

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Enantioselektive Totalsynthese, biologische Aktivität und Strukturvariation
des antitumoralen Alkaloids (-)-Dibromphakellstatin
aus dem Meeresschwamm *Phakellia mauritiana*

Michael Zöllinger
aus
Augsburg

2007

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Enantioselektive Totalsynthese, biologische Aktivität und Strukturvariation
des antitumoralen Alkaloids (-)-Dibromphakellstatin
aus dem Meeresschwamm *Phakellia mauritiana*

Michael Zöllinger
aus
Augsburg

2007

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Prof. Dr. Thomas Lindel betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 09.01.2007

.....

Dissertation eingereicht am	09.01.2007
1. Gutachter	Prof. Dr. Thomas Lindel
2. Gutachter	Prof. Dr. Paul Knochel
Mündliche Prüfung am	06.02.2007

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2004 bis Dezember 2006 am Department Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. Thomas Lindel durchgeführt.

Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas Lindel danke ich ganz besonders für die vielseitige Unterstützung bei der Bearbeitung dieses außerordentlich interessanten Forschungsthemas, seine jederzeit offene Tür und seine Diskussionsbereitschaft während der Betreuung dieser Arbeit. Ich danke ihm auch recht herzlich für die Möglichkeit zur Teilnahme an zahlreichen Konferenzen und des Vertrauens zur Präsentation vieler unserer Forschungsergebnisse.

Herrn Professor Dr. Paul Knochel danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Departments Chemie und Biochemie, die beim Anfertigen der zahlreichen Spektren und Analysen geholfen haben. Herrn Dr. Stephenson und Frau C. Dubler danke ich für das Anfertigen der NMR-Spektren, Herrn Dr. W. Spahl, Frau B. Breitenstein und A. Andres für die Aufnahme der Massenspektren, Herrn I. Brück für die Messung von IR- und UV/Vis-Spektren, Herrn Dr. K. Polborn und nicht zuletzt Herrn Dr. P. Mayer für die Messung und Lösung der Einkristallstrukturanalysen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Labornachbarn Nicolas Jacobi und ganz besonders den "Ehemaligen" Alexander Schmid, Bernhard Kindler und Tobias Hausmann für viele nützliche Ideen und das in allen Belangen tolle Arbeitsklima.

Meinen ehemaligen Kollegen Laura Bräuchle, Manuel Friedel, Gregor Breckle, Tanja Mülhaupt, Gregor Golz, Hannelore Kaspar und Sabine Otto möchte ich für die schöne Zeit und Zusammenarbeit im AK Lindel herzlich danken, besonders bei Petra Böhler für ihre stete mentale Unterstützung. Ich möchte mich in diesem Rahmen bei Delphine Jacquot für die vielen Vorstufen und Ideen, auf die diese Arbeiten aufgebaut wurden, bedanken und bei Christoph Pöverlein für die zahlreichen fruchtbaren Diskussionen. Bei Julia Herb und meiner jederzeit hilfsbereiten Laborkollegin Elisabeth Schöttner möchte ich mich ganz besonders für die kritische Durchsicht dieser Arbeit bedanken. Mein Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Angelika M. Vollmar und Frau Dr. Nicole Barth (LMU München) für die Ermöglichung eigener Experimente im Rahmen biologischer Tests. Herrn Prof. Dr. Heinz-Herbert Fiebig und Herrn Dr. Gerhard Kelter (Oncotest GmbH) möchte ich für das biologische Screening unserer Verbindungen danken. Besonders möchte ich mich bei Markus Mayr, Stefan Hörbrand, Reinhard Gail, Martin Braun und Ludwig T. Kaspar für zahlreiche Zusammenkünfte und gemeinsame Ausflüge danken. Für ihren Einsatz und dem Interesse an meiner Arbeit möchte ich meinen Praktikanten und Bachelorstudenten Karin Lux, Bastian Geiger, Helene Giglmeier, Julia Fleckenstein, Xaver Wurzenberger, Florian Achrainer, Tomke Bresser und Uan-Siing Chen-Leh im Besonderen danken. Mein ganz besonderer Dank gilt meinen lieben Eltern Brigitte und Michael Zöllinger sen., meiner verehrten Schwester Eleonore und vor allem meinen Großeltern Johanna und Josef Klaus, ohne deren steter Unterstützung, nicht zuletzt finanzieller Art, ich diese Arbeit hätte nicht anfertigen können.

Meiner geliebten Sarah möchte ich für ihr großes Verständnis und ihre beständige Unterstützung danken und dafür, dass sie immer für mich da ist.

Michael Kerner

*27.04.1976 – †02.06.1994

Je mehr Du gedacht,
je mehr Du getan hast,
desto länger hast Du gelebt.

Immanuel Kant

SUMMARY	1
I ZUSAMMENFASSUNG	2
II ALLGEMEINER TEIL	6
1 Einleitung und Ziele	6
2 Pyrrol-Imidazol-Alkaloide	10
2.1 Schlüsselbaustein Oroidin	10
2.2 Lineare Pyrrol-Imidazol-Alkaloide	10
2.3 Zyklisierte Oroidinanaloga	11
2.4 Dimerisierte Pyrrol-Imidazol-Alkaloide	13
2.5 Zyklisierte dimere Pyrrol-Imidazol-Alkaloide	14
2.6 Tetramere Oroidinanaloga	15
3 Biosynthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide	16
3.1 Biosynthese von Stevensin (29)	16
3.2 Biosynthesevorschläge zu Palau'amin (10) und Konbu'acidin (24)	16
4 Synthesen von Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden des Phakellin-Typs	19
4.1 Dibromphakellin (4)	19
4.2 Dibromphakellstatin (5)	20
4.2.1 Biomimetische Synthese	20
4.2.2 Synthese über ein ABC-System	21
4.2.3 Enantioselektive Synthese von (+)-Dibromphakellstatin (5)	23
5 Targetidentifizierung von Hymenialdisin (13) durch Affinitätschromatographie	24
III ERGEBNISSE UND DISKUSSION	26
1 Totalsynthese von rac-Dibromphakellstatin (5)	26
1.1 Retrosynthese	26
1.2 Darstellung des ABC-Systems – das Dipyrrolopyrazinon 7	27
1.3 Orientierende Studien – Die Reaktivität von 7 gegenüber Elektrophilen	28
1.3.1 Reaktivität des Dipyrrolopyrazinons 7 gegenüber NBS	28
1.3.2 Addition des Pyrazinons 7 an DEAD	30
1.3.3 Reaktivität gegenüber Chloramin T (80)	31
1.3.4 Reaktion des Dipyrrolopyrazinons 7 mit einem Isoharnstoffazid	33
1.3.5 Reaktion des Dipyrrolopyrazinons 7 mit Ethyl-N-tosyloxycarbamat (99)	38
1.3.5.1 Das Lwowski-Reagenz 99	38
1.3.5.2 Reaktion des Dipyrrolopyrazinons 7	39
1.3.5.3 Dreikomponenten-Imidazolidinon-Anellierung	41
1.3.5.4 Versuche zur Umwandlung des anti-Produkts 108 in Dibromphakellstatin (5)	46
1.3.5.5 Umsetzung des Lwowski-Reagenz mit einem bicyklischen Pyrrolopyrazinon	47

Inhaltsverzeichnis

1.4	Entschützung des Tetrazyklus 107 zu <i>rac</i> -Dibromphakellstatin (5)	50
1.5	II. Generation der Totalsynthese	53
1.5.1	Darstellung eines debromierten Dipyrrolopyrazinons 60	53
1.5.2	Reaktion des nicht-bromierten Dipyrrolopyrazinons 60 mit 99	54
2	Erste enantioselektive Totalsynthese von (-)-Dibromphakellstatin (5)	57
2.1	Substratgesteuerte enantioselektive Dreikomponenten-Imidazolidinon-Anellierung	57
2.1.1	Retrosynthese von (-)-Dibromphakellstatin (5)	57
2.1.2	Darstellung chiraler Dipyrrolopyrazinone aus dem "chiralen Pool"	58
2.1.3	Reaktion mit 99	59
2.1.4	Desoxygenierung von 158	63
2.1.4.1	Eliminierungsversuche der OH-Gruppe	63
2.1.4.2	Substitution der OH-Gruppe	64
2.1.4.3	Umsetzung des Tetrazyklus 160 mit Sml_2	65
2.1.5	Bromierung von (-)-Phakellstatin (62)	66
2.1.6	Darstellung von (-)-Hydroxydibromphakellstatin (161)	67
2.2	Versuch einer auxiliargesteuerten enantioselektiven Synthese von (-)- 5	68
2.2.1	Chirale Auxiliare	68
2.2.2	Reaktion mit den Dipyrrolopyrazinonen 7 und 60	69
3	Versuch der Darstellung eines Isophakellingerüsts	70
3.1	Darstellung der Pyrroloindolizinone 168 und 169	70
3.2	Umsetzung der Indolizinone mit $EtO_2CNHOTs/CaO$	72
3.3	Cyclopropanvarianten des Phakellin und Isophakellingerüsts	72
3.3.1	Dichlorcarben	73
3.3.2	Reaktion von Dichlorcarben mit den ABC-Systemen von Dibromisophakellin (15) und Dibromphakellstatin (5)	75
3.3.2.1	Reaktion von Dichlorcarben mit dem Dipyrrolopyrazinon 7	75
3.3.2.2	Reaktion von Dichlorcarben mit dem Pyrrolopyrazinon 130	76
3.3.2.3	Reaktion mit den Pyrroloindolizinonen 168 und 169	77
3.4	Strukturelle Diversität	82
4.0	In Vitro Aktivität von Dibromphakellstatin (5) und seinen Derivaten	83
4.1	Der biologische Assay	83
4.2	Antitumoraktivitäten	84
4.2.1	Strukturverwandte Verbindungen	84
4.2.2	Antitumoraktivitäten der tetrazyklischen Derivate mit Phakellstatingerüst	85
4.2.3	Testergebnisse nach Trennung des Racemats 5	88
4.3	Ausblick	89
5	Vorarbeiten zur Synthese von Palau'amin (10)	90
5.1	Retrosynthetische Analyse	90
5.2	Synthese der Edukte	91
5.3	Amidkupplung zum AC-Ringsystem	92

Inhaltsverzeichnis

5.4	Entfernung der Schutz- und Hilfsgruppen	93
5.4.1	Abspaltung der MOM-Schutzgruppe	93
5.4.2	Entfernung der Hilfscarbonylgruppe an Ring C	94
5.5	Erzeugung eines geeigneten Dienophils und Versuch einer [4+2]-Cycloaddition an Oroidin (6)	95
6	Chiroptische Analyse der chiralen Tetrazyklen	98
6.1	Komplexe Pyrrol-Imidazol-Alkaloide mit unbekannter absoluter Stereochemie	98
6.2	CD-Spektren von (-)-Dibromphakellin (4) und (-)-Dibromphakellstatin (5)	99
6.2.1	Lösemittleinflüsse auf das CD-Spektrum von (-)-4	99
6.2.2	Lösemittleinflüsse auf das CD-Spektrum von (-)-Dibromphakellstatin (5)	102
6.3	CD-Spektren der Tetrazyklen aus der enantioselektiven Synthese von (-)- Dibromphakellstatin (5)	103
6.3.1	Einfluss der Hydroxygruppe von (-)-161 auf das CD-Spektrum von (-)-5	103
6.3.2	Einfluss der Stickstoffschutzgruppen auf die CD-Spektren	105
6.4	Ausblick	106
IV	EXPERIMENTELLER TEIL	107
1	Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden	107
2	Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.1	109
2	Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.2	137
3	Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.3	156
4	Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.5	168
5	Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.6	176
V	KRISTALLOGRAPHISCHER ANHANG	178
V.1	Kristallstrukturdaten für Kapitel III.1	178
V.2	Kristallstrukturdaten für Kapitel III.2	213
V.3	Kristallstrukturdaten für Kapitel III.3	224
V.4	Kristallstrukturdaten für Kapitel III.6	242
VI	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	244
VII	LEBENS LAUF	246

Summary

Pyrrole-imidazole alkaloids represent a unique family of natural products which are exclusively found in marine sponges, mainly the Agelasidae, Axinellidae, and Halichondridae families. The pyrrole-imidazole alkaloids are fascinating due to their biogenetic relationship leading to a large, structurally diverse family based on a common key metabolite, oroidin. Some of the pyrrole-imidazole alkaloids have interesting biological activities, e. g., potent antitumor or antibacterial activities. One of these challenging alkaloids is dibromophakellstatin which was first isolated from *Phakellia mauritiana*. In this work an efficient five step synthesis of dibromophakellstatin is described providing the natural product in an overall yield of 10%. Based on a broad investigation of the reactivity of dipyrrolopyrazinone-type enamides, a novel three component imidazolidinone anellation was exploited as the key step of the total synthesis. With this findings the overall yield of the synthesis could increased up to 18%. Based on these results it was possible to develop the first enantioselective total synthesis of (-)-dibromophakellstatin in a chiral pool approach (10 steps, 3.5% overall yield). SmI_2 was employed as reagent for the simultaneous cleavage of three different protecting groups in only one step.

In a collaboration effort the antitumor activity of dibromophakellstatin was confirmed. It was found that only the natural enantiomer shows biological activity by an unknown mechanism. Encouraged by the biological activity of (-)-dibromophakellstatin, different cyclopropane variations of the tetracyclic phakellin- and isophakellin scaffolds were obtained by reaction of dichlorocarbene with tri- and bicyclic precursors. Some of these compounds were found to have interesting new anti proliferative activities.

Aiming at an efficient synthesis of the pyrrole-imidazole alkaloid palau'amin a synthesis of a novel bicyclic dienophile for a [4+2]-cycloaddition has been carried out. The reaction with oroidin led to a complex 1,4-Michael adduct.

13 years after its isolation the absolute stereochemistry of palau'amine is still unknown. CD-spectroscopy could help to solve this problem. In collaboration quantum chemical calculations of the CD-spectra of (-)-dibromophakellin and dibromophakellstatin were carried out and showed good agreement with experimental data.

I Zusammenfassung

Die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide bilden heute eine Familie von über 100 Naturstoffen, von denen einige bemerkenswerte biologische Aktivitäten zeigen.^[1] Einer dieser Naturstoffe ist das Alkaloid (-)-Dibromphakellstatin (**5**), welches aus *Phakellia mauritiana* isoliert wurde und zytostatische Aktivität gegen einige humane Krebszelllinien zeigte.^[2] Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der ersten enantioselektiven Totalsynthese, biologischer Aktivität, Strukturvariation und chiroptischen Eigenschaften von (-)-Dibromphakellstatin (**5**).

Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- Totalsynthese von Dibromphakellstatin (**5**).^[3,4]

Die Umsetzung des Dipyrrolopyrazinons **7**^[5] mit dem bisfunktionellen Isoharnstoffazid **87**, das nach einer Vorschrift von Lwowski et al. erzeugt wurde,^[6] lieferte den neuartigen Alkenylisoharnstoff **92** und die unerwartete tetrazyklische *spiro*-Verbindung **91**. Der Alkenylisoharnstoff **92** ließ sich durch Behandlung mit einem Gemisch aus AcOH/TFA (9:1) bei 50 °C in die strukturell neuartige *spiro*-Verbindung **91** überführen.

Um Ring D von **5** in einem Schritt aufzubauen, wurde Ethyl-*N*-tosyloxycarbamat (**99**) eingesetzt, welches unter basischen Bedingungen durch α -Eliminierung zum Nitren **101** zerfallen kann.^[7] Für die Reaktion mit **7** wurden die Bedingungen von Tardella et al. verwendet.^[8] In 25%iger Ausbeute wurde der Tetrazyklus **107** gebildet.^[9] Eine effektive Verbesserung des Schlüsselschrittes konnte durch den Einsatz des nicht-bromierten Dipyrrolopyrazinons **60** erreicht werden. Die Ausbeute an Tetrazyklus **140** wurde auf 60% erhöht, und eine folgende Bromierung mit NBS verlief mit einer Ausbeute von 92%.

[1] a) H. Hoffmann, T. Lindel, *Synthesis* **2003**, 1753-1783; b) D. E. N. Jacquot, T. Lindel, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1551-1565.

[2] G. R. Pettit, J. McNulty, D. L. Herald, D. L. Doubek, J. C. Chapuis, J. M. Schmidt, L. P. Tackett, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 180-183.

[3] M. Zöllinger, P. Mayer, T. Lindel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9431-9439.

[4] D. E. N. Jacquot, M. Zöllinger, T. Lindel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2336-2338, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2295-2298.

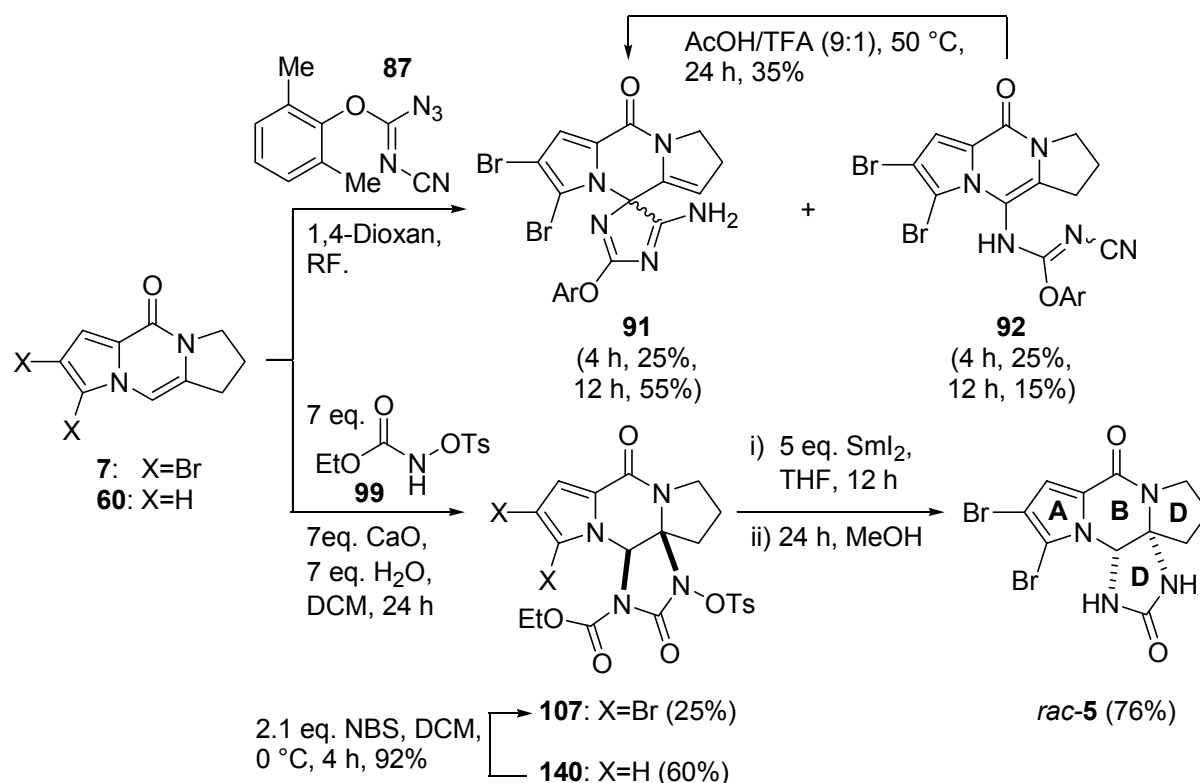
[5] D. E. N. Jacquot, H. Hoffmann, K. Polborn, T. Lindel, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3699-3702.

[6] A. Subbaraj, S. Rao, W. Lwowski, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3945-3952.

[7] a) W. Lwowski, T. J. Maricich, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3164; b) W. Lwowski, T. J. Maricich, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3630.

[8] M. Barani, S. Fioravanti, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11235-11238.

[9] D. E. N. Jacquot, *Dissertation*, **2003**, Ludwig-Maximilians-Universität München.

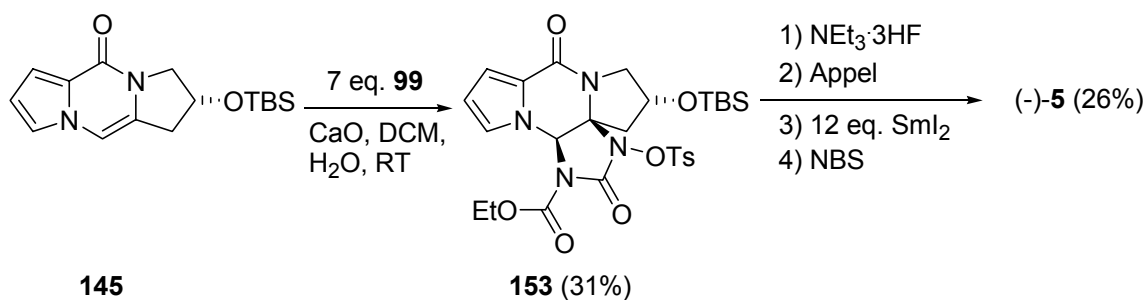


Scheme 1: Reaktion der Pyrazinone **7** und **60** mit N-Elektrophilen; Ar = *o*-Xylyl.

Zur Vollendung der Totalsynthese von *rac-5* wurde der Tetrazyklus **107** durch Sml₂ simultan entschützt, und man konnte *rac-5* in 76% erhalten. Ausgehend von Prolinol konnte die Synthese von *rac-5* in 5 Stufen und einer Gesamtausbeute von 10%, bzw. 7 Stufen und 18% verwirklicht werden.

- Erste enantioselektive Totalsynthese von (-)-Dibromphakellstatin (**5**)^[10]

Für die enantioselektive Totalsynthese von (-)-**5** wurde vom erstmalig hergestellten chiralen Dipyrrolopyrazinon **145** ausgegangen, welches aus Hydroxyprolin (**146**) zugänglich wurde. Die Reaktion mit **99** lieferte ausschließlich das erwünschte Diastereomer **153**.



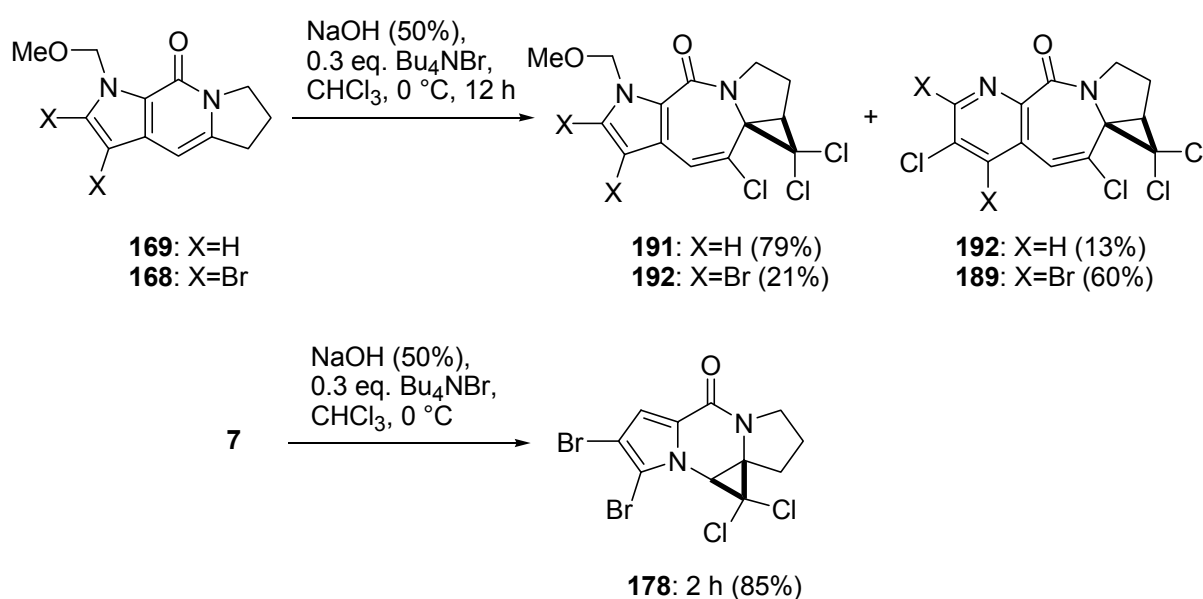
Scheme 2: Totalsynthese von (-)-Dibromphakellstatin (**5**) in einer Gesamtausbeute von 3.5% über 10 Stufen.

[10] M. Zöllinger, P. Mayer, T. Lindel, *Org. Lett.* zur Publikation eingereicht.

Eine Appel-Reaktion, gefolgt von Behandlung mit einem Überschuss an SmI_2 , führte erstmalig zu (-)-Phakellstatin (**62**), welches selektiv NBS zu (-)-**5** bromiert werden konnte. Die erste enantioselektive Totalsynthese des antitumoralen (-)-**5** war in einer Gesamtausbeute von 3.5% und 10 Stufen möglich.

- Cyclopropanvarianten des Phakellin- und Isophakellingerüsts^[11]

Die Reaktion der neuartig hergestellten Pyrroloindolizinone **168** und **169** mit Dichlorcarben machte erstmals derartige tetrazyklische Strukturen zugänglich. Die Reaktion des Dipyrrolopyrazinons **7** mit Dichlorcarben lieferte den neuartigen Tetrazyklus **178**.



Schema 3: Reaktionen von Dichlorcarben mit dem Pyrazinon **7** und den Indolizinen **168** und **169**.

Diese komplexen tetrazyklischen Strukturen konnten aus L-Prolinol (**58**) sehr effizient in nur 4-5 Stufen in guten Ausbeuten erhalten werden und wurden durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt.

- Bestimmung der biologischen Aktivitäten von synthetischem Dibromphakellstatin (**5**) und Derivaten gegenüber 36 humanen Krebszelllinien^[12]

Die biologische Aktivität von (-)-**5** konnte in Kollaboration bestätigt und neu entdeckt werden. Nach chromatographischer Enantiomerentrennung erreichte (-)-**5** den besten IC_{50} -Wert gegen die Eierstockkrebszelllinie OVXF 899L in einer

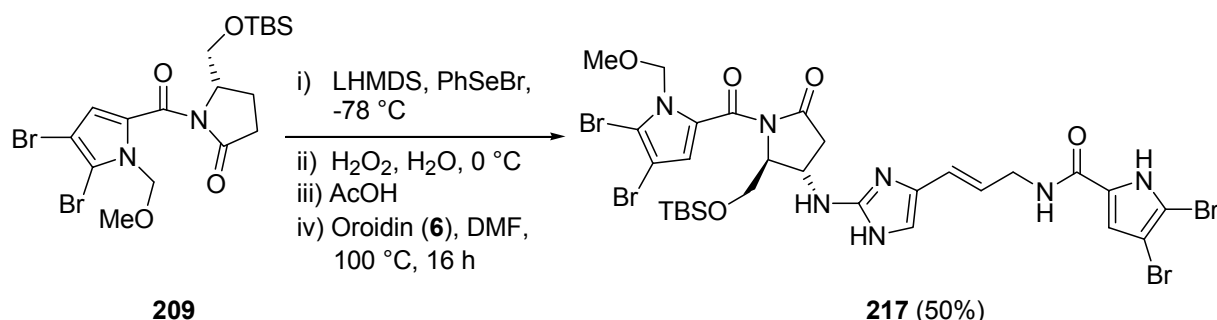
[11] M. Zöllinger, P. Mayer, T. Lindel, *Tetrahedron Lett.* zur Publikation eingereicht.

[12] M. Zöllinger, G. Kelter, H.-H. Fiebig, T. Lindel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 346-349.

Konzentration von 0.05 μM . Für das Cyclopropanaddukt **178** konnte eine durchschnittliche Tumoraktivität mit einer berechneten Konzentration von 7 μM (IC_{50}) über alle 36 getesteten Zelllinien gefunden werden, welches damit deutlich aktiver ist als *rac*-**5** mit einer durchschnittlichen Konzentration von 30 μM (IC_{50}). Es wurde gefunden, dass **5** und **178** keinen bekannten Wirkmechanismus besitzen, sondern einen neuartigen Mechanismus.

- Synthese des AC-Systems von Palau'amin (**10**)

Als Vorarbeit zur Synthese von Palau'amin (**10**) sollte ein Dienophil dargestellt werden, welches anschließend mit Oroidin (**6**) umgesetzt werden sollte. Das neue Amid **209** war in guten Ausbeuten aus Pyroglutaminsäure (**204**) erhältlich, und die Umsetzung lieferte kein Cycloadditionsprodukt, sondern das Michael-Addukt **217**. Es konnte somit gezeigt werden, dass die Biosynthese von **10** vermutlich nicht über eine Diels-Alder-Reaktion verläuft.



Schema 4: Umsetzung von Oroidin (**6**) mit dem Dienophil **209** zum Michael-Addukt **217**.

- Lösemiteleinfluss auf die CD-Spektren von Dibromphakellin (**4**) und Dibromphakellstatin (**5**)^[13]

Die CD-Spektren von (-)-**5** und (-)-**4** zeigen eine erstmals für Pyrrol-Imidazol-Alkaloide beobachtete Rotverschiebung einer Bande, wenn man von MeOH zu TFE als Lösungsmittel wechselt. In Kollaboration wurden quantenchemische Berechnungen durchgeführt. Es konnte eine große Übereinstimmung der berechneten mit den gemessenen CD-Spektren gefunden werden. Die bathochrome Verschiebung kommt demnach durch veränderte Stärken von Wasserstoffbrückenbindungen zustande.

[13] I. Atodiresei, M. Zöllinger, T. Lindel, J. Fleischhauer, G. Raabe, *Chirality*, **2007**, zur Publikation angenommen.

II Allgemeiner Teil

1 Einleitung und Ziele

„Und alles Wasser im Strom wurde in Blut verwandelt. Und die Fische im Strom starben, und der Strom wurde stinkend, so dass die Ägypter das Wasser aus dem Nil nicht trinken konnten; und es war Blut in ganz Ägyptenland.“^[14] So steht es geschrieben im 2. Buch Mose als erste der 10 Plagen, die zum Auszug der Israeliten aus Ägypten unter Moses führten. Heute weiß man, dass es sich damals vermutlich um die Blüte von Dinoflagellaten (Rotalgen) handelte, die rötlich gefärbte Algenteppiche auf Flüssen und Seen ausbilden („red tide“). Sie produzieren einige der stärksten nicht-peptidischen Gifte. Eines davon ist Saxitoxin (**1**), welches etwa 1000mal giftiger ist als das synthetische Nervengift Sarin. Saxitoxin (**1**) wird bei Aufnahme der Algen durch Schalentiere in deren Verdauungstrakt angereichert und kann beim Verzehr von Muscheln durch den Menschen zu erheblichen Vergiftungen führen.^[15]

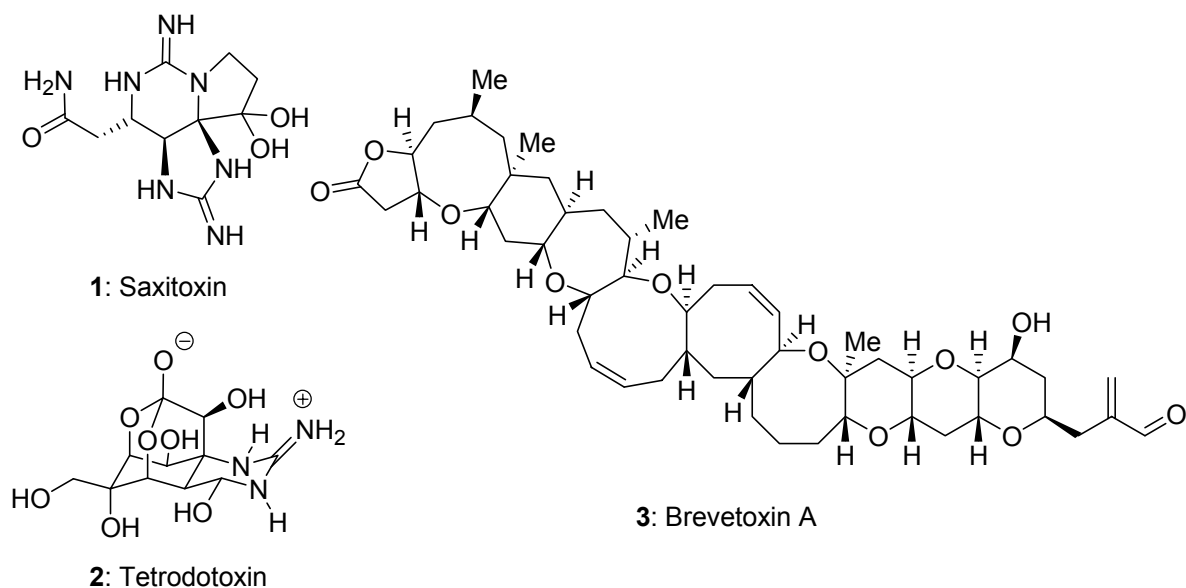


Abbildung 1: Toxische marine Naturstoffe.

Die letale Dosis liegt für einen Erwachsenen bei 9 µg/kg (oral). Der Wirkmechanismus besteht in einer selektiven Blockade der für den Nervenreiz notwendigen Natriumkanäle.^[16] Es wurde erstmals von Schanz et al. isoliert,^[17] und

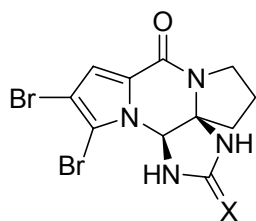
[14] Exodus 7:20-21.

[15] W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, *Römp Lexikon Naturstoffe*, 10. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1997**.

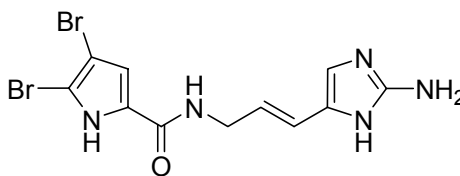
[16] J. M. Ritchie, R. B. Rogart, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **1977**, *79*, 1-50.

die Strukturaufklärung gelang 1971,^[18] welche durch die erste Totalsynthese von Kishi et al. bestätigt wurde.^[19,20]

Tetrodotoxin (**2**) kommt oft vergesellschaftet mit **1** vor und besitzt den gleichen Wirkmechanismus. Die letale Dosis beträgt 10 µg/kg bei einem Erwachsenen. Die Strukturaufklärung gelang 1963^[21] und es sind einige Totalsynthesen bekannt.^[22] Das Brevetoxin A (**3**) ist ebenfalls ein toxischer Inhaltsstoff der Dinoflagellaten und war für Synthesechemiker jahrelang eine große Herausforderung.^[23,24] Die Giftigkeit von **3** unterscheidet sich im Wirkmechanismus von **1** und **2**. **3** bindet an Natriumkanalrezeptoren und öffnet sie, dies führt zur Depolarisation und Unterbrechung der Nervenreizweiterleitung.^[24]



5: X=O: Dibromphakellstatin
4: X=NH: Dibromphakellin



6: Oroidin

Abbildung 2: Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

Dem Saxitoxin (**1**) strukturell sehr ähnlich sind die marinen Naturstoffe Dibromphakellin (**4**) und Dibromphakellstatin (**5**). Trotz der strukturellen Ähnlichkeit dieser Naturstoffe sind **1** und **4** biogenetisch unterschiedlichen Ursprungs. Die tetrazyklischen Naturstoffe **4** und **5** sind Vertreter der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide, die

[17] a) E. J. Schantz, J. D. Mold, D. W. Stanger, J. Shavel, F. J. Riel, J. P. Bowden, J. M. Lynch, R. S. Wyler, B. Riegel, H. Sommer, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5230-5235; b) J. D. Mold, J. P. Bowden, D. W. Stanger, J. E. Maurer, J. M. Lynch, R. S. Wyler, E. J. Schantz, B. Riegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5235-5238.

[18] J. L. Wong, R. Oesterlin, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7344-7345.

[19] H. Tanino, T. Nakata, T. Kaneko, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2818-2819.

[20] P. A. Jacobi, M. J. Martinelli, S. Polanc, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5594-5598.

[21] a) T. Goto, Y. Kishi, S. Takahashi, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *30*, 2105-2113; b) T. Goto, S. Takahashi, Y. Kishi, Y. Hirata, Y. Tomiie, I. Nitta, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *30*, 2115-2118.

[22] a) Y. Kishi, M. Aratani, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217-9219; b) Y. Kishi, M. Aratani, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219-9221; c) N. Ohyabu, T. Nishikawa, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798-8805; d) T. Nishikawa, D. Urabe, M. Isobe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4886-4889; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4782-4785; e) A. Hinman, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.

[23] a) Y. Shimizu, H. N. Chou, H. Bando, G. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 514-515; b) J. Pawlak, M. S. Tempesta, J. Golik, M. G. Zagorski, M. S. Lee, K. Nakanishi, T. Iwashita, M. L. Gross, K. B. Tomer, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1144-1150.

[24] K. C. Nicolaou, Z. Yang, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, P. Gartner, *Nature* **1998**, *392*, 264-269.

bisher ausschließlich in marinen Schwämmen gefunden wurden. Einige der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide erfüllen für die Schwämme die Aufgabe der Abwehr von Fraßfeinden wie Fischen oder Korallen.^[25,26] Der bekannteste Vertreter ist Oroidin (**6**), welches eine zentrale Rolle in der Biogenese dieser Naturstofffamilie einnimmt. Pettit et al. konnten aus 175 kg des Schwamms *Phakellia mauritiana* nur 31 mg (-)-Dibromphakellstatin (**5**) isolieren. Die Tatsache, dass **5** zytostatische Aktivität gegen SK-MEL-5- und KM20L2-Krebszelllinien (ED₅₀ 0.11 µg/ml für beide Zelllinien) zeigte, macht diesen Naturstoff zu einem interessanten Syntheseziel. Für weitergehende biologische Tests ist es aus praktischen, wirtschaftlichen und ökologischen Gründen nicht möglich, eine größere Substanzmenge durch Reisolierung zu erhalten. Eine kurze und effektive Totalsynthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide vom Phakellin-Typ ist daher von zentraler Bedeutung.

Einen vielversprechenden Zugang zum Tetrazyklus von Dibromphakellstatin (**5**) eröffneten die Arbeiten von Jacquot.^[9] Dort wurde der Weg zum Tetrazyklus von **5** über eine direkte Anellierung des Imidazolidinon-Rings an das Dipyrrolopyrazinon **7** beschrieben. Die Vervollständigung dieser Arbeiten zu *rac*-Dibromphakellstatin (**5**) und die Entwicklung eines besseren Verständnisses dieser Imidazolidinon-Anellierung, bildeten die ersten Etappenziele dieser Arbeit.

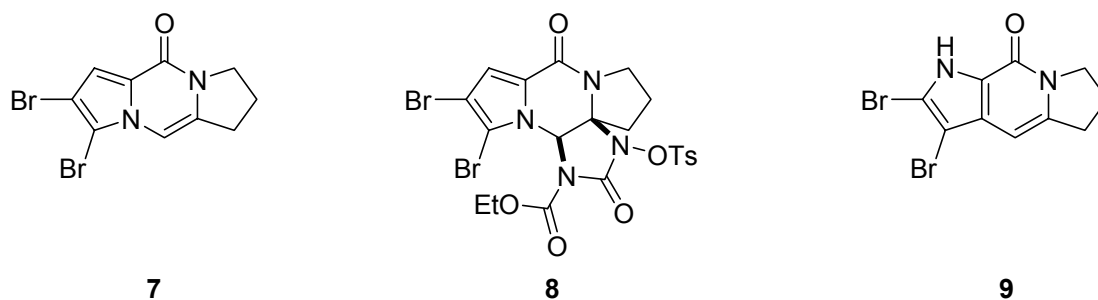


Abbildung 3: Ausgehend vom Dipyrrolopyrazinon **7** ist der Tetrazyklus **8** darstellbar; mit dem Pyrroloindolizininon **9** sollte die Imidazolidinon-Anellierung versucht werden.

Im nächsten Schritt sollte die erste enantioselective Totalsynthese von (-)-Dibromphakellstatin (**5**) entwickelt werden.

Um (-)-**5** als Affinitätssonde für eine Affinitätschromatographie nutzbar zu machen, sollte eine zusätzliche funktionelle Gruppe im Gerüst von **5** installiert werden. Dies könnte im Zuge einer enantioselectiven Synthese von **5** verwirklicht werden.

[25] a) B. Chanas, J. R. Pawlik, T. Lindel, W. Fenical, *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1996**, *208*, 185-196; b) D. M. Wilson, M. Puyana, W. Fenical, J. R. Pawlik, *J. Chem. Ecol.* **1999**, *25*, 2811-2823.

[26] T. Lindel, H. Hoffmann, M. Hochgürtel, J. R. Pawlik, *J. Chem. Ecol.* **2000**, *26*, 1477-1496.

Mit der neuartigen Methode der Imidazolidinon-Anellierung wäre auch ein Zugang zu tetrazyklischen Naturstoffen des Isophakellin-Typs vorstellbar. Um ein geeignetes Edukt für eine derartige Testreaktion zu erhalten, sollte ein effektiver und kurzer Weg zum Pyrroloindolizinon **9** entwickelt werden.

Es wäre für die Entwicklung einer möglichen Leitstruktur außerdem sehr wünschenswert, durch Synthese strukturelle Variation von **5** zu erreichen. Hier sollte eine reproduzierbare und effektive Möglichkeit gefunden werden, um einen stufenarmen Zugang zu derartigen Strukturen zu ermöglichen.

Die biologische Wirksamkeit von **5** sollte in einem Kooperationsprojekt erforscht werden. In diesen Tests könnten die interessantesten Vorstufen, unterschiedlicher Bromierungsgrad und die bis dahin erreichten Strukturvarianten von **5** untersucht werden.

Als Vorarbeit zur Synthese von Palau'amin (**10**) sollte untersucht werden, inwieweit Oroidin (**6**) als Dien in einer [2+4]-Cycloaddition reagiert. Dafür sollte das AC-Ringsystem von Palau'amin (**10**) aufgebaut und thermisch mit **6** umgesetzt werden.

Das Verständnis der CD-Spektren von **4** und **5** könnte bei der Aufklärung der unbekanntenen absoluten Stereochemie von Palau'amin (**10**) dienlich sein. In Kollaboration sollte untersucht werden, ob quantenchemische Berechnungen mit den experimentellen Daten übereinstimmen.

Im Einzelnen wurden folgende Etappenziele formuliert:

- Totalsynthese des antitumoralen marinen Alkaloids *rac*-Dibromphakellstatin (**5**)
- Erste enantioselektive Totalsynthese von (-)-Dibromphakellstatin (**5**)
- Erzeugung von Cyclopropanvarianten des Phakellin- und Isophakellingerüsts
- Untersuchung der biologischen Aktivitäten von synthetischem Dibromphakellstatin (**5**) und erzeugter Derivate an 36 humanen Krebszelllinien
- Synthese eines AC-Ringsystems von Palau'amin (**10**) und direkte Umsetzung mit Oroidin (**6**)

2 Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

Von allen charakterisierten marinen Verbindungen stammen rund 40% aus Schwämmen.^[27] Auf Grund ihrer Lebensbedingungen sind sie im besonderen Maße auf die direkte chemische Wechselwirkung mit ihrer Umwelt angewiesen. Zu diesem Zweck sind die Schwämme reich an Sekundärmetaboliten, die über spezifische Aktivitäten verfügen und Aufgaben wie Kommunikation oder Abwehr von Feinden erfüllen sollen.^[1] Die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide gehören zu diesem System^[26,27] und erweisen sich nicht nur wegen ihrer strukturellen Diversität als äußerst interessant, sondern auch wegen ihrer biologischen Aktivität. Nach heutigem Wissensstand scheint ihre Biosynthese nicht durch symbiotische Bakterien, sondern durch die Schwammzellen selbst zu erfolgen.^[28] Nachfolgend soll eine grobe Einteilung der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide vorgenommen werden.

2.1 Schlüsselbaustein Oroidin

Alle Pyrrol-Imidazol-Alkaloide weisen einen zentralen Schlüsselmetaboliten auf – das Oroidin (**6**). **6** wurde 1971 als Inhaltsstoff des Schwamms *Agelas oroides* erkannt und dient als Mutterverbindung von bislang über 100 Alkaloiden.^[29] Seit 1996 weiß man, dass Oroidin (**6**) als chemischer Abwehrstoff der Schwämme gegenüber Fraßfeinden wie Fischen dient und so das Überleben im Riff sichert.^[25] Es ist mit einem Anteil von durchschnittlich 1.5% der Trockenmasse des Schwammes *Agelas clathrodes* der wichtigste Sekundärmetabolit.

2.2 Lineare Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

Keramadin (**11**) aus *Agelas* sp.^[30] zeigt antagonistische Aktivität gegen serotonerge und cholinerge Rezeptoren mit einem ED₅₀ von $1.5 \cdot 10^{-5}$ mol/l.^[31]

[27] T. Lindel, H. Hoffmann, M. Hochgürtel, U. Diederichsen, T. Lindhorst, B. Westermann, L. A. Wessjohann, *Bioorganic Chemistry* **1999**, Wiley-VCH Weinheim, 8-17.

[28] E. Richelle-Maurer, M. J. De Kluijver, S. Feio, S. Gaudêncio, H. Gaspar, R. Gomez, R. Tavares, G. Van de Vyver, R. W. M. Van Soest, *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 1073-1091.

[29] S. Forenza, L. Minale, R. Riccio, E. Fattorusso, *J. Chem. Soc. Commun.* **1971**, 1129-1130.

[30] F. Cafieri, E. Fattorusso, A. Mangoni, O. Tagliatela-Scafati, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3587-3590.

[31] G. Cimino, S. DeStefano, L. Minale, G. Soldano, *Comp. Biochem. Physiol., Sect. B* **1975**, *50*, 279.

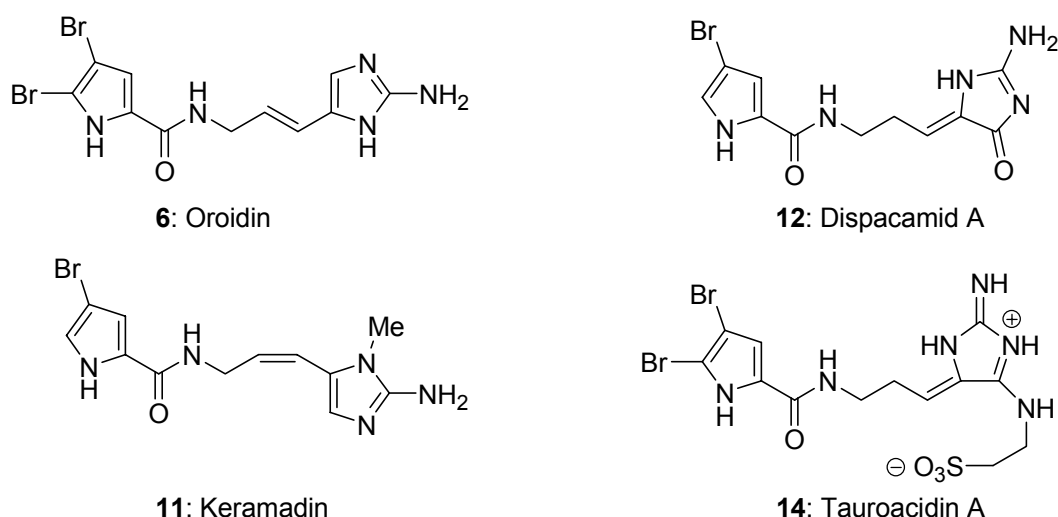


Abbildung 4: Auswahl linearer Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

Durch Oxidation der elektronenreichen 2-Alkenylimidazoleinheit des Oroidins (**6**) entsteht Dispacamid A (**12**), welches Vorläufer für Pyrrol-Azepinone wie Hymenialdisin (**13**) sein könnte.^[32] Tauroacidin A (**14**) ist ein Inhibitor des EGF-Kinase-Rezeptors mit einem IC_{50} von 20 $\mu\text{g/ml}$.^[33]

2.3 Zyklisierte Oroidinanaloge

Zu den tetrazyklischen Strukturen zählen Dibromphakellin (**4**), welches im Vergleich zu Dibromphakellstatin (**5**)^[34] keine proliferationshemmende Aktivität gegen humane Krebszelllinien zeigt.^[2] Bei Dibromisophakellin (**15**) ist Ring B nicht über den Pyrrol-Stickstoff geschlossen, sondern über das Pyrrol-Kohlenstoffatom. Das einzige bis heute nicht synthetisch zugängliche bekannte tetrazyklische Pyrrol-Imidazol-Alkaloid ist Dibromagelaspongin (**16**).^[35] Agelastatin A (**17**) zeigt Zytotoxizität gegen die humane Lungenkrebszelllinie L1210 mit einem IC_{50} von 33 ng/ml .^[36] Kürzlich wurde wieder eine neue Totalsynthese für diesen biologisch sehr interessanten Naturstoff publiziert.^[37] Da Dibromphakellstatin (**5**) eine bemerkenswerte biologische Aktivität zeigt und nur wenig Substanz isoliert werden konnte, ist ein effektiver synthetischer Zugang unumgänglich, wenn man weiterführende Untersuchungen durchführen

[32] T. Lindel, H. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8935-8938.

[33] J. Kobayashi, K. Inaba, M. Tsuda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 53, 16679-16682.

[34] G. M. Sharma, P. R. Burkholder, *J. Chem. Soc. Section. D: Chem. Commun.* **1971**, 3, 151-152.

[35] S. A. Fedoreyev, S. G. Ilyin, N. K. Utkina, O. B. Maximov, M. V. Reshetnyak, M. Y. Antipin, Y. T. Struchkov, *Tetrahedron* **1989**, 45, 3487-3492.

[36] M. D'Ambrosio, A. Guerriero, G. Chiasera, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 1895-1901.

[37] B. M. Trost, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6054-6055.

möchte. Zu Beginn dieser Arbeit waren eine racemische^[38] und eine enantioselektive^[39] Synthese bekannt. Leider liefert die recht lange enantioselektive Totalsynthese von Romo aus dem Jahr 2003 das unnatürliche (+)-Enantiomer, welches, wie später gezeigt wird, kaum proliferationshemmende Wirkung besitzt.^[12]

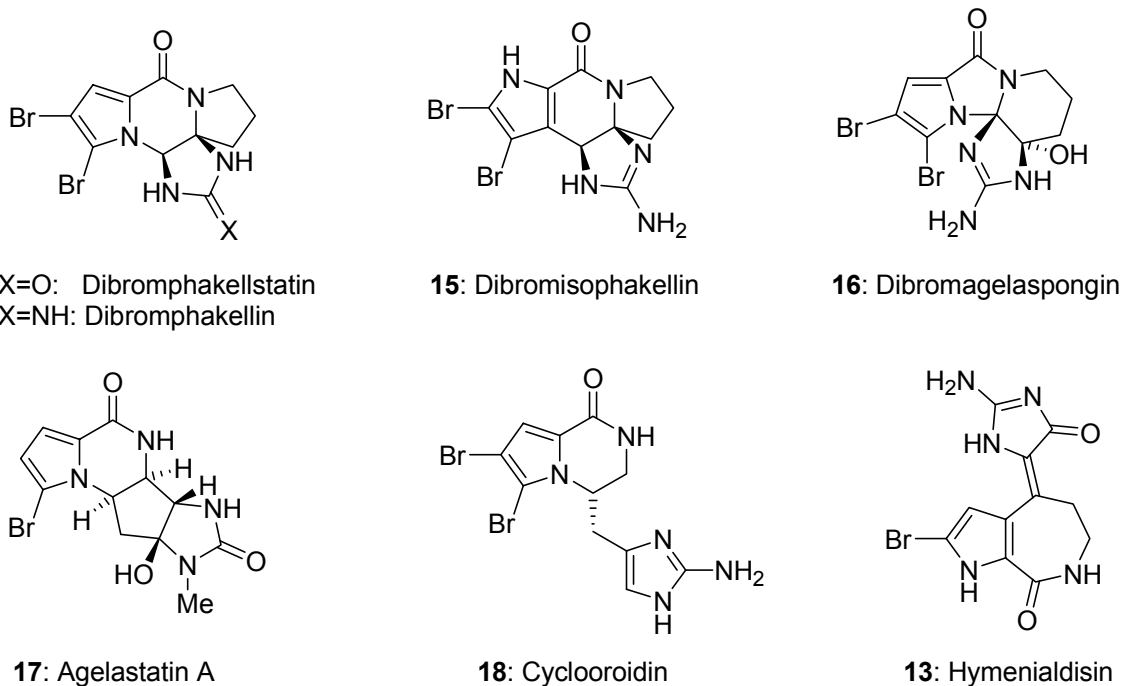


Abbildung 5: Tetra- und trizyklische Vertreter monomerer Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

Als trizyklische Vertreter seien Cyclooroidin (**18**) und Hymenialdisin (**13**) genannt. Für Cyclooroidin (**18**) sind erst kürzlich zwei Totalsynthesen bekannt geworden, von denen eine direkt von Oroidin (**6**) ausgeht.^[40,41] Hymenialdisin (**13**)^[42] ist biologisch gesehen das wohl am besten untersuchte Pyrrol-Imidazol-Alkaloid. Es zeigt eine Inhibition der Cyclin-abhängigen Kinase 5 mit einem IC_{50} von 28 nmol/l und wurde bereits mit einer Kinase co-kristallisiert.^[68] Für **13** sind darüber hinaus einige Totalsynthesen bekannt.^[43]

[38] K. J. Wiese, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5135-5136.

[39] K. G. Poullennec, J. J. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6344-6345.

[40] a) J. Patel, N. Pelloux-Léon, F. Minassain, Y Vallée, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5561-5563; b) C. Pöverlein, G. Breckle, T. Lindel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 819-821; c) G. Papeo, M. A. G.-Z. Frau, D. Borghi, M. Varasi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8635-8638.

[41] E. Fattorusso, O. Tagliatalata-Scafati, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9917-9922.

[42] G. Cimino, S. de Rosa, S. de Stefano, L. Mozzarella, R. Puliti, G. Sodano, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 767-768.

[43] a) H. Annoura, T. Tatsuoka, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 413-416; b) Y.-Z. Xu, K. Yakushijin, D. A. Horne, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 456-464; c) A. C. B. Sosa, K. Yakushijin, D. A. Horne, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 610-611.

2.4 Dimerisierte Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

Zu den echten Dimeren des Oroidins (**6**) gehören Sceptrin (**19**), Dibromsceptrin (**20**), Ageliferin (**21**) und Nagelamid A (**22**). Sceptrin (**19**) wurde 1981 von Faulkner et al. isoliert und ist formal ein Produkt einer [2+2]-Cycloaddition von Oroidin (**6**).^[44] Es verfügt über eine große Affinität gegenüber dem Somatostatin-Rezeptor mit einem IC₅₀ von 27 µg/ml.

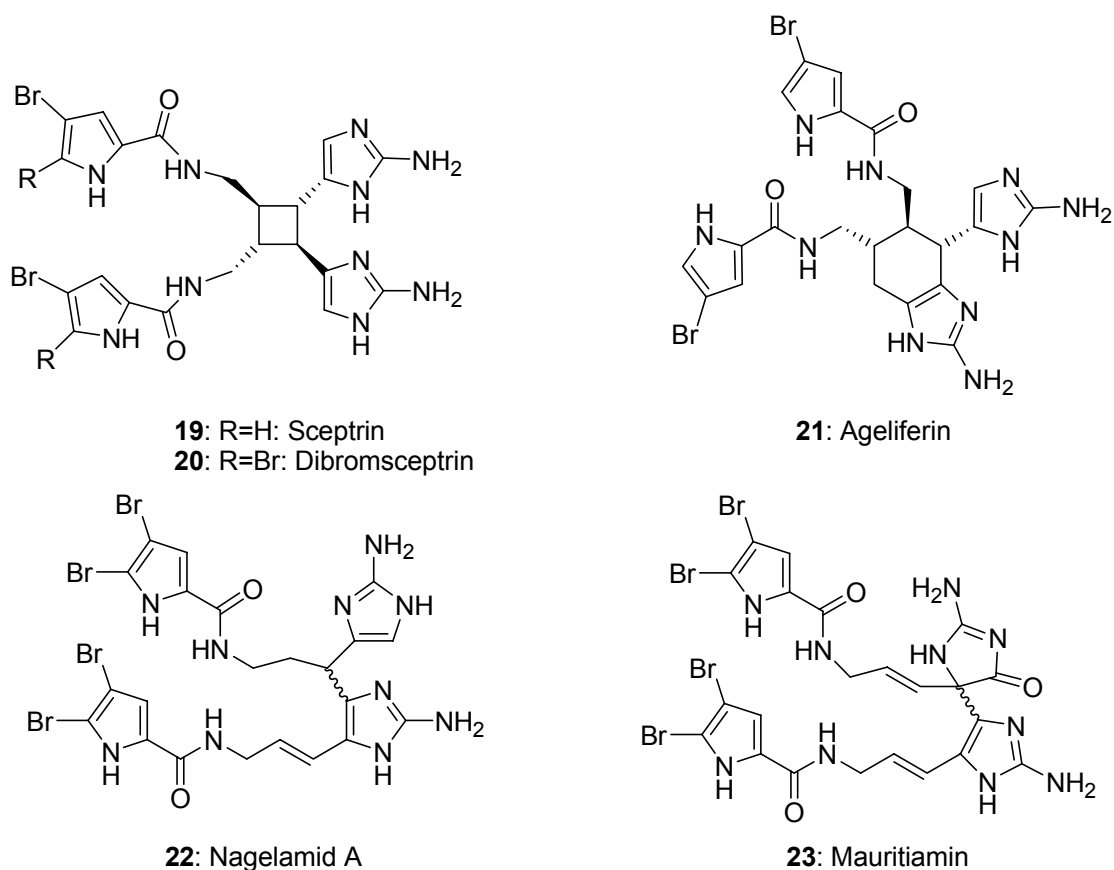


Abbildung 6: Vertreter dimerer Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

Ageliferin (**21**) wurde 1990 erstmals von Kobayashi et al. isoliert und ist ein potenter Actomyosin-ATPase-Aktivator.^[45] Baran et al. gelang es, Sceptrin (**19**) in einem Schritt in Ageliferin (**21**) umzuwandeln.^[46] Möglicherweise handelt es sich auch um eine mögliche Biosynthese.^[47] Nagelamid A (**22**) wurde 2004 von Kobayashi isoliert

[44] R. P. Walker, D. J. Faulkner, D. Van Engen, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6772-6773.

[45] J. Kobayashi, M. Tsuda, T. Murayama, H. Nakamura, Y. Ohizumi, M. Ishibashi, M. Iwamura, T. Ohta, S. Nozoe, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5579-5586.

[46] a) P. S. Baran, A. L. Zografos, D. P. O'Malley, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3726-3727; b) P. S. Baran, K. Li, D. P. O'Malley, C. Mitsos, *Angew. Chem.* **2005**, *118*, 255-258; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *45*, 249-252.

[47] B. H. Northrop, D. P. O'Malley, A. L. Zografos, P. S. Baran, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4232-4236; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4126-4130.

und stellt ebenfalls ein Dimer des Oroidins (**6**) dar.^[48] Die Totalsynthese von Mauritiamin (**23**) gelang Horne et al. im Jahre 1997.^[49]

2.5 Zyklisierte dimere Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

Die komplexesten Pyrrol-Imidazol-Alkaloide stellen die hexazyklischen Bisguanidine Palau'amin (**10**) und Konbu'acidin (**24**) dar.

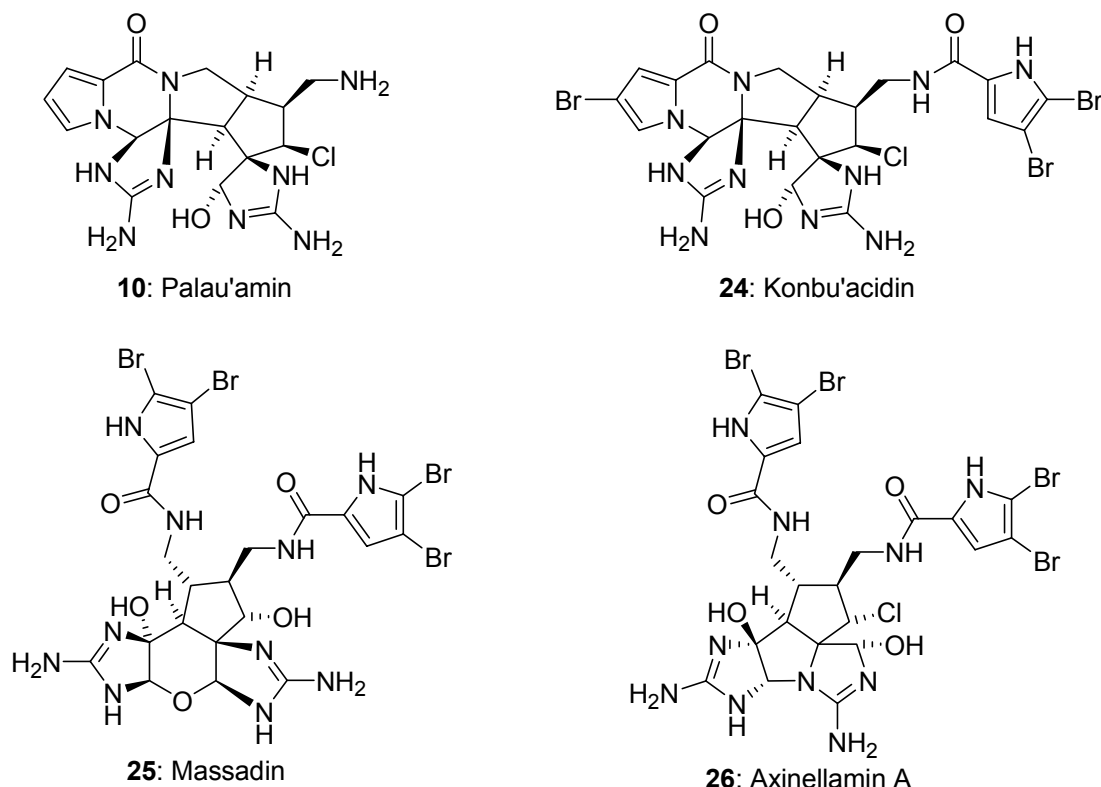


Abbildung 7: Vertreter zyklisierter dimerer Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

Seit seiner Isolierung durch Scheuer et al.^[50] ist Palau'amin (**10**) zum Ziel zahlreicher Syntheseansätze geworden, konnte aber bisher nicht erreicht werden.^[1] Palau'amin (**10**) wurde aus *Stylotella aurantium* isoliert und zeigt immunsuppressive Wirkung mit einem IC_{50} von kleiner als 18 ng/ml in einer gemischten Lymphozyten-Reaktion.^[50] Konbu'acidin (**24**) aus *Hymeniacidon* sp. wurde von Kobayashi et al. isoliert und inhibiert die Cyclin-abhängige Kinase 4 mit einem IC_{50} von 20 ng/ml.^[51] Für Massadin (**25**), Axinellamin A (**26**), **10** und **24** ist bisher nur die relative Stereochemie bekannt.

[48] T. Endo, M. Tsuda, T. Okada, S. Mitsuhashi, H. Shima, K. Kikuchi, Y. Mikami, J. Fromont, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1262-1267.

[49] a) S. Tsukamoto, H. Kato, H. Hirota, N. Fusetani, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 501-503; b) A. Olofson, K. Yakushijin, D. A. Horne, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7918-7919.

[50] R. B. Kinnel, H. P. Gehrken, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376-3377.

[51] J. Kobayashi, M. Suzuki, M. Tsuda, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15681-15684.

Massadin (**25**) wurde durch Fusetani et al. aus *Stylissa massa* isoliert und ist ein potenter Geranyltransferase Typ I-Inhibitor.^[52] Diese vier Pyrrol-Imidazol-Alkaloide und zusammen mit dem Pyrrol invertierten Styloguanidin^[53] stellen die ultimative Herausforderung in der Totalsynthese dieser Naturstofffamilie dar.

2.6 Tetramere Oroidinanaloga

Zu den eindruckvollsten Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden gehören Stylissadin A (**27**) und B (**28**), welche aus dem Schwamm *Stylissa caribica* isoliert wurden und deren relative Stereochemie von Köck et al. aufgeklärt wurde.^[54]

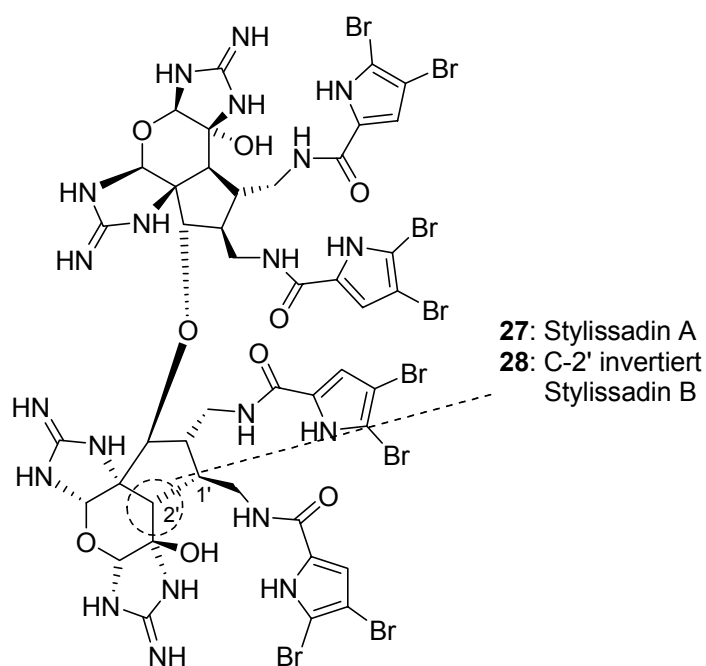


Abbildung 8: Die kürzlich isolierten Naturstoffe Stylissadin A (**27**) und B (**28**).^[54]

[52] S. Nishimura, S. Matsunaga, M. Shibazaki, K. Suzuki, K. Furihata, R. W. M. van Soest, N. Fusetani, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2255-2257.

[53] T. Kato, Y. Shizuri, H. Izumida, A. Yokoyama, M. Endo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2133-2136.

[54] A. Grube, M. Köck, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4675-4678.

3 Biosynthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

Über die Biosynthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide ist nur wenig bekannt, und es gibt bis dato nur ein Experiment.

3.1 Biosynthese von Stevensin (29)

Kerr et al. führten Markierungsexperimente mit Aminosäuren durch, die mit radioaktivem U-¹⁴C markiert waren. Verwendet wurden gezüchtete Zellen des Schwamms *Teichaxinella morchella*. Dabei wurden U-¹⁴C-markiertes Prolin (30), U-¹⁴C-markiertes Histidin (31) und U-¹⁴C-markiertes Ornithin (32) an die Schwammzellen „verfüttert“ und in das trizyklische monomere Oroidinanalogen Stevensin (29) eingebaut. Allerdings wurden die Einbaupositionen von den Autoren nicht bestimmt.^[55] Es wird aber vermutet, dass die Biosynthese über Oroidin (6) verläuft.

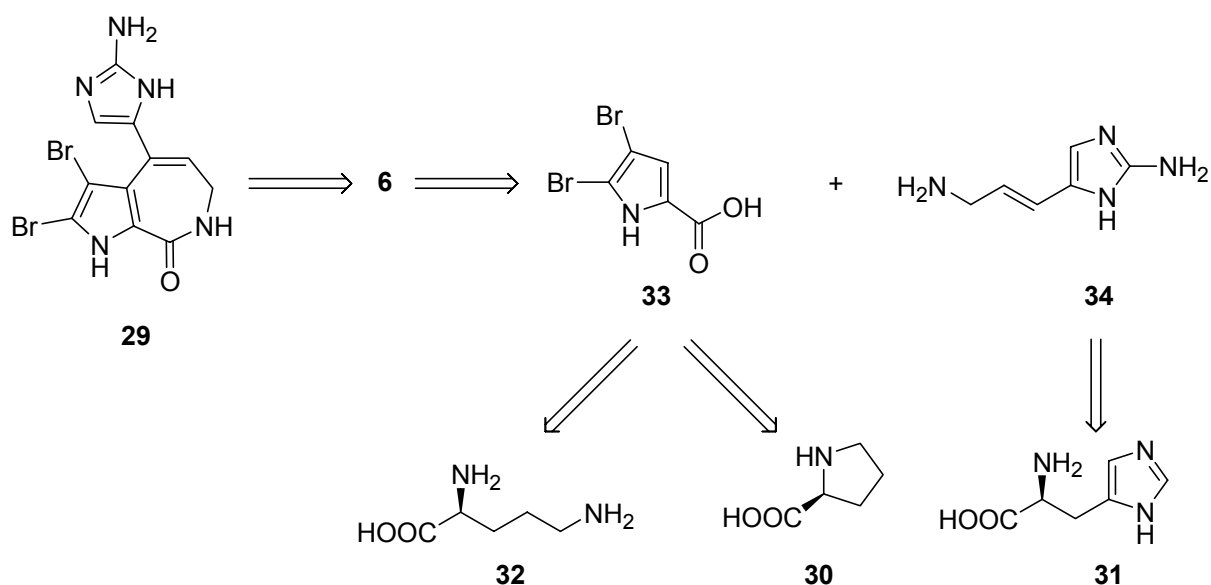


Abbildung 9: Biosynthese von Stevensin (29) und beteiligte Aminosäuren nach Kerr et al.

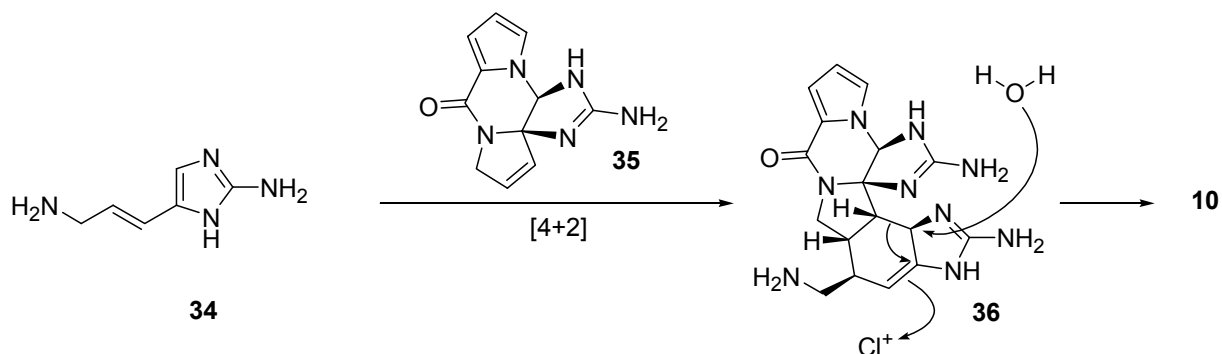
3.2 Biosynthesevorschläge zu Palau'amin (10) und Konbu'acidin (24)

Nach Scheuer^[56] könnte eine Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Alkenylimidazol 34 und Dehydrophakellin (35) stattfinden, die zum Cyclohexen 36 führt. Darauf könnte

[55] P. Andrade, R. Willoughby, S. A. Pomponi, R. G. Kerr, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4775-4778.

[56] R. B. Kinnel, H. P. Gehrken, R. Swali, G. Skoropowski, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3281-3286.

eine elektrophile Chlorierung, die eine [1,2]-sigmatrope Umlagerung einleitet, folgen und Ring E verengen. Das intermediäre Iminiumion würde anschließend durch Wasser abgefangen.

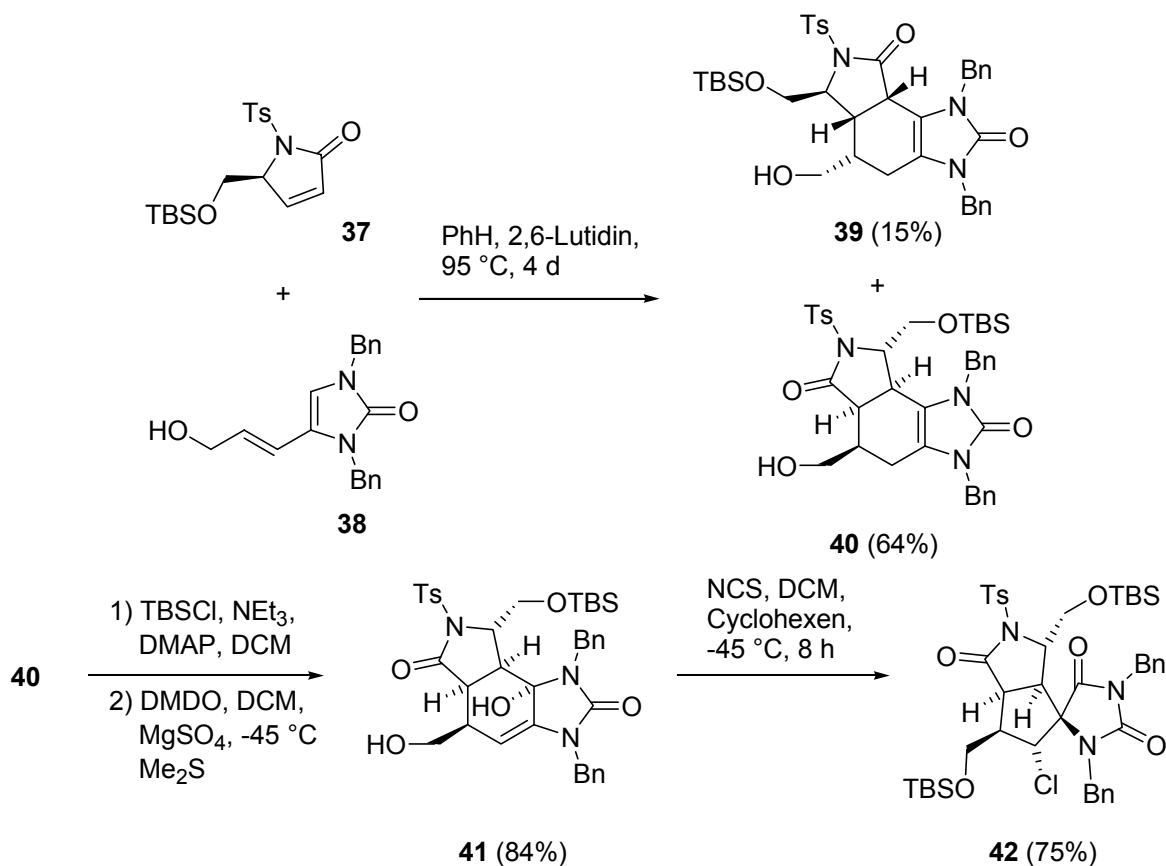


Schema 5: Vorschlag zur Biosynthese von (-)-Palau'amin (**10**) über Ringkontraktion des Diels-Alder-Addukts **36**.^[56]

Dehydrophakellin (**35**) konnte allerdings bisher noch nicht aus Schwämmen isoliert werden.

2001 konnten Dilley und Romo zeigen, dass eine *spiro*-Kontraktion prinzipiell möglich ist. Ihnen gelang zunächst eine Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Lactam **37** und dem zweifach benzylgeschützten Imidazolone **38**, wobei man die beiden regioisomeren Trizyklen **39** und **40** erhielt. Behandlung von **40** mit DMDO und reduktive Aufarbeitung lieferten das *N,O*-Halbacetal **41**, welches nach Oxidation mit NCS zum *spiro*-Zyklus **42** (75%) umgesetzt werden konnte. Die Autoren erklären die Stereochemie durch einen elektrophilen Angriff von Cl⁺ von der der Siloxymethylgruppe entgegengesetzten Seite, gefolgt von einer [1,2]-suprafacialen Alkylverschiebung.^[57]

[57] A. S. Dilley, D. Romo, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1535-1538.



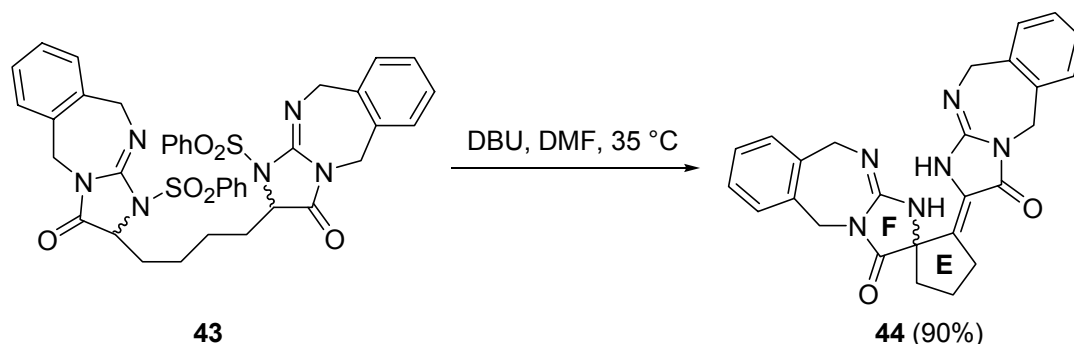
Schema 6: *Spiro*-Kontraktion nach Romo.^[57]

Eine ähnliche *spiro*-Kontraktion konnten 2004 Lovely et al. zeigen. Allerdings verwendeten die Autoren Phenylmaleinimid als achirales Dienophil. Als Elektrophil diente hier nicht Cl⁺, sondern Sauerstoff aus DMDO, wobei nach *spiro*-Kontraktion statt Chlor eine OH-Gruppe eingebaut wurde.^[58]

Kürzlich machte Harran et al. einen alternativen Vorschlag zu Palau'amin (**10**) und verwandten Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden.^[59] Zur Stützung der Hypothese synthetisierten Harran et al. die Modellverbindung **43**, die man in den *spiro*-Zyklus **44** überführen konnte.

[58] C. J. Lovely, H. Du, Y. He, H. V. Rasika Dias, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 735-738.

[59] H. Garrido-Hernandez, M. Nakadai, M. Vimolratana, Q. Li, T. Doundoulakis, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 775-779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 765-769.



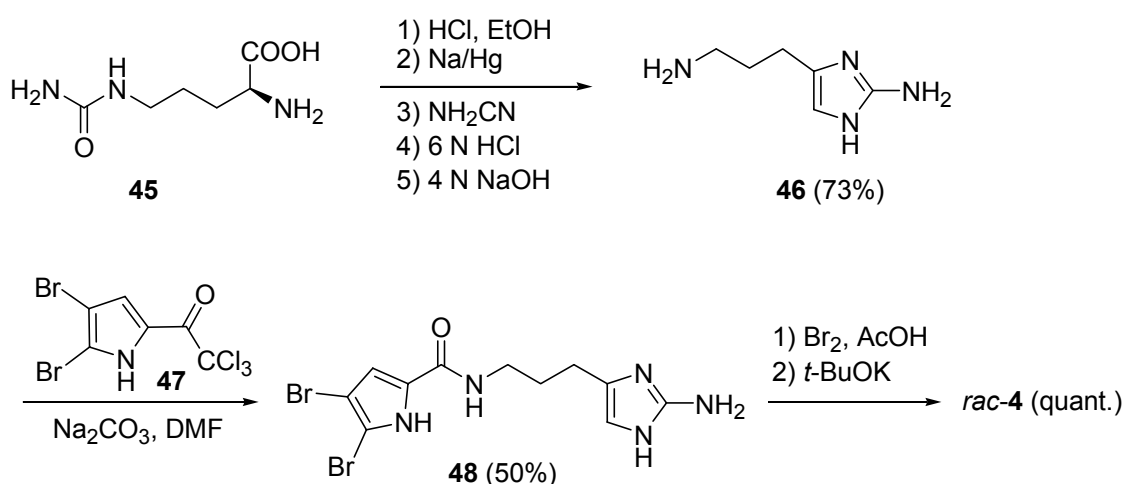
Schema 7: Synthese eines EF-Modellsystems von Palau'amin (**10**) nach Harran et al.^[59]

Wahrscheinlich entstünde intermediär ein Bis(alkenylidenglycocyanamid), und nach Tautomerisierung würde die *spiro*-Zyklisierung durch einen nukleophilen Angriff des Enamins am Imin abgeschlossen.

4 Synthesen von Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden des Phakellin-Typs

4.1 Dibromphakellin (**4**)

Nach dem Biosynthesevorschlag von Scheuer et al. ist für eine Totalsynthese von Palau'amin (**10**) auch die Totalsynthese von Dibromphakellin (**4**) von zentraler Bedeutung. 1982 beschrieben Foley und Büchi die erste biomimetische Totalsynthese von *rac*-Dibromphakellin (**4**) in acht Stufen ausgehend von L-Citrullin (**45**).^[60]



Schema 8: Synthese von *rac*-Dibromphakellin (**4**) nach Büchi et al.^[60]

[60] L. H. Foley, G. Büchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1776-1777.

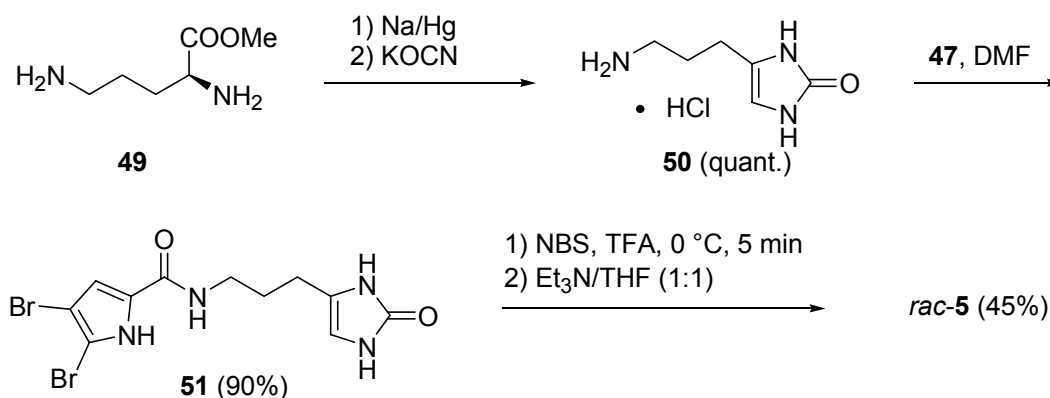
Der leicht zugängliche Ethylester von **45** wurde mit Natriumamalgam zum Aldehyd reduziert, mit Cyanamid kondensiert und mit NaOH zu **46** (73%) verseift. Die Umsetzung mit dem Trichlormethylketon **47** lieferte Dihydrooroidin (**48**, 50%). Die Oxidation von **48** mit Brom lieferte ein instabiles und unlösliches Salz von unbekannter Struktur, welches nach Umsetzung mit KO^tBu quantitativ zu *rac*-Dibromphakellin (**4**) reagierte.

2002 verwendeten Horne et al. für die oxidative Zyklisierung statt Brom NBS und steigerten so die Ausbeute an Dibromphakellin (**4**) auf 90%. Horne et al. konnten zeigen, dass sich Dibromphakellin (**4**) durch Behandlung mit K₂CO₃ in Chlorbenzol bei 130 °C in Dibromisophakellin (**15**) umwandeln lässt.^[61]

4.2 Dibromphakellstatin (**5**)

4.2.1 Biomimetische Synthese

In Anlehnung an die Arbeiten von Büchi et al. beschrieben Horne et al. eine 5-stufige biomimetische Totalsynthese von *rac*-Dibromphakellstatin (**4**).^[61] Die Synthese ging von Ornithinmethylester (**49**) aus, und statt Cyanamid wurde Kaliumisocyanat verwendet. Umsetzung des Imidazolons **50** mit dem Trichlormethylketon **47** lieferte das Dihydrooroidinanalogon **51**, welches mit NBS in 45%iger Ausbeute zu *rac*-**5** zyklisierte.



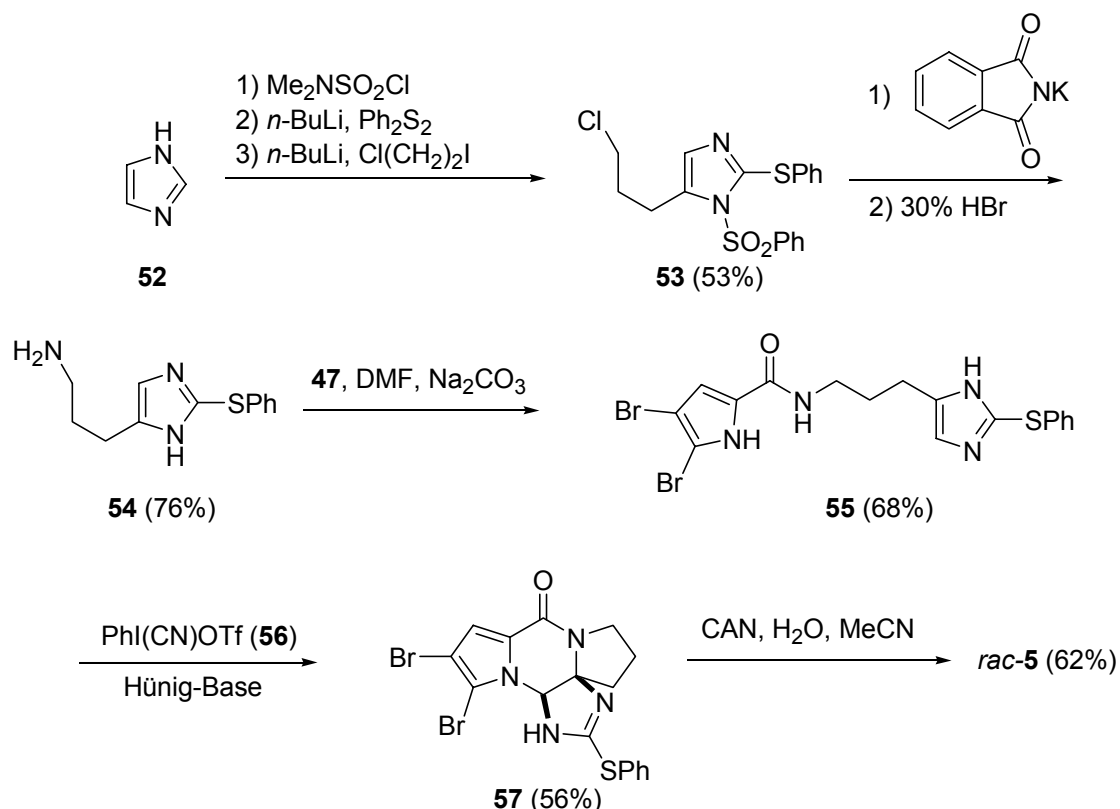
Schema 9: Biomimetische Synthese von *rac*-Dibromphakellstatin (**5**) nach Horne et al.^[59]

2005 nutzten Feldman et al. eine Pummerer-Umlagerung als Schlüsselschritt ausgehend von Imidazol (**52**).^[62] Zunächst wurde **52** geschützt, mit *n*-BuLi lithiiert und

[61] K. J. Wiese, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5135-5136.

[62] K. S. Feldman, A. P. Skoumbourdis, *Org. Lett.* **2005**, 7, 929-931.

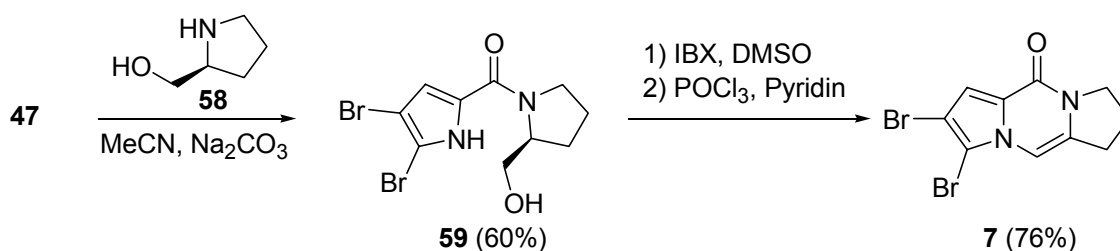
die Lithiumverbindung durch Diphenyldisulfid abgefangen. Deprotonierung lieferte nach Abfangen mit einem Iodelektrophil das Chlorid **53**, welches durch eine Gabriel-Prozedur in das freie Amin **54** überführt wurde. Die Amidkupplung mit dem Trichlormethylketon **47** erzeugte das Oroidinanalogon **55**. Die Oxidation von **55** mit Stangs-Reagenz **56** startete die Pummerersequenz, an deren Ende das tetrazyklische Thioimidat **57** stand. Die oxidative Hydrolyse mit CAN ergab nach 8 Stufen *rac*-**5** in einer Gesamtausbeute von 9%.



Schema 10: Synthese von *rac*-**5** nach Feldman et al.^[62]

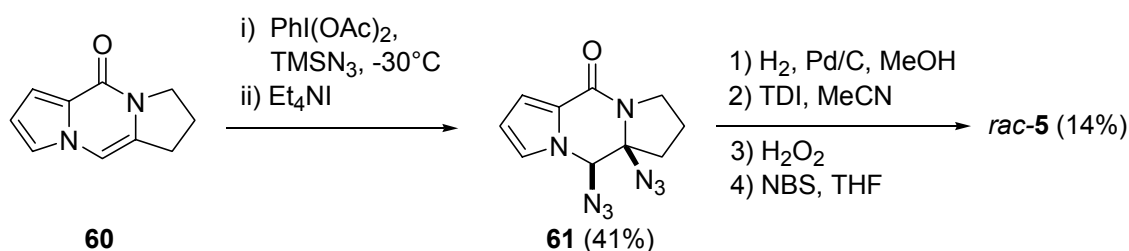
4.2.2 Synthese über ein ABC-System

2002 berichteten Lindel et al. über einen schnellen und unkomplizierten Zugang zum ABC-System von Palau'amin (**10**) und Dibromphakellstatin (**5**). In 3 Stufen kann so das Dipyrrlopyrazinon **7** erhalten werden.^[5]



Schema 11: Synthese des Dipyrrlopyrazinons **7** nach Lindel et al.^[5]

Ausgehend von einem nicht-bromierten Dipyrrolopyrazinon **60** konnten Austin et al. eine Synthese von *rac*-**5** verwirklichen.^[63] Das Dipyrrolopyrazinon **60** wurde ähnlich wie **7** dargestellt und anschließend mit Et₄Nl umgesetzt, welches nach der Oxidation mit PhI(OAc)₂ und TMSN₃ das Anion I(N₃)₂⁻ bilden soll. Das *syn*-Diazid **61** bildete sich in 41% und wurde anschließend unter katalytischen Bedingungen mit Wasserstoff reduziert. Anschließend wurde mit Thiocarbonyldiimidazol umgesetzt, und die Reaktion mit Wasserstoffperoxid lieferte Phakellstatin (**62**, 91%), welches durch Bromierung mit NBS zu *rac*-Dibromphakellstatin (**5**, 27%) reagierte. Insgesamt wurde **5** in einer Gesamtausbeute von 1.9% und 8 Stufen erhalten.

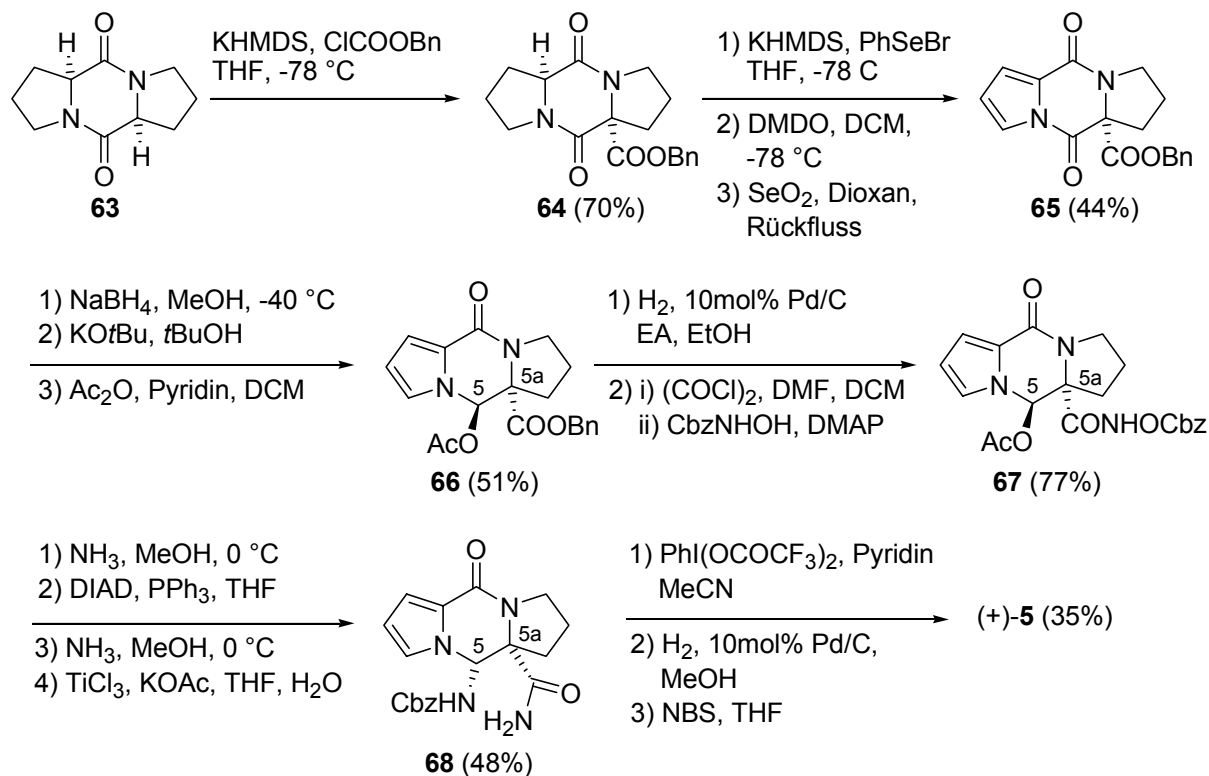


Schema 12: Synthese von *rac*-Dibromphakellstatin (**5**) nach Austin et al.^[63]

[63] R. Chung, E. Yu, C. D. Incarvito, D. J. Austin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3881-3884.

4.2.3 Enantioselektive Synthese von (+)-Dibromphakellstatin (**5**)

2003 gelang Romo und Poullennec ausgehend von L-Prolin (**30**) die bisher einzige enantioselektive Totalsynthese von (+)-Dibromphakellstatin (**5**) in 19 Stufen.^[64]



Schema 13: Totalsynthese von (+)-Dibromphakellstatin (**5**) nach Romo et al.^[64]

Zunächst wurde in drei Stufen das Diketopiperazin **63** erhalten und zu **64** umgesetzt. Die Dehydrierung zum Pyrazinon **65** gelang durch Selendioxydpyrolyse. Reduktion mit NaBH₄ lieferte ein *N,O*-Halbacetal, welches mit KO^tBu epimerisiert und zu **66** acetyliert wurde. Die Benzylgruppe des Amids **66** wurde hydrogenolytisch gespalten und die Carbonsäure mit Thionylchlorid ins Säurechlorid überführt, welches mit *N*-Benzoyl-*N*-hydroxylamin zum Amid **67** umgesetzt wurde. Um an C-5 die richtige Stereochemie zu erhalten (die Reste müssen für eine Zyklisierung *syn* zueinander stehen), wurde nach der Aminolyse des Acetylrestes eine intramolekulare Mitsunobu-Reaktion durchgeführt. Eine weitere Aminolyse und anschließende Reduktion mit TiCl₃ lieferten das Amid **68**. Die Generierung eines Nitrens mit PhI(OAc)₂ führte zu einer Hoffmann-Umlagerung und bildete intermediär ein Isocyanat, welches unter Zyklisierung Ring D bildete. Nach hydrogenolytischer Abspaltung der Schutzgruppe wurde mit NBS bromiert und (+)-Dibromphakellstatin (**5**) erhalten. Die Synthese von

[64] K. G. Poullennec, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6344-6345.

Romo et al. führte leider zum unnatürlichen Enantiomeren von Dibromphakellstatin (5).

5 Targetidentifizierung von Hymenialdisin (13) durch Affinitätschromatographie

Es gibt eine große Nachfrage nach neuen Techniken, die eine schnelle Identifikation der zellulären Targets von biologisch aktiven Naturstoffen ermöglichen.^[65] Die chemische Proteomanalyse wurde erstmals 1965 von Taylor et al. angewendet um Tubulin als zellulären Rezeptor für Colchicin zu identifizieren.^[66a-f] Seitdem wurden die Techniken erheblich verbessert und für die Identifizierung zahlreicher Targets von Naturstoffen eingesetzt.^[67]

Gray et al. haben mit dem wirksamen Kinaseinhibitor^[68] Hymenialdisin (13) erfolgreich eine Affinitätschromatographie durchgeführt.^[69] Die Autoren wollten mit dieser Studie weitere Proteintargets von 13 finden. Aus dem Cokristall von Hymenialdisin (13) mit der Cyclin-abhängigen-Kinase-2 (CDK2) war bereits bekannt, dass der Azepinrest und der Imidazolteil des Naturstoffs in die ATP-Bindungstasche des Proteins bindet und der bromierte Pyrrolteil nicht in Wechselwirkung mit dem Protein steht. Darauf wurde aus der Alkinkomponente 69 ein PEG-Linker 70 aufgebaut, der anschließend durch eine mikrowellenunterstützte Sonogashira-Reaktion an 13 gekuppelt wurde. Die freie Aminogruppe wurde anschließend als Amid an einer Agarosematrix zu 71 fixiert. Zur Amidkupplung wurde die Carbonsäure als *N*-Hydroxysuccinimid-Ester 72 aktiviert. Auf diese Weise wurde eine Amidbindung erzeugt, die den Anker mit dem Hymenialdisin an die feste Phase bindet.

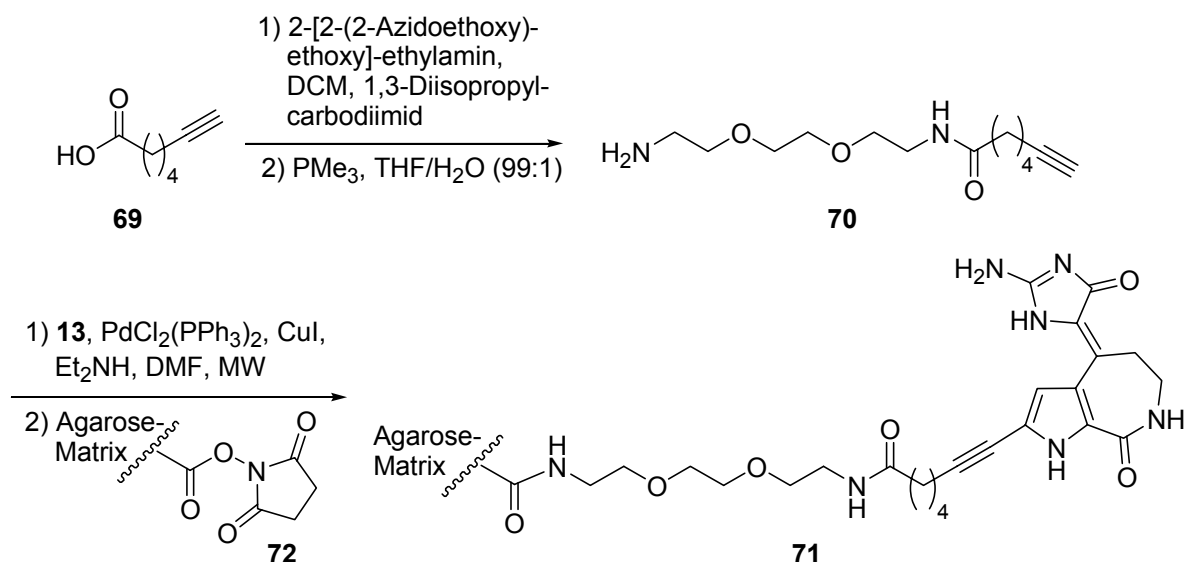
[65] a) D. T. Hung, T. F. Jamison, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 623-639; b) R. F. Standaert, A. Galat, G. L. Verdine, S. L. Schreiber, *Nature*, **1990**, *346*, 671-674.

[66] a) E. W. Taylor, *J. Cell Biol.* **1965**, *25*, 145-160; b) G. G. Borisy, E. W. Taylor, *J. Cell Biol.* **1967**, *34*, 525-533; c) G. G. Borisy, E. W. Taylor, *J. Cell Biol.* **1967**, *34*, 535-548; d) M. L. Shelanski, E. W. Taylor, *J. Cell Biol.* **1967**, *34*, 549-554; e) R. C. Weisenberg, G. G. Borisy, E. W. Taylor, *Biochemistry* **1968**, *7*, 4466-4479.

[67] M. A. Piggott, P. Karuso, *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2004**, *7*, 607-630.

[68] L. Meijer, A.-M. W. H. Thunnissen, A. W. White, M. Garnier, M. Nikolic, L.-H. Tsai, J. Walter, K. E. Cleverley, P. C. Salinas, Y.-Z. Wu *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 51-63.

[69] Y. Wan, W. Hur, C. Y. Cho, Y. Liu, F. J. Adrian, O. Lozach, S. Bach, T. Mayer, D. Fabbro, L. Meijer, N. S. Gray, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 247-259.



Schema 14: Darstellung eines Hymenialdisins mit PEG-Anker **71** nach Gray und Meijer.^[66]

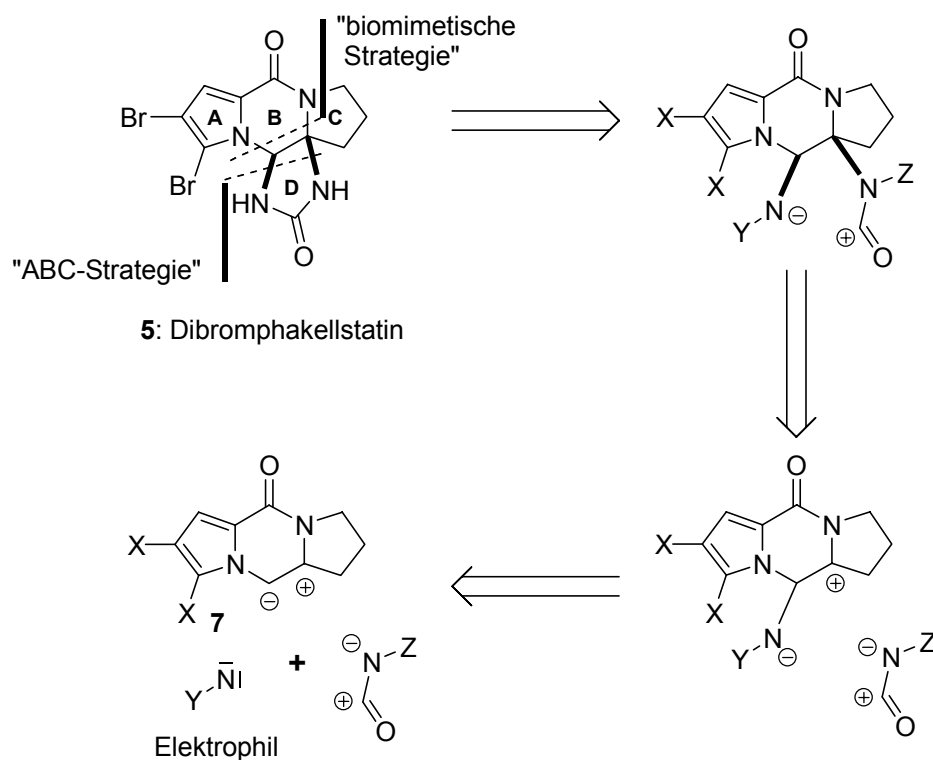
Anschließend wurde das Anker-Hymenialdisin **71** mit Mausgehirnzellen inkubiert. Nach Abtrennung und gründlichem Waschen der festen Phase erhielten die Autoren nur noch Proteine, die relativ stark an das verlinkte Hymenialdisin gebunden waren. Diese Proteine wurden nach Eluierung von der Affinitätssonde über Gelelektrophorese getrennt und per MALDI-Massenspektrometrie analysiert. Auf diese Weise konnten 6 Proteine identifiziert werden. Drei von diesen Proteinen waren bereits bekannte Kinasen ($\text{GSK3}\alpha$, $\text{GSK3}\beta$ und Mek1). Zwei Proteine stellten sich ebenfalls als Kinasen heraus, von denen vorher nur p90RSK bekannt war und BMP2, welche eine Isoform von BIKe darstellt wurde hier erstmals isoliert. Von p90RSK war vorher nicht bekannt, dass es mit Hymenialdisin (**13**) interagiert. Das 6. Protein wurde als β -Tubulin identifiziert.

Das Hauptproblem bei dieser Vorgehensweise ist, dass der Naturstoff durch den Linker verändert wurde. Im Falle des Hymenialdisins (**13**) wurde der IC_{50} -Wert gegen CDK/p25 um den Faktor 10 schlechter (Hymenialdisin (**13**) $\text{IC}_{50} = 40$ nM gegenüber Anker-Hymenialdisin **71** $\text{IC}_{50} = 400$ nM). Dies ist ein generelles Problem dieser Methode, denn man muss den Naturstoff kovalent an die feste Phase binden und verändert so auch seine biologische Aktivität.

III Ergebnisse und Diskussion

1 Totalsynthese von *rac*-Dibromphakellstatin (**5**)

1.1 Retrosynthese



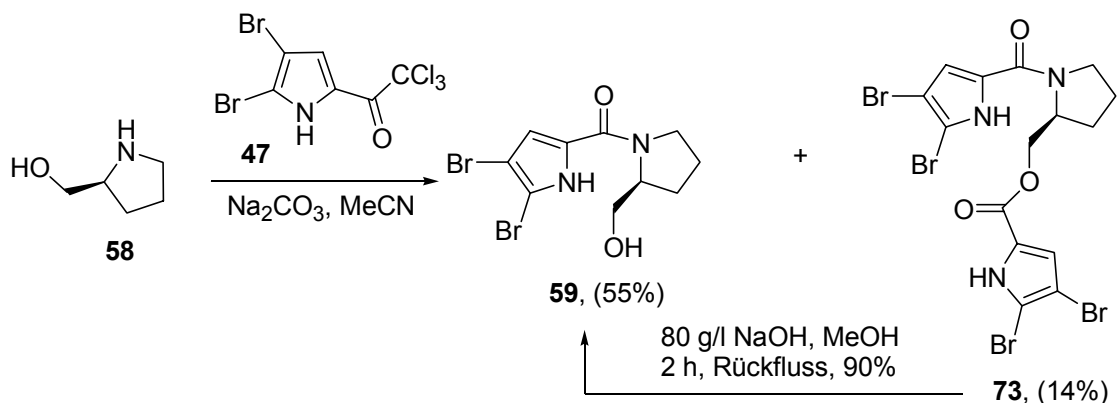
Schema 15: Retrosynthese.

Die Strategie zu **5** führt zu einem Dipyrrolopyrazinon **7**, welches in guten Ausbeuten aus L-Prolinol (**58**) zugänglich ist. Die Retrosynthese (Schema 15) zeigt, dass Ring D idealerweise durch drei Komponenten aufgebaut werden könnte.

In den nachfolgenden Unterkapiteln soll zunächst die Reaktivität von **7** gegenüber unterschiedlichen Elektrophilen genauer betrachtet werden. Die gewonnenen Erkenntnisse führen am Ende zu *rac*-**5** und letztlich auch zu (-)-**5**. Um eine Totalsynthese von **5** gegenüber der biomimetischen Synthese von Horne et al. konkurrenzfähig zu machen, sollte Ring D in einem einzigen Schritt aufgebaut und nicht mehr als 5 Stufen insgesamt aufgewendet werden.

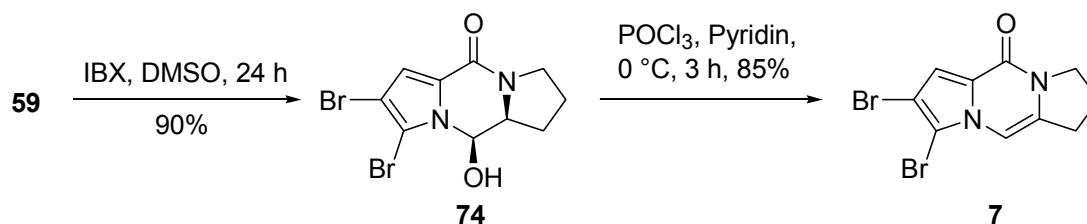
1.2 Darstellung des ABC-Systems – das Dipyrrolopyrazinon 7

Die Darstellung des Dipyrrolopyrazinons **7** erfolgte nach der Methode von Jacquot^[9] und Hoffmann.^[70] Dabei wurde von L-Prolinol (**58**) und vom leicht nach Bailey et al.^[71] zugänglichen Trichlormethylketon **47** ausgegangen. Die Umsetzung unter Rückfluss lieferte den Alkohol **59** (55%) und das Nebenprodukt **73** (14%), welches in methanolischer NaOH zum Alkohol **59** verseift werden kann.



Schema 16: Darstellung des AC-Systems nach Jacquot und Hoffmann.^[9]

Das Amid **59** wurde anschließend mit IBX intermediär zum Aldehyd oxidiert und zyklisierte spontan zum *N,O*-Halbacetal **74**, welches mit POCl_3 in Pyridin zum Dipyrrolopyrazinon **7** weiterreagierte. Mit dieser kurzen Synthese ist man in der Lage, Multigrammmengen des Pyrazinons **7** zu erzeugen. Ein weiterer Vorteil liegt in der leichten Aufarbeitung der beiden letzten Schritte, die ohne Chromatographie auskommen.



Schema 17: Darstellung des Dipyrrolopyrazinons **7**.^[9,70]

[70] H. Hoffmann, *Dissertation*, 1999, Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg.

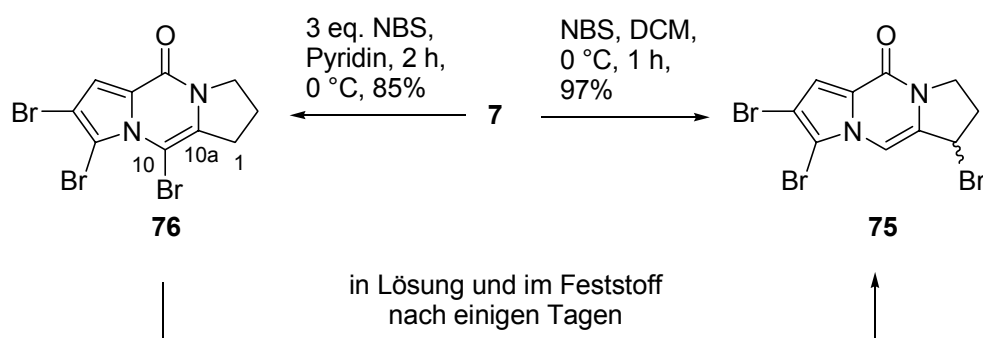
[71] D. M. Bailey, R. E. Johnson, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 1300-1302.

1.3 Orientierende Studien – Die Reaktivität von **7** gegenüber Elektrophilen

Wie schwierig es ist, Ring D von Dibromphakellstatin (**5**) und Palau'amin (**10**) aufzubauen, haben die besprochenen Synthesen gezeigt (Allgemeiner Teil 4). Um die Totalsynthese möglichst kurz zu gestalten, sollte eine Möglichkeit gefunden werden, den Imidazolidinon-Ring in einem Schritt aufzubauen. Daher wurde eine Studie mit verschiedenen Elektrophilen durchgeführt, um die Reaktivität des Dipyrrolopyrazinons **7** zu untersuchen.

1.3.1 Reaktivität des Dipyrrolopyrazinons **7** gegenüber NBS

Die Behandlung des Dipyrrolopyrazinons **7** mit NBS in DCM führt zum allylisch bromierten Pyrazinon **75**. Die Reaktion verläuft vermutlich über einen radikalischen Mechanismus ähnlich einer Wohl-Ziegler-Bromierung,^[72] allerdings ohne Radikalstarter.



Schema 18: Reaktion von **7** mit NBS.

Führt man die gleiche Reaktion in wasserfreiem Pyridin durch, erhält man das an C-10 bromierte Pyrazinon **76**. In diesem Fall verläuft die Reaktion vermutlich ionisch und nicht radikalisch. Interessanterweise lässt sich das Pyrazinon **76** zwar charakterisieren, aber es wandelt sich in Lösung und auch im Feststoff langsam in das allylisch bromierte Pyrazinon **75** um.

In Abbildung 10 sind die ¹H-NMR-Spektren des an C-10 bromierten Pyrazinons **76** (unten) und des allylisch bromierten Pyrazinons **75** (oben) abgebildet. Das untere Spektrum zeigt bereits erste Signale des allylischen Umwandlungsprodukts **75** (blau markiert). Nach 3 Tagen wurde der Feststoff erneut in CDCl₃ gelöst und ein ¹H-NMR-

[72] a) A. Wohl, *Ber.* **1919**, *52B*, 51-63; b) A. Wohl, K. Jaschinowski, *Ber.* **1921**, *54B*, 476-484; c) K. Ziegler, A. Spath, E. Schaaf, W. Schumann, E. Winkelmann, *Ann.* **1942**, *551*, 80-119.

Spektrum aufgenommen. Man erhielt das obere Spektrum, in dem keine Signale des Edukts mehr vorhanden sind. Das Spektrum ist allerdings verunreinigt, was darauf schließen lässt, dass die Umwandlung nicht vollständig zu nur einem Produkt abläuft. Das Spektrum zeigt auch, dass es sich beim allylisch bromierten Pyrazinon **75** um das Hauptprodukt handelt.

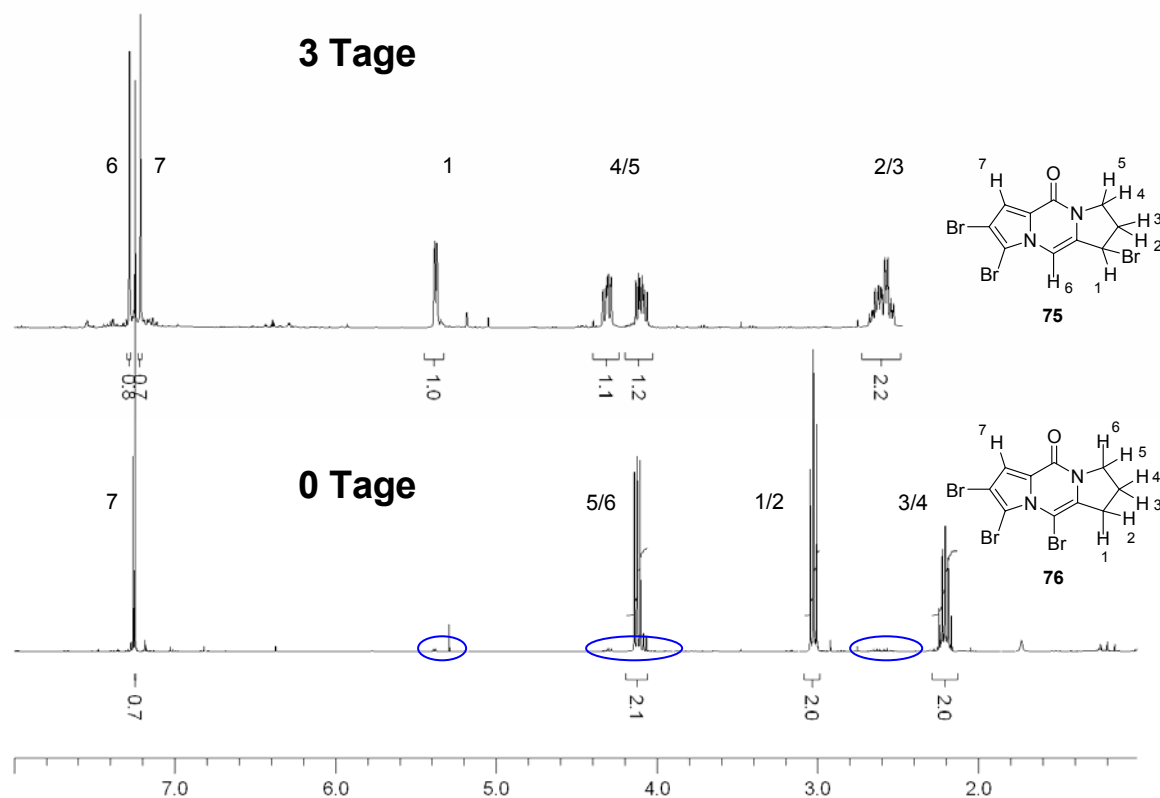


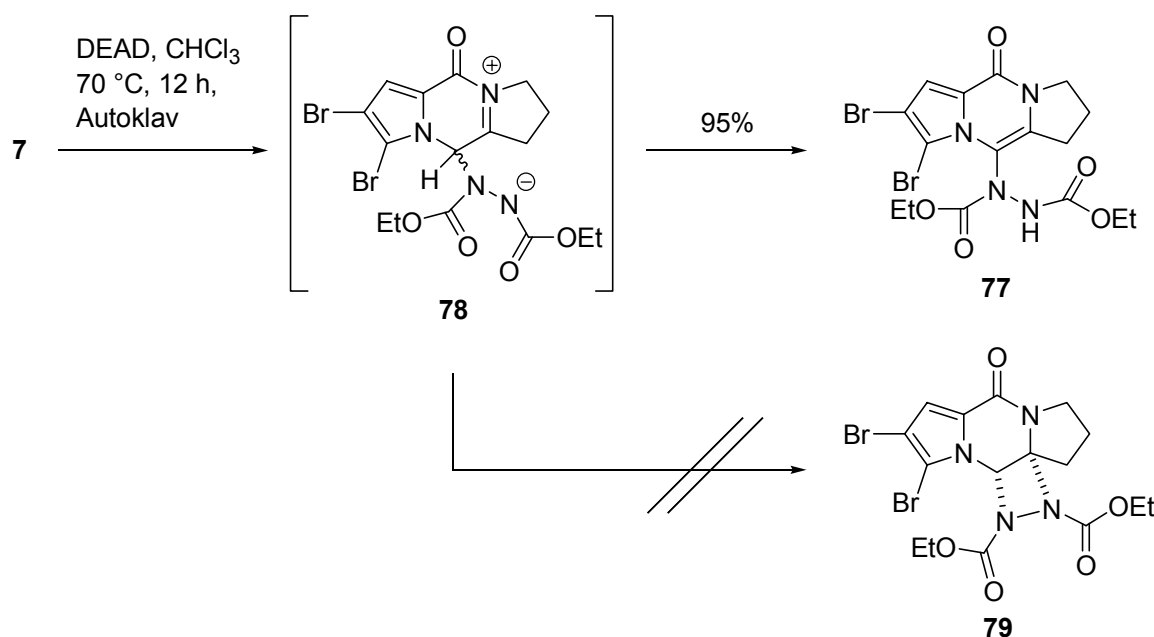
Abbildung 10: ¹H-NMR-Spektren des an C-10 bromierten Pyrazinons **76** nach 0 und 3 d (CDCl₃, bei 400 MHz).

Von Jacquot wurde nur das allylisch bromierte **75** beobachtet und auf eine unbekannte Zwischenstufe hingewiesen.^[9] Bei dieser unbekannteten Zwischenstufe handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um das Pyrazinon **76**. Die Reaktion des an C-10 bromierten Pyrazinons **76** zum allylisch bromierten **75** stellt im Ergebnis eine [1,3]-Wanderung des Broms dar und bildet so das vermutlich thermodynamisch stabilere Produkt **75**.^[73]

[73] V. I. Minkin, I. E. Mikhailov, G. A. Dushenko, J. A. Yudilevich, R. M. Minyaev, A. Zschunke, K. Mügge, *J. Phys. Org. Chem.* **1991**, *4*, 31-47.

1.3.2 Addition des Pyrazinons **7** an DEAD

DEAD (Diethylazodicarboxylat) ist durch die Mitsunobu-Reaktion bekannt geworden.^[74] Es sind aber auch Aminierungsreaktionen bekannt, die mittlerweile auch enantioselektiv durchgeführt werden können.^[75] Die Reaktion beruht auf dem Angriff eines Nucleophils auf das Michael-System von DEAD.^[76] Daher sollte eine Aminierung der nucleophilen Doppelbindung des Enamids **7** formal möglich sein. Die Reaktion ergab nach 12 h das Hydrazinderivat **77** (95%). Dabei sollte sich als Intermediat das Acyliminiumion **78** bilden.



Schema 19: Reaktion von **7** mit DEAD.

Das Abfangen des Zwitterions **78** durch den nucleophilen zweiten Stickstoff des DEAD-Reagenzes, welcher zum gespannten Tetrazyklus **79** führen sollte, konnte nicht beobachtet werden. Die Strukturaufklärung des protonenarmen Produkts **77** gelang schließlich durch Kristallstrukturanalyse (Abb. 11).

[74] a) O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382; b) O. Mitsunobu, M. Yamada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935-939.

[75] N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254-6255.

[76] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, **2005**, Elsevier Academic Press, Oxford.

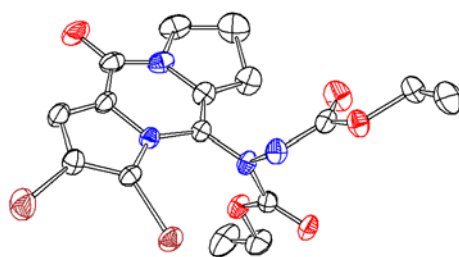


Abbildung 11: Ortep-Darstellung des Hydrazins **77**.

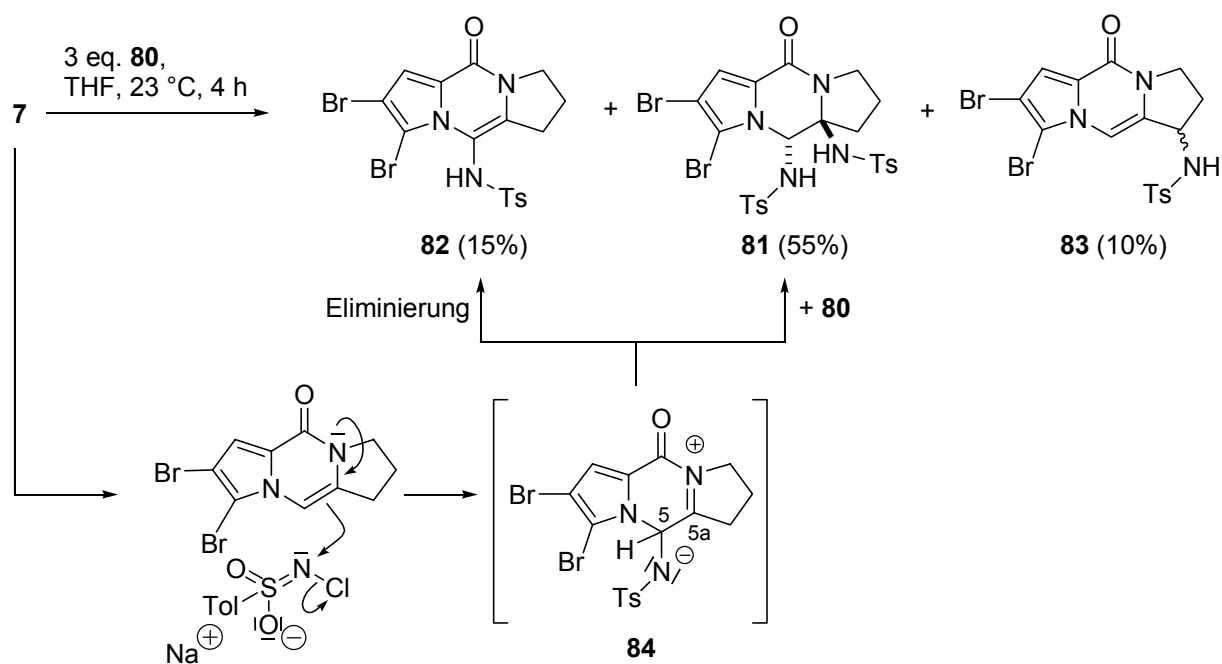
1.3.3 Reaktivität gegenüber Chloramin T (**80**)

Zur Einführung zweier Stickstoff-Substituenten wurde als Modellreaktion die Umsetzung des Enamids **7** mit Chloramin T-Trihydrat (**80**) untersucht.^[77] Chloramin T (**80**) ist ein Oxidationsmittel, welches auch für Aminohydroxylierungen eingesetzt wurde.^[78] Auch Aziridinerungsreaktionen mit Chloramin T (**80**) sind bekannt.^[79] Die Reaktion von **7** mit **80** wurde in THF durchgeführt, und man benötigte 3 eq. **80**, bis sich das Pyrazinon **7** komplett umgesetzt hatte. Nach der Reinigung konnten das zweifach aminierte Produkt **81** (55%), das Alkenyltosylamid **82** (15%) und das allylisch aminierte Produkt **83** (10%) isoliert werden. Um trockenes Chloramin T (**80**) zu erhalten, wurde es in THF über Molsieb getrocknet. Anschließend wurde das Pyrazinon **7** zugegeben, und man erhielt interessanterweise ein anderes Produktgemisch, welches aus dem allylisch aminierten Pyrazinon **83** (20%) und dem Alkenyltosylamid **82** (45%) bestand. Das Bisaddukt **81** konnte nicht isoliert und analytisch auch nicht via Dünnschichtchromatographie identifiziert werden.

[77] X. Wurzenberger, *Bachelorarbeit*, **2005**, Ludwig-Maximilians-Universität München.

[78] V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3563-3565; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3455-3457.

[79] a) D. P. Albone, P. S. Aujila, P. C. Taylor, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9569-9571; b) B. M. Chanda, R. Vyas, A. V. Bedekar, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 30-34.



Schema 20: Reaktion des Dipyrrrolopyrazinons **7** mit Chloramin T (**80**).

Für die Entstehung des diaminierten Produktes **81** und des Alkenyltosylamids **82** könnte eine zwitterionische Spezies **84** als Intermediat formuliert werden, die durch den nukleophilen Angriff des Enamids **7** auf den Stickstoff von Chloramin T (**80**) gebildet würde. **80** liegt im Kristall als chloriertes Sulfonimid **85** vor, und die negative Ladung befindet sich an einem der Sauerstoffatome.^[80] Aus diesem Grund ist der chlorierte Stickstoff besonders elektrophil, und der Angriff des Enamids **7** könnte in einer Substitution das Chlorid verdrängen.

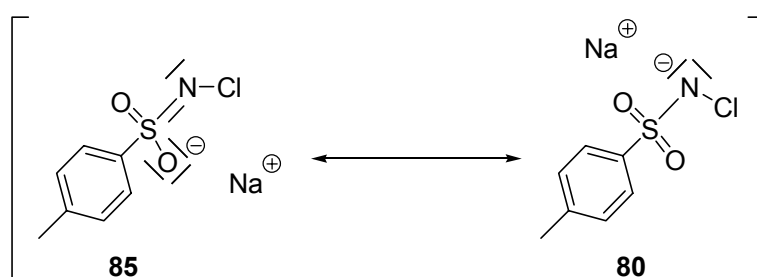


Abbildung 12: Mesomere Grenzformulierung von Chloramin T (**80**).^[80]

Das Intermediat **84** kann anschließend zwei konkurrierende Prozesse eingehen. Die Eliminierung des Protons an C-5 führt intramolekular zum Alkenyltosylamid **82**. Andererseits kann überschüssiges Chloramin T (**80**) an Position 5a des Intermediats **84** nukleophil angreifen und als zweifach aminiertes Addukt **81** abfangen. Nach der

[80] M. M. Olmstaed, P. P. Power, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 4057-4058.

Reaktion sollte allerdings das Chlor am Amidstickstoff erhalten bleiben. Es konnte aber kein derartiges Produkt isoliert werden. Vorstellbar ist eine Übertragung von Cl^+ auf das vorhandene Kristallwasser, wodurch sich HOCl bilden sollte.^[81] Dies wäre im Einklang mit der Beobachtung, dass sich kein diaminiertes Produkt bildet, wenn unter Wasserausschluss gearbeitet wird. Die Aminierung in allylischer Position könnte radikalisch verlaufen, da **80** bei pH 5 in einem Radikalmechanismus zerfallen kann.^[82] Diese Reaktion könnte wie die oben dargestellte Bromierung mit NBS verlaufen. Allylische Aminierungen wurden bereits häufig bei metallkatalysierten Aziridinierungen als Nebenreaktionen beobachtet.^[79]

Für die Totalsynthese von Dibromphakellstatin (**5**) ist eine *syn*-Diaminierung zwingend erforderlich, allerdings konnte nur das *anti*-Produkt **81** isoliert werden. Die Aufklärung der Stereochemie wurde durch Einkristallstrukturanalyse erreicht und zeigt deutlich die *anti*-Stellung der Substituenten (Abb.: 13).

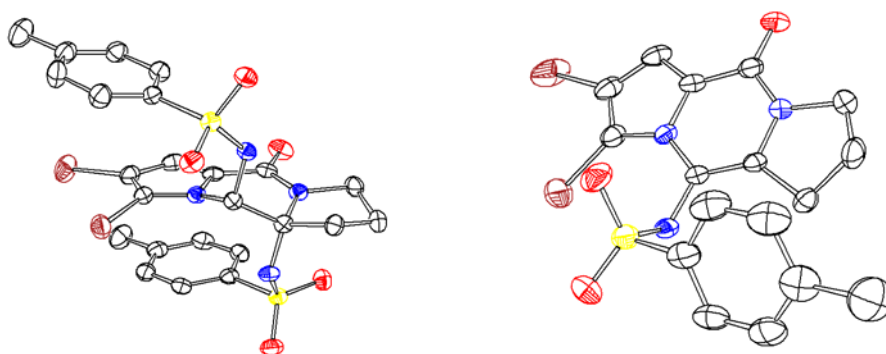


Abbildung 13: Ortep-Darstellungen des diaminierten *anti*-Produkts **81** und des Alkenyltosylamids **82**.

1.3.4 Reaktion des Dipyrrolopyrazinons **7** mit einem Isoharnstoffazid

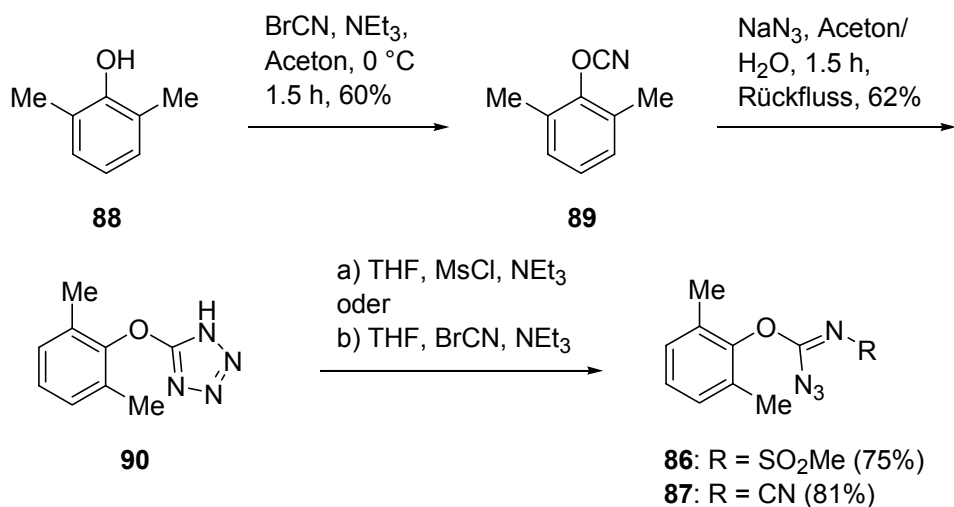
Für den Aufbau von Ring D des Dibromphakellstatins (**5**) wäre ein Reagenz wünschenswert, welches ähnlich wie Chloramin T (**80**) als Nukleophil und Elektrophil wirken kann. Der Anspruch steigt, wenn ein solches Reagenz auch die Carbonylgruppe von Dibromphakellstatin (**5**) mit einführen und den Ring D in einem Schritt aufbauen soll. Eine Reagenzklasse, die alle diese Eigenschaften erfüllen könnte, bilden die Isoharnstoffazide **86** und **87** von Lwowski.^[83] Sie wurden zum Erzeugen von Nitrenen und der Reaktion mit Doppelbindungen zu Aziridinen entwickelt. Ihre Darstellung geht aus von 2,6-Dimethylphenol (**88**), das mit BrCN zum

[81] a) M. M. Campbell, G. Johnson, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 65-79; b) B. T. Bowda, R. V. Rao, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1988**, 355-361.

[82] J. C. Evans, S. K. Jackson, C. C. Rowlands, M. D. Barratt, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5191-5194.

[83] A. Subbaraj, S. Rao, W. Lwowski, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3945-3952.

Cyanat **89** umgesetzt wird. Anschließend wird durch Reaktion mit NaN_3 das Tetrazol **90** aufgebaut, welches durch BrCN oder MsCl zu den Aziden **86** und **87** geöffnet werden kann.^[83]



Schema 21: Darstellung der Azide **86** und **87** nach Lwowski et al.^[83]

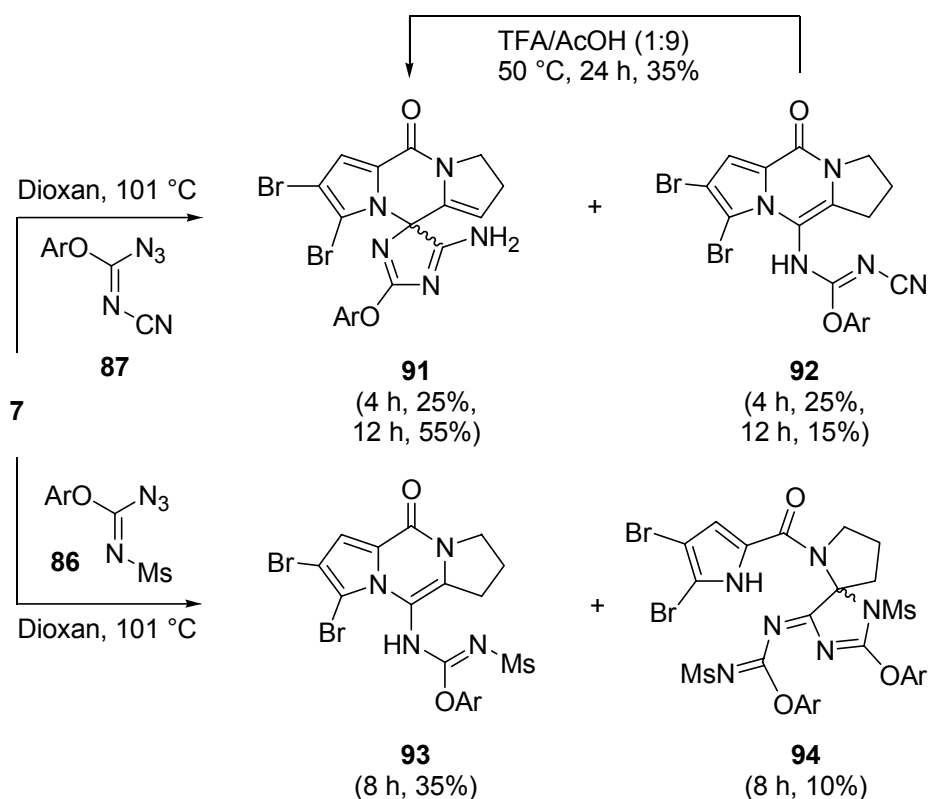
Die Isoharnstoffazide **86** und **87** wurden thermisch mit dem Dipyrrolopyrazinon **7** in 1,4-Dioxan unter Rückfluss umgesetzt. Die Reaktion des Azids **87** lieferte nach 12 h den neuartigen *spiro*-Zyklus **91** (25%) und den Alkenylisoharnstoff **92** (25%). Beim Alkenylisoharnstoff **92** scheint es sich um die Vorläuferverbindung für den *spiro*-Zyklus **91** zu handeln, da nach 12 h Reaktionszeit weniger Isoharnstoff **92** (15%), dafür aber mehr **91** (55%) vorhanden war. Kishi et al. berichteten im Zuge ihrer Saxitoxin-Synthese, dass sich ein ähnlicher Alkenylisoharnstoff wie **92** unter sauren Bedingungen zyklisieren ließ.^[84] Unter diesen Bedingungen wurde beobachtet, dass sich der Alkenylisoharnstoff **92** in den *spiro*-Zyklus **91** umwandeln lässt.^[85] Der mesylierte Isoharnstoff **93** reagierte unter den Bedingungen von Kishi nicht. Das einzige Produkt, bei dem Ring D aufgebaut wurde, war der *spiro*-Zyklus **94**. In diesem Fall hatte sich allerdings Ring B geöffnet.^[86]

Anschließend wurden die Nitrene durch Bestrahlung mit einer Quecksilber-Mitteldrucklampe erzeugt, um zu überprüfen, ob eine Zyklisierung bei niedriger Temperatur begünstigt sei. Es ließen sich jedoch keine anderen Produkte isolieren. Die Produktverhältnisse blieben nahezu gleich, und die Ausbeuten waren nur noch halb so groß wie unter thermischen Bedingungen.

[84] a) H. Tanino, T. Nakata, T. Kaneko, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2818-2819; b) H. Taguchi, H. Yazawa, J. F. Arnett, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *7*, 627-630.

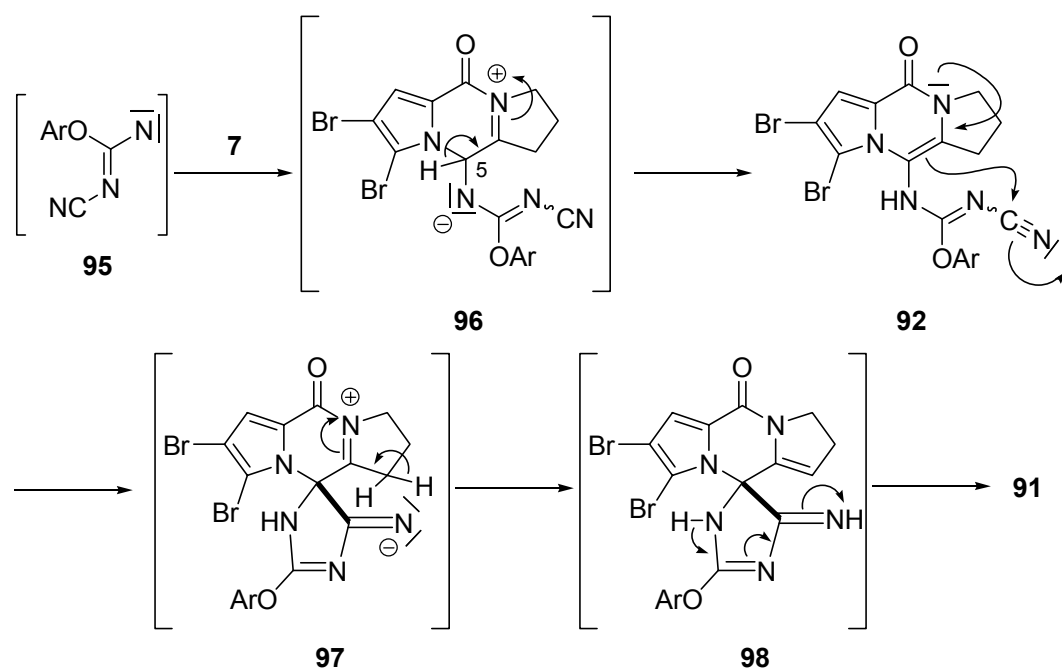
[85] K. Lux, *Bachelorarbeit*, **2004**, Ludwig-Maximilians-Universität München.

[86] M. Zöllinger, *Diplomarbeit*, **2004**, Ludwig-Maximilians-Universität München.



Schema 22: Reaktion der Azide **86** und **87** mit dem Dipyrrlopyrazinon **7**.

Für die mechanistische Betrachtung soll exemplarisch die Reaktion mit dem Cyanoazid **87** dienen. Die thermische Behandlung von **87** sollte zunächst das Nitren **95** liefern, welches von der Enamiddoppelbindung nukleophil angegriffen und das Zwitterion **96** bilden könnte. Die Eliminierung des Protons an C-5 könnte dann zum Alkenylisoharnstoff **92** führen. Anschließend könnte die Enamiddoppelbindung einen nukleophilen Angriff auf den Cyanimidkohlenstoff ausführen. Dabei könnte sich eine *spiro*-Acyliminiumspezies **97** bilden, die zu einer Eliminierung eines Protons in Ring C (C-1) führt. Nach einer Tautomerisierung via **98** bildet sich schließlich das Endprodukt **91**.



Schema 23: Mechanismus zur Bildung von **91** und **92**.

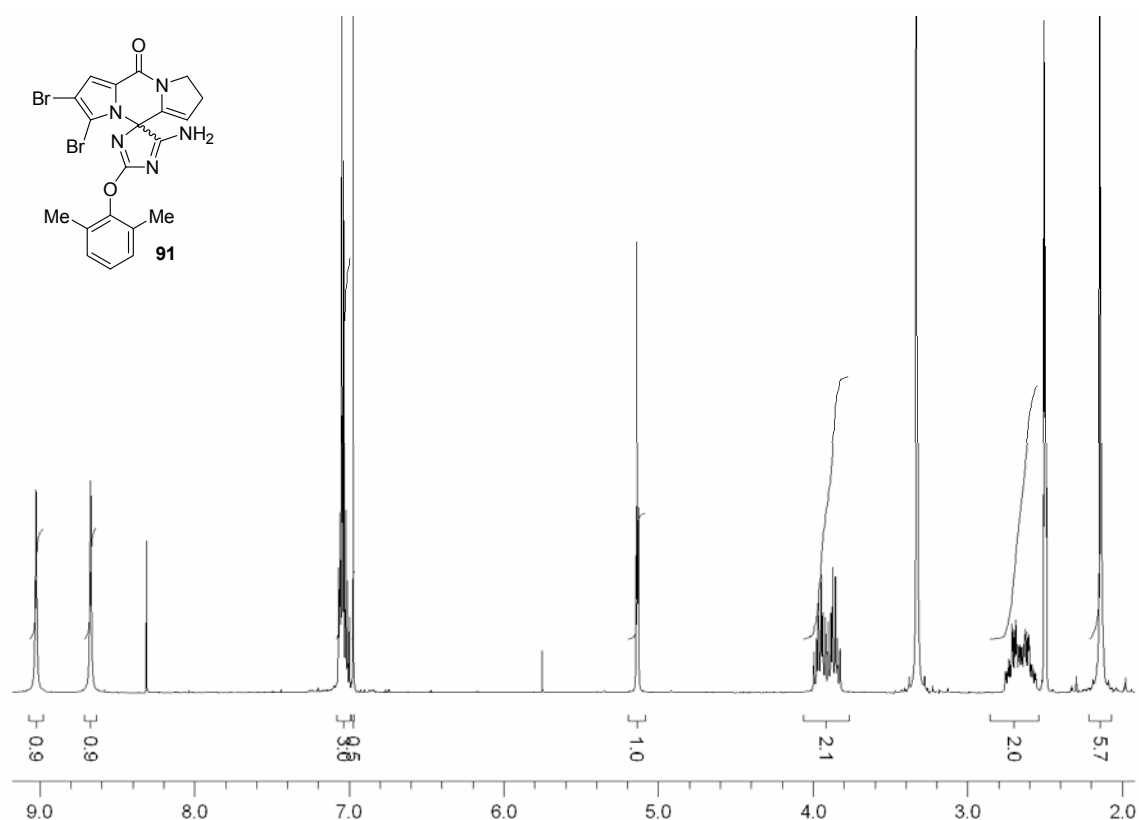


Abbildung 14: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des *spiro*-Tetrazyklus **91** (DMSO- d_6 , 400 MHz).

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind bei 8.67 und 9.03 ppm zwei Singulets zu sehen, die zur NH_2 -Funktion von Ring D gehören. Interessanterweise befinden sie sich in unterschiedlicher chemischer Umgebung und zeigen im $^1\text{H},^1\text{H-COSY}$ eine

Korrelation zueinander. Eine Kopplungskonstante konnte nicht ermittelt werden, da die Signale verbreitert sind. Für die entscheidenden Strukturelemente ergeben sich im HMBC-Spektrum keine Korrelationen, weshalb die Struktur nicht ausschließlich durch NMR-Experimente gelöst werden konnte. Betrachtet man das *spiro*-Kohlenstoffatom mit einer ^{13}C -Verschiebung von 84.0 ppm, dann kann man im HMBC-Spektrum erkennen, dass es nur eine Korrelation von einem Proton (5.13 - 5.14 ppm) aus Ring C gibt. Die beiden anderen Korrelationen kommen von den NH-Protonen der NH_2 -Gruppe (8.67 und 9.03 ppm).

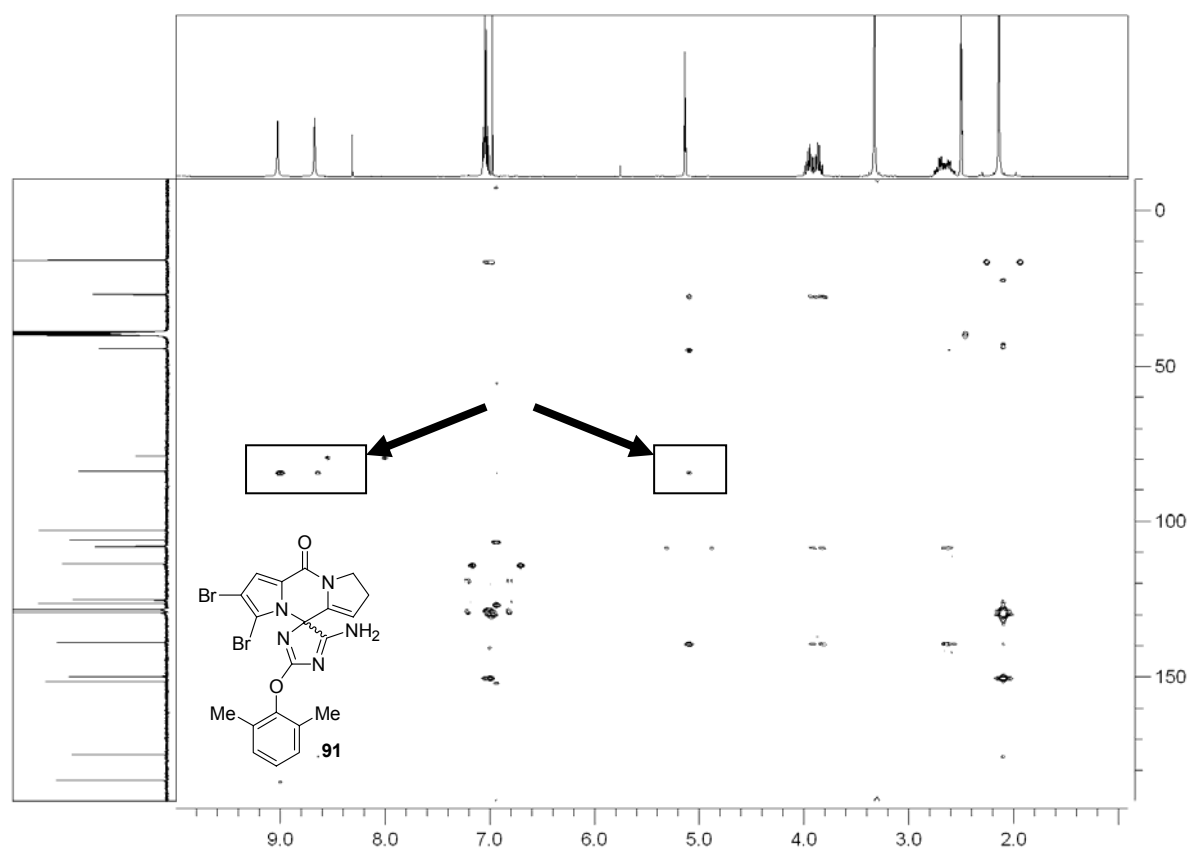


Abbildung 15: ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektrum des *spiro*-Tetrazyklus **91** in $\text{DMSO-}d_6$. Mit Pfeilen markierte HMBC-Korrelationen zum *spiro*-Kohlenstoffatom.

Die Struktur des *spiro*-Zyklus **91** konnte erst durch Einkristallstrukturanalyse gelöst werden.

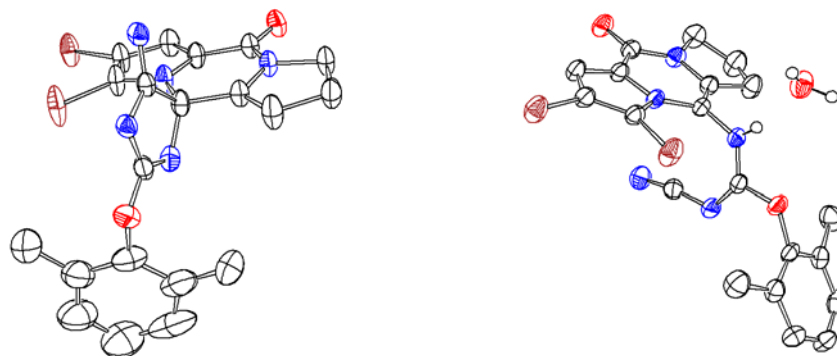


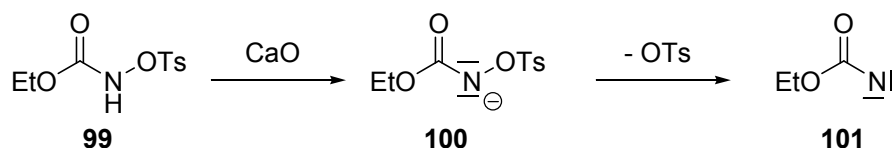
Abbildung 16: Ortep-Darstellungen des *spiro*-Tetrazyklus **91** (links) und des Alkenylisoharnstoffs **92** (rechts).

Das Proton der NH-Gruppe des Alkenylisoharnstoffs **92** wird im Kristall durch Wasser koordiniert. Man kann erkennen, dass die Rotation um die C-N-Einfachbindung durch die Cyanogruppe verhindert wird und zwei Rotamere möglich sind. Die Cyanogruppe steht auf der Seite des trizyklischen Pyrazinons. Daraus wird auch deutlich, dass ein intramolekularer nukleophiler Angriff der Enamiddoppelbindung auf die Cyanogruppe zum *spiro*-Zyklus **91** führt.

1.3.5 Reaktion des Dipyrrolopyrazinons **7** mit Ethyl-*N*-tosyloxycarbamat (**99**)

1.3.5.1 Das Lwowski-Reagenz (**99**)

Ethyl-*N*-tosyloxycarbamat wurde von Lwowski et al. entwickelt, um auf schonende Weise Nitrene erzeugen zu können.^[87,7] Außerdem kann auf diese Weise auch die Verwendung von Aziden als Nitrenquellen vermieden werden.^[88] Die finanziell günstigere Variante ist Ethyl-*N*-tosyloxycarbamat (**99**), welches von Pellacani und Tardella als Lwowski-Reagenz bezeichnet wurde.^[89] Die Deprotonierung des Stickstoffs führt zunächst zum Anion **100**, welches bei Raumtemperatur langsam eine α -Eliminierung eingeht und zu Ethoxycarbonylnitren (**101**) zerfällt.^[87]



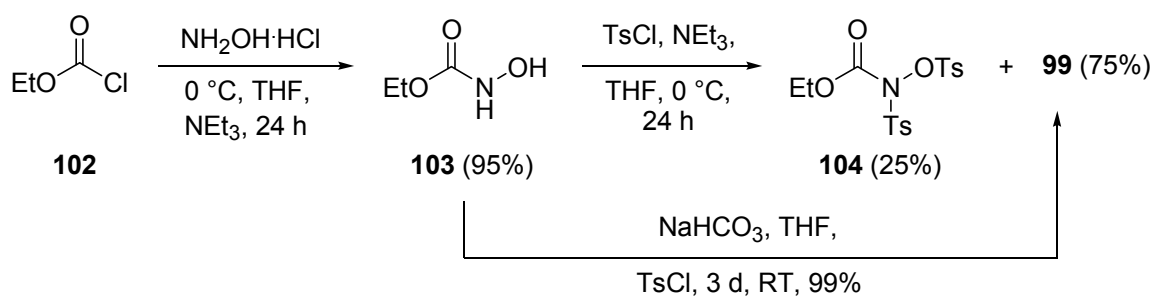
Schema 24: Bildung des Ethoxycarbonylnitrens (**101**).

[87] W. Lwowski, T. J. Maricich, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1200-1202.

[88] W. Lwowski, T. W. Mattingly, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 277-280.

[89] S. Fioravanti, M. A. Loreto, L. Pellacani, P. A. Tardella, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5365-5368.

Für die α -Eliminierung ist beschrieben, dass sie eine Halbwertszeit von einigen Minuten aufweist.^[87,7] Damit ist die Deprotonierung wesentlich schneller, und die Konzentration des Anions **100** sollte bei einer Reaktion immer höher sein als die Konzentration des Nitrens **101**. Außerdem ist das Nitren hoch reaktiv und sollte schnell abreagieren.^[90] Dieser Sachverhalt bedeutet für die Reaktion mit dem Dipyrrolopyrazinon **7**, dass sich ein ganz ähnliches Produktspektrum ergeben sollte wie bei der Reaktion mit Chloramin T (**80**). Das Lwowski-Reagenz (**99**) sollte wie **80** als Nukleophil und Elektrophil wirken können. Da für diese Studie und auch für die spätere Synthese große Mengen **99** benötigt wurden, wurde die publizierte Synthese modifiziert.^[91] Die Reaktion von Chlorameisensäureethylester (**102**) mit Hydroxylamin lieferte den Hydroxycarbaminsäureester **103** (95%). Ursprünglich wurde für die Tosylierung NEt_3 als Base verwendet.



Schema 25: Darstellung von **99**.

Bei der Verwendung von NEt_3 entstanden bis zu 25% eines zweifach tosylierten Produkts **104**, welches sich chromatographisch nicht entfernen ließ. Aus diesem Grund wurde auf die mildere heterogene Base NaHCO_3 zurückgegriffen und die Reaktionszeit auf 3 d verlängert. Die Ausbeute an **99** ließ sich auf diese Weise auf 99% erhöhen und machte einen Reinigungsschritt überflüssig.

1.3.5.2 Reaktion des Dipyrrolopyrazinons **7**

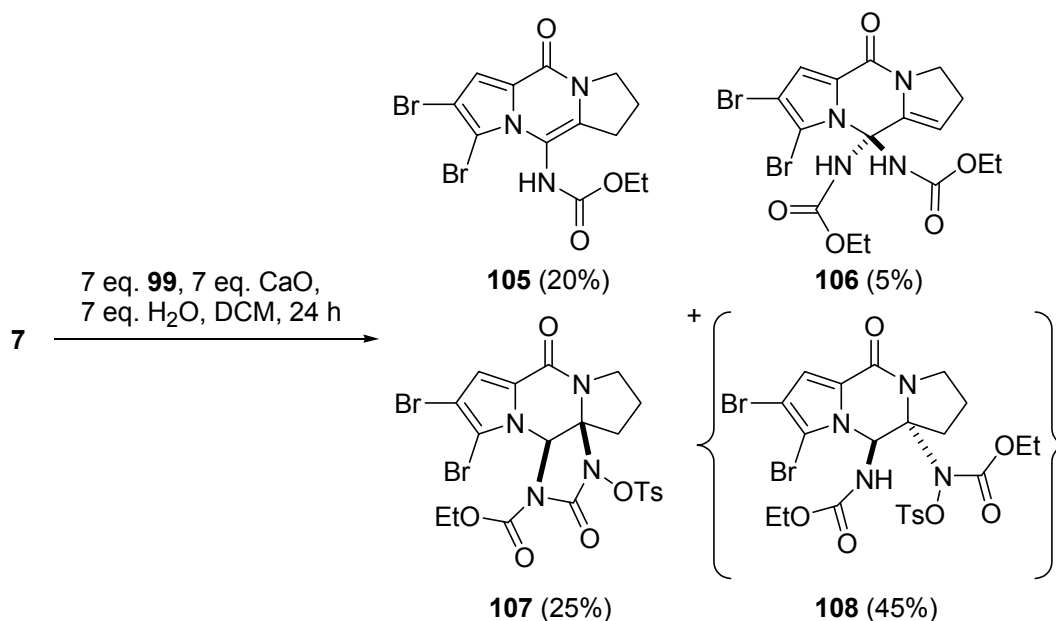
Die Reaktion mit **7** wurde zunächst wie von Pellacani und Tardella beschrieben unter Argon in trockenem DCM und 7-eq. **99** mit CaO als Base durchgeführt.^[92] Dabei setzte erst eine Reaktion ein, als die Reaktionsmischung über eine Woche gerührt

[90] a) W. Lwowski, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 922-931; *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 922; b) A. Reiser, F. W. Willets, G. C. Terry, M. R. Vernon, *Trans. Faraday. Soc.* **1968**, *64*, 3265-3275.

[91] a) L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3133-3135; b) M. Barani, S. Fioravanti, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11235-11238.

[92] S. Fioravanti, D. Colantoni, L. Pellacani, P. A. Tardella, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3296-3298.

hatte und davon 2 d ohne Argon und Feuchtigkeitsausschluss. Daher wurde die nächste Reaktion ohne Schutzgas und zusätzlichen 7 eq. Wasser durchgeführt. In der Literatur sind für **99** auch Reaktionen unter Phasentransferbedingungen bekannt, die beispielweise mit NaHCO_3 als Base in einem wässrigen Zweiphasensystem ablaufen.^[93] Die Reaktion setzte mit der Zugabe von Wasser innerhalb von 10 min ein und man erhielt eine sehr interessante Reaktionsmischung.



Schema 26: Reaktion des Dipyrrolopyrazinons **7** mit **99**.

Das Alkenylcarbamat **105** entstand nach den bisherigen Erfahrungen erwartungsgemäß und bildete sich vermutlich genauso wie der Isoharnstoff **92** oder das Alkenyltosylamid **82** in den oben gezeigten Reaktionen. Zusätzlich wurde ein Orthoamidin **106** (5%) isoliert, welches durch einen zweiten Angriff eines Ethoxycarbonylnitrens (**101**) gebildet worden sein könnte.

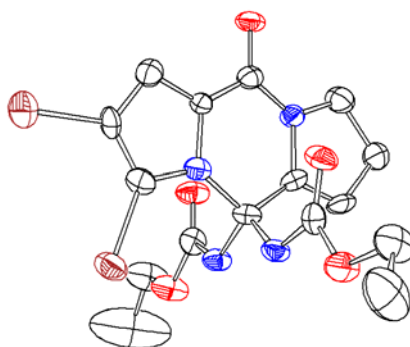


Abbildung 17: Ortep-Darstellung des Orthoamidins **106**.

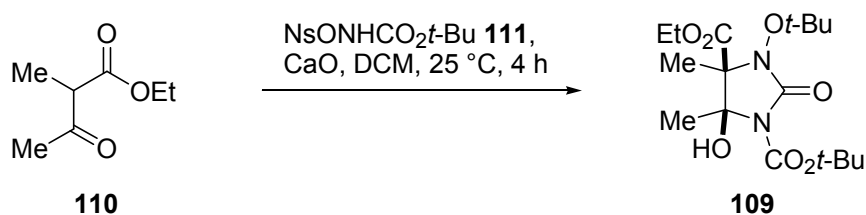
[93] M. Seno, T. Namba, H. Kise, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3345-3348.

Überraschend war allerdings die Isolierung des Tetrazyklus **107**, welcher offensichtlich aus zwei Äquivalenten des Lwowski-Reagenzes gebildet worden war. Beim Hauptprodukt, das in 45% Ausbeute erhalten werden konnte handelt es sich vermutlich um das *anti*-Produkt **108**, welches dem *anti*-Produkt **81** der Chloramin T Reaktionen entsprechen würde. Das *anti*-Produkt **108** eliminiert bereits nach kurzer Zeit zum Alkenylcarbamat **105** und konnte daher nicht NMR-spektroskopisch erfasst und charakterisiert werden. Eine erhaltene hochaufgelöste Masse untermauert den Strukturvorschlag. Die berechnete Masse beträgt für das Triethylammoniumaddukt von **108** (ESI+, FTMS): $C_{23}H_{26}^{79}Br_2N_4O_8^{32}S + C_6H_{15}N + H^+$ 778.1121 u, und gefunden wurde eine Masse von 778.1079 u.

Der Tetrazyklus **107** stellt ein geschütztes *rac*-Dibromphakellstatin (**5**) dar. Die Kenntnis des Bildungsmechanismus von **107** wäre wichtig für eine Steigerung der Ausbeute.

1.3.5.3 Dreikomponenten-Imidazolidinon-Anellierung

Etwa zur gleichen Zeit wie Jacquot^[9] erstmals den Tetrazyklus **107** isolieren konnte, beobachteten Pellacani und Tardella^[94] die Bildung eines von **107** verschiedenen zyklischen Harnstoffderivats **109** bei der Umsetzung der 1,3-Dicarbonylverbindung **110** mit *tert*-Butylnosyloxycarbamat (**111**) in Gegenwart von Calciumoxid.



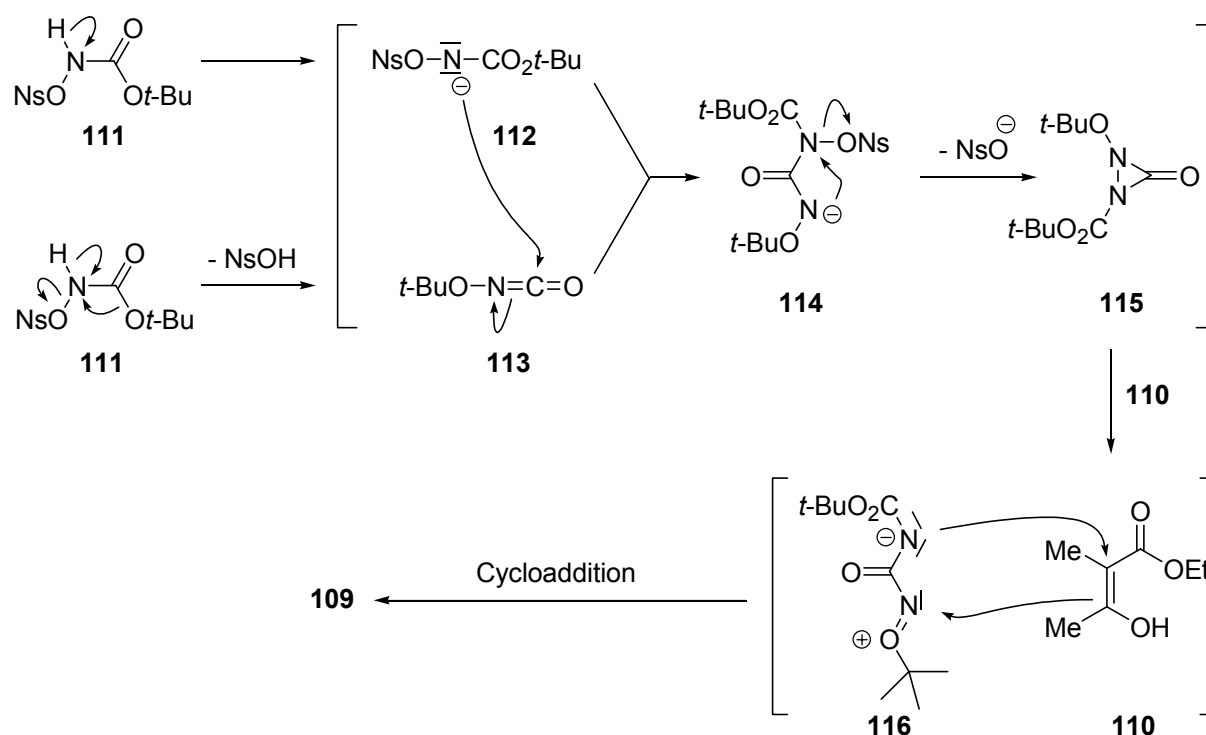
Schema 27: Synthese des zyklischen Harnstoffderivats **109** nach Pellacani et al.^[94]

Für die Bildung von **109** schlugen die Autoren folgenden Mechanismus vor. Das Carbamat **111** soll durch Calciumoxid deprotoniert werden. 50% der Anionen **112** sollen eine Lossen-Umlagerung zum *tert*-Butylisocyanat **113** eingehen, welches dann von einem weiteren Anion **112** nukleophil angegriffen werden sollte. Daraus sollte sich der Harnstoff **114** bilden, welcher zu einem Diaziridinon **115** cyclisieren und die Nosylgruppe abspalten könnte. Das Diaziridinon **115** könnte sich zu einem 1,3-Dipol

[94] S. Fioravanti, F. Marchetti, A. Morreale, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1019-1021.

116 öffnen und mit der Enolform der 1,3-Dicarbonylverbindung **110** unter einer 1,3-dipolaren Cycloaddition reagieren und das Imidazolidinon **109** bilden.

Die Autoren berichteten auch schon von Reaktionen mit β -Enaminoestern, die mit **99** α -aminiert werden konnten. Hier konnten sie keine zyklischen Verbindungen wie Imidazolidinone isolieren.^[95] Enamide wie das Dipyrrolopyrazinon **7** wurden bisher nicht umgesetzt.



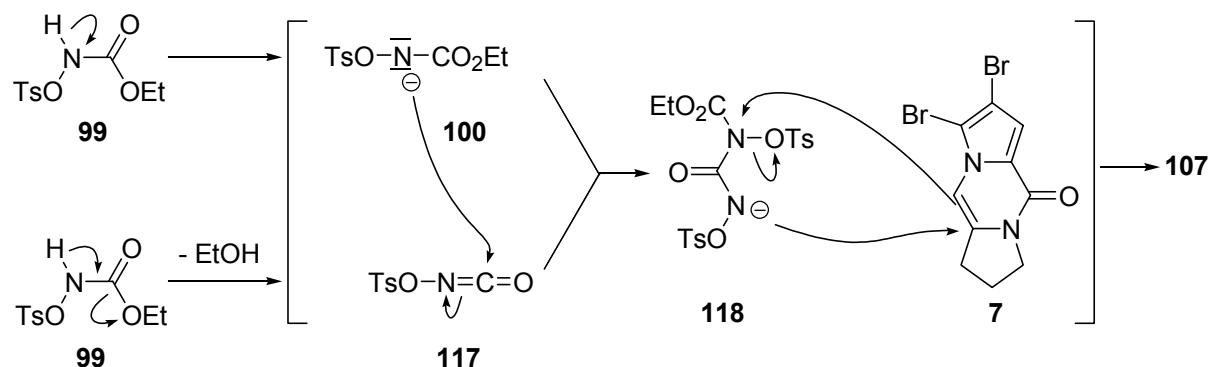
Schema 28: Bildung des zyklischen Harnstoffderivats **109** nach Pellacani et al.^[94]

Der Tetrazyklus **107** unterscheidet sich allerdings in zwei Punkten von dem Imidazolidinon **109** aus der Reaktion von Pellacani et al. Im Tetrazyklus **107** bleibt ein Sulfonsäurerest im Molekül, und die Wanderung der Ethylgruppe unterblieb in diesem Fall ebenso.

Nachfolgend sollen unterschiedliche Möglichkeiten besprochen werden, die zur Bildung des Tetrazyklus **107** und des *anti*-Produktes **108** führen könnten. In Anlehnung an den Mechanismus von Pellacani et al. besteht die Möglichkeit einer Eliminierung von Ethanol aus dem Lwowski-Reagenz, wobei sich Tosyloxycyanat (**117**) bilden könnte. Wie beim Vorschlag von Pellacani et al. könnte sich aus **117** und einem deprotonierten Ethyl-*N*-tosyloxycarbamat (**100**) eine Harnstoffspezies **118**

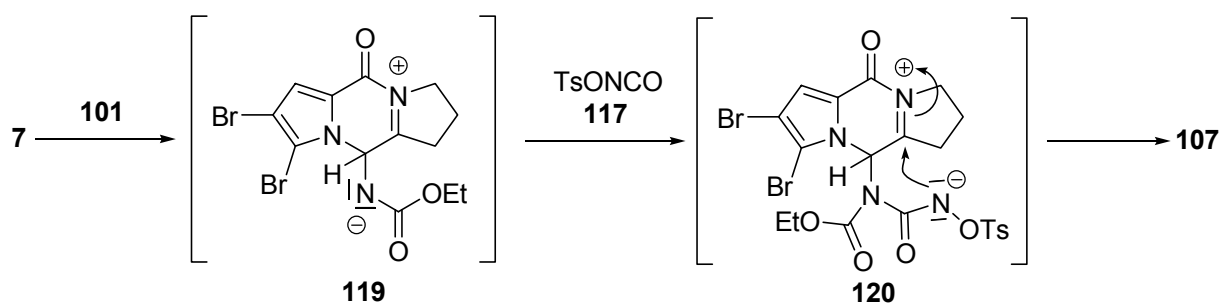
[95] E. Felice, S. Fioravanti, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4413-4416.

bilden, die, einer 1,3-dipolaren Cycloaddition ähnlich, den Tetrazyklus **107** in einem Schritt aufbaut.



Scheme 29: Möglicher Mechanismus der Bildung von **107**.

Mit dieser Annahme lässt sich aber nicht das *anti*-Produkt **108** erklären. Deshalb soll ein schrittweiser Mechanismus betrachtet werden. Das Nitren **101** könnte von der elektronenreichen Enamiddoppelbindung nukleophil angegriffen werden und die zwitterionische Spezies **119** bilden.



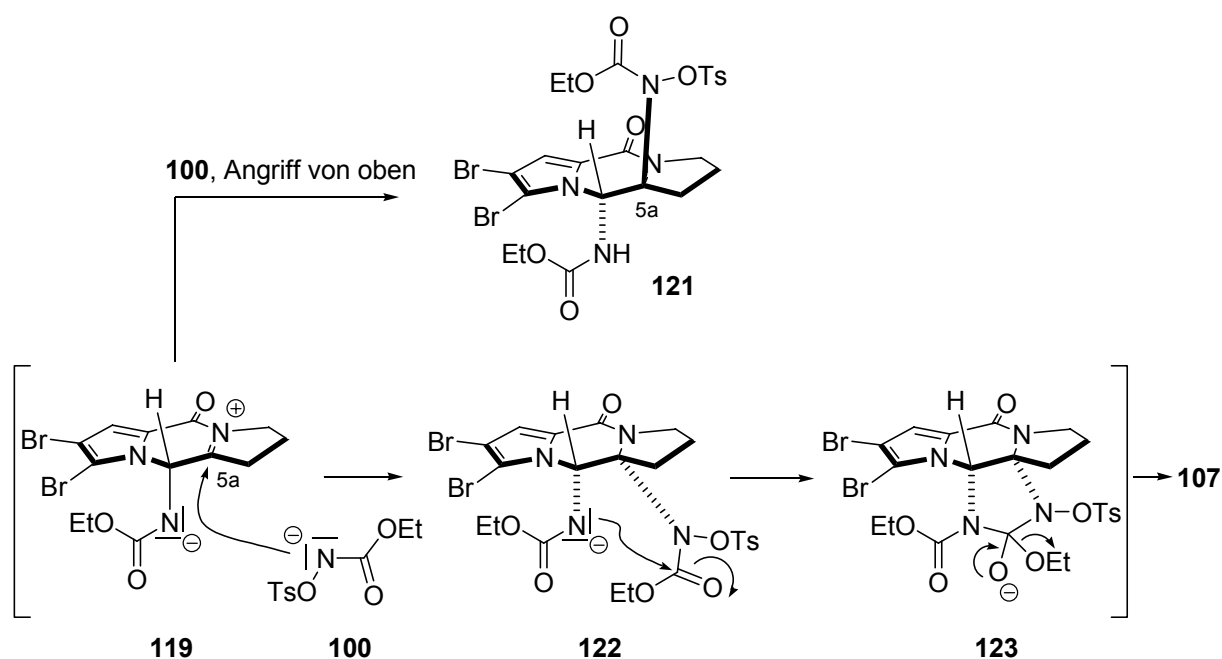
Scheme 30: Möglicher Mechanismus der Bildung des Tetrazyklus **107**.

Das Tosyloxyisocyanat (**117**) könnte vom Stickstoff des Acyliminiumions **119** nukleophil angegriffen werden und den offenkettigen Harnstoff **120** bilden. Ein nukleophiler Angriff auf den Acylimin-Kohlenstoff könnte anschließend zum Tetrazyklus **107** führen. Allerdings erklärt dieser Mechanismus nicht die Bildung des *anti*-Produkts **108**.

Das Alkenylcarbamat **105** könnte als Vorstufe des Tetrazyklus **107** dienen. Daher wurde **105** isoliert und in einer Reaktion mit **99** umgesetzt. Nach der Reaktion hatte sich aber nicht der Tetrazyklus **107** gebildet, sondern das Orthoamidin **106** (50%), wobei 50% des Eduktes nicht umgesetzt wurden. Somit ist das Alkenylcarbamat **105** nicht die Vorstufe des Tetrazyklus **107**, sondern wahrscheinlich das Acyliminiumion

119. Das Alkenylcarbamat **105** ist unter diesen Reaktionsbedingungen auch nicht mehr in ein Acyliminiumion umwandelbar.

Eine weitere Möglichkeit bestünde in einer Dreikomponentenreaktion, wobei sich aus dem Lwowski-Reagenz **99** zwei der Komponenten bilden könnten. Die dritte Komponente stellt das Dipyrrlopyrazinon **7** selbst dar. Da die α -Eliminierung der Tosylgruppe im Vergleich zur Deprotonierung des Lwowski-Reagenz **99** langsam ist, sollte die Konzentration des Anions **100** viel größer sein als die Konzentration des Nitrens **101**.^[90] Das Nitren **101** würde vom Pyrazinon **7** nukleophil angegriffen und bildete das Zwitterion **119**. Der große Überschuss des Anions **100** könnte das Intermediat **119** an Position C-5a von zwei Seiten nukleophil angreifen und die diaminierten Spezies **121** oder **122** bilden. Auf diese Weise wäre das *anti*-Produkt **108** erklärbar, denn der Angriff sollte von der sterisch weniger gehinderten Seite bevorzugt sein. Dies erklärte die höhere Ausbeute an **108**. Der Ringschluss zum Tetrazyklus **107** kann nur erfolgen, wenn beide Substituenten auf der gleichen Molekülseite stehen. Der intramolekulare nukleophile Angriff des Carbamatstickstoffs von **122** am Carbonylkohlenstoff des anderen Carbamats würde zunächst Ring D zu **123** schließen, und die Eliminierung von Ethanol bildete schließlich den stabilen Tetrazyklus **107**.



Schema 31: Denkbare Mechanismus für die Bildung von **107** und **108**.

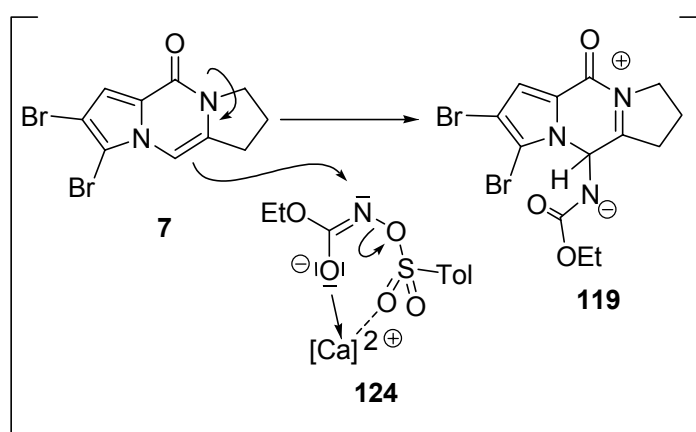
Bei der Reaktion von Chloramin T (**80**) und dem Dipyrrlopyrazinon **7** konnte nur ein *anti*-Produkt **81** isoliert werden. Das *syn*-Produkt konnte nicht beobachtet werden.

Möglicherweise bildet sich der Tetrazyklus **107** nur, weil die Eliminierung von Ethanol am Schluss der Reaktionskette das Gleichgewicht in Richtung des Tetrazyklus verschiebt. Dies ist bei der Reaktion mit **80** nicht möglich, da eine Zyklisierung nicht eintreten kann. Es könnte also ein Reaktionsgleichgewicht geben, welches man vielleicht zu Gunsten des Tetrazyklus **107** verschieben könnte.

Deshalb wurde das *anti*-Produkt **108** nochmal den gleichen Reaktionsbedingungen ausgesetzt wie bei der Bildung des Tetrazyklus **107**. Hierbei wurde allerdings nur Eliminierung zum Alkenylcarbammat **105** beobachtet. Wenn sich in der Reaktionsmischung einmal das *anti*-Produkt **108** gebildet hat, kann es sich nicht mehr in den Tetrazyklus **107** umwandeln. Eventuell bildet sich das Alkenylcarbammat **105** ausschließlich aus dem *anti*-Produkt **108** und daraus das Orthoamidin **106**.

Auch die Base scheint bei der Reaktion eine Rolle zu spielen, denn die oben dargestellte Reaktion läuft nur mit der heterogenen Base CaO, aber nicht NEt_3 .^[87] Die eigentliche Base ist vermutlich $\text{Ca}(\text{OH})_2$, deshalb sind auch geringe Mengen Wasser nötig, um die Reaktion zu starten.

Möglicherweise handelt es sich bei der Bildung des Tetrazyklus **107** nicht um eine Nitrenreaktion, sondern um einen nukleophilen Angriff des elektronenreichen Enamids **7** auf einen Ca-Komplex **124** des Lwowski-Reagenzes.^[96]

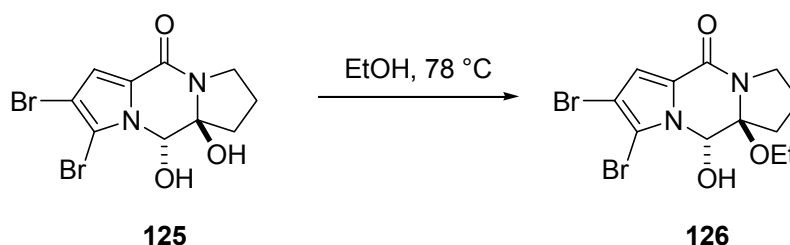


Schema 32: Alternative Bildung des Intermediats **119**.

[96] a) J.-P. Schoeni, J.-P. Fleury, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 671-678; b) M. Lang, J.-P. Schoeni, C. Pont, J.-P. Fleury, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 793-802.

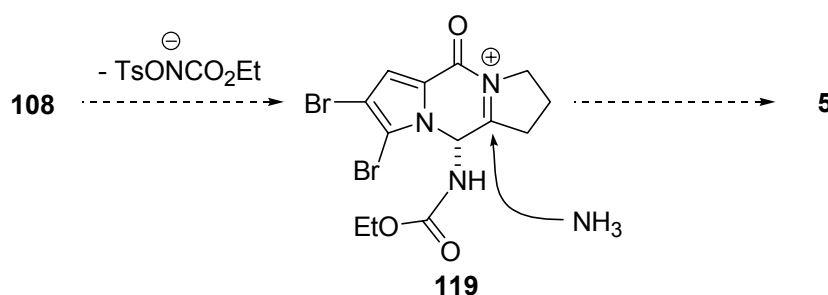
1.3.5.4 Versuche zur Umwandlung des *anti*-Produkts **108** in Dibromphakellstatin (**5**)

Das instabile *anti*-Produkt **108** stellt eine sehr interessante Verbindung dar, die leider nicht vollständig charakterisiert werden konnte, da sie sich sehr schnell in das Alkenylcarbamat **105** umwandelt. Trotzdem wurden Versuche unternommen, um **108** für die Totalsynthese von Dibromphakellstatin (**5**) nicht zu verlieren. Jacquot berichtete, dass sich das Diol **125** in kochendem Ethanol ins *N,O*-Acetal **126** umsetzen lässt. Dies ist nur möglich, wenn sich hier ein Acyliminiumion bildet und von Ethanol abgefangen würde.^[9]



Schema 33: Substitution an Position C-10a nach Jacquot.^[9]

Die einfachste Möglichkeit, ausgehend von **108** zum Naturstoff Dibromphakellstatin (**5**) zu kommen, bestünde in einer Umsetzung mit Ammoniak. Wenn die Addition von Ammoniak an **119** *syn* erfolgt, könnte das entstehende Amin die Carbonylgruppe des Carbamats angreifen und zu **5** zyklisieren.



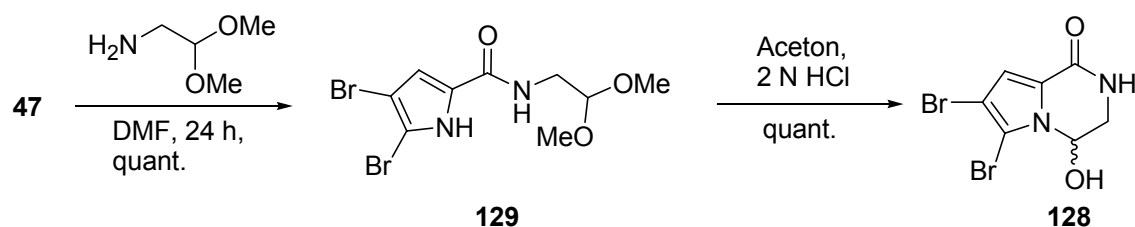
Schema 34: Geplante Zyklisierung des *anti*-Produkts **108** zu Dibromphakellstatin (**5**).

Zunächst wurde **108** mit wässriger 25%iger Ammoniaklösung versetzt und gerührt. Dabei bildete sich das Alkenylcarbamat **105**. Es wurde anschließend ein gepuffertes System aus wässrigem Ammoniak und Ammoniumchlorid verwendet. Dabei wurde darauf geachtet, dass der pH-Wert annähernd bei 7 war. Leider bildete sich auch hier beim Erwärmen nur das Alkenylcarbamat **105**. Danach wurde noch der Versuch

unternommen, das *anti*-Produkt **108** in wässriger gesättigter Ammoniumchloridlösung zu lösen. Dies gelang in einem Autoklaven bei 110 °C, aber auch hier bildete sich nur das Alkenylcarbammat **105**.

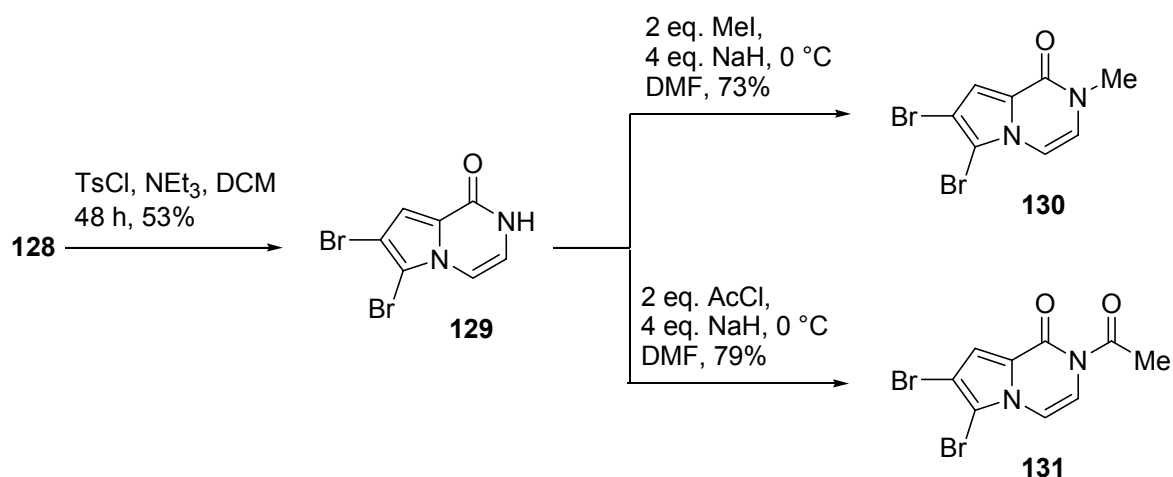
1.3.5.5 Umsetzung des Lwowski-Reagens **99** mit einem bicyklischen Pyrrolopyrazinon

Um mehr über die Reaktivität des Lwowski-Reagens **99** zu erfahren und mögliche Derivate von Dibromphakellstatin (**5**) zu generieren, wurde eine Studie mit dem bicyklischen Pyrrolopyrazinon **127** durchgeführt.^[97] Die Darstellung erfolgte ausgehend vom Pyrrol-Alkaloid *rac*-Longamid (**128**), welches innerhalb zwei Stufen aus dem Trichlormethylketon **47** zugänglich ist.^[26,98]



Schema 35: Darstellung von Longamid (**127**)^[26]

Anschließend wurde die Hydroxygruppe mit TsCl und NEt_3 zum Pyrazinon **129** eliminiert und der Amidstickstoff aus Löslichkeitsgründen zu **130** methyliert. Die Acetylierung von **129** machte das Pyrrolopyrazinon **131** zugänglich.



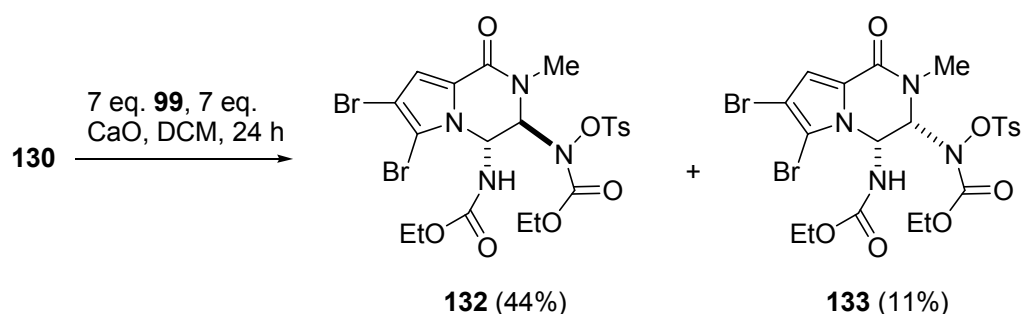
Schema 36: Darstellung der Pyrazinone **130** und **131**.

[97] J. Fleckenstein, *Bachelorarbeit*, 2005, Ludwig-Maximilians-Universität München.

[98] F. Achrainer, *Bachelorarbeit*, 2005, Ludwig-Maximilians-Universität München.

Beide Pyrazinone wurden unter den Bedingungen der Bildung des Tetrazyklus **105** mit **99** umgesetzt. Das acetylierte Pyrazinon **131** zeigte dabei keine Reaktion mit **99**. Wahrscheinlich ist die Doppelbindung des Enamids **131** durch die zweite Carbonylgruppe nicht mehr elektronenreich genug, um einen nukleophilen Angriff auf die reaktive Spezies von **99** auszuführen.

Das methylierte Pyrazinon **130** reagierte zu einer Mischung zweier Produkte. Es entstand das *anti*-Produkt **132** (44%) und das nicht-zyklisierte *syn*-Produkt **133** (11%). Die Bildung eines Alkenylcarbamats oder Orthoamidins wie bei den oben genannten Trizyklen wurde nicht beobachtet. Das Verhältnis zwischen *syn* und *anti* beträgt 1:4. Offensichtlich ist das *anti*-Produkt **132** stärker bevorzugt, als es bei Reaktion des Dipyrrolopyrazinons **7** beobachtet wurde.



Schema 37: Reaktion des Pyrrolopyrazinons **130** mit **99**.

Die Lösung der Strukturen gelang letztlich durch Einkristallstrukturanalyse an aus MeOH/CHCl₃/Aceton im Verhältnis 1:1:1 erhaltenen Kristallen.

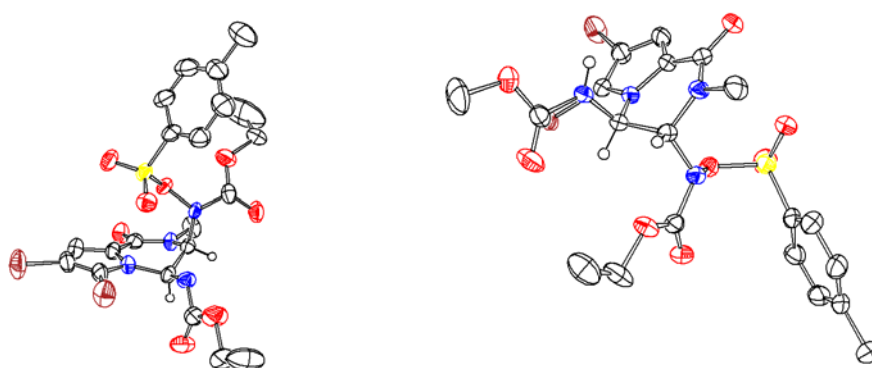


Abbildung 18: Ortep-Darstellungen des *syn*- und *anti*-Produktes **133** (links) und **132** (rechts).

Wenn der Bildungsmechanismus des *syn*- und *anti*-Produktes **133** und **132** der gleiche ist wie für die Bildung des Tetrazyklus **107**, dann stellt das *syn*-Produkt **133** formal die Vorstufe des Tetrazyklus **107** dar.

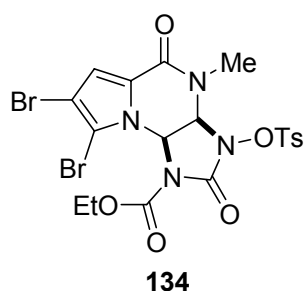
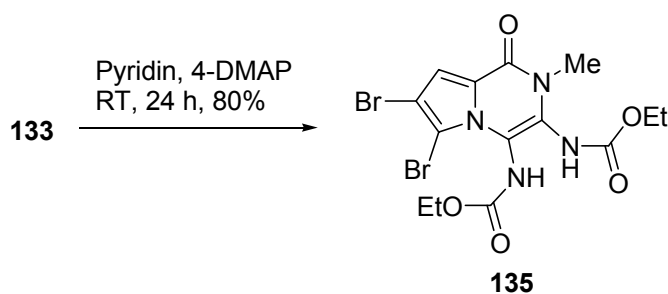


Abbildung 19: Möglicher Trizyklus **134**.

Prinzipiell würde ein Trizyklus **134** ein hochinteressantes Derivat von **5** bezüglich biologischen Screenings darstellen. Deshalb wurde der Versuch unternommen, den Trizyklus **134** zu erhalten. Dafür wurden die Bedingungen von Rudolf et al. angewendet.^[99,100] Die Reaktion lieferte schließlich nicht den Trizyklus **134**, sondern durch Eliminierung von *p*-Toluolsulfonsäure die Verbindung **135** mit einer tetrasubstituierten Doppelbindung.

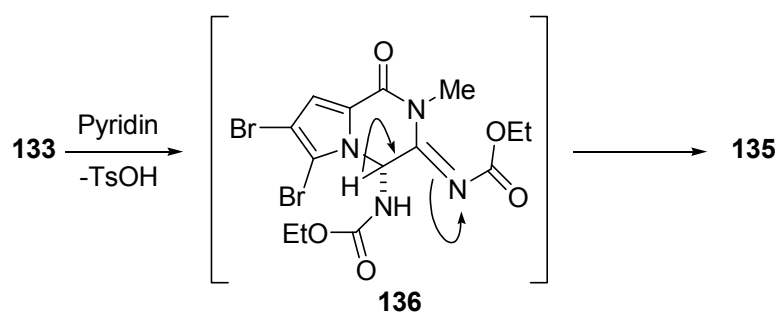


Schema 37: Zyklisierungsversuch des *syn*-Produkts **133**.

Das gleiche Produkt wurde auch erhalten, wenn man das *syn/anti*-Produkt-Gemisch von **133** und **132** im Verhältnis 1:4 unter den Bedingungen von Schema 37 umsetzte. Deprotonierung eines α -Kohlenstoffs durch Pyridin im Ring B könnte zur Eliminierung von *p*-Toluolsulfonsäure führen und das Imin **136** bilden. Nach Tautomerisierung könnte sich so das diaminierte Pyrazinon **135** bilden. Der vorgeschlagene Mechanismus ist bei der Bildung des Tetrazyklus **107** nicht möglich, da das saure α -CH Proton an C-5 fehlt.

[99] Übersicht: a) G. Höfle, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602-615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 569-582; b) E. F. V. Scriven, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 129-161.

[100] K. Rudolf, W. Eberlein, W. Engel, H. Pieper, M. Entzeroth, G. Hallermayer, H. Doods, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5921-5931.



Schema 38: Vorschlag zur Bildung des diaminierten Pyrazinons **135**.

Die Studie mit dem AB-System untermauert den vorgeschlagenen Mechanismus einer Dreikomponentenreaktion, bei der als Zwischenprodukt ein offenkettiges *syn*-Produkt **122** auf dem Weg zum Tetrazyklus **107** durchlaufen wird.

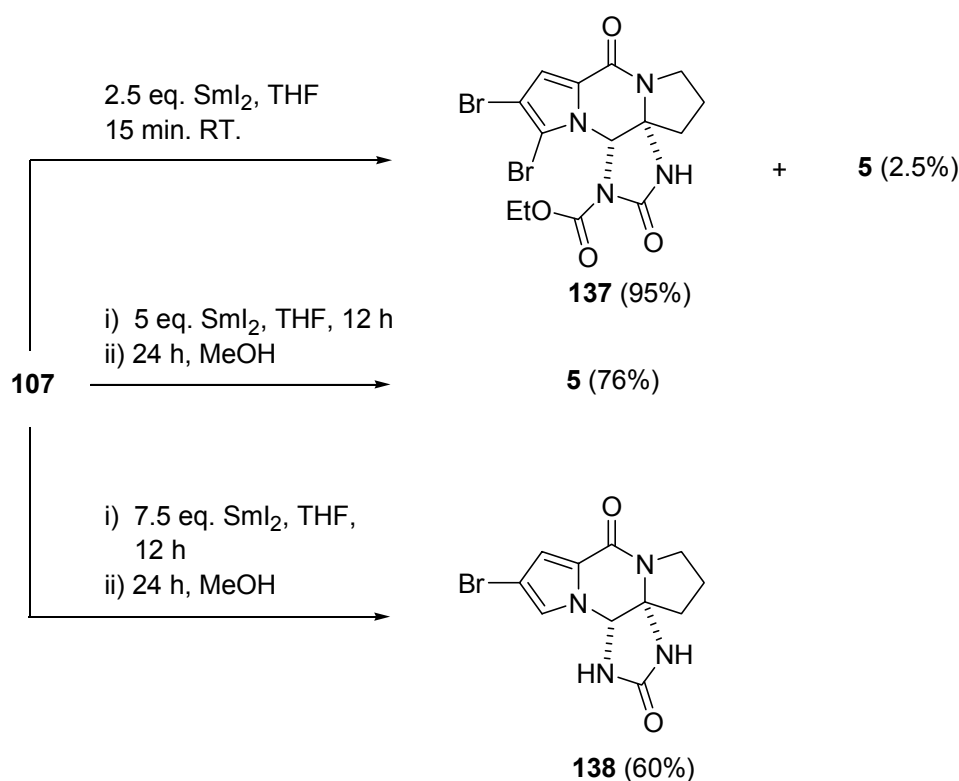
1.4 Entschützung des Tetrazyklus **107** zu *rac*-Dibromphakellstatin (**5**)

Die Darstellung des Tetrazyklus **107** ausgehend vom Dipyrrolopyrazinon **7** lieferte genügend Material, um in der Totalsynthese zu Dibromphakellstatin (**5**) fortzufahren. Zunächst sollte die N-O-Bindung gespalten werden. In der Literatur sind einige Möglichkeiten beschrieben N-O-Bindungen reduktiv abzubauen. Möglichkeiten beständen in der Spaltung mit Natriumamalgam,^[101] oder der Reduktion mit RedAl.^[102] Es wurde die Reduktion der N-O-Bindung mit SmI_2 bevorzugt. SmI_2 überträgt ein Elektron.^[103] Zunächst wurde die Reaktion mit 2.5 eq. SmI_2 durchgeführt, und man konnte den O-detosylierten Tetrazyklus **137** (95%) isolieren. Es konnte überraschenderweise auch *rac*-Dibromphakellstatin (**5**, 2.5%) isoliert werden. Deshalb wurden bei der nächsten Reaktion 7.5 eq. SmI_2 verwendet, und man konnte *rac*-Monobromphakellstatin (**138**, 60%) isolieren. Es zeichnete sich ab, dass 5 eq. SmI_2 zu Dibromphakellstatin (**5**) führen sollten, und tatsächlich konnte man nach der Reaktion *rac*-Dibromphakellstatin (**5**, 76%) isolieren und die Totalsynthese vollenden.

[101] C. P. Chow, K. J. Shea, S. M. Sparks, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2637-2640.

[102] G. R. Lenz, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4447-4452.

[103] a) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351-10372; b) D. J. Edmonds, D. Johnson, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371-3403.



Schema 39: Entschützung des Tetrazyklus **107** mit SmI₂.

Die Reduktion einer N-O-Bindung ist bekannt, aber die Abspaltung eines Carbamats mit SmI₂ war neu.^[104] Wahrscheinlich handelt es sich hierbei auch nicht um eine Reduktion mit SmI₂, sondern um eine Methanolyse, die durch entstandenes Sm³⁺ katalysiert wird. Im letzten Schritt der Reaktion wurde Methanol zugegeben und die Reaktion noch einige Stunden gerührt. Ähnliche Reaktionen mit anderen Seltenerdmetallen sind bekannt.^[105] Auf diese Weise sind sehr interessante Derivate des Dibromphakellstatins (**5**) zugänglich geworden, die für eine biologische Studie Verwendung fanden (siehe Kapitel 4).

[104] C. Exon, T. Gallagher, O. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4739-4749.

[105] G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *93*, 29-68.

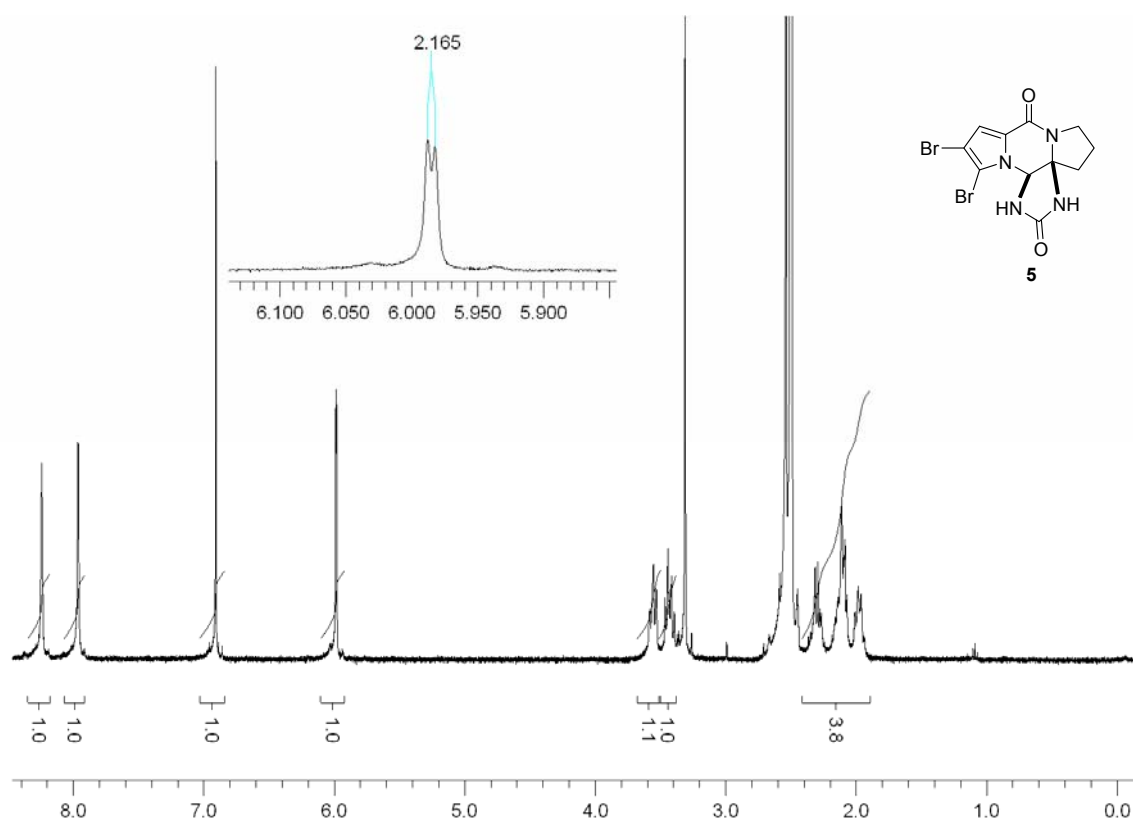


Abbildung 20: ^1H -NMR-Spektrum von *rac*-Dibromphakellstatin (**5**) (DMSO- d_6 , 400 MHz).

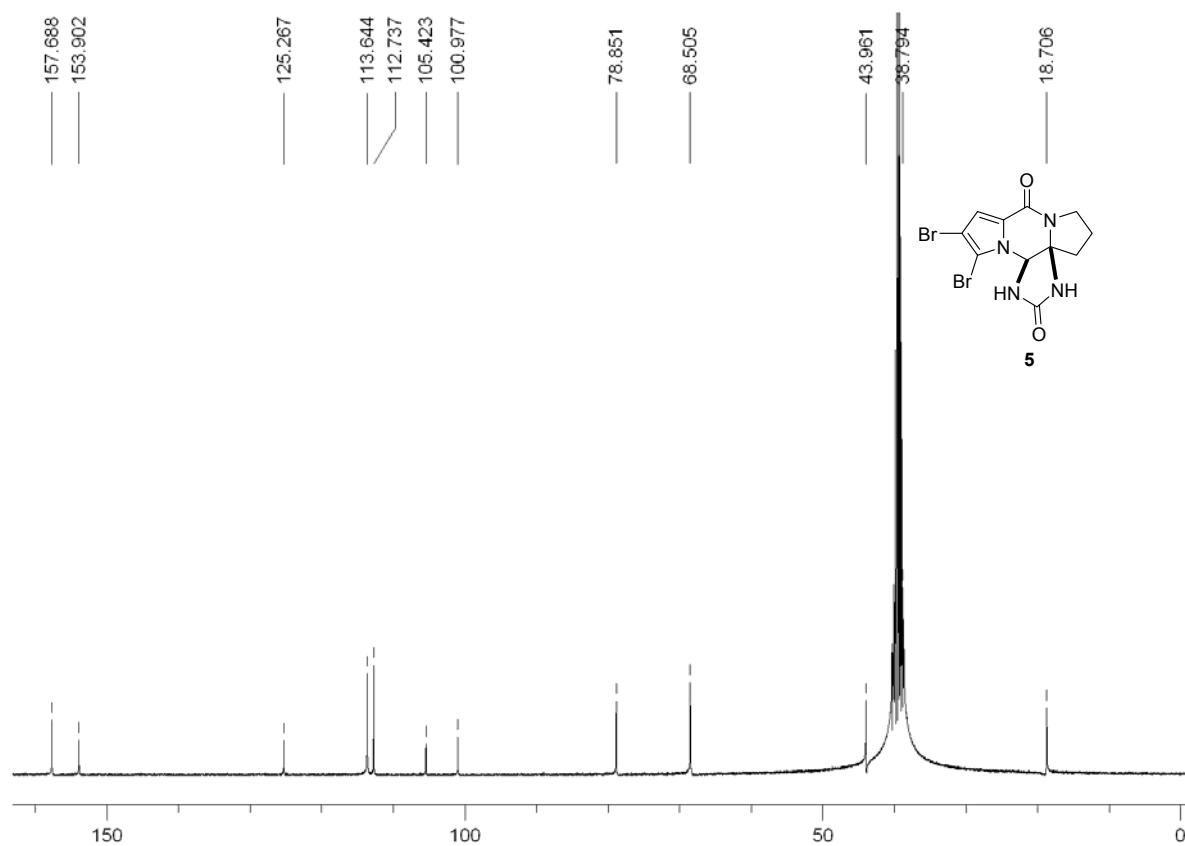


Abbildung 21: ^{13}C -NMR-Spektrum von *rac*-Dibromphakellstatin (**5**) (DMSO- d_6 , 100 MHz).

Das ^1H -NMR-Spektrum stimmt mit dem Spektrum des isolierten Naturstoffs überein. Das CH-Proton bei 5.99 ppm spaltet durch Kopplung mit dem NH-Proton zu einem Dublett mit einer Kopplungskonstante von 2.2 Hz auf. Auch die ^{13}C -NMR-Daten vom synthetischen *rac*-Dibromphakellstatin (**5**) stimmen mit den NMR-Daten des isolierten Naturstoffs überein.^[2] Die beiden Signale bei 78.9 ppm und 68.5 ppm gehören zu den beiden quartären C-Atomen, die Ring D mit Ring B verbinden.

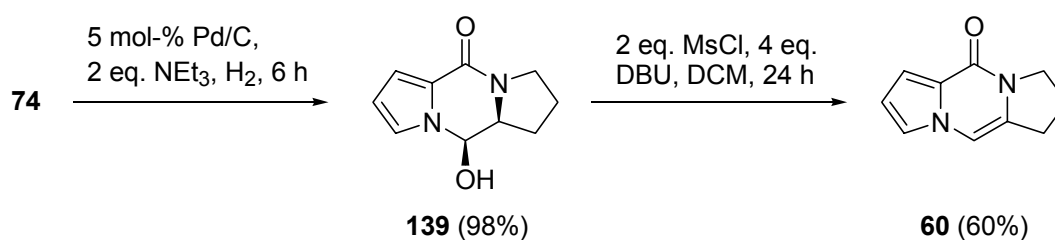
Die Gesamtausbeute der hier dargestellten Totalsynthese von Dibromphakellstatin (**5**) beträgt 10% beginnend bei L-Prolinol (**58**) und dem Trichlormethylketon **47**. Der Reaktionsschritt mit der geringsten Ausbeute ist die Bildung des Tetrazyklus **107**, der nur 25% beträgt. Trotzdem konnten auf diese Weise 200 mg *rac*-**5** gewonnen werden und wichtige biologische Tests durchgeführt werden (siehe Kapitel 4).

1.5 II. Generation der Totalsynthese

Die Gesamtausbeute diaminierter Produkte der Dreikomponentenreaktion betrug insgesamt 70%. Das Verhältnis von *syn*- und *anti*-Produkt müsste zugunsten des Tetrazyklus **107** verschoben werden, damit sich die Gesamtausbeute erhöhen lässt.

1.5.1 Darstellung eines debromierten Dipyrrolopyrazinons **60**

Die beiden Bromsubstituenten im Dipyrrolopyrazinon **7** schützen während der Synthese den Pyrrolteil gegenüber Oxidation. Austin et al. verwendeten in ihrer Totalsynthese von *rac*-Dibromphakellstatin (**5**) ein Dipyrrolopyrazinon **60**, das am Pyrrolteil nicht bromiert war und konnten damit eine *syn*-Addition zweier Azidgruppen in einer Ausbeute von 41% erreichen.^[63] Dies ermutigte, das Dipyrrolopyrazinon **60** darzustellen und gegenüber **99** zu testen. Da die oben gezeigten Vorstufen zum *N,O*-Acetal **74** in besseren Ausbeuten zu erreichen sind, wenn sich die beiden Bromsubstituenten am Pyrrolteil befinden, wurde entschieden, diese erst auf der Stufe des *N,O*-Acetals **74** reaktiv zu entfernen. Die Eliminierung mit MsCl und DBU sollte das Dipyrrolopyrazinon **60** schließlich zugänglich machen.

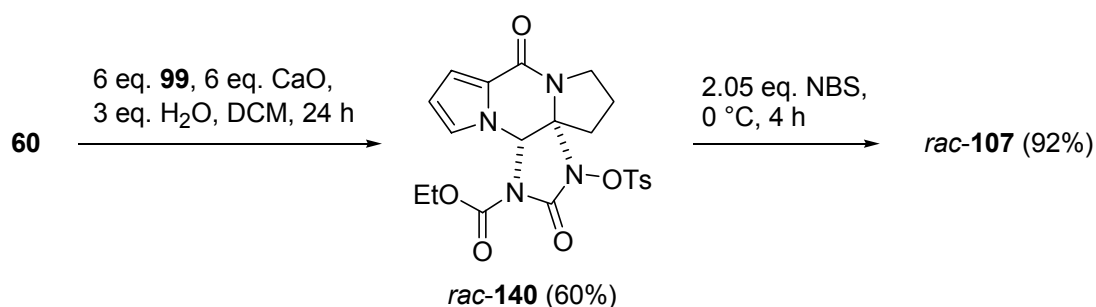


Schema 40: Darstellung des Dipyrrolopyrazinons **60**.

Die Hydrierung des *N,O*-Acetals **74** verlief mit 5 mol-% Pd/C als Katalysator und NEt₃ als Base mit Wasserstoff nahezu quantitativ. Die Eliminierung des *N,O*-Acetals **139** mit MsCl und DBU lieferte das Pyrazinon **60** (60%).

1.5.2 Reaktion des nicht-bromierten Dipyrrolopyrazinons **60** mit **99**

Erfreulicherweise hat sich gezeigt, dass man bei der Reaktion des nicht-bromierten Dipyrrolopyrazinons **60** nur einen 6fachen Überschuss an **99**, CaO und 3 eq. Wasser benötigt, um zum vollständigen Umsatz der Edukte zu gelangen. Nach Reinigung des Rohproduktes erhielt man den Tetrazyklus **140** in überraschenden 60% Ausbeute. Andere Produkte konnten hier nicht isoliert werden, was die Aufarbeitung extrem erleichterte. Die Behandlung des Tetrazyklus **140** mit 2.5 eq. Sml₂ in MeOH lieferte *rac*-Phakellstatin (**62**, 85%). Die Bromierung mit NBS wurde für die Totalsynthese bereits auf der Stufe des Tetrazyklus **140** durchgeführt, da sich so die Abtrennung von Succinimid leichter erreichen ließ. Die Bromierung des Tetrazyklus **140** mit NBS lieferte **107** (92%).



Schema 41: Darstellung des Tetrazyklus **140**.

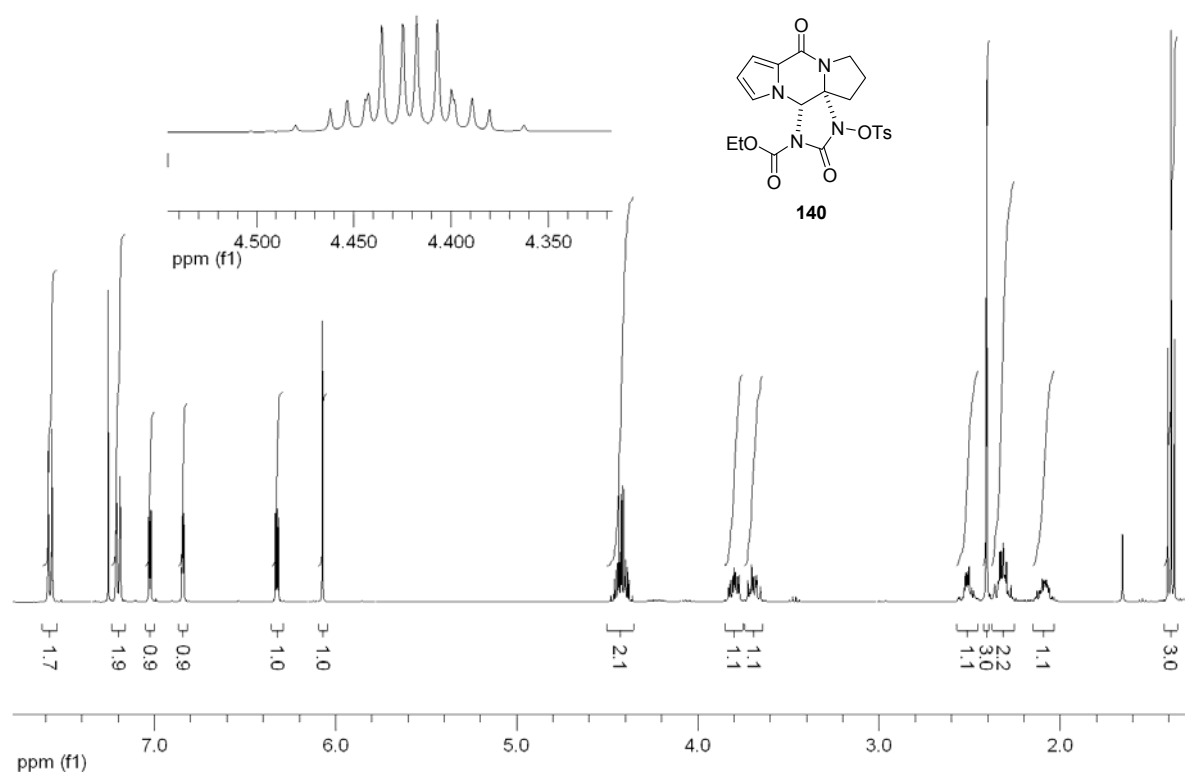


Abbildung 22: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Tetrazyklus **140** (CDCl_3 , 400 MHz).

Die Methylenprotonen der Ethoxycarbonylgruppe des Tetrazyklus **140** bei 4.36-4.47 ppm sind diastereotop und spalten zu einem Multiplett auf. Das Singulett mit dem Integral von 1 bei 6.08 ppm gehört zum einzigen Proton an Ring D und zeigt eine HMBC-Korrelation zur Carbonylgruppe des Ethylcarbamats, aber nicht zur Carbonylgruppe des zyklischen Harnstoffs. Aus diesem Grund wurden aus $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ Kristalle gezüchtet und diffraktometrisch vermessen.

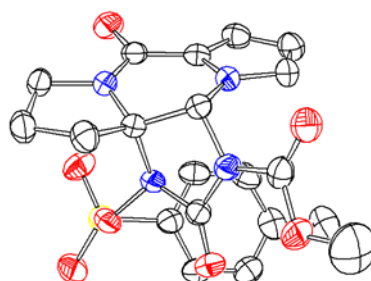
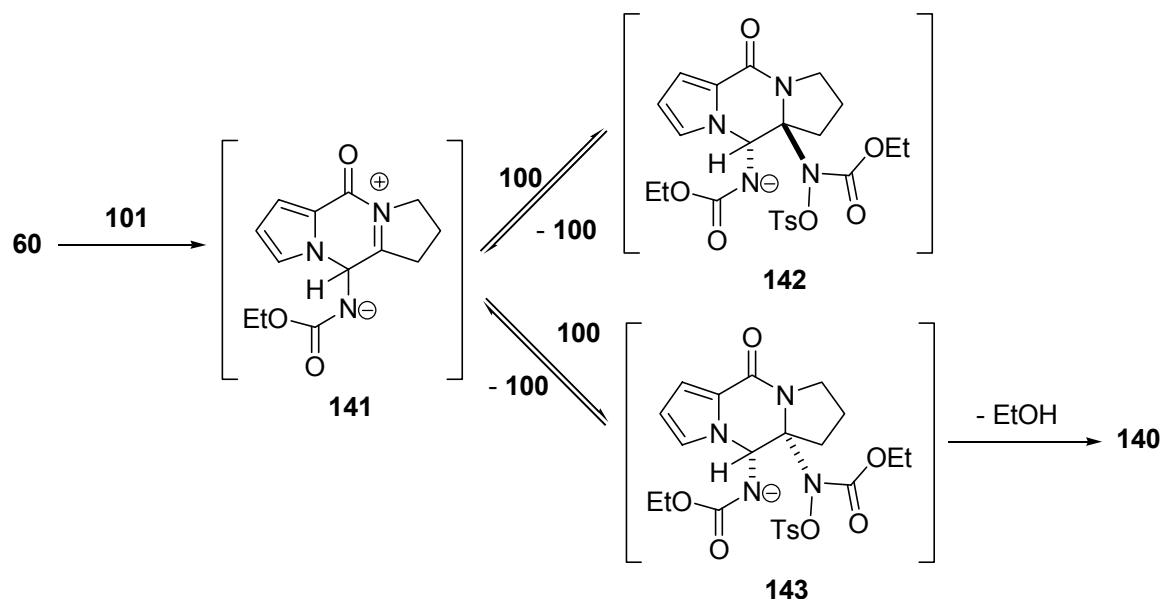


Abbildung 23: Ortep-Darstellung des Tetrazyklus **140**.

Offensichtlich haben die beiden Bromsubstituenten einen erheblichen Einfluss auf das *syn/anti*-Verhältnis der Reaktion. Eine Erklärung bestünde in einer erhöhten Lebensdauer des zentralen Intermediats **141**. Dann müsste aber davon ausgegangen werden, dass es sich beim Gesamtmechanismus um eine Gleichgewichtsreaktion handelt. Möglicherweise besteht im nicht-bromierten Fall die Möglichkeit, dass das gebildete *anti*-Produkt **142** wieder über das Zwitterion **141** zurückreagiert.



Schema 42: Mögliche Gleichgewichtsreaktion.

In diesem Fall würde sich das Gleichgewicht via **143** zu Gunsten des Tetrazyklus **140** verschieben und man würde ihn als Hauptprodukt erwarten. Die erhöhte Stabilität des nicht-bromierten Intermediats **141** könnte durch die größere Polarität und stabilisierende Wechselwirkungen des Lösungsmittels hervorgerufen werden.^[3]

Der Umweg über das nicht-bromierte Dipyrrolopyrazinon **60** verlängert die Totalsynthese um zwei Schritte. Dennoch kann auf diese Weise die Gesamtausbeute auf 18% und damit fast verdoppelt werden. Die Verlängerung um zwei Stufen relativiert sich weiter, wenn man beachtet, dass die Aufarbeitung des nicht-bromierten Tetrazyklus **140** wesentlich weniger Zeit in Anspruch nimmt.

2 Erste enantioselektive Totalsynthese von (-)-Dibromphakellstatin (5)

Wie sich in Kapitel 4 zeigen wird, ist nur das natürliche (-)-Enantiomer **5** biologisch aktiv, und die einzige enantioselektive Synthese von Romo und Poullennec liefert das unnatürliche (+)-Enantiomer **5**.^[64] Da sich die Racematspaltung via chiraler HPLC nicht für beliebig große Mengen eignet, sollte eine enantioselektive Synthese entwickelt werden, die (-)-**5** liefert. Es sollte außerdem versucht werden, die Dreikomponenten-Imidazolidinon-Anellierung mit in die Synthese einzubeziehen. Die Chiralität könnte entweder substratgesteuert, oder durch ein chirales Lwowski-Reagenz auxiliargesteuert werden. Bei der Steuerung durch das Substrat selbst müsste ein chirales Dipyrrlopyrazinon generiert werden und die stereogene Information am besten aus dem "chiralen Pool" stammen. Für chirale Auxiliare des Lwowski-Typs gab es bereits einige Hinweise in der Literatur. Beispielsweise konnten Pellacani et al. diastereoselektive Aziridinierungen mit chiralen Auxiliaren durchführen.^[106]

2.1 Substratgesteuerte diastereoselektive Dreikomponenten-Imidazolidinon-Anellierung^[10]

Zunächst sollte versucht werden, ein chirales Dipyrrlopyrazinon herzustellen, welches anschließend gegenüber dem Lwowski-Reagenz **99** getestet werden sollte.

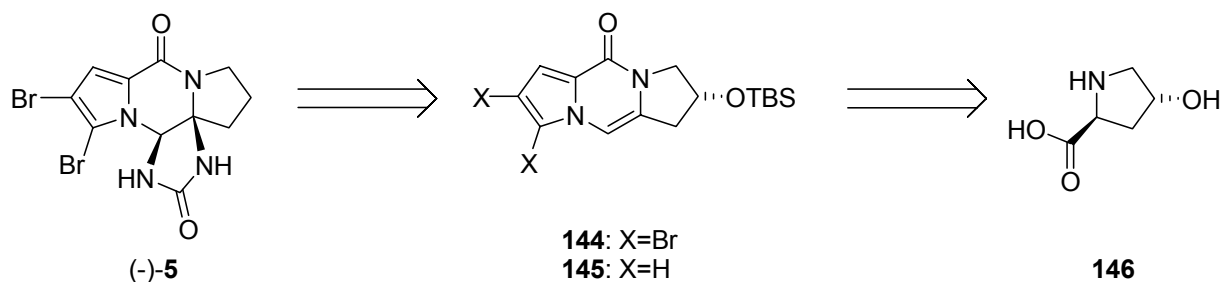
2.1.1 Retrosynthese von (-)-Dibromphakellstatin (5)

Um (-)-Dibromphakellstatin (**5**) über die Dreikomponentenreaktion mit Hilfe von Lwowski-Reagenz **99** darzustellen, sollte eine steuernde funktionelle Gruppe in Ring C eingebaut sein. Das Dipyrrlopyrazinon (**144** oder **145**) könnte dann ausgehend von *trans*-L-Hydroxyprolin (**146**) dargestellt werden.

Die Hydroxygruppe könnte die "hintere Seite" des Dipyrrlopyrazinons (**144** oder **145**) abschirmen und so eventuell das "richtige" Diastereomer beim Aufbau von Ring D bevorzugen. Als Schutzgruppe könnte TBS dienen, welches durch seinen

[106] S. Fioravanti, L. Morreale, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3031-3034.

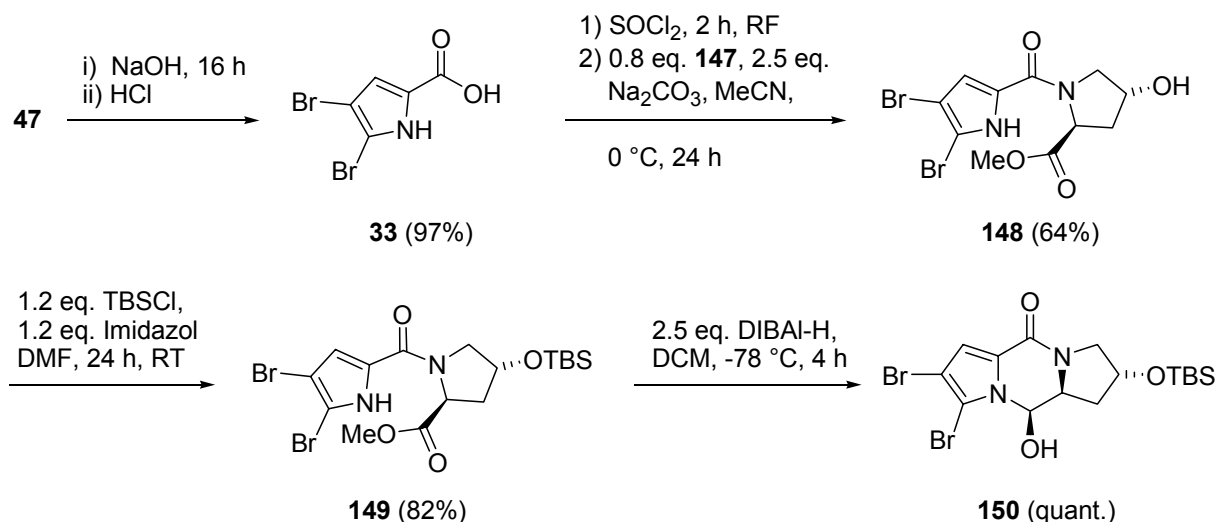
sterischen Anspruch zusätzlich die "hintere Seite" des Pyrazinons effektiv abschirmen könnte.



Schema 43: Hydroxyprolin (**146**) als Träger der stereogenen Information für (-)-Dibromphakellstatin (**5**).

2.1.2 Darstellung chiraler Dipyrrlopyrazinone aus dem "chiralen Pool"

Zunächst sollte das Dipyrrlopyrazinon **144** aufgebaut werden. Dazu wurde *trans*-L-Hydroxyprolin (**146**) in das Hydrochlorid des Methylesters **147** überführt. Dies war in Methanol und Thionylchlorid quantitativ möglich. Zunächst wurde das Trichlormethylketon **47** in 2 N NaOH verseift, und man erhielt die Carbonsäure **33**, welche durch Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt wurde. Die Reaktion des Säurechlorids mit **147** lieferte schließlich das Amid **148** (64%). Die besten Ausbeuten wurden dabei mit der heterogenen Base Na₂CO₃ erhalten. Anschließend wurde die TBS-Schutzgruppe eingeführt, und man erhielt den Silylether **149** (82%). Die folgende Reduktion des Methylesters **149** mit DIBAL-H lieferte quantitativ das *N,O*-Halbacetal **150**.^[107]



Schema 44: Darstellung des *N,O*-Halbacetals **150**.

[107] B. Geiger, *Forschungspraktikum*, 2004, Ludwig-Maximilians-Universität München.

Die Reduktion mit DIBAL-H lieferte selektiv das Diastereomer **150**, dessen Struktur durch Einkristallstrukturanalyse aufgeklärt wurde.

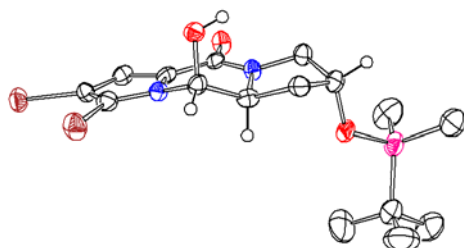
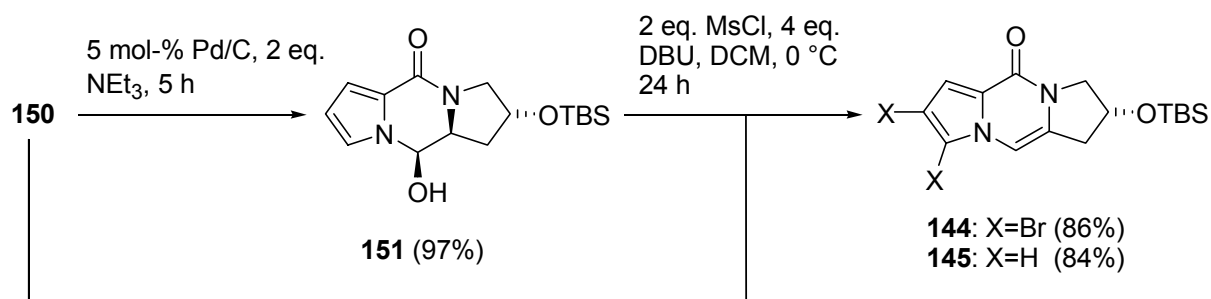


Abbildung 24: Ortep-Darstellung des *N,O*-Halbacetals **150**.

Um untersuchen zu können, welchen Einfluß der Bromierungsgrad bei einem chiralen Dipyrrolopyrazinon hätte, wurde ein Teil des dibromierten *N,O*-Halbacetals **150** mit Wasserstoff an 5 mol-% Pd/C hydriert. Die Hydrierung lieferte das *N,O*-Halbacetal **151** (97%). Anschließend wurde die Hydroxygruppe aus den *N,O*-Halbacetalen **150** und **151** mit MsCl und DBU zu den Dipyrrolopyrazinonen **144** (86%) und **145** (84%) eliminiert.

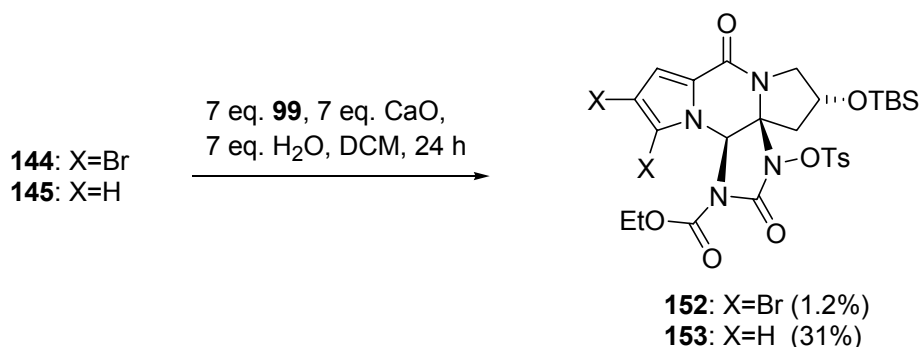


Schema 45: Eliminierung zu den Dipyrrolopyrazinonen **144** und **145**.

2.1.3 Reaktion mit **99**

Bei der Synthese von *rac*-**5** wurde bereits beobachtet, dass sehr subtile Einflüsse, wie der Bromierungsgrad am Pyrrol, zu großen Ausbeuteänderungen führen können. Es war daher nicht klar, ob die Dreikomponenten-Reaktion bei einem Dipyrrolopyrazinon ablaufen würde, an dem sich ein sterisch anspruchsvoller Rest befindet. Die Reaktion des dibromierten Dipyrrolopyrazinons **144** mit **99** lieferte eine sehr schwer zu trennende Produktmischung, die erst nach dreimaliger Chromatographie den Tetrazyklus **152** in einer Ausbeute von nur 1.2% lieferte. Das

nicht-bromierte Dipyrrolopyrazinon **145** hingegen lieferte nach nur einem chromatographischen Reinigungsschritt den Tetrazyklus **153** in 31% isolierter Ausbeute.



Schema 46: Darstellung der Tetrazyklen **152** und **153**.

Es konnte in beiden Reaktionen nur ein Diastereomer isoliert werden. Es wurden auch keine anderen Nebenprodukte isoliert. An den Ausbeuten der Tetrazyklen **152** und **153** ist deutlich zu erkennen, dass sich der Bromierungsgrad bei der diastereoselektiven Variante der Reaktion viel gravierender auswirkt. Vom nicht-bromierten Tetrazyklus **153** wurde viel mehr erhalten als von **152**. Für die weitere Synthese wurde daher nur noch der Tetrazyklus **153** untersucht.

Prinzipiell sind für das Dipyrrolopyrazinon **145** zwei "envelope" Konformationen vorstellbar. Die günstigste Konformation sollte **154** sein, da sie die kleinsten sterischen Wechselwirkungen haben sollte. **155** sollte die ungünstigste Konformation darstellen. Die Enthalpiedifferenz (MM2) der beiden Konformationen beträgt 5.0 kcal/mol zugunsten der Envelope-Konformation **154**.

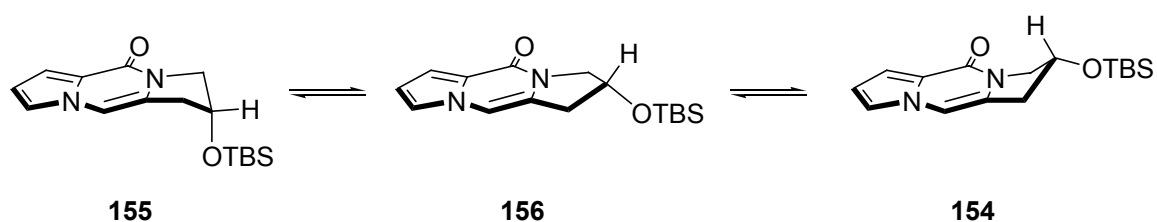


Abbildung 25: Mögliche Konformationen des Dipyrrolopyrazinons **145**.

Um die wahre Konformation des TBS-geschützten Dipyrrolopyrazinons **145** zu bestimmen, wurde versucht Kristalle für eine Einkristallstrukturanalyse zu erhalten. Die Kristallstruktur des Dipyrrolopyrazinons **145** könnte bei der Suche nach dem thermodynamisch stabilsten Konformer von Nutzen sein. Deshalb wurde **145**

mehrmals aus Methanol umkristallisiert, und man erhielt schließlich Kristalle, die sich für die Röntgenstrukturanalyse eigneten.

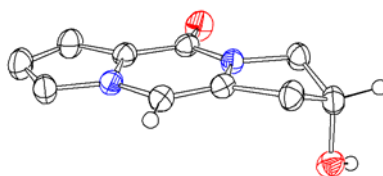
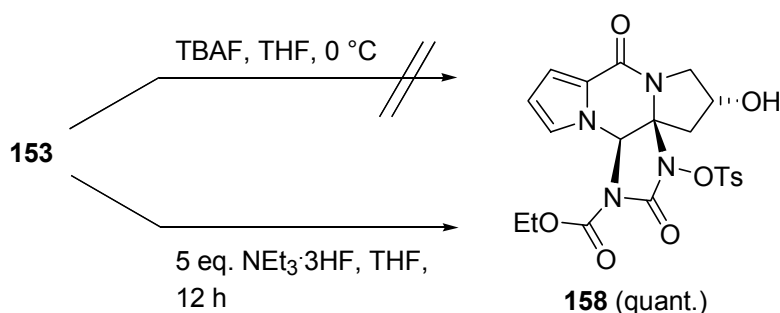


Abbildung 26: Ortep-Darstellung des chiralen Trizyklus **157**.

Wie aus der Kristallstruktur erkennbar ist, wurde die TBS-Schutzgruppe abgespalten und der Alkohol **157** erhalten. Es ist aber auch deutlich zu erkennen, dass die OH-Gruppe fast senkrecht auf dem planaren ABC-System steht. Daraus kann geschlossen werden, dass der elektrophile Angriff des Lwowski-Reagenzes **99** zunächst von der sterisch weniger gehinderten Seite und damit von "oben" erfolgen sollte.

Von den TBS-geschützten Tetrazyklen **152** und **153** konnten keine Kristalle erhalten werden. Man entschloss sich daher, die TBS-Schutzgruppe abzuspalten.



Schema 47: Entschützung des Tetrazyklus **153**.

Es stellte sich heraus, dass TBAF, welches zum Abspalten von Silylgruppen am gebräuchlichsten ist,^[108] ungeeignet war. Mit TBAF bildete sich eine nicht näher charakterisierte Produktmischung. Ein sehr mildes Reagenz zum Abspalten von TBS-Gruppen stellt $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ dar, mit welchem die Abspaltung der Schutzgruppe zum Tetrazyklus **158** (quant.) gelang.^[108]

[108] P. J. Kocięński, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 3rd Edition, 2005.

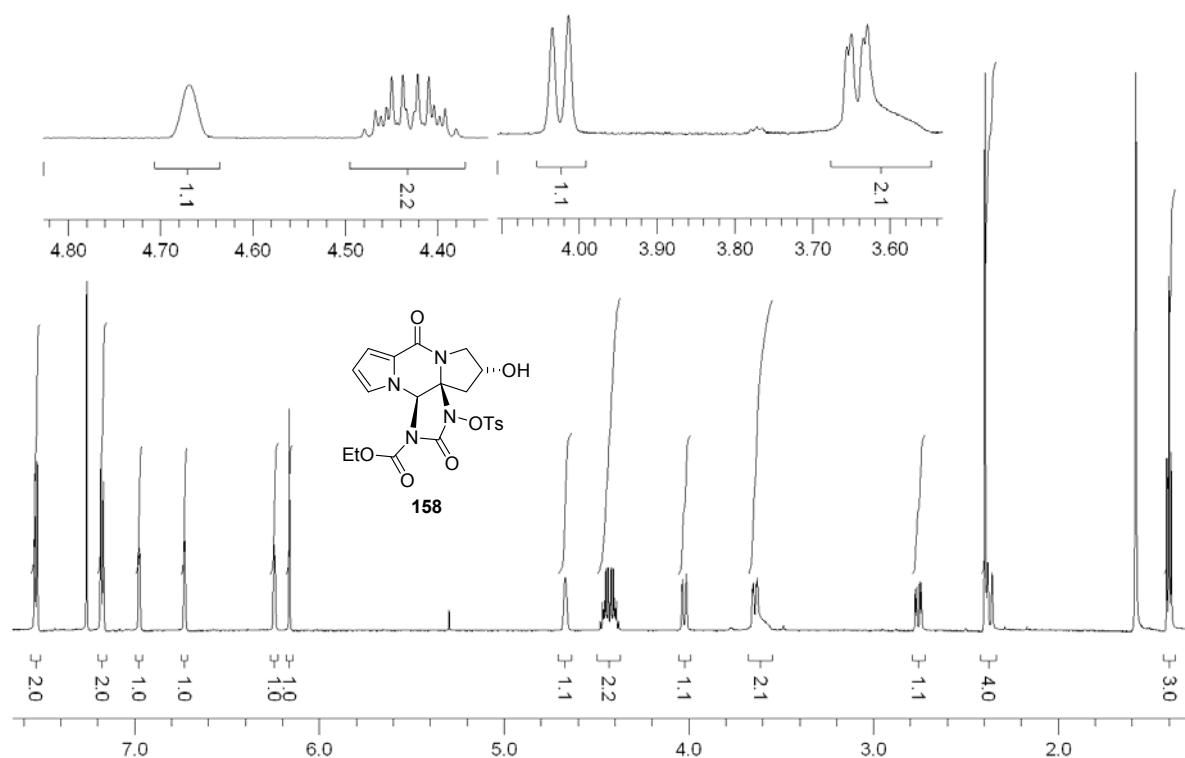


Abbildung 27: ^1H -NMR-Spektrum des Tetrazyklus **158** (CDCl_3 , 600 MHz).

Im ^1H -NMR-Spektrum des Tetrazyklus **158** ist zu erkennen, dass die Signale der Methylenprotonen der Ethoxycarbonylgruppe bei 4.42 ppm (2H) zu einem Dublett von Quartetts aufspalten. Die geminale Kopplungskonstante beträgt 17.4 Hz, und die 3J -Kopplung zur Methylgruppe beträgt 7.1 Hz. Das α -H der OH-Gruppe ist kaum aufgelöst und als verbreitertes Multipllett bei 4.65 ppm zu erkennen. Für die Methylenprotonen aus Ring C sind nur die geminalen Kopplungen aufgelöst, und bei 3.60 ppm befindet sich das breite Signal des OH-Protons.

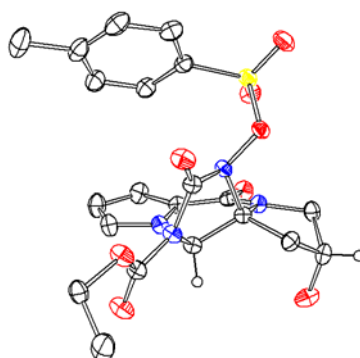


Abbildung 28: Ortep-Darstellung des chiralen Tetrazyklus **158**.

Die Kristallstruktur bestätigte, dass Ring D bezüglich der OH-Gruppe auf der entgegengesetzten Seite der ABC-Ebene steht.

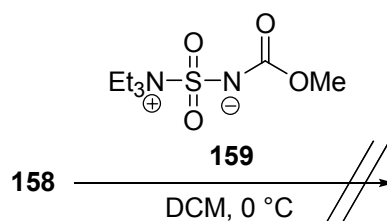
2.1.4 Desoxygenierung von **158**

Zur Desoxygenierung von **158** wäre eine Barton-McComie-Defunktionalisierung denkbar.^[109] Weitere Möglichkeiten bestünden in der Eliminierung und anschließender Hydrierung sowie nach geeigneter Funktionalisierung, einer Reduktion mit Hydrid.

2.1.4.1 Eliminierungsversuche der OH-Gruppe

Der Versuch einer Eliminierung mit einem Überschuss MsCl und DBU bei 0 °C lieferte eine schwer zu trennende Produktmischung. Für die Totalsynthese schied diese Möglichkeit daher aus. Auch bei äquimolarem Einsatz der Base entstanden zahlreiche Nebenprodukte, die nicht näher charakterisiert werden konnten.

In den frühen 1970er Jahren beobachteten Burgess et al., dass sekundäre und tertiäre Alkohole durch **159** zu Olefinen eliminiert werden können.^[110] Der große Vorteil ist, dass keine externe Base zuzusetzen ist. Nach der Reaktion mit **158** konnte allerdings kein Eliminierungsprodukt isoliert werden. Auch nach Zugabe von stärkeren Basen wie KO^tBu oder LHMDs konnte keine Eliminierung beobachtet werden. Eine Temperaturerhöhung auf 60 °C führte dann zu einem nicht weiter charakterisierten Produktgemisch.



Schema 48: Eliminierungsversuche mit Burgess-Reagenz **159**.

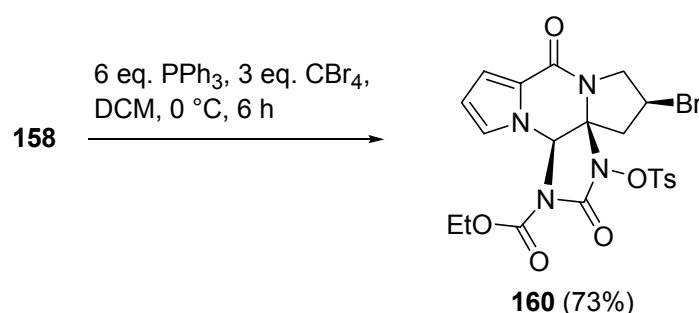
[109] a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585; b) A. G. M. Barrett, P. A. Prokopiou, D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1175; c) D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, A. Stange, *Synthesis* **1981**, 743-745; d) D. H. R. Barton, W. Hartwig, R. S. H. Motherwell, A. Stange, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2019-2022.

[110] a) E. M. Burgess, H. R. Penton jr., E. A. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5224-5226; b) E. M. Burgess, H. R. Penton jr., E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 26-31.

2.1.4.2 Substitution der OH-Gruppe

Eine Defunktionalisierung der dirigierenden Gruppe wäre am elegantesten, wenn man dabei auch die Ethoxycarbonyl- und O-Tosylgruppe entfernen könnte. Durch eine Appel-Reaktion könnte die Hydroxygruppe durch Brom unter Inversion von C-2 substituiert werden.^[111]

Der Tetrazyklus **158** wurde mit 6 eq. Triphenylphosphan und 3 eq. CBr₄ in DCM umgesetzt, und man konnte die bromierte Verbindung **160** (73%) isolieren.



Schema 49: Substitution der OH-Gruppe.^[111]

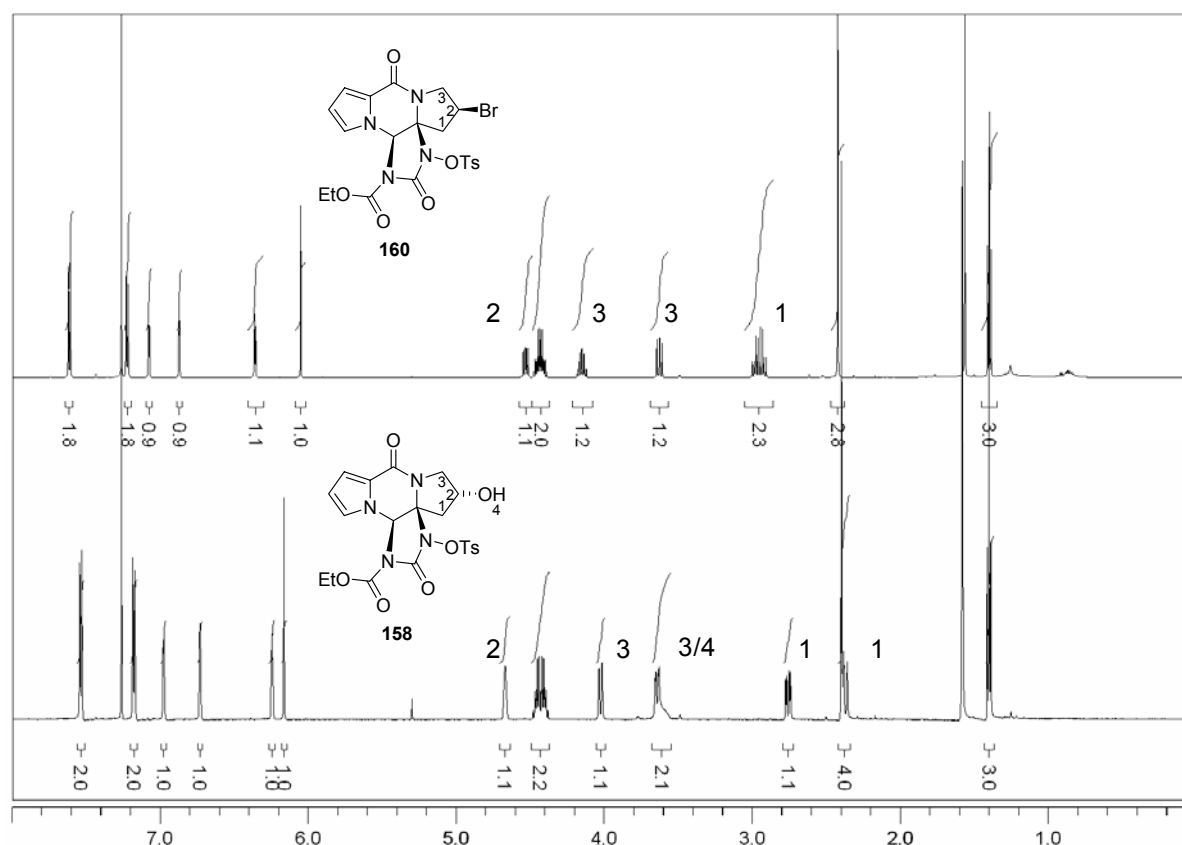


Abbildung 29: ¹H-NMR-Spektrum des Tetrazyklus **158** und des bromierten Tetrazyklus **160** (CDCl₃, 600 MHz).

[111] R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 863-874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801-811.

Beim Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Kopplungskonstanten zwischen dem hydroxylierten Tetrazyklus **158** und dem Tetrazyklus **160** konnte festgestellt werden, dass die Stereochemie an C-2 vermutlich invertiert wurde.

In Abbildung 29 sind die beiden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des OH-Tetrazyklus **158** und des bromierten Tetrazyklus **160** gegeneinander aufgetragen. Die diastereotopen Signale der Methylenprotonen an C-1 sind beim bromierten Tetrazyklus **160** deutlich zu höherem Feld verschoben und fallen bei 3.0 ppm zusammen. Beim hydroxylierten Tetrazyklus erscheinen die Signale der beiden Methylenprotonen an C-1 bei 2.40 ppm und 2.8 ppm. Die Stereochemie sollte mit Hilfe der Karplus-Kurve ermittelbar sein. Die wichtigsten Kopplungskonstanten sind aber leider nicht vollständig aufgelöst, weshalb die absolute Stereochemie nicht sicher bestimmt werden konnte. Das verbreiterte Signal bei 3.6 ppm im Spektrum von **158** rührt von der OH-Gruppe her und ist nach der Appel-Reaktion verschwunden. Die absolute Stereochemie wurde schließlich per Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Man kann in der Kristallstruktur (Abb. 30) erkennen, dass das Zentrum invertiert wurde. Es ist weiterhin auffällig, dass sich die "envelope" Konformation von Ring C bei der Reaktion von **158** zum Appel-Produkt **160** nicht verändert hat.

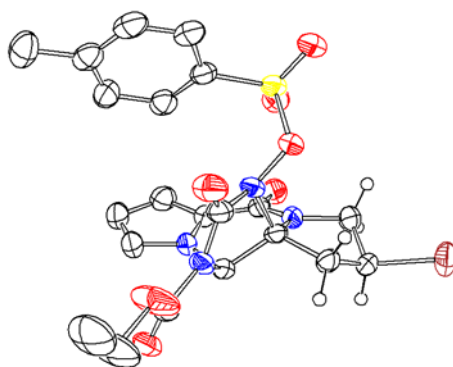


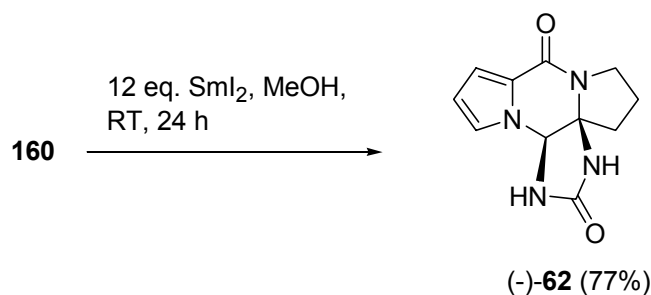
Abbildung 30: Ortep-Darstellung des bromierten chiralen Tetrazyklus **160**.

2.1.4.3 Umsetzung des Tetrazyklus **160** mit Sml_2

Es sind nur wenige Beispiele bekannt, bei denen ein sekundäres Alkylbromid mit Sml_2 reduziert wurde. Meist wurden aktivierte α -Positionen von Carbonylverbindungen umgesetzt.^[112]

[112] a) A. Ogawa, T. Nanke, N. Takami, Y. Sumino, I. Ryu, N. Soboru, *Chem. Lett.* **1994**, 2, 379-380;
b) G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1135-1138.

Die Abspaltung der Ethoxycarbonyl- und der *O*-Tosylgruppe war bereits aus der racemischen Serie bekannt. Der Tetrazyklus **160** wurde in Methanol gelöst und mit einem großen Überschuss an SmI_2 behandelt. Nach der Zugabe von 12 eq. SmI_2 wurde 24 h gerührt. Nach der chromatographischen Reinigung konnte (-)-Phakellstatin (**62**, 77%) isoliert werden.

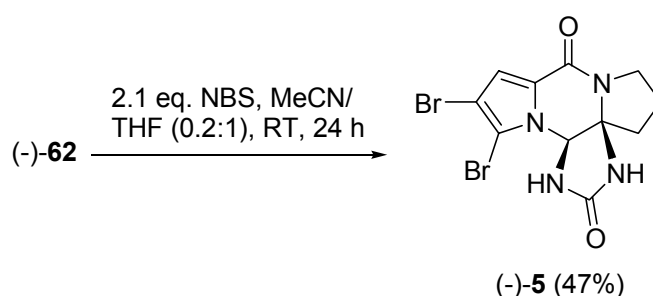


Schema 50: Komplette Entschützung mit SmI_2 .

Das kräftige Reduktionsmittel SmI_2 erzeugte vermutlich ein Carbanion, welches durch Methanol sofort protoniert wurde.^[113] In anderen Arbeiten konnten auf diese Weise Deuterium oder Tritium in α -Position zu Carbonylverbindungen eingeführt werden.^[114]

2.1.5 Bromierung von (-)-Phakellstatin (**62**)

Romo und Poullennec führten als letzte Stufe ihrer enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Dibromphakellstatin (**5**) eine NBS-Bromierung der Pyrrolsubstruktur von (+)-Phakellin (**62**) durch und erhielten (+)-**5** (69%).



Schema 51: NBS-Bromierung von (-)-Phakellstatin (**62**) zu (-)-Dibromphakellstatin (**5**).

[113] T. P. Ananthanarayan, T. Gallagher, P. Magnus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 709-710.

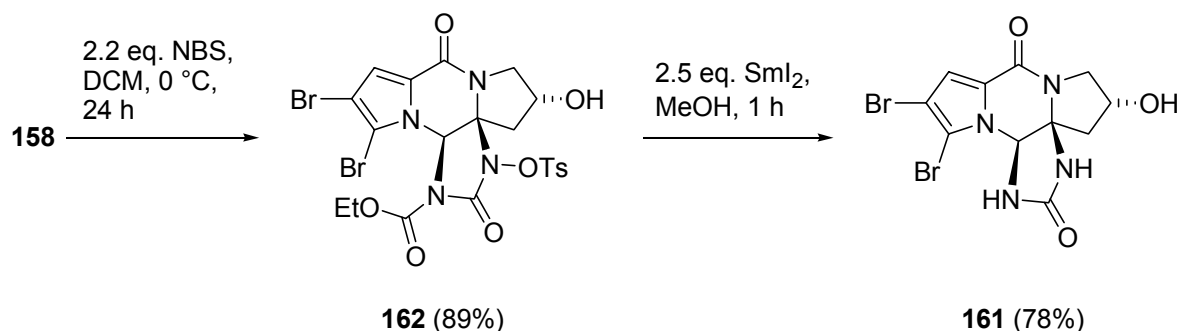
[114] J. Inanaga, M. Ishikawa, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, 7, 1485-1486.

Austin et al. berichteten im Zuge ihrer Totalsynthese von *rac*-**5** von großen Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung der NBS-Bromierung und erhielten *rac*-**5** (30%). Als Hauptproblem nannten die Autoren, dass sich die chromatographische Abtrennung von Succinimid schwierig gestaltete.^[63]

Im vorliegenden Fall lieferte die Bromierung von (-)-Phakellstatin (**62**) (-)-Dibromphakellstatin (**5**) in einer Ausbeute von 47%. Die Berechnung der Gesamtausbeute der ersten enantioselektiven Totalsynthese von (-)-Dibromphakellstatin (**5**) beginnt bei der freien Carbonsäure **33** und *trans*-L-Hydroxyprolinmethylester (**147**). Es ergibt sich für die oben dargestellten 10 linearen Stufen eine Gesamtausbeute von 3.5%. Damit ist die Synthese 9 Schritte kürzer als die von Romo et al. und liefert das natürliche (-)-Enantiomer.^[64]

2.1.6 Darstellung von (-)-Hydroxydibromphakellstatin (**161**)

Eine sehr interessante Verbindung für biologisch-chemische Experimente wäre ein Dibromphakellstatinderivat, das im Ring C noch eine Hydroxygruppe trägt. Man könnte ausgehend von (-)-Hydroxydibromphakellstatin (**161**) versuchen, eine Kohlenstoffkette mit einer reaktiven Seitenkette an der OH-Gruppe zu installieren. Diese Funktionalisierung könnte, wie für Hymenialdisin (**13**) gezeigt, für eine Affinitätschromatographie genutzt werden.^[68] Es wurde vom Tetrazyklus **158** ausgegangen, mit NBS bromiert und mit Sml_2 entschützt.



Schema 52: Darstellung von (-)-Hydroxydibromphakellstatin (**161**).

Somit konnte man (-)-Hydroxydibromphakellstatin (**161**) zugänglich machen, welches über die Hydroxygruppe funktionalisierbar wäre.

2.2 Versuch einer auxiliargesteuerten enantioselektiven Synthese von (-)-5

2.2.1 Chirale Auxiliare

Das Lwowski-Reagenz **99** wurde in erster Linie entwickelt, um auf eine schonende Weise Aziridine aus Doppelbindungen aufzubauen.^[87] Pellacani und Tardella versuchten als erste ein chirales Lwowski-Reagenz herzustellen und für Aziridinierungen einzusetzen. Dies gelang ihnen, indem sie chirale Alkohole funktionalisierten.^[106]

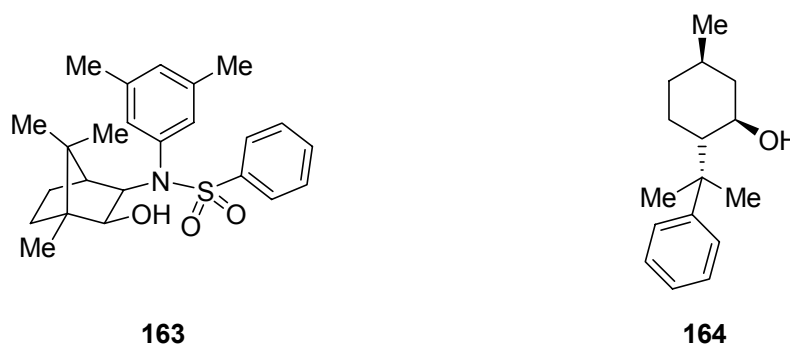
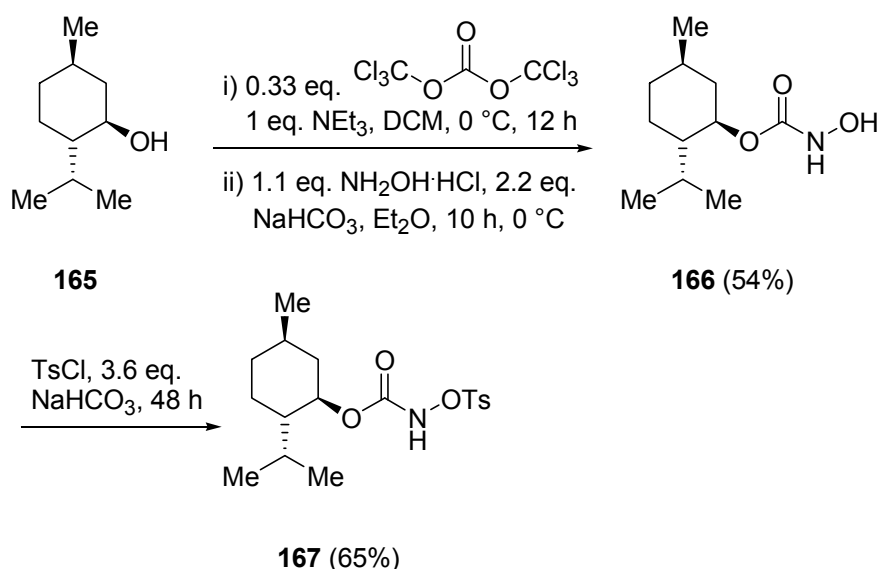


Abbildung 31: Der Helmchen-Alkohol (**163**) und (-)-8-Phenylmenthol (**164**).^[106]

Hierbei verwendeten Pellacani et al. den so genannten Helmchen-Alkohol **163** und das Mentholderivat **164**. Die daraus erhaltenen Tosyloxycarbamate erreichten in Beispielreaktionen Diastereomerenverhältnisse von maximal 73:27, was gegenüber anderen Aziridinierungsmethoden wie der von Evans et al. eher moderat ist.^[115]

Trotzdem könnte es auf diese Weise möglich sein, einen Imidazolidinonring an den Dipyrrolopyrazinonen **7** und **60** aufzubauen. Um zu testen, inwieweit ein chirales Lwowski-Reagenz überhaupt in der Lage ist, mit den Dipyrrolopyrazinonen in gewünschter Weise zu reagieren, wurde als chiraler Alkohol (-)-Menthol (**165**) eingesetzt.

[115] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329.

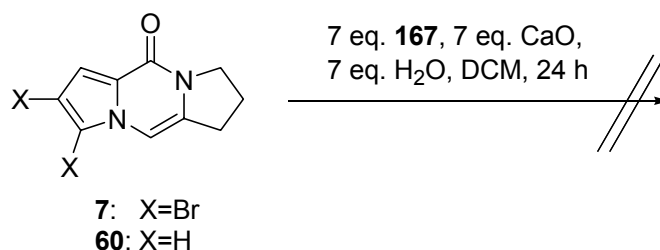


Schema 53: Darstellung des chiralen Tosyloxycarbamats **167**.

Zunächst wurde das Hydroxycarbamat **166** nach einer modifizierten Vorschrift von Kibayashi et al. hergestellt.^[116] Dabei wurde der Chlorameisensäureester durch Behandlung mit Triphosgen gebildet, welcher mit Hydroxylamin zum Hydroxycarbamat **166** (54%) umgesetzt wurde. Das Hydroxycarbamat **166** wurde anschließend mit Tosylchlorid und NaHCO₃ als Base in einer heterogenen Reaktion in das Tosyloxycarbamat **167** (68%) umgesetzt.

2.2.2 Reaktion mit den Dipyrrrolopyrazinonen **7** und **60**

Die Reaktionen wurden unter denselben Bedingungen durchgeführt, wie für die achirale Variante. Es konnte allerdings keine Umsetzung beobachtet werden. Vermutlich ist die dreifach substituierte Doppelbindung der Dipyrrrolopyrazinone **7** und **60** für das sterische doch recht anspruchsvolle chirale Tosyloxycarbamat **167** nicht zugänglich. Aus diesem Grund war das chirale Auxiliar **167** für eine Totalsynthese von Dibromphakellstatin (**5**) ungeeignet.



Schema 54: Reaktion von **167** mit den Dipyrrrolopyrazinonen **7** und **60**.

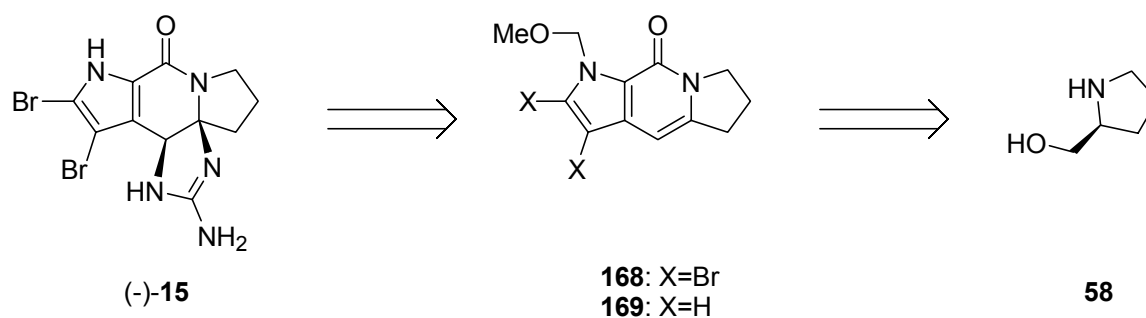
[116] S. Aoyagi, R. Tanaka, M. Naruse, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8397-8406.

3 Versuch der Darstellung eines Isophakellingerüstes

Der Naturstoff Dibromisophakellin (**15**) unterscheidet sich von Dibromphakellin (**4**) durch Inversion des Pyrrolrings, also der Vorlage einer Pyrrolo[2,3-*f*]indolizinon- anstelle einer Pyrrolo[1,2-*a*]pyrazinon-Teilstruktur. Zur Zeit ist eine Synthese von Dibromisophakellin (**15**) bekannt. Schlüsselschritt ist die thermische Isomerisierung von Dibromphakellin (**4**).^[61] Eine nicht biomimetische Synthese des Isophakellingerüstes wäre auch für eine Totalsynthese von Styloguanidin^[53] interessant, welches eine Isophakellin-Teilstruktur aufweist. Außerdem sind für Dibromisophakellin (**15**) noch keine biologischen Aktivitäten beschrieben, welche durch Bereitstellung einer größeren Menge nach einer effektiven Totalsynthese näher untersucht werden könnten.

3.1 Darstellung der Pyrroloindolizinone **168** und **169**

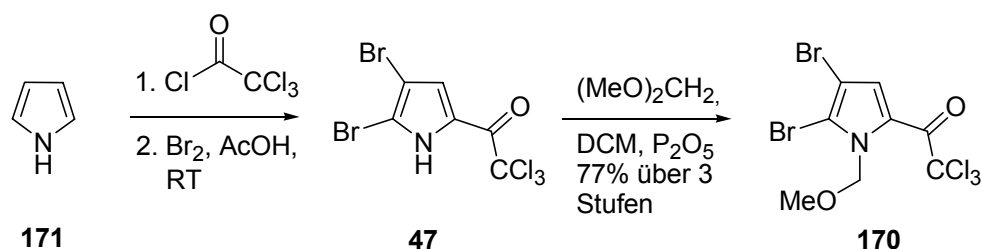
Die MOM-geschützten Pyrroloindolizinone **168** und **169** waren ausgehend von L-Prolinol (**58**) darzustellen.



Schema 55: Retrosynthese von (-)-Dibromisophakellin (**15**).

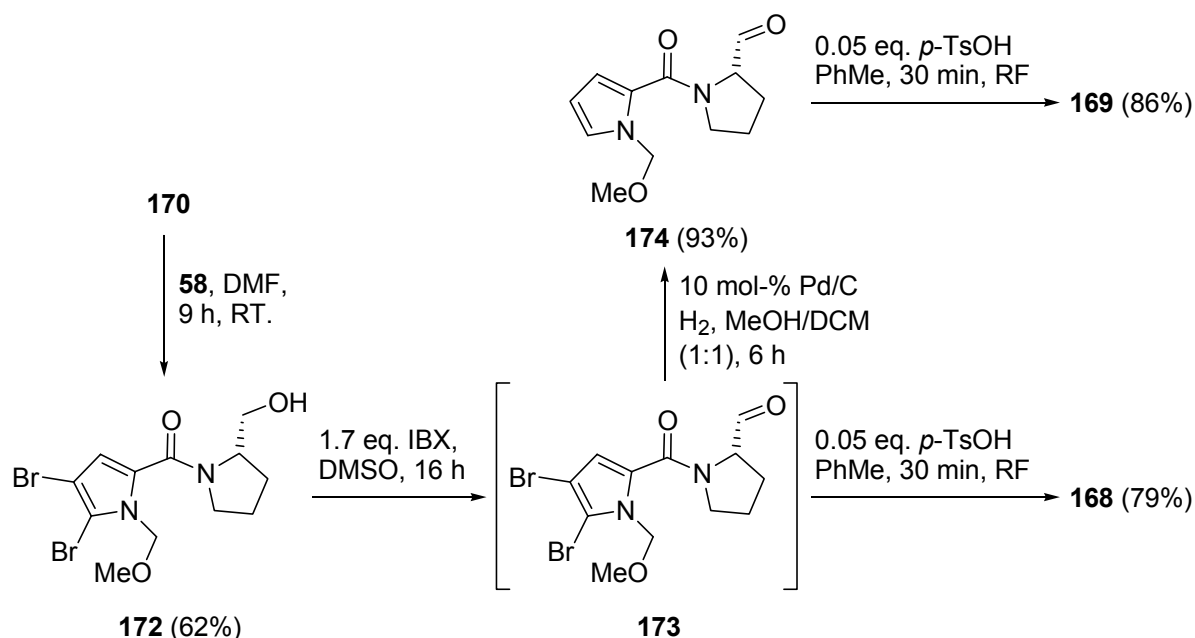
Um den Pyrrolstickstoff bei einer späteren Zyklisierung zu blockieren, wurde eine MOM-Schutzgruppe nach einer Vorschrift von Fujita et al. eingeführt.^[117] Das MOM-geschützte Trichlormethylketon **170** war in drei Stufen ausgehend von Pyrrol (**171**) und einer Gesamtausbeute von 77% im Multigrammaßstab zugänglich. Die Verwendung von Methylal ist eine gute Alternative zum Einsatz des kanzerogenen Reagenzes MOMCl.

[117] K. Fuji, S. Nakano, E. Fujita, *Synthesis* **1975**, 4, 276-277.



Schema 56: Synthese des MOM-geschützten Trichlormethylketons **170**.

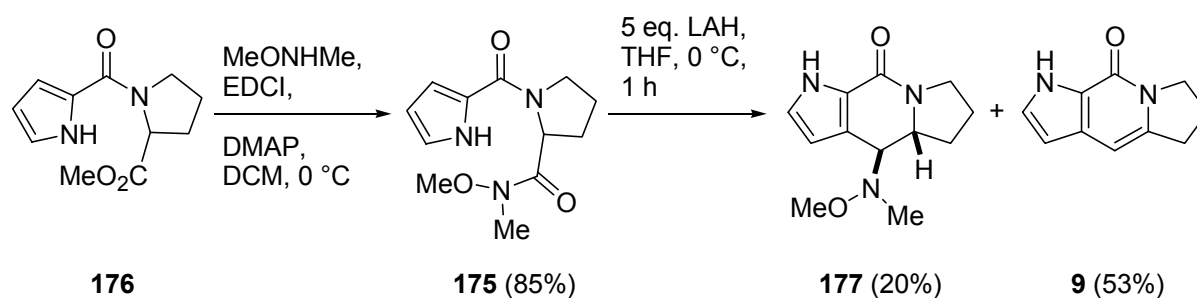
Anschließend wurde das MOM-geschützte Trichlormethylketon **170** mit L-Prolinol (**58**) in DMF umgesetzt, und man erhielt das Amid **172** (62%). Die Oxidation mit IBX lieferte den Aldehyd **173**, der nach 10 d in Substanz vollständig unter Wasserabspaltung zum Pyrroloindolizinon **168** zyklisiert.



Schema 57: Darstellung des bromierten und nicht-bromierten Indolizins **168** und **169**.

Wenn nach der Oxidation sofort mit Wasserstoff und 10 mol-% Pd/C als Katalysator hydriert wird, erhält man den stabilen Aldehyd **174** (93%). Beide Aldehyde **173** und **174** können in siedendem Toluol am Wasserabscheider mit katalytischen Mengen *p*-TsOH unter Zyklisierung dehydratisiert werden. Auf diese Weise lassen sich die *N*-geschützten Pyrroloindolizinone **168** und **169** herstellen, die einen unterschiedlichen Bromierungsgrad aufweisen. Die Reagenzien sind nicht teuer und die Ausbeuten durchweg akzeptabel.

Al-Mourabit et al. nutzten für die Synthese eines verwandten Pyrroloindolizinons **9** als Schlüsselschritt die Reduktion des Weinreb-Amids **175**, welches aus dem Methylester **176** dargestellt wurde. Die Reduktion von **176** liefert intermediär vermutlich den Aldehyd, welcher unter den gegebenen Bedingungen zum Indolizinon **9** zyklisiert. Als Nebenprodukt wurde das O-Methylhydroxylamin **177** gefunden.^[118]



Schema 57: Zugang zum Pyrroloindolizinon **9** nach Al-Mourabit et al.^[118]

3.2 Umsetzung der Indolizinone mit EtO₂CNHOTs/CaO

Die Reaktion der Indolizinone **168** und **169** mit **99** führte unter den bekannten Bedingungen zu keinerlei Umsatz. Somit ist der Aufbau von Ring D eines Isophakellins nicht über die Dreikomponenten-Imidazolidinon-Anellierung möglich.

Vermutlich ist die Doppelbindung der Indolizinone **168** und **169** nicht nukleophil genug. Diese Reaktion zeigt auch, dass es sich bei dem aus **99** gebildeten Elektrophil nicht um ein Nitren handelt, welches die Doppelbindung unter Ausbildung eines Aziridins angreifen würde.

Die Verfügbarkeit der „invertierten“ Trizyklen eröffnete jedoch den Zugang zu neuartigen Heterozyklen durch Cyclopropanierung (s.u.).

3.3 Cyclopropanvarianten des Phakellin und Isophakellingerüsts

Diversitätsorientierte Synthese kann zu unterschiedlichen Graden struktureller Komplexität führen.^[119] Besonders wünschenswert wäre es, eine Gerüstvariation beim zytostatischen Naturstoff Dibromphakellstatin (**5**) zu erreichen, oder beim kaum untersuchten Dibromisophakellin (**15**). Auf diese Weise wäre es vielleicht möglich,

[118] N. Travert, M.-T. Martin, M.-L. Bourguet-Kondracki, A. Al Mourabit, *Tetrahedron Lett*, **2005**, *46*, 249-252.

[119] a) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964-1969; b) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 48-60; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46-58.

neue biologisch aktive Verbindungen zu finden oder die bekannten Aktivitäten von Dibromphakellstatin (**5**) zu verändern.

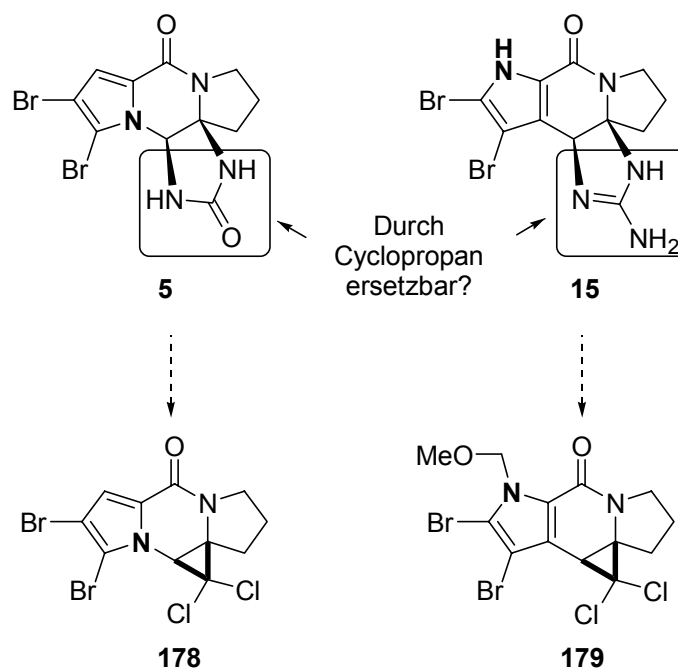


Abbildung 32: Cyclopropanderivate von Dibromphakellstatin (**5**) und Dibromisophakellin (**15**).

Im Zuge von Kapitel 1 wurde das Dipyrrolopyrazinon **7** auch gegenüber Kohlenstoffelektrophilen untersucht. Dabei wurde die tetrazyklische Verbindung **178** gefunden, welche sich in einer biologischen Testreihe als aktiv erwiesen hat (siehe Kapitel 4). Ermutigt durch dieses Ergebnis sollte ein Projekt durchgeführt werden, bei dem eine größere Anzahl dieser Derivate erzeugt werden sollte.

3.3.1 Dichlorcarben

1876 entdeckten Reimer und Tiemann, dass bei Behandlung von Phenol in Chloroform mit 10%iger NaOH ein *o*-Hydroxybenzaldehyd als Hauptprodukt entsteht.^[120] Die Formylierung von Phenolen und heterozyklischen Phenolen mit Chloroform und wässrigen Alkalihydroxiden wird seitdem als Reimer-Tiemann-Reaktion bezeichnet. Ciamician und Dennstedt haben kurze Zeit später gefunden, dass Pyrrole unter den Bedingungen von Reimer und Tiemann Ringerweiterung zu 3-Chlorpyridinen eingehen.^[121] Diese Reaktion ist heute unter dem Namen Ciamician-

[120] a) K. Reimer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, 9, 423-424; K. Reimer, F. Tiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, 9, 824-828; c) H. Wynberg, *Chem. Rev.* **1960**, 60, 169-184.

[121] a) G. L. Ciamician, M. Dennstedt, *Ber.* **1881**, 14, 1153-1163; G. L. Ciamician, M. Dennstedt, *Ber.* **1882**, 15, 1172-1181.

Dennstedt-Umlagerung oder abnorme Reimer-Tiemann-Reaktion bekannt. Für den Reaktionsmechanismus wird Dichlorcarben als reaktive Spezies vorgeschlagen.^[122] 1954 berichteten Doering und Hoffmann erstmals, dass Dichlorcarben und Dibromcarben an einfache Alkene unter Bildung von Cyclopropanen addierbar sind.^[123]

Carbene sind neutrale Spezies, die ein Kohlenstoffatom mit einem Elektronensextett aufweisen. Ihre hohe Reaktivität drückt sich besonders durch die Insertionsbereitschaft in σ - und π -Bindungen aus.^[124]

In Tripletzcarbenen befinden sich zwei ungepaarte Elektronen in unterschiedlichen Orbitalen und in Singulettcarbenen zwei gepaarte in einem Orbital.^[125] Im Allgemeinen ist der Tripletzustand der stabilere Zustand. Bei Dichlorcarben wird jedoch der Singulettzustand stabilisiert, da die nicht bindenden Orbitale der Chlorsubstituenten mit dem p_z -Orbital in Wechselwirkung treten.^[126]

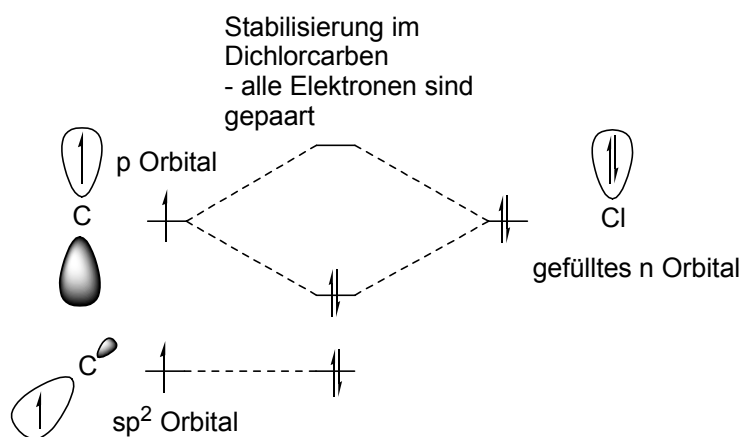


Abbildung 33: Schematische Darstellung der Stabilisierung des Singulettzustands bei Dichlorcarben.

Singulettcarbene sollten mit Doppelbindungen cheletrope Reaktionen eingehen, die konzertiert ablaufen.^[123]

[122] D. S. Kemp, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 202-204.

[123] W. Doering, L. H. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *75*, 297.

[124] R. Knorr, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3795-3849.

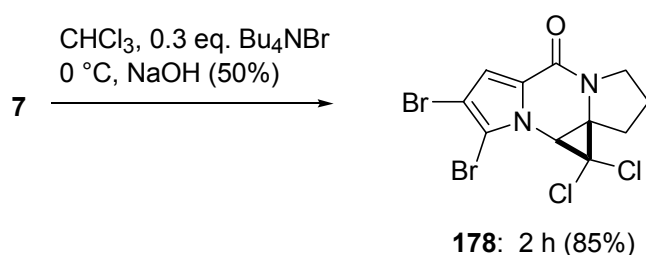
[125] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Oxford, **2001**.

[126] a) R. A. Moss, L. A. Perez, N. J. Turro, I. R. Gould, N. P. Hacker, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 685-688; b) W. W. Schoeller, N. Aktekin, H. Friege, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 930-931; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 932.

3.3.2 Reaktion von Dichlorcarben mit den ABC-Systemen von Dibromisophakellin (15) und Dibromphakellstatin (5)

3.3.2.1 Reaktion von Dichlorcarben mit dem Dipyrrolopyrazinon 7

Das Dipyrrolopyrazinon **7** wurde 2 h in CHCl_3 und 50%iger NaOH mit Bu_4NBr als Phasentransferkatalysator (30 mol-%) umgesetzt. Dabei bildete sich der Tetrazyklus **178** (85%).



Schema 58: Reaktion des Dipyrrolopyrazinons **7** mit Chloroform und NaOH (50%).

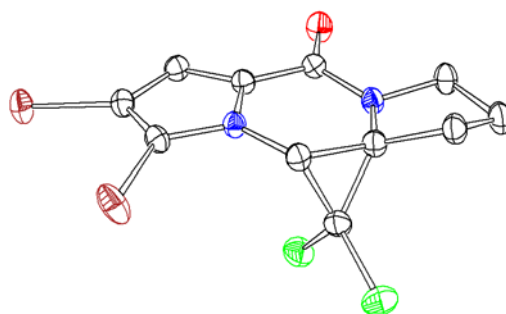
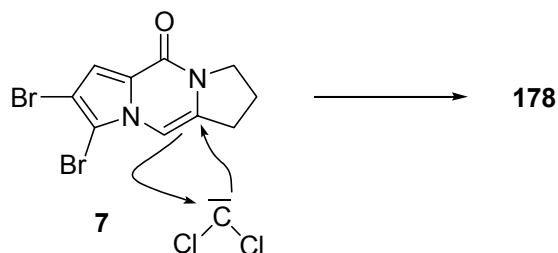


Abbildung 34: Ortep-Darstellung des Tetrazyklus **178**.

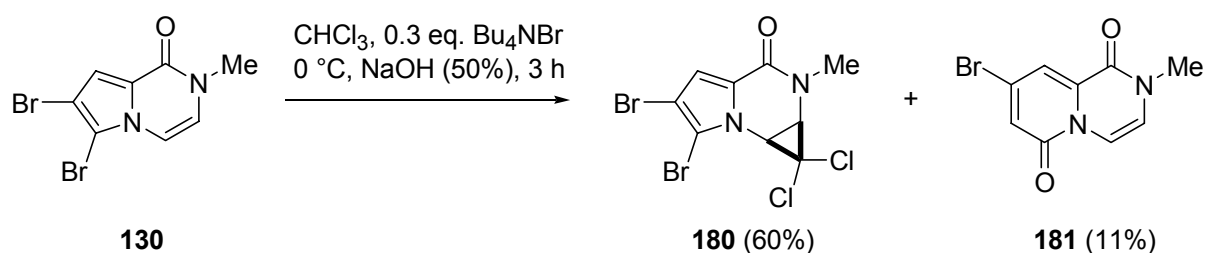


Schema 59: Entstehung des Tetrazyklus **178** über [1+2]-Cycloaddition.

Die Bildung des Tetrazyklus **178** verläuft vermutlich über eine cheletrope Reaktion des Dichlorcarbens an das Dipyrrolopyrazinon **7**. In Abwesenheit der Brom-Substituenten wurden keine definierten Produkte erhalten.

3.3.2.2 Reaktion von Dichlorcarben mit dem Pyrrolopyrazinon **130**

Die Reaktion des Pyrrolopyrazinons **130** mit Dichlorcarben lieferte nach 3 h einen Trizyklus **180** (60%) und den ringerweiterten Bizyklus **181** (11%). Interessanterweise konnte kein trizyklisches Produkt isoliert werden, das am Pyrrolring erweitert und zugleich einen Cyclopropanring an Ring B enthält.



Schema 60: Die Reaktion des Pyrrolopyrazinons **7** mit Dichlorcarben liefert den Trizyklus **180** und den Bizyklus **181**.

Der Trizyklus **180** wird offensichtlich auf die gleiche Weise gebildet wie der Tetrazyklus **178**, jedoch ist die Bildung des Bizyklus **181** schwerer zu erklären. Man würde erwarten, dass der Carbenangriff zunächst an der elektronenreichen Enamiddoppelbindung stattfinden sollte, aber im Falle des Bizyklus **181** wurde die Doppelbindung nicht angegriffen, sondern nur der Pyrrolring zum Pyridopyrazinon **181** erweitert.

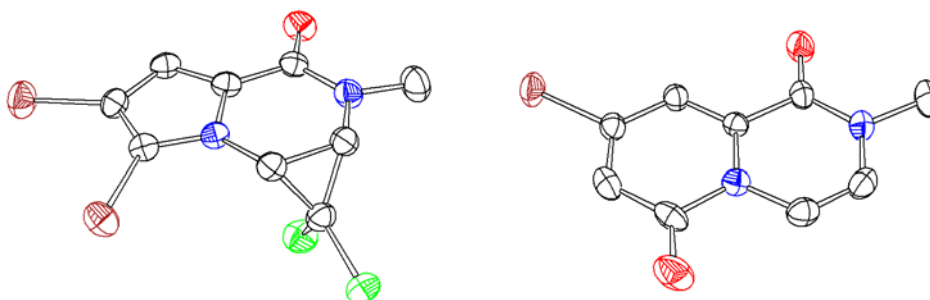
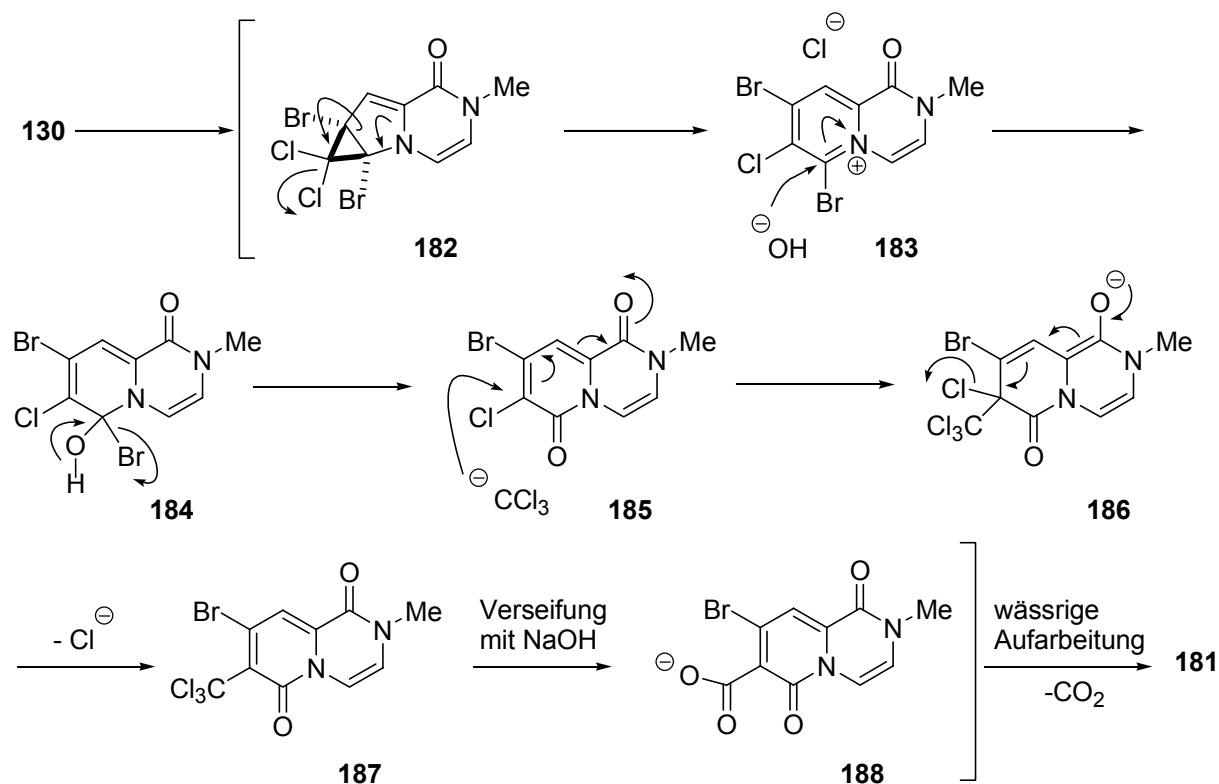


Abbildung 35: Ortep-Darstellungen des Trizyklus **180** (links) und des Pyridopyrazinons **181** (rechts).

Nachfolgend soll ein möglicher Mechanismus vorgestellt werden (Schema 61). Die Bildung des Bizyklus **181** verläuft vermutlich über eine cheletrope Reaktion des Dichlorcarbens an den Pyrrolteil des Pyrrolopyrazinons **130** und könnte ein trizyklisches Intermediat **182** liefern. Die Eliminierung von Chlorid könnte zum Pyridiniumintermediat **183** führen, welches nukleophil durch Hydroxid angegriffen

würde und das Bromhalbacetal **184** liefern könnte.^[127] Die Eliminierung von HBr würde zum Pyridopyrazinon **185** führen, und dieses könnte von einem Chloroformanion nukleophil zum tetraedrischen Intermediat **186** angegriffen werden, welches zum trichlormethylierten Bizyklus **187** reagieren könnte. Es ist bekannt, dass Trichlormethylgruppen zu Carbonsäuren verseift werden können, sodass sich das Carbonsäureanion **188** bilden könnte. Die wässrige Aufarbeitung könnte dann nach Decarboxylierung zum Bizyklus **181** führen.

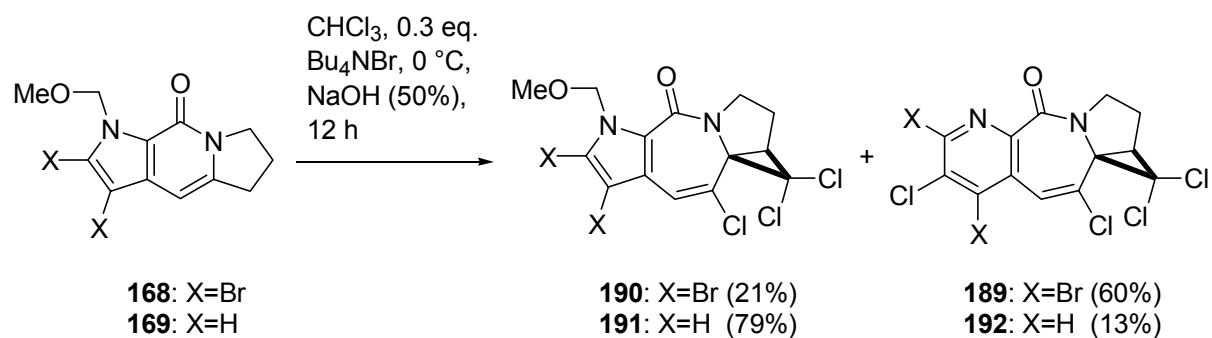


Schema 61: Vorschlag zur Bildung des Bicyklus **181**.

3.3.2.3 Reaktion mit den Pyrroloindolizinen **168** und **169**

Bei Reaktion der Pyrroloindolizinone **168** und **169** konnten sehr interessante tetrazyklische Systeme isoliert werden. Zunächst wurde das dibromierte Pyrroloindolizinon **168** umgesetzt und man konnte den Tetrazyklus **189** (60%) und als Nebenprodukt den Tetrazyklus **190** (21%) erhalten. Die Reaktion mit dem nicht-bromierten Pyrroloindolizinon **169** lieferte gleichartige Produkte. Hier wurden der Tetrazyklus **191** (79%) und der zusätzlich ringerweiterte Tetrazyklus **192** (13%) erhalten.

[127] C. D. Perchonock, I. Lantos, J. A. Finkelstein, K. G. Holden, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1950-1953.



Schema 62: Reaktion mit den Pyrroloindolizinoenen **168** und **169**.

Durch Kristallisation aus Methanol/DCM-Mischungen konnten von allen vier Produkten Kristalle erhalten werden, die sich für die Einkristallstrukturanalyse eignen. Auf diese Weise konnten die absoluten Strukturen aufgeklärt werden. Beim Tetrazyklus **189** war eine Röntgenstrukturanalyse die einzige Möglichkeit, die Struktur aufzuklären, da sich im Pyridinring keine Protonen befinden, die HMBC-Korrelationen zeigen könnten.

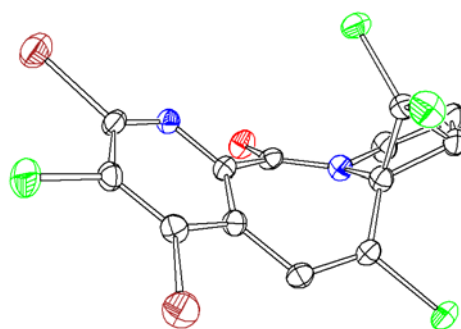


Abbildung 36: Ortep-Darstellung des tetrazyklischen Azepinons **189**.

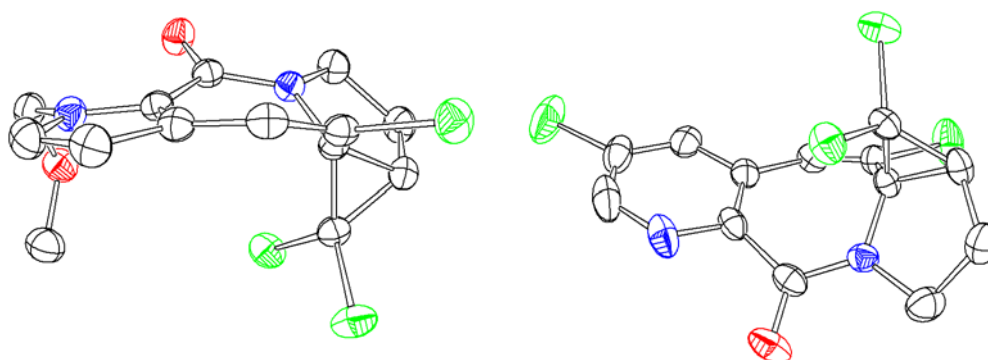


Abbildung 37: Ortep-Darstellungen des Tetrazyklen **192** (rechts) und **191** (links).

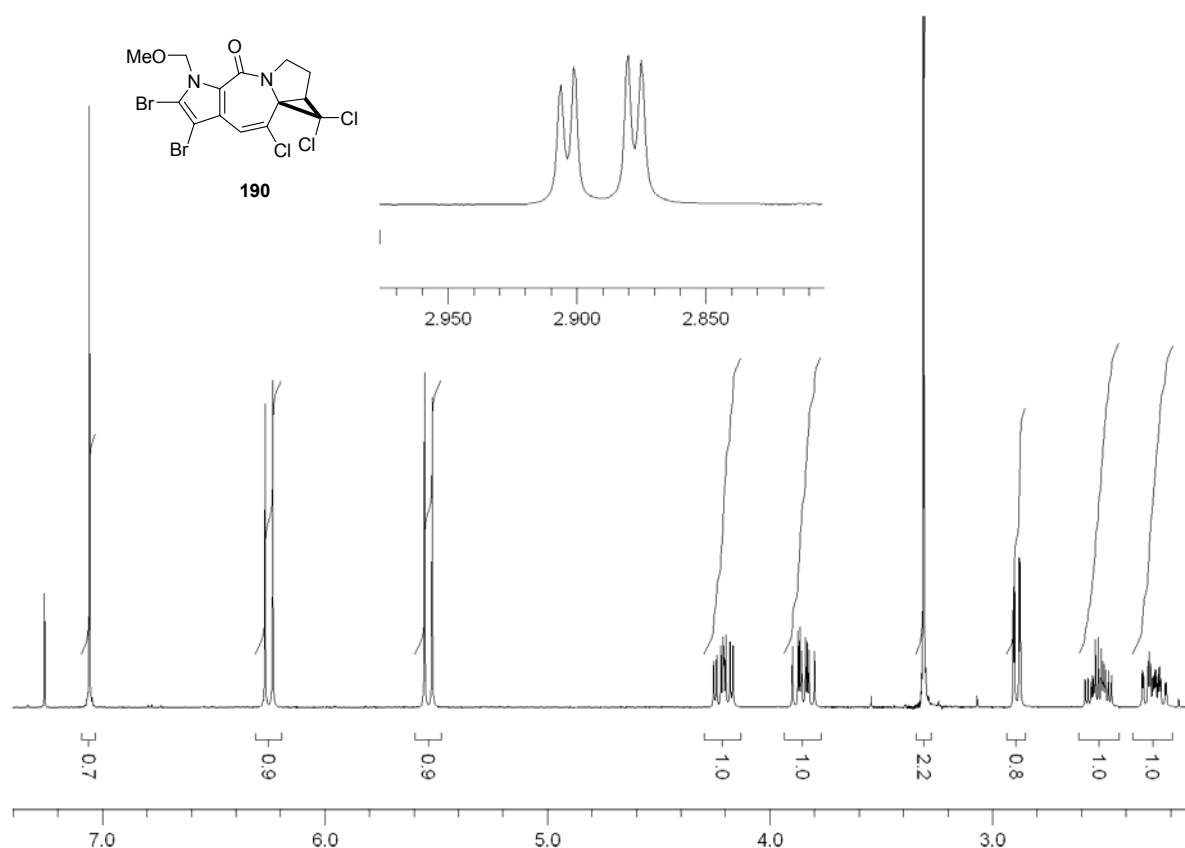


Abbildung 38: ^1H -NMR-Spektrum des MOM-geschützten Tetrazyklus **190** (CDCl_3 , 300 MHz).

Die Signale der Methylenprotonen der MOM-Gruppe verhalten sich diastereotop zueinander und zeigen eine geminale Kopplungskonstante von 10.3 Hz bei einer chemischen Verschiebung von 5.54 und 6.25 ppm.

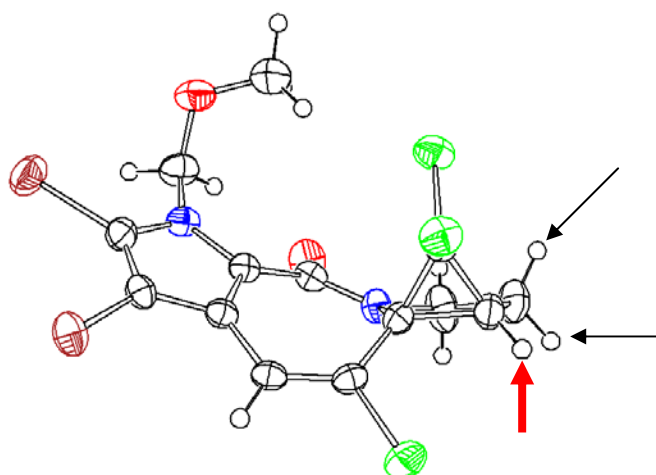


Abbildung 39: Ortep-Darstellung des MOM-geschützten Tetrazyklus **190**.

In Abbildung 39 ist die Kristallstruktur des MOM-geschützten Tetrazyklus **190** dargestellt. Mit dem roten Pfeil ist das Proton markiert, das im ^1H -NMR-Spektrum ein

Dublett von Dubletts bei 2.89 ppm zeigt. Die Kopplungskonstanten betragen 1.6 Hz und 7.8 Hz. Auf Basis der Karpluskurve ergeben sich daraus ca. 15° und 130° für die Diederwinkel der Protonen zueinander. Aus der Kristallstruktur wurden übereinstimmend 7° und 114° ermittelt.

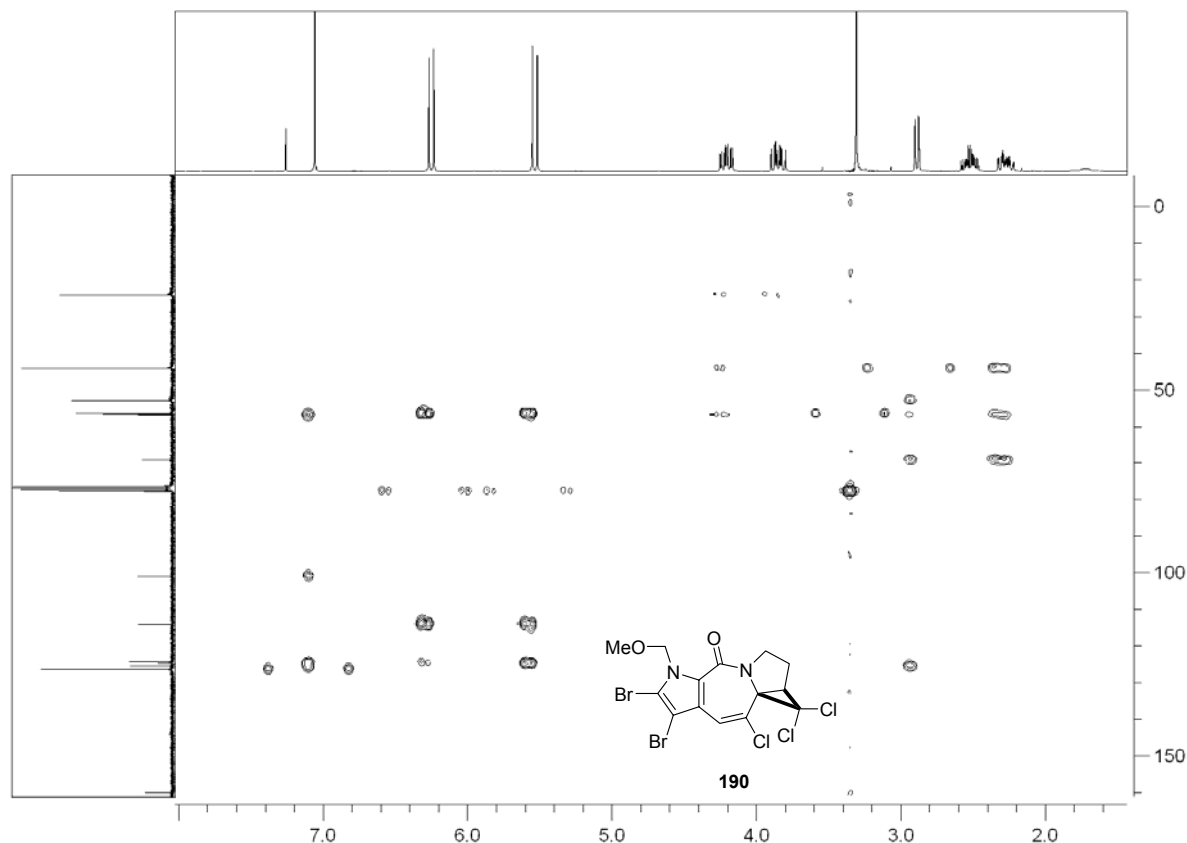
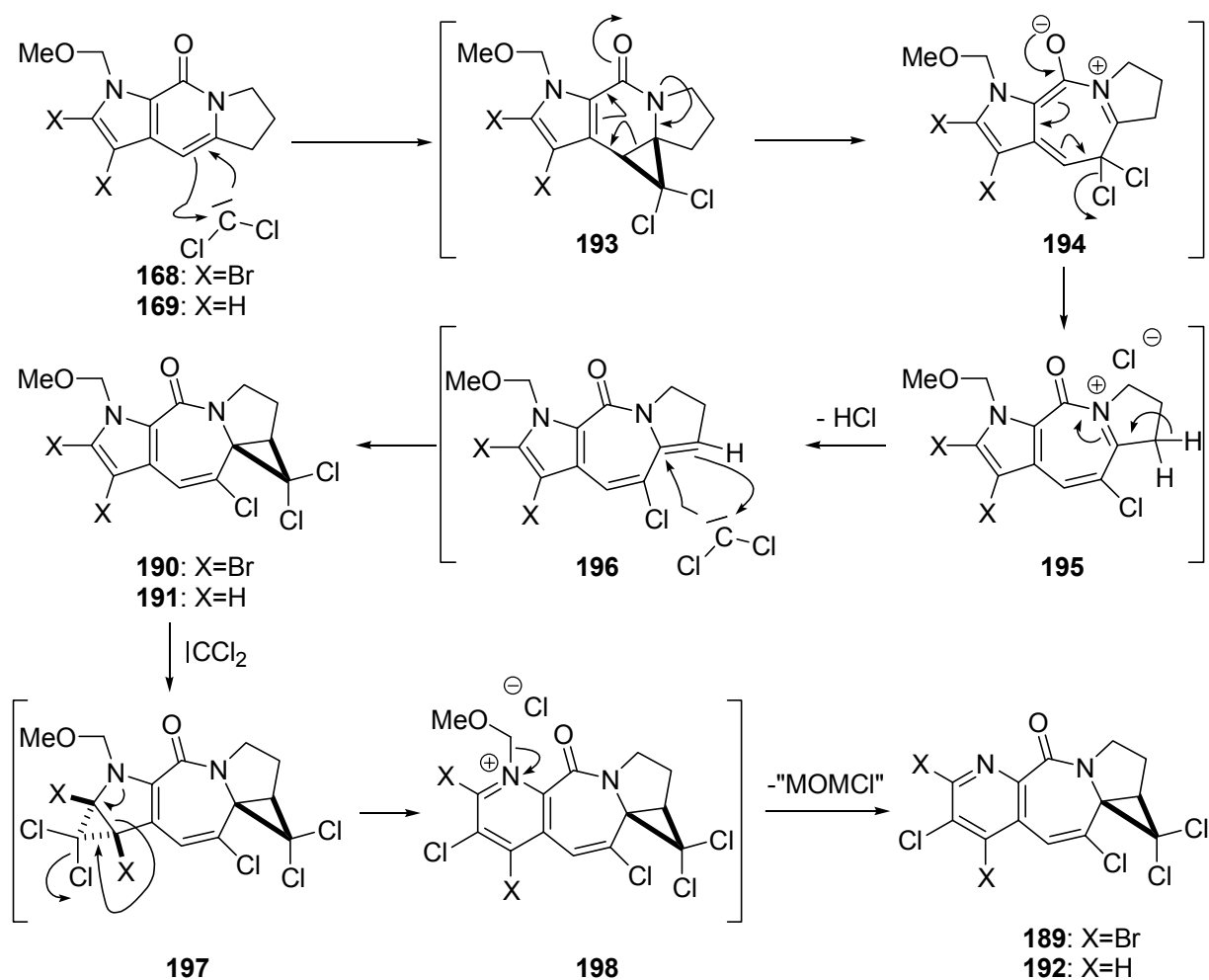


Abbildung 40: HMBC-Spektrum des Tetrazyklus **190** (CDCl_3 , ^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz).

Im HMBC-Spektrum (Abb.: 40) ist zu erkennen, dass die Signale der Methylenprotonen ($\delta = 3.82$ und 4.21 ppm) keine Korrelation zum Carbonylkohlenstoffatom bei 160.0 ppm zeigen.

Die Bildung der tetrazyklischen Verbindungen **189**, **190**, **191** und **192** verläuft im ersten Schritt vermutlich über eine cheletrope Reaktion von Dichlorcarben mit der Doppelbindung der Indolizinone, woraus sich die Tetrazyklen **193** bilden könnten, die unter den Bedingungen aber nicht stabil sind, da sich die Enolate **194** bilden können. Ein entsprechendes Enolat kann sich aus dem Tetrazyklus **178** nicht bilden, da die Enolatbildung vom Pyrrolstickstoff verhindert werden kann. Tautomerisierung und Eliminierung von Chlorid könnte zu den Acyliminiumionen **195** führen. Die Eliminierung eines Protons aus Ring C könnte anschließend zu den Azepinonen **196** führen, welche selbst nicht isoliert werden konnten.



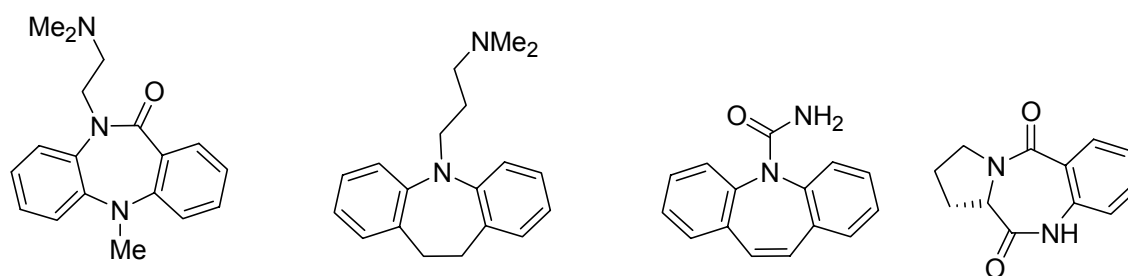
Schema 63: Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung der Tetrazyklen.

Eine weitere cheletrope Reaktion von Dichlorcarben mit der Enamiddoppelbindung der Azepinone **196** würde zu den Tetrazyklen **190** und **191** führen, welche die erste isolierbare Zwischenstufe darstellen. Die Tetrazyklen **190** und **191** könnten am Pyrrolteil durch Dichlorcarben elektrophil angegriffen werden. Dabei würden sich die Pentazyklen **197** bilden, die ihrerseits über eine Öffnung des Cyclopropanes und Eliminierung von Chlorid in die Pyridiniumionen **198** übergehen. Die treibende Kraft für die Öffnung des Cyclopropanringes und die Eliminierung von Chlorid ist die Rearomatisierung zu den Pyridiniumionen **198**. Abschließend sollte die Schutzgruppe unter formaler Eliminierung von MOMCl abgespalten werden.

Auffallend ist, dass sich die Ausbeuten der beiden Strukturtypen bei unterschiedlicher Bromierung genau gegenläufig zeigen.

3.4 Strukturelle Diversität

Die Reaktion der Pyrazinone **7** und **130**, sowie der Indolizinone **168** und **169** mit Dichlorcarben hat gezeigt, dass es sehr einfach sein kann, unterschiedliche Grundgerüste zu erzeugen. Allerdings konnte nur für Dibromphakellstatin (**5**) der Imidazolidinonring durch einen Cyclopropanring ersetzt werden. Das Analogon des Dibromisophakellins (**15**) konnte nicht erzeugt werden. Dafür wurden hoch interessante und völlig neuartige tetrazyklische Systeme erzeugt. Ähnliche Strukturen sind für Wirkstoffe von hohem Interesse, wie zahlreiche Patente und Publikationen zeigen.^[128] Benzodiazepine und Benzoazepine sind privilegierte Strukturen in der Medizinalchemie,^[129] als Vertreter seien hier die Antidepressiva Dibenzepin (**199**) und Imipramin (**200**) sowie das Antiepileptikum Carbamazepin (**201**) genannt.^[130] Kürzlich erschienene Arbeiten von Carlier et al. beschäftigten sich beispielsweise mit der enantioselektiven Synthese von strukturverwandten Verbindungen des Trizyklus **202**.^[131] Aus diesem Grund sollte sich die Betrachtung der biologischen Aktivitäten der Cyclopropanvarianten gegenüber humanen Krebszelllinien lohnen (s. u.).



199: Dibenzepin (Noveril^R) **200:** Imipramin (Tofranil^R) **201:** Carbamazepin (Sirtal^R) **202**

Abbildung 41: Strukturverwandte Azepine und Diazepine.

[128] a) H. V. Wikström, M. M. Mensonides-Harsema, T. I. F. H. Cremers, E. K. Moltzen, J. Arnt, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3280-3285; b) W.-G. Friebe, B. Masjost, R. Schumacher, U.S. 2003/0181716 A1, Hoffmann-La Roche Inc., 2003; c) J. A. Wos, Y. Wang, K. A. Oppong, S. V. O'Neill, M. C. Laufer-Sweiler, D. L. Soper, B. De, WO 03/103677 A1, The Procter and Gamble Company, 2003; d) K. W. Bair, F. R. Kinder jr., R. W. Versace, WO 2005/014574 A1, Novartis AG, 2005.

[129] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246.

[130] H. Auterhoff, J. Knabe, H.-D. Höltje, *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, 14. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **1999**.

[131] P. R. Carlier, H. Zhao, S. L. MacQuarrie-Hunter, J. C. DeGuzman, D. C. Hsu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15215-15220.

4.0 In Vitro Aktivität von Dibromphakellstatin (5) und seinen Derivaten

(-)-Dibromphakellstatin (5) wurde 1998 aus *Phakellia mauritiana* von Pettit et al. isoliert, und es wurde erkannt, dass die zyklische Harnstoffeinheit für die Antitumoraktivität im unteren mikromolaren Bereich notwendig ist.^[2] Wird die Harnstoffeinheit durch ein zyklisches Guanidin ersetzt, erhält man den Naturstoff (-)-Dibromphakellin (4), und die Aktivität geht verloren. Seitdem wurde über biologische Aktivitäten der beiden Naturstoffe nichts berichtet.

Da es durch Synthese gelungen ist, ausreichende Mengen von *rac*-5 und einigen ähnlichen Derivaten herzustellen, sollte in einem Kooperationsprojekt mit Fiebig und Kelter (Fa. Oncotest GmbH, Freiburg) mehr über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bei Dibromphakellstatin (5) herausgefunden werden.^[12]

4.1 Der biologische Assay^[132]

Es wurden 36 humane Krebszelllinien ausgewählt, von denen 24 direkt von Patienten unter die Haut von nackten Mäusen transplantiert und kultiviert wurden.^[133] Die 12 anderen Zelllinien stammen vom NCI und ATCC. Die 36 Zelllinien umfassten insgesamt 14 unterschiedliche Tumortypen von denen jeder durch 1 – 6 Zelllinien repräsentiert wurde. Die 14 Tumortypen bestanden aus Krebsarten von Blase, Brust, ZNS, Darm, Gehirn, Niere, Lunge, Eierstock, Bauchspeicheldrüse, Prostata, Magen und Gebärmutter sowie Melanom und Pleuramesotheliom.^[134] Für die Durchführung wurden zwischen 4000 und 10000 Zellen verwendet. Nach einem Tag wurden die Substanzen zugegeben und 4 Tage inkubiert. Dabei wurden pro Substanz 5 unterschiedliche Konzentrationen verwendet. Das Hauptaugenmerk lag auf der Potenz der Verbindung (IC₅₀, IC₇₀ und IC₉₀-Werte) und auf der Tumorselektivität. Die IC₅₀, IC₇₀ und IC₉₀-Werte wurden anschließend mit den Aktivitätsprofilen von 40 registrierten Antikrebsmedikamenten und 60 Verbindungen verglichen, bei denen die

[132] W. A. Dengler, J. Schulte, D. P. Berger, R. Mertelsmann, H.-H. Fiebig, *Anti-Cancer Drugs* **1995**, 6, 522-532.

[133] H.-H. Fiebig, D. P. Berger, W. A. Dengler, E. Wallbrecher, B. R. Winterhalter, In *Immunodeficient Mice in Oncology*, H.-H. Fiebig, A. M. Burger, Eds., Karger: Basel, **1992**, 321-351.

[134] a) T. Roth, A. M. Burger, W. Dengler, H. Willmann, H.-H. Fiebig, In *Relevance of Tumor Models for Anticancer Drug Development*; H.-H. Fiebig, A. M. Burger, Eds., Karger: Basel, **1999**, 145-156; b) H.-H. Fiebig, W. A. Dengler, T. Roth, In *Relevance of Tumor Models for Anticancer Drug Development*; H.-H. Fiebig, A. M. Burger, Eds., Karger: Basel, **1999**, 29-50.

Wirkmechanismen bekannt sind. Diese Vergleichsanalyse erlaubt es, Verbindungen zu identifizieren, die entweder einen bekannten oder neuen Wirkmechanismus besitzen. Eine hohe Korrelation ist dabei ein Indiz für einen ähnlichen Wirkmechanismus. Dies wird durch den so genannten Spearman Korrelationskoeffizienten ρ ausgedrückt, der im Falle eines ähnlichen Mechanismus größer als 0.6 sein sollte.^[135]

$$\rho_s = 1 - \frac{6 \cdot \sum D^2}{n(n^2 - 1)}$$

n: In Rang umgeformter Wert
D: Differenz der Rangzahlen

Abbildung 42: Formel für die Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten.

4.2 Antitumoraktivitäten

Die Substanzen wurden so gruppiert, dass die Substanzen der ersten Gruppe eng mit Dibromphakellstatin (**5**) verwandt waren. In der zweiten Gruppe sollten auch Vorstufen und Substanzen aus der orientierenden Studie von Kapitel 1 getestet werden und als dritte Gruppe wurden Substanzen aus der Dichlorcarbenstudie getestet.

4.2.1 Strukturverwandte Verbindungen

Es wurden *rac*-Dibromphakellstatin (**5**), *rac*-Monobromphakellstatin (**138**) und *rac*-Phakellstatin (**62**) getestet, um die Rolle des Bromierungsgrads zu ermitteln. Anschließend wurden *rac-N*-Ethoxy-dibromphakellstatin (**137**), *rac-N*-Ethoxy-*N*-tosyloxy-dibromphakellstatin (**107**) und *rac-N*-Ethoxy-*N*-tosyloxy-phakellstatin (**140**) getestet, um herauszufinden welchen Einfluss die Stickstoffatome des zyklischen Harnstoffs von **5** auf die Aktivität haben.

Es wurden weiterhin der *spiro*-Tetrazyklus **91**, das Alkenyltosylamid **82**, das Hydrazinderivat **77** und das diaminierte *anti*-Produkt **132** getestet. Stellvertretend für Verbindungen, in denen die zyklische Harnstoffeinheit durch ein Cyclopropan ersetzt war, wurden der Tetrazyklus **178** und der Trizyklus **180** getestet.

[135] G. Kelter, T. Metz, A. Maier, J. Fehr, A. Korrat, N. Bausch, H.-H. Fiebig, *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 24 Suppl., 8987s (abstract A94).

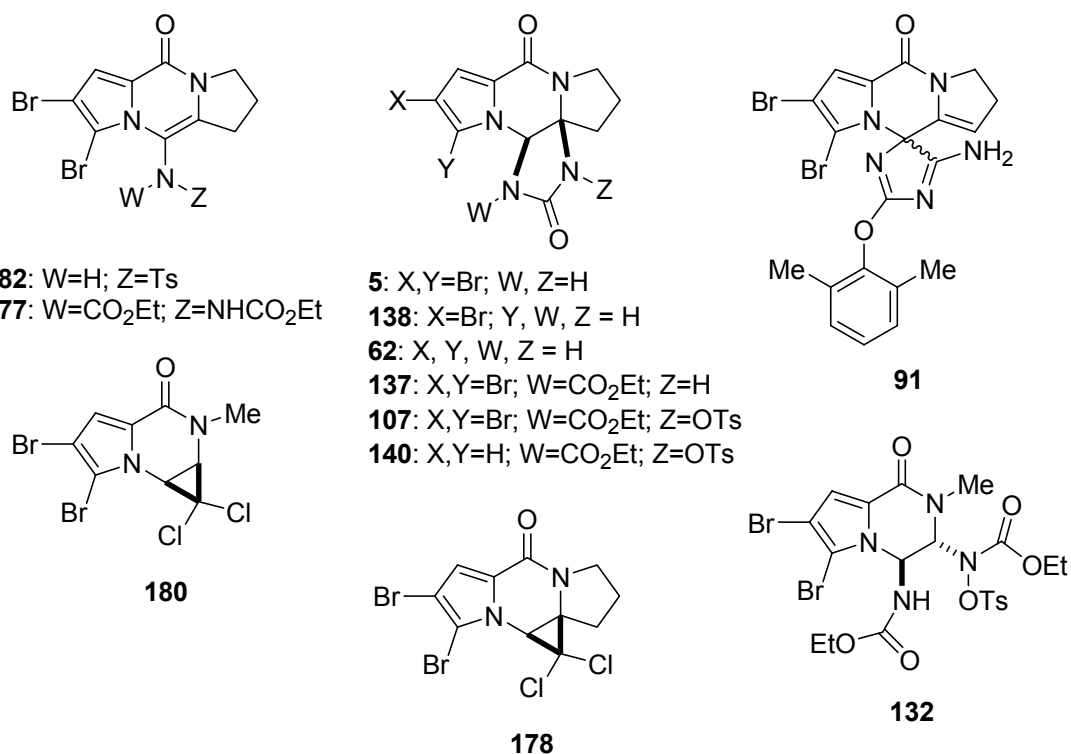


Abbildung 43: Ausgewählte Analoga des Dibromphakellstatins (**5**).

4.2.2 Antitumoraktivitäten der tetrazyklischen Derivate mit Phakellstatingerüst

In Tabelle 1 sind die Antitumoraktivitäten von *rac*-Dibromphakellstatin (**5**), vom Tetrazyklus **107** und vom Dichlorcarbenaddukt **179** angegeben. Alle anderen tetrazyklischen Verbindungen aus Abbildung 43 zeigten entweder gar keine Aktivität, oder die Konzentrationen waren größer als 10 μ M.

Tabelle 1: Proliferationshemmung von 36 humanen Krebszelllinien von *rac*-Dibromphakellstatin (**5**), seinem N-funktionalisierten Derivat **107** (IC₅₀, µM) und dem Dichlorcarbenaddukt **178**.

Tumortyp	Zelllinie	IC ₅₀ [µM]		
		<i>rac</i> -178	<i>rac</i> -5	<i>rac</i> -107
Blase	BXF 1218L	3.43	>10	7.42
	T24	8.74	>10	9.98
Glioblastom	CNXF 498NL	5.40	0.93	>10
	SF268	0.86	2.28	6.45
Darm	HCT116	7.51	>10	>10
	HT29	6.12	>10	>10
Magen	GXF 251L	0.77	>10	>10
Hals-Kopf	HNXF 536L	5.58	>10	7.24
Lunge (nicht kleinzellig)	LXF 1121L	5.37	>10	>10
	LXF 289L	8.14	>10	>10
	LXF 526L	4.77	>10	>7.96
	LXF 529L	9.84	0.96	>10
	LXF 629L	6.25	>10	6.52
	H460	8.54	>10	>10
Brust	MAXF 401NL	8.55	>10	8.16
	MCF7	7.84	>10	>10
Melanom	MEXF 276L	3.71	>10	9.44
	MEXF 394NL	1.54	1.37	4.02
	MEXF 462NL	5.48	>10	>10
	MEXF 514L	0.88	4.41	>10
	MEXF 520L	1.00	>10	>10
Eierstock	OVXF 1619L	0.91	2.23	4.83
	OVXF 899L	5.37	0.60	8.89
	OVCAR3	6.94	>10	>10
Bauchspeicheldrüse	PAXF1657L	8.53	>10	>10
	PANC1	0.88	4.06	5.00
Prostata	22RV1	4.04	>10	5.92
	DU145	8.46	>10	>10
	LNCAP	>10	>10	>10
	PC3M	3.88	2.42	8.60
Pleuramesotheliom	PXF 1752L	6.77	>10	>10
Niere	RXF 1781L	8.03	>10	>10
	RXF 393NL	6.39	>10	>10
	RXF 486L	0.81	>10	>10
	RXF 944L	1.26	>10	6.30
Gebärmutter	UXF 1138L	3.02	1.21	8.96

XF Xenograft Freiburg abgeleitete Zelllinie.

Die Werte sind als Mittelwerte von drei unabhängigen Test/Kontroll-Experimenten angegeben.

Die Eierstockkrebszelllinie OVXF 899L (0.60 µM, IC₅₀) erwies sich am empfindlichsten gegen *rac*-5, gefolgt von der Glioblastomzelllinie CNXF 498NL (0.93

μM , IC_{50}), der nicht-kleinzelligen Lungenkrebszelllinie LXF 529L ($0.96 \mu\text{M}$, IC_{50}) und der Gebärmutterkrebszelllinie UXF1138L ($1.21 \mu\text{M}$, IC_{50}). Das Empfindlichkeitsmuster, das für *rac*-Dibromphakellstatin (**5**) an den 36 Zelllinien beobachtet wird, zeigt keine Gemeinsamkeiten mit den Profilen der 100 Referenzsubstanzen, die bekannte Wirkungsmechanismen aufweisen. Diese Beobachtung legt einen neuen Wirkmechanismus für *rac*-Dibromphakellstatin (**5**) nahe.

Unter den tetrazyklischen Verbindungen, die in Abbildung 43 gezeigt sind, zeigte der Tetrazyklus **107** als einzige Verbindung Antitumoraktivität unter einer Konzentration von $10 \mu\text{M}$ (IC_{50}). Allerdings weicht das Selektivitätsprofil von dem des *rac*-Dibromphakellstatins (**5**) ab, und die Selektivität ist weniger stark ausgeprägt.

Interessant ist, dass eine teilweise oder komplette Debromierung zu *rac*-Phakellstatin (**62**) und *rac*-Monobromphakellstatin (**138**) zum Verlust der Antitumoraktivität führt. Das bedeutet, dass beide Bromsubstituenten zwingend erforderlich sind. Ein ähnliches Resultat erhält man, wenn man den nicht-bromierten, N-funktionalisierten Tetrazyklus **140** betrachtet. Der dibromierte N-funktionalisierte Tetrazyklus **107** zeigt Antitumoraktivität (Tab.: 1) wohingegen **140** keinerlei Aktivität besitzt.

Von den strukturell etwas weiter entfernten Dibromphakellstatin-Derivaten zeigte sich ebenfalls nur eine einzige Verbindung als antitumoral. Dabei handelt es sich um das tetrazyklische Dichlorcarbenaddukt **178**, welches in fast allen der 36 Zelllinien unterhalb einer Konzentration von $10 \mu\text{M}$ aktiv war. Auch bei diesem Analogon ist das Selektivitätsprofil von dem von *rac*-**5** abweichend und bei weitem nicht so ausgeprägt. Besonders empfindlich reagieren die Magenkrebszelllinie GXF 251L ($0.77 \mu\text{M}$, IC_{50}), die Nierenkrebszelllinie RXF 486L ($0.81 \mu\text{M}$, IC_{50}) und die Glioblastomzelllinie SF 268 ($0.86 \mu\text{M}$, IC_{50}). Allerdings streuen die IC_{50} -Werte für die empfindlichste Zelllinie und der Unempfindlichsten nur eine Zehnerpotenz. Dies lässt auf eine geringe Selektivität schließen. Die durchschnittliche Tumoraktivität über alle 36 Zelllinien ist mit einer berechneten Konzentration von $7 \mu\text{M}$ (IC_{50}) für das Dichlorcarbenaddukt **178** jedoch deutlich größer als für *rac*-Dibromphakellstatin (**5**), welches eine durchschnittliche antitumorale Konzentration von $30 \mu\text{M}$ (IC_{50}) zeigte. Das trizyklische Dichlorcarbenaddukt **180** ist gegen die 36 Zelllinien wiederum völlig inaktiv, obwohl es nur zwei Methylengruppen weniger aufweist als der Tetrazyklus **178**.

4.2.3 Testergebnisse nach Trennung des Racemats **5**

Um herauszufinden, inwieweit Dibromphakellstatin (**5**) spezifisch gegen die Zelllinien wirkt, wurde *rac*-Dibromphakellstatin (**5**) an einer chiralen Säule getrennt (Chiralpak AD-H/45). Die Zuordnung der Enantiomeren erfolgte durch Messung der CD-Spektren und Drehwerte.

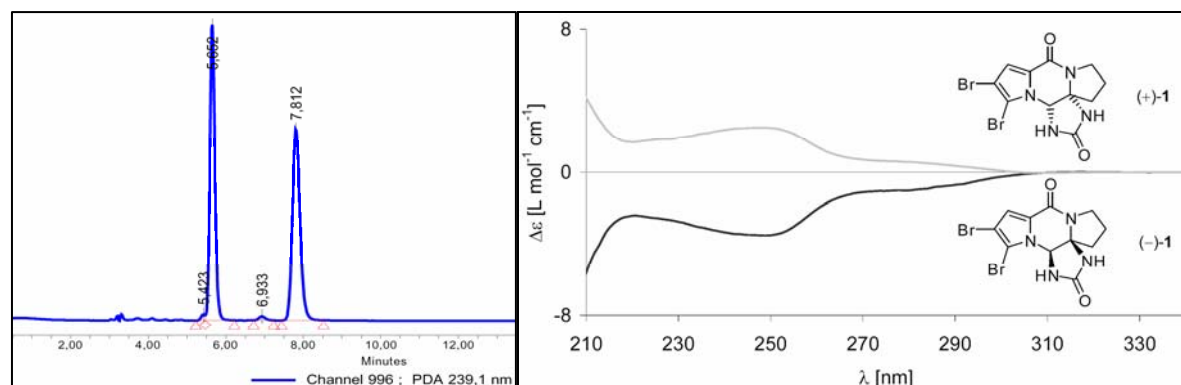


Abbildung 44: (links) HPLC-Elutionsprofil ($t=5.65$ min (+)-**5**; $t=7.81$ min (-)-**5**); (links) CD-Spektren in TFE.

Die Drehwerte ($[\alpha]_D^{20} = -74.1^\circ$ für (-)-**5** und $[\alpha]_D^{20} = +74.1^\circ$ für (+)-**5**) stimmen mit denen aus der Literatur überein.^[2] Da die getrennten Mengen zum Zeitpunkt der Tests sehr gering waren, wurden nur die empfindlichsten Zelllinien gegen die beiden Enantiomere getestet (Tab.: 2). Es ist zu erkennen, dass ausschließlich das (-)-Enantiomer von **5** Antitumoraktivität besitzt. Das andere Enantiomer ist gegen diese 5 Zelllinien völlig inaktiv. Den besten IC_{50} -Wert erreicht (-)-**5** gegen die Eierstockkrebszelllinie OVXF 899L in einer Konzentration von $0.05 \mu\text{M}$. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass das natürliche Enantiomer von Dibromphakellstatin (**5**) einen spezifischen Effekt gegenüber den getesteten Zelllinien hat.

Tabelle 2: Antitumoraktivität von (+)- und (-)-**5** gegen die fünf empfindlichsten humanen Krebszelllinien.

Tumortyp	Zelllinie	IC ₅₀ [μM]	
		(-)- 5	(+)- 5
Glioblastom	CNXF 498NL	0.72	>10
	SF268	0.55	>10
Lunge (nicht kleinzellig)	LXF 529L	1.62	>10
Eierstock	OVXF 899L	0.05	>10
Melanom	MEXF 394NL	1.35	>10

Die Werte sind als Mittelwerte von drei unabhängigen Test/Kontroll-Experimenten angegeben.

4.3 Ausblick

Zusammenfassend ergeben sich für Dibromphakellstatin (**5**) folgende vorläufige Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. Beide Bromsubstituenten sind für die Aktivität notwendig. Die beiden Stickstoffe des zyklischen Harnstoffes dürfen keine Substituenten tragen. Die Carbonylgruppe ist für die Aktivität auch erforderlich. Es ist nur das in Abbildung 45 dargestellte Enantiomer des Naturstoffes aktiv.

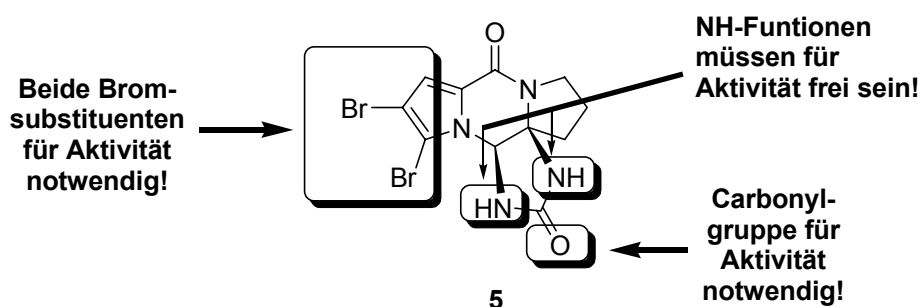


Abbildung 45: Für die biologische Aktivität von Dibromphakellstatin (**5**) notwendige Strukturelemente.

Die Antitumoraktivität von (-)-Dibromphakellstatin (**5**) ist, verglichen mit der klinisch eingesetzter Medikamente, wie z. B. für Doxorubicin gering. Allerdings zeigen zwei der wichtigsten Antikrebsmittel, die klinisch eingesetzt werden, das Cisplatin und das 5-Fluoruracil in vitro auch nur Aktivitäten im niedrigen mikromolaren Bereich.^[136] Eine genauere Untersuchung ist mit Sicherheit empfehlenswert, besonders im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus, der offensichtlich neu ist.

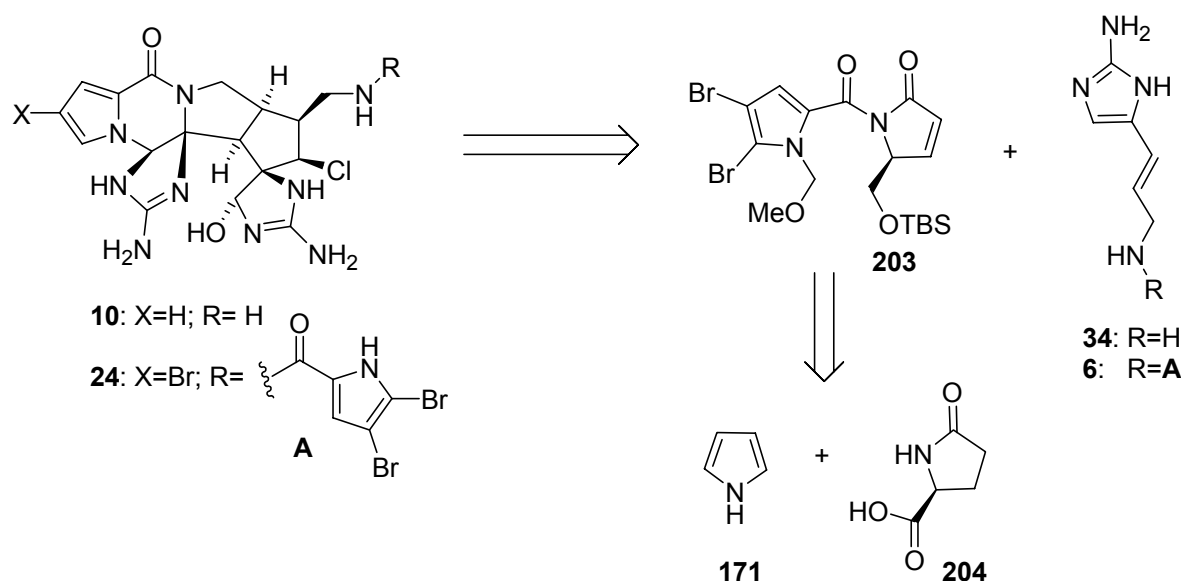
[136] a) D. S. Alberts, P. T. Fanta, K. L. Running, L. P. Adair jr., D. J. Garcia, R. Liu-Stevens, S. E. Salmon, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1997**, *39*, 493-497; b) T. K. Hoffmann, K. Leenen, D. Hafner, V. Balz, C. D. Gerharz, A. Grund, H. Balló, U. Hauser, H. Bier, *Anti-Cancer Drugs* **2002**, *13*, 93-100.

Die Experimente mit den Strukturvarianten haben außerdem bestätigt, dass es äußerst schwierig ist, biologische Aktivität von Naturstoffen durch strukturelle Modifikationen zu steigern. Der Verlust der Aktivität von Dibromphakellstatin (**5**) bei Debromierung des Pyrrolteils wurde bereits für den marinen Naturstoff Bromfascaplysin beobachtet.^[137] Das Dichlorcarbenaddukt **178** könnte als Leitstruktur für neuartige Verbindungen dienen.

5 Vorarbeiten zur Synthese von Palau'amin (**10**)

5.1 Retrosynthetische Analyse

Romo et al. setzten im Rahmen ihrer Synthese des CEF-Systems von Palau'amin (**10**) ein Tosyl-geschütztes Pyroglutaminsäurederivat **37** als Dienophil ein (Schema 6).^[57] Als Dien verwendeten sie ein Alkenylimidazolone und konnten damit ein Cyclohexenderivat erhalten (Schema 6).



Schema 64: Retrosynthetische Analyse von Palau'amin (**10**).

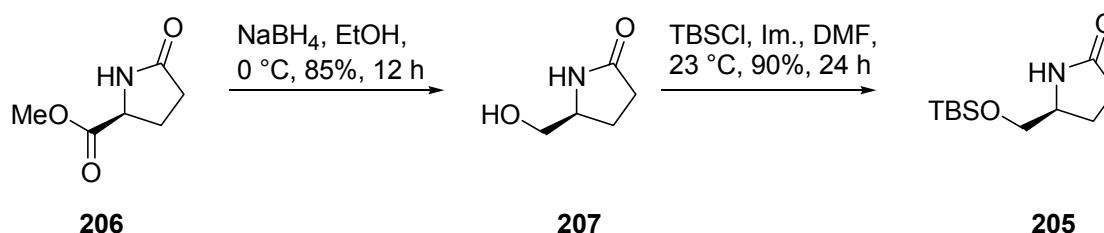
Diese Überlegungen aufgreifend sollte ein Dienophil erzeugt werden, welches statt der Tosylgruppe von Romo bereits den Pyrrolcarbonsäurerest von Palau'amin (**10**) tragen sollte. Als Dien sollte Oroidin (**6**) dienen, welches eine Aminoimidazoleinheit enthält, im Gegensatz zu Romos Imidazoloneinheit. In unserem Arbeitskreis konnte

[137] N. L. Segraves, S. J. Robinson, D. Garcia, S. A. Said, X. Fu, F. J. Schmitz, H. Pietrazkiewicz, F. A. Valeriote, P. Crews, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 783-792.

bereits von Pöverlein gezeigt werden, dass Oroidin (**6**) mit guten Dienophilen Diels-Alder-Reaktionen eingehen kann.^[40] Es sollte hier gezeigt werden, inwieweit ein unsymmetrisches Dienophil **203** mit **6** reagiert. Die Edukte des Amids **203** könnte man einfach aus Pyrrol (**171**) und Pyroglutaminsäure (**204**) darstellen.

5.2 Synthese der Edukte

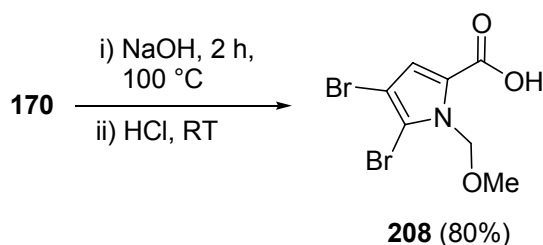
Pyroglutaminsäure (**204**) wurde nach einer Vorschrift von Tamm et al. in guter Ausbeute in den Silylether **205** überführt.^[138]



Schema 65: Synthese des Silylethers nach Tamm et al.^[138]

Hierzu wurde zunächst Pyroglutaminsäure (**204**) bei 0 °C in Methanol mit Thionylchlorid quant. zum Methylester **206** umgesetzt. Die Reduktion des Methylesters **206** mit NaBH₄ in Ethanol lieferte den Alkohol **207** (85%). Die folgende Veretherung mit TBSCl in DMF und Imidazol verlief in einer Ausbeute von 90%. Über drei Stufen konnte man so eine Gesamtausbeute an **205** von 78% erhalten.

Der Pyrrolteil sollte aus dem MOM-geschützten Trichlormethylketon **170** dargestellt werden. Als Edukt für die Amidkupplung mit dem Silylether **205** sollte die freie Säure **208** dienen. Diese war durch Verseifung des MOM-geschützten Trichlormethylketons **170** mit 2 N NaOH zugänglich (80%).

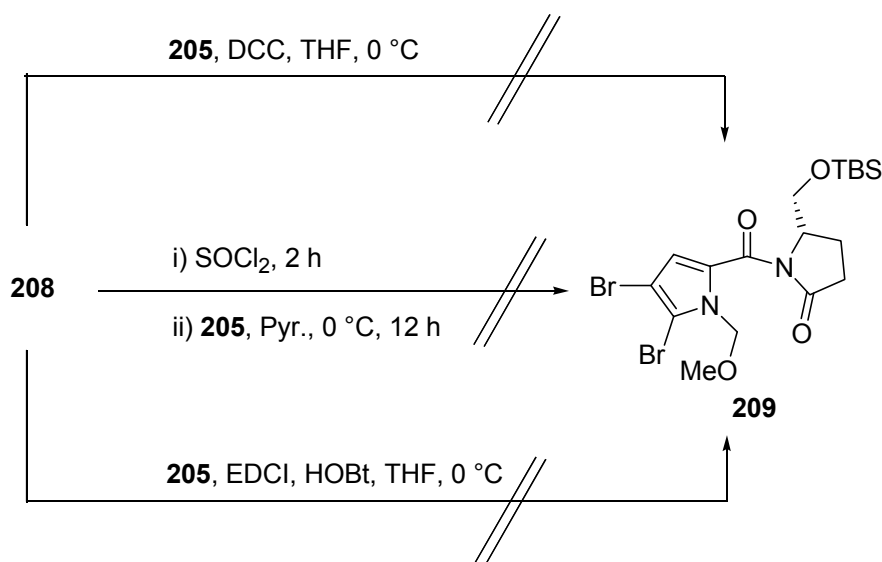


Schema 66: Darstellung der Carbonsäure **208**.

[138] J. Ackermann, M. Matthes, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 122-132.

5.3 Amidkupplung zum AC-Ringsystem

Zunächst wurde die direkte Kupplung des Trichlormethylketons **170** mit dem Silylether **205** untersucht. Um den Lactamstickstoff nukleophiler zu machen, wurde mit NaH in trockenem DMF deprotoniert. Allerdings war selbst nach 24 Stunden keine Reaktion beobachtbar. Aus **208** wurde nun mit Thionylchlorid das Säurechlorid erzeugt und in eine Lösung des Silylethers **205** in Pyridin getropft. Auch hier war keine Reaktion zu beobachten, da der Lactamstickstoff des Pyrrolidinons **205** offenbar nicht nukleophil genug ist. Es wurden auch Kupplungsversuche über die Säureaktivierung mit DCC bzw. EDCI unternommen, jedoch lieferten beide Verfahren kein Imid **209**.^[139]

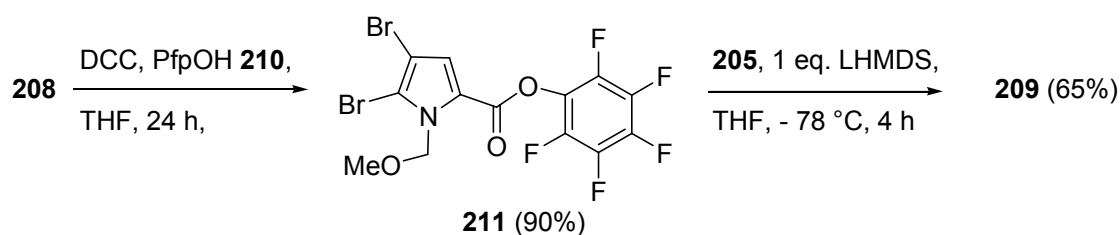


Schema 67: Versuche zur Amidkupplung.

1967 wurde erstmals über die Aktivierung einer Carbonylgruppe als Pentafluorphenylester berichtet.^[140] Seitdem hat sich diese Methode etabliert und wird oft verwendet, wenn die herkömmlichen Verfahren scheitern. Die Carbonsäure **208** wurde mit DCC und Pentafluorphenol (**210**) zum Ester **211** (90%) umgesetzt. Anschließend wurde der Silylether **205** in THF auf -78 °C abgekühlt und mit LHMDS deprotoniert. Es war genau auf die Stöchiometrie zu achten, da zu viel LHMDS auch die CH-aciden α -Protonen des Pyrrolidinonrings abstrahiert hätten. Danach wurde der aktivierte Ester **211** in THF zugetropft, und man erhielt nach Aufarbeitung das Imid **209** (65%).

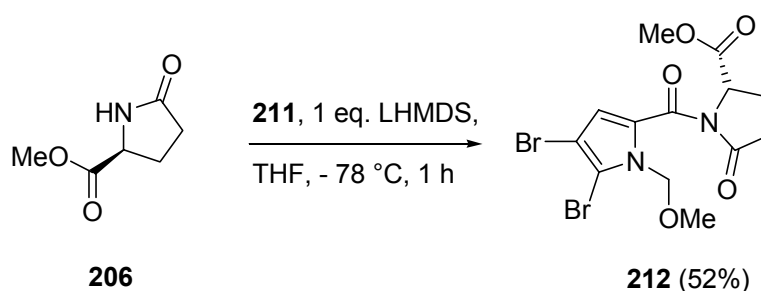
[139] H. Giglmeier, *Forschungspraktikum*, **2005**, Ludwig-Maximilians-Universität München.

[140] J. Kovács, L. Kisfaludy, M. G. Ceprini, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 183-184.



Schema 68: Amidkupplung zum Imid **209** über dem Pentafluorphenolester **211**.

Um die Variationsbreite der Synthese zu erhöhen, wurde die Amidkupplung auch mit Pyroglutaminsäuremethylester (**206**) durchgeführt, und man erhielt unter den obigen Bedingungen innerhalb einer Stunde das Imid **212** (52%).^[141]



Schema 69: Amidkupplung mit Pyroglutaminsäuremethylester (**206**).

5.4 Entfernung der Schutz- und Hilfsgruppen

5.4.1 Abspaltung der MOM-Schutzgruppe

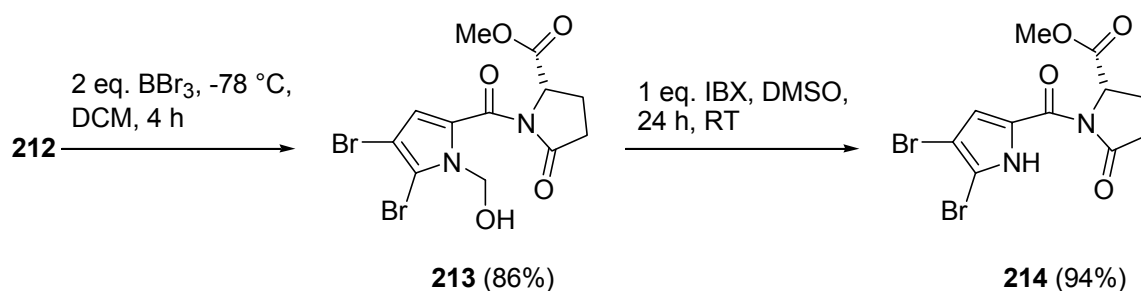
Auf der Stufe des Amids **212** sollten zunächst Bedingungen für die Abspaltung der MOM-Schutzgruppe untersucht werden, da es gerade bei Indolderivaten häufig Schwierigkeiten unter den klassischen sauren Bedingungen geben kann.^[142] Für die Abspaltung einer MOM-Gruppe von einem Pyrrolstickstoff gibt es in der Literatur keine Präzedenz.

Als Testverbindung sollte hierzu das Imid **212** dienen. Die klassischen sauren Bedingungen waren tatsächlich ohne Wirkung auf die Schutzgruppe. Die Behandlung mit halbkonzentrierter HCl und sogar 70%iger Perchlorsäure brachten keinen Erfolg.

[141] T. Bresser, *Bachelorarbeit*, **2006**, Ludwig-Maximilians-Universität München.

[142] a) M. P. Edwards, A. M. Doherty, S. V. Ley, H. M. Organ, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3723-3729; b) M. P. Edwards, S. V. Ley, S. G. Lister, B. D. Palmer, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3503-3516.

Zur Spaltung von Ethern, im Speziellen von Methylethern, werden häufig Lewis-Säuren verwendet.^[143] Das bekannteste Reagenz ist BBr_3 , welches entweder in einer 1 N Lösung in DCM oder in 99%iger Reinheit eingesetzt werden kann.^[144] Die Reaktion von BBr_3 mit dem MOM-geschützten Amid **212** lieferte in DCM bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ das *N,O*-Halbacetal **213** (86%). Derartige Halbacetale sind von Indolen und Pyrrolen bereits bekannt.^[142] Um den Rest der Schutzgruppe zu entfernen, wurde eine Oxidation mit IBX durchgeführt, und nach wässriger Aufarbeitung konnte das freie Pyrrol **214** (94%) isoliert werden.



Schema 70: Abspaltung der MOM-Schutzgruppe mit BBr_3 und IBX.

Die Entschützung über diese zweistufige Sequenz lieferte eine Gesamtausbeute von 81% an **214**. Der Methylester des Substrats **212** wurde von BBr_3 bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nicht angegriffen.

5.4.2 Entfernung der Hilfscarbonylgruppe an Ring C

Die Carbonylgruppe an Ring C muss nach einer erfolgten Diels-Alder-Reaktion auf dem Weg zu Palau'amin (**10**) zur Methylengruppe reduziert werden. Als Modellverbindung wurde hierzu das MOM-entschütztes Imid **214** gewählt. Amide sind NaBH_4 gegenüber unreaktiv, allerdings handelt es sich bei **214** um ein unsymmetrisches Imid, welches reaktiver sein sollte.^{[145][146]}

Chemoselektivität könnte erreicht werden, weil die Carbonylgruppe im Ring C des unsymmetrischen Imids **214** etwas elektrophiler ist als die Carbonylgruppe am Pyrrolteil. Die Carbonylgruppe am Pyrrolteil kann mit dem Pyrrol in Wechselwirkung treten und sollte dadurch stabilisiert sein. Der Methylester und die Carbonylgruppe

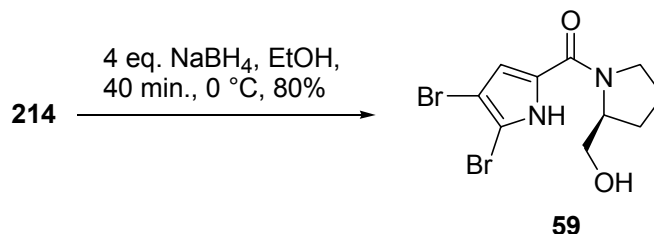
[143] a) H. Yajima, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2752; b) E. Nägele, M. Schelhaas, N. Kuder, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6889-6902.

[144] C. L. Smith, *Organometallics* **1995**, *14*, 3098-3100.

[145] H. I. Schlesinger, H. C. Brown, H. R. Hockstra, L. R. Papp, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 199.

[146] a) E. R. H. Walker, *Chem. Soc. Rev.* **1976**, *5*, 23-50.

von Ring C sollte in einem Schritt zu **59** reduziert werden. Die Reaktion wurde in EtOH mit NaBH₄ durchgeführt, und man konnte den Alkohol **59** bereits nach 40 min (80%) isolieren. Der Alkohol **59** wurde im Rahmen dieser Dissertation bereits als Zwischenstufe zur Synthese von *rac*-Dibromphakellstatin (**5**) genutzt.



Schema 71: Reduktion des MOM-entschützten Pyrrols **214** mit NaBH₄ zum Alkohol **59**.

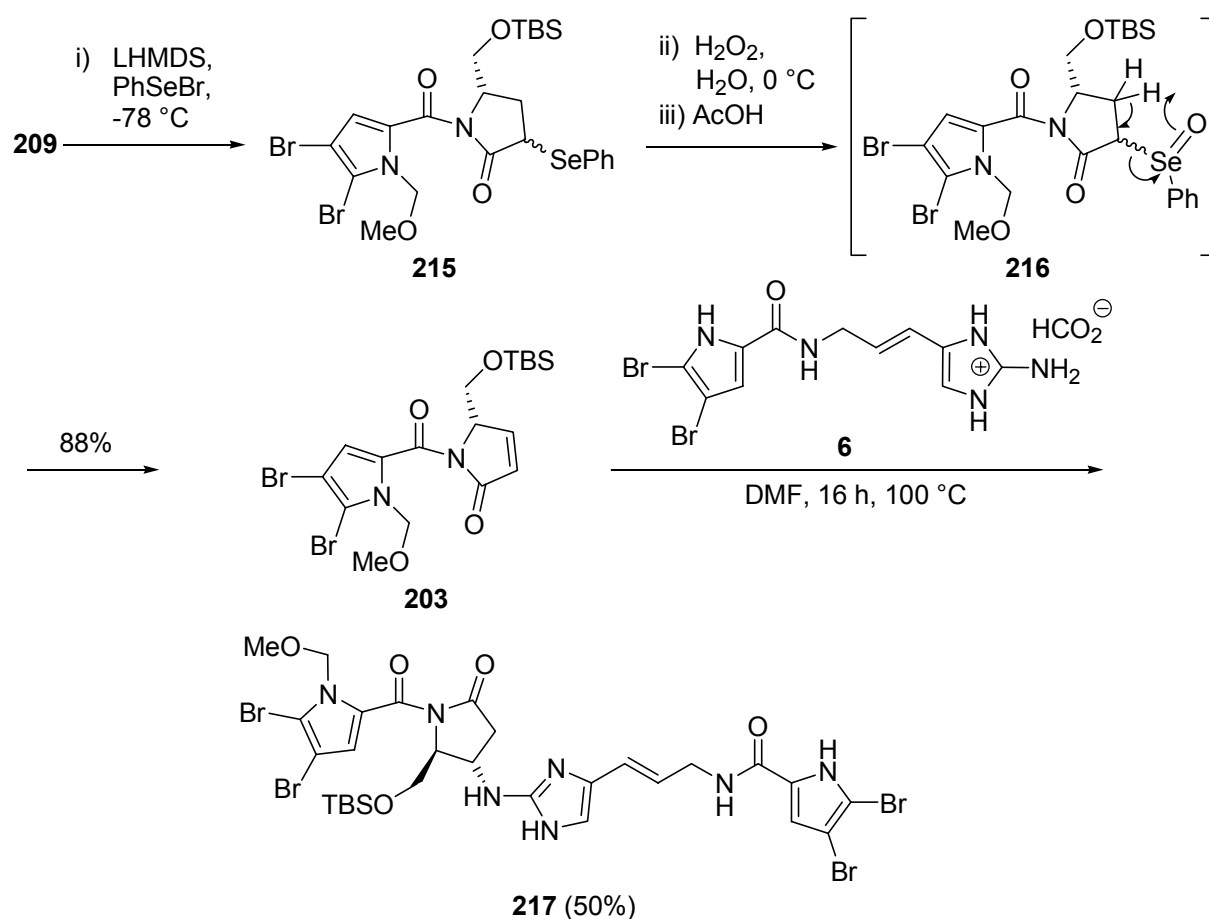
5.5 Erzeugung eines geeigneten Dienophils und Versuch einer [4+2]-Cycloaddition an Oroidin (**6**)

Zur Erzeugung der Doppelbindung in Ring C wurde eine Selenoxidpyrolyse durchgeführt.^[147] Eine andere Möglichkeit wäre die Einführung und anschließende Eliminierung einer Sulfinsäure gewesen.^[148] Zunächst wurde in α -Stellung der Carbonylgruppe mit LHMDs zum Enolat deprotoniert. Dieses wurde durch PhSeBr zur Selenverbindung **215** abgefangen. Ohne Aufarbeitung wurde mit H₂O₂ zum Selenoxid **216** oxidiert, welches anschließend über einen fünfgliedrigen Übergangszustand *syn*-eliminierte.^[149] Dabei wurde das gewünschte Michael-System **203** gebildet, welches ohne Charakterisierung in die Cycloadditionsreaktion eingesetzt wurde.

[147] H. Reich, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 22-30.

[148] M.-E. Trân-Huu-Dâu, R. Wartchow, E. Winterfeldt, Y.-S. Wong, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2349-2369.

[149] a) D. L. J. Clive, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 695-696; b) H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434-5447; c) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, A. Y. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137-6139; d) P. A. Grieco, M. Miyashita, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 120-122.



Schema 72: Reaktion des Dienophils **203** mit Oroidin (**6**).

Eine erfolgreiche [4+2]-Cycloaddition zwischen Oroidin (**6**) und dem Dien (**203**) wäre ein wichtiger Beitrag zur Bestätigung des Biosynthesevorschlags von Scheuer et al. für Konbu'acidin (**24**) bzw. Palau'amin (**10**). Erstmals würde hierfür **6** eingesetzt, welches eine Aminogruppe am Imidazol trägt.

Die thermische Cycloaddition lieferte allerdings ein 1,4-Michael-Addukt **217**. Offensichtlich ist das Dienophil **203** gegenüber einer 1,4-Addition kinetisch bevorzugt. Vermutlich müsste die Temperatur noch weiter erhöht werden, um eine Diels-Alder-Reaktion beobachten zu können. Allerdings wird alles Edukt vorher zum Addukt **217** umgesetzt sein. Auch der Einsatz von Lewis-Säuren als Diels-Alder-Katalysatoren^[150] wie Yttriumtriflat brachten keinen Erfolg.^[151]

Es konnte gezeigt werden, dass die im Biosynthesevorschlag von Scheuer vorgestellte Diels-Alder-Reaktion nicht mit einem Aminoimidazol wie Oroidin (**6**)

[150] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1724-1741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667.

[151] A. Keshavaraja, V. R. Hegde, B. Pandey, A. V. Ramaswamy, P. Kumar, T. Ravindranathan, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2333-2336; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2143-2145.

durchführbar ist. Eventuell verläuft die Biosynthese über Sceptrin (**19**), welches bereits zu Ageliferin (**21**) umgewandelt werden konnte.^[46]

Die Aufklärung der Konstitution des 1,4-Michael-Addukts **217** erfolgte durch Zuordnung der ^1H und ^{13}C Signale über HSQC und HMBC Experimente. Bis auf 4 Signale konnten alle zugeordnet werden. Die fehlenden Signale sind die beiden Kohlenstoffatome in den Pyrrolringen. Durch Ausschlußprinzip wurde ermittelt, dass es sich dabei um die Signale bei 97.7 und 98.8 ppm handelt. Allerdings kann nicht bestimmt werden, zu welchem Ring sie gehören, da in den Spektren kein Proton eine Korrelation zu ihnen zeigt. Bei den beiden anderen nicht zugeordneten Signalen handelt es sich um 2 NH-Signale, die zum Imidazol bzw. Pyrrol gehören. Für die Festlegung der Struktur (Abb.: 46) spielen die nicht zugeordneten Signale jedoch keine Rolle. Die Konfiguration des neuen Stereozentrums könnte durch ein NOESY-Experiment festgelegt werden. Vermutlich handelt es sich um das Diastereoisomer **217**, da hier die Hydroxymethylengruppe und der Aminoimidazolteil auf unterschiedlichen Seiten des Pyrrolidinrings stehen.

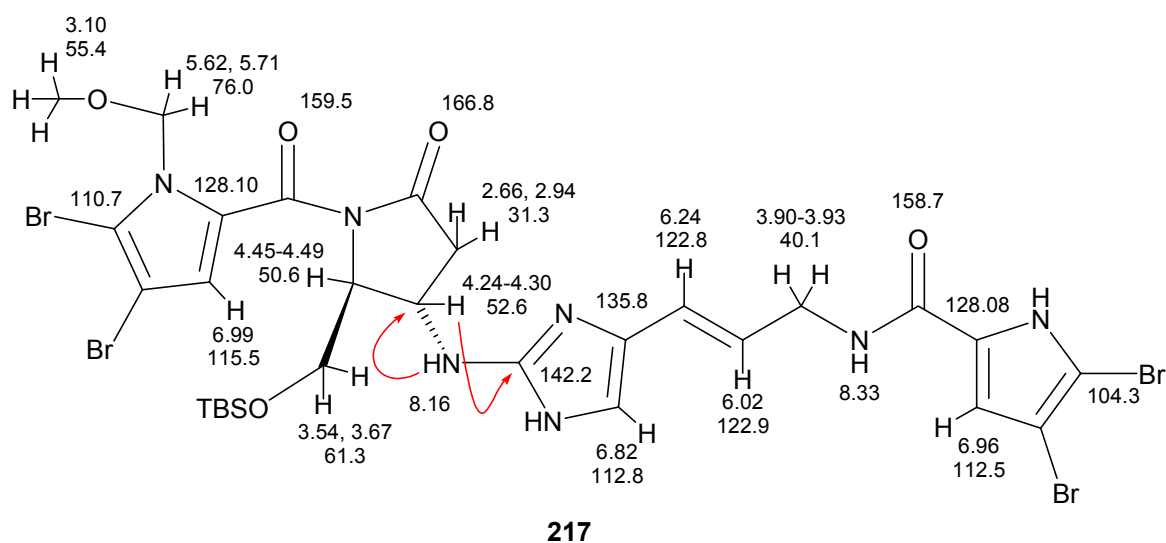


Abbildung 46: Aufklärung der Struktur von **217** über die mit roten Pfeilen markierten HMBC-Korrelationen. Die Zahlen entsprechen den chemischen Verschiebungen in ppm.

6 Chiroptische Analyse der chiralen Tetrazyklen

6.1 Komplexe Pyrrol-Imidazol-Alkaloide mit unbekannter absoluter Stereochemie

Die absolute Stereochemie der meisten zyklischen Monomere des Oroidins (**6**) konnte bereits durch Einkristallstrukturaufklärung und durch Totalsynthese bestimmt werden. Dazu gehören (-)-Dibromisophakellin (**4**) und (-)-Dibromphakellstatin (**5**).^[35] Aber auch die CD-Spektroskopie hatte bei der Aufklärung der absoluten Stereochemie der Agelastatine A-D ihren Anteil.^[36,152]

Bei den Dimeren des Oroidins (**6**) ist dagegen häufig nur die relative Stereochemie bekannt. Die absolute Stereochemie von (-)-Sceptrin (**19**) wurde durch eine Kristallstrukturanalyse bestimmt und kürzlich zusammen mit der von Ageliferin (**21**) durch Totalsynthese bestätigt.^[46] Trotz großer Anstrengungen auf dem Gebiet der Totalsynthese von Palau'amin (**10**) sind bisher nur Studien zur enantioselektiven Synthese von Romo et al. und Overman et al. publiziert, obwohl die absolute Stereochemie nicht bekannt ist.^[57,153]

Kürzlich wurde auch die relative Stereochemie der tetrameren Oroidin-Analoga Styllissidin A (**27**) und B (**28**) publiziert. Auch hier ist die absolute Stereochemie wie die von Massadin (**25**) noch unbekannt.^[52,54]

Es wäre wünschenswert, durch quantenchemische Methoden die CD-Spektren so komplexer Systeme wie Palau'amin (**10**) zu berechnen. Aufgrund der in dieser Arbeit durchgeführten Totalsynthese von (-)-Dibromphakellstatin (**5**) konnten CD-Spektren von tetrazyklischen Vorläuferverbindungen von **10** erhalten werden, die in Kollaboration quantenchemisch berechnet werden sollten. Bei einer guten Übereinstimmung der berechneten mit den experimentellen CD-Spektren könnte man auch komplexe Pyrrol-Imidazol-Alkaloide wie Palau'amin (**10**) versuchen zu berechnen.^[154]

[152] T. W. Hong, D. R. Jimenez, T. F. Molinski, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 158-161.

[153] L. E. Overman, B. Rogers, J. E. Tellew, W. C. Trenkle, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7159-7160.

[154] D. E. N. Jacquot, P. Mayer, T. Lindel, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1141-1148.

6.2 CD-Spektren von (-)-Dibromphakellin (4) und (-)-Dibromphakellstatin (5)

Für die CD-Studie wurde (-)-Dibromphakellin (4) freundlicherweise von Herrn Priv. Doz. Dr. Matthias Köck vom Alfred-Wegener-Institut in Bremerhaven zur Verfügung gestellt. Dabei handelt es sich um eine isolierte Probe aus dem Meeresschwamm *Agelas* sp. (-)-Dibromphakellstatin (5) wurde an einer chiralen Säule via HPLC aus dem synthetisierten Racemat gewonnen (s. Kapitel 4).

6.2.1 Lösemiteleinflüsse auf das CD-Spektrum von (-)-4^[13]

Das CD-Spektrum von (-)-Dibromphakellin (4) wurde in Trifluorethanol (TFE) und in MeOH gemessen. In TFE zeigen sich zwei Banden bei 286 und 251 nm mit negativem Vorzeichen sowie eine andeutungsweise zu sehende negative Bande. In Methanol sind der erste negative Cottoneneffekt bei 283 nm, ein zweiter bei 239 nm und ein Minimum bei 210 nm zu erkennen. Die Werte für Methanol stimmen mit denen von Sharma et al. überein.^[155] Daraus ergibt sich eine Rotverschiebung von 12 nm für den zweiten Cottoneneffekt, wenn man von MeOH zu TFE als Lösemittel wechselt.

In Kooperation mit Raabe et al. wurden die CD-Spektren zunächst für die Gasphase berechnet.^[156] Dazu wurde die Struktur von (-)-4 energetisch optimiert, und es wurden neun tautomere Strukturen über die Boltzmann-Verteilung gewichtet. Anschließend wurde das CD-Spektrum für die Gasphase mit Hilfe von B3LYP/TZVP//HF/6-31+G* berechnet.^[157] Das für die Gasphase berechnete CD-Spektrum stimmt jedoch weder für das experimentell ermittelte CD-Spektrum in MeOH noch mit dem in TFE überein. Daher wurde für MeOH zusätzlich das elektrostatische SCI-PCM Model^[158] (self-consistent isodensity polarized continuum model) zugrundegelegt.

[155] a) P. R. Burkholder, G. M. Sharma, *Lloydia*, **1969**, 32, 466-483; b) G. M. Sharma, B. Fairchild, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4118-4124.

[156] a) G. Raabe, *RWTH Aachen, Landoltweg 1, 52074 Aachen*; J. Fleischhauer, *RWTH Aachen, Professor-Pirlet-Strasse 1, 52074 Aachen*.

[157] a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789; b) B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 157, 200-206; c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652.

[158] J. B. Foresman, T. A. Keith, K. B. Wiberg, J. Snoonian, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 16098-16104.

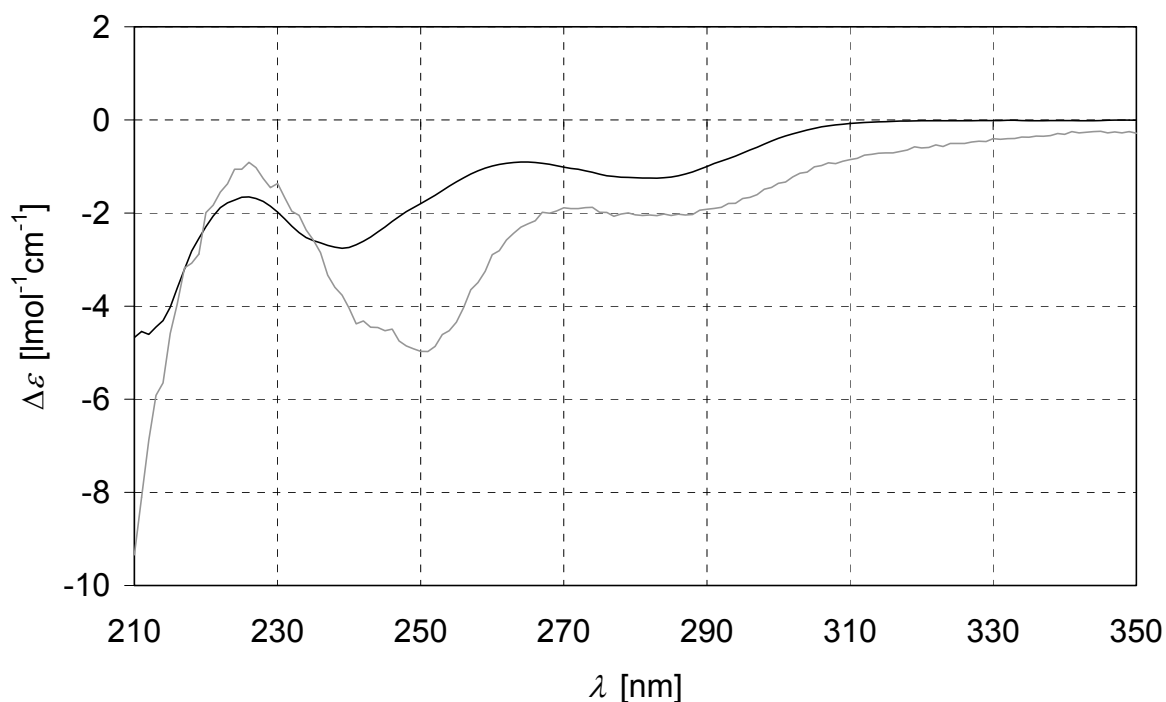


Abbildung 47: CD-Spektren von (-)-Dibromphakellin (4) in MeOH (schwarz) und in TFE (grau).

Allerdings ist die Dielektrizitätskonstante von MeOH ($\epsilon = 32.63$)^[159] nur wenig größer als die von TFE ($\epsilon = 26.67$).^[160] Da TFE stärkere Wasserstoffbrückenbindungen ausbildet als MeOH, ist die beobachtete Rotverschiebung wahrscheinlich nicht auf eine rein elektrostatische Wechselwirkung zurückzuführen, sondern auf Wasserstoffbrücken zum gelösten Molekül. Die Position des zweiten negativen Cottoneffekts (Abb.: 47) und die Richtung der Verschiebung beim Wechsel des Lösemittels könnten auf eine $\pi \rightarrow \pi^*$ Anregung hindeuten, während bei einer $n \rightarrow \pi^*$ Anregung eine Blauverschiebung zu erwarten wäre. Dies konnte bereits 1955 von Brealey et al. an Phenol und Anilin gezeigt werden.^[161]

[159] D. R. Lide, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, Ed., D. R. Lide, 73rd Ed., 1992-1993, 9-52.

[160] R. Chitra, P. E. Smith, *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 5521-5530.

[161] a) G. J. Brealey, M. Kasha, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4462-4468; b) N. S. Bayliss, E. G. McRea, *J. Phys. Chem.* **1954**, *58*, 1002-1006.

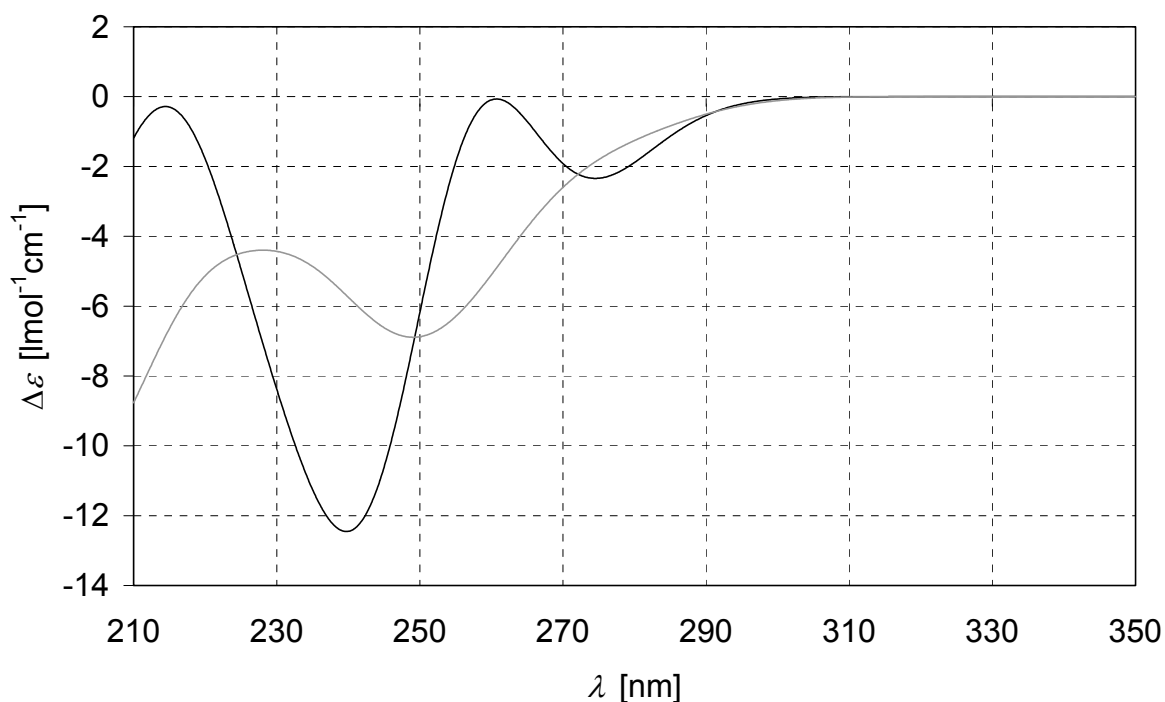


Abbildung 48: Berechnete CD-Spektren von (-)-Dibromphakellin (4) in der Gasphase (grau) und durch Einbeziehung der Dielektrizitätskonstante von MeOH (schwarz).

Der erste negative Cottoneneffekt liegt berechnet bei 275 nm mit einem $\Delta\epsilon_{\text{ber.}}$ von -2.3. Dieser wurde mit dem negativen Cottoneneffekt bei 282 nm mit einem $\Delta\epsilon_{\text{exp.}}$ von -1.2 korreliert. Nach den Berechnungen von Raabe et al. entspricht dieser Cottoneneffekt überwiegend einer $\pi \rightarrow \pi^*$ Anregung bei 261 nm. Ein Maximum im berechneten CD-Spektrum bei 261 nm ($\Delta\epsilon_{\text{ber.}} = -0.1$) hat sein experimentelles Gegenstück bei 264 nm ($\Delta\epsilon_{\text{exp.}}$ von -0.9). Die berechnete Bande bei 240 nm ($\Delta\epsilon_{\text{ber.}}$ von -12.5) wurde dem negativen Cottoneneffekt bei 239 nm ($\Delta\epsilon_{\text{exp.}}$ von -2.8) in MeOH zugeordnet. Diese CD-Bande ist weitgehend auf eine $\pi \rightarrow \pi^*$ Anregung bei 244 nm zurückzuführen, die zwischen dem HOMO und dem LUMO stattfindet. Diese Bande wurde anschließend auch mit der Dielektrizitätskonstanten von TFE berechnet und lieferte im Ergebnis die nahezu die gleiche Lage wie für MeOH. Das bedeutet für die Rotverschiebung beim Lösemittelwechsel, dass es sich bei diesem Effekt nicht um einen rein elektrostatischen Effekt handelt, sondern um eine Folge stärkerer Wasserstoffbrücken.

6.2.2 Lösemiteleinflüsse auf das CD-Spektrum von (-)-Dibromphakellstatin (5)^[13]

Das CD-Spektrum von (-)-Dibromphakellstatin (5), gemessen in TFE und in MeOH, zeigt eine ganz ähnliche Rotverschiebung einer Bande wie das (-)-Dibromphakellin (4). Raabe et al. berechneten auch hier die CD-Spektren zunächst in der Gasphase und anschließend für MeOH und TFE als Lösemittel. Für (-)-5 wurde als Berechnungsgrundlage nur ein Tautomer verwendet, da die anderen theoretisch möglichen Tautomere energetisch mindestens 17 kcal/mol höher liegen.

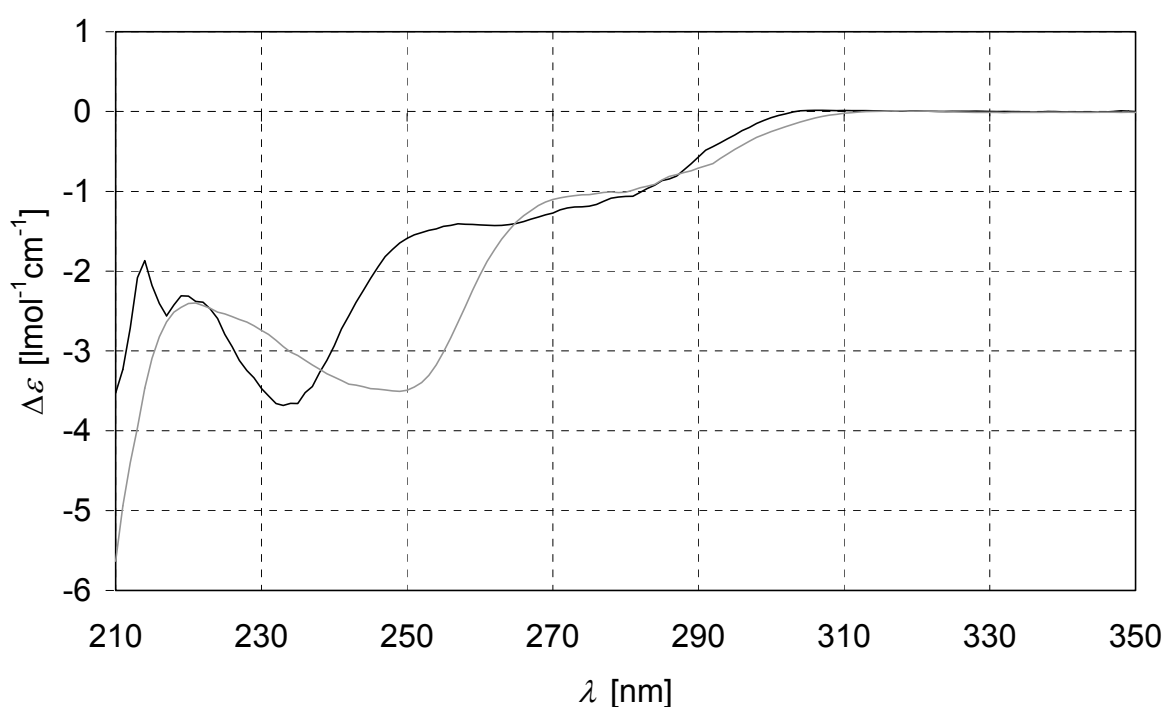


Abbildung 49: CD-Spektren von (-)-Dibromphakellstatin (5) in MeOH (schwarz) und in TFE (grau).

Die experimentell ermittelten CD-Spektren sind in Abbildung 49 dargestellt und wie bereits für (-)-Dibromphakellin (4) wurden CD-Spektren nicht nur in der Gasphase sondern auch für MeOH berechnet (Abb.: 50). Beide berechneten Spektren zeigen wenig intensive Banden bei 270 nm, welche in den experimentellen Spektren nicht zu beobachten sind.

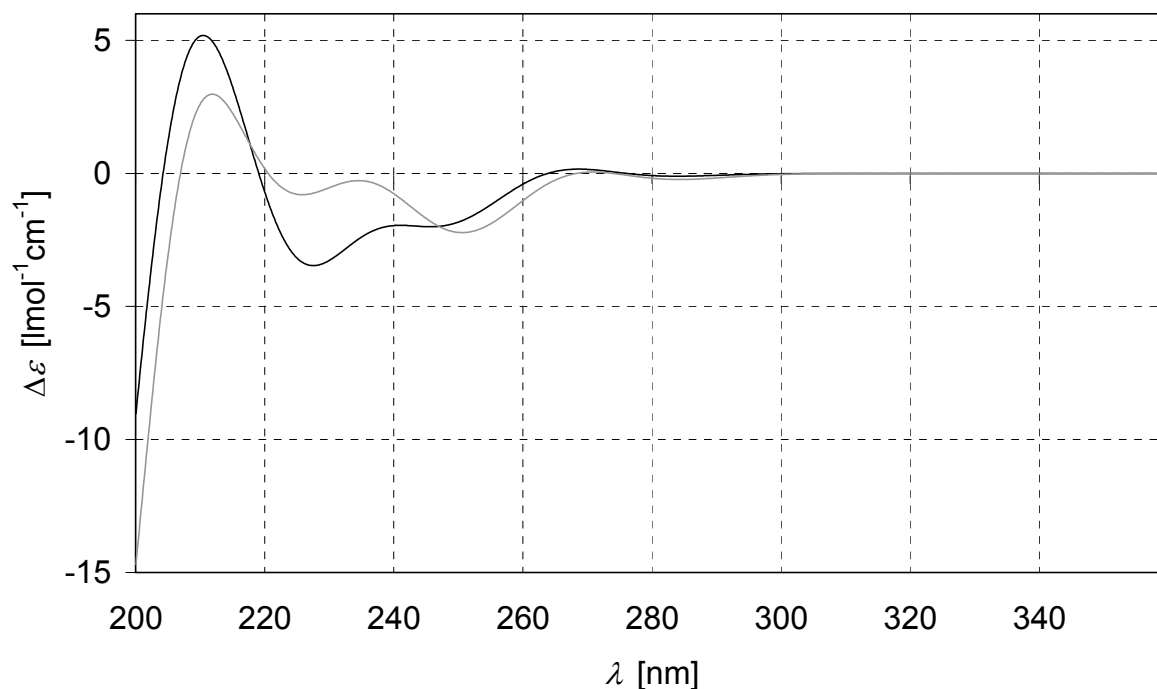


Abbildung 50: Berechnete CD-Spektren von (-)-Dibromphakellstatin (**5**) in der Gasphase (grau) und durch Einbeziehung der Dielektrizitätskonstanten von MeOH (schwarz).

(-)-Dibromphakellstatin (**5**) zeigt wie auch schon (-)-**4** einen negativen Cottoneneffekt bei 233 nm in MeOH ($\Delta\epsilon_{\text{exp.}} = -3.7$), welcher in TFE eine Rotverschiebung nach 248 nm ($\Delta\epsilon_{\text{exp.}} = -3.5$) erfährt. Nach Berechnungen von Raabe et al. handelt es sich bei diesem Effekt wie bei Dibromphakellin (**4**) um eine Folge der stärkeren Wasserstoffbrücken von TFE, die für die Rotverschiebung verantwortlich sind, wenn man von MeOH zu TFE als Lösemittel wechselt.

Prinzipiell lassen sich mit der quantenchemischen Berechnung der CD-Spektren gute Übereinstimmungen mit den experimentell ermittelten Spektren treffen.

6.3 CD-Spektren der Tetrazyklen aus der enantioselektiven Synthese von (-)-Dibromphakellstatin (**5**)

6.3.1 Einfluss der Hydroxygruppe von (-)-**161** auf das CD-Spektrum von (-)-**5**

Zunächst wurde das CD-Spektrum von (-)-Hydroxydibromphakellstatin (**161**) in MeOH aufgenommen und mit dem von (-)-Dibromphakellstatin (**5**) verglichen, um

den Einfluss der Hydroxygruppe zu untersuchen, die sich in *anti*-Position zu Ring D befindet.

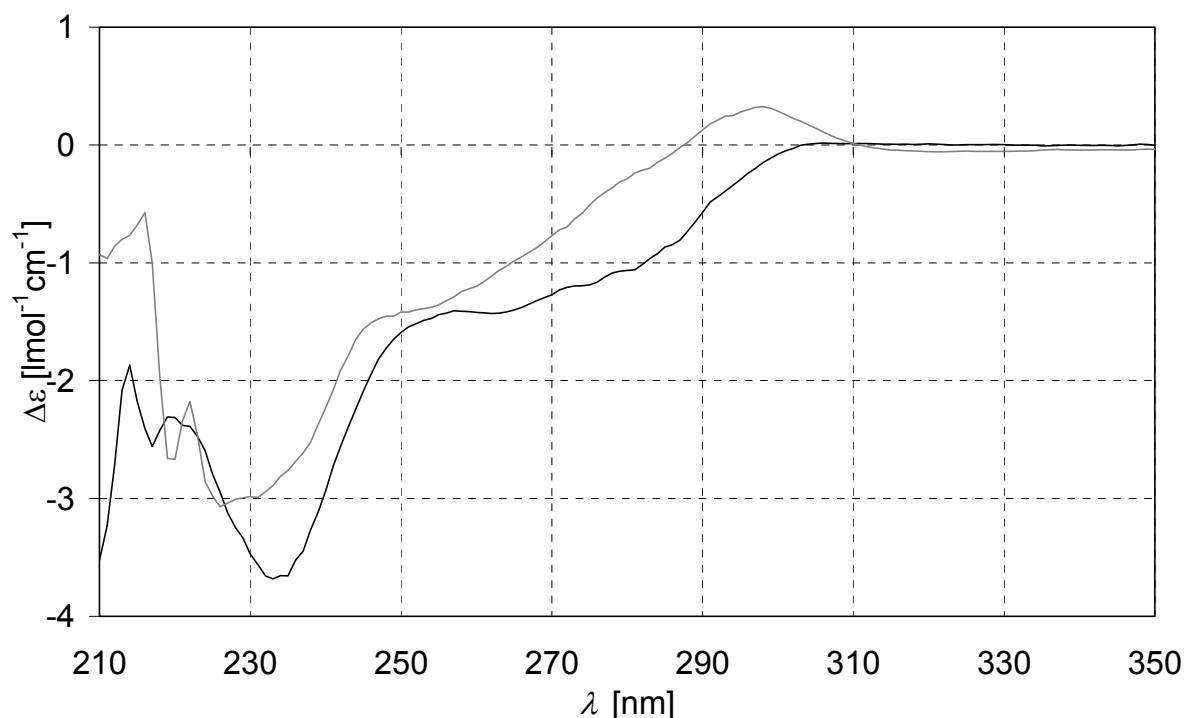


Abbildung 50: CD-Spektrum von (-)-Hydroxydibromphakellstatin (**161**, grau) und (-)-**5** (schwarz) in MeOH.

Das CD-Spektrum von (-)-Hydroxydibromphakellstatin (**161**) zeigt einen positiven Cotton-Effekt bei 298 nm ($\Delta\varepsilon = 0.3$), welcher bei (-)-**5** nicht zu beobachten ist. Auch der Wendepunkt der Kurve bei 247 nm ($\Delta\varepsilon = -1.5$) ist für (-)-**161** um 10 nm auf 257 nm ($\Delta\varepsilon = -1.4$) blauverschoben. Der negative Cotton-Effekt bei 230 nm ($\Delta\varepsilon = -3.0$) stellt die intensivste Bande dar und ist gegenüber (-)-**5** kaum hypsochrom verschoben. Der Wert für (-)-**5** beträgt für die intensivste Bande 233 nm ($\Delta\varepsilon = -3.7$) und stimmt von der Lage wie auch von der Intensität des Cotton-Effekts gut mit dem von (-)-Hydroxydibromphakellstatin (**161**) überein. Bis zum ersten Wendepunkt der Kurven sind die Spektren gegeneinander verschoben und der positive Cotton-Effekt bei 298 nm ist nur für (-)-Hydroxydibromphakellstatin (**161**) zu erkennen. Damit wurde gezeigt, dass die Hydroxygruppe durchaus Einfluss auf das CD-Spektrum hat, allerdings wird die Lage der intensivsten Bande und auch ihre Intensität kaum beeinflusst.

6.3.2 Einfluss der Stickstoffschutzgruppen auf die CD-Spektren

Vergleicht man die CD-Spektren der in Abbildung 51 genannten Tetrazyklen mit dem von (-)-Hydroxydibromphakellstatin (**161**), so sind die Spektren trotz korrespondierender absoluter Stereochemie unterschiedlich.

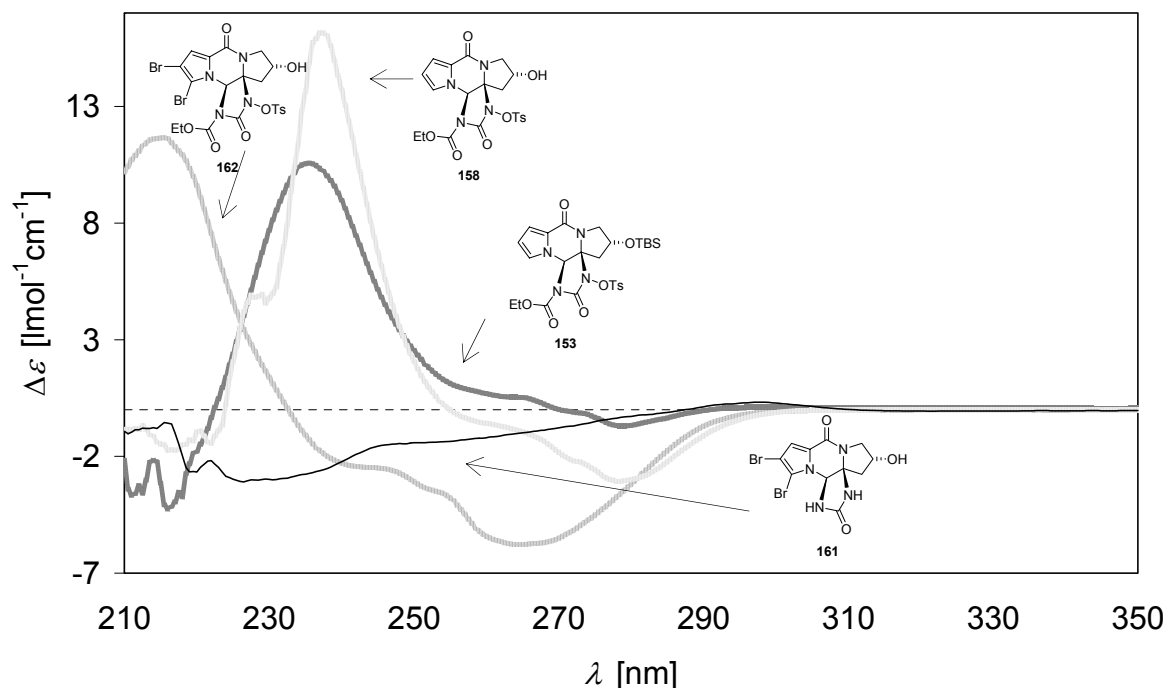


Abbildung 51: CD-Spektren der bromierten Tetrazyklen **162** und **161**, sowie der Tetrazyklen **158** und **153** (MeOH).

Im Vergleich der N-geschützten Tetrazyklen **158** und **162** wirkt sich die zweifache Bromierung bei **162** in einer Blauverschiebung aus. Allerdings lassen sich die beiden Kurven nicht zur Deckung bringen, da sich auch die Stärke des Cottoneffekts deutlich ändert. Für den bromierten Tetrazyklus **162** ergeben sich eine positive Bande bei 215 nm ($\Delta\epsilon = 11.6$) ein Nulldurchgang bei 232 nm und eine negative Bande bei 264 nm ($\Delta\epsilon = -5.8$). Für den nicht-bromierten Fall **158** erhält man eine positive Bande bei 237 nm ($\Delta\epsilon = 16.1$) einen Nulldurchgang bei 255 nm und eine negative Bande bei 279 nm ($\Delta\epsilon = -3.0$). Qualitativ passen die beiden Spektren jedoch gut zusammen und man kann feststellen, dass die Bromierung des Pyrrolteils mit einer Blauverschiebung einhergeht.

Betrachtet man den TBS-geschützten Tetrazyklus **153** so kann man erkennen, dass sich bei 235 nm ($\Delta\epsilon = 10.5$) eine positive Bande befindet, die kaum von der des nicht-bromierten Tetrazyklus **158** abweicht. **153** weist zusätzlich ein positives Plateau

bei 264 nm ($\Delta\epsilon = 0.5$) auf. Alle drei geschützten Tetrazyklen weisen dieses Plateau auf, allerdings ist der Cottoneneffekt nur beim TBS-geschützten Tetrazyklus positiv. Untereinander lassen sich die Spektren der geschützten Tetrazyklen gut miteinander vergleichen, aber das Spektrum von (-)-Hydroxydibromphakellstatin (**161**) weicht trotz korrespondierender absoluter Stereochemie stark ab. Eine mögliche Ursache könnte Excitonenkopplung des Pyrrolteils mit der Tosylgruppe sein. Wenn der Winkel der induzierten Dipolmomente zueinander von 0° und 180° verschieden ist, kann prinzipiell eine Excitonenkopplung auftreten.^[162] Für Excitonenwechselwirkungen zwischen unterschiedlichen Chromophoren sind einige Beispiele bekannt.^[163] Im Bereich von 270 – 290 nm weisen alle vier Spektren ein negatives Vorzeichen auf, was darauf hindeutet, dass sich in diesem Bereich der Einfluss der Tosylgruppe nicht mehr auswirkt.

6.4 Ausblick

Die Berechnung der CD-Spektren der tetrazyklischen Pyrrol-Imidazol-Alkaloide Dibromphakellstatin (**5**) und Dibromphakellin (**4**) ergab eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen. Die von Raabe et al. entwickelte Methode sollte auch auf Palau'amin (**10**) anwendbar sein. Auf diese Weise könnte das 13jährige Geheimnis der absoluten Stereochemie von **10** gelüftet werden.

[162] D. A. Lighter, J. E. Gurst, *Organic Conformational Analysis and Stereochemistry from Circular Dichroism Spectroscopy*, Wiley-VCH, New York, **2000**.

[163] J. Tabei, M. Shiotsuki, F. Sanda, T. Masuda, *Macromolecules* **2005**, *38*, 9448-9454.

IV Experimenteller Teil

1 Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden

Synthesen

Die Chemikalien wurden von den Firmen Adrich, Fluka, und Merck in hoher Qualität bezogen und, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Reaktionen wurden ohne Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Abweichungen sind angegeben. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach üblichen Standardvorschriften gereinigt und getrocknet, oder in solcher Qualität bezogen. Für Reinigungsoperationen wurden destillierte Lösungsmittel technischer Qualität eingesetzt. Alle angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf gereinigte Verbindungen.

Schmelzpunkte wurden mit dem Apparat IA 9100 Series Electrothermal bestimmt und sind nicht korrigiert.

Spezifische optische Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer PE-241 Polarimeter bei 365 bzw. 589 nm gemessen und sind in $\text{deg}\cdot\text{cm}^3\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}$ angegeben.

CD-Spektren wurden mit einem Jasco J-810 Spectropolarimeter aufgenommen.

NMR-Spektren wurden mit den Geräten Varian Mercury 200 (200 MHz für ^1H), Varian 300 (300 MHz für ^1H , 75 MHz für ^{13}C), Varian VRX 400S (400 MHz für ^1H , 100 MHz für ^{13}C) und Bruker AMX 600 (600 MHz für ^1H , 150 MHz für ^{13}C), jeweils bei 296 K durchgeführt. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben und erfolgt auf internen Lösungsmittelstandard (CHCl_3 : 7.26/ CDCl_3 : 77.0, $\text{CHD}_2\text{SOCD}_3$: 2.50/ $\text{DMSO}-d_6$:39.7) und auf TMS als externen Standard. Die Signalzuordnung erfolgte aufgrund von $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC und $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC Experimenten. Die Multiplizitäten werden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintuplett), sept (Septett) und m (Multiplet) bezeichnet, verbreiterte Signale werden zusätzlich mit br gekennzeichnet.

Massenspektren wurden mit den Ionisierungsverfahren EI, CI, APCI, FAB und ESI mit den Spektrometern Finnigan MAT95Q, Finnigan LTQ FT und SM 1 B Varian MAT erhalten. Angegeben sind die Massenzahlen m/z in u und die relativen Intensitäten in %. Aus den Isotopenmustern der Massenspektren werden die häufigsten Isotope aufgelistet. Bei hochaufgelösten Massen werden zusätzlich die Summenformel und die berechnete Masse des Moleküls angegeben.

IR-Spektren wurden an einem IFS 45 Bruker Spektrometer, an einem IR 1420 Perkin-Elmer Spektrometer als KBr-Presslinge oder als Film auf KBr oder NaCl vermessen, oder mit einem Perkin-Elmer Spektrum BXII FT-IR-System mit Smith ATR Dura Sampl IR II-Einheit direkt aufgetragen vermessen. Die Intensitäten der Banden werden durch vs (sehr stark), s (stark), m (mittel) und w (schwach) beschrieben.

UV/VIS-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer Lambda-16 UV-Spektrometer angefertigt. Die Wellenlänge λ der Absorptionsmaxima wird in nm angegeben.

Röntgenstrukturanalysen wurden in der strukturchemischen Abteilung des Departments für Chemie und Biochemie der LMU gelöst.

Chromatographische Methoden

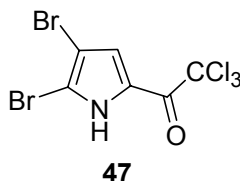
Dünnschichtchromatographie wurde an Kieselgel 60-Fertigkarten F₂₅₄ der Fa. Merck durchgeführt. Der Nachweis der Zonen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm. Alkohole wurden durch Behandlung mit einer Tauchlösung von Vanillin/Schwefelsäure (0.3 g Vanillin in einer Mischung aus 4.0 ml konz. Schwefelsäure, 30.0 ml Wasser und 25.0 ml Ethanol), Doppelbindungen durch Molybdätophosphorsäure (10%ig in Ethanol) und andere funktionelle Gruppen durch Tauchen in konz. Schwefelsäure und Erhitzen nachgewiesen.

Säulenchromatographie wurde an Kieselgel der Korngrößen 40-63 μm und 63-200 μm der Fa. Merck ohne Druck durchgeführt. Es wurden zylindrische Glassäulen von 30, 60 und 80 cm Länge und 15, 4.5, 3, 2, 1 cm bzw 0.5 cm Durchmesser verwendet.

Bei der chromatographischen Reinigung durch Flash-Chromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 40-63 μm benutzt und die oben genannten Glassäulen mit einem Betriebsdruck von 2-4 bar betrieben.^[164]

2 Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.1

2,2,2-Trichlor-1-(4,5-dibrom-1*H*-pyrrol-2-yl)-ethanon (**47**)^[71]

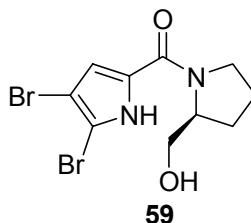


Zu einer Lösung von 2,2,2-Trichlor-1-(1*H*-pyrrol-2-yl)-ethanon (15.0 g, 70.6 mmol) in Eisessig (60.0 ml) wurde bei 15 °C eine Lösung von Brom (7.50 ml, 23.0 g, 144 mmol) in Eisessig (60.0 ml) unter Wasserbadkühlung innerhalb von 2 h getropft. Anschließend wurde noch weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt und danach eine Lösung aus NaOH (5.76 g, 144 mmol) und Wasser (25 ml) unter leichtem Kühlen zugetropft (kein Eisbad). Nach 10 min Rühren wurde mit Wasser (200 ml) verdünnt und noch 1 h gerührt. Der feinkristalline bräunliche Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser (75 ml) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt **47** (24.8 g, 95% d. Th.) als feinkristallinen bräunlichen Feststoff.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (d, ⁴J = 2.8 Hz, 1H, CH), 9.96 (br. s, 1H, NH).

MS (EI, 70 kV): *m/z* (%) = 369/371/373 (10/11/5) [M⁺], 304/306/308 (3/7/6), 250/252/254 (50/100/48).

(4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-yl)-((2*S*)-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-methanon (**59**)



Eine Lösung von L-Prolinol (**58**) (3.5 g, 34.6 mmol) in MeCN (200 ml) wurde mit Na₂CO₃ (6.3 g, 59.8 mmol) versetzt und 30 Minuten gerührt. Dann wurde das Keton **47** (11.7 g, 31.5 mmol) zugegeben und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem

^[164] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

Abkühlen auf Raumtemperatur wurde filtriert. Aus dem Filtrat erhielt man nach Entfernen des Lösungsmittels einen braunen Rückstand, der durch Säulenchromatographie [DCM/Aceton (2:8)] gereinigt wurde. Das Kupplungsprodukt **59** (6.09 g, 55% d. Th.) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

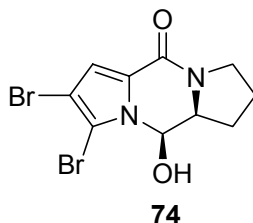
DC [Kieselgel, DCM/Aceton (8:2)]: $R_f = 0.42$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.85\text{-}2.25$ (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.60-3.85 (m, 4H, NCH_2 , CH_2OH), 4.40-4.50 (m, 1H, NCH), 4.94 (br. s, 1H, OH), 6.60 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 9.10 (br. s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 25.0$ ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 49.4 (NCH_2), 62.1 (NCH), 65.9 (CH_2OH), 99.8 (BrCCH), 106.4 (BrCCBrCH), 116.1 (HCCCO), 126.7 (HCCCO), 160.7 (CO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 350/352/354 (3/6/3) [M^+], 319/321/323 (4/8/4) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$], 250/252/254 (3/6/3) [$\text{M}^+ - \text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CHCH}_2\text{OH}$], 222/224/226 (3/6/3) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 71 (9), 70 (100).

(10*R*,10*aS*)-7,8-Dibrom-10-hydroxy-2,3,10,10*a*-tetrahydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d'*]pyrazin-5-on (74**)**



IBX (4.15 g, 14.8 mmol) wurde in DMSO (15 ml) innerhalb von 30 Minuten gelöst. Anschließend wurde eine Lösung aus **59** (2.60 g, 7.38 mmol) in DMSO (5 ml) zugegeben. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das entstandene IBA abgesaugt und das Filtrat mit Wasser (200 ml) versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, im Ölpumpenvakuum getrocknet und dreimal mit DCM (500 ml) extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde **74** (2.32 g, 90% d. Th.) als farbloses Pulver erhalten.

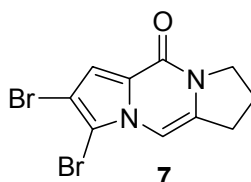
DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.20$.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ = 1.75-2.15 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂), 3.29-3.45 (m, 1H, NCHHCH₂), 3.49-3.59 (m, 1H, NCHHCH₂), 3.95-4.04 (m, 1H, 10a-H), 5.60 (dd, ³*J* = 7.7, 2.6 Hz, 1H, 10-H), 6.81 (s, 1H, HCC), 7.01 (d, ³*J* = 7.7 Hz, 1H, OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ = 22.5 (NCH₂CH₂CH₂), 26.8 (NCH₂CH₂CH₂), 44.2 (NCH₂), 60.1 (C-10a), 75.7 (C-10), 100.1 (HCCBrCBr), 105.7 (BrCCBrCH), 113.0 (HCCBrCBr), 126.3 (OCCCH), 154.5 (CO).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 348/350/352 (4/8/4) [M⁺], 319/321/323 (2/4/2), 250/252/254 (2/4/2), 70 (100).

7,8-Dibrom-2,3-dihydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-on (7)

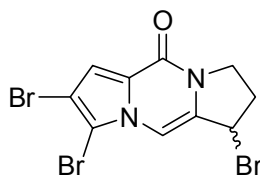


Das *N,O*-Halbacetal **74** (2.00 g, 5.72 mmol) wurde in Pyridin (45 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Unter Argon wurde anschließend Phosphoroxychlorid (0.80 ml, 8.56 mmol) innerhalb von 30 Minuten zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung grünlich verfärbte. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde wieder auf 0 °C abgekühlt und schließlich Wasser (2.5 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit halbkonzentrierter Salzsäure (62.5 ml) verdünnt und dreimal mit DCM (75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Pyrazinon **7** (1.42 g, 75% d. Th.) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

DC (Kieselgel, EA): *R_f* = 0.55.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ = 2.03 (qi, ³*J* = 7.1 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 2.98 (dt, *J* = 7.1 Hz, 1.3 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 3.89 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 7.08 (s, 1H, BrCBrCCH), 7.25 (d, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, NCHCCH₂).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 330/332/334 (54/100/54) [M⁺], 329/331/333 (14/33/26), 249/251/253 (2/27/24), 223/225 (6/5).

1,7,8-Tribrom-2,3-dihydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-on (75)**75**

Zu einer Lösung von **7** (332 mg, 1.00 mmol) in DCM (30.0 ml) wurde NBS (187 mg, 1.05 mmol) bei 0 °C zugegeben und 1 h gerührt. Anschließend wurde 2 N NaOH (25 ml) zugegeben und dreimal mit DCM (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EA) gereinigt und man erhielt **75** (400 mg, 97% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 69 °C.

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.75$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.53 - 2.69$ (m, 2H, CHBrCHHCHHN), 4.08 – 4.15 (m, 1H, CHBrCHHCHHN), 4.30 – 4.35 (m, 1H, CHBrCHHCHHN), 5.38 – 5.40 (m, 1H, CHBrCHHCHHN), 7.23 (s, 1H, BrCCH), 7.30 (br. s, 1H, NCHC).

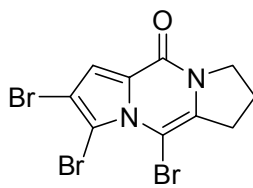
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 35.2$ (CHBrCH₂CH₂), 44.7 (CHBrCH₂CH₂), 44.8 (CHBrCH₂CH₂), 102.6 (HC=CBrCBr), 103.8 (NCH=C), 104.8 (HC=CBrCBr), 112.5 (HC=CBrCBr), 124.9 (C=CHCBr) 132.4 (NCH=C), 152.6 (CO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 407.9/409.9/411.9/413.9 (35.5/100/96.5/33.3) [M⁺], 330/332/334 (24.5/36.6/15.1), 329/331/333 (55.4/97.9/50.6), 250/252 (15.6/17.1).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3445$ cm⁻¹ (br. w), 3118 (w), 2925 (w), 1684 (s), 1639 (s), 1408 (s), 1366 (m), 1290 (s), 1172 (m), 967 (m), 539 (m).

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 200 nm (3.97), 252 nm (4.45), 290 nm (4.23).

HREIMS ber. für C₁₀H₇Br₃N₂O 407.8108, gef. 407.8096.

7,8,10-Tribromo-2,3-dihydro-1H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-on (76)**76**

Zu einer Lösung von **7** (664 mg, 2.00 mmol) in Pyridin (5.00 ml) wurde bei 0 °C NBS (392 mg, 2.20 mmol) gegeben. Nach 90 min wurde eine zweite Portion NBS (178 mg, 1.00 mmol) zugegeben und weitere 30 min gerührt. Anschließend wurde im Vakuum bei 0 °C eingengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EA) gereinigt. Man erhielt **76** (698 mg, 85% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 101 – 102 °C.

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.63$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.17 - 2.25$ (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 3.01 – 3.05 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 4.11 – 4.14 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 7.25 (s, 1H, BrCCBrCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.5$ (NCH₂CH₂CH₂), 32.0 (NCH₂CH₂CH₂), 48.5 (NCH₂CH₂CH₂), 90.3 (NCBr=C), 102.4 (CBrCBrN), 107.4 (CBrCBrN), 113.5 (CHCBrCBr), 127.5 (NCCH), 131.7 (NCBr=C), 152.3 (CO).

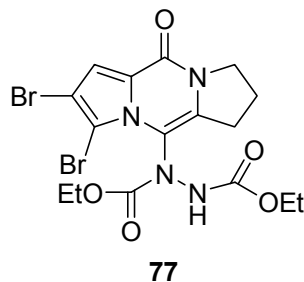
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 407.9/409.9/411.9/413.9 (35.4/100/96.6/33.5) [M⁺], 330/332/334 (24.3/36.2/14.9), 329/331/333 (54.4/98.7/49.7), 250/252 (15.6/17.0).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3200$ cm⁻¹ (w), 2957 (w), 2872 (w), 1650 (s), 1445 (s), 1376 (m), 1241 (s), 1160 (m), 1107 (m), 806 (m), 710 (m).

UV (EtOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 202 nm (3.91), 248 nm (4.36).

HREIMS ber. für C₁₀H₇Br₃N₂O 407.8108, gef. 407.8099.

(2,3-Dibrom-10-oxo-7,8-dihydro-6H,10H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-yl)-hydrazin-1,2-dicarbon säurediethylester (77)



Zu einer Lösung von **7** (332 mg, 1.00 mmol) in CHCl_3 (10.0 ml) wurde DEAD (454 μL , 1.00 mmol, 40% in Toluol) in einen Autoklaven gegeben und für 12 h auf 70 °C erhitzt. Nachdem die Reaktion abgeschlossen war, wurde im Vakuum eingeeengt, und man erhielt ein gelbes Rohprodukt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel [EA/IH (1:1)] erhielt man **77** (481 mg, 95% d. Th.) als gelbe Kristalle.

Smp.: 183 °C.

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.80$.

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.29 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.13 – 2.23 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.00 – 3.08 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHH}$), 3.63 – 3.73 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHH}$), 4.00 – 4.06 (m, 1H, $\text{NCHHCH}_2\text{CH}_2$), 4.09 – 4.16 (m, 1H, $\text{NCHHCH}_2\text{CH}_2$), 4.23 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.26 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.89 (br. s, 1H, NH), 7.25 (s, 1H, CBrCH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.3$ (CH_2CH_3), 14.6 (CH_2CH_3), 22.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 47.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 62.6 (CH_2CH_3), 64.1 (CH_2CH_3), 97.4 (CBrCBrCH), 105.9 (CBrCBrCH), 113.1 (NNC=C), 113.3 (CBrCH), 126.6 (CBrCHC), 133.5 (NNC=C), 152.5 (CHCCON), 154.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCON}$), 155.9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCON}$).

Nebenrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.34 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.13 – 2.23 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.10 – 3.17 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHH}$), 3.58 – 3.63 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHH}$), 4.00 – 4.06 (m, 1H, $\text{NCHHCH}_2\text{CH}_2$), 4.09 – 4.16 (m, 1H, $\text{NCHHCH}_2\text{CH}_2$), 4.26 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.26 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.89 (br. s, 1H, NH), 7.25 (s, 1H, CBrCH).

CH_2CH_3), 4.32 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.96 (br. s, 1H, NH), 7.24 (s, 1H, CBrCH).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.4$ (CH_2CH_3), 14.5 (CH_2CH_3), 21.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 47.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 62.5 (CH_2CH_3), 64.1 (CH_2CH_3), 97.0 (CBrCBrCH), 105.9 (CBrCBrCH), 113.0 (NNC=C), 113.2 (CBrCH), 126.7 (CBrCHC), 134.1 (NNC=C), 152.5 (CHC(=O)N), 154.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCON}$), 155.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCON}$).

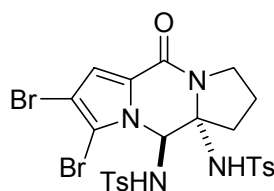
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 503.9/505.9/507.9 (54.3/100/53.4) [M^+], 415.9/417.9/419.9 (27.1/55.7/28.0), 343.9/345.9/347.9 (40.4/74.2/38.6), 328.9/330.9/332.9 (44.0/76.1/37.1), 308/310 (31.5/44.0).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3330$ cm^{-1} (br. m), 3030 (w), 2957 (w), 2872 (w), 1790 (s), 1700 (s), 1650 (s), 1350 (m), 1300 (s), 1194 (m), 1180 (m), 1001 (s), 804 (m), 710 (m).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 244 nm (4.53), 287 nm (3.87).

HREIMS ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 503.9644, gef. 503.9650.

***anti*- N,N' -(2,3-Dibrom-10-oxo-5a,6,7,8-tetrahydro-5H,10H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5,5a-diyl)-di-(4-methyl-benzolsulfonamid) (**81**)**



81

Zu einer Lösung des Pyrazinons **7** (332 mg, 1.00 mmol) in THF (10.0 ml) wurde bei Raumtemperatur Chloramin T-Trihydrat (**80**, 844 mg, 3.00 mmol) gegeben. Nach 4 h wurde gesättigte Na_2CO_3 Lösung (30.0 ml) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit DCM (je 100 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Das gelbe Rohprodukt wurde anschließend durch Säulenchromatographie [EA/IH (1:1)] gereinigt, und man erhielt das diaminierte Produkt **81** (369 mg, 55% d. Th.) als farblosen Feststoff. Außerdem konnten noch das Alkenylsulfonamid **82** (75 mg, 15% d. Th.) und das Sulfonamid **83** (50 mg, 10% d. Th.) als farblose Feststoffe erhalten werden.

Smp.: ab 130 °C (Zers.).

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.77$.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.30 - 1.42$ (m, 1H, NCHHCHHCHH), 1.70 – 1.72 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 1.90 – 1.97 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 2.00 – 2.08 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 2.37 (s, 6H, 2 PhCH₃), 3.23 – 3.32 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.44 – 3.52 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 6.30 (d, ³*J* = 9.5 Hz, 1H, NNCHC), 6.75 (s, 1H, CBrCH), 7.31 – 7.35 (m, 4H, 4xCH_{Tos}), 7.54 – 7.57 (m, 4H, 4 CH_{Tos}), 8.57 (s, 1H, NH), 9.29 (d, ³*J* = 9.5 Hz, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 19.8$ (NCH₂CH₂CH₂), 20.8 (PhCH₃), 20.9 (PhCH₃), 33.1 (NCH₂CH₂CH₂), 44.3 (NCH₂CH₂CH₂), 66.6 (NCHNHTs), 80.4 (CHCNHTs), 100.5 (CBrCBrCH), 107.4 (CBrCBrCH), 114.4 (CBrCBrCH), 125.1 (CBrCHC), 125.7 (2xCH_{Tos}), 126.0 (2xCH_{Tos}), 129.2 (2xCH_{Tos}), 129.3 (2xCH_{Tos}), 138.5 (O₂SC_{Tos}), 139.4 (O₂SC_{Tos}), 142.6 (MeC_{Tos}), 142.8 (MeC_{Tos}), 153.9 (CO).

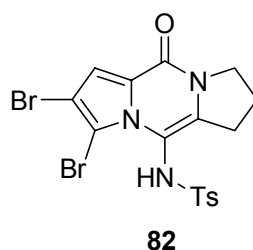
MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 668.9/670.9/672.9 (66.9/100/53.0) [M+H⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434$ cm⁻¹ (br. m), 3219 (m), 1648 (s), 1432 (s), 1408 (s), 1340 (m), 1326 (m), 1159 (s), 1089 (m), 812 (m), 668 (s), 555 (m).

UV (DMSO): λ_{\max} (lg ϵ) = 287 nm (3.96).

HRESIMS ber. für C₂₄H₂₃Br₂N₄O₅S₂+H⁺ 668.9477, gef. 668.9441.

***N*-(2,3-Dibrom-10-oxo-7,8-dihydro-6*H*,10*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-yl)-4-methyl-benzolsulfonamid (82)**



Smp.: ab 240 °C (Zers.).

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.58$.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.33 - 1.58$ (m, 1H, NCHHCHHCHH), 1.65 – 1.79 (m, 2H, NCHHCHHCHH), 2.30 – 2.40 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 2.41 (s, 3H, PhCH₃),

3.78 -3.82 (m, 2H, NCHHCHHCHH), 7.19 (s, 1H, CBrCBrCH), 7.42 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, 2xCH_{Tos}), 7.65 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, 2xCH_{Tos}), 10.2 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 20.9$ (PhCH₃), 21.6 (NCH₂CH₂CH₂), 27.5 (NCH₂CH₂CH₂), 47.2 (NCH₂CH₂CH₂), 100.5 (CBrCBrCH), 105.3 (NNC=C), 108.5 (CBrCBrCH), 111.5 (CBrCBrCH), 126.3 (CBrCHC), 126.8 (2 CH_{Tos}), 129.8 (2 CH_{Tos}), 132.3 (NNC=C), 137.7 (O₂SC_{Tos}), 143.6 (MeC_{Tos}), 151.3 (CO).

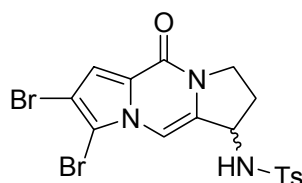
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 498.9/500.9/502.9 (0.97/2.32/1.08) [M⁺], 343.9/345.9/347.9 (51.1/88.2/45.3), 249.9/251.9/253.9 (21.2/39.8/20.8), 91.1 (100).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3030$ cm⁻¹ (w), 3000 (w), 2957 (w), 2871 (w), 1615 (s), 1430 (s), 1376 (s), 1324 (m), 1156 (s), 1074 (m), 804 (m), 668 (m).

UV (DMSO): λ_{\max} (lg ϵ) = 293 nm (3.95).

HRESIMS ber. für C₁₇H₁₅⁷⁹Br⁸¹BrN₃O₃S+H⁺ 501.9259, gef. 501.9256.

***N*-(7,8-Dibrom-5-oxo-2,3-dihydro-1*H*,5*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d'*]pyrazin-1-yl)-4-methyl-benzolsulfonamid (83)**



83

Smp.: ab 190 °C (Zers.).

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.63$.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.85 - 1.96$ (m, 1H, NCHHCHHCHHN), 2.14 - 2.22 (m, 1H, NCHHCHHCHN), 2.37 (s, 3H, PhCH₃), 3.65 - 3.76 (m, 1H, NCHHCHHCHN), 3.93 - 4.00 (m, 1H, NCHHCHHCHN), 4.84 - 4.90 (m, 1H, NCHHCHHCHN), 6.60 (s, 1H, NCH=C), 7.12 (s, 1H, CBrCBrCH), 7.41 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, 2xCH_{Tos}), 7.75 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, 2xCH_{Tos}), 8.51 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 20.8$ (PhCH₃), 29.9 (NCH₂CH₂CHN), 44.1 (NCH₂CH₂CHN), 53.7 (NCH₂CH₂CHN), 101.3 (CBrCBrCH), 101.4 (NCH=C), 102.8 (CBrCBrCH), 110.3 (CBrCBrCH), 124.6 (CBrCHC), 126.2 (2xCH_{Tos}), 129.7 (2 CH_{Tos}), 132.2 (NCH=C), 138.3 (O₂SC_{Tos}), 143.0 (MeC_{Tos}), 151.6 (CO).

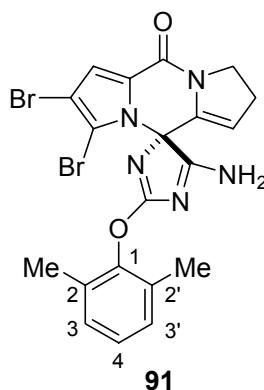
MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 499.9/501.9/503.9 (51.5/100/43.9) [M+H⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3436 \text{ cm}^{-1}$ (m), 2923 (w), 2854 (w), 1634 (s), 1435 (s), 1409 (s), 1392 (m), 1339 (m), 1159 (s), 1090 (m), 812 (m), 739 (m), 667 (m), 546 (m).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 285 nm (3.78).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}+\text{H}^+$ 501.9259, gef. 501.9256.

spiro-Tetrazyklus 91



Das Pyrazinon **7** (332 mg, 1.00 mmol) wurde mit dem Isoharnstoffazid **87** (215 mg, 1.00 mmol) bei Raumtemperatur in 1,4-Dioxan (10.0 ml) suspendiert und für 12 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel [EA/IH (8:2)] gereinigt. Man erhielt den *spiro*-Tetrazyklus **91** (286 mg, 55% d. Th.) und den Alkenylisoharnstoff **92** (78 mg, 15% d. Th.) als farblose Feststoffe.

Smp.: ab 199 °C (Zers.).

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.23$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 2.14$ (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.56 – 2.76 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.83 – 4.00 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 5.13 – 5.14 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 6.98 (s, 1H, CBrCH), 7.00 – 7.07 (m, 3H, $3\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 8.67 (br. s, 1H, NHH), 9.03 (br. s, 1H, NHH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 16.0$ ($2\times\text{CH}_3$), 27.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 44.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 84.0 (NNCCC), 103.0 (CBrCBrCH), 106.1 (CBrCBrCH), 108.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 113.7 (CBrCH), 125.4 ($\text{C}_{\text{ar-4}}$), 126.4 (CBrCHC), 128.4 ($\text{C}_{\text{ar-3,3'}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{ar-2,2'}}$), 138.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 149.9 ($\text{C}_{\text{ar-1}}$), 151.5 (CO), 175.1 (OCNN), 183.2 (NCNH_2).

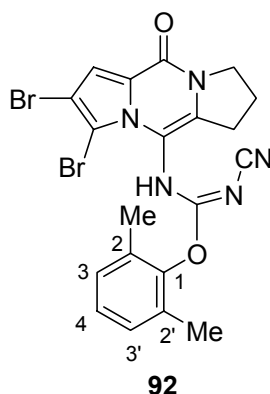
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 516.9/518.9/520.9 (45.0/90.8/44.1) [M^+], 438.0/440.0 (88.8/89.0), 439.0/ 441.0 (39.9/24.0), 369.9/371.9/373.9 (16.8/30.0/13.0), 307.0/309.0 (36.9/36.9), 268.1 (82.6), 175.0 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3434 cm^{-1} (m), 3064 (w), 2925 (w), 1640 (s), 1556 (s), 1474 (m), 1436 (s), 1414 (m), 1376 (m), 1329 (m), 1302 (m).

UV (DMSO): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 236 nm (3.32), 249 nm (2.92).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 516.9749, gef. 516.9759.

1-(2,3-Dibromo-10-oxo-7,8-dihydro-6H,10H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-yl)-2-(2,6-dimethyl-phenyl)-3-cyano-isoharnstoff (92)



Daten für Rotationsisomere:

Smp.: ab 186 °C (Zers.).

DC (Kieselgel, EA): R_f = 0.40.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 1.95 – 2.08 (br. s, 3H, CH_3), 2.13 – 2.20 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.89 – 3.08 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.91 – 4.07 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 7.09 – 7.18 (m, 3H, $3\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.25/7.27 (s, 1H, CBrCH), 11.0/11.4 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 15.9 [br. $\text{Ph}(\text{CH}_3)_2$], 21.3/21.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.7/28.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 47.6/47.7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 98.6/99.1 (CBrCBrCH), 105.2/105.3 (CBrCBrCH), 106.8/107.8 ($\text{NNC}=\text{C}$), 111.1/113.1 (NCN), 111.9/112.0 (CBrCH), 126.1/126.3 (CBrCHC), 126.5/126.5 ($\text{C}_{\text{ar-4}}$), 128.8/128.8 ($\text{C}_{\text{ar-3,3'}}$), 129.4/129.7 ($\text{C}_{\text{ar-2,2'}}$), 131.4/132.7 ($\text{NNC}=\text{C}$), 147.9/148.1 ($\text{C}_{\text{ar-1}}$), 151.4/151.6 (CO), 159.6/161.1 (HNCNO).

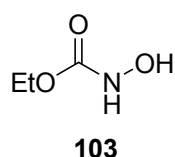
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 516/518/520 (2.88/7.04/5.02) [M^+], 438/440 (20.3/25.4), 329/331/333 (15.2/27.5/20.9), 330/332/334 (55.9/100/55.9).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3468 cm^{-1} (m), 3126 (m), 2956 (w), 2923 (w), 2198 (w), 1692 (s), 1621 (s), 1586 (m), 1474 (s), 1406 (s), 1379 (m), 1327 (m), 1272 (s), 1243 (m).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 243 nm (3.52), 286 nm (2.94).

HREIMS ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 516.9749, gef. 516.9767.

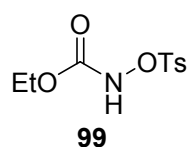
***N*-Hydroxycarbaminsäureethylester (103)**



Es wurden THF (500 ml), Triethylamin (134 ml, 950 mmol) und Wasser (35.0 ml) in einem Kolben vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Unter kräftigem Rühren wurde Hydroxylaminhydrochlorid (33.0 g, 475 mmol) zugegeben. Nach 45 min wurde innerhalb von 2 h Chlorameisensäureethylester (**102**) (45.4 ml, 475 mmol) unter Rühren zugetropft. Nach 14 h wurde das entstandene Ammoniumsalz abfiltriert und das Filtrat über MgSO_4 getrocknet. Nach Einengen im Vakuum erhielt man ein farbloses Öl, welches anschließend im Vakuum destilliert wurde (10^{-2} Torr, 80 °C). Man erhielt **103** (47.4 g, 95% d. Th.) als farbloses klares Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 4.11 (q, 3J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.74 (s, 1H, NH).

Ethyl-*N*-tosyloxycarbamat (99)^[7]



Modifizierte Vorschrift:

Die Hydroxamsäure **103** (200 mg, 1.9 mmol) wurde in THF (3.00 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann gab man TsCl (363 mg, 1.9 mmol) und NaHCO_3 (305 mg, 2.85 mmol) zu. Dabei löste sich der weiße Feststoff allmählich; das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 3 d lang gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit Wasser (30.0 ml) versetzt und dreimal

mit Diethylether (je 30.0 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt **99** (493 mg, 99% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Literaturvorschrift:

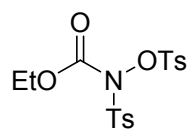
Unter Stickstoffatmosphäre wurde *N*-Hydroxurethan (**103**, 25.0 g, 238 mmol) in Diethylether (400 ml) vorgelegt und bei 0 °C Tosylchlorid (45.4 g, 238 mmol) zugegeben. Anschließend wurde NEt_3 (33.2 ml, 238 mmol) innerhalb von 2 h bei 0 °C zugetropft. Nach 15 h wurde das entstandene NH_4Cl abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Die chromatographische Reinigung an Kieselgel [EA/IH (1:9)] ergab ein gelbliches Öl, welches an nochmals an Kieselgel (DCM) gereinigt wurde. Dabei erhielt man das Lwowski-Reagenz **99** (37.2 g, 61% d. Th.) und das zweifach tosylierte Produkt **104** (14.8 g, 15%) als farblose Öle, die nach einigen Tagen zu farblosen Feststoffen erstarrten.

Spektroskopische Daten von **99**:^[7]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 1.02 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.41 (s, 3H, PhCH_3), 3.95 (q, 3J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.47 [d, 3J = 8.2 Hz, 2H, $\text{MeC}(\text{CH})_2$], 7.78 [d, 3J = 8.3 Hz, 2H, $\text{O}_2\text{SC}(\text{CH})_2$], 11.50 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 14.4 (OCH_2CH_3), 21.6 (PhCH_3), 62.4 (OCH_2CH_3), 129.5 [$\text{MeC}(\text{CH})_2$], 130.3 [$\text{O}_2\text{SC}(\text{CH})_2$], 130.8 [$\text{O}_2\text{SC}(\text{CH})_2$], 146.3 [$\text{MeC}(\text{CH})_2$], 156.4 (CO).

Ethyl-*N*-tosyl-*N*-tosylosycarbamat (**104**)



104

Smp.: 175-177 °C.

DC [Kieselgel, EA/IH (2:5)]: R_f = 0.30.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 0.93 (t, 3J = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.40 (s, 3H, PhCH_3), 2.48 (s, 3H, PhCH_3), 3.98 (q, 3J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 4H, CH_{Tol}), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{Tol}}$), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{Tol}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 13.3$ (OCH_2CH_3), 21.11 (PhCH_3), 21.13 (PhCH_3), 65.4 (OCH_2CH_3), 128.5 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 130.1 (CH_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 131.8 ($\text{C}_{\text{q-ar}}$), 146.9 ($\text{C}_{\text{q-ar}}$), 147.0 ($\text{C}_{\text{q-ar}}$), 150.9 ($\text{C}_{\text{q-ar}}$), 158.1 (CO).

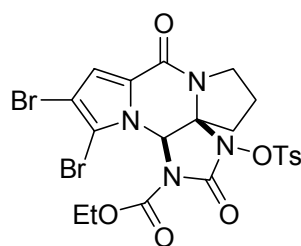
MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 431 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$], 849 (32) [$2\text{M}+\text{Na}^+$].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2998$ cm^{-1} (br. w), 1769 (s), 1595 (w), 1385 (s), 1242 (s), 1178 (s), 1193 (s), 1086 (m), 973 (m), 864 (w), 814 (s), 727 (s), 701 (m), 657 (s), 618 (m).

UV (DMSO): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 266 nm (2.51), 276 (3.42).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_7^{32}\text{S}_2+\text{NH}_4^+$ 431.0947, gef. 431.0942.

***N*-Ethoxycarbonyl-*N'*-tosyloxidibromphakellstatin (**107**)**



107

Das Pyrazinon **7** (900 mg, 2.70 mmol) und TsONHCOOEt (**99**, 4.9 g, 19.0 mmol) wurden in DCM (250 ml) gelöst. Anschließend wurde CaO (1.06 g, 19.0 mmol) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 30 min färbte sich die zunächst farblose Suspension orange. Nach 7 h wurde über eine Fritte filtriert und mit DCM (200 ml) gewaschen. Das Einengen des Filtrats im Vakuum lieferte einen orange gefärbten Rückstand. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel [EA/IH (7:3)] erhielt man den Tetrazyklus **107** (427 mg, 25% d. Th.), das Alkenylcarbamat **105** (226 mg, 20% d. Th.) und das Orthoamidin **106** (68 mg, 5% d. Th.) als farblose Feststoffe.

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.80$.

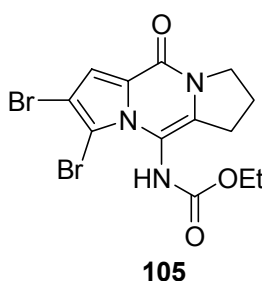
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.35$ (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.08 (ddd, $J = 12.3$ Hz, 8.0, 4.0 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CHHCHH}$), 2.23-2.39 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CHHCHH}$), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.42-2.49 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CHHCHH}$), 3.70-3.75 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.86 (ddd, $J = 12.0$ Hz, 8.0, 4.0 Hz, 1H, NCHHCHHCHH), 4.35 (dq, $J = 10.6$ Hz, 7.2 Hz, CH_3CHHO), 4.42 (dq, $J = 10.6$ Hz, 7.2 Hz, CH_3CHHO), 6.26 (s, 1H, NCHN), 7.11

(s, 1H, BrCBrCCH), 7.21 [d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, CH₃C(CH)₂], 7.56 [d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, SO₂C(CH)₂].

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 14.2$ (CH₃CH₂), 20.8 (NCH₂CH₂CH₂), 21.7 (Ar-CH₃), 34.0 (NCH₂CH₂CH₂), 46.1 (NCH₂CH₂CH₂), 65.0 (CH₃CH₂O), 68.2 (NCHN), 86.0 (NCN), 104.2 (BrCBrCCH), 105.3 (HCBrCCBr), 116.9 (BrCBrCCH), 126.7 (HCC), 129.2 [SO₂C(CH)₂], 129.4 [SO₂C(CH)₂], 130.0 [CH₃C(CH)₂], 146.7 (CH₃C), 150.0 (NCOOEt), 150.2 (NCON), 153.4 (CO).

MS (FAB, 20 kV): m/z (%) = 631/633/635 (28/61/28) [M+H⁺].

**(2,3-Dibrom-10-oxo-7,8-dihydro-6H,10H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-yl)-
carbaminsäureethylester (105)**

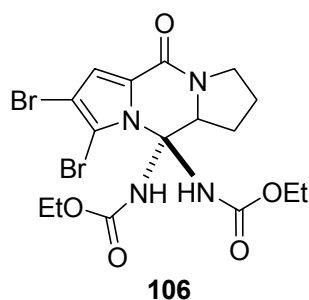


DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.32$.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.33$ (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃CH₂O), 2.18 (qi, $^3J = 7.2$ Hz, NCH₂CH₂CH₂), 2.96 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 4.06 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 4.28 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2H, CH₃CH₂O), 6.28 (s, 1H, NH), 7.22 (s, 1H, CCH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 417/419/421 (42/81/38) [M⁺], 344/346/348 (24/56/24), 339/341 (22/19), 338/340 (44/50), 250/252/254 (30/60/30), 95 (100), 83 (40).

**(2,3-Dibrom-5-ethoxycarbonylamino-10-oxo-5a,6,7,8-tetrahydro-5H,10H-
dipyrrolo[1,2-a,1',2'-d]pyrazin-5-yl)carbaminsäureethylester (106)**



Smp.: 196 °C.

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.33$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.00 - 1.20$ (m, 6H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.61 – 2.66 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.90 – 3.94 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.90 – 3.94 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.41 (t, $^3J = 2.8$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 6.80 (s, 1H, CBrCH), 8.64 (br. s, $2 \times \text{NH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 14.0$ (CH_2CH_3), 26.8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 44.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 60.8 (CH_2CH_3), 75.9 (NNNCC), 102.6 (CBrCBrCH), 102.7 (CBrCBrCH), 108.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 111.7 (CBrCBrCH), 128.9 (CBrCHC), 142.5 (NNNCC), 150.8 (CO), 152.4 ($2 \times \text{CO}_2\text{Et}$).

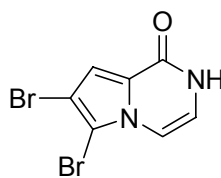
MS (FAB, 20 kV): m/z (%) = 505/507/509 (6.52/8.67/4.32) $[\text{M}+\text{H}^+]$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3422$ cm^{-1} (m), 3286 (m), 2981 (w), 1813 (s), 1742 (s), 1629 (w), 1481 (m), 1404 (m), 1385 (m), 1252 (m).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 266 nm (4.08), 231 (4.08), 300 (4.05).

HRFABMS ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_5+\text{H}$ 504.9692, gef. 504.9722.

6,7-Dibrom-2H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-on (129)



129

rac-Longamid A (**128**, 7.10 g, 22.9 mmol) wurde in trockenem DCM (190 ml) suspendiert und bei Raumtemperatur mit Tosylchlorid (8.80 g, 46.2 mmol) versetzt. Triethylamin (15.6 ml, 112 mmol) wurde anschließend bei 0 °C über einen Tropftrichter innerhalb von 30 min zugetropft. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1)] an Kieselgel gereinigt. Man erhielt das Pyrazinon **129** (3.54 g, 53% d. Th.) als farblosen Feststoff.

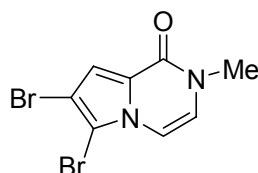
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.78$ (dd, $J = 5.7$ Hz, 5.7 Hz, 1H, HNCHCH), 7.15 (s, 1H, CBrCH), 7.16 (d, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, HNCHCH), 10.88 (br. s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 101.6$ (CBrCBrCH), 102.8 (CBrCBrCH), 105.6 (NCHCHNH), 111.0 (NCHCHNH), 116.5 (CBrCH), 125.6 (CBrCHC), 154.1 (CO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 290.0/292.0/294.0 (51.9/100.0/49.3) [M^+], 235.0/237.0/239.0 (5.31/10.0/5.22).

HREIMS ber. für $C_7H_4^{79}Br^{81}BrN_2O$ 291.8670, gef. 291.8669.

6,7-Dibrom-2-methyl-2H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-on (**130**)



130

Zu einer gerührten Suspension des Pyrazinons **129** (1.50 g, 5.14 mmol) in trockenem DMF (15.0 ml) wurde bei 0 °C unter Argon NaH (250 mg, 10.3 mmol, 60% in Mineralöl) langsam zugegeben. Nach 30 min wurde Mel (650 µl, 10.3 mmol) über eine Kanüle zugegeben und für weitere 40 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C Wasser (50 ml) zugesetzt und die Suspension dreimal mit DCM (je 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nochmals gegen Wasser (200 ml) ausgeschüttelt und danach über $MgSO_4$ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde wiederum in Wasser (10 ml) suspendiert und abfiltriert. Nach Trocknen des Filterkuchens im Vakuum erhielt man **130** (1.10 g, 73% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 145 – 146 °C.

DC [Kieselgel, $CHCl_3/MeOH$ (10:1)]: R_f = 0.78.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 3.33 (s, 3H, CH_3), 7.03 (d, 3J = 5.9 Hz, 1H, NCHCHNMe), 7.15 (d, 5J = 0.7 Hz, 1H, CBrCH), 7.27 (dd, J = 5.9 Hz, 0.7 Hz, 1H, NCHCHNMe).

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 34.5 (CH_3), 100.9 (CBrCBrCH), 102.9 (CBrCBrCH), 105.4 (NCHCHCMe), 110.6 (CBrCH), 121.0 (NCHCHNMe), 124.9 (CBrCHC), 153.4 (CO).

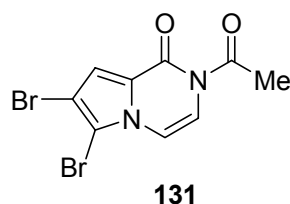
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 304.1/306.1/308.0 (48.9/100/45.0) [M^+], 225.1/227.1 (26.4/25.7).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3118 \text{ cm}^{-1}$ (w), 1709 (s), 1665 (s), 1448 (m), 1406 (s), 1381 (s), 1364 (m), 1245 (s), 1077 (m), 730 (m).

UV (DMSO): λ_{max} (lg ϵ) = 285 nm (3.89).

HREIMS ber. für $\text{C}_8\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ 303.8847, gef. 303.8841.

2-Acetyl-6,7-dibrom-2H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-1-on (**131**)



Unter Stickstoffatmosphäre wurde das Pyrazinon **129** (0.86 g, 2.95 mmol) in wasserfreiem DMF (8.6 ml) suspendiert. Anschließend wurde NaH (210 mg, 8.85 mmol, 60% in Mineralöl) bei 0 °C zugegeben und 30 min gerührt. Danach wurde tropfenweise Acetylchlorid (0.63 ml, 8.85 mmol) zugefügt. Nach 16 h wurde mit Wasser (30 ml) versetzt und mit Dichlormethan (3x100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [EA/IH (1:9)] lieferte das acetylierte Pyrazinon **131** (570 mg, 58% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 185-187 °C.

DC [Kieselgel, EA/IH (1:9)]: $R_f = 0.30$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 2.67$ (s, 3H, CH_3), 7.30 (dd, $J = 6.6$ Hz, 0.7 Hz, 1H, NCHCHNAc), 7.42 (d, $^5J = 0.7$ Hz, 1H, CBrCBrCH), 7.49 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, NCHCHNAc).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 27.9$ (CH_3), 104.1 (CBrCBrCHC), 105.0 (CBrCBrCHC), 108.2 (NCHCHNAc), 113.0 (NCHCHNAc), 116.1 (CBrCBrCHC), 124.8 (CBrCBrCHC), 153.8 [$\text{C}(\text{CO})\text{N}$], 170.8 [$\text{N}(\text{CO})\text{CH}_3$].

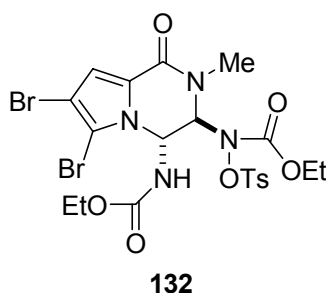
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 294/292/290 (49/100/52) [M^+], 213/211 (11/12).

IR: $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3438 (br. s), 3118 (m), 1701 (s), 1665 (m), 1364 (m), 1245 (m), 1078 (w), 934 (w), 730 (m).

UV (DMSO): λ_{max} (lg ϵ) = 299 nm (4.11), 332 (3.63).

HREIMS ber. für $C_9H_6^{79}Br_2N_2O_2$ 331.8796, gef. 331.8783.

anti*-AB-Addukt **132** und *syn*-AB-Addukt **133*



Zu einer Lösung aus **130** (800 mg, 2.62 mmol) in DCM (43 ml) wurde $EtO_2CNHOTs$ (**99**, 4.67 g, 18.3 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben und nach 20 min wurde CaO (1.03 g, 18.3 mmol) zugesetzt. Nach 24 h Rühren wurde die gelbliche Suspension abfiltriert und der Filterkuchen dreimal mit DCM (je 50 ml) gewaschen. Nach Einengen wurde das gelbe Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel [EA/IH (1:1)] gereinigt. Man erhielt das *anti*-Addukt **132** (752 mg, 44% d. Th.) und das *syn*-Addukt **133** (188 mg, 11% d. Th.) als farblose Feststoffe, die sich aus MeOH kristallisieren ließen.

Daten für das *anti*-Addukt **132**

Smp.: 156 – 158 °C.

DC [Kieselgel, DCM/EA (9:1)]: $R_f = 0.45$.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 0.95$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.18 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.42 (s, 3H, $PhCH_3$), 2.93 (s, 3H, NCH_3), 3.89 – 4.15 (m, 4H, $2 \times CH_2CH_3$), 5.81 (s, 1H, $NCHCHNMe$), 6.05 (br. s, 1H, $NCHCHNMe$), 6.90 (s, 1H, $CBrCH$), 7.47 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, $2 \times CH_{ar.}$), 7.65 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, $2 \times CH_{ar.}$), 8.75 (br. d, $^3J = 8.0$ Hz, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 13.3$ (CH_2CH_3), 14.2 (CH_2CH_3), 21.1 ($PhCH_3$), 32.2 (NCH_3), 60.6 (CH_2CH_3), 61.6 ($NHNCHCHNMe$), 64.3 (CH_2CH_3), 77.9 ($NHNCHCHNMe$), 100.8 ($CBrCBrCH$), 105.4 ($CBrCBrCH$), 114.3 ($CBrCBrCH$), 125.3 ($CBrCHC$), 127.8 [$MeC(CH)_2$], 128.8 [$MeC(CH)_2$], 129.9 [$SO_2C(CH)_2$], 146.5 [$SO_2C(CH)_2$], 154.4 (NCOO), 155.3 (NCOO), 155.8 (CON).

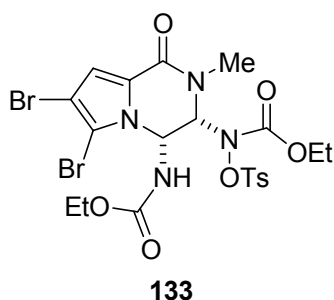
MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 651/653/655 (50.0/100/47.3) [M^+].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3192 \text{ cm}^{-1}$ (m), 2983 (w), 1732 (s), 1704 (s), 1651 (s), 1521 (m), 1435 (s), 1394 (m), 1370 (m), 1313 (m), 1237 (s), 1194 (m), 1048 (m), 660 (m).

UV (DMSO): λ_{max} (lg ϵ) = 278 nm (4.01).

HREIMS ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{S}+\text{H}^+$ 652.9741, gef. 652.9736.

Daten für das *syn*-Adukt **133**



Smp.: 159 – 161 °C.

DC [Kieselgel, DCM/EA (9:1)]: $R_f = 0.15$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 0.91$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.19 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.43 (s, 3H, PhCH_3), 2.96 (s, 3H, NCH_3), 3.81 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.11 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.91 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, NCHCHNMe), 6.51 (dd, $^3J = 10.1$ Hz, 5.8 Hz, 1H, NCHCHNMe), 6.89 (s, 1H, CBrCH), 7.49 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.77 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 7.83 (br. s, 1H, NH).

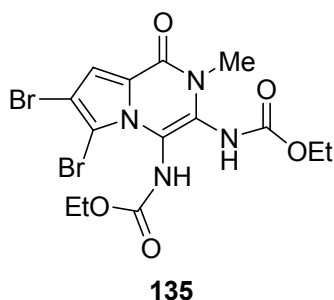
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 13.3$ (CH_2CH_3), 14.2 (CH_2CH_3), 21.1 (PhCH_3), 30.5 (NCH_3), 58.5 (NCHCHNMe), 60.8 (CH_2CH_3), 62.1 (NHNCHCHNMe), 63.8 (CH_2CH_3), 102.3 (CBrCBrCH), 105.4 (CBrCBrCH), 112.7 (CBrCBrCH), 123.7 (CBrCHC), 127.8 [$\text{MeC}(\text{CH})_2$], 125.3 [$\text{MeC}(\text{CH})_2$], 127.8 [$\text{SO}_2\text{C}(\text{CH})_2$], 146.4 [$\text{SO}_2\text{C}(\text{CH})_2$], 154.4 (NCOO), 154.6 (NCOO), 154.9 (CON).

MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 651/653/655 (52.0/100/49) [$\text{M}+\text{H}^+$].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3233 \text{ cm}^{-1}$ (m), 2980 (w), 1723 (s), 1650 (s), 1593 (m), 1530 (m), 1422 (m), 1435 (s), 1387 (m), 1371 (m), 1296 (m), 1193 (s), 1180 (m), 1053 (m), 812 (m), 724 (m), 652 (m).

UV (DMSO): λ_{max} (lg ϵ) = 282 nm (3.71).

HREIMS ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{S}+\text{H}^+$ 652.9741, gef. 652.9738.

(6,7-Dibrom-4-ethoxycarbonylamino-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-carbaminsäureethylester (135)

Zu einer Lösung der 1:4-Mischung von **133** und **132** (100 mg, 0.15 mmol) in Pyridin (2.00 ml) wurde bei Raumtemperatur DMAP (18.3 mg, 0.15 mmol) gegeben und 16 h gerührt. Anschließend wurde mit 2 N HCl (25.0 ml) versetzt und dreimal mit DCM (je 50.0 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Das braune Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel [EA/IH (1:1)] gereinigt, und man erhielt **135** (58.0 mg, 80% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 190 – 193 °C.

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.80$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.24 - 1.38$ (m, 6H, 2xCH₂CH₃), 3.41 (s, 3H, NCH₃), 4.17 – 4.27 (m, 4H, 2xCH₂CH₃), 6.71 (br. s, 1H, NH), 6.87 (br. s, 1H, NH), 7.25 (s, 1H, CBrCH).

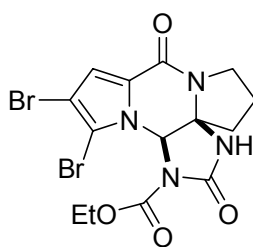
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.4$ (CH₂CH₃), 14.1 (CH₂CH₃), 28.3 (NCH₃), 58.3 (CH₂CH₃), 59.1 (CH₂CH₃), 92.1 (NC=CHMe), 101.2 (CBrCBrCH), 103.1 (NC=CHMe), 108.3 (CBrCBrCH), 114.3 (CBrCBrCH), 127.9 (CBrCBrCHC), 152.3 (CO), 153.1 (CO), 158.2 (CCON).

MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 478.9/480.9/482.9 (55.4/100/45.5) [M+H⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3233$ cm⁻¹ (m), 2980 (w), 1723 (s), 1650 (s), 1593 (m), 1530 (s), 1422 (s), 1435 (m), 1387 (m), 1371 (m), 1296 (m), 1193 (s), 1180 (m), 1053 (m), 812 (m), 724 (m), 652 (m).

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 251 nm (4.13).

HRESIMS ber. für C₁₄H₁₆⁷⁹Br₂N₄O₅+H⁺ 478.9566, gef. 478.9557.

rac-N-Ethoxycarbonyldibromphakellstatin (137)**137**

Wichtig für die Reaktion mit Sml_2 ist der unbedingte Ausschluss von Sauerstoff! Zu einer Lösung aus **107** (63 mg, 0.1 mmol) in THF (10 ml) wurde eine Lösung von Sml_2 (2.50 ml, 0.1 M in THF, 0.25 mmol) unter Argon zugetropft. Nach 10 min Rühren wurde im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt an Kieselgel [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1)] gereinigt. Man erhielt **137** (46 mg, 99% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 201 °C.

DC [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1)]: $R_f = 0.36$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1.28$ (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.97-2.05 (m, 2H, NCHHCHHCHH), 2.19-2.24 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 2.26-2.35 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.37-3.44 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.58-3.63 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 4.23-4.33 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.69 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, NCHN), 7.00 (s, 1H, BrCCH), 9.06 (s, 1H, NH).

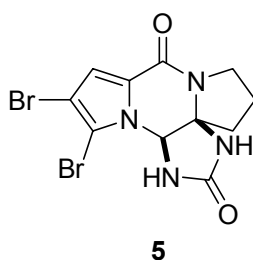
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 13.9$ (OCH_2CH_3), 18.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 37.7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 44.8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 62.7 (OCH_2CH_3), 71.3 (NCHN), 77.5 (NCHCCH_2), 102.7 (CBrCBrCHC), 105.6 (CBrCBrCHC), 114.6 (CBrCBrCHC), 126.4 (CBrCBrCHC), 150.1 [$\text{N}(\text{CO})\text{N}$], 150.8 [$\text{N}(\text{CO})\text{O}$], 153.4 [$(\text{CO})\text{N}$].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = = 464/462/460 (10.9/22.3/10.2) [M^+], 421/419/417 (27.3/58.4/29.6), 375/373/371 (11.4/19.2/9.85), 95.1 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3430$ cm^{-1} (w), 3195 (m), 2992 (w), 1767 (vs), 1726 (s), 1637 (s), 1556 (m), 1408 (s), 1371 (s), 1303 (s), 1274 (m), 1124 (m), 1016 (m), 973 (w), 738 (m), 640 (w).

UV (DMSO): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 283 nm (6.90).

HREIMS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 459.9382, gef. 459.9370.

rac-Dibromphakellstatin (5)

Wichtig für die Reaktion mit Sml_2 ist der unbedingte Ausschluss von Sauerstoff! Zu einer Lösung von **107** (380 mg, 0.60 mmol) in THF (60 ml) wurde eine Lösung von Sml_2 (30.0 ml, 0.1 M in THF, 3.00 mmol) unter Argon zugetropft. Nach 12 h Rühren wurde MeOH (6.00 ml) zugesetzt und 24 h gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingengt und das Rohprodukt an Kieselgel [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1)] gereinigt. Man erhielt **5** (179 mg, 76% d. Th.) als farblosen Feststoff.

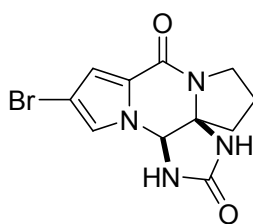
DC [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1)]: $R_f = 0.28$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1.93\text{--}2.01$ (m, 1H, NCHHCHHCHH), 2.07–2.14 (m, 2H, NCHHCHHCHH), 2.26–2.33 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.39–3.46 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.53–3.58 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 5.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, NCHN), 6.91 (s, 1H, BrCCH), 7.98 [br. s, 1H, (CO)NHC], 8.28 [br. s, 1H, CHNH(CO)].

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 18.7$ ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 38.7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 44.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 68.5 (NCHN), 78.9 (NCHCCH₂), 101.0 (CBrCBrCHC), 105.4 (CBrCBrCHC), 113.7 (CBrCBrCHC), 125.3 (CBrCBrCHC), 153.9 [N(CO)N], 157.7 (CO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 388/390/392 (10.9/22.5/10.0) [M^+], 317/319/321 (2.25/6.07/2.69), 250/252/254 (4.02/7.36/4.30), 139 (100).

HREIMS ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{79}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$, 387.9170 gef. 387.9154.

rac-Monobromphakellstatin (138)

Wichtig für die Reaktion mit Sml_2 ist der unbedingte Ausschluss von Sauerstoff! Zu einer Lösung aus **107** (63 mg, 0.1 mmol) in THF (10 ml) wurde eine Lösung von Sml_2 (7.50 ml, 0.1 M in THF, 0.75 mmol) unter Argon zugetropft. Nach 12 h Rühren wurde MeOH (3.00 ml) zugesetzt und 24 h gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingengt und das Rohprodukt an Kieselgel 60 [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1)] gereinigt. Man erhielt **138** (18 mg, 60% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 185 °C.

DC [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1)]: $R_f = 0.22$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1.93\text{-}2.01$ (m, 2H, NCHHCHHCHH), 2.07-2.14 (m, 2H, NCHHCHHCHH), 2.26-2.33 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.39-3.46 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.53-3.58 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 5.77 (br. s, 1H, NCHN), 6.71 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, BrCCHN), 7.24 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, HCBr), 7.88 [br. s, 1H, (CO)NHC], 8.08 [br. s, 1H, CHNH(CO)].

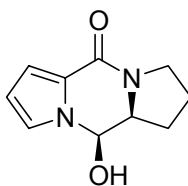
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 19.1$ ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 38.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 44.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 67.9 (NCHN) 78.4 (NCHCCH_2), 97.1 (NCHCBrCHC), 112.4 (NCHCBrCHC), 121.1 (NCHCBrCHC), 124.0 (NCHCBrCHC), 154.3 [$\text{N}(\text{CO})\text{N}$], 158.3 [$(\text{CO})\text{N}$].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 310/312 (62.9/60.5) [M^+], 293/241 (9.69/9.68), 282/284 (5.64/5.17), 172/174 (21.7/21.0), 139 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3422$ cm^{-1} (br. m), 3254 (br. m), 2926 (w), 1723 (vs), 1627 (s), 1555 (m), 1480 (s), 1438 (s), 1378 (m), 1288 (w), 1188 (m), 1128 (w), 1012 (w), 926 (m).

UV (DMSO): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 275 nm (7.26).

HREIMS ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_2$ 310.0065, gef. 310.0072.

(10*R*,10*aS*)-10-Hydroxy-2,3,10,10*a*-tetrahydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-on (139)**139**

Zu einer Lösung von **74** (4.00 g, 11.4 mmol) in DCM/MeOH (200 ml, 1:1) wurde NEt_3 (3.20 ml, 22.8 mmol) und 10%-Pd/C (600 mg, 0.57 mmol, 5 mol-%) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde so lange mit Wasserstoff begast, bis die Reaktion abgeschlossen war (ca. 6 h). Anschließend wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (150 ml) versetzt und dreimal mit DCM (je 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Umkristallisation aus MeOH ergab **139** (2.15 g, 98% d. Th.) als farblose Kristalle.

Smp.: 180 - 181 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +116^\circ$ ($c = 10.0$ mg/ml, MeOH).

DC [Kieselgel, EA]: $R_f = 0.25$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1.76 - 2.26$ (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.30 - 3.44 (m, 1H, $\text{NCHHCH}_2\text{CH}_2$), 3.50 - 3.58 (m, 1H, $\text{NCHHCH}_2\text{CH}_2$), 3.98 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 5.56 (dd, $J = 7.0$ Hz, 2.8 Hz, 1H, NOCHCH), 6.13 - 6.15 (m, 1H, NCHCHCH), 6.58 - 6.60 (m, 1H, 6.64 (d, $^3J = 7.0$, 1H, OH), NCHCHCH), 7.01 - 7.05 (m, 1H, NCHCHCH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 22.6$ ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 43.8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 60.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 75.4 (CHOH), 109.1 (NCHCHCH), 110.9 (NCHCHCH), 122.7 (NCHCHCH), 124.1 (NCHCHCHC), 156.5 (CO).

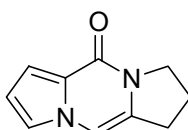
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 192.0 (56) [M^+], 95 (14), 94 (47), 70 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3125$ cm^{-1} (br. m), 2967 (w), 2887 (w), 1610 (s), 1547 (m), 1446 (s), 1368 (m), 1329 (m), 1269 (s), 1220 (m), 1155 (m), 1112 (m), 1061 (m), 1026 (m), 963 (s), 744 (m), 653 (m).

UV (DMSO): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 198 nm (3.90), 230 nm (3.92), 278 nm (3.98).

HREIMS ber. für C₁₀H₁₂N₂O₂ 192.0899, gef. 192.0904.

2,3-Dihydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-on (60)



60

Zu einer gerührten Suspension des *N,O*-Acetals **139** (750 mg, 3.90 mmol) in trockenem DCM (25.0 ml) bei 0 °C wurden MsCl (604 µl, 7.80 mmol) und DBU (2.32 ml, 15.6 mmol) innerhalb von 30 min zugegeben. Anschließend ließ man die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 24 h wurde 2 N HCl (50.0 ml) zugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM (je 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden dann über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das braune Rohprodukt wurde an Kieselgel (EA) gereinigt, und man erhielt das Dipyrrolopyrazinon **60** (407 mg, 60% d. Th.) als farblose Kristalle.

Smp.: 143 °C.

DC (Kieselgel, EA): *R_f* = 0.34.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.16 (quint., ³*J* = 7.3 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 2.93 (dt, *J* = 7.3 Hz, 1.4 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 4.02 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 6.50 – 6.52 (m, 1H, NCHCHCH), 6.91 (br. s, 1H, NCH=C), 7.03 – 7.05 (m, 2H, NCHCHCH).

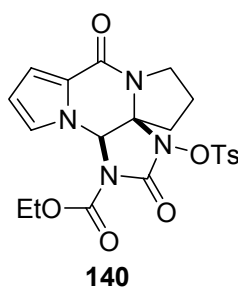
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.8 (NCH₂CH₂CH₂), 28.2 (NCH₂CH₂CH₂), 46.3 (NCH₂CH₂CH₂), 102.6 (NCH=C), 108.8 (NCHCHCH), 112.0 (NCHCHCH), 117.7 (NCHCHCH), 123.9 (CHCHCHC), 129.8 (NCH=C), 155.2 (CO).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 174/175 (100/14) [M⁺], 145 (7), 118 (12).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3432 cm⁻¹ (w), 3013 (w), 2971 (w), 1691 (s), 1630 (s), 1372 (s), 1284 (s), 1183 (m), 1022 (m), 876 (w), 729 (m), 595 (m).

UV (TFE): λ_{max} (lg ε) = 200 nm (4.76), 228 nm (4.64), 284 nm (3.94).

EA ber. für C₁₀H₁₀N₂O C 68.95, H 5.79, N 16.08, gef. C 68.75, H 5.77 N 15.99.

rac-N-Ethoxycarbonyl-N'-tosyloxypiperidin-2-ylpyrazinon (140)

CaO (1.68 g, 30.0 mmol) wurde zu einer Lösung des Pyrazinons **60** (870 mg, 5.00 mmol) und EtO₂CNHOTs (**99**, 7.77 g, 30.0 mmol) in DCM (150 ml) bei Raumtemperatur gegeben. Zu der Suspension wurde anschließend Wasser (270 µl, 15.0 mmol) getropft und gerührt. Innerhalb von 15 min färbte sich die Mischung orange. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde eine gesättigte Lösung von NaHCO₃ (200 ml) zugesetzt und kräftig ausgeschüttelt. Die abgetrennte wässrige Phase wurde noch dreimal mit DCM (je 150 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt, bis ein orangefarbenes Rohprodukt übrig blieb. Anschließend wurde durch Säulenchromatographie gereinigt [EA/IH (1:1)] und man erhielt den Tetrazyklus **140** (1.42 g, 60% d. Th.) als gelblichen Feststoff.

Smp.: 197 - 199 °C.

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.65$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.39$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.04 – 2.14 (m, 2H, NCHHCHHCHH), 2.27 – 2.37 (m, 2H, NCHHCHHCHH), 2.41 (s, 3H, PhCH₃), 2.48 – 2.54 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.66 – 3.73 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.78 – 3.84 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 4.36 – 4.47 (m, 2H, CH₂CH₃), 6.08 (s, 1H, NNCHC), 6.32 – 6.34 (m, 1H, NCHCHCH), 6.84 – 6.85 (m, 1H, NCHCHCH), 7.02 – 7.04 (m, 1H, NCHCHCH), 7.21 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, 2xCH_{ar.}), 7.58 (d, $^3J = 2$ Hz, 2xCH_{ar.}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.1$ (CH₂CH₃), 21.0 (NCH₂CH₂CH₂), 21.9 (PhCH₃), 35.1 (NCH₂CH₂CH₂), 45.7 (NCH₂CH₂CH₂), 65.0 (CH₂CH₃), 67.0 (NNCHC), 84.1 (NNCHC), 112.0 (NCHCHCH), 114.3 (NCHCHCH), 122.4 (NCHCHCH), 124.1 (NCHCHCHC), 129.3 (C_{ar.}-2,2'), 129.4 (C_{ar.}-4), 129.9 (C_{ar.}-3,3'), 146.7 (C_{ar.}-1), 149.6 (NCON), 151.1 (OCON), 155.7 (CCON).

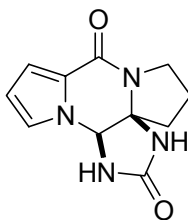
MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 576.2/577.2 (100/26.4) [M+TEA+H⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3123 \text{ cm}^{-1}$ (w), 2985 (w), 1785 (vs), 1720 (s), 1600 (m), 1553 (s), 1338 (m), 1275 (s).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 229 nm (4.28), 276 nm (3.96).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_5 + \text{C}_6\text{H}_{15}\text{N} + \text{H}^+$ 576.2492, gef. 576.2472.

rac-Phakellstatin (62)



62

Wichtig für die Reaktion mit Sml_2 ist der unbedingte Ausschluss von Sauerstoff! Zu einer Lösung aus **140** (48 mg, 0.1 mmol) in MeOH (2.50 ml) wurde eine Lösung von Sml_2 (5.00 ml, 0.1 M in THF, 0.50 mmol) unter Argon zugetropft. Nach 10 min Rühren wurde im Vakuum entfernt eingengt und das Rohprodukt an Kieselgel [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1)] gereinigt. Man erhielt **62** (20 mg, 85% d. Th.) als farblosen Feststoff.

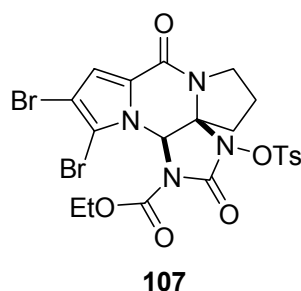
DC [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1)]: $R_f = 0.30$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.96 - 2.25$ (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.40 – 3.56 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.74 (s, 1H, NCHN), 6.27 (dd, $J = 3.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H, CHCHCHN), 6.65 (dd, $J = 3.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H, CHCHCHN), 7.12 (dd, $J = 2.8$ Hz, 1.7 Hz, 1H, CHCHCHN), 7.78 (br. s, 1H, NH), 8.12 (br. s, 1H, NH).

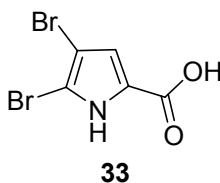
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.3$ ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 38.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 44.2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 67.5 (NCHN), 78.6 (NCHCCH_2), 110.6 (CCHCHCHN), 111.1 (CCHCHCHN), 121.7 (CCHCHCHN), 123.1 (CCHCHCHN), 155.5 [$\text{N}(\text{CO})$], 158.6 [$\text{N}(\text{CO})\text{N}$].

MS (ESI-, FTMS): m/z (%) = 231/232 (100/11.1) [M-H^+].

HRESIMS ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{-H}^+$ 231.0882, gef. 231.0889.

Umwandlung von 140 zu 107

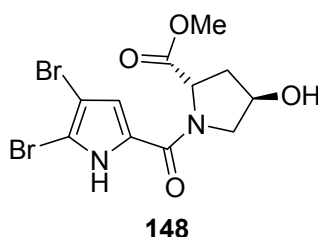
Zu **140** (475 mg, 1.00 mmol) in DCM (10.0 ml) wurde NBS (365 mg, 2.05 mmol) bei 0 °C zugegeben. Nach 4 h wurde im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie [EA/1H (6:4)] an Kieselgel gereinigt. Der Tetrazyklus **107** (578 mg, 92% d. Th.) wurde als farbloser Feststoff erhalten. Charakterisierung siehe oben.

2 Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.2**4,5-Dibrom-1H-pyrrol-2-yl-carbonsäure (33)**

Das Trichlormethylketon **47** (10.0 g, 27.0 mmol) wurde in 2 N NaOH (155 ml) 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die trübe Lösung wurde anschließend mit 2 N HCl (200 ml) angesäuert und der violette Niederschlag abfiltriert. Nach Trocknen im Hochvakuum erhielt man die Carbonsäure **33** (7.09 g, 97.5% d. Th.) als schwarzes Pulver.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.93 (d, ⁴J = 2.8 Hz, 1H, CH), 9.84 (br. s, 1H, NH).

(2*S*,4*R*)-1-(4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (148)



Zunächst wurde **33** (7.08 g, 26.3 mmol) in einer Mischung aus SOCl_2 (11.0 ml) und Acetonitril (7.00 ml) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre 1 h zum Rückfluss erhitzt. Man ließ die Mischung abkühlen, entfernte die flüchtigen Bestandteile im Vakuum und nahm den Rückstand in Acetonitril (11.0 ml) auf. Die violette Lösung wurde anschließend zu einer Suspension aus **147** (4.34 g, 23.9 mmol) und Na_2CO_3 (6.34 g, 59.8 mmol) unter Stickstoff bei 0 °C innerhalb 30 min zugetropft. Anschließend ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und rührte noch weitere 16 h. Danach wurde Wasser (50.0 ml) zugegeben und dreimal mit DCM (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das erhaltene schwarze Rohprodukt wurde an Kieselgel [EA/1H (4:6)] gereinigt, und man erhielt **148** (6.07 g, 64% d. Th.) als rötlichen Feststoff.

Schmp.: 196 °C (Zers.).

$[\alpha]_D^{25} = -33.6^\circ$ ($c = 4.47$ mg/ml, CHCl_3).

DC [Kieselgel, EA/1H (4:6)]: $R_f = 0.17$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.05 - 2.19$ (m, 1H, NCHHCHCHH), 2.31 – 2.39 (m, 1H, NCHHCHCHH), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.82 – 3.86 (m, 1H, NCHHCHCHH), 3.97 (dd, $J = 10.6$ Hz, 4.4 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 4.64 – 4.69 (m, 1H, NCHHCHCHH), 4.81 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, MeOOCCH), 6.58 (br. s, 1H, CBrCBrCH), 10.2 (br. s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 37.1$ (NCH₂CHCH₂), 52.5 (OCH_3), 56.4 (NCH₂CHCH₂), 58.9 (MeOOCCH), 70.8 (NCH₂CHCH₂), 100.1 (CBrCBrCHC), 106.2 (CBrCBrCHC), 115.8 (CBrCBrCHC), 126.1 (CBrCBrCHC), 159.2 [C(CO)N], 172.3 [MeO(CO)CH].

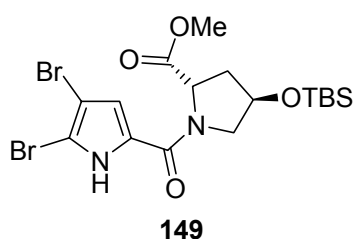
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 394/396/398 (4.09/8.71/4.00) [M^+], 335/337/339 (4.44/9.89/4.73), 250/252/254 (6.58/12.7/5.90), 86.1 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3422 cm^{-1} (br. m), 3183 (br. m), 2953 (w), 1741 (s), 1578 (s), 1445 (vs), 1272 (w), 1211 (w), 1179 (w), 1084 (w), 979 (w), 753 (w).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 280 nm (4.19).

HREIMS ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}^{79}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$, 393.9164 gef. 393.9137.

(2S,4R)-4-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-(4,5-dibrom-1H-pyrrol-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (149)



Zu einer Lösung des Esters **148** (4.78 g, 12.1 mmol) in DMF (29.0 ml) wurden bei Raumtemperatur zunächst TBSCl (2.00 g, 13.3 mmol) und danach Imidazol (904 mg, 13.3 mmol) gegeben. Nach 24 h Rühren wurde mit 2 N HCl (100 ml) versetzt und dreimal mit Et_2O (je 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nochmals gegen Wasser (150 ml) ausgeschüttelt und anschließend über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel [EA/IH (4:6)] gereinigt, und man erhielt **149** (5.02 g, 82% d. Th.) als bräunlichen Schaum.

Schmp.: 196 °C (Zers.).

$[\alpha]_{365}^{25} = -23.8^\circ$ ($c = 1.0$ mg/ml, DCM).

DC [Kieselgel, EA/IH (1:3)]: $R_f = 0.23$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.07 [s, 3H, Si(CH_3)], 0.09 [s, 3H, Si(CH_3)], 0.87 [s, 9H, C(CH_3) $_3$], 2.03 – 2.09 (m, 1H, NCHHCHCHH), 2.19 – 2.25 (m, 1H, NCHHCHCHH), 3.64 (dd, $J = 10.1$ Hz 2.3 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (dd, $J = 10.1$ Hz, 4.8 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 4.57 – 4.61 (m, 1H, NCHHCHCHH), 4.74 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, MeOOCCH), 6.59 (d, $^4J = 2.8$ Hz, 1H, CBrCBrCH), 9.91 (br. s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.83$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], -4.76 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 17.9 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 25.7 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 37.6 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 52.4 (OCH_3), 56.5 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 59.0 (MeOOCCH), 71.0 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 100.1 (CBrCBrCHC), 105.9 (CBrCBrCHC), 115.3 (CBrCBrCHC), 126.3 (CBrCBrCHC), 158.8 [$\text{C}(\text{CO})\text{N}$], 172.4 [$\text{MeO}(\text{CO})\text{CH}$].

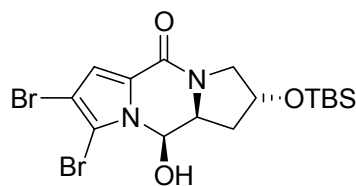
MS (FAB, 8 kV): m/z (%) = 509/511/513 (30.8/62.2/31.4) [$\text{M}+\text{H}^+$], 451/453/455 (26.4/50.0/25.6), 260 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3194$ cm^{-1} (m), 2953 (m), 2931 (w), 2857 (w), 1745 (m), 1657 (m), 1602 (s), 1440 (vs), 1259 (w), 1197 (w), 1093 (w), 1029 (w), 979 (w), 837 (w).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 280 nm (4.14).

HRFABMS ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{27}^{79}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}+\text{H}$, 509.0107 gef. 509.0100.

(2*R*,10*R*,10*aS*)-7,8-Dibrom-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-10-hydroxy-2,3,10,10*a*-tetrahydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d'*]pyrazin-5-on (150)



150

Unter wasserfreien Bedingungen wurde **149** (1.75 g, 3.43 mmol) in DCM (30 ml) gelöst und unter Argon auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurde eine Lösung aus DIBAL-H (8.1 ml, 8.58 mmol) in Toluol innerhalb von 30 min zugegeben. Nach 4 h wurde Methanol (4 ml) zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wurde mit gesättigter NH_4Cl Lösung (40 ml) versetzt und dreimal mit DCM (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt **150** (1.55 g, 94% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 128 °C (Zers.).

$[\alpha]_{365}^{25} = -48.0^\circ$ ($c = 1.00$ mg/ml, DCM).

DC [Kieselgel, EA/IH (3:7)]: $R_f = 0.22$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.08$ [s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.09 [s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.85 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.09 (dd, $J = 12.8$ Hz, 5.8 Hz, 1H, NCHHCHCHH), $2.33 - 2.40$ (m, 1H,

NCHHCHCHH), 3.58 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.74 (dd, $J = 12.1$ Hz, 3.8 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 4.19 – 4.24 (m, 1H, HOCHCH), 4.60 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H, NCHHCHCHH), 5.53 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, HOCHCH), 6.46 (s, 1H, CBrCBrCH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.84$ [Si(CH₃)], -4.79 [Si(CH₃)], 17.9 [C(CH₃)₃], 25.7 [C(CH₃)₃], 36.8 (NCH₂CHCH₂), 54.4 (NCH₂CHCH₂), 59.8 (OHCHCH), 69.6 (NCH₂CHCH₂), 76.5 (HOCHCH), 101.9 (CBrCBrCHC), 106.6 (CBrCBrCHC), 114.9 (CBrCBrCHC), 123.7 (CBrCBrCHC), 157.0 (CO).

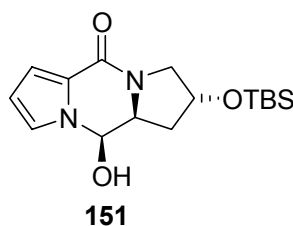
MS (FAB, 8 kV): m/z (%) = 479/481/483 (51.9/100/54.4) [M+H⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3422$ cm⁻¹ (m), 2954 (m), 2929 (m), 1631 (vs), 1553 (m), 1445 (s), 1351 (m), 1258 (m), 1101 (m), 1023 (m), 836 (m), 778 (m).

UV (CHCl_3): λ_{max} (lg ϵ) = 283 nm (3.99).

HRFABMS ber. für C₁₆H₂₄⁷⁹Br₂N₂O₃Si+H, 479.0001 gef. 479.0033.

(2*R*,10*R*,10*aS*)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-10-hydroxy-2,3,10,10a-tetrahydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-on (151)**



Das *N,O*-Acetal **150** (6.93 g, 14.4 mmol) wurde in einer MeOH/DCM (150 ml, 1:1) gelöst und mit Pd/C (3.06 g, 1.44 mmol, 5 mol-%) versetzt. Anschließend wurde NEt₃ (4.00 ml, 28.8 mmol) zugetropft und solange mit Wasserstoff begast, bis kein Verbrauch mehr feststellbar war (ca. 5 h). Danach wurde mit 2 N HCl (100 ml) versetzt und dreimal mit DCM (je 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt das *N,O*-Acetal **151** (4.50 g, 97% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 206 - 207 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +83.5^\circ$ ($c = 4.67$ mg/ml, CHCl_3).

DC [Kieselgel, EA/IH (4:6)]: $R_f = 0.25$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 [s, 3H, Si(CH₃)], 0.09 [s, 3H, Si(CH₃)], 0.85 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 2.03 (dd, J = 12.7 Hz, 5.9 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 2.37 (ddd, J = 12.7 Hz, 7.1 Hz, 4.0 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.58 (d, J = 12.1 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.78 (dd, J = 12.1 Hz, 4.0 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 4.23 – 4.29 [m, 1H, HC(OH)CHN], 4.58 – 4.61 (m, 1H, NCHHCHCHH), 5.37 [br. s, HC(OH)CHN], 5.88 (dd, J = 3.9 Hz, 2.7 Hz, 1H, NCHCHCHC), 6.28 (dd, J = 3.8 Hz, 1.4 Hz, 1H, NCHCHCHC), 6.80 (dd, J = 2.6 Hz, 1.5 Hz, 1H, NCHCHCHC).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = - 4.83 [Si(CH₃)], - 4.80 [Si(CH₃)], 17.9 [C(CH₃)₃], 25.7 [C(CH₃)₃], 36.8 (NCH₂CHCH₂), 54.0 (NCH₂CHCH₂), 59.9 [HC(OH)CHN], 69.8 (NCH₂CHCH₂), 77.1 [HC(OH)CHN], 110.8 (CCHCHCHN), 112.6 (CCHCHCHN), 122.3 (CCHCHCHN), 122.7 (CCHCHCHN), 158.6 (CO).

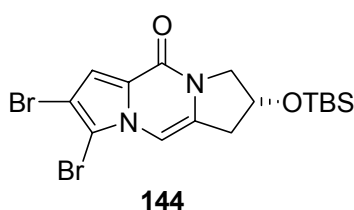
MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 645/646 (100/75.2) [2M+H⁺], 323/324 (63.3/8.26) [M+H⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3187 cm⁻¹ (br. w), 2932 (w), 2855 (w), 1610, (s), 1552 (m), 1468 (m), 1434 (s), 1353 (m), 1275 (m), 1194 (m), 1092 (m), 1024 (s), 914 (m), 774 (s), 733 (s).

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 271 nm (4.04).

HRESIMS ber. für C₁₆H₂₆N₂O₃Si+H⁺ 323.1791, gef. 323.1787.

(2R)-7,8-Dibrom-2-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-2,3-dihydro-1H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-on (144)



Verbindung **150** wurde (175 mg, 0.37 mmol) unter Argon in wasserfreiem DCM (3.00 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es wurden Mesylchlorid (60 μ l, 0.72 mmol) und DBU (120 μ l, 1.48 mmol) zugegeben. Man ließ 18 h rühren, versetzte mit 2 N HCl (15 ml) und extrahierte dreimal mit DCM (je 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden gegen Wasser (50 ml) ausgeschüttelt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel [EA/1H (2:8)] gereinigt, und man erhielt **144** (150 mg, 86% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 160 °C (Zers.).

$[\alpha]_{365}^{25} = -13.7^\circ$ ($c = 1.02$ mg/ml, DCM).

DC [Kieselgel, EA/IH (3:7)]: $R_f = 0.43$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.10$ [s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$], 0.11 [s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$], 0.87 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.91 (dd, $J = 16.0$ Hz, 3.2 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.15 (ddd, $J = 16.0$ Hz, 5.6 Hz, 1.8 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.99 (dd, $J = 12.5$ Hz, 2.5 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 4.07 (dd, $J = 12.5$ Hz, 4.8 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 4.64 – 4.68 (m, 1H, NCHHCHCHH), 7.01 (br. s, 1H, NCHCCH₂), 7.17 (s, 1H, CBrCBrCH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.85$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)$], -4.79 [$\text{Si}(\text{CH}_3)$], 18.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 25.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 38.5 (NCH₂CHCH₂), 55.0 (NCH₂CHCH₂), 68.8 (NCH₂CHCH₂), 101.1 (CBrCBrCHC), 101.7 (NCHCCH₂), 103.5 (CBrCBrCHC), 111.4 (CBrCBrCHC), 125.0 (CBrCBrCHC), 129.9 (NCHCCH₂), 153.3 (CO).

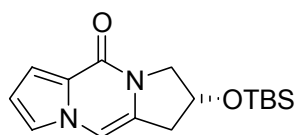
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 460/462/464 (7.92/16.0/8.26) [M^+], 403/405/407 (47.0/100/50.5), 329/331/333 (9.92/14.4/6.23).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3121$ cm^{-1} (w), 2950 (m), 2927 (m), 2856 (w), 1690 (m), 1637 (vs), 1470 (w), 1410 (m), 1374 (m), 1254 (m), 1139 (m), 1095 (m), 836 (m), 779 (m), 726 (m).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 288 nm (3.92).

HREIMS ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}^{79}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$, 459.9817 gef. 459.9856.

(2R)-2-(tert-butyl-simethyl-silanyloxy)-2,3-dihydro-1H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-on (145)



145

Das *N,O*-Acetal **151** (3.55 g, 11.0 mmol) wurde in wasserfreiem DCM (100 ml) gelöst und unter Argon auf 0 °C abgekühlt. Nach der Zugabe von Mesylchlorid (1.69 ml, 22.0 mmol) wurde innerhalb von 30 min DBU (6.60 ml, 44.0 mmol) zugetropft und bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Anschließend wurde mit 2 N HCl (100 ml) versetzt, und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM (je 150 ml) extrahiert. Danach wurden die organischen Phasen vereinigt, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel

[EA/IH (3:7)] geeinigt, und man erhielt das Pyrazinon **145** (2.81 g, 84% d. Th.) als farblosen Feststoff.

DC [Kieselgel, EA/IH (1:1)]: $R_f = 0.33$.

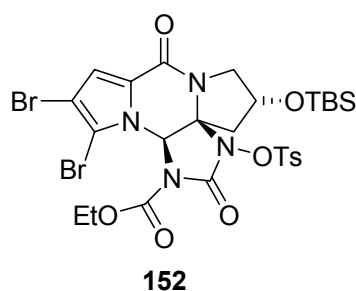
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.09$ [s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.10 [s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.87 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.85 (ddd, $J = 15.8$ Hz, 3.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.09 (ddd, $J = 15.8$ Hz, 5.8 Hz, 1.8 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.94 (dd, $J = 12.4$ Hz, 3.4 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 4.08 (dd, $J = 12.4$ Hz, 5.2 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 4.64 (m, 1H, NCHHCHCHH), 6.52 (dd, $J = 4.0$ Hz, 2.5 Hz, 1H, CHCHCHN), 6.91 (br. s, 1H, HCCCH₂), 7.04 (dd, $J = 2.5$ Hz, 1.5 Hz, 1H, NCHCHCH), 7.06 (dd, $J = 3.9$ Hz, 1.3 Hz, 1H, NCHCHCH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.87$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], -4.80 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 18.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 25.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 38.1 (NCH₂CHCH₂), 54.5 (NCH₂CHCH₂), 69.0 (NCH₂CHCH₂), 103.3 (HCCCH₂), 109.1 (CCHCHCHN), 112.0 (CCHCHCHN), 117.9 (CCHCHCHN), 124.0 (CCHCHCHN), 128.2 (HCCCH₂), 155.2 (CO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 304/305 (18.1/4.66) [M^+], 247/248 (100/16.1), 173/174 (21.3/2.86).

HREIMS ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ 304.1607, gef. 304.1670.

Tetrazyklus **152**



Zu einer Lösung aus **144** (1.40 g, 3.03 mmol) und $\text{EtO}_2\text{CNHOTs}$ (**99**, 5.50 g, 21.2 mmol) in DCM (125 ml) wurde bei Raumtemperatur CaO (1.19 g, 21.2 mmol) zugegeben. Nach 18 h wurde abfiltriert und mit DCM (100 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und zunächst an Kieselgel (EA) chromatographisch vorgereinigt und danach an Kieselgel (CHCl_3) chromatographisch aufgereinigt. Man erhielt **152** (27.0 mg, 1.2% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 85 °C (Zers.).

$[\alpha]_{365}^{25} = + 90^\circ$ ($c = 1.00$ mg/ml, DCM).

DC [Kieselgel, DCM]: $R_f = 0.46$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.07$ [s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.08 [s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.84 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.37 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.23 (ddd, $J = 14.1$ Hz, 3.3 Hz, 1.1 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 2.43 (s, 3H, PhCH_3), 2.70 (dd, $J = 14.1$ Hz, 5.3 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.76 (dd, $J = 12.0$ Hz, 4.4 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.80 (ddd, $J = 12.0$ Hz, 2.3 Hz, 1.2 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 4.36 (dq, $J = 10.6$ Hz, 7.1 Hz, 1H, OCHHCH_3), 4.45 (dq, $J = 10.6$ Hz, 7.1 Hz, 1H, OCHHCH_3), 4.62 – 4.66 (m, 1H, NCHHCHCHH), 6.30 (s, 1H, NCHN), 7.16 (s, 1H, CBrCBrCH), 7.24 [d, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{MeC}(\text{CH})_2(\text{CH})_2\text{CSO}_2$], 7.59 [d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{MeC}(\text{CH})_2(\text{CH})_2\text{CSO}_2$].

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = - 4.99$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], $- 4.86$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 14.2 (OCH_2CH_3), 17.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 21.9 (PhCH_3), 25.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 41.1 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 54.9 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 65.1 (OCH_2CH_3), 67.8 (NCHN), 68.2 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 86.1 (HCCNN), 104.4 (CHCBrCBr), 105.8 (CHCBrCBr), 117.3 (CHCBrCBr), 126.5 (CCHCBrCBr), 129.3 [$\text{SO}_2\text{C}(\text{CH})_2$], 129.4 [$\text{MeC}(\text{CH})_2$], 129.9 [$\text{MeC}(\text{CH})_2$], 147.0 [$\text{SO}_2\text{C}(\text{CH})_2$], 150.0 [$\text{O}(\text{CO})\text{N}$], 150.3 [$\text{N}(\text{CO})\text{N}$], 154.1 [$(\text{CO})\text{N}$].

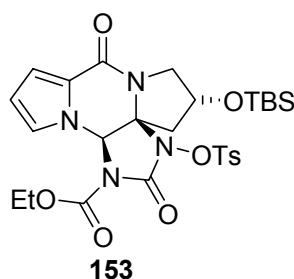
MS (FAB, 20 kV): m/z (%) = 761/763/765 (3.37/8.54/4.49) [$\text{M}+\text{H}^+$].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2929$ cm^{-1} (w), 2856 (m), 1813 (s), 1678 (s), 1553 (w), 1431 (m), 1404 (m), 1385 (m), 1266 (m), 1196 (m), 1181 (m), 1016 (m), 838 (m), 568 (m).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 291 nm (2.98).

HRFABMS ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}^{79}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{SSi}+\text{H}$, 761.0312 gef. 761.0319.

Tetrazyklus 153



Das Pyrazinon **145** (3.69 g, 12.1 mmol) wurde in DCM (500 ml) gelöst. Danach wurde unter Rühren **99** (21.9 g, 84.8 mmol) zugegeben und gelöst. Die klare Lösung wurde mit CaO (4.75 g, 84.8 mmol) versetzt und auf 15 °C gekühlt. Nach Zugabe von Wasser (1.50 ml, 84.8 mmol) verfärbte sich die zunächst farblose Suspension

orange. Nach 24 h wurde mit gesättigter NaHCO₃ Lösung (400 ml) versetzt und kräftig ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und nochmals mit DCM (300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel [EA/IH (4:6 → 6:4)] chromatographisch gereinigt, und man erhielt den Tetrazyklus **153** (2.30 g, 31% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 191 °C (Zers.).

$[\alpha]_{365}^{25} = +94.7^\circ$ ($c = 7.4$ mg/10.0 ml, MeOH).

DC [Kieselgel, EA]: $R_f = 0.75$.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.07$ [s, 3H, Si(CH₃)], 0.08 [s, 3H, Si(CH₃)], 0.83 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.40 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.28 (dd, $J = 13.9$ Hz, 4.4 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 2.42 (s, 3H, PhCH₃), 2.73 (dd, $J = 13.9$ Hz, 5.8 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.72 (dd, $J = 11.8$ Hz, 3.1 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.77 (dd, $J = 11.8$ Hz, 5.3 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 4.43 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.68 – 4.71 (m, 1H, NCHHCHCHH), 6.14 (s, 1H, NCHN), 6.34 (dd, $J = 3.7$ Hz, 3.0 Hz, 1H, CHCHCHN), 6.85 (dd, $J = 2.7$ Hz, 1.5 Hz, 1H, CHCHCHN), 7.05 (dd, $J = 3.9$ Hz, 1.5 Hz, 1H, CHCHCHN), 7.21 [d, ³J = 8.3 Hz, 2H, MeC(CH)₂], 7.58 [d, ³J = 8.3 Hz, 2H, O₂SC(CH)₂].

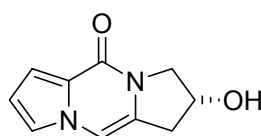
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = -4.97$ [Si(CH₃)], -4.86 [Si(CH₃)], 14.1 (OCH₂CH₃), 17.9 [C(CH₃)₃], 21.9 (PhCH₃), 25.6 [C(CH₃)₃], 42.3 (NCH₂CHCH₂), 54.4 (NCH₂CHCH₂), 65.0 (OCH₂CH₃), 66.6 (NCHN), 68.3 (NCH₂CHCH₂), 84.1 (NCHCCH₂), 111.9 (CCHCHCHN), 114.7 (CCHCHCHN), 122.5 (CCHCHCHN), 123.8 (CCHCHCHN), 129.3 [O₂SC(CH)₂], 129.4 [SO₂C(CH)₂], 129.9 [MeC(CH)₂], 146.8 [MeC(CH)₂], 149.6 [O(CO)N], 150.9 [N(CO)N], 155.8 [(CO)N].

MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 706/707 (100/39.1) [M+TEA+H⁺], 605/606 (4.45/0.91) [M+H⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2953$ cm⁻¹ (w), 2930 (w), 2857 (w), 1807 (m), 1736 (s), 1667 (s), 1553 (m), 1384 (m), 1291 (m), 1179 (s), 1086 (m), 1013 (m), 836 (m), 719 (m).

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 275 nm (4.73).

HRESIMS ber. für. C₂₇H₃₆O₈N₄³²SSi+H⁺ 605.2101, gef. 605.2095.

(2R)-2-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-on (157)**157**

Das TBS-geschützte Pyrazinon **145** (200 mg, 0.66 mmol) wurde viermal aus MeOH/DCM (8:2) umkristallisiert, und man erhielt **157** (100 mg, 80% d. Th.) als farblose Kristalle, die sich zur Kristallstrukturaufklärung eigneten.

Smp.: 210 - 211 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -40^\circ$ ($c = 0.2$ mg/ml, MeOH).

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.25$.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.77$ (d, $^2J = 16.0$ Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.08 (ddd, $J = 16.0$ Hz, 5.2 Hz, 2.0 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.83 – 3.85 (m, 2H, NCH₂CHCH₂), 4.49 – 4.51 (m, 1H, NCH₂CHCH₂), 5.28 (br. s, 1H, OH), 6.49 (dd, $J = 3.9$ Hz, 2.6 Hz, 1H, CHCHCHN), 6.82 (br. d, $J = 3.9$ Hz, CHCHCHN), 7.35 – 7.41 [m, 2H, (CHCHCHN), (HCCCH₂)].

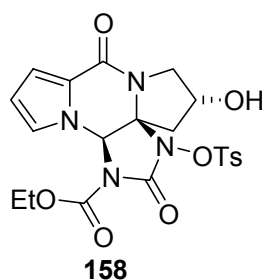
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 37.0$ (NCH₂CHCH₂), 54.3 (NCH₂CHCH₂), 66.9 (NCH₂CHCH₂), 103.1 (HCCCH₂), 107.7 (CCHCHCHN), 111.4 (CCHCHCHN), 118.4 (CCHCHCHN), 123.3 (CCHCHCHN), 129.0 (HCCCH₂), 154.1 (CO).

MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 381/382 (100/17.4) [2M+H⁺], 191/192 (58.7/3.67) [M+H⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3205$ cm⁻¹ (br. m), 2980 (w), 2938 (w), 1610 (s), 1401 (s), 1237 (m), 1224 (s), 1057 (m), 950 (m), 791 (m).

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 288 nm (3.93).

HRESIMS ber. für C₁₀H₁₀N₂O₂+H⁺ 191.0821, gef. 191.0812.

OH-Tetrazyklus 158

Der TBS-geschützte Tetrazyklus **153** (604 mg, 1.00 mmol) wurde in THF (30 ml) gelöst, mit $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ (815 μl , 5.00 mmol) versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 2 N HCl (100 ml) versetzt und dreimal mit DCM (je 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel [EA/IH (8:2)] gereinigt und man erhielt **158** (475 mg, 97% d. Th.) als farblosen Feststoff. Die Kristallisation aus MeOH/DCM (1:10) ergab farblose Kristalle.

Smp.: 178 °C (Zers.).

$[\alpha]_D^{25} = 163^\circ$ ($c = 4.00$ mg/ml, CHCl_3).

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.55$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.34 – 2.39 (m, 1H, NCHHCHCHH), 2.39 (s, 3H, PhCH_3), 2.75 (dd, $J = 14.5$ Hz, 5.2 Hz, NCHHCHCHH), 3.63 (dd, $J = 12.5$ Hz, 3.9 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 3.84 (br. s, 1H, OH), 4.03 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, NCHHCHCHH), 4.41 (dq, $J = 17.4$ Hz, 7.1 Hz, 1H, OCHHCH_3), 4.44 (dq, $J = 17.4$ Hz, 7.1 Hz, 1H, OCHHCH_3), 4.62 – 4.68 (m, 1H, NCHHCHCHH), 6.16 (s, 1H, NCHN), 6.22 (dd, $J = 3.9$ Hz, 2.8 Hz, 1H, CHCHCHN), 6.71 (dd, $J = 2.7$ Hz, 1.5 Hz, 1H, CHCHCHN), 6.96 (dd, $J = 3.9$ Hz, 1.5 Hz, 1H, CHCHCHN), 7.17 [d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{MeC}(\text{CH})_2$], 7.52 [d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{O}_2\text{SC}(\text{CH})_2$].

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (OCH_2CH_3), 21.8 (PhCH_3), 40.3 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 54.6 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 65.0 (OCH_2CH_3), 66.6 (NCHN), 68.0 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 84.3 (NCHCCH_2), 111.4 (CCHCHCHN), 114.8 (CCHCHCHN), 123.0 (CCHCHCHN), 123.3 (CCHCHCHN), 129.3 [$\text{O}_2\text{SC}(\text{CH})_2$], 129.4 [$\text{SO}_2\text{C}(\text{CH})_2$], 129.9 [$\text{MeC}(\text{CH})_2$], 146.7 [$\text{MeC}(\text{CH})_2$], 149.5 [$\text{O}(\text{CO})\text{N}$], 151.0 [$\text{N}(\text{CO})\text{N}$], 156.5 [$(\text{CO})\text{N}$].

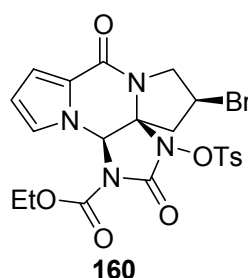
MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 592/593 (100/17.4) [M+TEA+H⁺], 491/492 (33.9/8.26) [M+H⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3341 cm⁻¹ (m), 3124 (w), 2963 (w), 1809 (s), 1718 (s), 1633 (s), 1548 (m), 1420 (m), 1371 (m), 1360 (s), 1304 (s), 1285 (s), 1176 (vs), 1082 (s), 1013 (m), 766 (m), 716 (vs).

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 276 nm (5.02).

HRESIMS ber. für. C₂₁H₂₂N₄O₈S+H⁺ 491.1237, gef. 491.1218.

Bromtetrazyklus 160



Der Tetrazyklus **158** (49.0 mg, 0.10 mmol) wurde in wasserfreiem DCM (2.50 ml) gelöst und unter Argon auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde zunächst PPh₃ (157 mg, 0.60 mmol) und danach CBr₄ (99.5 mg, 0.30 mmol) zugegeben. Unter Rühren ließ man auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 6 h wurde eine gesättigte NaHCO₃ Lösung (10 ml) zugegeben und dreimal mit DCM (je 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die chromatographische Reinigung an Kieselgel [EA/IH (4:6)] ergab **160** (40.0 mg, 73% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 202 °C.

$[\alpha]_{365}^{25} = +46.1^\circ$ ($c = 1.2$ mg/10.0 ml, MeOH).

DC [Kieselgel, EA]: $R_f = 0.80$.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.42 (s, 3H, PhCH₃), 2.90 – 3.00 (m, 2H, NCHHCHCH₂), 3.63 (dd, J = 11.7 Hz, 9.9 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 4.12 – 4.18 (m, 1H, NCHHCHCHH), 4.42 (dq, J = 11.5 Hz, 7.1 Hz, 1H, OCHHCH₃), 4.44 (dq, J = 11.5 Hz, 7.1 Hz, 1H, OCHHCH₃), 4.53 (dd, J = 11.7 Hz, 7.5 Hz, 1H, NCHHCHCHH), 6.05 (s, 1H, NCHN), 6.36 (dd, J = 3.6 Hz, 3.1 Hz, 1H, CHCHCHN), 6.87 (dd, J = 2.7 Hz, 1.6 Hz, 1H, CHCHCHN), 7.07 (dd, J = 3.9 Hz,

1.5 Hz, 1H, CHCHCHN), 7.22 [d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, MeC(CH)₂], 7.61 [d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, O₂SC(CH)₂].

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.1$ (OCH₂CH₃), 21.9 (PhCH₃), 35.5 (NCH₂CHCH₂), 41.7 (NCH₂CHCH₂), 53.5 (NCH₂CHCH₂), 65.2 (OCH₂CH₃), 66.3 (NCHN), 83.5 (NCHCCH₂), 112.1 (CCHCHCHN), 115.3 (CCHCHCHN), 123.0 (CCHCHCHN), 123.4 (CCHCHCHN), 129.4 [O₂SC(CH)₂], 129.5 [SO₂C(CH)₂], 129.9 [MeC(CH)₂], 146.9 [MeC(CH)₂], 149.0 [O(CO)N], 151.0 [N(CO)N], 154.2 [(CO)N].

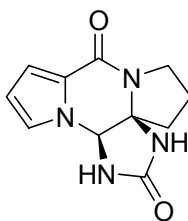
MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 553/555 (100/94.5) [M+H⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3030$ cm⁻¹ (w), 2923 (w), 1801 (m), 1750 (s), 1655 (s), 1548 (m), 1399 (m), 1366 (m), 1290 (m), 1183 (s), 970 (m), 791 (m), 724 (m).

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 276 nm (3.95).

HRESIMS ber. für. C₂₁H₂₁⁷⁹BrN₄O₇S+H⁺ 553.0393, gef. 553.0375.

(-)-Phakellstatin (**62**)



62

Der Tetrazyklus **160** (20.0 mg, 36 μ mol) wurde in MeOH (2.00 ml, im Stickstoffstrom entgast) gelöst und mit Sml₂ (4.32 ml, 0.1 M in THF, 432 μ mol) versetzt. Nach 24 h wurde mit gesättigter NaHCO₃ Lösung (2.00 ml) versetzt und dreimal mit DCM (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel [MeOH/CHCl₃ (5:95)] gereinigt, und man erhielt (-)-Phakellstatin (**62**) (6.5 mg, 77% d. Th.) als farblosen Feststoff.

$[\alpha]_{365}^{25} = -10.5^\circ$ ($c = 1.9$ mg/2.0 ml, MeOH).

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (9:1)]: $R_f = 0.30$.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1.96 - 2.25$ (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂), 3.40 – 3.56 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 5.74 (s, 1H, NCHN), 6.27 (dd, $J = 3.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H,

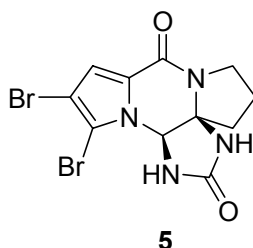
CHCHCHN), 6.65 (dd, $J = 3.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H, CHCHCHN), 7.12 (dd, $J = 2.8$ Hz, 1.7 Hz, 1H, CHCHCHN), 7.78 (br. s, 1H, NH), 8.12 (br. s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 19.3$ (NCH₂CH₂CH₂), 38.5 (NCH₂CH₂CH₂), 44.2 (NCH₂CH₂CH₂), 67.5 (NCHN), 78.6 (NCHCCH₂), 110.6 (CCHCHCHN), 111.1 (CCHCHCHN), 121.7 (CCHCHCHN), 123.1 (CCHCHCHN), 155.5 [N(CO)], 158.6 [N(CO)N].

MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 233/234 (100/12.4) [M+H⁺].

HRESIMS ber. für C₁₁H₁₂N₄O₂+H⁺ 233.1039, gef. 233.1029.

(-)-Dibromphakellstatin (**5**)



(-)-Phakellin (**62**, 3.6 mg, 15.0 μmol) wurde in THF/MeCN [1.20 ml, (1:0.2)] gelöst und mit NBS (5.6 mg, 32.0 μmol) versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel [MeOH/CHCl₃ (5:95)] gereinigt. Man erhielt (-)-Dibromphakellstatin (**5**, 2.8 mg, 47% d. Th.) als farblosen Feststoff.

$[\alpha]_D^{25} = -75.7^\circ$ ($c = 0.14$ mg/ml, MeOH).

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (9:1)]: $R_f = 0.52$.

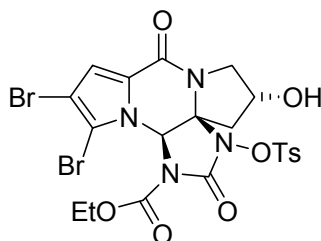
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.95 - 2.00$ (m, 1H, NCHHCHHCHH), 2.08 - 2.15 (m, 2H, NCHHCHHCHH), 2.27 - 2.33 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.40 - 3.45 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.54 - 3.57 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 5.98 (s, 1H, NCHN), 6.91 (s, 1H, CBrCBrCH), 7.97 (s, 1H, NH), 8.26 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 18.8$ (NCH₂CH₂CH₂), 39.7 (NCH₂CH₂CH₂), 44.1 (NCH₂CH₂CH₂), 68.6 (NCHN), 78.9 (NCCH₂), 101.0 (CBrCBrCHC), 105.5 (CBrCBrCHC), 113.7 (CBrCBrCHC), 125.3 (CBrCBrCHC), 154.0 [N(CO)N], 157.8 [N(CO)].

MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 389/391/393 (40.9/100/39.1) [M+H⁺].

HRESIMS ber. für $C_{11}H_{10}^{79}Br_2N_4O_2+H^+$ 388.9249, gef. 388.9255.

(+)-*N*-Ethoxycarbonyl-*N'*-tosyloxy-hydroxydibromphakellstatin (162**)**



162

Der Tetrazyklus **158** (390 mg, 0.79 mmol) wurde in DCM (20.0 ml) gelöst und unter Argon auf 0 °C abgekühlt. Danach wurde NBS (311 mg, 1.75 mmol) zugegeben und 24 h gerührt. Die klare gelbliche Lösung wurde mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung (100 ml) versetzt und dreimal gegen DCM (je 100 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde anschließend an Kieselgel [EA/IH (7:3)] chromatographisch gereinigt, und man erhielt **162** (458 mg, 89% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 130 - 131 °C.

DC [EA/IH (7:3)]: $R_f = 0.32$.

$[\alpha]_D^{25} = +183.7^\circ$ (19.6 mg/10 ml, $CHCl_3$).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.40$ (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.36 (br. d, $J = 14.6$ Hz, 1H, $NCHHCHCHH$), 2.42 (s, 3H, $PhCH_3$), 2.73 (dd, $J = 14.6$ Hz, 5.1 Hz, 1H, $NCHHCHCHH$), 3.65 (dd, $J = 12.6$ Hz, 3.7 Hz, 1H, $NCHHCHCHH$), 3.76 (br. s, 1H, OH), 4.03 (br. d, $J = 12.6$ Hz, 1H, $NCHHCHCHH$), 4.37 – 4.49 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.62 – 4.67 (m, 1H, $NCHHCHCHH$), 6.39 (s, 1H, $NCHN$), 7.07 (s, 1H, $CBrCBrCH$), 7.21 [d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, $H_3CC(CH)_2$], 7.54 [d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, $O_2SC(CH)_2$].

^{13}C -NMR (150 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 14.2$ (OCH_2CH_3), 21.9 ($PhCH_3$), 39.8 (NCH_2CHCH_2), 54.9 (NCH_2CHCH_2), 65.2 (OCH_2CH_3), 67.8 (NCH_2CHCH_2), 68.0 ($NCHN$), 85.9 ($HCCCH_2$), 104.2 ($CBrCBrCHC$), 107.0 ($CBrCBrCHC$), 117.3 ($CBrCBrCHC$), 125.5 ($CBrCBrCHC$), 129.2 [$O_2SC(CH)_2$], 129.3 [$O_2SC(CH)_2$], 129.9 [$H_3CC(CH)_2$], 147.1 [$H_3CC(CH)_2$], 149.8 [$EtO(CO)N$], 150.3 [$N(CO)N$], 154.7 [$C(CO)N$].

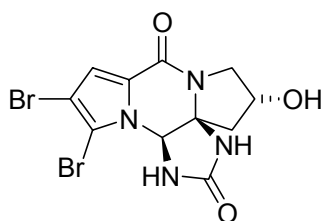
MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 647/649/651 (45.9/100/48.6) [M+H⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3400 cm⁻¹ (br. w), 3033 (w), 1801 (m), 1732 (m), 1694 (s), 1645 (s), 1553 (m), 1392 (s), 1284 (s), 1180 (vs), 1093 (s), 1002 (s), 750 (m), 710 (vs).

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 288 nm (3.95).

HRESIMS ber für C₂₁H₂₀⁷⁹Br₂N₄O₈³²S+H⁺ 646.9447, gef. 646.9435.

(-)-Hydroxydibromphakellstatin (**161**)



161

Der Tetrazyklus **162** (64.8 mg, 0.1 mmol) wurde unter Argon in entgastem MeOH (2.50 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren wurde eine Lösung von Sml₂ (2.50 ml, 0.1 M in THF, 0.25 mmol) zugetropft und 1 h gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel [CHCl₃/MeOH (9:1→8:2)] chromatographisch gereinigt. Man erhielt (-)-Hydroxydibromphakellstatin (**161**, 31.5 mg, 78% d. Th.) als farblosen kristallinen Feststoff.

Smp.: 260 °C (Zers.).

DC [CHCl₃/MeOH (8:2)]: R_f = 0.35.

$[\alpha]_D^{25}$ = -169° (2.6 mg/20 ml, MeOH).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 2.35 – 2.39 (m, 2H, NCHHCHCH₂), 3.29 – 3.32 (m, 1H, NCHHCHCH₂), 3.67 (dd, J = 11.6 Hz, 6.7 Hz, 1H, NCHHCHCH₂), 4.54 – 4.60 (m, 1H, NCHHCHCH₂), 5.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H, OH), 5.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H, NCHN), 6.92 (s, 1H, CBrCBrCH), 7.89 [br. s, 1H, CH₂CNH(CO)], 8.24 [br. s, 1H, CHNH(CO)].

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 47.5 (NCH₂CHCH₂), 51.8 (NCH₂CHCH₂), 65.2 (NCH₂CHCH₂), 68.6 (NCHN), 78.7 (CHCCH₂), 101.0 (CBrCBrCHC), 105.8 (CBrCBrCHC), 114.0 (CBrCBrCHC), 125.4 (CBrCBrCHC), 154.0 [N(CO)N], 157.8 [C(CO)N].

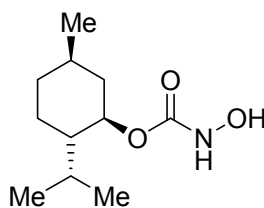
MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 405/407/409 (36.9/100/37.8) [M+H⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3469 \text{ cm}^{-1}$ (br. w), 3298 (w), 3063 (w), 2924 (w), 1719 (s), 1629 (s), 1548 (m), 1442 (s), 1399 (s), 1209 (s), 1183 (s), 1125 (s), 1089 (m), 739 (m), 686 (s).

UV (DMSO): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 284 nm (3.62).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{79}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}^+$ 404.9198, gef. 404.9201.

[[*(1R,2S,5R)*-5-Methyl-2-isopropylcyclohexyl]oxy]carbonylhydroxylamin
(166)^[116]



166

(-)-Menthol (**165**, 6.32 g, 40.4 mmol) wurden unter Argon in trockenem DCM (100 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Danach wurde Triphosgen (4.00 g, 13.5 mmol) zugegeben und innerhalb von 30 min mit NEt_3 (5.60 ml, 40.4 mmol) versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer aus dem Filtrat entfernt, bis ein farbloser Rückstand übrig blieb. Anschließend wurden NaHCO_3 (4.67 g, 44.1 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (3.06 g, 44.1 mmol) in Et_2O (100 ml) suspendiert, 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 0 °C abgekühlt. Der farblose Rückstand wurde in Et_2O (30.0 ml) aufgenommen und innerhalb von 2 h zugetropft. Danach ließ man auf Raumtemperatur erwärmen und rührte weitere 8 h. Nach Abfiltrieren des farblosen Niederschlags erhielt man ein farbloses Filtrat, welches nach Einengen im Vakuum ein farbloses Rohprodukt lieferte. Die chromatographische Reinigung an Kieselgel [EA/IH (1:9)] ergab die Hydroxamsäure **166** (4.68 g, 54% d. Th.) als farblosen Feststoff.

DC [Kieselgel, EA/IH (9:1)]: $R_f = 0.25$.

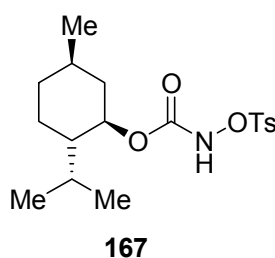
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.77$ (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, H_3CCHCH_3), 0.88 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, H_3CCHCH_3), 0.82 – 0.87 (m, 1H, 4-CHH), 0.90 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.94 – 1.09 [m, 2H, (3-CHH), (6-CHH)], 1.31 – 1.38 (m, 1H, 2-CH), 1.43 – 1.55 (m, 1H, 5-CH), 1.64 – 1.69 [m, 2H, (3-CHH), (4-CHH)], 1.88 (dsept, $^3J = 7.0$ Hz, 2.7 Hz, 1H, H_3CCHCH_3), 2.01 – 2.06 (m, 1H, 6-CHH), 4.64 (dt, $^3J = 10.9$ Hz, 4.4 Hz, 1H, 1-CH), 7.05 (br. s, 1H, OH), 7.16 (br. s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.3$ (H_3CCHCH_3), 20.7 (H_3CCHCH_3), 22.0 (CHCH_3), 23.4 (3- CH_2), 26.1 (H_3CCHCH_3), 31.4 (5- CH), 34.1 (4- CH_2), 41.0 (6- CH_2), 47.2 (2- CH), 76.6 (1- CH), 159.4 (CO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 216 (0.74) [$\text{M}+\text{H}^+$], 139/140 (88.0/7.13), 83.1/84.1 (100/5.38).

HREIMS ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_3+\text{H}^+$ 216.1600, gef. 216.1602.

[(1*R*,2*S*,5*R*)-5-Methyl-2-isopropylcyclohexyl]-*N*-tosyloxycarbamat (167**)**



Die Hydroxamsäure **166** (4.00 g, 18.6 mmol) wurde in THF (50.0 ml) gelöst und mit NaHCO_3 (5.61 g, 66.9 mmol) versetzt. Zur farblosen Suspension wurde Tosylchlorid (3.54 g, 18.6 mmol) gegeben und kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Nach 48 h wurde Wasser (150 ml) zugegeben und dreimal gegen Et_2O (je 150 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel [EA/IH (2:8)] chromatographisch gereinigt, und man erhielt das chirale Lwowski-Reagenz **167** (4.45 g, 65% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 116 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -40.5^\circ$ ($c = 16.8$ mg/10 ml, MeOH).

DC [Kieselgel, EA/IH (2:8)]: $R_f = 0.31$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.63$ (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, H_3CCHCH_3), 0.70 – 0.79 [m, 2H, (4- CHH), (6- CHH)], 0.82 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3H, H_3CCHCH_3), 0.92 – 0.99 (m, 1H, 3- CHH), 1.20 – 1.25 (m, 1H, 2- CH), 1.33 – 1.41 (m, 1H, 5- CH), 1.60 – 1.65 [m, 3H, (H_3CCHCH_3), (3- CHH), (4- CHH)], 1.73 – 1.77 (m, 1H, 6- CHH), 2.46 (s, 3H, PhCH_3), 4.46 (dt, $J = 10.9$ Hz, 4.4 Hz, 1H, 1- CH), 7.35 [d, $^3J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{MeC}(\text{CH})_2$], 7.80 (br. s, 1H, NH), 7.88 [d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{O}_2\text{SC}(\text{CH})_2$].

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.1$ (H_3CCHCH_3), 20.6 (H_3CCHCH_3), 21.8 (PhCH_3), 21.9 (CHCH_3), 23.2 (3- CH_2), 26.0 (H_3CCHCH_3), 31.2 (5- CH), 34.0 (4- CH_2), 40.4 (6- CH_2), 46.9 (2- CH), 77.8 (1- CH), 129.6 [$\text{H}_3\text{CC}(\text{CH})_2$], 129.7 [$\text{O}_2\text{SC}(\text{CH})_2$], 130.4 [$\text{O}_2\text{SC}(\text{CH})_2$], 145.9 [$\text{H}_3\text{CC}(\text{CH})_2$] 155.1 (CO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 369/370 (0.07/0.02) [M^+], 138/139 (17.6/77.6), 83.1 (100).

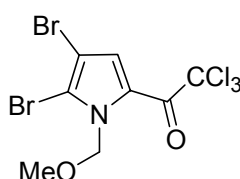
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3200$ cm^{-1} (m), 2923 (m), 1718 (s), 1585 (m), 1452 (m), 1366 (s), 1247 (s), 1085 (m), 791 (m), 739 (s).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 267 nm (4.02), 275 nm (3.95).

HREIMS ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ ^{32}S 369.1610, gef. 369.1618.

3 Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.3

2,2,2-Trichlor-1-(4,5-dibrom-1-methoxymethyl-1H-pyrrol-2-yl)-ethanon (170)



170

47 (10.0 g, 27.0 mmol) wurde in einer Mischung von trockenem DCM und Methylal (1:1, 80 ml) gelöst und unter Stickstoff mit Phosphorpentoxid (10.0 g, 35.2 mmol) versetzt. Unter kräftigem Rühren wurde die Reaktionsmischung 36 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde, die auf 0 °C abgekühlte schwarz-braune Reaktionsmischung, in eiskalte gesättigte NaHCO_3 -Lösung (250 ml) gegossen und dreimal mit Diethylether (je 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel [EA/IH (5:95)] chromatographisch gereinigt. Man erhielt **170** (9.51 g, 85% d. Th.) als gelben Feststoff.

Smp.: 85 – 86 °C.

DC [Kieselgel, EA/IH (1:9)]: $R_f = 0.70$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.37$ (s, 3H, NCH_2OCH_3), 5.83 (s, 2H, NCH_2OCH_3), 7.64 (s, 1H, CBrCH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 56.5 (NCH_2OCH_3), 78.2 (NCH_2OCH_3), 95.2 (CCl_3), 101.8 (CHCBrCBr), 119.5 (CHCBrCBr), 123.4 (CHCBrCBr), 126.0 (CHCCO), 171.6 (CHCCO).

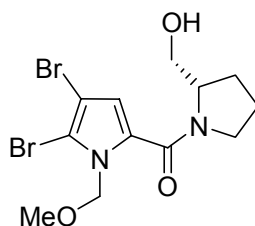
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 411/413/415 (2/5/6) [M^+], 294/296/298 (15/31/15), 45 (100).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3195 cm^{-1} (w), 2950 (w), 2939 (w), 1645 (s), 1480 (m); 1390 (m), 1375 (m); 1335 (m), 1101 (m), 1054 (m); 881 (m), 791 (m), 696 (m).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 272 nm (2.79), 328 nm (3.43).

HREIMS ber. für $\text{C}_8\text{H}_6^{79}\text{Br}_2^{35}\text{Cl}_3\text{NO}$ 410.7831, gef. 410.7833.

(2S)-(4,5-Dibrom-1-methoxymethyl-1H-pyrrol-1-yl)-(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-methanon (172)



172

Zu einer gerührten Lösung des Trichlormethylketons **170** (8.29 g, 20.0 mmol) wurde eine Lösung aus L-Prolinol (2.63 g, 26.0 mmol) in DMF (3.00 ml) zugetropft. Die Reaktionsmischung erwärmte sich leicht, und man ließ anschließend 9 h bei Raumtemperatur rühren. Danach wurde mit 2 N HCl (150 ml) versetzt und dreimal gegen Et_2O (je 150 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden gegen Wasser (200 ml) ausgeschüttelt und über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel [EA/IH (8:2)] gereinigt, und man erhielt **172** (4.94 g, 62% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 100 – 101 °C (Zers.).

$[\alpha]_{365}^{25} = -91.0^\circ$ ($c = 7.54$ mg/ml, CHCl_3).

DC [Kieselgel, EA/IH (8:2)]: $R_f = 0.40$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.60 – 1.86 (m, 2H, NCHHCHHCHH), 1.88 – 2.00 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 2.04 – 2.21 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.28 (s, 3H,

CHHOCH₃), 3.46 – 3.59 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.60 – 3.70 (m, 1H, HOCHHCH), 3.71 – 3.85 [m, 2H, (NCHHCH₂CH₂), (HOCHHCH)], 4.22 – 4.41 (m, 2H, HOCH₂CH), 5.46 (d, ²J = 9.4 Hz, NCHHOCH₃), 5.74 (d, ²J = 9.4 Hz, NCHHOCH₃), 6.58 (s, 1H, CBrCBrCH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.9 (NCH₂CH₂CH₂), 28.3 (NCH₂CH₂CH₂), 50.9 (NCH₂CH₂CH₂), 56.2 (NCH₂OCH₃), 61.4 (HOCH₂CH), 66.5 (HOCH₂CH), 77.2 (NCH₂OCH₃), 99.4 (NCBrCBrCHC), 109.9 (NCBrCBrCHC), 116.1 (NCBrCBrCHC), 128.2 (NCBrCBrCHC), 162.4 (CO).

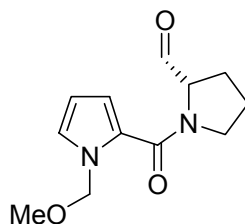
MS (ESI+, FTMS): *m/z* (%) = 395/397/399 (39.4/100/43.9) [M+H⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3350 cm⁻¹ (br. m), 2963 (w), 2901 (w), 2879 (w), 1591 (vs), 1513 (m), 1441 (s), 1417 (m), 1274 (m), 1097 (s), 901 (m), 759 (m).

UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ε) = 286 nm (4.40).

HRESIMS ber. für C₁₂H₁₆⁷⁹Br₂N₂O₃+H⁺ 394.9606, gef. 394.9597.

(2S)-1-(1-Methoxymethyl-1H-pyrrol-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbaldehyd (**174**)



174

Zu einer Lösung von IBX (4.76 g, 17.0 mmol) in DMSO (20.0 ml) wurde eine Lösung des Alkohols **172** (3.96 g, 10.0 mmol) in DMSO (5 ml) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 16 h wurde mit Wasser (100 ml) versetzt und dreimal mit Diethylether (je 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend gegen Wasser (100 ml) ausgeschüttelt, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel [EA/IH (1:1)] gereinigt, und man erhielt ein farbloses Öl (**173**, 3.80 g, 96% d. Th.). Zu **173** (1.88 g, 4.78 mmol) in MeOH/DCM [100 ml, (1:1)] wurden Pd/C (2.00 g, 0.95 mmol, 10 mol-%) und NEt₃ (1.32 ml, 9.56 mmol) zugegeben. Anschließend wurde solange mit Wasserstoff begast, bis die Reaktion abgeschlossen war (ca. 6 h). Danach wurde mit 2 N HCl (150 ml) versetzt und dreimal mit DCM (je 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Man erhielt den Aldehyd **174** (1.19 g, 97% d. Th.) als farbloses Öl.

$$[\alpha]_{365}^{25} = -39.9^\circ \quad (c = 1.71 \text{ mg/ml, CHCl}_3).$$

DC [Kieselgel, EA/IH (1:1)]: $R_f = 0.25$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.90 - 2.01$ (m, 3H, NCHHCHHCHH), 2.08 – 2.19 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.23 (s, 3H, NCHHOCH₃), 3.79 – 3.85 (m, 2H, NCHHCHHCHH), 4.55 – 4.59 (m, 1H, OHCC H), 5.43 (d, $^2J = 10.0$ Hz, NCHHOCH₃), 5.66 (d, $^2J = 10.0$ Hz, NCHHOCH₃), 6.15 – 6.17 (m, 1H, NCHCHCHC), 6.56 – 6.64 (m, 1H, NCHCHCHC), 6.92 – 6.93 (m, 1H, NCHCHCHC), 9.54 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.4$ (NCH₂CH₂CH₂), 26.1 (NCH₂CH₂CH₂), 49.8 (NCH₂CH₂CH₂), 56.0 (NCH₂OCH₃), 65.5 (OHCC H), 78.7 (NCH₂OCH₃), 107.9 (NCHCHCHC), 115.2 (NCHCHCHC), 124.7 (NCHCHCHC), 126.5 (NCHCHCHC), 162.1 [C(CO)N], 199.4 (OHC).

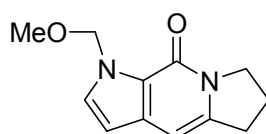
MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 237 (100) [M+H⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2939$ cm^{-1} (w), 2822 (w), 1728 (m), 1603 (s), 1536 (m), 1431 (s), 1391 (m), 1289 (m), 1263 (m), 1080 (s), 1044 (m), 913 (m), 728 (s), 610 (m).

UV (CHCl_3): λ_{max} (lg ϵ) = 268 nm (4.14).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$ 237.1239, gef. 237.1228.

1-Methoxymethyl-1,5,6,7,8-pentahydro-pyrrolo[2,3-*f*]indolizin-9-on (**169**)



169

Der Aldehyd **174** (945 mg, 4.00 mmol) wurde in Toluol (40.0 ml) gelöst und mit TsOH-Monohydrat (38.0 mg, 0.2 mmol) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung am Wasserabscheider für 30 min unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde abgekühlt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (50.0 ml) versetzt und dreimal mit DCM (je 100 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingengt. Das

Rohprodukt wurde an Kieselgel [EA/IH (8:2)] säulenchromatographisch gereinigt, und man erhielt das Indolizinon **169** (750 mg, 86% d. Th.) als leicht gelblichen Feststoff.

Smp.: 117 – 119 °C.

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.55$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.18$ (dt, $J = 7.5$ Hz, 7.1 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 3.04 (dt, $J = 7.6$ Hz, 1.1 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 3.32 (s, 3H, NCH₂OCH₃), 4.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 5.88 (s, 2H, NCH₂OCH₃), 6.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, NCHCH), 6.35 (br. s, 1H, CHCCH₂), 7.17 (d, $J = 2.9$ Hz, NCHCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.7$ (NCH₂CH₂CH₂), 30.9 (NCH₂CH₂CH₂), 47.4 (NCH₂CH₂CH₂), 55.7 (NCH₂OCH₃), 77.8 (NCH₂OCH₃), 95.9 (CHCCH₂), 103.0 (NCHCHC), 122.0 (CNCHCH), 130.5 (NCHCHC), 133.4 (NCHCHC), 140.9 (NCCH₂CH₂CH₂), 154.5 (CO).

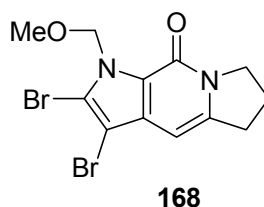
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 218/219 (40.4/5.77) [M⁺], 203/204 (100/13.5), 187/188 (41.4/8.89), 175/176 (39.7/5.94), 173/174 (13.5/3.93).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3077$ cm⁻¹ (w), 2989 (w), 2930 (w), 2814 (w), 1652 (s), 1585 (vs), 1499 (m), 1443 (m), 1399 (m), 1320 (m), 1236 (m), 1194 (m), 1072 (s), 955 (s), 808 (s), 781 (s), 673 (s).

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 280 nm (3.82), 315 nm (3.80), 328 nm (3.71).

HRESIMS ber. für C₁₂H₁₅N₂O₂ 218.1055, gef. 218.1066.

2,3-Dibrom-1-methoxymethyl-1,5,6,7,8-pentahydro-pyrrolo[2,3-f]indolizin-9-on (**168**)



Zu einer Lösung von IBX (4.76 g, 17.0 mmol) in DMSO (20.0 ml) wurde eine Lösung des Alkohols **172** (3.96 g, 10.0 mmol) in DMSO (5 ml) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 16 h wurde mit Wasser (100 ml) versetzt und dreimal mit Diethylether (je 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden gegen Wasser (100 ml) ausgeschüttelt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im

Vakuum eingengt. Das Rohprodukt **173** (3.80 g, 96% d. Th.) wurde als farbloses Öl erhalten und sofort weiter umgesetzt. Zu einer Lösung von **173** (1.58 g, 4.00 mmol) in Toluol (40.0 ml) wurde TsOH-Monohydrat (38.0 mg, 0.2 mmol) gegeben und 30 min am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde abgekühlt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (50.0 ml) versetzt und dreimal mit DCM (je 100 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel [EA/IH (7:3)] säulenchromatographisch gereinigt, und man erhielt das Indolizinon **168** (1.19 g, 79% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 148 – 150 °C.

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.65$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.21$ (dt, $J = 7.5$ Hz, 7.1 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 3.09 (dt, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 3.38 (s, 3H, NCH₂OCH₃), 4.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 6.02 (s, 2H, NCH₂OCH₃), 6.30 (d, $J = 1.2$ Hz, HCCCH₂).

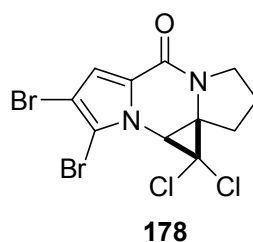
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.4$ (NCH₂CH₂CH₂), 31.2 (NCH₂CH₂CH₂), 47.9 (NCH₂CH₂CH₂), 56.0 (NCH₂OCH₃), 76.4 (NCH₂OCH₃), 93.7 (HCCCH₂), 95.3 (NCBrCBrC), 117.0 (NCBrCBrC), 122.5 (NCCO), 132.4 (NCBrCBrC), 142.6 (HCCCH₂), 153.1 (CO).

MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 375/377/379 (33.0/100/52.3) [M+H⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2960$ cm⁻¹ (w), 1651 (s), 1591 (vs), 1471 (m), 1440 (m), 1402 (m), 1297 (m), 1277 (m), 1220 (m), 1091 (s), 1044 (m), 900 (m), 801 (s), 762 (m), 699 (m), 670 (m).

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 269 nm (3.85), 305 nm (3.82), 317 nm (3.67).

HRESIMS ber. für C₁₂H₁₂⁷⁹Br₂N₂O₂+H⁺ 374.9344, gef. 374.9333.

Tetrazyklus 178

Zu einer Lösung des Pyrazinons **7** (332 mg, 1.00 mmol) und CHCl_3 (10 ml) wurde Bu_4NBr (97.0 mg, 0.30 mmol) zugegeben und unter Argon auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde eine NaOH-Lösung (4.00 ml, 50%) langsam zugetropft und kräftig gerührt. Nach 2 h wurde die tief braune Mischung mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (50 ml) versetzt und dreimal mit DCM (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser (100 ml) ausgeschüttelt und über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel [EA/IH (1:1)] chromatographisch gereinigt, und man erhielt den Tetrazyklus **178** (352 mg, 85% d. Th.) als farblosen Feststoff, welcher aus MeOH kristallisiert wurde.

Smp.: 115 °C (Zers.).

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.68$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.11 - 2.19$ (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.31 – 2.37 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CHHCH}_2$), 2.56 – 2.60 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CHHCH}_2$), 3.60 – 3.64 (m, 1H, $\text{NCHHCH}_2\text{CH}_2$), 3.99 – 4.03 (m, 1H, $\text{NCHHCH}_2\text{CH}_2$), 4.23 (s, 1H, NCHCCl_2), 6.98 (s, 1H, CBrCBBrCH).

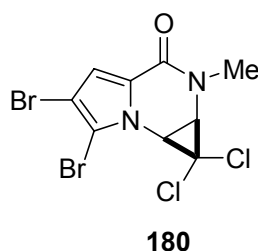
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.3$ ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 43.9 (NCHCCl_2), 45.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 54.8 (NCCH_2), 60.9 (CCl_2), 101.9 (CBrCBBrCHC), 108.1 (CBrCBBrCHC), 115.7 (CBrCBBrCHC), 124.9 (CBrCBBrCHC), 154.5 (CO).

MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 413/415/417/419 (34.8/100/95.4/25.7) [$\text{M}+\text{H}^+$].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3052$ cm^{-1} (w), 2951 (w), 2887 (w), 1657 (s), 1634 (m), 1526 (w), 1414 (s), 1342 (m), 1325 (m), 1258 (m), 1182 (s), 1101 (m), 950 (m), 882 (s), 843 (s), 755 (m); 692 (s), 640 (s).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 243 nm (4.10), 288 (3.89).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_8^{79}\text{Br}_2^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}+\text{H}$, 412.8459 gef. 412.8452.

Trizyklus **180**

Zu einer Lösung des Pyrazinons **130** (306 mg, 1.00 mmol) und CHCl_3 (20 ml) wurde Bu_4NBr (97.0 mg, 0.30 mmol) zugegeben und unter Argon auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde eine frisch bereitete NaOH-Lösung (5.00 ml, 50%) langsam zugetropft und kräftig gerührt. Nach 3 h wurde die tief braune Mischung mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (50 ml) versetzt und dreimal mit DCM (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden danach noch einmal mit Wasser (100 ml) ausgeschüttelt und über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel [EA/IH (1:1)] chromatographisch gereinigt, und man erhielt den Trizyklus **180** (237 mg, 61% d. Th.) und das Pyridopyrazinon **181** (28.0 mg, 11% d. Th.) als gelbliche Feststoffe, welche aus MeOH kristallisiert werden konnten.

Daten des Trizyklus **180**

Smp.: 137 °C (Zers.).

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.85$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.26$ (s, 3H, NCH_3), 3.68 (d, $^3J = 9.9$ Hz, 1H, MeNCHCCl_2), 4.25 (d, $^3J = 9.9$ Hz, 1H, NCHCCl_2), 6.98 (s, 1H, CBrCBrCH).

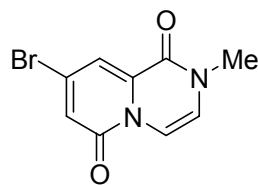
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 33.8$ (CH_3), 41.5 (MeNCHCCl_2), 47.4 (NCHCCl_2), 56.2 (CCl_2), 102.0 (CBrCBrCHC), 108.2 (CBrCBrCHC), 116.5 (CBrCBrCHC), 123.9 (CBrCBrCHC), 155.1 (CO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 351/3/53/355/357 (27.5/62.0/41.7/8.18) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 109/111 (28.4/42.0), 69.0/71.0 (55.9/66.7), 55.0/57.0 (53.9/100).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3132$ cm^{-1} (w), 2894 (m); 1644 (vs), 1550 (m); 1416 (m); 1381 (m); 1347 (m), 945 (w), 832 (m); 739 (m).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 287 nm (3.14).

HRESIMS ber. für $\text{C}_9\text{H}_6^{79}\text{Br}_2^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} - \text{Cl}$ 350.8535 gef. 350.8535.

8-Brom-2-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin-1,6-dion (181)**181**

Smp.: 215 °C.

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.85$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.48$ (s, 3H, NCH_3), 6.58 (d, $J = 6.4$ Hz, CHCHNCH_3), 7.04 [d, $J = 2.1$ Hz, $\text{CHCBrCH}(\text{CO})\text{N}$], 7.51 [d, $J = 2.1$ Hz, $\text{CHCBrCH}(\text{CO})\text{N}$], 7.68 (d, $J = 6.4$ Hz, CHCHNCH_3).

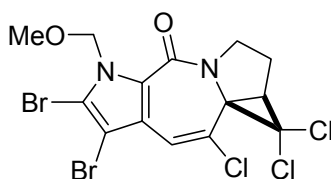
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 36.2$ (NCH_3), 105.1 (CHCHNCH_3), 110.5 [$\text{CCHCBrCH}(\text{CO})\text{N}$], 119.8 (CHCHNCH_3), 122.3 [$\text{CCHCBrCH}(\text{CO})\text{N}$], 134.4 [$\text{CCHCBrCH}(\text{CO})\text{N}$], 135.2 [$\text{CCHCBrCH}(\text{CO})\text{N}$], 155.7 [$\text{C}(\text{CO})\text{N}$], 157.3 [$\text{N}(\text{CO})\text{CH}$].

MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 255/257 (93.9/100) [$\text{M}+\text{H}^+$].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3137$ cm^{-1} (w), 3195 (m), 3033 (w), 1646 (s), 1559 (s), 1508 (s), 1365 (m), 1335 (s), 1229 (m), 1151 (m); 1063 (m), 962 (m); 882 (m), 833 (vs), 762 (s).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 404 nm (3.87), 381 (3.96), 362 (3.79), 345 (3.52), 309 (3.62), 297 (3.86), 288 (3.84).

HRESIMS ber. für $\text{C}_9\text{H}_7^{79}\text{BrN}_2\text{O}_2+\text{H}^+$ 254.9769, gef. 254.9764.

Tetrazyklen 190 und 189**190**

Zu einer Lösung des Indolizinons **168** (376 mg, 1.00 mmol) in CHCl_3 (15.0 ml) wurde zunächst Bu_4NBr (96.7 mg, 0.30 mmol) gelöst und danach unter Argon auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde NaOH -Lösung (10.0 ml, 50%) innerhalb von 5 min zugetropft und kräftig gerührt. Nach 12 h war **168** umgesetzt, und man gab gesättigte NH_4Cl -Lösung (100 ml) zu und extrahierte dreimal mit DCM (je 100 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal gegen Wasser (100 ml)

ausgeschüttelt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel [EA/IH (1:1)] gereinigt, und man erhielt die beiden Tetrazyklen **190** (106 mg, 21% d. Th.) und **189** (305 mg, 60% d. Th.) als farblose Feststoffe. Beide Produkte ließen sich aus MeOH umkristallisieren.

Daten für **190**

Smp.: 142 – 143 °C.

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.82$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.21 - 2.33$ (m, 1H, NCHHCHHCH), 2.47 – 2.58 (m, 1H, NCHHCHHCH), 2.89 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H, NCHHCHHCH), 3.31 (s, 3H, NCH₂OCH₃), 3.82 (ddd, $J = 12.4$ Hz, 9.9 Hz, 5.0 Hz, 1H, NCHHCHHCH), 4.21 (ddd, $J = 12.4$ Hz, 9.7 Hz, 4.0 Hz, 1H, NCHHCHHCH), 5.54 (d, $J = 10.3$ Hz, NCHHOCH₃), 6.25 (d, $J = 10.3$ Hz, NCHHOCH₃), 7.06 (s, 1H, HCCCI).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.1$ (NCH₂CH₂CH), 44.1 (NCH₂CH₂CH), 52.9 (NCH₂CH₂CH), 56.5 (NCH₂OCH₃), 56.8 (NCCCl₂), 69.3 (CCl₂), 77.9 (NCH₂OCH₃), 101.0 (NCBrCBrC), 114.1 (NCBrCBrC), 124.4 (NCBrCBrC), 124.7 (NCCO), 125.5 (HCCCI), 126.4 (HCCCI), 160.0 (CO).

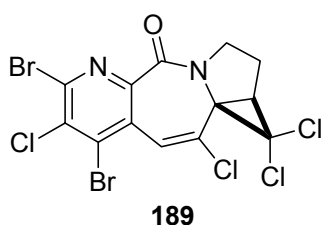
MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 503/505/507/509/511 (15.2/69.9/100/48.5/6.06) [M+H⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3245$ cm⁻¹ (w), 3050 (w), 2989 (w), 2954 (w), 2830 (w), 1650 (vs), 1421 (s), 1372 (m), 1311 (m), 1187 (m), 1104 (m), 1080 (m), 913 (m), 826 (m).

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 246 nm (4.35), 297 (3.84).

HRESIMS ber. für C₁₄H₁₁⁷⁹Br₂³⁵Cl₃N₂O₂+H⁺ 502.8331, gef. 502.8335.

Daten des Tetrazyklus **189**



Smp.: 115 °C (Zers.).

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.75$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.26 – 2.31 (m, 1H, NCH₂CHHCH), 2.55 – 2.61 (m, 1H, NCH₂CHHCH), 2.92 (dd, J = 7.9 Hz, 1.6 Hz, 1H, NCH₂CHHCH), 4.06 – 4.09 (m, 2H, NCH₂CHHCH), 7.31 (s, 1H, HCCCI).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.7 (NCH₂CH₂CH), 44.0 (NCH₂CH₂CH), 54.9 (NCH₂CH₂CH), 56.7 (NCCCl₂), 69.1 (CCl₂), 130.1 (HCCCI), 133.3 (HCCCI), 135.2 (Cq), 136.9 (Cq), 141.7 (Cq), 146.5 (Cq), 146.8 (Cq), 162.7 (CO).

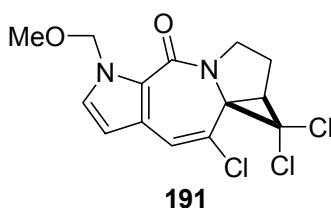
MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 527/529/531/533/535 (18.3/54.8/100/40.0/14.8) [M+Na⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3052 cm⁻¹ (w), 2951 (w), 2887 (w), 1657 (s), 1635 (m), 1526 (m), 1414 (s), 1381 (m), 1346 (m), 1325 (m), 1258 (m), 1182 (m), 1101 (m), 882 (m), 844 (s), 756 (m), 691 (m), 640 (s).

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 249 nm (3.65).

HRESIMS ber. für C₁₃H₆⁷⁹Br₂³⁵Cl₄N₂O+Na⁺ 526.7499, gef. 526.7498.

Tetrazyklen **191** und **192**



Das Indolizinon **169** (327 mg, 1.50 mmol) wurde in CHCl₃ (20.0 ml) gelöst und unter Argon auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde Bu₄NBr (161 mg, 0.50 mmol) zugegeben und innerhalb von 5 min NaOH-Lösung (5.00 ml, 50%) zugetropft. Unter kräftigem Rühren ließ man auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 12 h wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (50.0 ml) versetzt und dreimal mit DCM (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [EA/IH (4:6); (6:4)] ergab die beiden Tetrazyklen **191** (411 mg, 79% d. Th.) und **192** (69 mg, 13% d. Th.) als farblose Feststoffe, die sich aus MeOH/DCM (1:9) kristallisieren ließen.

Daten für **191**

Smp.: 93 – 95 °C.

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.81$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.22 - 2.33$ (m, 1H, NCHHCHHCH), 2.46 – 2.58 (m, 1H, NCHHCHHCH), 2.85 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.5 Hz, 1H, NCHHCHHCH), 3.23 (s, 3H, NCHHOCH₃), 3.83 (ddd, $J = 12.2$ Hz, 9.9 Hz, 7.3 Hz, 1H, NCHHCHHCH), 4.23 (ddd, $J = 12.2$ Hz, 9.7 Hz, 4.1 Hz, 1H, NCHHCHHCH), 5.34 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, NCHHOCH₃), 6.04 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, NCHHOCH₃), 6.18 (d, $J = 2.8$ Hz, NCHCHC), 7.01 (d, $J = 2.8$ Hz, NCHCHC), 7.07 (s, 1H, HCCCI).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.3$ (NCH₂CH₂CH), 44.0 (NCH₂CH₂CH), 52.3 (NCH₂CH₂CH), 56.3 (NCH₂OCH₃), 57.0 (NCCCl₂), 69.5 (CCl₂), 79.6 (NCH₂OCH₃), 108.7 (NCHCHC), 122.8 (HCCCI), 123.1 (NCCO). 125.0 (NCHCHC), 127.6 (NCHCHC), 128.6 (HCCCI), 161.7 (CO).

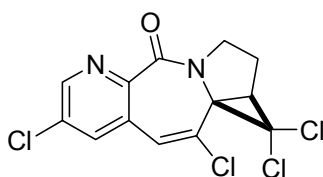
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 346/348/350 (34.4/31.9/9.87) [M^+], 231/233 (100/34.3), 204 (11.2).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3043$ cm^{-1} (w), 2946 (w), 2826 (w), 1638 (s), 1533 (m), 1484 (s), 1369 (s), 1339 (m), 1107 (s), 1017 (m), 919 (m), 829 (m), 795 (s), 763 (s), 657 (s).

UV (CHCl_3): λ_{max} (lg ϵ) = 282 nm (3.82).

HREIMS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}^{35}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 346.0043, gef. 346.0009.

Daten des Tetrazyklus **192**



192

Smp.: 159 °C (Zers.).

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.72$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.23 - 2.34$ (m, 1H, NCHHCHHCH), 2.50 - 2.62 (m, 1H, NCHHCHHCH), 2.91 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H, NCHHCHHCH), 4.04 (ddd, $J = 12.4$ Hz, 9.6 Hz, 7.7 Hz, 1H, NCHHCHHCH), 4.13 (ddd, $J = 12.4$ Hz, 9.6 Hz, 4.0 Hz, 1H, NCHHCHHCH), 7.04 (s, 1H, HCCCI), 7.60 (d, $J = 2.1$ Hz, NCHCCICH), 8.71 (br. s, 1H, NCHCCICH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 43.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 54.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 56.3 (NCCCl_2), 68.8 (CCl_2), 130.0 (HCCCl), 130.0 (NCHCCICHC), 132.4 (HCCCl), 133.7 (NCCO), 136.1 (NCHCCICHC), 146.0 (NCHCCICHC), 148.7 (NCHCCICHC), 164.9 (CO).

MS (ESI+, FTMS): m/z (%) = 349/351/353 (65.6/100/47.9) [$\text{M}+\text{H}^+$].

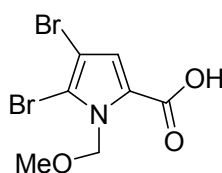
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3295 cm^{-1} (br. w), 3041 (w), 2946 (w), 1640 (s), 1535 (m), 1410 (s), 1132 (m), 1095 (m), 919 (s), 845 (s), 680 (s).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 263 nm (4.05).

HRESIMS ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_8^{35}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}+\text{H}^+$ 348.9469, gef. 348.9465.

4 Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.5

4,5-Dibrom-1-methoxymethyl-pyrrol-2-carbonsäure (208)



208

Das Trichlormethylketon **47** (9.60 g, 23.9 mmol) wurde in 2 N NaOH (120 ml) suspendiert, 2 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Die nun klare Reaktionsmischung wurde mit 2 N HCl (170 ml) angesäuert und der ausgefallene farblose Niederschlag wurde abfiltriert. Nach dem Waschen des Niederschlags mit kaltem Wasser (30.0 ml) wurde im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, und man erhielt die Carbonsäure **208** (5.74 g, 80% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Smp.: 158 – 160 °C.

DC (Kieselgel, EA): R_f = 0.40.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 3.22 (s, 3H, NCH_2OCH_3), 5.73 (s, 2H, NCH_2OCH_3), 7.08 (s, 1H, CBrCBrCH), 12.99 (br. s, 1H, COOH).

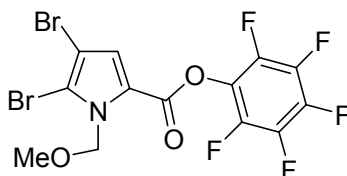
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 55.5 (NCH_2OCH_3), 76.3 (NCH_2OCH_3), 99.5 (CBrCBrCHC), 113.1 (CBrCBrCHC), 119.6 (CBrCBrCHC), 125.2 (CBrCBrCHC), 160.1 (CO).

MS (FTMS, -ESI): m/z (%) = 310/312/314 (47.2/100/51.4) [M-H].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3290 cm^{-1} (br. m), 1680 (s), 1536 (m), 1410 (s), 1400 (s), 1320 (m), 1283 (s), 1265 (s), 1231 (s), 1093 (s), 965 (s), 754 (s).

HRESIMS ber. für $\text{C}_7\text{H}_7^{79}\text{Br}_2\text{NO}_3\text{-H}$ 309.8714, gef. 309.8748.

4,5-Dibrom-1-methoxymethyl-1H-pyrrol-2-carbonsäurepentafluorphenolester (211)



211

In trockenem THF (100 ml) wurde die Carbonsäure **208** (5.00 g, 16.0 mmol) gelöst und unter Argon auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden nacheinander DCC (3.63 g, 17.6 mmol) und Pentafluorphenol (3.24 g, 17.6 mmol) zugegeben. Nach 24 h wurde die Reaktionslösung über eine Fritte filtriert, mit kaltem THF (25 ml) gewaschen und im Vakuum eingengt. Nach der chromatographischen Reinigung des dunkelbraunen Rückstands an Kieselgel [EA/IH (5:95)], erhielt man den Pentafluorphenylester **211** (6.88 g, 90% d. Th.) als gelben Feststoff.

Smp.: 79 – 80 °C.

DC [Kieselgel, EA/IH (5:95)]: R_f = 0.49.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.36 (s, 3H, NCH_2OCH_3), 5.78 (s, 2H, NCH_2OCH_3), 7.41 (s, 1H, CBrCBrCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 56.5 (NCH_2OCH_3), 77.3 (NCH_2OCH_3), 101.8 (CBrCBrCHC), 117.3 (C_q), 120.9 (C_q), 123.6 (CBrCBrCHC), 124.4 – 124.6 (m, C_q), 136.9 – 137.1 (m, C_q), 140.3 – 140.6 (m, C_q), 142.2 – 142.3 (m, C_q), 154.7 (CO).

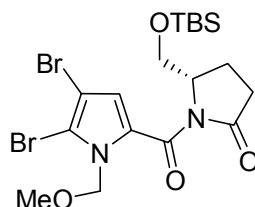
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 479/481/483 (38.9/60.5/26.3) [M^+], 446/448/450 (44.7/100/47.4).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3148 cm^{-1} (w), 3052 (w), 2890 (w), 1732 (s), 1520 (s), 1398 (s), 1301 (m), 1292 (w), 1189 (s), 1121 (s), 1050 (s), 987 (s), 770 (m).

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 294 nm (4.25).

HREIMS ber. für $C_{13}H_6Br_2F_5NO_3$, 476.8635 gef. 476.8646.

5-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-1-(4,5-dibrom-1-methoxymethyl-1H-pyrrol-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-on (209)



209

Das Lactam **205** (2.29 g, 10.0 mmol) wurde in trockenem THF (18.0 ml) unter Argon gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurde LHMDs-Lösung (10.5 ml, 1 M in THF, 10.5 mmol) langsam zugetropft und 15 min gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von **211** (4.79 g, 10.0 mmol) in THF (18.0 ml) innerhalb von 30 min zugetropft. Nach 4 h wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (25 ml) versetzt und dreimal mit DCM (je 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zunächst gegen 2 N NaOH (50 ml), danach mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (50 ml) und schließlich mit Wasser (50 ml) ausgeschüttelt. Vor dem Einengen wurde über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Die chromatographische Reinigung an Kieselgel [EA/1H (15:85)] ergab **209** (3.38 g, 65% d. Th.) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{365}^{25} = 4.5^{\circ}$ ($c = 1.7\text{ mg/ml}$, DCM).

DC [Kieselgel, EA/1H (15:85)]: $R_f = 0.30$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.02$ [s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.03 [s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.87 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.04 – 2.14 (m, 1H, NCOCH_2CHH), 2.16 – 2.24 (m, 1H, CCOCH_2CHH), 2.43 – 2.51 (m, 1H, NCOCHHCH_2), 2.72 – 2.81 (m, 1H, NCOCHHCH_2), 3.29 (s, 3H, NCH_2OCH_3), 3.65 (dd, $J = 10.6\text{ Hz}$, 2.6 Hz, 1H, NCHCHHOTBS), 3.96 (dd, $J = 10.6\text{ Hz}$, 3.4 Hz, 1H, NCHCHHOTBS), 4.45 – 4.50 (m, 1H, $\text{NCHCH}_2\text{OTBS}$), 5.55 (d, $J = 10.6\text{ Hz}$, 1H, NCHHOMe), 5.72 (d, $J = 10.6\text{ Hz}$, 1H, NCHHOMe), 6.84 (s, 1H, CBrCH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.67$ [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], -5.58 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 21.1 [$\text{N}(\text{CO})\text{CH}_2\text{CH}_2$], 25.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 32.6 [$\text{N}(\text{CO})\text{CH}_2\text{CH}_2$], 56.2 (NCH_2OCH_3), 58.7 ($\text{NCHCH}_2\text{OTBS}$), 63.6 ($\text{NCHCH}_2\text{OTBS}$), 77.4 (NCH_2OCH_3), 100.6 (HCCBrCBr),

113.8 (HCCBrCBr), 122.3 (HCCBrCBr), 127.8 (CHCN), 160.6 [HCC(CO)], 175.2 [N(CO)CH₂CH₂].

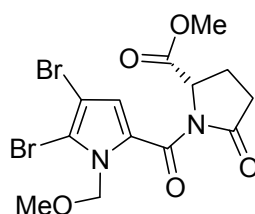
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 508/510/512 (28.2/56.6/28.0) [M⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3134 cm⁻¹ (w), 2937 (w), 1736 (m), 1516 (s), 1462 (w), 1399 (m), 1372 (m), 1185 (m), 1108 (m), 1054 (s), 946 (m).

UV (DCM): λ_{\max} (lg ϵ) = 249 nm (5.60), 313 (6.10).

HREIMS ber. für C₁₃H₁₄Br₂N₂O₅, 508.0029 gef. 508.0069.

(1S)-(4,5-Dibrom-1-methoxymethyl-1H-pyrrol-2-carbonyl)-5-oxo-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (212)



212

Der Methylester **206** (1.90 g, 13.3 mmol) wurde unter Argon in trockenem THF (92.0 ml) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurde LHMDs-Lösung (13.3 ml, 1 M in THF, 13.3 mmol) zugetropft und 30 min gerührt. Danach wurde eine Lösung des Pentafluorphenylesters **211** (6.99 g, 14.6 mmol) in THF (30 ml) innerhalb von 30 min zugetropft, und man ließ auf Raumtemperatur erwärmen. Dann wurde mit 2 N HCl (100 ml) versetzt und dreimal gegen DCM (je 150 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie [EA/IH (2:8)] an Kieselgel gereinigt. Dabei wurde das Kupplungsprodukt **212** (3.10 g, 52% d. Th.) als gelbliches Öl erhalten.

$[\alpha]_{365}^{25} = 45.0^\circ$ (c = 8.8 mg/ml, DCM).

DC [Kieselgel, EA/IH (1:1)]: $R_f = 0.39$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.08 – 2.16 (m, 1H, NCOCH₂CHH), 2.38 – 2.48 (m, 1H, CCOCH₂CHH), 2.56 – 2.64 (m, 1H, NCOCHHCH₂), 2.70 – 2.79 (m, 1H, NCOCHHCH₂), 3.28 (s, 3H, NCH₂CH₃), 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 4.81 (dd, $J = 8.7$ Hz,

4.4 Hz, 1H, NCHCOOMe), 5.57 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, NCHHOCH₃), 5.71 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, NCHHOCH₃), 6.99 (s, 1H, CBrCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.9$ [N(CO)CH₂CH₂], 31.8 [N(CO)CH₂CH₂], 52.7 (COOCH₃), 56.3 (NCH₂OCH₃), 58.7 (NCHCOOMe), 77.4 (NCH₂OCH₃), 100.9 (HCCBrCBr), 114.7 (HCCBrCBr), 123.1 (HCCBrCBr), 126.7 (CHCN), 159.9 [HCC(CO)], 171.3 (COOMe), 173.1 [N(CO)CH₂CH₂].

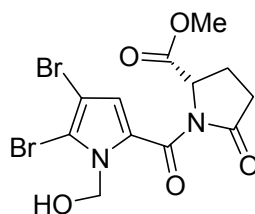
MS (ESI): m/z (%) = 437/439/441 (44.3/100/52.8) [M+H⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2952$ (w) cm⁻¹, 2851 (w), 1744 (vs), 1668 (s), 1404 (m), 1254 (s), 1236 (s), 1212 (s), 1106 (m), 911 (w), 837 (w), 774 (w).

UV (DCM): λ_{\max} (lg ϵ) = 249 nm (3.67), 313 (4.05).

HRESIMS ber. für C₁₃H₁₄⁷⁹Br₂N₅O₅+H, 436.9348 gef. 436.9352.

(1S)-(4,5-Dibrom-1-hydroxymethyl-1H-pyrrol-2-carbonyl)-5-oxo-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (213)



213

Verbindung **212** (657 mg, 1.55 mmol) wurde in trockenem DCM (20.0 ml) gelöst und unter Argon auf -78 °C abgekühlt. Danach wurde innerhalb von 10 min Bortribromid (0.29 ml, 3.10 mmol) zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde noch 4 h gerührt und dann mit Et₂O (3.00 ml) versetzt. Nach 30 min wurde in eiskalte gesättigte NaHCO₃ Lösung (100 ml) gegossen und dreimal mit DCM (je 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die chromatographische Reinigung an Kieselgel [EA/IH (2:8)] lieferte **213** (565 mg, 86% d. Th.) als gelbliches Öl.

$[\alpha]_{365}^{25} = 60.1^\circ$ ($c = 14.2$ mg/ml, DCM).

DC [Kieselgel, EA/IH (2:8)]: $R_f = 0.23$.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.09 - 2.17$ (m, 1H, NCOCH₂CHH), 2.39 - 2.49 (m, 1H, CCOCH₂CHH), 2.58 - 2.66 (m, 1H, NCOCHHCH₂), 2.72 - 2.81 (m, 1H,

NCOCHHCH₂), 3.80 (s, 3H, COOCH₃), 4.84 (dd, *J* = 8.7 Hz, 4.3 Hz, 1H, NCHCOOMe), 6.03 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NCHHOCH₃), 6.23 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, NCHHOCH₃), 7.11 (s, 1H, CBrCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.9 [N(CO)CH₂CH₂], 31.8 [N(CO)CH₂CH₂], 41.4 (NCH₂OH), 52.8 (COOCH₃), 58.9 (NCHCOOMe), 102.2 (HCCBrCBr), 115.2 (HCCBrCBr), 125.1 (HCCBrCBr), 125.8 (CHCN), 159.4 [HCC(CO)], 171.2 (COOMe), 172.9 [N(CO)CH₂CH₂].

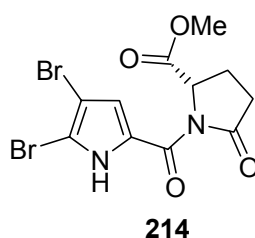
MS (ESI): *m/z* (%) = 423/425/427 (47.3/100/51.2) [M+H⁺].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3421 cm⁻¹ (br; s), 2954 (w), 1744 (vs), 1657 (s), 1534 (m), 1437 (m), 1395 (m), 1326 (m), 1326 (s), 1280 (s), 1242 (s), 1040 (w), 832 (w), 741 (w), 625 (w).

UV (DCM): λ_{\max} (lg ϵ) = 316 nm (3.99).

HRESIMS ber. für C₁₂H₁₂⁷⁹Br₂N₂O₅ +H, 422.9191 gef. 422.9195.

(1S)-(4,5-Dibrom-1H-pyrrol-2-carbonyl)-5-oxo-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (**214**)



Bei Raumtemperatur wurde zu einer Lösung aus IBX (437 mg, 1.00 mmol) in DMSO (5.00 ml) das *N,O*-Halbacetal **213** (346 mg, 0.83 mmol) zugegeben und 24 h gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (50.0 ml) wurde dreimal mit Et₂O (je 100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Nach der chromatographischen Reinigung an Kieselgel [EA/IH (4:6)] erhielt man **214** (307 mg, 94% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 107 °C (Zers.).

$[\alpha]_{365}^{25} = 161^{\circ}$ (*c* = 4.9 mg/ml, DCM).

DC [Kieselgel, EA/IH (4:6)]: *R_f* = 0.34.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.13 – 2.20 (m, 1H, NCOCH₂CHH), 2.40 – 2.51 (m, 1H, CCOCH₂CHH), 2.68 – 2.76 (m, 1H, NCOCHHCH₂), 2.87 – 2.96 (m, 1H,

NCOCHHCH₂), 3.79 (s, 3H, COOCH₃), 4.94 (dd, *J* = 9.3 Hz, 2.9 Hz, 1H, NCHCOOMe), 7.25 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, CBrCH), 12.07 (br. s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.9 [N(CO)CH₂CH₂], 32.6 [N(CO)CH₂CH₂], 52.8 (COOCH₃), 60.2 (NCHCOOMe), 101.8 (HCCBrCBr), 108.1 (HCCBrCBr), 123.4 (HCCBrCBr), 124.9 (CHCN), 157.0 [HCC(CO)], 171.2 (COOMe), 175.1 [N(CO)CH₂CH₂].

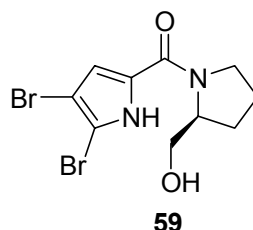
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 392/394/396 (31.9/67.2/31.6) [M⁺], 250/252/254 (52.6/100/46.0), 249/251/253 (12.7/25.8/18.6).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3322 cm⁻¹ (m), 3248 (br; m), 2929 (m), 2850 (m), 1737 (s), 1623 (s), 1574 (m), 1365 (m), 1310 (m), 1209 (s), 1179 (s), 978 (w), 827 (w), 753 (w).

UV (DCM): λ_{\max} (lg ϵ) = 313 nm (5.3).

HREIMS ber. für C₁₁H₁₀⁷⁹Br₂N₂O₄, 391.9007 gef. 391.9023.

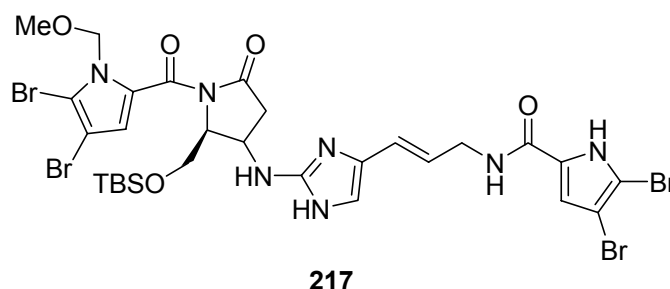
(4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-yl)-((2*S*)-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-methanon (**59**)



Darstellung aus **214**

Der Methylester **214** (394 mg, 1.00 mmol) wurde in EtOH (20.0 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde NaBH₄ (151 mg, 4.00 mmol) zugegeben und 40 min bei 0 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde mit 2 N HCl (50.0 ml) versetzt und dreimal gegen DCM (je 100 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (EA) lieferte den Alkohol **59** (281 mg, 80% d. Th.) als farblosen Feststoff.

Spektroskopische Daten: (siehe Arbeitsvorschriften zu Kapitel 1)

Addukt 217

Verbindung **209** (2.78 g, 5.3 mmol) wurde in trockenem THF (18.0 ml) gelöst und unter Argonatmosphäre auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurde LHMDs-Lösung (5.83 ml, 1 M in THF, 5.83 mmol) zugetropft und 15 min gerührt. Danach wurde eine frisch bereitete Lösung von Phenylselenenylbromid (1.38 g, 5.83 mmol) in THF (8.80 ml) innerhalb von 30 min zugegeben, und man ließ auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen. Unter Eisbadkühlung wurden anschließend nacheinander Essigsäure (0.63 ml), Wasser (2.19 ml) und schließlich Wasserstoffperoxidlösung (2.92 ml, 30%) zugetropft. Nach 1 h wurde mit Wasser (25 ml) versetzt und dreimal gegen DCM (75 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch an Kieselgel [EA/1H (1:9)] gereinigt, und man erhielt **203** (2.44 g, 88% d. Th.) als farbloses Öl. Das farblose Öl (200 mg, 0.38 mmol) wurde in DMF (0.60 ml) gelöst und mit Oroidinformiat (**6**, 200 mg, 0.46 mmol) versetzt. Anschließend wurde unter Argon 16 h auf $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt und danach alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel zunächst mit $[\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3(\text{aq})$ (20:2.5:0.5)] und dann mit $[\text{EA}/\text{NEt}_3$ (500:7.5)] chromatographisch gereinigt. Man erhielt das Addukt **217** (177 mg, 51% d. Th.) als farblosen Feststoff.

DC [Kieselgel, EA/MeOH (10:1)]: $R_f = 0.67$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 0.02$ [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.84 [s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 2.66 [dd, $J = 16.7$ Hz, 3.5 Hz, 1H, $\text{N}(\text{CO})\text{CHHCHN}$], 2.94 [dd, $J = 16.7$ Hz, 7.0 Hz, 1H, $\text{N}(\text{CO})\text{CHHCHN}$], 3.10 (s, 3H, NCHHOCH_3), 3.54 (dd, $J = 10.8$, 6.3 Hz, 1H, CHHOTBS), 3.67 (dd, $J = 10.8$, 5.4 Hz, 1H, CHHOTBS), 3.90 – 3.93 [m, 2H, $(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CHCH}$], 4.24 – 4.30 (m, 1H, $\text{CHCHCH}_2\text{OTBS}$), 4.45 – 4.49 (m, 1H, CHCH_2OTBS), 5.62 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, NCHHOCH_3), 5.71 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, NCHHOCH_3), 6.02 [dt, $J = 15.5$ Hz, 5.7 Hz, 1H, $(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$], 6.24 [d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $(\text{CO})\text{NHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$], 6.82 [s, 1H, $(\text{NH})\text{CNHCHC}$], 6.96 (s, 1H,

NHCBBrCBBrCHC), 6.99 (s, 1H, H₂CNCBBrCBBrCHC), 8.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, NHCH), 8.33 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, CONHCH₂), 11.0 (br. 1H, NH), 12.7 (br. 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -5.62 (SiCH₃), -5.59 (SiCH₃), 17.7 [SiC(CH₃)₃], 25.6 [SiC(CH₃)₃], 31.3 [N(CO)CH₂CHN], 40.1 [(CO)NHCH₂CHCH], 50.6 (CHCH₂OTBS), 52.6 (CHCHCH₂OTBS), 55.4 (CH₂OCH₃), 61.3 (CH₂OTBS), 76.0 (CH₂OCH₃), 97.7 (CBr), 98.8 (CBr), 104.3 (NHCBBrCBBrCHC), 110.7 (H₂CNCBBrCBBrCHC), 112.5 (NHCBBrCBBrCHC), 112.8 [(NH)CNHCHC], 115.5 (H₂CNCBBrCBBrCHC), 122.8 [(CO)NHCH₂CH=CH], 122.9 [(CO)NHCH₂CH=CH], 128.08 (NHCBBrCBBrCHC), 128.10 (H₂CNCBBrCBBrCHC), 135.8 (CH₂CH=CHC), 142.2 [(NH)C(N)NH], 158.7 [(CO)NH], 159.5 [C(CO)N], 166.8 [CH₂(CO)N].

MS (FTMS, ESI+): *m/z* (%) = 908/910/912/914/916 (7.52/55.0/100/71.0/16.1) [M+H⁺].

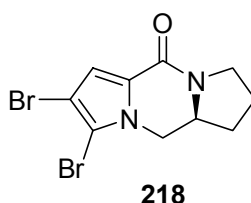
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3433 cm⁻¹ (br. s), 2927 (w), 1637 (s), 1560 (m), 1521 (m), 1425 (m), 1283 (m).

UV (DMSO): λ_{\max} (lg ϵ) = 276 nm (4.81).

HREIMS ber. für C₂₉H₃₇⁷⁹Br₂⁸¹Br₂N₇O₅Si+H⁺ 911.9396, gef. 911.9360.

5 Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.6

(10aS)-7,8-Dibrom-2,3,10,10a-tetrahydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-on (218)



Der Alkohol **59** (352 mg, 1.00 mmol) wurde unter Argon bei Raumtemperatur in THF (17.0 ml) gelöst und mit PPh₃ (340 mg, 1.30 mmol) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung aus THF (5.00 ml) und DEAD (0.59 ml, 40% in Toluol) innerhalb von 5 min zugetropft und 24 h gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt an Kieselgel [EA/IH (9:1)] chromatographisch gereinigt. Man erhielt **218** (268 mg, 80% d. Th.) als farblosen kristallinen Feststoff.

Smp.: 170 °C (Zers.).

$[\alpha]_{365}^{25} = -23.2^\circ$ ($c = 10.0$ mg/ml, TFE).

DC (Kieselgel, EA): $R_f = 0.27$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.72\text{-}1.82$ (m, 1H, NCHHCHHCHH), 1.88-2.07 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 2.10-2.16 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 2.26-2.32 (m, 1H, NCHHCHHCHH), 3.57 (ddd, $J = 11.7$ Hz, 9.5 Hz, 7.7 Hz, 1H, NCHHCHHCHH), 3.77 (ddd, $J = 11.7$ Hz, 9.2 Hz, 2.6 Hz, 1H, NCHHCHHCHH), 4.02 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 3.59 (dd, $J = 12.1$ Hz, 12.1 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 4.39 (dd, 1H, $J = 12.1$ Hz, 4.0 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 6.95 (s, 1H, CBrCBrCH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.0$ ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 44.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 49.2 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 56.4 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$), 100.3 (CBrCBrCHC), 106.3 (CBrCBrCHC), 114.7 (CBrCBrCHC), 126.8 (CBrCBrCHC), 156.3 (CO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 332/334/336 (50.6/100/48.7) [M^+], 263/265/267 (27.8/53.0/26.9).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3130$ cm^{-1} (m), 2950 (w), 1630 (s), 1540 (m), 1430 (s), 1390 (w), 1370 (m).

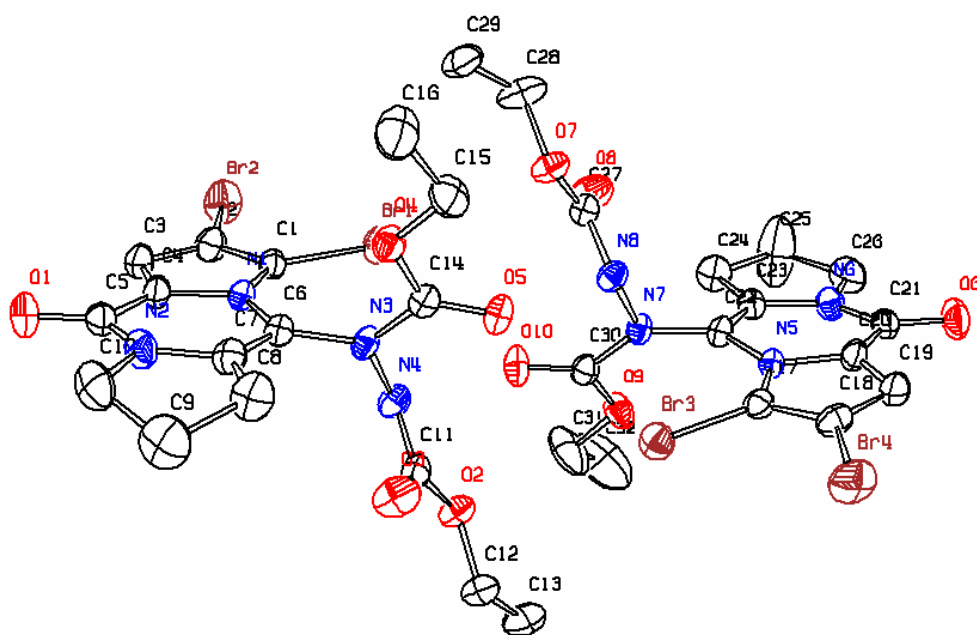
UV (TFE): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 290 nm (0.60), 287 (0.55).

HREIMS ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{79}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ 331.9160, gef. 331.9162.

V Kristallographischer Anhang

V.1 Kristallstrukturdaten für Kapitel III.1

Kristallstrukturanalyse von 77:



Datensatz: jn505; CCDC: 614045; Summenformel: $C_{16}H_{18}Br_2N_4O_5$; $M_r = 506.15$; 200 K; Strahlung Mo-K α ; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes $-20 \leq h \leq 14$, $-13 \leq k \leq 13$; $-29 \leq l \leq 29$; orthorhombisch; Raumgruppe Pna2 $_1$; $a = 16.0467(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $b = 10.5710(1) \text{ \AA}$, $\beta = 90^\circ$, $c = 22.3993(2) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $3799.59(7) \text{ \AA}^3$; $Z = 8$; $\rho = 1.770 \text{ g/cm}^3$; Absorptionskoeffizient $\mu = 4.303 \text{ mm}^{-1}$; $F(000) = 2016$; Kristallabmessungen $0.17 \times 0.18 \times 0.25 \text{ mm}$; 56137 gesammelte Reflexe, 8652 unabhängige Reflexe, $[R(\text{int}) = 0.049]$; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; $\Theta_{\text{min}}\text{-}\Theta_{\text{max}}$ 3.3, 27.5; $F^2 = 1.020$; $[I > 2.0 \sigma(I)] = 7810$; $R(\text{int}) = 0.0375$; Verfeinerte Parameter $R = 0.0304$, $wR2 = 0.0665$; Restelektronendichte $\text{min} = -0.47$, $\text{max} = 0.51 \text{ e\AA}^{-3}$.

Tabelle 3: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **77**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Br1	0.89296(2)	0.92474(3)	0.32196(1)	0.0347(1)
Br2	0.97377(3)	0.99940(4)	0.18023(2)	0.0501(1)
O1	1.00251(18)	0.4427(3)	0.16976(11)	0.0499(9)
O2	1.04912(15)	0.7233(2)	0.49285(9)	0.0329(7)
O3	0.99245(19)	0.5347(2)	0.46729(12)	0.0464(9)
O4	0.76948(14)	0.6045(2)	0.37281(9)	0.0338(7)
O5	0.81257(16)	0.7091(2)	0.45542(9)	0.0351(7)
N1	0.94115(16)	0.6818(2)	0.27657(10)	0.0246(7)
N2	0.95504(18)	0.4247(3)	0.26480(13)	0.0353(9)
N3	0.90400(16)	0.6599(2)	0.38122(10)	0.0271(7)
N4	0.96883(18)	0.7154(3)	0.41339(12)	0.0290(8)
C1	0.93810(19)	0.8101(3)	0.26863(13)	0.0259(9)
C2	0.9680(2)	0.8376(3)	0.21240(14)	0.0332(10)
C3	0.9884(2)	0.7241(3)	0.18404(14)	0.0351(10)
C4	0.9713(2)	0.6292(3)	0.22332(13)	0.0301(9)
C5	0.9786(2)	0.4923(3)	0.21607(15)	0.0348(11)
C6	0.92290(19)	0.6027(3)	0.32604(13)	0.0260(8)
C7	0.9299(2)	0.4778(3)	0.31902(15)	0.0318(9)
C8	0.9114(3)	0.3723(3)	0.36214(17)	0.0455(13)
C9	0.9622(3)	0.2623(4)	0.3353(2)	0.0620(18)
C10	0.9604(3)	0.2861(3)	0.2687(2)	0.0494(13)
C11	1.0014(2)	0.6467(3)	0.45968(13)	0.0299(9)
C12	1.0923(2)	0.6616(4)	0.54234(14)	0.0397(11)
C13	1.1399(3)	0.7641(4)	0.57397(19)	0.0537(16)
C14	0.8262(2)	0.6616(3)	0.40724(13)	0.0271(9)
C15	0.6864(2)	0.5969(4)	0.39854(17)	0.0457(12)
C16	0.6329(3)	0.5294(6)	0.3549(2)	0.0680(19)
Br3	0.87866(2)	0.80037(3)	0.59440(1)	0.0363(1)
Br4	0.78171(3)	0.74252(4)	0.73331(2)	0.0521(1)
O6	0.73181(17)	1.2952(2)	0.71942(11)	0.0451(9)
O7	0.71853(15)	0.9677(2)	0.41232(10)	0.0365(7)
O8	0.77933(18)	1.1569(2)	0.42962(11)	0.0462(9)
O9	0.98980(14)	1.1280(2)	0.53347(11)	0.0391(8)
O10	0.96042(17)	0.9989(2)	0.45562(11)	0.0397(8)
N5	0.81265(16)	1.0447(2)	0.62593(10)	0.0238(7)
N6	0.79504(18)	1.3033(2)	0.62841(11)	0.0309(8)
N7	0.86106(17)	1.0531(2)	0.52327(10)	0.0245(7)
N8	0.80005(18)	0.9877(3)	0.49108(11)	0.0275(8)
C17	0.82025(19)	0.9196(3)	0.63948(13)	0.0264(9)
C18	0.7851(2)	0.8996(3)	0.69448(13)	0.0332(10)
C19	0.7551(2)	1.0133(3)	0.71663(14)	0.0348(10)
C20	0.7729(2)	1.1038(3)	0.67408(13)	0.0294(9)
C21	0.7633(2)	1.2404(3)	0.67687(14)	0.0312(9)
C22	0.8349(2)	1.1181(3)	0.57486(12)	0.0249(8)
C23	0.8259(2)	1.2429(3)	0.57776(13)	0.0271(9)
C24	0.8474(2)	1.3428(3)	0.53221(15)	0.0377(10)
C25	0.8194(6)	1.4616(4)	0.5604(2)	0.103(3)
C26	0.7942(3)	1.4420(3)	0.62209(17)	0.0417(11)
C27	0.7674(2)	1.0485(3)	0.44213(13)	0.0295(9)
C28	0.6758(3)	1.0209(4)	0.36097(18)	0.0550(16)
C29	0.6470(3)	0.9167(5)	0.32215(19)	0.0586(13)
C30	0.9406(2)	1.0553(3)	0.50011(13)	0.0275(9)

C31	1.0749(3)	1.1425(5)	0.5120(3)	0.0710(18)
C32	1.1089(4)	1.2608(6)	0.5305(4)	0.105(3)

Tabelle 4: Bindungslängen (Å).

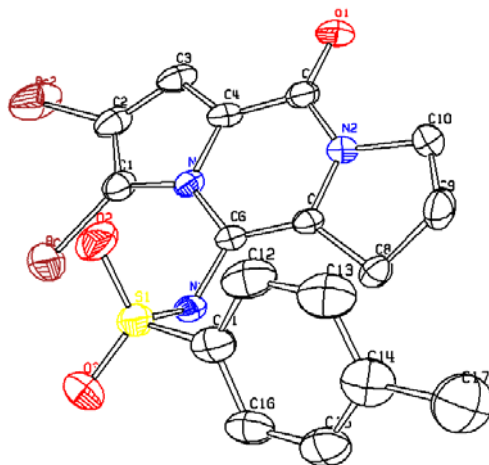
Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.849(3)	N4-H4	0.85(4)
Br2-C2	1.858(3)	N5-C22	1.428(4)
Br3-C17	1.867(3)	N5-C20	1.400(4)
Br4-C18	1.875(3)	N5-C17	1.362(4)
O1-C5	1.224(4)	N6-C21	1.371(4)
O2-C12	1.461(4)	N6-C26	1.473(4)
O2-C11	1.339(4)	N6-C23	1.393(4)
O3-C11	1.205(4)	N7-N8	1.399(4)
O4-C14	1.337(4)	N7-C22	1.408(4)
O4-C15	1.455(4)	N7-C30	1.378(4)
O5-C14	1.224(4)	N8-H8	0.81(4)
O7-C27	1.338(4)	C1-C2	1.379(4)
O7-C28	1.452(5)	C2-C3	1.397(4)
O8-C27	1.195(4)	C3-C4	1.362(4)
O9-C30	1.331(4)	C4-C5	1.461(4)
O9-C31	1.456(6)	C6-C7	1.334(4)
O10-C30	1.204(4)	C7-C8	1.505(5)
N1-C6	1.419(4)	C8-C9	1.542(6)
N1-C4	1.402(4)	C9-C10	1.513(6)
N1-C1	1.369(4)	C12-C13	1.503(6)
N2-C5	1.358(4)	C15-C16	1.484(6)
N2-C7	1.397(4)	C3-H3	0.9498
N2-C10	1.470(4)	C8-H8A	0.9889
N3-N4	1.395(4)	C8-H8B	0.9909
N3-C6	1.409(4)	C9-H9A	0.9895
N3-C14	1.378(4)	C9-H9B	0.9902
N4-C11	1.370(4)	C10-H10B	0.9911
C10-H10A	0.9907	C28-C29	1.477(6)
C12-H12B	0.9892	C31-C32	1.426(9)
C12-H12A	0.9902	C19-H19	0.9496
C13-H13B	0.9811	C24-H24A	0.9898
C13-H13A	0.9791	C24-H24B	0.9902
C13-H13C	0.9807	C25-H25A	0.9906
C15-H15A	0.9900	C25-H25B	0.9897
C15-H15B	0.9893	C26-H26A	0.9898
C16-H16C	0.9810	C26-H26B	0.9896
C16-H16A	0.9796	C28-H28A	0.9901
C16-H16B	0.9801	C28-H28B	0.9909
C17-C18	1.371(4)	C29-H29A	0.9796
C18-C19	1.387(4)	C29-H29B	0.9796
C19-C20	1.380(4)	C29-H29C	0.9801
C20-C21	1.454(4)	C31-H31A	0.9899
C22-C23	1.329(4)	C31-H31B	0.9893
C23-C24	1.508(4)	C32-H32A	0.9804
C24-C25	1.476(6)	C32-H32B	0.9803
C25-C26	1.455(6)	C32-H32C	0.9793

Tabelle 5: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C11-O2-C12	115.0(3)	N1-C1-C2	108.4(3)
C14-O4-C15	114.9(2)	Br1-C1-C2	126.0(2)
C27-O7-C28	115.1(3)	Br1-C1-N1	125.4(2)
C30-O9-C31	115.6(3)	Br2 -C2-C3	127.1(2)
C4-N1-C6	120.1(2)	C1-C2-C3	108.4(3)
C1-N1 -C4	107.1(2)	Br2-C2-C1	124.4(2)
C1-N1-C6	132.7(2)	C2-C3-C4	107.0(3)
C7-N2 -C10	111.4(3)	N1-C4-C5	121.0(3)
C5-N2-C10	123.8(3)	N1-C4-C3	109.1(3)
C5-N2-C7	124.6(3)	C3-C4-C5	129.9(3)
N4-N3-C14	116.9(2)	N2-C5-C4	114.2(3)
N4-N3-C6	118.2(2)	O1-C5-N2	122.9(3)
C6-N3-C14	124.9(2)	O1-C5-C4	122.9(3)
N3-N4-C11	116.9(3)	N3-C6-C7	123.1(3)
C11-N4-H4	116(3)	N1-C6-C7	118.3(3)
N3-N4-H4	109(3)	N1-C6-N3	118.5(3)
C17-N5-C20	107.6(2)	C6-C7-C8	129.9(3)
C17-N5-C22	133.1(2)	N2-C7-C6	121.6(3)
C20-N5-C22	119.3(2)	N2-C7-C8	108.5(3)
C21-N6-C23	123.7(2)	C7-C8-C9	101.8(3)
C21-N6-C26	123.7(3)	C8-C9-C10	104.4(3)
C23-N6-C26	112.4(3)	N2-C10-C9	103.0(3)
C22-N7-C30	125.2(3)	O2-C11-N4	108.5(3)
N8-N7-C22	117.1(3)	O3-C11-N4	125.6(3)
N8-N7-C30	117.6(2)	O2-C11-O3	125.7(3)
N7-N8-C27	116.5(3)	O2-C12-C13	106.1(3)
C27-N8-H8	117(3)	O4-C14-N3	111.5(2)
N7-N8-H8	116(3)	O5-C14-N3	123.1(3)
O4-C14-O5	125.4(3)	H13A-C13-H13B	109.46
O4-C15-C16	107.2(3)	H13B-C13-H13C	109.47
C2-C3-H3	126.47	C16-C15-H15A	110.22
C4-C3-H3	126.57	O4-C15-H15A	110.30
C7-C8-H8A	111.45	O4-C15-H15B	110.30
C9-C8-H8B	111.39	C16-C15-H15B	110.23
C7-C8-H8B	111.43	H15A-C15-H15B	108.59
H8A-C8-H8B	109.22	H16B-C16-H16C	109.48
C9-C8-H8A	111.43	C15-C16-H16A	109.54
C8-C9-H9A	110.94	C15-C16-H16B	109.42
C10-C9-H9A	110.86	C15-C16-H16C	109.50
C10-C9-H9B	110.78	H16A-C16-H16C	109.42
C8-C9-H9B	110.90	H16A-C16-H16B	109.48
H9A-C9-H9B	108.92	N5-C17-C18	108.2(3)
C9-C10-H10A	111.25	Br3-C17 -N5	125.4(2)
N2-C10-H10A	111.13	Br3-C17-C18	126.0(2)
N2-C10-H10B	111.09	Br4-C18-C19	126.3(2)
H10A-C10-H10B	109.04	Br4-C18-C17	124.4(2)
C9-C10-H10B	111.23	C17-C18-C19	109.3(3)
O2-C12-H12B	110.50	C18-C19-C20	106.4(3)
C13-C12-H12A	110.53	N5-C20-C19	108.5(3)
O2-C12-H12A	110.47	C19-C20-C21	129.6(3)
H12A-C12-H12B	108.68	N5-C20-C21	121.6(3)
C13-C12-H12B	110.58	O6-C21-C20	123.2(3)
C12-C13-H13A	109.50	O6-C21-N6	122.7(3)
C12-C13-H13B	109.46	N6-C21-C20	114.1(3)
H13A-C13-H13C	109.46	N5-C22-C23	118.2(3)
C12-C13-H13C	109.47	N5-C22-N7	117.8(3)

N7-C22-C23	123.8(3)	N6-C26-H26A	111.12
C22-C23-C24	129.6(3)	N6-C26-H26B	111.15
N6-C23-C24	108.1(3)	C25-C26-H26A	111.02
N6-C23-C22	122.2(3)	C25-C26-H26B	111.07
C23-C24-C25	103.7(3)	H26A-C26-H26B	109.08
C24-C25-C26	111.7(3)	O7-C28-H28A	109.92
N6-C26-C25	103.3(3)	O7-C28-H28B	109.85
O7-C27-O8	126.1(3)	C29-C28-H28A	109.87
O8-C27-N8	125.0(3)	C29-C28-H28B	109.85
O7-C27-N8	108.8(3)	H28A-C28-H28B	108.37
O7-C28-C29	109.0(3)	C28-C29-H29A	109.48
O9-C30-O10	126.4(3)	C28-C29-H29B	109.50
O9-C30-N7	110.3(2)	C28-C29-H29C	109.46
O10-C30-N7	123.2(3)	H29A-C29-H29B	109.52
O9-C31-C32	110.8(5)	H29A-C29-H29C	109.46
C18-C19-H19	126.81	H29B-C29-H29C	109.41
C20-C19-H19	126.82	O9-C31-H31A	109.43
C23-C24-H24A	111.03	O9-C31-H31B	109.46
C23-C24-H24B	110.97	C32-C31-H31A	109.45
C25-C24-H24A	110.98	C32-C31-H31B	109.53
C25-C24-H24B	110.95	H31A-C31-H31B	108.11
H24A-C24-H24B	109.15	C31-C32-H32A	109.42
C24-C25-H25A	109.18	C31-C32-H32B	109.49
C24-C25-H25B	109.21	C31-C32-H32C	109.54
C26-C25-H25A	109.38	H32A-C32-H32B	109.49
C26-C25-H25B	109.34	H32A-C32-H32C	109.40
H25A-C25-H25B	107.93	H32B-C32-H32C	109.48

Kristallstrukturanalyse von 82:



Datensatz: jn435; CCDC: 614046; Summenformel: $C_{17}H_{15}Br_2N_3O_3S$; $M_r = 501.19$; 200 K; Strahlung Mo- $K\alpha$; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes $-13 \leq h \leq 13$, $-16 \leq k \leq 16$; $-16 \leq l \leq 16$; monoklin; Raumgruppe P21/c; $a = 10.6216(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $b = 13.0861(3) \text{ \AA}$, $\beta = 102.5416(10)^\circ$, $c = 13.6532(3) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $1852.45(7) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$; $\rho = 1.797 \text{ g/cm}^3$; Absorptionskoeffizient $\mu = 4.511 \text{ mm}^{-1}$; $F(000) 992$; Kristallabmessungen $0.07 \times 0.12 \times 0.17 \text{ mm}$; 7082 gesammelte Reflexe, 3635 unabhängige Reflexe, $[R(\text{int}) = 0.031]$; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; $\Theta_{\text{min}}\text{-}\Theta_{\text{max}}$ 3.2, 26.0; $F^2 = 1.030$; $[I > 2.0]$

$\sigma(I)$ 2722; $R(\text{int})$ 0.031; Verfeinerte Parameter $R = 0.0431$, $wR2 = 0.1077$;
 Restelektronendichte $\text{min} = -1.41$, $\text{max} = 1.39 \text{ e}\text{\AA}^3$.

Tabelle 6: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **82**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Br1	0.92968(4)	0.37557(5)	0.89008(3)	0.0552(2)
Br2	1.07576(4)	0.23147(6)	1.10243(4)	0.0772(3)
S1	0.62560(10)	0.51367(8)	0.82038(7)	0.0366(3)
O1	0.5325(3)	0.1426(2)	1.10533(19)	0.0454(10)
O2	0.6700(3)	0.5336(2)	0.9256(2)	0.0473(10)
O3	0.6895(3)	0.5571(2)	0.7483(2)	0.0505(11)
N1	0.7107(3)	0.2881(2)	0.9546(2)	0.0256(9)
N2	0.4653(3)	0.2270(2)	0.9585(2)	0.0285(9)
N3	0.6334(3)	0.3892(2)	0.8051(2)	0.0275(9)
C1	0.8415(4)	0.2993(3)	0.9684(3)	0.0345(13)
C2	0.8990(4)	0.2430(4)	1.0521(3)	0.0399(14)
C3	0.8033(4)	0.1965(4)	1.0917(3)	0.0379(14)
C4	0.6878(4)	0.2237(3)	1.0309(3)	0.0298(11)
C5	0.5589(4)	0.1953(3)	1.0366(3)	0.0304(11)
C6	0.6050(3)	0.3231(3)	0.8786(2)	0.0239(10)
C7	0.4868(3)	0.2892(3)	0.8811(2)	0.0239(10)
C8	0.3605(4)	0.3010(3)	0.8070(3)	0.0294(11)
C9	0.2622(4)	0.2803(4)	0.8710(4)	0.0429(14)
C10	0.3276(4)	0.2040(4)	0.9492(3)	0.0392(14)
C11	0.4603(4)	0.5453(3)	0.7862(3)	0.0368(14)
C12	0.3881(5)	0.5534(3)	0.8588(3)	0.0463(16)
C13	0.2559(5)	0.5634(4)	0.8302(4)	0.0508(17)
C14	0.1932(5)	0.5669(3)	0.7293(4)	0.0468(16)
C15	0.2679(5)	0.5610(3)	0.6578(4)	0.0446(14)
C16	0.4001(5)	0.5498(3)	0.6844(3)	0.0412(14)
C17	0.0485(6)	0.5752(6)	0.6991(6)	0.069(2)

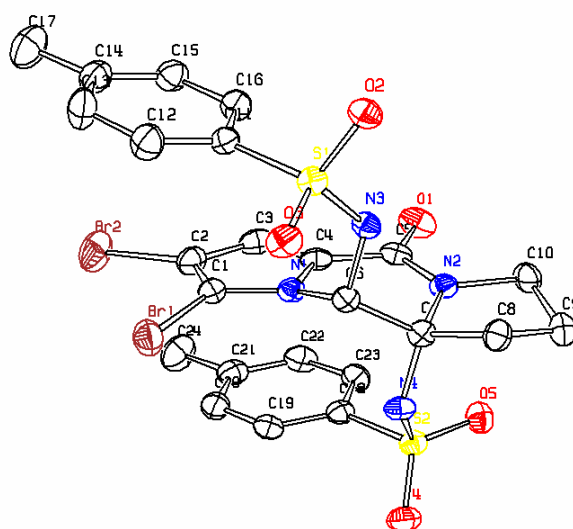
Tabelle 7: Bindungslängen (\AA).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.858(4)	C9-C10	1.516(7)
Br2-C2	1.860(4)	C11-C16	1.399(6)
S1-O2	1.435(3)	C11-C12	1.383(6)
S1-O3	1.429(3)	C12-C13	1.380(8)
S1-N3	1.647(3)	C13-C14	1.395(8)
S1-C11	1.765(4)	C14-C17	1.506(9)
O1-C5	1.245(5)	C14-C15	1.387(8)
N1-C1	1.369(5)	C15-C16	1.380(8)
N1-C4	1.402(5)	C3-H3A	0.92(4)
N1-C6	1.429(4)	C8-H8A	1.02(4)
N2-C5	1.355(5)	C8-H8B	0.83(4)
N2-C7	1.391(4)	C9-H9A	0.94(5)
N2-C10	1.471(5)	C9-H9B	0.87(4)
N3-C6	1.406(4)	C10-H10A	0.99(4)

N3-H3	0.85(4)	C10-H10B	0.96(4)
C1-C2	1.385(6)	C12-H12	0.97(5)
C2-C3	1.391(6)	C13-H13	0.98(5)
C3-C4	1.371(6)	C15-H15	0.97(4)
C4-C5	1.437(6)	C16-H16	0.84(4)
C6-C7	1.339(5)	C17-H17A	0.90(9)
C7-C8	1.503(5)	C17-H17B	0.91(8)
C8-C9	1.524(6)	C17-H17C	0.84(8)

Tabelle 8: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
O2-S1-O3	121.00(18)	N1-C6-N3	117.3(3)
O2-S1-N3	106.97(15)	N1-C6-C7	117.9(3)
O2-S1-C11	108.29(19)	N3-C6-C7	124.7(3)
O3-S1-N3	105.17(16)	N2-C7-C6	121.5(3)
O3-S1-C11	108.58(19)	C6-C7-C8	130.8(3)
N3-S1-C11	105.84(18)	N2-C7-C8	107.6(3)
C1-N1-C4	107.3(3)	C7-C8-C9	102.6(3)
C1-N1-C6	132.8(3)	C8-C9-C10	104.8(4)
C4-N1-C6	119.8(3)	N2-C10-C9	102.8(3)
C5-N2-C7	124.3(3)	C12-C11-C16	120.3(4)
C5-N2-C10	123.4(3)	S1-C11-C12	120.2(3)
C7-N2-C10	112.2(3)	S1-C11-C16	119.1(3)
S1-N3-C6	119.6(2)	C11-C12-C13	119.6(4)
S1-N3-H3	115(3)	C12-C13-C14	121.4(5)
C6-N3-H3	116(3)	C13-C14-C17	120.8(5)
Br1-C1-N1	127.0(3)	C13-C14-C15	118.0(5)
N1-C1-C2	108.0(3)	C15-C14-C17	121.1(5)
Br1-C1-C2	125.0(3)	C14-C15-C16	121.7(5)
C1-C2-C3	109.0(4)	C11-C16-C15	119.0(4)
Br2-C2-C3	125.8(3)	C2-C3-H3A	127(3)
Br2-C2-C1	125.2(3)	C4-C3-H3A	127(3)
C2-C3-C4	106.5(4)	C7-C8-H8A	106(2)
C3-C4-C5	129.6(4)	C7-C8-H8B	114(2)
N1-C4-C3	109.2(4)	C9-C8-H8A	113(2)
N1-C4-C5	121.1(4)	C9-C8-H8B	115(2)
N2-C5-C4	115.0(3)	H8A-C8-H8B	106(4)
O1-C5-N2	121.1(4)	C8-C9-H9A	110(3)
O1-C5-C4	123.9(4)	C8-C9-H9B	110(3)
C10-C9-H9A	110(3)	C14-C13-H13	123(3)
C10-C9-H9B	112(3)	C14-C15-H15	123(3)
H9A-C9-H9B	109(4)	C16-C15-H15	115(3)
N2-C10-H10A	107(3)	C11-C16-H16	121(3)
N2-C10-H10B	108(3)	C15-C16-H16	120(3)
C9-C10-H10A	118(2)	C14-C17-H17A	114(6)
C9-C10-H10B	117(2)	C14-C17-H17B	117(6)
H10A-C10-H10B	104(3)	C14-C17-H17C	110(5)
C11-C12-H12	117(3)	H17A-C17-H17B	112(8)
C13-C12-H12	124(3)	H17A-C17-H17C	104(8)
C12-C13-H13	116(3)	H17B-C17-H17C	98(8)

Kristallstrukturanalyse von 80:

Datensatz: jn355; CCDC: 614047; Summenformel: $C_{24}H_{24}Br_2N_4O_5S_2$; $M_r = 672.4$; 200 K; Strahlung Mo-K α ; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes $-8 \leq h \leq 8$, $-32 \leq k \leq 32$; $-18 \leq l \leq 18$; monoklin; Raumgruppe P21/c; $a = 6.8690(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $b = 25.5057(4) \text{ \AA}$, $\beta = 95.6280(10)^\circ$, $c = 14.8130(3) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $2582.71(8) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$; $\rho = 1.729 \text{ g/cm}^3$; Absorptionskoeffizient $\mu = 3.345 \text{ mm}^{-1}$; F(000) 1352; Kristallabmessungen $0.02 \times 0.04 \times 0.16 \text{ mm}$; 31666 gesammelte Reflexe, 5641 unabhängige Reflexe, $[R(\text{int}) = 0.079]$; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; $\Theta_{\text{min}}\text{-}\Theta_{\text{max}}$ 3.2, 27.1; $F^2 = 1.148$; $[I > 2.0 \sigma(I)]$ 4682; $R(\text{int})$ 0.031; Verfeinerte Parameter $R = 0.0521$, $wR2 = 0.1268$; Restelektronendichte $\text{min} = -0.71$, $\text{max} = 1.45 \text{ e\AA}^{-3}$.

Tabelle 9: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **80**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
Br1	0.19127(7)	0.03913(2)	0.34135(3)	0.0354(2)
Br2	0.68169(9)	0.05048(2)	0.45464(3)	0.0492(2)
S1	0.26130(14)	-0.01993(4)	0.08726(7)	0.0221(3)
S2	0.26389(14)	0.23378(4)	0.16506(7)	0.0237(3)
O1	0.7853(4)	0.15388(13)	0.1033(2)	0.0347(10)
O2	0.3095(4)	-0.04519(11)	0.00515(19)	0.0266(9)
O3	0.0654(4)	-0.02239(12)	0.1123(2)	0.0289(9)
O4	0.0990(4)	0.26039(12)	0.1963(2)	0.0328(10)
O5	0.3636(5)	0.25752(12)	0.09503(19)	0.0309(9)
N1	0.4041(5)	0.08994(13)	0.2116(2)	0.0210(9)
N2	0.4613(5)	0.14773(13)	0.0607(2)	0.0225(10)
N3	0.3167(5)	0.04118(13)	0.0737(2)	0.0210(10)

N4	0.1803(5)	0.17580(13)	0.1363(2)	0.0216(10)
C1	0.4105(6)	0.06688(15)	0.2955(3)	0.0232(11)
C2	0.5958(7)	0.07312(17)	0.3378(3)	0.0302(12)
C3	0.7080(6)	0.10082(17)	0.2790(3)	0.0290(12)
C4	0.5863(5)	0.11062(16)	0.2016(3)	0.0229(11)
C5	0.6203(6)	0.13925(16)	0.1185(3)	0.0238(12)
C6	0.2616(5)	0.08333(15)	0.1320(2)	0.0200(11)
C7	0.2612(5)	0.13594(15)	0.0785(3)	0.0208(11)
C8	0.1507(6)	0.13448(16)	-0.0167(3)	0.0260(12)
C9	0.2585(7)	0.17560(18)	-0.0683(3)	0.0309(12)
C10	0.4718(6)	0.16983(17)	-0.0311(3)	0.0297(12)
C11	0.4201(6)	-0.04570(15)	0.1771(3)	0.0239(11)
C12	0.3492(7)	-0.07997(18)	0.2379(3)	0.0342(14)
C13	0.4765(8)	-0.1011(2)	0.3068(3)	0.0416(17)
C14	0.6728(7)	-0.08823(18)	0.3163(3)	0.0337(14)
C15	0.7414(7)	-0.05425(17)	0.2532(3)	0.0318(12)
C16	0.6182(6)	-0.03330(17)	0.1831(3)	0.0273(12)
C17	0.8076(9)	-0.1093(2)	0.3936(4)	0.0525(19)
C18	0.4378(6)	0.22405(15)	0.2594(3)	0.0239(11)
C19	0.3793(6)	0.19964(16)	0.3361(3)	0.0265(12)
C20	0.5135(7)	0.19366(17)	0.4112(3)	0.0314(14)
C21	0.7040(7)	0.21182(17)	0.4113(3)	0.0318(12)
C22	0.7598(6)	0.23589(18)	0.3340(3)	0.0322(12)
C23	0.6280(6)	0.24252(17)	0.2569(3)	0.0285(12)
C24	0.8472(8)	0.2060(2)	0.4940(4)	0.0500(17)

Tabelle 10: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.852(4)	C9-C10	1.521(6)
Br2-C2	1.865(4)	C11-C12	1.378(6)
S1-O2	1.443(3)	C11-C16	1.391(6)
S1-O3	1.432(3)	C12-C13	1.386(7)
S1-N3	1.622(3)	C13-C14	1.381(7)
S1-C11	1.763(4)	C14-C15	1.390(6)
S2-O4	1.435(3)	C14-C17	1.500(7)
S2-O5	1.432(3)	C15-C16	1.381(6)
S2-N4	1.628(3)	C18-C23	1.393(6)
S2-C18	1.765(4)	C18-C19	1.389(6)
O1-C5	1.235(5)	C19-C20	1.382(6)
N1-C1	1.372(5)	C20-C21	1.388(7)
N1-C4	1.379(5)	C21-C22	1.386(6)
N1-C6	1.466(4)	C21-C24	1.501(7)
N2-C5	1.338(5)	C22-C23	1.396(6)
N2-C7	1.456(5)	C3-H3A	0.9502
N2-C10	1.480(5)	C6-H6	0.9999
N3-C6	1.452(5)	C8-H8A	0.9896
N4-C7	1.473(5)	C8-H8B	0.9901
N3-H3	0.78(5)	C9-H9A	0.9889
N4-H4	0.81(5)	C9-H9B	0.9906
C1-C2	1.372(6)	C10-H10A	0.9900
C2-C3	1.408(6)	C10-H10B	0.9894
C3-C4	1.374(6)	C12-H12	0.9505
C4-C5	1.469(6)	C13-H13	0.9509
C6-C7	1.558(5)	C15-H15	0.9500
C7-C8	1.535(6)	C16-H16	0.9509
C8-C9	1.531(6)	C17-H17A	0.9799
C17-H17B	0.9803	C23-H23	0.9506

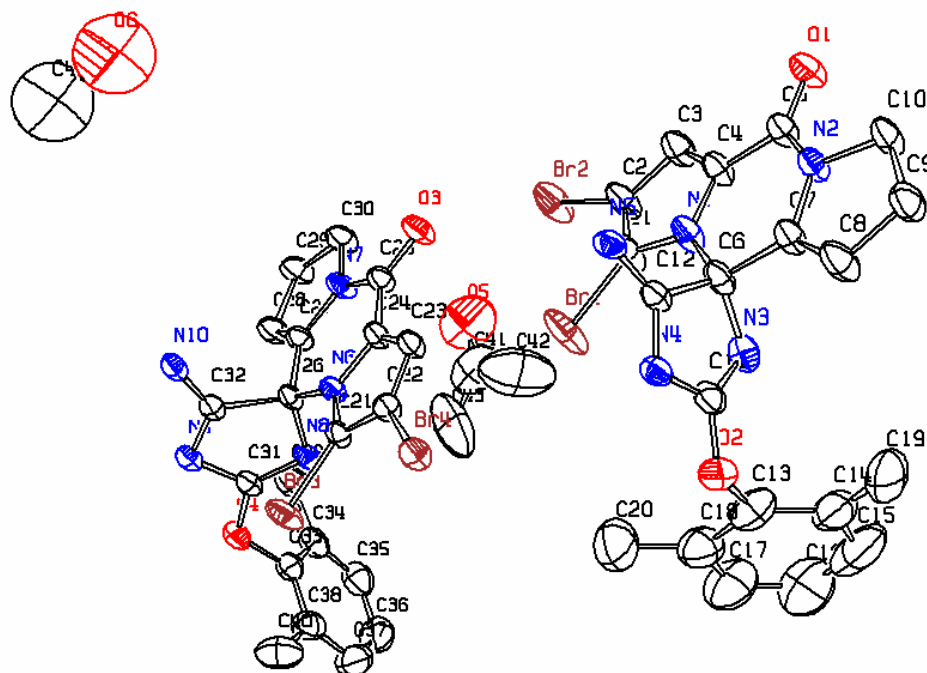
C17-H17C	0.9796	C24-H24A	0.9808
C19-H19	0.9508	C24-H24B	0.9794
C20-H20	0.9509	C24-H24C	0.9807
C22-H22	0.9497		

Tabelle 11: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
O2-S1-O3	119.86(18)	C1-C2-C3	108.4(4)
O2-S1-N3	104.40(17)	Br2-C2-C1	125.7(3)
O2-S1-C11	107.08(18)	C2-C3-C4	106.4(4)
O3-S1-N3	108.19(18)	N1-C4-C3	109.0(4)
O3-S1-C11	108.41(19)	N1-C4-C5	120.0(3)
N3-S1-C11	108.45(18)	C3-C4-C5	131.0(4)
O4-S2-O5	118.82(19)	O1-C5-C4	121.8(4)
O4-S2-N4	104.16(18)	N2-C5-C4	115.4(3)
O4-S2-C18	107.79(19)	O1-C5-N2	122.7(4)
O5-S2-N4	112.08(17)	N1-C6-N3	111.8(3)
O5-S2-C18	107.4(2)	N3-C6-C7	108.8(3)
N4-S2-C18	105.87(18)	N1-C6-C7	106.1(3)
C1-N1-C4	108.2(3)	N4-C7-C6	106.3(3)
C1-N1-C6	129.7(3)	N2-C7-C8	103.2(3)
C4-N1-C6	119.9(3)	N2-C7-N4	112.3(3)
C5-N2-C7	125.2(3)	N4-C7-C8	111.7(3)
C5-N2-C10	122.6(3)	C6-C7-C8	115.0(3)
C7-N2-C10	112.1(3)	N2-C7-C6	108.4(3)
S1-N3-C6	124.0(3)	C7-C8-C9	102.8(3)
S2-N4-C7	129.5(3)	C8-C9-C10	104.4(4)
C6-N3-H3	115(3)	N2-C10-C9	103.7(3)
S1-N3-H3	115(3)	S1-C11-C12	119.9(3)
C7-N4-H4	115(3)	C12-C11-C16	120.6(4)
S2-N4-H4	110(3)	S1-C11-C16	119.5(3)
N1-C1-C2	108.1(4)	C11-C12-C13	119.3(4)
Br1-C1-N1	122.8(3)	C12-C13-C14	121.4(4)
Br1-C1-C2	128.9(3)	C15-C14-C17	120.8(4)
Br2-C2-C3	125.9(3)	C13-C14-C15	118.1(4)
C13-C14-C17	121.1(4)	N2-C10-H10A	110.99
C14-C15-C16	121.6(4)	N2-C10-H10B	110.97
C11-C16-C15	118.9(4)	C9-C10-H10A	111.04
S2-C18-C23	119.7(3)	C9-C10-H10B	111.06
C19-C18-C23	121.4(4)	H10A-C10-H10B	108.98
S2-C18-C19	118.9(3)	C11-C12-H12	120.35
C18-C19-C20	119.0(4)	C13-C12-H12	120.30
C19-C20-C21	121.2(4)	C12-C13-H13	119.30
C20-C21-C22	118.9(4)	C14-C13-H13	119.27
C22-C21-C24	120.4(4)	C14-C15-H15	119.26
C20-C21-C24	120.7(4)	C16-C15-H15	119.17
C21-C22-C23	121.3(4)	C11-C16-H16	120.51
C18-C23-C22	118.2(4)	C15-C16-H16	120.58
C2-C3-H3A	126.88	C14-C17-H17A	109.55
C4-C3-H3A	126.73	C14-C17-H17B	109.48
N1-C6-H6	109.97	C14-C17-H17C	109.55
N3-C6-H6	110.06	H17A-C17-H17B	109.41
C7-C6-H6	110.02	H17A-C17-H17C	109.49
C7-C8-H8A	111.23	H17B-C17-H17C	109.35
C7-C8-H8B	111.19	C18-C19-H19	120.53
C9-C8-H8A	111.13	C20-C19-H19	120.50
C9-C8-H8B	111.19	C19-C20-H20	119.39

H8A-C8-H8B	109.17	C21-C20-H20	119.39
C8-C9-H9A	110.86	C21-C22-H22	119.30
C8-C9-H9B	110.85	C23-C22-H22	119.39
C10-C9-H9A	110.88	C18-C23-H23	120.97
C10-C9-H9B	110.87	C22-C23-H23	120.87
H9A-C9-H9B	108.95	C21-C24-H24A	109.45
C21-C24-H24B	109.53	H24A-C24-H24C	109.30
C21-C24-H24C	109.44	H24B-C24-H24C	109.58
H24A-C24-H24B	109.53		

Kristallstrukturanalyse von 91:



Datensatz: kn268; CCDC: 614042; Summenformel: $C_{20}H_{17}Br_2N_5O_2 \cdot 0.5(C_3H_6O) \cdot 0.5(CH_3OH)$; $M_r = 564.25$; 200 K; Strahlung Mo-K α ; $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes $-14 \leq h \leq 14$, $-18 \leq k \leq 17$; $-20 \leq l \leq 20$; triklin; Raumgruppe P-1; $a = 11.1469(3)$ Å, $\alpha = 82.0773(17)^\circ$; $b = 14.2301(4)$ Å, $\beta = 82.9329(14)^\circ$, $c = 15.9794(4)$ Å, $\gamma = 74.5580(16)^\circ$; Volumen $2409.94(11)$ Å³; $Z = 4$; $\rho = 1.550$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 3.396$ mm⁻¹; F(000) 1124; Kristallabmessungen 0.02 x 0.09 x 0.17 mm; 48976 gesammelte Reflexe, 11013 unabhängige Reflexe, [R(int) = 0.049]; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; Theta_{min}-Theta_{max} 3.2, 27.5; $F^2 = 1.031$; [$I > 2.0 \sigma(I)$] 7659; R(int) 0.0904; Verfeinerte Parameter R = 0.0561, wR2 = 0.1479; Restelektronendichte min = -1.15, max = 1.74 eÅ⁻³.

Tabelle 12: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **91**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Br1	0.25418(5)	-0.17346(6)	-0.07186(4)	0.0622(2)
Br2	0.00510(5)	-0.11604(5)	0.08850(3)	0.0537(2)
O1	-0.2769(3)	-0.1674(3)	-0.1848(2)	0.0407(11)
O2	0.4252(3)	-0.3596(3)	-0.2599(3)	0.0462(12)
N1	0.0445(4)	-0.1893(3)	-0.1503(2)	0.0361(14)
N2	-0.0989(4)	-0.2092(3)	-0.2720(2)	0.0329(11)
N3	0.2128(4)	-0.3151(3)	-0.2129(3)	0.0364(12)
N4	0.3137(3)	-0.2017(3)	-0.2873(3)	0.0309(11)
N5	0.1534(3)	-0.0576(3)	-0.2873(2)	0.0302(11)
C1	0.0895(5)	-0.1721(4)	-0.0791(3)	0.0416(18)
C2	-0.0101(5)	-0.1485(4)	-0.0188(3)	0.0414(16)
C3	-0.1188(5)	-0.1503(4)	-0.0534(3)	0.0396(16)
C4	-0.0835(4)	-0.1754(4)	-0.1336(3)	0.0332(14)
C5	-0.1616(4)	-0.1838(4)	-0.1979(3)	0.0325(14)
C6	0.1168(4)	-0.2218(4)	-0.2277(3)	0.0325(14)
C7	0.0318(4)	-0.2331(4)	-0.2902(3)	0.0335(14)
C8	0.0639(5)	-0.2652(5)	-0.3661(3)	0.051(2)
C9	-0.0483(5)	-0.2657(5)	-0.4094(4)	0.0460(19)
C10	-0.1593(5)	-0.2288(4)	-0.3430(3)	0.0401(17)
C11	0.3123(5)	-0.2959(4)	-0.2505(3)	0.0351(16)
C12	0.1973(4)	-0.1517(3)	-0.2701(3)	0.0273(14)
C13	0.4490(7)	-0.4512(4)	-0.2126(4)	0.0575(19)
C14	0.4073(7)	-0.5258(5)	-0.2386(6)	0.072(3)
C15	0.4425(11)	-0.6176(6)	-0.1821(8)	0.108(5)
C16	0.5211(11)	-0.6295(7)	-0.1151(7)	0.102(4)
C17	0.5615(9)	-0.5511(6)	-0.0991(6)	0.091(3)
C18	0.5281(7)	-0.4607(5)	-0.1469(5)	0.066(3)
C19	0.3384(11)	-0.5117(8)	-0.3111(9)	0.137(6)
C20	0.5725(9)	-0.3748(6)	-0.1304(7)	0.104(4)
Br3	0.68894(4)	-0.11204(4)	0.15620(3)	0.0415(2)
Br4	0.53159(4)	-0.13602(4)	-0.01564(3)	0.0335(1)
O3	0.0993(3)	-0.0447(3)	0.2421(2)	0.0399(11)
O4	0.7320(3)	-0.1733(2)	0.4164(2)	0.0347(10)
N6	0.4358(3)	-0.0840(3)	0.2284(2)	0.0259(11)
N7	0.2259(3)	-0.0402(3)	0.3415(2)	0.0318(11)
N8	0.5505(3)	-0.1601(3)	0.3519(2)	0.0268(11)
N9	0.6317(3)	-0.0250(3)	0.3539(2)	0.0269(11)
N10	0.4938(3)	0.0980(3)	0.2757(2)	0.0306(11)
C21	0.5198(4)	-0.1041(3)	0.1591(3)	0.0259(12)
C22	0.4556(4)	-0.1100(3)	0.0933(3)	0.0274(12)
C23	0.3284(4)	-0.0930(3)	0.1218(3)	0.0293(14)
C24	0.3182(4)	-0.0771(3)	0.2048(3)	0.0269(12)
C25	0.2057(4)	-0.0531(4)	0.2633(3)	0.0301(14)
C26	0.4625(4)	-0.0728(3)	0.3135(3)	0.0240(12)
C27	0.3419(4)	-0.0496(3)	0.3709(3)	0.0273(12)
C28	0.3299(4)	-0.0383(4)	0.4526(3)	0.0360(14)
C29	0.1957(4)	-0.0219(4)	0.4883(3)	0.0381(14)
C30	0.1254(4)	-0.0212(4)	0.4116(3)	0.0369(14)
C31	0.6345(4)	-0.1239(3)	0.3738(3)	0.0278(14)
C32	0.5324(4)	0.0086(3)	0.3121(3)	0.0257(14)
C33	0.7517(5)	-0.2749(4)	0.4391(3)	0.0343(17)
C34	0.6848(5)	-0.3100(4)	0.5101(3)	0.0393(17)

C35	0.7204(6)	-0.4103(4)	0.5356(4)	0.0504(19)
C36	0.8161(7)	-0.4700(5)	0.4927(5)	0.061(2)
C37	0.8819(6)	-0.4346(5)	0.4217(5)	0.061(2)
C38	0.8498(5)	-0.3344(4)	0.3933(4)	0.0448(17)
C39	0.5803(5)	-0.2418(4)	0.5580(3)	0.0464(19)
C40	0.9196(6)	-0.2923(5)	0.3171(5)	0.067(3)
O5	0.1789(8)	-0.2589(5)	0.4347(5)	0.121(3)
C41	0.2690(12)	-0.2984(7)	0.3980(7)	0.100(4)
C42	0.2645(11)	-0.3138(12)	0.3067(8)	0.154(7)
C43	0.3794(13)	-0.3416(11)	0.4413(10)	0.157(8)
O6	0.0299(15)	0.4554(11)	0.1816(10)	0.235(6)
C44	0.136(2)	0.4694(17)	0.2297(15)	0.236(9)

Tabelle 13: Bindungslängen (Å).

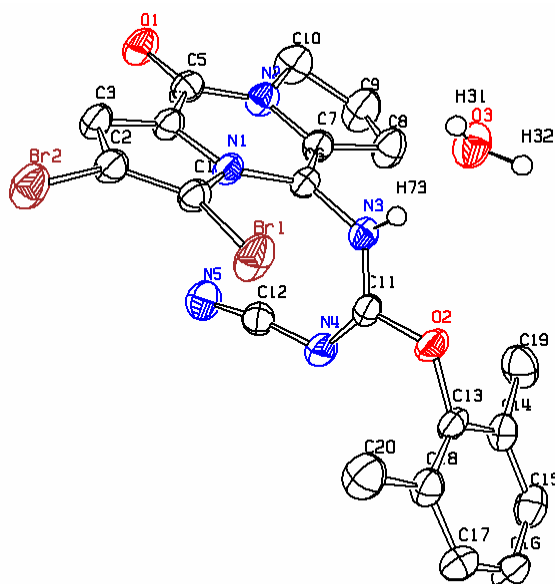
Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.848(6)	N7-C27	1.397(6)
Br2-C2	1.874(5)	N7-C30	1.482(6)
Br3-C21	1.854(5)	N7-C25	1.342(6)
Br4-C22	1.880(5)	N8-C31	1.285(6)
O1-C5	1.240(6)	N8-C26	1.473(6)
O2-C11	1.346(7)	N9-C32	1.308(6)
O2-C13	1.391(7)	N9-C31	1.392(6)
O3-C25	1.244(6)	N10-C32	1.307(6)
O4-C31	1.335(6)	N10-H10B	0.8805
O4-C33	1.406(6)	N10-H10A	0.8802
O5-C41	1.146(15)	C1-C2	1.379(7)
O6-C44	1.56(3)	C2-C3	1.400(8)
N1-C1	1.374(6)	C3-C4	1.361(7)
N1-C6	1.452(6)	C4-C5	1.462(7)
N1-C4	1.384(7)	C6-C7	1.510(7)
N2-C5	1.342(6)	C6-C12	1.549(7)
N2-C10	1.481(6)	C7-C8	1.329(7)
N2-C7	1.408(7)	C8-C9	1.504(8)
N3-C6	1.477(7)	C9-C10	1.555(8)
N3-C11	1.272(7)	C13-C14	1.396(10)
N4-C12	1.319(6)	C13-C18	1.422(11)
N4-C11	1.391(7)	C14-C19	1.430(16)
N5-C12	1.300(6)	C14-C15	1.471(13)
N5-H5A	0.8801	C15-C16	1.430(17)
N5-H5B	0.8802	C16-C17	1.374(14)
N6-C21	1.369(6)	C17-C18	1.386(11)
N6-C24	1.383(6)	C18-C20	1.501(12)
N6-C26	1.466(6)	C3-H3	0.9498
C8-H8	0.9496	C35-C36	1.352(10)
C9-H9B	0.9894	C36-C37	1.383(11)
C9-H9A	0.9902	C37-C38	1.399(9)
C10-H10A	0.9907	C38-C40	1.504(10)
C10-H10B	0.9900	C23-H23	0.9503
C15-H15	0.9502	C28-H28	0.9511
C16-H16	0.9493	C29-H29B	0.9911
C17-H17	0.9500	C29-H29A	0.9902
C19-H19B	0.9802	C30-H30A	0.9904
C19-H19C	0.9802	C30-H30B	0.9897
C19-H19A	0.9788	C35-H35	0.9489
C20-H20C	0.9795	C36-H36	0.9503
C20-H20B	0.9803	C37-H37	0.9503
C20-H20A	0.9795	C39-H39B	0.9805

C21-C22	1.366(7)	C39-H39C	0.9794
C22-C23	1.402(7)	C39-H39A	0.9797
C23-C24	1.362(7)	C40-H40B	0.9810
C24-C25	1.461(7)	C40-H40A	0.9797
C26-C32	1.555(6)	C40-H40C	0.9800
C26-C27	1.517(7)	C41-C42	1.514(17)
C27-C28	1.323(7)	C41-C43	1.44(2)
C28-C29	1.503(7)	C42-H42B	0.9794
C29-C30	1.531(7)	C42-H42C	0.9807
C33-C34	1.388(7)	C42-H42A	0.9801
C33-C38	1.389(8)	C43-H43B	0.9801
C34-C35	1.392(8)	C43-H43C	0.9806
C34-C39	1.506(8)	C43-H43A	0.9800

Tabelle 14: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C11-O2-C13	120.3(5)	Br2-C2-C3	128.2(4)
C31-O4-C33	120.0(4)	Br2-C2-C1	123.4(4)
C1-N1-C4	107.5(4)	C2-C3-C4	106.8(5)
C4-N1-C6	125.3(4)	N1-C4-C5	121.7(4)
C1-N1-C6	127.1(4)	N1-C4-C3	109.5(4)
C5-N2-C7	126.2(4)	C3-C4-C5	128.8(5)
C5-N2-C10	123.2(4)	O1-C5-C4	122.2(4)
C7-N2-C10	110.1(4)	N2-C5-C4	114.8(4)
C6-N3-C11	103.5(4)	O1-C5-N2	123.0(4)
C11-N4-C12	102.6(4)	N1-C6-C12	112.8(4)
H5A-N5-H5B	120.00	N3-C6-C7	109.1(4)
C12-N5-H5A	119.99	N3-C6-C12	101.7(4)
C12-N5-H5B	120.00	N1-C6-C7	110.4(4)
C21-N6-C24	107.8(4)	C7-C6-C12	109.4(4)
C21-N6-C26	127.4(4)	N1-C6-N3	113.0(4)
C24-N6-C26	124.8(4)	N2-C7-C8	110.8(4)
C25-N7-C27	126.3(4)	C6-C7-C8	127.9(5)
C25-N7-C30	123.3(4)	N2-C7-C6	121.3(4)
C27-N7-C30	110.2(3)	C7-C8-C9	112.0(5)
C26-N8-C31	102.6(4)	C8-C9-C10	103.1(5)
C31-N9-C32	102.6(4)	N2-C10-C9	104.0(4)
C32-N10-H10B	119.98	O2-C11-N4	112.2(5)
C32-N10-H10A	120.04	N3-C11-N4	121.3(5)
H10A-N10-H10B	119.99	O2-C11-N3	126.5(5)
Br1-C1-C2	127.7(4)	N5-C12-C6	123.8(4)
Br1-C1-N1	124.3(4)	N4-C12-C6	110.2(4)
N1-C1-C2	107.9(5)	N4-C12-N5	126.0(4)
C1-C2-C3	108.3(4)	C14-C13-C18	126.7(6)
O2-C13-C18	113.9(6)	C17-C16-H16	120.26
O2-C13-C14	119.0(6)	C18-C17-H17	119.33
C13-C14-C15	111.5(8)	C16-C17-H17	119.35
C13-C14-C19	122.8(8)	C14-C19-H19A	109.48
C15-C14-C19	125.7(8)	H19B-C19-H19C	109.43
C14-C15-C16	123.0(9)	H19A-C19-H19B	109.48
C15-C16-C17	119.4(9)	H19A-C19-H19C	109.45
C16-C17-C18	121.3(9)	C14-C19-H19C	109.47
C17-C18-C20	121.8(8)	C14-C19-H19B	109.51
C13-C18-C17	117.8(7)	C18-C20-H20C	109.42
C13-C18-C20	120.4(7)	H20B-C20-H20C	109.43
C2-C3-H3	126.68	H20A-C20-H20B	109.50
C4-C3-H3	126.55	C18-C20-H20B	109.52

C7-C8-H8	124.03	H20A-C20-H20C	109.42
C9-C8-H8	124.02	C18-C20-H20A	109.54
C8-C9-H9A	111.16	Br3-C21-C22	127.3(4)
H9A-C9-H9B	109.18	Br3-C21-N6	124.4(3)
C10-C9-H9B	111.11	N6-C21-C22	108.1(4)
C8-C9-H9B	111.13	Br4-C22-C21	123.7(4)
C10-C9H9A	111.13	Br4-C22-C23	127.9(4)
C9-C10-H10A	110.99	C21-C22-C23	108.4(4)
C9-C10-H10B	111.03	C22-C23-C24	106.7(4)
H10A-C10-H10B	108.97	N6-C24-C25	122.1(4)
N2-C10-H10A	110.85	N6-C24-C23	109.0(4)
N2-C10-H10B	110.94	C23-C24-C25	128.8(4)
C14-C15-H15	118.53	O3-C25-N7	122.6(4)
C16-C15-H15	118.52	O3-C25-C24	122.6(4)
C15-C16-H16	120.32	N7-C25-C24	114.8(4)
N8-C26-C27	109.7(4)	C33-C38-C40	121.2(5)
N8-C26-C32	102.2(4)	C37-C38-C40	121.5(6)
N6-C26-C32	112.1(4)	C22-C23-H23	126.64
N6-C26-N8	112.9(3)	C24-C23-H23	126.69
N6-C26-C27	110.0(4)	C27-C28-H28	124.47
C27-C26-C32	109.7(4)	C29-C28-H28	124.46
N7-C27-C26	121.8(4)	C28-C29-H29A	111.05
N7-C27-C28	111.1(4)	C28-C29-H29B	111.00
C26-C27-C28	127.1(4)	C30-C29-H29A	110.93
C27-C28-C29	111.1(4)	C30-C29-H29B	110.94
C28-C29-C30	103.9(4)	H29A-C29-H29B	108.93
N7-C30-C29	103.6(4)	N7-C30-H30A	110.96
O4-C31-N8	125.9(4)	N7-C30-H30B	111.01
O4-C31-N9	112.4(4)	C29-C30-H30A	111.11
N8-C31-N9	121.6(4)	C29-C30-H30B	111.04
N10-C32-C26	123.8(4)	H30A-C30-H30B	109.03
N9-C32-N10	125.9(4)	C34-C35-H35	119.47
N9-C32-C26	110.3(4)	C36-C35-H35	119.56
O4-C33-C38	116.2(5)	C35-C36-H36	119.12
O4-C33-C34	119.9(5)	C37-C36-H36	119.14
C34-C33-C38	123.4(5)	C36-C37-H37	120.19
C33-C34-C35	117.0(5)	C38-C37-H37	120.22
C33-C34-C39	121.1(5)	C34-C39-H39A	109.49
C35-C34-C39	121.9(5)	C34-C39-H39B	109.46
C34-C35-C36	121.0(6)	C34-C39-H39C	109.47
C35-C36-C37	121.7(6)	H39A-C39-H39B	109.46
C36-C37-C38	119.6(6)	H39A-C39-H39C	109.55
C33-C38-C37	117.3(6)	H39B-C39-H39C	109.40
C38-C40-H40A	109.50	C41-C42-H42C	109.43
C38-C40-H40B	109.51	H42A-C42-H42B	109.51
C38-C40-H40C	109.51	H42A-C42-H42C	109.48
H40A-C40-H40B	109.42	H42B-C42-H42C	109.48
H40A-C40-H40C	109.49	C41-C43-H43A	109.46
H40B-C40-H40C	109.40	C41-C43-H43B	109.58
O5-C41-C42	118.6(12)	C41-C43-H43C	109.46
O5-C41-C43	119.9(11)	H43A-C43-H43B	109.43
C42-C41-C43	121.1(11)	H43A-C43-H43C	109.42
C41-C42-H42A	109.48	H43B-C43-H43C	109.48
C41-C42-H42B	109.46		

Kristallstrukturanalyse von 92:

Datensatz: kn271; CCDC: 614041; Summenformel: $C_{20}H_{17}Br_2N_5O_2$, (H_2O); $M_r = 537.21$; 200 K; Strahlung Mo-K α ; $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes $-14 \leq h \leq 14$, $-17 \leq k \leq 17$; $-18 \leq l \leq 18$; monoklin; Raumgruppe P21/n; $a = 11.2930(2)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 13.8479(3)$ Å, $\beta = 108.2042(11)^\circ$, $c = 14.1887(3)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $2107.83(8)$ Å 3 ; $Z = 4$; $\rho = 1.693$ g/cm 3 ; Absorptionskoeffizient $\mu = 3.878$ mm $^{-1}$; $F(000)$ 1072; Kristallabmessungen $0.08 \times 0.13 \times 0.16$ mm; 9346 gesammelte Reflexe, 4821 unabhängige Reflexe, $[R(\text{int}) = 0.017]$; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; $\Theta_{\text{min}}\text{-}\Theta_{\text{max}}$ 3.3, 27.5; $F^2 = 1.031$; $[I > 2.0 \sigma(I)]$ 4059; $R(\text{int})$ 0.0402; Verfeinerte Parameter $R = 0.0304$, $wR2 = 0.0785$; Restelektronendichte $\text{min} = -1.00$, $\text{max} = 0.66$ eÅ $^{-3}$.

Tabelle 15: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å $^2 \cdot 10^3$) von **92**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Br1	0.97637(3)	0.26495(2)	0.59783(2)	0.0459(1)
Br2	1.07761(3)	0.50476(2)	0.65405(2)	0.0442(1)
O1	0.86006(16)	0.43627(12)	0.97852(12)	0.0389(5)
O2	0.94922(15)	0.00351(11)	0.68452(12)	0.0335(5)
N1	0.91656(16)	0.30279(12)	0.77762(13)	0.0277(5)
N2	0.81251(18)	0.28162(14)	0.92684(14)	0.0326(6)
N3	0.87570(18)	0.13341(13)	0.73339(14)	0.0292(5)
N4	1.07249(17)	0.06835(14)	0.82951(14)	0.0349(6)
N5	1.1352(2)	0.19083(17)	0.96269(16)	0.0460(7)
C1	0.96758(19)	0.33458(16)	0.70739(16)	0.0295(6)

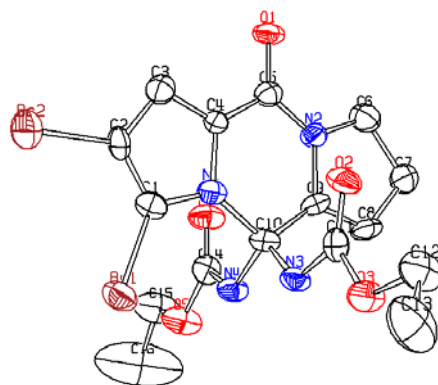
C2	1.0035(2)	0.42916(16)	0.72915(16)	0.0316(6)
C3	0.9743(2)	0.45767(16)	0.81368(17)	0.0330(7)
C4	0.92012(19)	0.37895(16)	0.84289(15)	0.0288(6)
C5	0.8638(2)	0.37008(16)	0.92174(16)	0.0306(6)
C6	0.86880(19)	0.21170(15)	0.79356(16)	0.0285(6)
C7	0.8173(2)	0.20443(16)	0.86638(16)	0.0309(6)
C8	0.7567(3)	0.1184(2)	0.8962(2)	0.0435(9)
C9	0.7375(3)	0.1490(2)	0.9930(2)	0.0535(10)
C10	0.7414(3)	0.2582(2)	0.9956(2)	0.0432(8)
C11	0.97040(19)	0.07106(15)	0.75479(15)	0.0278(6)
C12	1.0991(2)	0.13636(17)	0.89878(17)	0.0340(7)
C13	1.0307(2)	-0.07633(15)	0.69623(16)	0.0304(6)
C14	1.0078(2)	-0.15596(17)	0.74636(17)	0.0346(7)
C15	1.0775(3)	-0.23857(18)	0.7443(2)	0.0434(8)
C16	1.1660(3)	-0.23915(19)	0.6955(2)	0.0460(9)
C17	1.1876(2)	-0.15717(19)	0.6490(2)	0.0430(8)
C18	1.1204(2)	-0.07248(17)	0.64790(17)	0.0352(7)
C19	0.9152(3)	-0.1527(3)	0.8029(2)	0.0491(10)
C20	1.1461(3)	0.0174(2)	0.5997(3)	0.0494(10)
O3	0.66343(18)	0.13163(16)	0.57803(14)	0.0445(6)

Tabelle 16: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.858(2)	C9-C10	1.513(4)
Br2-C2	1.868(2)	C13-C18	1.390(3)
O1-C5	1.230(3)	C13-C14	1.380(3)
O2-C11	1.333(3)	C14-C15	1.394(4)
O2-C13	1.415(3)	C14-C19	1.504(4)
O3-H32	0.84(4)	C15-C16	1.382(5)
O3-H31	0.72(4)	C16-C17	1.373(4)
N1-C4	1.396(3)	C17-C18	1.394(3)
N1-C6	1.418(3)	C18-C20	1.492(4)
N1-C1	1.370(3)	C3-H3	0.99(3)
N2-C10	1.480(4)	C8-H82	0.87(4)
N2-C5	1.367(3)	C8-H81	0.81(3)
N2-C7	1.382(3)	C9-H92	1.10(4)
N3-C11	1.334(3)	C9-H91	0.86(4)
N3-C6	1.397(3)	C10-H101	0.90(3)
N4-C12	1.326(3)	C10-H102	1.00(4)
N4-C11	1.300(3)	C15-H15	0.86(3)
N5-C12	1.152(3)	C16-H16	0.89(3)
N3-H73	0.79(3)	C17-H17	0.93(2)
C1-C2	1.377(3)	C19-H192	0.90(3)
C2-C3	1.396(3)	C19-H193	0.95(4)
C3-C4	1.376(3)	C19-H191	1.02(3)
C4-C5	1.455(3)	C20-H203	0.98(4)
C6-C7	1.338(3)	C20-H201	0.89(3)
C7-C8	1.499(4)	C20-H202	0.86(4)
C8-C9	1.516(4)		

Tabelle 17: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C11-O2-C13	120.16(18)	C6-C7-C8	128.6(2)
H31-O3-H32	110(3)	N2-C7-C6	122.1(2)
C1-N1-C4	107.95(17)	N2-C7-C8	109.2(2)
C1-N1-C6	132.02(18)	C7-C8-C9	103.9(2)
C4-N1-C6	120.00(18)	C8-C9-C10	106.9(2)
C5-N2-C7	124.1(2)	N2-C10-C9	102.7(2)
C5-N2-C10	123.9(2)	N3-C11-N4	130.4(2)
C7-N2-C10	111.97(19)	O2-C11-N3	109.89(18)
C6-N3-C11	123.86(19)	O2-C11-N4	119.7(2)
C11-N4-C12	121.4(2)	N4-C12-N5	172.4(3)
C6-N3-H73	117.2(19)	O2-C13-C18	117.35(19)
C11-N3-H73	119.0(19)	C14-C13-C18	124.6(2)
Br1-C1-N1	125.89(16)	O2-C13-C14	117.7(2)
N1-C1-C2	107.69(19)	C13-C14-C19	121.6(2)
Br1-C1-C2	126.30(17)	C13-C14-C15	116.6(2)
Br2-C2-C1	123.93(17)	C15-C14-C19	121.8(3)
C1-C2-C3	109.2(2)	C14-C15-C16	121.1(2)
Br2-C2-C3	126.84(17)	C15-C16-C17	120.1(3)
C2-C3-C4	106.34(19)	C16-C17-C18	121.5(2)
N1-C4-C5	121.17(19)	C13-C18-C17	116.1(2)
C3-C4-C5	129.9(2)	C13-C18-C20	122.3(2)
N1-C4-C3	108.79(19)	C2-C3-H3	128.1(15)
O1-C5-N2	122.1(2)	C4-C3-H3	125.3(15)
N2-C5-C4	114.26(19)	C7-C8-H81	104(2)
N3-C6-C7	122.3(2)	C7-C8-H82	108(3)
N1-C6-C7	117.96(19)	C9-C8-H82	112(3)
N1-C6-N3	119.76(19)	H81-C8-H82	108(4)
C9-C8-H81	120.4(19)	C18-C17-H17	117.4(17)
C8-C9-H92	107(2)	C16-C17-H17	121.1(17)
C10-C9-H91	112(3)	C14-C19-H191	110.2(18)
C8-C9-H91	115(2)	C14-C19-H192	111(2)
H91-C9-H92	109(3)	H191-C19-H192	107(3)
C10-C9-H92	107(2)	H191-C19-H193	110(3)
N2-C10-H101	113(2)	C14-C19-H193	106(2)
C9-C10-H101	112.1(18)	H192-C19-H193	112(3)
C9-C10-H102	111.8(17)	C18-C20-H202	109(3)
H101-C10-H102	109(3)	C18-C20-H203	111(2)
N2-C10-H102	109(2)	C18-C20-H201	115(2)
C16-C15-H15	122(2)	H201-C20-H203	105(3)
C14-C15-H15	117(2)	H202-C20-H203	112(4)
C15-C16-H16	119(2)	H201-C20-H202	104(3)
C17-C16-H16	121(2)		

Kristallstrukturanalyse von 106:

Datensatz: in472; CCDC: 614040; Summenformel: $C_{16}H_{18}Br_2N_4O_5$, $M_r = 506.15$; 200 K; Strahlung Mo- $K\alpha$; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes $-7 \leq h \leq 12$, $-12 \leq k \leq 12$; $-27 \leq l \leq 28$; tetragonal; Raumgruppe P41212; $a = 12.0512(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $b = 12.0512(5) \text{ \AA}$, $\beta = 90^\circ$, $c = 27.0746(11) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $3932.1(3) \text{ \AA}^3$; $Z = 8$; $\rho = 1.710 \text{ g/cm}^3$; Absorptionskoeffizient $\mu = 4.158 \text{ mm}^{-1}$; $F(000) 2016$; Kristallabmessungen $0.02 \times 0.06 \times 0.20 \text{ mm}$; 10222 gesammelte Reflexe, 2396 unabhängige Reflexe, $[R(\text{int}) = 0.092]$; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; $\Theta_{\text{min}} - \Theta_{\text{max}} 3.3, 22.0$; $F^2 = 1.014$; $[I > 2.0 \sigma(I)] 1941$; $R(\text{int}) 0.0904$; Verfeinerte Parameter $R = 0.0399$, $wR2 = 0.0793$; Restelektronendichte $\text{min} = -0.31$, $\text{max} = 0.37 \text{ e\AA}^{-3}$.

Tabelle 18: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **106**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Br1	0.58457(7)	-0.02994(7)	0.50320(3)	0.0423(3)
Br2	0.78583(7)	-0.18507(7)	0.43446(3)	0.0494(3)
O1	0.6643(4)	0.1392(4)	0.28205(15)	0.0370(19)
O2	0.3692(4)	0.0103(4)	0.35824(17)	0.040(2)
O3	0.2434(4)	-0.0036(4)	0.42042(17)	0.0423(19)
O4	0.6694(4)	0.3031(4)	0.42350(17)	0.043(2)
O5	0.6267(4)	0.3359(4)	0.50380(18)	0.047(2)
N1	0.5814(5)	0.0728(5)	0.40752(19)	0.030(2)
N2	0.5337(5)	0.2165(5)	0.3308(2)	0.030(2)
N3	0.3914(4)	0.0976(5)	0.4329(2)	0.031(2)
N4	0.5243(5)	0.2183(5)	0.46194(19)	0.032(2)
C1	0.6250(6)	-0.0081(6)	0.4375(2)	0.030(3)
C2	0.6986(6)	-0.0674(6)	0.4107(2)	0.031(3)
C3	0.7046(6)	-0.0240(6)	0.3625(3)	0.033(3)
C4	0.6323(6)	0.0628(6)	0.3616(2)	0.024(3)

C5	0.6112(6)	0.1414(6)	0.3222(3)	0.029(3)
C6	0.5026(6)	0.3060(6)	0.2965(3)	0.043(3)
C7	0.4061(6)	0.3657(7)	0.3219(2)	0.043(3)
C8	0.4014(6)	0.3108(7)	0.3722(3)	0.039(3)
C9	0.4744(6)	0.2289(6)	0.3756(3)	0.029(3)
C10	0.4915(6)	0.1533(6)	0.4188(2)	0.029(3)
C11	0.3369(6)	0.0314(6)	0.3991(3)	0.031(3)
C12	0.1687(7)	-0.0695(7)	0.3900(3)	0.051(3)
C13	0.1176(8)	-0.1547(8)	0.4235(3)	0.076(4)
C14	0.6124(7)	0.2864(6)	0.4591(3)	0.034(3)
C15	0.7157(7)	0.4158(7)	0.5072(3)	0.067(4)
C16	0.7126(12)	0.4645(12)	0.5559(5)	0.189(9)

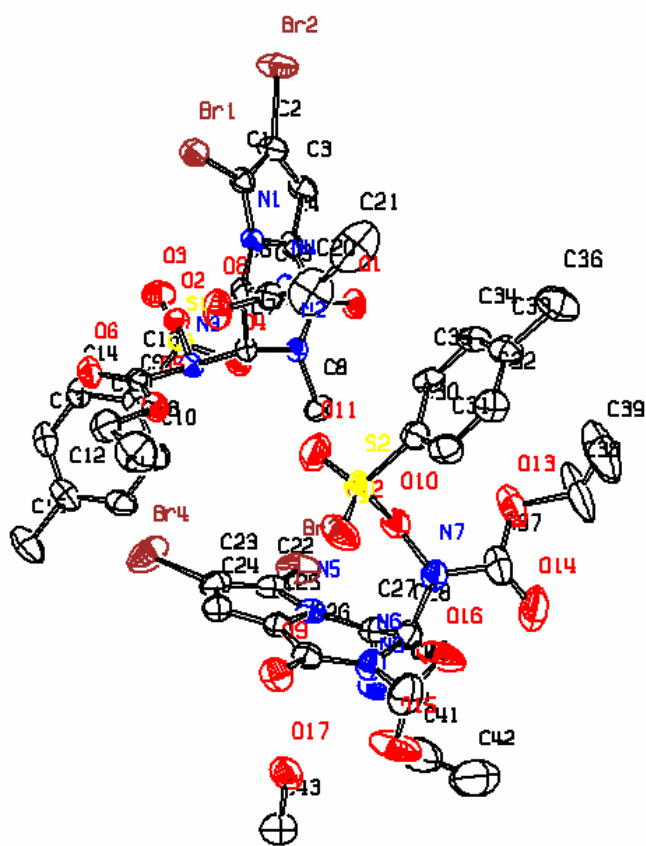
Tabelle 19: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.863(6)	C4-C5	1.449(10)
Br2-C2	1.879(7)	C6-C7	1.531(10)
O1-C5	1.262(9)	C7-C8	1.515(10)
O2-C11	1.200(9)	C8-C9	1.325(11)
O3-C11	1.334(9)	C9-C10	1.497(10)
O3-C12	1.456(10)	C12-C13	1.502(12)
O4-C14	1.201(9)	C15-C16	1.444(16)
O5-C14	1.360(9)	C3-H3	0.9496
O5-C15	1.444(10)	C6-H6A	0.9909
N1-C1	1.373(9)	C6-H6B	0.9907
N1-C4	1.392(8)	C7-H7A	0.9897
N1-C10	1.486(9)	C7-H7B	0.9905
N2-C5	1.321(9)	C8-H8	0.9479
N2-C6	1.472(10)	C12-H12A	0.9895
N2-C9	1.416(10)	C12-H12B	0.9903
N3-C10	1.432(9)	C13-H13A	0.9807
N3-C11	1.380(9)	C13-H13B	0.9808
N4-C10	1.461(8)	C13-H13C	0.9797
N4-C14	1.344(10)	C15-H15A	0.9917
N3-H3	0.8803	C15-H15B	0.9904
N4-H4	0.8807	C16-H16A	0.9797
C1-C2	1.351(10)	C16-H16B	0.9796
C2-C3	1.408(10)	C16-H16C	0.9796
C3-C4	1.362(10)		

Tabelle 20: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C11-O3-C12	116.7(6)	C6-C7-C8	103.1(6)
C14-O5-C15	116.3(6)	C7-C8-C9	111.3(7)
C1-N1-C4	107.3(6)	N2-C9-C8	110.7(7)
C1-N1-C10	128.4(5)	N2-C9-C10	122.4(6)
C4-N1-C10	124.2(5)	C8-C9-C10	126.8(7)
C5-N2-C6	124.8(6)	N3-C10-N4	105.4(5)
C5-N2-C9	125.5(6)	N4-C10-C9	109.6(6)
C6-N2-C9	109.6(6)	N1-C10-N4	108.5(5)
C10-N3-C11	119.7(5)	N3-C10-C9	112.2(6)
C10-N4-C14	119.7(6)	N1-C10-N3	111.3(6)
C11-N3-H3	120.19	N1-C10-C9	109.7(5)

C10-N3-H3	120.15	O2-C11-O3	127.3(7)
C10-N4-H4	120.16	O2-C11-N3	125.4(7)
C14-N4-H4	120.15	O3-C11-N3	107.3(6)
Br1-C1-N1	124.4(5)	O3-C12-C13	106.5(6)
Br1-C1-C2	127.6(5)	O4-C14-N4	126.9(7)
N1-C1-C2	108.0(5)	O5-C14-N4	108.5(6)
C1-C2-C3	109.6(6)	O4-C14-O5	124.6(7)
Br2-C2-C3	124.7(5)	O5-C15-C16	108.1(8)
Br2-C2-C1	125.7(4)	C2-C3-H3	127.26
C2-C3-C4	105.6(6)	C4-C3-H3	127.12
N1-C4-C5	121.6(6)	N2-C6-H6A	110.86
C3-C4-C5	128.9(6)	N2-C6-H6B	110.86
N1-C4-C3	109.4(6)	C7-C6-H6A	110.78
O1-C5-N2	121.7(7)	C7-C6-H6B	110.77
O1-C5-C4	122.1(6)	H6A-C6-H6B	108.80
N2-C5-C4	116.2(7)	C6-C7-H7A	111.27
N2-C6-C7	104.7(6)	C6-C7-H7B	111.20
C8-C7-H7A	111.01	H13A-C13-H13C	109.52
C8-C7-H7B	111.02	H13B-C13-H13C	109.41
H7A-C7-H7B	109.14	O5-C15-H15A	110.01
C7-C8-H8	124.31	O5-C15-H15B	110.08
C9-C8-H8	124.42	C16-C15-H15A	110.17
O3-C12-H12A	110.40	C16-C15-H15B	110.22
O3-C12-H12B	110.40	H15A-C15-H15B	108.30
C13-C12-H12A	110.40	C15-C16-H16A	109.42
C13-C12-H12B	110.43	C15-C16-H16B	109.40
H12A-C12-H12B	108.65	C15-C16-H16C	109.51
C12-C13-H13A	109.47	H16A-C16-H16B	109.57
C12-C13-H13B	109.44	H16A-C16-H16C	109.46
C12-C13-H13C	109.53	H16B-C16-H16C	109.47
H13A-C13-H13B	109.46		

Kristallstrukturanalyse von 132:

Datensatz: jn513; CCDC: 614039; Summenformel: $C_{21}H_{24}Br_2N_4O_8S$, $0.5(CH_3OH)$; $M_r = 668.33$; 200 K; Strahlung Mo- K_α ; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes $-17 \leq h \leq 17$, $-17 \leq k \leq 17$; $-22 \leq l \leq 23$; triklin; Raumgruppe P-1; $a = 13.2373(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 72.9238(8)^\circ$; $b = 13.4037(2) \text{ \AA}$, $\beta = 80.5396(9)^\circ$, $c = 17.8325(4) \text{ \AA}$, $\gamma = 62.3585(13)^\circ$; Volumen $2677.84(9) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$; $\rho = 1.658 \text{ g/cm}^3$; Absorptionskoeffizient $\mu = 3.159 \text{ mm}^{-1}$; $F(000) 1348$; Kristallabmessungen $0.12 \times 0.20 \times 0.27 \text{ mm}$; 22281 gesammelte Reflexe, 12054 unabhängige Reflexe, $[R(\text{int}) = 0.032]$; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; $\Theta_{\text{min}}\text{-}\Theta_{\text{max}}$ 3.2, 27.5; $F^2 = 1.019$; $[I > 2.0 \sigma(I)] 8372$; $R(\text{int}) 0.0807$; Verfeinerte Parameter $R = 0.0468$, $wR2 = 0.1117$; Restelektronendichte $\text{min} = -0.78$, $\text{max} = 0.69 \text{ e\AA}^{-3}$.

Tabelle 21: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **132**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Br1	-0.18493(3)	0.17209(3)	0.06919(2)	0.0398(1)
Br2	-0.01336(4)	0.11004(3)	0.23163(3)	0.0578(2)
S1	-0.42773(7)	0.69849(8)	0.11071(5)	0.0328(3)
O1	-0.07509(19)	0.5847(2)	0.06804(14)	0.0363(8)
O2	-0.39190(18)	0.59324(19)	0.06782(13)	0.0298(7)
O3	-0.4434(2)	0.6420(2)	0.18959(15)	0.0479(9)
O4	-0.3434(2)	0.7406(2)	0.09030(15)	0.0397(8)
O5	-0.4414(2)	0.6181(2)	-0.12199(14)	0.0375(8)
O6	-0.55753(19)	0.6286(2)	-0.01359(15)	0.0404(8)
O7	-0.0365(2)	0.2895(2)	-0.17158(15)	0.0460(9)
O8	-0.2270(2)	0.3511(3)	-0.15151(16)	0.0508(10)
N1	-0.1738(2)	0.3831(2)	0.05277(16)	0.0268(8)
N2	-0.1900(2)	0.6038(2)	-0.02242(16)	0.0291(9)
N3	-0.3825(2)	0.6285(2)	-0.01609(16)	0.0284(8)
N4	-0.1238(2)	0.3857(2)	-0.08069(17)	0.0300(9)
C1	-0.1449(3)	0.2719(3)	0.0964(2)	0.0310(10)
C2	-0.0820(3)	0.2526(3)	0.1575(2)	0.0382(11)
C3	-0.0698(3)	0.3529(3)	0.1509(2)	0.0374(11)
C4	-0.1258(3)	0.4331(3)	0.08462(19)	0.0288(10)
C5	-0.1287(3)	0.5464(3)	0.0444(2)	0.0297(10)
C6	-0.2160(3)	0.4336(3)	-0.02697(19)	0.0268(9)
C7	-0.2635(3)	0.5664(3)	-0.04503(19)	0.0276(10)
C8	-0.1997(3)	0.7187(3)	-0.0661(2)	0.0405(12)
C9	-0.5569(3)	0.8105(3)	0.0716(2)	0.0313(10)
C10	-0.5564(3)	0.8982(3)	0.0077(2)	0.0382(11)
C11	-0.6596(3)	0.9909(3)	-0.0187(2)	0.0433(12)
C12	-0.7619(3)	0.9964(3)	0.0180(3)	0.0441(14)
C13	-0.7594(3)	0.9062(4)	0.0815(2)	0.0449(15)
C14	-0.6586(3)	0.8123(3)	0.1088(2)	0.0389(11)
C15	-0.8741(3)	1.0982(4)	-0.0111(3)	0.0642(18)
C16	-0.4711(3)	0.6235(3)	-0.0480(2)	0.0319(11)
C17	-0.5198(4)	0.6093(4)	-0.1656(2)	0.0510(16)
C18	-0.4640(5)	0.5964(5)	-0.2442(3)	0.071(2)
C19	-0.1378(3)	0.3429(3)	-0.1368(2)	0.0342(11)
C20	-0.0361(5)	0.2421(5)	-0.2347(3)	0.070(2)
C21	0.0730(5)	0.1408(5)	-0.2368(3)	0.085(3)
Br3	-0.35587(4)	1.00178(4)	-0.20271(2)	0.0587(1)
Br4	-0.58213(5)	0.91934(4)	-0.20591(3)	0.0731(2)
S2	-0.11580(8)	0.62863(9)	-0.33771(7)	0.0473(3)
O9	-0.3608(2)	0.8795(2)	-0.51891(15)	0.0440(9)
O10	-0.0969(2)	0.7395(2)	-0.33306(15)	0.0404(8)
O11	-0.1772(2)	0.6127(3)	-0.2651(2)	0.0698(13)
O12	-0.1632(3)	0.6558(3)	-0.4111(2)	0.0648(11)
O13	0.1115(2)	0.6968(3)	-0.3526(2)	0.0656(13)
O14	0.0777(3)	0.8560(3)	-0.4520(2)	0.0794(15)
O15	-0.3081(4)	1.2788(3)	-0.4063(2)	0.0918(15)
O16	-0.1622(3)	1.1249(3)	-0.3347(2)	0.0850(15)
N5	-0.3184(2)	0.9413(2)	-0.34722(16)	0.0322(9)
N6	-0.2189(3)	0.9131(3)	-0.49311(17)	0.0381(10)
N7	-0.0623(2)	0.7991(3)	-0.40530(18)	0.0390(10)
N8	-0.2767(3)	1.1016(3)	-0.4026(2)	0.0414(11)
C22	-0.3839(3)	0.9503(3)	-0.2797(2)	0.0396(11)

C23	-0.4689(3)	0.9215(3)	-0.2838(2)	0.0405(11)
C24	-0.4582(3)	0.8964(3)	-0.3563(2)	0.0373(11)
C25	-0.3646(3)	0.9096(3)	-0.3947(2)	0.0312(10)
C26	-0.3158(3)	0.8980(3)	-0.4728(2)	0.0343(11)
C27	-0.2283(3)	0.9774(3)	-0.3737(2)	0.0351(11)
C28	-0.1533(3)	0.9162(3)	-0.4372(2)	0.0380(12)
C29	-0.1636(4)	0.8977(5)	-0.5700(2)	0.0604(18)
C30	0.0203(3)	0.5133(3)	-0.3338(2)	0.0374(11)
C31	0.0758(3)	0.4779(3)	-0.4010(2)	0.0426(12)
C32	0.1824(3)	0.3848(3)	-0.3957(2)	0.0439(12)
C33	0.2363(3)	0.3285(3)	-0.3247(2)	0.0412(12)
C34	0.1795(3)	0.3650(3)	-0.2580(2)	0.0393(11)
C35	0.0714(3)	0.4556(3)	-0.2617(2)	0.0346(11)
C36	0.3548(4)	0.2304(4)	-0.3197(3)	0.0634(17)
C37	0.0485(3)	0.7890(4)	-0.4053(3)	0.0523(16)
C38	0.2304(4)	0.6765(5)	-0.3524(5)	0.116(3)
C39	0.3043(5)	0.5721(6)	-0.3545(7)	0.157(5)
C40	-0.2410(4)	1.1645(4)	-0.3773(3)	0.0628(16)
C41	-0.2938(6)	1.3637(5)	-0.3707(4)	0.097(3)
C42	-0.2076(7)	1.3827(7)	-0.4197(4)	0.121(3)
O17	-0.4671(3)	1.1879(3)	-0.5005(2)	0.0568(11)
C43	-0.5298(4)	1.3093(4)	-0.5288(3)	0.0698(17)

Tabelle 22: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.852(4)	O17-C43	1.412(6)
Br2-C2	1.877(4)	O17-H17	0.77(6)
Br3-C22	1.860(4)	N1-C1	1.364(4)
Br4-C23	1.873(4)	N1-C6	1.462(4)
S1-O4	1.424(3)	N1-C4	1.383(5)
S1-C9	1.749(4)	N2-C5	1.368(5)
S1-O3	1.421(3)	N2-C8	1.463(5)
S1-O2	1.641(3)	N2-C7	1.436(5)
S2-O10	1.644(3)	N3-C16	1.421(5)
S2-C30	1.742(4)	N3-C7	1.486(5)
S2-O12	1.420(4)	N4-C6	1.438(5)
S2-O11	1.427(4)	N4-C19	1.364(5)
O1-C5	1.228(5)	N4-H4	0.87(4)
O2-N3	1.434(4)	N5-C27	1.448(5)
O5-C16	1.327(4)	N5-C22	1.364(5)
O5-C17	1.459(6)	N5-C25	1.376(5)
O6-C16	1.188(5)	N6-C28	1.446(6)
O7-C19	1.339(5)	N6-C29	1.468(5)
O7-C20	1.444(6)	N6-C26	1.365(6)
O8-C19	1.200(5)	N7-C28	1.478(5)
O9-C26	1.229(5)	N7-C37	1.409(6)
O10-N7	1.431(4)	N8-C40	1.342(7)
O13-C37	1.313(6)	N8-C27	1.436(5)
O13-C38	1.468(7)	N8-H8	0.78(6)
O14-C37	1.194(6)	C1-C2	1.371(5)
O15-C41	1.548(8)	C2-C3	1.396(6)
O15-C40	1.352(6)	C3-C4	1.380(5)
O16-C40	1.207(7)	C4-C5	1.462(5)
C6-C7	1.536(5)	C20-H20B	0.9896
C9-C10	1.378(5)	C20-H20A	0.9902
C9-C14	1.392(6)	C21-H21B	0.9809
C10-C11	1.387(6)	C21-H21A	0.9791

C11-C12	1.383(6)	C21-H21C	0.9813
C12-C15	1.515(6)	C22-C23	1.366(6)
C12-C13	1.384(6)	C23-C24	1.398(5)
C13-C14	1.377(6)	C24-C25	1.374(6)
C17-C18	1.491(7)	C25-C26	1.456(5)
C20-C21	1.457(9)	C27-C28	1.537(5)
C3-H3	0.9513	C30-C35	1.388(5)
C6-H6	1.0007	C30-C31	1.386(5)
C7-H7	0.9992	C31-C32	1.378(6)
C8-H8B	0.9787	C32-C33	1.385(5)
C8-H8C	0.9806	C33-C36	1.504(7)
C8-H8A	0.9802	C33-C34	1.388(5)
C10-H10	0.9503	C34-C35	1.378(6)
C11-H11	0.9498	C38-C39	1.290(10)
C13-H13	0.9503	C41-C42	1.393(12)
C14-H14	0.9507	C24-H24	0.9514
C15-H15C	0.9805	C27-H27	1.0017
C15-H15B	0.9813	C28-H28	1.0001
C15-H15A	0.9783	C29-H29B	0.9796
C17-H17B	0.9897	C29-H29A	0.9792
C17-H17A	0.9905	C29-H29C	0.9796
C18-H18A	0.9798	C31-H31	0.9497
C18-H18C	0.9795	C32-H32	0.9501
C18-H18B	0.9799	C34-H34	0.9500
C35-H35	0.9500	C41-H41B	0.9890
C36-H36B	0.9806	C41-H41A	0.9905
C36-H36C	0.9793	C42-H42C	0.9803
C36-H36A	0.9807	C42-H42A	0.9791
C38-H38A	0.9901	C42-H42B	0.9815
C38-H38B	0.9907	C43-H43A	0.9786
C39-H39A	0.9796	C43-H43B	0.9801
C39-H39C	0.9793	C43-H43C	0.9806
C39-H39B	0.9791		

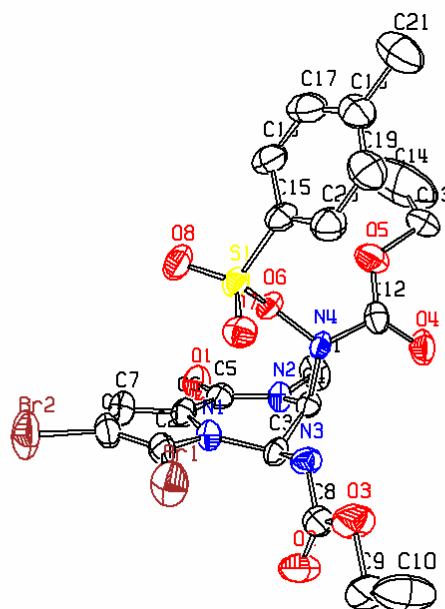
Tabelle 23: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
O2-S1-O3	100.22(14)	C6-N4-C19	121.0(3)
O2-S1-O4	108.45(15)	C19-N4-H4	121(2)
O2-S1-C9	106.89(16)	C6-N4-H4	118(2)
O3-S1-O4	120.69(17)	C25-N5-C27	123.1(3)
O3-S1-C9	111.31(18)	C22-N5-C25	108.1(3)
O4-S1-C9	108.24(18)	C22-N5-C27	127.9(3)
O10-S2-C30	105.35(18)	C28-N6-C29	116.9(4)
O10-S2-O11	99.73(18)	C26-N6-C29	118.2(4)
O10-S2-O12	108.46(19)	C26-N6-C28	123.2(3)
O12-S2-C30	109.4(2)	O10-N7-C28	112.4(3)
O11-S2-O12	122.1(2)	O10-N7-C37	114.0(3)
O11-S2-C30	110.2(2)	C28-N7-C37	117.1(4)
S1-O2-N3	113.56(18)	C27-N8-C40	120.8(4)
C16-O5-C17	116.9(3)	C27-N8-H8	114(4)
C19-O7-C20	116.6(4)	C40-N8-H8	124(4)
S2-O10-N7	115.5(2)	Br1-C1-C2	129.9(3)
C37-O13-C38	114.9(4)	Br1-C1-N1	122.3(3)
C40-O15-C41	116.0(5)	N1-C1-C2	107.7(3)
C43-O17-H17	115(4)	C1-C2-C3	108.6(3)
C1-N1-C6	127.2(3)	Br2-C2-C1	125.0(3)
C1-N1-C4	109.0(3)	Br2-C2-C3	126.2(3)

C4-N1-C6	121.3(3)	C2-C3-C4	107.0(3)
C5-N2-C8	120.2(3)	C3-C4-C5	130.4(4)
C7-N2-C8	116.4(3)	N1-C4-C3	107.7(3)
C5-N2-C7	122.5(3)	N1-C4-C5	121.5(3)
O2-N3-C7	111.1(2)	O1-C5-N2	122.5(3)
O2-N3-C16	108.3(3)	N2-C5-C4	116.1(3)
C7-N3-C16	118.0(3)	O1-C5-C4	121.4(3)
N4-C6-C7	111.6(3)	N1-C6-H6	109.19
N1-C6-N4	108.7(3)	N2-C7-H7	105.49
N1-C6-C7	108.8(3)	N3-C7-H7	105.45
N2-C7-N3	110.4(3)	C6-C7-H7	105.49
N2-C7-C6	113.5(3)	N2-C8-H8B	109.48
N3-C7-C6	115.5(3)	N2-C8-H8A	109.43
S1-C9-C10	119.8(3)	H8A-C8-H8B	109.55
S1-C9-C14	118.8(3)	H8B-C8-H8C	109.49
C10-C9-C14	121.3(4)	H8A-C8-H8C	109.51
C9-C10-C11	118.9(4)	N2-C8-H8C	109.37
C10-C11-C12	121.2(4)	C11-C10-H10	120.56
C11-C12-C13	118.4(4)	C9-C10-H10	120.54
C13-C12-C15	120.8(4)	C12-C11-H11	119.42
C11-C12-C15	120.8(4)	C10-C11-H11	119.42
C12-C13-C14	122.0(4)	C14-C13-H13	119.00
C9-C14-C13	118.2(3)	C12-C13-H13	119.04
O5-C16-N3	107.8(3)	C9-C14-H14	120.92
O5-C16-O6	127.8(4)	C13-C14-H14	120.87
O6-C16-N3	124.3(3)	C12-C15-H15B	109.42
O5-C17-C18	106.5(5)	H15A-C15-H15C	09.53
O7-C19-O8	125.9(4)	H15B-C15-H15C	109.40
O7-C19-N4	109.2(3)	H15A-C15-H15B	109.47
O8-C19-N4	124.9(4)	C12-C15-H15A	109.56
O7-C20-C21	108.6(5)	C12-C15-H15C	109.44
C2-C3-H3	126.54	C18-C17-H17A	110.49
C4-C3-H3	126.50	H17A-C17-H17B	108.58
N4-C6-H6	109.23	C18-C17-H17B	110.43
C7-C6-H6	109.25	O5-C17-H17A	110.37
O5-C17-H17B	110.43	O9-C26-N6	121.7(3)
H18A-C18-H18C	109.46	N6-C26-C25	116.0(3)
H18B-C18-H18C	109.51	O9-C26-C25	122.3(4)
H18A-C18-H18B	109.50	N5-C27-C28	109.6(3)
C17-C18-H18A	109.44	N5-C27-N8	109.9(3)
C17-C18-H18B	109.44	N8-C27-C28	111.3(3)
C17-C18-H18C	109.48	N6-C28-C27	112.9(4)
O7-C20-H20B	110.01	N7-C28-C27	113.7(3)
C21-C20-H20A	109.97	N6-C28-N7	111.0(3)
C21-C20-H20B	109.90	C31-C30-C35	120.4(4)
O7-C20-H20A	109.95	S2-C30-C35	118.7(3)
H20A-C20-H20B	108.39	S2-C30-C31	120.8(3)
H21A-C21-H21B	109.56	C30-C31-C32	119.4(3)
H21A-C21-H21C	109.43	C31-C32-C33	120.9(3)
C20-C21-H21C	109.42	C32-C33-C36	120.9(4)
C20-C21-H21A	109.54	C32-C33-C34	118.8(4)
H21B-C21-H21C	109.46	C34-C33-C36	120.3(4)
C20-C21-H21B	109.42	C33-C34-C35	121.1(3)
N5-C22-C23	108.2(3)	C30-C35-C34	119.2(3)
Br3-C22-C23	130.2(3)	O14-C37-N7	120.9(5)
Br3-C22-N5	121.6(3)	O13-C37-O14	127.2(5)
C22-C23-C24	108.5(4)	O13-C37-N7	111.8(4)
Br4-C23-C22	125.4(3)	O13-C38-C39	113.9(6)
Br4-C23-C24	126.0(3)	O15-C40-O16	125.6(5)
C23-C24-C25	106.3(4)	O15-C40-N8	109.2(5)
C24-C25-C26	130.3(4)	O16-C40-N8	125.2(5)
N5-C25-C24	108.8(3)	O15-C41-C42	101.3(6)

N5-C25-C26	120.9(4)	C23-C24-H24	126.85
C25-C24-H24	126.81	C39-C38-H38A	108.80
N5-C27-H27	108.73	C39-C38-H38B	108.71
N8-C27-H27	108.59	H38A-C38-H38B	107.65
C28-C27-H27	108.74	O13-C38-H38A	108.83
N7-C28-H28	106.24	C38-C39-H39A	109.48
C27-C28-H28	106.19	C38-C39-H39B	109.40
N6-C28-H28	106.24	H39A-C39-H39B	109.54
N6-C29-H29A	109.53	H39A-C39-H39C	109.48
N6-C29-H29C	109.49	H39B-C39-H39C	109.44
H29A-C29-H29B	109.44	C38-C39-H39C	109.49
N6-C29-H29B	109.49	O15-C41-H41A	111.47
H29B-C29-H29C	109.44	C42-C41-H41A	111.47
H29A-C29-H29C	109.44	C42-C41-H41B	111.51
C30-C31-H31	120.32	O15-C41-H41B	111.52
C32-C31-H31	120.24	H41A-C41-H41B	109.39
C33-C32-H32	119.55	C41-C42-H42B	109.45
C31-C32-H32	119.51	C41-C42-H42C	109.49
C33-C34-H34	119.49	C41-C42-H42A	109.54
C35-C34-H34	119.46	H42A-C42-H42C	109.53
C34-C35-H35	120.32	H42B-C42-H42C	109.36
C30-C35-H35	120.44	H42A-C42-H42B	109.46
C33-C36-H36B	109.42	O17-C43-H43A	109.55
C33-C36-H36C	109.55	O17-C43-H43B	109.43
C33-C36-H36A	109.44	O17-C43-H43C	109.41
H36A-C36-H36C	109.61	H43A-C43-H43B	109.53
H36B-C36-H36C	109.41	H43A-C43-H43C	109.43
H36A-C36-H36B	109.40	H43B-C43-H43C	109.47
O13-C38-H38B	108.78		

Kristallstrukturanalyse von 133:



Datensatz: ZOELL6; CCDC: 614044; Summenformel: $C_{21}H_{24}Br_2N_4O_8S$; $M_r = 652.32$; 295(2) K; Strahlung Mo- K_α ; $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes $-8 \leq h \leq 8$, $-15 \leq k \leq 15$; $-0 \leq l \leq 19$; triklin; Raumgruppe P-1; $a = 7.1999(14)$ Å, $\alpha = 83.58(3)^\circ$; $b = 12.537(3)$ Å, $\beta = 76.79(3)^\circ$, $c = 15.479(3)$ Å, $\gamma = 74.13(3)^\circ$; Volumen $1306.6(5)$ Å³; $Z =$

2; $\rho = 1.658 \text{ g/cm}^3$; Absorptionskoeffizient $\mu = 3.234 \text{ mm}^{-1}$; F(000) 656; Kristallabmessungen $0.53 \times 0.43 \times 0.27 \text{ mm}$; 5229 gesammelte Reflexe, 3466 unabhängige Reflexe, $[R(\text{int}) = 0.0280]$; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; $\Theta_{\text{min}}\text{-}\Theta_{\text{max}}$ 9, 18; $F^2 = 1.073$; $[I > 2.0 \sigma(I)]$ 8372; $R(\text{int})$ 0.0807; Verfeinerte Parameter $R = 0.0498$, $wR2 = 0.1269$.

Tabelle 24: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **133**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
S1	0.62403(17)	0.55457(10)	0.64411(7)	0.0382(3)
Br1	0.45250(10)	0.92129(5)	0.73036(5)	0.0672(2)
Br2	0.09513(12)	0.95375(6)	0.59833(5)	0.0809(3)
O1	-0.0544(5)	0.5643(3)	0.8194(2)	0.0463(8)
O2	0.4115(6)	0.8545(3)	0.9629(3)	0.0636(11)
O3	0.7392(6)	0.8009(4)	0.9145(3)	0.0682(12)
O4	0.6988(5)	0.3870(3)	0.9187(2)	0.0527(9)
O5	0.7269(7)	0.3262(3)	0.7844(3)	0.0689(12)
O6	0.5035(4)	0.4968(3)	0.73249(19)	0.0354(7)
O7	0.6713(5)	0.6463(3)	0.6706(2)	0.0455(8)
O8	0.4938(5)	0.5681(3)	0.5859(2)	0.0538(10)
N1	0.2807(5)	0.7378(3)	0.7917(3)	0.0362(9)
N2	0.2128(5)	0.5386(3)	0.8800(2)	0.0337(8)
N3	0.5540(6)	0.7158(3)	0.8676(3)	0.0388(9)
N4	0.5627(5)	0.5026(3)	0.8127(2)	0.0299(8)
C1	0.1443(8)	0.8427(4)	0.6878(4)	0.0486(13)
C2	0.2835(7)	0.8303(4)	0.7383(3)	0.0399(11)
C3	0.3735(6)	0.6902(4)	0.8691(3)	0.0346(10)
C4	0.3980(6)	0.5663(4)	0.8776(3)	0.0301(9)
C5	0.0907(7)	0.5948(4)	0.8266(3)	0.0367(10)
C6	0.1347(6)	0.6943(4)	0.7777(3)	0.0360(10)
C7	0.0496(8)	0.7584(4)	0.7119(3)	0.0471(12)
C8	0.5545(8)	0.7954(4)	0.9201(4)	0.0467(12)
C9	0.729(3)	0.888(2)	0.9752(18)	0.060(8)
C10	0.928(3)	0.896(2)	0.965(2)	0.095(10)
C9A	0.787(3)	0.8958(11)	0.9450(10)	0.083(5)
C10A	0.810(3)	0.8632(11)	1.0353(10)	0.107(6)
C11	0.1937(8)	0.4300(4)	0.9192(4)	0.0493(13)
C12	0.6666(7)	0.3998(4)	0.8452(3)	0.0399(11)
C13	0.814(3)	0.2081(9)	0.8098(11)	0.063(5)
C14	0.727(6)	0.1362(18)	0.7761(19)	0.178(14)
C13A	0.889(4)	0.233(2)	0.810(2)	0.101(9)
C14A	0.864(8)	0.142(3)	0.771(3)	0.160(16)
C15	0.8395(7)	0.4517(4)	0.6096(3)	0.0414(11)
C16	0.8345(9)	0.3697(5)	0.5575(3)	0.0527(14)
C17	1.0068(10)	0.2889(5)	0.5323(4)	0.0620(16)
C18	1.1809(9)	0.2873(5)	0.5568(4)	0.0571(15)
C19	1.1807(9)	0.3714(6)	0.6060(4)	0.0654(16)
C20	1.0113(8)	0.4549(5)	0.6328(4)	0.0539(14)
C21	1.3684(11)	0.1969(6)	0.5289(5)	0.085(2)

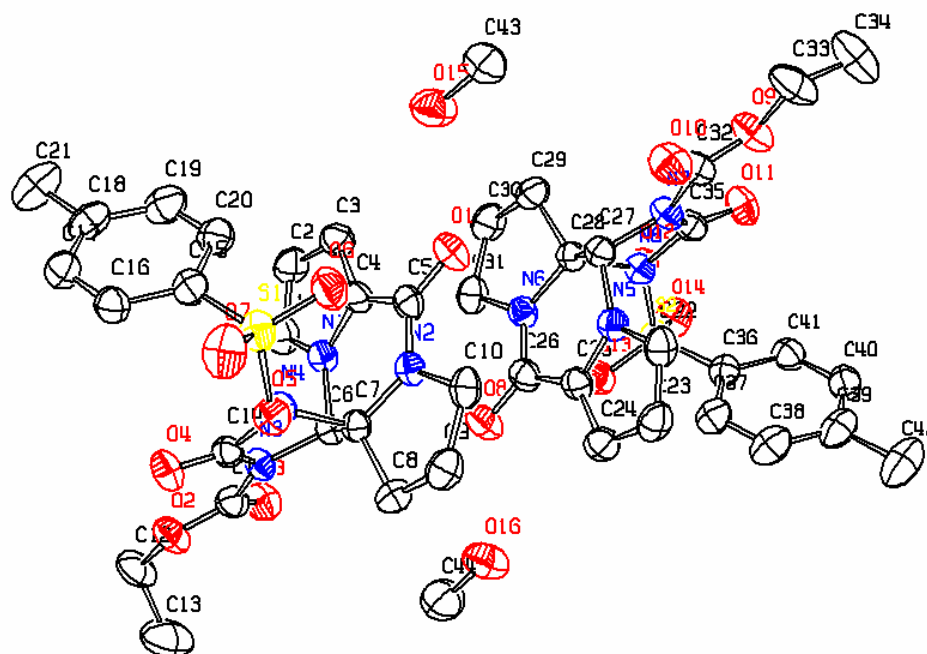
Tabelle 25: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
S1-O8	1.409(4)	S1-O7	1.410(4)
S1-O6	1.652(3)	S1-C15	1.743(5)
Br1-C2	1.859(5)	Br2-C1	1.872(5)
O1-C5	1.237(6)	O2-C8	1.195(6)
O3-C8	1.333(7)	O3-C9A	1.478(9)
O3-C9	1.498(11)	O4-C12	1.198(6)
O5-C12	1.309(6)	O5-C13	1.489(9)
O5-C13A	1.496(11)	O6-N4	1.418(4)
N1-C2	1.349(6)	N1-C6	1.375(6)
N1-C3	1.492(5)	N2-C5	1.348(6)
N2-C11	1.456(6)	N2-C4	1.459(5)
N3-C8	1.357(6)	N3-C3	1.416(6)
N4-C12	1.405(6)	N4-C4	1.472(5)
C1-C2	1.373(7)	C1-C7	1.383(8)
C3-C4	1.509(6)	C5-C6	1.457(7)
C6-C7	1.375(6)	C9-C10	1.438(15)
C9A-C10A	1.445(14)	C13-C14	1.430(15)
C13A-C14A	1.426(16)	C15-C20	1.376(7)
C15-C16	1.388(7)	C16-C17	1.377(8)
C17-C18	1.384(9)	C18-C19	1.368(9)
C18-C21	1.517(8)	C19-C20	1.387(8)

Tabelle 26: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
O8-S1-O7	121.5(2)	O8-S1-O6	100.2(2)
O7-S1-O6	108.51(18)	O8-S1-C15	110.8(2)
O7-S1-C15	109.8(2)	O6-S1-C15	104.2(2)
C8-O3-C9A	122.8(9)	C8-O3-C9	106.7(9)
C12-O5-C13	119.3(7)	C12-O5-C13A	109.4(13)
N4-O6-S1	114.5(2)	C2-N1-C6	108.6(4)
C2-N1-C3	132.9(4)	C6-N1-C3	117.4(4)
C5-N2-C11	119.4(4)	C5-N2-C4	120.6(4)
C11-N2-C4	117.3(4)	C8-N3-C3	118.9(4)
C12-N4-O6	113.6(4)	C12-N4-C4	115.7(3)
O6-N4-C4	111.0(3)	C2-C1-C7	109.2(4)
C2-C1-Br2	125.5(4)	C7-C1-Br2	125.4(4)
N1-C2-C1	107.5(4)	N1-C2-Br1	126.5(4)
C1-C2-Br1	126.0(4)	N3-C3-N1	115.0(4)
N3-C3-C4	110.9(4)	N1-C3-C4	109.2(4)
N2-C4-N4	112.2(3)	N2-C4-C3	111.6(3)
N4-C4-C3	114.8(4)	O1-C5-N2	121.7(4)
O1-C5-C6	120.8(4)	N2-C5-C6	117.5(4)
C7-C6-N1	108.7(4)	C7-C6-C5	129.0(4)
N1-C6-C5	122.3(4)	C6-C7-C1	106.0(4)
O2-C8-O3	124.7(5)	O2-C8-N3	125.6(5)
O3-C8-N3	109.7(5)	C10-C9-O3	105.8(15)
C10A-C9A-O3	104.5(10)	O4-C12-O5	126.7(5)
O4-C12-N4	121.7(5)	O5-C12-N4	111.5(4)
C14-C13-O5	110.6(13)	C14A-C13A-O5	101(2)
C20-C15-C16	121.5(5)	C20-C15-S1	119.4(4)
C16-C15-S1	119.1(4)	C17-C16-C15	117.5(6)
C16-C17-C18	122.6(6)	C19-C18-C17	118.0(5)

C19-C18-C21	120.4(6)	C17-C18-C21	121.7(6)
C18-C19-C20	121.6(6)	C15-C20-C19	118.7(6)

Kristallstrukturanalyse von 140:

Datensatz: kn210; CCDC: 614043; Summenformel: $C_{21}H_{22}N_4O_7S$, (CH₃OH), $M_r = 506.53$; 200 K; Strahlung Mo-K α ; $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes $-30 \leq h \leq 30$, $-15 \leq k \leq 15$; $-19 \leq l \leq 19$; monoklin; Raumgruppe P2/c; $a = 24.4242(3)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 12.9575(2)$ Å, $\beta = 103.3433(6)^\circ$, $c = 15.6062(2)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $4805.67(11)$ Å³; $Z = 8$; $\rho = 1.400$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.190$ mm⁻¹; F(000) 2128; Kristallabmessungen 0.09 x 0.12 x 0.21 mm; 18310 gesammelte Reflexe, 9437 unabhängige Reflexe, [R(int) = 0.029]; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; Theta_{min}-Theta_{max} 3.1, 26.0; $F^2 = 1.046$; [$I > 2.0 \sigma(I)$] 6326; R(int) 0.0759; Verfeinerte Parameter R = 0.0435, wR2 = 0.1288; Restelektronendichte min = -0.38, max = 0.22 eÅ⁻³.

Tabelle 27: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **140**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
S2	0.41888(2)	0.45596(4)	0.12631(3)	0.0395(2)
O8	0.24813(6)	0.42174(12)	0.20950(10)	0.0513(5)
O9	0.43006(6)	-0.02444(12)	0.11970(11)	0.0549(6)
O10	0.34828(7)	-0.05567(12)	0.15952(11)	0.0549(6)
O11	0.45708(6)	0.17808(12)	0.10667(10)	0.0483(5)
O12	0.43865(5)	0.35313(10)	0.18708(9)	0.0375(4)
O13	0.37294(6)	0.50073(12)	0.15447(10)	0.0495(5)
O14	0.47057(6)	0.51005(12)	0.13597(10)	0.0541(6)
N5	0.28890(6)	0.18229(13)	0.12530(10)	0.0346(5)
N6	0.32778(6)	0.32902(12)	0.25194(10)	0.0342(5)
N7	0.38129(6)	0.10768(13)	0.15608(11)	0.0368(5)
N8	0.39644(6)	0.27604(12)	0.16837(10)	0.0323(5)
C22	0.26334(8)	0.12689(18)	0.05285(13)	0.0426(7)
C23	0.21869(9)	0.18271(19)	0.00683(14)	0.0475(8)
C24	0.21623(8)	0.27471(18)	0.05256(13)	0.0430(7)
C25	0.25983(8)	0.27343(16)	0.12586(13)	0.0357(6)
C26	0.27739(8)	0.34722(16)	0.19714(13)	0.0382(7)
C27	0.33753(7)	0.15203(15)	0.19421(12)	0.0332(6)
C28	0.36624(7)	0.24978(15)	0.23885(12)	0.0321(6)
C29	0.40415(9)	0.23511(17)	0.33025(13)	0.0423(7)
C30	0.40612(9)	0.34265(18)	0.37245(14)	0.0493(8)
C31	0.34993(9)	0.39165(17)	0.33103(13)	0.0438(7)
C32	0.38399(9)	0.00050(17)	0.14490(15)	0.0436(7)
*C33	0.43529(11)	-0.1337(2)	0.0999(2)	0.0688(8)
*C34	0.48391(17)	-0.1445(3)	0.0653(3)	0.0890(18)
C35	0.41761(8)	0.18459(16)	0.13955(13)	0.0370(6)
C36	0.39525(8)	0.40875(15)	0.01978(13)	0.0370(6)
C37	0.33804(9)	0.39057(17)	-0.01192(14)	0.0455(7)
C38	0.31896(10)	0.35388(19)	-0.09642(15)	0.0536(8)
C39	0.35607(11)	0.33645(18)	-0.15076(14)	0.0523(8)
C40	0.41266(10)	0.35684(18)	-0.11783(15)	0.0503(8)
C41	0.43265(9)	0.39242(17)	-0.03291(14)	0.0442(7)
C42	0.33462(13)	0.2992(2)	-0.24373(16)	0.0739(10)
*C33	0.43529(11)	-0.1337(2)	0.0999(2)	0.0688(10)
*C34	0.4710(5)	-0.1840(10)	0.1683(10)	0.115(6)
S1	0.08419(2)	0.04161(4)	0.39238(4)	0.0414(2)
O1	0.25136(6)	0.09947(12)	0.31427(10)	0.0473(5)
O2	0.05978(6)	0.51967(12)	0.42013(10)	0.0488(5)
O3	0.13957(6)	0.56349(12)	0.37874(10)	0.0486(5)
O4	0.03971(6)	0.31309(12)	0.42558(10)	0.0457(5)
O5	0.06139(5)	0.14701(11)	0.33720(8)	0.0376(4)
O6	0.12889(7)	0.00100(12)	0.35814(10)	0.0528(6)
O7	0.03322(7)	-0.01442(13)	0.38427(11)	0.0570(6)
N1	0.20588(6)	0.33531(13)	0.39818(10)	0.0335(5)
N2	0.16994(6)	0.18765(12)	0.27037(10)	0.0332(5)
N3	0.11065(6)	0.39697(12)	0.37278(10)	0.0342(5)
N4	0.10177(6)	0.22749(12)	0.35778(10)	0.0314(5)
C1	0.23111(8)	0.39255(17)	0.46958(13)	0.0415(7)
C2	0.27727(9)	0.33959(18)	0.51464(14)	0.0463(8)
C3	0.28086(8)	0.24774(18)	0.46927(14)	0.0427(7)
C4	0.23642(8)	0.24624(16)	0.39703(13)	0.0345(6)
C5	0.22047(8)	0.17162(16)	0.32606(13)	0.0351(7)

C6	0.15496(7)	0.36122(15)	0.33154(12)	0.0324(6)
C7	0.12936(7)	0.26102(15)	0.28622(12)	0.0313(6)
C8	0.08978(9)	0.27398(17)	0.19642(13)	0.0413(7)
C9	0.09129(9)	0.16864(17)	0.15192(14)	0.0463(7)
C10	0.14918(8)	0.12515(17)	0.19102(13)	0.0410(7)
C11	0.10570(9)	0.50192(17)	0.39096(13)	0.0398(7)
C12	0.05271(10)	0.62480(18)	0.44936(16)	0.0573(9)
C13	0.02874(13)	0.6934(2)	0.3743(2)	0.0844(11)
C14	0.07816(8)	0.31397(16)	0.39019(12)	0.0340(6)
C15	0.11142(9)	0.08344(16)	0.50003(13)	0.0386(7)
C16	0.07553(9)	0.10338(17)	0.55485(14)	0.0431(7)
C17	0.09844(10)	0.13638(18)	0.63984(14)	0.0484(8)
C18	0.15590(10)	0.15030(18)	0.67033(14)	0.0504(8)
C19	0.19103(10)	0.12911(19)	0.61368(15)	0.0540(8)
C20	0.16910(9)	0.09555(18)	0.52918(15)	0.0464(8)
C21	0.17984(12)	0.1856(2)	0.76288(16)	0.0735(10)
O15	0.34110(8)	0.02416(14)	0.43933(12)	0.0637(7)
C43	0.35975(14)	-0.0666(2)	0.40781(19)	0.0814(11)
O16	0.14930(8)	0.48488(14)	0.09954(13)	0.0630(6)
C44	0.13257(14)	0.5804(2)	0.12405(19)	0.0876(13)

Tabelle 28: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
S2-O12	1.6421(14)	N6-C26	1.348(3)
S2-O13	1.4199(16)	N6-C31	1.472(3)
S2-O14	1.4213(16)	N6-C28	1.438(2)
S2-C36	1.740(2)	N7-C27	1.456(2)
S1-O6	1.4225(18)	N7-C35	1.397(3)
S1-O7	1.4213(18)	N7-C32	1.403(3)
S1-C15	1.744(2)	N8-C35	1.408(3)
S1-O5	1.6418(15)	N8-C28	1.498(2)
O8-C26	1.243(3)	N1-C4	1.377(3)
O9-C33	1.461(3)	N1-C1	1.362(3)
O9-C32	1.315(3)	N1-C6	1.464(2)
O9-C33	1.461(3)	N2-C7	1.435(2)
O10-C32	1.198(3)	N2-C5	1.351(3)
O11-C35	1.195(3)	N2-C10	1.469(3)
O12-N8	1.417(2)	N3-C6	1.457(2)
O1-C5	1.241(3)	N3-C11	1.400(3)
O2-C11	1.324(3)	N3-C14	1.400(3)
O2-C12	1.459(3)	N4-C7	1.496(2)
O3-C11	1.196(3)	N4-C14	1.407(3)
O4-C14	1.194(2)	C33-C34	1.377(15)
O5-N4	1.420(2)	C33-C34	1.420(5)
O15-C43	1.391(3)	C22-C23	1.366(3)
O15-H815	1.00(3)	C23-C24	1.398(3)
O16-C44	1.385(3)	C24-C25	1.371(3)
O16-H816	0.96(3)	C25-C26	1.454(3)
N5-C25	1.379(3)	C27-C28	1.535(3)
N5-C27	1.460(2)	C28-C29	1.523(3)
N5-C22	1.363(3)	C29-C30	1.537(3)
C30-C31	1.515(3)	C37-H37	0.9499
C36-C41	1.379(3)	C38-H38	0.9497
C36-C37	1.391(3)	C40-H40	0.9499
C37-C38	1.378(3)	C41-H41	0.9510
C38-C39	1.395(4)	C42-H42C	0.9804
C39-C40	1.384(4)	C42-H42B	0.9797

C39-C42	1.504(3)	C42-H42A	0.9809
C40-C41	1.382(3)	C1-C2	1.368(3)
C33-H33A	0.9910	C2-C3	1.398(3)
C33-H33C	0.9899	C3-C4	1.373(3)
C33-H33D	0.9907	C4-C5	1.454(3)
C33-H33B	0.9895	C6-C7	1.540(3)
C34-H34E	0.9796	C7-C8	1.517(3)
C34-H34F	0.9809	C8-C9	1.536(3)
C34-H34C	0.9803	C9-C10	1.514(3)
C34-H34D	0.9796	C12-C13	1.479(4)
C34-H34A	0.9797	C15-C16	1.383(3)
C34-H34B	0.9803	C15-C20	1.386(3)
C22-H22	0.9495	C16-C17	1.383(3)
C23-H23	0.9503	C17-C18	1.386(3)
C24-H24	0.9505	C18-C19	1.394(3)
C27-H27	0.9998	C18-C21	1.499(3)
C29-H29A	0.9893	C19-C20	1.374(3)
C29-H29B	0.9898	C1-H1	0.9496
C30-H30A	0.9904	C2-H2	0.9494
C30-H30B	0.9896	C3-H3	0.9508
C31-H31A	0.9907	C6-H6	1.0000
C31-H31B	0.9895	C8-H8A	0.9895
C8-H8B	0.9906	C19-H19	0.9493
C9-H9A	0.9899	C20-H20	0.9505
C9-H9B	0.9894	C21-H21A	0.9805
C10-H10A	0.9896	C21-H21B	0.9814
C10-H10B	0.9898	C21-H21C	0.9795
C12-H12B	0.9906	C43-H43C	0.9789
C12-H12A	0.9905	C43-H43A	0.9800
C13-H13C	0.9815	C43-H43B	0.9793
C13-H13A	0.9803	C44-H44A	0.9802
C13-H13B	0.9801	C44-H44B	0.9793
C16-H16	0.9509	C44-H44C	0.9794
C17-H17	0.9501		

Tabelle 29: Bindungswinkel (°).

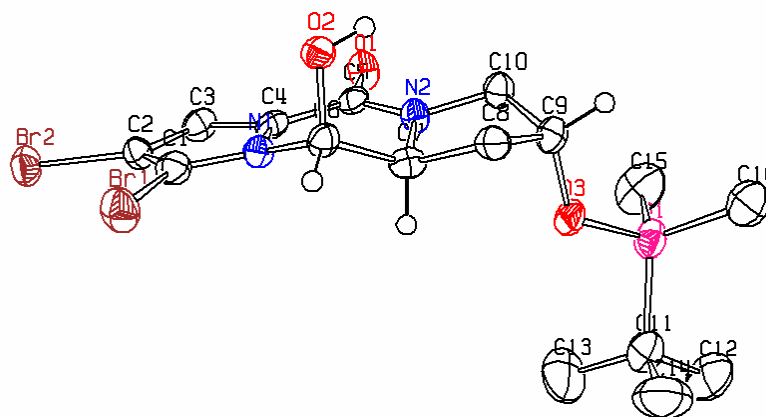
Atome	Winkel	Atome	Winkel
O12-S2-O13	107.50(8)	O12-N8-C35	110.85(14)
O12-S2-O14	101.73(8)	C28-N8-C35	108.83(15)
O12-S2-C36	104.77(8)	O12-N8-C28	117.84(14)
O13-S2-O14	120.78(9)	C4-N1-C6	123.85(16)
O13-S2-C36	109.13(9)	C1-N1-C4	108.85(16)
O14-S2-C36	111.43(9)	C1-N1-C6	127.31(17)
O5-S1-C15	104.74(9)	C7-N2-C10	113.13(15)
O6-S1-O7	120.66(10)	C5-N2-C7	123.73(16)
O6-S1-C15	108.76(10)	C5-N2-C10	122.95(16)
O7-S1-C15	112.08(10)	C11-N3-C14	128.87(17)
O5-S1-O6	107.91(8)	C6-N3-C11	120.41(16)
O5-S1-O7	101.19(9)	C6-N3-C14	110.71(15)
C33-O9-C32	115.09(18)	O5-N4-C7	116.96(13)
C33-O9-C32	115.09(18)	O5-N4-C14	110.20(14)
S2-O12-N8	110.49(10)	C7-N4-C14	109.26(15)
C11-O2-C12	116.12(17)	O9-C33-C34	111.4(6)
S1-O5-N4	111.00(10)	O9-C33-C34	107.3(2)
C43-O15-H815	110(2)	N5-C22-C23	108.33(19)
C44-O16-H816	111(2)	C22-C23-C24	107.83(19)
C22-N5-C27	127.49(17)	C23-C24-C25	107.40(19)

C22-N5-C25	108.56(16)	N5-C25-C24	107.87(18)
C25-N5-C27	123.91(16)	N5-C25-C26	120.43(17)
C26-N6-C28	124.46(16)	C24-C25-C26	131.7(2)
C26-N6-C31	122.74(16)	O8-C26-N6	120.75(18)
C27-N7-C35	110.56(16)	N6-C26-C25	115.80(18)
C32-N7-C35	129.27(17)	N5-C27-N7	110.74(15)
C27-N7-C32	120.09(16)	N5-C27-C28	108.75(15)
N7-C27-C28	102.10(14)	C34-C33-H33D	109.30
N8-C28-C27	96.02(14)	O9-C33-H33C	109.33
N6-C28-N8	113.00(15)	C34-C33-H33A	110.25
N8-C28-C29	114.85(15)	C34-C33-H33B	110.23
N6-C28-C27	114.13(15)	H33A-C33-H33B	108.52
N6-C28-C29	103.42(15)	H33C-C33-H33D	108.02
C27-C28-C29	115.95(16)	O9-C33-H33B	110.27
C28-C29-C30	103.91(17)	O9-C33-H33A	110.26
C29-C30-C31	105.15(17)	H34A-C34-H34B	109.45
N6-C31-C30	104.37(17)	C33-C34-H34D	109.44
O9-C32-N7	110.39(18)	H34B-C34-H34C	109.35
O9-C32-O10	128.2(2)	H34D-C34-H34E	109.46
O10-C32-N7	121.4(2)	H34D-C34-H34F	109.45
N7-C35-N8	104.23(16)	H34E-C34-H34F	109.50
O11-C35-N8	126.08(19)	C33-C34-H34A	109.56
O11-C35-N7	129.67(19)	C33-C34-H34B	109.50
S2-C36-C37	118.94(16)	H34A-C34-H34C	109.48
C37-C36-C41	120.75(19)	C33-C34-H34F	109.44
S2-C36-C41	120.28(16)	C33-C34-H34E	109.54
C36-C37-C38	119.3(2)	C33-C34-H34C	109.49
C37-C38-C39	120.9(2)	N5-C22-H22	125.90
C38-C39-C40	118.5(2)	C23-C22-H22	125.77
C40-C39-C42	121.0(2)	C22-C23-H23	126.14
C38-C39-C42	120.5(2)	C24-C23-H23	126.03
C39-C40-C41	121.4(2)	C25-C24-H24	126.31
C36-C41-C40	119.1(2)	C23-C24-H24	126.30
O9-C33-H33D	109.39	N5-C27-H27	111.54
C34-C33-H33C	109.30	N7-C27-H27	111.65
C28-C27-H27	111.65	H42A-C42-H42C	109.43
C30-C29-H29A	110.98	C39-C42-H42A	109.48
C28-C29-H29B	110.97	N1-C1-C2	108.13(19)
C30-C29-H29B	110.96	C1-C2-C3	107.90(19)
H29A-C29-H29B	108.99	C2-C3-C4	107.33(19)
C28-C29-H29A	110.99	C3-C4-C5	131.1(2)
C29-C30-H30A	110.71	N1-C4-C3	107.79(18)
C31-C30-H30B	110.67	N1-C4-C5	121.11(17)
C31-C30-H30A	110.72	N2-C5-C4	115.60(18)
H30A-C30-H30B	108.80	O1-C5-N2	121.09(18)
C29-C30-H30B	110.77	O1-C5-C4	123.27(18)
N6-C31-H31B	110.83	N3-C6-C7	101.93(14)
H31A-C31-H31B	108.88	N1-C6-C7	108.73(15)
C30-C31-H31A	110.92	N1-C6-N3	110.79(14)
C30-C31-H31B	110.93	N2-C7-N4	112.60(15)
N6-C31-H31A	110.88	N4-C7-C6	96.15(14)
C38-C37-H37	120.37	N2-C7-C6	114.46(15)
C36-C37-H37	120.35	N2-C7-C8	103.43(15)
C37-C38-H38	119.55	C6-C7-C8	115.81(16)
C39-C38-H38	119.52	N4-C7-C8	114.90(15)
C39-C40-H40	119.29	C7-C8-C9	104.04(17)
C41-C40-H40	119.29	C8-C9-C10	105.44(17)
C40-C41-H41	120.40	N2-C10-C9	104.08(16)
C36-C41-H41	120.45	O3-C11-N3	121.4(2)
C39-C42-H42C	109.49	O2-C11-O3	127.7(2)
H42A-C42-H42B	109.53	O2-C11-N3	110.97(18)
C39-C42-H42B	109.48	O2-C12-C13	111.5(2)

H42B-C42-H42C	109.42	O4-C14-N4	126.16(19)
N3-C14-N4	104.15(15)	C8-C9-H9B	110.62
O4-C14-N3	129.68(19)	C10-C9-H9A	110.68
S1-C15-C20	118.95(17)	H9A-C9-H9B	108.77
C16-C15-C20	121.14(19)	N2-C10-H10B	110.93
S1-C15-C16	119.90(17)	C9-C10-H10A	110.94
C15-C16-C17	118.5(2)	H10A-C10-H10B	109.00
C16-C17-C18	121.5(2)	N2-C10-H10A	110.92
C19-C18-C21	120.7(2)	C9-C10-H10B	110.93
C17-C18-C19	118.6(2)	C13-C12-H12A	109.34
C17-C18-C21	120.6(2)	O2-C12-H12A	109.28
C18-C19-C20	120.7(2)	H12A-C12-H12B	107.98
C15-C20-C19	119.5(2)	O2-C12-H12B	109.30
N1-C1-H1	125.92	C13-C12-H12B	109.34
C2-C1-H1	125.96	C12-C13-H13B	109.46
C1-C2-H2	126.00	C12-C13-H13A	109.48
C3-C2-H2	126.10	H13A-C13-H13C	109.44
C4-C3-H3	126.30	C12-C13-H13C	109.48
C2-C3-H3	126.36	H13A-C13-H13B	109.48
N1-C6-H6	111.63	H13B-C13-H13C	109.49
N3-C6-H6	111.70	C17-C16-H16	120.72
C7-C6-H6	111.64	C15-C16-H16	120.79
C7-C8-H8A	110.95	C16-C17-H17	119.20
C9-C8-H8B	110.94	C18-C17-H17	119.26
H8A-C8-H8B	108.89	C20-C19-H19	119.70
C9-C8-H8A	110.99	C18-C19-H19	119.62
C7-C8-H8B	110.98	C19-C20-H20	120.27
C8-C9-H9A	110.64	C15-C20-H20	120.24
C10-C9-H9B	110.67	C18-C21-H21C	109.51
C18-C21-H21A	109.47	H43B-C43-H43C	109.44
C18-C21-H21B	109.49	H43A-C43-H43B	109.49
H21B-C21-H21C	109.41	O16-C44-H44A	109.48
H21A-C21-H21B	109.50	O16-C44-H44B	109.52
H21A-C21-H21C	109.44	O16-C44-H44C	109.52
O15-C43-H43B	109.50	H44A-C44-H44B	109.49
O15-C43-H43C	109.48	H44A-C44-H44C	109.39
O15-C43-H43A	109.47	H44B-C44-H44C	109.42
H43A-C43-H43C	109.44		

V.2 Kristallstrukturdaten für Kapitel III.2

Kristallstrukturanalyse von 150:



Datensatz: ko060; Summenformel: $C_{16}H_{24}Br_2N_2O_3Si$, $M_r = 480.27$; 200 K; Strahlung Mo-K α ; $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes $-8 \leq h \leq 8$, $-8 \leq k \leq 8$; $-12 \leq l \leq 12$; orthorhombisch; Raumgruppe P212121; $a = 6.5925(7)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 13.0515(10)$ Å, $\beta = 90^\circ$, $c = 23.3253(19)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $2007.0(3)$ Å³; $Z = 4$; $\rho = 1.589$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 4.115$ mm⁻¹; F(000) 968; Kristallabmessungen $0.02 \times 0.13 \times 0.24$; 9595 gesammelte Reflexe, 3535 unabhängige Reflexe; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; Theta_{min}-Theta_{max} 4, 25; $F^2 = 0.944$; [$I > 2.0 \sigma(I)$] 2552; R(int) 0.078; Verfeinerte Parameter R = 0.0469, wR2 = 0.0909; Restelektronendichte min = -0.46, max = 0.59 eÅ⁻³.

Tabelle 30: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å²·10³) von **150**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij}-Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Br1	0.48645(14)	-0.30394(5)	0.07701(3)	0.0405(2)
Br2	0.00255(14)	-0.34356(4)	0.14787(2)	0.0373(2)
Si	0.1575(3)	0.19627(16)	-0.17119(8)	0.0367(7)
O1	-0.1196(7)	0.0749(3)	0.05060(19)	0.0313(17)
O2	0.5193(8)	-0.0115(3)	0.07450(15)	0.0273(12)
O3	0.2576(7)	0.1229(3)	-0.12016(17)	0.0337(16)
N1	0.2641(8)	-0.1232(4)	0.0510(2)	0.0240(17)

N2	0.1786(8)	0.0615(4)	0.0018(2)	0.0253(17)
C1	0.2666(10)	-0.2157(5)	0.0787(3)	0.031(2)
C2	0.0773(10)	-0.2293(5)	0.1045(3)	0.028(2)
C3	-0.0367(10)	-0.1413(4)	0.0943(2)	0.030(2)
C4	0.0782(9)	-0.0773(5)	0.0608(2)	0.026(2)
C5	0.0356(11)	0.0259(5)	0.0380(2)	0.026(2)
C6	0.4377(9)	-0.0662(5)	0.0285(2)	0.0270(19)
C7	0.3523(10)	0.0013(5)	-0.0189(3)	0.026(2)
C8	0.4907(13)	0.0835(4)	-0.0440(2)	0.0300(19)
C9	0.3392(10)	0.1620(5)	-0.0673(3)	0.029(2)
C10	0.1762(10)	0.1646(5)	-0.0218(3)	0.030(2)
C11	0.1099(14)	0.1038(6)	-0.2313(3)	0.052(3)
C12	-0.0007(18)	0.1593(6)	-0.2804(3)	0.072(3)
C13	-0.017(2)	0.0140(6)	-0.2107(4)	0.093(4)
C14	0.3172(17)	0.0633(7)	-0.2540(4)	0.082(4)
C15	-0.0818(12)	0.2566(7)	-0.1458(4)	0.067(3)
C16	0.3379(13)	0.2983(6)	-0.1907(3)	0.058(3)

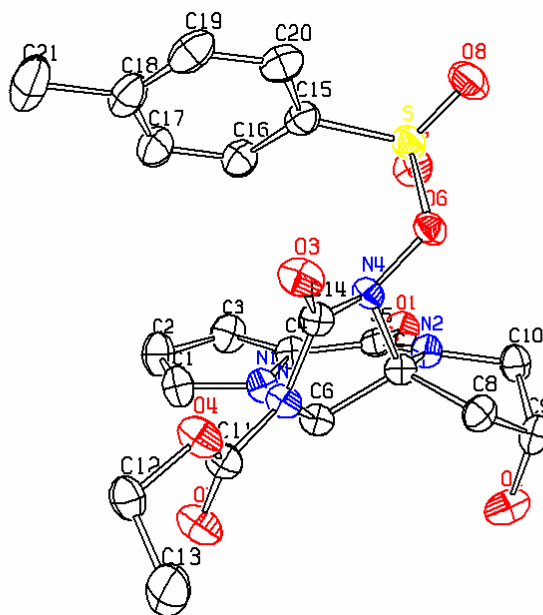
Tabelle 31: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.852(7)	C11-C14	1.558(14)
Br2-C2	1.868(7)	C11-C12	1.539(11)
Si-O3	1.664(5)	C3-H3	0.9498
Si-C11	1.876(8)	C6-H6	0.9990
Si-C15	1.860(9)	C7-H7	0.9999
Si-C16	1.842(8)	C8-H8A	0.9915
O1-C5	1.242(8)	C8-H8B	0.9886
O2-C6	1.397(7)	C9-H9	0.9995
O3-C9	1.439(8)	C10-H10A	0.9903
O2-H2	0.8398	C10-H10B	0.9905
N1-C1	1.369(8)	C12-H12A	0.9799
N1-C4	1.383(8)	C12-H12B	0.9797
N1-C6	1.462(8)	C12-H12C	0.9800
N2-C7	1.470(8)	C13-H13A	0.9799
N2-C10	1.454(8)	C13-H13B	0.9802
N2-C5	1.348(8)	C13-H13C	0.9796
C1-C2	1.397(9)	C14-H14A	0.9798
C2-C3	1.393(9)	C14-H14B	0.9809
C3-C4	1.372(8)	C14-H14C	0.9801
C4-C5	1.475(9)	C15-H15A	0.9792
C6-C7	1.522(9)	C15-H15B	0.9800
C7-C8	1.525(9)	C15-H15C	0.9794
C8-C9	1.531(9)	C16-H16A	0.9807
C9-C10	1.511(10)	C16-H16B	0.9792
C11-C13	1.518(13)	C16-H16C	0.9797

Tabelle 32: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
O3-Si-C11	103.3(3)	O2-C6-C7	113.9(5)
O3-Si-C15	110.6(3)	N1-C6-C7	105.4(5)
O3-Si-C16	109.7(3)	N2-C7-C8	102.5(5)
C11-Si-C15	111.6(4)	C6-C7-C8	117.7(6)
C11-Si-C16	112.8(3)	N2-C7-C6	111.0(5)

C15-Si-C16	108.7(4)	C7-C8-C9	102.5(6)
Si-O3-C9	123.9(4)	O3-C9-C10	110.1(5)
C6-O2-H2	109.49	C8-C9-C10	103.3(5)
C1-N1-C4	108.3(5)	O3-C9-C8	108.1(5)
C1-N1-C6	127.5(5)	N2-C10-C9	103.7(5)
C4-N1-C6	122.2(5)	Si-C11-C13	110.6(5)
C5-N2-C7	124.5(5)	Si-C11-C14	109.0(6)
C5-N2-C10	123.3(5)	Si-C11-C12	109.4(5)
C7-N2-C10	112.3(5)	C12-C11-C14	108.8(7)
Br1-C1-C2	129.0(5)	C13-C11-C14	109.2(7)
N1-C1-C2	107.7(6)	C12-C11-C13	109.7(8)
Br1-C1-N1	123.2(5)	C2-C3-H3	126.27
Br2-C2-C1	124.8(5)	C4-C3-H3	126.19
Br2-C2-C3	127.5(5)	O2-C6-H6	110.14
C1-C2-C3	107.7(6)	N1-C6-H6	110.30
C2-C3-C4	107.5(6)	C7-C6-H6	110.32
N1-C4-C3	108.6(5)	N2-C7-H7	108.41
C3-C4-C5	131.0(6)	C6-C7-H7	108.36
N1-C4-C5	120.3(5)	C8-C7-H7	108.46
O1-C5-N2	123.2(6)	C7-C8-H8A	111.21
O1-C5-C4	122.8(5)	C7-C8-H8B	111.34
N2-C5-C4	114.0(6)	C9-C8-H8A	111.21
O2-C6-N1	106.6(4)	C9-C8-H8B	111.26
H8A-C8-H8B	109.19	H13B-C13-H13C	109.38
O3-C9-H9	111.62	C11-C14-H14A	109.47
C8-C9-H9	111.65	C11-C14-H14B	109.46
C10-C9-H9	111.69	C11-C14-H14C	109.47
N2-C10-H10A	110.98	H14A-C14-H14B	109.39
N2-C10-H10B	111.03	H14A-C14-H14C	109.55
C9-C10-H10A	111.03	H14B-C14-H14C	109.49
C9-C10-H10B	110.94	Si-C15-H15A	109.43
H10A-C10-H10B	109.06	Si-C15-H15B	109.40
C11-C12-H12A	109.38	Si-C15-H15C	109.48
C11-C12-H12B	109.44	H15A-C15-H15B	109.43
C11-C12-H12C	109.46	H15A-C15-H15C	109.65
H12A-C12-H12B	109.56	H15B-C15-H15C	109.45
H12A-C12-H12C	109.47	Si-C16-H16A	109.44
H12B-C12-H12C	109.51	Si-C16-H16B	109.45
C11-C13-H13A	109.51	Si-C16-H16C	109.48
C11-C13-H13B	109.51	H16A-C16-H16B	109.43
C11-C13-H13C	109.48	H16A-C16-H16C	109.51
H13A-C13-H13B	109.50	H16B-C16-H16C	109.51
H13A-C13-H13C	109.45		

Kristallstrukturanalyse von 158:

Datensatz: kn375; Summenformel: $C_{21}H_{22}N_4O_8S$, $M_r = 490.49$; 200 K; Strahlung Mo- K_α ; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes $-10 \leq h \leq 10$, $-12 \leq k \leq 12$; $-36 \leq l \leq 37$; orthorhombisch; Raumgruppe P212121; $a = 8.1774(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $b = 9.3667(1) \text{ \AA}$, $\beta = 90^\circ$, $c = 28.5520(5) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $2186.95(5) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$; $\rho = 1.490 \text{ g/cm}^3$; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.206 \text{ mm}^{-1}$; $F(000) 1024$; Kristallabmessungen $0.08 \times 0.20 \times 0.22 \text{ mm}$; 4967 gesammelte Reflexe, 4967 unabhängige Reflexe; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; Θ_{\min} - Θ_{\max} 3.3, 27.5; $F^2 = 1.038$; $[I > 2.0 \sigma(I)] 4635$; $R(\text{int}) 0.0355$; Verfeinerte Parameter $R = 0.0309$, $wR2 = 0.0766$; Restelektronendichte $\text{min} = -0.26$, $\text{max} = 0.18 \text{ e\AA}^{-3}$.

Tabelle 33: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **158**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
S	1.22031(5)	0.95230(5)	0.07115(1)	0.0286(1)
O1	1.08403(15)	0.55792(12)	0.16954(4)	0.0320(3)
O2	1.0590(2)	0.84184(14)	0.27970(5)	0.0397(4)
O3	0.88788(16)	1.21125(13)	0.10383(4)	0.0353(4)
O4	0.59113(16)	1.24672(12)	0.14854(5)	0.0337(4)
O5	0.51380(16)	1.06112(14)	0.19379(5)	0.0396(4)
O6	1.16048(13)	1.04801(13)	0.11684(4)	0.0266(3)
O7	1.22876(17)	0.80723(13)	0.08558(4)	0.0359(4)
O8	1.36361(15)	1.02820(16)	0.05778(5)	0.0416(4)
N1	0.75486(16)	0.80481(14)	0.15189(5)	0.0263(4)

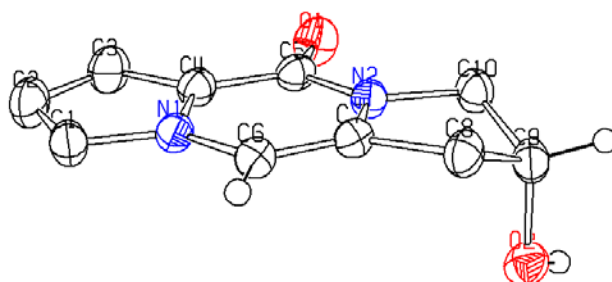
N2	1.07569(17)	0.79631(14)	0.18124(5)	0.0257(4)
N3	0.76175(16)	1.06039(14)	0.15873(5)	0.0255(3)
N4	1.00511(16)	1.00126(14)	0.13183(5)	0.0241(3)
C1	0.6094(2)	0.7874(2)	0.12926(7)	0.0345(5)
C2	0.6084(3)	0.6548(2)	0.10917(8)	0.0409(6)
C3	0.7572(2)	0.58740(19)	0.11997(7)	0.0355(5)
C4	0.8467(2)	0.68194(17)	0.14635(6)	0.0265(4)
C5	1.0101(2)	0.67207(17)	0.16591(5)	0.0257(4)
C6	0.80794(19)	0.92619(16)	0.18029(6)	0.0247(4)
C7	0.99606(19)	0.93371(17)	0.17864(5)	0.0237(4)
C8	1.0764(2)	1.02167(18)	0.21782(6)	0.0290(5)
C9	1.1654(2)	0.91238(19)	0.24813(6)	0.0313(5)
C10	1.2190(2)	0.80222(19)	0.21235(6)	0.0316(5)
C11	0.6099(2)	1.12128(18)	0.16893(6)	0.0280(5)
C12	0.4308(2)	1.3136(2)	0.15549(7)	0.0328(5)
C13	0.4162(3)	1.3837(3)	0.20193(9)	0.0572(8)
C14	0.8852(2)	1.10838(17)	0.12829(6)	0.0257(4)
C15	1.0601(2)	0.97504(18)	0.03172(6)	0.0292(5)
C16	0.9281(2)	0.8815(2)	0.03364(6)	0.0343(5)
C17	0.7941(3)	0.9085(2)	0.00578(7)	0.0398(6)
C18	0.7890(3)	1.0262(2)	-0.02378(6)	0.0406(6)
C19	0.9233(3)	1.1163(2)	-0.02559(7)	0.0408(6)
C20	1.0600(3)	1.09240(19)	0.00191(6)	0.0355(6)
C21	0.6402(3)	1.0528(3)	-0.05355(9)	0.0576(8)

Tabelle 34: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
S-O6	1.6567(12)	C7-C8	1.537(2)
S-O7	1.4216(13)	C8-C9	1.525(2)
S-O8	1.4228(14)	C9-C10	1.517(2)
S-C15	1.7405(17)	C12-C13	1.484(3)
O1-C5	1.233(2)	C15-C20	1.390(2)
O2-C9	1.416(2)	C15-C16	1.391(2)
O3-C14	1.190(2)	C16-C17	1.377(3)
O4-C11	1.320(2)	C17-C18	1.389(3)
O4-C12	1.467(2)	C18-C21	1.505(3)
O5-C11	1.200(2)	C18-C19	1.386(3)
O6-N4	1.4104(17)	C19-C20	1.384(3)
O2-H82	0.85(3)	C1-H1	0.986(18)
N1-C1	1.363(2)	C2-H2	0.97(2)
N1-C4	1.383(2)	C3-H3	0.96(2)
N1-C6	1.462(2)	C6-H6	0.98(2)
N2-C5	1.354(2)	C8-H82	0.94(2)
N2-C7	1.444(2)	C8-H81	0.97(2)
N2-C10	1.472(2)	C9-H9	0.951(18)
N3-C11	1.397(2)	C10-H101	0.987(19)
N3-C14	1.406(2)	C10-H102	1.02(2)
N3-C6	1.450(2)	C12-H121	0.98(3)
N4-C14	1.407(2)	C12-H122	1.00(2)
N4-C7	1.481(2)	C13-H131	1.03(3)
C1-C2	1.368(3)	C13-H132	1.00(3)
C2-C3	1.405(3)	C13-H133	0.94(3)
C3-C4	1.374(2)	C16-H16	0.999(19)
C4-C5	1.451(2)	C17-H17	0.96(3)
C6-C7	1.541(2)	C19-H19	0.96(2)
C20-H20	0.97(2)	C21-H212	0.94(3)
C21-H211	1.00(4)	C21-H213	1.00(3)

Tabelle 35: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
O6-S-O7	107.67(7)	N2-C5-C4	115.75(14)
O6-S-O8	100.61(7)	O1-C5-N2	121.60(15)
O6-S-C15	102.76(7)	N1-C6-C7	108.36(12)
O7-S-O8	121.02(9)	N3-C6-C7	101.98(12)
O7-S-C15	109.94(8)	N1-C6-N3	111.18(13)
O8-S-C15	112.65(8)	N2-C7-C6	114.07(13)
C11-O4-C12	115.11(14)	N2-C7-C8	104.33(12)
S-O6-N4	109.69(9)	N2-C7-N4	113.87(12)
C9-O2-H82	109(2)	N4-C7-C8	113.99(13)
C1-N1-C6	127.93(14)	C6-C7-C8	115.41(13)
C4-N1-C6	123.30(13)	N4-C7-C6	95.57(12)
C1-N1-C4	108.66(14)	C7-C8-C9	104.90(13)
C5-N2-C10	122.88(14)	O2-C9-C10	106.79(14)
C7-N2-C10	110.89(13)	C8-C9-C10	102.26(14)
C5-N2-C7	124.79(14)	O2-C9-C8	112.40(14)
C6-N3-C14	110.65(13)	N2-C10-C9	101.66(13)
C11-N3-C14	129.53(14)	O4-C11-O5	127.07(16)
C6-N3-C11	119.80(13)	O4-C11-N3	112.01(14)
O6-N4-C7	116.85(12)	O5-C11-N3	120.92(15)
O6-N4-C14	112.63(12)	O4-C12-C13	112.44(16)
C7-N4-C14	109.56(13)	O3-C14-N4	127.36(16)
N1-C1-C2	108.21(17)	N3-C14-N4	103.18(13)
C1-C2-C3	108.10(19)	O3-C14-N3	129.40(15)
C2-C3-C4	106.98(16)	S-C15-C20	119.55(14)
N1-C4-C5	120.59(14)	C16-C15-C20	121.44(17)
C3-C4-C5	131.34(15)	S-C15-C16	118.78(13)
N1-C4-C3	108.04(14)	C15-C16-C17	118.61(17)
O1-C5-C4	122.63(15)	C16-C17-C18	121.4(2)
C17-C18-C19	118.8(2)	H101-C10-H102	110.8(15)
C17-C18-C21	119.9(2)	O4-C12-H121	101.5(14)
C19-C18-C21	121.25(18)	O4-C12-H122	109.2(13)
C18-C19-C20	121.35(18)	C13-C12-H121	111.3(15)
C15-C20-C19	118.40(19)	C13-C12-H122	107.5(13)
N1-C1-H1	120.6(10)	H121-C12-H122	115(2)
C2-C1-H1	131.2(10)	C12-C13-H131	108.9(15)
C1-C2-H2	121.3(12)	C12-C13-H132	108.1(18)
C3-C2-H2	130.1(13)	C12-C13-H133	109.5(16)
C2-C3-H3	127.5(14)	H131-C13-H132	116(2)
C4-C3-H3	125.5(14)	H131-C13-H133	108(2)
N1-C6-H6	111.0(10)	H132-C13-H133	107(2)
N3-C6-H6	110.6(10)	C15-C16-H16	118.9(14)
C7-C6-H6	113.4(10)	C17-C16-H16	122.4(14)
C7-C8-H82	109.7(14)	C16-C17-H17	119.5(15)
C7-C8-H81	107.8(13)	C18-C17-H17	119.1(15)
C9-C8-H82	110.9(14)	C18-C19-H19	120.4(15)
C9-C8-H81	112.6(11)	C20-C19-H19	118.3(15)
H82-C8-H81	110.7(17)	C15-C20-H20	118.4(12)
O2-C9-H9	111.3(12)	C19-C20-H20	123.1(12)
C8-C9-H9	112.6(11)	C18-C21-H211	113.0(19)
C10-C9-H9	111.0(11)	C18-C21-H212	113(2)
N2-C10-H101	109.7(10)	C18-C21-H213	107.7(18)
N2-C10-H102	107.2(13)	H211-C21-H212	104(3)
C9-C10-H101	113.4(10)	H211-C21-H213	101(3)
C9-C10-H102	113.6(11)	H212-C21-H213	117(3)

Kristallstrukturanalyse von 157:

Datensatz: kn447; Summenformel: $C_{10}H_{10}N_2O_2$, $M_r = 190.20$; 200 K; Strahlung Mo- $K\alpha$; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes $-11 \leq h \leq 11$, $-9 \leq k \leq 9$; $-12 \leq l \leq 11$; trigonal; Raumgruppe P32; $a = 9.0100(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $b = 9.0100(2) \text{ \AA}$, $\beta = 90^\circ$, $c = 9.5706(3) \text{ \AA}$, $\gamma = 120^\circ$; Volumen $672.85(3) \text{ \AA}^3$; $Z = 3$; $\rho = 1.408 \text{ g/cm}^3$; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.101 \text{ mm}^{-1}$; $F(000) 300$; Kristallabmessungen $0.08 \times 0.10 \times 0.16 \text{ mm}$; 1992 gesammelte Reflexe, 1992 unabhängige Reflexe; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; Θ_{\min} - Θ_{\max} 3.4, 27.5; $F^2 = 1.066$; $[I > 2.0 \sigma(I)] 1836$; $R(\text{int}) 0.0355$; Verfeinerte Parameter $R = 0.0336$, $wR2 = 0.0853$; Restelektronendichte $\text{min} = -0.16$, $\text{max} = 0.14 \text{ e\AA}^{-3}$.

Tabelle 36: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **157**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

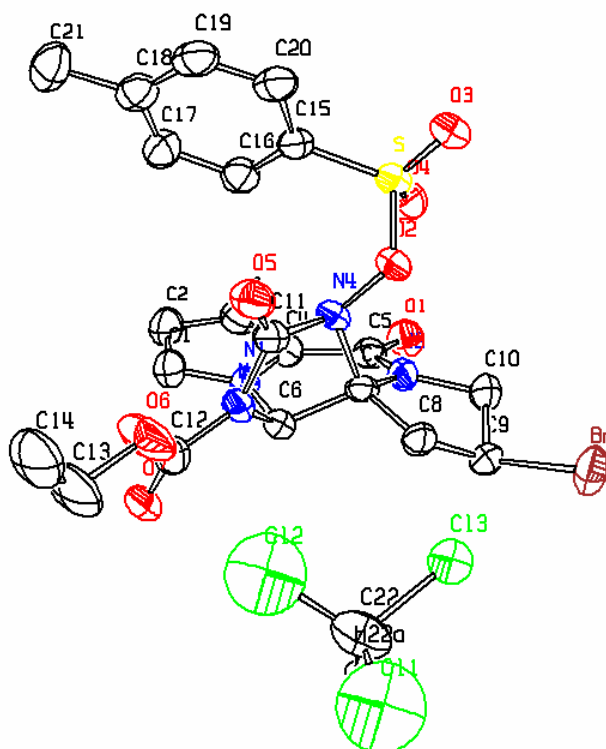
Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
O1	-0.36800(16)	0.06768(17)	0.62687(15)	0.0419(4)
O2	0.13872(16)	0.44706(15)	0.39019(13)	0.0347(4)
N1	-0.08525(18)	-0.10793(16)	0.62745(14)	0.0272(4)
N2	-0.07893(16)	0.19432(17)	0.61093(13)	0.0271(4)
C1	-0.1188(3)	-0.2726(2)	0.63790(18)	0.0351(5)
C2	-0.2931(3)	-0.3764(2)	0.6559(2)	0.0434(6)
C3	-0.3680(2)	-0.2727(2)	0.6561(2)	0.0393(6)
C4	-0.2373(2)	-0.1052(2)	0.63778(16)	0.0291(5)
C5	-0.2371(2)	0.0542(2)	0.62555(16)	0.0286(5)
C6	0.0737(2)	0.04261(19)	0.61795(15)	0.0261(4)
C7	0.07397(18)	0.1899(2)	0.61128(16)	0.0253(4)
C8	0.2191(2)	0.3719(2)	0.60369(18)	0.0310(5)
C9	0.1353(2)	0.4659(2)	0.53766(18)	0.0316(5)
C10	-0.0486(2)	0.3690(2)	0.5945(2)	0.0332(5)

Tabelle 37: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
O1-C5	1.245(3)	C6-C7	1.327(2)
O2-C9	1.424(2)	C7-C8	1.503(2)
O2-H4	0.99(4)	C8-C9	1.525(3)
N1-C4	1.386(3)	C9-C10	1.535(3)
N1-C6	1.399(2)	C1-H1	0.91(3)
N1-C1	1.362(2)	C2-H2	1.00(2)
N2-C5	1.358(2)	C3-H3	0.98(4)
N2-C10	1.465(2)	C6-H6	1.01(3)
N2-C7	1.398(2)	C8-H81	1.05(2)
C1-C2	1.379(3)	C8-H82	0.94(3)
C2-C3	1.400(3)	C9-H9	0.99(2)
C3-C4	1.385(2)	C10-H101	0.93(3)
C4-C5	1.440(2)	C10-H102	1.00(3)

Tabelle 38: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C9-O2-H4	106.7(18)	O2-C9-C10	111.41(15)
C1-N1-C4	109.34(16)	N2-C10-C9	102.56(15)
C1-N1-C6	128.55(19)	N1-C1-H1	119.4(15)
C4-N1-C6	121.96(14)	C2-C1-H1	132.7(15)
C5-N2-C10	123.71(16)	C1-C2-H2	123.9(18)
C7-N2-C10	111.94(14)	C3-C2-H2	127.8(18)
C5-N2-C7	124.34(14)	C2-C3-H3	130.9(19)
N1-C1-C2	107.8(2)	C4-C3-H3	121.9(19)
C1-C2-C3	108.25(15)	N1-C6-H6	120.2(13)
C2-C3-C4	107.23(18)	C7-C6-H6	122.3(13)
N1-C4-C5	120.24(15)	C7-C8-H81	112.7(9)
C3-C4-C5	132.34(19)	C7-C8-H82	110.1(15)
N1-C4-C3	107.41(15)	C9-C8-H81	110.7(10)
O1-C5-N2	121.02(15)	C9-C8-H82	112.0(17)
O1-C5-C4	124.59(16)	H81-C8-H82	108(2)
N2-C5-C4	114.38(17)	O2-C9-H9	109.1(11)
N1-C6-C7	117.50(18)	C8-C9-H9	113.2(16)
N2-C7-C6	121.29(16)	C10-C9-H9	112.2(16)
C6-C7-C8	131.20(18)	N2-C10-H101	114.6(14)
N2-C7-C8	107.51(14)	N2-C10-H102	106.9(14)
C7-C8-C9	102.92(15)	C9-C10-H101	110.2(15)
O2-C9-C8	107.36(15)	C9-C10-H102	114.0(16)
C8-C9-C10	103.33(14)	H101-C10-H102	109(2)

Kristallstrukturanalyse von 160:

Datensatz: kn394; Summenformel: $C_{21}H_{21}BrN_4O_7S$, $CHCl_3$, $M_r = 672.76$; 200 K; Strahlung Mo-K α ; $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes $-12 \leq h \leq 12$, $-13 \leq k \leq 13$; $-15 \leq l \leq 15$; monoklin; Raumgruppe P21; $a = 10.1616(3)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 11.1924(4)$ Å, $\beta = 110.0295(18)^\circ$, $c = 12.6441(4)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $1351.07(8)$ Å³; $Z = 2$; $\rho = 1.654$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 1.945$ mm⁻¹; F(000) 680; Kristallabmessungen 0.03 x 0.04 x 0.17; 5191 gesammelte Reflexe, 5191 unabhängige Reflexe; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; Theta_{min}-Theta_{max} 3.2, 26.1; $F^2 = 1.037$; [$I > 2.0 \sigma(I)$] 4423; R(int) 0.022; Verfeinerte Parameter R = 0.0616, wR2 = 0.1642; Restelektronendichte min = -0.94, max = 1.10 eÅ³.

Tabelle 39: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å²·10³) von **160**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij}-Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Br	0.21915(6)	0.05603(8)	0.68819(6)	0.0543(2)
S	0.66855(16)	-0.28531(14)	0.71535(14)	0.0384(5)
O1	0.4206(5)	-0.1388(4)	0.3569(4)	0.0442(16)
O2	0.6496(4)	-0.1483(4)	0.7585(4)	0.0369(12)
O3	0.6353(5)	-0.3558(4)	0.7968(5)	0.0504(17)
O4	0.5866(5)	-0.2920(5)	0.5998(4)	0.0449(16)

O5	0.8884(5)	-0.0191(4)	0.8511(4)	0.0520(17)
O6	0.9757(7)	0.2083(5)	0.8171(6)	0.085(2)
O7	0.8884(5)	0.2754(5)	0.6384(5)	0.0565(19)
N1	0.7301(5)	0.0318(5)	0.5019(4)	0.0364(16)
N2	0.4838(5)	-0.0430(4)	0.5261(4)	0.0332(16)
N3	0.8028(5)	0.1050(5)	0.6921(5)	0.0386(16)
N4	0.6942(5)	-0.0647(4)	0.6934(4)	0.0335(16)
C1	0.8546(7)	0.0389(7)	0.4846(6)	0.049(2)
C2	0.8516(8)	-0.0418(7)	0.4005(7)	0.054(3)
C3	0.7185(8)	-0.0975(7)	0.3654(6)	0.051(3)
C4	0.6461(7)	-0.0507(6)	0.4286(6)	0.0392(19)
C5	0.5068(7)	-0.0822(6)	0.4304(5)	0.0350(17)
C6	0.6879(6)	0.0961(5)	0.5869(5)	0.0356(17)
C7	0.5848(6)	0.0155(5)	0.6189(5)	0.0304(17)
C8	0.4993(6)	0.0783(6)	0.6814(5)	0.0367(17)
C9	0.3469(5)	0.0650(6)	0.6029(5)	0.0348(17)
C10	0.3452(6)	-0.0484(6)	0.5368(6)	0.041(2)
C11	0.8085(7)	0.0063(6)	0.7594(6)	0.0409(19)
C12	0.8915(7)	0.2061(7)	0.7113(8)	0.056(3)
C13	1.0718(12)	0.3117(10)	0.8440(12)	0.111(5)
C14	1.1715(11)	0.2991(10)	0.9453(11)	0.101(5)
C15	0.8458(6)	-0.2936(6)	0.7309(6)	0.0411(19)
C16	0.8885(7)	-0.2469(6)	0.6463(6)	0.043(2)
C17	1.0331(7)	-0.2492(7)	0.6634(6)	0.048(2)
C18	1.1289(7)	-0.2964(7)	0.7581(6)	0.047(2)
C19	1.0793(8)	-0.3443(6)	0.8402(7)	0.052(2)
C20	0.9401(8)	-0.3434(6)	0.8290(6)	0.046(2)
C21	1.2820(8)	-0.2937(9)	0.7751(8)	0.061(3)
*Cl1	0.7978(4)	0.4335(3)	1.0061(3)	0.0711(12)
*Cl2	0.5206(5)	0.4948(4)	0.9889(3)	0.0796(12)
*Cl3	0.5799(6)	0.2595(4)	0.9185(4)	0.0837(12)
*C22	0.6170(7)	0.4087(5)	0.9208(7)	0.070(2)
*Cl3	0.5100(7)	0.2764(5)	0.9098(5)	0.0496(18)
*Cl2	0.7849(13)	0.3653(17)	0.9311(15)	0.163(7)
*Cl1	0.607(3)	0.5053(16)	1.0211(14)	0.185(8)
*C22	0.6170(7)	0.4087(5)	0.9208(7)	0.070(3)

Tabelle 40: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br-C9	1.954(6)	C1-C2	1.388(11)
Cl3-C22	1.814(9)	C2-C3	1.416(12)
Cl3-C22	1.710(7)	C3-C4	1.363(11)
Cl2-C22	1.791(9)	C4-C5	1.466(11)
Cl2-C22	1.735(17)	C6-C7	1.538(9)
Cl1-C22	1.805(9)	C7-C8	1.531(9)
Cl1-C22	1.70(2)	C8-C9	1.534(8)
S-C15	1.746(7)	C9-C10	1.517(9)
S-O2	1.661(5)	C13-C14	1.341(19)
S-O4	1.414(5)	C15-C20	1.398(10)
S-O3	1.427(6)	C15-C16	1.387(10)
O1-C5	1.214(8)	C16-C17	1.410(11)
O2-N4	1.419(7)	C17-C18	1.365(10)
O5-C11	1.200(9)	C18-C21	1.496(12)
O6-C12	1.318(12)	C18-C19	1.406(11)
O6-C13	1.477(14)	C19-C20	1.372(12)
O7-C12	1.197(10)	C1-H1	0.9499
N1-C4	1.378(9)	C2-H2	0.9496

N1-C1	1.358(9)	C3-H3	0.9505
N1-C6	1.474(8)	C6-H6	0.9998
N2-C5	1.380(8)	C8-H8B	0.9897
N2-C7	1.426(8)	C8-H8A	0.9901
N2-C10	1.462(9)	C9-H9	1.0001
N3-C12	1.415(10)	C10-H10A	0.9911
N3-C11	1.383(9)	C10-H10B	0.9897
N3-C6	1.442(8)	C13-H13B	0.9904
N4-C7	1.487(8)	C13-H13A	0.9894
N4-C11	1.419(9)	C14-H14C	0.9804
C14-H14B	0.9803	C21-H21C	0.9799
C14-H14A	0.9802	C21-H21A	0.9803
C16-H16	0.9501	C21-H21B	0.9806
C17-H17	0.9499	C22-H22	0.9999
C19-H19	0.9500	C22-H22A	1.0002
C20-H20	0.9494		

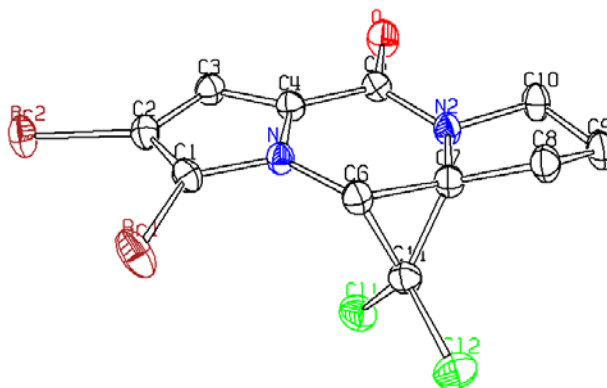
Tabelle 41: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
O2-S-O3	101.0(3)	N2-C5-C4	113.0(6)
O2-S-O4	107.1(3)	N1-C6-N3	111.1(5)
O2-S-C15	104.1(3)	N1-C6-C7	107.5(5)
O3-S-O4	121.0(3)	N3-C6-C7	102.0(5)
O3-S-C15	112.3(3)	N2-C7-N4	114.5(5)
O4-S-C15	109.5(3)	N2-C7-C6	114.6(5)
S-O2-N4	108.8(3)	N2-C7-C8	105.1(5)
C12-O6-C13	113.4(8)	N4-C7-C6	95.3(5)
C1-N1-C4	109.1(6)	N4-C7-C8	112.5(5)
C1-N1-C6	127.5(6)	C6-C7-C8	115.1(5)
C4-N1-C6	123.4(5)	C7-C8-C9	104.3(5)
C5-N2-C7	125.2(6)	Br-C9-C8	111.2(4)
C5-N2-C10	121.7(5)	Br-C9-C10	112.1(4)
C7-N2-C10	112.8(5)	C8-C9-C10	104.8(5)
C6-N3-C11	111.2(5)	N2-C10-C9	100.8(5)
C6-N3-C12	118.7(6)	O5-C11-N3	131.0(7)
C11-N3-C12	130.0(6)	O5-C11-N4	125.6(6)
O2-N4-C7	116.6(5)	N3-C11-N4	103.4(6)
O2-N4-C11	112.8(5)	O6-C12-O7	127.3(8)
C7-N4-C11	108.6(5)	O6-C12-N3	110.1(7)
N1-C1-C2	108.0(7)	O7-C12-N3	122.6(8)
C1-C2-C3	107.1(7)	O6-C13-C14	111.2(10)
C2-C3-C4	107.3(7)	S-C15-C16	118.4(5)
N1-C4-C3	108.5(7)	S-C15-C20	119.2(6)
N1-C4-C5	122.0(6)	C16-C15-C20	122.3(7)
C3-C4-C5	129.4(7)	C15-C16-C17	117.4(6)
O1-C5-N2	122.8(7)	C16-C17-C18	122.3(7)
O1-C5-C4	124.1(6)	C17-C18-C19	117.8(7)
C17-C18-C21	120.8(7)	C14-C13-H13A	109.42
C19-C18-C21	121.3(7)	C14-C13-H13B	109.33
C18-C19-C20	122.6(7)	H13A-C13-H13B	108.05
C15-C20-C19	117.6(7)	C13-C14-H14A	109.49
N1-C1-H1	126.07	C13-C14-H14B	109.42
C2-C1-H1	125.98	C13-C14-H14C	109.49
C1-C2-H2	126.39	H14A-C14-H14B	109.46
C3-C2-H2	126.47	H14A-C14-H14C	109.50
C2-C3-H3	126.40	H14B-C14-H14C	109.48
C4-C3-H3	126.34	C15-C16-H16	121.29

N1-C6-H6	111.92	C17-C16-H16	121.34
N3-C6-H6	111.92	C16-C17-H17	118.84
C7-C6-H6	111.95	C18-C17-H17	118.86
C7-C8-H8A	110.88	C18-C19-H19	118.72
C7-C8-H8B	110.87	C20-C19-H19	118.71
C9-C8-H8A	110.93	C15-C20-H20	121.14
C9-C8-H8B	110.91	C19-C20-H20	121.23
H8A-C8-H8B	108.91	C18-C21-H21A	109.50
Br-C9-H9	109.46	C18-C21-H21B	109.48
C8-C9-H9	109.52	C18-C21-H21C	109.49
C10-C9-H9	109.53	H21A-C21-H21B	109.47
N2-C10-H10A	111.61	H21A-C21-H21C	109.50
N2-C10-H10B	111.67	H21B-C21-H21C	109.39
C9-C10-H10A	111.59	Cl2-C22-Cl1	104.0(4)
C9-C10-H10B	111.62	Cl3-C22-Cl1	109.5(4)
H10A-C10-H10B	109.39	Cl3-C22-Cl2	112.3(5)
O6-C13-H13A	109.40	Cl3-C22-Cl2	109.0(7)
O6-C13-H13B	109.41	Cl3-C22-Cl1	112.9(10)
Cl2-C22-Cl1	115.6(12)	Cl3-C22-H22A	106.24
Cl1-C22-H22	110.22	Cl2-C22-H22A	106.16
Cl2-C22-H22	110.31	Cl1-C22-H22A	106.26
Cl3-C22-H22	110.30		

V.3 Kristallstrukturdaten für Kapitel III.3

Kristallstrukturanalyse von 178:



Datensatz: kn134; CCDC: 618899; Summenformel: $C_{11}H_8Br_2Cl_2N_2O$, $M_r = 414.91$; 200 K; Strahlung Mo-K α ; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes $-8 \leq h \leq 8$, $-13 \leq k \leq 13$; $-14 \leq l \leq 13$; triklin; Raumgruppe P-1; $a = 6.6093(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 116.7261(13)^\circ$; $b = 10.4342(2) \text{ \AA}$, $\beta = 94.0401(10)^\circ$, $c = 10.8555(2) \text{ \AA}$, $\gamma = 92.1804(10)^\circ$; Volumen $664.94(3) \text{ \AA}^3$; $Z = 2$; $\rho = 2.072 \text{ g/cm}^3$; Absorptionskoeffizient $\mu = 6.485 \text{ mm}^{-1}$; $F(000) 400$; Kristallabmessungen $0.07 \times 0.10 \times 0.11$; 5665 gesammelte Reflexe, 3029 unabhängige Reflexe; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; Θ_{\min} - Θ_{\max} 3.5, 27.1; $F^2 = 1.050$; $[I > 2.0 \sigma(I)] 2596$; $R(\text{int}) 0.017$; Verfeinerte

Parameter $R = 0.0242$, $wR2 = 0.0553$; Restelektronendichte $\min = -0.50$, $\max = 0.39$ $e\text{\AA}^3$.

Tabelle 42: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **178**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

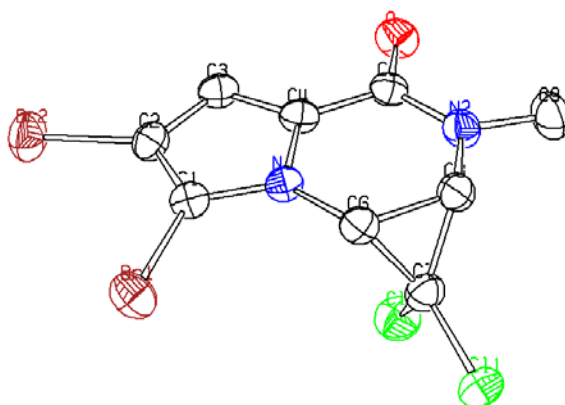
Atom	x	y	z	U(eq)
Br1	0.78593(4)	0.21561(3)	0.29524(3)	0.0337(1)
Br2	0.27543(4)	0.07836(3)	0.11914(2)	0.0316(1)
Cl1	0.51111(10)	0.49767(6)	0.68000(6)	0.0340(2)
Cl2	0.93956(11)	0.51777(7)	0.77505(7)	0.0428(2)
O	0.1614(2)	0.12086(18)	0.67080(16)	0.0293(5)
N1	0.5658(3)	0.18801(19)	0.49677(17)	0.0190(5)
N2	0.4666(3)	0.2475(2)	0.76163(18)	0.0213(6)
C1	0.5594(3)	0.1704(2)	0.3635(2)	0.0207(6)
C2	0.3670(3)	0.1171(2)	0.3004(2)	0.0225(7)
C3	0.2498(4)	0.1008(2)	0.3966(2)	0.0220(7)
C4	0.3750(3)	0.1467(2)	0.5173(2)	0.0194(6)
C5	0.3241(3)	0.1688(2)	0.6545(2)	0.0201(6)
C6	0.7281(3)	0.2527(2)	0.6045(2)	0.0205(7)
C7	0.6711(3)	0.2872(2)	0.7474(2)	0.0208(6)
C8	0.8031(4)	0.2760(3)	0.8614(2)	0.0253(7)
C9	0.6600(4)	0.3186(3)	0.9760(2)	0.0288(8)
C10	0.4499(4)	0.2537(3)	0.8992(2)	0.0259(7)
C11	0.7131(4)	0.4086(2)	0.7074(2)	0.0253(7)

Tabelle 43: Bindungslängen (\AA).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.852(2)	C6-C7	1.506(3)
Br2-C2	1.871(2)	C6-C11	1.516(3)
Cl1-C11	1.738(3)	C7-C8	1.514(3)
Cl2-C11	1.744(3)	C7-C11	1.535(3)
O-C5	1.226(3)	C8-C9	1.530(3)
N1-C1	1.371(3)	C9-C10	1.530(4)
N1-C4	1.382(3)	C3-H3	0.90(3)
N1-C6	1.426(3)	C6-H6	0.90(3)
N2-C5	1.357(3)	C8-H81	0.91(3)
N2-C7	1.438(3)	C8-H82	0.98(3)
N2-C10	1.478(3)	C9-H91	0.91(2)
C1-C2	1.370(3)	C9-H92	0.98(3)
C2-C3	1.408(3)	C10-H101	0.92(2)
C3-C4	1.372(3)	C10-H102	1.02(3)
C4-C5	1.467(3)		

Tabelle 44: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C1-N1-C4	108.12(17)	C7-C8-C9	101.6(2)
C1-N1-C6	128.02(19)	C8-C9-C10	104.50(17)
C4-N1-C6	123.48(17)	N2-C10-C9	103.2(2)
C5-N2-C7	124.90(17)	Cl1-C11-Cl2	113.47(13)
C5-N2-C10	120.3(2)	Cl1-C11-C6	118.37(16)
C7-N2-C10	111.30(18)	Cl1-C11-C7	119.32(18)
Br1-C1-N1	121.56(15)	Cl2-C11-C6	117.36(18)
Br1-C1-C2	130.22(16)	Cl2-C11-C7	118.84(16)
N1-C1-C2	108.21(18)	C6-C11-C7	59.17(14)
Br2-C2-C1	125.49(16)	C2-C3-H3	127.2(14)
Br2-C2-C3	126.22(16)	C4-C3-H3	126.2(14)
C1-C2-C3	108.27(18)	N1-C6-H6	114.9(13)
C2-C3-C4	106.6(2)	C7-C6-H6	118.7(13)
N1-C4-C3	108.82(18)	C11-C6-H6	120.3(14)
N1-C4-C5	121.70(17)	C7-C8-H81	109.6(14)
C3-C4-C5	129.1(2)	C7-C8-H82	110.9(18)
O-C5-N2	122.48(19)	C9-C8-H81	109.9(16)
O-C5-C4	121.76(18)	C9-C8-H82	115.6(17)
N2-C5-C4	115.75(18)	H81-C8-H82	109(2)
N1-C6-C7	114.83(17)	C8-C9-H91	112.5(16)
N1-C6-C11	116.48(19)	C8-C9-H92	109.2(17)
C7-C6-C11	61.04(14)	C10-C9-H91	111.3(16)
N2-C7-C6	118.35(17)	C10-C9-H92	107.6(16)
N2-C7-C8	105.59(18)	H91-C9-H92	111(2)
N2-C7-C11	120.23(19)	N2-C10-H101	108.9(13)
C6-C7-C8	126.43(18)	N2-C10-H102	106.3(11)
C6-C7-C11	59.79(14)	C9-C10-H101	112.6(14)
C8-C7-C11	121.4(2)	C9-C10-H102	114.2(15)
H101-C10-H102	111(2)		

Kristallstrukturanalyse von 180:

Datensatz: kn294; CCDC: 618900; Summenformel: $C_9H_6Br_2Cl_2N_2O$; $M_r = 388.87$; 200 K; Strahlung Mo- K_α ; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes $-8 \leq h \leq 8$, $-23 \leq k \leq 23$; $-13 \leq l \leq 12$; monoklin; Raumgruppe $P2_1/n$; $a = 6.5990(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $b = 17.9059(6) \text{ \AA}$, $\beta =$

96.8972(16)°, $c = 10.5102(3)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $1232.91(6)$ Å³; $Z = 4$; $\rho = 2.095$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 6.987$ mm⁻¹; F(000) 744; Kristallabmessungen 0.03 x 0.04 x 0.16 mm; 19809 gesammelte Reflexe, 2823 unabhängige Reflexe, [R(int) = 0.038]; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; Theta_{min}-Theta_{max} 3.5, 27.5; $F^2 = 1.043$; [$I > 2.0 \sigma(I)$] 2306; Verfeinerte Parameter $R = 0.0278$, $wR2 = 0.0629$; Restelektronendichte min = -0.43, max = 0.31 eÅ⁻³.

Tabelle 45: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å²·10³) von **180**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij}-Tensors.

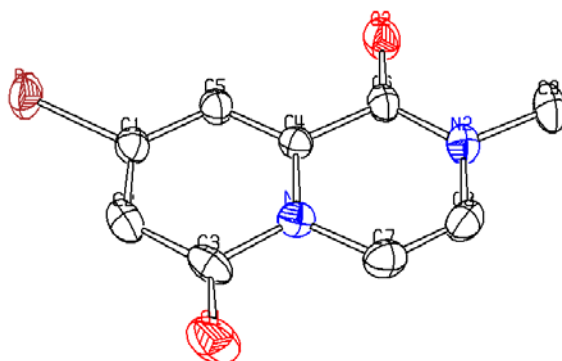
Atom	x	y	z	U(eq)
Br1	-0.24410(4)	0.10459(2)	0.78850(3)	0.0377(1)
Br2	0.24411(5)	0.01652(2)	0.90248(3)	0.0464(1)
Cl1	-0.40508(12)	0.25988(5)	0.40319(8)	0.0477(3)
Cl2	0.03000(12)	0.26320(4)	0.49857(8)	0.0458(3)
O	0.3653(3)	0.07554(12)	0.3681(2)	0.0390(7)
N1	-0.0325(3)	0.09983(12)	0.5704(2)	0.0263(6)
N2	0.0515(3)	0.12689(14)	0.3191(2)	0.0332(7)
C1	-0.0281(4)	0.08265(15)	0.6973(3)	0.0283(8)
C2	0.1562(4)	0.04943(15)	0.7361(3)	0.0307(8)
C3	0.2672(4)	0.04562(16)	0.6314(3)	0.0302(8)
C4	0.1490(4)	0.07717(15)	0.5295(3)	0.0283(8)
C5	0.1975(4)	0.09218(15)	0.3998(3)	0.0292(8)
C6	-0.1948(4)	0.13058(15)	0.4858(3)	0.0287(8)
C7	-0.1791(4)	0.20960(16)	0.4379(3)	0.0330(8)
C8	-0.1469(4)	0.14395(16)	0.3518(3)	0.0313(8)
C9	0.0980(6)	0.1539(3)	0.1945(3)	0.0465(11)

Tabelle 46: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.853(3)	C2-C3	1.395(4)
Br2-C2	1.870(3)	C3-C4	1.369(4)
Cl1-C7	1.743(3)	C4-C5	1.462(4)
Cl2-C7	1.738(3)	C6-C7	1.510(4)
O-C5	1.231(3)	C6-C8	1.499(4)
N1-C1	1.366(4)	C7-C8	1.514(4)
N1-C4	1.381(3)	C3-H3	0.87(3)
N1-C6	1.418(4)	C6-H6	0.89(3)
N2-C5	1.356(4)	C8-H8	0.93(3)
N2-C8	1.426(3)	C9-H91	0.99(5)
N2-C9	1.463(4)	C9-H92	0.87(5)
C1-C2	1.371(4)	C9-H93	0.88(5)

Tabelle 47: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C1-N1-C4	108.7(2)	C11-C7-C6	117.57(19)
C1-N1-C6	128.7(2)	C11-C7-C8	117.0(2)
C4-N1-C6	122.5(2)	C12-C7-C6	118.6(2)
C5-N2-C8	123.5(2)	C12-C7-C8	119.1(2)
C5-N2-C9	120.1(2)	C6-C7-C8	59.45(19)
C8-N2-C9	116.3(3)	N2-C8-C6	119.7(2)
Br1-C1-N1	122.0(2)	N2-C8-C7	120.6(2)
Br1-C1-C2	130.4(2)	C6-C8-C7	60.13(19)
N1-C1-C2	107.6(2)	C2-C3-H3	129(2)
Br2-C2-C1	125.4(2)	C4-C3-H3	124(2)
Br2-C2-C3	126.1(2)	N1 -C6-H6	114.2(19)
C1-C2-C3	108.5(3)	C7-C6-H6	118.9(18)
C2-C3-C4	107.0(2)	C8-C6-H6	118(2)
N1-C4-C3	108.2(3)	N2-C8-H8	114.3(18)
N1-C4-C5	122.1(2)	C6-C8-H8	116.8(18)
C3-C4-C5	129.6(3)	C7-C8-H8	114.9(18)
O-C5-N2	122.5(3)	N2-C9-H91	111(3)
O-C5-C4	120.8(3)	N2-C9-H92	112(4)
N2-C5-C4	116.7(2)	N2-C9-H93	110(3)
N1-C6-C7	119.7(2)	H91-C9-H92	102(5)
N1-C6-C8	115.0(2)	H91-C9-H93	112(5)
C7-C6-C8	60.4(2)	H92-C9-H93	109(5)
C11-C7-C12	114.41(16)		

Kristallstrukturanalyse von 181:

Datensatz: kn402; Summenformel: $C_9H_7BrN_2O_2$, $M_r = 255.07$; 200 K; Strahlung Mo- K_α ; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes $-5 \leq h \leq 5$, $-14 \leq k \leq 14$; $-25 \leq l \leq 25$; monoklin; Raumgruppe P21/c; $a = 3.9944(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $b = 11.2908(3) \text{ \AA}$, $\beta = 91.8590(17)^\circ$, $c = 20.2714(5) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $913.76(4) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$; $\rho = 1.854 \text{ g/cm}^3$; Absorptionskoeffizient $\mu = 4.470 \text{ mm}^{-1}$; F(000) 504; Kristallabmessungen $0.03 \times 0.04 \times 0.20$; 14680 gesammelte Reflexe, 2006 unabhängige Reflexe; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; Θ_{\min} - Θ_{\max} 3.5, 27.1; $F^2 =$

1.077; $[I > 2.0 \sigma(I)]$ 1705; R(int) 0.0402; Verfeinerte Parameter R = 0.0301, wR2 = 0.0736; Restelektronendichte min = -0.86, max = 0.77 eÅ³.

Tabelle 48: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å²·10³) von **181**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij}-Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Br	-0.24123(7)	-0.14112(2)	0.07411(1)	0.0408(1)
O1	0.4044(6)	0.1087(2)	0.25186(10)	0.0480(7)
O2	-0.3759(5)	0.32965(17)	0.03488(10)	0.0395(6)
N1	0.1164(5)	0.20985(19)	0.17050(10)	0.0262(6)
N2	-0.0617(5)	0.42588(19)	0.11393(10)	0.0293(6)
C1	-0.0930(6)	0.0017(2)	0.11430(13)	0.0284(7)
C2	0.1065(7)	-0.0027(2)	0.16998(13)	0.0332(8)
C3	0.2226(7)	0.1034(3)	0.20156(12)	0.0323(8)
C4	-0.0854(6)	0.2114(2)	0.11377(11)	0.0233(7)
C5	-0.1933(6)	0.1087(2)	0.08527(12)	0.0272(7)
C6	-0.1874(6)	0.3269(2)	0.08386(12)	0.0282(7)
C7	0.2256(7)	0.3172(3)	0.19842(14)	0.0328(8)
C8	0.1397(7)	0.4190(2)	0.17062(13)	0.0333(8)
C9	-0.1538(9)	0.5429(3)	0.08760(17)	0.0417(10)

Tabelle 49: Bindungslängen (Å).

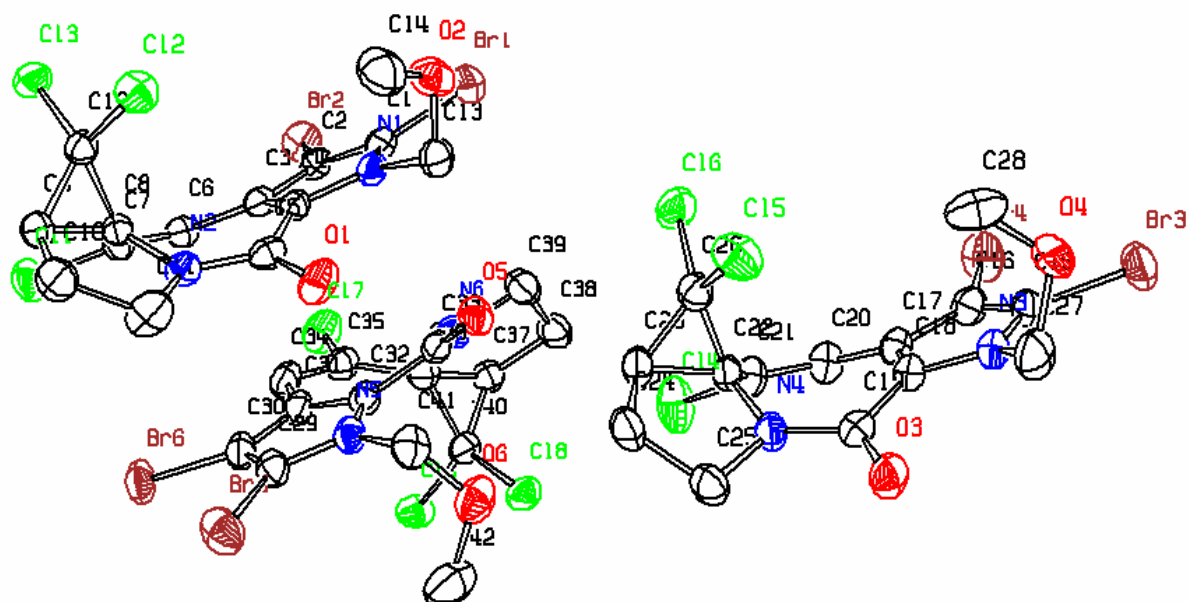
Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br-C1	1.893(2)	C2-C3	1.429(4)
O1-C3	1.234(3)	C4-C5	1.359(3)
O2-C6	1.227(3)	C4-C6	1.489(3)
N1-C3	1.415(4)	C7-C8	1.321(4)
N1-C4	1.383(3)	C2-H2	0.97(3)
N1-C7	1.401(4)	C5-H5	0.96(3)
N2-C6	1.361(3)	C7-H7	0.88(3)
N2-C8	1.383(3)	C8-H8	0.97(3)
N2-C9	1.467(4)	C9-H91	0.95(4)
C1-C2	1.361(4)	C9-H92	0.97(4)
C1-C5	1.397(3)	C9-H93	0.96(4)

Tabelle 50: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C3-N1-C4	122.6(2)	O2-C6-C4	120.3(2)
C3-N1-C7	118.0(2)	N2-C6-C4	116.4(2)
C4-N1-C7	119.4(2)	N1-C7-C8	120.5(2)
C6-N2-C8	121.5(2)	N2-C8-C7	122.6(2)
C6-N2-C9	119.5(2)	C1-C2-H2	121.6(18)
C8-N2-C9	119.0(2)	C3-C2-H2	117.4(18)
Br-C1-C2	119.49(17)	C1-C5-H5	125(2)

Br-C1-C5	118.30(19)	C4-C5-H5	117(2)
C2-C1-C5	122.2(2)	N1-C7-H7	115(2)
C1-C2-C3	120.9(2)	C8-C7-H7	125(2)
O1-C3-N1	119.1(3)	N2-C8-H8	114.8(17)
O1-C3-C2	125.8(3)	C7-C8-H8	122.5(17)
N1-C3-C2	115.1(2)	N2-C9-H91	110(3)
N1-C4-C5	120.7(2)	N2-C9-H92	112(3)
N1-C4-C6	119.6(2)	N2-C9-H93	113(3)
C5-C4-C6	119.7(2)	H91-C9-H92	110(4)
C1-C5-C4	118.4(2)	H91-C9-H93	108(4)
O2-C6-N2	123.3(2)	H92-C9-H93	104(4)

Kristallstrukturanalyse von 190:



Datensatz: kn355; CCDC: 622387; Summenformel: $C_{14}H_{11}Br_2Cl_3N_2O_2$, $M_r = 505.42$; 200 K; Strahlung Mo-K α ; $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes $-28 \leq h \leq 29$, $-15 \leq k \leq 15$; $-19 \leq l \leq 17$; monoklin; Raumgruppe P21/c; $a = 24.6167(3)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 13.0735(2)$ Å, $\beta = 92.1247(7)^\circ$, $c = 16.0607(2)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $5165.20(12)$ Å³; $Z = 12$; $\rho = 1.950$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 5.182$ mm⁻¹; F(000) 2952; Kristallabmessungen $0.13 \times 0.18 \times 0.28$; 69301 gesammelte Reflexe, 9130 unabhängige Reflexe; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; Theta_{min}-Theta_{max} 3.2, 25.1; $F^2 = 1.035$; [$I > 2.0 \sigma(I)$] 7719; R(int) 0.063; Verfeinerte

Parameter R = 0.0296, wR2 = 0.0700; Restelektronendichte min = -0.53, max = 0.72 eÅ³.

Tabelle 51: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å²·10³) von **190**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij}-Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Br3	-0.02031(1)	-0.28984(3)	1.21588(2)	0.0531(1)
Br4	0.00329(2)	-0.34744(3)	0.99901(3)	0.0562(1)
Cl4	0.10353(4)	-0.04277(9)	0.80323(5)	0.0578(3)
Cl5	0.20491(4)	-0.04285(7)	1.10468(6)	0.0521(3)
Cl6	0.20964(4)	-0.16290(7)	0.95322(6)	0.0510(3)
O3	0.06105(10)	0.09855(18)	1.13735(15)	0.0470(8)
*O4	0.0915(2)	-0.0573(4)	1.2669(2)	0.0573(19)
N3	0.03359(10)	-0.1130(2)	1.15786(16)	0.0355(8)
N4	0.10673(10)	0.06165(19)	1.02232(15)	0.0330(8)
C15	0.01325(12)	-0.2078(3)	1.1382(2)	0.0370(11)
C16	0.02097(12)	-0.2271(3)	1.0555(2)	0.0372(10)
C17	0.04737(12)	-0.1414(2)	1.02204(19)	0.0331(10)
C18	0.05547(12)	-0.0719(2)	1.08687(19)	0.0328(10)
C19	0.07465(13)	0.0348(2)	1.0860(2)	0.0350(10)
C20	0.05837(13)	-0.1283(3)	0.93460(19)	0.0370(10)
C21	0.09634(13)	-0.0658(3)	0.90870(18)	0.0350(10)
C22	0.13259(12)	-0.0077(2)	0.96659(18)	0.0301(9)
C23	0.18519(12)	0.0439(2)	0.9452(2)	0.0350(10)
C24	0.18660(14)	0.1486(2)	0.9858(2)	0.0409(11)
C25	0.12920(14)	0.1650(2)	1.0158(2)	0.0420(11)
C26	0.18702(13)	-0.0499(2)	0.9984(2)	0.0350(10)
*C27	0.03954(17)	-0.0725(3)	1.2431(2)	0.0533(10)
*C28	0.1156(12)	-0.149(2)	1.286(2)	0.072(8)
*C28	0.130(2)	-0.150(3)	1.280(3)	0.059(9)
*O4	0.0747(4)	-0.1510(6)	1.2959(4)	0.049(3)
*C27	0.03954(17)	-0.0725(3)	1.2431(2)	0.0532(14)
Br1	0.32682(1)	-0.28278(3)	0.74983(2)	0.0486(1)
Br2	0.36847(1)	-0.20986(3)	0.54652(2)	0.0415(1)
Cl1	0.48309(4)	0.16110(7)	0.50969(5)	0.0443(3)
Cl2	0.53615(3)	0.05602(7)	0.82098(5)	0.0426(3)
Cl3	0.57153(3)	0.01640(6)	0.65394(5)	0.0386(2)
O1	0.37545(9)	0.12815(18)	0.83126(14)	0.0427(8)
O2	0.38948(10)	-0.13642(18)	0.91172(14)	0.0449(8)
N1	0.36555(9)	-0.08045(19)	0.77436(15)	0.0299(8)
N2	0.43822(10)	0.16075(19)	0.73733(15)	0.0304(8)
C1	0.35532(12)	-0.1574(2)	0.7188(2)	0.0324(10)
C2	0.37247(11)	-0.1293(2)	0.64267(18)	0.0283(9)
C3	0.39666(11)	-0.0317(2)	0.65043(17)	0.0270(9)
C4	0.39159(11)	-0.0022(2)	0.73324(17)	0.0265(9)
C5	0.40101(12)	0.0988(2)	0.77160(18)	0.0300(9)
C6	0.42064(12)	0.0249(2)	0.58332(17)	0.0280(9)
C7	0.45692(12)	0.0985(2)	0.59450(18)	0.0289(9)
C8	0.47770(11)	0.1319(2)	0.67803(18)	0.0276(9)
C9	0.52579(12)	0.2027(2)	0.6931(2)	0.0338(10)
C10	0.51082(14)	0.2797(3)	0.7595(2)	0.0450(11)
C11	0.45192(14)	0.2590(3)	0.7782(3)	0.0497(12)
C12	0.53150(12)	0.0927(2)	0.71659(18)	0.0302(9)

C13	0.35012(14)	-0.0855(3)	0.86191(19)	0.0410(11)
C14	0.42912(17)	-0.0728(3)	0.9485(3)	0.0603(16)
Br5	0.32460(2)	0.39521(3)	0.69712(2)	0.0520(1)
Br6	0.34369(1)	0.29530(3)	0.49063(2)	0.0470(1)
Cl7	0.25614(4)	-0.08671(8)	0.40049(5)	0.0511(3)
Cl8	0.12178(3)	0.07280(6)	0.61901(5)	0.0380(3)
Cl9	0.13999(3)	0.08116(6)	0.44093(5)	0.0407(3)
O5	0.25073(9)	-0.00515(17)	0.76208(13)	0.0376(7)
O6	0.20138(10)	0.2200(2)	0.78661(14)	0.0506(9)
N5	0.27764(10)	0.1958(2)	0.70272(15)	0.0319(8)
N6	0.22521(10)	-0.05411(19)	0.63156(15)	0.0307(8)
C29	0.30379(12)	0.2672(3)	0.6565(2)	0.0360(10)
C30	0.31087(12)	0.2291(3)	0.57893(19)	0.0355(10)
C31	0.28729(12)	0.1310(2)	0.57443(19)	0.0323(10)
C32	0.26700(12)	0.1117(2)	0.65236(18)	0.0312(9)
C33	0.24642(12)	0.0149(2)	0.68742(18)	0.0308(10)
C34	0.28787(12)	0.0651(3)	0.50191(19)	0.0366(10)
C35	0.25240(13)	-0.0101(3)	0.48852(18)	0.0350(10)
C36	0.20878(12)	-0.0320(2)	0.54669(18)	0.0312(9)
C37	0.15888(12)	-0.0970(2)	0.52855(19)	0.0335(10)
C38	0.14940(14)	-0.1628(3)	0.6047(2)	0.0391(11)
C39	0.20108(14)	-0.1505(3)	0.6597(2)	0.0414(11)
C40	0.15278(12)	0.0161(2)	0.53453(18)	0.0310(9)
C41	0.25792(13)	0.2113(3)	0.78711(19)	0.0397(11)
C42	0.18149(18)	0.3113(4)	0.7488(3)	0.0691(18)

Tabelle 52: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br3-C15	1.862(3)	N3-C27	1.470(4)
Br4-C16	1.860(4)	N3-C27	1.470(4)
Br1-C1	1.858(3)	N4-C19	1.361(4)
Br2-C2	1.869(3)	N4-C25	1.465(4)
Br5-C29	1.861(4)	N4-C22	1.439(4)
Br6-C30	1.870(3)	N1-C13	1.472(4)
Cl4-C21	1.736(3)	N1-C1	1.362(4)
Cl5-C26	1.749(3)	N1-C4	1.387(4)
Cl6-C26	1.746(3)	N2-C11	1.476(5)
Cl1-C7	1.734(3)	N2-C5	1.355(4)
Cl2-C12	1.743(3)	N2-C8	1.436(4)
Cl3-C12	1.747(3)	N5-C32	1.384(4)
Cl7-C35	1.738(3)	N5-C41	1.471(4)
Cl8-C40	1.746(3)	N5-C29	1.368(4)
Cl9-C40	1.746(3)	N6-C39	1.471(5)
O4-C28	1.39(5)	N6-C33	1.363(4)
O4-C27	1.571(9)	N6-C36	1.437(4)
O4-C27	1.336(6)	C15-C16	1.372(5)
O4-C28	1.37(3)	C16-C17	1.411(5)
O3-C19	1.228(4)	C17-C20	1.450(4)
O1-C5	1.227(4)	C17-C18	1.391(4)
O2-C13	1.402(4)	C18-C19	1.473(4)
O2-C14	1.396(5)	C20-C21	1.320(5)
O5-C33	1.228(4)	C21-C22	1.475(4)
O6-C42	1.418(6)	C22-C26	1.520(4)
O6-C41	1.396(4)	C22-C23	1.511(4)
N3-C18	1.387(4)	C23-C24	1.516(4)
N3-C15	1.369(5)	C23-C26	1.494(4)
C24-C25	1.525(5)	C10-C11	1.516(5)

C27-H27B	0.9893	C6-H6	0.9495
C27-H27D	0.9893	C9-H9	1.0001
C27-H27C	0.9901	C10-H10A	0.9905
C27-H27A	0.9904	C10-H10B	0.9901
C28-H28C	0.9760	C11-H11B	0.9907
C28-H28D	0.9794	C11-H11A	0.9905
C28-H28E	0.9778	C13-H13A	0.9892
C28-H28B	0.9825	C13-H13B	0.9909
C28-H28F	0.9782	C14-H14C	0.9807
C28-H28A	0.9783	C14-H14A	0.9791
C20-H20	0.9496	C14-H14B	0.9795
C23-H23	0.9992	C29-C30	1.359(5)
C24-H24A	0.9889	C30-C31	1.409(5)
C24-H24B	0.9905	C31-C32	1.388(4)
C25-H25B	0.9904	C31-C34	1.449(4)
C25-H25A	0.9895	C32-C33	1.482(4)
C1-C2	1.359(4)	C34-C35	1.327(5)
C2-C3	1.412(4)	C35-C36	1.477(4)
C3-C6	1.451(4)	C36-C37	1.513(4)
C3-C4	1.395(4)	C36-C40	1.521(4)
C4-C5	1.472(4)	C37-C38	1.520(5)
C6-C7	1.321(4)	C37-C40	1.490(4)
C7-C8	1.484(4)	C38-C39	1.530(5)
C8-C9	1.515(4)	C34-H34	0.9509
C8-C12	1.529(4)	C37-H37	1.0000
C9-C12	1.492(4)	C38-H38A	0.9892
C9-C10	1.522(5)	C38-H38B	0.9887
C39-H39A	0.9890	C42-H42A	0.9812
C39-H39B	0.9893	C42-H42B	0.9788
C41-H41A	0.9893	C42-H42C	0.9811
C41-H41B	0.9903		

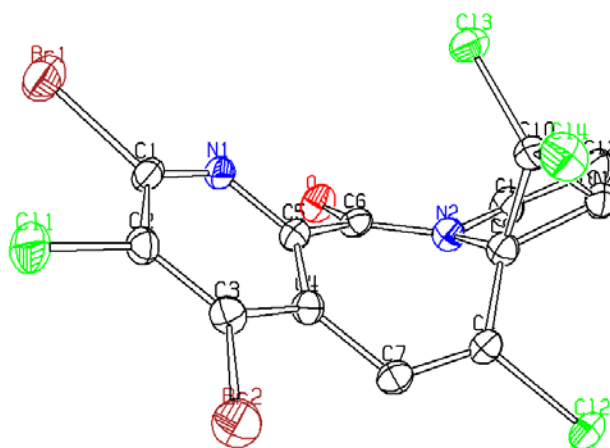
Tabelle 53: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C27-O4-C28	109.7(13)	Br3-C15-N3	122.3(2)
C27-O4-C28	114.7(19)	Br4-C16-C17	126.1(2)
C13-O2-C14	114.6(3)	Br4-C16-C15	126.1(3)
C41-O6-C42	113.5(3)	C15-C16-C17	107.7(3)
C27-N3-C15	124.3(3)	C16-C17-C20	124.6(3)
C27-N3-C18	126.7(3)	C16-C17-C18	106.8(3)
C27-N3-C15	124.3(3)	C18-C17-C20	128.4(3)
C27-N3-C18	126.7(3)	N3-C18-C19	120.6(3)
C15-N3-C18	108.1(2)	C17-C18-C19	130.4(3)
C22-N4-C25	111.1(2)	N3-C18-C17	108.2(2)
C19-N4-C22	126.0(2)	N4-C19-C18	116.5(3)
C19-N4-C25	121.5(2)	O3-C19-N4	120.7(3)
C1-N1-C13	123.0(3)	O3-C19-C18	122.8(3)
C4-N1-C13	128.9(3)	C17-C20-C21	122.5(3)
C1-N1-C4	108.1(2)	C14-C21-C22	116.4(2)
C5-N2-C8	126.6(2)	C20-C21-C22	122.6(3)
C8-N2-C11	112.0(2)	C14-C21-C20	120.9(3)
C5-N2-C11	119.1(3)	C23-C22-C26	59.08(19)
C29-N5-C32	107.9(2)	N4-C22-C26	115.1(2)
C29-N5-C41	125.7(3)	C21-C22-C26	122.0(3)
C32-N5-C41	125.9(3)	N4-C22-C21	116.4(3)
C33-N6-C39	120.9(2)	C21-C22-C23	126.2(3)
C36-N6-C39	111.2(2)	N4-C22-C23	105.2(2)

C33-N6-C36	125.4(2)	C22-C23-C24	108.1(2)
O4-C27-N3	112.4(3)	C22-C23-C26	60.8(2)
O4-C27-N3	107.5(4)	C24-C23-C26	119.7(3)
N3-C15-C16	109.1(3)	C23-C24-C25	104.8(2)
Br3-C15-C16	128.6(3)	N4-C25-C24	104.5(2)
Cl5-C26-C23	121.1(2)	C17-C20-H20	118.76
Cl6-C26-C22	117.3(2)	C21-C20-H20	118.70
Cl6-C26-C23	117.4(2)	C22-C23-H23	118.15
C22-C26-C23	60.16(19)	C26-C23-H23	118.08
Cl5-C26-Cl6	112.17(16)	C24-C23-H23	117.99
Cl5-C26-C22	119.7(2)	C23-C24-H24B	110.71
H27A-C27-H27B	107.88	C25-C24-H24A	110.86
H27C-C27-H27D	108.41	C23-C24-H24A	110.78
O4-C27-H27A	109.11	H24A-C24-H24B	108.82
O4-C27-H27B	109.08	C25-C24-H24B	110.80
N3-C27-H27A	109.13	H25A-C25-H25B	108.81
N3-C27-H27B	109.13	C24-C25-H25B	110.83
N3-C27-H27D	110.25	N4-C25-H25A	110.91
O4-C27-H27C	110.23	N4-C25-H25B	110.89
O4-C27-H27D	110.21	C24-C25-H25A	110.93
N3-C27-H27C	110.22	Br1-C1-N1	122.6(2)
H28A-C28-H28C	109.98	Br1-C1-C2	127.8(2)
H28B-C28-H28C	109.59	N1-C1-C2	109.5(2)
H28A-C28-H28B	109.35	C1-C2-C3	108.0(2)
H28E-C28-H28F	109.72	Br2-C2-C3	126.3(2)
O4-C28-H28B	109.08	Br2-C2-C1	125.6(2)
O4-C28-H28C	109.50	C2-C3-C4	106.4(2)
O4-C28-H28D	109.21	C4-C3-C6	128.4(2)
O4-C28-H28E	109.28	C2-C3-C6	125.3(2)
O4-C28-H28F	109.25	N1-C4-C3	108.0(2)
H28D-C28-H28E	109.61	N1-C4-C5	122.0(2)
H28D-C28-H28F	109.74	C3-C4-C5	129.0(2)
O4-C28-H28A	109.33	O1-C5-N2	120.3(3)
O1-C5-C4	122.0(3)	C12-C9-H9	118.36
N2-C5-C4	117.7(2)	C9-C10-H10A	110.48
C3-C6-C7	124.2(3)	C9-C10-H10B	110.42
Cl1-C7-C6	120.4(2)	C11-C10-H10A	110.58
Cl1-C7-C8	116.5(2)	C11-C10-H10B	110.51
C6-C7-C8	123.1(3)	H10A-C10-H10B	108.65
C9-C8-C12	58.69(18)	N2-C11-H11A	110.60
N2-C8-C7	117.2(2)	C10-C11-H11B	110.61
N2-C8-C9	106.1(2)	N2-C11-H11B	110.58
N2-C8-C12	114.6(2)	C10-C11-H11A	110.50
C7-C8-C9	124.4(3)	H11A-C11-H11B	108.77
C7-C8-C12	122.1(2)	N1-C13-H13B	109.25
C8-C9-C10	107.9(2)	O2-C13-H13A	109.32
C8-C9-C12	61.14(18)	O2-C13-H13B	109.30
C10-C9-C12	118.9(3)	N1-C13-H13A	109.29
C9-C10-C11	106.2(3)	H13A-C13-H13B	107.94
N2-C11-C10	105.8(3)	O2-C14-H14A	109.51
Cl2-C12-Cl3	112.24(15)	O2-C14-H14B	109.52
Cl2-C12-C8	120.4(2)	O2-C14-H14C	109.45
Cl3-C12-C8	117.2(2)	H14A-C14-H14B	109.47
Cl3-C12-C9	117.0(2)	H14A-C14-H14C	109.48
Cl2-C12-C9	120.7(2)	H14B-C14-H14C	109.39
C8-C12-C9	60.17(18)	Br5-C29-N5	123.5(2)
O2-C13-N1	111.7(3)	Br5-C29-C30	127.4(3)
C3-C6-H6	117.84	N5-C29-C30	109.0(3)
C7-C6-H6	117.94	Br6-C30-C29	126.8(3)
C10-C9-H9	118.25	Br6-C30-C31	124.8(2)
C8-C9-H9	118.34	C29-C30-C31	108.3(3)
C30-C31-C32	106.3(3)	Cl9-C40-C37	116.3(2)

C30-C31-C34	124.5(3)	C36-C40-C37	60.33(18)
C32-C31-C34	129.1(3)	O6-C41-N5	111.7(2)
N5-C32-C31	108.4(2)	C31-C34-H34	118.53
N5-C32-C33	121.1(3)	C35-C34-H34	118.47
C31-C32-C33	129.6(3)	C36-C37-H37	118.13
O5-C33-N6	121.2(3)	C38-C37-H37	118.19
O5-C33-C32	122.3(3)	C40-C37-H37	118.09
N6-C33-C32	116.3(2)	C37-C38-H38A	110.78
C31-C34-C35	123.0(3)	C37-C38-H38B	110.75
Cl7-C35-C34	120.3(2)	C39-C38-H38A	110.75
Cl7-C35-C36	117.7(2)	C39-C38-H38B	110.80
C34-C35-C36	122.0(3)	H38A-C38-H38B	108.91
N6-C36-C35	117.0(3)	N6-C39-H39A	110.83
N6-C36-C37	105.5(2)	N6-C39-H39B	110.87
N6-C36-C40	115.3(2)	C38-C39-H39A	110.90
C35-C36-C37	126.2(3)	C38-C39-H39B	110.89
C35-C36-C40	121.0(3)	H39A-C39-H39B	108.90
C37-C36-C40	58.81(18)	O6-C41-H41A	109.38
C36-C37-C38	108.1(3)	O6-C41-H41B	109.32
C36-C37-C40	60.87(19)	N5-C41-H41A	109.27
C38-C37-C40	119.4(3)	N5-C41-H41B	109.22
C37-C38-C39	104.8(3)	H41A-C41-H41B	107.92
N6-C39-C38	104.4(3)	O6-C42-H42A	109.47
Cl8-C40-C19	113.09(15)	O6-C42-H42B	109.51
Cl8-C40-C36	119.7(2)	O6-C42-H42C	109.40
Cl8-C40-C37	121.3(2)	H42A-C42-H42B	109.53
Cl9-C40-C36	116.5(2)	H42A-C42-H42C	109.43
H42B-C42-H42C	109.48		

Kristallstrukturanalyse von 189:



Datensatz: kn361; CCDC: 622388; Summenformel: $C_{13}H_6Br_2Cl_4N_2O$, $M_r = 507.82$; 200 K; Strahlung Mo-K α ; $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes $-11 \leq h \leq 11$, $-14 \leq k \leq 14$; $-20 \leq l \leq 20$; monoklin; Raumgruppe P21/c; $a = 8.8192(2)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 11.1225(2)$ Å, $\beta = 99.1393(12)^\circ$, $c = 16.0010(3)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $1549.64(5)$ Å³; $Z = 4$; $\rho = 2.177$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 5.921$ mm⁻¹; F(000) 976; Kristallabmessungen $0.05 \times 0.10 \times 0.16$; 30279 gesammelte Reflexe, 3583 unabhängige Reflexe; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97;

Theta_{min}-Theta_{max} 3.2, 27.6; F² = 1.054; [I > 2.0 σ(I)] 3125; R(int) 0.048; Verfeinerte Parameter R = 0.0379, wR2 = 0.1165; Restelektronendichte min = -1.50, max = 0.61 eÅ³.

Tabelle 54: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å²·10³) von **189**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij}-Tensors.

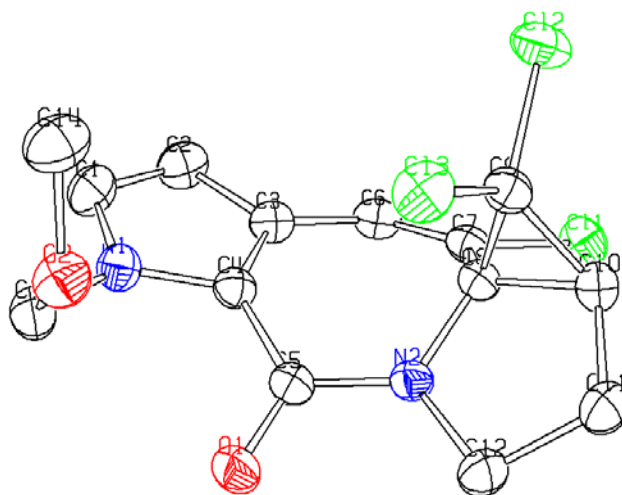
Atom	x	y	z	U(eq)
Br1	-0.03366(6)	-0.16015(4)	0.10754(3)	0.0381(2)
Br2	-0.23555(5)	0.31571(4)	0.03058(3)	0.0339(1)
Cl1	-0.27163(11)	0.02723(10)	0.00681(6)	0.0332(3)
Cl2	0.19470(11)	0.58174(8)	0.19123(7)	0.0309(3)
Cl3	0.47106(11)	0.16348(8)	0.13206(7)	0.0291(3)
Cl4	0.34674(12)	0.36442(10)	0.02622(6)	0.0336(3)
O	0.2610(3)	0.1085(2)	0.33182(17)	0.0275(8)
N1	0.0925(3)	0.0418(3)	0.18455(19)	0.0209(8)
N2	0.3301(3)	0.2780(3)	0.26971(19)	0.0210(8)
C1	-0.0200(4)	0.0058(3)	0.1263(2)	0.0218(10)
C2	-0.1263(4)	0.0831(3)	0.0794(2)	0.0216(10)
C3	-0.1055(4)	0.2055(3)	0.0936(2)	0.0222(10)
C4	0.0175(4)	0.2474(3)	0.1548(2)	0.0199(9)
C5	0.1114(4)	0.1595(3)	0.1992(2)	0.0192(9)
C6	0.2415(4)	0.1808(3)	0.2726(2)	0.0204(9)
C7	0.0379(4)	0.3774(3)	0.1667(2)	0.0214(10)
C8	0.1762(4)	0.4267(3)	0.1817(2)	0.0216(10)
C9	0.3188(4)	0.3557(3)	0.1975(2)	0.0210(10)
C10	0.4065(4)	0.3127(3)	0.1287(2)	0.0228(10)
C11	0.4798(4)	0.4002(3)	0.1944(3)	0.0253(10)
C12	0.5835(4)	0.3542(4)	0.2730(3)	0.0306(11)
C13	0.4768(4)	0.2945(4)	0.3273(3)	0.0295(11)

Tabelle 55: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.871(3)	C4-C7	1.466(5)
Br2-C3	1.862(3)	C5-C6	1.524(5)
Cl1-C2	1.704(4)	C7-C8	1.324(5)
Cl2-C8	1.737(3)	C8-C9	1.472(5)
Cl3-C10	1.753(3)	C9-C10	1.520(5)
Cl4-C10	1.739(3)	C9-C11	1.512(5)
O-C6	1.234(4)	C10-C11	1.501(5)
N1-C1	1.311(4)	C11-C12	1.521(6)
N1-C5	1.336(5)	C12-C13	1.530(6)
N2-C6	1.339(5)	C7-H7	0.9495
N2-C9	1.434(4)	C11-H11	1.0006
N2-C13	1.476(5)	C12-H12A	0.9899
C1-C2	1.399(5)	C12-H12B	0.9899
C2-C3	1.388(5)	C13-H13A	0.9903
C3-C4	1.420(5)	C13-H13B	0.9901
C4-C5	1.400(5)		

Tabelle 56: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C1-N1-C5	118.9(3)	N2-C9-C11	106.2(3)
C6-N2-C9	123.3(3)	C8-C9-C10	124.3(3)
C6-N2-C13	122.5(3)	C8-C9-C11	126.9(3)
C9-N2-C13	111.7(3)	C10-C9-C11	59.4(2)
Br1-C1-N1	115.9(3)	C13-C10-Cl4	112.99(18)
Br1-C1-C2	120.0(2)	C13-C10-C9	118.4(2)
N1-C1-C2	124.1(3)	C13-C10-C11	119.4(3)
Cl1-C2-C1	120.6(3)	Cl4-C10-C9	117.8(2)
Cl1-C2-C3	122.3(3)	Cl4-C10-C11	118.6(3)
C1-C2-C3	117.1(3)	C9-C10-C11	60.1(2)
Br2-C3-C2	120.2(3)	C9-C11-C10	60.6(2)
Br2-C3-C4	119.7(2)	C9-C11-C12	107.9(3)
C2-C3-C4	120.1(3)	C10-C11-C12	119.8(3)
C3-C4-C5	116.5(3)	C11-C12-C13	105.8(3)
C3-C4-C7	118.6(3)	N2-C13-C12	104.9(3)
C5-C4-C7	124.9(3)	C4-C7-H7	119.23
N1-C5-C4	123.2(3)	C8-C7-H7	119.26
N1-C5-C6	110.2(3)	C9-C11-H11	118.12
C4-C5-C6	126.5(3)	C10-C11-H11	118.07
O-C6-N2	122.8(3)	C12-C11-H11	118.14
O-C6-C5	119.1(3)	C11-C12-H12A	110.53
N2-C6-C5	118.1(3)	C11-C12-H12B	110.50
C4-C7-C8	121.5(3)	C13-C12-H12A	110.66
Cl2-C8-C7	119.9(3)	C13-C12-H12B	110.66
Cl2-C8-C9	116.9(3)	H12A-C12-H12B	108.70
C7-C8-C9	123.1(3)	N2-C13-H13A	110.76
N2-C9-C8	114.2(3)	N2-C13-H13B	110.76
N2-C9-C10	114.6(3)	C12-C13-H13A	110.75
C12-C13-H13B	110.83	H13A-C13-H13B	108.84

Kristallstrukturanalyse von 191:

Datensatz: kn391; CCDC: 622389; Summenformel: $C_{14}H_{13}Cl_3N_2O_2$, $M_r = 347.62$; 200 K; Strahlung Mo-K α ; $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes $-12 \leq h \leq 12$, $-17 \leq k \leq 17$; $-27 \leq l \leq 27$; orthorhombisch; Raumgruppe Pbca; $a = 10.1011(1)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b =$

13.4911(2) Å, $\beta = 90^\circ$, $c = 21.8434(3)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen 2976.71(7) Å³; $Z = 8$; $\rho = 1.551$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.620$ mm⁻¹; F(000) 1424; Kristallabmessungen 0.12 x 0.18 x 0.24; 6145 gesammelte Reflexe, 3277 unabhängige Reflexe; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; Theta_{min}-Theta_{max} 3.2, 27.6; $F^2 = 1.075$; [$I > 2.0 \sigma(I)$] 2768; R(int) 0.019; Verfeinerte Parameter R = 0.0301, wR2 = 0.0789; Restelektronendichte min = -0.30, max = 0.25 eÅ³.

Tabelle 57: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å²·10³) von **191**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij}-Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Cl1	0.60109(4)	-0.43398(3)	0.22400(2)	0.0378(1)
Cl2	0.51166(4)	-0.40799(3)	0.05778(2)	0.0400(1)
Cl3	0.60036(4)	-0.21150(3)	0.02165(2)	0.0368(1)
O1	0.60323(10)	-0.01172(8)	0.15647(5)	0.0344(4)
O2	0.40005(11)	0.02657(9)	0.05688(5)	0.0349(3)
N1	0.32633(12)	-0.05274(10)	0.14762(6)	0.0290(4)
N2	0.65074(11)	-0.17497(9)	0.15591(5)	0.0247(3)
C1	0.20436(16)	-0.08991(13)	0.16230(8)	0.0364(5)
C2	0.21962(16)	-0.18212(13)	0.18671(8)	0.0358(5)
C3	0.35643(15)	-0.20454(11)	0.18613(7)	0.0281(4)
C4	0.42160(14)	-0.12256(11)	0.16152(6)	0.0250(4)
C5	0.56340(14)	-0.09771(11)	0.15722(6)	0.0251(4)
C6	0.41580(15)	-0.29507(11)	0.20949(7)	0.0297(4)
C7	0.53354(15)	-0.32790(11)	0.19158(7)	0.0269(4)
C8	0.61545(14)	-0.27659(10)	0.14475(6)	0.0241(4)
C9	0.60780(15)	-0.30436(11)	0.07699(7)	0.0276(4)
C10	0.73237(15)	-0.32315(11)	0.11253(7)	0.0284(5)
C11	0.84302(16)	-0.24783(13)	0.11014(9)	0.0353(5)
C12	0.79235(15)	-0.15576(12)	0.14354(8)	0.0318(5)
C13	0.34596(17)	0.04101(12)	0.11514(7)	0.0325(5)
C14	0.3162(2)	-0.02648(16)	0.01624(9)	0.0432(6)

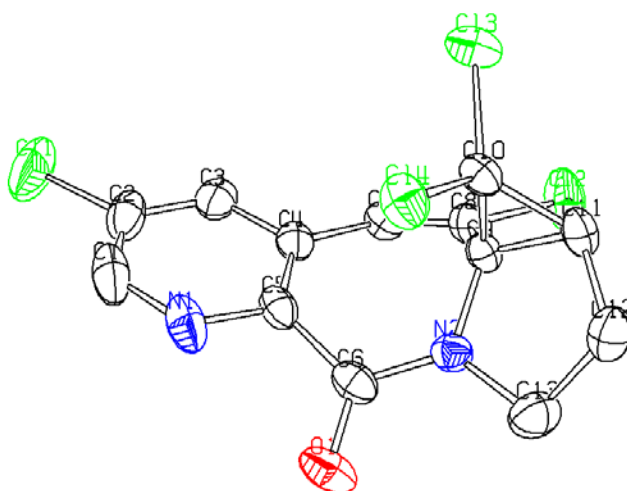
Tabelle 58: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Cl1-C7	1.7365(16)	C8-C9	1.529(2)
Cl2-C9	1.7532(16)	C8-C10	1.512(2)
Cl3-C9	1.7426(16)	C9-C10	1.500(2)
O1-C5	1.2280(18)	C10-C11	1.511(2)
O2-C13	1.3986(19)	C11-C12	1.529(2)
O2-C14	1.420(2)	C1-H1	1.01(2)
N1-C1	1.368(2)	C2-H2	0.94(2)
N1-C4	1.3804(19)	C6-H6	0.964(18)
N1-C13	1.464(2)	C10-H10	0.966(18)
N2-C5	1.3659(19)	C11-H111	0.977(19)

N2-C8	1.4374(18)	C11-H112	0.96(2)
N2-C12	1.4786(19)	C12-H121	1.000(19)
C1-C2	1.362(2)	C12-H122	0.98(2)
C2-C3	1.415(2)	C13-H131	0.974(18)
C3-C4	1.395(2)	C13-H132	0.982(18)
C3-C6	1.453(2)	C14-H141	0.98(2)
C4-C5	1.474(2)	C14-H142	0.94(3)
C6-C7	1.328(2)	C14-H143	0.98(2)
C7-C8	1.487(2)		

Tabelle 59: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C13-O2-C14	113.95(13)	C12-C9-Cl3	112.54(9)
C1-N1-C4	109.03(13)	C12-C9-C8	117.07(11)
C1-N1-C13	123.52(13)	C12-C9-C10	116.98(11)
C4-N1-C13	127.00(13)	Cl3-C9-C8	119.85(10)
C5-N2-C8	124.84(12)	Cl3-C9-C10	121.11(11)
C5-N2-C12	119.67(12)	C8-C9-C10	59.87(10)
C8-N2-C12	112.09(11)	C8-C10-C9	61.01(10)
N1-C1-C2	108.94(14)	C8-C10-C11	108.33(12)
C1-C2-C3	107.59(14)	C9-C10-C11	119.26(13)
C2-C3-C4	107.15(13)	C10-C11-C12	106.39(13)
C2-C3-C6	125.43(14)	N2-C12-C11	105.59(12)
C4-C3-C6	127.37(14)	O2-C13-N1	111.94(13)
N1-C4-C3	107.27(12)	N1-C1-H1	119.7(12)
N1-C4-C5	120.54(13)	C2-C1-H1	131.4(12)
C3-C4-C5	131.57(13)	C1-C2-H2	125.7(12)
O1-C5-N2	120.60(13)	C3-C2-H2	126.7(12)
O1-C5-C4	122.28(13)	C3-C6-H6	117.4(11)
N2-C5-C4	117.09(13)	C7-C6-H6	119.4(11)
C3-C6-C7	123.12(14)	C8-C10-H10	118.2(10)
Cl1-C7-C6	120.44(12)	C9-C10-H10	114.2(10)
Cl1-C7-C8	116.47(11)	C11-C10-H10	121.0(10)
C6-C7-C8	123.08(14)	C10-C11-H111	109.3(11)
N2-C8-C7	117.74(11)	C10-C11-H112	111.5(12)
N2-C8-C9	114.24(11)	C12-C11-H111	110.3(11)
N2-C8-C10	106.35(11)	C12-C11-H112	113.2(12)
C7-C8-C9	121.60(12)	H111-C11-H112	106.1(17)
C7-C8-C10	124.18(12)	N2-C12-H121	110.0(11)
C9-C8-C10	59.13(9)	N2-C12-H122	109.6(11)
C11-C12-H121	108.8(11)	H131-C13-H132	110.6(14)
C11-C12-H122	110.8(12)	O2-C14-H141	109.7(12)
H121-C12-H122	111.9(16)	O2-C14-H142	109.1(15)
O2-C13-H131	105.8(10)	O2-C14-H143	111.2(13)
O2-C13-H132	112.0(10)	H141-C14-H142	109.3(18)
N1-C13-H131	110.6(10)	H141-C14-H143	108.1(18)
N1-C13-H132	105.9(10)	H142-C14-H143	109(2)

Kristallstrukturanalyse von 192:

Datensatz: kn394; CCDC: 622390; Summenformel: $C_{13}H_8Cl_4N_2O$, $M_r = 350.03$; 200 K; Strahlung Mo-K α ; $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes $-11 \leq h \leq 11$, $-14 \leq k \leq 13$; $-18 \leq l \leq 18$; monoklin; Raumgruppe P21/n; $a = 8.9308(2)$ Å, $\alpha = 90^\circ$; $b = 11.6572(3)$ Å, $\beta = 103.6920(13)^\circ$, $c = 14.2234(4)$ Å, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $1438.69(6)$ Å 3 ; $Z = 4$; $\rho = 1.616$ g/cm 3 ; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.817$ mm $^{-1}$; F(000) 704; Kristallabmessungen $0.10 \times 0.16 \times 0.19$; 5762 gesammelte Reflexe, 3160 unabhängige Reflexe; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; Theta $_{min}$ -Theta $_{max}$ 3.4, 27.1; $F^2 = 1.054$; $[I > 2.0 \sigma(I)]$ 2541; R(int) 0.018; Verfeinerte Parameter R = 0.0338, wR2 = 0.0870; Restelektronendichte min = -0.32, max = 0.20 eÅ $^{-3}$.

Tabelle 60: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å $^2 \cdot 10^3$) von **192**. U(eq) ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U $_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
Cl1	0.72944(9)	0.82167(6)	0.46101(5)	0.0750(3)
Cl2	1.29755(5)	0.41077(5)	0.79464(4)	0.0540(2)
Cl3	0.93306(6)	0.49333(5)	0.87635(4)	0.0458(2)
Cl4	0.68713(5)	0.35559(4)	0.75810(3)	0.0382(2)
O1	0.77780(17)	0.27211(14)	0.49752(10)	0.0506(5)
N1	0.68337(18)	0.49082(17)	0.50311(12)	0.0441(6)
N2	0.92651(16)	0.28688(12)	0.64833(11)	0.0297(4)
C1	0.6559(2)	0.5999(2)	0.47883(16)	0.0502(8)
C2	0.7662(3)	0.6840(2)	0.50466(15)	0.0467(7)
C3	0.9067(2)	0.65690(17)	0.56475(14)	0.0383(6)
C4	0.93680(19)	0.54345(16)	0.59582(12)	0.0305(5)
C5	0.82221(19)	0.46165(16)	0.55911(12)	0.0316(5)
C6	0.84011(19)	0.33224(17)	0.56628(13)	0.0332(5)

C7	1.0884(2)	0.51954(16)	0.65934(13)	0.0318(5)
C8	1.11428(19)	0.43421(16)	0.72266(13)	0.0311(5)
C9	0.99229(18)	0.35242(14)	0.73308(12)	0.0270(5)
C10	0.88604(19)	0.37528(16)	0.79987(12)	0.0303(5)
C11	0.9938(2)	0.27464(16)	0.81822(14)	0.0339(5)
C12	0.9361(2)	0.15767(17)	0.77863(16)	0.0405(6)
C13	0.9277(3)	0.16324(17)	0.67008(17)	0.0436(7)

Tabelle 61: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
C11-C2	1.724(2)	C7-C8	1.325(3)
C12-C8	1.7345(18)	C8-C9	1.481(2)
C13-C10	1.7427(19)	C9-C10	1.517(2)
C14-C10	1.7498(18)	C9-C11	1.510(3)
O1-C6	1.225(2)	C10-C11	1.501(3)
N1-C1	1.325(3)	C11-C12	1.518(3)
N1-C5	1.349(2)	C12-C13	1.529(3)
N2-C6	1.346(2)	C1-H1	0.95(3)
N2-C9	1.431(2)	C3-H3	0.93(2)
N2-C13	1.474(2)	C7-H7	0.967(19)
C1-C2	1.377(3)	C11-H11	0.89(2)
C2-C3	1.377(3)	C12-H121	0.96(3)
C3-C4	1.400(3)	C12-H122	1.00(3)
C4-C5	1.406(3)	C13-H131	0.92(3)
C4-C7	1.466(3)	C13-H132	1.01(3)
C5-C6	1.518(3)		

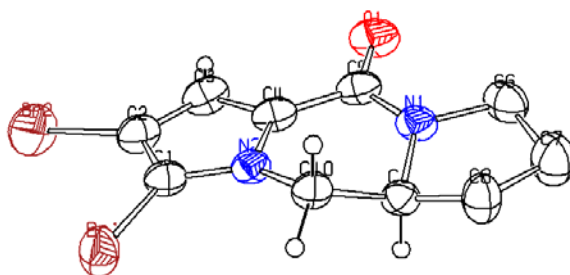
Tabelle 62: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C1-N1-C5	118.90(18)	C13-C10-C14	113.00(10)
C6-N2-C9	123.90(15)	C13-C10-C9	115.83(13)
C6-N2-C13	122.72(16)	C13-C10-C11	117.32(13)
C9-N2-C13	111.37(15)	C14-C10-C9	119.98(12)
N1-C1-C2	122.49(19)	C14-C10-C11	120.95(14)
C11-C2-C1	120.24(19)	C9-C10-C11	60.07(12)
C11-C2-C3	120.32(18)	C9-C11-C10	60.50(12)
C1-C2-C3	119.4(2)	C9-C11-C12	107.70(16)
C2-C3-C4	119.42(18)	C10-C11-C12	119.36(16)
C3-C4-C5	117.06(16)	C11-C12-C13	105.52(16)
C3-C4-C7	117.04(16)	N2-C13-C12	104.46(16)
C5-C4-C7	125.80(17)	N1-C1-H1	115.7(14)
N1-C5-C4	122.34(17)	C2-C1-H1	121.8(14)
N1-C5-C6	110.96(16)	C2-C3-H3	121.4(12)
C4-C5-C6	126.40(16)	C4-C3-H3	119.2(12)
O1-C6-N2	121.77(18)	C4-C7-H7	114.5(11)
O1-C6-C5	119.63(17)	C8-C7-H7	122.2(11)
N2-C6-C5	118.59(16)	C9-C11-H11	118.4(13)
C4-C7-C8	123.29(17)	C10-C11-H11	116.7(13)
C12-C8-C7	120.52(14)	C12-C11-H11	119.5(14)
C12-C8-C9	116.95(13)	C11-C12-H121	110.5(13)
C7-C8-C9	122.49(16)	C11-C12-H122	110.8(15)
N2-C9-C8	115.12(14)	C13-C12-H121	110.0(13)
N2-C9-C10	115.38(14)	C13-C12-H122	109.3(15)

N2-C9-C11	106.20(14)	H121-C12-H122	111(2)
C8-C9-C10	122.24(15)	N2-C13-H131	105.9(15)
C8-C9-C11	126.83(15)	N2-C13-H132	109.2(14)
C10-C9-C11	59.43(12)	C12-C13-H131	114.4(17)
C12-C13-H132	114.1(15)	H131-C13-H132	108(2)

V.4 Kristallstrukturdaten für Kapitel III.6

Kristallstrukturanalyse von 218:



Datensatz: zoell5; Summenformel: $C_{10}H_{10}Br_2N_2O$, $M_r = 334.02$; 295(2) K; Strahlung Mo- $K\alpha$; $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes $-8 \leq h \leq 8$, $-8 \leq k \leq 8$; $-12 \leq l \leq 12$; monoklin; Raumgruppe P21; $a = 7.252(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $b = 7.219(2) \text{ \AA}$, $\beta = 101.23(2)^\circ$, $c = 10.857(3) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $557.5(2) \text{ \AA}^3$; $Z = 2$; $\rho = 1.990 \text{ g/cm}^3$; Absorptionskoeffizient $\mu = 7.244 \text{ mm}^{-1}$; $F(000) 324$; Kristallabmessungen $0.53 \times 0.47 \times 0.33 \text{ mm}$; 1733 gesammelte Reflexe, 1583 unabhängige Reflexe; Strukturlösung SHELXS-97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; Θ_{\min} - Θ_{\max} 2.86, 23.98; $F^2 = 1.069$; $R(\text{int}) 0.0301$; Verfeinerte Parameter $R = 0.0249$, $wR2 = 0.0599$.

Tabelle 63: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \cdot 10^3$) von **218**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
Br1	0.32966(5)	0.16616(6)	0.65570(4)	0.0672(2)
Br2	-0.16711(7)	0.19322(12)	0.51986(5)	0.0859(2)
O1	-0.1982(3)	0.1788(7)	1.0583(3)	0.0686(8)
N1	0.1190(4)	0.1980(6)	1.1145(3)	0.0491(8)
N2	0.1538(3)	0.1814(7)	0.8674(2)	0.0435(7)
C1	0.1305(4)	0.1780(7)	0.7403(3)	0.0473(8)

C2	-0.0585(5)	0.1893(8)	0.6902(4)	0.0560(10)
C3	-0.1516(5)	0.1979(9)	0.7899(4)	0.0559(11)
C4	-0.0190(4)	0.1926(7)	0.8996(3)	0.0479(9)
C5	-0.0409(5)	0.1899(8)	1.0303(4)	0.0507(10)
C6	0.1274(6)	0.1892(9)	1.2502(4)	0.0619(11)
C7	0.3363(6)	0.2022(11)	1.3067(4)	0.079(2)
C8	0.4390(5)	0.1696(11)	1.1991(3)	0.0596(11)
C9	0.3041(5)	0.2373(6)	1.0828(3)	0.0443(9)
C10	0.3238(4)	0.1420(7)	0.9617(3)	0.0443(11)

Tabelle 64: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.859(3)	Br2-C2	1.864(4)
O1-C5	1.238(4)	N1-C5	1.331(5)
N1-C6	1.464(5)	N1-C9	1.477(4)
N2-C1	1.358(4)	N2-C4	1.367(4)
N2-C10	1.469(4)	C1-C2	1.375(5)
C2-C3	1.385(6)	C3-C4	1.378(5)
C4-C5	1.459(5)	C6-C7	1.523(6)
C7-C8	1.521(5)	C8-C9	1.519(6)
C9-C10	1.515(5)		

Tabelle 65: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C5-N1-C6	123.3(3)	C5-N1-C9	123.9(3)
C6-N1-C9	112.4(3)	C1-N2-C4	108.8(3)
C1-N2-C10	128.8(3)	C4-N2-C10	121.4(3)
N2-C1-C2	108.6(3)	N2-C1-Br1	123.3(2)
C2-C1-Br1	128.2(3)	C1-C2-C3	107.1(3)
C1-C2-Br2	126.1(3)	C3-C2-Br2	126.8(3)
C4-C3-C2	108.0(3)	N2-C4-C3	107.6(3)
N2-C4-C5	121.8(3)	C3-C4-C5	130.6(3)
O1-C5-N1	123.7(4)	O1-C5-C4	121.3(3)
N1-C5-C4	115.0(3)	N1-C6-C7	104.2(3)
C6-C7-C8	106.2(3)	C9-C8-C7	104.9(4)
N1-C9-C10	111.0(3)	N1-C9-C8	102.2(3)
C10-C9-C8	114.9(3)	N2-C10-C9	108.0(3)

VI Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
ATCC	American Type Culture Collection
ber.	berechnet
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat
CD	Zirkulardichroismus
d	Tage
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Ethylacetat
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
FAB	fast atom bombardment
gef.	gefunden
h	Stunde(n)
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HOBt	Hydroxybenzotriazol
HR	high resolution
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoesäure
IC ₅₀	Konzentration, bei der eine halbmaximale Hemmung erreicht wird

IH	Isohexan
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCI	National Cancer Institute
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NEt ₃	Triethylamin
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Ns	Nosyl
Pfp	Pentafluorphenyl
Ph	Phenyl
Py	Pyridin
RedAl	Natrium-bis-(2-methoxy-ethoxy)-aluminiumhydrid
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFE	Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Ts	Toluolsulfonyl
UV/VIS	Spektroskopie im Ultraviolett-/sichtbaren Bereich
Zers.	Zersetzung

VII Lebenslauf

Name: Michael Zöllinger
Geburtsdatum: 3. Mai 1976
Geburtsort: Augsburg

Schul- und Berufsausbildung

1988 – 1992 Dr.-Max-Josef-Metzger-Realschule Meitingen
1992 – 1995 Berufsausbildung zum Chemielaboranten, Chemische Fabrik Pfersee GmbH (heutige Ciba Spezialitätenchemie), Langweid/Lech
1995 – 1997 Städtische Berufsoberschule Augsburg
07/1997 Fachgebundene Hochschulreife (Fachrichtung Technik)

Studium

10/1998 – 5/2003 Chemiestudium an der Technischen Universität München, 1998-2000, Vordiplom; Chemiestudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München, 2000-2003
07/2003 – 01/2004 Diplomarbeit an der Ludwig-Maximilians-Universität München zum Thema "Neue Erkenntnisse zur Synthese von Dibromphakellstatin über Nitren-Zwischenstufen" unter Anleitung von Prof. Dr. Thomas Lindel
01/2004 Diplom

Dissertation

02/2004 – 10/2006 Experimentelle Arbeiten zur Dissertation "Enantioselektive Totalsynthese, biologische Aktivität und Strukturvariationen des antitumoralen Alkaloids (–)-Dibromphakellstatin aus dem Meeresschwamm *Phakellia mauritiana*" bei Prof. Dr. Thomas Lindel an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berufslaufbahn

07/1995 – 09/1995 Chemische Fabrik Pfersee GmbH (Umweltanalytik)
08/1999 – 09/1999 Linde Gas AG, Spezialgaswerk Unterschleißheim
03/2000 – 04/2000 Dr. Weßling Laboratorien, Büro München
08/2000 – 09/2000 Linde Gas AG, Spezialgaswerk Unterschleißheim
08/2001 – 09/2001 Linde Gas AG, Spezialgaswerk Unterschleißheim
08/2002 – 09/2002 Linde Gas AG, Spezialgaswerk Unterschleißheim
09/2002 – 04/2003 Linde Gas AG, Unterschleißheim (Qualitätskontrolle)
02/2004 – 02/2007 Wiss. Mitarbeiter am Department Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Publikationen

- D. E. N. Jacquot, M. Zöllinger, T. Lindel, "Total synthesis of the marine natural product *rac*-dibromophakellstatin", *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2336-2338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2295-2298.
- M. Zöllinger, P. Mayer, T. Lindel, "Total synthesis of the cytostatic marine natural product dibromophakellstatin via three-component imidazolidinone anellation", *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9431-9439.
- M. Zöllinger, G. Kelter, H.-H. Fiebig, T. Lindel, "Antitumor activity of the marine natural product dibromophakellstatin in vitro", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 346-349.
- I. Atodiresei, M. Zöllinger, T. Lindel, J. Fleischhauer, G. Raabe, "Quantum-Chemical Calculations on the Circular Dichroism of (–)-Dibromophakellin and (–)-Dibromophakellstatin", *Chirality*, **2007**, zur Publikation angenommen.
- M. Zöllinger, P. Mayer, T. Lindel, "Cyclopropane variations of phakellin and isophakellin", *Tetrahedron Lett.* zur Publikation eingereicht.
- M. Zöllinger, P. Mayer, T. Lindel, "Enantioselective total synthesis of (–)-dibromophakellstatin", *Org. Lett.* zur Publikation eingereicht.

Vorträge

"Five step synthesis of *rac*-dibromophakellstatin", 7th Young Scientists' Conference on Chemistry, Berlin, April 8, 2005.

"Total synthesis of pyrrole-imidazole alkaloids: dibromophakellstatin and the challenge palau'amine", Roche Symposium "Leading Chemists of the Next Decade", Basel, October 26-28, 2005.

"Totalsynthese des marinen Pyrrol-Imidazol-Alkaloids Dibromphakellstatin via 3-Komponenten-Imidazolidinon-Anellierung", Kolloquium für Organische Chemie, LMU-München, 15.05.2006.

"Total Synthesis of Dibromophakellstatin", 15. Vortragstagung ORCHEM 2006, 7. – 9. September 2006, Bad Nauheim.

Poster Präsentationen

D. E. N. Jacquot, M. Zöllinger, T. Lindel, "ABCD tetracyclus of palau'amine", 16. Irseer Naturstofftage, Februar 2004.

D. E. N. Jacquot, M. Zöllinger, T. Lindel, "Chiroptical analysis of (–)-palau'amine", Poster presentation, ORCHEM, Bad Nauheim, September 2004.

M. Zöllinger, D. E. N. Jacquot, T. Lindel, "Five step synthesis of *rac*-Dibromophakellstatin", Industrietag, München, Oktober 2004.

M. Zöllinger, D. E. N. Jacquot, K. Lux, "Five step synthesis of *rac*-dibromophakellstatin", 7th early spring symposium of young chemists, Berlin, März 2005.

M. Zöllinger, C. Pöverlein, T. Lindel, "Towards the total synthesis of palau'amine", GDCh general meeting, Düsseldorf, September 2005.

M. Zöllinger, T. Lindel, "Total Synthesis of Dibromophakellstatin", ORCHEM, Bad Nauheim, September 2006.

M. Zöllinger, T. Lindel, "Total Synthesis of Dibromophakellstatin", Industrietag, München, Oktober 2006.