

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

**Synthese des ABCD-Ringsystems und absolute Stereochemie des  
Pyrrol-Imidazol-Alkaloids Palau'amin  
aus dem Meeresschwamm *Stylotella aurantium***

Delphine Jacquot  
aus  
Epinal, Frankreich

**2003**

## 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, am 26. November 2003

Dissertation eingereicht am 26. November 2003

1. Gutachter: Prof. Dr. Th. Lindel
2. Gutachter: Prof. Dr. W. Steglich

Mündliche Prüfung am 16. Dezember 2003

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1999 bis Januar 2001 am Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und von Februar 2001 bis August 2003 am Department Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. Thomas Lindel durchgeführt.

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Thomas Lindel, danke ich herzlich für das große mir entgegengebrachte Vertrauen und die Unterstützung bei der Bearbeitung dieses überaus interessanten Forschungsthemas. Ich danke ihm auch für die Möglichkeit zur aktiven Teilnahme an mehreren Konferenzen, insbesondere der "3rd Euroconference on Marine Natural Products" und der "Gordon Research Conference on Natural Products".

Herrn Professor Dr. Wolfgang Steglich gilt mein Dank für die Übernahme des Korreferats.

Mein Dank gilt ebenso:

Herrn Gregor Breckle und Herrn Manuel Friedel für ihre stete Hilfsbereitschaft, die wertvollen Diskussionen und die kritische Durchsicht meines Manuskripts.

Meinen Münchener Laborkollegen Frau Tanja Mülhaupt und Herrn Alexander Schmid für das sehr angenehme Arbeitsklima und die zahlreichen engagierten Debatten.

Frau Laura Bräuchle für ihre stete freundschaftliche Unterstützung und die erfolgreiche Zusammenarbeit bei der Betreuung des Literatur-Praktikums.

Frau Petra Böhler für vielfältige Unterstützung bei der Verwaltung und beim Einzug in München.

Meinen Forschungspraktikanten Heiner Meister, Lorenz Herdeis und Christian Pfaller für ihr Interesse und ihre engagierte Mitarbeit.

Herrn Dr. Matthias Hochgürtel, Frau Dr. Danielle Leone-Stumpf, Frau Dr. Nicola Lysek, Herrn Axel Meyer, Herrn Roland Weisser, Herrn Benjamin von der Eltz, Herrn Michael Zöllinger und Frau Sabine Otto für das sehr angenehme Arbeitsklima.

Den Mitarbeitern der analytischen Abteilung am Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und am Department Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München, insbesondere Herrn Dr. Peter Mayer für die zahlreichen Röntgenstrukturanalysen.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die diese Promotion ermöglicht haben.

A ma soeur Caroline

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I</b>	<b>ALLGEMEINER TEIL</b> .....	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Oroidin als Schlüsselbaustein der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide</b> .....	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Synthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide vom Phakellin-Typ</b> .....	<b>11</b>
3.1	Dibromphakellin und Dibromisophakellin .....	11
3.2	Dibromphakellstatin .....	13
3.2.1	Biomimetische Synthese .....	13
3.2.2	Enantioselektive Synthese.....	13
<b>II</b>	<b>ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b> .....	<b>15</b>
<b>1</b>	<b>Ziel dieser Arbeit</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>Synthese des ABCD-Ringsystems von Palau'amin</b> .....	<b>19</b>
2.1	Synthese des ABC-Ringsystems von Palau'amin .....	19
2.1.1	Synthese des AC-Ringsystems .....	19
2.1.1.1	L-Prolinol ( <b>63</b> ) als Ausgangsmaterial .....	19
2.1.1.2	Nutzung von (2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> )-Hydroxyprolin ( <b>73</b> ).....	21
2.1.2	Synthese des ABC-Ringsystems durch intramolekulare Acetalisierung .	25
2.1.3	Aufklärung der absoluten Stereochemie des Aminals <b>87</b> .....	28
2.1.4	Versuche zur Aminolyse des <i>N,O</i> -Halbacetals <b>87</b> .....	33
2.1.5	Versuche zur Isolierung des Prolinals <b>86</b> .....	34
2.1.5.1	Schutzgruppenstrategie .....	34
2.1.5.2	Änderung des Bromierungsgrads des Pyrrols .....	35
2.1.6	Stereochemie der Acetalisierung .....	38
2.2.1	Versuche zur direkten vicinalen Diaminierung .....	40
2.2.2	Epoxidierung.....	43
2.2.3	Stereochemie und Reaktivität des Diols <b>137</b> .....	47
2.2.3.1	Stereochemie.....	47
2.2.3.2	Versuche zum Aufbau eines fünfgliedrigen Rings aus dem Diol <b>137</b> .....	49
2.2.3.3	Versuche zur <i>cis</i> -Dihydroxylierung des Pyrazinons <b>62</b> .....	51

2.2.3.4	Reaktion des Diols <b>137</b> mit Stickstoff-Nukleophilen.....	52
2.2.4	Aziridinierung.....	54
2.2.4.1	Umsetzung mit <i>N</i> -Aminochinazolinonen.....	54
2.2.4.2	Versuche zur Reduktion der Hydrazinbindung.....	61
2.2.4.3	Kontraktion zum unsymmetrischen Dipyrrroloimidazoln <b>176</b> .....	63
2.3	Synthese des Rings D von Dibromphakellstatin.....	66
2.3.1	Umsetzung mit dem Lwowski-Urethan <b>189</b> .....	66
2.3.2	Synthese und Versuche zur Cyclisierung des Vinylharnstoffs <b>208</b> .....	73
2.3.3	Abspaltung der Ethoxycarbamoylgruppe vom Tetracyclus <b>191</b> .....	76
<b>3</b>	<b>Chiroptische Analyse von (-)-Dibromphakellin und (-)-Palau'amin.....</b>	<b>80</b>
3.1	Pyrrrol-Imidazol-Alkaloide mit unbekannter absoluter Stereochemie.....	80
3.2	Tricyclische ABC-Modell-Verbindungen.....	81
3.2.1	Auswahl der ABC-Modell-Verbindungen.....	81
3.2.2	Strukturabhängigkeit des Circular dichroismus.....	81
3.2.2.1	Acetylierung.....	81
3.2.2.2	Ring C als Konformations-fixierendes Element.....	84
3.2.2.3	Bromierung.....	87
3.2.3	Einfluss der Stereochemie.....	88
3.2.4	(-)-Dibromphakellin.....	93
3.3	Aufklärung der absoluten Stereochemie von (-)-Palau'amin.....	95
<b>III</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>98</b>
<b>IV</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL.....</b>	<b>104</b>
<b>1</b>	<b>Analytik, Geräte, Messbedingungen; Arbeitsmethoden.....</b>	<b>104</b>
<b>2</b>	<b>Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.2.1.....</b>	<b>106</b>
2.1	Dibromierte Derivate.....	106
2.1.1	AC-Ringsystem.....	106
2.1.1.1	aus L-Prolinol ( <b>63</b> ).....	106
2.1.1.2	aus (2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> )-Hydroxyprolin ( <b>73</b> ).....	109
2.1.2	ABC-Ringsystem.....	120
2.2	Monobromierte Derivate.....	124
2.3	Nicht-bromierte Derivate.....	127

<b>3</b>	<b>Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.2.2</b> .....	<b>134</b>
3.1	Oxybromierung.....	134
3.2	Epoxidierung.....	137
3.3	Dehydratisierung.....	142
3.4	Aziridinierungen.....	143
<b>4</b>	<b>Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.2.3</b> .....	<b>150</b>
4.1	Tetracyclus.....	150
4.2	<i>N</i> -Vinylharnstoffe.....	152
4.3	Entschützungsversuche.....	154
<b>5</b>	<b>Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3.2</b> .....	<b>157</b>
<b>6</b>	<b>Arbeitsvorschriften zu Anhang V.2</b> .....	<b>161</b>
<b>V</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>163</b>
<b>1</b>	<b>Kristallstrukturdaten</b> .....	<b>163</b>
1.1	Einkristallstruktur-Analyse von 87.....	163
1.2	Einkristallstruktur-Analyse von 94.....	166
1.3	Einkristallstruktur-Analyse von 92.....	169
1.4	Einkristallstruktur-Analyse von 117.....	172
1.5	Einkristallstruktur-Analyse von 138.....	175
1.6	Einkristallstruktur-Analyse von 166.....	177
1.7	Einkristallstruktur-Analyse von 190.....	180
1.8	Einkristallstruktur-Analyse von 191.....	183
<b>2</b>	<b>CD-Spektren von AC-Derivaten</b> .....	<b>187</b>
<b>VI</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>188</b>
<b>VII</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>190</b>

# I ALLGEMEINER TEIL

## 1 Einleitung



Das "Papyrus Ebers" aus dem 16 Jh. v. Chr. stellt einen der ersten schriftlichen Beweise über die frühen Erkenntnisse der alten Ägypter dar, Pflanzen als Heilmittel zu benutzen.<sup>[1]</sup>

In China gelten Shen Nung Pen Ts'ao Ching (Katalog der Kräuter von Shen Nung) als das erste Arzneibuch und Wu Shi Er Bing Fang (Verordnungen für 52 Krankheiten) als das erste Buch über Kräutermedizin (1065-771 v. Chr.). Die Fortsetzung dieser Arbeiten führte zur Beschreibung von insgesamt 1898 Kräuterpräparaten bis zum Ende des 17. Jahrhunderts.<sup>[2]</sup> In Europa hatte sich das Wissen um die Wirkung von Heilkräutern seit der Renaissance sehr erweitert.

Anfang des 19. Jahrhunderts wurde der Schritt von der empirischen Beobachtung zum wissenschaftlichen Verständnis gewagt. 1806 gelang Sertürner die Isolierung von reinem Morphin (**1**) aus Roh-Opium. Zwischen 1818 und 1820 isolierten Pelletier und Caventou Chinin (**2**) und Strychnin (**3**) als Reinsubstanzen.<sup>[3]</sup>

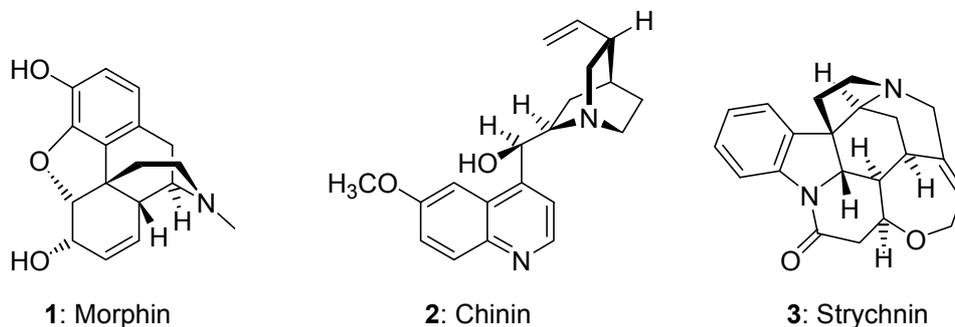
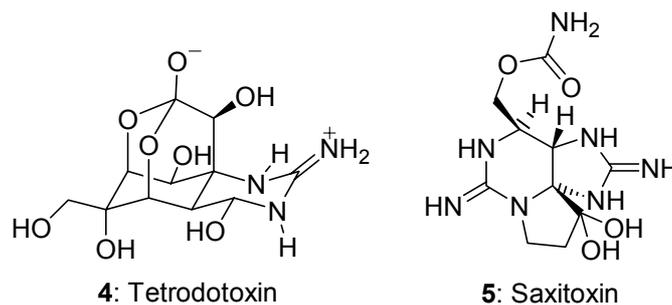


Abbildung 1: Alkaloide Morphin (**1**), Chinin (**2**) und Strychnin (**3**).

Die Struktur von Chinin (**2**) wurde allerdings erst 1912 aufgeklärt. Für Morphin (**1**) bzw. Strychnin (**3**) gelang die Konstitutionsermittlung 1925 bzw. 1946. Die ersten

Totalsynthesen gelangen für Chinin (**2**)<sup>[4]</sup> 1944, für Strychnin (**3**)<sup>[5]</sup> 1954 und für Morphin (**1**) 1956.<sup>[6]</sup>

Auch Alkaloide aus Meeresorganismen besitzen starke biologische Wirkung. Der Genuss des japanischen Kugelfisches kann tödlich sein, wenn dessen Ovarien und Leber bei der Vorbereitung nicht richtig entfernt werden. Verantwortlich dafür ist Tetrodotoxin (**4**), das die Natrium-Kanäle der Nervenzellmembranen blockiert und den Tod durch Atemlähmung verursacht.



**Abbildung 2:** Toxische marine Alkaloide Tetrodotoxin (**4**) und Saxitoxin (**5**).

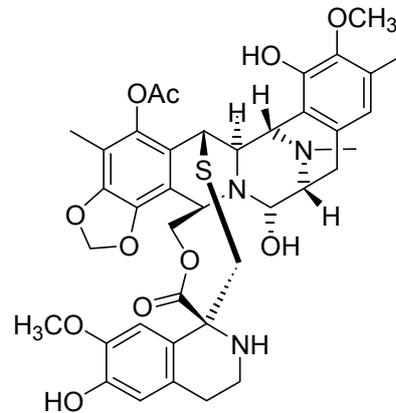
Tetrodotoxin (**4**), welches vom Bakterium *Shewanella alga* synthetisiert wird, gelangt über die Nahrungskette in den Kugelfisch. Das marine Alkaloid Saxitoxin (**5**) wird auf dieselbe Art und Weise in Speisemuscheln, europäischen Austern und Miesmuscheln angereichert und verursacht bei deren Verzehr schwere Vergiftungen.<sup>[3]</sup>

Die Strukturaufklärung von Tetrodotoxin (**4**) erfolgte 1964 durch Hirata, Tsuda und Woodward. Die erste enantioselektive Totalsynthese gelang kürzlich Isobe.<sup>[7]</sup> Saxitoxin (**5**) wurde 1957 von Schantz isoliert.<sup>[8]</sup> Die Strukturaufklärung gelang Rapoport erst 1971<sup>[9]</sup>, die Totalsynthese schließlich Kishi 1977.<sup>[10]</sup>

Die systematische Erforschung mariner Organismen begann erst Mitte der sechziger Jahre. Ziel war es, neue Naturstoffe mit neuartigen Strukturen und biologischen Aktivitäten zu finden. Seitdem wurden etwa 15000 neue Naturstoffe aus Schwämmen, Mikroorganismen, Algen, Mantel- und Hohltieren isoliert.<sup>[11]</sup>

Einer der vielversprechendsten Naturstoffe als potentielles Arzneimittel gegen Brust-, Eierstock-, Lungenkrebs und Melanome ist das *Tris*-Isochinolin-Alkaloid Ecteinascidin 743 (**6**) aus der Seescheide *Ecteinascidia turbinata*. Die cytotoxische Wirkung der Extrakte von *E. turbinata* war bereits seit 1969 bekannt. Die Isolierung und Strukturaufklärung von Ecteinascidin 743 (**6**), das zu 0.0001 % der

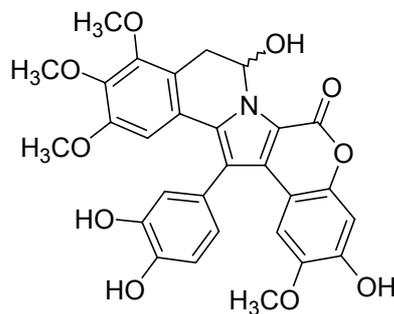
Trockenmasse von *E. turbinata* vorkommt, gelang Rinehart erst 1986.<sup>[12]</sup> Die erste Totalsynthese wurde 1996 von Corey abgeschlossen.<sup>[13]</sup>



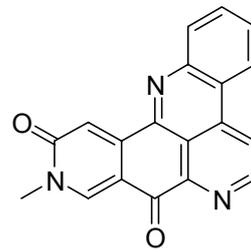
6: Ecteinascidin 743

Abbildung 3: *Ecteinascidia turbinata* und Ecteinascidin 743 (6).

40 % der bis jetzt isolierten marinen Naturstoffe stammen aus Schwämmen. Unter diesen sind Lamellarin A (7)<sup>[14]</sup> und Amphimedin (8)<sup>[15]</sup> zu nennen.



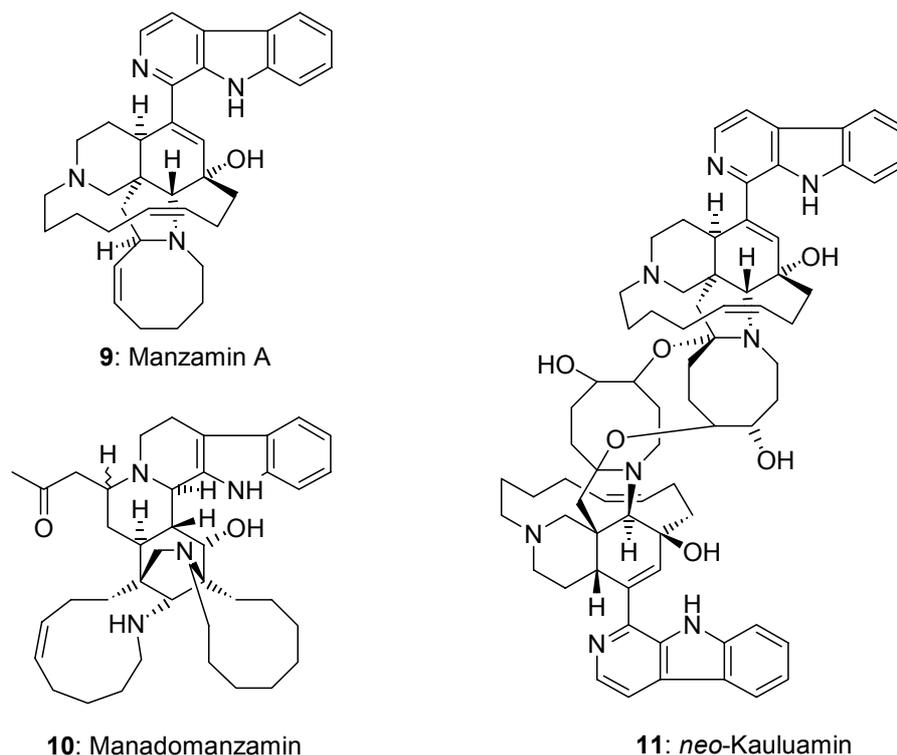
7: Lamellarin A



8: Amphimedin

Abbildung 4: Lamellarin A (7) und Amphimedin (8).

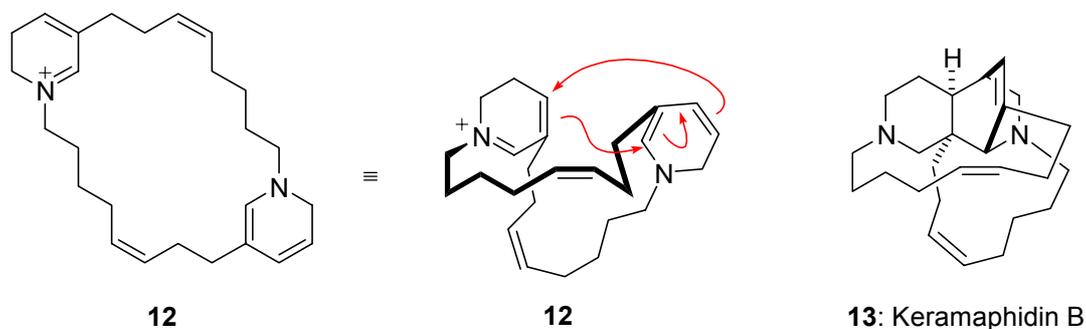
Die Manzamin-Alkaloide bilden eine weit verzweigte Familie biogenetisch verwandter Naturstoffe, die nur in Meeresschwämmen vorkommen. Aus wenigen Schlüsselbausteinen wird eine große strukturelle Vielfalt von Naturstoffen erzeugt. Das polycyclische und cytotoxische Manzamin A (9) wurde 1986 als erstes Mitglied der Familie aus *Haliclona sp.* isoliert.<sup>[16]</sup>



**Abbildung 5:** Manzamin A (**9**) aus *Haliclona* sp., Manadomanzamin (**10**) aus *Acanthostrongylophora* sp. und neo-Kauluamin (**11**) aus *Petrosiidae* spp.

neo-Kauluamin (**11**)<sup>[17]</sup> ist, nach Kauluamin<sup>[18]</sup>, das zweite isolierte dimere Manzamin-Alkaloid. Manadomanzamin (**10**) ist das neueste isolierte Alkaloid der Manzamin-Familie.<sup>[19]</sup>

1992 schlug Baldwin vor, dass das tetracyclische Grundgerüst von Manzamin A biosynthetisch durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des Bis-dihydropyridins **12** entstehen könnte.<sup>[20]</sup> Die Isolierung von Keramaphidin B (**13**) aus dem Schwamm *Amphimedon* sp. schien diese Hypothese zu belegen<sup>[21]</sup>, die durch eine elegante biomimetische Totalsynthese schließlich untermauert wurde.<sup>[22]</sup>



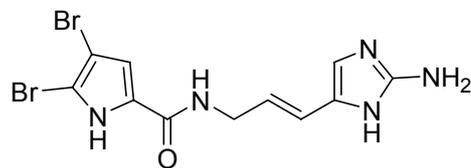
**Abbildung 6:** Vorschlag zur Biosynthese des polycyclischen Grundgerüsts von Manzamin A (**9**) aus Verbindung **12** durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion nach Baldwin et al.<sup>[20]</sup> und Struktur von Keramaphidin B (**13**) aus dem Schwamm *Amphimedon* sp..

Die Nutzung von fortgeschrittenen Schlüsselbausteinen wird in der Biosynthese mariner Alkaloide in vergleichbarer Vielfalt der Cyclisierung und Dimerisierung nur noch für die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide beobachtet, die sich von Oroidin (**14**) ableiten lassen (s. folgendes Kapitel).

## 2 Oroidin als Schlüsselbaustein der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

Die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide bilden eine Familie von etwa 90 Sekundärmetaboliten, die ausschliesslich aus Meeresschwämmen isoliert worden sind.<sup>[23]</sup> Ihre Biosynthese scheint nicht durch symbiotische Bakterien, sondern durch die Schwammzellen selbst zu erfolgen.<sup>[24]</sup> Pyrrol-Imidazol-Alkaloide wurden hauptsächlich in den Familien Agelasidae, Axinellidae und Halichondridae gefunden.

Oroidin (**14**) wird als zentraler Baustein dieser Familie angenommen<sup>[25]</sup> und leitet seinen Namen von *Agelas oroides* ab, aus dem es 1971 isoliert wurde.<sup>[26]</sup>

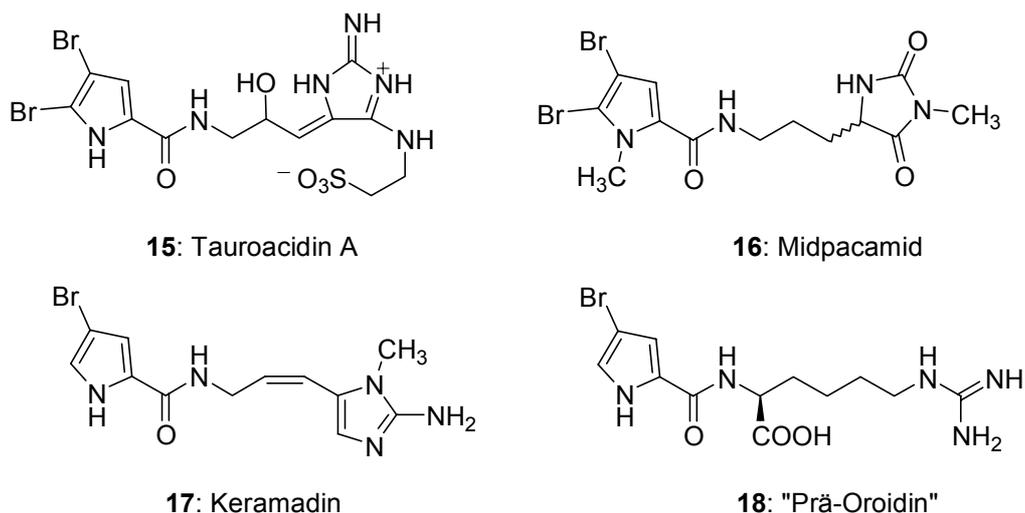


**14:** Oroidin

**Abbildung 7:** *Agelas oroides* und dessen wichtigster Sekundärmetabolit Oroidin (**14**).

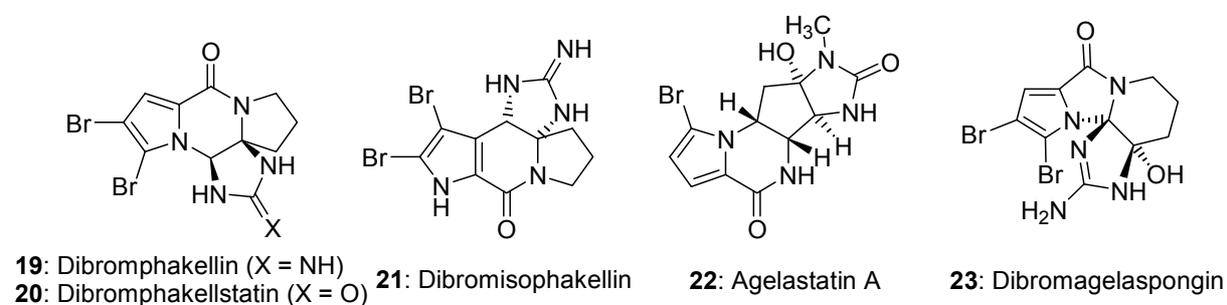
Die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide können in drei Untergruppen eingeteilt werden. Keramadin (**17**)<sup>[27]</sup>, Tauroacidin A (**15**)<sup>[28]</sup> und Midpacamid (**16**)<sup>[29]</sup> sind drei Beispiele, die zu den nicht-cyclischen Derivaten des Oroidins (**14**) gehören. Der Naturstoff **18** ("Prä-Oroidin")<sup>[30]</sup> enthält keine Imidazol-Teilstruktur und könnte als Biosynthesevorstufe von Oroidin aufgefasst werden.

83 % der nicht-cyclisierten Derivate des Oroidins (**14**) wurden bereits synthetisiert.<sup>[23]</sup>



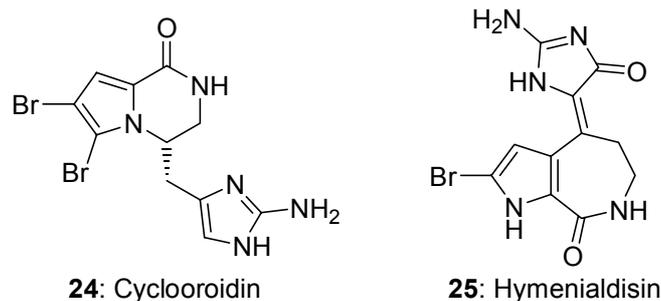
**Abbildung 8:** Nicht-cyclisierte Derivate des Oroidins (**14**): Tauroacidin A (**15**), Keramadin (**17**), Midpacamid (**16**) und "Prä-Oroidin" (**18**).

Die zweite Untergruppe der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide besteht aus den cyclischen Monomeren des Oroidins (**14**). Insgesamt wurden sechs Modi der Cyclisierung des Oroidins (**14**) beobachtet. Von diesen führen vier zu den tetracyclischen Grundgerüsten des Dibromphakellins (**19**)<sup>[31]</sup> bzw. Dibromphakellstatins (**20**)<sup>[32]</sup>, Dibromisophakellins (**21**)<sup>[33]</sup>, Agelastatins A (**22**)<sup>[34]</sup> und Dibromagelaspongins (**23**)<sup>[35]</sup>.



**Abbildung 9:** Tetracyclische Monomere des Oroidins (**14**): Dibromphakellin (**19**) und Dibromphakellstatin (**20**), Dibromisophakellin (**21**), Agelastatin A (**22**) und Dibromagelaspongin (**23**).

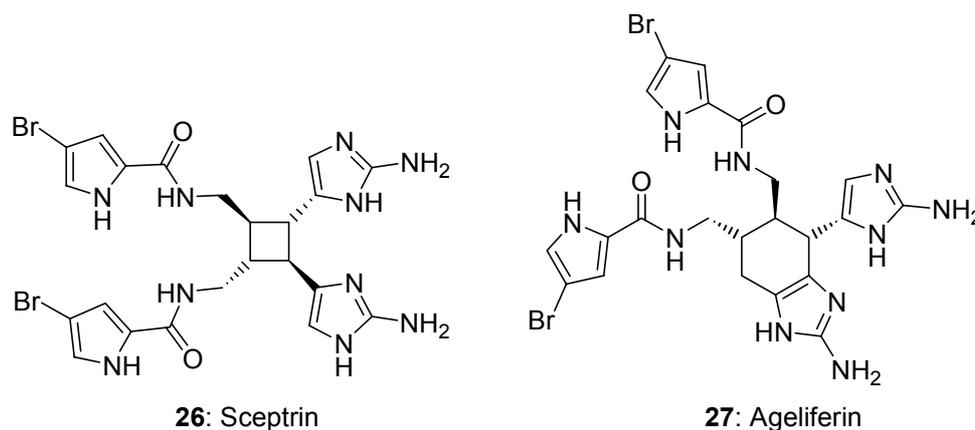
Die beiden übrigen Modi der Cyclisierung führen zu den tricyclischen Grundgerüsten von Cyclooroidin (**24**)<sup>[36]</sup> und Hymenialdisin (**25**)<sup>[37]</sup>.



**Abbildung 10:** Tricyclische Monomere des Oroidins (**14**): Cyclooroidin (**24**) und Hymenialdisin (**25**).

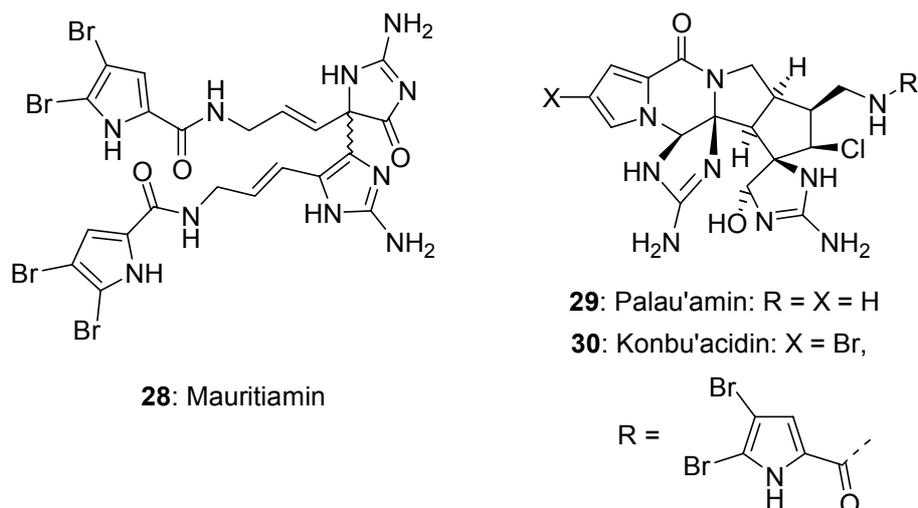
61 % der cyclischen Monomeren wurden synthetisiert. Allerdings wurden für Cyclooroidin (**24**) und Dibromagelaspongine (**25**) noch keine synthetischen Zugänge gefunden. Zu Beginn dieser Doktorarbeit war noch keine Totalsynthese von Dibromphakellstatin (**20**) bekannt (s. Kapitel I.3.2).

Zur letzten Untergruppe der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide gehören Sceptrin (**26**)<sup>[38]</sup> und Ageliferin (**27**)<sup>[39]</sup> als echte Dimere des Oroidins (**14**).



**Abbildung 11:** Dimere des Oroidins (**14**): Sceptrin (**26**) und Ageliferin (**27**).

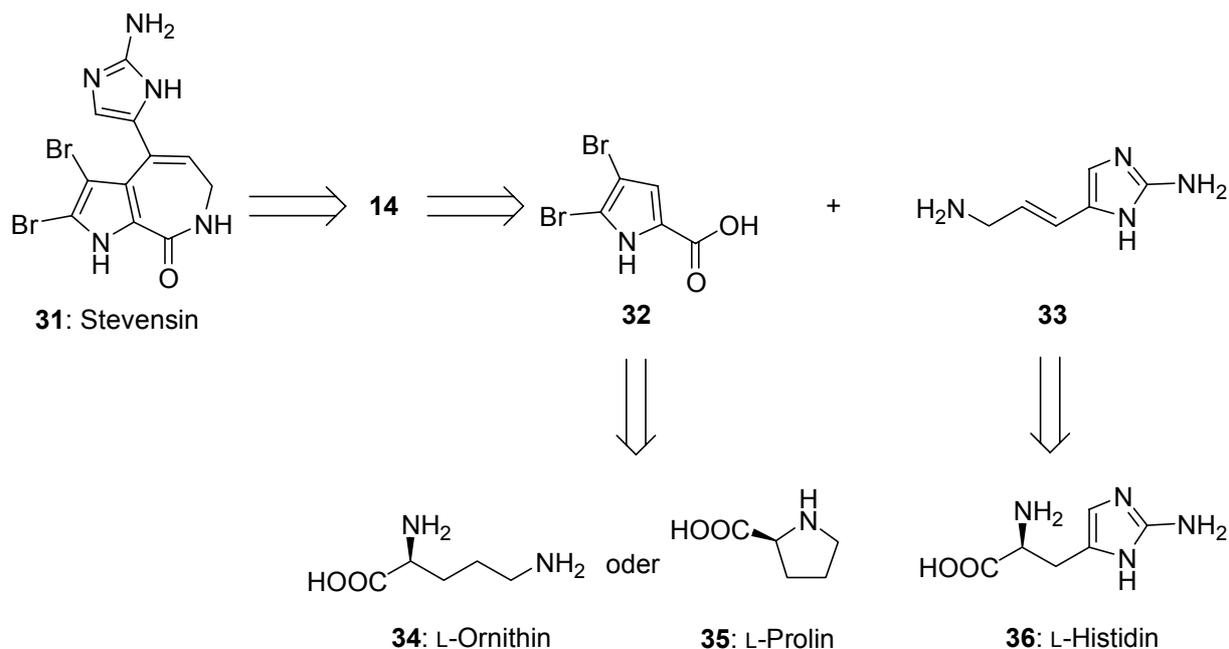
Mauritiamin (**28**)<sup>[40]</sup>, Axinellamin A<sup>[41]</sup>, Styloguanidin<sup>[42]</sup>, Konbu'acidin (**30**)<sup>[43]</sup> und Palau'amin (**29**)<sup>[44]</sup> werden ebenfalls dieser Gruppe zugeordnet. Die absolute Stereochemie von Konbu'acidin (**30**) und Palau'amin (**29**) ist nicht bekannt.



**Abbildung 12:** Mauritiamin (**28**), Palau'amin (**29**) und Konbu'acidin (**30**).

Mauritiamin (**28**) ist das einzige Dimer, dessen Totalsynthese vollendet worden ist.<sup>[45]</sup> Ein *N*-methyliertes Derivat von Ageliferin (**27**) wurde ebenfalls synthetisiert.<sup>[46]</sup>

Über die Biosynthese von Oroidin (**14**) ist wenig bekannt. Kerr züchtete Kulturen von ca. 50 Millionen Zellen des Schwamms *Teichaxinella morchella* und applizierte [ $U-^{14}C$ ]Prolin, [ $U-^{14}C$ ]Histidin, [ $U-^{14}C$ ]Arginin und [ $C_5-^{14}C$ ]Ornithin.<sup>[47]</sup> [ $U-^{14}C$ ]Prolin, [ $U-^{14}C$ ]Histidin und [ $C_5-^{14}C$ ]Ornithin wurden in radioaktives Stevensin (**31**) eingebaut, wobei die Einbaupositionen allerdings nicht bestimmt wurden.



**Abbildung 13:** An der Biosynthese von Stevensin (**31**) beteiligte Aminosäuren nach Kerr.<sup>[47]</sup>

Oroidin (**14**) könnte durch Kondensation der ebenfalls aus *Teichaxinella morchella* isolierten Carbonsäure **32** und des vinylierten Aminoimidazols **33** entstehen. Prolin (**35**) und Ornithin (**34**) bieten sich als Vorläufer der Carbonsäure **32** an. Histidin (**36**) ist als Vorstufe des aminopropenylierten Aminoimidazols **33** denkbar. Unter Desaminierung könnte die Carboxyl- in eine Aminomethylgruppe umgewandelt werden. Sollte der Stickstoff von **33** direkt aus Histidin (**36**) stammen, wäre die Seitenkette um ein Kohlenstoffatom zu verlängern, z. B. über eine dem Naturstoff Clathramid A<sup>[48]</sup> ähnliche Struktur.

Die mengenmäßig bedeutendsten Pyrrol-Imidazol-Alkaloide Oroidin (**14**) und Sceptrin (**26**) dienen der Verteidigung der Schwämme gegen Fische<sup>[49]</sup>, Bakterien und Korallen<sup>[24]</sup>. Verletzte Schwämme können die drei- bis vierfache Menge an Oroidin (**14**) und Sceptrin (**26**) freisetzen.

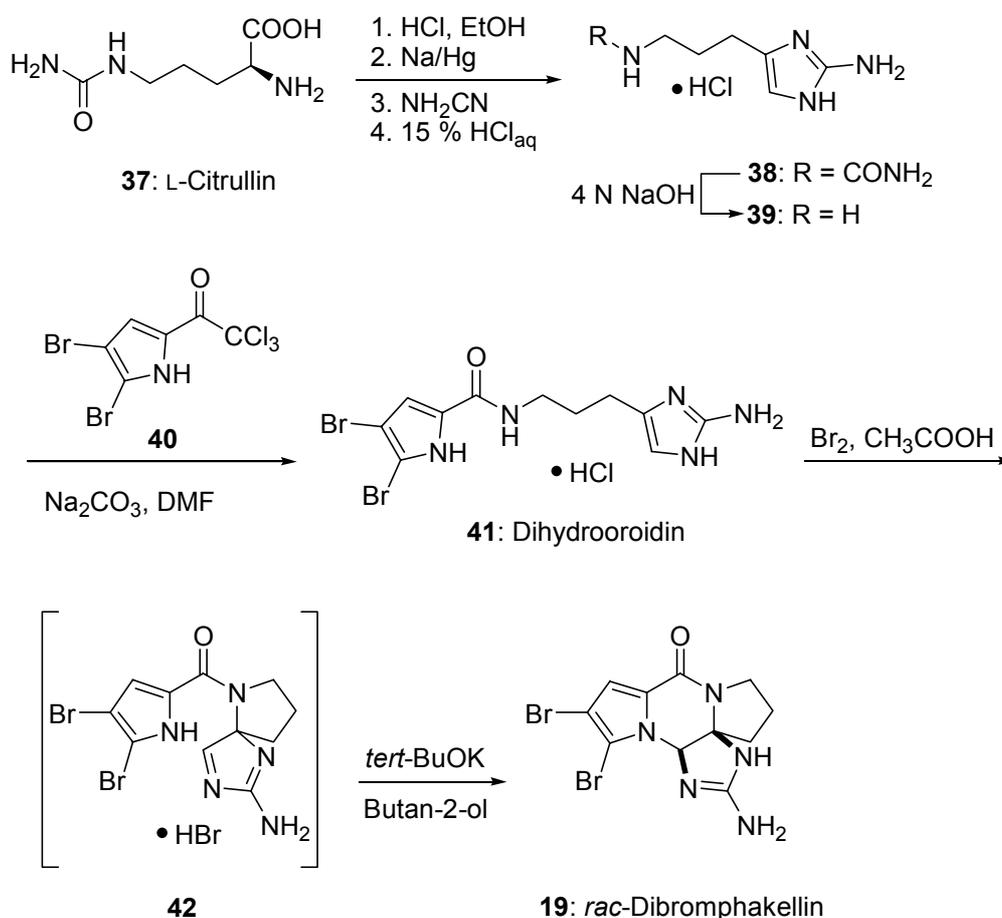
Unter allen Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden besitzt Palau'amin (**29**) die vielversprechendste immunsuppressive Aktivität ( $IC_{50} < 18$  ng/mL in einer gemischten Lymphozyten-Reaktion).<sup>[44]</sup> Dessen Isolierung aus *Stylotella aurantium* lieferte 14 mg (0.01 % Trockenmasse). Ein synthetischer Zugang zu Palau'amin (**29**) ist also nötig für weitere biologische Untersuchungen und vielleicht auch für die Aufklärung der absoluten Stereochemie. Den Chemiker stellt der Aufbau der fünf annelierten Ringe und der acht Stereozentren vor eine große, bisher nicht bewältigte Herausforderung.

### 3 Synthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide vom Phakellin-Typ

#### 3.1 Dibromphakellin und Dibromisophakellin

1982 veröffentlichten Foley und Büchi ausgehend von L-Citrullin die erste Synthese von racemischem Dibromphakellin (**19**) in acht Stufen.<sup>[50]</sup> Besonders interessant ist, dass die Cyclisierung von Dihydrooroidin (**41**) auf biomimetischem Weg gelang.

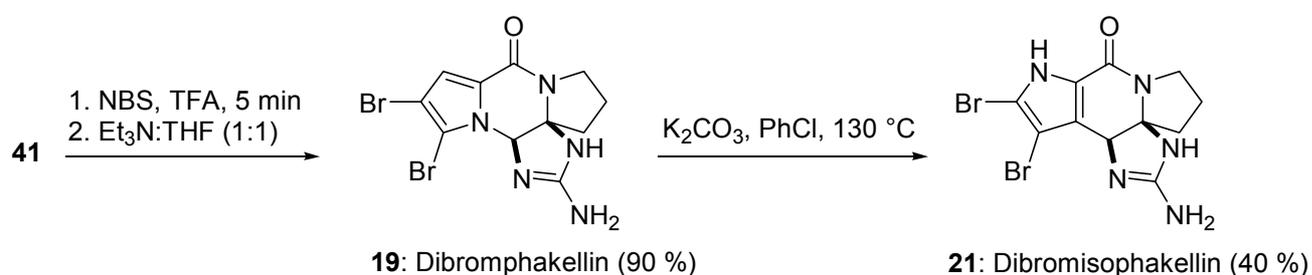
In der ersten Stufe wurde L-Citrullin verestert und anschließend mit Natriumamalgam selektiv zum Aldehyd reduziert. Nach der Kondensation mit Cyanamid wurde bei pH 4.5 das 2-Aminoimidazol **38** in 73 % Ausbeute (vier Stufen) erhalten. Die Verseifung des Harnstoffs mit 4 N NaOH lieferte das freie Amin **39**, das mit dem Trichlormethylketon **40** umgesetzt wurde. In einer Gesamtausbeute von 50 % wurde Dihydrooroidin (**41**) erhalten.



**Schema 1:** Biomimetische Synthese von *rac*-Dibromphakellin (**19**) nach Foley und Büchi.<sup>[50]</sup>

Die Umsetzung von **41** mit einem Äquivalent Brom in Essigsäure lieferte ein unlösliches und instabiles Salz, dessen Struktur nicht aufgeklärt werden konnte. Die Autoren vermuteten aufgrund von IR- und UV-Spektren, dass die *spiro*-Verbindung **42** entstanden war. Sofortige Umsetzung mit Kalium-*tert*-butanolat in 2-Butanol führte in quantitativer Ausbeute zu racemischem Dibromphakellin (**19**). Damit belegten Foley und Büchi in ihrer wegweisenden Arbeit, dass das Grundgerüst des Oroidins (**14**) von der Natur als biosynthetischer Baustein zur Synthese komplexerer Naturstoffe genutzt werden könnte.

Genau 20 Jahre nach Foley und Büchi veröffentlichten Horne et al. eine modifizierte Synthese.<sup>[51]</sup> Statt Brom in Essigsäure wurde NBS in Trifluoressigsäure für die Umsetzung mit Dihydrooroidin (**41**) benutzt. Im Rahmen der Synthese war die Aufarbeitung entscheidend. Dibromphakellin (**19**) konnte in 90 % Ausbeute erhalten werden, wenn die Reaktionsmischung nach einigen Minuten eingengt wurde und in einer 1:1-Mischung aus Triethylamin und THF aufgenommen wurde. Die Umsetzung von **19** mit Kaliumcarbonat in Chlorbenzol bei 130 °C führte zur ersten Synthese von racemischem Dibromisophakellin (**21**).

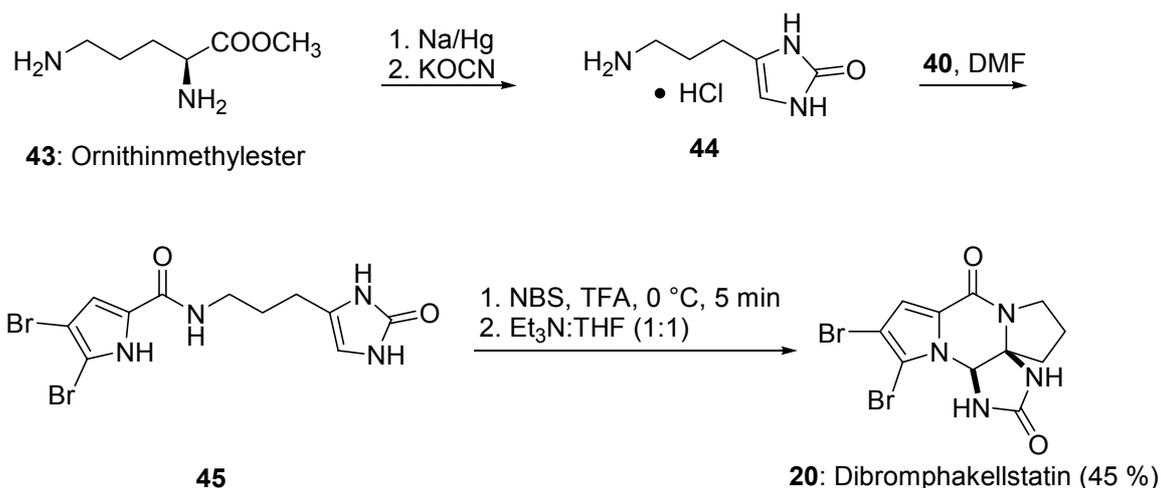


**Schema 2:** Biomimetische Synthese von *rac*-Dibromphakellin (**19**) und *rac*-Dibromisophakellin (**21**) nach Horne et al.<sup>[51]</sup>

## 3.2 Dibromphakellstatin

### 3.2.1 Biomimetische Synthese

Horne et al. beschrieben in derselben Veröffentlichung auch die erste biomimetische Synthese von Dibromphakellstatin (**20**).<sup>[51]</sup> Die 5-stufige Synthese verlief sehr ähnlich wie die von Foley und Büchi entwickelte. Statt L-Citrullin (**37**) wurde Ornithinmethylester (**43**) als Edukt zur Darstellung des Dihydrooroidin-Analogons **45** verwendet. Nach Umsetzung mit NBS in Trifluoressigsäure bei 0 °C und der Zugabe einer 1:1-Mischung aus Triethylamin und THF wurde racemisches Dibromphakellstatin (**20**) in 45 % Ausbeute erhalten. Die von Foley und Büchi gewählten Bedingungen für die Cyclisierung von **41** zu **19** führten mit **45** allerdings nicht zum gewünschten Dibromphakellstatin (**20**).



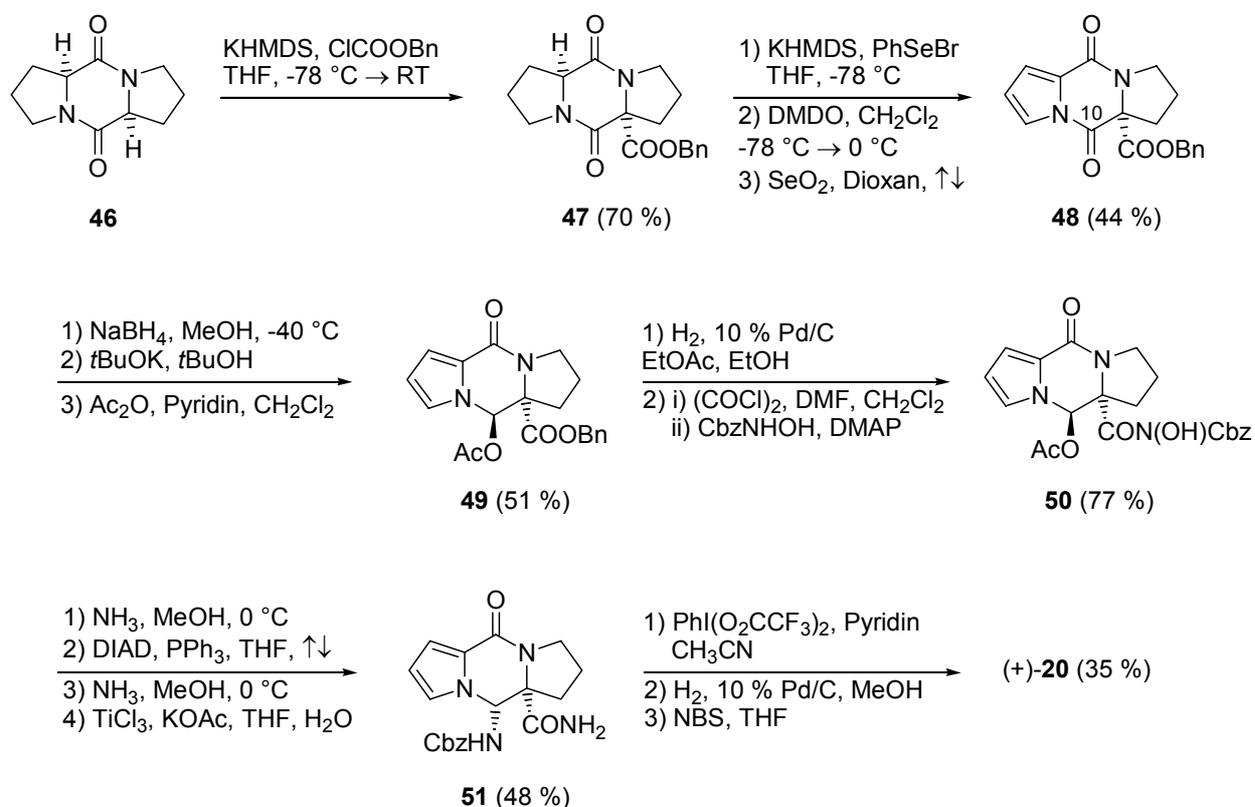
**Schema 3:** Biomimetische Synthese von *rac*-Dibromphakellstatin (**20**) nach Horne et al.<sup>[51]</sup>

### 3.2.2 Enantioselektive Synthese

Im Jahr 2003 gelang Romo und Poullennec ausgehend von L-Prolin (**35**) die erste enantioselektive Totalsynthese von (+)-Dibromphakellstatin (**20**) in 19 Stufen.<sup>[52]</sup>

Monoacetylierung des Diketopiperazins **46**, das in drei Stufen aus L-Prolinol erhalten wurde, lieferte zunächst das benzylierte Dipyrrolopyrazinon **47**. Der Pyrrolring des Dipyrrolopyrazinons **47** wurde desymmetrisierend in drei Schritten durch Selenoxidpyrolyse, gefolgt von allylischer Oxidation erhalten. Anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid lieferte den entsprechenden Alkohol an C-10,

dessen Epimerisierung und Acetylierung zum Acetat **49** führten. Nach Abspaltung der Benzylgruppe wurde die mit Thionylchlorid aktivierte Carbonsäure mit Benzyl-*N*-hydroxycarbamat in das Amid **50** überführt. Nach Aminolyse der Acetatgruppe, intramolekularer Mitsunobu-Reaktion, wiederholter Aminolyse und Reduktion mit Titantrichlorid wurde das  $\beta$ -Aminoamid **51** erhalten. Hofmann-Umlagerung und anschließende in situ-Cyclisierung lieferten das tetracyclische Grundgerüst des (+)-Dibromphakellstatins (**20**), das nach Abspaltung des Benzoylcarbamats und Dibromierung des Pyrrolrings erhalten wurde.



**Schema 4:** Enantioselektive Synthese von (+)-Dibromphakellstatin (**20**) nach Romo et al.<sup>[52]</sup>

Neben diesen vollendeten Totalsynthesen gibt es noch einige vielversprechende Ansätze, die zu fortgeschrittenen Synthesezwischenstufen geführt haben (s. Kapitel II.2.3).

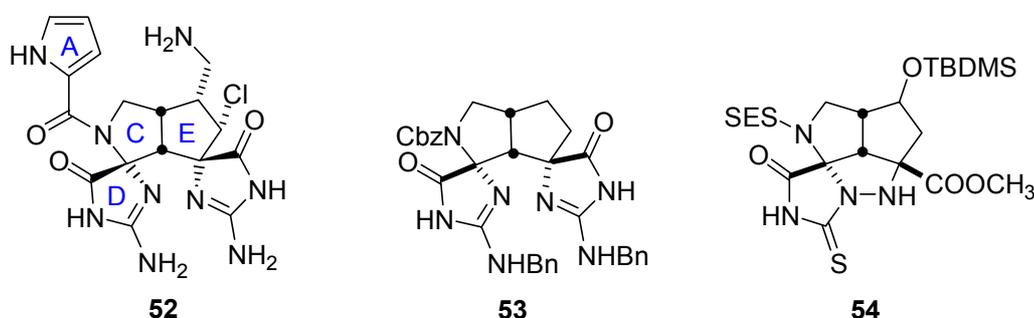
## II ERGEBNISSE UND DISKUSSION

### 1 Ziel dieser Arbeit

Die Synthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide vom Phakellin-Typ ist von zentraler Bedeutung für die Synthese von Palau'amin (**29**) und Konbu'acidin (**30**).

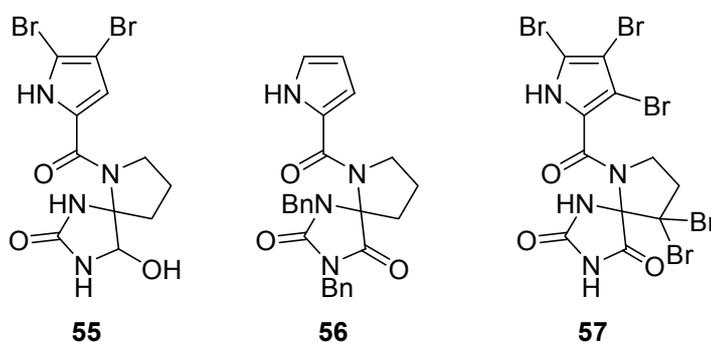
In der von Overman formulierten Retrosynthese von Palau'amin (**29**) und Styloguanidin wird der Ring B als Letztes gebildet und Verbindung **52** als Etappenziel formuliert.<sup>[53,54]</sup>

1997 bzw. 2002 wurde die Synthese der tetracyclischen Intermediate **53** bzw. **54** veröffentlicht.



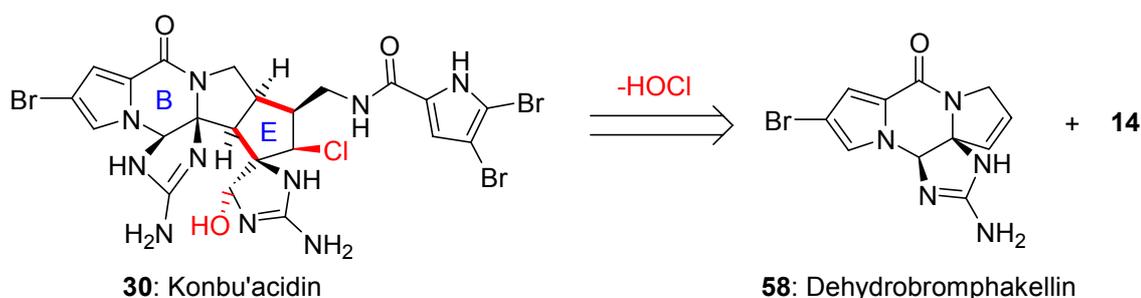
**Abbildung 14:** Fortgeschrittene Synthese-Zwischenstufen auf dem Weg zu Palau'amin (**29**).

Overman steht vor dem Problem, Ring B zu schließen. Auch der dibromierte Tricyclus **55**, der von Horne als Nebenprodukt während der Totalsynthese von Dibromphakellstatin (**20**) erhalten wurde, cyclisierte nicht.<sup>[51]</sup> Die Bildung des Rings B von Dibromphakellstatin (**20**) ausgehend von den tricyclischen Intermediaten **56** und **57** gelang in unserem Arbeitskreis auch Meyer<sup>[55]</sup> und Hoffmann<sup>[56]</sup> nicht.



**Abbildung 15:** Fortgeschrittene Synthese-Zwischenstufen auf dem Weg zu Dibromphakellstatin (**20**).

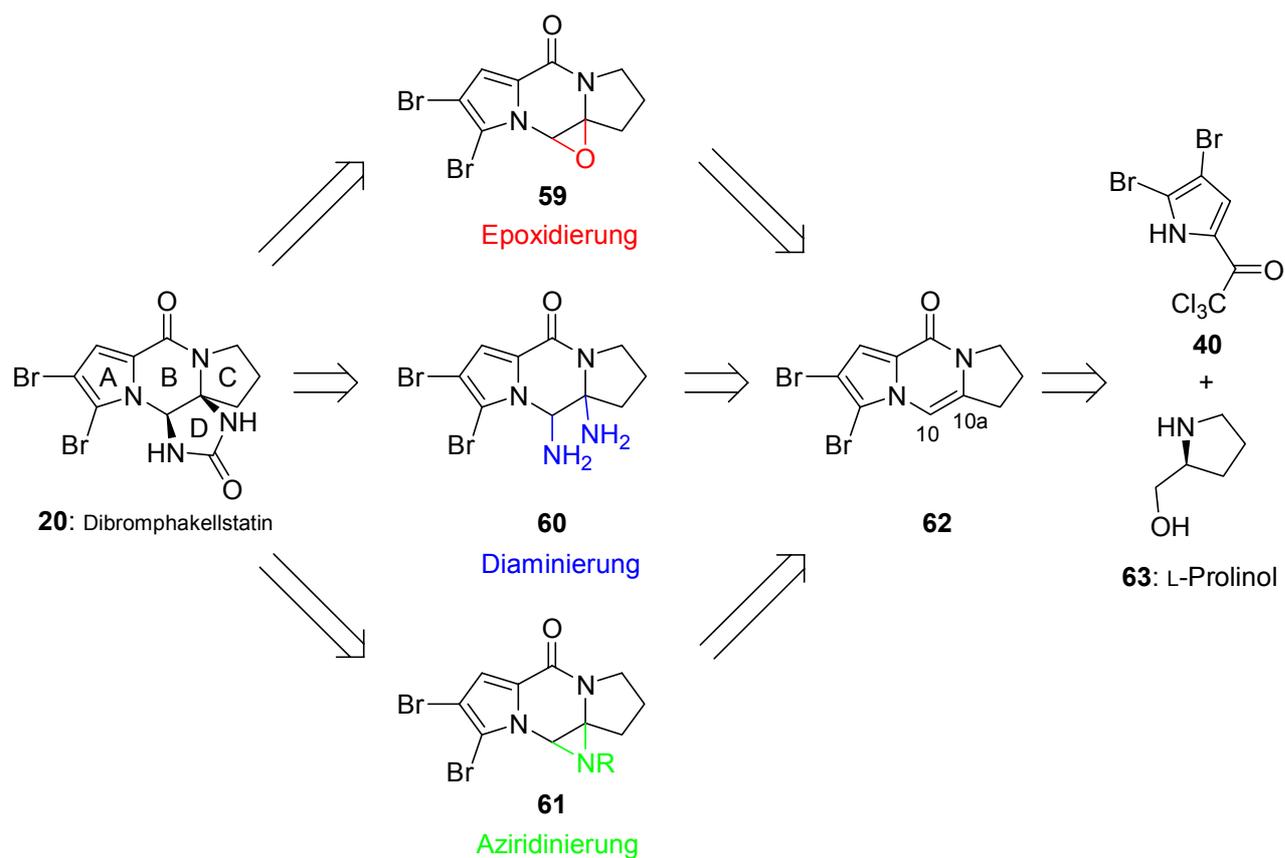
Es war also nötig, einen alternativen Zugang zu entwickeln. In der folgenden Retrosynthese wird der Ring E von Konbu'acidin (**30**) als erstes gespalten. Die Synthese von Konbu'acidin (**30**) lässt sich infolgedessen aus Oroidin (**14**) und Dehydrobromphakellin (**58**) nach formaler Addition von hypochloriger Säure in einer Stufe planen.



**Schema 5:** Dehydrobromphakellin (**58**) und Oroidin (**14**) als Resultate der retrosynthetischen Analyse von Konbu'acidin (**30**).

Eine kurze enantioselektive Synthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide vom Phakellin-Typ wäre ein entscheidendes Etappenziel auf dem Weg zu Palau'amin (**29**) und Konbu'acidin (**30**). Die elegante Synthese von Foley und Büchi führt in acht Stufen zu racemischem Dibromphakellin (**19**), scheint jedoch auf Dibromphakellstatin (**20**) nicht übertragbar zu sein.<sup>[56]</sup> Analyse der insgesamt 23 übrigen Möglichkeiten (4! - 1) der Reihenfolge der Ringbildung zu Dibromphakellin (**19**) und Dibromphakellstatin (**20**) führte zur Entscheidung, Ring D an das unsymmetrische Dipyrrolopyrazinon **62** zu annelieren.

Drei Synthesewege scheinen vernünftig. Die *cis*-vicinale Diaminierung bzw. Aziridinierung der Doppelbindung des Tricyclus **62** könnten zu den Intermediaten **60** und **61** führen, die für eine kurze Synthese des Imidazolidinonrings des Dibromphakellstatins (**20**) vielversprechend scheinen. Auch oxygenierte Spezies wie das Epoxid **59** könnten hilfreich bei der Einführung von Stickstoff an C-10 oder C-10a sein. Das Dipyrrolopyrazinon **62** könnte seinerseits aus L-Prolinol (**63**) und dem Trichlormethylketon **40** synthetisiert werden.



**Schema 6:** Retrosynthetische Analyse des Dibromphakellstatins (**20**). Die Stereochemie der Intermediate **59**, **60** und **61** sei offengelassen.

Ziel der Arbeit war es, eine stufenarme Synthese von Dibromphakellstatin (**20**) ausgehend vom unsymmetrischen, partiell hydrierten Dipyrrolopyrazinon **62** zu entwickeln. Die Synthesestrategie sollte es erlauben, auch Analoga von Dibromphakellstatin (**20**) zugänglich zu machen, die an Ring C funktionalisiert wären. Ebenso wäre eine enantioselektive Synthese von **20** wünschenswert. Die Reaktivität der Synthese-Intermediate könnte zu neuen, noch unentdeckten Modi der Cyclisierung von Oroidin (**14**) oder seiner Vorstufen führen.

Der Zugang zur ABC-Teilstruktur sollte die Analyse der chiroptischen Eigenschaften dieses auch in Palau'amin (**29**) enthaltenen tricyclischen Systems erlauben. Vereinfachte Verbindungen sollten helfen, die Parameter zu definieren, die die CD-Spektren von Pyrrolopyrazinonen besonders prägen. Ein genaueres Verständnis der CD-Spektren der Naturstoffe Phakellin und Palau'amin (**29**) könnte entwickelt werden.

Im einzelnen wurden folgende Ziele formuliert:

- Synthese und Erforschung der Reaktivität von Dipyrrolopyrazinonen
- Erforschung der oxidativen Addition von Harnstoff-Derivaten an Acylenamide
- Stufenarme Synthese von Dibromphakellstatin (**20**)
- Aufstellung von Regeln zur Interpretation der CD-Spektren ausgewählter Pyrrolopyrazinone
- Aufklärung der absoluten Stereochemie von Palau'amin (**29**)

## 2 Synthese des ABCD-Ringsystems von Palau'amin

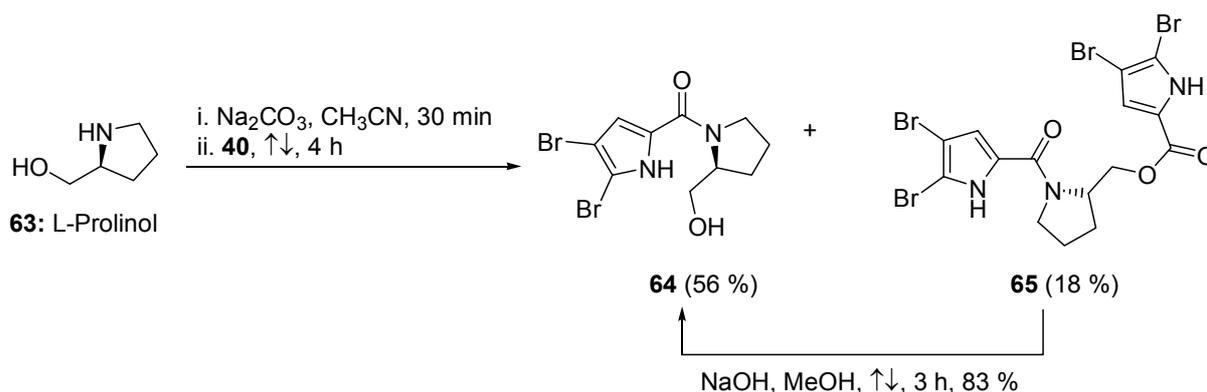
### 2.1 Synthese des ABC-Ringsystems von Palau'amin

#### 2.1.1 Synthese des AC-Ringsystems

##### 2.1.1.1 L-Prolinol (**63**) als Ausgangsmaterial

1973 entwickelten Bailey und Johnson eine kurze Synthese zur Darstellung von 4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureamiden ausgehend von Pyrrol.<sup>[57, 58]</sup> Die Umsetzung von 4,5-Dibrompyrrol-2-yltrichlormethylketon **40** erfolgte mit 15 unterschiedlichen primären und sekundären Aminen, wie z. B. Piperidin und Morpholin. Dieser Zugang ist bis heute wichtig für die Synthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide, und wurde z. B. in den Totalsynthesen von Oroidin (**14**)<sup>[59]</sup> und Mauritiamin (**28**)<sup>[45]</sup> verwendet. Die Umsetzung des Trichlormethylketons **40** mit ambidenten Nucleophilen wie L-Prolinol (**63**) wurde von Bailey jedoch nicht untersucht. Für diesen Fall wird die Acylierung sowohl des sekundären Amins als auch des primären Alkohols erwartet.

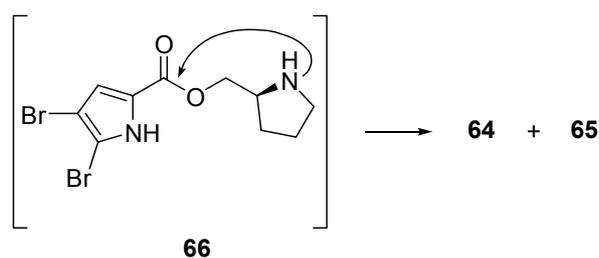
Es zeigte sich bei der Umsetzung von L-Prolinol (**63**) mit **40**, dass das tertiäre Amid **64** zunächst nur in 56 % Ausbeute erhalten wurde. In einer Ausbeute von 18 % wurde das zweifache acylierte Produkt **65** isoliert, welches im Rahmen der Aufarbeitung durch Verseifung mit methanolischem Natriumhydroxid in das gewünschte Amid **64** überführt werden konnte.



**Schema 7:** Synthese des AC-Ringsystems des Phakellstatins ausgehend von L-Prolinol (**63**) und Verseifung des Esters **65**.

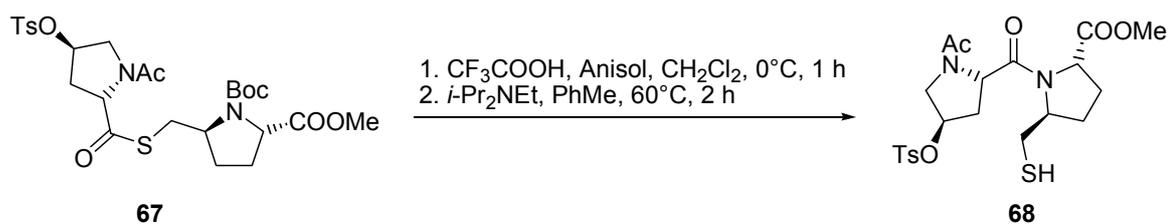
Die DC-Kontrolle zeigte die Bildung des zweifach acylierten Produkts **65** parallel zum Amid **64** bereits nach wenigen Minuten an, während das Trichlormethylketon **40** immer

noch vorhanden war. Umsetzung bei 23 °C führte zu keinerlei Änderung des Verhältnisses zwischen **64** und **65**, verlängert aber die Reaktionszeit auf drei Tage. Bemerkenswerterweise gelang die Kondensation des Trichlormethylketons **40** weder mit L-Prolin (**35**) noch mit L-Prolinmethylester.<sup>[56]</sup> Aufgrund dieser Beobachtungen kann vermutet werden, dass das Amid **64** durch intramolekularen Angriff des sekundären Amins am zunächst gebildeten Ester **66** entsteht und im Folgeschritt das Nebenprodukt **65** durch eine weitere Acylierung von **66**.



**Schema 8:** Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung des Amids **64** und des zweifach acylierten Produkts **65**.

1995 berichteten Kemp et al. über eine Amid-Bildung ausgehend von einem Prolinderivat und einem *N*-geschützten 2-Mercaptomethylpyrrolidin (Schema 9). Der zunächst gebildete Thioester **67** wurde nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und Zugabe von Hünig-Base in das tertiäre Amid **68** umgewandelt.<sup>[60]</sup>

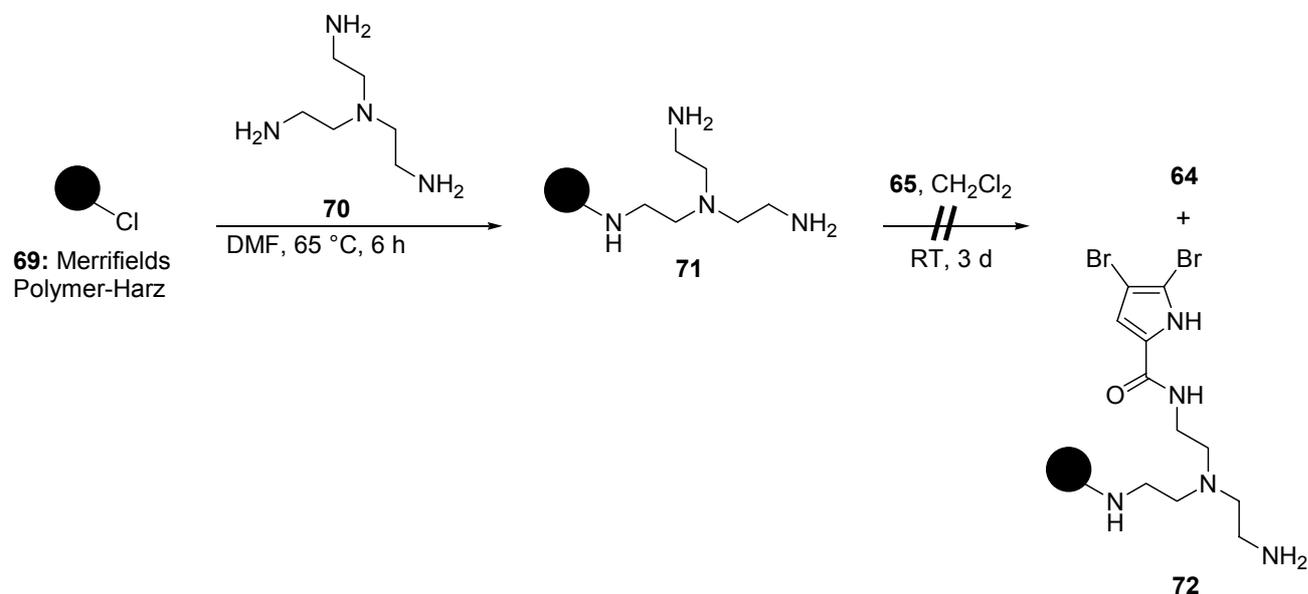


**Schema 9:** Intramolekulare Amidbildung ausgehend vom Thioester **67** nach Kemp et al.<sup>[60]</sup>

Diese Kupplungsstrategie beruht auf früheren Arbeiten von Wieland et al., denen bereits 1953 die Thiolyse von Valyl-Thiophenol mit ungeschütztem Cystein gelang. Zunächst entstand ein nicht isolierter Thioester, welcher nachfolgend zum thermodynamisch stabileren Dipeptid reagierte.<sup>[61]</sup>

Um die Aufarbeitung des Ansatzes zum Amid **64** zu vereinfachen und gleichzeitig die sonst nötige, zusätzliche Verseifung von **65** zu vermeiden, wurde versucht, polymergebundenes Tris-(2-aminoethyl)-amin **71** als Abfangreagenz einzusetzen. Ein

ähnliches Reagenz wurde erfolgreich im Rahmen der Totalsynthese von (+)-Plicamin durch Baxendale und Ley eingesetzt.<sup>[62]</sup> Das polymergebundene Trisamin **71** wurde nach dem Verfahren von Booth und Hodges synthetisiert.<sup>[63]</sup> Es wurde Merrifield-Harz (**69**) (1.4 mmol Cl/g Harz, vernetzt mit 2 % Divinylbenzol) als Träger benutzt.



**Schema 10:** Synthese des Polymer-gebundenen Trisamins **71** und dessen weitere Umsetzung mit **65**.

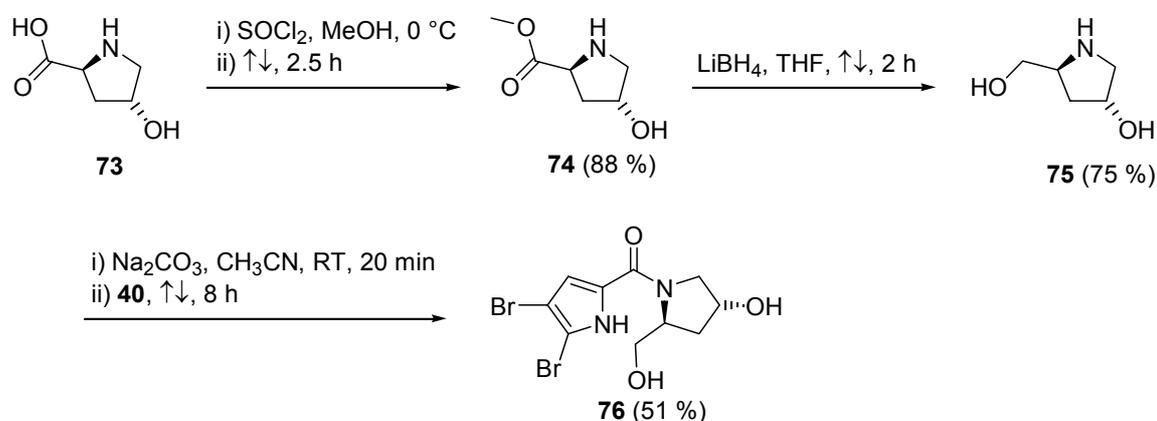
Bevor die Nutzbarkeit des polymergebundenen Trisamins **71** überprüft werden konnte, mußten polare Verbindungen durch Kieselgelfiltration aus der Reaktionsmischung entfernt werden. Die Mischung aus **64** und **65** wurde danach in Dichlormethan aufgenommen und mit **71** versetzt. Nach drei Tagen war **65** immer noch in der Suspension vorhanden. Der Einsatz von polymergebundenem Trisamin **71** erwies sich in diesem Fall nicht als die gewünschte Verbesserung der Reinigung von **64**.

### 2.1.1.2 Nutzung von (2*S*, 4*R*)-Hydroxyprolin (**73**)

Es könnte interessant sein, über AC-Systeme zu verfügen, die ausgehend von weitergehend funktionalisierten Prolin-Derivaten, insbesondere von (2*S*,4*R*)-Hydroxyprolin (**73**) zu erhalten wären. Die Eliminierung des sekundären Alkohols würde später zur Doppelbindung eines bisher noch nicht als Naturstoff isolierten Dehydrobromphakellins **58** führen. Dormoy et al. berichteten bereits 1980, dass L-3,4-Dehydroproline regioselektiv durch Chugaev-Pyrolyse der korrespondierenden Xanthogenate erhalten werden können.<sup>[64]</sup> Weiterhin könnte auch die Hydroxygruppe

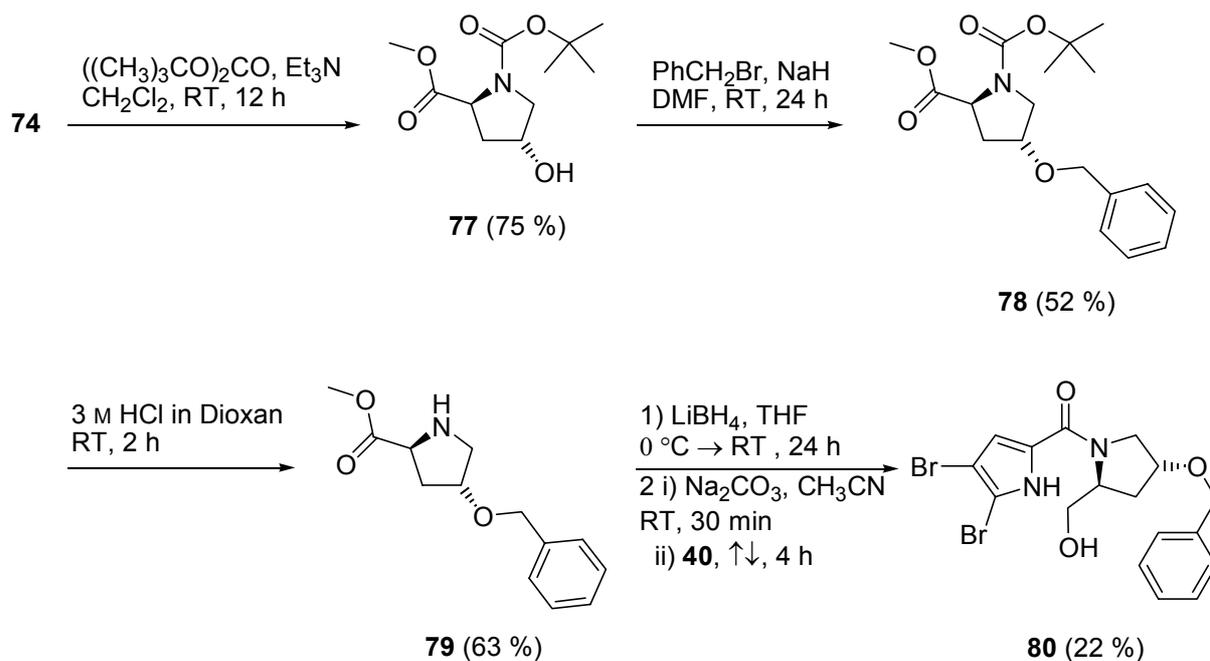
als Basis zum Aufbau des Rings E des Palau'amins (**29**) oder Konbu'acidins (**30**) dienen.

(2*S*,4*R*)-Hydroxyprolin (**73**) wurde sowohl in 4-*O*-geschützter als auch –ungeschützter Form eingesetzt. Zunächst wurde (3*R*,5*S*)-5-Hydroxymethylpyrrolidin-3-ol (**75**) in zwei Stufen aus (2*S*,4*R*)-Hydroxyprolin (**73**) in einer Gesamtausbeute von 66 % synthetisiert. Im ersten Schritt wurde dabei die Carbonsäure **73** durch Behandlung mit Thionylchlorid in Methanol zum Methylester **74** umgewandelt. Reduktion mit Lithiumborhydrid in THF unter Rückfluss führte zu Hydroxyprolinol (**75**)<sup>[65]</sup>, dessen Umsetzung mit dem Trichlormethylketon **40** das gewünschte Amid **76** in einer Ausbeute von 51 % lieferte.



**Schema 11:** Synthese von Hydroxyprolinol (**75**) durch Reduktion des Methylesters **74** und Kupplung mit dem Trichlormethylketon **40** zum Amid **76**.

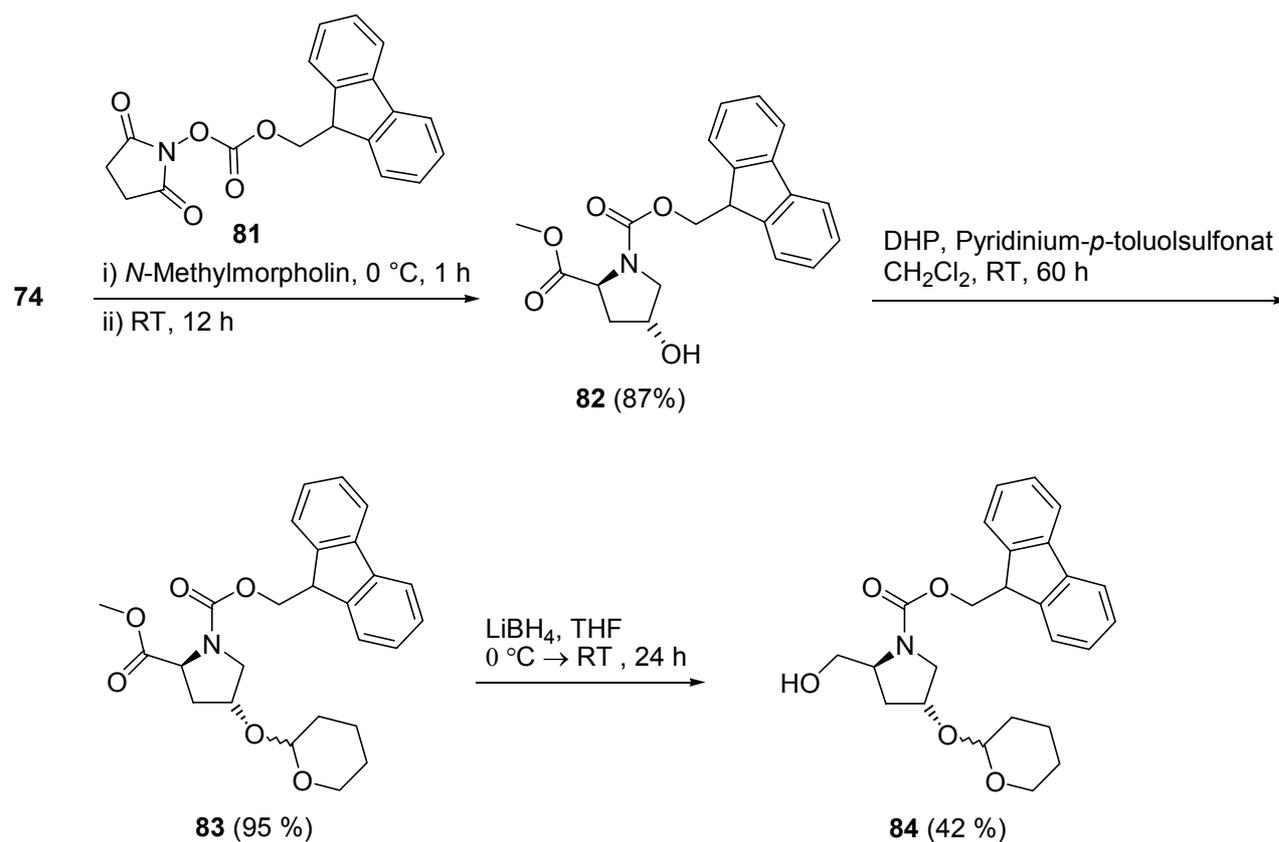
Als Alternative zu Hydroxyprolin (**73**) wurde auch (2*S*,4*R*)-4-Benzyloxy-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (**79**) zur Darstellung von funktionalisierten AC-Ringsystemen eingesetzt. Im ersten Schritt wurde das Amin **74** zum Carbamat **77** mit Pyrokohlensäure-di-*tert.*-butylester umgewandelt. Anschließende Benzylierung lieferte selektiv den Benzyloxyether **78** in einer Ausbeute von 52 %. Nach Abspaltung der Boc-Gruppe wurde der Methylester **79** ebenfalls mit Lithiumborhydrid zum Alkohol reduziert, der in situ mit dem Trichlormethylketon **40** umgesetzt wurde. Das gewünschte Amid **80** wurde in einer Ausbeute von 22 % über zwei Stufen erhalten.



**Schema 13:** Benzylierung des sekundären Alkohols **77**, Entschützung zum freien Amin **79**, Reduktion der Methylestergruppe und Kupplung mit dem Trichlormethylketon **40** zum Amid **80**.

Unter den üblichen Bedingungen zur Abspaltung der Benzylgruppe, z. B. durch Hydrierung, könnten auch die Brom-Substituenten abgespalten werden. Deswegen wurde der Einsatz einer Tetrahydropyranyl- (THP-) anstelle einer Benzyl-Schutzgruppe untersucht.

Aufgrund der begrenzten Löslichkeit von **74** in Dichlormethan entschloß man sich zur Einführung einer Fmoc-Gruppe am Pyrrolidin. Dies erwies sich auch von Vorteil bei der Kontrolle des Reaktionsablaufs. Die Einführung der THP-Schutzgruppe am sekundären Alkohol **82** erfolgte durch Umsetzung mit Dihydropyran in Gegenwart von Pyridinium-*p*-toluolsulfonat<sup>[66]</sup> und führte zum gewünschten Ether **83** in einer Ausbeute von 95 %. Anschließende Reduktion mit Lithiumborhydrid lieferte den primären Alkohol **84** in einer Ausbeute von 42 % .

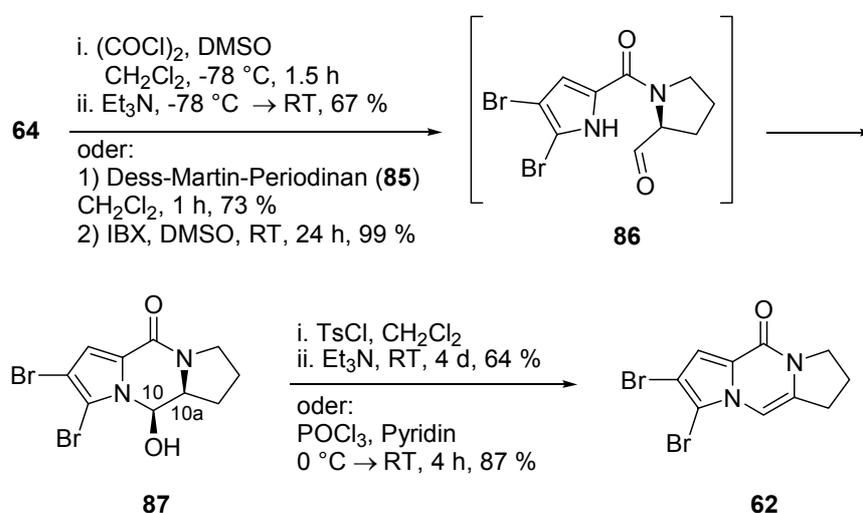


**Schema 14:** Einführung der Fmoc-Gruppe am Pyrrolidin **74**, der THP-Schutzgruppe am sekundären Alkohol **82** und Reduktion des Methylesters **83** zum primären Alkohol **84**.

Mit den Bausteinen **76**, **80** und **84** wurden also vielseitig funktionalisierte Verbindungen charakterisiert, die von Nutzen für die Synthese von Dehydrobromphakellin (**58**) oder Palau'amin (**29**) sein werden. Neben der Funktionalisierung von Ring C ist das nächste Etappenziel jedoch die Bildung von Ring B.

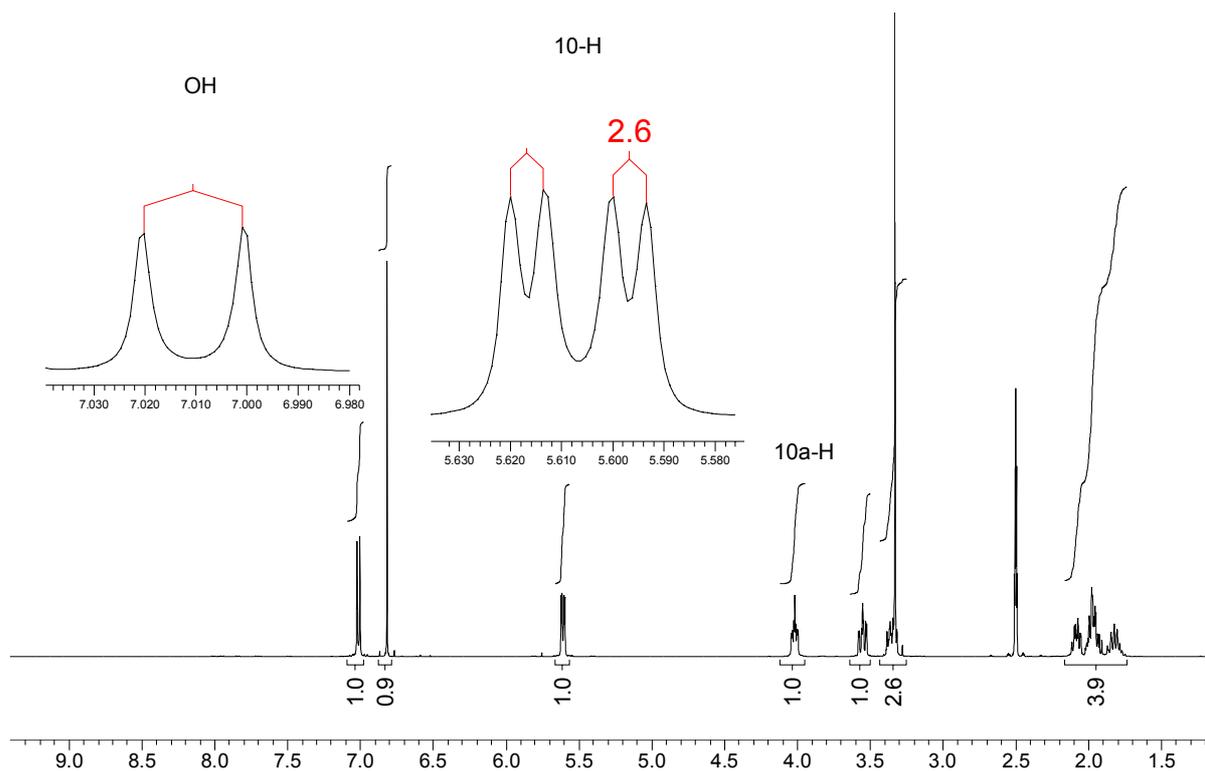
## 2.1.2 Synthese des ABC-Ringsystems durch intramolekulare Acetalisierung

Für die Oxidation des Amids **64** zum Prolinal **86** steht eine Palette von Methoden zur Verfügung, die die Verwendung von Chromreagenzien vermeiden. Zu diesen gehören die Swern- und Dess-Martin-Oxidation, sowie die von Ley entwickelte Oxidation mit TPAP. Swern-Oxidation des Amids **64** führte in 67 % Ausbeute zum ABC-Grundgerüst des Dibromphakellstatins (**20**). Statt des Aldehyds **86** wurde sofort das tricyclische *N,O*-Halbacetal **87** erhalten.



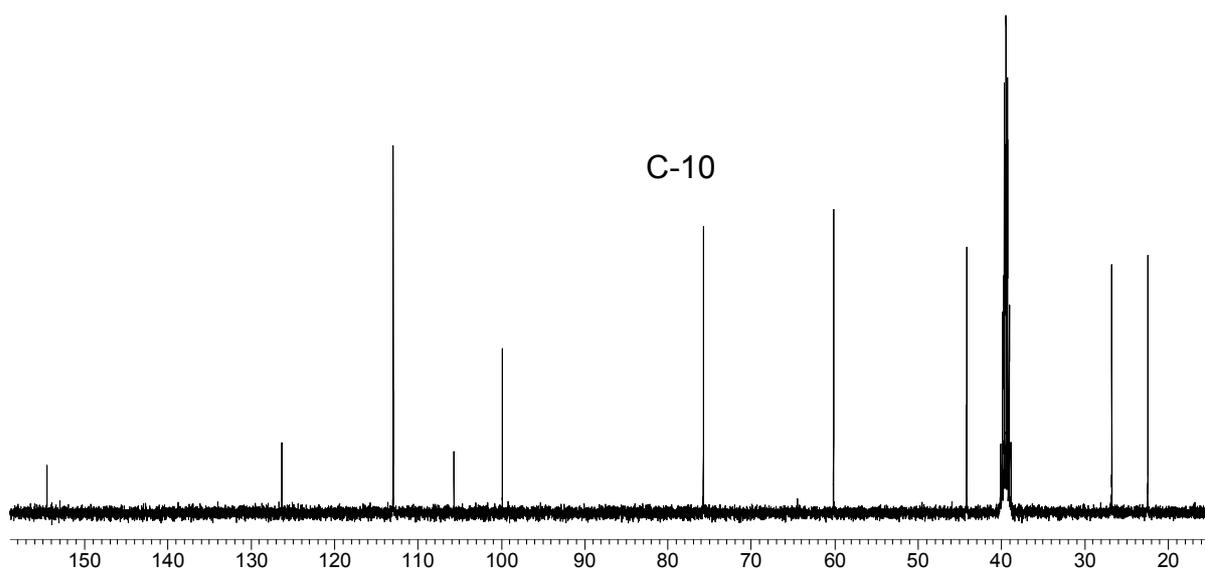
**Schema 15:** Synthese des Rings B von Dibromphakellstatin (**20**) durch Oxidation, intramolekulare Acetalisierung und Dehydratisierung zum Pyrazinon **62**.

Eine Inkrementrechnung führt zu einer erwarteten Verschiebung von  $\delta = 9.5$  bzw. 200 ppm für das Signal der Aldehydgruppe in den  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren. Beobachtet wurde allerdings in  $\text{DMSO-}d_6$  ein Dublett eines Dubletts bei  $\delta = 5.61$  ppm und ein Dublett bei  $\delta = 7.01$  ppm, die auf das *N,O*-Halbacetal **87** hinweisen. Das doppelte Dublett mit den Kopplungskonstanten von  $^3J = 7.7$  und  $^3J = 2.6$  Hz ist dem Proton 10-H zuzuordnen. Das Dublett mit der Kopplungskonstante von  $^3J = 7.7$  Hz wird von der Hydroxygruppe des Amins hervorgerufen.



**Abbildung 16:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aminals **87** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz) und Vergrößerung der Signale des Protons 10-H und der Hydroxygruppe.

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum wurde das Signal eines tertiären Kohlenstoffs bei  $\delta = 75.8$  ppm erhalten (C-10).

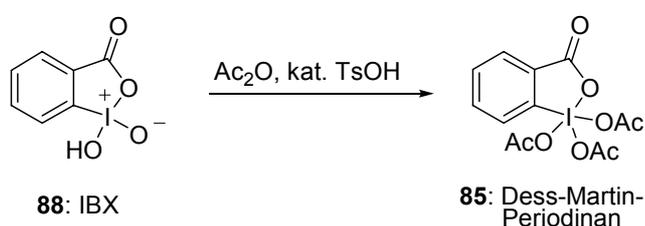


**Abbildung 17:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **87** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz).

Die Umsetzung des Amids **64** mit dem Dess-Martin-Periodinan (**85**) lieferte ebenfalls das *N,O*-Halbacetal **87** in einer Ausbeute von 73 %. Meyer und Schreiber wiesen darauf

hin, dass das eigentliche Oxidationsmittel in der Dess-Martin-Oxidation ein teilweise hydrolysiertes Intermediat ist, dessen Struktur noch ungeklärt ist. Infolgedessen kann die Oxidation mit verschiedenen Chargen des Reagenzes unreproduzierbare Ergebnisse liefern, wie z. B. in der Totalsynthese von Rapamycin.<sup>[67]</sup>

1994 fanden Frigerio und Santagostino, dass *o*-Iodoxybenzoesäure (IBX, **88**), die schon seit 1893 als Oxidationsmittel bekannt ist und als Vorstufe in der Synthese des Dess-Martin-Periodinans<sup>[68]</sup> (**85**) benutzt wird, sich in DMSO löst.<sup>[69]</sup> Das nicht wasserempfindliche IBX (**88**) wurde aufgrund seiner Unlöslichkeit in vielen organischen Lösungsmitteln lange nicht untersucht.<sup>[70]</sup>



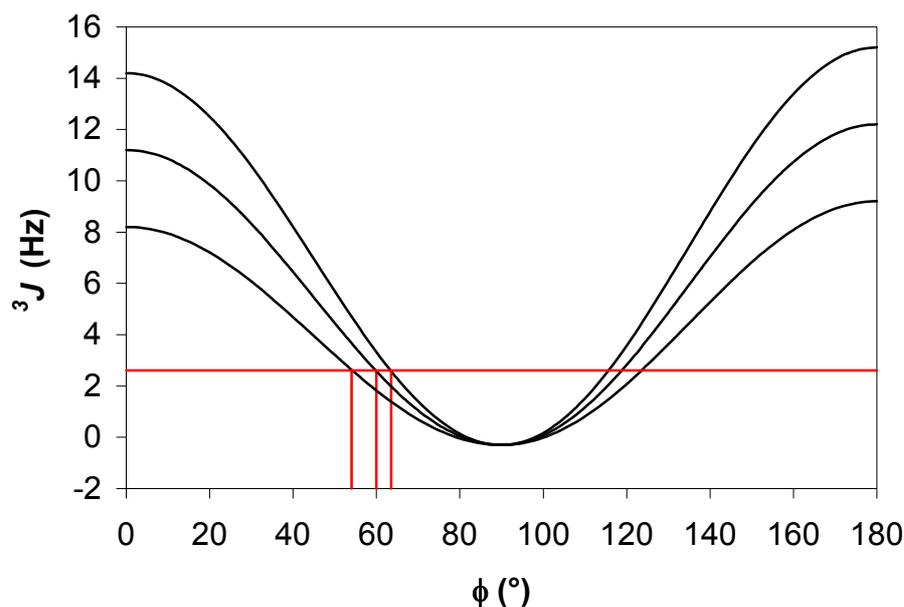
**Schema 16:** Synthese des Dess-Martin-Periodinans (**85**) aus IBX (**88**) nach Ireland et al.<sup>[68]</sup>

Bei der Darstellung von Benzodiazepin-Analoga berichteten Bose et al. zum ersten Mal über die Cyclisierung von Aminoalkoholen zum entsprechenden Aminal mit IBX (**88**) als Oxidationsmittel.<sup>[71]</sup> Die Umsetzung des Amids **64** mit zwei Äquivalenten IBX (**88**) lieferte ebenfalls das gewünschte tricyclische *N,O*-Halbacetal **87** in einer Ausbeute von 99 %. Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopischen Daten von **87** stimmen mit denen der durch Swern-Oxidation erhaltenen Verbindung überein. Die Aufklärung der Stereochemie wird im folgenden Kapitel behandelt.

Die Umsetzung des *N,O*-Halbacetals **87** mit Tosylchlorid in Gegenwart von Triethylamin lieferte nicht den tosylierten Alkohol, sondern direkt das Pyrazinon **62**. Der Zugang zu **62** konnte durch Verwendung von Phosphoroxychlorid in Pyridin deutlich verbessert werden. Unter diesen Bedingungen wurde die Reaktionszeit von vier Tagen auf vier Stunden verkürzt. Das Produkt wurde durch Waschen mit Methanol analysenrein erhalten. Auf eine Säulenchromatographie konnte verzichtet werden.

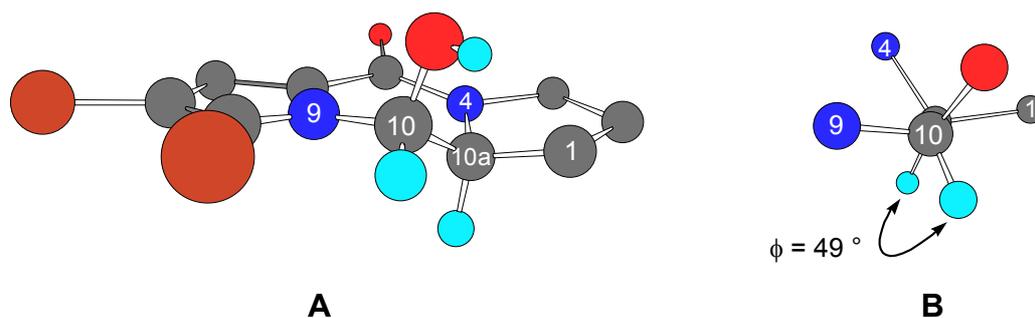
### 2.1.3 Aufklärung der absoluten Stereochemie des Amins **87**

Nach der Karplus-Kurve lässt sich aus der gemessenen vicinalen Kopplungskonstanten von  $^3J = 2.6$  Hz auf einen Diederwinkel beider Protonen zwischen  $54$  und  $64^\circ$  schließen.<sup>[72]</sup> Dieses Ergebnis spricht für das Vorliegen des Diastereomers (10*R*,10*aS*)-**87**, bei dem beide Protonen 10-H und 10*a*-H auf derselben Seite des tricyclischen Systems stehen.



**Abbildung 18:** Berechnete Karplus-Kurven für drei verschiedene Paare von Anfangswerten:  $(J_0, J_{180}) = (8.5, 9.5)$ ,  $(11.5, 12.5)$  und  $(14.5, 15.5)$  Hz ( $^3J = J_0 \cos^2 \phi - 0.3$  für  $0^\circ \leq \phi \leq 90^\circ$ ,  $^3J = J_{180} \cos^2 \phi - 0.3$  für  $90^\circ \leq \phi \leq 180^\circ$ ).

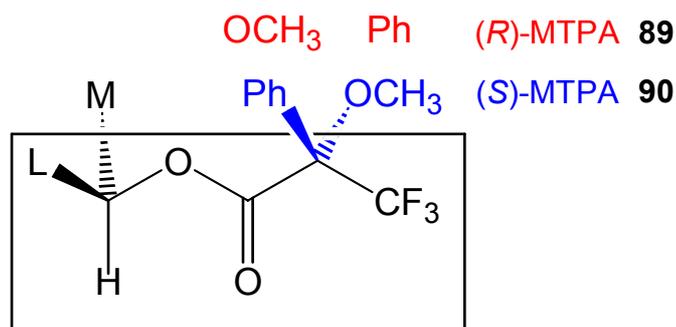
Die Geometrie des *N,O*-Halbacetals **87** mit der Stereochemie 10*R*,10*aS* wurde durch semi-empirische Rechnung optimiert (MM2).<sup>[73]</sup> Der berechnete Diederwinkel liegt bei ungefähr  $49^\circ$  und korreliert sehr gut mit dem Ergebnis der Analyse der Kopplungskonstanten.



**Abbildung 19:** MM2-Berechnungen für (10*R*,10*aS*)-**87**: [10-H, C-10, C-10*a*, 10*a*-H] = 49° (zu **B**: Betrachtung entlang der C-C-Bindung zwischen C-10 und C-10*a*).

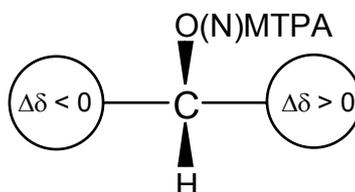
Da keine Racemisierung an C-10*a* zu erwarten ist, hätte alternativ lediglich das (10*S*,10*aS*)-Diastereomer von **87** entstehen können. Für diese Geometrie wurde ein Diederwinkel [(10-H)-(C-10)-(C-10*a*)-(10*a*-H)] von 168° berechnet, der einer nicht beobachteten Kopplungskonstante zwischen 8.8 und 14.4 Hz entsprechen würde. Auch diese Betrachtungen weisen auf die (10*R*,10*aS*)-Stereochemie des *N,O*-Halbacetals **87** hin.

Mit Blick auf die Nutzung der enantiomeren- und diastereomerenrein erhaltenen Dipyrrolopyrazinone als Modellverbindungen zur Analyse der absoluten Stereochemie der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide (s. Kapitel II.3.3) erschien es sehr interessant, Mosher-Ester von **87** zu untersuchen. Kashman, Kakisawa et al. entwickelten die ursprünglich von Dale und Mosher entwickelte Methode zur Bestimmung der absoluten Stereochemie sekundärer Alkohole und Amine weiter.<sup>[74]</sup> Sekundäre Alkohole bzw. Amine lassen sich leicht in die korrespondierenden (*S*)- und (*R*)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenylelessigsäureester (MTPA-Ester) bzw. -amide (MTPA-Amid) umwandeln und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersuchen. Bei der bevorzugten Konformation der Ester bzw. Amide in Lösung stehen die Trifluormethylgruppe, das Carbinol-Proton und die Ester- bzw. Amidgruppe in einer Ebene. Wenn die Substituenten und die Phenylgruppe sich in einer ekliptischen Konformation befinden (L bzw. M für **90** bzw. **89**), werden die Protonsignale dieser Substituenten für das gegebene Diastereomer abgeschirmt.<sup>[75]</sup>



**Abbildung 20:** Mutmaßliche Konformation von MTPA-Estern in Lösung nach Mosher et al.<sup>[75]</sup>

Nach der weiterentwickelten Mosher-Methode werden die Verschiebungsdifferenzen ( $\Delta\delta$ ) zwischen den (*S*)- und (*R*)-MTPA-Estern bzw. Amiden für jedes Proton berechnet. Die Protonen mit positivem bzw. negativem  $\Delta\delta$  stehen rechts bzw. links der Ebene (Abbildung 21).

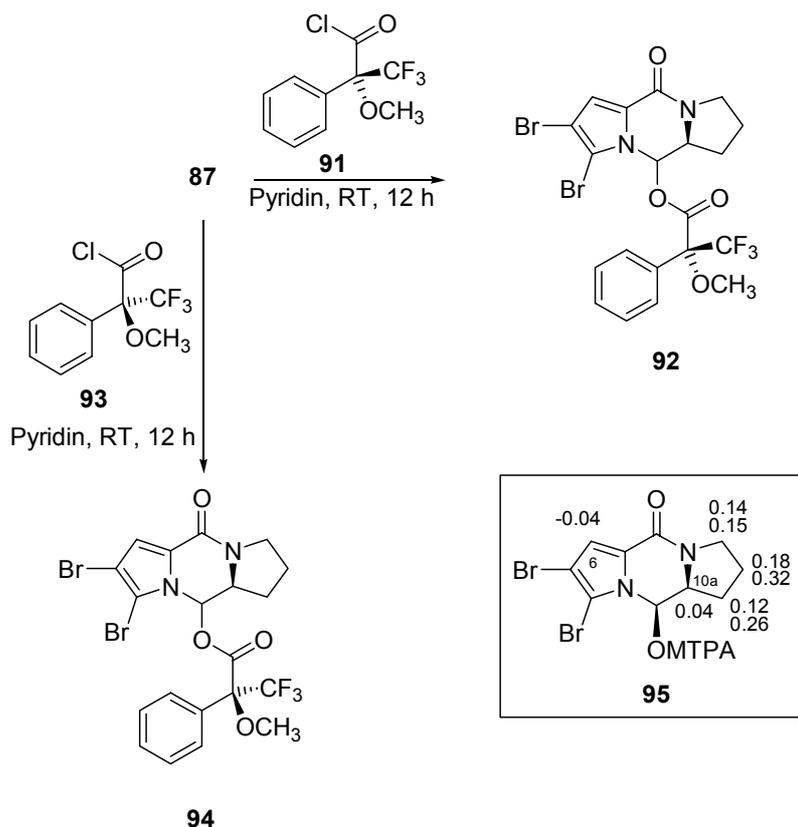


**Abbildung 21:** Bestimmung der absoluten Stereochemie sekundärer Alkohole bzw. Amine nach der weiterentwickelten Mosher-Methode nach Kashman et al.<sup>[74]</sup>

Im vorliegenden Fall wurden nach der Umsetzung des *N,O*-Halbacetals **87** mit beiden (*R*)- und (*S*)-MTPA-Chlorid **93** und **91** in Pyridin die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von beiden MTPA-Estern **94** und **92** aufgenommen und die Verschiebungsdifferenz  $\Delta\delta$  berechnet. Die Analyse bestätigte die (10*R*,10*aS*)-Stereochemie für das *N,O*-Halbacetal **87**.

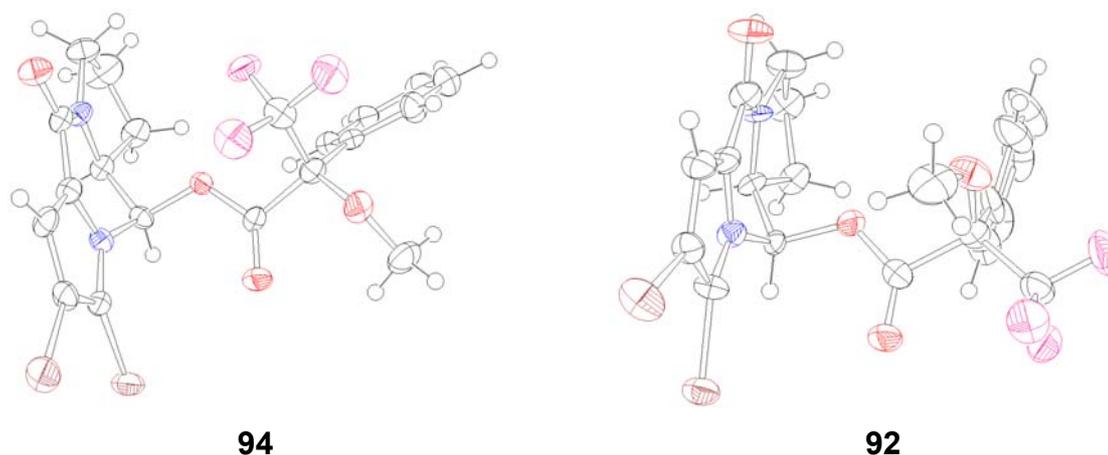
**Tabelle 1:** <sup>1</sup>H-NMR-chemische Verschiebungen der (*S*)- und (*R*)-MTPA-Ester **94** und **92**, sowie deren Differenzen. In Klammern sind die Mittelwerte der Verschiebungen der diastereotopen Protonen angegeben.

	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	NCHCH <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub>	NCH	HC-CBr
<b>(S)-MTPA-Ester 94</b>	1.87-1.94 (1.91)	1.64-1.78 (1.71)	3.40-3.50 (3.45)	4.24	6.99
	2.00-2.09 (2.05)	2.20-2.34 (2.27)	3.77		
<b>(R)-MTPA-Ester 92</b>	1.65-1.80 (1.73)	1.40-1.50 (1.45)	3.24-3.36 (3.30)	4.20	7.03
		2.08-2.21 (2.15)	3.58-3.68 (3.63)		
$\delta_S - \delta_R$	0.18 0.32	0.26 0.12	0.15 0.14	+0.04	-0.04



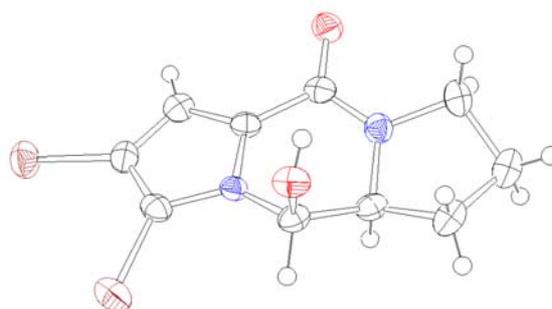
**Schema 17:** Synthese der (*S*)- und (*R*)-MTPA-Ester **94** und **92** und Analyse der Stereochemie nach der weiterentwickelten Mosher-Methode.

Die niedrige Verschiebungsdifferenz von 0.04 ppm bzw. -0.04 ppm für das Pyrrol-Proton 6-H und auch für 10a-H könnte allerdings die allgemein angenommene Vorzugskonformation für das hier diskutierte Beispiel in Frage stellen. Die Röntgenstrukturanalysen von Kristallen beider (*S*)- und (*R*)-MTPA-Ester **94** und **92** lieferten eine mögliche Erklärung für die niedrigen Verschiebungsdifferenzen. In der Ortep-Abbildung des (*S*)-MTPA-Esters **94** ist zu erkennen, dass die Trifluormethylgruppe nicht periplanar, sondern antiperiplanar zum Carbinol-Proton und der Estergruppe liegt. Diese Konformation scheint aus sterischen Gründen energetisch günstiger zu sein und wird wahrscheinlich auch in Lösung bevorzugt. Im Gegensatz dazu entspricht die Konformation des (*R*)-MTPA-Esters **92** der Theorie von Mosher. Die geringe Verschiebungsdifferenz der Protonen 10a-H und 6-H der MTPA-Ester **94** und **92** resultiert also aus sehr ähnlichen Abschirmungen. Riguera et al. wiesen auf die geringen energetischen Unterschiede zwischen den möglichen Vorzugskonformationen von Mosher-Estern hin<sup>[76]</sup>. Die in Abbildung 22 gezeigten Strukturen bilden das erste Beispiel eines Paares diastereomerer Mosher-Ester von Halbacetalen, für welches Informationen hinsichtlich der Konformationen im Kristall vorliegen.



**Abbildung 22:** Ortep-Plot der (*S*)- und (*R*)-MTPA-Ester **94** und **92** und abweichende antiperiplanare Konformation des (*S*)-MTPA-Esters **94**.

Später aus Methanol erhaltene Kristalle des *N,O*-Halbacetals **87** ermöglichten eine unabhängige Bestätigung der Stereochemie von **95**.

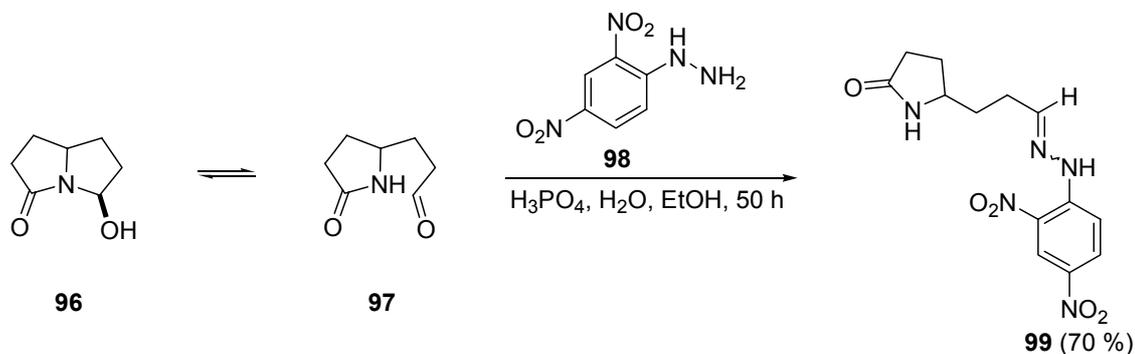


**Abbildung 23:** Ortep-Plot des *N,O*-Halbacetals **87**.

Die Röntgenstrukturanalysen lieferten für den Diederwinkel [10-H, C-10, C-10a, 10a-H] Werte von  $48^\circ$  für das *N,O*-Halbacetal **87**,  $56^\circ$  für den (*S*)-MTPA-Ester **94** und  $59^\circ$  für den (*R*)-MTPA-Ester **92**, die im postulierten Bereich liegen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sowohl durch die Karplus-Kurve, als auch durch die MM2-Berechnungen geeignete Voraussagen für die Stereochemie von **87** getroffen werden konnten.

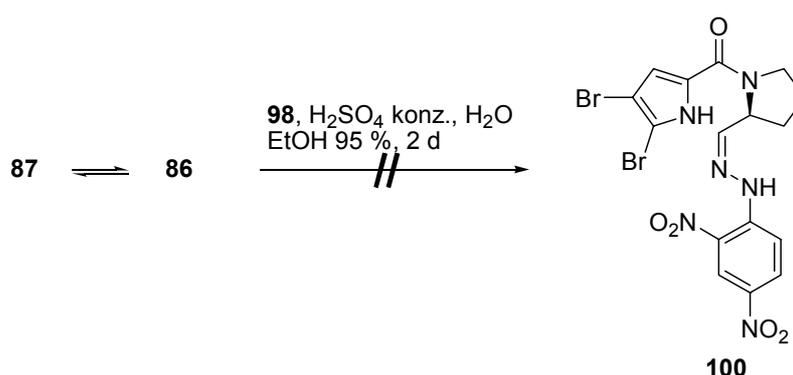
### 2.1.4 Versuche zur Aminolyse des *N,O*-Halbacetals **87**

1982 berichteten Brossi et al. über das Gleichgewicht zwischen 5-Hydroxypyrrolizidin-3-on (**96**) und dem korrespondierenden Aldehyd **97**. Im Sauren lag das Hemiaminal **96** teilweise als Aldehyd vor, der als 2,4-Dinitrophenylhydrazon (**99**) derivatisierbar war.<sup>[77]</sup>



**Schema 18:** Bildung des Hydrazons **99** nach Brossi et al.<sup>[77]</sup>

Es stellte sich die Frage, ob das intermediäre Prolinal **86** (Schema 15) im sauren Medium ebenfalls mit dem *N,O*-Halbacetal **87** im Gleichgewicht liegen und als Hydrazon abgefangen werden könnte oder in Gegenwart von Aminen zum Imin reagieren würde. Während einer Reaktionszeit von zwei Tagen konnte allerdings keine Hydrazonbildung bei Behandlung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (**98**) beobachtet werden.



**Schema 19:** Versuchte Umsetzung des *N,O*-Halbacetals **87** mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (**98**).

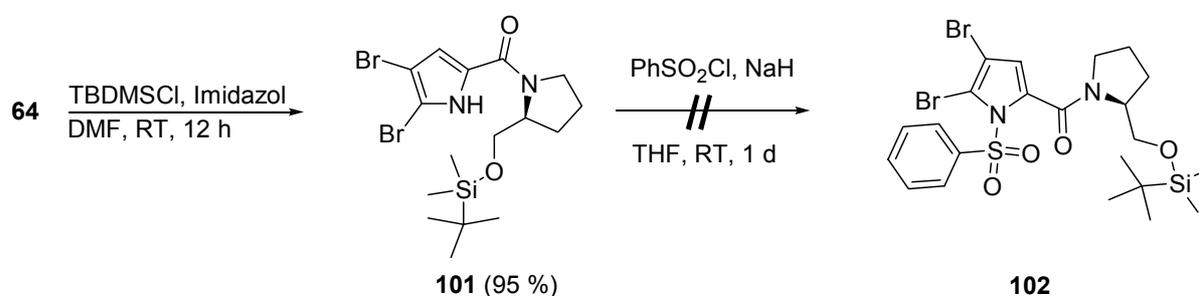
Bemerkenswerterweise fand trotz der Verwendung konzentrierter Schwefelsäure aber auch keine Wassereliminierung zum Pyrazinon **62** statt. Diese Tatsache weist auf eine hohe Stabilität des *N,O*-Halbacetals **87** hin.

## 2.1.5 Versuche zur Isolierung des Prolinals 86

### 2.1.5.1 Schutzgruppenstrategie

Eine alternativer Ansatz zur Synthese von Iminen des Typs **100** könnte in der Einführung einer Schutzgruppe am Pyrrol-Stickstoff bestehen, um die Bildung des *N,O*-Halbacetals **87** während der Oxidation des Amids **64** zu verhindern. Die Auswahl an geeigneten Schutzgruppen wird allerdings durch mehrere Parameter zu stark eingeschränkt, da diese chemoselektiv am Pyrrol-Stickstoff in Gegenwart der Hydroxygruppe einföhrbar und stabil unter IBX-Oxidations-Bedingungen sein sollten. Des weiteren sollten die Brom-Substituenten und die Amidbindung während der Entschützung erhalten werden. Es wurde also auf diese Strategie verzichtet.

Als Alternative wurde zuerst der primäre Alkohol **64** in den Silylether **101** umgewandelt. TBDMS-Ether sind säurestabil oberhalb pH 4-6 und können über Kieselgel gereinigt werden. Als Schutzgruppe für das Pyrrol **101** wurde Benzolsulfonsäurechlorid ausgewählt, da die Einführung und Entschützung basisch erfolgen können.<sup>[78]</sup> Leider konnte kein Benzolsulfonamid **102** erhalten werden. Stattdessen wurde das Edukt **64** isoliert.

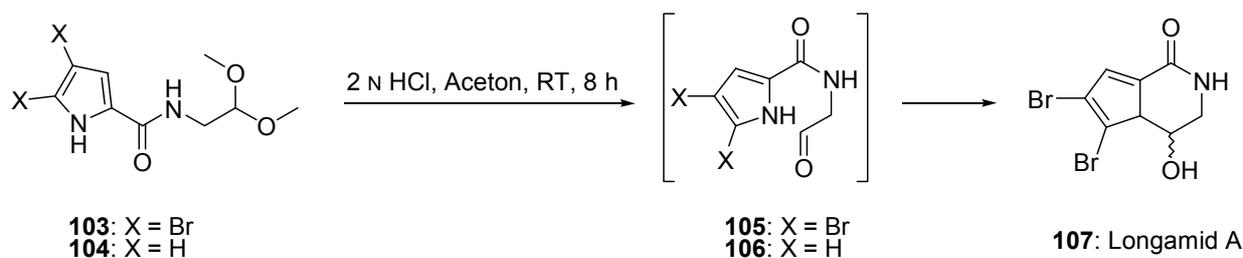


**Schema 20:** Bildung des Silylethers **101** und versuchte Sulfonierung am pyrrolischen Stickstoff.

Die *N*-Sulfonierung des Pyrrols vor Umsetzung mit Trichloressigsäurechlorid erschien nicht vielversprechend, da mit der bevorzugten Bildung des regioisomeren 3-Acylpyrrols an Stelle des gewünschten 2-Acylpyrrols zu rechnen war.<sup>[79, 80]</sup>

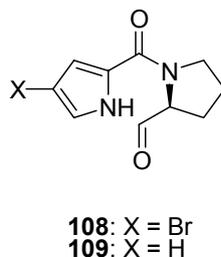
### 2.1.5.2 Änderung des Bromierungsgrads des Pyrrols

*rac*-Longamid A (**107**) wurde bei der hydrolytischen Abspaltung des Acetals **103** mit 2 N Salzsäure durch spontane Cyclisierung erhalten, wobei der Aldehyd **105** nicht isoliert werden konnte. Unter denselben Bedingungen lieferte das nicht-bromierte Acetal **104** keine Cyclisierung, sondern den Aldehyd **106**.<sup>[56]</sup>



**Schema 21:** Synthese von *rac*-Longamid A (**107**).<sup>[56]</sup>

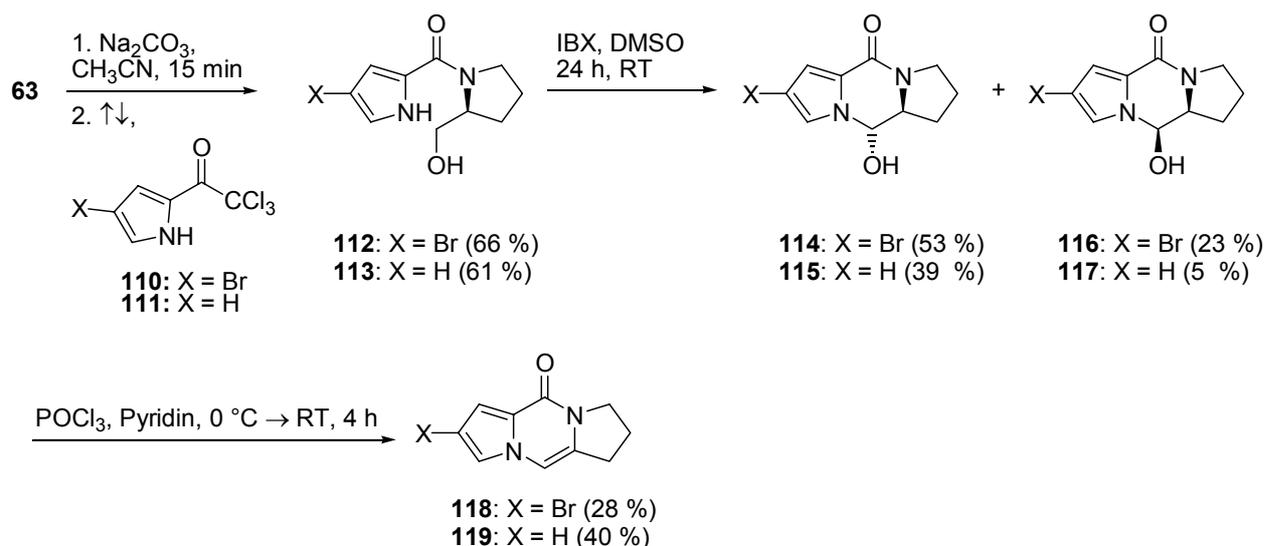
In Anlehnung an diese Ergebnisse wurde untersucht, ob die Nucleophilie des pyrrolischen Stickstoffs durch die partielle oder volle Abwesenheit der Brom-Substituenten verringert sein würde und als Folge dessen die Aldehyde **108** und **109** isoliert werden könnten.



**Abbildung 24:** Gewünschte Aldehyde **108** und **109**.

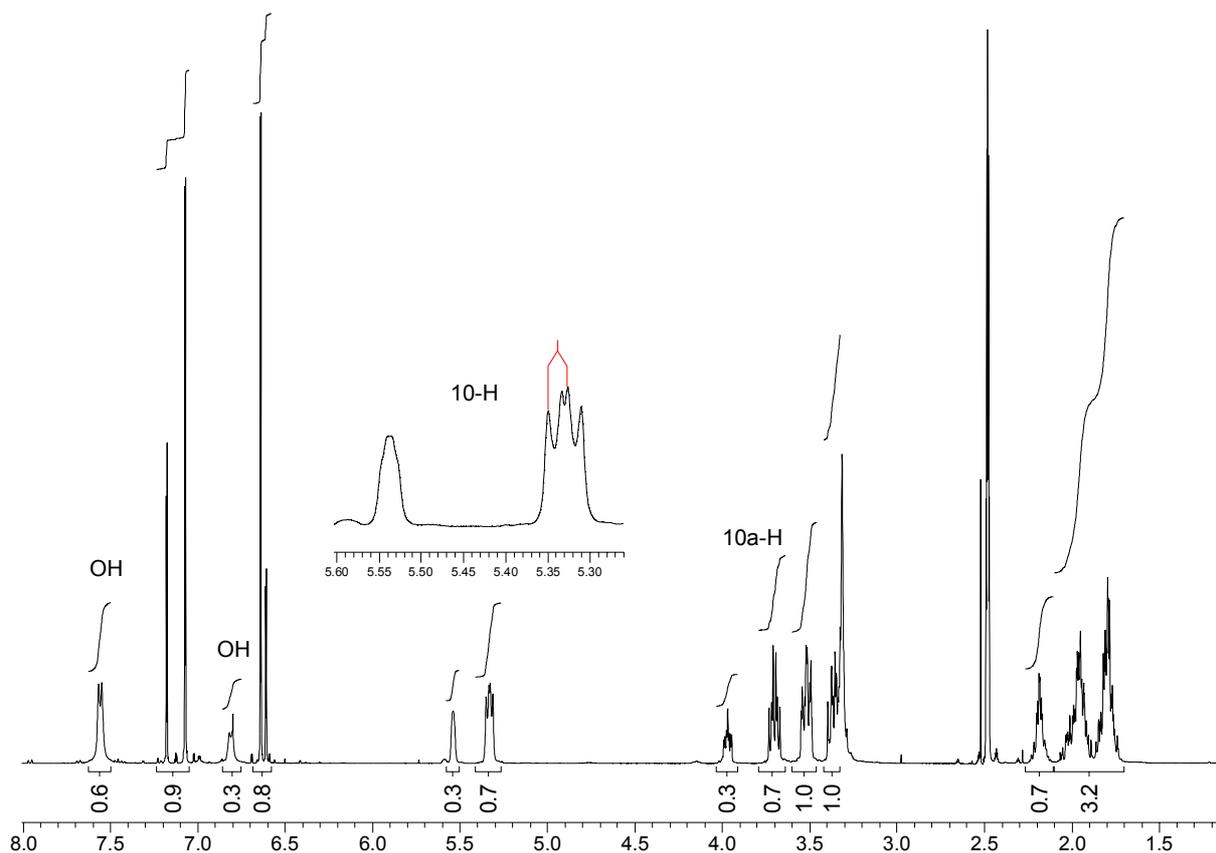
Die Umsetzung von **110** bzw. **111** mit L-Prolinol (**63**) lieferte das Amid **112** bzw. **113** in guten Ausbeuten. Die IBX-Oxidation führte jedoch nicht zu den gewünschten Aldehyden **108** bzw. **109**, sondern zu einem Diastereomerenmisch der *N,O*-Halbacetale **114** und **116** bzw. **115** und **117**.

Die Bildung der Diastereomeren scheint vom Bromierungsgrad des Pyrrols abhängig. Im Falle des monobromierten *N,O*-Halbacetals **114** und **116** lässt sich im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ein Diastereomerenverhältnis von 7:3 beobachten, bei den unbromierten *N,O*-Halbacetalen **115** und **117** von 9:1.



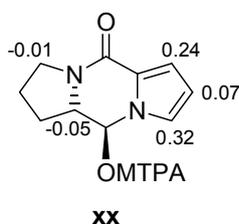
**Schema 22:** Aufbau der un- und monobromierten *N,O*-Halbacetale **114**, **115**, **116** und **117** durch oxidative intramolekulare Acetalisierung.

Das Proton 10-H des Hauptdiastereomers **114** zeigt ein doppeltes Dublett bei  $\delta = 5.33$  ppm mit Kopplungskonstanten von  $^3J = 9.2$  Hz und  $^3J = 7.0$  Hz. Die vicinale Kopplungskonstante von  $^3J = 9.2$  Hz zwischen 10-H und 10a-H spricht aufgrund der Karplus-Kurve für einen Diederwinkel über  $150^\circ$  und infolgedessen für die (10*S*,10a*S*)-Stereochemie.



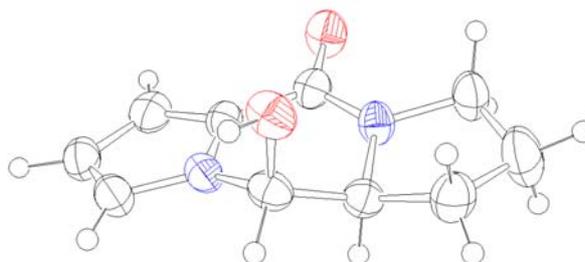
**Abbildung 25:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der diastereomeren, monobromierten *N,O*-Halbacetale **114** und **116** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz) und Vergrößerung des Signals des Acetal-Protons des Hauptdiastereomers bei  $\delta = 5.33$  ppm und des Nebendiastereomers bei  $\delta = 5.54$  ppm.

Auch beim nicht-bromierten *N,O*-Halbacetal **115** und **117** wurde das (10*S*,10*aS*)-Diastereomer **115** bevorzugt gebildet. Beide Diastereomere konnten per HPLC auf RP-18 getrennt werden. Um die Stereochemie des unbromierten Hauptdiastereomers **115** eindeutig zu klären, wurden beide entsprechenden (*R*)- und (*S*)-MTPA-Ester nach der bereits in Kapitel II.2.13 beschriebenen Methode synthetisiert.



**Abbildung 26:** Analyse der Stereochemie des unbromierten *N,O*-Acetals **115** nach der weiterentwickelten Mosher-Methode. Angegeben sind die Differenzen der  $^1\text{H}$ -NMR-chemischen Verschiebungen ( $\delta_S - \delta_R$ ). Es ist Konvention, die positiven Differenzen auf der rechten Seite der Darstellung anzugeben.

Da die  $^1\text{H-NMR}$ -Signale sich überlappen, konnten keine weiteren Verschiebungsdifferenzen  $\Delta\delta$  am Pyrrolidin ermittelt werden. Die Ergebnisse der weiterentwickelten Mosher-Methode stimmen mit der (10*S*,10*aS*)-Stereochemie für **115** überein. Zusätzlich konnten Kristalle des Nebendiastereomers **117** aus  $\text{D}_2\text{O}$  erhalten werden, aus denen sich die (10*R*,10*aS*)-Stereochemie ergab.



**Abbildung 27:** Ortep-Plot des bei Abwesenheit der Brom-Substituenten nicht bevorzugten *N,O*-Halbacetals **117**.

Die Bildung der Pyrazinone **118** und **119** erfolgte ebenfalls mit Phosphoroxychlorid in Pyridin. Bemerkenswerterweise waren die Ausbeuten viel geringer als für **62**, was vermutlich auf die größere Empfindlichkeit der nicht bromierten und damit ungeschützten Pyrroleinheit zurückzuführen ist.

### 2.1.6 Stereochemie der Acetalisierung

In Zusammenarbeit mit Dr. David Smith (LMU München, Department Chemie) wurden die Enthalpiedifferenzen zwischen den unbromierten *N,O*-Halbacetalen **115** und **117**, **87** und seinen (10*S*,10*aS*)-Diastereomer quantenmechanisch berechnet. Die Berechnungen erfolgten in der Gasphase bei 0 K mit Hilfe des Programms Gaussian 98.<sup>[81]</sup> Die vorläufige Geometrieoptimierung wurde mit der Hartree-Fock-Methode und dem Basissatz STO-3g durchgeführt. Die Geometrie wurde nach der Dichtefunktionaltheorie, insbesondere auf dem Becke3LYP/cc-pVDZ-Niveau reoptimiert. Die Nullpunktsschwingungsenergie wurde ebenfalls auf diesem Niveau berechnet.

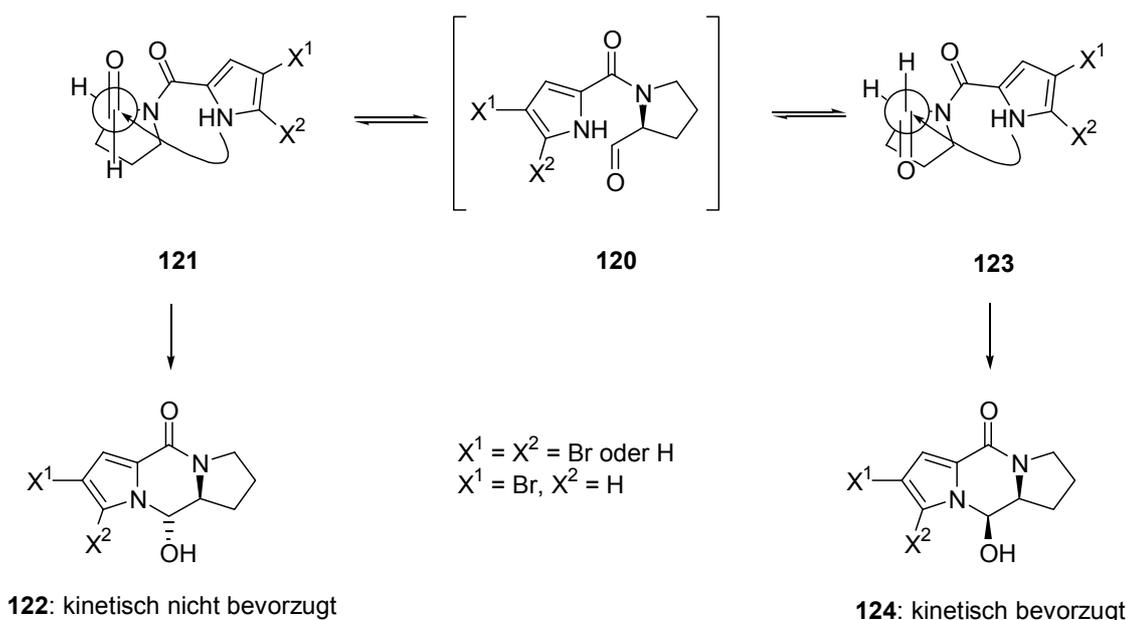
Die Rechnungen ergaben, dass sowohl für die di- als auch für die nicht bromierten ABC-Tricyclen die (10*R*,10*aS*)-Diastereomere **117** und **87** jeweils stabiler sind. Die Energiedifferenzen sind bei 0 K und 298 K im Fall der dibromierten Verbindungen

größer (ca. 3 kcal/mol gegenüber ca. 1 kcal/mol). Nur im Fall der nicht-bromierten Verbindungen wurde anteilig auch das (10*S*,10*aS*)-Diastereomer isoliert, was durch die geringe Energiedifferenz erklärbar ist (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Berechnete Energiedifferenzen (kcal/mol) zwischen den (10*R*,10*aS*)- und (10*S*,10*aS*)-Diastereomeren **117** und **115**, **87** und sein (10*S*,10*aS*)-Diastereomer.

	$\Delta E$ (0 K) (kcal/mol)	$\Delta H$ (0 K) (kcal/mol)	$\Delta H$ (298 K) (kcal/mol)	$\Delta G$ (298 K) (kcal/mol)
<b>117-115</b>	1.2	1.1	1.1	1.1
<b>87-(10<i>S</i>, 10<i>aS</i>) Diastereomer</b>	3.2	2.9	3.0	2.7

Nach dem Felkin-Anh Modell sollte ebenfalls das (10*R*,10*aS*)-Diastereomer **122** bevorzugt gebildet werden. Die Bindung zwischen dem elektronegativen Stickstoff des Pyrrolidins und dem späteren C-10a sollte dann senkrecht zur Carbonylgruppe stehen (Schema 23).



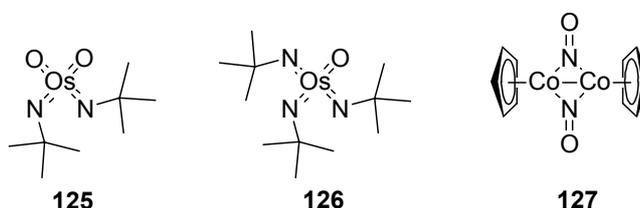
**Schema 23:** Nach dem Felkin-Anh Modell zu erwartenden Stereoselektivität der Acetalisierung.

## 2.2 Reaktivität des Dipyrrrolopyrazinons

### 2.2.1 Versuche zur direkten vicinalen Diaminierung

Dem ersten Vorschlag zur Retrosynthese von Dibromphakellstatin (**20**) zufolge wird im ersten Retro-Schritt zunächst der Ring D decarbonyliert. Das resultierende Intermediat **60** besitzt zwei primäre Aminogruppen, die sich in *cis*-Stellung befinden. Um die Synthese so kurz wie möglich zu halten, sollte das Diamin **60** idealerweise in einer oder zwei Stufen aus dem Olefin **62** synthetisiert werden.

Im Folgenden seien kurz die bekannten Methoden zur vicinalen Diaminierung von Olefinen skizziert. Sharpless et al. entwickelten 1977 Dioxobis- bzw. Oxotris(*tert*-butylimido)osmium-Komplexe **125** bzw. **126** zur *cis*-vicinalen Diaminierung von Olefinen, wobei trisubstituierte langsamer als disubstituierte Doppelbindungen reagieren.<sup>[82]</sup> Die als Alternative denkbare, 1978 von Bäckvall entwickelte Aminopalladierung mit nachfolgender Oxidation ist nur bei terminalen, sowie – in deutlich geringeren Ausbeuten – bei disubstituierten Alkenen möglich.<sup>[83]</sup> Der Nachteil beider Methoden bestünde in jedem Fall darin, dass *tert*-butylierte bzw. methylierte Diamine erhalten würden. Eine 1980 von Bergman et al. entwickelte Methode besitzt diesen Nachteil nicht und ist außerdem die direkteste zur *cis*-vicinalen Diaminierung von Olefinen.<sup>[84]</sup> Das Cyclopentadienylnitrosylkobalt-Dimer [CpCo(NO)]<sub>2</sub> (**127**) wird mit Alkenen zu Alkylnitroso-Komplexen umgesetzt, die in situ nach Zugabe von Lithiumaluminiumhydrid zu primären *cis*-vicinalen Diaminen reduziert werden. Der Kobalt-Komplex wurde bereits 1968 von Brunner synthetisiert<sup>[85]</sup> und 1971 mit Norbornen umgesetzt.<sup>[86]</sup>



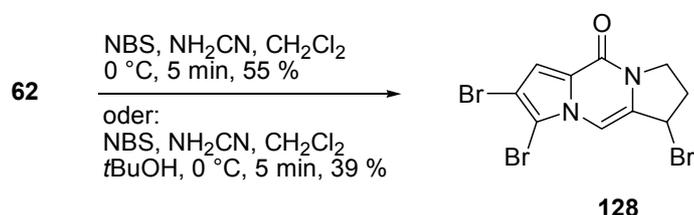
**Abbildung 28:** Osmium-Komplexe **125** bzw. **126** (Sharpless) und Kobalt-Komplex **127** (Brunner).

Eine weitere Methode zur *cis*-vicinalen Diaminierung wurde 1984 von Jung und Kohn entwickelt.<sup>[87]</sup> Sie basiert auf Arbeiten von Ponsold und Ihn.<sup>[88]</sup> Olefine werden zunächst durch Zugabe von Cyanamid in Gegenwart von NBS in vicinale Bromcyanamine

überführt. Das resultierende, alkylierte Cyanamid wird dann mit alkoholischer Chlorwasserstofflösung in den entsprechenden Isoharnstoff umgewandelt, der in situ nach Zugabe von milden Basen wie Triethylamin in das Imidazolin überführt wird. *Cis*-vicinale Diamine werden im abschließenden Schritt durch Verseifung mit Bariumhydroxid erhalten. Diese Methode schien am interessantesten für die Synthese von Dibromphakellstatin (**20**) zu sein, weil Ring D des Naturstoffs in zwei Schritten aufgebaut werden könnte.

Bei der ersten Umsetzung des Pyrazinons **62** mit NBS und Cyanamid wurde allein Dichlormethan als Lösungsmittel benutzt. Diese Bedingungen entsprechen der Vorschrift von Kohn et al.<sup>[87]</sup> Statt des gewünschten vicinalen Bromcyanamids wurde jedoch das in Allylposition bromierte Pyrazinon **128** in einer Ausbeute von 55 % erhalten. Die Bildung von **128** erfolgte höchstwahrscheinlich radikalisch. Da das Pyrazinon **62** innerhalb von fünf Minuten verbraucht war, konnte die von Kohn angegebene Reaktionszeit nicht exakt eingehalten werden. Bei längerem Rühren konnte überraschenderweise die Rückreaktion des Allylbromids **128** zum Edukt **62** per DC-Kontrolle beobachtet werden. Die wiederholte Zugabe von NBS führte erneut zur Bildung von **128**.

Einer Vorschrift von Ponsold<sup>[88]</sup> zufolge wurde zusätzlich *t*-Butanol als Lösungsmittel benutzt, um die Bildung von radikalischem Brom zu vermeiden. Trotz der Anwendung von *t*-Butanol als Cosolvens wurde ebenfalls das  $\alpha$ -bromierte Pyrazinon **128** in 39 % Ausbeute erhalten.

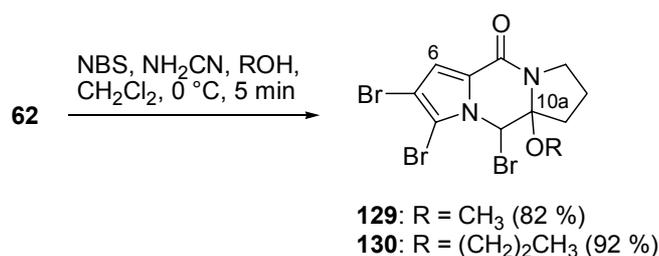


**Schema 24:** Allylische Bromierung<sup>[88]</sup> des Pyrazinons **62** mit NBS.

Es ist vorstellbar, dass sich das Bromonium-Ion **131** unter den Ponsold-Bedingungen bilden konnte. Allerdings löste sich Cyanamid nur teilweise in der Reaktionsmischung. Aufgrund von schlechter Löslichkeit war das Nukleophil Cyanamid in der Reaktionsmischung nicht in ausreichender Menge vorhanden, um das Intermediat **132**

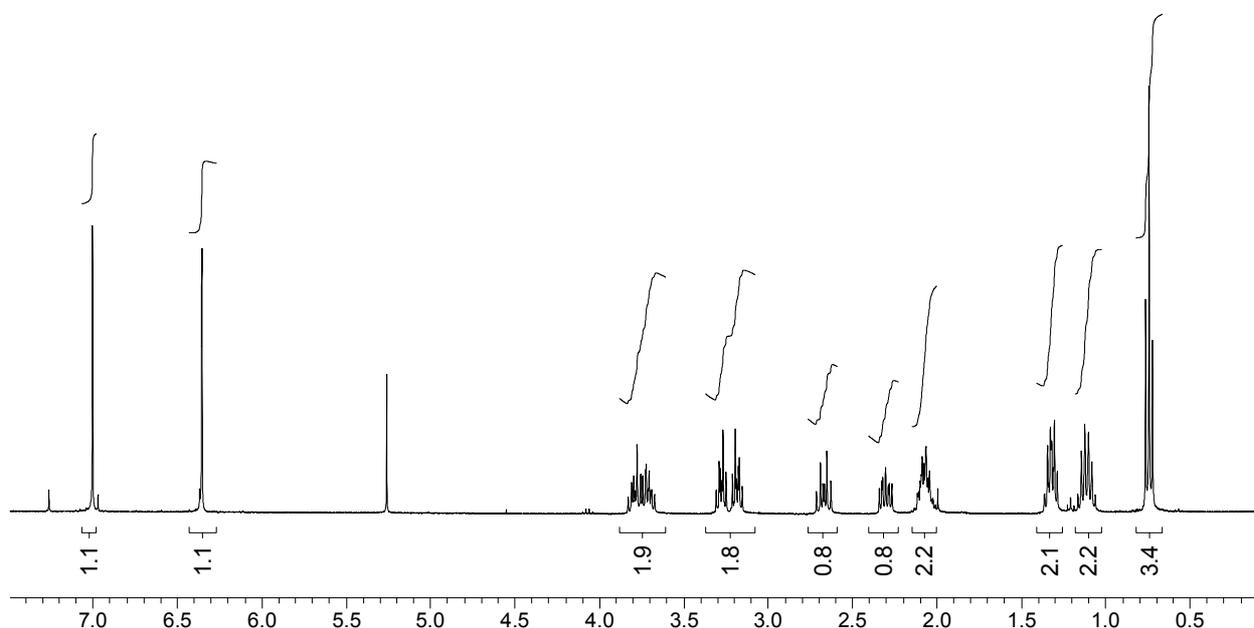
zu quenchen. Deswegen wurde der radikalische Weg zum  $\alpha$ -bromierten Pyrazinon **128** bevorzugt.

Um Löslichkeitsproblemen mit Cyanamid vorzubeugen, wurden statt *tert*-Butanol auch Methanol bzw. *n*-Butanol als Cosolvens zu Dichlormethan verwendet. Unter diesen Bedingungen wurden glatt das Methoxybromhydrin **129** bzw. das *N*-Butoxybromhydrin **130** in Ausbeuten von 82 % bzw. 92 % erhalten.



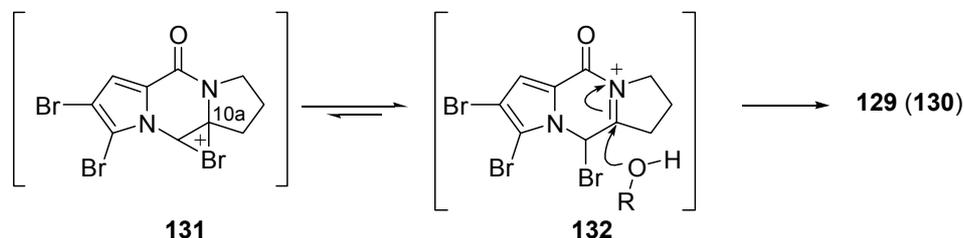
**Schema 25:** Bildung der Alkoxybromhydrine **129** und **130** aus dem Pyrazinon **62**.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des *n*-Butoxybromhydrins **130** ergibt die Integration des Triplets bei  $\delta = 0.37$  ppm, des Sextetts bei  $\delta = 1.09$  ppm und der Multipletts bei  $\delta = 1.26$ - $1.34$  und  $\delta = 3.13$ - $3.28$  ppm ein Verhältnis zum Pyrrol-Proton 6-H von 3:2:2:2:1.



**Abbildung 29:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des *O*-*n*-butylierten Bromhydrins **130** (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz).

Im ersten Schritt entsteht entweder das Bromonium-Ion **131** oder direkt aus dem diesem vorangehenden  $\pi$ -Komplex das *N*-Acyliminiumion **132**. Der Angriff des Methanols bzw. *n*-Butanols an C-10a erfolgt regioselektiv.



**Schema 26:** Vorschlag zur Bildung der Alkoxybromhydrinen **129** und **130** über das *N*-Acyliminiumion **132**.

Generell zersetzten sich die bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Argon gelagerten bromierten Verbindungen **128**, **129** und **130** nach einigen Stunden. Bei der Umsetzung des Pyrazinons **62** mit NBS in wässrigem DMSO<sup>[89]</sup> konnte kein Bromhydrin isoliert werden. Statt Cyanamid wurden auch Benzylamin und Harnstoff als Stickstoff-Nukleophile untersucht. Es konnte in keinem Fall Stickstoff eingeführt werden. In Abwesenheit polarer Lösungsmittel beobachtete man immer allylische Bromierung. Die einzige Methode, die zunächst zur vicinalen Diaminierung des heterocyclischen Dipyrrrolopyrazinons geeignet erschien, erwies sich also als nicht tragfähig. Unter ionischen Bedingungen wurden allerdings in allen Fällen oxybromierte Verbindungen erhalten. Es wurde deshalb im folgenden Kapitel allgemeiner erforscht, in welcher Weise die C10-C10a-Doppelbindung des Pyrazinons **62** Sauerstoff-Elektrophile angreifen würde.

### 2.2.2 Epoxidierung

Die Umsetzung des Pyrazinons **62** mit Epoxidierungsreagenzien wie *m*-Chlorperbenzoesäure oder Dimethyldioxiran könnte das entsprechende Epoxid **59** liefern, das durch ein stickstoffhaltiges Nukleophil wie Natriumazid geöffnet werden könnte. Die Einführung von Stickstoff an C-10 oder C-10a des Pyrazinons **62** würde im gegebenen Fall in zwei Schritten gelingen.

Es war aber unklar, ob das Epoxid **59** stabil sein würde, da sich die Tendenz zur Bildung eines *N*-Acyliminiumions bei den Versuchen zur vicinalen Diaminierung bereits

gezeigt hatte. Vier Beispiele von stabilen Epoxiden, die die Teilstruktur des Pyrazinons **62** enthielten, wurden in der Literatur gefunden.

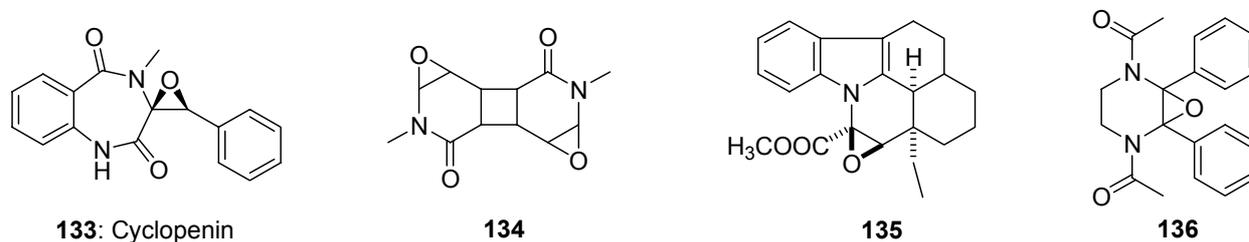
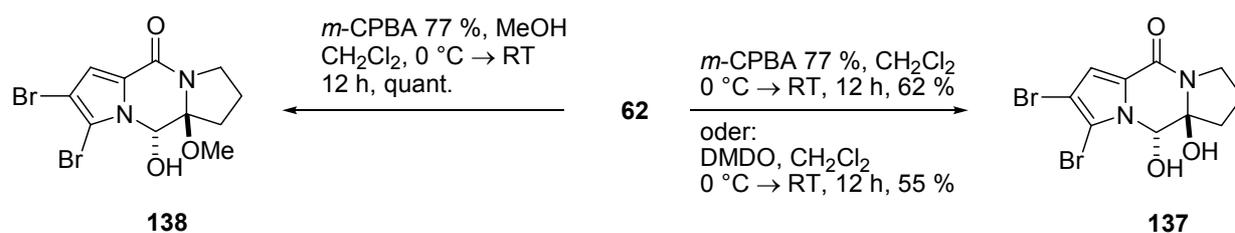


Abbildung 30: Stabile Epoxide **133-136** von Acylenaminen.

Der Naturstoff Cyclophenin (**133**) aus *Penicillium cyclopium* wurde 1968 von Rapoport et al. aus dem entsprechenden Alken mit *m*-CPBA in einer Ausbeute von 37 % synthetisiert.<sup>[90]</sup> Auch das Diepoxid **134** wurde aus einem Olefin erhalten, welches wie das Pyrazinon **62** eine Acylenamin-Teilstruktur besitzt (keine Angabe über das verwendete Epoxidierungsreagenz).<sup>[91]</sup> Das Epoxyvincamin **135** erwies sich ebenfalls als stabil, wurde allerdings nicht aus dem entsprechenden Olefin synthetisiert.<sup>[92]</sup> Das Epoxid **136** wurde mit DMDO aus dem entsprechenden Ethylendiamin in einer Ausbeute von 94 % erhalten.<sup>[93]</sup> Dagegen lieferte die Umsetzung von Derivaten des Uracils und des Thymidins mit *m*-CPBA nicht die entsprechenden Epoxide.<sup>[94]</sup>

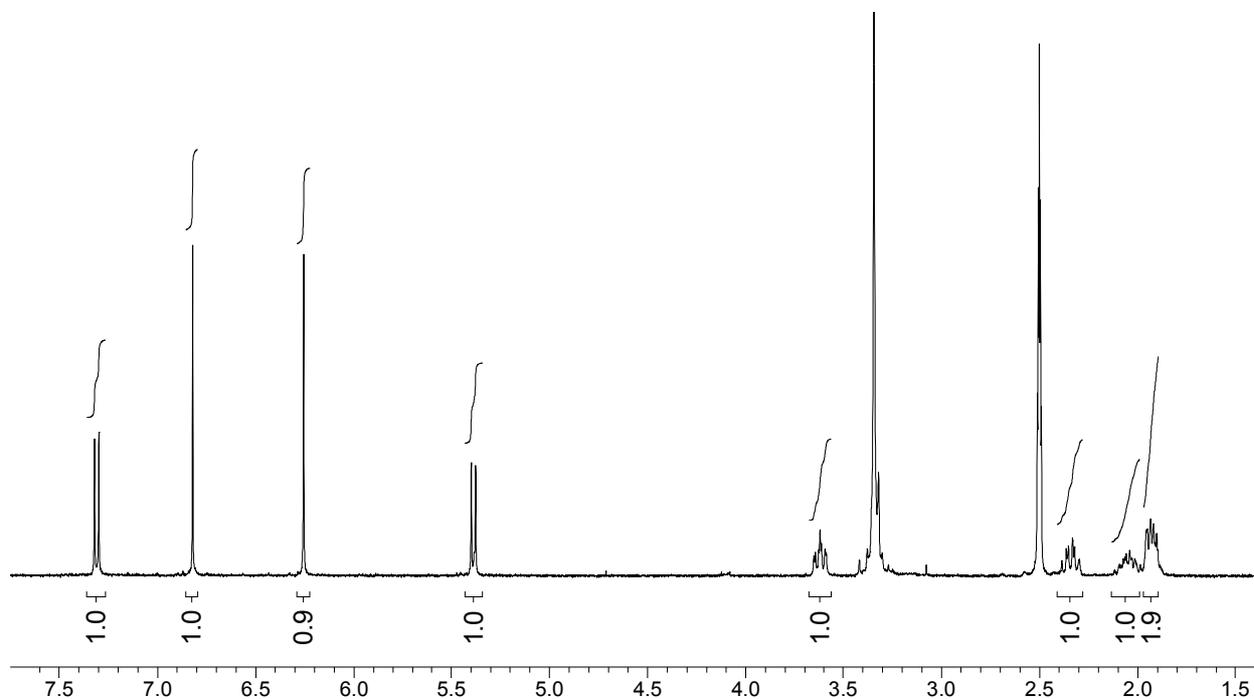
Die Umsetzung des Pyrazinons **62** mit *m*-CPBA lieferte ebenfalls nicht das Epoxid **59**, sondern das Diol **137** in einer Ausbeute von 62 %. Dieses Ergebnis konnte bei der Umsetzung von **62** mit nicht getrocknetem DMDO<sup>[95]</sup> reproduziert werden. Das Diol **137** wurde in 55 % Ausbeute erhalten.<sup>[96]</sup>

Wenn Methanol zusammen mit Dichlormethan als Lösungsmittel bei der Umsetzung des Pyrazinons **62** mit *m*-CPBA verwendet wurde, wurde nicht das Diol **137**, sondern das 10a-Methoxy-Analogon **138** in quantitativer Ausbeute erhalten.



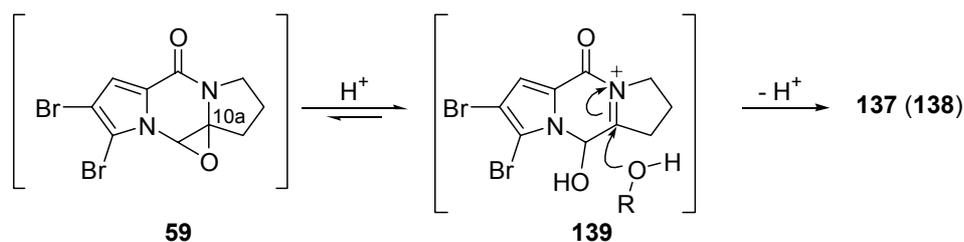
Schema 27: Oxidation zum Diol **137** und zum 10a-Methoxy-Analogon **138** aus dem Pyrazinon **62** mit *m*-CPBA und DMDO.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{DMSO-}d_6$ ) des Diols **137** wurde eine Kopplungskonstante von  $^3J = 7.7 \text{ Hz}$  zwischen dem Proton 10-H bei  $\delta = 5.39 \text{ ppm}$  und der am C-10 gebundenen Hydroxygruppe bei  $\delta = 7.31 \text{ ppm}$  gemessen. Das Signal der an C-10a gebundenen Hydroxygruppe erscheint bei  $\delta = 6.26 \text{ ppm}$ .



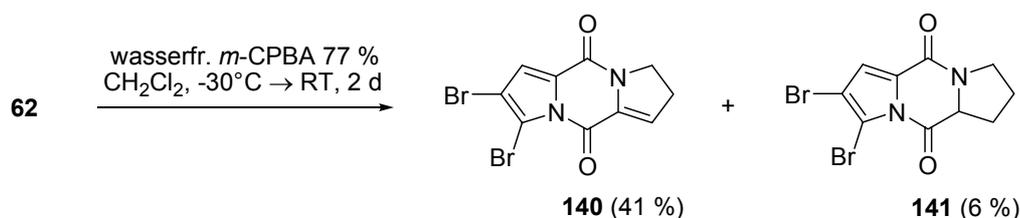
**Abbildung 31:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Diols **137** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 360 MHz).

*m*-CPBA ist aus Sicherheitsgründen nur in 77proz. Reinheit kommerziell erhältlich. Die restlichen 23 % verteilen sich auf *m*-Chlorbenzoesäure und Wasser. Es wäre also möglich, dass sich das Epoxid **59** zunächst bildete. Bei den Umsetzungen mit *m*-CPBA wurde die Reaktionsmischung leicht sauer, da *m*-Chlorbenzoesäure vorhanden war. Dementsprechend könnte sich auch das *N*-Acyliminiumion **139** leicht bilden. Wie bei den Versuchen zur vicinalen Diaminierung konnten Wasser und Methanol nun regioselektiv an C-10a angreifen. Im Gegensatz zu den erhaltenen oxybromierten Produkten **129** und **130** sind das Diol **137** und das monoalkylierte Diol **138** sehr stabil.



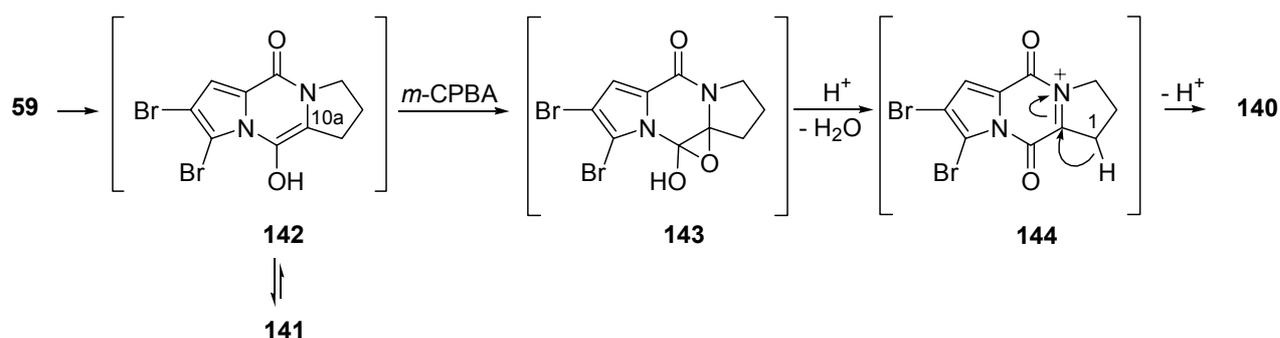
**Schema 28:** Vorschlag zur Bildung von Verbindungen **137** und **138** über das Epoxid **59** und das *N*-Acyliminiumion **139**.

Als nächstes wurde untersucht, ob die Umsetzung des Pyrazinons **62** mit wasserfreier *m*-CPBA das Epoxid **59** liefern kann. Deswegen wurde *m*-CPBA vor dem Ansatz gründlich über Magnesiumsulfat getrocknet. Es zeigte sich aber, dass auch dann das Epoxid nicht isoliert werden konnte. Stattdessen wurden die Diketopiperazine **140** und **141** in 41 % bzw. 6 % Ausbeute erhalten.



**Schema 29:** Synthese der Diketopiperazine **140** und **141** aus dem Pyrazinon **62** mit wasserfreier *m*-CPBA.

Auch in diesem Fall entstand vermutlich zuerst das Epoxid **59**, das im Gleichgewicht mit dem *N*-Acyliminiumion **139** stand. Eliminierung des 10-H-Protons führte wahrscheinlich zum Tautomer **142** des Diketopiperazins **141**. Es ist vorstellbar, dass die weitere Epoxidierung des Enols **142** zur Verbindung **143** führt, die im Gleichgewicht mit dem *N*-Acyliminiumion **144** steht. Nach diesem Mechanismus würde die Eliminierung des 1-H-Protons zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **140** führen.



**Schema 30:** Vorschlag zum Mechanismus der Bildung von **140** und **141**.

Hinsichtlich einer Totalsynthese von Dibromphakellstatin (**20**) schien die Bildung des *N*-Acyliminiumions **139** von Vorteil. Es wurde die Frage gestellt, ob Amine auf dieselbe Art wie Wasser oder Methanol an C-10a eingeführt werden könnten.

Eine Reihe von Versuchen wurde durchgeführt, in denen das Pyrazinon **62** und verschiedene Amine mit wasserfreier *m*-CPBA in trockenem Dichlormethan versetzt

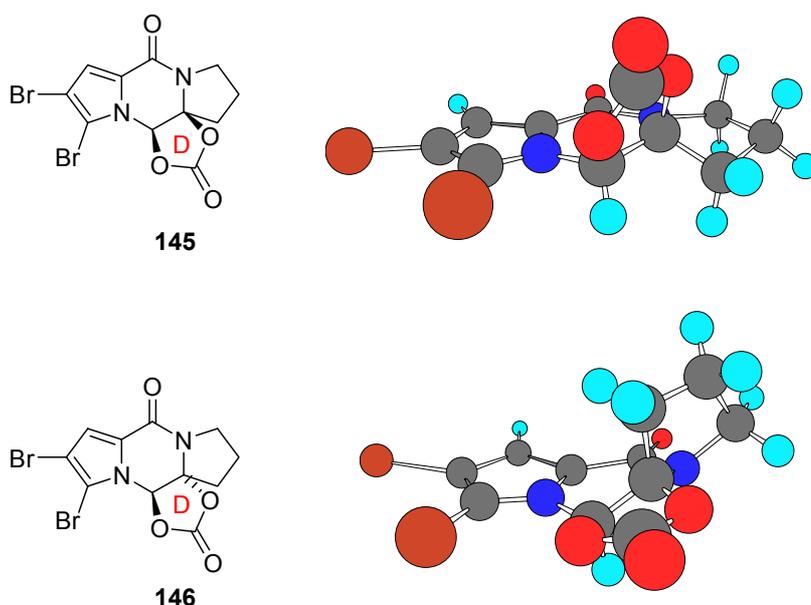
wurden. Es wurden als Amine *n*-Propylamin, Ethanolamin, *N*-Methylethanolamin, Harnstoff, Cyanamid, Piperidin, sowie außerdem Phthalimid und Natriumazid verwendet. Bei diesen Ansätzen wurde keine Umsetzung beobachtet. Überraschenderweise reagierte auch Ethanolamin nicht. In diesem Fall wurde erwartet, dass die Hydroxygruppe nukleophil angreift.

Da die direkte Einführung von Stickstoff an der Doppelbindung des Pyrazinons **62** so nicht möglich erschien, wurde zunächst untersucht, ob das Diol **137** selbst ein geeignetes Edukt für die Totalsynthese von Dibromphakellstatin (**20**) sein könnte.

## 2.2.3 Stereochemie und Reaktivität des Diols **137**

### 2.2.3.1 Stereochemie

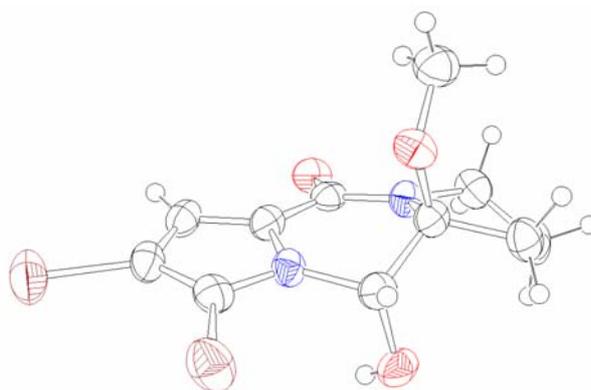
Als erstes war die relative Stereochemie des Diols **137** aufzuklären. Die Bedeutung der relativen Stereochemie des Diols **137** für die Bildung eines fünfgliedrigen Rings wurde abgeschätzt, indem die Enthalpiedifferenz zwischen den cyclischen Carbonaten **145** bzw. **146** mit *cis*- bzw. *trans*-Stereochemie orientierend berechnet wurde (MM2). Es wurde eine Enthalpiedifferenz von 18 kcal/mol zugunsten des *cis*-Diastereomers erhalten.



**Abbildung 32:** Optimierte Geometrie der cyclischen Carbonate **145** bzw. **146** mit *cis*- bzw. *trans*-relativer Stereochemie am Ring D.

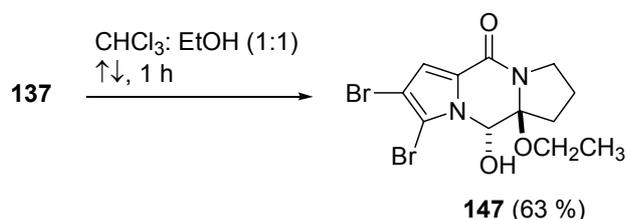
Für das Diol **137** konnte die relative Stereochemie nicht durch Analyse der Kopplungskonstanten geklärt werden. Als einfachste Möglichkeit erschien die Züchtung von Kristallen von **137**. Das Diol **137** ist bei 23 °C nur in DMSO, Pyridin, DMF und Aceton leicht löslich.

Das Diol **137** wurde zunächst in einer Mischung von Chloroform und Methanol (1:1) suspendiert. Die Mischung wurde dann unter Rückfluss erhitzt, bis **137** komplett gelöst war. Die Lösung wurde dann langsam auf 23 °C abgekühlt. Nach einige Tagen bildeten sich Kristalle. Es stellte sich dabei aber heraus, dass die Kristalle nicht vom Diol **137** stammten, sondern von dessen monomethyliertem Analogon **138**.



**Abbildung 33:** Ortep-Plot des methylierten Diols **138** mit der *trans*-Anordnung der Sauerstoffatome.

Das monoethylierte Diol **147** konnte auf dieselbe Weise wie **138** erhalten werden. Es kann vermutet werden, dass das Diol **137** und das Ethoxypyrazinon **147** dieselbe relative Stereochemie besitzen wie **138**.

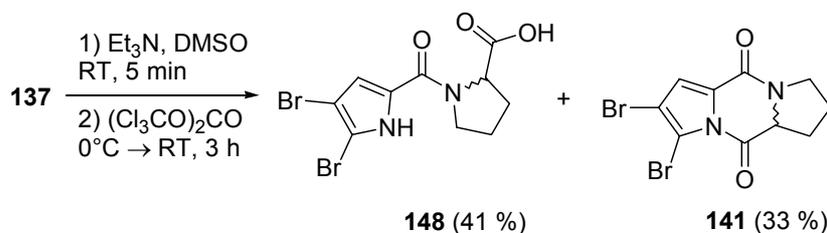


**Schema 31:** Synthese des Homologen **147** von **138** durch Erhitzen in CHCl<sub>3</sub>/EtOH.

### 2.2.3.2 Versuche zum Aufbau eines fünfgliedrigen Rings aus dem Diol **137**

In Übereinstimmung mit der *trans*-Anordnung der Hydroxygruppen an den Positionen C-10 und C-10a des Diols **137** befinden sich Resultate zur Cyclisierung zum fünfgliedrigen Ring.

Als erstes sollte ein cyclisches Carbonat aus dem Diol **137** synthetisiert werden. Zu diesem Zweck bot sich Triphosgen als Reagenz an. Als eine Lösung des Diols **137** in Pyridin mit Triphosgen bei 0 °C versetzt wurde, war auch nach fünf Stunden kein Umsatz zu beobachten. Dagegen lieferte die Umsetzung von **137** in DMSO mit Triphosgen in Gegenwart von Triethylamin die Säure **148** bzw. das Diketopiperazin **141** in Ausbeuten von 41 % bzw. 33 %.



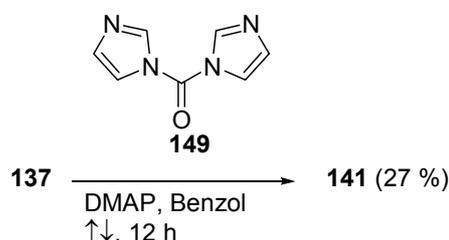
**Schema 33:** Umsetzung des Diols **137** mit Triphosgen.

Es ist zu vermuten, dass die Hydroxygruppe an C-10a zunächst eliminiert wurde und dass sich das *N*-Acyliminiumion **139** bildete. Wie beim Ansatz des Pyrazinons **62** mit wasserfreier *m*-CPBA bildete sich dann das Enol **142**, das sich als bevorzugtes Diamid **141** isolieren ließ. Die Säure **148** wurde vermutlich aus dem Diketopiperazin **141** während des wässrigen Aufarbeitens gebildet. Triphosgen erwies sich somit für die Synthese cyclischer Carbonate aus dem Diol **137** als ungeeignet.

Dagegen wurde 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI, **149**) in mehreren Synthesen cyclischer Carbonate aus *trans*-Diolen erfolgreich verwendet. 1991 veröffentlichten Grieco et al. ein solches Beispiel im Rahmen der Totalsynthese von Shinjulacton D.<sup>[97]</sup> Bei der Umsetzung des Diols **137** mit CDI (**149**) in Gegenwart von DMAP war allerdings auch nach zwölf Stunden kein Umsatz zu beobachten.

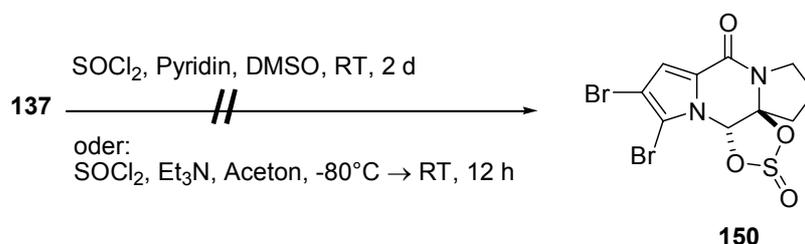
1998 berichteten Lobben und Paquette ebenfalls über die Synthese cyclischer Carbonate mit CDI (**149**) aus *trans*-Diolen.<sup>[98]</sup> CDI (**149**) wurde in Benzol in Gegenwart von DMAP unter Rückfluss verwendet. Bei *cis*-Diolen wurde der Ansatz bei 23 °C und

meistens ohne DMAP durchgeführt. Die Umsetzung des Diols **137** unter Paquette-Bedingungen lieferte ebenfalls nicht das gewünschte cyclische Carbonat **146**, sondern das Diketopiperazin **141** in einer Ausbeute von 27 %. Das Diol **137** hatte sich auch nach zwölf Stunden nicht komplett umgesetzt.



**Schema 34:** Synthese des Diketopiperazins **141** in Gegenwart von CDI (**149**) und DMAP.

Sharpless et al. berichteten 1988 über die elektrophilen Eigenschaften cyclischer Sulfate gegenüber Nukleophilen wie Aziden und primären Aminen.<sup>[99,100]</sup> Da die S-O Bindung (1.68 Å) länger als die C-O Bindung (1.35 Å) ist, könnte das cyclische Sulfit **150** entspannter als das korrespondierende Carbonat **146** sein. Sowohl bei -78 °C als auch bei 23 °C wurde allerdings kein Umsatz des Diols **137** mit Thionylchlorid beobachtet. Auch Versuche zur Synthese des Acetonids aus dem Diol **137** scheiterten.



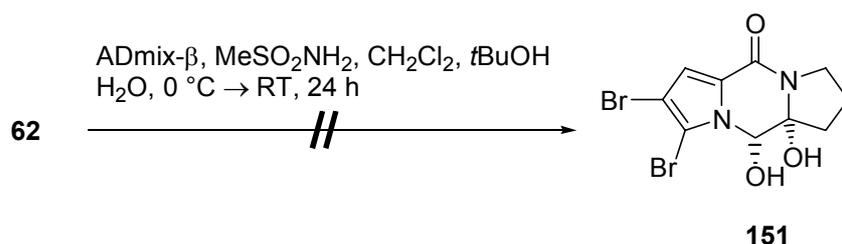
**Schema 35:** Versuche zur Bildung des cyclischen Sulfits **150** aus dem Diol **137** und Thionylchlorid.

Aus dem Diol **137** ließ sich also kein fünfgliedriger Ring bilden. Diese Ergebnisse deuten ebenfalls indirekt auf die *trans*-relative Stereochemie der Hydroxygruppen hin. Erwähnt werden sollte hier, dass 2003 Austin et al. ein ähnliches Diol im Rahmen ihrer Retrosynthese von Palau'amin (**29**) vorschlugen,<sup>[101]</sup> welches sich nach den Ergebnissen dieser Studie kaum eignen sollte.

### 2.2.3.3 Versuche zur *cis*-Dihydroxylierung des Pyrazinons **62**

Bereits 1910 beobachtete Golodetz, dass ungesättigte Ölsäuren durch Osmiumtetroxid oxidiert werden können.<sup>[102]</sup> Auch berichtete 1912 Hofmann über Osmiumtetroxid-vermittelte Oxidationen von Olefinen wie Propen und  $\gamma$ -Pinen.<sup>[103]</sup> Die Osmiumtetroxid-vermittelte *cis*-Dihydroxylierung von Olefinen wurde erst 1936 von Criegee entwickelt.<sup>[104]</sup> Seitdem wurde eine Reihe von Methoden entwickelt, in denen Osmiumtetroxid in katalytischen Mengen benutzt wird.<sup>[105]</sup> Sharpless et al. veröffentlichten 1988 eine asymmetrische Variante, in der die sogenannten AD-Gemische  $\alpha$  und  $\beta$  ("ADmix  $\alpha$  und  $\beta$ ") verwendet werden.<sup>[106]</sup>

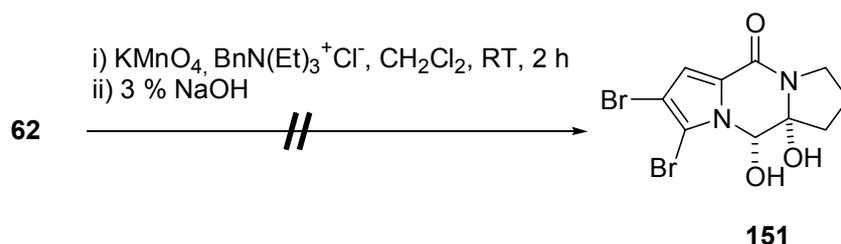
Als erstes wurde die Umsetzung des Pyrazinons **62** mit dem AD-Gemisch  $\beta$  zur Bildung des *cis*-Diols **151** verfolgt. Auch nach 24 Stunden wurde jedoch kein Umsatz beobachtet. Auch die Umsetzung des Pyrazinons **62** mit stöchiometrischen Mengen an Osmiumtetroxid zeigte nach 24 Stunden kein Ergebnis.



**Schema 36:** Versuch zur Bildung des *cis*-Diols **151** durch asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless.<sup>[106]</sup>

1968 benutzten Jones et al. Kaliumpermanganat zur *cis*-Dihydroxylierung von Thymidin.<sup>[107]</sup> Der Einsatz von Kaliumpermanganat-Lösung zur Dihydroxylierung von Alkenen wurde bereits 1891 von Wagner beschrieben.<sup>[108]</sup> Ogino und Mochizuki beobachteten 1979, dass Kaliumpermanganat in Dichlormethan durch Zugabe von Benzyltriethylammoniumchlorid gelöst werden konnte.<sup>[109]</sup>

Das Pyrazinon **62** wurde dementsprechend mit Kaliumpermanganat in Dichlormethan in Gegenwart von Benzyltriethylammoniumchlorid umgesetzt. Es stellte sich aber heraus, dass die Doppelbindung des Pyrazinons **62** nicht angegriffen wurde.



**Schema 37:** Versuch zur Bildung des *cis*-Diols **151** mit  $\text{KMnO}_4$  unter den Bedingungen von Ogino et al.<sup>[109]</sup>

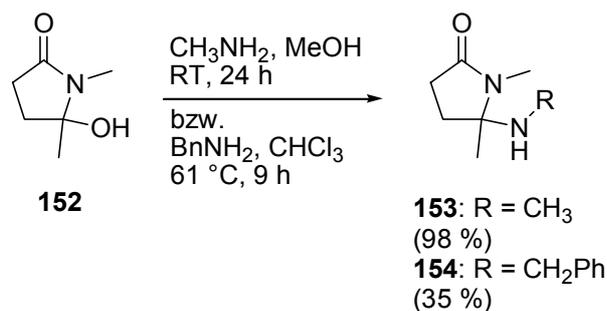
Die Doppelbindung des Pyrazinons **62** wurde demnach weder von Osmiumtetraoxid, noch von Kaliumpermanganat angegriffen. Wie Böeseken bereits 1922 mitteilte, verläuft die Dihydroxylierung von Olefinen mit Kaliumpermanganat und Osmiumtetraoxid über einen cyclischen Ester.<sup>[110]</sup> Bei dem Pyrazinon **62** sollte ein Tetracyclus entstehen, der allerdings sehr gespannt sein sollte. Vermutlich aufgrund einer zu hohen Aktivierungsenergie wurde also auch der cyclische Ester nicht gebildet.

Auch unter den Bedingungen der Ruthenium-katalysierten *cis*-Dihydroxylierung von Shing et al.<sup>[111]</sup> konnte das *cis*-Diol **151** aus dem Pyrazinon **62** nicht erhalten werden. Dieses Ergebnis war nicht unerwartet, da diese Methode bei sterisch gehinderten dreifachsubstituierten Doppelbindungen und gespannten Bicyclen versagt.

#### 2.2.3.4 Reaktion des Diols **137** mit Stickstoff-Nukleophilen

Da die Synthese des *cis*-Diols **151** nicht gelang, wurde das *trans*-Diol **137** weiter untersucht. Es stellte sich die Frage, ob die Einführung von Stickstoff am C-10a des *trans*-Diols **137** über das tertiäre *N*-Acyliminiumion **139** erfolgen könnte.

*N*-Acyliminiumionen sind vielfältige Intermediate sowohl für intra- als auch intermolekulare C-C-Verknüpfungen.<sup>[112]</sup> C-N Verknüpfungen zwischen tertiären *N*-Acyliminiumionen und Aminen sind dagegen seltener beschrieben. 1990 berichteten Schick et al. über die Synthese von Methylamino- bzw. Benzylaminopyrrolidinon **153** bzw. **154** aus dem Hydroxypyrrolidon **152**.<sup>[113]</sup> Weitere Beispiele wurden von Narasimhan et al.<sup>[114]</sup>, Iwasaki et al.,<sup>[115]</sup> Park et al.<sup>[116]</sup> und Golding et al.<sup>[117]</sup> beschrieben.

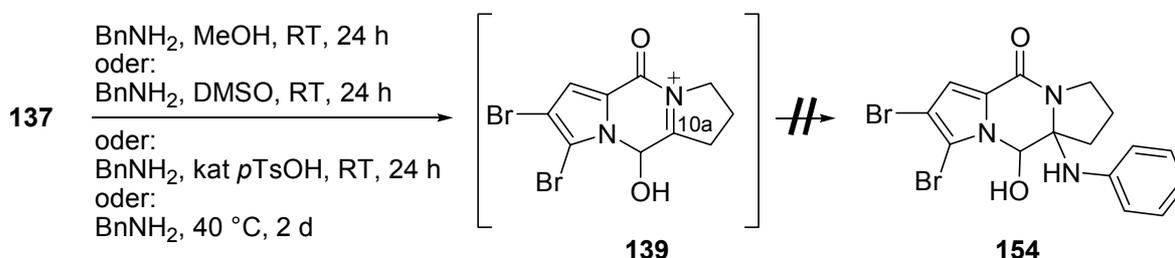


**Schema 38:** Synthese der Aminopyrrolidinone **153** bzw. **154** aus dem Hydroxypyrrolidinon **152** nach Schick et al.<sup>[113]</sup>

Der erste Versuch zur C-N Bindungsbildung zwischen dem Diol **137** und Benzylamin wurde in Methanol bei 23 °C durchgeführt. Auch nach 24 Stunden wurde kein Umsatz beobachtet. Da das Diol **137** in Suspension vorlag, wurde Methanol durch DMSO ersetzt.

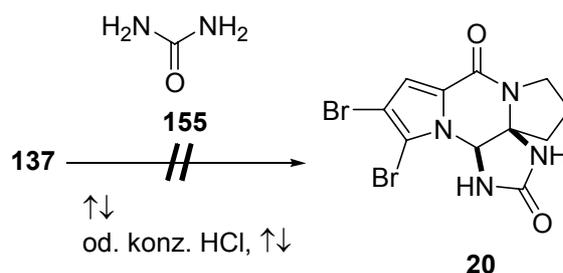
Zwei Versuche wurden mit DMSO als Lösungsmittel durchgeführt. Bei einem wurde *p*-Toluolsulfonsäure in katalytischen Mengen verwendet. Auch nach 24 Stunden lieferten beide Versuche nicht den gewünschten Aminoalkohol **154**.

Das Diol **137** wurde auch in Benzylamin suspendiert und auf 40 °C erhitzt, wobei sich das Diol **137** innerhalb einer Minute löste. Aber auch nach zwei Tagen war keinerlei Umsetzung zu beobachten.



**Schema 40:** Versuche zur Synthese des Aminoalkohols **154** über das *N*-Acyliminiumion **139**.

Diese Reihe von Versuchen wurde auch mit Cyanamid durchgeführt, wobei allerdings ebenfalls kein Einbau des Cyanamids beobachtet wurde. Auch die Umsetzung des Diols **137** mit Harnstoff zum Dibromphakellstatin (**20**) scheiterte.



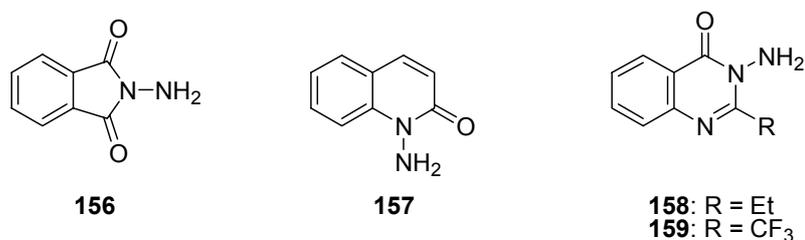
**Schema 41:** Versuche zur Synthese des Dibromphakellstatins (**20**) über das *N*-Acyliminiumion **139**.

Die Einführung von Stickstoff am C-10a über das *N*-Acyliminiumion **139** erwies sich also zunächst als nicht möglich. Es wurde nun alternativ die Aziridinierung der Doppelbindung untersucht.

## 2.2.4 Aziridinierung

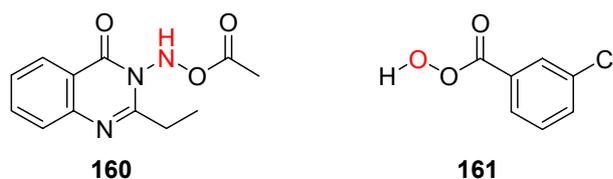
### 2.2.4.1 Umsetzung mit *N*-Aminochinazolinonen

Es existieren mehrere Methoden zur direkten Aziridinierung von Olefinen.<sup>[118]</sup> Aziridine können durch Michael-artige Addition von z. B. *N*-Hydroxy-*N*-geschützten Aminen<sup>[119,120]</sup> oder Sulfoximiden<sup>[121]</sup> an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonyl-Verbindungen erhalten werden. Diese Methode wird seltener verwendet, da die Auswahl an geeigneten Olefinen begrenzt ist. Die Addition von Nitrenen an Doppelbindungen ist eine weitere Möglichkeit zur effizienten Darstellung von Aziridinen. Dieser Ansatz zur Totalsynthese des Dibromphakellstatins (**20**) wird in Kapitel II.2.3.1 im Detail besprochen. Eine dritte Methode zur direkten Aziridinierung von Olefinen wurde 1969 von Atkinson und Rees entwickelt.<sup>[122]</sup> Nach Oxidation der *N*-Aminoheterocyclen **156-159** mit Bleitetraacetat werden Aziridine in situ aus Olefinen gebildet.



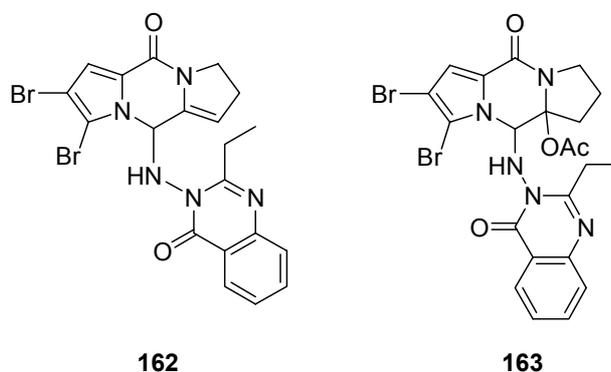
**Abbildung 34:** Zur Aziridinierung von Olefinen verwendete *N*-Aminoheterocyclen **156-159**.

Zunächst wurde angenommen, dass der Mechanismus über die entsprechenden *N*-Nitrene der *N*-Aminoheterocyclen **156-159** verläuft.<sup>[122]</sup> 1989 revidierten Atkinson et al. diese Annahme.<sup>[123]</sup> In <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurde bei -30 °C beobachtet, dass ein Proton der Aminogruppe von **158** zunächst nach Zugabe von Bleitetraacetat durch eine Acetoxygruppe ersetzt wurde. Das entstandene *N*-Acetoxy-*N*-aminochinazolon **160** ist das eigentliche Aziridinierungsreagenz, dessen Teilstruktur und Reaktivität gegenüber Olefinen als Aza-Analog von Persäuren wie *m*-CPBA (**161**) gesehen werden kann.



**Abbildung 35:** *N*-Acetoxy-*N*-aminochinazolon **160** als Aza-Analog von *m*-CPBA (**161**).

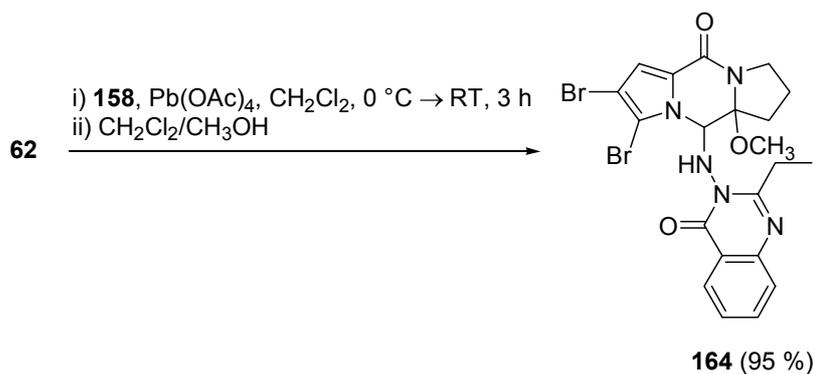
Das kommerziell erhältliche 3-Amino-2-ethyl-chinazolon **158** wurde zunächst mit dem Pyrazinon **62** in Gegenwart von Bleitetraacetat in Dichlormethan bei -20 °C umgesetzt. Die DC-Kontrolle zeigte nach zwölf Stunden bei 23 °C, dass das Pyrazinon **62** in der Reaktionsmischung nicht mehr vorhanden war. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Ethylacetat und Isooctan konnten drei Fraktionen erhalten werden. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum wurden Signale von Pyrazinon- sowie Chinazolinoneinheit beobachtet. Die Auswertung der <sup>1</sup>H-NMR-, <sup>13</sup>C-NMR- und Massenspektren deutete auf die Verbindungen **162** bzw. **163** für Fraktionen 1 bzw. 3 hin.



**Abbildung 36:** Vorgeschlagene Strukturen **162** bzw. **163** aus dem Aziridinierungsversuch am Pyrazinon **62** mit **158**.

Aufgrund ihrer Instabilität konnten **162** und **163** nicht vollständig charakterisiert werden. Weitere Reinigungsversuche durch HPLC über RP-18 mit Wasser und Methanol führten zur Zersetzung der Verbindungen.

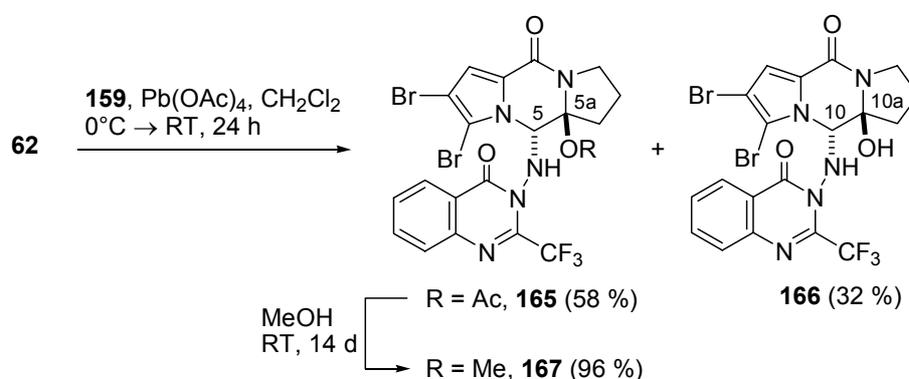
Als Änderung der Aufarbeitung wurden die Rohprodukte des Ansatzes in einem 1:1-Gemisch von Dichlormethan und Methanol aufgenommen. Nach Reinigung über Kieselgel mit Dichlormethan und Methanol wurde das Hydrazin **164** in der sehr guten Ausbeute von 95 % erhalten.



**Schema 42:** Synthese des Methoxypyrazinons **164**.

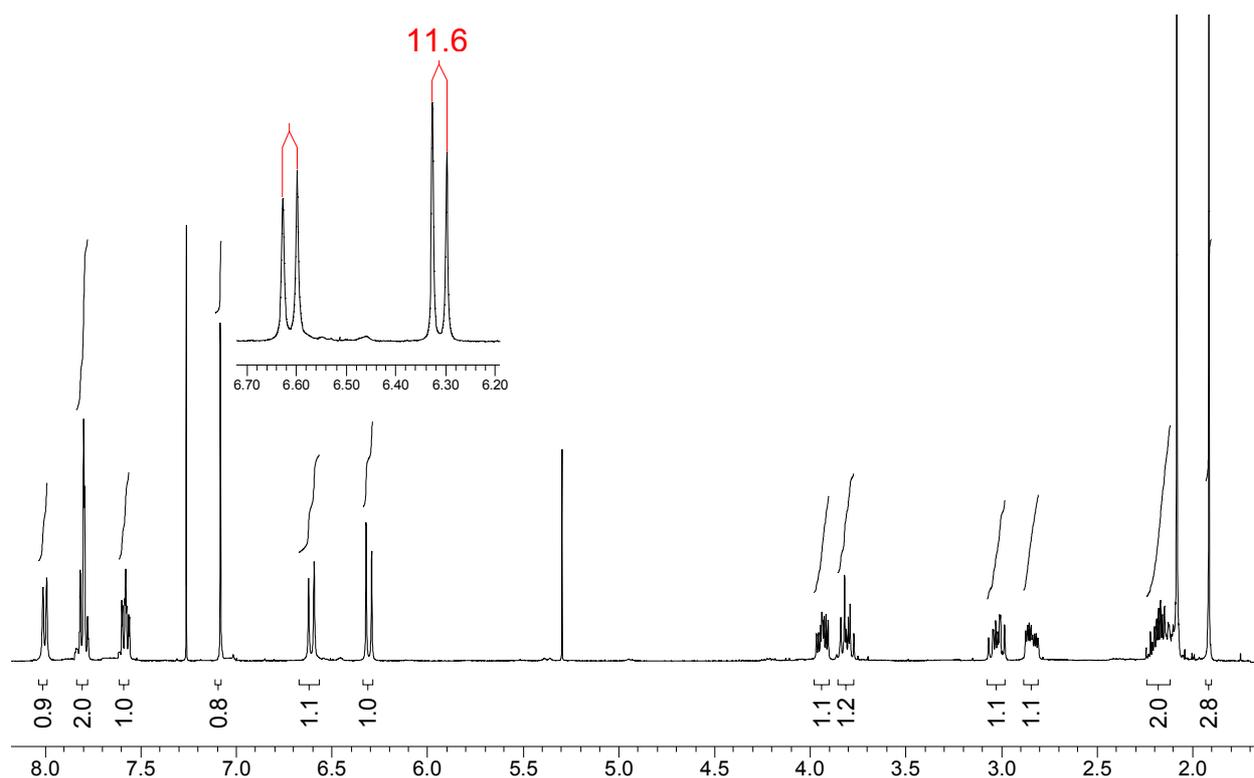
Bereits 1996 wiesen Atkinson et al. darauf hin, dass *N*-Acetoxy-*N*-amino-2-alkylierte Chinazolinone wie **160** über  $0^\circ\text{C}$  nicht stabil sind.<sup>[124]</sup> Dagegen liefert die Umsetzung des analogen 2-Trifluormethylchinazolinons **159** mit Bleitetraacetat ein entsprechendes *N*-Acetoxy-*N*-aminochinazolinon, das auch bei Raumtemperatur stabil ist.

Die Umsetzung des Pyrazinons **62** mit 2-Trifluormethylchinazolinon **159** in Gegenwart von Bleitetraacetat führte zum Acetat **165** bzw. Alkohol **166** in 58 % bzw. 32 % Ausbeute.



**Schema 43:** Synthese des Acetats **165** und des Alkohols **166** durch oxidative Addition des 2-Trifluormethylchinazolinons **159** an das Pyrazinon **62**.

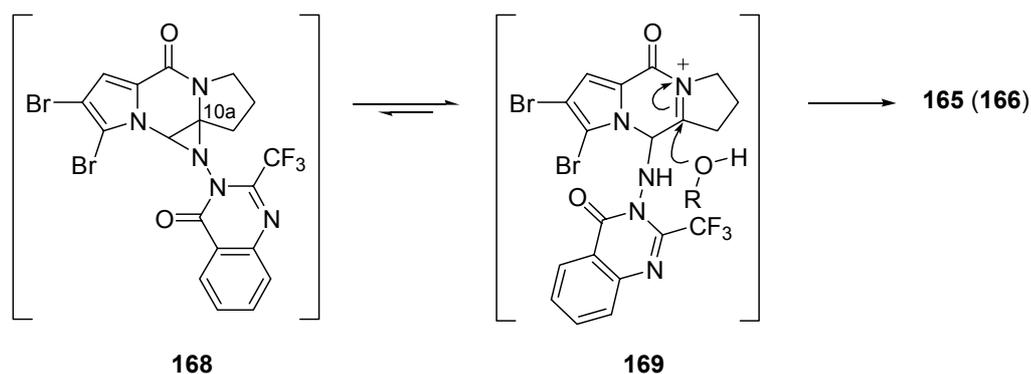
Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Acetats **165** ist das Dublett bei  $\delta = 6.31$  ppm auf das Proton 5-H zurückzuführen. Das Dublett bei  $\delta = 6.61$  ppm kann dem Hydrazinproton zugeordnet werden. Die Kopplungskonstante von  $^3J = 11.6$  Hz deutet nach der Karplus-Kurve darauf hin, dass der Diederwinkel zwischen 5-H, C-5, N, H ungefähr bei  $180^\circ$  liegen sollte.



**Abbildung 37:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Acetats **165** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) und Vergrößerung der Signale der Protonen 5-H und NH bei 6.31 bzw. 6.61 ppm.

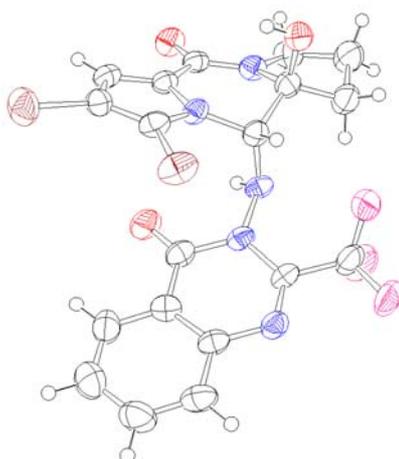
Wie beim Versuch zur Epoxidierung des Pyrazinons **62** (Kapitel II.2.2.2) konnte das Aziridin **168** nicht isoliert werden. Der Mechanismus zur Bildung von **165** und **166** läuft vermutlich über das *N*-Acyliminiumion **169**, das regioselektiv an C-10a durch Acetat bzw. Wasser angegriffen wird. Essigsäure und Wasser waren im Reaktionsgemisch vorhanden, weil sie zur Stabilisierung des kommerziell erhältlichen Bleitetraacetats dienen.

Das Methoxypyrazinon **167** konnte in quantitativer Ausbeute durch Lösen des Acetats **165** in Methanol erhalten werden. Die (C-5a)-O-Bindung des Acetats **165** scheint sehr labil zu sein und das *N*-Acyliminiumion **169** leicht zu entstehen.



**Schema 44:** Mechanismus der Bildung von **165** und **166**.

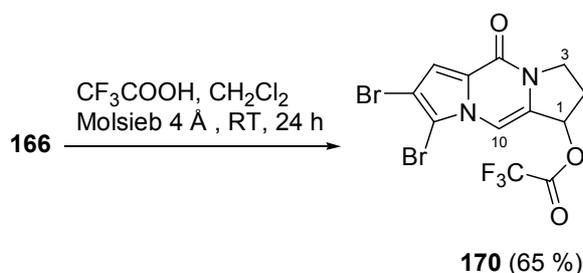
Kristalle des Alkohols **166** konnten aus  $D_2O$  erhalten werden. Die Röntgenstrukturanalyse zeigte die *trans*-relative Stereochemie beider Substituenten an C-10 und C-10a. Aus diesem Ergebnis und dem Vergleich der NMR-Spektren lässt sich eine ähnliche relative Stereochemie für das Acetat **165** und das Methoxypyrazinon **167** ableiten.



**Abbildung 38:** Ortep-Abbildung des Alkohols **166** mit der *trans*-Anordnung der Substituenten an C-10 und C10a.

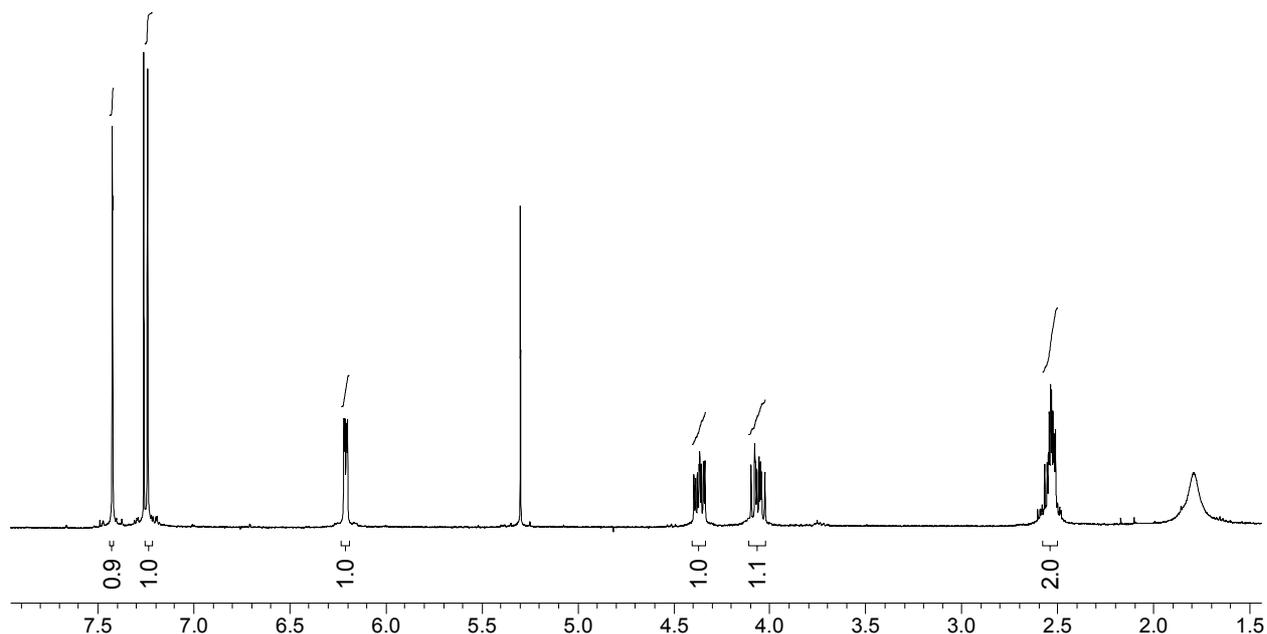
In Kristallen von **166** liegt der Diederwinkel zwischen 10-H, C-10, N und H bei  $172^\circ$ . Im  $^1H$ -NMR-Spektrum entspricht die Kopplungskonstante von  $^3J = 11.6$  Hz der antiperiplanaren Anordnung des Protons 10-H und des Hydrazinprotons.

Als nächstes wurde untersucht, ob das Aziridin **168** aus dem Alkohol **166** synthetisiert werden kann. Dementsprechend wurde der Alkohol **166** mit Trifluoressigsäure in Gegenwart von Molekularsieb (4 Å) umgesetzt. Statt des Aziridins **168** wurde der Ester **170** in 65 % Ausbeute erhalten.



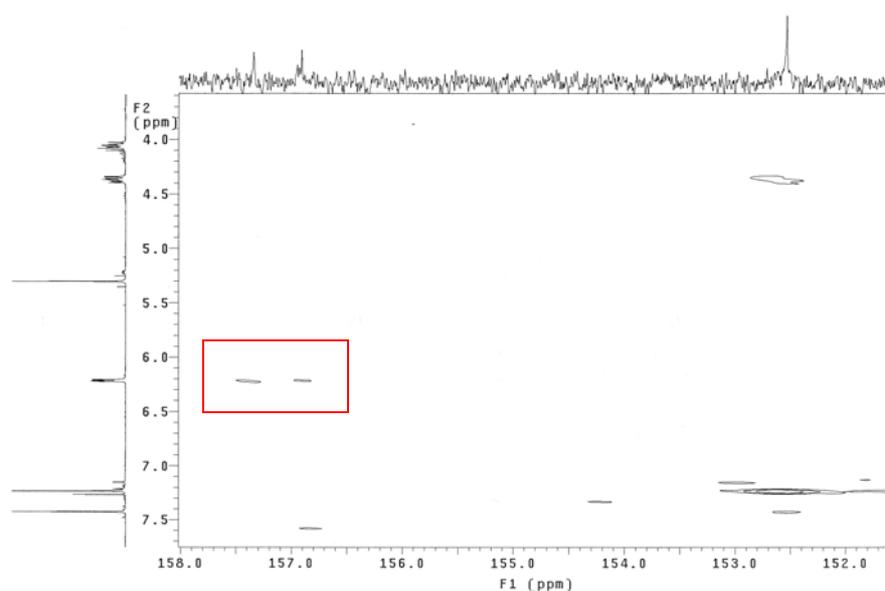
**Schema 45:** Darstellung des Allyl-Trifluoracetats **170** ausgehend vom Alkohol **166**.

Aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum konnte nicht abgeleitet werden, ob die Trifluoracetoxygruppe an C-1 oder an C-10 gebunden ist.



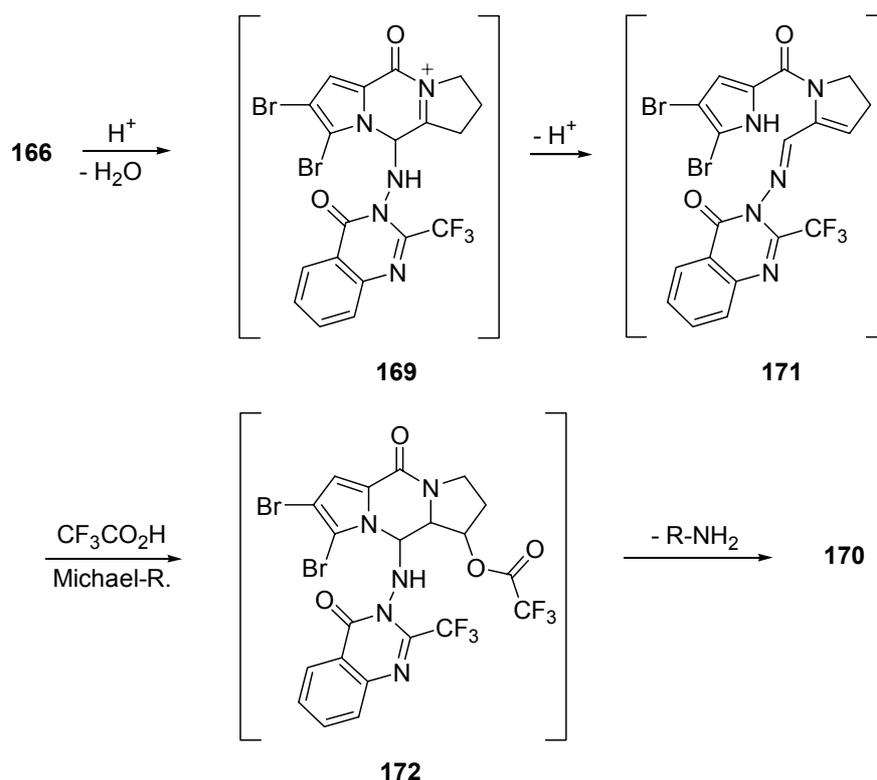
**Abbildung 39:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Esters **170** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

Im  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum zeigt das Proton bei  $\delta = 6.21$  ppm eine Korrelation mit der Carboxylgruppe der Trifluoracetoxygruppe bei  $\delta = 157.1$  ppm, von deren zu erwartendem Quartett nur die beiden intensivsten Linien im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erscheinen. Eine weitere Korrelation wurde zwischen dem Proton bei  $\delta = 6.21$  ppm und C-3 bei  $\delta = 44.6$  ppm beobachtet. Diese beiden Korrelationen beweisen, dass die Acetoxygruppe an C-1 gebunden ist.



**Abbildung 40:** Ausschnitt des  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrums des Esters **170** und Korrelation zwischen 1-H und der Carbonylgruppe der Trifluoracetoxygruppe.

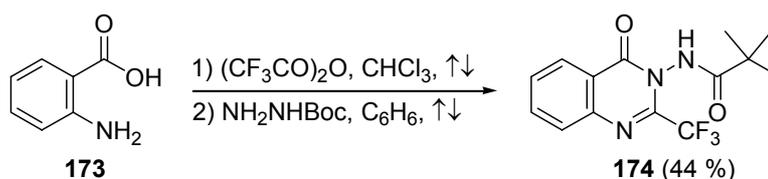
Die Bildung des Esters **170** verläuft zunächst vermutlich über das *N*-Acyliminiumion **169**, das durch Protonierung und folgende Eliminierung von Wasser erhalten wird. Als nächstes könnte eine Isomerisierung stattfinden, die Doppelbindung zwischen C-10a und C-1 gebildet und das Aminal unter Öffnung von Ring B gespalten werden. Das entstehende,  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Imin **171** würde im nächsten Schritt in einer Michael-analogen Addition nukleophil durch Trifluoressigsäure angegriffen, gefolgt von erneutem Ringschluß. Abschließend fände Eliminierung der Hydrazingruppe von **172** zum Produkt **170** statt.



**Schema 46:** Vorschlag zur Bildung des Allylesters **170** über eine Michael-Reaktion am Ring-B-geöffneten System.

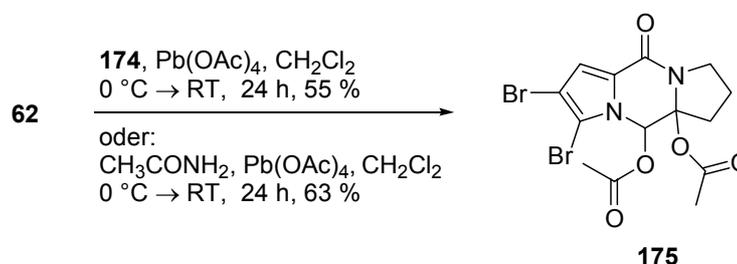
Für die Totalsynthese von Dibromphakellstatin (**20**) galt es nun zu untersuchen, ob der an C-10 eingebaute Stickstoff bereits mit funktionellen Gruppen versehen eingeführt werden kann und ob andere Gruppen als der Chinazolinonrest eingebaut werden können.

Deshalb wurde zunächst ermittelt, ob das *N*-Boc-geschützte Chinazolinon **174** nach Oxidation mit dem Pyrazinon **62** reagieren würde. **174** wurde in zwei Stufen aus Anthranilsäure (**173**) in einer Ausbeute von 44 % erhalten.



**Schema 47:** Synthese des *N*-Boc geschützten Chinazolinons **174**.

Die Umsetzung des Pyrazinons **62** mit dem *N*-Boc-geschützten Chinazolinon **174** führte zur Bildung des Diacetats **175** in einer Ausbeute von 55 %. Die Oxidation des Chinazolinons **174** mit Bleitetraacetat fand offensichtlich nicht statt. Auch bei der Umsetzung des Pyrazinons **62** mit Acetamid in Gegenwart von Bleitetraacetat konnte kein Einbau von Stickstoff am C-10 beobachtet werden. Das Diacetat **175** wurde ebenfalls in 63 % Ausbeute erhalten.



**Schema 48:** Synthese des Diacetats **175**.

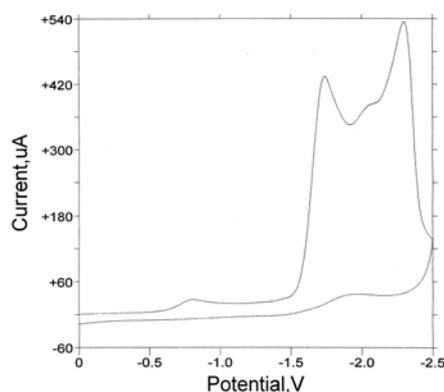
Mit der oxidativen Addition von *N*-Aminochinazolinon an das Pyrazinon **62** gelang zum ersten Mal die Einführung von Stickstoff am C-10. Das 2-Trifluormethylchinazolinon **159** erwies sich als besser geeignet als das 2-Ethylchinazolinon **158**, da stabilere Produkte gebildet wurden.

### 2.2.4.2 Versuche zur Reduktion der Hydrazinbindung

Die Reduktion der N-N-Bindung der Hydrazine **165** und **166** würde zum gewünschten Substituenten an C-10 führen. 1992 berichteten Atkinson et al. über die Reduktion der Hydrazinbindung von *N*-Chinazolinylaziridinen mit Samariumdiodid<sup>[125]</sup>, welches 1980 von Kagan et al. eingeführt wurde.<sup>[126]</sup> Bei der Umsetzung des Acetats **165** mit Samariumdiodid war unklar, ob die Amidgruppe und die Br-C-Bindungen erhalten bleiben würden.<sup>[127]</sup> Arylbromide sind in Gegenwart von Samariumdiodid bei -78 °C durchaus stabil, wie Inanaga et al. 1988 beobachteten.<sup>[128]</sup>

Die Produkte der Umsetzung des Acetats **165** mit Samariumdiodid konnten allerdings nicht charakterisiert werden. In NMR-Spektren konnte aber beobachtet werden, dass die Chinazolinoneinheit noch immer vorhanden war. Bei der Umsetzung des Alkohols **166** mit Samariumdiodid fand keine Reaktion statt.

Um eine genauere Vorstellung der Reduzierbarkeit der Hydrazinbindung des Acetats **165** zu bekommen, wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Gerhard Hilt (Universität Marburg, Institut für Organische Chemie) ein Cyclovoltammogramm aufgenommen.



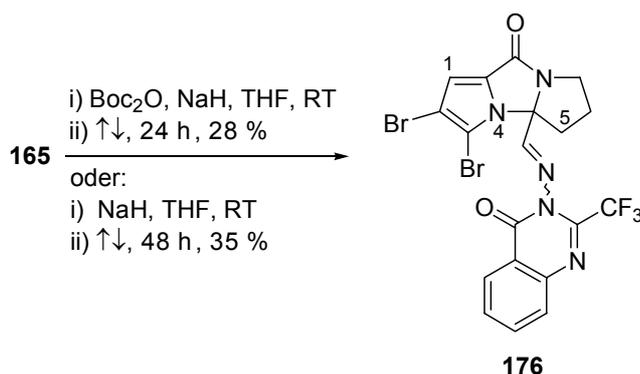
**Abbildung 41:** Cyclovoltammogramm des Acetats **165** in DMF (LiClO<sub>4</sub>, Pt-Elektrode/Pt-Draht; Referenz: Ag/AgCl).

Im Cyclovoltammogramm sind drei irreversible Reduktionen zu erkennen. Die beiden ersten um -1.5 bzw. -2.0 V könnten den Br-C-Bindungen zugeordnet werden. Das verbleibende Redoxpotential bei -2.3 V könnte auf die Reduktion der N-N-Bindung zurückgeführt werden. Dieser Wert stimmt mit den von Horner und Jordan gemessenen Potentialen zur elektroreduktiven Spaltung der N-N Bindung überein.<sup>[129]</sup> Das Standardredoxpotential  $E^0$  des  $\text{Sm}^{3+}/\text{Sm}^{2+}$  Paares liegt bei -1.55 V, welches für die Reduktion der N-N-Bindung des Acetats **165** theoretisch nicht ausreicht. Selektive Reduktion der N-N-Bindung des Acetats **165** oder des Alkohols **166** mit z. B. Natrium in Ammoniak<sup>[130]</sup> erwies sich bislang als nicht möglich.

### 2.2.4.3 Kontraktion zum unsymmetrischen Dipyrroloimidazoln 176

Horner beobachtete auch, dass das Redoxpotential von Hydrazinen mit der Zahl der *N*-Acylgruppen steigt.<sup>[129]</sup> Während der Reduktion werden die Elektronen zunächst von den Carbonylgruppen aufgenommen und dann auf die N-N-Bindung übertragen. Infolgedessen wurde eine Reihe von Versuchen zur Quaternisierung der N-N-Bindung des Acetats **165** unternommen.

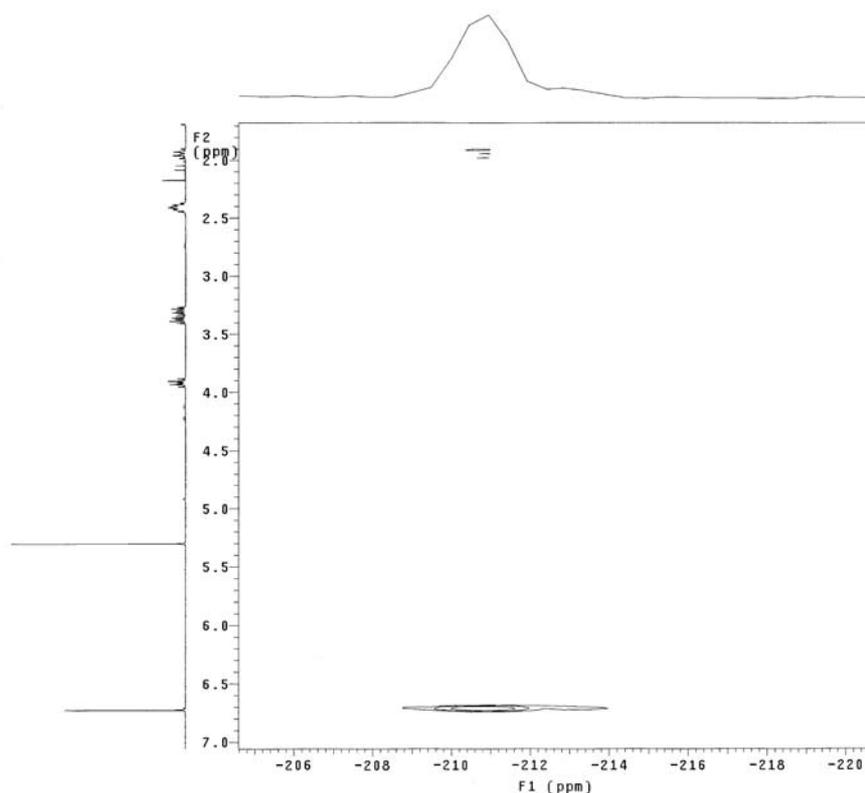
Die Umsetzung des Acetats **165** mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von DMAP führte nicht zum entsprechenden acylierten Hydrazin, sondern zu einer komplexen Mischung von Produkten, die nicht charakterisiert werden konnten. Bei Versuchen zur Boc-Schützung des Acetats **165** wurde überraschenderweise das partiell hydrierte Dipyrroloimidazoln **176** in 28 % Ausbeute erhalten. Dieses Ergebnis konnte auch in Abwesenheit von Boc<sub>2</sub>O reproduziert werden.



**Schema 49:** Synthese des unsymmetrischen Dipyrroloimidazolons **176** aus dem Acetat **165** mit Natriumhydrid.

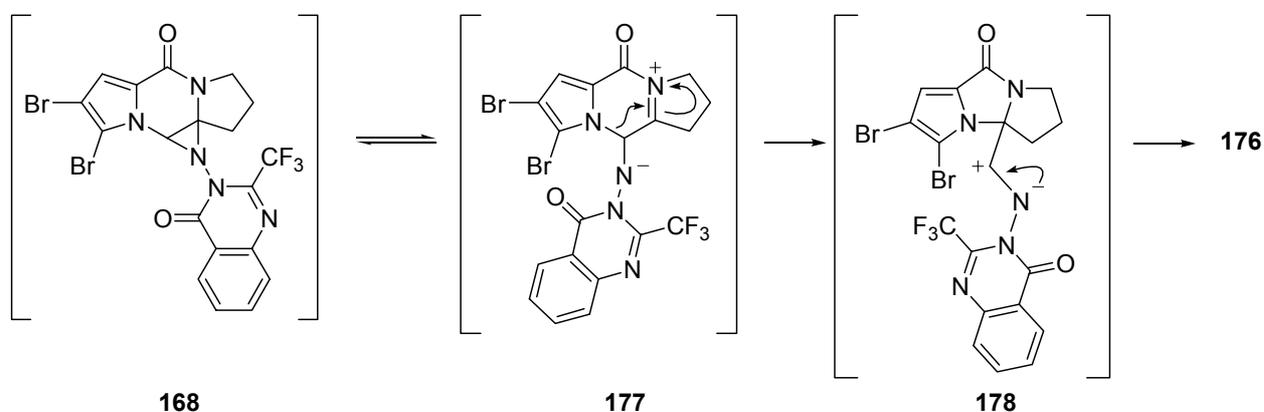
Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum wurde bei  $\delta = 8.98\text{-}9.00$  ppm ein Multiplett eines Protons beobachtet, welches im HSQC-Spektrum an einen tertiären Kohlenstoff mit einer Verschiebung von  $\delta = 158.1$  ppm gebunden ist. Diese Informationen deuteten auf das Vorliegen einer Iminogruppe hin.

Die Korrelationen zwischen dem Proton 5-H bei  $\delta = 1.94$  ppm bzw. 1-H bei  $\delta = 6.72$  ppm und N-4 bei  $\delta = -211$  ppm im <sup>1</sup>H,<sup>15</sup>N-HMBC-Spektrum bewiesen die erfolgte Verengung des Rings B.



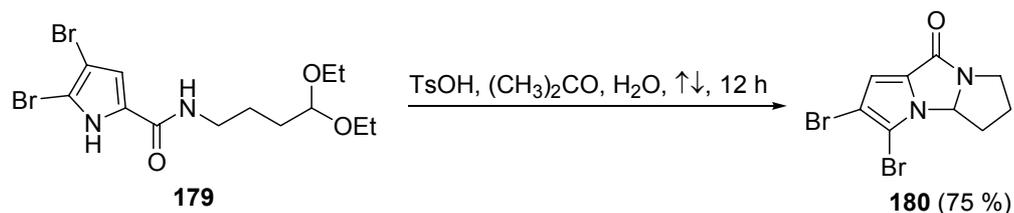
**Abbildung 42:** Ausschnitt des  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ -HMBC-Spektrums des unsymmetrischen Dipyrroloimidazolons **176** und Korrelationen zwischen den Protonen 5-H bzw. 1-H und N-4.

Der erste Schritt zur Bildung des "555"-Tricyclus **176** ist vermutlich die Deprotonierung der Hydrazin-Teilstruktur des Acetats **165** durch Natriumhydrid. Der intramolekulare Angriff des deprotonierten Stickstoffs an C-5a könnte dann zum Aziridin **168** führen. Um das Ringsystem zu entspannen, könnte die folgende Aziridinöffnung durch den pyrrolischen Stickstoff den "555"-Tricyclus **176** liefern.



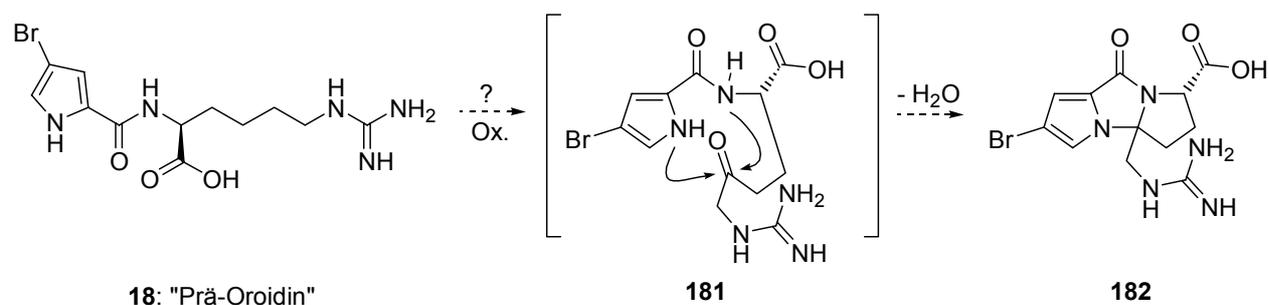
**Schema 50:** Vorschlag zur Bildung des unsymmetrischen Dipyrroloimidazolons **176** über das Aziridin **168**.

Ein ähnliches unsymmetrisches Dipyrrroloimidazolons **180** wurde nur einmal 2000 von Horne et al. durch Cyclisierung des 2-Pyrrolcarboxamids **179** erhalten.<sup>[131]</sup>



**Schema 51:** Synthese des einfacheren unsymmetrischen Dipyrrroloimidazolons **180** ausgehend vom Pyrrolcarboxamid **179** nach Horne et al.<sup>[131]</sup>

Das Grundgerüst des unsymmetrischen Dipyrrroloimidazolons **176** könnte, nach Oxidation, auch durch Cyclisierung von Prä-Oroidin (**18**) erhalten werden, welches 1999 von Köck et al. aus dem Meeresschwamm *Agelas wiedenmayeri* isoliert wurde.<sup>[30]</sup>



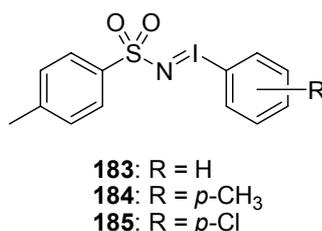
**Schema 52:** Werden neue Cyclisierungsmodi des Prä-Oroidins (**14**) zur Isolierung neuartiger Naturstoffe mit dem Grundgerüst des unsymmetrischen Dipyrrroloimidazolons **176** führen?

## 2.3 Synthese des Rings D von Dibromphakellstatin

### 2.3.1 Umsetzung mit dem Lwowski-Urethan 189

Im Vergleich zu oxidativen Additionen von *N*-Aminoheterocyclen<sup>[122]</sup> oder Michael-artigen Additionen von *N*-Hydroxyaminen<sup>[119, 120]</sup> an Olefine sind Nitren-vermittelte Aziridinierungsmethoden in den letzten 20 Jahren intensiv untersucht worden.

1984 gelang Mansuy et al. eine katalysierte Aziridinierung von Olefinen mit *N*-Tosyliminophenylodinan (**184**).<sup>[132]</sup> Als Katalysator wurden Eisen(III) bzw. Mangan(III) verwendet, später wurden auch Ruthenium(VI)<sup>[133]</sup> und Rhodium(II)<sup>[134]</sup> eingesetzt. Asymmetrische Aziridinierungen gelangen mit Kupfer(I)<sup>[135]</sup> in Gegenwart von 4,4'-disubstituierten Bis-oxazolin<sup>[136]</sup>- bzw. Salenliganden<sup>[137]</sup>. *N*-Tosyliminoaryliodinanen **183-185** als Nitrenquellen zur Aziridinierung von Olefinen wurden 1975 von Okawara et al. entwickelt.<sup>[138]</sup>

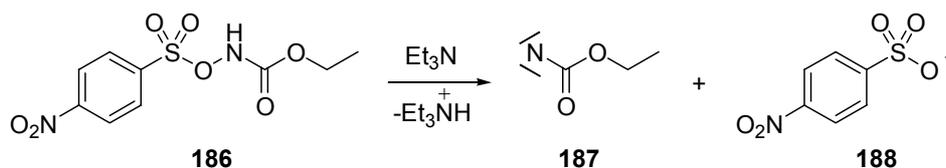


**Abbildung 43:** *N*-Tosyliminoaryliodane **183-185** als Nitrenvorstufe nach Okawara et al.<sup>[138]</sup>

Weitere Nitrenquellen zur katalysierten Olefin-Aziridinierung sind Chloramin-T und Bromamin-T<sup>[139]</sup>. Obwohl Chloramin-T bereits 1976 zur Oxyaminierung<sup>[140]</sup> von Olefinen verwendet wurde, wurde es erst 1998 erfolgreich zur Aziridinierung in Gegenwart von Kupferchlorid<sup>[141]</sup> oder Phenyl-trimethylammoniumtribromid<sup>[142]</sup> benutzt.

Diese Methoden besitzen jedoch den Nachteil, dass trisubstituierte Doppelbindungen gegenüber disubstituierten erschwert angegriffen werden.

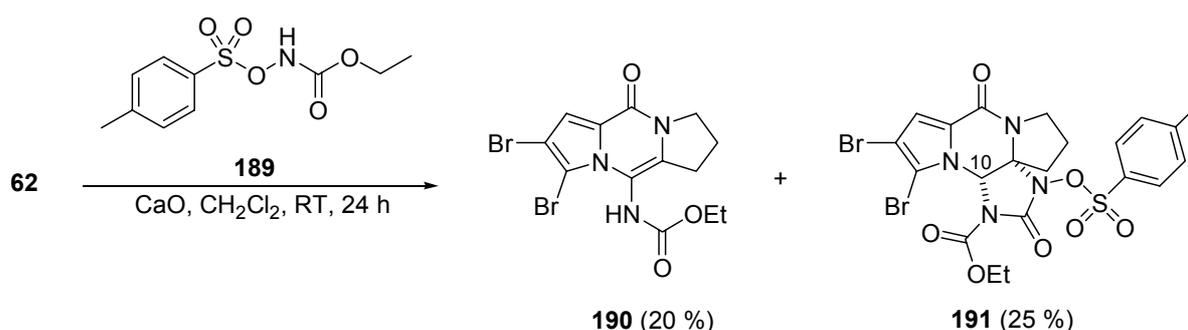
Dagegen berichteten Pellacani et al. 1980 über die *p*-Nitrobenzolsulfonyurethan (**186**)-vermittelte Aziridinierung von dreifach substituierten Alkenen.<sup>[143]</sup> Verbindung **186** wurde bereits 1963 von Lwowski et al. als Alternative zu Azidoameisensäureethylester entwickelt.<sup>[144]</sup> Nach Deprotonierung mit Triethylamin zersetzt sich **186** bei Raumtemperatur zu Nitren **187** und *p*-Nitrosulfit **188**. Carboethoxynitren (**187**) aus Azidoameisensäureester wurde bereits 1962 von Lwowski et al. zur Darstellung von Aziridinen aus Olefinen verwendet.<sup>[145]</sup>



**Schema 53:** Synthese des Nitrens **187** durch Zersetzung des Urethans **186** nach Deprotonierung mit Triethylamin nach Lwowski et al.<sup>[144]</sup>

Bereits 1965 beobachteten Lwowski et al., dass die Deprotonierung des Urethans **186** auch mit anorganischen Basen wie z. B. Natriumhydrogencarbonat möglich ist.<sup>[146]</sup> Pellacani et al. verwendeten 1994 erstmals Calciumoxid zur Deprotonierung von *p*-Nitrobenzolsulfonoxyurethan<sup>[147]</sup> (**186**) und von Tosylsulfonoxyurethan (**189**).<sup>[148]</sup> Sie erzielten dabei erhöhte Ausbeuten bei der Darstellung von Aziridinen ausgehend von drei- sowie vierfach substituierten Olefinen. Diese Methode schien zur Aziridinierung der dreifach substituierten Doppelbindung des Pyrazinons **62** am besten geeignet.

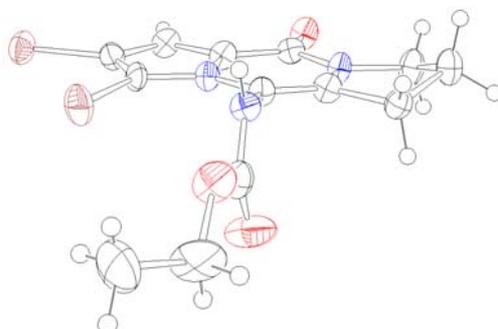
Zunächst wurde das Pyrazinon **62** mit Tosylsulfonoxyurethan (**189**) in Gegenwart von Calciumoxid umgesetzt. Nach aufwendiger Reinigung konnten zwei Hauptprodukte erhalten werden, bei denen sowohl die intakte Pyrrolidineinheit als auch das Ethoxycarbat im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum beobachtet werden konnten. Das Carbamat **190** wurde in einer Ausbeute von 20 % isoliert.



**Schema 54:** Synthese des Carbamats **190** und des zweifach *N*-geschützten Dibromphakellstatins (**191**, racemisch) aus dem Pyrazinon **62** mit Tosylsulfonoxyurethan **189** in Gegenwart von Calciumoxid.

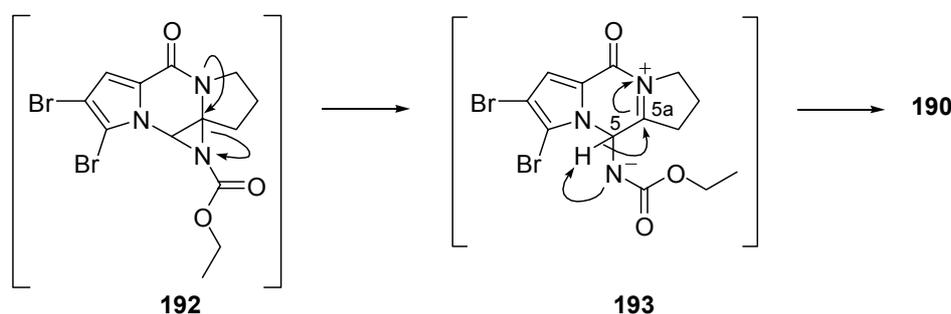
Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Carbamats **190** wurde die Diastereotopie der Protonen des Pyrrolidins aufgehoben, welches die Präsenz einer Doppelbindung beweist und die eines Aziridins ausschließt.

Aus Methanol erhaltene Kristalle des Carbamats **190** zeigten bei der Röntgenstrukturanalyse, dass die Urethangruppe senkrecht zur Ebene des tricyclischen Grundgerüsts steht.



**Abbildung 44:** Ortep-Abbildung des Carbamats **190**.

Der Mechanismus zur Bildung des Carbamats **190** läuft vermutlich über das Aziridin **192**, welches intramolekular zum *N*-Acyliminiumion **193** geöffnet wird. Eliminierung des Protons 5-H führt anschließend zur stabilen Doppelbindung zwischen C-5 und C-5a.

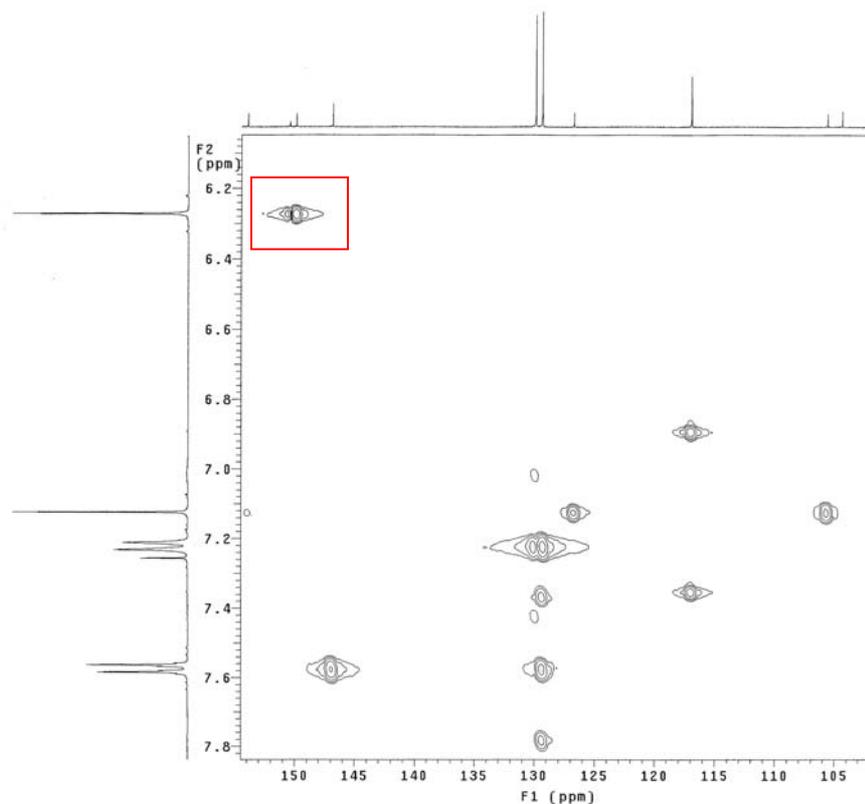


**Schema 55:** Vorschlag zur Bildung des Carbamats **190** über das Aziridin **192**.

Der Durchbruch, den die Umsetzung des Olefins **62** mit der Nitrenvorstufe **189** bedeutet, zeigte sich erst bei der detaillierteren Analyse des erhaltenen Produktgemischs. Zusätzlich war nämlich in einer Ausbeute von 25 % das Produkt **191** entstanden, welches einem zweifach *N*-geschützten Dibromphakellstatin (**20**) entspricht.

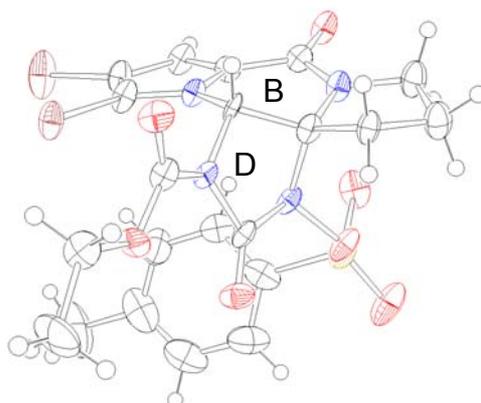
Im  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Tetracyclus **191** wurden zusätzlich Signale einer Tosylat- und Harnstoffgruppe beobachtet. Das  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum zeigte Korrelationen des Protons 10-H bei  $\delta = 6.27$  ppm mit der Carboxylgruppe des Urethans bei  $\delta = 149.9$  ppm und des Harnstoffs bei  $\delta = 150.4$  ppm. Diese Korrelationen deuten

einerseits auf die Bildung des cyclischen Harnstoffs, andererseits auf die Entstehung eines einzigen Regioisomers.



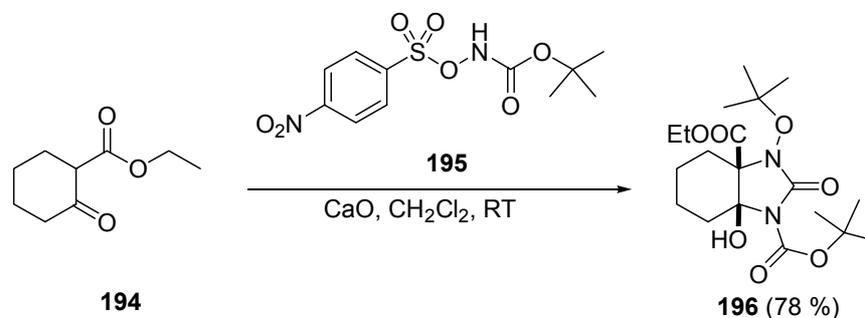
**Abbildung 45:** Ausschnitt des  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrums des Tetracyclus **191** und Korrelationen zwischen dem Proton 10-H bei  $\delta = 6.27$  ppm und der Carboxylgruppen des Urethans bei  $\delta = 149.9$  ppm und des Harnstoffs bei  $\delta = 150.4$  ppm.

Die Struktur des Tetracyclus **191** wurde durch Röntgenstrukturanalyse von Kristallen aus  $\text{CDCl}_3$  bestätigt.



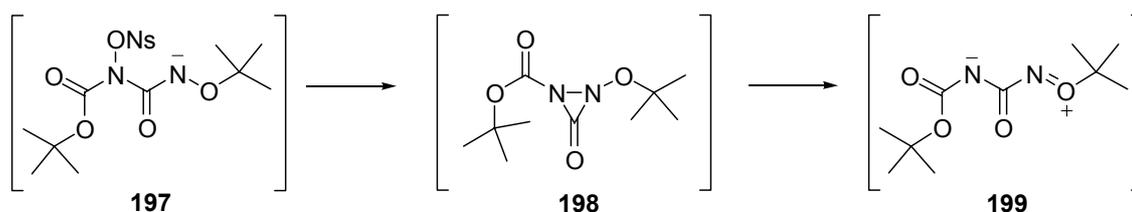
**Abbildung 46:** Ortep-Abbildung des Tetracyclus **191**.

Kürzlich (2003) berichteten Pellacani et al. ebenfalls über die Bildung eines cyclischen Harnstoffderivats **196** bei der Umsetzung des  $\beta$ -Ketoesters **194** mit *tert*-Butylinsyloxycarbamat (**195**) in Gegenwart von Calciumoxid.<sup>[149]</sup>



**Schema 56:** Synthese des cyclischen Harnstoffderivats **196** ausgehend vom  $\beta$ -Ketoester **194** nach Pellacani et al.<sup>[149]</sup>

Pellacani et al. schlagen vor, dass die Deprotonierung eines Teils des Carbamats **195** mit Calciumoxid in einer Lossen-analogen Umlagerung zum *tert*-Butylisocyanat führt. Nukleophiler Angriff eines weiteren deprotonierten Carbamats **195** am *tert*-Butylisocyanat soll dann den Harnstoff **197** liefern, der intramolekular das Hydrazin **198** bildet. Die Bildung des cyclischen Harnstoffs **196** erfolgt durch 1,3-dipolare Cycloaddition des offenkettigen Isomers **199** des Diaziridinons **198** an das Enol des  $\beta$ -Ketoesters **194**.

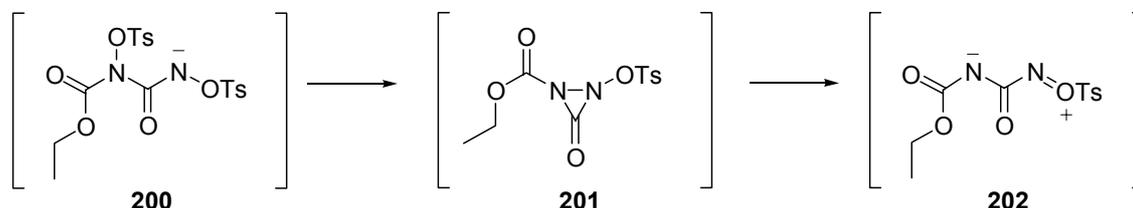


**Schema 57:** Bildung des Harnstoffs **197** und danach des Hydrazins **198** nach Pellacani et al.<sup>[149]</sup>

Abweichend von Pellacani et al. wurde bei der Bildung des tetracyclischen Imidazolidinons **191** beobachtet, dass eine N-O-Bindung erhalten blieb. Eine Wanderung der Ethylgruppe zum Stickstoff des Urethans **189** nach Deprotonierung fand offensichtlich nicht statt.

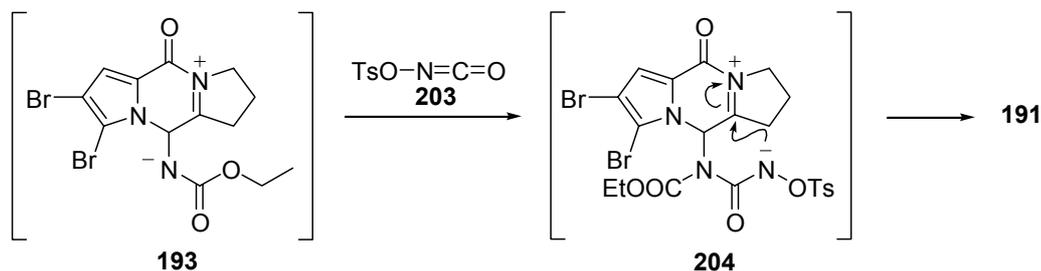
Ein möglicher Mechanismus zur Bildung des Tetracyclus **191** verläuft über den Harnstoff **200**, der durch Reaktion des Urethans **189** mit dem aus diesem nach Eliminierung von Ethanol entstehenden Tosyloxyisocyanat (**203**) erhalten werden könnte. Es könnte dann die Bildung des 1,3-Dipols **202** über das Diaziridinon **201**

erfolgen (Schema 58). Cycloaddition des 1,3-Dipols **202** an das Pyrazinon **62** könnte dann direkt zum Tetracyclus **191** führen. Die Regiochemie des Tetracyclus **191** lässt sich mit diesem Mechanismus allerdings schlecht vorhersagen.



**Schema 58:** Bildung des 1,3-Dipols **202** über den Harnstoff **200** und das Hydrazin **201**.

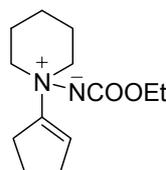
Als alternativer Mechanismus zur Bildung des Tetracyclus **191** könnte Folgendes vorgeschlagen werden. Das deprotonierte Carbamat **193**, das aus der Addition des Nitrens **187** an der Doppelbindung des Pyrazinons **62** erhalten wird, reagiert mit Tosyloxycyanat (**203**) zum Harnstoff **204**. Nukleophiler Angriff des Stickstoffs am *N*-Acyliminiumion würde zum Tetracyclus **191** führen. Bei diesem Mechanismus wird die Regiochemie festgelegt.



**Schema 59:** Zweiter Vorschlag zur Bildung des Tetracyclus **191** über das deprotonierte Carbamat **193** und den Harnstoff **204**.

Bei der Umsetzung des Pyrazinons **62** mit dem Urethan **189** zeigte sich Calciumoxid als bessere Base im Vergleich zu Cäsiumcarbonat und vor allem zu Triethylamin. Das optimale Verhältnis zwischen dem Olefin, dem Urethan **189** und Calciumoxid beträgt 1:7:7. Wenn niedrigere Verhältnisse von 1:3:3 oder 1:5:5 zwischen dem Pyrazinon **62**, dem Urethan **189** und Calciumoxid eingesetzt wurden, wurde keine Umsetzung beobachtet. 1982 berichteten Tardella et al. über die Umsetzung von 1-(1-Cyclopentenyl)piperidin mit dem Urethan **186** in Gegenwart von Triethylamin.<sup>[150]</sup> Als Hauptprodukt der Reaktion erwies sich das Hydrazin **205**, das in einer Ausbeute von 10 % isoliert wurde. Bei einem Verhältnis von 1:1:10 zwischen 1-(1-Cyclopentenyl)piperidin, dem Urethan **186** und Triethylamin wurde das Hydrazin **205** in

58 % Ausbeute erhalten. Ähnliche Hydrazine wie **205** könnten auch bei der Umsetzung des Pyrazinons **62** mit dem Urethan **189** entstehen.



**205**

**Abbildung 47:** Synthese des Hydrazins **205** ausgehend von 1-(1-Cyclopentenyl)piperidin nach Tardella et al.<sup>[150]</sup>

Um zu beobachten, ob Methanol bei der Umsetzung des Pyrazinons **62** mit dem Urethan **189** am C-5a des *N*-Acyliminiumions **193** nukleophil angreifen würde, wurde Methanol im Gemisch mit Dichlormethan als Lösungsmittel benutzt. Es wurde dabei aber keine Umsetzung beobachtet. Wenn *tert*-Butyltosyloxycarbamat statt Tosyloxyurethan (**189**) zur Aziridinierung des Pyrazinons **62** in Gegenwart von Calciumoxid verwendet wurde, fand ebenfalls keine Reaktion statt.

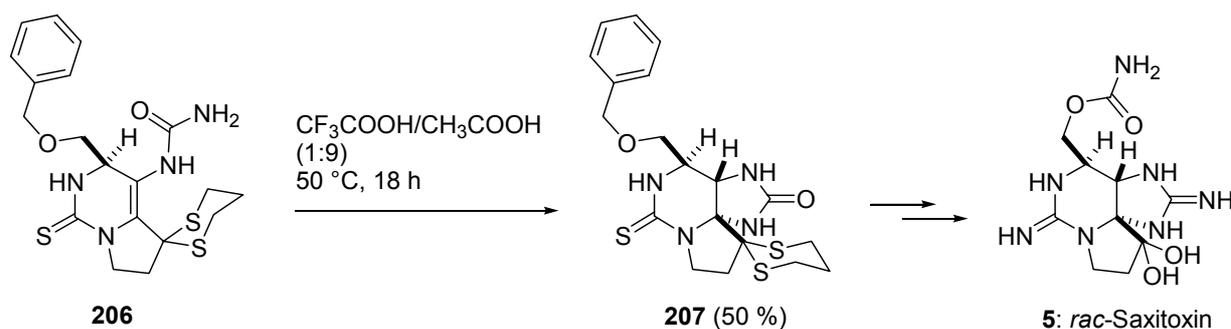
Hinsichtlich der Totalsynthese des Dibromphakellstatins (**20**) lieferte die Umsetzung des Pyrazinons **62** mit dem Urethan **189** die interessantesten Intermediate, unter denen der Tetracyclus **191** noch zu entschützen war.

### 2.3.2 Synthese und Versuche zur Cyclisierung des Vinylharnstoffs 208

Inspiziert durch den in Schema 59 gegebenen Vorschlag zur Bildung des tetracyclischen Systems wurde zunächst versucht, die Synthese des Dibromphakellstatins (**20**) ausgehend vom zuerst isolierten Carbamat **190** zu vollenden. Zuerst sollte das Carbamat **190** in den entsprechenden *N*-Vinylharnstoff **208** überführt werden. Dibromphakellstatin (**20**) könnte anschließend durch intramolekulare Cyclisierung erhalten werden.

Ethoxy- wie Methoxycarbamate sind im Vergleich z. B. zu 2-(4-Nitrophenyl)ethoxycarbamaten<sup>[151]</sup> gegenüber Aminolyse als unreaktiv<sup>[152]</sup> bezeichnet worden. Die Aminolyse von 6-*N*-Ethoxycarbamoylpurin mit wässriger Ammoniaklösung erfolgte bei 100 °C.<sup>[153]</sup> Ähnliche Bedingungen könnten zum *N*-Vinylharnstoff **208** führen.

Für die Cyclisierung von *N*-Vinylharnstoffen zu Imidazolinonen gibt es nur sehr wenige Beispiele. Kishi et al. berichteten 1977 bei der ersten Totalsynthese von racemischem Saxitoxin (**5**), dass die Cyclisierung des *N*-Vinylharnstoffs **206** zur tricyclischen Vorstufe **207** von Saxitoxin (**5**) in einem Trifluoressigsäure-Essigsäure-Gemisch (1:9) in einer Ausbeute von immerhin 50 % erfolgte.<sup>[10]</sup> Auch in reiner Essigsäure bei 50 °C cyclisierte ein vereinfachtes Analogon von **206**.<sup>[154]</sup>



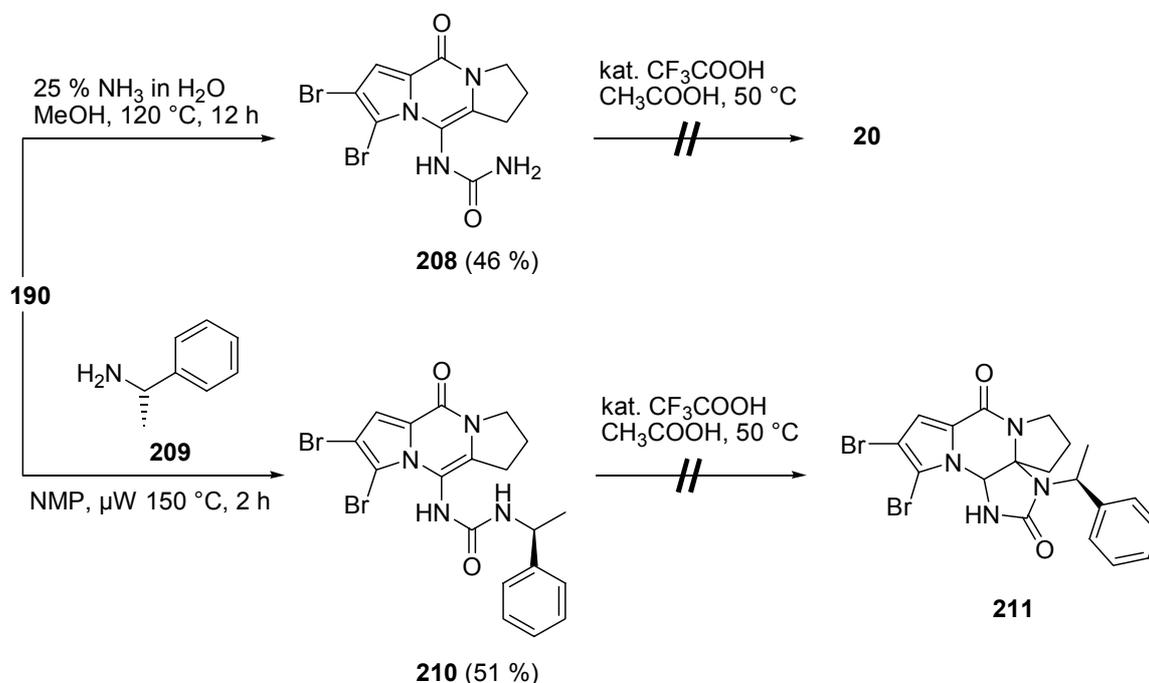
**Schema 60:** Synthese des Imidazolidinonrings **207** des Saxitoxins (**5**) durch Cyclisierung in einem Trifluoressigsäure-Essigsäure-Gemisch nach Kishi et al.<sup>[10]</sup>

Im vorliegenden Fall gelang die Aminolyse des Carbamats **190** zum *N*-Vinylharnstoff **208** mit 25 proz. Ammoniaklösung bei 120 °C in einer isolierten Ausbeute von 46 %. Keine Reaktion wurde dagegen bei den Umsetzungen des Carbamats **190** in flüssigem Ammoniak bei -78 °C oder in methanolischer Ammoniaklösung bei 23 °C beobachtet.



Die Aufarbeitung des *N*-Vinylharnstoffs **208** erwies sich ausnahmsweise als sehr einfach. Nach zwölf Stunden bei 4 °C fiel **208** als Feststoff im Einschlußkolben ("sealed tube") aus.

**Abbildung 48:** *N*-Vinylharnstoff **208** als Fällung aus der Reaktionsmischung.

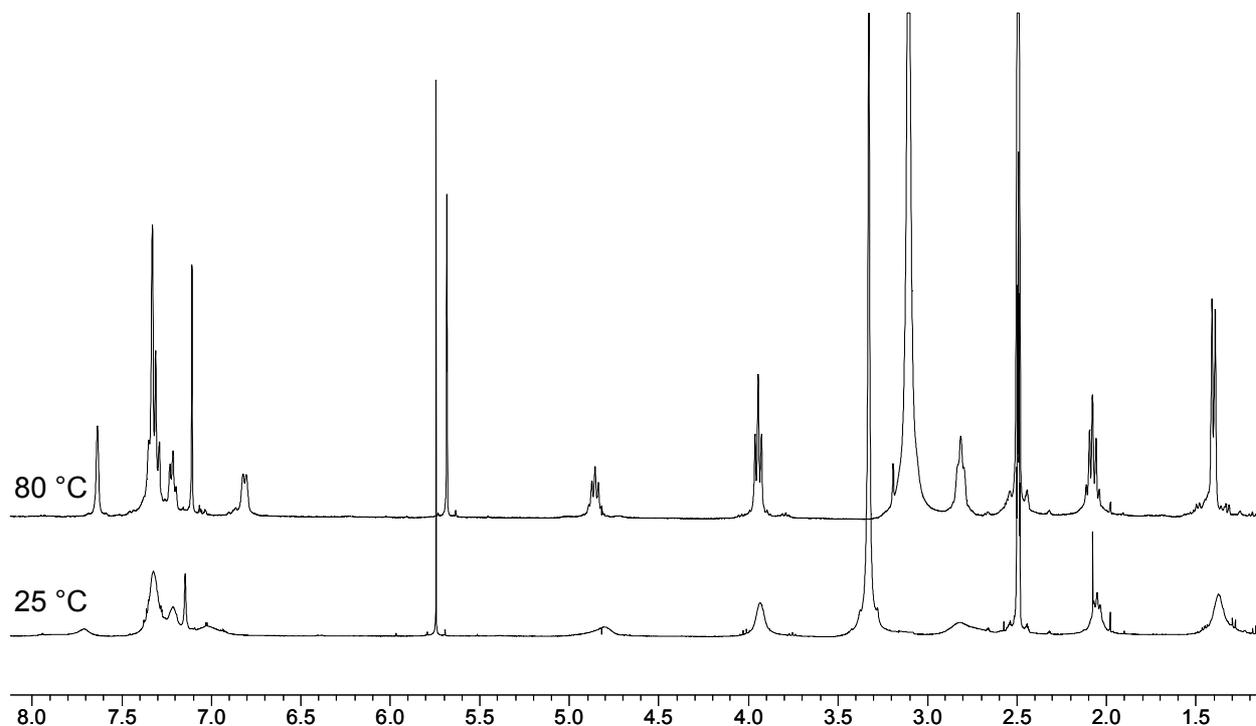


**Schema 61:** Synthese der *N*-Vinylharnstoffe **208** und **210** und Versuch zur Cyclisierung in Essigsäure.

Cyclisierungsversuche des *N*-Vinylharnstoffs **208** zum Dibromphakellstatin (**20**) in einem Trifluoressigsäure-Essigsäure-Gemisch (1:9), in reiner Trifluoressigsäure oder in Essigsäure bei 50 °C lieferten allerdings Produktgemische, deren Aufarbeitung nicht möglich war. Auch Spuren von Dibromphakellstatin (**20**) konnten nicht isoliert werden.

Um die Nukleophilie des *N*-Vinylharnstoffs **208** zu erhöhen und möglicherweise eine Synthese von enantiomerenreinem Dibromphakellstatin (**20**) zu erreichen, wurde der monoalkylierte *N*-Vinylharnstoff **210** durch Aminolyse des Carbamats **190** mit (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin (**209**) synthetisiert. Der Ansatz wurde in einem Mikrowellen-Ofen durchgeführt. Es wird allgemein angenommen, dass Reaktionsmischungen schneller und homogener erhitzt werden und dass dadurch weniger Nebenprodukte entstehen.<sup>[155]</sup> Bei der Synthese des monoalkylierten *N*-Vinylharnstoffs **210** erwies sich dies zur Erreichung der Ausbeute von 50 % als notwendig. **210** wurde durch Erhitzen des Carbamats **190** in (*S*)-(-)-Phenylethylamin **209** unter Rückfluß dagegen nur in sehr geringer (< 4 %) Ausbeute erhalten.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des monoalkylierten *N*-Vinylharnstoffs **210** wurden breite Signale aufgrund der Tautomerie der Harnstoffgruppe erhalten. Bei 80 °C ist die Prototropie zwischen N und O bereits so schnell, dass gemittelte scharfe Signale gemessen werden können.

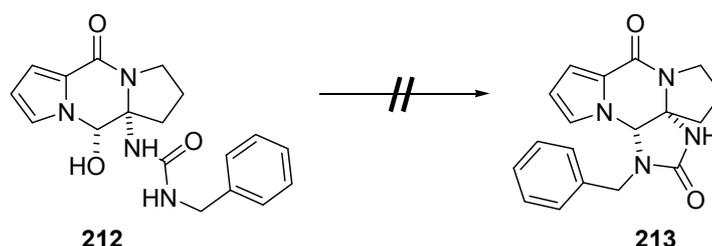


**Abbildung 49:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des monoalkylierten *N*-Vinylharnstoffs **210** bei 25 °C und 80 °C (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).

Auch die Behandlung des monoalkylierten *N*-Vinylharnstoffs **210** mit Essigsäure, Trifluoressigsäure oder einem Trifluoressigsäure-Essigsäure-Gemisch (1:9) führte nicht zum gewünschten Cyclisierungsprodukt **211**.

Ähnlich wie bei den Versuchen zur *cis*-Dihydroxylierung des Pyrazinons **62** ist die Aktivierungsenergie zur Bildung des Imidazolidinrings des Dibromphakellstatins (**20**) vermutlich zu hoch.

Auch Romo et al. gelang die Cyclisierung des Carbinolamins **212** zum cyclischen Harnstoff **213** nicht.<sup>[52]</sup>



**Schema 62:** Versuche zur Cyclisierung des Carbinolamins **212** durch Romo et al.<sup>[52]</sup>

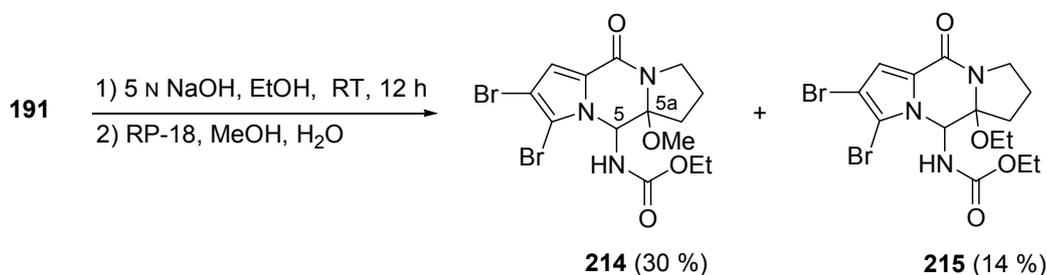
Die *N*-Vinylharnstoffe **208** und **210** konnten somit zwar aus dem Carbamat **190** dargestellt werden, aber ließen sich nicht unter sauren Bedingungen cyclisieren.

### 2.3.3 Abspaltung der Ethoxycarbamoylgruppe vom Tetracyclus **191**

Die Totalsynthese des Dibromphakellstatins (**20**) könnte auch ausgehend vom Tetracyclus **191** in zwei Schritten abgeschlossen werden. Die Ethoxycarbamoylgruppe des Tetracyclus **191** schien leicht abspaltbar. 1995 veröffentlichten Meanwell et al. eine Reihe von milden Bedingungen zur Freisetzung von Carbamoyl-geschützten Aminen.<sup>[156]</sup>

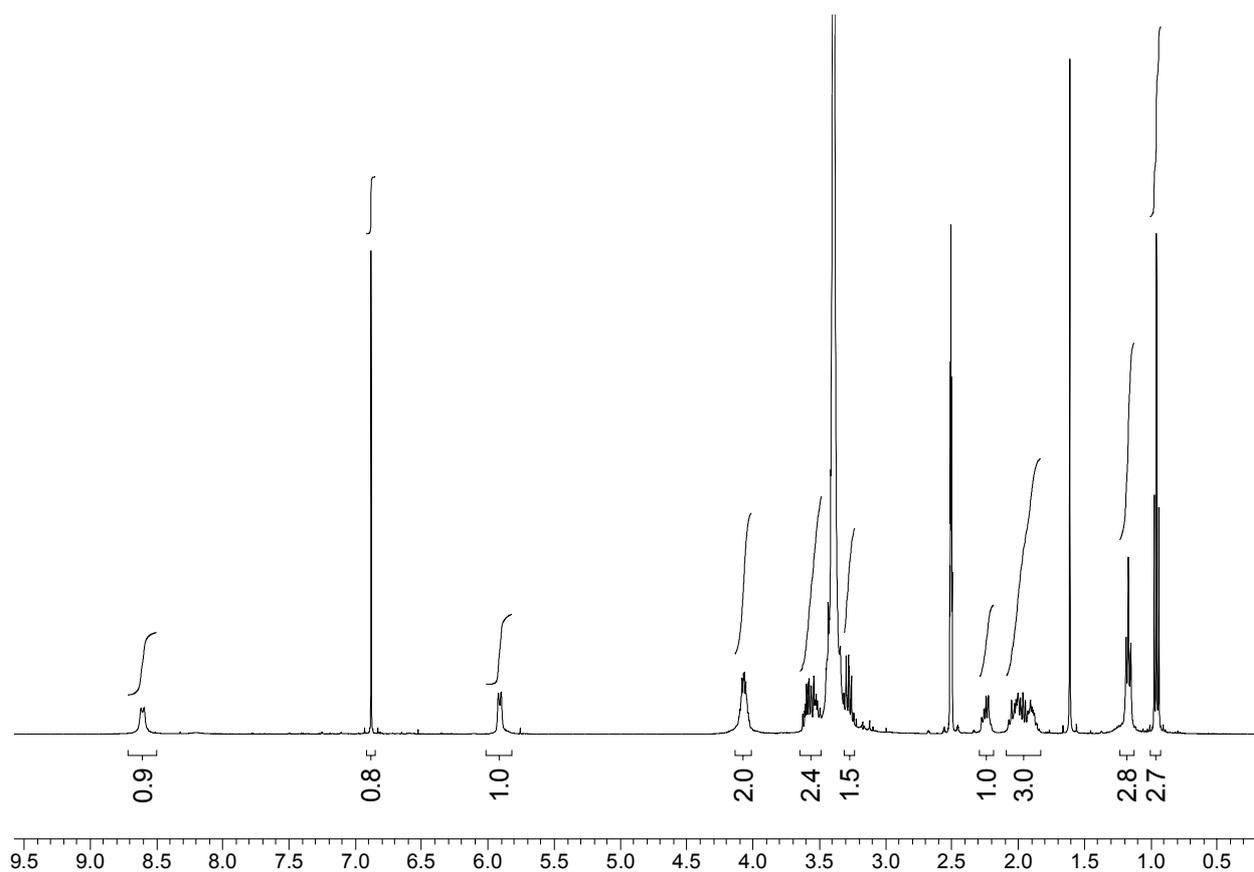
Im ersten Versuch zur Abspaltung der Ethoxycarbamoylgruppe vom Tetracyclus **191** wurde Isopropylamin in Tetrahydrofuran verwendet. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde nach zwölf Stunden kein Umsatz beobachtet.

Als nächstes wurde eine 5 N ethanolische Natriumhydroxidlösung bei 23 °C zur Entschützung des Tetracyclus **191** benutzt. Das Hauptprodukt der Umsetzung war das Carbamat **214** in 30 % Ausbeute. In 14 % Ausbeute wurde das ethoxylierte Carbamat **215** als Nebenprodukt erhalten.



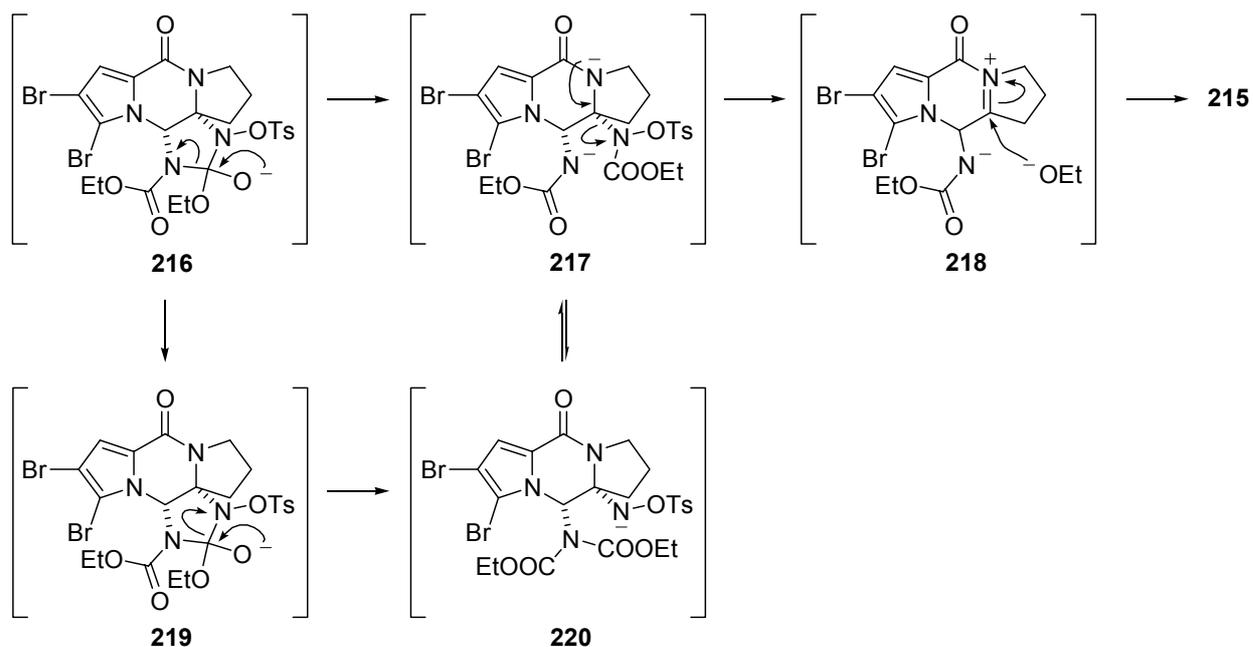
**Schema 63:** Nukleophile Öffnung des cyclischen Harnstoffs **191** zu den Carbamaten **214** und **215**.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Carbamats **215** unterscheiden sich deutlich die Methylgruppen des Ethoxyethers bei  $\delta = 0.95$  ppm und der Carbamatgruppe bei  $\delta = 1.16$  ppm. Die Kopplungskonstante zwischen dem Proton der Aminogruppe und dem Proton 5-H beträgt nur  $^3J = 8.0$  Hz, im Vergleich zu  $^3J = 11.6$  Hz beim Hydrazin **165** (s. Kapitel II.2.2.4.1).



**Abbildung 50:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Carbamats **215** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz).

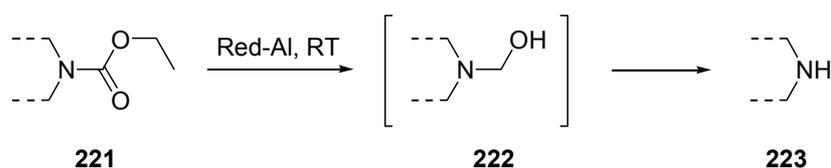
Im ersten Schritt zur Bildung des Carbamats **215** könnte Ethanolat die Carbonylgruppe des Harnstoffs angreifen, die durch die N-O-Bindung aktiviert ist.<sup>[157]</sup> Die Öffnung des cyclischen Harnstoffs **216** könnte entweder zum Dicarbat **220** oder zum Monocarbamat **217** führen. Vermutlich stehen **220** und **217** im Gleichgewicht. Anschließend könnte durch Bildung des *N*-Acyliminiumions **218** die *N*-Tosyloxycarbamoylgruppe des Monocarbamats **217** eliminiert werden. Zusätzlich würde die Spannung des tricyclischen Systems von **217** reduziert werden. Ein nukleophiler Angriff des Ethanolats am *N*-Acyliminiumion **218** würde zum Carbamat **215** führen. Vermutlich stehen beide Substituenten an C-5 und C-5a *trans* zueinander, wie bereits beim Methoxypyrazinon **138** (s. Kapitel III.2.2.3.1) beobachtet, da dann das am wenigsten sterisch gehinderte System vorliegen sollte.



**Schema 64:** Vorschlag zur Bildung des Carbamats **215**.

Das Carbamat **214** wurde wahrscheinlich während der Reinigung über RP-18 durch Angriff von Methanol am *N*-Acyliminiumion **218** erhalten. Bemerkenswerterweise konnte trotz Kontakt mit Wasser kein Derivat mit einer Hydroxygruppe am C-5a isoliert werden.

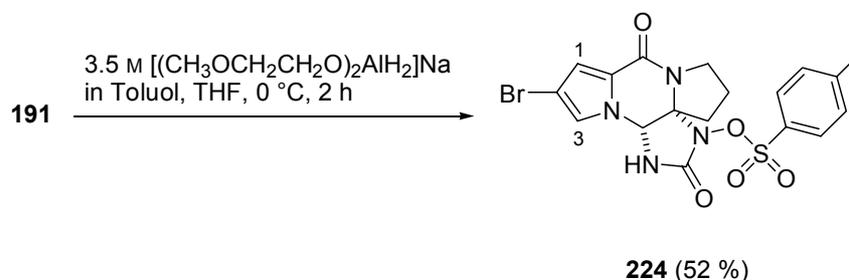
Da die Entschützung der Carbamoylgruppe des Tetracyclus **191** mit ethanolischer Natriumhydroxidlösung nicht gelang, wurden weitere Methoden in Betracht gezogen. Lenz berichtete 1988 über die Reduktion von Ethoxycarbamoylgruppen mit Natriumbis(2-methoxyethoxy)-aluminiumdihydrid (Red-Al) bei Raumtemperatur.<sup>[158]</sup> Auch im Arbeitskreis wurde die Abspaltung von Ethoxycarbamoylgruppen bei der Reduktion von Alkinen mit Red-Al beobachtet.<sup>[159]</sup> Bei Raumtemperatur wird das Carbamat **221** zum *N,O*-Halbacetal **222** reduziert, das nach saurer Hydrolyse zum freien Amin **223** führt.



**Schema 65:** Über das *N,O*-Halbacetal **222** verlaufende Entschützung des *N*-Ethoxycarbamoylamins **221** mit Red-Al bei Raumtemperatur.

Unter drastischeren Reaktionsbedingungen, wie z. B. Erhitzen unter Rückfluss werden *N,O*-Acetale wie **222** weiter zur Methylgruppe reduziert.<sup>[160]</sup>

Die Reduktion der Ethoxycarbonylgruppe des Tetracyclus **191** bei 0 °C führte zum cyclischen Harnstoff **224** in 52 % Ausbeute. Gleichzeitig wurde allerdings ein Brom-Substituent abgespalten, der sich durch Behandlung mit NBS jedoch leicht wieder einführen lässt.



**Schema 66:** Entschützung des Tetracyclus **191** mit Red-Al.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des partiell entschützten Tetracyclus **224** wurde das Signal des Protons der Aminogruppe als Singulett bei  $\delta = 9.39$  ppm gemessen. Die Dubletts bei  $\delta = 6.84$  und  $7.06$  ppm mit einer Kopplungskonstante von  $^3J = 1.6$  Hz sind den pyrrolischen Protonen 1-H bzw. 3-H zuzuordnen und beweisen die Monobromierung des Pyrrolrings. Für die noch ausstehende, reduzierende Entschützung der Tosyloxygruppe gibt es nur sehr wenige Beispiele. Die Verwendung von Kaliumhydroxid in *tert.*-Butanol<sup>[161]</sup> bzw. Bromwasserstoff in Essigsäure<sup>[162]</sup> scheint nicht sinnvoll angesichts der Bildung der Carbamate **214** und **215** bzw. der Zersetzung des *N*-Vinylharnstoffs **208** in Essigsäure. Lithiumaluminiumhydrid scheint dagegen vielversprechend.<sup>[163]</sup> Die Reaktionsbedingungen sollten allerdings genau kontrolliert werden, um die Reduktion der Amidgruppe zu vermeiden.

### 3 Chiroptische Analyse von (-)-Dibromphakellin und (-)-Palau'amin

#### 3.1 Pyrrol-Imidazol-Alkaloide mit unbekannter absoluter Stereochemie

Bei der Mehrheit der cyclischen Monomeren des Oroidins (**14**) ist die absolute Stereochemie durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt worden, wie für Dibromcantharellin (**225**)<sup>[164]</sup>, Dibromisophakellin (**21**)<sup>[33]</sup>, Dibromagelaspongin (**23**)<sup>[35]</sup> und Dibromphakellstatin (**20**)<sup>[32]</sup>. Aber auch CD-Spektren trugen zur Aufklärung der absoluten Stereochemie z. B. der Agelastatine A (**22**) -B<sup>[34]</sup> und später der Agelastatine C-D<sup>[165]</sup> bei.

Bei den Dimeren des Oroidins (**14**) ist dagegen häufig nur die relative Stereochemie veröffentlicht worden, wie z. B. für Ageliferin (**27**)<sup>[39]</sup>, Palau'amin (**29**)<sup>[44]</sup>, Styloguanidin<sup>[42]</sup> und Konbu'acidin (**30**)<sup>[43]</sup>. Nur für Sceptrin (**26**) wurde die absolute Stereochemie durch Röntgenstrukturanalyse geklärt.<sup>[38]</sup> Die Totalsynthesen von Ageliferin (**27**)<sup>[46]</sup>, des Styloguanidins und des Palau'amins (**29**) wurden trotz vielversprechender Studien noch nicht abgeschlossen. Für Palau'amin (**29**) wurden durch Overman et al. und Romo et al. sogar Studien zur enantioselektiven Totalsynthese publiziert, obwohl die absolute Stereochemie von **29** noch unbekannt ist.<sup>[53,166]</sup>

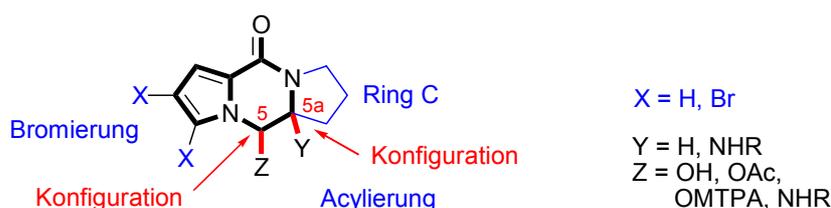
Auf Basis des im Rahmen der vorliegenden Dissertation entwickelten Zugangs zu enantiomerenreinen tricyclischen Dipyrrolopyrazinonen hatten wir erstmals die Möglichkeit, systematisch experimentelle Daten über deren chiroptische Eigenschaften zu gewinnen. Im folgenden Kapitel wird die für die Erforschung der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide wichtige Aufklärung der absoluten Stereochemie des hexacyclischen Alkaloids Palau'amin (**29**) beschrieben.

## 3.2 Tricyclische ABC-Modell-Verbindungen

### 3.2.1 Auswahl der ABC-Modell-Verbindungen

Zunächst stellte sich die Frage, wie die CD-Spektren der tricyclischen *N,O*-Acetale durch den Bromierungsgrad, die relative Stereochemie und die Funktionalisierung an C-5 bestimmt werden. Die Veresterung der *N,O*-Halbacetale **115** und **117** war notwendig, um die Konfiguration des stereogenen Zentrums C-5 zu fixieren.

Der Einfluss der Bromierung des Pyrrols war zu erforschen, da die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide mit verschiedenen Bromierungsmustern isoliert worden sind. Schließlich sollte der Einfluss der relativen Stereochemie untersucht werden, da z. B. Dibromphakellstatin eine andere relative Konfiguration als das *N,O*-Halbacetal **87** aufweist. Es wurde die Stereochemie von C-5 variiert. Es mußte natürlich nur die Serie mit der von L-Prolin (**35**) abgeleiteten Konfiguration an C-5a untersucht werden.

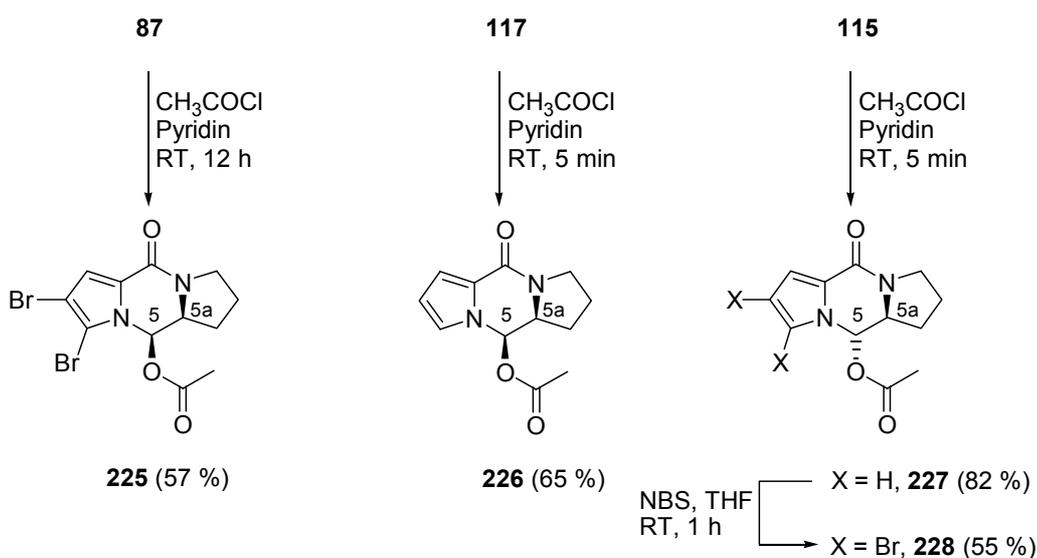


**Abbildung 51** Strukturvariationen des ABC-Grundgerüsts zur systematischen Untersuchung seiner chiroptischen Eigenschaften.

### 3.2.2 Strukturabhängigkeit des Circular dichroismus

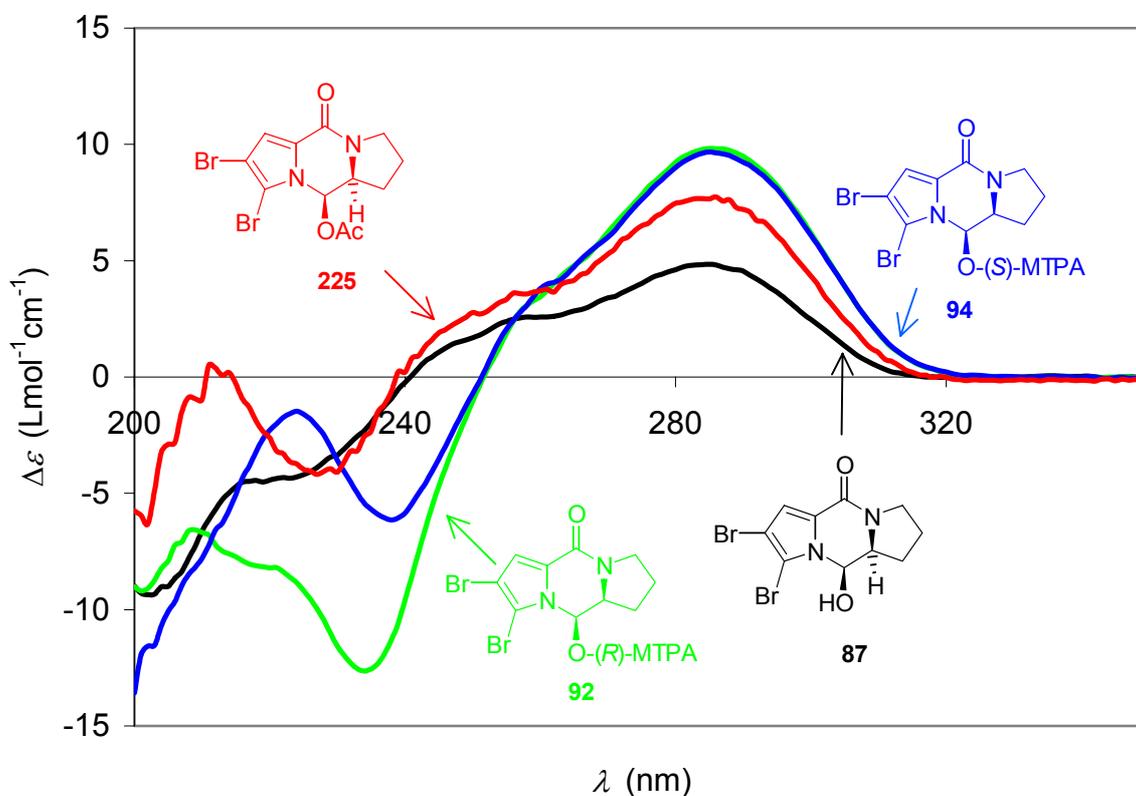
#### 3.2.2.1 Acetylierung

Es waren jeweils beide Diastereomere der di- und nicht-bromierten, acetylierten ABC-Halbacetale zu vermessen. Die Acetylierung der als Diastereomerengemisch anfallenden, jedoch per HPLC trennbaren nicht-bromierten *N,O*-Halbacetale **115** bzw. **117** erfolgte mit Acetylchlorid in Pyridin in 65 % bzw. 82 % Ausbeute. Während der dibromierte (10*R*,10*aS*)-Tricyclus **87** bereits bei der Cyclisierung (s. Kapitel II.2.1.3) diastereomerenrein gebildet wurde, gelang die Synthese seines (5*S*,5*aS*)-Diastereomers **228**<sup>[167]</sup> durch nachträgliche Bromierung der nicht bromierten Verbindung **227** (Schema 67).



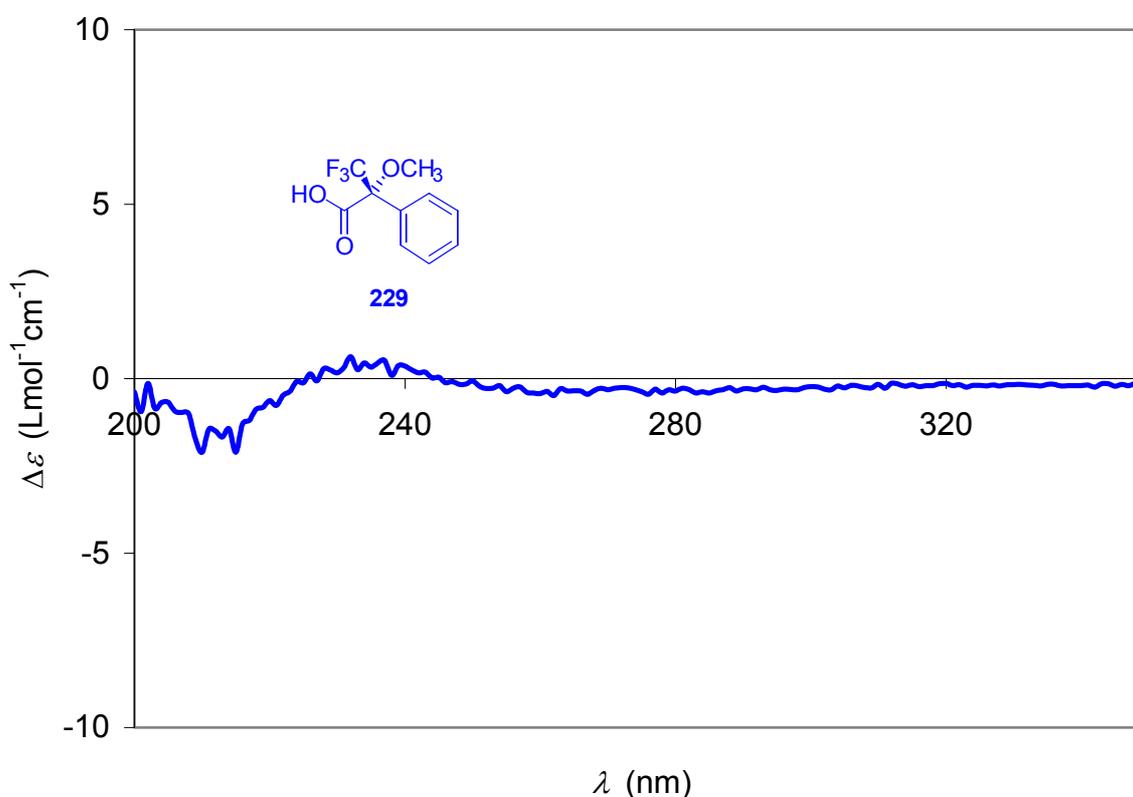
**Schema 67:** Acetylierung der *N,O*-Halbacetale **87**, **115** und **117** mit Acetylchlorid und Dibromierung des acetylierten *N,O*-Halbacetals **227** mit NBS.

Die CD-Spektren des nicht-acetylierten *N,O*-Halbacetals **87**, dessen (*S*)- bzw. (*R*)-MTPA-Ester **94** bzw. **92** und des acetylierten Dipyrrlopyrazinons **225** in Trifluorethanol sind in Abbildung 52 zusammengefasst.



**Abbildung 52:** CD-Spektren des *N,O*-Halbacetals **87**, der (*S*)- bzw. (*R*)-MTPA-Ester **94** bzw. **92** und des acetylierten Dipyrrlopyrazinons **225** in Trifluorethanol.

Alle Kurven zeigen ein Maximum bei  $\lambda = 285$  nm. Für beide MTPA-Ester **92** und **94** bzw. das acetylierte Dipyrrolopyrazinon **225** beträgt die Intensität des Cotton-Effekts ( $\Delta\varepsilon$ ) das zweifache bzw. anderthalbfache des nicht-acetylierten *N,O*-Halbacetals **87**. Beide CD-Spektren der nicht-acetylierten bzw. acetylierten *N,O*-Halbacetale **87** bzw. **225** besitzen nahezu identische Profile zwischen  $\lambda = 230$  und 350 nm. Die positive Schulter bei  $\lambda = 258$  bzw. 256 nm für **87** bzw. **225** ist schwächer sichtbar für die MTPA-Ester **92** und **94**. Überraschenderweise stimmen die CD-Spektren beider MTPA-Ester **92** und **94** oberhalb von  $\lambda = 245$  nm nahezu überein, obwohl es sich um Diastereomere handelt. Der benzyliche Chromophor der Mosher-Acylgruppe scheint kaum Einfluss auf die CD-Spektren oberhalb von  $\lambda = 245$  nm zu haben. Bereits 1970 berichteten Djerassi et al. (*S*)-MTPA-Methylester, dessen CD-Spektrum zwei schwache Bande bei  $\lambda = 261$  nm mit  $\Delta\varepsilon = 0.4 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$  und bei  $\lambda = 233$  nm mit  $\Delta\varepsilon = -1.9 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$  aufweist.<sup>[168]</sup> Abbildung 53 zeigt das CD-Spektrum der (*R*)-MTPA-Säure (**229**). Es ist deutlich zu erkennen, dass verglichen mit den Pyrrol-haltigen ABC-Tricyclen keine intensiven Cotton-Effekte vorhanden sind.



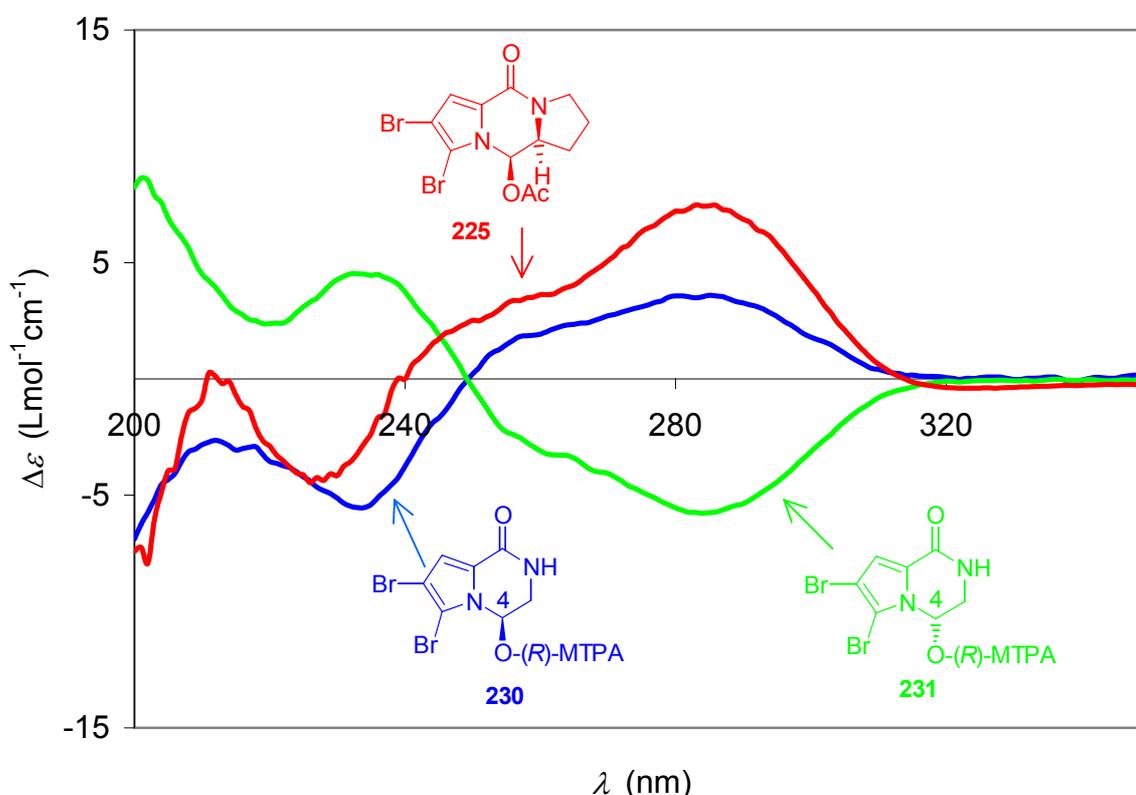
**Abbildung 53:** CD-Spektrum der (*R*)-MTPA-Säure (**229**) in Trifluorethanol.

Die Interpretation der CD-Spektren der Modell-Verbindungen (Abbildung 51) erfolgt im Folgenden für den Bereich über  $\lambda = 230$  nm, da hier die Pyrrolopyrazinon-Teilstruktur die chiroptischen Eigenschaften stark dominiert.

### 3.2.2.2 Ring C als Konformations-fixierendes Element

Der Naturstoff Longamid A (**107**) wurde 1995 als (-)-Enantiomer aus *Agelas longissima* isoliert.<sup>[169]</sup> 1999 beobachteten Al Mourabit et al., dass Longamid A (**107**) bei Raumtemperatur innerhalb von zehn Minuten racemisiert.<sup>[170]</sup> Es stellte sich die Frage, wie ähnlich das CD-Spektrum des flexibleren AB-Systems von **107** denen der konformativ fixierten ABC-Tricyclen wäre.

Racemisches Longamid A (**107**) wurde mit (S)-MTPA-Cl acetyliert. Die entstehenden Diastereomeren **230** und **231** wurden anschließend per HPLC getrennt. Die Konfiguration der jeweiligen asymmetrischen Zentren wurde <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch nach der weiterentwickelten Mosher-Methode zugewiesen und ergibt sich auch aus den CD-Spektren (s. unten).<sup>[171]</sup>



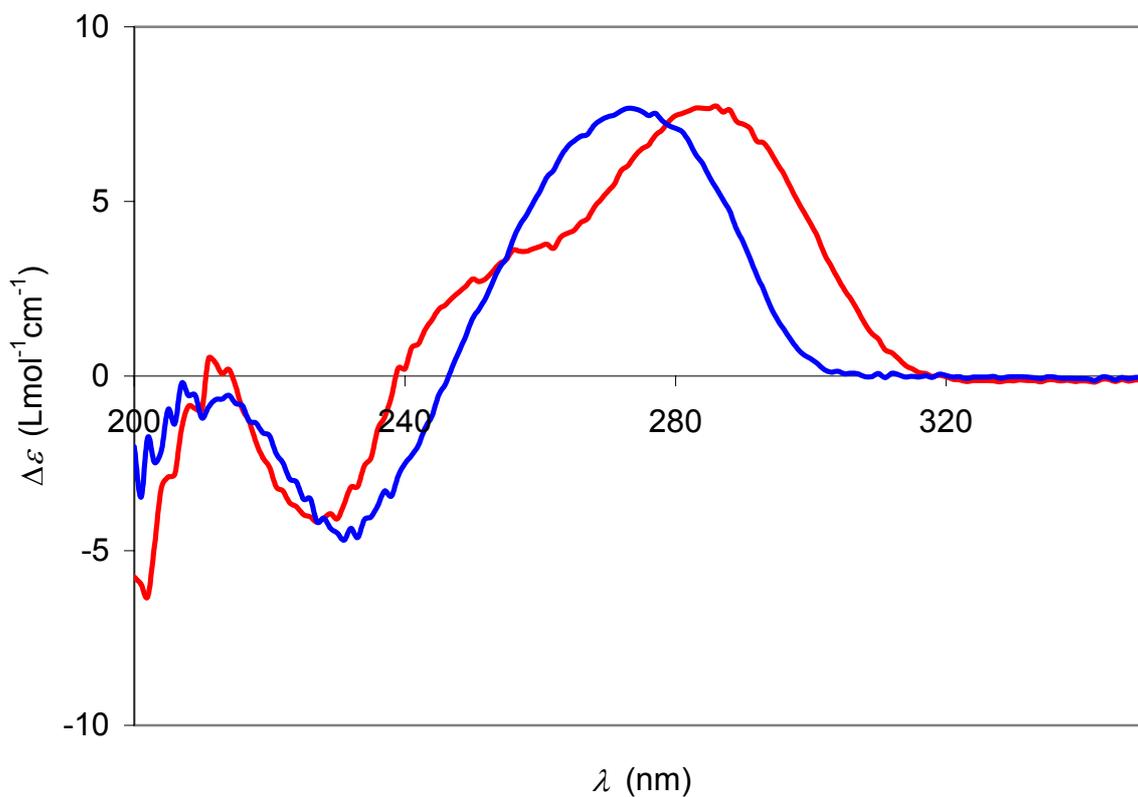
**Abbildung 54:** Spiegelbildliche CD-Spektren der diastereomeren (R)-MTPA-Ester **230** und **231** von *rac*-Longamid A (**107**) in Trifluorethanol.

Obwohl beide (*R*)-MTPA-Ester **230** und **231** Diastereomere sind, wurden nahezu spiegelbildliche CD-Spektren erhalten. Es bestätigt sich der zu vernachlässigende Einfluß der MTPA-Gruppe. Es ist bemerkenswert dass ab  $\lambda = 230$  nm der (*R*)-MTPA-Ester des (4*R*)-Longamids A **230**, das tricyclische Dipyrrolopyrazinon **87** und das acetylierte *N,O*-Halbacetal **225** nahezu identische CD-Spektren zeigen. Es kann geschlossen werden, dass die Konformation des AB-Systems von (4*R*)-Longamid A (**107**) der der entsprechenden Teilstruktur des um Ring C erweiterten Systems **225** entspricht.

Oberhalb  $\lambda = 230$  nm sollten die Kurven beider Ester **230** bzw. **231** der des Longamids A (**107**) bzw. seines Enantiomers ähneln, da die MTPA-Gruppe nur begrenzt die CD-Spektren beeinflusst. Die absolute Stereochemie des Longamids A (**107**) wurde ursprünglich durch Vergleich mit dem CD-Spektrum des (-)-Dibromphakellins (**19**) erhalten.<sup>[169]</sup> Das von Fattorusso et al. berichtete Longamid A (**107**) zeigt zwei negative Cotton-Effekte bei  $\lambda = 233$  und 207 nm. Dem asymmetrischen Zentrum wurde dementsprechend die *S*-Konfiguration zugewiesen. Die *S*-Stereochemie des Cyclooroidins (**24**), das 2000 aus *Agelas oroides* isoliert wurde, wurde in derselben Weise bestimmt.<sup>[36]</sup> Wie unsere Untersuchung zeigt, sind die CD-Spektren von Dibromphakellin (**19**, s. unten) und Longamid A (**107**) jedoch kaum vergleichbar. Man würde zur erneuten Analyse eine enantiomerenreine Probe des allerdings leicht racemisierenden Naturstoffs benötigen.

Die CD-Spektren des Longamids A (**107**) und des Cyclooroidins (**24**) wurden in Acetonitril aufgenommen. Um Effekte des Lösungsmittels zu überprüfen, wurde das CD-Spektrum des dibromierten acetylierten Dipyrrolopyrazinons **225** auch in Acetonitril aufgenommen. Beide Kurven zeigen zwar ähnliche Profile, in Trifluorethanol wurden jedoch Spektren mit einer besseren Auflösung erhalten, die einfacher zu interpretieren sind (s. unten). In Acetonitril wurde nur ein einziger positiver Cotton-Effekt zentriert um  $\lambda = 273$  nm beobachtet.

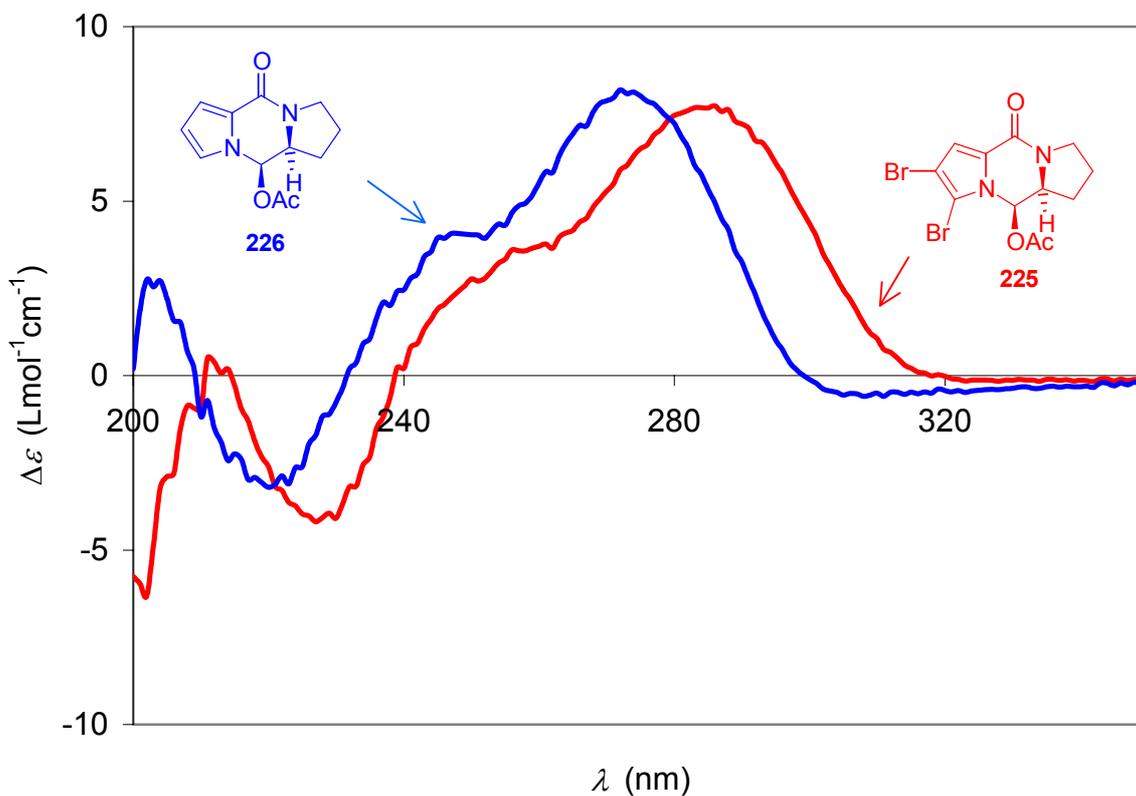
Der Effekt von Trifluorethanol auf die CD-Spektren von Peptiden<sup>[172]</sup>, DNA<sup>[173]</sup>, Oligosacchariden<sup>[174]</sup>, und weiteren Makromolekülen ist intensiv untersucht worden. Nur wenige Beispiele von kleinen Molekülen sind vorhanden. Die Ähnlichkeit zwischen den CD-Spektren des *N,O*-Halbacetals **87** und des acetylierten Dipyrrolopyrazinons **225** deutet allerdings darauf hin, dass Wasserstoffbrücken<sup>[175]</sup> keinen bedeutenden Einfluss besitzen.



**Abbildung 55:** CD-Spektren des dibromierten acetylierten *N,O*-Halbacetals **225** in Trifluorethanol (rote Kurve) und in Acetonitril (blaue Kurve).

### 3.2.2.3 Bromierung

Zur Bestimmung des Einflusses der Bromierung des Pyrrolrings wurden die CD-Spektren der nicht- und dibromierten, acetylierten *N,O*-Halbacetale mit (5*R*, 5*aS*)-Stereochemie gemessen.

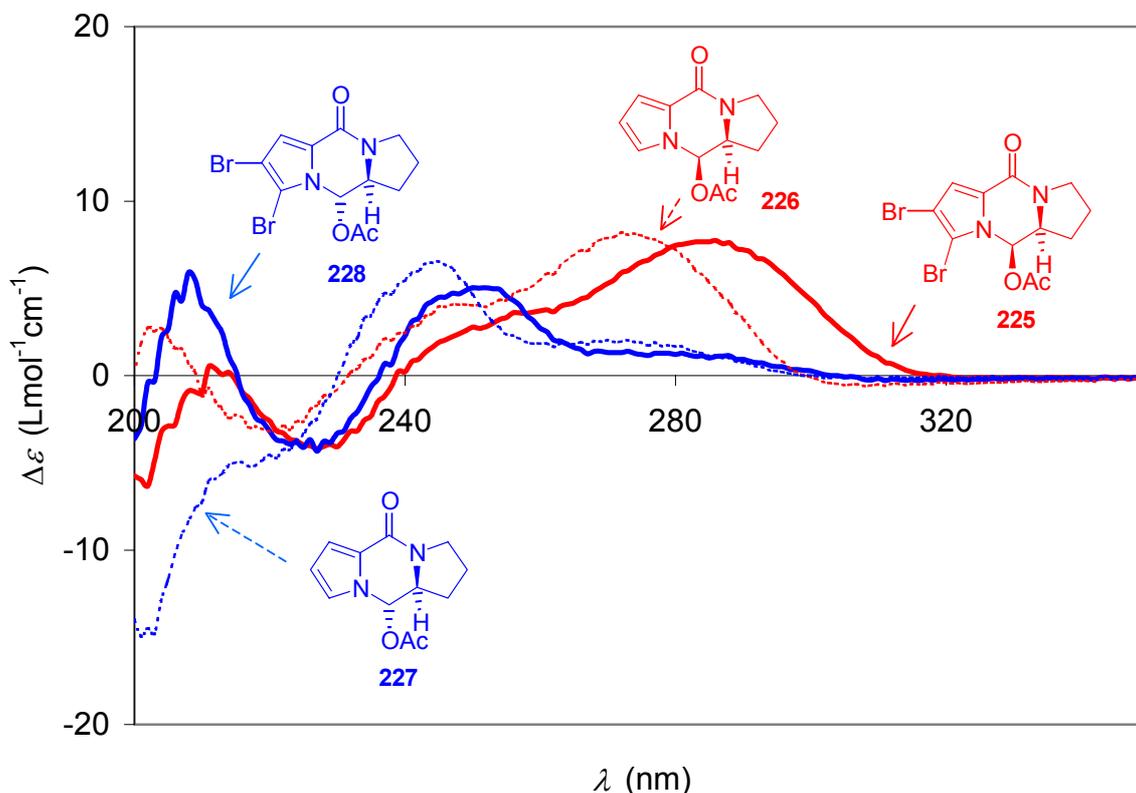


**Abbildung 56:** CD-Spektren der nicht- und dibromierten acetylierten *N,O*-Halbacetale **225** und **226** in Trifluorethanol und hypsochrome Verschiebung beim unbromierten Dipyrrolopyrazinon **226**.

Es zeigt sich, dass das CD-Spektrum des nicht-bromierten, acetylierten *N,O*-Halbacetals **226** m etwa 12 nm hypsochrom verschoben ist. Das Maximum befindet sich nun bei  $\lambda = 272$  nm und die Schulter bei  $\lambda = 247$  nm.

### 3.2.3 Einfluss der Stereochemie

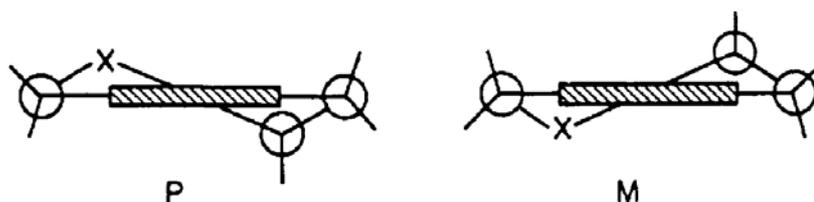
Im nächsten Schritt wurden die CD-Spektren der nicht- bzw. dibromierten, acetylierten *N,O*-Halbacetale **225** bzw. **228** mit (*5R,5aS*)-Konfiguration und **226** bzw. **227** mit (*5S,5aS*)-Konfiguration in Trifluorethanol gemessen.



**Abbildung 57:** CD-Spektren der nicht- bzw. dibromierten acetylierten *N,O*-Halbacetale **226** bzw. **225** mit (*5R, 5aS*)-Konfiguration und **227** bzw. **228** mit (*5S, 5aS*)-Konfiguration in Trifluorethanol.

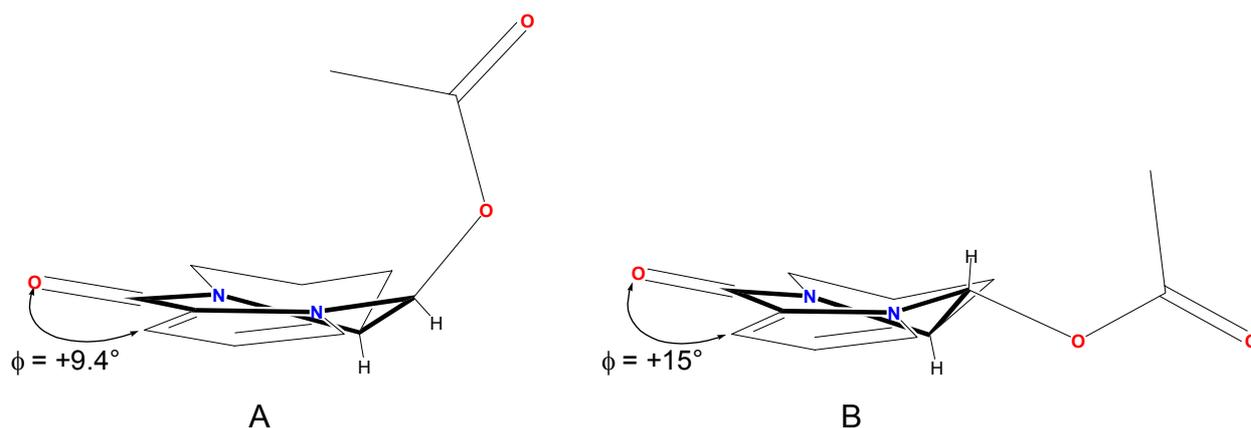
Im Bereich von  $\lambda = 260$  bis  $290$  nm ist die Intensität des positiven Cotton-Effekts der Dipyrrolopyrazinone **227** bzw. **228** mit der (*5S, 5aS*)-Stereochemie gegenüber denen der *5R*-Diastereomere stark zurückgegangen. Der positive Cotton-Effekt um  $\lambda = 250$  nm scheint die *S*-Konfiguration des Brückenkopfs C-5a wiederzugeben, da diese Bande in allen vier CD-Spektren mit einer vergleichbaren Intensität vorhanden ist. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass das CD-Spektrum auf zwei Struktureigenschaften beruht. Die erste wäre die Stereochemie des Kohlenstoffs C-5 in  $\alpha$ -Stellung des Pyrrols, die zweite die Helizität der Pyrrolopyrazinon-Teilstruktur.

In nicht-planaren bi- und tricyclischen Systemen führt positive Helizität zu dominanten positiven  $^1L_b$  Cotton-Effekten, wie es bei 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin festgestellt worden ist.<sup>[176]</sup>



**Abbildung 58:** Helizität von 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin ( $X = \text{CH}_2$ ) und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin ( $X = \text{NH}$ ) verantwortlich für positiven (P) bzw. negativen (M) Cotton-Effekt.

Das nicht-bromierte, acetylierte Dipyrrolopyrazinon **226** und sein (5*S*)-Diastereomer **227** wurden beide mit dem Programm MM2 modelliert. Der Brückenkopf C-5a und die Torsion der Amidgruppe gegenüber dem Pyrrol erzeugen eine positive Helizität bei beiden acetylierten Dipyrrolopyrazinonen **226** und **227**, unabhängig von der Stereochemie des Kohlenstoffs C-5a (Abbildung 59).



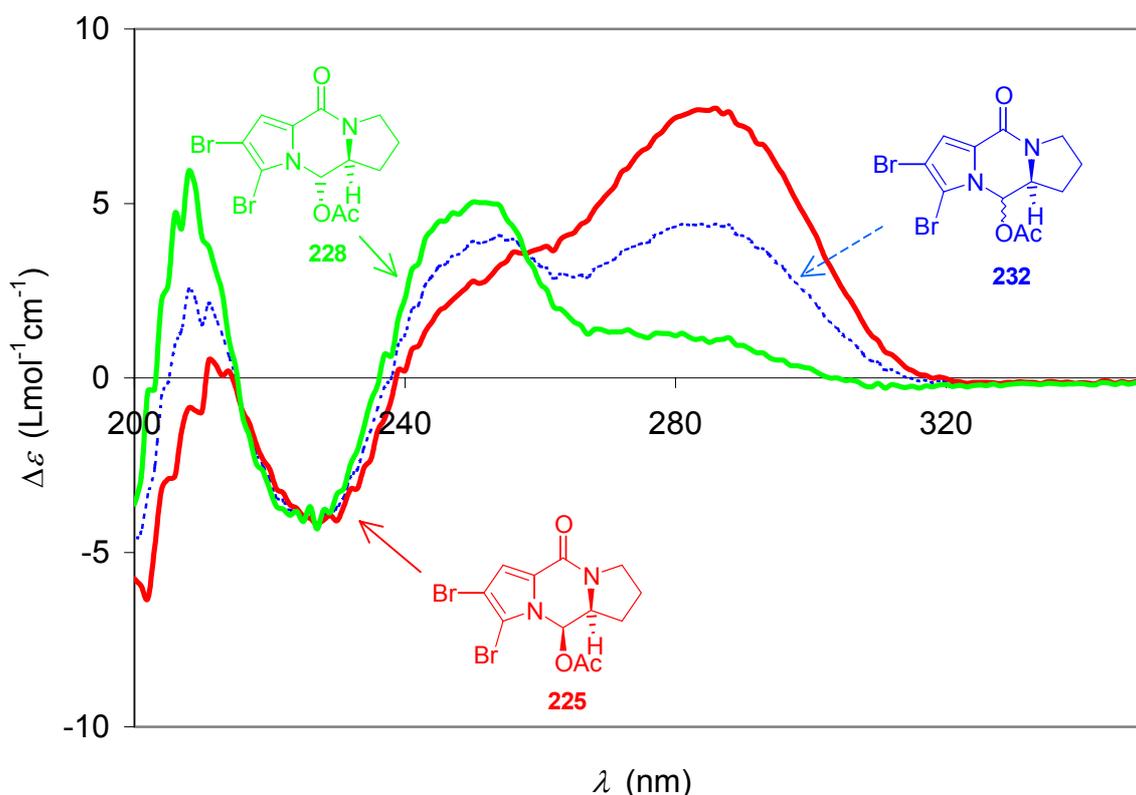
**Abbildung 59:** Positive Helizität der Pyrazinonringe (A) bzw. (B) der nicht-bromierten, diastereomeren Dipyrrolopyrazinone **226** bzw. **227** (Ring B hervorgehoben).

Die Röntgenstrukturanalysen der MTPA-Ester **92**, **92** bzw. des *N,O*-Halbacetals **87** (Abbildung 22, 23) bestätigen jeweils positive Diederwinkel zwischen der Carboxylgruppe des Amids und dem Pyrrol von  $6.9$ ,  $7.7^\circ$  und  $12.5^\circ$ .

Die Helizität scheint auch Einfluss im Bereich von  $\lambda = 260$  nm bis 290 nm zu besitzen. Wenn sich die Acetatgruppe in pseudo-axialer Stellung (Abbildung 59, A) befindet, wird ein starker positiver Cotton-Effekt erhalten. Wenn sich die Acetatgruppe in pseudo-äquatorialer Stellung (Abbildung 59, B) befindet, wird der Cotton-Effekt nicht negativ, sondern nur noch schwach positiv. Dementsprechend ist das Signal um  $\lambda = 275$  nm eine Kombination der Stereochemie von C-5 und der Helizität des Dipyrrolopyrazinon-Systems.

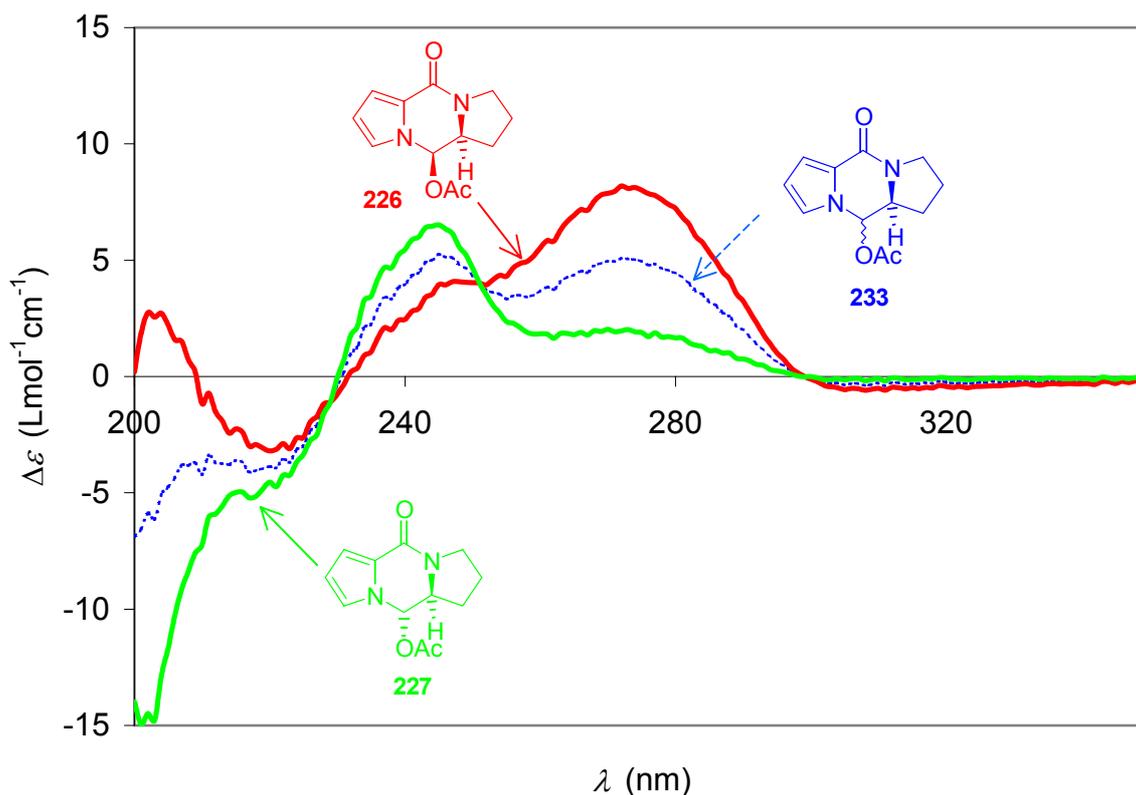
Die Anteile beider Effekte am CD-Spektrum könnten sich additiv verhalten. Es wäre dann möglich, CD-Kurven auch für solche Fälle vorherzusagen, die im Extremfall nur eines der beiden Strukturelemente aufweisen.

Die Summe der CD-Spektren der acetylierten, an Position C-5 epimeren Dipyrrolopyrazinone **232** und **233** sollte bei völliger Unabhängigkeit der Anteile ausschließlich den Effekt der Helizität zeigen. Die Einflüsse der benzylichen Position würden sich aufheben. Abbildung 60 und 61 zeigen die für diesen Fall erwarteten Kurven für die di- und nicht-bromierten Dipyrrolopyrazinone.



**Abbildung 60:** Hypothetisches CD-Spektrum (halbe Summe der Einzelspektren von **225** und **228**) des dibromierten Dipyrrolopyrazinons **232** (1:1-Gemisch beider Diastereomere) und Vergleich mit den experimentellen Spektren von **225** und **228**.

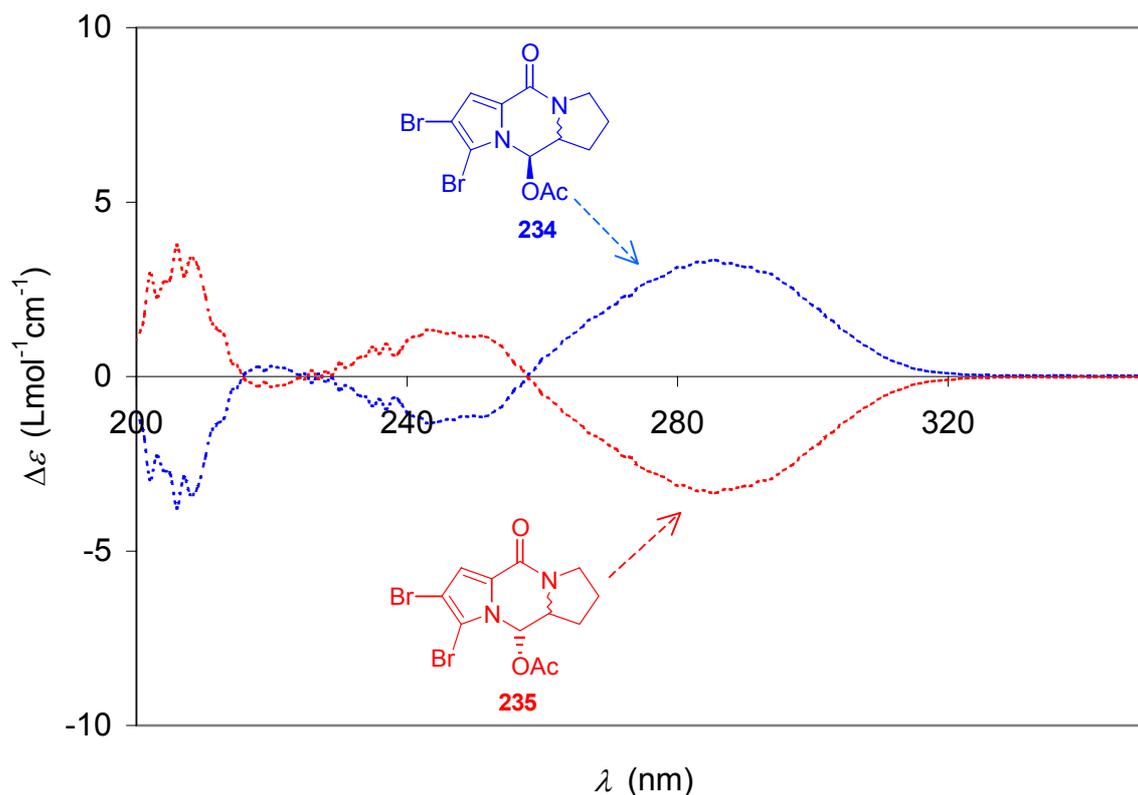
Für das dibromierte Dipyrrolopyrazinon **232** sollte die Helizität zwei positive Maxima gleicher Intensität bei  $\lambda = 254$  und  $282$  nm im CD-Spektrum erzeugen. Für das nicht-bromierte Dipyrrolopyrazinon **233** ergäben sich Maxima bei  $\lambda = 245$  und  $272$  nm (Abbildung 61).



**Abbildung 61:** Hypothetisches CD-Spektrum (halbe Summe der Einzelspektren von **226** und **227**) des nicht bromierten Dipyrrrolopyrazinons **233** (jeweils 1:1-Gemisch beider Diastereomere, beide Enantiomere gezeigt) und Vergleich mit den experimentellen Spektren von **226** und **227**.

Ein für die Aufklärung der absoluten Stereochemie von (-)-Palau'amin (**29**) bedeutenderer Extremfall ist jedoch die Differenz der CD-Spektren, bei der sich der Effekt der Helizität herausmitteln würde und lediglich die Stereochemie an der benzyliischen Position C-5 wiedergegeben wäre. Für die dibromierten Tricyclen sind die als halbe Differenz der CD-Spektren von **225** und **228** errechneten Kurven zueinander enantiomerer (1:1)-Diastereomerengemische in Abbildung 62 zu sehen.

Die CD-Spektren der dibromierten (5*R*)- bzw. (5*S*)-Dipyrrrolopyrazinone **234** bzw. **235** sollten ein Maximum bzw. Minimum bei  $\lambda = 285$  nm besitzen. Die *R*- bzw. *S*-Konfiguration trägt zum Signal um  $\lambda = 243$  nm auch einen negativen bzw. positiven Teil bei. Dieser Einfluss scheint allerdings viel kleiner ( $\Delta\epsilon = 1.3 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) als der von der Helizität verursachte zu sein.



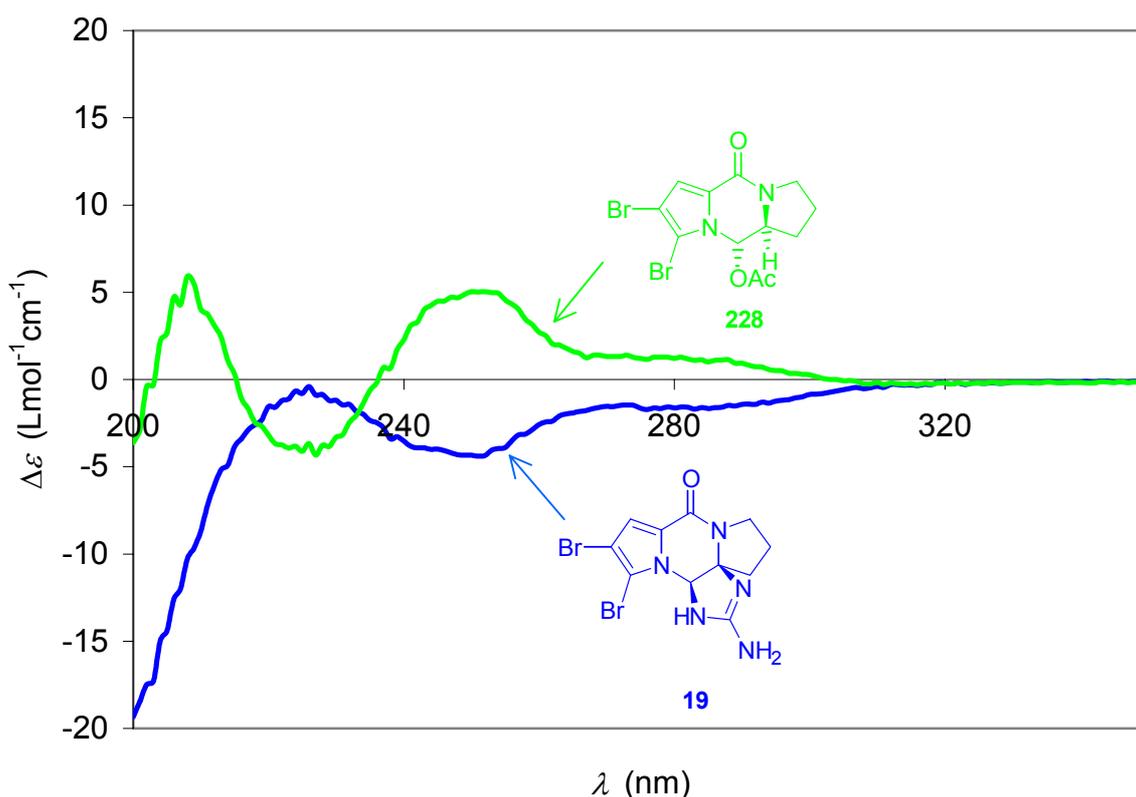
**Abbildung 62:** Hypothetische CD-Spektren, die angenähert nur den Effekt der absoluten Konfiguration von C-5 wiedergeben und als halbe Differenzen der Einzelspektren der dibromierten tricyclischen Dipyrrolopyrazinone **225** und **228** berechnet sind.

Vor der Analyse von (-)-Palau'amin (**29**) sollte nun zunächst überprüft werden, ob die absolute Stereochemie tetracyclischer Pyrrol-Imidazol-Alkaloide wie Dibromphakellin (**19**) mit Hilfe der Interpretation der CD-Spektren der Dipyrrolopyrazinone richtig vorhergesagt werden könnte.

### 3.2.4 (-)-Dibromphakellin

Eine Probe von Dibromphakellin (**19**) mit unbekannter absoluter Stereochemie wurde uns freundlicherweise von Herrn Priv.-Doz. Dr. Matthias Köck (Alfred-Wegener-Institut, Bremerhaven) zur Verfügung gestellt. Dessen CD-Spektrum in Trifluorethanol weist eine schwache negative Bande bei  $\lambda = 285$  nm mit  $\Delta\varepsilon = -1.7$  Lmol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> und ein Minimum  $\lambda = 251$  nm mit  $\Delta\varepsilon = -4.4$  Lmol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> auf.

Negative Helizität sollte den negativen Cotton-Effekt bei  $\lambda = 251$  nm erzeugen. Der Brückenkopf zwischen Ring B, C und D sollte sich oberhalb der Ebene des Pyrrols befinden (Abbildung 58). Die geringe Intensität der CD-Kurve bei  $\lambda = 285$  nm steht im Einklang mit der relativen Stereochemie von Dibromphakellin (**19**), die derjenigen des (5*S*,5*aS*)-Tricyclus **228** entspricht, welcher ein oberhalb 240 nm fast spiegelbildliches CD-Spektrum zeigt (Abbildung 63).



**Abbildung 63:** CD-Spektren des Naturstoffs (-)-Dibromphakellin (**19**) und des Dipyrrlopyrazinons **228** mit korrespondierender relativer Stereochemie in Trifluorethanol.

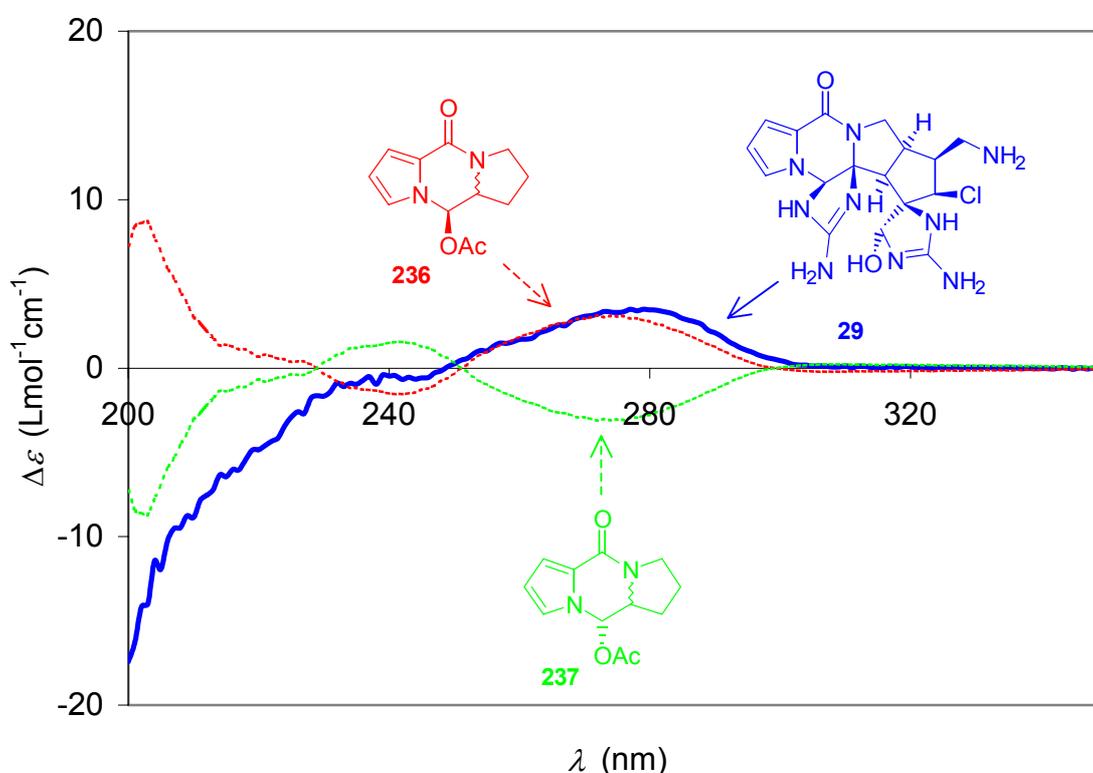
Die Messung des Drehwerts des untersuchten Dibromphakellins (**19**) ergab  $-185^\circ$  ( $c = 3.3$  mg/mL, Methanol) und bestätigte die vorhergesagte, zu **228** inverse Stereochemie.

---

Der Aminoimidazolinring D des Dibromphakellins (**19**) scheint oberhalb von 240 nm kaum Einfluss auf die chiroptischen Eigenschaften zu haben. Die Acetylierung der exocyclischen Aminogruppe des Rings D und die Umwandlung zum Hydrochlorid verursachten ebenfalls keine Änderung des Vorzeichens der Cotton-Effekte.<sup>[177]</sup> Es zeigte sich erneut, dass die Pyrrolopyrazinoneteilstruktur die chiroptischen Eigenschaften oberhalb  $\lambda = 230$  nm bestimmt.

### 3.3 Aufklärung der absoluten Stereochemie von (-)-Palau'amin

(-)-Palau'amin (**29**) wurde 1993 aus *Stylotella aurantium* in 0.01 % Ausbeute (Trockenmasse) isoliert.<sup>[44]</sup> Die relative Stereochemie wurde durch 2D-NMR-Experimente aufgeklärt. Kristalle konnten auch vom Monoacetylderivat nicht erhalten werden. 1998 schlugen jedoch Kinnel, Scheuer et al. vor, dass der Ring D dieselbe Stereochemie wie (-)-Dibromphakellin (**19**) besitzt.<sup>[178]</sup> Diese Schlussfolgerung bezog sich auf die Tatsache, dass ein positiver Cotton-Effekt um  $\lambda = 270$  nm und zwei negative Cotton-Effekte um  $\lambda = 230$  und 210 nm bei in Methanol gemessenen CD-Spektren sowohl von Monobromphakellin<sup>[31]</sup>, als auch Palau'amin (**29**) vorhanden sind.



**Abbildung 64:** Simulation des experimentellen CD-Spektrums des nur schwach helicalen Palau'amins (**29**) durch Berechnung der Differenz der CD-Spektren der nicht bromierten Dipyrrolopyrazinone **236** und **237** (Erläuterung s. Abbildung 62).

Die Konformationsanalyse (MM2) von Palau'amin (**29**) mit der von Kinnel und Scheuer vorgeschlagenen Stereochemie lieferte im Unterschied zu Dibromphakellin (**19**) einen sehr kleinen Diederwinkel von ungefähr  $2^\circ$  bzw.  $0^\circ$  zwischen dem Pyrrol und der Amidgruppe. Ursache ist die im Unterschied zu Dibromphakellin (**19**) vorliegende Anellierung des Rings E. Im Bereich oberhalb von  $\lambda = 230$  nm wird das CD-Spektrum

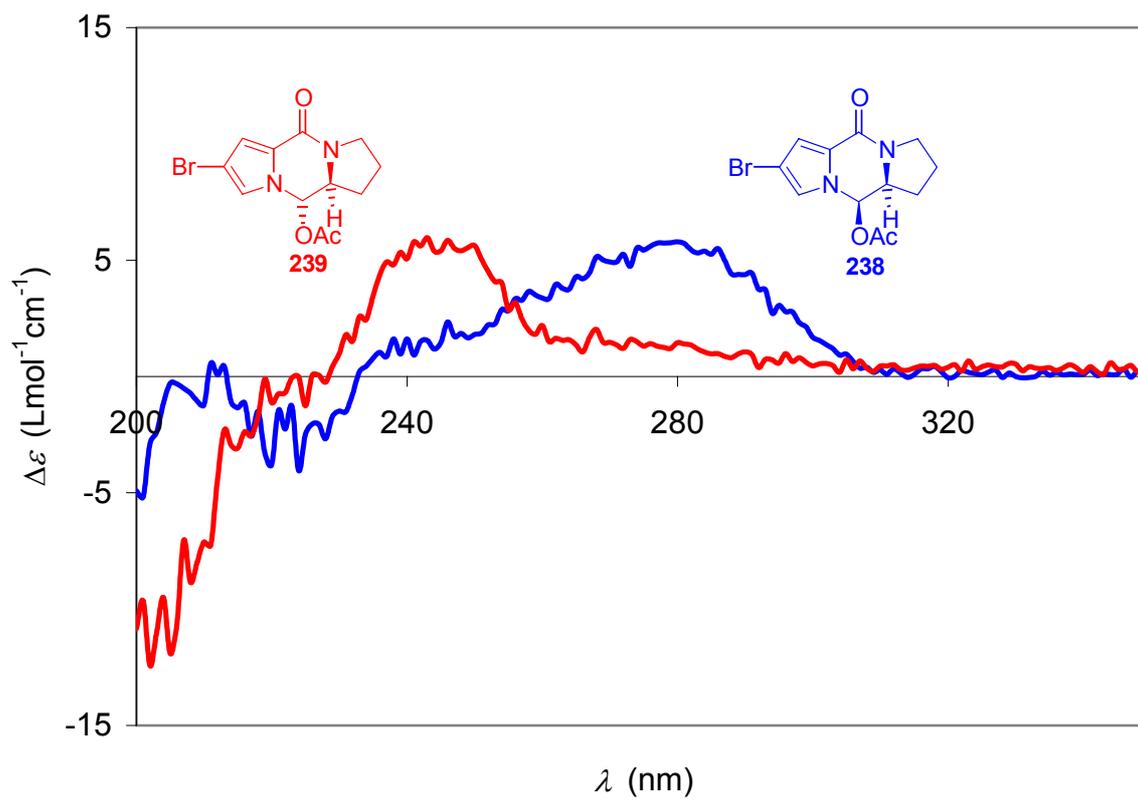
des (-)-Palau'amins (**29**) also wahrscheinlich nur von der Stereochemie des Kohlenstoffs in  $\alpha$ -Stellung des pyrrolischen Stickstoffs bestimmt.

Das CD-Spektrum des freundlicherweise durch Prof. Robin Kinnel (Hamilton College, New York) zur Verfügung gestellten (-)-Palau'amins (**29**) wurde in Trifluorethanol aufgenommen. Wie in Methanol ist ein Maximum bei  $\lambda = 278$  nm vorhanden. Im Bereich um  $\lambda = 250$  nm ist  $\Delta\varepsilon$  nur noch leicht positiv.

Der Naturstoff Palau'amin (**29**) ist nicht bromiert. Es wurde also, wie für die dibromierten ABC-Tricyclen bereits erläutert, die Differenz der CD-Spektren der nicht bromierten acetylierten Dipyrrolopyrazinone **226** und **227** ermittelt. Diese Kurve sollte den CD-Spektren hypothetischer Dipyrrolopyrazinone **236** bzw. **237** mit herausgemittelter Helizität entsprechen und angenähert nur den Effekt des stereogenen Zentrums C-5 zeigen. Abbildung 64 zeigt, dass auf diese Weise eine sehr gute Simulation des experimentellen CD-Spektrums von Palau'amin (**29**) gelingt.

Ein positiver Cotton-Effekt um  $\lambda = 279$  nm kann nur erhalten werden, wenn der Aminoimidazolinring (Ring D) oberhalb der Ebene des AB Ringsystems steht. Auf diese Weise wird die absolute Stereochemie des Naturstoffs Palau'amin erstmals eindeutig bestimmt. Es ist bemerkenswert, wie genau das Differenzspektrum der nicht-bromierten, diastereomeren Dipyrrolopyrazinone **226** und **227** oberhalb von 235 nm mit dem des strukturell viel komplexeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloids übereinstimmt.

Sharma berichtete für die durch Isolierung gewonnenen Naturstoffe Mono- und Dibromphakellin (**19**) bei gleichen optischen Drehwerten entgegengesetzte Vorzeichen der CD-Extrema. Die im Rahmen dieser Dissertation synthetisierten, monobromierten ABC-Analoga verhalten sich dagegen entsprechend den nicht- und den dibromierten Tricyclen. CD-Spektren der monobromierten acetylierten Dipyrrolopyrazinone **238** und **239** wurden in Trifluorethanol aufgenommen.<sup>[179]</sup> Die Kurven zeigen ähnliche Profile wie die nicht- und dibromierten Analoga **225-228**.



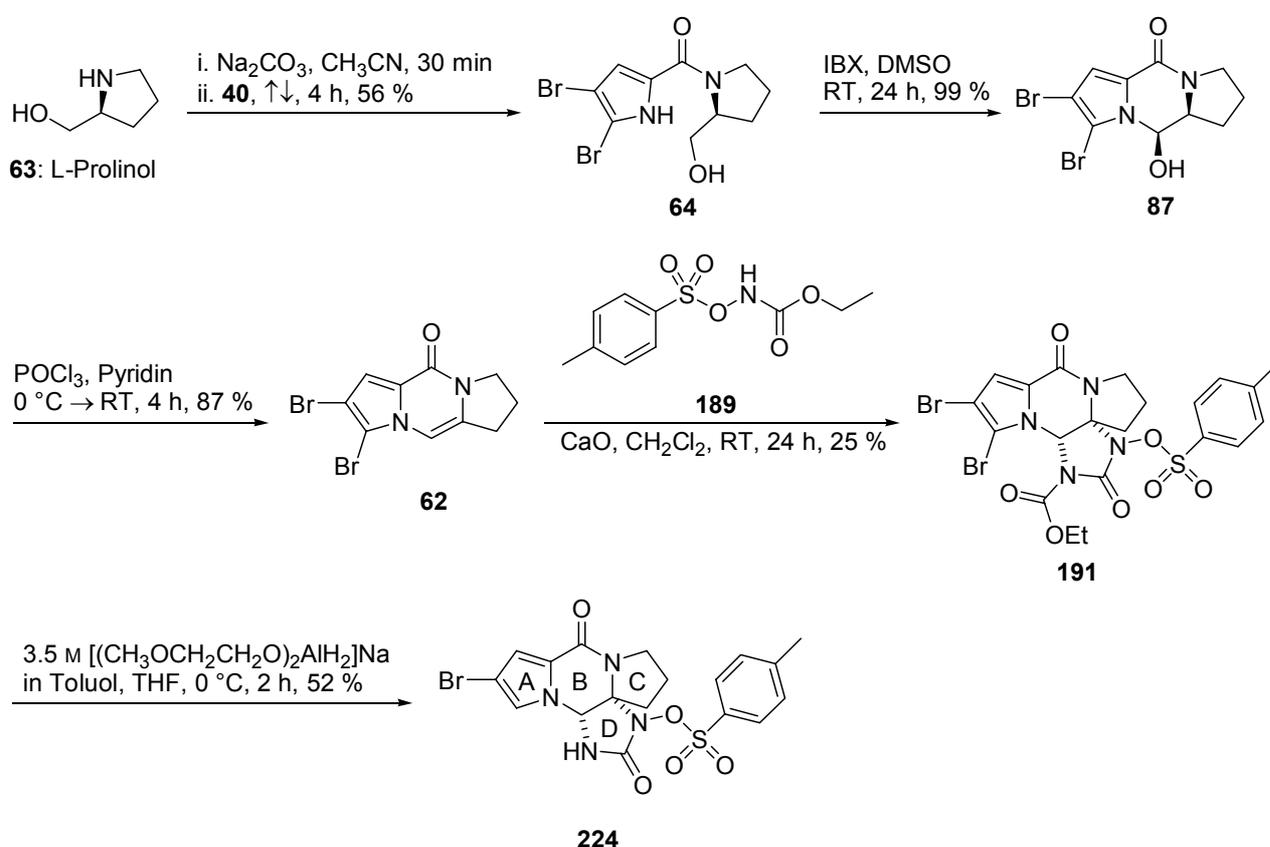
**Abbildung 65:** Ungeglättete CD-Spektren der monobromierten acetylierten Dipyrrolopyrazinone **238** und **239** in Trifluorethanol.

### III ZUSAMMENFASSUNG

Die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide bilden eine Familie von etwa 90 Naturstoffen, die ausschliesslich aus Meeresschwämmen isoliert worden sind. Eine wichtige Untergruppe bilden die cyclischen Monomeren des Oroidins (**14**). Zu diesen gehört das in *Phakellia mauritiana* gefundene, cytotoxische Dibromphakellstatin (**20**), welches eine grosse Herausforderung an den Synthetiker repräsentiert. Die Struktur weist ein gespanntes tetracyclisches System mit benachbarten tertiären und quaternären stereogenen Zentren auf, an die jeweils zwei Stickstoff-Atome gebunden sind.

Besondere Bedeutung gewinnt das ABCD-System als Teilstruktur des immunsuppressiven Naturstoffs Palau'amin (**29**), dessen absolute Stereochemie vor den Resultaten dieser Dissertation noch immer unbekannt war und dessen Synthese z. B. von Overman et al. erforscht wird.

- Stufenarmer Zugang zum Grundgerüst von Dibromphakellstatin (**20**)



**Schema 68:** 5-stufiger Zugang zu *N*-geschütztem, racemischem Monobromphakellstatin **224**.

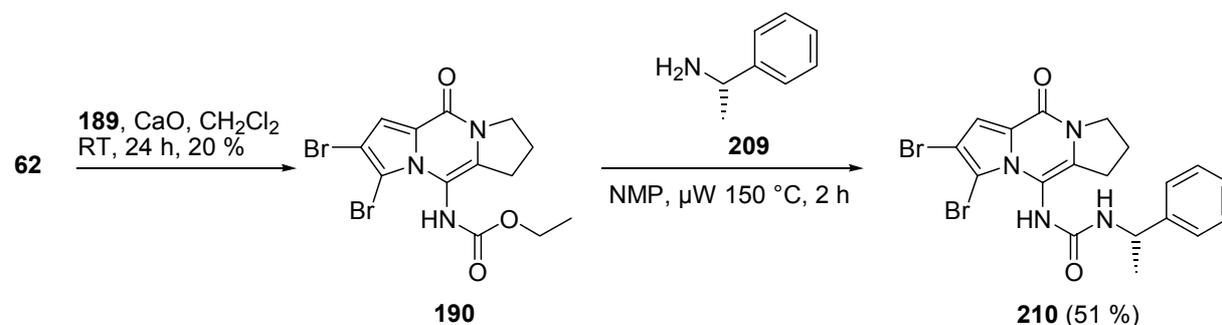
Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein neuartiger, unabhängiger Zugang zu an einem Stickstoffatom noch geschütztem Dibromphakellstatin (**20**) entwickelt. Ausgehend von L-Prolinol (**63**) wurde als einziges Diastereomer das dibromierte *N,O*-Halbacetal **87**, welches das tricyclische Grundgerüst von Dibromphakellstatin (**20**) aufweist, in zwei Stufen synthetisiert.

Nach Eliminierung von Wasser wurde das unsymmetrische Dipyrrolopyrazinon **62** erhalten, dessen Reaktivität gegenüber Elektrophilen systematisch erforscht wurde. Als Schlüsselschritt der Synthese erwies sich die neuartige Umsetzung des Dipyrrolopyrazinons **62** mit *N*-Tosyloxyethylcarbammat (**189**) in Gegenwart von heterogener Base zum tetracyclischen Grundgerüst von Dibromphakellstatin (**20**). Reduktion mit Red-Al lieferte das *N*-monogeschützte Monobromphakellstatin **224**.

Das *N,O*-Halbacetal **87** lieferte das bisher erste Beispiel diastereomerer MTPA-("Mosher")-Ester, deren Konformation im Kristall für beide Fälle erfaßt werden konnte. Nur der (*R*)-MTPA-Ester **92** nimmt die allgemein angenommene Vorzugskonformation ein, die in vielen Fällen der Aufklärung der absoluten Stereochemie sekundärer Alkohole zugrunde liegt.

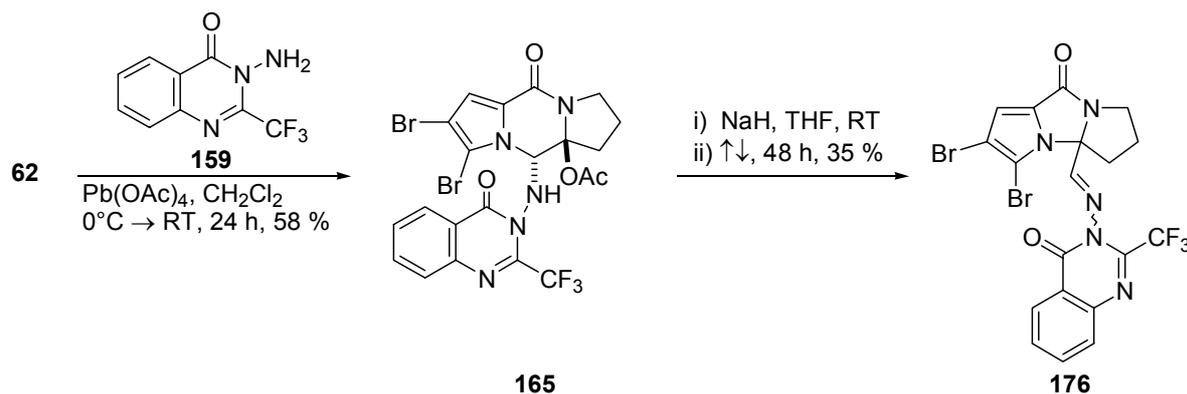
- Umsetzungen des Dipyrrolopyrazinons **62** mit Stickstoff-Elektrophilen

In mehreren der gefundenen Reaktionen der Acyl-Enamid-Teilstruktur wird zunächst deren Nukleophile der  $\beta$ -Position (C-10) und nachfolgend die resultierende Elektrophilie eines Acyliminiumions (C-10a) genutzt. Es wurde z. B. beobachtet, dass direkt das Vinylcarbammat **190** erhalten werden kann, welches sich im Mikrowellen-Reaktor leicht in den chiralen Vinylharnstoff **210** überführen ließ. Aufgrund der viel größeren Spannung des ABCD-Ringsystems ließ sich **210** allerdings unter keinerlei Bedingungen cyclisieren.



**Schema 69:** Direkter Zugang zum Vinylharnstoff **210**.

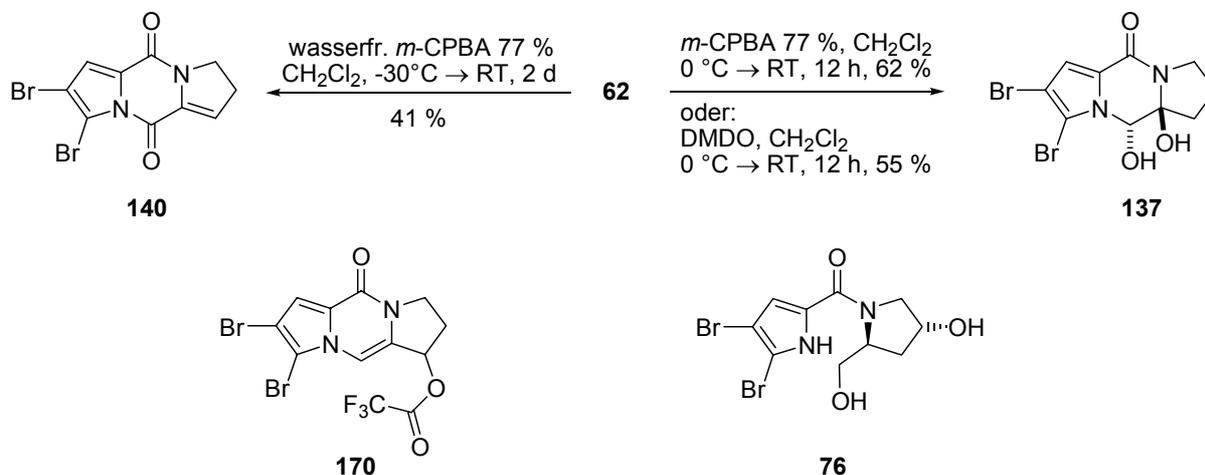
Ähnlich reagierte das Atkinson-Reagenz **159**, wobei allerdings der Eintritt eines externen Nukleophils in die Position C-10a folgte. Interessanterweise konnte ausgehend vom Hydrazin **165** unter basischen Bedingungen und Eliminierung von Essigsäure eine Ringverengung zum Dipyrroloimidazolion **176** erreicht werden, welches einem bisher nicht beobachteten Modus der Cyclisierung von "Prä-Oroidin" (**18**), einer mutmaßlichen Biosynthese-Vorstufe von Oroidin, entspräche. Die Strukturaufklärung von **176** gelang mit Hilfe von  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ -HMBC-Experimenten.



**Schema 70:** Ringkontraktion zum Dipyrroloimidazolion **176**.

- Oxygenierte Synthese-Intermediate

Es lag nahe, auch die Oxygenierung des Dipyrrolopyrazinons **62** zu untersuchen. Reaktion mit *m*-CPBA lieferte, abhängig von der Anwesenheit von Wasser, das Diol **137** oder aber das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Diketopiperazin **140**. Die relative Stereochemie von **137** stimmt wahrscheinlich mit der der durch Röntgenstrukturanalyse bestimmten, 10a-O-methylierten Verbindung **138** überein.

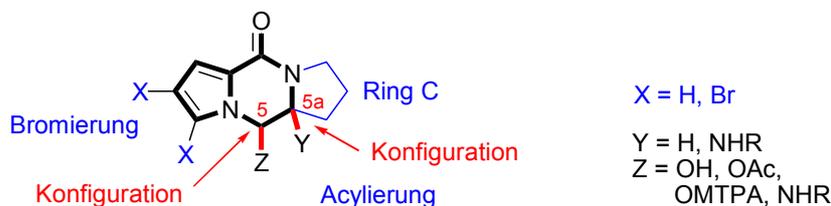


**Schema 71:** Oxygenierte Synthese-Intermediate **76**, **137**, **140** und **170**.

Austin et al. schlugen 2003 ein ähnliches Diol im Rahmen ihrer Retrosynthese von Palau'amin (**29**) vor, für welches **137** die erste Präzedenz liefert. Analoge, oxybromierte Produkte wurden durch Behandlung mit NBS in Anwesenheit von Alkoholen erhalten, erwiesen sich aber als nicht stabil. Das Allyltrifluoacetat entstand bei Behandlung von **170** mit Trifluoressigsäure. Als Vorstufen Ring-C-oxygenierter Dipyrrlopyrazinone wurden auch die von 4-Hydroxyprolinol zugänglichen AC-Systeme erhalten.

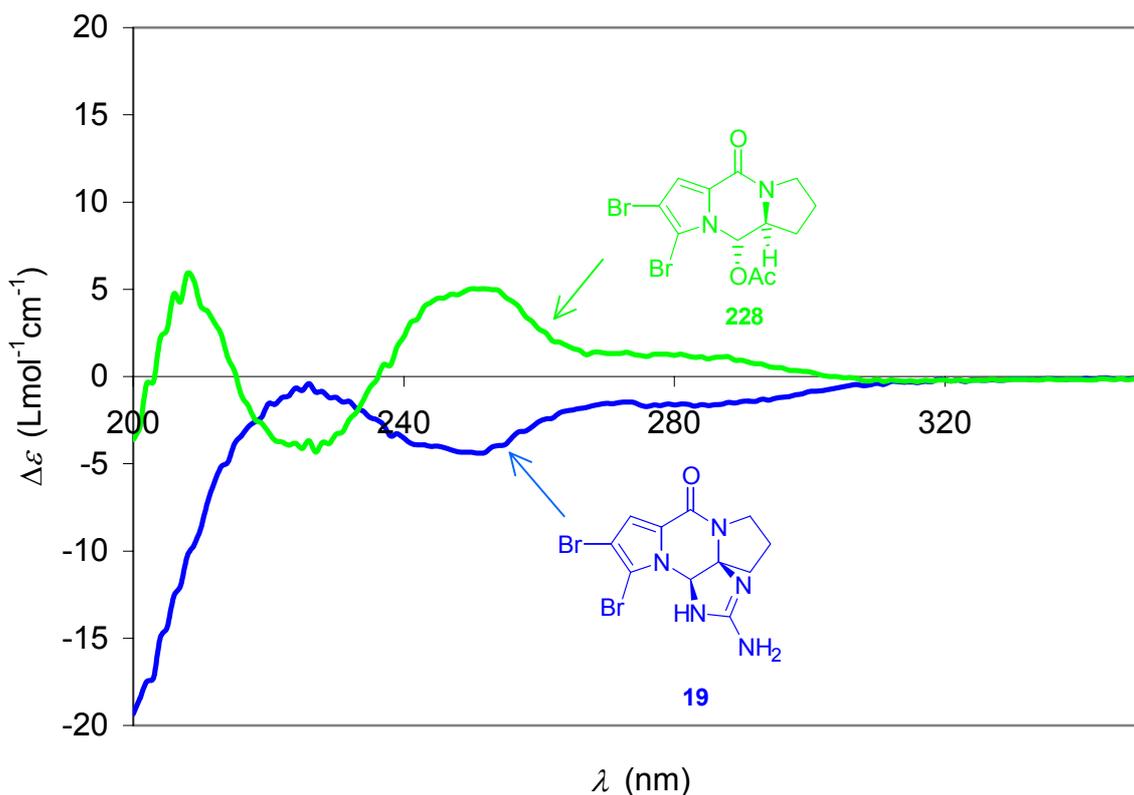
- Chiroptische Eigenschaften bi- und tricyclischer Pyrrolopyrazinone

Der Zugang zu in verschiedener Weise funktionalisierten, partiell hydrierten Dipyrrlopyrazinonen eröffnete erstmals die Möglichkeit, CD-Spektren dieses Verbindungstyps systematisch zu analysieren. Dies ist von besonderer Bedeutung für die Erforschung der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide vom Phakellin-Typ, zu denen auch das immunsuppressive Palau'amin (**29**) mit unbekannter absoluter Stereochemie gehört. Modellbetrachtungen zeigten zunächst, dass die Helizität der Pyrrolopyrazinon-Teilstruktur nur durch die Konfiguration an C-5a bestimmt ist. Es gelang, den überlagernden Einfluß der Konfiguration am benachbarten, in Benzylstellung zum Pyrrolring befindlichen stereogenen Zentrums C-5 auf das experimentelle CD-Spektrum vorherzusagen.



**Abbildung 66:** Strukturvariationen des ABC-Grundgerüsts zur systematischen Untersuchung seiner chiroptischen Eigenschaften.

Stehen die Substituenten des tricyclischen Ringsystems auf derselben Seite von Ring B, so ergibt sich ein Maximum bei 252 nm (dibromierte Verbindungen, abgeleitet von L-Prolin (**35**)) mit einer benachbarten Schulter bei 285 nm. Bei Anordnung auf entgegengesetzten Seiten ist der Cotton-Effekt bei 285 nm am intensivsten.



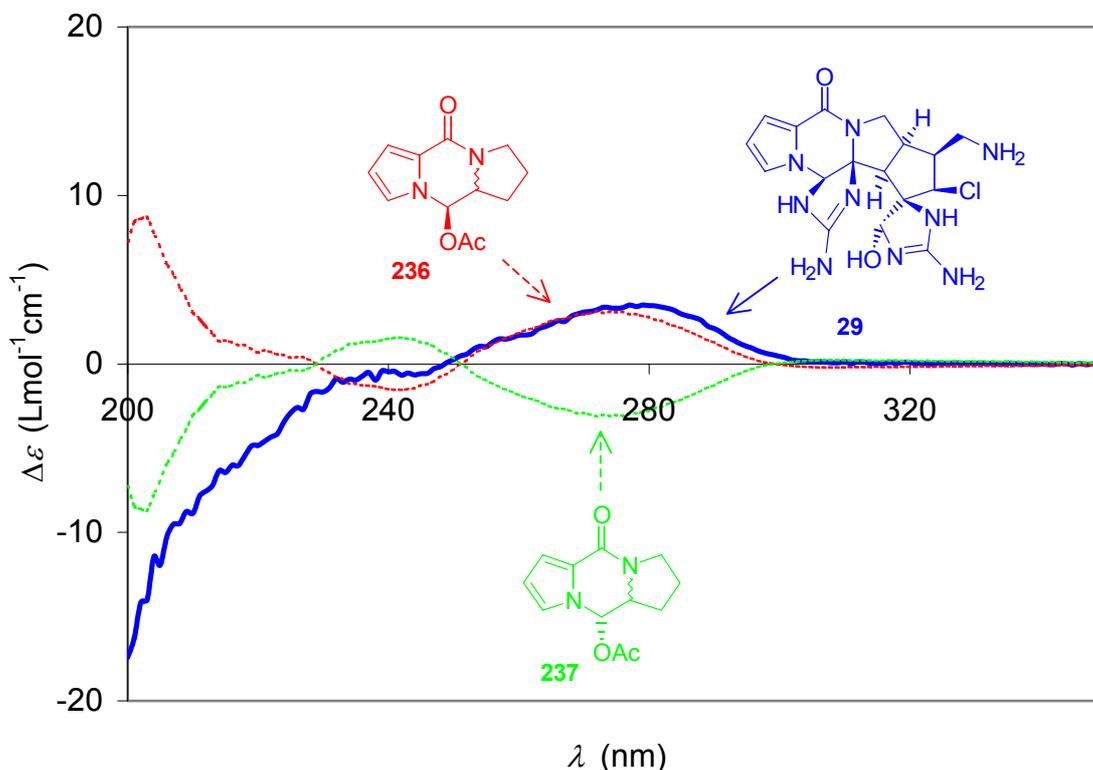
**Abbildung 67:** CD-Spektren des Naturstoffs (-)-Dibromphakellin (**20**) und des Dipyrrolopyrazinons **228** mit korrespondierender relativer Stereochemie in Trifluorethanol.

Wie genau die Vorhersage des CD-Spektrums des Naturstoffs (-)-Dibromphakellin (**20**) auf Basis der Modellverbindungen oberhalb von etwa 240 nm ist, zeigt Abbildung 67. Debromierung des Pyrrolrings führt lediglich zu einer hypsochromen Verschiebung der CD-Banden. Das CD-Spektrum ist oberhalb von 240 nm nahezu unabhängig von der Natur der Heterosubstituenten an C-5, selbst wenn mit chiralen Mosher-Acylresten funktionalisiert wird.

- Absolute Stereochemie von (-)-Palau'amin (**29**).

Das hexacyclische Pyrrol-Imidazol-Alkaloid Palau'amin (**29**) weist im Unterschied zur verwandten Struktur von (-)-Dibromphakellin (**20**) einen zusätzlichen, an Ring C annelierten Fünfring auf. Dadurch verschwindet die Helizität des Pyrrolopyrazinon-Systems nahezu vollständig. Da beide diastereomeren, nicht bromierten ABC-Tricyclen **228** und **227** synthetisch zugänglich waren, konnte durch Subtraktion der CD-Spektren der Anteil der Helizität rechnerisch eliminiert werden. Man erhielt ein CD-Spektrum

welches nur noch den Anteil des stereogenen Zentrums in der zum Pyrrol benzylichen Position wiedergeben sollte und, oberhalb von 240 nm, sehr genau mit dem experimentellen CD-Spektrum des Naturstoffs (-)-Palau'amin (**29**) übereinstimmt. Es kann der Schluß gezogen werden, dass das Aminoalkohol-Kohlenstoffatom von Palau'amin (**29**) (*R*)-Konfiguration besitzt. Damit wurde ein seit 1993 bestehendes Problem gelöst.



**Abbildung 68:** Simulation des experimentellen CD-Spektrums des nur schwach helicalen Palau'amins (**29**) durch Berechnung der Differenz der CD-Spektren der nicht bromierten Dipyrrolopyrazinone **236** und **237**.

Zu Beginn dieser Dissertation existierte lediglich die biomimetische Synthese von *rac*-Dibromphakellin (**19**) von Foley und Büchi. Der im Rahmen dieser Arbeit gefundene, kurze Zugang zum Tetracyclus von Dibromphakellistatin (**20**) erweitert das methodische Repertoire auf dem Gebiet der Synthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide. Die Annelierung des Imidazolidinon-Systems an den ABC-Tricyclus ist mit einer deutlichen Verstärkung der Spannung des Ringsystems verbunden, war nicht zu erwarten und wurde erstmals gefunden. Sollte es gelingen, eine enantioselektive Variante dieser Reaktion auszuarbeiten, wäre die Synthese deutlich kürzer als die 2003 von Romo et al. publizierte, 19-stufige Sequenz zum bisher nicht als Naturstoff gefundenen (+)-Dibromphakellistatin (**20**).

## IV EXPERIMENTELLER TEIL

### 1 Analytik, Geräte, Messbedingungen; Arbeitsmethoden

**Schmelzpunkte** wurden mit dem Apparat der Fa. Reichert oder dem IA 9100 Series Electrothermal bestimmt und sind nicht korrigiert.

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

**NMR-Spektren** wurden mit den Geräten Bruker WM-250 (250 MHz für  $^1\text{H}$  und 63 MHz für  $^{13}\text{C}$ ), Bruker WM-360 (360 MHz für  $^1\text{H}$  und 90.5 MHz für  $^{13}\text{C}$ ) und Varian VRX 400S (400 MHz für  $^1\text{H}$ , 100 MHz für  $^{13}\text{C}$  und 40 MHz für  $^{15}\text{N}$ ), jeweils bei 300 K durchgeführt (außer andere Spezifizierung). Die chemische Verschiebung  $\delta$  wird in ppm angegeben und erfolgt bezogen auf den internen Lösungsmittelstandard ( $\text{CHCl}_3$ : 7.26/  $\text{CDCl}_3$ : 77.0,  $\text{CHD}_2\text{SOCD}_3$ : 2.49/  $\text{DMSO-}d_6$ : 39.7), auf TMS und Formamid ( $\text{HCO}^{15}\text{NH}_2$ : -277). Die Signalzuordnung erfolgt aufgrund von  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ - und  $^1\text{H}, ^{15}\text{N}$ -HMBC Experimenten. Die Multiplizitäten werden mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), qi (Quintuplett), se (Sextett) und m (Multiplet) bezeichnet, verbreiterte Signale zusätzlich mit br. gekennzeichnet. Austauschbare Signalzuordnungen sind durch #, \* und ° gekennzeichnet.

**Massenspektren** wurden mit den Ionisierungsverfahren EI und FAB mit den Spektrometern Varian MAT-311 A, Finnigan MAT95Q und SM 1 B Varian MAT erhalten. Angegeben sind die Massenzahlen  $m/z$  in u, die relativen Intensitäten in % und teilweise die Fragmentierung. Bei hochaufgelösten Massen werden zusätzlich die Summenformel und die berechnete Masse des Molekülions angegeben.

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

**UV/Vis-Spektren** wurden mit Hewlett-Packard HP-8452A und Perkin-Elmer Lambda-16 UV Spektrometern angefertigt. Die Wellenlänge  $\lambda$  der Absorptionsmaxima wird in nm angegeben.

**Elementaranalysen** wurden mit einem Foss-Heraeus Vario EL Apparat von der Mikroanalytischen Abteilung des Pharmazeutisch-Chemischen Institutes der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und vom Mikrochemischen Labor des Departments Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München bestimmt.

**CD-Spektren** wurden an einem ISA Jobin-Yvon CD 6 Dichrometer aufgezeichnet.

**Röntgenstrukturanalysen** wurden in der strukturchemischen Abteilung der Institute für Organische Chemie bzw. für Anorganische Chemie der LMU angefertigt.

### **Chromatographische Methoden**

**Dünnschichtchromatographie** wurde an Kieselgel 60-Fertigkarten F<sub>254</sub> an Aluminiumfolien der Fa. Merck durchgeführt. Nachweis der Zonen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge  $\lambda=254$  nm. Aminogruppen wurden zusätzlich durch Eintauchen in eine 1% Lösung von Ninhydrin in EtOH, Hydroxygruppen in eine ges. Lösung von KMnO<sub>4</sub> in Aceton und anschließender Wärmebehandlung detektiert.

**Flashchromatographie** wurde nach der Methode von W. C. Still durchgeführt.<sup>[180]</sup> Die jeweiligen Eluenten werden angegeben.

**Säulenchromatographie** wurde an Kieselgel der Korngröße 63-200  $\mu\text{m}$  der Firma Merck ohne Druck durchgeführt.

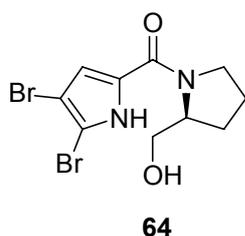
## 2 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.2.1

### 2.1 Dibromierte Derivate

#### 2.1.1 AC-Ringsystem

##### 2.1.1.1 aus L-Prolinol (63)

#### (4,5-Dibrom-1H-pyrrol-2-yl)-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-methanon (64).



Eine Lösung von L-Prolinol (**63**) (4.20 mL, 42.6 mmol, 1.1 Äq.) in CH<sub>3</sub>CN (250 mL) wurde mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.98 g, 75.3 mmol, 1.9 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zunächst 30 min weitergerührt. Dann wurde das Keton **40** (14.50 g, 39.4 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Nach 4stdg. Erhitzen unter Rückfluß ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und trennte das überschüssige Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein brauner Rückstand erhalten, der durch Flashchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (2:8)) gereinigt wurde. Das Kupplungsprodukt **64** (7.70 g, 56 %) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

**Schmp.** 81-82 °C.

**DC** [Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton (6:4)]: *R<sub>f</sub>* = 0.33.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -30^{\circ}$  (*c* = 6.9 mg/mL, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  = 1.85-2.20 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.60-3.90 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH), 4.40-4.55 (m, 1H, NCH), 4.94 (br. s, 1H, OH), 6.60 (s, 1H, HC=C), 11.56 (br. s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 62.9 MHz):  $\delta$  = 25.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 49.4 (NCH<sub>2</sub>), 62.1 (NCH), 65.9 (CH<sub>2</sub>OH), 99.8 (BrC=CH), 106.4 (BrC=CBr), 116.1 (HC=C), 126.7 (HC=C), 160.8 (CO).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 350/352/354 (3/6/3) [M<sup>+</sup>], 319/321/323 (4/8/4), 250/252/254 (3/6/3), 222/224/226 (3/6/3), 197 (2), 71 (9), 70 (100), 42 (7), 40 (6).

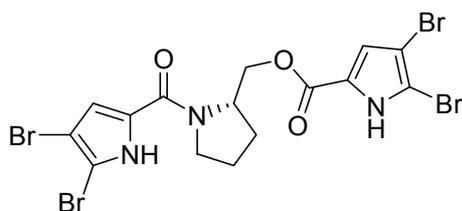
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3387 cm<sup>-1</sup>, 3147, 2953, 2877, 1589, 1442, 1266, 1184, 1044, 977, 823, 750.

**UV** (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 282 (4.34), 234 (4.07), 198 (4.25).

**EA** für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (352.0): ber. C 34.12, H 3.44, N 7.96  
gef. C 34.16, H 3.64, N 7.72.

Nebenprodukt der Reaktion:

**4,5-Dibrom-1H-pyrrol-2-carbonsäure-(S)-1-(4,5-dibrom-1H-pyrrol-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-ylmethylester (65).**



**65**

Der Ester **65** (4.16 g, 18 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 220 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/TMP (7:3)]:  $R_f = 0.68$ .

$[\alpha]_D^{23} = -56^\circ$  ( $c = 2.0$  mg/mL, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 250 MHz):  $\delta = 1.75$ -2.10 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.60-3.80 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.25-4.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.42-4.60 (m, 1H, NCH), 6.81 (s, 1H, HC=C), 6.91 (s, 1H, HC=C), 12.68 (br. s, 1H, NH), 13.18 (br. s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 63 MHz):  $\delta = 24.2$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 48.1 (NCH<sub>2</sub>), 56.4 (NCH), 63.6 (CH<sub>2</sub>O), 98.2 (BrC=CH), 99.1 (BrC=CH), 105.2 (BrC=CBr), 107.8 (BrC=CBr), 114.8 (HC=C), 117.4 (HC=C), 123.6 (HC=C), 127.5 (HC=C), 158.6 (COO, CO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 599/601/603/605/607 (0.6/2.6/3.6/2.4/0.6) [M<sup>+</sup>], 332/334/336 (1/2/1), 320/322/324 (0.6/1.1/0.5), 319/321/323 (5/10/5), 250/252/254 (3/6/3), 222/224/226 (1/2/1), 83 (13), 70 (100).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3253$  cm<sup>-1</sup>, 3127, 2954, 2873, 2673, 2367, 1700, 1597, 1440, 1403, 1190, 979, 751, 617.

**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 278 (4.31), 231 (4.09).

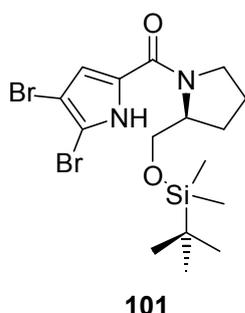
**HRFABMS** ber. für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H 599.7769, gef. 599.7768.

**EA** (602.9): ber. C 29.88, H 2.17, N 6.97  
gef. C 30.12, H 2.20, N 6.83.

Verseifung von **65**:

Eine Suspension von **65** (13.50 g, 22.4 mmol, 1 Äq) in MeOH (500 mL) wurde mit NaOH (4.48 g, 112.0 mmol, 5 Äq) versetzt und anschließend 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit 2N Salzsäure aufgenommen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dreimal extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und eingengt. Der braune Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton (1:1)) gereinigt. **64** wurde als farbloser Feststoff in 83 % Ausbeute erhalten.

**[(S)-2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-(4,5-dibrom-1H-pyrrol-2-yl)-methanon (101)**



Eine Lösung des Alkohols **64** (1.50 g, 4.26 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (15 mL) wurde mit Imidazol (0.35 g, 5.11 mmol, 1.2 Äq.) und TBDMSCl (0.77 g, 5.11 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt, dann am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in AcOEt aufgenommen, mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Reinigung mit Flashchromatographie (AcOEt) wurde der geschützte Alkohol **101** (1.89 g, 95 %) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 98 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f = 0.63$ .

$[\alpha]_D^{23} = -56^\circ$  ( $c = 4.6$  mg/mL, MeOH).

Gemisch aus zwei Rotameren:

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 0.00/0.03$  (s, 2H/s, 4H, SiCH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.82-2.00 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.01-2.20 (m, 2H, NCHCH<sub>2</sub>), 3.60-3.70 (m, 1H, NCHH), 3.72-3.90 (m, 3H, NCHH, OCH<sub>2</sub>), 4.32/4.46 (s, 0.3H/s, 0.7H, NCH), 6.58/6.72 (s, 0.7H/s, 0.3H, BrC-CH), 11.07/11.20 (s, 0.1H/s, 0.6H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = -5.4/-5.3$  (SiCH<sub>3</sub>), 18.2 (SiC), 25.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.4 (NCHCH<sub>2</sub>), 49.0 (NCH<sub>2</sub>), 59.9 (NCH), 62.8 (OCH<sub>2</sub>), 99.5 (BrC-CH), 105.5 (BrC-CBr), 115.3 (BrC-CH), 127.3 (C-CH), 158.9 (CO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 464/466/468 (0.4/0.8/0.4) [M<sup>+</sup>], 407/409/411 (42/100/42), 329/331 (18/18), 252 (15), 156 (12), 70 (43).

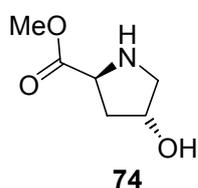
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3429  $\text{cm}^{-1}$ , 3158, 2954, 2929, 2857, 1593, 1443, 1258, 1105, 1003, 978, 837, 777, 669, 615.

**UV** ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 276 (4.09), 232 (3.73).

**HREIMS** ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$  465.0208, gef. 465.0209.

### 2.1.1.2 aus (2S, 4R)-Hydroxyprolin (73)

**(2S,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (74).**<sup>[181]</sup>



Eine Lösung der (2S,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure (**73**) (10.00 g, 76.33 mmol; 1.0 Äq.) in Methanol (100 mL) wurde mit  $\text{SOCl}_2$  (6.16 ml, 84.87 mmol, 1.1 Äq.) unter Stickstoff bei 0 °C versetzt. Die farblose Suspension wurde dann 2.5 h zum Rückfluss erhitzt. Man

ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen und gab Diethylether dazu, wobei ein weißer Niederschlag ausfiel, der abfiltriert wurde. Der Feststoff wurde dann mit Diethylether gewaschen und über Nacht im Vakuum getrocknet. **74** (12.24 g, 88 %) wurde in Form farbloser Kristalle erhalten.

**Schmp.** 172-173 °C.

**DC** [Kieselgel,  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3/\text{wässr. NH}_3$  (60:40:1)]:  $R_f$  = 0.63

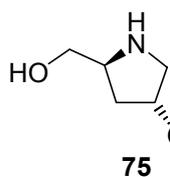
$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  = -25° ( $c$  = 16 mg/mL,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz):  $\delta$  = 2.19 (ddd,  $^2J$  = 14.2 Hz,  $^3J$  = 10.2, 4.2 Hz, 1H,  $\text{NHCHCHH}$ ), 2.39 (ddd,  $^2J$  = 14.2 Hz,  $^3J$  = 8.0, 2.4 Hz, 1H,  $\text{NHCHCHH}$ ), 3.31 (dd,  $^2J$  = 12.6 Hz,  $^3J$  = 1.0 Hz, 1H,  $\text{NHCHH}$ ), 3.42 (dd,  $^2J$  = 12.6 Hz,  $^3J$  = 3.6 Hz, 1H,  $\text{NHCHH}$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.57-4.62 (m, 2H,  $\text{NHCH}$ ,  $\text{CHOH}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 100 MHz):  $\delta$  = 36.7 ( $\text{NHCHCH}_2$ ), 53.5 ( $\text{NHCH}_2$ ), 53.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.2 ( $\text{NHCH}$ ), 69.4 ( $\text{CHOC}$ ), 170.2 ( $\text{CO}$ ).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 146 (3) [ $\text{M}^+$ ], 101 (5), 87 (6), 86 (100), 69 (10), 68 (29).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3326  $\text{cm}^{-1}$ , 2958, 2705, 1742, 1443, 1283, 1246, 1076, 1027, 903, 638.

**(3R,5S)-5-Hydroxymethyl-pyrrolidin-3-ol (75).**<sup>[65]</sup>

Der Methylester **74** (8.00 g, 44 mmol, 1.0 Äq.) und LiBH<sub>4</sub> (4.7 g, 220 mmol, 5.0 Äq.) wurden in trockenem THF (240 mL) suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde 2 h zum Rückfluss erhitzt. Unter Eiskühlung wurde das überschüssige LiBH<sub>4</sub> mit 6N Salzsäure (96 mL) hydrolysiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit siedendem Isopropanol extrahiert und heiß filtriert. Das Filtrat wurde dann mit Ethylacetat (2.5 L) verdünnt, wobei ein Niederschlag ausfiel, der abfiltriert wurde. 2.80 g reines Produkt **75** wurden erhalten. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde mit Chloroform extrahiert. Die Suspension wurde abgesaugt und weitere 2.25 g reines Produkt wurden erhalten. **75** (5.05 g, 75 %) wurde als farbloses Pulver isoliert.

**Schmp.** 120-122 °C.

**DC** [Kieselgel, MeOH/CHCl<sub>3</sub>/ wässr. NH<sub>3</sub> (60:40:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.83.

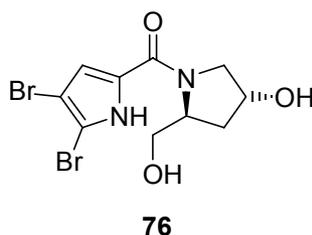
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +61^\circ$  (*c* = 19 mg/mL, H<sub>2</sub>O).

**<sup>1</sup>H-NMR** (D<sub>2</sub>O, 400 MHz):  $\delta$  = 1.84 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 14.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.4, 4.3 Hz, 1H, NHCHCH<sub>H</sub>), 2.02 (tdd, <sup>2</sup>*J* = 14.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H, NHCHCH<sub>H</sub>), 3.20 (td, <sup>2</sup>*J* = 12.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.6 Hz, 1H, NHCH<sub>H</sub>), 3.27 (dd, <sup>2</sup>*J* = 12.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.9 Hz, 1H, NHCH<sub>H</sub>), 3.59 (dd, <sup>2</sup>*J* = 12.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>HOH), 3.80 (dd, <sup>2</sup>*J* = 12.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.6 Hz, 1H, CH<sub>H</sub>OH), 3.88 (dddd, <sup>3</sup>*J* = 10.4, 7.2, 6.8, 3.6 Hz, 1H, NHCH<sub>H</sub>), 4.52-4.56 (m, 1H, CHOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (D<sub>2</sub>O, 100 MHz):  $\delta$  = 34.8 (NHCH<sub>C</sub>H<sub>2</sub>), 52.7 (NHCH<sub>2</sub>), 59.8 (NHCH), 60.8 (CH<sub>2</sub>OH), 69.6 (CHOH).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 118 (100) [M<sup>+</sup>+H].

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3422 cm<sup>-1</sup>, 3361, 3091, 2982, 1629, 1390, 1313, 1050, 974, 552.

**(4,5-Dibrom-1H-pyrrol-2-yl)-((2S,4R)-4-hydroxy-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-methanon (76)**

Hydroxyprolinol **75** (1.00 g, 6.50 mmol, 1.0 Äq.) und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.80 g, 16.98 mmol, 2.6 Äq.) wurden in CH<sub>3</sub>CN (100 ml) suspendiert. Nach 20 min wurde das Trichlormethylketon **40** (2.18 g, 5.89 mmol, 0.9 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 8 h zum Rückfluss erhitzt. Das

Lösungsmittel wurde dann abgesaugt und am Rotationsverdampfer entfernt. Der gelbbraune Rückstand wurde säulenchromatographisch (MeOH/CHCl<sub>3</sub> (1:9)) gereinigt. **76** (0.76 g, 51 %) wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

**Schmp.** 145 °C (Zers.).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.35.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -54° (*c* = 5 mg/mL, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 1.80-1.90 (m, 1H, NCHCH<sub>H</sub>), 1.91-2.02 (m, 1H, NCHCH<sub>H</sub>), 3.48-3.64 (m, 3H, CH<sub>2</sub>OH+NCH<sub>H</sub>), 3.64-3.76 (m, 1H, NCH<sub>H</sub>), 4.20-4.30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.30-4.40 (m, 1H, NCH), 4.70-4.80 (m, 1H, OH), 4.85-4.95 (m, 1H, OH), 6.64 (s, 1H, BrC-CH), 12.60 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): δ = 35.4 (NCHCH<sub>2</sub>), 57.5 (NCH<sub>2</sub>), 58.2 (NCH), 61.2 (CH<sub>2</sub>OH), 68.8 (CHOH), 97.8 (CBr-CH), 104.6 (CBr-CBr), 114.6 (CBr-CH), 127.8 (CH=C), 159.2 (CO).

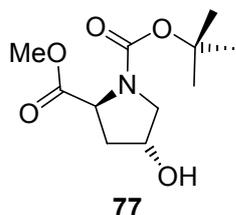
**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 366/368/370 (3/6/3) [M<sup>+</sup>], 335/337/339 (7/13/7), 250/252/254 (7/14/7), 172/174 (3/3), 99 (3), 87 (4), 86 (100), 68 (4), 41 (2).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3402 cm<sup>-1</sup>, 2948, 1591, 1446, 1183, 1060, 980, 754, 614.

**UV** (MeOH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 277 (4.14), 229 (3.91).

**HREIMS** ber. für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 365.9215, gef. 365.9231.

**(2S,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-2-methylester (77).**<sup>[181]</sup>



Eine Lösung des Amins **74** (1.2 g, 8.3 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.4 mL) wurde mit NEt<sub>3</sub> und Di-*tert*-butyldicarbonat (2.2 g, 10 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach 12 h wurde die Lösung dreimal mit 1N KHSO<sub>4</sub>-Lösung, mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, mit 10% Zitronensäure und mit ges. Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde dann über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. **77** (2.0 g, 90 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.:** 75-76 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f = 0.45$ .

$[\alpha]_D^{23} = -74^\circ$  ( $c = 6.9$  mg/mL, MeOH).

Hauptrotamer (2/3):

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.39$  (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.00-2.06 (m, 0.7H, NCHCH<sub>H</sub>), 2.25-2.32 (m, 1H, NCHCH<sub>H</sub>), 2.67 (d, <sup>3</sup> $J = 3.3$  Hz, 0.7H, CHO<sub>H</sub>), 3.50-3.55 (m, 0.7H, NCH<sub>H</sub>), 3.57-3.61 (m, 0.7H, NCH<sub>H</sub>), 3.71 (s, 2H, OCH<sub>3</sub>), 4.37 (t, <sup>3</sup> $J = 8.0$  Hz, 0.7H, CH<sub>C</sub>COOCH<sub>3</sub>), 4.44-4.52 (m, 0.7H, CH<sub>H</sub>OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 28.3$  (CH<sub>3</sub>), 39.1 (NCH<sub>C</sub>H<sub>2</sub>), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 54.68 (N<sub>C</sub>H<sub>2</sub>), 58.0 (CH<sub>C</sub>COOCH<sub>3</sub>), 69.4 (CHOH), 80.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 154.0 (NCO), 173.6 (COO).

Nebenrotamer (1/3):

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.44$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06-2.09 (m, 0.3H, NCHCH<sub>H</sub>), 2.20-2.25 (m, 0.3H, NCHCH<sub>H</sub>), 2.57 (d, <sup>3</sup> $J = 3.3$  Hz, 0.3H, CHO<sub>H</sub>), 3.40-3.45 (m, 0.3H, NCH<sub>H</sub>), 3.61-3.64 (m, 0.3H, NCH<sub>H</sub>), 3.72 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 4.42 (t, <sup>3</sup> $J = 8.0$  Hz, 0.3H, CH<sub>C</sub>COOCH<sub>3</sub>), 4.44-4.48 (m, 0.3H, CH<sub>H</sub>OH).

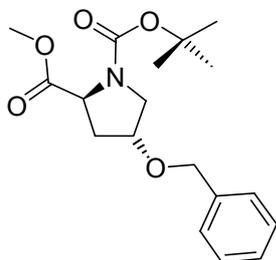
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 28.4$  (CH<sub>3</sub>), 38.5 (NCH<sub>C</sub>H<sub>2</sub>), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 54.74 (N<sub>C</sub>H<sub>2</sub>), 57.5 (CH<sub>C</sub>COOCH<sub>3</sub>), 70.1 (CHOH), 80.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 154.5 (NCO), 173.4 (COO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 246 (0.04) [M<sup>+</sup>+H], 245 (0.16) [M<sup>+</sup>], 227 (0.25), 186 (23), 144 (33), 130 (64), 86 (100), 68 (15), 57 (94), 41 (18).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3442$  cm<sup>-1</sup>, 2974, 2954, 2929, 2882, 1741, 1663, 1425, 1366, 1322, 1293, 1198, 1162, 1030, 982, 942, 848, 780, 649, 575, 454.

**HREIMS** ber. für C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>+H 246.1341, gef. 246.1323.

**(2S,4R)-4-Benzoyloxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-tert-butylester-2-methylester (78).**<sup>[182]</sup>



**78**

Eine Lösung des Methylesters **77** (1.00 g, 4.08 mmol, 1 Äq.) in DMF (6 mL) wurde zuerst mit NaH (60% in Mineralöl, 195 mg, 4.89 mmol, 1.2 Äq.) und dann mit Benzylbromid (0.59 mL, 4.89 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach 24 h wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (AcOEt/TMP (6:4)) gereinigt. Der Benzylether **78** (714 mg, 52 %) wurde als farbloses Öl isoliert.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f = 0.50$ .

$[\alpha]_D^{23} = -40^\circ$  ( $c = 8.1$  mg/mL, MeOH).

Hauptrotamer (2/3):

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.41$  (s, 6H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.01-2.10 (m, 0.7H, NCHCHH), 2.35-2.44 (m, 0.7H, NCHCHH), 3.56-3.64 (m, 0.7H, NCHH), 3.67-3.73 (m, 0.7H NCHH), 3.72 (s, 2H, OCH<sub>3</sub>), 4.36 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 0.7H, NCH), 4.44-4.56 (m, 1.3H, OCH<sub>2</sub>), 4.15-4.20 (m, 0.7H, CHO), 7.26-7.38 (m, 3.3H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 28.2$  (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.7 (NCHCH<sub>2</sub>), 51.3 (NCH<sub>2</sub>), 52.0 (OCH<sub>3</sub>), 58.0 (NCH), 71.1 (OCH<sub>2</sub>), 76.0 (CHO), 80.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126.9 (C-2,6), 127.6 (C-4), 128.5 (C-3,5), 137.7 (C-1), 153.8 (NCOO), 173.6 (COOCH<sub>3</sub>).

Nebenrotamer (1/3):

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.45$  (s, 3H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.03-2.11 (m, 0.3H, NCHCHH), 2.32-2.40 (m, 0.3H, NCHCHH), 3.54 (dd, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, 0.3H, NCHH), 3.58-3.65 (m, 0.3H, NCHH), 3.73 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>) 4.43 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 0.3H, NCH), 4.44-4.56 (m, 0.3H, OCH<sub>2</sub>), 4.17-4.22 (m, 0.3H, CHO), 7.26-7.38 (m, 1.7H, Ar-H).

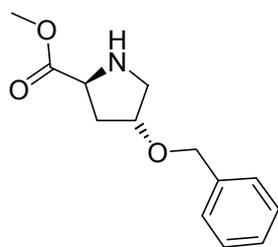
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 28.4$  (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.5 (NCHCH<sub>2</sub>), 51.9 (NCH<sub>2</sub>), 52.2(OCH<sub>3</sub>), 57.6 (NCH), 71.2 (OCH<sub>2</sub>), 76.8 (CHO), 80.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.0 (C-2,6), 127.5 (C-4), 127.8 (C-3,5), 137.8 (C-1), 154.4 (NCOO), 173.3 (COOCH<sub>3</sub>).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 336 (0.07) [M<sup>+</sup>+H], 276 (9), 220 (61), 176 (100), 129 (25), 91 (78), 68 (18), 57 (67), 41 (15).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3484$  ( $\text{cm}^{-1}$ ), 2978, 1748, 1694, 1455, 1436, 1367, 1258, 1159, 1124, 896, 739, 699, 552.

**UV** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \varepsilon$ ) = 205 (3.96).

**HREIMS** ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5 + \text{H}$  336.1811, gef. 336.1797.



**79**

**(2S,4R)-4-Benzoyloxy-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (79).**

Das Boc-geschützte Amin **78** (522 mg, 1.49 mmol, 1 Äq.) wurde mit 3M HCl-Dioxan-Lösung (3 mL, 8.96 mmol, 6 Äq.) versetzt. Nach 2stdg. Rühren wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das freie Amin **79** (223 mg, 63 %) wurde als gelbes Öl erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1)]:  $R_f = 0.71$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -6^\circ$  ( $c = 23.5$  mg/mL, MeOH).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 2.23$ - $2.33$  (m, 1H, NCHCHH), 2.48 (dd,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H, NCHCHH), 3.51-3.58 (m, 1H, NHCHH), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78-3.88 (m, 1H, NHCHH), 4.29-4.34 (m, 1H, CHOBn), 4.45 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H, OCHH), 4.54 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H, OCHH), 4.50-4.60 (m, 1H, CHCOOCH<sub>3</sub>), 7.26-7.35 (m, 5H, Ar-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 37.8$  (NCHCH<sub>2</sub>), 50.5 (NCH<sub>2</sub>), 53.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.3 (CHCOOCH<sub>3</sub>), 71.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 76.0 (CHOBn), 127.8 (C-2,6), 127.9 (C-4), 128.5 (C-3,5), 136.9 (C-1), 168.5 (COO).

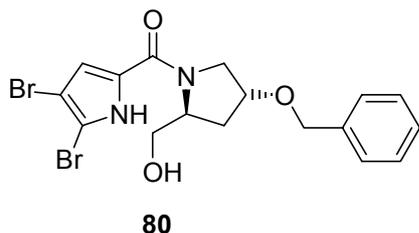
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 236 (0.08) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 176 (100), 129 (12), 101 (11), 91 (92), 68 (13), 42 (4).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3401$   $\text{cm}^{-1}$ , 2924, 2723, 1748, 1633, 1454, 1442, 1355, 1258, 1074, 1043, 1029, 918, 739, 700, 596.

**UV** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \varepsilon$ ) = 206 (3.85).

**HREIMS** ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3 + \text{H}$  236.1287, gef. 236.1281.

**((2S,4R)-4-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-(4,5-dibrom-1H-pyrrol-2-yl)-methanon (80).**



Eine Lösung des Esters **79** (2.45 g, 10.4 mmol, 1 Äq.) in THF (70 mL) wurde mit LiBH<sub>4</sub> (1.35 g, 62.4 mmol, 6 Äq) bei 0 °C unter Stickstoff versetzt. Nach 24stdg. Rühren wurde das überschüssige LiBH<sub>4</sub> mit Wasser (70 mL) hydrolysiert. Das Lösungsmittel wurde am

Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) extrahiert. Das gelbliche Öl wurde durch Flashchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)) gereinigt. Der entsprechende Alkohol (1.30 g, 6.28 mmol, 1.1 Äq.) in Acetonitril (100 mL) wurde mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.14 g, 10.8 mmol, 1.9 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zunächst 30 min weitergerührt. Dann wurde das Keton **40** (2.10 g, 5.7 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Nach 4stdg. Erhitzen unter Rückfluß ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und trennte das überschüssige Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ab. Nach Entfernen des CH<sub>3</sub>CN wurde brauner Rückstand erhalten. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (AcOEt). Der Alkohol **80** (271 mg, 22 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 55 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]: *R<sub>f</sub>* = 0.42.

$[\alpha]_D^{23} = -54^\circ$  (*c* = 10.2 mg/mL, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.80 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 13.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H, NCHCHH), 2.27 (dddd, <sup>2</sup>*J* = 12.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.0, 3.0, 1.6 Hz, 1H, NCHCHH), 3.65 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 1H, CHHOH), 3.72 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.4 Hz, 1H, NCHH), 3.80-3.91 (m, 2H, CHHOH, NCHH), 4.21-4.26 (m, 1H, CHOBn), 4.46 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.1 Hz, 1H, OCHHPh), 4.52-4.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH+NCH), 4.58 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.1 Hz, 1H, OCHHPh), 6.48 (s, 1H, BrC-CH), 7.26-7.36 (m, 5H, Ph), 9.94 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  = 33.6 (NCHCH<sub>2</sub>), 54.8 (NCH<sub>2</sub>), 61.3 (NCH), 66.4 (CH<sub>2</sub>OH), 71.2 (OCH<sub>2</sub>Ph), 77.2 (CHOBn), 100.1 (CBr-CH), 105.9 (CBr-CBr), 115.7 (CBr-CH), 126.4 (CH=C), 127.6 (C-2,6), 128.0 (C-4), 128.5 (C-3,5), 137.6 (C-1), 160.8 (CO).

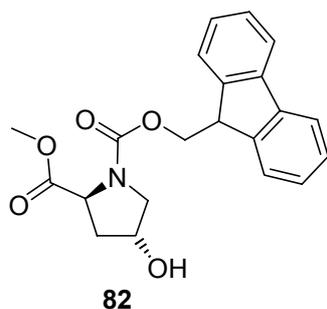
**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 456/458/460 (0.5/0.5/0.3) [M<sup>+</sup>], 438/440/442 (0.8/1.6/0.7), 426/428/430 (1/2/1), 425/427/429 (5/11/5), 350/352/354 (6/9/4), 250/252/254 (7/14/7), 176 (100), 91 (38).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3430 \text{ cm}^{-1}$ , 2929, 1597, 1439, 1360, 1136, 1071, 978, 817, 751, 613.

**UV** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 277 (4.14), 229 (3.91).

**HREIMS** ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$  455.9684, gef. 455.9697.

**(2*S*,4*R*)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-(9*H*-fluoren-9-ylmethyl)-ester-2-methylester (**82**).<sup>[183]</sup>**



Zu einer Lösung von **74** (1.35 g, 7.40 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-Methylmorpholin (0.75 g, 7.40 mmol, 1 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) wurde *N*-(9*H*-Fluoren-2-ylmethoxycarbonyloxy)-succinimid (**81**) (2.50 g, 7.40 mmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C gegeben. Die Suspension wurde zunächst 1 h bei 0 °C und anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der ölige Rückstand in AcOEt (300 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 10%iger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (300 mL), 10%iger Zitronensäurelösung (300 mL) und ges. Kochsalzlösung (300 mL) gewaschen. Die Lösung wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. **82** (2.37 g, 87 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f = 0.44$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -57^\circ$  ( $c = 14.9 \text{ mg/mL}$ , MeOH).

Hauptrotamer (3/5):

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 2.04\text{-}2.19$  (m, 0.6H,  $\text{NCHCHH}$ );  $2.24\text{-}2.34$  (m, 0.6H,  $\text{NCHCHH}$ ),  $2.80$  (br. s, 0.6H, OH),  $3.56$  (dt,  $^2J = 11.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 1.8 \text{ Hz}$ , 0.6H,  $\text{NCHH}$ ),  $3.69\text{-}3.76$  (m, 0.6H,  $\text{NCHH}$ ),  $3.74$  (s, 1.8H,  $\text{OCH}_3$ ),  $4.14$  (t,  $^3J = 6.2 \text{ Hz}$ , 0.6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ),  $4.38\text{-}4.48$  (m, 1.2H,  $\text{OCH}_2$ ),  $4.47\text{-}4.53$  (m, 0.6H,  $\text{CHOH}$ ),  $4.49\text{-}4.57$  (m, 0.6H,  $\text{NCH}$ ),  $7.27\text{-}7.32$  (m, 1.2H, 2,7-H),  $7.36\text{-}7.41$  (m, 1.2H, 3,6-H),  $7.52\text{-}7.62$  (m, 1.2H, 1,8-H),  $7.72\text{-}7.77$  (m, 1.2H, 4,5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 38.3$  ( $\text{NCHCH}_2$ ),  $47.0$  ( $\text{OCH}_2\text{CH}$ ),  $52.33$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $54.5$  ( $\text{NCH}_2$ ),  $57.9$  ( $\text{NCH}$ ),  $67.7$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $69.9$  ( $\text{CHOH}$ ),  $119.86$  (C-4,5),  $124.94$  (C<sup>#</sup>-1),  $125.00$  (C<sup>#</sup>-8),  $127.0$  (C-2,7),  $127.61$  (C-3,6),  $141.14$  (C\*-4a),  $141.18$  (C\*-4b),  $143.7$  (C°-8a),  $143.9$  (C°-9a),  $154.8$  (NCOO),  $173.0$  ( $\text{COOCH}_3$ ).

Nebenrotamer (2/5):

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 2.03\text{-}2.11$  (m, 0.4H,  $\text{NCHCHH}$ ),  $2.28\text{-}2.39$  (m, 0.4H,  $\text{NCHCHH}$ ),  $3.62\text{-}3.69$  (m, 0.8H,  $\text{NCH}_2$ ),  $3.64$  (s, 1.2H,  $\text{OCH}_3$ ),  $4.24$  (t,  $^3J = 7.2 \text{ Hz}$ ,

0.4H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.29-4.38 (m, 0.8H, OCH<sub>2</sub>), 4.42-4.48 (m, 0.4H, CHOH), 4.44-4.52 (m, 0.4H, NCH), 7.27-7.32 (m, 0.8H, 2,7-H), 7.36-7.41 (m, 0.8H, 3,6-H), 7.52-7.62 (m, 0.8H, 1,8-H), 7.72-7.77 (m, 0.8H, 4,5-H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  = 39.2 (NCH<sub>2</sub>CH), 47.1 (OCH<sub>2</sub>CH), 52.27 (OCH<sub>3</sub>), 55.2 (NCH<sub>2</sub>), 57.5 (NCH), 67.5 (OCH<sub>2</sub>), 69.0 (CHOH), 119.84 (C-4,5), 124.8 (C<sup>#</sup>-1), 125.03 (C<sup>#</sup>-8), 127.0 (C-2,7), 127.58 (C-3,6), 141.12 (C\*-4a), 141.18 (C\*-4b), 143.4 (C°-8a), 143.8 (C°-9a), 155.0 (NCOO), 173.1 (COOCH<sub>3</sub>).

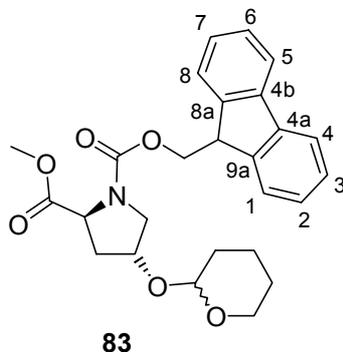
**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 368 (0.02) [M<sup>+</sup>+H], 308 (0.23), 178 (100), 165 (2.68), 144 (2.33), 89 (1.14).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3440 cm<sup>-1</sup>, 2953, 1738, 1694, 1682, 1434, 1355, 1276, 1206, 1169, 1125, 1086, 1045, 1009, 896, 760, 741, 622, 426.

**UV** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 300 (3.70), 288 (3.64), 265 (4.21), 227 (3.81), 204 (4.60)

**HREIMS** ber. für C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>+H 368.1498, gef. 368.1498

**(2S,4R)-4-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-(9H-fluoren-9-ylmethyl)-ester-2-methylester (83).**



Zu einer Lösung von **82** (2.37 g, 6.45 mmol, 1.0 Äq.) und Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (0.16 g, 0.65 mmol, 0.1 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) wurde DHP (0.9 mL, 9.68 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Nach 60stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Et<sub>2</sub>O (50 mL) verdünnt und mit ges. Kochsalzlösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. **83** (2.77 g, 95 %) wurde als gelbes Öl erhalten.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]: *R<sub>f</sub>* = 0.82.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  = -20° (*c* = 31.6 mg/mL, MeOH).

Isomerengemisch:

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.48-1.66 (m, 2H, OCHCH<sub>2</sub>), 1.50-1.56 (m, 1H, OCHCH<sub>2</sub>CHH), 1.52-1.62 (m, 0.5H, OCHCHH), 1.68-1.78 (m, 1.5H, OCHCH<sub>2</sub>), 1.78-1.88 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.08-2.14/2.10-2.14/2.14-2.20/2.16-2.22 (m, 0.3H/0.2H/0.3H/0.2H, NCHCHH), 2.32-2.39/2.34-2.40/2.42-2.48/2.46-2.52 (m, 0.3H/0.2H/0.3H/0.2H, NCHCHH), 3.48-3.57 (m, 1H, OCHHCH<sub>2</sub>), 3.56-3.62/3.63-3.75/3.72-3.77 (m, 0.3H/0.6H/0.2H, NCHH), 3.65-3.72/3.78-3.86/3.71-3.79 (m, 0.3H/0.2H/0.4H, NCHH), 3.65/3.66/3.758/3.762 (s, 0.6H/0.6H/0.9H/0.9H, OCH<sub>3</sub>), 3.78-3.83/3.78-3.83/3.80-3.90/3.78-3.83 (m, 1H, OCHHCH<sub>2</sub>), 4.28/4.17 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz/t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 0.6H/0.4H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.34-4.48 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.38-4.42/4.44-4.52/4.48-4.55 (m, 1H, NCH), 4.38-4.48/4.38-4.48/4.44-4.50/4.44-4.50 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHOTHP), 4.67-4.70/4.67-4.72/4.64-4.66/4.58-4.60 (m, 1H, OCHO), 7.28-7.33 (m, 2H, 2,7-H), 7.37-7.42 (m, 2H, 3,6-H), 7.53-7.64 (m, 2H, 1,8-H), 7.73-7.78 (m, 2H, 4,5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  = 19.4/19.5/19.6/19.8 (OCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.3/25.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.6/30.7/30.8 (OCHCH<sub>2</sub>), 35.4/36.4/36.8/38.9 (NCHCH<sub>2</sub>), 47.16/47.26/47.28 (OCH<sub>2</sub>CH), 51.5/52.0/52.9/53.3 (NCH<sub>2</sub>), 52.32/52.36/52.37 (OCH<sub>3</sub>), 57.5/57.8/58.2 (NCH), 62.3/62.5/62.9/63.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 67.48/67.54/67.59/67.62 (OCH<sub>2</sub>CH), 73.17/73.20/74.2/74.3 (NCH<sub>2</sub>CHOTHP), 97.5/97.9/98.0/98.5 (OCHO), 119.9 (C-7,8), 124.9/125.03/125.06 (C<sup>#</sup>-1), 125.17/125.20 (C<sup>#</sup>-8), 127.01/127.06 (C-2,7), 127.60/127.62/127.65 (C-3,6), 141.25/141.27/141.30 (C<sup>\*</sup>-4a), 143.65/143.68 (C<sup>\*</sup>-4b), 143.88/143.93 (C<sup>o</sup>-8a), 143.99/144.12/144.16 (C<sup>o</sup>-9a), 154.57/154.88/154.93 (NCOO), 172.93/172.95/173.02/173.10 (COOCH<sub>3</sub>).

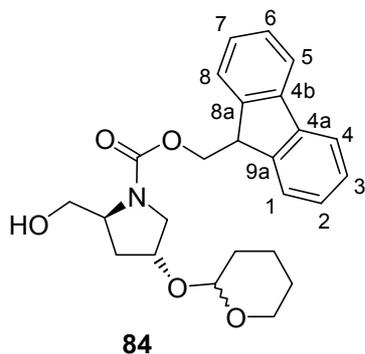
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 452 (0.7) [M<sup>+</sup>+H], 368 (60), 190 (39), 178 (56), 146 (100), 85 (30).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3444 cm<sup>-1</sup>, 3041, 2944, 2871, 1704, 1609, 1478, 1451, 1419, 1354, 1324, 1241, 1201, 1183, 1156, 1123, 1077, 1035, 1022, 976, 905, 869, 814, 758, 741, 622, 592, 563, 540, 426.

**UV** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 300 (3.07), 288 (3.03), 265 (3.52), 227 (3.25), 204 (3.95)

**HREIMS** ber. für C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>+H 452.2073, gef. 452.2057

**(2S,4R)-2-Hydroxymethyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pyrrolidin-1-carbonsäure-9H-fluoren-9-ylmethylester (**84**).**



**84**

LiBH<sub>4</sub> (0.65 g, 30.0 mmol, 4.7 Äq.) wurde vorsichtig bei 0 °C zu einer Lösung des Methylesters **83** (2.77 g, 6.13 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (90 mL) gegeben. Die Suspension wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24stdg. Rühren wurde das überschüssige LiBH<sub>4</sub> mit Eisessig (5 mL) und Wasser (45 mL) hydrolysiert und THF im Vakuum entfernt. Der Rückstand

wurde zwei Mal mit einem 3:1 Gemisch aus AcOEt und Et<sub>2</sub>O (200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und abschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6:4)) gereinigt und der Alkohol **84** (1.15 g, 42 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]: *R<sub>f</sub>* = 0.58.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -8^\circ$  (*c* = 33.6 mg/mL, MeOH).

Isomerengemisch:

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.49-1.59 (m, 3H, OCHCH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.68-1.71/1.73-1.75 (m, 1H, NCHCH<sub>H</sub>H), 1.72-1.76/1.64-1.67 (m, 1H, OCHCH<sub>2</sub>), 1.80-1.86 (m, 1H, OCHCH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>), 2.10-2.26 (m, 1H, NCHCH<sub>H</sub>), 3.37/3.53-3.58 (dd, <sup>2</sup>*J* = 11.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.4 Hz/m, 0.6H/0.4H, NCH<sub>H</sub>H), 3.52-3.54/3.70-3.72 (m, 1H, NCH<sub>H</sub>), 3.54-3.60 (m, 1.7H, CH<sub>2</sub>OH), 3.68-3.70 (m, 0.3H, CH<sub>2</sub>OH), 3.73-3.78 (m, 1H, OCH<sub>H</sub>CH<sub>2</sub>), 3.78-3.88 (m, 1H, OCH<sub>H</sub>CH<sub>2</sub>), 4.06-4.17 (m, 0.5H, NCH), 4.11-4.18 (m, 0.5H, NCH), 4.25-4.33 (m, 0.5H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>O</sub>THP), 4.26 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>), 4.28-4.35 (m, 0.5H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>O</sub>THP), 4.37-4.46 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH), 4.40-4.50 (m, 1H, OH), 4.61/4.68 (t, <sup>3</sup>*J* = 3.9 Hz/t, <sup>3</sup>*J* = 3.4 Hz, 0.7H/0.3H, OCHO), 7.28-7.34 (m, 2H, 2,7-H), 7.38-7.43 (m, 2H, 3,6-H), 7.56-7.62 (m, 2H, 1,8-H), 7.75-7.79 (m, 2H, 4,5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  = 19.4/19.5 (OCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.3/25.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.8/30.9 (OCHCH<sub>2</sub>), 34.2/35.6 (NCHCH<sub>2</sub>), 47.3 (OCH<sub>2</sub>CH), 52.4/53.9 (NCH<sub>2</sub>), 59.5/59.8 (NCH), 61.9/62.6/62.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 66.3/66.5 (CH<sub>2</sub>OH), 67.5/67.7 (OCH<sub>2</sub>CH), 73.3/73.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>O</sub>THP), 97.4/97.6 (OCHO), 119.9/210.0 (C-4,5), 124.9/125.0/125.1 (C<sup>#</sup>-1), 125.17/125.20 (C<sup>#</sup>-8), 127.0/127.1 (C-2,7), 127.7 (C-3,6), 141.4 (C-4a,4b), 143.8/143.9/144.0 (C-8a,9a), 157.1 (NCOO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 423 (0.01) [ $M^+$ ], 290 (6), 178 (100), 165 (12), 152 (3), 85 (5), 68 (4).

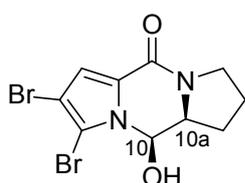
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436  $\text{cm}^{-1}$ , 3066, 2944, 2873, 1699, 1680, 1451, 1422, 1348, 1200, 1121, 1077, 1034, 1022, 905, 870, 813, 758, 740, 666, 621, 547.

**UV** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 300 (3.74), 289 (3.67), 264 (4.22), 227 (3.77), 206 (4.59).

**HREIMS** ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5$  423.2046, gef. 423.2030.

## 2.1.2 ABC-Ringsystem

### (10*R*,10*aS*)-7,8-Dibrom-10-hydroxy-2,3,10,10*a*-tetrahydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d'*]pyrazin-5-on (**87**).



**87**

IBX (23.86 g, 85.2 mmol, 2 Äq.) wurde in DMSO (150 mL) suspendiert. Innerhalb 20 min löste sich das Oxidationsmittel, und der Alkohol **64** (15.00 g, 42.6 mmol, 1 Äq.) wurde zugegeben. Nach 24stdg. Rühren wurde das ausgefallene IBA abgesaugt und das Filtrat wurde mit Wasser (1000 mL) verdünnt. Der

Niederschlag wurde abgesaugt, in Ölpumpenvakuum getrocknet und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700 mL) extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das *N,O*-Halbacetal **87** (14.9 g, 99 %) als farbloses Pulver erhalten.

**Schmp.** 174 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f$  = 0.20.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  = +32° ( $c$  = 12.2 mg/mL, MeOH).

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz):  $\delta$  = 1.75-2.15 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.30-3.45 (m, 1H,  $\text{NCHHCH}_2$ ), 3.48-3.60 (m, 1H,  $\text{NCHHCH}_2$ ), 3.95-4.05 (m, 1H, 10a-H), 5.60 (dd,  $^3J$  = 7.7, 2.6 Hz, 1H, 10-H), 6.81 (s, 1H,  $\text{HC}=\text{C}$ ), 7.02 (d,  $^3J$  = 7.7 Hz, 1H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 62.9 MHz):  $\delta$  = 22.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 44.3 ( $\text{NCH}_2$ ), 60.2 (C-10a), 75.8 (C-10), 100.0 ( $\text{HC}=\text{CBr}$ ), 105.7 ( $\text{BrC}=\text{CBr}$ ), 113.1 ( $\text{HC}=\text{CBr}$ ), 126.4 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 154.6 (CO).

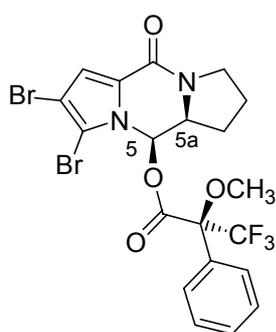
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 348/350/352 (4/8/4) [ $M^+$ ], 319/321/323 (2/4/2), 250/252/254 (2/4/2), 71 (8), 70 (100), 42 (8).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3445  $\text{cm}^{-1}$ , 3139, 2975, 2885, 1621, 1556, 1448, 1352, 1303, 1099, 969, 729.

**UV** (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 288 (4.05), 236 (4.03), 206 (4.14).

**EA** für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (350.0): ber. C 34.32, H 2.88, N 8.00  
gef. C 34.18, H 2.99, N 7.95.

**(S)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionsäure-(5R,5aS)-2,3-dibrom-10-oxo-5a,6,7,8-tetrahydro-5H,10H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-ylester (94).**



**94**

**87** (179 mg, 0.51 mmol, 1 Äq.) in Pyridin (3 mL) wurde mit (*R*)-MTPA-Cl (**93**) (250 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) unter Argon versetzt. Nach 15stdg. Rühren wurde 3-Dimethylaminopropylamin (125  $\mu$ L, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde nun dreimal mit Et<sub>2</sub>O (15 mL) extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein Feststoff erhalten. Nach einer Flashchromatographie (AcOEt/TMP (8:2)) wurde **94** (221 mg, 81 %) als farbloses Öl erhalten, das bei 4 °C kristallisierte.

**Schmp.** 101 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/TMP (8:2)]:  $R_f$  = 0.34.

$[\alpha]_D^{23}$  = +202° ( $c$  = 3.6 mg/mL, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  = 1.64-1.78 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 1.87-1.94 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHHCH<sub>2</sub>), 2.00-2.09 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHHCH<sub>2</sub>), 2.20-2.34 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.40-3.55 (m, 1H, NCHH), 3.77 (ddd, <sup>2</sup> $J$  = 11.6 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 8.6, 2.4 Hz, 1H, NCHH), 4.24 (ddd, <sup>3</sup> $J$  = 9.8, 6.6, 2.4 Hz, 1H, 5a-H), 6.99 (s, 1H, HC=C), 7.08 (d, <sup>3</sup> $J$  = 2.4 Hz, 1H, 5-H), 7.36-7.51 (m, 5H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 90.6 MHz):  $\delta$  = 22.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.2 (NCH<sub>2</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 59.5 (C-5a), 75.7 (C-5), 84.9 (q, <sup>2</sup> $J_{CF}$  = 28 Hz, CCF<sub>3</sub>), 103.3 (HC=CBr), 106.2 (BrC=CBr), 116.5 (HC=CBr), 125.5 (q, <sup>1</sup> $J_{CF}$  = 288 Hz, CF<sub>3</sub>), 127.0 (C=CH), 127.6 (C-2,6), 128.6 (C-3,5), 130.0 (C-1), 130.1 (C-4), 154.6 (CO), 165.0 (COO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 565/567/569 (4/8/4) [M<sup>+</sup>+H], 564/566/568 (18/36/18) [M<sup>+</sup>], 332/334/336 (6/12/6), 331/333/335 (50/100/50), 303/305/307 (3/6/3), 251/253 (18/20), 223/225 (7/7), 189 (60), 119 (13), 105 (29), 91 (9), 77 (13), 70 (12), 69 (12), 55 (7), 54 (7), 42 (12).

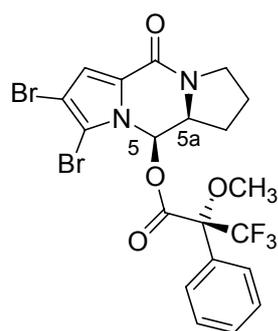
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2983  $\text{cm}^{-1}$ , 2361, 1759, 1713, 1653, 1558, 1444, 1423, 1389, 1356, 1267, 1228, 1171, 1121, 1082, 993, 900, 829, 770, 741, 713.

**UV** ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 288 (3.96), 234 (4.07), 202 (4.32).

**EA** für  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$  (566.2): ber. C 42.43, H 3.03, N 4.95

gef. C 42.69, H 3.38, N 4.69.

**(R)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-(5R,5aS)-2,3-dibrom-10-oxo-5a,6,7,8-tetrahydro-5H,10H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-ylester (92).**



**92**

**87** (179 mg, 0.51 mmol, 1 Äq.) in Pyridin (3 mL) wurde mit (S)-MTPA-Cl (**91**) (250 mg, 1.00 mmol, 2.0 Äq.) unter Argon versetzt. Nach 15stdg. Rühren wurde 3-Dimethylaminopropylamin (125  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde nun dreimal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch ( $\text{AcOEt}/\text{TMP}$  (8:2)) gereinigt. Der Ester **92** (188 mg, 69 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 178-180  $^{\circ}\text{C}$ .

**DC** [Kieselgel,  $\text{AcOEt}/\text{TMP}$  (8:2)]:  $R_f$  = 0.34.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  = +79 $^{\circ}$  ( $c$  = 2.9 mg/mL, MeOH).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  = 1.40-1.50 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHH}$ ), 1.65-1.80 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.08-2.21 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHH}$ ), 3.24-3.36 (m, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 3.40 (d,  $^5J_{\text{HF}}$  = 1.4 Hz, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58-3.68 (m, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 4.20 (ddd,  $^3J$  = 9.5, 6.8, 2.4 Hz, 1H, 5a-H), 7.03 (s, 1H,  $\text{HC}=\text{C}$ ), 7.08 (d,  $^3J$  = 2.4 Hz, 1H, 5-H), 7.33-7.44 (m, 5H, Ar-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 90.6 MHz):  $\delta$  = 22.7 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 44.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.3 (C-5a), 75.2 (C-5), 84.1 (q,  $^2J_{\text{CF}}$  = 28 Hz,  $\text{CCF}_3$ ), 103.4 ( $\text{HC}=\text{CBr}$ ), 106.1 ( $\text{BrC}=\text{CBr}$ ), 116.6 ( $\text{HC}=\text{CBr}$ ), 123.0 (q,  $^1J_{\text{CF}}$  = 288 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 126.9 (C-2,6), 127.2 ( $\text{C}=\text{CH}$ ), 128.5 (C-3,5), 129.9 (C-4), 131.1 (C-1), 154.8 (CO), 164.9 (COO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 565/567/569 (5/10/5) [ $\text{M}^++\text{H}$ ], 564/566/568 (20/40/20) [ $\text{M}^+$ ], 332/334/336 (6/12/6), 331/333/335 (50/100/50), 303/305/307 (3/6/3), 251/253

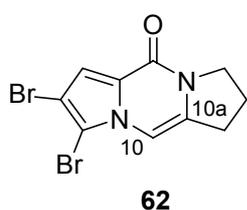
(22/23), 223/225 (9/9), 189 (56), 119 (16), 105 (28), 91 (10), 77 (13), 70 (13), 69 (14), 55 (7), 54 (6), 41 (5).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3421  $\text{cm}^{-1}$ , 3157, 2972, 1768, 1652, 1569, 1442, 1420, 1348, 1280, 1232, 1168, 1027, 989, 767, 715.

**UV** ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 288 (3.92), 234 (4.01), 202 (4.28).

**EA** für  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$  (566.2): ber. C 42.43, H 3.03, N 4.95  
gef. C 42.38, H 3.28, N 4.80.

### 7,8-Dibrom-2,3-dihydro-1H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-on (**62**).



Zu einer Lösung des Alkohols **87** (8.00 g, 22.9 mmol, 1Äq.) in Pyridin (180 mL) wurde Phosphoroxchlorid (3.2 mL, 34.3 mmol, 1.5 Äq.) langsam bei 0 °C unter Argon zugetropft, wobei sich der Ansatz gelblich, dann grünlich verfärbte. Nach 2stdg. Rühren wurden 10 mL Wasser zugegeben. Die Reaktionsmischung

wurde zunächst mit 6N Salzsäure (250 mL) verdünnt und dann dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit Methanol gewaschen. Das Pyrazinon **62** (6.61 g, 87 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten. Umkristallisation aus Methanol lieferte farblose Nadeln. Eine Röntgenstrukturanalyse konnte nicht erhalten werden, da die Kristalle sich zersetzten.

**Schmp.** 156 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/Aceton (9:1)]:  $R_f$  = 0.34.

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  = 2.20 (qi,  $^3J$  = 7.1 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.01 (dt,  $^3J$  = 7.1 Hz,  $^4J$  = 1.4 Hz, Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.04 (t,  $^3J$  = 7.1 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 6.98 (s, 1H, C=CH), 7.14 (br. s, 1H, 10-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz):  $\delta$  = 22.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 46.8 ( $\text{NCH}_2$ ), 100.8 ( $\text{BrC-CH}$ ), 101.0 (C-10), 103.3 ( $\text{BrC-CBr}$ ), 111.0 ( $\text{BrC-CH}$ ), 124.8 ( $\text{C-CH}$ ), 131.3 (C-10a), 153.1 (CO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 330/332/334 (50/100/50) [ $\text{M}^+$ ], 329/331/333 (10/25/20), 251/253 (27/21), 223/225 (7/7), 172 (9), 166 (6), 81 (10), 53 (23).

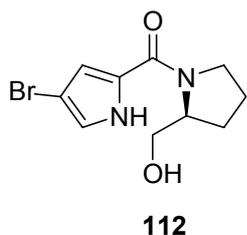
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3421  $\text{cm}^{-1}$ , 3105, 2961, 2924, 2344, 1635, 1406, 1327, 1096, 795, 733.

**UV** (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 294 (4.31), 236 (4.67), 198 (4.00).

**EA** für C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O (332.0): ber. C 36.18, H 2.43, N 8.44  
gef. C 36.15, H 2.58, N 8.37.

## 2.2 Monobromierte Derivate

### (4-Brom-1H-pyrrol-2-yl)-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-methanon (**112**).



Eine Lösung von L-Prolinol (**63**) (1.50 mL, 15.2 mmol, 1.4 Äq.) in CH<sub>3</sub>CN (100 mL) wurde mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.76 g, 25.9 mmol, 2.4 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zunächst 15 min weitergerührt. Dann wurde das Keton **110** (3.12 g, 10.7 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Nach 2stdg. Erhitzen unter Rückfluß ließ man

auf Raumtemperatur abkühlen und trennte das überschüssige Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ab. Nach Entfernen des CH<sub>3</sub>CN wurde brauner Rückstand erhalten, der per Flashchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (2:8)) gereinigt wurde. Das Kupplungsprodukt **112** (1.9 g, 66 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 106-107 °C.

**DC** [Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (2:8)]:  $R_f$  = 0.23.

$[\alpha]_D^{23}$  = -48° (c = 12.3 mg/mL, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz):  $\delta$  = 1.70-2.10 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.65-3.87 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH), 4.36-4.46 (m, 1H, NCH), 4.99 (br. s, 1H, OH), 6.61 (s, 1H, HC=C), 6.95 (s, 1H, HC=CBr), 10.84 (br. s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 90.5 MHz):  $\delta$  = 24.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 49.3 (NCH<sub>2</sub>), 62.1 (NCH), 66.2 (CH<sub>2</sub>OH), 96.9 (CBr), 115.0 (HC=C), 121.9 (HC=CBr), 125.3 (HC=C), 161.4 (CO).

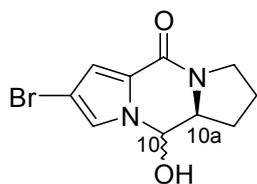
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 272/274 (4/4) [M<sup>+</sup>], 241/243 (10/10), 172/174 (5/5), 144/146 (2/2), 71 (5), 70 (100), 43 (3), 41 (2).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3371 cm<sup>-1</sup>, 3113, 2957, 2879, 2362, 1801, 1581, 1544, 1448, 1255, 1170, 1119, 1035, 991, 922, 882, 804, 770, 751, 686.

**UV** (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 270 (4.51), 226 (4.07), 196 (4.00).

**EA** für C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (273.1): ber. C 43.97, H 4.80, N 10.26  
gef. C 43.94, H 4.89, N 10.12.

**(10*R*,10a*S*)- und (10*S*,10a*S*)-7-Brom-10-hydroxy-2,3,10,10a-tetrahydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-on (114:116 (7:3)).**



**114:116 7:3**

Die Mischung aus den *N,O*-Halbacetalen **114** und **116** (12.3 g, 76 %) wurde nach derselben Arbeitsvorschrift wie Verbindung **87** als farbloses Pulver erhalten.

**Schmp.** 195 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/MeOH (97:3)]:  $R_f = 0.39$ .

$[\alpha]_D^{23} = +59^\circ$  ( $c = 10.2$  mg/mL, MeOH, (10*S*, 10a*S*)-**114**:(10*R*, 10a*S*)-**116** = 7:3).

**(10*R*,10a*S*)-116:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 360 MHz):  $\delta = 1.75$ -1.90 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.94-2.08 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>), 2.15-2.27 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>), 3.35-3.44 (m, 1H, NCH<sub>H</sub>), 3.50-3.58 (m, 1H, NCH<sub>H</sub>), 3.95-4.03 (m, 1H, 10a-H), 5.56 (dd,  $^3J = 7.4, 3.0$  Hz, 1H, 10-H), 6.63 (d,  $^3J = 1.7$  Hz, 1H, HC=C), 6.84 (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 1H, OH), 7.19 (d,  $^3J = 1.7$  Hz, 1H, BrC=CH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 90.5 MHz):  $\delta = 22.8$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.3 (NCH<sub>2</sub>), 60.3 (C-10a), 75.9 (C-10), 96.1 (CBr), 112.5 (HC=C), 119.2 (HC=CBr), 125.1 (HC=C), 155.7 (CO).

**(10*S*,10a*S*)-114:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 360 MHz):  $\delta = 1.75$ -1.90 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.94-2.08 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>), 2.15-2.27 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>), 3.35-3.44 (m, 1H, NCH<sub>H</sub>), 3.50-3.58 (m, 1H, NCH<sub>H</sub>), 3.69-3.78 (m, 1H, 10a-H), 5.35 (dd,  $^3J = 9.1, 7.4$  Hz, 1H, 10-H), 6.66 (d,  $^3J = 1.7$  Hz, 1H, HC=C), 7.09 (d,  $^3J = 1.7$  Hz, 1H, BrC=CH), 7.59 (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 1H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 90.5 MHz):  $\delta = 22.5$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.7 (NCH<sub>2</sub>), 62.0 (C-10a), 82.1 (C-10), 96.3 (CBr), 113.1 (HC=C), 122.4 (HC=CBr), 125.2 (HC=C), 155.7 (CO).

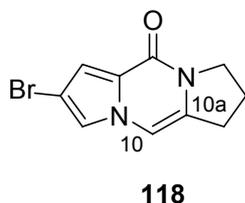
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 270/272 (11/11) [ $M^+$ ], 241/243 (3/2), 172/174 (4/6), 71 (8), 70 (100), 64 (3), 43 (7), 41 (7).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3500$   $\text{cm}^{-1}$ , 3186, 3123, 2983, 2881, 2362, 1626, 1549, 1475, 1439, 1359, 1282, 1184, 1137, 1109, 927, 821, 782, 738, 601, 518, 460.

**UV** (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 284 (3.91), 234 (4.03), 208 (3.87).

**EA** für C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (271.0): ber. C 44.30, H 4.09, N 10.33  
gef. C 44.31, H 4.17, N 10.23.

**7-Brom-2,3-dihydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d'*]pyrazin-5-on (118).**



Die Verbindung **118** wurde nach derselben Arbeitsvorschrift wie für die Verbindung **62** erhalten (s. dort).

Flashchromatographie (CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9:1)) lieferte das Pyrazinon **118** (1.05 g, 28 %) als farblosen Feststoff.

**Schmp.** 156-157 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]: *R<sub>f</sub>* = 0.31.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ = 2.18 (qi, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.95 (dt, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.03 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6.85-6.87 (m, 1H, C=CH), 7.03 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.0 Hz, 1H, 10-H), 7.04-7.05 (m, 1H, BrC=CH-N).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz): δ = 22.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 46.6 (NCH<sub>2</sub>), 100.5 (CBr), 102.0 (C-10), 110.8 (C-CH), 117.4 (BrC=CH-N), 124.4 (C=CH), 130.6 (C-10a), 153.9 (CO).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 252/254 (100/97) [M<sup>+</sup>+H], 251/253 (33/43), 173 (16), 172 (12).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3435 cm<sup>-1</sup>, 3115, 2975, 1687, 1632, 1409, 1374, 923, 807, 730, 634, 603.

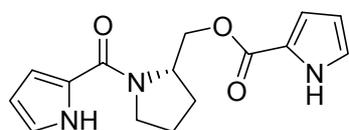
**UV** (CH<sub>3</sub>OH/CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 286 (3.78), 237 (4.51).

**HREIMS** ber. für C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O 251.9898, gef. 251.9881.



Nebenprodukt der Reaktion:

**1H-Pyrrol-2-carbonsäure-(S)-1-(1H-pyrrol-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-ylmethylester (240).**



Der Ester **240** (356 mg, 9 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**240**

**Schmp.** 185 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8:2)]:  $R_f = 0.83$ .

$[\alpha]_D^{23} = -94^\circ$  ( $c = 2.5$  mg/mL, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 360 MHz):  $\delta = 1.84$ -2.12 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.65-3.82 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.27-4.36 (m, 1H, CHHO), 4.39 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.5, 2.6 Hz, 1H, CHHO), 4.46-4.58 (m, 1H, NCH), 6.14-6.20 (m, 2H, CH=CH-CH), 6.60-6.67 (m, 1H, HC=C), 6.78-6.82 (m, 1H, HC=C), 6.91-6.93 (m, 1H, NHCH), 7.02-7.06 (m, 1H, NHCH), 11.42-11.53 (m, 1H, NH), 11.81-11.98 (m, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 90.5 MHz):  $\delta = 24.4$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 48.2 (NCH<sub>2</sub>), 56.4 (NCH), 63.1 (CH<sub>2</sub>O), 109.0 (HC-HC=CH), 109.6 (HC-HC=CH), 112.4 (HC=C), 115.3 (HC=C), 121.6 (HCNH), 121.7 (HCNH), 124.3 (HC=C), 125.5 (HC=C), 160.3 (COO, CO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 287 (6) [M<sup>+</sup>], 176 (17), 163 (26), 94 (40), 83 (8), 70 (100), 66 (10), 43 (6).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3288$  cm<sup>-1</sup>, 2984, 2876, 1688, 1587, 1412, 1319, 1264, 1231, 1176, 1125, 1056, 1014, 951, 886, 830.

**UV** (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 274 (3.40), 230 (3.94), 198 (3.96).

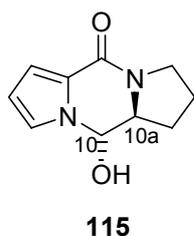
**EA** für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (287.3)      ber. C 62.71, H 5.96, N 14.63  
gef. C 62.45, H 6.11, N 14.48.

**Verseifung von 240**

Eine Suspension aus **240** (356 mg, 1.24 mmol, 1 Äq) in MeOH (20 mL) wurde mit NaOH (149 mg, 3.72 mmol, 3 Äq) versetzt und anschließend 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit 2N Salzsäure aufgenommen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dreimal extrahiert.

Die organischen Phasen wurden vereinigt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, abfiltriert und eingeeignet. Der braune Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$  (1:1)) gereinigt. **113** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 68 % erhalten.

**(10*S*,10*aS*)-10-Hydroxy-2,3,10,10*a*-tetrahydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-on (**115**).**



Das *N,O*-Halbacetal **115** (875 mg, 39 %) wurde nach derselben Arbeitsvorschrift wie Verbindung **87** als farbloses Pulver erhalten. Beide Diastereomere **115** und **117** konnten präparativ mittels HPL-Chromatographie (RP-18, Gradient:  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (9:1) auf  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (1:1) in 30 min) getrennt werden.

**Schmp.** 182 °C.

**DC** [RP-18,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (7:3)]:  $R_f = 0.26$ .

$[\alpha]_D^{23} = +103^\circ$  ( $c = 4.8$  mg/mL, MeOH).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 1.76\text{-}2.26$  (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.30-3.44 (m, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 3.50-3.58 (m, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 3.70 (ddd,  $^3J = 9.4, 9.2, 6.0$  Hz, 1H, 10*a*-H), 5.31 (dd,  $^3J = 9.4, 8.0$  Hz, 1H, 10-H), 6.18-6.20 (m, 1H,  $\text{HC-CH=CH}$ ), 6.61-6.63 (dd,  $^3J = 3.4, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{HC=C}$ ), 7.01-7.05 (m, 1H,  $\text{HC=CH-N}$ ), 7.43 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, OH).

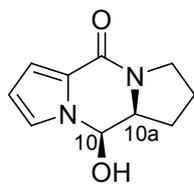
**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz):  $\delta = 22.4$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 44.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 62.1 (C-10*a*), 81.5 (C-10), 109.3 ( $\text{HC-CH=CH}$ ), 111.7 ( $\text{HC=C}$ ), 119.5 ( $\text{HC=CH-N}$ ), 124.2 ( $\text{HC=C}$ ), 156.7 (CO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 192 (56) [ $\text{M}^+$ ], 95 (14), 94 (47), 70 (100).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3125$   $\text{cm}^{-1}$ , 2967, 2887, 1610, 1547, 1446, 1368, 1329, 1269, 1220, 1155, 1112, 1061, 1026, 963, 874, 790, 744, 727, 653.

**UV** ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 278 (3.98), 230 (3.92), 198 (3.90).

**HREIMS** ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  192.0899, gef. 192.0904.

**(10*R*,10a*S*)-10-Hydroxy-2,3,10,10a-tetrahydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d'*]pyrazin-5-on (117).****117**

Farblose Nadeln von **117** konnten aus D<sub>2</sub>O erhalten werden.

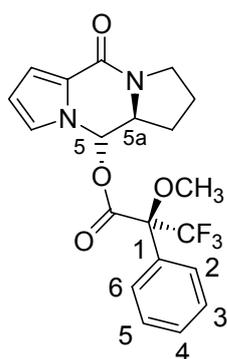
**Schmp.** 180-181 °C.

**DC** [RP-18, H<sub>2</sub>O/MeOH (7:3)]: *R<sub>f</sub>* = 0.39.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +116^{\circ}$  (*c* = 10.0 mg/mL, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.76-2.26 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.30-3.44 (m, 1H, NCHH), 3.50-3.58 (m, 1H, NCHH), 3.98 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 9.0, 6.8, 2.8 Hz, 1H, 10a-H), 5.56 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.0, 2.8 Hz, 1H, 10-H), 6.13-6.15 (m, 1H, HC-CH=CH), 6.58-6.60 (dd, <sup>3</sup>*J* = 3.4, 1.5 Hz, 1H, C=CH), 6.64 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1H, OH), 7.01-7.05 (m, 1H, HC=CH-N).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  = 22.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43.8 (NCH<sub>2</sub>), 60.4 (C-10a), 75.4 (C-10), 109.1 (HC-CH=CH), 110.9 (HC=C), 122.7 (HC=CH-N), 124.1 (HC=C), 156.5 (CO).

**(*S*)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionsäure-(5*S*,5a*S*)-10-oxo-5a,6,7,8-tetrahydro-5*H*,10*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d'*]pyrazin-5-ylester (241).****241**

Der Ester (84 mg, 40 %) **241** wurde nach derselben Arbeitsvorschrift wie Verbindung **94** und einer Flashchromatographie (AcOEt/Aceton (9:1)) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 127-128 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/Aceton (9:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.43.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +27^{\circ}$  (*c* = 4.5 mg/mL, MeOH).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz):  $\delta$  = 1.80-1.89 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CHHCHH}$ ), 1.99-2.06 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHHCH}_2$ ), 2.06-2.15 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHH}$ ), 3.52-3.61 (m, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 3.58 (q,  $^5J_{\text{HF}} = 1.2$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (ddd,  $^2J = 11.0$  Hz,  $^3J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 3.94 (td,  $^3J = 9.1, 5.8$  Hz, 1H, 5a-H), 6.26 (dd,  $^3J = 3.6, 2.6$  Hz, 1H,  $\text{HC-CH=CH}$ ), 6.55 (dd,  $^3J = 2.6, 1.4$  Hz, 1H,  $\text{HC=C}$ ), 6.60 (d,  $^3J = 9.1$  Hz, 1H, 5-H), 6.95 (dd,  $^3J = 3.6, 1.4$  Hz, 1H,  $\text{CH=CH-N}$ ), 7.45-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.57-7.61 (m, 2H, Ar-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 90.6 MHz):  $\delta$  = 23.1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 44.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.3 (C-5a), 82.6 (C-5), 84.8 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 28$  Hz,  $\text{CCF}_3$ ), 111.6 ( $\text{HC=CH-CH}$ ), 114.2 (C=CH), 120.3 ( $\text{HC=HC-N}$ ), 123.1 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 288$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 125.2 (C=CH), 127.2 (C-2,6), 128.5 (C-3,5), 130.3 (C-4), 130.9 (C-1), 157.3 (CO), 165.8 (COO).

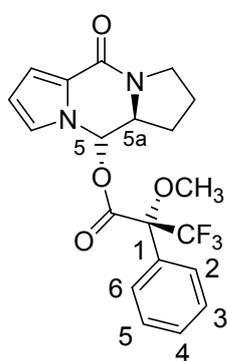
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 408 (14) [ $\text{M}^+$ ], 189 (27), 175 (65), 174 (100), 173 (21), 147 (15), 122 (29), 119 (9), 105 (19), 94 (11), 77 (12).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3447$   $\text{cm}^{-1}$ , 2980, 2955, 2885, 2343, 2433, 1765, 1645, 1555, 1472, 1444, 1392, 1363, 1331, 1288, 1235, 1186, 1108, 1072, 1011, 968, 856, 816, 763, 743, 728, 702, 668.

**UV** ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 278 (4.38), 222 (4.74), 198 (4.66).

**EA** für  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$  (408.4): ber. C 58.82, H 4.69, N 6.86  
gef. C 58.63, H 4.93, N 6.70.

**(R)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionsäure-(5S,5aS)-10-oxo-5a,6,7,8-tetrahydro-5H,10H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-ylester (242).**



**242**

Der Ester **242** (84 mg, 40 %) wurde nach derselben Arbeitsvorschrift wie Verbindung **92** als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 127-128 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/Aceton (9:1)]:  $R_f = 0.43$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +51^\circ$  ( $c = 8.0$  mg/mL, MeOH).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz):  $\delta$  = 1.85-2.05 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CHHCHH}$ ), 2.07-2.21 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CHHCHH}$ ), 3.49-3.69 (m, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 3.60 (q,  $^5J_{\text{HF}} = 1.2$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.77 (ddd,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 8.8, 3.1$  Hz, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 3.99 (ddd,  $^3J = 9.6, 9.4, 5.8$  Hz, 1H, 5a-H), 6.19 (dd,  $^3J = 3.8, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{HC-CH=CH}$ ), 6.31 (dd,  $^3J = 2.9, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{HC=C}$ ), 6.63 (d,  $^3J = 9.4$  Hz, 1H, 5-H), 6.92 (dd,  $^3J = 3.8, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{CH=CH-N}$ ), 7.46-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.58-7.63 (m, 2H, Ar-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 90.6 MHz):  $\delta$  = 22.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 44.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.4 (C-5a), 82.4 (C-5), 84.7 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 29$  Hz,  $\text{CCF}_3$ ), 111.4 ( $\text{HC=CH-CH}$ ), 114.2 (C=CH), 120.0 ( $\text{HC=HC-N}$ ), 123.0 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 288$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 124.9 (C=CH), 127.0 (C-2,6), 128.8 (C-3,5), 130.2 (C-4), 131.0 (C-1), 157.3 (CO), 165.5 (COO).

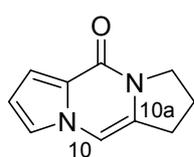
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 408 (11) [ $\text{M}^+$ ], 189 (41), 175 (59), 174 (100), 173 (36), 147 (11), 122 (20), 119 (13), 105 (29), 94 (9), 91 (10), 77 (18), 51 (10).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3446$   $\text{cm}^{-1}$ , 2957, 2363, 1769, 1654, 1641, 1550, 1430, 1390, 1331, 1263, 1237, 1185, 1124, 1076, 1029, 963, 735, 715, 668, 641, 604.

**UV** ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 278 (4.38), 222 (4.74), 198 (4.66).

**HREIMS** ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$  408.1297, gef. 408.1307.

### 2,3-Dihydro-1H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-on (**119**).



**119**

Die Verbindung **119** wurde nach derselben Arbeitsvorschrift wie für die Verbindung **62** erhalten (s. dort). Umkristallisation aus Methanol lieferte das Pyrazinon **119** (176 mg, 40 %) als farblose Kristalle.

**Schmp.** 143 °C.

**DC** [Kieselgel, Aceton/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4:5)]:  $R_f = 0.43$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  = 2.08 (qi,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.85 (td,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.94 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.45 (dd,  $^3J = 3.4, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{HC=CH-N}$ ), 6.83-6.87 (m, 1H, 10-H), 6.96-7.00 (m, 2H,  $\text{HC=CH-N}$ , C=CH).

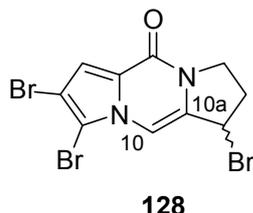
**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz):  $\delta$  = 22.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 46.8 ( $\text{NCH}_2$ ), 100.8 ( $\text{HC=CH-N}$ ), 101.0 (C-10), 103.3 ( $\text{HC=CH-N}$ ), 111.0 (C=CH), 124.8 (C=CH), 131.3 (c-10a), 153.1 (CO).



### 3 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.2.2

#### 3.1 Oxybromierung

##### *rac*-1,7,8-Tribrom-2,3-dihydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-on (**128**).



Eine Lösung des Pyrazinons **62** (200 mg, 0.60 mmol, 1 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) wurde mit Cyanamid (101 mg, 2.40 mmol, 4 Äq.) und NBS (120 mg, 0.66 mmol, 1.1 Äq.) unter Argon versetzt.

Nach 4stdg. Rühren wurde die Reaktionsmischung abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das bräunliche Öl wurde säulenchromatographisch (AcOEt/TMP (7:3)) gereinigt und lieferte **128** (135 mg, 55 %) als farblosen Feststoff.

**Schmp.** 69 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/TMP (9:1)]:  $R_f = 0.39$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz):  $\delta = 2.52$ - $2.68$  (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.11 (ddd, <sup>2</sup> $J = 12.0$  Hz, <sup>3</sup> $J = 9.3, 6.6$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.32 (ddd, <sup>2</sup> $J = 12.0$  Hz, <sup>3</sup> $J = 7.8, 2.4$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.40 (dd, <sup>3</sup> $J = 5.4, 2.0$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHBr), 7.21 (s, 1H, C=CH), 7.29 (s, 1H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz):  $\delta = 35.3$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHBr), 102.5 (BrC-CH), 103.8 (C-10), 104.7 (BrC-CBr), 112.3 (BrC-CH), 124.8 (C=CH), 132.4 (C-10a), 152.4 (CO).

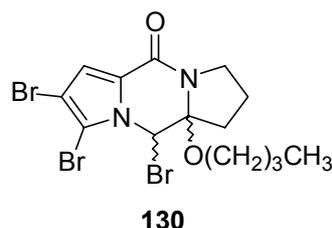
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 408/410/412/414 (6/18/18/6) [M<sup>+</sup>], 329/331/333 (50/100/50), 328/330/332 (20/40/20), 250/252 (10/10), 222 (7), 169 (9), 144 (7), 63 (9), 41 (9).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3445$  cm<sup>-1</sup>, 3118, 2925, 1684, 1639, 1408, 1366, 1290, 1172, 967, 539.

**UV** (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 290 (4.23), 252 (4.43), 200 (3.97).

**HREIMS** ber. für C<sub>10</sub>H<sub>2</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O 407.8108, gef. 407.8126.

***rac*-7,8,10-Tribrom-10a-butoxy-2,3,10,10a-tetrahydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-on (130).**



Zu einer Lösung des Pyrazinons **62** (200 mg, 0.60 mmol, 1 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) und *n*BuOH (10 mL) wurde NBS (129 mg, 0.72 mmol, 1.2 Äq.) unter Lichtausschluss und Eiskühlung gegeben. Nach 5 min wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (AcOEt) gereinigt. **130** (268 mg, 92 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f = 0.57$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz):  $\delta = 0.73$  (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (se,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26-1.34 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.00-2.13 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.28 (ddd,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 7.4$ , 5.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>), 2.65 (td,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>), 3.13-3.28 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.69 (ddd,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 7.4$ , 6.0 Hz, 1H, NCH<sub>H</sub>), 3.77 (td,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz, 1H, NCH<sub>H</sub>), 6.33 (s, 1H, CHBr), 6.98 (s, 1H, BrC-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 90.5 MHz):  $\delta = 13.5$  (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 34.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45.5 (NCH<sub>2</sub>), 60.4 (CHBr), 63.9 (OCH<sub>2</sub>), 94.9 (C-10a), 103.0 (BrC-CH), 107.4 (BrC-CBr), 117.3 (BrC-CH), 125.2 (C-CH), 155.0 (CO).

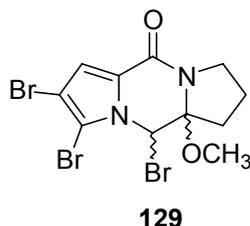
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 482/484/486/488 (9/26/26/9) [M<sup>+</sup>], 409/411/413/415 (17/54/54/17), 403/405/407 (10/20/10), 331/333/335 (24/29/10), 330/332/334 (47/97/43), 252/254 (15/10), 251/253 (18/14), 143 (9), 140 (9), 98 (100), 84 (10), 57 (30), 41 (54).

**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 2957$  cm<sup>-1</sup>, 2873, 1736, 1660, 1438, 1408, 1385, 1296, 1048, 937, 826, 708.

**UV** (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 302 (3.72), 242 (3.87), 226 (3.89).

**HREIMS** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 481.8840, gef. 481.8819.

**rac-7,8,10-Tribrom-10a-methoxy-2,3,10,10a-tetrahydro-1H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-on (129).**



Zu einer Lösung des Pyrazinons **62** (200 mg, 0.60 mmol, 1 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) und CH<sub>3</sub>OH (10 mL) wurde NBS (129 mg, 0.72 mmol, 1.2 Äq.) unter Lichtausschluss und Eiskühlung gegeben. Nach 5 min wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (AcOEt/TMP (7:3)) gereinigt. **129** (238 mg, 82 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f = 0.54$

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz):  $\delta = 2.10$ -2.23 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.31-2.42 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>), 2.67-2.75 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>), 3.17 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71-3.82 (m, 1H, NCH<sub>H</sub>), 3.84-3.96 (m, 1H, NCH<sub>H</sub>), 6.37 (s, 1H, 10-H), 7.07 (s, 1H, BrC-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 90.5 MHz):  $\delta = 22.3$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 34.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45.8 (NCH<sub>2</sub>), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 60.4 (C-10), 95.4 (C-10a), 103.3 (BrC-CH), 107.8 (BrC-CBr), 117.7 (BrC-CH), 125.1 (C-CH), 155.1 (CO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 440/442/444/446 (8/25/25/8) [M<sup>+</sup>], 409/411/413/415 (7/21/21/6), 362/364/366 (2/5/2), 363/365/367 (20/40/20), 330/332/334 (30/60/30), 251/253 (10/10), 166 (11), 144 (8), 112 (100), 98 (30), 80 (14), 70 (9), 53 (17), 41 (18).

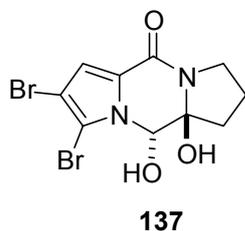
**IR** (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3206$  cm<sup>-1</sup>, 3130, 2960, 2887, 1716, 1673, 1651, 1439, 1409, 1386, 1240, 1106, 1026, 970, 860, 707.

**UV** (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 302 (3.55), 242 (3.72), 224 (3.69), 212 (3.72).

**HREIMS** ber. für C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 439.8371, gef. 439.8359.

### 3.2 Epoxidierung

***rac-trans*-7,8-Dibrom-10,10a-dihydroxy-2,3,10,10a-tetrahydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-on (137).**



*m*-CPBA (696 mg, 2.94 mmol, 1.2 Äq.) wurde zu einer Lösung von **62** (795 mg, 2.39 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) bei 0 °C unter Argon gegeben. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 12stdg. Rühren wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen.

Das Diol **137** (545 mg, 62 %) wurde als farbloses Pulver erhalten.

**Schmp.** 164 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/MeOH (1:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.71.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 360 MHz): δ = 1.85-1.99 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>CH<sub>H</sub>), 2.00-2.13 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>CH<sub>2</sub>), 2.27-2.40 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>), 3.25-3.45 (m, 1H, NCH<sub>H</sub>), 3.56-3.70 (m, 1H, NCH<sub>H</sub>), 5.39 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 1H, CH<sub>OH</sub>), 6.26 (s, 1H, COH), 6.82 (s, 1H, C=CH), 7.31 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, 1H, 10-OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 90.5 MHz): δ = 20.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.1 (NCH<sub>2</sub>), 79.5 (CHOH), 90.3 (COH), 99.6 (BrC-CH), 106.9 (BrC-CBr), 113.3 (BrC-CH), 125.5 (HC-C), 154.6 (CO).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 364/366/368 (10/18/8) [M<sup>+</sup>], 250/252/254 (10/16/9), 98 (8), 97 (19), 86 (100), 85 (12), 44 (8), 41 (19).

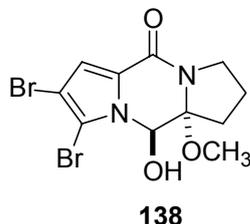
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3353 cm<sup>-1</sup>, 3169, 2982, 2344, 1603, 1548, 1437, 1387, 1344, 1302, 1236, 1185, 1143, 1081, 1023, 987, 973, 900, 867, 846, 809, 790, 740, 668, 644, 617, 596, 562, 434.

**UV** (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 288 (2.77), 228 (3.15), 198 (3.52).

**EA** für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (366.0) ber. C 32.82, H 2.75, N 7.65  
gef. C 32.79, H 2.83, N 7.40.

***rac-trans*-7,8-Dibrom-10-hydroxy-10a-methoxy-2,3,10,10a-tetrahydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d'*]pyrazin-5-on (138).**

Aus Methanol und Chloroform:



Das Diol **137** (100 mg, 0.27 mmol) wurde in einer Mischung aus Methanol-Chloroform (1:1, 50 mL) suspendiert. Die Suspension wurde zum Rückfluss erhitzt und wurde dabei klar. Nach 1 h ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und entfernte das Lösungsmittelgemisch am Rotationsverdampfer. Eine

Flashchromatographie (CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9:1)) lieferte **138** (70 mg, 67 %) als farblosen Feststoff.

**Schmp.** 75 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f = 0.36$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.88$ -2.04 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>CH<sub>H</sub>), 2.18-2.26 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>CH<sub>2</sub>), 2.34-2.44 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>), 3.08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52-3.68 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.44 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.4 Hz, 1H, CH<sub>O</sub>H), 6.87 (d, <sup>4</sup>*J* = 0.4 Hz, 1H, HC-CBr), 7.47 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1H, CH<sub>O</sub>H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta = 21.4$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45.5 (NCH<sub>2</sub>), 50.1 (OCH<sub>3</sub>), 77.8 (CHOH), 95.2 (C<sub>O</sub>CH<sub>3</sub>), 99.7 (BrC-CH), 106.8 (BrC-CBr), 113.8 (BrC-CH), 124.9 (C-CH), 154.9 (CO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 378/380/382 (24/49/26) [M<sup>+</sup>], 363/365/367 (9/18/9), 347/349/351 (11/20/9), 317/319/321 (14/30/14), 278/280/282 (27/52/24), 250/252/254 (19/36/18), 171/173 (5/5), 112 (10), 100 (52), 99 (100).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3430$  cm<sup>-1</sup>, 2956, 1637, 1554, 1433, 1398, 1349, 1289, 1191, 1149, 1100, 1058, 1032, 974, 944, 900, 828, 785, 744, 647, 610, 566, 440.

**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 287 (4.01), 235 (4.01).

**HREIMS** ber. für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 377.9215, gef. 377.9213.

Mit Orthoameisensäuretrimethylester:

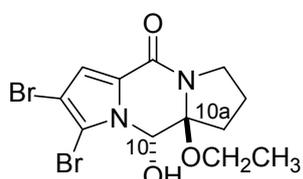
Das Diol **137** (200 mg, 0.55 mmol, 1 Äq.) in DMSO (5 mL) wurde mit Orthoameisensäuretrimethylester (0.24 mL, 2.19 mmol, 4 Äq.) und pTsOH (20 mg) versetzt. Nach 12stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (100 mL) verdünnt und dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organischen

Phasen wurden vereinigt, mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mittels Flashchromatographie (CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9:1)) gereinigt. **138** (127 mg, 61 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Mit *m*-CPBA:

*m*-CPBA (1.95 g, 8.7 mmol, 1.4 Äq.) wurde zu einer Lösung von **62** (2.0 g, 6.0 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) und MeOH (40 mL) bei 0 °C unter Argon gegeben. Man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 12stdg. Rühren wurde die Lösung zunächst mit 2% wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> Lösung (100 mL), dann ges. Kochsalzlösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9:1)) gereinigt. **138** (1.68 g, 73 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

***rac-trans*-7,8-Dibrom-10a-ethoxy-10-hydroxy-2,3,10,10a-tetrahydro-1H-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-on (**147**).**



**147**

Das Diol **137** (100 mg, 0.27 mmol) wurde in einer Mischung aus Ethanol-Chloroform (1:1, 50 mL) suspendiert. Die Suspension wurde zum Rückfluss erhitzt und wurde dabei klar. Nach 1 h ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Eine Flashchromatographie (AcOEt/TMP (9:1)) lieferte **147** (68 mg, 63 %) als farblosen Feststoff.

**Schmp.** 129-130 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/TMP (9:1)]:  $R_f = 0.41$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 0.93$  (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.90-2.02 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.20 (ddd,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 7.2, 5.2$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>H), 2.38 (td,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>H), 3.27 (qd,  $^2J = 9.0$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.40 (qd,  $^2J = 9.0$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.49-3.65 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.46 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 6.87 (s, 1H, C=CH), 7.42 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  = 15.5 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 41.2 (NCH<sub>2</sub>), 58.0 (OCH<sub>2</sub>), 77.7 (CHOH), 94.9 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 99.6 (BrC-CH), 106.7 (BrC-CBr), 113.6 (BrC-CH), 125.0 (C=CH), 154.8 (CO).

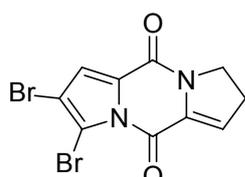
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 392/394/396 (4/8/4) [ $\text{M}^+$ ], 363/365/367 (2/4/2), 318/320/322 (50/100/50), 249/251/253 (42/87/43), 171/173 (18/17), 142/144 (27/27), 67 (30), 41 (31).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3420  $\text{cm}^{-1}$ , 2976, 1635, 1553, 1437, 1344, 1287, 1181, 1144, 1103, 1062, 974, 907, 842, 790, 743.

**UV** (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 286 (4.01), 237 (3.98).

**HREIMS** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 393.9352, gef. 393.9369.

### 7,8-Dibrom-2,3-dihydro-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5,10-dion (**140**).



**140**

77 % *m*-CPBA (2.5 g, 11.2 mmol, 1.5 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) wurde über Magnesiumsulfat unter Argon getrocknet. Danach wurde das Trocknungsmittel abgesaugt. Das Filtrat wurde dann langsam zu einer Lösung von **62** (2.5 g, 7.5 mmol, 1 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) bei -30 °C unter Argon zugegeben. Man ließ die

Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 48stdg. Rühren wurde die gelbliche Lösung zunächst mit 2% wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> Lösung (125 mL), dann 5% Natriumcarbonatlösung (160 mL) und anschließend zweimal mit Wasser (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und abfiltriert. **140** (1.06 g, 41 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 185 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f$  = 0.38.

**$^1\text{H-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 360 MHz):  $\delta$  = 2.87 (dt,  $^3J$  = 8.9, 2.9 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.00 (t,  $^3J$  = 8.9 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6.73 (t,  $^3J$  = 2.9 Hz, 1H, NC=CH), 7.16 (s, 1H, BrC-CH).

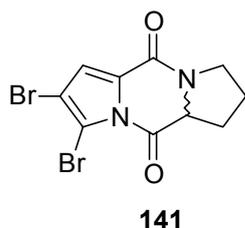
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (DMSO- $d_6$ , 62.9 MHz):  $\delta$  = 28.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 104.9 (BrC-CH), 109.3 (BrC-CBr), 116.9 (BrC-CH), 128.7 (NC=CH), 129.0 (HC-C), 133.1 (NC=CH), 150.1 (BrCNCO), 151.6 (CO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 344/346/348 (18/40/21) [ $\text{M}^+$ ], 250/252/254 (3/5/3), 249/251/253 (3/5/3), 144 (8), 142 (9), 95 (20), 94 (16), 67 (100).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3134  $\text{cm}^{-1}$ , 3085, 2917, 1727, 1645, 1612, 1566, 1472, 1445, 1418, 1352, 1321, 1298, 1259, 1083, 1012, 945, 920, 858, 814, 732.

**HREIMS** ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$  345.8776, gef. 345.8759.

***rac*-7,8-Dibrom-1,2,3,10a-tetrahydro-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5,10-dion (141).**<sup>[56]</sup>



Nebenprodukt der Oxidation mit *m*-CPBA:

Die Reinigung des Diketopiperazins **141** (154 mg, 6 %) erfolgte mittels Flashchromatographie (AcOEt).

Aus dem Ansatz von **137** mit Trisphosgen:

Das Diketopiperazin **141** (64 mg, 33 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Aus dem Ansatz von **137** mit CDI (**149**):

Das Diketopiperazin **141** (26 mg, 27 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

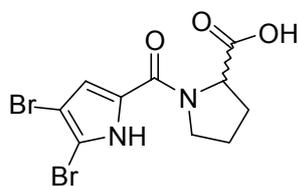
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 250 MHz):  $\delta$  = 1.80-2.14 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 2.20-2.33 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 3.43-3.58 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.78 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.1, 6.6 Hz, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 7.13 (s, 1H, BrC-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 62.9 MHz):  $\delta$  = 21.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.0 (NCHCH<sub>2</sub>), 45.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 61.0 (NCHCH<sub>2</sub>), 103.6 (BrC-CH), 108.9 (BrC-CBr), 116.9 (BrC-CH), 130.3 (HC-C), 152.8 (CO), 164.6 (BrCNCO).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 346/348/350 (13/26/13) [*M*<sup>+</sup>], 249/251/253 (15/31/16), 171/173 (7/6), 142/144 (16/17), 67 (100).

### 3.3 Dehydratisierung

#### ***rac*-1-(4,5-Dibrom-1*H*-pyrrol-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (**148**).**<sup>[56]</sup>

**148**

Das Diol **137** (200 mg, 0.55 mmol, 1 Äq.) in DMSO (50 mL) wurde mit Triethylamin (0.16 mL, 1.10 mmol, 2 Äq.) versetzt. Unter Argon und Eiskühlung wurde Triphosgen (245 mg, 0.82 mmol, 1.5 Äq.) zur Reaktionsmischung gegeben, wobei sich sofort HCl entwickelte. Nach 3stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mittels Flashchromatographie (AcOEt) gereinigt. Die Carbonsäure **148** (84 mg, 42 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

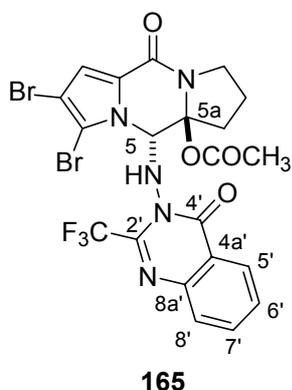
**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 250 MHz):  $\delta$  = 1.81-1.91 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1.94-1.98 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CHHCHH), 2.13-2.26 (m, 1H, NCHCHH), 3.40-3.70 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.41 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.2, 4.3 Hz, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 6.83 (s, 1H, BrC-CH), 12.68 (br.s, 2H, NH,COOH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 62.9 MHz):  $\delta$  = 25.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.3 (NCHCH<sub>2</sub>), 48.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 59.8 (NCHCH<sub>2</sub>), 98.3 (BrC-CH), 105.6 (BrC-CBr), 114.9 (BrC-CH), 127.3 (HC-C), 158.2 (CO), 173.3 (COOH).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 364/366/368 (1/2/1) [M<sup>+</sup>], 320/322/324 (5/10/5), 250/252/254 (3/6/3), 71 (12), 70 (100), 43 (15).

### 3.4 Aziridinierungen

**rac-trans-Essigsäure-2,3-dibrom-10-oxo-5-(4-oxo-2-trifluormethyl-4H-chinazolin-3-ylamino)-7,8-dihydro-6H,10H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5a-ylester (165).**



Pb(OAc)<sub>4</sub> (2.40 g, 5.42 mmol, 1.2 Äq.) wurde zu einer Lösung von **62** (1.50 g, 4.53 mmol, 1Äq.) und dem Chinazolinon **159** (1.24 g, 5.42 mmol, 1.2 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) bei 0 °C unter Stickstoff gegeben. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 24stdg. Rühren wurde ausgefallenes Bleioxid abgesaugt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und lieferte einen orange farbenen Feststoff, der säulenchromatographisch (AcOEt/TMP: (7:3)) gereinigt wurde. **165** (1.61g, 58 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 142 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/TMP]: *R<sub>f</sub>* = 0.26.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10-2.25 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.85 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 14.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.2, 3.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.01 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 14.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.4, 8.4 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.81 (td, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.94 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 11.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6.31 (d, <sup>3</sup>*J* = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 6.61 (d, <sup>3</sup>*J* = 11.6 Hz, 1H, NH), 7.09 (s, 1H, C=CH), 7.58 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 8.0, 6.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.0 Hz, 1H, 6'-H), 7.77-7.83 (m, 2H, 5',7'-H), 8.00 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, 1H, 8'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  = 21.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 33.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.9 (NCH<sub>2</sub>), 70.0 (C-5), 96.6 (C-5a), 101.9 (HC-CBr), 107.3 (BrC=CBr), 117.5 (HC-CBr), 117.8 (CF<sub>3</sub>), 121.6 (C-4a'), 124.8 (C=CH), 126.6 (C-8'), 128.8 (C-5'), 129.7 (C-6'), 135.4 (C-7'), 144.3 (C-8a'), 155.7 (CO), 160.6 (C-4'), 170.4 (COOCH<sub>3</sub>).<sup>[1]</sup>

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 618/620/622 (0.05/0.11/0.06) [M<sup>+</sup>+H], 617/619/621 (0.26/0.50/0.26) [M<sup>+</sup>], 603/605/607 (0.11/0.24/0.13), 557/559/561 (0.55/1.11/0.55), 478/480 (0.6/0.6), 375/377/379 (0.2/0.4/0.2), 343/345/347 (5/10/5), 329/331/333 (18/32/16), 214 (100), 145 (30), 90 (19), 60 (10), 45 (10), 43 (10).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 cm<sup>-1</sup>, 1741, 1706, 1677, 1608, 1524, 1431, 1382, 1208, 1158, 1009, 930, 775, 693, 632.

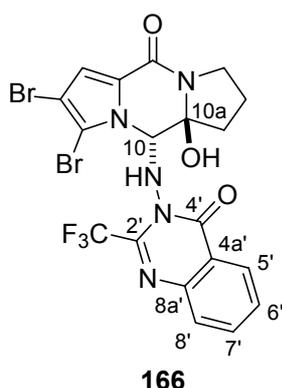
[1] Das Signal von C-2' ist nicht zu sehen.

**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 285 (4.18), 225 (4.54), 202 (4.46).

**HREIMS** ber. für C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 616.9521, gef. 616.9529.

Nebenprodukt der Reaktion:

***rac-trans*-7,8-Dibrom-10a-hydroxy-10-(4-oxo-2-trifluormethyl-4*H*-chinazolin-3-ylamino)-2,3,10,10a-tetrahydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-on (166).**



**166** (0.83 g, 32 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 160 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/TMP (8:2)]:  $R_f$  = 0.29.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.94-2.15 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 2.60-2.72 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 3.47-3.58 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 3.62-3.72 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 5.20 (d, <sup>3</sup>*J* = 11.6 Hz, 1H, 10-H), 6.85 (s, 1H, C=CH), 7.70 (dt, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.8 Hz, 1H, 6'-H), 7.85 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.8 Hz, 1H, 5'-H), 7.90-8.00 (m, 3H, NH, 7',8'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta$  = 20.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43.9 (NCH<sub>2</sub>), 73.4 (C-10), 89.0 (C-10a), 99.4 (HC-CBr), 107.7 (BrC=CBr), 114.2 (C=CH), 117.8 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 275 Hz, CF<sub>3</sub>), 121.9 (C-4a'), 125.9 (C=CH), 126.2 (C-5'), 128.3 (C-8'), 129.8 (C-6'), 135.5 (C-7'), 142.7 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 35 Hz, C-2'), 143.8 (C-8a'), 154.7 (CO), 159.8 (C-4').

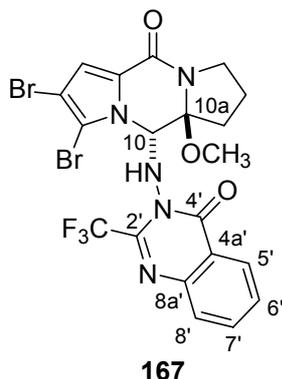
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 575/577/579 (18/39/19) [M<sup>+</sup>], 557/559/561 (10/20/10), 478/480 (22/23), 344/346/348 (28/55/30), 329/331/333 (46/81/41), 250/252 (27/50), 240 (98), 214 (100), 145 (29), 98 (36), 90 (18).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3426 cm<sup>-1</sup>, 1703, 1643, 1554, 1467, 1435, 1379, 1214, 1158, 1006, 774, 695.

**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 284 (3.94), 225 (4.29).

**HREIMS** ber. für C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 574.9415 gef. 574.9400.

***rac-trans*-7,8-Dibrom-10a-methoxy-10-(4-oxo-2-trifluormethyl-4*H*-chinazolin-3-ylamino)-2,3,10,10a-tetrahydro-1*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-on (**167**).**



Das Acetat **165** (72 mg, 0.12 mmol) wurde in Methanol (15 mL) gelöst. Nach 2 Wochen wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingeeengt, wobei **167** (66 mg, 96 %) als farbloser Feststoff erhalten wurde.

**Schmp.** 156-157 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/TMP (8:2)]:  $R_f = 0.36$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 400 MHz):  $\delta = 2.12$ -2.23 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.45-2.55 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 2.87-2.95 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 3.17 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71-3.84 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.42 (d, <sup>3</sup> $J = 11.8$  Hz, 1H, 10-H), 6.89 (s, 1H, C=CH), 7.41 (d, <sup>3</sup> $J = 11.8$  Hz, 1H, NH), 7.67-7.73 (m, 1H, 6'-H), 7.83 (d, <sup>3</sup> $J = 8.0$  Hz, 1H, 8'-H), 7.92-8.00 (m, 2H, 5',7'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 100 MHz):  $\delta = 23.0$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 33.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 47.0 (NCH<sub>2</sub>), 52.1 (OCH<sub>3</sub>), 73.4 (C-10), 96.2 (C-10a), 101.9 (HC-CBr), 108.7 (BrC=CBr), 116.9 (C=CH), 120.0 (q, <sup>1</sup> $J_{CF} = 275$  Hz, CF<sub>3</sub>), 124.1 (C-4a'), 127.9 (C=CH), 128.3 (C-5'), 130.4 (C-8'), 131.5 (C-6'), 137.2 (C-7'), 144.5 (q, <sup>2</sup> $J_{CF} = 36$  Hz, CCF<sub>3</sub>), 146.3 (C-8a'), 157.0 (CO), 162.0 (C-4').

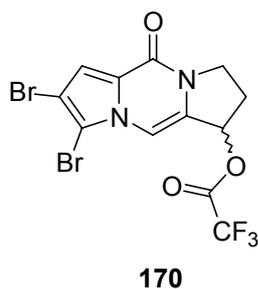
**<sup>15</sup>N-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 40 MHz):  $\delta = -266$  (NCO),  $-226$  (BrCN),  $-146$  (N=CCF<sub>3</sub>).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 589/591/593 (7/15/7) [M<sup>+</sup>], 557/559/561 (6/11/6), 478/480 (16/16), 361/363/365 (19/38/19), 344/346/348 (24/46/26), 330/332/334 (11/19/9), 249/251/253 (14/30/16), 240 (53), 214 (100), 145 (30), 112 (15), 100 (19), 90 (17).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3436$  cm<sup>-1</sup>, 2965, 1707, 1654, 1553, 1467, 1433, 1381, 1214, 1158, 774, 731, 694, 636.

**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 285 (4.15), 225 (4.52), 203 (4.41).

**HREIMS** ber. für C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 588.9572, gef. 588.9540.

**rac-Trifluoressigsäure-7,8-dibrom-5-oxo-2,3-dihydro-1*H*,5*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-1-ylester (170).**

Eine Lösung des Alkohols **166** (100 mg, 0.17 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) wurde unter Stickstoff über Molekularsieb (4 Å) mit TFA (1 mL, 13 mmol, 76 Äq.) versetzt. Nach 24stdg. Rühren wurde die Lösung abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flashchromatographie (AcOEt/TMP (6:4)) gereinigt und lieferte **170** (50 mg, 65 %) als farbloses

Pulver.

**Schmp.** 170 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f = 0.21$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 2.50$ - $2.58$  (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 4.06 (ddd,  $^2J = 12.2$  Hz,  $^3J = 9.2, 7.2$  Hz, 1H, NCH<sub>H</sub>CH<sub>2</sub>CH), 4.37 (ddd,  $^2J = 12.2$  Hz,  $^3J = 7.6, 3.2$  Hz, 1H, NCH<sub>H</sub>CH<sub>2</sub>CH), 6.21 (dd,  $^3J = 5.2, 4.0$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 7.24 (s, 1H, C=CH), 7.42 (s, 1H, NCH=C).

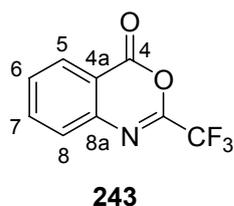
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 29.8$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.6 (NCH<sub>2</sub>), 77.1 (CHO), 103.1 (HC-CBr), 105.2 (BrC=CBr), 106.4 (NCH=C), 112.8 (C=CH), 117.1 (q,  $^1J_{CF} = 284$  Hz, CF<sub>3</sub>), 125.3 (C=CH), 127.7 (NCH=C); 152.5 (CO), 157.1 (q,  $^2J_{CF} = 43$  Hz, COO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 442/444/446 (17/33/17) [M<sup>+</sup>], 328/330/332 (37/100/83), 249/251 (22/37), 170 (9), 142 (16), 115 (8), 69 (9).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3436$  cm<sup>-1</sup>, 1783, 1689, 1646, 1416, 1370, 1356, 1225, 1156, 970, 775.

**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 285 (3.88), 239 (4.55).

**HREIMS** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 441.8775, gef. 441.8766.

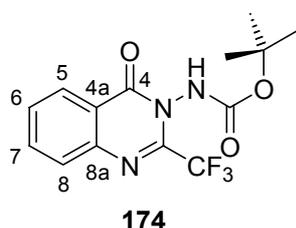
**(2-Trifluormethyl-benzo[*d*][1,3]oxazin-4-on (243).**<sup>[124]</sup>

Zu einer Suspension der Anthranilsäure **173** (20.5 g, 150 mmol, 1 Äq.) in CHCl<sub>3</sub> (500 mL) wurde langsam Trifluoressigsäureanhydrid (61 mL, 438 mmol, 2.9 Äq.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand durch Umkristallisation aus Petrolether gereinigt. **243** (24 g, 74 %) wurde in Form farbloser Kristalle erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 7.71 (dt, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz 1H, 7-H), 7.79 (d, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1H, 5-H), 7.94 (dt, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz 1H, 6-H), 8.30 (dd, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 1H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  = 116.1 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 275 Hz, CF<sub>3</sub>), 117.8 (C-4a), 128.3 (C-5), 129.3 (C-8), 130.9 (C-6), 137.3 (C-7), 144.0 (C-8a), 147.4 (q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 42 Hz, CCF<sub>3</sub>), 156.5 (C-4).

**(4-Oxo-2-trifluormethyl-4H-chinazolin-3-yl)-carbaminsäure-tert-butylester (174).**



Eine Lösung des Benzoxazinons **243** (5.0 g, 23 mmol, 1 Äq.) und des Pyrokohlensäure-di-*tert*-butylesters (3.7 g, 28 mmol, 1.2 Äq.) in Benzol (50 mL) wurde unter Rückfluss 1 h erhitzt. Das entstandene Wasser wurde mittels eines Wasserabscheiders kontinuierlich aus der Reaktionsmischung entfernt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton (95:5) bis (90:10)) gereinigt. Das Hydrazin **174** (4.5 g, 59 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 128 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/TMP (1:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.24.

Gemisch aus zwei Rotameren:

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.35/1.52 (s, 2H/s, 7H, CCH<sub>3</sub>), 7.08/7.15 (s, 0.25H/s, 075H, NH), 7.59-7.66 (m, 1H, 7-H), 7.83-7.89 (m, 2H, 5,6-H), 8.29 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  = 27.6/27.9 (CCH<sub>3</sub>), 83.8 (CCH<sub>3</sub>), 117.4 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 277 Hz, CF<sub>3</sub>), 122.1 (C-4a), 127.4 (C-5), 129.0 (C-8), 129.5 (C-6), 135.5 (C-7), 143.1 (q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 36 Hz, CCF<sub>3</sub>), 144.8 (C-8a), 154.1 (CO), 160.0 (C-4).

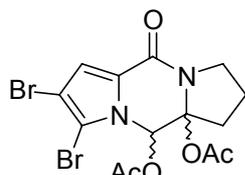
**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 329 (0.4) [M<sup>+</sup>], 274 (0.9), 256 (33), 229 (57), 214 (18), 200 (26), 130 (13), 76 (11), 57 (100).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3432 cm<sup>-1</sup>, 3267, 2983, 1759, 1692, 1610, 1467, 1373, 1272, 1253, 1217, 1208, 1162, 1107, 932, 776, 734, 531.

**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 310 (3.42), 298 (3.50), 277 (3.81), 268 (3.84), 223 (4.42).

**HREIMS** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 329.0987, gef. 329.0973.

***rac*-Essigsäure-5a-acetoxy-2,3-dibrom-10-oxo-5a,6,7,8-tetrahydro-5H,10H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-ylester (175).**



**175**

Eine Lösung des Pyrazinons **62** (200 mg, 0.60 mmol, 1 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) wurde mit Pb(OAc)<sub>4</sub> (275 mg, 0.62 mmol, 1.03 Äq.) in Gegenwart von Acetamid (98 mg, 1.66 mmol, 2.75 Äq.) umgesetzt. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 24stdg. Rühren wurde entstandenes PbO abgesaugt und mit

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und lieferte einen orange farbigen Feststoff, der säulenchromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton (9:1)) gereinigt wurde. **175** (170 mg, 63 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 140-141 °C.

**DC** [Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton (9:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.60.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.92-1.99 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.16-2.22 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.52 (ddd, <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J = 9.2, 7.6 Hz 1H, NCHH), 3.78-3.85 (m, 1H, NCHH), 6.90 (s, 1H, CHOOCCH<sub>3</sub>), 7.23 (s, 1H, HC-CBr).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 20.53 (CH<sub>3</sub>), 20.59 (CH<sub>3</sub>), 22.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 35.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.4 (NCH<sub>2</sub>), 76.8 (CHOOCCH<sub>3</sub>), 89.8 (COOCH<sub>3</sub>), 97.9 (BrC-CH), 102.9 (BrC-CBr), 113.8 (BrC-CH), 125.5 (C=CH), 152.2 (CO), 167.7 (COO), 168.5 (COO).

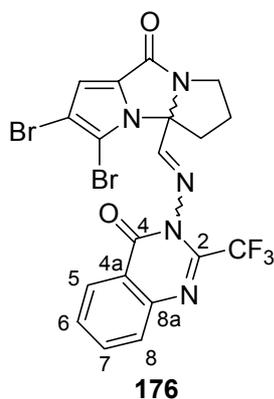
**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 448/450/452 (12/25/13) [M<sup>+</sup>], 389/391/393 (50/100/50), 346/348/350 (15/30/15), 329/331/333 (50/100/50), 317/319/321 (5/10/5), 267/269 (21/21), 98 (30), 43 (59).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 cm<sup>-1</sup>, 1765, 1668, 1435, 1390, 1372, 1207, 1024, 926, 746, 632, 540.

**UV** (CH<sub>3</sub>OH): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 285 (3.84), 237 (3.97), 202 (4.14).

**HREIMS** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 447.9269, gef. 477.9275.

**rac-2,3-Dibrom-4a-[[4-oxo-2-trifluormethyl-4*H*-chinazolin-3-ylimino]-methyl]-4a,5,6,7-tetrahydro-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*c*]imidazol-9-on (176).**



NaH (48 mg, 1.2 mmol, 1.2 Äq.) wurde zu einer Lösung von **165** (619 mg, 1.0 mmol, 1 Äq.) in THF (10 mL) unter Stickstoff gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde ein gelblicher Feststoff erhalten, der säulenchromatographisch (AcOEt/TMP (7:3)) gereinigt wurde. Der Tricyclus **176** (196 mg, 35 %) wurde als farbloser Feststoff isoliert.

**Schmp.** 52 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/TMP (7:3)]:  $R_f = 0.35$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.94$  (dtd,  $^2J = 12.8$  Hz,  $^3J = 9.6$  Hz,  $^4J = 0.8$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 2.36-2.46 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.30 (ddd,  $^2J = 12.8$  Hz,  $^3J = 9.2$ , 5.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 3.37 (td,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H, NCHHCH<sub>2</sub>), 3.92 (td,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, NCHHCH<sub>2</sub>), 6.72 (s, 1H, C=CH), 7.65-7.70 (m, 1H, 6'-H), 7.88-7.91 (m, 2H, 5',7'-H), 8.30-8.33 (m, 1H, 8'-H), 8.98-9.00 (m, 1H, HC=N).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 26.6$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43.0 (NCH<sub>2</sub>), 85.9 (NCN), 101.6 (HC-CBr), 105.6 (BrC=CBr), 110.0 (C=CH), 118.0 (q,  $^1J_{CF} = 277$  Hz, CF<sub>3</sub>), 122.7 (C-4a'), 127.7 (C-8'), 128.4 (CH=C), 129.0 (C-5'), 129.9 (C-6'), 135.7 (C-7'), 141.1 (q,  $^2J_{CF} = 36$  Hz, C-2'), 143.6 (C-8a'), 158.1 (HC=N), 159.4 (CO), 161.8 (C-4').

**<sup>15</sup>N-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 40 MHz):  $\delta = -254$  (NCO), -211 (BrCN), -199 (HC=N), -80 (HC=N-N).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 557/559/561 (4/8/4) [M<sup>+</sup>], 478/480 (13/13), 344/346/348 (19/37/18), 317/319/321 (7/11/4), 249/251/253 (17/34/17), 240 (85), 239 (100), 214 (65), 145 (24), 90 (11).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3436$  cm<sup>-1</sup>, 2964, 1705, 1606, 1466, 1414, 1365, 1344, 1213, 1158, 1009, 918, 775, 689.

**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 279 (4.15), 230 (4.61).

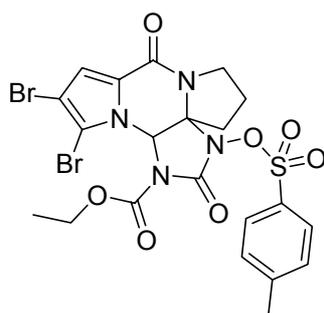
**HREIMS** ber. für C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 556.9310, gef. 556.9306.

## 4 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.2.3

### 4.1 Tetracyclus

Eine Lösung des Pyrazinons **62** (0.90 g, 2.7 mmol, 1 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) wurde mit TsONHCOOEt (**159**) (4.90 g, 19.0 mmol, 7 Äq.) und CaO (1.06 g, 19.0 mmol, 7 Äq.) versetzt. Die Suspension verfärbte sich nach 15 min orange. Nach 5stdg. Rühren wurde der Niederschlag abgesaugt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und lieferte einen orange farbigen Rückstand. Die erste Säulenchromatographie (AcOEt/PE (7:3)) lieferte den Tetracyclus **191** (427 mg, 25 %) als farblosen Feststoff. Kristalle konnten aus CDCl<sub>3</sub> erhalten werden.

#### **N-Ethoxycarbonyl-N'-tosyloxidibromphakellstatin (191)**



**191**

**Schmp.** 193 °C (Zer.).

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f = 0.49$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.36$  (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.09 (ddd,  $^2J = 12.4$  Hz,  $^3J = 8.0, 4.0$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>H), 2.24-2.39 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>H), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.43-2.50 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>H), 3.70-3.78 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>H), 3.87 (ddd,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 8.0, 4.0$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>H), 4.36 (qd,  $^2J = 10.6$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>HO), 4.43 (qd,  $^2J = 10.6$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>HO), 6.27 (s, 1H, NCHN), 7.12 (s, 1H, BrC-CH), 7.22 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>C=CH), 7.57 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 2H, SO<sub>2</sub>CCH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 14.2$  (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 20.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.8 (Ar-CH<sub>3</sub>), 34.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 46.1 (NCH<sub>2</sub>), 65.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 68.3 (NCHN), 86.0 (NCN),

104.4 (BrC-CH), 105.6 (BrC-CBr), 117.0 (BrC-CH), 126.7 (HC-C), 129.3 (SO<sub>2</sub>CCH), 129.9 (CH<sub>3</sub>C=CH), 146.9 (CH<sub>3</sub>C), 149.9 (NCOOEt), 150.4 (NCON), 153.9 (CO).<sup>[2]</sup>

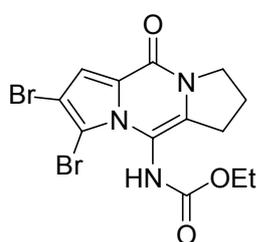
**MS** (FAB, NBA):  $m/z$  (%) = 631/633/635 (30/60/30) [M<sup>+</sup>+H].

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3436 cm<sup>-1</sup>, 2983, 1803, 1743, 1670, 1552, 1388, 1273, 1015, 722, 545.

**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 289 (3.92), 231 (4.27).

**HRFABMS** ber. für C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S+H 629.9420, gef. 629.9429 .

**(2,3-Dibrom-10-oxo-7,8-dihydro-6H,10H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-yl)-  
carbaminsäureethylester (190).**



**190**

Die zweite Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (97:3)) lieferte das Carbamat **190** (226 mg, 20 %) als farblosen Feststoff. Kristalle konnten aus Methanol erhalten werden.

**Schmp.** 187 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f$  = 0.34.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.35 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.19 (qi, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.97 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.08 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.28 (q, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.29 (s, 1H, NH), 7.23 (s, 1H, C=CH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  = 14.6 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 47.8 (NCH<sub>2</sub>), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 106.1 (HC-CBr), 109.0 (BrC=CBr), 111.2 (CNH), 113.0 (C=CH), 117.1 (NCCH<sub>2</sub>), 126.6 (C=CH), 152.7 (COO), 154.4 (NCO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 417/419/421 (45/85/42) [M<sup>+</sup>], 344/346/348 (30/59/30), 339/341 (27/24), 338/340 (48/49), 250/252/254 (33/60/31), 106 (30), 95 (100), 83 (44), 41 (26).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3411 cm<sup>-1</sup>, 3264, 2981, 1737, 1622, 1525, 1414, 1382, 1330, 1236, 1067, 738.

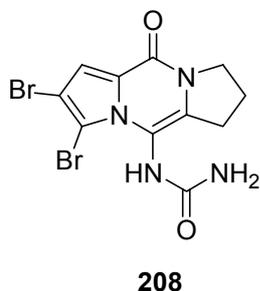
**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 283 (3.66), 236 (4.11).

**HREIMS** ber. für C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 416.9324, gef. 416.9298.

[2] Signal von CSO<sub>2</sub> nicht vorhanden

## 4.2 N-Vinylharnstoffe

### (2,3-Dibrom-10-oxo-7,8-dihydro-6H,10H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-yl)-harnstoff (208).



Eine Lösung des Carbamats **190** (75 mg, 0.18 mmol) in MeOH (5 mL) wurde mit konzentriertem wässrigen Ammoniak (25%, 20 mL) in einem geschlossenen Gefäß bei 120 °C während 12 h erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag dekantiert. **208** (32 mg, 46 %) wurde als bräunliches Pulver erhalten.

**Schmp.** 209 °C.

**DC** [Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (85:15)]:  $R_f = 0.37$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 2.01$ -2.12 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.76-2.90 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.89-4.00 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6.14 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.14 (s, 1H, 1-H), 7.86 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta = 21.3$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 47.5 (NCH<sub>2</sub>), 98.7 (HC-CBr), 104.5 (BrC=CBr), 110.6 (CNH), 111.0 (C=CH), 126.2 (C=CH), 130.6 (NCCH<sub>2</sub>), 151.5 (CO), 156.8 (NHCONH<sub>2</sub>).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 388/390/392 (0.10/0.30/0.10) [M<sup>+</sup>], 371/373/375 (13/25/12), 345/347/349 (10/23/10), 292/294 (20/20), 249/251/253 (12/23/12), 95 (88), 64 (74), 41 (100).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3392$  cm<sup>-1</sup>, 2925, 1676, 1629, 1541, 1408, 1383, 1328, 736.

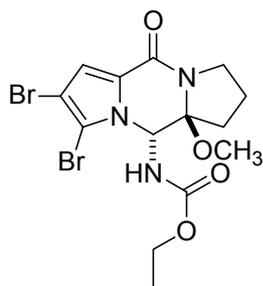
**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 282 (3.85), 238 (4.42)

**EA** für C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (390.0): ber. C 33.87, H 2.58, N 14.36  
gef. C 34.05, H 2.84, N 14.66.



### 4.3 Entschützungsversuche

#### (2,3-Dibrom-5a-methoxy-10-oxo-5a,6,7,8-tetrahydro-5H,10H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-yl)-carbaminsäureethylester (**214**).



**214**

Der Tetracyclus **191** (200 mg, 0.32 mmol) in Ethanol (5 mL) wurde mit 5N ethanolischem Natriumhydroxid (1 mL, 5.0 mmol, 15.6 Äq.) versetzt. Nach 12stdg. Rühren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Feststoff durch HPL-Chromatographie (RP-18) gereinigt. **214** (50 mg, 35 %) wurde als farbloser

Feststoff erhalten.

**Schmp.** 163 °C.

**HPLC** Gradient: 0-25 min: MeOH/H<sub>2</sub>O (55:45)-MeOH/H<sub>2</sub>O (70:30)

$R_t = 16$  min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.17$  (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.83-1.93 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.94-2.08 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.21-2.30 (m, 1H, NCCH<sub>2</sub>), 3.09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.56-3.64 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.00-4.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.85 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, CHNH), 6.88 (s, 1H, C=CH), 8.62 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta = 14.2$  (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 21.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45.2 (NCH<sub>2</sub>), 50.1 (CH<sub>3</sub>O), 60.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 64.3 (CHNH), 94.8 (COCH<sub>3</sub>), 100.1 (HC-CBr), 106.3 (BrC=CBr), 113.6 (C=CH), 125.5 (C=CH), 154.7 (NC#OO), 155.3 (NC#O).

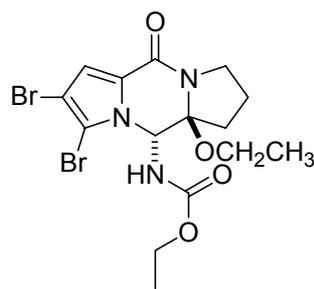
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 489/491/493 (44/78/46) [M<sup>+</sup>], 418/420/422 (17/33/15), 403/405/407 (0.8/1.5/0.8), 372/374/376 (16/27/13), 329/331/333 (17/36/20), 185 (33), 100 (100).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3437$  cm<sup>-1</sup>, 2982, 1727, 1646, 1578, 1552, 1416, 1320, 1242, 1179, 1148, 1095, 1067, 973, 936, 744, 649, 631.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 281 (3.93), 236 (3.95).

**HREIMS** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 488.9586, gef. 488.9577.

**(2,3-Dibrom-5a-ethoxy-10-oxo-5a,6,7,8-tetrahydro-5H,10H-dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-5-yl)-carbaminsäureethylester (215).**



215

215 (20 mg, 14 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** Zers. ab 190 °C.

**HPLC** Gradient: 0-25 min: MeOH/H<sub>2</sub>O (55:45)-MeOH/H<sub>2</sub>O (70:30)

$R_t = 20$  min.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 0.95$  (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.16 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.84-1.93 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.94-2.07 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.19-2.28 (m, 1H, NCCH<sub>2</sub>), 3.27 (qd,  $^2J = 9.0$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.36-3.49 (m, 1H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.48-3.62 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.01-4.11 (m, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.90 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, CHNH), 6.87 (s, 1H, C=CH), 8.60 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, NH).

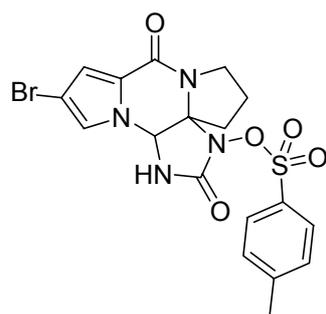
**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta = 14.3$  (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.4 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45.0 (NCH<sub>2</sub>), 58.3 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.6 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.2 (CHNH), 94.7 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 100.0 (HC-CBr), 106.4 (BrC=CBr), 113.6 (C=CH), 125.7 (C=CH), 154.6 (NC#O), 155.3 (NC#O).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 463/465/467 (56/100/56) [ $M^+$ ], 418/420/422 (24/35/24), 339/341 (53/52), 329/331/333 (21/39/22), 185 (82), 114 (53), 66 (18).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3436$  cm<sup>-1</sup>, 3228, 2979, 1724, 1647, 1579, 1556, 1435, 1418, 1321, 1242, 1105, 1056, 975, 882, 742, 651.

**UV** (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 280 (3.84), 236 (3.88).

**HREIMS** ber. für C<sub>15</sub>H<sub>19</sub><sup>81</sup>BrBrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 464.9722, gef. 464.9727.

**N-Tosyloxymonobromphakellstatin (224)****224**

Der Tetracyclus **191** (100 mg, 0.16 mmol, 1 Äq) in THF (4 mL) wurde mit Red-Al (65 % in Toluol, 0.28 mL, 0.95 mmol, 6 Äq.) bei 0 °C unter Argon versetzt. Man ließ auf die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 12stdg. Rühren wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. **224** (40 mg, 52 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 136-137 °C (Zer.)

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f = 0.30$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.93$ -2.03 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.30-2.35 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 2.36-2.43 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.35-3.45 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.86 (s, 1H, CHNH), 6.84 (d, <sup>3</sup>*J* = 1.6 Hz, 1H, C=CH), 7.06 (d, <sup>3</sup>*J* = 1.6 Hz, 1H, BrC=CH), 7.35 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 2H, CH=CSO<sub>2</sub>), 7.57 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>C=CH), 9.39 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):  $\delta = 20.5$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 33.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45.6 (NCH<sub>2</sub>), 64.7 (CHNH), 84.9 (NCN), 97.3 (BrC-CH), 113.1 (CH=C), 120.8 (HC-CBr), 124.3 (HC=C), 128.7 (SO<sub>2</sub>CCH), 129.4 (CSO<sub>2</sub>), 129.8 (CH<sub>3</sub>C=CH), 146.2 (CH<sub>3</sub>C), 154.2 (HNCON), 155.2 (CO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 480/482 (4/4) [M<sup>+</sup>], 310/312 (50/50), 172/174 (79/75), 171/173 (62/66), 139 (100), 111 (89), 84 (72), 66 (62), 41 (37).

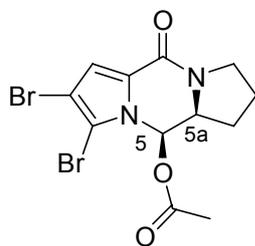
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3436$  cm<sup>-1</sup>, 1788, 1640, 1548, 1478, 1415, 1379, 1193, 1179, 1011, 927, 819, 783, 560.

**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 281 (3.70), 227 (4.18).

**HREIMS** ber. für C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 480.0103, gef. 480.0128.

## 5 Arbeitsvorschriften zu Kapitel II.3.2

### Essigsäure-(5*R*,5*aS*)-2,3-dibrom-10-oxo-5*a*,6,7,8-tetrahydro-5*H*,10*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d'*]pyrazin-5-ylester (**225**).

**225**

In einer ausgeheizten Apparatur wurde der Alkohol **87** (324 mg, 0.93 mmol, 1 Äq.) in Pyridin (3 mL) unter Argon mit Acetylchlorid (0.33 mL, 4.63 mmol, 5 Äq.) versetzt, wobei sich sofort HCl entwickelte und der Ansatz rötlich verfärbte. Nach 12stdg. Rühren wurde die Reaktionsmischung mit 6*N* Salzsäure (20 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde ein rötlicher Rückstand erhalten, der das Acetat **225** (208 mg, 57 %) nach einer Flashchromatographie (AcOEt) als farblosen Feststoff lieferte.

**Schmp.** 58-59 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f = 0.32$ .

$[\alpha]_D^{23} = +71^\circ$  ( $c = 1.3$  mg/mL, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.63$ -1.75 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 1.86-1.99 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHHCH<sub>2</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06-2.15 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHHCH<sub>2</sub>), 2.23 (dtd,  $^2J = 12.8$  Hz,  $^3J = 6.4, 2.4$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHH), 3.56 (ddd,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 9.6, 7.2$  Hz, 1H, NCHH), 3.77 (ddd,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H, NCHH), 4.15 (ddd,  $^3J = 10.0, 6.4, 2.8$  Hz, 1H, 5*a*-H), 6.93 (d,  $^3J = 2.8$  Hz, 1H, 5-H), 7.00 (s, 1H, HC=C).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 20.5$  (CH<sub>3</sub>), 23.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.2 (NCH<sub>2</sub>), 59.4 (C-5*a*), 74.1 (C-5), 102.8 (BrC-CH), 106.3 (BrC-CBr), 116.0 (HC=C), 127.1 (HC=C), 155.3 (CO), 168.9 (COO).

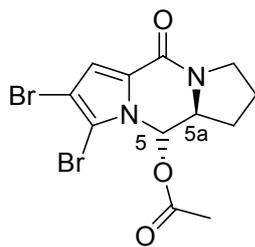
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 390/392/394 (16/36/16) [M<sup>+</sup>], 330/332/334 (6/12/6), 319/321/323 (10/20/10), 269/271 (22/22), 70 (100), 43 (29).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3436$  cm<sup>-1</sup>, 1755, 1655, 1556, 1444, 1357, 1213, 1018, 942, 742, 616.

**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 282 (4.03), 235 (4.07).

**HREIMS** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 389.9215, gef. 389.9199.

**Essigsäure-(5*S*,5*aS*)-2,3-dibrom-10-oxo-5*a*,6,7,8-tetrahydro-5*H*,10*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d'*]pyrazin-5-ylester (**228**).**

**228**

Das Acetat **227** (112 mg, 0.48 mmol, 1 Äq.) in THF (10 mL) wurde mit NBS (175 mg, 0.81 mmol, 2.05 Äq.) unter Argon und Lichtausschluss versetzt. Nach 1stdg. Rühren wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Die organische Phase wurde einmal mit Wasser extrahiert, um Succinimid zu entfernen.

Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer Flashchromatographie (AcOEt) wurde das zweifach bromierte Acetat **228** (100 mg, 55 %) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 108 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt]:  $R_f = 0.35$ .

$[\alpha]_D^{23} = +46^\circ$  ( $c = 5.9$  mg/mL, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.85$ -1.95 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.05-2.15 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>), 2.19-2.30 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.60-3.75 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.91 (ddd,  $^3J = 9.8, 8.2, 5.6$  Hz, 1H, 5*a*-H), 6.71 (d,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H, 5-H), 7.04 (s, 1H, HC=C).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 21.0$  (CH<sub>3</sub>), 22.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.3 (NCH<sub>2</sub>), 61.1 (C-5*a*), 80.3 (C-5), 103.9 (BrC-CH), 104.9 (BrC=CBr), 116.7 (HC=C), 127.2 (HC=C), 155.9 (CO), 169.1 (COO).

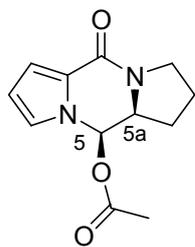
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 390/392/394 (0.4/0.8/0.4) [M<sup>+</sup>], 330/332/334 (50/100/50), 251/253 (26/24), 172 (9).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3436$  cm<sup>-1</sup>, 2884, 1763, 1660, 1550, 1439, 1386, 1206, 1046, 738.

**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 280 (4.12), 232 (3.90).

**HREIMS** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 389.9215, gef. 389.9242.

**Essigsäure-(5*R*,5*aS*)-10-oxo-5*a*,6,7,8-tetrahydro-5*H*,10*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-ylester (**227**).**

**227**

In einer ausgeheizten Apparatur wurde der Alkohol **117** (500 mg, 2.64 mmol, 1 Äq.) in Pyridin (5 mL) unter Argon mit Acetylchlorid (1.00 mL, 14.03 mmol, 5.3 Äq.) versetzt, wobei sich sofort HCl entwickelte und der Ansatz rötlich verfärbte. Nach 5 min wurde der Niederschlag abgesaugt und das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Der Rückstand wurde per Flashchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5)) gereinigt und das Acetat **227** (402 mg, 65 %) als gelblicher Feststoff erhalten.

**Schmp.** 136 °C.

**DC** [RP-18, MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1)]:  $R_f = 0.32$ .

$[\alpha]_D^{23} = +132^\circ$  ( $c = 2.2$  mg/mL, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.87$ -2.00 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.08-2.20 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.58-3.66 (m, 1H, NCHH), 3.73-3.79 (m, 1H, NCHH), 4.20 (ddd,  $^3J = 9.0, 6.0, 2.8$  Hz, 1H, 5*a*-H), 6.22 (dd,  $^3J = 3.6, 2.8$  Hz, 1H, HC=CH-N), 6.64 (d,  $^3J = 2.8$  Hz, 1H, 5-H), 6.92 (dd,  $^3J = 3.6$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H, C=CH), 6.95 (dd,  $^3J = 2.8$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H, HC=CH-N).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 20.8$  (CH<sub>3</sub>), 23.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.1 (NCH<sub>2</sub>), 59.4 (C-5*a*), 74.6 (C-5), 110.9 (HC=CH-N), 113.6 (C=CH), 123.8 (HC=CH-N), 124.9 (C=CH), 157.3 (CO), 170.1 (COO).

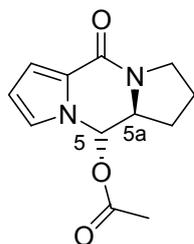
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 234 (78) [M<sup>+</sup>], 191 (9), 174 (87), 147 (22), 122 (84), 94 (49), 70 (100), 66 (26), 43 (63).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3436$  cm<sup>-1</sup>, 2982, 1748, 1641, 1556, 1433, 1356, 1215, 1072, 753, 586.

**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 270 (4.01), 231 (4.01).

**HREIMS** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 234.1004, gef. 234.1014.

**Essigsäure-(5*S*,5*aS*)-10-oxo-5*a*,6,7,8-tetrahydro-5*H*,10*H*-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-5-ylester (226).**



**226**

Das Acetat **226** (100 mg, 82 %) wurde nach derselben Arbeitsvorschrift wie Verbindung **227** als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 96 °C.

**DC** [RP-18, MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1)]:  $R_f = 0.18$ .

$[\alpha]_D^{23} = +9^\circ$  ( $c = 6.25$  mg/mL, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 1.84$ - $1.97$  (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>CH<sub>H</sub>),  $2.06$ - $2.16$  (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>CH<sub>2</sub>),  $2.21$ - $2.26$  (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>H</sub>),  $2.27$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  $3.54$ - $3.62$  (m, 1H, NCH<sub>H</sub>),  $3.77$  (ddd,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 8.4$ ,  $3.0$  Hz, 1H, NCH<sub>H</sub>),  $3.95$  (td,  $^3J = 9.4$ ,  $6.0$  Hz, 1H, 5*a*-H),  $6.27$  (dd,  $^3J = 3.6$ ,  $2.7$  Hz, 1H, HC=CH-N),  $6.47$  (d,  $^3J = 9.4$  Hz, 1H, 5-H),  $6.68$  (dd,  $^3J = 2.7$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 1H, HC=CH-N),  $6.94$  (dd,  $^3J = 3.6$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 1H, HC=C),

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 20.8$  (CH<sub>3</sub>),  $23.0$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $29.7$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $44.4$  (NCH<sub>2</sub>),  $60.6$  (C-5*a*),  $80.8$  (C-5),  $111.1$  (HC=CH-N),  $113.0$  (HC=C),  $120.0$  (HC=CH-N),  $125.0$  (C=CH),  $157.6$  (CO),  $169.4$  (COO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) =  $234$  (14) [ $M^+$ ],  $191$  (3),  $174$  (100),  $122$  (41),  $94$  (26),  $70$  (34),  $66$  (13),  $43$  (25).

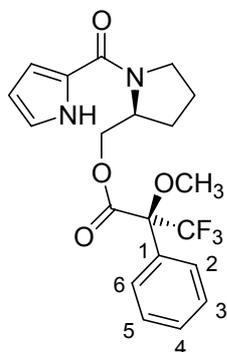
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3436$  cm<sup>-1</sup>,  $2968$ ,  $1765$ ,  $1646$ ,  $1549$ ,  $1433$ ,  $1370$ ,  $1215$ ,  $1079$ ,  $1050$ ,  $753$ ,  $509$ .

**UV** (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) =  $272$  (4.02),  $230$  (4.04).

**HREIMS** ber. für C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  $234.1004$ , gef.  $234.1015$ .

## 6 Arbeitsvorschriften zu Anhang V.2

### (S)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure (S)-1-(1H-pyrrol-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-ylmethylester (**244**).



**244**

Verbindung **244** wurde nach derselben Arbeitsvorschrift wie Verbindung **94** erhalten (s. dort). Nach Flashchromatographie (AcOEt/TMP (6:4)) wurde **244** (200 mg, 96 %) als farbloses Öl erhalten.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/TMP (6:4)]:  $R_f = 0.29$ .

$[\alpha]_D^{23} = -73^\circ$  ( $c = 24.3$  mg/mL, MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz):  $\delta = 1.71$ -1.82 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.87-1.94 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.42-3.46 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>H), 3.43 (q,  $^5J_{HF} = 1.0$  Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (ddd,  $^2J = 14.0$  Hz,  $^3J = 7.2, 3.0$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>H), 4.37 (dd,  $^2J = 11.0$  Hz,  $^3J = 2.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>HO), 4.48-4.54 (m, 1H, CH<sub>2</sub>HO), 4.56-4.65 (m, 1H, NCH), 6.16 (td,  $^3J = 3.7, 2.6$  Hz, 1H, HC-CH=CH), 6.41-6.77 (m, 1H, HC=C), 6.87 (dt,  $^3J = 2.6, 1.0$  Hz, 1H, CH=CH-N), 7.22-7.31 (m, 3H, Ar-H), 7.38-7.43 (m, 2H, Ar-H), 10.11 (br. s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz):  $\delta = 24.6$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 48.5 (NCH<sub>2</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 56.4 (NCH), 67.8 (CH<sub>2</sub>O), 84.7 (q,  $^2J_{CF} = 28$  Hz, CCF<sub>3</sub>), 109.9 (HC=CH-CH), 112.7 (C=HC), 121.5 (C=CHN), 123.3 (q,  $^1J_{CF} = 255$  Hz, CF<sub>3</sub>), 125.6 (C=CH), 127.3 (C-2,6), 128.4 (C-3,5), 129.5 (C-4), 132.2 (C-Ar), 161.0 (CO), 166.3 (COO).

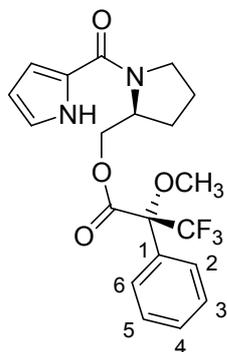
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 410 (22) [M<sup>+</sup>], 189 (11), 176 (10), 164 (12), 163 (93), 148 (10), 94 (73), 84 (20), 83 (12), 71 (9), 70 (100), 66 (15).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3251$  cm<sup>-1</sup>, 2954, 2884, 2360, 2331, 1749, 1586, 1544, 1436, 1393, 1272, 1248, 1169, 1122, 1027.

**UV** (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 270 (4.49), 218 (4.45), 198 (4.45).

**EA** für C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (410.4): ber. C 58.53, H 5.16, N 6.83  
gef. C 58.25, H 5.41, N 6.68.

**(R)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenyl-propionsäure-(S)-1-(1H-pyrrol-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-ylmethylester (245).**



**245**

Verbindung **245** wurde nach derselben Arbeitsvorschrift wie Verbindung **92** erhalten (s. dort). Nach Flashchromatographie (AcOEt/TMP (6:4)) wurde der Ester **245** (150 mg, 71 %) als farbloser Feststoff erhalten.

**Schmp.** 100-101 °C.

**DC** [Kieselgel, AcOEt/TMP (6:4)]:  $R_f = 0.29$ .

$[\alpha]_D^{23} = -7^\circ$  ( $c = 12.3$  mg/mL, MeOH).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta = 1.69$ -1.84 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.85-2.02 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.42 (q,  $^5J_{\text{HF}} = 1.0$  Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.45-3.58 (m, 1H, NCHH), 3.69-3.82 (m, 1H, NCHH), 4.40 (dd,  $^2J = 11.0$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H, CHHO), 4.48-4.58 (m, 1H, CHHO), 4.62-4.76 (m, 1H, NCH), 6.17 (td,  $^3J = 3.4$ , 2.6 Hz, 1H, HC-CH=CH), 6.46-6.53 (m, 1H, HC=C), 6.87 (dt,  $^3J = 2.6$ , 1.0 Hz, 1H, CH=CH-N), 7.14-7.29 (m, 3H, Ar-H), 7.35-7.42 (m, 2H, Ar-H), 10.47 (br. s, 1H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 63 MHz):  $\delta = 24.7$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 27.1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 48.8 ( $\text{NCH}_2$ ), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.4 (NCH), 65.9 (CH<sub>2</sub>O), 84.7 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 29$  Hz, CCF<sub>3</sub>), 109.9 (HC=CH-CH), 112.7 (C=HC), 121.6 (C=CHN), 123.3 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 289$  Hz, CF<sub>3</sub>), 125.6 (C=CH), 127.2 (C-2,6), 128.4 (C-3,5), 129.6 (C-4), 132.1 (C-Ar), 161.0 (CO), 166.3 (COO).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 410 (23) [ $\text{M}^+$ ], 189 (11), 176 (9), 164 (12), 163 (95), 148 (10), 94 (70), 84 (20), 83 (12), 71 (9), 70 (100), 66 (15).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3267$   $\text{cm}^{-1}$ , 2989, 1762, 1593, 1445, 1294, 1235, 1184, 1132, 1000, 847, 786, 697.

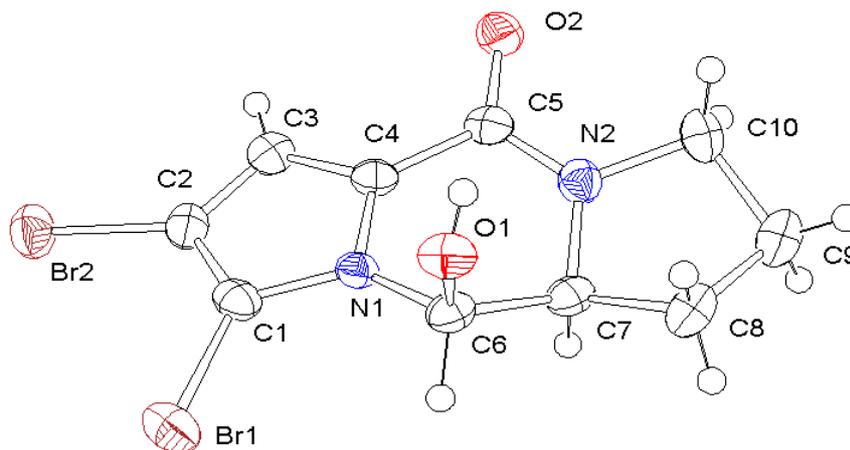
**UV** ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 270 (4.49), 218 (4.45), 198 (4.45).

**EA** für  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$  (410.4): ber. C 58.53, H 5.16, N 6.83  
gef. C 58.39, H 5.43, N 6.69.

## V ANHANG

### 1 Kristallstrukturdaten

#### 1.1 Einkristallstruktur-Analyse von **87**



Kristallstrukturdaten von **87**: Kenn-Nummer gn178; Messtemperatur 200 K; Strahlung Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$ ; monoklin; Raumgruppe P 21,  $a = 7.1190(2)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ;  $b = 15.3477(4)$  Å,  $\beta = 95.2482(13)^\circ$ ;  $c = 10.7592(2)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$ ; Volumen 1170.63 (5) Å $^3$ ;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.986$  [g/cm $^3$ ]; Absorptionskoeffizient  $\mu = 6.911$  [mm $^{-1}$ ];  $F(000)$  680; Kristallabmessungen 0.05x0.11x0.35 mm; 12890 gesammelte Reflexe, 5231 unabhängige Reflexe [ $R(\text{int}) = 0.045$ ]; Strukturlösung SIR97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; max. und min. Transmissionen 0.7025 und 0.1566; Goodness-of-fit on  $F^2$  1.041; Endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ]  $R1 = 0.0351$ ,  $wR2 = 0.0596$ , alle Daten  $R1 = 0.0529$ ,  $wR2 = 0.0652$ ; Restelektronendichte 0.41 und -0.35 eÅ $^{-3}$ .

**Tabelle 3:** Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) von **87**.  $U(\text{eq})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
Br1	1.09505(7)	0.89830(3)	0.28884(4)	0.0411(2)
Br2	1.08806(7)	0.66822(3)	0.38031(4)	0.0393(2)
O1	0.7955(4)	0.9097(2)	-0.0198(3)	0.0305(10)
O2	0.8879(4)	0.6413(2)	-0.1656(3)	0.0311(10)
N1	1.0234(5)	0.8075(2)	0.0604(3)	0.0239(10)
N2	0.9759(5)	0.7817(3)	-0.1922(3)	0.0283(11)
C1	1.0529(6)	0.8008(3)	0.1886(4)	0.0281(14)
C2	1.0497(6)	0.7134(3)	0.2179(4)	0.0284(14)
C3	1.0160(6)	0.6662(4)	0.1090(4)	0.0277(14)
C4	0.9972(6)	0.7242(3)	0.0116(4)	0.0255(14)
C5	0.9510(6)	0.7125(3)	-0.1222(4)	0.0260(14)
C6	0.9851(6)	0.8854(3)	-0.0149(4)	0.0270(14)
C7	1.0542(6)	0.8649(3)	-0.1425(4)	0.0279(12)
C8	0.9918(8)	0.9286(4)	-0.2469(4)	0.0363(17)
C9	0.9943(9)	0.8738(4)	-0.3652(5)	0.045(2)
C10	0.9132(9)	0.7868(4)	-0.3259(4)	0.0406(18)

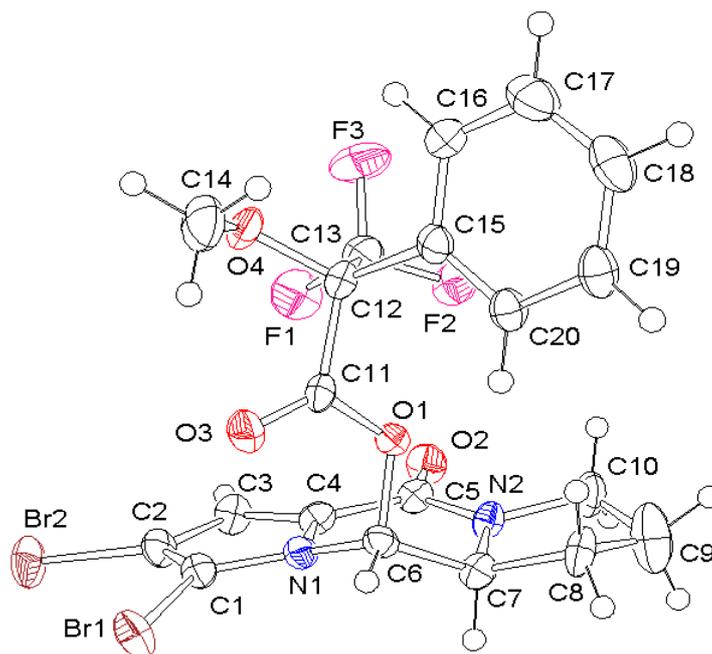
**Tabelle 4:** Bindungslängen ( $\text{\AA}$ )

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.853(5)	N2-C10	1.469(5)	C3-H3A	0.88(6)
Br2-C2	1.877(4)	C1-C2	1.379(6)	C6-H6	1.00(5)
O1-C6	1.397(5)	C2-C3	1.380(7)	C7-H7	0.97(5)
O2-C5	1.255(5)	C3-C4	1.372(7)	C8-H8A	0.97(4)
O1-H1	0.72(4)	C4-C5	1.458(6)	C8-H8B	0.84(5)
N1-C4	1.388(6)	C6-C7	1.533(6)	C9-H9A	0.92(6)
N1-C1	1.380(5)	C7-C8	1.524(7)	C9-H9B	1.00(5)
N1-C6	1.456(5)	C8-C9	1.527(7)	C10-H10B	0.87(4)
N2-C7	1.474(6)	C9-C10	1.530(9)	C10-H10A	1.00(5)
N2-C5	1.323(6)				

**Tabelle 5:** Bindungswinkel (°)

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
N2-C10-H10B	106(3)	O3-C16-N3	112.1(3)	C18-C17-H17	114(3)
C9-C10-H10B	108(3)	O3-C16-C17	114.9(4)	C17-C18-H18A	114(2)
C9-C10-H10A	113(3)	N3-C16-C17	107.0(4)	C17-C18-H18B	120(3)
Br3-C11-C12	129.5(3)	N4-C17-C18	102.0(3)	C19-C18-H18A	108(2)
N3-C11-C12	108.5(4)	C16-C17-C18	117.4(4)	C19-C18-H18B	111(3)
Br3-C11-N3	121.9(3)	N4-C17-C16	110.6(3)	H18A-C18-H18B	100(4)
Br4-C12-C11	126.4(3)	C17-C18-C19	103.2(4)	C18-C19-H19A	106(2)
C11-C12-C13	108.0(4)	C18-C19-C20	103.1(4)	C18-C19-H19B	105(3)
Br4-C12-C13	125.6(4)	N4-C20-C19	103.2(4)	C20-C19-H19A	112(3)
C12-C13-C14	106.6(5)	C12-C13-H13	128(3)	C20-C19-H19B	112(3)
N3-C14-C15	120.2(4)	C14-C13-H13	125(3)	H19A-C19-H19B	117(4)
C13-C14-C15	130.9(4)	O3-C16-H16	103(3)	N4-C20-H20A	110(2)
N3-C14-C13	108.9(4)	N3-C16-H16	107(3)	N4-C20-H20B	116(2)
O4-C15-N4	123.4(4)	C17-C16-H16	113(3)	C19-C20-H20A	111(3)
O4-C15-C14	121.2(4)	N4-C17-H17	113(3)	C19-C20-H20B	113(2)
N4-C15-C14	115.4(4)	C16-C17-H17	100(3)	H20A-C20-H20B	104(3)

## 1.2 Einkristallstruktur-Analyse von **94**



Kristallstrukturdaten von **94**: Kenn-Nummer g123; Messtemperatur 200 K; Strahlung Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$ ; monoklin; Raumgruppe P 21,  $a = 8.4882(10)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ;  $b = 7.0002(6)$  Å,  $\beta = 102.888(14)^\circ$ ;  $c = 18.195(2)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$ ; Volumen 1053.9 (2) Å<sup>3</sup>;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.784$  [g/cm<sup>3</sup>]; Absorptionskoeffizient  $\mu = 3.902$  [mm<sup>-1</sup>]; F(000) 560; Kristallabmessungen 0.03x0.08x0.50 mm; 7796 gesammelte Reflexe, 4795 unabhängige Reflexe [R(int) = 0.089]; Strukturlösung SIR97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; max. und min. Transmissionen 0.9066 und 0.6405; Goodness-of-fit on F<sup>2</sup> 0.898; Endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ] R1 = 0.0437, wR2 = 0.0962, alle Daten R1 = 0.0677, wR2 = 0.1031; Restelektronendichte 0.70 und -0.52 eÅ<sup>-3</sup>.

**Tabelle 6:** Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) von **94**.  $U(\text{eq})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	
Br1	0.18680(6)	-0.22244(7)	0.95810(3)	0.0357(2)
Br2	0.37888(6)	0.23796(9)	0.96843(4)	0.0421(2)
F1	-0.0087(4)	0.1463(5)	0.6850(2)	0.0455(12)
F2	-0.2565(4)	0.0747(5)	0.6351(2)	0.0379(11)
F3	-0.0817(5)	0.0797(6)	0.5672(2)	0.0496(14)
O1	-0.1762(4)	-0.1273(5)	0.75962(19)	0.0227(10)
O2	-0.2765(5)	0.4462(6)	0.8000(2)	0.0357(16)
O3	0.0551(4)	-0.2949(6)	0.7787(2)	0.0329(13)
O4	0.0914(4)	-0.1994(6)	0.6374(2)	0.0336(13)
N1	-0.0622(5)	0.0214(6)	0.8766(2)	0.0226(14)
N2	-0.3683(5)	0.1467(7)	0.8132(3)	0.0251(16)
C1	0.0977(6)	0.0053(8)	0.9142(3)	0.0232(16)
C2	0.1650(6)	0.1799(8)	0.9197(3)	0.0283(17)
C3	0.0485(6)	0.3136(8)	0.8839(3)	0.0267(17)
C4	-0.0899(6)	0.2134(8)	0.8585(3)	0.0239(16)
C5	-0.2526(6)	0.2805(9)	0.8200(3)	0.0239(14)
C6	-0.1789(6)	-0.1203(8)	0.8391(3)	0.0228(16)
C7	-0.3435(6)	-0.0496(8)	0.8428(3)	0.0257(17)
C8	-0.4888(6)	-0.1578(9)	0.7966(4)	0.035(2)
C9	-0.6190(9)	-0.0088(12)	0.7778(5)	0.063(3)
C10	-0.5330(6)	0.1781(9)	0.7685(4)	0.037(2)
C11	-0.0523(5)	-0.2118(8)	0.7380(3)	0.0217(14)
C12	-0.0643(6)	-0.1799(8)	0.6526(3)	0.0251(16)
C13	-0.1028(7)	0.0303(10)	0.6349(3)	0.0339(19)
C14	0.1549(7)	-0.3897(10)	0.6382(4)	0.046(2)
C15	-0.1908(6)	-0.3072(8)	0.6018(3)	0.0244(16)
C16	-0.1857(7)	-0.3206(10)	0.5256(3)	0.0361(19)
C17	-0.2957(8)	-0.4347(10)	0.4782(4)	0.041(2)
C18	-0.4120(7)	-0.5343(9)	0.5043(4)	0.039(2)
C19	-0.4133(7)	-0.5264(8)	0.5799(3)	0.0317(19)
C20	-0.3034(6)	-0.4116(8)	0.6284(3)	0.0256(17)

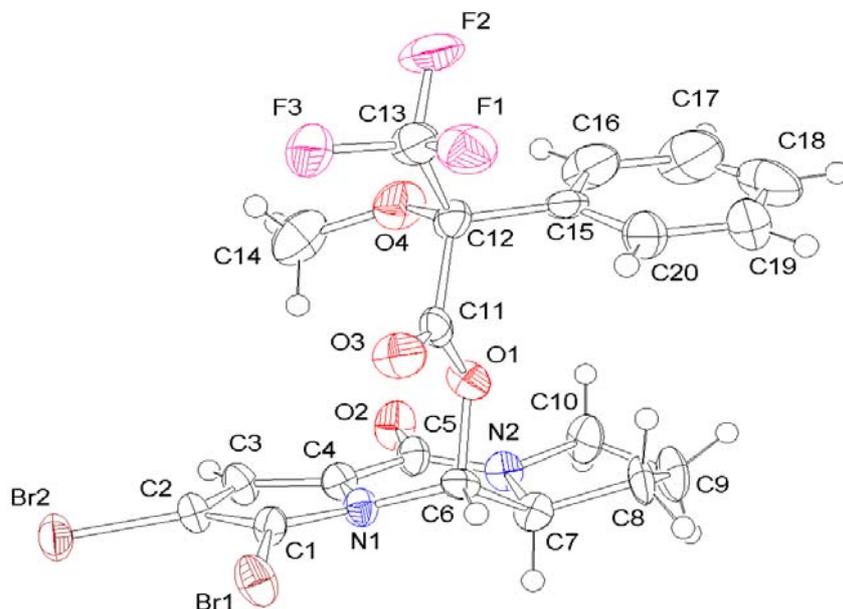
**Tabelle 7:** Bindungslängen ( $\text{\AA}$ )

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.866(6)	C1-C2	1.343(8)	C3-H3	0.9497
Br2-C2	1.879(5)	C2-C3	1.411(8)	C6-H6	1.0001
F1-C13	1.343(7)	C3-C4	1.358(8)	C7-H7	1.0006
F2-C13	1.342(7)	C4-C5	1.479(8)	C8-H8A	0.9906
F3-C13	1.329(7)	C6-C7	1.498(7)	C8-H8B	0.9904
O1-C6	1.452(6)	C7-C8	1.529(8)	C9-H9A	0.9888
O1-C11	1.340(6)	C8-C9	1.503(10)	C9-H9B	0.9901
O2-C5	1.219(7)	C9-C10	1.526(10)	C10-H10A	0.9899
O3-C11	1.190(6)	C11-C12	1.551(8)	C10-H10B	0.9900
O4-C12	1.416(6)	C12-C13	1.526(9)	C14-H14A	0.9804
O4-C14	1.436(8)	C12-C15	1.536(8)	C14-H14B	0.9803
N1-C1	1.382(7)	C15-C16	1.400(8)	C14-H14C	0.9796
N1-C4	1.391(7)	C15-C20	1.374(8)	C16-H16	0.9499
N1-C6	1.459(7)	C16-C17	1.376(9)	C17-H17	0.9506
N2-C5	1.343(7)	C17-C18	1.377(9)	C18-H18	0.9500
N2-C7	1.474(7)	C18-C19	1.379(9)	C19-H19	0.9495
N2-C10	1.469(8)	C19-C20	1.388(8)	C20-H20	0.9508

**Tabelle 8:** Bindungswinkel (°)

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C6-O1-C11	119.7(4)	C6-C7-H7	108.47	F3-C13-C12	112.3(5)
C12-O4-C14	116.9(4)	C8-C7-H7	108.55	C12-C15-C16	117.6(5)
C1-N1-C4	106.9(4)	C7-C8-H8A	110.92	C12-C15-C20	123.0(5)
C1-N1-C6	131.7(4)	C7-C8-H8B	110.91	C16-C15-C20	119.4(5)
C4-N1-C6	119.0(4)	C9-C8-H8A	110.98	C15-C16-C17	119.5(6)
C5-N2-C7	125.1(5)	C9-C8-H8B	110.89	C16-C17-C18	121.1(6)
C5-N2-C10	122.2(5)	H8A-C8-H8B	109.01	C17-C18-C19	119.3(6)
C7-N2-C10	112.5(4)	C8-C9-H9A	110.59	C18-C19-C20	120.2(5)
Br1-C1-N1	122.8(4)	C8-C9-H9B	110.48	C15-C20-C19	120.4(5)
Br1-C1-C2	128.3(4)	C10-C9-H9A	110.57	C2-C3-H3	126.90
N1-C1-C2	108.5(5)	C10-C9-H9B	110.50	C4-C3-H3	126.93
Br2-C2-C1	125.6(4)	H9A-C9-H9B	108.75	O1-C6-H6	111.40
Br2-C2-C3	125.3(4)	N2-C10-H10A	111.12	C9-C10-H10B	111.08
C1-C2-C3	109.1(5)	N2-C10-H10B	111.10	H10A-C10-H10B	109.06
C2-C3-C4	106.2(5)	C9-C10-H10A	111.11	O4-C14-H14A	109.41
N1-C4-C3	109.3(5)	C8-C9-C10	105.9(6)	O4-C14-H14B	109.40
N1-C4-C5	120.6(5)	N2-C10-C9	103.3(5)	O4-C14-H14C	109.53
C3-C4-C5	130.0(5)	O1-C11-O3	125.1(5)	H14A-C14-H14B	109.46
O2-C5-N2	124.5(5)	O1-C11-C12	110.5(4)	H14A-C14-H14C	109.52
O2-C5-C4	121.3(5)	O3-C11-C12	124.3(4)	H14B-C14-H14C	109.51
N2-C5-C4	114.1(5)	O4-C12-C11	109.0(4)	C15-C16-H16	120.28
O1-C6-N1	109.2(4)	O4-C12-C13	102.5(4)	C17-C16-H16	120.18
O1-C6-C7	106.1(4)	O4-C12-C15	112.6(4)	C16-C17-H17	119.46
N1-C6-C7	107.3(4)	C11-C12-C13	108.3(4)	C18-C17-H17	119.46
N2-C7-C6	110.5(4)	C11-C12-C15	113.6(4)	C17-C18-H18	120.35
N2-C7-C8	103.2(4)	C13-C12-C15	110.1(4)	C19-C18-H18	120.33
C6-C7-C8	117.2(5)	F1-C13-F2	106.8(5)	C18-C19-H19	119.84
C7-C8-C9	104.1(5)	F1-C13-F3	106.8(5)	C20-C19-H19	119.93
N1-C6-H6	111.31	F1-C13-C12	111.9(5)	C15-C20-H20	119.81
C7-C6-H6	111.30	F2-C13-F3	105.9(5)	C19-C20-H20	119.83
N2-C7-H7	108.50	F2-C13-C12	112.7(5)		

### 1.3 Einkristallstruktur-Analyse von **92**



Kristallstrukturdaten von **92**: Kenn-Nummer gn180; Messtemperatur 200 K; Strahlung Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$ ; monoklin; Raumgruppe P 21,  $a = 16.5746(4)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ;  $b = 7.0382(2)$  Å,  $\beta = 106.587(2)^\circ$ ;  $c = 19.0838(5)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$ ; Volumen 2133.59 (2) Å<sup>3</sup>;  $Z = 4$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.763$  [g/cm<sup>3</sup>]; Absorptionskoeffizient  $\mu = 3.855$  [mm<sup>-1</sup>]; F(000) 1120; Kristallabmessungen 0.02x0.04x0.16 mm; 13882 gesammelte Reflexe, 7747 unabhängige Reflexe [R(int) = 0.079]; Strukturlösung SIR97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; max. und min. Transmissionen 0.9144 und 0.6612; Goodness-of-fit on F<sup>2</sup> 1.053; Endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ] R1 = 0.0580, wR2 = 0.0929, alle Daten R1 = 0.1040, wR2 = 0.1090; Restelektronendichte 0.55 und -0.56 eÅ<sup>-3</sup>.

**Tabelle 9:** Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) von **92**.  $U(\text{eq})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
Br1	0.33263(5)	-0.03272(10)	0.45454(4)	0.0355(3)
Br2	0.42890(6)	0.42964(12)	0.46965(4)	0.0407(3)
F1	0.2122(3)	-0.2432(8)	0.1208(2)	0.049(2)
F2	0.1945(3)	-0.0059(9)	0.0476(2)	0.0603(18)
F3	0.2969(3)	-0.0074(9)	0.1458(2)	0.0550(18)
O1	0.1277(3)	0.0871(7)	0.2665(2)	0.0302(17)
O2	0.0785(4)	0.6325(8)	0.3074(3)	0.041(2)
O3	0.2347(4)	-0.1158(8)	0.2704(3)	0.039(2)
O4	0.1648(4)	0.2445(9)	0.1490(3)	0.047(2)
N1	0.1958(4)	0.2109(9)	0.3829(3)	0.026(2)
N2	0.0332(4)	0.3334(9)	0.3219(3)	0.025(2)
C1	0.2803(5)	0.1933(11)	0.4155(4)	0.025(3)
C2	0.3163(5)	0.3741(11)	0.4226(4)	0.028(3)
C3	0.2516(5)	0.5060(12)	0.3912(4)	0.030(3)
C4	0.1777(5)	0.4044(10)	0.3672(4)	0.026(3)
C5	0.0932(5)	0.4701(12)	0.3297(4)	0.030(3)
C6	0.1349(5)	0.0698(10)	0.3445(3)	0.022(2)
C7	0.0487(5)	0.1371(11)	0.3484(4)	0.027(3)
C8	-0.0267(5)	0.0260(13)	0.3019(4)	0.034(3)
C9	-0.0976(6)	0.1778(14)	0.2863(5)	0.046(3)
C10	-0.0536(5)	0.3605(13)	0.2762(5)	0.041(3)
C11	0.1805(5)	-0.0095(11)	0.2390(3)	0.027(2)
C12	0.1576(5)	0.0478(12)	0.1560(4)	0.030(3)
C13	0.2154(5)	-0.0530(13)	0.1178(4)	0.040(3)
C14	0.2370(7)	0.3366(14)	0.1939(6)	0.055(4)
C15	0.0667(5)	-0.0096(14)	0.1195(3)	0.039(3)
C16	0.0124(6)	0.1228(16)	0.0767(5)	0.058(4)
C17	-0.0713(8)	0.070(2)	0.0458(6)	0.085(6)
C18	-0.1005(7)	-0.109(3)	0.0560(5)	0.085(6)
C19	-0.0455(7)	-0.2413(18)	0.1009(5)	0.060(4)
C20	0.0374(6)	-0.1882(16)	0.1319(5)	0.050(4)

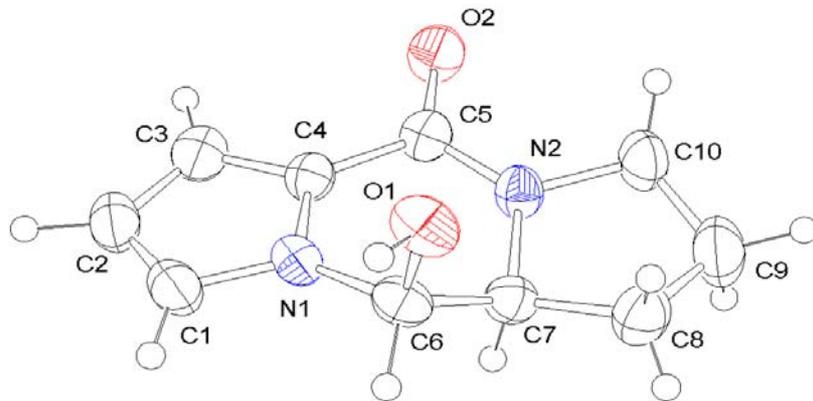
**Tabelle 10:** Bindungslängen ( $\text{\AA}$ )

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.863(8)	C9-H9B	0.9910	C7-C8	1.526(12)
Br2-C2	1.867(8)	C9-H9A	0.9897	C8-C9	1.553(13)
F1-C13	1.342(11)	C10-H10A	0.9899	C9-C10	1.517(13)
F2-C13	1.327(8)	C10-H10B	0.9894	C11-C12	1.572(9)
F3-C13	1.342(10)	C14-H14A	0.9797	C12-C13	1.533(12)
O1-C6	1.464(7)	C14-H14C	0.9796	C12-C15	1.523(12)
O1-C11	1.329(9)	C14-H14B	0.9798	C15-C20	1.392(15)
O2-C5	1.220(10)	C16-H16	0.9504	C15-C16	1.388(13)
O3-C11	1.191(10)	C17-H17	0.9508	C16-C17	1.394(17)
O4-C12	1.399(11)	C18-H18	0.9497	C17-C18	1.38(2)
O4-C14	1.415(13)	C19-H19	0.9499	C18-C19	1.41(2)
N1-C1	1.366(11)	C20-H20	0.9499	C19-C20	1.383(15)
N1-C4	1.408(9)	C1-C2	1.396(11)	C3-H3	0.9500
N1-C6	1.456(10)	C2-C3	1.416(12)	C6-H6	1.0000
N2-C10	1.466(11)	C3-C4	1.379(12)	C7-H7	0.9996
N2-C5	1.361(11)	C4-C5	1.454(12)	C8-H8A	0.9892
N2-C7	1.468(10)	C6-C7	1.527(12)	C8-H8B	0.9914

**Tabelle 11:** Bindungswinkel (°)

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C6-O1-C11	119.2(5)	C8-C7-H7	108.66	C13-C12-C15	109.3(6)
C12-O4-C14	118.4(7)	N2-C7-H7	108.63	O4-C12-C11	110.3(6)
C1-N1-C6	129.8(6)	C9-C8-H8A	111.45	O4-C12-C13	109.3(7)
C1-N1-C4	108.2(6)	C7-C8-H8A	111.31	O4-C12-C15	108.6(7)
C4-N1-C6	118.5(6)	C7-C8-H8B	111.33	C11-C12-C13	110.9(7)
C5-N2-C10	122.4(7)	C9-C8-H8B	111.33	F1-C13-F3	105.6(7)
C5-N2-C7	125.2(7)	H8A-C8-H8B	109.28	F1-C13-C12	113.8(7)
C7-N2-C10	111.9(6)	C10-C9-H9B	110.91	F2-C13-F3	106.6(6)
Br1-C1-C2	127.1(6)	C8-C9-H9A	110.97	F2-C13-C12	110.2(7)
N1-C1-C2	108.4(7)	C8-C9-H9B	110.85	F3-C13-C12	113.2(7)
Br1-C1-N1	124.0(6)	H9A-C9-H9B	109.02	F1-C13-F2	106.9(6)
Br2-C2-C3	126.8(6)	C10-C9-H9A	111.00	C12-C15-C16	118.8(8)
C1-C2-C3	107.8(7)	N2-C10-H10B	110.99	C12-C15-C20	120.6(8)
Br2-C2-C1	125.4(6)	C9-C10-H10A	110.93	C16-C15-C20	120.5(8)
C2-C3-C4	107.1(7)	N2-C10-H10A	111.03	O4-C14-H14A	109.50
N1-C4-C3	108.4(7)	H10A-C10-H10B	108.97	O4-C14-H14B	109.49
N1-C4-C5	121.9(7)	C9-C10-H10B	110.99	O4-C14-H14C	109.56
C3-C4-C5	129.6(7)	N2-C5-C4	113.6(7)	H14A-C14-H14B	109.52
O2-C5-N2	123.9(8)	O1-C6-C7	102.6(5)	H14A-C14-H14C	109.37
O2-C5-C4	122.5(8)	N1-C6-C7	106.7(6)	H14B-C14-H14C	109.39
C15-C16-C17	118.0(10)	O1-C6-N1	107.4(6)	C15-C16-H16	120.87
C16-C17-C18	122.0(12)	N2-C7-C6	110.4(6)	C17-C16-H16	121.11
C17-C18-C19	119.7(11)	N2-C7-C8	104.4(6)	C18-C17-H17	119.13
C18-C19-C20	118.2(12)	C6-C7-C8	115.8(6)	C16-C17-H17	118.91
C15-C20-C19	121.6(10)	C7-C8-C9	102.0(7)	C19-C18-H18	119.97
C4-C3-H3	126.53	C8-C9-C10	104.0(8)	C17-C18-H18	120.31
C2-C3-H3	126.36	N2-C10-C9	103.9(7)	C18-C19-H19	120.92
N1-C6-H6	113.09	O1-C11-O3	127.6(6)	C20-C19-H19	120.88
C7-C6-H6	113.05	O1-C11-C12	105.7(6)	C15-C20-H20	119.16
O1-C6-H6	113.24	O3-C11-C12	126.8(7)	C19-C20-H20	119.27
C6-C7-H7	108.71	C11-C12-C15	108.4(6)		

## 1.4 Einkristallstruktur-Analyse von 117



Kristallstrukturdaten von **117**: Kenn-Nummer gn177new; Messtemperatur 200 K; Strahlung Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$ ; orthorhombisch; Raumgruppe P 212121,  $a = 6.7513(3)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ;  $b = 11.4797(5)$  Å,  $\beta = 90^\circ$ ;  $c = 12.0216(6)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$ ; Volumen  $931.71(7)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 4$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.370$  [g/cm<sup>3</sup>]; Absorptionskoeffizient  $\mu = 0.097$  [mm<sup>-1</sup>];  $F(000)$  408; Kristallabmessungen 0.03x0.08x0.25 mm; 8654 gesammelte Reflexe, 2112 unabhängige Reflexe [ $R(\text{int}) = 0.079$ ]; Strukturlösung SIR97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; Goodness-of-fit on  $F^2$  0.987; Endverfeinerte Parameter [ $|I > 2\sigma(I)|$ ]  $R1 = 0.0487$ ,  $wR2 = 0.0997$ , alle Daten  $R1 = 0.113$ ,  $wR2 = 0.1200$ ; Restelektronendichte 0.29 und -0.17 eÅ<sup>-3</sup>.

**Tabelle 11:** Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) von **117**.  $U(\text{eq})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atome	x	y	z	$U(\text{eq})$
O1	0.6103(3)	0.87417(19)	0.22787(16)	0.0448(7)
O2	-0.0263(3)	0.90374(19)	0.31338(17)	0.0479(7)
N1	0.4689(3)	0.8429(2)	0.40465(16)	0.0356(7)
N2	0.2022(3)	0.7773(2)	0.24585(18)	0.0357(7)
C1	0.5680(5)	0.8779(3)	0.4976(2)	0.0451(10)
C2	0.4382(5)	0.9353(3)	0.5648(2)	0.0477(10)
C3	0.2518(5)	0.9387(3)	0.5099(2)	0.0435(10)
C4	0.2754(4)	0.8808(2)	0.4102(2)	0.0341(8)
C5	0.1383(4)	0.8546(2)	0.3204(2)	0.0349(9)
C6	0.5513(4)	0.7889(3)	0.3048(2)	0.0378(9)
C7	0.3894(4)	0.7128(3)	0.2562(2)	0.0360(8)
C8	0.4241(5)	0.6675(4)	0.1386(3)	0.0490(11)
C9	0.2212(6)	0.6539(4)	0.0905(3)	0.0664(13)
C10	0.0927(5)	0.7437(3)	0.1449(3)	0.0477(10)
H1	0.729(2)	0.887(3)	0.245(2)	0.055(10)
H1A	0.717(5)	0.853(3)	0.502(2)	0.055(8)
H2	0.480(4)	0.968(3)	0.640(3)	0.061(9)
H3	0.121(4)	0.976(3)	0.537(2)	0.053(8)
H6	0.676(4)	0.739(2)	0.3235(18)	0.025(6)
H7	0.373(4)	0.649(2)	0.310(2)	0.034(7)
H8A	0.487(5)	0.601(3)	0.136(3)	0.069(12)
H8B	0.505(5)	0.727(3)	0.092(3)	0.070(11)
H9A	0.207(4)	0.648(3)	0.009(3)	0.050(8)
H9B	0.158(11)	0.582(4)	0.124(6)	0.23(4)
H10A	-0.040(6)	0.710(4)	0.170(3)	0.089(12)
H10B	0.045(7)	0.813(4)	0.105(3)	0.111(17)

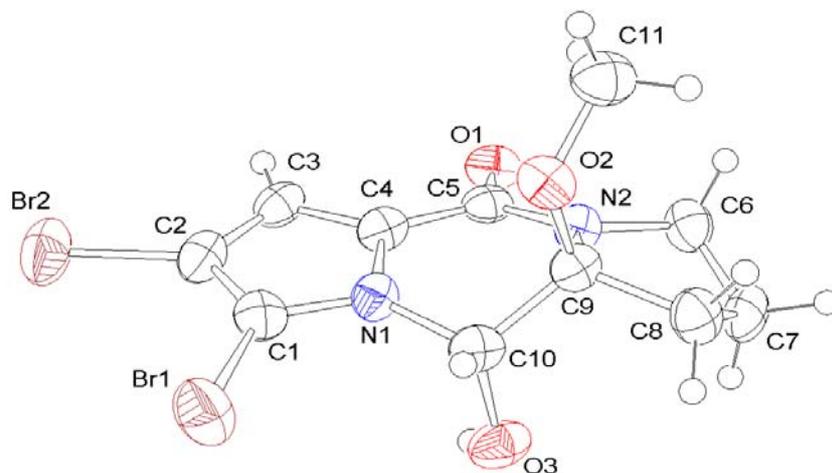
**Tabelle 12:** Bindungslängen ( $\text{\AA}$ )

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
O1-C6	1.404(4)	C2-C3	1.422(5)	C3-H3	1.03(3)
O2-C5	1.249(3)	C3-C4	1.380(4)	C6-H6	1.04(3)
O1-H1	0.840(16)	C4-C5	1.453(4)	C7-H7	0.98(2)
N1-C4	1.379(3)	C6-C7	1.516(4)	C8-H8A	0.87(3)
N1-C6	1.461(3)	C7-C8	1.524(5)	C8-H8B	1.04(4)
N1-C1	1.363(3)	C8-C9	1.495(5)	C9-H9A	0.99(4)
N2-C5	1.333(3)	C9-C10	1.498(5)	C9-H9B	1.01(6)
N2-C10	1.472(4)	C1-H1A	1.05(3)	C10-H10A	1.02(4)
N2-C7	1.470(4)	C2-H2	1.02(4)	C10-H10B	0.98(4)
C1-C2	1.362(4)				

**Tabelle 13:** Bindungswinkel (°)

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C6-O1-H1	103(2)	N1-C6-C7	106.7(2)	C6-C7-H7	104.9(15)
C1-N1-C4	109.4(2)	N2-C7-C8	103.0(2)	C8-C7-H7	111.9(14)
C1-N1-C6	127.7(2)	C6-C7-C8	116.3(2)	C7-C8-H8A	114(2)
C4-N1-C6	122.3(2)	N2-C7-C6	111.2(3)	C7-C8-H8B	111(2)
C5-N2-C10	124.5(2)	C7-C8-C9	104.7(3)	C9-C8-H8A	110(2)
C7-N2-C10	111.7(2)	C8-C9-C10	106.9(3)	C9-C8-H8B	110.0(19)
C5-N2-C7	123.8(2)	N2-C10-C9	104.4(3)	H8A-C8-H8B	107(3)
N1-C1-C2	108.2(3)	N1-C1-H1A	115.6(15)	C8-C9-H9A	118.7(16)
C1-C2-C3	107.9(2)	C2-C1-H1A	136.1(15)	C8-C9-H9B	109(4)
C2-C3-C4	106.7(3)	C1-C2-H2	121.8(16)	C10-C9-H9A	115.1(19)
N1-C4-C5	120.1(2)	C3-C2-H2	130.3(16)	C10-C9-H9B	98(4)
C3-C4-C5	132.2(3)	C2-C3-H3	128.4(15)	H9A-C9-H9B	107(4)
N1-C4-C3	107.7(2)	C4-C3-H3	124.9(14)	N2-C10-H10A	107(2)
O2-C5-N2	122.9(2)	O1-C6-H6	107.2(13)	N2-C10-H10B	111(2)
O2-C5-C4	121.6(2)	N1-C6-H6	111.3(12)	C9-C10-H10A	112(3)
N2-C5-C4	115.5(2)	C7-C6-H6	110.4(13)	C9-C10-H10B	122(2)
O1-C6-N1	110.7(3)	N2-C7-H7	109.5(16)	H10A-C10-H10B	99(4)
O1-C6-C7	110.6(2)				

## 1.5 Einkristallstruktur-Analyse von 138



Kristallstrukturdaten von **138**: Kenn-Nummer Jacquot1 (M2359 4/2001); Messtemperatur 295(2) K; Strahlung Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$ ; monoklin; Raumgruppe C 2/C,  $a = 18.943(2)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ;  $b = 9.845(2)$  Å,  $\beta = 116.983(9)^\circ$ ;  $c = 15.764(2)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$ ; Volumen 2620.2 (6) Å<sup>3</sup>;  $Z = 8$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.927$  [g/cm<sup>3</sup>]; Absorptionskoeffizient  $\mu = 6.190$  [mm<sup>-1</sup>];  $F(000)$  1488; Kristallabmessungen 0.23x0.43x0.57 mm; 2141 gesammelte Reflexe, 2052 unabhängige Reflexe [ $R(\text{int}) = 0.0299$ ]; Strukturlösung SHELXS86, Strukturverfeinerung SHELXL93; max. und min. Transmissionen 0.9980 und 0.4964; Goodness-of-fit on  $F^2$  1.164; Endverfeinerte Parameter [ $|>2\sigma(I)$ ]  $R1 = 0.0399$ ,  $wR2 = 0.0781$ , alle Daten  $R1 = 0.0691$ ,  $wR2 = 0.0936$ ; Restelektronendichte 0.55 und -0.55 eÅ<sup>-3</sup>.

**Tabelle 14:** Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) von **138**.  $U(\text{eq})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
Br1	0.33534(4)	0.40029(7)	0.29697(5)	0.0576(3)
Br2	0.54693(4)	0.47084(7)	0.39225(5)	0.0603(3)
O1	0.5509(2)	0.0198(4)	0.6417(3)	0.0411(10)
O2	0.3433(2)	0.2375(4)	0.5818(3)	0.0397(10)
O3	0.3173(2)	0.0466(4)	0.3765(3)	0.0477(11)
N1	0.4078(3)	0.2233(4)	0.4557(3)	0.0330(11)
N2	0.4191(2)	0.0373(4)	0.5906(3)	0.0325(11)
C1	0.4196(3)	0.3207(6)	0.4013(4)	0.0383(14)
C2	0.4988(3)	0.3456(6)	0.4389(4)	0.0394(15)
C3	0.5370(3)	0.2616(6)	0.5174(4)	0.0375(14)
C4	0.4806(3)	0.1860(5)	0.5268(4)	0.0343(14)
C5	0.4874(3)	0.0759(6)	0.5913(4)	0.0326(14)
C6	0.4088(4)	-0.0844(5)	0.6368(4)	0.0415(15)
C7	0.3253(8)	-0.1244(14)	0.5710(14)	0.045(4)
C8	0.2816(3)	0.0107(6)	0.5337(4)	0.043(2)
C9	0.3444(3)	0.1103(5)	0.5379(4)	0.0344(14)
C10	0.3345(3)	0.1550(6)	0.4402(4)	0.0368(14)
C11	0.3725(4)	0.2383(7)	0.6821(4)	0.051(2)

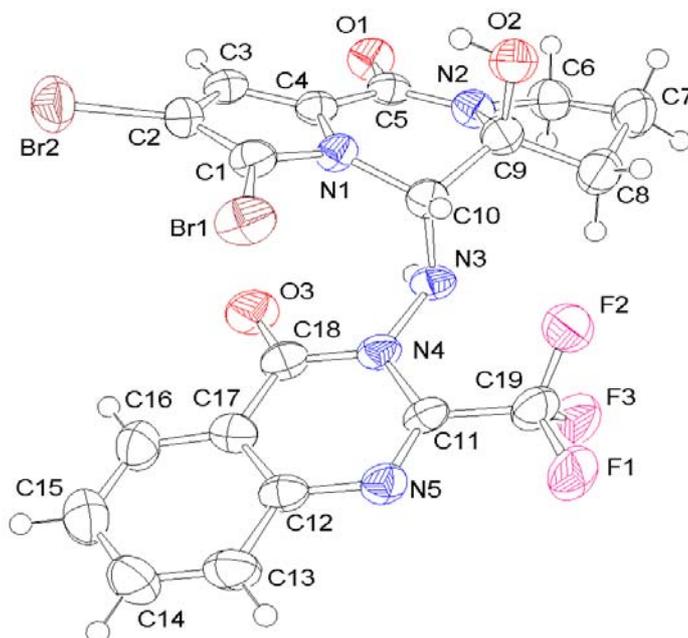
**Tabelle 15:** Bindungslängen ( $\text{\AA}$ )

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.867(6)	N1-C10	1.460(7)	C4-C5	1.450(8)
Br2-C2	1.871(6)	N2-C5	1.345(7)	C6-C7	1.497(13)
O1-C5	1.230(6)	N2-C6	1.460(7)	C6-C7A	1.58(3)
O2-C11	1.418(6)	N2-C9	1.463(7)	C7-C8	1.535(15)
O2-C9	1.436(6)	C1-C2	1.362(8)	C7A-C8	1.47(4)
O3-C10	1.399(6)	C2-C3	1.389(8)	C8-C9	1.520(8)
N1-C1	1.371(7)	C3-C4	1.364(7)	C9-C10	1.528(7)
N1-C4	1.376(7)				

**Tabelle 16:** Bindungswinkel ( $^\circ$ )

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C11-O2-C9	117.3(4)	C3-C2-Br2	126.3(5)	C7A-C8-C9	109.6(14)
C1-N1-C4	108.0(4)	C4-C3-C2	107.7(5)	C9-C8-C7	105.5(7)
C1-N1-C10	129.1(5)	C3-C4-N1	108.1(5)	O2-C9-N2	112.1(4)
C4-N1-C10	122.6(4)	C3-C4-C5	131.2(5)	O2-C9-C8	113.6(4)
C5-N2-C6	125.0(5)	N1-C4-C5	120.5(5)	N2-C9-C8	104.1(4)
C5-N2-C9	123.0(5)	O1-C5-N2	122.2(5)	O2-C9-C10	102.3(4)
C6-N2-C9	111.9(4)	O1-C5-C4	122.6(5)	N2-C9-C10	111.0(4)
C2-C1-N1	108.3(5)	N2-C5-C4	115.2(5)	C8-C9-C10	114.0(5)
C2-C1-Br1	129.8(5)	N2-C6-C7	102.0(7)	O3-C10-N1	111.5(4)
N1-C1-Br1	121.9(4)	N2-C6-C7A	105.8(13)	O3-C10-C9	112.7(5)
C1-C2-C3	107.9(5)	C6-C7-C8	104.7(8)	N1-C10-C9	106.9(4)
C1-C2-Br2	125.8(5)	C8-C7A-C6	103.9(21)		

## 1.6 Einkristallstruktur-Analyse von 166



Kristallstrukturdaten von **166**: Kenn-Nummer Jacquot7 (M2443 12/2001); Messtemperatur 295(2) K; Strahlung Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$ ; triklin; Raumgruppe P 5,  $a = 7.135(2)$  Å,  $\alpha = 72.17(2)^\circ$ ;  $b = 11.787(2)$  Å,  $\beta = 87.42(2)^\circ$ ;  $c = 13.765(3)$  Å,  $\gamma = 76.41(2)^\circ$ ; Volumen 1070.7 (4) Å<sup>3</sup>;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.84$  [g/cm<sup>3</sup>]; Absorptionskoeffizient  $\mu = 3.848$  [mm<sup>-1</sup>];  $F(000)$  586; Kristallabmessungen 0.23x0.43x0.53 mm; 3652 gesammelte Reflexe, 3344 unabhängige Reflexe [ $R(\text{int}) = 0.0225$ ]; Strukturlösung SHELXS86, Strukturverfeinerung SHELXL93; max. und min. Transmissionen 0.9990 und 0.6860; Goodness-of-fit on  $F^2$  1.076; Endverfeinerte Parameter [ $|I > 2\sigma(I)$ ]  $R1 = 0.0459$ ,  $wR2 = 0.0958$ , alle Daten  $R1 = 0.0754$ ,  $wR2 = 0.1120$ ; Restelektronendichte 0.675 und  $-0.503$  eÅ<sup>-3</sup>.

**Tabelle 17:** Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) von **166**.  $U(\text{eq})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
Br1	0.36558(9)	0.75309(6)	0.60115(4)	0.0524(2)
Br2	0.58602(11)	0.42891(7)	0.64322(5)	0.0608(2)
F1	-0.2897(6)	1.1142(3)	0.6461(3)	0.0722(12)
F2	-0.0683(6)	1.0060(3)	0.7566(3)	0.0578(9)
F3	-0.3551(5)	0.9774(4)	0.7769(3)	0.0691(11)
O1	0.2597(6)	0.4137(3)	1.0495(3)	0.0444(10)
O2	0.3810(6)	0.7647(4)	0.9400(3)	0.0480(10)
H2	0.4610(16)	0.7182(41)	0.9167(45)	0.058
O3	-0.0298(6)	0.5891(4)	0.7066(3)	0.0532(11)
N1	0.2887(6)	0.6399(4)	0.8072(3)	0.0330(10)
N2	0.1817(6)	0.6218(4)	1.0038(3)	0.0373(11)
N3	-0.0456(6)	0.7587(4)	0.8058(3)	0.0352(10)
H3A	-0.0765(6)	0.6877(4)	0.8404(3)	0.042
N4	-0.0994(6)	0.7886(4)	0.7010(3)	0.0358(10)
N5	-0.2305(7)	0.9503(4)	0.5536(3)	0.0394(11)
C1	0.3720(8)	0.6225(5)	0.7199(4)	0.0380(13)
C2	0.4512(8)	0.5013(5)	0.7368(4)	0.0389(13)
C3	0.4148(7)	0.4397(5)	0.8387(4)	0.0365(13)
H3	0.4513(7)	0.3557(5)	0.8711(4)	0.044
C4	0.3172(7)	0.5256(5)	0.8805(4)	0.0328(12)
C5	0.2517(7)	0.5156(5)	0.9848(4)	0.0341(12)
C6	0.0982(9)	0.6320(6)	1.1012(4)	0.0460(15)
H6A	0.1832(9)	0.5789(6)	1.1584(4)	0.055
H6B	-0.0262(9)	0.6108(6)	1.1097(4)	0.055
C7	0.0775(10)	0.7660(6)	1.0929(5)	0.060(2)
H7A	0.1909(10)	0.7780(6)	1.1211(5)	0.072
H7B	-0.0353(10)	0.7959(6)	1.1280(5)	0.072
C8	0.0557(9)	0.8301(6)	0.9783(4)	0.052(2)
H8A	-0.0752(9)	0.8422(6)	0.9540(4)	0.063
H8B	0.0896(9)	0.9088(6)	0.9608(4)	0.063
C9	0.1965(8)	0.7419(5)	0.9339(4)	0.0389(13)
C10	0.1581(8)	0.7470(5)	0.8234(4)	0.0343(12)
H10	0.1940(8)	0.8200(5)	0.7777(4)	0.041
C11	-0.1814(7)	0.9110(5)	0.6483(4)	0.0363(13)
C12	-0.2034(7)	0.8657(5)	0.5002(4)	0.0378(13)
C13	-0.2565(9)	0.9064(6)	0.3959(4)	0.053(2)
H13	-0.3082(9)	0.9891(6)	0.3635(4)	0.063
C14	-0.2320(10)	0.8242(7)	0.3426(5)	0.061(2)
H14	-0.2665(10)	0.8521(7)	0.2735(5)	0.073
C15	-0.1567(10)	0.6996(7)	0.3887(5)	0.064(2)
H15	-0.1391(10)	0.6446(7)	0.3511(5)	0.077
C16	-0.1091(10)	0.6598(6)	0.4912(5)	0.054(2)
H16	-0.0611(10)	0.5766(6)	0.5234(5)	0.065
C17	-0.1310(8)	0.7403(5)	0.5468(4)	0.0401(13)
C18	-0.0832(8)	0.6949(5)	0.6567(4)	0.0389(13)
C19	-0.2219(10)	1.0018(5)	0.7074(5)	0.050(2)

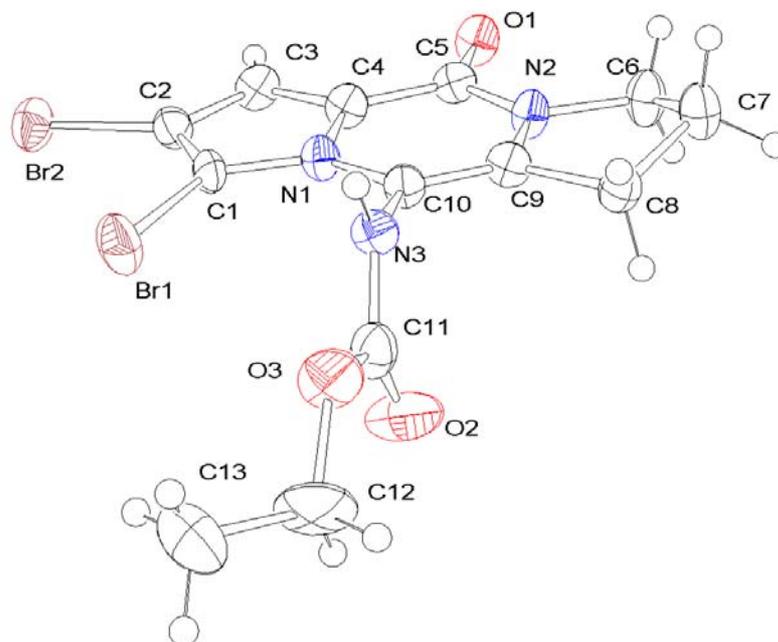
**Tabelle 18:** Bindungslängen (Å)

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.864(5)	N2-C6	1.470(7)	C6-C7	1.521(9)
Br2-C2	1.868(5)	N2-C9	1.473(7)	C7-C8	1.524(8)
F1-C19	1.323(6)	N3-N4	1.424(6)	C8-C9	1.518(8)
F2-C19	1.333(7)	N3-C10	1.451(7)	C9-C10	1.537(7)
F3-C19	1.335(7)	N4-C11	1.397(6)	C11-C19	1.502(8)
O1-C5	1.247(6)	N4-C18	1.397(7)	C12-C17	1.397(8)
O2-C9	1.415(7)	N5-C11	1.277(7)	C12-C13	1.406(8)
O3-C18	1.204(6)	N5-C12	1.386(7)	C13-C14	1.361(9)
N1-C1	1.367(7)	C1-C2	1.358(8)	C14-C15	1.393(10)
N1-C4	1.391(6)	C2-C3	1.413(7)	C15-C16	1.374(9)
N1-C10	1.453(7)	C3-C4	1.353(7)	C16-C17	1.370(8)
N2-C5	1.334(7)	C4-C5	1.469(7)	C17-C18	1.468(7)

**Tabelle 19:** Bindungswinkel (°)

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C1-N1-C4	107.3(4)	N1-C4-C5	119.9(5)	N5-C12-C17	122.4(5)
C1-N1-C10	130.2(4)	O1-C5-N2	123.4(5)	N5-C12-C13	119.0(5)
C4-N1-C10	121.4(4)	O1-C5-C4	121.2(5)	C17-C12-C13	118.5(6)
C5-N2-C6	123.9(4)	N2-C5-C4	115.4(4)	C14-C13-C12	119.7(6)
C5-N2-C9	124.1(4)	N2-C6-C7	103.9(5)	C13-C14-C15	121.8(6)
C6-N2-C9	111.7(4)	C6-C7-C8	103.3(5)	C16-C15-C14	118.3(6)
N4-N3-C10	113.8(4)	C9-C8-C7	103.3(5)	C17-C16-C15	121.3(6)
C11-N4-C18	122.2(4)	O2-C9-N2	112.0(4)	C16-C17-C12	120.4(5)
C11-N4-N3	118.1(4)	O2-C9-C8	106.9(5)	C16-C17-C18	120.1(5)
C18-N4-N3	119.5(4)	N2-C9-C8	102.3(4)	C12-C17-C18	119.5(5)
C11-N5-C12	117.8(5)	O2-C9-C10	108.4(4)	O3-C18-N4	120.9(5)
C2-C1-N1	109.2(4)	N2-C9-C10	109.5(4)	O3-C18-C17	125.9(6)
C2-C1-Br1	129.3(4)	C8-C9-C10	117.7(5)	N4-C18-C17	113.2(5)
N1-C1-Br1	121.5(4)	N3-C10-N1	116.0(4)	F1-C19-F2	106.3(5)
C1-C2-C3	107.5(5)	N3-C10-C9	110.4(4)	F1-C19-F3	107.0(5)
C1-C2-Br2	126.5(4)	N1-C10-C9	106.3(4)	F2-C19-F3	106.9(5)
C3-C2-Br2	126.1(4)	N5-C11-N4	124.2(5)	F1-C19-C11	110.8(5)
C4-C3-C2	107.2(5)	N5-C11-C19	117.7(5)	F2-C19-C11	114.4(5)
C3-C4-N1	108.9(4)	N4-C11-C19	118.1(5)	F3-C19-C11	111.1(5)
C3-C4-C5	131.1(5)				

## 1.7 Einkristallstruktur-Analyse von **190**



Kristallstrukturdaten von **190**: Kenn-Nummer gn265; Messtemperatur 200 K; Strahlung Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$ ; triklin; Raumgruppe P -1,  $a = 7.3700(5)$  Å,  $\alpha = 79.092(3)^\circ$ ;  $b = 9.0445(6)$  Å,  $\beta = 76.693(3)^\circ$ ;  $c = 11.8878(10)$  Å,  $\gamma = 78.679(4)^\circ$ ; Volumen  $747.47(10)$  Å $^3$ ;  $Z = 2$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.862$  [g/cm $^3$ ]; Absorptionskoeffizient  $\mu = 5.435$  [mm $^{-1}$ ];  $F(000)$  412; Kristallabmessungen 0.02x0.10x0.16 mm; 11602 gesammelte Reflexe, 3390 unabhängige Reflexe [ $R(\text{int}) = 0.093$ ]; Strukturlösung SIR97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; max. und min. Transmissionen 0.8950 und 0.6102; Goodness-of-fit on  $F^2$  0.960; Endverfeinerte Parameter [ $I > 2\sigma(I)$ ]  $R1 = 0.0463$ ,  $wR2 = 0.0811$ , alle Daten  $R1 = 0.1335$ ,  $wR2 = 0.1024$ ; Restelektronendichte 0.54 und -0.64 eÅ $^{-3}$ .

**Tabelle 20:** Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) von **190**.  $U(\text{eq})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})[\text{\AA}^2]$
Br1	0.86184(7)	-0.06824(6)	0.28781(5)	0.0440(2)
Br2	0.55606(8)	-0.32254(6)	0.44252(5)	0.0408(2)
O1	-0.0103(4)	0.2414(4)	0.3915(3)	0.0352(11)
O2	0.7698(5)	0.2650(6)	0.0344(4)	0.0628(18)
O3	1.0215(5)	0.2774(5)	0.1084(3)	0.0515(16)
N1	0.4985(5)	0.1268(4)	0.3131(3)	0.0263(14)
N2	0.2231(5)	0.3768(5)	0.2930(4)	0.0285(14)
N3	0.7440(5)	0.2829(4)	0.2264(4)	0.0279(16)
C1	0.6022(6)	-0.0156(6)	0.3338(4)	0.0291(17)
C2	0.4786(7)	-0.1161(6)	0.3928(4)	0.0310(17)
C3	0.2943(7)	-0.0357(6)	0.4104(5)	0.0317(17)
C4	0.3077(6)	0.1133(6)	0.3603(4)	0.0298(17)
C5	0.1599(7)	0.2462(6)	0.3508(4)	0.0286(17)
C6	0.0994(7)	0.5251(6)	0.2730(5)	0.0369(19)
C7	0.2367(7)	0.6390(6)	0.2457(5)	0.0372(19)
C8	0.4286(6)	0.5506(6)	0.1940(4)	0.0298(17)
C9	0.4148(6)	0.3887(6)	0.2494(4)	0.0275(16)
C10	0.5517(6)	0.2699(6)	0.2600(4)	0.0261(17)
C11	0.8385(7)	0.2735(6)	0.1138(5)	0.0374(19)
C12	1.1493(8)	0.2616(10)	-0.0027(6)	0.079(3)
C13	1.3043(11)	0.1462(9)	0.0093(7)	0.098(3)

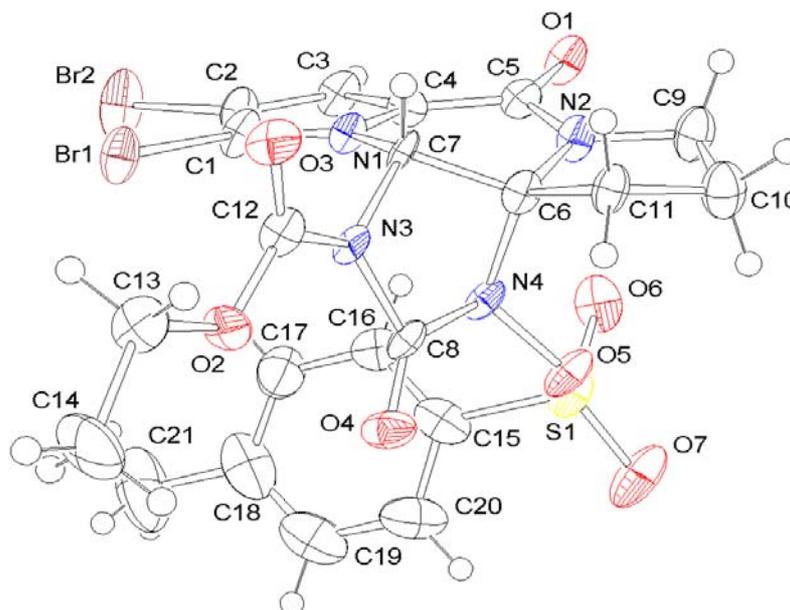
**Tabelle 21:** Bindungslängen (Å)

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.856(5)	N3-C10	1.403(6)	C3-H3A	0.9504
Br2-C2	1.866(5)	N3-C11	1.369(7)	C6-H6A	0.9906
O1-C5	1.242(6)	N3-H3	0.8792	C6-H6B	0.9898
O2-C11	1.190(7)	C1-C2	1.392(7)	C7-H7A	0.9891
O3-C11	1.343(7)	C2-C3	1.399(8)	C7-H7B	0.9900
O3-C12	1.448(8)	C3-C4	1.379(8)	C8-H8A	0.9901
N1-C1	1.372(6)	C4-C5	1.461(7)	C8-H8B	0.9896
N1-C4	1.409(6)	C6-C7	1.524(8)	C12-H12A	0.9897
N1-C10	1.415(6)	C7-C8	1.536(7)	C12-H12B	0.9902
N2-C5	1.359(7)	C8-C9	1.500(7)	C13-H13A	0.9800
N2-C6	1.478(7)	C9-C10	1.330(7)	C13-H13B	0.9794
N2-C9	1.406(6)	C12-C13	1.402(11)	C13-H13C	0.9806

**Tabelle 22:** Bindungswinkel (°)

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C11-O3-C12	117.2(4)	O1-C5-C4	123.2(5)	N2-C6-H6B	111.26
C1-N1-C4	107.0(4)	N2-C6-C7	102.9(4)	C7-C6-H6A	111.12
C1-N1-C10	132.1(4)	C6-C7-C8	105.2(4)	C7-C6-H6B	111.19
C4-N1-C10	120.9(4)	C7-C8-C9	103.3(4)	H6A-C6-H6B	109.13
C5-N2-C6	124.1(4)	C8-C9-C10	129.4(4)	C6-C7-H7A	110.73
C5-N2-C9	124.1(4)	N2-C9-C8	108.4(4)	C6-C7-H7B	110.67
C6-N2-C9	111.8(4)	C13-C12-H12B	109.27	C8-C7-H7A	110.68
C10-N3-C11	120.7(4)	H12A-C12H-12B	107.96	C8-C7-H7B	110.67
C10-N3-H3	119.65	C12-C13-H13A	109.50	H7A-C7-H7B	108.84
C11-N3-H3	119.68	C12-C13-H13B	109.47	C7-C8-H8A	111.11
Br1-C1-N1	126.3(4)	N2-C9-C10	122.2(5)	C7-C8-H8B	111.12
Br1-C1-C2	125.4(4)	N3-C10-C9	122.8(5)	C9-C8-H8A	111.05
N1-C1-C2	108.3(4)	N1-C10-N3	119.4(4)	C9-C8-H8B	111.09
Br2-C2-C1	123.7(4)	N1-C10-C9	117.8(4)	H8A-C8-H8B	109.08
C1-C2-C3	109.0(5)	O2-C11-O3	126.0(5)	O3-C12-H12A	109.28
Br2-C2-C3	127.3(4)	O2-C11-N3	125.9(5)	O3-C12-H12B	109.27
C2-C3-C4	106.2(5)	O3-C11-N3	108.1(4)	C13-C12-H12A	109.24
N1-C4-C3	109.5(4)	O3-C12-C13	111.7(6)	C12-C13-H13C	109.42
N1-C4-C5	120.4(4)	C2-C3-H3A	126.91	H13A-C13-H13B	109.52
C3-C4-C5	130.1(5)	C4-C3-H3A	126.89	H13A-C13-H13C	109.46
O1-C5-N2	122.2(5)	N2-C6-H6A	111.17	H13B-C13-H13C	109.46
N2-C5-C4	114.6(4)				

## 1.8 Einkristallstruktur-Analyse von 191



Kristallstrukturdaten von **191**: Kenn-Nummer h077; Messtemperatur 200 K; Strahlung Mo-K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$ ; monoklin; Raumgruppe P 21/c,  $a = 30.477(2)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ;  $b = 13.5285(7)$  Å,  $\beta = 92.271(9)^\circ$ ;  $c = 11.8748(9)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$ ; Volumen 4892.2(6) Å<sup>3</sup>;  $Z = 8$ ;  $\rho_{\text{ber.}} = 1.717$  [g/cm<sup>3</sup>]; Absorptionskoeffizient  $\mu = 3.449$  [mm<sup>-1</sup>]; F(000) 2528; Kristallabmessungen 0.10x0.20x0.30 mm; 33922 gesammelte Reflexe, 8886 unabhängige Reflexe [R(int) = 0.102]; Strukturlösung SIR97, Strukturverfeinerung SHELXL-97; max. und min. Transmissionen 0.6920 und 0.5924; Goodness-of-fit on F<sup>2</sup> 0.855; Endverfeinerte Parameter [I > 2 $\sigma$ (I)] R1 = 0.0535, wR2 = 0.1452, alle Daten R1 = 0.119, wR2 = 0.1297; Restelektronendichte 1.82 und -0.55 eÅ<sup>-3</sup>.

**Tabelle 23:** Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ) von **191**.  $U(\text{eq})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
Br1	0.87258(3)	0.13374(5)	-0.13915(6)	0.0345(3)
Br2	0.87693(4)	-0.10858(6)	-0.25348(7)	0.0533(4)
S1	0.88791(8)	-0.11081(13)	0.35302(15)	0.0342(7)
O1	1.00625(18)	-0.1522(3)	0.1253(4)	0.0314(18)
O2	0.85225(17)	0.2916(3)	0.0977(4)	0.0276(18)
O3	0.92076(18)	0.3067(3)	0.0348(4)	0.0294(18)
O4	0.84606(18)	0.1438(3)	0.2557(4)	0.0330(19)
O5	0.89985(18)	0.0081(3)	0.3528(4)	0.0299(16)
O6	0.92515(19)	-0.1623(3)	0.3140(5)	0.0403(18)
O7	0.8744(2)	-0.1226(4)	0.4660(4)	0.054(2)
N1	0.9301(2)	0.0313(4)	0.0172(4)	0.0210(19)
N2	0.9818(2)	-0.0133(4)	0.2101(4)	0.026(2)
N3	0.8991(2)	0.1656(4)	0.1204(4)	0.0196(18)
N4	0.9062(2)	0.0408(4)	0.2407(4)	0.022(2)
C1	0.9038(3)	0.0284(5)	-0.0794(5)	0.027(3)
C2	0.9072(3)	-0.0657(5)	-0.1227(6)	0.030(3)
C3	0.9371(3)	-0.1207(5)	-0.0573(5)	0.029(3)
C4	0.9511(3)	-0.0587(4)	0.0313(5)	0.023(2)
C5	0.9817(3)	-0.0803(5)	0.1241(6)	0.026(2)
C6	0.9523(3)	0.0688(4)	0.2119(5)	0.023(2)
C7	0.9396(2)	0.1146(4)	0.0962(4)	0.019(2)
C8	0.8784(3)	0.1214(5)	0.2134(5)	0.022(2)
C9	1.0113(3)	-0.0204(5)	0.3086(6)	0.036(3)
C10	0.9994(3)	0.0717(6)	0.3785(6)	0.039(3)
C11	0.9750(3)	0.1398(5)	0.2952(5)	0.027(2)
C12	0.8926(3)	0.2632(5)	0.0805(6)	0.025(3)
C13	0.8419(3)	0.3910(5)	0.0549(6)	0.037(3)
C14	0.7974(3)	0.4160(7)	0.0893(9)	0.060(4)
C15	0.8439(3)	-0.1234(5)	0.2547(7)	0.040(3)
C16	0.8519(3)	-0.1444(5)	0.1440(6)	0.037(3)
C17	0.8170(4)	-0.1529(7)	0.0669(8)	0.055(4)
C18	0.7740(4)	-0.1433(6)	0.1011(10)	0.060(4)
C19	0.7667(4)	-0.1267(8)	0.2132(10)	0.067(5)
C20	0.8017(3)	-0.1158(7)	0.2929(9)	0.057(4)
C21	0.7356(4)	-0.1517(9)	0.0152(11)	0.098(6)

**Tabelle 24:** Bindungslängen (Å)

Atome	Abstand	Atome	Abstand	Atome	Abstand
Br1-C1	1.840(7)	C18-C21	1.526(17)	C21-H21C	0.9805
Br2-C2	1.867(8)	C19-C20	1.405(16)	C21-H21A	0.9801
S1-O5	1.649(5)	C3-H3	0.9494	N2-C9	1.450(9)
S1-C15	1.751(9)	C7-H7	0.9992	N2-C6	1.430(9)
S1-O6	1.425(6)	C9-H9A	0.9910	N3-C7	1.453(8)
S1-O7	1.428(5)	C9-H9B	0.9903	N3-C8	1.425(9)
O1-C5	1.227(9)	C10-H10A	0.9914	N3-C12	1.414(9)
O2-C13	1.467(8)	C10-H10B	0.9901	N4-C6	1.507(11)
O2-C12	1.312(10)	C11-H11A	0.9904	N4-C8	1.411(9)
O3-C12	1.189(10)	C11-H11B	0.9899	C1-C2	1.378(10)
O4-C8	1.164(10)	C13-H13B	0.9897	C2-C3	1.390(11)
O5-N4	1.423(7)	C13-H13A	0.9905	C3-C4	1.399(9)
N1-C1	1.374(9)	C14-H14C	0.9798	C4-C5	1.445(11)
N1-C4	1.383(8)	C14-H14A	0.9809	C6-C7	1.542(8)
N1-C7	1.487(7)	C14-H14B	0.9799	C6-C11	1.525(9)
N2-C5	1.365(9)	C16-H16	0.9515	C9-C10	1.548(11)
C15-C16	1.376(11)	C17-H17	0.9504	C10-C11	1.524(11)
C16-C17	1.380(14)	C19-H19	0.9498	C13-C14	1.471(13)
C17-C18	1.393(17)	C20-H20	0.9489	C15-C20	1.384(13)
C18-C19	1.377(17)	C21-H21B	0.9795		

**Tabelle 25:** Bindungswinkel (°)

Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
O5-S1-O6	107.3(3)	C16-C15-C20	122.0(9)	C3-C4-C5	128.4(6)
O5-S1-O7	100.5(3)	S1-C15-C16	119.8(7)	N2-C5-C4	114.7(6)
O5-S1-C15	104.9(3)	S1-C15-C20	118.1(7)	O1-C5-N2	122.3(7)
O6-S1-O7	120.9(4)	C15-C16-C17	119.3(9)	O1-C5-C4	123.0(6)
O6-S1-C15	109.5(4)	C16-C17-C18	120.5(9)	N2-C6-C11	103.3(6)
O7-S1-C15	111.9(4)	C17-C18-C19	119.1(11)	N4-C6-C7	95.7(6)
C12-O2-C13	113.9(6)	C17-C18-C21	120.2(10)	N2-C6-C7	115.8(5)
S1-O5-N4	110.0(4)	C19-C18-C21	120.6(11)	C6-C7-H7	112.65
C1-N1-C4	109.1(5)	C18-C19-C20	121.4(11)	N1-C7-H7	112.60
C1-N1-C7	129.9(5)	C20-C19-H19	119.29	N3-C7-H7	112.54
C4-N1-C7	120.9(5)	C18-C19-H19	119.33	N2-C9-H9B	111.17
C5-N2-C6	123.0(6)	C15-C20-H20	121.25	N2-C9-H9A	111.16
C5-N2-C9	122.8(6)	C19-C20-H20	121.25	C10-C9-H9B	111.16
C6-N2-C9	114.2(5)	H21A-C21-H21C	109.43	H9A-C9-H9B	108.96
C7-N3-C12	119.1(6)	H21B-C21-H21C	109.46	C10-C9-H9A	111.13
C7-N3-C8	111.1(5)	C18-C21-H21A	109.53	C11-C10-H10A	110.74
C8-N3-C12	126.2(6)	C18-C21-H21B	109.50	C11-C10-H10B	110.77
C6-N4-C8	108.1(5)	C18-C21-H21C	109.46	C9-C10-H10A	110.76
O5-N4-C6	116.9(5)	H21A-C21-H21B	109.45	C9-C10-H10B	110.85
O5-N4-C8	110.6(5)	C15-C20-C19	117.5(10)	H10A-C10-H10B	108.80
N2-C6-N4	113.6(5)	C2-C3-H3	127.02	C10-C11-H11B	111.05
C7-C6-C11	114.6(5)	C4-C3-H3	127.14	C6-C11-H11A	111.00
N4-C6-C11	114.5(6)	H14B-C14-H14C	109.49	C6-C11-H11B	111.05
N1-C7-N3	109.8(5)	C17-C16-H16	120.40	H11A-C11-H11B	108.98
N3-C7-C6	101.5(5)	C15-C16-H16	120.28	C10-C11-H11A	110.98
N1-C7-C6	107.0(4)	C16-C17-H17	119.64	O2-C13-H13A	110.12
O4-C8-N4	127.8(6)	C18-C17-H17	119.84	O2-C13-H13B	110.18
O4-C8-N3	129.3(7)	Br1-C1-N1	125.1(5)	C14-C13-H13A	110.30
N3-C8-N4	102.8(6)	Br1-C1-C2	128.1(6)	C14-C13-H13B	110.27
N2-C9-C10	103.2(6)	N1-C1-C2	106.7(6)	H13A-C13-H13B	108.38
C9-C10-C11	104.9(6)	Br2-C2-C1	123.7(6)	C13-C14-H14B	109.44
C6-C11-C10	103.7(6)	C1-C2-C3	110.1(7)	C13-C14-H14C	109.54
O2-C12-O3	128.6(6)	Br2-C2-C3	126.2(5)	H14A-C14-H14B	109.40
O2-C12-N3	109.9(6)	C2-C3-C4	105.8(6)	C13-C14-H14A	109.57
O3-C12-N3	121.4(7)	N1-C4-C3	108.1(6)	H14A-C14-H14C	109.39
O2-C13-C14	107.6(7)	N1-C4-C5	123.5(5)		

## 2 CD-Spektren von AC-Derivaten

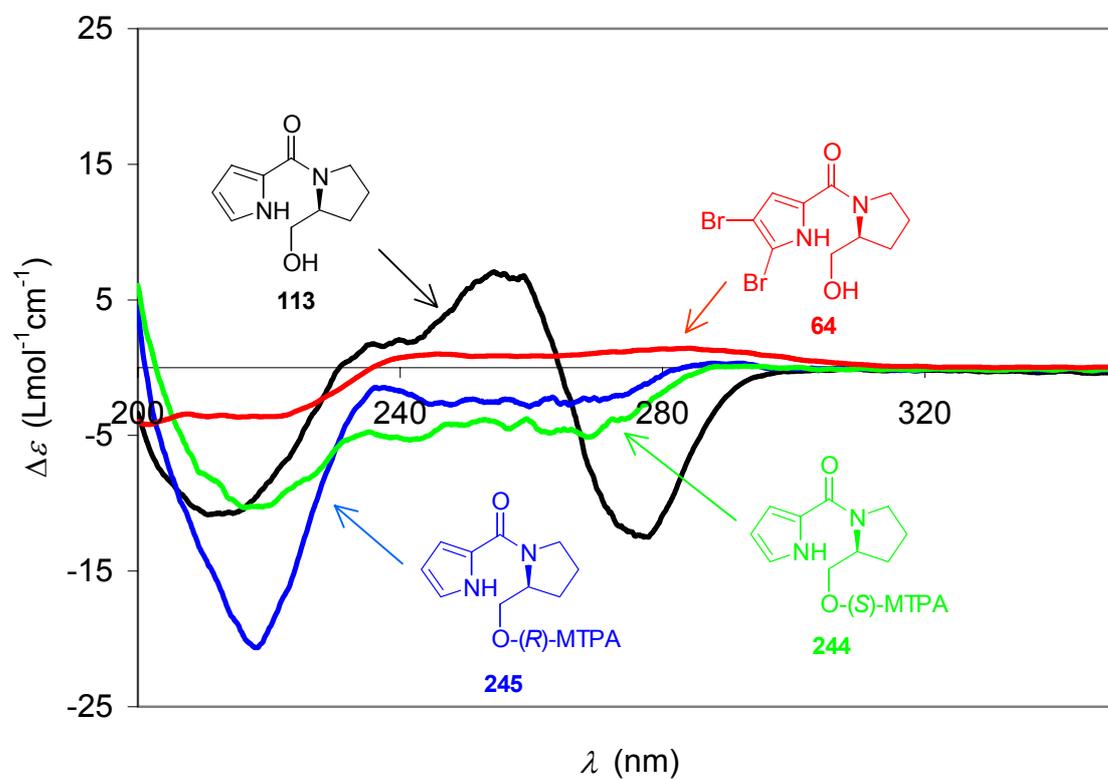


Abbildung 69: CD-Spektren der AC-Derivate 64, 113, 244 und 245 in Trifluorethanol.

## VI ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalent(e)
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Boc <sub>2</sub> O	Pyrokohlensäure-di- <i>tert</i> -
Cbz	Benzyloxycarbonyl
d	Tag(e)
DC	Dünnschichtchromatographie
DMAP	4-( <i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
FAB	fast atom bombardment
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HR	high resolution
IR	Infrarot-Spektroskopie
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	Konzentriert
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
min	Minute(n)
MTPA	$\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -(trifluormethyl)phenylelessigsäure
NBS	<i>N</i> -Brom-Succinimid
NMR	Kernresonanz-Spektroskopie
Ph	Phenyl
Red-Al	Natrium-(2-methoxy-ethoxy)-aluminiumhydrid
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt

---

SES	2-(Trimethylsilyl)-ethansulfonyl
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMP	2,2,4-Trimethylpentan
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Toluolsulfonyl
Zers.	Zersetzung

## VII LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Universitätsbibliothek Leipzig
- [2] Nakanishi, K. in *Comprehensive Natural Product Chemistry, Vol. 4* (Hrsg: Barton, D.; Nakanishi, K.), Elsevier, **1999**.
- [3] Steglich, W.; Fugmann, B.; Lang-Fugmann, S., *Römpp Lexikon Naturstoffe, 10. Aufl.*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1997**.
- [4] Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849.
- [5] Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749-4751.
- [6] Gates, M.; Tschudi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380-1393.
- [7] Ohyaabu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798-8805 und dort zit. Literatur.
- [8] a) Schantz, E. J.; Mold, J. D.; Stanger, D. W.; Shavel, J.; Riel, F. J.; Bowden, J. P.; Lynch, J. M.; Wyler, R. S.; Riegel, B.; Sommer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5230-5235. b) Mold, J. D.; Bowden, J. P.; Stanger, D. W.; Maurer, J. E.; Lynch, J. M.; Wyler, R. S.; Schantz, E. J.; Riegel, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5235-5238.
- [9] Wong, J. L.; Oesterlin, R.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 7344-7345.
- [10] Tanino, H.; Nakata, T.; Kaneko, T.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2818-2819.
- [11] Datenbank MarinLit, Munro, M. H. G., Blunt, J., University of Canterbury, New Zealand, **2002**.
- [12] Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Keifer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512-4515.
- [13] Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202-9203.
- [14] Andersen, R. J.; Faulkner, D. J.; He, C. H.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492-5495.
- [15] Schmitz, F. J.; Agarwal, S. K.; Gunasekera, S. P.; Schmidt, P. G.; Shoolery, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4835-4836.
- [16] Sakai, R.; Higa, T.; Jefford, C. J.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404-6405.
- [17] 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.
- [18] Ohtani, I. I.; Ichiba, T.; Isobe, M.; Kelly-Borges, M.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10743-10744.
- [19] Peng, J.; Hu, J.-F.; Kazi, A. B.; Li, Z.; Avery, M.; Peraud, O.; Hill, R. T.; Franzblau, S. G.; Zhang, F.; Schinazi, R. F.; Wirtz, S. S.; Tharnish, P.; Kelly, M.; Wahyuono, S.; Hamann, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13382-13386.
- [20] Baldwin, J. E.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059-2062.
- [21] Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Kawasaki, N.; Matsumoto, K.; Adachi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4383-4386.
- [22] 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; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2661-2663.

- [23] Hoffmann, H.; Lindel, T. *Synthesis* **2003**, 1753-1783.
- [24] Richelle-Maurer, E.; De Kluijver, 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.
- [25] Al Mourabit, A.; Potier, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237-243.
- [26] Forenza, S.; Minale, L.; Riccio, R.; Fattorusso, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1129-1130.
- [27] Nakamura, H.; Ohizumi, Y.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2475-2478.
- [28] Kobayashi, J.; Inaba, K.; Tsuda, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16679-16682.
- [29] Fathi-Afshar, R.; Allen, T. M. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 45-50.
- [30] Assmann, M.; Lichte, E.; Van Soest, R. M. M.; Köck, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 455-457.
- [31] Sharma, G. M.; Burkholder, P. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 151-152.
- [32] Pettit, G. R.; McNulty, J.; Herald, D. L.; Doubek, D. L.; Chapuis, J. C.; Schmidt, J. M.; Tackett, L. P.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 180-183.
- [33] Fedoreyev, S. A.; Utkina, N. K.; Ilyin, S. G.; Reshetnyak, M. V.; Maximov, O. B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3177-3180.
- [34] D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Chiasera, G.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1895-1901.
- [35] Fedoreyev, S. A.; Ilyin, S. G.; Utkina, N. K.; Maximov, O. B.; Reshetnyak, M. V.; Antipin, M. Yu.; Struchkov, Yu. T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3487-3492.
- [36] Fattorusso, E.; Tagliatalata-Scafati, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9917-9922.
- [37] Cimino, G.; De Rosa, S.; De Stefano, S.; Mozzarella, L.; Puliti, R.; Sodano, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 767-768.
- [38] Walker, R. P.; Faulkner, D. J.; Van Engen, D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6772-6773.
- [39] Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Murayama, T.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y.; Ishibashi, M.; Iwamura, M.; Ohta, T.; Nozoe, S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5579-5586.
- [40] Tsukamoto, S.; Kato, H.; Hirota, H.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 501-503.
- [41] Urban, S.; Leone, P.; Carroll, A. R.; Fechner, G. A.; Smith, J.; Hooper, J. N. A.; Quinn, R. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 731-735.
- [42] Kato, T.; Shizuri, Y.; Izumida, H.; Yokoyama, A.; Endo, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2133-2136.
- [43] Kobayashi, J.; Suzuki, M.; Tsuda, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15681-15684.
- [44] Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376-3377.
- [45] Olofson, A.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7918-7979.
- [46] Kawasaki, I.; Sakaguchi, N.; Fukushima, N.; Fujioka, N.; Nikaido, F.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4377-4380.
- [47] Andrade, P.; Willoughby, R.; Pomponi, S. A.; Kerr, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4775-4778.

- [48] a) Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Mangoni, A.; Tagliatalata-Scafati, O. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13713-13720. b) Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Tagliatalata-Scafati, O. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 122-125.
- [49] a) Chanas, B.; Pawlik, J. R.; Lindel, T.; Fenical, W. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1997**, *208*, 185-196. b) Wilson, D. M.; Puyana, M.; Fenical, W.; Pawlik, J. R. *J. Chem. Ecol.* **1999**, *25*, 2811-2823.
- [50] Foley, L. H.; Büchi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1776-1777.
- [51] Wiese, K. J.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5135-5136.
- [52] Poullennec, K. G.; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6344-6345.
- [53] Overman, L. E.; Rogers, B.; Tellew, J. E.; Trenkle, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7159-7160.
- [54] Belanger, G.; Hong, F.-T.; Overman, L. E.; Rogers, B. N.; Tellew, J. E.; Trenkle, W. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7880-7883.
- [55] Meyer, A. Diplomarbeit **2002**, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- [56] Hoffmann, H. *Dissertation* **1999**, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
- [57] Bailey, D. M.; Johnson, R. E.; Albertson, N. F. *Org. Synth.* **1971**, *51*, 100-103.
- [58] Bailey, D. M.; Johnson, R. E. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1300-1302.
- [59] Lindel, T.; Hochgürtel, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2806-2809.
- [60] McClure, K. F.; Renold, P.; Kemp, D. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 454-457.
- [61] Wieland, T.; Bokelmann, E.; Bauer, L.; Lang, H. U.; Lau, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *583*, 129-149.
- [62] Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nessi, M.; Piutti, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6285-6304.
- [63] Booth, R. J.; Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882-4886.
- [64] Dormoy, J.-R.; Castro, B.; Chappuis, G.; Fritschi, U.-S.; Grogg, P. *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 761; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 742.
- [65] Manning, J. M.; Meister, A. *Biochemistry* **1966**, *5*, 1154-1165.
- [66] Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772-3774.
- [67] Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549-7552.
- [68] Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
- [69] Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019-8022.
- [70] Dess, B. D.; Martin, J. C. *J. Am. Soc. Chem.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- [71] Bose, D. S.; Srinivas, P.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5839-5842.
- [72] Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C. *Structure Determination of Organic Compounds*, 3. Aufl., Springer Verlag **2000**, 167.
- [73] CS Chem3D Pro 4.0, CambridgeSoft Corporation.
- [74] Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- [75] Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
- [76] Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8569-8577.
- [77] Buchs, P.; Brossi, A.; Flippen-Anderson, J. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 719-723.
- [78] Masaguer, C. F.; Ravina, E.; Fueyo, J. *Heterocycles* **1992**, *34*, 1303-1309.

- [79] De Micheli, C.; De Amici, M.; Locati, S. *Il Farmaco* **1984**, *39*, 277-288.
- [80] Silvestri, R.; Pifferi, A.; De Martino, G.; Massa, S.; Saturnino, C.; Artico, M. *Heterocycles* **2000**, *53*, 2163-2174.
- [81] Gaussian 98 (Revision A.7): Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J.V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.
- [82] Chong, A. O.; Oshima, K.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3420-3426.
- [83] Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 163-166.
- [84] Becker, P. N.; White, M. A.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5676-5677.
- [85] Brunner, H. *J. Organometal. Chem.* **1968**, *12*, 517-522.
- [86] Brunner, H.; Loskot, S. *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 546-547; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 515-516.
- [87] (a) Kohn, H.; Jung, S.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4106-4108. (b) Jung, S.-H.; Kohn, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 399-402.
- [88] (a) Ponsold, K.; Ihn, W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 1125-1128; (b) *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4121-4124.
- [89] Dalton, D. R.; Dutta, V. P.; Jones, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5498-5501.
- [90] Smith, H.; Wegfahrt, P.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1668-1669.
- [91] Taylor, E. C.; Paudler, W. W. *Tetrahedron Lett.* **1960**, *1*, 1-3.
- [92] Moldvai, I.; Szántay, C. Jr.; Szántay, C. *Heterocycles* **1994**, *38*, 1541-1549.
- [93] Adam, W.; Ahrweiler, M.; Vlcek, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9690-9692.
- [94] Harayama, T.; Kotoji, K.; Yoneda, F.; Taga, T.; Osaki, K.; Nagamatsu, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2056-2058.
- [95] Adam, W.; Bialas, J.; Hadjirapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.
- [96] Jacquot, D. E. N.; Hoffmann, H.; Polborn, K.; Lindel, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3699-3702.
- [97] Gross, R. S.; Grieco, P. A.; Collins, J. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7167-7169.
- [98] Lobben, P. C.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6990-6998.
- [99] Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538-7539.
- [100] Lohray, B. B.; Gao, Y.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2623-2626.
- [101] Koenig, S. G.; Miller, S. M.; Leonard, K. A.; Löwe, R. S.; Chen, B. C.; Austin, D. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2203-2205.
- [102] Golodetz, L. *Chem. Zentralbl.* **1910**, *1*, 1648.

- [103] Hofmann, K. A. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3329-3336.
- [104] Criegee, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1936**, *522*, 75-96.
- [105] Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- [106] Jacobsen, E. N.; Markó, I.; Mungall, W. S.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.
- [107] Howgate, P.; Jones, A. S.; Tittensor, J. R. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 275-279.
- [108] Wagner, G. *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 3488-3491.
- [109] Ogino, T.; Mochizuki, K. *Chem. Lett.* **1979**, *8*, 443-446.
- [110] Böeseken, J. *Rec. Trav. Chim.* **1922**, *41*, 199-207.
- [111] Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W.; Tai, V. W.-F.; Chung, I. H. F.; Jiang, Q. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50-56.
- [112] Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856.
- [113] Wedler, C.; Costisella, B.; Schick, H. *J. Prakt. Chem.* **1990**, *332*, 557-562.
- [114] Gore, V. G.; Chordia, M. D.; Narasimhan, N. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2483-2494.
- [115] Yamazaki, H.; Horikawa, H.; Nishitani, T.; Iwasaki, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5345-5346.
- [116] Lee, Y. S.; Kim, S. H.; Jung, S. H.; Lee, S. J.; Park, H. *Heterocycles* **1994**, *37*, 303-309.
- [117] Kitching, M. S.; Clegg, W.; Elsegood, M. R. J.; Griffin, R. J.; Golding, B. T. *Synlett* **1999**, *S1*, 997-999.
- [118] (a) Atkinson, R. S. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 1519-1559; (b) Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2919. (c) Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247-258.
- [119] Pereira, M. M.; Santos, P. P. O.; Reis, L. V.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 38-40.
- [120] Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Bastardas, I. R.; Tolomelli, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8217-8222.
- [121] Furukawa, N.; Yoshimura, T.; Ohtsu, M.; Akasaka, T.; Oae, S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 73-80.
- [122] Atkinson, R. S.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 772-778.
- [123] Atkinson, R. S.; Grimshire, M. J.; Kelly, B. J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2875-2886.
- [124] Atkinson, R. S.; Coogan, M. P.; Cornell, C. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 157-166.
- [125] Atkinson, R. S.; Kelly, B. J.; Williams, J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7713-7730.
- [126] Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.
- [127] Krief, A.; Laval, A.-M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745-777.
- [128] Moriya, T.; Handa, Y.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6947-6948.
- [129] Horner, L.; Jordan, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1505-1517.
- [130] Koohang, A.; Stanchina, C. L.; Coates, R. M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9669-9686.
- [131] Barrios Sosa, A. C.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4295-4299.
- [132] Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161-1163.
- [133] Au, S.-M.; Fung, W.-H.; Cheng, M.-C.; Che, C.-M.; Peng, S.-M. *Chem. Commun.* **1997**, 1655-1656.
- [134] Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543-1548.
- [135] Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744-6746.

- [136] a) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728. b) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329.
- [137] Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327.
- [138] Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 361-362.
- [139] Vyas, R.; Chanda, M.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4715-4716.
- [140] Sharpless, K. B.; Chong, A. O.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 177-179.
- [141] Ando, T.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 309-312.
- [142] Jeong, J. U.; Tao, B.; Sagasser, I.; Henniges, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6844-6845.
- [143] Pellacani, L.; Persia, F.; Tardella, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4967-4970.
- [144] Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1200-1202.
- [145] Lwowski, W.; Mattingly, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *4*, 277-280.
- [146] Lwowski, W.; Maricich, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3630-3637.
- [147] Barani, M.; Fioravanti, S.; Loreto, M. A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3829-3834.
- [148] Barani, M.; Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11235-11238.
- [149] Fioravanti, S.; Marchetti, F.; Morreale, A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1019-1021.
- [150] Pellacani, L.; Pulcini, P.; Tardella, P. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5023-5025.
- [151] Sigmund, H.; Pfeleiderer, W. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1267-1280.
- [152] Lyon, P. A.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin 1* **1978**, 131-137.
- [153] Giner-Sorolla, A.; Bendich, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3932-3937.
- [154] Taguchi, H.; Yazawa, H.; Arnett, J. F.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 627-630.
- [155] Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225-9283.
- [156] Meanwell, N. A.; Sit, S. Y.; Gao, J.; Wong, H. S.; Gao, Q.; Laurent, D. R. S.; Balasubramanian, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1565-1582.
- [157] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Aufl., Wiley-Interscience, New York, **1999**, S. 505.
- [158] Lenz, G. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4447-4452.
- [159] Breckle, G. Dissertation, vorauss. **2004**; Ludwig-Maximilians-Universität München.
- [160] Tan, G. H.; Zhu, X.; Ganesan, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1801-1803.
- [161] Dormagen, W.; Rotscheidt, K.; Breitmaier, E. *Synthesis* **1988**, 636-640.
- [162] Bernardo, M. A.; Guerriero, J. A.; García-España, E.; Luis, S. V.; Llinares, J. M.; Pina, F.; Ramírez, J. A.; Soriano, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 2335-2342.
- [163] Graf, E.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5022-5024.
- [164] De Nanteuil, G.; Ahond, A.; Guilhem, J.; Poupat, C.; Tran Huu Dau, E.; Potier, P.; Pusset, M.; Pusset, J.; Laboute, P. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 6019-6033.
- [165] Hong, T. W.; Jimenez, D. R.; Molinski, T. F. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 158-161.
- [166] Dille, A. S.; Romo, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1535-1538.

- [167] Die periphere Nummerierung des tricyclischen Systems ändert sich durch die Acetylierung.
- [168] Barth, G.; Voelter, W.; Mosher, H. S.; Bunnenberg, E.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 875-886.
- [169] Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Mangoni, A.; Tagliatela-Scafati, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7893-7896.
- [170] Marchais, S.; Al Mourabit, A.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5519-5522.
- [171] Jacquot, D. E. N.; Mayer, P.; Lindel, T. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, im Druck.
- [172] a) Shimizu, S.; Shimizu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2387-2394. b) Diaz, M. D.; Fioroni, M.; Burger, K.; Berger, S. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1663-1669.
- [173] Vorlickova, M.; Subirana, J. A.; Chladkova, J.; Tejralova, I.; Huynh-Dinh, T.; Arnold, L.; Kypr, J. *Biophys. J.* **1996**, *71*, 1530-1538.
- [174] Bystricky, S.; Szu, S. C.; Gotoh, M.; Kovac, P. *Carbohydr. Res.* **1995**, *270*, 115-122.
- [175] Molinaro, A.; De Castro, C.; Lanzetta, R.; Manzo, E.; Parrilli, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12605-12610.
- [176] Smith, H. E. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1709-1740.
- [177] Sharma, G.; Magdoff-Fairchild, B. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4118-4124.
- [178] Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Swali, R.; Skoropowski, G.; Scheuer, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3281-3286.
- [179] Zöllinger, M., Diplomarbeit, vorauss. **2004**, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- [180] Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [181] Schumacher, K. K.; Jiang, J.; Jouillé, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 47-53.
- [182] Russell, M. G. N.; Beer, M. S.; Stanton, J. A.; Sohal, B.; Mortishire-Smith, R. J.; Castro, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2491-2496.
- [183] Tran, T. T.; Patino, N.; Condom, R.; Frogier, T.; Guedj, R. *J. Fluor. Chem.* **1997**, *82*, 125-130.

## Lebenslauf

Name: Delphine Estelle Nadège Jacquot  
Geburtsdatum: 28. August 1975  
Staatsangehörigkeit: französisch  
Familienstand: ledig

## Schulbildung

Sept. 1981 bis Juni 1986: Ecole préparatoire Louis Pergaud, Epinal  
Sept. 1986 bis Juni 1990: Collège Antoine de Saint-Exupéry, Epinal  
Sept. 1990 bis Juni 1993: Lycée Louis Lapicque, Epinal  
Juni 1993: Baccalauréat C

## Studium

Okt. 1993 bis Juni 1999: Studium der Chemie, Université Henri Poincaré, Nancy und Louis Pasteur, Strasbourg  
Juni 1997: Maîtrise de Chimie-Physique, Nancy  
Juni 1998: Maîtrise de Chimie, Strasbourg  
Juni 1999: DEA de Chimie Organique Moléculaire et Supramoléculaire, Strasbourg  
Sept. 1998 bis Juni 1999: Mémoire de DEA, Université Louis Pasteur, Strasbourg: "Synthèse de dérivés non-protéiques à activité neurotrophique" (Betreuer: Dr. B. Luu)

## Dissertation

Dez. 1999 bis Aug. 2003: Experimentelle Arbeiten zur Dissertation: "Synthese des ABCD-Ringsystems und absolute Stereochemie des Pyrrol-Imidazol-Alkaloids Palau'amin aus dem Meeresschwamm *Stylotella aurantium*" (Betreuer: Prof. Dr. Th. Lindel)

## Beschäftigungen

Dez. 1999 bis Jan. 2001: Wiss. Angestellte am Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Feb. 2001 bis Sept. 2003: Wiss. Angestellte am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München