

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Neue Wege zur Totalsynthese der marinen Naturstoffe Oroidin,  
Cyclooroidin und verwandter Moleküle

Christoph Pöverlein

aus

München

**2008**

Erklärung:

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 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

Dissertation eingereicht am

18.1.2008

1. Gutachter

Prof. Dr. Thomas Lindel

2. Gutachter

Prof. Dr. Herbert Mayr

Mündliche Prüfung am

19.2.2008

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2004 bis Dezember 2007 an der Fakultät für Chemie und Pharmazie, Department Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Thomas Lindel durchgeführt.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Thomas Lindel für die interessante und anspruchsvolle Themenstellung, die wertvollen Anregungen und Ideen, seine Betreuung und Aufgeschlossenheit sowie für sein Interesse und Verständnis für die nicht immer einfache Forschungsarbeit eines Doktoranden.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Herbert Mayr sehr für die Übernahme des Koreferats.

Für die finanzielle Unterstützung danke ich vor allem Universität in Bayern e. V. für ein Stipendium nach dem Bayer. Elitförderungsgesetz. Dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (DAAD) danke ich für das Stipendium für meinen Postdoc-Aufenthalt in London, welches für mich eine große Motivation für die letzten Monate meiner Arbeit war.

Großer Dank gilt der Analytischen Abteilung des Departments Chemie, insbesondere Herrn Dr. Stevenson und Frau Dubler für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren. Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Spahl und Frau Tschuk für die Messung der Massenspektren und Frau Käser und Herrn Eicher für die Messung der Elementaranalysen. Frau Weiss von der TU Braunschweig gilt mein besonderer Dank für ihre große Unterstützung bei diversen und nicht immer ganz einfachen Verwaltungsvorgängen.

Danken möchte ich meinen jetzigen und ehemaligen Laborkollegen Petra Böhler, Laura Bräuchle, Gregor Breckle, Manuel Friedel, Alexander Schmid, Hannelore Kaspar, Bernhard Kindler, Tobias Hausmann, Gregor Golz, Christian Rauhut und Elisabeth Schöttner für die gute Aufnahme, Hilfsbereitschaft, Teamarbeit und nette Atmosphäre innerhalb des Arbeitskreises. Meinen Forschungspraktikanten Thomas Schwarz, Maximiliane Korth, Milica Gvozdenac, Jana Friedrichs, Ana Varja, Christian Naumann und Mustafa Kidik gilt mein Dank für ihre engagierte Arbeit. Meinen Kollegen Micheal Zöllinger und Nicolas Jacobi, die mit mir die Erforschung der Chemie der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide geteilt haben, danke ich für die angeregten und fruchtbaren fachlichen Diskussionen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Nicolas Jacobi für die vielen Gespräche und Diskussionen auch über die Chemie hinaus und dafür, dass er mich bei meinen Besuchen in Braunschweig stets in seiner Wohnung beherbergte.

Zum Schluss danke ich von Herzen meiner Mutter, die mich immer bedingungslos unterstützt, mir mit Rat und Tat zur Seite steht und mir durch ein fröhliches Zuhause Mut und Kraft gibt, alle Anstrengungen und Schwierigkeiten erfolgreich bewältigen zu können. Danken möchte ich auch meiner Schwester Judith, die mich noch mit anderen schönen Dingen außerhalb der Chemie ablenkt. Besonders traurig macht es mich, dass es mein Vater nicht mehr erleben durfte, dass ich es zum Doktor der Chemie geschafft habe.

## Inhaltsverzeichnis

	<b>English Summary</b>	<b>1</b>
<b>I</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>2</b>
<b>II</b>	<b>Allgemeiner Teil</b>	<b>8</b>
<b>1.</b>	<b>Biomimetische Synthesen</b>	<b>8</b>
<b>2.</b>	<b>Fragestellungen und Zielsetzung dieser Arbeit</b>	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>Pyrrrol-Imidazol-Alkaloide</b>	<b>14</b>
3.1	Strukturen und biologische Wirkungen	14
3.2	Erkenntnisse und Hypothesen zur Biosynthese	21
3.3	Erfolge und Herausforderungen der Totalsynthese	31
<b>III</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>40</b>
<b>1.</b>	<b>Diels-Alder-Reaktionen mit Oroidin (16) und Modellverbindungen</b>	<b>40</b>
1.1	Das Ageliferin-Problem	40
1.2	Darstellungen geeigneter Modellverbindungen	42
1.3	Diels-Alder-Reaktionen mit <i>N</i> -Phenylmaleimid ( <b>107</b> ) und Maleimid ( <b>150</b> )	47
1.4	Homodimerisierungsversuche mit Oroidin ( <b>16</b> )	51
1.4.1	Einsatz von hohen Drücken und erhöhten Temperaturen	51
1.4.2	Totalsynthese von <i>rac</i> -Cyclooroidin ( <b>18</b> )	52
<b>2.</b>	<b>Gibt es eine biomimetische Umwandlung von Cyclooroidin (18) zu den Agelastatinen?</b>	<b>55</b>
2.1	Die Agelastatine – neue Wirkstoffe aus dem Meer?	55
2.2	Neue Hypothese zur Biosynthese: Cyclooroidin ( <b>18</b> ) als Ausgangs- verbindung	57
2.3	Vorschläge zu chemisch-genetischen Studien mit den Agelastatinen	58
2.4	Zyklisierungsversuche an Acyliminen	61
2.5	Zyklisierung über oxidierte Oroidinanaloga?	66
2.5.1	Synthese von Dehydrooroidin ( <b>210</b> )	66
2.5.2	Darstellung der <i>N</i> -methylierten Verbindungen <b>211</b> und <b>213</b>	70
2.5.3	Synthese von <i>N</i> -Methyloroidin ( <b>239</b> )	72

<b>3.</b>	<b>Neue Strategien zum Aufbau von 2-Aminoimidazolen</b>	<b>75</b>
3.1	Strategien zum Aufbau von 2-Aminoimidazolen	75
3.2	Ein Vergleich der bekannten Synthesen von Oroidin	77
3.3	Entwicklung neuartiger 2-Aminoimidazolbausteine	79
3.3.1	Darstellung und Einsatz des stabilen Iminophosphorans <b>282</b>	79
3.3.2	<i>N</i> -tritylgeschütztes 2-Amino-4-iodimidazol <b>298</b>	82
3.3.3	Synthese von Dehydrooroidin ( <b>210</b> ) ausgehend von <b>298</b>	85
3.3.4	Versuche zur Darstellung dihalogenierter 2-Aminoimidazole	86
<b>4.</b>	<b>Untersuchungen zum chemischen Verhalten von Dehydrooroidin (<b>210</b>), der Ketoverbindung <b>212</b> und Cyclooroidin (<b>18</b>)</b>	<b>90</b>
4.1	Versuche zur Zyklisierung von Dehydrooroidin ( <b>210</b> ) und der Ketoverbindung <b>212</b> zum Naturstoff Stevensin ( <b>39</b> )	90
4.2	Oxidationsversuche an Cyclooroidin ( <b>18</b> )	93
4.3	Vergleich der Reaktivitäten von Oroidin ( <b>16</b> ) und Dehydrooroidin ( <b>210</b> )	96
<b>IV</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>98</b>
<b>1.</b>	<b>Geräte, Reagenzien und Methoden</b>	<b>98</b>
<b>2.</b>	<b>Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.1</b>	<b>100</b>
<b>3.</b>	<b>Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.2</b>	<b>123</b>
<b>4.</b>	<b>Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.3</b>	<b>149</b>
<b>5.</b>	<b>Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.4</b>	<b>168</b>
<b>V</b>	<b>Kristallographischer Anhang</b>	<b>170</b>
<b>1.</b>	<b>Einkristall-Strukturanalyse von <b>209</b></b>	<b>170</b>
<b>2.</b>	<b>Einkristall-Strukturanalyse von <b>298</b></b>	<b>172</b>
<b>3.</b>	<b>Einkristall-Strukturanalyse von <b>323</b></b>	<b>177</b>
<b>VI</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>181</b>
<b>VII</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>183</b>







## English Summary

Pyrrole-imidazole alkaloids are exclusively found in marine sponges and show various and interesting biological activities. The more than 110 natural products are non-cyclized, cyclized, or dimeric derivatives of a single key building block, oroidin. Due to the limited availability of these alkaloids from natural sources, an access by total synthesis is essential for the investigation of their chemical properties and biological activities.

This work addresses to the chemistry of the key metabolite oroidin and related molecules. It is still unknown how oroidin could undergo a cyclodimerisation to the formal [4+2]-cycloaddition product ageliferin.

Regarding the reactivity of oroidin, the first Diels-Alder reactions of oroidin with the electron-poor dienophiles maleimide and *N*-phenylmaleimide were observed. The relative stereochemistry could be confirmed as *endo* by NOESY experiments. Heating oroidin in the absence of any reaction partner did not result in a dimerisation but in an intramolecular cyclisation to the natural product *rac*-cyclooroidin. This biomimetic reaction is the first and so far only conversion of oroidin to another pyrrole-imidazole alkaloid. Since cyclooroidin features the ABD-ring system of the cytotoxic alkaloid (–)-agelastatin A, we put forward a new hypothesis for the biosynthesis of the agelastatins starting with a cyclooroidin-like cyclisation. However, even simple modifications led to a change in reactivity. *N*-methylated oroidin, for example, lost its reactivity and the alkyne analog of oroidin, dehydrooroidin, showed a regioselective hydration. Treatment of cyclooroidin with MeCO<sub>3</sub>H oxidized the imidazole and left the pyrrole unaffected.

In this work new methods for the oxidation and azidation of alcohols in the presence of a free 2-aminoimidazole moiety are reported. Trityl protected 4-iodoimidazole could be transformed into building blocks for the synthesis of 2-aminoimidazoles by azidation and reduction. Derivatives of the unknown 2-aminourocenic acid could be prepared in good yields by Heck reactions with acrylates or acrylamide and deprotection with TFA/H<sub>2</sub>O. Sonogashira reactions led to several alkynes, which could be transformed into 4-acylimidazoles by regioselective hydration of the triple bond.

Several improvements and variations in the syntheses and work-up procedures helped to obtain a variety of molecules bearing a 2-aminoimidazole unit.

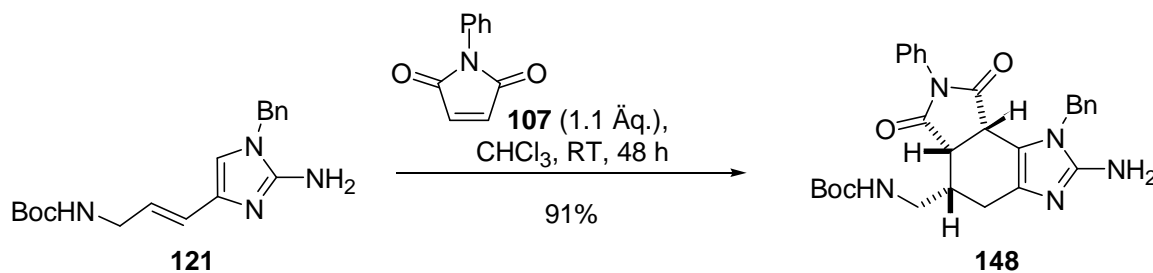
## I Zusammenfassung

Die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide stellen eine Klasse von derzeit über 110 bekannten Naturstoffen dar, die ausschließlich in marinen Schwämmen gefunden werden. Strukturell lassen sich diese Alkaloide durch Zyklisierungen oder Dimerisierungen von einem Hauptmetaboliten ableiten, dem Oroidin (**16**). Viele dieser Naturstoffe zeigen interessante biologische Wirkungen, die sie für weitere Untersuchungen interessant werden ließen. Da durch Isolierung nur geringe Mengen aus den Organismen gewonnen werden können, ist in erster Linie der Zugang zu diesen Substanzen durch Totalsynthese für ihre weitere Erforschung von Bedeutung.<sup>10</sup>

In dieser Arbeit konnten folgende Erkenntnisse zum chemischen Verhalten von Oroidin (**16**) und verwandten Verbindungen gewonnen werden:

### Es gibt Diels-Alder-Reaktionen mit Oroidin und elektronenarmen Dienophilen.

Mit der benzylgeschützten Modellverbindung **121** konnte eine Diels-Alder-Reaktion mit *N*-Phenylmaleimid (**107**) als Dienophil erreicht werden und die relative Stereochemie als *endo* durch ein NOESY-Experiment bestätigt werden (Schema 1).



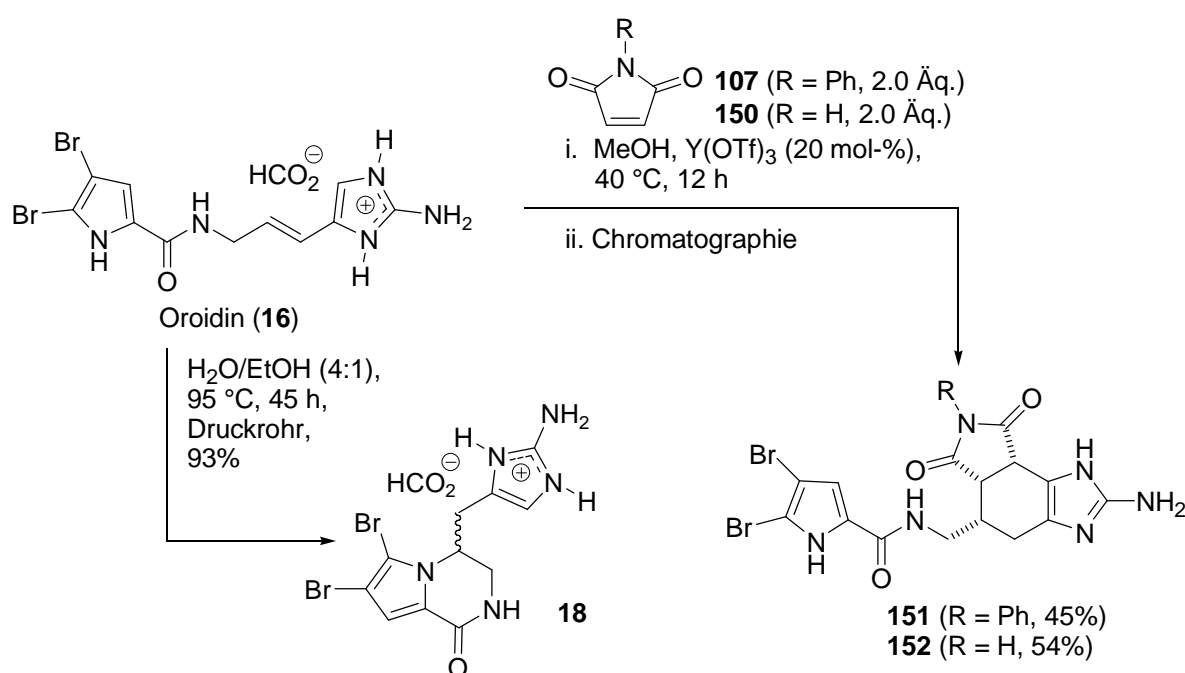
**Schema 1:** Diels-Alder-Reaktion der Modellverbindung **121** mit *N*-Phenylmaleimid (**107**) als Dienophil.

Auch Oroidin (**16**) ließ sich mit den Maleimiden **107** und **150** in MeOH und unter Zusatz von Y(OTf)<sub>3</sub> zu den Diels-Alder-Produkten **151** und **152** umsetzen. Es konnte gezeigt werden, dass Oroidin als Dien gegenüber elektronenarmen Dienophilen fungieren kann (Schema 2).

### Oroidin zyklisiert zu Cyclooroidin und zeigt keine Homodimerisierung.

In Abwesenheit anderer Reaktionspartner konnte keine Homodimerisierung, sondern eine intramolekulare Zyklisierung zu *rac*-Cyclooroidin (**18**) beobachtet werden, die in protischen Lösemitteln ab einer Temperatur von 65 °C beginnt und in H<sub>2</sub>O ohne nachweisbare Nebenprodukte zu vollständigem Umsatz getrieben werden konnte (Schema 2).

Diese biomimetische Reaktion ist die erste und bisher einzige Umwandlung von Oroidin in ein anderes Pyrrol-Imidazol-Alkaloid.<sup>104</sup>

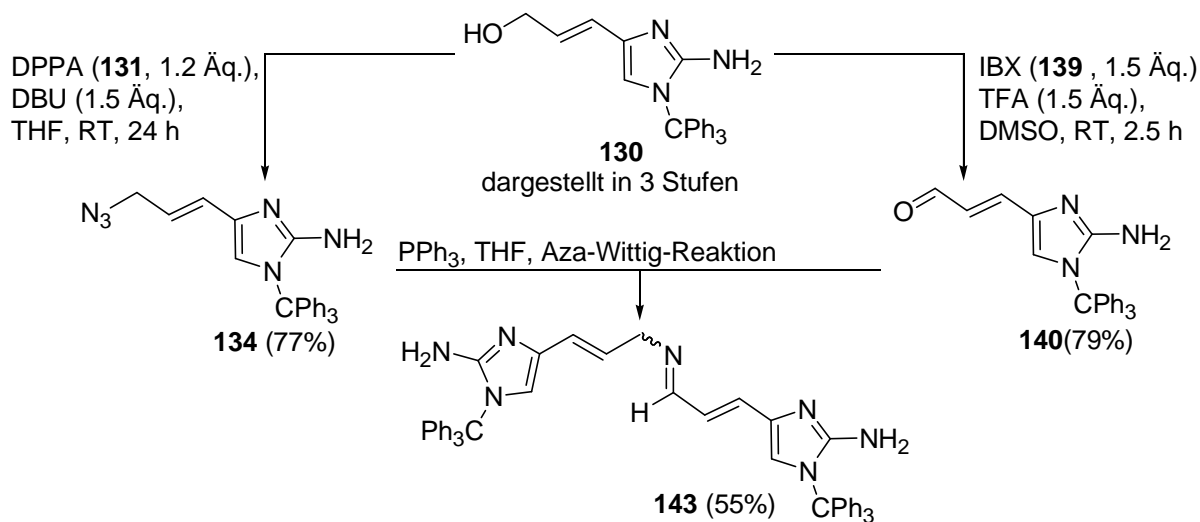


**Schema 2:** Diels-Alder-Reaktionen von Oroidin (**16**) mit elektronenarmen Dienophilen und die intramolekulare Zyklisierung zu Cyclooroidin (**18**).

### Eine Oxidation und Azidierung von Alkoholen mit 2-Aminoimidazoleinheit ist möglich.

Mit der Azidierung von Alkoholen mit DPPA (**131**, Diphenylphosphorsäureazid) und DBU<sup>96</sup> sowie der Oxidation zu Aldehyden mit IBX (**139**) in DMSO<sup>97</sup> konnten effektive Methoden für diese Umsetzungen in Gegenwart der freien 2-Aminogruppe am Imidazol gefunden werden, die an mehreren Beispielen in guten Ausbeuten angewandt werden konnten. Durch Aza-Wittig-Reaktion konnten Aldehyd **140** und

Azid **134** über eine Iminbrücke kovalent verbunden werden. Aufgrund der geringen Löslichkeit von **143** wurden keine Versuche zur Weiterreaktion unternommen, doch ist eine Entschützungs-Zyklisierungssequenz unter sauren Bedingungen denkbar.



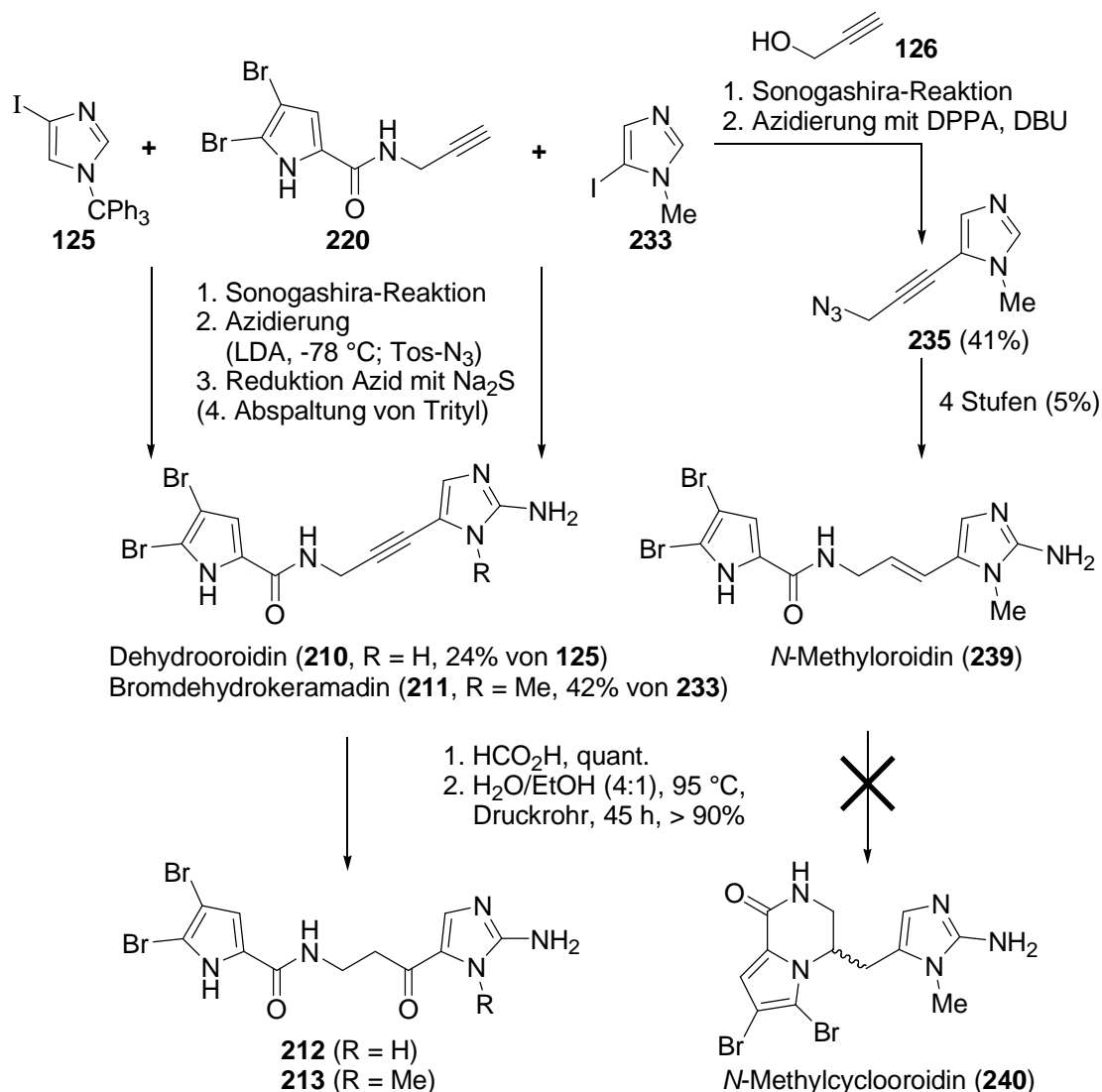
**Schema 3:** Methoden zur Oxidation bzw. Azidierung von Alkohol **130**.

### Alkinderivate bilden Ketoverbindungen durch Hydratisierung.

Die Zyklisierung von Oroidin (**16**) zu Cyclooroidin (**18**) veranlasste uns, eine neue Hypothese zur Biosynthese des biologisch aktiven Pyrrol-Imidazol-Alkaloids (-)-Agelastatin A (**161**) ausgehend von Cyclooroidin (**18**) oder einem ähnlichen Molekül zu formulieren. Die Untersuchungen zeigten, dass eine solche intramolekulare Zyklisierung bereits durch einzelne Veränderungen am Molekül verhindert wurde.

*N*-Methyloroidin (**239**) zeigte keinerlei Reaktion unter den Bedingungen für die Bildung von Cyclooroidin (**18**), während die Alkinderivate (**210**) und (**211**) regioselektiv Wasser in Position C-10 anlagerten und die Ketoverbindungen **212** und **213** ergaben.

Bei der Synthese der Alkine **210** und **211** erwies sich der Einsatz des Alkinbausteins **220** als sehr vorteilhaft.

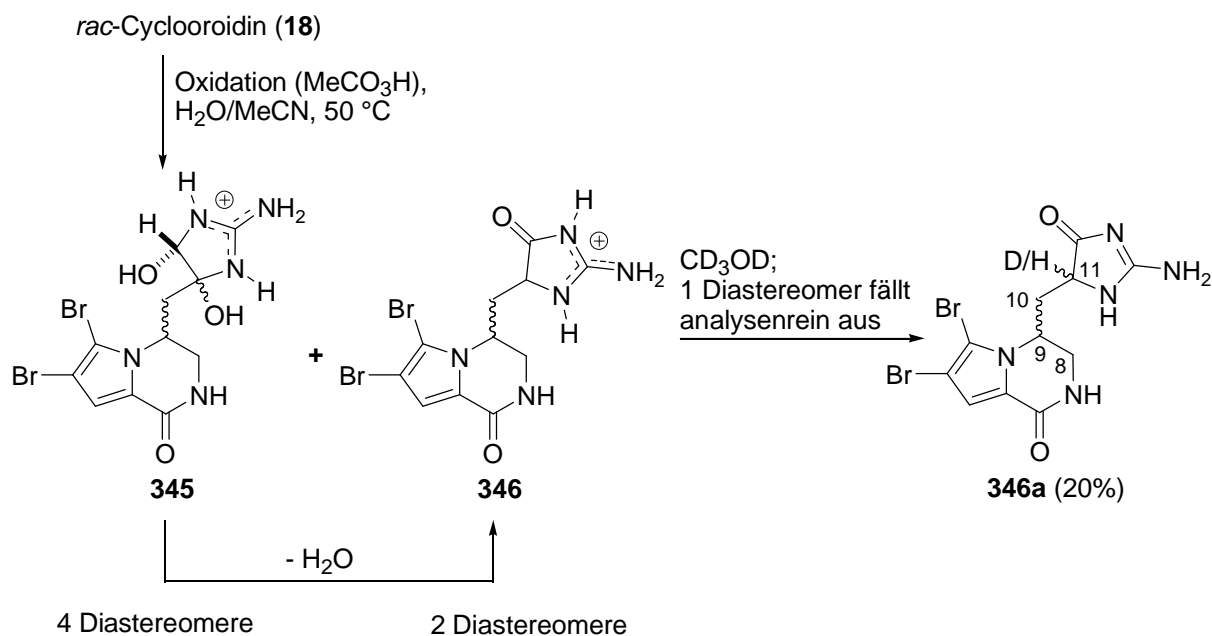


**Schema 4:** Darstellung von Dehydrooroidin (**210**), Bromdehydrokeramadin (**211**) und *N*-Methyloroidin (**239**) und deren Reaktionen bei 95 °C.

### Cyclooroidin wird von Peressigsäure am Imidazolring oxidiert.

*rac*-Cyclooroidin (**18**) konnte mit einem Überschuss an Peressigsäure oxidiert werden. Es zeigte sich, dass nur der Imidazolring oxidiert wurde, während keine Anzeichen für eine denkbare Oxidation des Pyrrolrings gefunden werden konnten. Die erhaltene Mischung der aus mehreren Diastereomeren bestehenden Produkte **345** und **346** konnte durch Säulenchromatographie an Kieselgel RP-18 nicht vollständig getrennt werden, doch konnte ein Diastereomer **346a** analysenrein erhalten werden, da es aus der Lösung der Mischung in CD<sub>3</sub>OD als Niederschlag ausfiel. Um welches der beiden möglichen Diastereomere es sich handelt, konnte

nicht geklärt werden, da das entscheidende 11-*H*-Signal trotz Rückprotonierung und Spektroskopie in DMSO-*d*<sub>6</sub> zum Teil noch durch Deuterium ausgetauscht war. Eine Hydrolyse der Ketoverbindung **346** zu einem Hydantoin würde zu den Naturstoffen Agesamid A (**26**) oder B (**27**) führen.



durch Chromatographie (RP-18) nicht vollständig trennbar

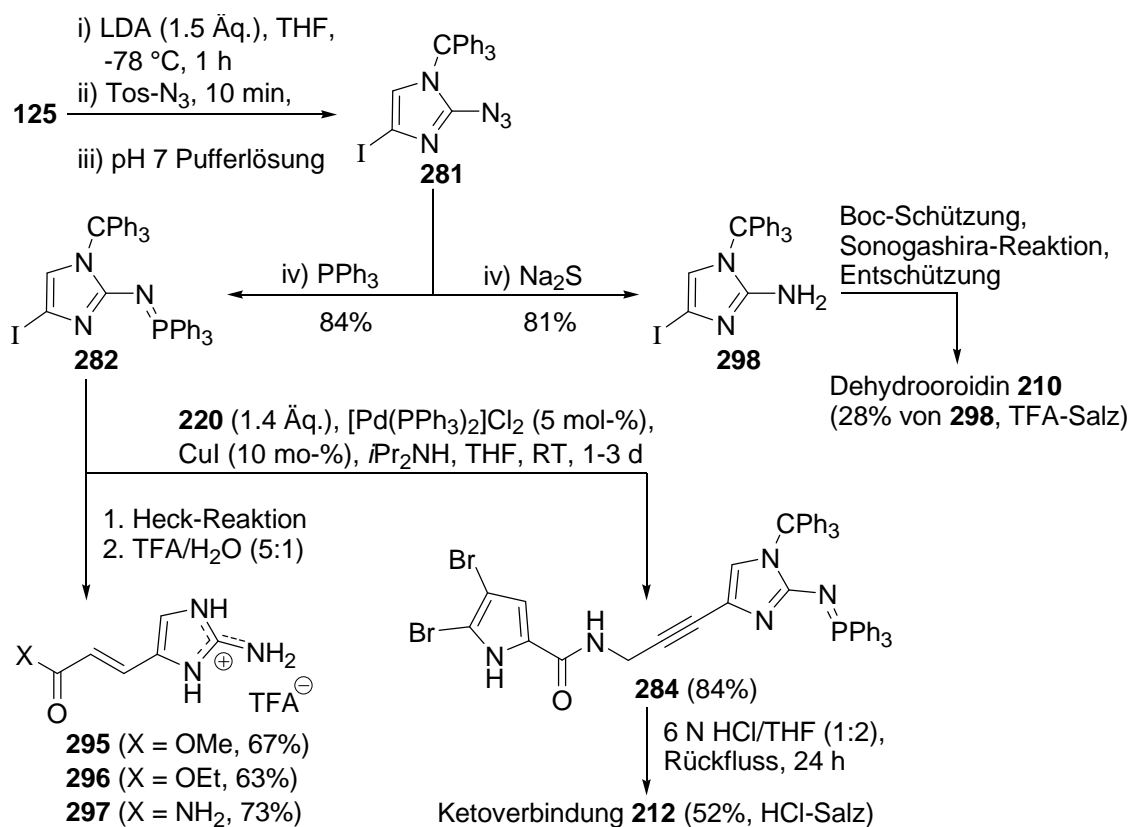
**Schema 5:** Oxidation von Cyclooroidin (**18**) mit MeCO<sub>3</sub>H zum Diol **345** und der Ketoverbindung **346**.

**Es gibt 2-Aminoimidazolbausteine, die für den Aufbau von funktionalisierten 2-Aminoimidazolverbindungen durch Kreuzkupplungsreaktionen geeignet sind.**

Auf Basis einer einfachen Synthese des Iminophosphorans **282** und des 2-Aminoimidazols **298** aus 4-Iodimidazol **125** konnte eine neue Strategie zum Aufbau von 2-Aminoimidazolen über Palladiumchemie erarbeitet werden. Das Iminophosphoran **282** erwies sich als deutlich reaktiver als **298** und ermöglichte neben Sonogashira- auch Heck-Reaktionen, aus denen nach Entschützung erstmals Derivate der unbekannt 2-Aminourocansäure dargestellt werden konnten.

Die stark sauren Bedingungen und das anwesende H<sub>2</sub>O führten dazu, dass die Alkine bereits während der Entschützung teilweise hydratisiert wurden.<sup>136</sup>

Dehydrooroidin (**210**) konnte erhalten werden, indem zunächst die Reaktivität von 2-Aminoimidazol **298** durch Boc-Schätzung erhöht wurde, wodurch die Sonogashira-Reaktion mit dem Alkin **220** und anschließend eine Entschätzung unter wasserfreien Bedingungen möglich waren.



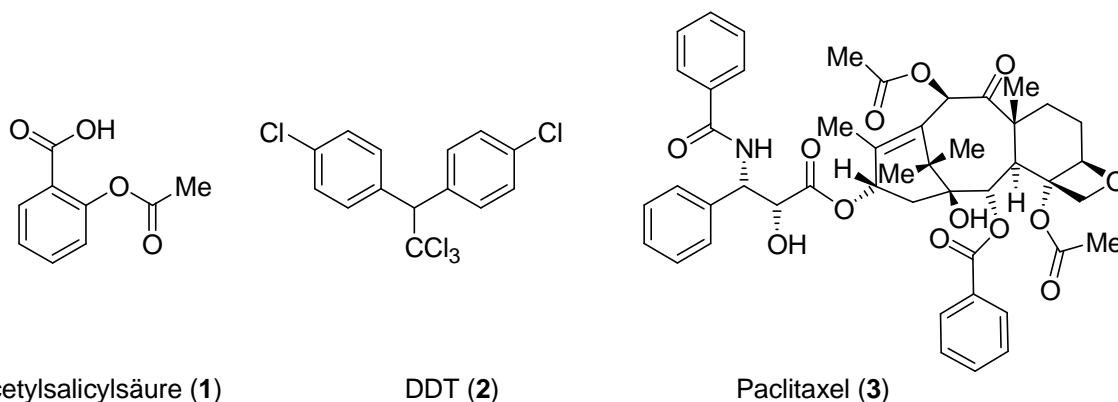
**Schema 6:** Darstellung und Einsatz der 2-Aminoimidazolbausteine **282** und **298**.

## II Allgemeiner Teil

### 1. Biomimetische Synthesen

„Science for a better life“<sup>1</sup> – so einfach dieser Werbeslogan der Bayer AG auch scheinen mag, enthält er doch das wesentliche Ziel, welches jede Art von Forschung haben sollte: Das Leben der Menschen zu verbessern.

Zweifelsohne hat die organische Totalsynthese ihren Beitrag zur technischen und gesellschaftlichen Entwicklung der Menschheit geleistet. Vor allem der hohe medizinische Standard und umweltverträglicher Pflanzenschutz, die Jahr für Jahr helfen, Leben zu retten, Leiden zu lindern und Ernten zu schützen, sind ohne chemisch synthetisierte Stoffe kaum vorstellbar.



Acetylsalicylsäure (1)

DDT (2)

Paclitaxel (3)

**Abb. 1:** Die Arzneimittel Acetylsalicylsäure (1) und Paclitaxel (3) sowie das Insektizid DDT (2).

Durch die synthetische Darstellung reiner Substanzen wurden der gezielte Einsatz und eine genaue Dosierung der Wirkstoffe ermöglicht, die für eine effektive Anwendung essentiell sind. Ein Beispiel für den großen Erfolg synthetisch gewonnener Substanzen ist das erfolgreichste Medikament aller Zeiten, das Aspirin® (Acetylsalicylsäure (1)). Zwar war die schmerzlindernde und fiebersenkende Wirkung von Extrakten der Weidenrinde (*Cortex Salicis*) bereits im antiken Griechenland bekannt, doch ermöglichten erst die Identifizierung der wirksamen Bestandteile als Salicylsäurederivate und die eher zufällige Entdeckung von **1** als gut verträgliche Variante den Erfolg als Medikament seit 1899.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Werbeslogan der Bayer AG 2007, vgl. [www.scienceforabetterlife.bayer.com](http://www.scienceforabetterlife.bayer.com).

<sup>2</sup> *Römpf Chemielexikon*, 10. Auflage, Bd. 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1999, S. 40-41.



Naturstoffe und von ihnen abgeleitete Derivate dienen in vielen Fällen als Vorlage für wirksame Medikamente<sup>3</sup> und Pflanzenschutzmittel<sup>4</sup>.

Ein bekanntes Beispiel für den großen Erfolg einer billig herzustellenden Substanz ist das nicht natürliche Insektizid DDT (Dichlordiphenyltrichlorethan (**2**)). Die wirksame Eindämmung der Malaria durch Bekämpfung der Anopheles-Mücke brachte dem Schweizer Chemiker Paul Hermann Müller 1948 sogar den Nobelpreis für Physiologie und Medizin ein. Durch seine massiven Auswirkungen auf die Umwelt erlangte es später jedoch traurige Berühmtheit.<sup>5</sup>

Um komplexe Naturstoffe wie das hochwirksame und als Krebstherapeutikum Taxol<sup>®</sup> vertriebene Paclitaxel (**3**) zu synthetisieren, steht die organische Totalsynthese vor einem grundsätzlichen Problem:

Wie lassen sich die benötigten Chemo- und Stereoselektivitäten in der Synthese erreichen?

Dabei baut die organische Totalsynthese wie wenige andere wissenschaftlichen Zweige auf das Wissen, die Kreativität und den strategischen Weitblick des einzelnen Chemikers. Diese Herangehensweise lässt sich besonders anschaulich am Titelblatt des 2000 erschienenen Übersichtartikels von Nicolaou et al. erkennen (Abb. 2).<sup>6</sup>

Denn wie bei einem Schachspiel ist die Auswahl der richtigen Züge aus einer großen Anzahl von theoretisch möglichen Zügen entscheidend für den Erfolg.

Paclitaxel (**3**) konnte bis heute mehrfach



Abb. 2: „Totalsynthese – Kunst und Wissenschaft“<sup>6</sup>

<sup>3</sup> Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52-60.

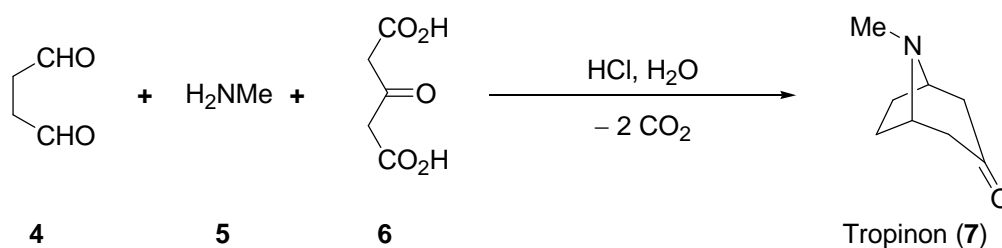
<sup>4</sup> Stetter, J.; Lieb, F. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1792-1812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1724-1744.

<sup>5</sup> (a) Mellanby, K. *The DDT story*, The British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Großbritannien, **1992**; (b) Beatty, R. G. *The DDT Myth*, John Day, New York, **1973**; (c) Röchlin, H. in *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*, Bd. 1 (Hrsg.: R. Wegler), Springer, Berlin, **1970**, S. 121-129.

<sup>6</sup> Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.

synthetisiert werden, doch waren dafür 40-50 Stufen nötig.<sup>7</sup> Dass Taxol<sup>®</sup> dennoch ein mit über einer Milliarde US-Dollar Jahresumsatz sehr erfolgreiches Medikament werden konnte, liegt an einer erfolgreichen Partialsynthese ausgehend von einem eng verwandten Vorläufermolekül, welches aus der europäischen Eibe *Taxus baccata* isoliert wird.<sup>7</sup>

Auf der Suche nach der idealen Synthese von Naturstoffen zeigte sich, dass oft großer Nutzen aus der Kenntnis der Biosynthese der betreffenden Naturstoffe gezogen werden kann. Als die vielleicht erste der an die Biosynthese angelehnten, sogenannten biomimetischen Synthesen gilt die einstufige Synthese von (±)-Tropinon (**7**) von Robinson 1917 (Schema 7). In einer Eintopfreaktion gelang es, aus äquimolaren Mengen der einfachen Ausgangsstoffe Succinaldehyd (**4**), Methylamin (**5**) und Acetondicarbonsäure (**6**) in einer Dominosequenz das Alkaloid (±)-Tropinon (**7**) herzustellen.<sup>8</sup>



**Schema 7:** Synthese von (±)-Tropinon (**7**) von Robinson.<sup>8</sup>

Als ein weiteres eindrucksvolles Beispiel soll hier die Totalsynthese von (±)-Progesteron (**15**) von Johnson et al. 1971 vorgestellt werden (Schema 8).

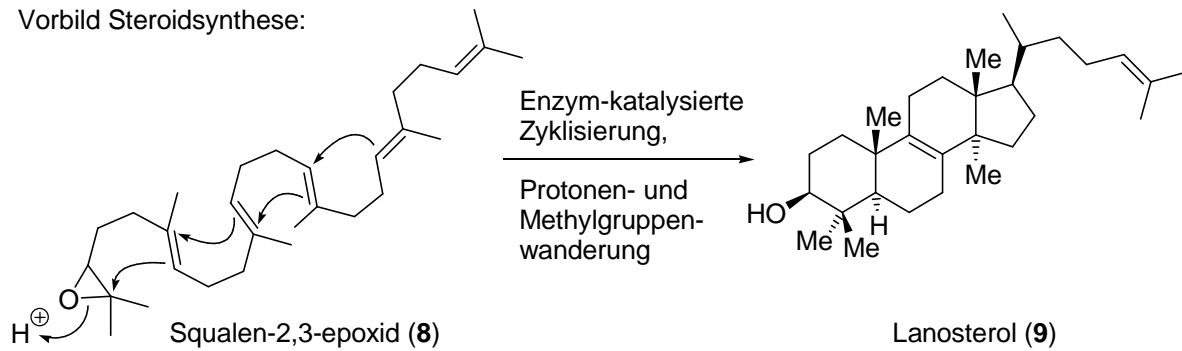
Das Steroidhormon Progesteron (**15**), welches die Gebärmutterschleimhaut auf die Einnistung einer befruchteten Eizelle vorbereitet, konnte in einer der Biosynthese der Sterodie nachempfundenen Synthese dargestellt werden. Dazu wurde durch saure Eliminierung der Hydroxygruppe des Bausteins **10** eine Zyklisierungskaskade ausgelöst, die drei Ringe des Steroidgerüsts stereoselektiv aufbaute. Durch Ozonolyse von **14** und anschließende Aldolkondensation wurde die Synthese von **15** abgeschlossen.<sup>9</sup>

<sup>7</sup> Kingston, D. G. I. *Chem. Commun.* **2001**, 867-880.

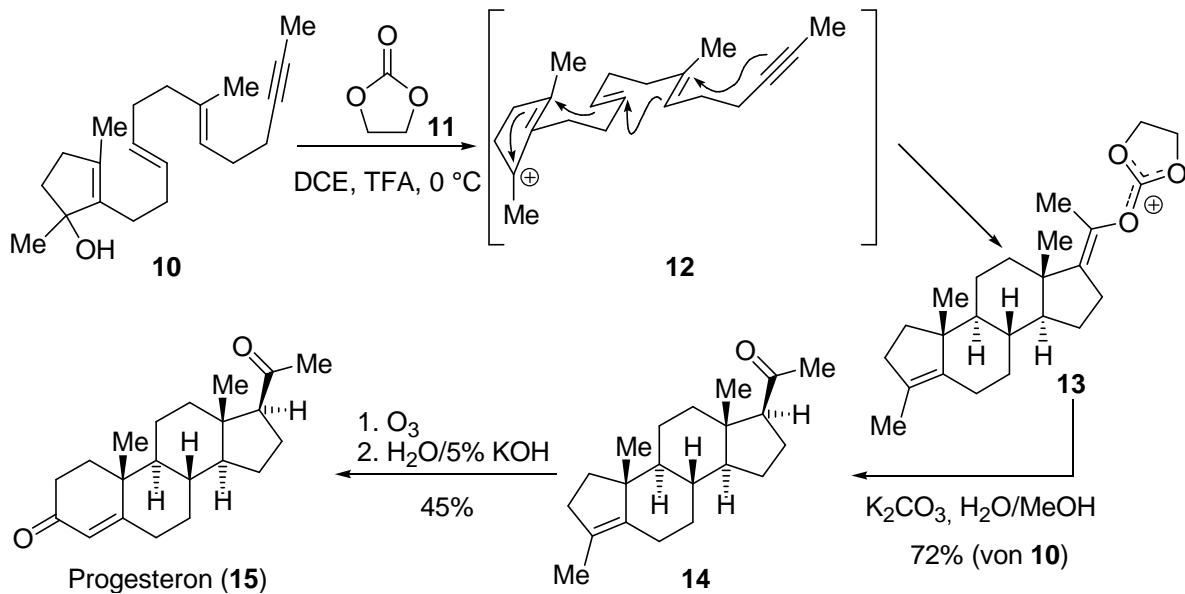
<sup>8</sup> Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 11, 762-768.

<sup>9</sup> (a) Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4332-4332;  
 (b) Gravestock, M. B.; McCarry, B. E.; Parry, R. J.; Ratcliffe, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4274-4282.

Vorbild Steroidsynthese:

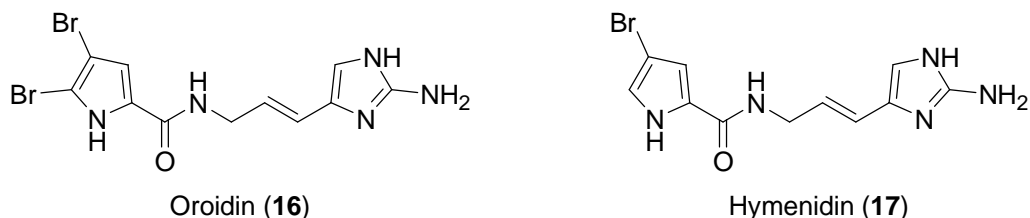


Progesteronsynthese von Johnson et al.:



**Schema 8:** Progesteron-Synthese von Johnson et al.<sup>9</sup>

Diese Doktorarbeit befasst sich mit den Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden, einer Naturstoffklasse, die ausschließlich in marinen Schwämmen gefunden wird (vgl. II.3.1).<sup>10</sup> Dabei sollten im Sinne biomimetischer Synthesen die chemischen Eigenschaften des Schlüsselmetaboliten Oroidin (16)<sup>11</sup> und chemisch verwandter Moleküle untersucht werden.



**Abb. 3:** Der Schlüsselmetabolit der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide, Oroidin (16), und seine monobromierte Variante Hymenidin (17).

<sup>10</sup> Hoffmann, H.; Lindel, T. *Synthesis* **2003**, 1753-1783.

<sup>11</sup> Forenza, S.; Minale, L.; Riccio, R.; Fattorusso, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1129-1130.

## 2. Fragestellungen und Zielsetzung dieser Arbeit

Am Beginn dieser Arbeit im Jahre 2004 blickte die Erforschung der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide bereits auf mehr als 3 Jahrzehnte Forschungsgeschichte seit der erstmaligen Isolierung von Oroidin (**16**) aus *Agelas oroides* 1971 von Fattorusso et al. zurück.<sup>11</sup> In dieser Zeit konnten über 90 verschiedene Vertreter der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide isoliert und etwa 40 Arbeiten über Totalsynthesen dieser Naturstoffe veröffentlicht werden.<sup>10</sup> Dennoch zeigt eine genauere Betrachtung die wesentlichen Probleme auf:

- Die veröffentlichten Synthesen beziehen sich mit Ausnahme der Synthese des Dimers Mauritiamin (**28**) von Horne et al. auf einfache lineare oder zyklisierte monomere Pyrrol-Imidazol-Alkaloide. Andere zyklisierte Monomere wie Cyclooroidin (**18**) und Dibromagelaspongine (**21**) sowie die dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide entzogen sich bisher ganz der erfolgreichen Synthese.
- Eine Reihe von vielversprechenden und bemerkenswerten Ergebnissen, die an vereinfachten Modellsystemen gewonnen wurden (vgl. Kapitel II, 3.3), lassen sich nicht auf den Realfall übertragen.
- Über das chemische Verhalten von Oroidin (**16**) selbst oder von anderen Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden liegen bisher fast keine Erkenntnisse vor.

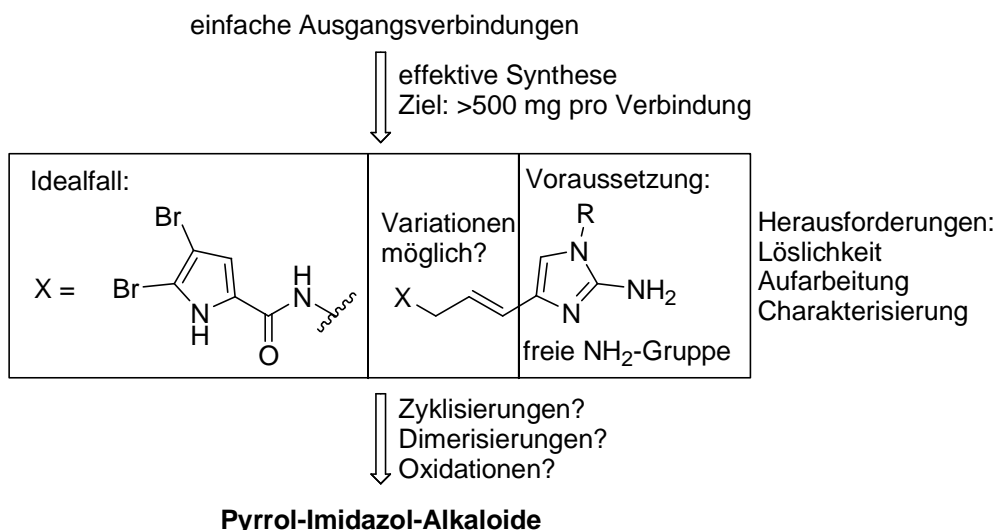
Es ergaben sich folgende Fragen:

Wie verhalten sich der ungeschützte Naturstoff Oroidin (**16**) und verwandte Moleküle unter verschiedenen chemischen Bedingungen? Sind biomimetische Zyklisierungen und Dimerisierungen möglich?

Dazu war es notwendig, einige Herausforderungen zu bewältigen (vgl. Abb. 3):

- Alle Untersuchungen sollten mit Oroidin (**16**) selbst oder mit Molekülen durchgeführt werden, die zumindest eine freie 2-Aminoimidazoleinheit besitzen.
- Die notwendigen Synthesen sollten so verbessert werden, dass sie einen effektiven Zugang zu den benötigten Verbindungen darstellen. Als Ziel wurde eine Menge von mehr als 500 mg der synthetisierten Endverbindungen formuliert, um genügend Substanz für weitere chemische Untersuchungen sowie für biologische Tests zur Verfügung zu haben.

- Besonderes Augenmerk sollte auf die Aufarbeitung, Reinigung und Analytik der freien und zum Teil protonierten 2-Aminoimidazolverbindungen gelegt werden, da diese vor allem im präparativen Maßstab größere Probleme verursachen können. Dazu sollte auch die Chromatographie an Kieselgel RP-18 auf ihre Eignung überprüft werden.



**Abb. 4:** Ziele und Voraussetzungen dieser Arbeit.

Für die Untersuchungen wurden folgende konkrete Fragestellungen formuliert:

- Kann Oroidin (**16**) mit geeigneten Dienophilen Diels-Alder-Reaktionen eingehen?
- Ist eine Homodimerisierung von Oroidin (**16**) möglich?
- Kann Cyclooroidin (**18**) durch Oxidation zu einer weiteren Zyklisierung gebracht werden?
- Wäre der Aufbau des ABCD-Ringerüsts der Agelastatine ausgehend von Cyclooroidin (**18**) möglich?
- Wie reagieren die Alkinverbindungen Dehydrooroidin (**210**) und Monobromdehydrokeramadin (**211**)?
- Gibt es gute Alternativen zu den bekannten Strategien zum Aufbau von 2-Aminoimidazolen?

### 3. Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

Seit der Isolierung von Oroidin (**16**) 1971<sup>11</sup> konnten bis heute über 110 Vertreter der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide aus verschiedenen marinen Schwämmen der Familien Agelasidae, Axinellidae und Halichondridae isoliert und identifiziert werden. Angesichts der zahlreichen Neuentdeckungen der letzten Jahre ist deshalb mit weiteren neuen Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden zu rechnen. Bemerkenswert an dieser Substanzklasse ist neben dem ungewöhnlich hohen Stickstoff-Kohlenstoff-Verhältnis von ungefähr 1 zu 2 die große strukturelle Vielfalt.<sup>10</sup>

Den Hauptmetaboliten wie Oroidin (**16**) oder Sceptrin (**50**), die mit 0.5% bis über 2% der Trockenmasse in beachtlichen Mengen in den Organismen vorliegen, konnte in Fütterungsexperimenten eindeutig ihre fraßabschreckende Wirkung und damit ihre biologische Funktion als chemische Verteidigung der sessilen Schwämme nachgewiesen werden.<sup>12</sup> Untersuchungen von Lindel et al. ermöglichten zudem Aussagen über eine genaue Struktur-Aktivitätsbedingung, die den bromierten Pyrrolteil als essentiell für die Fraßabschreckung ermittelten.<sup>13</sup>

Die meisten Pyrrol-Imidazol-Alkaloide kommen jedoch in so geringer Konzentration in den Organismen vor, dass eine fraßabschreckende Wirkung nicht mehr zum Tragen kommt. Biologische Tests weisen darauf hin, dass viele dieser Sekundärmetaboliten vielfältige Wirkungen auf lebende Systeme ausüben. Gerade diese biologischen Wirkungen lassen die Erforschung der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide zu einem hochaktuellen Forschungsgebiet werden.<sup>10</sup>

#### 3.1 Strukturen und biologische Wirkungen

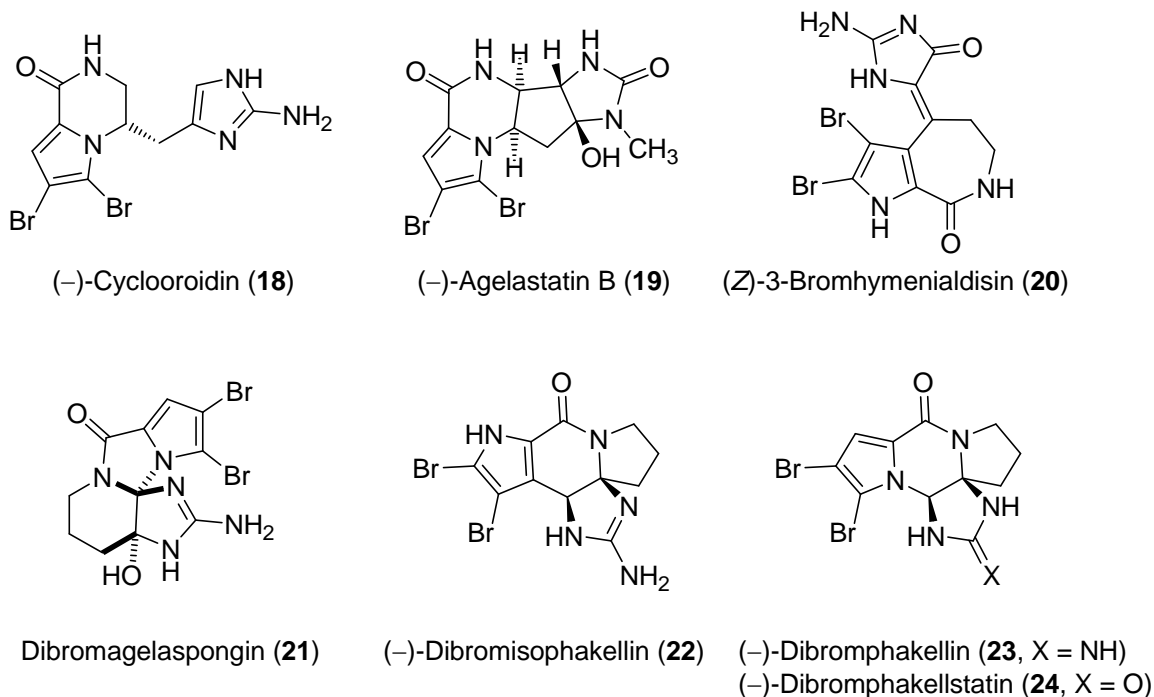
Strukturell können diese Naturstoffe in monomere, dimere und tetramere Pyrrol-Imidazol-Alkaloide eingeteilt werden.

Bei den monomeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden gibt es neben einer Reihe von linearen Vertretern wie Oroidin (**16**) oder Hymenidin (**17**) die zyklisierten Vertreter (Abb. 5). Die Variation des Bromierungsgrades der Pyrrolcarbonsäureamid-Einheit (null bis zwei Bromatome pro Pyrroleinheit) gehört dabei zu wesentlichen Merkmalen dieser Alkaloide.

---

<sup>12</sup> Chanas, B.; Pawlik, J. R.; Lindel, T.; Fenical, W. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1996**, *208*, 185-196.

<sup>13</sup> Lindel, T.; Hoffmann, H.; Hochgürtel, M.; Pawlik, J. R. *J. Chem. Ecol.* **2000**, *26*, 1477-1496.



**Abb. 5:** Verschiedene zyklisierte monomere Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

Eine weitere typische Variation der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide ist die unterschiedliche Beteiligung der Stickstoffatome der Pyrrolcarbonsäureamid-Einheit an den Zyklisierungen. Während bei (-)-Cyclooroidin (**18**)<sup>14</sup> und (-)-Agelastatin B (**19**)<sup>15</sup> der Pyrrolstickstoff und bei Dibromagelaspongine (**21**)<sup>16</sup>, (-)-Dibromphakellin (**23**)<sup>17</sup> und (-)-Dibromphakellistatin (**24**)<sup>18</sup> sogar Pyrrol- und Amidstickstoff an der Zyklisierung beteiligt sind, liegen bei (Z)-Bromhymenialdisin (**20**)<sup>19</sup> und (-)-Dibromisophakellin (**22**)<sup>20</sup> Beispiele für eine Beteiligung des Pyrrolkohlenstoffs an der Zyklisierung vor. Bei den Agelastatinen und Phakellistatinen ist zudem ein Austausch der Guanidinium-Einheit durch eine Harnstoffeinheit zu beobachten.

<sup>14</sup> Fattorusso, E.; Tagliatalata-Scafati, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9917-9922.

<sup>15</sup> M. D'Ambrosio, A. Guerriero, G. Chiasera, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1895-1902.

<sup>16</sup> Fedoreyev, S. A.; Ilyin, S. G.; Utkina, N. K.; Maximov, O. B.; Reshetnyak, M. V. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3487-3492.

<sup>17</sup> Sharma, G. M.; Burkholder, P. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 151-152.

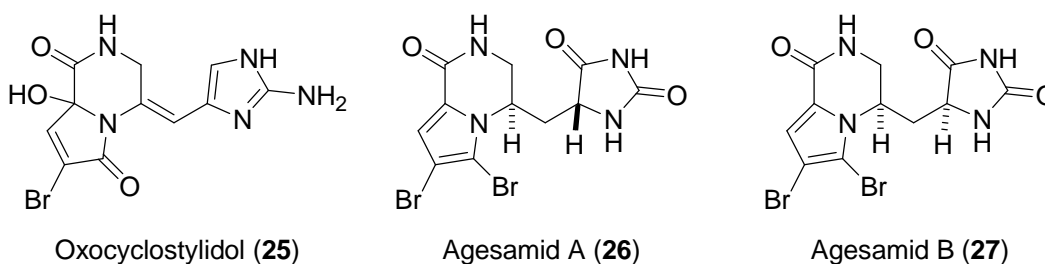
<sup>18</sup> Pettit, G. R.; McNulty, J.; Herald, D. L.; Doubek, D. L.; Chapuis, J. C.; Schmidt, J. M.; Tackett, L. P.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 180-183.

<sup>19</sup> (a) Supriyono, A.; Schwarz, B.; Wray, V.; Witte, L.; Muller, W. E.; Van Soest, R.; Sumaryono, W.; Proksch, P. *Z. Naturforsch. C* **1995**, *50*, 669-674. (b) Eder, C.; Proksch, P.; Wray, V.; Steube, K.; Bringmann, G.; Van Soest, R. W. M.; Ferdinandus, E.; Pattisina, L.; Wiryowidagdo, S.; Moka, W. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 184-187.

<sup>20</sup> Fedoreyev, S. A.; Utkina, N. K.; Ilyin, S. G.; Reshetnyak, M. V.; Maximov, O. B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3177-3180.

Besondere biologische Wirkungen zeigen neben den Agelastatinen, die in Kapitel III, 2. genauer vorgestellt werden, die Hymenialdisine als Kinaseinhibitoren<sup>21</sup> und (-)-Dibromphakellstatin (**24**), welches zytostatische Aktivität gegen humane Krebszelllinien zeigt (ED<sub>50</sub>: 0.11 µg/mL bei SK-MEL-5 und KM20L2).<sup>18</sup>

Dass die Entdeckung neuer monomerer Pyrrol-Imidazol-Alkaloide noch immer nicht abgeschlossen ist, verdeutlichen das von Köck et al. 2005 publizierte Oxocyclostylidol (**25**)<sup>22</sup> und die beiden 2006 veröffentlichten Diastereomere Agesamid A (**26**) und B (**27**).<sup>23</sup>



**Abb. 6:** Die seit 2004 neuentdeckten Pyrrol-Imidazol-Alkaloide Oxocyclostylidol (**25**) und Agesamid A (**26**) und B (**27**).

Diese drei Naturstoffe, deren absolute Stereochemie noch nicht aufgeklärt werden konnte, können als oxidierte Varianten von Cyclooroidin (**18**) angesehen werden, wobei bei Agesamid A (**26**) und B (**27**) das 2-Aminoimidazol formal zu Hydantoin oxidiert bzw. hydrolysiert ist. Diese beiden Naturstoffe konnten durch eine NMR-spektroskopische Analyse eines Rohextraktes mittels eines DOSY-Experiments (**diffusion-ordered NMR spectroscopy**) entdeckt werden. Dabei konnten die Signale der unterschiedlichen Komponenten aufgrund ihrer unterschiedlichen Diffusionskonstanten unterschieden und durch den Abgleich mit den spektroskopischen Daten bekannter Naturstoffe diese beiden unbekannt Substanzen identifiziert werden, die anschließend durch HPLC isoliert werden konnten.<sup>23</sup>

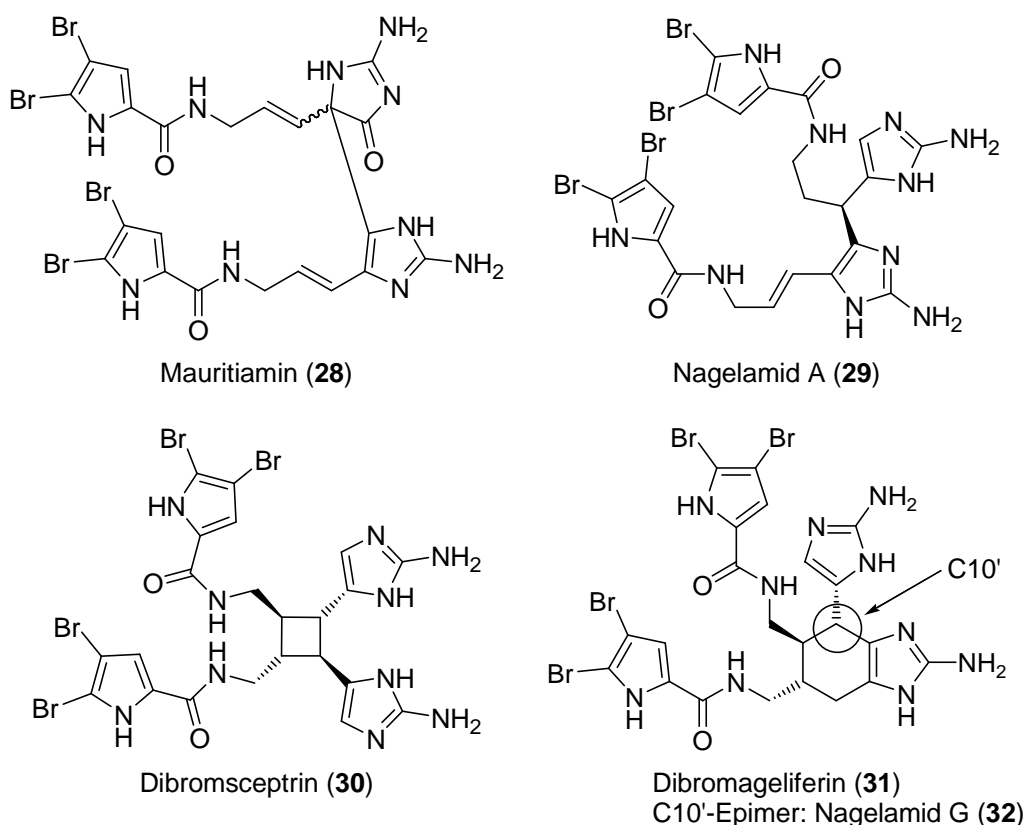
<sup>21</sup> (a) Tasdemir, D.; Mallo, R.; Greenstein, M.; Feldberg, L. R.; Kim, S. C.; Collins, K.; Wojciechowicz, D.; Mangalindan, G. C.; Concepción, G. P.; Harper, M. K.; Ireland, C. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 529-532. (b) Wan, Y.; Hur, W.; Cho, C. Y.; Liu, Y.; Adrian, F. J.; Lozach, O.; Bach, S.; Mayer, T., Fabbro, D.; Meijer, L.; Gray, N. S. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 247-259. (c) Meijer, L.; Thunnissen, A. M.; White, A. W.; Garnier, M.; Nikolic, M.; Tsai, L. H.; Walter, J.; Cleverley, K. E.; Salinas, P. C.; Wu, Y. Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E. M.; Kim, S. H.; Pettit, G. R. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 51-63.

<sup>22</sup> Grube, A.; Köck, M. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1212-1214.

<sup>23</sup> Tsuda, M.; Yasuda, T.; Fukushi, E.; Kawabata J.; Sekiguchi, M.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4235-4238.



Von den dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden sind bis heute etwa 30 verschiedene Vertreter bekannt. 1981 konnten Faulkner et al. Sceptrin (**50**) aus *Agelas oroides* mit einem beachtlichen Gehalt von 2.1% der Trockenmasse isolieren und die Struktur dieses ersten echten Dimers von Hymenidin (**17**) durch Röntgenstrukturanalyse aufklären.<sup>24</sup> Mauritiamin (**28**)<sup>25</sup>, Nagelamid A (**29**)<sup>26</sup>, Dibromsceptrin (**30**)<sup>27</sup> und Dibromageliferin (**31**)<sup>27,28</sup> sind Vertreter der vier Dimerisierungsmodi der nicht zyklisierten Dimere. Dabei sind **29**, **30** und **31** echte Dimere von zwei Oroidin-einheiten, die nur über eine bzw. zwei C-C-Bindungen verbunden sind.



**Abb. 7:** Dimere Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

Bei den Agelifenerinen sind bis heute drei Vertreter mit verschiedenem Bromierungsgrad (2 bis 4 Bromatome) bekannt, und bei der Sceptrin-Familie konnten sogar alle

<sup>24</sup> Walker, R. P.; Faulkner, D. J.; Van Engen, D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6772-6773.

<sup>25</sup> Tsukamoto, S.; Kato, H.; Hirota, H.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 501-503.

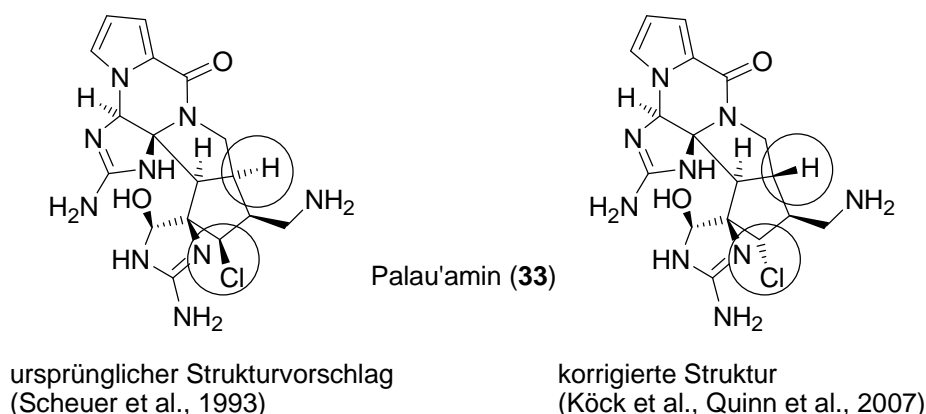
<sup>26</sup> Endo, T.; Masashi, T.; Okada, T.; Mitsuhashi, S.; Shima, H.; Kikuchi, K.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1262-1267.

<sup>27</sup> Keifer, P. A.; Schwartz, R. E.; Koker, M. E. S.; Hughes Jr., R. G.; Rittschof, D.; Rinehart, K. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2965-2975.

<sup>28</sup> Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Murayama, T.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y.; Ishibashi, M.; Iwamura, M.; Ohta, T.; Nozoe, S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5579-5586.

denkbaren Varianten gefunden werden.<sup>29</sup> Die Sceptrin-Familie wird zudem noch durch den oxidierten Vertreter Oxosceptrin (**103**)<sup>27</sup> und Nakamurasäure (**104**)<sup>30</sup> erweitert (vgl. Kapitel II, 3.3). Die 2004 publizierten acht Nagelamide besitzen keine so enge strukturelle Verwandtschaft: Während das abgebildete Nagelamid A (**29**) und die drei sehr ähnlichen Naturstoffe Nagelamid B, C und D einen bisher unbekanntem Dimerisierungsmodus aufweisen, sind die Nagelamide E (**52**), F und G (**32**) C10'-Epimere der drei Ageliferine. Nagelamid H ist eine strukturelle Variation von Mauritiamin (**28**).

Bei Sceptrin (**50**) konnte eine große Affinität gegenüber dem Somatostatin-Rezeptor nachgewiesen werden ( $IC_{50}$  27  $\mu\text{g/mL}$ )<sup>24</sup>, und Ageliferin (**51**) ist ein potenter Actomyosin-ATPase-Aktivator.<sup>28</sup> 2007 wurde von Melander et al. eine interessante Hemmung des Biofilmaufbaus von *Pseudomonas aeruginosa* durch zwei von Ageliferin abgeleitete Modellverbindungen beobachtet.<sup>31</sup>



**Abb. 8:** Korrigierte Struktur von Palau'amin (**33**).

Das bekannteste Pyrrol-Imidazol-Alkaloid ist das 1993 von Scheuer et al. aus *Stylotella aurantium* isolierte Palau'amin (**33**).<sup>32,33</sup> Seine 9 Stickstoffatome, 8 stereogenen Zentren, 6 Ringe, von denen 5 anelliert sind, und 2 Spirozentren bei einer molaren Masse von nur 420 g/mol sind Beleg für die außergewöhnliche strukturelle Komplexität dieses Naturstoffes. Da Palau'amin (**33**) zudem über eine

<sup>29</sup> Assmann, M.; Köck, M. *Z. Naturforsch. C* **2002**, 57, 157-160.

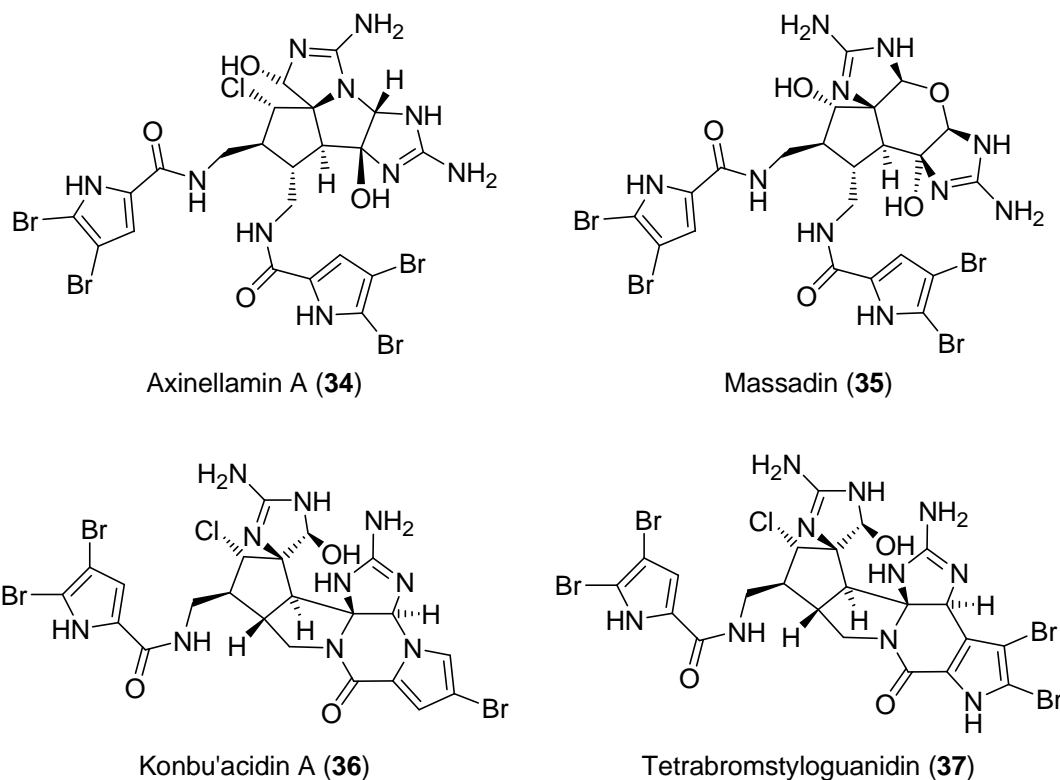
<sup>30</sup> Eder, C.; Proksch, P.; Wray, V.; van Soest, R. W. M.; Ferdinandus, E.; Pattisina, L. A.; Sudarsono *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1295-1297.

<sup>31</sup> Huigens III, R. W.; Richards, J. J.; Parise, G.; Ballard, T. E.; Zeng, W.; Deora, R.; Melander, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6966-6967.

<sup>32</sup> Kinzel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3376-3377.

<sup>33</sup> Kinzel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Swali, R.; Skoropowski, G.; Scheuer, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3281-3286.

immunsuppressive Wirkung verfügt ( $IC_{50} < 18$  ng/mL in einer gemischten Lymphozyten-Reaktion), ist in den letzten Jahren ein bisher erfolgloses Rennen um die Totalsynthese entbrannt.<sup>34,35</sup> Mulzer schrieb erst 2007 in einem Artikel über Organische Totalsynthese über Palau'amin (**33**): „Selbst strukturelle Alpträume wie Diazonamid A, CP-Moleküle oder Garsubellin A haben sich der Totalsynthese gebeugt, wiewohl Bielschowskysin, Vinigrol, Palau'amin oder Communesin dem weltweiten Ansturm der Synthetiker noch immer hartnäckig trotzen.“<sup>36</sup>



**Abb. 9:** Zyklisierte dimere Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

„Challenge Palau'amin“<sup>34</sup> und „The Pursuit of Palau'amin“ („Die Jagd auf Palau'amin“)<sup>35</sup> wurden Schlagworte für die Forschungsbemühungen um die zyklisierten dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide, von denen im Laufe der Jahre weitere Vertreter isoliert wurden, die vier verschiedene Zyklisierungsmodi aufweisen. In Abb. 9 werden mit Axinellamin A (**34**)<sup>37</sup>, Massadin (**35**)<sup>38</sup>, Konbu'acidin A (**36**)<sup>39</sup> und dem

<sup>34</sup> Jacquot, D. E. N.; Lindel, T. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1551-1565.

<sup>35</sup> Köck, M.; Grube, A.; Seiple, I. B.; Baran, P. S. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6706-6714; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6586-6594.

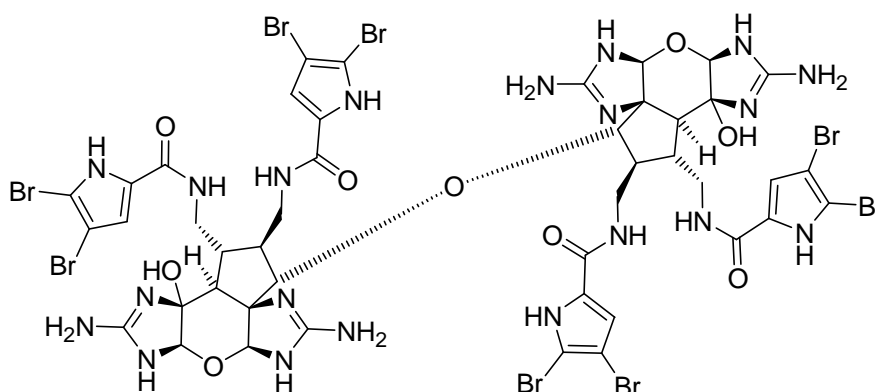
<sup>36</sup> Mulzer, J. *Nachr. Chem.* **2007**, *55*, 731-738.

<sup>37</sup> Urban, S.; de Almeida Leone, P.; Carroll, A. R.; Fechner, G. A.; Smith, J.; Hooper, J. N. A.; Quinn, R. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 731-735.

<sup>38</sup> Nishimura, S.; Matsunaga, S.; Shibazaki, M.; Suzuki, K.; Furihata, K.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2255-2257.

erst kürzlich isolierten Tetrabromstyloguanidin (**37**)<sup>40</sup> als Vertreter der Styloguanidine<sup>33,41</sup> Beispiele dieser Modi gezeigt. Ein Vergleich mit den später aufgeklärten **34** und **35** ergab erste Zweifel an der Aufklärung der relativen Stereochemie der Alkaloide vom Palau'amin- und Styloguanidin-Typ. 2007 veröffentlichten Fusetani et al.,<sup>42</sup> Köck et al.<sup>40</sup> und Quinn et al.<sup>43</sup> übereinstimmend eine korrigierte Struktur von Palau'amin (**33**), die durch NMR-Daten ermittelt wurde. In diesem Jahr wurde von Overman et al. außerdem eine synthetische Studie publiziert, die ebenso Indizien für den neuen Strukturvorschlag lieferte.<sup>44</sup>

Mit der Isolierung von Stylissadin A (**38**) und B konnten Köck et al. 2006 erstmals sogar tetramere Pyrrol-Imidazol-Alkaloide präsentieren.<sup>45</sup> Dabei lassen sich gut die zwei Massadineinheiten erkennen, die bei **38** durch eine Etherbrücke miteinander verbunden sind. Quinn et al. konnten in einem High-throughput Screening **38** als Antagonisten des P2X<sub>7</sub>-Rezeptors in THP-1 Zellen identifizieren (IC<sub>50</sub> = 0.7 μM), welche bei vielen Entzündungsprozessen eine Rolle spielen.<sup>46</sup>



Stylissadin A (**38**)

**Abb. 10:** Das 2006 entdeckte tetramere Pyrrol-Imidazol-Alkaloid Stylissadin A (**38**).

<sup>39</sup> Kobayashi, J.; Suzuki, M.; Tsuda, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15681-15684.

<sup>40</sup> Grube, A.; Köck, M. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2372-2376; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2320-2324.

<sup>41</sup> Kato, T.; Shizuri, Y.; Izumida, H.; Yokoyama, A.; Endo, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2133-2136.

<sup>42</sup> Kobayashi, H.; Kitamura, K.; Nagai, K.; Nakao, Y.; Fusetani, N.; van Soest, R. W. M.; Matsunaga, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2127-2129.

<sup>43</sup> Buchanan, M. S.; Carroll, A. R.; Quinn, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4573-4574.

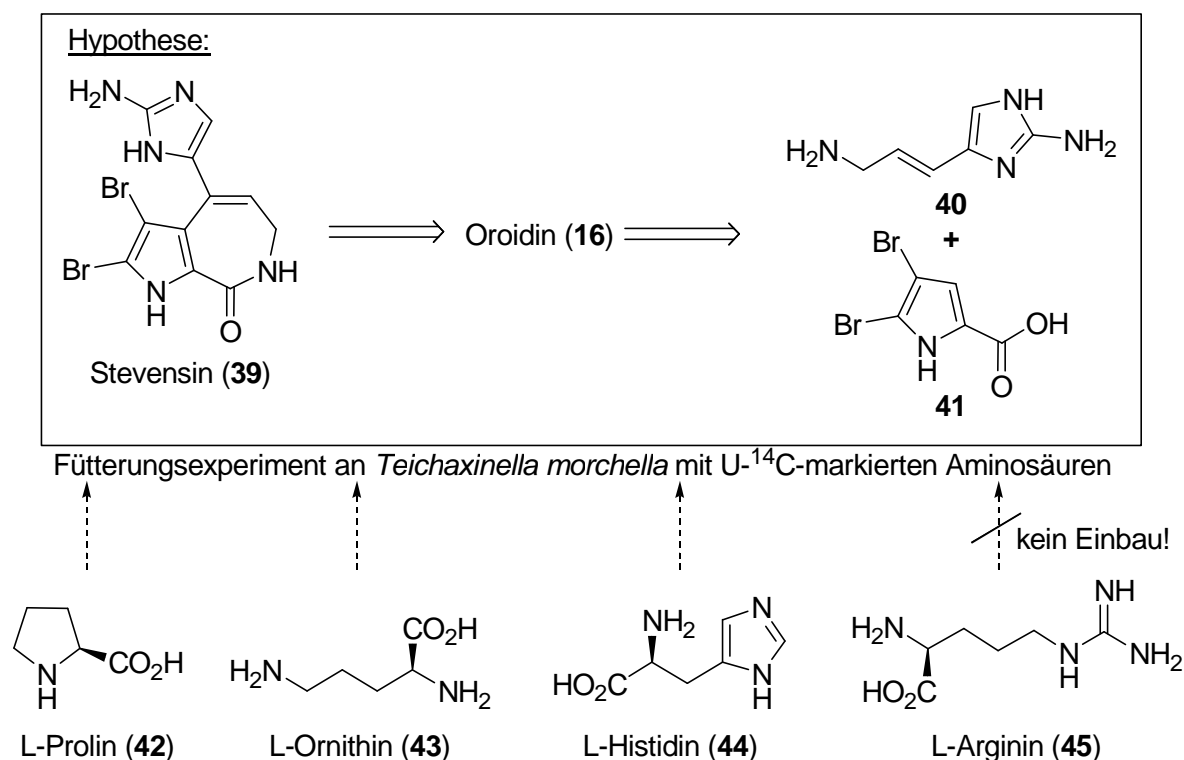
<sup>44</sup> Lanman, B. A.; Overman, L. E.; Paulini, R.; White, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12896-12900.

<sup>45</sup> Grube, A.; Köck, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4675-4678.

<sup>46</sup> Buchanan, M. S.; Carroll, A. R.; Addepalli, R.; Avery, V. M.; Hooper, J. N. A.; Quinn, R. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2309-2317.

### 3.2 Erkenntnisse und Hypothesen zur Biosynthese

Die gesicherten Erkenntnisse zur Biosynthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide sind trotz großer Forschungsbemühungen bis heute immer noch sehr begrenzt. Als Hauptgrund sind dabei die Schwierigkeiten der Kultivierung der marinen Schwämme zu sehen. Anders als bei vielen terrestrischen Pflanzen, Pilzen oder Mikroorganismen gibt es bis heute keine standardisierten Verfahren zur Aufzucht dieser Lebewesen im Labor. In der bisher einzigen Studie über den Einbau verschiedener Aminosäuren von Kerr et al. gelang es, Zellen von *Teichaxinella morchella* zu kultivieren und an ihnen Fütterungsexperimente mit den U-<sup>14</sup>C-markierten Aminosäuren L-Prolin (**42**), L-Ornithin (**43**), L-Histidin (**44**) und L-Arginin (**45**) erfolgreich durchzuführen. Diese vier Aminosäuren sollten nach verschiedenen Hypothesen als Ausgangsstoffe für die Synthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide in Frage kommen. Dabei wurde der Aufbau der Pyrrolcarbonsäure **41** aus L-Prolin (**42**) oder L-Ornithin (**43**) vorgeschlagen, während die 4-Alkenyl-2-aminoimidazol-Teilstruktur **40** aus L-Histidin (**44**) oder L-Arginin (**45**) aufgebaut sein könnte. Isoliert und analysiert wurde der Metabolit Stevensin (**39**)<sup>47</sup>, der unmittelbar aus Oroidin (**16**) aufgebaut sein sollte.

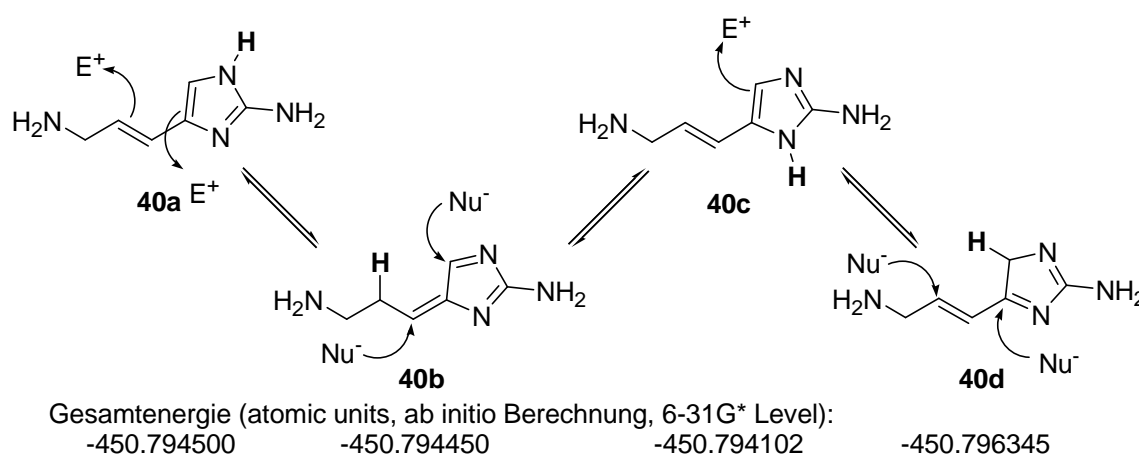


<sup>47</sup> Albizzati, K. F.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4163-4164.

**Schema 9:** Fütterungsexperiment zur Biosynthese von Stevensin (**39**).<sup>48</sup>

Bei diesem Experiment konnte ein Einbau von L-Prolin (**42**), L-Ornithin (**43**) und L-Histidin (**44**) nachgewiesen werden, ein Einbau von L-Arginin (**45**) hingegen konnte nicht beobachtet werden (Schema 9).<sup>48</sup>

Für die große strukturelle Vielfalt der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide wird die chemische Struktur der linearen Grundbausteine wie Oroidin (**16**) verantwortlich gemacht. Vor allem die 4-Alkenyl-2-aminoimidazol-Teilstruktur **40** erweist sich als Schlüssel für die vielen beobachteten Zyklisierungen und Dimerisierungen. Denn in dieser Struktur ist eine basische Guanidiniumeinheit in das aromatische System des Imidazols eingebettet, welches wiederum mit einer Doppelbindung konjugiert ist. Dadurch wird nicht nur die Basizität des Guanidins um etwa 4 pK<sub>S</sub>-Einheiten herabgesetzt (Guanidinium-Kation pK<sub>S</sub> = 12.5, 2-Aminoimidazolium-Kation pK<sub>S</sub> = 8.4)<sup>49</sup>, sondern das System befähigt, verschiedene Tautomere durch Protonenverschiebung zu bilden. 2001 stellten Potier und Al Mourabit in einem Übersichtsartikel Hypothesen vor, die alle bekannten Zyklisierungs- und Dimerisierungsmodi in direkten Zusammenhang mit der ambivalenten Reaktivität der verschiedenen Tautomere von Oroidin (**16**) brachten.<sup>50</sup> Dabei postulierten sie für **40**, welches oft auch als die Osthälfte von Oroidin (**16**) bezeichnet wird, vier verschiedene Tautomere **40a-d** (Schema 10). Die beiden Tautomere **40a** und **40c** können als Nukleophile reagieren, während **40b** und **40d** als Elektrophile gegenüber geeigneten Nukleophilen fungieren.

**Schema 10:** Verschiedene Reaktivitäten und Energien der Tautomere der Osthälfte von Oroidin (**16**) nach Al Mourabit.

<sup>48</sup> Andrade, P.; Willoughby, R.; Pomponi, S. A.; Kerr, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4775-4778.

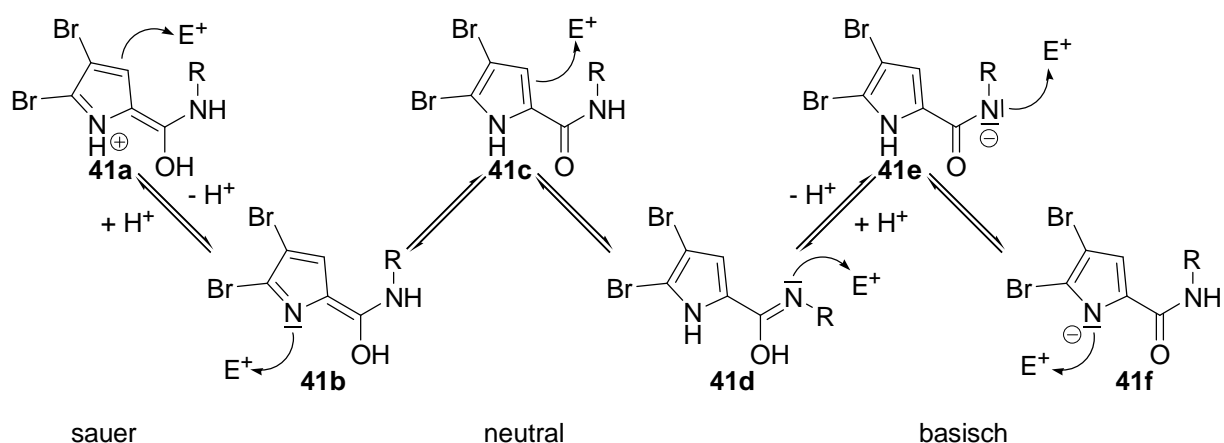
<sup>49</sup> Storey, B. T.; Sullivan, W. W.; Moyer, C. L. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3118-3120.

<sup>50</sup> Al-Mourabit, A., Potier, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237-243.

Außerdem muss die Möglichkeit mit einbezogen werden, dass die basische 2-Aminoimidazoleinheit protoniert werden kann, wodurch eine weitere Steigerung der Elektrophilie erreicht wird. 2004 veröffentlichten Al Mourabit et al. ab initio Berechnungen, die erkennen ließen, dass die energetischen Unterschiede der verschiedenen Tautomere relativ gering sein sollten.<sup>51</sup>

Durch ihre Beteiligung an den intramolekularen Zyklisierungen muss auch die Pyrrolcarbonsäureamid-Einheit besondere Beachtung finden. Von dieser lassen sich drei ungeladene Tautomere **41b-d** formulieren, mit denen die für die Zyklisierungen nötigen nukleophilen Reaktivitäten des Pyrrol- und Amidstickstoffs sowie des Pyrrolkohlenstoffs erklärt werden können (Schema 11).

Unter sauren Bedingungen konnte in verschiedenen synthetischen Arbeiten zur Synthese von Stevensin (**39**), Hymenin (**260**) und Hymenialdisin-Derivaten beispielsweise von Horne et al.<sup>52</sup> oder Papeo et al.<sup>53</sup> bei Vorstufen gezielt eine intramolekulare Zyklisierung am Pyrrolkohlenstoffgerüst erreicht werden. Dafür könnte das protonierte Tautomer **41a** verantwortlich sein, bei welchem die Nukleophilie des Pyrrol-Stickstoffs durch die Protonierung blockiert ist. Unter basischen Bedingungen wird dagegen durch die Deprotonierung die Nukleophilie der beiden Stickstoffe erhöht, wie das synthetisch unter anderem bei der Synthese von Dibromphakellin (**23**) von Horne et al.<sup>54</sup> ausgenutzt werden konnte.



**Schema 11:** Verschiedene Tautomere und Reaktivitäten der Pyrrolcarbonsäureamid-Einheit (**41**) der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

<sup>51</sup> Abou-Jneid, R.; Ghouli, S.; Martin, M.-T.; Tran Huu Dau, E.; Travert, N.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3933-3936.

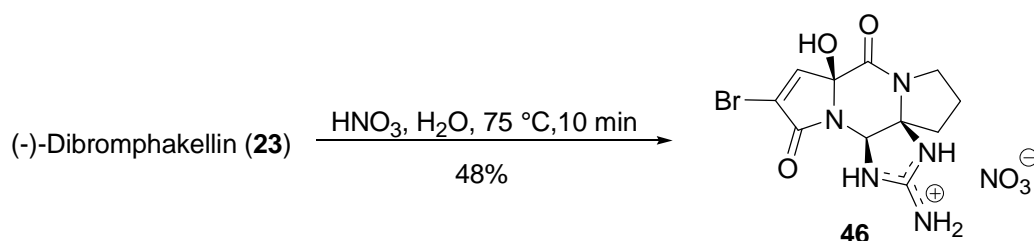
<sup>52</sup> Xu, Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 456-464.

<sup>53</sup> Papeo, G.; Posterl, H.; Borghi, D.; Varasi, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5641-5644.

<sup>54</sup> Wiese, K. J.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5135-5136.

In der Literatur gibt es Beispiele, in denen auch der Amid-Sauerstoff an Zyklisierungen teilnimmt. So konnten Horne et al.<sup>52</sup>, Al Mourabit et al.<sup>55</sup> und auch Lindel et al.<sup>56</sup> die Bildung von Dihydrooxazolen bzw. Tetrahydrooxazinen durch intramolekulare Zyklisierung beobachten (vgl. III. 4.1).

Mit der Entdeckung von Oxocyclostyloidol (**25**)<sup>22</sup> ist erstmals in einem Pyrrol-Imidazol-Alkaloid ein Beispiel für die Oxidation der Pyrrolcarbonsäureamid-Einheit beschrieben worden. Eine solche Struktur konnte bisher nur 1977 von Sharma et al. bei dem Oxidationsprodukt **46** gefunden werden, welches durch Behandlung von (-)-Dibromphakellin (**23**) mit Salpetersäure erhalten werden konnte (Schema 12).<sup>57</sup> Dieser Befund zeigt, dass die Pyrrolcarbonsäureamid-Einheit neben ihren beschriebenen Reaktivitäten als Nukleophil ausreichend elektronenreich ist, um von geeigneten Oxidationsmitteln oxidiert zu werden.



**Schema 12:** Oxidation von (-)-Dibromphakellin (**23**) mit Salpetersäure.<sup>57</sup>

Für die Biosynthese der dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide wurde zunächst folgende Hypothese bevorzugt, die bereits 1991 von Rinehart et al.<sup>27</sup> vorgestellt und 2001 von Potier und Al Mourabit<sup>50</sup> erneut formuliert wurde (Schema 13):

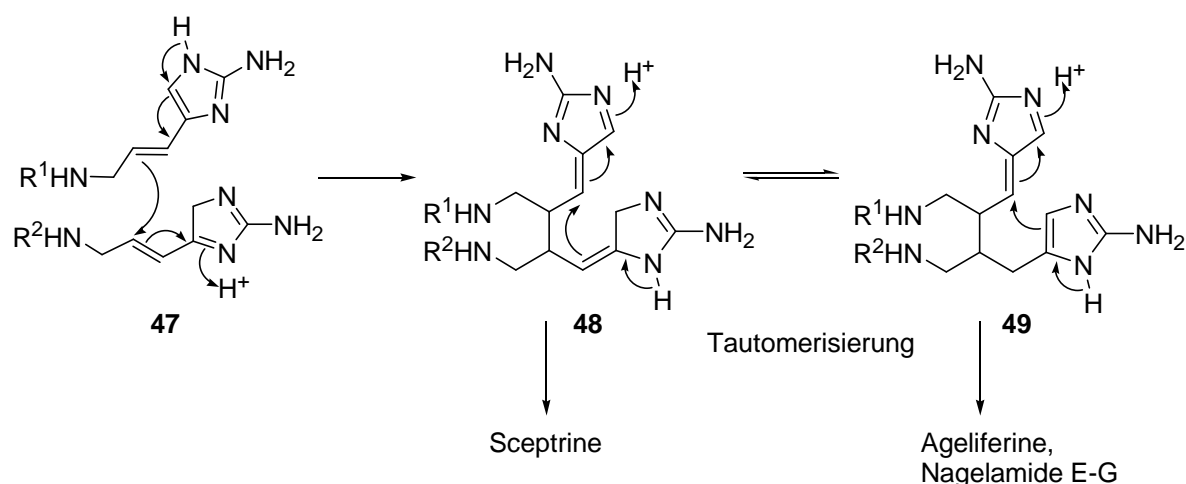
Dabei sollten 2 Tautomere von Oroidin (**16**) oder Hymenidin (**17**) durch nukleophilen Angriff des einen Tautomers zunächst eine C-C-Verknüpfung zu einem ersten Dimer **48** aufbauen. Dieses Dimer wiederum könnte nun entweder direkt einen Cyclobutanring aufbauen und nach anschließender Tautomerisierung die Sceptrine bilden oder zunächst zu Dimer **49** tautomerisieren, welches nun seinerseits einen Cyclohexanring bilden könnte und damit die Vorstufe der Ageliferine sowie deren Epimere, die Nagelamide E (**52**), F und G (**32**), wäre.

<sup>55</sup> Schroif-Gregoire, C.; Travert, N.; Zaparucha, A.; Al-Mourabit, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2961-2964.

<sup>56</sup> Lindel, T.; Breckle, G.; Hochgürtel, M.; Volk, C.; Grube, A.; Köck, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8149-8152.

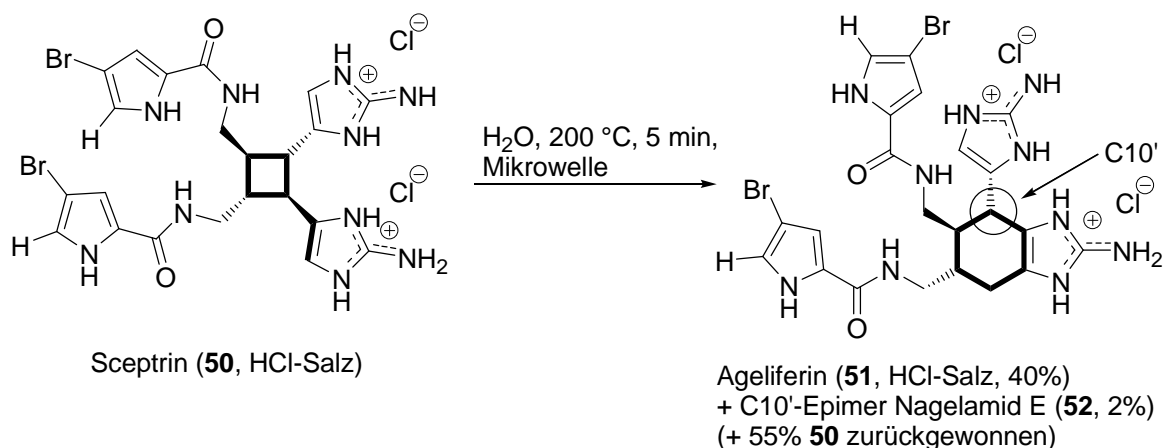
<sup>57</sup> Sharma, G.; Magdoff-Fairchild, B. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4118-4124.





**Schema 13:** Hypothese zur Bildung der dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide nach Rinehart et al., Potier und Al Mourabit.

Lange Zeit gab es keine experimentellen Befunde, die eine Bewertung dieser Hypothese zuließen. Im Jahre 2004 gelang es der Gruppe von Phil Baran, in einer nicht biomimetischen Totalsynthese einen Zugang zu Sceptrin (**50**) zu erhalten (vgl. II.3.3).<sup>58</sup> Ausgehend von totalsynthetisch erhaltenem Sceptrin (**50**) wurden weitere Untersuchungen durchgeführt. Unter sehr genau zu kontrollierenden Bedingungen gelang es, Sceptrin (**50**) thermisch mit Hilfe von Mikrowellenbestrahlung in Ageliferin (**51**) umzuwandeln (Schema 14).<sup>59</sup>



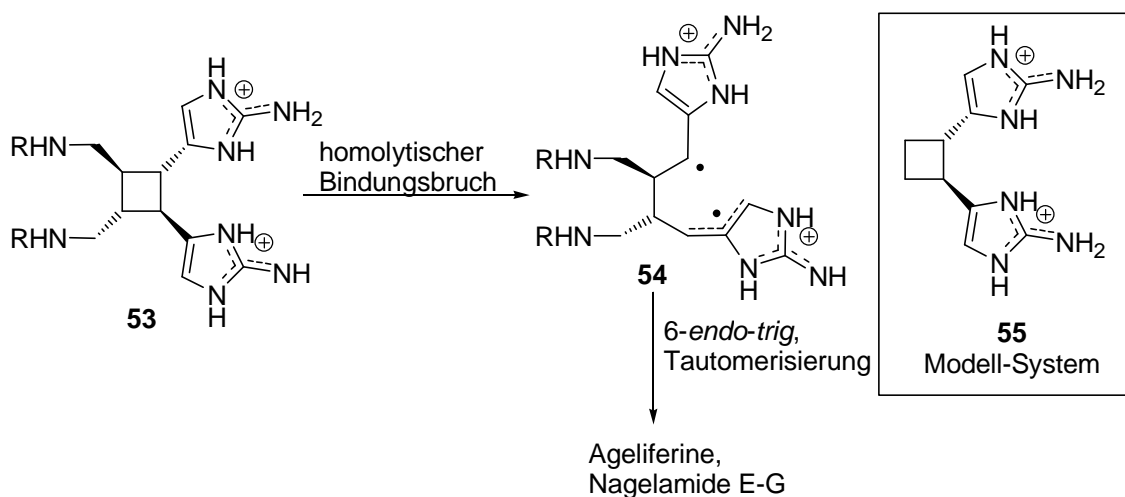
**Schema 14:** Umwandlung von Sceptrin (**50**) zu Ageliferin (**51**) und Nagelamid E (**52**).

<sup>58</sup> Baran, P. S.; Zografos, A. L.; O'Malley, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3726-3727.

<sup>59</sup> Baran, P. S.; O'Malley, D. P.; Zografos, A. L. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2728-2731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2674-2677.

Bei dieser Reaktion konnte auch die Bildung geringer Mengen des C10'-Epimers Nagelamid E (**52**) nachgewiesen werden. Durch Veränderung der Reaktionsbedingungen konnte ein Verhältnis von **51** zu **52** von 2:1 erreicht werden.<sup>60</sup>

Der Mechanismus dieser Umwandlung war zunächst völlig unklar. Wurden zunächst noch ionische „multiple-shift“-Mechanismen diskutiert,<sup>59</sup> so gelangte man durch Betrachtung dieser Umwandlung als formale Vinylcyclobutan-Cyclohexen-Umlagerung zu einem neuen Vorschlag. In Zusammenarbeit mit der Gruppe von Houk, die große Erfahrung auf dem Gebiet der Untersuchung von Vinylcyclobutan-Cyclohexen-Umlagerung mit theoretischen Methoden besitzt<sup>61</sup>, konnte folgender Vorschlag eines Mechanismus erarbeitet werden (Schema 15):<sup>60</sup>



**Schema 15:** Vorschlag zur Umwandlung von Sceptrin (**50**) über eine diradikalische, dikationische Zwischenstufe **54** nach Baran und Houk.<sup>60</sup>

Dabei sollte bei Sceptrin (**50**), welches als Dikation (**53**) vorliegt, thermisch ein homolytischer Bindungsbruch initiiert werden. Die entstehende dikationische und diradikalische Zwischenstufe (**54**) kann nun eine 6-endo-trig Zyklisierung eingehen und ein Cyclohexen bilden, welches anschließend zu Ageliferin (**51**) tautomerisieren kann. Die nötigen Berechnungen wurden mit dem vereinfachten Modellsystem **55** durchgeführt. Es zeigte sich, dass Zwischenstufe **54** mehrere Konformere annehmen könnte, die energetisch relativ ähnliche Energien besitzen. Dadurch lässt sich die Bildung der Epimers Nagelamid E (**52**) erklären, da dessen Bildung energetisch nur unwesentlich ungünstiger sein sollte.

<sup>60</sup> Northrop, B. H.; O'Malley, D. P.; Zografos, A. L.; Baran, P. S.; Houk, K. N. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4232-4236; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4126-4130.

<sup>61</sup> Northrop, B. H.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3-13.

Außerdem konnte durch die Berechnungen und experimentell mit entsprechenden Imidazolderivaten gezeigt werden, dass die 2-Aminoimidazoleinheit essentiell für eine solche Umlagerung ist. Die Kalkulationen ergaben, dass der Reaktionsverlauf über die dikationische Modellverbindung **53** gegenüber einer monokationischen energetisch bevorzugt sein sollte.

Durch diese experimentellen Befunde muss die biosynthetische Rolle von Sceptrin neu überdacht werden: Waren zunächst bei allen vorherigen Hypothesen Oroidin (**16**) bzw. Hymenidin (**17**) Ausgangspunkt für den Aufbau der weiteren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide, so könnte nach den Ergebnissen von Baran auch Sceptrin (**50**) eine solche Rolle zukommen. Denn **50** könnte nicht nur Schlüsselmetabolit für die Entstehung der dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide sein. Vielmehr ist eine Cyclo-reversion zu zwei Molekülen Hymenidin (**17**) durchaus denkbar.

Im Sinne dieser Überlegungen kann ein Vergleich der natürlichen Konzentrationen der Naturstoffe in den Organismen von Interesse sein. Diese Konzentrationen können durch die verschiedenen Methoden der Isolierung und Aufreinigung durchaus variieren (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Die gefundene Konzentration ausgewählter Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

Naturstoff	Konzentration <sup>a</sup>	Naturstoff	Gehalt <sup>a</sup>
Oroidin ( <b>16</b> )	2.3% <sup>11</sup> , 0.5% <sup>24</sup>	Sceptrin ( <b>50</b> )	2.1% <sup>24</sup> , 0.52% <sup>29</sup>
Stevensin ( <b>39</b> )	0.10% <sup>47</sup>	Dibromsceptrin ( <b>30</b> )	0.07% <sup>29</sup>
(-)-Cyclooroidin ( <b>18</b> )	0.09% <sup>14</sup>	Ageliferin ( <b>51</b> )	0.04% <sup>29</sup> , 0.02% <sup>b,27</sup>
(-)-Agelastatin A ( <b>161</b> )	1.2% <sup>62</sup>	Dibromageliferin ( <b>31</b> )	0.05% <sup>29</sup> , 0.01% <sup>b,27</sup>
(-)-Agelastatin B ( <b>19</b> )	ca. 0.2% <sup>c,15</sup>	Nagelamid A ( <b>29</b> )	0.00077% <sup>b,26</sup>
(-)-Agelastatin C ( <b>162</b> )	0.015% <sup>63</sup>	Nagelamid E ( <b>52</b> )	0.00062% <sup>b,26</sup>
(-)-Agelastatin D ( <b>163</b> )	0.002% <sup>63</sup>	Palau'amin ( <b>33</b> )	0.01% <sup>32</sup>
Dibromagelaspongin ( <b>21</b> )	0.01% <sup>b,16</sup>	Axinellamin A ( <b>34</b> )	0.62% <sup>37</sup>
(-)-Dibromphakellin ( <b>23</b> )	0.0085% <sup>b,57</sup>	Massadin ( <b>35</b> )	0.0063% <sup>b,38</sup> , 0.03% <sup>45</sup>
(-)-Dibromphakellstatin ( <b>24</b> )	1.8 × 10 <sup>-5</sup> % <sup>b,18</sup>	Konbu'acidin A ( <b>36</b> )	0.0007% <sup>b,39</sup>
(-)-Dibromisophakellin ( <b>22</b> )	0.09% <sup>b,20</sup>	Tetrabromstyloguanidin ( <b>37</b> )	0.05% <sup>40</sup>
Oxocyclostylidol ( <b>25</b> )	0.03% <sup>22</sup>	Stylissadin A ( <b>38</b> )	0.03% <sup>45</sup>

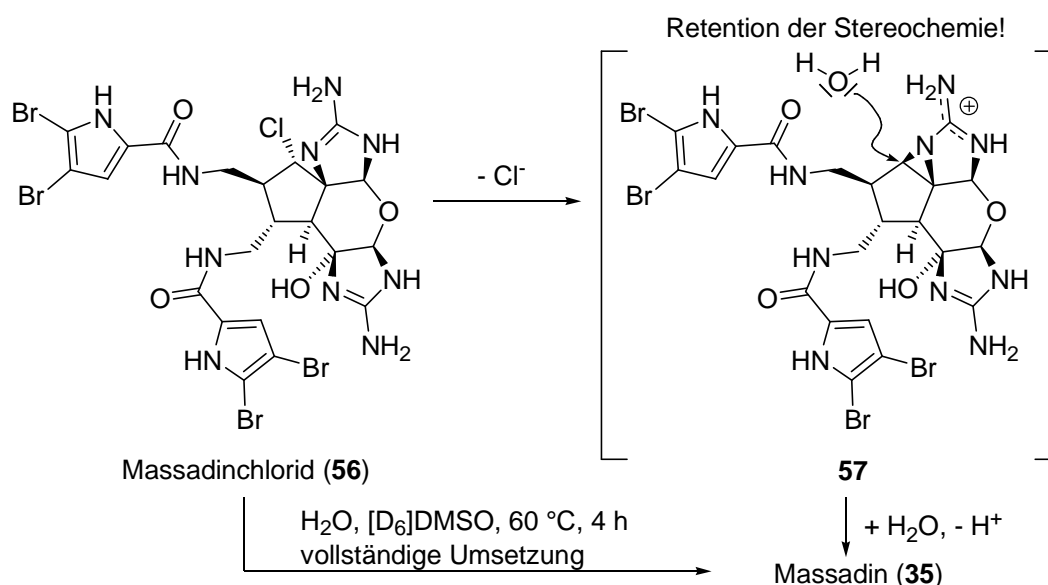
<sup>a</sup> der Trockenmasse, <sup>b</sup> der Feuchtmasse, <sup>c</sup> Abschätzung durch Derivatisierung.

<sup>62</sup> M. D'Ambrosio, A. Guerriero, C. Debitus, O. Ribes, J. Pusset, S. Leroy, F. Pietra, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1305-1306.

<sup>63</sup> T. W. Hong, D. R. Jimenez, T. F. Molinski, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 158-161.

Eine Hypothese für die Biosynthese der zyklisierten dimeren Pyrrol-Imidazolalkaloide konnte zunächst nicht ohne weiteres formuliert werden, da die ursprünglich ermittelten relativen Konfigurationen der Alkaloide vom Palau'amin- und Styloguanidintyp nicht mit denen der Axinellamine und Massadin (**35**) übereinstimmten. Da aber immer mehr Vertreter der einzelnen Zyklisierungsmodi isoliert und genauere NMR-Untersuchungen durchgeführt werden konnten, war 2007 mit der Korrektur der Struktur von Palau'amin (**33**)<sup>40,43</sup> der Weg frei für eine neue Hypothese. Eine wichtige Detailfrage konnte von Köck et al. aufgeklärt werden: Warum besitzt Massadin (**35**) eine OH-Gruppe, während die anderen zyklisierten dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide an Stelle dieser ein Chlorid aufweisen?

Köck et al. isolierten aus dem karibischen Schwamm *Stylissa caribica*, der Alkaloide wie Massadin (**35**) oder Stylissadin A (**38**) enthält, Extrakte, die einem HPLC-HRMS-Screening unterzogen wurden. Es konnte ein Molekül mit der Masse des postulierten Massadinchlorids (**56**) nachgewiesen werden, welches daraufhin auch isoliert werden konnte.<sup>64</sup>



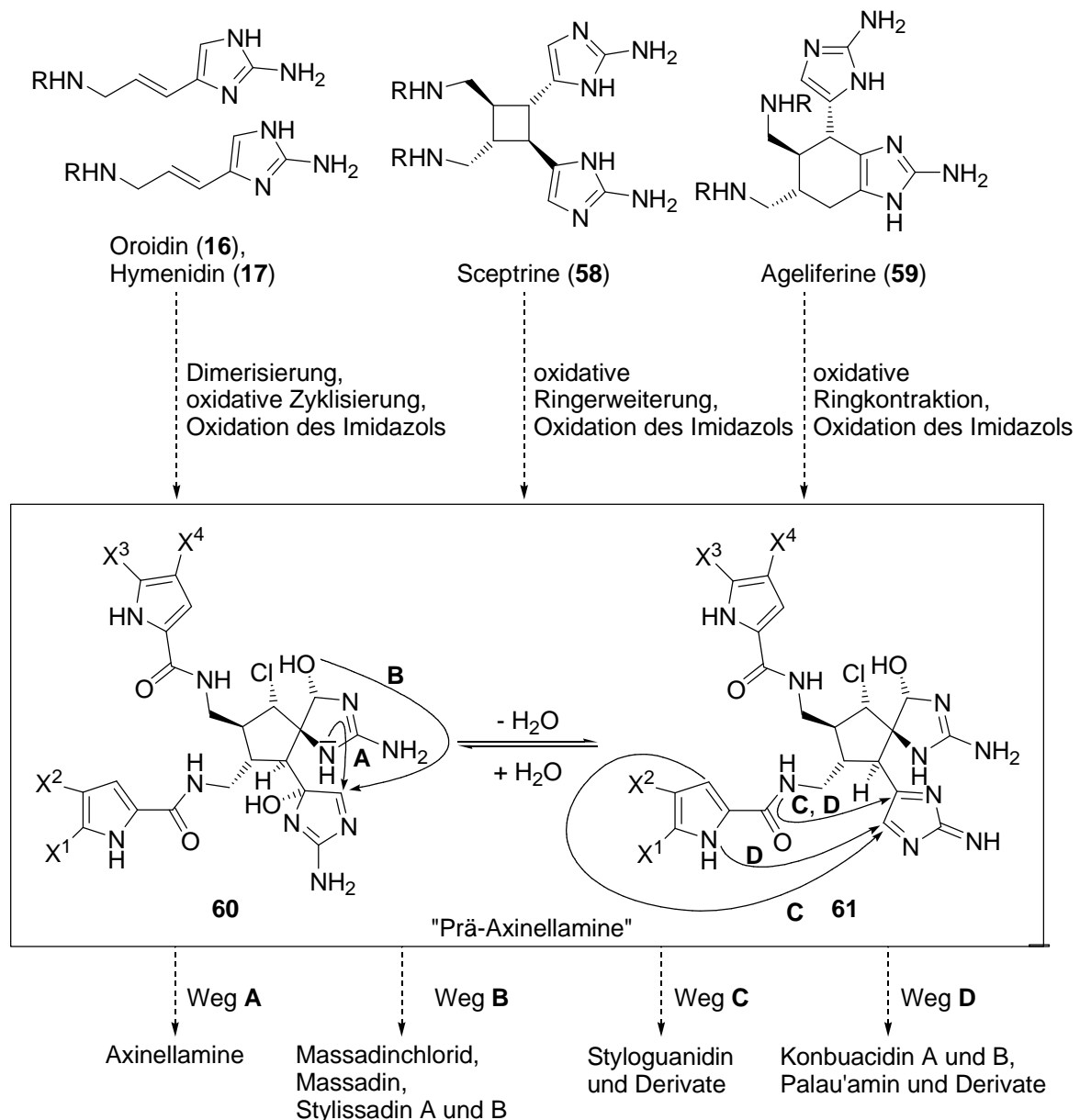
**Schema 16:** Umwandlung von Massadinchlorid (**56**) zu Massadin (**35**).

Das isolierte Massadinchlorid (**56**) wurde unter verschiedenen Bedingungen mit Wasser umgesetzt. Bereits bei 40 °C konnte im NMR-Versuch in DMSO-*d*<sub>6</sub> eine sehr langsame Umwandlung zu Massadin (**35**) beobachtet werden. Diese Umsetzung ließ sich bei 60 °C nach 4 Stunden Reaktionszeit zur Vollständigkeit treiben. Als Mecha-

<sup>64</sup> Grube, A.; Immel, S.; Baran, P. S.; Köck, M. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6842-6845; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6721-6724.

nismus wird ein Chlorid/Hydroxid-Austausch über eine Aziridin-Zwischenstufe **57** vorgeschlagen.

Von Köck et al. und Baran et al. wurde eine universelle Hypothese zur Biosynthese der zyklisierten dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide formuliert (Schema 17).<sup>35</sup> Schlüsselmetabolite sind die beiden postulierten Präaxinellamine **60** und **61**.



**Schema 17:** Hypothese zur Bildung der zyklisierten dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide nach Köck und Baran.<sup>35</sup>

Präaxinellamin **60** kann nach dieser Hypothese entweder unter der Beteiligung des Imidazolstickstoffs zu den Axinellaminen (Weg A) oder mit der Hydroxygruppe zu Massadinchlorid (**56**) zyklisieren (Weg B), welches als wahrscheinliche Vorstufe von Massadin (**35**) und Stylissadin A (**38**) und B nachgewiesen werden konnte.<sup>64</sup> Aus Präaxinellamin **61** können unter Beteiligung der Pyrrolcarbonsäureamid-Gruppe die Styloguanidine (Weg C) oder die Konbu'acidine (Weg D) entstehen, welche durch Amidhydrolyse in die Palau'amine verwandelt werden können.

Unklar ist jedoch bis jetzt, auf welchem Wege diese Präaxinellamine biosynthetisch aufgebaut werden könnten. Dazu werden drei verschiedene Wege diskutiert:

Der erste Weg, der als linearer Weg bezeichnet wird, geht analog zu früheren Hypothesen von Potier und Al Mourabit von Oroidin aus, welches zunächst dimerisiert und anschließend oxidativ zyklisiert. Eine abschließende Oxidation des nicht beteiligten 2-Aminoimidazols könnte dann zu den Präaxinellaminen führen.

Die beiden alternativen Wege gehen von den Sceptrinen oder den Ageliferinen aus. Dabei wird der charakteristische Fünfring der Präaxinellamine durch eine oxidative Ringerweiterung des Cyclobutanringes von Sceptrin (**50**) oder durch eine oxidative Ringkontraktion des Cyclohexenringes von Ageliferins (**51**) erreicht. Für die benötigten Oxidationsprozesse werden ionische Mechanismen vorgeschlagen, die entweder formal Hypochlorit („Cl<sup>+</sup>“ und OH<sup>-</sup>) beteiligen oder über eine Sauerstoffoxidation und anschließende Anlagerung von Chlorid verlaufen („O<sup>+</sup>“ und Cl<sup>-</sup>).

Radikalische Prozesse werden nicht in die Überlegungen mit einbezogen. Doch zeigen neue Erkenntnisse, dass Oxidationsreaktionen in der Natur oft über radikalische Reaktionen verlaufen. 2005 konnte die Gruppe von Walsh in einer bemerkenswerten Arbeit erstmals den genauen Mechanismus einer radikalischen Chlorierung an nicht-aktivierten Methylgruppen aufklären.<sup>65</sup>

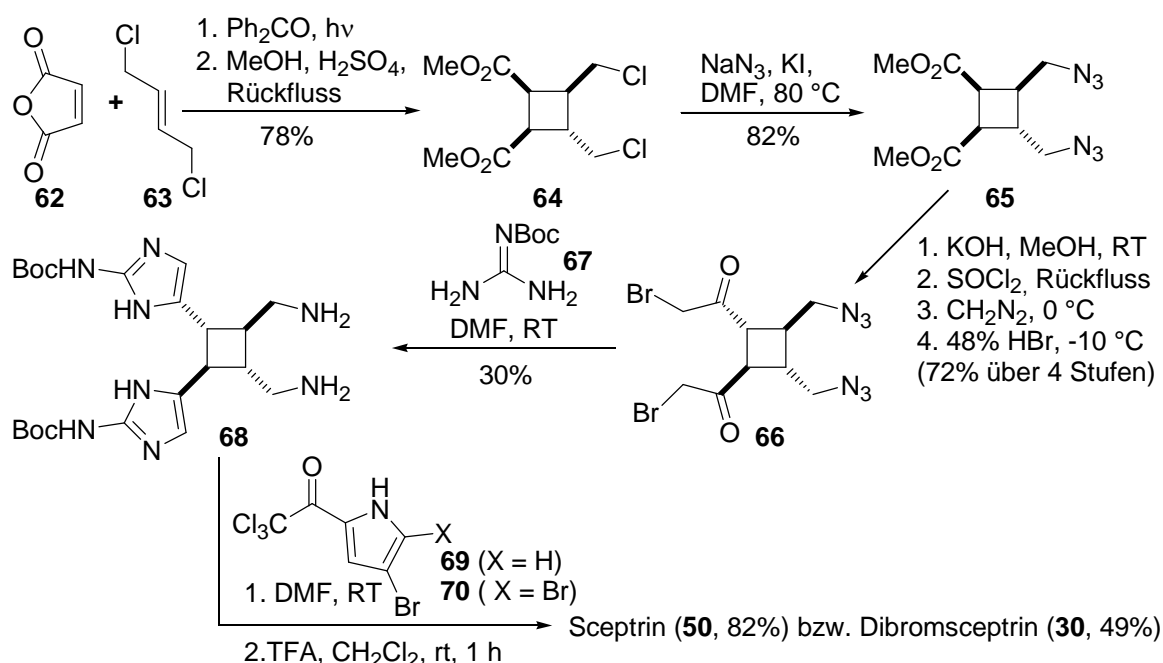
---

<sup>65</sup> Vaillancourt, F. H.; Yeh, E.; Vosburg, D. A.; O'Connor, S. E.; Walsh, C. T. *Nature* **2005**, *436*, 1191-1194.

### 3.3 Erfolge und Herausforderungen der Totalsynthese

Ein wesentliches Problem der Erforschung der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide und ihrer vielversprechenden biologischen Wirkungen besteht in ihrer sehr begrenzten Verfügbarkeit. Zwar kommen einige Hauptmetaboliten in manchen Organismen in einem Gehalt vor, der eine Gewinnung durch Isolierung ermöglichen könnte (vgl. Tabelle 1), doch ist es aus ökologischer Sicht unverantwortbar, große Mengen mariner Schwämme aus ihrer natürlichen Umgebung zu entnehmen und damit zusätzlich in die empfindlichen und zunehmend bedrohten marinen Ökosysteme einzugreifen. Da alle bisherigen Versuche zur Kultivierung dieser Organismen bzw. entsprechender Zellkulturen noch nicht ausgereift sind, stellt die Totalsynthese die beste Alternative dar. Denn dadurch können nicht nur die Naturstoffe selbst dargestellt, sondern auch viele Erkenntnisse über das chemische Verhalten dieser Alkaloide gewonnen und Derivate synthetisiert werden.

Im folgenden Abschnitt sollen anhand einiger ausgewählter Beispiele das große Potential der Totalsynthese, aber auch die grundlegenden Schwierigkeiten bei der Arbeit mit den Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden aufgezeigt werden.

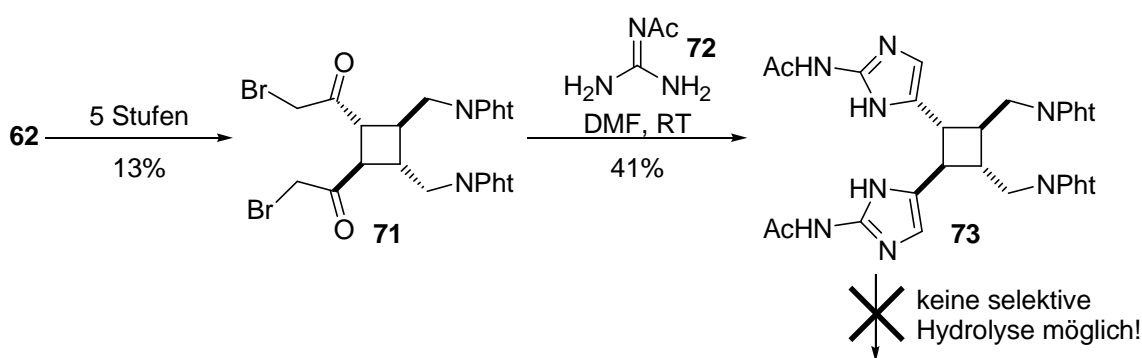


**Schema 18:** Totalsynthese von ( $\pm$ )-Sceptrin (**50**) nach Birman et al.<sup>66</sup>

<sup>66</sup> Birman, V. B.; Jiang, X.-T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2369-2371.

Als erstes sollen hier die beiden Sceptrin-Synthesen von Baran et al.<sup>58</sup> und Birman et al.<sup>66</sup> vorgestellt werden. Diese beiden Synthesen stehen nicht nur für den status quo der aufbauenden Totalsynthese bei den dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden, sondern eignen sich durch die sorgfältige Dokumentation fehlgeschlagener Strategien zum Studium der chemischen Probleme, mit denen im Umgang mit dieser Alkaloidfamilie zu rechnen ist.

Schlüsselschritt der Synthese von Birman ist der Aufbau eines Cyclobutan-Grundgerüsts durch eine literaturbekannte<sup>67</sup> photochemisch induzierte [2+2]-Cycloaddition von Maleinsäureanhydrid (**62**) und Alken **63**. In zwei einfachen Syntheseschritten konnte daraus das Azid **65** generiert werden. Entscheidend für den erfolgreichen Verlauf ist die Tatsache, dass die durch das cyclische Anhydrid **62** bestimmte relative Stereochemie unter basischen Bedingungen vollständig in die für den Naturstoff benötigte *all-trans* Stellung epimerisiert werden kann. Die entstandene Säure wurde in drei Stufen unter Verwendung von Diazomethan und Bromwasserstoffsäure zum Bromketon **66** homologisiert, welches mit Boc-geschütztem Guanidin (**67**) die 2-Aminoimidazoleinheit lieferte. Reduktion des Azids, Aufbau des Amids mit den Trichlormethylketonen **69**<sup>68</sup> und **70**<sup>69</sup> sowie abschließende Entschützung lieferte Sceptrin (**50**) bzw. Dibromsceptrin (**30**) mit einer Gesamtausbeute von 10.5% bzw. 6.3% in 10 Stufen (Schema 18).



**Schema 19:** Erfolgreiche Route zu Sceptrin von Birman et al.

Ein kritischer Punkt in den Synthesen der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide ist der Aufbau der 2-Aminoimidazoleinheit. In Birmans erfolglosen ersten Syntheseweg (Schema

<sup>67</sup> Wissner, A.; Meinwald, J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1697-1702.

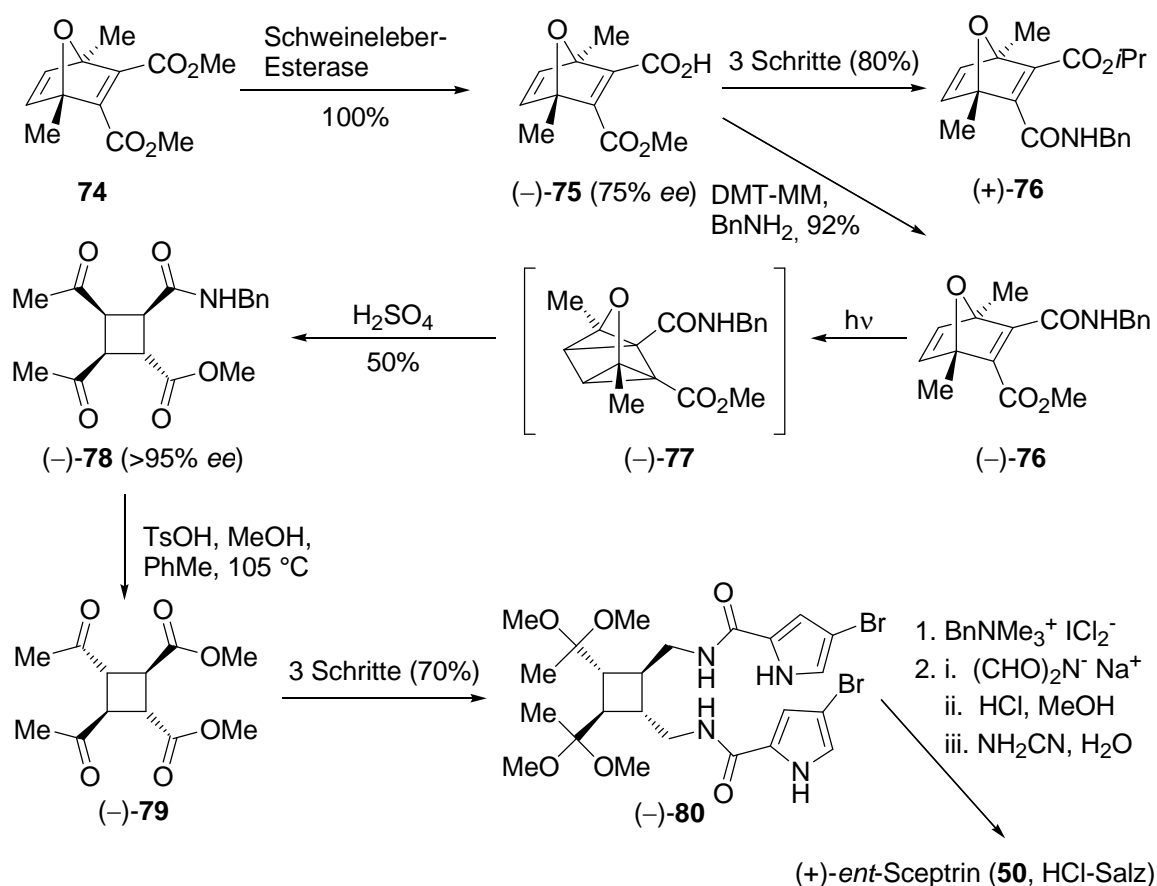
<sup>68</sup> Kitamura, C.; Yamashita, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1443-1447.

<sup>69</sup> (a) Bailey, D. M.; Johnson, R. E.; Albertson, N. F. *Org. Synth.* **1971**, *51*, 100-103; (b) Bailey, D. M.; Johnson, R. E. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1300-1302.



19) machte die Kombination aus einer Phthalimid-geschützten Aminogruppe und der *N*-Acetyl-geschützten 2-Aminoimidazoleinheit die Fortsetzung der Synthese unmöglich, zumal die Ausbeuten bis dahin mit 13% im Vergleich zur Synthese mit dem Azid mit 60% deutlich schlechter waren. Auch in der erfolgreichen Strategie ist der Aufbau der 2-Aminoimidazoleinheit der Schritt mit der deutlich schlechtesten Ausbeute (30%).

Baran et al. wählten in ihren Synthesen ebenfalls eine aufbauende Strategie zum 2-Aminoimidazol, welches sie am Ende ihrer Synthese durch Chlorierung von **80**, anschließender zweistufiger Einführung einer Aminogruppe und abschließender Umsetzung mit Cyanamid erreichen konnten. Dadurch entfallen alle Probleme mit einer eventuellen Schutzgruppenstrategie. In Schema 20 ist bereits die Weiterentwicklung zur enantioselektiven Synthese gezeigt, durch welche beide Enantiomere von Sceptrin (**50**) und damit auch von Ageliferin (**51**) erhältlich sind, da die thermische Umwandlung von **50** zu **51** als enantioselektiv nachgewiesen werden konnte.<sup>70</sup>

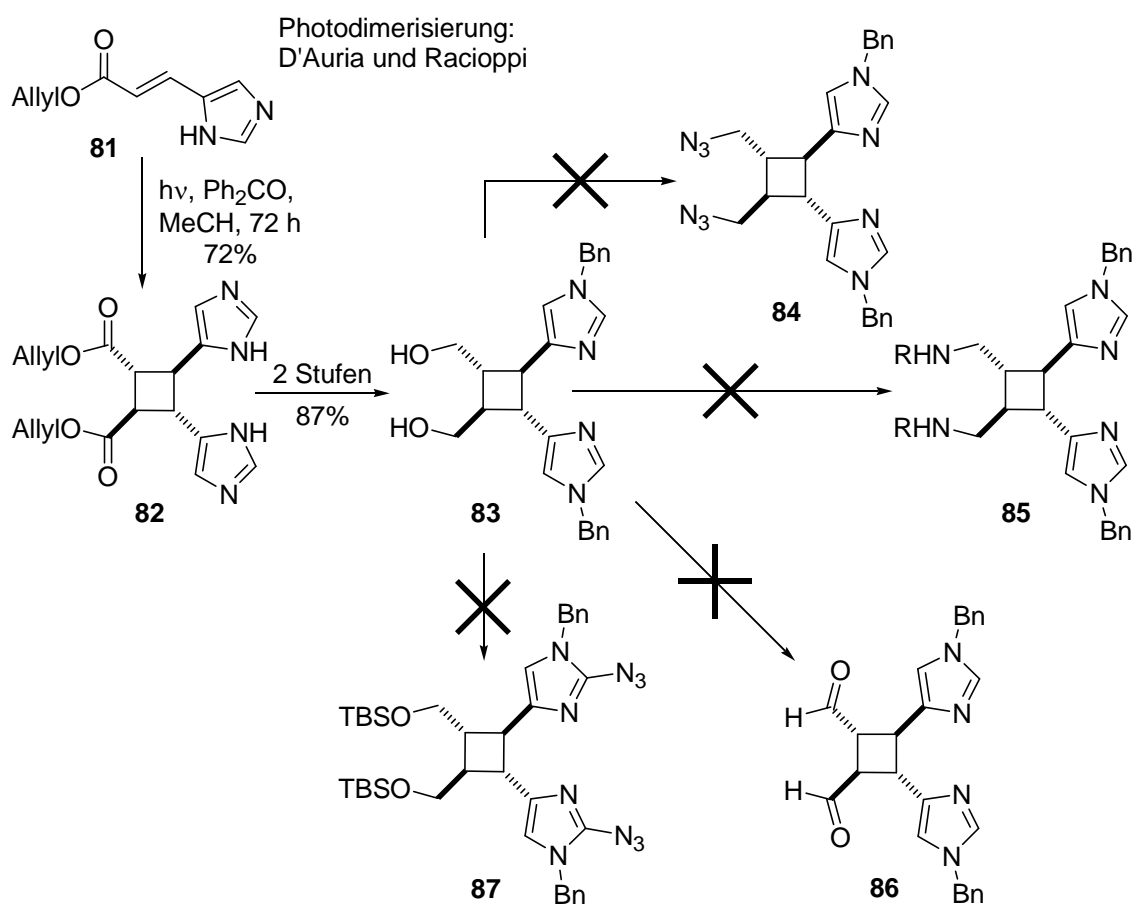


**Schema 20:** Enantioselektive Synthese von Sceptrin (**50**) nach Baran et. al.

<sup>70</sup> Baran, P. S.; Li, K.; O'Malley, D. P.; Mitsos, C. *Angew. Chem.* **2005**, *118*, 255-258; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 249-252.

Die mit 24% (Synthese von  $(\pm)$ -**50**)<sup>58</sup> bzw. 18% (enantioselektive Synthese)<sup>70</sup> sehr guten Gesamtausbeuten sind durch eine geringe Anzahl von Syntheseschritten und eine chromatographiefreie Aufarbeitung erreicht worden.

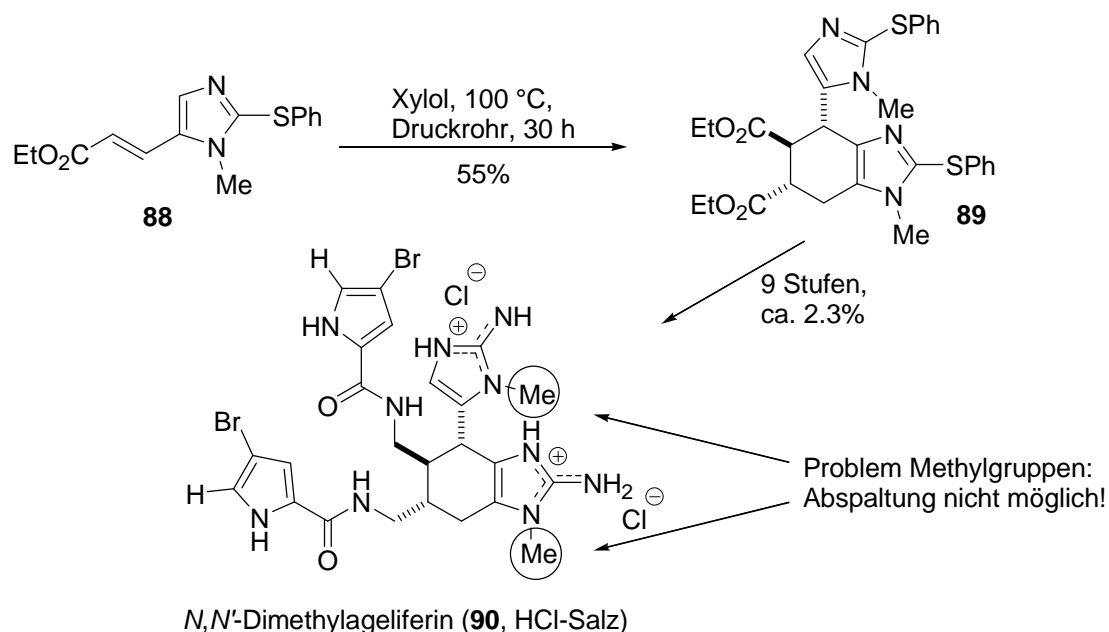
Für die enantioselektive Synthese waren zwei Schritte von entscheidender Bedeutung: Die enzymatische Verseifung der *meso*-Verbindung **74** zum chiralen Monoester **75**, die mit Schweineleber-Esterase mit guter Stereoselektivität erreicht werden konnte, und der Einsatz einer Benzylamideinheit. Denn um die Stereochemie über die Epimerisierung des Dimethylketons **78** zur *all-trans* Verbindung **79** zu bewahren, musste die Enolisierbarkeit eines der vier stereogenen Zentren stark verringert werden. Dies konnte nur durch die Benzylamidgruppe erreicht werden, die unter nach erfolgter Epimerisierung gleichzeitig zum Methylester umgewandelt werden konnte. Eine Veresterung eines sekundären Amids kann wohl nur durch Mitwirkung der gegenüberliegenden Ketogruppe erklärt werden, da sekundäre Amide ohne solche Einflüsse in Methanol nicht gespalten werden können.<sup>70</sup>



**Schema 21:** Erfolgreiche Versuche der weiteren Funktionalisierung nach Baran et al.

In Schema 21 werden weitere von Baran et al. beschriebene synthetische Probleme verdeutlicht.<sup>71</sup> Denn bereits 1998 konnten D'Auria und Racioppi eine photochemische Dimerisierung von verschiedenen Urocaninsäureestern beschreiben.<sup>72</sup> Eine besonders selektive Dimerisierung ergab dabei Allylester **81**, dessen Dimer **82** Ausgangspunkt für Barans Totalsynthese sein sollte. Trotz einer problemlosen Umsetzung zu dem *N*-benzylgeschütztem Derivat **83** erwies sich dieser Alkohol als synthetische Sackgasse: Weder gelang es, eine Substitution durch ein Stickstoff-Nukleophil zu erreichen, noch gelang eine Azidierung der Imidazole in 2-Position zu Verbindung **87**.

Im Folgenden sollen exemplarisch die Forschungsbemühungen dreier Gruppen gezeigt werden, die die Dimerisierung und oxidativen Ringkontraktionen an vereinfachten Modellverbindungen untersuchen.



**Schema 22:** Synthese von *N,N'*-Dimethylageliferin (**90**) nach Ohta et al.

Die Gruppe von Ohta konnte 2002 eine Homodimerisierung von methylierten Urocaninsäureester **88** zu Dimer **89** beschreiben.<sup>73</sup> Daraus resultierte eine aufbauende Synthese von *N,N'*-Dimethylageliferin (**90**) in neun Stufen und einer

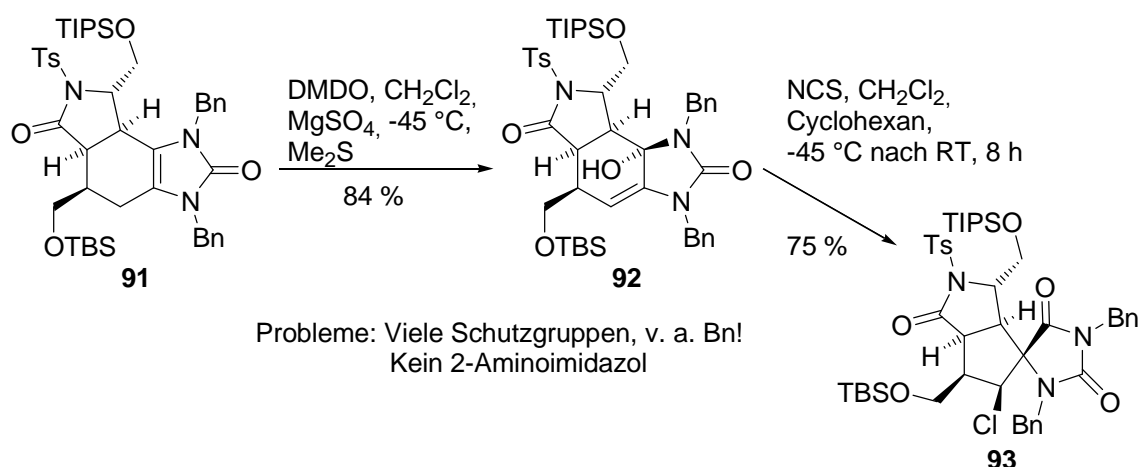
<sup>71</sup> O'Malley, D. P.; Li, K.; Maue, M.; Zografos, A. L.; Baran, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4762-4775.

<sup>72</sup> D'Auria, M.; Racioppi, R. *Photochem. Photobiol.* **1998**, *112*, 145-148.

<sup>73</sup> Kawasaki, I.; Sakaguchi, N.; Fukushima, N.; Fujioka, N.; Nikaido, F.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4377-4380.

Ausbeute von 2.3%. Bis heute gelang es nicht, eine solche Dimerisierung mit nicht-methylierten Verbindungen zu erreichen.<sup>74</sup>

Die ersten Beispiele für oxidative *spiro*-Kontraktionen von Imidazolcyclohexen-Systemen konnte die Gruppe von Romo 2001 veröffentlichen. Ihnen gelang es, durch Einsatz von Dimethyldioxiran und *N*-Chlorsuccinimid als Oxidationsmittel aus einem Diels-Alder-Addukt **91** die *spiro*-Verbindung **93** aufzubauen, die bereits einige Elemente der zyklisierten dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide enthält.<sup>75</sup> Romo et al. konnten weitere Studien über solche oxidative *spiro*-Kontraktionen veröffentlichen, doch eine Anwendung zu einer erfolgreichen Totalsynthese gelang bisher nicht.<sup>76</sup> Als Hinderungsgrund könnte sich die Benzylschutzgruppe erweisen, denn bisher konnte keine Abspaltung dieser Schutzgruppe von 2-Aminoimidazolen berichtet werden. Außerdem wird eine Einführung der Aminogruppe mit zunehmender Anzahl an funktionellen Gruppen ein erfahrungsgemäß immer schwierigeres Unterfangen.



**Schema 23:** Modellreaktionen von Romo et al. zur oxidativen *spiro*-Kontraktion.

Lovely et al. konnten neben einigen Studien über Diels-Alder-Reaktionen an Vinylimidazolen (vgl. Kapitel III. 1.1) vor allem intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen mit kovalent verbundenen Alkenylimidazolen präsentieren.<sup>77,78</sup>

<sup>74</sup> Kawasaki, I.; Sakaguchi, N.; Khadeer, A.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10182-10192.

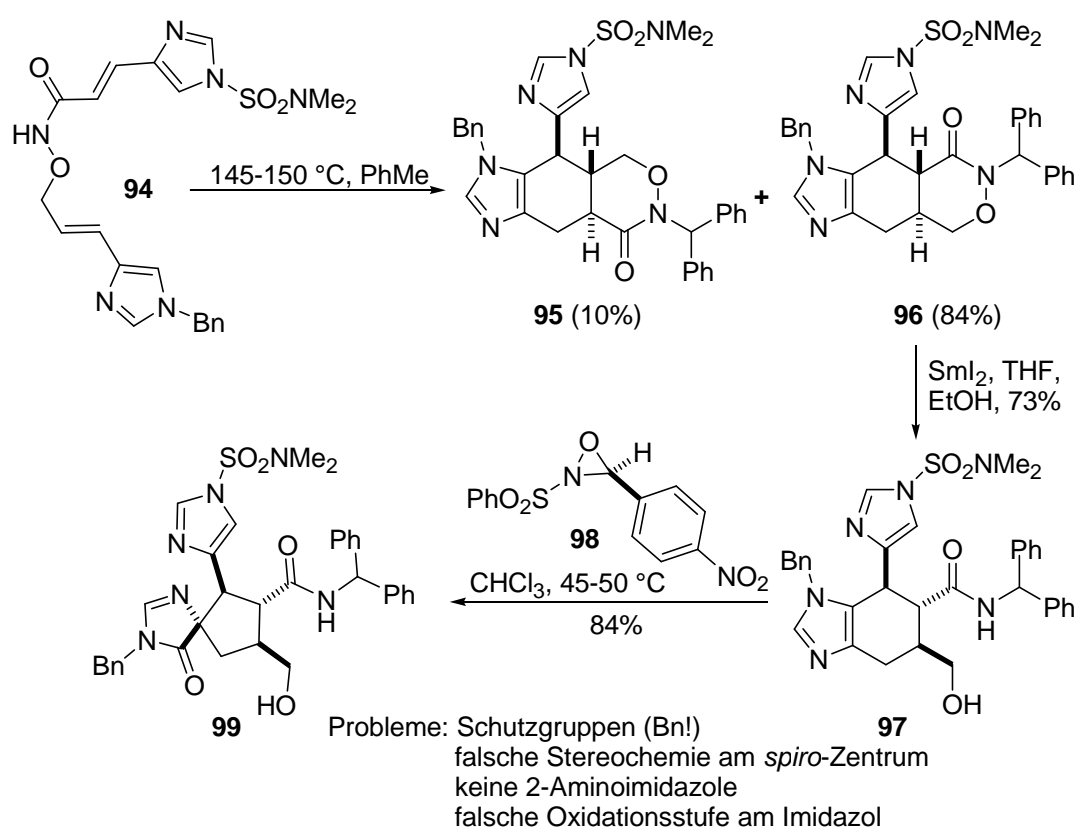
<sup>75</sup> Dilley, A. S.; Romo, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1535-1538.

<sup>76</sup> (a) Poullennec, K. G.; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6344-6345; (b) Dransfield, P. J.; Wang, S.; Dilley, A.; Romo, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1679-1682; (c) Dransfield, P. J.; Dilley, A.; Wang, S.; Romo, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5223-5247; (d) Wang, S.; Dilley, A.; Poullennec, K. G.; Romo, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7155-7161.

<sup>77</sup> He, Y.; Chen, Y.; Wu, H.; Lovely, C. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3623-3626.

<sup>78</sup> Sivappa, R.; Hernandez, N. M.; He, Y.; Lovely, C. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3861-3864.

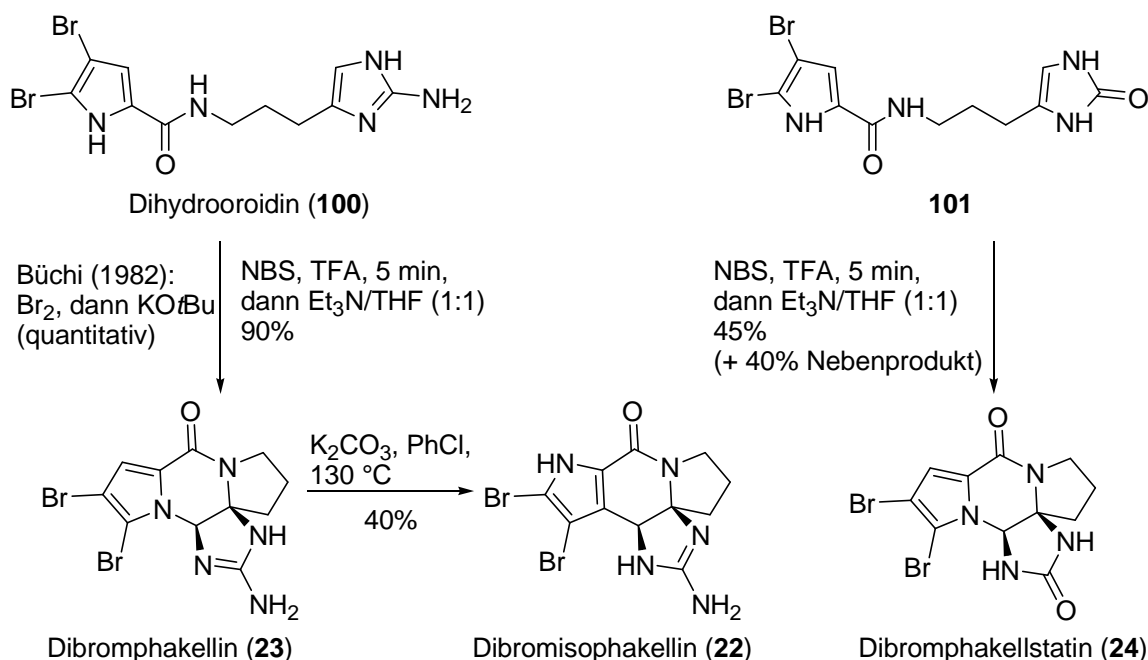
Dabei wurde die Verbindung **94** bei hoher Temperatur im Druckrohr zyklisiert, wobei keine vollständige Stereoselektivität erreicht werden konnte. Diese Modellverbindung von Ageliferin (**51**) wurde nach reduktiver N-O-Bindungsspaltung durch eine Variante von Davis Reagenz **98** oxidiert. Durch Röntgenstrukturanalyse konnte jedoch gezeigt werden, dass die relative Stereochemie am *spiro*-Zentrum entgegengesetzt zu der in den Naturstoffen ist. Neben den Schutzgruppen und dem Fehlen der 2-Aminogruppe wird vermutlich die Oxidationsstufe am Imidazol Probleme bereiten, denn in einer Modellreaktion mit Natriumborhydrid wurde nicht die Ketogruppe, sondern das Imidazol in 2-Position reduziert.<sup>78</sup>



**Schema 24:** Modellreaktionen zu intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen und oxidativer *spiro*-Kontraktion.<sup>78</sup>

Eine Pionierarbeit auf dem Gebiet der biomimetischen Synthesen stellt die Synthese von ( $\pm$ )-Dibromphakellin (**23**) aus Dihydrooroidin (**100**) von Büchi und Foley aus dem Jahre 1982 dar – zu dieser Zeit gab es unter anderem noch keine Oroidinsynthese! Ihnen gelang es, durch Umsetzung von **100** mit einem Äquivalent Brom und anschließender Deprotonierung mit Kalium-*tert*-Butanolat **23** in quantitativer

Ausbeute ohne beobachtbare Nebenreaktionen zu erhalten.<sup>79</sup> 2002 konnte Horne et al. mit veränderten Bedingungen nicht nur diese Synthese wiederholen, sondern sie auch auf Dibromphakellstatin (**24**) anwenden. Die teilweise Isomerisierung von **23** zu Dibromisophakellin (**22**) unter hohen Temperaturen war ein weiteres Resultat.<sup>54</sup>



**Schema 25:** Biomimetische Synthesen von Dibromphakellin (**23**), Dibromisophakellin (**22**) und Dibromphakellstatin (**24**) von Büchi und Horne et al.

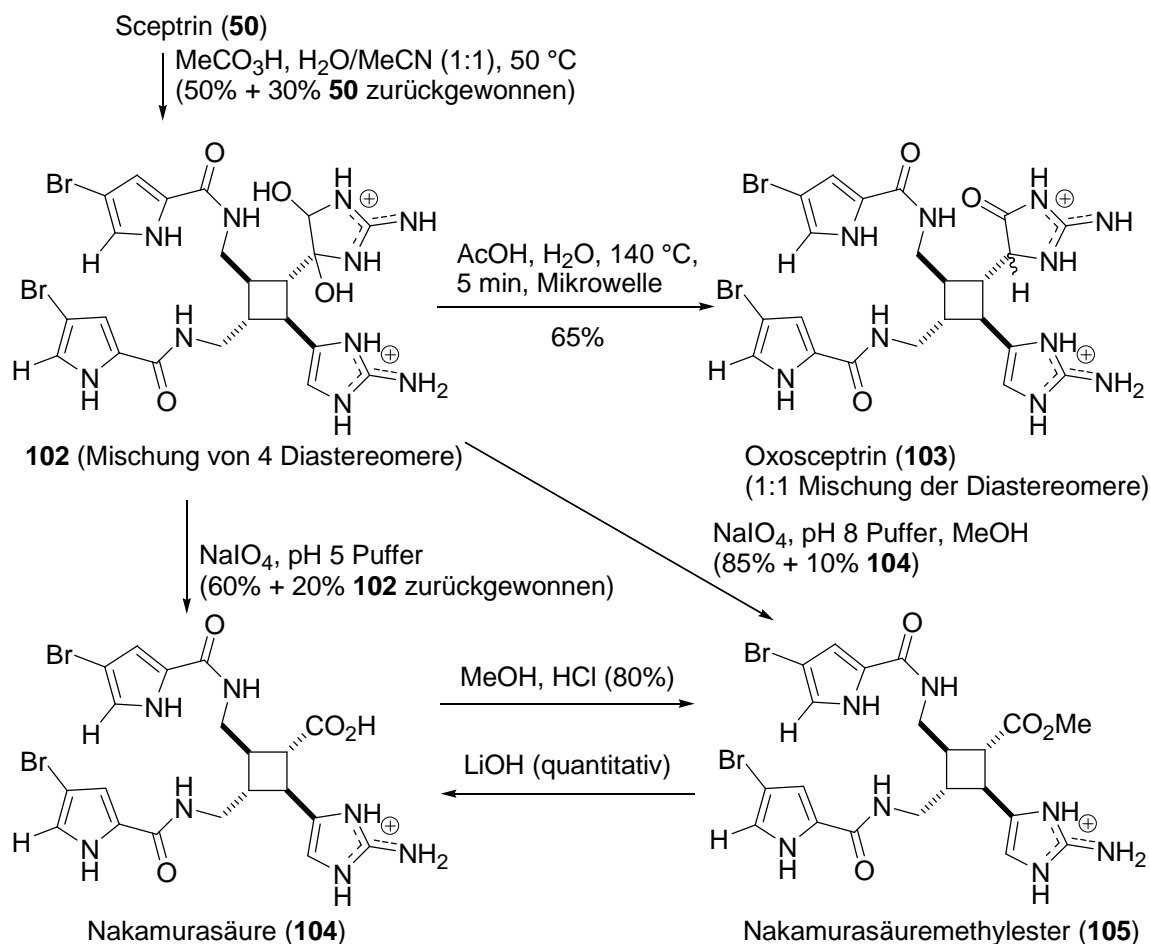
Wie gewinnbringend ein guter synthetischer Zugang zu Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden sein kann, konnte Baran in diesem Jahr präsentieren.<sup>71</sup> Mit dem synthetisch gewonnenen Sceptrin (**50**) konnte zwar keine oxidative Ringerweiterung erreicht werden, doch eröffneten diese Oxidationsversuche Wege zu den Naturstoffen Oxosceptrin (**103**) sowie Nakamurasäure (**104**) und ihrem Methylester (**105**).

Eine Umsetzung von **50** mit Peressigsäure unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen, um eine mögliche Überoxidation zu vermeiden, ergab das Diol **102** in immerhin 50%, welches als Gemisch der vier möglichen Diastereomere erhalten werden konnte. Bereits unter normalen Aufarbeitungsbedingungen konnten durch analytische HPLC geringe Mengen an Oxosceptrin (**103**) detektiert werden, welches durch Wasserabspaltung aus **102** hervorgeht.

<sup>79</sup> Foley, L. H.; Büchi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1776-1777.

Erhitzte man **102** unter sauren Bedingungen, ließen sich immerhin 65% **103** isolieren, welches als 1:1-Gemisch der beiden möglichen Diastereomere erhalten wurde.

Ausgehend von Diol **102** war auch eine oxidative Glycolspaltung und damit ein Abbau der 2-Aminoimidazoleinheit zur Carbonsäure bzw. deren Methyl ester möglich. Dadurch wurde die Synthese der Naturstoffe **104** und **105** erreicht.



**Schema 26:** Umwandlung von Sceptrin (**50**) zu Oxosceptrin (**103**), Nakamurasäure (**104**) und Nakamurasäuremethyl ester (**105**) durch Baran et al.<sup>71</sup>

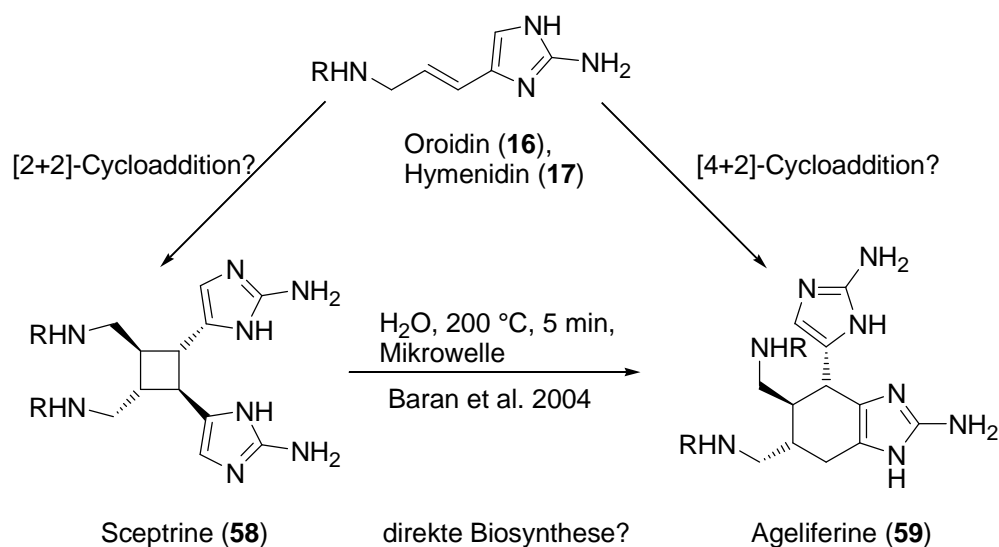
### III Ergebnisse und Diskussion

#### 1. Diels-Alder-Reaktionen von Oroidin (16) und Modellverbindungen

##### 1.1 Das Ageliferin-Problem

Eine wichtige Frage zum Verständnis der Biosynthese der dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide besteht darin, auf welchem Wege die Ageliferine (**59**) oder die Sceptrine (**58**) in den Organismen aufgebaut werden (Schema 27).

Die etablierte Hypothese von Potier und Al Mourabit<sup>50</sup> geht von einer formalen [2+2]- bzw. [4+2]-Cyclodimerisierung von zwei Molekülen Oroidin (**16**) bzw. Hymenidin (**17**) aus. Da aus diesen achiralen Molekülen optisch aktive Dimere entstehen, ist eine Beteiligung von Enzymen wahrscheinlich. Beispiele für Enzyme, die [4+2]-Cycloadditionen katalysieren, konnten bei der Biosynthese der Naturstoffe Lovastatin<sup>80</sup> und Makrophomsäure<sup>81</sup> gefunden werden.



**Schema 27:** Das Ageliferin-Problem.

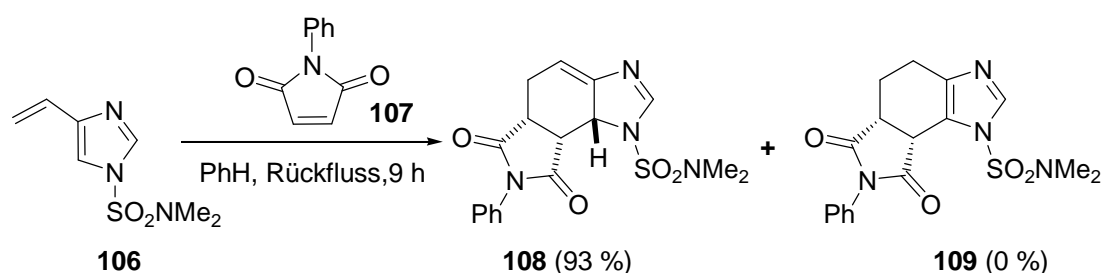
Es ist ebenfalls möglich, dass die Sceptrine (**58**) die Quelle der Ageliferine (**59**) sind, wie die synthetischen Befunde von Baran et al. nahe legen.<sup>59,60,70</sup> Auch eine direkte Biosynthese der Sceptrine (**58**) und der Ageliferine (**59**) ist denkbar.

<sup>80</sup> Kennedy, J.; Auclair, K.; Kendrew, S. G.; Park, C.; Vederas, J. C.; Hutchinson, C. R. *Science* **1999**, *284*, 1368-1372.

<sup>81</sup> Ose, T.; Watanabe, K.; Mie, T.; Honma, M.; Watanabe, H.; Yao, M.; Ichihara, A.; Oikawa, H.; Tanaka, I. *Nature* **2003**, *422*, 185-189.



Die Eignung von Alkenyl-Imidazolen als Diene wurde in einfachen Modellreaktionen untersucht. Neben ersten Arbeiten mit 5-Vinylimidazolen als Dienen<sup>82,83</sup> konnten Lovely et al. an 4-Vinylimidazolen eine Reihe von Diels-Alder-Reaktionen mit *N*-Phenylmaleimid (**107**) als Dienophil beschreiben (Schema 28).<sup>84,85</sup> Unter diesen aprotischen Reaktionsbedingungen werden die ursprünglichen Diels-Alder-Produkte wie **108** und nicht die rearomatisierten Produkte wie **109** isoliert. 2006 und 2007 konnten Lovely et al. auch erste Beispiele von Diels-Alder-Reaktionen mit geschützten 2-Amino-4-vinylimidazolen präsentieren.<sup>86,87</sup>



**Schema 28:** Beispiel für eine Diels-Alder-Reaktion von Vinylimidazol **106** mit **107**.<sup>84</sup>

Diese Befunde ermutigten unsere Gruppe, solche Modellreaktionen direkt mit Oroidin (**16**) durchzuführen. So gelang es zunächst von der Eltz<sup>88</sup> und Breckle<sup>89</sup> zu zeigen, dass eine Diels-Alder-Reaktion von **16** mit *N*-Phenylmaleimid (**107**) möglich ist. Da die relative Stereochemie nicht eindeutig bestimmt werden konnte, beschäftigte sich die dieser Arbeit vorangegangene Diplomarbeit mit der Diels-Alder-Reaktion einer *N*-Trityl-geschützten Modellverbindung **110**. Die relative Stereochemie des Diels-Alder-Produkts **111** konnte durch NOESY-Experimente aufgeklärt werden. Außerdem konnte eine unerwartete Weiterreaktion durch Verschiebung der Tritylschutzgruppe zu **112** beobachtet werden (Schema 29).<sup>90</sup> Deshalb sollten in dieser Arbeit andere geeignete Modellverbindungen dargestellt werden.

<sup>82</sup> Walters, M. A.; Lee, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8307-8310.

<sup>83</sup> Deghati, P. Y. F.; Wanner, M. J.; Koomen, G.-J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4561-4564.

<sup>84</sup> Lovely, C. J.; Du, H.; Rasika Dias, H. V. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1319-1322.

<sup>85</sup> Lovely, C. J.; Du, H.; Rasika Dias, H. V. *Heterocycles* **2003**, 60, 1-7.

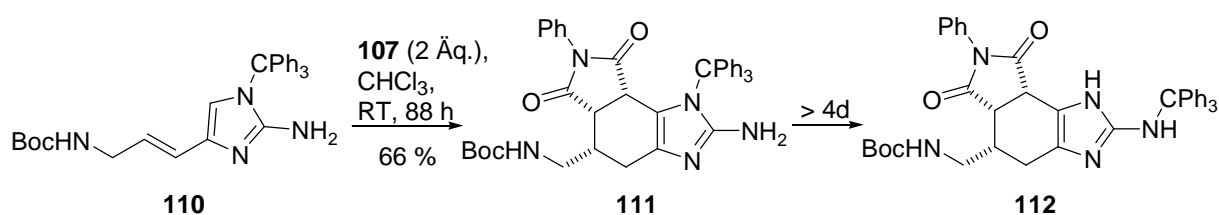
<sup>86</sup> Du, H.; He, Y.; Sivappa, R.; Lovely, C. J. *Synlett* **2006**, 7, 965-992.

<sup>87</sup> Lovely, C. J.; Du, H.; Sivappa, R.; Bhandari M. R.; He, Y.; Rasika Dias, H. V. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3741-3749.

<sup>88</sup> von der Eltz, B. *Diplomarbeit* **2003**, Ludwig-Maximilians-Universität München.

<sup>89</sup> Breckle, G. *Dissertation* **2004**, Ludwig-Maximilians-Universität München.

<sup>90</sup> Pöverlein, C. *Diplomarbeit* **2004**, Ludwig-Maximilians-Universität München.

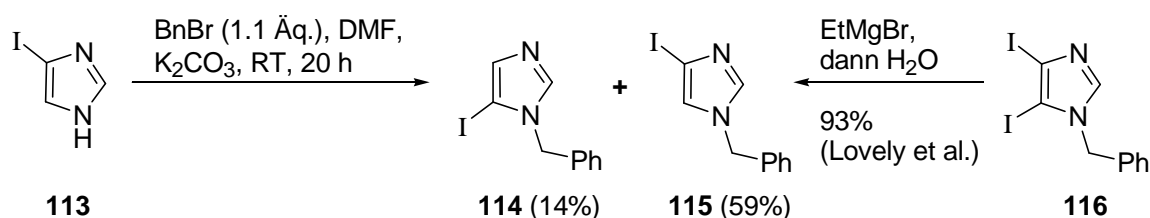


**Schema 29:** Diels-Alder-Reaktionen von 4-Alkenyl-2-aminoimidazol **110** mit **107**.<sup>90</sup>

## 1.2 Darstellungen geeigneter Modellverbindungen

Als erster Ansatzpunkt sollte die Tritylschutzgruppe von Modellverbindung **110** ersetzt werden. Wir entschieden uns für die Benzylschutzgruppe, wenngleich diese für eine Totalsynthese aufgrund ihrer schwierigen Abspaltbarkeit ungeeignet sein würde.

Ausgangspunkt dieser Eduktsynthese, die nach dem im Arbeitskreis Lindel etablierten Alkin-Weg<sup>91</sup> zum Aufbau linearer Pyrrol-Imidazol-Alkaloide ablaufen sollte, ist *N*-benzylgeschütztes 4-Iodimidazol (**115**). Dieses kann über zwei verschiedenen Strategien aufgebaut werden: Entweder kann 4(5)-Monoiodimidazol (**113**) mit Benzylbromid bzw. -chlorid umgesetzt und die beiden entstehenden Regioisomere **114** und **115** chromatographisch getrennt werden, oder das Diiodimidazol **116** mittels metallorganischer Reagenzien **115** regioselektiv und in sehr guten Ausbeuten deiodiert werden.<sup>85</sup> Da **113** in großen Mengen vorhanden war und das 5-Iodimidazol **114** ebenfalls als Ausgangsverbindung für Modellreaktionen von Interesse sein konnte, wurde erstere Strategie angewandt und nach einer literaturbekannten Vorschrift die Benzylschützung durchgeführt (Schema 30).<sup>92</sup>



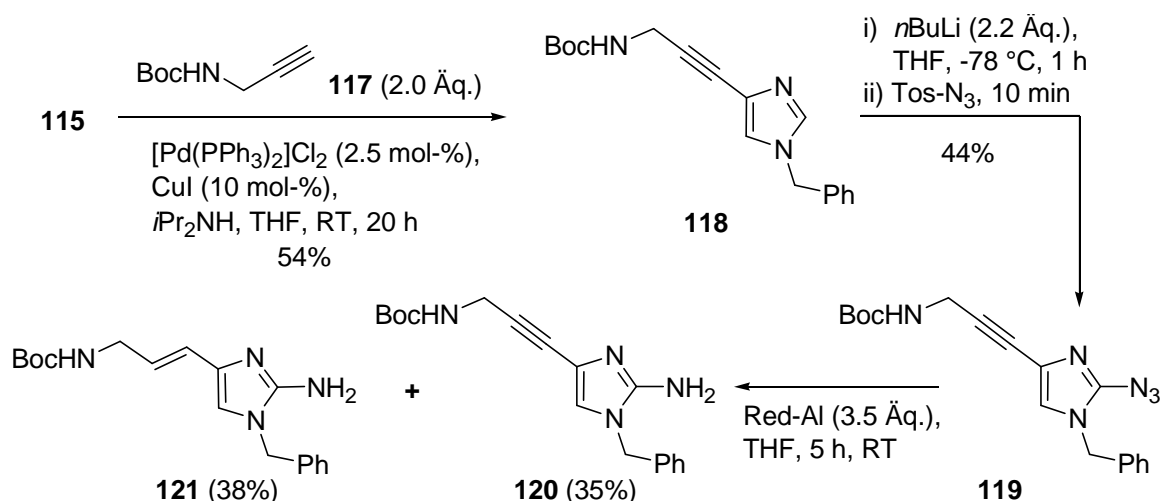
**Schema 30:** Darstellung der *N*-benzylgeschützten Monoiodimidazole **114** und **115**.

Die Synthesen der gewünschten Modellverbindungen konnten erfolgreich durchgeführt werden (Schema 31 und 32). Im Vergleich mit den Trityl-geschützten

<sup>91</sup> Lindel, T.; Hochgürtel, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2808-2809.

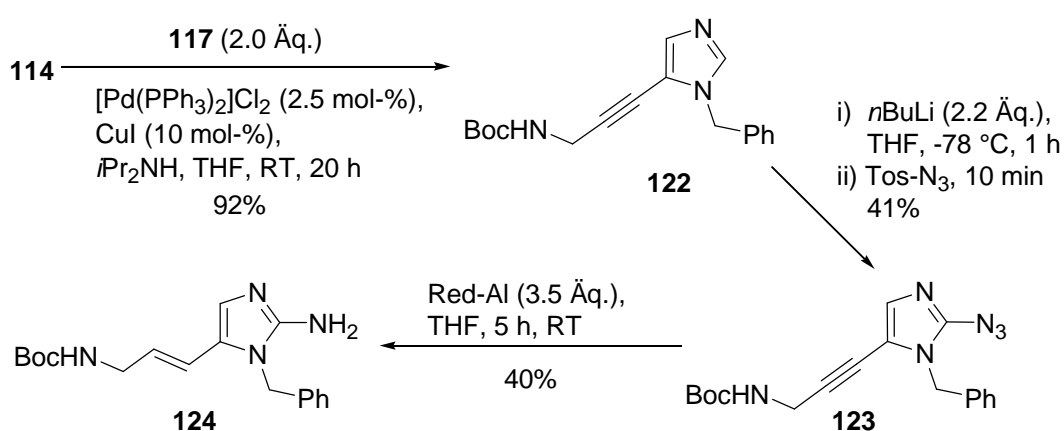
<sup>92</sup> Bridson, P. K.; Iyengar, T. V. *Heterocycles* **1995**, 41, 1271-1274.

Verbindungen waren reproduzierbar schlechtere Ausbeuten sowohl bei der Sonogashira-Kreuzkupplung als auch bei den Azidierungen zu beobachten. Die abschließende Azid- und Alkinreduktion nach Breckle<sup>93</sup> mit Red-Al konnte nicht zum vollständigen Umsatz zu Alken **121** gebracht werden, da verlängerte Reaktionszeiten und deutlich erhöhte Mengen an Red-Al zu einer verringerten Gesamtausbeute führten.



**Schema 31:** Synthese von Modellverbindung **121**.

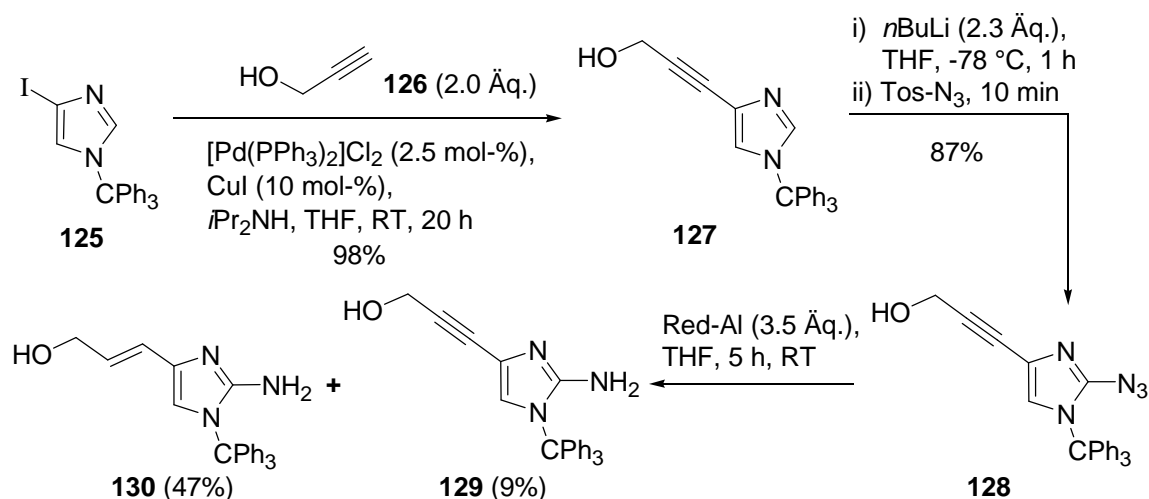
Die Synthese von 5-Alkenyl-2-aminoimidazol **124** wurde nur einmal als Beleg für die Anwendbarkeit der Strategie durchgeführt. Die Sonogashira-Reaktion ließ sich in diesem Fall mit sehr guten Ausbeuten durchführen, was möglicherweise durch die erhöhte Reaktivität der Halogene an 5-Position der Imidazole begründet ist.



**Schema 32:** Darstellung von 5-Alkenyl-2-aminoimidazol **124**.

<sup>93</sup> Breckle, G.; Polborn, K.; Lindel, T. *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.* **2003**, *58*, 451-456.

Um weitere Variationsmöglichkeiten bei den Modellverbindungen zu erreichen, wurde ausgehend von Trityl-geschütztem 4-Iodimidazol **125**<sup>94</sup> und Propargylalkohol (**126**) Alkohol **127** synthetisiert.<sup>95</sup> Bei der Sonogashira-Kreuzkupplung und der Azidierung konnten hervorragende Ausbeuten erreicht werden. Da die Ansätze problemlos bis zu 40 mmol vergrößert werden konnten, ließ sich Alken **130** in einer effektiven Synthese darstellen, auch wenn die Reduktion nicht an die sehr guten Ausbeuten der vorangegangenen Stufen anknüpfen konnte (Schema 33).



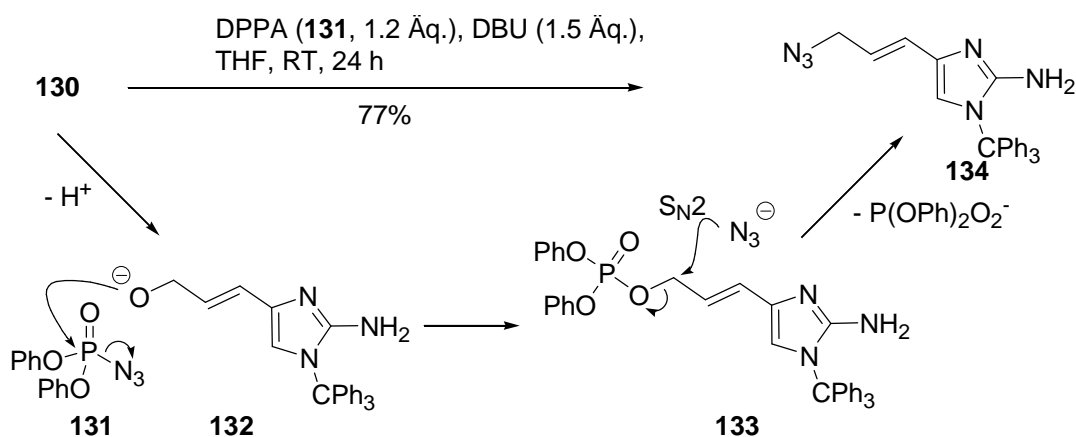
**Schema 33:** Darstellung der Alkohole **129** und **130**.

Eine wichtige Reaktion für Totalsynthesen von Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden würde eine einfache und effektive Transformation von Hydroxygruppen in Aminogruppen darstellen. Im Falle von Alkohol **83** konnten Baran et al. jedoch nur erfolglose Versuche dokumentieren.<sup>71</sup> Deshalb wurden mit Alken **130** einige Versuche in diese Richtung unternommen. Während alle Versuche einer Einführung eines Stickstoff-nukleophils über eine Mitsunobu-Reaktion erfolglos blieben, konnte mit DPPA (**131**, Diphenylphosphorsäureazid) nach einer Vorschrift von Thompson et al. ein Reagenz gefunden werden, welches eine saubere und nebenproduktfreie Transformation von **130** zu Azid **134** ermöglichte.<sup>96</sup>

<sup>94</sup> Kirk, K. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 57-59.

<sup>95</sup> Cliff, M. D.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2378-2383.

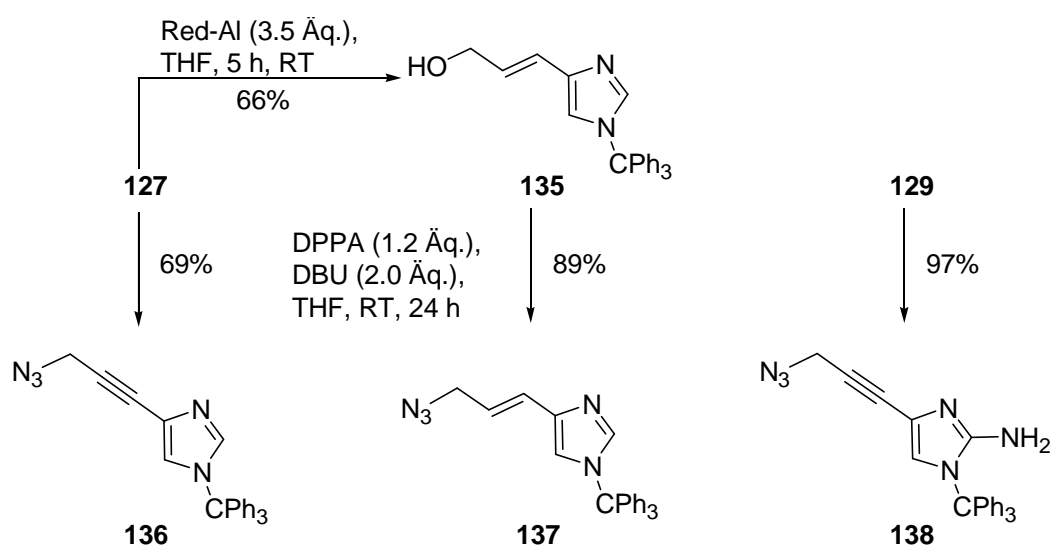
<sup>96</sup> Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886-5888.



**Schema 34:** Azidierung von Alkohol **130** mit DPPA (**131**, Diphenylphosphorsäureazid).

Im Gegensatz zu vergleichbaren Reaktionen ermöglicht dieses Protokoll bei sekundären Alkoholen eine Umsetzung unter kompletter Inversion der Stereochemie und vermeidet eine konkurrierende Eliminierung.<sup>96</sup>

Durch die erfolgreiche Azidierung der Alkohole **127**, **129** und **135** konnte die allgemeine Anwendbarkeit dieser Methode gezeigt werden (Schema 35).

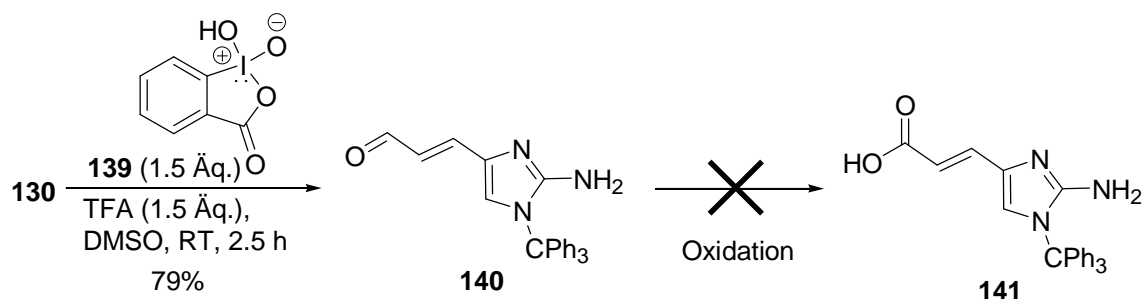


**Schema 35:** Weitere Azidierungen mit DPPA (**131**).

Eine weitere interessante Variation von Alkohol **130** wäre eine Oxidation zu Aldehyd **140**. Diese konnte nach einer Vorschrift von Frigerio et al. mit IBX (**139**, 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid) in DMSO in guten Ausbeuten erreicht werden.<sup>97</sup> Die Zugabe von TFA, die eine Deaktivierung der Aminogruppe durch Protonierung

<sup>97</sup> Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272-7276.

bewirkt, führte zu keiner nachweisbaren Abspaltung der Trityl-Gruppe. IBX (**139**) wurde aus 2-Iodbenzoesäure durch Oxidation mit Kaliumbromat in einer Stufe und guten Ausbeuten dargestellt.<sup>98</sup>



**Schema 36:** Darstellung von Aldehyd **140**.

Eine Oxidation von **140** zu einem bisher unbekanntem Aminoderivat **141**, der 1874 von Jaffé aus Hundeharn isolierten Urocaninsäure,<sup>99</sup> konnte weder mit Natriumchlorit und Wasserstoffperoxid<sup>100</sup> noch mit IBX (**139**) und *N*-Hydroxysuccinimid nach einem Protokoll von Giannis et al.<sup>101</sup> erreicht werden.

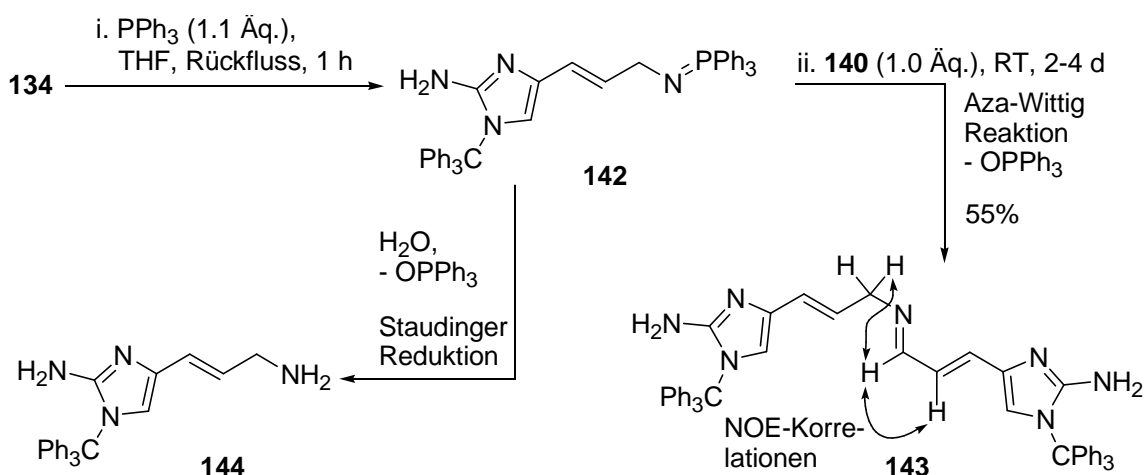
Mit Azid **134** und Aldehyd **140** konnte die Synthese des Imins **143** durch eine Aza-Wittig Reaktion erreicht werden. Azid **134** wurde in THF mit Triphenylphosphin umgesetzt, bis kein Edukt mehr nachweisbar war (DC-Kontrolle). Das gebildete Iminophosphoran **142** konnte dann mit Aldehyd **140** zu Imin **143** umgesetzt werden. Das nicht Chromatographie-beständige Imin **143** fiel aus der Lösung als farbloser Niederschlag aus und konnte durch Filtration erhalten werden. Durch ein NOESY-Experiment konnten vergleichbar intensive Korrelationen des Imin-CH mit der Methylengruppe und dem benachbarten Alken-Proton gefunden werden, die auf eine *E*-Konfiguration hinweisen (Schema 37). In einem Vorversuch konnte durch einen Vergleich mit dem bekannten Amin **144**<sup>93</sup> gezeigt werden, dass durch Zugabe von Wasser eine Staudinger Reduktion von Azid **134** zu Amin **144** möglich ist. Das Imin **143** konnte durch eine Kondensation von Amin **144** und Aldehyd **140** nicht dargestellt werden.

<sup>98</sup> Boeckman, Jr., R. K.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141-152.

<sup>99</sup> Jaffé, M. *Ber. chem. Ges.* **1874**, *7*, 1669-1673; Jaffé, M. *Ber. chem. Ges.* **1875**, *8*, 811-813.

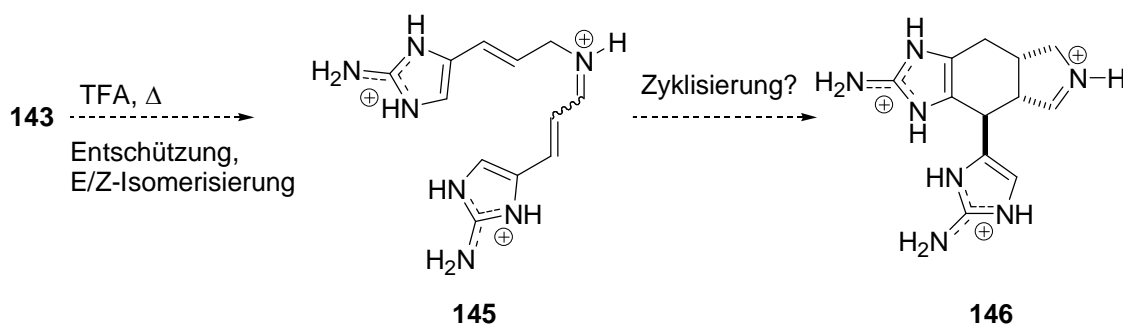
<sup>100</sup> Dalcanale, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567-569.

<sup>101</sup> Mazitschek, R.; Mülbauer, M.; Giannis, A. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4216-4218; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4059-4061.



**Schema 37:** Die Bildung von Imin **143** durch eine Aza-Wittig Reaktion.

Aufgrund seiner sehr geringen Löslichkeit konnten mit Imin **143** keine Versuche zu einer thermischen Zyklisierung unternommen werden. Die neugewonnenen Erfahrungen im Umgang mit den ungeschützten und protonierten Verbindungen (vgl. III.3.3) lassen eine direkte Umsetzung von Imin **143** in einer wasserfreien Säure, z. B. Trifluoressigsäure, vielversprechend erscheinen. Nach Abspaltung der Tritylgruppen könnte unter den sauren Bedingungen eine Isomerisierung des Imins und eine anschließende Zyklisierung möglich sein. Die genaue relative Stereochemie eines möglichen Zyklisierungsprodukt **146** lässt sich schwer vorhersagen, doch zeigen die Untersuchungen von Birman et al. und Baran et al., dass nachträgliche Epimerisierungen in vielen Fällen möglich sind.

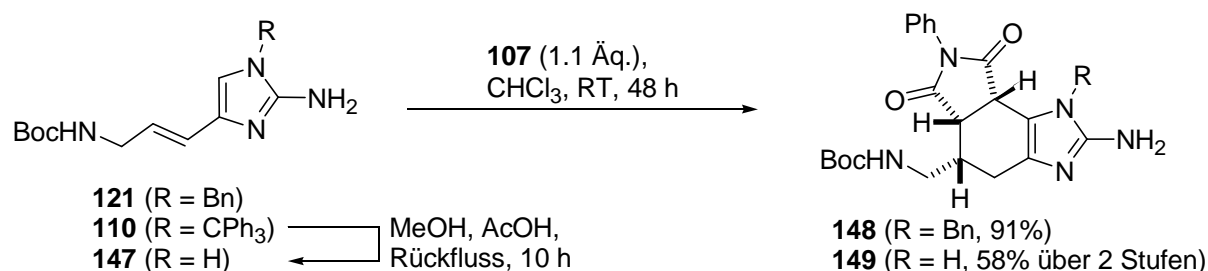


**Schema 38:** Vorschlag für eine weitere Umsetzung von Imin **143**.

### 1.3 Diels-Alder-Reaktionen mit *N*-Phenylmaleimid (**107**) und Maleimid (**150**)

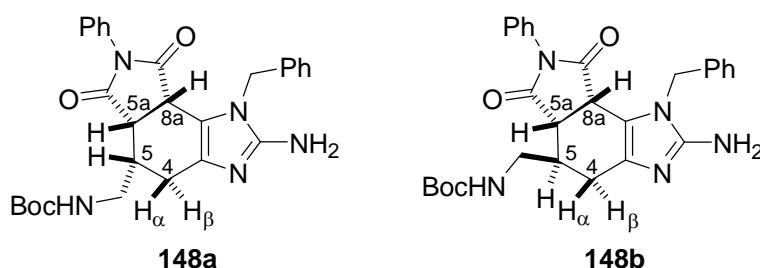
Die Verringerung des Überschuss an **107** auf 1.1 Äquivalente ermöglichte saubere Reaktionen ohne Nebenprodukte, wie sie bei der Umsetzung von Verbindung **110**<sup>90</sup> und von Lovely et al.<sup>85</sup> mit höheren Überschüssen an **107** (2-4 Äquivalente)

beobachtet werden konnten. Die *N*-benzylgeschützte Verbindung **121** lieferte das rearomatisierte Produkt **148** in 91%, welches erwartungsgemäß keine Weiterreaktionen wie **111** zeigte (Schema 39).



**Schema 39:** Diels-Alder-Reaktion mit Modellverbindungen **121** und **147**.

Zur Bestätigung der relativen Stereochemie wurde an **148** ein NOESY-Experiment durchgeführt (Abb. 12). Da die relativen Intensitäten des Kern-Overhauser-Effekts mit der sechsten Potenz des Abstands abnehmen<sup>102</sup>, konnten durch Integration der Intensitäten Aussagen über den Abstand der beteiligten Protonen getroffen werden. Dazu wurden die beiden möglichen Strukturen **148a** und **148b** (Abb. 11), die sich in der relativen Konfiguration von 5-H unterscheiden, durch eine MM2-Berechnung geometrisch optimiert und die entsprechenden Abstände ermittelt (Tabelle 2). Durch Überlagerung der Signale der NH<sub>2</sub>-Gruppe und 8a-H sowie von 5-H mit 4-H<sub>α/β</sub> konnten nicht alle Werte exakt bestimmt werden.

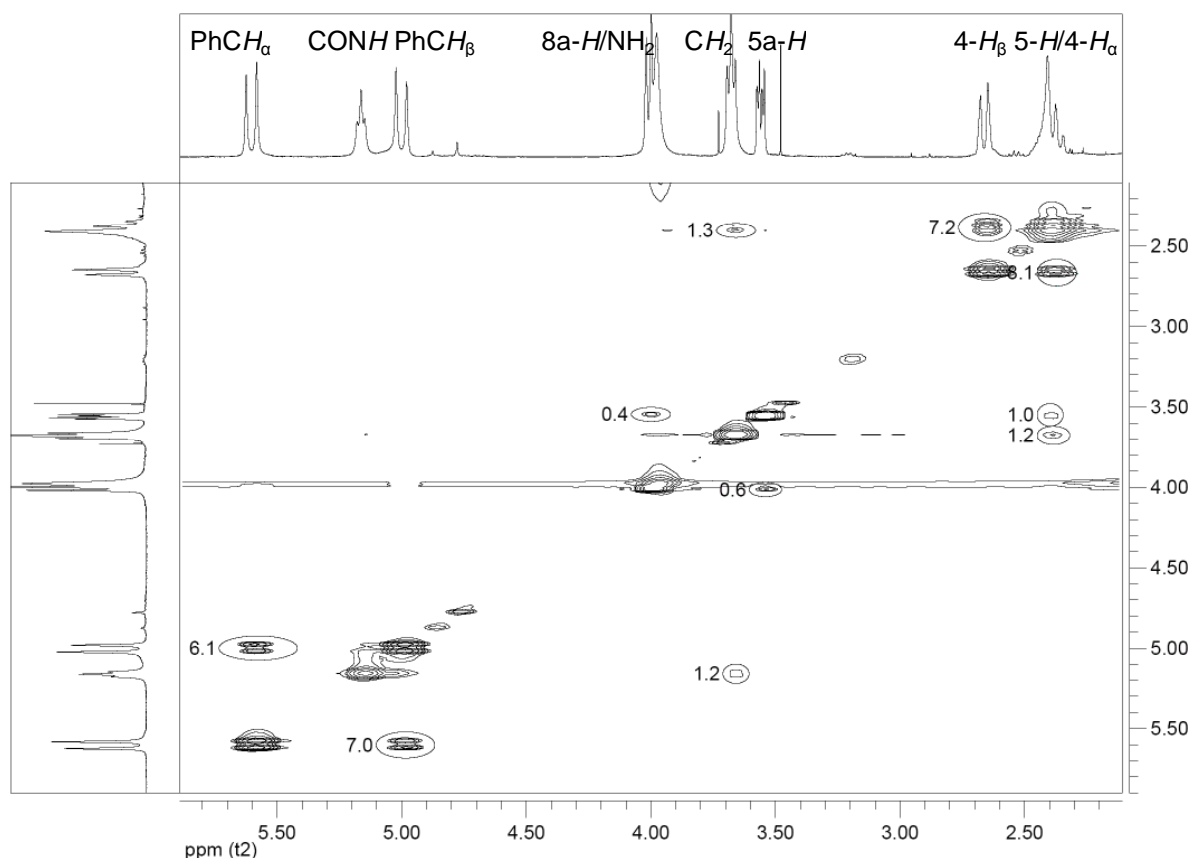


**Abb. 11:** Die beiden diskutierten Stereoisomere **148a** und **148b**.

Nimmt man die Methylengruppe der Benzylschutzgruppe mit einem berechneten Abstand von 1.8 Å und einem Integral von 7.0 als Referenz, lässt sich für eine Integralintensität von 1.0 ein Abstand von 2.50 Å und für 1.2 ein Abstand von 2.42 Å berechnen. Für einen Abstand von 3.0 wäre noch eine Intensität von 0.3 zu erwarten. Durch diese Abschätzungen wird das erwartete und den Röntgenstrukturdaten von Lovely et al.<sup>85</sup> entsprechende Stereoisomer **148a** bestätigt.

<sup>102</sup> Friebolin, H., *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie; Eine Einführung*, 2. Aufl., VHC, Weinheim, **1992**, S. 273-284.





**Abb. 12:** Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum von **148** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

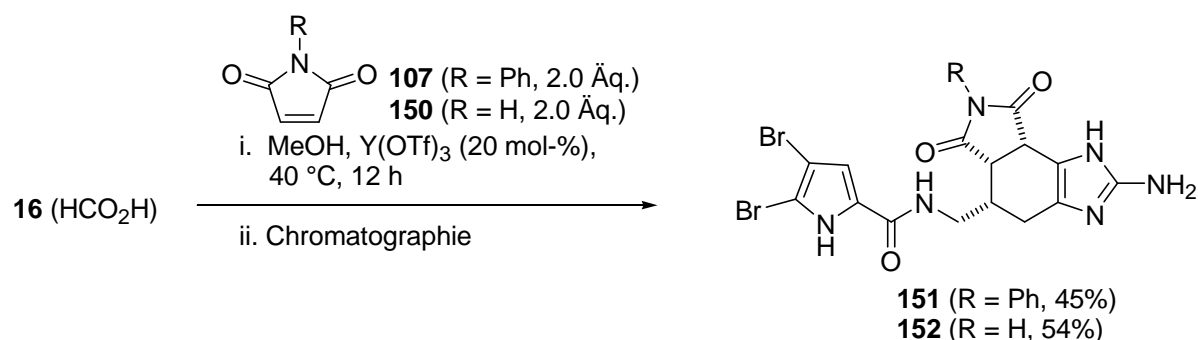
**Tabelle 2:** Vergleich der beiden Stereoisomere **148a** und **148b**.

Atome	<b>148a</b> : Abstand (Å) <sup>a</sup>	<b>148b</b> : Abstand (Å) <sup>a</sup>	relative Integrale	Indiz für:
8a-H – 5a-H	2.313	2.342	0.6 <sup>b</sup>	-
8a-H – 5-H	4.137	3.999	-	-
8a-H – 4-H <sub>α</sub>	3.307	3.028	-	-
8a-H – 4-H <sub>β</sub>	4.570	4.570	-	-
5a-H – 5-H	2.356	3.036	1.0 <sup>c</sup>	<b>148a</b>
5a-H – 4-H <sub>α</sub>	2.775	3.153		
5a-H – 4-H <sub>β</sub>	3.931	4.143		
5a-H – NHCH <sub>2</sub>	3.867; 4.366	2.582; 3.690	-	<b>148a</b>
5-H – NHCH <sub>2</sub>	2.590; 3.088	2.440; 3.088	1.2	-
5-H – 4-H <sub>α</sub>	2.502	3.073	8.1 <sup>c</sup>	-
5-H – 4-H <sub>β</sub>	2.526	2.446		
4-H <sub>α</sub> – 4-H <sub>β</sub>	1.806	1.812	-	-
PhCH <sub>α</sub> – PhCH <sub>β</sub>	1.808	1.808	7.0	-

<sup>a</sup> durch MM2-Berechnung mit Chem3D Pro 7.0 ermittelt;

<sup>b</sup> Störung durch NH<sub>2</sub>-Signal; <sup>c</sup> Signale überlagern sich.

Für die Diels-Alder-Reaktion von **107** mit Oroidin (**16**) konnten die Bedingungen optimiert werden. Dazu wurde **16** als Formiat eingesetzt und in Methanol bei 40 °C mit **107** umgesetzt. Durch die Zugabe von sub-stöchiometrischen Mengen an  $Y(OTf)_3$ , welches als wasserresistente Lewisäure gut zur Beschleunigung von Diels-Alder-Reaktionen geeignet ist<sup>103</sup>, konnte ein kompletter Umsatz von **16** schon nach 12 Stunden erreicht werden, was sonst erst nach mehr als zwei Tagen der Fall war. Unter analogen Bedingungen ließ sich auch mit Maleimid **150** eine Diels-Alder-Reaktion erreichen. Die Produkte **151** und **152** wurden nach Chromatographie (Kieselgel,  $CHCl_3$ -MeOH- $NH_3$ ) in guten Ausbeuten als freie Basen erhalten (Schema 40). Durch NMR-Spektroskopie in  $DMSO-d_6$  konnte der H/D-Austausch der aciden Protonen 5a-H und 8a-H vermieden und die relative Stereochemie der *endo*-Produkte **151** und **152** durch NOESY-Experimente bestätigt werden.<sup>104</sup>



**Schema 40:** Diels-Alder-Reaktionen mit Oroidin (**16**).

Die Produkte **151** und **152** stellen die ersten und bisher einzigen Beispiele für Cycloadditionen mit dem Naturstoff Oroidin (**16**) dar. Damit konnte die chemische Fähigkeit von **16**, als Dien in einer Diels-Alder-Reaktion mit geeigneten Dienophilen zu fungieren, nachgewiesen werden.

<sup>103</sup> Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F. Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 439-455.

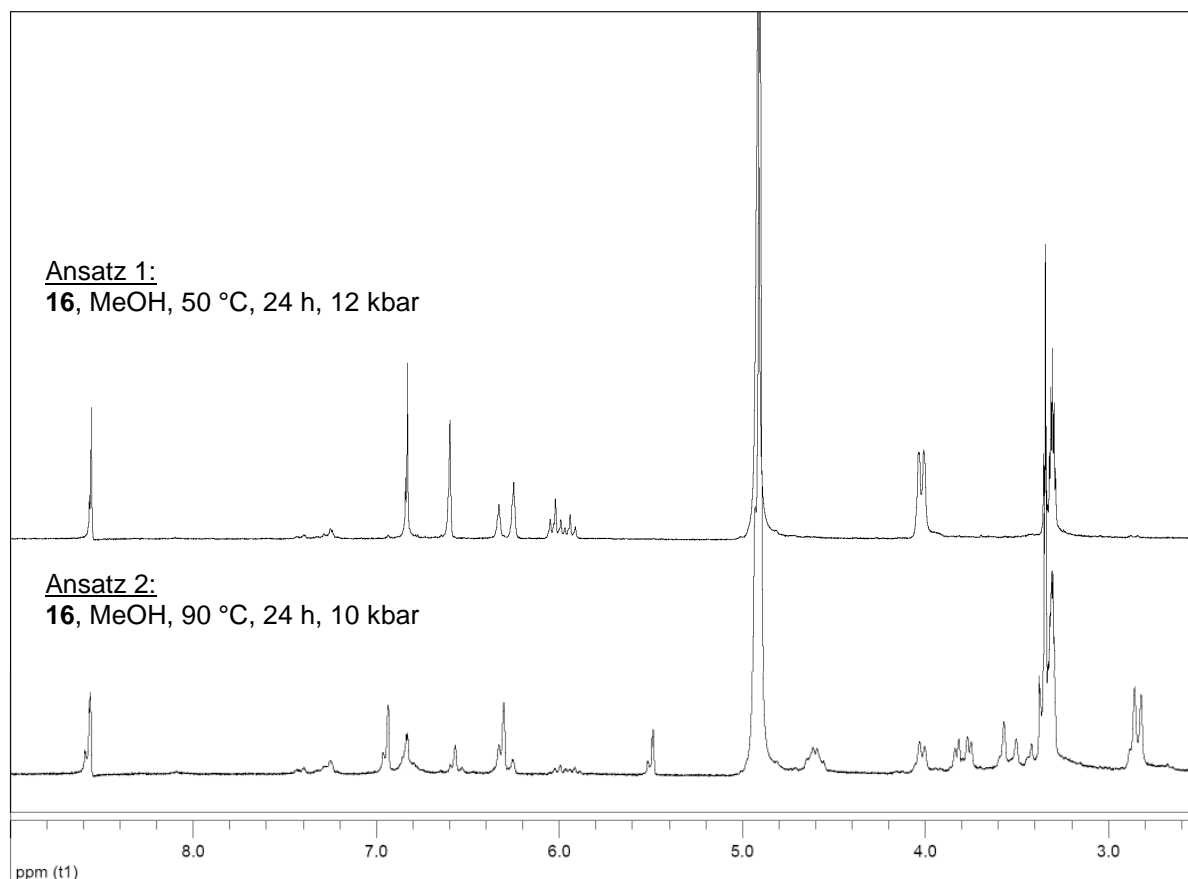
<sup>104</sup> Pöverlein, C.; Breckle, G.; Lindel, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 819-821.

## 1.4 Homodimerisierungsversuche mit Oroidin (16)

### 1.4.1 Einsatz von hohen Drücken und erhöhten Temperaturen

Bei einer Homodimerisierung von Oroidin (**16**) durch eine Diels-Alder-Reaktion ist mit einigen Schwierigkeiten zu rechnen, da Dien und Dienophil gleich elektronenreich sind. Da diese Cycloaddition ein negatives Aktivierungsvolumen besitzen, können hohe Drücke zur Beschleunigung dieser Reaktionen eingesetzt werden.

In bisherigen Untersuchungen erwies sich **16** als chemisch durchaus robustes Molekül. So lässt sich *Z*-Oroidin in 6 N HCl bei 60 °C in *E*-Oroidin ohne beobachtbare Nebenprodukte verwandeln.<sup>91</sup> Um erste Anhaltspunkte zur Reaktivität von **16** zu erhalten, wurden in Zusammenarbeit mit der Gruppe von de Meijere Hochdruckversuche bei verschiedenen Drücken und Temperaturen in Methanol durchgeführt. Die Mischungen wurden nach Entfernung des Lösemittels spektroskopiert (Abb. 13).



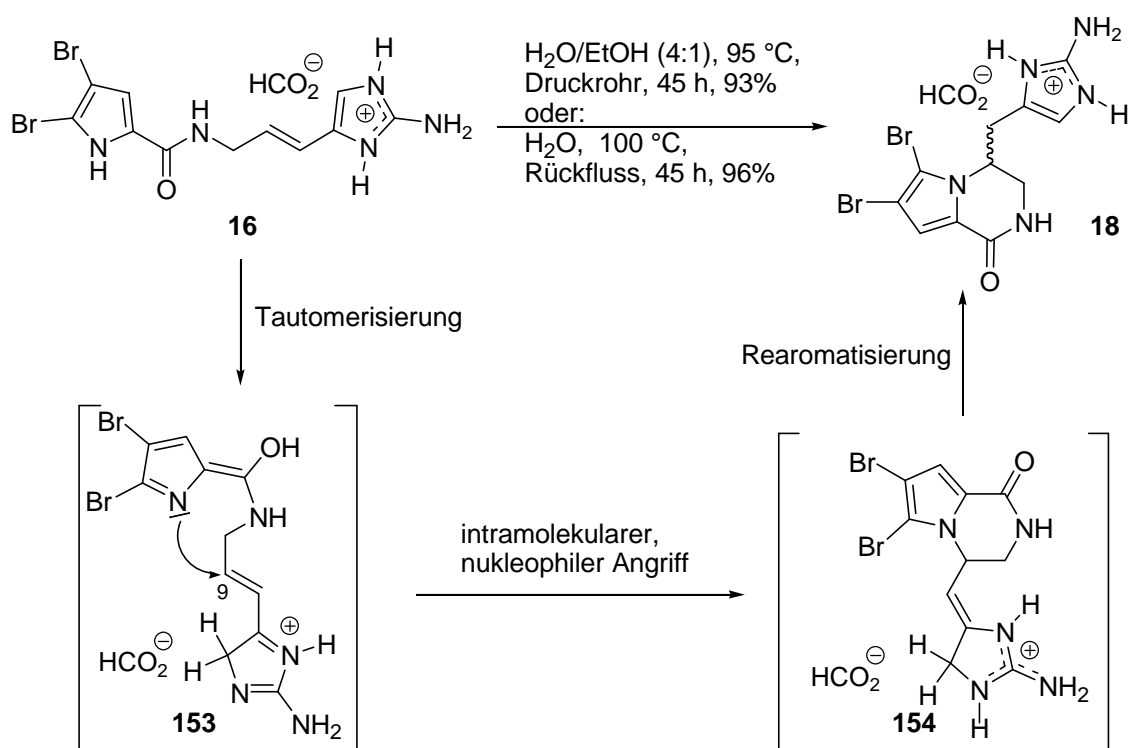
**Abb. 13:** NMR-Spektren (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) der Hochdruckversuche.

Bei Ansatz 1 lässt sich erkennen, dass **16** völlig unverändert und ohne erkennbare Umwandlungsprodukte vorliegt. In Ansatz 2 liegt jedoch neben **16** noch mindestens

eine zweite Verbindung vor. Durch chromatographische Trennung konnte eine Verbindung in ca. 40% Ausbeute isoliert werden, die durch spektroskopische Daten als das 2001 von Fattorusso isolierte Cyclooroidin (**18**) identifiziert werden konnte. Damit konnte die erste und bisher einzige direkte Umwandlung von Oroidin (**16**) in ein anderes Pyrrol-Imidazol-Alkaloid beschrieben werden.

#### 1.4.2 Totalsynthese von *rac*-Cyclooroidin (**18**)

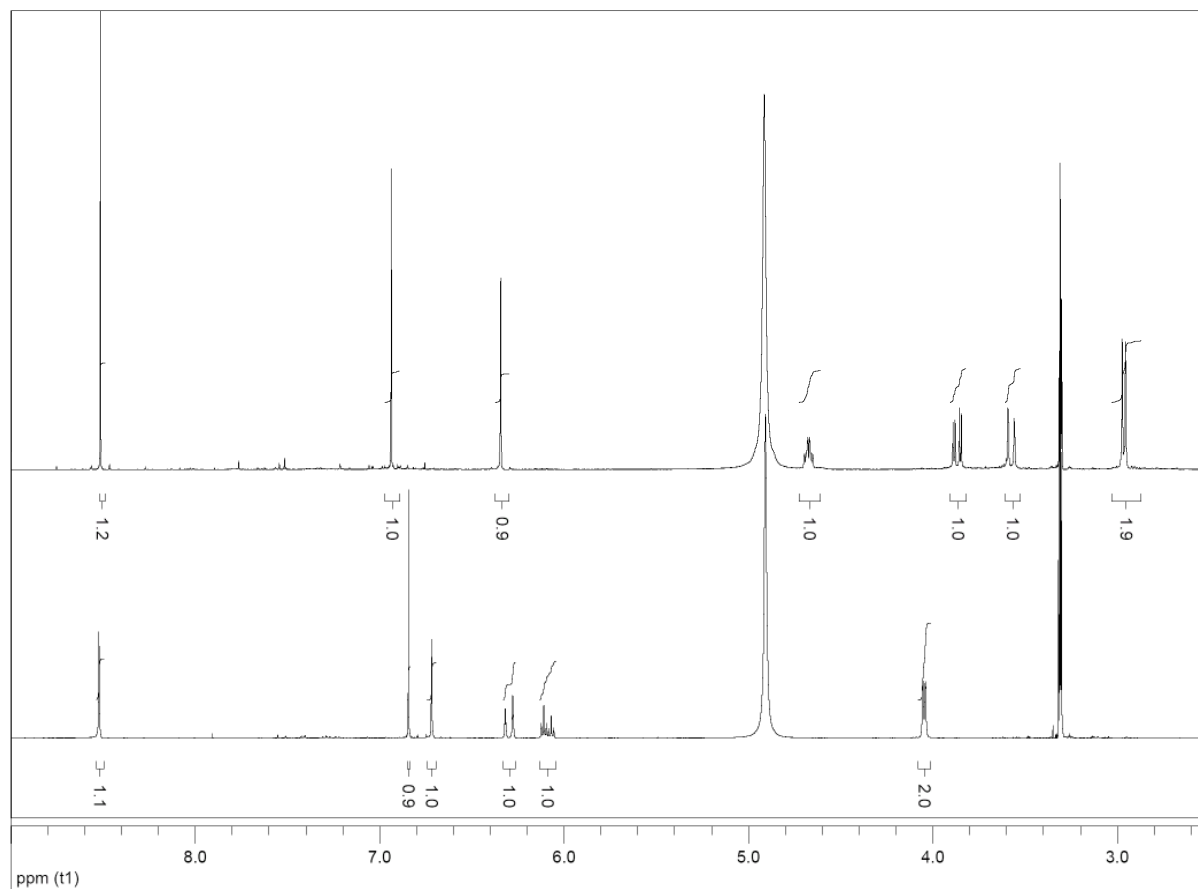
Die Umwandlung von **16** in **18** lässt sich in protischen Lösemitteln ab etwa 65 °C beobachten. In Methanol und Ethanol konnte diese Umwandlung bei Erhitzen unter Rückfluss durch Dünnschichtchromatographie gut verfolgt werden, doch konnte sie auch bei Reaktionszeiten von über fünf Tagen nicht zur Vollständigkeit getrieben werden. In DMF konnte dagegen auch bei Erhitzen bis zu 100 °C keine Reaktion beobachtet werden. Präparativ konnte **18** durch den Einsatz von Wasser als Lösemittel in sehr hohen Ausbeuten und nur mit einer Filtration als Aufarbeitung erhalten werden. Eine Zugabe von Ethanol konnte dabei die Löslichkeiten von **16** in Wasser verbessern (Schema 41, Abb. 14).



**Schema 41:** Totalsynthese von *rac*-Cyclooroidin (**18**).

Als Mechanismus dieser Umwandlung ist zunächst eine Tautomerisierung zu **153** denkbar. Dieses Tautomer **153** besitzt einen nukleophilen Pyrrolstickstoff und eine

an Position 9 elektrophile Alkenyl-2-aminoimidazol-Einheit. Ein intramolekularer nukleophiler Angriff ergäbe Molekül **154**, welches durch Protonenwanderung zu **18** rearomatisieren könnte.<sup>104</sup>



**Abb. 14:** Abbildung der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) von Oroidin (**16**) und *rac*-Cyclooroidin (**18**).

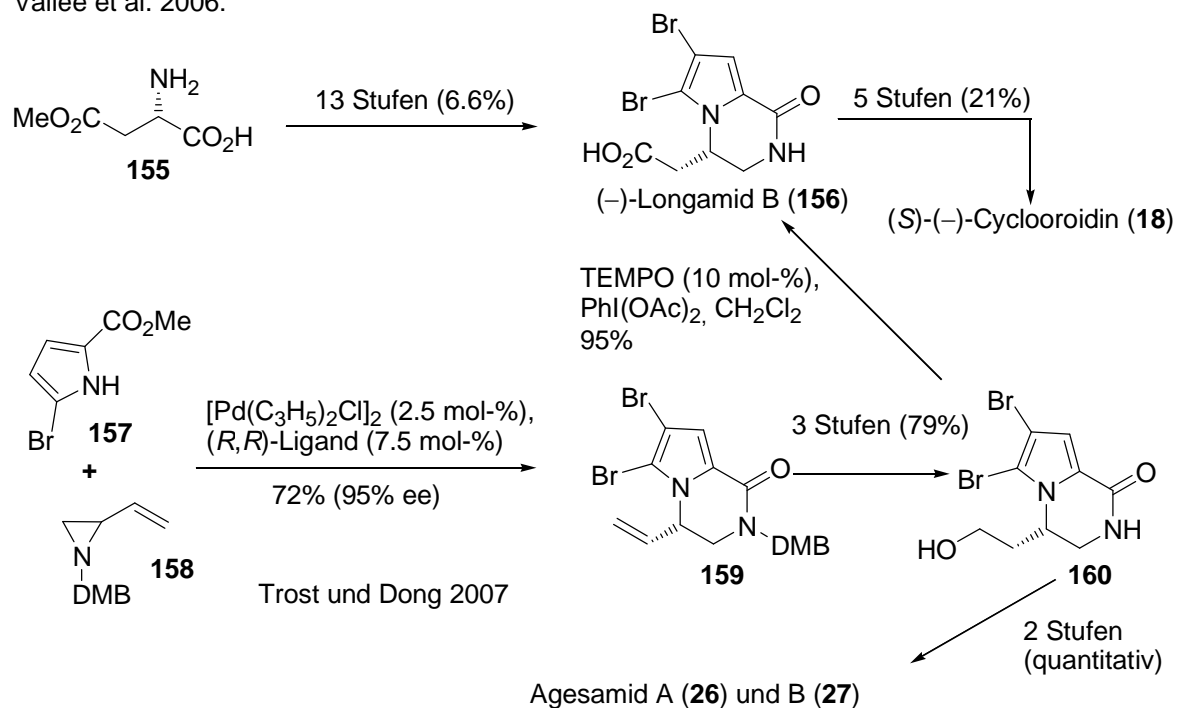
2005 konnten Vallée et al. eine aufbauende Synthese von **18** veröffentlichen, die über den Naturstoff Longamid B (**156**) verläuft.<sup>105</sup> Durch eine enantioselective Synthese von (–)-**156** gelang die Synthese von (S)-(–)-Cyclooroidin (**18**), wodurch die absolute Konfiguration des Naturstoffs ermittelt werden konnte.<sup>106</sup> Trost und Dong konnten 2007 einen alternativen Zugang zu (–)-**156** und damit eine formale Totalsynthese von (–)-**18** erreichen. Außerdem gelang es, Agesamid A (**26**) und B (**27**) darzustellen (Schema 42).<sup>107</sup>

<sup>105</sup> Patel, J.; Pelloux-Léon, N.; Minassian, F.; Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9081-9084.

<sup>106</sup> Patel, J.; Pelloux-Léon, N.; Minassian, F.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5561-5563.

<sup>107</sup> Trost, B. M.; Dong, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2357-2359.

Vallée et al. 2006:

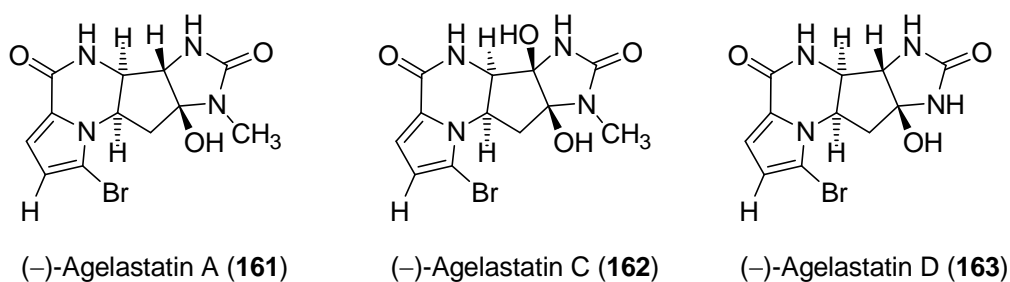


**Schema 42:** Totalsynthesen von (S)-(-)-Cyclooroidin (18) nach Vallée et al.<sup>106</sup> und Trost und Dong.<sup>107</sup>

## 2. Gibt es eine biomimetische Umwandlung von Cyclooroidin (18) zu den Agelastatinen?

### 2.1 Die Agelastatine – neue Wirkstoffe aus dem Meer?

Agelastatin A (**161**) wurde 1993 von Pietra et al. aus dem Schwamm *Agelas dendromorpha* zusammen mit seiner dibromierten Variante, Agelastatin B (**19**), isoliert und identifiziert.<sup>62,108</sup> 1998 wurden von Molinski et al. mit Agelastatin C (**162**) und D (**163**) oxidierte bzw. nicht-methylierte Varianten von **161** gefunden (Abb. 15), deren Konzentration in den Organismen um ein Vielfaches geringer ist (vgl. Tabelle 1, II.3.2).<sup>63</sup> Die absolute Konfiguration von (–)-**161** und der anderen Agelastatine konnte durch CD-Spektroskopie mit Derivaten<sup>108</sup> sowie durch eine Röntgenstrukturanalyse eindeutig geklärt werden.<sup>109</sup>



**Abb. 15:** Die Agelastatine A (**161**), C (**162**) und D (**163**).

(–)-**161** erwies sich als cytotoxisch gegenüber L1210- und KB-Krebszellen (IC<sub>50</sub> 33 ng/mL bzw. 75 ng/mL). Bei Mäusen mit L1220 Lymphozyten-Leukämie konnte diese Aktivität auch in vivo bestätigt werden (2.6 mg/kg bewirkte eine Verlängerung der Überlebenszeit von 63%).<sup>110</sup> 2004 veröffentlichten Pettit et al. weitere Beispiele für die in vitro Cytotoxizität von (–)-**161** an verschiedenen Krebszelllinien (GI<sub>50</sub> zwischen 0.033 und 0.24 µg/mL).<sup>109</sup> Außerdem inhibiert (–)-**161** selektiv die Glykogen-Synthase-Kinase 3β (IC<sub>50</sub> 12 µM).<sup>111</sup>

<sup>108</sup> D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Chiasera, G.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1895-1902.

<sup>109</sup> Pettit, G. R.; Ducki, S.; Herald, D. L.; Doubek, D. L.; Schmidt, J. M.; Chapuis, J.-C. *Oncol. Res.* **2005**, *15*, 11-20.

<sup>110</sup> D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Ripamonti, M.; Debitus, C.; Waikedre, J.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 727-735.

<sup>111</sup> Meijer, L.; Thunnissen, A.-M. W. H.; White, A. W.; Garnier, M.; Nikolic, M.; Tsai, L.-H.; Walter, J.; Cleverley, K. E.; Salinas, P. C.; Wu, Y.-Z.; Biernat, J.; Mandelkow, E.-M.; Kim, S.-H.; Pettit, G. R. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 51-63.

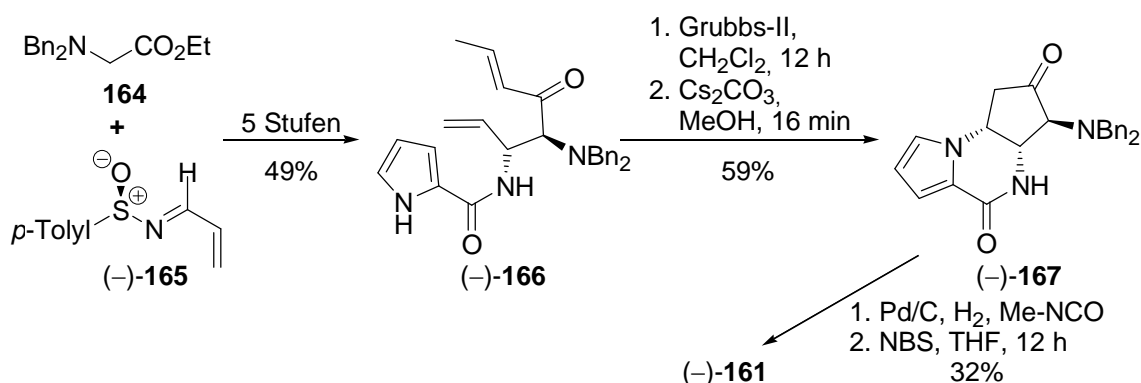
Darüber hinaus wirkt (–)-**161** toxisch auf den Salzwasserkrebs *Artemia franciscana* (LC<sub>50</sub> 5.0 µM) und insektizid auf Larven der Schädlinge *Spodoptera exigua* (LC<sub>50</sub> 26 µg/mL) und *Diabrotica undecimpunctata* (LC<sub>50</sub> 37 µg/mL). Die insektizide Wirkung ist mit dem kommerziell erhältlichen Biopestizids *Bacillus thuringiensis* vergleichbar (LC<sub>50</sub> 24 µg/mL gegen *Spodoptera exigua*).<sup>63</sup>

**Tabelle 3:** Übersicht über die Totalsynthesen von Agelastatin A (**161**).

Arbeitsgruppe	Publikationsjahr	Zielmolekül	Synthesestufen	Gesamtausbeute
Weinreb et al. <sup>112</sup>	1999	(±)- <b>161</b>	14	7%
Feldman, Saunders <sup>113</sup>	2002	(–)- <b>161</b> , (–)- <b>19</b>	13	3.8% <sup>b</sup>
Hale et al. <sup>114</sup>	2003	(–)- <b>161</b> <sup>a</sup>	20	0.5% <sup>b</sup>
Hale et al. <sup>115</sup>	2004	(–)- <b>161</b>	9	4.4% <sup>b</sup> , 223 mg <b>161</b>
Davis, Deng <sup>116</sup>	2005	(–)- <b>161</b>	11	9%
Ichikawa et al. <sup>117</sup>	2007	(–)- <b>161</b>	28	6.4% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> formale Totalsynthese, die letzten 5 Stufen nach Weinreb et al.<sup>112</sup>; <sup>b</sup> aus den Angaben berechnet.

1999 konnten Weinreb et al. die erste Totalsynthese von (±)-**161** vorstellen.<sup>112</sup> Bis heute sind weitere fünf Synthesen von (–)-**161** veröffentlicht worden (Tabelle 3). Alle diese Synthesen gehen von einfachen, literaturbekannten chiralen Bausteinen aus und sind nicht biomimetisch. Den effektivsten Zugang zu (–)-**161** stellen die zweite und verbesserte Synthese von Hale et al. dar, die 223 mg (–)-**161** lieferte,<sup>115</sup> sowie die 11-stufige Synthese von Davis mit 9% Gesamtausbeute (Schema 43).<sup>116</sup>



**Schema 43:** Totalsynthese von (–)-Agelastatin A (**161**) von Davis und Deng.

<sup>112</sup> Stien, D.; Anderson, G. T.; Chase, C. E.; Koh, Y.-h.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9574-9579.

<sup>113</sup> Feldman, K. S.; Saunders, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9060-9061.

<sup>114</sup> Hale, K. J.; Domostoj, M. M.; Tocher, D. A.; Irving, E.; Scheinmann, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2927-2930.

<sup>115</sup> Domostoj, M. M.; Irving, E.; Scheinmann, F.; Hale, K. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2615-2618.

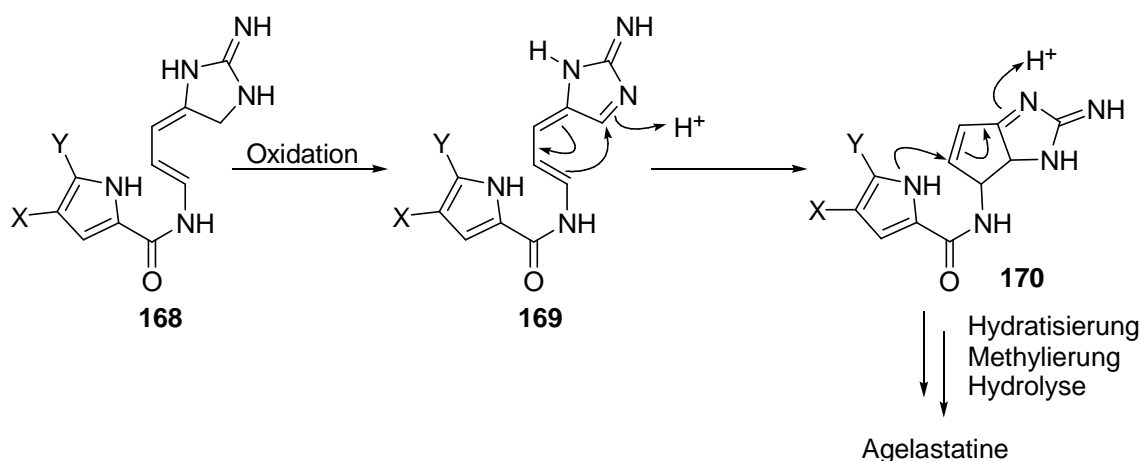
<sup>116</sup> Davis, F. A.; Deng, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 621-623.

<sup>117</sup> Ichikawa, Y.; Yamaoka, T.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2989-2992.



## 2.2 Neue Hypothese zur Biosynthese: Cyclooroidin (18) als Ausgangs- verbindung

Zur Biosynthese der Agelastatine gibt es bisher keine gesicherten Erkenntnisse. Al Mourabit und Potier schlugen die oxidative Aktivierung des Tautomers **168** von Oroidin (**16**) vor. Das Produkt **169** kann durch einen 5-exo-trig Ringschluss zu Molekül **170** zyklisieren, welches durch einen nukleophilen Angriff des Pyrrol-Stickstoffs an der vorhandenen Doppelbindung in das Agelastatin-Grundgerüst überführt wird. Durch Hydratisierung, Methylierung und abschließende Hydrolyse der Guanidin-Einheit könnten daraus die Agelastatine entstehen (Schema 44).<sup>50</sup>



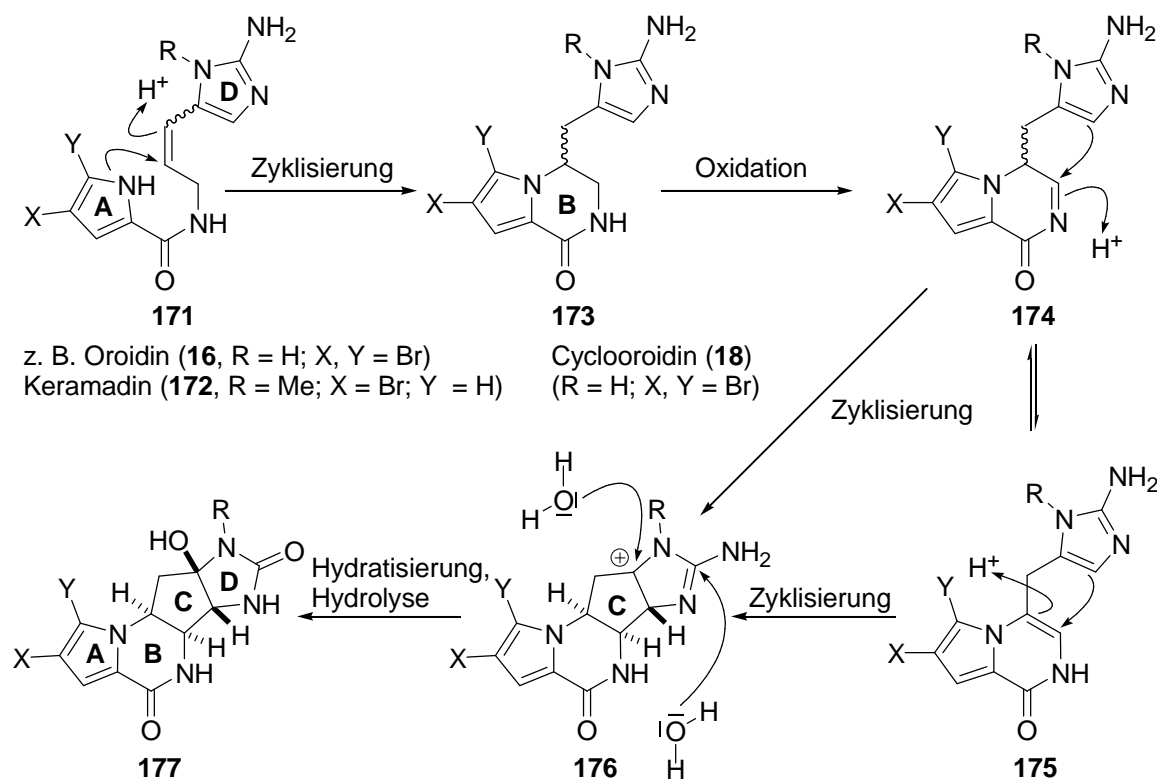
**Schema 44:** Hypothese zur Biosynthese nach Al Mourabit und Potier.<sup>50</sup>

Die Bildung von Cyclooroidin (**18**) aus Oroidin (**16**) veranlasste uns, eine alternative Hypothese zur Bildung der Agelastatine zu formulieren (Schema 45).

Ausgangspunkt sollte die Zyklisierung eines linearen Pyrrol-Imidazol-Alkaloids **171** sein, welches sowohl methyliert und *Z*-konfiguriert wie der Naturstoff Keramadin (**172**), als auch nicht-methyliert wie Oroidin (**16**) sein könnte. Das Produkt dieser Zyklisierung, welches den Ring B des Tetracyclus der Agelastatine enthält, sollte nun in  $\alpha$ -Position der Amidgruppe oxidiert werden. Die Zyklisierung zu Verbindung **176** könnte über das Acylimin-Tautomer **174**, aber auch über das Enamid-Tautomer **175** verlaufen. Hydratisierung und Hydrolyse der Guanidin-Einheit würden zu den Agelastatinen führen.

Die Tatsache, dass die absolute Stereochemie von (–)-Cyclooroidin (**18**) entgegengesetzt zu der von (–)-Agelastatin A (**161**) ist, würde dieser Hypothese nicht

entgegenprechen, da nach der Oxidation zu **174** durch die Tautomerisierung zu **175** die Konfiguration des entsprechenden C-Atoms leicht invertiert werden könnte.



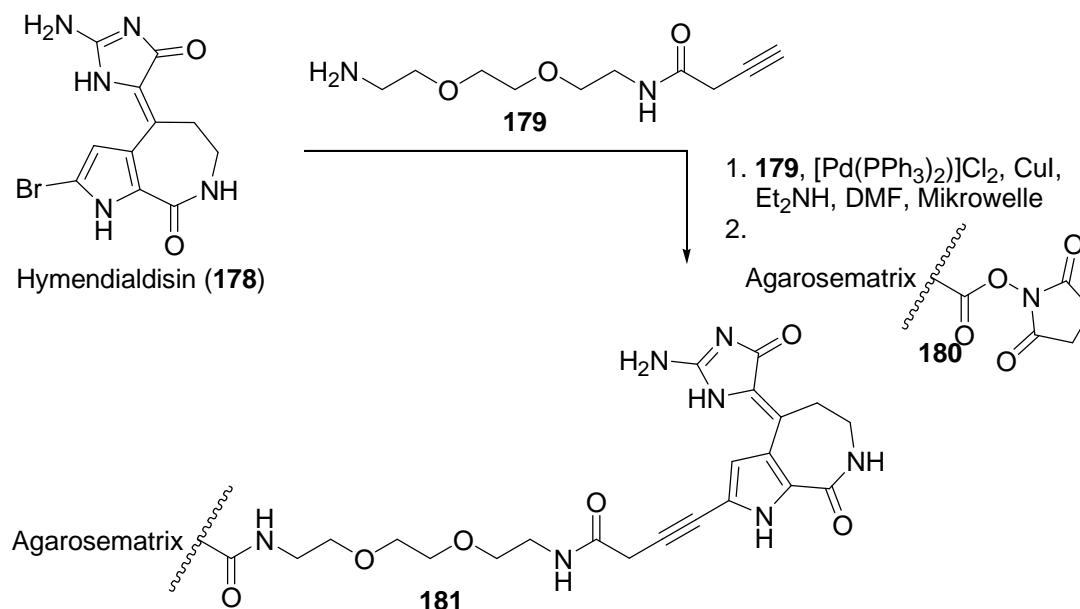
**Schema 45:** Neue Hypothese zur Bildung der Agelastatine aus Cyclooroidin (**18**).

Cyclooroidin (**18**) könnte nicht nur der Ausgangspunkt der Biosynthese der Agelastatine sein, sondern könnte durch Oxidation des Pyrrolringes zu Oxocyclostyldol (**25**)<sup>22</sup> oder durch Oxidation und anschließende Hydrolyse des Imidazolrings zu den Agesamiden A (**26**) und B (**27**)<sup>23</sup> umgewandelt werden (vgl. Abb. 6).

### 2.3 Vorschläge zu chemisch-genetischen Studien mit den Agelastatinen

Für eine zielgerichtete Entwicklung neuer Arzneimittel ist es von zentraler Bedeutung, möglichst viele Informationen über die Wirkmechanismen der eingesetzten Substanzen zu sammeln. Vor allem der Suche nach zellulären Targets wird eine große Bedeutung beigemessen. 2004 gelang es Gray et al. mittels Affinitätschromatographie, neue Targets des wirksamen Kinaseinhibitors Hymenialdisin (**178**)<sup>21</sup> zu identifizieren. Dazu wurde **178** durch eine Sonogashira-Kreuzkupplung mit einem funktionalisierten Alkin **179** verbunden und an eine Agarosematrix gebunden

(Schema 46). Das erhaltene und immobilisierte Hymenialdisin-Derivat **181** wurde mit Mäusehirnzellen inkubiert. Durch Abtrennen und Waschen der festen Matrix konnten ausschließlich die Proteine erhalten und identifiziert werden, die relativ stark an **178** gebunden waren.<sup>118</sup>



**Schema 46:** Immobilisierung des Naturstoffs Hymenialdisin (**178**) an einer Agarosematrix nach Gray et al.

Die Ergebnisse von Gray et al. veranlassten uns, Vorschläge für mögliche chemisch-genetische Studien mit Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden zu erarbeiten. Aufgrund seiner biologischen Wirkungen, vor allem der Cytotoxizität gegenüber L1210-Krebszellen, sollte (–)-Agelastatin A (**161**) im Mittelpunkt stehen.

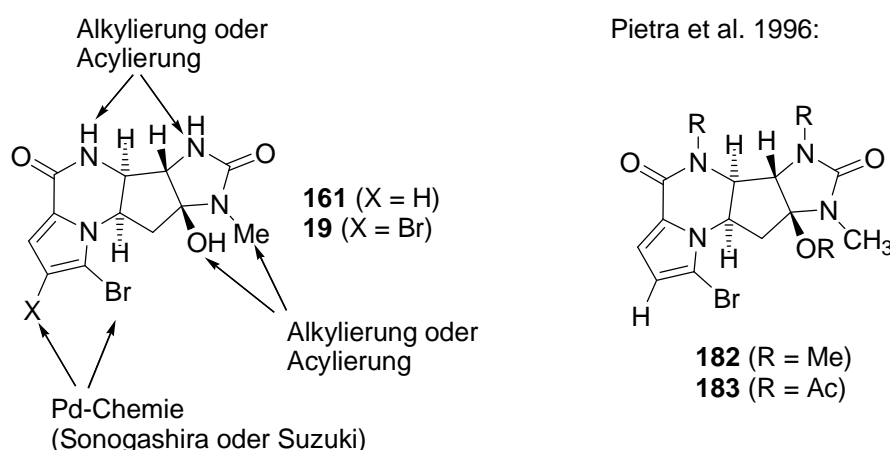
Ziel ist es, eine neuartige und effiziente Totalsynthese von **161** zu entwickeln, die auf der neuen Hypothese zur Biosynthese von **161** aus Cyclooroidin (**18**) basiert, und gleichzeitig Vorarbeiten zu einer chemischen Immobilisierung von **161** an einer geeigneten Matrix zu leisten.

Für den Erfolg einer Affinitätschromatographie ist es von entscheidender Bedeutung, dass durch die Immobilisierung die Aktivität des gebundenen Stoffes so wenig wie möglich beeinträchtigt wird. Bei **161** kommen neben der *N*-Methylgruppe noch zwei weitere NH-Funktionalitäten sowie eine Hydroxygruppe für eine chemische Funktionalisierung in Frage (Abb. 16). Jacobi konnte zeigen, dass eine Sonogashira-Reaktion mit Brom-Substituenten am Pyrrolring nur unter Mikrowellenbedingungen

<sup>118</sup> Wan, Y.; Hur, W.; Cho, C. Y.; Liu, Y.; Adrian, F. J.; Lozach, O.; Bach, S.; Mayer, T.; Fabbro, D.; Meijer, L.; Gray, N. S. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 247-259.

erreicht werden konnte, dass aber eine nachträgliche Iodierung und damit eine Durchführung der Sonogashira-Kreuzkupplung unter erheblich milderen Bedingungen möglich ist.<sup>119</sup>

Pietra et al. stellten eine Reihe von Derivaten von (-)-Agelastatin A (**161**) her und verglichen die biologischen Aktivitäten. Die methylierten bzw. acetylierten Derivate **182** und **183** verloren dabei um einen Faktor von mehr als 100 an biologischer Wirkung.<sup>110</sup>



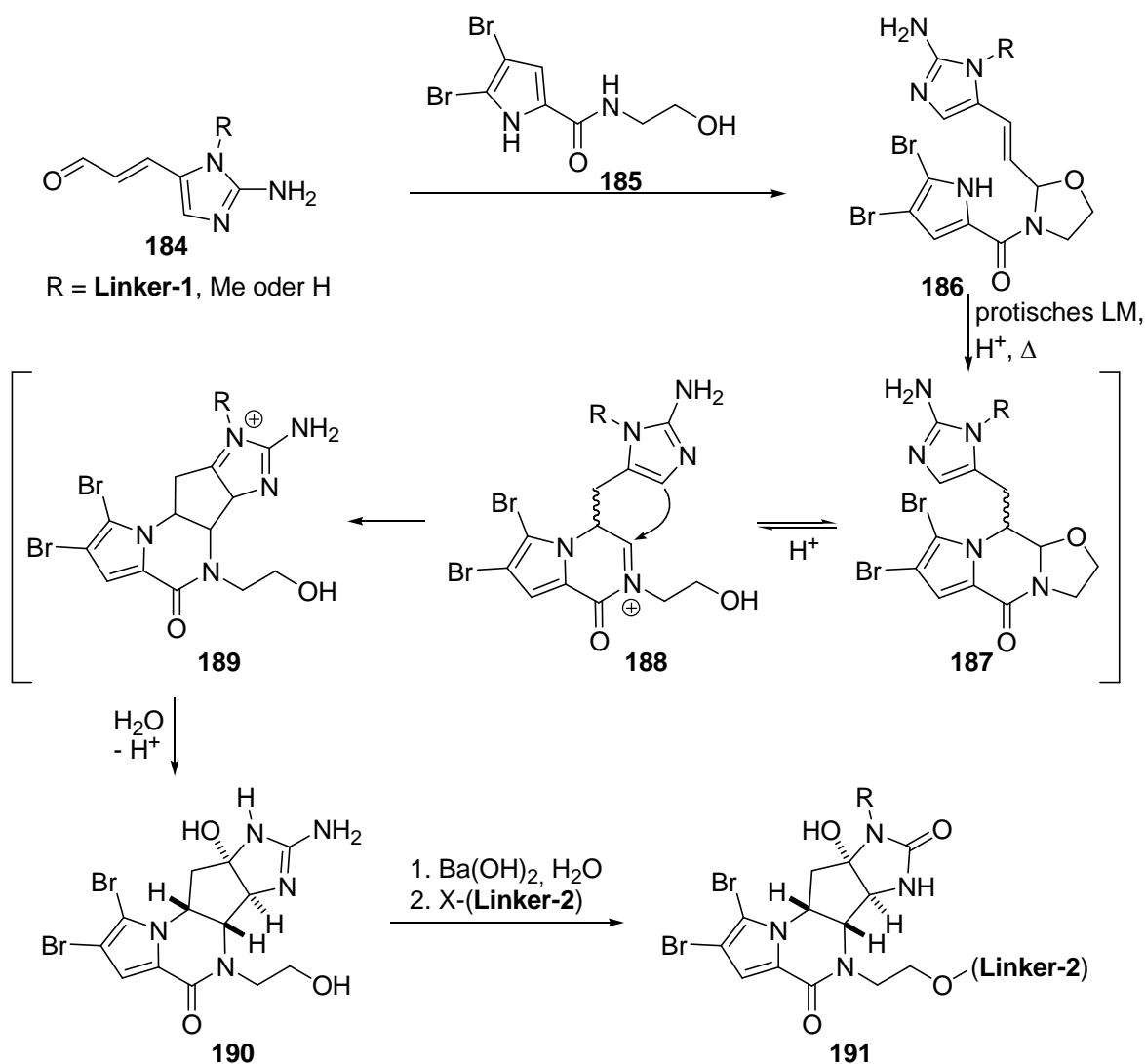
**Abb. 16:** Mögliche Positionen zur chemischen Immobilisierung von **161** und **19** an einer geeigneten Matrix zur Affinitätschromatographie.

Die Synthese eines funktionalisierten Agelastatins **191** sollte mit der Kondensation eines Pyrrolderivats **185** und eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds **184** zu einem *N,O*-Acetal **186** beginnen (Schema 47). Dieses Molekül könnte nun unter thermischen Bedingungen in protischen Lösemitteln analog zur Zyklisierung von Oroidin (**16**) zu Cycloroidin (**18**) eine Zyklisierungskaskade beginnen, die im Idealfall nach Zugabe von Wasser zu Tetrazyklus **190** führen könnte. Welche Auswirkungen die *N*-Funktionalisierung des Imidazols sowie die Oxidation des Systems auf dessen Reaktivität haben könnte, war indes nicht bekannt.

Tetrazyklus **190**, der in der relativen Stereochemie von **161** dargestellt ist, könnte mit Bariumhydroxid nach einer Vorschrift von Hedge et al. zu Harnstoff **191** hydrolysiert werden,<sup>120</sup> welcher über die Hydroxygruppe mit einer Matrix verbunden werden könnte.

<sup>119</sup> Jacobi, N. *Diplomarbeit* 2006, Ludwig-Maximilians-Universität München.

<sup>120</sup> Hegde, V. R.; Patel, M. G.; Wittreich, H.; Gullo, V. P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2402-2404.

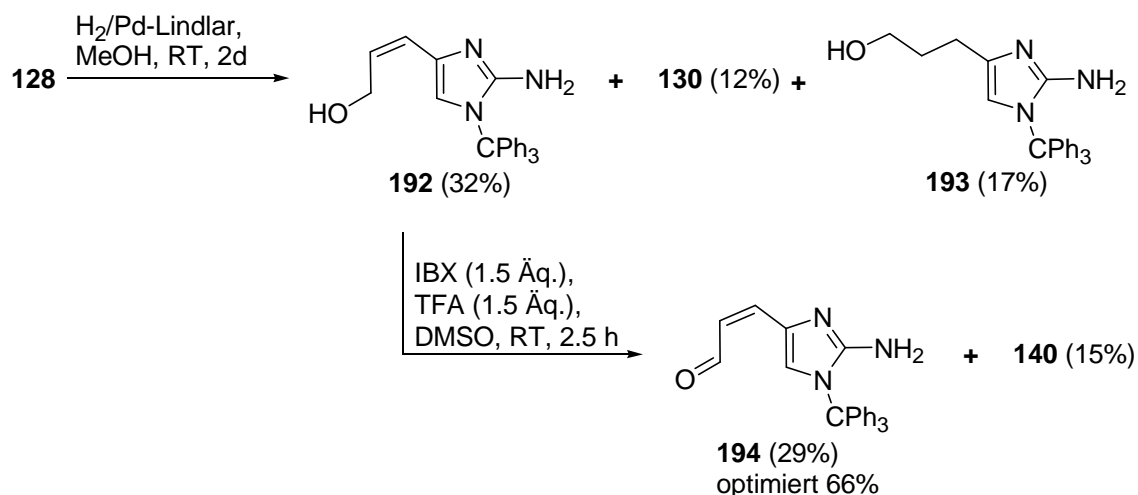


**Schema 47:** Geplante Synthese funktionalisierter Agelastatin-Derivate **191**.

## 2.4 Zyklisierungsversuche an Acyliminen

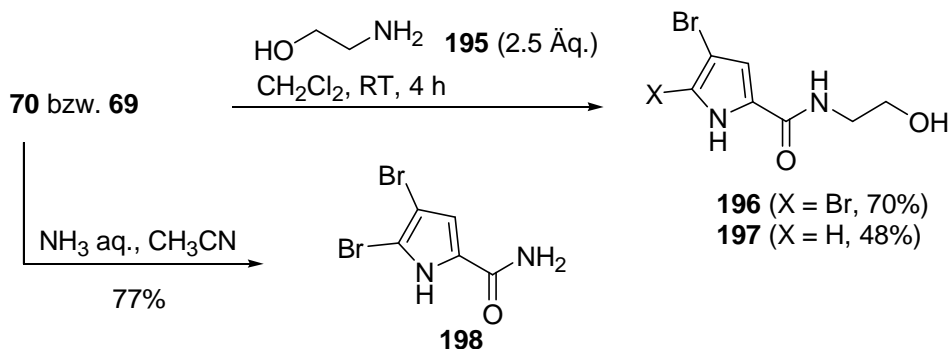
Als Ausgangspunkt für die geplanten Synthesen wurde zusätzlich zu Aldehyd **140** (vgl. III.1.2, Schema 36) das entsprechende *Z*-Isomer **194** hergestellt. Ausgehend von Azid **128** konnte bei der Reduktion unter Lindlar-Bedingungen neben dem gewünschten Alkohol **192** das *E*-Isomer **130** sowie das vollständig hydrierte **193** isoliert werden. Die Bildung einer solchen Produktmischung konnte auch durch Variation der Reaktionsbedingungen nicht verhindert werden. Die Oxidation von **192** mit IBX lieferte ein Gemisch der Isomere **194** und **140**, die durch Chromatographie getrennt werden konnten. Durch eine schnell durchgeführte Flash-Chromatographie konnten der Anteil und die Ausbeute des *Z*-Isomers erheblich gesteigert werden (66% gegenüber 29%). **194** erwies sich im Gegensatz zu **140** als in Lösung nicht

stabil. So konnten bereits nach etwa 24 Stunden in  $\text{CDCl}_3$  neben der E/Z-Isomerisierung die Bildung mehrerer Folgeprodukte beobachtet werden. Die Verschiebung des Aldehyd-Signals deutete auf eine Iminbildung hin, doch konnten diese Produkte nicht aufgeklärt werden.



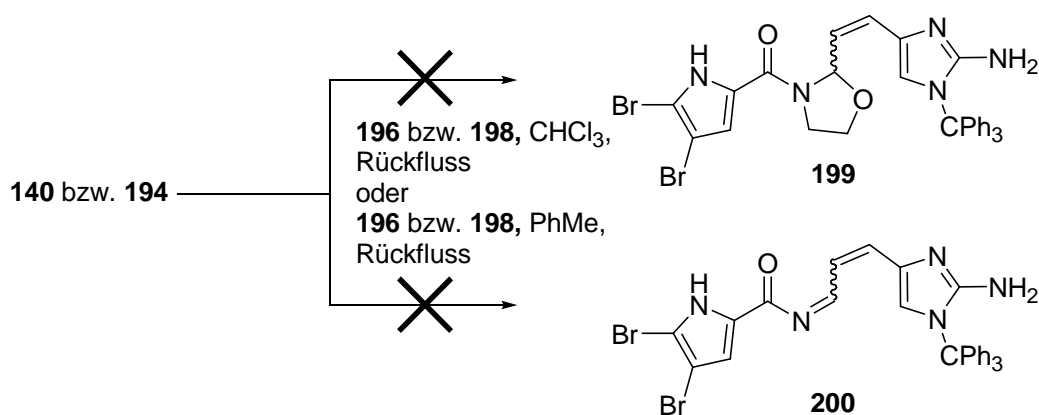
**Schema 48:** Synthese der Z-konfigurierten Verbindungen **192** und **194**.

Die Pyrrolcarbons\u00e4ureamide **196**, **197** und **198** konnten problemlos aus den Trichlormethylketonen **69** und **70** ohne Chromatographie erhalten werden (Schema 49). Das Monobromderivat **197** wurde trotz der in Bezug auf die Agelastatine falschen Bromierung hergestellt, da damit eine nachtr\u00e4gliche Iodierung in 5-Position f\u00fcr weitere Funktionalisierungen denkbar w\u00e4re.



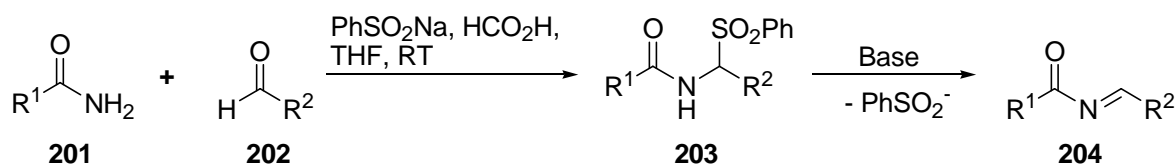
**Schema 49:** Darstellung der Edukte **196**, **197** und **198**.

Mit den Aldehyden **140** und **194** und den Pyrrolcarbons\u00e4ureamiden **196** und **198** konnte unter thermischen Bedingungen in  $\text{CHCl}_3$  oder Toluol keine Kondensation beobachtet werden (Schema 50). Eine weitere Schwierigkeit bestand in der geringen L\u00f6slichkeit von **196** und **198** in diesen L\u00f6semitteln.



**Schema 50:** Versuche zur Kondensation der Aldehyde **140** und **194** mit Amidinen.

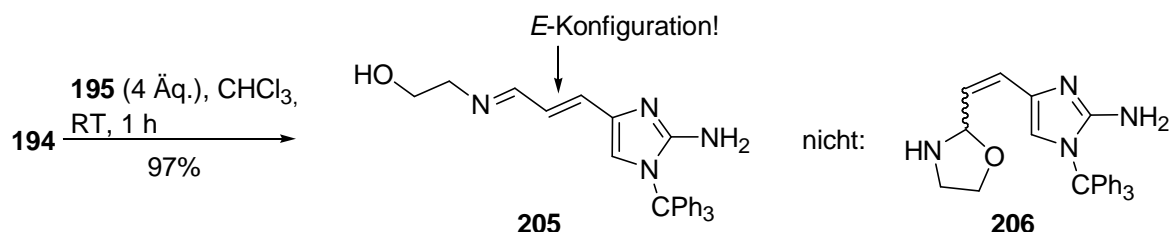
Zur Darstellung von Acyliminen konnte Petrini et al. eine Reihe von Beispielen veröffentlichen, die Phenylsulfinsäure einsetzten, um  $\alpha$ -Amidoalkylphenylsulfone **203** aus einem Aldehyd **202** und einem primären Amid<sup>121</sup> oder Carbamat<sup>122</sup> **201** zu erzeugen. Diese stabilen  $\alpha$ -Amidosulfone **203** können als Vorstufen der reaktiven Acylimine **204** eingesetzt werden, da durch Zugabe von Basen diese in situ erzeugt werden.



**Schema 51:** Darstellung von Acyliminen **204** über  $\alpha$ -Amidoalkylphenylsulfone **203** nach Petrini et al.<sup>121</sup>

Bei Einsatz der Bedingungen von Petrini et al. konnte jedoch bei dem Aldehyd **140** nur eine langsame Abspaltung der Tritylschutzgruppe vermutlich durch die Ameisensäure nachgewiesen werden.

Deshalb wurde in einer Modellreaktion auf die Amide verzichtet und Z-Aldehyd **194** mit Aminoethanol (**195**) zum Imin **205** nahezu quantitativ umgesetzt (Schema 52).

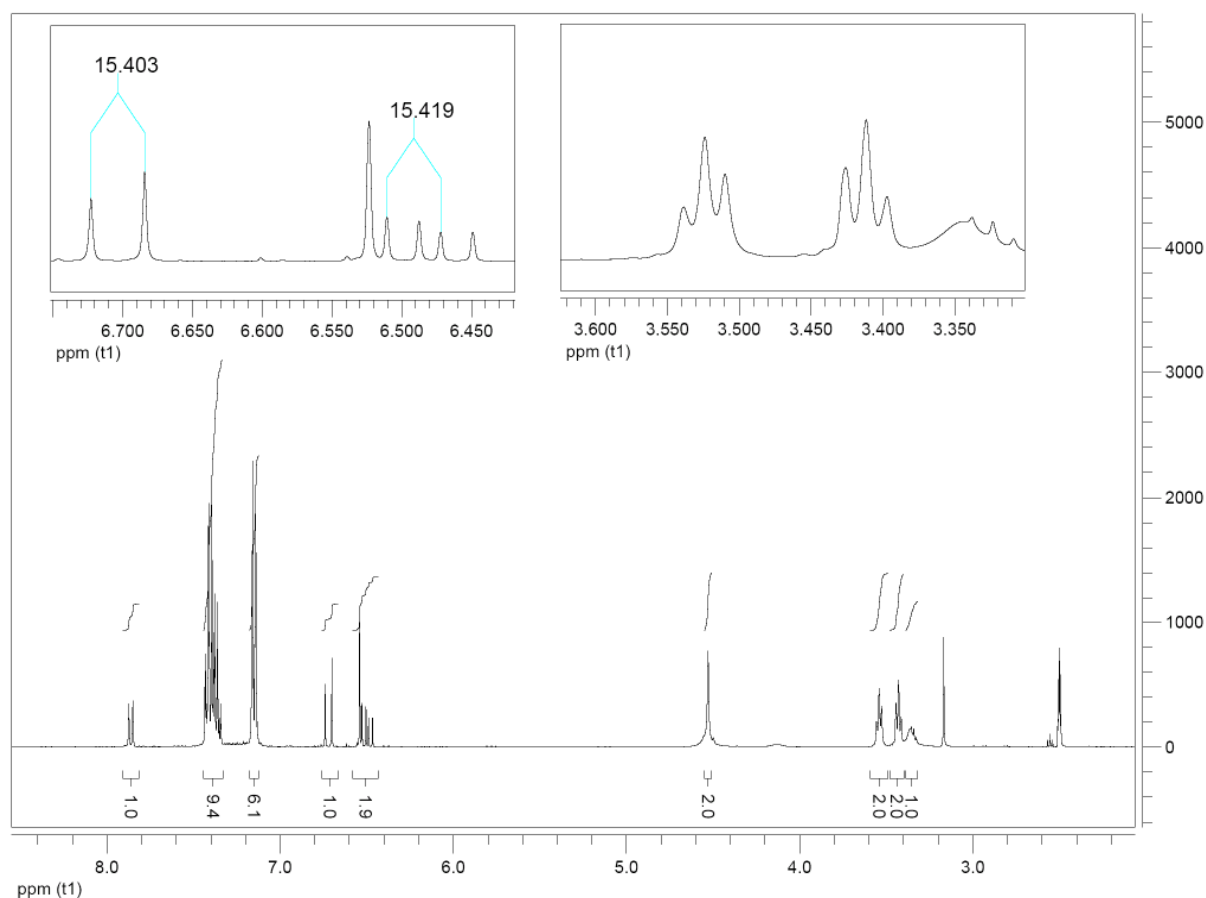


**Schema 52:** Iminbildung von **194** mit 2-Aminoethanol (**195**).

<sup>121</sup> Mataloni, M.; Petrini, M.; Profeta, R. *Synlett* **2003**, 8, 1129-1132.

<sup>122</sup> Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8970-8972.

Durch das NMR-Spektrum (Abb. 17) ließen sich eindeutige Hinweise darauf finden, dass das Produkt in *E*-Konfiguration und als Imin **205** und nicht als zyklisches *N,O*-Halbacetal **206** vorliegt. Denn eine  $^3J$ -Kopplungskonstante der Doppelbindungsprotonen von 15.4 Hz stimmt gut mit der des *E*-Aldehyds **140** (15.3 Hz) und nicht mit der des *Z*-Aldehyds (11.6 Hz) überein. Für das Imin **205** sprechen die Signale der beiden Methylengruppen, die zu Triplets aufgespalten sind und auf eine frei bewegliche Kette hindeuten. In einem Oxazolidinring wie bei **206** wäre eine deutliche Aufspaltung der diastereotopen Protonen zu erwarten.



**Abb. 17:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **205** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

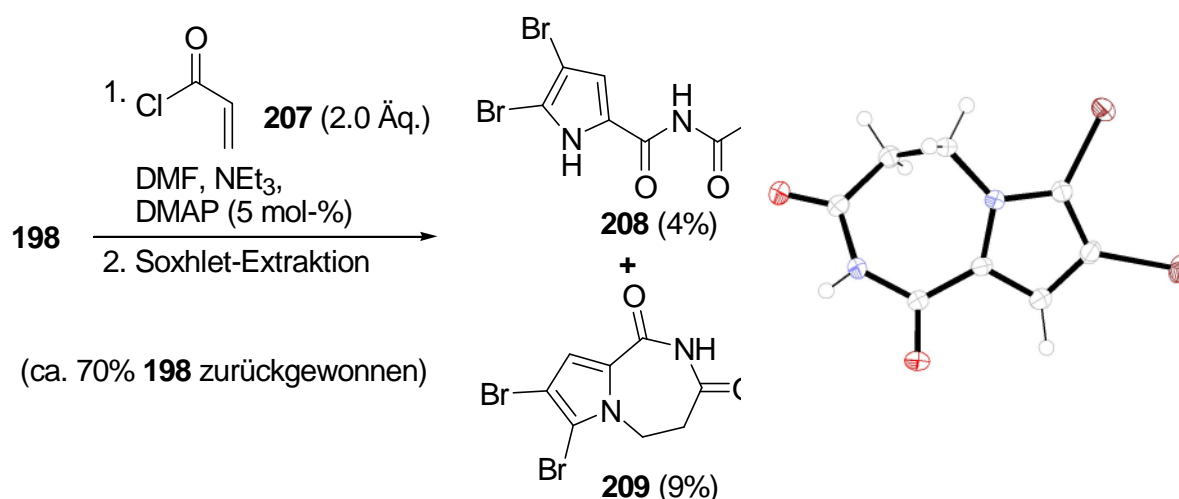
Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Acyliminen besteht in der partiellen Reduktion von Imiden. Chamberlin et al. beschreiben eine solche Reduktion von zyklischen Imiden mit Natriumborhydrid zu  $\alpha$ -Hydroxylactamen. Aktivierung der Hydroxygruppe und Eliminierung erzeugt das Acyliminiumion, welches als Elektrophil bei einer intramolekularen Zyklisierung fungiert.<sup>123,124</sup>

<sup>123</sup> Chamberlin, A. R.; Nguyen, H. D.; Chung, J. Y. L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1682-1688.

<sup>124</sup> Miller, S. A.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2502-2504.



Mit Acrylsäurechlorid (**207**), welches nach einer Vorschrift von Miginiac et al. aus Acrylsäure hergestellt wurde,<sup>125</sup> konnte mit Amid **198** nur in DMF/Triethylamin und bei Zusatz einer katalytischen Menge von DMAP eine Reaktion beobachtet werden. In Acetonitril, THF oder Dioxan konnte dagegen kein Umsatz festgestellt werden. Acrylsäurechlorid (**207**) wurde in zweifachem Überschuss mit **198** umgesetzt. Nach zwei Tagen wurde die Reaktion trotz unvollständigem Umsatz abgebrochen und nach wässriger Aufarbeitung die in Chloroform löslichen Bestandteile durch eine Soxhlet-Extraktion herausgelöst und chromatographisch getrennt. Man erhielt das erwartete Imid **208** und ein neues Produkt, welches durch NMR-Spektroskopie als Bicyclus **209** identifiziert wurde (Schema 53).



**Schema 53:** Umsetzung von **198** mit Acrylsäurechlorid (**207**) und Ortep-Darstellung von Bicyclus **209**.

Die Struktur von **209** konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden. Inwieweit die erhöhten Temperaturen bei der Extraktion zur Zyklisierung beigetragen haben, ist unklar, aber **209** konnte bereits in der Reaktionsmischung durch Dünnschichtchromatographie detektiert werden.

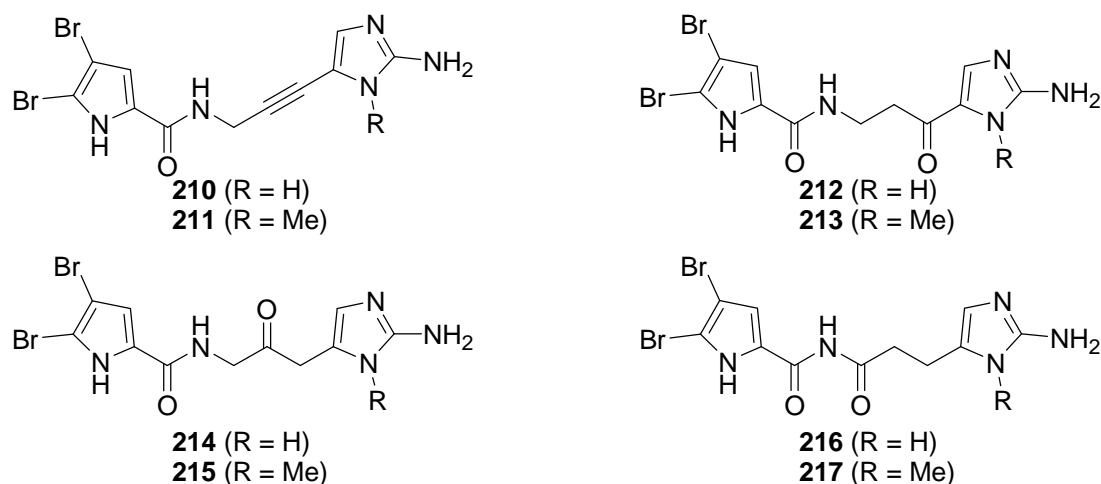
Dieser Zyklisierungsmodus konnte bisher bei keinem Vertreter der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide gefunden werden. Ein solcher 1,4-Angriff des Pyrrol-Stickstoffs an einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Akzeptorsystem könnte für die geplante Synthese der Agelastatine zu einem Problem werden.

<sup>125</sup> Ongoka, P.; Mauze, B.; Miginiac, L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 322, 131-139.

## 2.5 Zyklisierung über oxidierte Oroidinanaloga?

Eine alternative Strategie zum Aufbau der Agelastatine könnte die gezielte Darstellung oxidierter Analoga von Oroidin (**16**) oder Keramadin (**172**) darstellen. Das von Breckle synthetisierte Dehydrooroidin **210** ist eine bekannte Variante eines oxidierten Oroidins.<sup>93</sup> Von der Alkinverbindung **210** lassen sich die Ketone **212** und **214** formal durch Wasseranlagerung ableiten. Das Imid **216** ist ein weiteres denkbares Molekül in gleicher Oxidationsstufe. Außerdem sollen die *N*-methylierten Verbindungen **211**, **213**, **215** und **217** ein Synthesziel darstellen (Abb. 18).

Solche oxidierten Analoga könnten nicht nur zu den Agelastatinen zyklisieren, sondern auch Zugang zu anderen zyklisierten Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden sein.

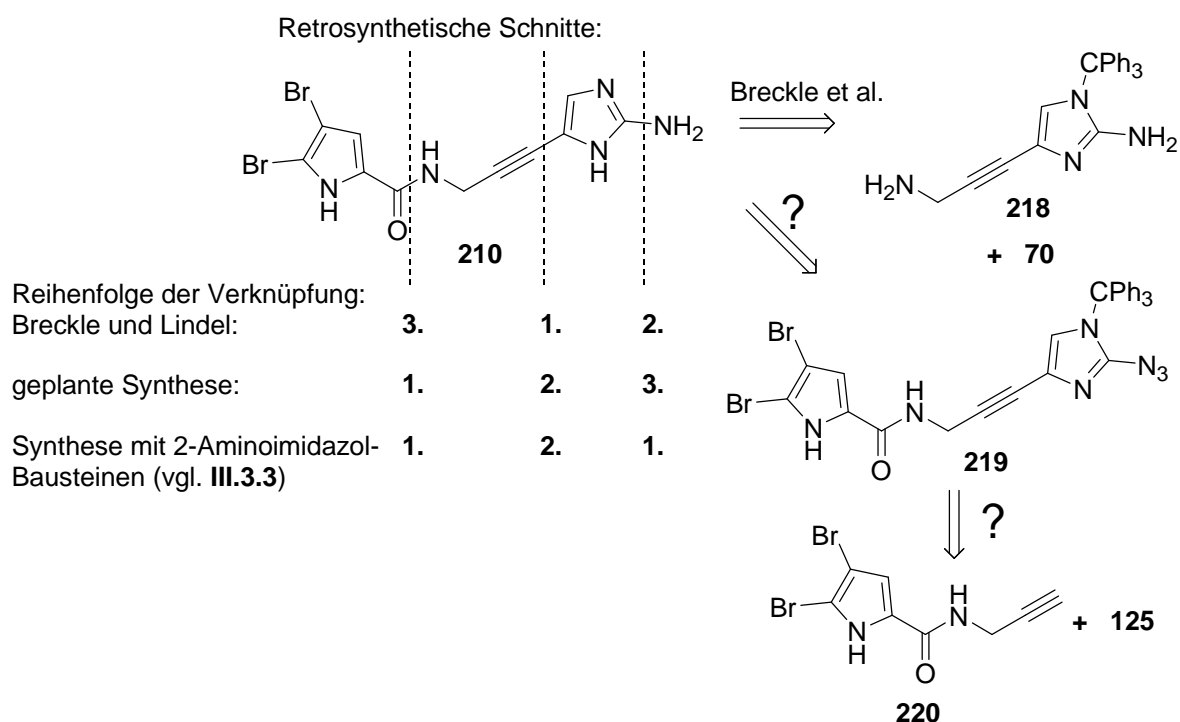


**Abb. 18:** Denkbare oxidierte Analoga von Oroidin (**16**).

### 2.5.1 Synthese von Dehydrooroidin (**210**)

Die linearen Pyrrol-Imidazol-Alkaloide werden in den retrosynthetischen Überlegungen von Lindel et al. an drei Stellen geschnitten (Schema 54). Bei den Synthesen von Oroidin (**16**) und Keramadin (**172**)<sup>91</sup>, Sventrin (**243**) und Dehydrooroidin (**210**)<sup>93</sup> wurde immer ein 4-Iodimidazol **125** oder **234** mit Boc-Propargylamin (**117**) über Sonogashira-Kreuzkupplung verbunden. Nach Einführung der Aminogruppe über Azidierung war die Amidbildung mit Pyrroltrichlormethylketonen vor einer eventuell nötigen Abspaltung der Schutzgruppen der letzte Schlüsselschritt in den Synthesen. Ist eine solche Synthese auch in einer anderen Reihenfolge möglich? Eine Kupplung von Propargylamin **223** mit **70** zu einem Alkin **220** würde die nicht immer problemlos verlaufende Amidbildung mit einfachen Substraten ermöglichen und die Boc-

Schützung sparen. Azid **219** könnte nach Ergebnissen von Ahond et al. mit LDA und Tosylazid aus dem Sonogashira-Produkt von **220** und **125** dargestellt werden.<sup>126</sup>



**Schema 54:** Retrosynthese von Dehydrooroidin (**210**) nach Breckle<sup>93</sup> und die geplante neue Syntheseroute.

Die funktionellen Gruppen von Azid **219** würden einige Methoden zur Azidreduktion ausschließen (Tabelle 4). Dennoch könnte ein Einsatz von Sulfiden oder eine Staudinger-Reaktion möglich sein.

Da **219** nicht nur zu Dehydrooroidin (**210**), sondern auch zu Oroidin (**16**) umgewandelt werden könnte, sollte die Synthese so ausgelegt werden, dass größere Mengen möglichst ohne Chromatographie zugänglich sind. Die Edukte **70**<sup>69</sup> und **125**<sup>94</sup> konnten durch Modifikationen in der Synthese von Zöllinger<sup>127</sup> und Böhler<sup>128</sup> bereits in großen Mengen dargestellt werden. Tosylazid kann mit Aceton als Lösemittel in besserer Qualität als in Ethanol erhalten werden.<sup>129</sup>

<sup>126</sup> Daninos-Zeghal, S.; Al Mourabit, A.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7605-7614.

<sup>127</sup> Zöllinger, M. *Dissertation* **2007**, Ludwig-Maximilians-Universität München.

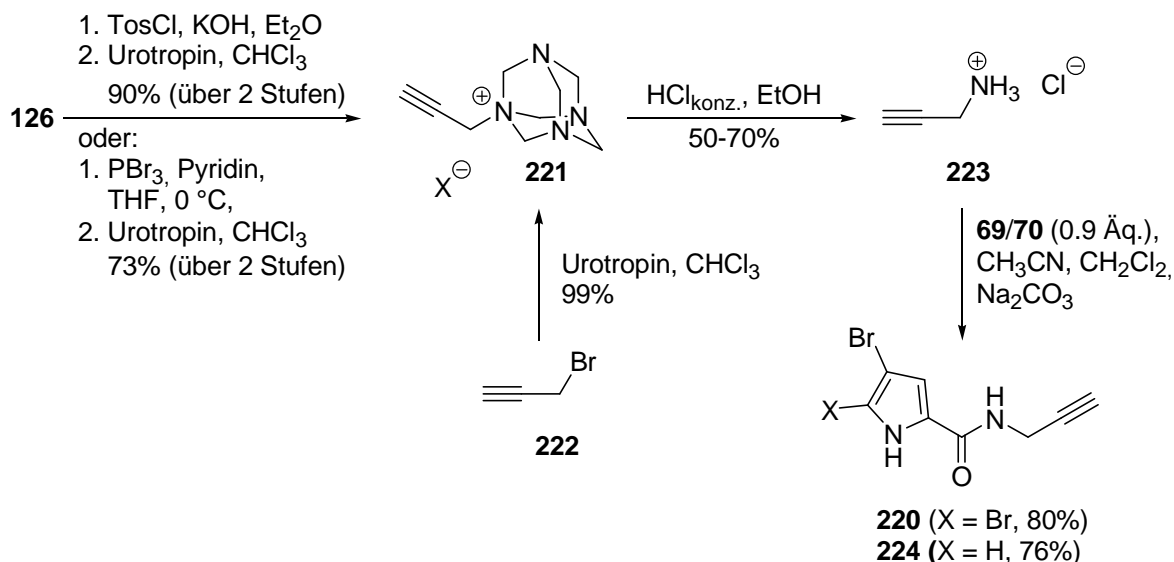
<sup>128</sup> Böhler, P.; Lindel, T. *unveröffentlichte Ergebnisse*.

<sup>129</sup> Pollex, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5705-5708.

**Tabelle 4:** Verschiedene Methoden zur Reduktion von Aziden.

Reduktionsmethode	Zu erwartende Verträglichkeit mit folgenden funktionellen Gruppen:			
	Bromatome	Amide/Ester	Dreifachbindungen	Doppelbindungen
H <sub>2</sub> , Pd/C	nein	ja	nein	nein
H <sub>2</sub> , Pd-Lindlar <sup>91</sup>	ja	ja	nein	ja/bedingt
LiAlH <sub>4</sub> , Red-Al <sup>93</sup>	fraglich	nein	nein	ja
Borane: <sup>130</sup>				
z. B. BH <sub>3</sub> × THF,	ja	nein	nein	nein
HBCl <sub>3</sub> × SMe <sub>2</sub>				
Staudinger-Reduktion: <sup>131</sup>	ja	ja	ja	ja
PR <sub>3</sub> , z. B. PPh <sub>3</sub> <sup>a</sup>				
Sulfide und Thiole: <sup>132</sup>	ja	ja	ja	ja
z. B. Na <sub>2</sub> S × 9 H <sub>2</sub> O				

<sup>a</sup> Bildung von stabilen Iminophosphanen zu erwarten (vgl. III.3.3)



**Schema 55:** Darstellung von Propargylamin **223** aus Propargylalkohol **126** nach Marszak-Fleury<sup>133</sup> und Umsetzung zu den Alkinen **220** und **224**.

Um das teure Propargylamin (**223**) aus billigem Propargylalkohol (**126**) herzustellen, wurde eine Vorschrift von Marszak-Fleury<sup>133</sup> modifiziert. Das Produkt **221** aus der Umsetzung von Urotropin (Hexamethylentetramin) mit Propargylbromid oder Propargyltosylat konnte durch saure Alkoholyse in Propargylamin verwandelt werden, welches durch eine verbesserte Aufarbeitung in 50 bis 70% als kristallines

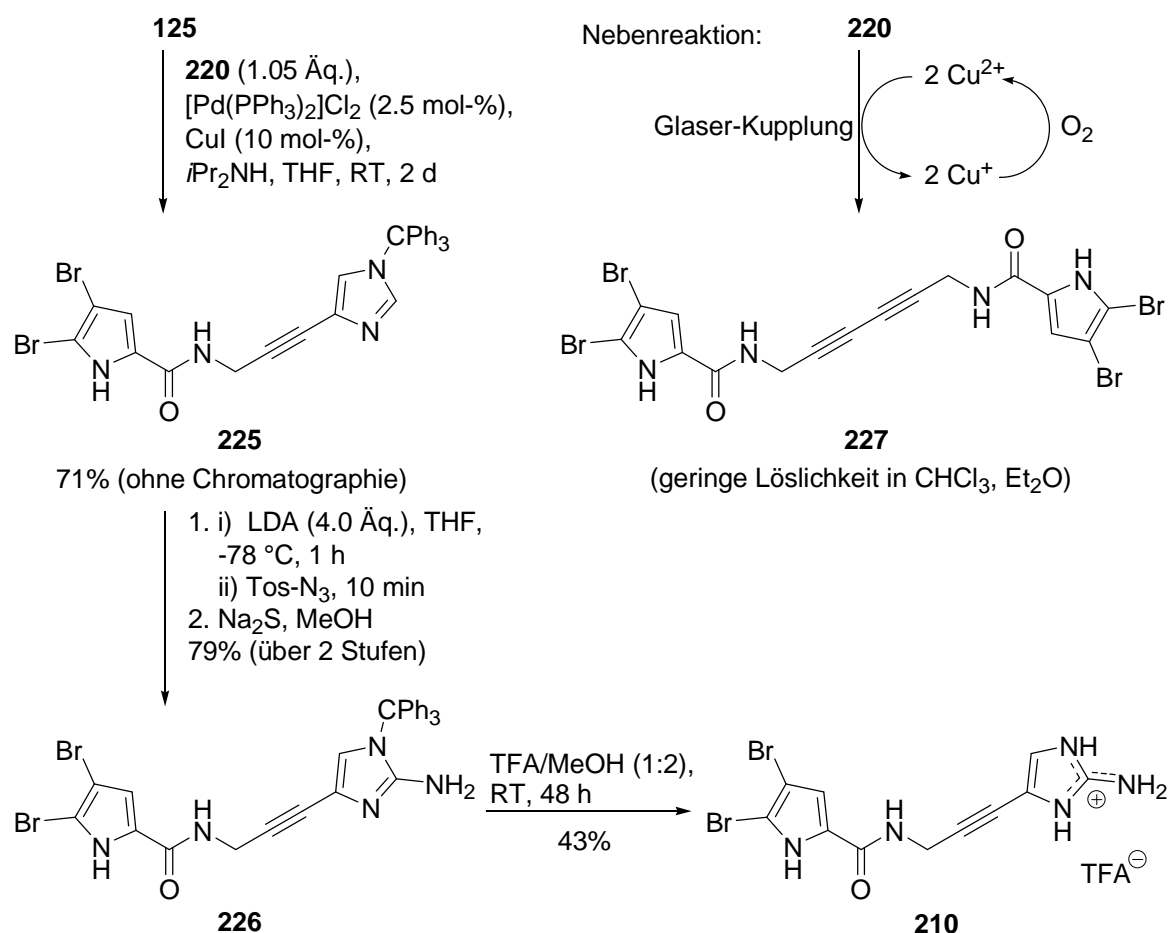
<sup>130</sup> Salunkhe, A. M.; Ramachandran, P. V.; Brown, H. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10059-10064.

<sup>131</sup> Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646.

<sup>132</sup> Belinka, B. A.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4712-4713.

<sup>133</sup> Marszak-Fleury, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, *87*, 490-493.

Hydrochlorid erhalten wurde. Durch Umsetzung mit **69** oder **70** konnten daraus die Alkine **220** oder **224** in guter Ausbeute und großen Mengen dargestellt werden (Schema 55).



**Schema 56:** Synthese von Dehydrooroidin (**210**).

Die Sonogashira-Kreuzkupplung von **220** mit Iodimidazol **125** gelang auf Anhieb unter Standardbedingungen. Eine Beteiligung der Bromatome am Pyrrolring konnte wie erwartet nicht beobachtet werden.<sup>119</sup> Für die Aufarbeitung erwies es sich als vorteilhaft, das Alkin **220** etwa äquimolar einzusetzen, auch wenn durch einen Überschuss ein vollständiger Umsatz von **125** und bessere Ausbeuten erreicht werden konnten. Denn das in Gegenwart von Sauerstoff bei der Aufarbeitung aus nicht umgesetztem **220** entstehende Glaser-Produkt **227** besitzt eine geringe Löslichkeit in CHCl<sub>3</sub> oder Diethylether und muss durch Chromatographie abgetrennt werden.

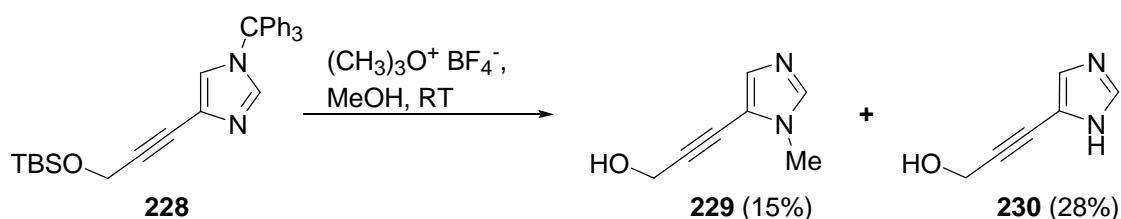
Die Azidierung von **225** konnte mit LDA und Tosylazid<sup>126</sup> im 2 mmol-Ansatz erfolgreich durchgeführt werden. Das Rohprodukt wurde mit Natriumsulfid in Methanol<sup>132</sup> zum Amin reduziert, welches nach wässriger Aufarbeitung zum größten Teil durch Kristallisation aus Ethylacetat erhalten werden konnte. Bei größeren

Ansätzen ergaben sich erhebliche Probleme, einen vollständigen Umsatz zu erreichen. Enthält die Reaktionsmischung noch Edukt **225**, können die Reinigungsoperationen nicht ohne Chromatographie durchgeführt werden.

Die Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe erwies sich als anspruchsvoll. Die von Breckle beschriebenen Bedingungen ( $\text{CHCl}_3/\text{HCO}_2\text{H}$  (3:1), RT, 18 h)<sup>93</sup> führten nicht zu einer Abspaltung. Der Einsatz von höheren Temperaturen ermöglichte eine Tritylabspaltung, führte aber auch zur Bildung von mehreren Produkten (vgl. **III.3.3** und **III.4.1**). Die besten Resultate konnten mit TFA und Methanol bei Raumtemperatur erreicht werden, wobei **210** als TFA-Salz in Diethylether ausgefällt werden konnte und die entstehenden Nebenprodukte abgetrennt wurden.

### 2.5.2 Darstellung der *N*-methylierten Verbindungen **211** und **213**

Um *N*-methylierte Verbindungen herzustellen, wurde die erfolgreiche Transformation von Benzolsulfonylgeschützten 4-Alkynylimidazolen in *N*-methylierte 5-Alkynylimidazole durch Umsetzung mit Meerweins Salz<sup>134</sup> auf den geschützten Alkohol **228** übertragen.<sup>91</sup> Ein erster Versuch lieferte nur geringe Ausbeuten an Zielverbindung **229**, so dass nach anderen Alternativen gesucht wurde (Schema 57).

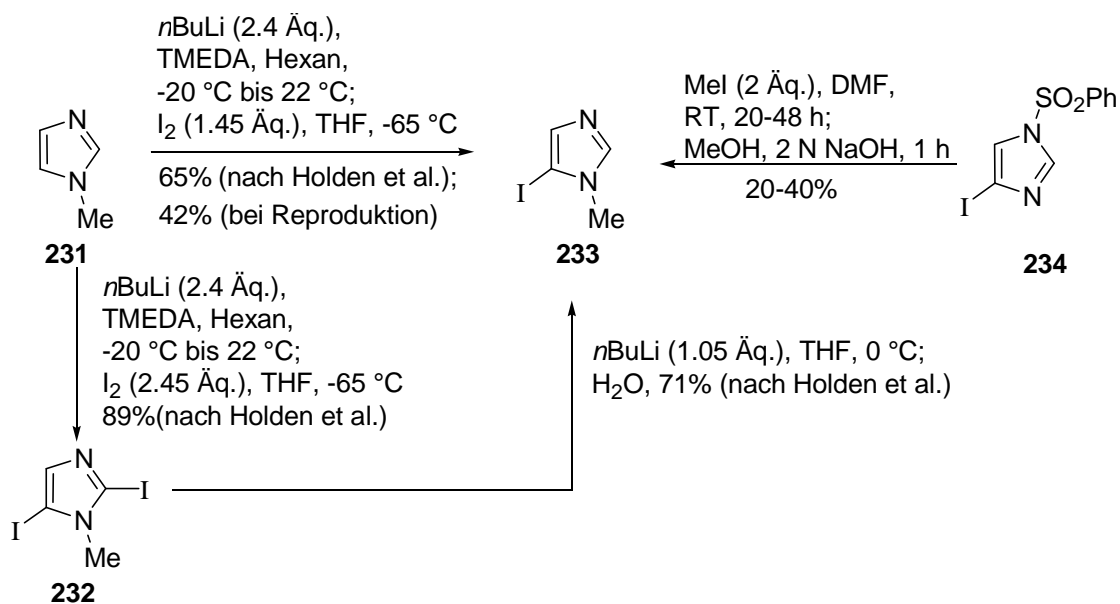


**Schema 57:** Methylierung von **228** mit Meerweins Salz.

Holden et al. beschrieben eine Darstellung von 5-Iod-1-methylimidazol (**233**) durch regioselektive Deprotonierung von *N*-Methylimidazol (**231**) und Umsetzung mit Iod zweistufig über das Diiodimidazol **232** und als Eintopfreaktion.<sup>135</sup> Diese Reaktionen konnten mit etwas geringeren Ausbeuten reproduziert werden und stellten einen guten Zugang zu **233** dar. Eine Synthese von **233** durch Umsetzung von 4-Iodimidazol **234** mit Methyljodid in DMF erwies sich als möglich, konnte aber nicht so optimiert werden, um eine gute Alternative zu sein (Schema 58).

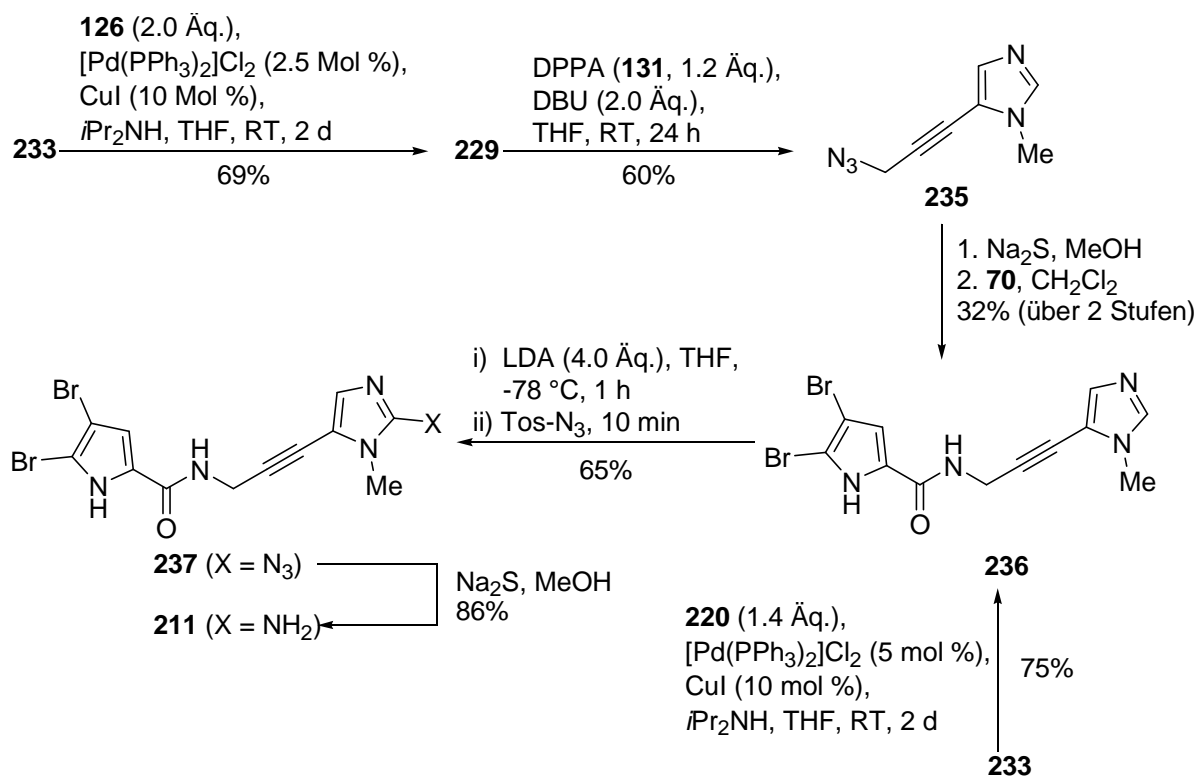
<sup>134</sup> Meerwein, H. *Org. Synth.* **1966**, 46, 120-121.

<sup>135</sup> Holden, K. G.; Mattson, M. N.; Cha, K. H.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5913-5918.



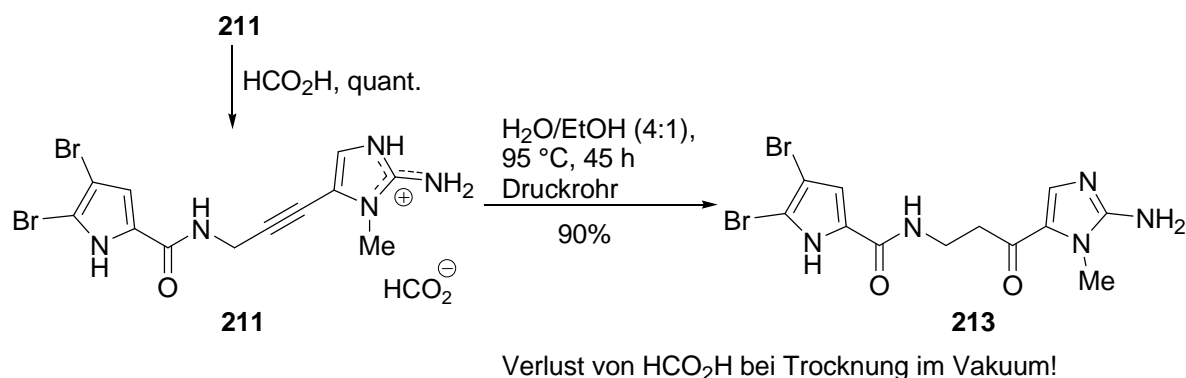
**Schema 58:** Darstellung von 5-Iod-*N*-methylimidazol (**233**).

Alkohol **229** konnte durch Sonogashira-Kreuzkupplung von **233** und Propargylalkohol (**126**) erhalten und mit DPPA (**131**) und DBU<sup>96</sup> (vgl. III.1.2) in das Azid **235** umgewandelt werden. Reduktion mit Natriumsulfid in Methanol und Amidbildung mit **70** lieferten das Produkt **236** in 32% Ausbeute (Schema 59).



**Schema 59:** Synthese von Bromdehydrokeramadin (**211**).

Durch den Einsatz von Alkin **220** konnte eine deutliche Verkürzung und Verbesserung der Reaktionssequenz erreicht werden. Die Azidierung und Reduktion ließen sich in guten Ausbeuten durchführen, so dass Bromdehydrokeramadin **211** in 3 Stufen und 42% Ausbeute ausgehend von **233** und **220** erhalten werden konnte.



**Schema 60:** Bildung der Ketoverbindung **213** durch Wasseranlagerung.

Für einen Zyklisierungsversuch unter den Bedingungen der Zyklisierung von Oroidin (**16**) zu Cyclooroidin (**18**) wurde **211** zunächst durch Zugabe von Ameisensäure quantitativ in das Formiat verwandelt und 45 h in Wasser/Ethanol bei 95 °C erhitzt. Nach Filtration und Entfernen des Lösemittels konnte das Keton **213** ohne Nebenprodukte durch eine regioselektive Wasseranlagerung an die Dreifachbindung erhalten werden.<sup>136</sup> Dabei wurde bei der Trocknung im Vakuum die Ameisensäure vollständig entfernt, was auf eine Herabsetzung der Basizität von **213** hinweist.

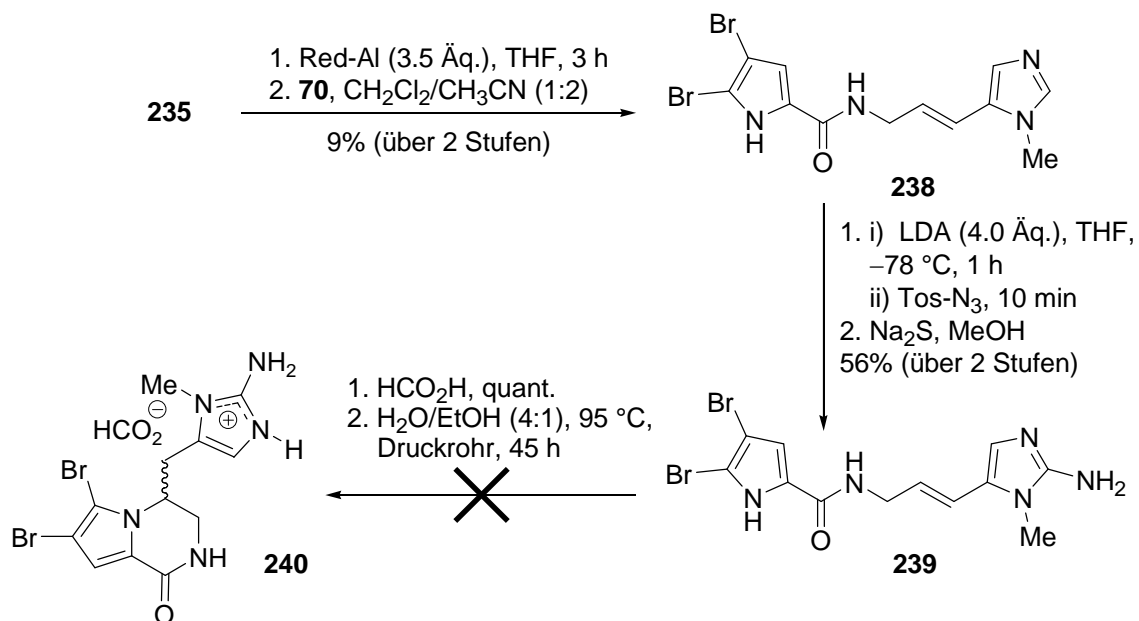
### 2.5.3 Synthese von *N*-Methyloroidin (**239**)

Ausgehend von Azid **235** konnte in einer nicht optimierten Reaktionssequenz zunächst das *E*-konfigurierte Produkt **238** in nur 9% Ausbeute hergestellt werden. Daraus ließ sich in 2 Stufen das nicht als Naturstoff bekannte *N*-Methyloroidin (**239**) erhalten, welches auch als *E*-Bromkeramadin angesehen werden kann (Schema 61). Die *E*-Konfiguration wird durch die <sup>3</sup>*J*-Kopplungskonstanten der Doppelbindungsprotonen von 15.9 Hz bestätigt (Abb. 19).

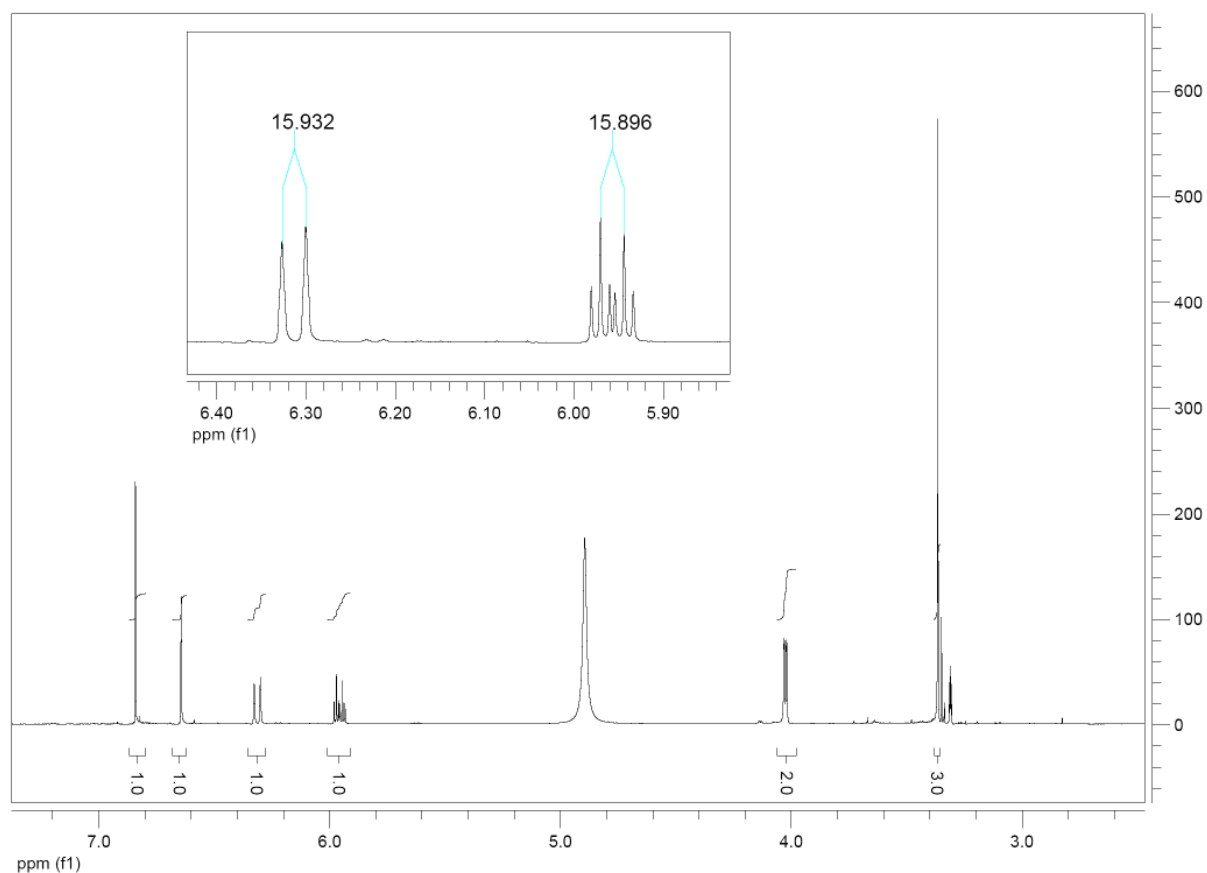
<sup>136</sup> Pöverlein, C.; Jacobi, N.; Mayer, P.; Lindel, T. *Synthesis* **2007**, 23, 3620-3626.



Das aus **239** erhaltene Formiat wurde unter den Zyklisierungsbedingungen von **18** erhitzt, doch konnten keinerlei Reaktionen nachgewiesen und das Edukt völlig unverändert zurückerhalten werden.

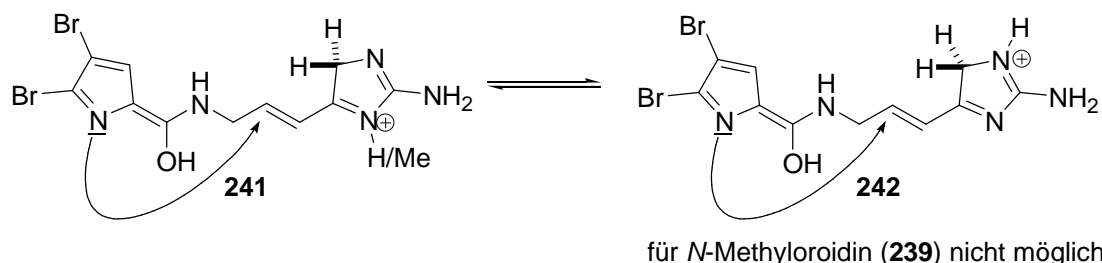


**Schema 61:** Synthese von *N*-Methyloroidin (**239**) und erfolglose Zyklisierung.



**Abb. 19:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **239** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

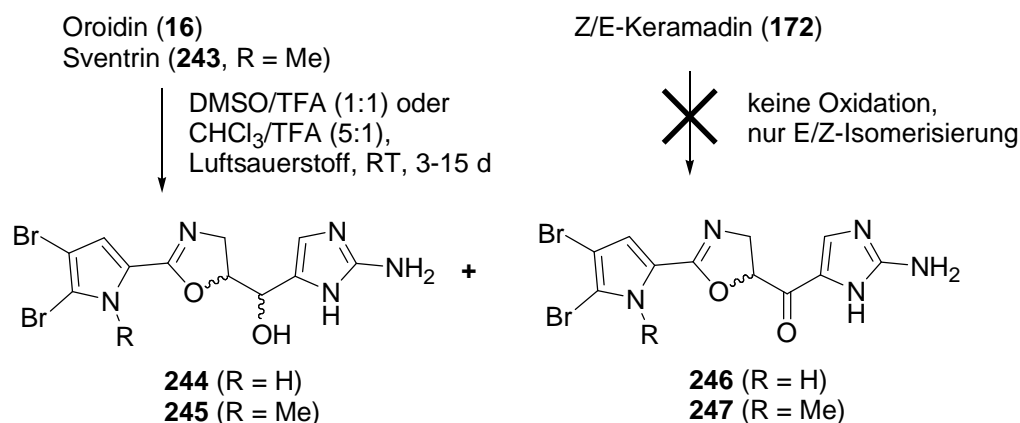
Für den Mechanismus der Zyklisierung von Oroidin (**16**) zu Cyclooroidin (**18**) wurde bisher das Tautomer **241** diskutiert. Möglicherweise spielt aber das ebenfalls mögliche Tautomer **242** die entscheidene Rolle für die Reaktivität, welches *N*-Methyloroidin (**239**) wegen der Methylgruppe nicht ausbilden kann.



**Schema 62:** Zwei mögliche Tautomere für die Bildung von Cyclooroidin (**18**).

Lindel et al. konnten eine solche unterschiedliche Reaktivität zwischen nicht-methylierten und methylierten Verbindungen im Falle der Luftoxidation von Oroidin (**16**) beschreiben. Während **16** und Sventrin (**243**) in TFA/DMSO- bzw. TFA/CHCl<sub>3</sub>-Mischungen oxidiert wurden, zeigte sich Keramadin (**172**) als völlig stabil gegenüber Luftoxidation, nur eine E/Z-Isomerisierung konnte beobachtet werden.<sup>56</sup>

In diesen Fällen ist eine Zyklisierung an Position C-9 mit dem Amidsauerstoff nötig, damit die Oxidation abläuft. Al Mourabit et al. konnten die Ketoverbindung **246** als Nebenprodukt der E/Z-Isomerisierung von Oroidin (**16**) beschreiben.<sup>137</sup>



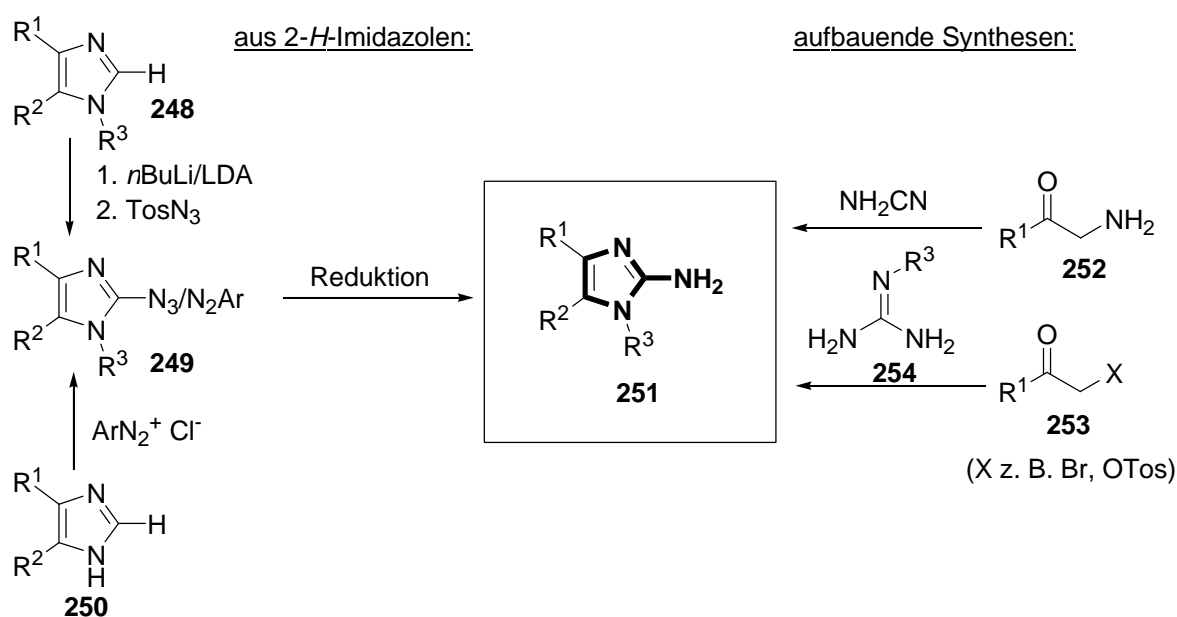
**Schema 63:** Oxidative Zyklisierung von Oroidin (**16**) und Sventrin (**243**).

<sup>137</sup> Schroif-Gregoire, C.; Travert, N.; Zaparucha, A.; Al Mourabit, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2615-2518.

### 3. Neue Strategien zum Aufbau von 2-Aminoimidazolen

#### 3.1 Strategien zum Aufbau von 2-Aminoimidazolen

Die Synthese von 2-Aminoimidazolen erweist sich in vielen Fällen als große Herausforderung. Zum effektiven Aufbau dieser Verbindungen sind vier wesentliche Strategien bekannt. Ausgehend von 2-*H*-Imidazolen ist eine Einführung der Aminogruppe durch eine Diazotierung und anschließende Reduktion beschrieben.<sup>138</sup> Ist das NH-Proton des Imidazols durch eine geeignete Schutzgruppe ersetzt, kann durch Deprotonierung mit starken Basen wie *n*BuLi oder LDA das Imidazol in 2-Position azidiert werden. Diese Methode wurde u. a. von Ahond et al.<sup>126,139</sup> und Lindel et al.<sup>91,93</sup> erfolgreich zum Aufbau diverser Pyrrol-Imidazol-Alkaloide eingesetzt.



**Schema 64:** Vier Strategien zum Aufbau von 2-Aminoimidazolen.

α-Aminoketoverbindungen (**252**) können durch Cyanamid in guten Ausbeuten zu 2-Aminoimidazolen kondensiert werden,<sup>140</sup> wie dies in den Synthesen von Sceptrin (**50**) von Baran et al. durchgeführt wurde.<sup>58,70</sup> Little und Webber stellten 1994 eine Methode zum Aufbau von 2-Aminoimidazolen ausgehend von α-Halogenketonen

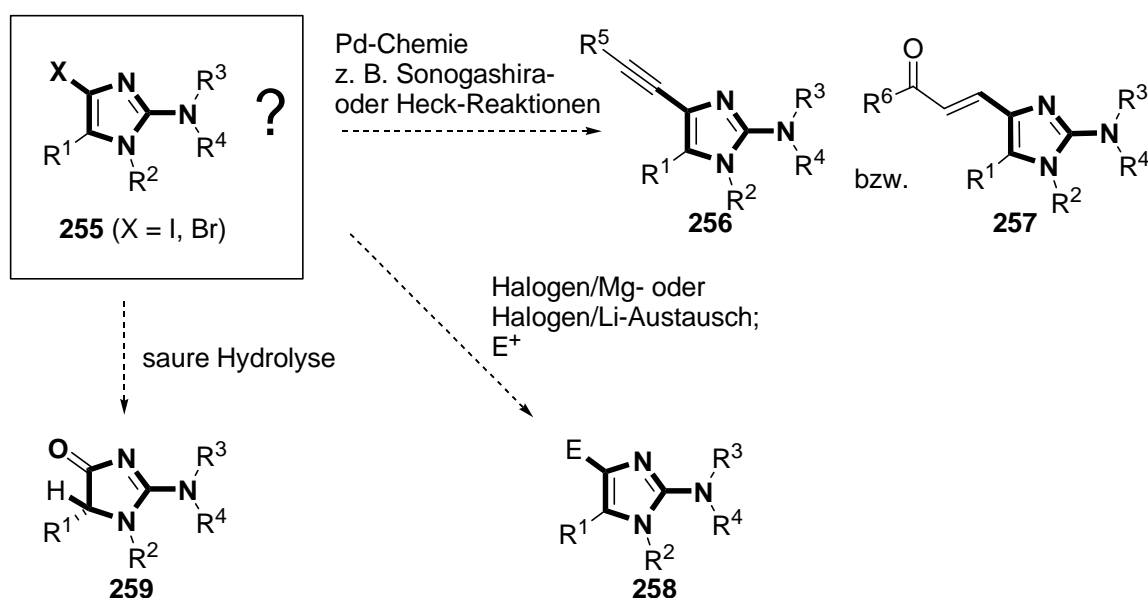
<sup>138</sup> Jaganathan, A.; Ehret-Sabatier, L.; Bouchet, M.-J.; Goeldner, M. P.; Hirth, C. G. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 86-96.

<sup>139</sup> De Nanteuil, G.; Ahound, A.; Poupat, C.; Thoison, O.; Potier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 813-816.

<sup>140</sup> Lancini, G. C.; Lazzari, E.; Arioli, V.; Bellani, P. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 775-780.

(**253**) und Guanidin-Derivaten **254** vor,<sup>141</sup> die Birman et al. in ihrer Synthese der Sceptrine **50** und **30** einsetzen.<sup>66</sup> Van der Eycken et al. konnten die Guanidine **254** auch durch 2-Aminopyrimidine ersetzen und in guten Ausbeuten 1-Alkyl-2-aminoimidazole herstellen.<sup>142</sup>

Es stellte sich die Frage, ob es einen halogenierten Baustein **255** gibt oder geben könnte, der bereits die 2-Aminoimidazol-Einheit in maskierter oder freier Form enthält. Ein solches Molekül könnte durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen einen schnellen und einfachen Aufbau hochfunktionalisierter Moleküle wie **256** oder **257** ermöglichen. Mit geeigneten Schutzgruppen wäre außerdem ein Halogen-Metall-austausch denkbar, der großen synthetischen Nutzen bringen könnte (Schema 65).

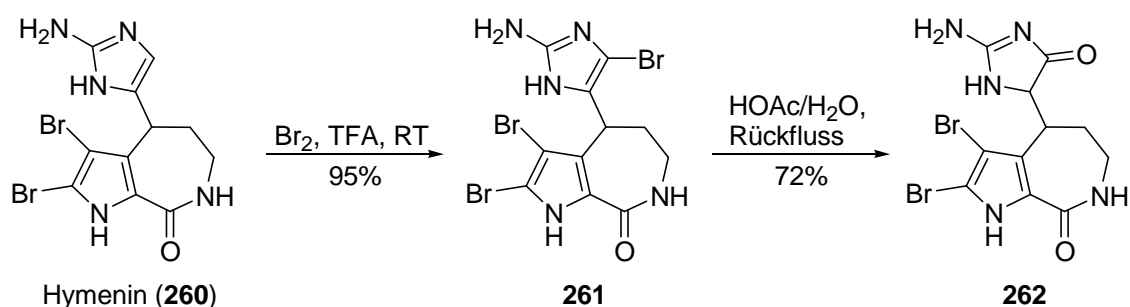


**Schema 65:** Das Potential eines halogenierten 2-Aminoimidazol-Bausteins **255**.

Das Molekül **261** ist der einzige bisher bekannte Vertreter mit einer solchen Struktureinheit. Verbindung **261** konnte von Horne et al. durch Bromierung des Naturstoffes Hymenin (**260**) dargestellt werden (Schema 66). Durch saure Hydrolyse kann **261** in das 2-Amino-1,5-dihydroimidazol-4-on **262** verwandelt werden.<sup>52</sup>

<sup>141</sup> Little, T. L.; Webber, S. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7299-7305.

<sup>142</sup> Ermolat'ev, D. S.; Babaev, E. V.; Van der Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5781-5784.



**Schema 66:** Darstellung der bromierten Verbindung **262** durch Horne et al.<sup>52</sup>

### 3.2 Ein Vergleich der bekannten Synthesen von Oroidin (**16**)

Totalsynthesen von Oroidin (**16**) wurden bisher von sieben Arbeitsgruppen beschrieben (Schema 67). Dabei kamen bis auf eine Diazotierung alle Strategien zum Aufbau von 2-Aminoimidazolen zum Einsatz. Die drei effektivsten Synthesen, die zweistellige Gesamtausbeuten liefern, stammen von Horne et al.<sup>143</sup>, Lindel et al.<sup>91,93,128</sup> und Ando und Terashima<sup>144</sup>. Diese Ausbeuten konnten sowohl über die Azidierungs- und Reduktionsstrategie (Lindel et al.) als auch über eine aufbauende Strategie mit Cyanamid (Horne et al.) oder Boc-Guanidin (**67**) (Ando und Terashima) erreicht werden. Der große Vorteil der Synthese von Lindel et al. besteht darin, dass in der optimierten Variante keine Chromatographie nötig ist und damit 10 Gramm Naturstoff erhalten werden konnte.<sup>128</sup> Das in III.1.2 vorgestellte Azid **134**, welches in vier Stufen und 31% ausgehend von **125** dargestellt werden konnte, könnte eine Alternative zu **268** sein, das in drei Stufen und 26% aus dem gleichen Edukt **125** erhalten wurde.

Eine atomökonomische und innovative Synthese stellten Al Mourabit et al. 2006 vor, die aber Oroidin in nur 2.8% Ausbeute lieferte. Dies liegt an der Bildung von mehreren Nebenprodukten im ersten und dritten Schritt. Die Ausbeuten von Clathrocin (Debromhymenidin) und Hymenidin (**17**) sind mit 9% bzw. 8% besser.<sup>137</sup>

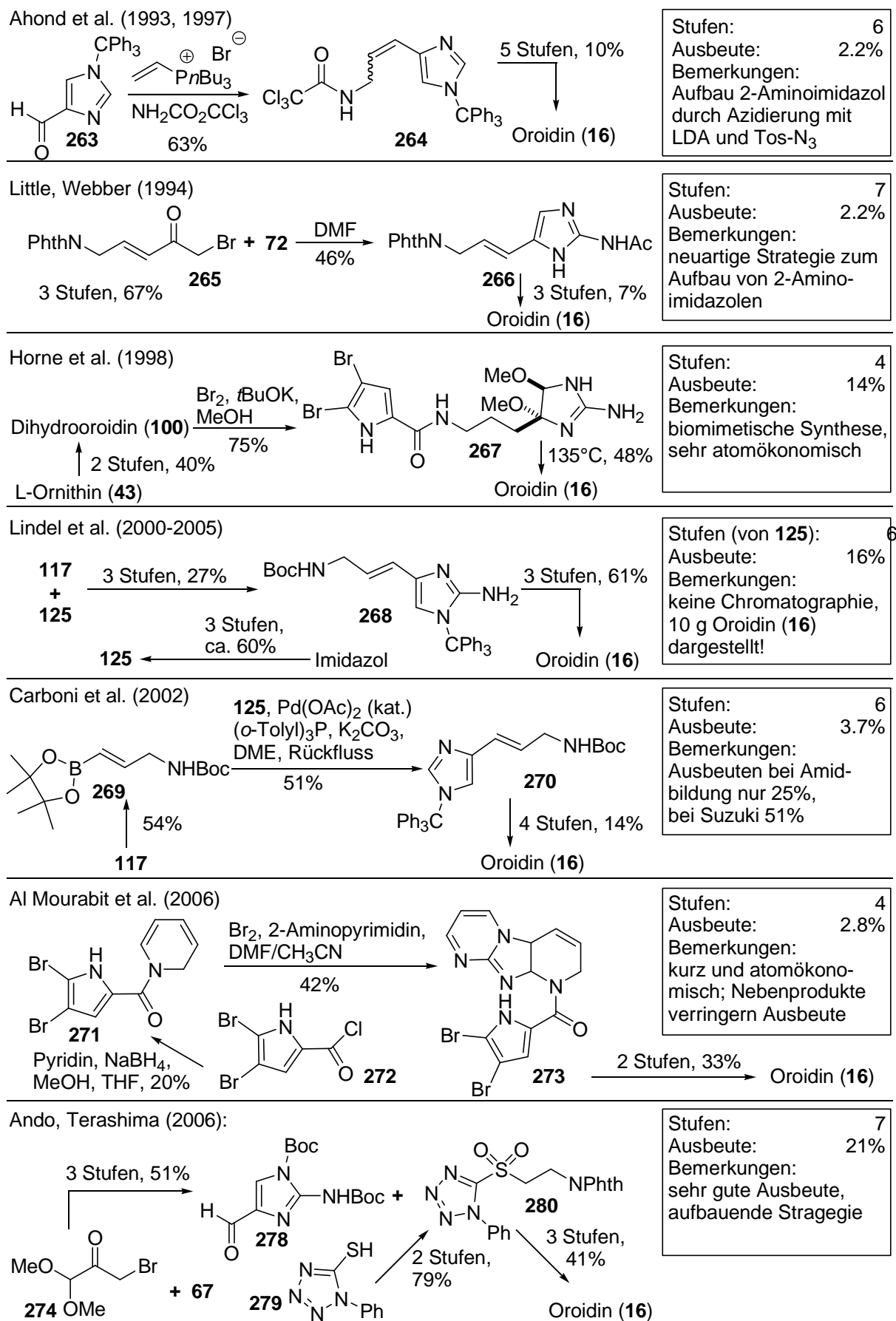
Carboni et al. arbeiteten mit einer ähnlichen Strategie wie Lindel et al., wobei für die Suzuki-Kreuzkupplung der Boronsäureester **269** erst aus **117** hergestellt werden muss,<sup>145</sup> während **117** direkt für die Sonogashira-Reaktion eingesetzt wird.

Ando und Terashima konnten die Strategie von Little und Webber durch Einsatz einer Boc- statt einer Acetylgruppe und Veränderung der Synthesereihenfolge verbessern.<sup>144</sup>

<sup>143</sup> Olofson, A.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1248-1253.

<sup>144</sup> Ando, N.; Terashima, S. *Synlett* **2006**, *17*, 2836-2840.

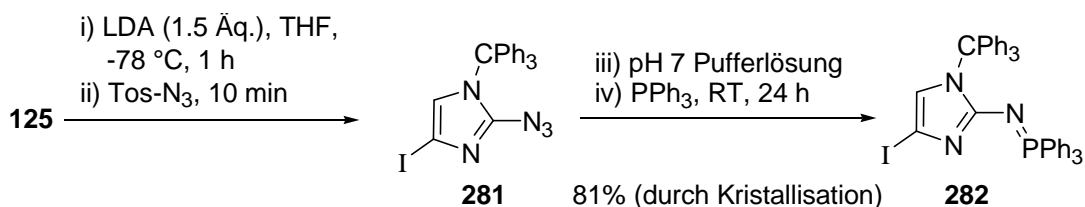
<sup>145</sup> Berrée, F.; Girard-Le Bleis, P.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4935-4938.



**Schema 67:** Ein Vergleich der verschiedenen Synthesen von Oroidin (16).

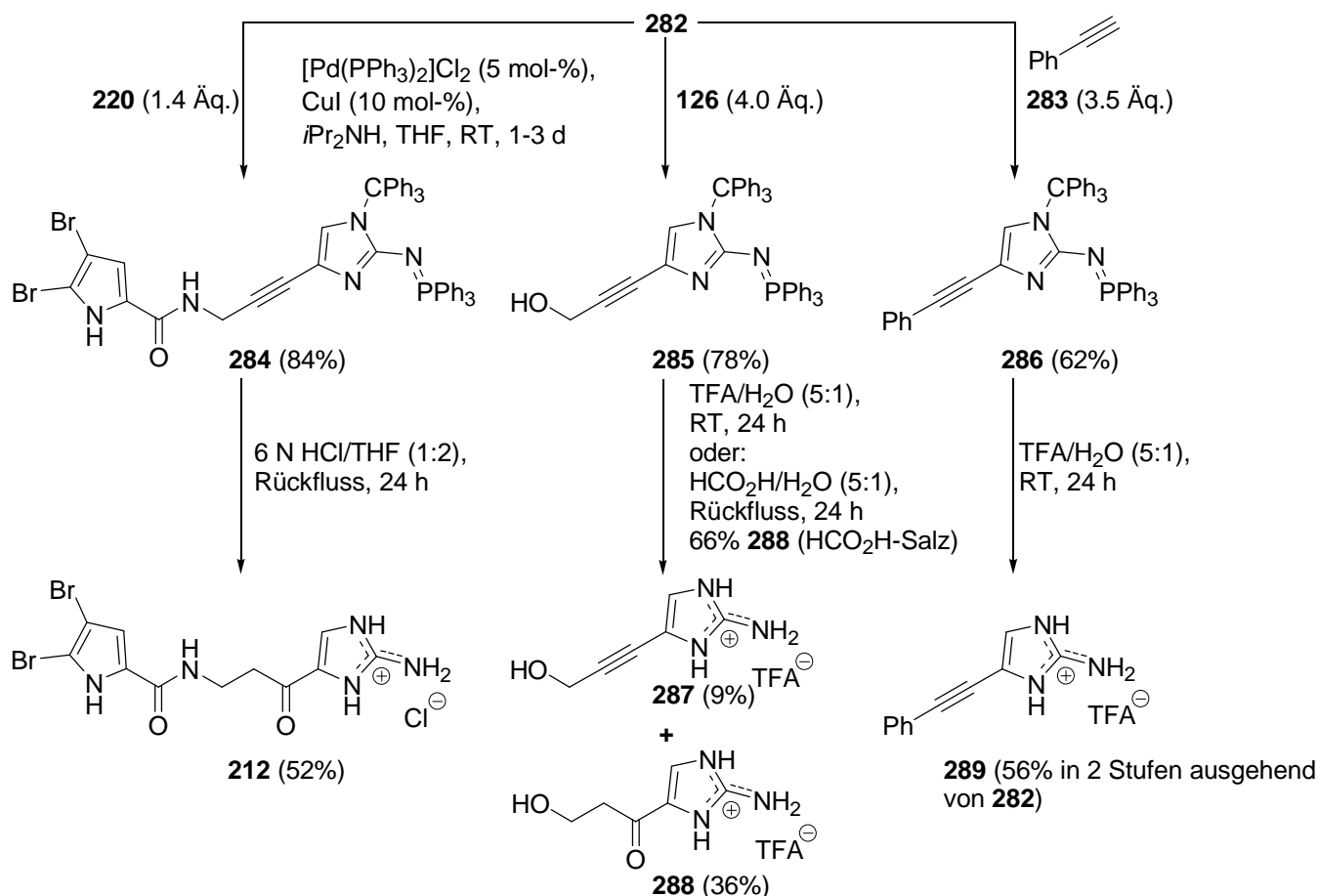
### 3.3 Entwicklung neuartiger 2-Aminoimidazolbausteine

#### 3.3.1 Darstellung und Einsatz des stabilen Iminophosphorans **282**



**Schema 68:** Synthese des stabilen Iminophosphorans **282**.

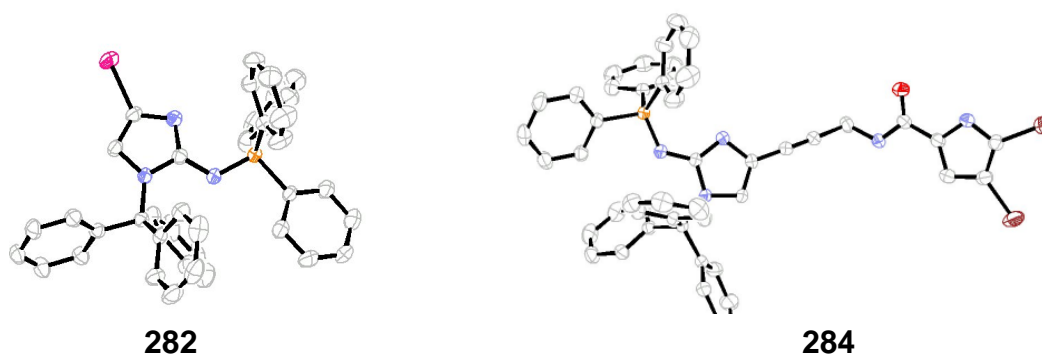
Trityl-geschütztes 4-Iodimidazol (**125**) konnte durch Azidierung mit LDA als Base und anschließender Staudinger-Reduktion mit PPh<sub>3</sub> zum wasserstabilen Iminophosphoran **282** umgesetzt werden. Diese Umsetzung ließ sich problemlos im 50-mmol-Maßstab durchführen und lieferte **282** analysenrein durch Kristallisation in guten Ausbeuten.



**Schema 69:** Sonogashira-Reaktionen mit Iminophosphoran (**282**) und die Darstellung der freien 2-Aminoimidazole.

Ohne Modifizierung der Reaktionsbedingungen ließen sich mit **282** und verschiedenen Alkinen Sonogashira-Reaktionen durchführen, wobei **282** eine vergleichbare Reaktivität aufweist wie 4-Iodimidazol **125** (Schema 69). Die Freisetzung der 2-Aminoimidazoleinheit erwies sich als anspruchsvoll. Es konnten aber mehrere Methoden entwickelt werden, die alle eine starke Säure wie Salzsäure oder TFA und die Anwesenheit von Wasser erfordern. Bei den Alkinen **284** und **285** konnte unter diesen Bedingungen eine regioselektive Hydratisierung nicht verhindert werden, weshalb Dehydrooroidin (**210**) nicht erhalten wurde, sondern die Umsetzung zu Ketoverbindung **212** bei 65 °C zu komplettem Umsatz getrieben wurde. Die Reinigung der protonierten Verbindungen konnte mit Säulenchromatographie an Kieselgel RP-18 durchgeführt werden. Als großer Vorteil dieser Methode erwies sich die vollständige Abtrennung unpolarer Verbindungen und Verunreinigungen. Die Löslichkeit der Verbindungen in den wasserhaltigen Eluenten konnte z. B. im Falle der Ketoverbindung **212** die Substanzmenge begrenzen, die pro Durchlauf gereinigt werden konnte.

Jacobi gelang es bei der Reproduktion der Synthese, Kristallstrukturen von Iminophosphoran **282** und Sonogashira-Produkt **284** zu erhalten (Abb. 20).<sup>136</sup>



**Abb. 20:** Ortep-Darstellung von Iminophosphoran **282**<sup>146</sup> und Sonogashira-Produkt **284**<sup>147</sup>.

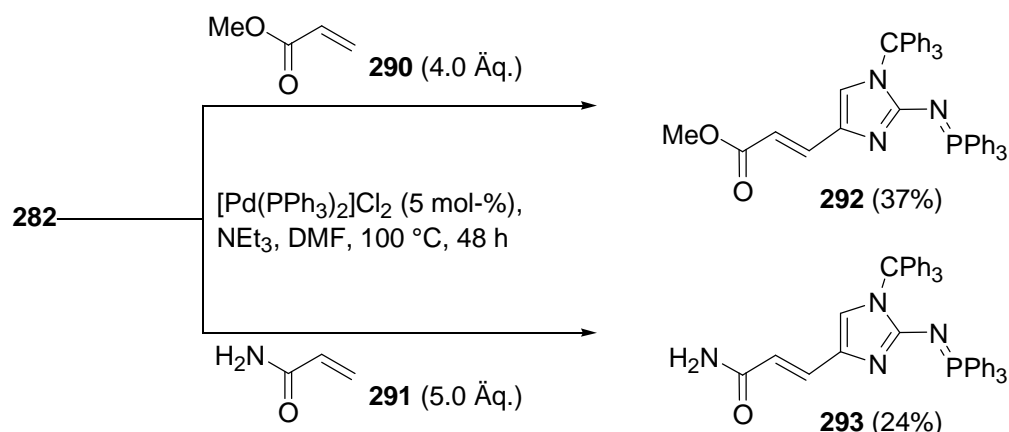
Bei 100 °C konnte bei Iminophosphoran **282** eine Palladium-katalysierte Umsetzung mit Methylacrylat (**290**) oder Acrylamid (**291**) beobachtet werden (Schema 70). Die entstehenden Produkte **292** und **293** konnten durch Säulenchromatographie an

<sup>146</sup> CCDC-Nummer: 644864

<sup>147</sup> CCDC-Nummer: 644865



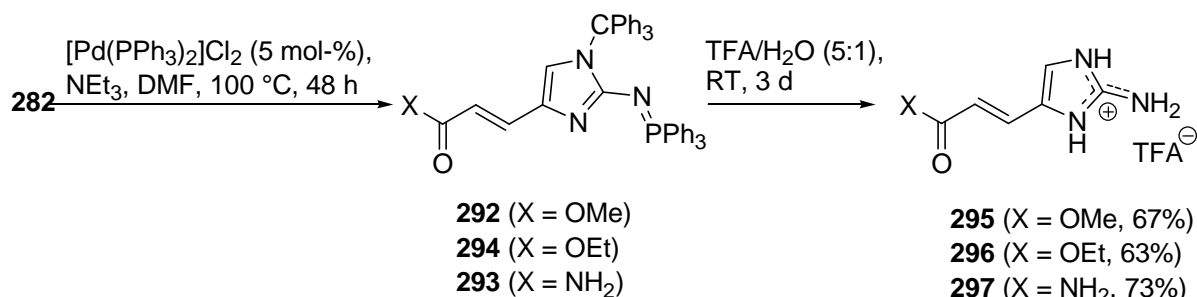
Kieselgel im Gegensatz zu den Alkinderivaten **284**, **285** und **286** nur unter großen Verlusten isoliert werden.



Ausbeuteverluste durch Chromatographie

**Schema 70:** Heck-Reaktionen mit Iminophosphoran **282** und Acrylsäurederivaten.

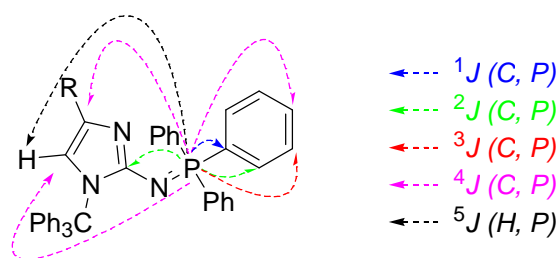
Jacobi konnte durch eine direkte Weiterverarbeitung erstmals Derivate der bislang unbekanntenen 2-Aminourocansäure in guten Ausbeuten erhalten (Schema 71).<sup>136</sup>



Ausbeuten über 2 Stufen ausgehend von **282**,  
Aufarbeitung mit Chromatographie an Kieselgel RP-18

**Schema 71:** Darstellung von 2-Aminourocansäurederivaten durch Jacobi.<sup>136</sup>

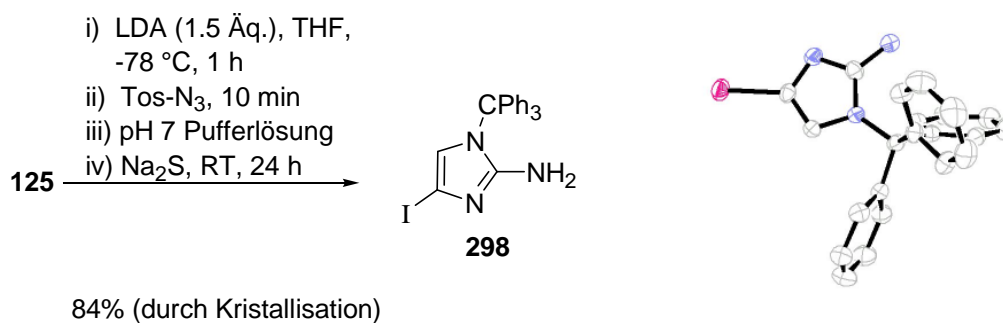
Für die Auswertung der NMR-Spektren der Iminophosphorane ist zu beachten, dass der Phosphor Kopplungen zu benachbarten Kohlenstoffatomen zeigt und sogar eine  $^5\text{J}(\text{H}, \text{P})$ -Kopplung zum Imidazol-CH-Signal von etwa 2.5 Hz gemessen werden konnte (Abb. 21, Tabelle 5).

Abb. 21:  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$ - und  $^{13}\text{C}$ - $^{31}\text{P}$ -Kopplungen.Tabelle 5: Gemessene  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$ - und  $^{13}\text{C}$ - $^{31}\text{P}$ -Kopplungen der Iminophosphorane:

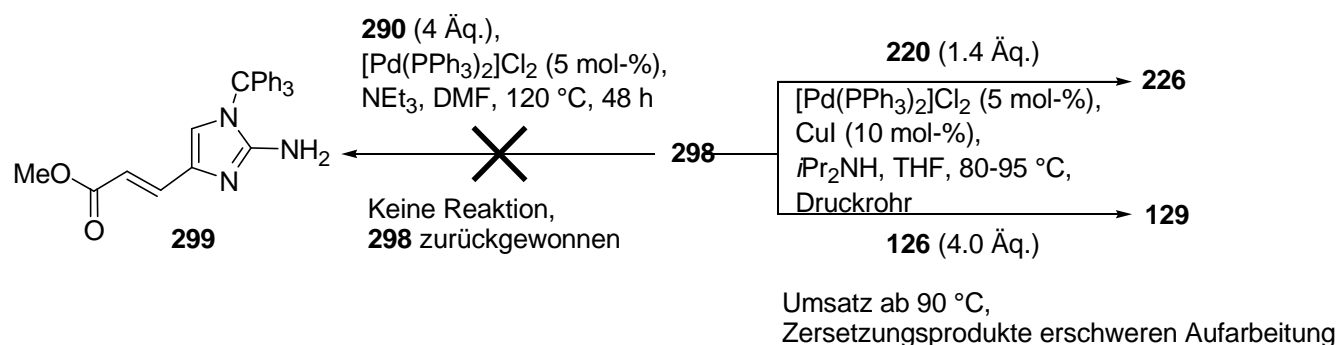
	282	284	285	286	292	293	294
P-Phenyl- $\text{C}_{\text{quart}}$	129.6	128.9	129.0	129.8	129.3	129.5	129.3
$^1\text{J}(\text{C}, \text{P})$	101.4	101.6	101.4	102.7	102.0	104.5	102.0
P-Phenyl- <i>o</i> -CH	133.0	131.9	132.2	132.8	133.0	132.9	133.0
$^2\text{J}(\text{C}, \text{P})$	10.4	10.2	10.2	10.3	10.2	10.2	10.2
P-Phenyl- <i>m</i> -CH	127.9	127.7	128.1	128.0	127.9	128.0	127.9
$^3\text{J}(\text{C}, \text{P})$	12.6	12.2	12.2	12.8	12.4	12.3	12.4
P-Phenyl- <i>p</i> -CH	131.3	131.3	131.7	131.3	131.4	131.4	131.4
$^4\text{J}(\text{C}, \text{P})$	2.9	-	2.8	2.5	2.5	-	2.4
(NC(NP)N)	153.4	151.8	152.1	152.4	154.1	153.8	154.1
$^2\text{J}(\text{C}, \text{P})$	-	-	4.3	5.0	3.3	-	4.3
NCRCHN	121.5	120.9	120.9	122.7	122.2	121.6	122.2
$^4\text{J}(\text{C}, \text{P})$	1.7	-	-	-	-	-	-
NCRCHN	76.7	116.6	117.0	117.4	132.7	134.9	132.8
$^4\text{J}(\text{C}, \text{P})$	-	-	-	-	-	-	-
NCCHN	6.52	6.51	6.51	6.83	6.76	6.72	6.76
$^5\text{J}(\text{H}, \text{P})$	2.4	2.4	2.5	2.5	2.6	2.2	2.6

### 3.3.2 *N*-tritylgeschütztes 2-Amino-4-iodimidazol 298

Das 2-Amino-4-iodimidazol **298** konnte durch Reduktion des Azids **281** mit Natriumsulfid<sup>132</sup> durch Kristallisation in vergleichbar guten Ausbeuten wie Iminophosphoran **282** erhalten werden (Schema 72).

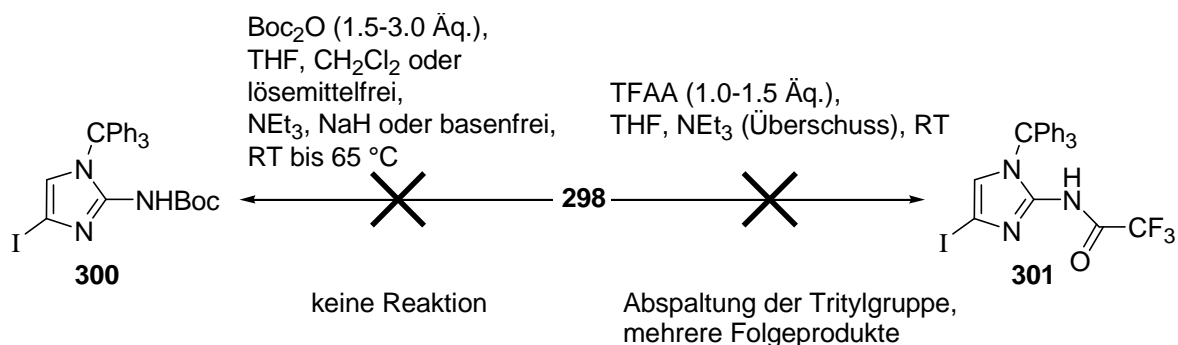
Schema 72: Darstellung von 2-Aminoimidazol **298** mit Ortep-Darstellung.

Die Reaktivität von **298** in Palladium-katalysierten Reaktionen ist im Vergleich zu den Iodimidazolen **125** oder **282** jedoch stark vermindert. So ließ sich eine Sonogashira-Reaktion mit den Alkinen **220** und Propargylalkohol (**126**) zu den bekannten Produkten **226** und **129** ab etwa 90-95 °C nachweisen und bei längeren Reaktionszeiten auch ein vollständiger Umsatz erreichen. Doch die Verbindungen ließen sich nur schwer aufreinigen, da sich in der schwarz verfärbten Reaktionsmischung wohl viele Verunreinigungen gebildet hatten. Diese können nur durch mehrmalige Chromatographie aufwendig entfernt werden, weshalb diese Reaktionen keine Alternative zu den bisherigen Synthesen darstellen. Eine Heck-Reaktion mit Methylacrylat (**290**) ließ sich auch bei 120 °C nicht erreichen, **298** konnte aber zum großen Teil unverändert zurückisoliert werden.



**Schema 73:** Versuche zur Durchführung von Sonogashira- und Heck-Reaktionen mit 2-Aminoimidazol **298**.

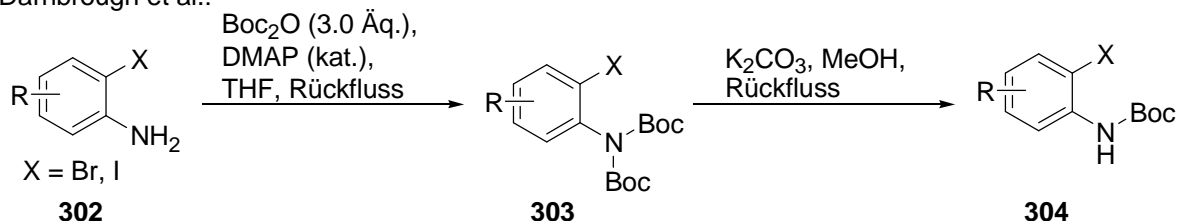
Eine Verminderung der  $\pi$ -Donoreigenschaft der Aminogruppe durch Derivatisierung könnte die Reaktivität erhöhen. Während eine Boc-Schutzgruppe unter verschiedenen Bedingungen nicht eingeführt werden konnte, führte eine Umsetzung mit Trifluoressigsäureanhydrid zu einer Abspaltung der Tritylgruppe und einer Mischung an Produkten, die nicht weiter aufgeklärt wurden (Schema 74).



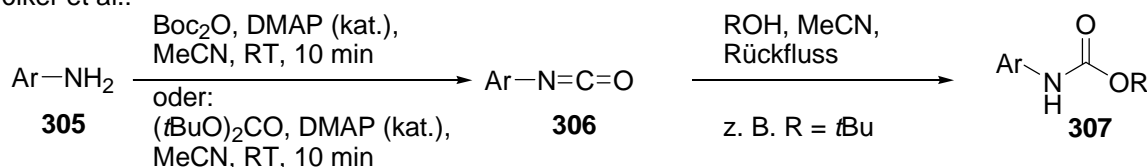
**Schema 74:** Versuche zur Schützung der Aminogruppe.

Die Boc-Schützung von aromatischen Aminen verläuft durch deren herabgesetzte Nucleophilie deutlich langsamer als die von aliphatischen Aminen. Neben einer vollständigen Deprotonierung mit NaHMDS<sup>148</sup> sind mehrere Methoden beschrieben, durch den Einsatz katalytischer Mengen von DMAP diese Reaktion zu beschleunigen bzw. zu ermöglichen. Darnbrough et al. konnten eine nicht zu umgehende zweifache Boc-Schützung beschreiben. Das einfach Boc-geschützte Derivat konnte durch partielle Verseifung mit Methanol und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in guten Ausbeuten erhalten werden.<sup>149</sup> Knölker et al. konnten nachweisen, dass eine Umsetzung aromatischer Amine mit Boc<sub>2</sub>O und DMAP in vielen Fällen bevorzugt das Isocyanat bildet,<sup>150</sup> welches durch Erhitzen in Alkoholen gezielt in verschiedene Carbamate verwandelt werden konnte.<sup>151</sup> Das reaktive Molekül für die Umsetzung ist Verbindung **308**, die aus der Reaktion von DMAP mit Boc<sub>2</sub>O bzw. Di-*tert*-butylcarbonat gebildet wird (Schema 75).

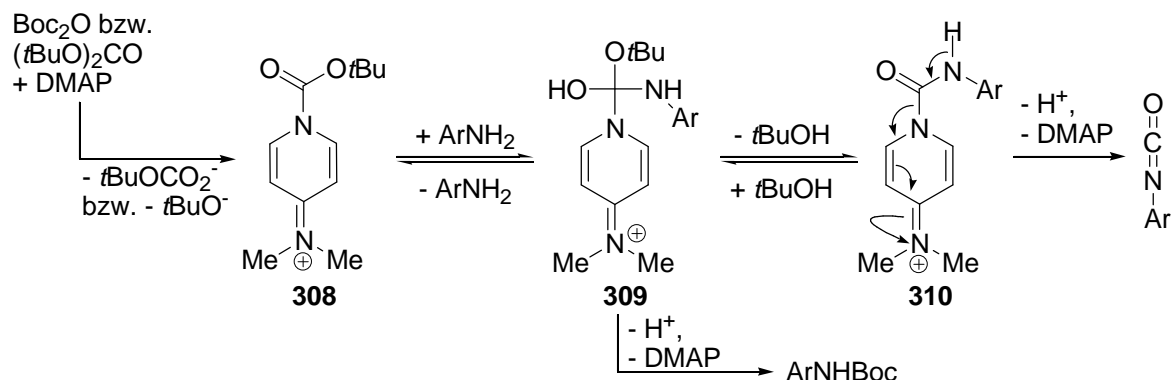
Darnbrough et al.:



Knölker et al.:



Mechanismus:



**Schema 75:** Untersuchungen zur Boc-Schützung von aromatischen Aminen mit DMAP durch Darnbrough et al. und Knölker et al.

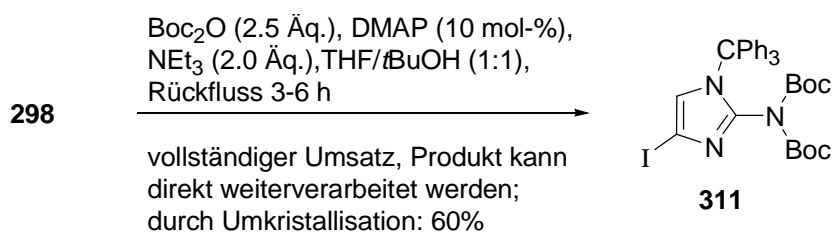
<sup>148</sup> Kelly, T. A.; McNeil, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9003-9006.

<sup>149</sup> Darnbrough, S.; Mervic, M.; Condon, S. M.; Burns, C. J. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 3273-3280.

<sup>150</sup> Knölker, H.-J.; Braxmeier, T.; Schlechtingen, G. *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2746-2749; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2497-2500.

<sup>151</sup> Knölker, H.-J.; Braxmeier, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5861-5864.

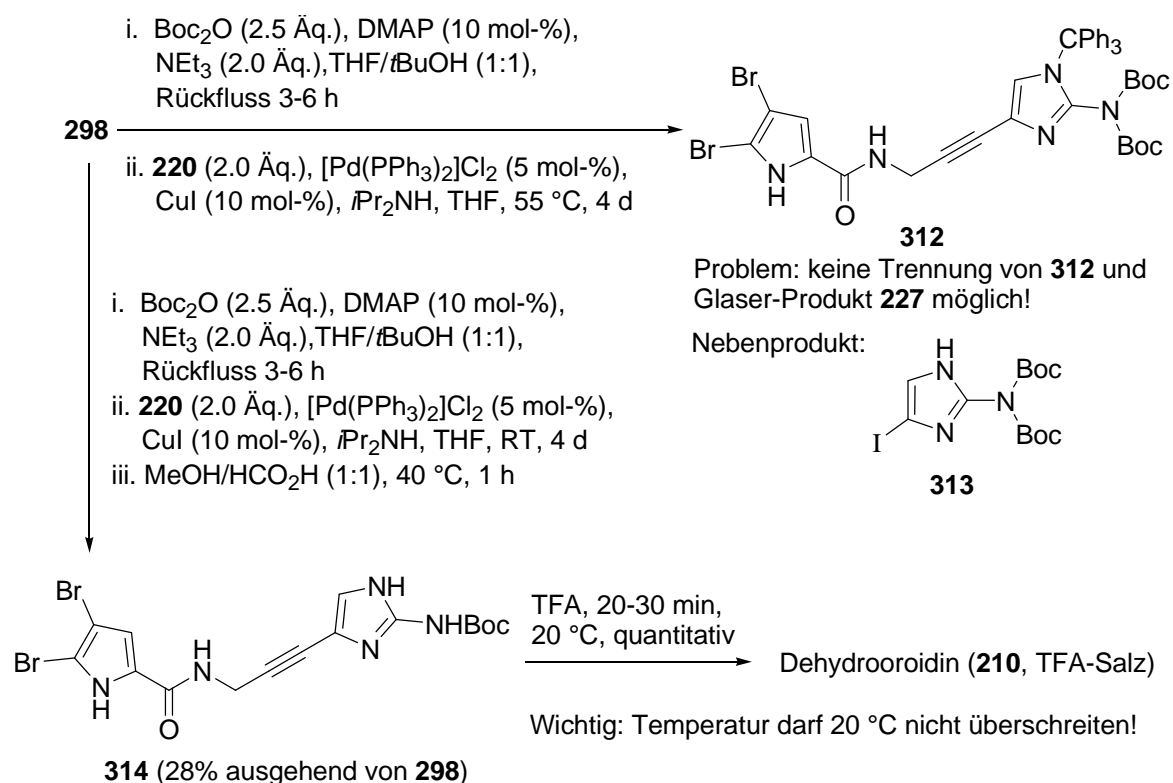
Mit katalytischen Mengen DMAP konnte 2-Aminoimidazol **298** mit Boc<sub>2</sub>O umgesetzt werden. Eine vollständige Umsetzung des Edukts **298** konnte nur mit 2.5 Äquivalenten Boc<sub>2</sub>O und durch Zugabe von *tert*-Butanol im großen Überschuss erreicht werden. Man konnte das zweifach Boc-geschützte Produkt **311** nahezu quantitativ erhalten, welches nach wässriger Aufarbeitung direkt weiterarbeitet werden konnte. Aus *tert*-Butanol konnten 60% durch Umkristallisation hochrein erhalten werden.



**Schema 76:** Boc-Schützung von 2-Aminoimidazol **298** mit DMAP in THF/*t*BuOH.

### 3.3.3 Synthese von Dehydrooroidin (**210**) ausgehend von **298**

Das zweifach Boc-geschützte 2-Aminoimidazol **311** erwies sich als etwas reaktionsträger als Iminophosphoran **282** oder 4-Iodimidazol **125**, aber bei verlängerter Reaktionszeit ließ sich die Sonogashira-Reaktion durchführen. Erwärmen auf 50 °C konnte die Umsetzung nicht verbessern, da unter diesen Bedingungen die Tritylgruppe abgespalten wurde und Verbindung **313** als Nebenprodukt nachgewiesen werden konnte. Ein weiteres Problem bestand darin, dass das entstehende Glaser-Produkt **227** beinahe identische Laufeigenschaften bei der Chromatographie wie das Produkt **312** besitzt, so dass keine zufriedenstellende Trennung möglich war. Das Problem konnte durch eine direkte Behandlung des Rohgemisches mit Ameisensäure und Methanol bei 40 °C erreicht werden. Es wurden die Tritylschutzgruppe und eine der beiden Boc-Schutzgruppen abgespalten und einfach Boc-geschütztes Dehydrooroidin **314** in einer noch nicht optimierten Sequenz in immerhin 28% ausgehend von **298** erhalten.



### Schema 77: Synthese von Dehydrooroidin (**210**) aus 2-Aminoimidazol **298**.

Unter sehr genau kontrollierten Bedingungen konnte die Boc-Entschützung zu Dehydrooroidin (**210**) quantitativ mit TFA durchgeführt werden, wobei die Temperatur durch ein Wasserbad bei der Reaktion und vor allem beim Entfernen der TFA im Vakuum stets unter 20 °C gehalten werden musste. Eine höhere Temperatur hatte eine Reaktion von **210** zur Folge, die in III.4.1 genauer diskutiert wird.

#### 3.3.4 Versuche zur Darstellung dihalogenerter 2-Aminoimidazole

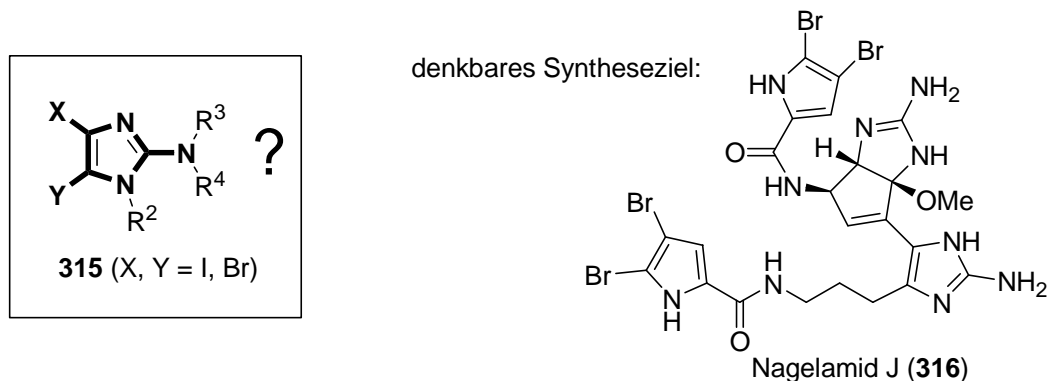
Ein dihalogenerter 2-Aminoimidazolbaustein wie **315** könnte großen synthetischen Nutzen bringen. Bei di- und trihalogenierten Imidazolen gibt es mehrere Beispiele für eine Anwendung der unterschiedlichen Reaktivitäten der einzelnen Positionen, um verschiedene Substituenten gezielt einzuführen.<sup>152,153,154</sup> Dobler funktionalisierte Diiodimidazol **317** zunächst durch Iod/Magnesium Austausch selektiv in Position 5, um dann durch Heck- oder Sonogashira-Reaktionen Reste in 4-Position

<sup>152</sup> Meketa, M. L.; Weinreb, S. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 853-855.

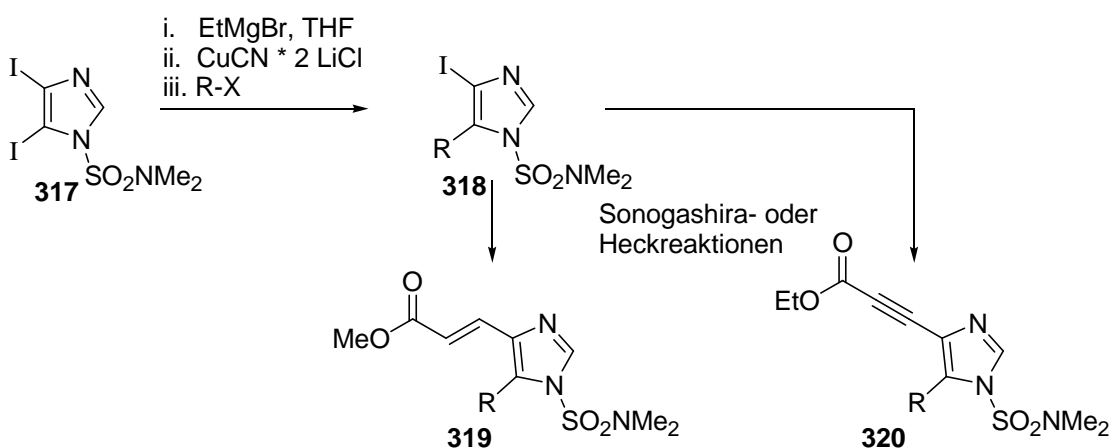
<sup>153</sup> (a) Groziak, M. P.; Wei, L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4296-4300; (b) Groziak, M. P.; Wei, L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3776-3780.

<sup>154</sup> (a) Montagne, C.; Fournet, G.; Joseph, B. *Synlett* **2003**, 1533-1535; (b) Montagne, C.; Fournet, G.; Joseph, B. *Synlett* **2005**, 136-146.

einzuführen.<sup>155</sup> Eine solche Strategie wäre u. a. für den Aufbau der Nagelamide anwendbar. Das 2007 veröffentlichte Alkaloid Nagelamid J (**316**)<sup>156</sup> könnte theoretisch ausgehend von zwei dihalogenierten 2-Aminoimidazoleinheiten aufgebaut werden (Schema 78).



Beispiel ohne 2-Aminogruppe von Dobler 2003:



**Schema 78:** Synthetische Möglichkeiten durch dihalogenierte Imidazole.

Die Synthese von tritylgeschütztem Diiodimidazol (**322**), die von Breckle mit 50% Ausbeute beschrieben wurde,<sup>89</sup> lieferte neben **322** das Nebenprodukt **323**, dessen Struktur durch Röntgenstrukturanalyse eindeutig bestätigt werden konnte. Eine Tritylierung in 2-Position konnte bereits von Kirk et al. als Nebenreaktion der Tritylschätzung von Fluorimidazol **324** beschrieben werden.<sup>157</sup>

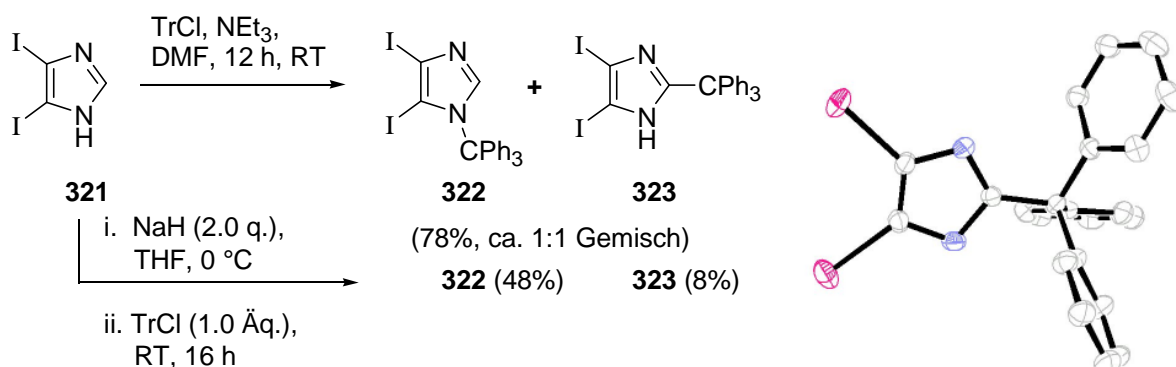
Durch vollständige Deprotonierung von **321** mit Natriumhydrid in THF und Umsetzung mit Tritylchlorid konnte der Anteil an der gewünschten Verbindung **322**

<sup>155</sup> Dobler, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7115-7117.

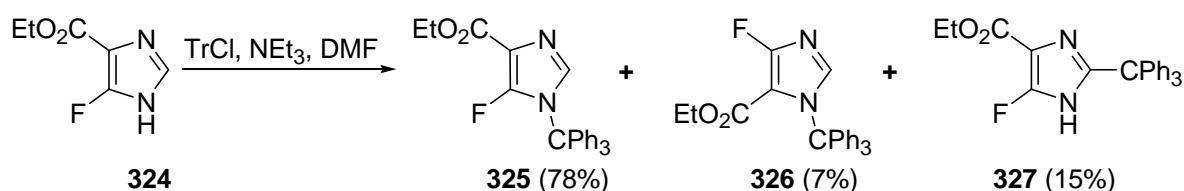
<sup>156</sup> Araki, A.; Tsuda, M.; Kubota, T.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2369-2371.

<sup>157</sup> Fan, J.; Dolensky, B.; Kim, I. H.; Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *115*, 137-142.

erhöht werden, doch war die Reaktion in THF deutlich langsamer, so dass nach 16 h noch kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte.

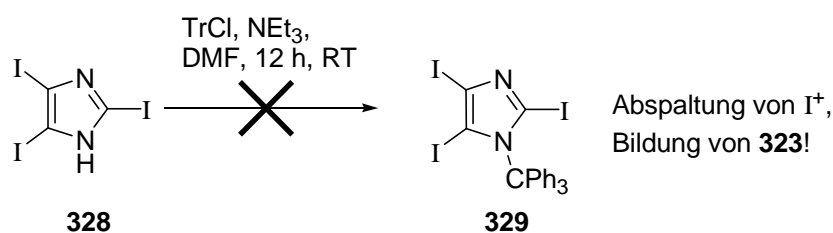


Kirk et al.:



**Schema 79:** Tritylschützung von Diiodimidazol (**321**) und Ortep-Darstellung von **323**.

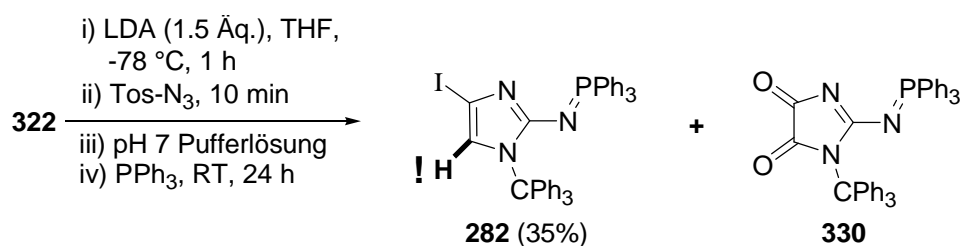
Tritylschützung des Triiodimidazols **328** führte nicht zu Verbindung **329**, sondern lieferte nach der wässrigen Aufarbeitung nur eine Mischung aus Produkt **323** und Triphenylmethanol. Die sofortige Rotfärbung der Lösung deutet auf die Abspaltung von Iod hin (Schema 80).



**Schema 80:** Erfolgreiche Tritylschützung von Triiodimidazol (**328**).

Eine Umsetzung von Diiodimidazol **322** unter den üblichen Bedingungen führte nicht zu einem diiodierten Iminophosphoran, sondern zu Monoiodiminophosphoran **282**. Nach der wässrigen Aufarbeitung konnte neben **282** in 34% Ausbeute ein weiteres Produkt in 19% Ausbeute erhalten werden, welches durch Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie als Diketon **330** identifiziert werden konnte. Ob diese Disproportionierung bereits während der Deprotonierung oder erst nach der Azidierung abläuft, ist völlig unbekannt.





**Schema 81.** Versuchte Azidierung von Diiodimidazol (**322**).

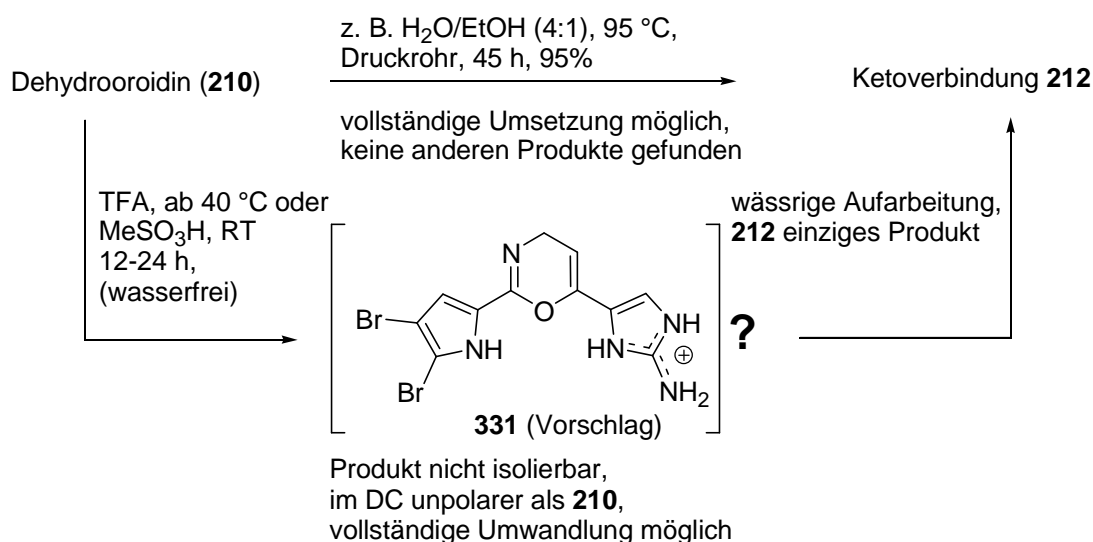
Diese Versuche zeigten, dass die Tritylschutzgruppe für die Darstellung eines dihalogenierten 2-Aminoimidazolbausteins **315** ungeeignet ist. Möglicherweise sind Benzoxymethyl-<sup>152,153</sup> oder Ethoxymethyl-geschützte<sup>154</sup> Di- und Triiodimidazole besser geeignet.

#### 4. Untersuchungen zum chemischen Verhalten von Dehydrooroidin (**210**), der Ketoverbindung **212** und Cyclooroidin (**18**)

##### 4.1 Versuche zur Zyklisierung von Dehydrooroidin (**210**) und der Ketoverbindung **212** zum Naturstoff Stevensin (**39**)

Bei den Entschützungen der Verbindungen **226** und **314** zu Dehydrooroidin (**210**) konnte bei Durchführung unter wasserfreien Bedingungen mittels Dünnschichtchromatographie die Bildung eines Umwandlungsprodukts **331** beobachtet werden, welches unpolarer als **210** ist (DC, Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3_{\text{aq.}}$  (40:10:1):  $R_f$  (**331**) = 0.49;  $R_f$  (**210**) = 0.29;  $R_f$  (**212**) < 0.05).

Diese Umsetzung konnte in Methansulfonsäure bei RT und in TFA bei 40 °C nach ca. 12-16 h zur Vollständigkeit getrieben werden. Es gelang nicht, **331** zu isolieren. Bei wässriger Aufarbeitung konnte Ketoverbindung **212** als einziges Produkt erhalten werden (Schema 82).

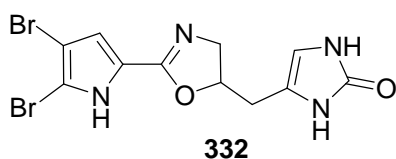


**Schema 82:** Beobachtete Reaktionen bei der Umsetzung von Dehydrooroidin (**210**) unter sauren Bedingungen.

Für die Struktur von **331** wäre ein Zyklisierungsprodukt denkbar, welches nach Hydrolyse zu Ketoverbindung **212** führen könnte. Eine Beteiligung des Amidsauerstoffs konnte bei den oxidativen Zyklisierungen von Oroidin und Sventrin von Lindel et al.<sup>56</sup> (vgl. III.2.5.3), bei der Synthese der Slagenine von Horne et al.<sup>158</sup> und an Methylcarbammat **333** von Al Mourabit et al.<sup>51</sup> beschrieben werden (Schema 83).

<sup>158</sup> Sosa, A. C. B.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3443-3444.

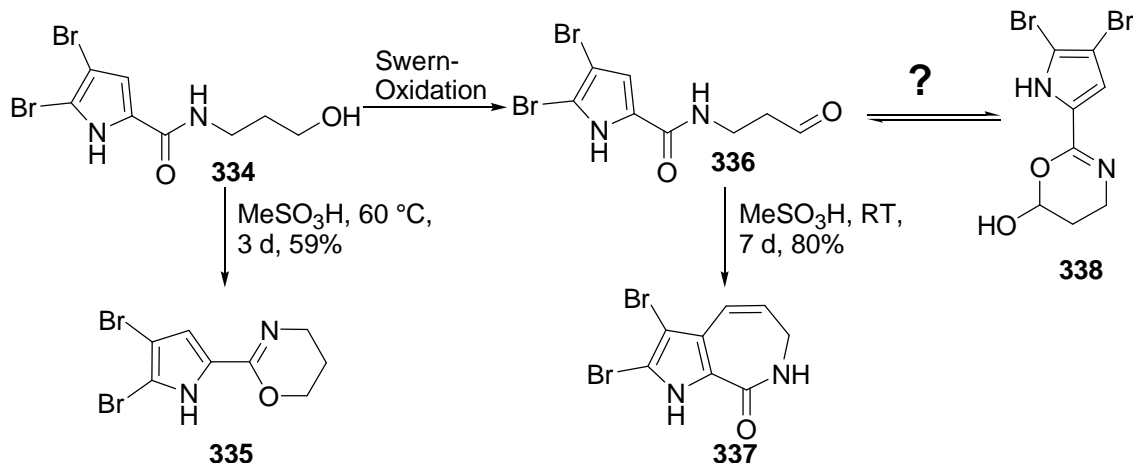
Horne et al.:



Al Mourabit et al.:

Zyklisierung der entsprechenden Alkene unter stark sauren Bedingungen ( $\text{MeSO}_3\text{H}$ )

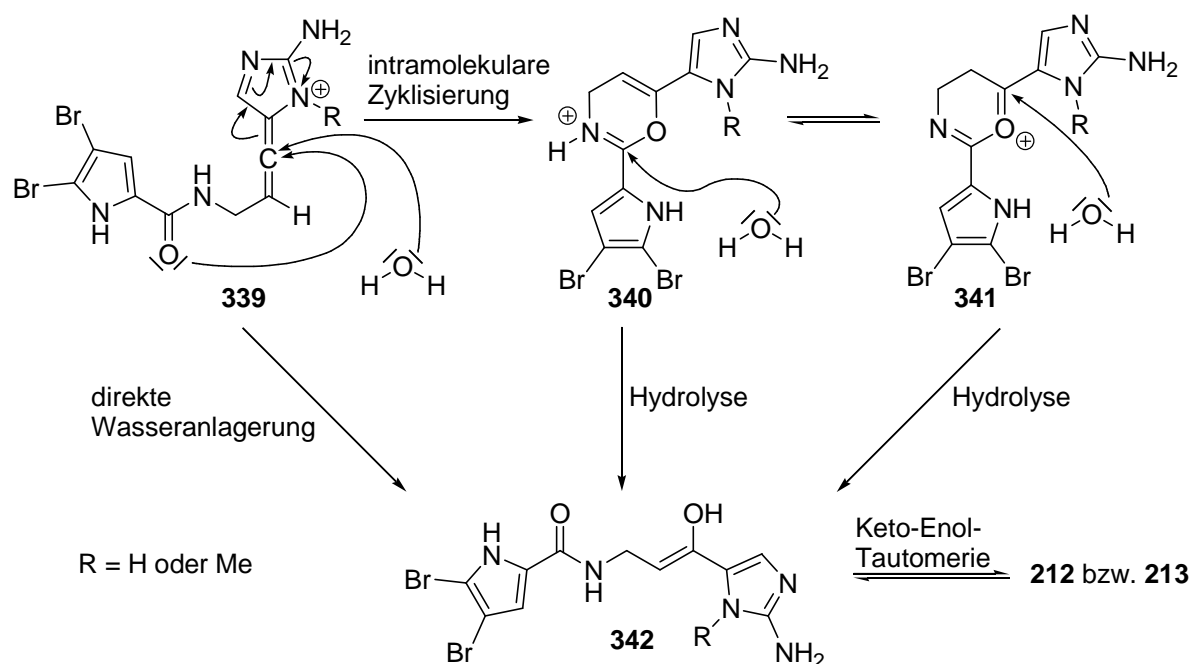
Horne et al.:



**Schema 83:** Beispiele für die Beteiligung des Amidsauerstoff an intramolekularen Zyklisierungen.

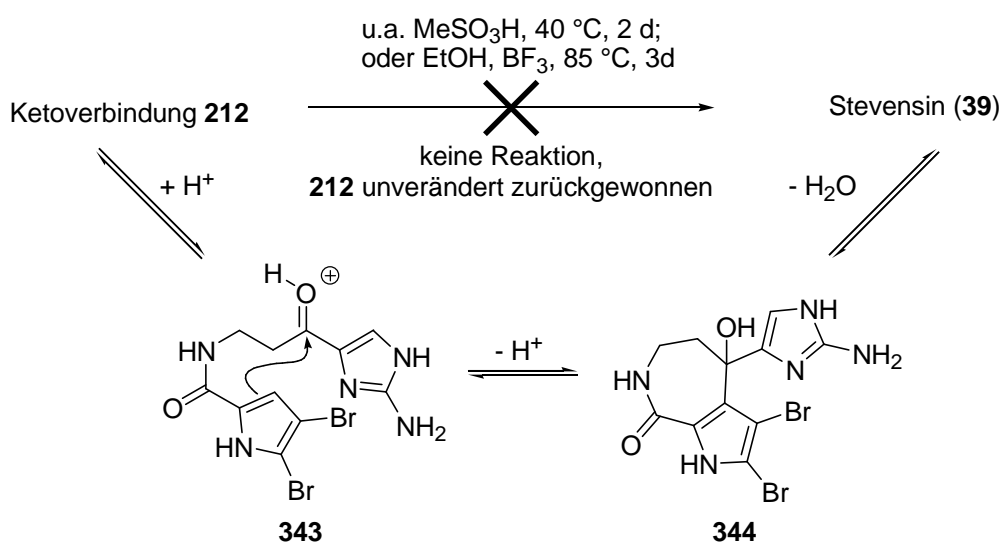
Dadurch könnte die regioselektive Wasseranlagerung an Dehydrooroidin (**210**) und **211** entweder über einen direkten nukleophilen Angriff von Wasser an Tautomer **339** oder stufenweise über die Bildung von **340** bzw. **341** verlaufen. Über welchen der beiden möglichen Wege **210** hydrolysiert wird, könnte nur durch den Einbau von Isotopen-markiertem  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  nachgewiesen werden (Schema 84).

Dehydrooroidin (**210**) und Ketoverbindung **212** könnten unter sauren Bedingungen direkt oder unter Abspaltung von Wasser zum Naturstoff Stevensin (**39**) zyklisieren. Horne et al. konnten Alkohol **334** zu Dihydrooxazin **335** umsetzen, während der Aldehyd **336** das AB-Ringsystem von Stevensin (**39**) aufbaut.<sup>52</sup> Eine Zyklisierung zum Halbacetal **338** ist denkbar, aber da diese Reaktion reversibel ist, wird das thermodynamisch stabilere Produkt **337** gebildet (Schema 83).



**Schema 84:** Mögliche Mechanismen zur säurekatalysierten Wasseranlagerung an die Alkine Dehydroridin (**210**) und Bromdehydrokeramadin (**211**).

Da Ketoverbindung **212** die Struktureinheit von Aldehyd **336** enthält, wurde versucht, unter verschiedenen sauren Bedingungen eine Zyklisierung zu erreichen. **212** erwies sich als unreaktives und stabiles Molekül, das bei den Versuchen unverändert zurückgewonnen werden konnte. Die Ketogruppe von **212** ( $^{13}\text{C}$ -NMR,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta = 188.7$  ppm) kann als vinyloges Amid betrachtet werden, was möglicherweise für die herabgesetzte Reaktivität verantwortlich ist.

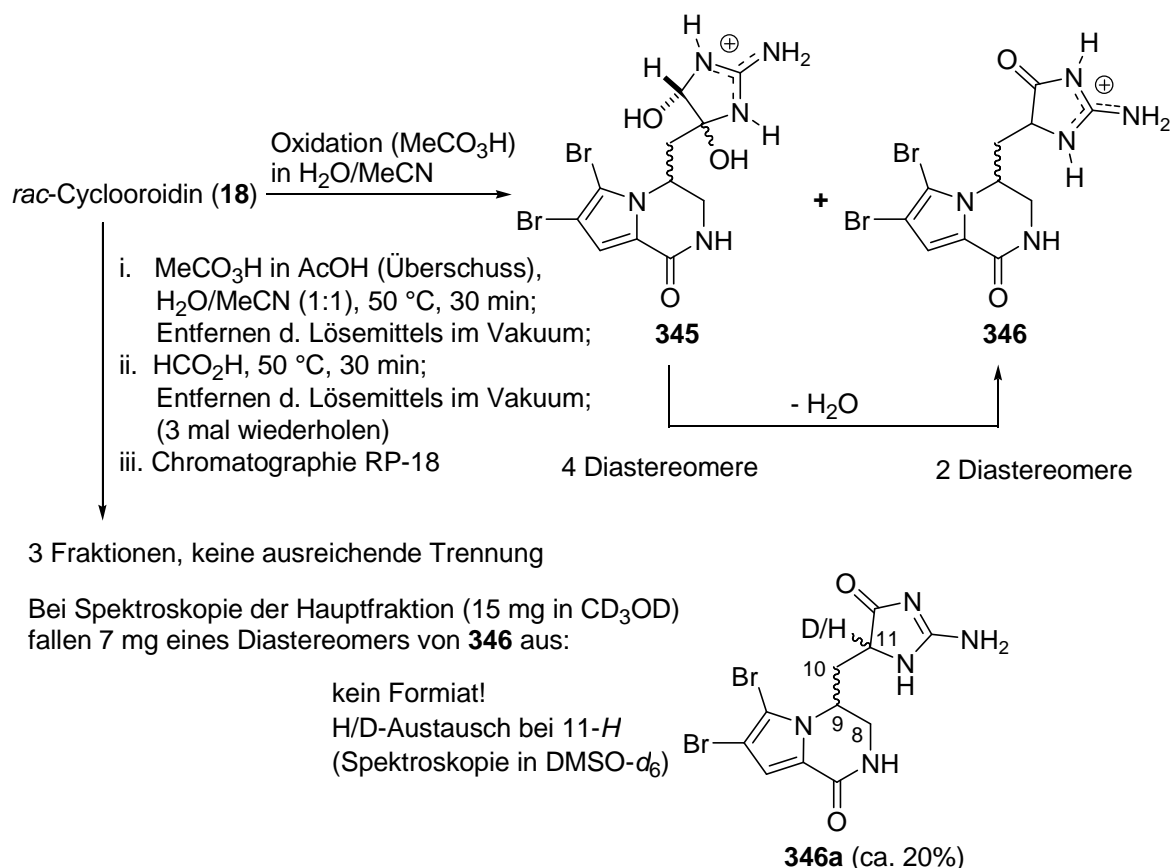


**Schema 85:** Versuche zur Zyklisierung von Ketoverbindung **212** zu Stevensin (**39**).

## 4.2 Oxidationversuche an Cyclooroidin (18)

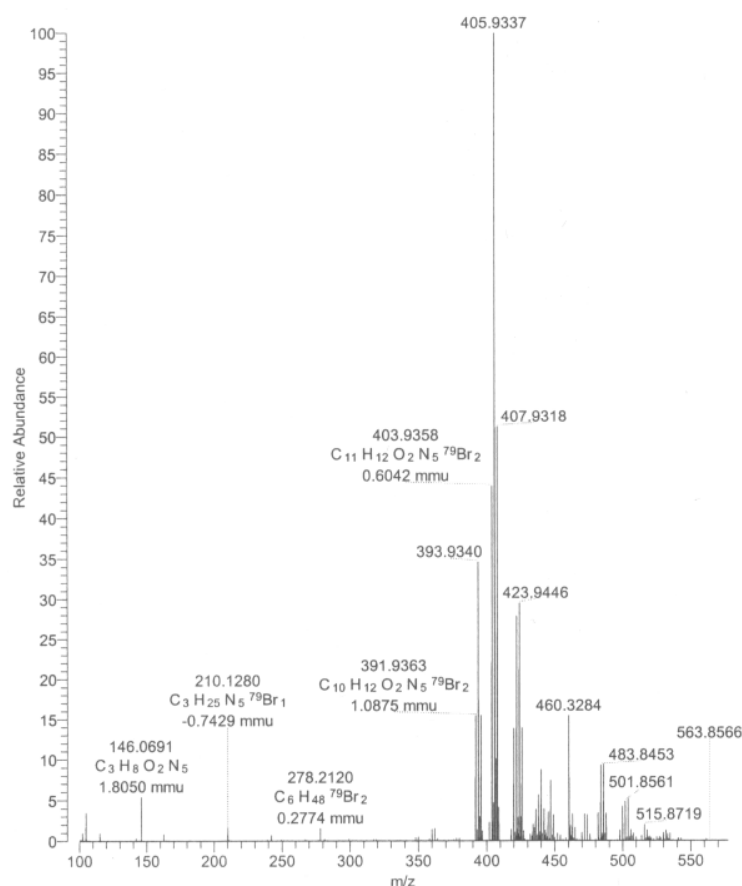
Bei den Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden gibt es mehrere Beispiele von Verbindungen, die formal durch Oxidation von Cyclooroidin (**18**) abgeleitet werden können. Während Oxocyclostylidol (**25**) als einziges Beispiel eine Oxidation am Pyrrolring aufweist, müsste für die Agesamide das Imidazol oxidiert werden. Für die in III.2.2 formulierte Hypothese zur Bildung des Agelastatin-Grundgerüsts müsste Cyclooroidin (**18**) an C-8 oxidiert werden.

*rac*-Cyclooroidin (**18**) konnte mit einem Überschuss (ca. 50 Äq.) an Peressigsäure bei 50 °C in H<sub>2</sub>O/MeCN (1:1) vollständig umgesetzt werden. Die Zugabe von 1.0 oder 2.0 Äquivalenten brachte keine vollständige Reaktion, weshalb ein großer Überschuss gewählt wurde. Das Massenspektrum (ESI+, Abb. 22), welches nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhalten wurde, weist drei wesentliche Peaks bei 319/393/395, 404/406/408 und 422/424/426 auf, die alle drei das Isotopenmuster von zwei Bromatomen besitzen und auf das Diol **345** und die Ketoverbindung **346** hinweisen.



**Schema 86:** Oxidation von *rac*-Cyclooroidin (**18**) mit MeCO<sub>3</sub>H.

10-chp385a #51-132 RT: 0.70-1.64 AV: 12 NL: 1.34E7  
F: FTMS + p ESI Full ms [100.00-1000.00]

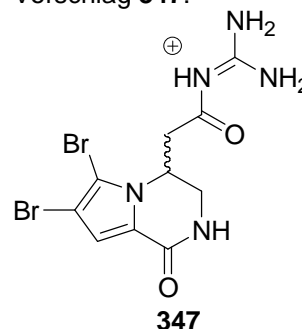


HRESIMS:

Diol **345**:  
ber. für C<sub>11</sub>H<sub>14</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>:  
423.9443 [M+H]<sup>+</sup>

Keton **346**:  
ber. für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>:  
405.9337 [M+H]<sup>+</sup>

Peak bei 391/393/395  
Vorschlag **347**:



ber. für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>:  
393.9337 [M+H]<sup>+</sup>

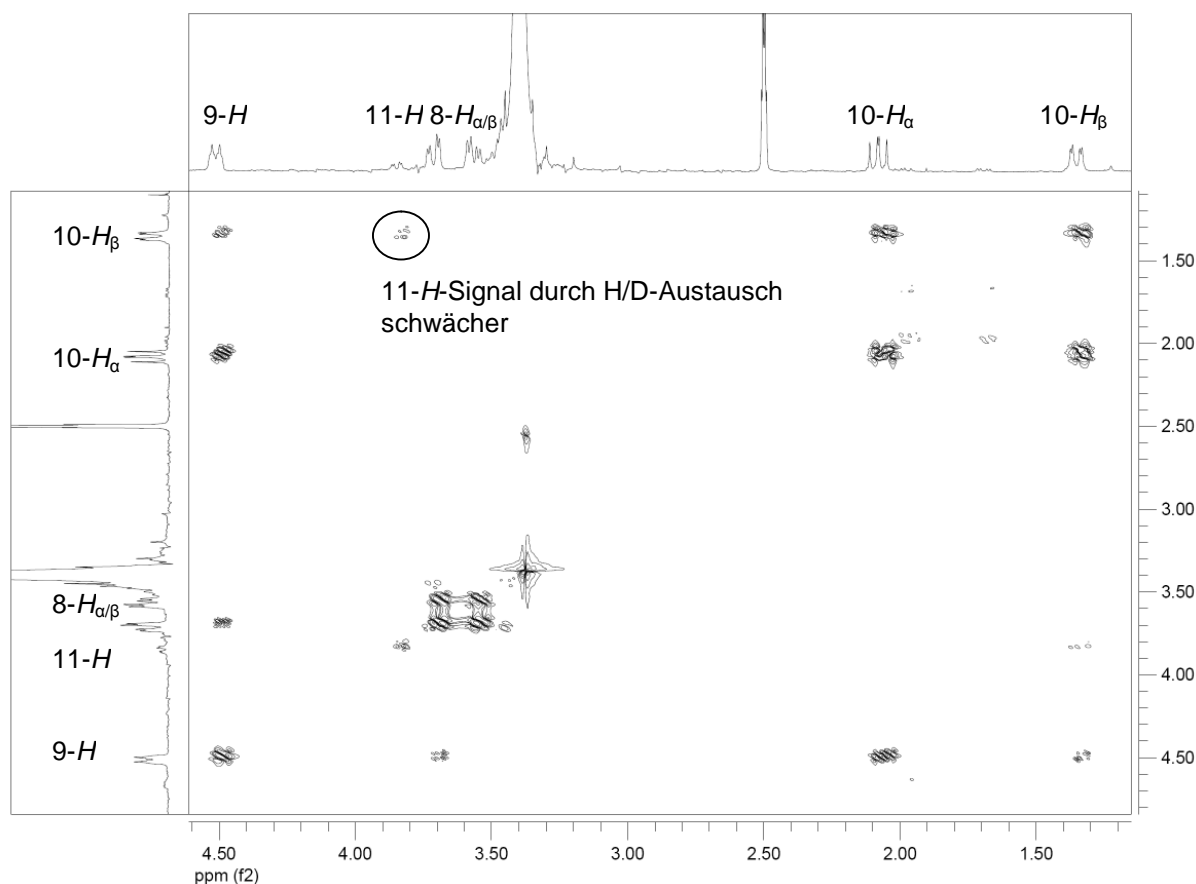
Entstanden durch oxidative  
Glykolspaltung von Diol **345** und  
Abspaltung von HCO<sub>2</sub>H?

**Abb. 22:** Massenspektrum (ESI+) der Rohmischung der Umsetzung von *rac*-Cyclooroidin (**18**) mit MeCO<sub>3</sub>H in H<sub>2</sub>O/MeCN bei 50 °C.

Der Peak bei 391/393/395 mit einer Summenformel von C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> könnte von Molekül **347** stammen, welches nach einer oxidativen Glykolspaltung von **345** und einem Verlust von Ameisensäure entstanden sein könnte.

Für eine Oxidation des Pyrrolrings, die den Verlust eines Bromatoms zur Folge hätte, gibt es trotz des großen Überschusses an Oxidationsmittel keinerlei Hinweise. In einem zweiten Ansatz wurde die Reaktionsmischung nach Entfernen des Lösemittels dreimal mit Ameisensäure versetzt und jeweils 30 min erhitzt, um eine Wasserabspaltung zu erreichen, wie Baran et al. sie bei der Synthese von Oxosceptrin (**103**) beschreiben (vgl. II.3.3).<sup>71</sup> Eine Chromatographie an Kieselgel RP-18 ergab drei unmittelbar aufeinanderfolgende Fraktionen, die Produkte erhielten (Nachweis über UV-Fluoreszenzlöschung und gleichzeitigem positiven Ninhydrin-Nachweis). Bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung der Hauptfraktion konnte man beobachten, dass nach einigen Minuten ein farbloser Niederschlag ausfiel. In der verbleibenden Lösung konnten durch COSY-Experiment mindestens vier verschiedene

Verbindungen nachgewiesen werden. Der abfiltrierte Niederschlag wurde in Methanol aufgenommen und das Lösemittel dann im Vakuum entfernt, um eine Rückprotonierung zu erreichen. Durch NMR-Spektroskopie in DMSO- $d_6$  und Massenspektrometrie konnte **346a** als ein Diastereomer der Ketoverbindung **346** nachgewiesen werden. Da das für die Bestimmung entscheidende Proton 11- $H$  noch zum Teil durch Deuterium ausgetauscht war, konnte nicht bestimmt werden, welches Diastereomer erhalten wurde (Abb. 23):



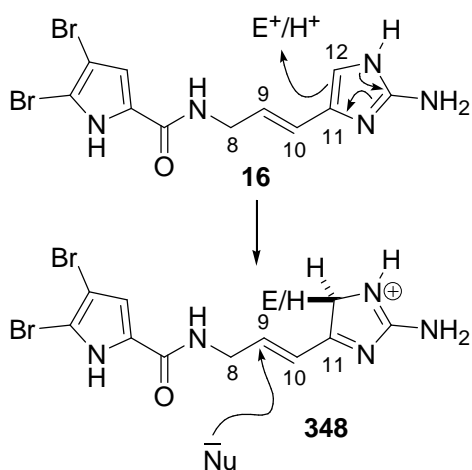
**Abb. 23:** Ausschnitt aus dem COSY-Spektrum (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) von **346a**.

Da die beiden Diastereomere von **346** ineinander umwandelbar sind, besteht die Möglichkeit, durch Optimierung der Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen das thermodynamisch stabilere Diastereomer ohne Chromatographie durch Kristallisation zu erhalten.

Ketoverbindung **346** könnte durch Verseifung der Guanidineinheit zu einem Hydantoin in Agesamid A (**26**) oder B (**27**) umgewandelt werden. Eine Glykolspaltung von Diol **345** mit  $\text{NaIO}_4$  könnte zum Naturstoff Longamid B (**156**) führen.

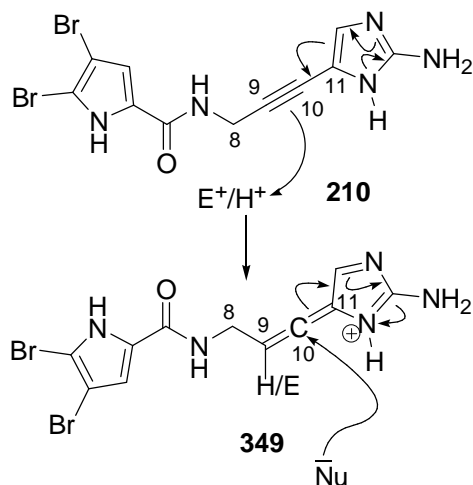
### 4.3 Vergleich der Reaktivitäten von Oroidin (16) und Dehydrooroidin (210)

Nach der Zyklisierung von Oroidin (16) zu Cyclooroidin (18) waren wir davon ausgegangen, dass die 4(5)-Alkenyl-2-aminoimidazoleinheit unter sauren Bedingungen ähnlich eines Michael-Akzeptors reagiert und sich ein entsprechendes 4(5)-Alkynyl-Derivat ähnlich verhalten sollte. Doch Dehydrooroidin (210) weist an den Positionen C-9 bis C-12 eine entgegengesetzte Reaktivität auf. Während Oroidin (16) an C-12 als Nukleophil und an C-9 als Elektrophil reagiert, besitzt Dehydrooroidin (210) an C-9 eine nukleophile Position. Das entstehende Allen-Tautomer 349 kann nun von einem Nukleophil an C-10 angegriffen werden (Schema 87).



Reaktivität:  
 $\delta^+$  an C-9,  $\delta^-$  an C-11

Beispiele:  
 Bildung von Cyclooroidin (18)  
 Luftoxidation Oroidin  
 (Lindel et al., Al Mourabit et al.)  
 E/Z-Isomerisierung mit deuterierten Z-Oroidin  
 (Lindel et al.)  
 Diels-Alder-Reaktionen (III.1.3)?



Reaktivität:  
 $\delta^+$  an C-10,  $\delta^-$  an C-9

Beispiele:  
 Wasseranlagerung an Dreifachbindung

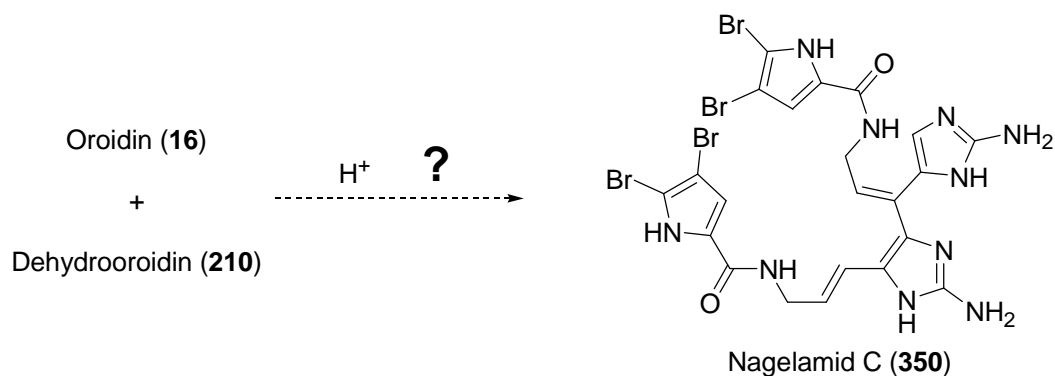
**Schema 87:** Ein Vergleich der Reaktivitäten von Oroidin (16) und Dehydrooroidin (210) unter sauren Bedingungen.

Die erfolglose Zyklisierung von *N*-Methyloroidin (239) zeigt, dass die Protonierung bzw. Substitution der Stickstoffe eine wichtige Rolle spielt. Das analoge 4-Alkenyl-2-amino-1-methylimidazol sollte nach dieser Vermutung eine Zyklisierung zu einem *N*-Methylcyclooroidin eingehen. Wie würde sich ein 4-Alkynyl-2-amino-1-methylimidazol verhalten? Würde eine Wasseranlagerung stattfinden?



Die beobachtete Reaktivität von Oroidin (**16**) stimmt mit allen in der Literatur beschriebenen Beispielen über Reaktionen von **16** überein. Da die Erhöhung der Oxidationsstufe um zwei eine Umkehrung der Reaktivitäten unter gleichen äußeren Bedingungen bewirken kann, ist es denkbar, dass für die Dimerisierung nicht nur die von Al Mourabit und Potier formulierten ambivalenten Reaktivitäten der verschiedenen Tautomere verantwortlich sind (vgl. II.3.2),<sup>50</sup> sondern Oxidationsprozesse eine große Rolle spielen.

Würde man in einem Gedankenexperiment Oroidin (**16**) mit C-12 unter sauren Bedingungen an C-10 von Dehydrooroidin (**210**) angreifen lassen, so ergäbe sich eine Verbindung, die als Naturstoff bekannt ist – Nagelamid C (**350**) (Schema 88).



**Schema 88:** Nagelamid C (**350**) – zugänglich aus Oroidin (**16**) und Dehydrooroidin (**210**)?

## **IV Experimenteller Teil**

### **1. Geräte, Reagenzien und Methoden**

#### **Synthese**

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Sigma-Aldrich, Acros, Fluka und Merck in hoher Qualität bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Soweit nicht anders angegeben, wurden die Reaktionen ohne Schutzgas durchgeführt. Die verwendeten Lösemittel wurden nach üblichen Vorschriften gereinigt und getrocknet oder in entsprechender Qualität bezogen. Für Reinigungsoperationen wurden destillierte Lösemittel in technischer Qualität verwendet. Alle angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf gereinigte Verbindungen.

#### **Charakterisierung**

##### **Schmelzpunkte**

Schmelzpunkte wurden mit einem IA 9100 Series Electrothermal oder einem Büchi Melting Point B-540 bestimmt und sind unkorrigiert.

##### **UV/Vis-Spektren**

Die Messung von UV/Vis-Spektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer Lambda-16 UV Spektrometer.

##### **IR-Spektren**

IR-Spektren wurden mit einem IR 1420 Perkin-Elmer Spektrometer als KBr-Presslinge oder mit einem Perkin-Elmer Spektrum BXII FT-IR-System mit Smith ATR Dura Sampl IR II-Einheit direkt aufgetragen vermessen.

##### **Massenspektrometrie**

Massenspektren wurden mit den Ionisierungsverfahren EI, APCI, FAB und ESI mit den Spektrometern Finnigan MAT95Q, Finnigan LTQ FT und SM 1 B Varian MAT gemessen. Angegeben sind die Massenzahlen  $m/z$  in u, die relativen Intensitäten in % und teilweise die Fragmentierungen. Bei hochaufgelösten Massen sind die Summenformel und die berechnete Masse des Molekülions angegeben.

## NMR-Spektren

Die NMR-Messungen wurden mit den Geräten Varian Mercury 200 (200 MHz für  $^1\text{H}$ ), Varian 300 (300 MHz für  $^1\text{H}$  und 75.5 MHz für  $^{13}\text{C}$ ), Varian VRX 400S (400 MHz für  $^1\text{H}$  und 100.5 MHz für  $^{13}\text{C}$ ) und Bruker AMX 600 (600 MHz für  $^1\text{H}$  und 150.8 MHz für  $^{13}\text{C}$ ) bei 300 K durchgeführt. Die chemische Verschiebung  $\delta$  wird in ppm angegeben und ist auf den internen Lösemittelstandard ( $\text{CHCl}_3$ : 7.26;  $\text{CDCl}_3$ : 77.0;  $\text{CHD}_2\text{SOCD}_3$ : 2.50;  $\text{DMSO-}d_6$ : 39.43;  $\text{CHD}_2\text{OD}$ : 3.31;  $\text{CD}_3\text{OD}$ : 49.05) und auf TMS als externen Standard geeicht. Die Zuordnung der Signale erfolgte aufgrund von  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H-COSY}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C-HSQC}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H-NOESY}$  und  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C-HMBC}$  Experimenten. Die Multiplizitäten werden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett) und m (Multipllett) bezeichnet. Breite Signale werden mit br (breit) gekennzeichnet.

## Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden vom Mikrochemischen Labor des Departments Chemie und Biochemie der Universität München erstellt.

## Chromatographische Methoden

### Dünnschichtchromatographie

Zur Analyse wurden DC-Alufolien Kieselgel 60  $F_{254}$  sowie RP-18  $F_{254}$  der Firma Merck verwendet. Der Nachweis der Zonen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung unter UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ). Aminogruppen wurden durch Eintauchen in eine Ninhydrin-Lösung (300 mg Ninhydrin in 100 mL  $n\text{BuOH}$  und 3 mL Eisessig), Hydroxygruppen durch eine Tauchlösung von Vanillin in Schwefelsäure (0.3 g Vanillin, 4 mL konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 30 mL  $\text{H}_2\text{O}$  und 25 mL  $\text{EtOH}$ ) und anschließendem Erhitzen nachgewiesen. Das Anfärben auf ungesättigte Verbindungen erfolgte mit einer Molybdätophosphorsäurelösung (10% in  $\text{EtOH}$ ) oder in einer Iodkammer.

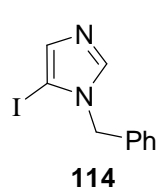
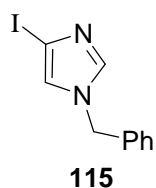
### Säulenchromatographie

Zur Reinigung der Verbindungen wurden Glassäulen von 1 bis 15 cm Durchmesser benutzt und Kieselgel der Korngröße 63-200  $\mu\text{m}$  für die Säulenchromatographie sowie Kieselgel der Korngröße 43-60  $\mu\text{m}$  der Firma Merck für die Flash-Chromatographie mit einem Betriebsdruck von 2-4 bar verwendet.

Die Chromatographie mit Kieselgel LiChroprep RP-18 (40-63  $\mu\text{m}$ , Merck) wurde mit 94 g Säulenmaterial in einer Glassäule mit 3 cm Durchmesser durchgeführt. Die Säulen wurden durch Spülen mit MeOH oder bei stärkerer Verschmutzung durch Spülen mit MeCN/TFA (ca. 5:1) und anschließend MeOH regeneriert.

## 2. Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.1

### 1-Benzyl-4-iod-1*H*-imidazol (**115**) und 1-Benzyl-5-iod-1*H*-imidazol (**114**)



Zu einer Suspension von 4(5)-Iodimidazol (**113**, 6.01 g, 31.0 mmol, 1.0 Äq.) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7.71 g, 55.8 mmol, 1.8 Äq.) in DMF (60 mL) wurde langsam Benzylbromid (5.83 g, 34.1 mmol, 1.1 Äq.) getropft. Nach 20 h wurde die

Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (150 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2  $\times$  100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/EtOAc (2:1)) gereinigt. Man erhielt **115** (5.19 g, 18.3 mmol, 59%) und **114** (1.24 g, 4.4 mmol, 14%) als hellgelbe, kristalline Feststoffe.

**115:**

**Schmp:** 96-99 °C.

**DC** [Kieselgel, Isohexan/EtOAc (2:1)]:  $R_f = 0.32$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.45$  (d,  $^4J = 1.3$  Hz, 1 H, NCHN), 7.39-7.33 (m, 3 H, Phenyl-CH), 7.18-7.15 (m, 2 H, Phenyl-CH), 6.97 (d,  $^4J = 1.3$  Hz, 1 H, NCHCN), 5.08 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138.8$  (NCHN), 135.2 (Phenyl- $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 129.1 (2 C, Phenyl-CH), 128.6 (Phenyl-CH), 127.5 (2 C, Phenyl-CH), 124.8 (NCHCN), 82.0 (NCHCN), 51.2 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ).

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 284 (54)  $[M]^+$ , 91 (100).

**HREIMS** ( $C_{10}H_9IN_2$ ,  $[M]^+$ ): ber. 283.9810, gef. 283.9782.

**114:**

**Schmp:** 93-95 °C.

**DC** [Kieselgel, Isohexan/EtOAc (2:1)]:  $R_f = 0.16$ .

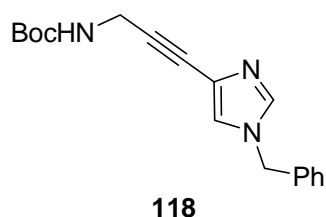
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.65$  (s, br, 1 H, NCHN), 7.37-7.30 (m, 3 H, Phenyl-CH), 7.17 (d,  $^4J = 0.9$  Hz, 1 H, NCHCN), 7.12-7.10 (m, 2 H, Phenyl-CH), 5.11 (s, 2 H,  $NCH_2Ph$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (100.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 139.8$  (NCHN), 137.1 (NCHCIN), 135.4 (Phenyl- $C_{quart}$ ), 128.9 (2 C, Phenyl-CH), 128.2 (Phenyl-CH), 127.1 (2 C, Phenyl-CH), 70.5 (NCHCIN), 51.3 ( $NCH_2Ph$ ).

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 284 (64)  $[M]^+$ , 91 (100).

**HREIMS** ( $C_{10}H_9IN_2$ ,  $[M]^+$ ): ber. 283.9810, gef. 283.9792.

### [3-(1-Benzyl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (**118**)



Iodimidazol **115** (7.26 g, 25.6 mmol, 1.0 Äq.),  $[Pd(PPh_3)_2]Cl_2$  (448 mg, 0.64 mmol, 2.5 mol-%), CuI (487 mg, 2.56 mmol, 10 mol-%) und  $iPr_2NH$  (7.5 mL, 54 mmol, 2.1 Äq.) wurden in THF (100 mL) gelöst und im Argongegenstrom sorgfältig entgast. Dazu wurde eine Lösung von Alkin **117** (5.95 g, 38.4 mmol, 1.5 Äq.) in THF (25 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 20 h wurde die Lösung filtriert, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/EtOAc (3:2)) gereinigt. **118** (4.35 g, 14.0 mmol, 55%) wurde als hochviskoses braunes Öl erhalten.

**DC** [Kieselgel, Isohexan/EtOAc (1:1)]:  $R_f = 0.10$ .

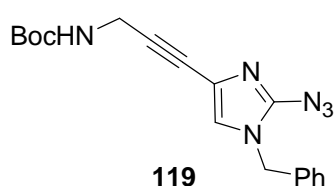
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.44 (s, 1 H, NCHN), 7.37-7.31 (m, 3 H, Phenyl-CH), 7.15-7.12 (m, 2 H, Phenyl-CH), 7.02 (s, 1 H, NCHCN), 5.05 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.82 (s, br, 1 H, NHCO), 4.10 (d, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CC), 1.43 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 155.2 (OCONH), 137.2 (NCHN), 135.3 (Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 129.0 (2 C, Phenyl-CH), 128.5 (Phenyl-CH), 127.4 (2 C, Phenyl-CH), 124.3 (NCHCN), 123.1 (NCHCN), 85.3 (CH<sub>2</sub>CC), 79.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 76.8 (CH<sub>2</sub>CC), 51.1 (NCH<sub>2</sub>Ph), 31.2 (CH<sub>2</sub>CC), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 311 (5) [M]<sup>+</sup>, 256 (10), 255 (67), 238 (10), 164 (54), 120 (22), 93 (10), 91 (100).

**HREIMS** (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, [M]<sup>+</sup>): ber. 311.1634, gef. 311,1632.

**[3-(2-Azido-1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-carbaminsäure-tert-butylester (119)**



Zu einer Lösung von **118** (1.50 g, 4.82 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (100 mL) wurde bei –78 °C *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 6.6 mL, 10.6 mmol, 2.2 Äq.) getropft. Nach 40 min bei –78 °C wurde die Lösung für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf –78 °C wurde Tosylazid (1.42 g, 7.20 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach 10 min wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Pufferlösung (pH 7, 25 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/EtOAc (3:1 bis 1:1)) wurde **119** (740 mg, 2.10 mmol, 44%) als gelber Feststoff erhalten.

**Schmp:** 118-120 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel, Isohexan/EtOAc (3:1)]:  $R_f$  = 0.26.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.37-7.31 (m, 3 H, Phenyl-CH), 7.16-7.13 (m, 2 H, Phenyl-CH), 6.83 (s, 1 H, NCHCN), 4.85 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.74 (s, br, 1 H, NHCO), 4.10 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CC), 1.43 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 155.2 (OCONH), 140.6 (NCN<sub>3</sub>N), 135.1 (Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 129.0 (2 C, Phenyl-CH), 128.4 (Phenyl-CH), 127.4 (2 C, Phenyl-CH), 122.3 (NCHCN), 121.5 (NCHCN), 86.0 (CH<sub>2</sub>CC), 79.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 76.3 (CH<sub>2</sub>CC), 49.0 (NCH<sub>2</sub>Ph), 31.2 (CH<sub>2</sub>CC), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

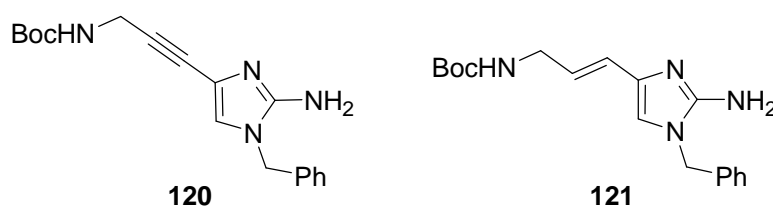
**MS** (EI): m/z (%): 352 (4) [M]<sup>+</sup>, 268 (40), 224 (17), 223 (26), 91 (100).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3424, 3261, 3154, 3035, 2978, 2932, 2236, 2151, 1721, 1527, 1498, 1477, 1449, 1392, 1368, 1252, 1168, 1143, 1047, 907, 857, 756, 714, 698, 650, 606.

**UV** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 252 nm (3.11)

**HREIMS** (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, [M]<sup>+</sup>): ber. 352.1648, gef. 352.1622.

**[3-(2-Amino-1-benzyl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (120) und [3-(2-Amino-1-benzyl-1*H*-imidazol-4-yl)-allyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (121)**



Zu einer Lösung von Azid **119** (817 mg, 2.32 mmol, 1.0 Äq.) in THF (50 mL) wurde bei 0 °C Red-Al (65% in Toluol, 2.12 mL, 8.05 mmol, 3.5 Äq.) gegeben. Nach 6 h wurden gesättigte Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) und gesättigte NaCl-Lösung (20 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/ MeOH (25:1)) wurden **120** (260 mg, 0.80 mmol, 35%) und **121** (285 mg, 0.87 mmol, 38%) als hochviskose braune Öle erhalten.

**120:****DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/ MeOH (20:1)]:  $R_f = 0.12$ .**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.36-7.30$  (m, 3 H, Phenyl-CH), 7.14-7.12 (m, 2 H, Phenyl-CH), 6.70 (s, 1 H, NCHCN), 4.99 (s, br, 1 H, NHCO), 4.87 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.07 (d,  $^3J = 5.2$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CC), 3.87 (s, br, 2 H, NH<sub>2</sub>), 1.42 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.3$  (OCONH), 147.6 (NC(NH<sub>2</sub>)N), 135.2 (Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 129.1 (2 C, Phenyl-CH), 128.3 (Phenyl-CH), 127.0 (2 C, Phenyl-CH), 120.3 (NCHCN), 118.5 (NCHCN), 85.2 (CH<sub>2</sub>CC), 79.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 77.1 (CH<sub>2</sub>CC), 48.8 (NCH<sub>2</sub>Ph), 31.2 (CH<sub>2</sub>CC), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).**MS** (EI):  $m/z$  (%): 326 (26) [M]<sup>+</sup>, 270 (38), 269 (14), 225 (26), 210 (14), 179 (64), 135 (27), 108 (10), 91 (100).**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3434, 2978, 2932, 2234, 1693, 1634, 1570, 1541, 1512, 1498, 1455, 1392, 1367, 1250, 1167, 1047, 1029, 941, 910, 861, 732, 702, 646.**UV** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 248 nm (3.02).**HREIMS** (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, [M]<sup>+</sup>): ber. 326.1743, gef. 326.1747.**121:****DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/ MeOH (20:1)]:  $R_f = 0.05$ .**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.36-7.30$  (m, 3 H, Phenyl-CH), 7.15-7.13 (m, 2 H, Phenyl-CH), 6.45 (s, 1 H, NCHCN), 6.25 (d,  $^3J = 15.6$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH), 6.11 (dt,  $^3J = 15.6$  Hz, 6.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH), 4.87 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.66 (t,  $^3J = 5.5$  Hz, 1 H, NHCO), 4.28 (s, br, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.82 (t,  $^3J = 5.2$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CHCH), 1.43 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.8$  (OCONH), 148.2 (NC(NH<sub>2</sub>)N), 135.6 (Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 134.3 (NCHCN), 129.1 (2 C, Phenyl-CH), 128.2 (Phenyl-CH), 126.9 (2 C, Phenyl-CH), 123.4 (CH<sub>2</sub>CHCH), 122.9 (NCHCN), 114.1 (CH<sub>2</sub>CHCH) 79.2



(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 48.7 (NCH<sub>2</sub>Ph), 42.6 (CH<sub>2</sub>CHCH), 28.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

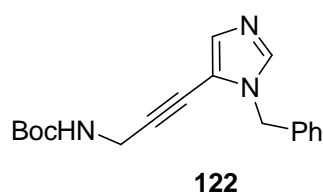
**MS** (EI): m/z (%): 328 (39) [M]<sup>+</sup>, 272 (30), 271 (22), 228 (17), 227 (54), 212 (30), 210 (20), 181 (60), 137 (78), 135 (10), 120 (17), 95 (15), 91 (100).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3431, 2977, 2930, 1698, 1660, 1563, 1538, 1507, 1454, 1392, 1366, 1249, 1169, 1083, 953, 862, 700.

**UV** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 267 nm (3.09).

**HREIMS** (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, [M]<sup>+</sup>): ber. 328.1899, gef. 328.1908.

### [3-(3-Benzyl-3*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (**122**)

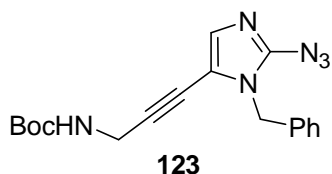


Iodimidazol **114** (1.46 g, 5.14 mmol, 1.0 Äq.), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (93 mg, 0.13 mmol, 2.5 mol-%), CuI (101 mg, 0.53 mmol, 10 mol-%) und *i*Pr<sub>2</sub>NH (1.6 mL, 11.1 mmol, 2.1 Äq.) wurden in THF (100 mL) gelöst und im Argongegenstrom sorgfältig entgast. Dazu wurde eine Lösung von Alkin **117** (1.60 g, 10.3 mmol, 2.0 Äq.) in THF (25 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 20 h wurde die Lösung filtriert, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/EtOAc (3:2)) gereinigt. **122** (1.52 g, 4.89 mmol, 95%) wurde als hochviskoses braunes Öl erhalten.

**DC** [Kieselgel, Isohexan/EtOAc (3:2)]:  $R_f$  = 0.08.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.38-7.29 (m, 4 H, Phenyl-CH, NCHN), 7.21-7.10 (m, 3 H, Phenyl-CH, NCHCN), 5.20 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.74 (s, br, 1 H, NHCO), 4.18 (d, <sup>3</sup> $J$  = 3.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CC), 1.44 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Verbindung **122** wurde ohne weitere Analytik zu Azid **123** weiter umgesetzt.

**[3-(2-Azido-3-benzyl-3*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (123)**

Zu einer Lösung von **122** (1.50 g, 4.82 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (100 mL) wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  *n*BuLi (1.6 M in Hexan, 6.6 mL, 10.6 mmol, 2.2 Äq.) getropft. Nach 40 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde die Lösung für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde Tosylazid (1.42 g, 7.20 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach 10 min wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Pufferlösung (pH 7, 25 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/EtOAc (3:1)) wurde **123** (702 mg, 1.99 mmol, 41%) als braunes hochviskoses Öl erhalten.

**DC** [Kieselgel, Isohexan/EtOAc (3:1)]:  $R_f = 0.35$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.36\text{--}7.29$  (m, 3 H, Phenyl-CH),  $7.23\text{--}7.21$  (m, 2 H, Phenyl-CH),  $7.09$  (s, 1 H, NCHCN),  $4.94$  (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>Ph),  $4.74$  (s, br, 1 H, NHCO),  $4.12$  (d,  $^3J = 5.3$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CC),  $1.44$  (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

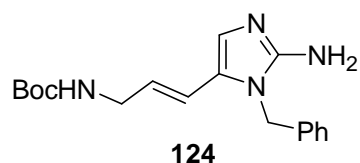
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 155.2$  (OCONH),  $140.9$  (NCN<sub>3</sub>N),  $135.8$  (Phenyl-C<sub>quart.</sub>),  $132.6$  (NCHCN),  $128.7$  (2 C, Phenyl-CH),  $128.0$  (Phenyl-CH),  $127.6$  (2 C, Phenyl-CH),  $114.3$  (NCHCN),  $93.2$  (CH<sub>2</sub>CC),  $80.1$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  $71.6$  (CH<sub>2</sub>CC),  $47.2$  (NCH<sub>2</sub>Ph),  $31.3$  (CH<sub>2</sub>CC),  $28.3$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 352 (12) [M]<sup>+</sup>, 268 (19), 267 (41), 236 (15), 224 (24), 223 (100), 207 (15), 206 (15), 196 (20), 91 (116).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3327, 2978, 2140, 1694, 1489, 1455, 1366, 1246, 1154, 1047, 858, 712.

**HREIMS** (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, [M]<sup>+</sup>): ber. 352.1648, gef. 352.1622.

**[3-(2-Amino-3-benzyl-3*H*-imidazol-4-yl)-allyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (124)**



Zu einer Lösung von Azid **123** (670 mg, 1.90 mmol, 1.0 Äq.) in THF (50 mL) wurde bei 0 °C Red-Al (65% in Toluol, 1.84 mL, 6.70 mmol, 3.2 Äq.) gegeben. Nach 6 h wurden gesättigte Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) und gesättigte NaCl-Lösung (20 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (25:1)) wurde **124** (250 mg, 0.76 mmol, 40%) als hochviskoses braunes Öl erhalten.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/ MeOH (20:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.05.

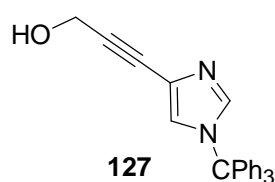
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.32-7.25 (m, 3 H, Phenyl-CH), 7.05-7.03 (m, 2 H, Phenyl-CH), 6.74 (s, 1 H, NCHCN), 6.10 (d, <sup>3</sup>*J* = 15.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH), 6.11 (dt, <sup>3</sup>*J* = 15.8 Hz, 6.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH), 4.91 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.82 (m, 1 H, NHCO), 4.21 (s, br, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.73 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CHCH), 1.39 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.6 (OCONH), 149.2 (NC(NH<sub>2</sub>)N), 136.0 (Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 129.0 (2 C, Phenyl-CH), 127.8 (Phenyl-CH), 126.4 (NCHCN), 126.0 (2 C, Phenyl-CH), 124.2 (CH<sub>2</sub>CHCH), 122.9 (NCHCN), 118.1 (CH<sub>2</sub>CHCH) 79.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.0 (NCH<sub>2</sub>Ph), 42.8 (CH<sub>2</sub>CHCH), 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**MS** (ESI+): *m/z* (%): 329 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRESIMS** (C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 329.1972, gef. 329.1972.

**3-(1-Triphenyl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-in-1-ol (127)**



Iodimidazol **125** (4.53 g, 10.4 mmol, 1.0 Äq.), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (175 mg, 0.25 mmol, 2.5 mol-%), CuI (191 mg, 1.00 mmol, 10 mol-%) und *i*Pr<sub>2</sub>NH (2.95 mL, 21.0 mmol, 2.1 Äq.) wurden in

THF (80 mL) gelöst und im Argongegenstrom sorgfältig entgast. Dazu wurde eine Lösung von Propargylalkohol (**126**, 1.2 mL, 20.0 mmol, 2.0 Äq.) in THF (10 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 20 h wurde die Lösung filtriert, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (10:1 bis 1:1)) gereinigt. **127** (3.73 g, 10.2 mmol, 98%) wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

**Schmp:** 175 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (5:1)]:  $R_f = 0.10$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.39$  (d,  $^4J = 1.2$  Hz, 1 H, NCHN), 7.36-7.32 (m, 9 H, Phenyl-CH), 7.12-7.09 (m, 6 H, Phenyl-CH), 7.01 (d,  $^4J = 1.2$  Hz, 1 H, NCHCN), 4.46 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.27 (s, br, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 141.9$  (3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 138.9 (NCHN), 129.7 (6 C, Phenyl-CH), 128.3 (3 C, Phenyl-CH), 128.2 (6 C, Phenyl-CH), 125.8 (NCHCN), 122.8 (NCHCN), 88.3 (CH<sub>2</sub>CC), 79.0 (CH<sub>2</sub>CC), 75.8 (CPh<sub>3</sub>), 51.3 (CH<sub>2</sub>OH).

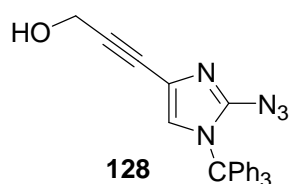
**MS** (APCI-):  $m/z$  (%): 363 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3431, 3061, 2854, 2236, 1628, 1492, 1446, 1360, 1280, 1224, 1158, 1138, 1039, 1002, 748, 702. 658, 640, 542.

**UV** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 243 nm (3.12).

**HRAPCIMS** (C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O, [M-H]<sup>-</sup>.ber. 363.1497, gef. 363.1450.

### 3-(2-Azido-1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-prop-2-in-1-ol (**128**)



Zu einer Lösung von **127** (3.64 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (120 mL) wurde bei -78 °C *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 9.2 mL, 23.0 mmol, 2.3 Äq.) getropft. Nach 1 h bei -78

°C wurde die Lösung für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf –78 °C wurde Tosylazid (3.47 g, 18.0 mmol, 1.8 Äq.) zugegeben. Nach 10 min wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Pufferlösung (pH 7, 25 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/EtOAc (2:1)) wurde **128** (3.52 g, 8.68 mmol, 87%) als gelber Feststoff erhalten.

**Schmp:** 112 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel, Isohexan /EtOAc (2:1)]:  $R_f = 0.20$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.34\text{--}7.32$  (m, 9 H, Phenyl-CH),  $7.13\text{--}7.11$  (m, 6 H, Phenyl-CH), 6.88 (s, 1 H, NCHCN), 4.44 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 1.93 (s, br, 1 H, OH).

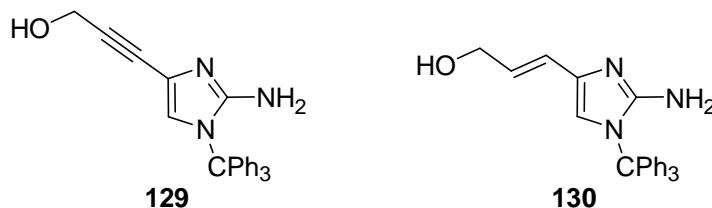
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 142.4$  (NCN<sub>3</sub>N), 141.3 (3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 129.6 (6 C, Phenyl-CH), 128.7 (3 C, Phenyl-CH), 128.0 (6 C, Phenyl-CH), 125.0 (NCHCN), 119.4 (NCHCN), 88.3 (CH<sub>2</sub>CC), 79.0 (CH<sub>2</sub>CC), 75.7 (CPh<sub>3</sub>), 51.5 (CH<sub>2</sub>OH).

**MS** (FAB+): m/z (%): 407 (6) [M+H]<sup>+</sup>, 244 (100).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3429, 3060, 2854, 2137, 1628, 1499, 1447, 1419, 1309, 1251, 1156, 1053, 1027, 886, 768, 746, 701, 660, 578, 533.

**UV** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 255 nm (3.11).

**HRESIMS** (C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>NaO, [M+Na]<sup>+</sup>): ber. 428.1487, gef. 428.1471.

**3-(2-Amino-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-in-1-ol (129) und 3-(2-Amino-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-en-1-ol (130)**

Zu einer Lösung von Azid **128** (701 mg, 1.73 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20 mL) wurde bei 0 °C Red-Al (65% in Toluol, 1.61 mL, 6.06 mmol, 3.5 Äq.) gegeben. Nach 5 h wurden gesättigte Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) und gesättigte NaCl-Lösung (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, EtOAc, dann EtOAc/EtOH (10:1)) wurden **129** (58 mg, 0.15 mmol, 9%) und **130** (321 mg, 0.82 mmol, 47%) als gelbe Feststoffe erhalten.

**129:**

**DC** [Kieselgel, EtOAc/EtOH (10:1)]:  $R_f = 0.56$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.37$ - $7.34$  (m, 9 H, Phenyl-CH),  $7.20$ - $7.16$  (m, 6 H, Phenyl-CH),  $6.63$  (s, 1 H, NCHCN),  $4.41$  (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH),  $3.81$  (s, br, 2 H, NH<sub>2</sub>),  $2.18$  (s, br, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 148.7$  (NCNH<sub>2</sub>N),  $140.8$  (3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>),  $129.9$  (6 C, Phenyl-CH),  $128.3$  (9 C, Phenyl-CH),  $121.9$  (NCHCN),  $116.3$  (NCHCN),  $88.4$  (CH<sub>2</sub>CC),  $79.9$  (CH<sub>2</sub>CC),  $74.9$  (CPh<sub>3</sub>),  $51.4$  (CH<sub>2</sub>OH).

**MS** (FAB+):  $m/z$  (%): 402 (5) [M+Na]<sup>+</sup>, 243 (100).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3465, 3285, 3169, 2848, 2230, 1633, 1572, 1542, 1491, 1445, 1360, 1315, 1156, 1052, 1024, 906, 886, 754, 740, 701, 673, 640, 591.

**HRESIMS** (C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 380.1763, gef. 380.1747.

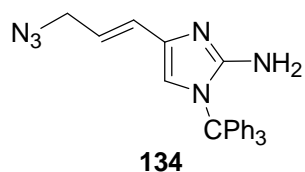
**130:****Schmp:** 171 °C (Zers.).**DC** [Kieselgel, EtOAc/EtOH (10:1)]:  $R_f = 0.29$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.36\text{-}7.32$  (m, 9 H, Phenyl-CH), 7.23-7.18 (m, 6 H, Phenyl-CH), 6.33 (dt,  $^3J = 15.7$  Hz, 5.2 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 6.32 (s, 1 H, NCHCN), 6.26 (d,  $^3J = 15.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 4.20 (d,  $^3J = 5.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.71 (s, br, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 2.87 (s, br, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 149.6$  (NCNH<sub>2</sub>N), 141.4 (3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 133.0 (NCHCN), 130.0 (6 C, Phenyl-CH), 128.2 (3 C, Phenyl-CH), 128.1 (6 C, Phenyl-CH), 126.0 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 122.7 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 115.7 (NCHCN), 74.3 (CPh<sub>3</sub>), 63.6 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

**MS** (FAB+):  $m/z$  (%): 382 (6)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 243 (100).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3436, 3060, 2925, 2861, 1735, 1619, 1560, 1535, 1492, 1446, 1325, 1284, 1254, 1187, 1160, 1087, 1034, 1002, 966, 907, 746, 701, 655, 638, 574, 489.

**UV** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 258 nm (2.95).**HRESIMS** ( $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): ber. 382.1919, gef. 382.1904.**4-(3-Azido-propenyl)-1-trityl-1H-imidazol-2-ylamin (134)**

Zu einer Lösung von Alkohol **130** (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äq.) in THF (7 mL) wurden DPPA (**131**, 65  $\mu\text{L}$ , 0.31 mmol, 1.2 Äq.) und DBU (45  $\mu\text{L}$ , 0.31 mmol, 1.2 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT 24 h gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und **134** (80 mg, 0.20 mmol, 77%) nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/EtOAc (1:1)) als gelber Feststoff erhalten.

**Schmp:** 140 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel, EtOAc/EtOH (10:1)]:  $R_f = 0.72$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.36\text{-}7.33$  (m, 9 H, Phenyl-CH), 7.23-7.20 (m, 6 H, Phenyl-CH), 6.37 (s, 1 H, NCHCN), 6.31 (d,  $^3J = 15.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 6.16 (dt,  $^3J = 15.4$  Hz, 6.6 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 3.82 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 3.66 (s, br, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 149.7$  (NCNH<sub>2</sub>N), 141.3 (3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 132.8 (NCHCN), 130.0 (6 C, Phenyl-CH), 128.2 (3 C, Phenyl-CH), 128.1 (6 C, Phenyl-CH), 126.2 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 118.8 ( $\text{CH}_2\text{CHCH}$ ), 116.6 (NCHCN), 74.3 (CPh<sub>3</sub>), 53.2 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ).

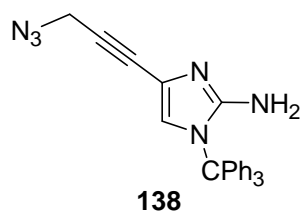
**MS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (%): 813 (100) [ $2\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>, 407 (53) [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3448, 3060, 2103, 1640, 1561, 1536, 1491, 1445, 1338, 1263, 1224, 1187, 1155, 1111, 1002, 964, 907, 878, 746, 701, 648, 638, 556, 478.

**UV** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 278 nm (3.07).

**HRESIMS** ( $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_6$ , [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>): ber. 407.1984, gef. 407.1986.

#### 4-(3-Azido-prop-1-ynyl)-1-trityl-1H-imidazol-2-ylamin (**138**)



Zu einer Lösung von Alkohol **129** (400 mg, 1.05 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) wurden DPPA (**131**, 0.26 mL, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) und DBU (0.30 mL, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT 24 h gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und **138** (413 mg, 1.02 mmol, 97%) nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/EtOAc (1:1)) als gelber Feststoff erhalten.

**Schmp:** 170-172 °C (Zers.).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.37\text{-}7.33$  (m, 9 H, Phenyl-CH), 7.21-7.18 (m, 6 H,



Phenyl-CH), 6.68 (s, 1 H, NCHCN), 4.06 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.56 (s, br, 2 H, NH<sub>2</sub>).

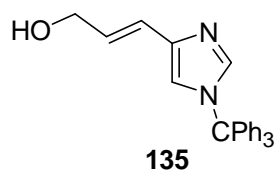
<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 148.9 (NCNH<sub>2</sub>N), 140.9 (3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 129.9 (6 C, Phenyl-CH), 128.20 (6 C, Phenyl-CH), 128.16 (3 C, Phenyl-CH), 122.6 (NCHCN), 116.8 (NCHCN), 81.7 (CH<sub>2</sub>CC), 81.0 (CH<sub>2</sub>CC), 74.6 (CPh<sub>3</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

MS (ESI-): m/z (%): 403 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3457, 3297, 3089, 3059, 3032, 2752, 2116, 2090, 2060, 1771, 1643, 1597, 1571, 1538, 1490, 1446, 1339, 1308, 1278, 1248, 1215, 1160, 1112, 1083, 1051, 1034, 1001, 935, 906, 886, 859, 765, 748, 739, 698, 674.

HRESIMS (C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>, [M-H]<sup>-</sup>): ber. 403.1677, gef. 403.1668.

### 3-(1-Triaryl-1H-imidazol-4-yl)-prop-2-en-1-ol (**135**)



Zu einer Lösung von Alkin **127** (2.16 g, 5.93 mmol, 1.0 Äq.) in THF (70 mL) wurde bei 0 °C Red-Al (ca. 3.5 M in Toluol, 3.3 mL, ca. 11.6 mmol, ca. 2.0 Äq.) gegeben. Nach 2 h wurden wässrige Pufferlösung (pH 7, 10 mL) und gesättigte NaCl-Lösung (30 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (1:2)) wurde **135** (1.42 g, 3.88 mmol, 65%) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp: 207 °C (Zers.).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.41 (s, 1 H, NCHN), 7.34-7.30 (m, 9 H, Phenyl-CH), 7.16-7.11 (m, 6 H, Phenyl-CH), 6.74 (s, 1 H, NCHCN), 6.48 (dt, <sup>3</sup>J = 15.8 Hz, 4.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH), 6.43 (d, <sup>3</sup>J = 15.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH), 4.24 (d, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 2.40 (s, br, 1 H, OH).

<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 142.2 (3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 139.1 (NCHN), 138.6 (NCHCN), 129.7 (6 C, Phenyl-CH), 128.0 (9 C, Phenyl-CH), 127.6 (CH<sub>2</sub>CHCH),

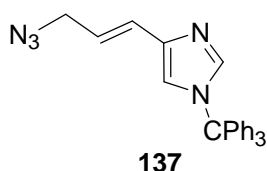
122.7 (CH<sub>2</sub>CHCH), 119.3 (NCHCN), 75.4 (CPh<sub>3</sub>), 63.4 (CH<sub>2</sub>OH).

**MS** (EI): m/z (%): 366 (< 1) [M]<sup>+</sup>, 243 (100), 165 (28).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3218, 3122, 3061, 3029, 2898, 2848, 2359, 1596, 1541, 1485, 1444, 1366, 1273, 1234, 1182, 1155, 1138, 1084, 1018, 998, 968, 907, 867, 827, 789, 768, 761, 740, 688, 676, 656, 638.

**HREIMS** (C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O, [M]<sup>+</sup>): ber. 366.1732, gef. 366.1721.

#### 4-(3-Azido-propenyl)-1-trityl-1H-imidazol (**137**)



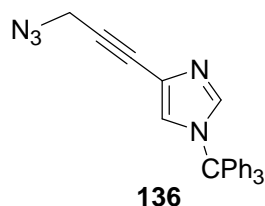
Zu einer Lösung von Alkohol **135** (367 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) wurden DPPA (**131**, 0.26 mL, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) und DBU (0.30 mL, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT 24 h gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und **137** (348 mg, 0.89 mmol, 89%) nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/EtOAc (3:1)) als hellgelbes hochviskoses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.43 (s, 1 H, NCHN), 7.32-7.29 (m, 9 H, Phenyl-CH), 7.17-7.13 (m, 6 H, Phenyl-CH), 6.81 (s, 1 H, NCHCN), 6.47 (d, <sup>3</sup>J = 15.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH), 6.37(dt, <sup>3</sup>J = 15.6 Hz, 6.3 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH), 3.84 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 142.0 (3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 139.2 (NCHN), 137.8 (NCHCN), 129.5 (6 C, Phenyl-CH), 127.91 (3 C, Phenyl-CH), 127.89 (6 C, Phenyl-CH), 126.0 (CH<sub>2</sub>CHCH), 120.5 (CH<sub>2</sub>CHCH), 119.8 (NCHCN), 75.2 (CPh<sub>3</sub>), 52.3 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

**MS** (EI): m/z (%): 391 (< 1) [M]<sup>+</sup>, 243 (100), 165 (40).

**HREIMS** (C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>, [M]<sup>+</sup>): ber. 319.1797, gef. 319.1781.

**4-(3-Azido-prop-1-ynyl)-1-trityl-1H-imidazol (136)**

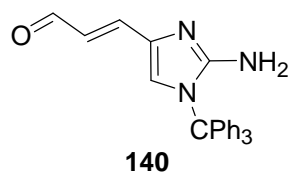
Zu einer Lösung von Alkohol **127** (1.46 g, 4.00 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20 mL) wurden DPPA (**131**, 1.04 mL, 4.80 mmol, 1.2 Äq.) und DBU (1.21 mL, 8.00 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT 24 h gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und **136** (1.08 g, 2.76 mmol, 69%) nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/EtOAc (3:1)) als gelber Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.41 (s, 1 H, NCHN), 7.36-7.33 (m, 9 H, Phenyl-CH), 7.14-7.11 (m, 6 H, Phenyl-CH), 7.08 (s, 1 H, NCHCN), 4.10 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 141.8 (3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 139.1 (NCHN), 129.7 (6 C, Phenyl-CH), 128.24 (3 C, Phenyl-CH), 128.16 (6 C, Phenyl-CH), 126.2 (NCHCN), 122.2 (NCHCN), 81.5 (CH<sub>2</sub>CC), 81.0 (CH<sub>2</sub>CC), 75.8 (CPh<sub>3</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

**MS** (EI): m/z (%): 389 (< 1) [M]<sup>+</sup>, 243 (100), 165 (40).

**HREIMS** (C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>, [M]<sup>+</sup>): ber. 389.1640, gef. 389.1626.

**3-(2-Amino-1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-propenal (140)**

Zu einer Lösung von Alkohol **130** (200 mg, 0.52 mmol, 1.0 Äq.) in DMSO (10 mL) wurden TFA (46  $\mu$ L, 0.62 mmol, 1.2 Äq.) und IBX (**139**, 220 mg, 0.78 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT 2.5 h gerührt. Nach der Zugabe von gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL) extrahiert.

Für die weitere Aufarbeitung sind zwei Varianten möglich:

Variante 1: Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (1:1)) wurde **140** (137 mg, 0.36 mmol, 69%) als gelber Feststoff erhalten.

Variante 2: Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O (50 mL) versetzt und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Vakuum entfernt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, in wenig CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und erneut mit H<sub>2</sub>O (50 mL) versetzt und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit H<sub>2</sub>O (50 mL) gewaschen und im Exsikkator über KOH getrocknet. Man erhielt **140** (158 mg, 0.42 mmol, 79%) als gelben Feststoff.

**Schmp:** 170 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel, EtOAc/EtOH (10:1)]:  $R_f = 0.74$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.52$  (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 1 H, CHO), 7.39-7.36 (m, 9 H, Phenyl-CH), 7.22-7.20 (m, 6 H, Phenyl-CH), 7.12 (d,  $^3J = 15.3$  Hz, 1 H, CHOCHCH), 6.77 (s, 1 H, NCHCN), 6.16 (dd,  $^3J = 15.3$  Hz, 8.1 Hz, 1 H, CHOCHCH), 3.85 (s, br, 2 H, NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 193.3$  (CO), 150.8 (NCNH<sub>2</sub>N), 144.0 (CHOCHCH), 140.7 (3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 132.3 (NCHCN), 129.9 (6 C, Phenyl-CH), 128.42 (3 C, Phenyl-CH), 128.40 (6 C, Phenyl-CH), 125.3 (CHOCHCH), 122.7 (NCHCN), 75.0 (CPh<sub>3</sub>).

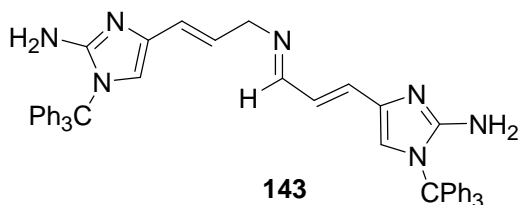
**MS** (ESI+):  $m/z$  (%): 759 (100) [2M+H]<sup>+</sup>, 380 (66) [M+H]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3465, 3308, 3226, 3058, 1659, 1625, 1564, 1520, 1492, 1446, 1430, 1302, 1290, 1229, 1137, 1123, 1016, 977, 907, 884, 768, 748, 703, 671, 602, 499.

**UV** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 340 (3.25), 255 (2.83), 201 nm (3.65).

**HRESIMS** (C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 380.1763, gef. 380.1747.

**4-{3-[3-(2-Amino-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-allylimino]-propenyl}-1-trityl-1*H*-imidazol-2-ylamin (**143**)**



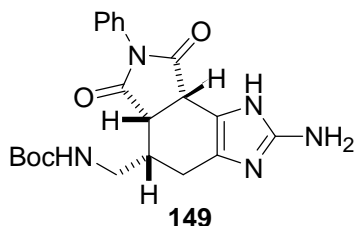
Azid **134** (55 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) und PPh<sub>3</sub> (39 mg, 0.15 mmol, 1.1 Äq.) wurden in wasserfreiem THF (10 mL) gelöst und 1 h unter Rückfluss erhitzt, bis kein Azid **134** mehr nachweisbar war (DC-Kontrolle). Es wurde Aldehyd **140** (52 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 4 d bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wurde durch Filtration abgetrennt, mit CHCl<sub>3</sub> (5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt **143** (55 mg, 0.07 mmol, 55%) als hellgelben Feststoff, der sich nur schlecht in DMSO-*d*<sub>6</sub> oder CDCl<sub>3</sub> löst und nicht durch Chromatographie gereinigt werden kann. In dem erhaltenen Produkt konnten Spuren von Aldehyd **140** als Verunreinigung nachgewiesen werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 7.89 (d, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 1H, CHCHN), 7.44-7.34 (m, 18 H, Phenyl-CH), 7.16-7.11 (m, 12 H, Phenyl-CH), 6.73 (d, <sup>3</sup>J = 15.4 Hz, 1 H, CHCHCHN), 6.53 (s, 1 H, NCHCN), 6.52 (dd, <sup>3</sup>J = 15.4 Hz, 9.2 Hz, 1 H, CHCHCHN), 6.22 (s, 1 H, NCHCN), 6.07 (d, <sup>3</sup>J = 15.5 Hz, 1 H, CHCHCH<sub>2</sub>N), 6.01 (m, 1 H, CHCHCH<sub>2</sub>N), 4.51 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.29 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.04 (d, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, 2 H, CHCHCH<sub>2</sub>N).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 163.0 (CHCHNCH<sub>2</sub>), 150.4, 149.7 (2 × NC(NH<sub>2</sub>)N), 141.4, 141.1 (2 × 3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 134.0 (CHCHCHN), 133.4, 133.0 (2 × NCHCN), 129.4 (2 × 6 C, Phenyl-CH), 128.4 (CHCHCHN), 128.2, 128.1, 127.9, 127.8 (2 × 3 C, 2 × 6 C, Phenyl-CH), 123.7 (CH<sub>2</sub>CHCH), 123.1 (CH<sub>2</sub>CHCH), 118.3 (NCHCN), 114.2 (NCHCN), 73.6, 73.2 (2 × CPh<sub>3</sub>), 61.9 (CH<sub>2</sub>N)

**MS** (ESI+): m/z (%): 742 (21) [M+H]<sup>+</sup>, 500 (55) [M-CPh<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>, 380 (61) [**140**+H]<sup>+</sup>, 243 (100).

**HRESIMS** (C<sub>50</sub>H<sub>44</sub>N<sub>7</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): ber.742.3653, gef. 742.3679.

***rac*-(2-Amino-6,8-dioxo-7-phenyl-1,4,5,5a,6,7,8,8a-octahydro-imidazo[4,5-*e*]isoindol-5-ylmethyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (149)**

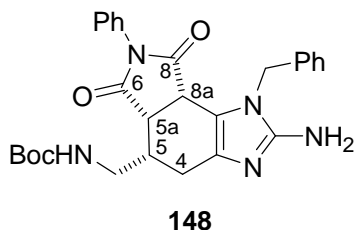
Die Trityl-geschützte Verbindung **110** (148 mg, 0.31 mmol) wurde in MeOH (20 mL) und Eisessig (2 mL) bei 65 °C unter Rückfluss erhitzt. Nach 12 h wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und **147** (70 mg, 0.29 mmol, 94%) nach Reinigung durch Flash-Chromatographie

(Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (70:10:1)) als gelber Feststoff erhalten. Verbindung **147** wurde in CHCl<sub>3</sub> (25 mL) gelöst und mit *N*-Phenylmaleimid (**107**, 58 mg, 0.33 mmol, 1.1 Äq.) bei RT gerührt. Nach 48 h wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in wenig CHCl<sub>3</sub> (6 mL) aufgenommen. Durch langsames Zutropfen von Isohexan (8 mL) und anschließende Abkühlung auf 4 °C wurde **149** (75 mg, 0.18 mmol, 59% ausgehend von **110**) als hellgelber Feststoff ausgefällt und durch Filtration erhalten.

(Vollständige Analytik von **147** und **149** siehe C. Pöverlein, Diplomarbeit 2004).

**MS** (FAB+): *m/z* (%): 412 (58) [M+H]<sup>+</sup>, 356 (98), 57 (100).

**HRFABMS** (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 412.1979, gef. 412.1989.

***rac*-(2-Amino-1-benzyl-6,8-dioxo-7-phenyl-1,4,5,5a,6,7,8,8a-octahydro-imidazo[4,5-*e*]isoindol-5-ylmethyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (148)**

Verbindung **121** (73 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit *N*-Phenylmaleimid (**107**, 42 mg, 0.24 mmol, 1.1 Äq.) in CHCl<sub>3</sub> (15 mL) bei RT gerührt. Nach 42 h wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und **148** (101 mg, 0.20 mmol, 91%) nach Reinigung durch Flash-Chromatographie

(Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1)) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp**: 240-244 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.12.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.45-7.36 (m, 3 H, *N*-Phenyl-CH), 7.36-7.28 (m, 3 H, Phenyl-CH), 7.18 (d,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2 H, *N*-Phenyl-CH), 7.07 (d,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2 H, Phenyl-CH), 5.58 (d,  $^2J$  = 16.9 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.22 (t,  $^3J$  = 6.2 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 5.00 (d,  $^2J$  = 16.9 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.16 (s, br, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3.98 (d,  $^3J$  = 8.1 Hz, 1 H, 8-*H*), 3.65 (dd,  $^3J$  = 6.2 Hz, 6.6 Hz, 2 H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.53 (dd,  $^3J$  = 3.3 Hz, 8.1 Hz, 1 H, 5a-*H*), 2.65 (d,  $^2J$  = 11.7 Hz, 1 H, 4-*H*<sub>1</sub>), 2.38 (m, 1 H, 5-*H*), 2.33 (d,  $^2J$  = 11.7 Hz, 1 H, 4-*H*<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

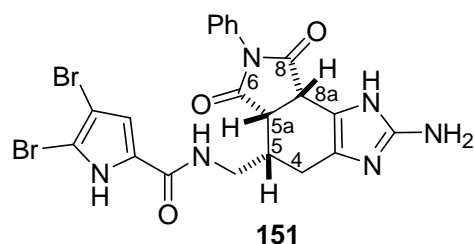
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 176.2, 175.0 (C-6, C-8 (CO)), 156.2 (NHCO), 149.3 ( $\text{CNH}_2$ ), 136.1 (Phenyl- $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 133.7 ( $\text{CH}_2\text{CNC}$ ), 131.5 (*N*-Phenyl- $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 129,14/129.10 (2C, Phenyl-CH), 128.7 (*N*-Phenyl-CH), 128.0 (Phenyl-CH), 126.43/126.42 (2C, Phenyl-CH), 114.9 ( $\text{CHCNCN}_2$ ), 79.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 46.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 43.1 ( $\text{NHCH}_2$ ), 42.3 (C-5a), 40.1 (C-8a), 36.1 (C-5), 28.5 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.1 (C-4).

**MS** (EI): *m/z* (%): 501 (16)  $[\text{M}]^+$ , 371 (100).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3431, 2977, 2929, 1773, 1713, 1628, 1538, 1498, 1455, 1385, 1251, 1172, 701, 627.

**HREIMS** ( $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$ ,  $[\text{M}]^+$ ): ber. 501.2376, gef. 501.2356.

***rac*-4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-(2-amino-6,8-dioxo-7-phenyl-1,4,5,5a,6,7,8,8a-octahydro-imidazo[4,5-*e*]isoindol-5-ylmethyl)-amid (**151**)**



Oroidin  $\times$   $\text{HCO}_2\text{H}$  (**16**, 43 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Phenylmaleimid (**107**, 35 mg, 0.20 mmol, 2.0 Äq.) und  $\text{Y}(\text{OTf})_3$  (10 mg, 0.02 mmol, 20 mol-%) in MeOH (4 mL) bei 40 °C gerührt. Nach 12 h wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt und **151** (25 mg, 0.05 mmol, 45%) nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  aq. (70:10:1)) als hellroter Feststoff erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  aq. (70:10:1)]:  $R_f$  = 0.19.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400.0 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 11.71 (s, br, 1 H, BrCNH), 8.23 (dd,  $^3J$  = 5.9, 5.5 Hz, 1 H, NHCH<sub>2</sub>) 7.45 (m, 2 H, Phenyl-CH), 7.38 (m, 1 H, Phenyl-CH), 7.13 (m, 2 H, Phenyl-CH), 6.96 (s, 1 H, BrCCH), 5.18 (s, br, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.97 (d,  $^3J$  = 7.4 Hz, 1 H, 8a-H), 3.91-3.83 (m, 1 H, NHCHH), 3.73 (dd,  $^3J$  = 7.4, 3.1 Hz, 1 H, 5a-H), 3.71-3.65 (m, 1 H, NHCHH), 2.51 (m, 1 H, 4-H<sub>1</sub>), 2.28-2.17 (m, 2 H, 5-H, 4-H<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 176.7, 174.9 (C-6, C-8 (CO)), 159.1 (NHCO), 149.7 (NCNH<sub>2</sub>N), 132.1 (Phenyl-C<sub>quart</sub>), 128.7 (2C, Phenyl-CH), 128.2 (Phenyl-CH), 128.0 (CHCCO), 126.6 (2C, Phenyl-CH), 112.5 (CHCCO), 104.5 (BrCNH), 97.5 (BrCCH), 42.5 (C-5a), 41.7 (NHCH<sub>2</sub>), 41.4 (C-8a), 35.0 (C-5), 23.0 (C-4).

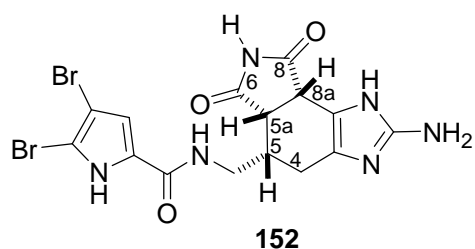
**MS** (ESI+): m/z (%): 561/563/565 (10/24/7) [M+H]<sup>+</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3418, 2929, 1775, 1709, 1631, 1563, 1522, 1499, 1420, 1386, 1322, 1194, 1127, 978, 819, 755, 691, 627.

**UV** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 274 nm (3.17).

**HRESIMS** (C<sub>21</sub>H<sub>19</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrO<sub>3</sub>N<sub>6</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 562.9865, gef. 562.9862.

***rac*-4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-(2-amino-6,8-dioxo-1,4,5,5a,6,7,8,8a-octahydro-imidazo[4,5-*e*]isoindol-5-ylmethyl)-amid (**152**)**



Oroidin x HCO<sub>2</sub>H (**16**, 43 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Maleimid (**150**, 20 mg, 0.20 mmol, 2.0 Äq.) und Y(OTf)<sub>3</sub> (10 mg, 0.02 mmol, 20 mol-%) in MeOH (4 mL) bei 40 °C gerührt. Nach 12 h wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und

**152** (26 mg, 0.05 mmol, 54%) nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (40:10:1)) als hellroter Feststoff erhalten.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (40:10:1)]:  $R_f$  = 0.17.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400.0 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.97 (s, br, 1 H, NH), 8.22 (dd,  $^3J$  = 5.9, 5.5



Hz, 1 H,  $NHCH_2$ ), 6.93 (s, 1 H,  $BrCCH$ ), 5.58 (s, br, 2 H,  $NH_2$ ), 3.86-3.79 (m, 1 H,  $NHCHH$ ), 3.73 (d, 7.2 Hz, 1 H,  $8a-H$ ), 3.60-3.54 (m, 1 H,  $NHCHH$ ), 3.50 (dd,  $^3J = 7.2$ , 2.9 Hz, 1 H,  $5a-H$ ), 2.44 (d,  $^3J = 10.9$  Hz, 1 H,  $4-H_1$ ), 2.14-2.05 (m, 2 H,  $5-H$ ,  $4-H_2$ ).

$^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 180.0$ , 177.9 (C-6, C-8 (CO)), 159.9 (NHCO), 150.0 (NCNH<sub>2</sub>NH), 129.1 (CHCCO), 124.9 (CH<sub>2</sub>CHNH), 119.4 (CHCNCNH<sub>2</sub>), 113.5 (CHCCO), 105.3 (BrCNH), 98.6 (BrCCH), 44.1 (C-5a), 43.0 (C-8a), 42.1 ( $NHCH_2$ ), 35.7 (C-5), 23.7 (C-4).

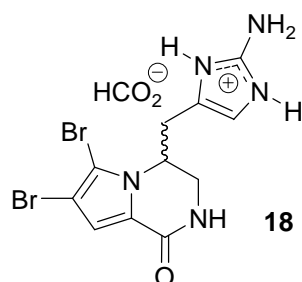
MS (ESI+): m/z (%): 485/487/489 (52/100/47)  $[M+H]^+$ .

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3406, 1774, 1714, 1684, 1629, 1565, 1524, 1419, 1374, 1330, 1243, 1193, 1124, 1030, 977, 822, 757, 640, 616.

UV (MeOH):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 275 (3.14), 218 nm (3.08).

HRESIMS (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrO<sub>3</sub>N<sub>6</sub>,  $[M+H]^+$ ): ber. 486.9552, gef. 486.9548.

***rac*-4-(2-Amino-1*H*-imidazol-4-ylmethyl)-6,7-dibrom-3,4-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-1-on (*rac*-Cyclooroidin **18**)**



Hochdruckversuch:

Oroidin  $\times$  HCO<sub>2</sub>H (**16**, 20 mg, 0.05 mmol) wurde in MeOH (1 mL) gelöst, in einem PTFE-Schrumpfschlauch eingeschmolzen und bei 90 °C für 24 h einem Druck von 10 kbar ausgesetzt. (Durchführung bei de Meijere et al. in Göttingen)

Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch NMR-Spektroskopie untersucht. Aus der zurückgewonnenen Mischung konnte durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (40:10:1)) **18** (8 mg, ca. 45%) als freie Base isoliert werden.

DC [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (40:10:1)]:  $R_f = 0.18$ .

Zum Vergleich:

Oroidin (**16**): DC [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (40:10:1)]:  $R_f = 0.22$ .

**18** (freie Base):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.0 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 6.94 (s, 1 H, BrCCH), 6.32 (s, 1 H, NCCHN), 4.62 (m, 1 H, 9-H), 3.81 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, 1 H, 8a-H), 3.55 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.2 Hz, 1 H, 8b-H), 2.87 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, CHCH<sub>2</sub>C).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 161.0 (C-6), 150.1 (C-14), 127.3 (C-11), 126.0 (C-5), 116.7 (C-4), 112.6 (C-12), 108.8 (C-2), 101.2 (C-3), 55.0 (C-9), 43.8 (C-8), 30.2 (C-10).

Darstellung von **18** (× HCO<sub>2</sub>H):

Variante 1 : Oroidin × HCO<sub>2</sub>H (**16**, 70 mg, 0.16 mmol) wurde in H<sub>2</sub>O (40 mL) und EtOH (8 mL) gelöst und für 45 h bei 95 °C in einem Druckrohr erhitzt. Die Lösung wurde filtriert, mit Diethylether (20 mL) gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt **18** (65 mg, 0.15 mmol, 93%) als hellgelben Feststoff.

Variante 2: Oroidin × HCO<sub>2</sub>H (**16**, 500 mg, 1.16 mmol) wurde in H<sub>2</sub>O (300 mL) gelöst und für 45 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde filtriert und das Wasser im Vakuum entfernt. Man erhielt **18** (480 mg, 1.10 mmol, 96%) als hellbraunen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.0 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8.52 (s, 1 H, HCO<sub>2</sub>), 6.94 (s, 1 H, BrCCH), 6.35 (s, 1 H, NCCHN), 4.68 (m, 1 H, 9-H), 3.87 (dd, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 1 H, 8a-H), 3.58 (dd, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 1.2 Hz, 1 H, 8b-H), 2.96 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2 H, CHCH<sub>2</sub>C).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 170.0 (HCO<sub>2</sub>), 160.8 (C-6), 149.3 (C-14), 126.0 (C-11), 123.6 (C-5), 116.9 (C-4), 112.5 (C-12), 108.9 (C-2), 101.4 (C-3), 54.5 (C-9), 44.3 (C-8), 29.1 (C-10).

**MS** (FAB+): m/z (%): 388/390/392 (18/34/16) [M+H]<sup>+</sup>.

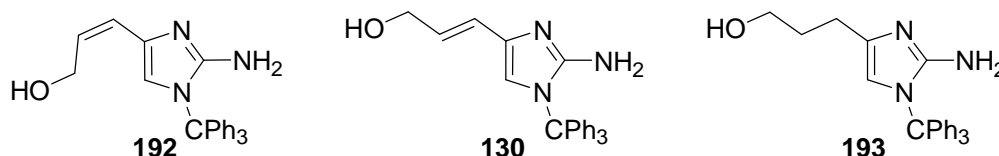
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3414, 2926, 1646, 1551, 1466, 1429, 1377, 1338, 1120, 1055, 965, 751, 588.

**UV** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 396 (1.92), 283 (2.87), 224 nm (3.02).

**HRFABMS** (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 387.9409, gef. 387.9395.

### 3. Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.2

#### Z-3-(2-Amino-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-en-1-ol (**192**) und 3-(2-Amino-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-propan-1-ol (**193**)



Variante 1: Azid **128** (405 mg, 1.00 mmol) wurde in Anwesenheit von Lindlar-Katalysator (Pd auf CaCO<sub>3</sub> mit 5% Pb, 5% Pd, 100 mg, 0.05 mmol Pd, 5 mol-% Pd) in MeOH (15 mL) mit Wasserstoff (1 atm) hydriert. Nach 48 h wurde die Lösung filtriert, das Lösemittel im Vakuum entfernt und die Produkte durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, EtOAc, dann EtOAc/EtOH (5:1)) gereinigt und getrennt. Man erhielt **192** (123 mg, 0.32 mmol, 32%), **130** (46 mg, 0.12 mmol, 12%) und **193** (64 mg, 0.17 mmol, 17%) als hellgelbe Feststoffe (Gesamtausbeute: 61%).

Variante 2: Unter gleichen Bedingungen wie bei Variante 1 wurde Azid **128** (405 mg, 1.00 mmol) 9 h lang hydriert. Man erhielt **192** (128 mg, 0.34 mmol, 34%), **130** (43 mg, 0.11 mmol, 11%) und **193** (32 mg, 0.08 mmol, 8%) (Gesamtausbeute: 53%).

#### **192:**

**Schmp:** 193-197 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel, EtOAc/EtOH (10:1)]:  $R_f = 0.51$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.37$ - $7.32$  (m, 9 H, Phenyl-CH),  $7.23$ - $7.18$  (m, 6 H, Phenyl-CH),  $6.38$  (s, 1 H, NCHCN),  $6.13$  (dt,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH),  $5.72$  (dt,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^4J = 5.7$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH),  $4.28$  (dt,  $^3J = 5.7$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH),  $3.57$  (s, br, 2 H, NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 148.8$  (NCNH<sub>2</sub>N),  $141.2$  (3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>),  $132.8$  (NCHCN),  $129.9$  (6 C, Phenyl-CH),  $128.15$  (6 C, Phenyl-CH),  $128.07$  (3 C, Phenyl-CH),  $126.9$  (CH<sub>2</sub>CHCH),  $122.4$  (CH<sub>2</sub>CHCH),  $117.2$  (NCHCN),  $74.3$  (CPh<sub>3</sub>),  $58.9$  (CH<sub>2</sub>OH).

**MS** (ESI+): m/z (%): 382 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3443, 3137, 2855, 2110, 1634, 1556, 1536, 1490, 1442, 1394, 1323, 1277, 1182, 1158, 1117, 1084, 1041, 1001, 936, 906, 890, 848, 812, 764, 755, 742, 724, 699, 672.

**HRESIMS** (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 382.1914, gef. 382.1911.

**193:**

**Schmp:** 189-193 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel, EtOAc/EtOH (10:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.05.

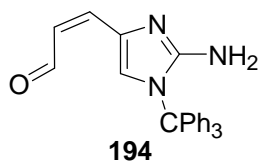
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.36-7.32 (m, 9 H, Phenyl-CH), 7.19-7.16 (m, 6 H, Phenyl-CH), 6.09 (s, 1 H, NCHCN), 3.96 (s, br, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.69 (t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 2.52 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.28 (tt, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 148.2 (NCNH<sub>2</sub>N), 141.3 (3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 133.7 (NCHCN), 129.9 (6 C, Phenyl-CH), 128.2 (6 C, Phenyl-CH), 128.1 (3 C, Phenyl-CH), 112.6 (NCHCN), 74.3 (CPh<sub>3</sub>), 62.4 (CH<sub>2</sub>OH), 31.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 25.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH).

**MS** (ESI+): m/z (%): 384 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3452, 3307, 3157, 2940, 2863, 1621, 1538, 1488, 1442, 1382, 1319, 1281, 1239, 1196, 1156, 1085, 1052, 1038, 1020, 1000, 907, 889, 768, 745, 699, 671.

**HRESIMS** (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 384.2076, gef. 384.2069.

**Z-3-(2-Amino-1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-propenal (194)**

Zu einer Lösung von Alkohol **192** (381 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in DMSO (10 mL) wurden TFA (0.11 mL, 1.50 mmol, 1.5 Äq.) und IBX (**139**, 420 mg, 1.50 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT 2.5 h gerührt. Nach der Zugabe von gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (3:1 bis 1:1)) wurde **194** (250 mg, 0.66 mmol, 66%) als gelber Feststoff erhalten.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (2:1)]:  $R_f = 0.40$ .

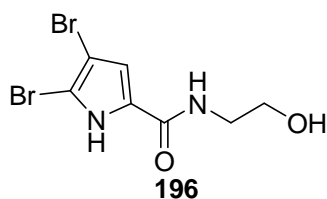
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 10.96$  (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 1 H, CHO), 7.39-7.34 (m, 9 H, Phenyl-CH), 7.24-7.19 (m, 6 H, Phenyl-CH), 6.83 (s, 1 H, NCHCN), 6.74 (d,  $^3J = 11.6$  Hz, 1 H, CHOCHCH), 5.76 (dd,  $^3J = 11.6$  Hz, 8.2 Hz, 1 H, CHOCHCH), 3.65 (s, br, 2 H, NH<sub>2</sub>).

**MS** (ESI+): m/z (%): 781 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 380 (70) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS** (ESI-): m/z (%): 378 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3541, 3295, 3210, 3057, 1636, 1612, 1559, 1516, 1490, 1444, 1356, 1288, 1202, 1160, 1078, 1032, 997, 906, 885, 853, 801, 746, 730, 701, 670.

**HRESIMS** (C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 380.1763, gef. 380.1757.

**4,5-Dibrom-1H-pyrrol-2-carbonsäure-(2-hydroxy-ethyl)-amid (196)**

Zu einer Lösung von Trichlormethylketon **70** (1.00 g, 2.70 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) wurde Aminoethanol (**195**, 0.41 mL, 6.80 mmol, 2.5 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT 4 h gerührt. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O (20 mL)

wurde das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Vakuum entfernt und der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O (20 mL) gewaschen und im Exsikkator über KOH getrocknet. Man erhielt **196** (594 mg, 1.90 mmol, 70%) als hellbraunen Feststoff.

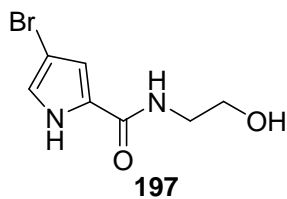
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 6.82 (s, 1 H, BrCCH), 3.66 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.42 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 162.0 (CO), 128.9 (CHCCO), 114.4 (BrCCH), 106.0 (NHCBBr), 100.0 (BrCCH), 61.8(CH<sub>2</sub>), 43.0 (CH<sub>2</sub>).

**MS** (EI): m/z (%): 314/312/310 (16/31/15) [M]<sup>+</sup>, 254/252/250 (51/100/52).

**UV** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 273 nm (3.12).

**HREIMS** (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, [M]<sup>+</sup>): ber. 311.8932, gef. 311.8931.

**4-Brom-1H-pyrrol-2-carbonsäure-(2-hydroxy-ethyl)-amid (197)**

Zu einer Lösung von Trichlormethylketon **69** (1.00 g, 2.70 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) wurde Aminoethanol (**195**, 0.41 mL, 6.80 mmol, 2.5 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT 4 h gerührt. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O (20 mL) wurde das

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Vakuum entfernt und der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O (20 mL) gewaschen und im Exsikkator über KOH getrocknet. Man erhielt **197** (381 mg, 1.64 mmol, 48%) als gelben Feststoff.

**Schmp:** 136 °C (Zers.).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 6.90 (d, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, NCHCBr), 6.81 (d, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, BrCCHC), 3.67 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.43 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>).

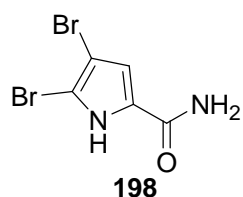
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 162.9 (CO), 127.6 (CHCCO), 122.7 (NCHCBr), 113.3 (CBrCHC), 97.5 (BrCCH), 61.8(CH<sub>2</sub>), 43.0 (CH<sub>2</sub>).

**MS** (EI): m/z (%): 234/232 (26/25) [M]<sup>+</sup>, 203/201 (15/16), 190/188 (42/40), 174/172 (95/100).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3057, 2953, 2926, 2889, 2853, 2237, 1597, 1490, 1472, 1444, 1360, 1255, 1223, 1135, 1083, 1035, 1018, 1001, 922, 831, 778, 681, 657.

**HREIMS** (C<sub>7</sub>H<sub>9</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, [M]<sup>+</sup>): ber. 231.9847, gef. 231.9848.

#### 4,5-Dibrom-1H-pyrrol-2-carbonsäureamid (**198**)



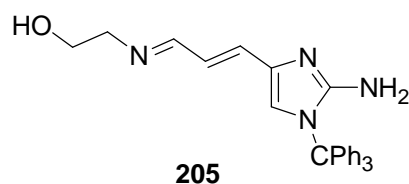
Zu einer Lösung von Trichlormethylketon **70** (18.51 g, 50.00 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (100 mL) wurde NH<sub>3</sub> aq. (5 mL) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT 24 h gerührt. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O (100 mL) wurde das MeCN im Vakuum entfernt und der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit H<sub>2</sub>O (100 mL) gewaschen und im Exsikkator über KOH getrocknet. Man erhielt **198** (10.30 mg, 38.45 mmol, 77%) als farblosen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12.61 (s, br, 1 H, NHCBBr), 7.59 (s, br, 1 H, CONHH), 7.16 (s, br, 1 H, CONHH), 6.92 (s, 1 H, BrCCH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 160.5 (CO), 128.2 (CHCCO), 113.2 (BrCCH), 104.6 (NHCBBr), 97.8 (BrCCH).

**MS** (EI): m/z (%): 270/268/266 (35/67/37) [M]<sup>+</sup>, 253/251/249 (50/100/52).

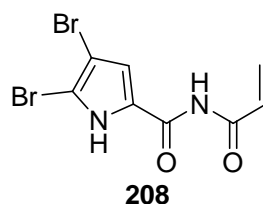
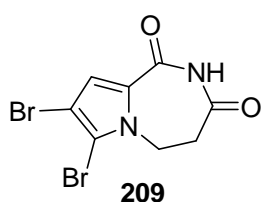
**HREIMS** (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, [M]<sup>+</sup>): ber. 265.8690, gef. 265.8675.

**2-[3-(2-Amino-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-allylidenamino]-ethanol (205)**

Zu einer Lösung von *Z*-Aldehyd **194** (38 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) in  $\text{CHCl}_3$  (2 mL) wurde Aminoethanol (**195**, 25  $\mu\text{L}$ , 0.40 mmol, 4.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT 1 h gerührt. Nach Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) wurde das Chloroform im Vakuum entfernt und der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) gewaschen und im Exsikkator über KOH getrocknet. Man erhielt **205** (41 mg, 0.097 mmol, 97%) als gelber Feststoff.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 7.86$  (d,  $^3J = 9.2$  Hz, 1 H,  $\text{CHNCH}_2$ ), 7.43-7.36 (m, 9 H, Phenyl- $\text{CH}$ ), 7.16-7.13 (m, 6 H, Phenyl- $\text{CH}$ ), 6.72 (d,  $^3J = 15.4$  Hz, 1 H,  $\text{CHNCHCH}$ ), 6.54 (s, 1 H,  $\text{NCHCN}$ ), 6.50 (dd,  $^3J = 15.4$  Hz, 9.2 Hz, 1 H,  $\text{CHNCHCH}$ ), 4.53 (s, br, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3.54 (t,  $^3J = 5.8$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.43 (t,  $^3J = 5.8$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.36 (s, br, 1 H,  $\text{OH}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 163.9$  ( $\text{HC}=\text{NCH}_2$ ), 150.3 ( $\text{NCNH}_2\text{N}$ ), 141.0 (3 C, Phenyl- $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 133.8 ( $\text{NCHCN}$ ), 133.0 ( $\text{CHNCHCH}$ ), 129.3 (6 C, Phenyl- $\text{CH}$ ), 128.1 (6 C, Phenyl- $\text{CH}$ ), 127.8 (3 C, Phenyl- $\text{CH}$ ), 123.6 ( $\text{CHNCHCH}$ ), 118.2 ( $\text{NCHCN}$ ), 73.5 ( $\text{CPh}_3$ ), 63.2, 60.9 (2  $\text{CH}_2$ ).

**7,8-Dibrom-4,5-dihydro-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepin-1,3-dion (209) und 4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureacryloyl-amid (208)**

Zu einer Lösung von Amid **198** (8.04 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (50 mL) wurden frisch hergestelltes und destilliertes Acrylsäurechlorid (**207**, 5.31 g, 58.7 mmol, 2.0 Äq.) gelöst in DMF (20 mL) bei 0 °C langsam zugetropft. Anschließend wurden  $\text{NEt}_3$  (8.40 mL, 60.0 mmol, 2.0 Äq.) und DMAP (183 mg, 1.5 mmol, 5 mol-%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT 2 d gerührt. Es wurden  $\text{H}_2\text{O}$  (300 mL), 2 N HCl (50 mL) zugegeben und der Rückstand durch Filtration abgetrennt. Der Rückstand



wurde über KOH im Exsikkator getrocknet und durch Soxhlet-Extraktion mit  $\text{CHCl}_3$  (250 mL, 5 h) extrahiert. Nach Entfernen des Lösemittels wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  (5:1) bis (2:1)) gereinigt. Man erhielt **209** (877 mg, 2.72 mmol, 9%) und **208** (376 mg, 1.17 mmol, 4%) als farblose Feststoffe. Nach der Soxhlet-Extraktion wurde Amid **198** (5.6 g, ca. 70%) als unlöslicher Rückstand zurückgewonnen.

**209:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 10.80 (s, br, 1 H,  $\text{CONHCO}$ ), 7.18 (s, 1 H,  $\text{BrCCH}$ ), 4.38 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.03 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 171.3 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 156.8 ( $\text{NHCOC}$ ), 126.8 ( $\text{CHCCO}$ ), 121.1 ( $\text{BrCCH}$ ), 111.2 ( $\text{NHCB}$ ), 99.3 ( $\text{BrCCH}$ ), 42.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 36.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 324/322/320 (52/100/53)  $[\text{M}]^+$ , 253/251/249 (32/64/33), 144/142 (23/22).

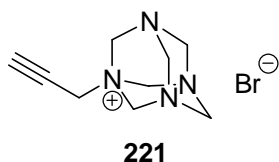
**UV** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 301 nm (4.14).

**HREIMS** ( $\text{C}_8\text{H}_6^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_2$ ,  $[\text{M}]^+$ ): ber. 321.8776, gef. 321.8770.

**208:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 13.11 (s, br, 1 H,  $\text{NHCB}$ ), 10.72 (s, br, 1 H,  $\text{CONHCO}$ ), 7.34 (d,  $^4J = 2.8$  Hz, 1 H,  $\text{BrCCH}$ ), 6.91 (dd,  $^3J = 17.1$  Hz,  $^3J = 10.3$  Hz, 1 H,  $\text{CHCH}_2$ ), 6.33 (dd,  $^2J = 1.8$  Hz,  $^3J = 17.1$  Hz,  $\text{CHCHH}$ ), 5.88 (dd,  $^2J = 1.8$  Hz,  $^3J = 10.3$  Hz,  $\text{CHCHH}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 165.4 ( $\text{CHCO}$ ), 152.3 ( $\text{NHCOC}$ ), 130.8 ( $\text{COCHCH}_2$ ), 130.0 ( $\text{COCHCH}_2$ ), 126.5 ( $\text{CHCCO}$ ), 116.6 ( $\text{BrCCH}$ ), 108.8 ( $\text{NHCB}$ ), 98.8 ( $\text{BrCCH}$ ).

**1-Prop-2-ynyl-3,5,7-triaza-1-azonia-tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-bromid (221)**

Aus Propargylalkohol (**126**):

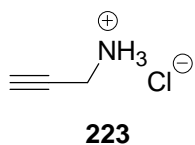
Zu einer Mischung aus Propargylalkohol (**126**, 33.64 g, 600.0 mmol, 1.0 Äq.), Pyridin (2.85 g, 36.0 mmol, 0.06 Äq.) und trockenem THF (30 mL) wurde bei 0 °C langsam eine Lösung von frisch destilliertes Phosphortribromid (64.96 g, 240.0 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem THF (20 mL) zugetropft. Nach 1 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Diese Lösung von Propargylbromid (**222**) wurde langsam zu einer Lösung von Urotopin (Hexamethylen-tetramin, 100.8 g, 720.0 mmol, 1.2 Äq.) in CHCl<sub>3</sub> (750 mL) getropft. Nach 12 h Rühren bei RT wurde der entstandene farblose Niederschlag abfiltriert, mit CHCl<sub>3</sub> (50 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt **221** (113.4 g, 437.8 mmol, 73%) als farblosen Feststoff.

Aus Propargylbromid (**222**):

Zu einer Lösung von Urotopin (16.80 g, 120.0 mmol, 1.2 Äq.) in CHCl<sub>3</sub> (150 mL) wurde eine Lösung von Propargylbromid (**222**, 80% in Toluol, 14.87 g, 100.0 mmol, 1.0 Äq.) getropft. Nach 24 h Rühren bei RT wurde der Niederschlag abfiltriert, mit CHCl<sub>3</sub> (20 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt **221** (25.72 g, 99.2 mmol, 99%) als farblosen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 5.24 (s, 6 H, 3 × NCH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 4.65 (d, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, 3 H, NCHHN), 4.50 (d, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, 3 H, NCHHN), 4.05 (t, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 1 H, CCH), 4.00 (d, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 83.3 (CCH), 77.8 (NCH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 69.8 (CCH), 69.7 (NCH<sub>2</sub>N), 44.7 (NCH<sub>2</sub>C).

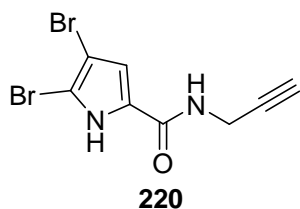
**Prop-2-ynyl-ammoniumchlorid (223)**

Von einer Lösung von **221** (113.38 g, 437.5 mmol) in EtOH (650 mL) und HCl<sub>konz.</sub> (218 mL) wurden bei Normaldruck und 120 °C Badtemperatur ein Teil des Lösemittels (ca. 580 mL) abdestilliert.

Nach dem Abkühlen auf RT wurde der entstandene Niederschlag von NH<sub>4</sub>Cl abfiltriert und mit EtOH (400 mL) gründlich gewaschen. Zum Filtrat wurden H<sub>2</sub>O (100 mL) zugegeben und das EtOH bei Normaldruck abdestilliert (bis zu einer Innentemperatur von 95 °C). Die saure wässrige Lösung wurde mit Et<sub>2</sub>O (200 mL) gewaschen und bei 0 °C vorsichtig mit NaOH-Plätzchen auf pH 14 gebracht. Diese basische wässrige Lösung wurde mit einer Mischung aus Et<sub>2</sub>O und *n*BuOH (300 mL, ca. 4:1) extrahiert. Die organische Phase wurde mit 2 N HCl (200 mL) extrahiert. Mit der organischen Phase wurde anschließend erneut die basische wässrige Phase extrahiert und die organische Phase dann wieder mit der 2 N HCl-Phase extrahiert. Nach fünf Durchgängen wurde die saure wässrige Phase durch Vakuumdestillation eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde aus wenig EtOH (50-70 mL) umkristallisiert und **223** (24.20 g, 264.4 mmol, 60%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.71 (s, br, 3 H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3.64 (d, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.56 (t, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 1 H, CCH).

<sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 77.8 (CCH), 76.8 (CCH), 27.9 (CH<sub>2</sub>).

**4,5-Dibrom-1H-pyrrol-2-carbonsäure-prop-2-ynylamid (220)**

Zu einer Lösung von Trichlormethylketon **70** (40.73 g, 110 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) wurden Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.60 g, 128 mmol, 1.2 Äq.) und eine Lösung von Propargylamin-Hydrochlorid (**223**, 11.71 g, 128 mmol, 1.2 Äq.) in MeCN (200

mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 40 °C bis zum vollständigen Umsatz von **70** (DC-Kontrolle, ca. 12-20 h) gerührt. Es wurden H<sub>2</sub>O (300 mL), 2 N HCl (50 mL) und Et<sub>2</sub>O (1 L) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 2 N HCl (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 × 100 mL)

gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der resultierende Feststoff in  $\text{CHCl}_3$  (50 mL) bei 50 °C suspendiert. Nach dem Abkühlen auf 4 °C für 1 h wurde **220** (26.95 g, 88 mmol, 80%) als hellgelber Feststoff durch Filtration erhalten.

**Schmp:** 184-185 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  (10:1)]:  $R_f = 0.51$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 12.73$  (s, br, 1 H,  $\text{NHCB}$ ), 8.56 (t,  $^3J = 5.5$  Hz, 1 H,  $\text{NHCO}$ ), 6.94 (d,  $^4J = 2.7$  Hz, 1 H,  $\text{BrCCH}$ ), 4.00 (dd,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.13 (t,  $^4J = 2.5$  Hz, 1 H,  $\text{CCH}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 158.4$  (CO), 127.5 ( $\text{CHCCO}$ ), 112.9 ( $\text{BrCCH}$ ), 104.9 ( $\text{NHCB}$ ), 97.8 ( $\text{BrCCH}$ ), 81.0 ( $\text{CH}_2\text{CCH}$ ), 73.0 ( $\text{CH}_2\text{CCH}$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ).

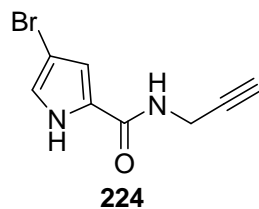
**MS** (ESI-):  $m/z$  (%) = 307/305/303 (37/100/37)  $[\text{M-H}]^-$ .

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3417, 3288, 3148, 3110, 2982, 2938, 2857, 2651, 1632, 1556, 1514, 1432, 1400, 1393, 1347, 1316, 1240, 1216979, 914, 814, 762, 678, 638.

**UV** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 278 nm (3.75).

**HRESIMS** ( $\text{C}_8\text{H}_5^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_2\text{O}$ ,  $[\text{M-H}]^-$ ): ber. 304.8748, gef. 304.8758.

#### 4-Brom-1H-pyrrol-2-carbonsäure-prop-2-inylamid (**224**)



Zu einer Lösung von Trichlormethylketon **69** (14.57 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) wurden  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5.83 g, 55.0 mmol, 1.2 Äq.) und eine Lösung von Propargylamin-Hydrochlorid (**223**, 5.04 g, 55.0 mmol, 1.2 Äq.) in MeCN (100 mL) gegeben. Die

Reaktionsmischung wurde bei 40 °C bis zum vollständigen Umsatz von **69** (DC-Kontrolle, 20 h) gerührt. Es wurden  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL), 2 N HCl (50 mL) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (500

mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 2 N HCl (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 × 100 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der resultierende Feststoff aus CHCl<sub>3</sub> umkristallisiert. Man erhielt **224** (4.13 g, 18.2 mmol, 36%) als farblosen Feststoff. Durch Einengen der Mutterlauge konnte weiteres Material von **224** (4.54 g, 20.0 mmol, 40%) erhalten werden (Gesamtausbeute 76%).

**Schmp:** 174-175 °C (Zers.).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.87 (s, br, 1 H, NHCHCBr), 8.52 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 1 H, NHCO), 6.99 (dd, <sup>3/4</sup>*J* = 2.7 Hz, 1.5 Hz, 1 H NHCHCBr), 6.87 (m, 1 H, BrCCHC), 4.01 (dd, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.11 (t, <sup>4</sup>*J* = 2.4 Hz, 1 H, CCH),.

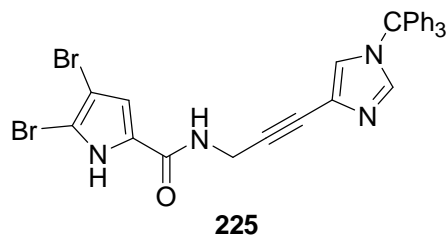
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 159.1 (CO), 126.2 (CHCCO), 121.5 (NHCHCBrC), 111.7 (CBrCHC), 94.9 (BrCCH), 81.2 (CH<sub>2</sub>CCH), 72.8 (CH<sub>2</sub>CCH), 27.7 (CH<sub>2</sub>).

**MS** (ESI+): *m/z* (%) = 229/227 (100/78) [M+H]<sup>+</sup>.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3423, 3306, 3280, 3221, 3137, 3118, 2991, 2930, 1637, 1556, 1513, 1429, 1418, 1381, 1358, 1318, 1262, 1244, 1218, 1134, 1111, 1056, 1037, 1007, 920, 843, 820, 806, 767, 743, 677, 636.

**UV** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 270 nm (3.27).

**HRESIMS** (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 226.9820, gef. 226.9814.

**4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-amid (**225**)**

Iodimidazol **125** (10.91 g, 25.00 mmol, 1.0 Äq.), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (384 mg, 0.63 mmol, 2.5 mol-%), CuI (406 mg, 2.50 mmol, 10 mol-%) und *i*Pr<sub>2</sub>NH (5.20 mL, 37.5 mmol, 1.5 Äq.) wurden in THF (200 mL) gelöst und im Argongegenstrom sorgfältig entgast.

Dazu wurde eine Lösung von Alkin **220** (8.03 g, 26.25 mmol, 1.05 Äq.) in THF (80 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 48 h wurde die Lösung filtriert und in eine Mischung aus H<sub>2</sub>O (500 mL) und 2 N HCl (100 mL) gegeben. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert, mit H<sub>2</sub>O (200 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Durch Umkristallisation aus CHCl<sub>3</sub> konnte **225** (10.85 g, 17.66 mmol, 71%) als hellgelber Feststoff erhalten werden.

**Schmp:** 122-123 °C (Zers.)

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (2:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.50.

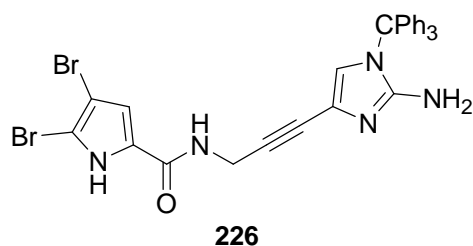
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 12.76 (s, br, 1 H, BrCNH), 8.62 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 1 H, NHCO), 7.43-7.37 (m, 10 H, Phenyl-CH, NCHN), 7.10-7.07 (m, 7 H, Phenyl-CH, NCHCN), 6.95 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.7 Hz, 1 H, BrCCH), 4.20 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 158.4 (CO), 143.5 (NCHN), 141.7 (3 C, Phenyl-C<sub>quart</sub>), 129.0 (6 C, Phenyl-CH), 128.3 (6 C, Phenyl-CH), 128.2 (3 C, Phenyl-CH), 127.5 (CHCCO), 125.5 (NCHCN), 122.3 (NCHCN), 112.8 (BrCCH), 105.0 (BrCNH), 97.8 (BrCCH), 86.3 (CH<sub>2</sub>CC), 76.3 (CH<sub>2</sub>CC), 75.0 (CPh<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>).

**MS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* (%): 617/615/613 (9/29/8) [M+H]<sup>+</sup>, 375/373/371 (14/31/14) [M-CPh<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>, 243 (100).

**UV** (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> (log ε) = 272 nm (3.23).

**HRESIMS** (C<sub>30</sub>H<sub>23</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrN<sub>4</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 615.0218, gef. 615.0212.

**4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(2-amino-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-amid (**226**)**

*n*BuLi (2.5 M in Hexan, 4.00 mL, 10.0 mmol, 5.0 Äq.) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von *i*Pr<sub>2</sub>NH (1.54 mL, 11.0 mmol, 5.5 Äq.) in trockenem THF (10 mL) getropft und 15 min gerührt. Bei –78 °C wurde die LDA-Lösung zu einer Lösung von **225**

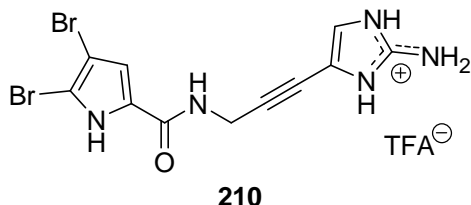
(1.25 g, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (250 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei –78 °C gerührt und Tosylazid (577 mg, 3.00 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach 10 min wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Pufferlösung (pH 7, 50 mL) abgebrochen.

Festes Na<sub>2</sub>S (technisches Na<sub>2</sub>S-Hydrat, ca. 35%ig, 2.4 g, ca. 5 Äq.), H<sub>2</sub>O (20 mL) und MeOH (20 mL) wurden zugegeben. Nach etwa 12 h (DC-Kontrolle) war die Reduktion abgeschlossen. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (200 mL), gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) und H<sub>2</sub>O (50 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (100 mL) nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O/gesättigter NaCl-Lösung (1:2, 3 × 500 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO<sub>4</sub> wurde filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig EtOAc (20 mL) im Ultraschallbad angelöst und bei 4 °C über Nacht stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt **226** (750 mg, 1.19 mmol, 60%) als gelben Feststoff.

Durch Reinigung der Mutterlauge durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, EtOAc) konnte weiteres Material von **226** (245 mg, 0.39 mmol, 19%) erhalten werden.

**DC** [Kieselgel, EtOAc]: *R<sub>f</sub>* = 0.26.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.76 (s, br, 1 H, BrCNH), 8.58 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, 1 H, NHCO), 7.43-7.37 (m, 9 H, Phenyl-CH), 7.14-7.09 (m, 7 H, Phenyl-CH), 6.95 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.7 Hz, 1 H, BrCCH), 6.38 (s, 1 H, NCHCN), 4.37 (s, br, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.16 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(2-amino-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-amid (Dehydrooroidin) (**210**)**

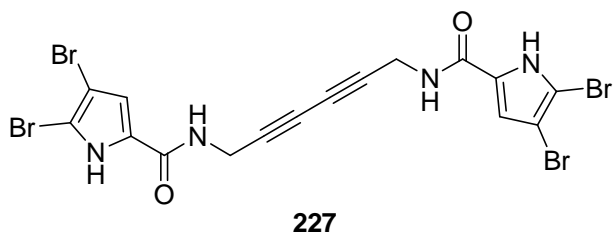
Die Trityl-geschützte Verbindung **226** (530 mg, 0.84 mmol) wurde in MeOH (2 mL) und TFA (1 mL) bei RT gerührt. Nach 48 h konnte durch DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachgewiesen werden.

Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in möglichst wenig MeOH (ca. 1 mL) gelöst, in Et<sub>2</sub>O (20 mL) gegeben und bei 4 °C einige Stunden gelagert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt **210** × TFA (181 mg, 0.36 mmol, 43%) als gelben Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.00 (s, 1 H, NCHCN), 6.82 (s, 1 H, BrCCH), 4.30 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**MS** (ESI+): m/z (%): 390/388/386 (48/100/33) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRESIMS** (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrN<sub>5</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 387.9232, gef. 387.9224.

**4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-{6-[(4,5-dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonyl)-amino]-hexa-2,4-diinyl}-amid (**227**)**

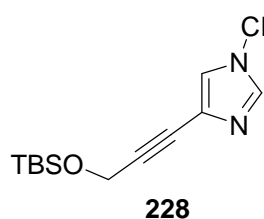
Bei Sonogashira-Reaktionen mit der Alkinkomponente **220** konnte das Glaser-Produkt **227** als Nebenprodukt nachgewiesen werden.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (3:1)]: R<sub>f</sub> = 0.33.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 12.76 (s, br, 2 H, 2 × NHCB<sub>r</sub>), 8.64 (t, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 2 H, 2 × NHCO), 6.94 (d, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 2 H, 2 × BrCCH), 4.13 (dd, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 158.5 (CO), 127.3 (CHCCO), 113.0 (BrCCH), 105.2 (NHCB<sub>r</sub>), 97.9 (BrCCH), 76.1 (CH<sub>2</sub>CC), 65.9 (CH<sub>2</sub>CC), 28.5 (CH<sub>2</sub>).



**4-[3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-prop-1-ynyl]-1-trityl-1*H*-imidazol (228)**

Zu einer Lösung von Alkohol **127** (2.00 g, 5.49 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (11 mL) wurde Imidazol (560 mg, 8.24 mmol, 1.5 Äq.) und eine Lösung von TBSCl (1.00 g, 6.59 mmol, 1.2 Äq.) in DMF (4 mL) zugegeben. Nach 16 h Rühren bei RT wurde gesättigte NaCl-Lösung (30 mL) zugegeben und mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/EtOAc (4:1)) gereinigt und **228** (702 mg, 1.47 mmol, 27%) als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = (s, 1 H, NCHN), (m, 9 H, Phenyl-CH), (m, 6 H, Phenyl-CH), (s, 1 H, NCHCN), 3.69 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OSi), (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), (s, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 142.0 (3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 138.8 (NCHN), 129.7 (6 C, Phenyl-CH), 128.23 (3 C, Phenyl-CH), 128.16 (6 C, Phenyl-CH), 125.7 (NCHCN), 123.0 (NCHCN), 88.9 (CH<sub>2</sub>CC), 79.3 (CH<sub>2</sub>CC), 75.8 (CPh<sub>3</sub>), 52.2 (CH<sub>2</sub>OSi), 25.9 (3 C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.1 (2 C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

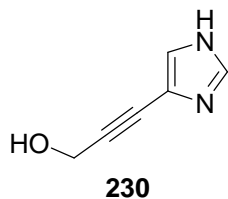
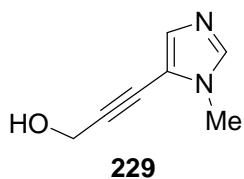
74.3 (CPh<sub>3</sub>), 62.4 (CH<sub>2</sub>OH), 31.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 25.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH).

141.9 (3 C, Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 138.9 (NCHN), 129.7 (6 C, Phenyl-CH), 128.3 (3 C, Phenyl-CH), 128.2 (6 C, Phenyl-CH), 125.8 (NCHCN), 122.8 (NCHCN),.

**MS** (EI+): m/z (%): 478 (< 1) [M]<sup>+</sup>, 243 (100).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3138, 3059, 2954, 2927, 2884, 2854, 2229, 1598, 1491, 1471, 1444, 1373, 1253, 1222, 1186, 1157, 1135, 1083, 1036, 1018, 1002, 923, 909, 867, 832, 776, 699, 677, 657.

**HREIMS** (C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>OSi, [M]<sup>+</sup>): ber. 478.2440, gef. 478.2466.

**3-(3-Methyl-3*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-in-1-ol (229) und 3-(1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-in-1-ol (230)**

Zu einer Lösung von Alkin **228** (370 mg, 0.77 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Methanol (20 mL) wurde Meerweins Salz (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub>, 114 mg, 0.77 mmol, 1.0 Äq.) bei RT

zugegeben und die Reaktionsmischung 16 h gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>, dann CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (1:1), dann CHCl<sub>3</sub>/MeOH (25:1 bis 10:1)) gereinigt. Man erhielt die Alkohole **229** (16 mg, 0.12 mmol, 15%) und **230** (26 mg, 0.21 mmol, 28%).

**229:**

Nachweis durch <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD) und HREIMS. Die Daten sind identisch mit dem durch Sonogashira-Reaktion aus 5-Iod-1-methyl-1*H*-imidazol (**233**) und Propargylalkohol (**126**) gewonnenen Produkt.

**230:**

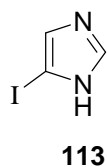
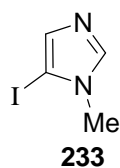
**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10 :1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.31.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.64 (d, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, 1 H, NCHN), 7.24 (d, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, NCHCN), 4.38 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 136.9 (NCHN), 124.9 (NCHCN), 121.1 (NCHCN), 90.1 (CH<sub>2</sub>CC), 77.8 (CH<sub>2</sub>CC), 51.2 (CH<sub>2</sub>OH).

**MS** (EI+): *m/z* (%): 123 (35) [M+H]<sup>+</sup>, 122 (100) [M]<sup>+</sup>, 94 (43), 93 (80), 68 (24), 51 (20).

**HREIMS** (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O, [M]<sup>+</sup>): ber. 122.0480, gef. 122.0462.

**5-Iod-1-methyl-1H-imidazol (233)**

Ausgehend von 1-Benzonsulfonyl-4-iod-1H-imidazol (**234**):

Zu einer Lösung von **234** (21.72 g, 65.00 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (50 mL) wurde Methyljodid (18.33 g, 130.0 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT für 20 h gerührt. Es wurden MeOH (20 mL), 2 N NaOH (10 mL) und gesättigte NaCl-Lösung (100 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (6 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt. Man erhielt neben dem methylierten Produkt **233** (2.37 g, 11.39 mmol, 17%) 4(5)-Iodimidazol (**113**, 5.29 g, 27.27 mmol, 41%) sowie eine Mischfraktion von **233** und **113** (2.00 g, ca. 9.6 mmol, ca. 15%). Alle Produkte wurden als farblose Feststoffe erhalten.

In weiteren Versuchen konnte die Ausbeute auf bis zu 40% an **233** durch längere Reaktionszeiten gesteigert werden.

Nach Holden et al.:

Zu einer Lösung von TMEDA (6.50 mL, 43.0 mmol, 2.4 Äq.) in trockenem Pentan (15 mL) wurde bei -70 °C zunächst *n*BuLi (17.4 mL, 2.5 M in Hexan, 43.0 mmol, 2.4 Äq.) und dann *N*-Methylimidazol (**231**, 1.44 mL, 18.0 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung durch Wegnahme der Kühlung auf RT erwärmt. Nach erneuter Kühlung auf -70 °C wurden trockenes THF (44 mL) und eine Lösung von Iod (6.66 g, 26.0 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung langsam auf 0 °C erwärmt. Es wurden MeOH (3 mL) und gesättigte NaCl-Lösung (35 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung (1 × 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, EtOAc, dann EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (100:10:1)) wurde **233** (1.57 g, 7.55 mmol, 42%) als farbloser Feststoff erhalten.

**DC** [Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (100:10:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.48.

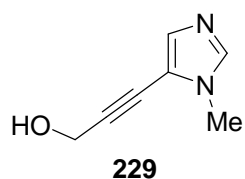
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58 (s, 1 H, NCHN), 7.09 (s, 1 H, NCHI), 3.57 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 139.8 (NCHN), 136.9 (NCHCl), 70.8 (NCHCl), 34.7 ( $\text{CH}_3$ ).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 208 (100)  $[\text{M}]^+$ , 81 (46), 54 (23).

**HREIMS** ( $\text{C}_4\text{H}_5\text{IN}_2$ ,  $[\text{M}]^+$ ): ber. 207.9497, gef. 207.9506.

### 3-(3-Methyl-3*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-in-1-ol (**229**)



5-Iod-1-methyl-1*H*-imidazol (**233**, 2.82 g, 13.6 mmol, 1.0 Äq.),  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$  (238 mg, 0.34 mmol, 2.5 mol-%),  $\text{CuI}$  (259 mg, 1.36 mmol, 10 mol-%) und  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (4.02 mL, 28.6 mmol, 2.1 Äq.) wurden in THF (100 mL) gelöst und im Argongegenstrom sorgfältig

entgast. Dazu wurde eine Lösung von Propargylalkohol (**126**, 1.60 mL, 27.2 mmol, 2.0 Äq.) in THF (10 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 24 h wurde die Lösung filtriert, EtOAc (250 mL) zugegeben und die organische Phase mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (50 mL) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (2 × 50 mL) gewaschen. Nach Trocknung über  $\text{MgSO}_4$  wurde filtriert, das Lösemittel entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel,  $\text{CHCl}_3$  bis  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (25:1)) gereinigt. Durch Umkristallisation aus EtOAc wurde **229** (1.22 g, 8.95 mmol, 66%) als gelber Feststoff erhalten.

Die Regiochemie von **229** wurde durch ein NOESY-Experiment bestätigt.

**Schmp:** 114 °C.

**DC** [Kieselgel, EtOAc/MeOH/ $\text{NH}_3$  aq. (90:10:1)]:  $R_f$  = 0.32.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 7.65 (s, br, 1 H, NCHN), 7.15 (d,  $^4J$  = 1.3 Hz, 1 H, NCHCN), 4.44 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.69 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 139.9 (NCHN), 133.8 (NCHCN), 117.5 (NCHCN), 96.9 ( $\text{CH}_2\text{CC}$ ), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{CC}$ ), 51.2 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 32.4 ( $\text{CH}_3$ ).

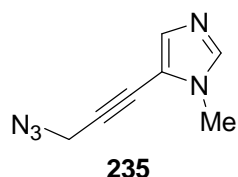
**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 136 (100)  $[M]^+$ .

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3146, 3107, 2952, 2906, 2834, 2742, 2222, 1719, 1681, 1648, 1546, 1499, 1467, 1439, 1414, 1357, 1321, 1280, 1232, 1207, 1123, 1116, 1074, 1033, 1022, 980, 956, 916, 864, 824, 785, 741, 701, 660.

**UV** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 245 nm (3.11).

**HREIMS** ( $\text{C}_7\text{H}_8\text{IN}_2$ ,  $[M]^+$ ): ber. 136.0637, gef. 136.0622.

### 5-(3-Azido-prop-1-ynyl)-1-methyl-1H-imidazol (**235**)



Zu einer Lösung von Alkohol **229** (1.20 g, 8.80 mmol, 1.0 Äq.) in THF (40 mL) wurden DPPA (**131**, 2.30 mL, 10.6 mmol, 1.2 Äq.) und DBU (2.60 mL, 17.6 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung bei RT 24 h gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und **235** (856 mg, 2.76 mmol, 69%) nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, EtOAc) als braunes hochviskoses Öl erhalten.

**DC** [Kieselgel, EtOAc]:  $R_f$  = 0.21.

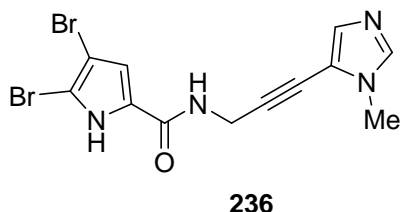
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.37 (s, 1 H, NCHN), 7.22 (s, 1 H, NCHCN), 4.12 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 3.59 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 138.4 (NCHN), 135.0 (NCHCN), 114.7 (NCHCN), 88.4 ( $\text{CH}_2\text{CC}$ ), 75.2 ( $\text{CH}_2\text{CC}$ ), 40.4 ( $\text{CH}_3$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ).

**MS** (EI):  $m/z$  (%): 161 (31)  $[M]^+$ , 119 (100).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3353, 3113, 2949, 2234, 2101, 1653, 1541, 1489, 1419, 1334, 1280, 1226, 1117, 992, 914, 860, 823, 693, 660.

**HREIMS** ( $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_5$ ,  $[M]^+$ ): ber. 161.0701, gef. 161.0673.

**4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(3-methyl-3*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-amid (**236**)**

Variante 1: Aus Azid **235**.

Zu einer Lösung von Azid **235** (761 mg, 4.73 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (30 mL) wurde festes Na<sub>2</sub>S (technisches Na<sub>2</sub>S-Hydrat, ca. 35%ig, 3.4 g, ca. 3 Äq.) zugegeben.

Nach etwa 24 h (DC-Kontrolle) war die Reduktion abgeschlossen. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (100 mL), gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (6 × 100 mL) nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O/gesättigter NaCl-Lösung (1:2, 1 × 100 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO<sub>4</sub> wurde filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Amin (**DC** [Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (100:10:1)]:  $R_f = 0.15$ ) wurde in MeCN (20 mL) gelöst und mit Trichlormethylketon **70** (1.85 g, 5.00 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Nach 24 h wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (100:10:1)) gereinigt. Man erhielt **236** (588 mg, 1.50 mmol, 32% ausgehend von **235**) als farblosen Feststoff.

Variante 2: Sonogashira-Reaktion

5-Iod-1-methyl-1*H*-imidazol (**233**, 416 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (70 mg, 0.10 mmol, 5 mol-%), CuI (39 mg, 0.20 mmol, 10 mol-%) und *i*Pr<sub>2</sub>NH (0.57 mL, 4.0 mmol, 2.0 Äq.) wurden in THF (40 mL) gelöst und im Argongegenstrom sorgfältig entgast. Dazu wurde eine Lösung von Alkin **220** (857 mg, 2.80 mmol, 1.4 Äq.) in THF (10 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 48 h wurde die Lösung filtriert, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (25:1)) gereinigt. Man erhielt **236** (580 mg, 1.50 mmol, 75%) als farblosen Feststoff.

**Schmp:** 215 °C (Zersetzung).

**DC** [Kieselgel, EtOAc]:  $R_f = 0.12$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 12.78 (s, br, 1 H, BrCNH), 8.69 (t,  $^3J = 5.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7.72 (s, 1 H, NCHN), 7.20 (s, 1 H, NCCHN), 6.97 (s, 1 H, BrCCH), 4.32 (d,  $^3J = 5.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.61 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 158.5 (CO), 139.0 (NCHN), 133.3 (NCHCN), 127.5 (CHCCO), 114.9 (NCHCN), 112.9 (BrCCH), 105.0 (BrCNH), 97.9 (BrCCH), 93.8 ( $\text{CH}_2\text{CC}$ ), 70.2 ( $\text{CH}_2\text{CC}$ ), 31.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ).

**MS** (ESI+):  $m/z$  (%): 389/387/385 (50/100/37)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**MS** (ESI-):  $m/z$  (%): 387/385/383 (36/100/37)  $[\text{M}-\text{H}^-]$ .

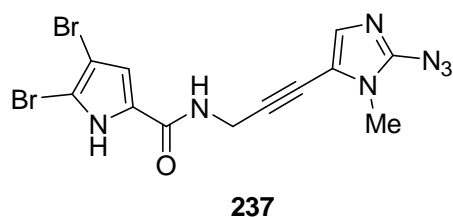
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3148, 3108, 3060, 2950, 2851, 2769, 2653, 2357, 2335, 1652, 1568, 1530, 1487, 1429, 1416, 1402, 1347, 1310, 1281, 1240, 1223, 1117, 1059, 971, 919, 832, 760, 753.

**UV** (DMSO):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 274 nm (3.23)

**HRESIMS** ( $\text{C}_{12}\text{H}_{11}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_4\text{O}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): ber. 386.9280, gef. 386.9262.

**HRESIMS** ( $\text{C}_{12}\text{H}_9^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_4\text{O}$ ,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): ber. 384.9123, gef. 384.9137.

#### 4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(2-azido-3-methyl-3*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-amid (**237**)



$n\text{BuLi}$  (2.5 M in Hexan, 1.6 mL, 4.0 mmol, 4.0 Äq.) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (0.59 mL, 4.2 mmol, 4.2 Äq.) in trockenem THF (5 mL) getropft und 15 min gerührt. Bei -78 °C wurde die LDA-Lösung zu einer Lösung von **236** (386 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (70 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 0.5 h bei -78 °C gerührt und Tosylazid (296 mg, 1.50 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach 10 min wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Pufferlösung (pH 7, 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) abgebrochen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der

Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  (1:1)) gereinigt. Man erhielt **237** (278 mg, 0.65 mmol, 65%) als gelben Feststoff.

**DC** [Kieselgel, EtOAc]:  $R_f = 0.76$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 12.77$  (s, br, 1 H, BrCNH), 8.68 (t,  $^3J = 5.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7.14 (s, 1 H, NCCHN), 6.96 (s, 1 H, BrCCH), 4.31 (d,  $^3J = 5.5$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.35 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 158.5$  (CO), 140.1 ( $\text{NCN}_3\text{N}$ ), 131.5 ( $\text{NCHCN}$ ), 127.4 ( $\text{CHCCO}$ ), 114.4 ( $\text{NCHCN}$ ), 112.9 (BrCCH), 105.1 (BrCNH), 97.9 (BrCCH), 94.1 ( $\text{CH}_2\text{CC}$ ), 70.0 ( $\text{CH}_2\text{CC}$ ), 29.8 ( $\text{CH}_3$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ).

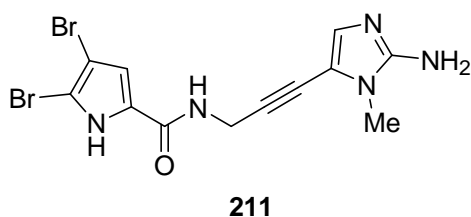
**MS** (ESI-):  $m/z$  (%): 428/426/424(45/100/47)  $[\text{M-H}]^-$ .

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3122, 2950, 2851, 2653, 2357, 2138, 1628, 1555, 1563, 1407, 1385, 1308, 1210, 1152, 1084, 974, 823, 749.

**UV** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 276 nm (3.33)

**HRESIMS** ( $\text{C}_{12}\text{H}_8^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_7\text{O}$ ,  $[\text{M-H}]^-$ ): ber. 425.9137, gef. 425.9131.

#### 4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(2-amino-3-methyl-3*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-amid (**211**)



Zu einer Lösung von Azid **237** (200 mg, 0.47 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (20 mL) wurde festes  $\text{Na}_2\text{S}$  (technisches  $\text{Na}_2\text{S}$ -Hydrat, ca. 35%ig, 1.13 g, ca. 10 Äq.) zugegeben. Nach 18 h (DC-Kontrolle) war die Reduktion abgeschlossen. Die Reaktionsmischung wurde mit *n*BuOH (150 mL), gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit *n*BuOH (50 mL) nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (3 × 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  aq. (70:10:1)) gereinigt.



Man erhielt **211** (162 mg, 0.40 mmol, 86%) als gelben Feststoff.

**Schmp:** 190-193 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> (70:10:1)]:  $R_f = 0.28$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 6.90$  (s, 1 H, NCCHN), 6.81 (s, 1 H, BrCCH), 4.33 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>NH), 3.40 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 161.4$  (CO), 140.1 (NCNH<sub>2</sub>N), 128.4 (CHCCO), 123.8 (NCHCN), 114.7 (NCHCN), 113.0 (BrCCH), 106.6 (BrCNH), 100.1 (BrCCH), 94.4 (CH<sub>2</sub>CC), 70.8 (CH<sub>2</sub>CC), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>3</sub>).

**MS** (ESI+): m/z (%): 404/402/400 (47/100/37) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS** (ESI-): m/z (%): 402/400/398 (42/100/44) [M-H]<sup>-</sup>.

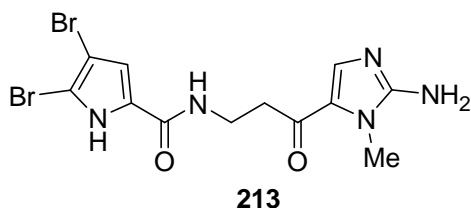
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3411, 3148, 3104, 3049, 2945, 2851, 2665, 2356, 2330, 2214, 1644, 1559, 1516, 1432, 1405, 1396, 1350, 1309, 1241, 1215, 1056, 977, 922, 812, 752.

**UV** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 275 nm (3.28)

**HRESIMS** (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrN<sub>5</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 401.9388, gef. 401.9366.

**HRESIMS** (C<sub>12</sub>H<sub>10</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrN<sub>5</sub>O, [M-H]<sup>-</sup>): ber. 399.9232, gef. 399.9238.

#### 4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(2-amino-3-methyl-3*H*-imidazol-4-yl)-3-oxo-propyl]-amid (**213**)



Eine Lösung von Alkin **211** (40 mg, 0.10 mmol) in MeOH (1 mL) wurde mit Ameisensäure (0.1 mL) versetzt und im Vakuum eingedunstet. Das erhaltene Formiat wurde in H<sub>2</sub>O/EtOH (4:1, 40 mL) gelöst und in einem Druckrohr für 24 h auf 95 °C erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Lösemittel im

Vakuum entfernt. Man erhielt **213** (38 mg, 0.09 mmol, 90%) als hellbraunen Feststoff.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> (70:10:1)]:  $R_f = 0.30$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12.68$  (s, br, 1 H, BrCNH), 8.24 (t,  $^3J = 5.5$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>NH), 7.72 (s, 1 H, NCCHN), 6.88 (s, 1 H, BrCCH), 3.58 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 3.47 (dt,  $^3J = 5.5, 6.8$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3.36 (s, br, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.86 (t,  $^3J = 6.8$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 185.9$  (CH<sub>2</sub>CO), 158.7 (NHCO), 153.7 (NCNH<sub>2</sub>N), 136.1 (NCHCN), 128.0 (CHCCO), 125.9 (NCHCN), 112.5 (BrCCH), 104.3 (BrCNH), 97.7 (BrCCH), 37.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 35.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 30.7 (CH<sub>3</sub>).

**MS** (ESI+):  $m/z$  (%): 422/420/418 (52/100/42) [M+H]<sup>+</sup>.

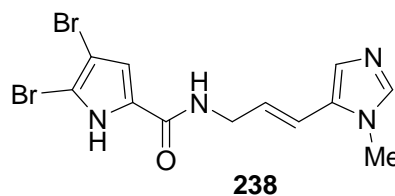
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3114, 3039, 1713, 1680, 1655, 1560, 1519, 1390, 1318, 1235, 1191, 1135, 1096, 1000, 827, 758, 615.

**HRESIMS** (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 419.9494, gef. 419.9471.

#### 4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(3-methyl-3*H*-imidazol-4-yl)-allyl]-amid (**238**)

Zu einer Lösung von Azid **235** (1.46 mg, 9.00 mmol, 1.0 Äq.) in THF (50 mL) wurde bei 0 °C Red-Al (ca. 3.5 M in Toluol, 3.0 mL, ca. 31.5 mmol, ca. 3.5 Äq.) zugegeben.

Nach 3 h wurde H<sub>2</sub>O (30 mL) und 2 N HCl (4 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit Et<sub>2</sub>O (50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 2 N NaOH auf pH > 10 gebracht und mit *n*BuOH (6 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phase wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und im Vakuum eingengt. Das Amin (**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (70:10:1)]:  $R_f = 0.22$ ) wurde in MeCN (40 mL) gelöst und mit Trichlormethylketon **70** (3.33 g, 9.00 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach 24 h wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand



durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, EtOAc, dann EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (100:10:1)) gereinigt. Man erhielt **238** (329 mg, 0.85 mmol, 9% ausgehend von **235**) als hellgelben Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 12.73 (s, br, 1 H, BrCNH), 8.38 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>NH), 7.56 (s, 1 H, NCHN), 7.09 (s, 1 H, NCHCN), 6.98 (s, 1 H, BrCCH), 6.44 (d, <sup>3</sup>J = 16.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH), 6.07 (dt, <sup>3</sup>J = 16.0 Hz, 6.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH), 3.99 (m, 2 H, CHCH<sub>2</sub>NH), 3.59 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 158.6 (CO), 138.7 (NCHN), 129.8 (NCHCN), 128.0 (CHCCO), 126.4 (NCHCN), 126.3 (CH<sub>2</sub>CHCH), 117.2 (CH<sub>2</sub>CHCH), 112.6 (BrCCH), 104.6 (BrCNH), 97.8 (BrCCH), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>3</sub>).

**MS** (ESI+): m/z (%): 391/389/387 (48/100/33) [M+H]<sup>+</sup>.

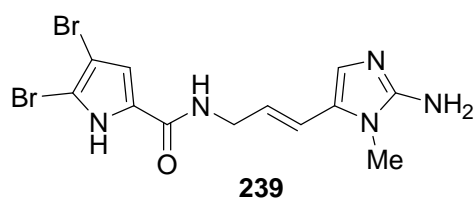
**MS** (ESI-): m/z (%): 389/387/385 (38/100/36) [M-H]<sup>-</sup>.

**UV** (DMSO): λ<sub>max</sub> (log ε) = 276 nm (3.35)

**HRESIMS** (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrN<sub>4</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 388.9436, gef. 388.9421.

**HRESIMS** (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrN<sub>4</sub>O, [M-H]<sup>-</sup>): ber. 386.9279, gef. 386.9295.

#### 4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(2-amino-3-methyl-3*H*-imidazol-4-yl)-allyl]-amid (**239**)



*n*BuLi (2.6 M in Toluol, 1.36 mL, 3.54 mmol, 5.0 Äq.) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von *i*Pr<sub>2</sub>NH (0.55 mL, 3.90 mmol, 5.5 Äq.) in trockenem THF (10 mL) getropft und 15 min gerührt. Bei –78 °C wurde die LDA-Lösung zu einer Lösung von **238** (275 mg, 0.71 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (60 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei –78 °C gerührt und Tosylazid (270 mg, 1.07 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach 10 min wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Pufferlösung (pH 7, 50 mL) abgebrochen. Festes Na<sub>2</sub>S (technisches Na<sub>2</sub>S-Hydrat, ca. 35%ig, 0.85 g, ca. 5 Äq.) und MeOH (20 mL) wurden zugegeben. Nach etwa 48 h (DC-Kontrolle) war die Reduktion

abgeschlossen. Die Reaktionsmischung wurde mit *n*BuOH (50 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit *n*BuOH (3 × 50 mL) nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (70:10:1)) gereinigt. **239** (160 mg, 0.40 mmol, 57%) konnte als gelber Feststoff erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 6.84 (s, 1 H, BrCCH), 6.64 (s, 1 H, NCHCN), 6.31 (d, br, <sup>3</sup>J = 15.9 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH), 5.96 (dt, <sup>3</sup>J = 15.9 Hz, 6.2 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHCH), 4.03 (dd, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 2 H, CHCHCH<sub>2</sub>), 3.37 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>).

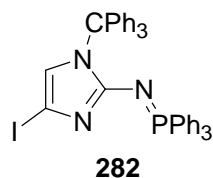
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 161.6 (CO), 151.6 (NCNH<sub>2</sub>N), 129.8 (NCHCN), 128.9 (NCHCN), 127.6 (CHCCO), 124.3 (CH<sub>2</sub>CHCH), 121.8 (NCHCN), 119.7 (CH<sub>2</sub>CHCH), 114.4 (BrCCH), 106.3 (BrCNH), 100.0 (BrCCH), 42.5 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>).

**MS** (ESI+): m/z (%): 406/404/402 (37/100/26) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRESIMS** (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrN<sub>5</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 403.9545, gef. 403.9532.

#### 4. Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.3

##### 4-Iod-1-trityl-1*H*-imidazol-2-yl-triphenylphosphoranylidinamin (**282**)



*n*BuLi (2.5 M in Hexan, 30.0 mL, 75.0 mmol, 1.5 Äq.) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von *i*Pr<sub>2</sub>NH (11.3 mL, 80.0 mmol, 1.6 Äq.) in trockenem THF (50 mL) getropft und 15 min gerührt. Bei –78 °C wurde die LDA-Lösung zu einer Lösung von 4-Iod-1-trityl-1*H*-imidazol (**125**, 21.80 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (300 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei –78 °C gerührt und Tosylazid (14.80 g, 75.0 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach 10 min wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Pufferlösung (pH 7, 50 mL) abgebrochen, festes PPh<sub>3</sub> (19.67 g, 75.0 mmol, 1.5 Äq.) innerhalb von 30 min portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung 24 h bei RT gerührt. Ein Teil von **282** (etwa 20-25%) konnte durch Filtration analysenrein erhalten werden. Zum Filtrat wurden H<sub>2</sub>O (500 mL) gegeben und das THF im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit H<sub>2</sub>O (200 mL) und 2 N HCl (100 mL) gewaschen, im Vakuum getrocknet und zur Reinigung in Et<sub>2</sub>O (300 mL) suspendiert und 2 h gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert, mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet. **282** (28.83 g, 40.5 mmol, 81%) wurde als gelbes Pulver erhalten.

**Schmp:** 208-209 °C.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (10:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.30.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.45-7.37 (m, 3 H, Phenyl-CH), 7.34-7.14 (m, 27 H, Phenyl-CH), 6.52 (d, <sup>5</sup>*J*(H, P) = 2.4 Hz, 1 H, NCHCl).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.4 (NC(NP)N), 143.3 (3 C, Phenyl-C<sub>quart</sub>), 133.0 (d, 6 C, <sup>2</sup>*J*(C, P) = 10.4 Hz, P-Phenyl-CH), 131.3 (d, 3 C, <sup>4</sup>*J*(C, P) = 2.9 Hz, P-Phenyl-CH), 130.3 (6 C, Phenyl-CH), 129.6 (d, 3 C, <sup>1</sup>*J*(C, P) = 101.4 Hz, P-Phenyl-C<sub>quart</sub>), 127.9 (d, 6 C, <sup>3</sup>*J*(C, P) = 12.6 Hz, P-Phenyl-CH), 127.2 (6 C, Phenyl-CH), 126.4 (3 C, Phenyl-CH), 121.5 (d, <sup>4</sup>*J*(C, P) = 1.7 Hz, NCHClN), 76.7 (NCHClN), 74.2 (CPh<sub>3</sub>).

**MS** (ESI+):  $m/z$  (%): 712 (16)  $[M+H]^+$ , 587 (63), 586 (77), 343 (52), 243 (100).

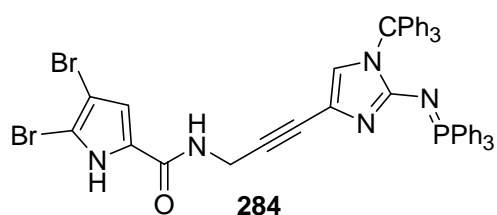
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3155, 3056, 3022, 1577, 1515, 1486, 1446, 1436, 1399, 1363, 1240, 1186, 1149, 1111, 1042, 1027, 999, 928, 904, 749, 730, 720, 691, 668, 639.

**UV** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 295 (2.69), 266 nm (2.90).

**HRESIMS** ( $\text{C}_{40}\text{H}_{32}\text{IN}_3\text{P}$ ,  $[M+H]^+$ ): ber. 712.1379, gef. 712.1357.

**EA** ber. C 67.52, H 4.39, N 5.91  
gef. C 67.48, H 4.37, N 5.84.

**4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(2-triphenylphosphoranylidenamino-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-amid (**284**)**



Iminophosphan **282** (3.56 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.),  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$  (175 mg, 0.25 mmol, 5 mol-%),  $\text{CuI}$  (95 mg, 0.50 mmol, 10 mol-%) und  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (1.5 mL, 10 mmol, 2.0 Äq.) wurden in

THF (200 mL) gelöst und im Argongegenstrom sorgfältig entgast. Dazu wurde eine Lösung von Alkin **220** (2.14 g, 7.00 mmol, 1.4 Äq.) in THF (50 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 48 h wurde die Lösung filtriert, EtOAc (250 mL) zugegeben und die organische Phase mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (250 mL) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung ( $2 \times 150$  mL) gewaschen. Nach Trocknung über  $\text{MgSO}_4$  wurde das Lösemittel entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel,  $\text{CHCl}_3$  bis  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  (1:1)) gereinigt. **284** (3.72 g, 4.20 mmol, 84%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

**Schmp:** 187-188 °C.

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  (1:1)]:  $R_f = 0.29$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 12.46$  (s, br, 1 H,  $\text{BrCNH}$ ), 8.26 (t,  $^3J = 5.0$  Hz, 1 H,  $\text{NHCO}$ ), 7.51-7.45 (m, 3 H, Phenyl- $\text{CH}$ ), 7.36-7.29 (m, 6 H, Phenyl- $\text{CH}$ ), 7.25-7.16

(m, 21 H, Phenyl-CH), 6.87 (s, 1 H, BrCCH), 6.51 (d,  $^5J$  (H, P) = 2.4 Hz, 1 H, NCHCN), 4.08 (d,  $^3J$  = 5.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 158.0 (CO), 151.8 (NC(NP)N), 142.6 (3 C, Phenyl-C<sub>quart</sub>), 131.9 (d, 6 C,  $^2J$  (C, P) = 10.2 Hz, P-Phenyl-CH), 131.3 (3 C, P-Phenyl-CH), 129.2 (6 C, Phenyl-CH), 128.9 (d, 3 C,  $^1J$  (C, P) = 101.6 Hz, P-Phenyl-C<sub>quart</sub>), 127.7 (d, 6 C,  $^3J$  (C, P) = 12.2 Hz, P-Phenyl-CH), 127.5 (CHCCO), 126.8 (6 C, Phenyl-CH), 126.3 (3C, Phenyl-CH), 120.9 (NCHCN), 116.6 (NCHCN), 112.7 (BrCCH), 104.2 (BrCNH), 97.5 (BrCCH), 84.1 (CH<sub>2</sub>CC), 78.7 (CH<sub>2</sub>CC), 73.5 (CPh<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>).

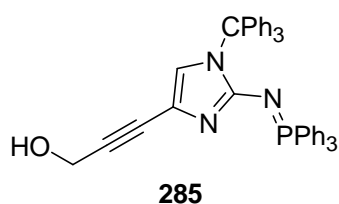
**MS** (ESI+):  $m/z$  (%) = 892/890/888 (55/100/36) [M+H]<sup>+</sup>.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3117, 3053, 3028, 1639, 1576, 1565, 1517, 1491, 1444, 1392, 1362, 1322, 1246, 1156, 1140, 1108, 1044, 1025, 999, 976, 942, 843, 745, 718, 691, 650, 619.

**UV** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 274 nm (3.36).

**HRESIMS** (C<sub>48</sub>H<sub>37</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OP, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 888.1102, gef. 888.1086.

### 3-(2-Triphenylphosphoranylidenamino-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-in-1-ol (285)



Iminophosphoran **282** (3.56 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (175 mg, 0.25 mmol, 5 mol-%), CuI (95 mg, 0.50 mmol, 10 mol-%) und *i*Pr<sub>2</sub>NH (1.5 mL, 10 mmol, 2.0 Äq.) wurden in THF (200 mL) gelöst und im Argon-gegenstrom sorgfältig entgast. Dazu wurde eine Lösung von Propargylalkohol (**126**, 1.2 mL, 20 mmol, 4.0 Äq.) in THF (50 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 48 h wurde die Lösung filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit CHCl<sub>3</sub> (50 mL) und EtOAc (50 mL) versetzt, für 30 min bei 40-45 °C gerührt und anschließend auf 4 °C gekühlt. Der entstandene braune Niederschlag wurde abfiltriert, in THF (100 mL) gelöst und durch Filtration über

Kieselgel (ca. 5 cm Höhe bei 4 cm Säulendurchmesser, EtOAc) gereinigt. Man erhielt **285** (2.49 g, 3.89 mmol, 78%) als hellgelben Feststoff.

**Schmp:** 208 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel, EtOAc]:  $R_f = 0.56$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 7.51\text{-}7.46$  (m, 3 H, Phenyl-CH), 7.35-7.30 (m, 6 H, Phenyl-CH), 7.26-7.13 (m, 21 H, Phenyl-CH), 6.51 (d,  $^5J$  (H, P) = 2.5 Hz, 1 H, NCHCN), 5.00 (t,  $^3J = 5.8$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 4.08 (d,  $^3J = 5.8$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.5 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 152.1$  (d,  $^2J$  (C, P) = 4.3 Hz, NC(NP)N), 142.7 (3 C, Phenyl-C<sub>quart</sub>), 132.2 (d, 6 C,  $^2J$  (C, P) = 10.2 Hz, P-Phenyl-CH), 131.7 (d, 3 C,  $^4J$  (C, P) = 2.8 Hz, P-Phenyl-CH), 129.5 (6 C, Phenyl-CH), 129.0 (d, 3 C,  $^1J$  (C, P) = 101.4 Hz, P-Phenyl-C<sub>quart</sub>), 128.1 (d, 6 C,  $^3J$  (C, P) = 12.2 Hz, P-Phenyl-CH), 127.2 (6 C, Phenyl-CH), 126.6 (3C, Phenyl-CH), 120.9 (NCHCN), 117.0 (NCHCN), 87.8 (CCCH<sub>2</sub>OH), 80.5 (CCCH<sub>2</sub>OH), 73.7 (CPh<sub>3</sub>), 49.4 (CH<sub>2</sub>OH).

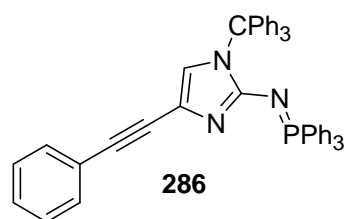
**MS** (ESI+): m/z (%): 641 (48), 640 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3165, 3059, 2994, 2837, 2226, 1736, 1577, 1558, 1513, 1491, 1436, 1390, 1366, 1311, 1236, 1184, 1163, 1142, 1112, 1056, 1041, 1023, 995, 934, 917, 883, 752, 735, 722, 691.

**UV** (DMSO):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 267 nm (3.71)

**HRESIMS** (C<sub>43</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>OP, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 640.2518, gef. 640.2492.

#### 4-Phenylethynyl-1-trityl-1H-imidazol-2-yl-triphenylphosphoranylidenaamin (**286**)



Iminophosphan **282** (712 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0.05 mmol, 5.0 mol-%), CuI (20 mg, 0.10 mmol, 10 mol-%) und *i*Pr<sub>2</sub>NH (0.2 mL, 3.5 mmol, 3.5



Äq.) wurden in THF (200 mL) gelöst und im Argongegenstrom sorgfältig entgast. Dazu wurde eine Lösung von Phenylacetylen (**283**, 0.4 mL, 3.5 mmol, 3.5 Äq.) in THF (50 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 48 h wurde die Lösung filtriert, EtOAc (100 mL) zugegeben und die organische Phase mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub> bis CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (4:1)) gereinigt. **286** (426 mg, 0.62 mmol, 62%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

**Schmp:** 240 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (10:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.26.

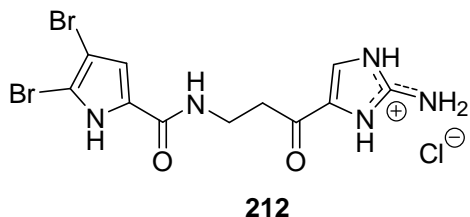
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7.36-7.32 (m, 5 H, Phenyl-CH), 7.26-7.24 (m, 5 H, Phenyl-CH), 7.20-7.09 (m, 25 H, Phenyl-CH), 6.83 (d, <sup>5</sup>*J* (H, P) = 2.5 Hz, 1 H, NCCHN).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 152.4 (d, <sup>2</sup>*J* (C, P) = 5.0 Hz, NC(NP)N), 143.3 (3 C, Phenyl-C<sub>quart</sub>), 132.8 (d, 6 C, <sup>2</sup>*J* (C, P) = 10.3 Hz, P-Phenyl-CH), 131.3 (d, 3 C, <sup>4</sup>*J* (C, P) = 2.5 Hz, P-Phenyl-CH), 131.2 (2 C, Phenyl-CH), 130.3 (6 C, Phenyl-CH), 129.8 (d, 3 C, <sup>1</sup>*J* (C, P) = 102.7 Hz, P-Phenyl-C<sub>quart</sub>), 128.0 (d, 6 C, <sup>3</sup>*J* (C, P) = 12.8 Hz, P-Phenyl-CH), 127.9 (2 C, Phenyl-CH), 127.2 (6 C, Phenyl-CH), 127.1 (Phenyl-CH), 126.4 (3C, Phenyl-CH), 124.3 (Phenyl-C<sub>quart</sub>), 122.7 (NCHCN), 117.4 (NCHCN), 87.8 (CCPh), 86.4 (CCPh), 74.3 (CPh<sub>3</sub>).

**MS** (ESI+): *m/z* (%): 687 (37), 686 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3057, 2216, 1590, 1577, 1551, 1516, 1484, 1437, 1433, 1355, 1325, 1237, 1188, 1150, 1124, 1106, 1084, 1068, 1039, 1025, 999, 940, 916, 895, 880, 813, 769, 754, 748, 735, 718, 703, 687, 669, 647

**HRESIMS** (C<sub>48</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>P, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 686.2725, gef. 686.2697.

**4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(2-amino-1*H*-imidazol-4-yl)-3-oxo-propyl]-amid (**212**)**

Eine Lösung von Alkin **284** (445 mg, 0.50 mmol) in THF/6N HCl (2:1, 30 mL) wurde 24 h unter Rückfluss auf 65 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurden H<sub>2</sub>O (250 mL), MeOH (50 mL) und Et<sub>2</sub>O (400 mL) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 200 mL) gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in MeOH (20 mL) und H<sub>2</sub>O (20 mL) gelöst und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel RP-18, 0.5% HOAc in H<sub>2</sub>O/MeOH (2:1)) gereinigt. Man erhielt **212** (HCl-Salz, 115 mg, 0.26 mmol, 52%) als hellgelben Feststoff.

**Schmp:** 242-244 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel RP-18, 0.5% HOAc in H<sub>2</sub>O/MeOH (3:4)]: *R<sub>f</sub>* = 0.33.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7.79 (s, 1 H, NCCHN), 6.77 (s, 1 H, BrCCH), 3.65 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>NH), 3.05 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 2 H, COCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 188.7 (CH<sub>2</sub>CO), 161.8 (NHCO), 150.2 (NC(NH<sub>2</sub>)N), 128.66, 128.68 (CHCCO, NCHCN), 122.6 (NCHCN), 114.3 (BrCCH), 106.2 (BrCNH), 100.0 (BrCCH), 38.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 36.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH).

**MS** (ESI+): *m/z* (%): 408/406/404 (56/100/36) [M+H<sup>+</sup>].

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3301, 3116, 2897, 1699, 1657, 1612, 1578, 1533, 1420, 1396, 1339, 1243, 1202, 1082, 980, 947, 810, 750, 685.

**UV** (MeOH): λ<sub>max</sub> (log ε) = 280 nm (4.26).

**HRESIMS** (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 403.9358, gef. 403.9340.

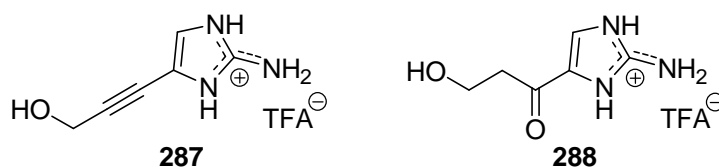
Durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (20:10:1)) konnte

**212** als freie Base für die Analyse isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.66 (s, 1 H, NCCHN), 6.77 (s, 1 H, BrCCH), 3.64 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>NH), 3.00 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2 H, COCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 188.7 (CH<sub>2</sub>CO), 161.8 (NHCO), 147.4 (NC(NH<sub>2</sub>)N), 145.6 (NCHCN), 129.3 (NCHCN), 128.8 (CHCCO), 114.4 (BrCCH), 106.2 (BrCNH), 100.0 (BrCCH), 38.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 36.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH).

### 3-(2-Amino-1H-imidazol-4-yl)-prop-2-in-1-ol (**287**) und 1-(2-Amino-1H-imidazol-4-yl)-3-hydroxy-propan-1-on (**288**)



Variante 1: Alkohol **285** (538 mg, 0.84 mmol) wurde in TFA (5 mL) und H<sub>2</sub>O (1 mL) gelöst und 24 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in MeOH (50 mL) gelöst und mit H<sub>2</sub>O (250 mL) und Et<sub>2</sub>O (300 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (2 × 150 mL) gewaschen und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (Kieselgel RP-18, 0.5% TFA in H<sub>2</sub>O/MeOH (8:1)) gereinigt. Man erhielt Alkin **287** (TFA-Salz, 20 mg, 0.08 mmol, 9%) und Keton **288** (TFA-Salz, 82 mg, 0.53 mmol, 36%) als gelbe Feststoffe.

Variante 2: Alkohol **285** (320 mg, 0.50 mmol) wurde in HCO<sub>2</sub>H (10 mL) und H<sub>2</sub>O (2 mL) gelöst und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in MeOH (5 mL) gelöst und mit H<sub>2</sub>O (20 mL) versetzt. Die Suspension wurde filtriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel RP-18, 0.5% HCO<sub>2</sub>H in H<sub>2</sub>O/MeOH (4:1)) gereinigt. Man erhielt **288** (Formiat, 66 mg, 0.33 mmol, 66%) als gelben Feststoff.

**287** (TFA-Salz):

**DC** [Kieselgel RP-18, MeOH/0.5% TFA in H<sub>2</sub>O (1:5)]:  $R_f$  = 0.63.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.01 (s, 1 H, NCHCN), 4.38 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150.8 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 148.7$  ( $\text{NCNH}_2\text{NH}$ ), 118.7 ( $\text{NCHCN}$ ), 110.6 ( $\text{NCHCN}$ ), 94.7 ( $\text{CH}_2\text{CC}$ ), 72.1 ( $\text{CH}_2\text{CC}$ ), 51.0 ( $\text{CH}_2$ ).

**MS** (ESI+):  $m/z$  (%): 138 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3288, 3154, 3025, 2769, 2238, 1788, 1667, 1435, 1356, 1187, 1133, 1043, 1008, 914, 839, 796, 721.

**HRESIMS** ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_3\text{O}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): ber. 138.0667, gef. 138.0661.

**288** (TFA-Salz):

**DC** [Kieselgel RP-18,  $\text{MeOH}/0.5\%$  TFA in  $\text{H}_2\text{O}$  (1:5)]:  $R_f = 0.68$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.79$  (s, 1 H,  $\text{NCCHN}$ ), 3.91 (t,  $^3J = 6.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.94 (t,  $^3J = 6.3$  Hz, 2 H,  $\text{COCH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150.8 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 189.2$  ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 150.4 ( $\text{NC}(\text{NH}_2)\text{N}$ ), 129.1 ( $\text{NCHCN}$ ), 122.7 ( $\text{NCHCN}$ ), 58.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 41.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ).

**MS** (ESI+):  $m/z$  (%): 156 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3310, 3149, 1787, 1698, 1654, 1614, 1428, 1392, 1308, 1177, 1123, 1044, 1020, 927, 830, 798, 721.

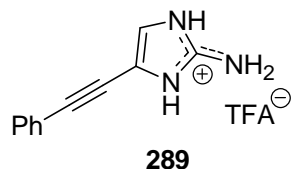
**HRESIMS** ( $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): ber. 156.0773, gef. 156.0766.

Durch Flash-Chromatographie (Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$  aq. (40:10:1)) konnte **288** als freie Base für die Analyse isoliert werden.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.51$  (s, 1 H,  $\text{NCCHN}$ ), 3.88 (t,  $^3J = 6.3$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.86 (t,  $^3J = 6.3$  Hz, 2 H,  $\text{COCH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 188.8$  ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 155.5 ( $\text{NC}(\text{NH}_2)\text{N}$ ), 136.5 ( $\text{NCHCN}$ ), 130.5 ( $\text{NCHCN}$ ), 59.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 41.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ).

#### 4-Phenylethynyl-1*H*-imidazol-2-ylamin (**289**)



**289**

Iminophosphoran **282** (712 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.),  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$  (35 mg, 0.05 mmol, 5.0 mol-%),  $\text{CuI}$  (20 mg, 0.10 mmol, 10 mol-%) und  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (0.2 mL, 3.5 mmol, 3.5 Äq.) wurden in THF (200 mL) gelöst und im Argongegenstrom sorgfältig entgast. Dazu wurde eine Lösung von Phenylacetylen (**283**, 0.4 mL, 3.5 mmol, 3.5 Äq.) in THF (50 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 48 h wurde die Lösung filtriert, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit TFA (5 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) gelöst und 24 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in MeOH (50 mL) gelöst und mit  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) versetzt. Die Suspension wurde filtriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel RP-18, 0.5% TFA in  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (2:1)) gereinigt. Man erhielt **289** (TFA-Salz, 165 mg, 0.56 mmol, 56%) als gelben Feststoff.

**DC** [Kieselgel RP-18,  $\text{MeOH}/0.5\%$  AcOH in  $\text{H}_2\text{O}$  (8:6)]:  $R_f = 0.42$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.51\text{-}7.47$  (m, 2 H, Phenyl-CH), 7.41-7.35 (m, 3 H, Phenyl-CH), 7.09 (s, 1 H, NCHCN).

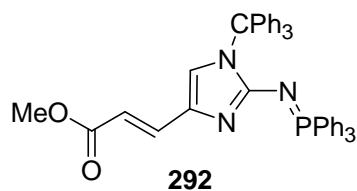
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 148.8$  ( $\text{NCNH}_2\text{NH}$ ), 132.5 (Phenyl-CH), 130.5 (Phenyl-CH), 129.8 (Phenyl-CH), 122.9 (Phenyl- $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 118.6 (NCHCN), 111.0 (NCHCN), 94.9 (PhCC), 76.5 (PhCC).

**MS** (ESI+):  $m/z$  (%): 184 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3337, 3193, 1778, 1686, 1489, 1445, 1197, 1138, 1023, 787, 775, 753, 724, 702, 688.

**UV** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 300 (4.10), 285 (4.10), 238 nm (4.02).

**HRESIMS** ( $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): ber. 184.0875, gef. 184.0866.

**3-(2-Triphenylphosphoranylidenamino-1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-acrylsäuremethylester (292)**

Iminophosphan **282** (3.56 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (70 mg, 0.10 mmol, 2.0 mol-%), Acrylsäuremethylester (**290**, 1.80 mL, 20.0 mmol, 4.00 Äq.) und NEt<sub>3</sub> (1.5 mL, 10 mmol, 2.0 Äq.) wurden in DMF (100 mL) für 48

h bei 100 °C unter Rückfluss erhitzt. Nachdem **282** vollständig verbraucht war (DC-Kontrolle), wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (10:1 bis 5:1)) gereinigt. Man erhielt **292** (1.24 g, 1.85 mmol, 37%) als gelben Feststoff.

**Schmp:** 231-232 °C.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (4:1)]:  $R_f = 0.42$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.43-7.37$  (m, 3 H, Phenyl-CH), 7.34-7.17 (m, 28 H, Phenyl-CH, CHCHCO), 6.76 (d, <sup>5</sup>J (H, P) = 2.6 Hz, 1 H, NCHCN), 6.09 (d, <sup>3</sup>J = 15.1 Hz, 1 H, COCH), 3.67 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 168.8$  (CO), 154.1 (d, <sup>2</sup>J (C, P) = 3.3 Hz, NC(NP)N), 143.2 (3 C, Phenyl-C<sub>quart</sub>), 137.9 (CHCHCO), 133.0 (d, 6 C, <sup>2</sup>J (C, P) = 10.2 Hz, P-Phenyl-CH), 132.7 (NCHCN), 131.4 (d, 3 C, <sup>4</sup>J (C, P) = 2.5 Hz, P-Phenyl-CH), 130.2 (6 C, Phenyl-CH), 129.3 (d, 3 C, <sup>1</sup>J (C, P) = 101.6 Hz, P-Phenyl-C<sub>quart</sub>), 127.9 (d, 6 C, <sup>3</sup>J (C, P) = 12.4 Hz, P-Phenyl-CH), 127.2 (6 C, Phenyl-CH), 126.5 (3C, Phenyl-CH), 122.2 (NCHCN), 111.1 (CHCO), 74.4 (CPh<sub>3</sub>), 50.1 (CH<sub>3</sub>).

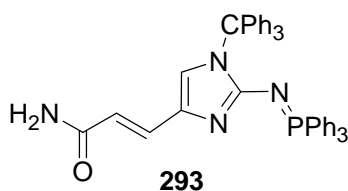
**MS** (ESI+):  $m/z$  (%) = 700 (100) [M+H<sup>+</sup>], 701 (46).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3150, 3058, 3024, 2948, 1702, 1703, 1621, 1576, 1545, 1514, 1491, 1435, 1374, 1354, 1292, 1266, 1246, 1233, 1216, 1189, 1149, 1125, 1107, 1020, 998, 974, 931, 906, 896, 880, 857, 747, 717, 690, 661, 643.

**UV** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 261 (3.11), 361 nm (3.21).

**HRESIMS** ( $C_{44}H_{37}N_3O_2P$ ,  $[M+H]^+$ ): ber. 670.2623, gef. 670.2628.

**3-(2-Triphenylphosphoranylidenamino-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-acrylamid (**293**)**



Iminophosphan **282** (712 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.),  $[Pd(PPh_3)_2]Cl_2$  (35 mg, 0.05 mmol, 5.0 mol-%), Acrylsäureamid (**291**, 335 mg, 5.00 mmol, 5.00 Äq.) und  $NEt_3$  (0.3 mL, 2.0 mmol, 2.0 Äq.) wurden in DMF (40 mL)

für 48 h bei 120 °C in einem Druckrohr erhitzt. Nachdem **282** vollständig verbraucht war (DC-Kontrolle), wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt. Man erhielt **293** (156 mg, 0.24 mmol, 24%) als gelben Feststoff.

**Schmp:** 162 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel, EtOAc/EtOH/ $NH_3$  (100:10:1)]:  $R_f = 0.41$ .

**$^1H$ -NMR** (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.43$ -7.40 (m, 3 H, Phenyl-CH), 7.32-7.30 (m, 6 H, Phneyl-CH), 7.29-7.23 (m, 12 H, Phenyl-CH), 7.19-7.18 (m, 9 H, Phenyl-CH), 7.11 (d,  $^3J = 15.0$  Hz, COCHCH), 6.72 (d,  $^5J(H, P) = 2.4$  Hz, 1 H, NCCHN), 6.10 (d,  $^3J = 15.0$  Hz, 1 H, COCH), 5.25 (s, br, 2 H,  $NH_2$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (150.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 169.5$  (CO), 153.8 (NC(NP)N), 143.3 (3 C, Phenyl- $C_{quart}$ ), 134.9 (CHCHCO), 132.9 (d, 6 C,  $^2J(C, P) = 10.2$  Hz, P-Phenyl-CH), 132.6 (NCHCN), 131.4 (3 C, P-Phenyl-CH), 130.2 (6 C, Phenyl-CH), 129.5 (d, 3 C,  $^1J(C, P) = 104.5$  Hz, P-Phenyl- $C_{quart}$ ), 128.0 (d, 6 C,  $^3J(C, P) = 12.3$  Hz, P-Phenyl-CH), 127.2 (6 C, Phenyl-CH), 126.5 (3C, Phenyl-CH), 121.6 (NCHCN), 113.7 (CHCO), 74.3 ( $CPh_3$ ).

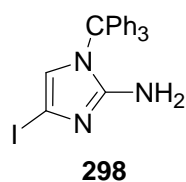
**MS** (ESI+):  $m/z$  (%) = 655 (100)  $[M+H]^+$ , 656 (56).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3451, 3054, 1671, 1597, 1551, 1521, 1491, 1436, 1386, 1366, 1267, 1232, 1184, 1152, 1108, 1044, 1026, 999, 976, 936, 906, 882, 856, 812, 746, 717, 691, 666, 648, 614.

**UV** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 267 (3.06), 352 nm (3.09).

**HRESIMS** (C<sub>43</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>OP, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 655.2627, gef. 655.2623.

#### 4-Iod-1-trityl-1H-imidazol-2-ylamin (**298**)



*n*BuLi (2.6 M in Toluol, 32.7 mL, 85.0 mmol, 1.7 Äq.) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von *i*Pr<sub>2</sub>NH (12.7 mL, 90.0 mmol, 1.8 Äq.) in trockenem THF (50 mL) getropft und 15 min gerührt. Bei –78 °C wurde die LDA-Lösung zu einer Lösung von 4-Iod-1-trityl-1H-imidazol (**125**, 21.80 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (300 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei –78 °C gerührt und Tosylazid (14.80 g, 75.0 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach 10 min wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Pufferlösung (pH 7, 50 mL) abgebrochen. Es wurden gesättigte NaCl-Lösung (50 mL), 2 N HCl (45 mL) und Et<sub>2</sub>O (700 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 2 N HCl/gesättigter NaCl-Lösung (1:5, 2 × 100 mL) und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung/gesättigter NaCl-Lösung (1:1, 100 mL) gewaschen.

Die organische Phase wurde im Vakuum auf etwa 300 mL eingengt und festes Na<sub>2</sub>S (technisches Na<sub>2</sub>S-Hydrat, ca. 35%ig, 36.0 g, ca. 3 Äq.), H<sub>2</sub>O (20 mL) und MeOH (20 mL) wurden zugegeben. Nach etwa 6 h (DC-Kontrolle) war die Reduktion abgeschlossen. Die Reaktionsmischung wurde mit Et<sub>2</sub>O (700 mL), gesättigter NaCl-Lösung (80 mL) und H<sub>2</sub>O (20 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O/gesättigter NaCl-Lösung (1:5, 3 × 100 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel auf etwa 20 mL eingengt und Lösung bei Raumtemperatur für 2 h stehen gelassen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Toluol (20 mL) gewaschen. Man erhält **298** (18.91 g, 41.9 mmol, 84%) als farblosen, feinkristallinen Feststoff.

**Schmp:** 154-156 °C.

**DC** [Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (10:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.40.



**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.37-7.33 (m, 9 H, Phenyl-CH), 7.21-7.17 (m, 6 H, Phenyl-CH), 6.44 (s, 1 H, NCHCl), 3.63 (s, br, 2 H, NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 150.1 (NCNH<sub>2</sub>), 141.0 (3 C, Phenyl-C<sub>quart</sub>), 129.9 (6 C, Phenyl-CH), 128.20 (6 C, Phenyl-CH), 128.16 (3 C, Phenyl-CH), 122.0 (NCHCl), 75.5 (NCHCl), 74.6 (CPh<sub>3</sub>).

**MS** (ESI+): m/z (%): 452 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 243 (85).

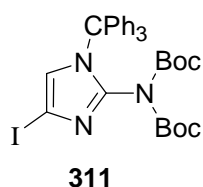
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3453, 3270, 3054, 1629, 1546, 1502, 1491, 1444, 1324, 1276, 1235, 1202, 1186, 1153, 1084, 1032, 749, 737, 695, 670, 639.

**UV** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 240 nm (3.94).

**HRESIMS** (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>IN<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 452.0618, gef. 452.0636.

**EA** ber. C 58.55, H 4.02, N 9.31  
gef. C 58.57, H 4.02, N 9.31.

#### (4-Iod-1-trityl-1*H*-imidazol-2-yl)-di-*tert*-butylimidodicarbonat (**311**)



2-Aminoimidazol **298** (4.513 g, 10.00 mmol, 1.0 Äq.) und Boc<sub>2</sub>O (5.456 g, 25.00 mmol, 2.5 Äq.) wurden in trockenem THF (10 mL) und *t*BuOH (10 mL) gelöst. NEt<sub>3</sub> (1.5 mL, ca. 1.1 Äq.) und DMAP (122 mg, 1.00 mmol, 10 mol-%) wurden zugegeben und die Reaktions-

mischung für 3 h unter Rückfluss auf 65 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden Et<sub>2</sub>O (200 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit 10%iger wässriger Zitronensäurelösung/gesättigter NaCl-Lösung (1:1, 2 × 100 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhielt das zweifach Boc-geschützte 2-Aminoimidazol **311** als hellgelben Schaum (reproduzierbar ca. 98% bis 102% d. Theorie, je nach Trocknungsgrad), welches direkt weiter umgesetzt werden konnte. Durch Umkristallisation aus *t*BuOH ließ sich **311** (3.90 g, 5.98 mmol, 60%) als farbloser Feststoff erhalten.

**DC** [Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (10:1)]:  $R_f = 0.85$ .

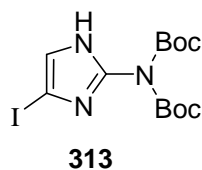
**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.33$ - $7.27$  (m, 9 H, Phenyl-CH),  $7.22$ - $7.20$  (m, 6 H, Phenyl-CH),  $6.57$  (s, 1 H, NCHCIN),  $1.35$  (s, 18 H, 2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 149.4$  (2 C, 2 × CO),  $141.8$  (3 C, Phenyl-C<sub>quart</sub>),  $140.4$  (NC(NBoc<sub>2</sub>)N),  $130.4$  (6 C, Phenyl-CH),  $130.2$  (NCHCIN),  $128.1$  (3 C, Phenyl-CH),  $127.7$  (6 C, Phenyl-CH),  $83.6$  (2 C, 2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  $78.2$  (NCHCIN),  $77.8$  (CPh<sub>3</sub>),  $27.9$  (6 C, 2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**MS** (ESI+): m/z (%): 652 (58) [M+H]<sup>+</sup>, 243 (100).

**HRESIMS** (C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): ber., gef. 652.1689.

#### (4-Iod-1*H*-imidazol-2-yl)-di-*tert*-butylimidodicarbonat (**313**)



Bei Sonogashira-Reaktionen von Trityl-geschütztem Iodimidazol **311** und Alkin **220** bei 50 °C konnte aus einer Probe **313** als farbloser Feststoff durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (5:1)) isoliert und identifiziert werden.

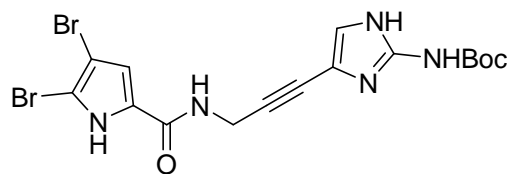
**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (3:1)]:  $R_f = 0.63$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 10.93$  (s, br, 1 H, NH),  $7.03$  (s, 1 H, NCHCIN),  $1.41$  (s, 18 H, 2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 150.1$  (2 C, 2 × CO),  $139.0$  (NC(NBoc<sub>2</sub>)N),  $122.2$  (NCHCIN),  $84.3$  (2 C, 2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  $78.3$  (NCHCIN),  $27.8$  (6 C, 2 × C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**MS** (ESI+): m/z (%): 410 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRESIMS** (C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 410.0571, gef. 410.0575.

**(4-{3-[(4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonyl)-amino]-prop-1-ynyl}-1*H*-imidazol-2-yl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (314)****314**

Zweifach Boc-geschütztes 2-Amino-4-iodimidazol **311** (Rohprodukt, 2.80 g, 4.30 mmol 1.0 Äq.), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (151 mg, 0.22 mmol, 5 mol-%), CuI (82 mg, 0.43 mmol, 10 mol-%) und *i*Pr<sub>2</sub>NH (1.2 mL, 8.6 mmol, 2.0 Äq.) wurden in THF (50 mL) gelöst und im Argongegenstrom sorgfältig entgast. Dazu wurde eine Lösung von Alkin **220** (2.63 g, 8.60 mmol, 2.0 Äq.) in THF (25 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 4 d wurde die Lösung filtriert, EtOAc (250 mL) zugegeben und die organische Phase mit wässriger EDTA-Lösung (0.1 M)/gesättigter NaCl-Lösung (1:1, 100 mL), 10%iger wässriger Zitronensäurelösung/gesättigter NaCl-Lösung (1:1, 100 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in MeOH (30 mL) gelöst und HCO<sub>2</sub>H (30 mL) zugegeben. Nach 30 min bei 40 °C wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt und filtriert (Niederschlag hauptsächlich Glaser-Produkt **227**). Das Filtrat wurde bei 0 °C mit H<sub>2</sub>O (100 mL) versetzt, mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> langsam auf pH > 10 gebracht und mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (10 mL) gelöst und mit CHCl<sub>3</sub> (20 mL) versetzt. Die Lösung wurde filtriert (Niederschlag hauptsächlich Glaser-Produkt **227**) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (3:1 bis 1:1)) gereinigt und **314** (590 mg, 1.21 mmol, 28% ausgehend von **298**) als hellgelber Feststoff erhalten.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> aq. (70:10:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.80.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 12.70 (s, br, 1 H, BrCNH), 11.51 (s, br, NH), 10.24 (s, br, NH), 8.62 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 6.99 (s, br, 1 H, NCHCN), 6.96 (s, 1 H, BrCCH), 4.21 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 158.5 (NHCO), 152.9 (N(CO)O), 140.5 (NC(NH)N), 127.6 (CHCCO), 118.6 (NCHCN), 118.1 (NCHCN), 112.9 (BrCCH),

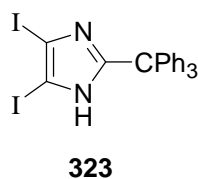
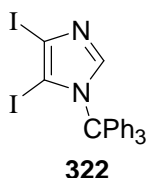
104.9 (BrCNH), 97.9 (BrCCH), 85.0 (CH<sub>2</sub>CC), 80.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 77.2 (CH<sub>2</sub>CC), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (3 C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**MS** (ESI+): m/z (%): 490/488/486 (49/100/35) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRESIMS** (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub><sup>9</sup>Br<sup>81</sup>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 487.9756, gef. 487.9754.

Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von **314** konnte durch Lösen in TFA (1 mL pro 0.1 mmol), Rühren bei RT für 20 bis 30 min (DC-Kontrolle) und Entfernen des Lösemittels im Vakuum (Temperatur darf nicht über 20 °C steigen) quantitativ erreicht werden. Man erhielt **210** (TFA-Salz) als gelber Feststoff.

#### 4,5-Diiod-1-trityl-1*H*-imidazol (**322**) und 4,5-Diiod-2-trityl-1*H*-imidazol (**323**)



Variante 1: 4,5-Diiodimidazol (**321**, 25.59 g, 80.00 mmol, 1.0 Äq.) und Tritylchlorid (24.53 g, 88.00 mmol, 1.1 Äq.) wurden in DMF (250 mL) gelöst. NEt<sub>3</sub> (12.2 mL, 88.0 mmol, 1.1 Äq.) wurde langsam zugetropft und die

Reaktionsmischung bei RT für 12 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser (500 mL) gegeben, filtriert und der Niederschlag mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde in Ethanol (150 mL) für 30 min unter Rückfluss erhitzt und auf 4 °C abgekühlt. Der Niederschlag wurde durch Filtration abgetrennt, mit kaltem EtOH (50 mL) gewaschen und im Vakuum getrennt. Man erhielt eine Mischung der beiden Diiodimidazole **322** und **323** (35.15 g, 62.52 mmol, 78%, **322:323** ca. 1:1, abgeschätzt durch NMR-Spektroskopie) als weißen Feststoff. Durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/EtOAc (15:1 bis 10:1)) wurden kleinere Mengen von **322** und **323** für die Analyse getrennt.

Variante 2: 4,5-Diiodimidazol (**321**, 1.60 g, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) wurden in trockenem THF (50 mL) gelöst und NaH (60% in Mineralöl, 400 mg, 10.0 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach 15 min wurden Tritylchlorid (1.39 g, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 12 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eiswasser (100 mL) gegeben, filtriert und der Niederschlag mit Wasser gewaschen. Durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/EtOAc (15:1 bis 10:1)) wurden **323** (236 mg, 0.42 mmol, 8%) und **322** (1.35 g, 2.39 mmol, 48%) als

hellgelbe Feststoffe erhalten.

**323:**

**Schmp:** 207-210 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel, Isohexan/EtOAc (10:1)]:  $R_f = 0.24$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.60$  (s, br, 1 H, NH), 7.33-7.29 (m, 9 H, Phenyl-CH), 7.18-7.14 (m, 6 H, Phenyl-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 157.5$  (NC(CPh<sub>3</sub>)N), 144.0 (3 C, Phenyl-C<sub>quart</sub>), 130.2 (6 C, Phenyl-CH), 128.1 (6 C, Phenyl-CH), 127.3 (3 C, Phenyl-CH), 96.0 (Cl), 73.7 (CPh<sub>3</sub>), 61.0 (Cl).

**MS** (ESI+): m/z (%): 564 (17), 563 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**MS** (ESI-): m/z (%): 562 (20), 561 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

**UV** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 241 nm (3.97).

**HRESIMS** (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 562.9476, gef. 562.9452.

**HRESIMS** (C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, [M-H]<sup>-</sup>): ber. 560.9330, gef. 560.9314.

**322:**

**DC** [Kieselgel, Isohexan/EtOAc (10:1)]:  $R_f = 0.17$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.32$ -7.30 (m, 10 H, Phenyl-CH, NCHN), 7.18-7.15 (m, 6 H, Phenyl-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 143.9$  (NCHN), 140.6 (3 C, Phenyl-C<sub>quart</sub>), 130.6 (6 C, Phenyl-CH), 128.2 (3 C, Phenyl-CH), 128.0 (6 C, Phenyl-CH), 101.6 (Cl), 83.7 (Cl), 77.6 (CPh<sub>3</sub>).

**MS** (ESI+): m/z (%): 1125 (92) [2M+H]<sup>+</sup>, 563 (35) [M+H]<sup>+</sup>, 243 (100).

**MS** (ESI-): m/z (%): 561 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

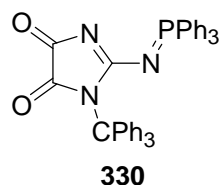
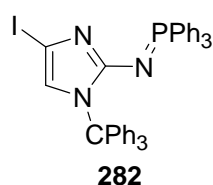
**HRESIMS** ( $C_{22}H_{17}I_2N_2$ ,  $[M+H]^+$ ): ber. 562.9476, gef. 562.9468.

**HRESIMS** ( $C_{22}H_{15}I_2N_2$ ,  $[M-H]^-$ ): ber. 560.9330, gef. 560.9321.

### Umsetzung von Triiodimidazol (**328**) mit Tritylchlorid

Triiodimidazol (**328**, 4.46 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und Tritylchlorid (2.79 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden in DMF gelöst und  $NEt_3$  (2.0 mL, 14 mmol, 1.4 Äq.) langsam zugetropft, wobei sich die Lösung tiefrot färbte. Nach 12 h wurde die Reaktionsmischung auf Eiswasser (200 mL) gegeben, filtriert und der Niederschlag mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt kein Trityl-geschütztes Triiodimidazol **329**, sondern 4,5-Diod-2-trityl-1*H*-imidazol (**323**, 1.88 g, 3.35 mmol, 33%) als hellgelben Feststoff. Auch in der eingeeengten Mutterlauge konnten durch NMR-Spektroskopie neben **323** nur Triphenylmethanol nachgewiesen werden.

### Azidierung von 4,5-Diod-1-trityl-1*H*-imidazol (**322**): 4-Iod-1-trityl-1*H*-imidazol-2-yl-triphenylphosphoranylidenamin (**282**) und 2-Triphenylphosphoranylidenamino-1-trityl-1*H*-imidazol-4,5-dion (**330**)



$nBuLi$  (2.5 M in Hexan, 2.40 mL, 6.00 mmol, 1.5 Äq.) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von  $iPr_2NH$  (0.90 mL, 6.4 mmol, 1.6 Äq.) in trockenem THF (15 mL) getropft und 15 min gerührt. Bei –78 °C

wurde die LDA-Lösung zu einer Lösung von 4,5-Diod-1-trityl-1*H*-imidazol (**282**, 2.25 g, 4.00 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (80 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei –78 °C gerührt und Tosylazid (1.18 g, 6.00 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach 10 min wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Pufferlösung (pH 7, 20 mL) abgebrochen, festes  $PPh_3$  (1.57 g, 6.00 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert, mit  $H_2O$  (100 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurde Monoiodimidazol **282** (350 mg, 0.49 mmol, 12%) erhalten. Zum Filtrat wurden  $H_2O$  (50 mL) gegeben und das THF im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde filtriert und durch Flash-Chromatographie (Kieselgel,  $CHCl_3/EtOAc$  (5:1)) gereinigt. Man erhielt neben **282** (634 mg, 0.89 mmol, 22%, Gesamtausbeute 34%) das Diketon **330** (480 mg, 0.78 mmol, 19 %) als gelben Feststoff.

**330:**

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOAc (5:1)]:  $R_f = 0.20$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.70$ - $7.63$  (m, 5 H, Phenyl-CH),  $7.57$ - $7.43$  (m, 13 H, Phenyl-CH),  $7.38$ - $7.32$  (3 H, Phenyl-CH),  $7.20$ - $7.13$  (9 H, Phenyl-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 173.6$  (CO),  $171.0$  (CO),  $162.8$  (NC(NP)N),  $143.1$  (3 C, Phenyl-C<sub>quart</sub>),  $133.2$  und  $132.1$  (d,  $^2J$  (C, P) =  $10.8$  bzw.  $9.9$  Hz, 6 C, P-Phenyl-*o*-CH),  $133.0$  und  $132.1$  (d,  $^4J$  (C, P) =  $2.9$  Hz, 3 C, P-Phenyl-*p*-CH),  $132.6$  und  $125.1$  (d,  $^1J$  (C, P) =  $102.6$  Hz, 3 C, P-Phenyl-C<sub>quart</sub>),  $129.2$  (6 C, Phenyl-CH),  $128.8$  und  $128.5$  (d,  $^3J = 13.0$  bzw.  $12.1$  Hz, 6 C, P-Phenyl-*m*-CH),  $127.4$  (6 C, Phenyl-CH),  $126.3$  (3 C, Phenyl-CH),  $74.3$  (CPh<sub>3</sub>).

**MS** (ESI+):  $m/z$  (%):  $617$  (49),  $616$  (100) [M+H]<sup>+</sup>,  $557$  (36),  $279$  (45).

**HRESIMS** (C<sub>40</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P, [M+H]<sup>+</sup>): ber.  $616.2148$ , gef.  $616.2137$ .

#### 4. Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.4

##### 4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(2-amino-1*H*-imidazol-4-yl)-3-oxopropyl]-amid (**212**, Formiat)

Dehydrooroidin (**210**, freie Base, 80 mg, 0.21 mmol) wurde im MeOH (1 mL) und HCO<sub>2</sub>H (5 Tropfen) gelöst und das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und von **210** (Formiat) ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum aufgenommen. Nach der Spektroskopie wurde das CD<sub>3</sub>OD im Vakuum entfernt und **210** weiter umgesetzt.

Dehydrooroidin (**210**, Formiat):

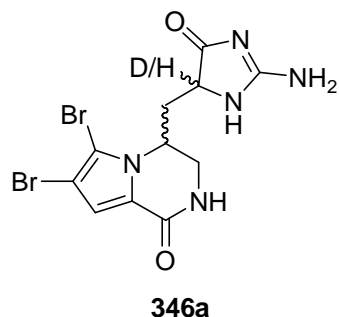
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.05 (s, 1 H, HCO<sub>2</sub>), 6.97 (s, 1 H, NCHCN), 6.83 (s, 1 H, BrCCH), 4.30 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>).

Das erhaltene Formiat von Dehydrooroidin (**210**) wurde in H<sub>2</sub>O (40 mL) und EtOH (8 mL) gelöst und für 45 h bei 95 °C in einem Druckrohr erhitzt. Die Lösung wurde filtriert, im Vakuum eingeeengt und über KOH im Exsikkator getrocknet. Man erhielt **212** (85 mg, 0.20 mmol, 95%) als hellgelben Feststoff.

**212**(Formiat):

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8.05 (s, 1 H, HCO<sub>2</sub>), 7.61 (s, 1 H, NCCHN), 6.76 (s, 1 H, BrCCH), 3.63 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>NH), 2.98 (t, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2 H, COCH<sub>2</sub>).

##### 4-(2-Amino-5-oxo-4,5-dihydro-3*H*-imidazol-4-ylmethyl)-6,7-dibrom-3,4-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-1-on (**346a**)



Zu einer Lösung von *rac*-Cyclooroidin (**18**, 86 mg, 0.20 mmol) in H<sub>2</sub>O (3 mL) und MeCN (3 mL) wurde Peressigsäure (ca. 39%ig in AcOH, 1.0 mL) gegeben und die Reaktionsmischung wurde 1 h auf 50 °C erwärmt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt und mit HCO<sub>2</sub>H (1 mL) versetzt, 30 min bei 50 °C gerührt und anschließend das Lösemittel im Vakuum entfernt. Dieses Vorgehen wurde dreimal wiederholt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (Kieselgel RP-18, H<sub>2</sub>O/0.5% HCO<sub>2</sub>H/MeOH (2:1) bis (3:2)) gereinigt und drei aufeinanderfolgende Fraktionen (33



mg, 9 mg, 19 mg) gesammelt, die verschiedene Produkte enthalten. Von der Hauptfraktion (33 mg) wurden 15 mg in CD<sub>3</sub>OD gelöst. Nach wenigen Minuten fiel ein farbloser Niederschlag aus. Nach 2 d wurde der Niederschlag abfiltriert und **346a** (7 mg, ca. 20% auf die Gesamtmenge hochgerechnet) erhalten. **346a** wurde in MeOH gelöst und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

**DC** [(Kieselgel RP-18, H<sub>2</sub>O/0.5% HCO<sub>2</sub>H/MeOH (1:1)):  $R_f = 0.45$ ].

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 7.88$  (m, 1 H, CONHCH<sub>2</sub>), 7.84 (s, br, 1 H, C(NH<sub>2</sub>)NH), 7.70-7.30 (m, br, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.85 (s, 1 H, BrCCH), 4.51 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 3.85 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.8 Hz, 3.1 Hz, < 1 H wegen H/D-Austausch, COCHCH<sub>2</sub>), 3.71 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz, 1 H, NHCHHCH), 3.57 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, 1 H, NHCHHCH), 2.08 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11.3 Hz, 1 H, CHCHHCH), 1.35 (dd, <sup>2</sup>*J* = 13.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, 1H, CHCHHCH)

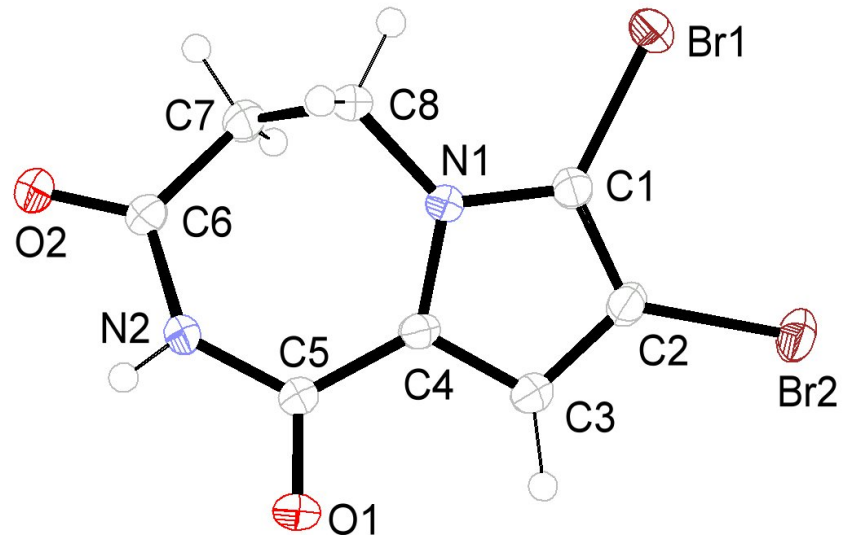
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 188.2$  (CHCON), 172.1 (CCONH), 157.7 (NC(NH<sub>2</sub>)N), 125.6 (CHCCO), 113.9 (BrCCH), 105.5 (BrCNH), 99.3 (BrCCH), 57.0 (CHCO), 51.5 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 40.7 (NHCH<sub>2</sub>CH), 34.4 (CH<sub>2</sub>CHCO).

**MS** (ESI+): *m/z* (%): 408/406/404 (51/100/42) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRESIMS** (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>): ber. 405.9337, gef. 405.9337.

## V. Kristallographischer Anhang

## 1. Einkristall-Strukturanalyse von 209



## Kristallstrukturdaten von 209:

Kennnummer: In373; Summenformel:  $C_8H_6Br_2N_2O_2$ ;  $M_r = 321.95$ ; Temperatur 200 K; Strahlung Mo- $K_\alpha$   $\lambda = 0.71073$  Å; gemessene Indizes:  $-22 \leq h \leq 22$ ,  $-9 \leq k \leq 9$ ,  $-9 \leq l \leq 9$ ; monoklin; Raumgruppe P21/c;  $a = 17.3897(5)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ;  $b = 7.2854(2)$  Å,  $\beta = 93.625(2)^\circ$ ;  $c = 7.4444(3)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$ ; Volumen  $941.25(5)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 4$ ;  $\rho_{\text{calcd.}} = 2.272$  g/cm<sup>3</sup>; Absorptionskoeffizient  $\mu = 8.584$  mm<sup>-1</sup>; F(000) 616; Kristallabmessung 0.02 x 0.04 x 0.21 mm; 14827 gesammelte Reflexe; 2164 unabhängige Reflexe, [R(int) = 0.047]; Strukturlösung SIR97; Strukturverfeinerung SIR97; endverfeinerte Parameter R = 0.0268, wR2 = 0.0628; Restelektronendichte 0.49 und -0.60 e/Å<sup>3</sup>.

**Tabelle 6:** Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) von **209**.  $U(\text{eq})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
Br1	0.36590(1)	-0.27766(4)	1.01509(4)	0.0269(1)
Br2	0.44626(1)	0.13126(4)	1.23744(4)	0.0323(1)
O1	0.16368(11)	0.4422(2)	0.9615(3)	0.0314(6)
O2	0.00278(10)	0.0025(3)	0.7730(3)	0.0308(6)
N1	0.24599(12)	-0.0145(3)	0.9678(3)	0.0197(6)
N2	0.09580(13)	0.1998(3)	0.8594(3)	0.0245(7)
C1	0.31863(14)	-0.0509(3)	1.0385(3)	0.0212(7)
C2	0.34849(15)	0.1062(4)	1.1204(3)	0.0232(7)
C3	0.29330(15)	0.2434(4)	1.0988(4)	0.0232(8)
C4	0.22972(14)	0.1678(3)	1.0038(3)	0.0206(7)
C5	0.16224(15)	0.2756(3)	0.9430(4)	0.0218(8)
C6	0.06684(14)	0.0247(3)	0.8457(3)	0.0226(7)
C7	0.11390(15)	-0.1335(4)	0.9236(4)	0.0260(8)
C8	0.19576(15)	-0.1424(3)	0.8649(4)	0.0218(8)

**Tabelle 7:** Bindungslängen ( $\text{\AA}$ ).

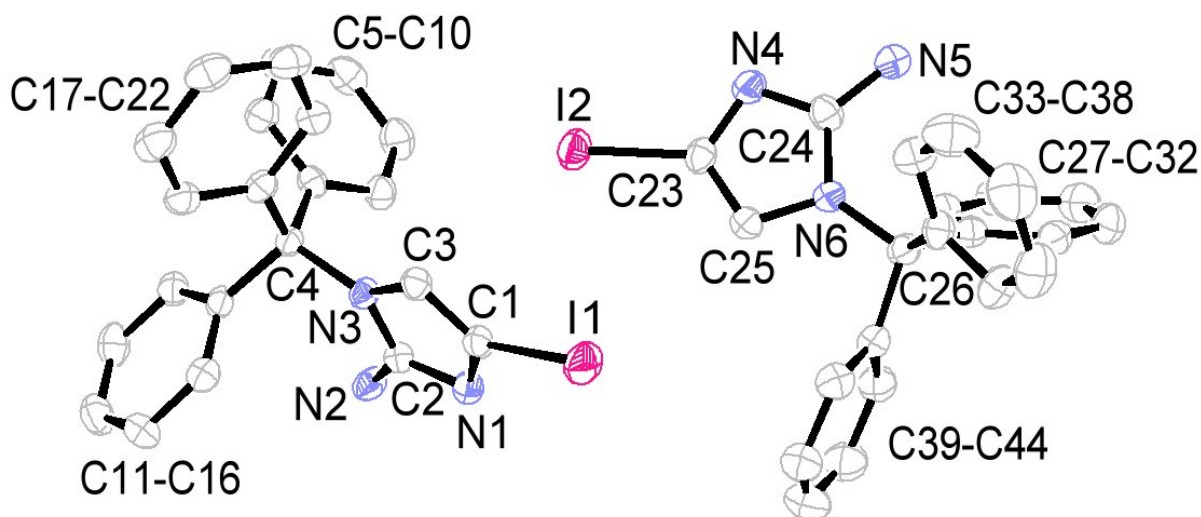
Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.858(2)	C2-C3	1.388(4)
Br2-C2	1.870(3)	C3-C4	1.388(4)
O1-C5	1.222(3)	C4-C5	1.460(3)
O2-C6	1.218(3)	C6-C7	1.508(4)
N1-C1	1.363(3)	C7-C8	1.517(4)
N1-C4	1.388(3)	C3-H3	1.01(3)
N1-C8	1.461(3)	C7-H71	0.96(4)
N2-C5	1.391(3)	C7-H72	0.88(3)
N2-C6	1.373(3)	C8-H81	0.96(3)
N2-H2	0.77(3)	C8-H82	0.99(3)
C1-C2	1.382(4)		

**Tabelle 8:** Bindungswinkel ( $^\circ$ ).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C1-N1-C4	107.9(2)	O1-C5-C4	119.3(2)
C1-N1-C8	126.0(2)	O2-C6-C7	121.9(2)
C4-N1-C8	126.1(2)	O2-C6-N2	118.5(2)
C5-N2-C6	133.8(2)	N2-C6-C7	119.6(2)
C5-N2-H2	115(2)	C6-C7-C8	114.7(2)
C6-N2-H2	111(2)	N1-C8-C7	111.3(2)
N1-C1-C2	108.8(2)	C2-C3-H3	126.6(18)

Br1-C1-N1	122.77(17)	C4-C3-H3	126.1(18)
Br1-C1-C2	128.41(19)	C6-C7-H71	104(2)
C1-C2-C3	107.9(2)	C6-C7-H72	109.3(19)
Br2-C2-C3	125.8(2)	C8-C7-H71	115(2)
Br2-C2-C1	126.3(2)	C8-C7-H72	109.4(19)
C2-C3-C4	107.2(2)	H71-C7-H72	104(3)
N1-C4-C3	108.2(2)	N1-C8-H81	109.4(17)
N1-C4-C5	128.7(2)	N1-C8-H82	108.9(17)
C3-C4-C5	122.9(2)	C7-C8-H81	109.1(16)
O1-C5-N2	117.1(2)	C7-C8-H82	110.1(16)
N2-C5-C4	123.6(2)	H81-C8-H82	108(2)

## 1.2 Einkristall-Strukturanalyse von 298



### Kristallstrukturdaten von 298:

Kennnummer: In371; Summenformel:  $C_{22}H_{18}IN_3$ ;  $M_r = 451.30$ ; Temperatur 200 K;  
 Strahlung Mo- $K_\alpha$   $\lambda = 0.71073$  Å; gemessene Indizes:  $-12 \leq h \leq 12$ ,  $-14 \leq k \leq 14$ ,  $-24 \leq l \leq 24$ ;  
 triklin; Raumgruppe P1;  $a = 9.4220(2)$  Å,  $\alpha = 87.6186(14)^\circ$ ;  $b = 10.9271(2)$  Å,  $\beta = 85.1256(13)^\circ$ ;  
 $c = 18.4257(4)$  Å,  $\gamma = 81.4989(14)^\circ$ ; Volumen  $1868.58(7)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 4$ ;  
 $\rho_{\text{calcd.}} = 1.604$  g/cm<sup>3</sup>; Absorptionskoeffizient  $\mu = 1.724$  mm<sup>-1</sup>; F(000) 896;  
 Kristallabmessung 0.11 x 0.13 x 0.15 mm; 16546 gesammelte Reflexe; 8767 unabhängige Reflexe,  
 $[R(\text{int}) = 0.043]$ ; Strukturlösung SIR97; Strukturverfeinerung SIR97; endverfeinerte Parameter  
 $R = 0.0367$ ,  $wR2 = 0.0856$ ; Restelektronendichte 0.41 und -0.67 e/Å<sup>3</sup>.

**Tabelle 9:** Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) von **298**.  $U(\text{eq})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
I1	0.69334(2)	0.73360(2)	0.18949(1)	0.0455(1)
N1	0.5554(3)	0.5032(2)	0.22622(12)	0.0287(8)
N2	0.4721(3)	0.3097(3)	0.23306(16)	0.0321(9)
N3	0.6235(2)	0.3808(2)	0.13100(13)	0.0243(7)
C1	0.6403(3)	0.5592(3)	0.17493(17)	0.0278(9)
C2	0.5455(3)	0.3966(3)	0.19732(16)	0.0265(9)
C3	0.6833(3)	0.4896(3)	0.11686(16)	0.0261(9)
C4	0.6453(3)	0.2692(3)	0.08454(15)	0.0243(9)
C5	0.7496(3)	0.1640(3)	0.11806(16)	0.0265(9)
C6	0.7825(3)	0.1615(3)	0.18977(17)	0.0313(10)
C7	0.8781(4)	0.0656(3)	0.21724(19)	0.0406(12)
C8	0.9413(4)	-0.0294(3)	0.1731(2)	0.0419(11)
C9	0.9092(4)	-0.0285(3)	0.1015(2)	0.0382(11)
C10	0.8147(3)	0.0676(3)	0.07463(18)	0.0321(10)
C11	0.4954(3)	0.2312(3)	0.07833(15)	0.0261(9)
C12	0.4712(3)	0.1092(3)	0.08516(16)	0.0302(10)
C13	0.3344(4)	0.0799(3)	0.07982(18)	0.0380(11)
C14	0.2210(4)	0.1701(3)	0.06755(19)	0.0407(11)
C15	0.2443(3)	0.2927(3)	0.06017(18)	0.0376(11)
C16	0.3798(3)	0.3222(3)	0.06553(16)	0.0308(10)
C17	0.7141(3)	0.3042(3)	0.00890(16)	0.0269(9)
C18	0.8572(3)	0.3256(3)	0.00249(17)	0.0301(10)
C19	0.9242(4)	0.3529(3)	-0.06397(18)	0.0364(11)
C20	0.8519(4)	0.3561(3)	-0.12635(19)	0.0388(11)
C21	0.7117(4)	0.3346(3)	-0.12106(18)	0.0387(11)
C22	0.6427(3)	0.3085(3)	-0.05375(17)	0.0317(10)
I2	1.00272(2)	0.36595(2)	0.24105(1)	0.0407(1)
N4	1.2348(3)	0.4641(2)	0.31423(14)	0.0331(8)
N5	1.3833(3)	0.5736(3)	0.3752(2)	0.0440(11)
N6	1.1242(3)	0.6304(2)	0.37370(14)	0.0306(8)
C23	1.0905(3)	0.4814(3)	0.30458(17)	0.0310(10)
C24	1.2524(3)	0.5563(3)	0.35564(18)	0.0329(10)
C25	1.0205(3)	0.5809(3)	0.33972(17)	0.0305(10)
C26	1.0986(3)	0.7464(3)	0.41611(16)	0.0293(9)
C27	1.1788(3)	0.7237(3)	0.48570(17)	0.0308(10)
C28	1.1955(3)	0.6051(3)	0.51957(18)	0.0378(11)
C29	1.2662(4)	0.5829(4)	0.58187(19)	0.0448(12)
C30	1.3191(4)	0.6760(4)	0.61377(19)	0.0459(14)
C31	1.3011(4)	0.7926(4)	0.58185(18)	0.0431(11)
C32	1.2325(3)	0.8165(3)	0.51880(18)	0.0361(11)
C33	1.1499(3)	0.8531(3)	0.36841(16)	0.0306(10)
C34	1.1067(4)	0.9748(3)	0.38864(18)	0.0390(11)
C35	1.1546(4)	1.0725(3)	0.3485(2)	0.0515(14)
C36	1.2483(5)	1.0490(4)	0.2865(2)	0.0595(17)
C37	1.2907(4)	0.9298(4)	0.2659(2)	0.0533(14)

C38	1.2412(4)	0.8324(3)	0.30582(18)	0.0398(11)
C39	0.9334(3)	0.7744(3)	0.43494(17)	0.0321(10)
C40	0.8454(4)	0.8367(3)	0.3846(2)	0.0403(11)
C41	0.6967(4)	0.8548(4)	0.3975(2)	0.0528(14)
C42	0.6346(4)	0.8096(4)	0.4625(3)	0.0584(16)
C43	0.7199(4)	0.7475(4)	0.5132(2)	0.0537(14)
C44	0.8688(4)	0.7304(3)	0.49917(19)	0.0411(11)

**Tabelle 10:** Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
I1-C1	2.074(3)	C11-C16	1.391(4)
I2-C23	2.060(3)	C11-C12	1.384(5)
N1-C2	1.320(4)	C12-C13	1.386(5)
N1-C1	1.370(4)	C13-C14	1.369(5)
N2-C2	1.371(4)	C14-C15	1.389(5)
N3-C2	1.375(4)	C15-C16	1.375(4)
N3-C3	1.395(4)	C17-C22	1.380(4)
N3-C4	1.498(4)	C17-C18	1.397(4)
N2-H71	0.77(4)	C18-C19	1.372(5)
N2-H72	0.86(3)	C19-C20	1.382(5)
N4-C23	1.370(4)	C20-C21	1.370(5)
N4-C24	1.326(4)	C21-C22	1.389(5)
N5-C24	1.355(4)	C3-H3	0.9504
N6-C24	1.375(4)	C6-H6	0.9509
N6-C26	1.495(4)	C7-H7	0.9500
N6-C25	1.388(4)	C8-H8	0.9501
N5-H73	0.76(4)	C9-H9	0.9497
N5-H74	0.78(4)	C10-H10	0.9502
C1-C3	1.338(4)	C12-H12	0.9507
C4-C11	1.544(4)	C13-H13	0.9497
C4-C17	1.544(4)	C14-H14	0.9504
C4-C5	1.542(4)	C15-H15	0.9502
C5-C6	1.381(4)	C16-H16	0.9499
C5-C10	1.386(4)	C18-H18	0.9496
C6-C7	1.386(5)	C19-H19	0.9500
C7-C8	1.378(5)	C20-H20	0.9496
C8-C9	1.378(5)	C21-H21	0.9506
C9-C10	1.377(5)	C22-H22	0.9497
C23-C25	1.345(4)	C41-C42	1.392(6)
C26-C33	1.541(4)	C42-C43	1.376(6)
C29-C39	1.553(4)	C43-C44	1.391(5)
C26-C27	1.536(4)	C25-H25	0.9507
C27-C28	1.408(5)	C28-H28	0.9507
C27-C32	1.383(4)	C29-H29	0.9496
C28-C29	1.371(5)	C30-H30	0.9505
C29-C30	1.370(6)	C31-H31	0.9507
C30-C31	1.374(6)	C32-H32	0.9507

C31-C32	1.374(5)	C34-H34	0.9496
C33-C38	1.384(5)	C35-H35	0.9497
C33-C34	1.389(5)	C36-H36	0.9507
C34-C35	1.382(5)	C37-H37	0.9511
C35-C36	1.392(5)	C38-H38	0.9493
C36-C37	1.364(6)	C40-H40	0.9494
C37-C38	1.384(5)	C41-H41	0.9486
C39-C44	1.385(5)	C42-H42	0.9497
C39-C40	1.387(5)	C43-H43	0.9502
C40-C41	1.387(5)	C44-H44	0.9496

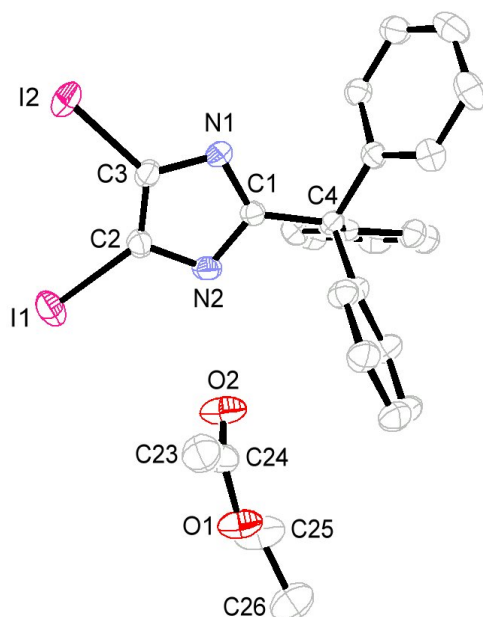
**Tabelle 11:** Bindungswinkel (°).

<b>Atome</b>	<b>Winkel</b>	<b>Atome</b>	<b>Winkel</b>
C1-N1-C2	103.7(2)	C20-C19-H19	119.91
C2-N3-C3	105.4(2)	C19-C20-H20	120.25
C2-N3-C4	127.8(2)	C21-C20-H20	120.29
C3-N3-C4	126.8(2)	C22-C21-H21	119.78
C2-N2-H72	116(2)	C20-C21-H21	119.69
H71-N2-H72	107(3)	C21-C22-H22	119.75
C2-N2-H71	112(2)	C17-C22-H22	119.70
C23-N4-C24	104.7(2)	N4-C23-C25	111.7(3)
C24-N6-C26	128.5(3)	I2-C23-N4	121.4(2)
C25-N6-C26	125.5(3)	I2-C23-C25	126.8(2)
C24-N6-C25	105.9(2)	N4-C24-N5	122.4(3)
H73-N5-H74	111(4)	N4-C24-N6	111.7(3)
C24-N5-H73	121(3)	N5-C24-N6	125.8(3)
C24-N5-H74	119(3)	N6-C25-C23	106.0(3)
I1-C1-C3	125.3(2)	C27-C26-C33	111.6(2)
N1-C1-C3	112.9(3)	C27-C26-C39	110.9(2)
I1-C1-N1	121.7(2)	N6-C26-C39	106.2(2)
N1-C2-N2	122.3(3)	N6-C26-C27	108.8(2)
N2-C2-N3	124.9(3)	N6-C26-C33	109.4(2)
N1-C2-N3	112.6(3)	C33-C26-C39	109.8(2)
N3-C3-C1	105.3(3)	C26-C27-C28	119.7(3)
N3-C4-C11	107.0(2)	C26-C27-C32	122.8(3)
C5-C4-C17	107.7(2)	C28-C27-C32	117.5(3)
N3-C4-C5	110.6(2)	C27-C28-C29	120.7(3)
C11-C4-C17	110.9(2)	C28-C29-C30	121.0(4)
C5-C4-C11	112.0(3)	C29-C30-C31	118.8(3)
N3-C4-C17	108.7(2)	C30-C31-C32	121.2(4)
C6-C5-C10	118.0(3)	C27-C32-C31	120.8(3)
C4-C5-C10	119.1(3)	C26-C33-C34	119.9(3)
C4-C5-C6	122.9(3)	C34-C33-C38	117.9(3)
C5-C6-C7	120.9(3)	C26-C33-C38	122.3(3)
C6-C7-C8	120.1(3)	C33-C34-C35	121.4(3)
C7-C8-C9	119.7(3)	C34-C35-C36	119.6(3)
C8-C9-C10	119.7(3)	C35-C36-C37	119.5(4)

---

C5-C10-C9	121.6(3)	C36-C37-C38	120.7(4)
C12-C11-C16	118.4(3)	C33-C38-C37	120.9(3)
C4-C11-C16	119.3(3)	C26-C39-C40	120.1(3)
C4-C11-C12	122.4(3)	C26-C39-C44	121.6(3)
C11-C12-C13	120.2(3)	C40-C39-C44	118.1(3)
C12-C13-C14	121.1(3)	C39-C40-C41	121.4(3)
C13-C14-C15	119.2(3)	C40-C41-C42	119.2(4)
C14-C15-C16	119.9(3)	C41-C42-C43	120.3(4)
C11-C16-C15	121.2(3)	C42-C43-C44	119.5(4)
C18-C17-C22	118.2(3)	C39-C44-C43	121.3(3)
C4-C17-C22	122.7(3)	N6-C25-H25	127.04
C4-C17-C18	119.0(3)	C23-C25-H25	126.96
C17-C18-C19	121.0(3)	C27-C28-H28	119.62
C18-C19-C20	120.2(3)	C29-C28-H28	119.71
C19-C20-C21	119.5(3)	C28-C29-H29	119.44
C20-C21-C22	120.5(3)	C30-C29-H29	119.59
C17-C22-C21	120.6(3)	C29-C30-H30	120.59
N3-C3-H3	127.29	C31-C30-H30	120.62
C1-C3-H3	127.36	C30-C31-H31	119.38
C7-C6-H6	119.59	C32-C31-H31	119.41
C5-C6-H6	119.55	C27-C32-H32	119.64
C8-C7-H7	119.98	C31-C32-H32	119.52
C6-C7-H7	119.87	C33-C34-H34	119.27
C9-C8-H8	120.20	C35-C34-H34	119.32
C7-C8-H8	120.10	C34-C35-H35	120.14
C8-C9-H9	120.10	C36-C35-H35	120.29
C10-C9-H9	120.22	C35-C36-H36	120.24
C9-C10-H10	119.21	C37-C36-H36	120.28
C5-C10-H10	119.17	C36-C37-H37	119.63
C11-C12-H12	119.90	C38-C37-H37	119.65
C13-C12-H12	119.89	C33-C38-H38	119.51
C12-C13-H13	119.49	C37-C38-H38	119.55
C14-C13-H13	119.44	C39-C40-H40	119.31
C13-C14-H14	120.45	C41-C40-H40	119.24
C15-C14-H14	120.38	C40-C41-H41	120.47
C14-C15-H15	119.98	C42-C41-H41	120.31
C16-C15-H15	120.07	C41-C42-H42	119.86
C11-C16-H16	119.37	C43-C42-H42	119.84
C15-C16-H16	119.40	C42-C43-H43	120.23
C19-C18-H18	119.52	C44-C43-H43	120.22
C17-C18-H18	119.47	C39-C44-H44	119.30
C18-C19-H19	119.85	C43-C44-H44	119.35



1.3 Einkristall-Strukturanalyse von **323**Kristallstrukturdaten von **323**:

Kennnummer: In371; Summenformel  $C_{22}H_{16}I_2N_2 \cdot C_4H_8O_2$ ;  $M_r = 650.29$ ; Temperatur 200 K; Strahlung Mo- $K_{\alpha}$   $\lambda = 0.71073$  Å; gemessene Indizes:  $-12 \leq h \leq 12$ ,  $-13 \leq k \leq 12$ ,  $-17 \leq l \leq 17$ ; triklin; Raumgruppe P1;  $a = 9.4612(2)$  Å,  $\alpha = 106.6788(12)^\circ$ ;  $b = 10.6516(2)$  Å,  $\beta = 99.4091(13)^\circ$ ;  $c = 13.3246(3)$  Å,  $\gamma = 98.2563(12)^\circ$ ; Volumen  $1242.96(5)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{calcd.}} = 1.737$  g/cm<sup>3</sup>; Absorptionskoeffizient  $\mu = 2.555$  mm<sup>-1</sup>;  $F(000)$  632; Kristallabmessung 0.07 x 0.08 x 0.08 mm; 27810 gesammelte Reflexe; 5714 unabhängige Reflexe,  $[R(\text{int}) = 0.037]$ ; Strukturlösung SIR97; Strukturverfeinerung SIR97; endverfeinerte Parameter  $R = 0.0299$ ,  $wR2 = 0.0735$ ; Restelektronendichte 0.46 und -0.82 e/Å<sup>3</sup>.

**Tabelle 12:** Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>) von **323**.  $U(\text{eq})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
I1	0.62904(2)	0.75069(2)	0.97372(1)	0.0419(1)
I2	0.37443(2)	0.87330(2)	0.76464(2)	0.0441(1)
N1	0.3377(2)	0.5736(2)	0.66571(17)	0.0263(6)
N2	0.4810(2)	0.5096(2)	0.78184(19)	0.0279(7)
C1	0.3863(3)	0.4712(2)	0.68517(19)	0.0227(7)

C2	0.4940(3)	0.6452(3)	0.8263(2)	0.0276(8)
C3	0.4057(3)	0.6816(2)	0.7542(2)	0.0269(8)
C4	0.3469(3)	0.3255(2)	0.61398(19)	0.0225(7)
C5	0.4941(3)	0.2799(3)	0.6072(2)	0.0263(8)
C6	0.5984(3)	0.3527(3)	0.5713(2)	0.0297(8)
C7	0.7321(3)	0.3183(3)	0.5637(2)	0.0351(9)
C8	0.7671(3)	0.2112(3)	0.5949(2)	0.0376(9)
C9	0.6663(3)	0.1392(3)	0.6321(3)	0.0416(10)
C10	0.5309(3)	0.1732(3)	0.6377(2)	0.0345(9)
C11	0.2464(3)	0.2399(3)	0.6599(2)	0.0241(7)
C12	0.2050(3)	0.2902(3)	0.7571(2)	0.0294(8)
C13	0.1106(3)	0.2080(3)	0.7925(2)	0.0348(9)
C14	0.0590(3)	0.0754(3)	0.7339(2)	0.0357(9)
C15	0.0986(3)	0.0244(3)	0.6373(2)	0.0348(9)
C16	0.1902(3)	0.1057(3)	0.6006(2)	0.0306(8)
C17	0.2581(3)	0.3156(2)	0.5020(2)	0.0249(7)
C18	0.1229(3)	0.3535(3)	0.4952(2)	0.0290(8)
C19	0.0358(3)	0.3410(3)	0.3979(2)	0.0344(8)
C20	0.0828(3)	0.2900(3)	0.3042(2)	0.0410(9)
C21	0.2142(3)	0.2492(3)	0.3086(2)	0.0400(9)
C22	0.3030(3)	0.2624(3)	0.4072(2)	0.0330(8)
O1	0.8561(2)	0.3046(2)	0.93373(19)	0.0462(8)
O2	0.6505(2)	0.3757(3)	0.8958(2)	0.0543(9)
C23	0.8676(4)	0.4721(3)	0.8516(3)	0.0493(11)
C24	0.7782(3)	0.3818(3)	0.8946(2)	0.0393(10)
C25	0.7800(4)	0.2123(4)	0.9787(3)	0.0609(16)
C26	0.8753(4)	0.1161(4)	0.9925(3)	0.0605(14)

**Tabelle 13:** Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand
I1-C2	2.062(3)	C18-C19	1.378(4)
I2-C3	2.074(2)	C19-C20	1.383(4)
O1-C25	1.456(5)	C20-C21	1.373(4)
O1-C24	1.336(4)	C21-C22	1.397(4)
O2-C24	1.204(4)	C6-H6	0.9498
N1-C3	1.374(3)	C7-H7	0.9507
N1-C1	1.317(3)	C8-H8	0.9507
N2-C1	1.358(3)	C9-H9	0.9496
N2-C2	1.373(4)	C10-H10	0.9503
N2-H2	0.75(4)	C12-H12	0.9503
C1-C4	1.523(3)	C13-H13	0.9505
C2-C3	1.347(4)	C14-H14	0.9493
C4-C17	1.555(4)	C15-H15	0.9504
C4-C11	1.540(4)	C16-H16	0.9492
C4-C5	1.547(4)	C18-H18	=.9502
C5-C6	1.397(4)	C19-H19	0.9502
C5-C10	1.382(5)	C20-H20	0.9499

C6-C7	1.378(4)	C21-H21	0.9502
C7-C8	1.385(5)	C22-H22	0.9502
C8-C9	1.381(4)	C23-C24	1.487(5)
C9-C10	1.388(4)	C25-C26	1.489(6)
C11-C16	1.395(4)	C23-H23A	0.9809
C11-C12	1.395(4)	C23-H23B	0.9797
C12-C13	1.392(4)	C23-H23C	0.9799
C13-C14	1.374(4)	C25-H25A	0.9895
C14-C15	1.381(4)	C25-H25B	0.9902
C15-C16	1.381(4)	C26-H26A	0.9797
C17-C18	1.392(4)	C26-H26B	0.9794
C17-C22	1.390(4)	C26-H26C	0.9795

Tabelle 14.: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C24-O1-C25	117.1(2)	C7-C8-H8	120.38
C1-N1-C3	104.7(2)	C9-C8-H8	120.28
C1-N2-C2	107.3(2)	C8-C9-H9	119.79
C1-N2-H2	127(3)	C10-C9-H9	119.80
C2-N2-H2	125(3)	C9-C10-H10	119.43
N1-C1-N2	111.3(2)	C5-C10-H10	119.46
N1-C1-C4	127.6(2)	C11-C12-H12	119.76
N2-C1-C4	121.0(2)	C13-C12-H12	119.81
I1-C2-C3	133.0(2)	C14-C13-H13	119.54
I1-C2-N2	121.7(2)	C12-C13-H13	119.61
N2-C2-C3	105.3(2)	C13-C14-H14	120.36
I2-C3-N1	121.49(18)	C15-C14-H14	120.32
I2-C3-C2	127.1(2)	C16-C15-H15	119.88
N1-C3-C2	111.3(2)	C14-C15-H15	119.87
C5-C4-C11	112.5(2)	C11-C16-H16	119.34
C5-C4-C17	112.1(2)	C15-C16-H16	119.28
C1-C4-C17	109.35(19)	C19-C18-H18	119.20
C1-C4-C11	111.0(2)	C17-C18-H18	119.21
C1-C4-C5	105.8(2)	C18-C19-H19	120.19
C11-C4-C17	106.1(2)	C20-C19-H19	120.08
C4-C5-C6	118.5(3)	C21-C20-H20	120.07
C4-C5-C10	123.9(3)	C19-C20-H20	120.13
C6-C5-C10	117.6(3)	C20-C21-H21	119.68
C5-C6-C7	121.7(3)	C22-C21-H21	119.78
C6-C7-C8	119.8(3)	C17-C22-H22	119.96
C7-C8-C9	119.3(3)	C21-C22-H22	119.86
C8-C9-C10	120.4(3)	O1-C24-O2	121.9(3)
C5-C10-C9	121.1(3)	O1-C24-C23	112.2(3)
C4-C11-C12	123.4(3)	O2-C24-C23	125.9(3)
C12-C11-C16	117.7(3)	O1-C25-C26	107.5(3)
C4-C11-C16	118.8(2)	C24-C23-H23A	109.49
C11-C12-C13	120.4(3)	C24-C23-H23B	109.54

C12-C13-C14	120.9(2)	C24-C23-H23C	109.51
C13-C14-C15	119.3(3)	H23A-C23-H23B	109.41
C14-C15-C16	120.3(3)	H23A-C23-H23C	109.41
C11-C16-C15	121.4(2)	H23B-C23-H23C	109.46
C4-C17-C18	118.8(2)	O1-C25-H25A	110.21
C4-C17-C22	122.9(2)	O1-C25-H25B	110.18
C18-C17-C22	118.1(2)	C26-C25-H25A	110.22
C17-C18-C19	121.6(2)	C26-C25-H25B	110.21
C18-C19-C20	119.7(3)	H25A-C25-H25B	108.54
C19-C20-C21	119.8(2)	C25-C26-H26A	109.45
C20-C21-C22	120.5(2)	C25-C26-H26B	109.46
C17-C22-C21	120.2(3)	C25-C26-H26C	109.43
C7-C6-H6	119.20	H26A-C26-H26C	109.43
C5-C6-H6	119.11	H26A-C26-H26C	109.51
C8-C7-H7	120.09	H26B-C26-H26C	109.53
C6-C7-H7	120.08		

**VI Abkürzungsverzeichnis**

Ac	Acetyl
APCI	atmospheric pressure chemical ionisation
Äq.	Äquivalente
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CD	Zirkulardichroismus
d	Tage
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DMAP	4-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOSY	diffusion-ordered NMR spectroscopy
DPPA	Diphenylphosphorsäureazid
EA	Elementaranalyse
EC <sub>50</sub>	Dosis, bei der nach einmaliger Exposition 50% der Population eine spezifische Wirkung zeigen
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
FAB	fast atom bombardment
gef.	gefunden
GI <sub>50</sub>	Konzentration, bei der die Wachstumshemmung halbmaximal ist
h	Stunde(n)
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HR	high resolution
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
Hz	Hertz
IBX	1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i> )-on-1-oxid

IC <sub>50</sub>	Konzentration, bei der die Hemmung halbmaximal ist
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOESY	near Overhauser effect spectroscopy
OTf	Triflat (OSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )
Ph	Phenyl
Phth	Phthaloyl
<i>rac</i>	racemisch
Red-Al	Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
Tos	Tosyl
UV/Vis	Spektroskopie im
Zers.	Zersetzung

**VII Lebenslauf**

Name: Christoph Pöverlein  
Geburtstag: 25. Januar 1979  
Geburtsort: München  
Eltern: Werner Pöverlein, Ingenieur (verstorben 1998)  
Marianne Pöverlein, geb. Drexler, Sekretärin  
Geschwister: Judith Pöverlein (Jahrgang 1984), Studentin  
(Kunstgeschichte)  
Anschrift: Littmannstr. 29, 81477 München  
Nationalität: deutsch  
Religion: römisch-katholisch  
Familienstand: ledig

**Schulbildung**

1985-1989 Samberger Grundschule, München  
1989-1998 Städtisches Thomas-Mann-Gymnasium, München  
06/1998 Abitur (Note 1,0)

**Zivildienst**

07/1998-07/1999 Zivildienst beim Landesbund für Vogelschutz in Bayern e. V.,  
Kreisgruppe München

**Studium**

10/1999-07/2004 Chemiestudium an der LMU München  
10/ 2001 Vordiplom (Note 1,2)  
01/2004-07/2004 Diplomarbeit "Cycloadditionen an 4-Alkenyl-2-amino-  
imidazole", unter der Anleitung von Prof. Dr. Thomas Lindel,  
LMU München, Department Chemie and Biochemie  
5. Juli 2004 Diplom in Chemie (Gesamtnote 1,1; Wahlfach Polymere und  
Farbstoffe)  
09/2004-12/2007 Promotion in der Gruppe von Prof. Dr. Thomas Lindel  
19. Februar 2008 mündliche Promotionsprüfung (Gesamtnote sehr gut, magna  
cum laude)

**Stipendien**

10/1999-07/2004 Stipendium für besonders Begabte nach dem Bayerischen  
Begabtenförderungsgesetz

seit 01/2006 Stipendium nach dem Bayerischen Eliteförderungsgesetz  
(bis 12/2007) (Graduiertenförderung)  
10/2007 Forschungsstipendium für promovierte Nachwuchswissenschaftler (Postdoc-Programm) durch den DAAD (Stipendiumdauer 12 Monate, Beginn: 1. März 2008 am Imperial College, London, in der Gruppe von Prof. Anthony G. M. Barrett)

### Arbeitsverhältnisse

04/2004-07/2004 Studentische Hilfskraft, LMU München  
09/2004-01/2006 Wissenschaftlicher Mitarbeiter, LMU München  
seit 01/2006 Wissenschaftlicher Mitarbeiter als Stipendiat, LMU München  
04/2006-07/2006 Wissenschaftliche Hilfskraft (Organisation des Organisch-Chemischen Praktikums 2), LMU München  
03/2007-02/2008 Wissenschaftliche Hilfskraft (Klausurvorbereitungen), TU Braunschweig

### Publikationen

Pöverlein, C.; Breckle, G.; Lindel, T. "Diels-Alder Reactions of Oroidin and Model Compounds", *Org. Lett.* **2006**, 8, 819-821.

Pöverlein, C.; Jacobi, N.; Mayer, P.; Lindel, T. "Synthesis of 4(5)-Acyl-2-aminoimidazoles and Vinylogues", *Synthesis* **2007**, 23, 3620-3626.

### Vorträge

„Das Ageliferin Problem“, Kolloquium Organische Chemie, LMU München, 4. Dezember 2006.

„Das Ageliferin Problem“, Vortrag zur Posterpräsentation, 19. Irseer Naturstofftage, 22. Februar 2007.

„The Ageliferin Problem“, Tafelvortrag am Imperial College in London, 4. April 2007 (auf Einladung von Prof. Dr. Anthony G. M. Barrett).

„The Ageliferin Problem“, Vortrag an der University of York, 5. April 2007 (auf Einladung von Prof. Dr. Richard Taylor).

### Posterpräsentationen

Christoph Pöverlein, Gregor Breckle, Thomas Lindel, "Cycloadditions of Oroidin and Synthetic Precursors", 7. Frühjahrssymposium des Jungchemikerforums der GDCh, Berlin, 04/2005.

Michael Zöllinger, Christoph Pöverlein, Thomas Lindel, "Towards the total synthesis of Palau'amine", GDCh Hauptversammlung, Düsseldorf, 09/2005.

Christoph Pöverlein, Thomas Lindel, "Is there a Biomimetic Conversion of Oroidin to Agelastatins?", 1<sup>st</sup> European Chemistry Congress, Budapest, 08/2006.

Christoph Pöverlein, Thomas Lindel, "Is there a Biomimetic Conversion of Oroidin to Agelastatins?", ORCHEM 2006, Bad Nauheim, 09/2006.

Christoph Pöverlein, Thomas Lindel, „Das Ageliferin Problem“, 19. Irseer Naturstofftage, 02/2007.