

Stereoselektiver Aufbau von Naturstoffgrundgerüsten auf Basis Prolin-haltiger Diketopiperazine

Dissertation

Zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

von

Nina Deppermann

vorgelegt dem Fachbereich der



Gießen

April 2009

1. Gutachter: Prof. Wolfgang Maison

2. Gutachter: Prof. Richard Göttlich

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum zwischen Januar 2006 und Dezember 2008 am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg und am Institut für Organische Chemie der Universität Gießen im Arbeitskreis von Prof. Wolfgang Maison durchgeführt.

Mein Dank gilt Prof. Wolfgang Maison für die interessante Themenstellung, die kompetente Unterstützung, Anregung und das Engagement für ein gutes Arbeitsklima.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Kollegen und Kolleginnen der AG Maison, der AG Meier, der AG Göttlich und der AG Schreiner für die gute Arbeitsatmosphäre bedanken. Besonders hervorheben möchte ich Maike Jacobsen, Sönke Jessel, Nadine Pannier, Svenja Warnecke und Falk Wienhold, die mir die Arbeit im Labor immer zu einem Vergnügen gemacht haben! Miriam Wendland kann ich nicht genug danken für die Aufnahme in ihr Heim, Verpflegung, die kompetente Betreuung der Formatierungsarbeiten und in allen weiteren Lebenslagen. Der „nächsten Generation Maisonetten“ Sevgi Arampatzi, Dorith Claes, Elisa Franzmann, Faiza Khalil, Christian Küchenthal und Heike Thomanek wünsche ich eine ebenso schöne Zeit in der Arbeitsgruppe!

Allen Studenten, die mich unterstützt haben, danke ich ebenfalls herzlichst, besonders Sevgi Arampatzi, Anton Haberl, Kerstin Sann und Heike Thomanek.

Kai Leferink und Max Nüllen danke ich für ihre fachliche Beratung auf dem Gebiet der Organometallkatalyse und ihre Spenden verschiedener Katalysatoren.

Herrn Koch, Alexander Beitat und Christian Würtele danke ich für die Messung und die Bearbeitung der Röntgenkristallstrukturen, sowie dem NMR-Team der Universität Hamburg und Gießen, insbesondere Frau Hausmann für die Messung zahlloser Spektren.

Richard Göttlich danke ich für die freundliche Übernahme der Begutachtung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie für ihre moralische Unterstützung.

Abkürzungen und Symbole

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Abs.	Absolut
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDCl ₃	Deutiertes Chloroform
δ	Chemische Verschiebung
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatogram
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexycarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIAD	Diisopropyldicarboxylat
DIPEA	Diisopropylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ds	Diastereoselektivität
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstossionisation
EtOAc	Ethylacetat
ES	Elektronensprayionisation
FAB	Fast atom bombardement
h	Stunde

HATU	2-(7-Aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium
HBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
IC ₅₀	Inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot
<i>J</i>	Skalare Kern-Kern-Kopplung
Lsg.	Lösung
m	Multiplett
MeOH	Methanol
Min	Minuten
M	Molar
Mp.	Schmelzpunkt
Ms	Mesyl
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spektroskopie
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
q	Quartett
Quant.	Quantitativ
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SEM	Trimethylsilylethoxymethyl
t	Triplett
TFA	Trifluoressigsäure
TMS	Trimethylsilan

Tos

Tosyl

TPAP

Tetrapropylammoniumperruthenat

Tf

Triflat

Inhaltsangabe

1. Einleitung	1
1.1 Biosynthese der prenylierten Alkaloide	5
1.2 Diketopiperazine als Peptidmimetika	7
2. Kenntnisstand	14
3. Aufgabenstellung.....	19
4. Resultate und Diskussion	23
4.1 Darstellung der Diketopiperazin-Grundgerüste	23
4.1.1 Darstellung der Azabicycloalken-Precursor.....	23
4.1.2 Darstellung der Diketopiperazin-Grundgerüste	31
4.2 Precursor für die Festphasensynthese	35
4.3 Synthese von Di- und Tripeptid-Mimetika	43
4.4 Synthese von Spirooxindol-Diketopiperazinen	50
4.4.1 Darstellung von Diketopiperazin-Derivaten als Precursor für die Amid- α -Arylierung	55
4.4.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen an Modellsubstraten	66
4.4.3 Umsetzung von Diketopiperazin-basierten Substraten	72
4.4.4 Untersuchung des Einflusses von Stickstoffsubstituenten auf die α -Arylierung von Amiden	78
4.4.5 Untersuchung des Effekts von Heteroatomen und Nachbargruppen auf die α -Arylierung von Amiden	81
5. Zusammenfassung	94
6. Summary.....	99
7. Ausblick.....	102
8. Experimenteller Teil.....	105
8.1 Chromatographie.....	105
8.2 Analytik.....	105
8.2.1 Schmelzpunkte	105
8.2.2 NMR-Spektroskopie.....	105
8.2.3 Massenspektrometrie.....	106
8.2.4 Elementaranalyse	106
8.2.5 Polarimetrie	106
8.2.6 HPLC.....	106

8.3.	Synthesen	107
8.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	107
8.3.2	Darstellung enantiomerenreiner [2.2.X]-Azabicycloalkane.....	112
8.3.3	Stereoselektive Darstellung von Diketopiperazin-Derivaten.....	118
8.3.4	Precursor für die Festphasensynthese	130
8.3.5	Darstellung der Di- und Tripeptidmimetika auf Diketopiperazinbasis.....	145
8.3.6	Synthese von Spirooxindol-Diketopiperazinen.....	153
8.3.7	Optimierung der Reaktionsbedingungen an Modellsubstraten	171
8.3.8	Untersuchung des Einflusses des Stickstoffsubstituenten auf die α -Arylierung von Amiden	190
8.3.9	Untersuchung des Einflusses von Heteroatomen und Nachbargruppen auf die α - Arylierung von Amiden	197
9.	Anhang	218
9.1	Röntgenkristallstrukturdaten.....	218
9.1.1	Röntgenkristallstrukturdaten der Verbindung 93.....	218
9.1.2	Röntgenkristallstrukturdaten der Verbindung 98.....	218
9.1.3	Röntgenkristallstrukturdaten der Verbindung 209.....	218
9.1.4	Röntgenkristallstrukturdaten der Verbindung 190.....	220
9.2	Gefahrstoffe	223
10.	Literaturverzeichnis.....	227

1. Einleitung

Naturstoffe sind auch heute noch der Schlüssel zum Verständnis und zur Modulierung von Proteinfunktionen. Auf der Suche nach neuen Wirkstoffen ermöglichen sie als präevaluierte Leitstrukturen den gezielten Aufbau von kleinen (100 – 3000), fokussierten Substanzbibliotheken.¹⁻⁵ Dieses als „Diversity Oriented Synthesis (DOS)“ bezeichnete Vorgehen⁶ führte in den letzten Jahren zu einem Anstieg des Anteils von Naturstoffen, Naturstoffmimetika und synthetischen, naturstoffbasierten Substanzen an der gleichzeitig sinkenden Gesamtheit der von 1982 bis 2006 (1. Hälfte) entwickelten Wirkstoffe (Abb. 1.1).⁷ Im Jahr 2004 waren von den 25 NCEs (new chemical entities)ⁱ nur noch fünf vollsynthetischen Ursprungs.

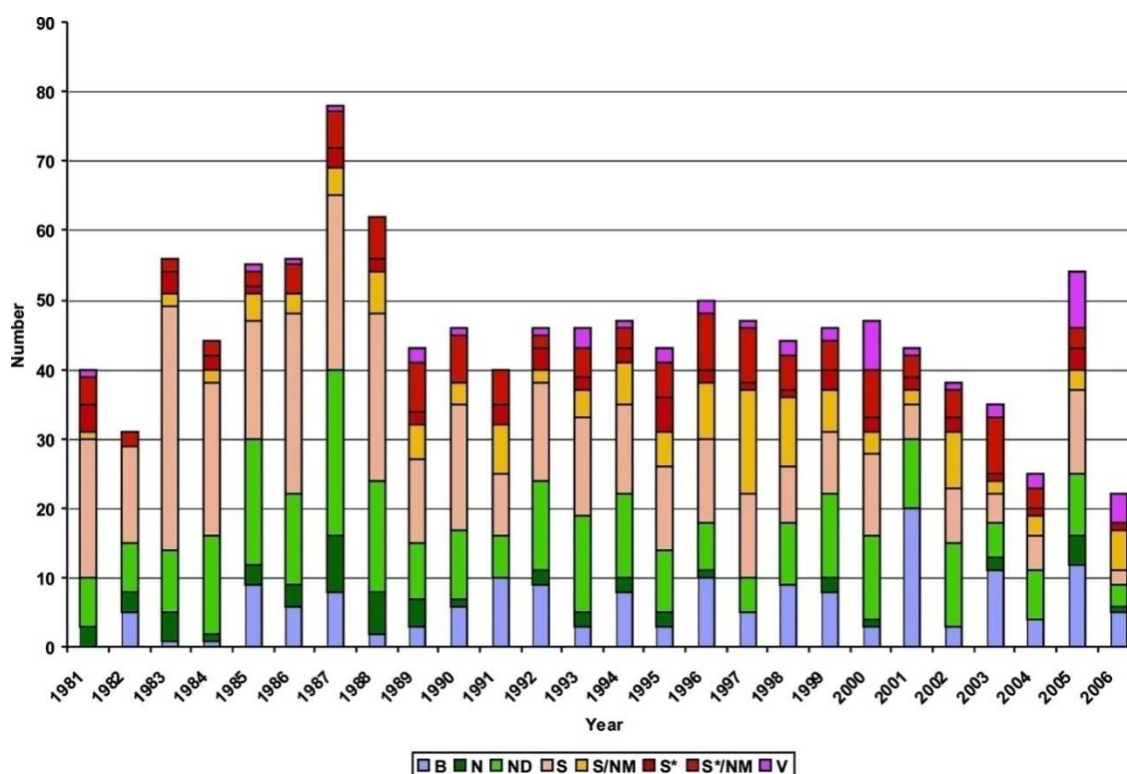


Abbildung 1.1

B = Biologisch, N = Naturstoff, ND = Naturstoffbasiert / Semisynthetisch, S = Synthetisch, S* = Synthetisch mit natürlichem Pharmakophor, NM = Naturstoffmimetikum, V = Impfstoffe

ⁱ Als NCEs werden von der Food and Drug Administration FDA zugelassenen Wirkstoffe in der präklinischen Phase bezeichnet.

In den genannten Substanzklassen werden die Voraussetzungen für eine gute orale Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik oftmals von kleinen, heterocyclischen Molekülen erfüllt.

Unter diesen Aspekten ist das 2,5-Diketopiperazingrundgerüst **I** als Kondensationsprodukt zweier Aminosäuren eine privilegierte Leitstruktur für das Wirkstoffdesign. Die kleinsten cyclischen Peptide sind stabil gegenüber der enzymatischen Proteolyse, strukturell rigide und einfach aus Aminosäuren zugänglich.⁸ Auf biologischem Wege fallen sie ubiquitär als Sekundärmetabolite⁹ an und werden in der synthetischen Chemie häufig als Nebenprodukt bei der Synthese oder der Spaltung von Peptiden beobachtet.^{10,11} Eine Auswahl an Substanzen mit besonders interessanten pharmakologischen Eigenschaften ist in Abb. 1.2 dargestellt.

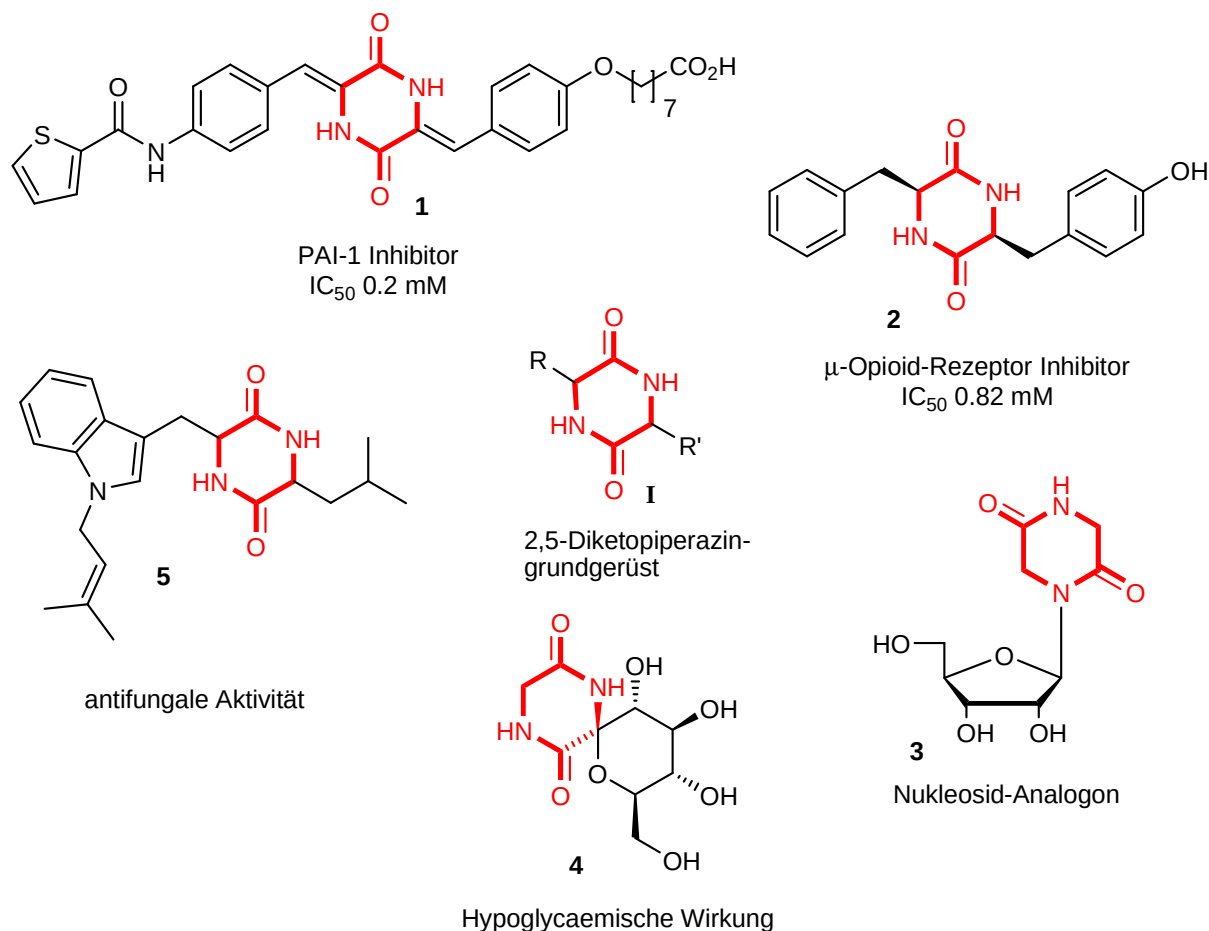


Abbildung 1.2

Biologisch aktive Diketopiperazine

In dem Spektrum ihres breit gefächerten Einsatzbereiches befinden sich unter anderem Modulatoren von PAI-1, dem wichtigsten physiologischen Inhibitor der Serin-Proteasen, Urokinase-Plasminogen-Aktivatoren (uPA) und Gewebe-Plasminogen-Aktivatoren (tPA),^{12,13} die von Folkes und Mitarbeitern entwickelt wurden. Die abgebildete Struktur **1** mit einer exocyclischen Doppelbindung bewirkt eine Reihe von konformativen Änderungen des Bindungsmotifs von PAI-1, die eine Anbindung an das Zielprotein verhindern. Eine erhöhte Konzentration von PAI-1 wurde in Zusammenhang mit zahlreichen pathologischen Phänomenen wie thromboembolischen Erkrankungen, Atherosklerose und der Angiogenese von malignanten Tumoren beobachtet.¹⁴

Die auf Tyrosin basierende Struktur **2** ist ein μ -Opioid-Rezeptor-Antagonist mit einem IC_{50} -Wert von 0.82 μ M und zeigt ebenfalls eine Wachstumshemmung der Tumorzelllinien MCF-7, HeLa und HAT-29 bei mikromolaren Konzentrationen.¹⁵

Auch Nukleosid-Analoga auf Diketopiperazin-Basis wurden erfolgreich *in vitro* gegen virale Erkrankungen wie dem Humanen Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) und HIV-1 getestet.¹⁶ Dabei haben sich auf Arabinosen basierende Verbindungen wie **3** als besonders aktiv erwiesen. Das Diketopiperazin-Derivat **4** hingegen ist ein Beispiel für eine ganze Reihe von prenylierten Diketopiperazinen auf Tryptophanbasis mit einer antifungalen Aktivität.¹⁷⁻²¹ Eine besondere Vielfalt an solchen Diketopiperazin-Strukturen wie **6** - **14** (Abb. 1.3) findet sich in terrestrischen und marinen Pilzen. Insbesondere die Substanzklasse der Tryprostatine weist ein interessantes Wirkprofil auf und jedes Jahr werden zahlreiche neue Vertreter isoliert.²²⁻²⁴

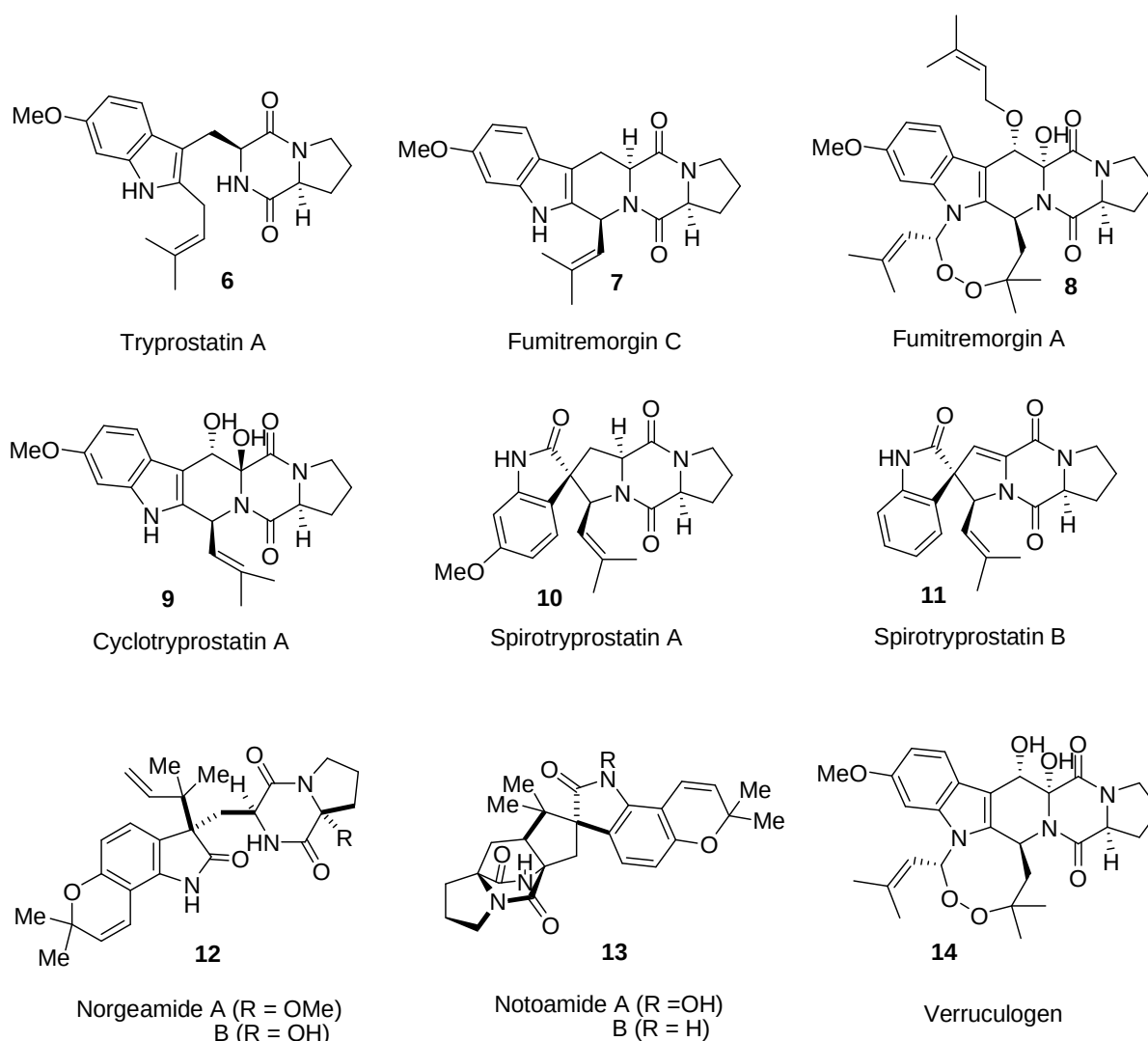


Abbildung 1.3 **Naturstoffe verschiedener, aus terrestrischen Pilzen isolierter Substanzklassen auf Tryptophanbasis**

Viele dieser Substanzen sind stark zytostatische Inhibitoren des Zellzyklus in der G₂M-Phase. Interessanterweise haben sie ebenfalls die Eigenschaft, den ABCG2 – Transporter (auch BCRP/MXR) in der Zellmembran zu hemmen, dessen erhöhte Präsentation auf malignen Krebszellen ein Auslöser des Phänomens „multiple drug resistance“ ist.²⁵⁻²⁸ Aufgrund der Komplexität der pharmakologischen Interaktionen und der auftretenden Kreuz-Resistenzen konnte der Wirkmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt werden.²⁹⁻³¹ Aus diesen Gründen ist die totalsynthetische Erschließung sowie die Darstellung unnatürlicher Analoga dieser Substanzen als interessante Wirkstoffe von großem Interesse.

Synthetisch besonders anspruchsvoll sind dabei die von Osada *et al.* 1986 entdeckten Spirotryprostatine A (**10**) und B (**11**).³² Wahrscheinlich aufgrund des Fehlens der

Methoxygruppe ist Spirotryprostatin B mit einer minimalen inhibitorischen Konzentration MIC von 14.0 mM um ein vielfaches toxischer als Spirotryprostatin A (197.5 mM, angegeben für die Inhibition des Zellzyklus in der G₂/M-Phase von tsFT210-Zellen).

1.1 Biosynthese der prenylierten Alkaloide

Die große Vielfalt an Strukturen, die aus verschiedenen Spezies der Gattung *Aspergillus* gewonnen werden konnte, kann auf die Precursor Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP), L-Prolin und L-Tryptophan zurückgeführt werden.²¹ Die Biosynthese vieler Verbindungen dieser Naturstoffklasse wurde durch Fütterungsexperimente mit isopenmarkierten Aminosäuren oder Mevalonsäure intensiv untersucht.³³⁻³⁵ Jedoch sind viele Schritte noch Spekulation und gerade die Entstehung von Tryprostatin **6**, Cyclotryprostatin und Spirotryprostatin konnte noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Durch Vergleiche mit dem Biosyntheseweg ähnlicher Strukturen und der Coexistenz einiger Metaboliten kann jedoch mit einiger Sicherheit folgender Mechanismus postuliert werden:

Tryprostatin B (**15**) entsteht durch die Kupplung von L-Prolin und L-Tryptophan (Abb. 1.4 unten links), gefolgt von einer Prenylierung mit DMAPP (aus Mevalonsäure) an der nukleophilen Position des Tryptophans („normale Prenylierung“). Durch eine aromatische Ringhydroxylierung und Methylierung durch S-Adenosylmethionin (SAM) kann eine Differenzierung zu Tryprostatin A (**7**) und damit später auch zu Spirotryprostatin A (**10**) erfolgen. Aus den jeweiligen Tryprostatinen **15** und **6** werden durch eine Folge von enzymkatalysierten Oxidationen an der Indol-Position zunächst die Fumitremorgin-Derivate Demethoxyfumitremorgin C (**17**) und Fumitremorgin C (**7**) gebildet.

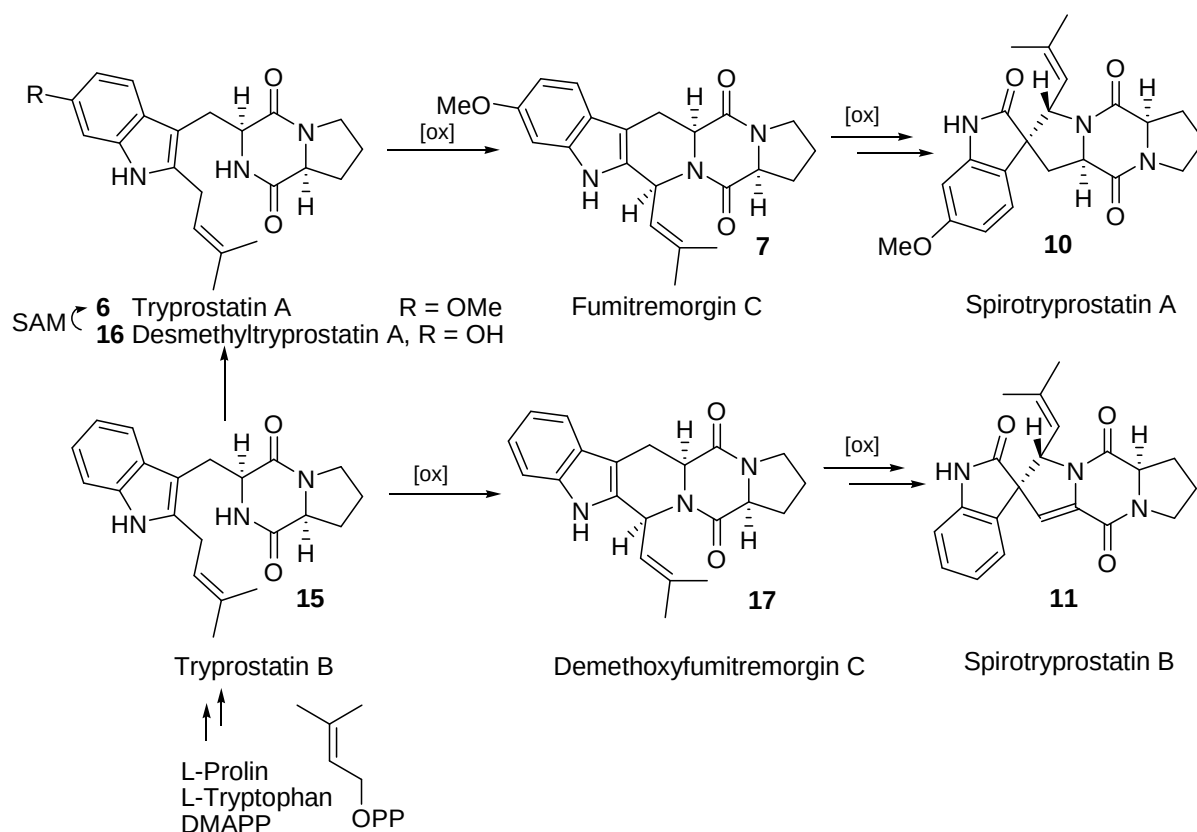


Abbildung 1.4 Die Biosynthese von Spirotryprostatin A und B

Das Spirozentrum der Endmetabolite Spirotryprostatin A (**10**) und B (**11**) wird in einer durch eine Protonierung des Intermediats **18** ausgelöste pinakolartige Umlagerung generiert (Abb. 1.5). Zusätzlich erfolgt auf dem Weg zu Spirotryprostatin B noch eine Dehydrierung der tryptophylen α,β -Wasserstoffe (Abb. 1.4).

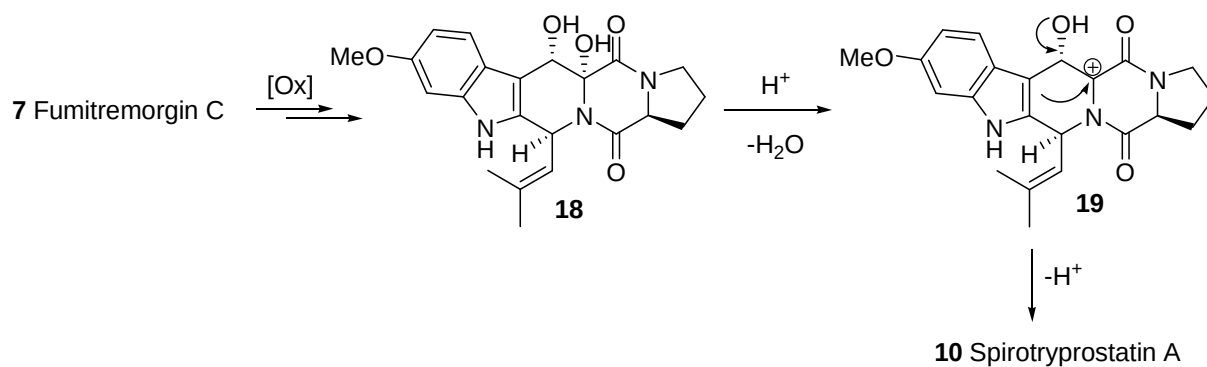
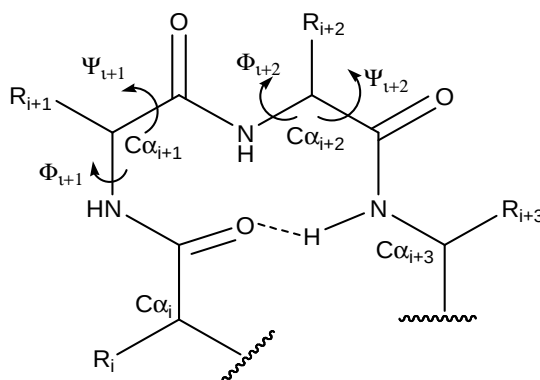


Abbildung 1.5 Das Spirozentrum wird durch eine pinakolartige Umlagerung generiert.

1.2 Diketopiperazine als Peptidmimetika

Peptide sind aufgrund ihres ubiquitären Vorkommens und ihrer Rolle in den meisten lebenswichtigen biologischen Vorgängen Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Wirkstoffe. Im Gegensatz zu Antikörpern haben sie meist ein niedriges Molekulargewicht und verfügen damit über eine gute Biodistribution im Körper. Aufgrund ihres schnellen enzymatischen Abbaus durch körpereigene Endo- und Exoproteasen besitzen sie jedoch nur eine geringe orale Verfügbarkeit. Die Entwicklung von metabolisch stabilen Peptidanaloga ist aus diesem Grund ein verbreiteter Ansatz zur Wirkstoffentwicklung.³⁶⁻³⁹

Die Entwicklung von Wirkstoffen auf Peptidbasis basiert im Wesentlichen auf der Kenntnis der konformativen Gegebenheiten des Peptids und des Rezeptors, mit dem es agiert. Viele Protein-DNA-⁴⁰ und Cytokin-Rezeptor-Interaktionen⁴¹ werden durch eine α -helikale Struktur vermittelt, Proteasen und Kinasen erkennen ihre Substrate oft in einer gestreckten Konformation.^{42,43} An der Interaktion zwischen Ligand und Rezeptor hingegen sind oft durch die Sekundärstruktur hervorgerufene, nicht-repetitive lokale Strukturelemente (z.B. funktionelle Gruppen, polare und hydrophobe Bereiche) an der Oberfläche der Proteine beteiligt. Durch die Ausbildung von turn-Motiven werden die Seitenketten in einer Geometrie präsentiert, die die selektive Erkennung des Rezeptors durch kovalente oder nicht-kovalente Wechselwirkungen ermöglichen. Diese Strukturen bestehen aus drei (selten, γ -Turn) oder vier (β -Turn) Aminosäuren, die insgesamt einen 180° -Turn (reverse-Turn) beschreiben.⁴⁴ In solchen engen Turns muss mindestens eine Aminosäure eine ungewöhnliche Konformation einnehmen ($\Phi > 0$, cis-Peptidbindung), weswegen hier oft Glycin oder Prolin auftreten. Die Diederwinkel der zentralen Aminosäuren (i+1 und i+2) der wichtigsten β -Turn-Strukturen sind in Tabelle 1.1 wiedergegeben.

Tabelle 1.1 Diederwinkel der zentralen Aminosäuren der häufigsten β -Turn-Strukturen


Turn-Typ	Torsionswinkel (in °)			
	Φ_{i+1}	Ψ_{i+1}	Φ_{i+2}	Ψ_{i+2}
I	-60	-30	-90	0
I'	60	30	90	0
II	-60	120	80	0
II'	60	-120	-80	0
III	-60	-30	-60	-30
III'	60	30	60	30

Dieses Bindungsmotiv des natürlichen Liganden muss bei der Synthese von Peptidanaloga erhalten bleiben. Außerdem müssen die einzelnen Seitenketten die sterischen Anforderungen für eine effiziente Rezeptor-Ligand-Wechselwirkung erfüllen.

Aufgrund dieser Eigenschaften kann das Peptidmimetikum das native Peptid vom Rezeptor verdrängen und entweder die Effekte des Originals unterdrücken (Antagonist bzw. Inhibitor) oder dieselben Effekte wie dieses hervorrufen (Agonist).

Ob eine Struktur eine antagonistische oder agonistische Wirkung hat, hängt oft nur von kleinen strukturellen Veränderungen ab. So wirkt der nicht-peptidische Naturstoff Morphin **20** als Agonist der endogenen Liganden Enkephalin **22/23** und Endorphin und ruft eine ähnliche funktionelle Antwort der Opiat-Rezeptoren hervor. Durch den Austausch der *N*-Methylgruppe wird aus dem Agonist der kompetitive Antagonist Naloxon **21**, der als Antidot bei Morphin-Überdosen verabreicht wird.^{45,46}

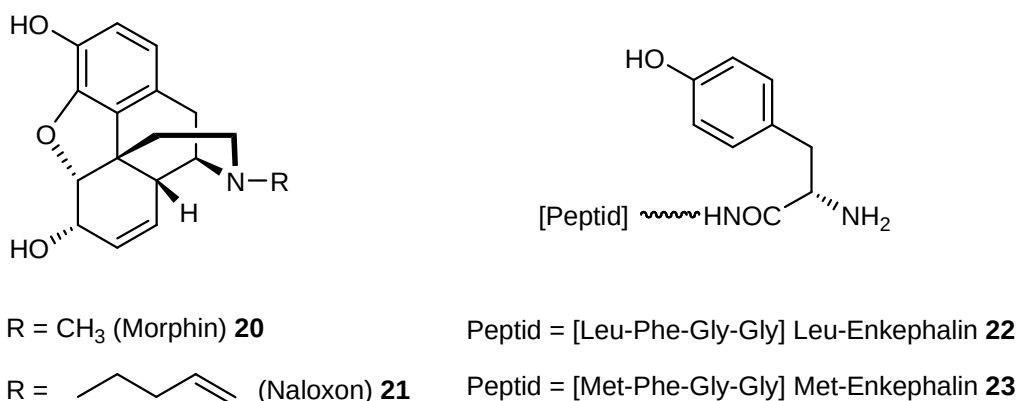


Abbildung 1.6 **Morphin 20 (Opiat-agonist) und Naloxon 21 (Opiat-antagonist), verglichen mit dem N-terminalen Rest von Enkephalinen.**

Morphin **20** und Naloxon **21** sind synthetische Mimetika der Tyrosin-Funktionalität am N-terminalen Ende der nativen Enkephaline **22** und **23**. Durch die komplexe Ringstruktur wird das Erkennungsmotiv in eine rigide Konformation eingebunden, die der Rezeptor mit einer höheren Affinität erkennt und bindet als das native, flexible Peptid. In einem solchen matched-case ähnelt die Konformation des Liganden bereits der bioaktiven Form, in der er auch am Rezeptor gebunden wird.⁴⁷⁻⁴⁹

Diese Struktur-Aktivitäts-Beziehung hat breite Anwendung in der Wirkstoffentwicklung gefunden. In einigen wegweisenden Arbeiten auf diesem Gebiet konnten die Peptidrückgrate aktiver Peptidfragmente in rigide Penta- oder Hexapeptide inkorporiert werden, deren Konformation durch den Einbau von D-Aminosäuren und N-Methylierung der Peptidbindung kontrolliert wird. Das „spatial screening“ des RGD-Motivs, das in der selektiven Erkennung von Integrinen eine entscheidende Rolle spielt, brachte die peptidischen Antagonisten *cyclo*-[RGDfV] **24** und *cyclo*-[RGDf-N(Me)-V] **25** hervor (Abb. 1.7, S. 10), die als Inhibitoren des natürlichen Liganden Vitronectin eine höhere Aktivität und Selektivität gegenüber dem $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor aufweisen als die lineare Vergleichssequenz GRGDSPK.^{50,51} Die N-methylierte Verbindung **25** befindet sich als Angiogenesehemmer unter dem Namen Cilengitid in Phase II der klinischen Tests gegen aggressive Hirntumore (Glioblastome).^{52,53}

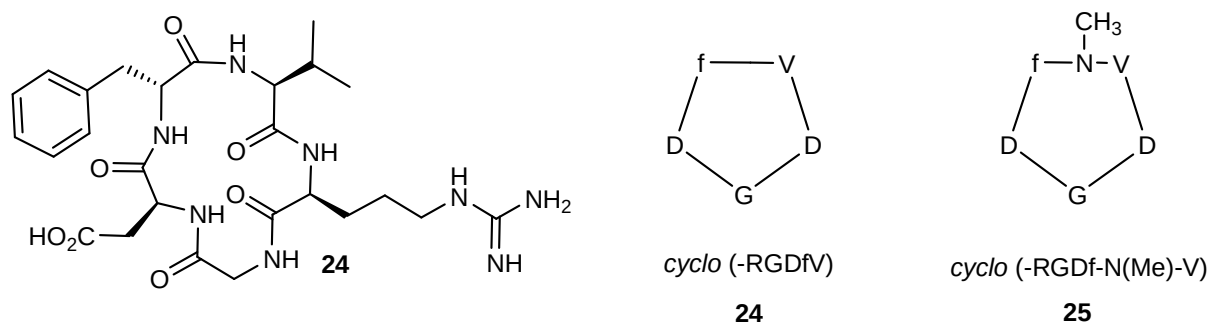
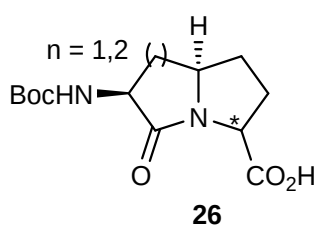


Abbildung 1.7 Die Vitronectin-Antagonisten *cyclo*-[RGDfV] **24** (links ausgeschrieben und mittig in der Kurzform) und *cyclo*-[RGDf-N(Me)-V] **25** (Cilengitid)

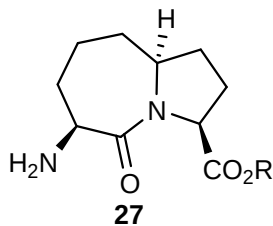
Darüber hinaus besteht eine weitere erfolgreiche Strategie in der Inkorporation des Peptidrückgrats der aktiven Sequenz in rigide, heterocyclische Systeme, an denen die Diederwinkel ϕ , ψ und ω und die Stereochemie der Seitenketten χ konformativ fixiert werden können. Zusätzlich wird ein fine-tuning der Rückgratsrotationswinkel durch die Variation der Stereochemie und Ringgrößen ermöglicht.

Interessant sind unter diesem Aspekt Aza- und Diazabicycloalkane **II**, **III** und **IV** (Abb. 1.8).^{54,55} Auf dem Gebiet der Azabicycloalkane sind besonders die Arbeiten von Lubell^{56,57} und Scolastico^{58,59} zu erwähnen, die Verbindungen verschiedener Ringgrößen und Substitutionsmuster **26** - **27** stereoselektiv darstellen konnten. Die Nutzung solcher Strukturen für die gezielte Darstellung von cyclischen Peptidmimetika konnte von Scolastico ebenfalls am RGD-Motiv veranschaulicht werden.⁶⁰ Verbindung **28** ist ein Beispiel aus einer ganzen Reihe tricyclischer, rigider Heterocyclen mit einer hohen Affinität und Selektivität für das $\alpha_V\beta_5$ -Integrin. Die in Tabelle 1.2 angegebenen IC_{50} -Werte beziehen sich auf die Inhibition der [¹²⁵I]-Echistatin-Bindung an die aus der Membran isolierten Rezeptoren.

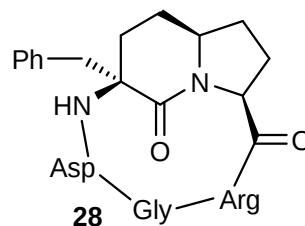
Tabelle 1.2 Inhibition der [125 I]-Echistatin-Bindung an den $\alpha_v\beta_3$ - und $\alpha_v\beta_5$ -Rezeptor



Lubell et al.



Scolastico et al.



Verbindung	IC ₅₀ [nm] $\alpha_v\beta_3$	IC ₅₀ [nm] $\alpha_v\beta_5$
<i>cyclo</i> -(RGDfV) 24	195.9 ± 16.8	0.11 ± 0.02
<i>cyclo</i> -(RGDf-N(Me)-V) 25	18.9 ± 3.1	0.13 ± 0.01
28	787.1 ± 54.6	4.12 ± 1.1

Im Gegensatz zu den oben aufgeführten Azabicycloalkanen (**II** und **III**) fixieren Diazabicycloalkane (**IV**) das Peptidrückgrat in einer gestreckten Konformation. (Abb. 1.8)

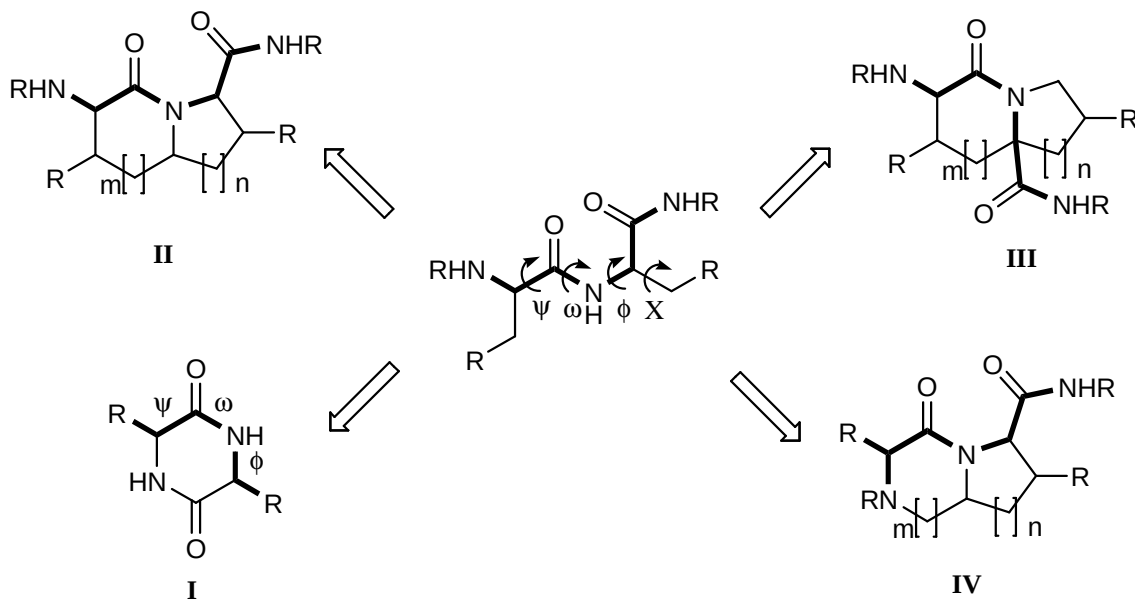


Abbildung 1.8 Auf Azabicyclo- und Diazabicycloalkanen basierende Peptidmimetika. Das Peptidrückgrat ist hervorgehoben.

Peptidmimetika auf Diketopiperazinbasis (Abb. 1.8 **I**) besitzen ein besonders rigides Grundgerüst, in dem die beiden Amidbindungen in der selten natürlich auftretenden *cis*-

Konformation fixiert vorliegen.ⁱⁱ Die Konformation des Ringes wird maßgeblich durch die Substituenten beeinflusst, wobei die Vermeidung sterischer Interaktionen die treibende Kraft ist. Weiterhin zeigte sich in Untersuchungen eine starke Lösungsmittelabhängigkeit der Konformation.⁶¹ Einige Mimetika von Peptidstrukturen auf Diketopiperazinbasis sind in Abb. 1.9 aufgeführt.

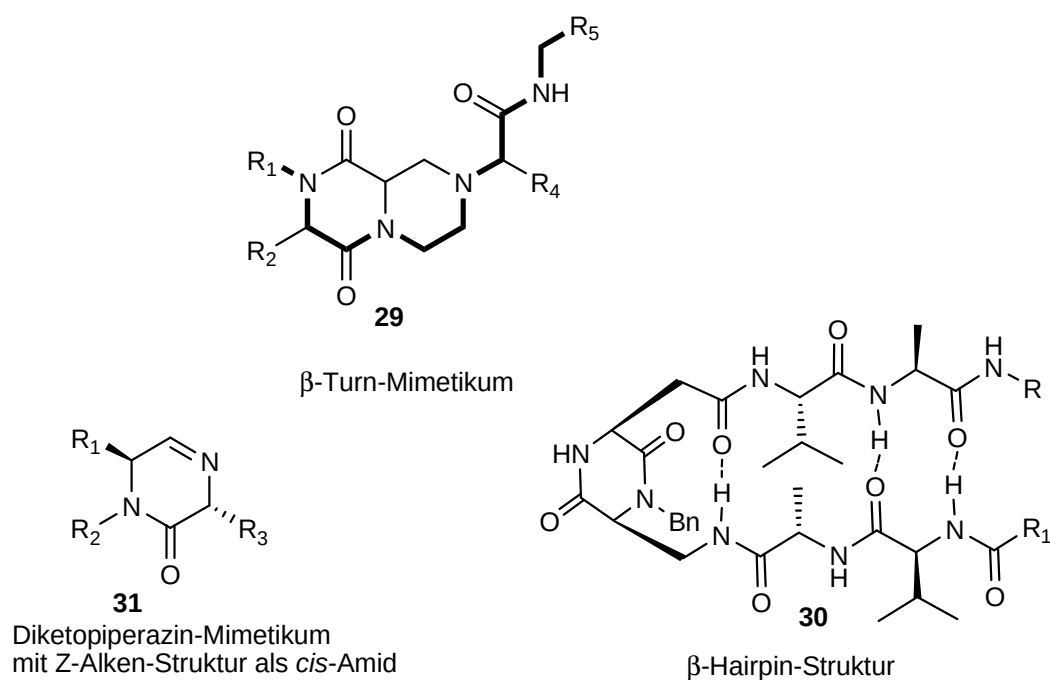


Abbildung 1.9 Auf Diketopiperazinen basierende Peptidmimetika

In den bicyclischen Piperazin-annelierten Diketopiperazinen **29** von Golebiowski *et al.*⁶² ist das Peptidrückgrat in einer β -Turn-Struktur fixiert. In den aus L-Asparaginsäure und (S)-2,3-Diaminopropionsäure gebildeten Diketopiperazinen **30** folgt die Peptidkette hingegen einer β -Hairpin-Struktur,^{58,63} die durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Seitenketten fixiert wird. Als Mimetika von Diketopiperazinen selbst sind darüber hinaus die von Otaka *et al.* entwickelten Z-Alken-Diketopiperazin-Isostere **31** zu erwähnen.^{64,65} Hier wurde eine der Carbonylgruppen gegen eine Iminstruktur ausgetauscht.

In Prolin-haltigen Diketopiperazinen **32** wird die konformative Flexibilität durch den Prolin-Ring weiter herabgesetzt. Eine planare Form ist ungünstig, da sie durch eine Verdrillung des Prolin-Rings zum Halbsessel erkaufte wird. In aus zwei L-Prolin gebildetem *cyclo*[Pro-Pro] **33** wird demnach fast ausschließlich die Wannen-Konformation beobachtet. (Abb. 1.10)

ⁱⁱ Nur 2% aller natürlich auftretenden Peptidbindungen besitzen *cis*-Konformation

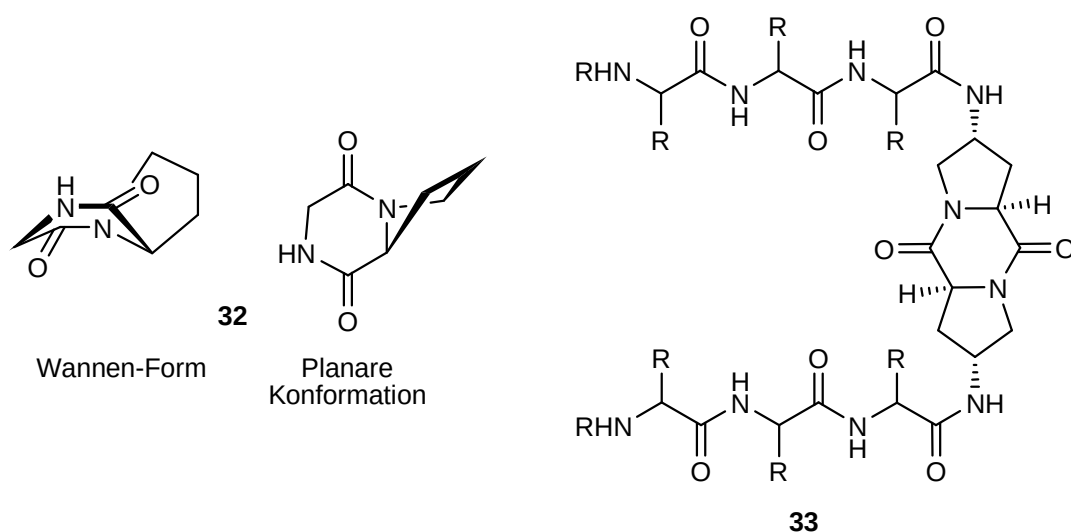


Abbildung 1.10 Prolin-haltige Diketopiperazine

Derartige *cyclo*[Pro-Pro]-Diketopiperazine konnten von Helma Wennemers und Mitarbeitern als Peptid-Rezeptoren verwendet werden.⁶⁶ Die „zweiarmigen“ Peptide **33** wurden in kombinatorischen on-bead Assays getestet und zeigten eine hohe Affinität und Spezifität gegenüber peptidischen Substraten. Die Screenings farbstoffmarkierter Rezeptorprototypen gegenüber einer kodierter Tripeptidbibliothek zeigten nicht nur eine starke Selektivität der Diketopiperazine gegenüber bestimmten Peptiden, sondern auch, dass kleine strukturelle Unterschiede in den Substraten zu signifikanten Änderungen in den Rezeptorbindungseigenschaften führen.

2. Kenntnisstand

Aus dem sechsgliedrigen Piperazin-Grundgerüst ergeben sich drei verschiedene konstitutionsisomere Diketopiperazingerüste, die sich in der Stellung der Ketogruppen unterscheiden. Die 2,3-Diketopiperazine **V** (Abb. 2.1) kommen in Naturstoffen wie den Antibiotika Piperacillin,⁶⁷ Cefoperazon⁶⁸ oder Bicyclimycin⁶⁹ vor und haben verbreitet Eingang in die medizinische Chemie gefunden. Die „Kopf-zu-Schwanz“ verknüpften 2,5-Diketopiperazine **I** kommen in zahlreichen Naturstoffen vor, bei der Darstellung wird üblicherweise auf den großen Pool von chiralen, enantiomerenreinen, natürlichen und unnatürlichen Aminosäuren zurückgegriffen. Das 2,6-Diketopiperazin **VI** hingegen ist ein synthetisches „Kopf-zu-Kopf“-Peptid, dessen Verwendung derzeit für DNA-Topoisomerase II-Hemmer erforscht wird.⁷⁰

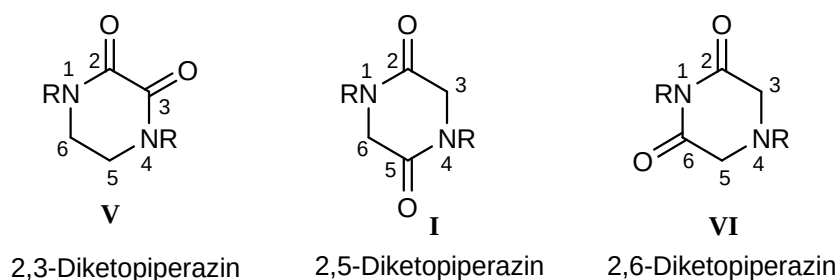


Abbildung 2.1 **Diketopiperazin-Grundgerüste**

Da in den Tryprostatinen und verwandten Substanzfamilien nur 2,5-Diketopiperazine **I** vorkommen, werden in dem Überblick über die synthetischen Herangehensweisen die 2,3- und die 2,6-Diketopiperazine **V** und **VI** ausgeklammert.

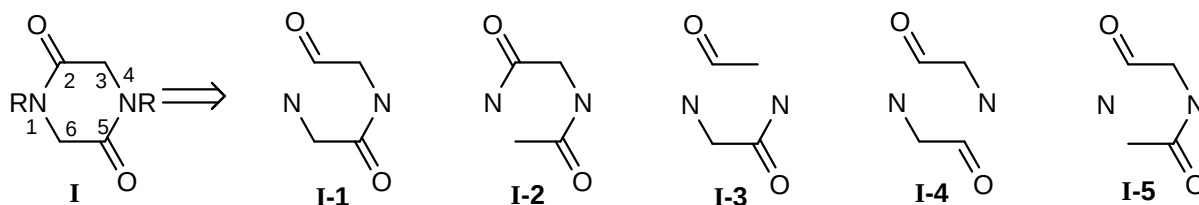
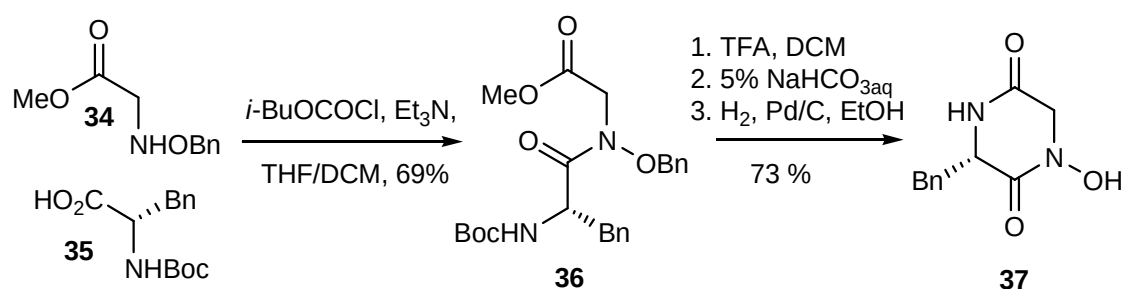


Abbildung 2.2 **Potentielle Ringschlüsse zu Diketopiperazinen**

Die bei der Darstellung von 2,5-Diketopiperazinen **I** möglichen Herangehensweisen sind in Abb. 2.2 skizziert. Für den Ringschluss zwischen N1 und C2 (**I-1**) durch eine intramolekulare

Lactam-Cyclisierung wird meistens eine *N*-geschützte Aminosäure und ein α -Aminoester gekuppelt, die nach der Entschützung der Aminosäure unter basischen Bedingungen *in situ* oder bei leicht erhöhter Temperatur miteinander reagieren. Die Geschwindigkeit der Diketopiperazin-Bildung ist dabei sowohl von der Austrittsgruppe als auch den Aminosäureresten abhängig. Die Reaktivität in der Diketopiperazinbildung hängt wie folgt von dem sterischen Anspruch des Alkohols ab: $\text{Me} \gg \text{Am}^n > \text{Et} > \text{Am}^i > \text{Bu}^n = \text{Bu}^i > \text{Pr}^n \gg \text{Bn} > \text{Pr}^i$. Die Reaktivität des Aminosäurerestes hingegen hängt von dessen Neigung zur Bildung von *cis*-Amidbindungen und damit ebenfalls im Wesentlichen von dem sterischen Anspruch ab. Während die Polykondensation von H-Gly-OEt ausschließlich zur Bildung des Diketopiperazins führt, reagiert H-Ala-OEt zu linearen Dipeptiden.⁷¹

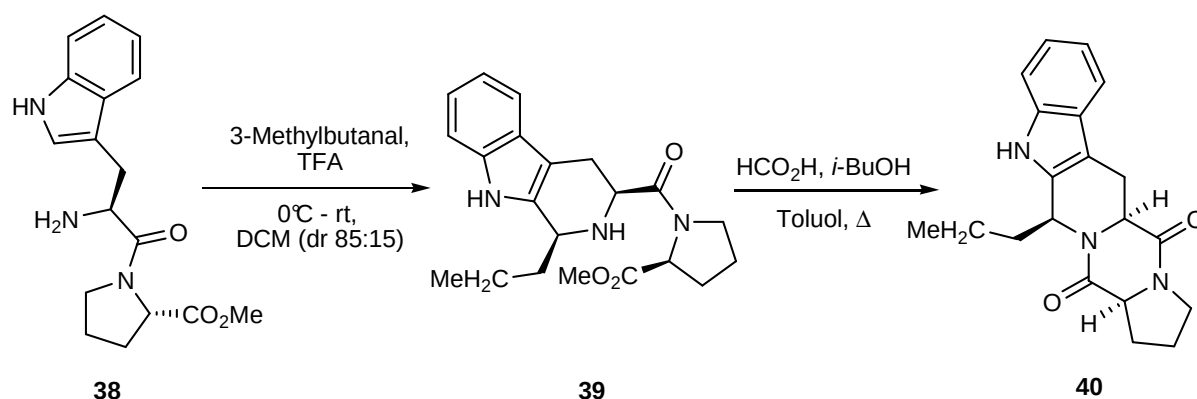
Die von Akiyama und Mitarbeitern erarbeitete Route zu *N*-Hydroxy-2,5-Diketopiperazinen **37** ist beispielhaft für den meistgewählten Weg der Diketopiperazin-Darstellung (Variante I-1).



Schema 2.1 Der Ringschluss zwischen N1 und C2 ist der meistgewählte Weg der Diketopiperazinbildung.

Das geschützte Dipeptid **36** cyclisiert nach der Abspaltung der *N*-Boc-Schutzgruppe unter leicht basischen Bedingungen. Nach der Abspaltung der Benzylschutzgruppe erhält man das *N*-Hydroxydiketopiperazin **37** in 73% Ausbeute über 3 Stufen.

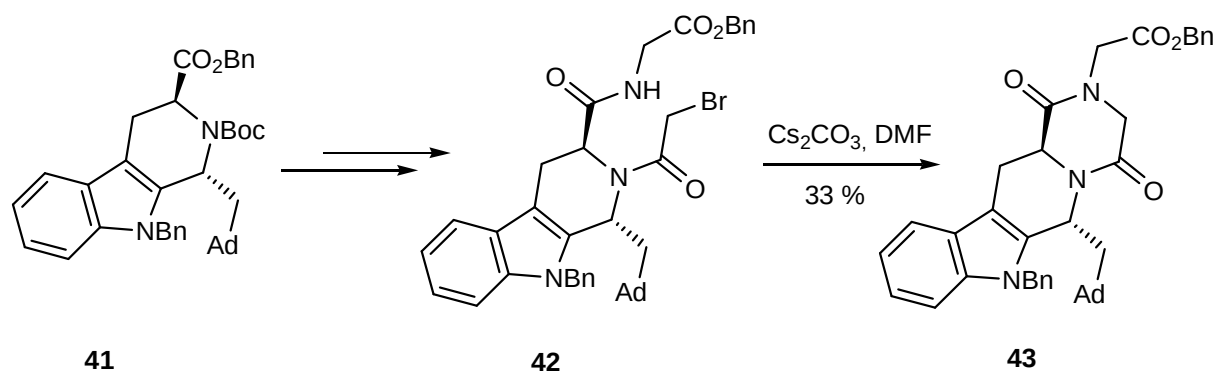
Nach dieser Verfahrensweise konnten auch enantiomerenreine Fumitremorgin-Derivate **40** mit 2,5-Diketopiperazin-Kern von Harrison und Sharma⁷² durch eine *ex-chiral*-Pool-Synthese ausgehend von einem L-Prolin-L-Tryptophan-Dipeptid **38** hergestellt werden.



Schema 2.2 Lactam-Cyclisierung zu Fumitremorgin-Derivaten (I-1)

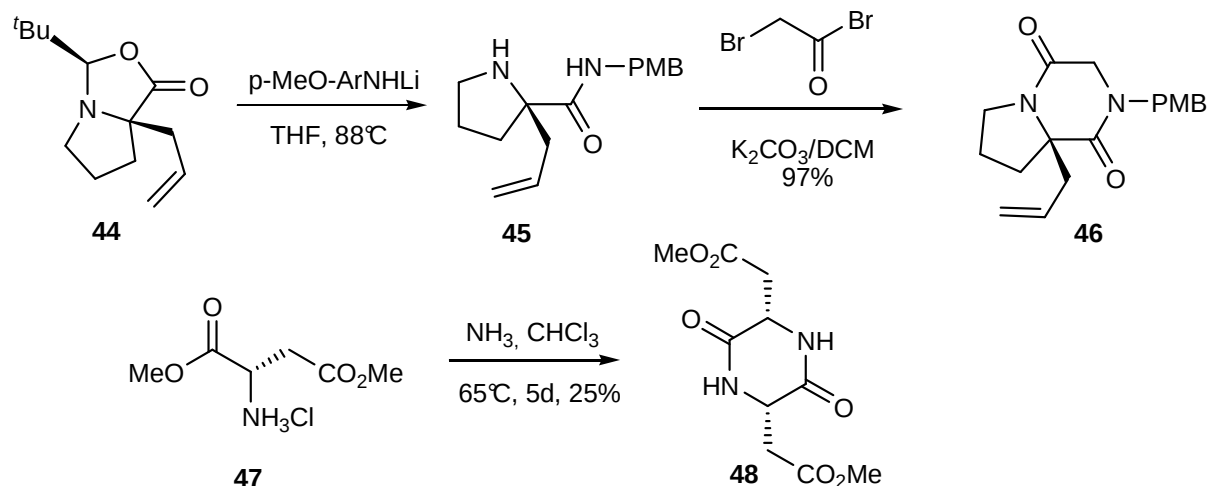
Dabei wird mit 3-Methylbutanal das Pictet-Spengler-Addukt **39** mit einem Diastereomerenüberschuss von 85:15 gebildet, das sauer cyclisiert. Auch hier erfolgt der Cyclisierungsschritt über eine Esteraminolyse.

Die Cyclisierung von N1 nach C6 (Variante I-2) erfolgt typischerweise durch die Acylierung eines Glycinamids mit einem α -halogensubstituierten Säurehalogenid.



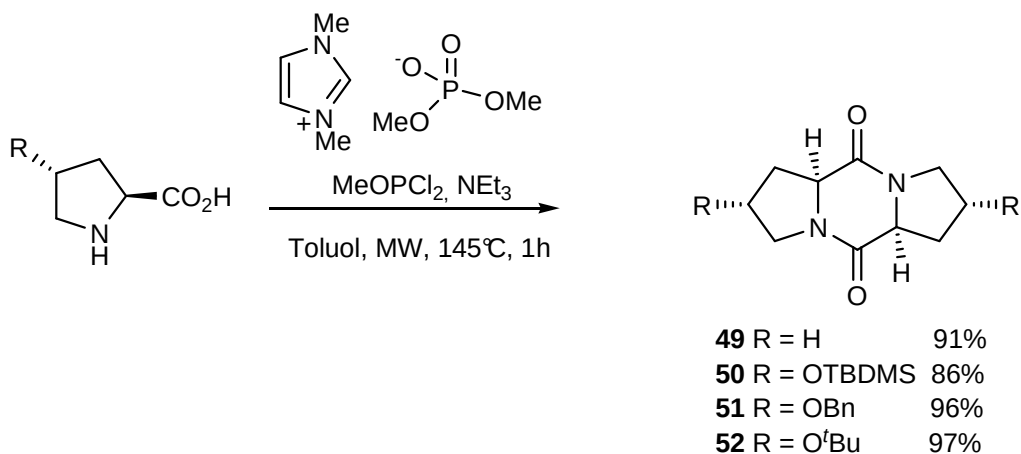
Schema 2.3 Cyclisierung von N1 nach C6 (I-2)

In Abb. 2.3 wird das aus L-Tryptophan-Derivat **41** und Glycinbenzylester gebildete Addukt **42** unter basischen Bedingungen zu Diketopiperazin **43** cyclisiert, einem Vorläufer für die Synthese von CCK₂-Rezeptor Antagonisten.⁷³ Bei der Tandem-Cyclisierung N1-C2/C3-N4 (Variante I-3) handelt es sich um eine Tandem-Acylierungs- und Kondensationsreaktion. Williams *et al.* nutzten eine solche Sequenz für die Darstellung des Prolin-basierten 2,5-Diketopiperazins **46** als Precursor für die Darstellung von Brevianamid F.⁷⁴ Das substituierte Prolinanhydrid **44** wird mit Lithium-4-Methoxyanilid geöffnet und das entstandene bifunktionale Prolin-Amid **45** mit Bromoacetyl bromid zugleich alkylert und acyliert.



Schema 2.4 N1-C2/C3-N4-Tandem-Cyclisierung und N1-C2/N4-C5-Tandem-Cyclisierung (Variante I-3 und I-4)

Die einfache Kondensation zweier Aminosäuren bzw. Aminosäureester, entspräche einer Tandem-N1-C2/N4-C5-Cyclisierung (Variante I-4). Wie in einer Studie von Taddei *et al.*⁷⁵ an Aspartatmethylester **47** (Schema. 2.4) gezeigt wurde, geht diese Variante jedoch oft mit geringen Ausbeuten einher. Das Diketopiperazin **48** wurde auch nach einer Reaktionszeit von 5 Tagen nur mit einer Ausbeute von 25% erhalten.

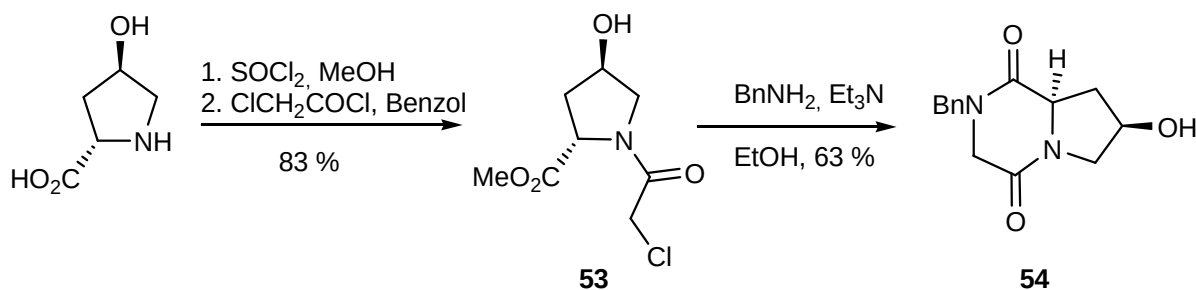


Schema 2.5 Tandem-Synthese von symmetrischen Diketopiperazinen nach Bräse (Variante I-4)

Mit einer kürzlich von Bräse veröffentlichten Methode (Schema 2.5) können symmetrische und unsymmetrische primäre und sekundäre Aminosäuren mit einer großen Bandbreite von funktionellen Gruppen umgesetzt werden. Dabei wird eine Lösung der Aminosäuren in Toluol mit Methyldichlorophosphit und einem Überschuss Triethylamin mit 1,3-

Dimethylimidazolium-dimethylphosphat als ionischem Zusatz einer Mikrowellenstrahlung ausgesetzt.⁷⁶ Die Diketopiperazine **49** - **52** wurden in Ausbeuten von 86 – 97% erhalten.

In der C2-N1-C6-Tandem-Formation (Variante I-5) wird der N1-Baustein über ein primäres Amin eingeführt, dass mit einem geeigneten Halo-Ester simultan zu **53** acyliert und alkyliert wird. Durch die Adaption dieser Herangehensweise stellten Tronche *et al.* aus Hydroxyprolin, Chloroacetylchlorid und Benzylamin das unsymmetrische Hydroxyprolin-Diketopiperazin **54** in zwei Stufen dar.⁷⁷



Schema 2.6

C2-N1-C6-Tandem-Formation (I-5)

3. Aufgabenstellung

Die oft verwendete *ex*-chiral-Pool-Herangehensweise an die stereoselektive Darstellung dieser hochsubstituierten Heterocyclen schmälert die Bandbreite der Produkte hinsichtlich Substitutionsmuster und Stereochemie von Grundgerüsten und Seitenketten, so dass sich nur ein eingeschränktes Spektrum von Peptidrückgrats-Konformationen darstellen lässt. Die Verwendung von artifiziellen Aminosäure-Analoga als Ausgangsmaterialien bietet hingegen Zugang zu unnatürlichen substituierten Diketopiperazinen mit variabler Stereochemie. Azabicyclo[2.2.X]alkene **VIII** sind in diesen Zusammenhang als maskierte, 3,5-substituierte Prolin-Derivate anzusehen. Nach einer Oxidation der Doppelbindung zu zwei Carbonylfunktionen können durch eine wie oben beschriebene N4-C5-Verknüpfung mit einer *N*-geschützten Aminosäure und anschließender N1-C2-Lactam-Cyclisierung hochsubstituierte bi- oder tricyclische Prolin-basierte Diketopiperazine **VII** hergestellt werden (Abb 3.1).

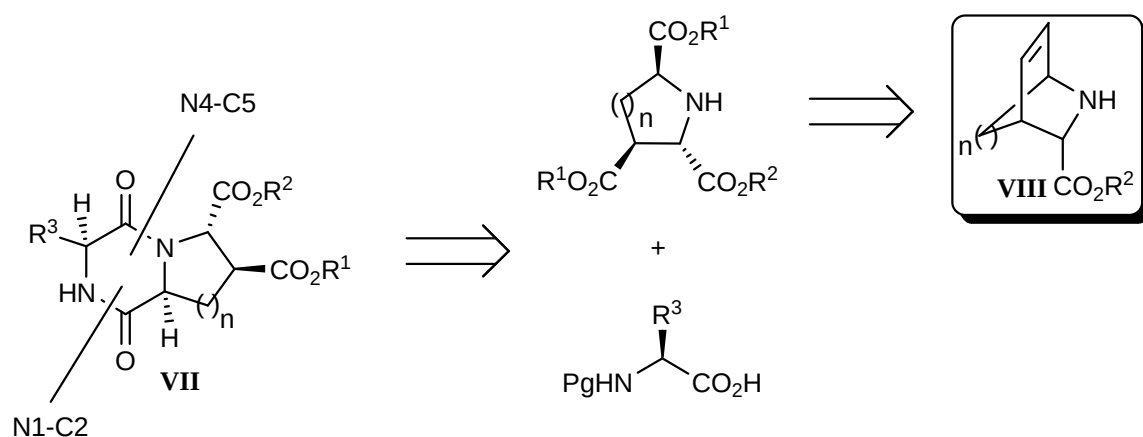


Abbildung 3.1 Retrosynthetische Zerlegung von Diketopiperazinen **VII** zu Azabicycloalkenen **VIII**

Azabicycloalkene **VIII** sind vielseitige Syntheseintermediate, da der Abbau der Ringspannung durch eine Ringöffnung an verschiedenen Positionen erfolgen kann. Durch die vorgegebene Stereochemie an den Brückenkopfatomten können in einfachen Syntheseschritten verschiedene chirale Grundgerüsten mit definierter Stereochemie erzeugt werden.

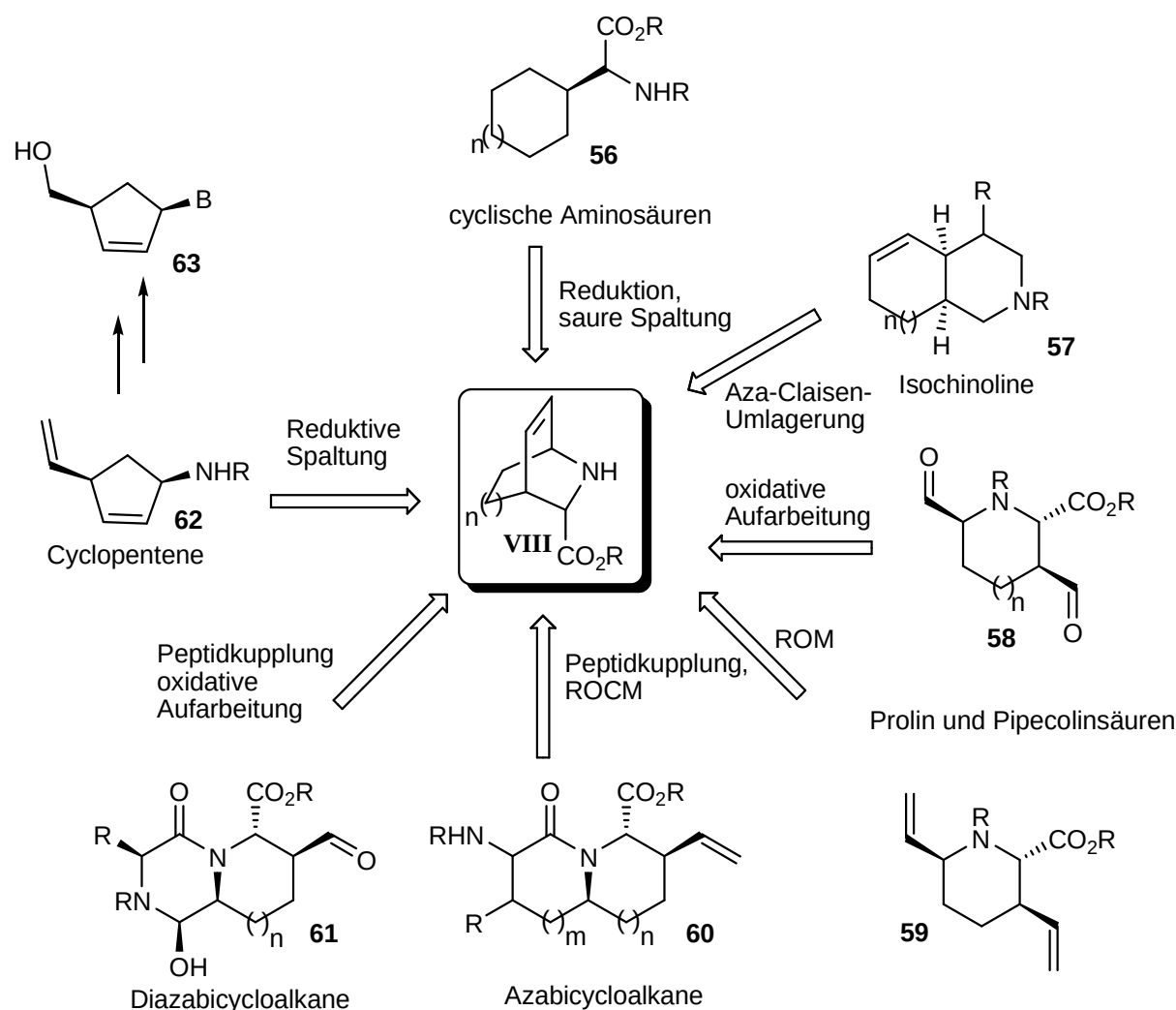


Abbildung 3.2 Azabicycloalkene **VIII** und ihr synthetischer Nutzen

Durch eine Reduktion mit anschließender saurer Aufarbeitung wird die C1-N-Bindung gespalten und man erhält cyclische Aminosäurederivate **56**. Eine Aza-Claisen-Umlagerung^{78,79} führt ausgehend von *N*-Vinyl-substituierten Azabicycloalkenen zu partiell hydrierten Isochinolin-Strukturen **57** ($n = 2$). Die Ozonolyse der Doppelbindung mit anschließender oxidativer Aufarbeitung liefert cyclische substituierte Aminosäuren **58**,^{80,81} die ebenfalls interessante Syntheseintermediate darstellen. Ebenfalls etabliert ist eine Syntheseroute, auf der man über ein Cyclopentadienylamin **62** zu den carbocyclischen Nukleosiden **63** (-)-Aristeromycin, Carbovir und (1*R*, 3*S*)-Amidinomycon gelangt.^{82,83}

In einer im Arbeitskreis etablierten Syntheseroute lassen sich Azabicycloalkene **VIII** durch eine Metathesesequenz zu Chinolizidin-Grundgerüsten ($n = 1$) **60** umlagern,⁸⁴ die ein Vorläufer für Alkaloide wie das Castanospermin-Analogon (-)-3-Hydroxymethyl-indolizidin

sind. Durch eine Hydroxylierung der Doppelbindung, Peptidkupplung und oxidative Spaltung gelangt man hingegen zu Diazabicycloalkanen **61**.

Aufbauend auf Azabicycloalkanen **VIII** konnte in vorhergehenden Arbeiten bereits eine Substanzbibliothek enantiomerenreiner substituierter Diazabicycloalkane **64** als AspHGLu-Mimetika aufgebaut werden,⁸⁵⁻⁸⁷ die auf ihre Affinität zu dem prostata—spezifischen Membranantigen (PSMA) und damit ihre Verwendung als modulare Liganden in der Krebsdiagnostik getestet wurden. Mit Hilfe der gleichen Synthesesequenz konnten durch die Kupplung weiterer Aminosäuren mono- und bicyclische ValTyrVal-Mimetika wie **65** auf Diazabicycloalkanbasis für Anwendungen als IL-8-Modulatoren (s. Kap. 4.3) synthetisiert werden (Abb. 3.3).⁸⁸

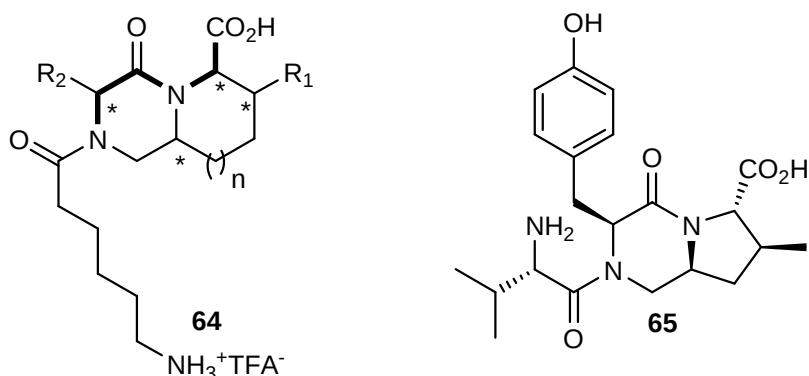


Abbildung 3.3 Ausgehend von Azabicycloalkanen **VIII** synthetisierte Peptidmimetika

Die Nutzung von Azabicycloalkanen **VIII** als Synthesebaustein für die stereoselektive Herstellung von Diketopiperazinen führt mit Prolin als zweiter Aminosäure zu enantiomerenreinen Verbindungen wie den tricyclischen *cyclo*[Pro-Pro]-Mimetika mit ridigen Grundgerüsten, die für die Naturstoffsynthese, den Aufbau von Substanzbibliotheken und die Darstellung von Peptidmimetika genutzt werden können (Abb. 3.4). Schlüsselintermediate sind dabei Diketopiperazine **VII** mit differenzierbaren, unabhängig voneinander funktionalisierbaren Resten CO_2R^1 und CO_2R^2 .

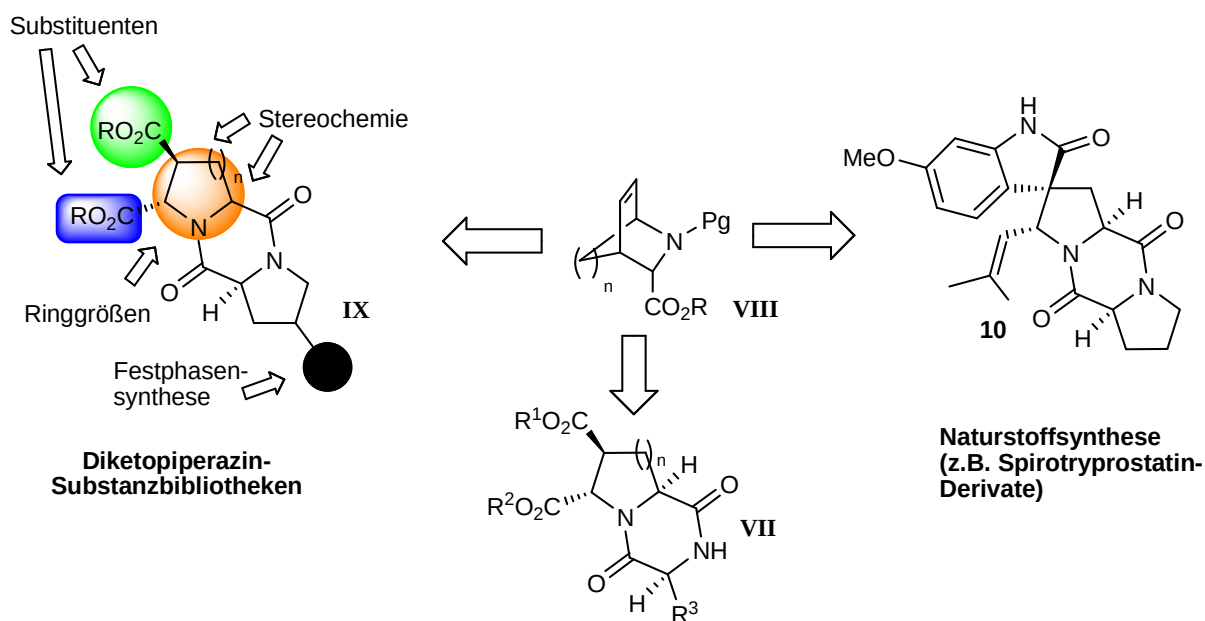


Abbildung 3.4 **Darstellung von Diketopiperazinen aus Azabicycloalkenen VIII**

Für den Aufbau dieser Precursor soll eine Syntheseroute entwickelt werden, die eine Variation von Ringgrößen, Substituenten und Stereochemie bei gleichbleibend einfacher Reaktionsführung erlaubt. Für eine weitere Diversifikation durch Split-and-Mix-Synthesen sowie Screening-Prozesse ist weiterhin eine Ankergruppe für die feste Phase nötig, die aus sterischen Gründen auf der nicht-substituierten Seite des Di- oder Tricyclus **IX** angebracht werden soll. Zusätzlich sind Precursor wie **VII** durch ihr geeignetes Substitutionsmuster wertvolle Intermediate für die Naturstoffsynthese. Als Zielverbindungen mit einem 2,3-substituierten *cyclo*[X-Pro]-Grundgerüst kommen zum Beispiel Spirotryprostatin A-Derivate **10** in Frage. Dabei kann die Variationsfähigkeit des Grundgerüsts genutzt werden, um Naturstoffderivate mit unnatürlichen Konfigurationen oder Ringgrößen aufzubauen und ihre biologische Aktivität zu testen.

4. Resultate und Diskussion

4.1 Darstellung der Diketopiperazin-Grundgerüste

4.1.1 Darstellung der Azabicycloalken-Precursor

Die Synthese der Azabicycloalkene **VIII** erfolgt in einem Schritt durch eine *imino*-Diels-Alder-Reaktion zwischen einem cyclischen Dien und einem Imin. Da bei einem Reaktionsschritt aus zwei achiralen Reagentien drei neue Stereozentren kreiert werden, ist die Bedeutung einer stereoselektiven Reaktionsführung groß.

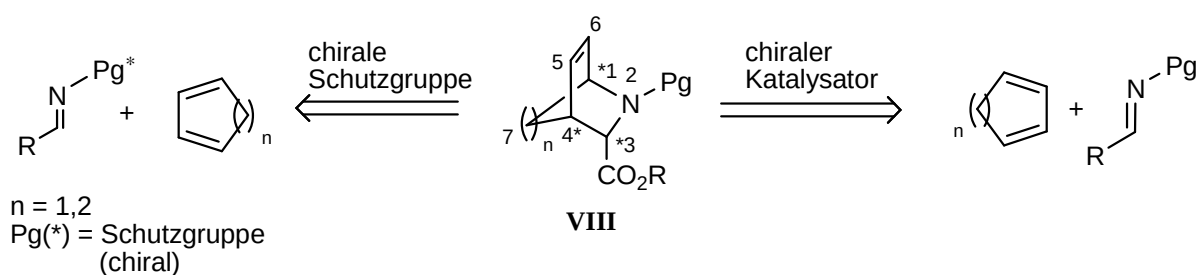


Abbildung 4.1 Diastereoselektive (links) und enantioselective (rechts) Reaktionsführung in Aza-Diels-Alder-Reaktionen

Dabei gibt es sowohl die Möglichkeit einer diastereoselektiven Reaktionsführung durch die Einführung eines Chiralitätszentrums am Imin als auch die einer enantioselectiven Reaktionsführung mittels eines chiralen Katalysators (Abb. 4.1). Die diastereoselektive Route ist mit verschiedenen Auxiliaren bekannt. Die chirale Phenylethylgruppe kann schonend hydrogenolytisch vom Bicyclus abgespalten werden und (*R*)-Phenylethylamin wurde bereits für die Darstellung von enantiomerenreinen Peptidmimetika auf Azabicycloalkan- und Diazabicycloalkanbasis (**II**, **III** und **IV** in Abb. 1.8) verwendet.^{54,89}

Für die Darstellung von Diketopiperazinen auf Basis enantiomerenreiner Azabicycloalkene ist vor der Kupplung einer zweiten Aminosäure an eine durch Hydrogenolyse freigesetzte NH-Gruppe eine Funktionalisierung der Doppelbindung zwischen C5 und C6 durch eine Dihydroxylierung nötig (Abb 4.2). Eine Schützung der Diolfunktionalität von **68** für die nachfolgende Peptidkupplung als Acetonid ist an dieser Stelle nicht notwendig.⁸⁶

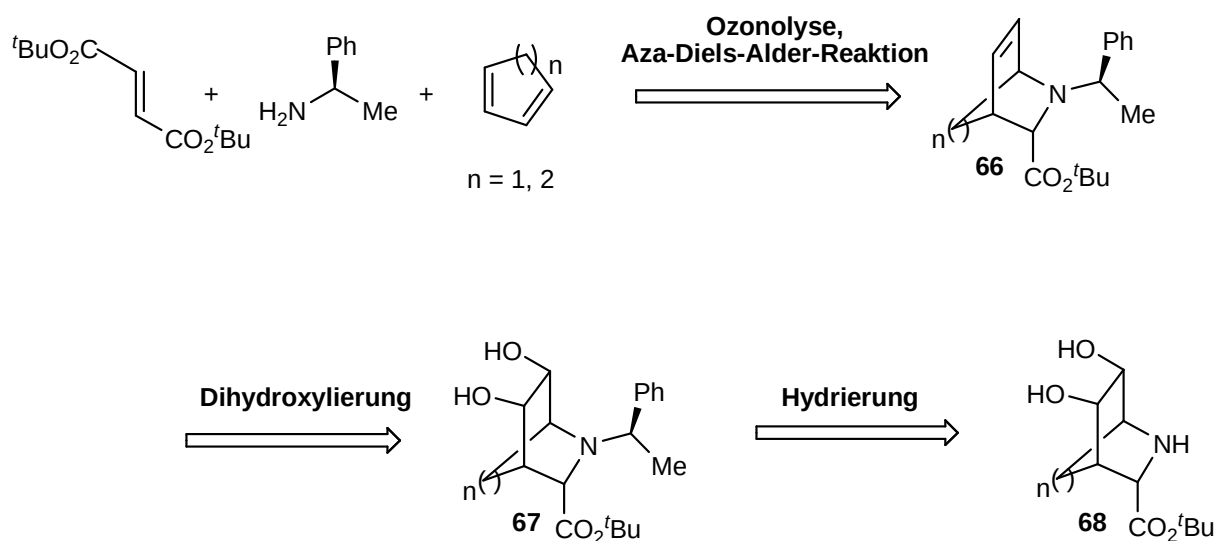


Abbildung 4.2 Darstellung der Ausgangsverbindungen für die geplante Syntheseroute

Die Wahl des Estersubstituenten wird maßgeblich von der gewählten Schutzgruppenstrategie beeinflusst. Mit einem säurelabilen tBu -Ester lässt sich unter Verwendung einer reduktionslabilen Gruppe an der zweiten Aminosäure (z.B. Cbz) und Umwandlung der Diolfunktion in zwei basenlabile Methylester eine vollständige Orthogonalität der Schutzgruppen erreichen, wie in Abbildung 4.3 ausgeführt.

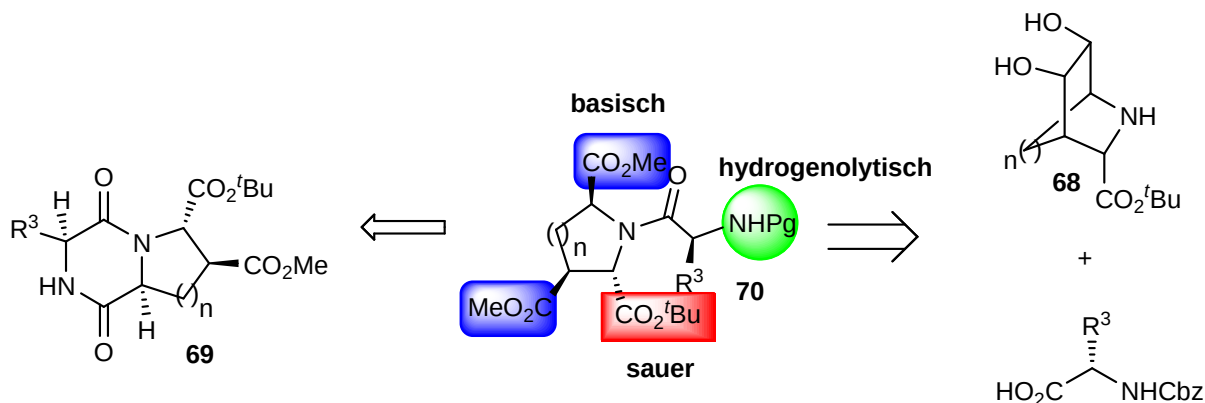


Abbildung 4.3 Anvisierte Schutzgruppenstrategie

Die Reaktion der durch Kondensation von (*R*)-Phenylethylamin und einem Glyoxylsäureester entstehenden chiralen Imine mit Cyclopentadien wurde zuerst von Stella *et al.* beschrieben.^{90,91} Durch die Verwendung einer aktivierenden Säure (TFA) und einer das Trifluoracetat-Anion komplexierenden Lewis-Säure ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) kann bei niedrigen

Temperaturen eine komplette diastereofaciale Selektivität erzielt werden. Das zur Klärung der Diastereoselektivität vorgeschlagene Modell ist in Abb. 4.4 skizziert.

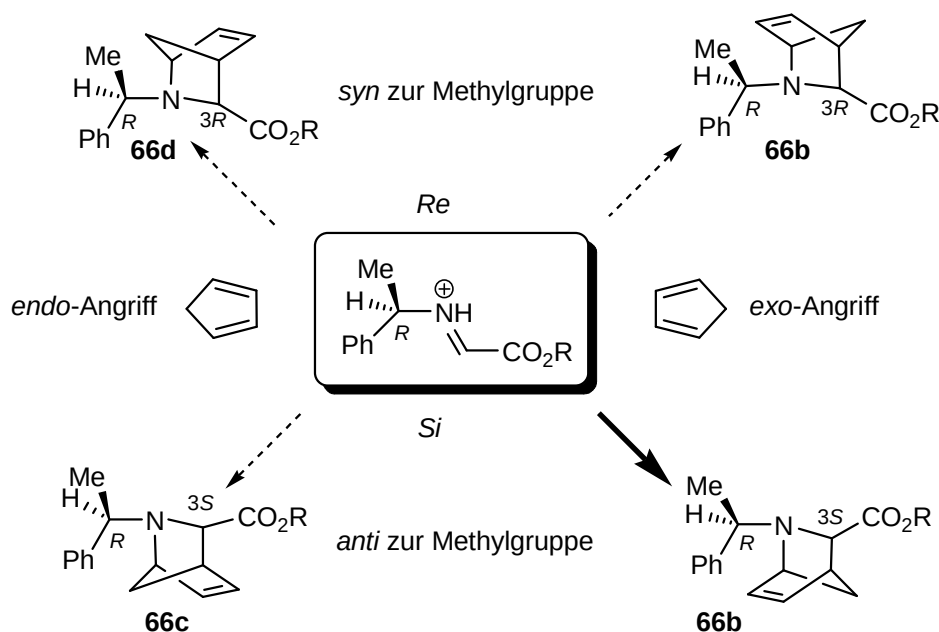


Abbildung 4.4 Modell zur Klärung der Diastereoselektivität in der *imino*-Diels-Alder-Reaktion zwischen einem chiralen Imin und Cyclopentadien

Die Anlagerung des Cyclopentadiens erfolgt nach Stella⁹¹ *anti* zur Methylgruppe von der *Si*-Seite, von den vier möglichen Produkten wird das 3*S*-*exo*-Produkt **66b** als Hauptprodukt erhalten, als Minderdiastereomer wird das 3*S*-*endo*-Produkt **66c** angegeben.

Zur Berechnung der Aktivierungsenergie wurden *ab initio* Rechnungen für die Reaktion von *N*-Methylformaldehyd und Butadien mit dem 3-21G-Basisatz, gefolgt von MP2/6-31G*-Frequenz-Vibrations-Rechnungen durchgeführt. Dadurch konnte ein konzertierter, nicht-synchroner Übergangszustand für die Reaktion postuliert werden. Der *exo*-Übergangszustand ist aufgrund der Repulsion des freien Elektronenpaares des Stickstoffs und den gefüllten π -Orbitalen des Diens im *endo*-Übergangszustand mit 4 kcal/mol bevorzugt (a) und (b).^{92,93} Durch die Komplexierung des Stickstoffs mit einer Lewis-Säure erfolgt eine Destabilisierung des *endo*-Übergangszustandes zusätzlich durch eine sterische Abstoßung (c).

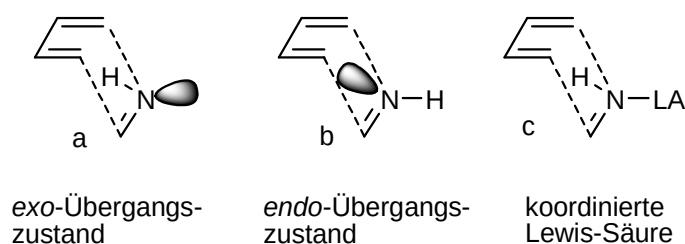
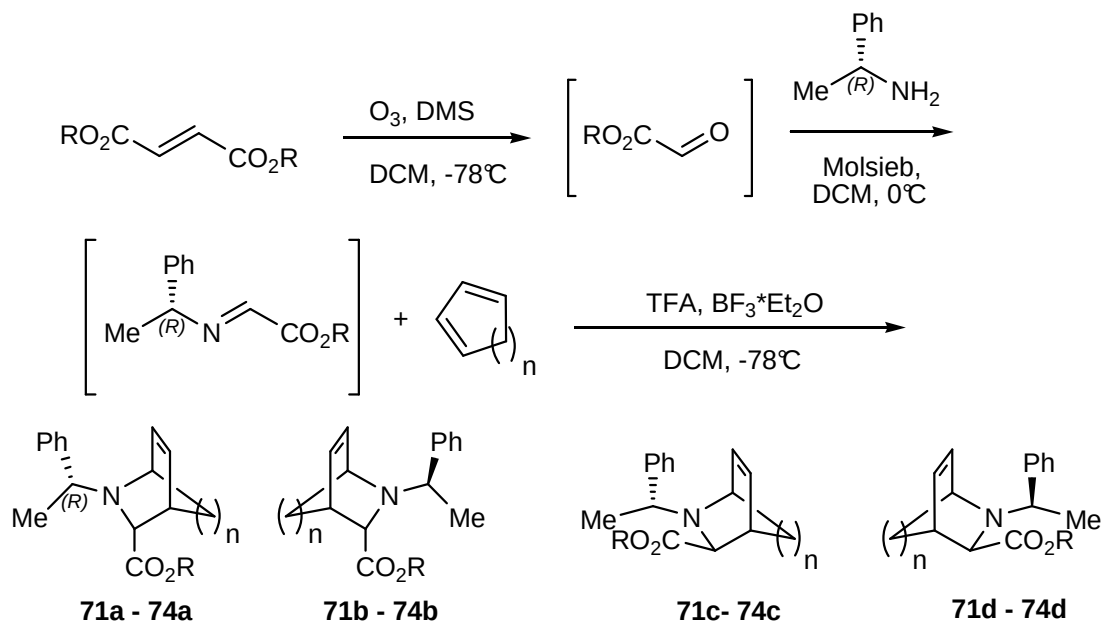


Abbildung 4.5 **Vorgeschlagene Modelle zur Klärung der *exo*-Selektivität der Hetero-Diels-Alder-Reaktion**

Die in der Reaktion verwendeten chiralen Imine können *in situ* hergestellt werden. Dazu werden die entsprechenden Fumarsäurediester ($R = \text{Et}, ^t\text{Bu}$) durch eine Ozonolyse in Glyoxylsäureester gespalten und mit (*R*)- oder (*S*)-Phenylethylamin kondensiert. Nach der Zugabe von TFA und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ wird bei -78°C Cyclopentadien ($n = 1$) oder Cyclohexadien ($n = 2$) addiert. Das Rohgemisch wurde spektroskopisch untersucht und säulenchromatographisch gereinigt. Dabei konnte durch Ergebnisse aus der Arbeitsgruppe die *exo*-Selektivität der Reaktion bestätigt werden und Azabicycloalken **66b** als Hauptprodukt isoliert werden. Allerdings wurde als Minderdiastereomer nicht das *endo*-3*S*-Produkt **66c**, sondern das *exo*-3*R*-Produkt **66c** erhalten, das durch einen *syn*-Angriff des Cyclopentadiens entsteht. Die Konfiguration des Minderdiastereomers **66a** konnte durch Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt werden.⁹⁴

In Tabelle 4.1 sind die Ausbeuten der Diastereomere **71 – 74 a – d** nach der säulenchromatographischen Reinigung wiedergegeben. Das Diastereomerenverhältnis *ds* der beiden Hauptprodukte **a** und **b** und das Verhältnis der *exo*-Produkte **a** und **b** zu den *endo*-Produkten **c** und **d** hingegen wurde NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt bestimmt. Die besten Stereoselektivitäten wurden mit ^tBu -Glyoxylat und Cyclopentadien erhalten. Die Produkte sind kristalline hydrophobe Feststoffe, die sich in großem Maßstab auch durch Kristallisation aus Hexan von ihren Isomeren und anderen Verunreinigungen trennen lassen.

Tabelle 4.1 Die diastereomeren Azabicyclo[2.2.X]alkene

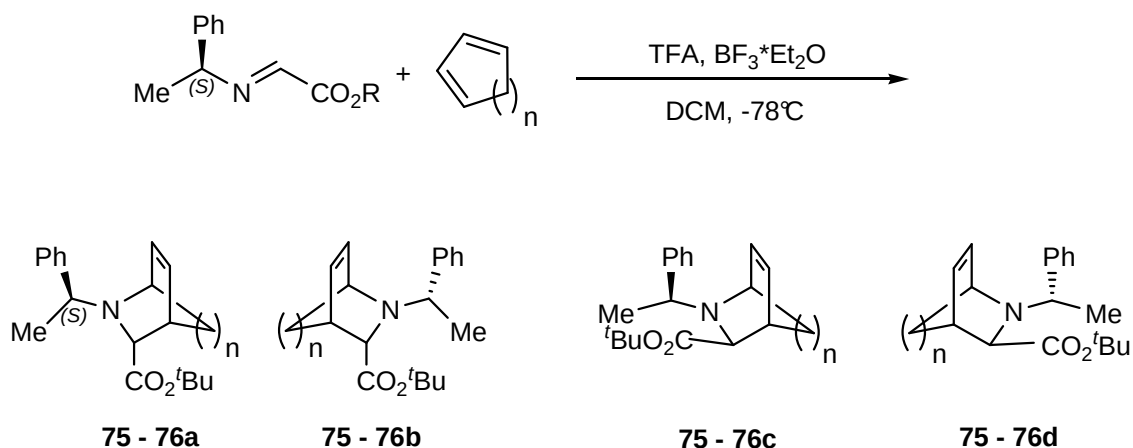


Produkt	n	R	a [%] ^a	b [%] ^a	c+d [%] ^a	ds ^b	exo/endo ^b
71	1	Et	8	49	/	86/14	>95/5
72	1	^t Bu	8	70	/	90/10	>95/5
73	2	Et	8	65	2	89/11	>95/5
74	2	^t Bu	13	51	/	80/20	>95/5

a) Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die nach der säulenchromatographischen Reinigung isolierten Ausbeuten; b) ¹H-NMR spektroskopisch aus dem Rohprodukt ermittelt

Die Konformation der Zielverbindungen kann über die Konfiguration der intermediären Azabicycloalkene **66** dirigiert werden. Die (1*R*,3*R*,4*S*)-Diastereomere **75** und **76** können analog zu den bekannten Verbindungen **72** und **74** durch die Verwendung von (*S*)-Phenylethylamin statt (*R*)-Phenylethylamin hergestellt werden. Das Ergebnis dieser Reaktion ist in Tabelle 4.2 zusammengefasst. Die beiden *exo*-Diastereomere **75a** und **76a** konnten isoliert und charakterisiert werden, ihre Ausbeuten (Tabelle 4.2) beziehen sich auf die nach der säulenchromatographischen Reinigung isolierten Produktanteile. Das Diastereomerenverhältnis *ds* hingegen wurde aus dem Roh-NMR bestimmt. Die beiden *endo*-Diastereomere konnten nicht isoliert werden, ihr Auftreten ist im Roh-¹H-NMR-Spektrum jedoch belegt und der Quotient *exo/endo* wurde ebenfalls spektroskopisch bestimmt.

 Tabelle 4.2 Diastereoselektive *imino*-Diels-Alder-Reaktion mit (*S*)-Phenylethylamin



Produkt	n	a [%] ^a	b [%] ^b	c+d	ds ^c	exo/endo ^c
75	1	69	~3	n. b.	86/14	95/5
76	2	57	~10	n. b.	83/17	86/14

a) Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die nach der säulenchromatographischen Reinigung isolierten Ausbeuten; b) Das Minderdiastereomer konnte nicht vollständig von Verunreinigungen abgetrennt werden. c) ¹H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt ermittelt

Eine Zuordnung der Konfiguration konnte anhand von NOE-Experimenten vorgenommen werden. Im *exo*-Hauptprodukt tritt eine Signalverstärkung zwischen 3-H und den Protonen der Doppelbindung auf (Abb 4.6).

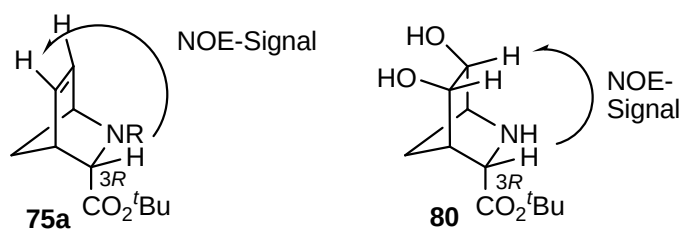
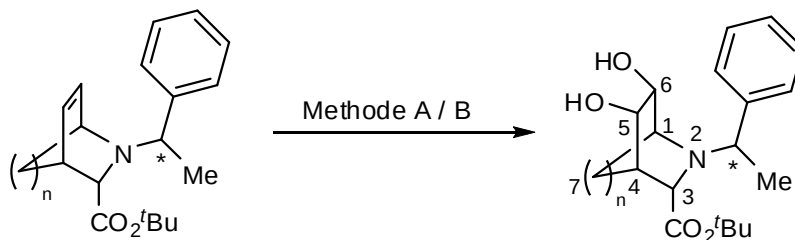


Abbildung 4.6 Die Konfiguration an C3 kann durch NOESY-Spektren geklärt werden.

Die Dihydroxilierung der Alkene wurde sowohl mit Kaliumpermanganat als auch katalytisch mit OsO₄ oder K₂OsO₆ und Kaliumhexacyanoferrat als Kooxidanz durchgeführt.

Tabelle 4.3 Dihydroxylierung der Azabicyclo[2.2.X]alkene

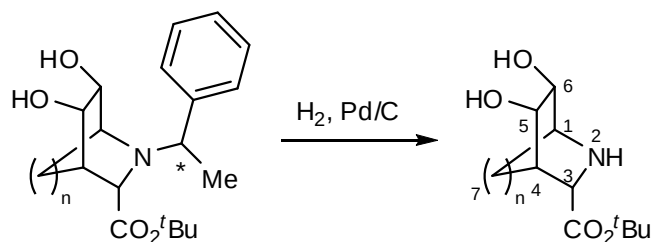


A: OsO₄ (kat.), 3 Äquiv. K₃Fe(CN)₆, 3 Äquiv. K₂CO₃ in *t*BuOH/H₂O, 3d - 7d rt.
 Methode B: 3 Äquiv. KMnO₄, 3 Äquiv. K₂CO₃, *t*BuOH/H₂O, 0°C, 0.5h.

Produkt	Konfiguration	n	Methode	Ausbeute
77	1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>	1	A	93%
78	1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>	2	A	19%
78	1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>	2	B	9%
79	1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>	1	A	45%
79	1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>	1	B	78%

Die katalytische Dihydroxylierung (Methode A) ergab die Diole **77** - **79** in variierenden Ausbeuten. Es ist darauf zu achten, dass etwaige Verunreinigungen mit DMS aus der Ozonolyse sorgfältig abgetrennt werden, um eine Deaktivierung des Katalysators zu vermeiden. Eine Dihydroxylierung mit Kaliumpermanganat erwies sich als nicht kompatibel mit dem Azabicycloocten **76a**, das gegenüber den Azabicycloheptenen **75a** und **72b** deutlich oxidationsanfälliger ist. Ebenso wie im Alken **75a** kann auch hier mittels NOE-Experiment die räumliche Nähe von 3-H zu den Protonen an C5 und C6 nachgewiesen werden.

Tabelle 4.4 Hydrierung der Azabicyclo[2.2.X]alkan-diole 77, 78 und 79



Produkt	Konfiguration	n	Ausbeute
80	1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>	1	67%
81	1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>	2	33%
82	1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>	1	72%

Die hydrogenolytische Abspaltung des Auxiliars verlief ebenfalls mit variierenden Ausbeuten. Bei der Umsetzung des Azabicyclooctans **78** konnte auch nach mehrmaligem erneutem Ansetzen der Reaktion eine große Menge an Edukt reisoliert werden. An dieser Stelle ist ebenfalls auf die vollständige Freiheit von DMS-Rückständen zu achten.

Auf diesem Weg konnten drei enantiomerenreine Precursor **80**, **81** und **82** als Bausteine für die stereoselektive Synthese von unnatürlichen Diketopiperazinen synthetisiert werden. Die Route zeichnet sich durch ihre Übertragbarkeit auf einen großen Maßstab aus. Bei sorgfältiger Reinigung der Zwischenstufen kann eine Gesamtausbeute von 46% über drei Stufen erzielt werden.

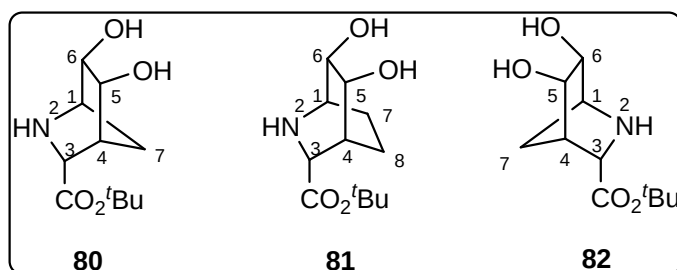


Abbildung 4.7

Enantiomerenreine Precursor **80**, **81** und **82** als Bausteine für die stereoselektive Synthese von unnatürlichen Diketopiperazinen

4.1.2 Darstellung der Diketopiperazin-Grundgerüste

Für die Darstellung von Diketopiperazin-Grundgerüsten auf Basis der Azabicycloalkane **80** – **82** wurde aufgrund der Verbreitung tricyclischer *cyclo*[Pro-Pro]-Grundgerüste in Naturstoffen zunächst Prolin als Kupplungspartner gewählt.

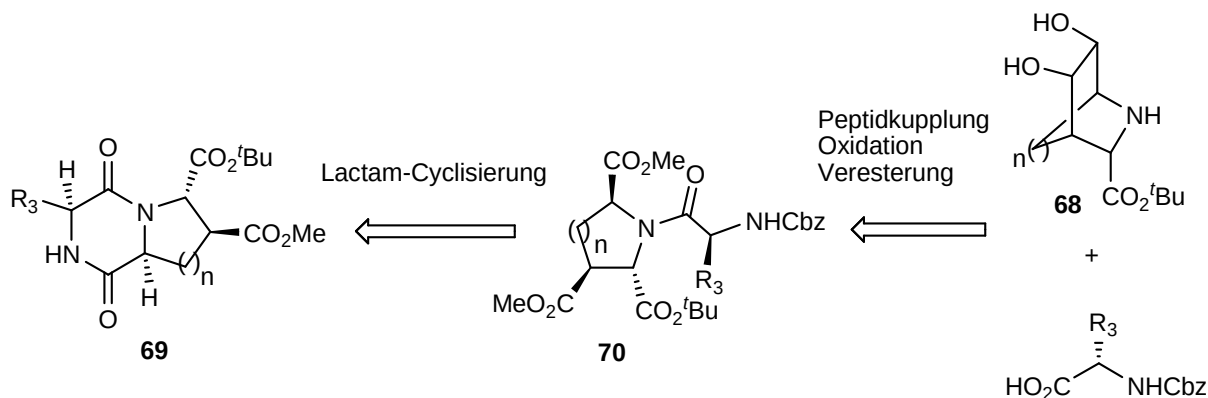
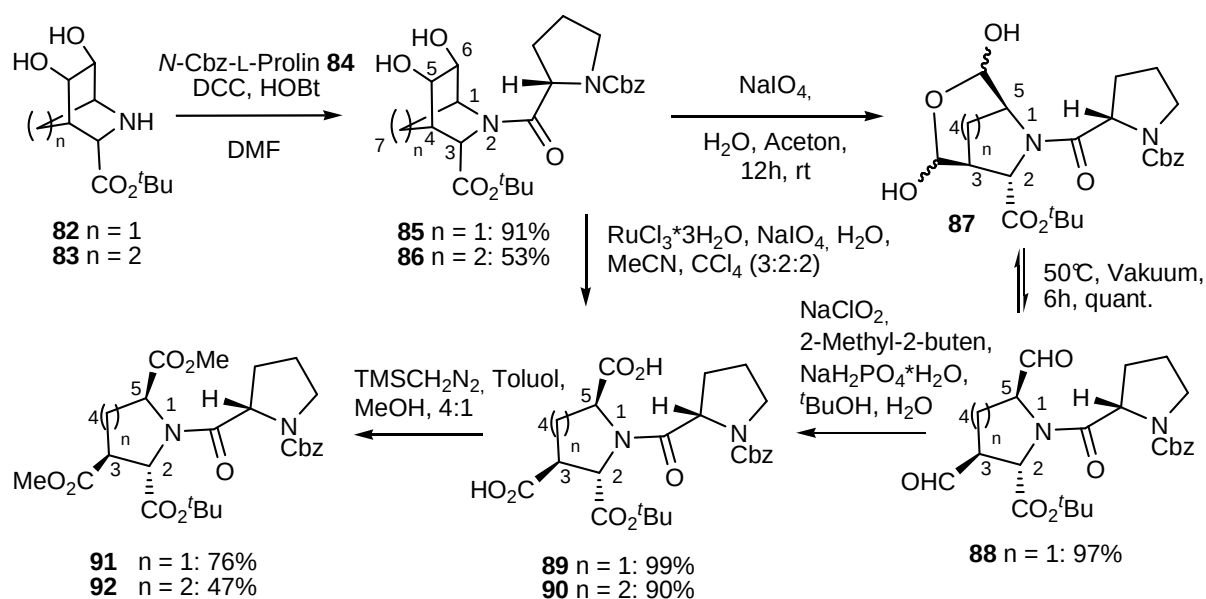


Abbildung 4.8 Retrosyntheschema für die Darstellung von Diketopiperazinen **61** aus Azabicycloalkanen

In der anvisierten Syntheseroute (Abb. 4.8) soll zunächst die Kupplung der beiden Aminosäuren unter Standardbedingungen erfolgen. Die Schutzgruppenstrategie wurde bereits in Abb. 4.3 (S. 24) erläutert. Die Diol-Funktion des Dipeptids soll oxidativ gespalten und die entstehende Dicarbonsäure verestert werden. Der entstehende Triester **70** kann unter basischen Bedingungen zum Diketopiperazin **69** cyclisiert werden.

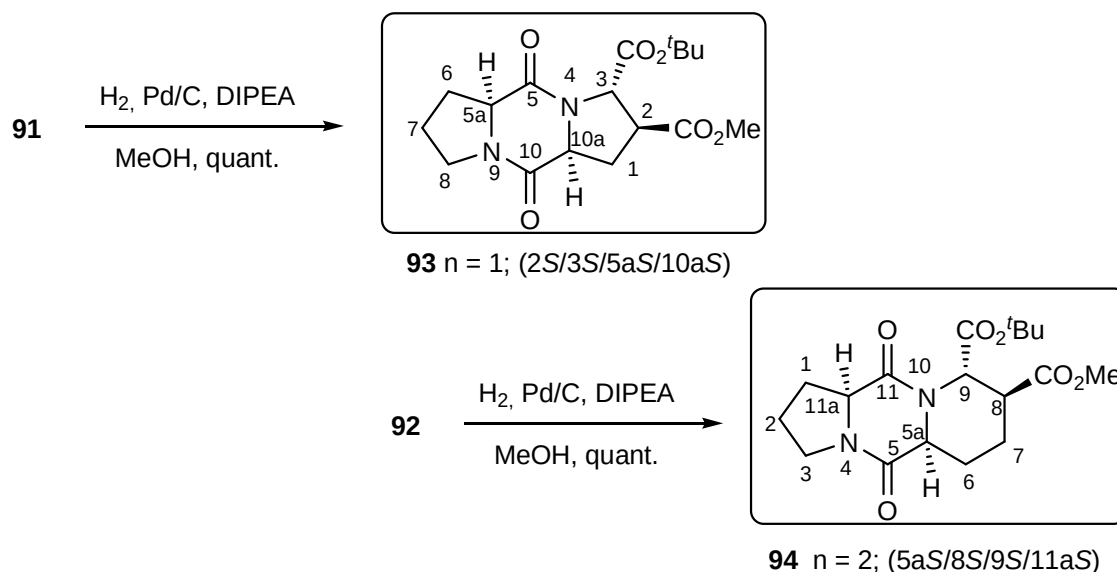
Die Umsetzung des (1*S*,3*S*,4*R*)-konfigurierten Azabicycloheptans **82** und des Azabicyclooctans **83** ist in Schema 4.1 dargestellt. Die Peptidkupplung an *N*-Cbz-L-Prolin **84** erfolgte unter Standardbedingungen mit DCC/HOBt in 53- bis 91-prozentiger Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung.



Schema 4.1 Schema der Darstellung der Triester 91 und 92

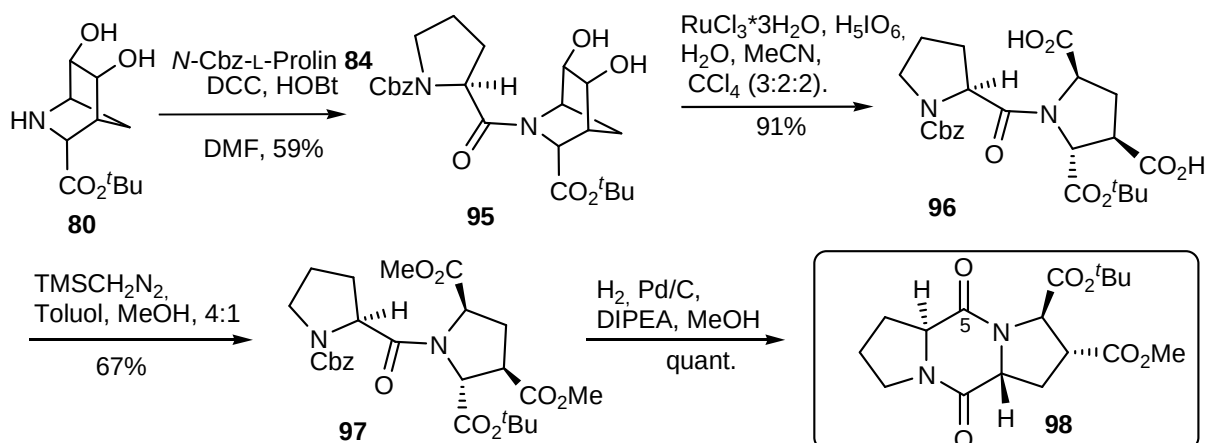
Die oxidative Spaltung der Diole **85** und **86** zu den Dicarbonsäure **89** und **90** erfolgte nach der Lemieux-van Rudloff-Methode mit $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ und NaIO_4 als Kooxidanz in einem Gemisch aus Wasser/Acetonitril und Tetrachlorkohlenstoff 3:2:2.⁹⁵ Die Oxidation kann auch in zwei Schritten über den Bisaldehyd **88** durchgeführt werden. Nach der oxidativen Spaltung mit NaIO_4 in H_2O und Aceton wird zunächst das Hydrat **87** erhalten, das durch Trocknen im Hochvakuum quantitativ in den Bisaldehyd **88** überführt wird. Der nächste Oxidationsschritt gelang mit NaClO_2 und 2-Methyl-2-buten.

Das Rohprodukt der Oxidation wurde durch Extraktion mit Dichlormethan und anschließende Säure-Base-Wäsche gereinigt. Die so gewonnenen Dicarbonsäuren **89** und **90** wurden mit TMSCH_2N_2 in MeOH/Toluol 1:4 verestert. Nach der säulenchromatographischen Aufarbeitung konnte neben den Triestern **91** und **92** *N*-Cbz-L-Prolinmethylester als Nebenprodukt isoliert werden. Die Spaltung der Amidbindung ist eine Nebenreaktion der RuCl_3 -Oxidation, das zugehörige 2,3,5-trisubstituierte Prolin- bzw. Pipecolinsäurederivat konnte aufgrund seiner höheren Polarität nicht isoliert werden.



Schema 4.2 Lactam-Cyclisierung mit DIPEA unter hydrogenolytischen Bedingungen

Die Lactam-Cyclisierung (Schema 4.2) wird mit einem Äquivalent DIPEA und 10% Palladium auf Aktivkohle in Methanol unter Wasserstoffatmosphäre durchgeführt. Eine hohe Verdünnung verhindert eine intermolekulare Reaktion. Die Diketopiperazine **93** und **94** wurden nach Filtration über Celite® und Entfernung des Lösungsmittels quantitativ erhalten.



Schema 4.3 Darstellung des Diketopiperazins **98**

Die Umsetzung des enantiomeren (1S,3S,4R)-Azabicycloalkans **80** mit *N*-Cbz-L-Prolin **84** gelang mit 59%iger Ausbeute (Schema 4.3). Die Verwendung von H_5IO_6 als Kooxidanz anstelle von NaIO_4 erleichtert die Aufarbeitung der Oxidation erheblich, da H_5IO_6 vollständig wasserlöslich ist, während die Reaktionsprodukte des Salzes ausfallen und sich nur schlecht

abfiltrieren lassen. Nach der Umsetzung mit Trimethylsilyldiazomethan wurde der Triester **97** in 67%iger Ausbeute erhalten und konnte ebenfalls quantitativ mit DIPEA unter hydrogenolytischen Bedingungen zu Diketopiperazin **98** cyclisiert werden.

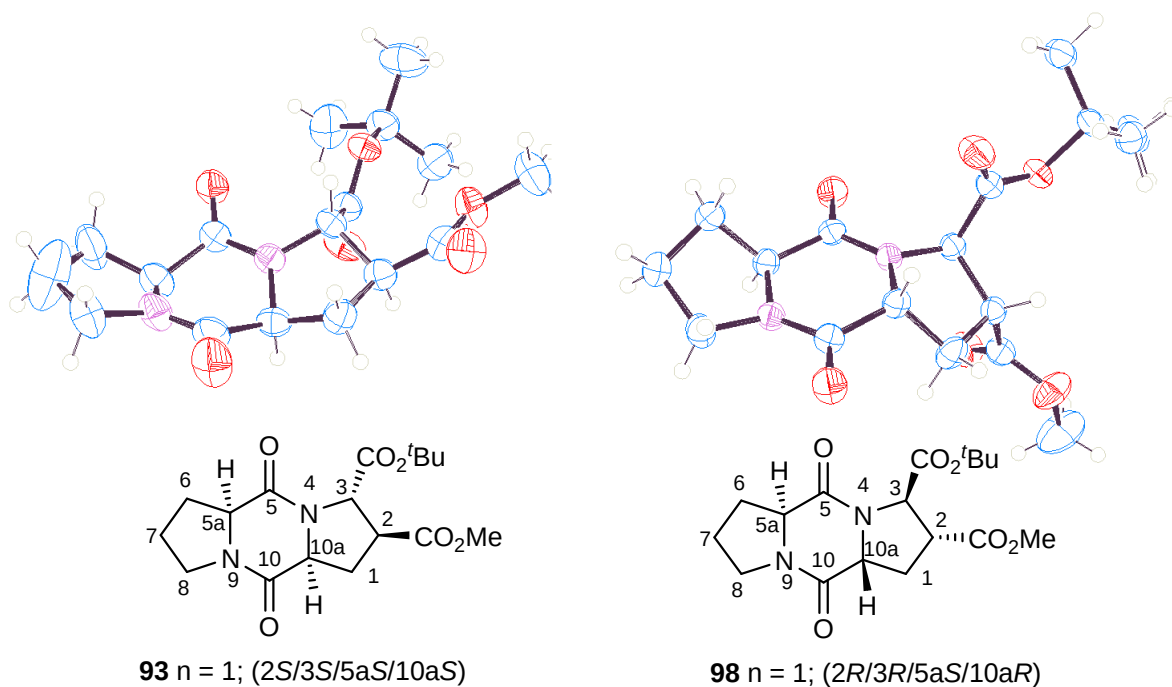


Abbildung 4.9 Röntgenkristallstrukturen der diastereomeren Diketopiperazine **101** und **106**

Durch Röntgenstrukturanalyse konnte die postulierte Konformation der Verbindungen **93** und **98** bestätigt werden. Das 5*aS*/10*aS*-Diketopiperazin **93** kristallisiert in einer monoklinen Kristallstruktur mit C2-Symmetrie. Der Diketopiperazin-Ring ist nicht vollständig planar, sondern wannenförmig verdreht, während die Prolinringe als „envelope“-Konformation vorliegen und C2 und C7 die Umschlagspitzen bilden. Insgesamt ergibt sich daraus eine konkave Form des Tricyclus. Das 5*aS*/10*aR*-Diketopiperazin **98** kristallisiert orthorhombisch mit einer P212121-Symmetrie. Der Diketopiperazinring ist vollständig planar, was eine hohe Abweichung vom Tetraederwinkel an C5a (H5aC5aC5 : 103.3°) und C10a (H10aC10aC10 : 104.4°) zur Folge hat. An den beiden Prolinringen bilden C1 und C6 die Umschlagspitzen des Envelopes. Das steht im Einklang mit der Strukturdiskussion Prolin-haltiger Diketopiperazine in Kap. 1.2.

Mit der hier beschriebenen Syntheseroute konnten drei enantiomerenreine *cyclo*[Pro-Pro]-Grundgerüste **93**, **94** und **98** in 4 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 22 bis 68% hergestellt werden. Aus dem (1*S*,3*S*,4*R*)-Azabicycloalkan **82**, das durch die Verwendung des (*R*)-Phenylethylamins erhalten wird, geht am Diketopiperazin-Grundgerüst die 5*aS*,10*aS*-Konfiguration in **93** hervor, die auch in den meisten Naturstoffen auf Diketopiperazinbasis vorliegt. Aus der *exo*-Konfiguration der verwendeten Azabicycloalkane **80**, **81** und **82** ergibt sich weiterhin eine *trans*-Stellung der beiden Substituenten an C2 und C3.

Diese hochsubstituierten Verbindungen mit orthogonalen Resten dienen als Schlüsselintermediate wie in Kap. 3 bereits erwähnt für die weitere Modifizierung zu Peptidmimetika und für die Naturstoffsynthese.

4.2 Precursor für die Festphasensynthese

Die Entwicklung künstlicher Rezeptoren und Sonden für die selektive Erkennung und Interaktion mit peptidischen Strukturen, wie sie auf Zelloberflächen und in Proteinen vorhanden sind, erfordert Grundgerüste, die sich durch Standardsynthesen in wenigen einfachen Schritten hinsichtlich Geometrie und Funktionalitäten variieren lassen. Festphasenbasierte Split-and-Mix-Synthesen wie in Abb. 4.10 (S. 36) schematisiert dargestellt ermöglichen hierbei die automatisierte Synthese von Substanzbibliotheken aus einem geeigneten Precursor **IX** (Schritt 1), die nach ihrer Abspaltung für Screening-Prozesse auf Glasplättchen immobilisiert werden (Schritt 2).

Bei diesem als „small molecule microarray SMM“ oder „peptide microarray“ bezeichneten Ansatz werden die Strukturen kovalent (Michael-Addition, Staudinger-Ligation oder Click-Chemie) oder nicht-kovalent (hydrophobe/ionische Wechselwirkungen) mit geeigneten Funktionalitäten so auf funktionalisierten Glasplättchen ligiert, dass sie separat adressierbar und identifizierbar sind. Eine solche kombinatorische „one-bead-one-compound“-Bibliothek kann auch für die Identifizierung von Peptidliganden benutzt werden, die intakte Zellen binden. Erstmals von Kit Lam wurden Zelladhäsionsassays entwickelt, mit denen sich die Zellbindungsprofile spezifischer Krebszelllinien determinieren lassen.^{96,97}

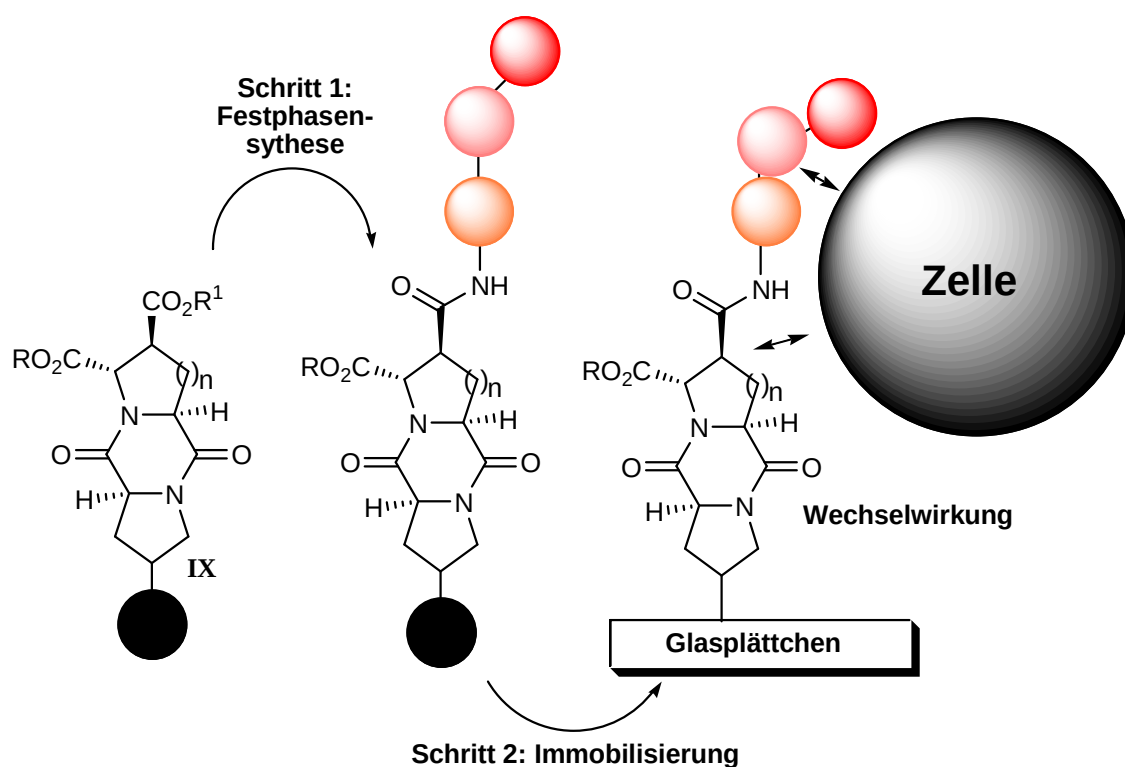


Abbildung 4.10 One-bead-one-compound Peptidsynthese und Zelladhäsions-Screening

An Silylchlorid-funktionalisierte Glasplatten können Substrate mit Alkohol- und Aminogruppen kovalent konjugiert werden. Bei der Verwendung von amino- oder aminomethylsubstituierten Diketopiperazinen **107** (Abb. 4.11) für die Festphasensynthese kann polymervernetztes Trityl-Chlorid als Linker verwendet werden. Die Kupplung erfolgt dann mit einem Äquivalent DIPEA. Nach der Abspaltung mit 10%iger TFA liegt das Amin als Ammoniumsalz vor.

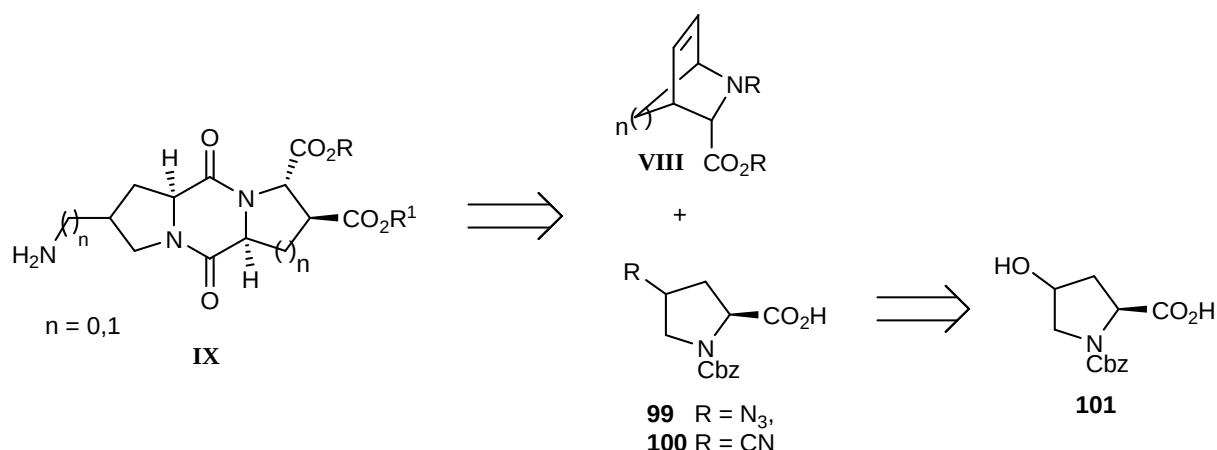
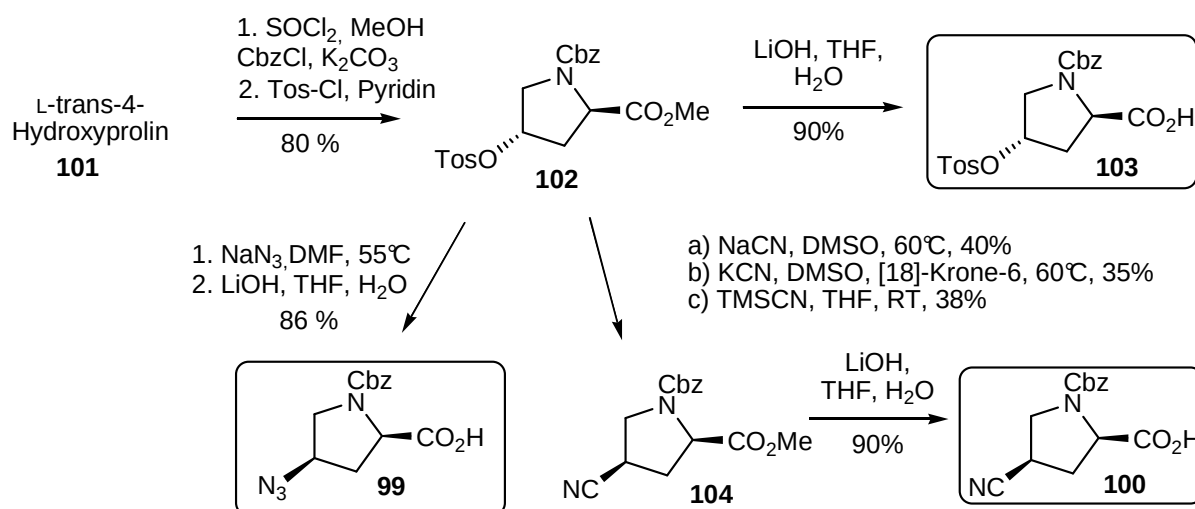


Abbildung 4.11 **Retrosynthetische Analyse des aminosubstituierten Diketopiperazingrundgerüsts IX**

Amino- und aminomethyl-funktionalisierte Diketopiperazine **IX** lassen sich wie in Abb. 4.11 schematisiert auf der bereits erprobten Syntheseroute aus Hydroxyprolin **101** anstatt Prolin **84** herstellen. Dabei kann die Hydroxyfunktion über eine nukleophile Substitutionsreaktion zu einer Azido- oder Cyanogruppe (Proline **99** und **100**) und damit schließlich in eine Amino- bzw. Aminomethylgruppe überführt werden, die als Festphasenanker dienen kann.

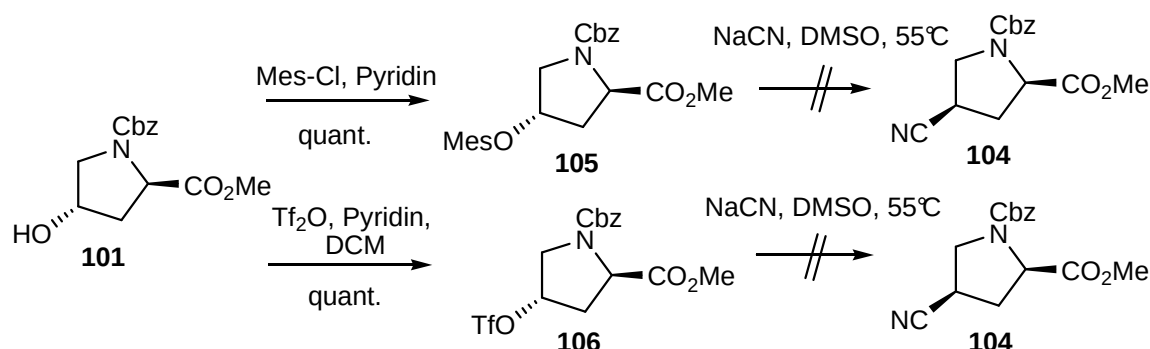
Zunächst wurde die Synthesesequenz mit dem bereits in ein Azid (**99**) und Cyanid (**100**) überführten Prolin beschriftet. Dazu wurde *trans*-4-*L*-Hydroxyprolin **101** in einer Eintopfreaktion *N*-Cbz geschützt und an der Carboxylgruppe verestert (Schema 4.4 auf S. 38). Im nächsten Schritt konnte *N*-Cbz-Hydroxyprolin in *trans*-4-*L*-Tosylprolinmethylester **102** überführt werden. Die Verbindung **102** ist ein wichtiges Intermediat für die Darstellung verschiedener Prolin-Derivate und kann in 80%iger Gesamtausbeute erhalten werden.



Schema 4.4 Darstellung der substituierten Prolin-Derivate **99**, **100** und **103**

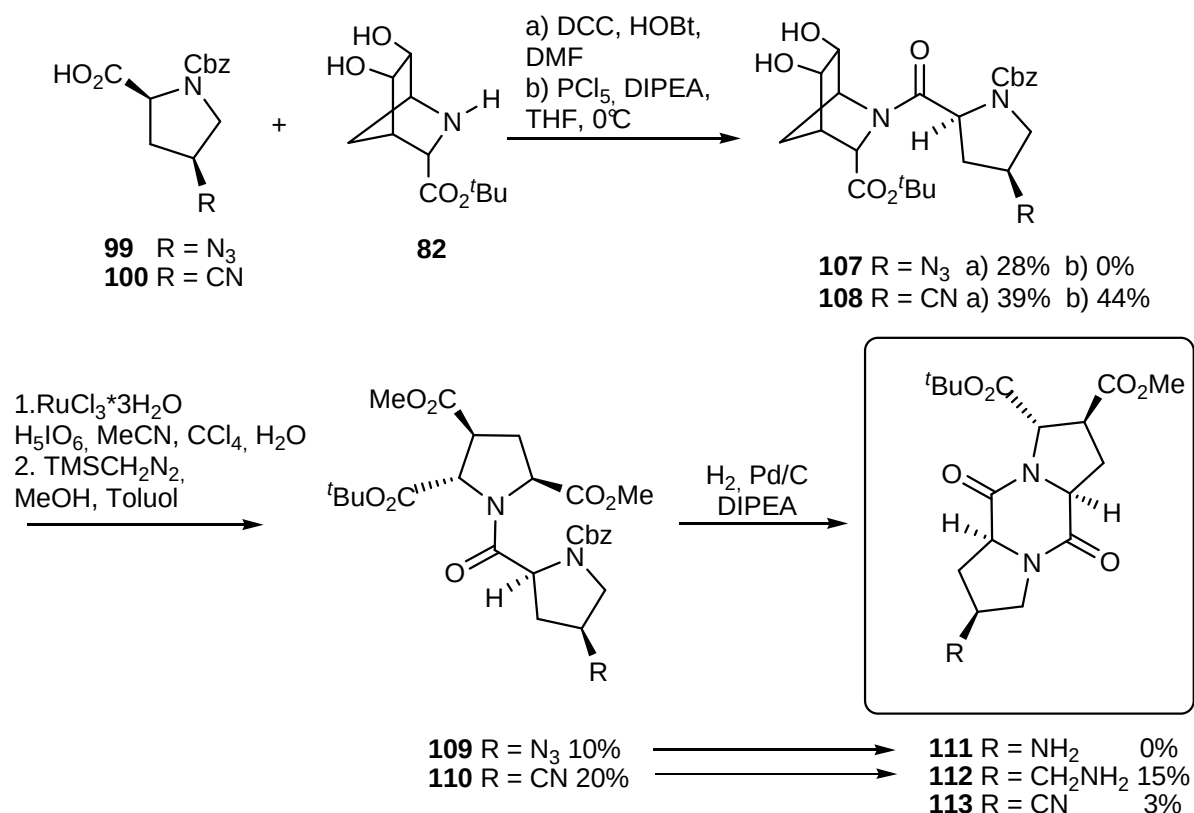
Die Substitution von **102** zum Azid erfolgte mit NaN_3 in DMF bei 55°C (Schema 4.4). Der resultierende 4-Azido-prolinmethylester konnte mit 90%iger Ausbeute zur freien Carbonsäure **99** verseift werden.

Bei der Substitution zum *cis*-4-L-Cyano-Prolinmethylester **104** konnte die Ausbeute auch durch Verwendung von katalytischen Mengen [18]-Krone-6 oder TMSCN (Methoden a) – c) in Schema 4.4) als Hilfsmittel nicht über 40% gesteigert werden. Stattdessen konnten beträchtliche Mengen der an C4 epimerisierten Verbindung isoliert werden. Die Verseifung des Cyanoprolinmethylesters zu *cis*-4-L-Cyanoprolin **100** verlief mit 90%iger Ausbeute.



Schema 4.5 Versuch der Darstellung von cyanosubstituierten Prolinderivaten **104** aus Mesylat **105** und Triflat **106**

Die Verwendung besserer Austrittsgruppen für die Darstellung des Cyanoprolins **104** wie in Schema 4.5 gezeigt, wurde durch die Überführung des Alkohols in Mesylat **105** und Triflat **106** realisiert. Die Umsetzung mit NaCN hatte jedoch scheinbar eine Zersetzung der Edukte unter den Reaktionsbedingungen zur Folge.



Schema 4.6 Darstellung des aminomethyl-substituierten Diketopiperazins **112**.

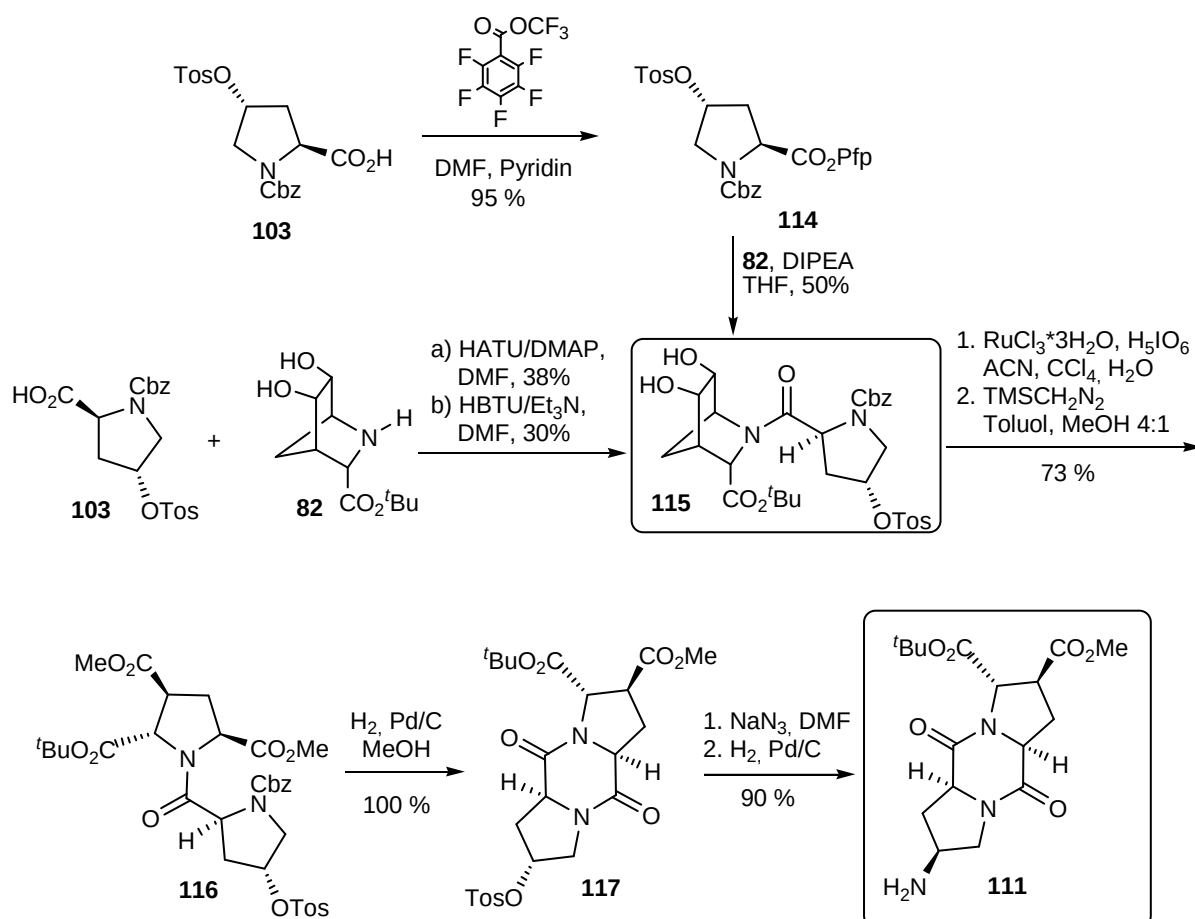
Im Gegensatz zu den DCC-vermittelten Peptidkupplungen des unsubstituierten Prolins **84** an die Azabicycloalkane **80** - **82**, die mit Ausbeuten von bis zu 80% ablief, erwiesen sich 4-cyano- bzw. azidosubstituierte Proline **99** und **100** als unreaktiver (Schema 4.6, a). Bei der Säurechloridkupplung mit PCl₅ (b), die in Kapitel 4.4.1 ausführlicher beschrieben wird, zeigte sich die cyanosubstituierte Verbindung **100** dabei als weniger säureempfindlich und ließ sich auch mit einer Ausbeute von 44% umsetzen. Allerdings entstand dabei ein Isomerengemisch aus **108**, das nicht weiter getrennt und umgesetzt werden konnte.

Als äußerst instabil erwiesen sich die beiden Dipeptide **107** und **108** in der folgenden Oxidations- / Veresterungssequenz. Die Umsetzung mit TMSCH₂N₂ ergab nur geringe Mengen des cyanosubstituierten Triesters **110**, während das azidosubstituierte Produkt **109**

überhaupt nicht isoliert werden konnte. Bei der anschließenden Hydrierung wird **110** unter diesen Bedingungen zu einem Substanzgemisch aus dem cyanosubstituierten Diketopiperazin **113** und dem aminomethylsubstituierten Diketopiperazin **112** umgesetzt.

Aufgrund der mangelnden Stabilität der Verbindungen vor allem gegenüber oxidativen Bedingungen wurde die Synthesesequenz mit *trans*-4-L-Tosylprolin **103** durchgeführt, die Substitution erfolgt dabei erst auf Stufe des Diketopiperazins.

trans-4-L-Tosylprolin **103** wurde aufgrund des erwarteten höheren sterischen Anspruchs mit aktiveren Kupplungsreagentien wie HATU, HBTU und als Pentafluorphenol (Pfp)-Ester **114** umgesetzt.⁶⁶ Die Darstellung des Prolin-Pfp-Esters **114** erfolgte durch Umsetzung mit Pfp-trifluoracetat.⁹⁸ Nach der Reaktion mit **103** in DMF/Pyridin lag das Rohprodukt nach einer Extraktion ausreichend sauber vor.

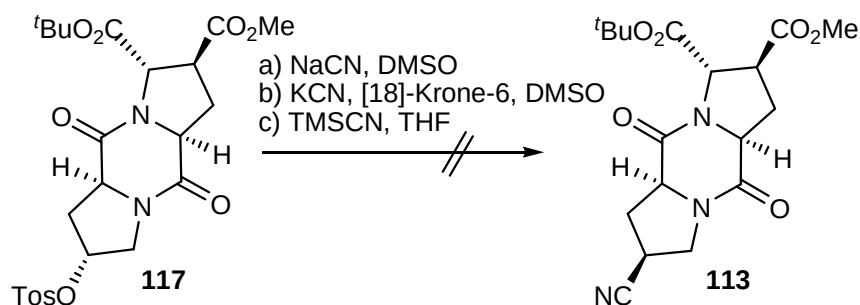


Schema 4.7

 Darstellung des aminosubstituierten Diketopiperazins **111**

Die Umsetzung des Pfp-Aktivesters **114** mit Azabicycloalkan **82** und DIPEA ergab das Dipeptid **115** in 50%iger Ausbeute – deutlich höhere Ausbeuten als durch die Verwendung der aktiven Kupplungsreagentien HATU oder HBTU erreicht werden konnte. Zudem bietet die Methode den Vorteil einer Reaktionsführung in THF. Der Aktivester kann wieder von der Säule isoliert und eingesetzt werden. Das tosylierte Dipeptid **114** ist sowohl säure- als auch oxidationsstabil und so konnte der Triester **116** mit 73% Ausbeute gewonnen werden. Die Umsetzung zur aminosubstituierten Verbindung **111** erfolgte in zwei Stufen. Die Substitution mit NaN_3 und die anschließende Hydrierung erfolgten beide quantitativ und ohne Reinigung der Produkte.

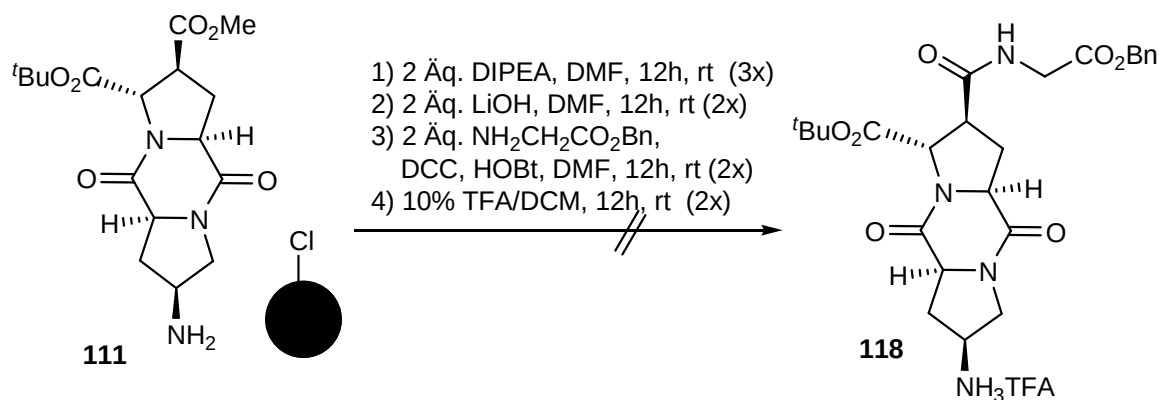
Eine Umsetzung des Tosylats **117** zu der cyanosubstituierten Verbindung **113** gelang weder mit NaCN in DMSO (Schema 4.8; a), noch mit KCN und [18]-Krone-6 (b) oder TMSCN in THF (c).



Schema 4.8 Umsetzung des tosylierten Diketopiperazins **117** zum Cyanid **113**

Die Kupplung des Amins **111** an eine tritylchloridmodifizierte feste Phase (200 - 400 Mesh) erfolgte in DMF mit 2 Äquivalenten DIPEA als Base (Schema 4.9 auf S. 42). Der Kupplungsschritt wurde dreimal durchgeführt. Zum Waschen wurde dreimal hintereinander mit einer Abfolge aus DMF, MeOH und DCM gespült. Die Bindung an die feste Phase konnte IR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Es findet eine signifikante Verschiebung der Carbonylbande von 1652 cm^{-1} nach 1669 cm^{-1} statt. Die Abspaltung erfolgte durch das zweimalige Waschen mit 10% TFA in DMF. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde ein Gemisch des Eduktes, des Eduktes mit gespaltenem $t\text{Bu}$ -Ester sowie verschiedenen Salzen vorgefunden. An der festen Phase sollte zunächst der Methylester mit LiOH verseift und anschließend Glycin-benzylester an die freie Carbonsäure gekuppelt werden. Dazu wurden die erforderlichen Schritte wie in Schema 4.9 dargestellt, je zweimal wiederholt und nach jedem Schritt der oben beschriebene Waschvorgang dreimal wiederholt. Nach der Abspaltung

des Produktes mit TFA in DMF konnte jedoch keine aussagekräftige NMR- oder Massenanalytik für das Vorliegen des Produktes gewonnen werden.



Schema 4.9

Nach der festphasensynthetischen Darstellung des Diketopiperazin-Glycinaddukts 118 konnte das abgespaltene Produkt nicht nachgewiesen werden.

4.3 Synthese von Di- und Tripeptid-Mimetika

Valin- und tyrosinhaltige Di- und Tripeptidsequenzen konnten in Untersuchungen des Instituts für Ernährungswissenschaften als die biologisch aktiven Bestandteile der Muttermilch isoliert werden, die eine hemmende Wirkung auf die Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie die Interleukine (IL)-8 und (IL)-6 haben.⁹⁹ Sie stehen daher im Verdacht bei Erkrankungen wie Morbus Crohn eine zentrale Rolle zu spielen. Bei einem Test an Caco-2 Zellen in einem proinflammatorischem Milieu (Mischung aus IL- β und TNF- α) konnte gezeigt werden, dass unter anderem diese Milchpeptide *in vitro* die Sekretion von IL-8 konzentrationsabhängig inhibieren.¹⁰⁰ Die Synthese von metabolisch stabilen Peptidmimetika auf Basis von Valin und Tyrosin ist daher besonders interessant im Hinblick sowohl auf die Aufklärung des Wirkmechanismus als auch die Entwicklung von Verbindungen, die einen positiven Einfluss auf chronische, entzündliche Darmkrankheiten haben.

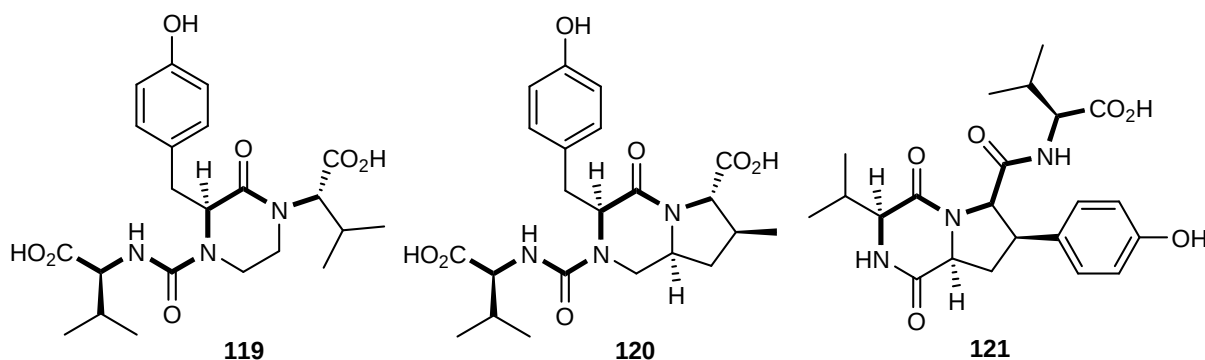


Abbildung 4.12 Valin- und Tyrosinhaltige Tripeptidmimetika unterschiedlicher Rigiditätsgrade, das Peptidrückgrat ist hervorgehoben.

Ergänzend zu der Synthese mono- und bicyclischer Val-Tyr-Val-Mimetika wie **119** und **120** in Abb. 4.11 soll durch die Adaption der beschriebenen Syntheseroute an Valin und Kupplung einer dritten Aminosäure an C3 in wenigen Schritten bicyclische rigide Verbindungen auf Diketopiperazinbasis wie **121** synthetisiert werden (Abb. 4.12).

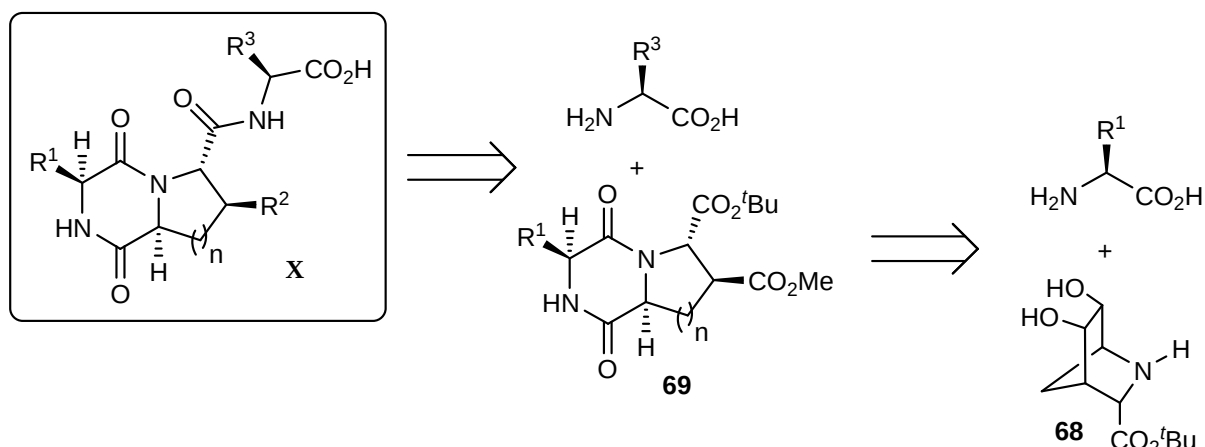
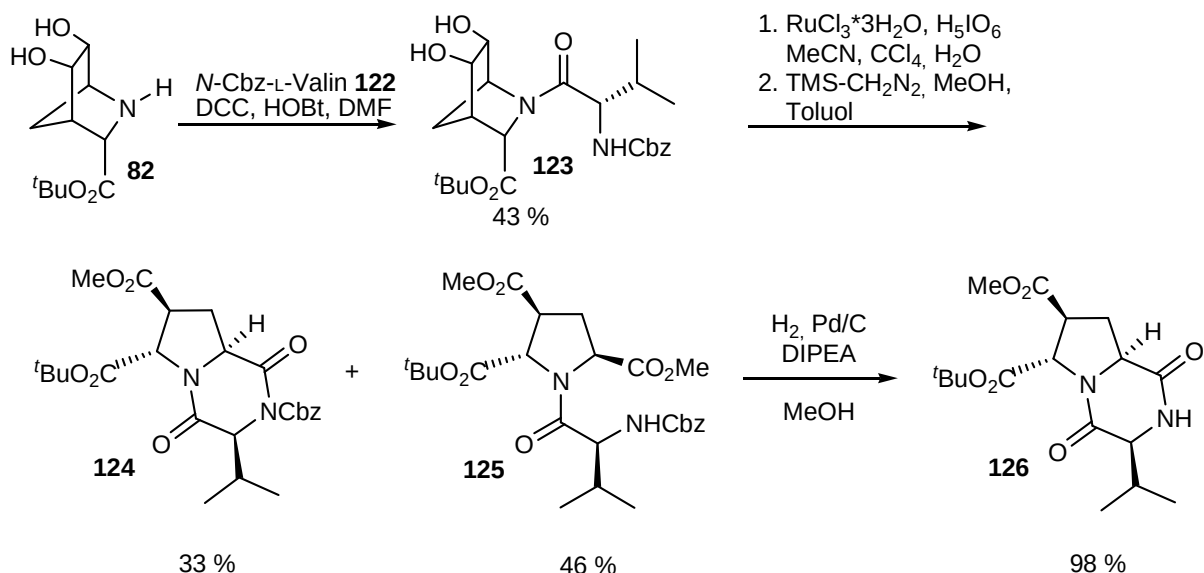


Abbildung 4.13 Retrosyntheseschema für Di- und Tripeptidmimetika

Nach dem Aufbau des Diketopiperazingrundgerüsts **69** aus Valin ($R = iPr$) und einem Azabicycloalkan **68** wird zunächst der tBu -Ester von **69** sauer gespalten und eine weitere Aminosäure an dieser Position eingeführt. Der Methylester lässt sich an späterer Stelle in verschiedene Reste umwandeln.

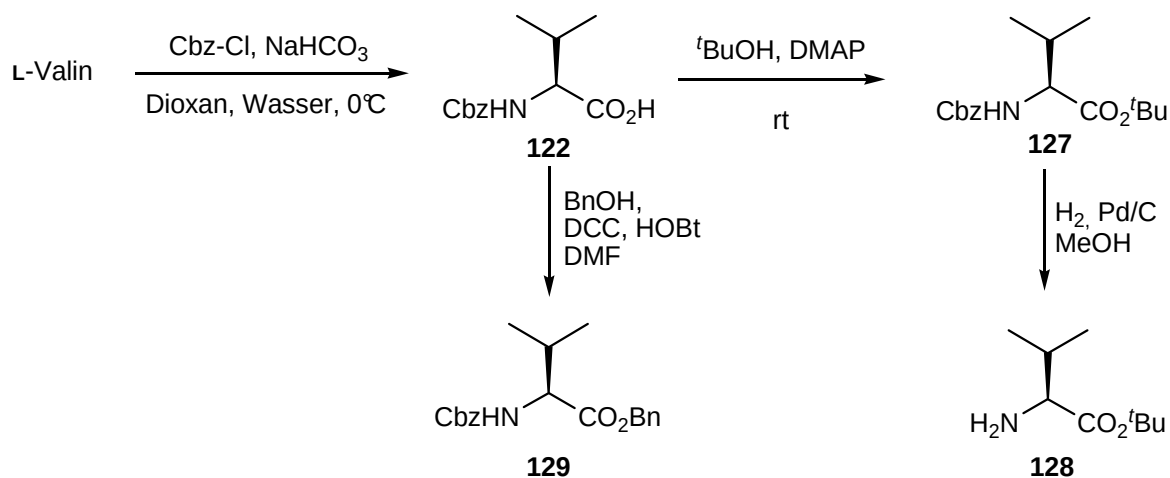


Schema 4.10 Darstellung des *cyclo*[Val-Pro]-Grundgerüsts **126**

Die Peptidkupplung von *N*-Cbz-L-Valin **122** an das (1*S*,3*S*,4*R*) – Azabicycloalkan **82** führte zu Dipeptid **123** in 46%iger Ausbeute. Nach der oxidativen Spaltung des Diols und anschließender Veresterung mit $TMS-CH_2N_2$ konnten zwei Hauptprodukte isoliert werden.

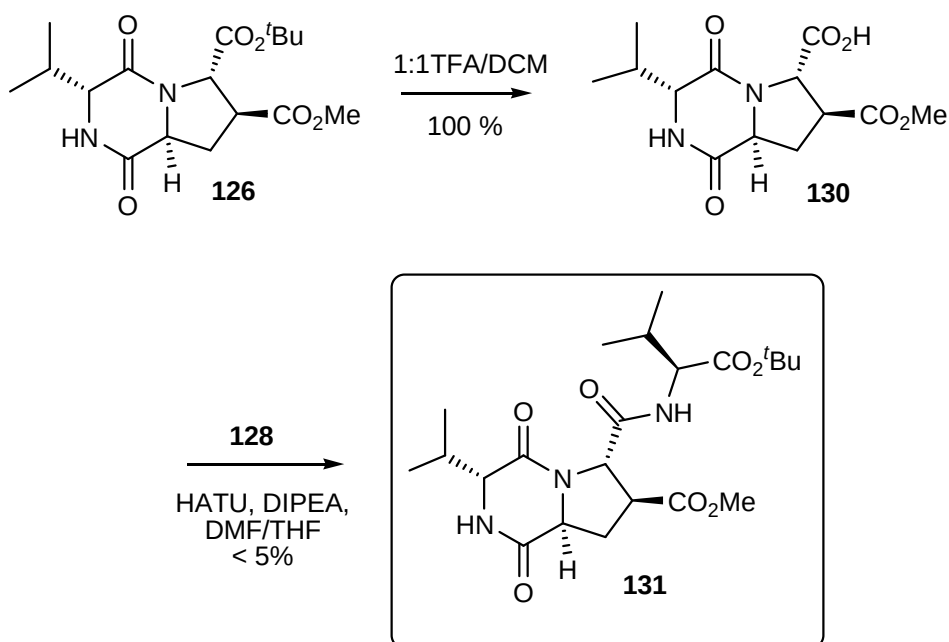
Die hohe Nukleophilie des Carbamat-NH-Protons führte offenbar zu einem vorzeitigen Ringschluss. Das *N*-Cbz-geschützte Diketopiperazin **124** konnte daher in gleichen Ausbeuten wie der Triester **125** isoliert werden. Die Überführung des Triesters **125** zum Valin-basierten Diketopiperazin **126** gelang quantitativ und ohne weitere Aufreinigung.

Die Einführung der zweiten Valin-Einheit erfolgt nach Spaltung des *t*Bu-Esters an **126**. Als C-terminale Schutzgruppe für Valin kann dabei sowohl ein säurelabiler *t*Bu-Ester als auch ein reduktionslabiler Benzylester dienen.



Schema 4.11 **Darstellung der geschützten Valin-Derivate.**

Die Darstellung des L-Valin-*t*Bu-Esters **128** gelang aus *N*-Cbz-L-Valin **122** durch die Umsetzung mit *tert*-Butanol und DMAP. Das Rohprodukt von **127** konnte durch Abdestillieren des Lösungsmittels und Extraktion der Nebenprodukte und Edukte genügend gereinigt werden, um die Hydrierung durchzuführen. Dank seiner Sublimierbarkeit lässt sich der *t*Bu-Ester **128** auch im Multigramm-Maßstab in entsprechend großer Reinheit darstellen. Nach Kupplung des Benzylalkohols mit DCC/HOBT hingegen lässt sich der Benzylalkohol nicht destillativ abtrennen und der Benzylester **129** müsste für die weitere Verwendung säulenchromatographisch gereinigt werden.



Schema 4.12 Darstellung des Valin-Tripeptidmimetikums **131**

Die Spaltung des $t\text{Bu}$ -Esters erfolgte quantitativ mit 50% TFA in DCM. Im ^1H -NMR-Spektrum der Carbonsäure **130** (Abb. 4.14) ist eine starke Tieffeldverschiebung des Säureprotons zu erkennen (7.5 ppm), was auf das Auftreten intra- oder intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen hindeutet. Weiterhin ist die Vergrößerung des NH-Signals bei 6.3 ppm ein Indiz für das Vorhandensein gebundener Wassermoleküle.

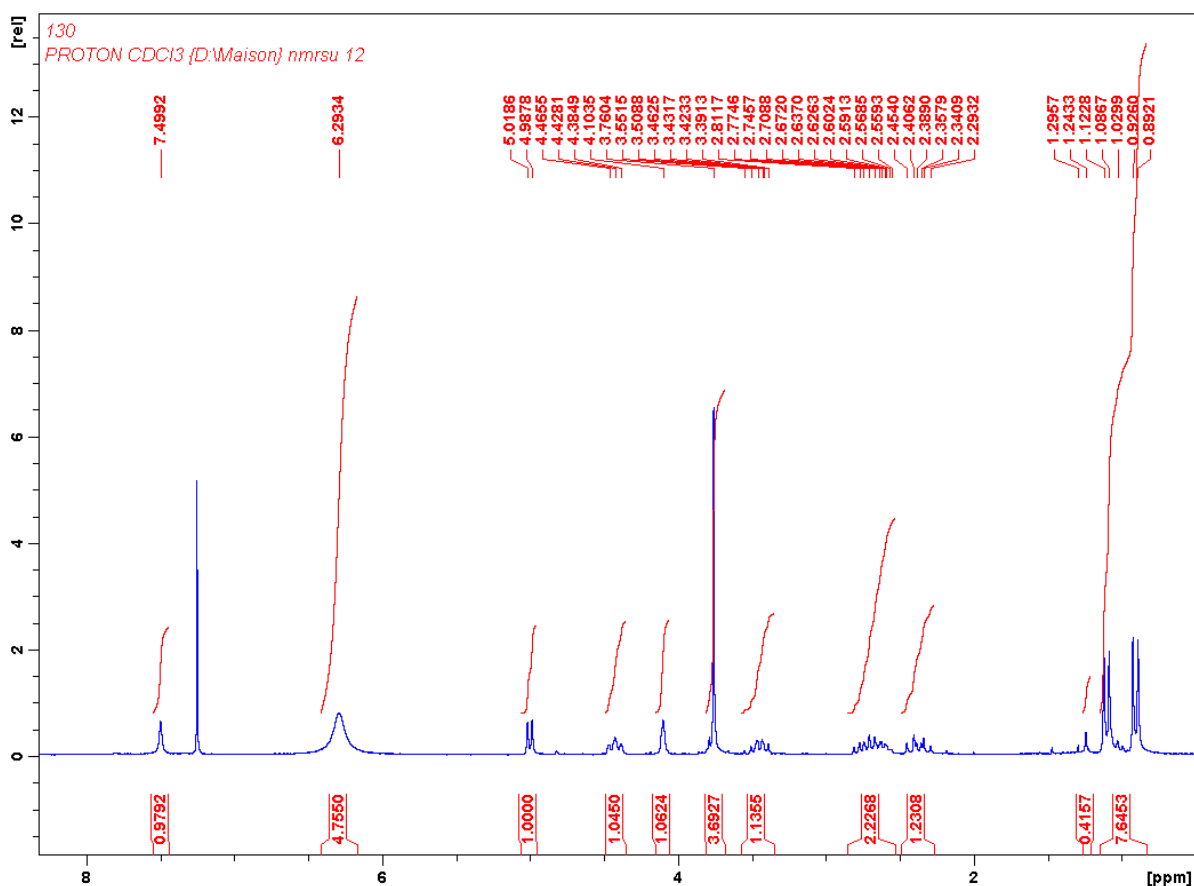
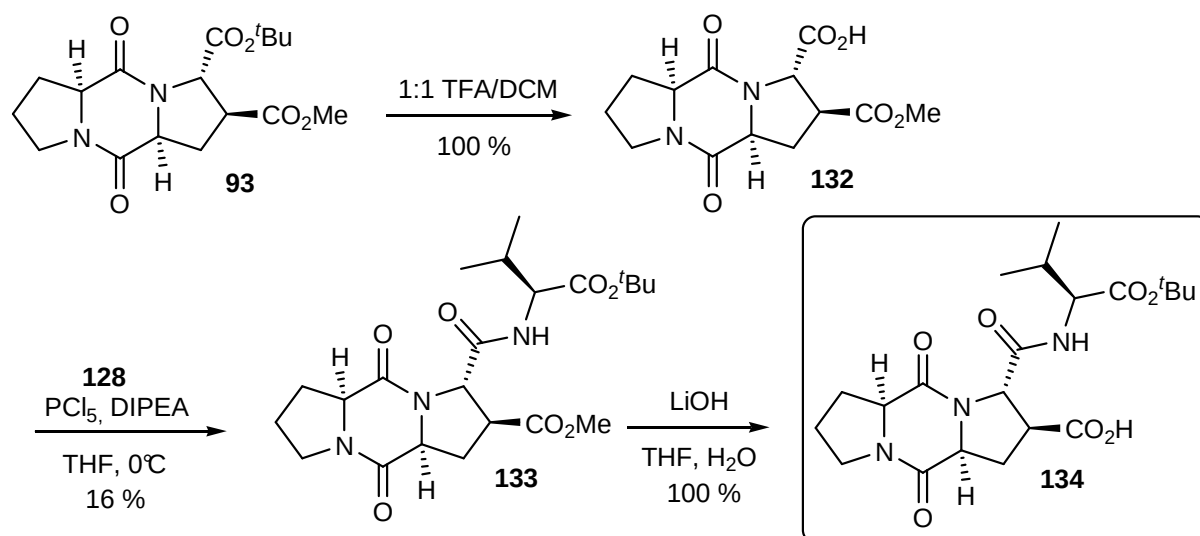


Abbildung 4.14 ^1H - NMR-Spektrum in CDCl_3 von 130

Die Kupplung des L-Valin- t Bu-Esters **128** gelang weder mit 2 Äq. noch mit 1.5 Äq. HATU/DIPEA in zufriedenstellenden Ausbeuten. Das Produkt konnte massenspektrometrisch nachgewiesen werden, aber aufgrund der hohen Anzahl von Nebenprodukten nicht vollständig gereinigt werden.



Schema 4.13 **Synthese des Pro-Asp-Val-Mimetikums 134**

An dem Prolin-basierten Diketopiperazin **93** konnte nach der Abspaltung des ^tBu -Esters keine Wasseranlagerung festgestellt werden. Die Peptidkupplung an **132** gelang jedoch ebenfalls weder mit DCC/HOBt noch mit HATU, und so musste schließlich auf eine Säurechloridkupplung mit PCl_5 und DIPEA zurückgegriffen werden. Nach Trennung mittels HPLC konnten immerhin 16% des sauberen Tripeptids **133** isoliert werden. Das Produkt war während der harschen Reaktionsbedingungen leicht isomerisiert und lag als 10:1 Diastereomerengemisch vor. Die Verseifung des Methylesters mit LiOH verlief hingegen quantitativ. Verbindung **134** ist ein Pro-Asp-Val-Mimetika, die Carboxylgruppe kann jedoch wie in Abb. 4.15 dargestellt, leicht umfunktionalisiert werden.

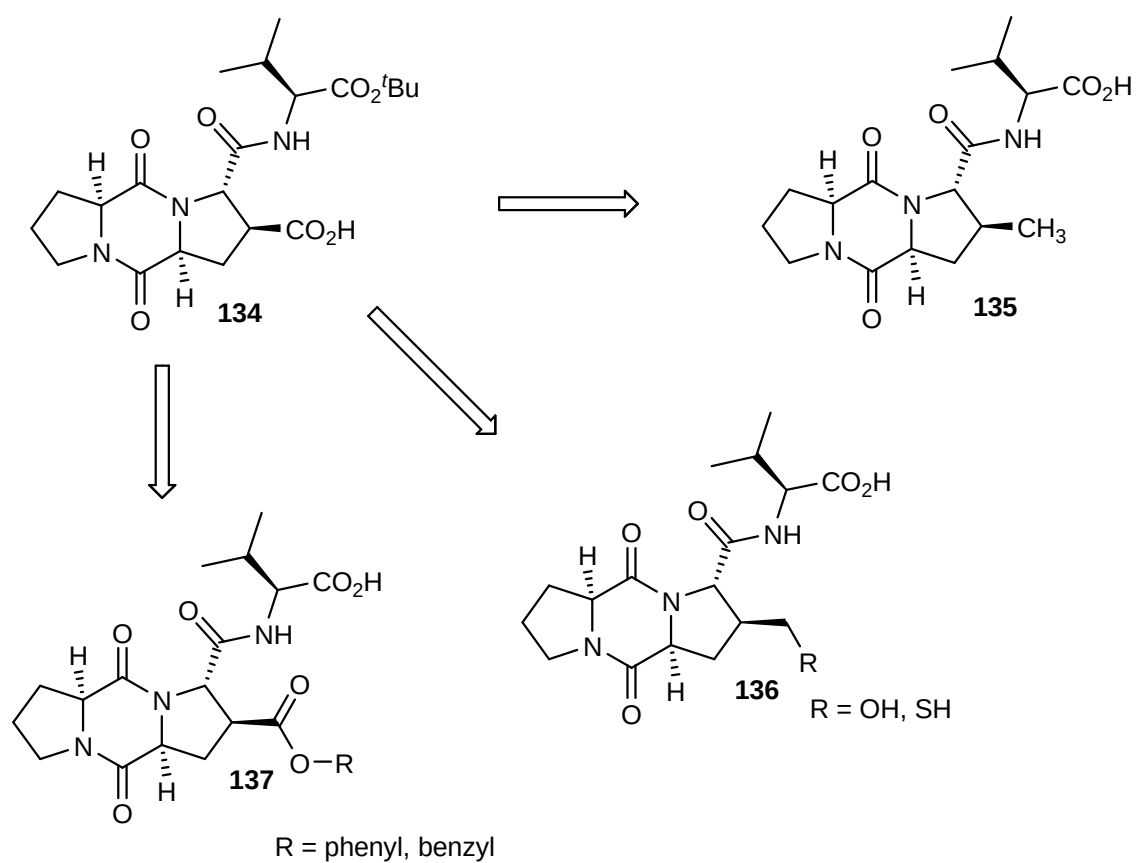


Abbildung 4.15 Aus Verbindung 134 hervorgehende Tripeptidmimetika

4.4 Synthese von Spirooxindol-Diketopiperazinen

Wie bereits in Kap. 3 erwähnt, sind die disubstituierten Diketopiperazin-Precursor **93**, **94** und **98** aufgrund ihres Substitutionsmusters interessante Ausgangsmaterialien für die Naturstoffsynthese. Bei der Totalsynthese von prenylierten Spirooxindol-Diketopiperazinen wie den Spirotryprostatinen ist die stereoselektive Konstruktion der Spirooxindoleinheit **XI** und die Einführung des Isoprenoylrestes die größte synthetische Herausforderung, einen Überblick über die bisherigen Herangehensweisen bietet Abb. 4.16.

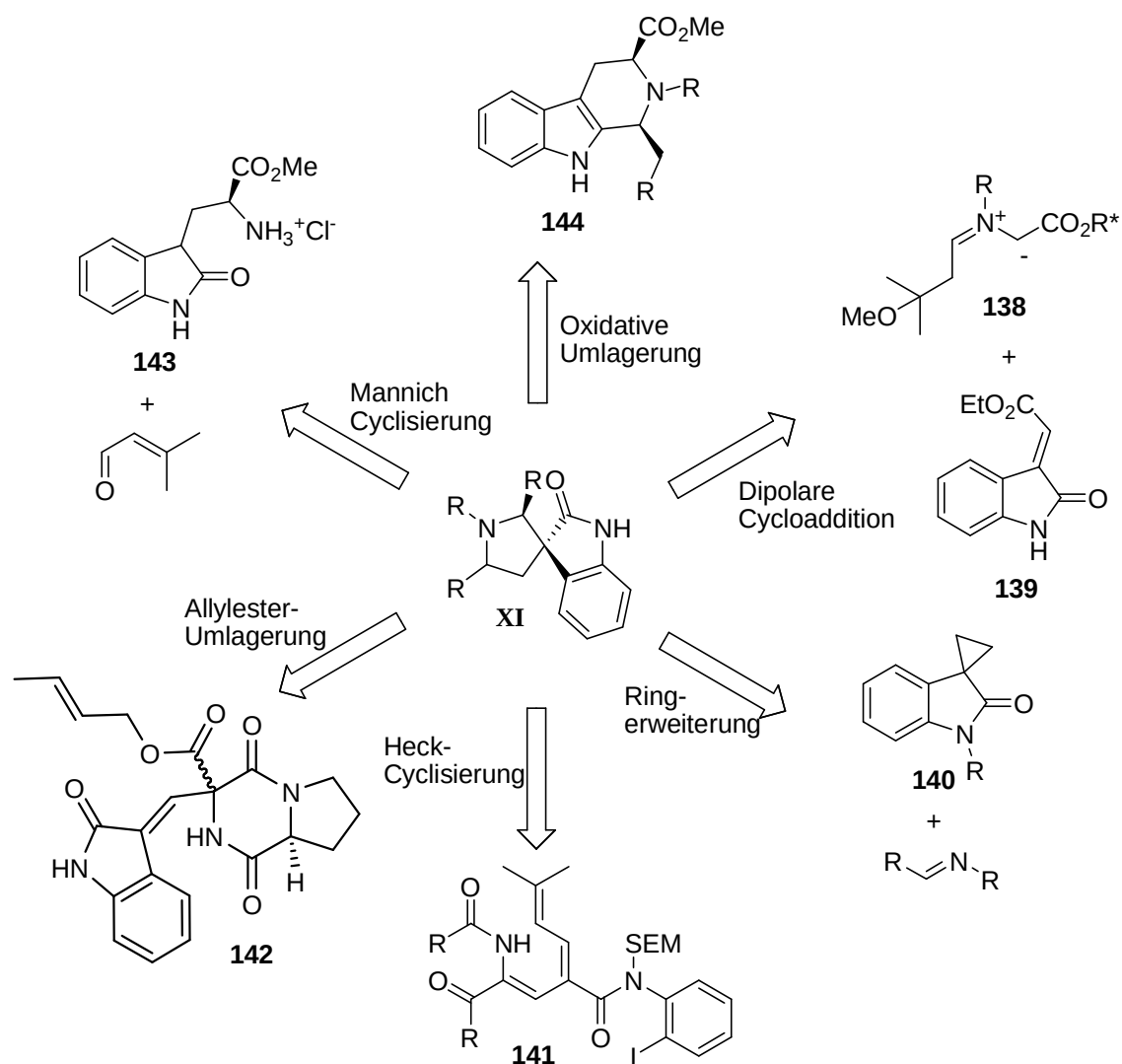
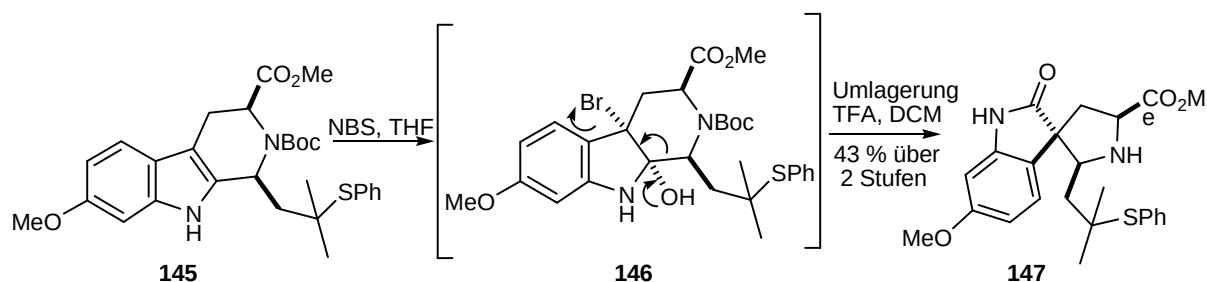


Abbildung 4.16

 Darstellungsmöglichkeiten für Spirooxindole **XI**

Robert M. Williams, der maßgeblich an der Entdeckung und Strukturaufklärung verschiedener Tryprostastine und verwandter Verbindungen beteiligt war, nutzte die dipolare Cycloaddition eines chiralen Azomethinylid-Intermediates **138** an das Oxindol **139** für die Synthese von Spirotryprostatin A (**10**) und B (**11**).^{101,102}

Danishefsky, der 1998 die erste Totalsynthese von Spirotryprostatin A publizierte, gelang der Aufbau des Spirooxindols zunächst durch eine Mannich-Reaktion an das Tryptophan-Derivat **143**. 1999 gelang ihm zusammen mit Edmondson ebenfalls die Totalsynthese von Spirotryprostatin A aus dem β -Carbolin-Derivat **144** (Schema 4.14),¹⁰³ dass sich ebenfalls einfach aus einer Pictet-Spengler-Reaktion aus Tryptophan darstellen lässt. Das β -Carbolin lagert dabei nach einer Bromierung mit anschließender essigsaurer Aufarbeitung säurekatalysiert zu dem enantiomerenreinen Spirooxindol **XI** um. Ein Jahr später konnten Ganesan und Wang über die Synthese von Spirotryprostatin B ebenfalls mittels einer oxidativen Umlagerung eines auf Tryptophan basierenden Hexahydro- β -Carbolins **145** berichten.

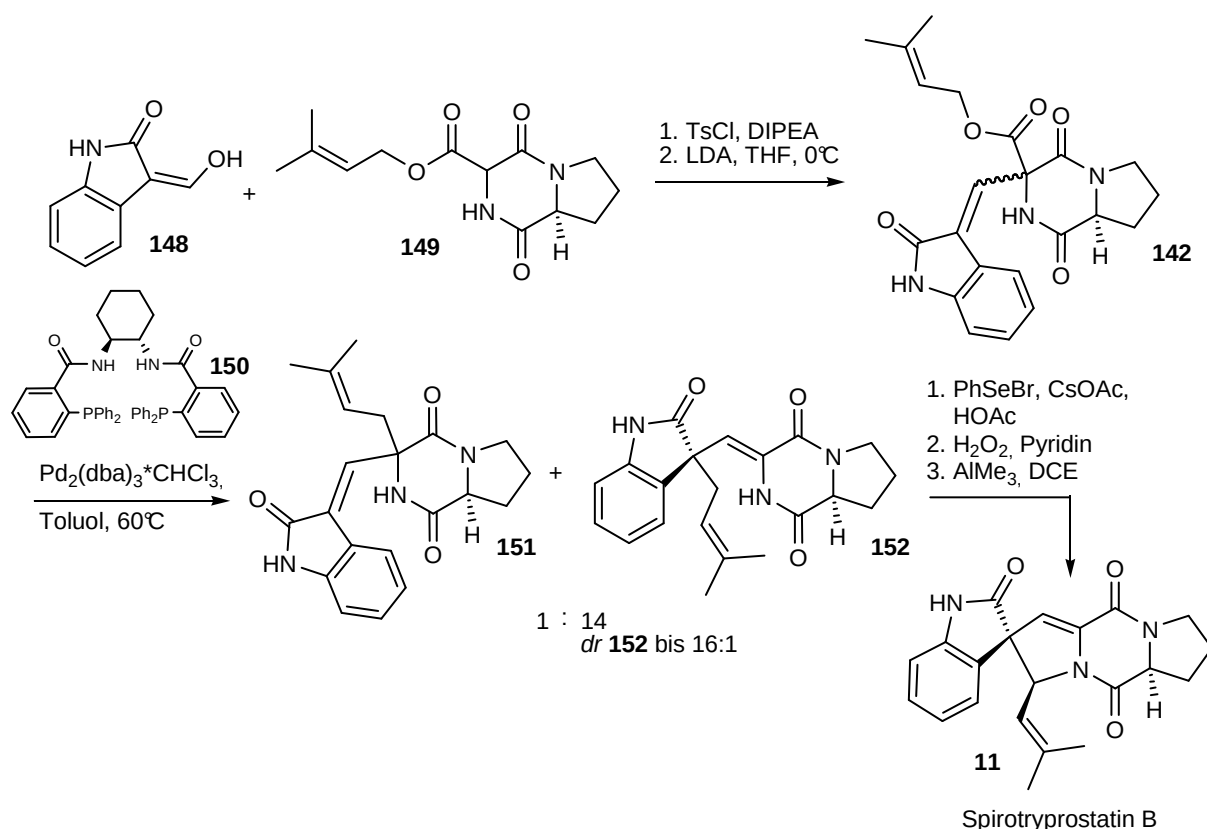


Schema 4.14 Oxidative Umlagerung eines β -Carbolins

Vielen Ansätzen ist gemein, dass zunächst das Spirozentrum an einem Oxindol-Grundbaustein mit mehr oder weniger hohen Stereoselektivitäten generiert wird, oder in *ex-chiral*-Pool-Synthesen Tryptophan als Ausgangsmaterial genutzt wird. Die Verwendung von Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen mit chiralen Katalysatoren ist ein anderes Konzept zur Einbringung der stereochemischen Information.

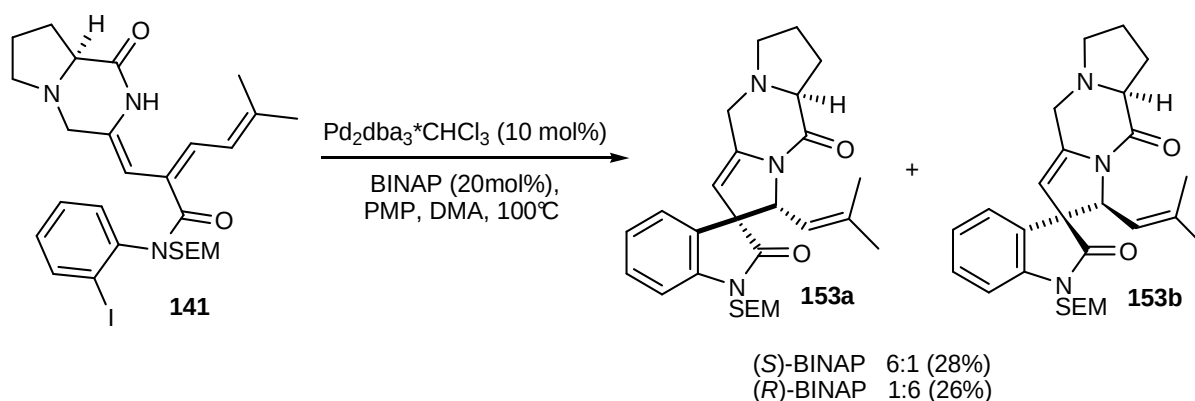
Die 2007 veröffentlichte Totalsynthese von Trost und Stiles¹⁰⁴ (Schema 4.15) geht dabei ebenfalls von Indol-Derivaten aus und baut in einer ökonomischen Sequenz das Spirozentrum und den Isoprenoylrest gleichzeitig durch eine Carrol-artige Umlagerung des β -Keto-Allylesters **142** auf. Der Precursor für diese Reaktion wird durch die Addition eines als Vinyltosylat aktivierten Oxindols an das Lithiumsalz des Diketopiperazins **149** hergestellt, da

die Stereochemie des entstehenden 1:1.7 Diastereomerengemisches in der folgenden Decarboxylierung-Alkylierungssequenz zerstört wird. Das intermediär entstehende Nukleophil hat zwei reaktive Positionen, am Indol und am Diketopiperazin. Mit dem chiralen Liganden **150** lässt sich die Reaktion hoch regio- und stereoselektiv gestalten. Für die anschließende Cyclisierung von **152** wurde der Prenylrest mit der von Sharpless entwickelten Methode in ein Allylacetat überführt und konnte mit AlMe_3 als Katalysator zu **11** cyclisiert werden.



Schema 4.15 Diastereoselektive und regioselektive Umlagerung eines β -Keto-Allylesters

In Overmans und Rosens Synthese von Spirotryprostatin B (**11**)¹⁰⁵ wird zunächst ein auf Prolin basierendes Diketopiperazin mit angeschlossener Trien-Einheit als Precursor **141** aufgebaut, aus dem in einem Tandem-Prozess aus intramolekularer Heck-Cyclisierung und anschließendem Abfangen der resultierenden η_3 -Allylpalladium Spezies die weiteren Ringe samt des Spirooxindols in einem Schritt aufgebaut werden (Schema 4.16).



Schema 4.16 Tandem-Heck-Cyclisierung von Overman

Durch Verwendung von (*R*) oder (*S*)-BINAP als chiraalem Ligand können beide möglichen Diastereomere **153a** und **153b** selektiv in einem Verhältnis von 6:1 erhalten werden.

Bei der Übertragung von Overmans Konzept auf die enantiomerenreinen tricyclischen Diketopiperazin-Grundgerüste **VII** könnte sich eine asymmetrische Katalyse zu Gunsten einer diastereoselektiven Herangehensweise vermeiden lassen. In einer retrosynthetischen Analyse ausgehend von funktionalisierten Diketopiperazinen wie **93** würde wie in Abb. 4.17 dargestellt das Spirooxindol durch eine α -Arylierung eines gekuppelten Arylhalogenids gebildet werden. Durch den Nachbargruppeneffekt des *trans*-gestellten ^tBu-Esters würden sich idealerweise Spirotryprostatinderivate wie **154** stereoselektiv darstellen lassen. Der ^tBu-Ester selbst kann durch eine Reduktion und anschließende Olefinierung in den Isoprenoylrest überführt werden.

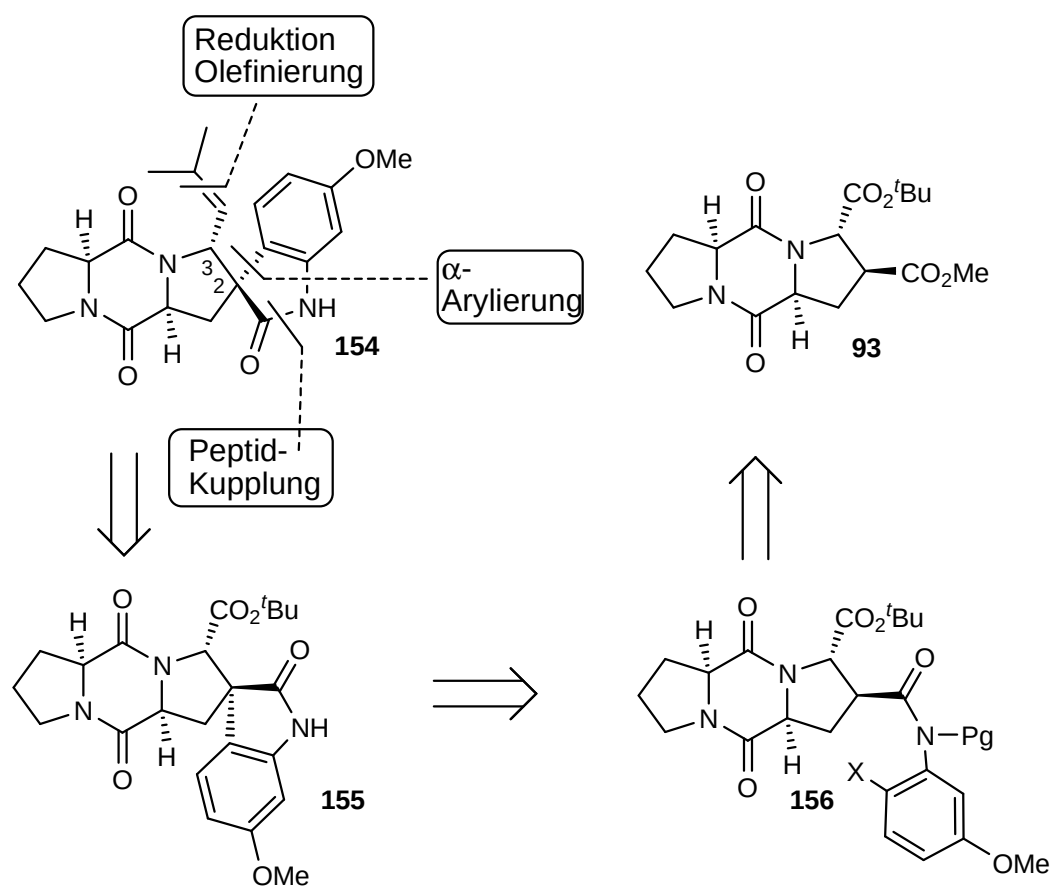


Abbildung 4.17 Retrosynthetische Analyse von Spirotryprostatin A-Derivaten

Diese Route bietet den Vorteil, dass in Stereochemie und Substituenten variierende Spirotryprostatin-Derivate durch

1. die Verwendung von Grundgerüsten mit verschiedenen Ringgrößen und Geometrien und
2. die späte Einführung der Seitenketten

mit einer hohen Flexibilität leicht zugänglich sein sollten. Durch die Steuerung der *endo*- oder *exo*-Selektivität der *imino*-Diels-Alder-Reaktion, mit der die für die Diketopiperazine verwendeten Synthesebausteine hergestellt wurden, ist die gezielte Darstellung von *cis*- oder *trans*-Derivaten in Bezug auf die Substituenten an C2 und C3 in **154** möglich.

4.4.1 Darstellung von Diketopiperazin-Derivaten als Precursor für die Amid- α -Arylierung

Für die Darstellung der Spirotryprostatin-Derivate wurde die folgende Syntheseroute anvisiert:

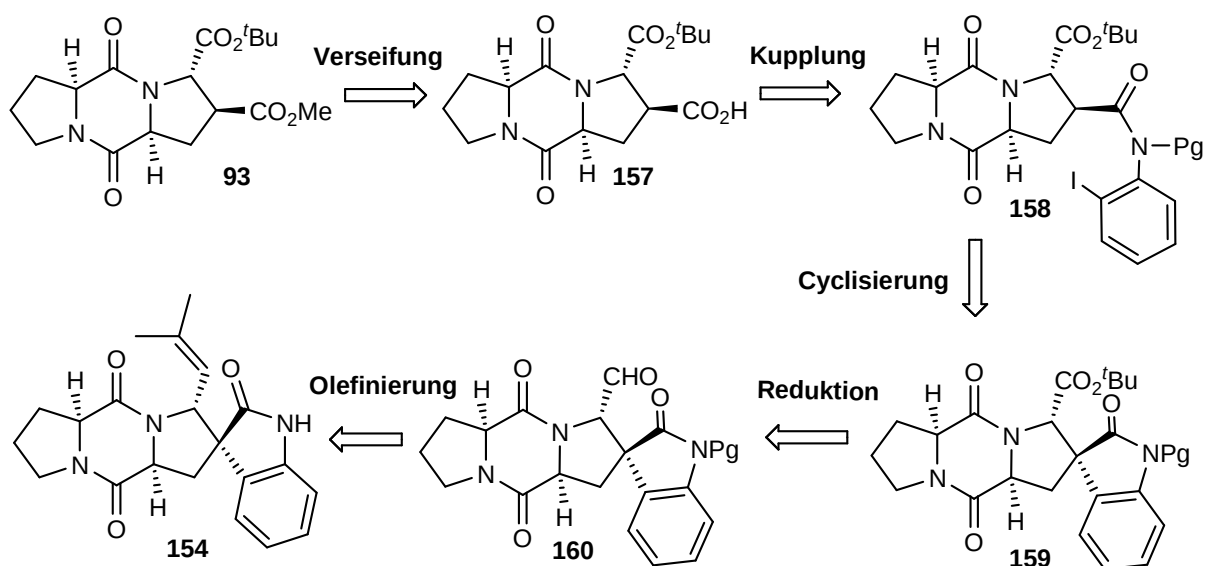
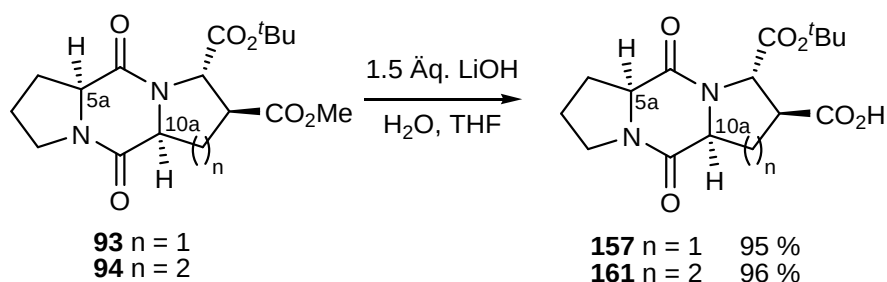


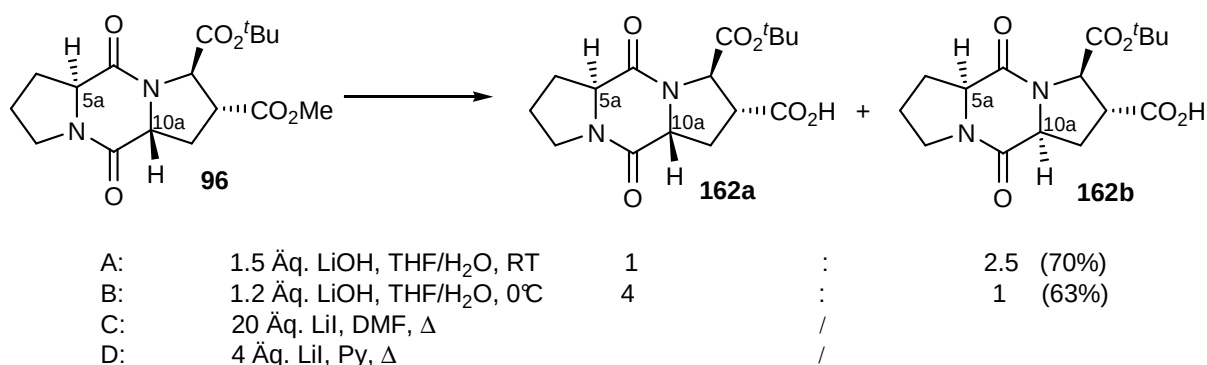
Abbildung 4.18 Geplante Syntheseroute ausgehend von 93

Nach der Verseifung des Methylesters **93** sollte die Kupplung des Anilins an die freie Carbonsäure **157** erfolgen. Wegen der erwarteten höheren Reaktivität in der Pd-katalysierten Arylierung wurde zunächst 2-Iod-Anilin verwendet (**158**). Die Schutzgruppe (Pg) für das freie Amid-NH sollte aufgrund der Reaktionsbedingungen während der α -Arylierung basenstabil sein, sich aber später unter Beibehaltung des Olefins und der Konfiguration des Grundgerüsts wieder abspalten lassen. Ziel war es zunächst, eine kleine Auswahl von Verbindungen **159** mit verschiedenen Schutzgruppen und Nachbargruppen zu synthetisieren, an denen die Cyclisierungsreaktion untersucht werden kann.



Schema 4.17 **Verseifung des Methylesters in 5a,10a-cis-konfigurierten Diketopiperazinen 93 und 94**

Die Verseifung des Methylesters erfolgte mit 1.5 Äq. LiOH in guten Ausbeuten. Hier war bemerkenswert, dass sich das (2*S*,3*S*,5a*S*,10a*S*)- **93** und das (4a*S*,7*S*,8*S*,9a*S*)-Diastereomer **94** gut umsetzen ließen (Schema 4.17), während das (2*R*,3*R*,5a*S*,10a*R*)-Diastereomer **96** unter diesen Bedingungen zu einem beträchtlichen Anteil isomerisierte.



Schema 4.18 **Verseifung des Methylesters des 5a,10a-trans-konfigurierten Diketopiperazins 96 mit unterschiedlichen Methoden**

Bei der Umsetzung der Verbindung mit 1.5 Äq. LiOH bei rt (A) entstanden die Diastereomere **162a** und **162b** im Verhältnis von 1:2.5. Auf die Konfiguration der Produkte konnte nur über 2D-NMR-Spektroskopie Rückschlüsse gezogen werden. Bei Reaktion im Eisbad (B) kehrte sich das Diastereomerenverhältnis auf 4:1 um.

Exkurs: Stabilität und Konformation in *cyclo*[Pro-Pro]-Diketopiperazinen

Diese Beobachtung steht im Einklang mit der von Eguchi und Kakuta¹⁰⁶ beschriebenen thermodynamischen Instabilität von 5a,10a-cis-cyclo[Pro-Pro]-Derivaten wie **163**. Bei Einwirkung von Basen epimerisieren diese

vollständig zu *cis*-cyclo[Pro-Pro] **163b**, was mit einer ungünstigen planaren Anordnung der Amid-Gruppen im 5a,10a-*trans*-Derivat **163a** erklärt wird.

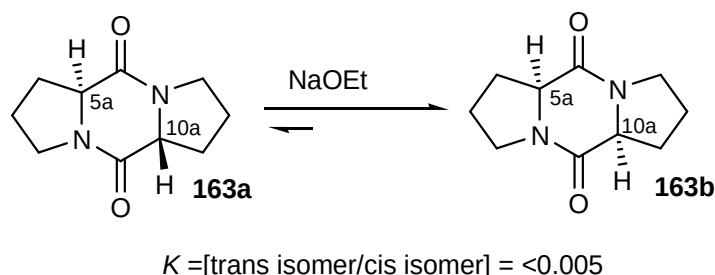


Abbildung 4.19 5a,10a-*cis*-Selektivität in cyclo[Pro-Pro] **163**

Im Gegensatz dazu ist in von cyclo[Pro-Try] abgeleiteten Pentacyclen **164** die *trans*-Konfiguration bevorzugt.¹⁰⁷ Auch in Spirotryprostatin B tritt eine Bevorzugung der *trans*-Konfiguration bezogen auf die Substituenten an C5a und C3 auf. Williams und Sebahar gelang die Epimerisierung von *epi*-Spirotryprostatin B **11a** zu Spirotryprostatin B **11** mit 69 - 79% durch Natriummethanolat.¹⁰⁸

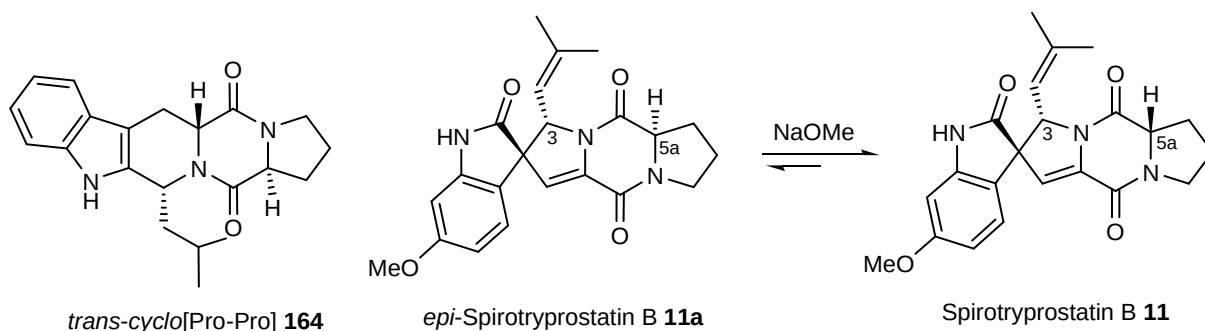
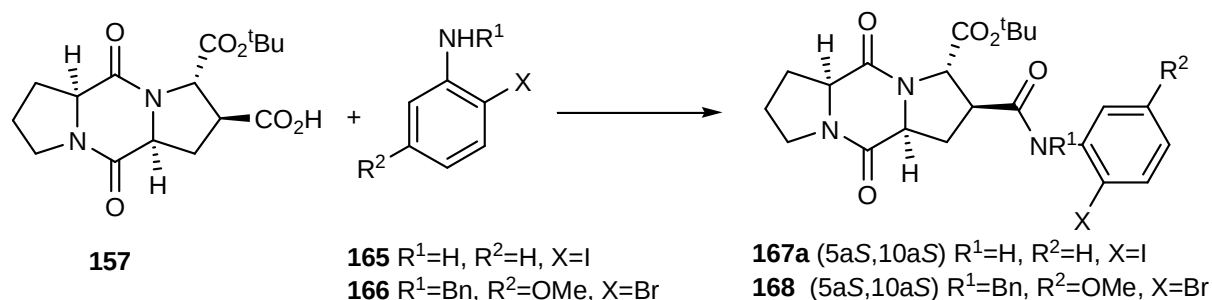


Abbildung 4.20 Bevorzugung der *trans*-Konfiguration in pentacyclischen Naturstoffen und deren Derivaten

Da eine saure Spaltung des Methylesters von **162** aufgrund des *t*Bu-Esters nicht möglich ist und sich die von Williams beschriebene Substitution mit LiI^{109,108} als unbrauchbar erwies (C und D in Tab. 4.5), wurde zunächst mit dem 4:1 Diastereomerengemisch weitergearbeitet und in nachfolgenden Versuchen nur das thermodynamisch stabilere Konfigurationsisomer mit 5a,10a-*cis*-Stereochemie (**157**, **161**) verwendet.

Nach der Kupplung der elektronenarmen *o*-Iod-Anilins **165** unter Standardbedingungen mit DCC/HOBt (Methode A in Tab. 4.5) konnte kein Produkt **167a** isoliert werden. Auch eine Kupplung von des *o*-Bromo-Anisidins **166** mittels Tetramethylfluoroamidinium-Hexafluorophosphat (TFFH, Methode B) führte nicht zu dem gewünschten Anilid **168**.

Tabelle 4.5 Ausbeuten der Kupplungsreaktionen von Anilinen an Diketopiperazin-Derivate



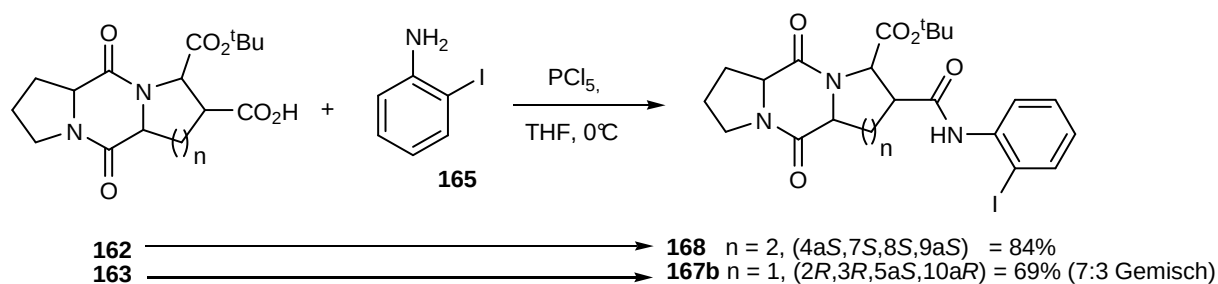
Methode	Anilin	Produkt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
A	165	167a	DCC, HOBt, DMF	-
B	165	167a	SOCl_2 , Pyridin, DCM	-
C	166	168	TFFH, Pyridin	-
D	166	168	Chlorameisensäureisobutylester, Pyridin	12%
E	165	167a	PCl_5 , Et_2O , Benzol, EE	88%

Die Kupplung mit Chlorameisensäureisobutylester führte in 12%iger Ausbeute zu einem sauberen Produkt **168**. Erst nach einer Verschärfung der Reaktionsbedingungen durch die Verwendung von PCl_5 , die an ähnlichen Substraten von Mori¹¹⁰ beschrieben wurde, konnte das Produkt **167a** in guten Ausbeuten isoliert werden. Es kam zu keiner Isomerisierung der aziden Positionen.

Dabei wird nach Originalvorschrift zunächst die in abs. Diethylether gelöste freie Carbonsäure unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung mit 1 Äquivalent PCl_5 versetzt. Es wird eine Stunde lang gerührt und dann der Ether mit den flüchtigen Phosphorsäure-Reaktionsprodukten im Vakuum abgezogen. Das Säurechlorid wird in Benzol gelöst und mit dem entsprechenden Anilin in Ethylacetat versetzt. Nach zwölfstündiger Reaktionszeit werden die Edukte durch Säure-Base-Wäsche entfernt und das Produkt ggf. säulenchromatographisch gereinigt. Wegen der schlechten Löslichkeit der freien Carbonsäuren in Ether wurden beide Reaktionsschritte in abs. THF durchgeführt und das als Zwischenprodukt entstehende Säurechlorid dreimal mit THF coevaporiert. Bei nicht-stickstoffhaltigen Edukten (wie die Herstellung der auf Cyclopentancarbonsäuren basierenden

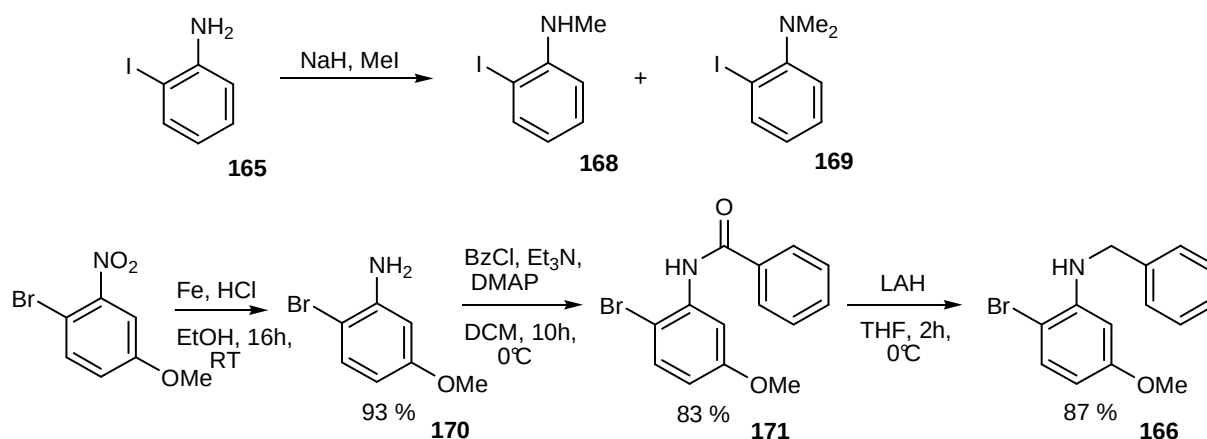
Modellverbindungen in Kap. 4.4.2) hat sich der Zusatz einer nicht-nukleophilen Base wie Triethylamin oder DIPEA als notwendig erwiesen, während die stickstoffhaltigen Heterocyclen wie die Diketopiperazin-Derivate oder Nipicotinsäuren auch wie von Mori beschrieben ohne Base reagieren.

Die PCl_5 -Kupplung von **165** konnte erfolgreich auf alle weiteren Diketopiperazine **162** und **163** übertragen werden (Tabelle 4.5). Das aus der Verwendung des Carbonsäuregemisches **163a** und **163b** hervorgehende Diastereomergemisch **167b** konnte säulen-chromatographisch nicht getrennt werden.



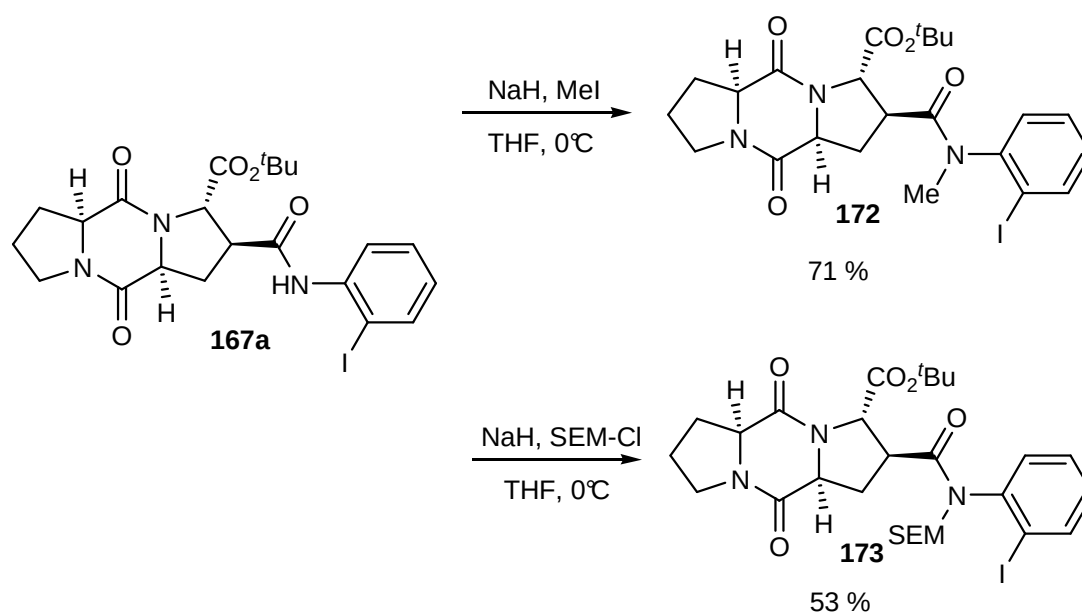
Schema 4.19 **Darstellung weiterer mit Anilinen gekuppelten Diketopiperazine**

Eine Kupplung eines bereits alkylierten Anilins würde die Reaktionsfolge um einen Schritt verkürzen und außerdem die Umsetzung des komplexen Eduktes mit Natriumhydrid umgehen. Die Darstellung eines einfach methylierten Anilin-Derivats **168** ist auf direktem Weg¹¹¹ nicht möglich, da sich stets mehrfach methylierte Derivate **169** bilden (Schema 4.19). Das benzylgeschützte Derivat **166** ist jedoch über eine Benzoylierungs-Reduktionssequenz aus dem kommerziell erhältlichen 3-Bromo-4-nitroanisol leicht zugänglich.



Schema 4.20 Darstellung der *ortho*-halogenierten Aniline und Anisidine

Des Weiteren wurde die freie NH-Gruppe des Anilids **167a** sowohl mit der von Overman verwendeten SEM-Gruppe geschützt als auch methyliert (Schema 4.21). Die Verwendung von Natriumhydrid und Methyljodid bzw. SEM-Cl lieferte die *N,N*-disubstituierten Anilide in 71% (**172**) und 53% (**173**) Ausbeute.

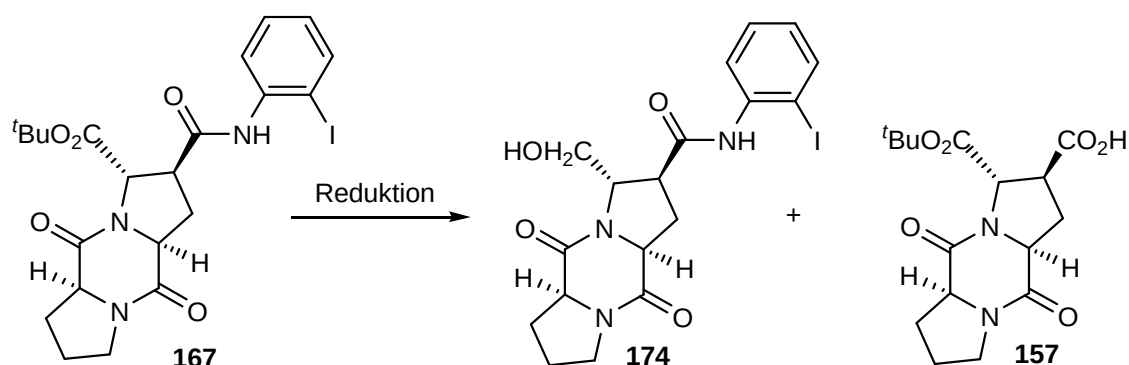


Schema 4.21 Darstellung geschützter Diketopiperazine als Vorläufer für die α -Arylierung

Durch eine selektive Reduktion des ^tBu-Esters neben dem Amid kann die azide Position erheblich „entschärft“ werden. Von den verschiedenen in Frage kommenden Reduktionsmitteln erwies sich Lithiumborhydrid¹¹² als das geeignetste. Die Regioselektivität der Reaktion war aber auch hier nicht vollständig. So bildet sich bei Raumtemperatur ein 1:1-Gemisch des gewünschten Alkohols **174** und ders zu Carbonsäure **157** und Anilin **165**

hydrolysierten Eduktes. Außerdem befanden sich im Produktgemisch geringe Mengen der dehalogenierten Produkte und Edukte. Durch eine hohe Verdünnung und tiefere Temperaturen konnte das Verhältnis der beiden Hauptprodukte auf 1:0.3 verbessert werden.

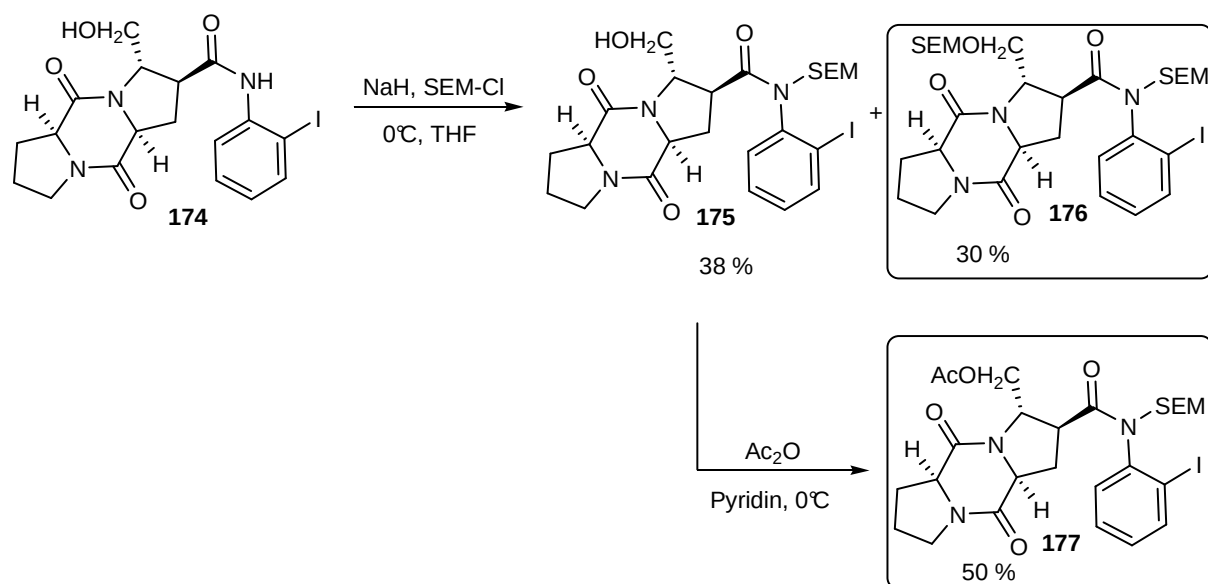
Tabelle 4.6 Reduktion des ^tBu-Esters



Reduktionsmittel	Temperatur	Ausbeute	Verhältnis der Produkte 174:157
LiBH ₄	0 °C → RT	n.b.	1:1
NaBH ₄	0 °C → RT	< 5%	n.b.
LiBH ₄	0 °C → RT	67%**	1:0.5
LiBH ₄	-20 °C → RT	53%*	1:0.3

* Nach säulenchromatographischer Reinigung ** Mit dehalogenierten Nebenprodukten verunreinigt

Bei der Umsetzung der reduzierten Verbindung mit SEM-Cl (Schema 4.22) konnte neben dem zweifach SEM-geschützten Produkt **176** (30%) auch der freie Alkohol **175** (38%) isoliert werden. Die Acetylierung der OH-Gruppe mit Ac₂O in Pyridin verlief mit 50% Ausbeute.

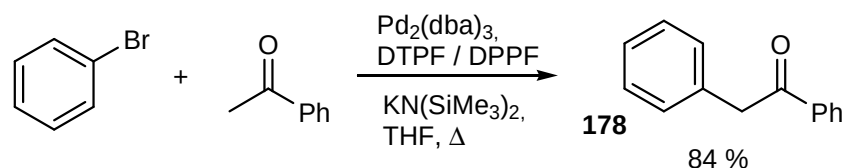


Schema 4.22 Darstellung der Cyclisierungsprecursor 176 und 177

Mit den Verbindungen **167**, **172**, **173**, **176**, **177** wurden fünf Precursor für die Pd-katalysierte α -Arylierung in einer Gesamtausbeute von bis zu 62% hergestellt. Die schwierige Einführung des elektronenarmen Anilins kann durch eine PCl₅-Kupplung ohne Isomerisierung der Substrate in guten Ausbeuten vermittelt werden. Der ^tBu-Ester kann selektiv neben dem Amid mit LiBH₄ reduziert werden. Des Weiteren konnten verschiedene Schutzgruppen an der Amid- und der Alkoholposition eingeführt werden, so dass nun ein breites Substratspektrum für die Untersuchung der Arylierung an Diketopiperazinen vorliegt.

Exkurs – Die Pd-katalysierte Amid- α -Arylierung

Im Gegensatz zu der hinlänglich bekannten Addition von Alkylhalogeniden an deprotonierte Carbonylverbindungen verläuft die Addition von Arylhalogeniden nur katalysiert ab (und photochemisch¹¹³). 1997 beobachteten Hartwig¹¹⁴ und Buchwald¹¹⁵ etwa zeitgleich bei der Synthese von Arylaminen mit Pd-Ferrocen-Katalysatoren α -arylierte Carbonylverbindungen **178** als Nebenprodukte.



Schema 4.23 α -Arylierung von Carbonylverbindungen

Nach Optimierung hinsichtlich Base und Liganden konnte das Konzept schnell von Ketonen auf andere Carbonylverbindungen übertragen werden. Innerhalb weniger Jahre veröffentlichte vor allem die Gruppe um

Hartwig die Arylierungen von Amiden,¹¹⁶ Nitrilen,¹¹⁷ Diketonen,¹¹⁸ Ester,^{119,120} Aldehyden,^{121, 122} Malonaten,¹¹⁸ Aminosäureestern,¹²³ Nitroalkanen,^{122,124} Sulfonen¹²⁴ und Lactonen.¹²⁵

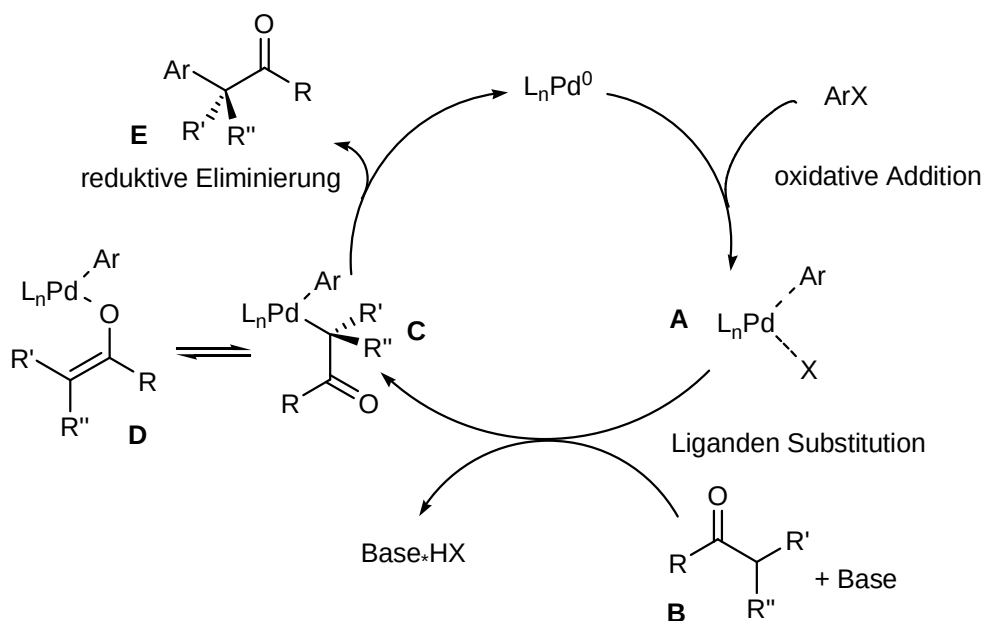
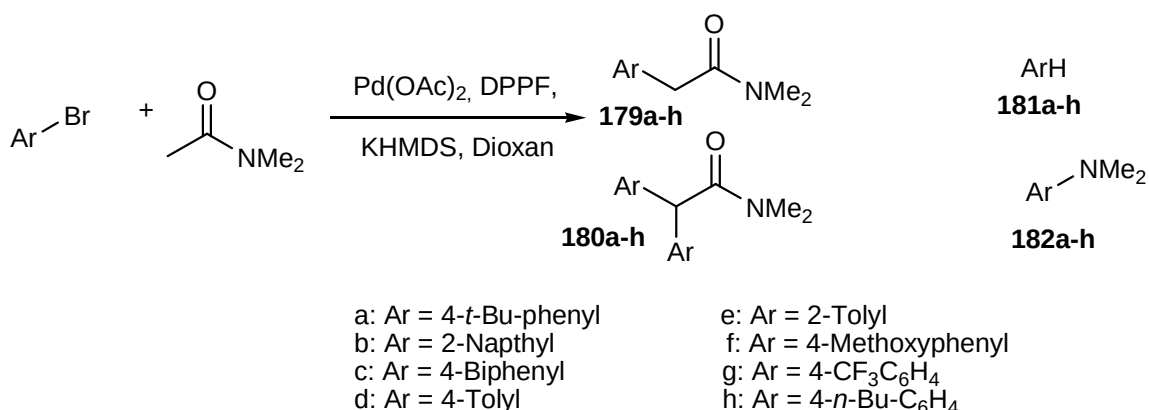


Abbildung 4.21 Postulierter Mechanismus der Pd-vermittelten α -Arylierung

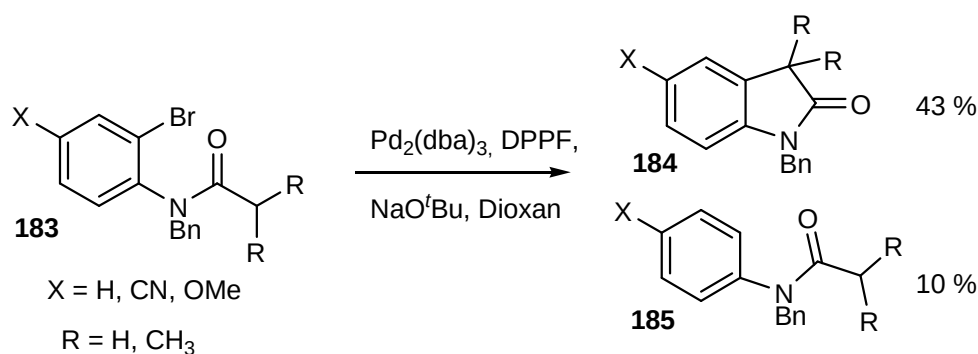
Auch an der Aufklärung des Mechanismus waren Hartwig und Mitarbeiter maßgeblich beteiligt. Durch die Synthese stabiler Arylpalladium-Komplexe von Enolat-Anionen gewannen sie Einblicke in die Koordinations-Modi der Übergangsstufen,¹²⁶ und konnten den in Abb. 4.21 schematisierten Mechanismus postulieren: Die oxidative Addition eines Arylhalogenids an einen Palladium⁰-Komplex ergibt den Arylpalladium(II)-halogen-Komplex **A**. Das koordinierte Halogenid wird mit dem Enolat-Nukleophil **B** zu dem Palladium-Enolat-Komplex **C/D** substituiert. Die Koordination an den Kohlenstoff oder den Sauerstoff hängt von dem Substitutionsmuster des Enolats ab. In α -Stellung doppelt-substituierte Carbonylverbindungen liegen überwiegend O-gebunden **D** vor, um eine Struktur mit einem an das Palladium gebundenen tertiären Kohlenstoff zu vermeiden. Der Eliminierungsschritt erfolgt wiederum nur aus dem C-gebundenen Enolat **C**. Bei sperrigen Aromaten und Substituenten in α -Position ist diese Umlagerung sterisch behindert und die Reaktion läuft nur unvollständig ab.

Die α -Arylierung von Amiden wurde 1998 von Shaughnessy veröffentlicht.¹¹⁶ Erste Versuche, die bei der Keton-Arylierung verwendeten Reaktionsbedingungen auf *N,N*-Dimethylacetamid zu übertragen, ergaben mit dem *t*Bu-substituierten Arylbromid 30% des Produktes **179a** und nicht unerhebliche Mengen an dehalogeniertem **182a** und diaryliertem Nebenprodukt **180a**, deren Auftreten auf die höhere Acidität von 1. Amiden gegenüber Ketonen und 2. die erhöhte Acidität des Produktes gegenüber dem Edukt zurückgeführt wurden.¹²⁷ Anstatt der bei der Keton-Arylierung verwendeten 1.3 Äq. Base konnte die Verwendung von >2 Äq. KHMDS die Ausbeute auf 66 - 72% (für **179b** – **179e**) erhöhen.



Schema 4.24 Erste Amid- α -Arylierungen

Eine Ausnahme bilden der methoxy-substituierte Aromat f, der sich hauptsächlich zum dem diarylierten Produkt **180f** umsetzte, und der Trifluormethyl-substituierte Aromat g, nach dessen Umsetzung hauptsächlich Trifluormethyl-*N,N*-dimethylanilin **181g** und Trifluormethyl-*N,N*-bis-trimethylsilylanilin **182g** isoliert werden konnte. Die ebenfalls in der gleichen Veröffentlichung beschriebene intramolekulare Reaktion zu Oxindolen **185** hingegen erlaubt ein breites Spektrum an elektronisch und sterisch verschiedenen Arylhalogeniden **183**.

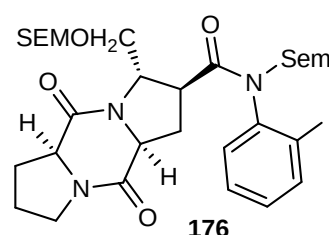
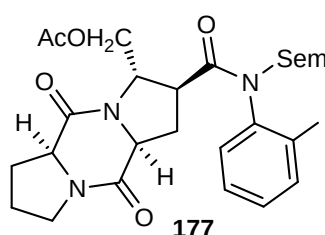
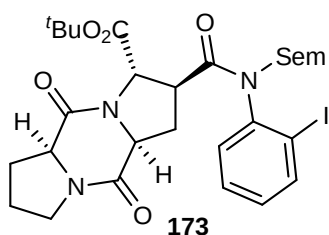
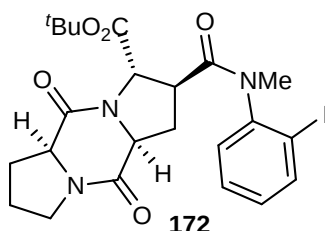
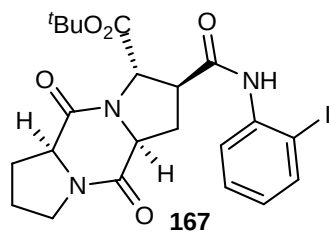


Schema 4.25 Die intramolekulare Amid- α -Arylierung führt in guten Ausbeute zu Oxindolen **184**

Durch die Verwendung der „milderen“ Base NaO^tBu konnte das Auftreten von acetylierten Anilinen **185** als Nebenprodukt unterdrückt werden. Die Substitution des Aromaten in *para*-Position zum Anilin (X = CN, OMe), sowie Kohlenstoffreste an der α -Position hatten einen positiven Effekt auf den Reaktionsverlauf und es konnten Ausbeuten von bis zu 83% des Oxindols **184** isoliert werden.

Zunächst wurden die fünf in Tabelle 4.7 aufgeführten Substrate mit den von Hartwig¹¹⁶ für die Heck-Reaktion beschriebenen Palladiumquellen und Ligand/Base-Systemen getestet. Die Reaktion erfolgte unter Stickstoffatmosphäre mit getrockneten Lösungsmitteln, die Reagenzien wurden vor der Reaktion im Vakuum getrocknet und im Stickstoffgegenstrom in den ausgeheizten Reaktionskolben transferiert.

Tabelle 4.7 Umsetzung von Diketopiperazin-Aryliodiden in verschiedenen Reaktionssystemen



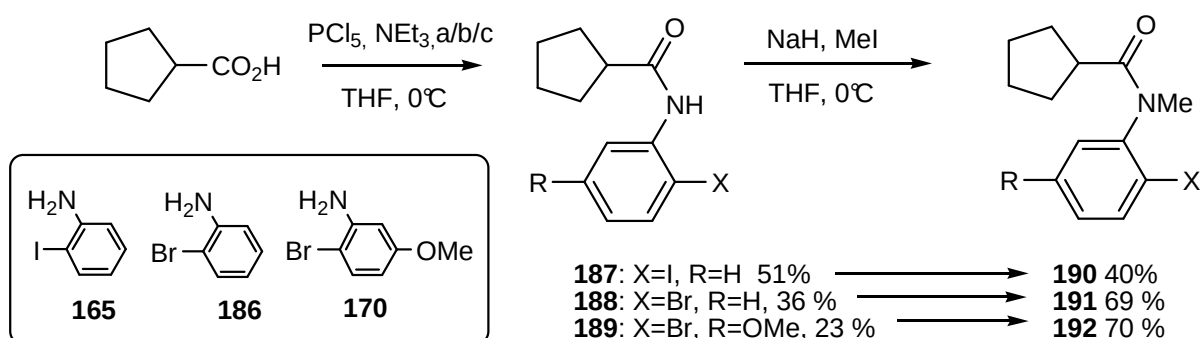
Substrat	Katalysator/Base	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
167	Pd(dba) ₂ , PCy ₃ , NEt ₃	Toluol, 12 h, reflux	Zersetzung
172	Pd(dba) ₂ , PCy ₃ , NEt ₃	Toluol, 12 h, reflux	/
173	Pd(dba) ₂ , PCy ₃ , NEt ₃	Toluol, 12 h, reflux	/
173	Pd(OAc) ₂ , KO ^t Bu, PCy ₃	Dioxan, 3 d, 55 °C	/
177	Pd(OAc) ₂ , KO ^t Bu, PCy ₃	Dioxan, 3 d, 55 °C	/
176	Pd(OAc) ₂ , KO ^t Bu, PCy ₃	Dioxan, 3 d, 55 °C	/

Bei der Umsetzung der Verbindung mit einer ungeschützten Amidgruppe **167** mit Pd(dba)₂, PCy₃ und Triethylamin trat eine vollständige Zersetzung des Produktes ein. Alle weiteren Substrate **172**, **173**, **177** und **176** reagierten weder mit Pd(bda)₂/PCy₃/NEt₃ in Toluol noch mit Pd(OAc)₂/PCy₃/KO^tBu in Dioxan.

Das Scheitern der Reaktionen führte zunächst zu der Frage, ob die geeigneten Reaktionsbedingungen gewählt wurden. Dazu wurden zunächst einfache Modellverbindungen ausgewählt, die die primären Funktionalitäten der eigentlichen Substrate beinhalten.

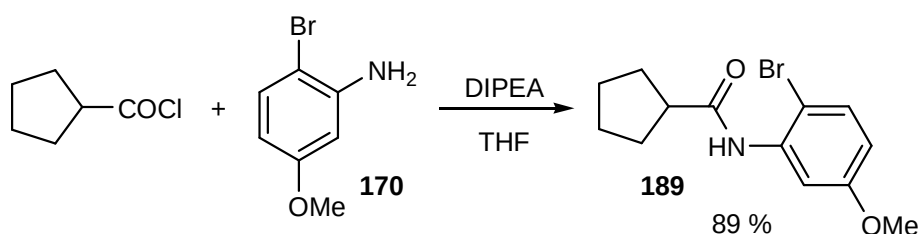
4.4.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen an Modellsubstraten

Die einfachsten Grundgerüste, die sich als Modellverbindungen eignen, sind Cyclopentancarbonsäurederivate, die durch eine Kupplung von Cyclopentancarbonsäure mit verschiedenen Anilinen und anschließender Methylierung hergestellt werden können. Zusätzlich zu *ortho*-iodiertem Anilin **165** wurden auch *ortho*-bromiertes Anilin **186** und Anisidin **170** gekuppelt (Schema 4.26).



Schema 4.26 Synthese der methylierten Cyclopentancarbonsäurederivate in zwei Stufen

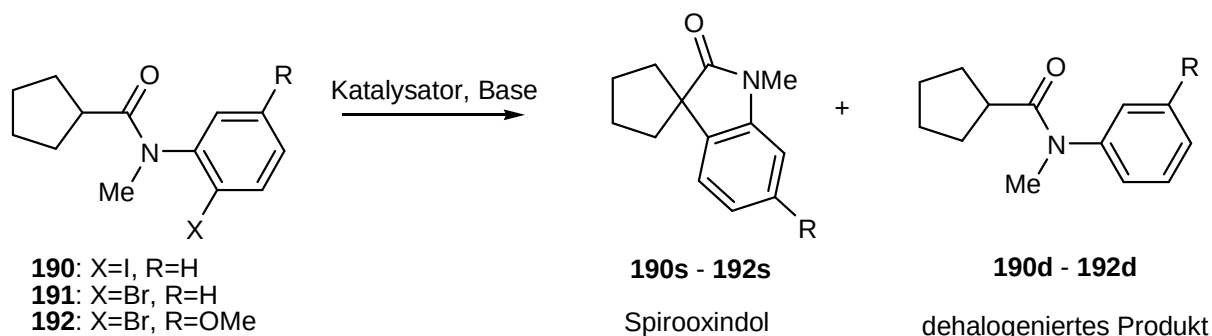
Der Vorteil der Methylgruppe besteht in der einfachen Synthese, des übersichtlichen NMR-Spektrums und ihrer Stabilität. Bei der Kupplung der Aniline mit PCl_5 und Et_3N an Cyclopentancarbonsäure waren deutlich schlechtere Ausbeuten von **187** - **189** als bei der Kupplung an die Diketopiperazine zu beobachten. Die Verwendung des kommerziell erhältlichen Cyclopentancarbonsäurechlorids ergab das Produkt jedoch in sehr guter Ausbeute, so dass auf eine Reinigung verzichtet werden kann (Schema 4.27).



Schema 4.27 Die Darstellung des Anilids **189** aus kommerziell erwerblichen Säurechloriden verbessert die Ausbeute erheblich.

Tabelle 4.8 zeigt die ersten Versuche, die mit den methylierten Modellverbindungen A - C durchgeführt wurden.

Tabelle 4.8 Optimierung der Reaktionsbedingungen an von Cyclopentancarbonsäure abgeleiteten Modellverbindungen 190 - 192



Versuch	Edukt	Katalysator	Reaktions- bedingungen	Ergebnis [s:d:Edukt] in%*
1	190	Pd(OAc) ₂ , KO ^t Bu, PCy ₃	Dioxan, 3 d, 55 °C	46 : n.b. **: 53
2	191	Pd(OAc) ₂ , KO ^t Bu, PCy ₃	Dioxan, 3 d, 55 °C	17 : n.b. **: 83
3	192	Pd(OAc) ₂ , KO ^t Bu, PCy ₃	Dioxan, 3 d, 55 °C	15 : 24 : 61
4	192	Pd(OAc) ₂ , PCy ₃ , NaO ^t Bu	Dioxan, 3 d, 55 °C, Glovebox	71 : 29 : 10
5	192	Pd(PCy ₃) ₂ , NaO ^t Bu	Dioxan, 3 d, 55 °C, Glovebox	100 : 0 : 0
6	191	Pd(PCy ₃) ₂ , NaO ^t Bu	Dioxan, 3 d, 55 °C, Glovebox	77 : 23 : 0
7	190	Pd(PCy ₃) ₂ , NaO ^t Bu	Dioxan, 3 d, 55 °C, Glovebox	66 : 34 : 0

* Aus dem Roh-NMR-Spektrum bestimmt. ** Das dehalogenierte Produkt überlagert mit Verunreinigungen im NMR-Spektrum und konnte nicht detektiert werden.

Dabei wurden die Reaktionsbedingungen nach Hartwig mit Pd(AOc)₂ und PCy₃ als Katalysator und KO^tBu als Base verwendet. Als Nebenprodukt trat meistens (nur) die dehalogenierte Verbindung auf. Das Ergebnis der Umsetzung wurde aus dem NMR-Spektrum

des Rohgemisches bestimmt und als Verhältnis von Produkt zu dehalogeniertem Nebenprodukt zu Edukt [s:d:Edukt] angegeben.

Die Experimente 1-3 (Tabelle 4.8) wurden unter Stickstoffatmosphäre und mit über Natrium getrocknetem Dioxan durchgeführt. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PCy_3 und KO^tBu wurden unter Stickstoffatmosphäre eingewogen und 30 min getrocknet, bevor das Lösungsmittel zugegeben wurde. Der Komplex wurde eine halbe Stunde vorgebildet und dann der halogenierte Aromat in Dioxan gelöst zugegeben. Der Kolben wurde fest verschlossen und die Reaktionsmischung 3 d bei 55 °C gerührt. Dabei entstanden die Spirooxindole **190s** – **192s** in Ausbeuten von 15 bis 46%.

Im ^1H -NMR-Spektrum der Rohprodukte überlagerten die dehalogenierten Verbindungen **190d** – **192d** teilweise mit aromatischen Verunreinigungen oder war in so geringen Mengen vorhanden, dass sie nicht eindeutig bestimmt werden konnte. Edukt war in allen Fällen noch in größeren Mengen vorhanden, so dass von einer vorzeitigen Deaktivierung des Katalysators ausgegangen werden kann, die wahrscheinlich auf eine nicht vollständig wasserfreie Arbeitsweise zurückzuführen ist. Die Handhabung der verwendeten Reagenzien in der Glovebox und die Verwendung von selbst hergestelltem NaO^tBu statt KO^tBu brachte eine deutliche Verbesserung der Ausbeute an **192s** (71% in Zeile 4 gegenüber 15% in Zeile 3). Mit dem Pd^0 -Komplex $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ konnte unter denselben Bedingungen ein quantitativer Umsatz von **192** erzielt werden (Zeile 5). Der gleiche Katalysator ergab mit den nicht-methoxysubstituierten Verbindungen **190** und **191** Ausbeuten von 77 und 66%. Bei den Nebenprodukten handelte es sich ausschließlich um die dehalogenierten Verbindungen **190d** und **191d**, das Edukt wurde komplett umgesetzt.

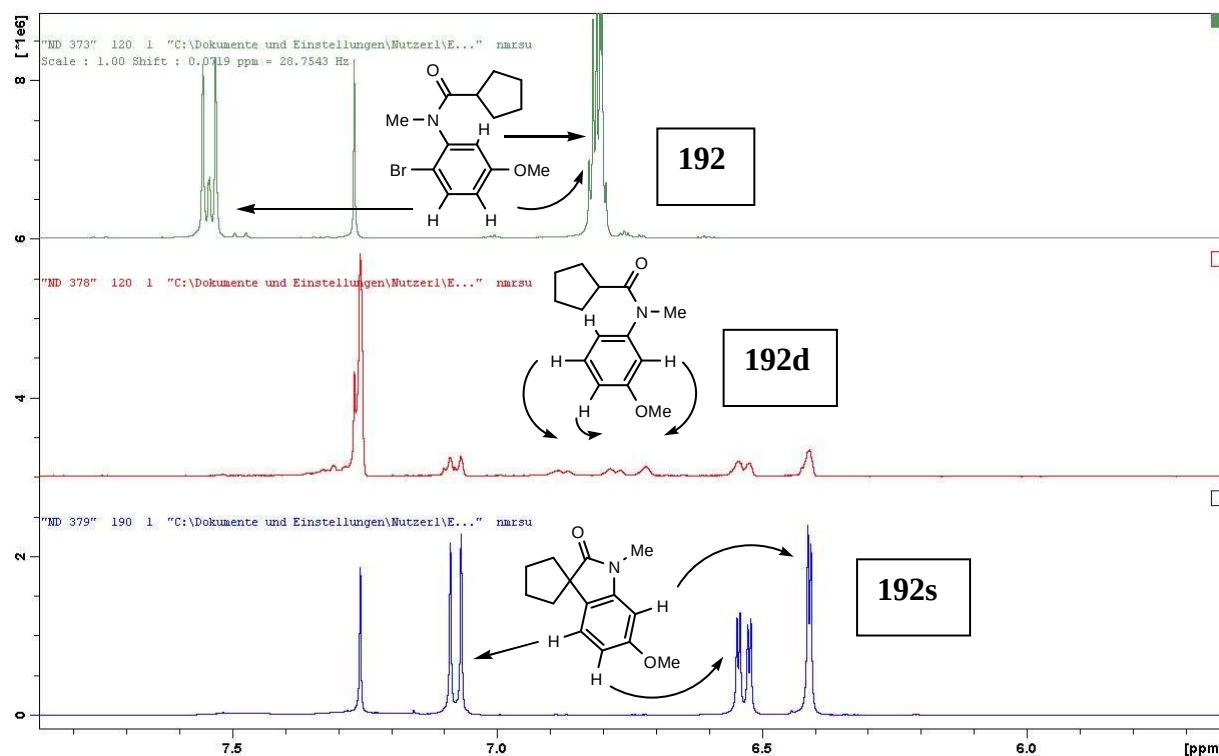


Abbildung 4.22 ¹H-NMR-Spektrum des Edukts und der Rohprodukte der Pd(OAc)₂-katalysierten Umsetzung (mitte) und der Pd(PCy₃)₂-katalysierten Umsetzung (unten) von **192**

In Abb. 4.22 (S. 68) sind die ¹H-NMR-Spektren des aromatischen Bereichs von Edukt **192** (oben) und den Reaktionsgemischen aus der Pd(OAc)₂-katalysierten Umsetzung (mitte) und der Pd(PCy₃)₂-katalysierten Umsetzung (unten) von **192** gegeneinander aufgetragen. Das Spektrum des Rohprodukts der Pd(OAc)₂-Katalyse zeigt, dass außer der Debromierung keine weiteren Nebenreaktionen auftreten. Die Signale der beiden Produkte **192d** und **192s** sind klar separierbar, so dass eine Bestimmung der Produktverhältnisse aus den NMR-Spektren der Rohprodukte vorgenommen werden kann. Die Pd(PCy₃)₂-katalysierte Umsetzung von **192** hingegen ergibt ein vollständig sauberes Produkt **192s** (Abb. 4.22 unten). Bei dem methoxysubstituierten Arylbromid **192** und dem zugehörigen Spirooxindol **192s** handelt es sich um ein ABX-System. Durch den Austausch des Halogenids gegen einen Kohlenstoffsubstituenten erfolgt eine deutliche Hochfeldverschiebung der aromatischen Signale. Das ist auch bei der Dehalogenierung der Fall, allerdings wird das ABX-System in ein AB-System umgewandelt (**192d**).

Im Einklang mit den Ergebnissen von Hartwig konnte gezeigt werden, dass die Reaktion sehr sensibel auf Spuren von Wasser und wahrscheinlich Sauerstoff reagiert. Nur durch die Verwendung von elektronenreichen Aromaten und Handhabung der Reagenzien in einer Glovebox konnte eine quantitative Umsetzung erreicht werden.

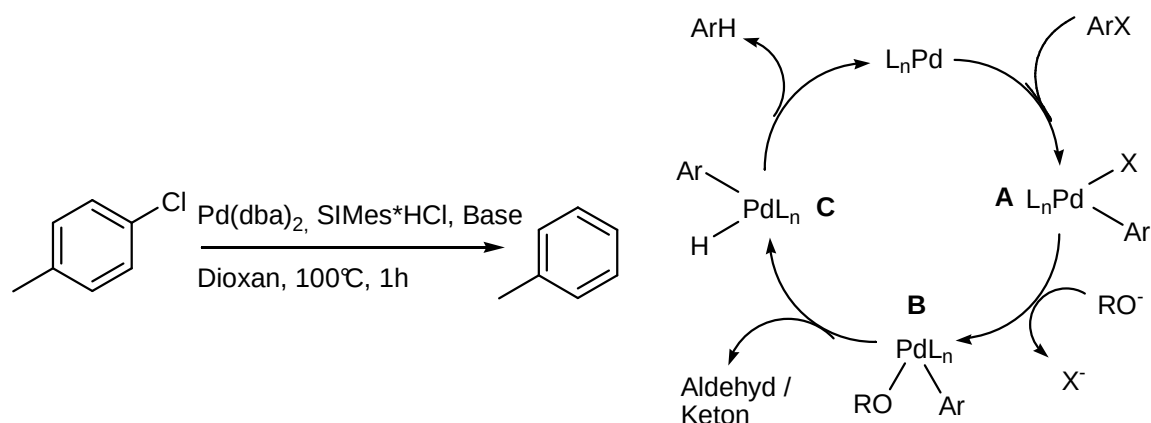


Abbildung 4.23 **Möglicher Katalysator-vermittelter Dehalogenierungsmechanismus**

Die Dehalogenierung wurde sowohl von Hartwig als auch von Nolan als Nebenreaktion bei Pd-katalysierten Reaktionen beobachtet. Nach einigen Testreihen mit 4-Chlortoluol und verschiedenen Katalysatoren, Liganden und Basen, kamen sie zu dem Schluss, dass es sich hierbei um eine Eliminierung des β -ständigen Wasserstoffatoms der Base (KOMe) vom Pd-Komplex **B** als Formaldehyd und KX handelt,¹²⁸ der postulierte Mechanismus ist in Abb. 4.23, S. 69 dargestellt.

Tabelle 4.9 **Von Nolan eingesetzte Basen und die Ausbeute an dehalogeniertem Aromaten**

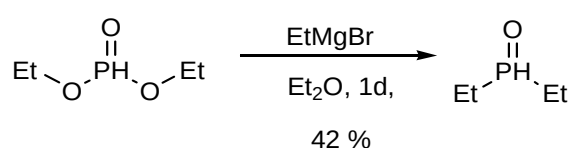
	Base	Ausbeute
1	KOMe	96%
2	<i>sec</i> -BuOH/NaOH	60%
3	KO ^t Bu	5%
4	NaOH	0%

Anorganische Basen sowie Basen ohne β -ständige Wasserstoffatome (Tabelle 4.9) katalysierten die Dehalogenierung nicht oder nur in sehr geringen Ausmaß. Die Tatsache,

dass es auch bei der Verwendung von KO^tBu zu Dehalogenierung kam, zeigt jedoch, dass auch noch ein anderer, katalysatorunabhängiger Mechanismus involviert ist.¹²⁹

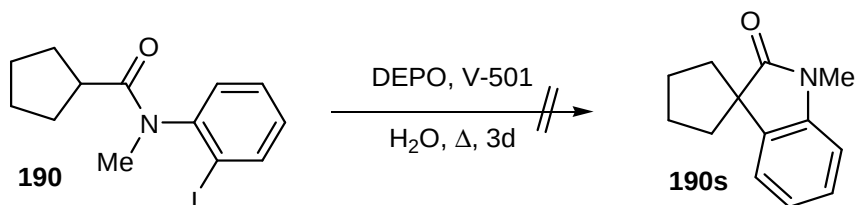
Alternativ wurde versucht, die Cyclisierung radikalisch mit Diethylphosphinoxid (DEPO) und dem wasserlöslichen Radikalstarter V-501 einzuleiten. Die Methode wurde von Khan und Murphy beschrieben,¹³⁰ die damit eine Reihe von Iod-Anilinen umsetzen konnten.

DEPO wird aus dem käuflich erwerblichen Diethylphosphit hergestellt¹³¹ und kann nach einer wässrigen basischen Aufarbeitung und Destillation mit 42% Ausbeute erhalten werden.



Schema 4.28 Die Darstellung von DEPO gelang mit 42-prozentiger Ausbeute

Trotz wiederholten Versuchs cyclisierte das Cyclopentancarbonsäurederivat **190** nicht unter den in der Literatur angegebenen Bedingungen und konnte vollständig aus dem Reaktionsgemisch reisoliert werden.

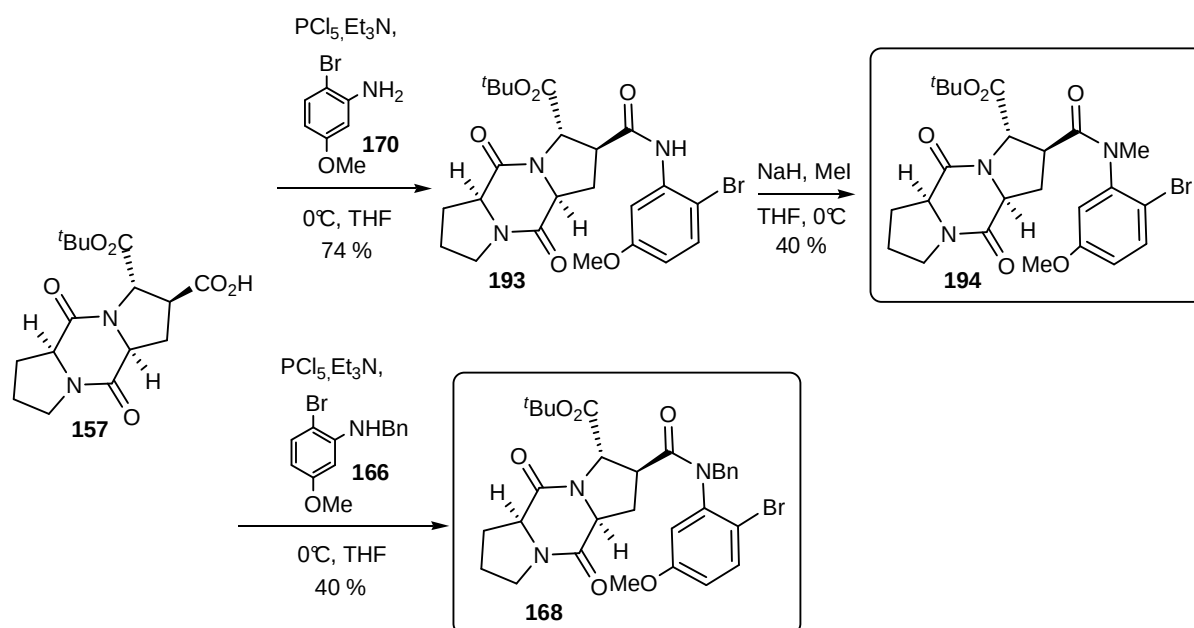


Schema 4.29 Nach der Reaktion mit DEPO konnte das Edukt **191** vollständig reisoliert werden.

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen für die *N*-methylierten Modellverbindungen **190** - **192** ergab $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2/\text{NaO}^t\text{Bu}$ in Dioxan als bestes Katalysator/Base-System. Dabei erwiesen sich die Verwendung von selbst hergestelltem NaO^tBu und die Handhabung der Reagenzien in der Glovebox als essentiell. Unter den verschiedenen getesteten Aromaten reagierten bromhaltige, elektronenreiche Verbindungen mit den wenigsten Nebenprodukten.

4.4.3 Umsetzung von Diketopiperazin-basierten Substraten

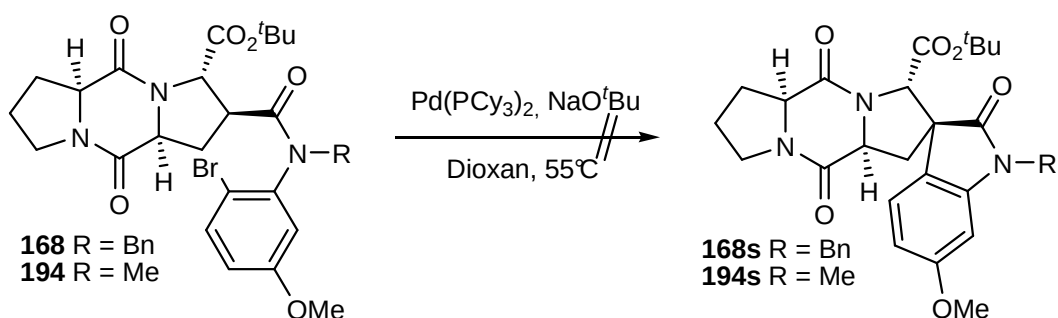
Nachdem gezeigt wurde, dass sich Bromanisidine mit guten Ausbeuten mit $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ und NaO^tBu umsetzen lassen und sauberer reagieren als gekuppelte Iodaniline, wurden zunächst die beiden Bromanisidin-substituierten, benzylierten und methylierten Diketopiperazine **168** und **194** hergestellt.



Schema 4.30 Darstellung der Cyclisierungsprecursor **168** und **194**

Die Kupplung der Bromanisidine **166** und **170** an die freie Carbonsäure gelang mit der Säurechlorid-Methode in guten Ausbeuten für das freie Anilin **170** und in mittleren Ausbeuten für das benzylierte Derivat **166**. Hier ist wahrscheinlich die stärkere sterische Hinderung des Anilins ausschlaggebend gegenüber einer erhöhten Nukleophilie aufgrund des Substituenten.

Mit den beiden Substraten **168** und **194** wurde die Umsetzung unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie in Kap. 4.4.2 beschrieben wiederholt (Schema. 4.31). Nach der Reaktion wurde jedoch ein Substanzgemisch erhalten, das nicht weiter charakterisiert werden konnte.



Schema 4.31 Umsetzung von Precursor auf Diketopiperazinbasis mit $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$

Aufgrund des Fehlens der ^tBu -Estergruppe und der Unlöslichkeit des Gemisches wird angenommen, dass es sich um die Dicarbonsäure **195** handelt. Die Signale im aromatischen Bereich passen zu den methylierten bzw. benzylierten und debromierten Anisidinen **166d** und **170d**.

Vermutlich findet ein intramolekularer Angriff des intermediär entstehenden Enolats **196** an den Ester statt. Das entstehende Lacton kann unter den stark basischen Reaktionsbedingungen zur Dicarbonsäure **195** gespalten werden (s. Abb. 4.24).

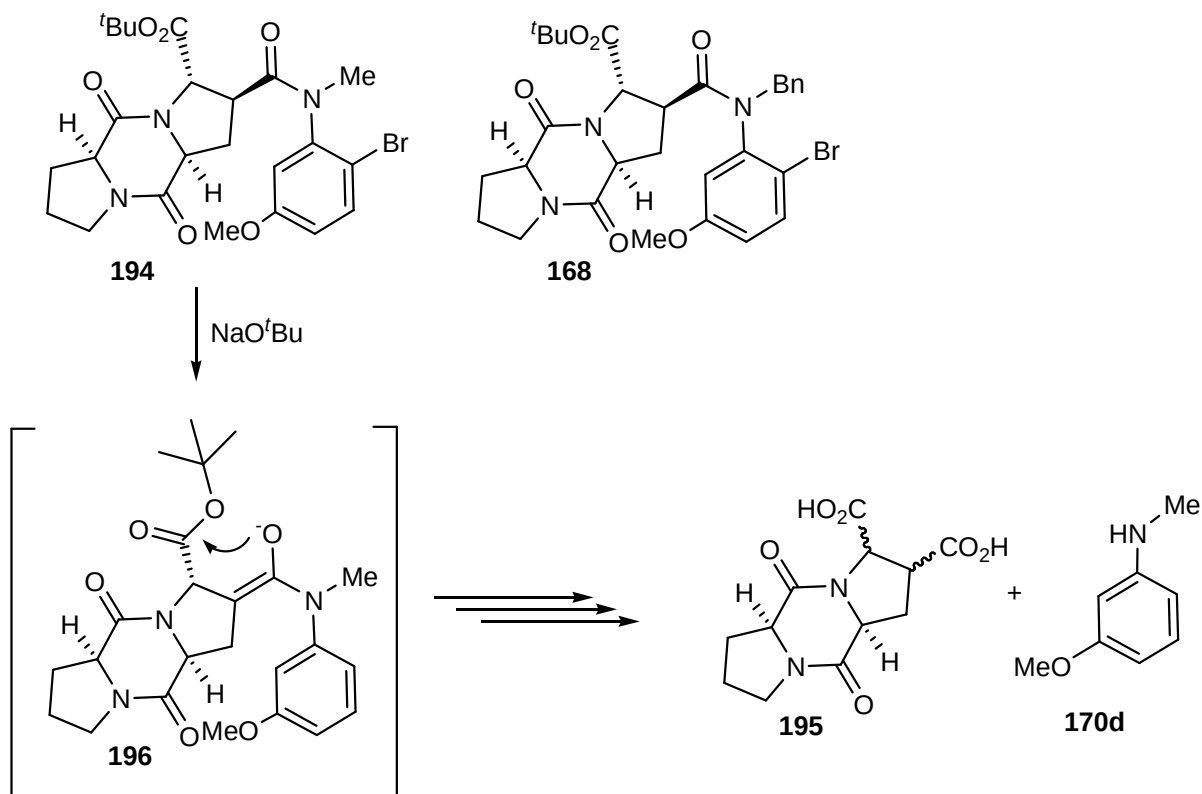
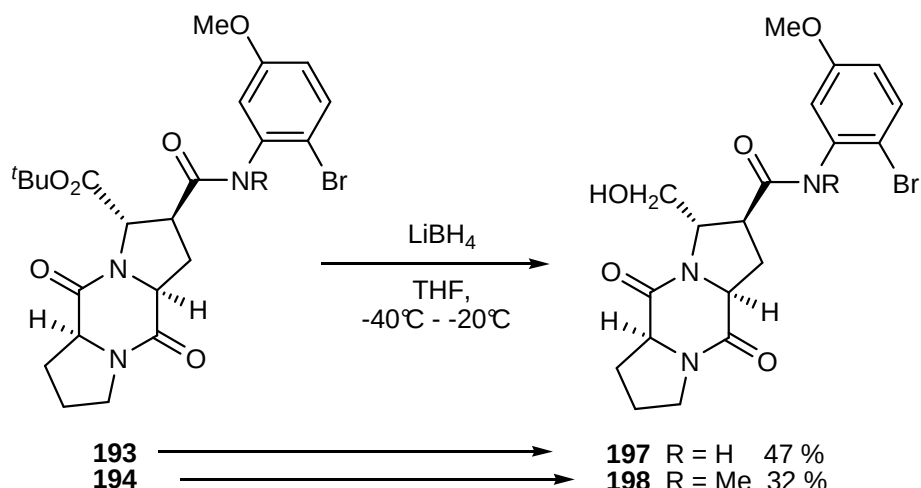


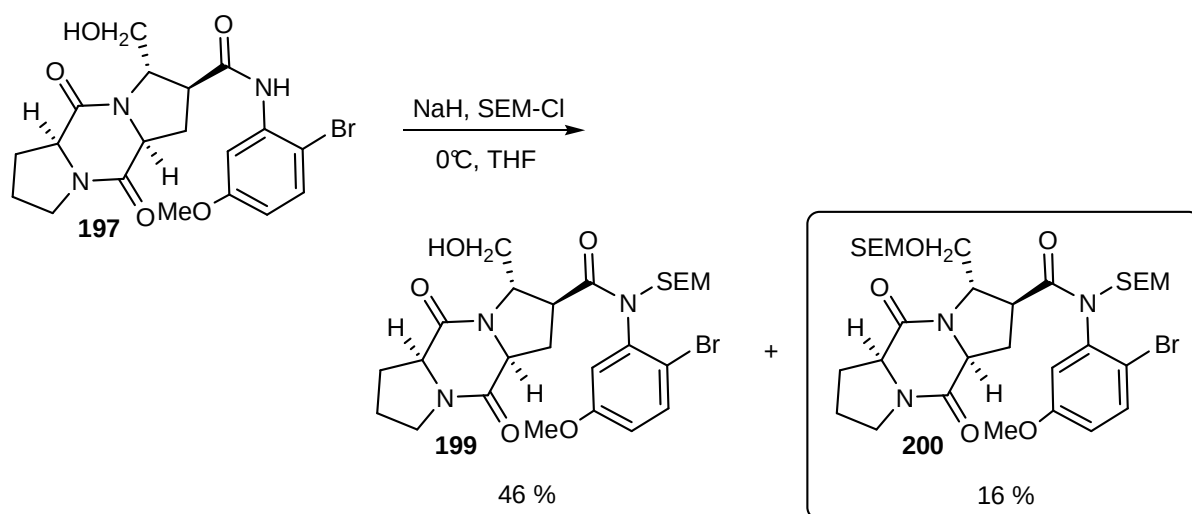
Abbildung 4.24 Produkte der Umsetzung der Diketopiperazin-Precursor **194** und **168**

Um das Vorhandensein einer elektrophilen Position in direkter Nachbarschaft zu der Amidgruppe zu vermeiden, wurde der ^tBu-Ester zum Alkohol reduziert und mit SEM-Cl als Ether geschützt. Nach der Reduktion des sekundären Amids **193** mit LiBH₄ im Kryostaten konnten 47% des Alkohols **197** isoliert werden.



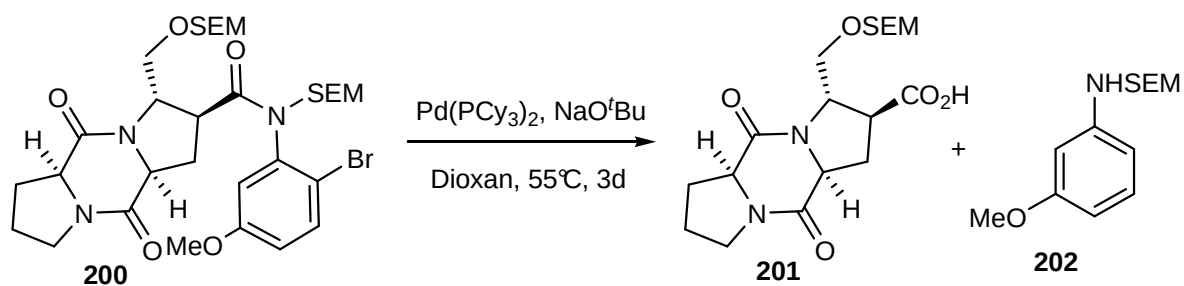
Schema 4.32 Reduktion des ^tBu-Esters an sekundären und tertiären Aniliden

Des Weiteren zeigte sich überraschenderweise eine höhere Stabilität des sekundären Anilids **193** gegenüber dem tertiären Anilid **194**, nach dessen Umsetzung nur 32% des Alkohols **198** isoliert werden konnten. Die erwartete höhere Stabilität von bromierten Aromaten gegen eine Dehalogenierung bestätigte sich ebenfalls nicht; die Ausbeuten waren vergleichbar mit denen des iodierten Aromaten. Die SEM-Schätzung der freien NH-Gruppe mit 3 Äquivalenten SEM-Chlorid führte zu **199** in 46-prozentiger Ausbeute. Als Nebenprodukt dieser Reaktion konnte das doppelt SEM-geschützte Anilid **200** isoliert werden, das als Precursor für die nachfolgende Spirocyclisierung mit Pd(PCy₃)₂ und NaO^tBu genutzt wurde.



Schema 4.33 Darstellung von SEM-geschützten Aniliden mit freier (**199**) und veretherter (**200**) Alkoholfunktion

Nach der Reaktion des Ethers **200** mit $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ und NaO^tBu konnten die Carbonsäure **201** und das Anisidin **202** sauber isoliert und charakterisiert werden.



Schema 4.34 Produkte der Umsetzung des Diketopiperazins **200**

Um den möglicherweise störenden Einfluss von benachbarten Heteroatomen zu umgehen, kann die geplante Syntheseroute auch dahingehend umgekehrt werden, dass zunächst die Olefinierungsreaktion erfolgt und dann die Arylierung an **204**. Um eine Nebenreaktion der Doppelbindung zu vermeiden, muss **204** vor der Arylierung hydriert werden, wodurch man zu gesättigten Spirotryprostatin-Derivate wie **203** gelangen würde.

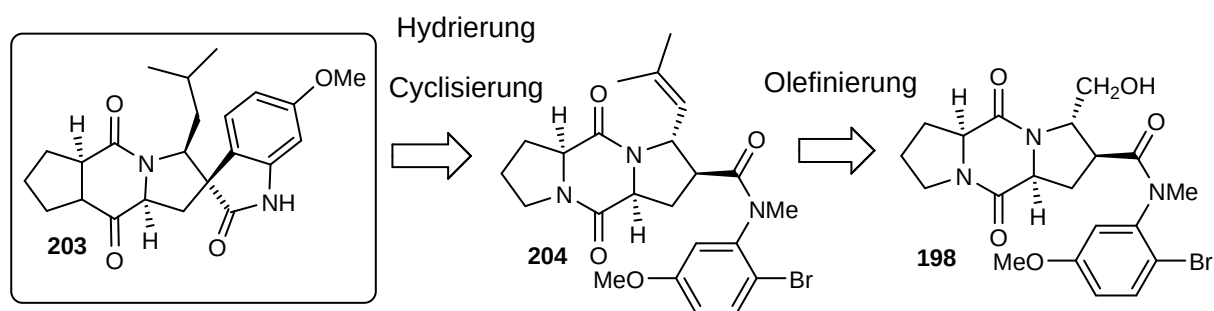
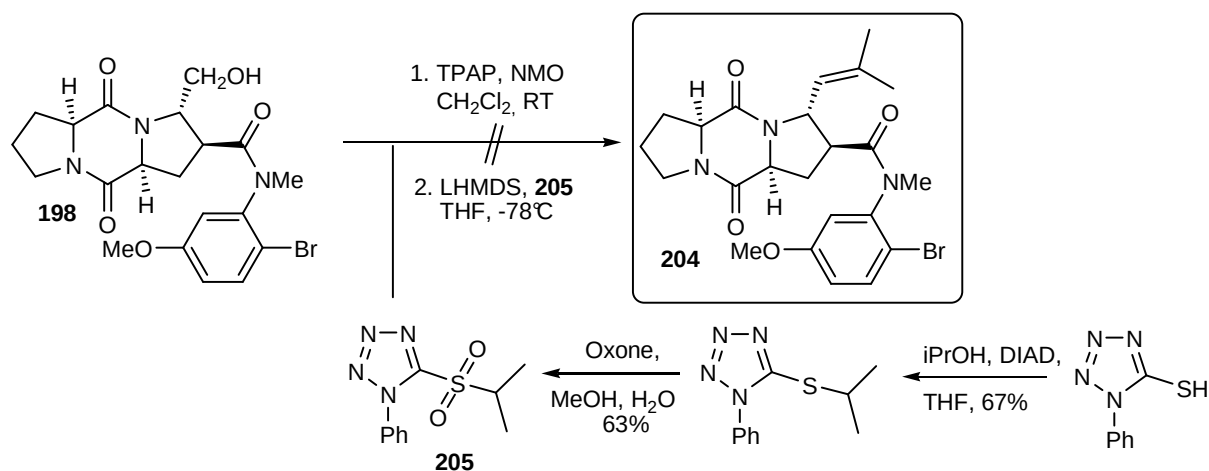


Abbildung 4.25 Retrosyntheschema für die Darstellung gesättigter Spirotryprostatine

Obwohl es zur Einführung der Isopropyliden-Einheit in der Literatur mehrere Ansätze gibt, ist ausgehend von unserer Syntheseroute nur eine Olefinierungsreaktion mit dem zum Aldehyd oxidierten Alkohol aus der Reduktion des ^tBu-Ester sinnvoll.

Über die schwierige Darstellung eines Aldehyds an dieser Position wurde schon von mehreren Arbeitsgruppen berichtet. Danishefsky und Edmondson¹³² berichteten ebenfalls über Probleme bei der Darstellung des Aldehyds an ähnlichen Substraten. Sie konnten „nur geringe Mengen des racemisierten Aldehyds isolieren, der sich zudem als völlig resistent gegenüber allen Olefinierungsreaktion“ erwies.

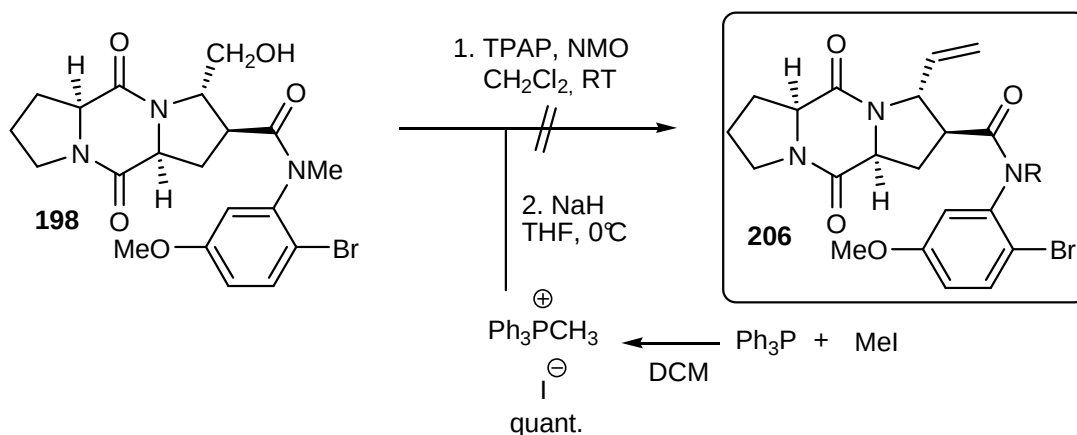


Schema 4.35 Die Julia-Kociensky-Olefinierung scheiterte an unserem Substrat

In der von Marti und Carreira¹³³ publizierten Synthese gelang die Darstellung des Aldehyds durch eine Bleiacetat-Spaltung mit anschließender Julia-Kociensky-Olefinierung. Für die Übertragung dieser Reaktion auf die hier verwendeten Diketopiperazin-Derivate wurde zunächst der Alkohol **198** mittels TPAP/NMO zum Aldehyd oxidiert und das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung mit 5-(Isopropylsulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol **205** umgesetzt.

Nach der Aufarbeitung konnte das Produkt zwar massenspektrometrisch nachgewiesen werden, die Isolierung aus dem komplexen Substanzgemisch gelang jedoch nicht.

Ebenso scheiterte die Methylenierung über eine Wittig-Reaktion (Abb. 4.36).



Schema 4.36 Versuchte Wittig-Reaktion

Die Frage nach der Kompatibilität der übrigen Funktionalitäten des Substrates soll durch den Entwurf komplexerer Modellverbindungen **XII** geklärt werden. Dabei sollten vor allen Dingen die Substituenten am Stickstoff (Pg), der Einfluss von Heteroatomen (Y) und benachbarten Carbonylgruppen (R¹) untersucht werden.

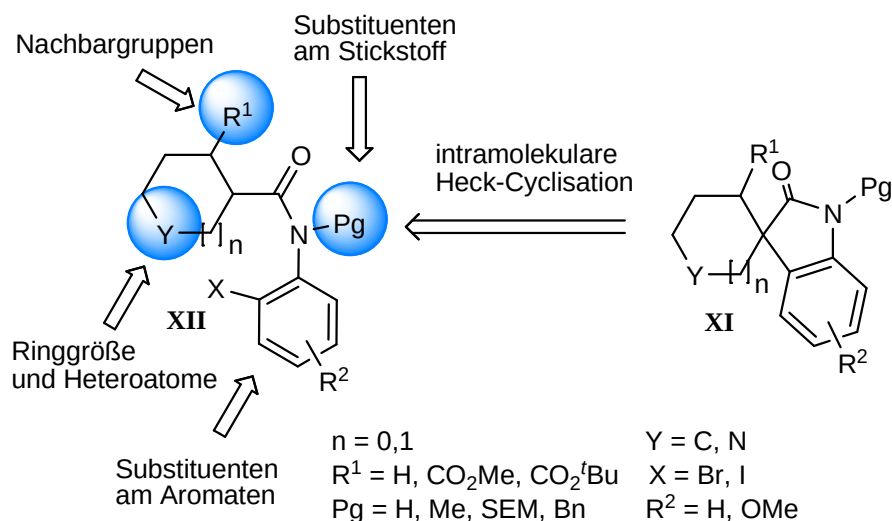
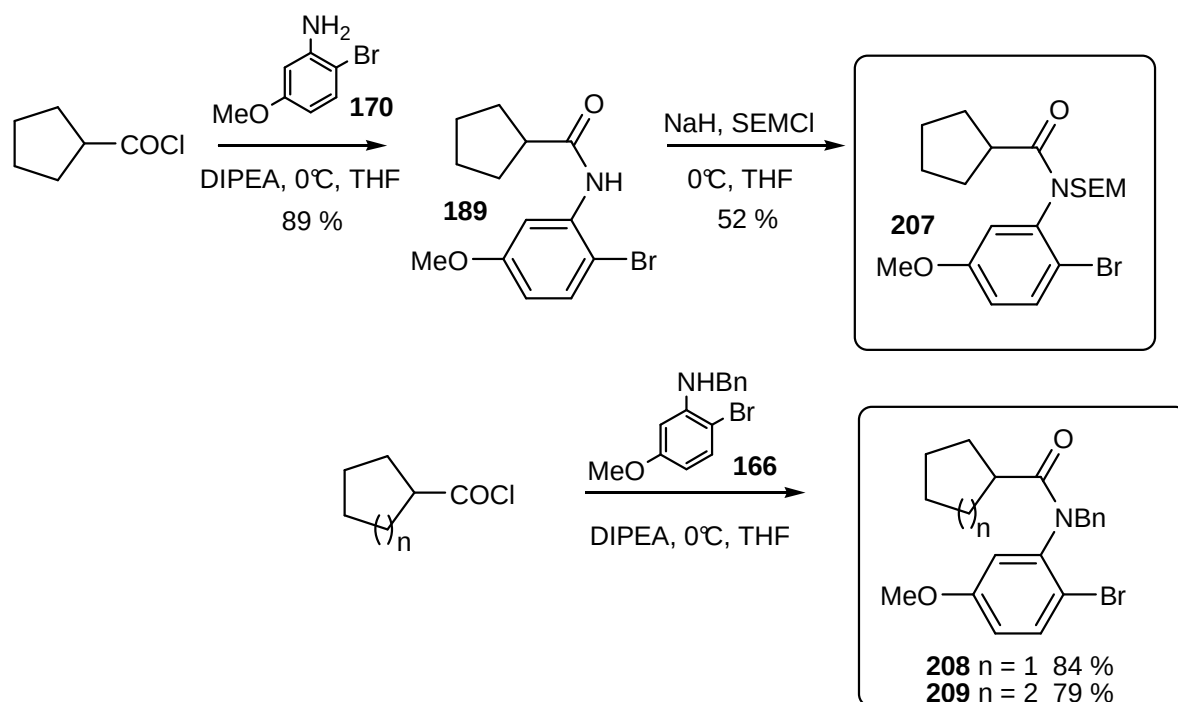


Abbildung 4.26 Geplante Modellverbindungen XII für die Optimierung der α -Arylierung zu Spirooxindolen XI

4.4.4 Untersuchung des Einflusses von Stickstoffsubstituenten auf die α -Arylierung von Amiden

Obwohl in der Literatur eine große Bandbreite von Substraten beschrieben wurde, ist der Einfluss des Substituenten am Amid-Stickstoff kaum untersucht. Für eine Verwendung der Amid- α -Arylierung in der Naturstoffsynthese ist eine Schutzgruppe, die sich nach der Reaktion unter milden Bedingungen abspalten lässt, wünschenswert.

Dazu wurden zunächst an Cyclopentancarbonsäurederivaten Benzyl- und Trimethylsilyl-ethoxymethyl-(SEM)-gruppen eingeführt, die hinreichend basenstabil sind, sich aber hydrogenolytisch oder sauer wieder abspalten lassen. Die SEM-Schutzgruppe konnte mit 52-prozentiger Ausbeute eingeführt werden. Die direkte Kupplung des benzylgeschützten Anisidins **166** hingegen ergab die Verbindungen **208** und **209** in 84- und 79-prozentiger Ausbeute.

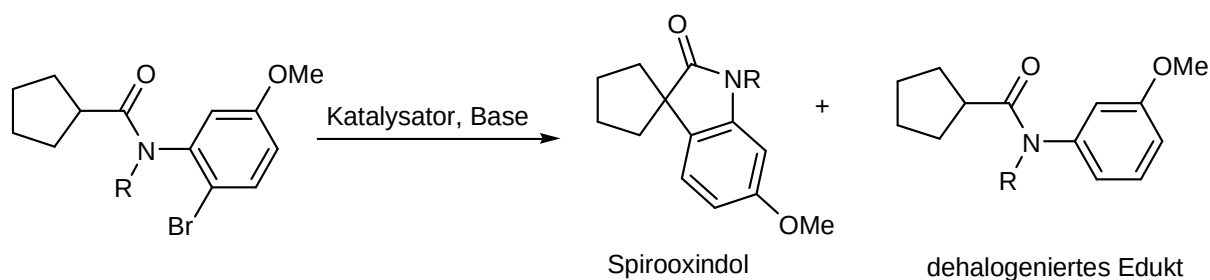


Schema 4.37

Darstellung der Cyclopentancarbonsäure-Derivate **207**, **208** und **209**

Um eine direkte Vergleichbarkeit zu den Ergebnissen der Arylierung der methylierten Derivate **190** - **192** zu erlangen, wurden die Verbindungen **207**, **208** und **209** unter identischen Reaktionsbedingungen mit $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ und NaO^tBu in Dioxan umgesetzt.

Tabelle 4.10 Cyclisierung weiterer Substrate mit $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ und NaO^tBu



Substrat	Katalysator/Base	Reaktionsbedingungen	Ergebnis [s:d:Edukt] in % *
208	$\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$, NaO^tBu	Dioxan, 3 d, 55 °C	80:20:0
208	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, NaO^tBu , PCy_3	Dioxan, 3 d, 55 °C	55:45:0
207	$\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$, NaO^tBu	Dioxan, 3 d, 55 °C	0:77:23
209	$\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$, NaO^tBu	Dioxan, 3 d, 55 °C	4:32:64 **

* Aus dem NMR-Spektrum des Roh-Produktes bestimmt. ** Die Angaben beziehen sich nicht auf die Gesamtausbeute, sondern nur auf das Verhältnis der Produkte.

Überraschenderweise zeigt sich bei dieser Versuchsreihe, dass das von Cyclopentancarbonsäure abgeleitete benzylgeschützte Derivat **208** unter den oben genannten Bedingungen mit guten Ausbeuten cyclisierte (80% mit $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ und 55% mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und PCy_3), während das SEM-geschützte Derivat **207** fast vollständig debromierte und das benzylgeschützte, von Cyclohexancarbonsäure abgeleitete Derivat **209** zu großen Teilen überhaupt nicht reagierte. Zudem traten hier im NMR-Spektrum des Rohproduktes zahlreiche nicht zuzuordnende Nebenprodukte auf. Die Angaben s:d:Edukt sind deswegen nicht absolut, sondern beziehen sich nur auf die Verhältnisse.

Zur Diskussion der elektronischen und eventuell konformativen Unterschiede und ihren Einfluss auf den Reaktionsverlauf wurden die Modellverbindungen **207**, **208** und **209** NMR-spektroskopisch untersucht. Die beiden *syn*- und *anti*-Rotationsisomerenⁱⁱⁱ des SEM-geschützten Amids **207**, die in Abb. 4.27 abgebildet sind, können im NMR-Spektrum bei Raumtemperatur unterschieden werden. Da die ^1H -Signale überlagern, wurde das Rotationsisomerenverhältnis für diese Verbindung durch ein invers-gated-entkoppeltes ^{13}C -Spektrum bestimmt.

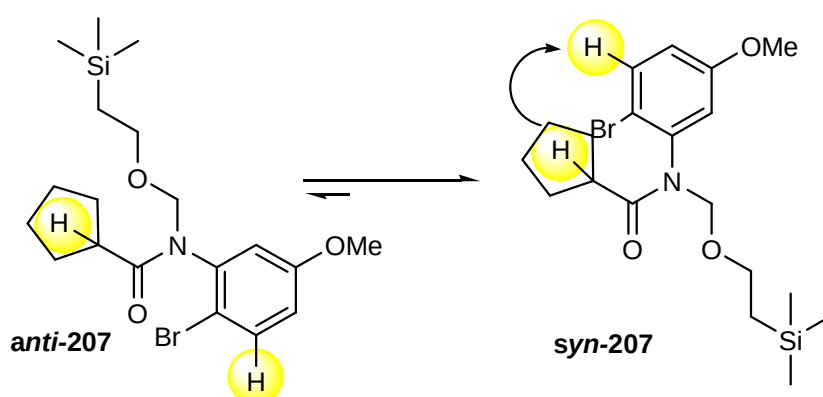


Abbildung 4.27 Der Aromat und der Cyclopentanring von **207** liegen überwiegend *syn*-ständig vor (rechts). Die für das NOESY-Spektrum relevanten Protonen sind hervorgehoben.

Die Zuordnung der NOESY-Signale ergab ein Rotamerenverhältnis von 80:20 für das Rotamer mit einem zu dem Cyclopentanring *syn*-ständigen Aromaten gegenüber dem *anti*-Isomer. Dass es sich tatsächlich um Rotationsisomere handelt, konnte durch das Vorliegen von Austauschsignalen bewiesen werden. Das *anti*-Rotamer des benzylgeschützten Derivats **208** liegt in sehr viel geringerem Verhältnis vor: aus dem ^1H -NMR-Spektrum wurde 98:2 bestimmt, für das methylierte Derivat 97:3. Von zwei Strukturen konnten zusätzlich Röntgenkristallstrukturen aufgenommen werden (Abb. 4.28), die das Vorliegen einer *syn*-Anordnung in methylierten (links, **191**) und benzylierten Derivaten (rechts, **209**) bestätigen.

ⁱⁱⁱ In der Literatur ist oft die Bezeichnungen *E/Z*- für Amid-Rotamere gebräuchlich. Da es sich nur um partielle Doppelbindungen handelt, werden hier die von der IUPAC empfohlenen Bezeichnungen *syn* und *anti* verwendet.

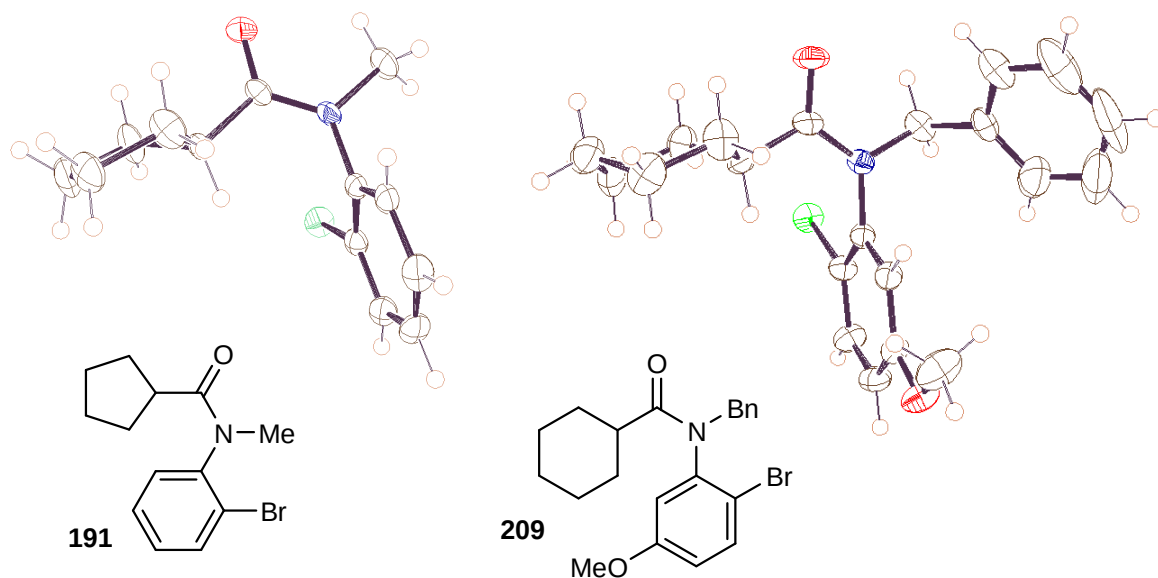
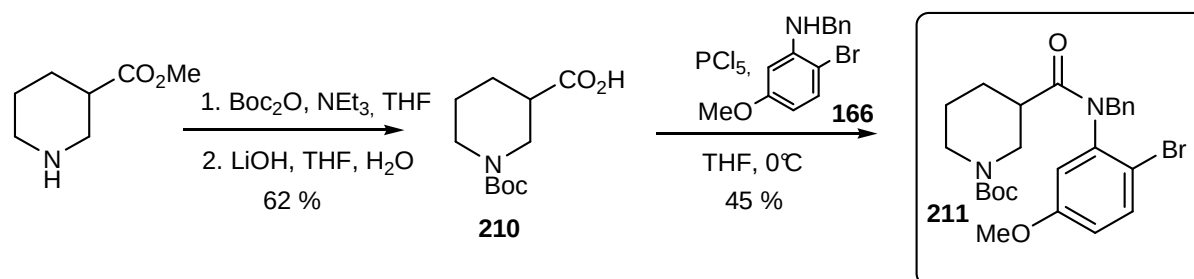


Abbildung 4.28 Röntgenkristallstrukturen von 191 und 209

Die bevorzugte Debromierung kann demnach nur zum Teil konformationsbedingte Ursachen haben. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die hohe Azidität der N,O-aminalständigen Protonen in **207** und die daraus resultierende basenvermittelte Iminbildung, die an dieser Stelle ebenfalls zu Nebenreaktionen führen kann.

4.4.5 Untersuchung des Effekts von Heteroatomen und Nachbargruppen auf die α -Arylierung von Amiden

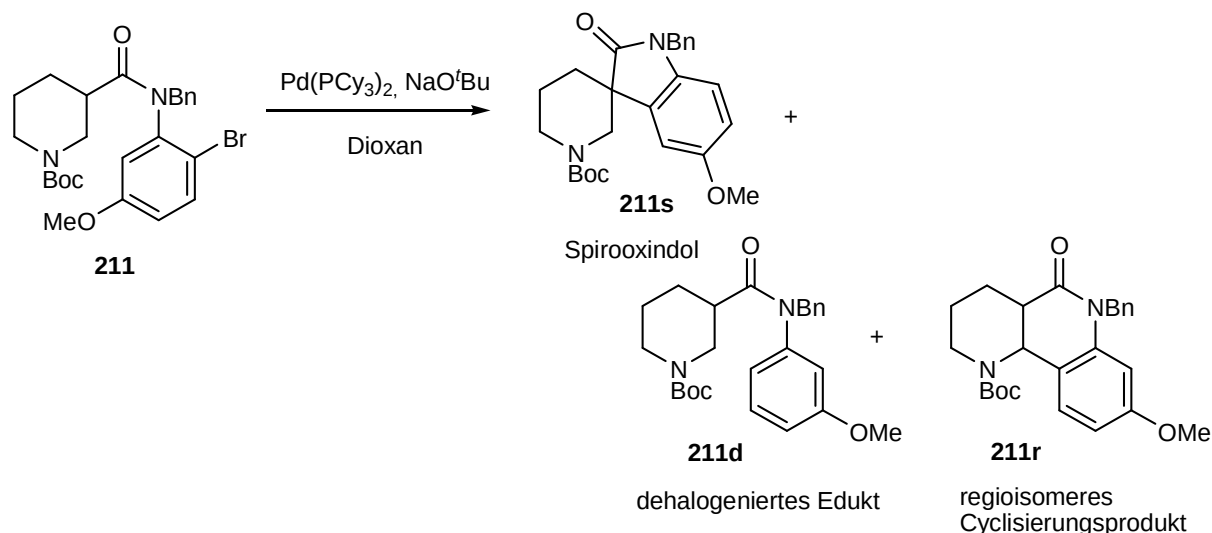
Andere interessante Modellverbindungen sind Nipecotinsäurederivate und Cyclohexandicarbonsäure-Derivate, an denen der Einfluß azider Protonen und Nachbargruppen auf die Regio- und Stereoselektivität der Reaktion untersucht werden kann. Die racemischen Nipecotinsäurederivate wurden ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Nipecotinsäuremethylester hergestellt.



Schema 4.38 **Darstellung des Nipecotinsäure-Derivates 211**

Nach der *N*-Boc-Schützung (Schritt 1 in Schema 4.38) und Verseifung mit LiOH (Schritt 2) konnte die Nipecotinsäure **210** in 62-prozentiger Ausbeute erhalten werden. Eine Kupplung mit dem benzylierten Anisidin **166** ergab 45% des Cyclisierungsvorläufers **211**. Die Arylierung wurde ebenfalls mit Pd(PCy₃)₂ und NaO^tBu in Dioxan durchgeführt (Tabelle 4.11).

Die Cyclisierung von Verbindung **211** ergab bei 55 °C ein Verhältnis der Produkte von 31% cyclisiertem Produkt **211s** zu 38% dehalogeniertem Edukt **211d** (Tabelle 4.11, S. 84, Zeile 3). Es konnten keine zusätzlichen Nebenprodukte detektiert werden. Das Fehlen des regioisomeren Cyclisierungsproduktes **211r** lässt den Schluss zu, dass bei der Spirocyclisierung der entstehende Fünfring stark begünstigt gegenüber einem ebenfalls möglichen Sechsring **211r** ist und dass im Carbonsäurerest des Amids enthaltene Heteroatome und α -acide Protonen keinen störenden Einfluss auf die Reaktion haben. Gleichzeitig ist bemerkenswert, dass die Nipecotinsäure **211** unter diesen Reaktionsbedingungen besser cyclisiert (31%) als der unsubstituierte Sechsring **209** (4%).

Tabelle 4.11 Umsetzung des Nipecotinsäurederivates **211** bei verschiedenen Temperaturen


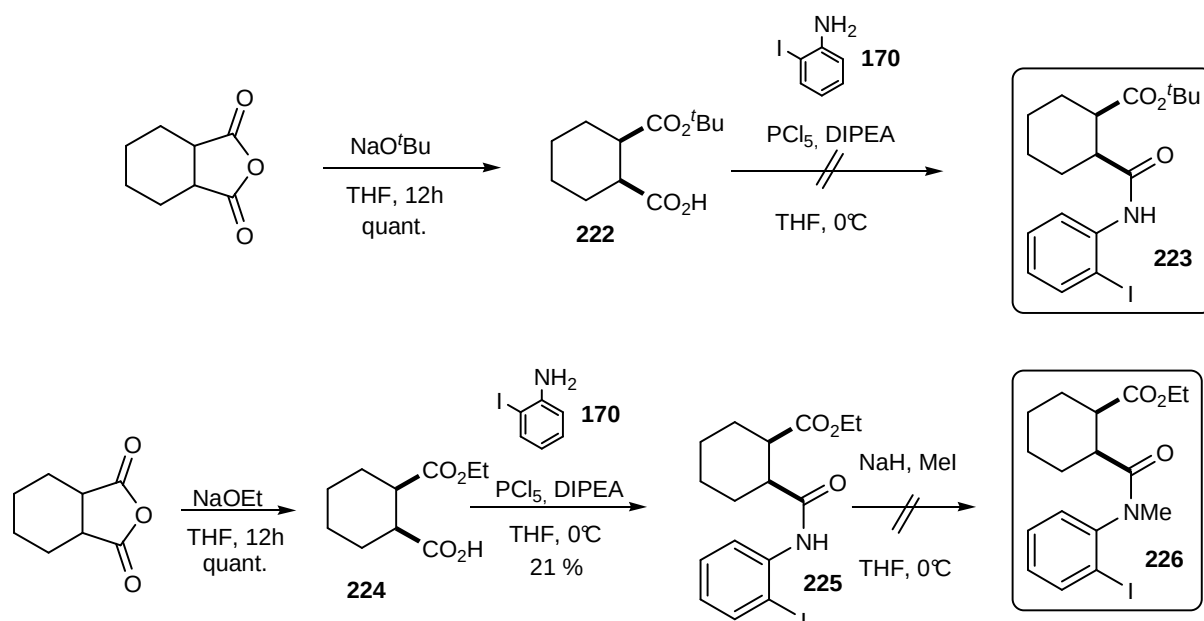
Reaktionsbedingungen	Ergebnis [211s:211d:211r] in%*
Dioxan, 3 d, 30 °C	11:37:52 :0
Dioxan, 3 d, 45 °C	15:36:49 :0
Dioxan, 3 d, 55 °C	31:38:31 :0
Dioxan, 3 d, 70 °C	4:25:71 :0

* aus dem NMR-Spektrum des Rohprodukts bestimmt

Um die Auswirkung verschiedener Temperaturen auf die Produktverhältnisse zu überprüfen, wurde die Reaktion unter gleichen Bedingungen bei 30, 45 und 70 °C durchgeführt. Bei den unterschiedlichen Temperaturen veränderte sich der Anteil an spirocyclisiertem Produkt **211s** von 11% bei 30 °C bis zu einem Maximum von 31% bei 55 °C und an Edukt, während der Anteil des dehalogenierten Eduktes **211d** bei einem Reaktionsabbruch nach 3 d fast gleich war. Das ist ein Indiz dafür, dass die Debromierung in diesem Fall ein katalysatorunabhängiger und konzentrationsunabhängiger Prozess 0. Ordnung ist.

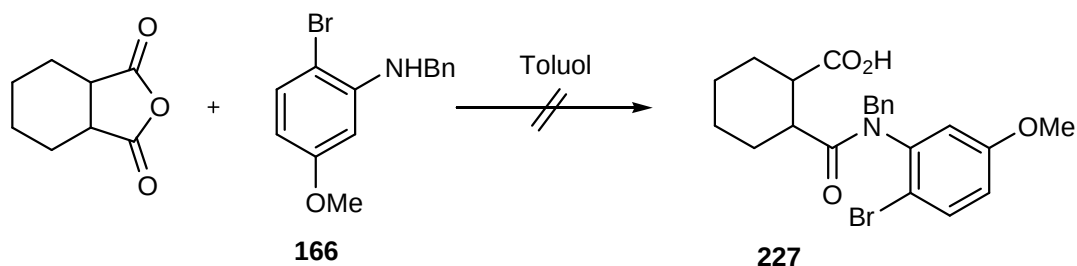
Die Darstellung eines disubstituierten Sechsrings mit definierter Stereochemie schien am einfachsten über die Ringöffnung von Cyclohexandicarbonsäureanhydrid mit einem Alkoholat zum Monoester und anschließender Kupplung mit einem Anilin. Das Rühren der

Verbindung in THF mit NaO^tBu bei rt (Schema 4.39) ergab quantitativ den α -Carbonsäure-^tBu-Ester **222**. Bei der PCl₅-Kupplung des Anisidins **170** erwies sich dieser als wenig säurestabil und wurde vollständig abgespalten. Auf gleichem Wege konnte das Cyclohexandicarbonsäureanhydrid quantitativ zum Ethylester **224** umgesetzt werden. Die Kupplung mit **170** verlief jedoch nur mit 21% Ausbeute und ergab ein isomerisiertes Produkt, das nicht zu Zielverbindung **226** umgesetzt werden konnte.



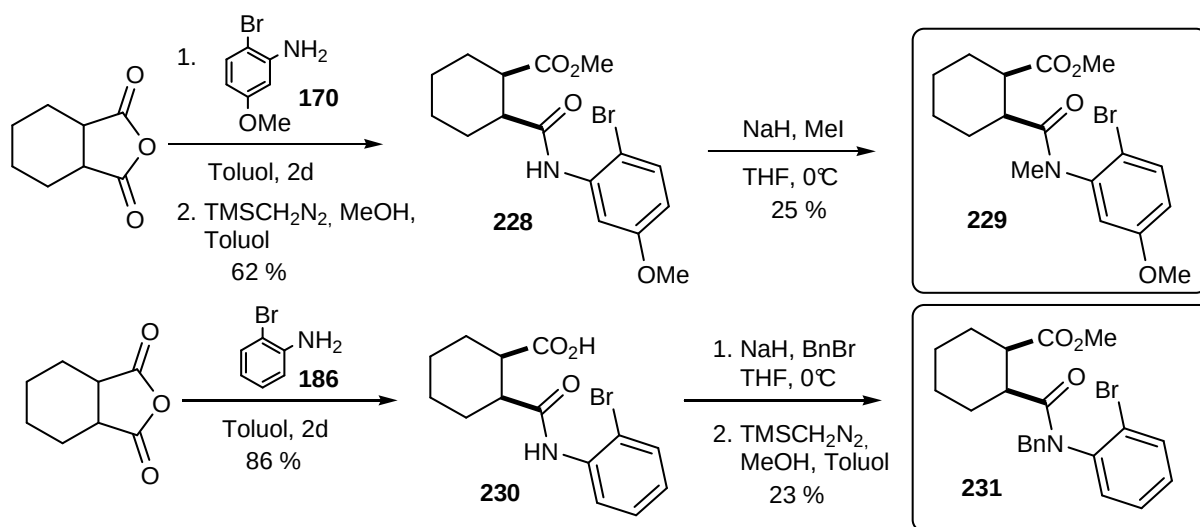
Schema 4.39 Versuch der Darstellung auf Cyclohexandicarbonsäuren basierender Anilide

Bei der Umkehrung dieser Reihenfolge, eine Ringöffnung durch das Anilin und die Veresterung als zweite Stufe (Schema 4.41, S. 86), fällt beim Rühren beider Komponenten in Toluol das Produkt als farbloser Feststoff aus der Reaktionslösung aus und kann sauber abfiltriert werden. Das bereits benzylierte Anisidin **166** hingegen konnte mit dem Cyclohexandicarbonsäureanhydrid nicht umgesetzt werden (Schema 4.40).



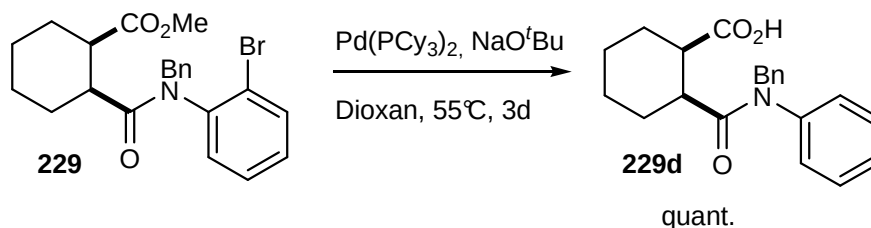
Schema 4.40 Das Cyclohexandicarbonsäureanhydrid konnte nicht mit benzyliertem Anisidin **166** umgesetzt werden.

Das Rohprodukt der Reaktion von Cyclohexandicarbonsäureanhydrid und dem Anisidin **170** wurde mit TMSCH_2N_2 umgesetzt und danach säulenchromatographisch gereinigt. Die Umsetzung des Methylesters **228** mit NaH und MeI ergab nur geringe Mengen eines stark verunreinigtes Produkt **229**. Der Weg über eine Umsetzung der Carbonsäure **230** mit 2 Äquivalenten NaH und Benzylbromid und eine anschließende Veresterung des Rohprodukts mit TMSCH_2N_2 lieferte ebenfalls nur geringe Mengen (23%) des Methylesters **231**, die jedoch nur leicht isomerisiert und damit für eine Spirocyclisierung hinreichend war.



Schema 4.41 Darstellung der auf Cyclohexandicarbonsäure basierenden Anilide

Nach der Umsetzung von **229** konnte die debromierte Verbindung **229d** als einziges Produkt isoliert werden. Der Methylester war ebenfalls unter den Reaktionsbedingungen abgespalten worden.



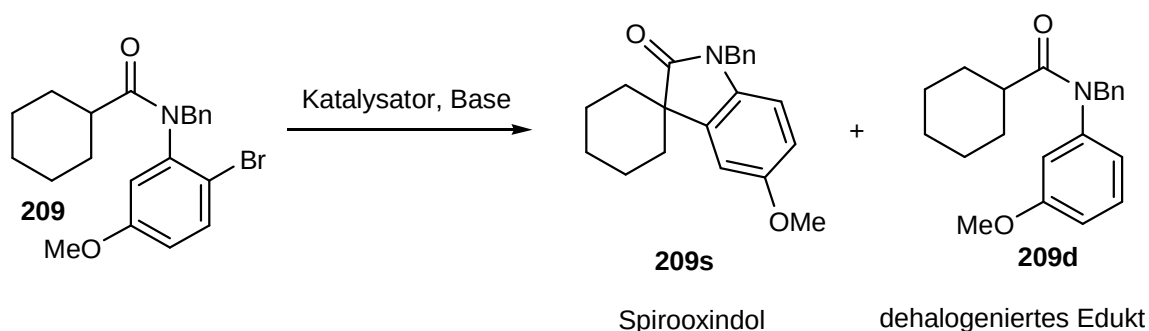
Schema 4.42 Die Cyclohexandicarbonsäure **229** debromierte vollständig

Die zu Beginn der Testreihe optimierten Reaktionsbedingungen eignen sich offenbar nur für ein eingeschränktes Spektrum von Substanzen. Bei der Variation der Stickstoffschutzgruppe oder der Geometrie des Carbonsäurerestes traten Nebenreaktion auf, die eine erneute Optimierung der Reaktionsbedingungen erforderlich machen.

Dazu wurden sowohl die Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur) als auch die Reagenzien (Katalysator) erneut überprüft. Als Substrat für die Untersuchungen wurde der Sechsring **209**, der sich mit Dioxan/Pd(PCy₃)₂ nur zu 4% Produkt umsetzen ließ, gewählt.

Zunächst wurde das Lösungsmittel variiert. Dioxan ist gut wasserlöslich und besitzt in α -Stellung zu den Heteroatomen zwei aktivierte Wasserstoffe und könnte dadurch möglicherweise zu einem Dehalogenierungsmechanismus beitragen, der die Eliminierung eines aziden Protons beinhaltet. Toluol hingegen hat eine geringe Wasserlöslichkeit (470 mg·l⁻¹) und weist keine aciden Protonen auf.

Tabelle 4.12 Umsetzung des Cyclohexancarbonsäure-Derivats **209**



Katalysator/Base	Reaktions-Bedingungen	Ergebnis [209s: 209d: 209] in %*
Pd(PCy ₃) ₂ , NaO ^t Bu	Dioxan, 3 d, 55 °C	4 : 32 : 64*
Pd(PCy ₃) ₂ , NaO ^t Bu	Toluol, 3 d, 55 °C	9 : 8 : 83*
Pd(PCy ₃) ₂ , NaO ^t Bu	Toluol, 12 h, 110 °C	83 : 17 : 0*
<i>i</i> Pr-PEPPSI, NaO ^t Bu	Toluol, 12 h, 110 °C	89 : 11 : 0*

* Verhältnisse aus dem NMR-Spektrum des Rohproduktes bestimmt.

Die Ergebnisse in Tabelle 4.12 zeigen eindeutig, dass bei der Verwendung von Toluol die konkurrierende Dehalogenierung stark unterdrückt wird. Bei gleicher Reaktionstemperatur und –dauer bildeten sich in Dioxan 32% debromiertes Edukt **209d**, in Toluol nur ein Viertel

so viel. Der Umsatz zum Produkt **209s** stagnierte hingegen ebenfalls bei unter zehn Prozent (Zeile 1 und 2). Durch die Erhöhung der Temperatur auf 110 °C wurde der Umsatz trotz einer Verkürzung der Reaktionszeit vervollständigt (Zeile 3), wobei das Verhältnis der Produkte stark zu dem Spirocyclus **209s** verlagert werden konnte. Durch die Verwendung des Isopropyl-PEPPSI-Katalysator-Systems (*i*Pr-PEPPSI) konnte das Verhältnis von Produkt zu Nebenprodukt nochmals auf 89:11 bei gleichzeitig vollständigem Umsatz verbessert werden (Zeile 4).

Exkurs: *N*-Heterocyclische Carbene in der katalysierten α -Arylierung

Der Nutzen von NHC-Liganden für die Übergangsmetallkatalysierte Chemie wurde schon früh erkannt und 1995, 4 Jahre nach der erstmaligen Isolierung von **232** durch Arduengo,¹³⁴ konnte ein di-NHC-Komplex **234** zum ersten Mal von Hermann *et al.* in einer Heck-Olefinierung von 4-Brombenzaldehyd und *n*-Butyl-acrylat verwendet werden.¹³⁵

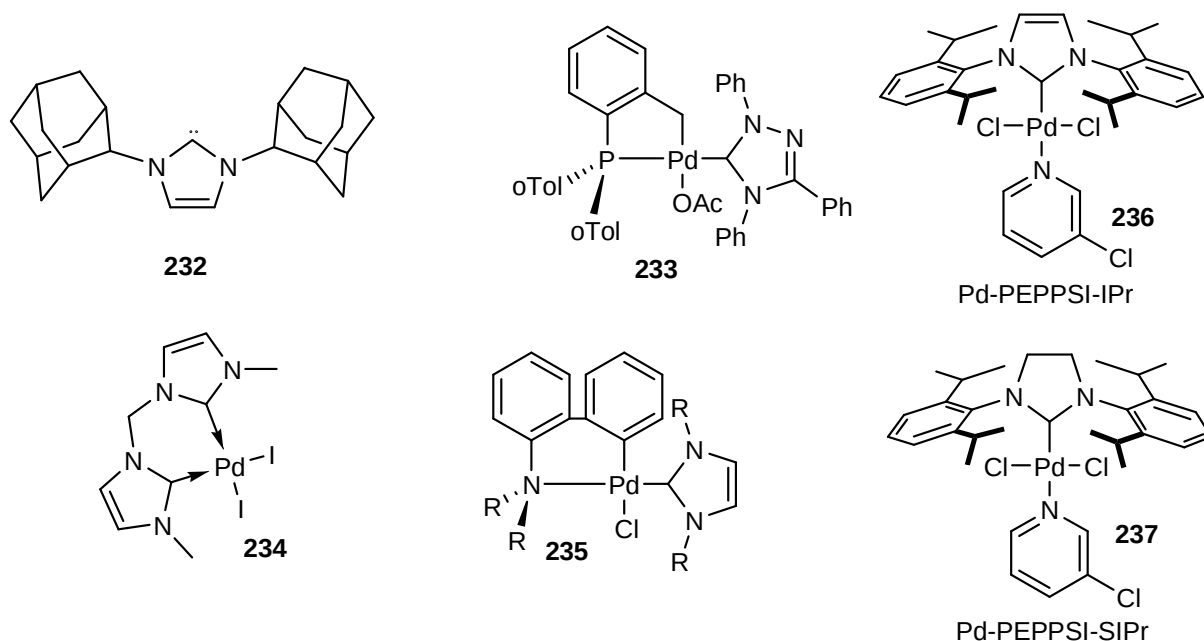


Abbildung 4.29 Auf NHC-Liganden basierende Katalysator-Systeme

In einer intramolekularen α -Arylierung konnten die NHC-Liganden **236** und **237** erstmals 2001 von Lee und Hartwig eingesetzt werden,¹³⁶ die mit Pd(OAc)₂ und NHC-*i*Pr **236** quantitative Ausbeute bei der Umsetzung von α,α -disubstituierten *N*-Methyl-2-Bromo-isopropyliden-aniliden erzielten. Mit den chiralen Terpen-abgeleiteten NHC-Liganden **238** und **239** wurden außerdem substantielle Enantiomerenüberschüsse von 60 – 70% erzielt.

Die Gruppe um Nolan konnte ebenfalls NHC-modifizierte Palladacyclen **235** für die α -Arylierung von Ketonen und der Arylaminierung einsetzen.¹³⁷

Kündig und Marsden setzten 2008 das chirale Imidazolium-Salz **240** als NHC-Ligand mit Enantiomerenüberschüssen >90% für α -Arylierungen ein.¹³⁸

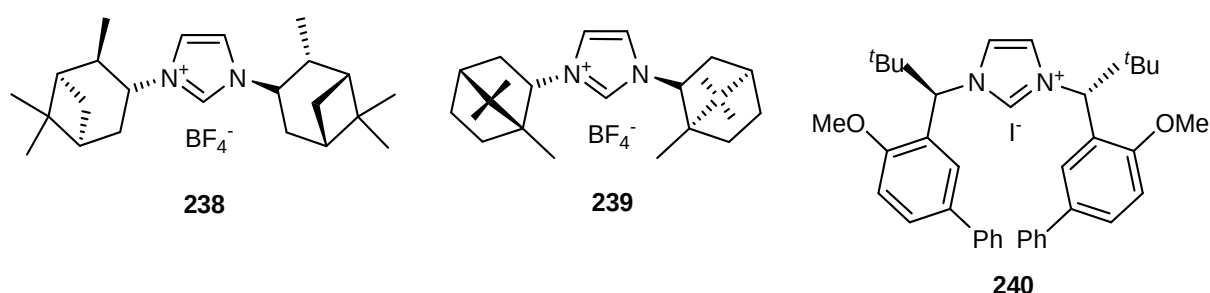
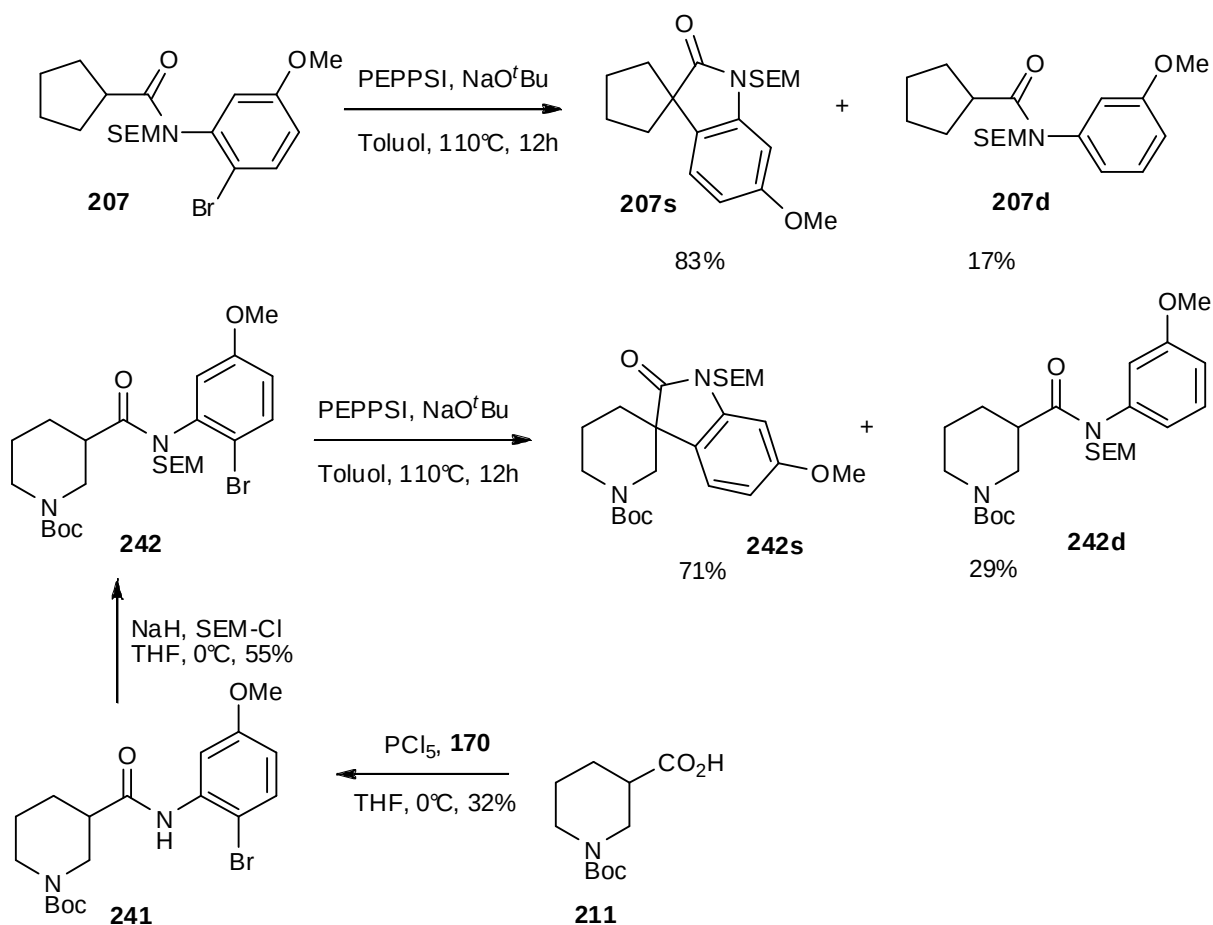


Abbildung 4.30 Chirale NHC-Liganden

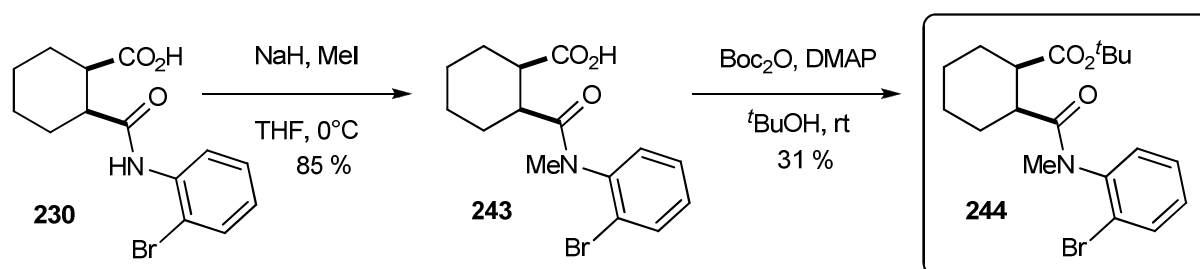
Entscheidend verbessert wurden die NHC-modifizierten Katalysatoren durch die Verwendung von Pyridin und Pyridin-Derivaten als Liganden in Metathese-Reaktionen.¹³⁹ Der Begriff PEPPSI wurde von Organ geprägt, der die Chlorpyridin-Liganden synthetisieren und erfolgreich in Suzuki- und Negishi-Kreuzkupplungen einsetzen konnte.¹⁴⁰ PEPPSI steht für Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilisation and Initiation. Das Chlorpyridin lässt sich bei der Herstellung des Liganden destillativ aus der Reaktionsmischung entfernen, der fertige Komplex ist Luft- und Feuchtigkeitsstabil. Das Chlorpyridin dissoziiert leicht vom Pd(II) -Komplex ab und leitet die Reduktion von Pd(II) zu Pd(0) ein und damit den katalytischen Zyklus ein. Arylierungen von Ketonen mit Arylbromiden, -chloriden, -iodiden und -triflaten wurden von Nolan veröffentlicht.^{141,142}

Die Umsetzung des SEM-geschützten Cyclopentancarbonsäure-derivats **207**, das unter Verwendung von $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ vollständig debromierte, gelang mit *iPr*-PEPPSI/Toluol bei 110 °C mit 83-prozentiger Ausbeute.



Schema 4.43 Umsetzung von **207** und **242**

Auch bei der Umsetzung von Nipicotinsäure-derivate konnte eine erhebliche Verbesserung festgestellt werden. Das SEM-geschützte Derivat **242** cyclisierte mit 71% Ausbeute zu **242s**. Für die ausstehende Untersuchung des Nachbargruppeneffektes α -ständiger Ester wurde die Umsetzung der Cyclohexandicarbonsäurederivate wieder aufgegriffen. Ausgehend von Carbonsäure **230** lieferte die Methylierung 85% der sauberen Verbindung **243**. Durch die Umsetzung mit di-*tert*-Butylcarbonat und DMAP in trockenem *tert*-Butanol konnte der ^tBu-Ester **244** in 31%iger Ausbeute sauber isoliert werden (Schema 4.44).



Schema 4.44 Darstellung des Cyclohexandicarbonsäurederivates 244

Die möglichen diastereomeren spirocyclischen (**244s** und **244s'**) und die diastereomeren tricyclisch-annelierten (**244r** und **244r'**) Ringsysteme der Umsetzung sind in Abb. 4.31 abgebildet. Das Edukt **244** wurde mit *i*Pr-PEPPSI vollständig umgesetzt. Die NMR-spektroskopische Analyse erwies sich als problematisch, da alle Verbindungen einen ähnlichen Signalsatz geben.

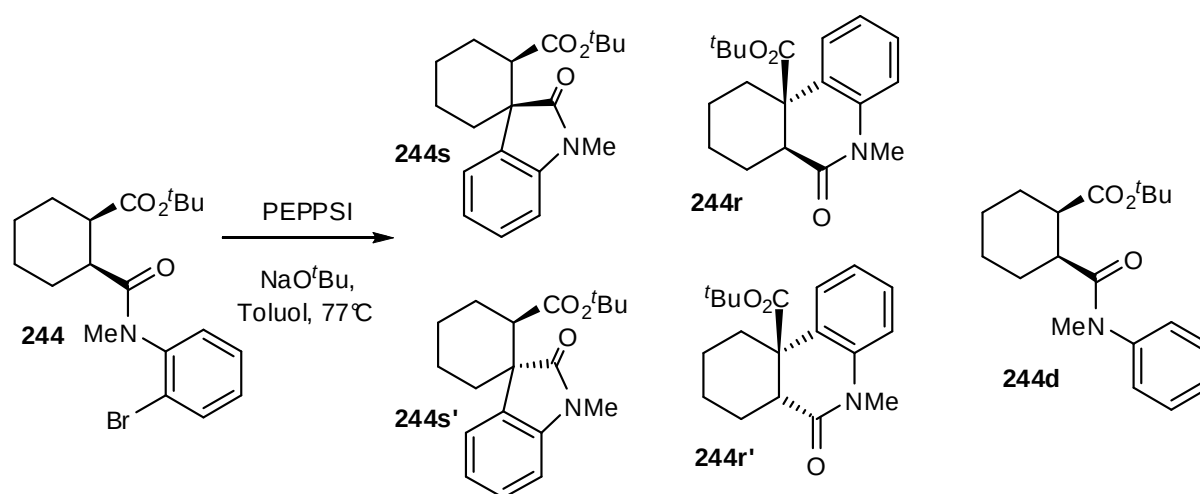


Abbildung 4.31 Mögliches Produktgemisch der Umsetzung von 244

Aus der LCMS-Analytik kann jedoch geschlossen werden, dass sich alle vier Regio- und Stereoisomere **244s**, **244s'**, **244r** und **244r'** sowie das dehalogenierte Produkt **244d** gebildet haben. Nach der chromatographischen Trennung konnten eine Haupt- und eine Minderfraktion sauber isoliert werden. Das ^1H -NMR-Spektrum des Hauptprodukts ist in Abb. 4.32 links gezeigt ist, es handelt sich mit einiger Wahrscheinlichkeit um das erwartete Hauptprodukt **244s**. Die Umsetzung der Nipicotinsäurederivate **211** und **244** hat bereits gezeigt, dass die Bildung eines fünfgliedrigen Spirooxindols **211s/242s** gegenüber einem Sechsring **211r/242r** stark bevorzugt ist. Als Nebenprodukt konnten geringe Mengen einer

anderen Verbindung isoliert werden, die vier stark hochfeldverschobene aromatische Protonen besitzt (Abb. 4.32 rechts). Um welche der Verbindungen es sich handelt, konnte nicht einwandfrei geklärt werden. Aufgrund der ähnlichen Verschiebung des α -Protons ist jedoch das Vorliegen des spirocyclischen Minderdiastereomers **244s'** wahrscheinlich.

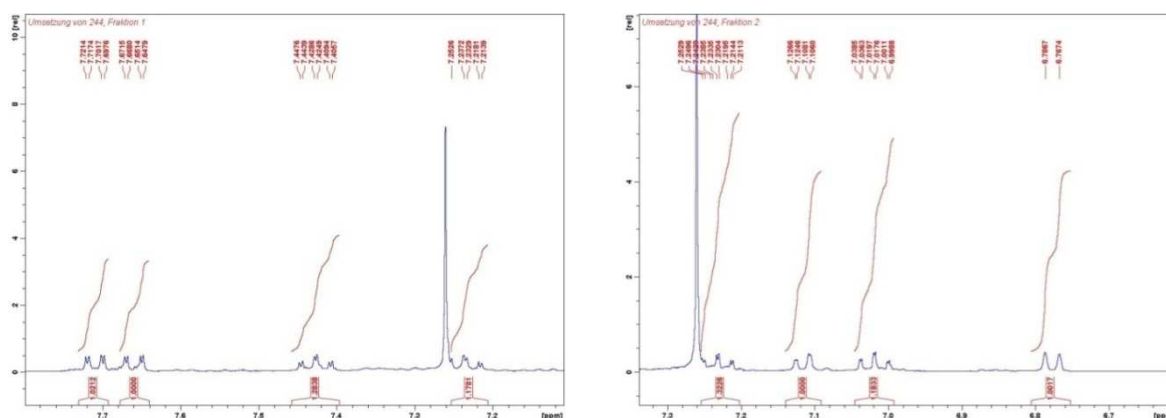
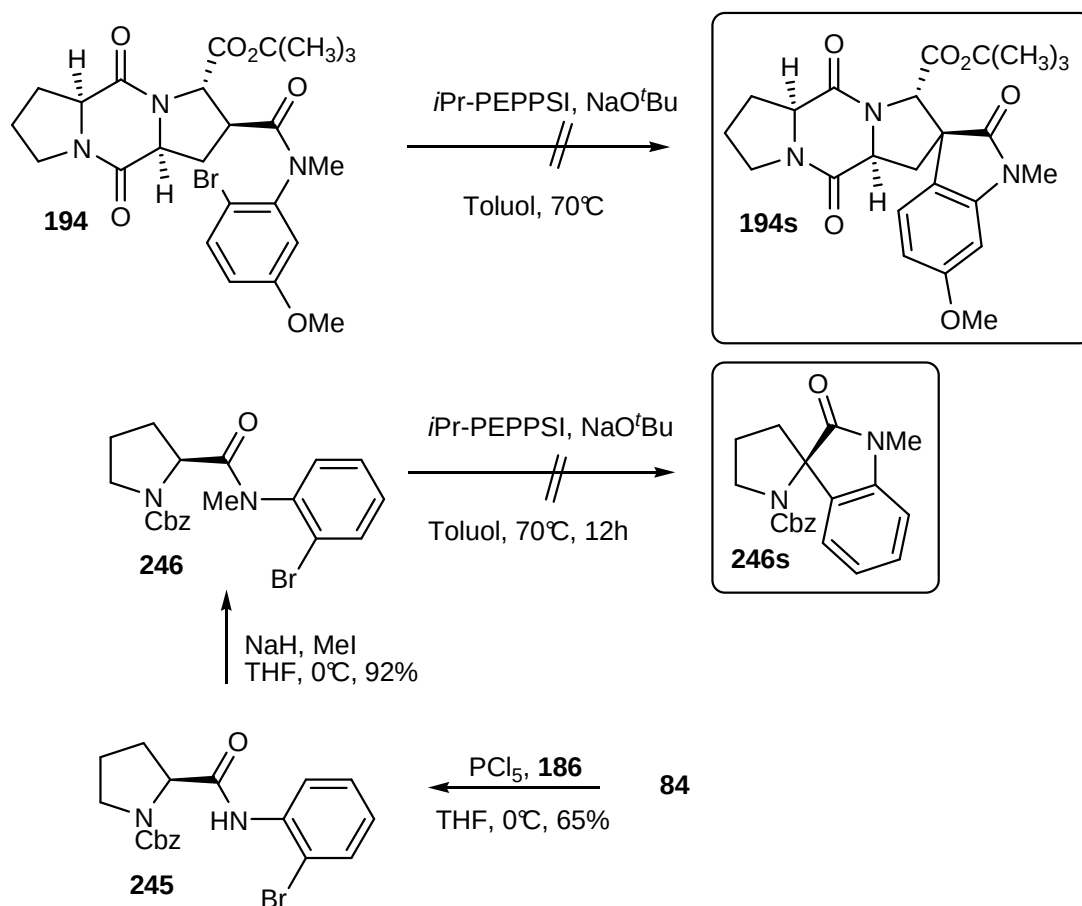


Abbildung 4.32 NMR-Spektren des aromatischen Bereichs der Hauptfraktion (links) und des Nebenproduktes (rechts) der Umsetzung von **244**

Durch die Untersuchung der Umsetzung der Nipecotinsäurederivate **211/242** und der Cyclohexandicarbonsäurederivates **244** konnte gezeigt werden, dass eine Umsetzung von Verbindungen mit mäßig aziden Positionen in Nachbarschaft regioselektiv abläuft und hauptsächlich (Cyclohexandicarbonsäure **244**) bzw. ausschließlich (Nipecotinsäuren **211** und **242**) der Spirocyclus erhalten wurde.

Weiterhin konnte eine starke Stereoselektivität der Spirocyclisierung von **244** bewiesen werden. Nur eins der möglichen Diastereomere **244s** und **244s'** konnte isoliert werden, das Minderdiastereomer wurde nur in geringen Mengen erhalten.

Die weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen und die erfolgreiche Umsetzung von Verbindungen mit α -ständigen Nachbargruppen sollten nun die Darstellung des spirocyclischen Diketopiperazins **194s** ermöglichen.



Schema 4.45 Die Umsetzung mit *i*Pr-PEPPSI scheiterte an Verbindungen mit α -aziden Protonen

Nach der Umsetzung von **194** mit *i*Pr-PEPPSI unter identischen Reaktionsbedingungen (Schema 4.45) konnte das Edukt jedoch fast vollständig reisoliert werden. Kleine Mengen an debromierten Material konnten massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Auch die Umsetzung des Prolin-Derivats **246** unter diesen Bedingungen ergab hauptsächlich das debromierte Edukt.

Durch die umfangreiche Untersuchung der sterischen und elektronischen Faktoren von möglichen Substraten lässt sich nun ein sehr genaues Bild des Substratspektrums der Amid- α -Arylierung zeichnen.

- Anspruchslose, reaktive Substrate lassen sich mit Pd(OAc)₂ oder Pd(PCy₃)₂, NaO^tBu und Dioxan als Lösungsmittel umsetzen. Dazu gehören Cyclopentancarbonsäure-Derivate (Abb. 4.33, n = 0, Y = C) mit Arylhalogeniden (X = Br, I). Die Schutzgruppe am Amid-Stickstoff sollte nicht-heteroatomhaltig sein (Pg = Me, Bn). Die Cyclisierung von Cyclohexancarbonsäuren (n = 1, Y = C) und

heterocyclischen Substraten ($n = 1$, $Y = N$) Substraten ist unter diesen Bedingungen nur mit geringen Ausbeuten möglich.

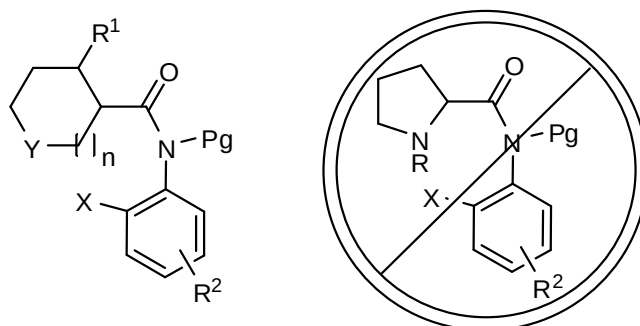


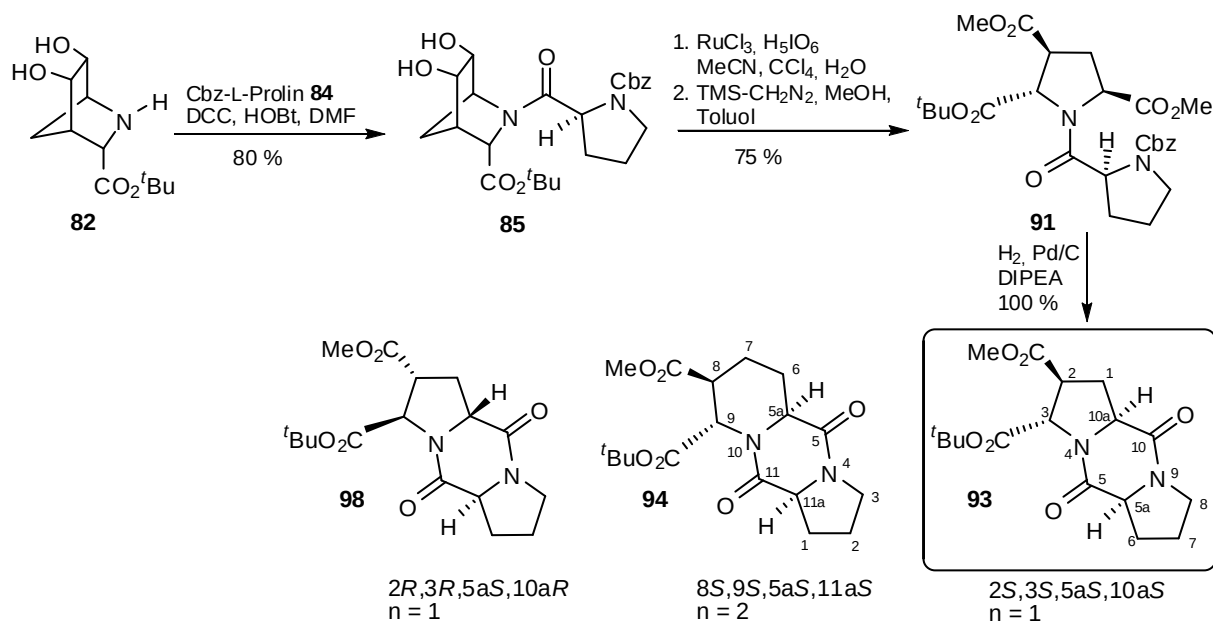
Abbildung 4.33 Substratspektrum der α -Arylierung

- Für die Umsetzung von anspruchsvolleren Substraten mussten die Reaktionsbedingungen verbessert werden. Besonders die Umstellung auf Toluol als Lösungsmittel und die Erhöhung der Reaktionstemperatur trägt zu der Vermeidung von Nebenprodukten bei. Mit *i*Pr-PEPPSI, NaO^tBu und Toluol lassen sich Substrate mit heteroatomhaltigen Schutzgruppen ($Pg = SEM$), Nipecotinsäuren ($n = 1$, $Y = N$) sowie Esterguppen ($R^1 = CO_2^tBu$) in direkter Nachbarschaft umsetzen.
- Als nicht-umsetzbar haben sich Verbindungen mit aziden Positionen, wie α -Aminosäuren erwiesen ($Y = N$, $n = 0$).

Aminosäuren und Peptide sind bekannte, bei neutralem pH-Wert meist N,O-bidentate Liganden von Pd(II)-Komplexen.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Auch das komplexe substituierte Diketopiperazingrundgerüst kann über die verschiedenen Carbonyl- und Carboxylgruppen an das Metallzentrum koordinieren. Nach der Zugabe von 3 Äq. NaO^tBu liegen durch die Deprotonierung der aziden Positionen an C2 und C3 zusätzliche HSAB-weiße, nukleophile Positionen vor, die zu einer Chelatisierung des Metallzentrums beitragen können. Bei einer Weiterverfolgung der Thematik sollte vor einer Umstellung der Syntheseroute zunächst die Dissoziationskonstante des Diketopiperazin-Pd-Komplexes überprüft werden.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit ist es gelungen, ein Synthesekonzept für die Darstellung von enantiomerenreinen, hochsubstituierten Diketopiperazinen zu entwickeln.



Schema 5.1 Darstellung enantiomerenreiner Diketopiperazine

Die Syntheseroute nutzt Azabicycloalkane wie **82** aus Ausgangsmaterialien, die in großem Maßstab durch eine diastereoselektive imino-Diels-Alder-Reaktion hergestellt werden konnten. Durch eine Kupplung mit *N*-Cbz-L-Prolin **84** und anschließender oxidativer Spaltung und Veresterung der Diolfunktion gelangt man zu Triestern wie **91**, die nach Abspaltung der Schutzgruppe quantitativ zu den entsprechenden Diketopiperazinen **93**, **94** und **89** umgesetzt werden können. Eine Auswahl an sich in Ringgröße und Stereochemie unterscheidenden Verbindungen wurde mit Gesamtausbeuten von 22 – 68% dargestellt.

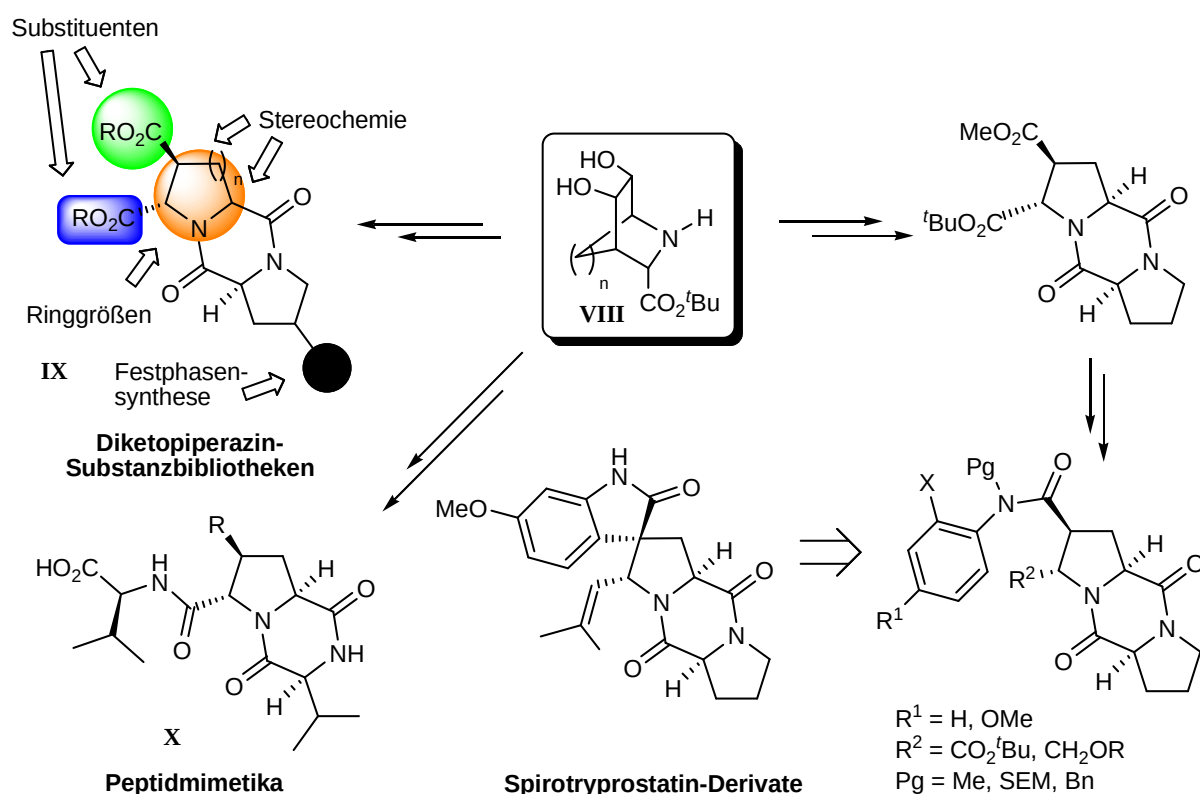
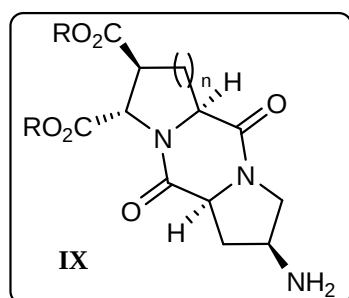


Abbildung 5.1 Übersicht über die Verwendung von Diketopiperazinen



Festphasensynthese: Für die Festphasensynthese von Peptidbibliotheken auf Diketopiperazinbasis **IX** und Screeningprozesse konnte eine Aminogruppe als Anker eingeführt werden. Die aus der Verwendung geeignet substituierter Proline (-CN oder -N₃) hervorgehenden Precursor erwiesen sich jedoch als nicht kompatibel mit den Reaktionsbedingungen und die Zielverbindungen konnten nicht oder nur in geringen Ausbeuten erhalten werden. Ein tosylsubstituiertes Diketopiperazin **117** konnte jedoch auf der oben beschriebenen Reaktionssequenz mit einer Ausbeute von 38% über 3 Stufen aus (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-4-Tosylprolin **103** und Azabicycloalkan **82** synthetisiert werden und in zwei quantitativ verlaufenden Schritten zu verschiedenen Precursor für die Festphasensynthese umgewandelt werden (Abb. 5.2)

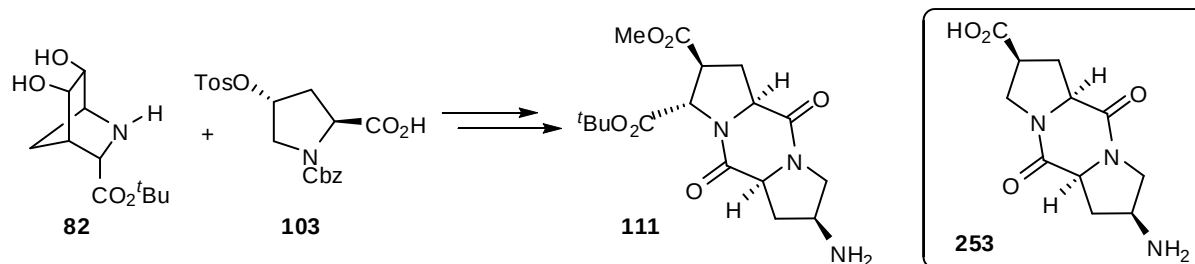
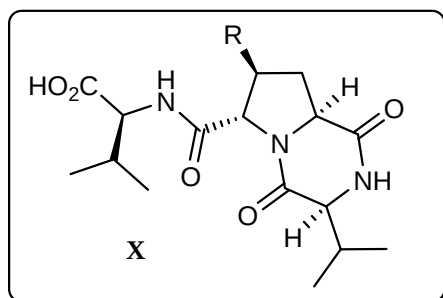


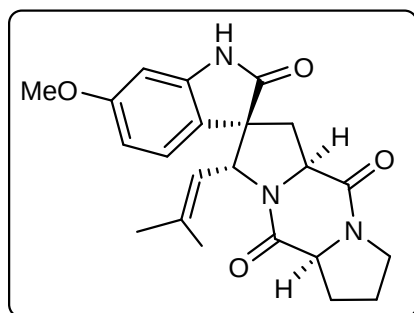
Abbildung 5.2 Darstellung von Precursor 111 für die Festphasensynthese

Die Reaktion mit polymervernetztem Tritylchlorid konnte IR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Bei der weiteren Modifizierung der Verbindungen und der Abspaltung von der festen Phase stellte sich jedoch gerade das hohe und komplexe Substitutionsmuster als problematisch heraus. Für den Aufbau von Peptidbibliotheken sollte der monosubstituierten Precursor **253** in Betracht gezogen werden.



Peptidmimetika: Für die Untersuchung der Wirkung von verschiedenen durch den enzymatischen Abbau von Milchproteinen entstandenen Tripeptiden auf die inflammatorischen Aktivität von IL-8 Leukozyten von CaCo-Zellen konnte das oben erläuterte Synthesekonzept auf valinhaltige Di- und

Tripeptidsequenzen **X** übertragen werden. Durch die Kupplung von *N*-Cbz-L-Valin an das Azabicycloalkan **82** konnten cyclische, rigide valinhaltige Templates mit 31% Gesamtausbeute hergestellt werden, die an zwei weiteren Positionen modifizierbar sind. Die Peptidkupplung wurde mit verschiedenen Kupplungsreagenzien durchgeführt, diese Position ist jedoch nur über eine PCl_5 -vermittelte Säurechloridkupplung zugänglich. An dem auf Prolin basierenden Diketopiperazin **132** konnte so L-Valin-*tert*-Butylester als dritte Aminosäure eingeführt werden. Die auf diesem Wege entstandenen Pro-Asp-Val-Mimetika **134** können durch einfache Funktionalisierungen der Carboxylgruppe an C2 in eine große Bandbreite weiterer Tripeptidmimetika umgewandelt werden.



Spirotryprostatin-Derivate: Für die Synthese von Spirooxindol-Diketopiperazinen über eine Pd-katalysierte α -Arylierung von Amiden wurden verschiedene Arylhalogenid-Diketopiperazine ausgehend von den Diketopiperazinen **93**, **94** und **96** als Cyclisierungsvorläufer hergestellt. In der anvisierten Syntheseroute lagen die Schwierigkeiten in der Kupplung des elektronenarmen

Anilins und in der Adaption der α -Arylierung an das komplexe Substrat. Nachdem das Anilin über eine PCl_5 -Kupplung eingeführt werden konnte, scheiterte die α -Arylierung jedoch mit verschiedenen Katalysatoren und Reaktionsbedingungen. Um dem Problem auf den Grund zu gehen, wurde eine Reihe von Modellverbindungen **XII** hergestellt, an denen die Reaktionsbedingungen optimiert und der Effekt unterschiedlicher Schutzgruppen, Heteroatomen und Seitenketten der Substrate untersucht wurden.

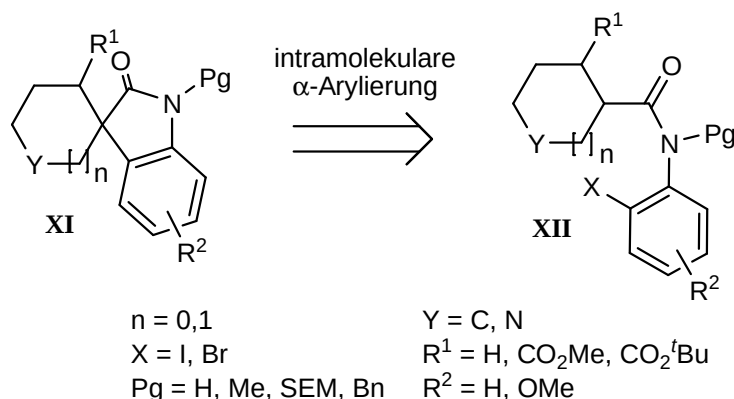


Abbildung 5.3 Modellverbindungen für die intramolekulare α -Arylierung

Als Ergebnis ist hervorzuheben, dass verschiedene Substrate offenbar unterschiedliche Katalysatoren erfordern. Während sich die einfachen methylierten oder benzylierten Cyclopentancarbonsäure-derivate mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oder $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ umsetzen lassen, reagieren Cycloxancarbonsäure-derivate nur mit PEPPSI-Katalysatoren. Bei der Wahl der Schutzgruppe am Stickstoff muss auf eine Kompatibilität mit den stark basischen Reaktionsbedingungen sowie auf eventuelle Komplikationen mit Heteroatomen geachtet werden. Substrate mit weiteren Estergruppen in Nachbarstellung konnten ebenfalls mit *i*Pr-PEPPSI umgesetzt werden. Bei der Umsetzung konnte die vermutete Stereo- und Regioselektivität der Reaktion bestätigt werden. Als problematisch erwiesen sich jedoch α -azide Position wie in

Aminosäurederivaten. Eine neue Syntheseroute konnte ausgehend von einem Phenylsulfid ausgearbeitet werden, das auf der letzten Stufe durch eine Sulfoxid-Pyrolyse in die Isopropyliden-Einheit überführt wird. Damit wird sowohl die α -azide Position erheblich entschärft als auch die schwierige Oxidations-/Olefinierungssequenz umgangen.

Durch die Untersuchung des Substratspektrums der α -Arylierung konnten jedoch weitere biologisch aktive Substanzen mit spirocyclischen Oxindol-Grundgerüsten wie dem Oxytocin-Antagonist **258** und Horsfilin **247** potentiell aus sehr einfachen Precursoren zugänglich gemacht werden (s. Ausblick).

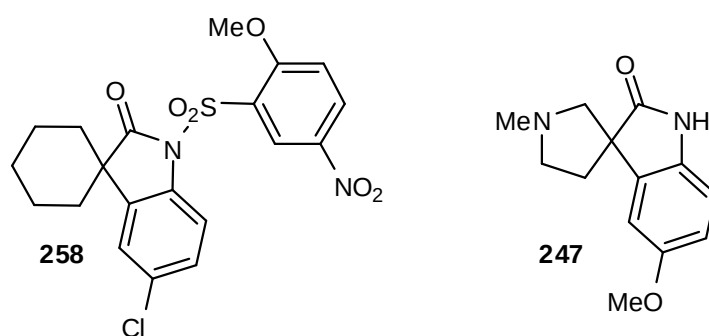
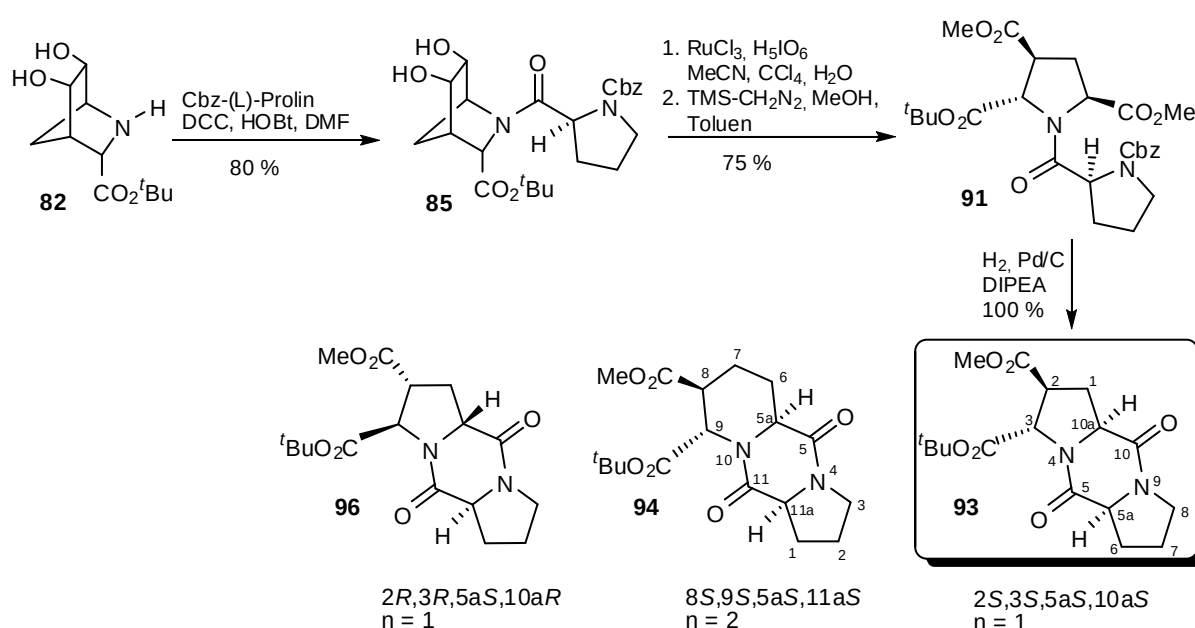


Abbildung 5.4

Biologisch aktive, spirocyclische Substanzen

6.Summary

A diversity oriented, efficient and stereoselective synthesis route to highly functionalised proline-based diketopiperazines scaffolds (**93**, **94** and **96**) was established. These scaffolds are enclosed in a number of natural products with interesting biological profiles such as the Tryprostatines, Marcfortines or Brevianamides.



Scheme 6.1 Synthetic route to proline-derived diketopiperazines

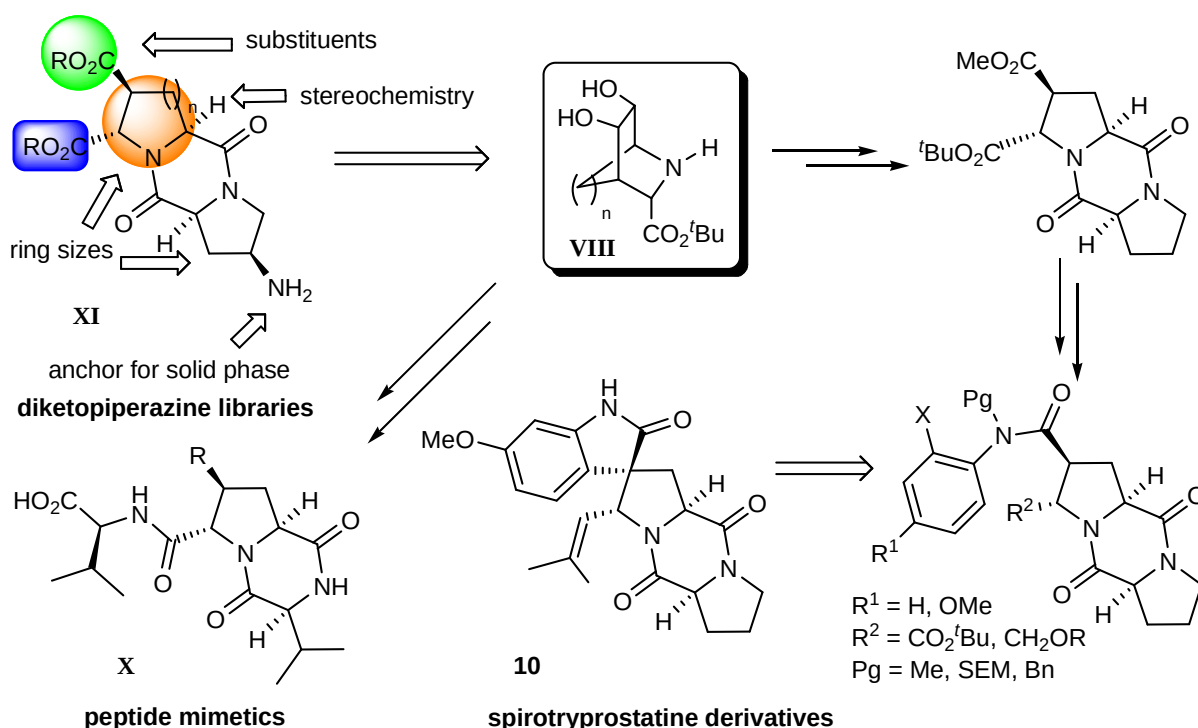
The precursors are azabicycloalkanes like **82**, which can be obtained from a diastereoselective hetero-Diels-Alder-reaction in defined but variable stereochemistry and ring sizes.

The first step of the synthetic route is a peptide coupling of enantiomerically pure azabicycloalkane **84** with (L)-proline **84** (scheme 7.1). Oxidative cleavage of the diol **85** and subsequent esterification gives triester **91** in very good yields. Lactam cyclisation to the desired diketopiperazine **93** occurs quantitatively under alkaline hydrogenolytic conditions. Following this route, a family of enantiomerically pure diketopiperazines **93**, **94** and **96** was prepared. A linker for solid phase synthesis of diketopiperazine libraries and glass slide

screenings was introduced through the coupling of tosylated hydroxyproline instead of proline and conversion to an amine during the last steps of the synthesis. (**XI** in scheme 6.2)

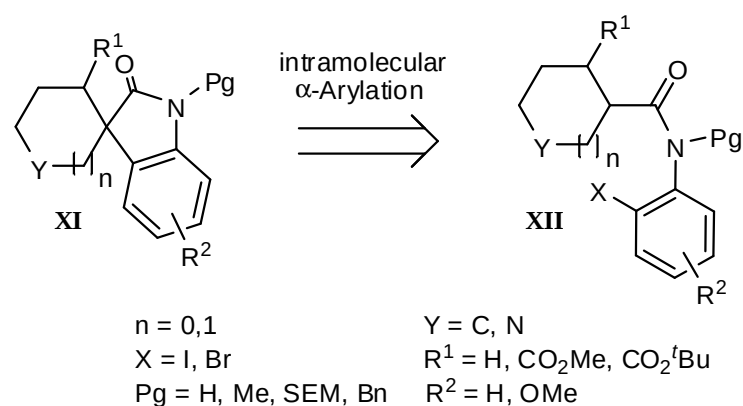
This route provides the opportunity to tailor rigid scaffolds with variable ring sizes, geometries and ring sizes in a short and high yielding route. The general application of this concept has been proven by the synthesis of valine-containing di- and tripeptide mimetics **X** for screening against IL-8 secreting Caco-2-cells involved in inflammatory processes (scheme 6.2).

The synthesis of natural products like spirotryprostatines A **10** was envisioned through a Pd-catalyzed α -arylation of *o*-halogenated aniline-derivates as first described by Hartwig and coworkers.



Scheme 6.2 Application of diketopiperazines in natural product synthesis

Although several precursors with varying substituents and protecting groups have been synthesised, the cyclisation turned out to be incompatible with the diketopiperazine substrates. To address this problem, a series of model substrates **XII** was designed that were cyclised to oxindoles **XI** (scheme 6.2).



Scheme 6.3 Scope and limitations of the amide α -arylation

Screening through a number of catalysts, solvents and reaction conditions yielded an optimised protocol for the spirocyclisation of cyclic compounds. A protecting group strategy was optimised and the effect of neighbouring groups and incorporated heteroatoms was investigated. The work showed, however, that neighbouring groups have a strong influence on the cyclisation. A new concept for the total synthesis of **10** on the basis of these insights has been developed including the replacement of the neighbouring ^tBu -ester with a phenylsulfid that can be converted to the isopropylidene unit as the last step.

7.Ausblick

Die Untersuchung und Optimierung der α -Arylierung eröffnet interessante Perspektiven für die Naturstoffsynthese. So wäre die Totalsynthese von Horsfilin **247** gegenüber den in der Literatur beschriebenen Routen¹⁴⁶⁻¹⁵¹ deutlich vereinfachten Synthesesequenz (oben) ausgehend von 3-Carboxy-pyrrolidin **249** möglich. So müssen die in der von Wilkinson 1992 veröffentlichten racemischen Synthese verwendeten 1*H*-Pyrrole **251** in fünf Stufen aus Glycin hergestellt.¹⁵² Durch eine Amid- α -Arylierung kann die Sequenz zudem ausgehend von enantiomerenreinen Precursoren (*R*) oder (*S*)-**249** stereoselektiv durchgeführt werden.

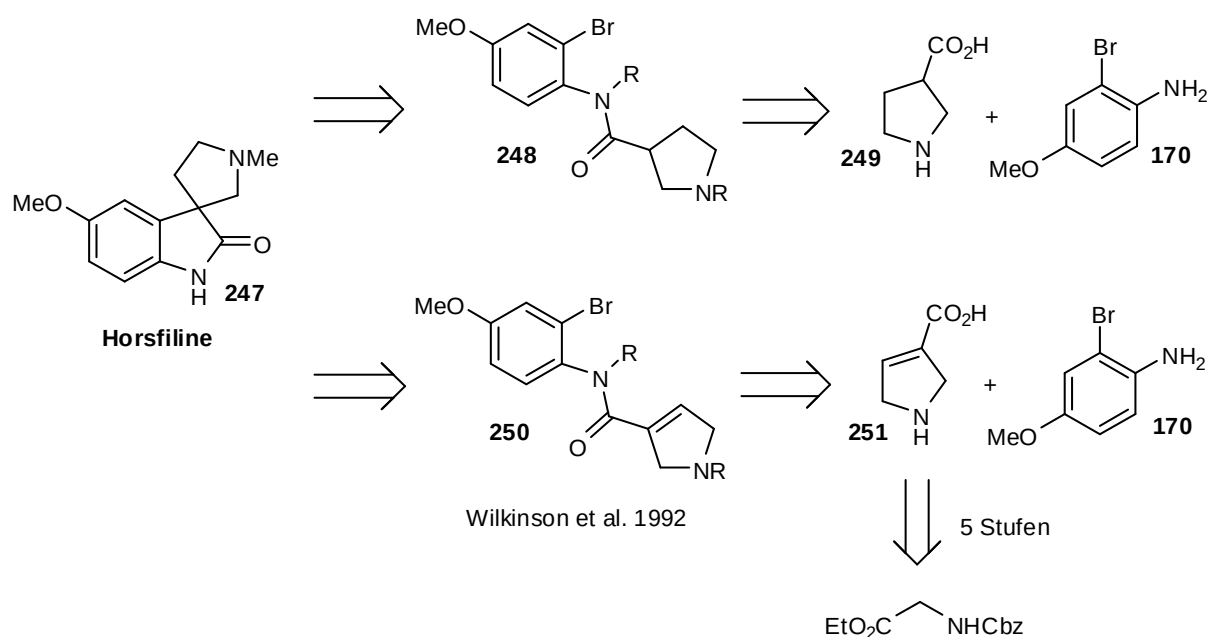


Abbildung 7.1 Totalsynthesen von Horsfilin **247**

Weitere Erkenntnisse sollten aus der Umsetzung eines monosubstituierten Diketopiperazin-derivats wie **252** gewonnen werden. Das Fehlen der aziden α -Aminocarbonylposition kann entweder die Arylierung ermöglichen, oder bei einer erneuten Unreaktivität eine Inkompatibilität des Diketopiperazingrundgerüsts mit einer Pd-katalysierten Reaktion indizieren. Das Substrat sollte sich auf der bereits beschriebenen Syntheseroute ausgehend von Azabicycloalkenen **254** darstellen lassen.

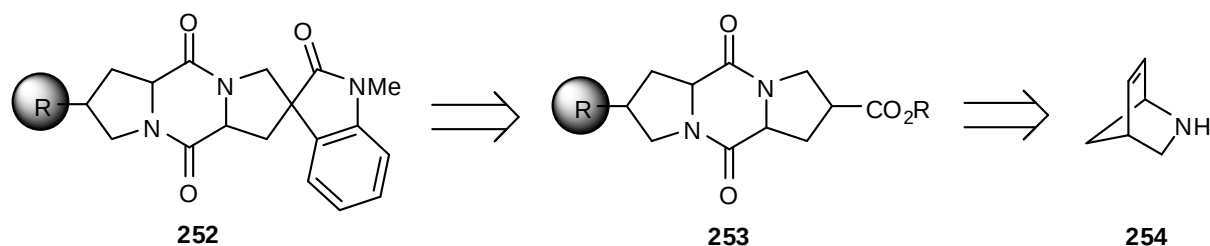


Abbildung 7.2 Retrosynthese eines monosubstituierten Diketopiperazins

Auch für die Verwendung der Diketopiperazin-Grundgerüste als Templates in der Festphasensynthese ist über die Verwendung von monosubstituierten Diketopiperazinen wie **253** nachzudenken. Die Carbonsäure ($R = OH$) sollte leichter für Kupplungsreaktionen zugänglich sein als die Funktionalitäten des komplexen disubstituierten Diketopiperazins. Verbindungen wie **253** können stereoselektiv aus Azabicyclo[2.2.X]alkenen **254** aufgebaut werden, die racemisch aus wäßrigen Imino-Diels-Alder-Reaktionen zugänglich sind.¹⁵³

Bei einer gegebenen Kompatibilität des Grundgerüsts mit den Reaktionsbedingungen kann zu der in Abb. 5.3 vorgeschlagenen Syntheseroute umgestellt werden. An dieser Stelle wäre eine Einführung der Isopropyliden-Einheit durch eine Sulfoxid-Pyrolyse eine sinnvolle Alternative, die die schwierige Oxidation an dieser Stelle umgeht. Diese Variante erfordert jedoch die Einführung des Phenylsulfonrestes wie in Abb 5.3 dargestellt, an einer frühen Stelle; eine Umstellung, die auf Kosten der Diversifizierbarkeit der Syntheseroute geht, gleichzeitig aber das befürchtete Regioselektivitätsproblem der Cyclisierung durch das Wegfallen des aziden Protons.

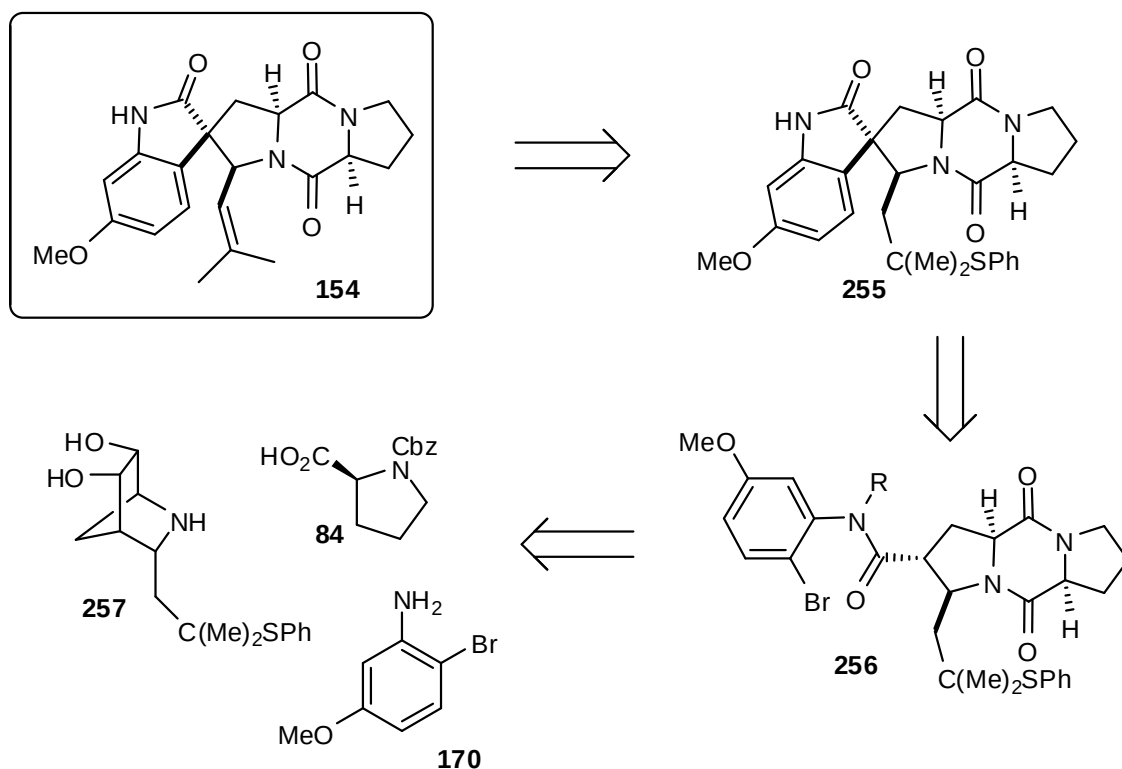


Abbildung 7.3 Vorgeschlagene Syntheseroute zu Spirotryprostatin-Derivaten **154** über eine Sulfoxid-Pyrolyse

Die Einführung des Isopropylidenrestes erfolgt nach einer von Danishefsky publizierten Sulfoxidpyrolyse aus einem geeigneten Precursor (**255**) als letzter Schritt. Eventuell entstehende Isomere können dabei durch Erhitzen mit Rhodiumchlorid in das gewünschte Produkt überführt werden. Davor wird das Spirozentrum durch die palladiumvermittelte α -Arylierung an einer Verbindung ohne weitere α -ständige Protonen (**256**) generiert. Der Sulfoxidrest kann auf der Stufe des Diketopiperazins oder des Azabicycloalkans eingeführt werden.

8. Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden, sofern erforderlich, mit Stickstoff als Schutzgas unter Verwendung der Schlenk-Technik in absolutierten Lösungsmitteln durchgeführt. Die getrockneten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden gewonnen.

8.1 Chromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung der Produkte wurde, sofern nicht anders vermerkt, wie in der Arbeitsgruppe üblich mit Gradienten von konstanten Laufmittelgemischen durchgeführt. Dabei wurde der Anteil des polaren Lösungsmittels nach einem Säulenvolumen jeweils verdoppelt. In den folgenden Ausführungen ist jeweils nur das erste Laufmittelgemisch angegeben. Als Trennmaterial wurde Kieselgel mit einer Korngröße von 60-200 μm verwendet. Zur Kontrolle der Reaktion wurde der R-Wert mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (DC) bestimmt. Zur besseren Visualisierung der Spots wurden folgende Reagenzien verwendet: **Cersulfat** (5 g Ammoniummolybdat, 0.1 g Cersulfat, 90 mL Wasser, 10 mL konzentrierte Schwefelsäure), **Ninhydrin** (0.2 % Ninhydrin (2,2-Dihydroxy-1,3-indandion) in Butanol), **KMnO₄** (drei Spatelspitzen Kaliumpermanganat in 30 mL Wasser) und **UV** (ultraviolettes Licht (KW 254 nm und LW 366 nm)).

8.2 Analytik

8.2.1 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktapparat der Firma apotec ohne Korrektur bestimmt.

8.2.2 NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden mit einem 400 MHz-Multikern-NMR-Spektrometer Bruker WM 400 der Firma Bruker und einem 500 MHz-Multikern-NMR-Spektrometer DRX500 der Firma Bruker mittels Puls-FT-Technik, sofern nicht anders vermerkt, bei Raumtemperatur aufgenommen. Im Falle von Isomeren- und Rotamerengemischen ergibt sich die Zuordnung der angegebenen Verschiebungen durch die Signalintegrale. Dem Lösungsmittel wurde entweder TMS oder Phosphorsäure als interner Standard zugesetzt oder es wurde der undeuterierte Restlösungsmittelgehalt als Standard verwendet. Die chemischen

Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm angegeben. Zur Kennzeichnung der Multiplizität dienten die üblichen Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplet, t = Triplet, tt = Triplet von Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, br = breit. Kopplungen wurden mit dem Symbol J gekennzeichnet und in Hz angegeben. Die Auswertung erfolgte in allen Fällen nach erster Ordnung.

Die für die Auswertung der NMR-Spektren vorgenommene und daher im Syntheseteil angegebene Nummerierung entspricht teilweise nicht der IUPAC-Empfehlung und stimmt in diesen Fällen nicht mit der Namensgebung der Moleküle überein.

8.2.3 Massenspektrometrie

EI-Massenspektren wurden an einem MS MAT 311A der Firma Varian MAT gemessen. Die **FAB-Massenspektren** wurden mit einem doppeltfokussierenden Spektrometer VG/70-250 F der Firma VG Analytical gemessen. Als Matrix wurde m-Nitrobenzylalkohol verwendet. Die **ES-Massenspektren** wurden mit einer MicroTOF (Bruker Daltonics) gemessen und mit der Software DataAnalysis nachbearbeitet.

8.2.4 Elementaranalyse

Die elementaranalytischen Untersuchungen wurden an einem Vario EL III elementar der Firma elementar durchgeführt.

8.2.5 Polarimetrie

Die Bestimmung der Drehwerte wurde an einem Perkin Elmer Polarimeter 341 und an einem P-2000 durchgeführt. Die Konzentrationsangaben sind in w/v (g/1 mL) angegeben.

8.2.6 HPLC

Die semipräparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde an einer Merck-Hitachi-Anlage Modell D-2130 durchgeführt.

- Software: Chromatography Data Station Software
- Interface: D-7000, Pumpe: L-7150, Detektion: UV L-1400

Die analytische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde an einer Merck Hitachi-Anlage mit Pumpe L-2130 und Detektion L-2400 (UV) durchgeführt.

- Analytische Säule: RP 18/5 μ m, $\varnothing$ 4 mm

Präparative Säule: RP 18/5 μ m, $\varnothing$ 8 mm

8.3. Synthesen

8.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1 Ozonolyse und anschließende diastereoselektive imino-Diels-Alder-Reaktion

In einem Dreihalskolben wurde Di-*tert*-butylfumarat in DCM gelöst und auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Ozon wurde durch die Lösung geleitet, bis eine tiefe Blaufärbung das Ende der Reaktionszeit anzeigte. Es wurde daraufhin 5 min lang Stickstoff durch den Kolben geleitet und die Lösung 30 min mit 2 Äq. DMS gerührt. Auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, wurde das Lösungsmittel entfernt und der entstandene Glyoxylsäure-*tert*-butylester bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 2 Äq. des entsprechenden Phenylmethylamins (*R* oder *S*) und Molsieb in DCM vermischt. Nachdem man die Lösung auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt hatte, wurden nacheinander 2 Äq. Trifluoressigsäure, Bortrifluorid-etherat und 2 Äq. des entsprechenden Diens zugegeben. Man rührte noch eine weitere Stunde mittels eines KPG-Rührers bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, und ließ die Reaktion über Nacht erwärmen. Am nächsten Tag wurde mit ges. K_2CO_3 -Lösung eine Stunde lang gerührt, die Feststoffe über Celite anfiltriert und das Filtrat dreimal mit DCM gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 18:1 gereinigt.

AAV 2 Dihydroxilierung

Methode 1: Dihydroxilierung mit Osmiumtetroxid: Unter Stickstoffatmosphäre wurde 1 Äq. des Alkens mit 3 Äq. Kaliumcarbonat und 3 Äq. Kaliumhexacyanoferrat in *tert*-Butanol und Wasser (1:1, ca. 1 mmol/mL) gelöst, eine katalytische Menge Osmiumtetroxid zugegeben und heftig gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung mit Wasser versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 1:1 gereinigt.

Methode 2: Dihydroxilierung mit Kaliumpermanganat: Zu einer gekühlten Lösung des Alkens in *tert*-Butanol und Wasser (1:1, ca. 1 mmol/mL) wurde eine Lösung von 3 Äq. Kaliumpermanganat und 3 Äq. Kaliumcarbonat in Wasser getropft. Nach Beendigung des Zutropfens wurde das überschüssige Kaliumpermanganat mit Natriumsulfit-Lösung gequench und die Suspension über Celite filtriert. Nach dreimaligem Extrahieren mit DCM

wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 1:1 gereinigt.

AAV 3 Hydrierung

Das Edukt wurde in abs. Methanol gelöst und mit 5 – 10 mol% Pd/C versetzt. Die Suspension wurde unter Wasserstoffatmosphäre gerührt, bis ein vollständiger Reaktionsansatz dünnschichtchromatographisch festgestellt werden konnte. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und eingengt, das Rohprodukt säulenchromatographisch mit DCM/MeOH 9:1 gereinigt.

AAV 4 Peptidkupplung mit DCC/HOBt

Unter Stickstoffatmosphäre wurde 1 Äq. des freien Amins in abs. DMF gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung aus 1.2 Äq. Carbonsäure und 1 Äq. HOBt in abs. DMF versetzt. Dann wurde portionsweise 1.2 Äq. DCC zugegeben und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde zuerst mit ges. KHSO_4 -Lösung, dann zweimal mit ges. NaHCO_3 -Lösung und schließlich mit ges. NaCl -Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden erneut mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc gereinigt.

AAV 5 Oxidative Spaltung nach Lemieux-von Rudloff

1 Äq. des Diols wurden in einer Mischung aus H_2O , Acetonitril und CCl_4 (2:1:1, ca 1 mmol/mL) gelöst, mit 4.1 Äq. NaIO_4 (meta) und einer katalytischen Menge $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ versetzt und über Nacht heftig gerührt. Am nächsten Tag wurde die Umsetzung dünnschichtchromatographisch überprüft und die Reaktion mit DCM versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase sofort mit DCM extrahiert, bis ein Produkt mehr in der wässrigen Phase detektiert werden konnte. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaHCO_3 -Lösung extrahiert und die wässrige Phase mit HCl angesäuert und erneut sofort mit DCM extrahiert, bis sich kein Produkt mehr in der wässrigen Phase nachweisen ließ. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

AAV 6a Veresterung mit TMS-Diazomethan

1 Äq. der Dicarbonsäure wurde in einer Mischung aus Toluol/MeOH gelöst (4:1, ca. 1 mmol/mL) und tropfenweise solange mit TMS-Diazomethan versetzt, bis sich dünnschichtchromatographisch keine weitere Umsetzung feststellen ließ. Das überschüssige Reagenz wurde durch Zugabe von verd. Essigsäure (0.5 Äq. bez. auf TMS-Diazomethan) gequenchet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 1:1 gereinigt.

AAV 6b Eintopfreaktion Oxidation/Veresterung

1 Äq. des Diols wurden in einer Mischung aus H₂O, Acetonitril, und CCl₄ (2:1:1) gelöst und mit 4.1 Äq. H₅IO₆ und einer katalytischen Menge RuCl₃•3H₂O versetzt und 12 h heftig gerührt. Es wurde auf vollständige Umsetzung geprüft und die Reaktionsmischung viermal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in Toluol/MeOH 4:1 aufgenommen und nach **AAV 6a** weiter umgesetzt.

AAV 7 Lactam-Cyclisierung

1 Äq. des Diesters wurden in abs. MeOH gelöst (1 mmol/ 50 mL) und mit 1 Äq. DIPEA und 5 – 10 mol% Pd/C versetzt. Unter Wasserstoffatmosphäre wurde so lange gerührt, bis sich eine vollständige Umsetzung dünnschichtchromatographisch feststellen ließ. Dann wurde über Celite filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand bei Bedarf säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 1:1 gereinigt.

AAV 8a Kupplung mit PCl₅

1 Äq. der Carbonsäure wurde in abs. Diethylether gelöst und unter Eiskühlung mit 1 Äq. PCl₅ versetzt. Nach einer Stunde wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Zu der Lösung wurde langsam 1.2 Äq. des Amins in EtOAc getropft. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und nach vollständiger Umsetzung zunächst mit Wasser, dann mit NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 8b Kupplung mit PCl₅

1 Äq. der Carbonsäure wurde in abs. THF gelöst und unter Eiskühlung mit 1 Äq. PCl₅ versetzt. Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der

Rückstand weitere zweimal mit THF coevaporiert. Das Säurechlorid wurde erneut in THF gelöst und zunächst mit der Base und dann mit Amin versetzt. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt, die Edukte durch Säure-Base-Wäsche entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 9 Hydrolyse mit LiOH

1 Äq. des Methylester wurde in THF gelöst und mit 1.5 Äq. LiOH in derselben Menge Wasser gerührt, bis kein Edukt dünnschichtchromatographisch mehr detektiert werden konnte. Die Reaktionsmischung wurde mit 1M HCl angesäuert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

AAV 10 Hydrolyse mit TFA/DCM

1 Äquivalent des entsprechenden *tert*-Butylesters wurde in einer 1:1-Mischung aus TFA und DCM gelöst und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Die flüssigen Bestandteile der Reaktionsmischung wurden abdestilliert und die Säurereste durch dreimalige Coevaporation mit DCM entfernt.

AAV 11 Arylierungsvorschriften

Die Bedingungen für die Pd-katalysierte α -Arylierung wurden mehrmals variiert. Die Bedingungen, die mehrfach gewählt wurden, sind in den AAV 11.1 – 11.3 beschrieben, abweichende Vorschriften sind in den Versuchsdurchführungen beschrieben.

AAV 11.1 Kupplung mit Pd(OAc)₂ und PCy₃

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 10 mol% Pd(OAc)₂, 30 mol% PCy₃ und 2.5 Äq. NaO^tBu in einen Schlenckkolben eingewogen und die Reagentien 1h lang im Vakuum getrocknet. Dann wurde zunächst über Natrium getrocknetes Dioxan und dann das Edukt im Stickstoffgegenstrom zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 d auf 55 °C erhitzt und danach mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet.

AAV 11.2 Kupplung mit Pd(PCy₃)₂ und NaO^tBu

In einer Argon-Glovebox wurden 10 mol% eingeschlencktes Pd(PCy₃)₂ und 2.5 Äq. eingeschlencktes, selbst hergestelltes NaO^tBu in einen Schlenckkolben eingewogen. Das frisch von Natrium abdestillierte Lösungsmittel (Dioxan oder Toluol) wurde zugegeben und das separat unter Stickstoffatmosphäre in dem gleichen Lösungsmittel gelöste Edukt. Die

Reaktionsmischung wurde bei der angegebenen Temperatur und Zeit unter Stickstoffatmosphäre gerührt und danach mit ges. NH₄Cl-Lösung gequencht.

AAV 11.3 Kupplung mit *i*Pr-PEPPSI

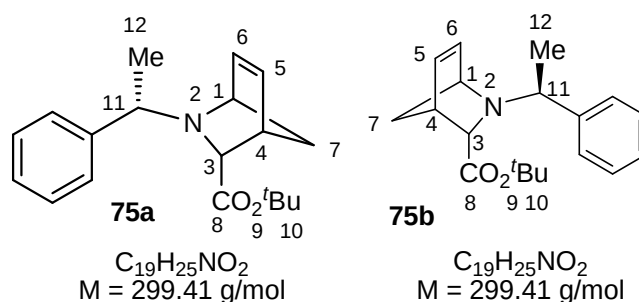
In einer Argon-Glovebox wurden 10 mol% *i*Pr-PEPPSI und 2.5 Äq. selbst hergestelltes NaO^tBu in einen Schlenckkolben eingewogen. Das frisch von Natrium abdestillierte Lösungsmittel (Dioxan oder Toluol) wurde zugegeben und das separat unter Stickstoffatmosphäre in dem gleichen Lösungsmittel gelöste Edukt. Die Reaktionsmischung wurde bei der angegebenen Temperatur und Zeit unter Stickstoffatmosphäre gerührt und danach mit ges. NH₄Cl-Lösung gequencht.

Nach bekannten Literaturvorschriften synthetisierte Edukte:

72b,⁵⁴ **74b**,⁵⁴ **79**,⁵⁴ **82**,⁵⁴ *N*-Cbz-L-Prolin **84**,¹⁵⁴ (2*S*,4*S*)-*N*-Cbz-4-azido-prolin-2-methylester **99**,¹⁵⁵ (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-4-hydroxy-prolin-2-methylester **101**,¹⁵⁴ (2*S*,4*R*)-4-Tosyl-L-prolinmethylester **102**,¹⁵⁴ (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-4-tosyl-prolin **103**,¹⁵⁴ (2*S*,4*R*)-*N*-Cbz-4-cyano-prolinmethylester **104**,¹⁵⁵ **105**,¹⁵⁶ *N*-Cbz-L-Valin **122**,¹⁵⁷ DEPO,¹³⁰ 2-Brom-anisidin **170**,¹⁵⁸ *N*-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-benzamid **171**,¹⁵⁹ Benzyl-(2-brom-5-methoxyphenyl)-amin **166**,¹⁵⁹ 5-(Isopropylthio)-1-phenyl-1*H*-tetrazol **205**,¹³³ 5-(Isopropylsulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol;¹³³ *N*-Boc-Nipecotinsäure **210**¹⁶⁰

8.3.2 Darstellung enantiomerenreiner [2.2.X]-Azabicycloalkane

(1*R*,3*R*,4*S*)-2-[(1*S*-Phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-en-3-carbonsäure-*tert*-butylester 75a und (1*S*,3*S*,4*R*)-2-[(1*S*-Phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-en-3-carbon-säure-*tert*-butylester 75b



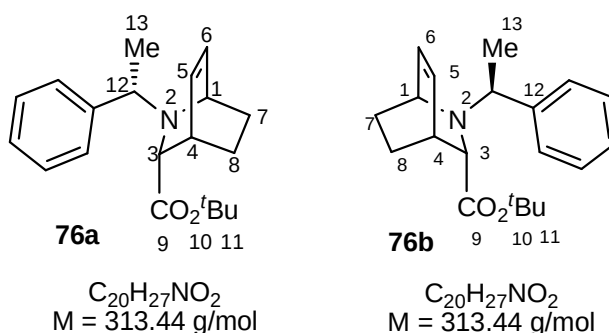
Nach AAV 1 wurden 15.0 g (65.7 mmol) *t*Bu-Fumarat mit 15.9 g (131.2 mmol) (*S*)-Phenylethylamin umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung wurden 27.02 g (90.4 mmol, 69%) Hauptdiastereomer **75a** erhalten, das Minderdiastereomer **75b** konnte nicht vollständig von DMS abgetrennt werden. Aus dem Roh-¹H-NMR wurde ein Verhältnis von 94.4% (**75a**) zu 5.6% (**75b**) bestimmt.

Hauptdiastereomer **75a**: **Aussehen**: farbloser, kristalliner Feststoff. **Mp.**: 123 °C. $[\alpha]_{589}^{20} = +80^\circ$ (*c* 0.14, CHCl₃). **R_f** = 0.36 (PE/EtOAc 10:1; UV, Mo/Ce). **HRMS** (FAB): ber. für C₁₉H₂₅NO₂ [M+H⁺]: 300.1963; gef.: 300.1955. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.13 – 7.23 (m, 5H, ArH), 6.39 – 6.41 (m, 1H, 6-H), 6.24 – 6.25 (m, 1H, 5-H), 4.25 (br s, 1H, 3-H), 3.00 (q, 1H, 11-H, ³*J* = 6.6 Hz), 2.85 (br s, 1H, 4-H), 2.13 (s, 1H, 7-H), 2.11 (s, 1H, 1-H), 1.35 – 1.39 (m, 4H, 7-H und 12-H), 1.16 (s, 9H, 10-H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.62 (C8), 145.66 (ArC), 136.58 (C6), 133.33 (C5), 128.46 (ArC), 128.32 (ArC), 127.14 (ArC), 79.99 (C9), 65.85 (C1), 64.24 (C11), 62.95 (C3), 49.51 (C4), 45.52 (C7), 28.06 (C10), 22.94 (C12). **CHN**-Analyse: gefunden/berechnet: N 4.67/4.68; C 76.07/76.22; H 8.36/8.42.

Minderdiastereomer **75b**: **Aussehen**: farbloses Öl. **R_f** = 0.49 (PE/EtOAc 10:1; UV/Cer). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.15 – 7.31 (m, 5H, ArH), 6.31 – 6.33 (m, 1H, 5-H/6-H), 5.93 (dd, 1H, 5-H/6-H, *J* = 5.6 Hz, 2.0 Hz), 3.42 (d, 1H, 3-H, ⁴*J* = 1.3 Hz), 2.97 (br s, 1H, 1-H), 2.94 (q, 1H, 11-H, ³*J* = 6.4 Hz), 2.26 (s, 1H, 4-H), 1.85 (d, 1H, 7-Ha, ²*J* = 7.9 Hz), 1.44 (s, 9H, 10-H), 1.15 (d, 3H, 12-H, ³*J* = 6.4 Hz), 1.11 (d, 1H, 7-Hb, ²*J* = 8.4 Hz).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 174.28 (C8), 145.46 (ArC_i), 136.12, 133.74, 128.40 (ArC), 127.67 (ArC), 127.06 (ArC), 80.31 (C9), 64.93 (C1), 63.50 (C3), 63.41 (C11), 49.59 (C4), 45.75 (C7), 28.21 (C10), 24.17 (C12).

(1*R*,3*R*,4*S*)-2-[(1*S*)-Phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-en-3-carbonsäure-*tert*-butylester 76a und **(1*S*,3*S*,4*R*)-2-[(1*S*)-Phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-en-3-carbonsäure-*tert*-butylester 76b**

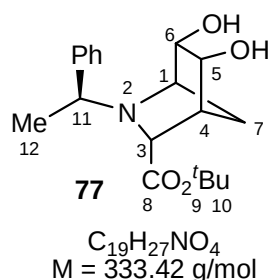


Nach AAV 1 wurden 15.0 g (65.7 mmol) *tert*-Butyl-Fumarat mit Cyclohexadien und (*S*)-Phenylethylamin umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung wurden 23.50 g (74.97 mmol, 57%) Hauptdiastereomer **76a** erhalten, das Minderdiastereomer **76b** konnte nicht vollständig von DMS abgetrennt werden. Aus dem Roh- ^1H -NMR wurde ein Verhältnis von 78.1% (**76a**) zu 21.8% (**76b**) bestimmt.

Hauptdiastereomer **76a**: **Aussehen**: farbloser Feststoff. R_f = 0.44 (PE/EtOAc 1:1; UV, Cer). $[\alpha]_{589}^{20} = 64.8^\circ$ (c 0.32, CHCl_3). **Mp.**: 48 – 50 °C. **^1H -NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.15 – 7.43 (m, 5H, ArH), 6.39 (ddd, 1H, 5-H, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz), 6.25 (ddd, 1H, 6-H, J = 7.8 Hz, 5.0 Hz, 1.0 Hz), 3.56 – 3.62 (m, 1H, 1-H), 3.45 (q, 1H, 12-H, 3J = 6.8 Hz), 2.82 – 2.83 (m, 1H, 3-H), 2.72 – 2.75 (m, 1H, 4-H), 2.02 – 2.09 (m, 1H, 7-Ha), 1.62 – 1.69 (m, 1H, 8-Ha), 1.31 (s, 9H, 11-H), 1.28 (d, 3H, 13-H, 3J = 6.8 Hz), 1.24 – 1.26 (m, 1H, 7-Hb), 1.00 – 1.04 (m, 1H, 8-Hb). **^{13}C -NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ = 173.29 (C9), 145.09 (ArC_i), 133.15 (C6), 132.76 (C5), 128.60 (ArC), 128.25 (ArC), 126.91 (ArC), 80.14 (C10), 65.86 (C3), 63.32 (C12), 48.05 (C1), 34.33 (C4), 28.28 (C11), 26.78 (C7), 19.62 (C13), 19.09 (C8).

Minderdiastereomer **76b**: **Aussehen**: farbloses Öl. $R_f = 0.55$ (PE/EtOAc 10:1; UV, Cer). **^1H -NMR** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.24 - 7.44$ (m, 5H, ArH), 6.45 (ddd, 1H, 5-H, $J = 8.1$ Hz, 1.5 Hz), 6.15 (ddd, 1H, 6-H, $J = 7.7$ Hz, 5.4 Hz, 1.0 Hz), 3.28 (q, 1H, 12-H, $^3J = 6.6$ Hz), 3.20 – 3.23 (m, 1H, 1-H), 2.88 – 2.89 (m, 1H, 3-H), 2.82 – 2.85 (m, 1H, 4-H), 1.89 – 1.96 (m, 1H, 7-Ha), 1.67 (dt, 1H, 8-Ha, $^2J = 9.5$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz), 1.51 (s, 9H, 11-H), 1.14 (d, 3 H, 13-H, $^3J = 6.6$ Hz), 1.09 (dt, 1H, 8-Hb, $^2J = 11.7$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz), 1.01 – 1.06 (m, 1H, 7-Hb). **^{13}C -NMR** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.23$ (C9), 146.78 (ArC_i), 133.72 (C5), 132.61 (C6), 128.68, 127.72, 127.09 (ArC), 80.30 (C10), 65.65 (C3), 64.90 (C12), 49.74 (C1), 34.84 (C4), 28.42 (C11), 26.82 (C7), 22.54 (C13), 18.56 (C8).

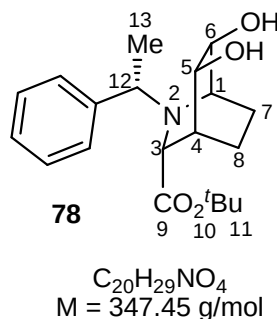
(1R,3R,4S,5S,6R)-5,6-Dihydroxy-2-[(1S-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-an-3-carbonsäure-*tert*-butylester 77



1.5 g (68.7 mmol) des Alkens **75a** wurden nach AAV 2, Methode 1 umgesetzt.

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute**: 21.3 g (63.9 mmol, 93%). $R_f = 0.25$ (PE/EtOAc 1:1; UV/Cer). **Mp.**: 134 °C. $[\alpha]_{589}^{20} = +7^\circ$ (c 0.29, CHCl_3). **HRMS** (FAB): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 334.2018; gef.: 334.1999. **^1H -NMR** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.14 - 7.30$ (m, 5H, ArH), 4.33 (d, 1H, 5-H, $^3J = 5.6$ Hz), 3.84 (d, 1H, 6-H, $^3J = 5.9$ Hz), 3.57 (s, 1H, 3-H), 3.54 (q, 1H, 11-H, $^3J = 6.4$ Hz), 2.43 (s, 1H, 1-H), 2.21 (s, 1H, 4-H), 1.90 (d, 1H, 7-Ha, $^2J = 10.6$ Hz), 1.77 (d, 1H, 7-Hb, $^2J = 10.6$ Hz), 1.43 (d, 3H, 12-H, $^3J = 6.4$ Hz), 1.11 (s, 9H, 10-H). **^{13}C -NMR** (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.93$ (C8), 144.42 (ArC), 128.52 (ArC), 128.40 (ArC), 127.61 (ArC), 80.49 (C9), 73.68 (C6), 67.59 (C5), 66.53 (C1), 62.29 (C3), 60.55 (C11), 49.46 (C4), 29.67 (C7), 27.98 (C10), 22.68 (C12). **CHN**-Analyse: gefunden/berechnet: N 4.17/4.20; C 68.12/68.44; H 8.15/8.16.

(1R,3R,4S,5S,6R)-5,6-Dihydroxy-2-[(1S-phenylethyl]-2-azabicyclo[2.2.2]oct-3-an-3-carbonsäure-*tert*-butylester 78

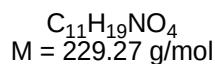
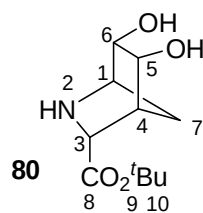


Methode 1: Nach AAV 2, Methode 1 wurden 16.23 g (51.94 mmol) des Alkens **76a** zu 3.35 g (9.64 mmol, 19%) Produkt umgesetzt.

Methode 2: Nach AAV 2, Methode 2 wurden 3.81 g (12.2 mmol) des Alkens **76a** zu 0.39 g (1.10 mmol, 9%) Produkt umgesetzt.

Aussehen: leicht gelbliches Öl. R_f = 0.36 (PE/EtOAc 1:1; UV, Cer). $[\alpha]_{589}^{20} = +6^\circ$ (c 0.14, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.20 – 7.42 (m, 5H, ArH), 4.03 – 4.04 (m, 1H, 6-H), 3.98 – 4.00 (m, 1H, 5-H), 3.86 (q, 1H, 12-H, 3J = 6.6 Hz), 3.34 – 3.35 (m, 1H, 3-H), 2.98 – 3.00 (m, 1H, 1-H), 2.86 (s, 1H, OH), 2.42 (s, 1H, OH), 2.06 – 2.07 (m, 1H, 4-H), 1.82 – 1.87 (m, 1H, 7-Ha), 1.67 – 1.69 (m, 1H, 8-Ha), 1.35 (d, 3H, 13-H, 3J = 5.8 Hz), 1.32 (s, 9H, 11-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 128.5 (ArC), 128.3 (ArC), 127.4 (ArC), 80.6 (C10), 68.1 (C6), 65.0 (C5), 63.8 (C3), 61.6 (C12), 50.2 (C1), 37.7 (C4), 28.3 (C11), 20.8 (C7), 20.5 (C13), 13.4 (C8).

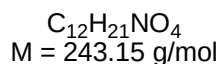
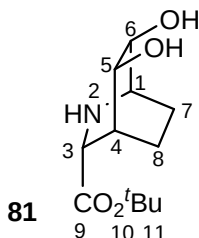
(1*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-Dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-an-3-carbonsäure-*tert*-butylester 80



Nach AAV 3 wurden 20.0 g des Diols **77** (60.0 mmol) in 250 mL abs. Methanol umgesetzt.

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 9.2 g (40.1 mmol, 67%). $R_f = 0.22$ (DCM/MeOH 9:1; Ninhydrin). **Mp.:** 175 °C. $[\alpha]_{589}^{20} = +5^\circ$ (c 0.125, CHCl_3). **HRMS** (FAB): ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 230.1392; gef.: 230.1386. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.85 (d, 1H, 5-H, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.82 (d, 1H, 6-H, $^3J = 5.6 \text{ Hz}$), 3.30 (s, 1H, 1-H), 3.03 (s, 1H, 3-H), 2.51 (s, 1H, 4-H), 1.73 (d, 1H, 7-Ha, $^2J = 11.0 \text{ Hz}$), 1.45 (s, 9H, 10-H), 1.23 (d, 1H, H-7b, $^2J = 11.3 \text{ Hz}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ = 173.98 (C8), 82.42 (C9), 73.02 (C6), 72.94 (C5), 60.30 (C1), 60.07 (C3), 47.75 (C4), 29.25 (C7), 28.35 (C10). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: N 6.08/6.11; C 57.68/57.62; H 7.84/8.35.

(1*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5,6-Dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure-*tert*-butylester 81

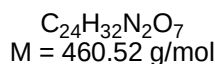
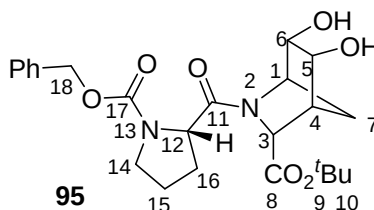


Nach AAV 3 wurden 3.61 g (10.4 mmol) des Diols **78** umgesetzt.

Aussehen: gelbliche Kristalle. **Ausbeute:** 0.84 g (3.49 mmol, 33%). $R_f = 0.20$ (DCM/MeOH; Ninhydrin). **Mp.:** 130 °C. $[\alpha]_{589}^{20} = +11^\circ$ (c 0.14, CHCl₃). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.07 - 4.13$ (m, 2H, 5-H und 6-H), 3.57 (s, 1H, 3-H), 3.01 (s, 1H, 1-H), 2.14 (t, 1H, 4-H, $^3J = 2.5$ Hz), 1.84 – 1.92 (m, 2H, 7-Ha und 8-Ha), 1.54 – 1.59 (m, 1H, 7-Hb), 1.48 (s, 9H, 11-H), 1.25 – 1.32 (m, 1H, 8-Hb). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 83.52$ (C10), 67.07 (C6), 66.18 (C5), 57.37 (C3), 49.18 (C2), 35.01 (C4), 28.37 (C11), 20.03 (C7), 13.49 (C8).

8.3.3 Stereoselektive Darstellung von Diketopiperazin-Derivaten

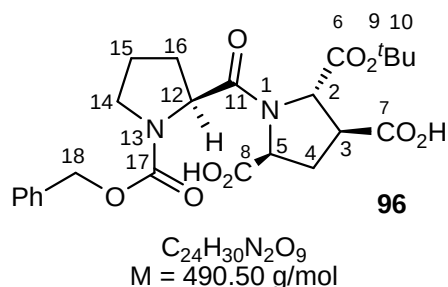
(1*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((2*S*)-1-Benzoyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-an-3-carbonsäure-tert-butylester 95



Nach AAV 4 wurden 8.1 g (35.4 mmol) **80** mit 11.0 g (44.1 mmol) *N*-Cbz-L-Prolin **84** umgesetzt.

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 12.9 g (28.1 mmol, 79%). $R_f = 0.20$ (PE/EtOAc 3:1; UV/Cer). $[\alpha]_{589}^{20} = +63^\circ$ (c 0.24, CHCl_3). **HRMS** (FAB): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 461.2288; gef.: 461.2261. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, MeOH-d_4 , Rotamerengemisch): 7.29 – 7.44 (m, 5H, ArH), 4.95 – 5.24 (m, 2H, 18-H), 3.37 – 4.32 (m, 6.75H, 12-H, 1-H, 5-H, 6-H, 3-H, 14-H), 2.94 – 2.95 (m, 3-H, 0.25H), 1.76 – 2.63 (m, 6.25H, 4-H, 15-H, 16-H, 7-H), 1.56 (t, 0.75H, 7-H, $^2J = 12.0$ Hz), 1.39 – 1.50 (m, 9H, 10-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 173.35$ (C8), 169.90 (C11), 155.15 (C17), 136.81, 128.92, 128.80, 128.73, 128.64, 128.56, 128.04, 127.90 (ArC), 82.42 (C9), 72.42 (C5/C6), 70.20 (C5/C6), 70.01 (C5/C6), 67.59 (ArCH₂), 67.19 (ArCH₂), 61.99 (C1), 61.55 (C1), 60.52 (C3), 60.10 (C3), 58.21 (C9), 57.46 (C9), 48.51 (C4), 48.00 (C14), 47.24 (C14), 31.79 (C7), 30.37 (C7), 28.08 (C10), 27.78 (C16), 27.29 (C16), 25.03 (C15), 23.72 (C15). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: N 6.13/6.08; C 62.55/62.59; H 6.99/7.00.

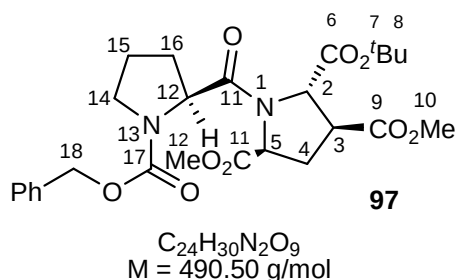
**(2*R*,3*R*,5*S*)-2-((2*S*)-1-Benzylloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-2,3,5-tricarbonsäure –
2 - tert-butylester **96****



Nach AAV 5 wurden 5.0 g (10.9 mmol) **95** umgesetzt.

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 4.9 g (10.0 mmol, 92%). $[\alpha]_{589}^{20} = +29^\circ$ (*c* 0.17, CHCl₃). **HRMS** (FAB): ber. für C₂₄H₃₀N₂O₉ [M+H⁺]: 491.2029; gef.: 491.2027. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch): δ = 10.09 (s, 2H, CO₂H), 7.43 – 7.47 (m, 0.5H, ArH), 7.23 – 7.36 (m, 4.5H, ArH), 5.43 (s, 0.5H, 2-H), 4.80 – 5.41 (m, 2.5H, 2-H, Ar-CH₂), 4.44 – 4.68 (m, 1H, 5-H), 4.17 – 4.39 (m, 1H, 10-H), 3.40 – 3.61 (m, 2.5H, 12-H und 4-H), 3.26 (d, 0.5H, 4-H, ³*J* = 8.2 Hz), 3.01 (d, 0.15H, 4-H, ³*J* = 8.4 Hz), 2.74 – 2.87 (m, 1H, 4-H), 2.37 – 2.54 (m, 0.85H, 4-H), 1.75 – 2.17 (m, 4H, 13-H und 14-H), 1.41 – 1.50 (m, 9H, 8-H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): Das ¹³C-Spektrum konnte aufgrund der Rotamerenverteilung der Peaks und der Komplexizität nicht ausgewertet werden. **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: N 5.66/5.71; C 56.80/58.77; H 6.27/6.16.

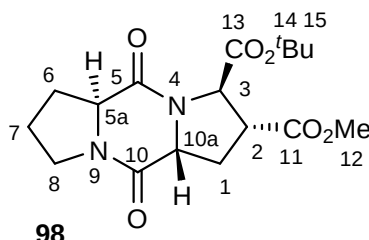
(2R,3R,5S)-2-((2S)-1-Benzoyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-2,3,5-tricarbonsäure – 2 - tert-butylester – 3,5-dimethylester 97



Nach AAV 6 wurden 1.50 g (3.06 mmol) der Dicarbonsäure **96** mit Trimethylsilyldiazomethan umgesetzt.

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 1.06 g (2.05 mmol, 67%). **Mp.:** 124 – 125 °C. $R_f = 0.24$ (PE/EtOAc 1:1; Cer). $[\alpha]_{589}^{20} = +4^\circ$ (c 0.11, $CHCl_3$). **HRMS** (FAB): ber. für $C_{26}H_{34}N_2O_9$ $[M+H^+]$: 519.2343; gef.: 519.2430. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, 0.19:0.19:0.37:0.25 Rotamerengemisch): $\delta = 7.54$ (m, 0.4H, ArH), 7.43 – 7.46 (m, 0.4H, ArH), 7.29 – 7.37 (m, 4.2H, ArH), 5.52 (s, 0.19H, 2-H), 5.31 – 5.42 (m, 0.63H, 2-H, 20-H), 5.26 (dd, 0.37H, 5-H, $^3J = 7.9$ Hz, 2.6 Hz), 5.07 – 5.17 (m, 1.75H, 20-H), 4.76 – 4.80 (m, 0.56H, 2-H), 4.54 (ddd, 0.37H, 5-H, $^3J = 9.3$ Hz, 6.3 Hz, 2.2 Hz), 4.26 – 4.42 (m, 0.83H, 5-H, 14-H), 4.12 (dd, 0.27H, 14-H, $^3J = 4.0$ Hz), 3.57 (m, 7H, 10-H, 16-H), 3.45 – 3.55 (m, 1H, 16-H), 3.17 – 3.22 (m, 0.38H, 3-H), 3.01 (d, 0.37H, 3-H, $^3J = 4.0$ Hz), 2.85 (d, 0.25H, 3-H, $^3J = 8.0$ Hz), 1.75 – 2.77 (m, 6H, 4-H, 17-H, 18-H), 1.41 – 1.48 (m, 9H, 8-H). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$, Rotamerengemisch): $\delta = 172.25, 171.74, 171.53, 171.22, 171.15, 170.48, 170.41, 169.23, 168.98$ (C5, C6, C9, C13), 155.57, 154.43, 154.40 (C19), 137.76, 136.71, 136.65, 129.20, 128.75, 128.57, 128.53, 128.43, 128.37, 128.06, 128.02, 127.95, 127.72 (ArC), 83.46, 83.33, 82.22, 81.99 (C7), 67.84, 67.23, 67.19, 67.14 (C20), 63.98, 63.27, 62.85, 61.30 (C2), 59.45, 59.23, 59.02 (C5), 57.98, 57.90, 57.56, 57.42 (C14), 52.90, 52.78, 52.35, 52.31 (C10 und C12), 48.50, 48.20 (C3), 47.98, 47.40, 47.12, 47.00 (C16), 45.09, 44.86 (C3), 31.94, 31.41, 31.27, 31.10 (C4), 30.13, 30.05, 29.34 (C18), 28.00, 27.83 (C8), 24.69, 24.54, 23.83, 23.74 (C17). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: N 6.00/5.40; C 59.95/60.22; H 6.85/6.61.

(2*R*,3*R*,5*aS*,10*aR*)-5,10-Dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2,3-dicarbonsäure-3-*tert*-butylester-2-methylester **98**



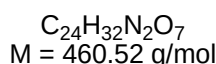
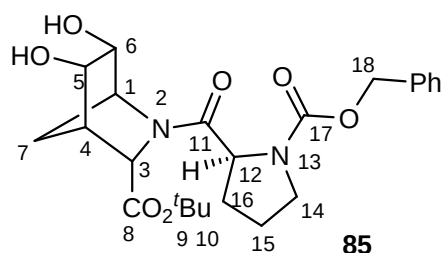
98

$C_{17}H_{24}N_2O_6$
M = 352.38 g/mol

Nach AAV 7 wurden 0.76 g (1.46 mmol) des Triesters **97** umgesetzt.

Aussehen: farbloser, kristalliner Feststoff. **Ausbeute:** 514 mg (1.46 mmol; 100%). $R_f = 0.2$ (PE/EtOAc 1:1; Ninhydrin). **Mp.:** 125 °C. $[\alpha]_{589}^{20} = +22^\circ$ (c 0.17, CHCl₃). **HRMS** (FAB): ber. für $C_{17}H_{24}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 353.1713; gef.: 353.1732. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.96 (d, 1H, 3-H, $^3J = 5.9$ Hz), 4.28 (ddd, 1H, 10-H, $^3J = 11.9$ Hz, 5.8 Hz, 1.6 Hz), 4.03 (ddd, 1H, 5-H, $^3J = 11.2$ Hz, 5.8 Hz, 1.6 Hz), 3.93 – 3.99 (m, 1H, 8-H), 3.74 (s, 3H, 12-H), 3.30 (ddd, 1H, 8-H, $^2J = 10.5$ Hz, $^3J = 9.7$ Hz, 4.3 Hz), 3.15 (ddd, 1H, 2-H, $^3J = 9.8$ Hz, 7.9 Hz, 6.0 Hz), 2.65 – 2.71 (m, 1H, 1-H), 2.38 – 2.44 (m, 1H, 6-H), 2.06 – 2.14 (m, 1H, 1-H), 1.97 – 2.04 (m, 1H, 7-H), 1.87 – 1.94 (m, 1H, 7-H), 1.77 – 1.86 (m, 1H, 6-H), 1.46 (s, 9-H, 15-H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.36 (C11), 169.13 (C13), 164.22 (C5), 163.21 (C10), 83.18 (C14), 61.45 (C3/C5 C10), 61.01 (C3/C5), 53.04 (C12), 45.83 (C2), 44.92 (C8), 34.22 (C1), 29.96 (C6), 28.19 (C15), 21.95 (C7). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: N 7.78/7.95; C 57.78/57.94; H 7.01/6.86.

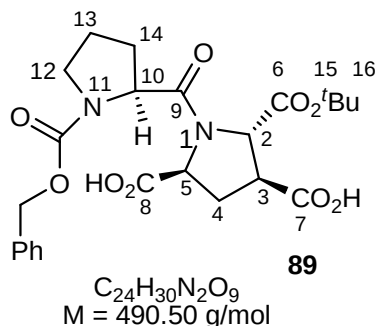
(1*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-((2*S*)-1-Benzoyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-an-3-carbonsäure-*tert*-butylester 85



Nach AAV 4 wurden 7.8 g (34.0 mmol) (1*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-5,6-Dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-an-3-carbonsäure-*tert*-butylester **82** mit 4.5 g (49.7 mmol, 1.5 Äq.) *N*-Cbz-L-Prolin **84** umgesetzt.

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 14.2 g (30.8 mmol, 91%). $R_f = 0.21$ (PE/EtOAc 1:1; UV/ Cer). $[\alpha]_{589}^{20} = -51^\circ$ (c 0.44, CHCl_3). **Mp.:** 83 – 85 °C. **HRMS** (FAB): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 461.2288; gef.: 461.2252. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3 , 6:4 Rotamerengemisch): $\delta = 7.29 - 7.36$ (m, 5 H, ArH), 4.92 – 5.15 (m, 2 H, 18-H), 4.53 (dd, 0.6 H, 9-H, $^3J = 8.4$ Hz, 3.0 Hz), 4.39 (dd, 0.4 H, 9-H, $^3J = 8.9$ Hz, 3.6 Hz), 4.17 (d, 0.6 H, 6-H, $^3J = 5.8$ Hz), 4.04 (br s, 0.6 H, 1-H), 3.96 (d, 0.6 H, 5-H, $^3J = 5.8$ Hz), 3.85 (br s, 0.4 H, 1-H), 3.83 (br s, 0.6 H, 3-H), 3.64 – 3.72 (m, 1H, 11-H), 3.58 (br s, 0.4 H, 3-H), 3.45 – 3.54 (m, 1 H, 11-H), 3.33 (d, 0.4 H, 6-H, $^3J = 5.4$ Hz), 3.25 (d, 0.4 H, 5-H, $^3J = 6.1$ Hz), 2.56 (br s, 0.6 H, 4-H), 2.43 (br s, 0.4 H, 4-H), 2.16 – 2.24 (m, 1H, 13-H), 1.78 – 2.05 (m, 5-H, 13-H, 12-H, 7-H), 1.42 – 1.44 (m, 9 H, 10-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 170.45$ (C8), 170.33 (C8), 169.00 (C11), 168.86 (C11), 155.51 (C17), 154.55 (C17), 129.04 (ArC), 128.75 (ArC), 128.37 (ArC), 128.16 (ArC), 127.77 (ArC), 82.08 (C9), 81.93 (C9), 72.65 (C6), 72.42 (C5), 67.71 (C18), 67.40 (C18), 61.05 (C1), 60.60 (C1), 60.39 (C3), 58.66 (C9), 58.20 (C9), 47.61 (C11), 47.14 (C11), 47.01 (C4), 46.79 (C4), 31.00 (C13), 30.14 (C13), 30.06 (C7), 29.49 (C7), 29.33 (C10), 28.30 (C12), 28.27 (C12).

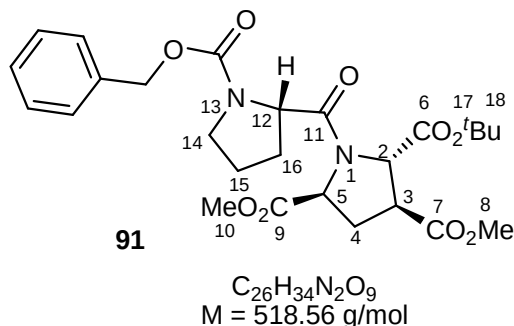
(2S,3S,5S)-1-((2S)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-pyrrolidin-2,3,5-tricarbonsäure-2-*tert*-butylester **89**



Nach AAV 5 wurden 9.2 g (20 mmol) des Diols **85** umgesetzt.

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 9.7 g (19.8 mmol, 99%). **Mp.:** 85 – 90 °C. $[\alpha]_{589}^{20} = -35.7^\circ$ (c 0.62, $CHCl_3$). **HRMS** (FAB): ber. für $C_{24}H_{30}N_2O_9$ $[M+H]^+$: 491.2029; gef.: 491.2026. **1H -NMR** (500 MHz, $CDCl_3$, 1:1:1:1 Rotamerengemisch): δ = 7.30 – 7.35 (m, 5H, ArH), 5.01 – 5.18 (m, 3H, Ar-CH₂, 2-H), 4.63 (d, 0.25H, 5-H, 3J = 9.9 Hz), 4.54 (d, 0.25H, 5-H, 3J = 9.9 Hz), 4.36 – 4.53 (m, 1.5H, 5-H, 10-H), 3.44 – 3.66 (m, 2H, 12-H), 3.25 (d, 0.25H, 3-H, 3J = 7.9 Hz), 3.18 (d, 0.25H, 3-H, 3J = 7.9 Hz), 2.99 – 3.04 (m, 0.5H, 3-H), 2.83 – 2.90 (m, 0.5H, 4-H), 2.48 – 2.69 (m, 1.5H, 4-H), 1.83 – 2.31 (m, 4H, 13-H, 14-H), 1.36 – 1.51 (m, 9H, 16-H). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$, Rotamerengemisch): δ = 174.94 (C7/C8), 174.78 (C7/C8), 174.65 (C7/C8), 174.41 (C7/C8), 174.25 (C7/C8), 173.66 (C7/C8), 173.53 (C7/C8), 172.39 (C6), 172.10 (C6), 171.85 (C6), 171.40 (C6), 170.05 (C9), 169.94 (C9), 169.14 (C9), 169.00 (C9), 155.50 (Carbamat-C=O), 155.14 (Carbamat-C=O), 154.98 (Carbamat-C=O), 154.87 (Carbamat-C=O), 137.06, 136.94, 136.17, 128.53, 128.46, 128.43, 128.29, 128.25, 128.16, 128.11, 127.93, 127.84, 127.80, 127.73 (ArC), 84.04 (C15), 83.97 (C15), 83.32 (C15), 82.43 (C15), 67.82 (Ar-CH₂), 67.50 (Ar-CH₂), 67.21 (Ar-CH₂), 66.97 (Ar-CH₂), 62.87 (C2), 61.98 (C2), 61.41 (C2), 60.83 (C2), 59.00 (C5/C10), 58.94 (C5/C10), 58.85 (C5/C10), 58.75 (C5/C10), 58.70 (C5/C10), 58.61 (C5/C10), 58.43 (C5/C10), 58.18 (C5/C10), 47.95 (C3), 47.90 (C3), 47.47 (C12), 47.28 (12), 46.97 (C12), 46.82 (C12), 44.97 (C3), 44.87 (C3), 32.23 (14), 32.15 (C14), 30.09 (C14), 29.57 (C14), 29.47 (C4), 29.26 (C4), 29.05 (C4), 27.98 (C16), 27.89 (C16), 23.97 (C13), 23.76 (C13), 23.12 (C13), 22.97 (C13). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: N 5.24/5.71; C 57.45/58.77; H 6.40/6.16.

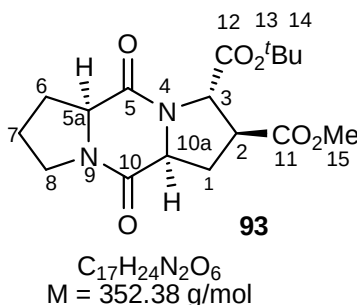
(2S,3S,5S)-1-((2S)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-pyrrolidin-2,3,5-tricarbonsäure-2-*tert*-butylester-3,5-dimethylester **91**



Nach AAV 6 wurden 1.88 g (4.08 mmol) **89** mit TMSCHN₂ umgesetzt.

Aussehen: Farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 1.6 g (3.1 mmol, 76%). **R_f** = 0.24 (PE/EtOAc 1:1; UV/Cer). **Mp.:** 135 – 140 °C. **[α]₅₈₉²⁰** = -35° (c 0.66, CHCl₃). **HRMS** (FAB): ber. für C₂₆H₃₄N₂O₉ [M+H⁺]: 519.2343; gef.: 519.2355. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃, 2:1:1:1 Rotamerengemisch): δ = 7.21 – 7.31 (m, 5H, ArH), 5.01 – 5.17 (m, 3H, Ar-CH₂, 2-H), 4.60 – 4.63 (m, 0.4H, 5-H), 4.47 – 4.56 (m, 1H, 12-H), 4.37 – 4.40 (m, 0.4H, 5-H), 3.29 (dd, 0.2H, 5-H, ³J = 8.9 Hz, 3.1 Hz), 3.67 (s, 0.5H, 8-H oder 10-H), 3.61 – 3.72 (m, 6H, 8-H, 10-H, 14-H), 3.41 – 3.44 (m, 1H, 14-H), 3.29 (s, 0.5H, 8-H oder 10-H), 3.24 – 3.44 (m, 0.4H, 3-H), 3.16 – 3.18 (m, 0.2H, 3-H), 2.97 (d, 0.4H, 3-H, ³J = 8.4 Hz), 2.73 – 2.82 (m, 0.4H, 16-H), 2.50 – 2.62 (m, 1.6H, 4-H, 16-H), 2.10 – 2.20 (m, 1.8H, 4-H, 16-H), 1.84 – 2.00 (m, 2.2H, 4-H, 15-H), 1.52 (s, 3H, 18-H), 1.44 – 1.45 (m, 3H, 18-H), 1.35 (s, 3H, 18-H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch): δ = 171.83 (C7 oder C9), 171.47 (C7 oder C9), 171.35 (C7 oder C9), 171.24 (C7 oder C9), 171.12 (C7 oder C9), 170.28 (C7 oder C9), 169.46 (C6), 169.45 (C11), 154.83 (Carbamat-C=O), 127.65 – 128.86 (ArC), 84.07 (C17), 83.34 (C17), 82.55 (C17), 67.05 (Ar-CH₂), 66.98 (ArCH₂), 63.35 (C2), 62.15 (C2), 61.75 (C2), 59.01 (C5), 58.80 (C5), 58.72 (C2), 58.63 (C12), 58.27 (C12), 53.16 (C8 oder C10), 53.09 (C8 oder C10), 53.06 (C8 oder C10), 52.58 (C8 oder C10), 52.53 (C8 oder C10), 48.26 (C3), 47.56 (C14), 46.98 (C14), 46.93 (C14), 45.16 (C3), 45.09 (C3), 32.40 (C16), 32.30 (C16), 30.39 (C16), 30.32 (C16), 29.70 (C4), 29.51 (C4), 29.41 (C4), 29.32 (C4), 28.19 (C18), 28.11 (C18), 28.09 (C18), 24.14 (C15), 24.08 (C15), 23.18 (C15). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: N 6.00/5.40; C 59.95/60.22; H 6.85/6.61.

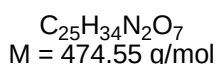
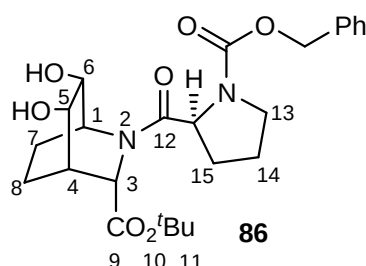
(2S,3S,5aS,10aS)-5,10-Dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-2,3-dicarbonsäure-3-*tert*-butylester-2-methylester **93**



Nach AAV 7 wurden 1.60 g (3.10 mmol) des Triesters **91** in 100 mL abs. MeOH gelöst und mit 0.4 mL DIPEA umgesetzt.

Aussehen: farbloser, kristalliner Feststoff. **Ausbeute:** 1.09 g (3.10 mmol, 69%). $R_f = 0.16$ (PE/EtOAc 1:1; Ninhydrin). $[\alpha]_{546}^{20} = -51^\circ$ (c 1.68, $CHCl_3$). **Mp.:** 156 °C. **HRMS** (FAB): ber. für $C_{17}H_{24}N_2O_6$ $[M+H^+]$: 353.1713; gef.: 353.1712. **1H -NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.68 (d, 1H, 5-H, $^3J = 6.6$ Hz), 4.47 (t, 1H, 5-H, $^3J = 8.4$ Hz), 4.26 – 4.28 (t, 1H, 10-H, $^3J = 8.9$ Hz), 3.74 (s, 3H, CO_2Me), 3.54 – 3.58 (m, 2H, 7-H), 3.12 – 3.18 (m, 1H, 3-H), 2.47 – 2.64 (m, 2H, 4-H), 2.11 – 2.21 (m, 1H, 9-H), 1.99 – 2.06 (m, 1H, 9-H), 1.88 – 1.96 (m, 1H, 8-H), 1.58 – 1.60 (m, 1H, 8-H), 1.48 (s, 9H, 14-). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.85 (C12), 169.39 (C11), 166.39 (C5a), 165.44 (C10a), 83.11 (C13), 61.94 (C2), 60.83 (C5), 60.61 (C10), 52.94 (C15), 46.15 (C3), 45.73 (C7), 31.62 (C4), 28.26 (C14), 28.05 (C9), 23.54 (C8). **CHN**-Analyse: gefunden/berechnet: N 7.73/7.95; C 57.66/57.94; H 6.88/6.86.

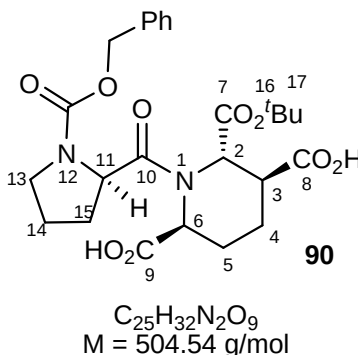
(1*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-((2*S*)-1-Benzoyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]okt-3-an-3-carbonsäure-tert-butylester **86**



Nach AAV 4 wurden 3.30 g (13.6 mmol) des Amins **83** mit 1.5 Äq. *N*-Cbz-L-Prolin **84** umgesetzt.

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 3.40 g (7.20 mmol, 53%). $R_f = 0.26$ (PE/EtOAc 1:3; Cer). $[\alpha]_{589}^{20} = -42^\circ$ (c 0.4, CHCl_3). **HRMS** (FAB): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 475.2444; gef.: 475.2449. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3 , 6:4 Rotamerengemisch): $\delta = 7.25 - 7.36$ (m, 5H, ArH), 4.91 – 5.15 (m, 2H, Ar- CH_2), 4.63 (dd, 0.6 H, 11-H, $^3J = 8.4$ Hz, 3.0 Hz), 4.51 (dd, 0.4 H, 11-H, $^3J = 8.6$ Hz, 3.3 Hz), 4.26 – 4.27 (m, 0.6H, 3-H), 4.03 – 4.06 (m, 1H, 3-H, und 5-H), 3.95 – 3.98 (m, 1H, 5-H), 3.91 – 3.93 (m, 1H, 1-H), 3.80 (d, 1H, 1-H, $^3J = 5.1$ Hz), 2.29 (br s, 0.6H, 4-H), 1.78 – 2.18 (m, 7.4 H, 4-H, 14-H, 15-H, 7-H, 8-H), 1.45 (m, 9H, 11-H), 1.35 (t, 1H, 8-H, $^2J = 16.0$ Hz). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 171.12$ (C12), 169.40 (C9), 155.45 (Carbamat-C=O), 154.56 (Carbamat-C=O), 128.59 (ArC), 127.89 (ArC), 81.93 (C10), 81.77 (C10), 67.53 (Ar- CH_2), 67.36 (Ar- CH_2), 66.38 (C5), 66.29 (C6), 65.69 (C5), 65.53 (C6), 58.21 (C3), 57.69 (C11), 57.19 (C11), 50.49 (C1), 50.18 (C1), 47.49 (C13), 47.01 (C13), 36.10 (C4), 36.01 (C4), 30.74 (C15), 29.96 (C15), 28.33 (C11), 24.44 (C14), 23.70 (C14), 18.78 (C7), 18.74 (C7), 13.15 (C8), 13.02 (C8). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: N 6.45/8.28; C 56.55/56.80; H 6.85/6.55.

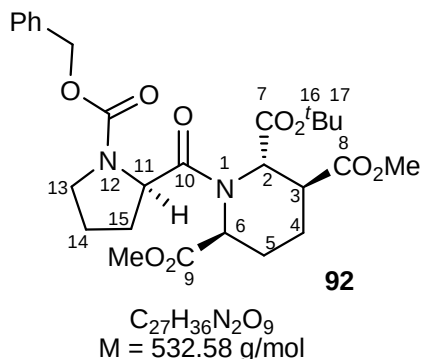
(2*R*,3*R*,6*R*)-1-((2*S*)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-piperidin-2,3,6-tricarbonsäure-2-*tert*-butylester **90**



Nach AAV 5 wurden 2.30 g (4.85 mmol) des Kupplungsproduktes **86** mit NaIO_4 und $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ umgesetzt.

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 1.40 g (2.80 mmol, 57%). $[\alpha]_{589}^{20} = -84.2^\circ$ (*c* 3.3, CHCl_3). **HRMS** (FAB): Die Spektren konnten nicht exakt ausgewertet werden, das Vorliegen der gewünschten Substanz ohne Isomerisierung/Epimerisierung konnte jedoch aus dem NMR-Spektrum des Cyclisierungsproduktes **94** abgeleitet werden. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch und Konformerengemisch): $\delta = 10.66$ (br s, 2H, CO_2H), 7.22 – 7.33 (m, 5H, ArH), 5.04 – 5.21 (m, 3H, Ar- CH_2 , 2-H), 4.69 (m, 0.5H, 6-H, $^3J = 5.5 \text{ Hz}$), 4.43 – 4.51 (m, 1.5H, 6-H, 11-H), 3.33 – 3.67 (m, 3H, 13-H, 3-H), 1.83 – 2.20 (m, 8-H, 4-H, 5-H, 14-H, 15-H), 1.52 (s, 3H, C17), 1.45 (s, 3H, C17), 1.38 (s, 3H, C17). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 175.38$ (C7, C8 oder C9), 174.60 (C7, C8 oder C9), 170.43 (C7, C8 oder C9), 170.11 (C7, C8 oder C9), 169.76 (C7, C8 oder C9), 155.02 (Carbamat-C=O), 137.32 (ArC), 128.77, 128.67, 128.49, 128.38, 128.09 (ArC), 84.39 (C16), 83.61 (C16), 82.65 (C16), 67.24 (Ar- CH_2), 67.13 (Ar- CH_2), 58.17 (C11), 56.41 (C2), 54.97 (C6), 47.48 (C10), 47.18 (C10), 46.91 (C10), 41.23 (C3), 30.75 (C4 oder C5), 29.91 (C4 oder C5), 29.62 (C4 oder C5), 28.17 (C17), 28.06 (C17), 24.31 (C12), 23.93 (C12), 23.28 (C12), 23.11 (C12), 18.51 (C11), 18.22 (C11). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: N 5.03/5.55; C 59.26/59.51; H 6.34/6.39.

(2R,3R,6R)-1-((2S)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-piperidin-2,3,6-tricarbonsäure-2-*tert*-butylester-3,6-dimethylester 92

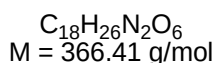
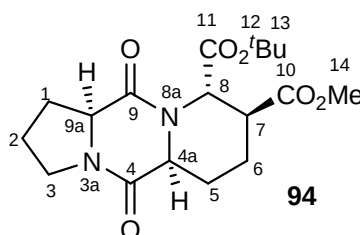


1.25 g (2.48 mmol) der Dicarbonsäure **90** wurden nach AAV 6 umgesetzt.

Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 0.98 g (1.84 mmol, 74%). $R_f = 0.36$ (PE/EtOAc 1:1 ; Cer). $[\alpha]_{589}^{20} = -35^\circ$ (c 7.27, $CHCl_3$). **HRMS** (FAB): ber. für $C_{27}H_{36}N_2O_9$ $[M+H]^+$: 533.2500; gef.: 533.2527. Die Spektren konnten nicht exakt ausgewertet werden, das Vorliegen der gewünschten Substanz ohne Isomerisierung/Epimerisierung konnte jedoch aus dem NMR-Spektrum des Cyclisierungsproduktes **94** abgeleitet werden. **1H -NMR** (500 MHz, $CDCl_3$, Konformeren- und Rotamerengemisch): $\delta = 7.23 - 7.33$ (m, 5H, ArH), 5.26 (d, 0.55H, 2-H, $^3J = 1.8$ Hz), 5.12 – 5.23 (m, 1H, Ar- CH_2), 5.11 (d, 0.3H, 2-H, $^3J = 1.5$ Hz), 4.97- 5.06 (m, 1H, Ar- CH_2), 4.79 – 4.81 (m, 0.05H, 2-H), 4.73 – 4.76 (dd, 0.55H, 11-H, $^3J = 6.9$ Hz, 4.1 H), 4.70 – 4.71 (m, 0.05H, 2-H), 4.57 (t, 0.3H, 11-H, $^3J = 5.8$ Hz), 4.50 – 4.52 (m, 0.05H, 2-H), 4.44 – 4.46 (m, 0.05H, 11-H), 4.34 (t, 0.3H, 6H, $^3J = 5.8$ Hz), 4.31 (t, 0.7H, $^3J = 6.1$ Hz), 3.80 (s, 0.3H, CO_2CH_3), 3.77 (2.7 H, CO_2CH_3), 3.71 (s, 0.3H, CO_2CH_3), 3.67 (s, 2.8H, CO_2CH_3 , 11-H), 3.57 – 3.65 (m, 1H, 13-H), 3.23 – 3.51 (m, 2-H, 13-H, 3-H, CO_2CH_3 , 2-H), 1.78 – 2.27 (m, 8H, 4-H, 5-H, 14-H, 15-H), 1.37 – 1.51 (m, 9-H, 17-H). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$, Konformeren- und Rotamerengemisch): $\delta = 175.24$ (C10), 173.16 (C8), 172.32 (C9), 170.34 (C7), 154.87 (Carbamat-C=O), 137.40 (ArC_i), 128.68 (ArC), 128.50 (ArC), 128.27 (ArC), 128.10 (ArC), 128.06 (ArC), 127.89 (ArC), 84.19 (C16), 83.45 (C16), 82.13 (C16), 67.03 (Ar- CH_2), 60.70 (C11), 58.09 (C11), 56.54 (C2), 56.00 (C2), 54.80 (C6), 54.53 (C6), 53.33 (CO_2CH_3), 52.95 (CO_2CH_3), 52.82 (CO_2CH_3), 52.54 (CO_2CH_3), 52.38 (CO_2CH_3), 52.32 (CO_2CH_3), 47.39 (C13), 46.81 (C13), 41.63 (C3), 30.99 (C15), 30.13 (C15), 28.17 (C17), 28.07 (C17), 24.32 (C14, C4 oder C5), 23.72 (C14, C4 oder C5), 23.45 (C14, C4 oder C5),

23.28 (C14, C4 oder C5), 19.26 (C14, C4 oder C5), 19.01 (C14, C4 oder C5). **CHN-Analyse:** gefunden / berechnet: N 5.02/5.26; C 59.07/60.89; H 6.75/6.81.

(4a*S*,7*S*,8*S*,9a*S*)-4,9-Dioxo-decahydro-3a,8a-diazacyclopenta[*b*]naphtalen-7,8-dicarbonsäure-8-*tert*-butylester-7-methylester **94**

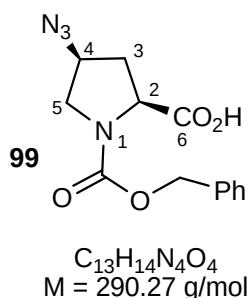


Nach AAV 7 wurden 0.95 g (1.78 mmol) des Diesters **92** mit DIPEA in Methanol umgesetzt.

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 0.91 g (2.48 mmol, 100%). **Mp.:** 129 °C. **R_f** = 0.27 (PE/EtOAc 1:2; Ninhydrin). **[α]₅₈₉²⁰** = -50° (c 0.25, CHCl₃). **HRMS** (FAB): ber. für C₁₈H₂₆N₂O₆ [M+H⁺]: 367.1869; gef.: 367.1843. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.67 (t, 1H, 8-H, ³J = 1.5 Hz), 4.10 – 4.14 (m, 2H, 4a-H und 9a-H), 3.72 (s, 3H, 14-H), 3.55 – 3.66 (m, 2H, 3-H), 3.28 – 3.29 (m, 1H, 7-H), 2.40 – 2.44 (m, 1H, 1-H), 2.25 – 2.33 (m, 2H, 6-H), 2.01 – 2.09 (m, 2H, 1-H und 2-H), 1.85 – 1.93 (m, 1H, 2-H), 1.53 – 1.64 (m, 2H, 5-H), 1.46 (s, 9H, 13-H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 172.16 (C10), 170.33 (C9), 169.09 (C11), 164.99 (C4), 83.42 (C12), 58.88 (C9a), 55.65 (C4a), 55.00 (C8), 52.75 (C14), 45.78 (C3), 40.43 (C7), 29.52 (C1), 28.38 (C13), 24.30 (C5), 22.47 (C2), 21.85 (C6). **CHN-Analyse:** gefunden / berechnet: N 7.54/7.65; C 58.94/59.00; H 7.17/7.15.

8.3.4 Precursor für die Festphasensynthese

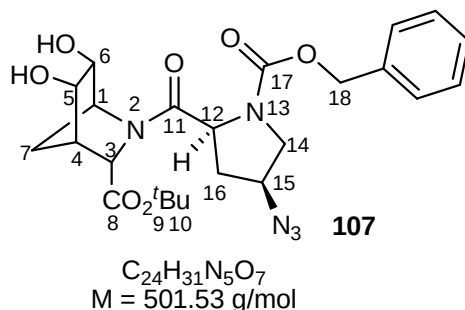
(2S,4S)-N-Cbz-4-azido-prolin 99



In 50 mL MeOH wurden 1.0 g (3.3 mmol) (2S,4S)-N-Cbz-4-azido-prolin-2-methylester gelöst und mit 4.3 mL 1 molarer NaOH (3.3 mmol, 1 Äq.) 24 h gerührt. Die Umsetzung wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und nach vollständiger Reaktion durch Neutralisierung mit Ameisensäure abgebrochen. Die Reaktionslösung wurde eingengt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 0.95 g (3.3 mmol, 100%). **Aussehen:** farbloses Öl. **HRMS (ES):** ber. für $C_{13}H_{14}N_4O_4$ $[M+Na^+]$: 313.0907; gef.: 313.0906. $[\alpha]_{589}^{20} = -22.0^\circ$ (c 1.6, MeOH). **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, Rotamerengemisch): $\delta = 7.32 - 7.37$ (m, 5H, ArH), 5.15 – 5.23 (m, 2H, Ar-CH₂), 4.47 – 4.55 (m, 1H, 4-H), 4.22 (br, 1H, 2-H), 3.70 – 3.82 (m, 1H, 5-H), 3.52 – 3.64 (m, 1H, 5-H), 2.42 – 2.50 (m, 2H, 3-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, Rotamerengemisch): $\delta = 176.16$ (C6), 174.33 (C6), 155.86 (Carbam. C=O), 154.38 (Carbam. C=O), 136.25 (ArC), 135.94 (ArC), 128.73 (ArC), 128.63 (ArC), 128.51 (ArC), 128.30 (ArC), 128.04 (ArC), 68.17 (Ar-CH₂), 67.69 (Ar-CH₂), 59.27 (C4), 58.52 (C4), 58.11 (C2), 57.38 (C2), 51.72 (C5), 35.24 (C3), 34.45 (C3).

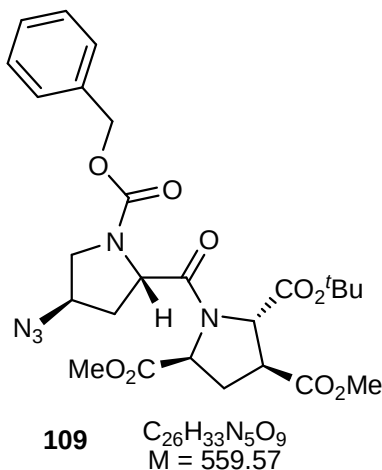
(1R,3S,4R,5S,6R)-2-((2S,4S)-1-Benzoyloxycarbonyl)pyrrolidin-4-azido-2-carbonyl)-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-an-3-carbonsäure-*tert*-butylester 107



Nach AAV 4 wurden 3.05 g (13.3 mmol) des Azabicycloalkans **82** mit 3.86 g (13.3 mmol, 1 Äq.) des Azidoprolins **99** umgesetzt.

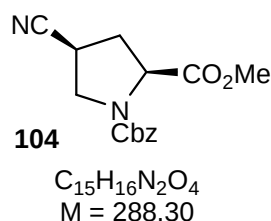
Ausbeute: 1.6 g (3.2 mmol; 29%). **Aussehen:** farbloser Feststoff. $R_f = 0.38$ (PE/EtOAc 1:4; UV/Cer). **HRMS** (ES): ber. für 524.2116 $[M+Na^+]$; gef.: 524.2131. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, 6:4 Rotamerengemisch): $\delta = 7.31 - 7.37$ (m, 5H, ArH), 4.01 – 5.15 (m, 2H, Ar- CH_2), 4.54 (t, 0.6H, 9-H, $^3J = 7.6$ Hz), 4.41 (t, 0.4H, 9-H, $^3J = 8.4$ Hz), 4.18 (d, 0.6H, 5/6-H, $J = 5.6$ Hz), 4.07 (t, 1H, 12-H, $^3J = 7.6$ Hz), 3.99 (br, 1H, 5/6-H und 1-H), 3.90 – 3.96 (m, 0.8H, 12-H), 3.86 (s, 0.4H, 1-H), 3.79 (br, 0.6H, 3-H), 3.58 (s, 0.4H, 3-H), 3.43 – 3.55 (m, 1.2H, 11-H), 3.28 (d, 0.4H, 5/6-H, $^3J = 5.6$ Hz), 3.19 (d, 0.4H, 5/6-H, $^3J = 5.6$ Hz), 2.64 (ddd, 1H, 15-H, $J = 12.8$ Hz, 7.6 Hz, 6.6 Hz), 2.58 (br, 0.6H, 4-H), 2.44 (br, 0.4H, 4-H), 1.99 – 2.07 (m, 1H, 14-H), 1.76 – 1.92 (m, 2H, 7-H), 1.44 (s, 9H, 10-H). **^{13}C -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, Rotamerengemisch): $\delta = 169.00$ (C14/C8), 168.80 (C14/C8), 168.55 (C14/C8), 168.39 (C14/C8), 154.79 (C15), 153.86 (C15), 136.24 (ArC), 136.18 (ArC), 129.16 (ArC), 128.73 (ArC), 128.70 (ArC), 128.54 (ArC), 128.34 (ArC), 128.20 (ArC), 127.97 (ArC), 127.73 (ArC), 127.42 (ArC), 82.16 (C9), 82.00 (C9), 72.44 (C5/C6), 72.28 (C5/C6), 72.23 (C5/C6), 72.17 (C5/C6), 67.81 (Ar- CH_2), 67.21 (Ar- CH_2), 61.00 (C1), 60.52 (C1), 60.32 (C3), 58.42 (C12), 57.74 (C12), 56.90 (C9), 56.66 (C12), 51.29 (C11), 50.98 (C11), 46.80 (C4), 46.57 (C4), 35.82 (C13), 34.93 (C13), 29.38 (C7), 29.18 (C7), 28.11 (C10), 28.09 (C10).

(2S,3S,5S)-1-((2S,4R)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl-4-azido)-pyrrolidin-2,3,5-tricarbonsäure-2-tert-butylester-3,5-dimethylester **109**



Nach AAV 6b wurden 0.5 g (1.4 mmol; 1 Äq.) des Dipeptids **107** mit Periodsäure und einer katalytischen Menge $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit Trimethylsilyldiazomethan behandelt, bis dünnschichtchromatographisch keine weitere Umsetzung mehr verfolgt werden konnte. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 1:1 gereinigt, es konnte keine produkthaltige Fraktion isoliert werden.

(2S,4R)-N-Cbz-4-cyano-prolinmethylester **104**



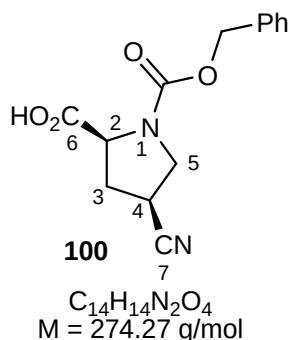
Methode 1: Zu einer Lösung aus 5.0 g (11.5 mmol) (2S,4R)-4-Tosyl-L-prolinmethylester **102** wurden 1.7 g NaCN (34.5 mmol, 3 Äq.) und 160 mL DMSO gegeben und die Suspension für 12 h bei 60 °C gerührt. Die Lösung wurde mit $NaHCO_3$ -Lösung versetzt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 1.3 g (4.6 mmol; 40%) (2S,4S)-4-Cyano-L-prolinmethylester **104** als farbloses Öl erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen in der Literatur beschriebenen überein.¹⁵⁵

Methode 2: Zu einer Lösung aus 1.0 g (2.3 mmol) (2*S*,4*R*)-4-Tosyl-L-prolinmethylester **102** wurden 0.45 g KCN (6.9 mmol, 3 Äq.), 20 mL DMSO und zwei Spatelspitzen [18]-Krone-6 gegeben und die Suspension bei 60 °C gerührt. Die Lösung wurde mit NaHCO₃-Lösung versetzt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 0.23 g (0.81 mmol; 35%) (2*S*,4*S*)-4-Cyano-L-prolinmethylester **104** als farbloses Öl erhalten.

Methode 3: Zu einer Lösung aus 1.0 g (2.3 mmol) (2*S*,4*R*)-4-Tosyl-L-prolinmethylester **102** wurden 6.9 mL 1M TMSCN-Lösung (6.9 mmol, 3 Äq.) in THF und 50 mL THF gegeben und die Lösung bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit NaHCO₃-Lösung versetzt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 0.20 g (0.69 mmol; 30%) (2*S*,4*S*)-4-Cyano-L-prolinmethylester **104** und 0.05 g (2*S*,4*R*)-4-Cyano-L-prolinmethylester (0.17 mmol; 8%) als farbloses Öl erhalten.

Methode 4: Zu einer Lösung aus 100 mg (0.28 mmol) **105** wurden 41 mg NaCN (0.84 mmol, 3 Äq.) und 5 mL DMSO gegeben und die Suspension für 12 h bei 60 °C gerührt. Die Lösung wurde mit NaHCO₃-Lösung versetzt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes konnte kein Produkt detektiert werden.

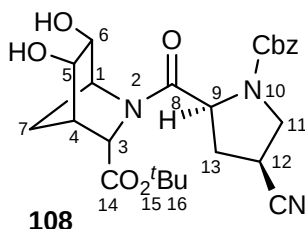
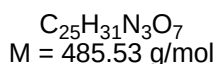
Methode 5: Zu einer Lösung aus 100 mg (0.24 mmol) **106** wurden 36 mg NaCN (0.72 mmol, 3 Äq.) und 5 mL DMSO gegeben und die Suspension für 12 h bei 60 °C gerührt. Die Lösung wurde mit NaHCO₃-Lösung versetzt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes konnte kein Produkt detektiert werden.

(2S,4R)-N-Cbz-4-cyano-prolin 100

Eine Lösung aus 1.3 g (4.5 mmol, 1 Äq.) des Methylesters **104** in 40 mL MeOH und 6 mL 1 molarer (6.0 mmol, 1.3 Äq.) NaOH wurde bei RT gerührt, bis die dünschichtchromatographische Reaktionskontrolle eine vollständige Umsetzung des Eduktes zeigte. Dann wurde mit 0.1 mL Ameisensäure neutralisiert, die Lösung eingeeengt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 1.1 g (4.0 mmol; 88%). **Aussehen:** farbloser glasartiger Feststoff. **HRMS** (ES): ber. für $C_{14}H_{14}N_2O_4$ $[M+Na^+]$: 297.0846; gef.: 297.0721. $[\alpha]_{589}^{20} = 37.4^\circ$ (c 9.0, $CHCl_3$). **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, 1:1 Rotamerengemisch): δ = 9.70 (br, 1H, 6-H), 7.29 – 7.34 (m, 5H, Ar-H), 5.09 – 5.27 (m, 2H, Ar- CH_2), 4.40 – 4.47 (m, 1H, 2-H), 3.93 – 4.03 (m, 1H, 5-H), 3.67 – 3.77 (m, 1H, 5-H), 3.07 – 3.15 (m, 1H, 4-H), 2.63 – 2.72 (m, 1H, 3-H), 2.31 – 2.39 (m, 1H, 3-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, Rotamerengemisch): δ = 174.19 (C6), 173.68 (C6), 154.58 (Carbamat-C=O), 154.02 (Carbamat-C=O), 135.87 (ArC), 135.76 (ArC), 128.60, 128.49, 128.10, 127.80, 127.73 (ArC), 118.87 (C7), 118.68 (C7), 67.96 (Ar- CH_2), 67.86 (Ar- CH_2), 58.14 (C2), 57.70 (C2), 49.59 (C5), 49.18 (C5), 34.13 (C3), 33.02 (C3), 27.18 (C4), 26.41 (C4).

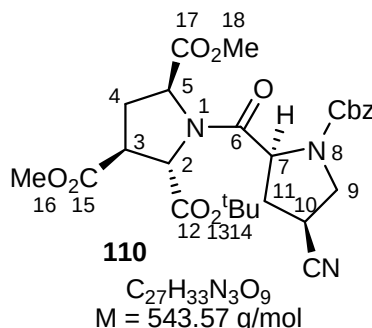
(1R,3S,4R,5S,6R)-2-((2S,4R)-1-Benzoyloxycarbonyl)pyrrolidin-4-cyano-2-carbonyl)-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-an-3-carbonsäure-*tert*-butylester 108

**108**

Nach AAV 4 wurden 1.0 g (4.4 mmol; 1 Äq.) des Azabicycloalkans **82** mit 1.2 g (4.4 mmol; 1 Äq.) **100** umgesetzt.

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 0.83 g (1.7 mmol; 39%). $R_f = 0.24$ (PE/EtOAc 1:3; Cer). **HRMS** (ES) ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 508.2054; gef.: 508.2080 **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 7.27 - 7.39$ (m, 5H, ArH), 4.87 – 5.17 (m, 2H, Ar-CH₂), 4.44 – 4.61 (m, 1H, 9-H), 3.52 – 4.18 (m, 5.4H, 1-H, 3-H, 5-H, 6-H, 11-H), 3.25 – 3.26 (m, 0.6H, 5-H/6-H), 3.07 – 3.13 (m, 1H, 12-H), 2.20 – 2.78 (m, 2.5H, 4-H, 13-H), 1.58 – 1.96 (m, 1.5H, 7-H), 1.44 – 1.48 (m, 9H, 16-H), 1.26 – 1.38 (m, 0.5H, 7-H), 1.10 – 1.16 (m, 0.5H, 13-H). **¹³C-NMR** (400 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 171.50$ (C8/C14), 160.44 (C8/C14), 160.26 (C8/C14), 168.57 (C8/C14), 169.36 (C8/C14), 168.26 (C8/C14), 169.14 (C8/C14), 168.06 (C8/C14), 167.68 (C8/C14), 154.60 (Carbamat-C=O), 154.05 (Carbamat-C=O), 153.85 (Carbamat-C=O), 153.48 (Carbamat-C=O), 136.04 (ArC), 135.81 (ArC), 135.77 (ArC), 135.53 (ArC), 128.70 (ArC), 128.55 (ArC), 128.49 (ArC), 128.46 (ArC), 128.41 (ArC), 128.14 (ArC), 128.04 (ArC), 128.00 (ArC), 127.91 (ArC), 127.86 (ArC), 127.72 (ArC), 127.57 (ArC), 118.22 (C≡N), 118.15 (C≡N), 82.02 (C15), 81.91 (C15), 81.79 (C15), 81.68 (C15), 72.04 (C5/C6), 71.81 (C5/C6), 71.74 (C5/C6), 67.82 (Ar-CH₂), 67.56 (Ar-CH₂), 67.45 (Ar-CH₂), 67.17 (Ar-CH₂), 60.88 (C1/C3), 60.82 (C1/C3), 60.50 (C1/C3), 60.24 (C1/C3), 60.18 (C1/C3), 57.59 (C9), 57.51 (C9), 57.27 (C9), 49.78 (C11), 49.31 (C11), 48.58 (C11), 46.54 (C4), 46.33 (C4), 33.85 (C13), 33.69 (C13), 32.98 (C13), 32.00 (C13), 29.13 (C7), 28.90 (C7), 27.68 (C16), 27.03 (C12), 26.33 (C12), 25.42 (C7), 24.81 (C7).

(2S,3S,5S)-1-((2S,4R)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl-4-cyano)-pyrrolidin-2,3,5-tricarbonsäure-2-*tert*-butylester-3,5-dimethylester **110**

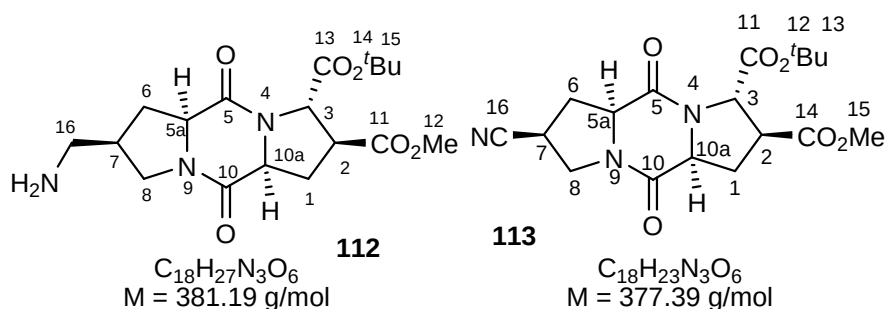


Nach AAV 6b wurden 0.7 g (1.4 mmol; 1 Äq.) des Dipeptids **108** mit 1.3 g (5.9 mmol; 4.1 Äq.) Periodsäure und einer katalytischen Menge $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit Trimethylsilyldiazomethan behandelt, bis dünnschichtchromatographisch keine weitere Umsetzung mehr verfolgt werden konnte. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 1:1 gereinigt.

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 155 mg (0.29 mmol; 26%). $R_f = 0.21$ (PE/EtOAc 1:1; Cer). **HRMS** (ES): ber. für $C_{27}H_{33}N_3O_9$ $[M+Na]^+$: 566.2109; gef.: 566.2106. $[\alpha]_{589}^{20} = -31.0^\circ$ (c 1.0, MeOH). **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, Rotamerengemisch): $\delta = 7.27 - 7.32$ (m, 5H, ArH), 4.96 – 5.18 (m, 3H, Ar-CH₂, 2-H), 4.37 – 4.63 (m, 2H, 5-H, 7-H), 4.02 – 4.10 (m, 0.8H, 9-H), 3.66 – 3.75 (m, 7.2H, 16-H, 18-H, 9-H), 2.99 – 3.36 (m, 2H, 3-H, 10-H), 2.22 – 2.92 (m, 4H, 4-H, 11-H), 1.36 – 1.50 (m, 9H, 14-H). **^{13}C -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, Rotamerengemisch): $\delta = 170.75$ (C6, C12, C15 oder C17), 170.57 (C6, C12, C15 oder C17), 170.17 (C6, C12, C15 oder C17), 169.69 (C6, C12, C15 oder C17), 169.57 (C6, C12, C15 oder C17), 169.44 (C6, C12, C15 oder C17), 169.25 (C6, C12, C15 oder C17), 169.05 (C6, C12, C15 oder C17), 168.76 (C6, C12, C15 oder C17), 154.11 (Carbamat-C=O), 154.11 (Carbamat-C=O), 153.79 (Carbamat-C=O), 153.67 (Carbamat-C=O), 153.60 (Carbamat-C=O), 136.64 (ArC), 136.40 (ArC), 136.18 (ArC), 136.01 (ArC), 130.10 (ArC), 130.05 (ArC), 128.45 (ArC), 128.36 (ArC), 128.30 (ArC), 128.24 (ArC), 128.13 (ArC), 128.00 (ArC), 127.94 (ArC), 127.91 (ArC), 127.85 (ArC), 127.82 (ArC), 127.74 (ArC), 127.69 (ArC), 127.39 (ArC), 127.30 (ArC), 118.37 (C≡N), 118.27 (C≡N), 118.17 (C≡N), 83.99 (C13), 83.76 (C13), 83.34 (C13), 82.73 (C13), 82.56 (C13), 67.54 (Ar-CH₂), 67.44 (Ar-CH₂), 67.34 (Ar-CH₂), 67.15 (Ar-CH₂), 67.05 (Ar-CH₂), 66.95 (Ar-CH₂), 63.10 (C2), 63.03 (C2), 61.99 (C2), 61.78 (C2), 61.50 (C2), 59.13 (C5 oder C7), 58.79 (C5 oder C7),

58.64 (C5 oder C7), 58.57 (C5 oder C7), 58.43 (C5 oder C7), 58.23 (C5 oder C7), 57.90 (C5 oder C7), 57.64 (C5 oder C7), 57.12 (C5 oder C7), 57.02 (C5 oder C7), 56.79 (C5 oder C7), 56.52 (C5 oder C7), 52.98 (C16 oder C18), 52.93 (C16 oder C18), 52.89 (C16 oder C18), 52.79 (C16 oder C18), 52.51 (C16 oder C18), 52.46 (C16 oder C18), 52.23 (C16 oder C18), 52.17 (C16 oder C18), 52.13 (C16 oder C18), 52.09 (C16 oder C18), 49.85 (C9), 49.33 (C9), 49.11 (C9), 48.58 (C9), 47.92 (C3), 47.78 (C3), 47.68 (C3), 33.91 (C11), 33.34 (C11), 32.33 (C11), 31.90 (C11), 29.67 (C4), 29.54 (C4), 29.28 (C4), 27.94 (C14), 27.89 (C14), 27.78 (C14), 27.09 (C10), 26.28 (C10). **CHN**-Analyse: gefunden/berechnet: N 7.11/7.73; C 58.48/59.66; H 6.27/6.12.

(2R,3R,5aS,7S,10aR)-2,3-dicarbonsäure-7-cyano-5,10-dioxo-octahydro-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*] pyrazin-2-methylester-3-*tert*-butylester 113 und **(2R,3R,5aS,7R,10aR)-7-aminomethyl-2,3-dicarbonsäure-5,10-dioxo-octahydro-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*] pyrazin-2-methylester-3-*tert*-butylester 112**

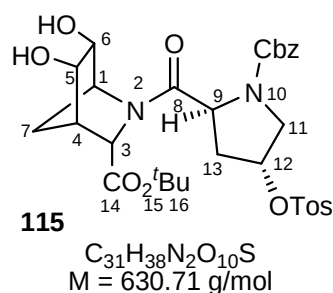


107 mg **110** (0.197 mmol) wurden in 30 mL Methanol gelöst und mit Pd/C als Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre hydriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit DCM/MeOH 15:1 gereinigt.

113: Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 2 mg (5.2 μmol; 3%). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.74 (d, 1H, 3-H, ³J = 6.1 Hz), 4.47 (t, 1H, 5a-H/10a-H, ³J = 7.6 Hz), 4.37 (t, 1H, 5a-H/10a-H, ³J = 8.5 Hz), 3.75 (s, 3H, 15-H), 3.09 – 3.48 (m, 2H, 8-H), 2.58 – 2.62 (m, 2H, 2-H, 7-H), 1.56 – 1.94 (m, 4H, 1-H, 6-H), 1.47 (s, 9H, 13-H). **¹³C-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 168.93 (C13/C15), 165.26 (C5/C10), 118.50 (C16), 83.43 (C14), 61.82 (C3), 60.37 (C5a/C10a), 59.26 (C5a/C10a), 52.89 (C15), 52.59 (C8), 48.23 (C8), 45.73 (C2), 32.05 (C6), 31.01 (C1), 28.03 (C13), 26.26 (C7).

112: Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 11.3 mg (30 µmol; 15%). **HRMS** (ES): ber. für $C_{18}H_{27}N_3O_6$ $[M+Na^+]$: 404.1792; gef.: 404.1784. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.70 (d, 1H, 3-H, 3J = 6.4 Hz), 4.45 (t, 1H, 10a-H, 3J = 7.6 Hz), 4.33 (t, 1H, 5a-H, 3J = 8.0 Hz), 3.74 (s, 3H, 12-H), 3.67 (dd, 1H, 16-H, 2J = 11.6 Hz, 3J = 8.0 Hz), 3.29 (dd, 1H, 16-H, 2J = 11.6 Hz, 3J = 8.0 Hz), 3.15 (ddd, 1H, 2-H, 3J = 11.4 Hz, 7.6 Hz, 6.4 Hz), 2.62 – 2.71 (m, 2H, 8-H), 2.50 – 2.61 (m, 2H, 1-H), 2.37 – 2.48 (m, 2H, 6-H und 7-H), 1.93 (br, 1H, 6-H + NH_2), 1.47 (s, 9H, 15-H). **^{13}C -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.73 (C13/C15), 169.12 (C13/C15), 166.12 (C5/C10), 165.26 (C5/C10), 82.98 (C14), 61.75 (C3), 60.45 (C5a/C10a), 60.33 (C5a/C10a), 52.78 (C12), 52.59 (C8), 49.45 (C16), 45.82 (C2), 37.34 (C7), 32.07 (C6), 31.27 (C1), 28.06 (C15).

(1R,3S,4R,5S,6R)-2-((2S,4R)-1-Benzoyloxycarbonyl)pyrrolidin-4-tosyl-2-carbonyl)-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-3-an-3-carbonsäure-*tert*-butylester 115



Methode 1: Kupplung mit HATU: Zu einer gekühlten Lösung aus 126 mg (0.55 mmol) Amin **82**, 230 mg (0.55 mmol) Prolin **103** und 67 mg (0.55 mmol) DMAP in 5 mL DMF wurden 209 mg HATU gegeben und die Lösung über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von 30 mL EtOAc wurde zweimal mit 1M HCl und zweimal mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung mit EtOAc/PE 2:1 ergab 132 mg des Dipeptides **115** (0.21 mmol; 38%).

Methode 2: Kupplung mit HBTU 1: Unter Stickstoffatmosphäre wurden 0.90 g (2.0 mmol) Prolin **103**, 0.50 g (2.2 mmol) Amin **82** und 0.56 g (4.4 mmol) DIPEA in 20 mL abs. THF gelöst und mit 0.87 g (2.2 mmol) HBTU 48 h bei RT gerührt und dannach 2 h auf 60 °C erhitzt. Die Lösung wurde mit Wasser und DCM versetzt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die

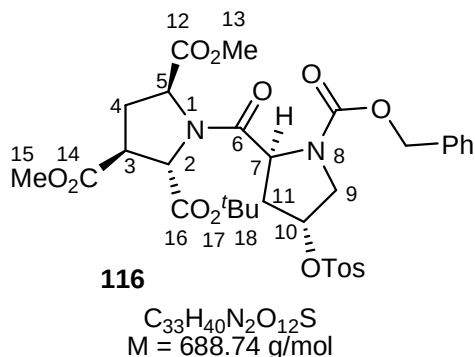
säulenchromatographische Reinigung mit EtOAc/PE 2:1 ergab 0.42 g des Dipeptides **115** (0.67 mmol; 31%).

Methode 3: Kupplung mit HBTU 2: Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2.70 g (6.5 mmol) Prolin **103**, 1.0 g (4.0 mmol) Amin **82** und 1.19 g (8.7 mmol) DIPEA in 20 mL abs. THF gelöst und mit 2.5 g (6.5 mmol) HBTU 24 h bei RT gerührt und danach 2 h auf 60 °C erhitzt. Die Lösung wurde mit Wasser und DCM versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung mit EtOAc/PE 2:1 ergab 0.80 g des Dipeptides **115** (1.27 mmol; 29%).

Methode 4: Kupplung über den Pfp-Ester: Unter Stickstoffatmosphäre wurden 4.4 g (19.2 mmol) Amin **82** in 40 mL DMF gelöst und über Nacht mit 13.5 g (23.1 mmol) *N*-Cbz-L-Prolin-pfp-ester **114** gerührt. Die Lösung wurde mit 100 mL EtOAc versetzt und mit 1M HCl, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung mit EtOAc/PE 2:1 ergab 6.34 g des Dipeptides **115** (10.1 mmol; 52%).

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 6.34 g (10.1 mmol; 52%). **R_f** = 0.43 (EtOAc/PE 3:1; UV/Cer). **HRMS** (ES): ber. für C₃₁H₃₈N₂O₁₀S [M+Na⁺] 653.2139; gef.: 653.2153. **[α]_D²⁰** = -49.3° (c 0.7, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 0.65:0.35 Rotamerengemisch): δ = 7.77 – 7.80 (m, 2H, ArH), 7.27 – 7.39 (m, 7H, ArH), 4.87 – 5.11 (m, 3H, Ar-CH₂, 12-H), 4.67 (t, 0.65H, 9-H, ³J = 7.7 Hz), 4.55 (t, 0.35H, 9-H, ³J = 7.9 Hz), 4.21 (d, 0.65H, 3-H, ³J = 5.4 Hz), 3.99 (br, 0.65H, 1-H), 3.94 (d, 0.35H, 3-H, ³J = 5.5 Hz), 3.67 – 3.84 (m, 2.35H, 11-H, 1-H), 3.50 (s, 0.35H, 4-H), 3.18 (br, 0.65H, 4-H), 2.39 – 2.58 (m, 5H, ArCH₃, 5-H, 6-H), 2.15 – 2.23 (m, 2H, 13-H), 1.90 (d, 0.65H, 7-H, ²J = 10.8 Hz), 1.80 (d, 0.65H, 7-H, ²J = 11.2 Hz), 1.70 – 1.77 (m, 0.7H, 7-H), 1.42 (s, 5.85H, 16-H), 1.41 (s, 3.15H, 16-H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch): δ = 169.59 (C8), 169.27 (C8), 168.61 (C14), 168.47 (C14), 154.71 (Carbamat-C=O), 154.17 (Carbamat-C=O), 145.72 (ArC), 145.64 (ArC), 136.19 (ArC), 136.17 (ArC), 133.51, 133.37, 132.56, 131.24, 130.48, 130.43, 130.17, 129.25, 139.11, 128.90, 128.82, 128.79, 128.53, 128.43, 128.36, 128.13, 82.20 (C15), 82.08 (C15), 79.92 (C12), 79.21 (C12).

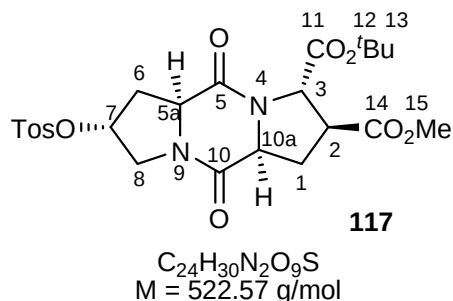
(2S,3S,5S)-1-((2S,4R)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl-4-tosyl-pyrrolidin-2,3,5-tricarbonsäure-2-tert-butylester-3,5-dimethylester 116



Nach AAV 6b wurden 6.3 g (10.1 mmol) des Dipeptides **115** mit H_5IO_6 , $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ und $TMS-CH_2N_2$ umgesetzt.

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 4.8 g (73%). $[\alpha]_{589}^{20} = -22.7^\circ$ (c 3.2, MeOH). $R_f = 0.14$ (PE/EtOAc 1:1; Cer/UV). **HRMS** (ES): ber. für $C_{33}H_{40}N_2O_{12}S$ $[M+Na^+]$: 711.2194; gef.: 711.2201. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, Rotamerengemisch): $\delta = 7.74 - 7.78$ (m, 2H, ArH), $7.27 - 7.34$ (m, 7H, ArH), $4.92 - 5.11$ (m, 4H, Ar-CH₂, 10-H, 7-H), $4.34 - 4.69$ (m, 2H, 2-H, 5-H), $3.60 - 3.75$ (m, 8H, 13-H, 15-H, 9-H), $2.96 - 3.25$ (m, 1H, 3-H), $2.47 - 2.81$ (m, 3H, 7-H, 11-H), 2.44 (s, 1.5H, ArCH₃), 2.41 (s, 1.5H, ArCH₃), $2.26 - 2.35$ (m, 1H, 7-H, 11-H), $1.38 - 1.51$ (m, 9H, 13-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.37, 171.27, 171.19, 171.17, 171.10, 170.99, 170.89, 170.73, 169.84, 169.81, (C16/C12/C14), 169.75, 169.67, 169.54, 169.05$ (C6), $153.99, 153.94, 153.89$ (Carbamat-C=O), $136.73, 136.56, 128.57, 128.53, 128.45, 128.32, 128.17, 128.13, 128.11, 127.95, 127.90$ (ArC), $84.02, 83.36, 82.62, 82.43$ (C17), $67.46, 67.40, 67.35, 67.26$ (Ar-CH₂), 63.36 (C10), 63.29 (C10), 62.05 (C10), 61.56 (C10), 58.84 (C7), 58.80 (C7), 58.70 (C7), 58.35 (C7), 57.43 (C5), 57.31 (C5), 57.26 (C5), 57.05 (C5), 54.99 (C9), 54.86 (C9), 54.46 (C9), 53.02 (C2), 52.98 (C2), 52.90 (C2), 52.44 (C2), $52.40, 52.26, 52.11, 51.83, 51.63$ (C13/C15), 48.01 (C3), 47.98 (C3), 44.98 (C3), $44.84, 39.24$ (C4), 38.34 (C4), 38.23 (C4), 32.24 (C11), 32.11 (C11), 29.64 (C11), 29.40 (C11), 28.04 (C18), 27.90 (C18). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: C 57.55/57.55; H 5.96/5.85; N 3.79/4.07.

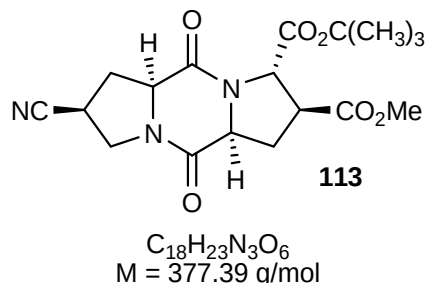
(2S,3S,5aS,7R,10aS)-5,10-Dioxo-7-tosyl-octahydrodipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-2,3-dicarbonsäure-2-methylester-3-*tert*-butylester **117**



Nach AAV 7 wurden 4.75 g (7.37 mmol) des Triesters **116** mit DIPEA umgesetzt.

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 3.5 g (6.7 mmol; 91%). $R_f = 0.24$ (PE/EtOAc 1:1; Cer). **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 545.1564; gef.: 545.1577. $[\alpha]_{589}^{20} = -44.8^\circ$ (c 1.0, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.77 - 7.79$ (m, 2H, ArH), 7.36 – 7.38 (m, 2H, ArH), 5.15 – 5.16 (m, 1H, 7-H), 4.67 (d, 1H, 3-H, $^3J = 6.4$ Hz), 4.51 (dd, 1H, 5a-H, $^3J = 11.2$ Hz, 6.8 Hz), 4.68 (dd, 1H, 10a-H, $^3J = 8.4$ Hz), 3.71 (s, 5H, 12-H, 8-H), 3.14 (ddd, 1H, 2-H, $^3J = 8.5$ Hz, 7.6 Hz, 6.4 Hz), 2.44 – 2.62 (m, 3H, 6-H, 1-H), 2.47 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.18 – 2.25 (m, 1H, 6-H), 1.49 (s, 9H, 15-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.68$ (C11), 169.08 (C13), 165.31 (C10), 165.03 (C5), 145.68 (ArC), 133.45 (ArC), 130.38 (ArC), 127.89 (ArC), 83.11 (C14), 78.29 (C7), 61.79 (C3), 60.48 (C10a), 58.51 (C5a), 52.80 (C12), 52.07 (C8), 45.70 (C2), 35.03 (C6), 31.10 (C1), 28.03 (C15), 21.85 (Ar- CH_3). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: C 55.14/55.16; H 5.93/5.79; N 5.62/5.36.

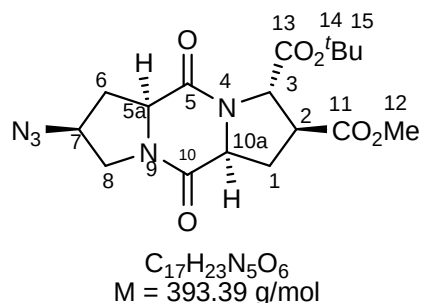
Versuch der Darstellung von (2*R*,3*R*,5*aS*,7*S*,10*aR*)-2,3-dicarbonsäure-7-cyano-5,10-dioxo-octahydro-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*] pyrazin-2-methylester-3-*tert*-butylester **113**



Methode 1: Eine Suspension von 100 mg des tosylierten Diketopiperazins **117** (0.19 mmol) in 5 mL DMSO wurde mit 52 mg NaCN (0.8 mmol; 4 Äq.) 3 d auf 55 °C erhitzt. Die Lösung wurde mit NaHCO₃-Lösung versetzt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach der Aufarbeitung konnten im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes nur eine geringe Menge des Produktes ausgemacht werden.

Methode 2: Zu einer Lösung aus 100 mg (0.19 mmol) des tosylierten Diketopiperazins **117** (0.19 mmol) in 5 mL DMSO wurden 37 mg KCN (0.57 mmol, 3 Äq.) und zwei Spatelspitzen [18]-Krone-6 gegeben und die Suspension bei 60 °C gerührt. Die Lösung wurde mit NaHCO₃-Lösung versetzt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach der Aufarbeitung konnte im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes nur eine geringe Menge des Produktes ausgemacht werden.

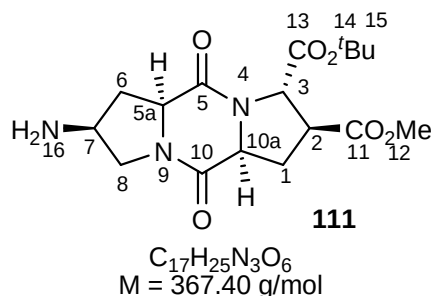
Methode 3: Zu einer Lösung aus 100 mg (0.19 mmol) des tosylierten Diketopiperazins **117** in 5 mL THF wurden 0.6 mL 1M TMSCN-Lösung (0.57 mmol, 3 Äq.) in THF gegeben und die Lösung bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung konnten im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes nur eine geringe Menge des Produktes ausgemacht werden.

(2S,3S,5aS,7S,10aS)-7-Azido-5,10-dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-2,3-dicarbonsäure-2-methylester-3-*tert*-butylester

Eine Suspension von 1.0 g des tosylierten Diketopiperazins **117** (1.91 mmol) in 40 mL DMF wurde mit 0.5 g NaN_3 (7.7 mmol; 4 Äq.) 12 h auf 55 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionsmischung auf Eis gegossen und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 0.7 g (1.8 mmol; 94%). $R_f = 0.33$ (PE/EtOAc 1:1; Cer). **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 416.1541; gef.: 416.1527. $[\alpha]_D^{20} = -15.1^\circ$ (c 2.7, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.73 (d, 1H, 3-H, $^3J = 6.4$ Hz), 4.46 (dd, 1H, 10a-H, $^3J = 8.0$ Hz), 4.36 (dd, 1H, 5a-H, $^3J = 8.4$ Hz, 6.4 Hz), 4.20 (ddd, 1H, 7-H, $^3J = 9.6$ Hz, 5.2 Hz, 4.4 Hz), 3.78 (dd, 1H, 8-H, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz), 3.73 (s, 3H, 12-H), 3.51 (dd, 1H, 8-H, $^2J = 12.4$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz), 3.15 (ddd, 1H, 2-H, $^3J = 8.2$ Hz, 8.1 Hz, 6.4 Hz), 2.62 – 2.66 (m, 1H, 6-H), 2.59 (t, 2H, 1-H, $^3J = 8.1$ Hz), 2.50 (ddd, 1H, 6-H, $^2J = 13.9$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 5.7 Hz), 1.47 (s, 9H, 15-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.41 (C11), 169.08 (C13), 165.67 (C10), 165.06 (C5), 83.04 (C14), 61.86 (C3), 60.23 (C10a), 58.50 (C5a), 58.22 (C7), 52.76 (C12), 50.65 (C8), 45.85 (C2), 32.72 (C6), 30.96 (C1), 28.02 (C15).

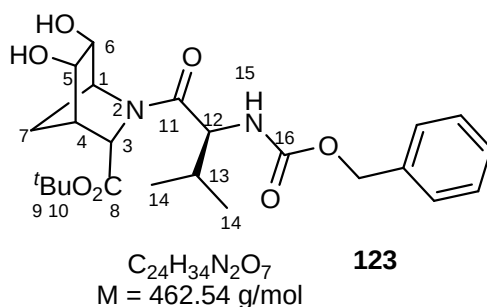
(2*R*,3*R*,5*aS*,7*S*,10*aR*)-2,3-dicarbonsäure-7-amino-5,10-dioxo-octahydro-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*] pyrazin-2-methylester-3-*tert*-butylester 111



Unter einer Wasserstoffatmosphäre wurden 0.55 g (1.39 mmol) des Diketopiperazins in Methanol mit Pd/C als Katalysator zu einem farblosen Feststoff umgesetzt

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 0.51 g (1.39 mmol; 100%). **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 390.1636; gef.: 390.1661. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -69.0^\circ$ (*c* 1.0, CHCl_3). **Mp.:** 116 °C. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.70 (d, 1H, 3-H, 3J = 6.5 Hz), 4.44 (t, 1H, 10a-H, 3J = 8.0 Hz), 4.32 (t, 1H, 5a-H, 3J = 7.8 Hz), 3.73 (s, 3H, 12-H), 3.58 (dd, 1H, 8-H, 2J = 11.6 Hz, 3J = 6.4 Hz), 3.47 (dd, 1H, 8-H, 2J = 11.6 Hz, 3J = 5.6 Hz), 3.14 (ddd, 1H, 7-H, 3J = 9.8 Hz, 7.6 Hz, 6.4 Hz), 3.10 – 3.16 (m, 1H, 2-H), 2.52 – 2.63 (m, 2H, 1-H), 2.47 (ddd, 1H, 6-H, 2J = 13.4 Hz, 3J = 7.8 Hz, 6.1 Hz), 2.16 (ddd, 1H, 6-H, 2J = 13.6 Hz, 3J = 7.4 Hz, 6.4 Hz), 1.75 (br, 2H, 16-H), 1.47 (s, 9H, 15-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.62 (C13), 169.20 (C11), 165.93 (C5 oder C10), 165.63 (C5 oder C10), 82.92 (C14), 61.85 (C3), 60.31 (C10a), 59.39 (C10a), 57.59 (C7), 52.74 (C12), 50.80 (C8), 45.86 (C2), 33.68 (C6), 31.17 (C1), 28.04 (C15). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: C 50.76/55.58; H 6.70/6.86; N 9.64/11.44.

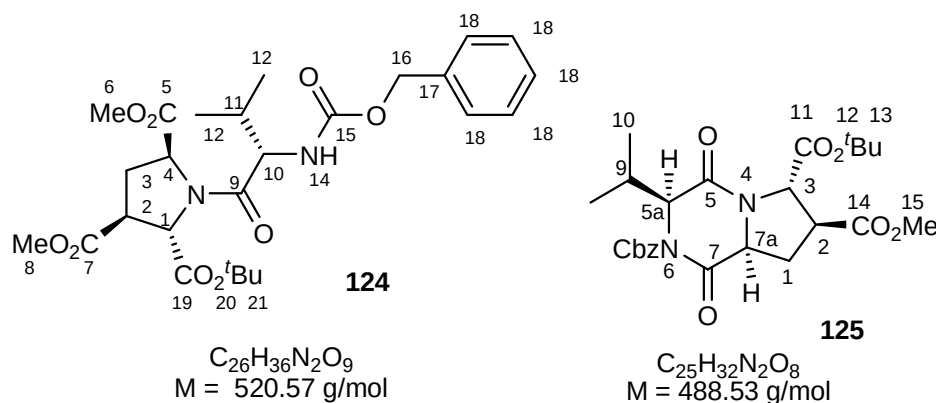
8.3.5 Darstellung der Di- und Tripeptidmimetika auf Diketopiperazinbasis

(1*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*S*, 12*S*)-2-(12-benzyloxycarbonyl-12-isopropyl-aminoacetyl) 5, 6 dihydroxy-2-azabicyclo [2. 2. 1.]-heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester **123**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 5.0 g Azabicycloalkan **82** (22 mmol) in 150 mL abs. DMF gelöst und unter Eiskühlung mit 6.6 g *N*-Cbz-L-Valin **122** (26 mmol, 1.2 Äq) und 3.0g HOBt (22 mmol, 1Äq) versetzt. Anschließend wurden portionsweise 5.4 g DCC (26 mmol; 1.2 Äq) hinzugefügt und die Lösung bei RT über Nacht gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum destillativ entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch EtOAc:PE (2:1) gereinigt.

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 4.3g (9.0 mmol, 43%). $R_f = 0.48$ (EtOAc:PE, 2:1, UV, Cersulfat). $[\alpha]_{589}^{20} = -16.8^\circ$ (c 1.3, CHCl_3). **HRMS** (ES) ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 463.2439, gef.: 463.2431. **$^1\text{H-NMR}$** (400MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 7.29\text{--}7.26$ (m, 5H, 19-H), 5.83–5.80 (m, 1H, 15-H), 5.10–5.00 (m, 2H, Ar- CH_2), 4.32–4.29 (m, 1H, 12-H), 4.11 (s, 1H, 1-H), 3.95–3.84 (m, 2H, 5-H, 6-H), 3.74 (s, 1H, 3-H), 2.55 (m, 1H, 4-H), 2.03–1.98 (m, 1H, 13-H), 1.94–1.55 (m, 2H, 7-H), 1.42 (s, 9H, 10-H), 1.09–0.95 (m, 6H, 14-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (400MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 170.0$ (C11), 168.3 (C8), 156.7 (C16), 136.0 (ArC), 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.4, 126.9 (ArC), 81.7 (C9), 72.2, 71.9 (C5, C6), 70.8 (Ar CH_2), 67.0 (C1), 66.6 (C3), 66.2 (C12), 46.2 (C4), 32.5 (C13), 27.6 (C7), 27.5 (C10), 25.4 (C7), 24.8 (C7), 19.3 (C14), 17.8 (C14). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: N 5.22/6.26; C 56.04/61.73; H 6.90/6.98.

(1S,3S,4R,9S)-2-(9-benzyloxycarbonyl-9-isopropyl-aminoacetyl) pyrrolidin-1, 3, 4 tricarbonsäure-3-*tert*-butylester-5, 6-dimethylester 125 und (1S,2R,4R,8aS)-11,12-Dioxo-6*N*-benzyloxycarbonyl-5*a*-isopropyl-pyrrolo[1,2-*a*]-pyrazin-1,2-dicarbonsäure-1-*tert*butylester-2-methylester 124

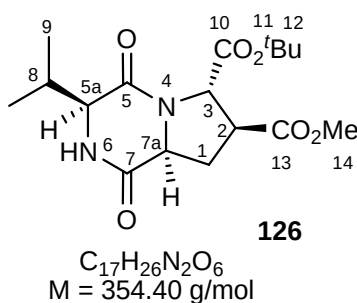


3.60 g der Dicarbonsäure **123** (7.3 mmol) wurden in Toluol:MeOH (4:1, 80 mL: 20 mL) gelöst und mit TMS-Diazomethan umgesetzt, bis dünnschichtchromatographisch keine weitere Umsetzung festzustellen war. Anschließend wurde die Lösung mit 10%iger Essigsäure gequench und das Rohprodukt säulenchromatographisch PE:EtOAc (2:1) gereinigt.

125: Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 1.76 g (3.4 mmol, 46%). $R_f = 0.39$ (PE:EtOAc 2:1; UV/Cersulfat). $[\alpha]_{589}^{20} = -5.3^\circ$ (c 0.9, CHCl_3). **HRMS** (ES) ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_9$ $[M+\text{Na}^+]$: 543.2313; gef.: 543.2330. **$^1\text{H-NMR}$** (600MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 7.36\text{--}7.27$ (m, 5H, Ar-H), 5.52–5.51 (m, 1H, 14-H), 5.13 (s, 0.51H, 1-H), 5.08–5.05 (m, 2H, Ar-CH₂), 4.93–4.92 (m, 0.33H, 1-H), 4.62–4.56 (m, 1H, 4-H), 4.29–4.27 (m, 1H, 10-H), 3.76–3.62 (m, 6H, 6-H), 3.31–3.00 (m, 1H, 2-H), 2.76–2.37 (m, 2H, 3-H), 2.12–1.99 (m, 1H, 11-H), 1.47–1.24 (m, 9H, 21-H), 1.04–0.89 (m, 6H, 12-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (600MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 171.4, 171.3, 171.1, 170.0, 170.9, 170.6, 169.5, 169.0$ (C9, C19, C7, C5), 165.3 (C15), 136.5 (C17), 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.3 (C18), 83.9, 82.2 (C20), 69.2 (C16), 62.6 (C1), 62.1 (C4), 59.0 (C4), 52.91 (C10), 52.9, 52.8, 52.7, 52.2 (C6), 47.7 (C2), 45.0 (C2), 32.11 (C11), 32.0 (C3), 29.6 (C3), 27.9, 27.8, 27.7, 27.6 (C21), 19.3, 19.2, 19.0, 17.1, 16.9 (C12). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: N 5.74/5.38; C 58.54/59.99; H 6.55/6.97.

124: Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 1.18 g (2.41 mmol; 33%). **HPLC:** (chromolith RP18, 3 x 100 mm, MeCN 40 zu 70% in 30 min, 2.5 mL/min, 230 nm): t_R = 14.1 min. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.27 – 7.35 (m, 5H, Ar-H), 5.95 (m, 1H, 5a-H), 5.04 – 5.11 (m, 2H, Ar-CH₂), 4.66 (d, 1H, 3-H, 3J = 7.6 Hz), 3.91 (br, 1H, 7a-H), 3.71 (s, 3H, 15-H), 2.96 – 3.03 (m, 1H, 2-H), 2.13 – 2.40 (m, 3H, 1-H, 9-H), 1.43 (s, 9H, 13-H), 1.07 (d, 3H, 10-H, 3J = 6.4 Hz), 0.98 (d, 3H, 10-H, 3J = 6.4 Hz). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 172.08 (C14), 169.74 (C11), 166.05 (C7, C5), 155.33 (Carb.C=O), 135.33 (ArC_i), 128.66 (ArC), 128.46 (ArC), 128.24 (ArC), 128.07 (ArC), 82.39 (C12), 72.40 (C5a), 68.19 (Ar-CH₂), 67.95 (Ar-CH₂), 61.86 (C3), 61.15 (C7a), 52.53 (C15), 45.42 (C2), 34.37 (C9), 31.51 (C1), 27.94 (C13), 21.07 (C10), 19.96 (C10).

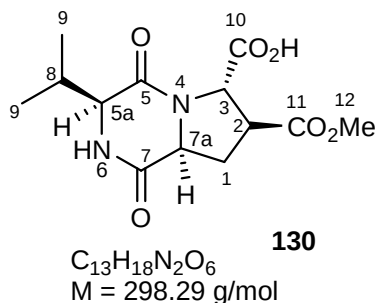
(1S, 2R, 4R, 8aS)-11, 12-Dioxo- 8a-isopropyl-pyrrolo [1, 2-a] pyrazin-1, 2 dicarbonsäure-1-tert-butylester-2-methylester 126



Es wurden 1.63 g des Triesters **125** (3.1 mmol) in abs. MeOH gelöst und mit 1 Äq DIPEA und 5-10% Pd/C versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht gerührt. Die Suspension wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

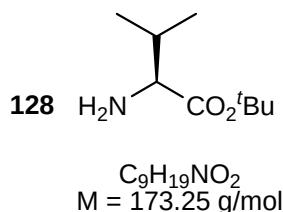
Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 1.09 g (3.0 mmol, 98%). $[\alpha]_{589}^{20} = -56.4^\circ$ (c 1.1, CHCl_3). **HRMS (ES)** berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 377.1683, gef.: 377.1655. **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): δ = 6.26 (s, 1H, 6-H), 4.76 (d, 1H, 3-H, 3J = 6.0 Hz), 4.39 (t, 1H, 7a-H, 3J = 8.4 Hz), 4.03 (s, 1H, 5a-H), 3.75 (s, 3H, 14-H), 3.13 - 3.09 (m, 1H, 2-H), 2.66 - 2.60 (m, 2 H, 8-H, 1-H), 2.40 - 2.35 (m, 1H, 3-H), 1.47 - 1.45 (m, 9H, 12-H), 1.06 - 0.89 (m, 6H, 9-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): δ = 172.2 (C13), 169.1 (C13), 168.6 (C7), 164.7 (C5), 82.9 (C11), 61.9 (C3), 60.3 (C5a), 57.4 (C7a), 52.7 (C14), 45.1 (C2), 33.5 (C1), 28.6 (C12), 27.8 (C8), 19.0 (C9), 18.0 (C9). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: N 7.47/7.90; C 55.51/57.61; H 7.22/7.99.

(1S, 2R, 4R, 8aS)-11, 12-Dioxo- 8a-isopropyl-pyrrolo [1, 2-a] pyrazin-1, 2 dicarbonsäure-2-methylester 130



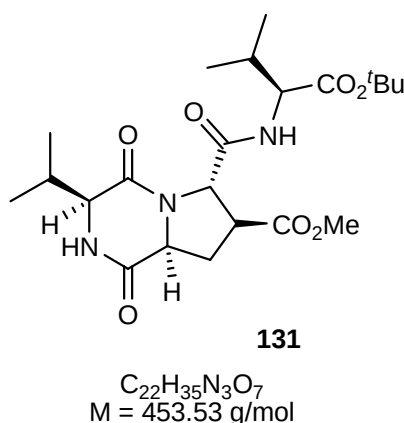
Nach AAV 10 wurden 1.01g **124** (2.8 mmol) mit TFA/DCM umgesetzt.

Aussehen: braunes Öl. **Ausbeute:** 1.15 g (3.9 mmol, 137%). $[\alpha]_{589}^{20} = -44.4^\circ$ (c 1.1, $CHCl_3$). **HRMS** (ES) ber. für $C_{26}H_{36}N_2O_9$ $[M+H]^+$: 299.1238; gef.: 299.1231. **1H -NMR** (600 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 8.07$ (s, 1H, CO_2H), 4.59 (d, 1H, 3-H, $^3J = 5.4$ Hz), 4.34 (t, 1H, 7a-H, $^3J = 24.0$ Hz), 4.01 (s, 1H, 5a-H), 3.63 (s, 3H, 12-H), 3.25-3.21 (m, 1H, 2-H), 2.54 - 2.49 (m, 1H, 2-H), 2.33-2.29 (m, 1H, 8-H), 2.17-2.12 (m, 1H, 1-H), 1.12-0.80 (m, 6H, 9-H). **^{13}C -NMR** (600 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 171.9$ (C10), 171.1 (C11), 168.8 (C5/C7), 165.1 (C5/C7), 60.68 (C3), 59.3 (C5a), 58.1 (C7a), 52.4 (C12), 44.3 (C2), 31.5 (C1), 28.0 (C8), 18.0 (C9), 16.3 (C9). **1H -NMR** (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.49$ (s, 1H, CO_2H), 5.00 (d, 1H, 3-H, $^3J = 6.2$ Hz), 4.43 (dd, 1H, 7a-H, $^3J = 16.0$ Hz), 4.10 (s, 1H, 5a-H), 3.76 (s, 3H, 12-H), 3.55 - 3.39 (m, 1H, 2-H), 2.81 - 2.56 (m, 2H, 1-H), 2.45 - 2.29 (m, 1H, 8-H), 1.12-0.85 (m, 6H, 9-H).

L-Valin-^tBu-Ester 128

In 200 mL *tert*-Butanol wurden 5.0 g *N*-Cbz-Valin (20 mmol) **122** mit 6.1 g Boc_2O (28 mmol) und 0.7 g DMAP versetzt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Rohprodukt in EtOAc aufgenommen und mit ges. KHSO_4 -Lösung, 2M HCl und ges. NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt **127** wurde ohne weitere Reinigung in 200 mL MeOH gelöst und nach AAV 3 umgesetzt. Es wurden 2.2 g (12.8 mmol; 64%) L-Valin-^tBu-Ester **128** erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.¹⁵⁷

Versuch der Darstellung von **(1*S*, 2*R*, 4*R*, 8*aS*, 15*S*)-11, 12-Dioxo-8*a*-isopropyl-pyrrolo [1, 2-*a*] pyrazin-1, 2 dicarbonsäure-1-(15-*tert*-butylester-15-isopropyl-aminoacetyl)-2-methylester 131**

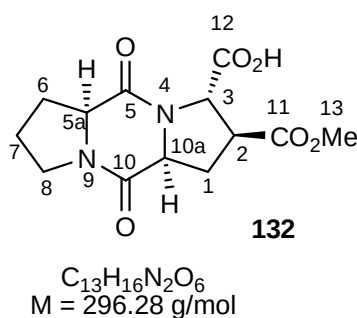


581 mg **128** (3.4 mmol, 2 Äq), 1.28 g HATU (3.4 mmol, 2 Äq) und 500 mg **130** (1.7 mmol, 1 Äq) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 30 mL THF und 10 mL DMF gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit 1.2 mL DIPEA (4 Äq) versetzt, 2 h bei dieser Temperatur gehalten und dann auf RT gebracht. Anschließend wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und dreimal mit 50 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2N

HCl, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert.

Aussehen: braunes Öl. **HPLC** (chromolith RP18, 3 x 100 mm, ACN 5 zu 95% in 10 min, 0.3 mL/min, 254 nm): $t_R = 10.96$ min. **HRMS** (ES) ber. für $C_{22}H_{35}N_3O_7$ $[M+Na^+]$: 476.2373; gef.: 476.2367. Die 1H -NMR Analyse konnte aufgrund der Komplexität des Spektrums und der nicht vollständigen Reinheit der Substanz nicht komplett ausgewertet werden.

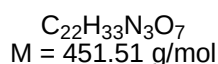
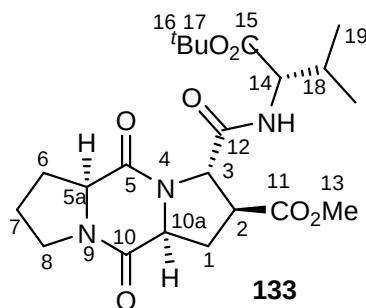
(2R,3R,5aS,10aR)-2,3-dicarbonsäure-5,10-dioxo-octahydro-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2-methylester **132**



Nach AAV 10 wurden 1.30 g (3.69 mmol) des Diketopiperazins **93** zu 1.06 g (3.59 mmol) Carbonsäure umgesetzt.

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 1.06 g (3.59 mmol; 97%). $[\alpha]_{589}^{20} = -31.2^\circ$ (*c* 1.2, MeOH). 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.54$ (d, 1H, 3-H, $^3J = 6.0$ Hz), 4.52 (t, 1H, 5a-H, $^3J = 10.4$ Hz), 4.36 (t, 1H, 10a-H, $^3J = 8.0$ Hz), 3.64 (s, 3H, 13-H), 3.33 – 3.40 (m, 2H, 8-H), 3.25 (dt, 1H, 2-H, $^3J = 8.2$ Hz, 6.0 Hz), 2.47 – 2.54 (M, 1H, 1-H), 2.22 – 2.29 (m, 1H, 1-H), 2.11 – 2.16 (m, 1H, 6-H), 1.81 – 1.95 (m, 4H, 6-H, 7-H). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.85$ (C11), 171.04 (C12), 166.05 (C5), 164.88 (C10), 60.34 (C3), 59.94 (C5a), 59.50 (C10a), 52.39 (C13), 44.86 (C2), 40.06 (C8), 30.80 (C1), 22.75 (C7), 22.75 (C6).

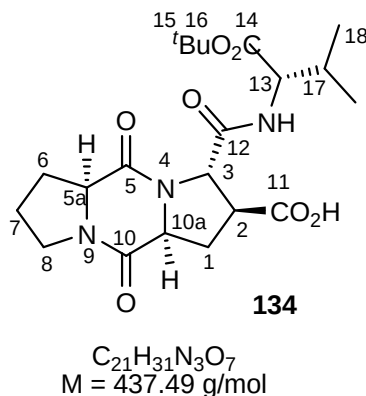
(1S, 2R, 4R, 8aS, 15S)-11, 12-Dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,2 dicarbonsäure-3-(15-*tert*-butylester-15-isopropyl-aminoacetyl)-2-methylester 133



Nach AAV 8b wurden 300 mg der Carbonsäure **132** (1.01 mmol) mit 207 mg L-Valin-*tert*-butylester **128** (1.12 mmol) umgesetzt. Es wurde ein 10:1 Diastereomerengemisch erhalten.

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 73 mg (0.16 mmol; 16%). **HRMS** (ES): ber. für $C_{22}H_{33}N_3O_7$ $[M+H]^+$: 452.2391; gef.: 452.2345. **HPLC:** (chromolith RP18, 3 x 100 mm, MeCN 30 zu 50% in 30 min, 2.5 mL/min, 254 nm): t_R = 15.2 min. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, Hauptdiastereomer): δ = 4.78 (d, 1H, 3-H, 3J = 6.4 Hz), 4.44 (t, 1H, 10a-H; 3J = 8.0 Hz), 4.34 (dd, 1H, 13-H, 3J = 8.4 Hz, 4.4 Hz), 4.23 (t, 1H, 5a-H, 3J = 8.4 Hz), 3.71 (s, 3H, 12-H), 3.46 – 3.55 (m, 3H, 8-H, 2-H), 2.66 – 2.70 (m, 1H, 1-H), 2.41 – 2.47 (m, 1H, 1-H), 2.29 – 2.30 (m, 1H, 6-H), 2.11 – 2.16 (m, 3H, 6-H, 7-H, 17-H), 2.00 – 2.02 (m, 1H, 7-H), 1.43 (s, 9H, 17-H), 0.88 (dd, 6H, 19-H, 2J = 13.6 Hz, 3J = 6.8 Hz). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.31 (C11), 170.37 (C15), 168.91 (C12), 166.55 (C5), 165.05 (C10), 82.01 (C16), 61.66 (C3), 60.92 (10a), 60.23 (C5a), 58.07 (C13), 52.77 (C2), 45.45 (C8), 31.33 (C18), 31.07 (C1), 28.10 (C17), 28.07 (C6), 23.14 (C7), 19.07 (C19), 17.57 (C19).

(1S, 2R, 4R, 8aS, 15S)-11, 12-Dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-a]pyrazin-1,2 dicarbonsäure-3-(15-*tert*-butylester-15-isopropyl-aminoacetyl) 134

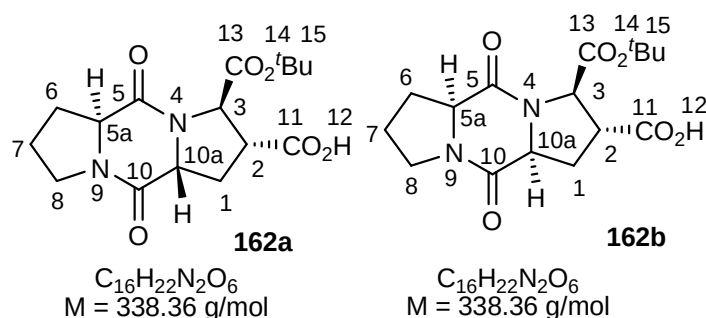


Nach AAV 9 wurden 68 mg des Methylesters **133** (0.15 mmol) mit 1.5 Äq. LiOH verseift.

Aussehen: gelbliches Öl. **Ausbeute:** 65 mg (0.15 mmol; 100%). **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.00 (br, 1H, 13-H), 7.48 (d, 1H, NH, 3J = 8.8 Hz), 4.79 (d, 1H, 3-H, 3J = 6.7 Hz), 4.52 (t, 1H, 10a-H, 3J = 8.2 Hz), 4.34 (dd, 1H, 13-H, 3J = 8.4 Hz, 4.4 Hz), 4.27 (t, 1H, 5a-H, 3J = 7.9 Hz), 3.52 – 3.55 (m, 2H, 8-H), 3.33 – 3.41 (m, 1H, 2-H), 2.65 – 2.72 (m, 1H, 1-H), 2.40 – 2.47 (m, 1H, 1-H), 2.28 – 2.34 (m, 1H, 6-H), 1.88 – 2.16 (m, 4H, 6-H, 7-H, 17-H), 1.43 (s, 9H, 16-H), 0.88 – 0.94 (m, 6H, 18-H). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.91 (C12), 171.40 (C14), 169.77 (C12), 166.47 (C5), 165.66 (C10), 82.62 (C15), 68.01 (C3), 61.67 (C10a), 61.12 (C5a), 60.41 (C13), 58.19 (C2), 45.62 (C8), 31.42 (C17), 31.25 (C1), 28.06 (C16), 27.84 (C6), 23.16 (C7), 19.04 (C18), 17.63 (C18).

8.3.6 Synthese von Spirooxindol-Diketopiperazinen

(2*R*,3*R*,5*aS*,10*aR*)-5,10-Dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2,3-dicarbonsäure-3-*tert*-butylester **162a** und (2*R*,3*S*,5*aS*,10*aR*)-5,10-Dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2,3-dicarbonsäure-3-*tert*-butylester **162b**



Methode 1: Nach AAV 9 wurden 375 mg (1.06 mmol) des Methylesters **96** umgesetzt. Es wurden 263 mg (0.776 mmol, 73%) eines Produktgemisches erhalten. Die beiden Diastereomere liegen im Verhältnis 1:2.5 vor, Hauptdiastereomer ist B:

162a: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.05$ (d, 1H, 3-H, $^3J = 5.6$ Hz), 4.33 (ddd, 1H, 10a-H, $^3J = 11.9$ Hz, 6.1 Hz, 1.3 Hz), 3.96 – 4.01 (m, 1H, 5a-H), 3.52 – 3.61 (m, 1H, 8-H), 3.30 – 3.36 (m, 1H, 8-H), 3.16 – 3.25 (m, 1H, 2-H), 2.71 – 2.77 (m, 1H, 1-H), 2.60 – 2.65 (m, 1H, 6-H), 2.14 – 2.20 (m, 1H, 1-H), 1.86 – 2.02 (m, 3H, 7-H, 6-H), 1.49 (s, 9H, 15-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.75$ (C11), 169.17 (C13), 164.62 (C5 oder C10), 163.47 (C5 oder C10), 83.54 (14-H), 61.36 (C3, C5a oder C10a), 61.03 (C3, C5a oder C10a), 60.70 (C3, C5a oder C10a), 45.64 (C2), 45.10 (C8), 34.09 (C1), 29.98 (C6), 28.25 (15-H), 21.97 (C7).

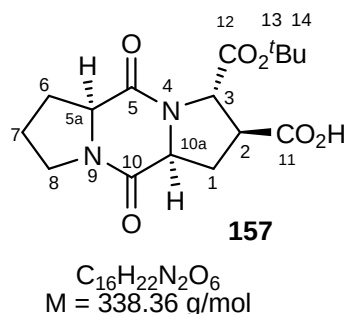
Methode 2: Unter Eiskühlung wurden 550 mg (1.56 mmol) des Methylesters **96** in 30 mL THF gelöst und mit 56 mg (2.30 mmol, 1.5 Äq.) LiOH in 30 mL Wasser versetzt. Die Reaktion wurde bis zur vollständigen Umsetzung, die dünnschichtchromatographisch überprüft wurde, gerührt. Danach wurde mit 2 N HCl angesäuert, die Lösung konzentriert und mit EtOAc extrahiert. Es wurden 330 mg (0.975 mmol, 63%) eines Produktgemisches erhalten. Die Diastereomere liegen in einem Verhältnis von 1:4 vor, Hauptdiastereomer ist A:

162b: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.77 (d, 1H, 3-H, 3J = 5.8 Hz), 4.49 (dd, 1H, 10a-H, J = 7.9 Hz), 4.27 (ddd, 1H, 5a-H, 3J = 7.6 Hz), 3.54 – 3.58 (m, 2H, 8-H), 3.14 – 3.21 (m, 1H, 2-H), 2.54 – 2.66 (m, 2H, 1-H), 2.30 – 2.50 (m, 1H, 6-H), 2.12 – 2.22 (m, 1H, 6-H), 1.84 – 1.96 (m, 2H, 7-H), 1.48 (s, 9H, 15-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ = 174.56 (C11), 169.30 (C13), 166.49 (C5 oder C10), 165.89 (C5 oder C10), 83.42 (C14), 61.75 (C3), 60.72 (C5a oder C10a), 45.77 (C2), 31.28 (C1), 28.21 (C15), 28.13 (C6) 23.49 (C7).

Methode 3: In einem 25 mL Schlenckkolben wurden 570 mg (4.3 mmol) LiI im Vakuum getrocknet und in 12 mL DMF gelöst. Zu der Reaktionslösung wurden 100 mg des Methylesters **96** (0.28 mmol) gegeben und 2 h refluxiert. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in 10 mL Wasser gegossen und mit 1M HCl acidifiziert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ether und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 95 mg gelbes Öl erhalten, im NMR konnte kein Produkt identifiziert werden, das Edukt ist jedoch etwa zu 50% isomerisiert.

Methode 4: In einem 25 mL Schlenckkolben wurden 170 mg (1.20 mmol) LiI im Vakuum getrocknet und in 10 mL abs. Pyridin gelöst. Zu der Reaktionslösung wurden 110 mg des Methylester **96** (0.31 mmol) gegeben und 1 h refluxiert. Nach dem Abkühlen wurde das Pyridin abdestilliert, der Rückstand in 10 mL Wasser aufgenommen und mit 1M HCl acidifiziert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 101 mg gelbes Öl erhalten, im NMR konnte kein Produkt identifiziert werden, das Edukt ist epimerisiert.

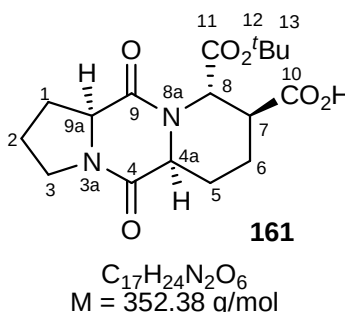
(2S,3S,5aS,10aS)-5,10-Dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2,3-dicarbonsäure-3-*tert*-butylester 157



Nach AAV 9 wurden 0.76 g (2.25 mmol, 1 Äq.) des Methylesters **93** umgesetzt.

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 0.73 g (2.15 mmol, 95%). $[\alpha]_{589}^{20} = -74^\circ$ (c 0.27, $CHCl_3$). **Mp.:** 177 °C. 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.77 (d, 1H, 3-H, 3J = 6.1 Hz), 4.48 (t, 1H, 10a-H, 3J = 7.4 Hz), 4.27 (t, 1H, 5a-H, 3J = 8.9 Hz), 3.54 – 3.58 (m, 2H, 8-H), 3.14 – 3.20 (m, 1H, 2-H), 2.54 – 2.68 (m, 2H, 1-H), 2.30 – 2.37 (m, 1H, 6-H), 2.12 – 2.22 (m, 1H, 6-H), 1.86 – 2.10 (m, 2H, 7-H), 1.48 (s, 9H, 14-H). ^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.28 (C11), 169.38 (C12), 166.46 (C5a), 165.76 (C10a), 83.37 (C13), 61.75 (C2), 60.69 (C5a und C10a), 45.87 (C8), 45.76 (C2), 31.34 (C1), 28.26 (C14), 28.00 (C6), 23.54 (C7). **CHN**-Analyse: gefunden / berechnet: N 6.45 / 8.28; C 56.55 / 56.80; H 6.85 / 6.55.

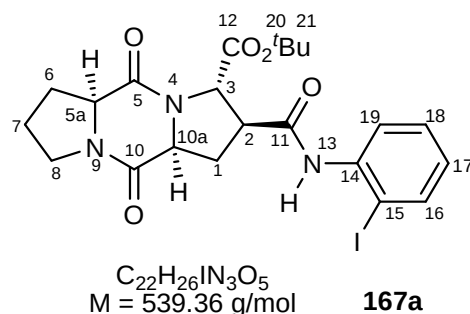
(4aS,7S,8S,9aS)-4,9-Dioxo-decahydro-3a,8a-diazacyclopenta[*b*]naphthalen-7,8-dicarbonsäure-8-*tert*-butylester 161



Nach AAV 9 wurden 0.38 g (1.04 mmol) des Methylesters **94** umgesetzt.

Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 0.36 g (1.03 mmol, 99%). $[\alpha]_{589}^{20} = -37^\circ$ (c 1.65, CHCl₃). **HRMS** (ES): ber. für C₁₇H₂₄N₂O₆ [M+Na⁺]: 375.1532; gef. 375.1511. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃, Konformerengemisch): δ = 5.65 – 5.83 (m, 1H, 8-H), 4.10 – 4.16 (m, 2H, 4a-H und 9a-H), 3.53 – 3.67 (m, 2H, 3-H), 3.28 – 3.32 (m, 1H, 7-H), 2.42 – 2.45 (m, 2H, 1-H), 2.25 – 2.30 (m, 2H, 6-H), 1.80 – 2.07 (m, 2H, 2-H), 1.53 – 1.73 (m, 2H, 5-H), 1.42 – 1.47 (m, 9H, 13-H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, Konformerengemisch): δ = 176.70 (C11 oder C10), 171.07 (C11 oder C10), 168.63 (C9 oder C4), 164.42 (C9 oder C4), 63.48 (C12), 58.89 (C9a oder C4a), 58.87 (C9a oder C4a), 55.60 (C9a oder C4a), 55.58 (C9a oder C4a), 52.80 (C8), 45.89 (C3), 45.83 (C3), 40.36 (C7), 40.20 (C7), 30.05 (C1 oder C2), 29.82 (C1 oder C2), 29.48 (C1 oder C2), 29.44 (C1 oder C2), 28.34 (C13), 28.28 (C13), 24.26 (C6), 24.19 (C6), 21.81 (C5), 21.75 (C5).

(2S,3S,5aS,10aS)-5,10-Dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-3-carbonsäure-*tert*-butylester-2-*N*-(2-iodophenyl)-carboxamid **167a**



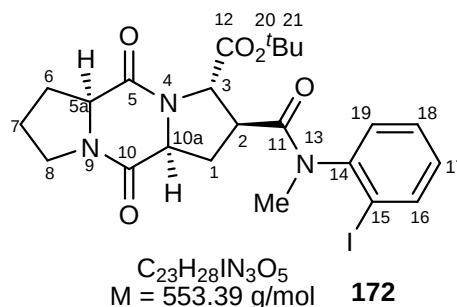
Unter Stickstoffatmosphäre wurden 100 mg (0.34 mmol) **157** in 2 mL abs. DCM und 0.07 mL (0.87 mmol, 2.5 Äq.) Pyridin gelöst und tropfenweise mit 0.03 mL (0.41 mmol, 1.2 Äq.) SOCl₂ versetzt. Die Lösung wurde 25 min bei RT gerührt und dann tropfenweise mit einer Lösung aus 82 mg (0.37 mmol, 1.1 Äq.) 2-Iod-Anilin, 0.17 mL (1.19 mmol, 3.5 Äq.) NEt₃ und 4 mg (0.03 mmol, 0.1 Äq.) DMAP in 2 mL abs. DCM versetzt. Es bildete sich ein farbloser Niederschlag. Die Reaktionslösung wurde drei Tage unter Rückfluss erhitzt, wobei der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch überprüft wurde. Die Lösung wurde mit 5 mL 2 N HCl versetzt und dreimal mit *tert*-Butyl-methylther extrahiert. Die organische Phase wurde erneut mit 2 N HCl, dann mit ges. Na₂CO₃-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das NMR-Spektrum enthielt hauptsächlich die Edukte, Produkt konnte nur in derart kleinen Mengen ausgemacht werden, dass auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet wurde.

Methode 2: Unter Stickstoffatmosphäre wurden 210 mg (0.98 mmol, 1.1 Äq.) *o*-Iod-Anilin **165** in 10 mL abs. DMF gelöst und mit einer Lösung aus 300 mg (0.89 mmol) **157** und 130 mg (0.98 mmol, 1.1 Äq.) HOBt in weiteren 2 mL abs. DMF versetzt. Dazu wurden im Stickstoffgegenstrom 220 mg (1.10 mmol, 1.2 Äq.) DCC gegeben und die Reaktion 12 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und nacheinander mit KHSO₄-Lösung, NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde NMR-spektroskopisch analysiert, es konnte jedoch keine Umsetzung festgestellt werden.

Methode 3: Nach AAV 8a wurden 200 mg (0.59 mmol, 1 Äq.) **157** mit 1 Äq. PCl₅ und 1.2 Äq. *o*-Iod-Anilin **165** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit DCM/MeOH 20:1 als Eluent wurden 280 mg (0.52 mmol; 88%) **176a** erhalten.

Aussehen: farbloser, leicht gelblicher Schaum. $R_f = 0.5$ (DCM:MeOH 16:1; UV). $[\alpha]_{589}^{20} = -62^\circ$ (c 0.26, CHCl₃). **HRMS** (FAB): ber. für C₂₂H₂₆IN₃O₅ [M+H⁺]: 540.0995; gef.: 450.0986. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.06 (d, 1H, 16-H, ³*J* = 8.6 Hz), 8.01 (s, 0.25H, 13-H), 7.80 (dd, 1H, 19-H, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz), 7.75 (s, 0.75H, 13-H), 7.35 (dt, 1H, 17-H, ³*J* = 8.6 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz), 6.90 (t, 1H, 18-H, ³*J* = 7.9 Hz), 4.84 (d, 1H, 3-H, ³*J* = 6.9 Hz), 4.51 (t, 1H, 10a-H, ³*J* = 8.4 Hz), 4.27 (t, 1H, 5a-H, ³*J* = 7.6 Hz), 3.50 – 3.58 (m, 2H, 8-H), 3.13 – 3.19 (m, 1H, 2-H), 2.63 – 2.72 (m, 2H, 1-H), 2.31 – 2.39 (m, 1H, 6-H), 2.12 – 2.20 (m, 1H, 6-H), 1.98 – 2.10 (m, 1H, 7-H), 1.89 – 1.96 (m, 1H, 7-H), 1.50 (s, 9H, 21-H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 169.79 (C12), 168.60 (C11), 166.16 (C10), 165.29 (C5), 139.30 (C19), 138.04 (C14), 129.67 (C17), 127.22 (C18), 123.58 (C16), 83.67 (C20), 62.03 (C7), 61.01 (C10a), 60.69 (C5a), 48.64 (C2), 45.73 (C8), 32.20 (C1), 28.21 (C21), 28.20 (C6), 23.44 (C7). **CHN-Analyse:** gefunden / berechnet: N 6.70 / 7.79; C 48.87 / 48.99; H 5.57 / 4.86.

(2S,3S,5aS,10aS)-5,10-Dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-3-carbonsäure-*tert*-butylester-2-*N*-(2-iodophenyl)-*N*-methyl-carboxamid **172**

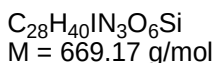
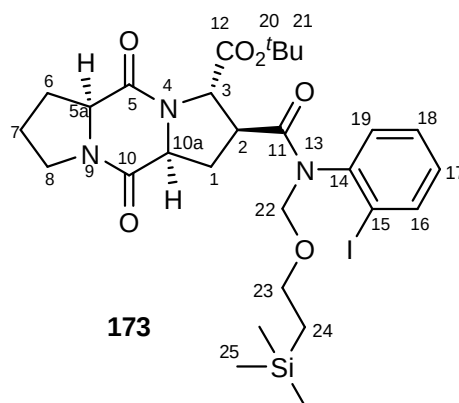


In einem 50 mL Schlenckkolben wurden 50 mg (93 μ mol) **167** in 1 mL THF gelöst und mit 2.2 mg (93 μ mol, 1 Äq.) frisch gewaschenem NaH versetzt. Durch ein Septum wurden 30 mg (190 μ mol, 2 Äq.) MeI zugetropft und die Reaktion 12 h gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und nach vollständiger Umsetzung die Reaktion durch die Zugabe von 2 mL NaHCO₃-Lösung abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH als Eluent gereinigt.

Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 20 mg (36 μ mol, 39%). R_f = 0.27 (DCM/MeOH 20:1; UV). **HRMS** (ES): ber. für C₂₃H₂₈IN₃O₅ [M+Na⁺]: 576.0966; gef.: 576.0957. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃, 0.45 : 0.55 Rotamerengemisch): δ = 7.95 (dd, 0.55H, 16-H, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.3 Hz), 7.93 (dd, 0.45H, 16-H, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.2 Hz), 7.45 (ddd, 0.45H, 18-H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz), 7.39 (ddd, 0.55H, 18-H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 7.32 (dd, 0.45H, 14-H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 7.25 (dd, 0.55H, 14-H, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 7.10 (ddd, 1H, 16-H, ³J = 7.9 Hz, 7.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 5.08 (d, 0.45H, 3-H, ³J = 4.6 Hz), 4.73 (d, 0.55H, 3-H, ³J = 6.1 Hz), 4.27 (q, 1H, 10a-H, ³J = 7.4 Hz), 4.16 (q, 1H, 5a-H, ³J = 7.6 Hz), 3.49 – 3.60 (m, 2H, 8-H), 3.19 (s, 1.6H, N-CH₃), 3.16 (s, 1.4H, N-CH₃), 2.80 – 2.86 (m, 0.55H, 2-H), 2.71 – 2.76 (m, 0.45H, 2-H), 2.48 – 2.59 (m, 1H, 1-H), 2.35 – 2.42 (m, 0.5H, 1-H), 2.27 – 2.34 (m, 1H, 6-H), 2.17 – 2.23 (m, 1.5H, 1-H, 6-H), 1.99 – 2.05 (m, 1H, 7-H), 1.84 – 1.94 (m, 1H, 7-H), 1.41 (s, 4H, 21-H), 1.38 (s, 5H, 21-H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch): δ = 171.26 (C11), 170.93 (C12), 166.31 (C5 oder C10), 166.03 (C5 oder C10), 165.66 (C5 oder C10), 165.42 (C5 oder C10), 145.72 (C14), 145.33 (C14), 140.89 (C16), 140.78 (C16), 130.56 (ArC), 130.44 (ArC), 129.79 (ArC), 100.11 (C15), 99.50 (C15),

82.90 (C(CH₃)₃), 82.77 (C20), 63.19 (C3), 62.29 (C3), 61.21 (C5a oder C10a), 60.69 (C5a oder C10a), 60.62 (C5a oder C10a), 60.56 (C5a oder C10a), 45.65 (C8), 45.59 (C8), 44.38 (C2), 43.63 (C8), 37.03 (N-CH₃), 36.97 (N-CH₃), 33.60 (C1), 32.50 (C6), 28.44 (C21), 28.32 (C21), 28.15 (C7).

(2S,3S,5aS,10aS)-5,10-Dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-3-carbonsäure-*tert*-butylester-2-*N*-(2-iodophenyl)-*N*-trimethylsilyl-ethoxymethyl-carboxamid **173**

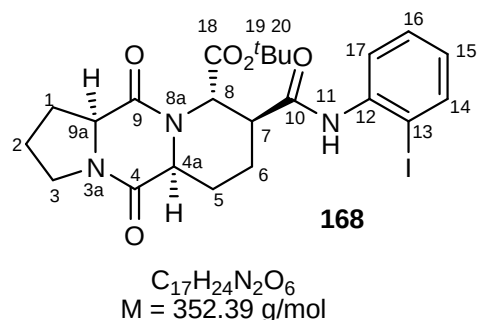


In einem 50 mL Schlenckkolben wurden 50 mg (93 µmol) **167** in 1 mL THF gelöst und mit 2.2 mg (93 µmol, 1 Äq.) frisch gewaschenem NaH versetzt. Durch ein Septum wurden 30 mg (190 µmol, 2 Äq.) SEM-Cl zugetropft und die Reaktion 12 h gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und nach vollständiger Umsetzung die Reaktion durch die Zugabe von 2 mL NaHCO₃-Lösung abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH als Eluent gereinigt.

Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 33 mg (49 µmol, 53%). **R_f** = 0.44 (DCM/MeOH 20:1; UV). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃, 0.45 : 0.55 Rotamerengemisch): δ = 7.96 (dd, 0.55H, 16-H, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.3 Hz), 7.95 (dd, 0.45H, 16-H, ³J = 9.4 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 7.45 (ddd, 0.45H, 17-H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.3 Hz), 7.40 (ddd, 0.55H, 17-H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.3 Hz), 7.33 (dd, 0.45H, 18-H, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 7.25 (dd, 0.45H, 18-H, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 7.12 (ddd, 1H, 17-H, ³J = 7.9 Hz, 7.6 Hz, ⁴J = 1.8 Hz), 5.71 (d, 0.55H, N-CH₂, ²J =

10.4 Hz), 5.61 (d, 0.45H, N-CH₂, ²J = 10.2 Hz), 5.08 (d, 0.45H, 3-H, ³J = 5.1 Hz), 4.73 (d, 0.55H, 3-H, ³J = 6.1 Hz), 4.36 (dd, 1H, 22-H, ²J = 10.2 Hz, 1.5 Hz), 4.26 – 4.30 (m, 1H, 10a-H), 4.14 – 4.19 (m, 1H, 5a-H), 3.67 – 3.75 (m, 2H, 23-H), 3.51 – 3.63 (m, 2H, 8-H), 2.82 (dt, 0.55H, 2-H, ³J = 8.1 Hz, 6.1 Hz), 2.75 (dt, 0.45H, 2-H, ³J = 7.9 Hz, 4.8 Hz), 2.53 (dd (vt), 1H, 1-H, ³J = 8.2 Hz), 2.28 – 2.39 (m, 1.5H, 6-H, 1-H), 2.09 – 2.25 (m, 1.5H, 6-H, 1-H), 1.98 – 2.06 (m, 2H, 7-H), 1.85 – 1.92 (m, 1H, 7-H), 1.43 (s, 4.1H, 21-H), 1.39 (s, 4.9H, 21-H), 0.86 – 1.02 (m, 2H, 24-H), 0.00 (s, 9H, 25-H). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch): δ = 172.46 (C11), 171.90 (C11), 170.34 (C12), 169.30 (C12), 166.34 (5 oder C10), 165.97 (C5 oder C10), 165.47 (C5 oder C10), 165.39 (C5 oder C10), 142.90 (C14), 142.49 (C14), 140.52 (C18), 130.04 (C17), 130.93 (C19), 130.66 (C19), 130.00 (C18), 100.07 (C15), 100.40 (C15), 83.01 (C20), 76.58 (C22), 67.09 (C23), 66.92 (C23), 62.03 (C3), 61.23 (C3), 60.72 (C5a oder C10a), 60.32 (C5a oder C10a), 60.56 (C5a oder C10a), 45.67 (C8), 45.61 (C8), 45.04 (C2), 44.01 (C2), 33.66 (C1), 32.82 (C1), 28.48 (C21), 28.34 (C21), 23.50 (C7), 23.39 (C7), 18.51 (C24), 18.32 (C24), 1.05 (C25).

(4a*S*,7*S*,8*S*,9a*S*)-4,9-Dioxo-decahydro-3a,8a-diazacyclopenta[*b*]naphthalen-8-carbonsäure-*tert*-butylester-7-*N*-(2-iodophenyl)-carboxamid **168**

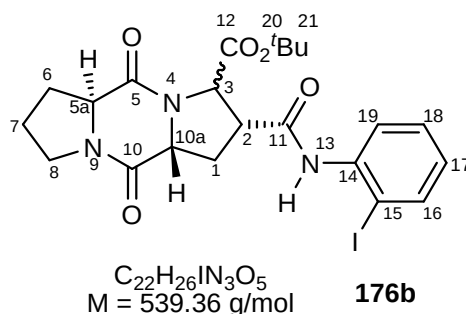


Nach AAV 8a wurden 118 mg (0.33 mmol) der Carbonsäure **161** mit PCl₅ und *o*-Iod-Anilin **165** umgesetzt.

Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 156 mg (0.28 mmol, 84%). *R_f* = 0.59 (DCM/MeOH 18:1; UV). [*α*]₅₈₉²⁰ = -59° (*c* 0.19, CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, Konformerengemisch): δ = 7.69 (br s, 1H, 11-H), 7.62 (dd, 1H, 14-H, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 7.12 (ddd, 1H, 17-H, ³J = 8.6 Hz, 7.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 6.74 (dd, 1H, 16-H, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 6.46 (ddd, 1H, 15-H, ³J = 7.9 Hz, 7.4 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 5.64 – 5.66 (m, 1H, 8-H), 4.09 – 4.26

(m, 2H, 4a-H und 9a-H), 3.52 – 3.62 (m, 2H, 3-H), 3.38 – 3.39 (m, 0.5H, 7-H), 3.28 – 3.29 (m, 0.5H, 7-H), 2.40 – 2.48 (m, 1H, 1-H), 2.24 – 2.32 (m, 2H, 6-H), 1.76 – 2.16 (m, 5H, 1-H, 2-H, 5-H), 1.49 (s, 4.5H, 20-H), 1.46 (s, 4.5H, 20-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , Konformerengemisch): δ = 172.12 (C18 oder C12), 171.14 (C18 oder C12), 170.31 (C18 oder C12), 164.93 (C9 oder C4), 164.75 (C9 oder C4), 139.01 (C14), 129.75 (C17), 120.36 (C15), 115.18 (C16), 83.79 (C19), 83.40 (C19), 58.95 (C9a oder C4a), 58.81 (C9a oder C4a), 55.73 (C9a oder C4a), 55.57 (C9a oder C4a), 54.94 (C8), 54.69 (C8), 45.87 (C3), 45.74 (C3), 42.20 (C7), 40.36 (C7), 29.45 (C1), 29.31 (C1), 28.40 (C2), 28.32 (C2), 24.23 (C20), 23.46 (C6), 23.22 (C6), 22.56 (C5), 22.41 (C5).

(2R,3S/3R,5aS,10aR)-5,10-Dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]pyrazin-3-carbonsäure-*tert*-butylester-2-(2-iodophenyl)-carboxamid 167b

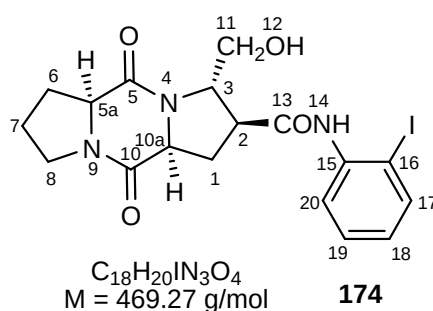


Nach AAV 8a wurden 199 mg (0.59 mmol) des Isomerengemisches **162** mit PCl_5 und *o*-Iod-Anilin umgesetzt.

Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 220 mg (0.41 mmol, 69%). R_f = 0.32 (DCM/MeOH 18:1; UV). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 7:3 Isomerengemisch): δ = 7.97 (d, 1H, 15-H, 3J = 8.1 Hz), 7.83 (br s, 1H, 11-H), 7.77 (dt, 1H, 19-H, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.5 Hz), 7.33 (dt, 1H, 18-H, 3J = 9.4 Hz, 4J = 1.5 Hz), 6.87 (dt, 1H, 17-H, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.2 Hz), 4.82 (d, 1H, 8-H, 3J = 7.1 Hz), 4.73 (br s, 0.4H, 8-H), 4.63 (dd, 0.4H, 5a-H, 3J = 10.4 Hz, 7.6 Hz), 4.49 (t, 1H, 5a-H, 3J = 8.6 Hz), 4.25 (t, 1H, 10a-H, 3J = 7.6 Hz), 4.19 (t, 0.4H, 10a-H, 3J = 7.6 Hz), 3.50 – 3.60 (m, 2.8H, 8-H), 3.24 (d, 0.4H, 2-H, 3J = 7.4 Hz), 3.17 (ddd, 1H, 2-H, 3J = 14.5 Hz, 9.9 Hz, 7.1 Hz), 2.44 – 2.64 (m, 2.8H, 1-H), 2.09 – 2.36 (m, 2.8H, 6-H), 1.85 – 2.07 (m, 2.8H, 7-H), 1.48 (s, 9H, 21-H), 1.43 (s, 3.6H, 21-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , Isomerengemisch): δ = 169.95, 169.68, 168.76, 168.60, 166.88, 166.53, 166.07, 165.24,

139.27 (C16), 139.15 (C16), 137.95 (C14), 137.71 (C14), 129.62 (C18), 129.40 (C18), 127.27 (C17), 127.17 (C17), 123.90, 123.74, 123.43, 123.30, 91.70 (C15), 91.65 (C15), 83.50 (C20), 83.18 (C20), 62.57 (C3, C5a oder C9a), 61.88 (C3, C5a oder C9a), 60.93 (C3, C5a oder C9a), 60.63 (C3, C5a oder C9a), 60.47 (C3, C5a oder C9a), 48.41 (C2), 45.63 (C8), 45.55 (C8), 32.21 (C1), 29.63 (C1), 28.31 (C21), 28.15 (C21), 28.08 (C6), 27.66 (C6), 23.79 (C7), 23.33 (C7).

(2R,3R,5aS,10aR)-3-Hydroxymethyl-5,10-dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]-pyrazin-2-*N*-(2-iodophenyl)-carboxamid **174**

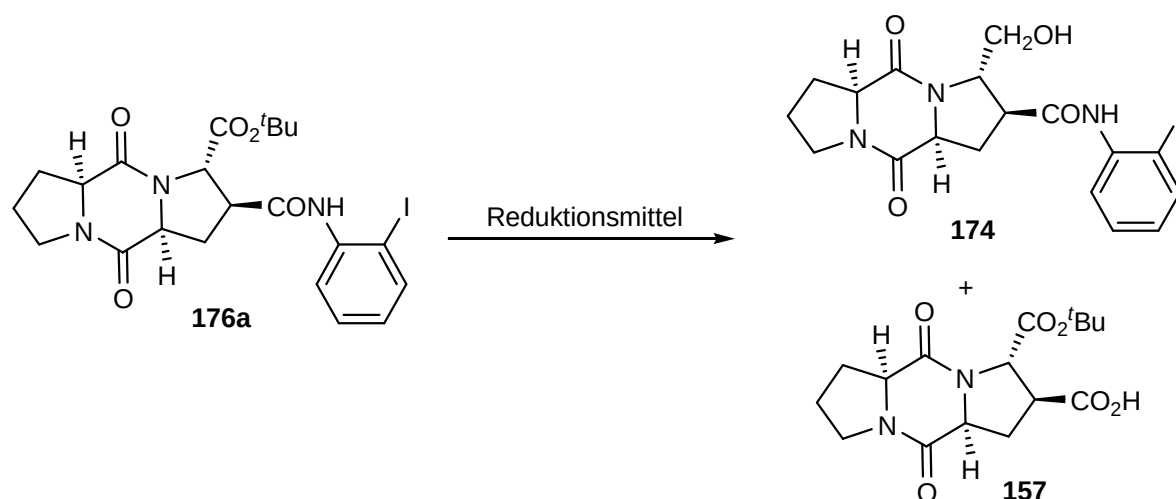


Der *t*Bu-Ester **176a** wurde unter Stickstoffatmosphäre in einen Schlenckkolben eingewogen und in der angegebenen Menge THF gelöst. Die Lösung wurde auf die entsprechende Temperatur gekühlt (s. Tabelle 8.1) und dann ein Äquivalent des Reduktionsmittels zugegeben. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und zur Beendigung mit 5%iger Essigsäure gequencht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

174: Aussehen: farbloser Schaum. $R_f = 0.22$ (DCM/MeOH 9:1; UV). $[\alpha]_{589}^{20} = -44^\circ$ (c 0.27, CHCl_3). **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{IN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 469.0499; gef.: 469.0481. **^1H -NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.04$ (d, 1 H, 17-H, $^3J = 8.0$ Hz), 7.88 (s, 1 H, 14-H), 7.78 (d, 1 H, 20-H, $^3J = 8.0$ Hz), 7.34 (t, 1 H, 18-H, $^3J = 8.0$ Hz), 6.87 (t, 1 H, 19-H, $^3J = 8.0$ Hz), 4.55 (ddd, 1 H, $^3J = 8.8$ Hz, 4.8 Hz), 3.91 – 3.98 (m, 2H, 11-H), 3.51 – 3.59 (m, 1H, 8-H), 3.13 (ddd, 1H, 2-H, $^3J = 9.2$ Hz, 8.8 Hz, 3.2 Hz), 2.67 (ddd, 1H, 1-H, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz), 2.53 – 2.62 (m, 1H, 1-H), 2.33 (dddd, 1H, 6-H, $^2J = 12.8$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 2.8 Hz), 2.08 – 2.17 (m, 1H, 6-H), 2.02 – 2.04 (m, 1H, 7-H), 1.92 – 1.97 (m, 1H, 7-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.49$ (C13), 167.30 (C5 oder C10), 165.40 (C5 oder C10), 139.26 (C20),

138.14 (C15), 129.61 (C18), 127.13 (C19), 123.58 (C17), 91.45 (C16), 63.97 (C3), 63.57 (C11), 61.49 (C10a), 60.70 (C5a), 46.95 (C2), 45.67 (C8), 31.99 (C1), 28.31 (C6), 23.34 (C7). **CHN**-Analyse: gefunden / berechnet: N 7.53 / 8.95; C 46.89 / 46.07; H 4.78 / 4.30.

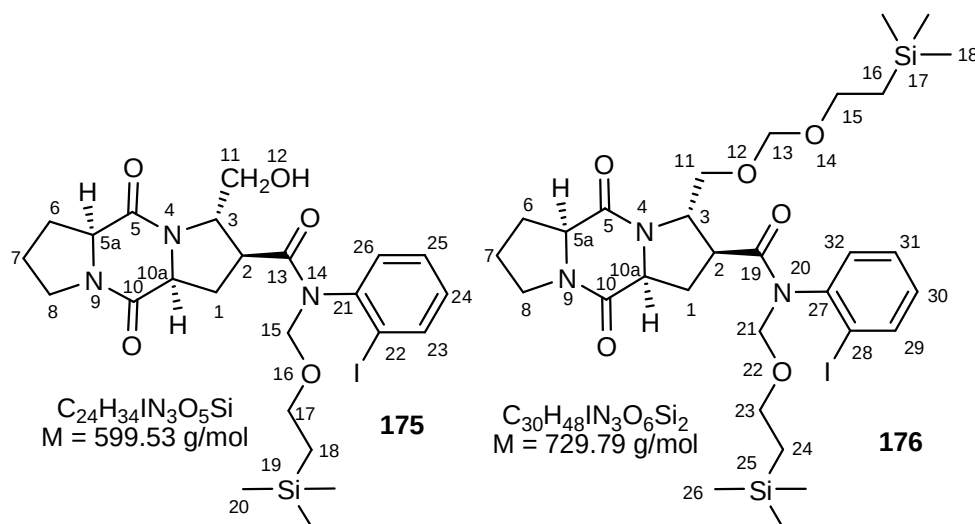
Tabelle 8.1 Übersicht über die Reduktion von 178a unter verschiedenen Reaktionsbedingungen



Molarität (mmol/mL)	Reduktionsmittel	Temperatur	Ausbeute	Verhältnis (174:157)*
0.09	LiBH_4	Eiskühlung $\rightarrow$ RT	n. b.	1:1
0.06	NaBH_4	0 °C $\rightarrow$ RT	>5%	n. b.
0.06	LiBH_4	0 °C $\rightarrow$ RT	59%	1 : 0.5
0.1	LiBH_4	-20 °C $\rightarrow$ 0 °C $\rightarrow$ RT	53%	1 : 0.3
0.09	LiBH_4	-40 °C $\rightarrow$ -20 °C im Kryostaten	47%	1 : 0.2

* NMR-Spektroskopisch aus dem Roh-Produkt bestimmt.

(2*R*,3*R*,5*aS*,10*aR*)-3-Hydroxymethyl-5,10-dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2-*N*-(2-iodophenyl)-*N*-trimethylsilyl-ethoxymethyl-carboxamid **175** und (2*R*,3*R*,5*aS*,10*aR*)-3-Trimethylsilylethoxymethoxy-methyl-5,10-dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2-*N*-(2-iodophenyl)-*N*-trimethylsilyl-ethoxymethyl-carboxamid **176**



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 110 mg (0.23 mmol) des Alkohols **174** in 5 mL abs. THF gelöst. Nach dem Kühlen im Stickstoff-Aceton-Kältebad auf -55 °C wurden 12 mg (0.47 mmol; 2 Äq.) NaH zugegeben und die Lösung 2 h gerührt. Durch ein Septum wurden 165 µl (0.94 mmol; 4 Äq.) Sem-Cl zugetropft und die Lösung über Nacht gerührt. Am nächsten Tag zeigte eine DC-Kontrolle eine fast vollständige Umsetzung an, so dass die Reaktion mit 5 mL NaHCO₃-Lösung gequenchet und dreimal mit DCM extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH 30:1 als Eluent gereinigt.

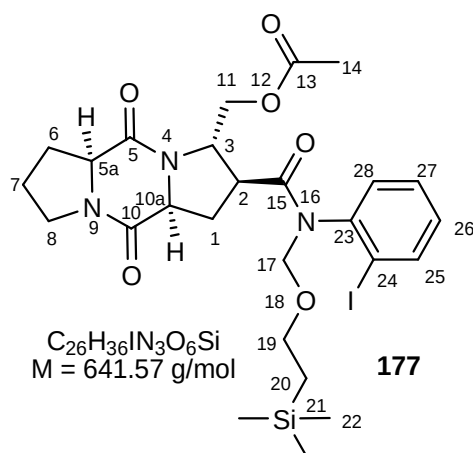
175: Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 52 mg (87 µmol; 38%). **R_f** (DCM/MeOH 25:1) = 0.21 (UV). **[α]_D²⁰** = -35° (c 0.23, CHCl₃). **HRMS** (EI): ber. für C₂₄H₃₄IN₃O₅Si: 599.1312; gef.: 599.1258. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 0.6:0.4 Rotamerengemisch): δ = 7.97 (dd, 1H, 23-H, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.2 Hz), 7.48 (dd, 0.6H, 25-H, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.2 Hz), 7.44 (dd, 0.4H, 25-H, ³J = 6.4 Hz, ⁴J = 1.4 Hz), 7.32 (dd, 0.6H, 26-H, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz), 7.29 (dd, 0.4H, 26-H, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.5 Hz), 7.16 (dt, 0.6H, 24-H, ³J = 6.7 Hz, ⁴J = 1.7 Hz), 7.12 (dt, 0.4H, 24-H, ³J = 6.3 Hz, ⁴J = 1.8 Hz), 5.67 (d, 0.4H, 15-H, ²J = 10.2 Hz),

5.65 (d, 0.6H, 15-H, $^2J = 10.3$ Hz), 4.78 (t, 0.6 H, 3-H, $^3J = 8.8$ Hz), 4.46 (dt, 0.4H, 3-H, $^3J = 6.8$ Hz, 2.8 Hz), 4.44 (d, 0.4H, 15-H, $^2J = 12.8$ Hz), 4.35 (d, 0.6H, 15-H, $^2J = 10.4$ Hz), 4.08 – 4.19 (m, 2H, 5a-H und 10a-H), 4.03 – 4.07 (m, 1H, 11-H), 3.66 – 3.76 (m, 1H, 17-H, 3.61 – 3.65 (m, 1H, 17-H), 3.42 – 3.60 (m, 3H, 8-H und 11-H), 2.46 – 2.60 (m, 2H, 2-H und 1-H), 2.29 – 2.34 (m, 1H, 6-H), 2.19 – 2.24 (m, 1H, 1-H), 2.09 – 2.18 (m, 1H, 6-H), 1.94 – 2.08 (m, 1H, 7-H), 1.84 – 1.93 (m, 1H, 7-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 172.56$ (N-C=O), 171.87 (N-C=O), 167.99 (C5 oder C10), 167.90 (C5 oder C10), 165.38 (C5 oder C10), 165.34 (C5 oder C10), 143.09 (C21), 142.59 (C21), 140.73 (C23), 140.58 (C23), 131.87 (C26), 130.99 (C24), 130.85 (C24), 130.11 (C25), 130.02 (C25), 100.90 (C22), 100.33 (C22), 77.58 (C15), 76.88 (C15), 67.10 (C17), 66.15 (C3), 65.26 (C11), 64.87 (C3), 64.79 (C11), 61.80 (C5a oder C10a), 61.74 (C5a oder C10a), 60.68 (C5a oder C10a), 60.61 (C5a oder C10a), 45.64 (C8), 45.59 (C8), 44.04 (C2), 43.19 (C2), 33.09 (C1), 32.89 (C1), 28.27 (C7), 23.47 (C6), 18.51 (C18), 18.45 (C18), -1.01 (C20), -1.05 (C20). **CHN-Analyse:** gefunden / berechnet: N 6.31 / 7.01; C 46.99 / 48.08; H 5.65 / 5.72.

176: Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 50 mg (69 μmol ; 30%). $R_f = 0.6$ (DCM/MeOH 25:1; UV). **HRMS** (EI): ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{IN}_3\text{O}_6\text{Si}_2$: 729.2126; gef.: 729.2099. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , 0.6:0.4 Rotamerengemisch): $\delta = 7.92 - 7.96$ (m, 1H, 29-H), 7.45 (dt, 0.6H, 31-H, $^3J = 11.6$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 7.40 (dt, 0.4H, 31-H, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz), 7.27 – 7.35 (m, 1H, 32-H), 7.09 – 7.15 (m, 1H, 30-H), 5.61 – 5.66 (m, 1H, 21-H), 4.80 (m, 0.6H, 3-H), 4.66 (s, 0.4H, 13-H), 4.50 – 4.58 (m, 0.6H, 13-H), 4.48 – 4.50 (m, 0.4H, 3-H), 4.32 – 4.41 (m, 1H, 13-H), 4.05 – 4.17 (m, 2H, 5a-H und 10a-H), 3.36 – 3.70 (m, 7.6H, 11-H, 8-H, 15-H und 23-H), 3.31 (dd, 0.4H, 11-H, $^3J = 10.1$ Hz, $^4J = 2.8$ Hz), 2.87 (dd, 0.6H, 2-H, $^3J = 7.4$ Hz, 5.7 Hz), 2.43 – 2.68 (m, 1.4H, 1-H und 2-H), 2.11 – 2.32 (m, 3H, 6-H und 1-H), 1.90 – 2.08 (m, 1H, 7-H), 1.82 – 1.93 (m, 1H, 7-H), 0.81 – 0.97 (m, 4H, 24-H und 16-H), 0.01 – 0.06 (m, 18-H, 26-H und 18-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 173.87$ (C19), 173.43 (C19), 165.78 (C5 oder C10), 165.72 (C5 oder C10), 165.69 (C5 oder C10), 165.44 (C5 oder C10), 143.30 (C27), 142.86 (C27), 140.48 (C29), 140.29 (C29), 131.78 (ArC), 130.96 (ArC), 130.75 (ArC), 130.06 (ArC), 129.69 (ArC), 101.10 (C28), 100.90 (C28), 95.35 (C13), 95.14 (C13), 76.78 (C23), 76.79 (C23), 66.93 (C15), 66.85 (C15), 65.57 (C3), 65.54 (C3), 61.71 (C11, C5a oder C10a), 61.69 (C11, C5a oder C10a), 60.75 (C11, C5a oder C10a), 60.59 (C11, C5a oder C10a), 60.46 (C11, C5a oder C10a), 45.56 (C8),

45.53 (C8), 42.08 (C2), 42.71 (C2), 33.60 (C1), 32.77 (C1), 28.36 (C6), 28.31 (C6), 23.35 (C7), 23.32 (C7), 18.45 (C16 oder C24), 18.39 (C16 oder C24), 18.27 (C16 oder C24), 18.23 (C16 oder C24), -0.30 (C18 oder C26), -1.03 (C18 oder C26), -1.05 (C18 oder C26), -1.09 (C18 oder C26).

(2*R*,3*R*,5*aS*,10*aR*)-3-Acetoxymethyl-5,10-dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2-*N*-(2-iodophenyl)-*N*-trimethylsilyl-ethoxymethyl-carboxamid **177**

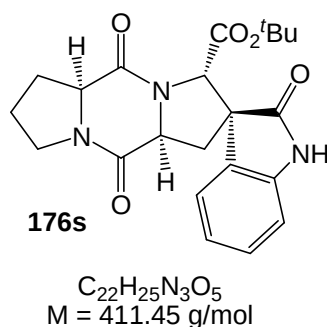


Unter Stickstoffatmosphäre wurden 70 mg (0.012 mmol) des Alkohols **175** in 3 mL Essigsäureanhydrid gelöst und mit 2 Tropfen Pyridin versetzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt.

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 37 mg (56 μmol ; 50%). **R_f** (DCM/MeOH 25:1) = 0.41 (UV). **$[\alpha]_{589}^{20}$** = -83° (c 0.24, CHCl_3). **MS** (ES): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{IN}_3\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 644.3; gef.: 644.3. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , 0.6:0.4 Rotamerengemisch): δ = 7.97 (dd, 0.6H, 25-H, 3J = 3.0 Hz, 4J = 1.4 Hz), 7.95 (dd, 0.4H, 25-H, 3J = 3.0 Hz, 4J = 1.2 Hz), 7.48 (dt, 0.6H, 27-H, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.2 Hz), 7.42 (dt, 0.4H, 27-H, 3J = 6.0 Hz, 4J = 1.6 Hz), 7.34 (dd, 0.6H, 28-H, 3J = 6.0 Hz, 4J = 1.6 Hz), 7.23 (dd, 0.4H, 28-H, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.2 Hz), 7.14 (dt, 0.6H, 26-H, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz), 7.12 (dt, 0.4H, 26-H, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz), 5.65 (d, 0.4H, 17-H, 2J = 10.4 Hz), 5.60 (d, 0.6H, 17-H, 2J = 10.4 Hz), 4.89 (ddd, 0.6H, 3-H, 3J = 6.0 Hz, 3.2 Hz, 3.0 Hz), 4.53 – 4.58 (m, 1H, 3-H und 11-H), 4.35 (d, 0.4H, 17-H, 2J = 10.0 Hz), 4.34 (d, 0.6, 17-H, 2J = 10.4 Hz), 4.25 (dd, 0.4H, 11-H, 2J = 12.0 Hz, 3J = 4.4 Hz), 4.08 – 4.18 (m, 2.6H, 5a-H, 10a-H und 11-H), 3.94 (dd, 0.4H, 11-H, 2J = 11.6 Hz, 3J = 3.2 Hz), 3.52 – 3.74 (m, 4H, 19-H und 8-H), 2.75 (dd, 1H, 2-H, 3J = 8.4 Hz, 6.0 Hz), 2.49 –

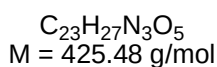
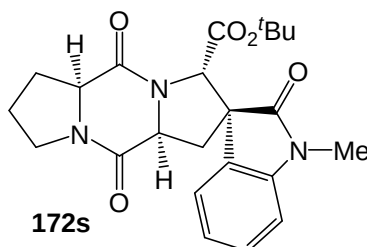
2.66 (m, 1H, 1-H), 2.01 – 2.32 (m, 4H, 6-H und 7-H), 1.93 (s, 1.8H, 14-H), 1.85 (s, 1.2H, 14-H), 0.85 – 0.97 (m, 2H, 20-H), 0.00 (s, 5.4H, 22-H), -0.01 (s, 3.6H, 22-H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch): δ = 172.97 (C15), 172.48 (C15), 170.59 (C13), 170.47 (C13), 166.05 (C5 oder C10), 165.96 (C5 oder C10), 165.41 (C5 oder C10), 165.32 (C5 oder C10), 143.16 (C23), 142.79 (C23), 140.60 (C25), 140.34 (C25), 131.84 (C28), 131.59 (C28), 130.85 (C26), 130.62 (C26), 130.13 (C27), 129.98 (C27), 100.97 (C24), 100.88 (C24), 76.76 (C17), 76.74 (C17), 67.05 (C19), 67.01 (C19), 63.76 (C11), 63.30 (C11), 61.40 (C5a oder C10a), 61.34 (C5a oder C10a), 60.85 (C3), 60.51 (C5a oder C10a), 60.43 (C5a oder C10a), 59.65 (C3), 45.68 (C8), 45.62 (C8), 42.76 (C2), 42.02 (C2), 32.94 (C1), 32.87 (C1), 28.20 (C6), 28.10 (C6), 23.38 (C7), 23.32 (C7), 21.23 (C14), 21.07 (C14), 18.40 (C20), 18.42 (C20), -1.04 (C22), -1.08 (C22).

Versuch der Darstellung von **(2S,3S,5aS,10aS)-5,10-Dioxo-octahydro-spiro-[dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]-pyrazin-2,3'-(2'-oxo-indol)-3-carbonsäure-*tert*-butylester 176s**



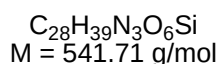
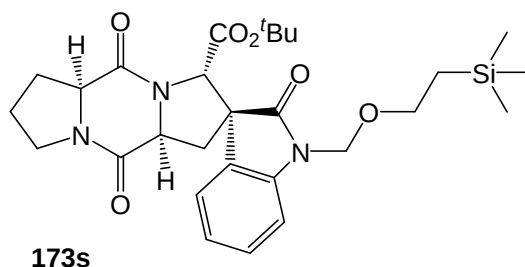
In einem 25 mL Schlenckkolben wurden 3 mg (3 μmol , 0.02 Äq.) Pd₂(dba)₃, 3 mg PCy₃ (11 μmol ; 0.09 Äq.) und 90 mg (0.167 mmol) **176a** eingewogen, 1 h im Ölpumpenvakuum getrocknet und in 2 mL abs. Toluol gelöst. Die Reaktionslösung wurde mit 0.7 mL (5.01 mmol, 30 Äq.) trockenem NEt₃ versetzt und 12 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit NaCl-Lösung extrahiert und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Im Rohprodukt konnte kein Produkt nachgewiesen werden. Die entstehenden Zersetzungsprodukte konnten nicht eindeutig charakterisiert werden.

Versuch der Darstellung von **(2S,3S,5aS,10aS)-5,10-Dioxo-octahydro-spiro-[dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]-pyrazin-2,3'-(1'-methyl-2'-oxo-indol)]-3-carbonsäure- *tert*-butylester 172s**



In einem 25 mL Schlenckkolben wurden 5 mg (5 μmol , 0.14 Äq.) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 4 mg PCy_3 (13 μmol ; 0.3 Äq.) und 20 mg (36 μmol) **172** eingewogen, 1 h im Ölpumpenvakuum getrocknet und in 1 mL abs. Toluol gelöst. Die Reaktionslösung wurde mit 0.15 mL (1.08 mmol, 30 Äq.) trockenem NEt_3 versetzt und 12 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit NaCl-Lösung extrahiert und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Edukt konnte fast vollständig reisoliert werden.

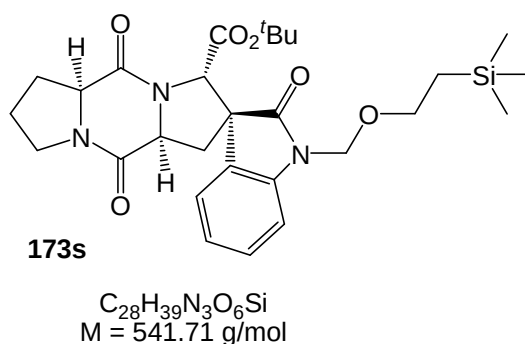
Versuch der Darstellung von **(2S,3S,5aS,10aS)-5,10-Dioxo-octahydro-spiro[dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]-pyrazin-2,3'-(2'-oxo-*N*-trimethylsilylethoxymethyl)-indol]-3-carbonsäure- *tert*-butylester 173s**



In einem 25 mL Schlenckkolben wurden 6 mg (7 μmol , 0.16 Äq.) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 4 mg PCy_3 (13 μmol ; 0.1 Äq.) und 28 mg (42 μmol) **173** eingewogen, 1 h im Ölpumpenvakuum getrocknet und in 1 mL abs. Toluol gelöst. Die Reaktionslösung wurde mit 0.17 mL

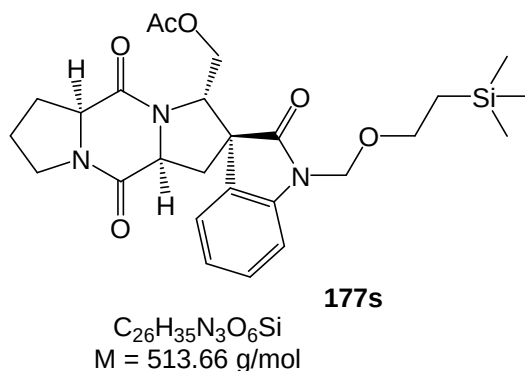
(1.26 mmol, 30 Äq.) trockenem NEt_3 versetzt und 12 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit NaCl-Lösung extrahiert und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Edukt konnte fast vollständig reisoliert werden.

Versuch der Darstellung von **(2S,3S,5aS,10aS)-5,10-Dioxo-octahydro-spiro[dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]-pyrazin-2,3'-(2'-oxo-N-trimethylsilylethoxymethyl)-indol]-3-carbonsäure- tert-butylester 173s**



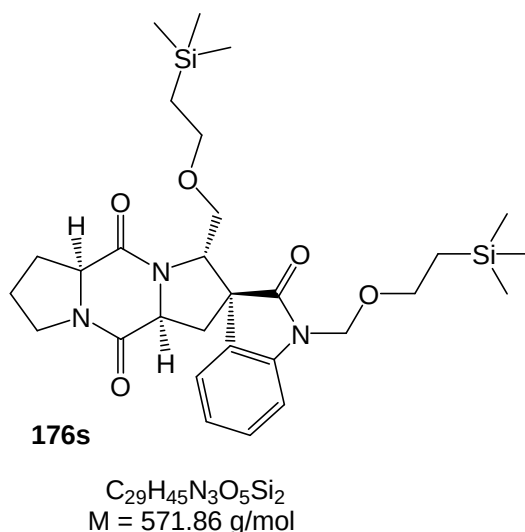
Nach AAV 11.1 wurden 15 mg (21 μmol) **173** in 1 mL abs. Dioxan gelöst und 12 h auf 50 °C erhitzt. Das Edukt konnte fast vollständig reisoliert werden.

Versuch der Darstellung von **(2*S*,3*S*,5*aS*,10*aS*)-3- Acetoxymethyl-5,10-dioxo-octahydro-spiro[dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]-pyrazin-2,3'-(2'-oxo-*N*-trimethylsilylethoxymethyl)-indol]** **177s**



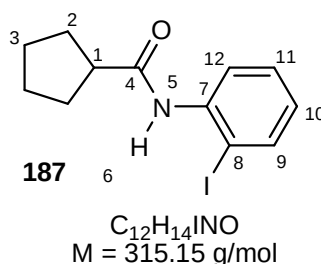
Nach AAV 11.1 wurden 21 mg (33 μmol) des Aryliodids **177** $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PCy_3 und NaO^tBu in Dioxan 12 h auf 50 °C erhitzt, bis sich dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr erkennen ließ. Das Edukt konnte fast vollständig reisoliert werden.

Versuch der Darstellung von **(2*S*,3*S*,5*aS*,10*aS*)-3- Trimethylsilylethoxymethoxymethyl - 5,10-dioxo-octahydro-spiro[dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]-pyrazin-2,3'-(2'-oxo-*N*-trimethylsilylethoxymethyl)-indol]** **176s**



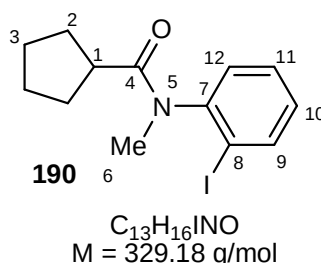
Nach AAV 11.1 wurden 15 mg (21 μmol) **176** in 1 mL abs. Dioxan gelöst und für 12 h auf 50 °C erhitzt. Das Edukt konnte fast vollständig reisoliert werden.

8.3.7 Optimierung der Reaktionsbedingungen an Modellsubstraten

N-(2-Iodophenyl)-cyclopentancarboxamid **187**

Nach AAV 8a wurde 0.40 g Cyclopentancarbonsäure (3.50 mmol) mit 0.73 g PCl_5 (3.50 mmol) und 0.77 g o-Iodanilin **165** (3.50 mmol) umgesetzt. Das Produkt konnte nicht vollständig von den Edukten abgetrennt werden. Das Gemisch wurde trotzdem weiter umgesetzt zu **190**.

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 0.56 g (1.78 mmol; 51%). $R_f = 0.48$ (PE/EtOAc 4:1; UV). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.25$ (d, 1H, 9-H, $^3J = 8.0$ Hz), 7.77 (dd, 1H, 12-H, $^3J = 8.0$ Hz), 7.50 (s, 1H, 5-H), 7.39 – 7.29 (dt, 1H, 10-H, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz), 6.83 (t, 1H, 11-H, $^3J = 7.0$ Hz), 2.87 – 2.68 (m, 1H, 1-H), 2.08 – 1.50 (m, 8H, 2-H, 3-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.65$ (C4), 138.84 (C7), 138.48 (C9), 129.40 (C11), 125.84 (C10), 122.01 (C12), 89.74 (C8), 47.31 (C1), 30.54 (C2), 26.05 (C3).

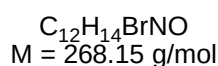
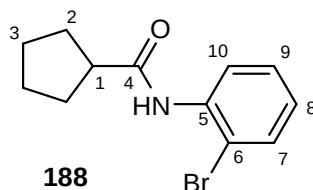
N-(2-Iodophenyl)-*N*-methylcyclopentancarboxamid **190**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 477 mg (1.51 mmol) **187** in 10 mL trockenem THF gelöst und unter Eiskühlung mit 60 mg NaH in Paraffinöl (1.50 mmol) versetzt. Nach 30 min wurden 0.14 mL MeI (2.27 mmol) tropfenweise durch ein Septum zugegeben und die Reaktion über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wurde mit Wasser gequencht und dreimal mit

DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH 15:1 als Eluent gereinigt.

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 200 mg (0.68 mmol; 40%). $R_f = 0.23$ (DCM/MeOH 15:1; UV). **Mp.:** 108 °C. **HRMS** (ES): ber. für $C_{13}H_{16}INO$ $[M+Na^+]$: 352.0169; gef.: 352.0155. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.93 (dd, 1H, 9-H, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 7.41 (dt, 1H, 11-H, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz), 7.25 (dd, 1H, 12-H, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz), 7.07 (dt, 1H, 10-H, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz), 2.30 (quint., 1H, 1-H, $^3J = 8.4$ Hz), 1.36 – 1.97 (m, 2-H, 3-H). **^{13}C -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 176.81 (C4), 146.56 (C7), 140.20 (C9), 129.85 (C12), 129.70 (C11), 129.36 (C10), 100.26 (C8), 42.69 (C1), 36.22 (C6), 31.46 (C2), 30.70 (C2), 26.13 (C3). **CHN-Analyse:** gefunden / berechnet: N 4.32 / 4.26; C 47.98 / 47.43; H 4.99/4.90.

***N*-(2-Bromophenyl)-cyclopentancarboxamid 188**

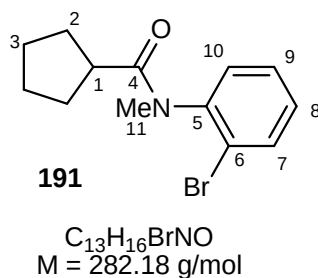


Nach AAV 8b wurden 0.73 g Cyclopentancarbonsäure (6.44 mmol) mit 1.32 g PCl_5 (6.44 mmol), 0.94 mL Et_3N (6.73 mmol) und 1.16 g *o*-Bromanilin **186** (6.82 mmol) umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch mit Cyclohexan:EtOAc 15:1 gereinigt.

Aussehen: farbloser wachsartiger Feststoff. **Ausbeute:** 390 mg (1.46 mmol; 23%). $R_f = 0.45$ (Cyclohexan:EtOAc 10:1; UV). **HRMS** (EI): ber. für $C_{12}H_{14}BrNO$: 267.0259; gef.: 267.0256. **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.38 (d, 1H, 10-H, $^3J = 8.0$ Hz), 7.68 (br, 1H, NH), 7.52 (d, 1H, 7-H, $^3J = 7.9$ Hz), 7.30 (t, 1H, 8-H, $^3J = 7.7$ Hz), 6.96 (t, 1H, 9-H, $^3J = 7.7$ Hz), 2.78 (pent., 1 H, 1-H, $^3J = 8.1$ Hz), 1.97 – 2.03 (m, 2H, 2-H), 1.89 – 1.95 (m, 2H, 2-H), 1.77 – 1.83 (m, 2H, 3-H), 1.62 – 1.69 (m, 2H, 3-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.81 (C4),

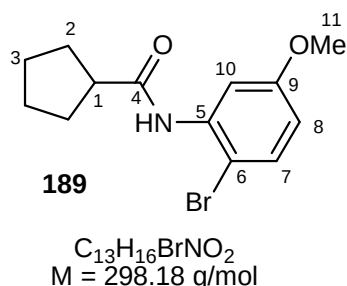
136.22 (C5), 132.45 (C7), 128.71 (C8), 125.18 (C9), 122.09 (C10), 113.52 (C6), 47.53 (C1), 30.74 (C2), 26.24 (C7).

N*-(2-Bromophenyl)-*N*-methyl-cyclopentancarboxamid **191*



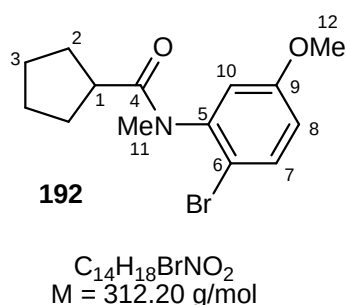
Unter Stickstoffatmosphäre wurden 240 mg **188** (0.90 mmol) in 5 mL abs. THF gelöst und unter Eiskühlung mit 43 mg NaH (1.80 mmol) versetzt, eine Stunde gerührt und dann 1.3 g MeI (9.2 mmol) zugetropft. Nach 12 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser gequencht und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Cyclohexan:EtOAc 10:1 gereinigt.

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 176 mg (0.63 mmol; 70%). $R_f = 0.2$ (Cyclohexan:EtOAc 10:1; UV). **Mp.:** 71 °C. **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 304.0307; gef.: 304.0309. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67$ (dd, 1H, 10-H, $^3J = 7.9 \text{ Hz}$, $^4J = 1.3 \text{ Hz}$), 7.37 (dt, 1H, 8-H), 7.21 – 7.27 (m, 2H, 7-H, 9-H), 3.18 (s, 3H, 11-H), 2.33 (pent., 1H, 1-H, $^3J = 8.2 \text{ Hz}$), 1.85 – 1.91 (m, 1H, 2-H), 1.61 – 1.75 (m, 4H, 2-H, 3-H), 1.53 – 1.60 (m, 1H, 2-H), 1.34 – 1.42 (m, 2H, 3-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.94$ (C4), 143.17 (C5), 133.93 (C10), 130.29 (C7/C9), 129.68 (C7/C9), 128.92 (C8), 123.85 (C6), 42.45 (C1), 36.08 (C11), 31.49 (C2), 30.71 (C2), 26.29 (C3), 26.28 (C3).

***N*-(2-Bromo-5-methoxyphenyl)-cyclopentancarboxamid 189**

Nach AAV 8b wurden 0.74 g Cyclopentancarbonsäure (6.44 mmol) mit 1.32 g PCl_5 (6.44 mmol), 0.94 mL Et_3N (6.73 mmol) und 1.36 g *o*-Brom-*m*-methoxyanilin **170** (6.82 mmol) umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch mit Cyclohexan:EtOAc 15:1 gereinigt.

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 705 mg (2.37 mmol; 36%). $R_f = 0.32$ (Cyclohexan:EtOAc 10:1; UV). **Mp.:** 95 °C. **HRMS** (EI): ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$: 279.0364; gef.: 279.0367. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.13 (d, 1H, 10-H, $^4J = 2.8$ Hz), 7.68 (br, 1H, NH), 7.37 (d, 1H, 7-H, $^3J = 8.9$ Hz), 6.54 (dd, 1H, 8-H, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 4.0$ Hz), 3.80 (s, 3H, 11-H), 2.78 (pent., 1H, 1-H, $^3J = 8.1$ Hz), 1.95 – 2.04 (m, 2H, 2-H), 1.84 – 1.94 (m, 2H, 2-H), 1.74 – 1.84 (m, 2H, 3-H), 1.60 – 1.70 (m, 2H, 3-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ = 174.82 (C4), 159.76 (C9), 136.73 (C5), 132.28 (C7), 112.01 (C8), 106.38 (C10), 103.32 (C6), 55.70 (C11), 47.42 (C1), 30.55 (C2), 26.07 (C3).

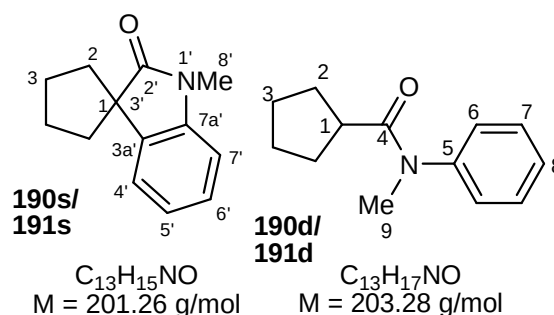
***N*-(2-Bromo-5-methoxyphenyl)-*N*-methyl-cyclopentancarboxamid 192**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 411 mg **189** (1.38 mmol) in 5 mL abs. THF gelöst und unter Eiskühlung mit 84 mg NaH (2.80 mmol) versetzt, eine Stunde gerührt und dann 2.0 g MeI (13.8 mmol) zugetropft. Nach 12 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser

gequencht und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Cyclohexan:EtOAc 10:1 gereinigt.

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 297 mg (0.95 mmol; 69%). **R_f** = 0.11 (Cyclohexan:EtOAc 10:1; UV). **Mp.:** 57 °C. **HRMS** (ES): ber. für C₁₄H₁₈BrNO₂ [M+Na⁺]: 334.0413; gef.: 334.0406 g/mol. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 – 7.48 (m, 1H, 10-H), 6.73 – 6.74 (m, 2H, 7-H, 8-H), 3.74 – 3.75 (m, 3H, 12-H), 3.10 – 3.11 (m, 3H, 11-H), 2.32 (pent., 1H, 1-H, ³J = 7.4 Hz), 1.78 – 1.90 (m, 1H, 2-H), 1.52 – 1.69 (m, 5H, 2-H, 3-H), 1.30 – 1.39 (m, 2H, 3-H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.88 (C4), 159.94 (C9), 143.83 (C5), 134.07 (C10), 115.85 (C7/C9), 115.38 (C7/C9), 113.95 (C6), 55.84 (C12), 42.43 (C1), 35.99 (C13), 31.60 (C2), 30.75 (C2), 26.31 (C3), 26.29 (C3).

1'-Methyl-spiro[cyclopentan-1,3'-indolin]-2'-on **190s/191s**



Methode 1: Nach AAV 11.1 wurden 60 mg des Aryliodids **190** (18 μmol) mit Pd(OAc)₂, KO^tBu und PCy₃ in 5 mL Dioxan 3 d bei 55 °C umgesetzt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte eine Umsetzung zu 46% Produkt **191s** an. Die Menge des debromierten Nebenproduktes **191d** konnte nicht genau bestimmt werden.

Methode 2: Nach AAV 11.1 wurden 53 mg des Arylbromids **191** (26 μmol) mit Pd(OAc)₂, KO^tBu und PCy₃ in 3 mL Dioxan 3 d bei 55 °C umgesetzt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte eine Umsetzung zu 17% Produkt **191s** an. Die Menge des debromierten Nebenproduktes **191d** konnte nicht genau bestimmt werden.

Methode 3: Nach AAV 11.2 wurden 45 mg des Arylbromids **191** (0.16 mmol) mit 2 mL frisch destilliertem Dioxan 4 d bei 60 °C gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte eine Umsetzung zu 77% Produkt **191s** und 23% **191d** an.

Methode 4: Nach AAV 11.2 wurden 45 mg des Aryliodids **190** (0.14 mmol) mit 2 mL frisch destilliertem Dioxan 4 d bei 60 °C gerührt. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte eine Umsetzung zu 66% Produkt **191s** und 34% **191d** an.

Tabelle 8.2 Übersicht über die Ergebnisse Pd-katalysierter Arylierungen an den Verbindungen **190**, **191** und **192**

Eintrag	Edukt	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ergebnis [s:d:Edukt] in % *
1	190	Pd(OAc) ₂ , KO ^t Bu, PCy ₃	Dioxan, 3 d, 55 °C	46 : n.b. **: 53
2	191	Pd(OAc) ₂ , KO ^t Bu, PCy ₃	Dioxan, 3 d, 55 °C	17 : n.b. **: 83
3	192	Pd(OAc) ₂ , KO ^t Bu, PCy ₃	Dioxan, 3 d, 55 °C	15 : 24 : 61
4	192	Pd(OAc) ₂ , PCy ₃ , NaO ^t Bu	Dioxan, 3 d, 55 °C, Glovebox	71 : 29 : 10
5	192	Pd(PCy ₃) ₂ , NaO ^t Bu	Dioxan, 3 d, 55 °C, Glovebox	100 : 0 : 0
6	191	Pd(PCy ₃) ₂ , NaO ^t Bu	Dioxan, 3 d, 55 °C, Glovebox	77 : 23 : 0
7	190	Pd(PCy ₃) ₂ , NaO ^t Bu	Dioxan, 3 d, 55 °C, Glovebox	66 : 34 : 0

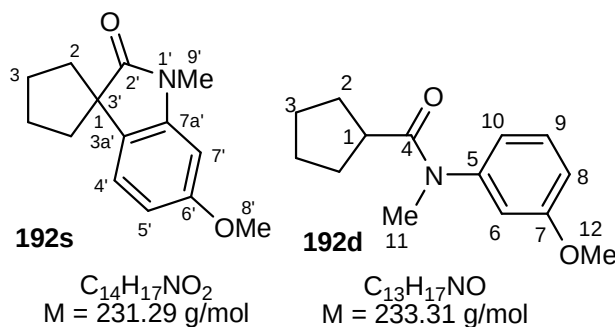
* Verhältnisse aus dem NMR-Spektrum des Rohproduktes bestimmt. ** Die Menge des debromierten Eduktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden.

Methode 5: Unter Stickstoffatmosphäre wurden 200 mg des Aryliodids **190** (0.68 mmol) in 10 mL destilliertem Wasser suspendiert und mit 1.8 g DEPO (13.6 mmol; 20 Äq.) und 667 mg V-501 (2.38 mmol; 3.5 Äq.) 10 d unter Rückfluß erhitzt. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes konnte kein Produkt detektiert werden.

190s / 191s Aussehen: gelbliches Öl. $R_f = 0.2$ (PE:EtOAc 10:1; UV). **HRMS** (EI): ber. für $C_{13}H_{15}NO$: 201.1154; gef.: 201.1152. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.24$ (dt, 1H, 6'-H, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz), 7.20 (dd, 1H, 4'-H, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 0.6$ Hz), 7.04 (dt, 1H, 5'-H, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz), 6.82 (d, 1H, 7'-H, $^3J = 7.6$ Hz), 3.21 (s, 3H, 8'-H), 2.06 – 2.17 (m, 4H, 2-H, 3-H), 1.95 – 1.99 (m, 2H, 3-H), 1.81 – 1.85 (m, 2H, 2-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 182.09$ (C2'), 143.04 (C7a'), 129.06 (C6), 122.83 (C4'), 106.23 (C5'), 95.99 (C7'), 55.68 (C8'), 53.63 (C1), 38.52 (C2), 26.61 (C3).

190d / 191d: Aussehen: gelbliches Öl. $R_f = 0.1$ (PE:EtOAc 10:1; UV; $KMnO_4$). **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.39$ – 7.42 (m, 2H, 7-H), 7.32 – 7.35 (m, 1H, 8-H), 7.21 – 7.16 (m, 2H, 6-H), 3.26 (s, 3H, 11-H), 2.53 (quint., 1H, 1-H, $^3J = 8.1$ Hz), 1.56 – 1.83 (m, 7H, 2-H, 3-H), 1.38 – 1.42 (m, 1H, 3-H). **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 177.01$ (C4), 144.59 (C5), 129.78 (C7), 127.73 (C5/C8), 127.65 (C5/C8), 42.06 (C9), 37.72 (C1), 31.30 (C2), 26.37 (C3).

1'-Methyl-6'-methoxy-spiro[cyclopentan-1,3'-indolin]-2'-on **192s**



In einen Schlenckkolben wurden 70 mg des Arylbromids **192** (0.22 mmol) mit 4 mg $Pd(OAc)_2$ (0.02 mmol), 17 mg PCy_3 (0.06 mmol) und 74 mg KO^tBu (0.66 mmol) unter Stickstoffatmosphäre eingewogen und 2 h vorgetrocknet. Nach der Zugabe von 5 mL getrocknetem Dioxan wurde die Reaktion 3 d bei 65 °C Ölbadtemperatur gerührt und dann mit ges. NH_4Cl -Lösung aufgearbeitet. Das 1H -NMR des Rophroduktes zeigte eine Umsetzung zu 15% Produkt **192s** und 24% **192d** an.

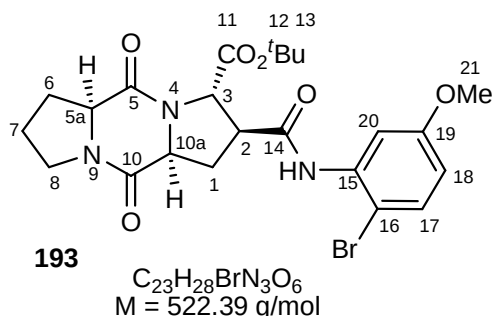
Nach AAV 11.1 wurden 70 mg des Arylbromids **192** (0.22 mmol) mit Pd(OAc)₂, PCy₃ und NaO^tBu in Dioxan 4 d bei 65 °C umgesetzt und dann mit ges. NH₄Cl-Lösung aufgearbeitet. Das ¹H-NMR des Rophroduktes zeigte eine Umsetzung zu 71% Produkt **191s** und 29% **191d** an.

Nach AAV 11.2 wurden 70 mg des Arylbromids **192** (0.22 mmol) in einem Schlenckkolben vorgetrocknet und die Reaktion nach Zugabe von Pd(PCy₃)₂, NaO^tBu und Dioxan 4 d bei 65 °C gerührt und dann mit ges. NH₄Cl-Lösung aufgearbeitet. Es fand eine quantitative Umsetzung zu **191s** statt.

192s: Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 26 mg (0.11 mmol; 50%). $R_f = 0.083$ (PE:EtOAc 8:1; UV). **HRMS** (EI): ber. für C₁₄H₁₇NO₂: 321.1259; gef.: 321.1243. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.08$ (d, 1H, 4'-H, ³*J* = 8.0 Hz), 6.54 (dd, 1H, 5'-H, ³*J* = 8.4 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz), 6.41 (d, 1H, 7'-H, ⁴*J* = 2.4 Hz), 3.82 (s, 3H, 8'-H), 3.18 (s, 3H, 9'-H), 2.01 – 2.15 (m, 4H, 2-H, 3-H), 1.93 – 1.98 (m, 2H, 3-H), 1.75 – 1.81 (m, 2H, 2-H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 182.66$ (C2'), 159.80 (C6'), 144.28 (C7a'), 133.41 (C3a'), 122.83 (C4'), 106.23 (C5'), 95.99 (C7'), 55.68 (C8'), 53.63 (C1), 38.52 (C2), 26.61 (C3), 26.40 (C9'). **CHN-Analyse:** gefunden / berechnet: N 5.20 / 6.06; C 72.36 / 72.70; H 8.10 / 7.41.

192d: Wurde aufgrund der geringen Menge nicht isoliert. Charakteristische Signale aus dem Roh-¹H-NMR-Spektrum: **HRMS** (EI): ber. für C₁₃H₁₅NO: 201.1154; gef. 201.1152. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.29 - 7.33$ (m, 1H, 9-H), 6.88 (d, 1H, 8-H, ³*J* = 7.8 Hz), 6.87 (d, 1H, 10-H, ³*J* = 7.6 Hz), 6.72 (s, 1H, 6-H), 3.83 (s, 3H, 12-H), 3.24 (s, 3H, 11-H), 2.56 – 2.61 (m, 1H, 1-H), 1.63 – 2.13 (m, 8H, 2-H, 3-H).

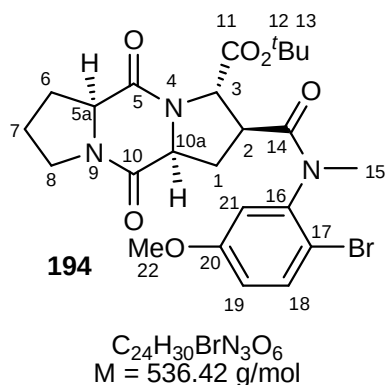
(2*S*,3*S*,5*aS*,10*aS*)-5,10-Dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-3-carbonsäure-*tert*-butylester-2-*N*-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-carboxamid **193**



Entsprechend AAV 8b wurden 0.68 g Diketopiperazin (2.02 mmol) **157** mit 0.42 g PCl_5 (2.02 mmol), 0.28 mL NEt_3 (2.02 mmol) und 0.61 g *o*-Bromanilin **170** (3.03 mmol) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zunächst mit PE/EtOAc 7:1, dann mit DCM/MeOH 9:1 säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.77 g (1.49 mmol; 74%). **Aussehen:** farbloser Schaum. $R_f = 0.64$ (DCM/MeOH 9:1; UV). **HRMS** (ES): ber. für $C_{23}H_{23}BrN_3O_6$ $[M+Na^+]$: 544.1054; gef.: 544.1056. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.94$ (d, 1H, 20-H, $^4J = 3.0$ Hz), 7.90 (br, 1H, NH), 7.40 (d, 1H, 17-H, $^3J = 8.9$ Hz), 6.60 (dd, 1H, 18-H, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 3.0$ Hz), 4.79 (d, 1H, 3-H, $^3J = 7.0$ Hz), 4.51 (t, 1H, 5a-H, $^3J = 8.5$ Hz), 4.27 (t, 1H, 10a-H, $^3J = 7.8$ Hz), 3.80 (s, 3H, 21-H), 3.53 – 3.61 (m, 2H, 8-H), 3.12 – 3.18 (m, 1H, 2-H), 2.60 – 2.72 (m, 2H, 1-H), 2.32 – 2.39 (m, 1H, 6-H), 2.11 – 2.19 (m, 1H, 6-H), 2.01 – 2.09 (m, 1H, 7-H), 1.88 – 1.97 (m, 1H, 7-H), 1.49 (s, 9H, 13-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 169.52$ (C14), 168.42 (C11), 165.95 (C10), 165.08 (C5), 159.74 (C19), 135.88 (C15), 132.57 (C17), 112.72 (C18), 107.84 (C20), 104.13 (C16), 83.53 (C12), 61.86 (C3), 60.78 (C5a/C10a), 60.48 (C5a/C10a), 55.77 (C21), 48.59 (C2), 45.52 (C8), 32.01 (C1), 28.16 (C13), 28.01 (C6), 23.25 (C7). **CHN**-Analyse: gefunden / berechnet: N 7.22 / 8.04; C 51.91 / 52.88; H 5.41 / 5.40.

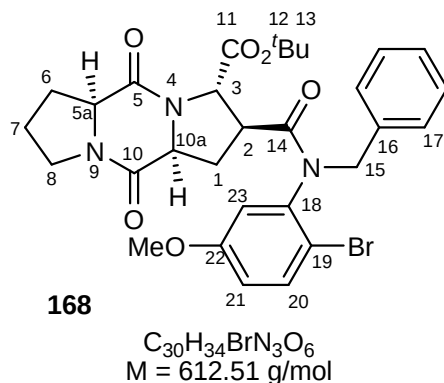
(2*S*,3*S*,5*aS*,10*aS*)-5,10-Dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-3-carbonsäure-*tert*-butylester-2-*N*-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-*N*-carboxamid **194**



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 287 mg (0.55 mmol) des Amids **193** in 25 mL abs. THF gelöst und unter Eiskühlung mit 26 mg NaH (0.66 mmol) und 0.94 mL MeI (1.50 mmol) versetzt. Nach 12 h wurde die Reaktion durch die Zugabe 5 mL NaHCO₃-Lösung gequencht und 3-mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH 15:1 als Eluent gereinigt.

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 145 mg (0.14 mmol; 40%). R_f = 0.45 (DCM/MeOH 9:1; UV). **HRMS** (ES): ber. für C₂₄H₃₀BrN₃O₆ [M+Na⁺]: 558.1210; gef.: 558.1210. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, 0.45:0.55 Rotamerengemisch): δ = 7.53 – 7.57 (m, 1H, 21-H), 6.80 – 6.85 (m, 2H, 18-H, 19-H), 5.03 (d, 0.45H, 3-H, ³J = 4.8 Hz), 4.74 (d, 0.55H, 3-H, ³J = 6.0 Hz), 4.25 – 4.33 (m, 1H, 10a-H), 4.13 – 4.20 (m, 1H, 5a-H), 3.82 (s, 1.35H, 22-H), 3.77 (s, 1.65H, 22-H), 3.52 – 3.62 (m, 2H, 8-H), 3.20 (s, 1.65H, 15-H), 3.17 (s, 1.35H, 15-H), 2.91 (ddd, 0.55H, 2-H; ³J = 8.6 Hz, 8.2 Hz, 6.0 Hz), 2.83 (ddd, 0.45H, 2-H, ³J = 9.2 Hz, 7.9 Hz, 5.0 Hz), 2.25 – 2.55 (m, 3H, 1-H, 6-H), 1.84 – 2.24 (m, 3H, 6-H, 7-H), 1.41 (s, 4.95H, 13-H), 1.37 (s, 5.05H, 13-H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch): δ = 171.09 (C14), 170.87 (C14), 170.17 (C11), 169.34 (C11), 166.07 (C5/C10), 165.83 (C5/C10), 165.45 (C5/C10), 165.24 (C5/C10), 160.20 (C20), 160.12 (C20), 134.38 (C18), 134.33 (C18), 116.58 (C19), 116.08 (C19), 115.97 (C21), 115.59 (C21), 113.46 (C17), 113.32 (C17), 82.63 (C12), 82.54 (C12), 62.93 (C3), 62.08 (C3), 60.98 (C5a/C10a), 60.59 (C5a/C10a), 60.45 (C5a/C10a), 60.38 (C5a/C10a), 55.97 (C22), 55.76 (C22), 45.45 (C8), 45.40 (C8), 43.98 (C2), 43.40 (C2), 36.56 (C23), 36.55 (C23), 33.02 (C1), 2.57 (C1), 28.12 (C13), 28.05 (C13), 27.99 (C6), 27.95 (C6), 23.28 (C7), 23.20 (C7).

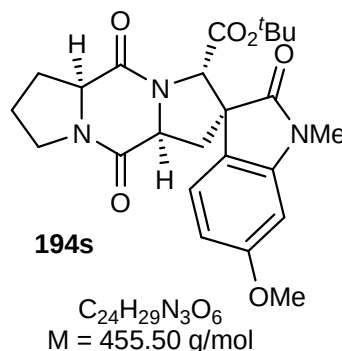
(2*S*,3*S*,5*aS*,10*aS*)-5,10-Dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-3-carbonsäure-*tert*-butylester-2-*N*-benzyl-*N*-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-carboxamid **168**



Nach AAV 8b wurden 200 mg (0.59 mmol) der Carbonsäure **157** mit 0.11 mL DIPEA (0.59 mmol) und 260 mg (0.89 mmol) des Anilins **166** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 1:5 als Eluent gereinigt.

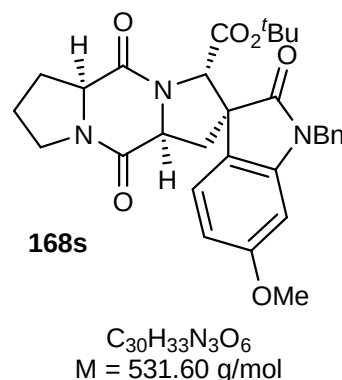
Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 145 mg (0.14 mmol; 40%). $R_f = 0.07$ (PE/EtOAc 1:5; UV). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 0.45:0.55 Rotamerengemisch): $\delta = 7.52 - 7.58$ (m, 1H, 20-H), 7.53 – 7.36 (m, 5H, 17-H), 6.79 (dd, 0.45H, 21-H, $^3J = 8.8 \text{ Hz}$, $^4J = 3.2 \text{ Hz}$), 6.76 (dd, 0.55H, 21-H, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, $^4J = 2.8 \text{ Hz}$), 6.23 (d, 0.45H, 23-H, $^4J = 2.8 \text{ Hz}$), 6.22 (d, 0.55H, 23-H, $^4J = 3.2 \text{ Hz}$), 5.63 – 5.76 (m, 1H, 15-H), 5.12 (d, 0.45H, 3-H, $^3J = 5.2 \text{ Hz}$), 4.83 (d, 0.55H, 3-H, $^3J = 6.8 \text{ Hz}$), 4.26 – 4.33 (m, 1H, 10a-H), 4.16 – 4.22 (m, 1H, 5a-H), 3.91 – 3.95 (m, 1H, 15-H), 3.52 – 3.59 (m, 5H, 8-H, 24-H), 2.91 – 2.93 (m, 0.55H, 2-H), 2.82 – 2.84 (m, 0.45H, 2-H), 2.36 – 2.53 (m, 1H, 1-H), 2.12 – 2.36 (m, 3H, 1-H, 6-H), 1.88 – 2.80 (m, 2H, 7-H), 1.33 – 1.48 (m, 9H, 13-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 170.28$ (C14), 169.43 (C11), 165.81 (C5/C10), 165.43 (C5/C10), 165.28 (C5/C10), 159.42 (C22), 140.42 (C18), 140.19 (C18), 136.72 (C16), 134.25 (C21), 134.12 (C21), 129.45 (C17), 129.33 (C17), 128.73 (C17), 128.63 (C17), 128.55 (C17), 127.95 (C17), 127.85 (C17), 117.97 (C20), 117.14 (C20), 116.77 (C21), 116.01 (C21), 113.85 (C19), 113.71 (C19), 82.73 (C12), 82.58 (C12), 63.17 (C3), 61.97 (C3), 61.97 (C5a/C10a), 61.18 (C5a/C10a), 60.70 (C5a/C10a), 60.52 (C5a/C10a), 60.41 (C5a/C10a), 55.78 (C24), 55.59 (C24), 51.98 (C15), 51.92 (C15), 45.51 (C8), 45.46 (C8), 44.46 (C2), 44.04 (C2), 33.14 (C1), 33.04 (C1), 28.18 (C13), 28.08 (C6), 28.03 (C6), 28.00 (C13), 23.30 (C7), 23.24 (C7).

Versuch der Darstellung von **(2S,3S,5aS,10aS)-5,10-Dioxo-octahydro-spiro[dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]-pyrazin-2,3'-(1'-benzyl, 5'-methoxy-2'-oxo)-indol]-3-carbonsäure- tert-butylester 194s**



Nach AAV 11.2 wurden 121 mg (0.198 mmol) des Arylbromids **194** in 1 mL frisch destilliertem Dioxan 48 h bei 55 °C umgesetzt. Das Rohprodukt wurde NMR-spektroskopisch untersucht, jedoch weder massenspektrometrisch noch NMR-spektroskopisch eindeutig charakterisiert werden, bemerkenswert sind das Fehlen der ^tBu-Estersignale und die Hochfeldverschiebung der aromatischen Signale. Die Probe ist schlecht löslich in CDCl₃, der Niederschlag ist ebenfalls frei von ^tBu-Estersignalen und aromatischen Signalen

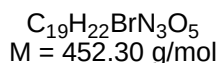
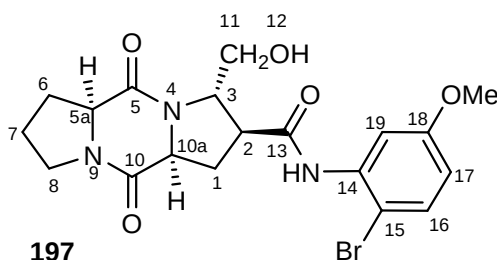
Versuch der Darstellung von **(2S,3S,5aS,10aS)-5,10-Dioxo-octahydro-spiro[dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]-pyrazin-2,3'-(1'-benzyl, 5'-methoxy-2'-oxo)-indol]-3-carbonsäure- tert-butylester 168s**



Nach AAV 11.2 wurden 82 mg (150 μmol) des Bromids **168** mit 1 mL frisch destilliertem Dioxan 48 h bei 55 °C umgesetzt. Das Rohprodukt wurde NMR-spektroskopisch untersucht, jedoch weder massenspektrometrisch noch NMR-spektroskopisch eindeutig charakterisiert werden, bemerkenswert sind das Fehlen der *tert*-Butylestersignale und die

Hochfeldverschiebung der aromatischen Signale. Die Probe ist schlecht löslich in CDCl_3 , der Niederschlag ist ebenfalls frei von *tert*-Butylestersignalen und aromatischen Signalen.

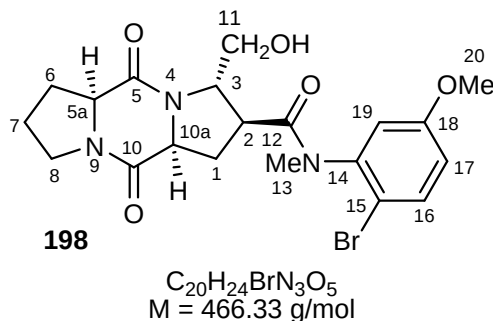
(2*R*,3*R*,5*aS*,10*aR*)-3-Hydroxymethyl-5,10-dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2-*N*-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-carboxamid **197**



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 650 mg *t*Bu-Ester **193** (1.25 mmol) in 20 mL abs. THF unter Eiskühlung mit 28 mg LiBH_4 (1.25 mmol) versetzt. Nach 2-stündiger Reaktionszeit wurde weitere 28 mg LiBH_4 in drei Portionen zugegeben und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch mit DCM/MeOH 15:1 gereinigt.

Ausbeute: 0.27 g (0.60 mmol; 48%). **Aussehen:** farbloser Schaum. $R_f = 0.19$ (DCM/MeOH 15:1; UV). **HRMS** (EI): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_5$: 451.0743; gef.: 451.0702. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.01$ (s, 1H, NH), 7.97 (d, 1H, 19-H, $J = 2.7$ Hz), 7.39 (d, 1H, 18-H, $^3J = 8.9$ Hz), 6.59 (dd, 1H, 17-H, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.9$ Hz), 4.52 (dt, 1H, 3-H, $^3J = 7.2$ Hz, 4.8 Hz), 4.14 (t, 1H, 10a-H, $^3J = 9.6$ Hz), 4.23 (t, 1H, 5a-H, $^3J = 8.4$ Hz), 3.96 (dd, 1H, 11-H, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz), 3.91 (dd, 1H, 11-H, $^2J = 11.1$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.54 – 3.62 (m, 2H, 8-H), 3.10 (dt, 1H, 2-H, $^3J = 10.9$ Hz, 7.7 Hz), 2.67 (ddd, 1H, 1-H, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz), 2.58 (ddd, 1H, 1-H, $^3J = 10.8$ Hz), 2.32 – 2.36 (m, 1H, 6-H), 2.12 – 2.17 (m, 1H, 6-H), 2.04 – 2.10 (m, 1H, 7-H), 1.91 – 1.97 (m, 1H, 7-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.14$ (C13), 167.11 (C5), 165.08 (C10), 159.75 (C18), 136.08 (C14), 132.54 (C16), 112.58 (C17), 107.61 (C19), 104.00 (C15), 64.02 (C11), 63.36 (C3), 61.24 (C10a), 60.52 (C5a), 55.78 (OCH₃), 47.08 (C2), 45.48 (C8), 31.80 (C1), 28.16 (C6), 23.17 (C7).

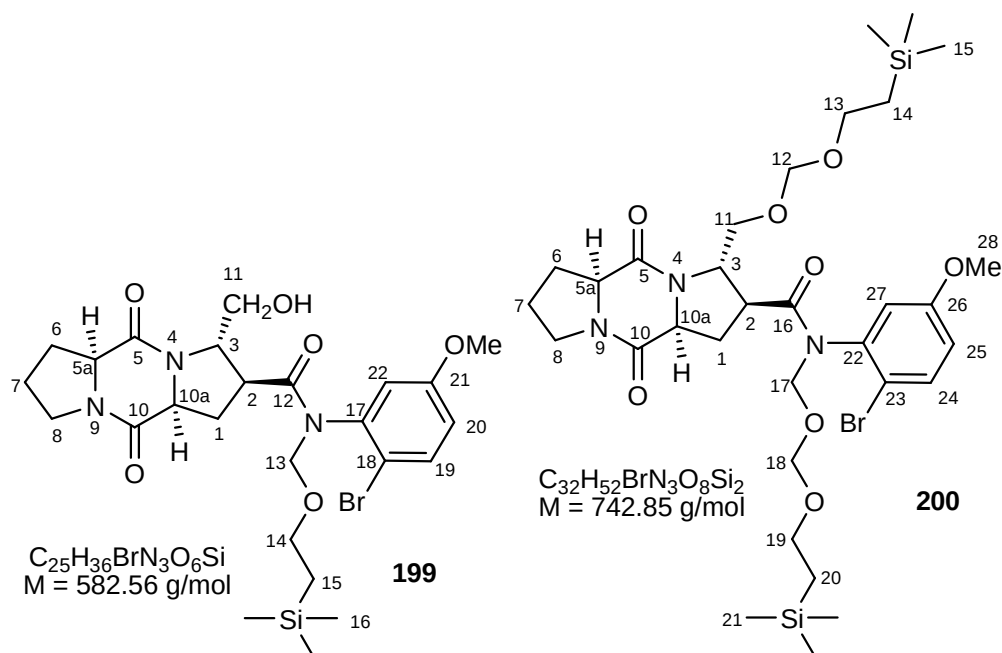
(2S,3S,5aS,10aS)-5,10-Dioxo-3-hydroxymethyl-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2-*N*-methyl-*N*-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-carboxamid **198**



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 680 mg (1.27 mmol) des *t*Bu-Esters **194** in 50 mL abs. THF im Eisbad gekühlt und portionsweise mit je 33 mg $LiBH_4$ (1.50 mmol) versetzt. Nach 2 h wurde das Eisbad entfernt und die Reaktion weitere 5 h bei RT gerührt. Nachdem dünnschichtchromatographisch kein weiterer Umsatz zu erkennen war, wurde die Reaktion durch Zugabe 1M HCl beendet und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Aussehen: farbloser Schaum. **Ausbeute:** 190 mg (0.41 mmol; 32%). R_f = 0.19 (DCM/MeOH 15:1; UV/Cer). **HRMS** (ES): ber. für $C_{20}H_{24}BrN_3O_6$ $[M+H]^+$: 466.0792; gef.: 466.1030. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, 0.55:0.45 Rotamerengemisch): δ = 7.52 (m, 1H, 16-H), 6.80 – 6.84 (m, 2H, 17-H, 19-H), 4.64 (dt, 0.55H, 3-H, 3J = 5.6 Hz, 1.6 Hz), 4.39 – 4.42 (m, 0.45H, 3-H), 4.10 – 4.16 (m, 2H, 10a-H, 5a-H), 3.90 (dd, 0.55H, 11-H, 2J = 7.6 Hz, 3J = 1.2 Hz), 3.77 – 3.79 (m, 3H, 20-H), 3.64 (dd, 0.45H, 11-H 2J = 8.0 Hz, 3J = 2.4 Hz), 3.47 – 3.54 (m, 2H, 8-H), 3.41 – 3.46 (m, 1H, 11-H), 3.14 – 3.17 (m, 3H, 13-H), 2.72 – 2.73 (m, 0.45H, 2-H), 2.58 – 2.62 (m, 0.55H, 2-H), 2.36 – 2.42 (m, 1H, 6-H), 2.21 – 2.29 (m, 2H, 1-H, 6-H), 2.07 – 2.11 (m, 1H, 6-H), 1.98 – 2.03 (m, 1H, 7-H), 1.85 – 1.89 (m, 1H, 7-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, Rotamerengemisch): δ = 171.44 (C12), 171.07 (C12), 167.44 (C5/C10), 165.29 (C5/C10), 165.22 (C5/C10), 160.21 (C18), 160.18 (C18), 142.62 (C14), 142.47 (C14), 134.43 (C16), 134.37 (C16), 116.45 (C17), 116.04 (C17), 115.71 (C19), 115.50 (C19), 113.36 (C15), 113.07 (C15), 65.46 (C3), 64.67 (C3), 64.26 (C11), 63.94 (C11), 61.54 (C5a/C10a), 61.44 (C5a/C10a), 60.36 (C5a/C10a), 60.29 (C5a/C10a), 55.90 (C20), 55.85 (C20), 45.30 (C8), 45.26 (C8), 42.68 (C2), 42.45 (C2), 36.46 (C13), 36.43 (C13), 32.50 (C1), 32.48 (C1), 27.96 (C6), 27.94 (C6), 23.12 (C7), 23.08 (C7).

(2*R*,3*R*,5*aS*,10*aR*)-3-Trimethylsilylethoxymethyl-5,10-dioxo-octahydrodi-pyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2-*N*-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-*N*-trimethylsilylethoxymethyl-carboxamid **200 und (2*R*,3*R*,5*aS*,10*aR*)-3-Hydroxymethyl-5,10-dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2-*N*-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-*N*-trimethylsilylethoxymethyl-carboxamid **199****

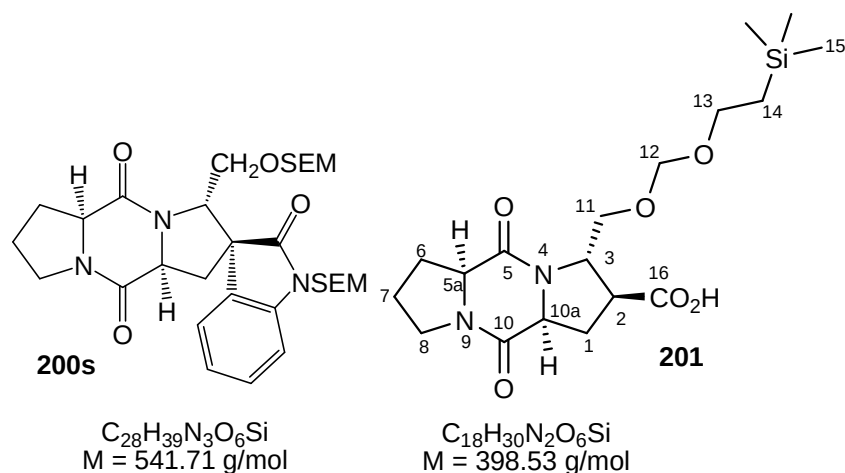


Unter Stickstoffatmosphäre wurden 270 mg **198** (0.60 mmol) in 7 mL abs. THF gelöst und unter Eiskühlung mit 32 mg NaH (1.32 mmol) versetzte. Die Lösung wurde 1 h gerührt und dann 0.32 mL SEM-Cl (1.79 mmol) zugetropft. Nach 16-stündiger Reaktionszeit erfolgte eine erneute Zugabe von 0.32 mL SEM-Cl und nach weiteren 2 h der Reaktionsabbruch durch Quenchen mit 10 mL dest. Wasser. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch zunächst mit DCM/MeOH 15:1 gereinigt, die erste Fraktion noch mal mit PE/EtOAc 1:1. Es wurden 50 mg der doppelt geschützten Verbindung **383.1** (0.07 mmol; 12%) und 159 mg der einfach geschützten Verbindung **383.2** (0.27 mmol; 46%) erhalten.

199: Ausbeute: 159 mg (0.27 mmol; 46%). **Aussehen:** farbloser Schaum. R_f = 0.42 (DCM/MeOH 15:1; UV). **HRMS** (EI): ber. für $C_{25}H_{36}BrN_3O_6Si$: 581.1557; gef.: 581.1317. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, 0.4:0.6 Rotamerengemisch): δ = 7.56 – 7.58 (m, 1H, 19-H), 6.84 – 6.88 (m, 2H, 20-H, 22-H), 5.60 (d, 0.4H, 13-H, 2J = 10.3 Hz), 5.57 (d, 0.6H, 13-H, 2J = 10.4 Hz), 4.73 (m, 0.6H, 3-H), 4.50 (d, 0.4H, 13-H, 2J = 10.3 Hz), 4.44 – 4.48 (m, 0.4H, 3-H), 4.44 (d, 0.6H, 13-H, 2J = 10.4 Hz), 4.15 – 4.18 (m, 2H, 5a-H, 10a-H), 3.96 (dd, 0.6H, 11-H, 2J = 11.4 Hz, 3J = 1.8 Hz), 3.82 (s, 1.8H, OCH_3), 3.80 (s, 1.2H, OCH_3), 3.59 – 3.72 (m, 2.4H, 14-H, 11-H), 3.50 – 3.58 (m, 3H, 14-H, 8-H), 2.71 (dt, 0.4H, 2-H, 3J = 11.9 Hz, 8.0 Hz), 2.60 (dt, 0.6H, 2-H, 3J = 11.0 Hz, 7.6 Hz), 2.41 – 2.52 (m, 1H, 1-H), 2.20 – 2.34 (m, 2H, 1-H, 6-H), 2.09 – 2.18 (m, 1H, 6-H), 2.02 – 2.08 (m, 1H, 7-H), 1.86 – 1.95 (m, 1H, 7-H), 0.88 – 0.96 (m, 2H, 15-H), -0.02 – 0.06 (m, 9H, 16-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.34 (C12), 171.86 (C12), 167.70 (C5 oder C10), 167.69 (C5 oder C10), 165.18 (C5 oder C10), 159.95 (C21), 159.93 (C21), 140.30 (C17), 140.03 (C14), 134.22 (C19), 117.85 (C20/C22), 117.46 (C20/C22), 116.52 (C20/C22), 116.17 (C20/C22), 113.86 (C18), 113.53 (C18), 76.70 (C13), 76.65 (C13), 66.83 (C14), 65.90 (C3), 64.78 (C14), 64.78 (C3), 61.65 (C5a/C10a), 61.55 (C5a/C10a), 60.48 (C5a/C10a), 60.41 (C5a/C10a), 55.92 (OCH_3), 45.42 (C8), 45.38 (C8), 43.49 (C2), 42.79 (C2), 32.69 (C1), 32.58 (C1), 28.06 (C6), 23.22 (C7), 23.19 (C7), 18.31 (C15), 18.27 (C15), -1.23 (C16), -1.26 (C16).

200: Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 50 mg (12%). R_f = 0.25 (EtOAc/PE 2:1; UV, $KMnO_4$). **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, 0.6:0.4 Rotamerengemisch): δ = 7.54 (d, 0.4H, 24-H, 3J = 8.4 Hz), 7.54 (d, 0.6H, 24-H, 3J = 8.8 Hz), 6.82 – 6.87 (m, 2H, 25-H, 27-H), 5.54 – 5.59 (m, 1H, 17-H), 4.75 – 4.76 (m, 0.6H, 3-H), 4.44 – 4.50 (m, 3.4H, 17-H, 12-H, 3-H), 4.06 – 4.18 (m, 3.2H, 5a-H, 10a-H, 11-H), 3.81 (s, 1.8H, 28-H), 3.78 (s, 1.2H, 28-H), 3.39 – 3.72 (m, 6.8H, 11-H, 13-H, 18-H, 8-H), 2.39 – 2.99 (m, 1H, 2-H), 2.44 – 2.54 (m, 3H, 1-H, 6-H), 1.81 – 2.21 (m, 3H, 6-H, 7-H), 0.81 – 0.96 (m, 4H, 14-H, 19-H), -0.02 – -0.01 (m, 18H, 15-H, 21-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, Rotamerengemisch): δ = 173.57 (C16), 173.35 (C16), 165.60 (C5/C10), 165.55 (C5/C10), 165.51 (C5/C10), 165.27 (C5/C10), 159.85 (C26), 159.71 (C26), 140.49 (C22), 140.27 (C22), 133.96 (C24), 133.82 (C24), 117.94 (C25/C27), 117.62 (C25/C27), 116.16 (C25/C27), 115.80 (C25/C27), 113.91 (C23), 113.72 (C23), 94.96 (C12), 94.80 (C12), 76.52 (C12), 76.40 (C12), 66.70, 66.66, 66.56, 65.32, 65.29 (C3, C5a, C10a), 55.85 (C28), 55.77 (C28), 45.35 (C8), 45.33 (C8), 52.54 (C2), 42.38 (C2), 33.27 (C1), 32.33 (C1), 28.02 (C6), 28.00 (C6), 23.15 (C7), 23.12 (C7), 18.26, 18.19, 18.04, 18.01 (C14, C19), -1.26, -1.28, -1.30 (C15, C21).

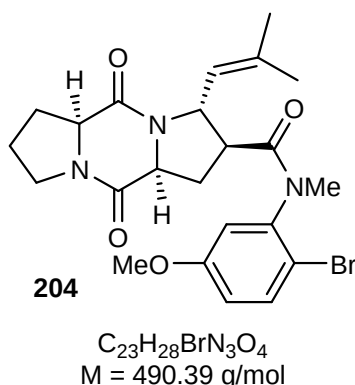
Versuch der Darstellung von **(2S,3S,5aS,10aS)-3-Trimethylsilylethoxy-methoxymethyl-5,10-dioxo-octahydro-spiro[dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]-pyrazin-2,3'-(2'-oxo-*N*-trimethylsilylethoxymethyl-indol] 200s**



Nach AAV 11.2 wurden 50 mg (70 μmol) der doppelt SEM-geschützten Verbindung **200** 3 d bei 60 °C Ölbadtemperatur umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH 15:1 als Eluent gereinigt. Es konnte nur **201** sauber isoliert und charakterisiert werden.

(2R,3R,5aS,10aR)-3-Trimethylsilylethoxymethoxy-methyl-5,10-dioxo-octahydrodi-pyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2-carbonsäure 201: Ausbeute: 10 mg (0.025 mmol; 35%).
Aussehen: farbloses Öl. $R_f = 0.05$ (DCM/MeOH 15:1; UV, KMnO_4). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.65 - 4.68$ (m, 2H, 12-H), 4.52 – 4.54 (m, 1H, 3-H), 4.37 (t, 1H, 10a-H, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$), 4.18 (t, 1H, 5a-H, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$), 4.04 (dd, 1H, 11-H, $^2J = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J = 4.2 \text{ Hz}$), 3.74 (dd, 1H, 11-H, $^2J = 10.8 \text{ Hz}$, $^3J = 3.0 \text{ Hz}$), 3.52 – 3.61 (m, 4H, 8-H, 13-H), 3.29 (ddd, 1H, 2-H, $^3J = 9.0 \text{ Hz}$, 7.8 Hz, 6.0 Hz), 2.67 (ddd, 1H, 1-H, $^2J = 13.2 \text{ Hz}$, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$), 2.47 (ddd, 1H, 1-H, $^2J = 13.2 \text{ Hz}$, $^3J = 9.6 \text{ Hz}$), 2.31 (ddd, 1H, $^2J = 13.2 \text{ Hz}$, $^3J = 6.6 \text{ Hz}$, 3.3 Hz), 2.12 – 2.18 (m, 1H, 6-H), 2.02 – 2.07 (m, 1H, 7-H), 1.88 – 1.95 (m, 1H, 7-H), 0.91 – 0.95 (m, 2H, 14-H), 0.11 (s, 9H, 15-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.18$ (C16), 165.88 (C5/C10), 165.67 (C5/C10), 95.27 (C12), 66.64 (C11/C13), 65.70 (C11/C13), 61.19 (C10a), 60.47 (C5a), 60.02 (C3), 45.55 (C8), 43.26 (C2), 31.21 (C1), 28.00 (C6), 23.23 (C7), 18.24 (C14), -1.25 (C15).

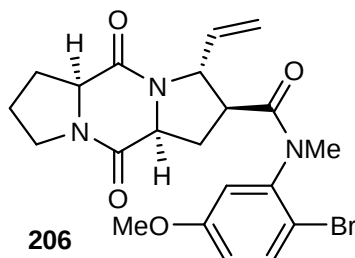
Versuch der Darstellung von **(2*R*,3*R*,5*aS*,10*aR*)-3-(2-Methyl-1-propenyliden)-5,10-dioxo-octahydrodi-pyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2-*N*-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-*N*-trimethylsilylethoxymethyl-carboxamid 204**



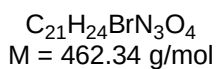
In einem 25 mL-Schlenckkolben wurden 14 mg aktiviertes, gepulvertes Molekularsieb mit 14 mg TPAP (0.04 mmol), 29 mg NMO (0.25 mmol) und 80 mg des Alkohols **198** (0.17 mmol) in 3 mL getrocknetem Dichlormethan gelöst und 1 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit Diethylether verdünnt und durch eine kurze Fritte mit Kieselgel filtriert.

Parallel dazu wurde eine Lösung von 49 mg 5-(Isopropylsulfonyl)-1-phenyl-1*H*-tetrazol **205** (0.19 mmol) in abs. THF bei -78 °C tropfenweise mit 0.15 mL Li-HMDS (0.19 mmol) versetzt und 30 min gerührt. Dazu wurde das eingeeingte Filtrat gegeben und die Lösung weitere 3 h bei -78 °C gerührt, auf RT erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Die Lösung wurde mit Diethylether versetzt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde massenspektrometrisch und NMR-spektroskopisch untersucht. Die Masse der Zielverbindung wurde detektiert, das Produkt konnte jedoch säulenchromatographisch nicht gereinigt werden.

Versuch der Darstellung von **(2*R*,3*R*,5*aS*,10*aR*)-3-Vinyl-5,10-dioxo-octahydrodi-pyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2-*N*-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-*N*-trimethylsilylethoxymethyl-carboxamid 206**



206

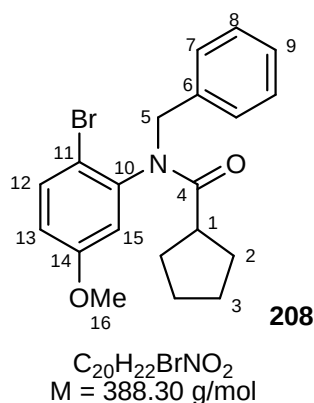


In einem 25 mL-Schlenckkolben wurden 14 mg aktiviertes, gepulvertes Molekularsieb mit 14 mg TPAP (0.04 mmol), 29 mg NMO (0.25 mmol) und 80 mg des Alkohols **198** (0.17 mmol) in 3 mL getrocknetem Dichlormethan gelöst und 1 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit Diethylether verdünnt und durch eine kurze Fritte mit Kieselgel filtriert.

Parallel dazu wurde eine Suspension von 206 mg Triphenylmethylphosphoniumiodid (0.51 mmol; 3 Äq.) in trockenem THF bei 0 °C mit 21 mg 60%iger NaH-Suspension (0.51 mmol) versetzt und 30 min gerührt. Die entstehende gelbe Lösung wurde abpipettiert und tropfenweise zu dem Filtrat gegeben. Die Lösung wurde weitere 3 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit EtOAc versetzt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt konnte weder massenspektrometrisch noch NMR-spektroskopisch detektiert werden.

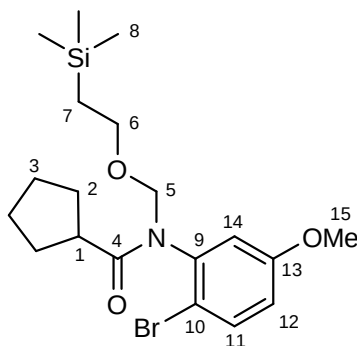
8.3.8 Untersuchung des Einflusses des Stickstoffsubstituenten auf die α -Arylierung von Amiden

N-Benzyl-*N*-(2-brom-5-methoxyphenyl)-cyclopentancarboxamid **208**



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 0.33 g (2.49 mmol) Cyclopentancarbonsäurechlorid in 10 mL abs. THF gelöst und mit 0.43 mL DIPEA (2.49 mmol) und 0.72 g (2.49 mmol) **166** versetzt. Nach 16 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 mL Wasser beendet und die Lösung dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EtOAc 8:1).

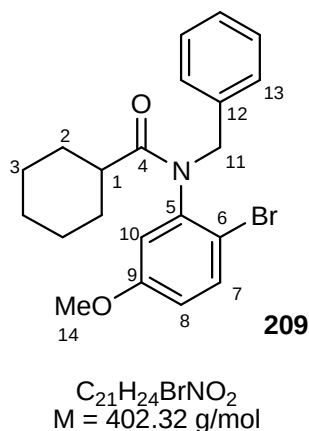
Ausbeute: 808 mg (2.09 mmol; 84%). **Aussehen:** farbloses Öl. $R_f = 0.27$ (PE/EtOAc 8:1; UV). **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2$ $[M+\text{Na}^+]$: 410.0726; gef.: 410.0727. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52$ (d, 1H, 12-H, $^3J = 8.9$ Hz), 7.17 – 7.27 (m, 5H, 7-H, 8-H, 9-H), 6.75 (dd, 1H, 13-H, $^3J = 9.2$ Hz, $^4J = 3.2$ Hz), 6.23 (d, 1H, 15-H, $^4J = 3.2$ Hz), 5.67 (d, 1H, 5-H, $^2J = 14.0$ Hz), 3.94 (d, 1H, 5-H, $^2J = 14.4$ Hz), 3.56 (s, 3H, 16-H), 2.36 – 2.42 (m, 1H, 1-H), 1.94 – 2.01 (m, 1H, 2-H), 1.67 – 1.81 (m, 3H, 2-H, 3-H), 1.55 – 1.61 (m, 1H, 2-H), 1.37 – 1.42 (m, 1H, 3-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.80$ (C4), 159.18 (C14), 141.69 (C10), 137.61 (C6), 133.86, 129.40, 128.49, 127.53, 117.19, 115.81, 114.35 (C11), 55.62 (C16), 51.42 (C5), 42.63 (C1), 42.50 (C1), 31.84 (C2), 30.58 (C2), 26.44 (C3), 26.35 (C3).

***N*-(2-Bromo-5-methoxyphenyl)-*N*-trimethylsilylethoxymethyl-cyclopentancarboxamid
207**

$C_{19}H_{30}BrNO_3Si$ **207**
 $M = 428.44 \text{ g/mol}$

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 320 mg (1.07 mmol) des **189** 394 in 5 mL abs. THF gelöst und unter Eiskühlung mit 65 mg (1.62 mmol; 1.5 Äq.) NaH in Mineralöl versetzt. Nach 1 h wurden 0.40 mL (2.22 mmol; 2 Äq.) durch ein Septum zugetropft. Am nächsten Tag wurde die Reaktion durch die Zugabe von 5 mL Wasser beendet und die Lösung dreimal mit DCM extrahiert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 10:1 als Eluent gereinigt.

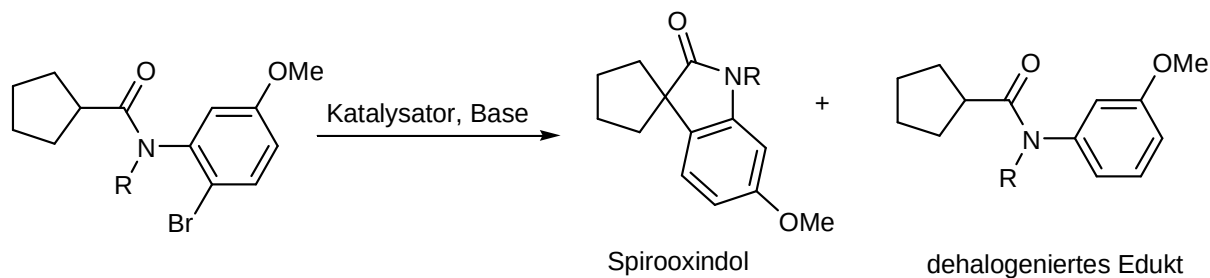
Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 245 mg (0.57 mmol; 54%). $R_f = 0.45$ (PE/EtOAc 5:1; UV). **HRMS** (EI) ber. für $C_{19}H_{30}BrNO_3Si$: 427.1178; gef.: 427.1247. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.52 - 7.54$ (m, 1H, 14-H), 6.80 – 6.83 (m, 2H, 11-H, 12-H), 5.62 (d, 1H, 5-H, $^2J = 10.4$ Hz), 4.41 (d, 1H, 5-H, $^2J = 10.4$ Hz), 3.79 (s, 3H, 15-H), 3.61 – 3.69 (m, 2H, 6-H), 2.38 – 2.40 (m, 1H, 1-H), 1.89 – 1.96 (m, 1H, 2-H), 1.61 – 1.70 (m, 5H, 2-H, 3-H), 1.40 – 1.42 (m, 2H, 3-H), 0.90 – 0.98 (m, 2H, 7-H), 0.00 (s, 9H, 8-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 177.81$ (C4), 159.56 (C13), 141.28 (C9), 133.72 (C11), 118.90 (C12), 115.39 (C14), 114.28 (C10), 76.13 (C5), 66.16 (C6), 55.76 (C15), 42.72 (C1), 31.98 (C2), 30.41 (C2), 26.35 (C3), 18.29 (C7), -1.31 (C8).

N-Benzyl-N-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-cyclohexancarboxamid 209

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 300 mg (2.05 mmol) Cyclohexancarbonsäurechlorid mit 600 mg (2.05 mmol) **166** und 0.36 mL DIPEA in 5 mL THF 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL Wasser beendet und das Reaktionsgemisch dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 10:1 als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 592 mg (1.48 mmol; 72%). **Aussehen:** farbloser Feststoff. **Mp.:** 119 °C. **R_f** = 0.17 (PE/EtOAc 8:1; UV). **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 424.0888; gef.: 424.0880. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.54 (d, 1H, 7-H, $^3J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.16 – 7.27 (m, 5H, 13-H), 6.76 (dd, 1H, 8-H, $^3J = 8.8 \text{ Hz}$, $^4J = 2.8 \text{ Hz}$), 6.23 (d, 1H, 10-H, $^4J = 2.8 \text{ Hz}$), 5.65 (d, 1H, 11-H, $^2J = 14.4 \text{ Hz}$), 3.91 (d, 1H, 11-H, $^2J = 14.4 \text{ Hz}$), 3.56 (s, 3H, 14-H), 1.96 (tt, 1H, 1-H, $^3J = 11.4 \text{ Hz}$, 3.4 Hz), 1.42 – 1.85 (m, 6H, 2-H, 3-H), 0.89 – 1.22 (m, 2H, 3-H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ = 176.26 (C4), 159.23 (C9), 141.62 (C5), 137.64 (C12), 133.93 (C7), 129.36, 128.49, 127.52 (C13), 116.73 (C10), 115.80 (C8), 114.34 (C6), 55.64 (C14), 51.29 (C11), 52.37 (C1), 30.28 (C2), 27.05 (C2), 25.78 (C3), 25.45 (C3). **CHN-Analyse:** gefunden/berechnet: N 3.18/3.48; C 63.33/62.69; H 5.86/6.01.

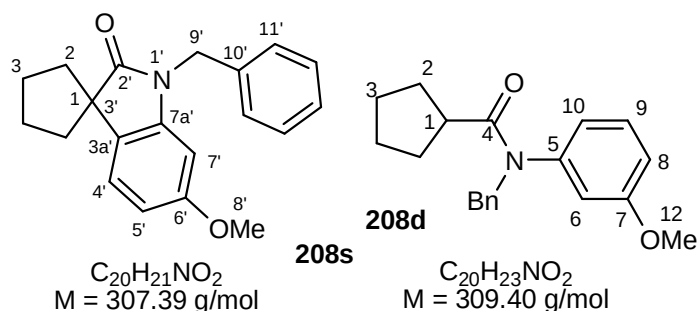
Tabelle 8.3 Übersicht über die α -Arylierung von *N*-Benzyl- und SEM-substituierten Amiden



Substrat	Katalysator/Base	Reaktionsbedingungen	Ergebnis [s:d:Edukt] in%*
208	Pd(PCy ₃) ₂ , NaO ^t Bu	Dioxan, 3 d, 55 °C	80:20:0
208	Pd(OAc) ₂ , NaO ^t Bu, PCy ₃	Dioxan, 3 d, 55 °C	55:45:0
207	Pd(PCy ₃) ₂ , NaO ^t Bu	Dioxan, 3 d, 55 °C	0:77:23
209	Pd(PCy ₃) ₂ , NaO ^t Bu	Dioxan, 3 d, 55 °C	4:32:64**

* Verhältnisse aus dem NMR-Spektrum des Rohproduktes bestimmt.

1'-Benzyl-6'-methoxy-spiro[cyclopentan-1,3'-indolin]-2'-on **208s**



Nach AAV 11.1 wurden 60 mg (0.15 mmol) der benzyl-geschützten Arylbromids **208** 3 d bei 55 °C Ölbadtemperatur gerührt. Aus dem Rohprodukt wurde NMR-spektroskopisch ein Verhältnis von 55% **208s** zu 45% **208d** bestimmt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 10:1 als Eluent gereinigt.

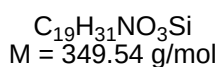
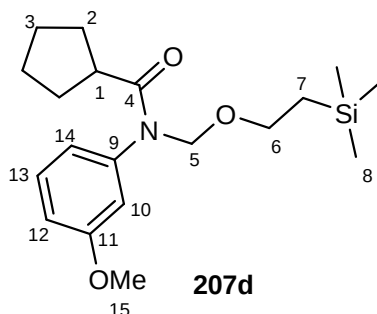
Nach AAV 11.2 wurden 60 mg (0.15 mmol) des benzyl-geschützten Arylbromids **208** 3 d bei 55 °C Ölbadtemperatur gerührt. Aus dem Rohprodukt wurde NMR-spektroskopisch ein

Verhältnis von 80% **208s** (Produkt) zu 20% Nebenprodukt **208d** bestimmt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 10:1 als Eluent gereinigt.

208s: Aussehen: farbloses Öl. $R_f = 0.13$ (PE/EtOAc 10:1; UV). **HRMS** (ES): ber. für $C_{20}H_{21}NO_2$ $[M+Na^+]$: 410.0726; gef.: 410.0727. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.23 - 7.31$ (m, 5H, 11'-H), 7.07 (d, 1H, 4'-H, $^3J = 8.0$ Hz), 6.49 (dd, 1H, 5'-H, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz), 6.29 (d, 1H, 7'-H, $^4J = 2.0$ Hz), 4.86 (s, 2H, 9'-H), 3.70 (s, 3H, 8'-H), 1.81 – 2.22 (m, 8H, 2-H, 3-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 182.78$ (C2'), 159.55 (C6'), 143.31 (C7a'), 136.25 (C10'), 128.97 (C11'), 128.44 (C3a'), 127.62 (C11'), 127.32 (C11'), 122.86 (C4'), 106.16 (C5'), 97.10 (C7'), 55.65 (C8'), 53.57 (C1), 43.80 (C9'), 38.71 (C2), 27.88 (C3).

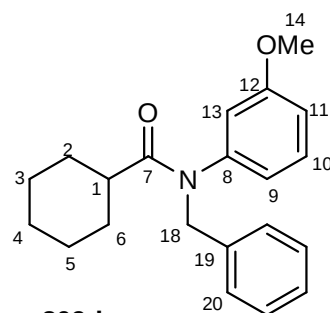
N-Benzyl-*N*-(3-methoxyphenyl)-cyclopentancarboxamid **208d**: Wurde aufgrund der geringen Menge nicht isoliert. Charakteristische Signale aus dem aromatischen Bereich des Roh- 1H -NMR-Spektrum: **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 6.76$ (dd, 1H, 8-H, $^3J = 9.2$ Hz, $^4J = 2.8$ Hz), 6.50 (d, 1H, 10-H, $^3J = 7.8$ Hz), 6.41 (t, 1H, 6-H, $^4J = 2.0$ Hz).

Versuch der Darstellung von *N*-Trimethylsilyl-*N*-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-cyclopentancarboxamid **207s**



Nach AAV 11.2 wurden 120 mg des Arylbromids **207** mit 12 mg $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ und 81 mg NaO^tBu umgesetzt. Aus dem Rohprodukt wurde NMR-spektroskopisch ein Verhältnis von 77% **207d** (Nebenprodukt) zu 23% Edukt **207s** bestimmt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 10:1 als Eluent gereinigt.

207d: Aussehen: farbloses Öl. $R_f = 0.19$ (PE/EtOAc 10:1; UV). **HRMS (EI):** ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$: 349.2073; gef.: 349.2049. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30$ (t, 1H, 13-H, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$), 6.89 (dd, 1H, 14-H, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, $^4J = 2.0 \text{ Hz}$), 6.79 – 6.83 (m, 1H, 12-H), 6.75 – 6.76 (m, 1H, 10-H), 5.06 (s, 2H, 5-H), 3.82 (s, 3H, 15-H), 3.63 (t, 2H, 6-H, $^3J = 8.8 \text{ Hz}$), 2.59 (quint., 1H, 1-H, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$), 1.62 – 1.85 (m, 8H, 2-H, 3-H), 0.92 – 0.97 (m, 2H, 7-H), 0.00 (s, 9H, 8-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.99$ (C4), 160.40 (C11), 143.56 (C9), 130.19 (C13), 120.91 (C14), 114.57 (C12), 113.44 (C10), 77.48 (C5), 65.84 (C6), 55.53 (C15), 42.40 (C1), 31.46 (C2), 26.46 (C3), 18.28 (C7), -1.28 (C8).

1'-Benzyl-6'-methoxy-spiro[cyclohexan-1,3'-indolin]-2'-on 209s**209d**

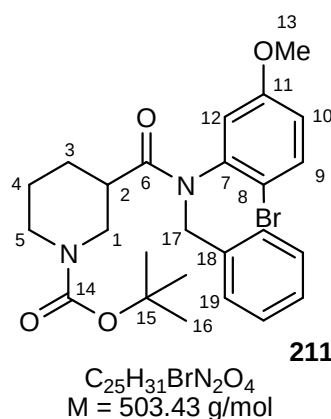
$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$
 $M = 323.43 \text{ g/mol}$

Methode 1: Nach AAV 11.2 wurden 40 mg (100 μmol) des Arylhalogenids **209**, 6 mg (9 μmol) $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ und 60 mg (0.63 mmol) NaO^tBu abgewogen und mit 5 mL frisch getrocknetem Dioxan 3 d bei 55 °C Ölbadtemperatur gerührt. Das ^1H -NMR des Rohproduktes zeigte eine Umsetzung zu 4% Produkt **209s** und 32% **209d** an.

Cyclohexan-1-*N*-benzyl-*N*-phenyl-carboxamid **209d**: Auf eine Aufreinigung der Substanz wurde aufgrund der geringen Mengen und der problematischen Trennung verzichtet. Folgende Signale aus dem ^1H -NMR sind jedoch als charakteristisch für die debromierte Verbindung anzusehen: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.83$ (dd, 1H, 10-H, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, $^4J = 2.1 \text{ Hz}$), 6.55 (d, 1H, 11-H, $^3J = 7.7 \text{ Hz}$), 6.45 (t, 1H, 13-H, $^4J = 2.0 \text{ Hz}$), 4.83 (s, 2H, 18-H).

8.3.9 Untersuchung des Einflusses von Heteroatomen und Nachbargruppen auf die α -Arylierung von Amiden

1-*N*-Boc-Nipecotinsäure-3-*N*-benzyl-*N*-(2-brom-5-methoxyphenyl)-carboxamid **211**



Nach AAV 8b wurden 300 mg der Carbonsäure **210** (1.31 mmol) mit 460 mg des Amins **166** (1.57 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung mit PE/EtOAc 3:1 als Eluent wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

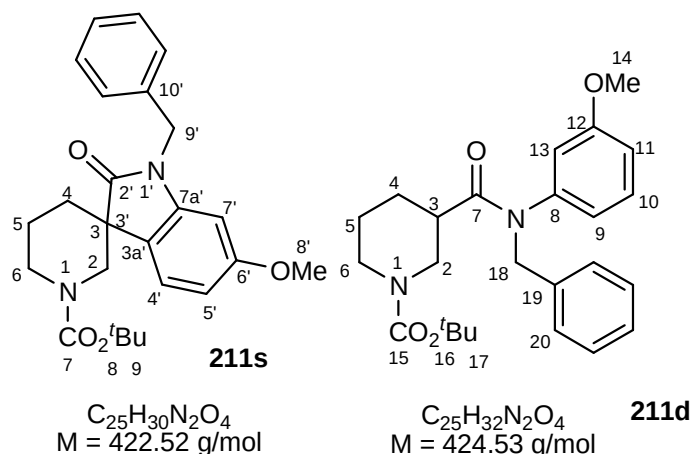
Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 298 mg (0.59 mmol); 45%. $R_f = 0.26$ (PE/EtOAc 3:1; UV, Cer). **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{O}_4$ $[M+\text{Na}^+]$: 525.1365; gef.: 525.1346. **^1H -NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48$ (d, 1H, 9-H), 7.09 – 7.20 (m, 5H, 19-H), 6.71 (dd, 1H, 10-H, $^3J = 8.8 \text{ Hz}$, $^4J = 2.8 \text{ Hz}$), 6.16 (d, 1H, 12-H, $^4J = 2.8 \text{ Hz}$), 5.56 (d, 1H, 17-H, $^2J = 14.0 \text{ Hz}$), 3.93 – 4.05 (m, 2H, 1-H), 3.86 (d, 1H, 17-H, $^2J = 14.3 \text{ Hz}$), 3.50 (s, 3H, 13-H), 2.46 (dt, 1H, 5-H, $^3J = 13.2 \text{ Hz}$, 2.8 Hz), 2.35 (dt, 1H, 5-H, $^3J = 13.2 \text{ Hz}$, 2.4 Hz), 2.07 (tt, 1H, 2-H, $^3J = 11.2 \text{ Hz}$, 3.8 Hz), 1.66 – 1.81 (m, 2H, 3-H), 1.56 – 1.65 (m, 2H, 4-H), 1.36 (s, 9H, 16-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.57$ (C6), 159.30 (C11), 154.70 (C14), 141.17 (C18), 137.23 (C23), 134.06 (C9), 129.31 (C19), 128.51 (C19), 127.64 (C19), 116.72 (C12), 115.84 (C10), 114.13 (C8), 79.51 (C15), 55.61 (C13), 51.46 (C17), 43.35 (C5, C1), 40.26 (C2), 29.11 (C4), 28.50 (C16), 28.06 (C3).

Tabelle 8.4 Übersicht über die Temperaturabhängigkeit des Produktverhältnisses bei der Umsetzung von Nipecotinsäure **211**

Reaktionsbedingungen	Ergebnis [211s:211d:211r] in %*
Dioxan, 3d, 30 °C	11:37:52 :0
Dioxan, 3d, 45 °C	15:36:49 :0
Dioxan, 3d, 55 °C	31:38:31 :0
Dioxan, 3d, 70 °C	4:25:71 :0

* Verhältnisse aus dem NMR-Spektrum des Rohproduktes bestimmt.

1'-Benzyl-6'-methoxy-spiro[N-Boc-nipecotinsäure-3,3'-indolin]-2'-on **211s**



Nach AAV 11.2 wurden in einer Glovebox wurden 50 mg (0.10 mmol) des benzylgeschützten Arylhalogenids **211** 3 d bei 55 °C Ölbadtemperatur gerührt. Das ^1H -NMR des Rophroduktes zeigte eine Umsetzung zu 31% Produkt **211s** und 38% **211d** an.

Methode 1: Nach AAV 11.2 wurden in einer Glovebox 40 mg (0.08 mmol) der benzylgeschützten Verbindung **211**, 6 mg (0.009 mmol) $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ und 70 mg (0.73 mmol) NaO^tBu abgewogen und mit 5 mL frisch destilliertem Dioxan 3 d bei 45 °C Ölbadtemperatur gerührt. Das ^1H -NMR des Rophroduktes zeigte eine Umsetzung zu 14% Produkt **211s** und 34% **211d** an.

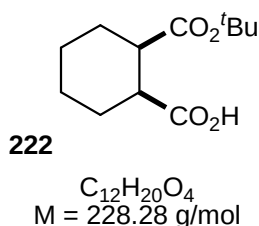
Methode 2: Nach AAV 11.2 wurden in einer Glovebox 40 mg (0.08 mmol) der benzylgeschützten Arylbromids **211**, 10 mg (0.015 mmol) $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ und 30 mg (0.73 mmol) NaO^tBu abgewogen und mit 5 mL frisch destilliertem Dioxan 3 d bei 30 °C Ölbadtemperatur

gerührt. Das $^1\text{H-NMR}$ des Rophroduktes zeigte eine Umsetzung zu 10% Produkt **211s** und 37% **211d** an.

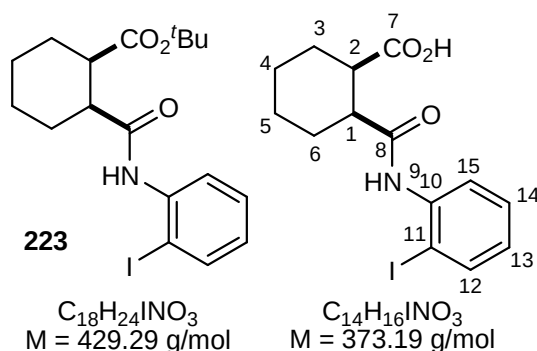
Methode 3: Nach AAV 11.2 wurden in einer Glovebox 40 mg (0.08 mmol) des benzylgeschützten Arylbromids **211**, 6 mg (0.009 mmol) $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ und 70 mg (0.73 mmol) NaO^tBu abgewogen und mit 5 mL frisch destilliertem Dioxan 3 d bei 45 °C Ölbadtemperatur gerührt. Das $^1\text{H-NMR}$ des Rophroduktes zeigte eine Umsetzung zu 4% Produkt **211s** und 25% **211d** an.

211s: Aussehen: gelbliches Öl. $R_f = 0.41$ (PE/EtOAc 3:1; UV). **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 445.2098; gef.: 445.2091. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.18 - 7.33$ (m, 6H, 10'-H, 4'-H), 6.52 (dd, 1H, 5'-H, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz), 6.33 (d, 1H, 7'-H, $^4J = 2.4$ Hz), 4.87 (s, 2H, 9'-H), 3.74 – 3.93 (m, 2H, 2-H, 6-H), 3.72 (s, 3H, 8'-H), 1.72 – 1.88 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.52 (s, 9H, 9-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 180.29$ (C2'), 160.02 (C6'), 155.16 (C7), 143.27 (C7a'), 136.01 (C10'), 136.01, 127.78, 127.34, 125.99 (C3a'), 23.91 (C4'), 106.07 (C5'), 97.53 (C7'), 79.82 (C8), 55.68 (C8'), 43.60 (C9'), 39.38 (C6/C2), 38.84 (C6/C2), 33.14 (C4 und C5), 28.66 (C9).

211d: Aussehen: gelbliches Öl. $R_f = 0.28$ (PE/EtOAc 3:1; UV). **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 447.2254; gef.: 447.2232 g/mol. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.15 - 7.27$ (m, 6H, 10-H, 20-H), 6.86 (dd, 1H, 11-H, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz), 6.55 (d, 1H, 9-H, $^3J = 8.0$ Hz), 6.46 (t, 1H, 13-H, $^4J = 2.0$ Hz), 4.84 (s, 2H, 18-H), 4.04 (d, 2H, 2-H, $^2J = 13.2$ Hz), 3.71 (s, 3H, 14-H), 2.45 (t, 2H, 6-H, $^3J = 11.5$ Hz), 2.36 (tt, 1H, 3-H, $^3J = 11.4$ Hz, 3.7 Hz), 1.76 (ddd, 2H, 4-H, $^3J = 13.2$ Hz, 4.4 Hz), 1.57 – 1.60 (m, 2H, 5-H), 1.43 (s, 9H, 17-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.65$ (C7), 160.46 (C12), 154.80 (C15), 143.40 (C8), 137.78 (C20), 130.40, 128.91, 128.54, 127.52 (C20, C10), 120.61 (C11), 114.22 (C13), 113.64 (C9), 79.59 (C16), 55.50 (C14), 53.10 (C18), 43.16 (C6, C2), 39.77 (C3), 28.73 (C4, C5), 28.57 (C17).

Cyclohexan-1,2-cis-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester 222

In 5 mL trockenem Dioxan wurden 0.50 g Cyclohexandicarbonsäureanhydrid (3.2 mmol) mit 0.38 g NaO^tBu (3.2 mmol) versetzt und unter Stickstoffatmosphäre 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1M HCl angeäuert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter eingesetzt.

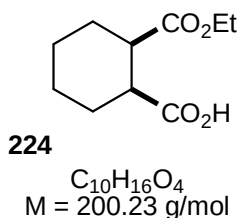
Versuch der Darstellung von Cyclohexan-1,2-cis-dicarbonsäure-1-*N*-(2-iodophenyl)-carboxamid-2-*tert*-butylester 223

Methode 1: In einem 50 mL Schlenckkolben wurden 0.60 g der Carbonsäure **222** (2.63 mmol) nach AAV 8a mit 0.58 g *o*-Iod-Anilin (2.63 mmol) und 0.55 g PCl₅ (2.63 mmol) umgesetzt. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

Methode 2: In einem 50 mL Schlenckkolben wurden 0.74 g der Carbonsäure **222** (3.24 mmol) nach AAV 8b mit 0.59 g *o*-Iod-Anilin **165** (2.70 mmol), 0.27 g NEt₃ (2.70 mmol) und 0.68 g PCl₅ (3.24 mmol) umgesetzt. Bei dem isolierten Produkt handelte es sich um Cyclohexan-1,2-cis-dicarbonsäure-1-*N*-(2-iodophenyl)-carboxamid.

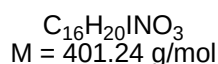
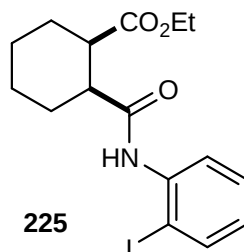
Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 1.0 g (2.68 mmol; 99%). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.97 (s, 1H, 7-H), 9.13 (s, 1H, 9-H), 7.85 (dd, 1H, 12-H, 3J = 7.8 Hz, 4J = 1.1 Hz), 7.47 (dd, 1H, 13-H, 3J = 7.9 Hz, 4J = 1.6 Hz), 7.40 (dt, 1H, 4-H, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.3 Hz), 6.99 (dt, 1H, 15-H, 3J = 7.2 Hz, 4J = 1.8 Hz), 2.98 (q, 1H, 1-H, 3J = 5.0 Hz), 2.63 – 2.67 (m, 1H, 2-H), 2.14 – 2.18 (m, 1H, 6-H), 2.00 – 2.06 (m, 1H, 3-H), 1.71 – 1.76 (m, 2H, 3-H, 6-H), 1.31 – 1.60 (m, 4H, 4-H, 5-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 175.00 (C7), 172.39 (C8), 139.54 (C10), 138.74 (12-H), 128.46 (ArC), 127.16 (ArC), 126.94 (ArC), 96.15 (C11), 42.22 (C1), 41.93 (C2), 27.29 (C3), 25.47 (C6), 23.80 (C4/C5), 22.71 (C4/C5).

Cyclohexan-1,2-*cis*-dicarbonsäure-1-ethylester 224



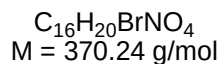
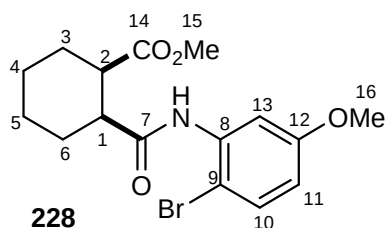
In 5 mL trockenem Dioxan wurden 0.50 g Cyclohexandicarbonsäureanhydrid (3.2 mmol) mit 0.38 g KOEt (3.2 mmol) versetzt und unter Stickstoffatmosphäre 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1M HCl angeäuert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter eingesetzt.

Versuch der Darstellung von **Cyclohexan-1,2-*cis*-dicarbonsäure-1-*N*-(2-iodophenyl)-carboxamid-2-ethylester 225**



In einem 50 mL Schlenckkolben wurden 0.74 g der Carbonsäure **224** (3.24 mmol) nach AAV 8b mit 0.59 g *o*-Iod-Anilin **165** (2.70 mmol), 0.27 g NEt₃ (2.70 mmol) und 0.68 g PCl₅ (3.24 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Produkt war stark verunreinigt und wurde nicht weiter umgesetzt.

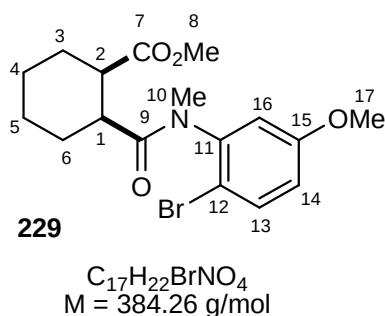
Cyclohexan-1,2-*cis*-dicarbonsäure-2-methylester-1-*N*-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-carboxamid 228



In einem 100 mL Rundhalskolben wurden 0.50 g (3.03 mmol) Cyclohexan-dicarbonsäureanhydrid und 0.61 g des Anilins **170** in 15 mL Toluol gelöst und 3 d bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 20 mL Toluol/MeOH 4:1 aufgenommen und nach AAV 6 mit TMS-Diazomethan umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 5:1 als Eluent gereinigt.

Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 346 mg (0.94 mmol; 31%). $R_f = 0.22$ (PE/EtOAc 5:1; UV). **HRMS** (ES): ber. für $C_{16}H_{20}BrNO_4$ $[M+Na^+]$: 392.0468; gef.: 392.0484. **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.08$ (d, 1H, 13-H, $^4J = 3.0$ Hz), 7.94 (br, 1H, NH), 7.37 (d, 1H, 10-H, $^3J = 8.8$ Hz), 6.54 (dd, 1H, 11-H, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.9$ Hz), 3.79 (s, 3H, 16-H), 3.67 (s, 3H, 15-H), 3.03 – 3.05 (m, 1H, 1-H), 2.82 – 2.85 (m, 1H, 2-H), 2.12 – 2.21 (m, 1H, 3-H/6-H), 1.91 – 1.96 (m, 1H, 3-H/6-H), 1.76 – 1.79 (m, 2H, 3-H/6-H), 1.45 – 1.60 (m, 4H, 4-H, 5-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 174.37$ (C14), 172.29 (C7), 159.75 (C12), 136.57 (C8), 132.28 (C10), 111.87 (C11), 106.77 (C15), 103.72 (C9), 55.75 (C16), 51.91 (C15), 45.50 (C2), 42.68 (C1), 27.04 (C3/C6), 26.51 (C3/C6), 24.12 (C4/C5), 23.38 (C4/C5).

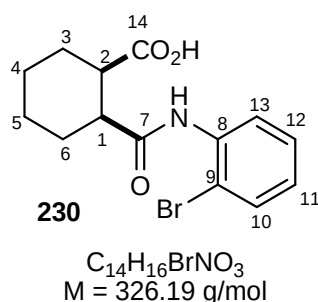
Cyclohexan-1,2-cis-dicarbonsäure-2-methylester-1-*N*-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-*N*-methyl-carboxamid 229



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 320 mg (0.87 mmol) des Amids **228** in 6 mL trockenem THF gelöst und unter Eiskühlung mit 52 mg (1.30 mmol; 1.5 Äq.) NaH versetzt. Nach 10 Minuten wurden durch ein Septum 0.30 mL (4.4 mmol; 5 Äq.) MeI zugetropft. Die Lösung wurde über Nacht gerührt und die Reaktion am nächsten Tag durch die Zugabe von 10 mL Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 10:1→7:1 als Eluent gereinigt.

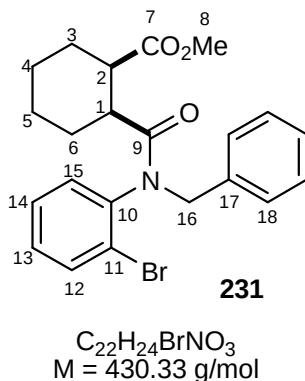
Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 82 mg (0.21 mmol; 25%). $R_f = 0.05$ (PE/EtOAc 7:1; UV). **HRMS** (ES): ber. für $C_{16}H_{20}BrNO_4$ $[M+Na^+]$: 406.0624; gef.: 406.0634. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, 1:0.3 Rotamerengemisch): $\delta = 7.48 - 7.54$ (m, 1H, 16-H), 7.10 (d, 1H, 13-H, $^4J = 3.2$ Hz), 6.76 – 6.84 (m, 1H, 14-H), 3.78 – 3.83 (m, 3H, 8-H), 3.67 – 3.69 (m, 3H, 17-H), 3.11 – 3.16 (m, 3H, 10-H), 0.75 (dd, 0.75H, 1-H, $^3J = 4.8$ Hz, 4.4 Hz), 2.63 – 2.67 (m, 0.25H, 1-H), 2.27 – 2.36 (m, 1H, 2-H), 1.72 – 1.92 (m, 4H, 3-H, 6-H), 1.16 – 1.54 (m, 4H, 4-H, 5-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 175.02$ (C7), 174.95 (C7), 174.20 (C9), 174.01 (C9), 159.83 (C15), 159.78 (C15), 143.79 (C11), 143.31 (C11), 134.21 (C11), 134.07, 116.00, 115.94, 115.70, 115.36, 113.20 (C12), 55.85 (C17), 55.78 (C17), 51.68 (C8), 51.49 (C8), 43.70 (C2), 41.34 (C1), 38.71 (C1), 36.51 (C10), 36.18 (C10), 27.14 (C3/C6), 26.78 (C3/C6), 25.90 (C3/C6), 25.16 (C3/C6), 24.64 (C4/C5), 24.51 (C4/C5), 21.84 (C4/C5), 21.78 (C4/C5).

Cyclohexan-1,2-cis-dicarbonsäure-1-*N*-(2-bromophenyl)-carboxamid **230**



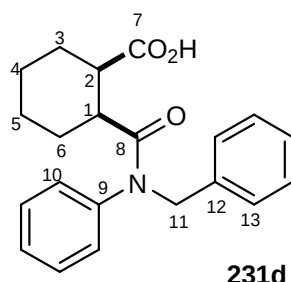
In einem 100 mL Rundkolben wurden 0.50 g Cyclohexandicarbonsäureanhydrid (9.23 mmol) und 1.60 g *o*-Bromanilin **186** (9.23 mmol) in 20 mL Toluol 2 d gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Toluol gewaschen.

Aussehen: farbloser Feststoff. **Ausbeute:** 0.75 g (1.32 mmol; 43%). $R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 5:1; UV). **Mp.:** 172 °C. **HRMS** (ES): ber. für $C_{14}H_{16}BrNO_2$ $[M-H]^-$: 324.0341; gef.: 324.0481. **1H -NMR** (400 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 11.98$ (s, CO_2H), 9.20 (s, 1H, NH), 7.63 (d, 1H, 13-H, $^3J = 7.6$ Hz), 7.56 (d, 1H, 10-H, $^3J = 7.6$ Hz), 7.34 (t, 1H, 12-H, $^3J = 7.3$ Hz), 7.10 (t, 1H, 11-H, $^3J = 7.1$ Hz), 3.01 (br, 1H, 1-H), 2.65 (br, 1H, 2-H), 2.04 – 2.10 (m, 2H, 6-H, 3-H), 1.34 – 1.73 (m, 6H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $DMSO-d_6$): $\delta = 175.19$ (C8), 172.77 (C7), 136.56 (C8), 132.62 (C10), 127.95 (C12), 127.06 (C11), 126.74 (C13), 118.04 (C9), 42.38 (C1 oder C2), 42.11 (C1 oder C2), 27.50 (C3/C6), 25.61 (C3/C6), 23.92 (C3/C4), 22.78 (C3/C4).

Cyclohexan-1,2-cis-dicarbonsäure-2-methylester-1-N-benzyl-N-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-carboxamid 231

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 346 mg des Anilids **230** (0.97 mmol) in abs. THF gelöst und unter Eiskühlung zuerst mit 70 mg NaH (1.95 mmol) und dann mit 0.22 mL Benzylbromid (1.95 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und am nächsten Tag durch Zugabe von 1M HCl gequenchet. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Toluol/MeOH 4:1 aufgenommen und nach AAV 7 mit TMS-Diazomethan umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 5:1 zu 3:1 gereinigt.

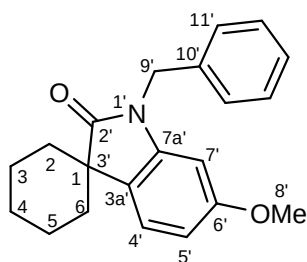
Ausbeute: 80 mg (0.17 mmol); 18%. **Aussehen:** farbloses Öl. $R_f = 0.45$ (PE/EtOAc 3:1; UV, Cer). **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 430.1012; gef.: 430.1043. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , 0.75:0.25 Rotamerengemisch): $\delta = 7.67 - 7.68$ (m, 1H, 12-H), 7.14 – 7.25 (m, 7H, 13-H, 14-H, 18-H), 6.99 (dd, 0.75H, 15-H, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$, $^4J = 3.6 \text{ Hz}$), 6.76 (dd, 0.25H, 15-H, $^3J = 7.4 \text{ Hz}$, $^4J = 1.9 \text{ Hz}$), 5.75 (d, 0.75H, 16-H, $^2J = 14.5 \text{ Hz}$), 5.65 (d, 0.25H, 16-H, $^2J = 14.4 \text{ Hz}$), 3.92 (d, 0.75H, 16-H, $^2J = 14.5 \text{ Hz}$), 3.92 (d, 0.25H, 16-H, $^2J = 14.5 \text{ Hz}$), 3.75 (s, 0.75H, 8-H), 3.64 (s, 2.25H, 8-H), 2.84 – 2.87 (m, 0.75H, 1-H), 2.65 – 2.69 (m, 0.25H, 1-H), 1.19 – 2.42 (m, 9H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 174.99$ (C7), 174.82 (C7), 173.88 (C9), 173.85 (C8), 140.79 (C10), 140.63 (C10), 137.42 (C17), 137.35 (C7), 132.53, 132.29, 131.77, 129.83, 129.63, 129.35, 129.33, 129.09, 129.03, 128.49, 128.29, 128.25, 128.05, 127.55, 127.40, 127.23 (ArC), 123.65 (C11), 51.62 (C8), 51.25 (C16), 43.49 (C2), 43.38 (C2), 41.55 (C1), 39.49 (C1), 27.06, 26.49, 26.13, 25.39 (C3, C4, C5, C6).

Cyclohexan-1,2-cis-dicarbonsäure-1-*N*-benzyl-*N*-phenyl-carboxamid **231d****231d**

$C_{21}H_{23}NO_3$
 $M = 337.41 \text{ g/mol}$

Nach AAV 11.2 wurden 71 mg (0.15 mmol) der benzyl-geschützten Arylhalogenids **231 3 d** bei 55 °C Ölbadtemperatur gerührt. Das Rohprodukt enthält fast ausschließlich die debromierte Verbindung **231d**.

231d: Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 298 mg (0.59 mmol; 45%). $R_f = 0.26$ (PE/EtOAc 3:1; UV, Cer). **HRMS** (ES): ber. für $C_{21}H_{23}NO_3$ $[M+Na^+]$: 360.1576; gef.: 360.1562. Die 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren konnten aufgrund ihrer Komplexizität nicht vollständig ausgewertet werden. Charakteristische Signale im ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, Rotamerengemisch): $\delta = 180.37$ (C7), 175.34 (C8), 148.27 (C9), 142.14 (C9), 139.55 (C12), 137.73 (C12).

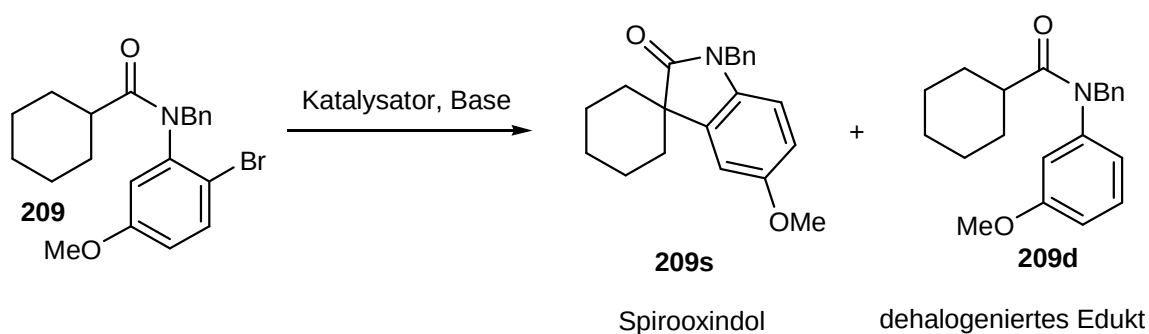
1'-Benzyl-6'-methoxy-spiro[cyclohexan-1,3'-indolin]-2'-on **209s****209s**

$C_{21}H_{23}NO_2$
 $M = 321.17 \text{ g/mol}$

Methode 2: Nach AAV 11.2 wurden 40 mg (100 μ mol) des Arylhalogenids **209**, 6 mg (9 μ mol) $Pd(PCy_3)_2$ und 60 mg (0.63 mmol) NaO^tBu abgewogen und mit 5 mL frisch getrocknetem Toluol 3 d bei 55 °C Ölbadtemperatur gerührt. Das 1H -NMR des Rohproduktes zeigte eine Umsetzung zu 9% Produkt **209s** und 8% **209d** an.

Methode 3: Nach AAV 11.2 wurden 40 mg (100 μ mol) des Arylhalogenids **209**, 6 mg (9 μ mol) $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ und 60 mg (0.63 mmol) NaO^tBu abgewogen und mit 5 mL frisch getrocknetem Toluol 12 h bei 110 °C Ölbadtemperatur gerührt. Das ^1H -NMR des Rohproduktes zeigte eine Umsetzung zu 83% Produkt **209s** und 17% **209d** an.

Tabelle 8.5 Umsetzung des Cyclohexancarbonsäure-Derivats **209**



Katalysator/Base	Reaktionsbedingungen	Ergebnis [209s : 209d : 209] in %*
$\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$, NaO^tBu	Dioxan, 3 d, 55 °C	4 : 32 : 64*
$\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$, NaO^tBu	Toluol, 3 d, 55 °C	9 : 8 : 83*
$\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$, NaO^tBu	Toluol, 12 h, 110 °C	83 : 17 : 0*
<i>i</i> Pr-PEPPSI, NaO^tBu	Toluol, 12 h, 110 °C	89 : 11 : 0*

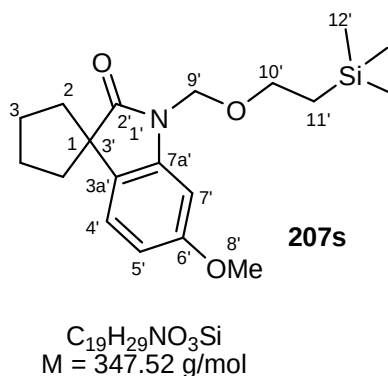
* Verhältnisse aus dem NMR-Spektrum des Rohproduktes bestimmt.

Methode 4: Nach AAV 11.3 wurden 40 mg (100 μ mol) des Arylhalogenids **209** mit *i*Pr-PEPPSI, NaO^tBu und mit 5 mL frisch getrocknetem Toluol 12 h bei 110 °C Ölbadtemperatur gerührt. Das ^1H -NMR des Rohproduktes zeigte eine Umsetzung zu 89% Produkt **209s** und 11% **209d** an.

209s: Es wurde keine chromatographische Reinigung des Gemisches vorgenommen. Die Umsetzung wurde durch die Verhältnisse der charakteristischen Signale im aromatischen Bereich des NMR-Spektrums bestimmt. **HRMS** (ES): ber. für $C_{21}H_{23}NO_2$ $[M+Na^+]$: 344.1621; gef.: 244.1609. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36 (d, 1H, 4'-H, 3J = 8.2 Hz), 7.23 – 7.30 (m, 5H, 11'-H), 6.50 (dd, 1H, 5'-H, 3J = 8.2 Hz, 4J = 2.4 Hz), 6.32 (d, 1H, 7'-H, 4J = 2.3 Hz), 4.88 (s, 2H, 9'-H), 3.72 (s, 3H, 8'-H), 1.56 – 1.98 (m, 10H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H).

Cyclohexan-1-*N*-benzyl-*N*-phenyl-carboxamid **209d**: siehe Seite 182.

1'-Trimethylsilylethoxymethyl-7'-methoxy-spiro[cyclopentan-1,3'indolin]-2'-on **207s**

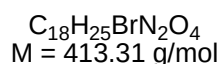
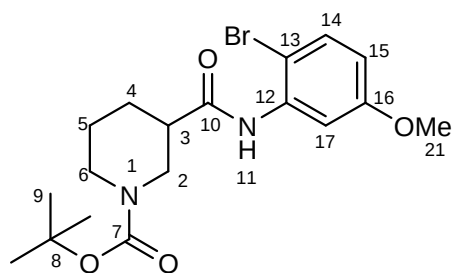


Nach AAV 11.3 wurden 23 mg des Arylbromids **207** (54 μ mol) mit *i*Pr-PEPPSI 12 h bei 110 °C umgesetzt. Das 1H -NMR des Rohproduktes zeigte eine Umsetzung zu 83% Produkt **207s** und 17% **207d** an. Das Rohprodukt wurde an der HPLC gereinigt.

Aussehen: farbloser Schaum. **HRMS** (EI): ber. für $C_{19}H_{29}NO_3Si$; gef.: 347.1256. **HPLC:** (chromolith RP18, 3 x 100 mm, MeCN 60% ik, 254 nm): t_R = 8.0 min. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.09 (d, 1H, 4'-H, 3J = 8.0 Hz), 6.63 (d, 1H, 7'-H, 4J = 2.4 Hz), 6.58 (dd, 1H, 5'-H, 3J = 8.0 Hz, 4J = 2.4 Hz), 3.82 (s, 3H, 8'-H), 5.13 (s, 2H, 9'-H), 3.53 – 3.57 (m, 2H, 10'-H), 2.09 – 2.16 (m, 2H, 2-H), 2.01 – 2.08 (m, 2H, 3-H), 1.93 – 2.00 (m, 2H, 3-H), 1.79 – 1.85 (m, 2H, 2-H), 0.89 – 0.97 (m, 2H, 11'-H), -0.04 (s, 9H, 12'-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 183.12 (C2'), 159.63 (C6'), 142.38 (C7a'), 128.21 (C3a'), 122.84 (C4'), 107.57 (C7'), 96.75 (C5'), 69.29 (C9'), 65.77 (C10'), 55.57 (C8'), 53.66 (C1), 38.77 (C2), 26.55 (C3), 17.72 (C11'), -1.43 (C12').

Charakterisierung Nebenprodukt **207d**: Siehe S. 182

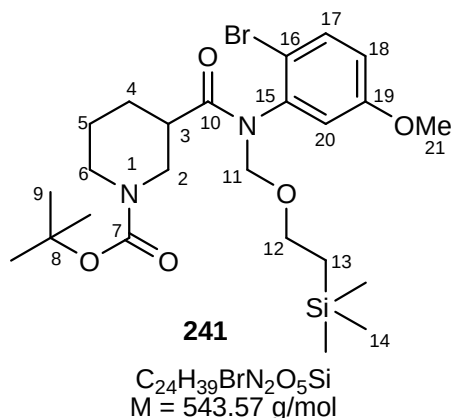
1-*N*-Boc-Nipecotinsäure-3-*N*-(2-brom-5-methoxyphenyl)-carboxamid



Nach AAV 8b wurden 500 mg (2.18 mmol) *N*-Boc-Nipecotinsäure **210** mit 530 mg (2.62 mmol) 2-Bromo-5-methoxyanilin **170** umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 5:1 → 3:1 gereinigt.

Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 284 mg (0.69 mmol; 32%). $R_f = 0.23$ (PE/EtOAc 5:1; UV). **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_4$ $[M+\text{Na}^+]$: 435.0895; gef.: 435.0891. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (d, 1H, 17-H, $^4J = 2.8$ Hz), 7.70 (br, 1H, 11-H), 7.38 (d, 1H, 14-H, $^3J = 8.8$ Hz), 6.56 (dd, 1H, 15-H, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 3.2$ Hz), 4.12 – 4.19 (m, 2H, 2-H), 3.80 (s, 3H, 21-H), 2.82 (t, 2H, 6-H, $^3J = 11.6$ Hz), 2.46 (tt, 1H, 3-H, $^3J = 11.6$ Hz, 3.8 Hz), 1.97 – 1.95 (m, 2H, 5-H), 1.73 (dq, 2H, 4-H, $^3J = 12.0$ Hz, 4.4 Hz), 1.49 (s, 9H, 9-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.59$ (C10), 159.65 (C16), 154.66 (C7), 136.12 (C12), 132.22 (C14), 112.08 (C15), 106.63 (C15), 103.50 (C13), 79.78 (C8), 55.60 (C21), 43.07 (C3), 28.58 (C4, C5), 28.43 (C9). C2 und C6 sind aufgrund des Auftretens von Konformations- und Rotationsisomeren stark verbreitert und können nicht zugeordnet werden.

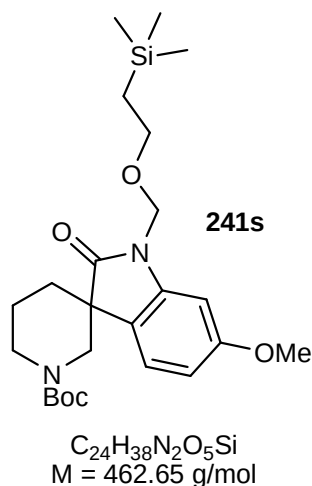
1-*N*-Boc-Nipecotinsäure-3-*N*-(2-brom-5-methoxyphenyl)-*N*-(trimethylsilyl-ethoxymethyl)-carboxamid 241



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 250 mg (0.61 mmol) 1-*N*-Boc-Nipecotinsäure-3-*N*-(2-brom-5-methoxyphenyl)-carboxamid in 10 mL trockenem THF gelöst und unter Eiskühlung mit 36 mg (0.91 mmol; 1.5 Äq.) NaH versetzt. Nach 10 min wurde durch ein Septum 0.30 mL (1.82 mmol; 3 Äq.) SEM-Cl zugetropft und die Lösung über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wurde durch die Zugabe von 5 mL Wasser die Reaktion beendet und die Lösung dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 4:1 als Eluent gereinigt.

Aussehen: farbloses Öl. **Ausbeute:** 183 mg (0.34 mmol; 55%). $R_f = 0.24$ (PE/EtOAc 4:1; UV). **HRMS** (ES): ber. für $C_{24}H_{39}BrN_2O_5Si$ $[M+Na^+]$: 565.1704; gef.: 565.1663. **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.55 - 7.57$ (m, 1H, 17-H), 6.82 – 6.85 (m, 2H, 17-H, 20-H), 5.58 (m, 1H, 11-H), 4.41 (m, 1H, 11-H), 3.77 (s, 3H, 21-H), 3.62 – 3.70 (m, 2H, 12-H), 2.42 – 2.48 (m, 2H, 2-H), 2.14 (tt, 1H, 3-H, $^3J = 6.9 \text{ Hz}$, 4.0 Hz), 1.52 – 1.85 (m, 4H, 5-H, 4-H), 1.42 (s, 9H, 9-H), 0.88 – 1.01 (m, 2H, 13-H), 0.00 (s, 9H, 14-H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 175.60$ (C10), 159.75 (C19), 154.75 (C7), 140.92 (C15), 133.99 (C17), 117.51 (C20), 115.44 (C18), 114.15 (C16), 79.60 (C8), 76.30 (C11), 66.37 (C12), 55.85 (C21), 40.26 (C3), 28.94 (C4/C5), 28.36 (C9), 27.80 (C4/C5), 14.20 (C13), -1.46 (C14). C2 und C6 sind aufgrund des Auftretens von Konformations- und Rotationsisomeren stark verbreitert und können nicht zugeordnet werden.

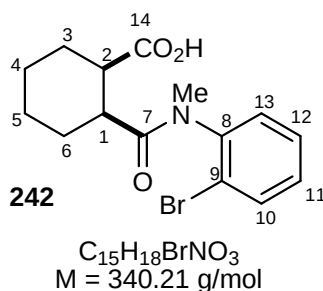
1'-Trimethylsilyl-6'-methoxy-spiro[*N*-Boc-nipecotinsäure-3,3'-indolin]-2'-on **241s**



Nach AAV 11.3 wurden 50 mg des Arylbromids **241** (0.092 mmol) mit *i*Pr-PEPPSI und NaO^tBu in Toluol 12 h bei 110 °C umgesetzt. Das ¹H-NMR des Rohproduktes zeigte eine Umsetzung zu 71% Produkt **241s** und 29% **241d** an.

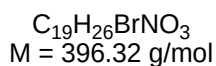
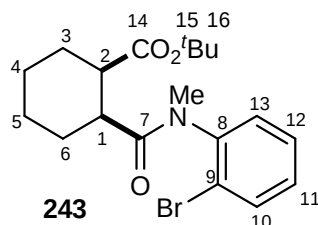
241s: Es wurde keine chromatographische Reinigung des Gemisches vorgenommen. Die Umsetzung wurde durch die Verhältnisse der charakteristischen Signale im aromatischen Bereich des NMR-Spektrums bestimmt. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.85 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, ⁴*J* = 2.3 Hz), 6.60 (dd, 1H, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 2.4 Hz). **HRMS** (ES): ber. für C₂₄H₃₈N₂O₅Si [M+Na⁺]: 482.2442; gef.: 482.2442.

241d: **HRMS** (ES): ber. für C₂₄H₄₀N₂O₅Si [M+Na⁺]: 487.2602; gef.: 2597.

Cyclohexan-1,2-cis-dicarbonsäure-1-*N*-methyl-*N*-(2-bromophenyl)-carboxamid 242

Unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung wurden 665 mg des Amid **230** (2.04 mmol) in abs. THF mit NaH 180 mg 60%iger NaH-Suspension (14.5 mmol) deprotoniert. Nach der Zugabe von 1.3 mL MeI (20 mmol) wurde über Nacht gerührt und die Reaktion am nächsten Tag mit 1M HCl gequencht. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt aus EtOAc/Petrolether umkristallisiert.

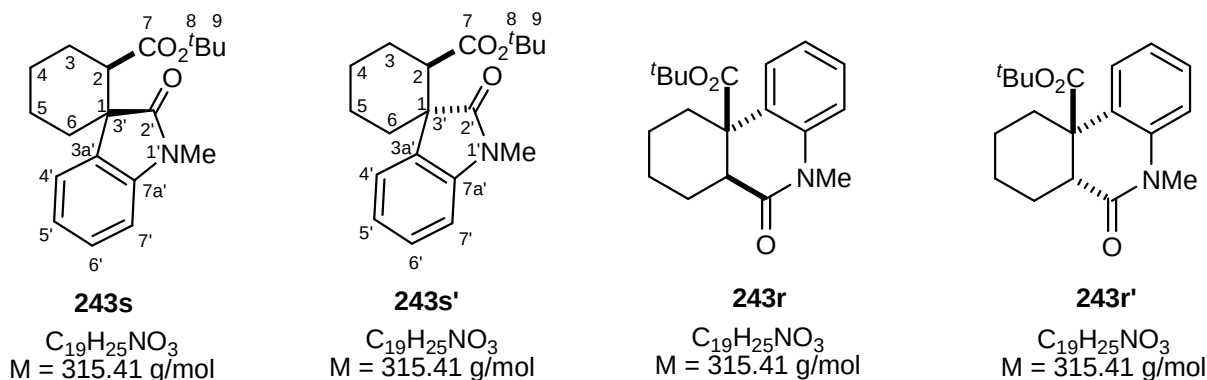
Aussehen: farbloser, kristalliner Feststoff. **Ausbeute:** 0.59 g (1.73 mmol; 85%). **Mp.:** 121.8 °C. **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 338.0397; gef.: 338.1066. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, DMSO- d_6 , Rotameren- und Konformerengemisch): 7.31 – 7.78 (m, 4H, ArH), 2.82 – 2.42 (m, 3H, N- CH_3), 1.71 - 2.23 (m, 2H, 1-H, 2-H), 1.14 – 1.71 (m, 8H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, DMSO- d_6 , Rotameren- und Konformerengemisch): δ = 175.30 (C14), 174.85 (C14), 173.27 (C7), 172.81 (C7), 142.58 (C8), 142.15 (C8), 133.69, 133.63, 132.87, 130.70, 130.50, 130.09, 129.93, 129.24, 129.11, 128.99, 128.79 (ArC), 122.77 (C9), 122.45 (C9), 42.59 (CH_3), 42.36 (CH_3), 37.92 (C1), 36.05 (C1), 35.89 (C1), 26.33, 26.13, 25.70, 24.63, 24.23, 23.47, 22.28, 21.34 (C3- C6).

Cyclohexan-1,2-*cis*-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-1-*N*-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-carboxamid 243

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 423 g der Carbonsäure **242** (1.24 mmol) in 30 mL trockenem *tert*-Butanol gelöst und mit 353 mg Boc_2O (1.62 mmol) und 46 mg DMAP (0.37 mmol) 12 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 20 mL EtOAc verdünnt und dreimal mit 1M NaOH und 3mal mit 1M HCl gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EtOAc 5:1 als Eluent gereinigt.

Aussehen: farbloser, wachsartiger Feststoff. **Ausbeute:** 150 mg (0.38 mmol; 31%). $R_f = 0.25$ (PE/EtOAc 5:1; UV). **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 418.0988; gef.: 418.0995. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , Rotameren- und Konformerengemisch): 7.00 – 7.69 (m, 4H, ArH), 5.85 (s, 0.17H, 1-H/2-H), 4.87 (ddd, 0.12H, 1-H/2-H, $^3J = 8.0$ Hz), 2.14 – 3.36 (m, 4.71H, 1-H, 2-H, NCH_3), 0.74 – 1.98 (m, 17H, 16-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H). Das NMR-Spektrum konnte aufgrund der Komplexizität der Signale nicht ausgewertet werden.

1'-Methyl-spiro[1,2-*cis*-cyclohexandicarbonsäure-1,3'-indolin]-2'-on-2-*tert*-butylester 243s, 243s' und 1'-Methyl-spiro[1,2-*trans*-cyclohexandicarbonsäure-1,3'-indolin]-2'-on-2-*tert*-butylester 243r und 243r'

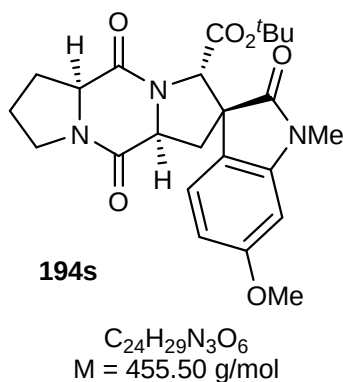


Nach AAV 11.3 wurden 40 mg des Arylbromids **243** (100 µmol) mit *i*Pr-PEPPSI und NaO^{*t*}Bu in Toluol 12 h bei 77 °C umgesetzt. Das Rohprodukt wurde massenspektrometrisch untersucht und anschließend säulenchromatographisch an der HPLC gereinigt. 5 zu 95% ACN/Wasser in 15 min; 15 min ik. Analytische Säule. 230 nm.

Fraktion 1: **HPLC**: (chromolith RP18, 3 x 100 mm, MeCN 20 zu 60% in 30 min, 2.5 mL/min, 210 nm): *t_R* = 19.3 min. **HRMS** (ES): ber. für C₁₉H₂₅NO₃. [M+Na⁺]: 338.1727; gef.: 338.1749. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (dt, 1H, ³*J* = 7.6 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz), 7.12 (dd, 1H, ⁴*J* = 7.4 Hz, ⁴*J* = 0.8 Hz), 7.02 (dt, 1H, ³*J* = 7.5 Hz, ⁴*J* = 0.9 Hz), 6.78 (d, 1H, ³*J* = 7.7 Hz), 3.14 (s, 3H, 8'-H), 2.77 (dd, 1H, *J* = 13.0 Hz, 3.6 Hz), 2.53 (dq, 1H, *J* = 13.0, 13.0 Hz, 3.7 Hz), 2.23 – 2.27 (m, 1H), 1.86 – 2.20 (m, 2H), 1.23 – 1.69 (m, 4H), 1.07 (s, 9H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ = 127.80, 127.13, 127.78, 107.60, 51.94, 35.73, 27.67 (C9), 25.61, 24.26, 19.98.

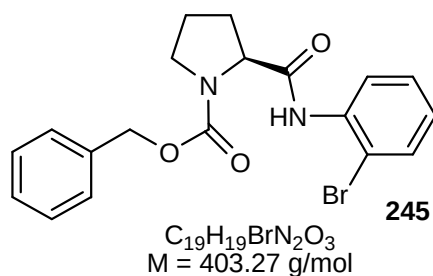
Fraktion 2: **HPLC**: (chromolith RP18, 3 x 100 mm, MeCN 20 zu 60% in 30 min, 2.5 mL/min, 210 nm): *t_R* = 19.8 min. **HRMS** (ES): ber. für C₁₉H₂₅NO₃ [M+Na⁺]: 338.1727; gef.: 338.1731. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (dd, 1H, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz), 7.66 (dd, 1H, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz), 7.43 (dt, 1H, ³*J* = 7.7 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 3.17 (s, 3H, 8'-H), 2.71 (ddd, 1H, *J* = 12.4 Hz, 10.8 Hz, 3.6 Hz), 2.39 (ddd, 1H, *J* = 12.2 Hz, 10.8 Hz, 3.6 Hz), 1.79 – 1.83 (m, 1H), 1.58 – 1.65 (m, 1H), 1.45 (s, 9H, 9-H), 0.80 – 1.29 (m, 4H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 175.09, 133.72, 133.72, 131.49, 131.49, 129.43, 129.43, 128.78, 128.78, 126.84, 122.68, 121.94, 79.90, 77.34, 77.02, 76.70, 46.31, 42.95, 36.25, 36.25, 35.63, 29.09, 29.09, 28.27, 28.18, 28.12, 28.12, 25.36, 25.36.

Versuch der Darstellung von **(2S,3S,5aS,10aS)-5,10-Dioxo-octahydro-spiro[dipyrrolo[1,2-a;1',2'-d]-pyrazin-2,3'-(1'-benzyl, 5'-methoxy-2'-oxo)-indol]-3-carbonsäure- tert-butylester 194s**

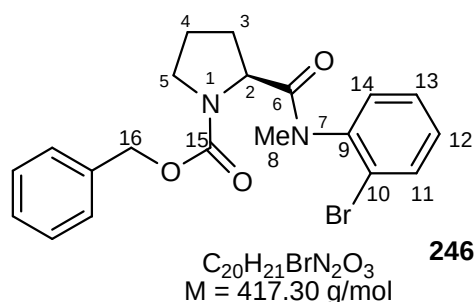


Nach AAV 11.3 wurden 21 mg des Arylbromids **194** (37 μ mol) mit *i*Pr-PEPPSI und NaO^tBu in Toluol 12 h bei 77 °C umgesetzt. Das Rohprodukt wurde massenspektrometrisch und NMR-spektroskopisch untersucht. Es konnte kein Produkt detektiert werden.

2-Bromo-*N*-(*N*-benzyloxycarbonyl)-(*S*)-prolyl-anilin **245**



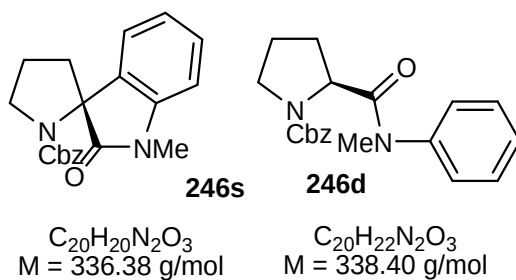
Nach AAV 8b wurden 500 mg *N*-Cbz-L-Prolin **84** (1.79 mmol) mit 400 mg (2.3 mmol) des Anilins **186** umgesetzt. Nach Säure-Base-Wäsche wurden 448 mg (1.11 mmol; 65%) eines Rohproduktes erhalten, dass ohne weitere Aufarbeitung zu **246** umgesetzt wurde.

2-Bromo-*N*-methyl-*N*-(*N*-benzyloxycarbonyl)-(*S*)-prolyl-anilin 246

In einem 50 mL Schlenckkolben wurden 400 mg **246** (0.10 mmol) mit 45 mg 60%iger NaH Suspension (0.11 mmol) und 0.62 mL MeI (1.0 mmol) umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 16 h durch Zugabe von 5 mL ges. NaHCO_3 -Lösung abgebrochen und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie mit PE/EtOAc 1:1 als Eluent gereinigt.

Aussehen: farbloses Öl. Ausbeute: 383 mg (0.92 mmol; 92%). $R_f = 0.2$ (PE/EtOAc 1:1; UV). $[\alpha]_{589}^{20} = +131.5^\circ$ (c 0.27, CHCl_3). **HRMS** (ES): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 439.00628; gef.: 439.0703. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3 , 0.55 : 0.45 Rotamerengemisch): $\delta = 7.74$ (dd, 0.55H, 11-H, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$), 7.67 (dd, 0.55H, 14-H, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$), 7.58 (dd, 0.45H, 14-H, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$), $7.23 - 7.45$ (m, 6.3H, ArH, 12-H, 13-H), 7.12 (dt, 0.45H, 13-H, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, $^4J = 1.6 \text{ Hz}$), 6.95 (dt, 0.45H, 12-H, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, $^4J = 1.6 \text{ Hz}$), 6.44 (dd, 0.45H, 11-H, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, $^4J = 1.6 \text{ Hz}$), $4.99 - 5.18$ (m, 2H, 16-H), 4.19 (dd, 0.55H, 2-H, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, 4.8 Hz), 4.02 (dd, 0.45 H, 2-H, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, 4.4 Hz), $3.42 - 3.67$ (m, 2H, 5-H), 3.25 (s, 1.65H, 8-H), 3.08 (s, 1.35H, 8-H), $1.67 - 2.09$ (m, 4H, 3-H, 4-H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3 , Rotameren-gemisch): $\delta = 172.60$ (C6), 172.48 (C6), 154.95 (C15), 154.12 (C15), 142.26 (C9), 141.85 (C9), 136.82 (C11), 136.72 (C11), 133.75 (ArC), 129.90 , 128.59 , 127.78 , 122.94 (ArC), 122.94 (C10), 67.67 (C16), 66.98 (C16), 57.32 (C2), 56.83 (C2), 47.51 (C5), 47.00 (C5), 36.32 (C8), 36.16 (C8), 30.17 (C3), 30.07 (C3), 24.65 (C4), 23.81 (C4).

(2*R*)-Spiro[(*N*)-Benzyloxycarbonyl-pyrrolidin-2,3']-(2'-oxo-*N*-methyl-indol] 246s



Nach AAV 11.3 wurden 38 mg des Arylbromids **246** (60 μmol) mit 7 mg *i*Pr-PEPPSI (1 μmol , 0.15 Äq.) und 15 mg selbst hergestelltem NaO^tBu (160 μmol ; 2.5 Äq.) in Toluol umgesetzt und aufgearbeitet. Das ^1H -NMR des Rohproduktes und die massenspektrometrische untersuchung zeigten nur das Vorhandesein von geringen Mengen des debromierten Edukts an.

246d: HRMS (ES) ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 361.1523; gef. 361.1513.

9. Anhang

9.1 Röntgenkristallstrukturdaten

Die Röntgenkristallstrukturdaten der Verbindungen **93** und **98** wurden bereits veröffentlicht und können online unter

9.1.1 Röntgenkristallstrukturdaten der Verbindung 93

CCDC-721730 auf <http://www.ccdc.cam.ac.uk/cgi-bin/catreq.cgi>

9.1.2 Röntgenkristallstrukturdaten der Verbindung 98

CCDC-721729 auf <http://www.ccdc.cam.ac.uk/cgi-bin/catreq.cgi> abgerufen werden.

9.1.3 Röntgenkristallstrukturdaten der Verbindung 209

Formel	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2$	
Molekulargewicht	402.32 g/mol	
Messtemperatur	193(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Orthorhombic,	
Raumgruppe	Pbca	
Zellparameter	$a = 9.0355(18)$ Å	$\alpha = 90$ deg
	$b = 19.534(4)$ Å	$\beta = 90$ deg
	$c = 22.150(4)$ Å	$\gamma = 90$ deg
Volumen	$3909.4(13)$ Å ³	
Z	8	
Dichte	1.367 Mg/m ³	

Absorptionskoeffizient	2.116 mm ⁻¹
F(000)	1664
Kristallgröße	0.64 x 0.36 x 0.08 mm
Theta range	2.65 to 26.02°
Zahl der Reflexe, gesamt	27416
Zahl der Reflexe, unabhängig	3716 [R(int) = 0.1336]
Absorptionskorrektur	Keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Goodness-on-fit on F ²	0.914
Final R indices [I>2sigma(i)]	R1 = 0.0469, ω R2 = 0.1099
R indices (all data)	R1 = 0.0807, ω R2 = 0.1235

Atom	x	y	z	U(eq)
Br (1)	2619(1)	196 (1)	510 (1)	34 (1)
C (1)	-7(4)	180 (2)	6593 (2)	28 (1)
C (2)	-966(5)	251 (3)	7157 (2)	44 (1)
C (3)	-606(6)	-295 (3)	7620 (2)	49 (1)
C (4)	-736(5)	-1010 (3)	7357 (2)	50 (1)
C (5)	219(6)	-1082 (3)	6081 (2)	47 (1)
C (6)	-148(5)	-538 (2)	6328 (2)	38 (1)
C (7)	-487(4)	698 (2)	6121 (2)	26 (1)
C (8)	161(5)	1573 (2)	5371 (2)	36 (1)
C (9)	-67(5)	2298 (2)	5573 (2)	35 (1)
C (10)	-1451(6)	2508 (6)	5769 (2)	49 (1)
C (11)	-1670(10)	3170 (4)	5957 (3)	79 (2)
C (12)	-536(13)	3626 (4)	5958 (3)	98 (3)

C (13)	840(11)	3432 (4)	5777 (3)	96 (3)
C (14)	1077(7)	2766 (3)	5576 (3)	63 (2)
C (15)	2072(4)	1139 (2)	6066 (2)	24 (1)
C (16)	2465(4)	1550 (2)	6551 (2)	28 (1)
C (17)	3941(4)	1614 (2)	6716 (2)	29 (1)
C (18)	5023(4)	1268 (2)	6386 (2)	36 (1)
C (19)	4643(4)	853 (2)	5906 (2)	33 (1)
C (20)	3160(4)	781 (2)	5748 (2)	27 (1)
C (21)	3375(6)	2327 (3)	7554 (2)	54 (1)
N (1)	565(3)	1112 (2)	5876 (1)	26 (1)
O (1)	-1782(3)	724 (2)	5953 (1)	40 (1)
O (2)	4446(3)	2002 (2)	7188 (1)	40 (1)

9.1.4 Röntgenkristallstrukturdaten der Verbindung 190

Formel	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{IN}_2$	
Molekulargewicht	329.17 g/mol	
Messtemperatur	193(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoclinic	
Raumgruppe	P2(1)/c	
Zellparameter	$a = 8.6708(17)$ Å	$\alpha = 90$ deg
	$b = 15.161(3)$ Å	$\beta = 113.44(3)$ deg
	$c = 10.659(2)$ Å	$\gamma = 90$ deg
Volumen	$1285.7(4)$ Å ³	

Z	4
Dichte	1.701 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	2.471 mm ⁻¹
F(000)	648
Kristallgröße	0.40 x 0.36 x 0.68 mm
Theta range	2.91 to 28.09°
Zahl der Reflexe, gesamt	11363
Zahl der Reflexe, unabhängig	3069 [R(int) = 0.0697]
Absorptionskorrektur	Keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Goodness-on-fit on F ²	1.142
Final R indices [I>2sigma(i)]	R1 = 0.0655, ω R2 = 0.1974
R indices (all data)	R1 = 0.0723, ω R2 = 0.2060

Atom	x	y	z	U(eq)
C (1)	3371(9)	-398 (4)	1390 (7)	36 (2)
C (2)	2248(9)	-675 (6)	-65 (7)	43 (2)
C (3)	1782(10)	153 (5)	-927 (6)	41 (2)
C (4)	2710(9)	909 (6)	31 (5)	38 (2)
C (5)	2969(7)	575 (4)	1454 (6)	23 (1)
C (6)	4342(7)	1079 (4)	2566 (5)	23 (1)
C (7)	5195(8)	2184 (5)	4344 (8)	50 (2)
C (8)	2177(6)	1909 (4)	3032 (5)	23 (1)
C (9)	1403(7)	2626 (4)	2153 (6)	31 (1)
C (10)	-217(8)	2859 (4)	1979 (6)	34 (1)
C (11)	-1067(7)	2391 (4)	2616 (6)	32 (1)

C (12)	-311(7)	1685 (4)	3463 (6)	29 (1)
C (13)	1319(7)	1450(4)	3681(5)	24(1)
I (1)	2492(1)	415 (1)	5018 (1)	32 (1)
N (1)	3897(5)	1687 (3)	3267 (5)	26 (1)
O (1)	5831(5)	950 (3)	2796 (5)	33 (1)

9.2 Gefahrstoffe

Verbindung	Gefahren-symbol	R-Sätze	S-Sätze
Acetanhydrid	C	10-20/22-34	(1/2)-26-36/37/39-45
Aceton	F, Xi	11-36-66-67	(2)-9-16-26-46
Acetonitril	F, Xn	11-20/21/22-36	(1/2)-16-36-37
Ammoniumchlorid	Xn	22-36	(2)-22
Benzol	F, T	45-46-48/23/24/25-11-36/38-65	53-45
Boc ₂ O	T ⁺	10-26-36/38-43	28.1-36/37-45
Bortrifluoridethyletherat	F, T	15-34-48/23	26-36/37/39-45
Celite	Xn	68/20	22
Chloroform	Xn	22-38-40-48/20/22	(2)-36-37
Cyclohexan	F,Xn,N	11-38-50/53-65-67	9-16-25-33-60-61-62
Cyclopentadien	F, Xn, N	11-20/22	36/37-61
Dichlormethan	Xn	40	23-24/25-36/37
Dicyclohexylcarbodiimid	T	22-24-41-43	24-26-37/39-45
Diethylether	F ⁺ , Xn	12-19-22-66-67	(2)-9-16-29-33

4-(Dimethylamino)-pyridin	T ⁺	25-27- 36/37/38	26-28- 36/37/39-45
Dimethylformamid	T	61-20/21-36	53-45
Dimethylsulfid	F, Xn	11-22-37/38- 41	7-9-16-26- 29-33-36/39
Dimethylsulfoxid	-	-	-
1,4-Dioxan	F, Xn	11-19-36/37- 40-66	9-16-36/37- 46
DIPEA	F, C	11-22-34- 52/53	16-26- 36/37/39-45-60
Essigsäure	F	10-35	(1/2)-23-26- 45
Ethanol	F	11	(2)-7-16
Ethylacetat	F, Xi	11-36-66-67	(2)-16-26-33
H ₂	F	12	6-16-33
HATU	Xi	36/37/38	26
HBTU	Xi	36/37/38	26
HCl (konz.)	C	34-37	(1/2)-26-45
HOBt	F	5-11	15-16-35
H ₂ SO ₄ (konz.)	C	35	(1/2)-26-30- 45
Kalium- <i>tert</i> -butylat	F, C	11-14-35	16-26- 36/37/39-43- 45-7/9
Kaliumcarbonat	Xi	36/37/38	22-26
Kaliumcyanid	T ⁺ , N	26/27/28-32- 50/53	7-28-29-45- 60-61
Kaliumhydrogensulfaft	C	34-37	(1/2)-26-

			36/37/39-45
Kaliumpermanganat	O, Xn, N	8-22-50/53	60-61
Kaliumosmat(VI)-dihydrat	T	23/24/25	22-26-36-45
Lithiumborhydrid	F, T	14/15- 23/24/25-34	26-36/37/39- 43-45
Lithiumhydroxid	C	20/22-34	9-20-26- 36/37/39-45-60
Methanol	F, T	11-23/24/25- 39/23/24/25	(1/2)-7-16- 36/37-45
Methyliodid	T	23/25-21- 37/38-40	(1/2)-36/37- 39-45
Natriumazid	T ⁺ , N	28-32-50/53	(1/2)-28-45- 60-61
Natriumborhydrid	F, T	14/15-24/25- 34	26-36/37/39- 43-45
Natriumcarbonat	Xi	36	(2)-22-26
Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl)	F	15	7-24/25-43
Natriumhydroxid	C	35	(1/2)-26- 37/39-45
Natriumperiodat (meta)	O, Xi	8-36/37/38	17-26-36
Natrium- <i>tert</i> -butylat	F, C	11-14-34-37	26-36/37/39- 43-45-7/8
Natriumcyanid	T ⁺ , N	26/27/28-32- 50/53	7-28-29-45- 60-61
N-Methylmorpholin	Xi	36/37/38	26-36/37
Periodsäure	O, C	8-34	17-26- 36/37/39-45

Petrolether (50-70)	F, Xn, N	11-38-48/20- 51/53-62-65-67	9-16-29-33- 36/37-61-62
Phenylethylamin	C	21/22-34	26-28.1- 36/37/39-45
Phosphorpentachlorid	T ⁺	14-22-26-34- 48/20	26-36/37/39- 45-7/8
Pyridin	F, Xn	11-20/21/22	26-28
<i>tert</i> -Butanol	F, Xn	11-20	9-16
Tetrahydrofuran	F, Xi	11-19-36/37	16-29-33
Tetrapropylammonium- perruthenat (TPAP)	O, Xi	8-36/37/38	17-26-37-60
Thionylchlorid	C	14-20/22-29- 35	26-36/37/39- 45
Toluol	F, Xn	11-20	16-25-29-33
p-Toluolsulfonylchlorid	C	34	26-36/37/39- 45
Triethylamin	F, C	11-20/21/22- 35	(1/2)-3-16- 26-29- 36/37/39-45
Trifluoressigsäure	C	20-25-52/53	(1/2)-9-26- 27-28-45-61
Trimethylsilylcyanid	T	10-25-29	36-45
Trimethylsilyldiazomethan (2M in Hexan)	T	11-23-38- 48/20-51/53- 62-65-67	9-16-29-33- 36/37-45-61-62
2-Trimethylsilyl- ethoxymethylchlorid	C	10-34	26-28- 36/37/39-45

10. Literaturverzeichnis

1. Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 162-195.
2. Butler, M. S. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 2141-2153.
3. Koehn, F. E.; Carter, G. T. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 206-220.
4. Maison, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 3000-3002.
5. Tietze, L. F.; Bell, H. P.; Chandrasekhar, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 3996-4028.
6. Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 46-58.
7. Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 461-477.
8. Fischer, P. M. *J. Pept. Sci.* **2003**, 9, 9-35.
9. John, S.; Groger, D. *Pharmazie* **1977**, 32, 1-16.
10. Barany, G.; Albericio, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4936-4942.
11. Anne, C.; Fournié-Zaluski, M.-C.; Roques, B. P.; Cornille, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8973-8974.
12. Folkes, A.; Roe, M. B.; Sohal, S.; Golec, J.; Faint, R.; Brooks, T.; Charlton, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2589-2592.
13. Wang, S.; Golec, J.; Miller, W.; Milutinovic, S.; Folkes, A.; Williams, S.; Brooks, T.; Hardman, K.; Charlton, P.; Wren, S.; Spencer, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2367-2370.
14. Brook, T. D.; Wang, S. W.; Brünner, N.; Charlton, P. A. *Anticancer Drugs* **2004**, 15, 37.
15. Kilian, G.; Jamie, H.; Brauns, S. C. A.; Dyason, K.; Milne, P. J. *Pharmazie* **2005**, 60, 305.
16. Sinha, S.; Srivastava, R.; De Clercq, E.; Singh, R. K. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2004**, 23, 1815-1824.
17. Wang, F.; Fang, Y.; Zhu, T.; Zhang, M.; Lin, A.; Gu, Q.; Zhu, W. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7986-7991.

-
18. Boger, D. L.; Fink, B. E.; Hedrick, M. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1019-1020.
 19. Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Okada, G.; Onose, R.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 527-533.
 20. Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 534-540.
 21. Williams, R. M.; Stocking, E. M.; Sanz-Cervera, J. F. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *209*, 97-173.
 22. Usui, T.; Kondoh, M.; Cui, C.-B.; Mayumi, T.; Osada, H. *Biochem. J.* **1998**, *333*, 543-548.
 23. Williams, R. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 711-740.
 24. Williams, R. M.; Cox, R. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 127-139.
 25. Woehlecke, H.; Osada, H.; Herrmann, A.; Lage, H. *Int. J. Cancer* **2003**, *107*, 721-728.
 26. Qadir, M.; O'Loughlin, K. L.; Fricke, S. M.; Williamson, N. A.; Greco, W. R.; Minderman, H.; Baer, M. R. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 2320-2326.
 27. van Loevezijn, A.; Allen, J. D.; Schinkel, A. H.; Koomen, G. J. *Bioorg Med Chem Lett* **2001**, *11*, 29-32.
 28. Sheps, J.; Ling, V. *Pfluegers Arch.* **2007**, *453*, 545-553.
 29. Gottesman, M. M.; Fojo, T.; Bates, S. E. *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 48-58.
 30. Dean, M.; Fojo, T.; Bates, S. *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *5*, 275-284.
 31. Szakacs, G.; Paterson, J. K.; Ludwig, J. A.; Booth-Genthe, C.; Gottesman, M. M. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 219-234.
 32. Cui, C. B.; Kakeya, H.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 832-835.
 33. Kuo, M. S.; Wiley, V. H.; I, C. J.; Yurek, D. A.; Whaley, H. A.; Marshall, V. P. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1006 - 1013.
 34. Kuo, M. S.; Yurek, D. A.; Mizesak, S. A.; Cialdella, J. I.; Baczynskyj, L.; Marshall, V. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1763 - 1767.
 35. Stocking, E. M.; Sanz-Cervera, J. F.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7008 - 7009.
 36. Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244-1267.

37. Gante, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1699-1720.
38. Halab, L.; Gosselin, F.; Lubell, W. D. *Peptide Science* **2000**, 55, 101-122.
39. Vagner, J.; Qu, H.; Hruby, V. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 292-296.
40. Doudna, J. A.; Richmond, T. J. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, 11, 11-13.
41. Somers, W.; Ultsch, M.; De Vos, A. M.; Kossiakoff, A. A. *Nature* **1994**, 372, 478-481.
42. Wu, T. P.; Yee, V.; Tulinsky, R. A.; Chrusciel, H.; Nakanishi, H.; Shen, R.; Priebe, C.; Kahn, M. *Protein Eng.* **1993**, 6, 471 - 478.
43. Bode, W.; Huber, R. *Eur J Biochem* **1992**, 204, 433-451.
44. Suat Kee, K.; Jois, S. D. S. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, 9, 1209-1224.
45. Beeley, N. R. A. *Drug Discov. Today* **2000**, 5, 354 - 363.
46. Hughes, J. *Nature* **1979**, 278, 394 - 395.
47. Kessler, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 512-523.
48. Li, P.; Roller, P. P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, 3, 325 - 341.
49. Freidinger, R. M. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5553-5566.
50. Gurrath, M.; Müller, G.; Kessler, H.; Aumailley, M.; Timpl, R. *Eur. J. Biochem.* **1992**, 210, 911-921.
51. Pfaff, M.; Tangemann, K.; Muller, B.; Gurrath, M.; Muller, G.; Kessler, H.; Timpl, R.; Engel, J. *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 20233-20238.
52. Dechantsreiter, M. A.; Planker, E.; Matha, B.; Lohof, E.; Holzemann, G.; Jonczyk, A.; Goodman, S. L.; Kessler, H. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3033-3040.
53. Nabors, L. B.; Mikkelsen, T.; Rosenfeld, S. S.; Hochberg, F.; Akella, N. S.; Fisher, J. D.; Cloud, G. A.; Zhang, Y.; Carson, K.; Wittemer, S. M.; Colevas, A. D.; Grossman, S. A. *J Clin Oncol* **2007**, 25, 1651-1657.
54. Maison, W.; Grohs, D. C.; Prenzel, A. H. G. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1527-1543.
55. Cluzeau, J.; Lubell, W. D. *Biopolymers* **2005**, 80, 98-150.
56. Dietrich, E.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6988-6996.
57. Polyak, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1171-1180.

-
58. Gennari, C.; Mielgo, A.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Piarulli, U.; Manzoni, L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 379-388.
59. Colombo, L.; Di Giacomo, M.; Brusotti, G.; Sardone, N.; Angiolini, M.; Belvisi, L.; Maffioli, S.; Manzoni, L.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5325-5336.
60. Belvisi, L.; Bernardi, A.; Checchia, A.; Manzoni, L.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Castorina, M.; Cupelli, A.; Giannini, G.; Carminati, P.; Pisano, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1001-1004.
61. Siemion, I. Z. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *748*, 88-95.
62. Golebiowski, A.; Klopfenstein, S. R.; Chen, J. J.; Shao, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4841-4844.
63. Ressurreicao, A. S. M.; Bordessa, A.; Civera, M.; Belvisi, L.; Gennari, C.; Piarulli, U. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 652-660.
64. Otaka, A.; Katagiri, F.; Kinoshita, T.; Odagaki, Y.; Oishi, S.; Tamamura, H.; Hamanaka, N.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6152-6161.
65. Niida, A.; Oishi, S.; Sasaki, Y.; Mizumoto, M.; Tamamura, H.; Fujii, N.; Otaka, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4183-4186.
66. Wennemers, H.; Conza, M.; Nold, M.; Krattiger, P. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3342-3347.
67. Verbist, L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1978**, *13*, 349-357.
68. Verbist, L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *16*, 115-119.
69. Miyoshi, T.; Miyairi, N.; Aoki, H.; Kosaka, M.; Sakai, H. *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 569 - 575.
70. Andoh, T. *Biochimie* **1998**, *80*, 235 - 246.
71. Frankel, M.; Katchalski, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2268-2271.
72. Harrison, D. M.; Sharma, R. B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3165-3184.
73. McDonald, I. M.; Dunstone, D. J.; Kalindjian, S. B.; Linney, I. D.; Low, C. M. R.; Pether, M. J.; Steel, K. I. M.; Tozer, M. J.; Vinter, J. G. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3518-3529.
74. Williams, R. M.; Glinka, T.; Kwast, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5927-5929.

75. Falorni, M.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000, 1669-1675.
76. Jainta, M.; Nieger, M.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5418 - 5424.
77. Diafi, L.; Couquelet, J.; Tronche, P.; Gardette, D.; Gramain, J. *J. Het. Chem.* **1990**, 27, 2181 - 2187.
78. Baxter, E. W.; Labaree, D.; Chao, S.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2893-2904.
79. Mariano, P. S.; Dunaway-Mariano, D.; Huesmann, P. L. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 124-133.
80. Jaeger, M.; Polborn, K.; Steglich, W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 861-864.
81. Maison, W.; Adiwidjaja, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5957-5960.
82. Cooperwood, J. S.; Boyd, V.; Gumina, G.; Chu, C. K. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2000**, 19, 219-236.
83. Grieco, P. A.; Larsen, S. D.; Fobare, W. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1975-1978.
84. Buchert, M.; Meinke, S.; Prenzel, A. H.; Deppermann, N.; Maison, W. *Org Lett* **2006**, 8, 5553-5556.
85. Grohs, D. C.; Maison, W. *Amino Acids* **2003**, 25, 122-123.
86. Maison, W.; Küntzer, D.; Grohs, D. *Synlett* **2002**, 1795-1798.
87. Grohs, D. C.; Maison, W. *Amino Acids* **2005**, 29, 131-138.
88. Arampatzi, S. *Unveröffentlichte Ergebnisse* **2009**.
89. Maison, W.; Prenzel, A. H. G. P. *Synthesis* **2005**, 1031-1048.
90. Stella, L.; Abraham, H.; Feneau-Dupont, J.; Tinant, B.; Declercq, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2603-2606.
91. Abraham, H.; Stella, L. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9707-9718.
92. Park, Y. S.; Lee, B. S.; Lee, I. *New J Chem* **1999**, 23, 707-715.
93. McCarrick, M. A.; Wu, Y. D.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3330-3343.
94. Grohs, D. C.; Maison, W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4373-4376.

95. Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.
96. Franz, A. H.; Liu, R.; Song, A.; Lam, K. S.; Lebrilla, C. B. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 125-137.
97. Aina, O. H.; Sroka, T. C.; Chen, M.-L.; Lam, K. S. *Peptide Science* **2002**, *66*, 184-199.
98. Green, M.; Berman, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5851-5852.
99. Meisel, H.; Frister, H.; Schlimme, E. *Z. Ernährungswiss.* **1989**, *28*, 267-278.
100. Kriebisch, D. *Unveröffentlichte Ergebnisse*.
101. Onishi, T.; Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3135-3137.
102. Sebahar, P. R.; Osada, H.; Usui, T.; Williams, R. M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6311-6322.
103. Edmondson, S.; Danishefsky, S. J.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2147-2155.
104. Trost, B. M.; Stiles, D. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2763-2766.
105. Overman, L. E.; Rosen, M. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4596-4599.
106. Eguchi, C.; Kakuta, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3985-3989.
107. Hino, T.; Nakagawa, M. *Heterocycles* **1997**, *46*, 673-704.
108. Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 5666-5667.
109. Borch, R. F.; Grudzinskas, C. V.; Peterson, D. A.; Weber, L. D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1141-1145.
110. Mori, M.; Uozumi, Y.; Kimura, M.; Ban, Y. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3793-3806.
111. Larock, R. C.; Harrison, L. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4218-4227.
112. Jeanloz, R. W.; Walker, E. *Carbohydr. Res.* **1967**, *4*, 504-506.
113. Semmelhack, M. F.; Bargar, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7765-7774.
114. Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382-12383.
115. Palucki, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108-11109.

116. Shaughnessy, K. H.; Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6546-6553.
117. Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9330-9331.
118. Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473-1478.
119. Jorgensen, M.; Lee, S.; Liu, X.; Wolkowski, J. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12557-12565.
120. Hama, T.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1545-1548.
121. Terao, Y.; Fukuoka, Y.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 101-104.
122. Muratake, H.; Nakai, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2355-2358.
123. Gaertzen, O.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 465-475.
124. Vogl, E. M.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 106-111.
125. Spielvogel, D. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3500-3501.
126. Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234-245.
127. Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.
128. Viciu, M. S.; Grasa, G. A.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2001**, *20*, 3607-3612.
129. Cucullu, M. E.; Nolan, S. P.; Belderrain, T. R.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1999**, *18*, 1299-1304.
130. Khan, T. A.; Tripoli, R.; Crawford, J. J.; Martin, C. G.; Murphy, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2971-2974.
131. Hays, H. R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3690-3694.
132. Edmondson, S. D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1138-1140.
133. Marti, C.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505-11515.
134. Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.
135. Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. *J. Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2602-2605.
136. Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402-3415.

-
137. Viciu, M. S.; Kelly, R. A.; Stevens, E. D.; Naud, F.; Studer, M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1479-1482.
138. Jia, Y.-X.; Hillgren, J. M.; Watson, E. L.; Marsden, S. P.; Kundig, E. P. *Chem. Comm.* **2008**, 4040-4042.
139. Love, J. A.; Morgan, J. P.; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 4035-4037.
140. O'Brien, C. J.; Kantchev, E. A. B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4743-4748.
141. Navarro, O.; Marion, N.; Oonishi, Y.; Kelly, R. A.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 685-692.
142. Navarro, O.; Marion, N.; Scott, N. M.; González, J.; Amoroso, D.; Bell, A.; Nolan, S. P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9716-9722.
143. Pettit, L. D.; Bezer, M. *Coord. Chem. Rev.* **1985**, 61, 97-114.
144. Kozowski, H.; Matczak-Jon, E. *Inorg. Chim. Acta* **1979**, 32, 143-148.
145. Pitner, T. P.; Wilson, E. W.; Martin, R. B. *Inorg. Chem.* **1972**, 11, 738-742.
146. Cravotto, G.; Giovenzana, G. B.; Pilati, T.; Sisti, M.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8447-8453.
147. Lakshmaiah, G.; Kawabata, T.; Shang, M.; Fuji, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1699-1704.
148. Murphy, J. A.; Tripoli, R.; Khan, T. A.; Mali, U. W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3287-3289.
149. Trost, B. M.; Brennan, M. K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2027-2030.
150. Syam Kumar, U. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4193-4196.
151. Hilton, S. T.; Ho, T. C. T.; Pljevaljcic, G.; Jones, K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2639-2641.
152. Jones, K.; Wilkinson, J. J. *Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 1767 - 1769.
153. Sousa, C. A. D.; Vale, M. L. C.; Rodríguez-Borges, J. E.; Garcia-Mera, X.; Rodríguez-Otero, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5777-5781.
154. Maison, W.; Arce, E.; Renold, P.; Kennedy, R. J.; Kemp, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10245-10254.

155. Smith, E. M.; Swiss, G. F.; Neustadt, B. R.; Gold, E. H.; Sommer, J. A.; Brown, A. D.; Chiu, P. J. S.; Moran, R.; Sybertz, E. J.; Baum, T. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 875-885.
156. Shaffer, K. J.; Taylor, C. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3959-3962.
157. Chevallet, P.; Garrouste, P.; Malawska, B.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7409 - 7412.
158. Uchiyama, M.; Kobayashi, F.; Nakamura, S.; Kajihara, Y.; Miyoshi, T.; Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 472 - 480.
159. Prenzel, A. H. G. P. *Dissertation* **2006**.
160. Boto, A.; Hernandez, R.; de Leon, Y.; Murguia, J. R.; Rodriguez-Afoso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 673 - 682.

