

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

**Synthese und Untersuchungen zum Zyklisierungsverhalten
von monomeren und dimeren Oroidin-Derivaten**

Gregor Breckle
aus
Ludwigsburg

2004

Erklärung

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

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, 27.5.2004

Dissertation eingereicht am 27. Mai 2004

1. Gutachter: Prof. Dr. Th. Lindel
2. Gutachter: Prof. Dr. P. Knochel

Mündliche Prüfung am 19. Juli 2004

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2000 bis Juni 2001 am Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und von Juli 2001 bis Januar 2004 am Department Chemie und Biochemie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. Thomas Lindel angefertigt.

Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas Lindel danke ich sehr herzlich für die Überlassung dieses außerordentlich interessanten Forschungsthemas, die mir überlassenen Freiräume bei der Bearbeitung und besonders für seine Unterstützung, seine Diskussionsbereitschaft und seine immer offene Tür während der Betreuung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. Paul Knochel gilt mein Dank für die Übernahme des Koreferats.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei den Mitarbeitern der analytischen Abteilung am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und am Department Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München. In Heidelberg gilt mein Dank Herrn Dr. W. Kramer und Frau U. Hertle für die NMR-Messungen, Herrn H. Rudy und Herrn P. Weyrich für die Massenspektren und Elementaranalysen, und Herrn H. Götz, Herrn D. Holzmann und Frau V. Funk für die organisatorischen und administrativen Hilfen. In München geht der Dank an Frau C. Dubler und Herrn Dr. D. Stevenson für die NMR-Messungen, Frau D. Ewald, Frau B. Tschuck, Herrn Dr. G. Fischer und Herrn Dr. W. Spahl für die Anfertigung der Massenspektren, Herrn H. Huber und Herrn I. Brück für die Infrarot- und UV/Vis-Spektren, sowie Frau G. Käser und Herrn A. Schulz für die Elementaranalysen.

Herrn Manuel Friedel sei herzlich gedankt für die sorgfältige Korrektur dieser Arbeit und für die schöne Zeit als Labornachbar mit den vielen wertvollen fachlichen und privaten Diskussionen.

Meinen Heidelberger AK-Kollegen Frau Dr. N. Lysek, Frau Dr. D. E. N. Jaquot, Frau Dr. T. Mülhaupt, Frau Dr. D. Leone-Stumpf und Herrn Dr. H. Hoffmann danke ich für die freundliche Aufnahme in den AK und meinen Münchner Kollegen Frau L. Bräuchle, Herrn A. Schmid und Herrn M. Zöllinger für das tolle Arbeitsklima. Allen nicht namentlich genannten Diplomanden, die in meiner Zeit den AK durchlaufen haben sei ebenso für die Zusammenarbeit gedankt wie meinen Forschungspraktikanten C. Pöverlein, A. Sattler, S. Schindler, S. Otto und B. von der Eltz für ihre engagierte Mitarbeit.

Frau P. Böhrrer danke ich für die administrative Unterstützung beim und nach dem Wechsel nach München.

Meinen Eltern möchte ich an dieser Stelle meinen besonderen Dank für die gewährte Unterstützung und das Verständnis für diesen „zusätzlichen“ Ausbildungsschritt aussprechen.

Meiner Frau Tina gilt der letzte und wichtigste Dank für ihre jederzeit gewährte Unterstützung in allen Bereichen und die Bereitschaft, mich nach München zu begleiten.

meiner Frau Tina

INHALTSVERZEICHNIS

I	ALLGEMEINER TEIL	1
1	Schwämme als Produzenten bioaktiver Substanzen	1
2	Fragestellungen und Zielsetzungen dieser Arbeit	7
3	Pyrrrol-Imidazol-Alkaloide	11
3.1	Eigenschaften und Aktivität von Oroidin	11
3.1.1	Totalsynthesen von Oroidin	12
3.1.2	Biosynthese von Oroidin	17
3.2	Die Gruppe der Pyrrrol-Imidazol-Alkaloide	22
3.3	Synthesen dimerer Pyrrrol-Imidazol-Alkaloide.....	27
3.3.1	Dimere aus zwei offenkettigen Pyrrrol-Imidazol-Alkaloiden.....	27
3.3.2	Komplexe Pyrrrol-Imidazol-Dimere	30
3.3.3	Vorstellungen zur Biosynthese der dimeren Pyrrrol-Imidazol-Alkaloide	32
II	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	37
1	Synthese von Dehydrooroidin (16)	37
1.1	Synthese des zweifach geschützten Alkynyl-2-amino-imidazols 129	37
1.1.1	Synthese des Azids 47	37
1.1.1.1	Darstellung der Vorstufen	37
1.1.1.2	Die Sonogashira-Kreuzkupplung	38
1.1.1.3	Einführung der Azid-Funktion in die 2-Position des Imidazols.....	40
1.1.2	Reduktion des Azids 47	40
1.2	Selektive Entschützung des Alkynyl-2-aminoimidazols 136	42
1.3	Kupplung und abschließende Entschützung zu Dehydrooroidin 16	44
2	Synthese von Sventrin (142)	47
2.1	Optimierung der Reduktion des Azids 47 zum (<i>E</i>)-Alkenyl-2-aminoimidazol 137	47
2.2	Entschützung von 137 und Kupplung mit dem Pyrrrolteil	48
2.3	Entschützung zu Sventrin (142).....	49
3	Oxidative Zyklisierung von Sventrin (142)	51
4	Synthese von kovalent verknüpften 2-Aminoalkenyl- oder 2-Aminoalkynylimidazolen	61
4.1	Möglichkeiten der Verknüpfung	61
4.2	Verknüpfung über den Imidazol-Stickstoff.....	61
4.3	Verknüpfung über den Propargylamin-Stickstoff	63

4.3.1	Reaktionen von Bisalkinen mit Iodimidazol	63
4.4	Versuche zur Zyklisierung der kovalent verknüpften Imidazole.....	67
4.4.1	Modellversuche zur Zyklisierung von Bisallylharnstoff 185	67
4.4.2	Versuche zur Zyklisierung des Bisalkenylaminoimidazolharnstoffs 180	69
4.4.3	Versuche zur Zyklisierung des Bisalkinylimidazols 177	71
5	Diels-Alder-Reaktion mit Oroidin (11)	73
5.1	Diels-Alder-Reaktionen mit Alkenylimidazolen	73
5.2	Intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen	78
6	Vorarbeiten zur Bergman-Route zu Ageliferin (13)	81
6.1	Retrosynthetische Überlegungen zu Ageliferin mit einer Bergman-Zyklisierung als Schlüsselschritt	81
6.2	Die Bergman-Zyklisierung	83
6.3	Synthese und Zyklisierungsversuche von Imidazol-Endiinen.....	89
6.3.1	Synthese azyklischer Imidazol-Endiine	89
6.3.2	Abstandsberechnungen geeigneter Imidazol-Endiine	90
6.3.3	Zyklisierung der offenen Imidazol-Endiine.....	92
6.3.4	Versuche zur Synthese eines makrozyklischen Imidazol-Endiins	94
6.3.4.1	Versuch der Bildung eines Harnstoff-Makrozyklus durch Reaktion des Bisalkinylimidazols 258 mit Triphosgen	95
6.3.4.2	Versuch der Bildung eines Hydrazin-Makrozyklus durch Reaktion des Diiodimidazols 257 mit einer Bisalkinylverbindung	98
6.3.4.3	Versuche zur Bildung eines Makrozyklus über die Kupplung eines Dibromids an Hydrazin.....	99
III	ZUSAMMENFASSUNG	103
IV	EXPERIMENTELLER TEIL	109
1	Geräte, Reagenzien und Methoden	109
2	Arbeitsvorschriften	113
2.1	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.1	113
2.2	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.2	123
2.3	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3	127
2.4	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.4	129
2.5	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.5	140
2.6	Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.6	141
V	ANHANG	151
1	Kristallstrukturdaten	151

1.1	Einkristall-Strukturanalyse von 137	154
1.2	Einkristall-Strukturanalyse von 138	151
1.3	Einkristall-Strukturanalyse von 258	157
VI	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	161
VII	LITERATURVERZEICHNIS	163

I ALLGEMEINER TEIL

1 Schwämme als Produzenten bioaktiver Substanzen

Die meisten Menschen stellen sich unter einem „Schwamm“ nicht selten ausschließlich einen Badeschwamm vor. Auf die Verwendung von Schwämmen als saugfähige Körperpflege- und Reinigungsartikel gibt es bereits Hinweise aus der Antike.

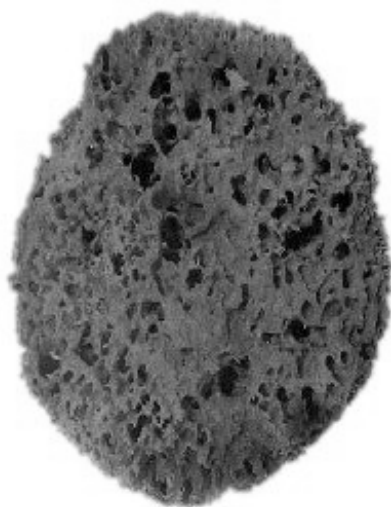


Abbildung 1: *Hippospongia communis*

Die hierbei meist verwendeten Schwämme der Gattungen *Spongia officinalis* und *Hippospongia communis* wurden aber auch für andere Zwecke verwendet. Im Mittelalter gebrauchte man Schwämme in der Heilkunde – zur Blutstillung, bei der Wundsäuberung oder gar zur Empfängnisverhütung.^[1] Schwamm-Pulver, die Asche gerösteter Badeschwämme, wurde wegen ihres hohen Iodgehaltes als wirksames Mittel gegen Kropfbildung und als Desinfektionsmittel verwendet.

Die wohl häufigste medizinische Anwendung dieser Zeit lag aber in der Verwendung als Narkose-Schwamm. Sichere Angaben über die Verwendung mit Opium oder Coniin (aus dem Gemeinen Schierling *Conium maculatum*) getränkter Schwämme (*Spongia somnifera*, „Schlaf-Schwämme“) stammen aus dem dem 9. Jahrhundert zugeordneten Codex von Montecassino bzw. dem Bamberger Antidotarium. Sie wurden insbesondere bei der Vorbereitung schmerzhafter Operationen eingesetzt, was jedoch durch falsche Dosierung oft zu schweren Vergiftungen führte.^[2]

In neuerer Zeit rücken Schwämme wieder vermehrt ins Blickfeld von Wissenschaft und Medizin. Schwämme müssen aufgrund ihrer sessilen Lebensweise auf eine chemische Verteidigung durch biologisch aktive Sekundärmetaboliten zurückgreifen. Diese bioaktiven Substanzen machen Schwämme zu interessanten Organismen für die medizinische Forschung. So stammt mehr als die Hälfte der jährlich ca. 750 neu entdeckten marinen Substanzen aus Schwämmen.^[3] Das Wirkspektrum der

Metaboliten reicht von antibakteriell und entzündungshemmend bis zu cytotoxisch und virostatisch.

Einige Substanzen aus Schwämmen befinden sich bereits in der klinischen Erprobung. Das Spektrum reicht hierbei von einfachen funktionalisierten Aromaten wie dem Aeroplysinin (1) über die Agelasphine mit einem α -Galactosylceramid-Gerüst bis zu komplexen Polyether-Makroliden wie dem Halichondrin B (2).

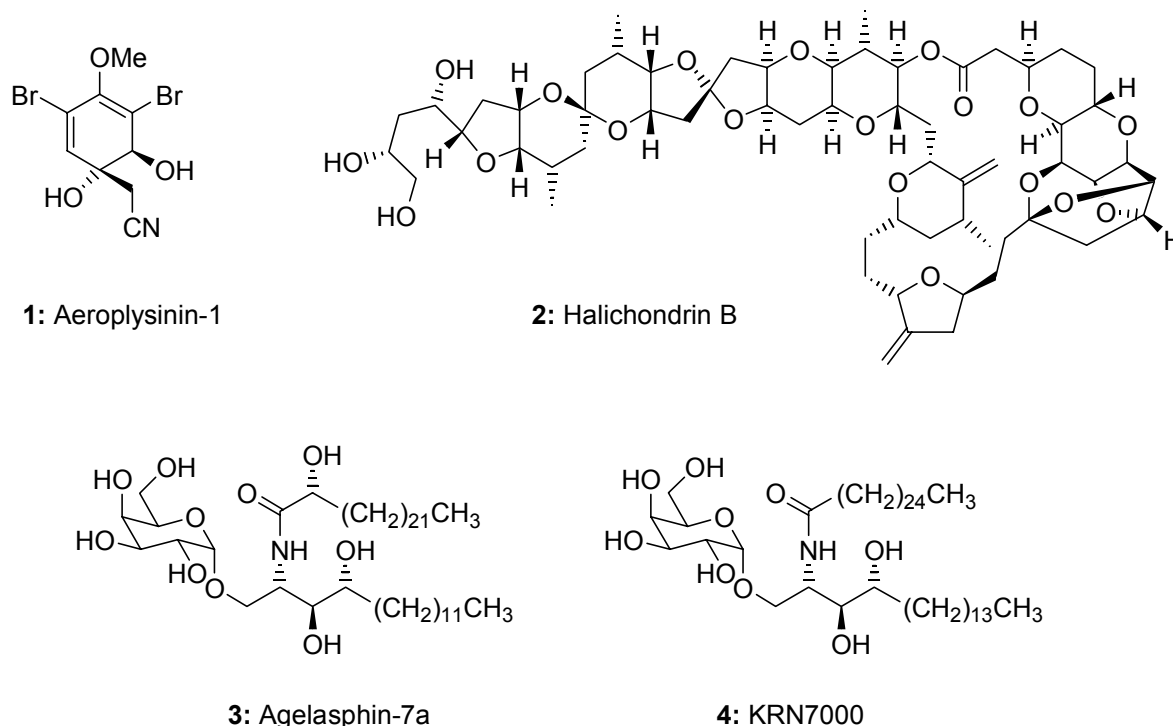


Abbildung 2: Die marinen Naturstoffe Aeroplysinin-1 (1), Halichondrin B (2) und Agelasphin-7A (3), sowie das von 3 abgeleitete synthetische Derivat KRN7000 (4).

Diese Metaboliten wirken alle cytotoxisch. Aeroplysinin-1 (1), zuerst von Fattorusso et al. aus *Verongia aerophoba* isoliert^[4], wirkt auf menschliche Brustkrebszellen und ist ein potenter EGFR Tyrosinkinase-Hemmer.^[5] Die Agelasphine aus *Agelas mauritanus* (AGLs) zeigen antitumorale Aktivität.^[6] Das von der Kirin Brewery Company synthetisierte AGL-Derivat KRN7000 (4), das sich in der klinischen Phase I befindet, zeigt antitumorale Aktivität auf Lebermetastasen sowie immunstimulierende Wirkung auf T-Zellen.^[7] Halichondrin B (2), mittlerweile in fortgeschrittenen präklinischen Studien, wurde zuerst von Hirata et al. aus *Halichondria okadae* in Spuren isoliert und später von Pettit et al. in größeren Mengen

aus *Axinella* sp. erhalten. Die Halichondrine sind mit einem ED₅₀ von 2.5 µg/mL gegen P388 Leukämie-Zellen ebenfalls sehr potente Wirkstoffe für die Behandlung von Tumoren.^[8]

Die Manzamin-Alkaloide stellen eine wachsende Gruppe bioaktiver Alkaloide aus Schwämmen mit einem polyzyklischer Diamingerüst dar.

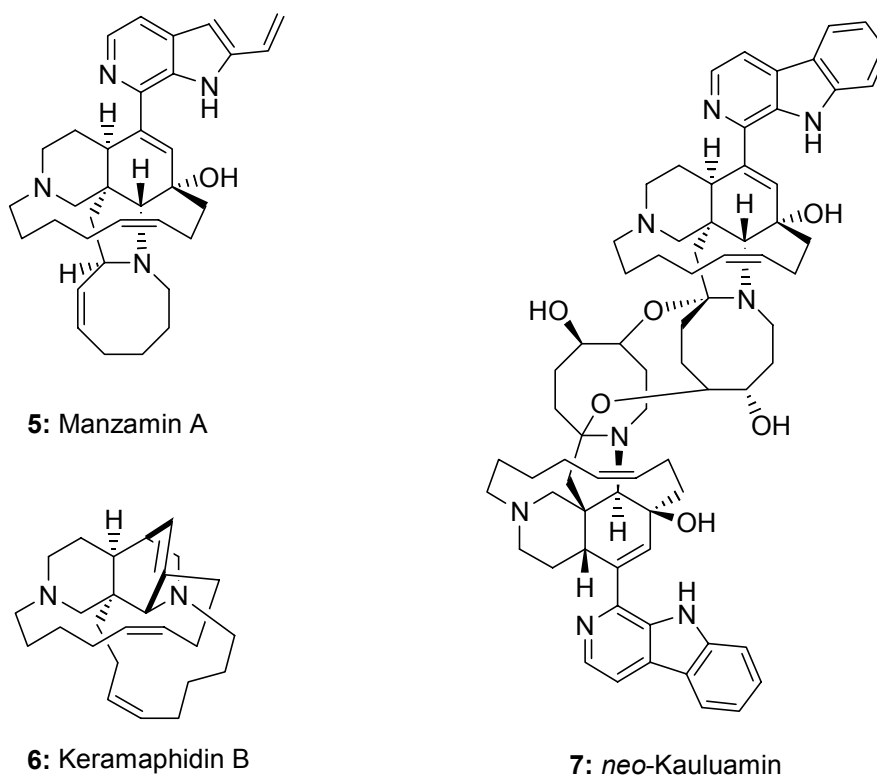
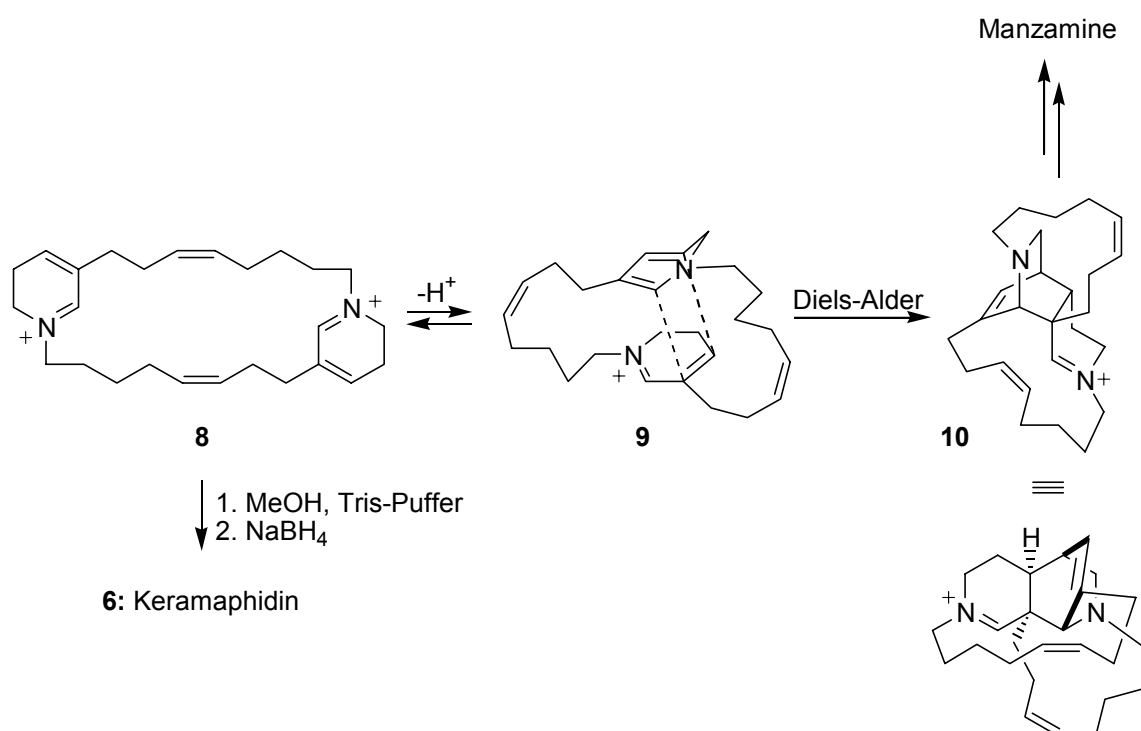


Abbildung 3: Einige Beispiele aus der Manzamin-Familie: Manzamin A (5) aus *Haliclona* sp., Keramaphidin B (6) aus *Amphimedon* sp. und das Manzamin-Dimer neo-Kauluamin (7) aus *Petrosiidae* spp.

Seit der Isolierung des ersten Vertreters Manzamin A (5)^[9] aus *Haliclona* sp. 1986 wurden weitere 30 biogenetisch verwandte Alkaloide gefunden, u. a. auch zwei Dimere. Neo-Kauluamin (7)^[10] ist über zwei Etherbrücken zwischen den Achtringen verknüpft. Das Vorkommen der Manzamine in neun verschiedenen nicht-verwandten Schwamm-Gattungen weist jedoch auf einen mikrobiellen Ursprung durch symbiontische Bakterien hin.^[11]

1992 entwarfen Baldwin und Whitehead ein elegantes Modell für eine einheitliche Biosynthese der Manzamine.^[12]



Schema 1: Hypothese von Baldwin et al. zur Biosynthese der Manzamine^[13] und die Synthese von Keramaphidin (**6**) aus dem Intermediat **8**^[14].

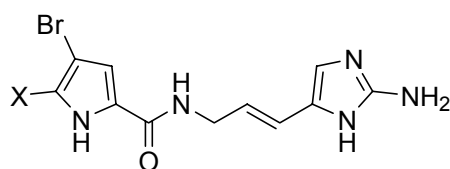
Schlüsselschritt der Hypothese ist die intramolekulare *endo*-Diels-Alder-Cycloaddition von **8**, die in vivo von einer Diels-Alderase (vgl. Kapitel 3.3.3) katalysiert werden könnte.

Baldwin et al. konnten durch die biomimetische Totylsynthese von Keramaphidin B (**6**)^[14] aus dem mutmaßlichen Intermediat **8** ihre Hypothese zur Biosynthese unterstützen.^[13]

Die strukturelle Vielfalt der Manzamine weist auf ein geniales Prinzip der Natur hin, die benötigten Sekundärmetaboliten schnell und effizient aus fortgeschrittenen Schlüsselbausteinen aufzubauen.

In einer noch ausgeprägteren Vielfalt an intra- und intermolekularen Zyklisierungen kann dieses Prinzip in der Familie der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide beobachtet werden (vgl. Kapitel 3.2).

Die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide stellen wie die Manzamine eine Gruppe mariner Naturstoffe dar, die bislang ausschließlich in Schwämmen gefunden wurden. Die Hauptquellen sind Schwämme der Gattungen *Agelas* und *Axinella*. Die dort zu beobachtende faszinierende Strukturvielfalt mit zur Zeit etwa 90 bekannten Derivaten wird durch Modifikation, Zyklisierung oder Dimerisierung eines einzigen Schlüsselbausteins erreicht – des Oroidins (**11**).^[15,16]



11: Oroidin (X=Br)

12: Hymenidin (X=H)

Abbildung 4: Der Schlüsselbaustein der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide Oroidin (**11**) und sein Monobromderivat Hymenidin (**12**).

2 Fragestellungen und Zielsetzungen dieser Arbeit

Zu Beginn dieser Arbeit war die Synthese von Mauritamin (vgl. Kap. 3.3.1) die einzige beschriebene Totalsynthese eines dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloids. Auch wenn formal eine [4+2]-Cycloaddition für die Bildung von Ageliferin (**13**) oder eine [2+2]-Cycloaddition für die Bildung von Sceptrin (**14**) formuliert werden kann, war bis dahin keine dieser Reaktionen an Oroidin-Derivaten oder Modellverbindungen bekannt.

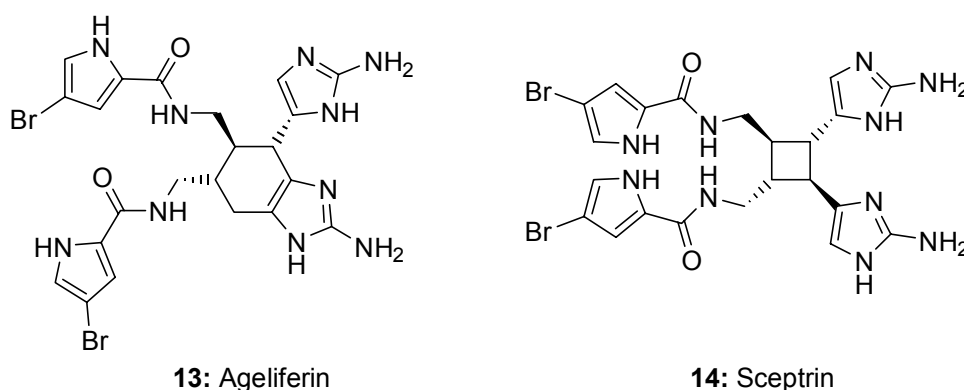


Abbildung 5: Die dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide Ageliferin (**13**) und Sceptrin (**14**).

Die aus Schwämmen isolierbaren Mengen von Oroidin (**11**) und dessen Derivaten sind zudem nicht ausreichend, um ausführliche Untersuchungen der vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten innerhalb der Gruppe der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide zu ermöglichen. Der Wert von 1 mg Hymenidin (**12**) im Chemikalienhandel liegt dementsprechend bei 190 Euro.^[17]

Für diese Arbeit ergaben sich hieraus die folgenden Fragestellungen:

1. Wie variabel und effizient ist der Alkin-Weg zum Oroidin (**11**)?

Für die Alkin-Route zum Oroidin boten sich Alkynyl-2-aminoimidazole wie bspw. **15** als variable Synthesebausteine an. Diese sollten eine selektive Abspaltung der Schutzgruppen für eine unterschiedliche Funktionalisierung der Stickstoffe ermöglichen.

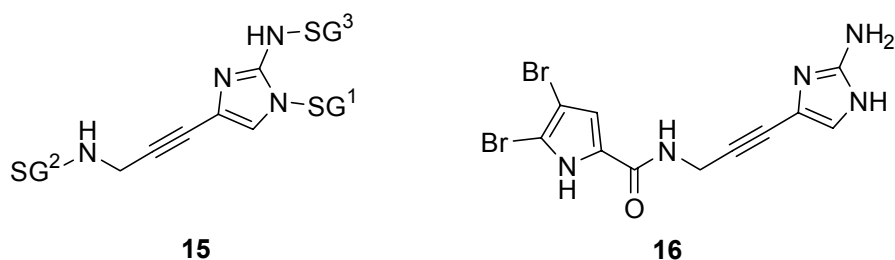
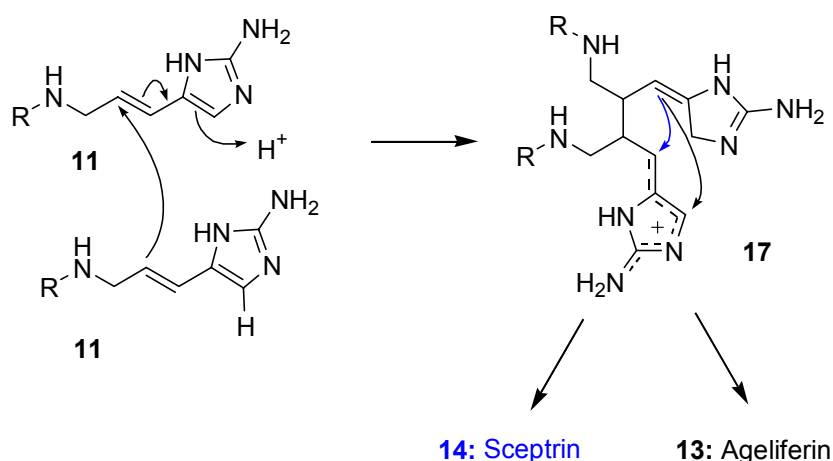


Abbildung 6: Grundbaustein für variable Synthesen von Oroidin-Derivaten.

Selektive Reduktion der Alkin-Funktion sollte einen Zugang zu allen Oxidationsstufen der Kohlenstoff-Kette liefern, so dass ausgehend von **15** eine Vielzahl von Derivaten in wenigen Stufen hergestellt werden könnte. Als erstes Zielmolekül, das mit dem Grundbaustein **15** erreicht werden sollte, wurde Dehydrooroidin (**16**) ausgewählt, mit dem gleichzeitig eine Lücke in der Reihe der Oroidin-Derivate geschlossen werden könnte.

2. Wie verhält sich Oroidin (**11**) unter sauren Bedingungen?

Keifer et al. postulierten 1991 die Bildung von Ageliferin (**13**) und Sceptrin (**14**) in saurem Milieu über das offenkettige Intermediat **17**.^[18] Diese Möglichkeit wurde auch von Al Mourabit im Rahmen eines generellen Synthesewegs zu den dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden aufgegriffen (vgl. Kap. 3.3.3).^[16]



Schema 2: Postulierte Bildung von **13** und **14** unter sauren Bedingungen nach Keifer.

Bislang sind nur wenige Untersuchungen zum Verhalten von Oroidin (**11**) in sauren Lösungen bekannt. Hochgürtel und Lindel stellten bspw. eine Reaktion von **11** bei Behandlung mit TFA fest und postulierten die Bildung eines Oxazolins in einer oxidativen Zyklisierung.^[19,20]

Im Rahmen dieser Arbeit sollte das Verhalten von Oroidin (**11**) unter sauren Bedingungen genau untersucht werden und die dabei entstehenden Zyklisierungsprodukte isoliert und charakterisiert werden.

3. Auf welche Weise ist die kovalente Verknüpfung zweier Alkenylimidazole in präparativem Maßstab möglich?

Zur weiteren Untersuchung der Bedingungen für die Zyklisierungen zu den dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden **13** und **14** sollten auch bereits kovalent verknüpfte Alkenylimidazole eingesetzt werden, um die beiden Reaktionspartner in räumliche Nähe zu bringen. Es musste dementsprechend eine einfache Synthese solcher kovalent verknüpfter Alkenylimidazole entwickelt werden. Eine Möglichkeit zur Verknüpfung der beiden Alkenylimidazole könnte eine Carbonylverknüpfung zu Harnstoffverbindungen sein (vgl. Abb. 7).

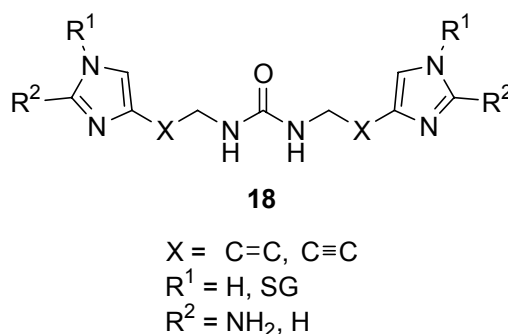


Abbildung 7: Kovalent verknüpfte Alkynyl- bzw. Alkenylimidazole als Modellverbindungen zur Untersuchung der Dimerisierung von Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden.

4. Kann sich Oroidin (**11**) an einer Diels-Alder-Reaktion beteiligen?

Die Untersuchung von Oroidin (**11**) als Substrat in Diels-Alder-Reaktionen mit elektronenarmen Dienophilen wie *N*-Phenylmaleimid soll zeigen, ob **11** überhaupt als

Dienkomponente reagieren kann. Zwar konnten während dieser Doktorarbeit sowohl Ohta et al. ^[21] als auch Lovely et al. ^[22,23] zeigen, dass 5-Vinyl-Imidazole als Dienkomponente in Diels-Alder-Reaktionen reagieren können, jedoch wurde keine Umsetzung mit 2-Aminoimidazolen berichtet.

5. Ist eine Bergman-Zyklisierung als Schlüsselschritt zur Synthese der dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden einsetzbar?

Die Bergman-Zyklisierung stellt durch die bekannten biologischen Aktivitäten von Endiin-Systemen (vgl. Kap. 6.2) eine interessante Alternative zur Synthese des Ageliferin-Grundgerüsts dar. Als wichtiges Intermediat sollte das Bisalkynylimidazol **19** synthetisiert werden und in Untersuchungen zur Bergman-Zyklisierung eingesetzt werden. Bergman-Zyklisierungen mit 4,5-substituierten Imidazolen sind bislang nicht bekannt und bieten somit einen weiteren Anreiz für diesen Syntheseweg.

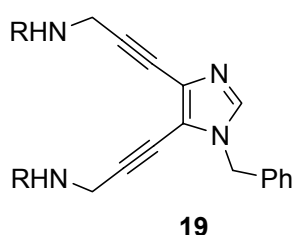


Abbildung 8: 4,5-Bisalkynylimidazol **19** als Edukt für eine Bergman-Zyklisierung.

Aus diesen Fragestellungen wurden die folgenden Ziele formuliert:

- Synthese des selektiv entschützbaeren Alkynyl-2-aminoimidazols **15**
- Synthese von Dehydrooroidin (**16**)
- Untersuchungen zur Reduktion des Alkynyl-2-aminoimidazols **15**
- Untersuchungen zur Reaktion von Oroidin (**11**) unter sauren Bedingungen
- Synthese von kovalent verknüpften Alkenyl- bzw. Alkynylimidazolen
- Studien zur Dimerisierung der verknüpften Modellverbindungen
- Studien zur Diels-Alder-Reaktion von Oroidin (**11**)
- Synthese und Zyklisierung von 4,5-Bisalkynylimidazolen

3 Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

3.1 Eigenschaften und Aktivität von Oroidin

Oroidin (**11**), das erstmals 1971 aus *Agelas oroides* isoliert wurde, ist mit einem durchschnittlichen Vorkommen zwischen 0.3 und 2.3 % der Trockenmasse^[24,25,26] einer der wichtigsten Sekundärmetaboliten aus Schwämmen.^[24]

Der Aufbau zeigt die charakteristischen Strukturelemente der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide, die 2-Aminoimidazolgruppe und eine bromierte Pyrrolcarbonsäure-Einheit.^[27]

Oroidin (**11**) ist an der chemischen Verteidigung der Schwämme beteiligt. Fenical et al. konnten eine abschreckende Wirkung auf Fraßfeinde wie den Riffisch *Thalassoma bifasciatum* nachweisen.^[28] Anschließende Untersuchungen der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zeigten, dass die 4,5-Dibrom-2-pyrrol-carbonsäure-Einheit für die fraßabschreckende Wirkung von **11** verantwortlich ist, während die Imidazol-Einheit diese Aktivität reguliert.^[29]

Die 2-Aminoimidazol-Einheit ist eine in marinen Naturstoffen häufig anzutreffende „Variante“ der Guanidin-Gruppe. Im Unterschied zu dieser ist die 2-Aminoimidazol-Einheit allerdings deutlich weniger basisch. Die pK_s -Werte von unterschiedlich substituierten 2-Aminoimidazolium-Ionen liegen zwischen 8.3 und 9.2, im Gegensatz von 12.5 für Guanidinium.^[30] Mit Oroidin (**11**) vergleichbar ist die von Lindel et al. veröffentlichte Aminosäure Aminohomohistidin (**25**) mit einem pK_s -Wert von 8.3 für die 2-Aminogruppe.^[31] Die verringerte Basizität macht 2-Aminoimidazole aufgrund ihrer besseren Bioverfügbarkeit bei peroraler Aufnahme zu interessanten Guanidinmimetika für die medizinische Chemie.^[32]

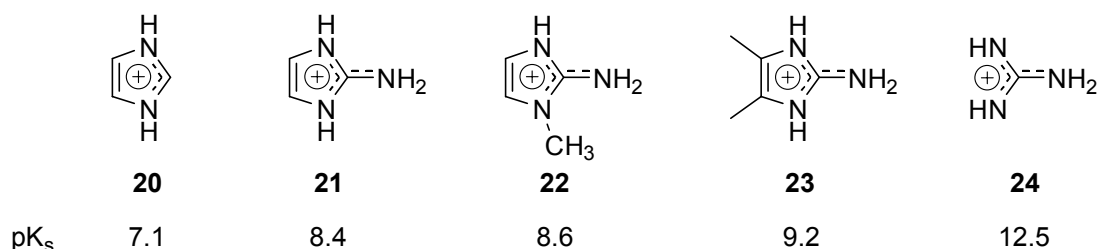


Abbildung 9: pK_s -Werte verschiedener 2-Aminoimidazolium- und Guanidinium-Ionen.

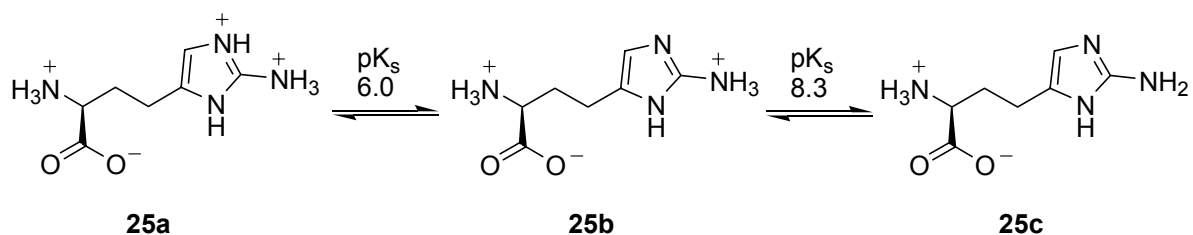


Abbildung 10: Ausgewählte pK_s-Werte von Aminohomohistidin (**25**).

Oroidin (**11**) zeigt sich zusätzlich aktiv in der Hemmung der Metamorphose der Seepocke *Balanus amphitrite* (ED₅₀ 19 µg mL⁻¹). Der Schwamm schützt sich so vor Besiedelung durch Parasiten, wobei dieser Wirkung auch wirtschaftliche Bedeutung zukommen kann. Durch die Besiedelung von Schiffsrümpfen, Fischernetzen etc. mit sessilen Parasiten entstehen jährlich hohe Schäden. **11** könnte hier als natürliches, nichttoxisches Gegenmittel Einsatz finden.^[33]

3.1.1 Totalsynthesen von Oroidin

Insgesamt sind bis heute sechs Totalsynthesen von Oroidin (**11**) bekannt.

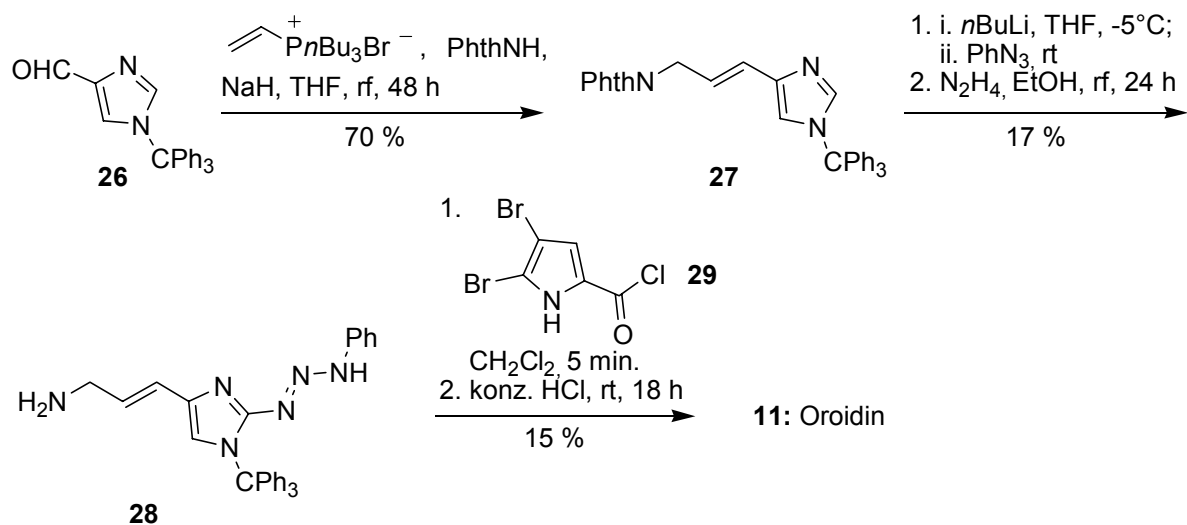
Die erste Totalsynthese wurde 1986 von Ahond et al. veröffentlicht.^[34]

Schlüsselschritt der Synthese ist eine Wittig-Schweizer-Reaktion zum Aufbau der (*E*)-Doppelbindung aus tritylgeschütztem 4-Formylimidazol **26** und einem in situ aus Tributylphosphoniumbromid und Phthalimid erzeugten Phosphoniumsalz. Lithiierung in 2-Position und Umsetzung mit Phenylazid führte zum Triazen **28**. Nach Entfernung der Phthalimid-Schutzgruppe wurde der Pyrrolteil durch Kupplung mit 4,5-Dibrompyrrol-2-carbonsäurechlorid (**29**) eingeführt. Anschließende Trityl-Entschützung und Spaltung des Triazens führte zu Oroidin (**11**) in einer Gesamtausbeute von 1.8 % über 5 Stufen. (vgl. Schema 3)

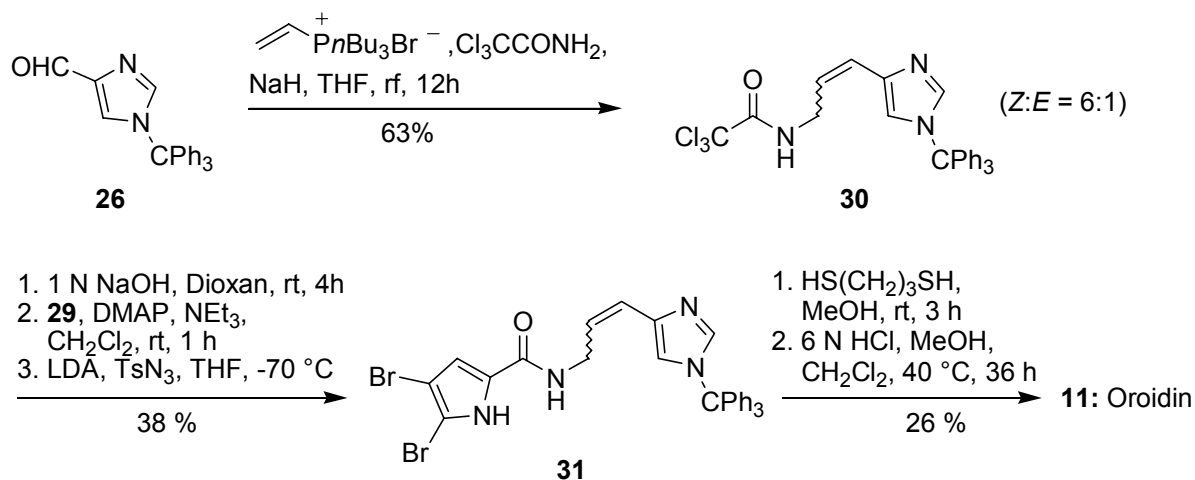
1997 veröffentlichten Ahond et al. eine verbesserte Synthese von **11** mit einer Gesamtausbeute von 6 %.^[35]

Im Unterschied zur ersten Synthese wurde Trichloracetamid in der Wittig-Schweizer-Reaktion eingesetzt, was allerdings zu einem 6:1-Gemisch von (*Z*)- und (*E*)-Doppelbindung führte. Die Azidgruppe wurde erst nach Kupplung mit dem Pyrrolteil durch Umsetzung mit Tosylazid eingeführt und anschließend mit 1,3-Propandithiol

reduziert. Zuletzt wurde in einem Schritt mit 6 N HCl in Methanol die Tritylgruppe entschützt und die Doppelbindung isomerisiert. (vgl. Schema 4)

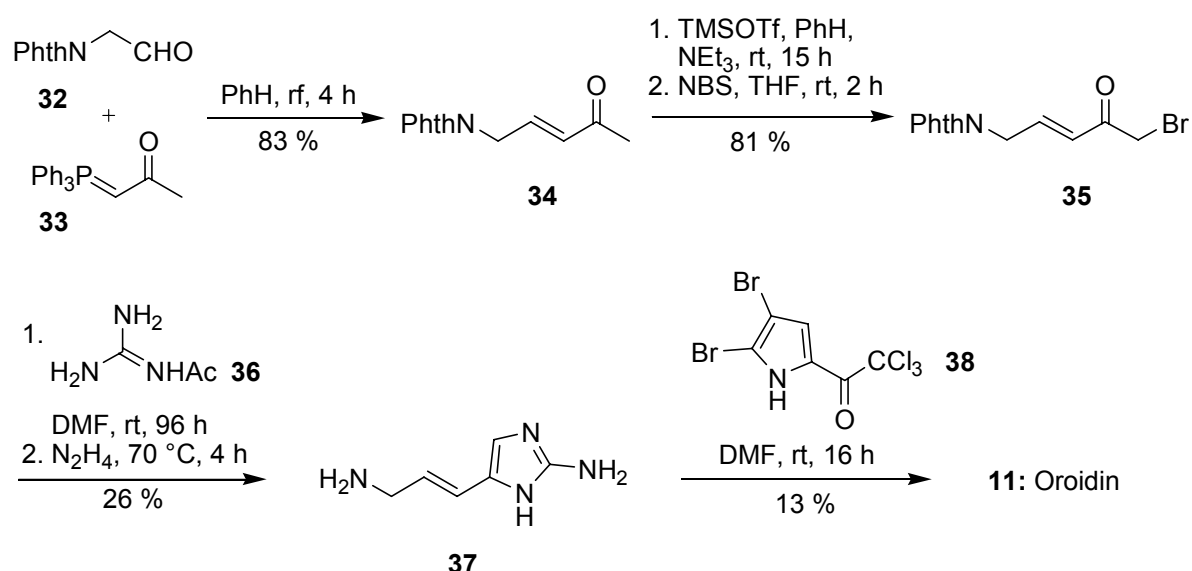


Schema 3: Synthese von Oroidin (11) nach Ahond et al.^[34]



Schema 4: Verbesserte Synthese von 11 nach Ahond.^[35]

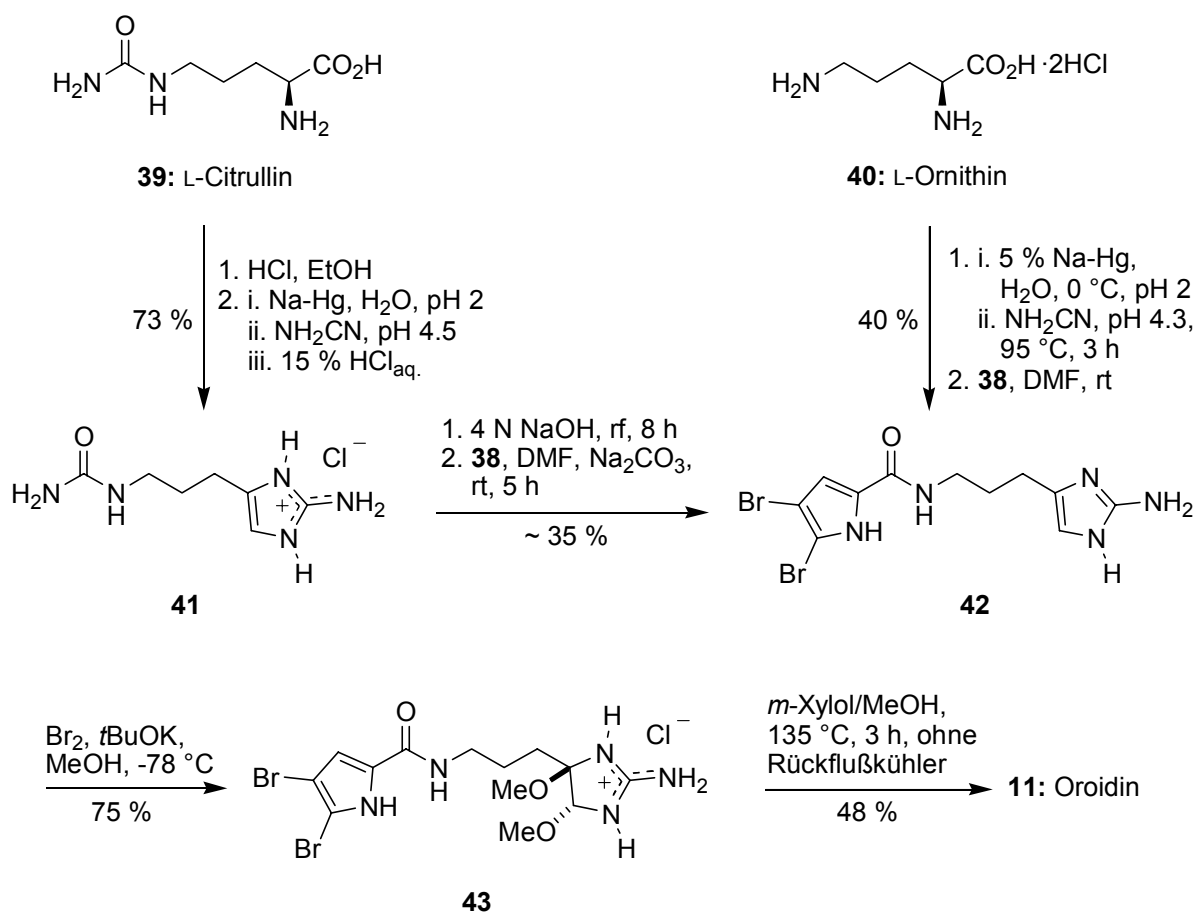
Little und Webber stellten 1994 eine Oroidin-Synthese vor, in der die 2-Aminoimidazol-Einheit durch Kondensation eines α -Bromketons mit Acetylguanidin aufgebaut wurde.^[36] Die (*E*)-Doppelbindung wurde bereits in das α -Bromketon mittels einer Wittig-Reaktion eingeführt. Nach Entfernen der Phthalimid- und Acetylschutzgruppe durch Hydrazinolyse erfolgte die Kupplung des Pyrrolteils mit 4,5-Dibrompyrrol-2-yl-trichlormethylketon (38). 11 wurde in einer Gesamtausbeute von 2.3 % erhalten.



Schema 5: Synthese von Oroidin (**11**) nach Little und Webber.^[36]

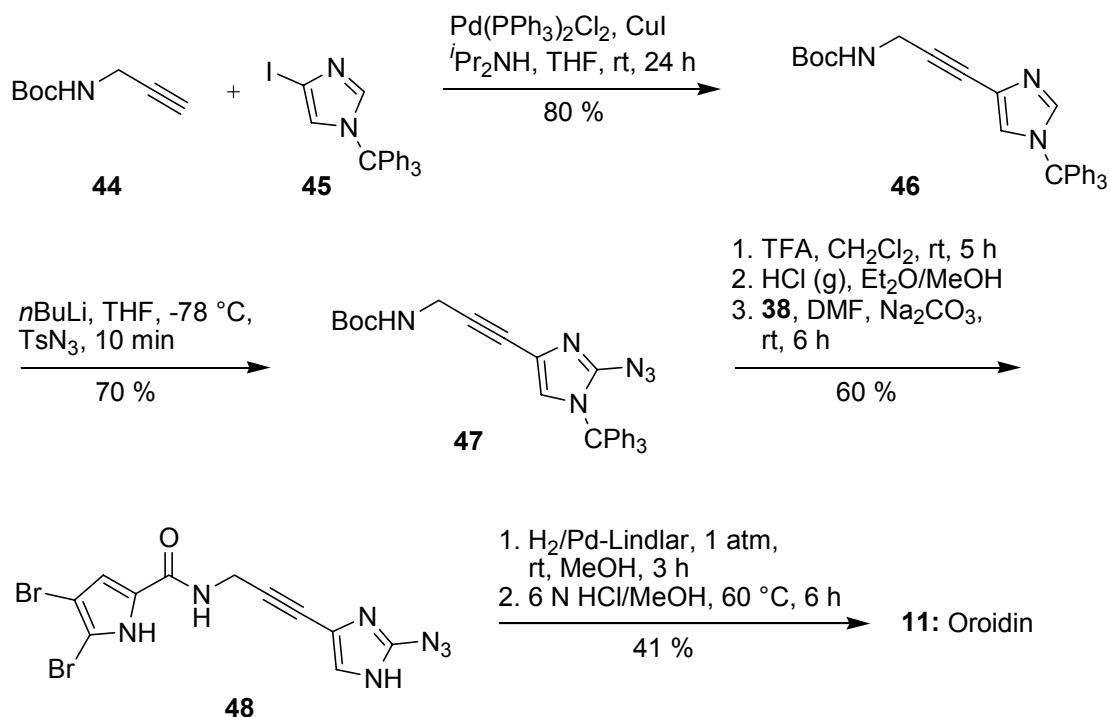
Büchi et al. entwickelten bereits 1982 eine kurze Synthese des leichter zugänglichen Dihydrooroidin (**42**) ausgehend von L-Citrullin (**39**).^[37] Der Ethylester von **39** wurde mit Natrium-Amalgam reduziert und in situ mit Cyanamid zum 2-Aminoimidazol kondensiert. Die Zyklisierung erfolgte hierbei mit 15 % wässriger HCl. Alkalische Hydrolyse des Harnstoffs und Kupplung mit 4,5-Dibrom-2-yl-trichlormethylketon (**38**) lieferten Dihydrooroidin in 4 Stufen in ca. 35 % Ausbeute.

Auf dieser Synthese aufbauend stellten Horne et al. 1998 die erste biomimetische Synthese von Oroidin (**11**) vor.^[38] Als Ausgangssubstrat wurde im Gegensatz zu den Arbeiten Büchis L-Ornithin (**40**) verwendet, wodurch auf die Hydrolyse des Harnstoffs verzichtet werden konnte. Oxidation des Imidazols mit Brom und KO^tBu in Methanol lieferte das *Trans*-dimethoxy-Addukt **43**. Die Eliminierung beider Methoxygruppen in einem *m*-Xylol/Methanol-Gemisch bei 135 °C führte schließlich zu **11** in einer Gesamtausbeute von 14 % in nur 5 Stufen.



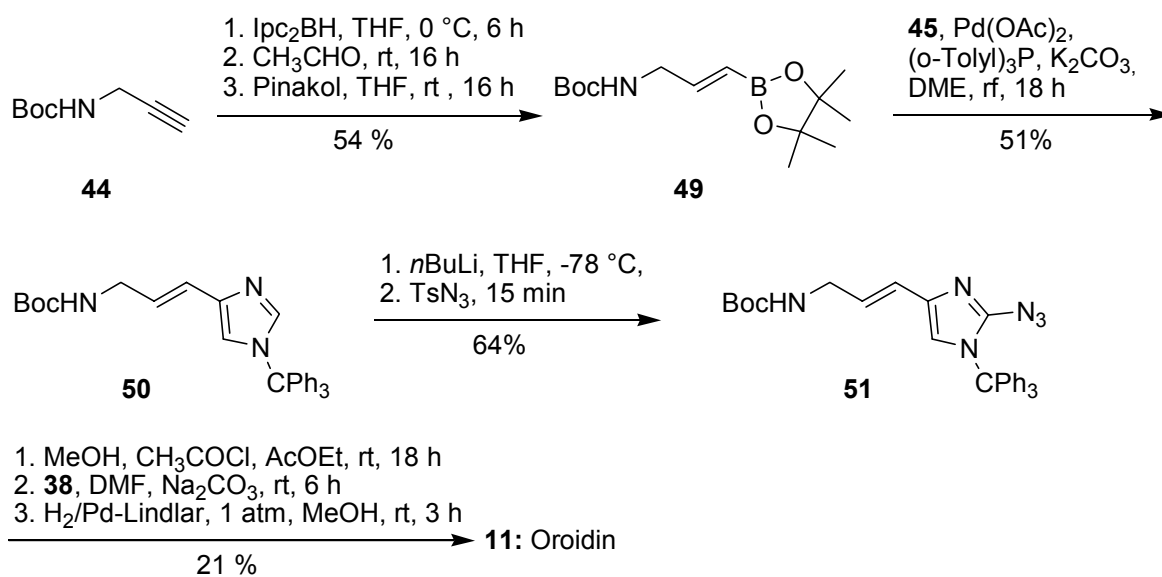
Schema 6: Synthese von Oroidin (**11**) nach Büchi und Horne.^[38]

Einen Zugang zu (*E*)-Oroidin und zum nicht als Naturstoff vorkommenden (*Z*)-Oroidin konnten 2000 Lindel und Hochgürtel vorstellen.^[19] Dies gelang durch die Verwendung von Propargylamin als „maskierte“ Doppelbindung. Der Schlüsselschritt war die Kupplung von mono-Boc-geschütztem Propargylamin (**44**) an tritylgeschütztes Monoiod-imidazol (**45**) durch eine Sonogashira-Kreuzkupplung. Nach Azidierung in 2-Position wurde das Azid **45** mit TFA komplett entschützt und in das Hydrochlorid überführt, das mit **38** zu **47** gekuppelt wurde. Reduktion mit Wasserstoff am Lindlar-Katalysator lieferte (*Z*)-Oroidin in 25 % Ausbeute ausgehend von **45**. Die Isomerisierung der (*Z*)-Doppelbindung zum (*E*)-Oroidin (**11**) gelang mit 6 N HCl in Methanol mit 56 % Ausbeute, womit eine Gesamtausbeute von 14 % über 6 Stufen erreicht wurde.



Schema 7: Sonogashira-Route zu Oroidin (**11**) nach Lindel.^[19]

Die neueste Oroidin-Synthese wurde von Carboni et al. 2002 vorgestellt.^[39] Ebenfalls ausgehend von Boc-geschütztem Propargylamin und tritylgeschütztem Monoiodimidazol wurde die Vinylimidazol-Doppelbindung hierbei durch eine Suzuki-Kreuzkupplung eingeführt. Die weiteren Syntheseoperationen bis zu Oroidin (**11**) sind eng an der Synthese von Lindel orientiert. Die Gesamtausbeute betrug 4 %.



Schema 8: Synthese von Oroidin (**11**) via Suzuki-Kreuzkupplung nach Carboni.^[39]

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in allen Zugängen der erste Schnitt der Retrosynthese in der Spaltung der Amidbindung besteht. Die dabei erhaltenen Verbindungen 4-(3-Amino-propenyl)-1*H*-imidazol-2-ylamin (**37**) und 4,5-Dibrompyrrol-2-carbonsäure (**53**) sind beide auch als Naturstoffe isoliert worden. **37** wurde von Wright et al. aus *Teichaxinella morchella* isoliert^[40], während **38** bei der Isolierung von Oroidin (**11**)^[24] von Fattorusso gefunden wurde. Die Amid-Bindung wurde bei den meisten Synthesen nach der Methode von Bailey und Johnson^[41] geknüpft. Die Synthesen lassen sich in zwei Varianten einteilen. Die erste Gruppe startet ausgehend von Imidazol und führt in der Synthese die Seitenkette und die 2-Aminogruppe ein, während in der zweiten Gruppe die 2-Aminogruppe direkt durch Zyklisierung einer linearen Vorstufe erhalten wird. Diese beiden grundsätzlichen Möglichkeiten sind auch in der Biosynthese des Oroidins (**11**) zu diskutieren.

3.1.2 Biosynthese von Oroidin

Die Biosynthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide ist ein noch weitgehend unerforschtes Feld. Richelle-Maurer et al. konnten erst kürzlich an Untersuchungen mit Zell-Fractionen eindeutig zeigen, dass die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide nicht von symbiontischen Bakterien, sondern von den Schwämmen selbst produziert werden.^[42]

Kerr et al. berichteten in der bislang einzigen Publikation mit Markierungsexperimenten an Zellkulturen des Schwamms *Teichaxinella morchella* über mögliche Biosynthesewege zu Stevensin (**52**).^[43]

Stevensin wird hiernach durch intramolekulare Zyklisierung aus Oroidin (**11**) gebildet. Aufgrund der existierenden Naturstoffe **37** und **53** gehen auch die retrosynthetischen Überlegungen Kerrs für die Biosynthese von der Amidbindung als erster Schnittstelle aus. Der Pyrrolteil lässt sich demnach über die debromierte Zwischenstufe **54** auf die Aminosäuren L-Prolin (**57**) oder L-Ornithin (**40**) zurückführen.

Bromierte marine Alkaloide werden häufig beobachtet. Es wird angenommen, dass Haloperoxidasen die Halogenidionen des Meerwassers oxidieren und die Halogenierung selbst durch spezifische Halogenasen katalysiert wird.^[44]

Die Aminoimidazol-Teilstruktur lässt sich retrosynthetisch ebenfalls auf zwei verschiedene Aminosäuren zurückführen – L-Histidin (**58**) oder L-Arginin (**59**).

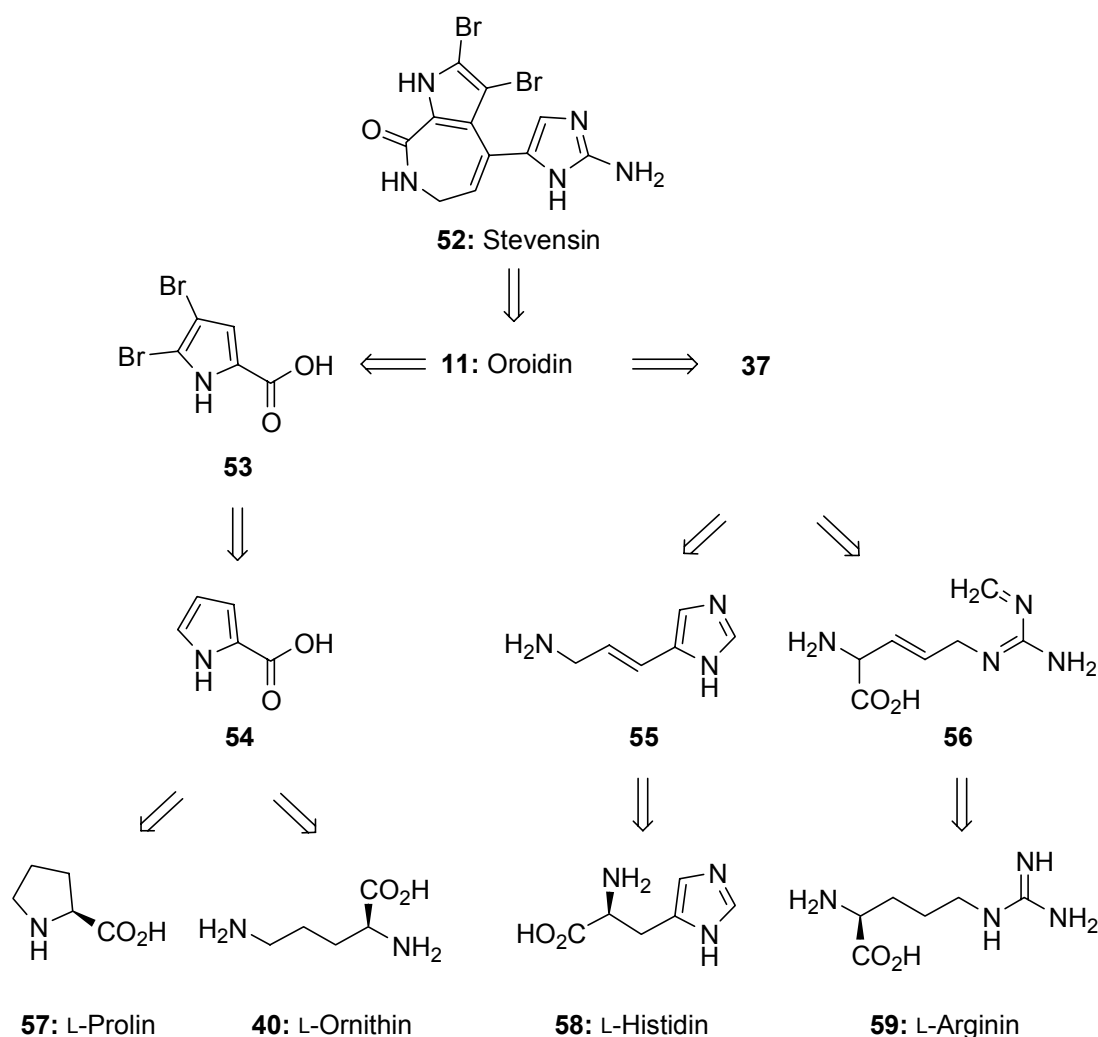


Abbildung 11: Retrosynthetische Überlegungen zur Biosynthese von Stevensin (**52**) nach Kerr et al.

Die Ergebnisse der Studie zeigten schließlich eine geringe Aufnahme der Aminosäuren [$U\text{-}^{14}\text{C}$]Prolin (0.022%), [$U\text{-}^{14}\text{C}$]Histidin (0.026 %) und [$C_5\text{-}^{14}\text{C}$]Ornithin (0.024 %) in Stevensin (**52**). Ein Einbau von [$U\text{-}^{14}\text{C}$]Arginin wurde hingegen nicht beobachtet. Bislang ist es allerdings nicht gelungen, eindeutige Beweise für einen bestimmten Biosyntheseweg zu finden.

Ausgehend von L-Histidin (**58**) als biogenetischem Vorläufer wäre es denkbar, durch Methylierung der 5-Position des Imidazols, Umwandlung in ein Cyclopropan und anschließende Ringöffnung zur Homologisierung zu gelangen. Einen Hinweis auf

L-Histidin (**58**) als möglichen Ursprung liefert die Isolierung und Strukturaufklärung der Clathramide^[45], die das beschriebene Methylierungsmuster für die Erweiterung um ein C-Atom zeigen. Decarboxylierung, Isomerisierung der Doppelbindung und Einführung der 2-Aminogruppe würden zu Hymenidin (**12**), dem monobromierten Analogon von Oroidin (**11**) führen.

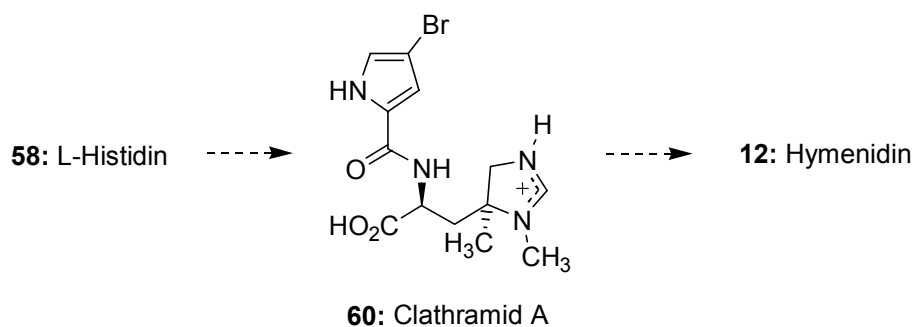
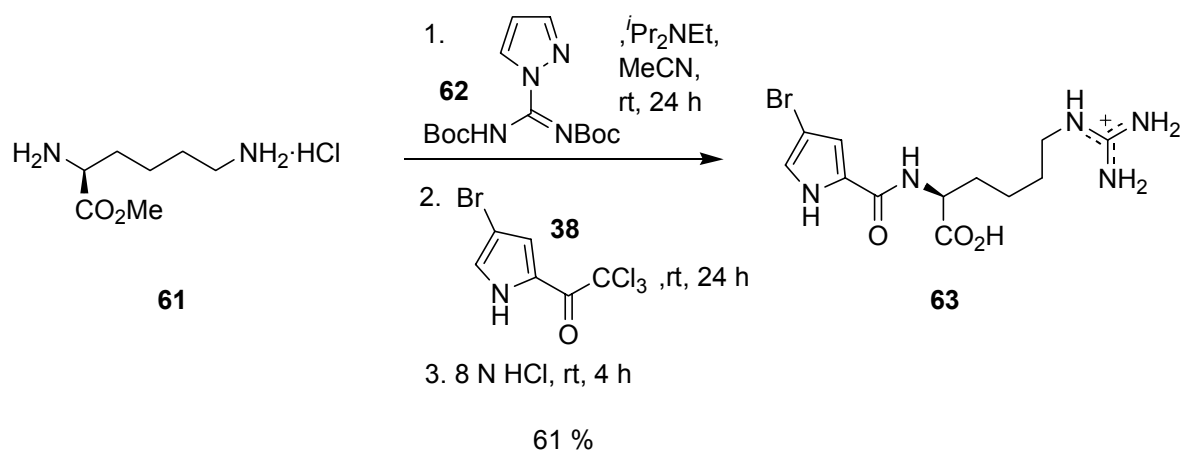


Abbildung 12: L-Histidin (**58**) als biogenetischer Vorläufer der Oroidin-Familie.^[45]

L-Ornithin (**40**) besitzt als Vorstufe, einem Vorschlag von Kitagawa^[46a] und Braekman^[46b] zufolge, bereits die 5-gliedrige Kohlenstoffkette der Imidazoleinheit. Zudem ist der Aufbau des Pyrrol-Teils aus L-Ornithin (**40**) möglich.

Die Isolierung des Homoarginin-Derivats **63** („Prä-Oroidin“) von Köck et al. deutet auf einen dritten Biosyntheseweg für den Aminoimidazol-Teil.

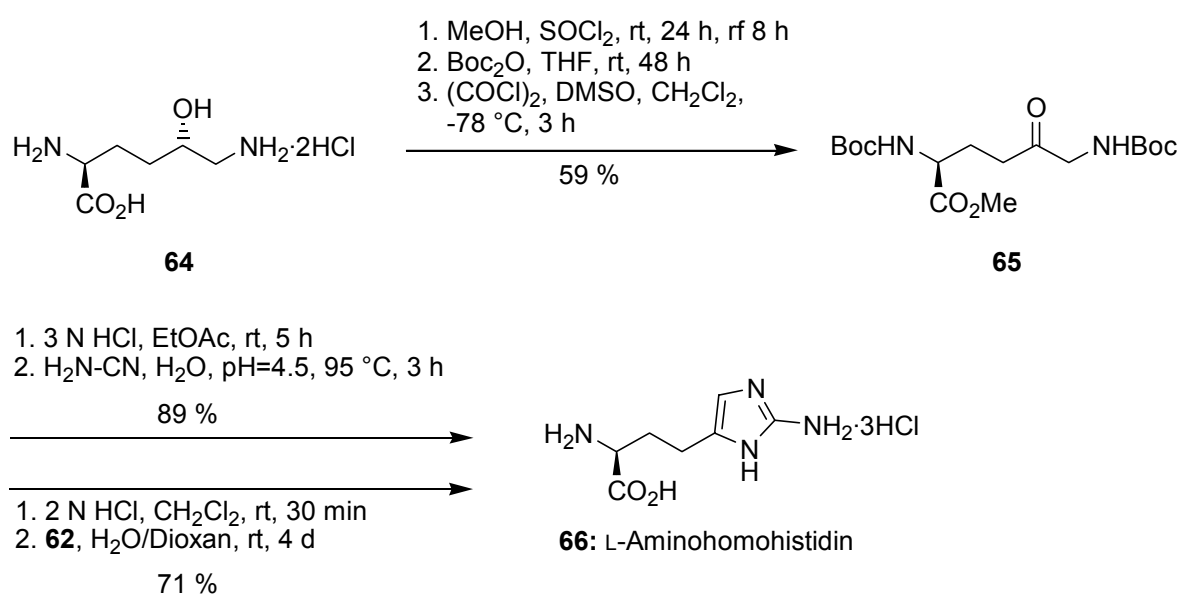


Schema 9: Synthese von „Prä-Oroidin“ (**63**) nach Lindel et al.^[47]

Durch Hydroxylierung und Oxidation von **63** in δ -Position könnte Zyklisierung zum 2-Aminoimidazol stattfinden, das wiederum unter Decarboxylierung und Doppelbindungsisomerisierung Oroidin (**11**) bilden könnte.^[3,47]

Die Synthese von **63** wurde von Lindel et al. ausgehend von Lysinmethylester **61** publiziert. Durch regioselektive Guanidinylierung von **61** mit dem Pyrazol **62** und Einführung des Pyrrolteils über das Trichlormethylketon **38** konnte die Synthese in nur 3 Stufen vollendet werden.

Darauf aufbauend stellten Friedel und Lindel 2004 eine Synthese der neuen Aminosäure L-Aminohomohistidin (L-Ahh) (**66**) vor.^[31]



Schema 10: Darstellung von Aminohomohistidin (**66**).^[31]

Als Ausgangsverbindung wurde δ -Hydroxylysin (**64**) eingesetzt, das u.a. aus Kollagen gewonnen werden kann. Veresterung, Boc-Schützung und Swern-Oxidation der δ -Hydroxy-Gruppe führen zur Zwischenstufe **65**, die entweder nach der von Horne verwendeten Cyanamid-Methode, oder nach Guanidinylierung mit **62** zum L-Aminohomohistidin (**66**) zyklisiert werden kann. Die formale Eliminierung von Ameisensäure aus **66**, die zu Oroidin (**11**) führen würde, ist allerdings bisher nicht bekannt.

Einen weiteren Hinweis auf eine offenkettige Vorstufe in der Biosynthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide liefern die aus dem Schwamm *Aplysina* sp. isolierten Aplysinamisine I (**67**) und II (**68**).

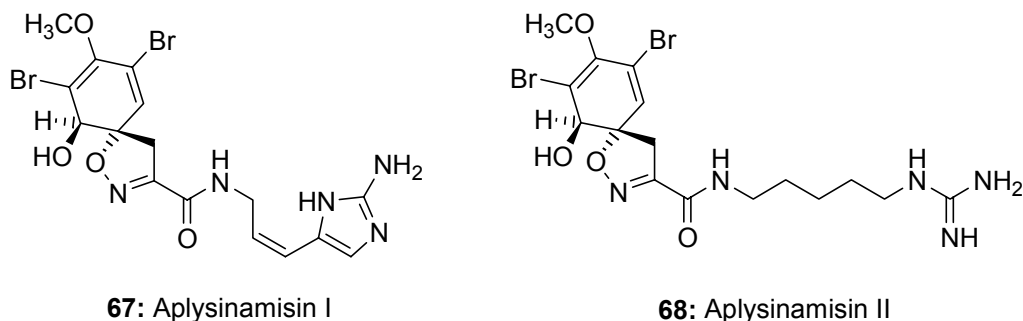


Abbildung 13: Aplysinamisin I und II aus *Aplysina* sp.

Hier kann in einem Verbindungstyp die Existenz sowohl einer offenkettigen Struktur mit Homoarginin-Einheit als auch einer zyklisierten Form mit 2-Amino-3-propenyl-imidazol-Einheit beobachtet werden.

Bis heute gibt es keine etablierte Möglichkeit, lebende Schwämme zu kultivieren, was die Untersuchung von Biosynthesewegen nur unter erschwerten Bedingungen ermöglicht. Vielversprechende Ansätze zur Züchtung von Schwämmen liefert das Kompetenzzentrum BIOTEC-marine, wobei Schwämme auf direkt im Meer hergestellten Oberflächen aus Aragonit und Brucit angesiedelt werden. Auch in der bislang nicht möglichen Kultivierung von Schwammzellen im Labor sind im Rahmen dieses Projektes Fortschritte erzielt worden. So konnte ein Zellaggregat aus dem Schwamm *Dysidea avara* kultiviert werden, das wie der vollständige Schwamm den Metaboliten Avaron (**69**) produziert.^[48]

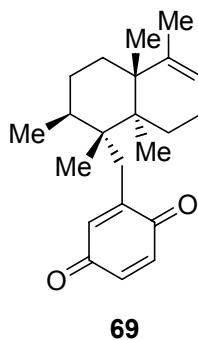


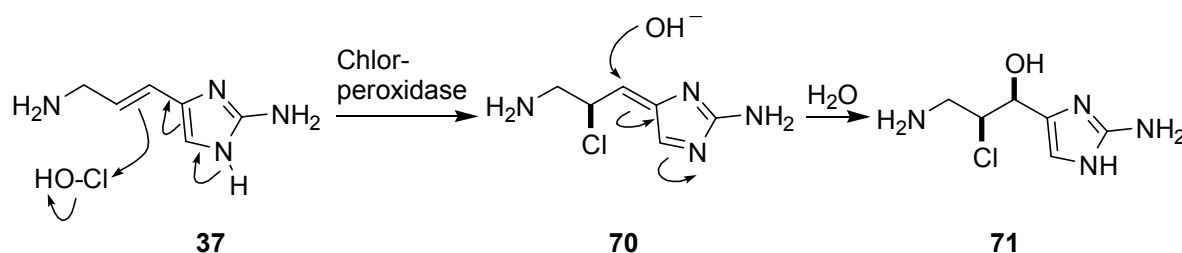
Abbildung 14: Avaron (**69**)^[49]

Weitere Fortschritte in der Zucht und Kultivierung von Schwämmen machen Hoffnung, in naher Zukunft auch weitere Erkenntnisse zur Biosynthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide zu erhalten.

3.2 Die Gruppe der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

Oroidin stellt für die Schwämme allerdings nicht nur ein chemisches Verteidigungsmittel dar. Schwämme haben den Aufwand für die Biosynthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide auf die effiziente Produktion sehr weniger Grundbausteine wie **37**, die Pyrrol-2-carbonsäure **53** oder Oroidin (**11**) konzentriert, aus dem bei Bedarf rasch weitere Metaboliten gebildet werden können, ohne eine Biosynthese ausgehend von Aminosäuren durchlaufen zu müssen. Dadurch, dass diese Vorstufen bereits selbst Aufgaben für den Schwamm erfüllen, zeigt sich eine faszinierende Ökonomie in der Evolution der Schwämme in Bezug auf Ressourcennutzung und Energieverbrauch.^[15]

Pyrrol-Imidazol-Alkaloide lassen sich in 3 Gruppen einteilen (vgl. Abbildung 15) – nicht-zyklisierte Monomere, zyklisierte Monomere und Dimere. Als Auswahl an nicht-zyklisierten Monomeren werden die Oroidin-Derivate Keramadin (**72**)^[50], Midpacamid (**74**)^[51] und Tauracidin A (**73**)^[52] aufgeführt, während Girollin (**71**)^[53] das Produkt der Umsetzung des Naturstoffs **37** mit Chlorperoxidase darstellt.



Schema 11: Postulierte Bildung von Girollin (**71**) aus dem Naturstoff **37** unter Einwirkung einer Chlorperoxidase nach Ahond^[16]

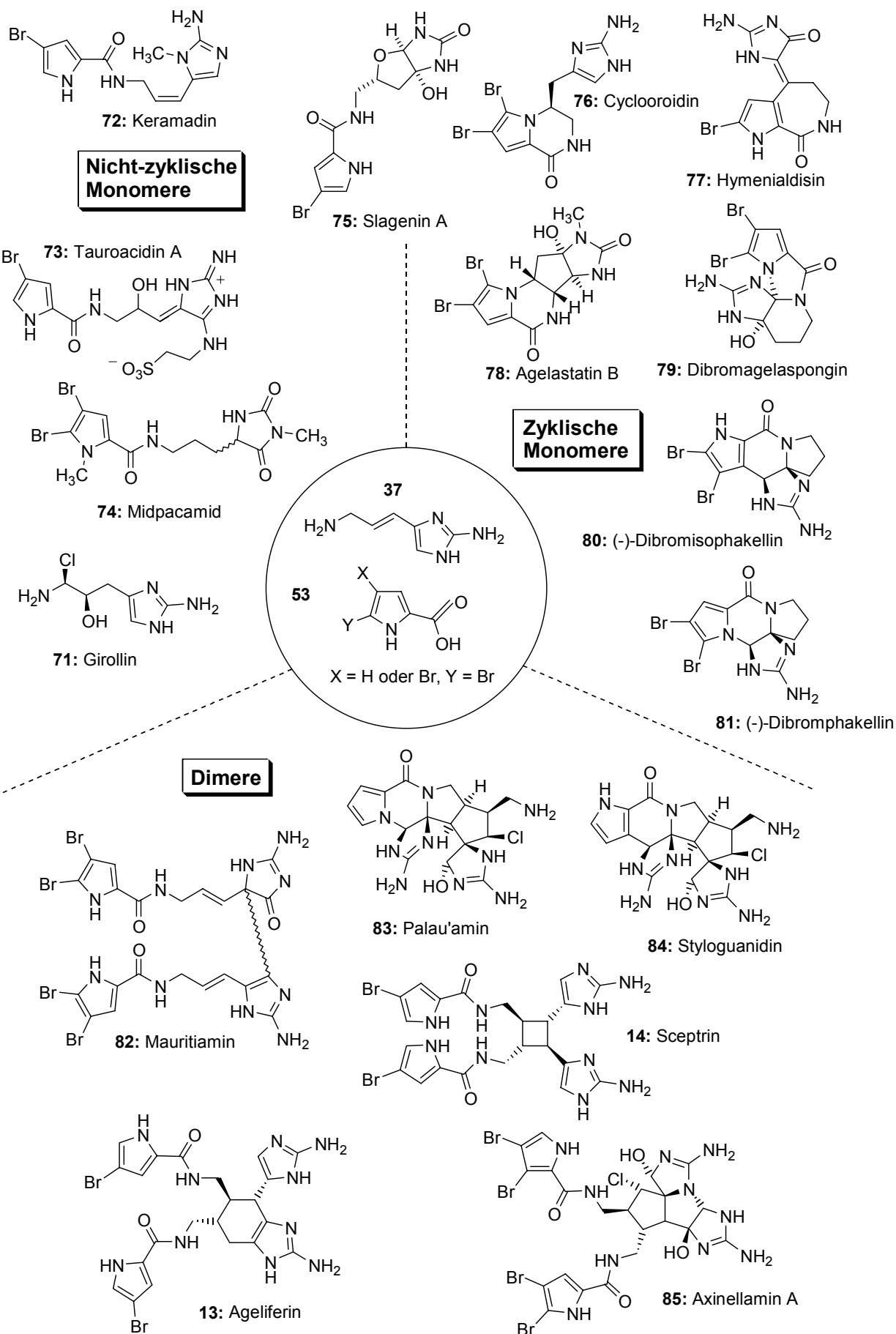


Abbildung 15: Ausgewählte Beispiele von Naturstoffen aus der Gruppe der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

In der Gruppe der zyklisierten Monomere sind bislang 7 Modi einer intramolekularen Zyklisierung beobachtet worden. Slagenin A (**75**)^[54], Cyclooroidin (**76**)^[55] und Hymenialdisin (**77**)^[56] sind Beispiele für tricyclische Strukturen. Agelastatin B (**78**)^[57], Dibromagelaspongin (**79**)^[58], Dibromphakellin (**81**)^[59] und Dibromisophakellin (**80**)^[60] für tetracyclische.

Zur Gruppe der Dimeren gehören u.a. die in Abb. 15 gezeigten Sceptrin (**14**)^[61], Mauritamin (**82**)^[62], Ageliferin (**13**)^[63], und Axinellamin A (**85**)^[64], die aus zwei nicht-zyklisierten Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden gebildet werden. In den letzten zwei Jahren wurden Massadin (**86**)^[65] aus *Stylissa* aff. *massa* und die Nagelamide^[66] aus *Agelas* sp. isoliert und strukturell aufgeklärt, die zwei bislang noch nicht beobachtete Dimerisierungsmodi aufweisen.

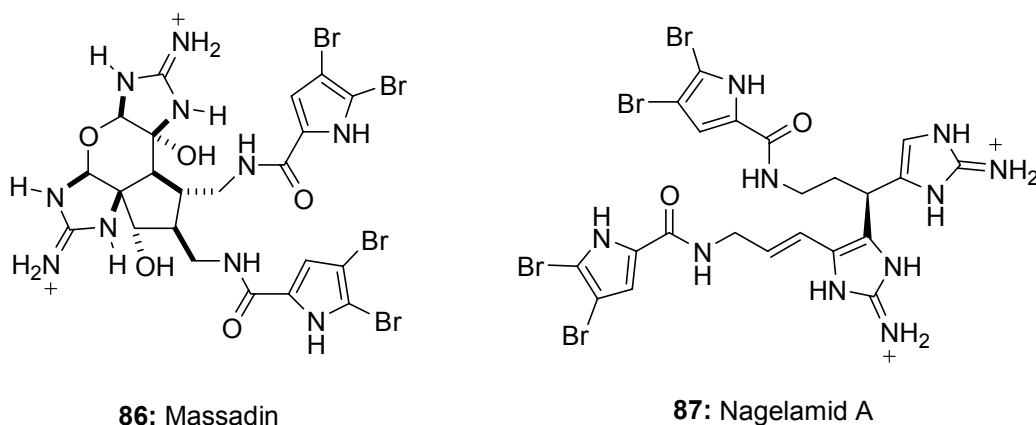
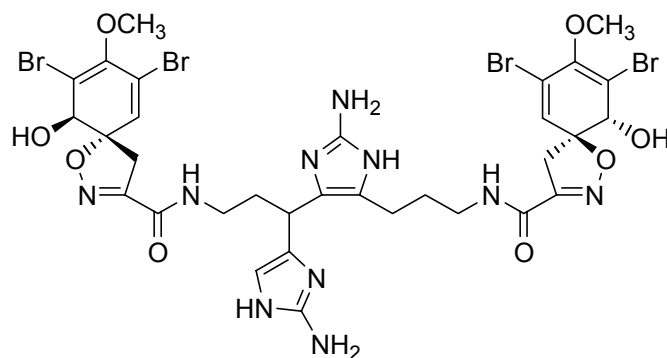


Abbildung 16: Strukturen von Massadin (**86**) und Nagelamid A (**87**).

Der Dimerisierungsmodus des Nagelamid A (**87**) konnte vorher bereits bei dem marinen Alkaloid Archerin (**88**) aus *Aplysina archeri* beobachtet werden, in dem zwei Aplysinamisin-Einheiten (vgl. Abb. 13) verknüpft sind.^[67]



88: Archerin

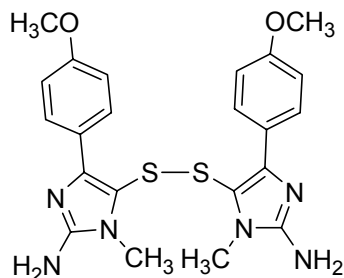
Abbildung 17: Struktur von Archerin (**88**), die den gleichem Dimerisierungsmodus wie Nagelamid A (**87**) aufweist.

Die komplexesten Pyrrol-Imidazol-Alkaloide sind das Palau'amin (**83**), bzw. dessen um eine Pyrroleinheit erweitertes Derivat Konbu'acidin, und das Styloguanidin (**84**). Hierbei findet Dimerisierung zwischen einem bereits zyklisierten Monomer, hier entsprechend entweder dem Phakellin- oder dem Isophakellinmodus, und einem nicht-zyklisierten Monomeren statt.

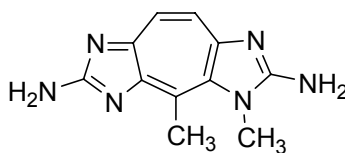
Palau'amin besitzt zudem eine vielversprechende biologische Aktivität mit einer immunsuppressiven Wirkung gegen Maus-Lymphozyten (IC_{50} $1.5 \mu\text{g mL}^{-1}$) und der cytotoxischen Wirkung gegen P388- und A-549 Zelllinien (IC_{50} $0.1 \mu\text{g mL}^{-1}$ bzw. $0.2 \mu\text{g mL}^{-1}$).^[68] Das augenblicklich pharmakologisch interessanteste Pyrrol-Imidazol-Alkaloid ist jedoch Hymenialdisin (**77**), für das *in vivo* eine Hemmung der Phosphorylierung von spezifischen neuronalen Proteinen durch GSK-3 β und CDK-5 Kinasen gefunden wurde (IC_{50} = 10 bzw. 28 nM).^[69] **77** könnte somit als Leitstruktur in der Behandlung neurodegenerativer Krankheiten wie der Alzheimer-Krankheit Einsatz finden.

Eine ungewöhnliche Verknüpfung zweier 2-Aminoimidazole, die bei den Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden noch nicht beobachtet wurde, findet sich in dem cytotoxischen Polycarpin (**89**) aus *Polycarpa aurata*, in dem zwei Aminoimidazole über eine Disulfidbrücke verbunden sind.^[70]

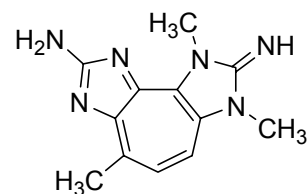
Ebenfalls bei den Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden noch nicht beobachtet sind die Dimerisierungsmodi, die zu den Zoanthoxanthinen bzw. Pseudozoanthoxanthinen führen.^[71]



89: Polycarpin



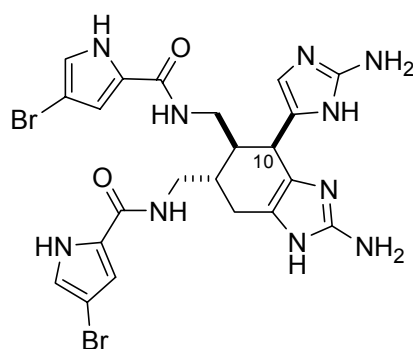
90: Zoanthoxanthin



91: Pseudozoanthoxanthin

Abbildung 18: Dimerisierungsmodi von 2-Aminoimidazolverbindungen, die bislang nicht bei Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden beobachtet wurden.

Generell können bei den Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden Unterschiede im Oxidationsgrad des Imidazol-Rings und im Bromierungsgrad des Pyrrols gefunden werden. Zusätzlich kann Methylierung des Pyrrols oder des Imidazols beobachtet werden. Das Vorkommen von Epimeren konnte erstmals durch die Entdeckung der Nagelamide E-G gezeigt werden, die sich von den Agelififerinen nur durch die Stereochemie an C-10 unterscheiden.^[66]



92: Nagelamid E

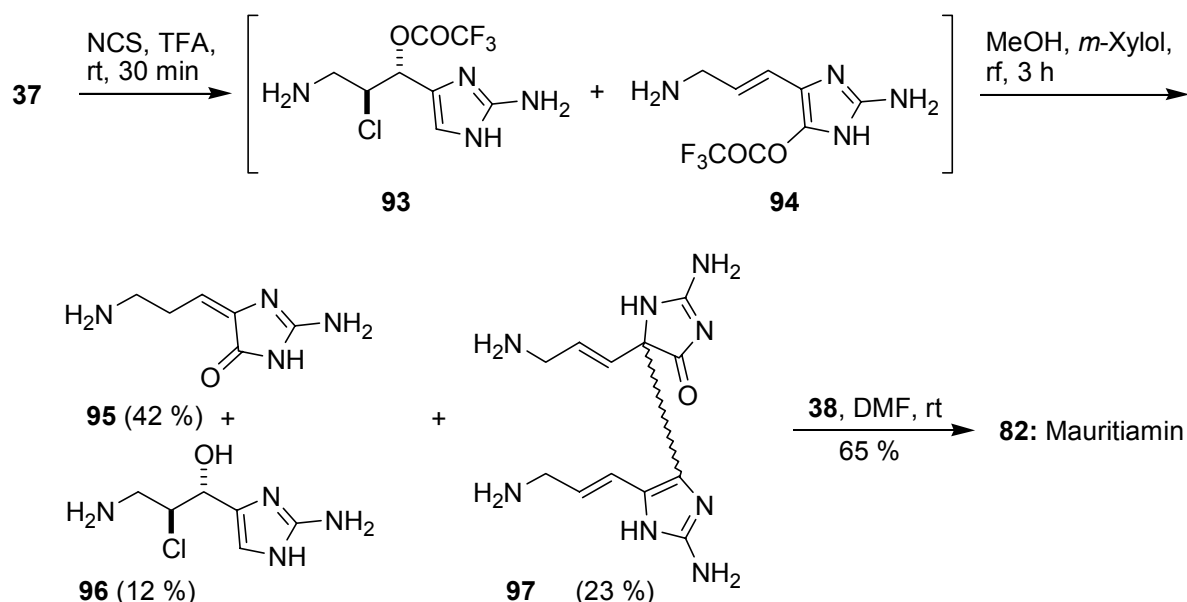
Abbildung 19: Struktur des zu Ageliferin (13) epimeren Nagelamids E (92).

3.3 Synthesen dimerer Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

3.3.1 Dimere aus zwei offenkettigen Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden

Von der Isolierung von Sceptrin (**14**) im Jahr 1981 bis zum Jahr 1997 war kein dimeres Pyrrol-Imidazol-Alkaloid synthetisch zugänglich. 1997 gelangen Horne et al. die Totalsynthese von Mauritiamin (**82**).^[72] Erst in den letzten drei Jahren wurden dann Totalsynthesen für Sceptrin (**14**) und Ageliferin (**13**), sowie Studien zur Synthese der komplexen Pyrrol-Imidazol-Alkaloide publiziert, die hier kurz vorgestellt werden.

Die Synthese von Mauritiamin (**82**) startete ausgehend von **37**, das mit *N*-Chlorsuccinimid, Trifluoressigsäure und anschließendem Erhitzen in einem Methanol/Xylol-Gemisch oxidiert wurde. Als Hauptprodukt wurde hierbei das 2-Aminoimidazolinon **95** erhalten. Neben dem Chlorhydrin **96**, einem Girollin-Diastereomer, wurde das Dimer **97** erhalten, das im Anschluß mit dem Pyrrolteil **38** zu Mauritiamin (**82**) gekuppelt wurde.^[72]

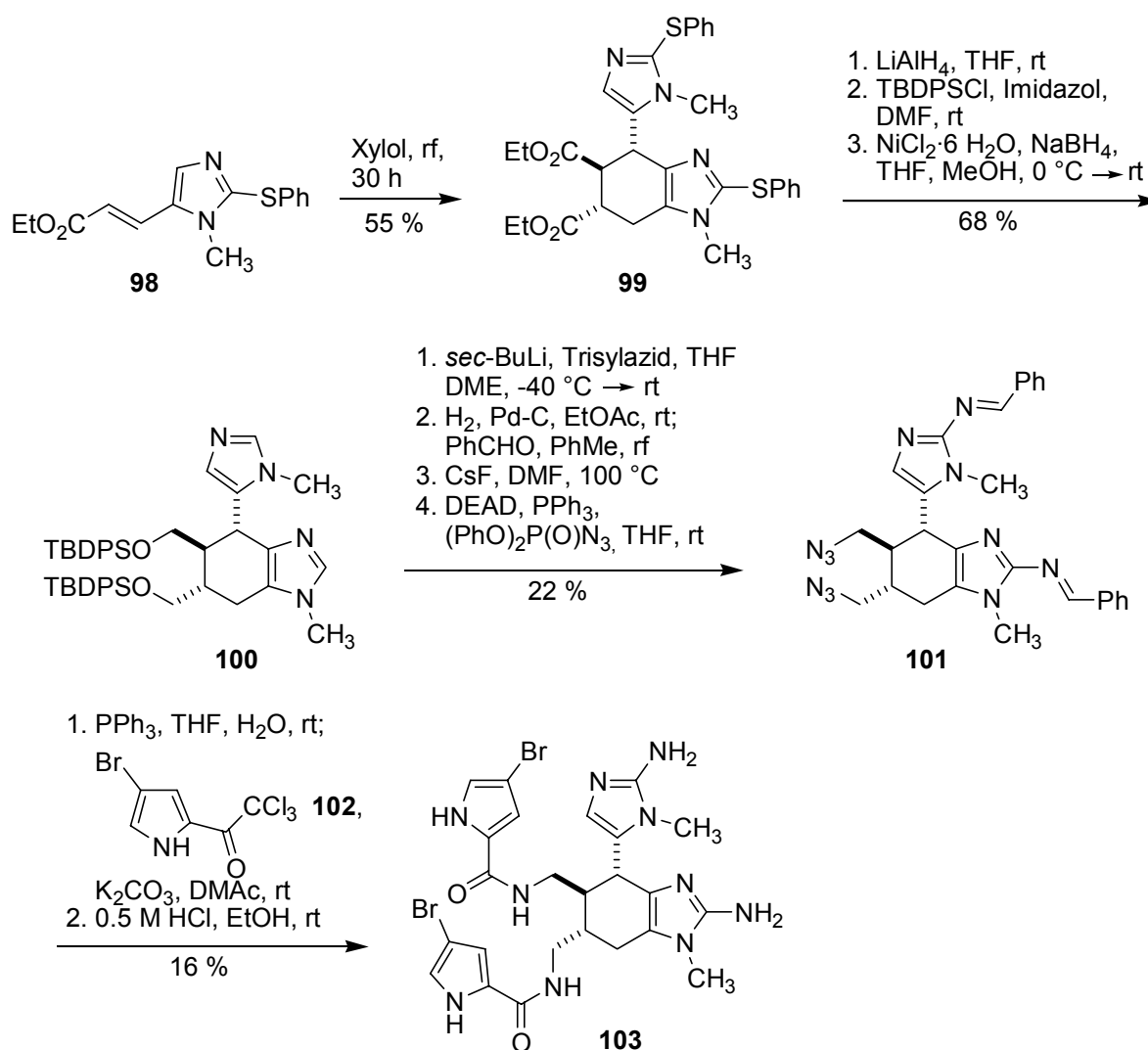


Schema 12: Synthese von Mauritiamin nach Horne via NCS-Oxidation von **37**.^[72]

Der Startschuß in die aktuelle Phase der Totalsynthesen wurde von Ohta et al. mit der Synthese von *N,N'*-Dimethyl-Ageliferin (**103**) gegeben.^[21]

Ageliferin sind bisher zwar nur in nicht-methylierter Form isoliert worden, welche durch die Synthese nicht erreicht werden kann, aber dennoch konnte in der Synthese erstmals das komplette Ageliferin-Gerüst in der richtigen Stereochemie synthetisiert werden. Der Schlüsselschritt war eine Diels-Alder-artige Dimerisierung des *N*-methylierten 5-Alkenyl-2-phenylsulfanylimidazols **98**, die durch Erhitzen unter Rückfluß von **98** in Xylol für 30 h erreicht wurde. Inwiefern die Phenylsulfanylgruppe für die Diels-Alder-Reaktion notwendig ist, wurde nicht geklärt.

Nach reduktiver Entschwefelung wurden zuerst die 2-Aminogruppe durch Azidierung eingeführt, und anschließend die Alkoholgruppen für die Kupplung des Pyrrolteils in Aminogruppen umgewandelt. *N,N'*-Dimethylageliferin (**103**) wurde in einer Gesamtausbeute von 1.3 % erhalten.



Schema 13: Synthese von *N,N'*-Dimethylageliferin (**103**) durch eine Diels-Alder-Reaktion des 5-Alkenyl-2-phenylsulfanylimidazols **98**.^[21]

2004 konnten Baran et al. erstmals eine Synthese für Sceptrin (**14**) präsentieren^[73], auf deren Basis im Anschluss eine Umlagerung von **14** in Ageliferin (**13**) untersucht werden konnte (vgl. Kapitel 3.3.3).

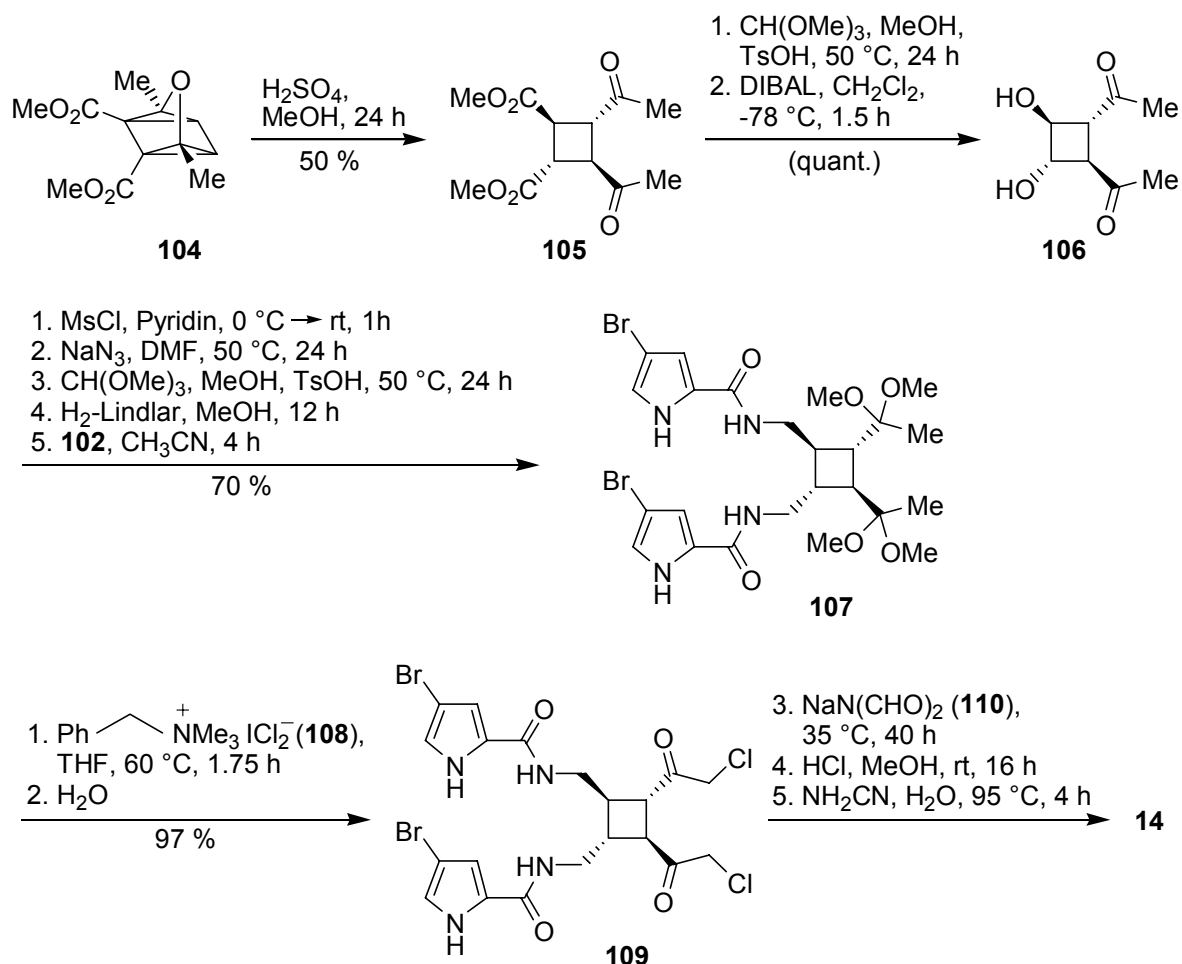


Abbildung 20: Synthese von Sceptrin (**14**) nach Baran et al. via einer Säure-vermittelten Umlagerung von 3-oxaquadricyclan (**104**).^[73]

Während Horne und Ohta einen biomimetischen Weg einschlugen, wurde in dieser Arbeit zuerst der Vierring durch eine Umlagerung von 3-Oxaquadricyclan (**104**) zum *trans,trans,trans*-Cyclobutan **105** erhalten, die bei Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure abläuft. Nach anschließender Umwandlung der beiden Estergruppen in Aminogruppen erfolgte die Kupplung mit dem Pyrrolteil. Durch Umsetzung mit Benzyltrimethylammonium-dichloriodat **108** konnte **107** in das bis- α -Chlorketon **109** überführt werden. In einer Eintopfreaktion wurde schließlich die 2-Aminogruppe durch Reaktion mit Natrium-diformylamid **110**, saure Hydrolyse und Umsetzung mit

Cyanamid aufgebaut. Sceptin (**14**) wurde in einer Gesamtausbaute von 24 % erhalten.

Aufbauend auf diese Synthese stellten Baran et al. eine Umlagerung von **14** zu Ageliferin (**13**) vor, die in Kapitel 3.3.3 vorgestellt wird.

Somit sind in diesem Jahr zwar einige Lücken geschlossen worden, aber durch die Isolierung neuer Dimere bleibt die Erforschung der Möglichkeiten der Dimerisierung des Oroidins weiterhin ein lohnendes Forschungsziel. Auch bezüglich der Effizienz der Synthese besteht weiteres Forschungspotenzial. Gerade im Hinblick auf die Lücken in den Kenntnissen zur Biosynthese der Pyrrol-Imidazol-Dimere sind Modellverbindungen, an denen sich Zyklisierungsbedingungen studieren lassen, weiterhin unerlässlich für das Verständnis der Reaktivität der alkenylsubstituierten 2-Aminoimidazole.

3.3.2 Komplexe Pyrrol-Imidazol-Dimere

Auf dem Syntheseweg zu Axinellamin (**85**) stellten Carreira et al. im Rahmen einer Modellstudie die vollständig substituierte Cyclopentan-Einheit **111** vor.^[74]

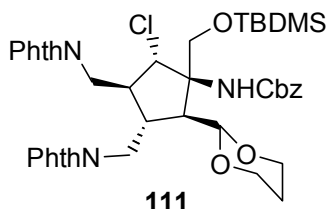


Abbildung 21: Substituiertes Cyclopentan **111** als synthetische Vorstufe von Axinellamin (**85**) nach Carreira et al.^[74]

Zur Synthese der komplexen Pyrrol-Imidazol-Alkaloide wie Palau'amin (**83**) (vgl. Abbildung 15) ist eine variable Synthese des Phakellin-Gerüsts **112** von zentraler Bedeutung, an das der lineare Baustein anneliert werden soll. Bislang wurden hierfür zwei verschiedene Strategien – der sog. ABC-, sowie der sog. ACD-Zugang, vorgestellt.

Die beiden von Horne^[75] bzw. Meyer^[76] erhaltenen ACD-Tricyclen **113** bzw. **114** konnten allerdings nicht weiter zyklisiert werden. **114** ist jedoch aufgrund der in Ring C enthaltenen Doppelbindung ein interessantes Substrat für die Annelierung weiterer Ringe.

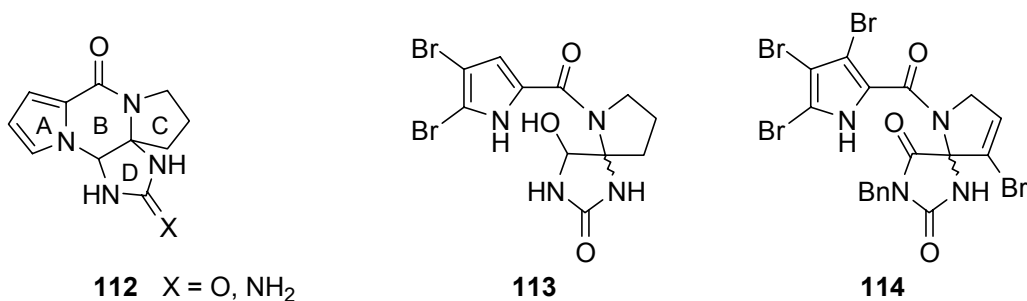
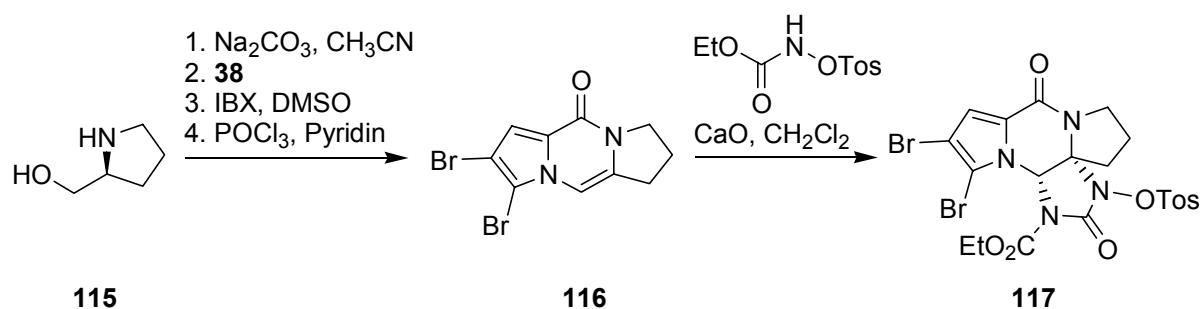


Abbildung 22: Phakellin-Grundgerüst (**112**) und fortgeschrittene Synthese-Zwischenstufen für eine Zyklisierung zum Phakellin-Gerüst.

Auf dem ABC-Weg konnte Jacquot kürzlich Ring D durch Reaktion des Dipyrrolopyrazinon **116** mit *N*-Tosyloxyethylcarbammat schliessen.^[77] Durch den Einsatz von 4-Hydroxyprolinol anstelle von Prolinol **115** und anschließende Eliminierung könnte eine Doppelbindung in Ring C eingeführt werden, über die ein Zugang zu den Palau'amin-Derivaten vorstellbar ist.



Schema 14: Synthese des zweifach *N*-geschützten Phakellstatins **117** nach Jacquot.^[77]

Einen anderen Ansatz wählte Overman, in dessen Retrosynthese als letztes Ring B geschlossen werden sollte. Auf diesem Zugang wurden bislang die beiden fortgeschrittenen Synthese-Zwischenstufe **118** und **119** berichtet.^[78]

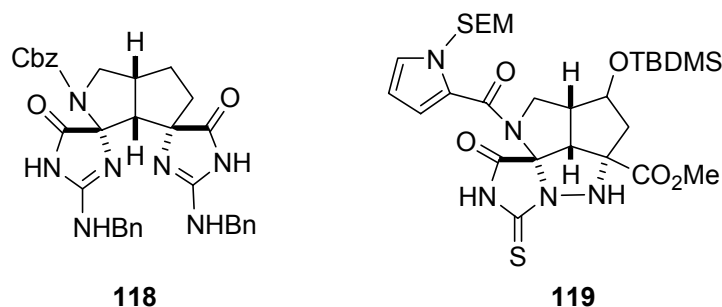
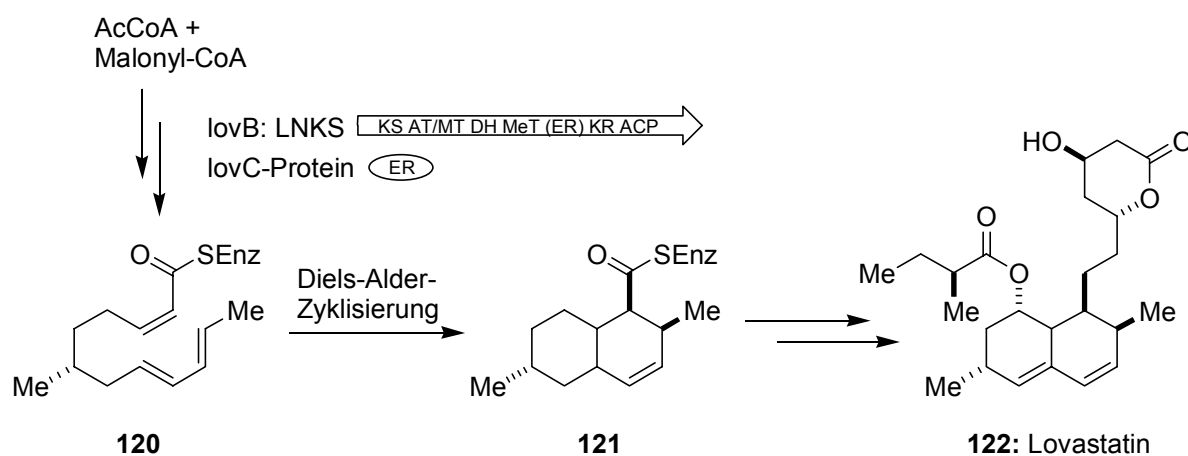


Abbildung 23: Synthese-Zwischenstufen auf dem Weg zum Palau'amin (**83**) von Overman et al.^[78]

3.3.3 Vorstellungen zur Biosynthese der dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

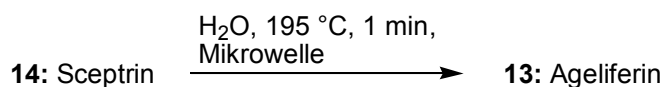
Formal betrachtet stellt Sceptrin (**14**) das [2+2]-Photodimerisierungsprodukt zweier Moleküle Hymenidin (**12**) dar. Gegen eine solche Photodimerisierung in der Biosynthese spricht jedoch, dass **14** nicht racemisch ($[\alpha]_D -7.4^\circ$) vorliegt und auch aus Schwämmen aus Meerestiefen isoliert wurde, in denen nur noch ungenügend Licht zur Durchführung einer Photoreaktion vorhanden ist. Dies führt zu der Annahme, dass Sceptrin (**14**) in einer enzymatischen Kopf-Kopf [2+2]-Cycloaddition gebildet wird.^[16,79]

Auch für Ageliferin (**13**) kann eine mögliche Biosynthese durch eine [4+2]-Cycloaddition formuliert werden. Die Isolierung und Charakterisierung der Lovastatin-Nonaketid-Synthase (LNKS) als erste natürliche Diels-Alderase von Vederas et al.^[80] unterstützt eine solche Hypothese zur Bildung von Ageliferin (**13**) durch eine Diels-Alder-Reaktion.



Schema 15: Möglicher Biosyntheseweg zu Lovastatin (**122**). Auf den Proteinen LNKS und LovC ist auch die Diels-Alder-Reaktion des Hexaketids **120** enthalten. Die Dömänen sind homolog zu den Sequenzen anderer Polyketid-Synthasen.^[81]

Aufbauend auf ihre in Kap. 3.3.1 vorgestellte Sceptrin-Synthese stellten Baran et al. 2004 eine Umwandlung von Sceptrin (**14**) in Ageliferin (**13**) vor.^[82]

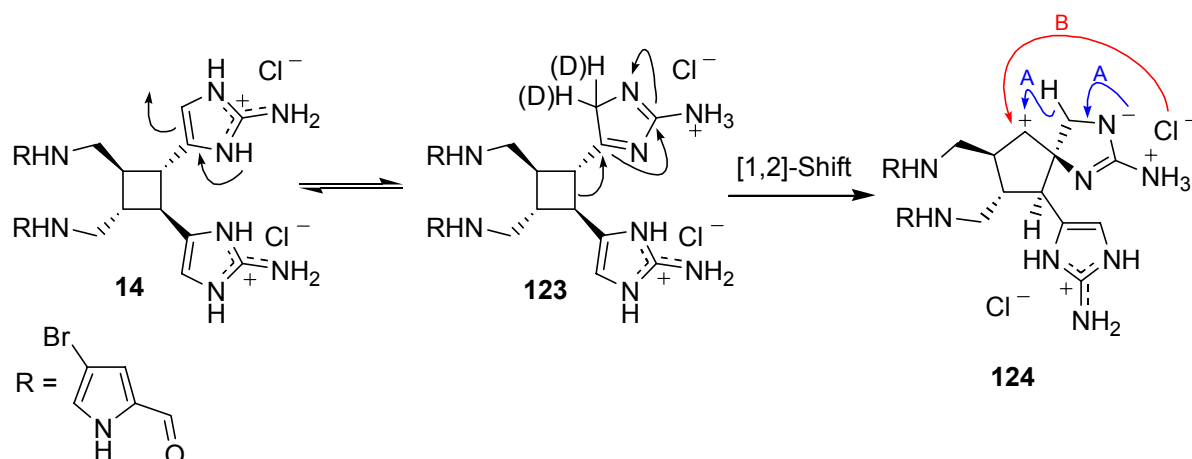


Schema 16: Umwandlung von Sceptrin (**14**) in Ageliferin (**13**) nach Baran et al.^[82]

Diese Umwandlung weist auf eine andere Biosynthese hin, bei der die dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide aus Sceptrin (**14**) als Grundbaustein gebildet werden.

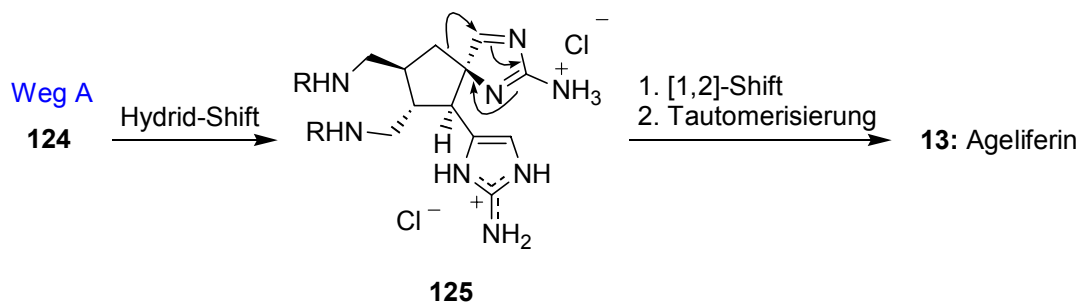
Ein weiteres wichtiges Indiz für die Bildung der Dimere in einer einzigen Syntheseroute ist, dass bei der Isolierung aller Dimere gleichzeitig Sceptrin (**14**) isoliert wurde. Zudem gehört **14** nach Oroidin (**11**) zu den am häufigsten vorkommenden Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden.

Die mechanistischen Überlegungen Barans zu dieser Umwandlung ergaben einen „tandem-shift“-Mechanismus neben einer homolytischen Spaltung und einem ionischen Mechanismus. Der „tandem-shift“-Mechanismus wird aufgrund einer durchgeführten regioselektiven Deuterierung des Übergangszustandes **123** favorisiert.



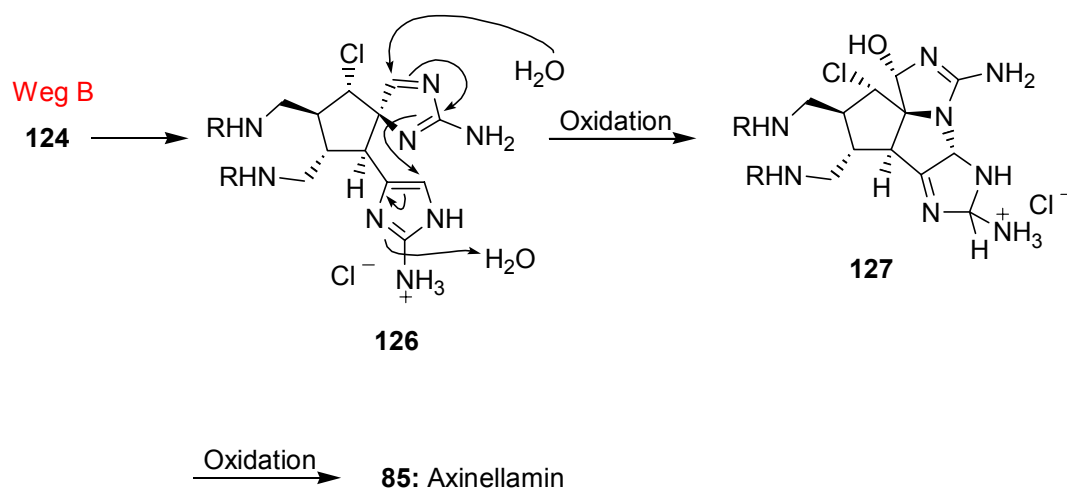
Schema 17: Mechanistischer Vorschlag für die Bildung der *spiro*-Verbindung **124** aus Sceptrin (**14**) nach Baran et al.^[82]

Nach diesem mechanistischen Vorschlag bildet sich die *spiro*-Verbindung **124** durch Tautomerisierung von Sceptrin (**14**) und anschließendem [1,2]-Shift, durch die der Vierring zum Fünfring **124** erweitert wird. Ein darauf folgender Hydrid-Shift, ein weiterer [1,2]-Shift und abschließende Tautomerisierung führen zu Ageliferin (**13**).



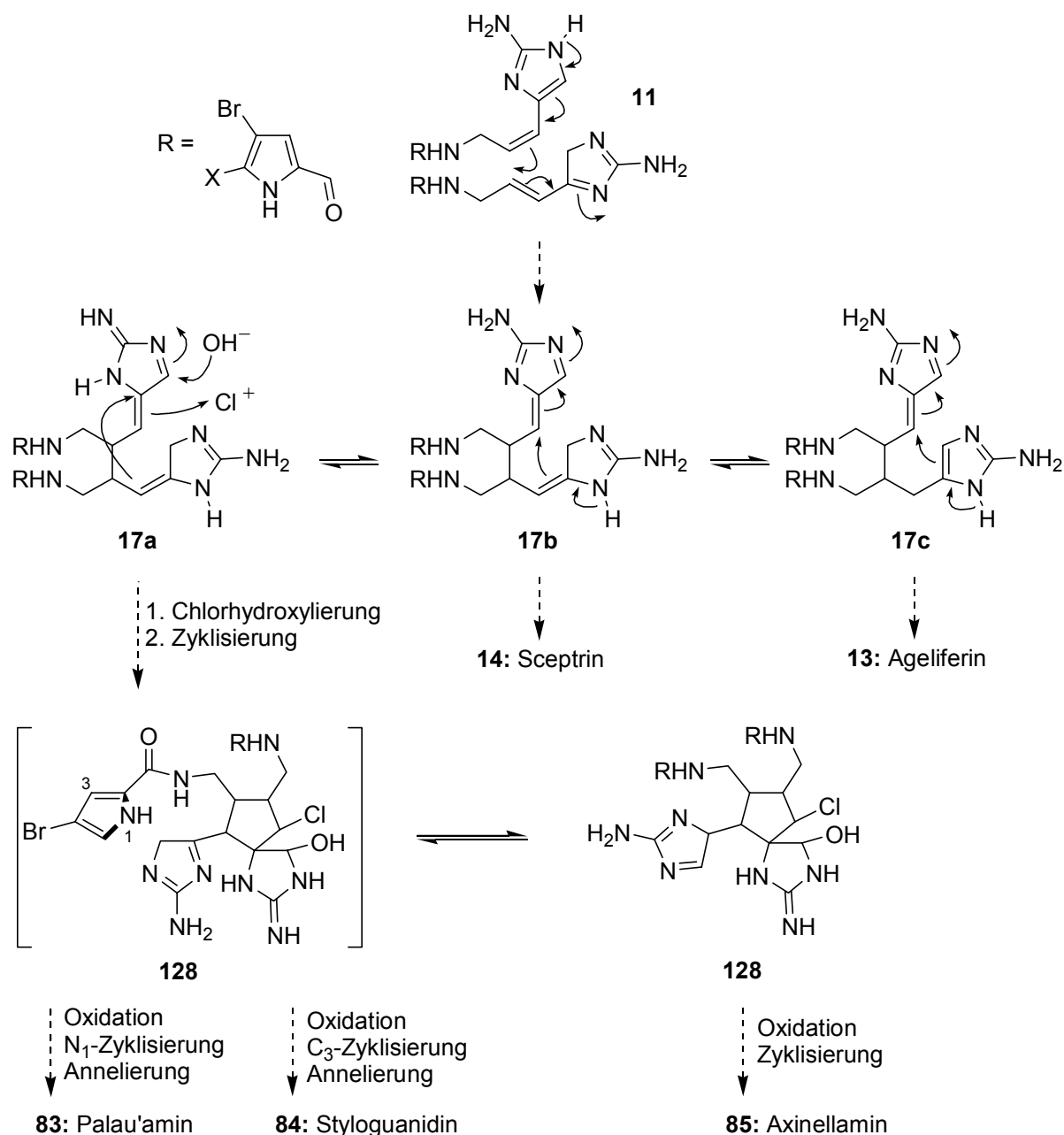
Schema 18: Fortsetzung (vgl. Schema 17) der postulierten Umwandlung von Sceptrin (**14**) in Ageliferin (**13**).

Aus Intermediat **124** könnte ebenfalls durch Abfangen des Carbokations mit Chlorid und zwei anschließende Oxidationen das tetrazyklische Gerüst des Axinellamins (**85**) gebildet werden.



Schema 19: Vorschlag zur Bildung von Axinellamin (**85**) aus dem Intermediat **124** nach Baran et al.^[82]

Ahond und Potier schlugen 2001 einen universellen Syntheseweg zu den dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden ausgehend von einer Kopf-Kopf-Dimerisierung von **11** zu der nicht-zyklisierten Verbindung **17** vor.^[16] Verbindung **17** wurde auch bereits zehn Jahre zuvor von Keifer et al. als mögliches Intermediat der Bildung von Sceptrin (**14**) und Ageliferin (**13**) veröffentlicht.^[18]



Schema 20: Universelle Syntheseroute zu den dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden nach Ahond und Potier.^[16]

Durch eine Imin/Enamin-Tautomerie zwischen **17b** und **17c** würde entweder der Sceptrin- oder der Ageliferin-Modus erreicht. Das Tautomer **17a** könnte durch Chlorhydroxylierung und Zyklisierung in die *spiro*-Verbindung **128** umgewandelt werden, die wiederum jeweils einen Zugang zum Palau'amin-, zum Styloguanidin- oder zum Axinellamin-Modus eröffnet.

Betrachtet man Oroidin näher, sind auch noch viele bislang nicht isolierte Dimerisierungsmodi für die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide denkbar. Für die Synthesechemie ist dies ein zusätzlicher Ansporn, das Verständnis für diese vielfältige „Bio-Kombinatorik“ weiter zu vertiefen.

II ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1 Synthese von Dehydrooroidin (16)

Aufbauend auf die von Hochgürtel entwickelte Sonogashira-Route zum Oroidin^[19] wurde eine veränderte Synthese zu Dehydrooroidin geplant.

Die Synthese sollte zum einen über das zweifach geschützte Intermediat **129** führen, das auch als Baustein für weitere Studien zur Dimerisierung von Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden Einsatz finden sollte. Da das von Hochgürtel erhaltene Azid **47** eine relativ hohe Zersetzungsempfindlichkeit besitzt, sollte **129** als möglicherweise besser handhabbares Substrat dienen. Als zweites sollte die Möglichkeit zur partiellen Entschützung einen selektiven Zugang zu den zwei unterschiedlichen Aminogruppen in **129** gewähren. Aus diesen Anforderungen ergab sich folgende Synthesestrategie für Dehydrooroidin.

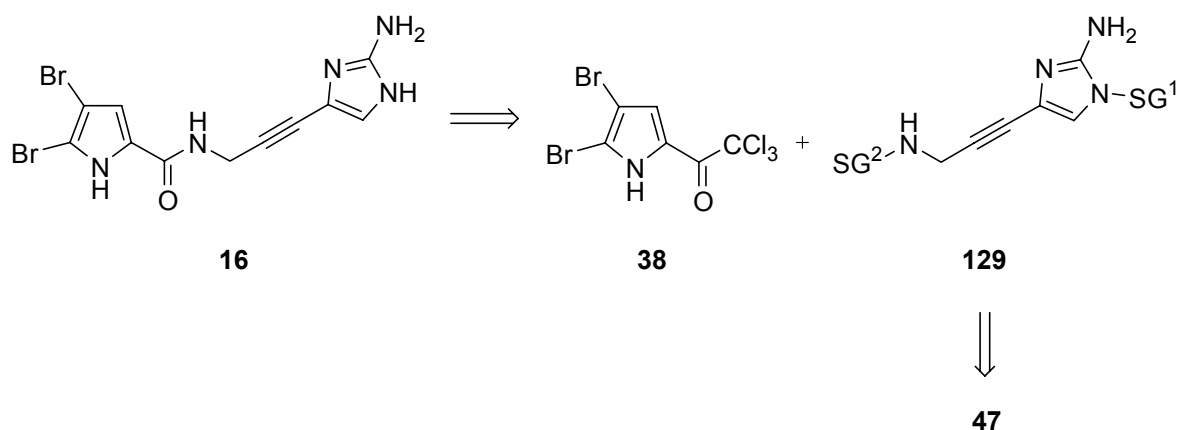


Abbildung 24: Retrosynthese für Dehydrooroidin ausgehend vom Azid **47**.

1.1 Synthese des zweifach geschützten Alkynyl-2-amino-imidazols **129**

1.1.1 Synthese des Azids **47**

1.1.1.1 Darstellung der Vorstufen

Die Synthese von Boc-geschütztem Propargylamin (**44**) und *N*-Trityl-4-iodimidazol (**45**) erfolgte anhand der in der Literatur beschriebenen Vorschriften.^[20]

1.1.1.2 Die Sonogashira-Kreuzkupplung

Der Schlüsselschritt dieser Synthese-Sequenz ist die Sonogashira-Kreuzkupplung zum Alkynylimidazol **46** (vgl. Schema 7).

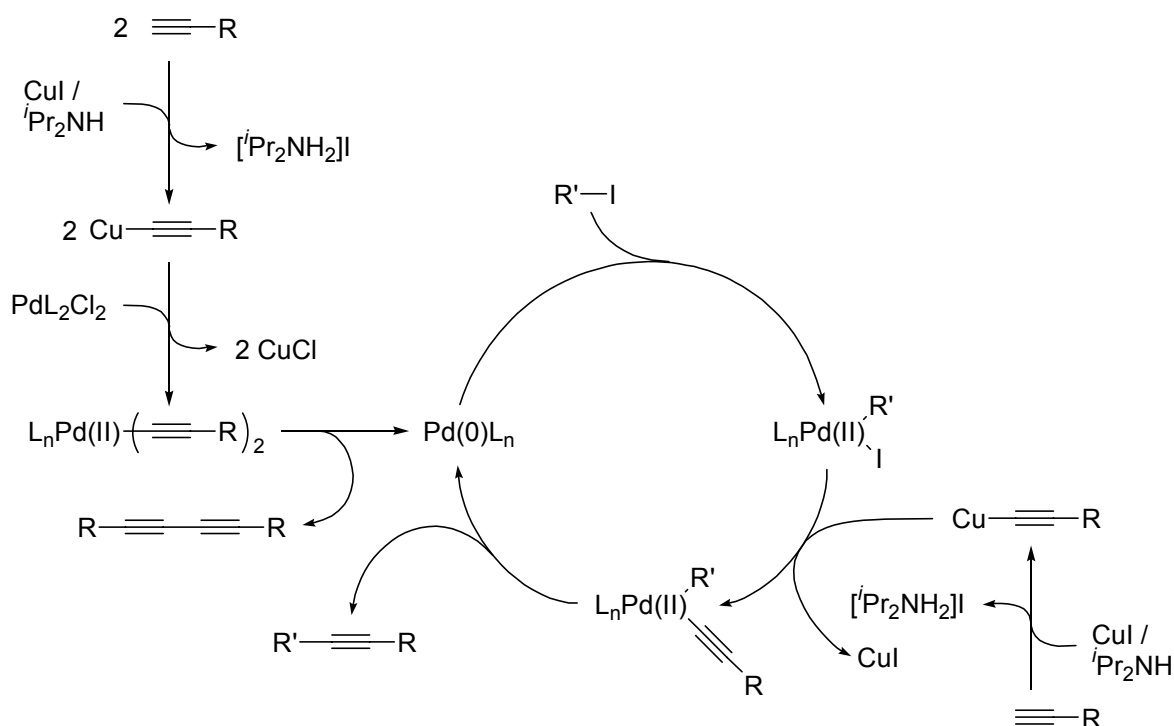


Abbildung 25: Mechanismus der Sonogashira-Reaktion.

Es zeigte sich bei der Synthese, dass in der Reaktion nur mäßige Ausbeuten erreicht werden konnten, weshalb versucht wurde, die Reaktionsbedingungen zu optimieren. Als mengenmäßig wichtigstes Nebenprodukt konnte das Alkin-Alkin-Homokupplungsprodukt beobachtet werden, das sich unter oxidativen Bedingungen auch ohne Palladium-Katalysator in einer Glaser-Kupplung bilden kann. Zur besseren Kontrolle dieses Schlüssel-Schrittes wurde eine Studie mit unterschiedlichen Substraten unter verschiedenen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Gleichzeitig sollte mit dieser Studie auch die Leistungsfähigkeit der Sonogashira-Reaktion an halogensubstituierten Imidazolen untersucht werden.

Neben Änderungen an den von Hochgürtel beschriebenen Reaktionsparametern wie z.B. dem Verhältnis von CuI zum Palladium-Katalysator oder der Reaktionstemperatur, wurden weitere Kupplungsmethoden wie z.B. die Negishi-

Kupplung^[83], die Zinkbromid anstelle von CuI einsetzt oder die von Granjy^[84] veröffentlichte Sonogashira-Reaktion in wässrigem Medium, erprobt.

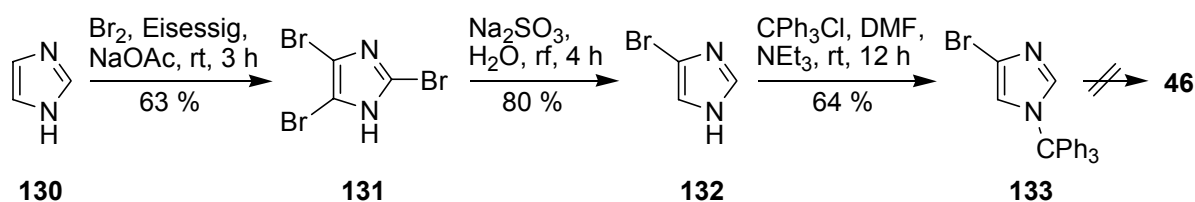
Die in Tabelle 1 aufgeführten ausgewählten Beispiele für die Versuche zur Optimierung zeigen eindeutig, dass durch ein Abweichen von den Standardreaktionsbedingungen der Kupplung von **44** mit **45** keinerlei Erfolg beschieden ist.

Tabelle 1: Ausgewählte Bedingungen zur Optimierung der Kupplung des Propargylamins **44** und des Monoiodimidazols **45**. Bei Einsatz der Sonogashira-Kupplung werden die Standardbedingungen (vgl. Schema 7) vorausgesetzt. Die Angaben zur Bildung des Produkts **46** beziehen sich auf die Berechnung aus Roh-NMR-Spektren.

Variante	Veränderte Bedingungen	Produkt
Sonogashira	Kein Sauerstoffausschluss	> 10%
Sonogashira	Kein CuI	-
Sonogashira	Rückfluß	-
Negishi ^[83]	LDA, THF, ZnBr ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , rt	> 10%
Negishi	NEt ₃ , THF, ZnBr ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , rt	> 10%
Negishi	NEt ₃ , THF, ZnBr ₂ , Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , rt→75 °C	> 10%
Granjy ^[84]	CuI, Pd/C, K ₂ CO ₃ , DME/H ₂ O, 80 °C	-

In einer weiteren Untersuchung wurde der Einsatz von Trityl-geschütztem Monobromimidazol als Substrat für die Sonogashira-Reaktion getestet.

Die Synthese von 4-Brom-1-trityl-imidazol gelang nach literaturbekannter Vorschrift^[85] in einer Ausbeute von 32 %. Der Zwei-Stufenprozess ist gegenüber der direkten Bromierung mit NBS zum Monobromimidazol **132** die bessere Variante, da sich die Abtrennung von **131** in der NBS-vermittelten Reaktion als sehr schwierig herausgestellt hat. Allerdings konnte in der Reaktion von **133** und **44** mit keinem Reaktions-Protokoll eine Umsetzung zum gewünschten Produkt **46** beobachtet werden.



Schema 21: Synthese von Trityl-geschütztem Monobromimidazol **133**.

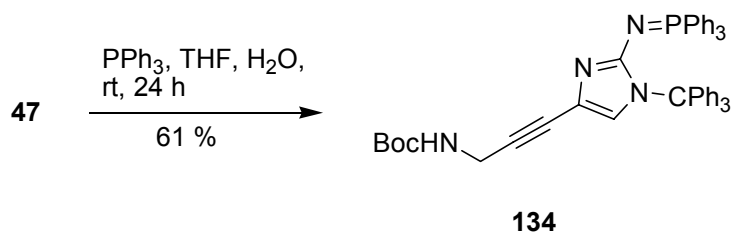
Zusammenfassend aus allen Experimenten schien, wie auch von Ho et al. [86] bereits angemerkt, vor allem der sorgfältige Ausschluss von Sauerstoff ein entscheidender Faktor zur Vermeidung der Bildung des Alkin-Homokupplungsproduktes zu sein, während die Anwesenheit von Wasser die Reaktion nicht beeinflusst. Eine mögliche Ursache für den schlechten Verlauf der Sonogashira-Kupplung könnte die Bildung eines Palladium-Komplexes mit dem Produkt der Reaktion sein, wodurch der Katalysator inaktiviert wird. Leider konnte ein solcher Komplex bislang nicht nachgewiesen werden.

1.1.1.3 Einführung der Azid-Funktion in die 2-Position des Imidazols

Die Einführung der Azidfunktion in Verbindung **47** erfolgte in Anlehnung an Hochgürtel durch Metallierung in 2-Position mit *n*-Butyllithium und Umsetzung mit Tosylazid.^[20]

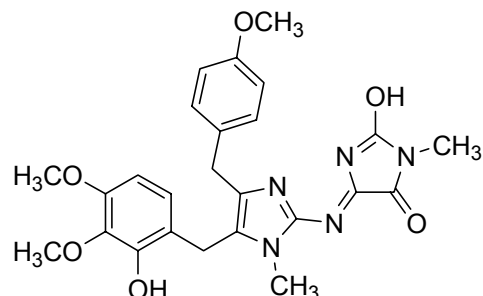
1.1.2 Reduktion des Azids **47**

Zur Reduktion des Azids wurde zuerst die Staudinger-Reduktion eingesetzt. Dabei wurde das Iminophosphoran **134** isoliert, das jedoch unter wässrig sauren Bedingungen nicht zum Amin hydrolysiert werden konnte. Vermutlich kann in diesem Fall die positive Ladung nach der H⁺-Anlagerung über das elektronenreiche 2-Aminoimidazol sehr gut stabilisiert werden.



Schema 22: Synthese des Iminophosphorans **134** durch eine Staudinger-Reaktion.

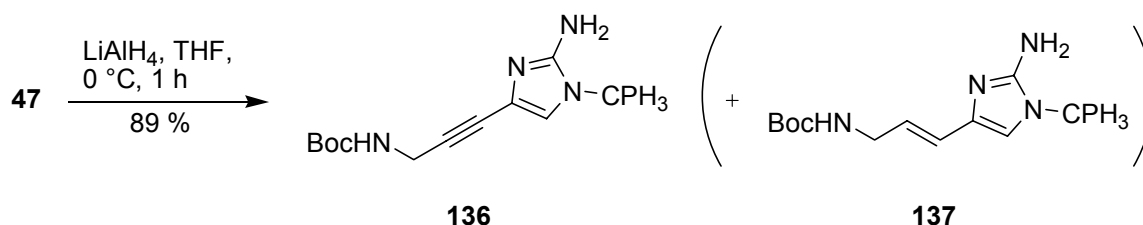
Solche Iminophosphorane könnten durch Reaktion mit Aldehyden in Synthesen von marinen Alkaloiden wie dem Pyronaamidin **135**^[87] Verwendung finden, die jedoch nicht Teil dieser Arbeit waren.



135: Pyronaamidin

Abbildung 26: Struktur von Pyronaamidin **135**, einem marinen Imidazol-Alkaloid aus *Leucetta* sp.

Der Einsatz von Lithiumaluminiumhydrid führte dagegen zum gewünschten Alkynyl-2-aminoimidazol **136**. Zusätzlich konnte als Nebenprodukt das Alkenyl-2-aminoimidazol **137** isoliert werden, in dem die Dreifachbindung zur (*E*)-Doppelbindung reduziert vorliegt. Hiermit konnte zum ersten Mal die Reduktion eines alkylierten *N*-Heterozyklus zum korrespondierenden Alken beobachtet werden. Das Alkenylaminoimidazol **137** ist darüber hinaus ein sehr wertvoller Baustein für die Synthese von Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden, der im Rahmen dieser Arbeit u.a. zur Synthese des 2001 von Köck et al. isolierten Sventrins^[26] (vgl. Kapitel II.2) zum Einsatz kam.



Schema 23: Reduktion des Azids **47** mit LiAlH₄.

Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte das Alkynyl-2-amino-imidazol **136** bei kurzer Reaktionszeit in einer Ausbeute von 89 % erhalten werden.

1.2 Selektive Entschützung des Alkynyl-2-aminoimidazols **136**

Riniker et al. berichten von Bedingungen zur selektiven Abspaltung der N^α-Trityl, N^{imidazol}-Trityl bzw. N^{Boc}-Schutzgruppen in dem Dipeptid Tr-His(Tr)-Lys(Boc)-OMe.^[88]

Die vorgestellten Bedingungen zur Abspaltung sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Bedingungen für die selektive Abspaltung der Schutzgruppen im Dipeptid His(Tr)-Lys(Boc)-OMe. Die Zahlenangaben entsprechen dem Anteil an entschütztem Produkt (%).

Bedingungen	N ^α -Tr	N ^{Im} -Tr	N-Boc
A 5 % HCOOH, Cl(CH ₂) ₂ Cl, 8 min, rt	100	1	0
B 2.5 eq. HCl, 90 % CH ₃ COOH, 1 min, rt	100	<1	0
C 1 N HCl, 90 % CH ₃ COOH. 20 min, rt	100	<1	100
D 90 % CH ₃ COOH, 1.5 h, 60 °C	100	100	<1
E 5 % Pyridin·HCl, MeOH, 2 h, 60 °C	100	100	<1
F 95 % TFA, 1 h, rt	100	100	100

Im vorliegenden Fall zeigte sich, dass Methode C zur selektiven Abspaltung der Boc-Gruppe von **136** nur in mäßigen Ausbeuten um 40 % zum freien Amin **138** führte. Durch Kontrolle der Entschützung per DC konnte von Beginn der Reaktion an auch die Abspaltung der Trityl-Gruppe beobachtet werden. Auch durch Veränderungen der Reaktionszeit und Reaktionsbedingungen konnte mit dem Gemisch HCl/CH₃COOH kein zufriedenstellendes Resultat erzielt werden.

Landi et al. stellten 1991 ein Protokoll zur milden Abspaltung von Boc-Schutzgruppen in der Festphasensynthese vor.^[89] Eingesetzt wurde hierfür eine 2-molare Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure in THF/CH₂Cl₂ in einem Verhältnis von 16 mL/g Harz.

Durch die Verwendung einer 1.9 M Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure in reinem THF konnte das freie Amin **138** ausgehend von **136** in einer Ausbeute von 91 % erhalten werden.

Die Röntgenstruktur von **136** zeigt die gewünschte sterische Abschirmung der 2-Aminoimidazolgruppe durch die Tritylgruppe, die unerwünschte Nebenreaktionen an der 2-Aminogruppe verhindern soll.

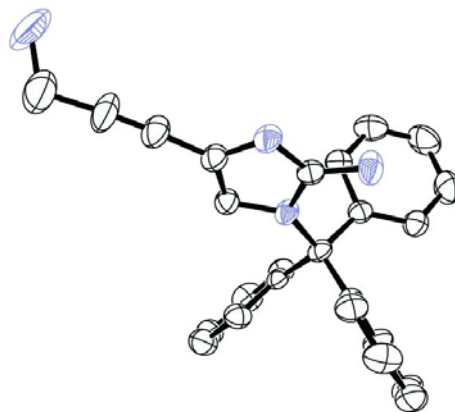
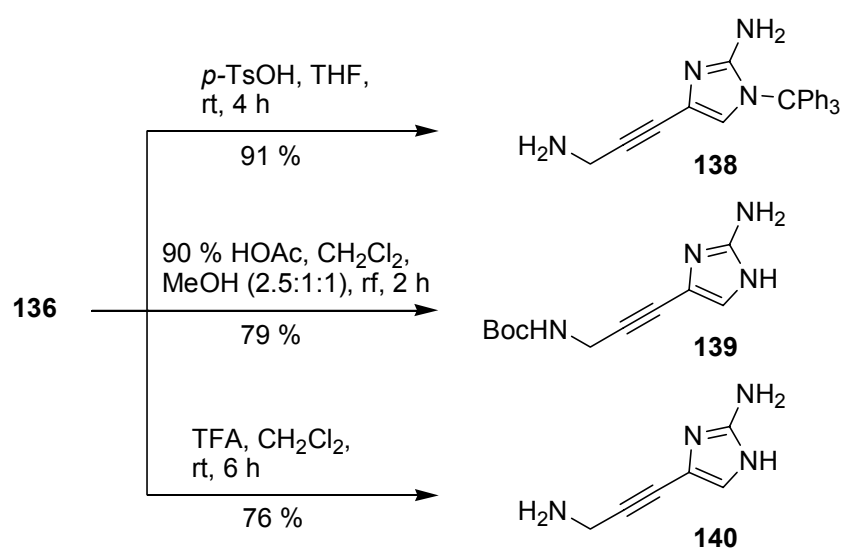


Abbildung 27: Sterische Hinderung der 2-Aminoimidazolgruppe in **136**.

Die Abspaltung der Trityl-Gruppe zum freien Imidazol **139** gelang mit 90 % CH_3COOH in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1) in einer Ausbeute von 79 %. Beide Schutzgruppen ließen sich erwartungsgemäß mit TFA in CH_2Cl_2 zu dem Alkin-Analogen **140** des Naturstoffs **37** abspalten.



Schema 24: Selektive Abspaltung der Schutzgruppen aus **136**.

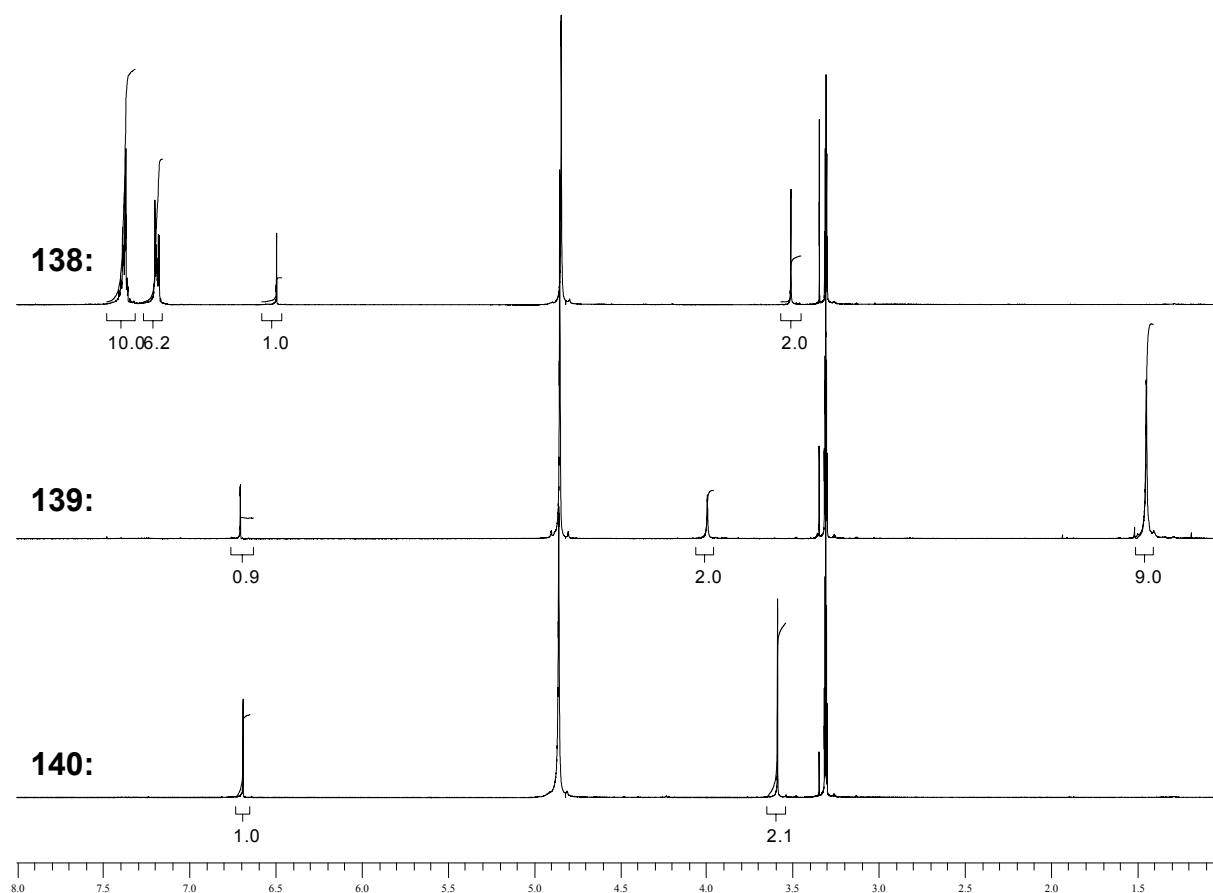


Abbildung 28: ^1H -NMR-Spektren von **138**, **139** und **140**.

Der Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der teilweise oder ganz entschützten Alkinylaminoimidazole **138**, **139** und **140** zeigt, dass bei Einführung der Tritylgruppe eine Hochfeldverschiebung des Protons in der 5-Position zu beobachten ist. Der bereits vorhandene Elektronenreichtum des aromatischen Systems wird also noch verstärkt. Die Einführung der Boc-Schutzgruppe führt erwartungsgemäß zu einem Tieffeldshift des Signals der benachbarten Methylengruppe.

1.3 Kupplung und abschließende Entschützung zu Dehydrooroidin **16**

Die Kupplung mit dem Pyrrolteil erfolgte nach der bereits vorgestellten Methode von Bailey und Johnson (vgl. Kap. I.3.1.1) mit einer Ausbeute von 50 % nach 7 Tagen Reaktionszeit. Die niedrigen Ausbeuten bei der Kupplung wurden auch in den bislang veröffentlichten Oroidin-Synthesen beobachtet (vgl. Kap. I.3.1.1). Der

Vergleich zeigt sowohl eine Abhängigkeit vom Bromierungsgrad des Pyrrol-Teils als auch vom Vorhandensein der 2-Aminoimidazol-Gruppe. Synthesen wie die von Little und Webber, Carboni oder Büchi, in denen ebenfalls ein Dibrom-Trichloracetylpyrrol mit einem 2-Aminoimidazol gekuppelt wurde, lagen mit Ausbeuten von 13 %, 25 % oder ca. 50 % entweder gleich oder sogar deutlich unter der hier erreichten. Der Vergleich späterer Arbeiten von Horne mit denen Büchis zeigt, dass die Kupplung eines unbromierten Pyrrols mit 75 % und eines monobromierten mit 65 % Ausbeute verläuft. Ähnliches lässt sich auch in den Arbeiten Ahonds feststellen. Ahond, der jedoch nicht mit dem Trichlormethylketon, sondern mit dem Säurechlorid an ein in der 2-Position nicht substituiertes Imidazol kuppelt, erreicht für das monobromierte Pyrrolderivat eine Ausbeute von 80 %, für das dibromierte 61 %. Lindel et al. konnten eine umgekehrte Reaktivität bei der Kupplung des Trichlormethylketons an ein Azid-funktionalisiertes Imidazol mit 62 % für das monobromierte und 69 % für das dibromierte Derivat beobachten.

Bei Durchführung der Kupplung unter Rückfluss konnte kein isolierbares Produkt erhalten werden. Ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz des Hydrochlorids und Basenzugabe zur Deprotonierung in situ oder dem freien Amin konnte nicht festgestellt werden.

Die Abspaltung der Trityl-Gruppe erwies sich wie auch bei der Synthese von Sventrin (**142**) als überraschend schwierig (vgl. Kap. II.2). Durch Abspaltung der Trityl-Gruppe mit Ameisensäure in CHCl_3 konnte schließlich die Dehydrooroidin-Synthese mit einer Ausbeute von 46 % für die Detritylierung und einer Gesamtausbeute von 19 % ausgehend vom Azid **47** abgeschlossen werden.^[90]

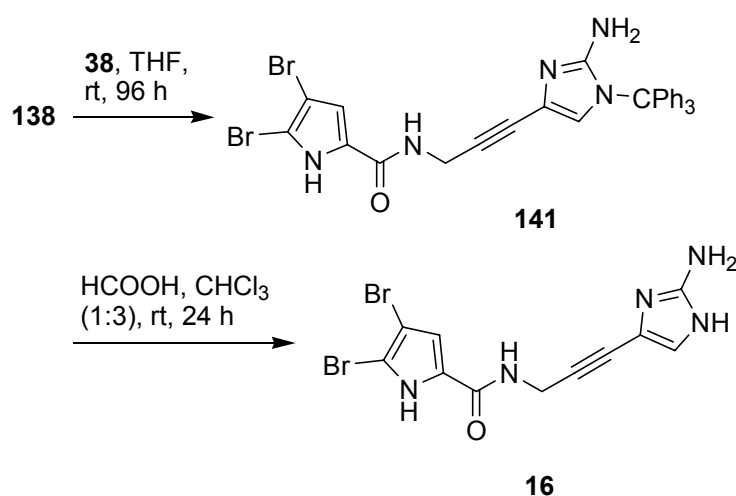


Abbildung 29: Kupplung und Entschützung von **138** zu Dehydrooroidin **16**.

2 Synthese von Sventrin (142)

Die während der Reduktion des Azids **47** in Kapitel II.1.1.2 beobachtete Reduktion der Dreifachbindung sollte wie bereits beschrieben nach Optimierung der Reaktionsbedingungen eine Synthese des von Köck et al. isolierten Oroidin-Derivats Sventrin (**142**) aus *Agelas sventres*^[26] ermöglichen.

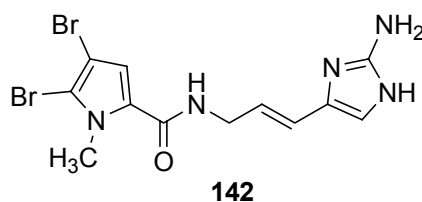


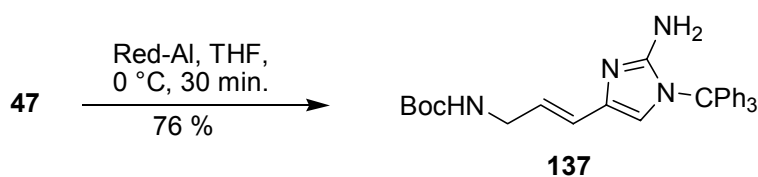
Abbildung 30: Sventrin aus *Agelas sventres*.^[26]

Da eine regioselektive Methylierung von Oroidin (**11**) nicht möglich war, wurde der Pyrrolteil ausgehend von *N*-Methylpyrrol aufgebaut.

2.1 Optimierung der Reduktion des Azids **47** zum (*E*)-Alkenyl-2-aminoimidazol **137**

Die Reduktion des Azids **47** mit LiAlH_4 führte zwar in guten Ausbeuten zum Alkylaminoimidazol **136**, jedoch konnte mit LiAlH_4 das Alken nicht in höheren Ausbeuten erhalten werden.

Während sowohl mit LiBH_4 als auch mit DIBAL keine Reaktion beobachtet werden konnte, wurde bei Versuchen zur Reduktion mit Red-Al (Bis(methoxyethoxy)-aluminiumdihydrid) ein sehr guter Umsatz zum *trans*-Alkenylprodukt **137** festgestellt, das in 76 % erhalten werden konnte.



Schema 25: Reduktion des Azidoalkynylimidazols **47** mit Red-Al.

Die Reduktion von propargylischen Aminen oder Alkoholen mit Red-Al ist bereits beschrieben^[91], allerdings bislang nicht an Systemen, bei denen die Dreifachbindung in Konjugation zu einem Heterozyklus steht.

Die Röntgenstruktur von **137** zeigt eindeutig die *E*-Konfiguration der Doppelbindung.

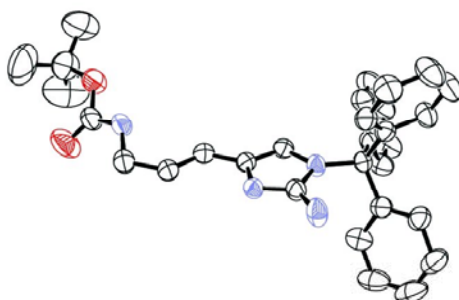
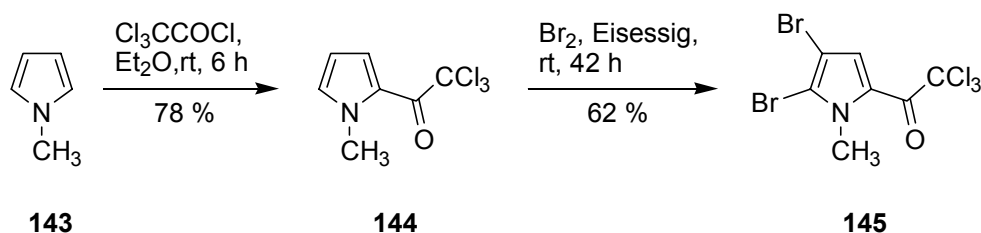


Abbildung 31: ORTEP-Plot des Alkenyl-2-aminoimidazols **137** (ohne Wasserstoffatome).

2.2 Entschützung von **137** und Kupplung mit dem Pyrrolteil

2-Trichloracetyl-1-methylpyrrol (**145**) wurde ausgehend von *N*-Methylpyrrol (**143**) in guten Ausbeuten von 48 % über 2 Stufen hergestellt. Dabei wurde die Acetylierung von *N*-Methylpyrrol (**143**) nach einer Methode von Dervan durchgeführt.^[92] Anschließend wurde **144** analog der Synthese von **38** bromiert.



Schema 26: Synthese des 2-Trichloracetyl-1-methylpyrrols **145**.

Die Abspaltung der Boc-Gruppe in **137** gelang unter den bereits in Kapitel II.1.2 beschriebenen milden Bedingungen durch Reaktion mit *p*-Toluolsulfonsäure in THF.

Erstaunlicherweise konnte bei der Kupplung von **137** mit dem methylierten Dibrompyrrol-2-trichlormethylketon **145** eine Ausbeute von 98 % erreicht werden. Möglicherweise kann das ungeschützte Pyrrol **38** bereits bei neutralem pH-Wert von einer der beiden freien Aminogruppen von **137** deprotoniert werden, und so die nukleophile Substitution der Trichlormethylgruppe erschweren. Damit könnte eine Möglichkeit zur Optimierung der Kupplung durch den Einsatz von geschützten Pyrrolen gegeben sein, was allerdings im Rahmen dieser Arbeit nicht näher untersucht wurde.

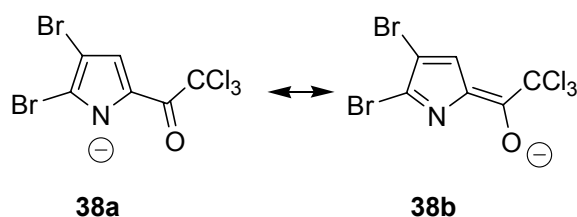


Abbildung 32: Deprotonierte Form von **38**.

2.3 Entschützung zu Sventrin (**142**)

Die Detritylierung von **147** erwies sich schwieriger als erwartet. In der durchgeführten Entschützungsstudie (vgl. Kap. II.1.2) konnte die Tritylgruppe aus Alkynyl-2-aminoimidazol problemlos sowohl mit Essigsäure als auch mit Trifluoressigsäure abgespalten werden. Bei der Anwendung auf **147** konnte bei Entschützung mit TFA kein Sventrin (**142**) isoliert werden, sondern ein Zyklisierungsprodukt auf das in Kap. 4 näher eingegangen wird. Die Entschützung mit Essigsäure nach Methode C lieferte Sventrin (**142**), allerdings nur in geringen Ausbeuten von ca. 30 %.

Ahond et al. spalteten am Ende ihrer Oroidin-Synthese die Trityl-Gruppe mit 6 N HCl, ebenfalls in sehr geringen Ausbeuten, ab. Auch nach dieser Methode konnte **142** nicht isoliert werden.

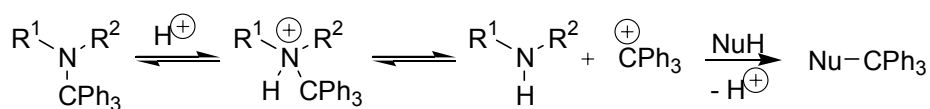
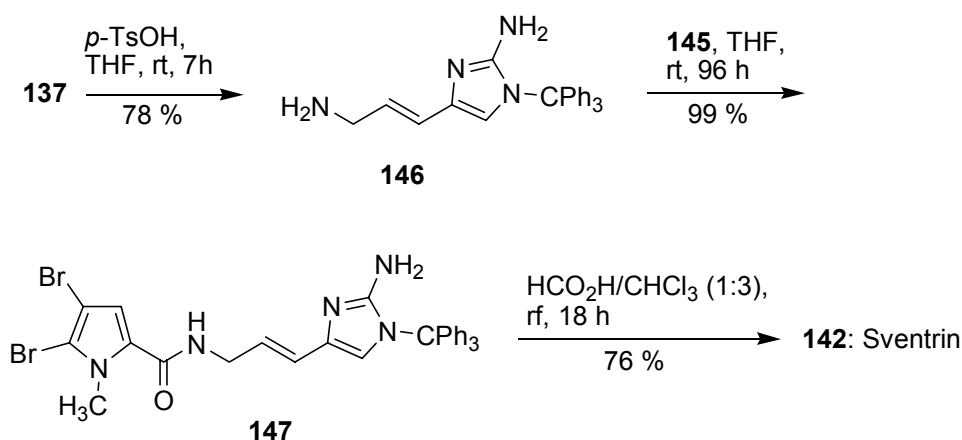


Abbildung 33: Mechanismus der Abspaltung der Tritylschutzgruppe.

Letztlich ist es gelungen, die Synthese von Sventrin (**142**) durch die Verwendung von Ameisensäure in CHCl_3 mit einer Ausbeute von 76 % für die Entschützung zu vollenden.^[90]



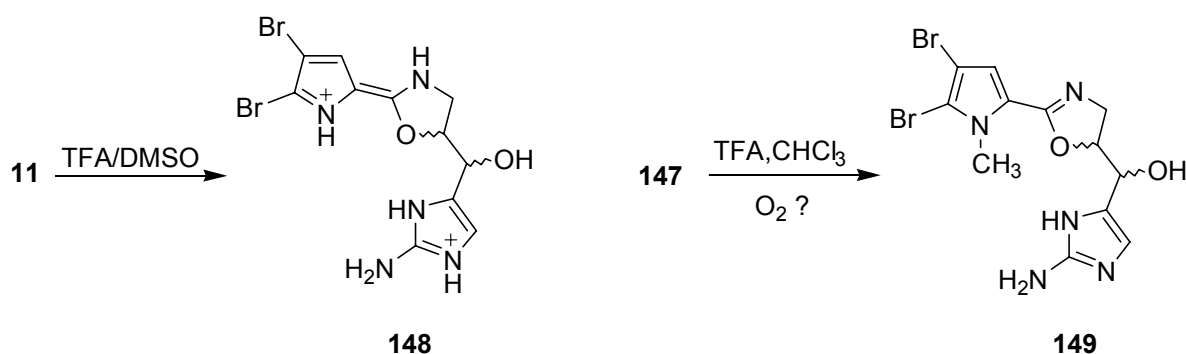
Schema 27: Kupplung und Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe zum Naturstoff Sventrin (**142**).

Der synthetische Zugang zu Sventrin eröffnet die Möglichkeit, intramolekulare Zyklisierungen von Oroidin (**11**) zu untersuchen, bei denen eine Reaktion am pyrrolischen Stickstoff gehindert ist. Untersuchungen dieser Art waren jedoch nicht Ziel dieser Arbeit.

3 Oxidative Zyklisierung von Sventrin

Für die Untersuchung der Reaktionen von Oroidin (**11**) und Sventrin (**142**) in saurem Medium wurden Versuche mit wässr. HCl und TFA durchgeführt. Bei den Versuchen mit HCl konnte kein charakterisierbares Produkt isoliert werden. Bei der Umsetzung von tritylgeschütztem Sventrin **147** mit TFA bildete sich jedoch während der Reaktion ein Produkt, das im $^1\text{H-NMR}$ -Rohspektrum keine Doppelbindungsprotonen mehr aufwies. Das Vorhandensein der Methylgruppe aus Sventrin und der zwei charakteristischen Singulets der Protonen im Pyrrol und Imidazol ließ jedoch darauf schließen, dass **147** nicht zersetzt wurde, sondern eine Reaktion an der Doppelbindung stattgefunden hatte. Ein doppelter Signalsatz wies auf das Vorhandensein von zwei Diastereomeren hin. Die Diastereomere konnten leider weder säulen- noch HPLC-chromatographisch getrennt werden und wurden in einer kombinierten Ausbeute von 43 % erhalten. Die Integration der Signale ergab ein Verhältnis von 1 : 1.4 (A : B).

Der Vergleich der spektroskopischen Daten legte die Vermutung nahe, dass eine ähnliche Verbindung wie das bereits von Hochgürtel formulierte Zyklisierungsprodukt **148** entstanden sein könnte.^[20] **148** entstand beim Versuch der Doppelbindungsisomerisierung mit TFA in DMSO. Die Struktur von **148** konnte im Zuge dieser Untersuchung in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Köck bestätigt werden.^[93]



Schema 28: Vorschlag zur Zyklisierung von (*E*)-Oroidin (**11**) von Hochgürtel bzw. Sventrin (**147**) zu den Produkten **148** bzw. **149**, die jeweils als Diastereomeregemisch vorliegen.

Der Vergleich der spektroskopischen Daten mit denen von Hochgürtel in Tabelle 3 zeigt die Ähnlichkeit der Verbindungen. Die Unterschiede in den chemischen

Verschiebungen ergeben sich durch den verschiedenen Protonierungsgrad von **148** und **149** aufgrund der chromatographischen Reinigung von **149** mit einem $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{wässr. NH}_3$ -Gemisch.

Auch das FAB-Massenspektrum deutet auf den Verbindung **149** hin. Es wurde als einzige Verbindung ein Molekül mit einem Molpeak mit $m/z = 420$ und passendem Isotopenmuster für zwei Bromatome gefunden. Die Hochauflösung stimmt mit der Summenformel $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_5\text{Br}_2$ ($m/z = 419.9452$) für **149** überein.

Tabelle 3: Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten der Diastereomere von **148**^[20] bzw. **149**.

	Diastereomer A				Diastereomer B			
	¹ H-NMR		¹³ C-NMR		¹ H-NMR		¹³ C-NMR	
	Oroidin	Sventrin	Oroidin	Sventrin	Oroidin	Sventrin	Oroidin	Sventrin
BrCNCH ₃			116.2	112.1			116.2	112.1
BrCNCH ₃		3.90		36.6				36.7
BrCCHC			104.9	99.3			104.9	99.4
BrCCHC	7.22	6.81	126.2	117.6	7.29	6.90	126.2	117.8
BrCCHC			127.0	123.9			127.0	123.8
OC=NCH ₂			164.3	158.7			164.3	158.7
NCH ₂ CH (diastereotop)	4.0	4.00	47.5	56.0	4.0	3.94 3.74	48.8	57.5
NCH ₂ CH	5.36	4.87	88.3	82.0	5.36	4.87	89.4	82.5
CH ₂ CHCHOH	4.92	4.74	66.9	69.1	4.74	4.52	66.9	70.0
NHCHCN			127.3	133.4			127.4	133.0
NHCHCN	6.55	6.53	112.8	112.5	6.61	6.58	112.8	113.3
NHCNH ₂ N			150.1	150.9			150.1	151.1

Die durch ein HMBC-Experiment gefundenen Konnektivitäten bestätigten letztlich das Vorliegen des zyklisierten Sventrin-Derivats **149**.

Im HMBC-Spektrum (vgl. Abb. 34) sind die Korrelationen des Methin-Protons bei 4.87 ppm aus dem Oxazolin-Ring zum Imin-Kohlenstoff bei 158 ppm und dem quartären Imidazol-Kohlenstoff bei 133 ppm deutlich zu erkennen. Unter Berücksichtigung der Korrelationen der Methylengruppe im Oxazolin-Ring zum Imin-Kohlenstoff muss ein Ringschluß erfolgt sein. Das Signal der Methingruppe ist vom Signal von H₂O aus dem deuterierten Lösungsmittel überlagert, kann jedoch im

HSQC-Spektrum eindeutig zugeordnet werden. Durch die Korrelationen des Protons an dem Kohlenstoff mit der OH-Gruppe lässt sich die gesamte Kohlenstoffkette vom Imidazol bis zur Methylengruppe verfolgen. Erstaunlich ist, dass die 2J -Korrelation vom Pyrrol-H auf das benachbarte bromierte Kohlenstoff-Atom nicht beobachtet wird, statt dessen aber die 3J -Korrelation auf den Kohlenstoff bei 112 ppm.

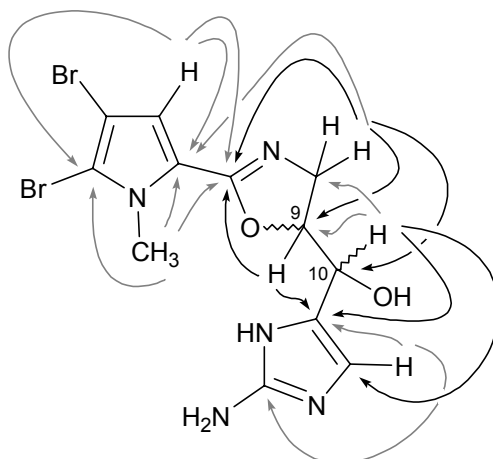


Abbildung 34: HMBC-Korrelationen in **149**.

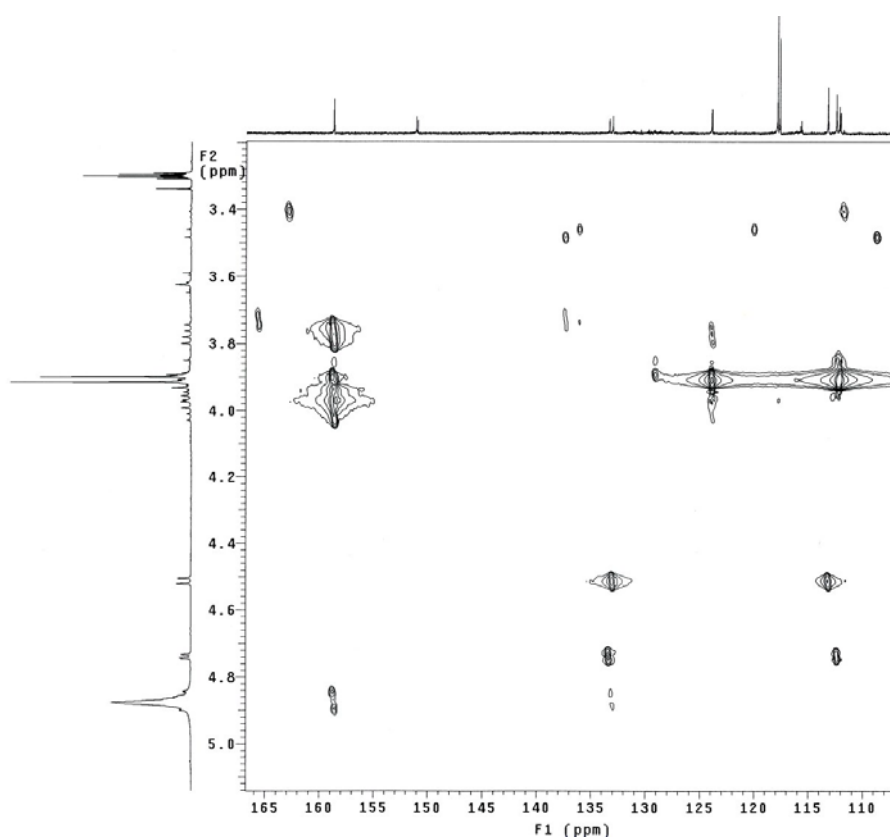


Abbildung 35: Ausschnitt des HMBC-Spektrums von **149**.

Die relative Stereochemie und damit die Zuordnung der beiden Diastereomere kann aus den experimentellen Daten nicht eindeutig bestimmt werden. Die beobachteten Kopplungskonstanten zwischen dem Proton 9-H und 10-H liegen für Diastereomer A bei 4.0 Hz, für Diastereomer B bei 6.4 Hz.

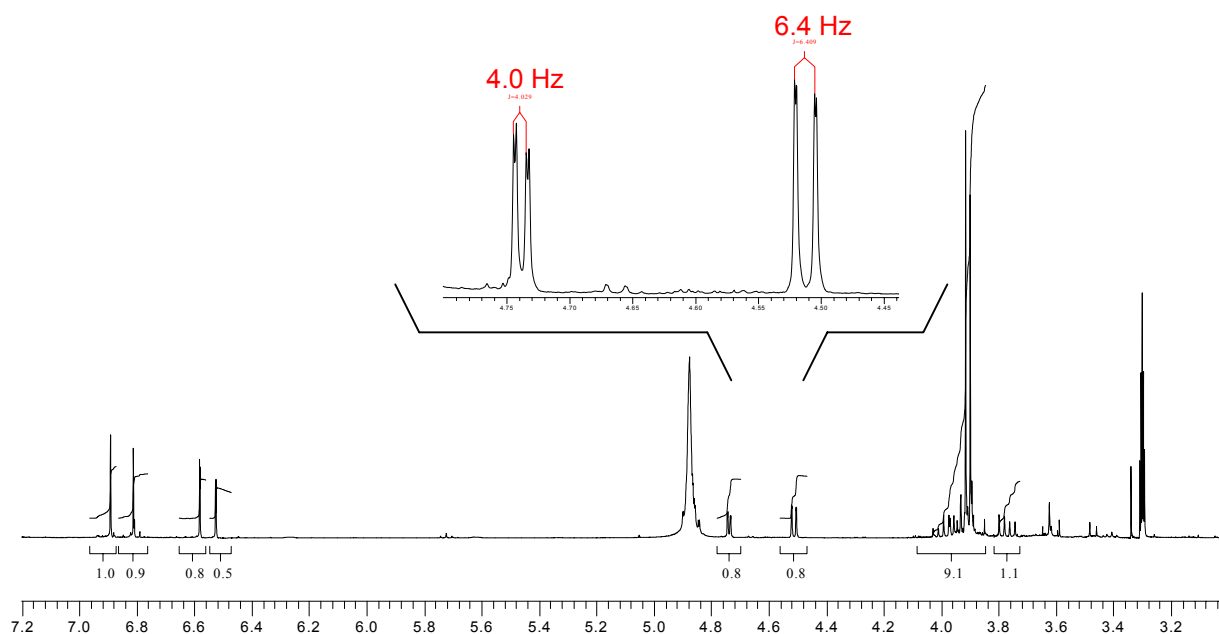


Abbildung 36: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Diastereomergemisches von **149** und Vergrößerung der Signale des Protons 10-H bei 4.74 bzw. 4.52 ppm.

Um die Diastereomere zuordnen zu können, wurde in der Literatur nach ähnlichen Oxazolinsystemen gesucht.

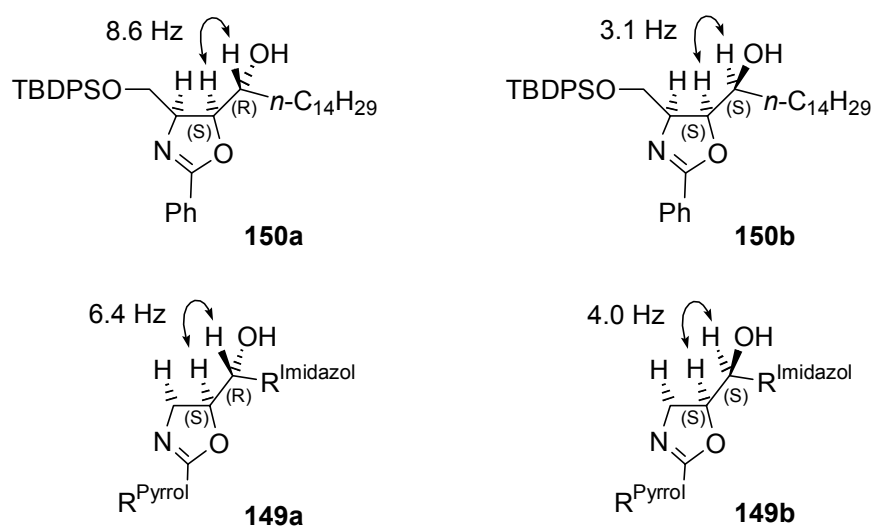
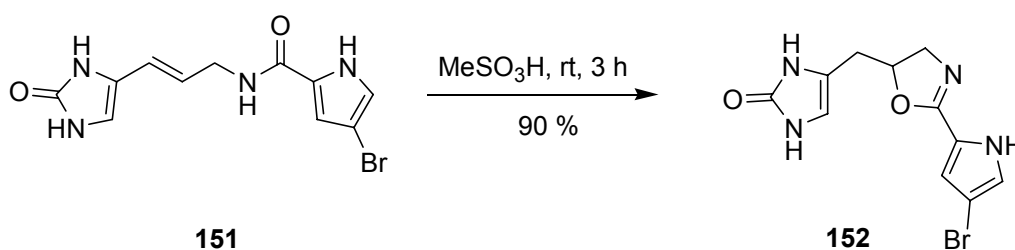


Abbildung 37: Vergleich der Kopplungskonstanten der Oxzoline **150a** und **150b**^[94a] mit den möglichen Diastereomeren **149a** und **149b** aus der oxidativen Sventrin-Zyklisierung.

Der Literaturvergleich, u.a. mit den Oxazolin-Diastereomeren **150a** und **150b**, zeigte eine deutliche Tendenz, bei der die Kopplungskonstanten für die *S,R*-Konfiguration zwischen 8.0 und 8.6 Hz und für die *S,S*-Konfiguration zwischen 3.1 Hz und 4.0 Hz angegeben sind. Dementsprechend wird Diastereomer A der Verbindung **9S,10R-149a** und Diastereomer B **9S,10S-149b** zugeordnet.^[94]

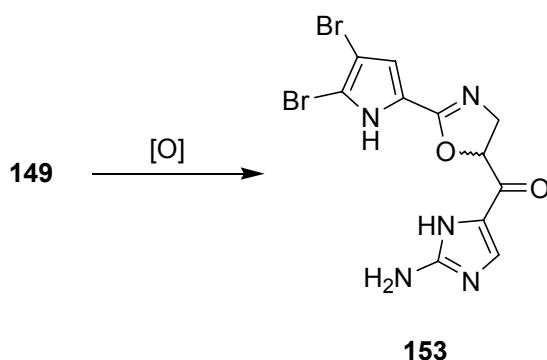
Auch Horne et al. konnten in der Synthese der Slagenine durch Verwendung von Methansulfonsäure eine Oxazolinzwischenstufe isolieren.^[95] Interessanterweise wurde hierbei keine Oxidation beobachtet.



Schema 29: Oxazolin-Zwischenstufe in der Slagenin-Synthese von Horne.^[95]

Außerdem konnte bei der Reaktion von **147** mit TFA in einer Ausbeute von 16 % ein zweites Reaktionsprodukt isoliert werden, das ebenfalls keine Doppelbindungsprotonen mehr aufwies. Vergleichbare Verschiebungen und Kopplungsmuster wie bei den Diastereomeren **149** wiesen auf ein Derivat hin. Die Verschiebung eines Kohlenstoffatoms bei 185 ppm legte die Anwesenheit einer Carbonylgruppe nahe. Das ¹H-NMR-Spektren zeigte den Verlust des Protons an 10-H. Zusätzlich konnte im HMBC-Spektrum eine Korrelation von dem Proton 8-H zu einem Kohlenstoff bei 185 ppm gefunden werden, was die Vermutung, dass die Hydroxylgruppe in **149** weiter zum Keton **153** oxidiert wurde, verstärkte.

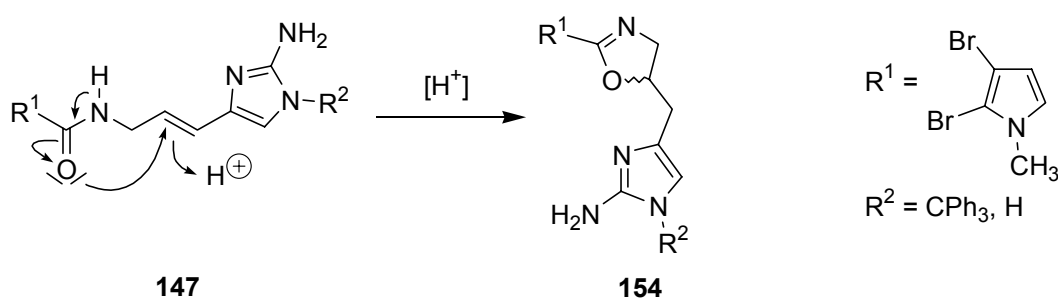
Letzlich konnte die Struktur von **153** durch das Massenspektrum mit einem Molpeak von $m/z = 418$ und der Summenformel $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_5\text{Br}_2$ ($m/z = 417.9327$) bestätigt werden.



Schema 30: Weiteroxidation des Alkohols **149** zum Keton **153**.

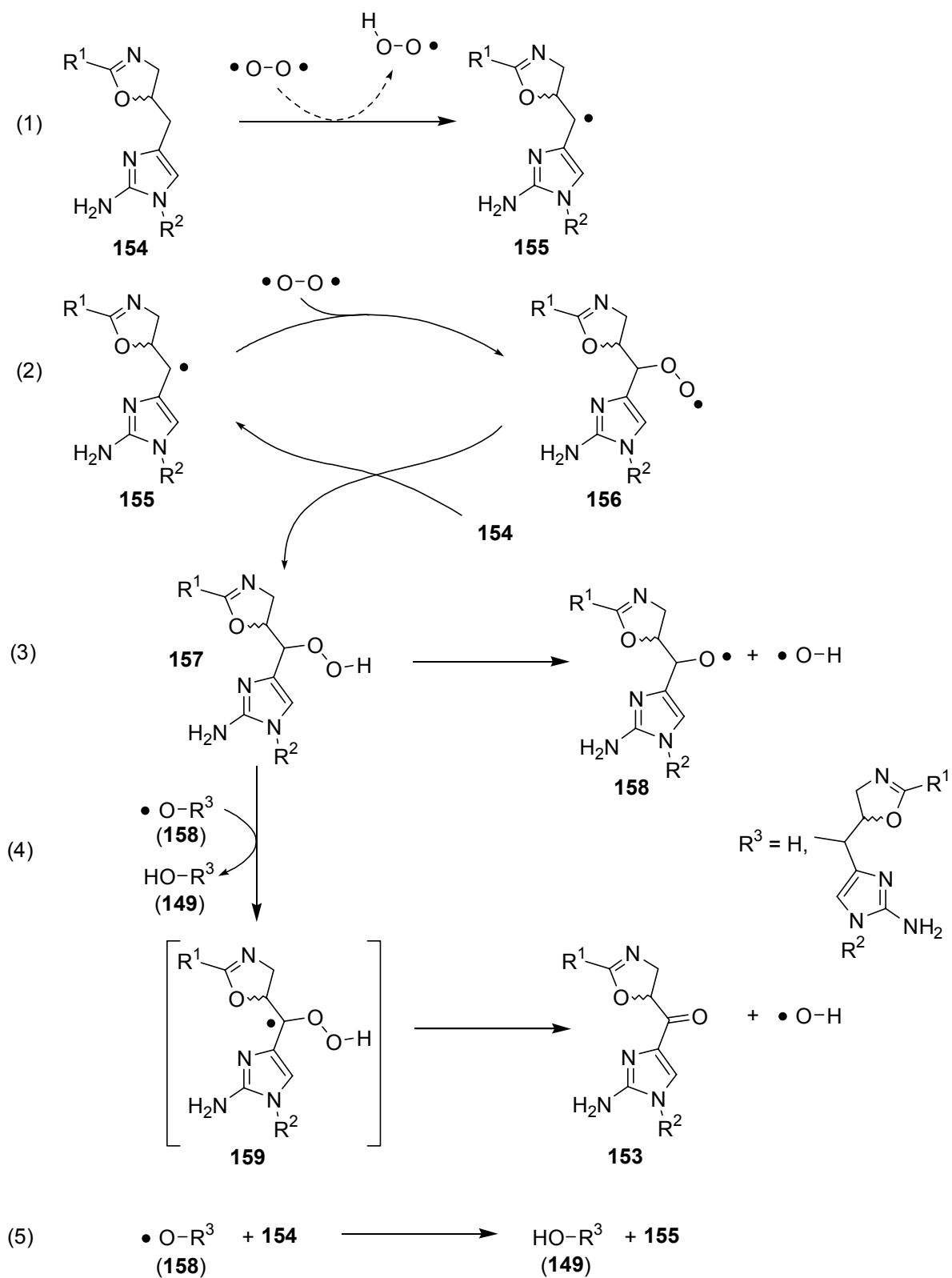
Versuche unter Luftausschluss zeigten, dass sich dann keines der vorher beobachteten Produkte bildete. Es konnte somit gezeigt werden, dass Luftsauerstoff als Oxidationsmittel für die Zyklisierung wirkt. Dabei konnte auch nach deutlich verlängerter Reaktionszeit keine Umsetzung des Edukts beobachtet werden. Nicht einmal die unter diesen Bedingungen erwartete Abspaltung der Schutzgruppe konnte nachgewiesen werden.

Die mechanistische Betrachtung führt zu zwei möglichen Bildungsweisen des Oxazolins. Zum einen besteht nach einer säurekatalysierten Bildung des Oxazolin-Rings **154** die Möglichkeit einer radikalischen Substitutionsreaktion.



Schema 31: Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung des Oxazolins bei der oxidativen Zyklisierung von Trityl-Sventrin.

Ähnliche Autoxidationen sind von Robertson und Waters bei Tetralin^[96] beobachtet worden und wurden mechanistisch von Emerson et al. auch am Beispiel von Ethylbenzol analysiert.^[97]



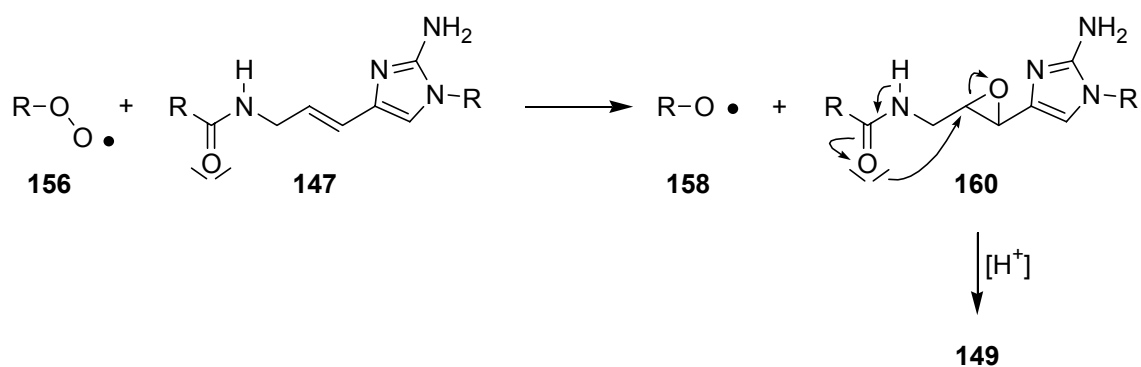
Schema 32: Weiterführung des vorgeschlagenen Mechanismus der oxidativen Zyklisierung von Trityl-Sventrin **147** aus Schema 31 durch einen Radikalkettenmechanismus unter homolytischer Spaltung des Hydroperoxids **156**.

Demnach wird Triplett-Sauerstoff an das durch eine Startreaktion (1) gebildete Radikal **155** addiert (2). Die Radikal in 10-Position ist durch das sehr elektronenreiche 2-Aminoimidazol sehr gut stabilisiert. Da Horne et al. keine Oxidation beobachten konnten und in der Publikation kein Hinweis auf die Durchführung unter Schutzgas gegeben wird, ist zu vermuten, dass die elektronischen Voraussetzungen des Imidazolons **152** zur Bildung eines solchen Radikals nicht ausreichend gegeben sind. Das Peroxyradikal **156** führt die Kette durch die Abstraktion eines H-Atoms vom Oxazolin **154** fort und bildet das Hydroperoxid **157**. Homolytische Spaltung von **157** (3) führt zur Bildung von **158** und einem Hydroxyl-Radikals. Das Hydroxylradikal selbst kann nun entweder ein neues Oxazolin (5) oder das Hydroperoxid **157** (4) angreifen. Bei Angriff auf **157** wird Wasser abgespalten, wodurch das Keton **153** und ein neues Hydroxylradikal gebildet werden. Das Radikal **158** kann die gleichen Reaktionen wie das Hydroxylradikal eingehen, was zur Bildung des Alkohols **149** (4) sowie ebenfalls des Ketons **153** führt.

Falls die Oxidation nach diesem radikalischen Mechanismus ablaufen würde, sollte allerdings das Keton **153** als Hauptprodukt erwartet werden, da auch der Alkohol **149** von einem Hydroxylradikal zum Keton oxidiert werden könnte. Dies konnte jedoch auch bei längerer Reaktion nicht beobachtet werden.

Bei der Formulierung eines freien Hydroxylradikals als sehr reaktives Intermediat im vorgeschlagenen Mechanismus kann vermutet werden, dass das Hydroxylradikal nicht nur das H-Atom in der Kette abstrahiert, sondern auch mit den Heterozyklen reagiert. Samuni und Neta konnten zeigen, dass Hydroxylradikale sowohl Pyrrol als auch Imidazol bevorzugt an den Positionen neben den Heteroatomen unter Addition angreifen und kein H-Atom abstrahieren.^[98] Dieser Angriff verläuft allerdings bei Substitution dieser Positionen wesentlich langsamer, so dass im vorliegenden Fall die Hydroxylradikale durchaus in der Lage sein könnten, die Radikalkettenreaktion fortzuführen.

Da allerdings weder das Oxazolin **154**, noch ein detrityliertes Produkt nachgewiesen werden konnten, scheint die Alternative, eine Epoxidierung des nicht-zyklisierten Trityl-Sventrins **147** durch das Peroxyradikal^[99] und anschließende Öffnung durch den Sauerstoff der Amidbindung zum Oxazolin, die bevorzugte Bildungsweise zu sein. Das dabei entstehende Sauerstoffradikal **158** führt die Kette zur Bildung weiterer Peroxyradikale fort.



Schema 33: Alternativer Mechanismus für die oxidative Zyklisierung auf Basis einer Epoxidierung durch das Peroxyradikal **156**.^[99]

Ob die Tritylgruppe in **147** vor der Zyklisierung oder während der Zyklisierung abgespalten wird, konnte nicht geklärt werden.

4 Synthese von kovalent verknüpften 2-Aminoalkenyl- oder 2-Aminoalkinylimidazolen

4.1 Möglichkeiten der Verknüpfung

Die Betrachtung des Synthesebausteins **37** zeigt einige Möglichkeiten für eine kovalente Verknüpfung auf.

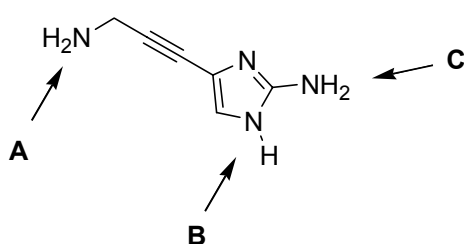
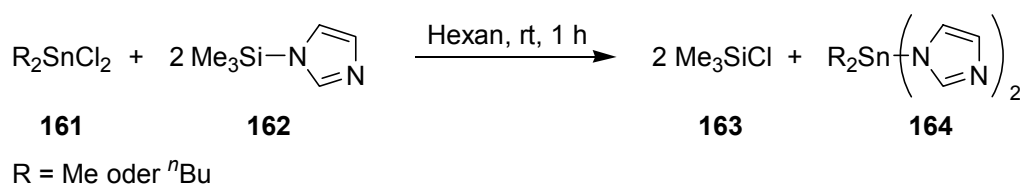


Abbildung 38: Möglichkeiten der Verknüpfung zweier Moleküle **37**.

Denkbar wären auch Verknüpfungen über Imidazol-Metall- oder Phosphatkomplexe. Siddiqi et al. veröffentlichten bspw. 1990 zwei kovalent gebundene Bis(imidazolato)-dialkylzinn(IV)-Verbindungen.^[100]

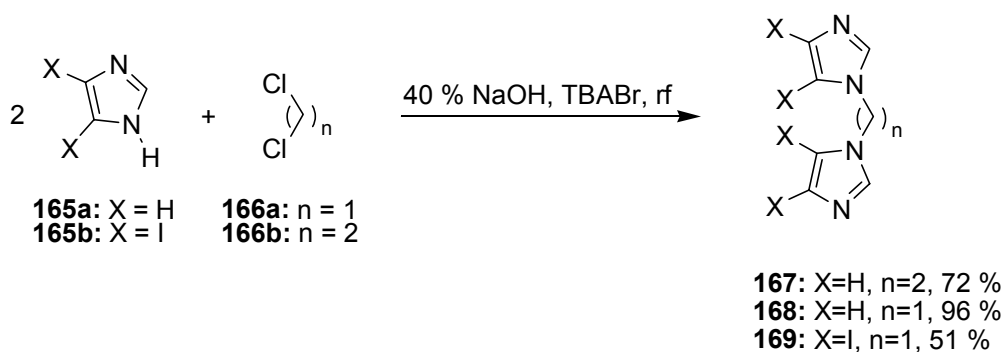


Schema 34: Bildung von Bis(imidazolato)dialkylzinn(IV)-Verbindungen.

4.2 Verknüpfung über den Imidazol-Stickstoff

Die Phasentransferkatalyse als schonende Methode wurde bereits von Claramunt et al. zur Bildung von Bisazolyethanen eingesetzt.^[101] Hierbei konnte bspw. Imidazol in einem Gemisch aus 40%iger Natronlauge und 1,2-Dichlorethan mit Tetrabutyl-

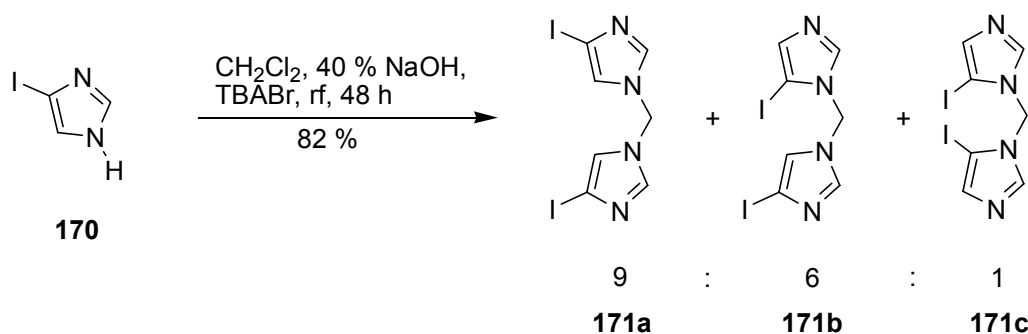
ammoniumbromid als Phasentransferkatalysator zum 1,2-Bisimidazolyethan **167** umgesetzt werden. Die Vorschrift von Claramunt konnte problemlos auf die Bildung von Bisimidazolymethan **168** und Bisdiiodimidazolymethan **169** übertragen werden.



Schema 35: Bildung der Bisimidazolylalkane **167**, **168** und **169**.

Die von Díez-Barra et al. publizierten Bedingungen für die Synthese der Bisazolylalkane ohne Lösungsmittel konnten allerdings nicht reproduziert werden.^[102]

Es wurde ebenfalls versucht, die Bedingungen der Bildung von **168** auf die Synthese von Bismonoiodimidazolymethan **171** anzuwenden. Dabei wurde ein Gemisch der 3 möglichen Regioisomere im Verhältnis 9:6:1 in 82 proz. Ausbeute erhalten.



Schema 36: Synthese des Gemisches der Bismonoiodimidazolylmethane **171a**, **171b** und **171c**.

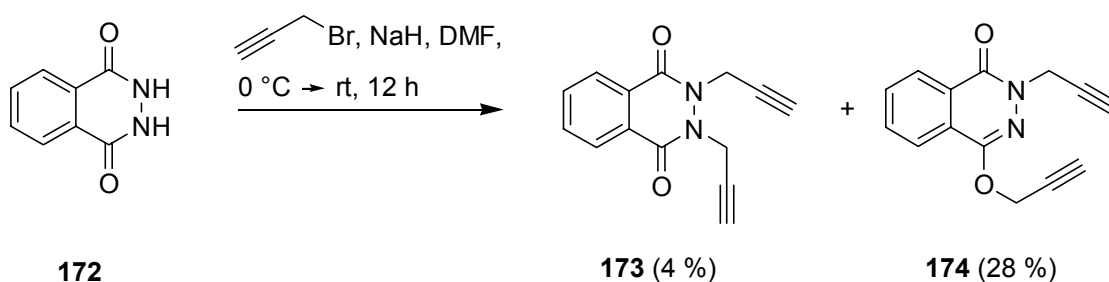
Leider konnten die Regioisomere nicht voneinander getrennt werden. Der Einsatz des Gemisches in die Sonogashira-Reaktion war ebenso wenig erfolgreich wie der Versuch, **169** zur Monoiodverbindung zu reduzieren, so dass die Versuche, eine kovalente Verlinkung über den Imidazol-Stickstoff zu erreichen, aufgegeben wurden.

4.3 Verknüpfung über den Propargylamin-Stickstoff

4.3.1 Reaktionen von Bisalkinen mit Iodimidazol

Mittels einer C-C-Verknüpfung durch die Sonogashira-Reaktion sollte versucht werden, ein geeignetes Bisalkin herzustellen. Dieses sollte bereits die beiden Stickstoffatome enthalten, die später mit Pyrrol-Teil nach den in Kapitel I.3.1.1 vorgestellten Methoden verknüpft werden sollen.

Als Substrat mit zwei verknüpften Stickstoffen und einer gut abspaltbaren Schutzgruppe fiel die Wahl auf Phthalhydrazid.

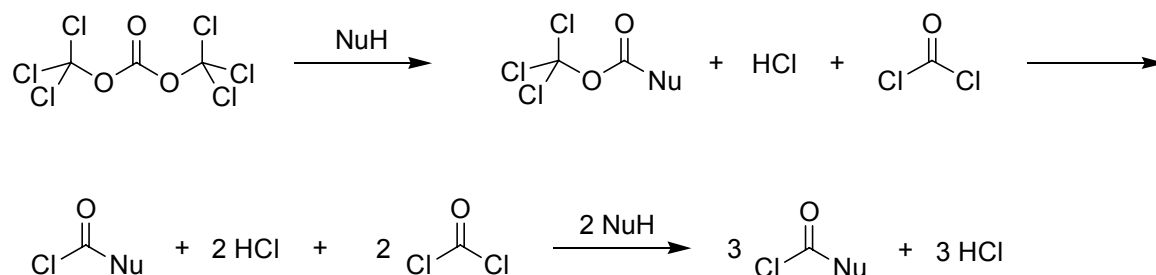


Schema 37: Umsetzung von Phthalhydrazid mit Propargylbromid zu den Alkylierungsprodukten **172** und **174**.

Die Umsetzung von Phthalhydrazid mit Propargylbromid führte nur in 4% zum gewünschten *N,N'*-dialkylierten Phthalhydrazid **173**, während als Hauptprodukt das *N,O*-alkylierte Produkt **174** isoliert werden konnte.

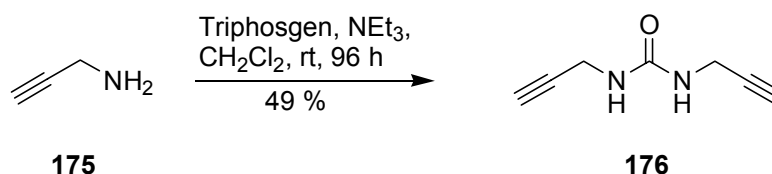
Als Alternative sollte ein Harnstoffderivat aus Propargylamin durch Umsetzung mit Phosgen synthetisiert werden. Aufgrund der hohen Toxizität von Phosgen wurde Bis(trichlormethyl)carbonat (Triphosgen) als Phosgenquelle verwendet.¹⁰³

Ein Äquivalent Triphosgen stellt in Gegenwart von Nucleophilen nach folgendem Mechanismus drei Äquivalente Phosgen zur Verfügung:



Schema 38: Mechanismus des Zerfalls von Triphosgen durch nucleophilen Angriff.

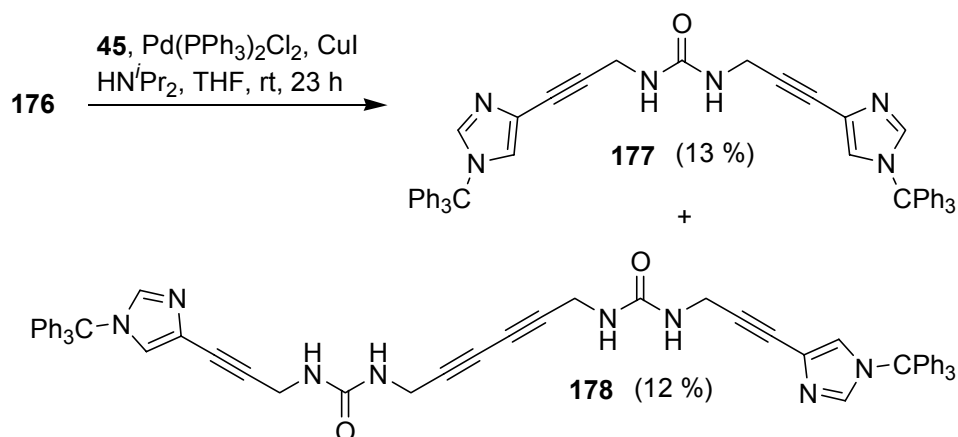
Die Umsetzung von Propargylamin mit Triphosgen führte zum *N,N'*-Diprop-2-inylharnstoff **176** in 49 % Ausbeute.



Schema 39: Synthese des Bispropargylharnstoffs **176**.

Mit diesem Substrat konnte nun versucht werden, durch Sonogashira-Reaktion zu dem carbonylverbrückten Alkynylimidazol **177** zu gelangen.

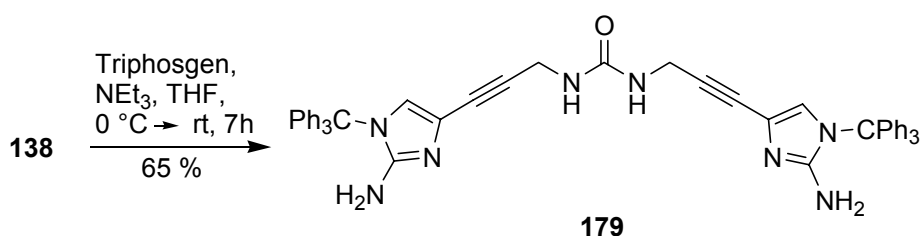
177 konnte in 13 % Ausbeute bzgl. **176** aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Außerdem wurde das einfach Alkin-Alkin-homogekuppelte Produkt **178** in einer Ausbeute von 12 % isoliert. Eine Erhöhung des Umsatzes sowie eine Verhinderung der Nebenreaktion konnte nicht erreicht werden, so dass nach weiteren Alternativen gesucht wurde.



Schema 40: „Doppelte“ Sonogashira-Reaktion des Bispropargylharnstoffs **176**.

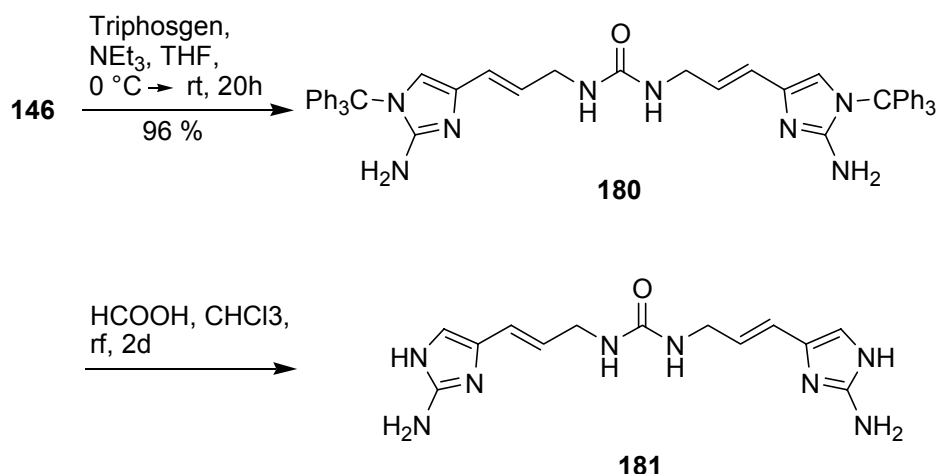
Die parallel während der Synthesen von Sventrin und Dehydrooroidin durchgeführte Entschützungsstudie und Synthese der freien Amine **138** und **146** eröffnete den Weg über eine Carbonylverbrückung zu den gewünschten Harnstoffverbindungen, womit auch gleichzeitig die 2-Aminoimidazolgruppe eingeführt werden konnte.

Die Reaktion von **138** mit Triphosgen führte in 65 proz. Ausbeute glatt zum symmetrischen Alkinylharnstoff **179**.



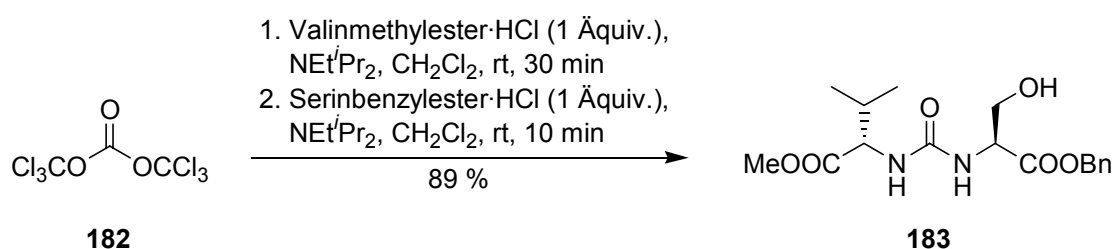
Schema 41: Synthese des Bisalkinylharnstoffs **179** mit zwei 2-Aminoimidazoleinheiten.

Analog hierzu konnte auch der Alkenylharnstoff **180** hergestellt werden. Die Entschützung von **180** mit Ameisensäure in CHCl_3 führte zu dem ungeschützten Bis-2-aminoalkenylharnstoff **181**, der sich in nahezu allen Lösungsmitteln als sehr schlecht löslich erwiesen hat und somit nicht weiter verwendbar war.



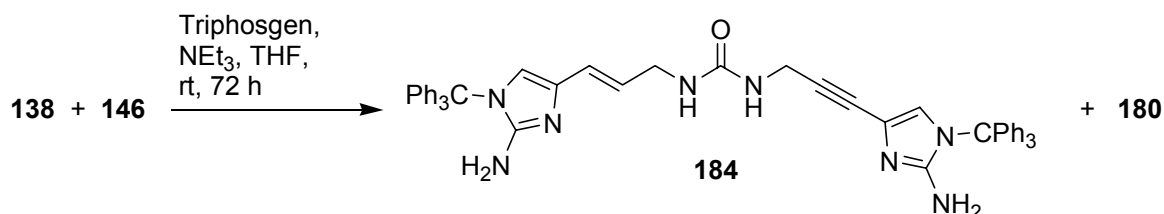
Schema 42: Bildung und Entschützung des symmetrischen Bis-alkenyl-2-aminoimidazolharnstoffs **180**.

Die Synthese von Harnstoffen mit Triphosgen ermöglicht auch die Bildung von unsymmetrischen Harnstoffen. Majer und Randad^[104] stellten fest, dass bei der Bildung eines symmetrischen Harnstoffs aus Valinmethylester und Triphosgen das erste Moläquivalent des Amins sehr schnell zu einem unpolaren Zwischenprodukt umgesetzt wurde. Das Intermediat, das als das entsprechende Isocyanat identifiziert wurde, reagiert anschließend mit dem zweiten Äquivalent der Base. Aus diesen Beobachtungen heraus stellten sie eine effiziente Methode für die Bildung unsymmetrischer Harnstoffe aufbauend auf der sequenziellen Zugabe der beiden Amin-Komponenten vor.



Schema 43: Bildung des unsymmetrischen Harnstoffs **183** durch sequenzielle Zugabe der Aminkomponenten.

Nach dieser Methode gelang auch die Verknüpfung von **138** mit **146** zum unsymmetrischen Harnstoff **184**. Im Anschluß gelang es aber nicht, **184** von dem als Nebenprodukt gebildeten symmetrischen Harnstoff **180** zu trennen, so dass **184** nicht charakterisiert werden konnte.



Schema 44: Bildung des unsymmetrischen Harnstoffs **184** sowie des symmetrischen Nebenprodukts **180**.

Eine mögliche Lösung hierfür wäre die Verwendung zweier unterschiedlicher Schutzgruppen am Imidazol, um die Trenneigenschaften des symmetrischen Produkts gegenüber denen des unsymmetrischen zu modifizieren. Dieser Versuch wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht durchgeführt.

4.4 Versuche zur Zyklisierung der kovalent verknüpften Imidazole

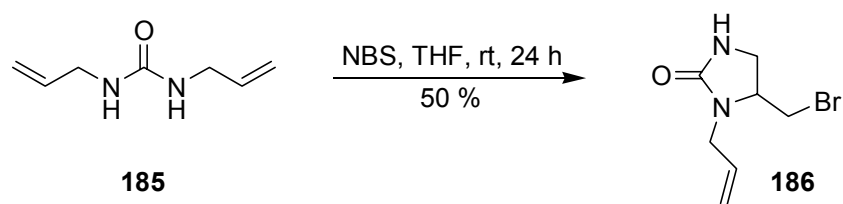
4.4.1 Modellversuche zur Zyklisierung von Bisallylharnstoff **185**

Die mögliche Oxidation des Naturstoffs **37** zu Girollin mit Chlorperoxidase wurde bereits in Schema 11 gezeigt. Horne et al. führten eine solche Oxidation im Rahmen der Mauritiamin-Synthese (vgl. Schema 12) durch.^[72]

Inwieweit eine solche Oxidation zur Zyklisierung von dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden führen kann, sollte zuerst ohne Anwesenheit des Imidazolteils am Beispiel des Bisallylharnstoffs **185** untersucht werden.

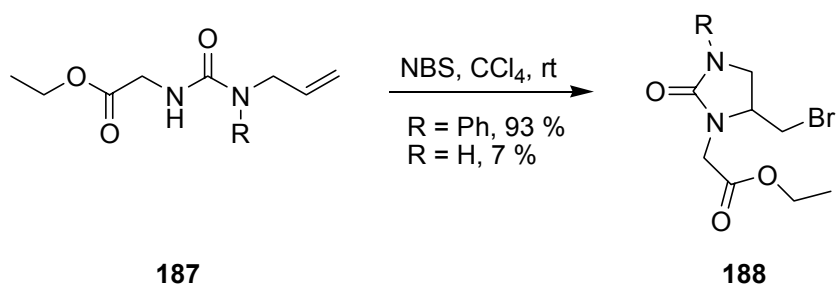
Als mögliche Quelle für die Bereitstellung des Halokations sollte NBS/H₂O oder *tert*-Butylhypochlorit dienen.

Die Reaktion von Bisallylharnstoff mit NBS führte in einer Halozyklisierung zum Imidazolinon **186** in einer Ausbeute von 50 %. Die Anwesenheit von Wasser in der Reaktion führte zum selben Ergebnis.



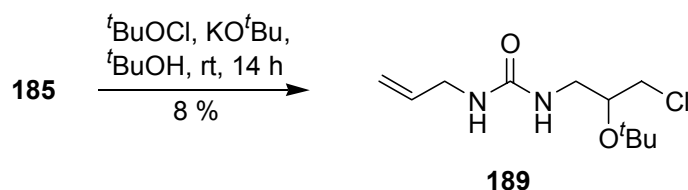
Schema 45: Reaktion von Bisallylharnstoff **185** mit NBS zum Imidazolinon **186**.

Ähnliche Halozyklisierungen wurden bereits von Brinkmeyer et al. beschrieben, wobei nur bei einem Substrat ein unsubstituierter Harnstoff-Stickstoff eingesetzt wurde. Hierbei wurde jedoch nur eine Ausbeute von 7 % erreicht.^[105]



Schema 46: Halozyklisierung von Harnstoffen nach Brinkmeyer et al.^[105]

Der Einsatz von *tert*-Butylhypochlorit führte hingegen zur Oxidation der Doppelbindung. Als einziges Produkt konnte bei der Reaktion das Monoadditionsprodukt **189** isoliert werden.



Schema 47: Oxidation des Bisallylharnstoffs **185** zu **189**.

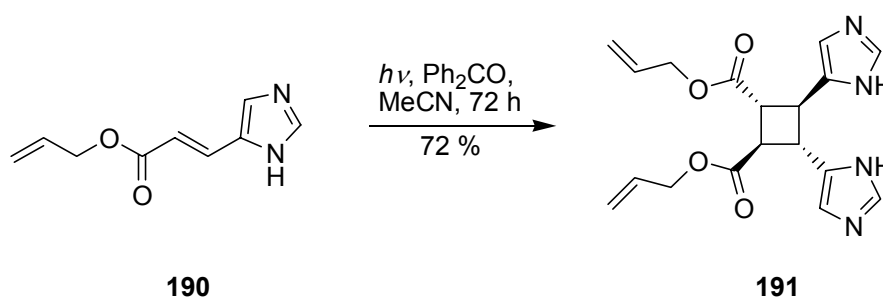
4.4.2 Versuche zur Zyklisierung des Bisalkenylaminoimidazolharnstoffs **180**

Mit dem Bis-alkenylaminoimidazol-harnstoff **180** liegt ein Substrat vor, mit dem nun verschiedenste Zyklisierungsbedingungen getestet werden konnten. Da eine Vielzahl bisher noch nicht isolierter Dimerisierungsmodi für die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide denkbar sind, wäre jede erfolgte Zyklisierung ein Schritt weiter zum Verständnis der Reaktivität der Oroidin-Familie.

So sollten nun die Bedingungen zur oxidativen Zyklisierung, die in Kap. II.4.4.1 vorgestellt wurden, an einem imidazolhaltigen Substrat getestet werden. Leider konnte in keinem Versuch unter den aufgeführten Bedingungen ein charakterisierbares Produkt erhalten werden.

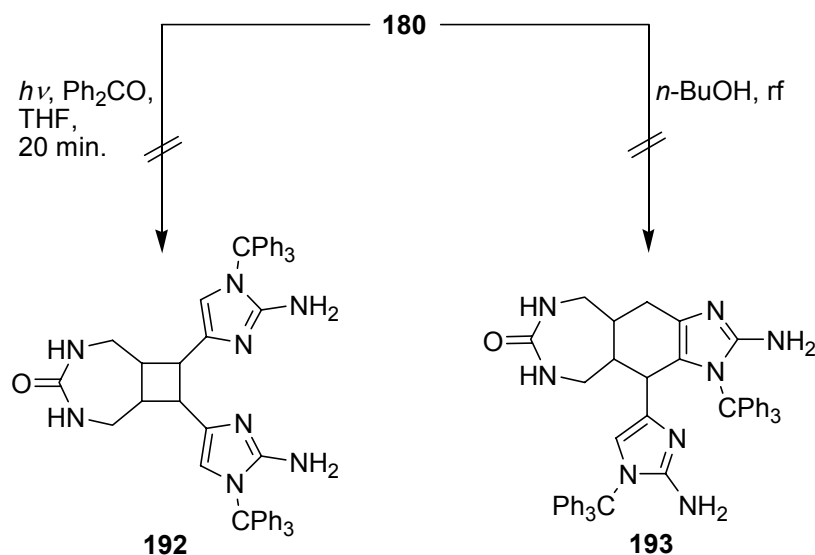
Im folgenden sollten nun weitere pericyclische Reaktionen wie Photodimerisierungen oder Diels-Alder-Reaktionen untersucht werden.

D'Auria und Racioppi gelang 1998 die photochemische Dimerisierung von Urocansäureestern. Im Falle des Urocansäureallylesters **190** wurde das Produkt **191** mit einer sehr guten Regio- und Stereoselektivität gebildet.^[106] Die *trans-trans*-Stereochemie wurde in semiempirischen Rechnungen als die thermodynamisch günstigste Konfiguration bestätigt.



Schema 48: Photochemische Dimerisierung von Urocansäureallylester **190** nach D'Auria und Racioppi.^[106]

Alle Versuche, **180** unter den Bedingungen einer Photodimerisierung umzusetzen, scheiterten ebenso, wie **180** als Substrat für eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zu verwenden (vgl. auch Kap. 6). Auch hierbei konnten keine Bedingungen gefunden werden, die zu einem isolierbaren Produkt geführt hätten.



Schema 49: Versuche zur Zyklisierung von **180**.

Tabelle 4 stellt die Bedingungen der Versuche zur Zyklisierung von **180**, die in diesem Kapitel beschrieben wurden, zusammen.

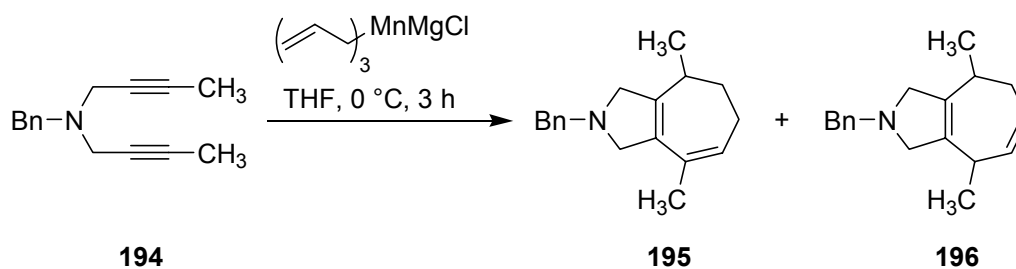
Tabelle 4: Übersicht über die eingesetzten Bedingungen für eine Zyklisierung des Harnstoffs **180**.

Eingesetzte Bedingungen	Ergebnis
NBS, THF, rt	Keine Isolierung möglich
NCS, THF, H ₂ O, rt	Keine Isolierung möglich
^t BuOCl, KO ^t Bu, ^t BuOH, rt	Keine Isolierung möglich
<i>hν</i> , Ph ₂ CO (0.5 Äq), MeCN	Keine Isolierung möglich
<i>hν</i> , Ph ₂ CO (0.5 Äq), THF	Keine Isolierung möglich
<i>hν</i> , MeCN	Keine Isolierung möglich
<i>hν</i> , ^t BuOH	Keine Isolierung möglich
MeOH, rf	Kein Umsatz
MeOH/H ₂ O (1:1), Y(OTf) ₃ , rf	Kein Umsatz
^t BuOH, rf	Keine Isolierung möglich

4.4.3 Versuche zur Zyklisierung des Bisalkynylimidazols **177**

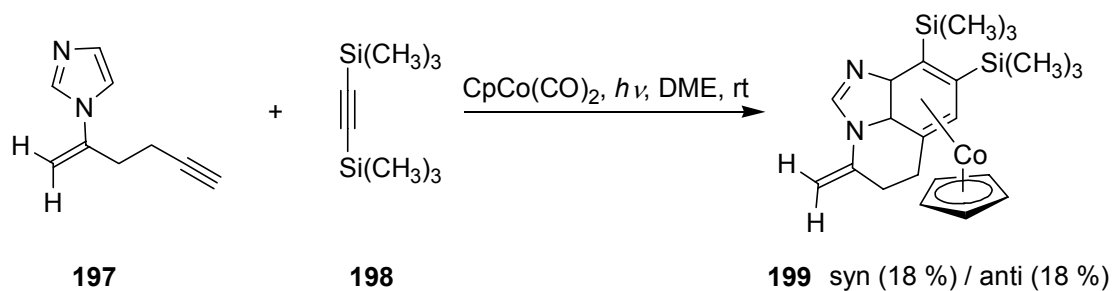
Als zweites Substrat wurde das Bisalkynylimidazol **177** zur Untersuchung von Zyklisierungsbedingungen eingesetzt.

Eine an **177** untersuchte Reaktion war die von Oshima et al. vorgestellte Manganat-vermittelte Zyklisierungen von Diinen.^[107]

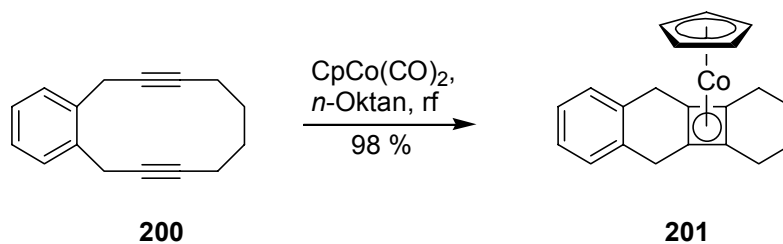


Schema 50: Manganat-vermittelte Zyklisierung von Diinen nach Oshima et al.^[107]

Des weiteren wurden Cobalt-vermittelte Cycloadditionen untersucht. Als Präzedenzen wurden hierbei Arbeiten von Vollhardt et al. zu einer [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen an Imidazole^[108], sowie die von Gleiter et al. veröffentlichten Synthesen von Cyclobutadienen^[109], verwendet.



Schema 51: Cobalt-vermittelte [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen an Imidazole zu Dihydrobenzimidazolen nach Vollhardt et al.^[108]



Schema 52: Synthese des Cyclobutadien-Komplexes **201** nach Gleiter et al.^[109]

Leider konnte auch bei Umsetzungen nach diesen Vorschriften kein charakterisierbares Produkt erhalten werden.

Tabelle 5 fasst die verwendeten Reaktionsbedingungen für die Zyklisierung des Bis-Alkynyl-Harnstoffs **177** zusammen.

Tabelle 5: Übersicht über die eingesetzten Bedingungen für eine Zyklisierung des Harnstoffs **177**.

Eingesetzte Bedingungen	Ergebnis
MnCl ₂ , Allyl-MgCl, THF, rt	Keine Isolierung möglich
CpCo(CO) ₂ , DME, rt	Kein Umsatz
CpCo(CO) ₂ , THF, <i>h_v</i> , rt	Keine Isolierung möglich

Bislang ist es also nicht gelungen, die carbonylverbrückten Alkenyl- bzw. Alkynylaminoimidazole zu zyklisieren. Ursachen hierfür könnte möglicherweise die Bildung eines Komplexes der verwendeten Metalle Cobalt und Mangan mit Imidazol oder den Aminofunktionen der Modellverbindungen und damit die Inaktivierung des Katalysators sein. Auch die Bildung des energetisch ungünstigen Sieben-Rings könnte eine Erklärung für die schlechte Reaktivität sein. Da die Substrate in Lösung nicht stabil sind und zu Zersetzung neigen, waren nach längerer Reaktionszeit meist keine nachzuweisenden Produkte mehr isolierbar. Zusätzlich sorgt die schlechte Löslichkeit der Harnstoffverbindungen nach Abspaltung der Tritylgruppe für eine Einschränkung der anwendbaren Methoden.

Ein möglicher Lösungsansatz wäre, die Harnstoffgruppe durch ein Amin oder eine Hydrazingruppe zu ersetzen, so dass energetisch günstigere Ringe gebildet werden könnten. Diese Ansätze konnten jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr weiter verfolgt werden.

5 Diels-Alder-Reaktion mit Oroidin (11)

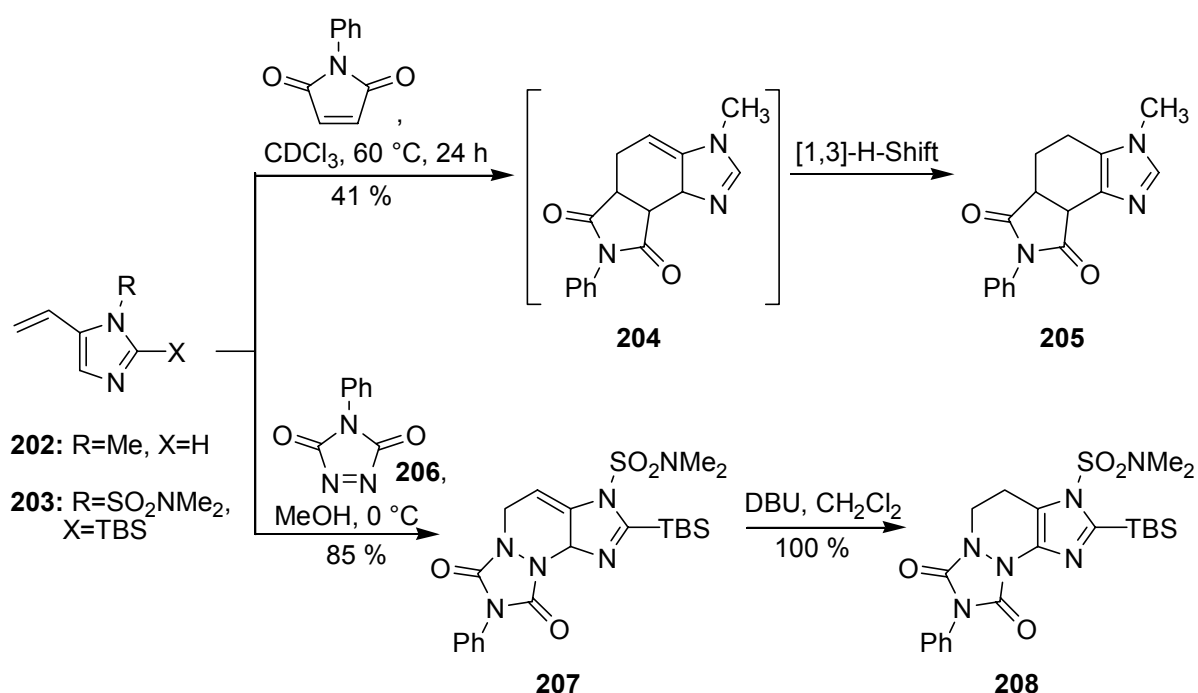
Obwohl die Versuche zur Diels-Alder-Zyklisierung des Carbonyl-verbrückten Alkenylaminoimidazols **180** zu keinem Ergebnis führten (vgl. Kapitel II.4.4.2), sollten weitere Versuche mit Oroidin (**11**) als Substrat durchgeführt werden.

Die zunehmende Zahl veröffentlichter Arbeiten im Bereich der Diels-Alder-Reaktion zeigt das große Interesse an dieser Methode für die Synthese der dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

5.1 Diels-Alder-Reaktionen mit Alkenylimidazolen

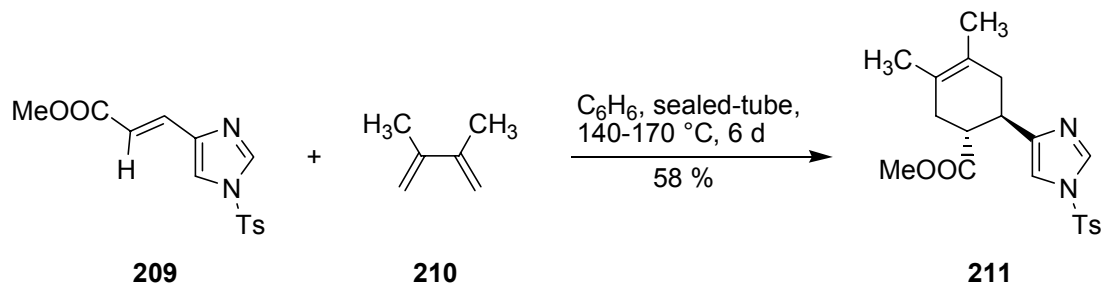
Während die Fähigkeit von verschiedenen Alkenylheterozyklen, sowohl als Dien als auch als Dienophil zu reagieren, bereits mehrfach beschrieben wurde,^[110] sind über die Reaktion von Vinylimidazolen nur wenige Arbeiten bekannt.

Walters und Lee berichteten bereits 1994, dass 5-Vinylimidazole mit *N*-Phenylmaleimid als Dienophil zum Diels-Alder-Produkt **205** reagieren.^[111] Koomen et al. zeigten, dass ein 2-silylsubstituiertes 5-Vinylimidazol mit 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion eine Diels-Alder-Reaktion zum Enamin **207** eingeht, das mit DBU rearomatisiert werden kann.^[112]



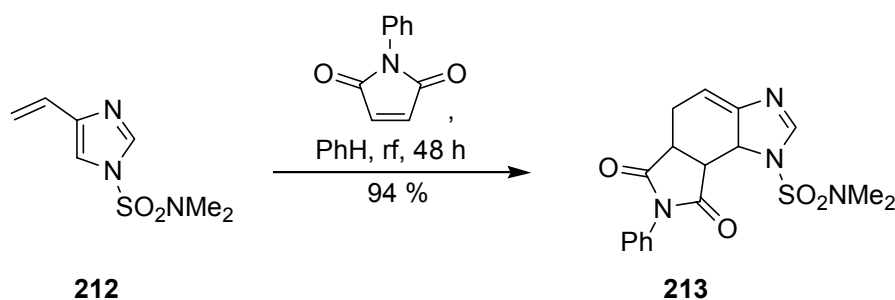
Schema 53: Diels-Alder-Reaktionen von 5-Vinylimidazolen.^[111]

Kosaka et al. stellten schließlich Reaktionen von elektronenarmen 4-Vinylimidazolen als Dienophil vor. So reagiert bspw. der Urocansäuremethylester **209** mit 2,3-Dimethyl-1,3-butadien **210** zum Diels-Alder-Produkt **211**.



Schema 54: Urocansäure als Dien-Komponente in der Diels-Alder-Reaktion nach Koomen et al.^[112]

2001 wurden von Lovely et al. Diels-Alder-Reaktionen von 4-Vinylimidazolen als Dien-Komponente mit *N*-Phenylmaleimid vorgestellt.^[22] Die eingesetzten Vinylimidazole wurde mittels Stille-Kupplung aufgebaut. Die besten Ausbeuten konnten hierbei durch Verwendung der Dimethylsulfonamid-Schutzgruppe erreicht werden. Als Hauptprodukt wurde das Enamin **213** erhalten. Bei Untersuchungen mit der Trityl-Schutzgruppe wurde in geringen Ausbeuten von max. 8 % auch das rearomatisierte Imidazol nachgewiesen.

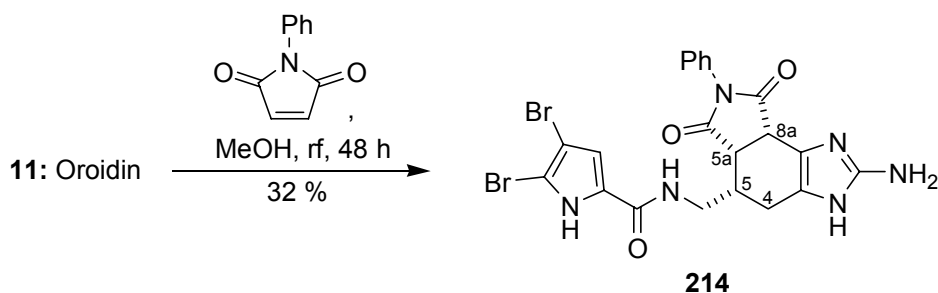


Schema 55: Diels-Alder-Reaktion von 4-Vinylimidazolen nach Lovely et al.^[22]

2002 gelang Ohta et al. die bereits in Kapitel I.3.3 beschriebene Synthese des Ageliferin-Derivats 12,12'-Dimethylageliferin (**103**) mit einer Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt. (vgl. Schema. 13)

Bislang war es jedoch noch nicht gelungen, ein 4(5)-Alkenyl-2-aminoimidazol in einer Diels-Alder-Reaktion einzusetzen.

Die Diels-Alder-Reaktion von *N*-Phenylmaleimid (NPM) direkt mit Oroidin (**11**) konnte hier erstmals erreicht werden. Nach 48 h bei 70 °C in Methanol konnte das Diels-Alder-Produkt **214** in 32 % Ausbeute isoliert und charakterisiert werden. Hierbei konnte nur das rearomatisierte Imidazol als Produkt nachgewiesen werden. **214** ist allerdings nicht stabil, sondern reagiert innerhalb von 3-5 Tagen zu einem Produkt, das nicht identifiziert werden konnte.



Schema 56: Oroidin (**11**) als Dien-Komponente in einer Diels-Alder-Reaktion.

Das ^1H -Spektrum zeigt im aromatischen Bereich neben den Phenylprotonen eindeutig das Pyrrol-H. Die beiden Brückenkopffprotonen 5a-H und 8a-H sind bei 4.02 und 3.70 ppm zu finden. Diese beiden Protonen tauschten in Methanol-*d*4 relativ schnell gegen Deuterium aus. 8a-H war bereits nach wenigen Stunden ausgetauscht, während 5a-H nach ca. 3 Tagen durch Deuterium ersetzt war. Im Bereich um 2.5 ppm überlagern sich die Signale der diastereotopen Protonen an C-4 mit 5-H.

Aufgrund des schnellen Austausches der Protonen konnte bereits im HMBC-Spektrum keine Korrelationen mehr zu 8a-H gefunden werden. Beim Versuch, die Protonen durch mehrmaliges Aufnehmen in Methanol zurückzutauschen, konnte wie bereits beschrieben aufgrund von nicht fassbaren Folgereaktionen **214** nicht mehr isoliert werden.

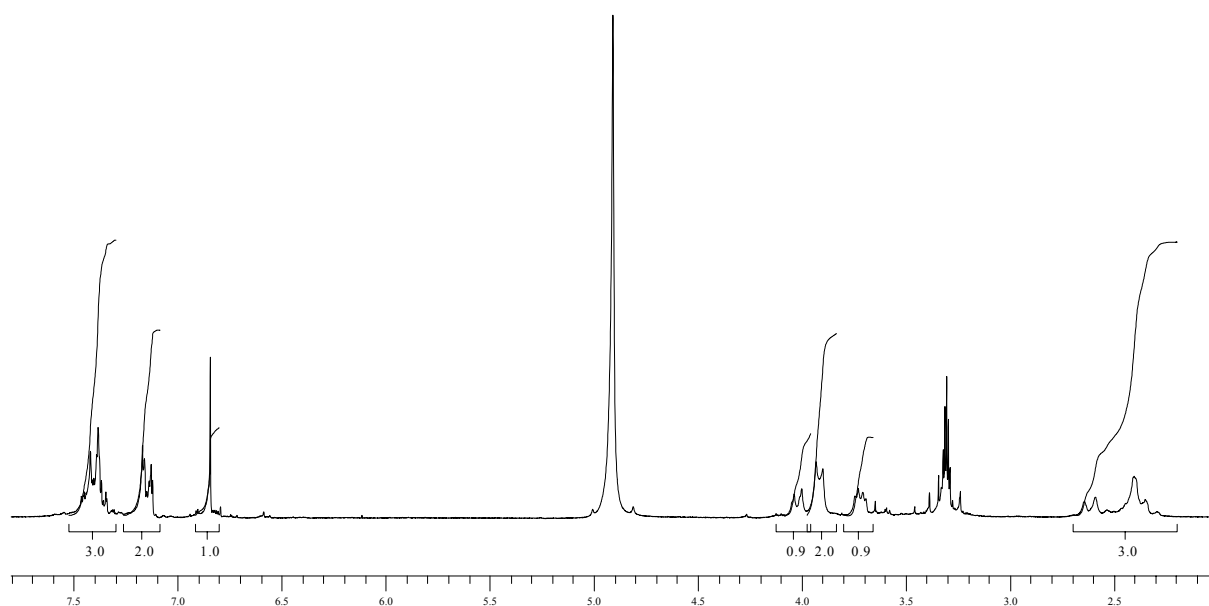


Abbildung 39: ^1H -NMR-Spektrum des Diels-Alder-Produktes von Oroidin mit NPM ($\text{MeOH-}d_4$, 200 MHz).

Es ergaben sich aus den 2D-Spektren die folgenden Zuordnungen, die das Produkt **214** trotz des Fehlens von 8a-H zusammen mit der gefundenen Masse von $m/z = 563$ und der Summenformel $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_6\text{Br}_2$ ($m/z = 562.9874$) eindeutig als Produkt festlegen.

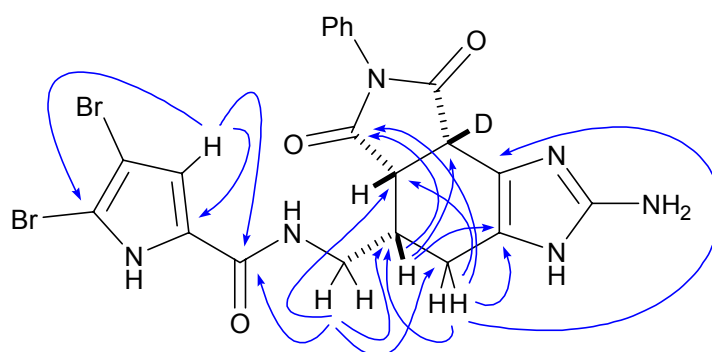


Abbildung 40: Gefundene HMBC-Korrelationen von **214**.

Die relative Stereochemie an C-5, C-5a und C-8a kann mit Hilfe der Kopplungskonstanten nicht eindeutig bestimmt werden. Die Kopplungskonstante von 5a-H und 8a-H wurde zu 7.3 Hz bestimmt. Die MM2-Rechnung ergab für die zu erwartende

syn-Addition des *N*-Phenylmaleimids einen Diederwinkel von 26° und damit eine Kopplungskonstante von ca. 7 Hz, die in guter Übereinstimmung mit dem gemessenen Wert liegt. Die relative Konfiguration an C-5 kann jedoch aus der gemessenen Kopplungskonstante von 3.2 Hz nicht eindeutig ermittelt werden.

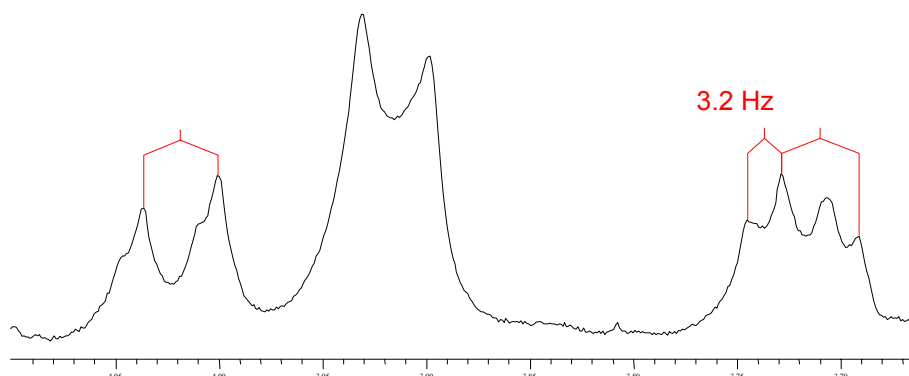


Abbildung 41: Ausschnitt des ^1H -Spektrums von **214** mit den Kopplungskonstanten von 8a-H und 5a-H ($\text{MeOH-}d_4$, 200 MHz).

Berechnungen von Walters^[111] sowie die von Lovely^[221] aufgeführten Röntgenstrukturen der Diels-Alder-Produkte weisen auf einen *endo*-Übergangszustand bei der Addition an Vinylimidazole hin. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass **214** als *all-cis*-Konformer vorliegt. Pöverlein konnte kürzlich die *all-cis*-Konformation des Diels-Alder-Produktes bei der Reaktion des 2-Aminoalkenylimidazols **146** mit NPM durch ein NOE-Experiment bestätigen.^[113]

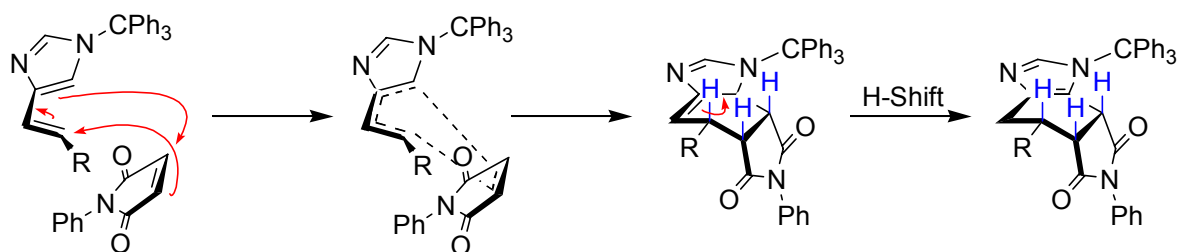
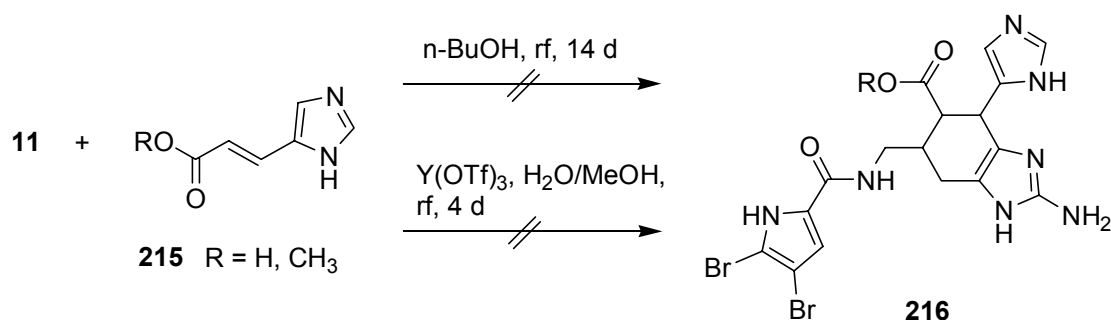


Abbildung 42: Übergangszustand der Diels-Alder-Reaktion von Oroidin (**11**) mit NPM.

Weitere Versuche, Oroidin (**11**) in Diels-Alder-Reaktionen mit Urocansäure bzw. Urocansäuremethylester einzusetzen, zeigten keine Umsetzung bzw. die Zersetzung von Oroidin oberhalb von 120 °C.

Diels-Alder-Reaktionen lassen sich bekannterweise mit Lewis-Säuren katalysieren.^[114] Hierbei haben sich Lanthanoid-Triflate als wasserstabile Katalysatoren bewährt.^[115]

Die Verwendung von Yttrium-Triflat als Katalysator für die Reaktion von Urocansäure-Methylester mit Oroidin (**11**) in einem Wasser/MeOH-Gemisch (1:1) führte jedoch ebenfalls nicht zum gewünschten Diels-Alder-Produkt **216**.

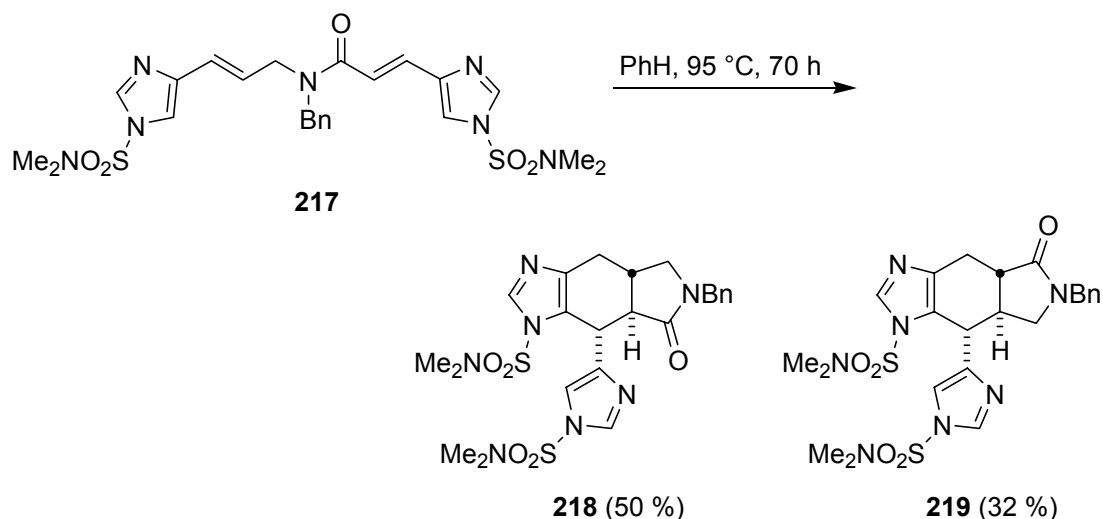


Schema 57: Versuche zur Diels-Alder-Reaktion von Oroidin (**11**) mit Urocansäure bzw. Urocansäuremethylester.

5.2 Intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen

Der Einsatz des Harnstoff-verbrückten Alkenyl-2-aminoimidazols **180** in einer Diels-Alder-Reaktion wurde bereits in Kapitel II.4.4.2 beschrieben. Leider gelang es nicht, über die angestrebte Strategie von kovalent verknüpften Alkenylimidazolen, ein Zyklisierungsprodukt zu erreichen.

Lovely et al. gelang es schließlich 2003 mit einer ähnlichen Strategie, kovalent verbundene Substrate erfolgreich zu zyklisieren.^[23] Hierbei wurde eine Amidverbrückung statt einer Harnstoffverbrückung eingesetzt. Allerdings wurden keine Substrate mit 2-Aminoimidazoleinheit untersucht.



Schema 58: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion nach Lovely et al.^[23]

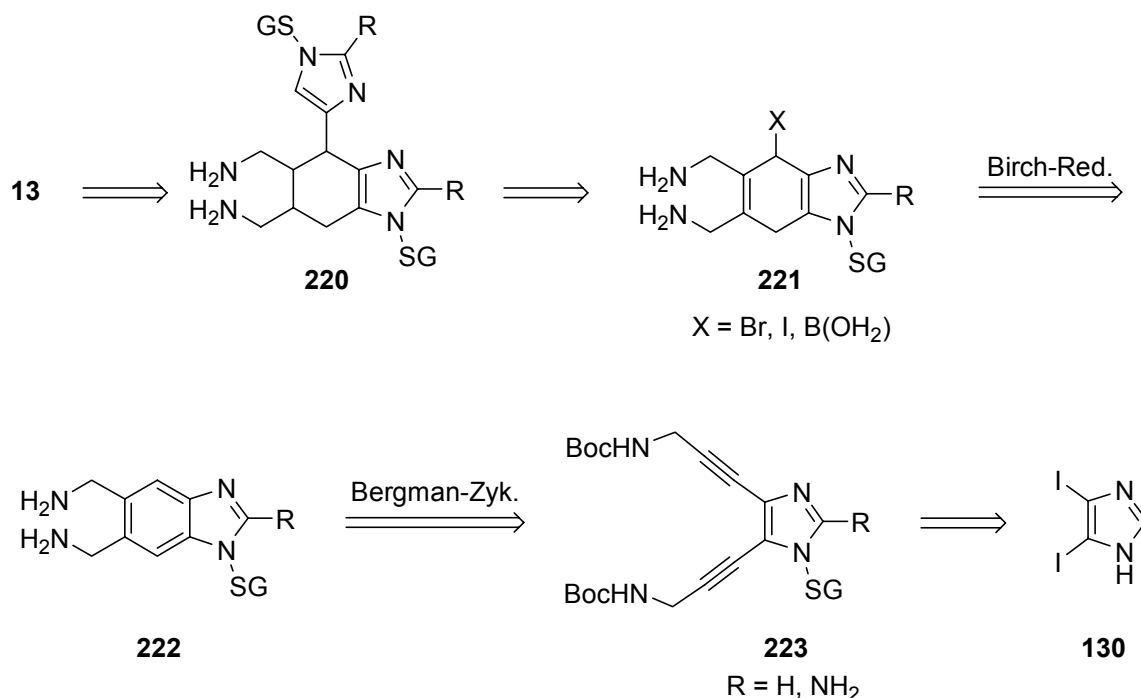
Möglicherweise ist die günstigere Bildung des 5-Ringes bei Lovely et al. im Vergleich zu den in der vorliegenden Arbeit angestrebten 7-Ringen ein wichtiges Kriterium für die erfolgreiche intramolekulare Diels-Alder-Reaktion. Die in unserem Substrat vorhandene 2-Aminoimidazol-Gruppe scheint zudem für eine niedrige thermische Stabilität verantwortlich zu sein, so dass eventuell die nötige Zyklisierungstemperatur nicht erreicht werden konnte. So war es im Laufe dieser Arbeit auch nicht möglich, Schmelzpunkte von Verbindungen mit 2-Aminoimidazoleinheit zu erhalten, während Verbindungen ohne 2-Aminoimidazoleinheit problemlos schmelzbar waren.

6 Vorarbeiten zur Bergman-Route zu Ageliferin (13)

Zusätzlich zu den Versuchen, Zugang zu den dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden über die beschriebene Strategie einer kovalenten Verknüpfung zu erhalten, wurde im Lauf der Arbeit eine alternative Route zu Ageliferin (**13**) geplant. Hierbei sollten die gewonnenen Erfahrungen im Umgang mit der Sonogashira-Reaktion in die Synthese einfließen.

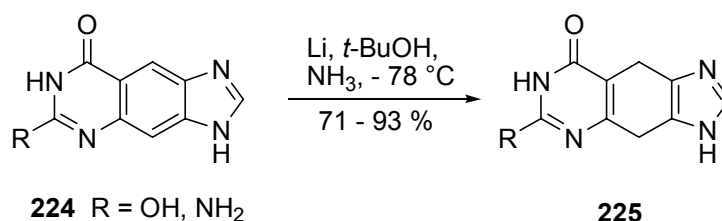
6.1 Retrosynthetische Überlegungen zu Ageliferin mit einer Bergman-Zyklisierung als Schlüsselschritt

Das Vorliegen des Diiodmimidazols als gut zugängliche und häufig verwendete Synthesestufe bietet die Möglichkeit der Bildung des Imidazol-Endiins **223**. Die Retrosynthese zeigt die Zurückführung auf **223** als mögliche Ausgangsverbindung. Endiine sind zudem aufgrund ihrer biologischen Wirkung interessante Substrate, die zudem im Falle des Imidazols bislang nur wenig untersucht sind. (vgl. Kap. II.6.2).



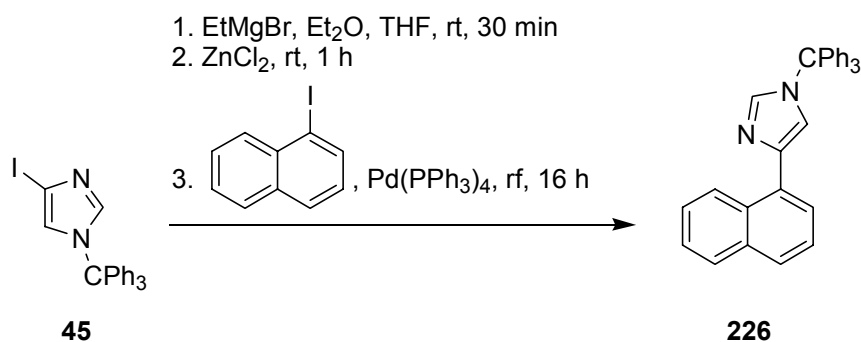
Schema 59: Retrosynthese von Ageliferin (**13**) mit einer Bergman-Zyklisierung als Schlüsselschritt.

Das nach der Bergman-Zyklisierung aus dem Imidazol-Endiin **223** erhaltene Benzimidazol-Derivat **222** sollte anschließend in einer Birch-Reduktion zu **221** reduziert werden, z.B. nach der Methode von Leonhard und Petrič, denen die Reduktion von Benzopurinen zu 4,9-Dihydro-benzopurinen mit Lithium und *tert*-Butanol in flüssigem Ammoniak gelang.^[116]



Schema 60: Reduktion von Benzopurinen nach Leonhard und Petrič.^[116]

Nach Bromierung in Allylstellung sollte das Einfügen der zweiten Imidazolgruppe durch eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit einem Imidazol-Chlorozinkat wie von Jetter und Reitz beschrieben möglich sein.^[117]

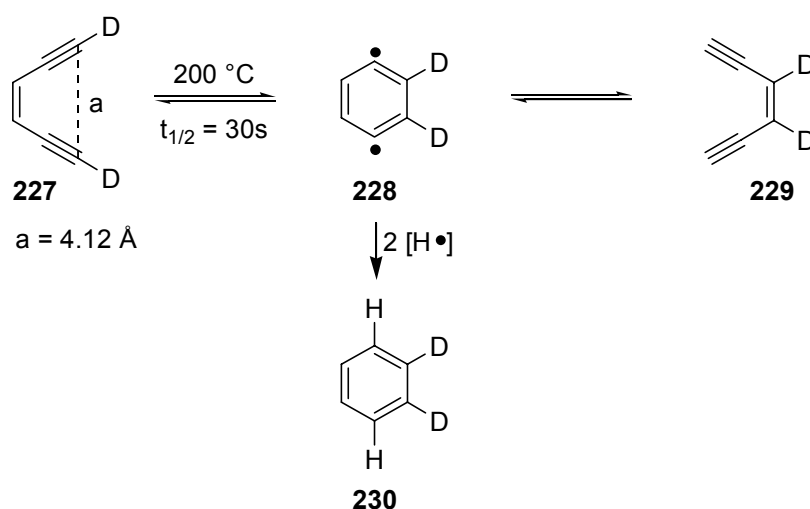


Schema 61: Pd-katalysierte Kreuzkupplung von 4-Iodimidazol an halogenierte Aromaten nach Jetter und Reitz.^[117]

Abschließende Hydrierung der Doppelbindung und Kupplung mit dem Pyrrolteil würde zu Ageliferin (**13**) führen.

6.2 Die Bergman-Zyklisierung

1972 wurden von Bergman et al. Untersuchungen zur Cycloaromatisierung von Endiinen an Hand des einfachsten Vertreters dieser Stoffklasse, dem Hex-3-en-1,5-diin vorgestellt.^[118] Zur besseren Verfolgbarkeit der Reaktion wurden die terminalen Wasserstoffatome an den Alkylgruppen durch Deuterium-Atome ersetzt. Dadurch konnte der Reaktionsverlauf über eine benzoide 1,4-Diradikalform nachgewiesen werden. Das Diradikal wird durch Wasserstoff-Donoren wie 1,4-Cyclohexadien abgefangen. Durch kinetische Untersuchungen konnte zudem eine Halbwertszeit des ersten Reaktionsschrittes von 30 s bei 200 °C ermittelt werden.



Schema 62: Mechanismus der Bergman-Zyklisierung.

Die Cycloaromatisierung blieb lange relativ unbeachtet, bis 1985 von Edo et al. die Struktur des bereits 1965 von Ishida et al. isolierten Neocarzinostatin-Chromophors **231**^[119] veröffentlicht wurde, der ein neuartiges Bicyclo[7.3.0]-dodecadien-Gerüst enthielt.^[120] Ohne endgültigen Strukturbeweis blieben jedoch auch diese Beiträge wenig beachtet, bis 1987 zwei weitere Naturstoff-Familien mit einer Endiin-Gruppe, die Calicheamicine und die Esperamicine, beschrieben wurden, die eine enorme cytotoxische und antibakterielle Aktivität aufwiesen. Die Endiin-Naturstoffe faszinieren bis heute durch ihre hohe biologische Aktivität und ihren erstaunlichen Wirkmechanismus.

Calicheamicin wirkt hochaktiv sowohl gegen Gram-positive als auch Gram-negative Bakterien.^[121] Wichtiger noch ist die außerordentliche cytostatische Wirksamkeit

gegen Maus-Tumoren wie bspw. P338-Leukämien oder B-16 Melanome mit optimalen Dosen im Bereich von 0.15-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$.^[122] Die Esperamicine besitzen ähnliche Aktivitäten und haben im Gegensatz zu den stark toxischen Calicheamicinen die klinischen Testphasen erreicht. Neocarzinostatin ist bereits in der klinischen Anwendung bei der Behandlung von Leber- und Magenkrebs, sowie Leukämie.^[123]

Die Aktivität der Endiin-Naturstoffe wird auf ihre Wirkung als hochwirksame DNA-Spaltungsreagenzien zurückgeführt.

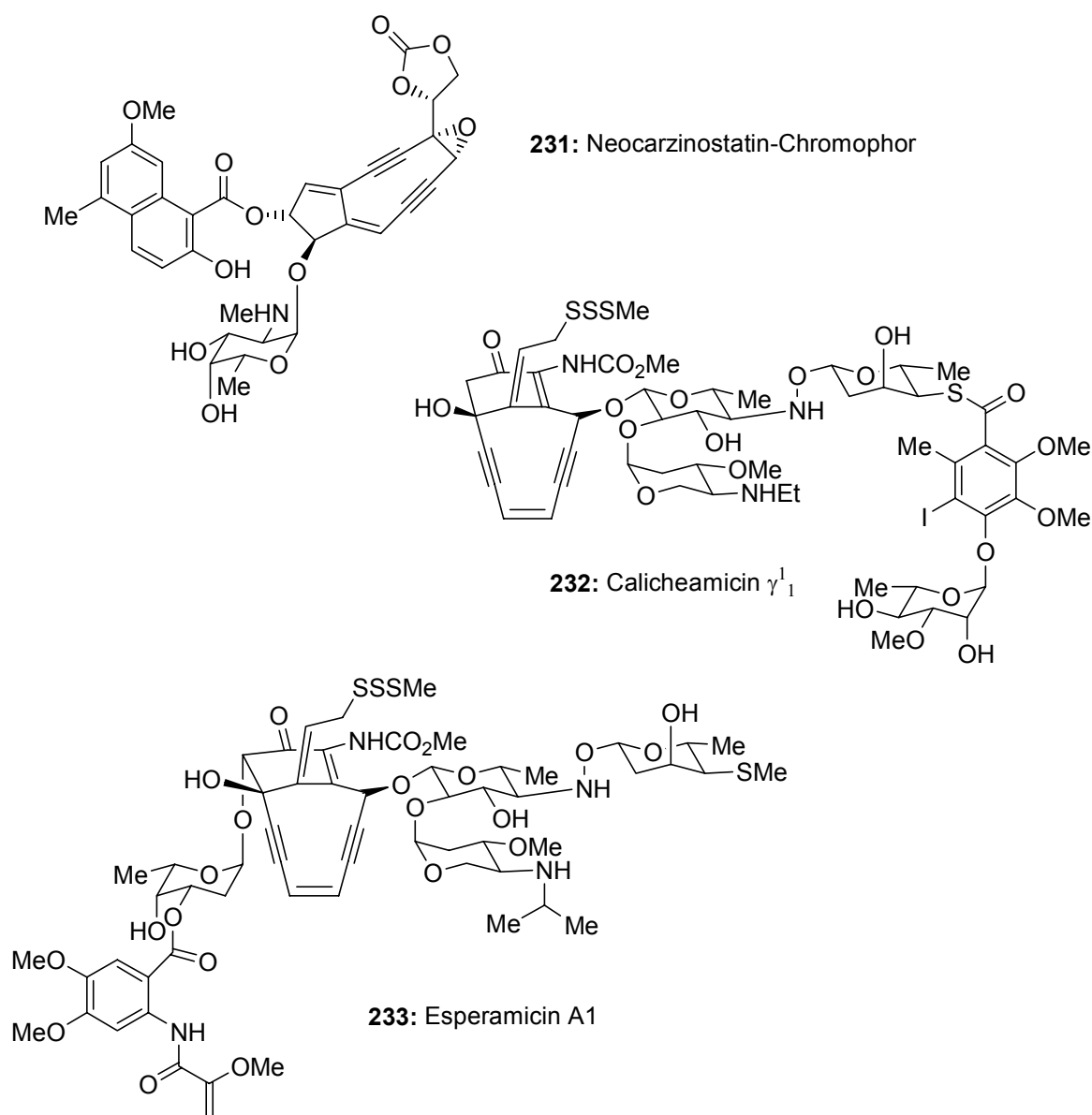
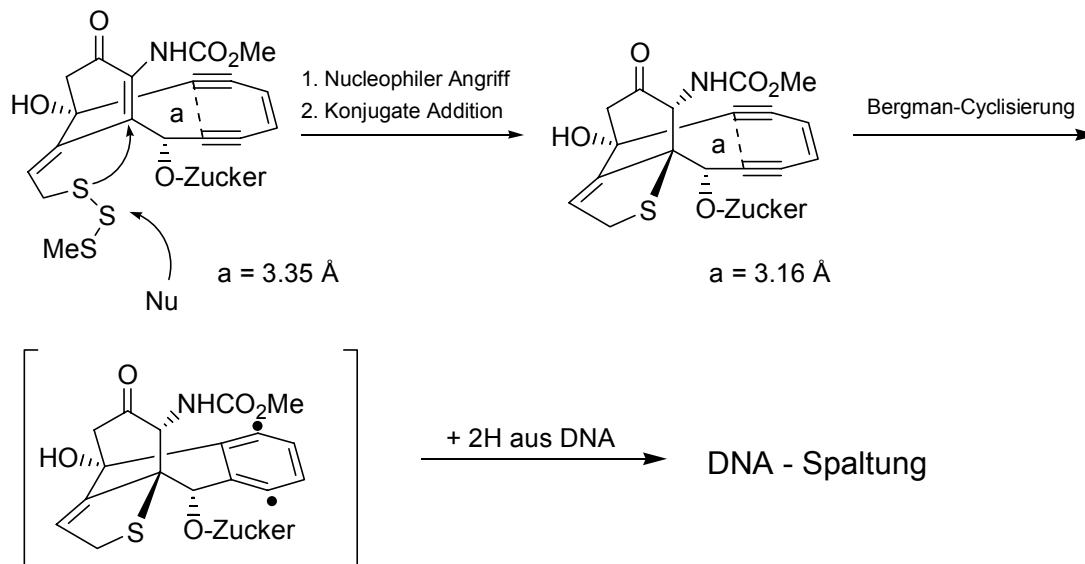
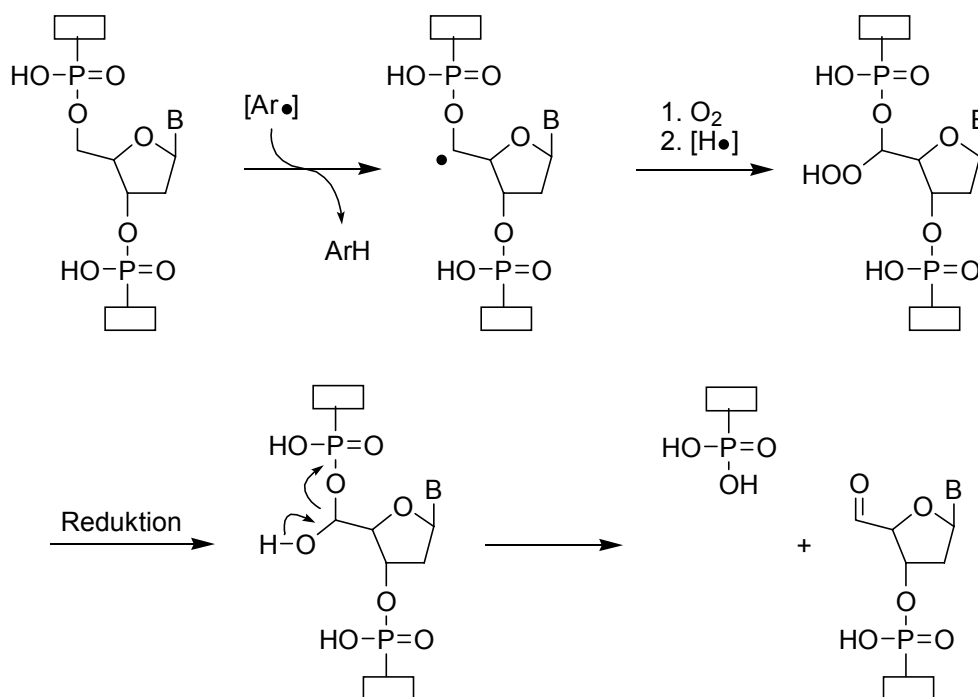


Abbildung 43: Ausgewählte Beispiele von Endiinen.

Am Beispiel des Calicheamicins wird die Auslösung der Bildung des Diradikals mit dem in Schema 63 gezeigten Mechanismus erklärt. Eine Möglichkeit zur anschließenden Spaltung des DNA-Stranges ist in Schema 64 dargestellt.



Schema 63: Mechanismus der Auslösung der DNA-Spaltung durch **232**.



Schema 64: Spaltung des DNA-Stranges, ausgelöst durch H-Abstraktion an C5'.

Nach spezifischer Bindung an TCCT-Sequenzen spaltet ein aktiviertes Nucleophil (bspw. Glutathion) die Trisulfidbindung unter Bildung des Thiolats (vgl. Schema 63). Der Oligosaccharidteil wird hierbei sowohl als Transport- als auch als Erkennungseinheit betrachtet. Der Angriff des Thiolats an dem α,β -ungesättigten Keton führt zum Ringschluss und damit zur Verringerung des Alkin-Abstandes. Das entstehende Diradikal abstrahiert je ein Wasserstoffatom aus den beiden Strängen der DNA. Die gebildeten DNA-Radikale reagieren wiederum mit molekularem Sauerstoff unter Spaltung des Doppelstranges.^[124]

Im Rahmen der synthetischen Arbeiten zu den Endiin-Naturstoffen wurden auch zahlreiche Untersuchungen der Faktoren, die die Bergman-Zyklisierung beeinflussen, durchgeführt.

Als bedeutendster Faktor für die Reaktivität und damit die Zyklisierungstemperatur wurde dabei der Abstand der an den Enden des Endiin-Systems liegenden sp -Kohlenstoffatome festgestellt. Während dieser Abstand im Hex-3-en-1,5-diin bei 4.12 Å liegt, besitzen alle gefundenen natürlichen Vertreter der biologisch aktiven Endiinsysteme einen wesentlich geringeren Abstand im Bereich von ca. 3.3 – 3.5 Å. Die Abstandsverkürzung resultiert aus dem Einbau des Endiins in ein in der Regel 10-gliedriges Ringsystem.

Der Vergleich einiger synthetisch zugänglicher Endiine, die ebenfalls in ein 10-gliedriges Ringsystem eingebaut sind, zeigt eine Korrelation der berechneten Abstandswerte zu den experimentell ermittelten Zyklisierungstemperaturen.
[124a,125,126]

Spontane Zyklisierungen werden, wie von Nicolaou vorgeschlagen, bei Abständen zwischen 3.20-3.31 Å erwartet.^[127]

Darüber hinaus zeigen weitere Untersuchungen, dass Substituenteneinflüsse ebenfalls zu beachten sind. So kann z.B. die Substitution von Wasserstoff-Atomen durch eine Hydroxy- oder Carbonylgruppe im 10-Ring keine Aktivierung der Zyklisierung bewirken,¹²⁸ während die Einführung von Akzeptor-Substituenten wie Chlorid eine Verlangsamung der Reaktion hervorruft.^[129]

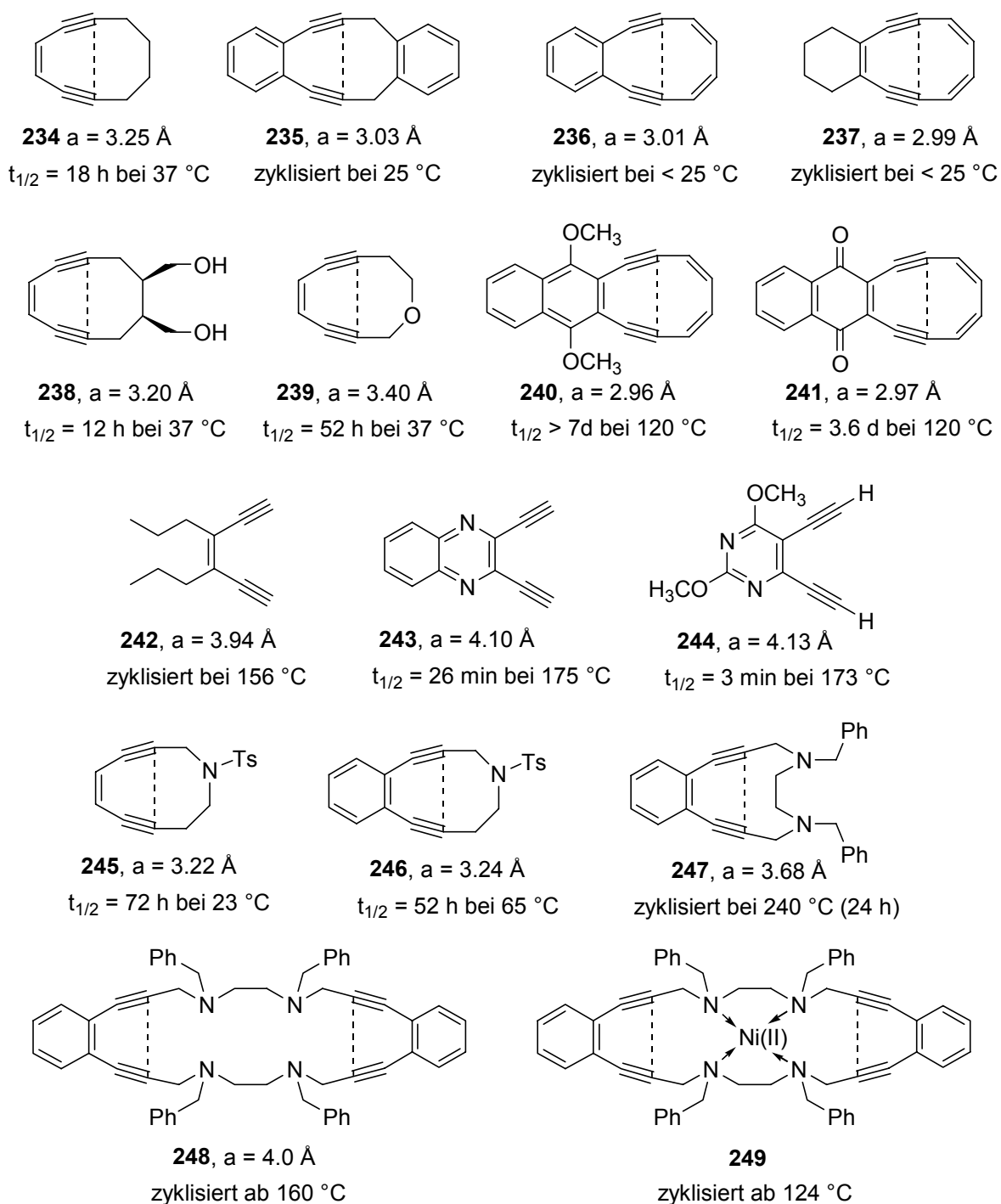
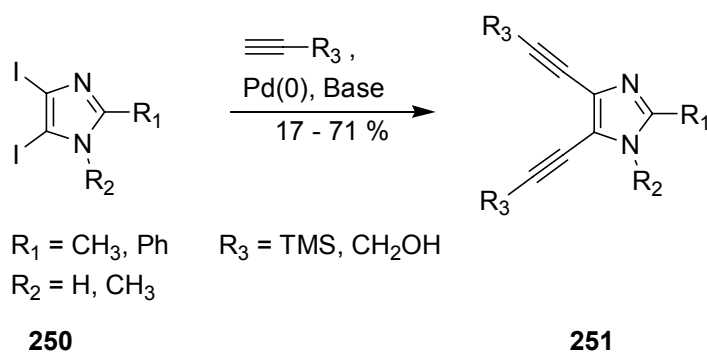


Abbildung 44: Berechnete Abstände a und Stabilitäten verschiedener Endiine.

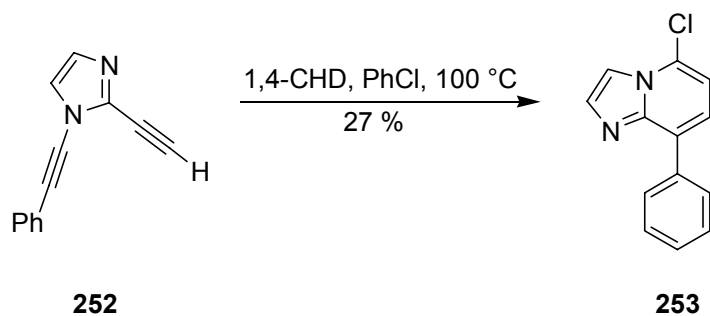
Die bislang einzige Arbeit zu 4,5-Bisalkinyl-Imidazolen wurde 1999 von Kim et al. veröffentlicht.^[130] Hierbei wurden bereits zwei Alkine an ein Diimidazol geknüpft. Die beste Ausbeute wurde bei der Kupplung von TMS-geschütztem Propargylalkohol

an 2-Phenyl-4,5-diiodimidazol erhalten. Weitere Arbeiten zu versuchten Bergman-Zyklisierungen an 4,5-substituierten Imidazolen sind nicht bekannt.



Schema 65: Synthese von Imidazol-4,5-diinen nach Kim et al.

Die einzige an Imidazol gelungene Bergmann-Zyklisierung beschrieb 2002 Kerwin et al.. Das in das Imidazol integrierte 3-Aza-3-en-1,5-diin-System **252** zyklisierte in einer Aza-Bergman-Zyklisierung bei 100 °C in Chlorbenzol.^[131]

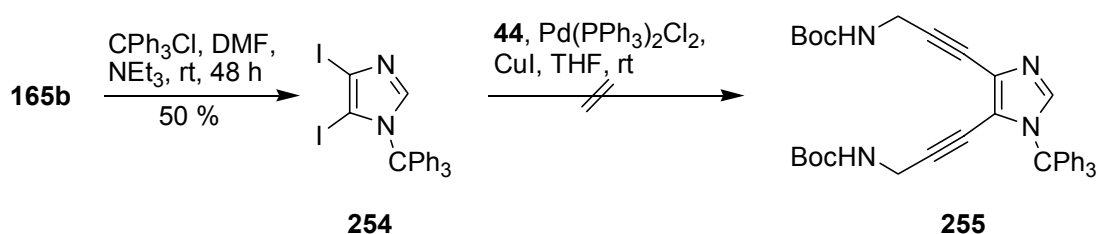


Schema 66: Aza-Bergman-Zyklisierung des 3-Aza-3-en-1,5-diin-Systems **252**.

6.3 Synthese und Zyklisierungsversuche von Imidazol-Endiinen

6.3.1 Synthese azyklischer Imidazol-Endiine

Für die Synthese des Endiin-Imidazols **223** wird ein geschütztes 4,5-Diidimidazol benötigt. Dieses konnte durch die Schützung von 4,5-Diidimidazol mit der Tritylgruppe analog zu Monoiodimidazol hergestellt werden. Die niedrige Ausbeute von 50 % kann auf den hohen sterischen Anspruch der Tritylgruppe in Nachbarschaft zu dem 5-Iod-Atom erklärt werden. Wie sich in der anschließenden Sonogashira-Reaktion zeigte, führt diese Hinderung ebenfalls dazu, dass Boc-Propargylamin nicht in die 5-Position eingeführt werden konnte.



Schema 67: Versuch der Synthese von **255** aus dem tritylgeschützten 4,5-Diidimidazol **254**.

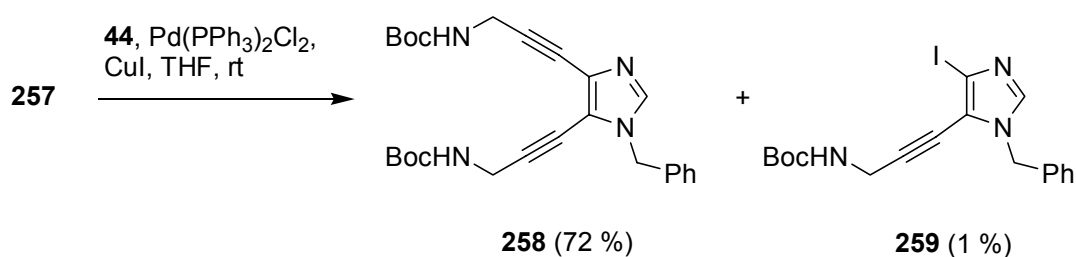
Als Schutzgruppen mit kleinerem sterischen Anspruch wurden die Benzyl- oder die Methylschutzgruppe in Betracht gezogen. Die Synthese von Benzyl- bzw. Methyl-4,5-diidimidazol konnte mit einer Ausbeute von 70 % bzw. 91 % nach Standardvorschriften durchgeführt werden.^[132]

Da bei der Synthese des methylgeschützten Diiodimidazols (**256**) Quaternisierung eintrat und die Benzylgruppe zudem im Fortgang der Synthese leichter abspaltbar sein sollte, wurde sie im weiteren Verlauf der Synthese verwendet.



Schema 68: Methyl- bzw. Benzylschützung des Diiodimidazols **256**.

Die Alkine wurden über die bereits verwendete Sonogashira-Kreuzkupplungsreaktion (vgl. Kap. II.1.1.1.2) eingeführt. Die Kupplung von **44** an das Benzyl-4,5-diodimidazol gelang unter den beschriebenen Bedingungen mit einer Ausbeute von 71 %. Als Nebenprodukt konnte neben einer geringen Menge des Alkin-Alkin-Homokupplungsproduktes monosubstituiertes Imidazol **259** isoliert werden. Hierbei konnte durch ein HMBC-Spektrum die Kupplung in der 5-Position nachgewiesen werden. Das 4-monosubstituierte Imidazol konnte nicht isoliert werden.



Schema 69: Sonogashira-Reaktion zum Imidazol-Endiin **258**.

6.3.2 Abstandsberechnungen geeigneter Imidazol-Endiine

Wie in Kap. II.6.2 beschrieben ist der Abstand der beiden entfernten Alkin-Kohlenstoffe eine wichtige und einfach zu bestimmende Größe für die Abschätzung der Zyklisierungstemperatur der Endiine. Aus diesem Grund wurde für **258** eine MM2-Berechnung^[133] durchgeführt, die einen Abstand von 4.68 Å erbrachte. Gleichzeitig wurden die Abstände des Boc-entschützten Endiin-Imidazols **260**, des 11-Ring-harnstoffs **261** und des Hydrazin-Derivats **262** berechnet.

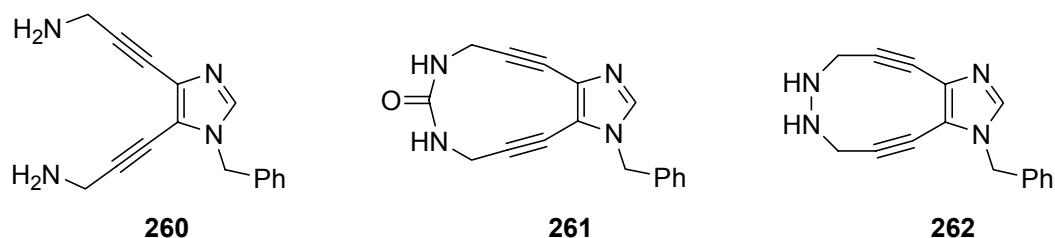


Abbildung 45: Berechnete Verbindungen **260**, **261** und **162**.

Die MM2-Berechnungen ergaben die in Abb. 46 gezeigten Abstände.

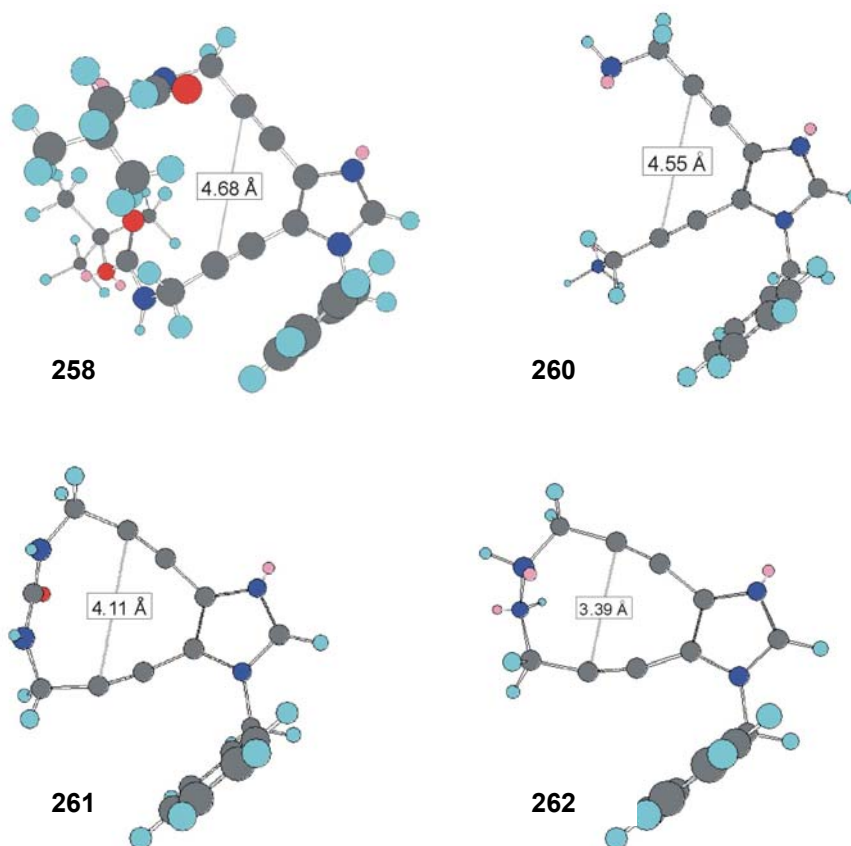


Abbildung 46: MM2-Berechnungen für die Abstände der entfernten Alkin-Kohlenstoffe in den Verbindungen **258**, **260**, **261** und **262**.

Die Abschätzung der Zyklisierungsbedingungen an Hand der berechneten Werte und der Referenzwerte lässt den Schluss zu, dass bei den nicht-zyklischen Verbindungen **258** und **260** eine Zyklisierung nur bei sehr hohen Temperaturen zu erwarten ist. Das Harnstoffsystem **261** liegt jedoch mit dem berechneten Abstand von 4.11 Å im Bereich des Cinoxalins **243** und damit in einem gut erreichbaren Temperaturbereich für eine Zyklisierung. Das 10-gliedrige makrozyklische Hydrazin **262** sollte mit einem Wert von 3.39 Å auf jeden Fall deutlich unter 100 °C zyklisieren.

Durch die von **258** erhaltene Röntgenstruktur konnten die Ergebnisse der MM2-Rechnungen validiert werden. Der in der Röntgenanalyse beobachtete Abstand von 4.676 Å stimmt hervorragend mit dem berechneten Wert von 4.68 Å überein.

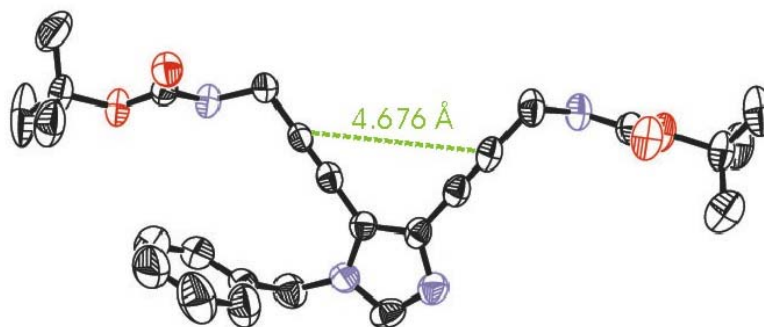
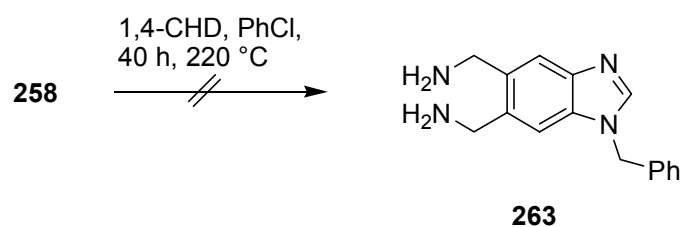


Abbildung 47: ORTEP-Plot von **258** mit gemessenem Abstand der entfernten sp-Kohlenstoffatome.

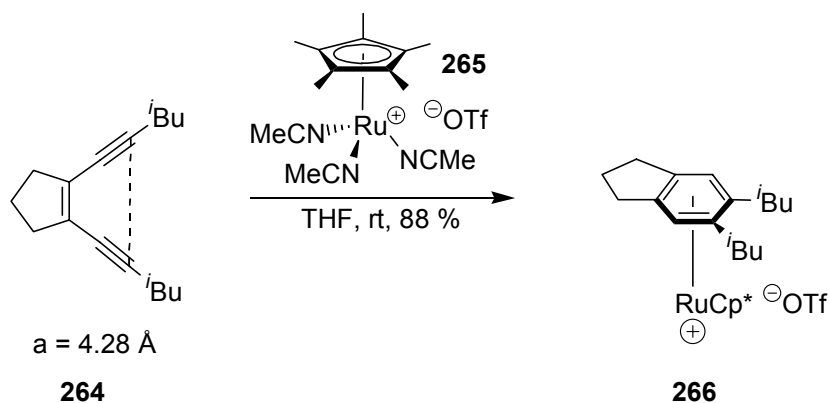
6.3.3 Zyklisierung der offenen Imidazol-Endiine

Erwartungsgemäß konnte beim Versuch der Zyklisierung von **258** kein zyklisiertes Produkt isoliert werden, sondern partiell oder vollständig Boc-entschütztes Edukt.



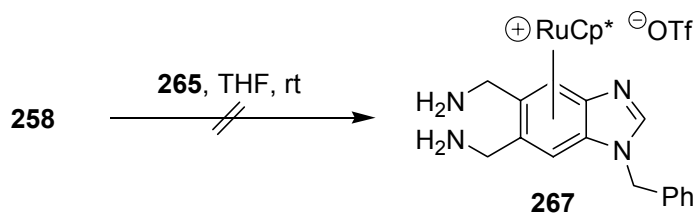
Schema 70: Versuch der Bergman-Zyklisierung von **258**.

Beobachtungen von O'Connor et al. zufolge kann die Cycloaromatisierung von azyklischen Endiinen mit Hilfe von Ruthenium-Komplexen katalysiert werden.^[134]



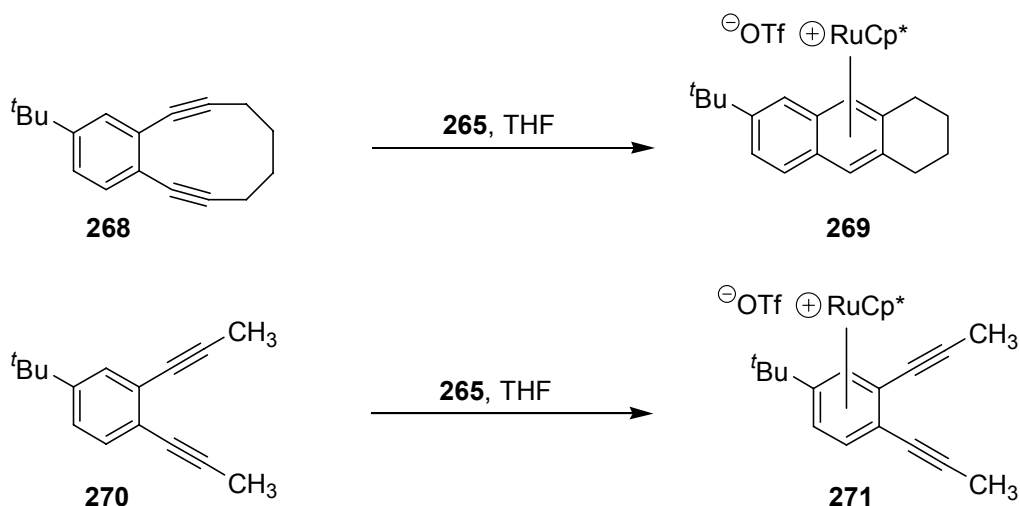
Schema 71: Ruthenium-vermittelte Bergman-Zyklisierung nach O'Connor.

Die Anwendung des Ruthenium-Katalysators **265** auf das Imidazol-Endiin **258** führte jedoch ebenfalls nicht zur Bildung des Benzimidazol-Derivats **267**. Bei der Reaktion konnte kein charakterisierbares Produkt isoliert werden. Vermutlich findet eine Komplexierung des Imidazols oder der Benzylgruppe statt, die zur Inaktivierung des Katalysators führt.



Schema 72: Versuch der Ruthenium-vermittelten Bergman-Zyklisierung von **258**.

So stellten O'Connor et al. bei ihrer Untersuchung auch fest, dass das azyklische aromatische Endiin **270** im Gegensatz zum zyklischen aromatischen Endiin **268** keine Cycloaromatisierung eingeht, sondern von Ruthenium komplexiert wird.

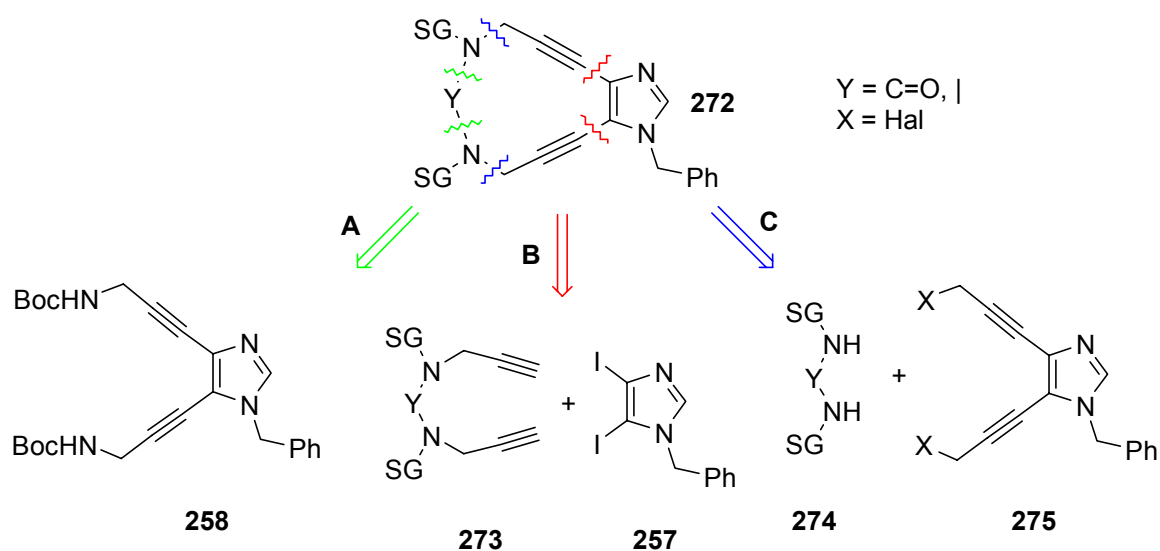


Schema 73: Ruthenium-vermittelte Bergman-Reaktion mit aromatischen Endiinen.

6.3.4 Versuche zur Synthese eines makrozyklischen Imidazol-Endiins

Da eine Bergman-Zyklisierung mit Substrat **258** nicht möglich war, wurde versucht, durch eine Makrozyklisierung eine Verbindung mit verringertem Alkin-Alkin-Abstand zu erhalten, die bereits bei milderen Bedingungen cyclisieren sollte.

Zur Synthese des Makrozyklus boten sich drei Strategien an:

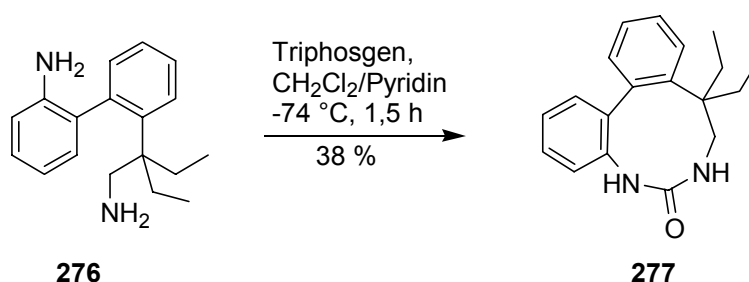


Schema 74: Strategien zur Synthese eines Imidazol-Endiin-Makrozyklus.

Syntheseweg A führt über eine direkte Verknüpfung der beiden Aminstickstoffe durch bspw. eine Carbonylgruppe. Variante B führt über eine doppelte Sonogashira-Reaktion einer bereits verknüpften Bis-Alkynyl-Verbindung an Diimidazol, während bei der dritten Möglichkeit zuerst zwei separate Alkylgruppen an Diimidazol gekuppelt werden, die anschließend z.B. mit Harnstoff oder Hydrazin verknüpft werden.

6.3.4.1 Versuch der Bildung eines Harnstoff-Makrozyklus durch Reaktion des Bisalkinylimidazols **258** mit Triphosgen

Zur Bildung eines Makrozyklus nach Methode A steht das Bisalkinylamino-imidazol **258** als geeignetes Substrat zur Verfügung. Für die Verknüpfung der beiden Aminogruppen in **258** sollte das freie Amin mit Triphosgen analog zu der in Kap. II.4.3 vorgestellten Methode zum Harnstoff **261** umgesetzt werden. Auf diese Weise konnten bspw. Pascal et al. die Makrozyklisierung des Biphenyls **276** zu einem 9-Ring-Harnstoff durch die Reaktion mit Triphosgen erreichen.^[135]



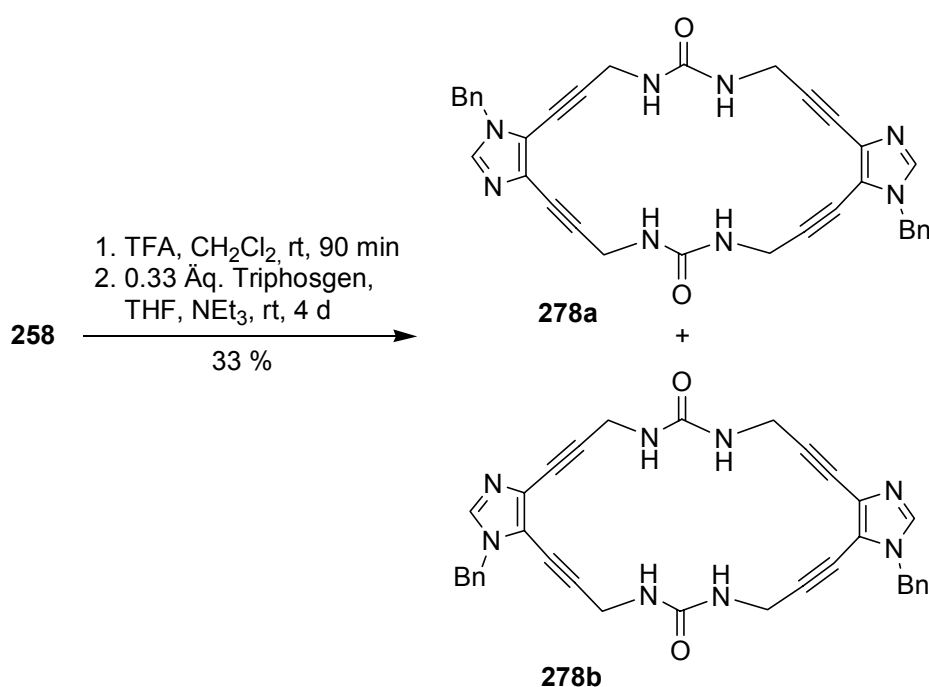
Schema 75: Bildung des makrozyklischen Harnstoff-Derivats **277**.

Vor der Reaktion von **258** mit Triphosgen mussten die beiden Boc-Schutzgruppen abgespalten werden. Die Charakterisierung des Produktes nach Reaktion mit TFA gelang nur als Hydrochlorid nach anschließendem Rühren mit 2 N Salzsäure. Da sich das entschützte Produkt nicht reinigen ließ, hat es sich als die beste Methode erwiesen, direkt das Rohprodukt der TFA-Entschützung in der Reaktion einzusetzen. Die Reaktion wurde mit 0.33 Äquivalenten Triphosgen in Gegenwart von Triethylamin im Überschuss in THF durchgeführt. Dabei wurde in etwa 0.5 mM Konzentration gearbeitet, um intermolekulare Reaktionen zu vermeiden.

Trotz der großen Verdünnung konnte kein monomerer Harnstoffmakrozyklus isoliert werden. Statt dessen wurde das dimere Produkt **278** in einer Ausbeute von 33 % bezogen auf **258** isoliert.

Die Reinigung von **278** gelang durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch von $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{wässr. NH}_3$ (70:10:1). Allerdings erwies sich das gereinigte Produkt anschließend als unlöslich in den meisten polaren und unpolaren Lösungsmitteln. Auch in DMSO gelang es nur unter Erwärmen, geringe Mengen in Lösung zu bekommen, die beim Abkühlen langsam als amorpher Feststoff ausfielen.

258 konnte dennoch mittels NMR-Spektroskopie und durch das Massenspektrum mit einem Molekülpeak bei $m/z = 581$ und einer Summenformel von $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$ ($m/z = 581.2371$) eindeutig identifiziert werden.



Schema 76: Bildung des dimeren Harnstoffproduktes **278**.

Die zwei Isomere **278a** und **278b** konnten nicht getrennt werden. Die Isomere sind erwartungsgemäß im Verhältnis 1:1 entstanden, was aus dem Signalverhältnis der Carbonylgruppen im ^{13}C -NMR-Spektrum zu erkennen ist, für die eine Intensitätsverteilung von 1:2:1 ermittelt werden konnte. Im ^1H -NMR-Spektrum waren die Diastereomeren nicht zu unterscheiden.

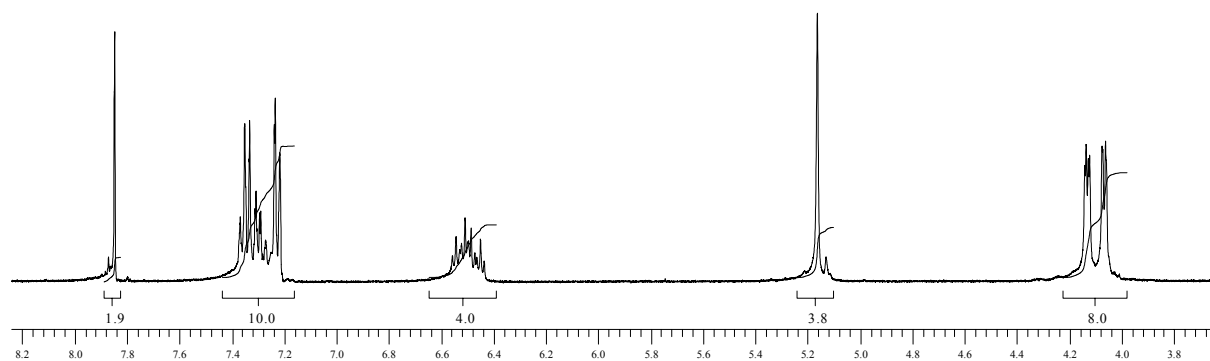


Abbildung 48: ^1H -Spektrum von **278** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).

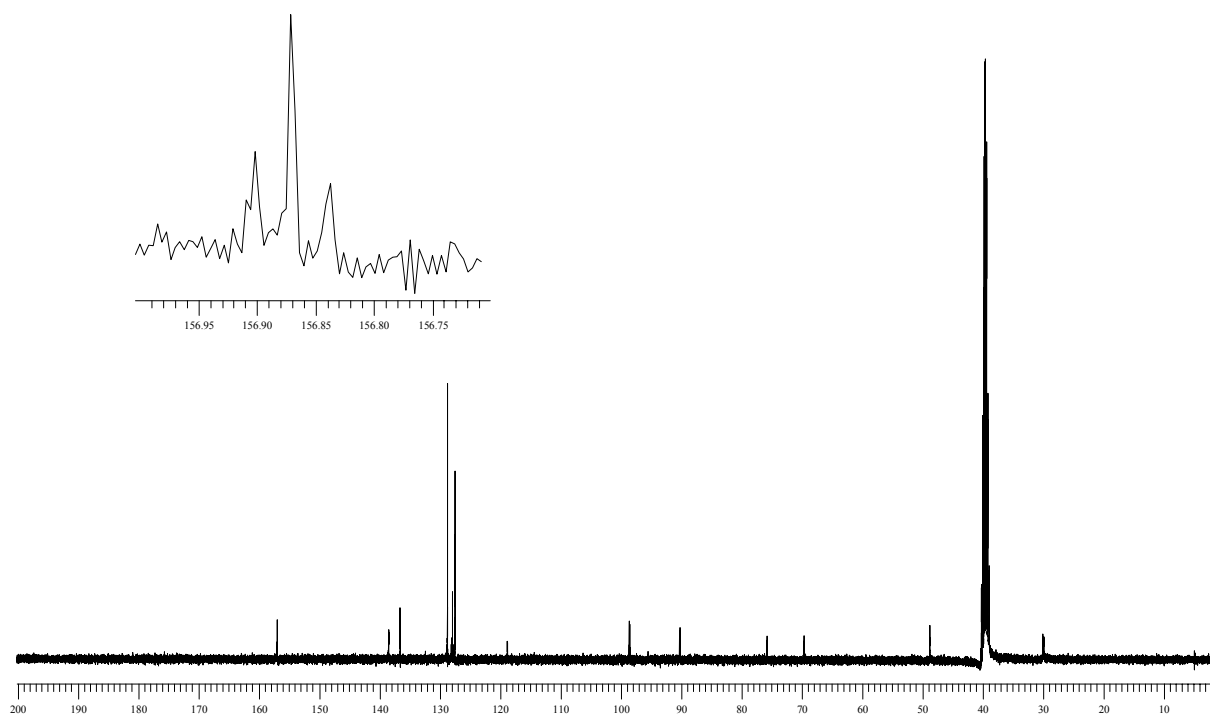


Abbildung 49: ^{13}C -NMR-Spektrum von **278** mit Vergrößerung der Signale des Carbonyl-Kohlenstoffs ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).

Weitere Versuche, **278** in einer Bergman-Zyklisierung umzusetzen, scheiterten ebenso an der Unlöslichkeit wie die Versuche, **278** als Metallkomplex zu kristallisieren und zu charakterisieren. Hierfür wurden AuCl_3 , NiCl_2 , CuCl_2 , ZnBr_2 , FeCl_3 und CoSO_4 als Metallsalze eingesetzt.

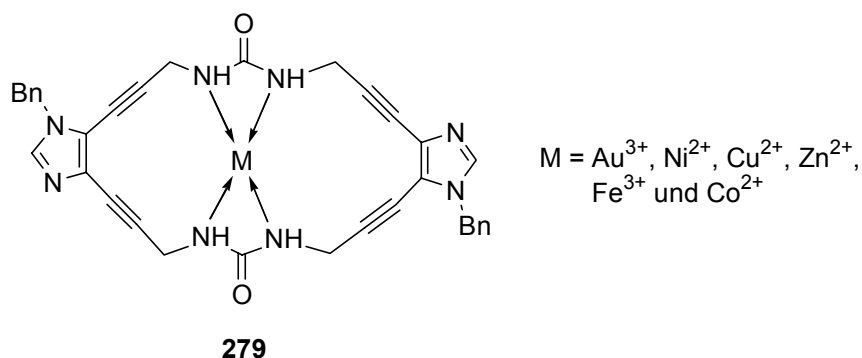
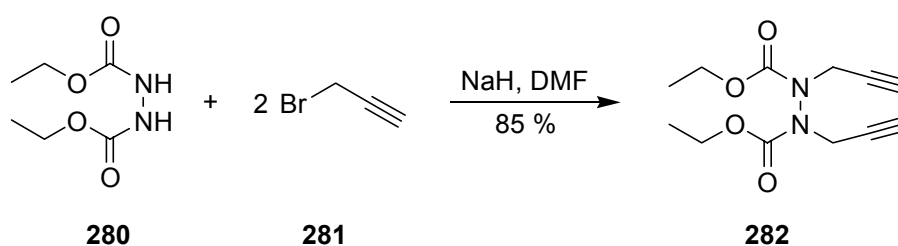


Abbildung 50: Möglicher Metall-Komplex von **278**.

6.3.4.2 Versuch der Bildung eines Hydrazin-Makrozyklus durch Reaktion des Diimidazols **257** mit einer Bisalkinylverbindung

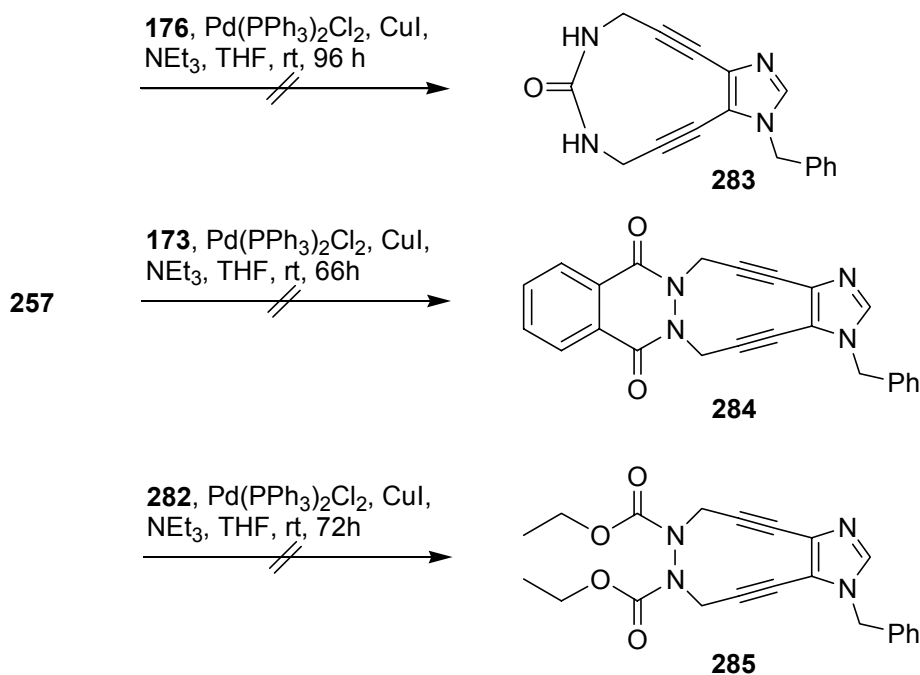
Gleichzeitig mit den Versuchen zur Bildung des Harnstoff-Makrozyklus wurde auch versucht, einen für die Bergman-Zyklisierung den Berechnungen aus Kap. II.6.3.2 nach günstigeren Hydrazin-Makrozyklus zu synthetisieren.

Hierzu wurde auf das bereits in Kap. II.4.3.1 beschriebene Bis-alkinyl-substituierte Phthalhydrazid **173** sowie den Bis-alkinylharnstoff **176** zurückgegriffen. Zusätzlich wurde das substituierte Ethoxycarbamoylhydrazin **282** als Edukt synthetisiert.



Schema 77: Synthese des *N,N'*-Ethoxycarbamoyl-*N,N'*-propargylhydrazins **282**.

Alle drei Verbindungen wurden dann in einer „doppelten“ Sonogashira-Reaktion eingesetzt. Bei allen Versuchen wurde zur Vermeidung der Polymerisation durch die Glaser-Kupplung jeweils in etwa 1 mM Verdünnung gearbeitet.

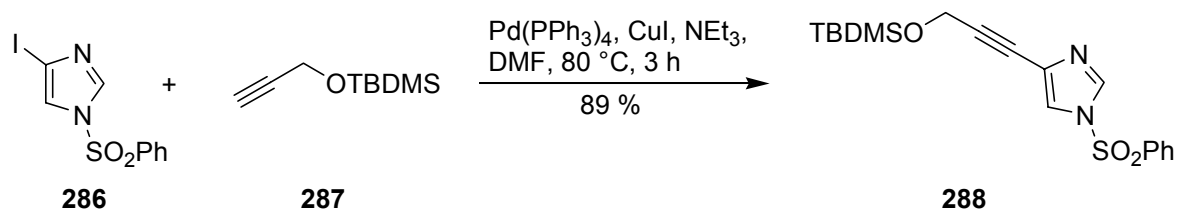


Schema 78: Versuche zur Synthese makrozyklischer Imidazol-Endiine.

Bei allen drei Versuchen konnte keine makrozyklische Verbindung isoliert werden. Neben nicht umgesetztem Diimidazol wurden Verbindungen im DC sichtbar, die weder auf Kieselgel noch auf RP-18-Folien eluiert werden konnten. Auch im Roh-NMR konnte jeweils keines der gewünschten Produkte erkannt werden.

6.3.4.3 Versuche zur Bildung eines Makrozyklus über die Kupplung eines Dibromids an Hydrazin

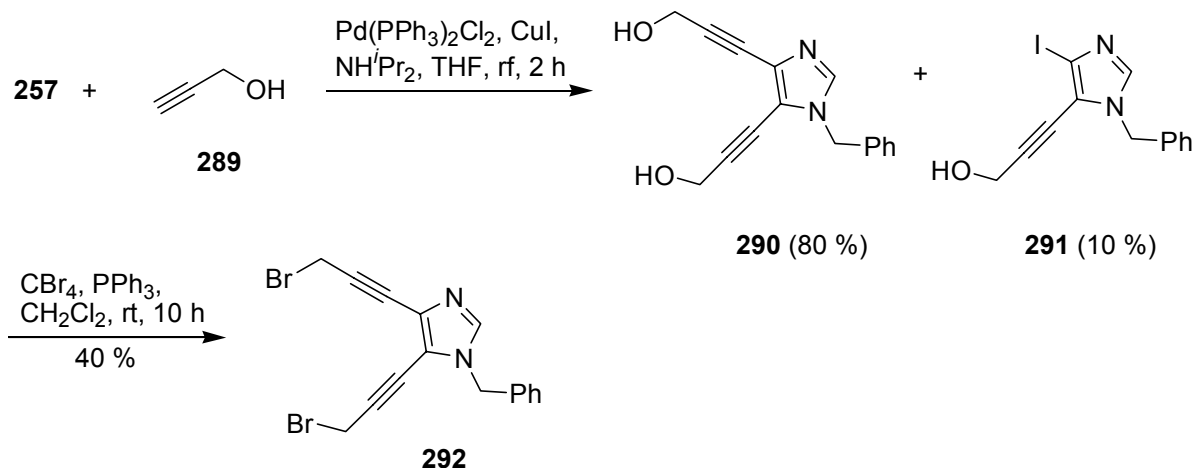
Für die Darstellung des Dibromids **292** wurde ein bis-propargylbromid-substituiertes Imidazol benötigt. Die Kupplung von TBDMS-geschütztem Propargylalkohol an Imidazol wurde bereits von Cliff und Pyne vorgestellt.^[136]



Schema 79: Sonogashira-Reaktion von geschütztem Propargylalkohol an Imidazol nach Pyne.^[136]

Die Sonogashira-Reaktion mit Diiodimidazol **257** gelang auch ohne Schützung des Propargylalkohols mit einer Ausbeute von 80 %. Die Reaktion wurde unter Rückfluß durchgeführt, wobei im Gegensatz zur Reaktion mit Boc-Propargylamin **44** erstaunlicherweise keine Temperaturempfindlichkeit beobachtet werden konnte. Als Nebenprodukt konnte wiederum das in der 5-Position monosubstituierte Imidazol **291** isoliert werden. Das entstandene Diol **290** wurde anschließend in einer Appel-Reaktion in das Bromid **292** umgewandelt.

Die Appel-Reaktion erlaubt es, Substitutionen von Alkoholen durch Halogene in der Nachbarschaft von Doppel- oder Dreifachbindungen durchzuführen, ohne dass die Gefahr unerwünschter Nebenreaktionen wie Additionen an die Mehrfachbindung besteht.



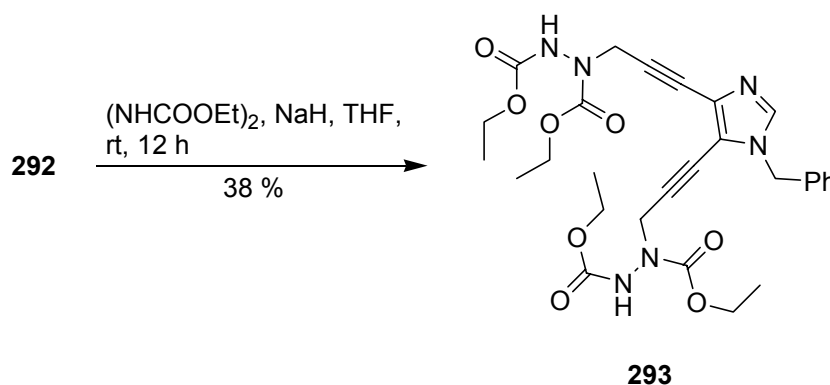
Schema 80: Synthese des Dibromids **292** durch eine Appel-Reaktion aus dem Diol **290**.

Das Produkt der Appel-Reaktion zeigte sich als nicht lagerungsstabil und zersetzte sich innerhalb von 24 h. Die Entstehung des Dibromids konnte aufgrund der raschen Zersetzung leider nicht massenspektrometrisch untersucht werden. Es kann jedoch aufgrund der NMR-Spektren davon ausgegangen werden, dass das Dibromid entstanden ist. Die ¹³C-Signale der Methylengruppe des Dibromids **292** sind bspw. gegenüber dem Diol **290** erwartungsgemäß von 50.7 bzw. 51.2 ppm zu 13.7 bzw. 13.5 ppm zum höheren Feld verschoben.

Aufgrund der schwierigen Lagerfähigkeit wurde **292** ohne weitere Aufreinigung mit Dicarboethoxyhydrazin **280** zur Bildung des Makrozyklus umgesetzt. Auch hier wurde wiederum in großer Verdünnung gearbeitet. Es konnte auch in dieser Reaktion kein

Makrozyklus, sondern diesmal das disubstituierte Produkt **293** in 38 % Ausbeute isoliert werden. **293** konnte durch NMR- und Massenspektrometrie eindeutig charakterisiert werden. Im Gegensatz zum Harnstoff-Derivat **278** wurde hierbei keine Dimerenbildung beobachtet.

Durch die Bildung von **293** kann davon ausgegangen werden, dass das Dibromid **292** in der Appel-Reaktion entstanden sein musste.



Schema 81: Bildung des zweifach Harnstoff-substituierten Alkynylimidazols **293** durch Reaktion des Dibromids **292** mit Dicarbethoxyhydrazin.

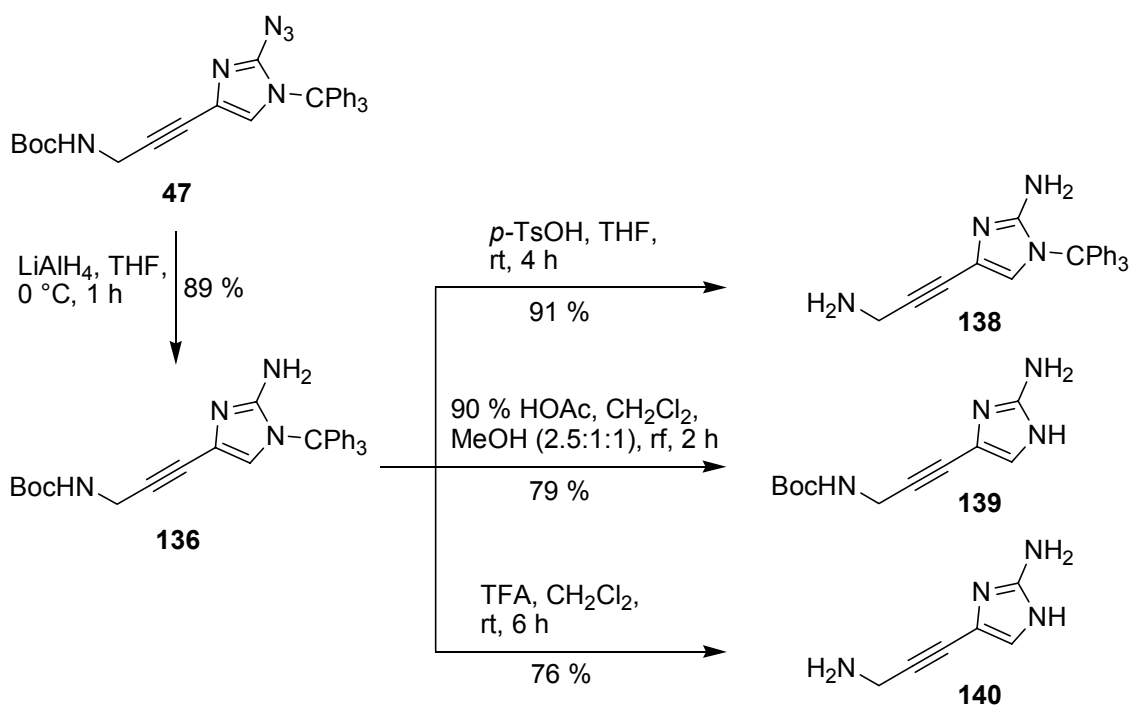
Obwohl in dieser Reaktion kein Makrozyklus isoliert werden konnte, öffnet die Reaktionssequenz über das Dibromid **292** weitere Möglichkeiten zur Durchführung einer Makrozyklisierung und somit zur Bergman-Zyklisierung von Imidazol-Endiinen, die in folgenden Arbeiten zu untersuchen sind.

III ZUSAMMENFASSUNG

Die strukturelle Vielfalt der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide ist ein faszinierendes Beispiel für die Ökonomie der Natur, die auf einem Grundbaustein aufbaut– dem Oroidin (**11**). Insbesondere die dimeren Vertreter Sceptrin (**14**) und Ageliferin (**13**) stellen als formale [2+2]- bzw. [2+4]- Cycloadditionsprodukte, auch im Hinblick auf die noch ungeklärte Biosynthese, grosse Herausforderungen an den Synthetiker. Obwohl Sceptrin (**13**) als erstes dimeres Pyrrol-Imidazol-Alkaloid bereits 1981 aus *Agelas sceptrum* isoliert wurde, war bis zum Beginn dieser Arbeit nur die Totalsynthese von Mauritiamin (**82**) bekannt.

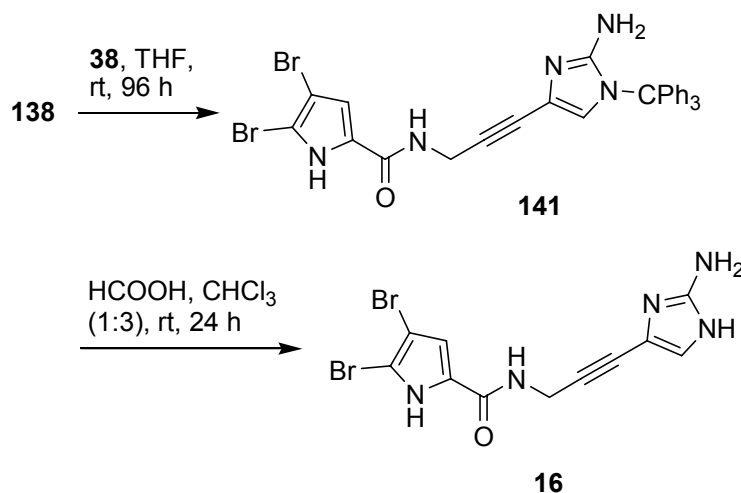
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten die folgenden Antworten auf die Fragen im Hinblick auf die Synthese und Dimerisierung von Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden gegeben werden.

Mit der Synthese des Alkynyl-2-aminoimidazols **136** konnte ein wertvoller Synthesebaustein erhalten werden, der durch die Möglichkeit zur selektiven Abspaltung der Schutzgruppen eine gezielte Funktionalisierung der einzelnen Stickstoffe ermöglicht.



Schema 82: Synthese des Alkynyl-2-aminoimidazols **136** und selektive Abspaltung der Schutzgruppen.

Durch die Verwendung von **136** als Synthesebaustein wurde erstmals Dehydrooroidin (**16**) als neues, nicht-natürlich vorkommendes Oroidin-Derivat synthetisiert. Die auf die Kupplung mit dem Pyrrolteil **38** folgende Abspaltung der Tritylgruppe von **141** gelang nur unter Verwendung von Ameisensäure. Dehydrooroidin (**16**) steht hiermit als Substrat mit einer „starrten“ Kohlenstoffbrücke für Untersuchungen zur Zyklisierung zur Verfügung.

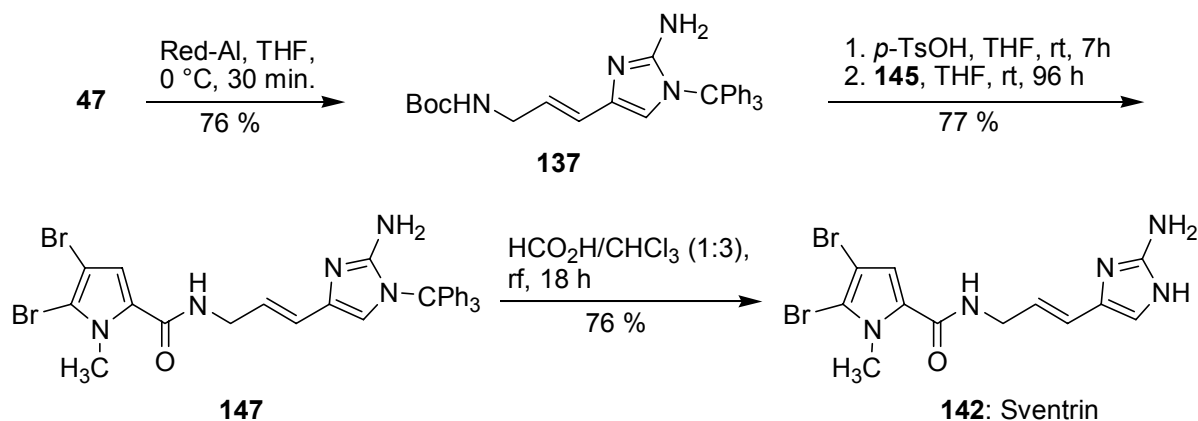


Schema 83: Synthese von Dehydrooroidin (**16**).

Die Dreifachbindung des Bausteins **136** ermöglicht sowohl den Aufbau einer *Z*- als auch einer *E*-Doppelbindung, was im Hinblick auf eine [4+2]-Cycloaddition zu Ageliferin von Bedeutung sein könnte und in folgenden Arbeiten zu untersuchen wäre. Während die Hydrierung eines alkylierten *N*-Heterozyklus bekannt war, konnte erstmals eine selektive Reduktion zur *E*-Doppelbindung durch Umsetzung mit Red-Al erreicht werden.

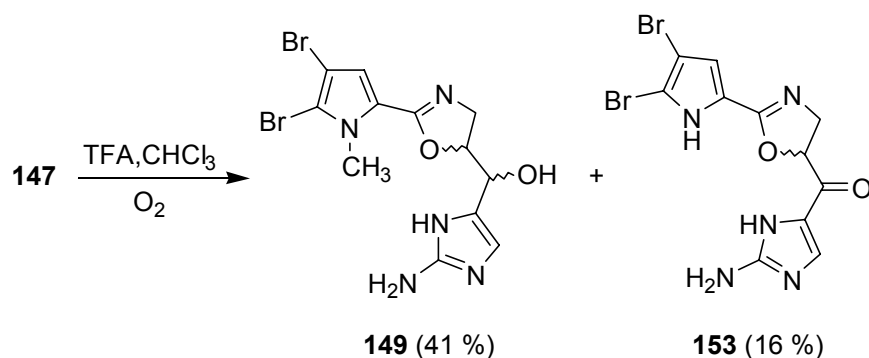
Das Alken **137** wurde zur erstmaligen Synthese des 2001 isolierten Sventrins (**142**) eingesetzt.^[90]

Nach Abspaltung der Boc-Gruppe konnte bei der Kupplung des Pyrrolteils beobachtet werden, dass das *N*-geschützte Pyrroltrichlormethylketon signifikant höhere Ausbeuten bei der Kupplung erreicht, als ungeschützte Derivate. Die Abspaltung der Tritylgruppe gelang ausschließlich mit Ameisensäure.



Schema 84: Reduktion des Alkynyl-2-aminoimidazols **47** und erstmalige Synthese von Sventrin (**142**).

Bei der Untersuchung der Reaktivität von Oroidin (**11**) bzw. Sventrin (**142**) unter sauren Bedingungen konnte kein Dimerisierungsprodukt erhalten werden. Die erstmals von Hochgürtel beobachtete oxidative Zyklisierung von Oroidin (**11**) in TFA/DMSO konnte auch bei der Reaktion von Sventrin (**142**) in TFA/CHCl₃ gefunden werden. Die Strukturen der entstehenden Oxazoline **149** und **153** konnten eindeutig aufgeklärt werden.



Schema 85: Oxidative Zyklisierung von Sventrin bei Behandlung mit TFA.

Weiter konnte gezeigt werden, dass Luftsauerstoff als Oxidationsmittel wirkt. Mechanistisch wird eine radikalische Oxidation nach der säurekatalytischen Bildung des Oxazolinrings vermutet.

Die Untersuchung der Dimerisierung von Oroidin (**11**) sollte anhand von kovalent verknüpften Alkenyl- bzw. Alkynylimidazolen erfolgen. Die räumliche Nähe der zwei Vinylimidazol-Teilstrukturen, die durch die Verknüpfung über eine Carbonylgruppe erreicht wurde, sollte hierbei die Zyklisierung erleichtern. In der Arbeit konnte ein schneller Zugang zu den Bisalkenyl- bzw. Bisalkynylimidazolen **180**, **181**, **177** und **179**, wiederum ausgehend von dem Grundbaustein **136**, entwickelt werden. Eine Zyklisierung der Verbindungen **180** oder **177** konnte nicht erreicht werden.

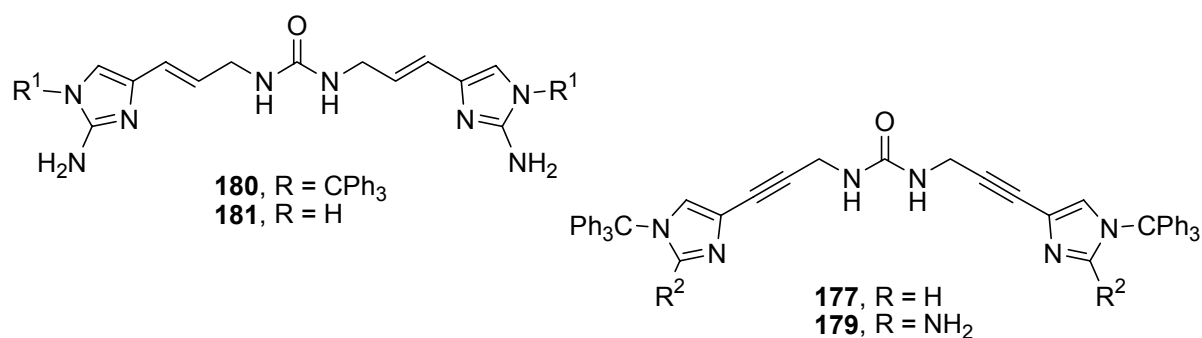
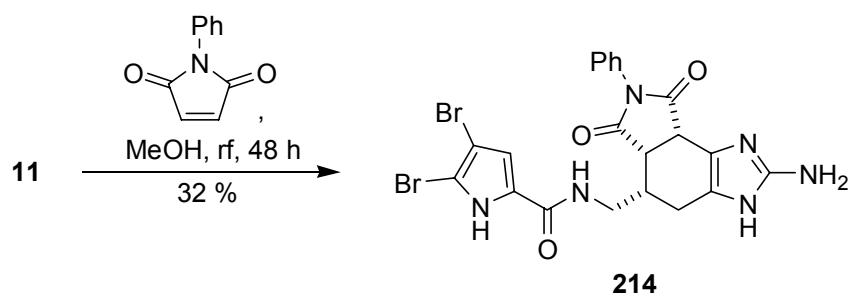


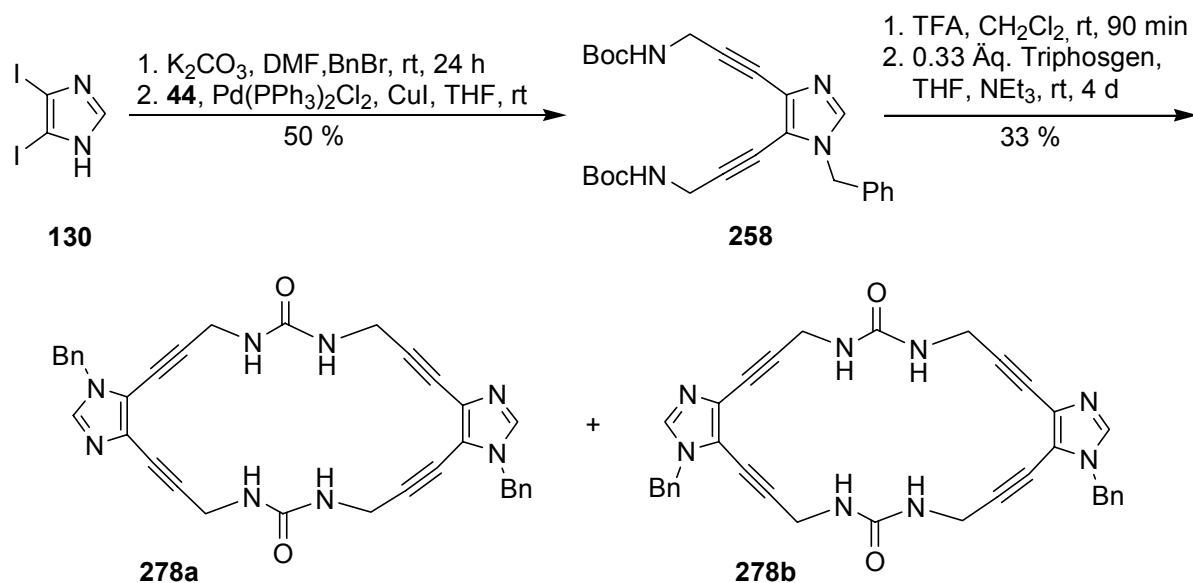
Abbildung 51: Synthetisierte Carbonylverbrückte Bisalkenyl- bzw. Bisalkynylimidazole.

Oroidin (**11**) konnte als Substrat in einer Diels-Alder-Reaktion erfolgreich mit *N*-Phenylmaleimid zum Dehydrobenzimidazol **214** umgesetzt werden, womit gezeigt werden konnte, dass auch Alkenyl-2-aminoimidazol-Systeme in Diels-Alder-Reaktionen als Diene wirken können. Die Aufklärung der Stereochemie erfolgte durch Vergleich der Kopplungskonstanten mit Literaturdaten. Die *all-cis*-Konformation konnte mittlerweile von Pöverlein durch ein NOE-Experiment bestätigt werden.^[113]



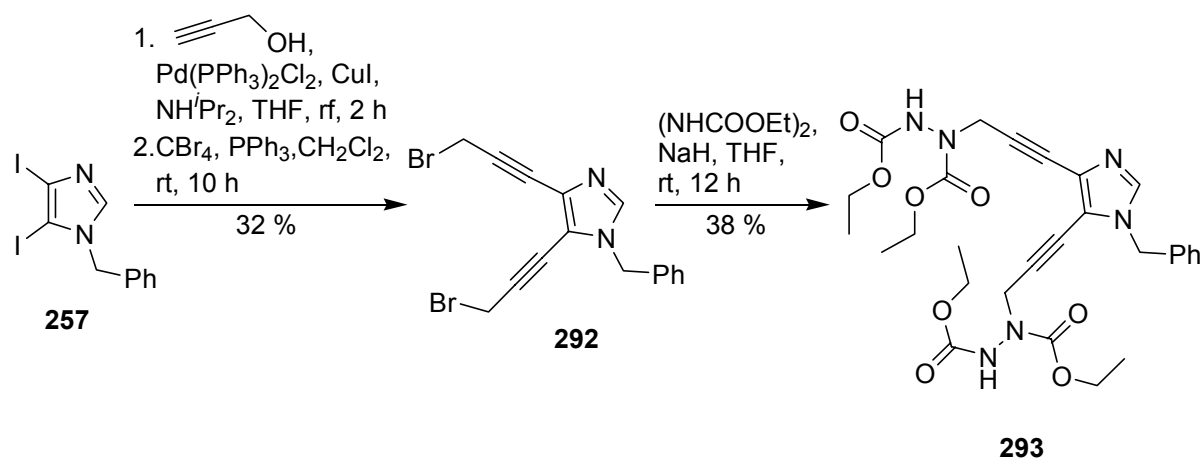
Schema 86: Erste Diels-Alder-Reaktion mit Oroidin (**11**).

Für Studien zur Bergman-Zyklisierung konnte das 4,5-Bisalkynylimidazol **258** synthetisiert werden. Beim Versuch, die beiden Stickstoffe in **258** über eine Carbonylbrücke zu verknüpfen, wurde ein Regioisomerenmisch des neuartigen Makrozyklus **278** isoliert.



Schema 87: Synthese des 4,5-Bisalkynylimidazols **258** und Bildung der Makrozyklen **278a** und **278b**.

Zusätzlich wurde ein alternativer Zugang zu 4,5-Bis-*N*-propargylimidazolen über das Dibromimidazol **292** eröffnet. Weitere Arbeiten müssen nun zeigen, ob über diesen Weg ein zur Zyklisierung geeigneter Makrozyklus erhalten werden kann.



Schema 88: Alternativer Zugang zu 4,5-Bis-*N*-propargylimidazolen über das Dibromintermediat **292**.

IV EXPERIMENTELLER TEIL

1 Geräte, Reagenzien und Methoden

Synthese

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

Soweit nicht anders erwähnt wurden alle Reaktionen ohne Schutzgas durchgeführt.

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Vorschriften absolutiert und getrocknet.^[137]

Für Reinigungsoperationen wurden destillierte Lösungsmittel in technische Qualität verwendet. Alle Ausbeuten beziehen sich, sofern nicht anders vermerkt, auf gereinigte Verbindungen.

Bestrahlung

Bestrahlungen erfolgten mit einer Heraeus TQ 150 Quecksilber Mitteldrucklampe, 150 W.

Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie

Zur Analyse wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ sowie RP-18 F₂₅₄ der Fa. Merck verwendet. Nachweis der Zonen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung unter UV-Licht ($\lambda = 254$ nm). Aminogruppen wurden zusätzlich durch Eintauchen in eine Ninhydrin-Lösung (300 mg Ninhydrin / 100 mL *n*-BuOH / 3 mL Eisessig), Hydroxygruppen durch eine Tauchlösung von Vanillin in Schwefelsäure (0.3 g Vanillin, 4 mL konz. H₂SO₄, 30 mL H₂O, und 25 mL EtOH) und jeweiligem anschließendem Erhitzen nachgewiesen. Anfärbungen auf ungesättigte Verbindungen erfolgten mit einer Molybdätophosphor-säure-Lösung (10 % in EtOH) oder in der Iodkammer.

Säulenchromatographie

Die Reinigung der Verbindungen wurde an Kieselgel der Korngröße 63-200 μ m der Firma Merck durchgeführt.

Zur Flash-Chromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 43-60 μm verwendet und mit einem Betriebsdruck von 2-4 bar eluiert.

Die Eluenten sind an der jeweiligen Stelle angegeben.

Charakterisierung

Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktmikroskop der Fa. Reichert oder dem Gerät IA 9100 Series Electrothermal bestimmt und sind nicht korrigiert.

NMR-Spektroskopie

1D- und 2D-NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern Bruker AM 360 (360.1 MHz für ^1H ; 90.6 MHz für ^{13}C), Bruker WM 250 (250.1 MHz für ^1H ; 62.9 MHz für ^{13}C), Varian Mercury 200 (200.0 MHz für ^1H) und Varian VRX 400S (399.9 MHz für ^1H ; 100.6 MHz für ^{13}C) aufgenommen. Alle Spektren wurden, soweit nicht anders vermerkt, bei 300 K gemessen.

Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zum internen Standard TMS oder zum internen Lösungsmittelstandard angegeben. Die Zuordnung der Signale erfolgte aufgrund von ^1H , ^1H -COSY, ^1H , ^{13}C -HSQC und ^1H , ^{13}C -HMBC-Experimenten. Die Multiplizitäten sind mit s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett und m = Multiplett angegeben, verbreiterte Signale sind zusätzlich mit br = breit bezeichnet.

Massenspektrometrie

Massenspektren wurden an den Spektrometern Varian MAT-311 A, Finnigan MAT95Q, SM 1 B Varian MAT und Jeol Mstation JMS 700 gemessen. Als Ionisierungsverfahren wurden EI, FAB und ESI eingesetzt. Angegeben sind die Massenzahlen m/z in u, die relativen Intensitäten in % und teilweise die Fragmentierung. Bei hochaufgelösten Massen sind die Summenformel und die berechnete Masse des Molekülions angegeben.

IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden an den Spektrometern Perkin-Elmer PE 1600 FT-IR und Spectrum-1000 FT-IR als KBr-Presslinge oder als Film auf KBr vermessen.

UV/Vis-Spektroskopie

Die Messung der UV/Vis-Spektren erfolgte mit den Spektrometern Hewlett-Packard HP-8452A und Perkin-Elmer Lambda-16 UV. Die Wellenlänge λ der Absorptionsmaxima wird in nm angegeben.

Elementaranalysen

Die CHNS-Elementaranalysen wurden mit einem automatischen Mikroanalysator Foss-Heraeus Vario EL oder Elementar Vario EL bestimmt. Halogene wurden nach der Kolbenverbrennungsmethode nach Schöniger durch Titration mit einem Titroprozessor Metrum 686 gemessen.

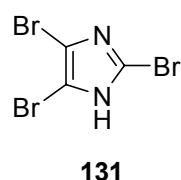
Röntgenstrukturanalyse

Röntgenstrukturen wurden an den Geräten Nonius Mach3 und Enraf-Nonius Kappa-CCD gemessen. Die Strukturlösung erfolgte mit den Programmen SHELXS86 bzw. SIR97, die Strukturverfeinerung mit SHELXL93 bzw. SHELXL97.

2 Arbeitsvorschriften

2.1 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.1

2,4,5-Tribrom-1*H*-imidazol (**131**).



Zu einer Lösung von Imidazol (200 mg, 2.9 mmol) und Natriumacetat (735 mg, 8.9 mmol) in Eisessig (27 mL) wurde Brom (0.46 mL, 8.9 mmol) in Eisessig (3 mL) zugetropft. Die orangefarbene Lösung wurde nach 3 h bei Raumtemperatur vom Lösungsmittel befreit. Der ausgefallene Feststoff wurde abgetrennt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über H₂SO₄ wird das Tribromimidazol **131** (561 mg, 63 %) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Schmp.: 220-222 °C.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (1:1)]: $R_f = 0.7$.

¹³C-NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): $\delta = 129.4$ (NCBrN), 117.4 (2C, CBr).

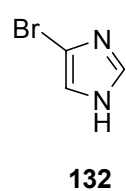
MS (EI): m/z (%) = 304 (94) [M⁺], 277 (48), 225 (42), 197 (21).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434$ cm⁻¹, 3073, 3008, 2921, 2815, 2713, 2620, 1637, 1537, 1444, 1394, 1301, 1288, 1196, 1184, 1004, 980, 838, 662, 514, 458.

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 203 (3.85), 228 (3.87).

HREIMS (C₃H⁷⁹Br₃N₂): ber. 301.7690, gef. 301.7667.

4(5)-Brom-1*H*-imidazol (**132**).



2,4,5-Tribromimidazol **131** (378 mg, 1.24 mmol) wurde mit Natriumsulfit (1.56 g, 12.3 mmol) in Wasser 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde mit Ether (5 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Man erhielt **132** (302 mg, 80 %) als farblosen, kristallinen Feststoff.

Schmp.: 126-130 °C.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (1:1)]: $R_f = 0.4$.

¹H-NMR (CD₃OD, 200.0 MHz): $\delta = 7.62$ (s, 1H, NCHN), 7.15 (s, 1H, CBrCHN).

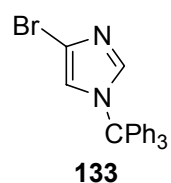
¹³C-NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): $\delta = 135.6$ (NCHN), 116.0 (HNCCBr), 109.3 (HCCBr).

MS (EI): m/z (%) = 148 (98) [M⁺], 146 (100) [M⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435$ cm⁻¹, 3153, 3094, 3016, 2913, 2820, 2749, 2687, 2649, 2603, 2394, 1820, 1643, 1532, 1443, 1422, 1298, 1267, 1216, 1188, 1148, 1123, 1070, 997, 961, 822, 765, 756, 661, 620, 523, 513.

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 212 (3.52).

4(5)-Monobrom-1-tritylimidazol(**133**).



Zu einer Lösung von 4(5)-Monobrom-1*H*-imidazol **132** (500 mg, 3.4 mmol) und Triphenylmethylchlorid (1.08 g, 3.9 mmol) in wasserfreiem DMF (3 mL) wurde langsam Triethylamin (0.47 mL, 3.4 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde nach 12 h in Eiswasser (50 mL) gegeben. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit Eiswasser gewaschen. Umkristallisation aus Ethanol führt zu **133** (847 mg, 64 %) in Form farbloser Kristalle.

Schmp.: 246-247 °C.

DC [Kieselgel, EtOAc/Isooctan (1:1)]: $R_f = 0.6$.

¹H-NMR (CDCl₃, 200.0 MHz): $\delta = 7.37$ -7.13 (m, 10H, Phenyl-CH + NCHN), 7.16-7.09 (m, 6H, Phenyl-CH), 6.80 (d, 1H, NCHCBrN).

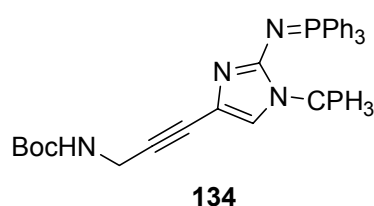
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 141.8 (3C, Phenyl-C_{quart}), 138.6 (NCHN), 129.7 (6C, Phenyl-*o*-CH), 128.3 (3C, Phenyl-*p*-CH), 128.2 (6C, Phenyl-*m*-CH), 120.8 (NCHCBrN), 114.8 (NCHCBrN), 76.0 (CPh₃).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 389 (<1) [M+H⁺], 243 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3419 cm⁻¹, 3073, 3008, 2921, 2814, 2733, 2712, 2620, 1537, 1443, 1394, 1301, 1183, 1004, 980, 835, 661, 514.

HRFABMS (C₂₂H₁₈⁷⁹BrN₂): ber. 389.0653, gef. 389.0642.

***tert*-Butyl-3-{2[(triphenylphosphoranyliden)amino]-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl}-2-propinylcarbammat (**134**).**



Eine Lösung des Azidoimidazols **47**^[20] (252 mg, 0.5 mmol, 1 Äq.) in THF (3 mL) wurde mit Triphenylphosphin (393 mg, 1.5 mmol, 3 Äq.) und H₂O (0.21 mL) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Isooctan/EtOAc (1:1))gereinigt. **134** (226 mg, 61 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: ab 146 °C Zers.

DC [Kieselgel, EtOAc/Isooctan (1:1)]: R_f = 0.32.

¹H-NMR (CDCl₃, 399.9 MHz): δ = 7.46-7.07 (m, 30H, Phenyl-CH), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H, NCCHN), 4.69 (br. s, 1H, NH), 4.04 (d, 3J = 4.3 Hz, 2H, NHCH₂CC), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 155.1 (C=O), 152.2 (NCNPN), 143.3 (3C, Phenyl-C_{quart}), 132.8 (3C, P-Phenyl-CH), 132.7 (3C, P-Phenyl-CH), 131.4 (3C, P-Phenyl-CH), 130.3 (6C, P-Phenyl-CH), 129.3 (3C, P-Phenyl-C), 128.1 (3C, Phenyl-CH), 128.0 (3C, Phenyl-CH), 127.2 (6C, Phenyl-CH), 126.5 (3C, Phenyl-CH), 122.5

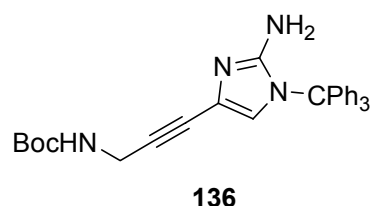
(NCCHN), 116.7 (NCCHN), 83.7 (CH₂CC), 79.9 (C(CH₃)₃), 79.5 (CH₂CC), 74.3 (CPh₃), 30.1 (NHCH₂CC), 28.4 (3C, C(CH₃)₃).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 739 (50) [M+H⁺], 496 (30), 243 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3441 cm⁻¹, 3057, 2976, 2929, 2233, 1706, 1576, 1556, 1517, 1438, 1364, 1308, 1247, 1164, 1111, 1040, 1026, 1000, 935, 905, 867, 740, 718, 698, 671, 630, 651, 528.

HRFABMS (C₄₈H₄₄N₄O₂P): ber. 739.3202, gef. 739.3156.

[3-(2-Amino-1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-carbamidsäure-tert-butylester (136).



LiAlH₄ (72 mg, 1.9 mmol, 2.7 Äq.) wurde bei 0 °C in trockenem THF (5 mL) unter Argon suspendiert. Dazu wurde eine Lösung von **47** (346 mg, 0.7 mmol, 1 Äq.) in trockenem THF (10 mL) gegeben. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O gequencht, mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung (5mL) versetzt und mit EtOAc (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie (EtOAc) an Kieselgel ergab **136** (292 mg, 89 %) als schwach gelben Feststoff.

Schmp.: ab 180 °C Zers.

DC [Kieselgel, EtOAc]: R_f = 0.46.

¹H-NMR (CDCl₃, 399.9 MHz): δ = 7.36-7.32 (m, 9H, Phenyl-CH), 7.20-7.17 (m, 6H, Phenyl-CH), 6.60 (s, 1H, NCCHN), 5.20 (br. s, 1H, NH), 4.08 (d, ³J = 5.3 Hz, 2H, NHCH₂CC), 3.55 (s, 2H, NH₂), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 155.3 (C=O), 148.8 (NCNH₂N), 141.1 (3C, Phenyl-C_{quart}), 130.0 (6C, Phenyl-o-CH), 128.2 (6C, Phenyl-m-CH), 128.2 (3C, Phenyl-p-

CH), 121.9 (NCCHN), 117.4 (NCCHN), 85.3 (CH₂CC), 79.6 (C(CH₃)₃), 77.4 (CH₂CC), 74.5 (CPh₃), 31.1 (NHCH₂CC), 28.4 (3C, C(CH₃)₃).

MS (ESI): m/z (%) = 479 (100) [M+H⁺], 243 (18).

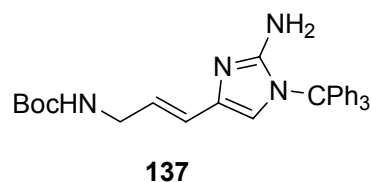
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3378 cm⁻¹, 2973, 1715, 1622, 1534, 1493, 1446, 1392, 1366, 1308, 1250, 1167, 1036, 907, 860, 754, 740, 702, 674, 642.

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 250 (4.05).

HRESIMS (C₃₀H₃₁N₄O₂): ber. 479.2447, gef. 479.2422.

EA (C₃₀H₃₀N₄O₂): ber. C 75.29, H 6.32, N 11.71
gef. C 74.91, H 6.25, N 11.61.

[3-(2-Amino-1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-allyl]-carbamidsäure-*tert*-butyl-ester (137)



Zu einer Lösung des Azidoalkynylimidazols **47**^[20] (1.10 g, 2.2 mmol, 1 Äq.) in trockenem THF (50 mL) wurde bei 0 °C Red-Al[®] (65 % in Toluol, 1.65 mL, 5.5 mmol, 2.5 Äq) im Argongegenstrom gegeben. Nach 30 min. wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung (5 mL) gequench und anschließend gesättigte NaCl-Lösung (5 mL) zugegeben. Das Gemisch wurde mit EtOAc (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung des Rückstands erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (EtOAc). Es wurde **137** (809 mg, 76 %) als schwach gelber Feststoff erhalten. Kristallisation aus EtOAc führte zu farblosen Kristallen.

Schmp.: 160 °C Zers.

DC [Kieselgel, EtOAc]: R_f = 0.37.

¹H-NMR (CDCl₃, 399.9 MHz): δ = 7.50-7.25 (m, 9H, Phenyl-CH), 7.26-7.15 (m, 6H, Phenyl-CH), 6.28 (s, 1H, NCCHN), 6.15 (d, ³J = 15.4 Hz, 1H, CH₂CHCH), 5.98 (dt, ³J = 15.4 Hz, 5.5 Hz, 1H, CH₂CH), 4.58 (br. s, 1H, NH), 3.76 (dd, ³J = 5.5 Hz, 5.1 Hz, 2H, NHCH₂CC), 3.60 (s, 2H, NH₂), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 155.7 (C=O), 149.6 (NCNH₂N), 141.5 (3C, Phenyl-C_{quart}), 133.2 (NCCHN), 130.0 (6C, Phenyl-*o*-CH), 128.2 (6C, Phenyl-*m*-CH), 128.1 (3C, Phenyl-*p*-CH), 123.5 (CH₂CH), 122.9 (CH₂CHCH), 115.7 (NCCHN), 79.5 (C(CH₃)₃), 74.3 (CPh₃), 42.7 (NCH₂CH), 28.4 (3C, C(CH₃)₃).

MS (ESI): *m/z* (%) = 481 (100) [M⁺], 243 (14).

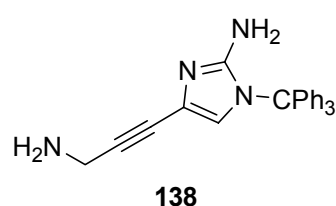
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3443 cm⁻¹, 3059, 3032, 2976, 2930, 1713, 1617, 1560, 1534, 1493, 1447, 1392, 1366, 1328, 1248, 1170, 1086, 1034, 1002, 962, 906, 888, 864, 747, 702, 673, 638.

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 269 (4.17).

HRESIMS (C₃₀H₃₃N₄O₂): ber. 481.2603, gef. 481.2576.

EA (C₃₀H₃₂N₄O₂): ber. C 74.97, H 6.71, N 11.66
gef. C 74.69, H 6.60, N 11.61.

4-(3-Amino-prop-1-ynyl)-1-trityl-1H-imidazol-2-ylamin (138)



Zu dem Alkynylaminoimidazol **136** (478 mg, 1 mmol, 1 Äq.) wurde eine Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in THF (30 mL, 1.9 M) gegeben. Nach 4stdg. Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) versetzt, mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde flash-chromatographisch (CHCl₃/MeOH/NH₃ aq. (40:10:1)) an Kieselgel gereinigt. Das freie Amin **138** (286 mg, 91 %) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

Schmp.: ab 155 °C Zers.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (10:1)]: $R_f = 0.15$.

¹H-NMR (CD₃OD, 399.9 MHz): $\delta = 7.40$ - 7.30 (m, 9H, Phenyl-CH), 7.22 - 7.12 (m, 6H, Phenyl-CH), 6.49 (s, 1H, NCCHN), 3.48 (s, 2H, NHCH₂CC).

¹³C-NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): $\delta = 151.1$ (NCNH₂N), 142.4 (3C, Phenyl-C_{quart}), 131.0 (6C, Phenyl-*o*-CH), 129.4 (9C, Phenyl-*m*-CH und Phenyl-*p*-CH), 121.9 (NCCHN), 118.6 (NCCHN), 90.0 (CH₂CC), 77.3 (CH₂CC), 75.9 (CPh₃), 32.0 (NHCH₂).

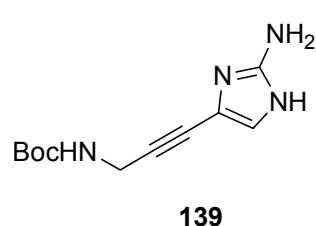
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 379 (38) [M+H⁺], 243 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3438$ cm⁻¹, 3167 , 3058 , 3031 , 2231 , 1618 , 1566 , 1532 , 1492 , 1446 , 1383 , 1308 , 1214 , 1187 , 1157 , 1122 , 1086 , 1035 , 1001 , 935 , 906 , 886 , 755 , 739 , 702 , 673 , 654 , 642 , 572 .

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 254 (4.12).

HRFABMS (C₂₅H₂₃N₄): ber. 379.1875 , gef. 379.1861 .

[3-(2-Amino-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-carbamidsäure-*tert*-butyl-ester (139)



Zu einer Lösung des Alkins **136** (100 mg, 0.21 mmol, 1 Äq.) in einem Gemisch aus CH₂Cl₂ (2 mL) und MeOH (2 mL) wurde 90%ige Essigsäure (5 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Flash-Chromatographie (CHCl₃:MeOH: NH₃aq. (40:10:1)) an Kieselgel erbrachte **139** (39 mg, 79 %) als schwach braunen Feststoff.

Schmp.: ab 95 °C Zers.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH/NH₃ aq. (40:10:1)]: $R_f = 0.30$.

¹H-NMR (CD₃OD, 399.9 MHz): δ = 6.70 (s, 1H, NCCHN), 4.00 (s, 2H, NHCH₂CC), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): δ = 158.0 (C=O), 151.1 (NCNH₂N), 122.4 (NCCHN), 115.4 (NCCHN), 87.7 (CH₂CC), 80.6 (C(CH₃)₃), 75.8 (CH₂CC), 31.5 (NHCH₂CC), 28.8 (3C, C(CH₃)₃).

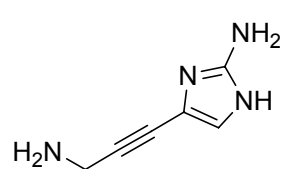
MS (ESI): m/z (%) = 237 (100) [M+H⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3352 cm⁻¹, 2979, 2932, 2232, 1691, 1631, 1584, 1545, 1456, 1394, 1367, 1281, 1252, 1169, 1048, 1027, 940, 859, 650.

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 224 (3.77), 252 (3.60).

HRESIMS (C₁₁H₁₇N₄O₂): ber. 237.1352, gef. 237.1356.

4-(3-Amino-prop-1-ynyl)-1H-imidazol-2-ylamin (140)



140

Eine Lösung des geschützten Alkinylaminoimidazols **136** (120 mg, 0.25 mmol, 1 Äq.) in CH₂Cl₂ (5 mL) wurde mit Trifluoressigsäure (1 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde nach 6stdg. Rühren im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (CHCl₃/MeOH/NH₃ aq. (40:10:1) an Kieselgel gereinigt. Das entschützte Alkinylaminoimidazol **140** (48 mg, 76 %) wurde als brauner Feststoff isoliert.

Schmp.: ab 180 °C Zers.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH/NH₃ aq. (40:10:1)]: R_f = 0.10.

¹H-NMR (CD₃OD, 399.9 MHz): δ = 6.69 (s, 1H, NCCHN), 3.59 (s, 2H, NHCH₂CC).

¹³C-NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): δ = 151.2 (NCNH₂N), 122.3 (NCCHN), 115.7 (NCCHN), 89.7 (CH₂CC), 76.9 (CH₂CC), 32.0 (NHCH₂CC).

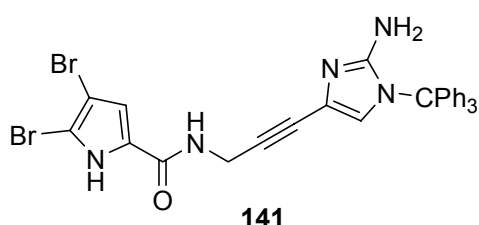
MS (ESI): m/z (%) = 137 (100) [M+H⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3430 \text{ cm}^{-1}$, 3117, 1678, 1473, 1436, 1401, 1206, 1129, 840, 803, 725, 518.

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 (3.05), 215 (3.05).

HRESIMS ($\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_4$): ber. 137.0827, gef. 137.0859.

4,5-Dibrom-1H-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(2-amino-1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-amid (141)



(4,5-Dibrom-1H-pyrrol-2-yl)-trichlormethylketon **38**
^[41] (76 mg, 0.20 mmol, 1.5 Äq.) wurde zu einer Lösung des freien Amins **138** (50 mg, 0.13 mmol, 1 Äq.) in trockenem THF (5 mL) gegeben. Nach 7 d wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt

und der Rückstand durch Flash-Chromatographie ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1)) an Kieselgel gereinigt. Das Kupplungsprodukt **141** (42 mg, 50 %) wurde als schwach brauner Feststoff erhalten.

Schmp.: ab 135 °C Zers.

DC [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ aq. (40:10:1)]: $R_f = 0.75$.

¹H-NMR (CDCl_3 , 399.9 MHz): $\delta = 7.34\text{--}7.30$ (m, 9H, Phenyl-CH), 7.18-7.12 (m, 6H, Phenyl-CH), 7.10 (s, 1H, NHCH_2CC), 6.67 (s, 1H, BrCCH), 6.60 (s, 1H, NCCHN), 4.29 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 2H, NHCH_2CC), 3.70 (br. s, 2H, NCNH_2N).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): $\delta = 159.3$ (C=O), 149.0 (NCNH_2N), 140.8 (3C, Phenyl- C_{quart}), 129.9 (6C, Phenyl-*o*-CH), 128.3 (6C, Phenyl-*m*-CH), 128.3 (3C, Phenyl-*p*-CH), 126.8 ($\text{CHCC}=\text{O}$), 121.8 (NCCHN), 116.4 (NCCHN), 113.5 (BrCCH), 105.6 (BrCNH), 99.6 (BrCCH), 85.3 (CH_2CC), 77.2 (CH_2CC), 74.8 (CPh_3), 30.1 (NHCH_2CC).

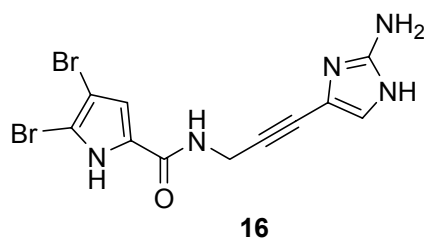
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 628/630/632 (0.5/1/0.5) [$\text{M}+\text{H}^+$], 243 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3429 \text{ cm}^{-1}$, 3059, 2928, 2236, 1639, 1560, 1530, 1493, 1447, 1390, 1352, 1314, 1212, 1157, 1087, 1034, 977, 905, 823, 753, 701, 673, 640.

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 273 (4.21)$.

HRFABMS ($\text{C}_{30}\text{H}_{24}^{81}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}$): ber. 632.0316, gef. 632.0320.

4,5-Dibrom-1H-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(2-amino-1H-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-amid (Dehydrooroidin) (16)



Eine Lösung des Kupplungsprodukts **141** (28 mg, 0.04 mmol, 1 Äq.) in CHCl_3 (5 mL) wurde mit HCO_2H (1 mL) versetzt. Nach 24stdg. Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde flash-chromatographisch ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ äq. (40:10:1)) an Kieselgel gereinigt. Dehydrooroidin (**16**) (8 mg, 46 %) wurde als schwach gelber Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ aq. (40:10:1)]: $R_f = 0.33$.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 399.9 MHz): $\delta = 6.83$ (s, 1H, NCCHN), 6.82 (s, 1H, BrCCH), 4.28 (s, 2H, NHCH_2CC).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100.6 MHz): $\delta = 159.9$ (C=O), 148.7 (NCNH_2N), 127.0 (CHCC=O), 119.6 (NCCHN), 113.1 (BrCCH), 112.8 (NCCHN), 105.6 (BrCNH), 98.6 (BrCCH), 87.5 (CH_2CC), 72.3 (CH_2CC), 28.7 (NHCH_2CC).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 386/388/390 (6/11/5) [$\text{M}+\text{H}^+$].

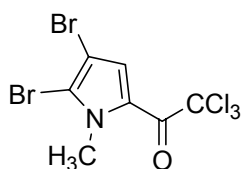
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3413 \text{ cm}^{-1}$, 2929, 1680, 1640, 1560, 1515, 1420, 1394, 1316, 1237, 1123, 978, 811, 754, 537, 468, 417.

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 275 (3.98)$, 377 (2.92).

HRFABMS ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{81}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}$): ber. 389.9213, gef. 389.9224.

2.2 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.2

2,2,2-Trichlor-1-(4,5-dibrom-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-ethanon (**145**)



145

Zu einer Lösung von *N*-Methyltrichloroacetylpyrrol (5 g, 2.2 mol, 1 Äq.) in Eisessig (100 mL) wurde bei Raumtemperatur Brom (2.5 mL, 4.8 mol, 2.2 Äq.) zugetropft. Nach 42stdg. Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit 10%iger K₂CO₃-Lösung (100 mL) versetzt, mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Die

Reaktionslösung wurde mit Aktivkohle entfärbt. Umkristallisation aus Diethylether lieferte **145** (5.27 g, 62 %) in Form schwach gelber Kristalle.

Schmp.: 93 °C.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (10:1)]: *R_f* = 0.9.

¹H-NMR (CDCl₃, 399.9 MHz): δ = 7.58 (s, 1H, BrCCH), 4.03 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 171.7 (C=O), 124.7 (BrCCH), 123.4 (CHCC=O), 119.6 (BrCNCH₃), 100.2 (BrCCH), 95.3 (CCl₃), 37.6 (NCH₃).

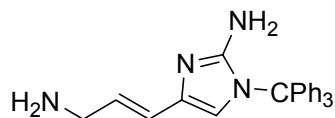
MS (EI): *m/z* (%) = 380/382/384/ (6/24/23) [M⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3329 cm⁻¹, 3139, 3029, 2965, 1772, 1673, 1506, 1470, 1450, 1401, 1379, 1354, 1238, 1200, 1169, 1137, 1087, 1010, 946, 874, 843, 800, 768, 720, 685, 619, 595, 575, 504.

UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 274 (3.47), 328 (4.17).

HRFABMS (C₇H₄Br₂Cl₃NO): ber. 380.7725, gef. 380.7759.

[4-(3-Amino-propenyl)-1-trityl-1*H*-imidazol-2-ylamin (146)



146

Zu einer Lösung des Alkenylaminoimidazols **137** (100 mg, 0.2 mmol, 1 Äq.) in THF (7 mL) wurde über einen Zeitraum von 7 h portionsweise *p*-Toluolsulfonsäure (2.5 g) gegeben.

Nach Zugabe von Na₂CO₃ (5 mL) und ges. NaCl-Lösung (5 mL) wurde die Reaktionsmischung mit THF (3 × 5 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. **146** (61 mg, 78 %) wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (CHCl₃/MeOH/NH₃ aq. (70:10:1)) als schwach gelber Feststoff erhalten.

Schmp.: ab 170 °C Zers.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH/NH₃ aq. (70:10:1)]: *R_f* = 0.33.

¹H-NMR (CD₃OD, 399.9 MHz): δ = 7.41-7.29 (m, 9H, Phenyl-CH), 7.26-7.12 (m, 6H, Phenyl-CH), 6.37 (s, 1H, NCCHN), 6.15 (d, ³*J* = 15.7 Hz, 1H, CH₂CHCH), 6.15 (dt, ³*J* = 15.7 Hz, 4.5 Hz, 1H, CH₂CH), 3.28 (d, ³*J* = 4.5 Hz, 2H, NHCH₂CC).

¹³C-NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): δ = 150.4 (NCNH₂N), 141.5 (3C, Phenyl-C_{quart}), 133.3 (NCCHN), 129.7 (6C, Phenyl-*o*-CH), 127.9 (6C, Phenyl-*m*-CH), 127.8 (3C, Phenyl-*p*-CH), 126.5 (CH₂CH), 121.5 (CH₂CHCH), 114.6 (NCCHN), 74.2 (CPh₃), 43.0 (NHCH₂CH).

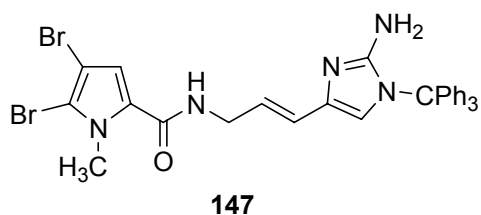
MS (FAB+, NBA): *m/z* (%) = 381 (3) [M+H⁺], 243 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3439 cm⁻¹, 3058, 3030, 1968, 1621, 1560, 1535, 1491, 1446, 1326, 1289, 1254, 1186, 1158, 1114, 1086, 1034, 1001, 965, 906, 887, 748, 702, 673, 655, 638, 490.

UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 276 (4.03).

HRFABMS (C₂₅H₂₅N₄): ber. 381.2079, gef. 381.2058.

4,5-Dibrom-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(2-amino-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-allyl]-amid (147**)**



(4,5-Dibrom-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-trichlor-methyl-keton **145** (227 mg, 0.60 mmol, 1.5 Äq.) wurde zu einer Lösung des freienamins **146** (150 mg, 0.40 mmol, 1 Äq.) in trockenem THF (15 mL) gegeben. Nach 96 h bei Raumtemperatur wurde

das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (CHCl₃/MeOH (10:1)) an Kieselgel gereinigt. Man erhielt trityl-geschütztes Sventrin **147** (254 mg, 99 %) als schwach braunen Feststoff.

Schmp.: ab 140 °C Zers.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (10:1)]: $R_f = 0.40$.

¹H-NMR (CDCl₃, 399.9 MHz): $\delta = 7.41-7.30$ (m, 9H, Phenyl-CH), 7.21-7.14 (m, 6H, Phenyl-CH), 6.57 (s, 1H, BrCCH), 6.33 (s, 1H, NCCHN), 6.27 (d, $^3J = 15.4$ Hz, 1H, CH₂CHCH), 6.16 (dt, $^3J = 15.4$ Hz, 6.3 Hz, 1H, CH₂CH), 5.95 (t, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, NHCH₂), 4.04 (dd, $^3J = 6.3$ Hz, 5.2 Hz, 2H, NHCH₂CC), 3.94 (s, 3H, NCH₃), 3.55 (s, 2H, NCNH₂N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): $\delta = 160.1$ (C=O), 149.6 (NCNH₂N), 141.4 (3C, Phenyl-C_{quart}), 133.1 (NCCHN), 130.0 (6C, Phenyl-*o*-CH), 128.2 (6C, Phenyl-*m*-CH), 128.1 (3C, Phenyl-*p*-CH), 127.7 (CHCC=O), 124.7 (CH₂CHCH), 121.4 (CH₂CH), 116.1 (NCCHN), 113.4 (BrCCH), 111.4 (BrCNCH₃), 97.9 (BrCCH), 74.3 (CPh₃), 41.5 (NCH₂CH), 35.7 (NCH₃).

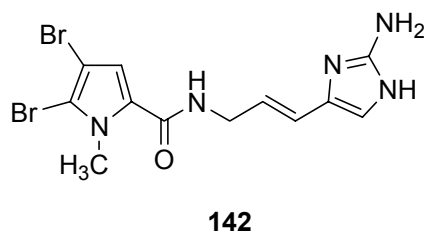
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 644/646/648 (6/12/6) [M+H⁺], 243 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3436$ cm⁻¹, 1639, 1534, 1492, 1447, 1416, 1388, 1326, 1254, 1158, 1086, 1034, 957, 906, 747, 701, 672, 638.

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 281 (4.34).

HRFABMS (C₃₁H₂₈⁷⁹Br₂N₅O): ber. 644.0644, gef. 644.0661.

4,5-Dibrom-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-[3-(2-amino-1*H*-imidazol-4-yl)-allyl]-amid (142**)**



Das Kupplungsprodukt **147** (139 mg, 0.22 mmol, 1 Äq.) wurde in CHCl₃ (10 mL) gelöst und mit HCO₂H (3 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 18 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand

flash-chromatographisch (CHCl₃/MeOH/NH₃ aq. (40:10:1)) an Kieselgel gereinigt. Sventrin (**142**) (66 mg, 76 %) wurde als schwach brauner Feststoff erhalten.

Schmp.: ab 100 °C Zers.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH/NH₃ aq. (40:10:1)]: $R_f = 0.32$.

¹H-NMR (CD₃OD, 399.9 MHz): $\delta = 6.87$ (s, 1H, BrCCH), 6.49 (s, 1H, NCCHN), 6.28 (dt, $^3J = 15.9$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, CH₂CHCH), 5.89 (dt, $^3J = 15.9$ Hz, 6.2 Hz, 1H, CH₂CH), 3.97 (dd, $^3J = 6.2$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 2H, NHCH₂CC), 3.90 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): $\delta = 162.7$ (C=O), 151.9 (NCNH₂N), 131.3 (NCCHN), 129.4 (CHCC=O), 122.5 (CH₂CHCH), 122.5 (CH₂CH), 117.1 (NCCHN), 115.9 (BrCCH), 112.5 (BrCNCH₃), 99.2 (BrCCH), 42.5 (NHCH₂CH), 36.4 (NCH₃).

MS (ESI): m/z (%) = 402/404/406 (47/94/42) [M+H⁺].

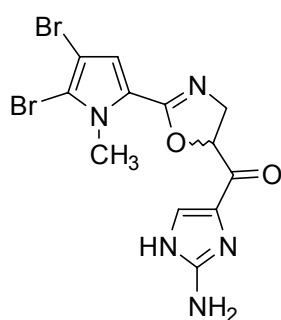
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3308$ cm⁻¹, 2928, 1632, 1578, 1541, 1499, 1449, 1414, 1389, 1361, 1329, 1262, 1164, 1092, 1027, 956, 805, 752, 720, 614.

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 279 (4.31).

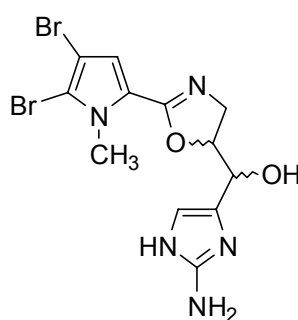
HRESIMS (C₁₂H₁₄⁷⁹Br⁸¹BrN₅O): ber. 403.9545, gef. 403.9503.

2.3 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3

(2-Amino-1*H*-imidazol-4-yl)-[2-(4,5-dibrom-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-methanon (153) und (2-Amino-1*H*-imidazol-4-yl)-[2-(4,5-dibrom-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol-5-yl]-methanol (149)



153



149

Zu einer Lösung des tritylgeschützten Sventrins **147** (150 mg, 0.23 mmol) in CHCl_3 (15 mL) wurde TFA (3 mL) gegeben. Nach 3 d wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt und der erhaltene Rückstand durch Flash-Chromatographie

an Kieselgel ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3=70:10:1$) gereinigt. Man erhielt **153** (16 mg, 16 %) und eine Mischung beider Diastereomere von **149** im Verhältnis 1:0.7 (40 mg, 41 %) als schwach gelbe Öle.

153:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.67 (s, 1H, NHCHCN), 6.92 (s, 1H, BrCCHCN), 5.42 (dd, $^3J = 10.8, 7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHC=O}$), 4.37 (dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 10.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHC=O}$), 4.18 (dd, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHC=O}$), 3.99 (s, 3H, NCH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ = 185.1 (C=O), 157.4 (OCNCH_2), 154.3 (NHCNH_2N), 126.7 (NHCHCN), 122.3 (CH_3NCCH), 117.7 (BrCCHCN), 112.6 (CH_3NCBr), 109.4 (NHCHCN), 99.2 (CBrCHC), 78.8 ($\text{CH}_2\text{CHC=O}$), 59.8 ($\text{CH}_2\text{CHC=O}$), 36.5 (NCH_3).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 416/418/420 (23/42/22) [$\text{M}+\text{H}^+$].

HRFABMS ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_5\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]) ber.: 417.9338; gef.: 417.9327.

149a:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 6.90 (s, 1H, BrCCHCN), 6.58 (d, ⁴J = 0.6 Hz, 1H, NHCHCN), 4.87 (m, 1H, CH₂CHCHOH), 4.52 (dd, ³J = 6.4 Hz, ⁴J = 0.6 Hz, 1H, CH₂CHCHOH), 3.94 (dd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1H, CH₂CHCHOH), 3.77 (dd, ²J = 14.8 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H, CH₂CHCHOH), 3.91 (s, 3H, NCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 158.7 (OCNCH₂), 151.1 (NHCNH₂N), 133.0 (NHCHCN), 123.8 (CH₃NCCH), 117.8 (BrCCHCN), 113.3 (NHCHCN), 112.1 (CH₃NBr), 99.4 (CBrCHC), 82.5 (CH₂CHCHOH), 70.0 (CH₂CHCHOH), 57.5 (CH₂CHCHOH), 36.7 (NCH₃).

149b:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 6.81 (s, 1H, BrCCHCN), 6.53 (d, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, NHCHCN), 4.87 (m, 1H, CH₂CHCHOH), 4.74 (dd, ³J = 4.0 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, CH₂CHCHOH), 4.0 (m, 2H, CH₂CHCHOH), 3.90 (s, 3H, NCH₃).

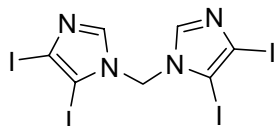
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 158.69 (OCNCH₂), 150.91 (NHCNH₂N), 133.37 (NHCHCN), 123.88 (CH₃NCCH), 117.64 (BrCCHCN), 112.51 (NHCHCN), 112.05 (CH₃NBr), 99.34 (CBrCHC), 81.99 (CH₂CHCHOH), 69.10 (CH₂CHCHOH), 55.97 (CH₂CHCHOH), 36.63 (NCH₃).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 418/420/422 (34/62/33) [M+H⁺].

HRFABMS (C₁₂H₁₄⁷⁹Br⁸¹BrN₅O₂ [M+H⁺]) ber.: 419.9494; gef.: 419.9465.

2.4 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.4

1,1-Bis(4,5-diiod-1H-imidazol)-methan (169)



169

Zu einer Suspension von 4,5-Diiodimidazol **165b** (3.2 g, 10 mmol) in NaOH (45 %, 4 mL), H₂O (5 mL) und CH₂Cl₂ (20 mL) wurde Tetrabutylammoniumbromid (966 mg, 3 mmol) gegeben.

Nach

9 h Erhitzen unter Rückfluß wurde das Reaktionsgemisch auf 1/3 des Volumens eingengt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und mit CH₂Cl₂ gewaschen. Das Diimidazolymethan **169** (2.30 g, 71 %) wurde als farbloses Pulver erhalten.

Schmp.: 280-282 °C Zers.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (10:1)]: $R_f = 0.3$.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 360.1 MHz): $\delta = 8.08$ (s, 2H, NCHN), 6.25 (s, 2H, NCH₂N).

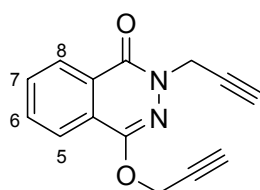
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 90.6 MHz): $\delta = 143.58$ (NCHN), 98.73 (CH₂NCICI), 84.37 (CH₂NCI), 59.78 (NCH₂N).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 652 (29) [M⁺], 525 (100) [M⁺-I], 398 (67) [M⁺-2I], 333 (43) [M-C₃HI₂N₂⁺], 179 (49), 127 (34), 79 (28), 52 (38).

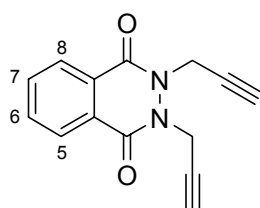
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3436$ cm⁻¹, 3100, 2978, 2688, 2503, 2464, 2348, 2300, 2170, 1629, 1529, 1484, 1466, 1443, 1393, 1347, 1311, 1266, 1241, 1226, 1200, 1156, 1074, 977, 940, 866, 816, 775, 754, 686, 652, 610, 444, 409.

EA (C₇H₄N₂O): ber. C 12.90, H 0.62, N 8.60
gef. C 12.99, H 0.91, N 8.31.

2-Prop-2-ynyl-4-prop-2-ynyloxy-2H-phthalazin-1-on (174) und 2,3-Di-prop-2-ynyl-2,3-dihydro-phthalazin-1,4-dion (173).



174



173

Zu einer Lösung von Phthalhydrazid (400 mg, 2.5 mmol, 1 Äq.) in 20 mL DMF wurde bei 0 °C Natriumhydrid (80 % in Mineralöl, 150 mg, 5 mmol, 2 Äq.) gegeben. Man ließ die Reaktionsmischung unter Rühren auf

Raumtemperatur erwärmen, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Anschließend wurde Propargylbromid (80 % in Toluol, 0.7 mL, 6.2 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben. Nach 12 h wurde die entstandene rötliche Lösung mit H₂O (100 mL) versetzt und mit EtOAc (3 × 100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene braune Rückstand wurde an Kieselgel chromatographisch (TMP/EtOAc (2:1)) gereinigt. Die beiden Alkylierungsprodukte **174** (150 mg, 25 %) und **173** (23 mg, 4 %) wurden als farblose Feststoffe erhalten.

174:

Schmp.: 123 °C.

DC [Kieselgel, TMP/EtOAc (2:1)]: $R_f = 0.34$.

¹H-NMR (CDCl₃, 360.1 MHz): $\delta = 8.43-8.40$ (m, 1H, 8-*H*), 8.04-8.00 (m, 1H, 5-*H*), 7.84-7.77 (m, 2H, 6-*H* und 7-*H*), 5.01 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 2H, OCH₂CCH), 4.90 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 2H, NCH₂CCH), 2.56 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, OCH₂CCH), 2.30 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, NCH₂CCH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 158.1$ (C=O), 148.8 (NCOCH₂CC), 133.1 (C-7), 132.2 (C-6), 128.9 (CHCC=O), 127.3 (C-8), 124.5 (CHCCOCH₂), 123.6 (5-C), 78.19 (NCH₂CCH), 78.0 (OCH₂CCH), 75.2 (OCH₂CCH), 72.1 (NCH₂CCH), 54.6 (OCH₂CCH), 40.1 (NCH₂CCH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (24) [M⁺], 210 (62), 186 (31), 104 (100), 76 (82).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3436 \text{ cm}^{-1}$, 2124, 1654, 1620, 1595, 1491, 1406, 1369, 1331, 1172, 1130, 1099, 980, 926, 779, 740, 688, 642.

UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}} (\lg \varepsilon) = 296 (4.48)$, 262 (4.39), 253 (4.37).

HREIMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$): ber. 238.0742, gef. 238.0755.

173:

Schmp.: 152-157 °C.

DC [Kieselgel, TMP/EtOAc (2:1)]: $R_f = 0.28$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360.1 MHz): $\delta = 8.37\text{-}8.30$ (m, 2H, 8-*H* und 5-*H*), 7.87-7.79 (m, 2H, 7-*H* und 6-*H*), 5.15 (d, $^4J = 2.5 \text{ Hz}$, 4H, NCH_2CCH), 2.36 (t, $^4J = 2.5 \text{ Hz}$, 2H, NCH_2CCH).

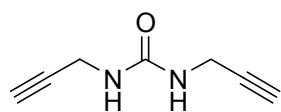
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 90.6 MHz): $\delta = 158.3$ (2C, C=O), 133.8 (2C, C-7 und C-6), 128.8 (2C, CHCC=O), 128.1 (2C, C-8 und C-5), 77.2 (2C, CH_2CCH), 74.0 (2C, CH_2CCH), 35.1 (2C, CH_2CCH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (36) [M^+], 210 (10), 186 (31), 143 (22), 115 (21), 104 (100), 76 (54).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3436 \text{ cm}^{-1}$, 3243, 2963, 2117, 1720, 1643, 1605, 1472, 1455, 1400, 1372, 1340, 1296, 1164, 1147, 1099, 1031, 980, 930, 872, 801, 725, 707, 672, 594.

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} (\lg \varepsilon) = 294 (3.57)$, 237 (4.00), 230 (4.00).

HREIMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$): ber. 238.0742, gef. 238.0756.

1,3-Di-prop-2-ynyl-harnstoff (176)**176**

Eine Lösung von Propargylamin (4.28 g, 0.08 mol, 1 Äq.) und Triethylamin (33.6 mL, 0.24 mol, 3 Äq.) in CH₂Cl₂ (50 mL) wurde bei 0 °C portionsweise mit Triphosgen (3.85 g, 0.013 mol, 0.16 Äq.) versetzt. Nach Entfernung des Kühlbades und 48stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der gelbe Rückstand wurde mit EtOAc als Elutionsmittel über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand mit CHCl₃ gewaschen. Man erhielt den Harnstoff **176** (2.6 g, 49 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 195-196 °C.

DC [Kieselgel, TMP/EtOAc (1:1)]: $R_f = 0.29$.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 360.1 MHz): $\delta = 6.33$ (t, $^3J = 5.7$ Hz, 2H, NHCH₂), 3.79 (dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 4H, CH₂CCH), 3.00 (t, $^4J = 2.3$ Hz, 2H, CH₂CCH).

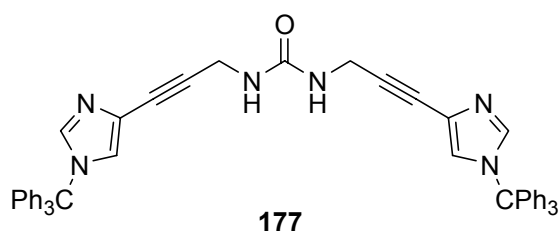
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 90.6 MHz): $\delta = 159.0$ (2C, C=O), 82.3 (2C, CH₂CCH), 72.6 (2C, CH₂CCH), 28.9 (2C, CH₂CCH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 136 (7) [M⁺], 97 (24), 93 (35), 66 (46), 54 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3323$ cm⁻¹, 3148, 3010, 2922, 2832, 2571, 2238, 2116, 1620, 1426, 1358, 1300, 1288, 1258, 1061, 987, 911, 876, 782, 666, 630, 538.

EA (C₇H₈N₂O): ber. C 61.75, H 5.92, N 20.58
gef. C 61.48, H 6.00, N 20.36.

1,3-Bis-[3-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-harnstoff (**177**)



N-Trityl-4-iodimidazol **45** (1.3 g, 3 mmol, 2 Äq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (105 mg, 0.15 mmol, 5 mol-%) und CuI (57 mg, 0.3 mmol, 10 mol-%) wurden in THF (50 mL) gelöst. Nach 5 min bei Raumtemperatur wurde Diisopropylamin (0.5 mL, 3.3 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben und der Bispropargylharnstoff **176** (204 mg, 1.5 mmol, 1 Äq.), in THF (100 mL) suspendiert, zugetropft. Das Lösungsmittel wurde nach 72 h bei Raumtemperatur im Vakuum entfernt und der gelbe Rückstand mit MeOH aufgenommen. Das Edukt **45** konnte als gelblicher Feststoff abfiltriert werden. Das Filtrat wurde eingeeengt und chromatographisch (CHCl₃/MeOH (15:1)) gereinigt. **177** wurde als bräunlicher Feststoff (147 mg, 13 %) erhalten. Als Nebenprodukt konnte das Homokupplungsprodukt **178** als bräunlicher Feststoff (158 mg, 12 %) isoliert werden.

Schmp.: ab 140 °C Zers.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (20:1)]: *R_f* = 0.25.

¹H-NMR (CDCl₃, 360.1 MHz): δ = 7.36 (d, ⁴*J* = 1.4 Hz, 2H, NCHN), 7.34-7.30 (m, 18H, Phenyl-CH), 7.11-7.08 (m, 12H, Phenyl-CH), 6.97 (d, ⁴*J* = 1.4 Hz, 2H, NCCHN), 5.36 (t, ³*J* = 5.5 Hz, 2H, C=ONH), 4.15 (d, ³*J* = 5.5 Hz, 4H, NHCH₂CC).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): δ = 157.2 (C=O), 141.9 (6C, Phenyl-C_{quart}), 138.8 (2C, NCHN), 129.7 (12C, Phenyl-*o*-CH), 128.2 (6C, Phenyl-*p*-CH), 128.2 (12C, Phenyl-*m*-CH), 125.7 (2C, NCCHN), 122.9 (2C, NCCHN), 86.6 (2C, NCH₂CC), 76.4 (2C, NCH₂CC), 75.7 (2C, CPh₃), 30.8 (2C, NCH₂CC).

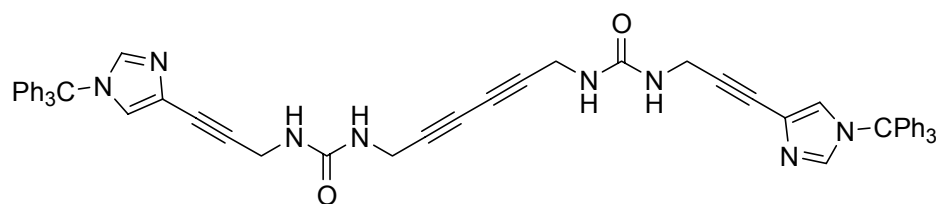
MS (FAB+, NBA): *m/z* (%) = 753 (12) [M+H⁺], 775 (10) [M+Na⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3420 cm⁻¹, 3059, 3032, 2924, 2235, 1655, 1598, 1545, 1493, 1446, 1354, 1324, 1276, 1226, 1187, 1157, 1136, 1087, 1060, 1037, 1002, 908, 868, 834, 747, 702, 678, 658, 640, 542.

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ε) = 240 (4.41).

HREIMS (C₅₁H₄₁N₆O): ber. 753.3342, gef. 753.3357.

1-[3-(1-Trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-3-(6-{3-[3-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-ureido}-hexa-2,4-diynyl)-harnstoff (178)



178

Schmp.: ab 155 °C Zers.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (20:1)]: $R_f = 0.25$.

¹H-NMR (CDCl₃, 360.1 MHz): $\delta = 7.35$ (d, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, NCHN), 7.33-7.29 (m, 18H, Phenyl-CH), 7.11-7.06 (m, 12H, Phenyl-CH), 6.95 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 2H, NCCHN), 6.27 (t, $^3J = 5.0$ Hz, 2H, NHCH₂C≡CC≡C), 5.90 (t, $^3J = 5.8$ Hz, 2H, CHCC≡CCH₂NHCO), 4.11 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 4H, CHCC≡CCH₂NHCO), 3.93 (d, $^3J = 5.0$ Hz, 4H, NHCH₂C≡CC≡C).

¹³C-NMR (CDCl₃, 90.6 MHz): $\delta = 157.5$ (2C, C=O), 141.8 (6C, C_{quart}-Phenyl), 138.8 (2C, NCHN), 129.7 (12C, *o*-CH-Phenyl), 128.3 (6C, *p*-CH-Phenyl), 128.2 (12C, *m*-CH-Phenyl), 125.8 (2C, NCCHN), 122.6 (2C, NCCHN), 87.4 (2C, NCH₂CC), 81.0 (2C, CH₂C≡CC≡CCH₂), 76.0 (2C, NCH₂CC), 76.0 (2C, CPh₃), 70.8 (2C, CH₂C≡CC≡CCH₂), 30.7 (2C, NCH₂CC), 30.0 (2C, CH₂C≡CC≡CCH₂).

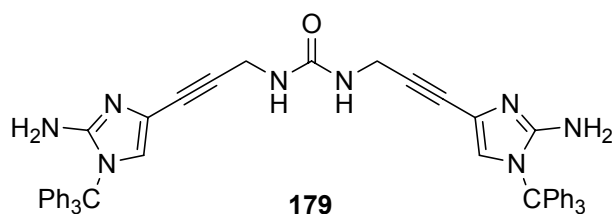
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 887 (4) [M+H⁺], 909 (3) [M+Na⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3414$ cm⁻¹, 3060, 2925, 2236, 1647, 1553, 1493, 1446, 1420, 1355, 1325, 1226, 1157, 1137, 1088, 1059, 1037, 908, 869, 748, 702, 677, 658, 640.

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 238 (4.50).

HREIMS (C₅₈H₄₆N₈O₂): ber. 887.3822, gef. 887.3846.

1,3-Bis-[3-(2-amino-1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-harnstoff (179)



Zu einer Lösung des freienamins **138** (40 mg, 0.11 mmol, 6 Äq.) und Triethylamin (15 μ l, 0.11 mmol, 6 Äq.) wurde bei 0 °C Triphosgen (6 mg, 0.02 mmol, 1 Äq.) gegeben. Nach 2stdg.

Rühren wurden nochmals Amin **138** (10 mg, 0.03 mmol) und Triethylamin (4 μ l, 0.03 mmol) zugegeben und für weitere 5 h gerührt. Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und Reinigung durch Flash-Chromatographie ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (25:1)) an Kieselgel lieferte den Harnstoff **179** (31 mg, 65 %) als schwach gelben Schaum.

Schmp.: ab 160 °C Zers.

DC [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (25:1)]: $R_f = 0.10$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300.1 MHz): $\delta = 7.34\text{--}7.28$ (m, 18H, Phenyl-CH), 7.18-7.14 (m, 12H, Phenyl-CH), 6.56 (s, 2H, NCCHN), 5.80 (t, $^3J = 5.3$ Hz, 2H, C=ONH), 4.13 (d, $^3J = 5.3$ Hz, 4H, NHCH₂CC), 3.55 (br. s, 4H, NCNH₂N).

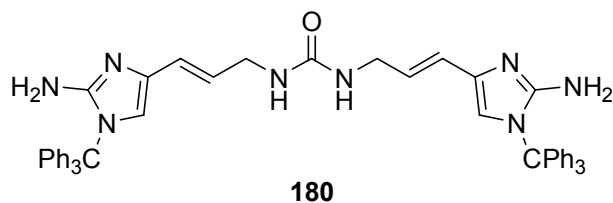
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 157.5$ (C=O), 148.8 (2C, NCNH₂N), 141.1 (6C, Phenyl-C_{quart}), 129.9 (12C, Phenyl-*o*-CH), 128.2 (12C, Phenyl-*m*-CH), 128.1 (6C, Phenyl-*p*-CH), 121.9 (2C, NCCHN), 117.3 (2C, NCCHN), 86.6 (2C, NCH₂CC), 76.8 (2C, NCH₂CC), 74.5 (2C, CPh₃), 30.7 (2C, NCH₂CC).

MS (ESI): m/z (%) = 783 (100) [$\text{M}+\text{H}^+$], 541 (38) [$\text{M}-\text{CPh}_3+\text{H}^+$], 243 (27).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3433$ cm^{-1} , 3059, 1616, 1533, 1492, 1448, 1245, 1158, 1087, 1034, 1002, 906, 755, 702, 672, 640.

HREIMS ($\text{C}_{51}\text{H}_{43}\text{N}_8\text{O}$): ber. 783.3560, gef. 783.3558.

1,3-Bis-[3-(2-amino-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-allyl]-harnstoff (**180**)



Zu einer Lösung des Amins **146** (500 mg, 1.32 mmol, 6 Äq.) und Triethylamin (0.18 mL, 1.32 mmol, 6 Äq.) in THF (50 mL) wurde bei 0 °C Triphosgen (65 mg, 0.22 mmol, 1 Äq.) gegeben. Das

Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 20 h gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) versetzt, mit THF (4 × 50 mL) extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (CHCl₃/MeOH (15:1)) konnte der Alkenyl-Harnstoff **180** (498 mg, 96 %) als schwach gelber Schaum isoliert werden.

Schmp. ab 170 °C Zers.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH/NH₃ aq. (40:10:1)]: *R_f* = 0.68.

¹H-NMR (CDCl₃, 399.9 MHz): δ = 7.35-7.31 (m, 18H, Phenyl-CH), 7.22-7.18 (m, 12H, Phenyl-CH), 6.29 (s, 2H, NCCHN), 6.20 (d, ³*J* = 15.6 Hz, 2H, CH₂CHCH), 6.10 (dt, ³*J* = 15.6 Hz, 5.9 Hz, 2H, CH₂CHCH), 4.66 (t, ³*J* = 5.5 Hz, 2H, C=ONH), 3.85 (dd, ³*J* = 5.9 Hz, 5.5 Hz, 4H, NHCH₂CC), 3.56 (br. s, 4H, NCNH₂N).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 158.0 (C=O), 149.5 (2C, NCNH₂N), 141.4 (6C, Phenyl-C_{quart}), 133.1 (2C, NCCHN), 130.0 (12C, Phenyl-*o*-CH), 128.2 (12C, Phenyl-*m*-CH), 128.1 (6C, Phenyl-*p*-CH), 123.4 (2C, CH₂CHCH), 123.1 (2C, CH₂CHCH), 115.8 (2C, NCCHN), 74.2 (2C, CPh₃), 42.7 (2C, NCH₂CC).

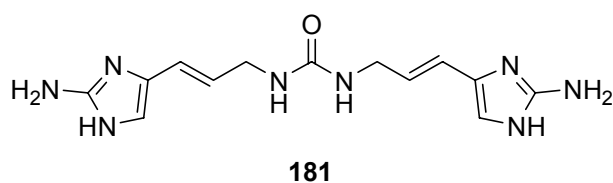
MS (ESI): *m/z* (%) = 787 (62) [M+H⁺], 545 (88) [M-CPh₃+H⁺], 243 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3435 cm⁻¹, 3059, 3032, 1968, 1617, 1533, 1492, 1446, 1325, 1241, 1187, 1157, 1110, 1086, 1034, 1002, 964, 906, 887, 747, 701, 673, 656, 638, 553.

UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ε) = 270 (4.48).

HRESIMS (C₅₁H₄₃N₈O): ber. 787.3873, gef. 787.3822.

1,3-Bis-[3-(2-amino-1H-imidazol-4-yl)-allyl]-harnstoff (**181**)



Der trityl-geschützte Alkenylharnstoff **180** (200 mg, 0.25 mmol, 1 Äq.) wurde in CHCl_3 (10 mL) gelöst und mit Ameisen-säure (5 mL) versetzt. Das

Reaktions-gemisch wurde 2 d unter Rückfluß erhitzt. Im Anschluß wurde mit H_2O (10 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\text{aq.}$ (40:10:2)). Es wurde noch verunreinigter entschützter Bisallylharnstoff **181** erhalten. Eine weitere Aufreinigung konnte aufgrund der schlechten Löslichkeit von **181** nicht mehr durchgeführt werden.

DC [Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ aq. (40:10:2)]: $R_f = 0.15$.

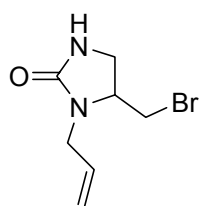
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 399.9 MHz): $\delta = 7.03$ (br. s, 2H, NHC=ONH), 6.92 (br.s, 6H, NCNH_2NH und NCNH_2NH), 6.68 (s, 2H, NCCHN), 6.14 (d, $^3J = 15.9$ Hz, 2H, CH_2CHCH), 5.95 (dt, $^3J = 15.9$ Hz, 5.5 Hz, 2H, CH_2CHCH), 3.74 (dd, $^3J = 5.5$ Hz, 5.5 Hz, 4H, NHCH_2CC).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 100.6 MHz): $\delta = 157.6$ (C=O), 148.9 (2C, NCNH_2NH), 125.7 (2C, NCCHN), 125.5 (2C, CH_2CHCH), 117.8 (2C, CH_2CHCH), 113.0 (2C, NCCHN), 41.0 (2C, NCH_2CC).

MS (FAB+): m/z (%) = 303 (0.3) $[\text{M}+\text{H}^+]$.

HREIMS ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_8\text{O}$): ber. 303.1681, gef. 303.1669.

1-Allyl-5-brommethyl-imidazolidin-2-on (186)



186

Eine Lösung von Allylharnstoff (200 mg, 1.43 mmol, 1 Äq.) und NBS (254 mg, 1.43 mmol, 1 Äq.) in THF (10 mL) wurde für 36 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Reaktionsgemisch chromatographisch an Kieselgel (CHCl₃/MeOH (20:1)) gereinigt. Man erhielt **186** (156 mg, 50 %) als farblosen Feststoff.

Schmp. 72–76 °C.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (20:1)]: $R_f = 0.15$.

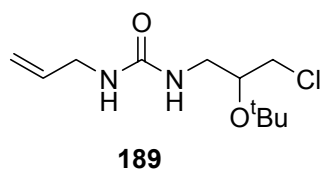
¹H-NMR (CDCl₃, 399.9 MHz): $\delta = 5.87$ (ddt, $^3J = 17.2$ Hz, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, NCH₂CHCH₂), 5.21 (ddt, $^3J = 17.2$ Hz, $^2J = 1.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, NCH₂CHCHH), 5.13 (ddt, $^3J = 10.0$ Hz, $^2J = 1.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, NCH₂CHCHH), 4.75 (ddt, $^3J = 8.8$ Hz, $^2J = 6.0$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H, CH₂CHCH₂Br), 4.27 (br. s, 1H, NH), 3.92 (dd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, CHHCHCH₂Br), 3.82 (ddd, $^3J = 5.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 2H, NCH₂CHCH₂), 3.58 (dd, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, CHHCHCH₂Br), 3.44 (dd, $^3J = 5.6$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 2H, CH₂CHCH₂Br).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): $\delta = 159.8$ (C=O), 134.3 (CH=CH₂), 116.1 (CH=CH₂), 78.4 (CH₂CHCH₂Br), 57.0 (CH₂CHCH₂Br), 45.3 NCH₂CH=CH₂), 33.5 (CH₂Br).

MS (EI): m/z (%) = 220 (4) [M⁺], 219 (7) [M-H⁺], 218 (4) [M⁺], 217 (7) [M-H⁺], 139 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3196$ cm⁻¹, 3068, 3034, 2921, 2874, 2818, 2014, 1845, 1679, 1656, 1561, 1468, 1436, 1415, 1374, 1319, 1261, 1245, 1187, 1162, 1148, 1108, 1078, 1056, 1024, 993, 965, 938, 919, 900, 849, 754, 697, 666, 605, 520, 484.

HRESIMS (C₇H₁₁⁷⁹BrN₂O): ber. 218.0055, gef. 218.0066.

1-Allyl-3-(2-tert-butoxy-3-chlor-propyl)-harnstoff (189)

Zu einer Lösung von 1,3-Diallylharnstoff **185** (100 mg, 0.71 mmol, 1 Äq.) in ^tBuOH (5 mL) wurde ^tBuOCl (0.16 mL, 0.78 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Anschließend wurde eine Lösung von KO^tBu (140 mg, 1.25 mmol, 1.7 Äq.) in ^tBuOH (5 mL) rasch zugegeben. Nach 14 h bei Raumtemperatur wurde mit 2 M HCl (4 mL) angesäuert, mit EtOAc (3 × 20 mL) ausgeschüttelt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Isohexan/EtOAc (3:1)) lieferte **189** (14 mg, 8 %) als farblosen Feststoff.

Schmp. 99–101 °C.

DC [Kieselgel, EtOAc]: *R_f* = 0.85.

¹H-NMR (CDCl₃, 399.9 MHz): δ = 5.85 (ddt, ³*J* = 17.2 Hz, ³*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, 1H, NCH₂CHCH₂), 5.20 (ddt, ³*J* = 17.2 Hz, ²*J* = 1.5 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, NCH₂CHCHH), 5.11 (ddt, ³*J* = 10.3 Hz, ²*J* = 1.5 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, NCH₂CHCHH), 4.83 (br. s, 2H, NH), 3.85 (tdd, ³*J* = 5.7 Hz, ³*J* = 5.3 Hz, ³*J* = 4.4 Hz, 1H, NCHHCHO^tBu), 3.80 (ddd, ³*J* = 5.5 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 2H, NCH₂CHCH₂), 3.45 (d, ³*J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂Cl), 3.39 (dd, ²*J* = 14.3 Hz, ³*J* = 5.3 Hz, 1H, NCHHCHO^tBu), 3.32 (dd, ²*J* = 14.3 Hz, ³*J* = 4.4 Hz, 1H, NCHHCHO^tBu), 1.22 (s, 9H, OC(CH₃)₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 158.7 (C=O), 135.3 (CH=CH₂), 115.9 (CH=CH₂), 75.3 (OC(CH₃)₃), 70.6 (NCH₂CHO^tBu), 45.0 (CH₂Cl), 43.5 (NCH₂CHO^tBu), 43.1 (NCH₂CHCH₂), 28.3 (3C, OC(CH₃)₃).

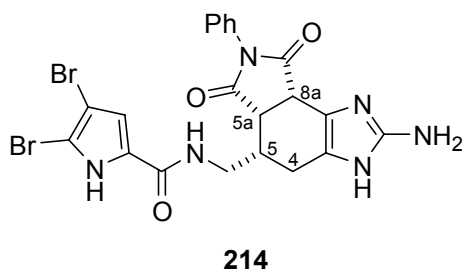
MS (EI): *m/z* (%) = 249 (3) [M+H⁺], 175 (19), 114 (61), 57 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3382 cm⁻¹, 3302, 3080, 3013, 2976, 2937, 2874, 1630, 1586, 1472, 1428, 1420, 1392, 1368, 1279, 1261, 1189, 1145, 1096, 1078, 1059, 1022, 992, 961, 929, 889, 843, 830, 755, 727, 674, 526, 470, 408.

HRESIMS (C₁₁H₂₂ClN₂O₂): ber. 249.1370, gef. 249.1375.

2.5 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.5

4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure(2-amino-6,8-dioxo-7-phenyl-3,4,5,5a,6,7,8,8a-octahydro-imidazolo[4,5-*e*]isoindol-5-ylmethyl)-amid (214)



Eine Lösung von Oroidin (**11**) (100 mg, 0.26 mmol, 1 Äq.) und *N*-Phenylmaleimid (89 mg, 0.51 mmol, 2 Äq.) in MeOH (10 mL) wurde für 48 h auf 70 °C erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Reaktionsgemisch flash-chromatographisch an Kieselgel (CHCl₃/MeOH/

NH₃ aq. (70:10:1)) gereinigt. Man erhielt das racemische Diels-Alder-Produkt **214** (46 mg, 32 %) als schwach roten Feststoff.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH/NH₃ aq. (70:10:1)]: *R_f* = 0.19.

¹H-NMR (CD₃OD, 200.0 MHz): δ = 7.41 (m, 2H, *m*-Phenyl-*H*), 7.35 (m, 1H, *p*-Phenyl-*H*), 7.14 (m, 2H, *o*-Phenyl-*H*), 6.80 (s, 1H, BrCCH), 4.02 (d, ³*J* = 7.3 Hz, 1H, 8a-*H*), 3.92 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 2H, NHCH₂), 3.70 (dd, ³*J* = 7.3 Hz, ³*J* = 3.2 Hz, 1H, 5a-*H*), 2.61 (d, ²*J* = 10.8 Hz, 1H, 4-*H*₁), 2.40 (m, 1H, 5-*H*), 2.38 (d, ²*J* = 10.8 Hz, 1H, 4-*H*_{βα}).

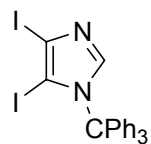
¹³C-NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): δ = 177.1 (C-6 (C=O)), 175.3 (C-8 (C=O)), 160.6 (NHC=O), 150.4 (NCNH₂NH), 128.6 (2C, *m*-Phenyl-CH), 128.1 (*p*-Phenyl-CH), 127.5 (CHCC=O), 126.5 (2C, *o*-Phenyl-CH), 126.3 (CH₂CHNH), 118.4 (CHCNCNH₂), 113.1 (CHCC=O), 104.8 (BrCNH), 98.6 (BrCCH), 42.7 (C-5a), 41.8 (NHCH₂), 35.5 (C-5), 22.9 (C-4).

MS (ESI): *m/z* (%) = 561/563/565 (3/7/3) [M+H⁺].

HRESIMS (C₂₁H₁₉⁷⁹Br⁸¹BrN₆O₃): ber. 562.9866, gef. 562.9864.

2.6 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.6

4,5-Diiod-1-trityl-1H-imidazol (254)



Zu einer Lösung von 4,5-Diiodimidazol (**130**) (5 g, 15.6 mmol, 1 Äq.) und Triphenylmethylchlorid (5 g, 17.9 mmol, 1.1 Äq.) in DMF (15 mL) wurde langsam Triethylamin (2.5 mL, 17.9 mmol, 1.1 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf Eiswasser (100 mL) gegeben. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und über H₂SO₄ getrocknet. Die chromatographische Reinigung an Kieselgel (Isohexan/EtOAc (10:1)) lieferte **254** (4.4 g, 50 %) als farblosen Feststoff.

DC [Kieselgel, Isohexan/EtOAc (10:1)]: $R_f = 0.15$.

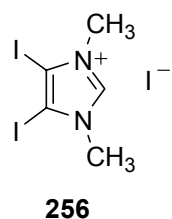
¹H-NMR (CDCl₃, 399.9 MHz): $\delta = 7.44$ -7.40 (m, 9H, Phenyl-CH), 7.29 (s, 1H, NCHN), 7.12-7.08 (m, 6H, Phenyl-CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): $\delta = 148.2$ (NCHN), 143.6 (3C, Phenyl-C_{quart}), 130.6 (NCCHN), 130.6 (6C, Phenyl-*o*-CH), 128.6 (6C, Phenyl-*m*-CH), 128.0 (3C, Phenyl-*p*-CH), 87.9 (ICN), 81.0 (ICN), 77.3 (CPh₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 562 (100) [M⁺], 435 (89), 243 (77), 165 (97).

HREIMS (C₂₂H₁₆I₂N₂): ber. 561.9403, gef. 561.9422.

4,5-Diiod-1,3-dimethyl-1H-imidazoliumiodid (256)



4,5-Diiodimidazol (2.96 g, 9.25 mmol, 1 Äq.) und wasserfreies Kaliumcarbonat (3.83 g, 27.71 mmol, 3 Äq.) wurden in trockenem DMF (15 mL) vorgelegt. Nach 10 min. wurde Methyljodid (2.88 mL, 46.27 mmol, 5 Äq.) zugegeben und 12 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser (100 mL) gegeben, abfiltriert und über H₂SO₄ getrocknet. Man erhielt **256** (2.82 g, 91 %) als farbloses Pulver.

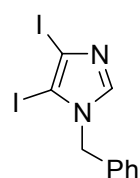
Schmp. 249 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 399.9 MHz): δ = 8.30 (s, 1H, NCHN), 3.83 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz): δ = 141.13 (NCHN), 95.23 (2C, Cl), 3.83 (s, 6H, NCH₃).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 348 (52) [M⁺], 333 (43), 253 (100).

1-Benzyl-4,5-diiodimidazol (257)



257

4,5-Diiodimidazol **130** (15 g, 47 mmol) wurde in 50 mL Dimethylformamid gelöst. Es wurde Kaliumcarbonat (11.8 g, 85 mmol) zugegeben und anschließend unter Rühren Benzylbromid (6.1 mL, 51 mmol) zugetropft. Die entstandene gelbliche Lösung ließ man über Nacht rühren. Nach Zugabe von 100 mL destilliertem Wasser fiel ein gelber Niederschlag aus.

Der Rückstand wurde abfiltriert, mit eisgekühltem Wasser gewaschen, mit Chloroform und Methanol aufgenommen und nochmals filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat (1:1)) gereinigt. Man erhielt **257** als gelblichen Feststoff (13.526 g, 70 %). Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Methanol kann **257** als farbloser feinkristalliner Feststoff erhalten werden.

Schmp.: 95 °C.

DC [Kieselgel, Petrolether/EtOAc (1:1)]: *R_f* = 0.57.

¹H-NMR (CDCl₃, 399.1 MHz): δ = 7.61 (s, 1H, NCHN), 7.35 (m, 3H, *m*- und *p*-Phenyl-*H*), 7.14 (m, 2H, *o*-Phenyl-*H*), 5.16 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ = 142.1 (NCHN), 135.5 (quart. C-Phenyl), 129.8 (2C, *m*-C-Phenyl), 129.2 (2C, *p*-C-Phenyl), 128.1 (*o*-C-Phenyl), 96.8 (ICN), 83.4 (ICN), 53.5 (NCH₂C).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 411 (4) [M+H⁺], 410 (36) [M⁺], 91 (100), 65 (12).

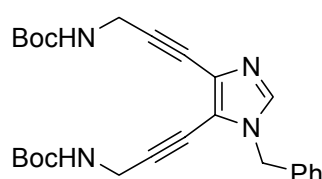
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm^{-1} , 3110, 3087, 3064, 3027, 2940, 2378, 1949, 1868, 1805, 1628, 1586, 1496, 1481, 1469, 1455, 1431, 1374, 1353, 1332, 1308, 1231, 1199, 1180, 1155, 1105, 1074, 1029, 1002, 939, 904, 842, 814, 772, 719, 693, 657, 632, 619, 573, 468, 427.

HREIMS ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{I}_2\text{N}_2$): ber. 409.8777, gef. 409.8758.

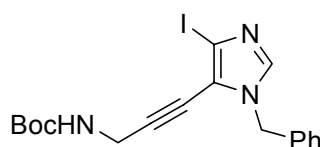
EA ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{I}_2\text{N}_2$): ber. C 29.29, H 1.97, N 6.83, I 61.91
gef. C 29.23, H 1.97, N 6.83, I 62.40.

{3-[1-Benzyl-5-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-prop-2-ynyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester (258)

[3-(3-Benzyl-5-iodo-3*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-ynyl]-carbaminsäure-*tert*-butyl ester (259)



258



259

1-Benzyl-4,5-diodimidazol **257** (5.78 g, 14 mmol) wurde in 100 mL trockenem THF gelöst und entgast. Dazu wurde unter Argon $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (491 mg,

0.7 mmol) und CuI (267 mg, 1.4 mmol) gegeben und nach 10 Minuten Diisopropylamin (12 mL, 84 mmol) zugegeben. Anschließend wurde eine Lösung von *N-tert*-Butoxycarbonyl-prop-2-ynylamin **44** (10.85 g, 70 mmol) in 50 mL THF langsam zugetropft. Nach 48 h bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert, eingeeengt und an Kieselgel chromatographisch gereinigt (Petrolether/EtOAc (1:1)). Man erhielt **258** (4.7 g, 72 %) als hellbraunen Feststoff. Als Nebenprodukt wurde das einfach gekuppelte Imidazol **259** (96 mg, 1 %) als hellbrauner Feststoff isoliert.

258:

Schmp.: 165 °C.

DC [Kieselgel, Petrolether/EtOAc (1:1)]: $R_f = 0.12$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 399.1 MHz): $\delta = 7.38$ (m, 1H, NCHN), 7.34 (m, 3H, Phenyl-*H*), 7.18 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 2H, Phenyl-*H*), 5.09 (s, 2H, NCH₂Phenyl), 4.87 (s, br, 2H, CNHC), 4.18 (d, $^3J = 5.1$ Hz, 4H, NCH₂CC), 1.45 (s, 18H, C(CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): $\delta = 155.3$ (2C, C=O), 137.4 (NCHN), 135.3 (Phenyl-C_{quart}), 129.0 (2C, Phenyl-*m*-CH), 128.7 (NCCN), 128.5 (Phenyl-*p*-CH), 127.7 (2C, Phenyl-*o*-CH), 119.1 (NCCN), 96.7, 88.5 (NHCH₂CC), 80.1 (2C, C(CH₃)₃), 76.2, 70.5 (NHCH₂CC), 49.9 (NCH₂Phenyl), 31.4 (2C, NHCH₂CC), 28.4 (C(CH₃)₃), 28.4 (C(CH₃)₃).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 465 (29) [M+H⁺], 91 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3422$ cm⁻¹, 2978, 2931, 1701, 1499, 1456, 1392, 1367, 1333, 1278, 1251, 1169, 1047, 1028, 911, 860, 783, 728, 698, 654.

HRFABMS (C₂₆H₃₃N₄O₄): ber. 465.2496, gef. 465.2445.

EA (C₂₆H₃₂N₄O₄): ber. C 67.22, H 6.94, N 12.06
gef. C 67.12, H 6.93, N 11.94.

259:

DC [Kieselgel, Petrolether/EtOAc (1:1)]: $R_f = 0.41$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 399.1 MHz): $\delta = 7.48$ (m, 1H, NCHN), 7.35 (m, 3H, Phenyl-*H*), 7.20 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 2H, Phenyl-*H*), 5.14 (s, 2H, NCH₂Phenyl), 4.83 (br. s, 2H, NH), 4.17 (d, $^3J = 5.2$ Hz, NCH₂CC), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz): $\delta = 155.2$ (C=O), 139.2 (NCHN), 135.0 (Phenyl-C_{quart}), 129.0 (Phenyl-*m*-CH), 128.5 (Phenyl-*p*-CH), 127.8 (Phenyl-*o*-CH), 121.1 (NCCIN), 96.4 (NHCH₂CC), 90.3 (NCICN), 80.2 (C(CH₃)₃), 71.1 (NHCH₂CC), 50.5 (NCH₂Phenyl), 31.4 (NHCH₂CC), 28.4 (C(CH₃)₃).

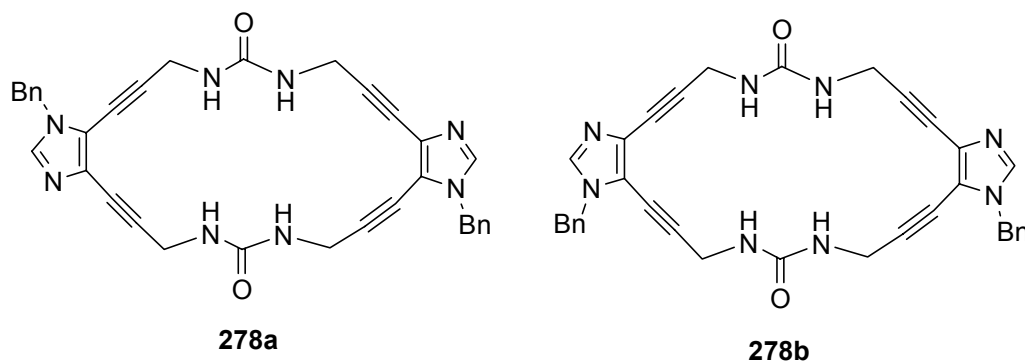
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 438 (8) [M+H⁺], 57 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3338 \text{ cm}^{-1}$, 3109, 2978, 2931, 1698, 1498, 1456, 1438, 1392, 1367, 1279, 1249, 1167, 1078, 1048, 1029, 999, 943, 912, 859, 756, 722, 696, 666, 648, 542.

UV (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 258 (4.36).

HRFABMS ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$): ber. 438.0673, gef. 438.0670.

14,26-Dibenzyl-5,7,12,14,19,21,26,28-octaaza-tricyclo[23.3.0.0*11,15*] octacos-1(25),11(15),12,27-tetraen-2,9,16,23-tetraen-6,20-dion (278a) und
14,28-Dibenzyl-5,7,12,14,19,21,26,28-octaaza-tricyclo[23.3.0.0*11,15*] octacos-1(25),11(15),12,26-tetraen-2,9,16,23-tetraen-6,20-dion (278b)



Eine Lösung des Bis-Alkynylimidazols **258** (255 mg, 0.55 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) wurde mit Trifluoressigsäure (10 mL, 130 mmol) versetzt. Nach 90 Minuten bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene braunschwarze Feststoff wurde in THF (1 L) gelöst. Es wurden Triphosgen (54 mg, 0.18 mmol) und Triethylamin (0.15 mL, 1.1 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde nach 4 d abfiltriert, im Vakuum eingedampft und chromatographisch an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3 \text{ aq.}$ (40:10:1)) gereinigt. Man erhielt ein Gemisch von **278a** und **278b** (51 mg, 33 %) als hellgelben Feststoff.

Schmp.: ab 170 °C Zers.

DC [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3 \text{ aq.}$ (70:10:1)]: $R_f = 0.40$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 399.1 MHz): δ = 7.85 (s, 2H, NCHN), 7.37-7.27 (m, 6H, Phenyl-*p*-CH + Phenyl-*m*-CH), 7.22 (d, 3J = 7 Hz, 4H, Phenyl-*o*-CH), 6.56-6.44 (m, br, 4H, NH), 5.16 (s, 4H, NCH₂Phenyl), 4.07 (d, 3J = 5.5 Hz, 8H, NCH₂CC).

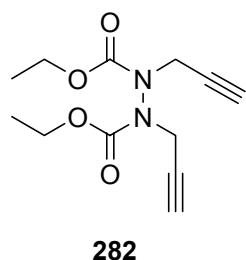
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz): δ = 156.9, 156.9, 156.8 (C=O), 138.4 (NCHN), 136.5 (Phenyl-C_{quart}), 128.7 (Phenyl-*m*-CH), 128.0, 128.0 (NCCN), 127.8 (Phenyl-*p*-CH), 127.4 (Phenyl-*o*-CH), 118.7, 118.7 (NCCN), 98.5, 98.4 (NHCH₂CC), 90.2, 90.1 (NHCH₂CC), 75.7, 75.6 (NHCH₂CC), 69.6, 69.5 (NHCH₂CC), 48.7 (NCH₂Phenyl), 30.0, 29.8 (NHCH₂CC).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 581 (27) [M+H⁺], 154 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3370 cm⁻¹, 3110, 3032, 2928, 2860, 2239, 1654, 1560, 1497, 1455, 1415, 1341, 1248, 1190, 1080, 988, 931, 820, 729, 698, 654, 458.

HREIMS (C₃₄H₂₉N₈O₂): ber. 581.2408, gef. 581.2371.

***N,N'*-di-prop-2-ynyl-*N,N'*-dicarbethoxyhydrazin (**282**)**



Zu einer Lösung von *sym*-Dicarbethoxyhydrazin (1 g, 5.68 mmol, 1 Äq.) in abs. DMF (10 mL) wurde bei 0 °C Natriumhydrid (60 % in Mineralöl, 0.5 g, 12.5 mmol, 2.2 Äq.) gegeben. Nach 5 min. wurde Propargylbromid (80 % in Toluol, 1.86 g, 12.5 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben. Zu der entstandenen Suspension wurde nach 2 h nochmals DMF(10 mL) gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit H₂O (100 mL) versetzt und mit EtOAc (4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene gelbe Öl wurde säulenchromatographisch (TMP/EtOAc (1:1)) an Kieselgel gereinigt. Das symmetrische Alkinyldiazin **282** (1.22 g, 85 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

Sdp.: 108 °C (8.4×10⁻² mbar).

DC [Kieselgel, TMP/EE (1:1)]: $R_f = 0.53$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 90 °C, 399.9 MHz): $\delta = 4.36$ (d, $^1J = 18.0$ Hz, 2H, NCH₂CC), 4.20 (d, $^1J = 18.0$ Hz, 2H, NCH₂CC), 4.13 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 4H, OCH₂CH₃), 3.06 (s, 2H, CH₂CCH), 1.21 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 6H, OCH₂CH₃).

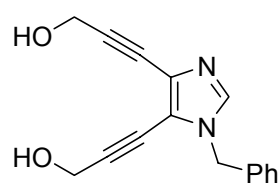
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 90 °C, 100.6 MHz): $\delta = 154.4$ (2C, C=O), 78.1 (2C, CH₂CCH), 75.0 (2C, CH₂CCH), 62.2 (2C, OCH₂CH₃), 38.8 (2C, NCH₂CCH), 14.1 (2C, OCH₂CH₃).

MS (EI+, 70 eV): m/z (%) = 253 (3) [M+H⁺], 207 (12) [M-OEt⁺], 179 (24) [M-COOEt⁺], 126 (100) [1/2 M⁺], 98 (18), 54 (24), 39 (26).

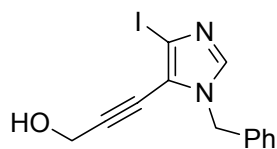
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3285$ cm⁻¹, 2985, 2937, 2126, 1720, 1468, 1426, 1381, 1343, 1302, 1233, 1176, 1133, 1095, 1054, 1023, 948, 869, 773, 761, 680.

HREIMS (C₁₂H₁₇N₂O₄): ber. 253.1188, gef. 253.1188.

3-[1-Benzyl-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-prop-2-in-1-ol (290) und 3-(3-Benzyl-5-iod-3*H*-imidazol-4-yl)-prop-2-in-1-ol (291)



290



291

Benzylgeschütztes Diiodimidazol **257** (5.3 g, 13 mmol, 1 Äq.) und Propargylalkohol (4.4 g, 78 mmol, 6 Äq.) wurden in THF (50 mL) gelöst und im Argonstrom entgast.

Anschließend wurden Kupfer(I)iodid (247 mg, 1.3 mmol, 10 mol-%) und PdCl₂(PPh₃)₂ (456 mg, 0.65 mmol, 5-mol-%) zugegeben. Nach 10 min rühren wurde Diisopropylamin (14.5 mL, 0.1 mol, 6 Äq.) zugegeben und 2 h unter Rückfluß erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, im Vakuum eingengt und an Kieselgel (CHCl₃/MeOH (10:1)) chromatographiert. Man erhielt **290** (2.76 g, 80 %) als gelbliches Öl. Als Nebenprodukt wurde das monosubstituierte Produkt **291** (441 mg, 10 %) erhalten.

290:

DC [Kieselgel, EtOAc]: $R_f = 0.23$.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 399.1 MHz): $\delta = 7.74$ (m, 1H, NCHN), 7.35-7.23 (m, 5H, Phenyl-*H*), 5.18 (s, 2H, $\text{HOCH}_2\text{Phenyl}$), 4.43 / 4.39 (s, 4H, HOCH_2CC).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100.6 MHz): $\delta = 137.2$ (NCHN), 133.1 (Phenyl- C_{quart}), 128.9 (C-4), 128.8 (2C, Phenyl-*m*-CH), 128.2 (Phenyl-*p*-CH), 127.6 (2C, Phenyl-*o*-CH), 120.09 (C-5), 100.5 / 92.8 (HOCH_2CC), 79.1 / 69.6 (HOCH_2CC), 51.2 / 51.0 (HOCH_2CC), 50.7 (NCH₂Phenyl).

MS (ESI): m/z (%) = 289 (94) [$\text{M}+\text{Na}^+$], 267 (100) [$\text{M}+\text{H}^+$].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3435$ cm^{-1} , 3064, 3032, 3003, 2951, 2926, 2854, 2236, 1721, 1639, 1586, 1548, 1495, 1451, 1431, 1398, 1379, 1344, 1330, 1312, 1232, 1200, 1178, 1158, 1096, 1080, 1036, 956, 855, 822, 794, 730, 698, 662, 628, 610, 500, 476, 446.

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 227 (4.55), 292 (4.46).

HRESIMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$): ber. 267.1134, gef. 267.1112.

291:

DC [Kieselgel, Isohexan/EtOAc (1:1)]: $R_f = 0.45$.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 399.1 MHz): $\delta = 7.78$ (m, 1H, NCHN), 7.40-7.26 (m, 5H, Phenyl-*H*), 5.12 (s, 2H, NCH₂Phenyl), 4.21 (s, 2H, HOCH_2CC).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100.6 MHz): $\delta = 140.1$ (NCHN), 136.1 (Phenyl- C_{quart}), 128.9 (2C, Phenyl-*m*-CH), 128.8 (Phenyl-*p*-CH), 127.7 (2C, Phenyl-*o*-CH), 121.3 (C-5), 98.6 (HOCH_2CC), 88.6 (Cl), 72.0 (HOCH_2CC), 50.1 (NCH₂Phenyl), 50.1 (HOCH_2CC).

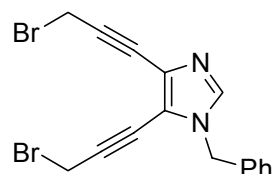
MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 339 (100) [$\text{M}+\text{H}^+$], 91 (88).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3271$ cm^{-1} , 3110, 3032, 2925, 2853, 2231, 2067, 1732, 1524, 1497, 1480, 1455, 1436, 1385, 1357, 1231, 1204, 1169, 1120, 1079, 1033, 992, 933, 818, 722, 696, 648, 611, 542, 456.

UV (MeOH): λ_{\max} ($\lg \epsilon$) = 256 (4.32).

HRFABMS ($C_{13}H_{12}IN_2O$): ber. 338.9994, gef. 339.0022.

1-Benzyl-4,5-bis-(3-brom-prop-1-ynyl)-1H-imidazol (**292**)



292

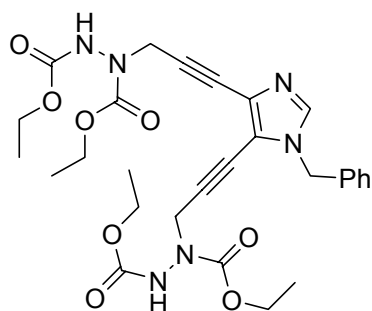
Zu einer Lösung des Diols **290** (151 mg, 0.57 mmol, 1 Äq.) und Tetrabromkohlenstoff (1.7 g, 5.13 mmol, 9 Äq.) in CH_2Cl_2 (30 mL) wurde eine Lösung von Triphenylphosphan (1.35 g, 5.13 mmol, 9 Äq.) in CH_2Cl_2 (15 mL) gegeben. Nach 1stdg. Rühren wurde mit Methanol (5 mL) gequenchet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc) erhielt man **292** (91 mg, 41 %) als gelbliches, nicht lagerungsstabiles Öl.

DC [Kieselgel, EtOAc]: R_f = 0.79.

1H -NMR ($CDCl_3$, 399.1 MHz): δ = 7.34 (m, 1H, NCHN), 7.38-7.14 (m, 5H, Phenyl-H), 5.05 (s, 2H, NCH₂Phenyl), 4.11 / 4.09 (s, 4H, BrCH₂CC).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ = 136.7 (NCHN), 133.5 (Phenyl-C_{quart}), 128.1 (2C, Phenyl-*m*-CH), 127.3 (C-4), 126.7 (Phenyl-*p*-CH), 126.3 (2C, Phenyl-*o*-CH), 117.8 (C-5), 93.9 / 86.4 (BrCH₂CC), 78.3 / 72.7 (BrCH₂CC), 49.1 (NCH₂Phenyl), 13.7 / 13.5 (BrCH₂CC).

***N*-(3-{1-Benzyl-5-[3-(*N,N'*-carbethoxy-hydrazino)-prop-1-ynyl]-1*H*-imidazol-4-yl}-prop-2-ynyl)-*N,N'*-dicarbethoxy-hydrazin (**293**)**



293

Zu einer Lösung von *N,N'*-Dicarbethoxyhydrazin (18 mg, 0.1 mmol, 1Äq.) in trockenem THF (70 mL) wurde langsam Natriumhydrid (4 mg, 0.15 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Nach 20 min. wurde eine Lösung des Dibromids **292** (40 mg, 0.1 mmol, 1 Äq.) in trockenem THF (10 mL) zugetropft. Nach 12 h bei Raumtemperatur wurde mit Puffer pH 7 gequenchet. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingengt und chromatographisch an Kieselgel (Isohexan/EtOAc (1:1)) gereinigt. Man erhielt **293** (11 mg, 38 %) als gelblichen Feststoff.

DC [Kieselgel, Isohexan/EtOAc (1:1)]: $R_f = 0.50$.

¹H-NMR (CD₃OD, 399.1 MHz): $\delta = 7.41$ (m, 1H, NCHN), 7.28-7.28 (m, 3H, Phenyl-*H*), 7.20-7.10 (m, 2H, Phenyl-*H*), 5.11 (s, 2H, NCH₂Phenyl), 4.58 (br. s, 4H, NCH₂CC), 4.20 / 4.18 (q, ³*J* = 6.9 Hz, 4H, OCH₂CH₃), 1.26 (m, 12 H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (CD₃OD, 100.6 MHz): $\delta = 155.6$ (4C, C=O), 137.4 (NCHN), 135.1 (Phenyl-*C*_{quart}), 129.1 (2C, Phenyl-*m*-CH), 128.5 (Phenyl-*p*-CH), 127.5 (2C, Phenyl-*o*-CH), 127.1 / 118.7 (NCCN), 94.7 / 86.7 (CH₂CC), 76.2 / 71.1 (CH₂CC), 63.1, 63.0, 62.2, 62.1 (OCH₂CH₃), 49.6 (NCH₂Phenyl), 40.9 (br, 2C, CH₂CC), 14.5 / 14.4 (OCH₂CH₃).

MS (FAB+, NBA): m/z (%) = 582 (26) [M⁺], 581 (100).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3430$ cm⁻¹, 2982, 2930, 2242, 1719, 1498, 1468, 1426, 1382, 1344, 1261, 1220, 1173, 1132, 1096, 1061, 1027, 964, 870, 762, 731, 700, 593.

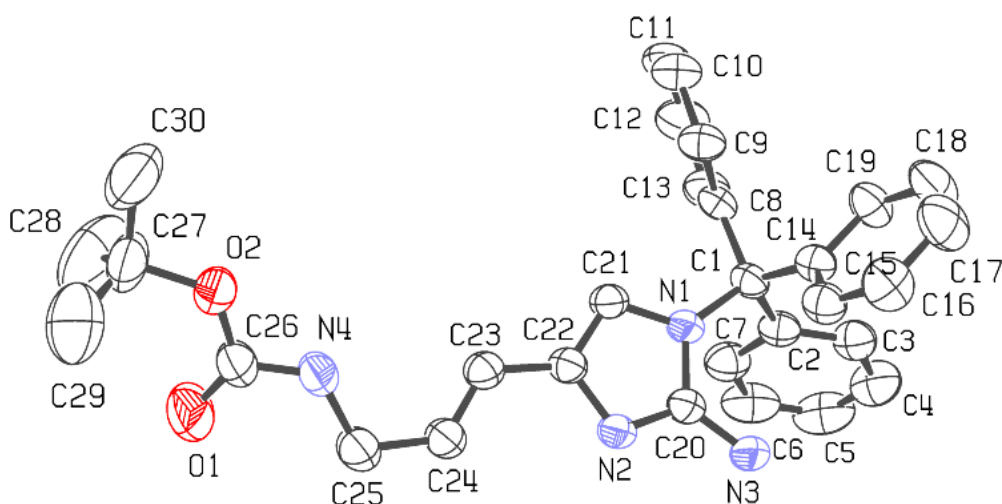
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 266 (4.68), 210 (4.87).

HRFABMS (C₂₈H₃₅N₆O₈): ber. 583.2516, gef. 583.2594.

V ANHANG

1 Kristallstrukturdaten

1.1 Einkristall-Strukturanalyse von 137



Kristallstrukturdaten von **137**:

Kenn-Nummer: M2450; Summenformel: $C_{30}H_{32}N_4O_2 \cdot \frac{1}{2} C_4H_8O_2$; $M_r = 524.65$; Temperatur 295(2) K; Strahlung Mo- K_α $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes: $-14 \leq h \leq 0$, $-17 \leq k \leq 18$, $-18 \leq l \leq 19$; triklin; Raumgruppe $P\bar{1}$; $a = 13.073(2)$ Å, $\alpha = 112.922(12)^\circ$; $b = 15.952(3)$ Å, $\beta = 98.736(10)^\circ$; $c = 16.693(2)$ Å, $\gamma = 105.612(13)^\circ$; Volumen 2955.8(7) Å³; $Z = 4$; $\rho_{\text{calcd.}} = 1.179$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.077$ mm⁻¹; $F(000)$ 1120; Kristallabmessungen 0.53 x 0.43 x 0.23 mm; 9707 gesammelte Reflexe; 9238 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.0178$]; Strukturlösung SHELXS86; Strukturverfeinerung SHELXL93; max. und min. Transmissionen 0.9989 und 0.9196; Güte der Anpassung F^2 1.093; endverfeinerte Parameter R [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0676$, $wR2 = 0.1716$, alle Daten $R1 = 0.0988$, $wR2 = 0.1980$; Restelektronendichte 0.369 und -0.295 eÅ⁻³.

Die kristallographischen Daten von **137** sind im Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 204005) abgelegt.

Tabelle 6: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (\AA^2) von **137**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	Y	z	U(eq)
O1	0.0792(3)	0.7553(2)	1.3668(2)	0.1112(12)
O2	-0.0412(2)	0.6124(2)	1.3482(2)	0.0702(7)
N1	0.2073(2)	0.3089(2)	0.9556(2)	0.0446(6)
N2	0.1878(2)	0.4492(2)	0.9731(2)	0.0447(6)
N3	0.2361(3)	0.3661(2)	0.8428(2)	0.0608(8)
N4	0.0399(2)	0.6140(2)	1.2432(2)	0.0621(8)
C1	0.2363(2)	0.2197(2)	0.9183(2)	0.0434(7)
C2	0.3482(2)	0.2505(2)	0.8975(2)	0.0464(7)
C3	0.3671(3)	0.1978(3)	0.8174(2)	0.0558(8)
C4	0.4684(3)	0.2300(3)	0.8012(3)	0.0737(11)
C5	0.5510(3)	0.3143(4)	0.8649(4)	0.0820(13)
C6	0.5339(3)	0.3681(3)	0.9457(3)	0.0749(11)
C7	0.4330(3)	0.3367(3)	0.9618(2)	0.0612(9)
C8	0.2472(2)	0.1808(2)	0.9899(2)	0.0446(7)
C9	0.1515(3)	0.1308(2)	1.0036(2)	0.0550(8)
C10	0.1565(3)	0.0913(3)	1.0634(3)	0.0669(10)
C11	0.2572(4)	0.0999(3)	1.1109(3)	0.0735(11)
C12	0.3517(3)	0.1485(3)	1.0989(3)	0.0741(11)
C13	0.3476(3)	0.1894(2)	1.0390(2)	0.0591(9)
C14	0.1437(2)	0.1389(2)	0.8323(2)	0.0439(7)
C15	0.0622(3)	0.1562(2)	0.7849(2)	0.0516(8)
C16	-0.0202(3)	0.0812(3)	0.7091(3)	0.0687(10)
C17	-0.0233(4)	-0.0135(3)	0.6793(3)	0.0803(12)
C18	0.0575(3)	-0.0316(3)	0.7246(3)	0.0745(11)
C19	0.1394(3)	0.0428(2)	0.8002(2)	0.0573(8)
C20	0.2129(3)	0.3757(2)	0.9217(2)	0.0455(7)
C21	0.1779(2)	0.3466(2)	1.0356(2)	0.0428(7)
C22	0.1657(2)	0.4317(2)	1.0447(2)	0.0423(7)
C23	0.1357(2)	0.4986(2)	1.1167(2)	0.0472(7)
C24	0.1323(3)	0.5835(2)	1.1234(2)	0.0531(8)
C25	0.0975(3)	0.6539(2)	1.1919(3)	0.0666(10)
C26	0.0308(3)	0.6684(2)	1.3234(2)	0.0625(9)
C27	-0.0724(4)	0.6516(3)	1.4317(3)	0.0855(13)
C28	0.0254(6)	0.6993(6)	1.5121(3)	0.167(3)
C29	-0.1272(7)	0.7233(6)	1.4280(5)	0.168(3)
C30	-0.1543(5)	0.5627(4)	1.4282(4)	0.126(2)

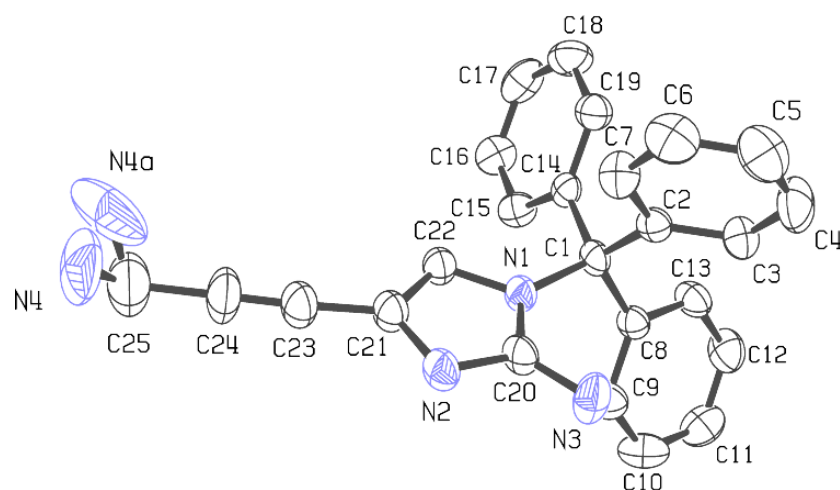
Tabelle 7: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
O1-C26	1.205(4)	C1-C8	1.552(4)	C14-C15	1.381(4)
O2-C26	1.345(4)	C2-C3	1.376(4)	C14-C19	1.395(4)
O2-C27	1.460(4)	C2-C7	1.393(5)	C15-C16	1.380(5)
N1-C20	1.380(4)	C3-C4	1.393(5)	C16-C17	1.380(5)
N1-C21	1.396(4)	C4-C5	1.363(6)	C17-C18	1.365(6)
N1-C1	1.492(3)	C5-C6	1.378(6)	C18-C19	1.373(5)
N2-C20	1.314(4)	C6-C7	1.386(5)	C21-C22	1.361(4)
N2-C22	1.382(4)	C8-C13	1.380(4)	C22-C23	1.452(4)
N3-C20	1.355(4)	C8-C9	1.394(4)	C23-C24	1.328(4)
N4-C26	1.326(4)	C9-C10	1.376(5)	C24-C25	1.486(4)
N4-C25	1.438(4)	C10-C11	1.371(5)	C27-C28	1.474(7)
C1-C14	1.543(4)	C11-C12	1.360(6)	C27-C30	1.503(7)
C1-C2	1.550(4)	C12-C13	1.392(5)	C27-C29	1.519(8)

Tabelle 8: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C26-O2-C27	123.1(3)	C6-C7-C2	120.9(4)	N3-C20-N1	125.0(3)
C20-N1-C21	105.4(2)	C13-C8-C9	117.4(3)	C22-C21-N1	106.7(2)
C20-N1-C1	126.8(2)	C13-C8-C1	123.2(3)	C21-C22-N2	109.8(2)
C21-N1-C1	127.5(2)	C9-C8-C1	119.3(3)	C21-C22-C23	128.2(3)
C20-N2-C22	106.1(2)	C10-C9-C8	121.5(3)	N2-C22-C23	121.9(2)
C26-N4-C25	123.4(3)	C11-C10-C9	120.1(4)	C24-C23-C22	124.4(3)
N1-C1-C14	110.2(2)	C12-C11-C10	119.4(3)	C23-C24-C25	127.9(3)
N1-C1-C2	106.8(2)	C11-C12-C13	120.9(4)	N4-C25-C24	113.6(3)
C14-C1-C2	111.7(2)	C8-C13-C12	120.6(3)	O1-C26-N4	124.8(3)
N1-C1-C8	109.4(2)	C15-C14-C19	117.3(3)	O1-C26-O2	125.3(3)
C14-C1-C8	107.9(2)	C15-C14-C1	123.3(3)	N4-C26-O2	109.9(3)
C2-C1-C8	110.8(2)	C19-C14-C1	119.4(3)	O2-C27-C28	110.9(4)
C3-C2-C7	118.2(3)	C16-C15-C14	121.2(3)	O2-C27-C30	103.2(3)
C3-C2-C1	123.1(3)	C17-C16-C15	120.4(3)	C28-C27-C30	112.1(5)
C7-C2-C1	118.7(3)	C18-C17-C16	119.1(3)	O2-C27-C29	108.6(4)
C2-C3-C4	120.8(4)	C17-C18-C19	120.6(3)	C28-C27-C29	110.8(6)
C5-C4-C3	120.5(4)	C18-C19-C14	121.3(3)	C30-C27-C29	111.0(5)
C4-C5-C6	119.7(4)	N2-C20-N3			
C5-C6-C7	119.9(4)	N2-C20-N1			

1.2 Einkristall-Strukturanalyse von **138**



Kristallstrukturdaten von **138**:

Kenn-Nummer: M2513; Summenformel: $C_{25}H_{22}N_4 \cdot 2 CH_3OH$; $M_r = 442.55$; Temperatur 295(2) K; Strahlung Mo- $K\alpha$ $\lambda = 0.71073$ Å; gemessene Indizes: $-9 \leq h \leq 9$, $-10 \leq k \leq 9$, $15 \leq l \leq 0$; triklin; Raumgruppe $P\bar{1}$; $a = 9.162(2)$ Å, $\alpha = 72.87(2)^\circ$; $b = 9.893(2)$ Å, $\beta = 81.89(2)^\circ$; $c = 14.829(3)$ Å, $\gamma = 70.94(2)^\circ$; Volumen $1212.5(4)$ Å³; $Z = 2$; $\rho_{\text{calcd.}} = 1.212$ g/cm³; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.078$ mm⁻¹; $F(000)$ 472; Kristallabmessungen 0.53 x 0.33 x 0.23 mm; 2990 gesammelte Reflexe; 2854 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.0332$]; Strukturlösung SHELXS86; Strukturverfeinerung SHELXL93; Güte der Anpassung F^2 1.082; endverfeinerte Parameter R [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0661$, $wR2 = 0.1530$, alle Daten $R1 = 0.1019$, $wR2 = 0.1821$; Restelektronendichte 0.283 und -0.283 eÅ⁻³.

Die kristallographischen Daten von **138** sind im Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 204006) abgelegt.

Tabelle 9: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (\AA^2) von **138**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
N1	0.1060(4)	0.1199(4)	0.7612(2)	0.0338(9)
N2	0.1268(4)	0.0935(4)	0.9138(2)	0.0414(9)
N3	-0.0488(4)	-0.0096(4)	0.8771(2)	0.0564(11)
N4	0.6194(11)	0.2313(9)	1.0230(10)	0.101(5)
N4A	0.6584(23)	0.2262(27)	0.9565(26)	0.123(12)
C1	0.0628(4)	0.0969(4)	0.6739(3)	0.0308(10)
C2	0.1023(4)	-0.0722(4)	0.6915(3)	0.0317(10)
C3	0.0068(5)	-0.1427(5)	0.6722(3)	0.0412(11)
C4	0.0502(6)	-0.2952(5)	0.6903(4)	0.0605(14)
C5	0.1915(7)	-0.3808(5)	0.7272(4)	0.0639(15)
C6	0.2884(6)	-0.3133(5)	0.7461(3)	0.0577(14)
C7	0.2450(5)	-0.1611(5)	0.7286(3)	0.0456(12)
C8	-0.1088(5)	0.1810(4)	0.6554(3)	0.0318(10)
C9	-0.2079(5)	0.2605(5)	0.7138(3)	0.0450(12)
C10	-0.3612(6)	0.3349(5)	0.6914(3)	0.0549(13)
C11	-0.4169(5)	0.3336(5)	0.6114(4)	0.0530(13)
C12	-0.3188(5)	0.2598(5)	0.5511(3)	0.0503(13)
C13	-0.1668(5)	0.1859(5)	0.5723(3)	0.0406(11)
C14	0.1577(4)	0.1638(4)	0.5882(3)	0.0298(10)
C15	0.1355(5)	0.3154(5)	0.5624(3)	0.0397(11)
C16	0.2128(5)	0.3806(5)	0.4841(3)	0.0482(12)
C17	0.3098(5)	0.2963(6)	0.4280(3)	0.0536(13)
C18	0.3320(5)	0.1468(6)	0.4524(3)	0.0538(13)
C19	0.2564(5)	0.0796(5)	0.5324(3)	0.0402(11)
C20	0.0580(5)	0.0638(5)	0.8527(3)	0.0367(11)
C21	0.2288(5)	0.1679(5)	0.8593(3)	0.0398(11)
C22	0.2177(5)	0.1831(4)	0.7668(3)	0.0351(10)
C23	0.3286(6)	0.2185(5)	0.8991(3)	0.0503(13)
C24	0.4134(6)	0.2638(7)	0.9261(3)	0.067(2)
C25	0.5167(8)	0.3284(8)	0.9563(4)	0.085(2)

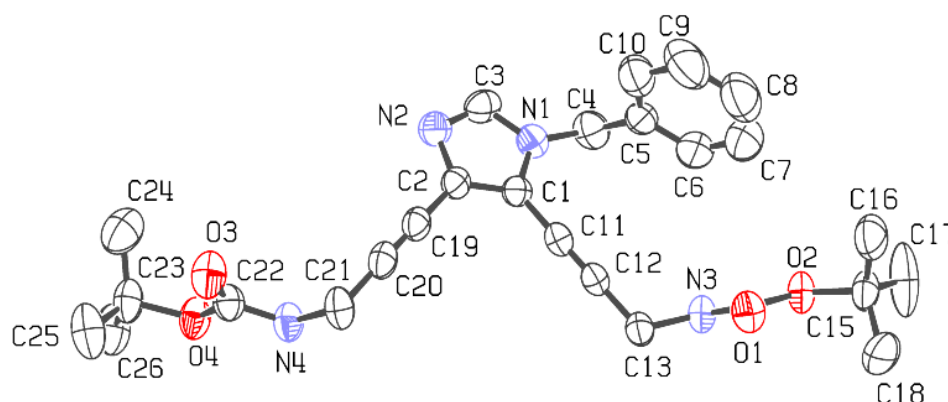
Tabelle 10: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
N1-C20	1.375(5)	C2-C3	1.387(6)	C12-C13	1.377(6)
N1-C22	1.385(5)	C2-C7	1.397(6)	C14-C19	1.378(6)
N1-C1	1.504(5)	C3-C4	1.381(6)	C14-C15	1.387(6)
N2-C20	1.320(5)	C4-C5	1.380(7)	C15-C16	1.375(6)
N2-C21	1.397(5)	C5-C6	1.371(7)	C16-C17	1.376(6)
N3-C20	1.351(5)	C6-C7	1.378(6)	C17-C18	1.367(7)
N4-C25	1.378(9)	C8-C9	1.381(6)	C18-C19	1.391(6)
N4A-C25	1.359(14)	C8-C13	1.391(5)	C21-C22	1.350(5)
C1-C2	1.540(5)	C9-C10	1.392(6)	C21-C23	1.436(6)
C1-C8	1.539(5)	C10-C11	1.360(6)	C23-C24	1.177(6)
C1-C14	1.542(5)	C11-C12	1.367(6)	C24-C25	1.479(7)

Tabelle 11: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C20-N1-C22	106.2(3)	C6-C5-C4	119.5(5)	C15-C16-C17	120.2(4)
C20-N1-C1	126.4(3)	C5-C6-C7	120.3(5)	C18-C17-C16	119.4(4)
C22-N1-C1	126.8(3)	C6-C7-C2	121.2(4)	C17-C18-C19	120.8(4)
C20-N2-C21	105.4(3)	C9-C8-C13	117.2(4)	C14-C19-C18	120.0(4)
N1-C1-C2	105.7(3)	C9-C8	123.9(3)	N2-C20-N3	124.2(4)
N1-C1-C8	110.2(3)	C13-C1	118.8(3)	N2-C20-N1	111.5(4)
C2-C1-C8	113.6(3)	C8-C9-C10	120.2(4)	N3-C20-N1	124.3(3)
N1-C1-C14	108.7(3)	C11-C10-C9	121.5(4)	C22-C21-N2	109.9(3)
C2-C1-C14	111.7(3)	C10-C11-C12	118.9(4)	C22-C21-C23	126.8(4)
C8-C1-C14	106.9(3)	C11-C12-C13	120.2(4)	N2-C21-C23	123.3(4)
C3-C2-C7	117.5(4)	C12-C13-C8	121.8(4)	C21-C22-N1	106.9(4)
C3-C2-C1	124.5(3)	C19-C14-C15	118.6(4)	C24-C23-C21	175.9(5)
C7-C2-C1	118.0(3)	C19-C14-C1	122.2(4)	C23-C24-C25	176.9(6)
C4-C3-C2	121.2(4)	C15-C14-C1	119.0(4)	N4A-C25-C24	104.2(15)
C3-C4-C5	120.3(4)	C16-C15-C14	121.0(4)	N4-C25-C24	115.3(6)

1.3 Einkristall-Strukturanalyse von 258



Kristallstrukturdaten von **258**:

Kenn-Nummer: gn219; Summenformel: $C_{26}H_{32}N_4O_4$; $M_r = 464.56$; Temperatur 200 K; Strahlung Mo- K_{α} $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$; gemessene Indizes: $-18 \leq h \leq 18$, $-17 \leq k \leq 17$, $-20 \leq l \leq 20$; monoklin; Raumgruppe C2/c; $a = 17.2388(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $b = 15.8219(4) \text{ \AA}$, $\beta = 92.5160(10)^\circ$; $c = 18.9509(6) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$; Volumen $5163.9(2) \text{ \AA}^3$; $Z = 8$; $\rho_{\text{calcd.}} = 1.195 \text{ g/cm}^3$; Absorptionskoeffizient $\mu = 0.082 \text{ mm}^{-1}$; F(000) 1984; Kristallabmessungen $0.05 \times 0.10 \times 0.14 \text{ mm}$; 30891 gesammelte Reflexe; 3585 unabhängige Reflexe [$R(\text{int}) = 0.122$]; Strukturlösung SIR97; Strukturverfeinerung SHELXL97; Güte der Anpassung F^2 1.041; endverfeinerte Parameter R [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0533$, $wR2 = 0.1287$, alle Daten $R1 = 0.0914$, $wR2 = 0.1452$; Restelektronendichte 0.19 und -0.16 e\AA^{-3} .

Tabelle 12: Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (\AA^2) von **258**. $U(\text{eq})$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} -Tensors.

Atom	x	y	z	U(eq)
O1	0.23084(11)	0.58267(13)	0.13264(11)	0.0582(8)
O2	0.30393(11)	0.68104(12)	0.19134(10)	0.0563(7)
O3	-0.29470(12)	0.26613(13)	0.34600(12)	0.0682(9)
O4	-0.35255(11)	0.37710(12)	0.39978(11)	0.0604(8)
N1	0.12307(13)	0.47759(15)	0.45638(13)	0.0529(9)
N2	0.02671(15)	0.39077(16)	0.48052(13)	0.0579(10)
N3	0.18493(12)	0.65871(14)	0.22331(12)	0.0512(8)
N4	-0.25232(13)	0.40105(15)	0.33575(13)	0.0552(9)
C1	0.07190(16)	0.47985(17)	0.39843(15)	0.0447(10)
C2	0.01292(16)	0.42575(16)	0.41453(15)	0.0461(10)
C3	0.0929(2)	0.4236(2)	0.50296(17)	0.0619(11)
C4	0.19506(19)	0.5263(2)	0.46482(18)	0.0682(12)
C5	0.25531(17)	0.5001(2)	0.41462(17)	0.0581(11)
C6	0.2914(2)	0.5601(3)	0.3753(2)	0.0803(16)
C7	0.3477(3)	0.5386(4)	0.3302(2)	0.106(2)
C8	0.3678(3)	0.4566(4)	0.3219(3)	0.110(2)
C9	0.3330(2)	0.3949(3)	0.3592(3)	0.114(2)
C10	0.2761(2)	0.4184(3)	0.4066(2)	0.0882(16)
C11	0.08397(15)	0.52957(18)	0.33764(16)	0.0456(10)
C12	0.09551(15)	0.56998(18)	0.28598(16)	0.0463(10)
C13	0.10904(16)	0.61917(19)	0.22202(15)	0.0528(10)
C14	0.23927(15)	0.63598(17)	0.17842(15)	0.0457(10)
C15	0.36946(17)	0.67812(19)	0.14246(17)	0.0595(11)
C16	0.4055(2)	0.5925(2)	0.1427(2)	0.0917(18)
C17	0.4229(3)	0.7432(3)	0.1744(3)	0.133(2)
C18	0.3412(2)	0.7033(3)	0.0695(2)	0.1177(19)
C19	-0.05489(18)	0.40718(17)	0.37240(17)	0.0497(11)
C20	-0.11217(19)	0.39332(17)	0.33680(17)	0.0529(11)
C21	-0.18557(16)	0.3808(2)	0.29481(17)	0.0608(11)
C22	-0.29940(16)	0.34092(19)	0.35950(16)	0.0515(11)
C23	-0.41080(18)	0.3252(2)	0.43479(18)	0.0656(12)
C24	-0.3705(2)	0.2676(2)	0.4883(2)	0.0949(17)
C25	-0.4610(2)	0.2779(2)	0.3801(2)	0.0909(16)
C26	-0.4583(2)	0.3925(2)	0.4706(2)	0.0864(16)

Tabelle 13: Bindungslängen (Å).

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
O1-C14	1.214(3)	N3-C14	1.342(3)	C9-C10	1.409(6)
O2-C14	1.337(3)	N4-C21	1.452(4)	C11-C12	1.193(4)
O2-C15	1.493(4)	N4-C22	1.341(4)	C12-C12	1.468(4)
O3-C22	1.214(4)	C1-C11	1.418(4)	C15-C16	1.490(4)
O4-C22	1.346(3)	C1-C2	1.374(4)	C15-C18	1.500(5)
O4-C23	1.477(4)	C2-C19	1.417(4)	C15-C17	1.492(6)
N1-C1	1.379(4)	C4-C5	1.497(5)	C19-C20	1.192(5)
N1-C3	1.349(4)	C5-C6	1.373(5)	C20-C21	1.478(4)
N1-C4	1.464(4)	C5-C10	1.352(6)	C23-C26	1.521(5)
N2-C2	1.379(4)	C6-C7	1.364(6)	C23-C24	1.510(5)
N2-C3	1.308(4)	C7-C8	1.354(9)	C23-C25	1.518(5)
N3-C13	1.449(4)	C8-C9	1.360(8)		

Tabelle 14: Bindungswinkel (°).

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C14-O2-C15	121.2(2)	N1-C4-C5	119.8(3)	O2-C15-C16	110.7(2)
C22-O4-C23	120.8(2)	C4-C5-C6	118.1(3)	C17-C15-C18	111.1(3)
C1-N1-C3	106.6(2)	C6-C5-C10	122.1(3)	C16-C15-C17	112.1(3)
C1-N1-C4	125.7(2)	C5-C6-C7	121.3(4)	C16-C15-C18	111.3(3)
C3-N1-C4	125.7(3)	C6-C7-C8	120.3(5)	C2-C19-C20	178.3(3)
C2-N2-C3	104.4(2)	C7-C8-C9	120.4(5)	C19-C20-C21	176.3(3)
C13-N3-C3	121.9(2)	C8-C9-C10	118.5(5)	N4-C21-C20	111.3(3)
C13-N3-C14	121.9(2)	C5-C10-C9	121.3(4)	O3-C22-O4	126.0(3)
C21-C4-C22	105.1(2)	C1-C11-C12	178.3(3)	O3-C22-N4	125.0(3)
N1-C1-C2	123.4(2)	C11-C12-C13	179.4(3)	O4-C22-N4	109.0(2)
N1-C1-C11	131.5(3)	N3-C13-C12	113.0(2)	C24-C23-C26	111.3(3)
C2-C1-C11	110.6(2)	O1-C14-O2	125.0(2)	C25-C23-C26	110.4(3)
N2-C2-C1	122.2(3)	O1-C14-N3	125.0(2)	C24-C23-C25	113.1(3)
N2-C2-C19	127.2(3)	O2-C14-N3	109.9(2)	O4-C23-C24	109.6(2)
C1-C2-C19	113.2(3)	O2-C15-17	101.4(3)	O4-C23-C25	110.2(3)
N1-C3-N2	113.2(3)	O2-C15-C18	109.9(2)	O4-C23-C26	101.6(2)

VI ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Äq.	Äquivalente
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	tert-Butoxycarbonyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CHD	Cyclohexadien
d	Tag(e)
DC	Dünnschichtchromatographie
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ED ₅₀	Dosis, bei der nach einmaliger Exposition 50% der Population eine spezifische Wirkung zeigen.
EI	Elektronenstoßionisation
Enz	Enzym
ESI	Elektronensprayionisation
FAB	Fast Atom Bombardment
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HR	high resolution
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
IC ₅₀	Konzentration, bei der eine halbmaximale Hemmung erreicht wird.
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarotspektroskopie
LD ₅₀	Letale Dosis, bei der nach einmaliger Exposition 50% der Population sterben.
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Me	Methyl
min	Minute(n)
NBS	<i>N</i> -Brom-Succinimid

NCS	<i>N</i> -Chlor-Succinimid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Ph	Phenyl
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Red-Al	Natrium-(2-methoxy-ethoxy)-aluminiumhydrid
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
SEM	(2-Trimethylsilyl)ethoxymethyl
SG	Schutzgruppe
TBABr	Tetraethylammoniumbromid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Zers.	Zersetzung

VII LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Gruner, H.-E.; Hannemann, H.-J.; Hartwich, G.; Kiliyas, R. *Urania Tierreich Wirbellose Tiere 1. (Protozoa bis Echiurida)*, Urania, Leipzig, **1993**, S. 109ff.
- 2 *Brockhaus Enzyklopädie*, F.A. Brockhaus, Wiesbaden, **1973**, S. 98.
- 3 Brümmer, F.; Nickel, M.; Internetpublikation <http://www.uni-stuttgart.de/wechselwirkungen/ww2002/bruemmer.pdf>, **2002**, Universität Stuttgart;
- 4 Fattorusso, E.; Minale, L.; Sodano, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1972**, *1*, 16-18.
- 5 Kreuter, H. M.; Leake, R. E.; Rinaldi, F.; Müller-Klieser, W.; Maidhof, A.; Müller, W. E. G.; Schröder, H. C. *Comp. Biochem. Physiol.* **1990**, *97*, 151-158.
- 6 (a) Natori, T.; Koezuka, Y.; Higa, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5591-5592; (b) Natori, T.; Morita, M.; Akimoto, K.; Koezuka, Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2771-2784.
- 7 (a) Morita, M.; Motoki, K.; Akimoto, K.; Natori, T.; Sakai, T.; Sawa, E.; Yamaji, K.; Koezuka, Y.; Kobayashi, E.; Fukushima, H. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2176-2187; (b) Sakai, T.; Naidenko, O.; Iijima, H.; Kronenberg, M.; Koezuka, Y. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1836-1841.
- 8 (a) Hirata, Y.; Uemura, D. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *58*, 701-710; (b) Pettit, G. R.; Herlad, C. L.; Boyd, M. R.; Leet, J. E.; Dufresne, C.; Doubek, D. L.; Schmidt, J. M.; Cerny, R. L.; Hooper, J. N. A.; Rützler, K. C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3340-3342.
- 9 Sakai, R.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404-6405.
- 10 El Sayed, K. A.; Kelly, M.; Kara, U. A. K.; Ang, K. K. H.; Katsuyama, I.; Dunbar, D.C.; Khan, A. A.; Hamann, M. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1804-1808.
- 11 Hamann, M. T. *Curr. Pharm. Design* **2003**, *9*, 879-889.
- 12 Baldwin, J. E.; Whitehead, R.C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059-2062.
- 13 Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C.; Boughtflower, R. J.; Mutton, I. M.; Upton, R. J. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2806-2808.
- 14 (a) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Smrcková, S.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6919-6922; (b) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3154-3161.
- 15 Hoffmann, H.; Lindel, T. *Synthesis* **2003**, 1753-1783.
- 16 Al Mourabit, A.; Potier, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237-243.
- 17 Alexis-Biochemicals, <http://www.alexis-corp.com>, Produkt-Nr. ALX 350-291.
- 18 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.
- 19 Lindel, T.; Hochgürtel, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2806-2809;
- 20 Hochgürtel, M. Dissertation 2000, Ruprecht-Karls-Universität.
- 21 Kawasaki, I.; Sakaguchi, N.; Fukushima, N.; Fujioka, N.; Nikaido, F.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4377-4380.

-
- 22 Lovely, C. J.; Du, H.; Dias, H. V. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1319-1322.
- 23 He, Y.; Chen, Y.; Wu, H.; Lovely, C. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3623-3626.
- 24 Forenza, S.; Minale, L.; Riccio, R.; Fattorusso, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1129-1130.
- 25 Von der Eltz, B. *Diplomarbeit* **2003**, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- 26 Assmann, M.; Zea, S., Köck, M. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1593-1595.
- 27 Garcia, E. E.; Benjamin, L. E.; Fryer, R. I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 78-79.
- 28 Chanas, B.; Pawlik, J. R.; Lindel, T.; Fenical, W. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1996**, *208*, 185-196.
- 29 Lindel, T.; Hoffmann, H.; Hochgürtel, M.; Pawlik, J. R. *J. Chem. Ecol.* **2000**, *26*, 1477-1496.
- 30 Storey, B. T.; Sullivan, W. W.; Moyer, C. L. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3118-3120.
- 31 Friedel, M.; Lindel, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2779-2781.
- 32 Peterlin-Mašič, L.; Kikelj, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7073-7105.
- 33 Tsukamoto, S.; Kato, H.; Hirota, H.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 501-503.
- 34 De Nanteuil, G.; Ahond, A.; Poupat, C.; Thoison, O.; Potier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 813-816.
- 35 Daninos-Zeghal, S.; Al Mourabit, A.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7605-7614.
- 36 Little, T. L.; Webber, S. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7299-7305.
- 37 Foley, L. H.; Büchi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1776-1777.
- 38 Olofson, A.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1248-1253.
- 39 Berrée, F.; Girard-Le Bleis, P.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4935-4938.
- 40 Wright, A. E.; Chiles, S. A.; Cross, S. S. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1684-1686.
- 41 Bailey, D. M.; Johnson, R. E. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1300-1302.
- 42 Richelle-Maurer, E.; De Kluiver, M. J.; Feio, S.; Gaudêncio, S.; Gaspar, H.; Gomez, R.; Tavares, R.; Van de Vyver, G.; Van Soest, R. W. M. *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 1073-1091.
- 43 Andrade, P.; Willoughby, R.; Pomponi, S. A.; Kerr, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4775-4778.
- 44 Van Pee, K.-H. *Arch. Microbiol.* **2001**, *175*, 250-258.
- 45 Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Mangoni, A.; Tagliatalata-Scafati, O. *Tetrahedron* **1996**, *62*, 13713-13720.
- 46 (a) Kitagawa, I.; Kobayashi, M.; Kitanaka, K.; Kido, M.; Kyogoku, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2321-2328; (b) Braekman, J.-C.; Daloze, D.; Stoller, C.; van Soest, R. W. M. *Biochem. Syst. Ecol.* **1992**, *20*, 417-431.
- 47 Lindel, T.; Hochgürtel, M.; Assmann, M.; Köck, M. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1566-1569.
- 48 (a) Le Pennec, G.; Perovic, S.; Shokry, A.; Ammar, M.; Grebenjuk, V. A.; Steffen, R.; Brümmer, F.; Müller, W. E. G. *J. Biotech.* **2003**, *100*, 93-108; (b) Nickel, M.; Brümmer, F. *J. Biotechnology* **2002**, *100*, 147-159; (c) Osinga, R.; Tramper, J.; Wijffels, R. H. *Mar. Biotechnol.* **1999**, *1*, 509-532.

-
- 49 Minale, L.; Ricchio, R.; Sodano, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *35*, 609-612.
- 50 Nakamura, H.; Ohizumi, Y.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2475-2478.
- 51 Chevolot, L.; Padua, S.; Ravi, B. N.; Blyth, P. C.; Scheuer, P. J. *Heterocycles* **1977**, *7*, 891-894.
- 52 Kobayashi, J.; Inaba, K.; Tsuda, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16679-16682.
- 53 Ahond, A.; Bedoya-Zurita, M.; Colin, M.; Fizames, C.; Laboute, P.; Lavelle, F.; Laurent, D.; Poupat, C.; Pusset, J.; Pusset, M.; Thoison, O.; Potier, P. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1988**, *307*, 145-148.
- 54 Tsuda, M.; Uemoto, H.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5709-5712.
- 55 Fattorusso, E.; Tagliatalata-Scafati, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9917-9922.
- 56 Cimino, G.; De Rosa, S.; De Stefano, S.; Mazzarella, L.; Puliti, R.; Sodano, G.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 767-768.
- 57 D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Chiasera, G.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1895-1902.
- 58 Fedoreev, S. A.; Il'in, S. G.; Utkina, N. K.; Maksimov, O. B.; Reshetnyak, M. V.; Antipin, M.; Struchkov, T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3487-3492.
- 59 Sharma, G. M.; Burkholder, P. R.; *J. Chem. Soc. D: Chem. Comm.* **1971**, 151-152.
- 60 Fedoreev, S. A.; Utkina, N. K.; Il'in, S. G.; Reshetnyak, M. V.; Maksimov, O. B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3177-3180.
- 61 Walker, R. P.; Faulkner, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6772-6773.
- 62 Tsukamoto, S.; Kato, H.; Hirota, H.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 501-503.
- 63 Kobayashi, J.; Tsuda, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5579-5586.
- 64 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.
- 65 Nishimura, S.; Matsunaga, S.; Shibazaki, M.; Suzuki, K.; Furihata, K.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2255-2257.
- 66 Endo, T.; Tsuda, M.; Okada, T.; Mitsunashi, S.; Shima, H.; Kikuchi, K.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2004**, ASAP.
- 67 Ciminello, P.; Del'Aversano, C.; Fattorusso, E.; Magno, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 55-60.
- 68 (a) Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376-3377. (b) Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Swali, R.; Skoropowski, G.; Scheuer, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3281-3286.
- 69 Meijer, L.; Thunissen, 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.
- 70 Kang, H.; Fenical, W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2369-2372.
- 71 (a) Cariello, L.; Crescenzi, S.; Protà, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 99-100; (b) Cariello, L.; Crescenzi, S.; Protà, G.; Zanetti, L. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 4191-4196.
- 72 Olofson, A.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7918-7919.
- 73 Baran, P. S.; Zografos, A. L.; O'Malley, D. P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3726-3727.

-
- 74 Starr, J. T.; Koch, G.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8793-8794.
- 75 Wiese, K. J.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5135-5136.
- 76 Meyer, A. Diplomarbeit **2002**, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- 77 Jacquot, D. E. N. Dissertation **2003**, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- 78 (a) Overman, L. E.; Rogers, B. N.; Tellew, J. E.; Trenkle, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7159-7160; (b) Bélanger, G.; Hong, F.-T.; Overman, L. E.; Rogers, B. N.; Tellew, J. E.; Trenkle, W. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7880-7883.
- 79 Hao, E.; Fromont, J.; Jardine, D.; Karuso, P. *Molecules* **2001**, *6*, 130-141.
- 80 Auclair, K.; Sutherland, A.; Kennedy, J.; Witter, D. J.; Van den Heever, J. P.; Hutchinson, C. R.; Vederas, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11519-11520.
- 81 Stocking, E. M.; Williams, R. M. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3186-3223.
- 82 Baran, P. S.; O'Malley, D. P. O.; Zografos, A. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2674-2677.
- 83 Anastasia, L.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3111-3113.
- 84 López-Deber, P.; Castedo, L.; Granjy, R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2823-2826.
- 85 (a) Stensiö, K.-E.; Wahlberg, K.; Wahren, R. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 2179-2183; (b) Iddon, B.; Khan, N.; Lim, B. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1987**, 1437-1443; (c) Iddon, B.; Khan, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1987**, 1445-1451.
- 86 Elangovan, A.; Wang, Y.-H.; Ho, T.-I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1841-1844.
- 87 (a) Akee, R. K.; Carroll, T. R.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J.; Stout, T. J.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1944-1946; (b) Carroll, A. R.; Bowden, B. F.; Coll, J. C. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1229-1234.
- 88 Sieber, P.; Riniker, B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6031-6034.
- 89 Brinkmann, H. R.; Landi Jr., J. J.; Paterson Jr., J. B.; Stone, P. J. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 459-465.
- 90 Breckle, G.; Polborn, K.; Lindel, T. *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.* **2003**, *58*, 451-456.
- 91 (a) Seyden-Penne, J. *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, VCH Publishers, New York, **1991**, S. 126; (b) Radinov, R.; Schnurman, E. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 243-244.
- 92 Baird, E. E.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6141-6146.
- 93 Breckle, G.; Volk, C.; Köck, M.; Lindel, T. *Org. Lett.*, in prep.
- 94 (a) Murakami, T.; Taguchi, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 989-1004; (b) Suga, H.; Fujieda, H.; Hirotsu, Y.; Ibata, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3359-3364.
- 95 Sosa, A. C. B.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3443-3444.
- 96 Robertson, A.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc., Trans. Faraday Soc.* **1946**, *42*, 201-210.
- 97 Emerson, W. S.; Heyd, J. W.; Lucas, V. E.; Cook, W. B.; Lyness, I.; Stevenson, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3764-3767.
- 98 Samuni, A.; Neta, P. *J. Phys. Chem.* **1973**, *77*, 1629-1635.

-
- 99 Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Free Radicals in Organic Chemistry*, Masson, Paris, **1995**, S. 219.
- 100 Siddiqi, Z. A.; Qidwai, S. N.; Shakir, M. *J. Chem. Research (S)* **1990**, 329-329.
- 101 Lavendera, J. L.; Cabildo, P.; Claramunt, R. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 771-782.
- 102 Díez-Barra, E.; de la Hoz, A.; Sánchez-Migallón, A.; Tejada, J. *Heterocycles* **1992**, *34*, 1365-1373.
- 103 Cotarca, L.; Delogu, P.; Nardelli, A.; Šunjić, V. *Synthesis* **1996**, *5*, 553-576.
- 104 Majer, P.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1937-1938.
- 105 Balko, T. W.; Brinkmeyer, R. S.; Terando, N. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2045-2048.
- 106 D'Auria, M.; Racioppi, R. *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.* **1998**, *112*, 145-148.
- 107 Tang, J.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Organometallics* **1998**, *17*, 290-292.
- 108 Boese, R.; Knölker, H.-J.; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1067-1068.
- 109 Gleiter, R.; Merger, R.; Treptow, B.; Wittwer, W.; Pflästerer, G. *Synthesis* **1993**, 558-560.
- 110 Sepulveda-Arques, J.; Abarca-Gonzalez, B.; Medio-Simon, M. in *Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 63*, (Hrsg.: Katritzky, A. R.), Academic, San Diego, **1995**, 339ff.
- 111 Walters, M. A.; Lee, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8307-8310.
- 112 Deghati, P. Y. F.; Wanner, M. J.; Koomen G.-J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4561-4564.
- 113 Poeverlein, C. *Mündliche Mitteilung*, München, **2004**.
- 114 (a) Houk, K. N.; Strozier, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4094-4096; (b) Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, Spektrum, Heidelberg, **1996**, S. 436ff.
- 115 Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 439-455.
- 116 Leonhard, N. J.; Petrič, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3873-3875.
- 117 Jetter, M. C.; Reitz, A. B. *Synthesis* **1998**, *6*, 829-831.
- 118 (a) Jones, R. R.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660-661; (b) Bergman, R. G. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25-31.
- 119 Ishida, N.; Miyazaki, K.; Kumagai, M.; Rikimaru, M. *J. Antibiot.* **1965**, *18*, 68-76.
- 120 Edo, K.; Mizugaki, M.; Koide, Y.; Seto, H.; Furihata, K.; Otake, N.; Ishida, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 331-334.
- 121 (a) Lee, M. D.; Manning, J. K.; Williams, D. R.; Kuck, N.; Testa, R.; Borders, D. B. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1070-1087; (b) Maiese, W. M.; Lechevalier, M. P.; Lechevalier, H. A.; Korshalla, J.; Kuck, N.; Fantini, A.; Wildey, M. J.; Thomas, J. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 558-563.
- 122 Zhao, B.; Konno, S.; Wu, J. M.; Oronsky, A. L.; *Cancer Lett.* **1990**, *50*, 141-147.
- 123 Maeda, H. *Anticancer Res.* **1981**, *1*, 175-185.
- 124 (a) Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1453-1481; (b) Smith, A. L.; Nicolaou, K.C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2102-2117.
- 125 Basak, A.; Shain, J. C.; Khamrai, U. K.; Rudra, K. R.; Basak, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1955-1964.
- 126 Kim, C.-S.; Russell, K.C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8229-8234.

-
- 127 Nicolaou, K. C.; Zuccarello, G.; Reimer, C.; Estevez, V. A.; Dai, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7360-7371.
- 128 Choy, N.; Blanco, B.; Wen, J.; Krishan, A.; Rusell, K. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3761-3764.
- 129 Jones, G. B.; Warner, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2134-2145.
- 130 Kim, G.; Kang, S.; Ryu, Y.; Keum, G.; Seo, M. J. *Synth. Comm.* **1999**, *29*, 507-512.
- 131 Nadipuram, A. K.; David, W. M.; Kumar, D.; Kerwin, S. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4543-4546.
- 132 Bridson, P. K.; Iyengar, T. V. *Heterocycles* **1995**, *41*, 1271-1274.
- 133 CS Chem3D Pro 4.0, CambridgeSoft Corporation, **1997**.
- 134 O'Connor, J. M.; Friese, S. J.; Tichenor, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3506-3507.
- 135 Pascal, C.; Dubois, J.; Guénard, D.; Tchertanov, L.; Thoret, S.; Guéritte, F. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14737-14756.
- 136 (a) Cliff, M. D.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2378-2383; (b) Cliff, M. D.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13703-13712.
- 137 Perrin, D. D.; Armargo, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, **1997**.

Lebenslauf

Name: Gregor Richard Breckle
Geburtsdatum: 26. Juni 1972
Geburtsort: Ludwigsburg
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet

Schulbildung

1978-1982 Kasteneck-Grundschule, Freiberg-Heutingsheim
1982-1991 Oscar-Paret-Schule Freiberg a/N, Abt. Gymnasium
6/1991 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium und Berufsausbildung

10/1991 – 5/1998 Studium des Lehramts für Gymnasien mit den Hauptfächern Chemie und Sportwissenschaft an der Universität Stuttgart
5/1998 Abschluss: 1. Staatsexamen
11/1997 – 4/1998 Zulassungsarbeit zum 1. Staatsexamen: „Cycloadditionen an bicyclischen Enamiden“ bei Prof. Dr. O. Reiser, Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart
9/1998 – 7/2000 Referendariat für das Lehramt an Gymnasien am Staatlichen Seminar für Schulpädagogik Heidelberg
2/1999 – 6/1999 Zulassungsarbeit zum 2. Staatsexamen: „Phänomenales Wasser – ein Unterrichtsgang im Fach Naturphänomene Klasse 6“
7/2000 Abschluss: 2. Staatsexamen

Dissertation

9/2000 – 1/2004 Experimentelle Arbeiten zur Dissertation „Synthese und Untersuchung des Zyklisierungsverhaltens von monomeren und dimeren Oroidin-Derivaten“ bei Prof. Dr. Th. Lindel an der Universität Heidelberg und der LMU München.

Beschäftigungen

8/1991 – 12/1997 Wiss. Hilfskraft am Institut für Sportwissenschaft der Universität Stuttgart im Fachbereich Biomechanik
9/2000 – 6/2001 Wiss. Mitarbeiter am Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
7/2001 – 3/2004 Wiss. Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München.