

# **Stereoselektive Synthese von Stickstoffheterocyclen an Glycosylaminen als chiralen Auxiliaren**

Dissertation zur Erlangung des Grades  
„Doktor der Naturwissenschaften“  
am Fachbereich Chemie und Pharmazie  
der Johannes Gutenberg-Universität  
Mainz

Martin Schultz-Kukula  
geboren in Germersheim

Mainz im Dezember 2001



Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 2002



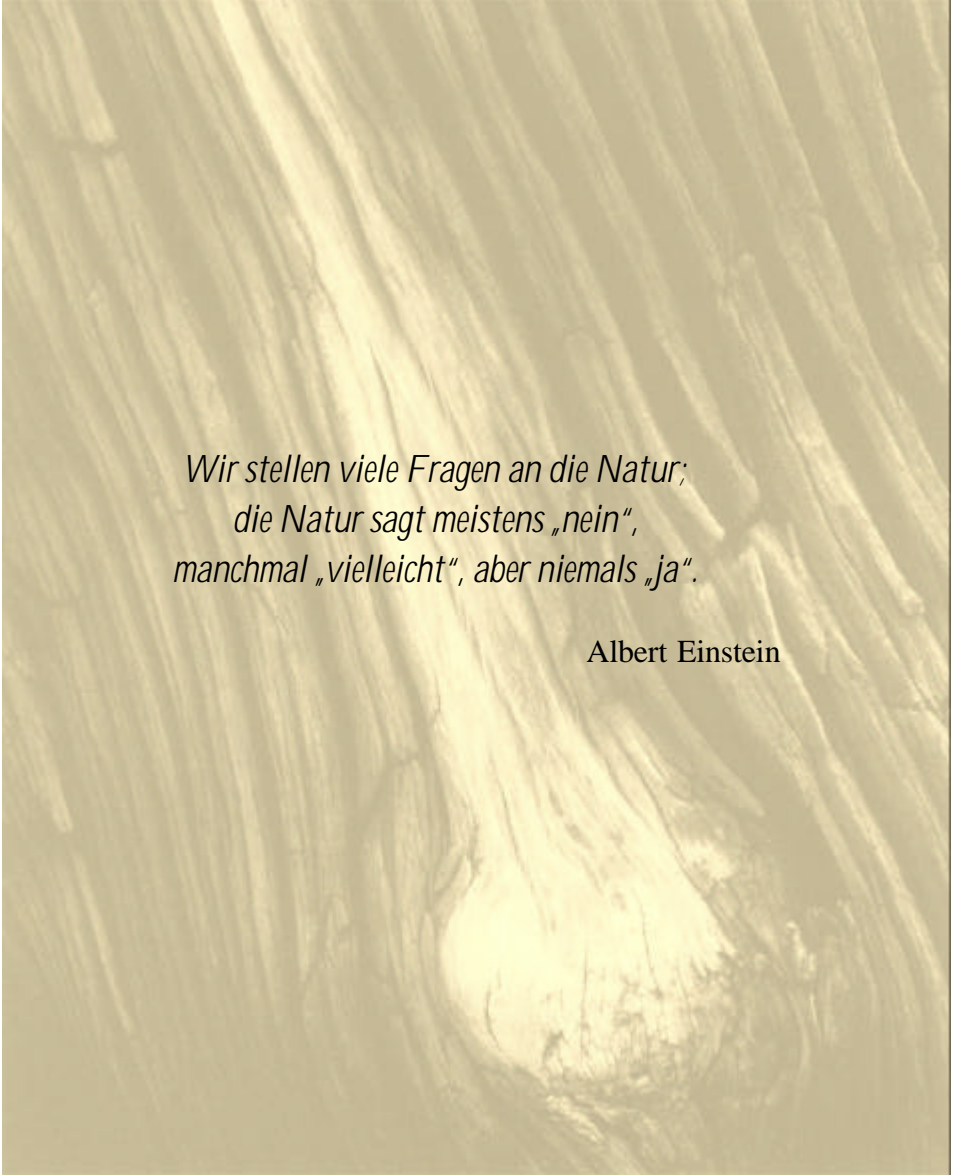
Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit  
von Januar 1998 bis Dezember 2001  
am Institut für Organische Chemie  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz  
unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Horst Kunz angefertigt.



Meiner Familie







*Wir stellen viele Fragen an die Natur;  
die Natur sagt meistens „nein“,  
manchmal „vielleicht“, aber niemals „ja“.*

Albert Einstein



---

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Stickstoffheterocyclen in Naturstoffen	1
1.2 Asymmetrische Synthese	4
1.3 Auxiliare in asymmetrischen Synthesen	5
1.4 Verwendung von Kohlenhydraten als chirale Auxiliare	7
1.5 Zielsetzung	9
<b>Allgemeiner Teil</b>	
<b>2 Reaktionen an Glycosyliminen</b>	<b>11</b>
2.1 Synthese der Auxiliare	11
2.2 Synthese der Glycosylimine	12
2.3 Synthese von Dehydropiperidinonen durch die Tandem-Mannich-Michael-Reaktion	13
2.3.1 Umsetzungen von <i>N</i> -Glycosyliminen mit 1-Methoxy-3-trimethylsiloxy-butadien	14
2.3.2 Mechanismus und Stereochemie der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion	15
<b>3 Darstellung des Alkaloids Pumiliotoxin C und analoger Verbindungen</b>	<b>17</b>
3.1 Decahydrochinolin-Alkaloide	17
3.2 Synthese des (-)-4a- <i>epi</i> -Pumiliotoxin C (12a)	19
3.2.1 Konjugierte Addition von Organo-Kupfer-Verbindungen	22
3.2.1.1 Mechanismus der Cuprat-Addition	23
3.2.1.2 Möglichkeiten der Cuprat-Aktivierung	25
3.2.1.3 Cuprat-Reaktionen und Stereochemie bei der Pumiliotoxin C-Synthese	27
3.2.1.4 Stereochemischer Verlauf der Protonierung des Silylenolethers	30
3.2.2 Oxidation zum Aldehyd (66)	32
3.2.3 Intramolekulare Cyclisierung zum Bicyclus	32
3.2.4 Reduktion der Carbonylfunktion	33
3.2.4.1 Austausch der Schutzgruppe und Reduktion der Carbonylfunktion	34
3.3 Synthese des (+)-4- <i>epi</i> -Pumiliotoxin C	36
3.3.1 Synthesestrategie	36
3.3.2 Synthese des (+)-4a- <i>epi</i> -Pumiliotoxin C (12b)	37

3.4	Synthese der 5- und 7-Ring-Analoga des Pumiliotoxin C	40
3.4.1	Synthese der 5-Ring-analogen Verbindungen (76) und (78)	41
3.4.2	Synthese der 7-Ring-analogen Verbindung (77) und (79)	43
3.4.2.1	Hydroborierung und Oxidation der Doppelbindung	44
3.4.2.2	Oxidation zum Aldehyd (96) mit Tetra- <i>n</i> -butyl-ammonium-perruthenat	47
3.4.3	Vergleich der Protonierung der Enolate verschiedener Ringgrößen	48
	<b>4 Synthese von 6,6`-disubstituierten Dehydropiperidinonen</b>	<b>51</b>
4.1	Spiroverbindungen	51
4.1.1	Azaspiro-Alkaloide	52
4.1.2	Histrionicotoxine	53
4.2	Synthesestrategie	56
4.3	Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit Ketonen	57
4.3.1	Variation der Reaktionsbedingungen der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion	59
4.4	Reaktive Diene	61
4.5	Nebenprodukte bei der Synthese von 6,6`-disubstituierten-Dehydropiperidinonen	63
4.5.1	Addukt aus Galactosylamin (17) und Danishefsky-Dien (26)	63
4.5.2	Das Nebenprodukt <i>N</i> -Galactosyl-6-(2`-oxo-propyl)-2,3-dehydropiperidin-4-on	64
4.5.2.1	Überlegungen zur Bildung des Nebenproduktes (118)	66
	<b>5 Chirale Diene</b>	<b>69</b>
5.1	Allgemeines über chirale Diene	69
5.2	Versuche zur Synthese von 1- <i>N</i> -Glycosylamino-3-siloxy-butadienen	70
	<b>6 In den Seitenketten funktionalisierte Dehydropiperidinone</b>	<b>73</b>
6.1	Piperidin-Alkaloide	73
6.1.1	Die Alkaloide Pelletierin und Pinidinol	74
6.2	Synthesestrategie	75
6.3	Versuche zur Synthese des Pinidinols	75
6.3.1	Reduktion der Ketofunktion in der Seitenkette	75
6.3.1.1	Mechanismus und Stereochemie der Reduktion mit L-Selectride	76
6.3.2	Einführung der Hydroxylschutzgruppe	77
6.3.3	Esterbildung durch die Mitsunobu-Reaktion	79
6.3.3.1	Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion	79
6.3.4	Alternative Versuche zur Einführung der Methylgruppe	80

---

6.3.4.1	Methylierung des Enamins mit Trimethylaluminium	81
6.3.4.2	Versuche zur Umsetzung des ungeschützten Enaminons mit Organocupraten	81
<b>7 Zusammenfassung</b>		<b>83</b>
<b>8 Experimenteller Teil</b>		<b>91</b>
8.1	Allgemeines und Messgeräte	91
8.2	Arbeitsvorschriften	93
8.2.1	Darstellung der Ausgangsverbindungen	93
8.2.1.1	Darstellung der Auxiliare	93
8.2.1.2	Darstellung der Diene (26) und (112) und des Aldehyds 5-Hexenal	94
8.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der <i>N</i> -Glycosylimine	96
8.2.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der <i>N</i> -Glycosyldehydropiperidinone	96
8.2.4	Versuche zu Kapitel 3.2 (Synthese des 4a- <i>epi</i> -Pumiliotoxin C-hydrochlorids (70))	97
8.2.4.1	Versuche zu den Epimerisierungsexperimenten der Verbindungen (30a) und (30b)	104
8.2.5	Versuche zu Kapitel 3.3	107
8.2.6	Versuche zu Kapitel 3.4.1	112
8.2.7	Versuche zu Kapitel 3.4.2	117
8.2.8	Versuche zu Kapitel 3.4.3	120
8.2.9	Versuche zu Kapitel 4.3	122
8.2.10	Versuche zu Kapitel 4.4	124
8.2.11	Versuche zu Kapitel 4.5	124
8.2.12	Versuche zu Kapitel 5.2	125
8.2.13	Versuche zu Kapitel 6.3	126
<b>9 Literaturverzeichnis</b>		<b>131</b>
<b>10 Spektrenanhang und Kristallstrukturdaten</b>		<b>135</b>
10.1	<sup>1</sup> H- und <sup>13</sup> C-NMR-Spektren	135
10.2	Kristalldaten von Verbindung (70)	174
10.3	Kristalldaten von Verbindung (74)	177
10.4	Kristalldaten von Verbindung (118)	182
10.5	Kristalldaten von Verbindung (146)	187



---

**Verwendete Abkürzungen**

Abb.	Abbildung
absol.	absolut
Ac	Acetyl-
Ar	Aryl-
Ausb.	Ausbeute
ber.	berechnet
Bn	Benzyl-
Bz	Benzoyl-
c	Konzentration
C	Celcius
COSY	Correlated Spectroscopy
$\delta$	chemische Verschiebung
d	Dublett, Tag
DC	Dünnschichtchromatogramm
dd	doppeltes Dublett
ddd	Dublett doppelter Dubletts
DEPT	Distortionsless Enhancement by Polarization Transfer
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	doppeltes Triplet
DV	Diastereomerenverhältnis
e.e.	Enantiomerenüberschuss
EE	Ethylacetat
ESI-MS	Elektrospray-Massenspektrometrie
FD-MS	Fied-Desorption-Massenspektrometrie
Gal	Galactose
GASPE	Gated-Spinecho
gef.	gefunden
gem	geminal
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie
HTX	Histrionicotoxine

i. Vak.	im Vakuum
J	Kopplungskonstante
K	Kelvin
konz.	konzentriert
$\lambda$	Wellenlänge
Lit.	Literatur, Literaturwert
Lsg.	Lösung
M	Molarität; Molekülmasse
$[M]^+$	Molekül-Ion
m	Multiplett
Me	Methyl-
MeCN	Acetonitril
MS	Molekularsieb
N	Normalität
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
NMR	magnetische Kernresonanz
PE	Petrolether
Ph	Phenyl-
Piv	Pivaloyl-
ppm	parts per million
Pr, Prop	Propyl-
p-TsOH	para-Toluolsulfonsäure
PTX	Pumiliotoxine
RAMP	( <i>R</i> )- <i>N</i> -Amino- <i>O</i> -methyl-prolinol
$R_f$	Retentionsfaktor
RP	Reversed Phase
$R_T$	Retentionszeit
s	Singulett
SAMP	( <i>S</i> )- <i>N</i> -Amino- <i>O</i> -methyl-prolinol
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
SG	Schutzgruppe
v	Wellenzahl
g	Gramm
ml	Milliliter



---

KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
PHTX	Perhydrohistrionicotoxin
DEAD	Diethylazodicarboxylat
TBAP	Tetra- <i>n</i> -butyl-ammonium-perruthenat
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propyl-ammonium-perruthenat
LDA	Lithiumdiisopropylamid
ADDP	1,1'-(Azodicarbonyl)-dipiperidin
UV	Ultraviolett
Fa.	Firma
ELS	Verdampfungs-Lichtstreuendetektor
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	tert.-Butyldimethylsilyl
TBDMSCl	tert.-Butyldimethylsilylchlorid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
vic	vicinal
z.B.	zum Beispiel



## 1 Einleitung

### 1.1 Stickstoffheterocyclen in Naturstoffen

In der Natur werden sowohl von Pflanzen als auch von Tieren Substanzen produziert, die zum Teil eine enorme Toxizität aufweisen. Diese sogenannten biogenen Gifte sind meist Produkte des Sekundärstoffwechsels, d.h. sie sind nicht direkt am Bau- und Energiestoffwechsel beteiligt und können von unterschiedlicher chemischer Struktur sein<sup>1</sup>. Man findet Toxine mit peptidischer Struktur (z.B. in Schlangen- und Bienengiften; Neurotoxine) und andere mit steroidalem Gerüst (z.B. herzkaktive Glycoside aus dem roten Fingerhut *Digitalis purpurea*), die zu den Isoprenoiden gezählt werden. Ein Beispiel für aromatische Toxine sind die Aflatoxine aus dem Pilz *Aspergillus flavus* (Abb. 1-1). Des Weiteren gibt es die große Gruppe der Alkaloide, die hauptsächlich pflanzlichen Ursprungs sind.

Die biogenen Gifte sind in der pharmakologischen Forschung von großem Interesse, da sie oft als Modelle bzw. als Leitstruktur für die Entwicklung neuer Wirkstoffe dienen.

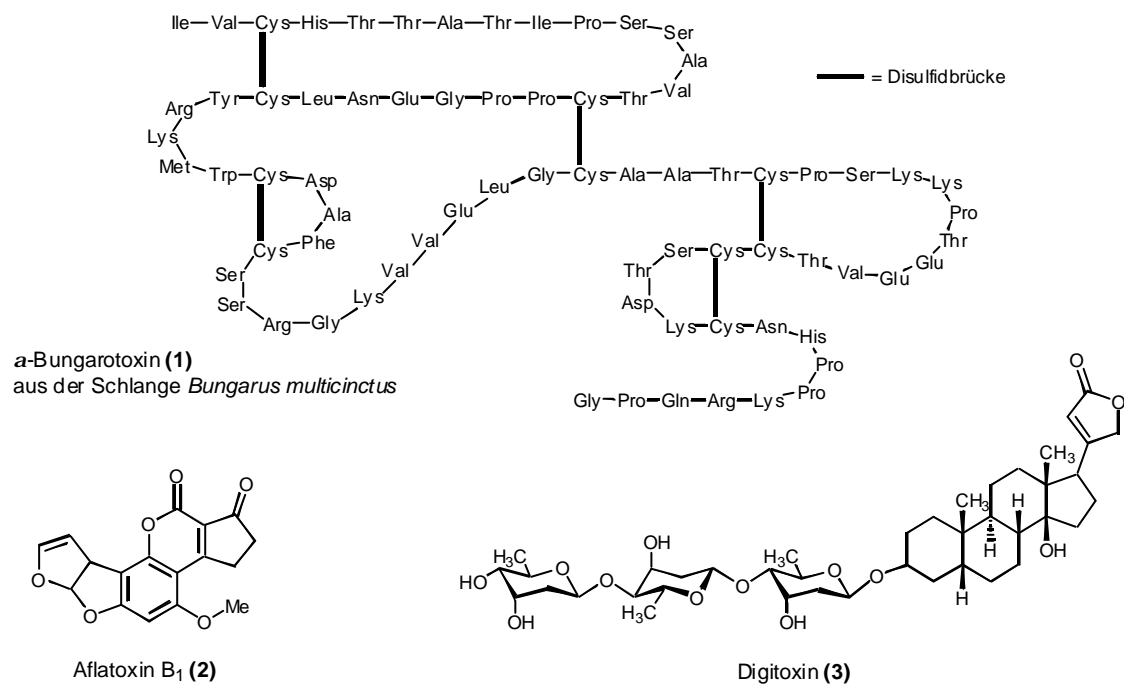


Abb. 1-1: Biogene Toxine

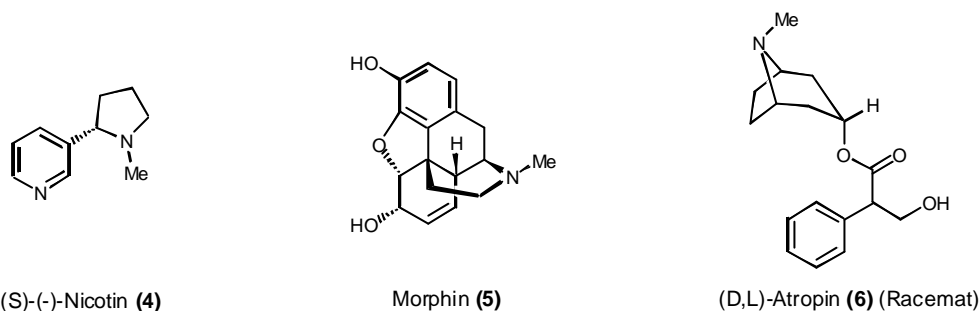
Biogene Gifte werden in Toxine primärer und sekundärer Art unterteilt. Ermöglicht ein Organismus durch seinen eigenen Stoffwechsel die Synthese der Toxine, sind sie primär. Werden Toxine bzw. deren Vorstufen aus anderen Organismen aufgenommen,

<sup>1</sup> P.Nuhn, *Naturstoffchemie*, 2. Auflage, S.Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1990.

so sind sie sekundär. Umweltrelevante Gifte wie z.B. Schwermetalle, Herbizide und Pestizide, die durch Anreicherung im Gewebe in die Nahrungskette gelangen, sind ebenfalls zu den sekundären Toxinen zu zählen.

Eine weitere Unterteilung gibt es bei den Tiergiften: Bei einer Einwirkung z.B. durch Bisse oder Stiche spricht man von aktiven Giften. Passive Gifte dienen dagegen zum Schutz vor Fraß und reichern sich in bestimmten Körperteilen bzw. Organen an.

Die große Gruppe der Alkaloide beinhaltet eine Vielzahl strukturell unterschiedlicher Verbindungen, die eine Stickstofffunktionalität enthalten. Einige bekannte Vertreter dieser Substanzklasse sind in *Abb. 1-2* dargestellt. Ursprünglich wurde der Begriff Alkaloid von Meissner 1819 geprägt und galt für Substanzen, die ein „alkali-ähnliches“ Verhalten zeigten<sup>2</sup>. Eine neuere Definition für Alkaloide gibt Pelletier 1983: „Ein Alkaloid ist eine cyclische Verbindung, die Stickstoff in einer negativen Oxidationszahl enthält und nur eine begrenzte Verteilung in Organismen aufweist“. Diese Definition beinhaltet keineswegs nur basisch reagierende Stickstoffverbindungen wie Amine, sondern auch eine Vielzahl weiterer Stickstoffverbindungen, wie z.B. quartäre Amine, Amide und N-Oxide.



*Abb. 1-2: Bekannte Alkaloide*

Alkaloide sind nicht nur, wie man anfangs dachte, im Pflanzenreich, sondern auch im Tierreich vertreten. Verbindungen mit heterocyclischem Stickstoff findet man bei Salamandern (Samandarin (7), *Abb. 1-3*), in den Hautsekreten von Fröschen der Gattungen *Dendrobates* und *Phylllobates* (Pumiliotoxine siehe *Abb. 1-4*, Batrachotoxin (8)), Kröten (Indolalkylamine), bestimmten Fischarten (Tetrodotoxin (9)) und in Tausendfüßlern (Chinazolidinderivate)<sup>3</sup>.

<sup>2</sup> I.W.Southon, J.Buckingham, *Dictionary of Alkaloids*, Chapman and Hall, London, New York, 1989

<sup>3</sup> J.W.Daly, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 9-13.

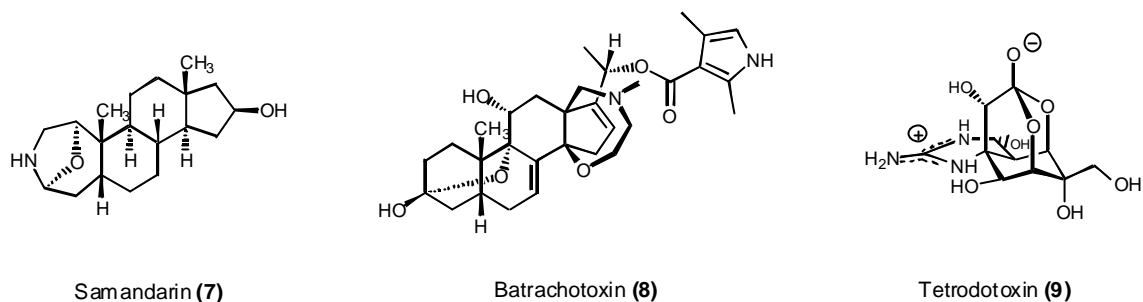


Abb. 1-3: Ausgewählte tierische Alkaloide

Aufgrund der strukturellen Vielfalt der Alkaloide kann man sie nach unterschiedlichen Prinzipien unterteilen<sup>4</sup>: In der Biologie bevorzugt man die Einteilung nach der Herkunft, da sich der Name des Toxins meist von der lateinischen Bezeichnung der Gattung ableitet, in der die Substanz gefunden wird (z.B. Nicotin (4) von *Nicotiana tabacum*). In der Toxikologie und Pharmakologie wird mitunter die Klassifizierung nach der Wirkung bevorzugt. Für die Organische Chemie ist die Einteilung nach der Struktur aufgrund synthetischer Betrachtungen sinnvoll.

Unter den tierischen Alkaloidproduzenten sind vor allem die mittel- und südamerikanischen Pfeilgiftfrösche hervorzuheben. Diese Frösche besitzen auf dem Rücken Hautdrüsen, die ein Sekret absondern, das eine Mischung von über hundert zum Teil hochtoxischer Alkaloide enthält<sup>5</sup>. Bereits die Indianer Kolumbiens nutzten diesen sehr komplexen Giftcocktail sehr früh zur Jagd<sup>6</sup>. Sie bestrichen die Spitzen ihrer Jagdpfeile mit diesen Hautextrakten.

Ein Großteil dieser Alkaloide aus den Hautsekreten der Frösche weist einen Piperidinring in einem bicyclischen System auf, wobei die beiden Ringe des Bicyclus auf unterschiedliche Weise miteinander verbunden sein können (Abb. 1-4). Zu dieser Gruppe von Alkaloiden gehören die Pumiliotoxine (PTX) und Histrionicotoxine (HTX), die bei den Froscharten *Dendrobates pumilio* und *Dendrobates histrionicus* gefunden wurden.

<sup>4</sup> J.Falbe, M.Regitz, *Römpp, Lexikon der Chemie*, 9. Auflage, Stuttgart, New York, Thieme Verlag, **1989**.

<sup>5</sup> T.Tokuyama, T.Tsujita, A.Shimada, H.M.Garraffo, T.F.Spande, J.W.Daly, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 5401 und darin zitierte Literatur.

<sup>6</sup> J.W.Daly, C.W.Myers, J.E.Warnick, E.X.Albuquerque, *Science*, **1980**, 208, 1383-1385.

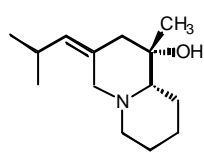
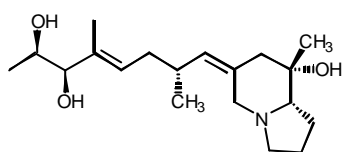
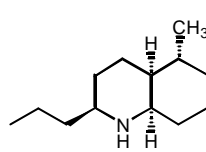
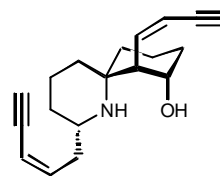
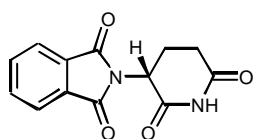
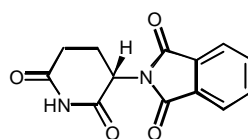
Homopumiliotoxin 223G (**10**)Pumiliotoxin B (**11**)Pumiliotoxin C (**12**)Histronicotoxin (**13**)

Abb. 1-4: Spezielle Pfeilgiftfrosch-Alkaloide

Die Toxine der Pfeilgiftfrösche blockieren meistens die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase in der Zellmembran (bevorzugt am Herzmuskel) und beeinflussen so die Reizfortleitung in Nerven- und Muskelzellen<sup>7</sup>.

## 1.2 Asymmetrische Synthese

Moleküle mit einem Asymmetriezentrum sind optisch aktiv und können in zwei unterschiedlichen Formen vorliegen. Solche Substanzen verhalten sich wie Bild und Spiegelbild und können nicht ohne Lösen und neues Verknüpfen einer Bindung ineinander überführt werden. In einer symmetrischen Umgebung zeigen diese sogenannten Enantiomere ein chemisch und physikalisch identisches Verhalten. Befinden sie sich in einer asymmetrischen Umgebung, z.B. an der Bindestelle eines Rezeptors oder Enzyms, so können sich ihre Eigenschaften beträchtlich unterscheiden. Das wohl bekannteste Beispiel für unerwünschte Wirkungen eines Enantiomers ist das Ende der 60er Jahre als Contergan<sup>®</sup> bekanntgewordene Thalidomid (**14**).

(R)-(+)-Thalidomid (**14a**)(S)-(-)-Thalidomid (**14b**)Abb. 1-5: Enantiomerenpaar Thalidomid (**14**)

Davon besitzt das (R)-konfigurierte Thalidomid (**14a**) die gewünschte schlaffördernde Wirkung, wohingegen das (S)-Thalidomid (**14b**) in einem bestimmten Stadium der Schwangerschaft stark fruchtschädigend wirkt.

<sup>7</sup> J.Flier, M.W.Edwards, J.W.Daly, C.W.Myers, *Science*, **1980**, 208, 503-505; G.Habermehl, H.Andres, *Naturwissenschaften*, **1975**, 62, 345; J.E.Warnick, P.J.Jessup, L.E.Overman, M.E.Eldefrawi, Y.Nimit, J.W.Daly, E.X.Albuquerque, *Mol. Pharmacol.*, **1982**, 22, 567; J.W.Daly, Y.Nishizawa, W.L.Padgett, T.Tokuyama, P.J.McCloskey, L.Waykole, G.A.Schultz, R.S.Aronstam, *Neurochem. Res.*, **1991**, 16, 1207.

Naturstoffe und somit auch die Toxine besitzen meistens ein oder mehrere stereogene Zentren. Dies lässt, in Verbindung mit den damit verbundenen unterschiedlichen Eigenschaften, die Notwendigkeit erkennen, wie wichtig die asymmetrische Synthese für die Wirkstoffentwicklung ist.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, eine asymmetrische Synthese durchzuführen. Allen Methoden ist jedoch gemein, dass die Energiegleichheit der enantiotopen Übergangszustände während der Reaktion aufgehoben werden muss. Die isoenergetischen enantiotopen Übergangszustände werden in Anwesenheit einer chiralen Gruppe diastereotop.

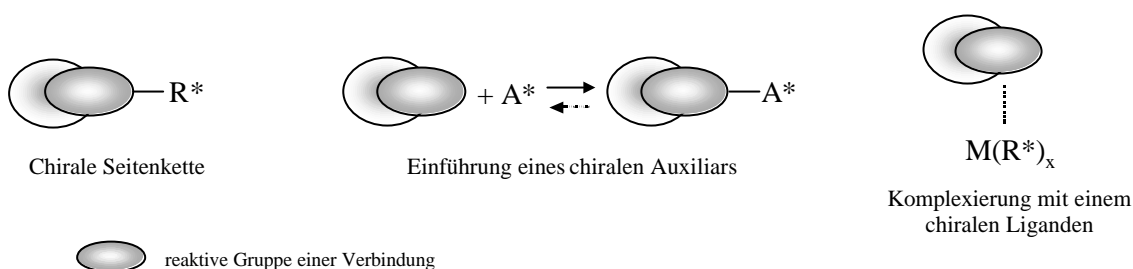


Abb. 1-6: Möglichkeiten der stereochemischen Reaktionsführung

Hierzu kann man die Eigenchiralität eines Moleküls zur Bildung neuer Chiralitätszentren nutzen oder gegebene Stereozentren umfunktionalisieren („ex-chiral-pool-Synthese“)<sup>8</sup>. Eine weitere Möglichkeit ist die Einführung einer chiralen Hilfsverbindung (Auxiliar) durch eine kovalente Bindung oder Komplexierung, die nach erfolgter Reaktion wieder aufgehoben werden kann. Besonders elegant sind enzymatische Reaktionen (z.B. mit Proteasen und Esterasen) und die Synthese mit chiralen Katalysatoren, wie z.B. die Hydrierung mit Rhodium-Katalysatoren, die enantiomerenreine Liganden enthalten<sup>9</sup>, da sie nur in geringen Mengen der Reaktion zugesetzt werden müssen.

### 1.3 Auxiliare in asymmetrischen Synthesen

Auxiliare, die in der organischen Synthese Verwendung finden, sollten idealerweise folgenden Ansprüchen genügen:

Das Auxiliare soll leicht in das Substrat einführbar sein und sich danach unter milden Bedingungen abspalten lassen. Unter den gegebenen Reaktionsbedingungen darf

<sup>8</sup> S.Hanessian, *Total Synthesis of Naturel Produkts, the Chiron Approach*, **1983**, Pergamon Press, New York; G.Brinkmann, R.Götz, S.Marmsen, J.Holenz, R.Walter, *Liebigs Ann.*, **1996**, 2045; S.Laschat, *Liebigs Ann./Recueil 1*, **1997**; D.Tramer, S.Porth, T.Opatz, J.W.Bats, G.Giester, J.Mulzer, *Synthesis*, **1998**, 653.

<sup>9</sup> L.Horner, H.Siegel, H.Bühle, *Angew. Chem.*, **1968**, 80, 792; B.Bosnich, M.D.Fryzuk, *Top. Stereochem.*, **1981**, 12, 119; W.S.Knowles, *Acc. Chem. Res.*, **1983**, 16, 106.

keine Racemisierung eintreten. Die Auxiliare sollten idealerweise regenerierbar sein, da sie in der Regel aus Naturstoffen dargestellt werden und teuer sind. Um die Stereodifferenzierung zu erhöhen, muss es sinnvoll sein, wenn das Molekül funktionelle Gruppen enthält, die an Metallionenzentren koordinieren können.

Schöne Beispiele für kovalent an das Substrat gebundene Auxiliare sind die von D. Enders eingeführten Hydrazine SAMP (**15a**) ((*S*)-*N*-Amino-*O*-methyl-prolinol) und RAMP (**15b**)<sup>10</sup>.

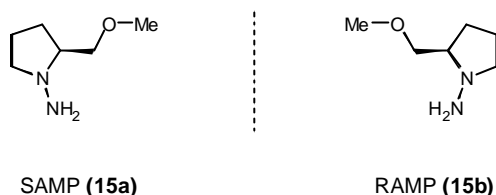
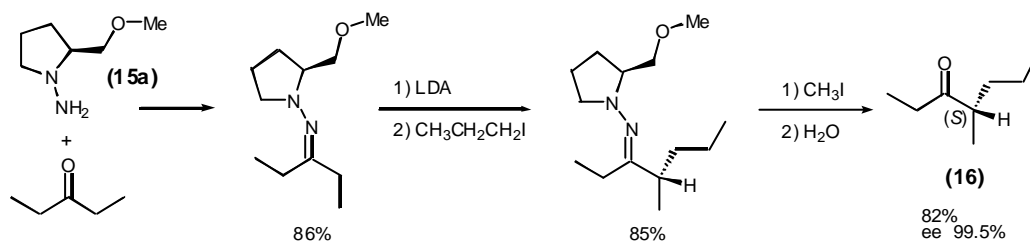


Abb. 1-7: Chirale Auxiliare SAMP (**15a**) und RAMP (**15b**)

Mit den in beiden enantiomeren Formen erhältlichen Prolinderivaten lassen sich Ketone in *a*-Stellung stereoselektiv alkylieren. Die Endprodukte fallen oft mit einem enantiomeren Überschuss (ee) von über 99% an, wie das angeführte Beispiel (Schema 1-1) der Synthese des Alarm-Pheromons (**16**) der Blattschneiderameisen (*Atta texana*) zeigt.



Schema 1-1: Synthese des Alarm-Pheromons (**16**) nach D. Enders<sup>10</sup>

Die hohe Stereoselektivität dieser Reaktion lässt sich auf die Koordination des Lithiumions (nach der Deprotonierung) im Enhydrazin an den Sauerstoff der Methoxygruppe und den Stickstoff der Hydrazongruppe zurückführen. Dadurch werden die Rotationen des Moleküls so stark eingeschränkt, dass eine bestimmte Konformation begünstigt ist, so dass aus dieser Stellung heraus die Alkylierung von der sterisch weniger abgeschirmten Seite erfolgt.

<sup>10</sup> D.Enders, H.Eichenauer, U.Bas, H.Schubert, K.A.M.Kremer, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1345; D.Enders, U.Jegelka, B.Dücker, *Angew. Chem.*, **1993**, *105*, 423.



## 1.4 Verwendung von Kohlenhydraten als chirale Auxiliare

In den letzten Jahren nahm die Bedeutung von Kohlenhydraten in der organischen Synthese stetig zu. Anfangs beschränkte sich der Einsatz auf die Verwendung als „Chirone“ zur Synthese von Naturstoffen<sup>8</sup>, indem man durch Umfunktionalisierung die vorgegebene Stereochemie ausnutzte, um die gewünschten Produkte enantiomeren- bzw. diastereomerenrein darzustellen. Trotz der hohen stereochemischen Informationsdichte fanden Kohlenhydrate wegen ihrer Polyfunktionalität lange Zeit keine Verwendung als Auxiliare in der organischen Synthese. Mittlerweile konnte ihre Leistungsfähigkeit in verschiedenen asymmetrischen Synthesen gezeigt werden<sup>11</sup>, dazu zählen Aldol-<sup>12</sup>, Hydrierungs-<sup>13</sup>, Carbonyladdition-<sup>14</sup>, Michael-<sup>15</sup>, Diels-Alder-<sup>16</sup>, Hetero-Diels-Alder-<sup>17</sup> und Umlagerungs-Reaktionen<sup>18</sup>.

Insbesondere perpivaloiierte *N*-Glycoside der *D*-Galactose (**17**) und der dazu pseudoenantiomeren *D*-Arabinose (**18**) (siehe hierzu auch **Kapitel 2.1** und **3.3.1**) erwiesen sich als sehr nützlich bei der Synthese von chiralen stickstoffhaltigen Verbindungen, beispielweise bei asymmetrischen Strecker-<sup>19</sup> und Ugi-Reaktionen<sup>20</sup> oder der Synthese von Homoallylaminen (**22**)<sup>21</sup> und *b*-Aminosäureestern (**23**)<sup>22</sup>.

<sup>11</sup> H.Kunz, K.Rück, *Angew.Chem.*, **1993**, *105*, 355; P.G.Hultin, M.A.Earl, M.Sudarshan, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14823; H.Kunz, M.Weymann, M.Follmann, K.Oertel, M.Schultz-Kukula, A.Hofmeister, *Polish J. Chem.*, **1999**, *73*, 15; H.Kunz, *Pure Appl. Chem.*, **1995**, *67*, 1627; H.Tietgen, M.Schultz-Kukula, H.Kunz, *Modern Amination Methods* (A.Ricci, Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, 103-128.

<sup>12</sup> H.Kunz, J.Mohr, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1315; T.P.Loh, U.L.Chua, J.J.Vittal, M.G.Wong, *Chem. Commun.*, **1998**, *8*, 861; S.Pinheiro, S.F.Pedraza, M.A.Peralta, *J. Carbohydr. Chem.*, **1998**, *17*, 901.

<sup>13</sup> K.Yonohare, T.Hashizume, K.Ohe, S.Hemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, *71*, 1967; L.Shamia, *Indian J. Chem. Sect. B. Org. Chem. Ind. Med. Chem.*, **1997**, *36*, 796; H.C.Brown, W.S.Park, B.T.Cho, P.V.Ramachandran, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5402.

<sup>14</sup> D.Felix, J.Szymoniah, C.Moise, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 16097; J.Chika, H.Takei, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 605; B.T.Cho, Y.S.Chun, *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, *9*, 1489.

<sup>15</sup> P.Arecas, M.V.Gil, F.J.Higes, E.Roman, J.A.Serrano, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8557; P.Bako, K.Vizvardi, Z.Bajor, L.Toke, *Chem. Commun.*, **1998**, *11*, 1193.

<sup>16</sup> M.L.G.Ferreira, S.Pinheiro, C.C.Perrone, P.R.R.Costa, V.F.Ferreira, *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, *9*, 2671-2680; S.Jarosz, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1997**, *24*, 2579; M.R.Banks, J.I.G.Cadogan, I.Gosney, S.Gaur, P.K.G.Hodgson, *Tetrahedron Asymm.*, **1994**, *5*, 2447, 2458.

<sup>17</sup> L.F.Tietze, G.Kettschau, *Hetero Diels-Alder reactions in organic chemistry, Top. Curr. Chem.*, **1997**, *189*, 1-120; A.Defoin, H.Sarazin, J.Streith, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 13769.

<sup>18</sup> S.Deloisy, H.Kunz, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 791.

<sup>19</sup> H.Kunz, W.Sager, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 595; H.Kunz, W.Sager, D.Schanzenbach, M.Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649; H.Kunz, W.Sager, W.Pfrengele, M.Decker, *DE-A 3 624 367 A1*, **1986**: *Cem. Abstr.* **1988**, *111*, 39830.

<sup>20</sup> H.Kunz, W.Pfrengele, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651; H.Kunz, W.Pfrengele, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5487; H.Kunz, W.Pfrengele, K.Rück, W.Sager, *Synthesis*, **1991**, 1039.

<sup>21</sup> S.Laschat, H.Kunz, *Synlett*, **1990**, 51; S.Laschat, H.Kunz, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5883.

<sup>22</sup> H.Kunz, D.Schanzenbach, *Angew.Chem.*, **1989**, *101*, 1042.

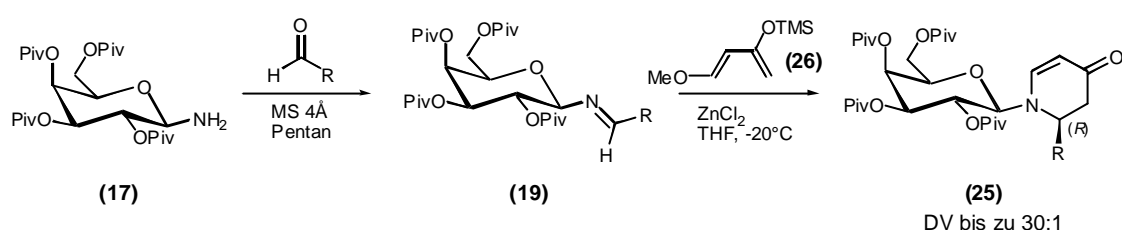


Die Anbindung des Substrats an das Auxiliar erfolgt über die anomere Aminogruppe des Kohlenhydrats. Nach den unterschiedlichen Reaktionen kann das Auxiliar später unter sauren Bedingungen abgespalten und für weitere Reaktionen regeneriert werden.

Aus *Schema 1-2* ist zu erkennen, welche Vielzahl an Stickstoffverbindungen mit Hilfe der Glycosylamine als Auxiliare stereoselektiv zugänglich sind.

### 1.5 Zielsetzung

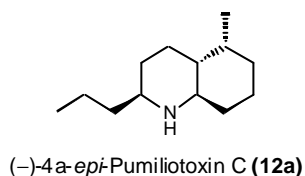
Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist die asymmetrische Synthese von Dehydropiperidinonen via Tandem-Mannich-Michael-Reaktion.



*Schema 1-3: Allgemeines Reaktionsschema der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion*

Die stereoselektive Addition des Danishefsky-Diens an Glycosylimine liefert die *N*-glycosylierten Dehydropiperidinone in guten Ausbeuten und Diastereomerenverhältnissen. Die ursprünglich von S. Danishefsky entwickelte Methode<sup>25</sup> wurde mit Glycosyliminen<sup>20</sup> zu einem stereoselektiven Verfahren entwickelt (*Schema 1-3*) und um weitere Nachfolgereaktionen ergänzt<sup>26</sup>. Auf der Basis der Dehydropiperidinone konnten dadurch verschiedene Alkaloide synthetisiert werden<sup>11</sup>.

In der vorliegenden Arbeit sollte die von M. Weymann begonnene Synthese des (-)-4*a*-*epi*-Pumiliotoxin C (*Abb. 1-9*) vollendet und die stereoselektive Protonierung der bicyclischen Zwischenverbindungen (27) und (29) (*Schema 1-4*) sowie die der analogen 5-Ring- bzw. 7-Ring-Verbindungen untersucht werden.

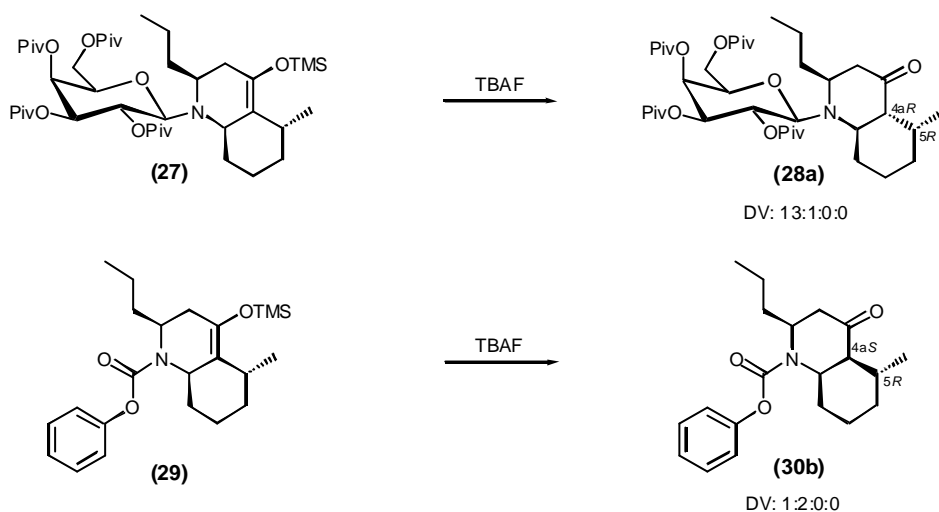


*Abb. 1-9: (-)-4a-epi-Pumiliotoxin C (12a)*

<sup>25</sup> S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7807.

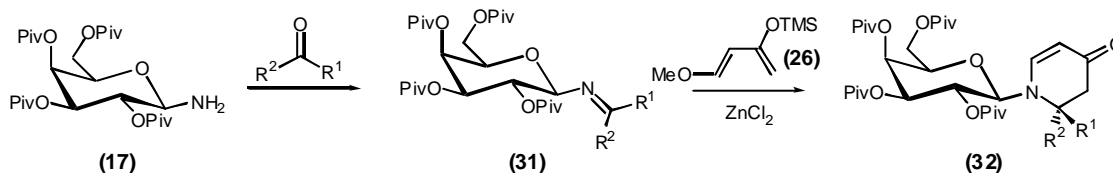
<sup>26</sup> M. Weymann, Dissertation Universität Mainz, **1996**.

Die Protonierung des Enolates der Verbindungen **(27)** und **(29)** war bereits in der Diplomarbeit untersucht worden<sup>27,28</sup>.



Schema 1-4: Protonierung von Enolaten

Ein weiteres Ziel der Arbeit war es, eine geeignete Methode zu finden, nach der die Umsetzung von Ketonen stereoselektiv in der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion gelingt, um zu 6,6'-disubstituierten Dehydropiperidinonen **(32)** zu gelangen (siehe *Schema 1-5*).



Schema 1-5: Synthese von 6,6'-Dehydropiperidinonen

Diese Reaktion könnte zur Synthese von Alkaloiden Verwendung finden, z.B. des Histrionicotoxins **(13)**, das als Spiroverbindung eine spezielle Art von 6,6'-Dehydropiperidinonen darstellt (siehe **Kapitel 4**).

<sup>27</sup> M.Schultz-Kukula, Diplomarbeit Universität Mainz, **1997**.

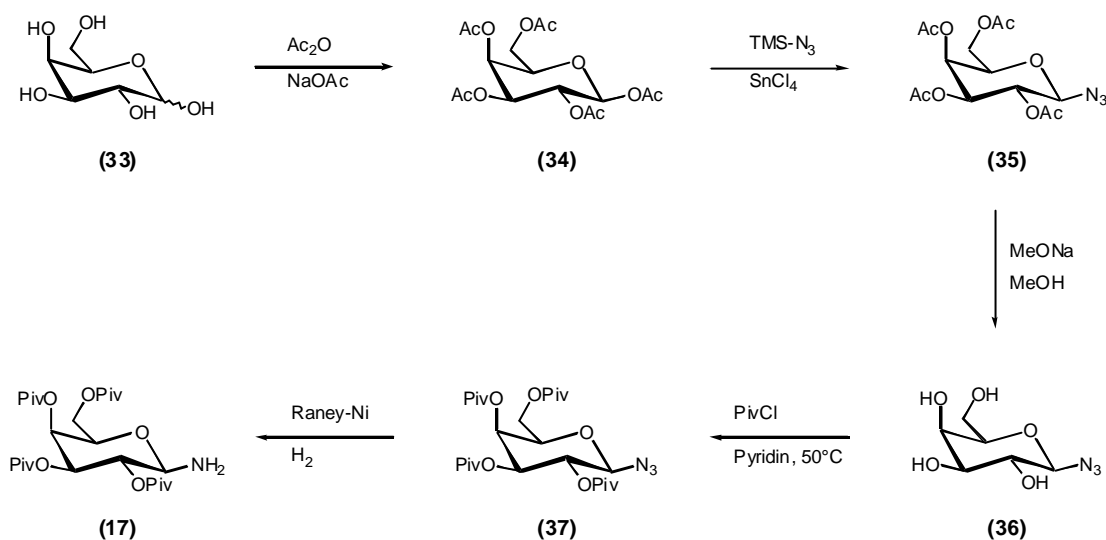
<sup>28</sup> M.Weymann, M.Schultz-Kukula, H.Kunz, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7835; M.Weymann, M.Schultz-Kukula, S.Knauer, H.Kunz, *Monatshefte Chemie*, in Druck.

## Allgemeiner Teil

### 2 Reaktionen an Glycosylaminen

#### 2.1 Synthese der Auxiliare

Das bei asymmetrischen Reaktionen am häufigsten verwendete Auxiliar auf Kohlenhydratbasis ist das von der *D*-Galactose (**33**) abstammende 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactosylamin (**17**). Es kann aus der Ausgangsverbindung leicht und in nur wenigen Stufen dargestellt werden. Hinzu kommen die guten kristallinen Eigenschaften der End- und Zwischenprodukte, wodurch die Reinigung wesentlich vereinfacht wird. Die Synthese des Auxiliars geht auf M. Decker, W. Sager und W. Pfrengle zurück<sup>29</sup>.



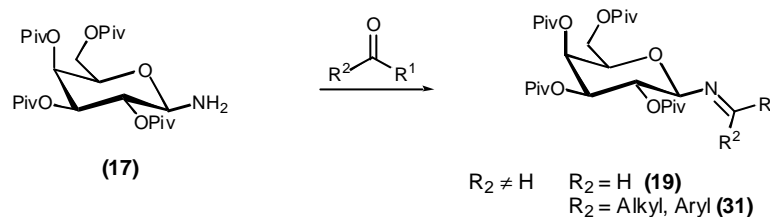
Schema 2-1: Synthese 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactosylamin

Das perpivaloiierte Galactosylamin (**17**) wird nach *Schema 2-1* in einer Gesamtausbeute von ca. 30-35 % als reines *b*-Anomer erhalten.

Da die Galactose in der Natur nur in der *D*-Form vorliegt, ist die Synthese des zu Verbindung (**33**) enantiomeren Auxiliars zu kostspielig (siehe hierzu auch **Kapitel 3.3.1**.) Es ist jedoch möglich ein Kohlenhydrat aus der *D*-Reihe zu finden, das dem entsprechende Enantiomer ähnelt.

<sup>29</sup> W.Pfrengle, *Dissertation Universität Mainz*, 1988.





Schema 2-3: Synthese der Glycosylimine

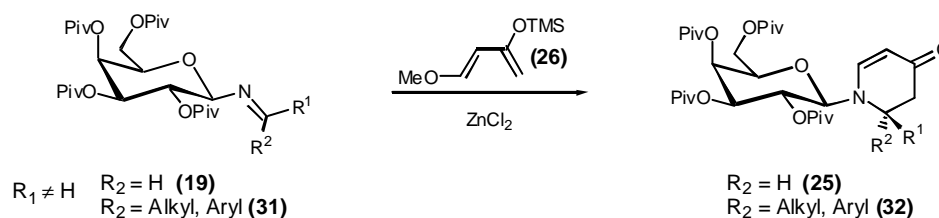
Eine Charakterisierung der Imine war nicht möglich, da die gebildeten Aldimine (19) und besonders die Ketimine (31) sehr empfindlich gegenüber Feuchtigkeits- und Säurespuren reagieren. Bei Versuchen zur DC-Kontrolle (auch auf mit Triethylamin behandelten DC-Platten) konnten nur die Ausgangsprodukte identifiziert werden. Mit Hilfe der IR-Spektroskopie konnte das Vorliegen der Imin-Funktion durch die Bande bei  $\nu=1640\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$  neben der Carbonyl-Bande ( $\nu=1715\text{-}1725\text{ cm}^{-1}$ ) gezeigt werden. Aldehyde und Ketone wurden im 1.1-1.2-fachen molaren Überschuss bei der Iminbildungsreaktion eingesetzt.

Die Struktur der Imine (19) und (31) wurde anhand der Folgeprodukte der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion belegt.

Für die elektronenreicheren und damit reaktionsträgeren Ketone (im Vergleich zu den Aldehyden) wurden die Reaktionsbedingungen der Iminbildung etwas modifiziert. Die Lösungsmittelmenge wurde soweit wie möglich verringert, um die Konzentrationen der Komponenten zu erhöhen. Zusätzlich wurde die Reaktionszeit von 1-2 Tagen auf 3-5 Tage erhöht.

### 2.3 Synthese von Dehydropiperidinonen durch die Tandem-Mannich-Michael-Reaktion

Durch die Tandem-Mannich-Michael-Reaktion (Schema 2-4) wird auf eine sehr einfache Art und Weise ein sechsgliedriger Stickstoffheterocyclus aufgebaut<sup>25</sup>, der ein wichtiges Strukturelement der Alkaloide darstellt.



Schema 2-4: Tandem-Mannich-Michael-Reaktion

Aufgrund der geringen Reaktivität der Iminbindung gegenüber normalen Dienen via Aza-Diels-Alder-Reaktion<sup>31</sup> sind für die Reaktion elektronenarme Imine<sup>32</sup> oder sehr elektronenreiche Diene nötig. Um die Elektronendichte und somit auch die Reaktivität der Dienverbindung zu erhöhen, verwendet man mono- und dialkylsubstituierte Diene<sup>33</sup> und Silyloxydiene (Abb. 2-3)<sup>34</sup>.

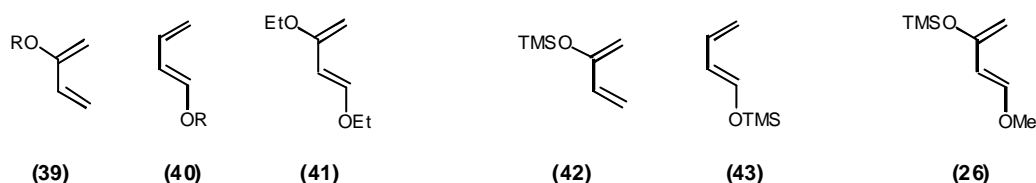


Abb. 2-3: Elektronenreiche Diene

Einen Fortschritt in der Cycloadditionschemie brachte die Einführung des 1-Methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadienes (**26**) durch S. Danishefsky<sup>25</sup>. Das sehr reaktive und elektronenreiche Danishefsky-Dien(**26**) reagiert mit einer Vielzahl von Dienophilen und Heterodienophilen<sup>35</sup> und ist deshalb zu einem vielseitig einsetzbaren Reagenz in der präparativen organischen Chemie geworden.

### 2.3.1 Umsetzungen von *N*-Glycosyliminen mit 1-Methoxy-3-trimethylsilyloxy-butadien

In Anlehnung an die beschriebene Vorgehensweise<sup>24</sup> wurden die in **Kapitel 2.2** beschriebenen Glycosylimine (**19**) und (**31**) unter Lewisäure-Katalyse mit dem Danishefsky-Dien(**26**) umgesetzt (siehe *Schema 2-4*).

Formal ähnelt die Reaktion einer Aza-Diels-Alder-Reaktion. Sie ist aber tatsächlich ein zweistufiger Prozess im Sinne einer Domino-Reaktion<sup>24</sup>. Korrekterweise wäre die Bezeichnung der Reaktion nicht Tandem-Mannich-Michael-Reaktion (tandem = gleichzeitig, zusammen) sondern Domino-Mannich-Michael-Reaktion. Da sich der Name Tandem-Mannich-Michael-Reaktion fälschlicherweise in der Literatur etabliert hat, wird dieser auch beibehalten.

Die Ausbeuten und die Diastereoselektivitäten dieser Umsetzungen sind bei Aldiminen (**19**) hoch. Für die eingesetzten Ketimine (**31**) wird meistens keine Umsetzung

<sup>31</sup> M.Petrzilka, J.I.Grayson, *Synthesis*, **1981**, 753; D.L.Boger, *Chem. Rev.*, **1986**, 86, 781.; D.L.Boger, S.M.Weinreb, *Hetero Diel-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1987**; F.Fringuelli, A.Taticchi, *Diens in the Diels-Alder Reaktion*, Wiley, New York, **1990**.

<sup>32</sup> S.M.Weinreb, J.I.Levin, *Heterocycles*, **1979**, 12, 949; S.M.Weinreb, R.R.Staib, *Tetrahedron*, **1982**, 38, 3087.

<sup>33</sup> W.Flaig, *Liebigs Ann. Chem.*, **1950**, 568, 1; S.M.McElvain, L.R.Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 2657.

<sup>34</sup> C.Girard, P.Amice, J.P.Barnier, J.M.Conia, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 3329; M.E.Jung, C.A.McCombs, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2935.

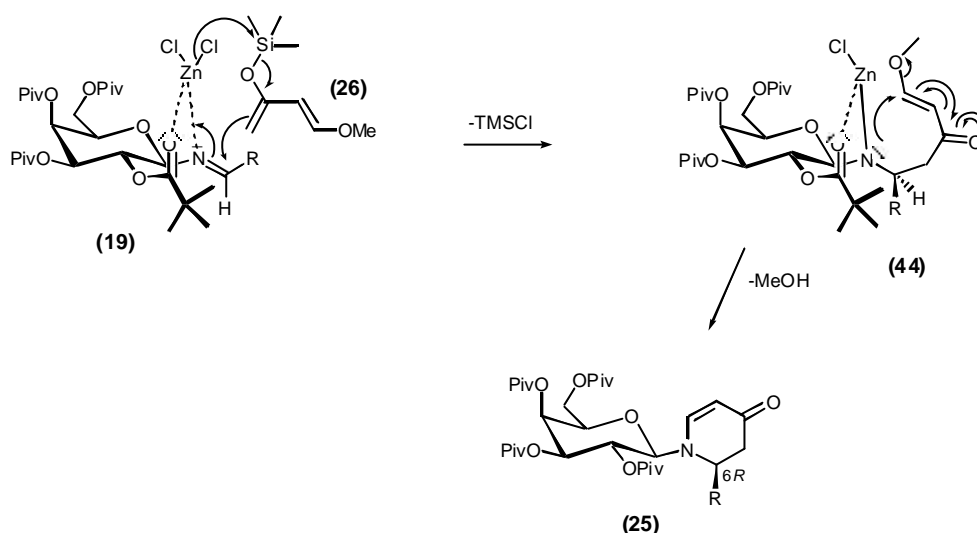
<sup>35</sup> S.Danishefsky, *Acc. Chem. Soc.*, **1981**, 14, 400; S.Danishefsky, M.W.DeNinno, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 15; S.Danishefsky, *Chemtracts: Org.Chem.*, **1989**, 2, 273.



beobachtet. Nur bei Iminen von Cyclohexanon(**110a**) und dem 3-Methylcyclohexanon(**110k**) werden geringe Ausbeuten erzielt (siehe hierzu **Kapitel 4**). Die entsprechenden Reaktionen werden bei den Synthesen in den nachfolgenden Kapiteln behandelt.

### 2.3.2 Mechanismus und Stereochemie der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion

Der erste Schritt der Reaktionsfolge besteht in einer Mannich-Reaktion des Silyldienolethers (**26**) mit dem Imin. Die eingesetzte Lewisäure übt bei dieser Reaktion mehrere Funktionen aus: In erster Linie koordiniert das  $\text{ZnCl}_2$  an den Stickstoff des Imins und erhöht damit die Elektrophilie des Imins (siehe *Schema 2-5*). Weiter steigert es die latente Nucleophilie der Silylenoletherstruktur durch Übertragung eines Chloridliganden.



*Schema 2-5: Mechanismus und Stereochemie der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion*

Die Lewisäure muss wegen der Koordination zum Stickstoff und Sauerstoff in stöchiometrischen Mengen zugegeben werden. Der Beweis des zweistufigen Charakters der Reaktion wird dadurch erbracht, dass bei der Aufarbeitung mit Ammoniumchlorid-Lösung in vielen Fällen die Mannich-Base (**44**) als Zwischenprodukt isoliert werden kann<sup>24</sup>. Im zweiten Schritt wird durch säureinduzierte Michael-Addition das cyclische Enaminon (**25**) gebildet. Die isolierbaren offenkettigen Mannich-Basen (**44**) cyclisieren ebenfalls unter Säureeinwirkung.

Der entscheidende Schritt für die Stereochemie dieser Reaktion ist die Mannich-Addition. Die stereochemische Differenzierung erfolgt durch die Kohlenhydratmatrix und die komplexierende Lewisäure. Das Zinkchlorid koordiniert an den Stickstoff des *E*-konfigurierten Imins<sup>36</sup> und an den Carbonylsauerstoff der Pivaloylgruppe in 2-Position,

<sup>36</sup> H.Kunz, W.Sager, D.Schanzenbach, M.Decker, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 649.

wodurch die Position und Beweglichkeit des Restes R und der Pivaloylgruppe im Raum fixiert werden (*Schema 2-5*).

Der Angriff des Silyldienolethers (**26**) erfolgt von der sterisch weniger anspruchsvollen *Si*-Seite, da der *Re*-Seitenangriff durch die fixierte Pivaloylgruppe in 2-Position abgeschirmt ist<sup>37</sup>. Dieser postulierte Übergangszustand basiert auf der durch Röntgenstrukturanalysen aufgeklärten Konfiguration des Zwischenproduktes der Pumiliotoxin C-Synthese (**28a**)<sup>26</sup> und des Coniinvorläufers (**45**)<sup>37</sup>, sowie auf der Tatsache, dass die Imine in der *E*-Konfiguration vorliegen<sup>36</sup>.

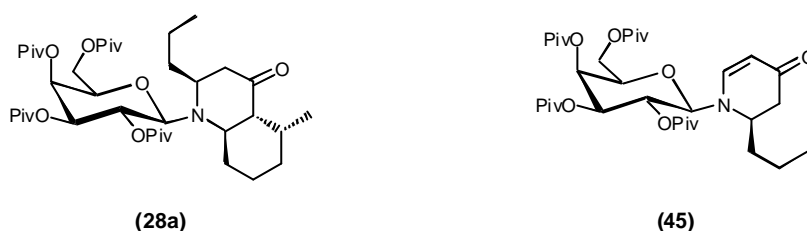


Abb. 2-4: Struktur der Verbindungen (**28a**) und (**45**)

Für die Arabinose-Derivate (**46**) kann analog ein diastereotoper Übergangszustand formuliert werden (*Abb. 2-5*).

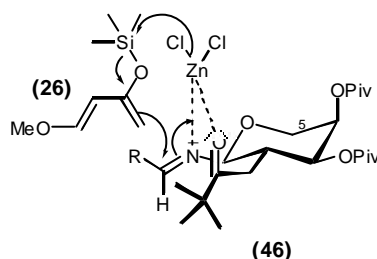


Abb. 2-5: Übergangszustand für das Arabinosylimin (**46**) in der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion

Bei der Reaktion mit den Arabinosyliminen (**46**) werden die (*6S*)-Didehydropiperidinone in hohen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erhalten. Die Diastereoselektivitäten sind im Vergleich zu den Galactose-Derivaten meist etwas geringer, was auf das Fehlen des Substituenten in Position C-5 des Kohlenhydratrings zurückzuführen ist (vergleiche **Kapitel 3.3.2**).

<sup>37</sup> M.Weymann, W.Pfrenge, D.Schollmeyer, H.Kunz, *Synthesis*, **1997**, 1151.

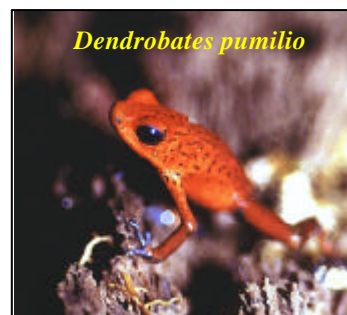
### 3 Darstellung des Alkaloids Pumiliotoxin C und analoger Verbindungen

#### 3.1 Decahydrochinolin-Alkaloide

Aus den Sekreten der Hautdrüsen mittelamerikanischer Frösche der Gattung *Dendrobates* (aus der Familie *Dendrobatidae* allgemein<sup>3</sup>) wurden weit über hundert Alkaloide isoliert<sup>5</sup>. Sie sind aufgrund ihrer strukturellen



Vielfalt und ihrer biologischen Wirksamkeit von großem Interesse. Aus den Arten



*Dendrobates pumilio*, *Dendrobates histrionicus* und *Dendrobates auratus* wurden Verbindungen isoliert, die als Strukturmerkmal ein Decahydrochinolin-Ringsystem aufweisen<sup>38</sup>, das meist in 2- und 5-Position substituiert ist.

Man findet beide Verknüpfungsarten der Decahydrochinolin-Ringe. Beim Pumiliotoxin C (195A<sup>39</sup>) (**12**) liegt eine *cis*-Verknüpfung der Ringe vor und beim (+)-219A (**47**) wurde eine *trans*-Verknüpfung gefunden. Die Struktur des Pumiliotoxin C (**12**) konnte 1969 durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden<sup>40</sup>.

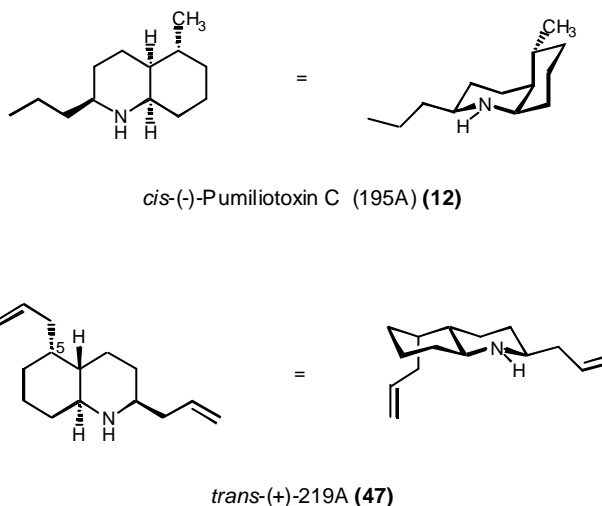


Abb. 3-1: Beispiele für Decahydrochinolinalkaloide

Das in Abb. 3-1 gezeigte Alkaloid (+)-219A (**47**) weist eine *trans*-Verknüpfung der Decahydrochinolinringe mit einem axialen Substituenten in Position C-5 auf.

<sup>38</sup> J.W.Daly, C.W.Meyers, *Science*, **1967**, 156, 970.

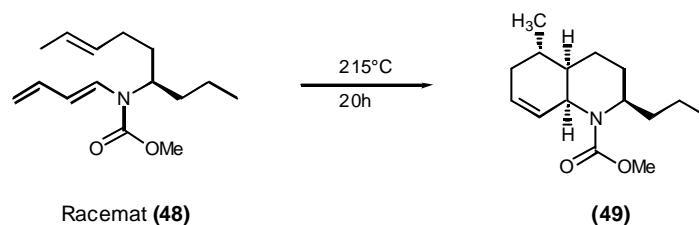
<sup>39</sup> Bezeichnungs-Code zur Unterscheidung der einzelnen Heterocyclen; J.W.Daly, G.B.Brown, M.Mensah-Dwumah, C.W.Myers, *Toxicon*, **1978**, 16, 163.

<sup>40</sup> J.W.Daly, T.Tokuyama, G.Habermehl, I.L.Karle, B.Witkop, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1969**, 729, 198.

Interessanterweise werden die *cis*-verknüpften Decahydrochinoline nicht von der Art *Dendrobates histrionicus* aufgebaut, sondern von Fröschen einer anderen Gattung. Die *trans*-verknüpften Strukturen werden nur von der Art *Dendrobates histrionicus* gebildet<sup>41</sup>.

Pumiliotoxin C (**12**) ist ein dem Coniin verwandtes Alkaloid und besitzt vier asymmetrische Zentren. Daraus ergibt sich eine Anzahl von  $2^4 = 16$  möglichen Isomeren, die 8 Enantiomerenpaaren entsprechen. Das natürliche *cis*-(-)-Pumiliotoxin C (**12**) weist die Konfigurationen 2*S*, 4*aS*, 5*R*, 8*aR* auf<sup>40</sup>.

Die erste Totalsynthese des racemischen Pumiliotoxin C (**12**) wurde von Oppolzer et. al. beschrieben<sup>42</sup>. Im Schlüsselschritt (*Schema 3-1*) werden in einer intramolekularen Diels-Alder Reaktion ausgehend von Verbindung (**48**) drei Stereozentren gleichzeitig aufgebaut, deren Stereochemie durch die Konfiguration des bereits im Molekül befindlichen Asymmetriezentrums bestimmt wird.



Schema 3-1: Pumiliotoxin C-Synthese von Oppolzer

Später gelang die enantioselective Synthese ausgehend von einer enantiomerenreinen Ausgangssubstanz in analoger Weise<sup>43</sup>. Zahlreiche Synthesen des Pumiliotoxin C (**12**) folgten<sup>44</sup>.

Der von Comins et. al. 1991 beschriebene Syntheseweg führt zum racemischen Pumiliotoxin C (**12**) ausgehend von 4-Methoxy-3-(triisopropyl)-pyridin<sup>45</sup>. Später gelang Comins ebenfalls eine enantioselective Synthese des (-)-Pumiliotoxin C (**12**) mit Hilfe des Auxiliars (-)-8-Phenylmenthol<sup>46</sup>.

In Anlehnung an die Arbeiten von Comins et. al. fand M. Weymann eine Syntheseroute mittels des Auxiliars 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-*b*-D-galactosylami (**17**), mit der ebenfalls ein enantioselectiver Zugang zu den Decahydrochinolinen möglich war. Bei dieser

<sup>41</sup> T.Tokuyama, N.Nishimori, I.L.Edwards, J.W.Daly, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3453; T.Tokuyama, N.Nishimori, I.L.Edwards, J.W.Daly, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 643.

<sup>42</sup> W.Oppolzer, W.Fröstl, *Helv. Chim. Acta.*, **1975**, 58, 593.

<sup>43</sup> W.Oppolzer, E.Flaskamp, *Helv. Chim. Acta.*, **1977**, 60, 204.

<sup>44</sup> M.Naruse, S.Aoyagi, C.Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9213; S.Murahashi, S.Sasao, S.Saito, T.Naota, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2521; S.Murahashi, S.Sasao, S.Saito, T.Naota, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 8805; A.G.Schultz, P.J.McCloskey, J.J.Court, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 6493; M.Bonin, J.Royer, D.S.Grierson, H.P.Husson, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1569; Review: J.D.Daly, H.M.Garaffo, T.F.Spande, *The Alkaloids* (Ed. G.A.Cordell), **1993**, 185-288, Academic Press, San Diego.

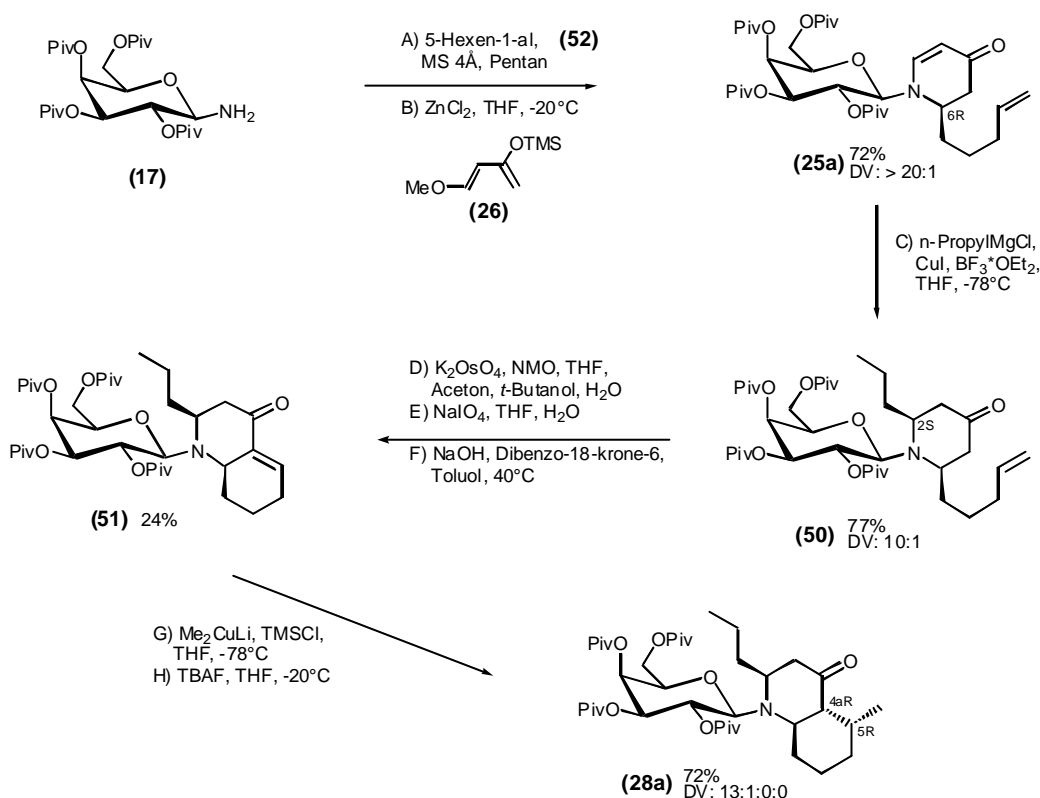
<sup>45</sup> D.L.Comins, A.Deghani, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5697; D.L.Comins, R.S.Al-wasar, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4098.

<sup>46</sup> D.L.Comins, A.Deghani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1839.

Synthese sind je nach Wahl der Schutzgruppe beide Verknüpfungsarten der Decahydrochinolinringe, also *trans*- und *cis*-Bicyclen, und abhängig von der Synthesestrategie zum Teil auch die enantiomeren Verbindungen zugänglich<sup>26,27,28</sup>. Im folgenden Kapitel wird ausführlicher auf diese Synthese eingegangen.

### 3.2 Synthese des (-)-4*a*-*epi*-Pumiliotoxin C (**12a**)

Die Synthese des Pumiliotoxin C (**12a**) (Schema 3-2) beginnt mit der Umsetzung des Galactosylamins (**17**) mit 5-Hexenal (**52**) zum entsprechenden Imin. Im darauffolgenden Schritt wird das erhaltene rohe Imin durch eine Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit dem Danishefky-Dien (**26**) in ein in 6-Stellung substituiertes 2,3-Dehydropiperidinon (**28a**) überführt, welches den ersten Teil des *N*-glycosylierten Bicyclus darstellt. Die Propylgruppe wird durch konjugierte 1,4-Addition mit Propylcuprat, das durch Bortrifluorid aktiviert ist, in das Enon (**28a**) eingeführt.



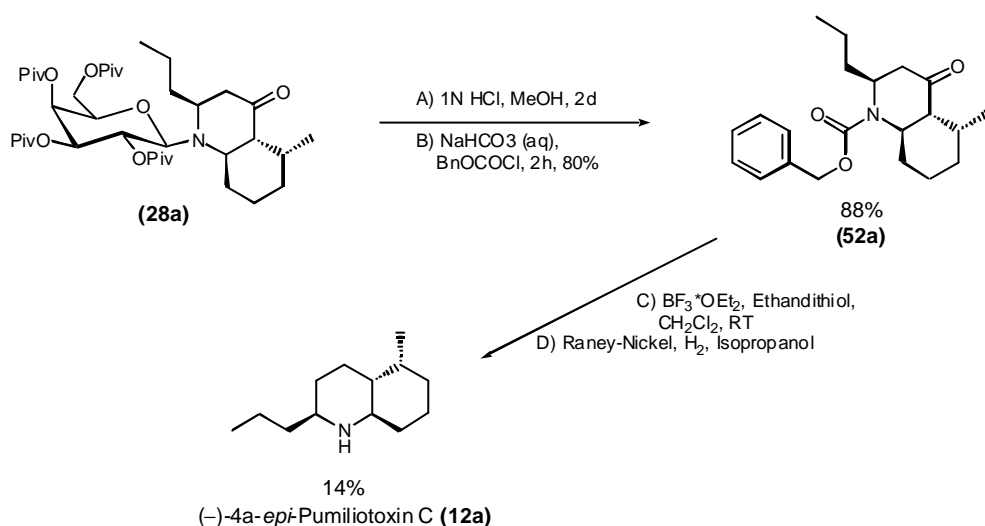
Schema 3-2: Übersicht 1, Synthese (-)-4*a*-*epi*-Pumiliotoxin C

Nach der *cis*-Hydroxylierung der endständigen Doppelbindung in Verbindung (**50**) mittels katalytischer Mengen von Osmiumtetroxid und *N*-Morholin-oxid (NMO) als Kooxidans und anschließender Glycolspaltung durch Natriumperiodat wird der so

zugängliche Aldehyd (**66**) in einer intramolekularen Aldolkondensation in das bicyclische Enon (**51**) überführt.

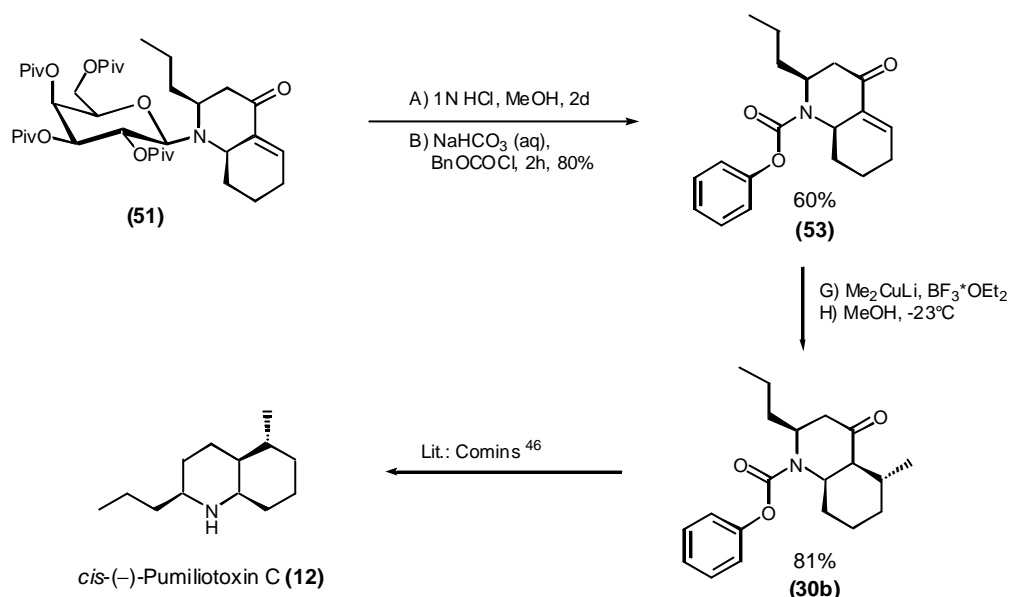
Die Methylierung des Enons (**51**) in Position 5 geschieht wiederum durch konjugierte 1,4-Addition, wobei das Gilman-Cuprat ( $\text{Me}_2\text{CuLi}$ ) in Kombination mit Trimethylsilylchlorid verwendet wird.

Zur Synthese des *trans*-Pumiliotoxin C (**12a**) wird auf der Stufe der Ketoverbindung (**28a**) das Kohlenhydratauxiliar mittels 1N Salzsäure in Methanol abgespalten und durch die Benzoxycarbonyl- bzw. die Phenoxycarbonyl-Schutzgruppe ersetzt (siehe **Kapitel 3.2.4**). Durch Thioketalisierung und anschließender Reduktion mit Raney-Nickel und Wasserstoff, bei der auch die Schutzgruppe entfernt wird, erhält man das (-)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (**12a**).

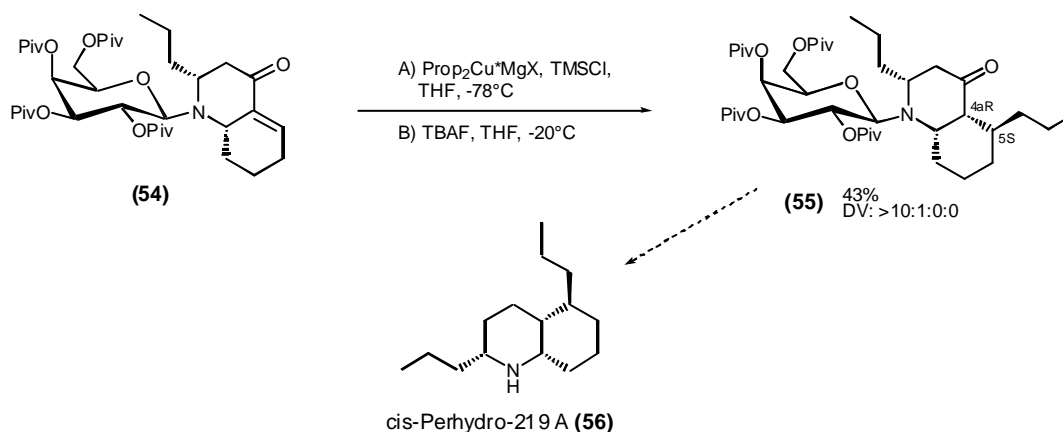


Schema 3-3: Übersicht 2, Synthese des (-)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (**12a**)

Die analoge *cis*-Verbindung, welche dem natürlichen (-)-Pumiliotoxin C (**12**) entspricht, wird erhalten, wenn bereits auf der Stufe des Enons (**51**) das Auxiliar durch die Phenoxycarbonyl-Schutzgruppe ersetzt wird, bevor durch Cuprat-Addition die Methylgruppe eingeführt wird.

Schema 3-4: Synthese des *cis*-(-)-Pumiliotoxin C (**12**)

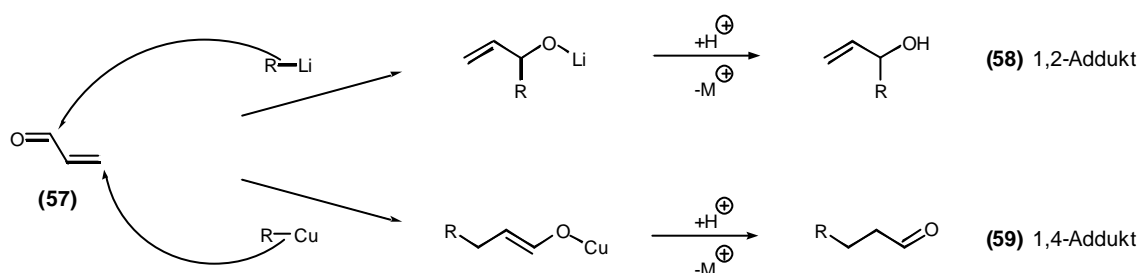
Wie man an diesem Beispiel erkennen kann, ist die Protonierung des Enolates bzw. des Enolethers abhängig von der Schutzgruppe an der Stickstofffunktion. Mit der achiralen Phenoxy-carbonylschutzgruppe wird aufgrund der im Molekül vorhandenen Stereochemie das wahrscheinlich stabilere *cis*-verknüpfte Decahydrochinolinon gebildet. Ist der sterisch anspruchsvolle und über den *exo*-anomeren Effekt räumlich fixierte (*Schema 3-2*) Galactosylrest an den Stickstoff gebunden, so kann der stereodifferenzierende Effekt des Oktahydrochinolin-Ringsystems überlagert werden, so dass im Falle des *N*-Glycosids (**28a**) die entgegengesetzte Konfiguration an C-4a des Bicyclus entsteht (siehe auch *Schema 1-4*). Zur Überprüfung des stereodirigierenden Einflusses des Kohlenhydrats bei der Protonierung des Enolats wurde von M. Weymann die folgende Verbindung (**55**) synthetisiert<sup>26,28</sup>.

Schema 3-5: Synthese von *cis*-Perhydro-219 A

Der Bicyclus des Enons (**54**), der zu Verbindung (**51**) enantiomer ist, wird unter gleichen Reaktionsbedingungen zum *cis*-Decahydrochinolin (**55**) protoniert. Ringsystem und Auxiliar führen separat betrachtet am Kohlenstoff C-4a zu der Konfiguration *R*. Eine detailliertere Beschreibung der Stereochemie der Protonierung findet sich in **Kapitel 3.2.1.4**.

### 3.2.1 Konjugierte Addition von Organo-Kupfer-Verbindungen

Organo-Kupfer-Verbindungen sind wichtige Reagenzien zur Einführung von Alkylresten in Moleküle<sup>47</sup>, die Enonstrukturen enthalten. Die Organo-Kupfer-Verbindungen zeigen aufgrund ihrer weichen Nucleophilie eine große Regioselektivität bei der Addition an *a,b*-ungesättigte Carbonylverbindungen (**57**) im Sinne einer Michael-Addition. Es werden in der Regel nur die 1,4-Addukte (**58**) erhalten. Hingegen liefern lithiumorganische Verbindungen meistens 1,2-Addukte (**59**), da die in ihrer Nucleophilie wesentlich härteren Lithiumverbindungen entsprechend dem Hart/Weich-Konzept von Pearson das ebenfalls härtere Kohlenstoffzentrum der Carbonylbindung angreifen.



Schema 3-6: 1,2- und 1,4-Addition von Metall-Organo-Verbindungen

Grignard-Verbindungen ( $RMgX$ ,  $X=Halogen$ ) nehmen in diesem Kontext eine Mittelstellung ein, da sie abhängig von den Reaktionsbedingungen sowohl 1,2- als auch 1,4-Additionsprodukte liefern<sup>48</sup>. In ihrer Nucleophilie liegen die Grignard-Verbindungen sowohl nach der Stellung des Magnesiums im Periodensystem als auch nach ihrem Additionsverhalten zwischen den weichen Organo-Kupfer- und den harten lithiumorganischen Verbindungen.

Das in *Schema 3-6* dargestellte Organo-Cuprat ( $R-Cu$ ) zeigt nicht die reelle Zusammensetzung der angreifenden Spezies. Es steht für verschiedenen Aggregate der Cupratreagenzien, die je nach den vorliegenden Bedingungen unterschiedliche Zusammensetzungen in der Reaktionslösung aufweisen können.

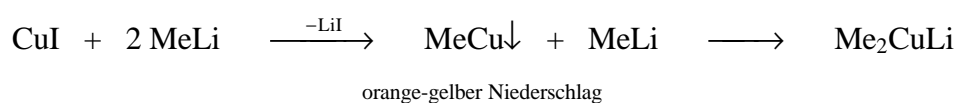
<sup>47</sup> H.Gillmann, R.G.Jones, L.A.Woods, *J. Org. Chem.*, **1952**, *17*, 1630.

<sup>48</sup> G.H.Posner, *Org. React.*, **1975**, *22*, 253.



Die Bildung der Cuprate erfolgt aus einem Cu(I)-Salz und einer Grignard- bzw. lithiumorganischen Verbindung bei tiefen Temperaturen (meist  $-78^{\circ}\text{C}$ ) in etherischer Lösung. Je nach stöchiometrischer Zusammensetzung wird zwischen „lower order“- und „higher order“-Cupraten unterschieden<sup>49</sup>. Zu den „lower order“-Cupraten zählen die Monoorganocuprate  $\text{RCu}$  und die Diorganocuprate vom Typ  $\text{R}_2\text{CuM}$ . Bei „higher order“-Cupraten ist das Kupfer (I) durch drei anionische Gruppen koordiniert ( $[\text{R}_3\text{Cu}]^{2-}$ ), wobei ein Rest meist eine Cyano-Gruppe ist. Der Vorteil dieser Cuprate liegt in ihrer besseren Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln<sup>50</sup>.

Der bekannteste Vertreter der Diorganocuprate ist das Gilman-Cuprat ( $\text{Me}_2\text{CuLi}$ ). Es bildet sich bei  $-20^{\circ}\text{C}$  aus Kupfer-(I)-jodid und zwei Äquivalenten Methyllithium.



Schema 3-7: Darstellung von Gilman-Cuprat  $\text{Me}_2\text{CuLi}$

Das Monoorganocuprat ( $\text{MeCu}$ ) fällt zwischenzeitlich als orange-gelber Niederschlag aus, der sich nach vollständiger Zugabe des Methyllithium zum gut löslichen und farblosen Diorganocuprat ( $\text{Me}_2\text{CuLi}$ ) umsetzt. Dieser beträchtliche Löslichkeitsunterschied in etherischer Lösung macht den wesentlichen Vorteil der Diorganocuprate gegenüber den Monoorganocupraten aus.

Analysen haben ergeben, dass in älteren Veröffentlichungen nicht die Spezies  $\text{R}_2\text{CuLi}$  eingesetzt wurde, sondern  $\text{R}_2\text{CuLi}\cdot\text{LiX}$  ( $\text{X} = \text{Halogen}$ ) zur Verwendung kam. Es konnte gezeigt werden, dass es sich in beiden Fällen um zwei verschiedene Kupfer-Spezies handelt<sup>50</sup>, wobei nicht bekannt ist, ob sie sich in ihrer Reaktivität unterscheiden.

Weil die genaue Struktur der einzelnen Cuprate in Lösung sehr stark von den jeweiligen Bedingungen abhängt, gibt man statt der Struktur der Cuprat-Verbindungen die genauen Bildungsbedingungen an.

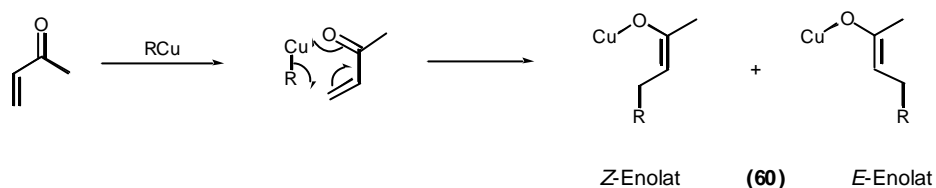
### 3.2.1.1 Mechanismus der Cuprat-Addition

Der Mechanismus der konjugierten Addition von Organokupfer-Verbindungen an **a,b**-ungesättigte Carbonylverbindungen ist noch nicht vollständig geklärt. Es gibt jedoch Hypothesen, um den Mechanismus der Cuprat-Addition zu erklären.

Ein sechsgliedriger Übergangszustand, wie in *Schema 3-8* dargestellt, kann heute als überholt angesehen werden, da durch ihn nicht die Bildung eines *E/Z*-Gemisches (**60**) von Enolaten erklärt werden kann<sup>50</sup>.

<sup>49</sup> B.H.Lipshutz, *Organometallics in Synthesis - A Manual*, (ed. M.Schlosser) **1994**, J.Wiley&Sons.

<sup>50</sup> E.Nakamura, S.Mori, *Angew. Chem.*, **2000**, *112*, 3902.

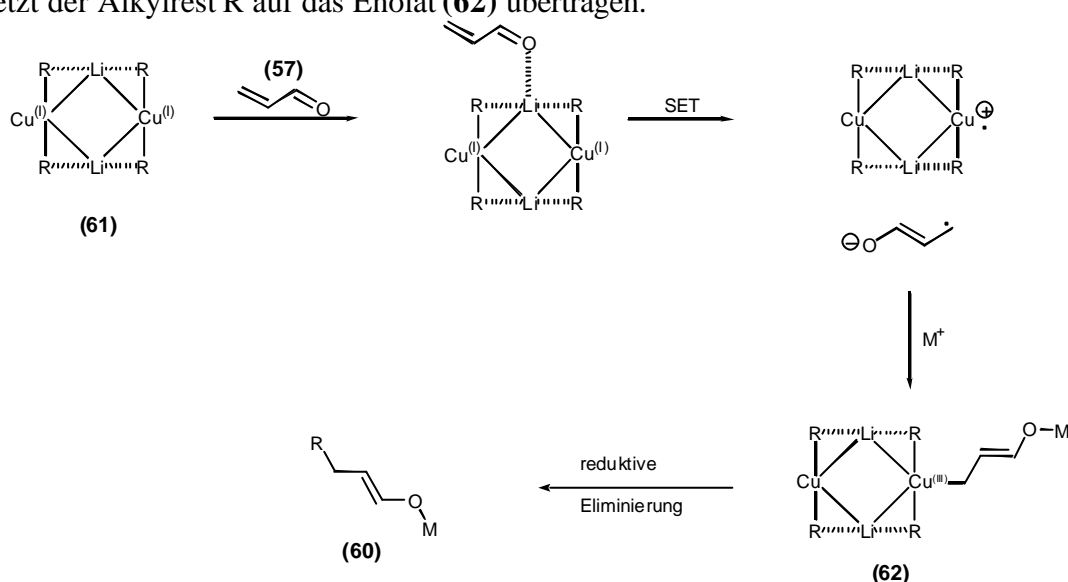


Schema 3-8: Sechsgliedriger Übergangszustand bei der Cuprat-Addition

Weitere in der Literatur diskutierte Möglichkeiten sehen einmal einen polaren Additionsmechanismus<sup>51</sup>, im anderen Fall einen Einelektronentransfer<sup>52,53</sup> (SET) vor.

In den siebziger Jahren wurde von House et. al. zum ersten Mal der SET-Mechanismus vorgestellt<sup>53</sup>.

Das Substrat (**57**) lagert sich zunächst an den Metallcluster (**61**) an, worauf ein Einelektronentransfer auf das Enon (**57**) stattfindet. Durch reduktive Eliminierung wird zuletzt der Alkylrest R auf das Enolat (**62**) übertragen.



Schema 3-9: SET-Mechanismus von House et. al.<sup>50</sup>

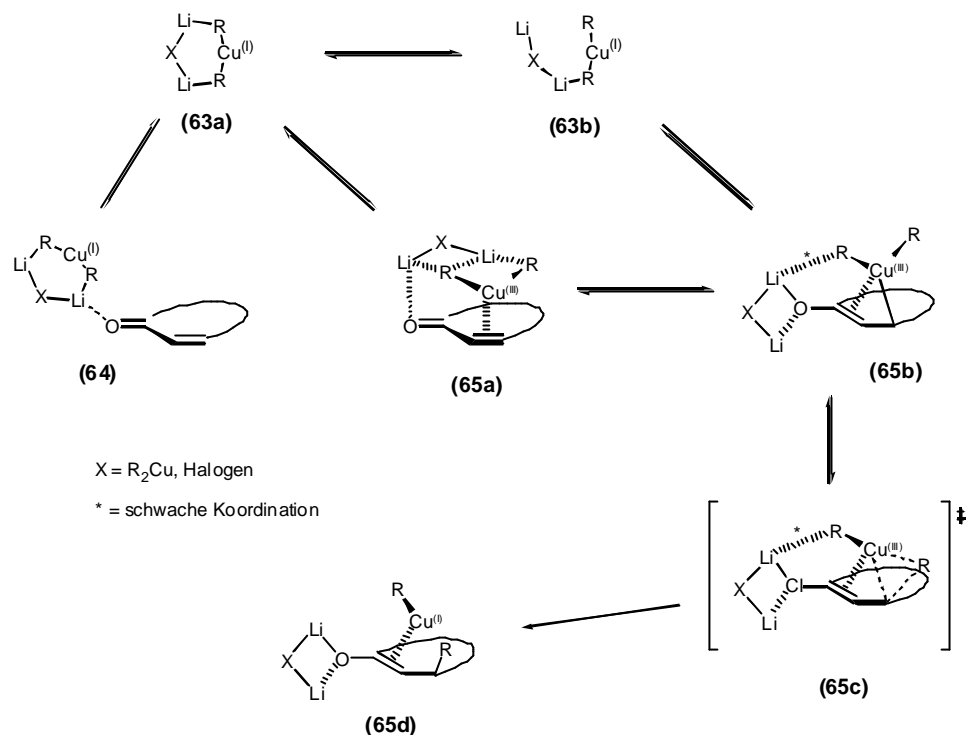
Das Auftreten einer Kupfer-(III)-Spezies (**63**) gilt als gesichert. Es spricht jedoch gegen diesen Mechanismus, dass mittels ESR- und CIPNP-Untersuchungen keine radikalischen Intermediate nachgewiesen werden konnten.

In der neueren Literatur wird der sogenannte „trap and bite“-Mechanismus favorisiert<sup>50</sup>.

<sup>51</sup> C.R.Johnsen, G.A.Dutra, *J. Am. Soc.*, **1973**, 95, 7777.

<sup>52</sup> J.F.Normant, *J.Organomet. Chem. Lib.*, **1976**, 1, 219.

<sup>53</sup> H.O.Hause, *Acc. Chem. Res.*, **1976**, 9, 59.



Schema 3-10: „trap and bite“-Mechanismus der Cuprat-Addition

Nach diesem Mechanismus kann der Komplex **(65b)** entweder direkt aus einem offenen Cluster **(63b)** (Schema 3-10) oder über den Komplex **(65a)** aus dem geschlossenen Cluster **(63a)** mit dem Enon entstehen. Der Cluster selbst ist nach einer theoretischen Analyse<sup>54</sup> flexibel und kann sich der Konformation des Ringsystems anpassen. Entscheidend für die Selektivität ist, ob der eingeführte Rest beim Übergang quasi-axial oder quasi-äquatorial angeordnet ist.

Während des Reaktionsverlaufs ist eine axiale Anordnung günstiger, während im Produkt die äquatoriale Position begünstigt ist. Im Normalfall sollte der Rest axial eingeführt werden, es sei denn, dieser Weg ist durch zusätzliche sterische Hinderung (z.B. durch einen zweiten axial stehenden Rest im Übergangszustand) benachteiligt<sup>54</sup>.

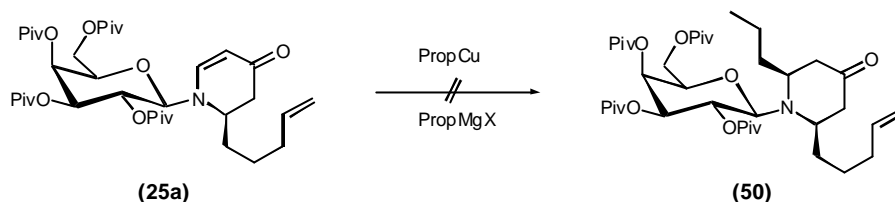
### 3.2.1.2 Möglichkeiten der Cuprat-Aktivierung

Eine Erhöhung der Reaktivität von Cupraten ist erforderlich, wenn eine Umsetzung mit den bereits oben beschriebenen Organocupraten nicht möglich ist. Dies kann bei sterisch anspruchsvollen Systemen oder bei elektronischen Einflüssen der Fall sein. Letzteres ist dafür verantwortlich, dass das *N*-glycosylierte Dehydropiperidinon **(25a)** mit Grignardverbindungen und Cupraten nicht in der gewünschten Weise reagiert<sup>55</sup>. Bei dem

<sup>54</sup> S.Mori, E.Nakamura, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 1534.

<sup>55</sup> M.Weymann, *Diplomarbeit*, Mainz **1992**.

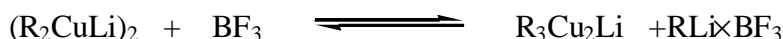
Enon (**25a**), das als vinyloges Säureamid anzusehen ist, wird die Elektrophilie der 1,4-Additionsstelle durch Konjugation mit dem freien Elektronenpaar des benachbarten Stickstoffs vermindert.



Schema 3-11: Reaktionsträgheit des Enaminon-Systems

Im Vergleich zu *a,b*-ungesättigten Ketonen ist die Reaktivität von Verbindung (**25a**) für die Addition von Cupraten so stark herabgesetzt, dass keine Umsetzung eintritt.

Y. Yamamoto et. al. fanden in den siebziger Jahren heraus, dass sich aus Organokupfer-Verbindungen durch Zusatz von Bortrifluorid eine reaktivere kupferorganische Spezies erzeugen lässt, die sich unter hoher Regio-, Stereo- und Chemoselektivität glatt an eine Vielzahl sonst sehr reaktionsträger Substrate addiert<sup>56</sup>. Die genaue Wirkweise des Aktivators ist dabei immer noch umstritten. Bei der Aktivierung von Gilman-Cupraten ( $R_2CuLi$ ) mit  $BF_3 \times OEt_2$  geht man von folgendem Gleichgewicht aus (Schema 3-12), wobei die sich bildende Verbindung  $R_3Cu_2Li$  als die reagierende Spezies angenommen wird<sup>49</sup>.



Schema 3-12: Aktivierung von Cupraten

Eine weitere Möglichkeit für die Aktivierung von Cupraten erfolgt mittels  $TMSCl$ <sup>57</sup>. Über die Wirkungsweise des Aktivators ist man sich auch in diesem Fall nicht einig. Die beiden vorgeschlagenen Mechanismen gehen einerseits von einem Abfangen der Cu-(III) Spezies zum Silylenolether durch  $TMSCl$  aus<sup>29,58</sup>. Andererseits wird eine Aktivierung des Enons durch Wechselwirkung des Trimethylsilylchlorids mit dem Carbonylsauerstoff und nachfolgender Umsetzung zum Silylenolether angenommen<sup>59</sup>.

<sup>56</sup> Y. Yamamoto, *Angew. Chem.*, **1986**, 98, 945; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 947.

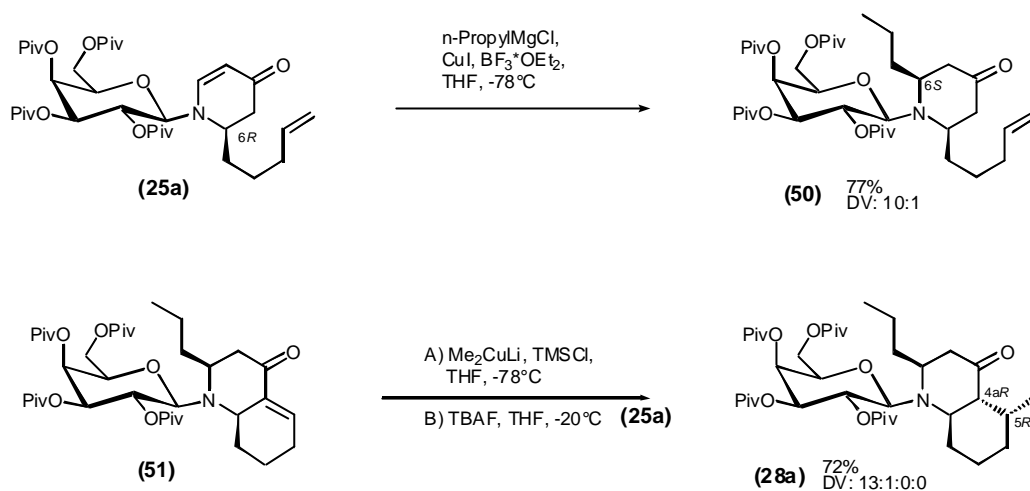
<sup>57</sup> M.J.Eis, J.E. Wrobel, B.Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 3693.

<sup>58</sup> A.Alexakis, R. Sedrani, P.Mangeney, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 345; A.Alexakis, J.Berlan, Y.Besace, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1047; C.R. Johnson, T.J. Marren, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 27.

<sup>59</sup> Y. Horiguchi, M. Komatsu, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7087; E. Nakamura, S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4025 und 4029.

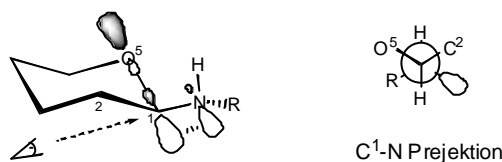
### 3.2.1.3 Cuprat-Reaktionen und Stereochemie bei der Pumiliotoxin C-Synthese

Die zur Synthese des (-)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (**12a**) notwendigen Cupratreaktionen sind in *Schema 3-13* zusammengefasst.



*Schema 3-13: Cupratreaktionen bei der (-)-4a-epi-Pumiliotoxin C (**12a**)Synthese*

Die für die Stereoselektion hauptverantwortliche Gruppe ist wahrscheinlich, wie bei der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion (siehe **Kapitel 2.3.2**), der Pivaloylrest in Position 2 des Galactosylamins (**17**). Aufgrund des *exo*-anomeren Effektes<sup>60</sup> könnten bei den zwei Verbindungen (**25a**) und (**51**) jeweils zwei Rotamere vorliegen.



*Abb.3-2: Exo-anomerer in äquatorialer Stellung*

In *Abb. 3-3* sind die Rotamere exemplarisch für Verbindung (**25a**) abgebildet. Das Rotamer A, bei dem der Substituent nach hinten zeigt (bezogen auf die Papierebene), sollte wegen der fehlenden sterischen Wechselwirkung zwischen dem Substituent und der Pivaloyl-Gruppe in Position C-2 des Kohlenhydrats bevorzugt sein.

<sup>60</sup> R.U.Lemieux, A.A.Pavia, J.C.Martin, K.A.Watanabe, *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 4427; R.U.Lemieux, J.P.Praly, *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 213; M.J.Collins, R.J.Ferrier, *Monosaccharides*, John Wiley & Sons, New York, **1995**.



Abb.3-3: Stereochemie der Cuprataddition

Die stereochemische Differenzierung der *Re*- und *Si*-Seite erfolgt durch den Pivaloylrest in Position 2 des Auxiliars. Das angreifende Nukleophil (Cuprat-Cluster) wird sich bevorzugt von der *Si*-Seite unter Bildung des *6S*-konfigurierten Produktes (**50**) addieren. Ausgehend von der *2R*-Konfiguration am Pentenyl-substituierten Edukt (**25a**) ergibt sich eine *cis*-Stellung der beiden Substituenten im Piperidinon-Ring. Das bedeutet für die beiden möglichen Konformere des Sechsrings, dass die zwei Reste entweder beide axial (aa) oder äquatorial (ee) stehen. Letztere Stellung ist dabei die energieärmere, da die beiden Substituenten am weitesten voneinander entfernt sind und somit die möglichen 1,3-diaxialen Wechselwirkungen minimiert werden. Bei dem Nebendiastereomer mit der *6R*-Konfiguration steht einer der beiden Substituenten in einer axialen Position. Für das Hauptprodukt (**50**) mit der Konfiguration (*2R,6S*) bedeutet dies, dass es sowohl kinetisch als auch thermodynamisch bevorzugt ist. Das gefundene Diastereomerenverhältnis bestätigt dies qualitativ.

Bei der Methyladdition durch TMSCl aktiviertes Gilman-Cuprat an Verbindung (**51**) sind die stereochemischen Verhältnisse nicht so eindeutig. Da zwei neue Stereozentren gebildet werden, sind demzufolge vier Diastereomere möglich, wobei nur zwei davon gefunden wurden und zwar mit einer Selektivität von 13:1:0:0 (*Schema 3-13*).

Die Reaktion erfolgt in zwei Schritten. In jedem der beiden Schritte wird eines der beiden Stereozentren gebildet. Den ersten Schritt stellt dabei die Methylübertragung von Cuprat-Cluster auf das Enon (**51**) dar. Beim zweiten Schritt wird der entstehende Silylenolether (**27**) protoniert. Die beiden Schritte können getrennt voneinander betrachtet werden, wobei hier zuerst die Addition der Methylgruppe erörtert werden soll. Eine stereochemische Beschreibung der Protonierungsreaktion am Kohlenstoff C-4a erfolgt in **Kapitel 3.2.1.4**.

Bei der Aufarbeitung des entstandenen Produktgemisches wurden zwei Diastereomere isoliert und charakterisiert. Sie besitzen folgende Konfiguration: Hauptdiastereomer (*2S,4aR,5R,8aR*), Nebendiastereomer (*2S,4aS,5R,8aR*).

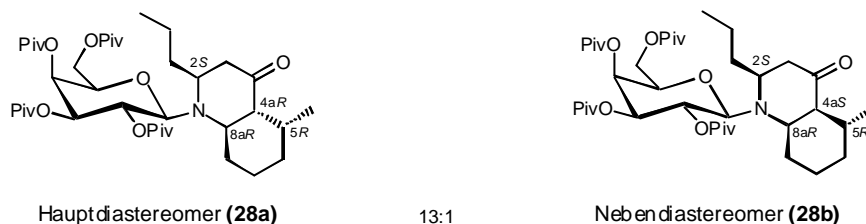


Abb. 3-4: Hauptprodukte der Cuprataddition

Es ist zu erkennen, dass für den ersten Schritt der Methyladdition nur eines der beiden möglichen Produkte entsteht ( $5R$ ), was einer sehr hohen Stereoselektivität entspricht.

Die Konfiguration am Kohlenstoff C-5 für beide Diastereomere ist durch NMR-spektroskopische Untersuchungen der Folgeverbindungen (**30a**) und (**30b**) eindeutig belegt. Im Fall der *trans*-Konfiguration zeigt das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Seite 143) für das Proton H-4a ein doppeltes Dublett mit  $J_{4a,8a} = 12 \text{ Hz}$  (*trans*-Kopplung) und  $J_{4a,5} = 3.2 \text{ Hz}$  bei  $\delta = 2.74 \text{ ppm}$ . Für die *cis*-Verbindung ist das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Seite 145) nicht eindeutig interpretierbar, weshalb ein NOE-Experiment durchgeführt wurde. Beim Einstrahlen der Frequenz für das Signal der Methylgruppe bei  $\delta = 1.03 \text{ ppm}$  zeigt das erhaltene Spektrum NOE-Signale für die Protonen H-4a, H-5, H-7 und H-8a. Mit der durch Röntgenstrukturanalyse belegten *R*-Konfiguration an C-8a<sup>18</sup> ergibt sich somit in beiden Fällen die *R*-Konfiguration am Kohlenstoff C-5.

Es ist anzunehmen, dass aufgrund der räumlichen Entfernung der Einfluss des Kohlenhydrat-Auxiliars auf die Stereochemie dieser Addition nicht so stark ins Gewicht fällt wie die Eigenchiralität des Bicyclus. Dies wird auch durch die Synthese von Verbindung (**30b**) aus dem Enon (**53**) mit der achiralen Phenoxycarbonyl-Schutzgruppe (*Schema 3-4*) bestätigt, bei der am Kohlenstoff C-5 die gleiche Konfiguration ( $5R$ ) entsteht. Abb. 3-5 zeigt zwei mögliche Konformationen, die die gefundene Stereochemie zu erklären vermögen.

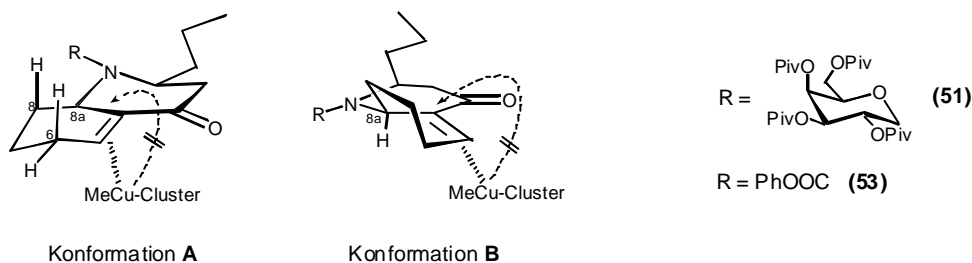


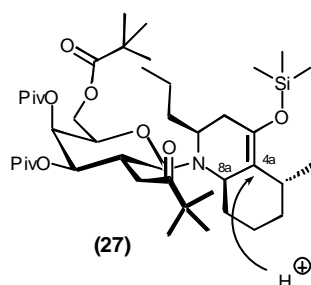
Abb.3-5: Stereochemie der Cuprataddition

Die Annäherung des Cuprat-Clusters zur Koordination an das Enon-System erfolgt wegen der Ringverknüpfung an C-8a demnach von der Unterseite, von der auch die Methylgruppe übertragen wird (siehe dazu auch *Schema 3-10*). Die Tatsache, dass bei der Bildung des neuen Stereozentrums in beiden Fällen an Kohlenstoff C-5 ausschließlich das *R*-konfigurierte Diastereomer gebildet wird, lässt die obige Begründung (*Abb. 3-5*) plausibel erscheinen.

### 3.2.1.4 Stereochemischer Verlauf der Protonierung des Silylenolethers

Die Protonierung des Silylenolethers (**27**) liefert die Produkte, die in *Abb.3-4* abgebildet sind, in einem Verhältnis von 13:1. Durch die vorgegebene Konfiguration *R* am Kohlenstoff C-8a unterscheiden sich die beiden entstehenden Bicyclen durch *trans*- und *cis*-Verknüpfung der Ringe. Durch die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie lassen sich die beiden Epimere eindeutig unterscheiden und zuordnen (zur Zuordnung der Konfiguration an Kohlenstoff C-5 siehe **Kapitel 3.2.1.3**). Die *trans*-Verbindung zeigt ein für das Proton H-8a charakteristisches doppeltes Triplett bei etwa  $\delta = 4.02$  ppm ( $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum siehe Seite 143). Das gefundene Kopplungsmuster lässt sich durch das Vorliegen zweier gleich großer *trans*-Kopplungen  $J_{8a,4a} = J_{8a,8} = 11.4$  Hz und einer kleineren *cis*-Kopplung  $J_{8a,8'} = 3.1$  Hz erklären. Das *cis*-Epimer zeigt für H-8a bei tieferem Feld ( $\delta = 4.86$  ppm) ein Multiplett-Signal ( $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum siehe Seite 145).

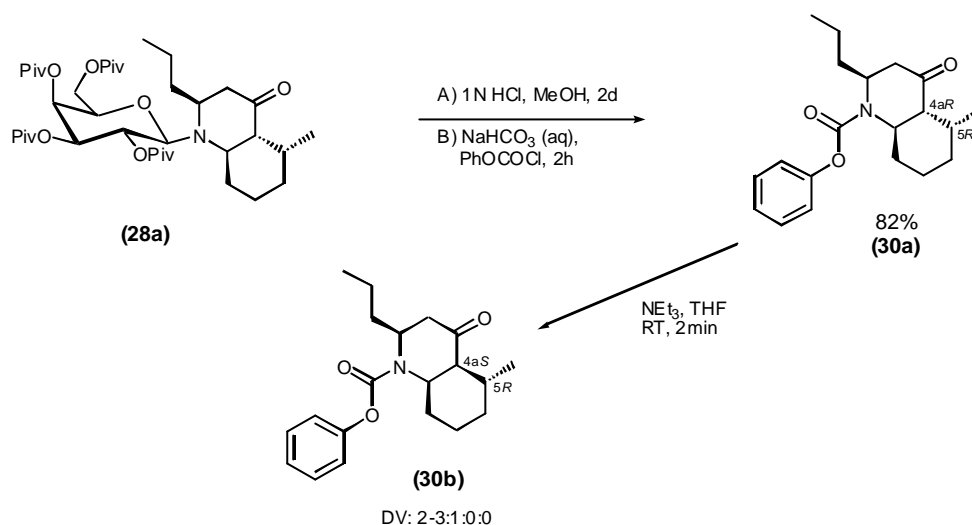
Die Konformation, aus der der Silylenolether (**27**) wahrscheinlich protoniert wird, zeigt *Abb. 3-6*. Diese Konformation kann aufgrund der Stabilisierungs-Eigenschaften des *exo*-anomeren Effekts (siehe *Abb. 3-2*) und der Röntgenstrukturdaten des Enons (**51**)<sup>28</sup> angenommen werden.



*Abb. 3-6: Protonierung des Silylenolethers (27)*

Dass die Bildung des *trans*-verknüpften Decahydrochinolins eindeutig auf die Kohlenhydratmatrix zurückzuführen ist, wird durch ein Epimerisierungsexperiment bestätigt<sup>27</sup>.

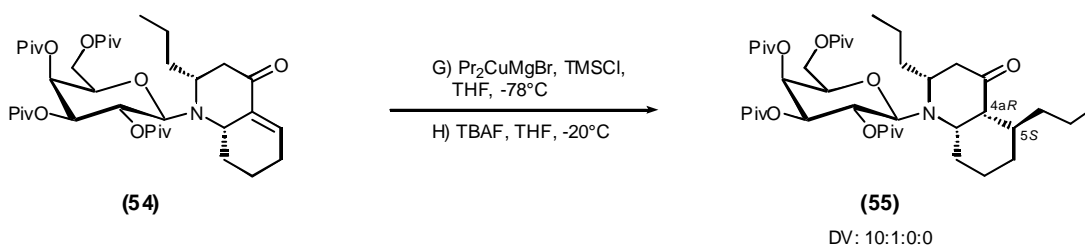




Schema 3-14: Epimerisierungsreaktion

Dabei bildet sich aus der *trans*-Verbindung **(30a)**, bei der das Auxiliar gegen die Phenoxy-carbonylschutzgruppe ausgetauscht wurde, das *cis*-verknüpfte Keton **(30b)** durch Behandlung mit Triethylamin als Base innerhalb kürzester Zeit.

Die von M. Weymann durchgeführte Addition von Propylcuprat mit anschließender Protonierung des Silylenolethers der Verbindung **(54)** liefert für das Enon **(55)** die gleiche Konfiguration am Kohlenstoff C-4a wie beim Enon **(51)**. Dies bedeutet, dass die Anwesenheit des Galactosylauxiliars bei der Protonierungsreaktion zum 4a*R*-konfigurierten Bicyclus führt.

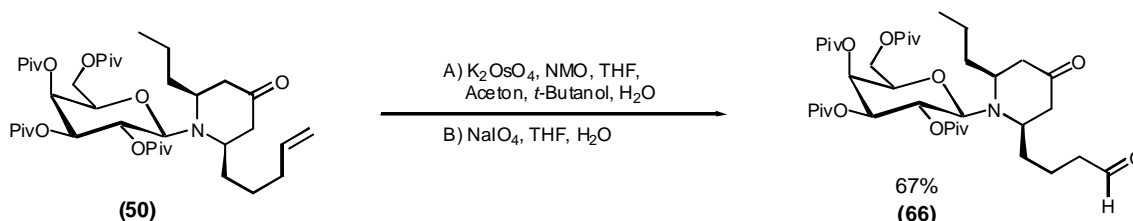


Schema 3-15: Addition von Propylcuprat und Protonierung des Enons (54)

Abschließend kann man sagen, dass der stereodifferenzierende Effekt des Auxiliars bei der Protonierung der Enone **(51)** und **(54)** überwiegt und die gefundene Konfiguration eindeutig auf das Kohlenhydratauxiliar zurückzuführen ist.

### 3.2.2 Oxidation zum Aldehyd (66)

Ausgehend von Verbindung (**50**), die eine Doppelbindung in der Seitenkette enthält, wird über eine *cis*-Hydroxylierung mittels Kaliumosmat das Diol dargestellt. Als Kooxidans verwendet man *N*-Morpholin-oxid (NMO), um das sich intermediär bildende Os(VI) wieder zu oxidieren. Die Oxidation zum Aldehyd erfolgt über eine Glycolspaltung mit Natriumperiodat.



Schema 3-16: Oxidation der Doppelbindung in Verbindung (**50**) zum Aldehyd (**66**)

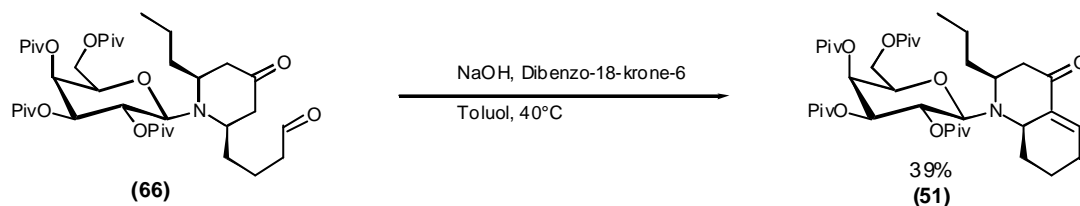
Bei dieser Reaktion ist auf Sauerstofffreiheit der Reagenzien zu achten, damit eine weitere Oxidation des Aldehyds vermieden wird. Dieser Syntheseweg liefert den Aldehyd (**66**) in einer Gesamtausbeute von 67%.

Setzt man anstatt des *N*-Morpholin-oxid (NMO) direkt Natriumperiodat als Kooxidans zu, so gelingt die Synthese des Aldehyds (**66**) in einer Stufe<sup>26,61</sup>. Diese Variante ist für größere Ansätze aufgrund der Oxidationsneigung nicht zu empfehlen, kann aber für kleine Substanzmengen geeignet sein.

### 3.2.3 Intramolekulare Cyclisierung zum Bicyclus

Die intramolekulare Aldolreaktion zum bicyclischen System mittels Säure- oder Basenkatalyse gelingt im Falle des Aldehyds (**66**) nicht<sup>26</sup>. Erhitzt man den Aldehyd (**66**) mit Toluol am Wasserabscheider unter Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure, so tritt eine Abspaltung des Auxiliars ein. Bei der basenkatalysierten Kondensation werden die Pivaloyl ester des Kohlenhydrats partiell verseift. Bei Verwendung von NaOH unter Zuhilfenahme eines komplexierenden Kronenethers gelingt die Umsetzung in Toluol in zufriedenstellender Ausbeute.

<sup>61</sup> K.Rück, *Synthetic Studies towards the Synthesis of the b-Lactone antibiotic 1233A*, NATO-grant. No.5160095023, 19993, nicht veröffentlicht.

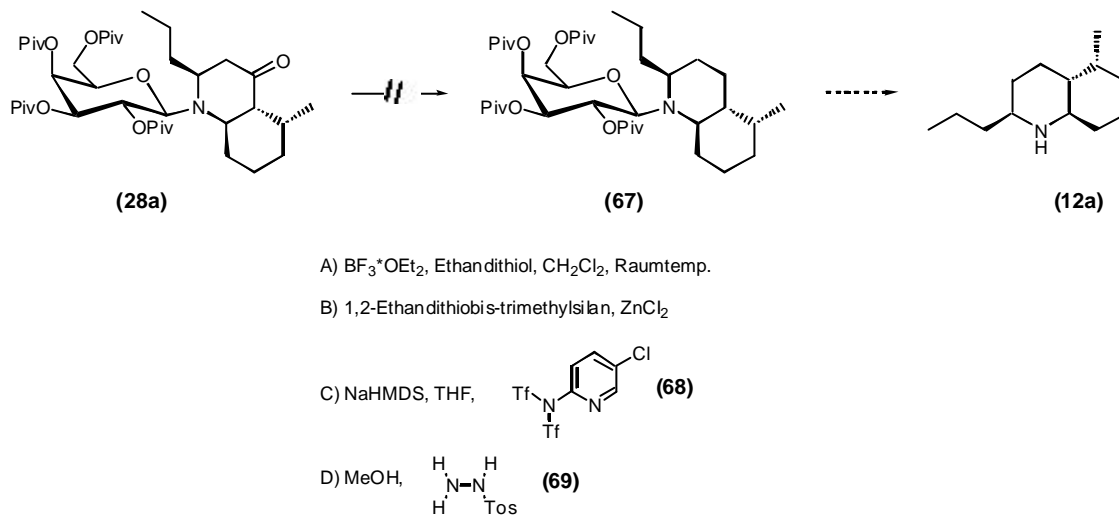


Schema 3-17: Intramolekulare Cyclisierungsreaktion

Die von M. Weymann<sup>26</sup> gefundenen Ausbeuten von bis zu 80% konnten trotz genauer Beobachtung des Reaktionsverlaufs mittels Dünnschichtchromatographie und Kontrolle der Reaktionstemperatur nicht reproduziert werden. Es liegt deshalb die Vermutung nahe, dass sich bei dieser Reaktionsführung ebenfalls partielle Verseifungsprodukte bilden.

### 3.2.4 Reduktion der Carbonylfunktion

Um das auxiliargebundene (–)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (**12a**) zu erhalten, muss die Ketogruppe des Piperidinonringes von Verbindung (**28a**) reduziert werden. Wie die schon von M. Weymann<sup>26</sup> beschriebenen Methoden A und B in *Schema 3-18* führen auch die im weiteren noch aufgeführten Methoden nicht zu einer Reduktion der Ketogruppe bei Anwesenheit des Kohlenhydratauxiliars.



Schema 3-18: Reduktion der Ketofunktion

Die Überführung des Ketons (**28a**) in das entsprechende Enoltriflat mit dem *N*-Trifluormethansulfonyl-5-chloro-pyrid-2-yl-trifluormethansulfonamid (**68**)<sup>62</sup>, das bei dem

<sup>62</sup> D.L.Comins, A.Dehghani, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6299.

fast identischen System (**55**) erfolgreich angewendet wurde<sup>63</sup>, gelang ebenfalls nicht. Die Bildung des Tosylhydrazon aus dem Keton (**28a**) und Tosylhydrazin (**69**) mit anschließender Reduktion mittels Catecholboran<sup>64</sup> war ebenfalls erfolglos. Diese unter sehr milden Bedingungen durchführbare Variante einer Wolff-Kishner-Reduktion setzt die Bildung des Hydrazons voraus, die jedoch nicht eintrat.

Die gefundenen Ergebnisse zur Reduktion in Anwesenheit des Kohlenhydratauxiliars zeigen, dass die Ketofunktion des Piperidinonrings sehr reaktionsträge ist und sich in dieser Weise nicht reduzieren lässt. Im Falle der Methode A konnten unter leicht modifizierten Bedingungen (weniger Lösungsmittel, mehr Äquivalente Ethandithiol und Lewis-Säure) geringste Mengen einer Substanz durch die Massenspektroskopie nachgewiesen werden, deren Masse dem Thioketal entsprach.

Die Ursache für diese Reaktionsträgheit der Ketogruppe in Verbindung (**28a**) ist wahrscheinlich in dem großen sterischen Anspruch des Moleküls zu suchen. Die Kombination aus dem Bicyclus, der in der Nachbarstellung (Position C-5) eine axialständige Methylgruppe aufweist, in der Position C-2 einen weiteren Substituenten besitzt und über den Stickstoff an das raumfüllende Kohlenhydratauxiliar gebunden ist, führt dazu, dass ein Angriff auf das  $\pi^*$ -Orbital des Carbonylkohlenstoffs behindert wird. Ein Beleg dafür ist auch die Reaktivitätszunahme beim Austausch des raumerfüllenden Kohlenhydratauxiliars gegen eine kleine achirale Schutzgruppe. Versuche hierzu werden in dem folgenden Abschnitt beschrieben.

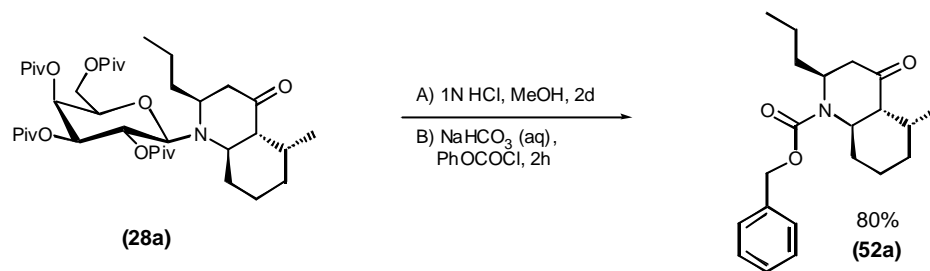
### 3.2.4.1 Austausch der Schutzgruppe und Reduktion der Carbonylfunktion

Aufgrund der beschriebenen Probleme, die bei der Reduktion der Ketogruppe in Verbindung (**28a**) in Anwesenheit des Kohlenhydratauxiliars auftreten, ist es notwendig das Auxiliar durch eine andere räumlich weniger anspruchsvolle Schutzgruppe zu ersetzen.

Die Abspaltung des Kohlenhydratauxiliars erfolgt bei Raumtemperatur mit 1N Salzsäure in methanolischer Lösung. Die Reaktion verläuft quantitativ unter Bildung des Hydrochlorids. Die Einführung der Carbamatschutzgruppe gelingt durch Umsetzen des freienamins in wässriger Lösung mit Chlorameisensäurebenzylester in einer Ausbeute von 80%.

<sup>63</sup> M.Weymann, M.Schultz-Kukula, S.Knauer, H.Kunz, *Monatshefte Chemie*, in Druck.

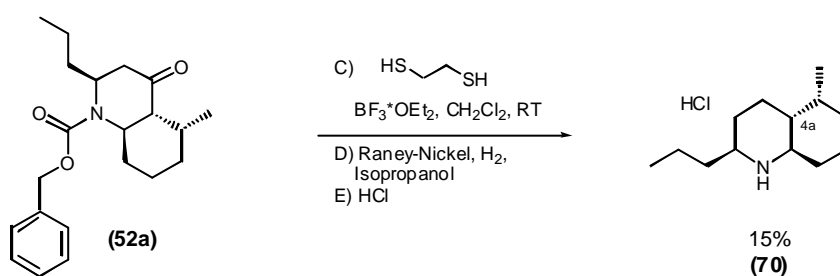
<sup>64</sup> G.W.Kabalka, D.T.C.Yang, J.H.Chandler, J.D.Baker Jr., *Synthesis*, **1977**, 124.



Schema 3-19: Austausch der Schutzgruppe

Dass bei dieser Reaktion keine säure- und baseninduzierten Epimerisierungen eintreten, belegen die <sup>1</sup>H-NMR-Daten von Verbindung **(30a)** (siehe **Kapitel 3.2.1.4**) und eine Kristallstruktur (siehe *Abb. 3-7*), die vom Endprodukt, dem (-)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C **(12a)**, erhalten wurde.

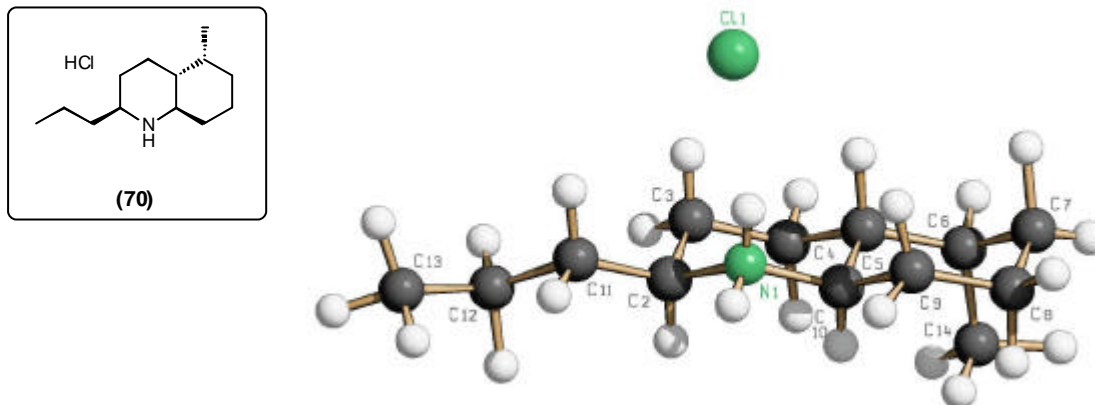
Die Reduktion wurde an dem benzyloxycarbonylgeschützten Piperidinon **(52)** über ein Thioketal und dessen anschließender Hydrierung mittels Raney-Nickel durchgeführt.



Schema 3-20: Reduktion der Ketogruppe

Die erzielte Ausbeute von ca. 15% bei dieser Reaktion beruht auf der falschen Wahl der Schutzgruppe. Die Benzyloxycarbonylschutzgruppe sowie die Phenoxy-carbonylschutzgruppe sind unter den gegebenen Hydrierungsbedingungen nicht stabil, wodurch es zu Adsorptionseffekten des freienamins an dem Raney-Nickel kommt. Durch Auflösen des Raney-Nickels in Salzsäure und mehrmaliges Ausschütteln und Neutralisieren der Lösungen konnte die Ausbeute beträchtlich gesteigert werden. Eine bessere Ausbeute als die angegebenen 15% konnten jedoch nicht erzielt werden. Die Wahl der Schutzgruppe erfolgte nach dem Gesichtspunkt, dass Comins et. al. bei seiner Pumiliotoxin C-Synthese<sup>46</sup> die gleiche Schutzgruppe benutzte und für die Epimerisierungsexperimente aus diesem Grund ebenfalls die Phenoxy-carbonylschutzgruppe verwendet werden sollte.

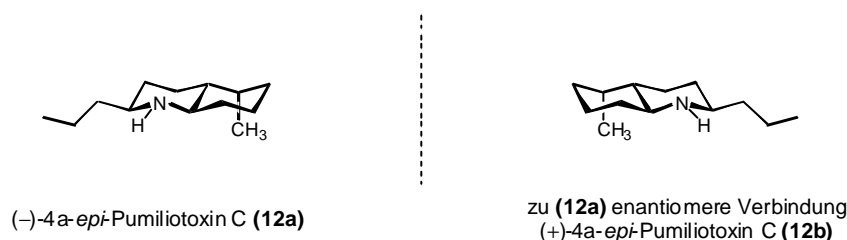
Das (-)-4*a*-*epi*-Pumiliotoxin C Hydrochlorid (**70**) konnte kristallin erhalten werden und die Einkristalle wurden röntgenkristallographisch untersucht. *Abb. 3-7* zeigt die ermittelte Kristallstruktur.



*Abb. 3-7: Kristallstruktur vom (-)-4*a*-*epi*-Pumiliotoxin C*

### 3.3 Synthese des (+)-4*a*-*epi*-Pumiliotoxin C

In diesem Kapitel wird die Synthese des zu Verbindung (**12a**) enantiomeren (+)-4*a*-*epi*-Pumiliotoxin C (**12b**) beschrieben.



*Abb. 3-8: Enantiomerenpaar des 4*a*-*epi*-Pumiliotoxin C*

#### 3.3.1 Synthesestrategie

Viele in der asymmetrischen Synthese benutzte Auxiliare sind in beiden enantiomeren Formen erhältlich. Als Beispiel sei an die von D. Enders eingeführten auxiliare SAMP und RAMP erinnert<sup>10</sup>, mit denen es möglich ist, je nach gewünschter Konfiguration der Produkte, entweder das eine oder das andere Enantiomer zu synthetisieren (siehe **Kapitel 1.3**).

Die meisten natürlich vorkommenden Kohlenhydrate sind nur in einer Form (meist *D*) erhältlich. Die entsprechenden *L*-Kohlenhydrate sind sehr teuer und aufwendig zu

synthetisieren, weshalb sie für die Verwendung als Auxiliare in der stereoselektiven Synthese nicht in Frage kommen. Bei den Kohlenhydraten findet man Verbindungen aus der gleichen Reihe (meist *D*), die eine ähnliche Konstitution aufweisen und als Pseudoenantiomere bezeichnet werden können. Die Derivate der *D*-Galactose (**33**) und der *D*-Arabinose (**38**) stellen ein solches Pseudoenantiomerenpaar dar (Abb. 3-9, siehe auch Abb. 1-8 und 2-1)<sup>65</sup>. Der einzige Unterschied der pseudoenantiomeren *D*-Verbindung (**18**) zur Galactose (**17**) ist das Fehlen des Substituenten in Position C-5 des Kohlenhydratrings. Der Einfluss dieser Veränderung sollte für die Stereodifferenzierung nicht sehr sein, da der Haupteffekt von der Pivaloylgruppe in Position C-2 des Auxiliars ausgeht (vergleiche hierzu **Kapitel 2.3.2** und **3.2.1.3**). Die gefundenen, meist etwas geringeren Selektivitäten beim *D*-Arabinose-Auxiliar (**18**) bestätigen die gemachte Annahme (siehe *Tabelle 3-1*, Seite 39).

Ausgehend von dem pseudoenantiomeren *D*-Arinosylamin (**18**) ist in der gleichen Reaktionsfolge das (+)-4a-*epi*-Pumiliozoxin C (**12b**) zugänglich.

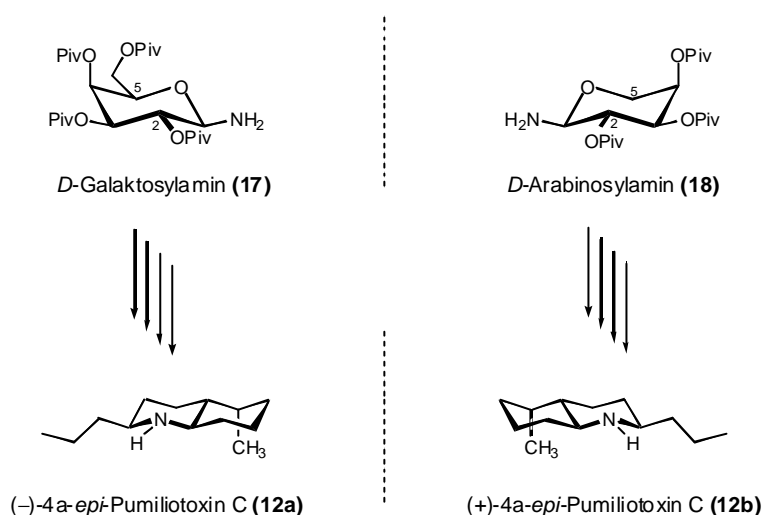


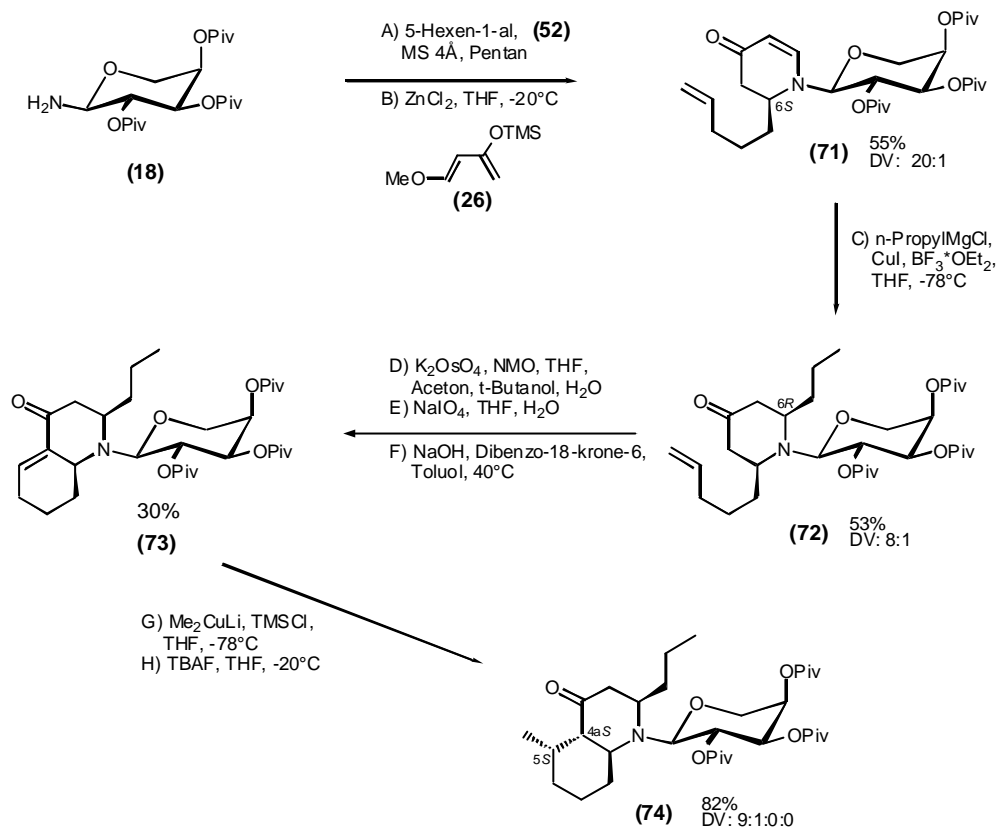
Abb. 3-9: Strategie zur Synthese des enantiomeren (+)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (**12b**)

Bei der Beschreibung der Synthese soll nicht mehr auf die einzelnen Reaktionsschritte eingegangen werden, da diese bereits in den Unterabschnitten von **Kapitel 3.2** dargestellt werden.

### 3.3.2 Synthese des (+)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (**12b**)

Die einzelnen Reaktionen zur Synthese des enantiomeren (+)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (**12b**) ausgehend vom *D*-Arinosylamin (**18**) sind in *Schema 3-21* gezeigt.

<sup>65</sup> H.Kunz, W.Pfengle, W.Sager, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4109; H.Kunz, W.Pfengle, K.Rück, *Synthesis*, **1991**, 1039; für ein weiteres Pseudoenantiomerenpaar siehe: H.Kunz, W.Stähle, *Synlett*, **1991**, 260.



Schema 3-21: Übersicht der Synthese zum (+)-4a-epi-Pumiliotoxin C (12b)

Die Synthese des (+)-4a-epi-Pumiliotoxin C (12b) beginnt mit der Umsetzung des Arabinosylamins (18) mit 5-Hexenal (52) zum entsprechenden Imin (46). Im darauffolgenden Schritt wird das erhaltene rohe Imin durch eine Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit dem Danishefky-Dien (26) in ein in 6-Stellung substituiertes 2,3-Dehydropiperidinon (71) überführt, welches den ersten Teil des *N*-glycosylierten Bicyclus darstellt. Das Diastereomerenverhältnis liegt hier bei ca. 20:1 (6*S*:6*R*), bestimmt durch HPLC-Chromatographie. Die Propylgruppe wird durch 1,4-Addition mit Propylcuprat, das durch Bortrifluorid aktiviert ist, in das Enon (71) mit einer Selektivität von 8:1 (6*R*:6*S*) eingeführt.

Nach der *cis*-Hydroxylierung der endständigen Doppelbindung in Verbindung (72) mittels katalytischer Mengen Osmiumtetroxid und *N*-Morpholin-oxid (NMO) als Kooxidans und anschließender Glycolspaltung durch Natriumperiodat wird der so zugängliche Aldehyd in einer intramolekularen Aldolkondensation in das bicyclische Enon (73) überführt werden.

Die Einführung der Methylgruppe in Position C-5 geschieht wiederum durch konjugierte 1,4-Addition, wobei das TMSCl aktivierte Gilman-Cuprat (Me<sub>2</sub>CuLi) verwendet wird. Auch in diesem Fall wurden nur zwei der vier möglichen Produkte isoliert, die sich lediglich in der Konfiguration in Position C-4a unterscheiden. Das



Hauptprodukt ist das *trans*-verknüpfte Decahydrochinolin (**74**). Die Methylgruppe hat in beiden Produkten die gleiche Konfiguration.

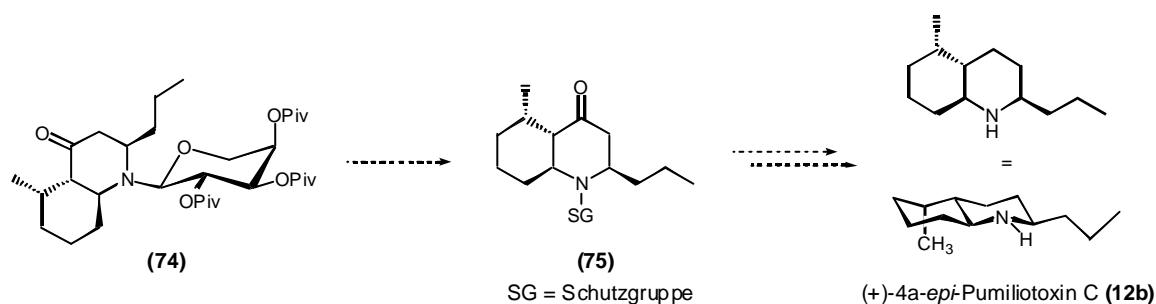
In *Tabelle 3-1* sind die erzielten Stereoselektivitäten der einzelnen Reaktionen mit den beiden Auxiliaren einander gegenübergestellt.

*Tabelle 3-1: Vergleichende Übersicht über die erzielten Selektivitäten der beiden Auxiliare*

Reaktion	Galactose-Auxiliar ( <b>17</b> )			Arabinose-Auxiliar ( <b>18</b> )		
	Produkt	Konfiguration	DV	Produkt	Konfiguration	DV
Tandem-Mannich-Michael-Reaktion	( <b>25a</b> )	6 <i>R</i>	>20:1	( <b>71</b> )	6 <i>S</i>	20:1
Yamamoto-Cuprat ( <i>n</i> -PropCu)	( <b>50</b> )	6 <i>S</i>	10:1	( <b>72</b> )	6 <i>R</i>	8:1
Gilman-Cuprat (Me <sub>2</sub> CuLi)	( <b>28a</b> )	4 <i>aR</i> , 5 <i>R</i>	13:1:0:0	( <b>74</b> )	4 <i>aS</i> , 5 <i>S</i>	9:1:0:0

Es ist in *Tabelle 3-1* zu erkennen, dass das pseudoenantiomere Arabinosylamin (**18**) in den asymmetrischen Reaktionen die jeweils entgegengesetzte Konfiguration erzeugt. Die erzielten Diastereoselektivitäten liegen geringfügig unter denjenigen der mit Galactosylamin (**17**) geführten Reaktionen (siehe **Kapitel 3.3.1**).

Der Austausch des Auxiliars gegen eine achirale Schutzgruppe und die anschließende Reduktion der Ketogruppe der Verbindung (**75**) zum Endprodukt wurde aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge nicht mehr durchgeführt.



*Schema 3-22: Reduktion der Ketofunktion in Verbindung (75)*

Ein Beleg für die Richtigkeit der zu erwartenden Konfiguration des (+)-4*a*-*epi*-Pumiliotoxin C (**12b**) ist die vom Enon (**74**) erhaltene Röntgenstruktur (*Abb. 3-10*).

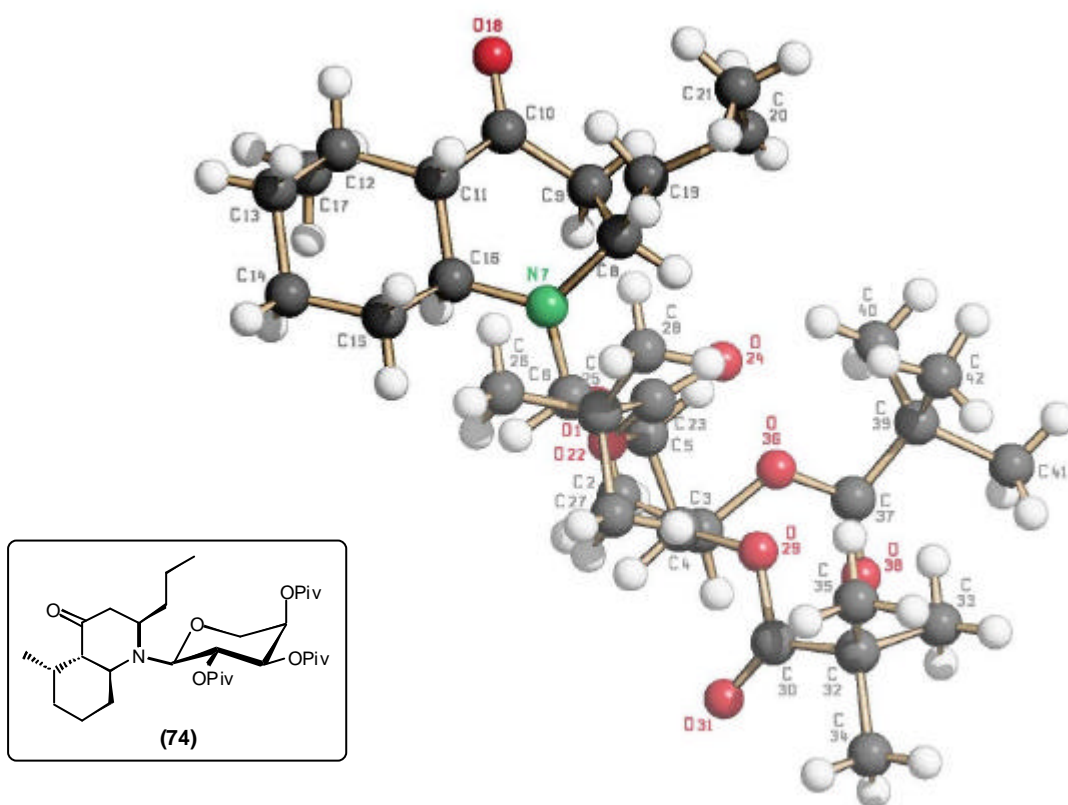


Abb. 3-10: Kristallstruktur von Verbindung (74)

In dem im Auxiliar gebundenen Enon (74) sind bereits alle vier Stereozentren in der gewünschten Konfiguration vorhanden.

### 3.4 Synthese der 5- und 7-Ring-Analoga des Pumiliotoxin C

Die gefundene stereoselektiv verlaufende Protonierung des Trimethylsilylenolethers der Pumiliotoxin C-Vorstufen (27) und (29), bei der aufgrund der Anwesenheit des Kohlenhydratauxiliars das *trans*-verknüpfte Diastereomer entsteht (siehe *Schema 1-4*), ist der Hintergrund für die Synthese der 5- und 7-Ring-Analoga des Pumiliotoxin C.

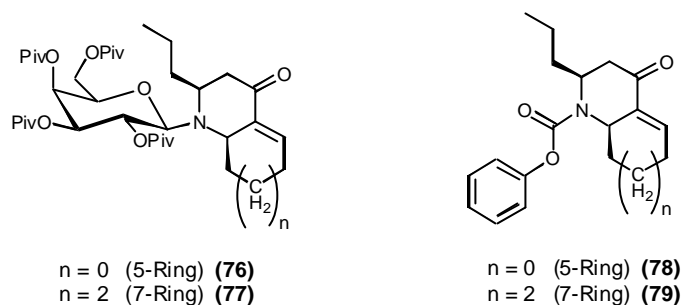
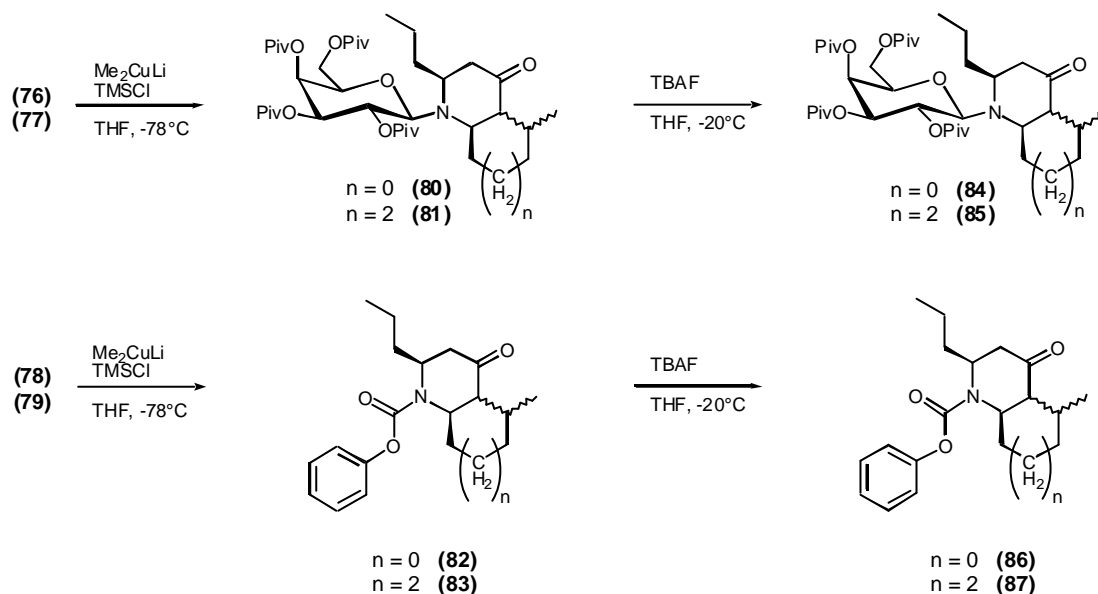


Abb. 3-11: 5- und 7-Ring-Analoga des Pumiliotoxin C

Bei den in Abb. 3-11 gezeigten Verbindungen soll die Protonierung des durch die Addition von Gilman-Cuprat ( $\text{Me}_2\text{CuLi}$ ) entstehenden Trimethylsilylenolethers (**80-83**) untersucht werden. Das Interesse gilt dabei der Stereochemie der neugebildeten Zentren der Verbindungen (**84-87**) und dem Additions- und Protonierungsverhalten im Vergleich zu den Pumiliotoxin C-Vorstufen (**27**) und (**29**) ( $n=1$ ).



Schema 3-23: Methyladdition und Protonierung der 5- und 7-Ring-Analoga des Pumiliotoxin C

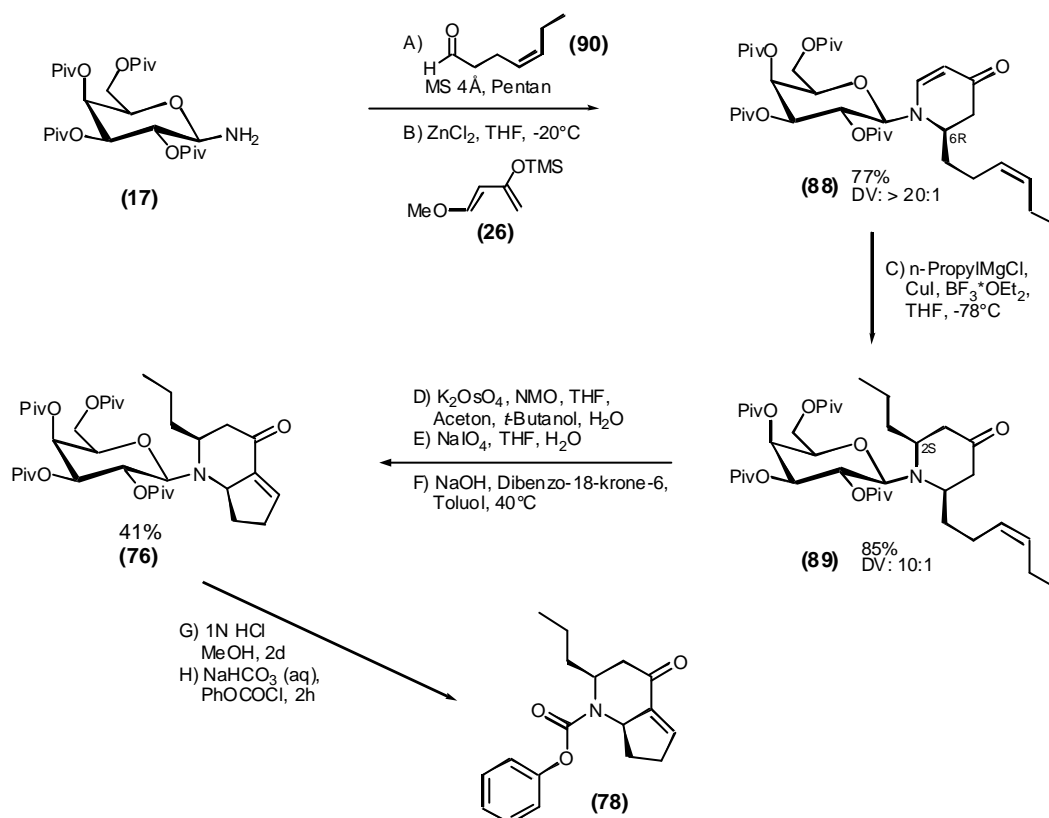
Im Folgenden wird zuerst die Synthese der entsprechenden Ausgangsverbindungen (**76-79**) und danach die Protonierung besprochen.

### 3.4.1 Synthese der 5-Ring-analogen Verbindungen (**76**) und (**78**)

Die Synthese der Verbindungen (**76**) und (**78**) ist bis zu der (-)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C-Zwischenstufe (**53**) nahezu identisch. Der Unterschied liegt im eingesetzten Aldehyd,

dessen Alkenylrest zwischen Doppelbindung und Carbonylgruppe um eine Methylengruppe kürzer ist. Eingesetzt wurde *trans*-Hept-4-en-1-al (**90**), der kommerziell erhältlich ist. Die einzelnen Schritte der Synthese sind in *Schema 3-24* gezeigt.

Im ersten Schritt wird das Galactosylamin (**17**) mit dem *trans*-Hept-4-en-1-al (**90**) zum entsprechenden Imin umgesetzt. Im darauffolgenden Schritt wird das erhaltene rohe Imin durch eine Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit dem Danishefky-Dien (**26**) in ein in 6-Stellung substituiertes 2,3-Dehydropiperidinon (**88**) überführt, welches den ersten Teil des *N*-glycosylierten Bicyclus darstellt. Die Propylgruppe wird durch 1,4-Addition mit Propylcuprat, das durch Bortrifluorid aktiviert ist, in das Enon (**88**) eingeführt.



*Schema 3-24: Synthese der 5-Ring-analogen Verbindungen (76) und (78)*

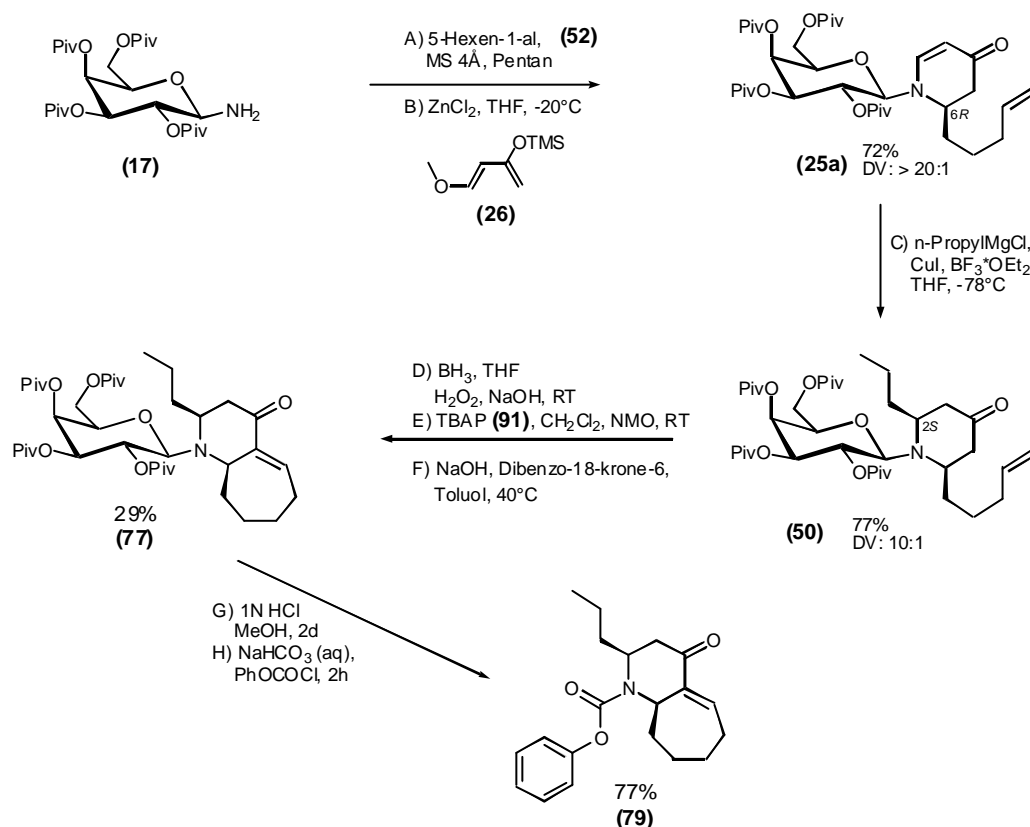
Nach der *cis*-Hydroxylierung der Doppelbindung in Verbindung (**89**) mittels katalytischer Mengen Osmiumtetroxid und *N*-Morpholin-oxid (NMO) als Kooxidans und anschließender Glycolspaltung durch Natriumperiodat wird der so zugängliche Aldehyd in einer intramolekularen Aldolkondensation in das bicyclische Enon (**76**) überführt. Der neugebildete 5-Ring von Verbindung (**77**) ist somit um eine Methylengruppe kleiner als der des Pumiliotoxin C-Vorläufers (**51**), bei dem vom 5-Hexenal (**52**) ausgegangen wird. Um zum entsprechenden phenoxycarbonylgeschützten Enon (**78**) zu gelangen, wird das Kohlenhydratauxiliar mit 1M Salzsäure in Methanol abgespalten und das freie Amin mit Chlorameisensäure-phenylester umgesetzt.

Die Folgereaktionen werden in **Kapitel 3.4.3** beschrieben.

### 3.4.2 Synthese der 7-Ring-analogen Verbindung (77) und (79)

Die Darstellung der 7-Ring-Verbindungen (**77**) und (**79**) geht von den gleichen Ausgangsverbindungen wie die (-)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (**12a**)-Synthese aus. Auf der Stufe des Dialkylpiperidinons (**50**) wird die Doppelbindung nicht mit Osmiumtetroxid *cis*-hydroxyliert, sondern mittels Boran hydroboriert und das Produkt mit Wasserstoffperoxid zum endständigen Alkohol oxidiert. Eine weitere Oxidation mit Tetra-n-butyl-ammonium-perruthenat (**91**)<sup>66</sup> führt zum Aldehyd (**95c**), der in der Seitenkette um eine Methylengruppe länger ist als der entsprechende Aldehyd in der (-)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (**12a**)-Synthese.

Die Synthese beginnt mit der Umsetzung des Galactosylamins (**17**) mit 5-Hexenal (**52**) zum entsprechenden Imin. Im darauffolgenden Schritt wird das erhaltene rohe Imin durch eine Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit dem Danishefsky-Dien (**26**) in ein in 6-Stellung substituiertes 2,3-Dehydropiperidinon (**25a**) überführt, welches den ersten Teil des *N*-glycosylierten Bicyclus darstellt.



Schema 3-25: Synthese der 7-Ring-analogen Verbindungen (**77**) und (**79**)

<sup>66</sup> W.P.Griffith, S.V.Ley, G.P.White, A.D.White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1625; S.V.Ley, W.P.Griffith, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3204; S.V.Ley, *Aldrichimica Acta*, **1990**, 23, 13.

Die Propylgruppe wird durch 1,4-Addition mit Propylcuprat, das durch Bortrifluorid aktiviert ist, in das Enon (**25a**) eingeführt. Addition von Boran an die Doppelbindung der Verbindung (**50**), Oxidation mit Wasserstoffperoxid und weitere Oxidation mit Tetra-n-butyl-ammonium-perruthenat (TBAP) (**91**) und *N*-Morpholin-oxid (NMO) als Kooxidans führen zum Aldehyd (**96**). Der erhaltene Aldehyd wird in einer intramolekularen Aldolkondensation in das bicyclische Enon (**77**) überführt, welches den gewünschten, um eine Methylengruppe erweiterten 7-Ring enthält. Um zum entsprechenden phenoxycarbonylgeschützten Enon (**79**) zu gelangen, wird das Kohlenhydratauxiliar mit 1M Salzsäure in Methanol abgespalten und das freie Amin mit Chlorameisensäurephenylester umgesetzt.

Die Folgereaktionen werden in **Kapitel 3.4.3** beschrieben.

### 3.4.2.1 Hydroborierung und Oxidation der Doppelbindung

Das Boran ist dimer, zwei Wasserstoffatome verbrücken dabei die zwei Boratome. In aprotischen polaren Lösungsmitteln, die als Elektronendonatoren fungieren können, wie z.B. Ether, tertiäre Amine und Sulfide, reagiert Diboran (**92**) zu den Lewis-Säure-Base-Addukten (**93**).

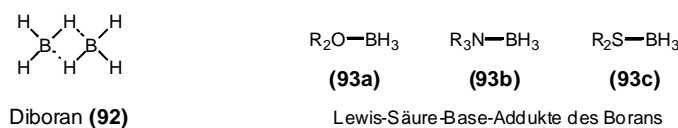


Abb. 3-12: Diboran und Lewis-Säure-Base Addukte des Borans

In Tetrahydrofuran oder in Dimethylsulfid gelöstes Boran (**93a**) und (**93c**) addiert sich rasch an die meisten Alkene. Die als Hydroborierung bezeichnete Reaktion führt zum *anti*-Markownikow orientierten Additionsprodukt<sup>67</sup>. Mit Diboran entstehen bei der Hydroborierung mit den jeweiligen Alkenen die entsprechenden Alkylborane (**94**), wobei der Alkylierungsgrad (Mono-, Di- oder Trialkylborane) durch die Stöchiometrie bestimmt wird.

Die Hydroborierung ist eine stereospezifische *syn*-Addition und verläuft über einen Vier-Zentren-Übergangszustand<sup>68</sup>.

<sup>67</sup> G.Zweifel, H.C.Brown, *Org. Reaktionen*, **1963**, 13, 1; H.C.Brown, *Angew. Chem.*, **1980**, 92, 675.

<sup>68</sup> D.J.Pasto, B.Lepeska, T.C.Cheng, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6083; P.R.Jones, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1886; S.Nagase, K.N.Ray, K.Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 4536.

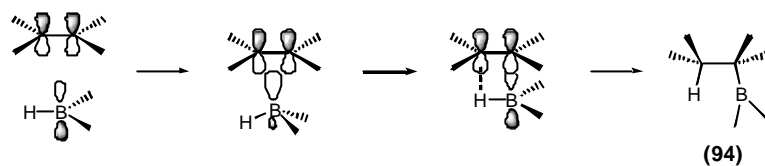


Abb. 3-13: Mechanismus der Hydroborierung

Die neuen C–B- und C–H-Bindungen werden von derselben Seite her gebildet. Betrachtet man die beteiligten Molekülorbitale, so findet die Addition durch Wechselwirkung des besetzten  $\pi$ -Orbitals des Alkens mit dem leeren p-Orbital des Boratoms statt und gleichzeitig wird in einer konzertierten Reaktion die C–H-Bindung geknüpft.

Das Boran nähert sich dabei von der sterisch weniger gehinderten Seite. Aufgrund der geringen Größe ist die Regio- und Stereoselektivität beim Diboran nicht stark ausgeprägt. Die Selektivität lässt sich mit dem sperrigen Reagenz 9-BBN (9-Borabicyclo-[3.3.3]-nonan) beträchtlich erhöhen<sup>69</sup>.

Organoborane (**94**) haben sich als sehr nützliche Zwischenstufen bei organischen Synthesen erwiesen. Das Boratom des Alkylborans (**94**) kann durch verschiedene Gruppen, z.B. Hydroxy-, Halogen- oder Aminogruppen ersetzt werden. Sogar die Knüpfung neuer C–C-Bindungen ist möglich. Die am häufigsten angewandte Reaktion ist die Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid zum entsprechenden *anti*-Markownikow orientierten Borsäureester (**95**), der zum Alkohol (**95a**) hydrolysiert wird.

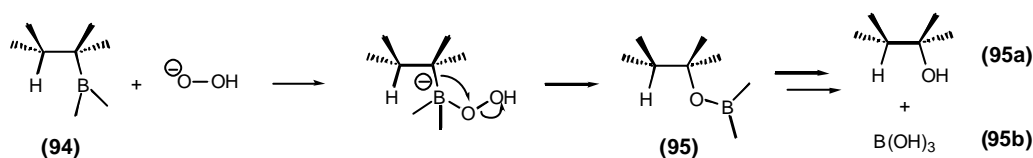


Abb. 3-14: Mechanismus der Oxidation zum Alkohol mit alkalischem Wasserstoffperoxid

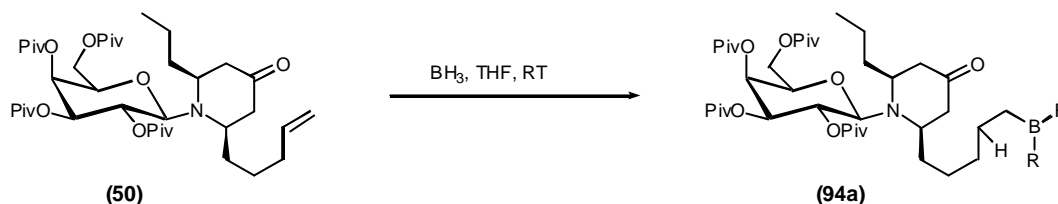
Der Oxidationsmechanismus schließt eine 1,2-Umlagerung der Alkylgruppen vom Bor zum Sauerstoff ein. Die C–B-Bindung wird dabei unter Retention der Konfiguration durch die C–O-Bindung ersetzt.

Zur Synthese optisch aktiver Alkohole kann die Hydroborierung auch enantioselektiv geführt werden. Ein Beispiel hierfür ist das Bis-(isopinocamperyl)-boran, das aus dem in beiden enantiomeren Formen erhältlichen Terpen *a*-Pinen und Diboran in den entsprechenden stöchiometrischen Mengen dargestellt werden kann<sup>70</sup>.

<sup>69</sup> H.C.Brown, E.F.Knights, C.G.Scouten, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7765.

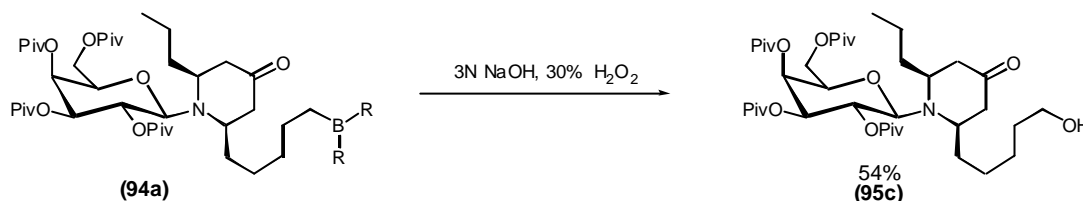
<sup>70</sup> H.C.Brown, P.K.Jadhav, A.K.Mandal, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 3547; siehe auch: H.Cbrown, B.Singaram, *Acc. Chem. Res.*, **1988**, 21, 287; D.S.Matteson, *Acc. Chem. Res.*, **1988**, 21, 264.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Hydroborierung mit anschließender Oxidation zum endständigen Alkohol ist in *Schema 3-26* und *3-27* dargestellt.



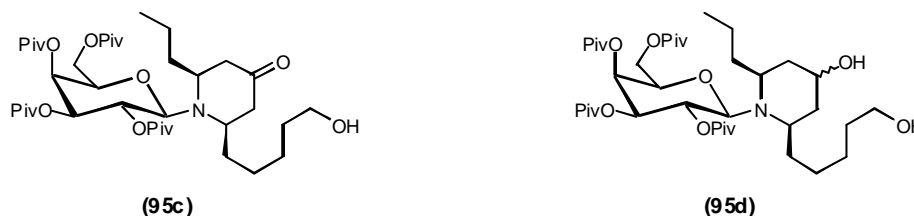
*Schema 3-26: Hydroborierung der Doppelbindung von Verbindung (50)*

Zur Hydroborierung wurde das käufliche in Tetrahydrofuran gelöste Boran benutzt, da dieses bei den kleinen Ansatzmengen sehr gut zu handhaben ist (im Vergleich zur separaten Erzeugung von Diboran).



*Schema 3-27: Oxidation des Borans zum endständigen Alkohol*

In Abhängigkeit von der Reaktionszeit konnten zwei verschiedene Produkte isoliert werden, die in *Abb. 3-15* gezeigt sind. Sie unterscheiden sich stark in ihrem Verhalten im Dünnschichtchromatogramm. Das erste weniger polare Produkt ist der gewünschte primäre Alkohol **(95c)**. Bei dem zweiten Produkt handelt es sich um den Dialkohol **(95d)**, der durch Hydrierung der Carbonylfunktion des Piperidinonrings entsteht. Über die Konfiguration der Hydroxygruppe in Position C-4 der Verbindung **(95d)** kann keine Angabe gemacht werden.



*Abb. 3-15: Gefundene Produkte bei der Hydroborierung und Oxidation zum Alkohol*

Bei kurzen Reaktionszeiten (ca. 3-5 min) wird der einfache Alkohol **(95c)** gebildet. Der Anteil des Dialkohol **(95d)** nimmt bei längeren Reaktionszeiten (mehr als 10 min)



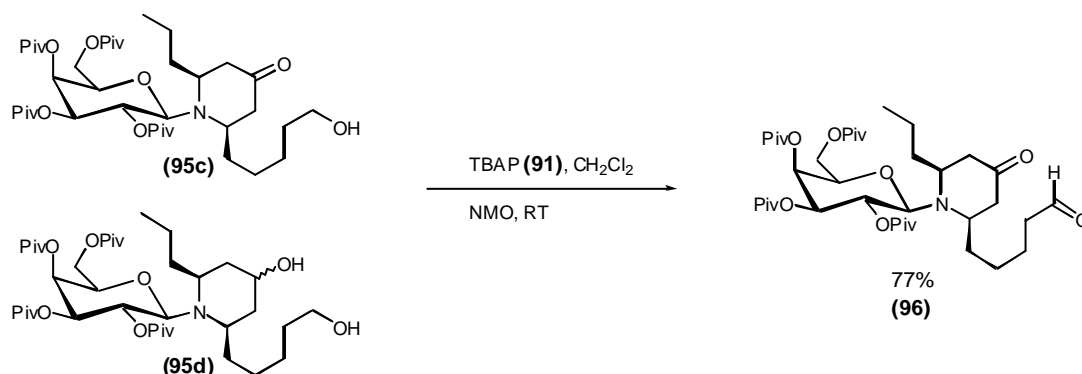
beträchtlich zu. Welches der beiden Produkte gebildet und isoliert wird, ist in diesem Fall unerheblich, da durch die nachfolgende Oxidation mit TBAP (**91**) und *N*-Morpholin-oxid (NMO) als Kooxidans das gleiche Endprodukt entsteht.

### 3.4.2.2 Oxidation zum Aldehyd (**96**) mit Tetra-*n*-butyl-ammonium-perruthenat

Es gibt sehr viel verschiedene präparative Methoden in der organischen Chemie um Alkohole in die analogen Ketone oder Aldehyde zu überführen. Anfangs benutzte man sehr oft Oxidationsmittel, wie z.B. Pyridiniumdichromat (PDC), Pyridiniumchlorochromat (PCC)<sup>71</sup> oder Mangandioxid. Heutzutage benutzt man verschiedene Verfahren zur Oxidation von Alkoholen zu den Carbonylverbindungen, die Dimethylsulfoxid (DMSO) in Verbindung mit elektrophilen Reagenzien wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Acetanhydrid, Trifluoressigsäureanhydrid und Schwefeltrioxid verwenden. In der von D. Swern et. al.<sup>72</sup> eingeführten „Swern-Oxidation“ verwendet man Dimethylsulfoxid (DMSO) in Verbindung mit Oxalylchlorid. Dies ist eine sehr milde Methode, um Alkohole in Gegenwart anderer funktioneller Gruppen zum Aldehyd oder Keton zu oxidieren.

Eine weitere elegante und schonende Methode ist in der Oxidation mit katalytischen Mengen von Perruthenat und einem Kooxidans gegeben. Zuerst wurde diese Reaktion mit stöchiometrischen Mengen von Tetra-*n*-butyl-ammonium-perruthenat (TBAP) durchgeführt<sup>73</sup>. Wenig später war auch die Oxidation mit katalytischen Mengen an Tetra-*n*-butyl-ammonium-perruthenat (TBAP) (**91**) bzw. Tetra-*n*-propyl-ammonium-perruthenat (TPAP) und *N*-Morpholin-oxid (NMO) als Kooxidans möglich<sup>66</sup>.

Die beiden bei der Hydroborierung isolierten Alkohole (**95c**) und (**95d**) wurden mit Tetra-*n*-butyl-ammonium-perruthenat (TBAP) (**91**) und *N*-Morpholin-oxid (NMO) umgesetzt.



Schema 3-28: Oxidation des Alkohols zum Aldehyd

<sup>71</sup> E.J.Corey, J.W.Suggs, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647; G.Piancatelli, A.Scettri, M.D`Auria, *Synthesis*, **1982**, 245.

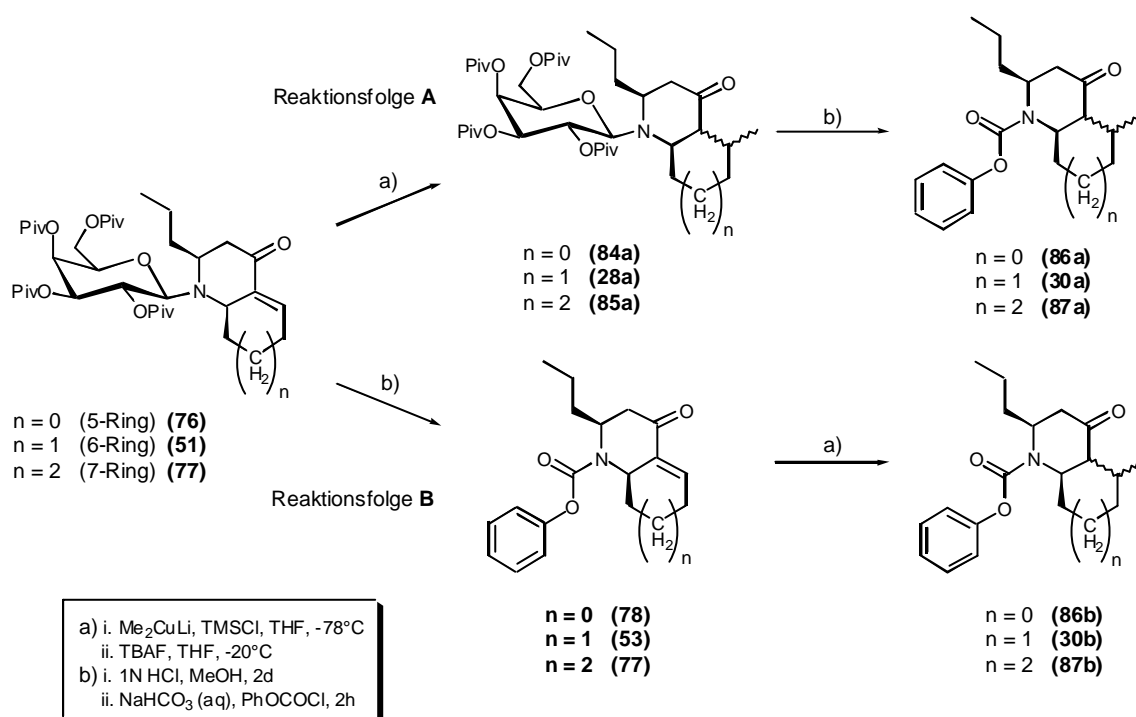
<sup>72</sup> A.J.Mancuso, D.Swern, *Synthesis*, **1981**, 165.

<sup>73</sup> A.C.Dengel, W.Griffith, and R.A.Hudson, *Transition Metal Chem.*, **1985**, 10, 98.

Die Reaktion verlief schnell und mit guten Ausbeuten zum gewünschten Produkt (**96**). Bei der Umsetzung des Dialkohols (**95d**) konnte man direkt nach dem Start der Reaktion auf dem Dünnschichtchromatogramm ein Produkt erkennen, das dem einfachen Alkohol (**95c**) entspricht. Dies bedeutet, dass die Alkoholfunktionen nacheinander reagieren.

### 3.4.3 Vergleich der Protonierung der Enolate verschiedener Ringgrößen

Für die Protonierung wurden wie bei den Pumiliotoxin C-Vorstufen (**51**) und (**53**) zwei verschiedene Schutzgruppen, das Kohlenhydratauxiliar und die Phenoxycarbonyl-schutzgruppe, für die Aminfunktion verwendet. Es sollte dabei untersucht werden, ob eine ähnliche Umkehrung der Protonierung beim Wechsel der Schutzgruppe zu beobachten ist. Die zugrunde liegenden Synthesewege sind in *Schema 3-29* dargestellt (siehe auch *Schema 3-23*).

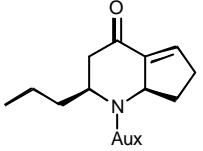
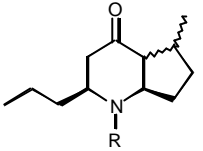
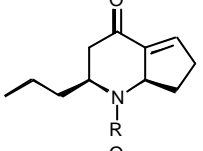
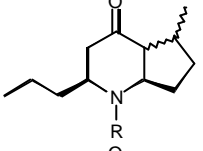
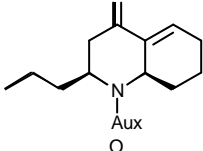
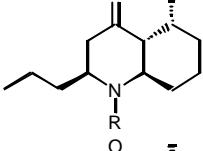
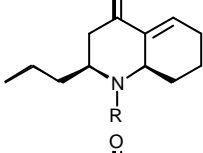
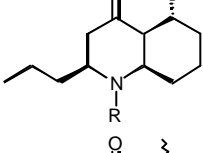
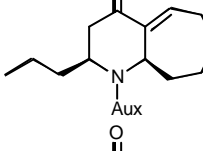
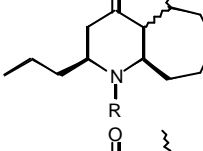
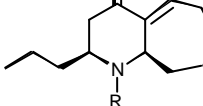
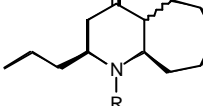


*Schema 3-29: Verschiedene Reaktionsfolgen der Methyladdition*

Bei der Reaktionsfolge **A** wird die Einführung der Methylgruppe und die anschließende Protonierung des durch Spaltung des Silylenolethers gebildeten Enolats in Anwesenheit des Kohlenhydratauxiliars durchgeführt. Bei der Reaktionsfolge **B** wird zuerst die *N*-Galactosyl- gegen die Phenoxycarbonylgruppe ausgetauscht und dann wie bei **A** verfahren. Die synthetisierten 5-Ring- und 6-Ring-analogen Produkte (**86**) und (**87**) wurden mittels

HPLC-Chromatographie und der Massenspektroskopie analysiert. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden *Tabelle 3-2* aufgeführt.

*Tabelle 3-2: Vergleich der Protonierungsergebnisse*

Ausgangs- Verbindung	Produkt	Ringgröße	Reaktions- folge	DV
 (76)	 (86a)	n = 0	A	1 Produkt
 (78)	 (86b)	n = 0	B	1 Produkt
 (51)	 (30a)	n = 1	A	13 : 1 : 0 : 0
 (53)	 (30b)	n = 1	B	2-3 : 1 : 0 : 0
 (77)	 (87a)	n = 2	A	2 : 2 : 1 : 0
 (79)	 (87b)	n = 2	B	1 : 0 : 2 : 0

Aux = Auxiliar, R = COOPh;

Die beiden mittleren Verbindungen (n=1) sind die Vorstufen des (-)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (**12a**), die bereits in **Kapitel 3.2.1.4** beschrieben wurden. Bei den 5-Ring-analogen Verbindungen (**86a**) und (**86b**) (n=0) wurde ein Diastereomer im Rohprodukt gefunden. Welche Konformation diese Produkte haben und ob sie identisch sind, konnte aufgrund der geringen Substanzmenge nicht bestimmt werden.

Die 7-Ring-analogen Verbindungen (**87a**) und (**87b**) (n=2) zeigen ein unterschiedliches Additions- und Protonierungsverhalten. In diesen Fällen konnte ebenfalls keine Zuordnung der Konfigurationen gemacht werden, weil wiederum die dargestellte Substanzmenge sehr gering war.

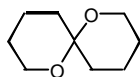
Abschließend kann man sagen, dass die erhaltenen Ergebnisse nicht sehr aussagekräftig sind. Um Klarheit über die Stereochemie der erhaltenen Produkte zu bekommen, müsste

die Synthese wiederholt werden, damit eine größere Substanzmenge für die Analyse der Konfiguration zur Verfügung stehen würde.

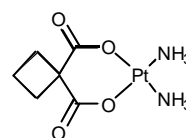
## 4 Synthese von 6,6'-disubstituierten Dehydropiperidinonen

### 4.1 Spiroverbindungen

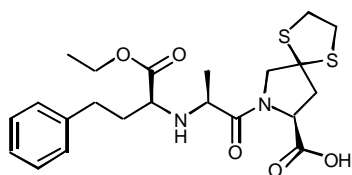
Der Begriff Spiro-Verbindung wurde von Baeyer um 1900 geprägt und leitet sich von Verbindungen mit „brezelartiger“ Struktur ab<sup>74</sup>. Die Gemeinsamkeit dieser Verbindungen ist ein quartäres Kohlenstoffatom (Spiro-Atom), das gleichzeitig zwei Ringe miteinander verknüpft<sup>74</sup>. In der Natur treten Spirostrukturen in unterschiedlichen Substanzklassen auf, z.B. in Terpenen, Steroiden, Alkaloiden und Antibiotika. Die Abb. 4-1 zeigt einige Vertreter dieser Substanzklasse, die zum Teil als Pharmakon in der Medizin Verwendung finden.



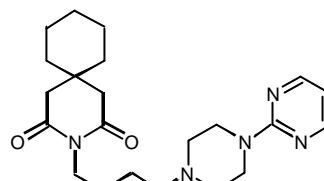
Pheromon der Olivenfruchtfliege (97)



Carboplatin (98)



Spirapril (99)



Buspiron (100)

Abb. 4-1: Ausgewählte Spiroverbindungen

Carboplatin (98) ist eine Nachfolgeverbindung des „cis-Platins“. Es wird als Cytostatikum eingesetzt. Der Wirkmechanismus ist analog dem des „cis-Platins“<sup>75</sup>, es zeigt jedoch eine andere Verteilung<sup>76</sup> und eine größere Halbwertszeit<sup>77</sup> im Organismus. Buspiron (100) ist ein Psychopharmakon. Es wird als Anxiolytikum (angstlösend) eingesetzt<sup>76</sup>. Spirapril (99) findet bei der Behandlung von Hypertonie (Bluthochdruck) Verwendung und inhibiert die Angiotensin Converting Enzyme (ACE-Hemmer)<sup>78</sup>. Unter

<sup>74</sup> Übersichtsartikel zur Synthese von Spiroverbindungen: A.P.Krpcho, *Synthesis*, **1974**, 383; A.P.Krpcho, *Synthesis*, **1976**, 425; A.P.Krpcho, *Synthesis*, **1978**, 77.

<sup>75</sup> B.Rosenberg, L.V.Camp, T.Krigas, *Nature*, **1965**, 205, 698; B.Rosenberg, L.V.Camp, J.E.Trosko, V.H.Mansour, *Nature*, **1969**, 222, 385.

<sup>76</sup> W.Forth, D.Henschle, W.Rummel, K.Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, **1996**, 7. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford.

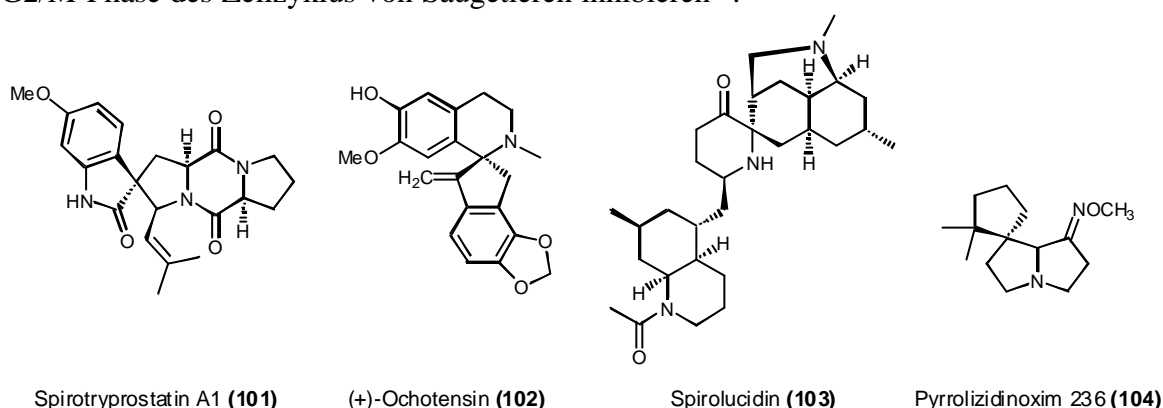
<sup>77</sup> W.Kaim, B.Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, **1995**, 2. Auflage, Teubner Verlag.

<sup>78</sup> C.Ambühl, *Pharma-Kritik*, **1995**, 17, Nr.6.

den Pheromonen gibt es ebenfalls Spiroverbindungen von einfacher Struktur z.B. **(97)**, die als intramolekulare Spiroketale bezeichnet werden können<sup>79</sup>.

#### 4.1.1 Azaspiro-Alkaloide

Die Azaspiroverbindungen (Beispiele in *Abb. 4-2*) stellen eine interessante Unterklasse der Alkaloide dar, die zum Teil bemerkenswerte Eigenschaften besitzen. Das Spirotryprostatin (**101**) ist ein Diketopiperazinalkaloid mit einem Spirozentrum. Osada et. al. isolierten einige dieser Verbindungen aus einer Fermentationsmischung des Pilzes *Aspergillus fumigatus*, die in mikromolaren Konzentrationen die Entwicklung der G2/M-Phase des Zellzyklus von Säugetieren inhibieren<sup>80</sup>.



*Abb. 4-2: Ausgewählte Azaspiro-Alkaloide*

Ochotensin (**102**)<sup>81</sup> ist ein Vertreter der Tetrahydroisochinolin-Alkaloide. Es weist ebenfalls eine Spirostruktur auf und wird aus den Erdrauchgewächsen (Lerchensporn) gewonnen. Aus dem Bärlappgewächs *Lycopodium lucidulum* wurde von Ayer et. al. das Spirolucidin (**103**) isoliert, ein Perhydrochinolin-Alkaloid<sup>82</sup>. Pyrrolizidinoxim 236 (**104**) ist ein Alkaloid tierischen Ursprungs, das in den Hautsekreten des mittelamerikanischen Frosches *Dendrobates auratus* gefunden wurden<sup>83</sup>.

<sup>79</sup> H.J.Bestmann, O.Vostrowsky, *Chemie in unserer Zeit*, **1993**, 23, 123; R.Baker, R.Herbert, P.E.Howse, O.T.Jones, W.Francke, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 52; zur Synthese von Verbindung **(97)** siehe Lit.: H.Redlich, W.Francke, *Angew. Chem.*, **1984**, 96, 506.

<sup>80</sup> C.B.Cui, H.Takeya, H.Osada, *J. Antibiot.*, **1996**, 49, 832; C.B.Cui, H.Takeya, H.Osada, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12651; zur Synthese siehe L.E.Overman, M.D.Rosen, *Angew. Chem.*, **2000**, 112, 4768; S.Edmondson, S.J.Danishefsky, *Angew. Chem.*, **1998**, 110, 1190.

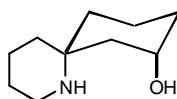
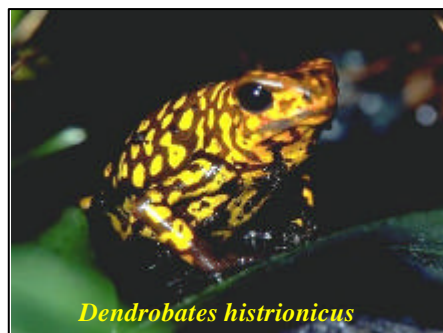
<sup>81</sup> R.H.F.Manske, *Can. J. Res., Sect. B*, **1936**, 14, 354; R.H.F.Manske, *Can. J. Res., Sect. B*, **1938**, 16, 81; R.H.F.Manske, *Can. J. Res., Sect. B*, **1940**, 18, 75.

<sup>82</sup> W.A.Ayer et. al., *Can. J. Chem.*, **1984**, 62, 298.

<sup>83</sup> T.Tokuyama J.W.Daly, H.M.Garraffo, T.F.Spande, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 4247; J.Meinwald, J.Smolanoff, A.T.McPhail, R.W.Miller, T.Eisner, K.Hicks, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2367.

### 4.1.2 Histrionicotoxine

Neben den Decahydrochinolin-Alkaloiden aus den Hautsekreten von mittelamerikanischen Fröschen, die bereits in **Kapitel 3.1** beschrieben wurden, gibt es noch eine weitere interessante Gruppe von Alkaloiden, die nach ihrer Herkunft Histrionicotoxine genannt wurden. Die zuerst bei der kolumbianischen Froschart *Dendrobates histrionicus* gefundenen Alkaloide besitzen eine Azaspiro-Struktur und sind zu den Piperidinalkaloiden zu zählen<sup>84</sup>. Der Grundbaustein der Histrionicotoxine ist ein 1-Aza-6-spiro[5.5]undecan-8-ol-System (**105**), das in seiner Struktur einzigartig unter den Alkaloiden ist<sup>85</sup>.



1-Aza-6-spiro[5.5]undecan-8-ol (**105**)

Abb. 4-3: Grundgerüst der Histrionicotoxine

Die Histrionicotoxine wurden als Ammoniumchloridsalze kristallisiert und mittels NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse untersucht<sup>86</sup>. Man fand vorrangig C<sub>19</sub>-Alkaloide, wie das eigentliche Histrionicotoxin (**13**), aber auch vereinzelt C<sub>15</sub>- und C<sub>17</sub>-Derivate, wie z.B. das Histrionicotoxin 235 (**107**). Die Histrionicotoxine unterscheiden sich in der Länge und in der Lage und Anzahl der Doppel- und Dreifachbindungen der Seitenketten an der 2- und 7-Position des Spirocyclus.

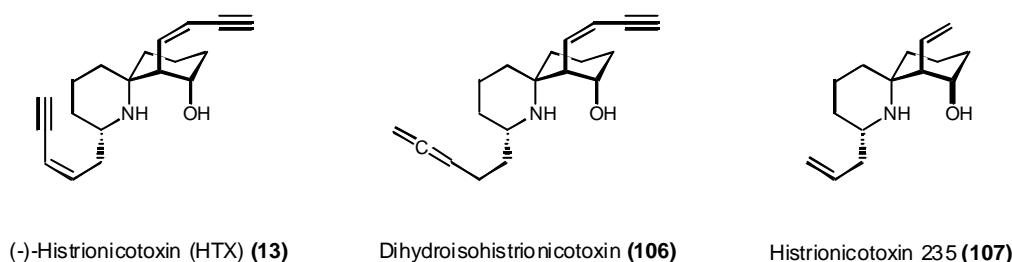


Abb. 4-4: Histrionicotoxine

<sup>84</sup> J.W.Daly, I.L.Karle, C.W.Myers, T.Tokuyama, J.A.Waters, B.Wiktop, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1971**, *68*, 1870.

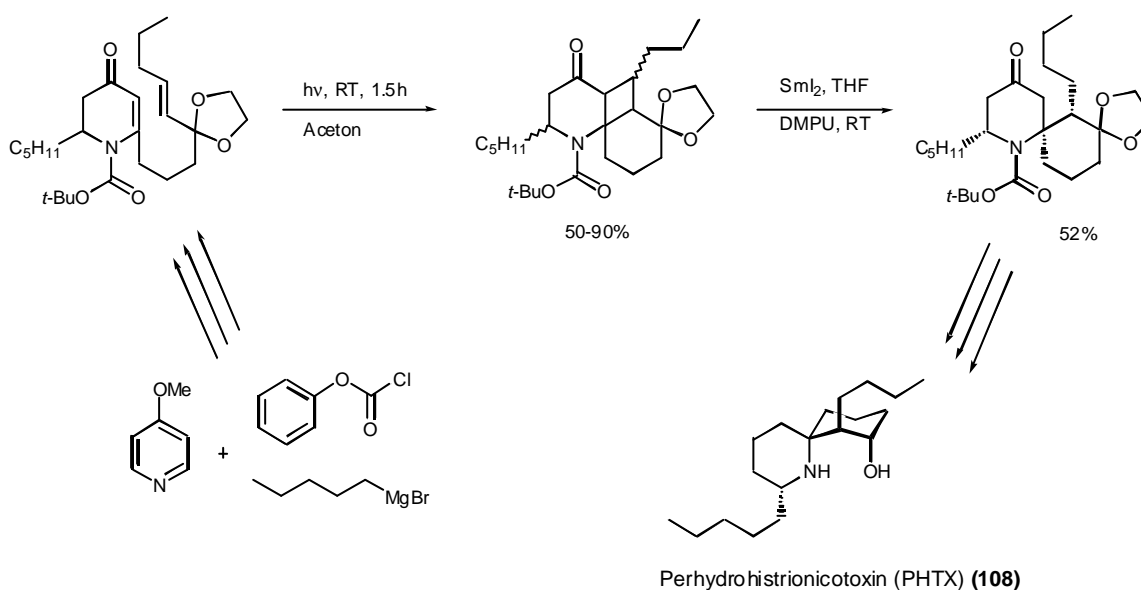
<sup>85</sup> M. F. Roberts, M.Wink, *Alkaloids: Biochemistry, Ecology and Medical Applications*, **1998**, Plenum Press, New York.

<sup>86</sup> J.W. Daly, *The Alkaloids*, **1998**, *50*, 149.

Der Begriff Toxin oder Gift ist als Bezeichnung dieser Alkaloide unangebracht, da sie eine relativ geringe Toxizität haben. Pharmakologisch haben die Histrionicotoxine zweierlei Funktionen: Sie gelten einerseits als starke, nicht kompetitive Blocker nikotinischer Acetylcholinrezeptoren. Andererseits finden sie Anwendung in der Untersuchung neuromuskulärer Signalübertragungen, da sie die Leitfähigkeit der Natriumkanäle beeinflussen<sup>87</sup>.

Wegen ihrer einzigartigen Struktur fanden die Histrionicotoxine starkes wissenschaftliches Interesse. Die Gewinnung der Histrionicotoxine aus den Hautsekreten des Pfeilgiftfrosches ist sehr aufwändig, so dass nach Alternativen gesucht wurde, um diese Alkaloide zu erhalten. 1985 gelang Kishi<sup>88</sup> erstmals die Totalsynthese des Histrionicotoxins (**13**), jedoch nicht in enantiomerenreiner Form. Diese Synthese ging von einem racemischen Gemisch eines Spirolactams aus. Die erste enantioselective Synthese gelang 1990 Stork et. al.<sup>89</sup>, der das (-)-Histrionicotoxin (**13**) in elf Stufen darstellte.

Weitere erwähnenswerte Synthesen sind die von Comins et. al.<sup>90</sup> und Stockman et. al.<sup>91</sup> (Schema 4-1 und 4-2). Comins benutzte bei seiner Synthese des nichtnatürlichen Perhydrohistrionicotoxins (PHTX) (**108**) eine photochemische [2+2]-Cyclisierung mit einer anschließenden reduktiven Ringöffnung mittels SmI<sub>2</sub>, um das Spirozentrum stereoselektiv zu erzeugen.



Schema 4-1: Perhydrohistrionicotoxin (**108**) Synthese nach Comins<sup>90</sup>

<sup>87</sup> J.W. Daly, H.M.Garraffo, T.F.Spande, *The Alkaloids*, **1993**, 43, 199; W.Gessner, K.Takahashi, B.Witkop, A.Brossi, E.X.Albuquerque, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 49; K.Takahashi, B.Witkop, A.Brossi, M.A.Maleque, E.X.Albuquerque, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, 65, 252.

<sup>88</sup> S.C.Carey, M.Aratani, Y.Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5887.

<sup>89</sup> G. Stork, K. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5875.

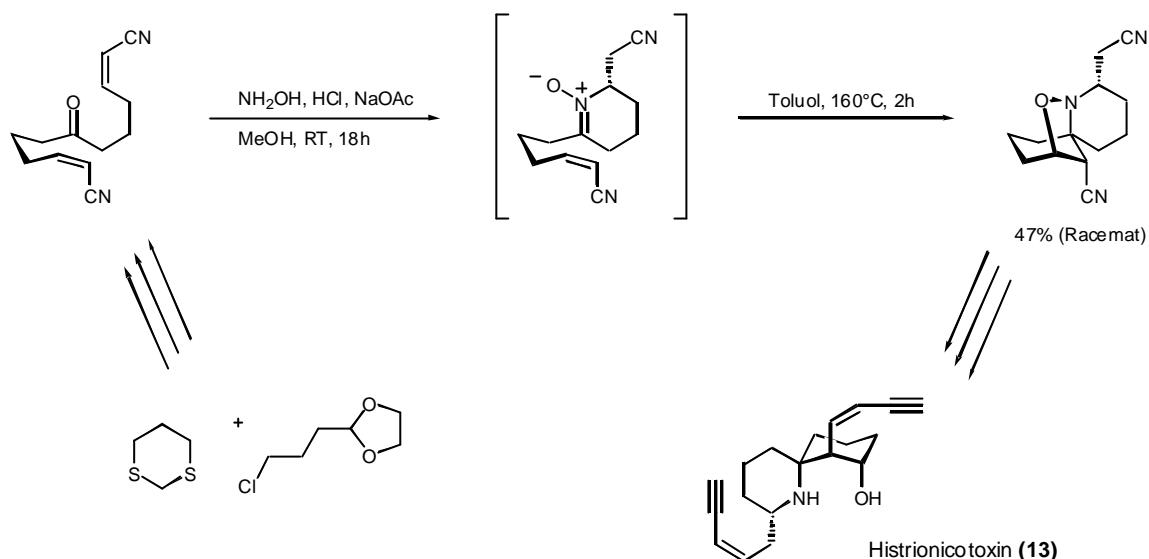
<sup>90</sup> D.L.Comins, X.J.Zheng, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2681.

<sup>91</sup> R.A.Stockmann, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9163; G.M.Williams, S.D.Roughley, J.E.Davies, A.B.Holmes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 4900.



Perhydrohistrionicotoxin (**108**) und Histrionicotoxin (**13**) sind beide bioaktive Alkaloide und werden zur Untersuchung des Mechanismus neuromuskulärer Impulsübertragungen eingesetzt<sup>87</sup>.

Bei der Stockmann'schen Synthese verwendet man eine thermische [2+3] dipolare Cycloaddition, um zur Spiro-Verbindung zu gelangen.



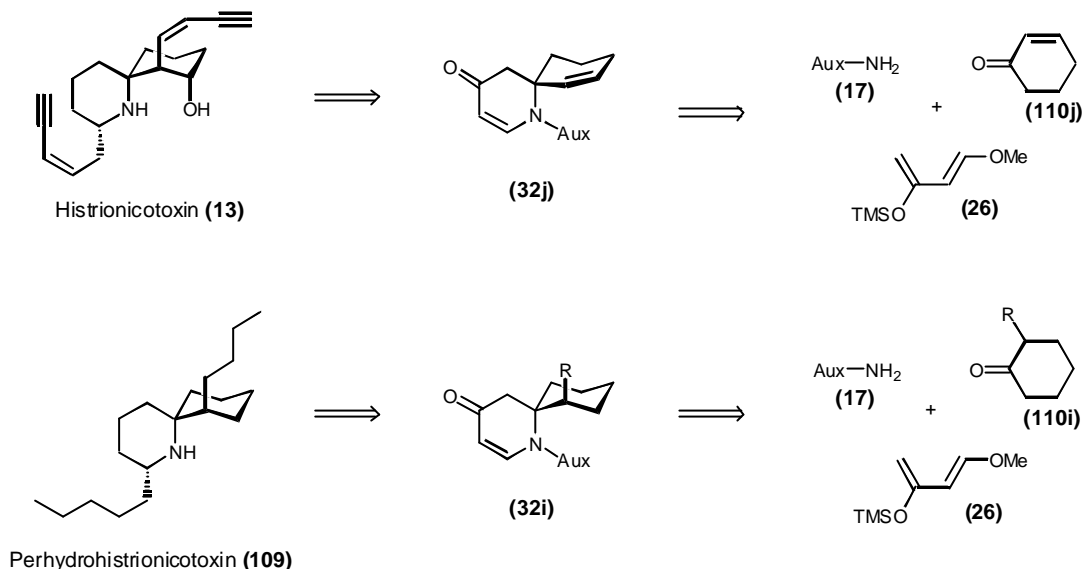
Schema 4-2: Histrionicotoxin (**13**) Synthese nach Stockmann<sup>91</sup>

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Methode zu finden, in der Ketone stereoselektiv in der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion zu 6,6'-disubstituierten Dehydropiperidinonen (**32**) umgesetzt werden (vergleiche **Kapitel 2.3**).

Im folgenden Kapitel sollen die Versuche zur Darstellung des Azaspirogerüsts der Histrionicotoxine, das einen Spezialfall der 6,6'-disubstituierten Dehydropiperidinonen darstellt, vorgestellt werden.

## 4.2 Synthesestrategie

Dem Plan zur Synthese des Perhydrohistrionicotoxins (**109**) und des Histrionicotoxins (**13**) liegen folgende retrosynthetische Betrachtungen zugrunde:



Schema 4-3: Retrosynthese von Perhydrohistrionicotoxin (**109**) und Histrionicotoxin (**13**)

Analog zur Iminbildung mit Aldehyden<sup>30</sup> (siehe *Schema 2-3*) wird in dieser Synthese im ersten Reaktionsschritt ein Galactosylamin mit den cyclischen Ketonen (**110i**) und (**110j**) zu den entsprechenden Ketiminen (**31**) umgesetzt. Das gebildete Imin sollte in einer anschließenden Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit dem Danishefsky-Dien (**26**) zu einem 1-Aza-2,3-dehydro-6-spiro[5.5]undecan-4-on-Derivat (**32**) reagieren. Die Doppelbindung im Stickstoffheteroring des Bicyclus ist mit der Carbonylgruppe konjugiert und könnte in einer konjugierten 1,4-Addition mit einem aktivierten Organocuprat umgesetzt und somit weiter funktionalisiert werden.

Aus dem Keton Cyclohexenon (**110j**) würde die Histrionicotoxin-Vorstufe (**32j**) entstehen. Analog dazu wäre aus 2-Alkyl-cyclohexanon (**110i**) die Perhydrohistrionicotoxin-Vorstufe (**32i**) zu erhalten, aus der in wenigen Schritten die Zielverbindung Perhydrohistrionicotoxin (**109**) darstellbar sein sollte.

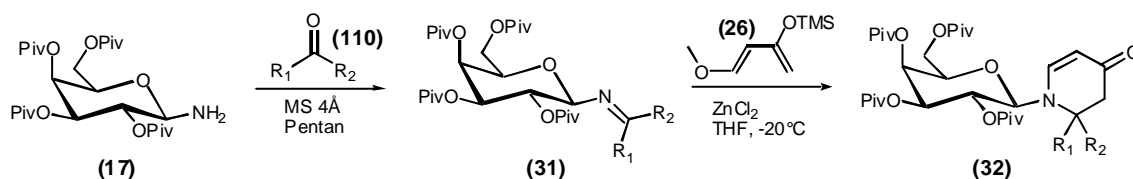
Ein interessanter Aspekt bei der Umsetzung mit substituierten Cyclohexanonen ist die Stereochemie der neugebildeten Spiroverbindungen. Sie sollte nicht nur vom Kohlenhydratauxiliar abhängen, sondern auch von der Konfiguration des eingesetzten substituierten Cyclohexanons. Es ist denkbar, dass eines der beiden Enantiomere des Ketons (**110i**) bevorzugt in der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion reagiert und somit eine aufwändige enantioselektive Synthese des Ketons hinfällig ist.

Die beiden oben angeführten Retrosynthesen stellen eine einfache Alternative zu den bisherigen Histrionicotoxinsynthesen dar. Auf diesem Weg sollte es möglich sein, in nur zwei Schritten das Spirogrundgerüst (**32j**) mit den vorgegebenen Funktionalitäten für weitere Transformationen darzustellen.

### 4.3 Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit Ketonen

Die Bildung der *N*-Galactosylimine, die bereits in **Kapitel 2.2** besprochen wurde, wird in Anlehnung an das literaturbekannte Verfahren<sup>30</sup> durchgeführt. Die Arbeitsvorschrift wurde etwas modifiziert, da die Ketone in der Regel elektronenreicher sind als die entsprechenden Aldehyde und deshalb bei der Iminbildung nicht so leicht reagieren sollten. Soweit es möglich war, wurde deshalb die Konzentration erhöht (weniger Lösungsmittel) und die Reaktionszeit um das 2-3 fache verlängert. Trotz der geringeren Ketiminbildungstendenz kann aufgrund IR-spektroskopischer Untersuchungen (siehe **Kapitel 2.2**) davon ausgegangen werden, dass die Ketimine (**31**) gebildet werden. Über das Ausmaß der Umsetzung kann keine Aussage getroffen werden, da die sehr starke Carbonylbande im IR-Spektrum (Streckschwingung  $\nu \approx 1715 \text{ cm}^{-1}$ ) wegen des 1.1-1.2 fachen molaren Überschusses der Ketone neben der schwachen bis mittelstarken Iminbande (Streckschwingung  $\nu = 1640\text{-}1690 \text{ cm}^{-1}$ ) immer vorhanden ist.

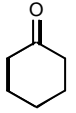
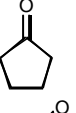
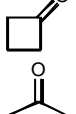
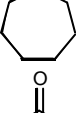
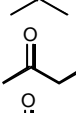
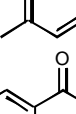
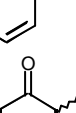
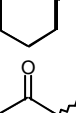
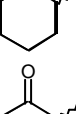
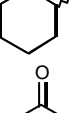
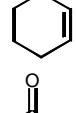

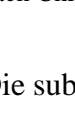
Die *N*-Galactosylimine (**31a-k**) der Ketone wurden in einer von Lewissäure katalysierten Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit dem elektronenreichen Danishefsky-Dien (**26**) umgesetzt. Diese in zwei Stufen ablaufende Reaktion wurde bereits in **Kapitel 2.3** eingehend besprochen.



Schema 4-4: Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit Ketonen

Nach ersten orientierenden Experimenten mit Cyclohexanon (**110a**), die im Vorfeld erfolgreich verliefen, werden im Folgenden mehrere verschiedenartige Ketone in der Reaktion eingesetzt. Eine Auflistung mit den entsprechenden Ausbeuten findet sich in *Tabelle 4-1*.

Tabelle 4-1: Eingesetzte Ketone bei der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion

Eingesetztes Keton	Gebildete Imin-Verbindung	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [d]	Ausbeute [%]
 (110a)	(31a)	-78 → -20	3	15-25 <sup>1)</sup>
 (110b)	(31b)	-78 → -20	3	—
 (110c)	(31c)	-78 → -20	3	—
 (110d)	(31d)	-78 → -20	3	—
 (110e)	(31e)	-78 → -20	3	—
 (110f)	(31f)	-78 → -20	3	—
 (110g)	(31g)	-78 → -20	3	—
 (110h)	(31h)	-78 → -20	3	—
 (110i)	(31i)	-78 → -20	3	—
 (110i)	(31i)	-78 → -20	7	—
 (110i)	(31i)	-78 → 0	4	—
 (110j)	(31j)	-78 → -20	4	—
 (110k)	(31k)	-78 → -20	6	3 <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> nach Chromatographie und Kristallisation; <sup>2)</sup> nach Chromatographie und HPLC.

Die substituierten Ketone (110i) und (110k) wurden in racemischer Form eingesetzt, da zunächst nicht die Stereoselektivität, sondern die grundlegenden Möglichkeiten dieser Reaktion im Mittelpunkt des Interesses standen.

Wie aus der *Tabelle 4-1* ersichtlich wird, konnten die ermutigenden Ergebnisse der Vorversuche zur Synthese der Azaspiro-Verbindung (32a) mit anderen Ketonen nicht

bestätigt werden. Lediglich die Verbindung (**32k**), die aus 3-Methyl-cyclohexanon (**110k**) gebildet wird, konnte in einer niedrigen Ausbeute isoliert werden. Aufgrund der Massen- und  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten konnte das Produkt (**32k**) eindeutig nachgewiesen werden. Mittels der analytischen HPLC konnte ein Diastereomerenverhältnis von 11:1 bestimmt werden. Eine Trennung der Diastereomere durch die präparative HPLC gelang nicht. Eine Aussage über die Stereochemie der Spiro-Verbindung (**32k**) kann nicht getroffen werden, da die erhaltene Substanzmenge sehr gering war und aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Seite 162) nicht ersichtlich war, welche der vier möglichen Diastereomeren vorlag.

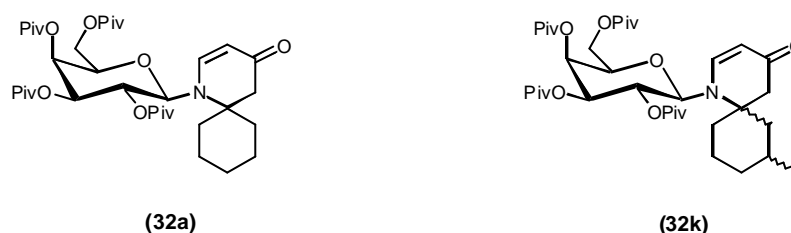


Abb. 4-5: Dargestellte 6,6'-disubstituierte Dehydropiperidinone (Spiro-Dehydropiperidinone)

#### 4.3.1 Variation der Reaktionsbedingungen der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion

Durch Variation der Reaktionsbedingungen der Iminbildung und der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion wurde versucht eine Steigerung des Umsatzes zu erzielen. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur sowie eine Verlängerung der Reaktionszeit brachten keine nennenswerten Erfolge.

In weiteren Experimenten wurde die stöchiometrische Zusammensetzung variiert um Einfluss auf die Iminbildung zu nehmen. Sowohl das *D*-Galactosylamin (**17**) als auch die entsprechenden Ketone wurden im Überschuss eingesetzt. In beiden Fällen konnten bei der direkt angeschlossenen Umsetzung mit Danishefsky-Dien (**26**) keine Spiro-Verbindungen (**32**) isoliert werden.

Außerdem wurde versucht die Reaktionsbedingungen der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion zu modifizieren. Anstatt der eingesetzten 1.2-1.5 Äquivalente des Danishefsky-Diens (**26**) wurden stöchiometrische Mengen dieses Reaktionspartners verwendet. Des Weiteren wurde die Reaktion in Gegenwart von  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  als Lewisäure durchgeführt, damit das Triflat mit der oxophilen Trimethylsilyl-Gruppe eine bessere Abgangsgruppe bilden könnte. Eine Erhöhung des Reaktionsumsatzes trat in beiden Fällen nicht ein.

Schließlich wurden in Anlehnung an die Arbeit von Oh et. al.<sup>92</sup> die beiden Reaktionsschritte der Iminbildung und der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion zu einem zusammengefasst. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sich aus der

<sup>92</sup> P.Huang, K.Isayan, A.Sakissian, T.Oh, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4500.

Gleichgewichtsreaktion der Iminbildung das gebildete Galactosylimin direkt mit dem elektronenreichen Danishefsky-Dien (**26**) umsetzen lässt. Die Rückreaktion des Imins (**31**) in die Edukte sollte auf diese Weise zurückgedrängt werden. Es konnte aber keine der gewünschten Zielverbindungen nach dieser Methode dargestellt werden.

Die beiden 1-Aza-2,3-dehydro-6-spiro[5.5]undecan-4-on Verbindungen (**32a**) und (**32k**) in *Abb. 4-5* sind somit die einzigen 6,6'-disubstituierten Dehydropiperidinone (**32**), die mittels der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion an Glycosyliminen (**17**) im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert werden konnten.

Die gefundenen Ergebnisse für die Reaktion von den Iminen (**31a, i, k**) decken sich größtenteils mit denen von Oh et. al.<sup>92</sup>, der ebenfalls Ketimine in einer Tandem-Mannich-Michael-Reaktion umsetzte. Oh benutzte als Aminkomponenten zur Iminbildung das achirale, sterisch anspruchslose Methylamin sowie die sterisch anspruchsvolleren *n*-, *s*- und *t*-Butylamine.

Tabelle 4-2: Vergleich der Ergebnisse mit der Arbeit von Oh et. al.<sup>92</sup>

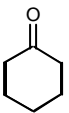
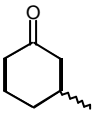
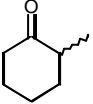

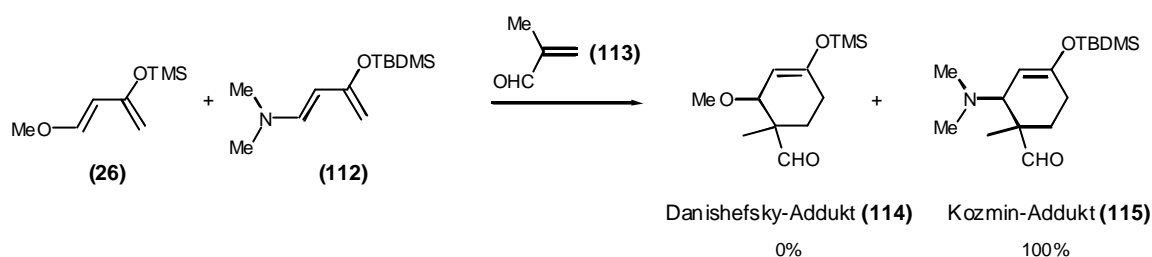
Eingesetzter Aldehyd	Ergebnisse von Oh et. al. <sup>92</sup>		Eigene Ergebnisse	
	Amin	Ausbeute [%]	Amin	Ausbeute [%]
 <b>(110a)</b>	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	51-64	Galactosyamin <b>(17)</b>	15-25
	<i>n</i> -BuNH <sub>2</sub>	36		
	<i>s</i> -BuNH <sub>2</sub>	7		
	<i>t</i> -BuNH <sub>2</sub>	0		
 <b>(110k)</b>	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	76	Galactosyamin <b>(17)</b>	3
	<i>n</i> -BuNH <sub>2</sub>	70		
 <b>(110i)</b>	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	0	Galactosyamin <b>(17)</b>	0
 <b>(110c)</b>	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	18	Galactosyamin <b>(17)</b>	0

Tabelle 4-2 zeigt, dass die Reaktionsausbeute für das Cyclohexanon (**110a**) bei Oh et. al. mit steigendem sterischen Anspruch der Aminkomponente rapide abnimmt. Das 2-Methyl-cyclohexanon (**110i**) ist in beiden Fällen nicht zur Reaktion zu bringen, selbst mit dem kleinen Methylamin nicht. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass mit steigendem sterischen Anspruch desamins und des Ketons sowohl die Iminbildung als auch die Weiterreaktion mit dem Danishefsky-Dien (**26**) wesentlich erschwert wird. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass Oh et. al. mit 3-Methyl-cyclohexanon (**110k**) für beide Aminkomponenten eine hohe Ausbeute an Enaminon

erhält, wohingegen bei den eigenen Versuchen nur eine sehr niedrige Ausbeute erzielt wurde.

#### 4.4 Reaktive Diene

Die Idee der Synthese des Grundgerüsts von Histronicotoxin und der damit mögliche Zugang zu dieser Alkaloidklasse sollte nach den Anfangsergebnissen nicht so schnell aufgegeben werden. Kozmins et. al. beschreibt ein Dien (**112**), das in einer Diels-Alder-Reaktion in Gegenwart des Danishefsky-Diens (**26**) mit Metacrylaldehyd (**113**) um ein Vielfaches schneller reagiert<sup>93</sup>.



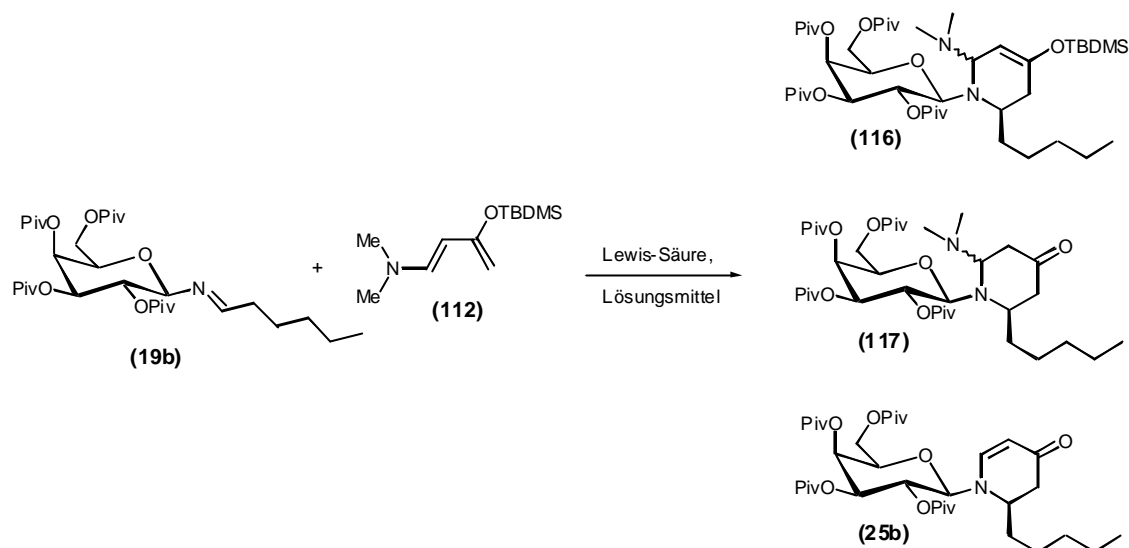
Schema 4-5: Diels-Alder-Reaktion des Kozmin- und Danishefsky-Diens

Nach vier Stunden bildet sich ausschließlich das Kozmin-Addukt (**115**). Das Produkt (**114**) aus der Reaktion mit dem Danishefsky-Dien (**26**) wird in der Reaktionslösung nicht gefunden.

Bei dem Amino-siloxy-Dien (**112**) handelt es sich, wie bei dem Danishefsky-Dien, um eine sehr elektronenreiche (vergleiche **Kapitel 2.3** Seite 13) und somit gegenüber elektronenarmen Dienophilen sehr reaktive Verbindung. Aus diesem Grund wurde das 1-Amino-3-siloxy-1,3-butadien (**112**) synthetisiert, um zu prüfen, ob es mit den Galactosylketiminen in einer Tandem-Mannich-Michael-Reaktion zu den Azaspiro-Verbindungen (**32**) reagiert.

Da in der Literatur keine Reaktion von Iminen mit dem Kozmin-Dien (**112**) gefunden wurde, wurde das Dien in einer Tandem-Mannich-Michael-Reaktion auf seine Tauglichkeit untersucht.

<sup>93</sup> S.A.Kozmins, V.H.Rawal, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5252; S.A.Kozmins, J.M.Janey, V.H.Rawal, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3039.



Schema 4-6: Testreaktion für das Kozmin-Dien (**112**)

Für die Iminbildung wurde Hexanon ausgewählt, da das Imin (**19b**) leicht zugänglich ist. In Abb. 4-6 sind die verschiedenen Lewis-Säuren und Lösungsmittel aufgelistet, die bei der obigen Testreaktion verwendet wurden.

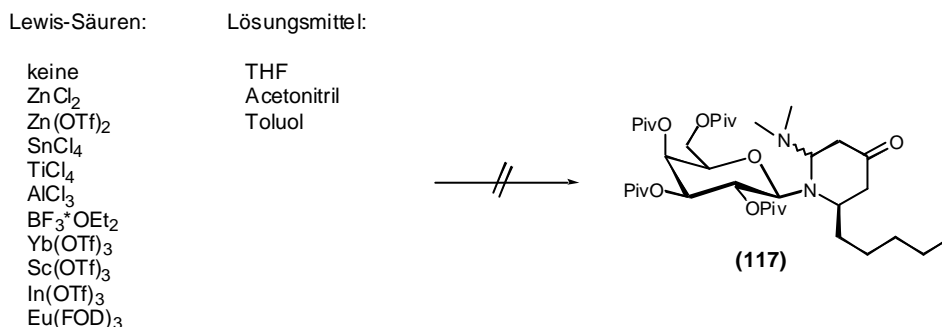


Abb. 4-6: Auflistung der verwendeten Lewis-Säuren und Lösungsmittel bei der Testreaktion

Es zeigte sich, dass keine der angegebenen Lewis-Säuren einen positiven Einfluss auf die Reaktion hatte. Es wurde keine der zu erwartenden Verbindungen (**116**), (**117**) und (**25b**) gefunden. Lediglich bei der Aktivierung mit BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> konnte mittels Massenspektrometrie eine Verbindung nachgewiesen werden, die der Massen nach der Verbindung (**117**) entspricht. Analysierbare Mengen dieser Verbindung konnten nicht isoliert werden. Auch in Abwesenheit von Lewis-Säuren fand keine Reaktion statt.

Bei den einzelnen Ansätzen war nach Zugabe der Lewis-Säure meistens eine schnelle Verfärbung der Reaktionslösung von rot-braun bis braun-schwarz zu erkennen. Dies mag daran liegen, dass das Amino-siloxy-Dien (**112**) besonders bei der Zugabe einer Lewis-Säure weniger stabil als das ebenfalls elektronenreiche Danishefsky-Dien (**26**) ist. Dies



zeigt sich auch beim längerem Aufbewahren der Diene im Kühlschrank unter Schutzgasatmosphäre. Das Danishefsky-Dien (**26**) ist in reinem Zustand ohne Verfärbung über einen Zeitraum von ½ bis 1 Jahr problemlos lagerbar. Das Kozmin-Dien (**112**) hingegen verfärbt sich bereits nach wenigen Tagen gelblich bis gelb-braun.

Letztendlich war die Umsetzung mit 1-Amino-3-siloxy-1,3-butadienen (**112**) nicht erfolgreich und wurde nicht weiter verfolgt.

#### 4.5 Nebenprodukte bei der Synthese von 6,6'-disubstituierten-Dehydropiperidinonen

Bei den meisten Umsetzungen der Ketone (**110**) in der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion wurden in einer Ausbeute von ca. 3-15 % das Nebenprodukt (**118**) und in sehr geringen Mengen die Verbindungen (**119a**) oder (**119b**) gefunden.

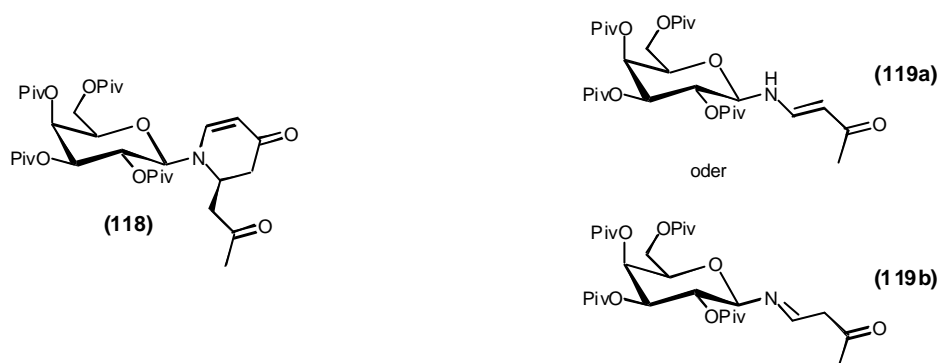
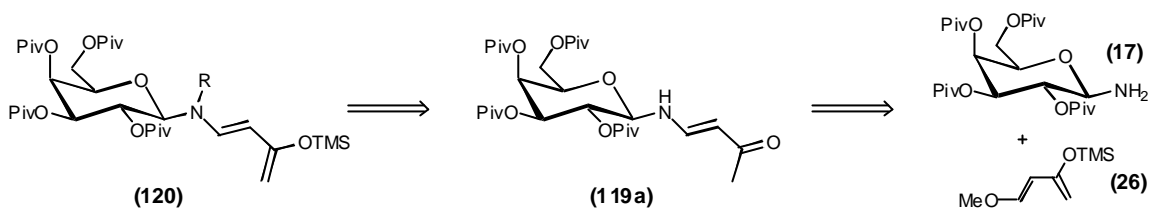


Abb. 4-7: Nebenprodukte bei der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit Ketonen

##### 4.5.1 Addukt aus Galactosylamin (**17**) und Danishefsky-Dien (**26**)

Bei den beiden Verbindungen (**119a**) und (**119b**) ist nicht festzustellen, welche der beiden tautomeren Formen vorliegt, da die Substanz nicht stabil ist. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung (**119**) (siehe Seite 163), das von einer geringen Substanzmenge gewonnen wurde, ist mit der angegebenen Struktur (**119**) in Übereinstimmung zu bringen. Experimente zur weiteren Charakterisierung dieser Substanz (z.B. Massenspektroskopie) gelangen nicht. Trotz der Instabilität der Verbindungen (**119**) wurde des weiteren versucht, die Verbindungen in einer eigenen Synthese darzustellen und in einer weiteren Reaktion zu einem stabilen, elektronenreichen Dien zu gelangen, welches das Kohlenhydrat-Auxiliar als chiralen Rest im Molekül trägt.



Schema 4-7: Retrosynthese eines chiralen Diens auf der Basis eines Kohlenhydrats

Die Versuche hierzu werden in **Kapitel 5** beschrieben.

#### 4.5.2 Das Nebenprodukt *N*-Galactosyl-6-(2'-oxo-propyl)-2,3-dehydropiperidin-4-on

Bei der Verbindung (118), einem in Position 6 substituierten Dehydropiperidinon, gestaltet sich die Untersuchung einfacher. Die Substanz konnte in reiner Form isoliert und charakterisiert werden. Mittels der  $^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ - und der Massenspektroskopie gelang die eindeutige Identifizierung der Verbindung (118). Die anfangs vermutete *R*-Konfiguration an Position C-6 des Dehydropiperidinonrings und der damit verbundene stereochemische Mechanismus der Reaktion (**Kapitel 2.3.2**) wurden durch die Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls bestätigt.

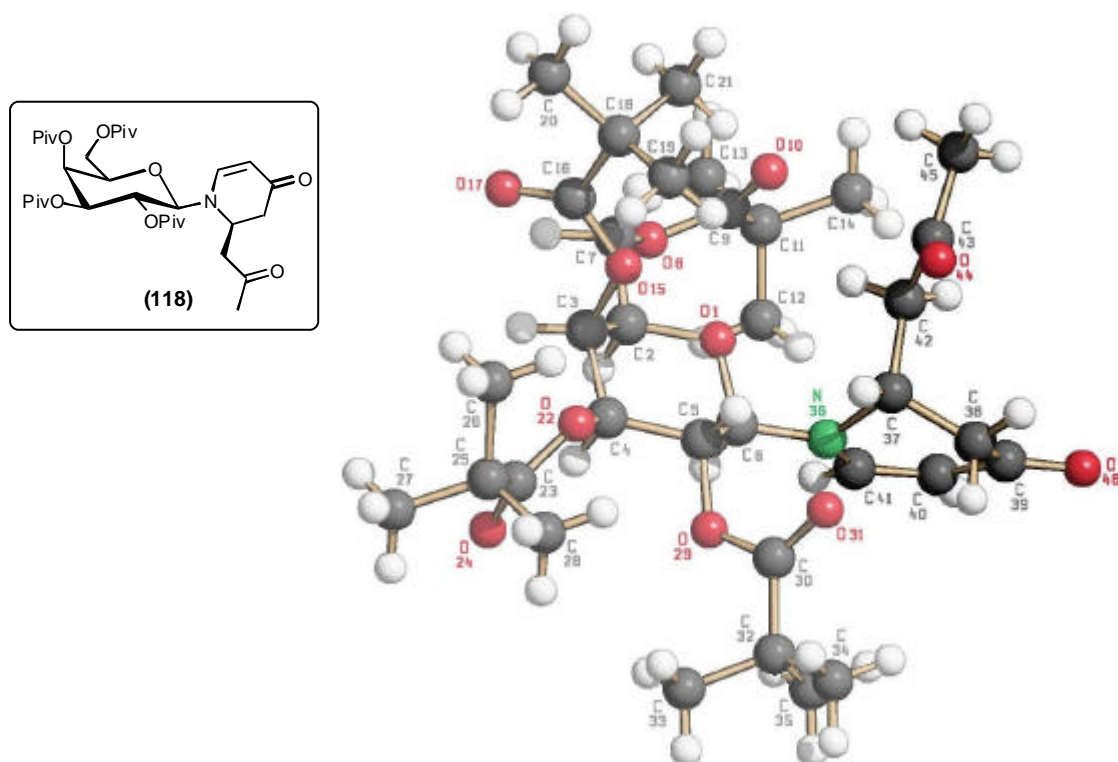
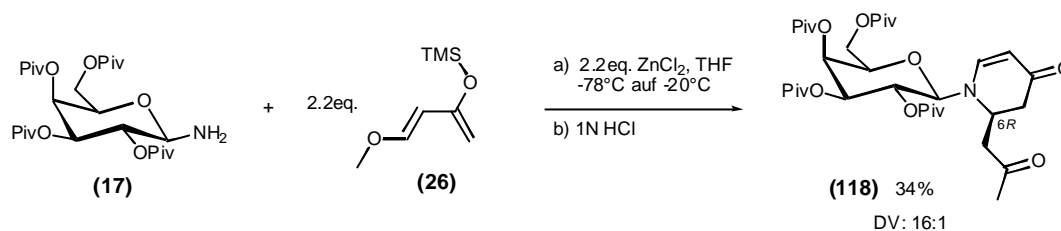


Abb. 4-8: Kristallstruktur von Verbindung (118)

Auch bei dieser Substanz wurde versucht, durch Variation der Versuchsbedingungen die Ausbeuten des Produktes (**118**) zu erhöhen.

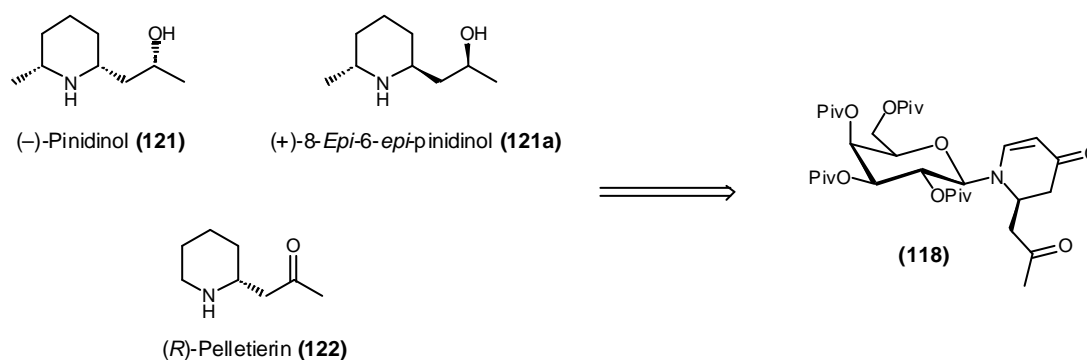


Schema 4-8: Synthese des Nebenproduktes (**118**)

Die besten Ergebnisse wurden mit jeweils 2,2 Äquivalenten des Danishefsky-Diens (**26**) und der Lewis-Säure erzielt, wobei kein Aldehyd bzw. kein Keton zur Reaktion zugesetzt wurde. Eine bessere Ausbeute als die in *Schema 4-9* angegebenen 34% konnte trotz zahlreicher Variationen der Versuchsbedingungen nicht erzielt werden.

Während der Versuche stellte sich heraus, dass die Reaktion sehr empfindlich gegen eine Verunreinigung des Danishefsky-Diens (**26**) ist. Hierbei handelt es sich um das Edukt 4-Methoxy-3-buten-2-on (**126**) aus der Danishefsky-Dien-Synthese, das einen um ca. 4-5°C niedrigeren Siedepunkt als das Danishefsky-Dien (**26**) aufweist. Das selbst hergestellte wie auch das käufliche Dien enthalten immer einen geringen Anteil der beschriebenen Verunreinigung (**126**), der etwa 4-5% beträgt. Durch sorgfältige Destillation über eine wirksame Kolonne konnte der Anteil des Eduktes auf etwa 1-2% verringert werden. Mit diesem reinen Danishefsky-Dien (**26**) wurde die oben beschriebenen Ausbeute von 34% erzielt.

Das Dehydropiperidinon (**18**), das in der Seitenkette eine zusätzliche Funktionalität besitzt, eignet sich als Ausgangssubstanz für die Synthese der Piperidin-Alkaloide Pinidinol (**121**) und Pelletierin (**122**), da sich die vorhandene Funktionalität in der Seitenkette bereits an der richtigen Position befindet.

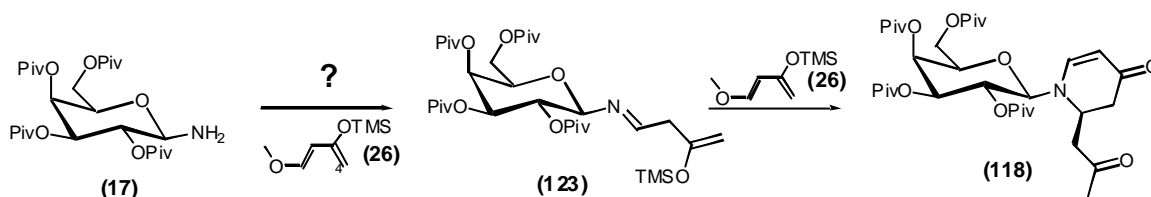


Schema 4-9: Beispiele für die Verwendung der Verbindung (**118**) in der Synthese von Naturstoffen

Die Versuche zur Synthese des Pinidinols (**121**) werden in Kapitel 6 beschrieben.

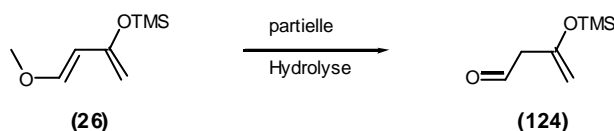
#### 4.5.2.1 Überlegungen zur Bildung des Nebenproduktes (**118**)

Formal kann die Bildung des *N*-Galactosyl-6-(2'-oxo-propyl)-2,3-dehydropiperidin-4-ons (**118**) als Tandem-Mannich-Michael-Reaktion von einem Galactosylamin mit zwei Danishefsky-Dienen angesehen werden (siehe *Schema 4-9*). Dabei sollte das eine Dien mit dem Galactosylamin zum Imin reagieren, welches dann in einer darauffolgenden Mannich-Reaktion und Cyclisierung zum Dehydropiperidinon führt.



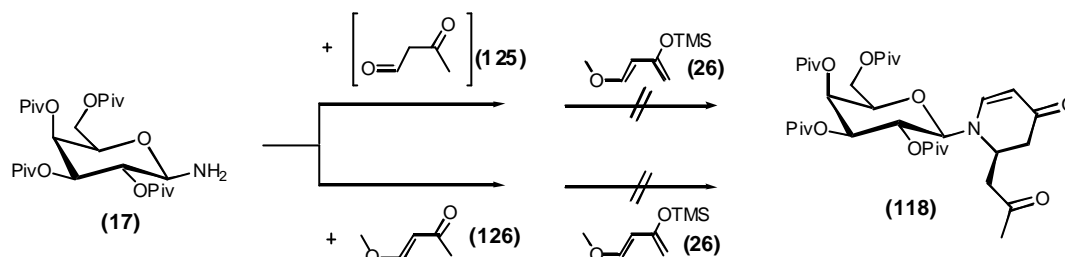
*Schema 4-10: Bildung des Dehydropiperidinons (**118**) aus Galactosylamin mit zwei Dienemolekülen*

Aus dem ersten Teilschritt in *Schema 4-11* ist nicht ersichtlich, wieso der Stickstoff den elektronenreichen Kohlenstoff C-4 des Diens nucleophil angreifen soll. Verschiedene Experimente zur Aufklärung des Mechanismus zeigten, dass eine partielle Hydrolyse des Methyl-Enolethers des Danishefsky-Diens (**26**) zum Aldehyd (**124**) vorgelagert sein muss, damit sich das Imin (**123**) bilden kann.



*Schema 4-11: Partielle Hydrolyse des Danishefsky-Diens*

Bei diesen Vorgängen handelt es sich um die Umsetzung des Galactosylamins mit den der denkbaren Hydrolyse-Produkten des Danishefsky-Diens (**26**). In *Schema 4-13* sind diese zur Veranschaulichung dargestellt.



Schema 4-12: Versuche zur Aufklärung des Mechanismus der Bildung von Verbindung **(118)**

Weder bei dem in situ erzeugten 1,3-Diketobutan **(125)**, noch bei der Zugabe von 1-Methoxybut-1-en-3-on **(126)** (Edukt der Danishefsky-Dien-Synthese) wird die Bildung des Folgeproduktes **(118)** beobachtet. Eine vollständige Hydrolyse des Diens **(26)** bzw. des Eduktes **(126)**, was zum 1,3-Diketobutan **(125)** führt, bzw. die partielle Hydrolyse des Silylenolethers des Diens hat zur Folge, dass keine Reaktion mehr eintritt.

Eine Erklärung dafür, weshalb nur der Methyl-Enolether selektiv hydrolysiert wird, kann nicht gegeben werden. Erwartungsgemäß sollte der Trimethylsilyl-Enolether in Anwesenheit von Zink-(II)-chlorid schneller hydrolysieren.

Das in *Abb. 4-9* gezeigte Nebenprodukt **(127)**, welches aufgrund der Überlegungen ebenfalls zu erwarten wäre, konnte in der Reaktionslösung nicht nachgewiesen werden.

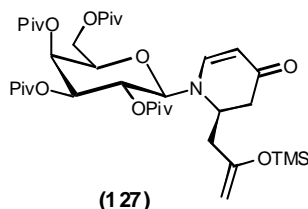


Abb. 4-9: Nebenprodukt **(127)**

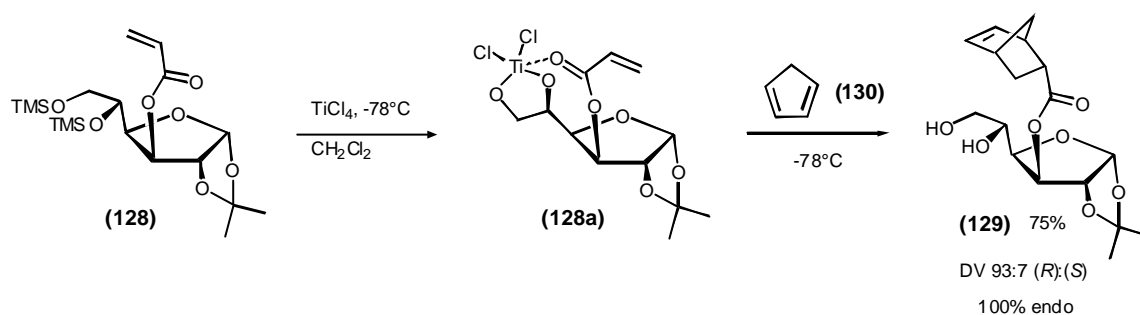
Abschließend kann man zur Bildung des Nebenproduktes **(118)** aufgrund der gefundenen Ergebnisse sagen, dass die Iminbildung am wahrscheinlichsten über das partielle Hydrolyseprodukt **(124)** erfolgt. Ein anderer Reaktionsverlauf für die Bildung des Nebenproduktes **(118)** kann jedoch nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden.



## 5 Chirale Diene

### 5.1 Allgemeines über chirale Diene

Wie bereits in der Einleitung beschrieben (**Kapitel 1.2**) gibt es verschiedene Möglichkeiten, eine Reaktion asymmetrisch zu führen. Diese Erläuterungen gelten natürlich auch für pericyclische Reaktionen und im Speziellen für Cycloadditionen<sup>94</sup>. Bei der Diels-Alder-Reaktion ist es möglich, den chiralen Rest an das Dien bzw. das Dienophil zu binden. Als Beispiel für eine Cyclisierung, bei der das Dienophil chiral ist, sei die in dieser Arbeit untersuchte Tandem-Mannich-Michael-Reaktion genannt (siehe **Kapitel 2.3**). Ein weiteres Beispiel für ein Dienophil auf der Basis eines Kohlenhydrates ist in *Schema 5-1* abgebildet<sup>95</sup>.



*Schema 5-1: Asymmetrische Cycloadditions-Reaktion*

Bei dieser Reaktion wird das Dienophil (128) durch die Komplexierung der Lewis-Säure im Raum fixiert (vergleiche *Schema 2-5*) und das Dien (130) greift bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Seite an. Die Lewis-Säure erhöht zudem noch die Reaktivität, so dass die Reaktion bei tieferen Temperaturen durchgeführt werden kann.

Als Beispiele für chirale Diene sind in *Schema 5-2* die an Kohlenhydrat gebundenen Diene (131) und (134) gezeigt, die erfolgreich in der Synthese eingesetzt wurden. Beim ersten Beispiel<sup>96</sup> wurde das elektronenreiche Danishefsky-Dien (26) so abgewandelt, dass anstelle des Methylethers ein *O-b*-Glycosid der Glucose angebunden ist. Das Besondere an der zweiten Cycloadditions-Reaktion<sup>97</sup> ist, dass sie in Wasser durchführbar ist.

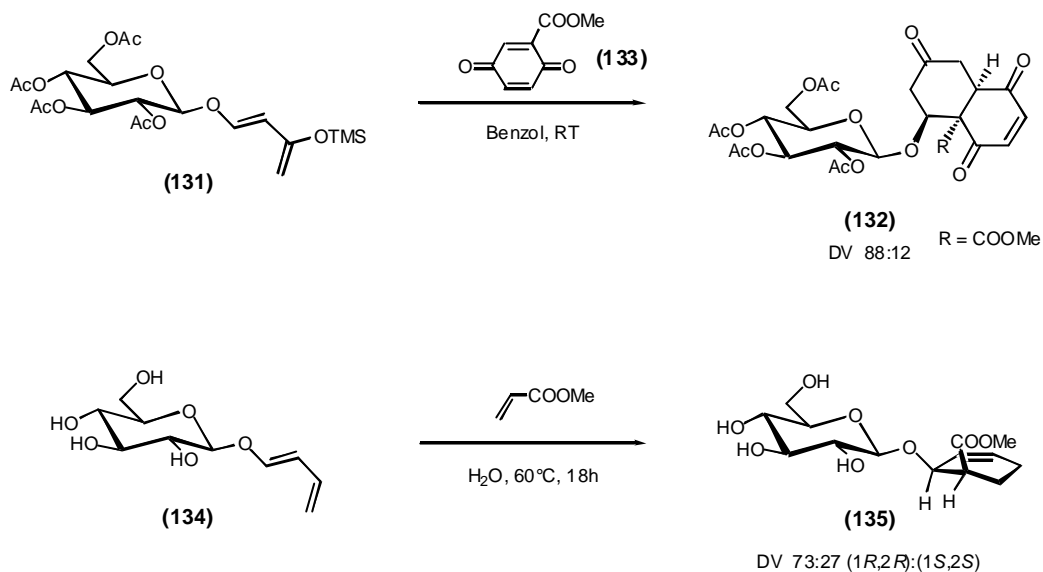
<sup>94</sup> K.Rück-Braun, H.Kunz, *Chiral Auxiliaries in Cycloadditions*, **1999**, Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto; siehe auch Lit.<sup>11</sup>

<sup>95</sup> H.Kunz, B.Müller, D.Schanzenbach, *Angew.Chem.*, **1987**, 99, 269.

<sup>96</sup> R.C.Gupta, A.M.Z.Slawin, R.J.Stoodley, D.J.Wiliams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 668;

R.C.Gupta, D.S.Larsen, R.J.Stoodley, A.M.Z.Slawin, D.J.Wiliams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 739.

<sup>97</sup> A.Lubineau, Y.Queneau, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1001.

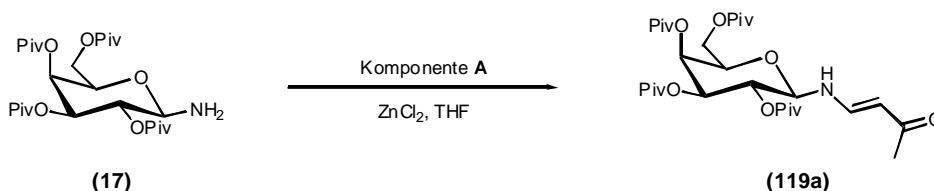


Schema 5-2: Asymmetrische Cycloadditions-Reaktionen

Die ausgewählten Beispiele zeigen, wie vielfältig Cycloadditions-Reaktionen asymmetrisch geführt werden können. In dem folgenden Kapitel werden die Versuche beschrieben, nach denen das bereits erwähnte chirale 1-Amino-3-siloxy-Dien (**120**) (siehe *Schema 4-8*) hergestellt werden sollte.

## 5.2 Versuche zur Synthese von 1-*N*-Glycosylamino-3-siloxy-butadienen

In **Kapitel 4.5** wurden bereits die Nebenprodukte bei der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit Ketonen beschrieben. Hierbei handelt es sich um Addukte des Galactosylamins an das Danishefsky-Dien (**26**). Die für die weiteren Überlegungen interessante Verbindung ist das Produkt (**119a**) aus dem Galactosylamin und dem 1-Methoxy-3-siloxy-Dien. Es wurde versucht, das Enaminon (**119a**) in einer getrennten Reaktion darzustellen.

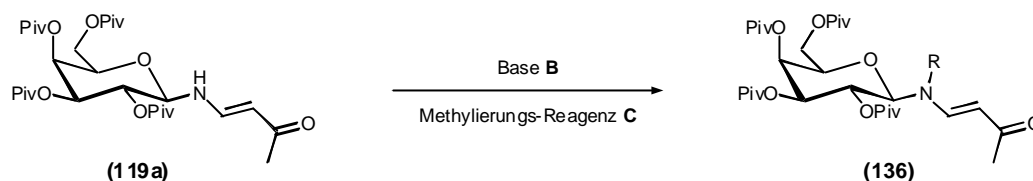


Schema 5-3: Syntheschema für das Nebenprodukt (**119a**)

Wegen der Empfindlichkeit der Verbindung (**119a**) (siehe **Kapitel 4.5.1**) wurde die Folgereaktion ohne weitere Reinigung direkt durchgeführt. Auf eine Bestimmung des



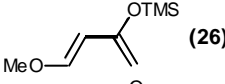
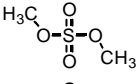
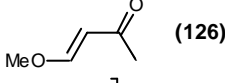
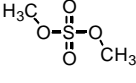
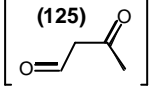
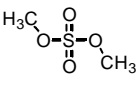
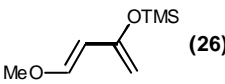
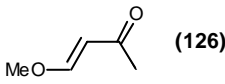
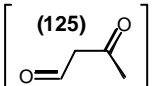
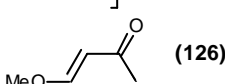
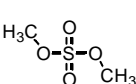
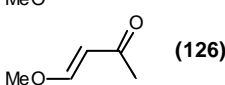
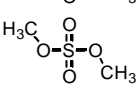
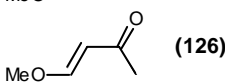
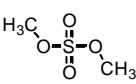
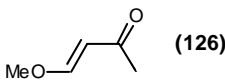
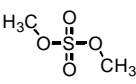
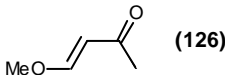
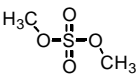
Reaktionsumsatzes zum Enaminon (**119a**) wurde verzichtet, da das Zwischenprodukt nicht stabil ist. Die Charakterisierung sollte über das Folgeprodukt (**136**) aus der Methylierung erfolgen.



Schema 5-4: Methylierung des Nebenproduktes (**119a**)

Eine Auflistung der verwendeten Komponenten A, Basen B, Methylierungsreagenzien C und der Reaktionsbedingungen für die Umsetzungen sind in der *Tabelle 5-1* wiedergegeben.

Tabelle 5-1: Eingesetzte Verbindungen bei den Synthesversuchen zu chiralen Dienen

Komponente A	Base B	Temperatur [°C]	Methylierungs- Reagenz C	Ausbeute
 <b>(26)</b>	—	20		—
 <b>(126)</b>	—	20		—
 <b>(125)</b> in situ erzeugt Ohne ZnCl <sub>2</sub> mit TosOH	—	20		—
 <b>(26)</b>	—	20	H <sub>3</sub> C—I	—
 <b>(126)</b>	—	20	H <sub>3</sub> C—I	—
 <b>(125)</b> in situ erzeugt Ohne ZnCl <sub>2</sub> mit TosOH	—	20	H <sub>3</sub> C—I	—
 <b>(126)</b>	KOH	20		—
 <b>(126)</b>	NaBH <sub>4</sub>	20		—
 <b>(126)</b>	NaH	20		—
 <b>(126)</b>	NaH	20 → -78 → 20		—
 <b>(126)</b>	LiAlH <sub>4</sub>	20 → -78 → 20		—

Leider zeigte sich, dass in keiner der durchgeführten Reaktionen das gewünschte Produkt (**136**) entstanden war.

Aus diesen misslungenen Versuchen zur Darstellung von Verbindung (**136**) kann geschlossen werden, dass auf diesem Weg das 1-*N*-Glycosylamino-3-siloxybutadienen (**120**) nicht dargestellt werden kann.

## 6 In den Seitenketten funktionalisierte Dehydropiperidinone

### 6.1 Piperidin-Alkaloide

Die Gruppe der Piperidin-Alkaloide umfasst eine Vielzahl von Verbindungen, deren gemeinsames Strukturelement der Piperidinring ist<sup>98</sup>. Unter anderem zählen das Decahydrochinolinalkaloid Pumiliotoxin C (**12**) (Abb. 3-1) und die Aza-Spiro-Alkaloide der Histrionicotoxine (Abb. 4-4) zu dieser Verbindungsklasse. Bei den in Abb. 1-2 gezeigten Verbindungen Morphin (**5**) und Atropin (**6**) findet man ebenfalls einen Piperidinring. Die hier genannten Alkaloide besitzen eine etwas komplexere Struktur und können meistens einer der vielen Untergruppen der Piperidin-Alkaloide (z.B. Hydrochinolin-, Aza-Spiro-, Hydroisochinolinalkaloide) zugeordnet werden.

Die typischen Verbindungen dieser Klasse haben im Vergleich zu den oben genannten Beispielen in der Regel eine einfache Struktur. Der bekannteste Vertreter dieser Alkaloidklasse ist das Coniin (**137**).

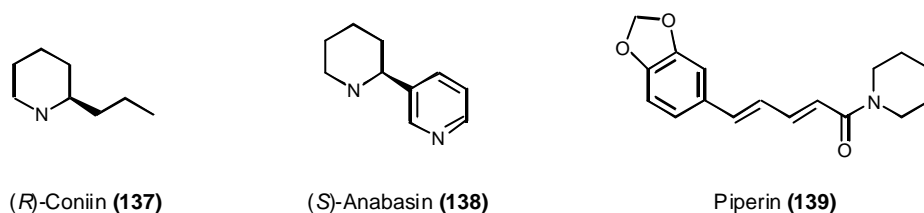


Abb. 6-1: Ausgesuchte Piperidinalkaloide

Coniin (**137**) ist das Hauptalkaloid des gefleckten Schierlings (*Conium maculatum*). Es wurde bereits im Altertum für die Vollstreckung der Todesstrafe verwendet. Das berühmteste Opfer war Sokrates, der den sogenannten „Schierlingsbecher“, einen wässrigen Extrakt des gefleckten Schierlings, trinken musste. Coniin (**137**) bindet an den nikotinischen Acetylcholinrezeptor und beeinflusst so die Weiterleitung von Nervenimpulsen<sup>85</sup>.

Das Alkaloid (*S*)-Anabasin (**138**) ist ein Strukturisomer des Nicotins (**4**) (Abb. 1-2) und wird neben weiteren Alkaloiden ebenfalls in der Tabakpflanze (*Nicotiana tabacum*) gefunden. Piperin (**139**), ein achirales Säureamid, das keine basische Reaktion zeigt, ist für den scharfen Geschmack des schwarzen Pfeffers (*Piper nigrum*) verantwortlich.

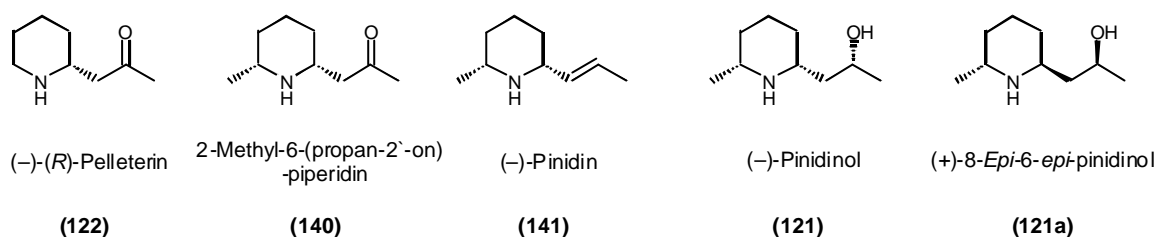
Die beiden Alkaloide Coniin (**137**) und Anabasin (**138**) konnten bereits von W. Pfengle und M. Weymann mittels der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion stereoselektiv synthetisiert werden<sup>11,24,37</sup>.

<sup>98</sup> Übersichtsartikel zur asymmetrischen Synthese von substituierten Piperidinen: P.D.Bailey, P.A.Millwood, P.D.Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 633.

### 6.1.1 Die Alkaloide Pelletierin und Pinidinol

Interesse verdienen die in *Abb. 6-2* gezeigten Alkaloide. Sie sollten aus dem bei der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion gefundenen Nebenprodukt (**118**) synthetisierbar sein.

Das Alkaloid Pelletierin (**122**) wurde nach dem französischen Apotheker Pierre Joseph Pelletier benannt, der mehrere Alkaloide, unter anderen das Strychnin und das Chinin entdeckte. Pelletierin wurde zuerst in der Rinde des Granatapfelbaumes (*Punica granatum*) gefunden und später als Zwischenstufe der Biosynthese anderer Alkaloide der Bärlapp-Gewächse (*Lycopodium*) und des Blutweiderichs (*Lythrum*, Lythracea-Alkaloide)<sup>99</sup> identifiziert. Das in Position C-6 methylsubstituierte Pelletierin-Derivat (**140**) wurde in dem australischen Mehlkäfer (*Cryptolaemus montrouzieri*) gefunden<sup>2</sup>. Es stellt somit ein tierisches Alkaloid dar.



*Abb. 6-2: Piperidinalkaloide des Granatapfelbaumes und der Kiefern und Fichten*

Aus einer Kiefernart (*Pinus sabiniana*) und einer Fichtenart (*Picea engelmannii*) wurden die toxischen Alkaloide Pinidin (**141**)<sup>100</sup> und Pinidinol (**121**) isoliert<sup>101</sup>. Letzteres stellt das Vorprodukt von Pinidin (**141**) dar. Vom Pinidinol wurde auch das Diastereomer (**121a**) gefunden.

Eine einfache, nicht enantioselektive Synthese des Pelletierins (**122**) geht vom Piperidin aus, das in ein cyclisches Imin überführt und anschließend mit einem Carboxylat der entsprechenden *b*-Ketosäure kondensiert wird<sup>102</sup>.

Ausgehend von 1,6-Heptadien kann über eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung und durch weitere Syntheseschritte das (-)-Pinidinol (**121**) stereoselektiv dargestellt werden<sup>103</sup>.

Ausgehend von dem bei der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion gebildeten Nebenprodukt (**118**) sollen in diesem Kapitel die Versuche zur Darstellung des Pinidinols (**121b**) beschrieben werden.

<sup>99</sup> J.Brackman, R.Gupta, D.MacLean, I.Spenser, *Can. J. Chem.*, **1972**, 50, 2591.

<sup>100</sup> W.H.Tallent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 6361.

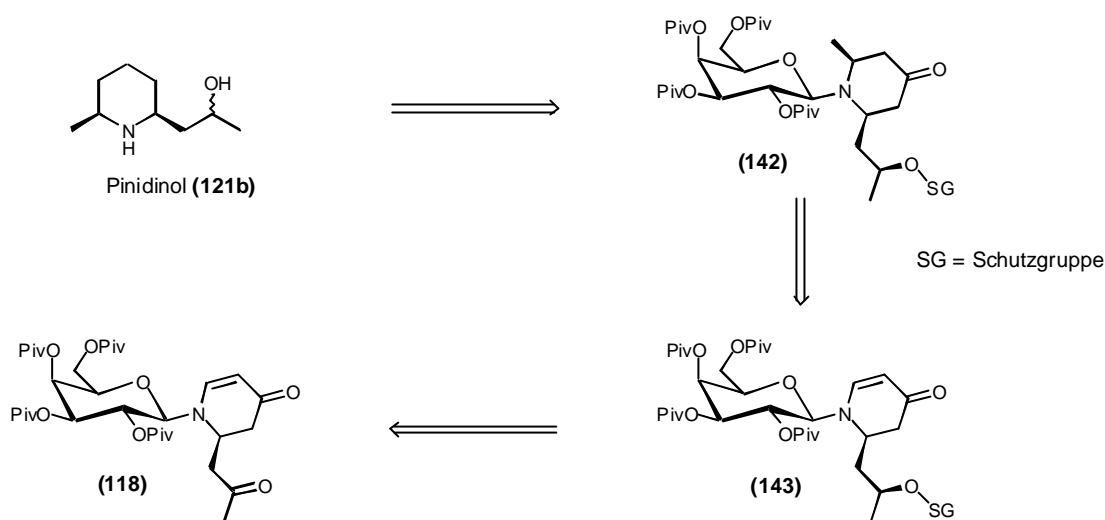
<sup>101</sup> J.N.Tawara, A.Blokhin, T.A.Foderaro, F.R.Stermitz, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4813; M.J.Schneider, J.A.Montali, D.Hazen, C.E.Stanton, *J. Nat. Prod.*, **1991**, 54, 905.

<sup>102</sup> J.Quick, R.Oterson, *Synthesis*, **1976**, 745.

<sup>103</sup> H.Takahata, Y.Yotsui, T.Monose, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 13505.

## 6.2 Synthesestrategie

Für die Darstellung des Pinidinols (**121b**) liegt folgende retrosynthetische Betrachtung zugrunde:



Schema 6-1: Retrosynthese des Pinidinols (**121b**)

Um von der Ketoverbindung (**118**) zum Pinidinol (**121b**) zu gelangen, muss die Ketofunktion der Seitenkette selektiv zum Alkohol reduziert werden, der für die weiteren Reaktionen geschützt wird. Eine konjugierte Methyladdition an die *a,b*-ungesättigte Carbonylfunktion des Dehydropiperidinon-Derivats (**143**) mit anschließender Reduktion der Ketogruppe im Ring sollte zum Pinidinol (**121b**) führen. In den letzten beiden Reaktionsschritten sollen das Auxiliar und die Schutzgruppe (SG) entfernt werden.

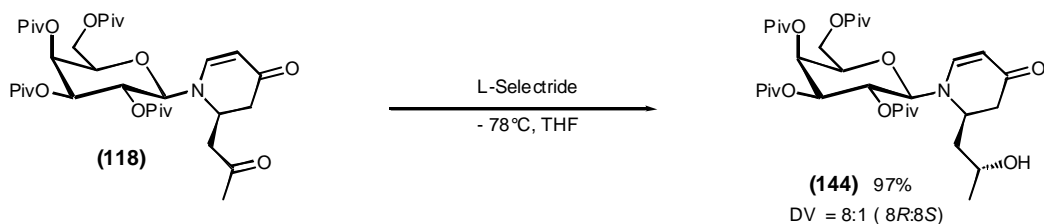
## 6.3 Versuche zur Synthese des Pinidinols

Die Darstellung des Ausgangsproduktes *N*-Galactosyl-6-(2'-oxo-propyl)-2,3-dehydropiperidin-4-on (**118**) für diese Synthese wurde bereits ausführlich in **Kapitel 4.5.2** besprochen.

### 6.3.1 Reduktion der Ketofunktion in der Seitenkette

Die Reduktion der Ketofunktion in der Seitenkette des Edukts (**118**) wurde mittels *L*-Selectride ( $\text{LiBH}(\textit{sec}\text{-butyl})_3$ ) durchgeführt<sup>104</sup>.

<sup>104</sup> H.C.Brown, S.Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 7159.



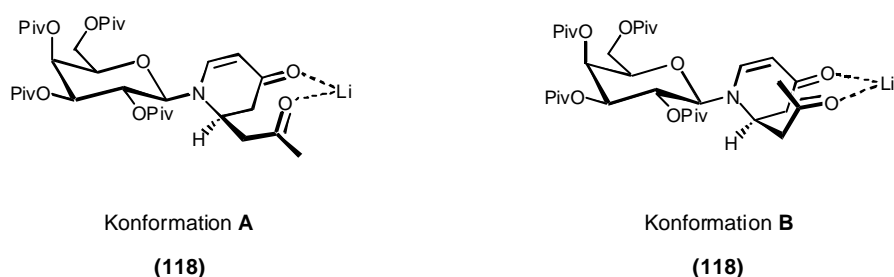
Schema 6-2: Reduktion der Ketofunktion in der Seitenkette von Verbindung (**118**)

Die Reaktion wird bei tiefen Temperaturen ( $-78^\circ\text{C}$ ) durchgeführt und liefert das gewünschte Produkt in fast quantitativer Ausbeute mit einer Diastereoselektivität von 8:1 (8*R*:8*S*). Die absolute Konfiguration des Hauptdiastereomers konnte auf dieser Stufe wegen der geringen Kristallisationsneigung des Produktes nicht bestimmt werden. Es gelang, das Folgeprodukt (**146**) zu kristallisieren, an dem die *R*-Konfiguration des Alkohols bestimmt wurde (siehe *Abb. 6-4*).

### 6.3.1.1 Mechanismus und Stereochemie der Reduktion mit L-Selectride

Die Reduktion der Carbonylfunktion mit L-Selectride verläuft analog der mit  $\text{NaBH}_4$ . Das Boranat überträgt ein Hydrid auf das elektrophile Kohlenstoffatom der Carbonylfunktion.

Für die Erklärung der Stereochemie dieser Reduktion wird vorausgesetzt, dass die Rotamere (ähnlich der Cuprataddition *Abb. 3-3*) über das Lithiumion koordiniert werden. Dieser Sachverhalt soll durch *Abb. 6-3* veranschaulicht werden.



*Abb. 6-3: Mögliche Konformationen der Verbindung (118) bei der Reduktion*

Die beiden möglichen Konformationen unterscheiden sich durch die Stellung der Methylgruppe. Im ersten Fall (Konformation **A**) zeigt die durch das Lithium fixierte Methylgruppe vom Ringsystem weg und im zweiten Fall liegt sie oberhalb des Ringes (Konformation **B**). Die Konformation **A** sollte aufgrund der geringeren sterischen Wechselwirkungen bei tieferen Temperaturen begünstigt sein. Das Hydridion müsste in dieser Konformation von der Oberseite her (*Si*-Seite) übertragen werden. Die gefundene

*R*-Konfiguration des gebildeten Alkohols (Abb. 6-4) bestätigt diese Annahme. Das Auftreten des diastereomeren Alkohols (8*S*) ist nach dieser Vorstellung auf das gleichzeitige Vorliegen der Konformation **B** zurückzuführen, die nur eine untergeordnete Rolle spielt.

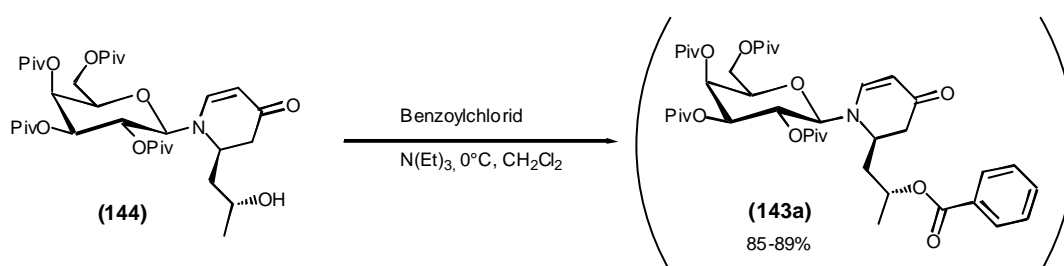
Einen Hinweis auf das Vorliegen der Konformation **A** liefert die Röntgenstruktur der Folgeverbindung (**146**) nach der Einführung der Benzoyl-Schutzgruppe. Bei den gewählten Reaktionsbedingungen entsteht ein Ketal, welches der Konformation **A** entspricht (Abb. 6-4). Die Problematik dieser Veresterungsreaktion wird im nachfolgenden **Kapitel 6.3.2** genauer besprochen.

Nach diesem Mechanismus der Reduktion kommt der stereodifferenzierende Effekt von der Chiralität des Dehydropiperidinonringes und weniger von der weiter entfernten Kohlenhydratmatrix.

### 6.3.2 Einführung der Hydroxylschutzgruppe

Für die weiteren Reaktionen muss die Alkoholfunktion im Molekül geschützt werden. Als Schutzgruppe für den Alkohol eignet sich die Benzoylgruppe. Diese Schutzgruppe sollte sowohl bei der Methylcuprat-Addition als auch bei der Reduktion der Ketofunktion stabil sein<sup>105</sup> und die Kristallisationseigenschaften des Produktes verbessern.

Die Einführung der Schutzgruppe nach einem literaturbekanntem Verfahren<sup>106</sup> verlief in guten Ausbeuten. Als Base kann Pyridin oder Triethylamin verwendet werden. Eine erste Reaktion mit Pyridin und geringerem Überschuss an Benzoylchlorid ergab eine niedrigere Ausbeute als die Reaktion mit Triethylamin und einem größeren Überschuss an Benzoylchlorid.



Schema 6-3: Einführung der Benzoylschutzgruppe

Anfangs wurde davon ausgegangen, dass sich das gewünschte Produkt (**143**) gebildet hat. Die gefundene Masse von 757 g/mol, die Zuordnung der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Signale

<sup>105</sup> T.W.Greene, P.Y.Wuts, *Protective Groups in organic synthesis*, 3<sup>rd</sup> ed., 1999, Wiley & Sons, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Toronto, Singapore.

<sup>106</sup> Z.Zhang, Y.Magnusson, *J. Org. Chem.*, 1996, 2383.

sowie die starke Absorption der Substanz auf dem Dünnschichtchromatogramm unter UV-Licht schienen die Existenz von Verbindung (**143**) zu belegen.

Es zeigte sich jedoch in der Folgereaktion, dass keine Addition mit durch Bortrifluorid oder Trimethylsilylchlorid aktivierten Gilman-Cupraten zum entsprechenden methylsubstituierten Piperidinon zu erreichen war. Eine Unregelmäßigkeit im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum wurde ebenfalls festgestellt. Das als schwach zu erwartende Signal des Carbonylkohlenstoff bei  $\delta \approx 190$  ppm wurde nicht gefunden.

Eine Erklärung für dieses Reaktionsverhalten von der vermuteten Verbindung (**143a**) lieferte die Röntgenstrukturanalyse eines gezüchteten Einkristalls.

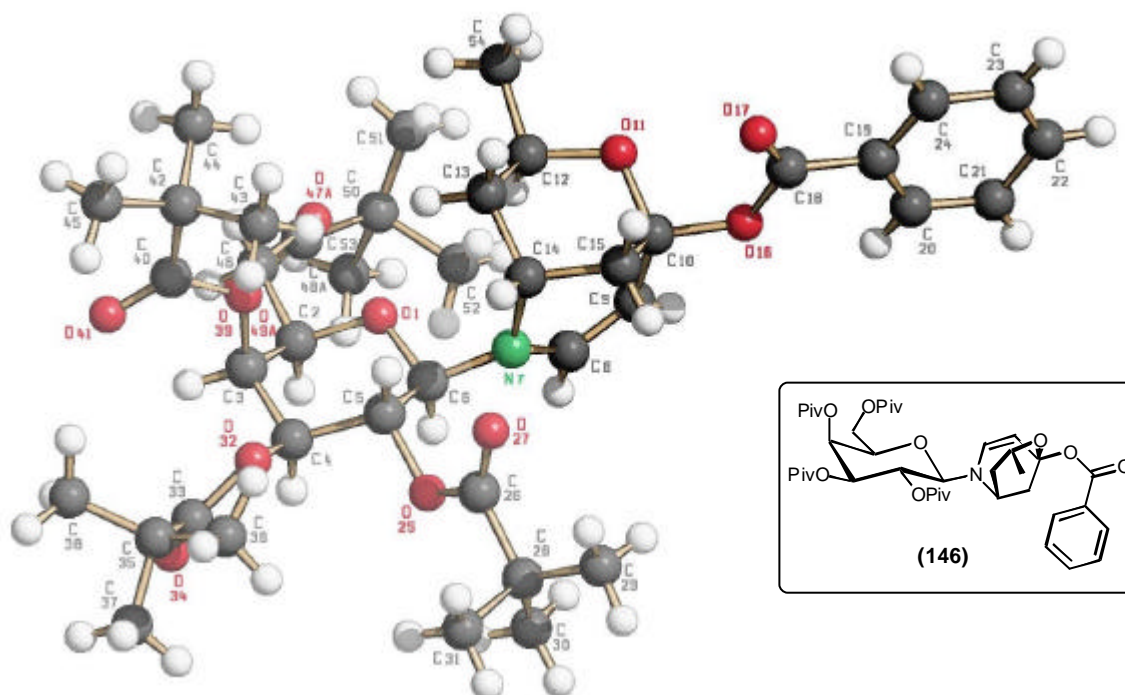


Abb. 6-4: Kristallstruktur des cyclischen Ketals (**146**)

Bei der gefundenen Verbindung handelt es sich nicht um den zu erwartenden Benzoylester (**143a**) sondern um das Benzoat des bicyclischen Ketals (**146**).

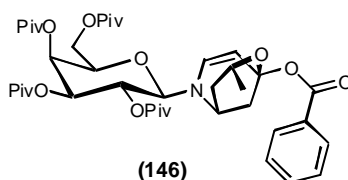


Abb. 6-5: Struktur des Ketals (**146**)



Die Reaktionsträgheit gegenüber aktivierten Cupraten und das Fehlen des Carbonyl-Signals im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum wird durch diese Struktur erklärt.

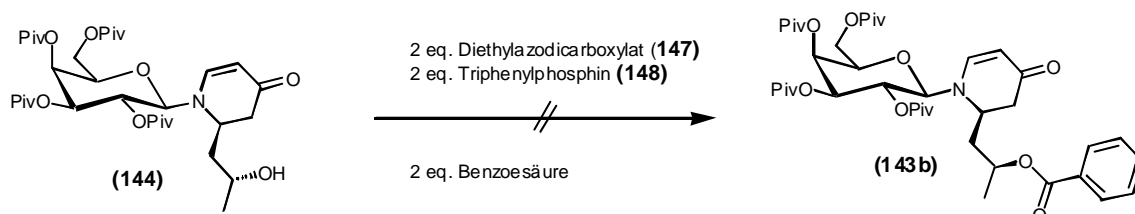
Die Bildung des Ketals ist offenbar entropisch begünstigt. Bei einem intramolekularen Angriff ist die Abnahme der Entropie geringer, weil sich die funktionellen Gruppen nicht intermolekular begegnen müssen.

Der Versuch den entgegengesetzt konfigurierten Ester mittels der Mitsunobu-Reaktion zu erzeugen, ergab weder den Ester (**143a**) noch das Ketal (**146**) (siehe hierzu **Kapitel 6.3.3**).

### 6.3.3 Esterbildung durch die Mitsunobu-Reaktion

Eine weitere Methode, um vom Alkohol zum entsprechenden Ester zu gelangen ist die Mitsunobu-Reaktion. Es ist eine sehr schonende und effiziente Reaktion nach der sekundäre Alkohole unter Inversion der Konfiguration verestert werden können. Eine Inversion des Alkoholzentrums wäre in diesem Fall sogar erwünscht, um das enantiomere (+)-Pinidinol (**121b**) zu erhalten.

Bei dieser in den siebziger Jahren von Mitsunobu eingeführten Reaktion wird Diethylazodicarboxylat (DEAD) (**147**) mit Trialkylphosphin (**148**), einer Carbonsäure sowie einem Alkohol umgesetzt<sup>107</sup>.



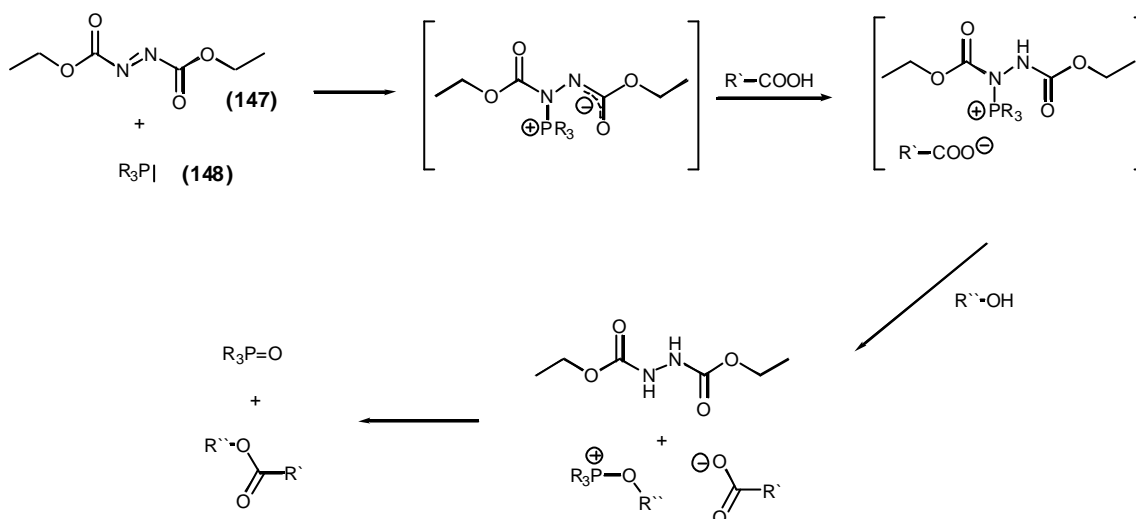
Schema 6-4: Mitsunobu-Reaktion

Wie bereits oben erwähnt, war keines der gewünschten Produkte unter den Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion isolierbar.

#### 6.3.3.1 Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion

Im ersten Teilschritt der Mitsunobu-Reaktion entsteht aus dem Trialkylphosphin (**148**) mit dem Diethylazodicarboxylat (**147**) ein aktiviertes Trialkylphosphonium-Kation.

<sup>107</sup> O.Mitsunobu, M.Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1971**, *44*, 3427; O.Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1.



Schema 6-5: Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion

Je nach den Reaktionsbedingungen kann es sich bei dem Zwischenprodukt aus dem Trialkylphosphonium-Ion und Alkohol entweder um ein Oxyphosphoniumsalz oder um ein Dialkoxyphosphoran handeln<sup>108</sup>. Das Carboxylat-Ion bildet durch einen nucleophilen Angriff auf das Kohlenstoffatom des aktivierten Alkohols unter Inversion der Konfiguration den Carbonsäureester. Triebkraft der Reaktion ist die Bildung des Triphenylphosphinoxids.

Vielleicht kann diese Reaktion mit einer anderen Säurekomponente wie zum Beispiel 3- oder 4-Nitrobenzoesäure erfolgreich durchgeführt werden. Studien an Menthol haben gezeigt, dass die stärker sauren Benzoesäurederivate höhere Ausbeuten liefern als die Benzoesäure selbst. Weiterhin wurden verschiedene Redoxreagenzien entwickelt, mit denen auch schlecht reagierende Substrate zur Reaktion gebracht werden können. Ein Beispiel hierfür ist die Verwendung von Tributylphosphin mit 1,1'-(Azodicarbonyl)-dipiperidin (ADDP). Auch *N,N,N',N'*-Tetramethyl- und Tetraisopropyl-azodicarboxylate liefern bei Verwendung von Bu<sub>3</sub>P höhere Ausbeuten als das ursprünglich von Mitsunobu verwendete DEAD<sup>109</sup>. Versuche hierzu wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt.

### 6.3.4 Alternative Versuche zur Einführung der Methylgruppe

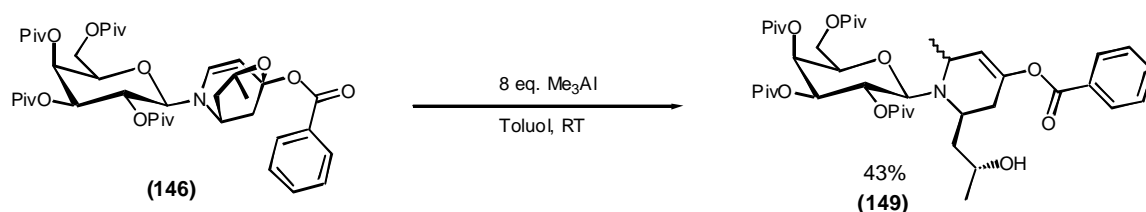
Da die Einführung einer Methylgruppe durch die konjugierte Addition an das Ketal (146) nicht möglich war, wurde nach Alternativen gesucht um zum gewünschten Zielmolekül zu gelangen.

<sup>108</sup> D.L.Hughes, *Organic Reactions*, **1992**, 42, 335.

<sup>109</sup> D.L.Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.*, **1996**, 28, 127.

### 6.3.4.1 Methylierung des Enamins mit Trimethylaluminium

Die bei der Veresterung erhaltene Verbindung (**146**) enthält keine Enonstruktur und ist somit nicht einer konjugierten Additionsreaktion zugänglich. Eine stereoselektive Alkyleinführung wurde an einem analogen verkappten Enaminon bereits erfolgreich mit  $\text{Me}_3\text{Al}$  durchgeführt<sup>110</sup>. Bei dieser Reaktion sollte die Methylgruppe analog einer konjugierten 1,4-Additionsreaktion in die gewünschte 2-Position eingeführt und gleichzeitig das intramolekulare Ketal geöffnet werden. Mit diesem Reagenz konnte die Methyladdition erfolgreich durchgeführt werden. Nach Auswertung des Massenspektrums und verschiedener 2D-NMR-Spektren (Seite 170-172) kann von der Bildung des folgenden Produktes (**149**) ausgegangen werden.



Schema 6-6: Methylierungsreaktion mit  $\text{Me}_3\text{Al}$

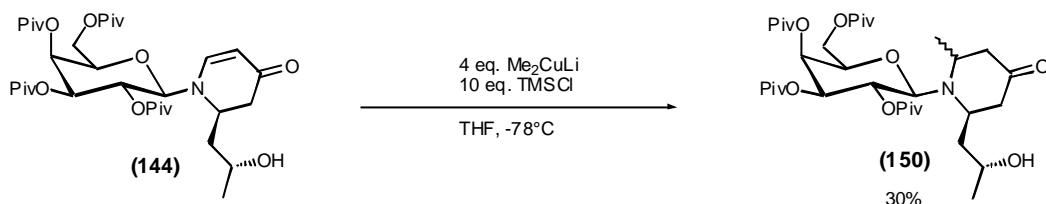
Die genaue Konfiguration der Methylgruppe des Produktes (**149**) konnte nicht ermittelt werden, da anhand der NMR-Spektren keine eindeutige Zuordnung möglich war und bei den Kristallisationsversuchen keine Einkristalle erhalten werden konnte.

Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem Produkt um das 2,6-*trans*-Produkt handelt. Aufgrund der vorgegebenen Geometrie der Verbindung (**146**) ist die „Oberseite“ der Doppelbindung im Piperidinring sterisch stark abgeschirmt, so dass ein Angriff von dieser Seite nicht sehr wahrscheinlich erscheint.

### 6.3.4.2 Versuche zur Umsetzung des ungeschützten Enaminons mit Organocupraten

Bei Versuchen am ungeschützten Enaminon (**144**) zeigte sich, dass mit dem Gilman-Cuprat ( $\text{Me}_2\text{CuLi}$ ) unter TMSCl-Aktivierung in mäßigen Ausbeuten das 2-Methyl-Derivat (**150**) entsteht.

<sup>110</sup> Y.Fukutani, K.Maruoka, H.Yamamoto, *Tetrahedron Letters*, **1984**, 25; 5911-5912



Schema 6-7: Methylierung des ungeschützten Enaminons (**144**)

Die Konfiguration in Position C-2 konnte nicht ermittelt werden, da die Kristallisationstendenz des freien Alkohols sehr gering ist. Es wäre zu vermuten, dass in diesem Fall analog zu anderen konjugierten Additionsreaktionen mit Cupraten (siehe **Kapitel 3.2.1.3**) das 2,6-*cis*-dialkylsubstituierte-Piperidinon entsteht. Andererseits könnte auch das 2,6-*trans*-dialkylsubstituierte-Piperidinon entstehen, wenn man einen ähnlichen Abschirmungseffekt wie bei dem Ketal (**146**) in **Kapitel 6.3.4.1** bzw. eine analoge Komplexierung wie bei der Reduktion der Ketogruppe (**Kapitel 6.3.1.1**) annimmt. Während der Reaktion entsteht zuerst das Alkoholat, welches dann die besagten Komplexierungen eingehen kann.

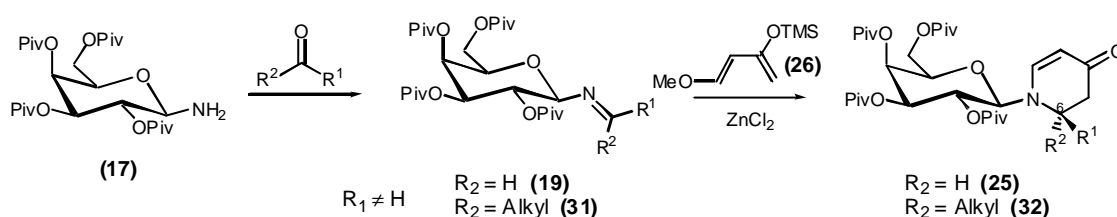
Die niedrigen Ausbeuten dieser Reaktion hängen wahrscheinlich mit dem gebildeten Alkoholat zusammen, das im Gleichgewicht mit dem entsprechenden intramolekularen Halbketal stehen könnte.

Eine Methylierung mit Yamamoto-Cupraten unter Bortrifluorid Aktivierung<sup>56</sup> mit der freien Alkoholverbindung (**144**) gelangen nicht.

## 7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Glycosylamine vom Typ des 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-***b***-*D*-Galactosylamins (**17**) zur diastereoselektiven Synthese mehrfach substituierter Stickstoffheterocyclen eingesetzt.

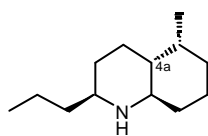
Die verwendete Grundreaktion zum Aufbau der in 6-Position substituierten Dehydropiperidinone (**25**) und (**32**) war die Tandem-Mannich-Michael-Reaktion. Die Stickstoffheterocyclen wurden durch die Reaktion der leicht zugänglichen Galactosylimine (**19**) und (**31**) mit dem elektronenreichen Danishefky-Dien (**26**) unter Lewis-Säure Katalyse gebildet.



Schema 7-1: Reaktionsschema der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion

Die mit unverzweigten aliphatischen Aldehyden in guter Ausbeute erhaltenen Dehydropiperidinone (**25**) sind in der 6-Position *R*-konfiguriert.

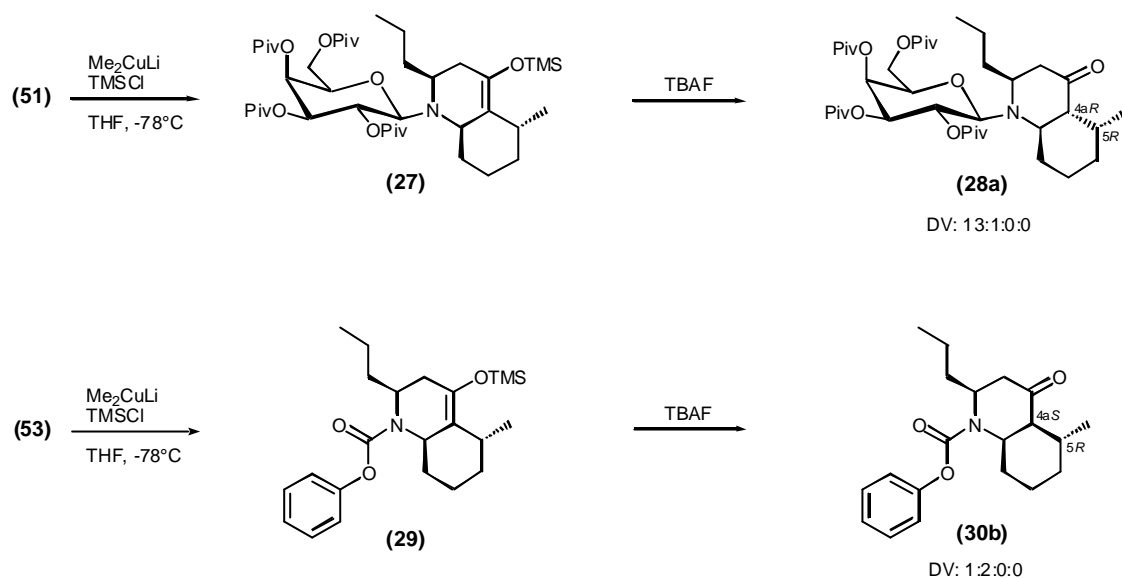
Die auf der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion basierende Synthese des nicht natürlichen (–)-4*a*-*epi*-Pumiliotoxin C (**12a**) konnte vollendet werden. Das Endprodukt wurde als Hydrochlorid (**70**) isoliert und charakterisiert. Die erhaltene Struktur wurde durch die Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt.



(–)-4*a*-*epi*-Pumiliotoxin C (**12a**)

Abb. 7-1: Struktur des (–)-4*a*-*epi*-Pumiliotoxin C (**12a**)

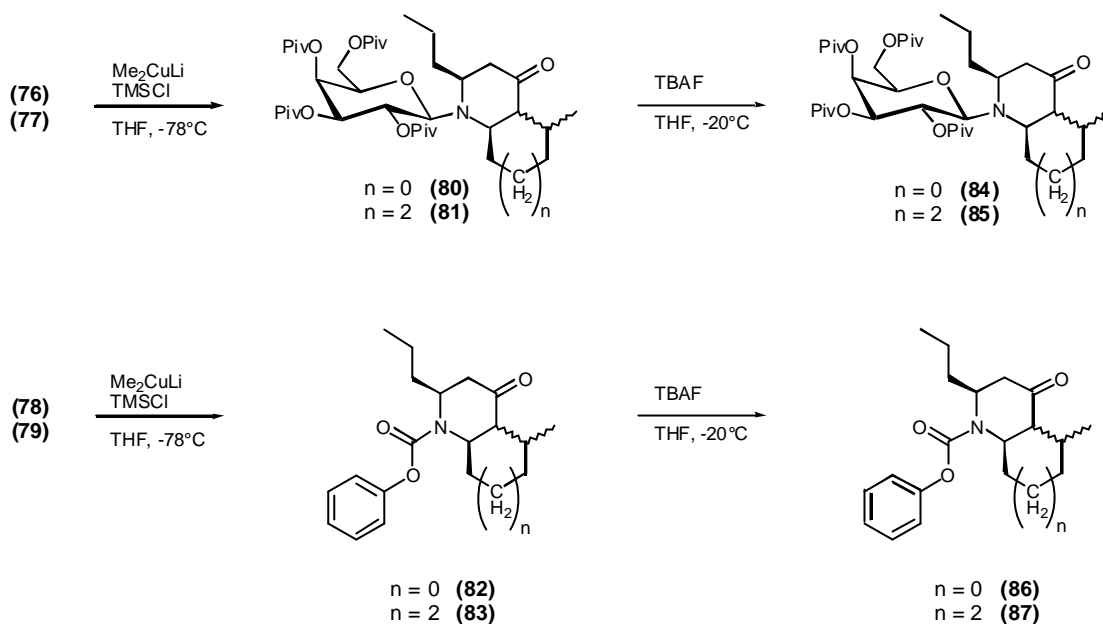
Bei der Protonierung des aus der Silylenolether-Zwischenstufe (**27**) freigesetzten Enolats des (–)-4*a*-*epi*-Pumiliotoxin C-Vorläufers (**12a**) wurde im Vergleich zu dem analogen, aber *N*-Phenoxycarbonyl-substituierten Derivat (**29**) eine entgegengesetzte Stereochemie beobachtet.



Schema 7-2: Protonierung der Enolate aus den Silylenoether (27) und (29)

Die  $5R$ -Konfiguration am methylsubstituierten Kohlenstoff war in beiden Fällen unabhängig von der am Stickstoff befindlichen Gruppe. Bei dem auxiliargebundenen Silylenoether (27) entstand durch die Protonierung der energetisch ungünstigere *trans*-verknüpfte Bicyclus mit einer axialständigen Methylgruppe in Position C-5. Nach dieser Synthesestrategie konnte erstmals das (–)-4*a*-*epi*-Pumiliotoxin C (12a) als Hydrochlorid dargestellt werden. Das natürliche (–)-Pumiliotoxin C (12) ist über die phenoxycarbonylgeschützte Verbindung (53) zugänglich<sup>46</sup>.

Aufgrund der stereochemisch unterschiedlich verlaufenden Protonierungen der Verbindungen (27) und (29) wurden die 5-Ring- und 6-Ring-analogen Verbindungen (76), (78) und (77), (79) dargestellt. Unter den gleichen Bedingungen wurde das Protonierungsverhalten der analogen 5-Ring und 6-Ring-Verbindungen (80), (82) und (81), (83) untersucht.



Schema 7-3: Methyladdition und Protonierung der 5- und 7-Ring-Analoga des Pumiliotoxin C

Allerdings waren die Ergebnisse für die Protonierung der Silylenolether (80), (82) und (81), (83) letztendlich nicht eindeutig genug. Für die Strukturanalyse waren die Substanzmengen der erhaltenen Produkte nicht ausreichend.

Mit dem zum D-Galactosylamin (17) pseudoenantiomeren D-Arabinosylamin (18) sollte das (+)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (12b) dargestellt werden.

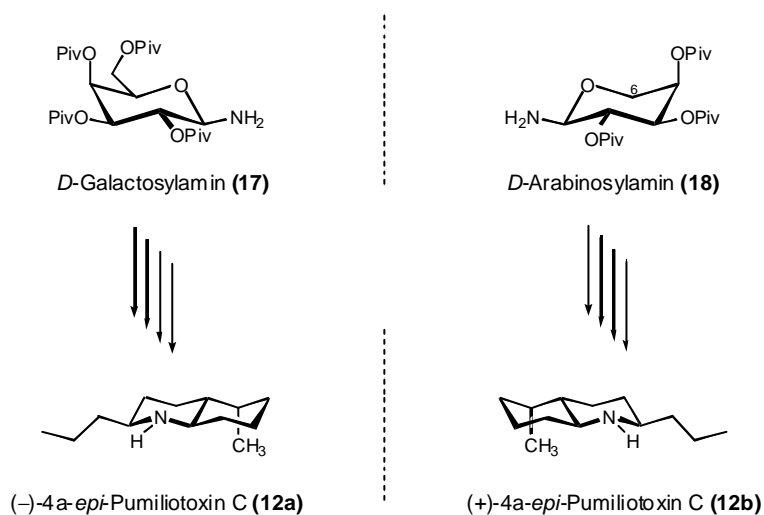


Abb. 7-2: Strategie zur Synthese des enantiomeren (+)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (12b)

In einer der dem (-)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (12a) analogen Synthese gelang die Synthese der Zwischenverbindung (74) des (+)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (12b).

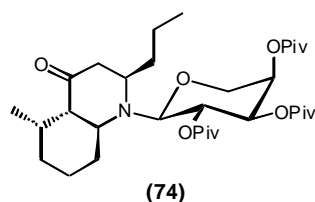


Abb. 7-3: Struktur der Verbindung (74)

Die Verbindung (74) wies bereits die für die Zielverbindung (12b) erwartete absolute Konfiguration an allen vier Stereozentren auf, die mittels Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden konnte. Die gefundenen Ausbeuten und Stereoselektivitäten wichen nur unwesentlich von denen der analogen Schritte der (-)-4a-*epi*-Pumiliotoxin C (12a)-Synthese ab. Lediglich die Diastereomerenverhältnisse bei den Arabinose-Verbindungen waren geringfügig niedriger als die bei den entsprechenden Galactose-Verbindungen (Tabelle 3-1).

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, eine Methode zur Synthese von 6,6'-disubstituierten Dehydropiperidinonen (32) mittels der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion zu erarbeiten. Die Darstellung (Schema 7-1) erfolgte über die Ketimine (31), die in einem weiteren Schritt mit dem Danishefsky-Dien (26) unter Lewis-Säure Katalyse umgesetzt wurden. Die Darstellung der spiro-Verbindungen (32a) und (32k) gelang erstmals ausgehend von den Ketonen Cyclohexanon (110a) und 3-Methylcyclohexanon (110k).

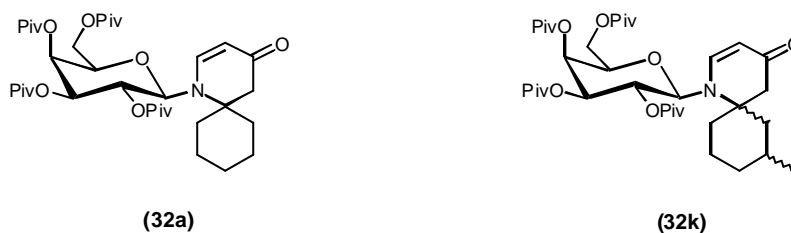
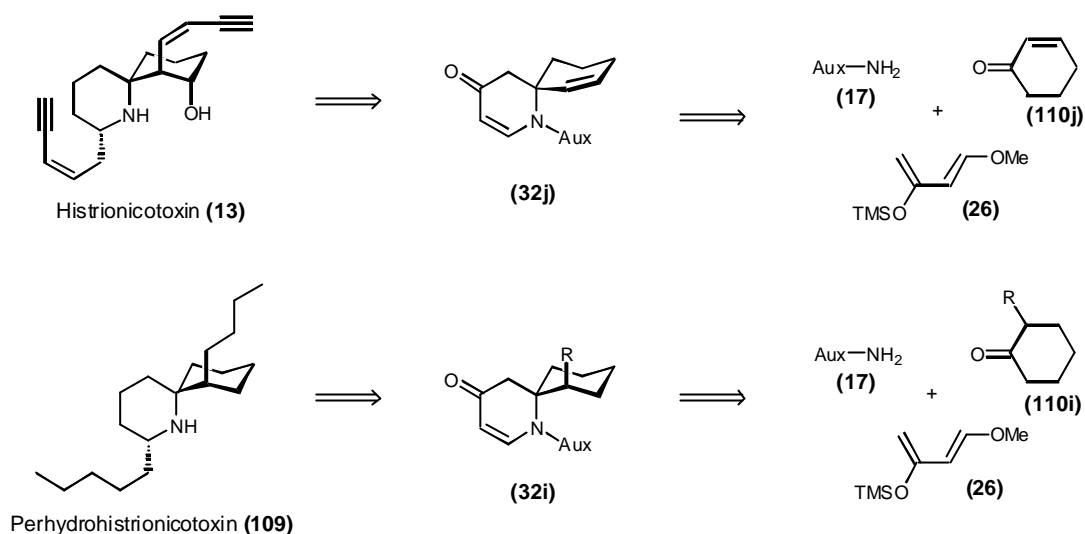


Abb. 7-4: Dargestellte 6,6'-disubstituierte Dehydropiperidinone (Spiro-Dehydropiperidinone)

Der Einsatz weiterer zum Teil prochiraler Ketone führte trotz zahlreicher Versuche unter Variation der Methode nicht zum gewünschten Erfolg. Somit war auch kein stereoselektiver Zugang zu den Azaspiro-Alkaloiden (13) und (109) möglich.





Schema 7-4: Retrosynthese von Perhydrohistrionicotoxin (109) und Histrionicotoxin (13)

Es zeigte sich, dass nur sechsgliedrige cyclische Ketone zur Reaktion gebracht werden konnten. Die Reaktivität der dargestellten Spiro-Verbindung (32a) war für eine weitere Syntheseplanung ähnlich wie bei Verbindung (28a) zu gering.

Bei den Umsetzungen von Ketonen in der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion wurden für die weitere Synthese sehr interessante Nebenprodukte isoliert und charakterisiert.

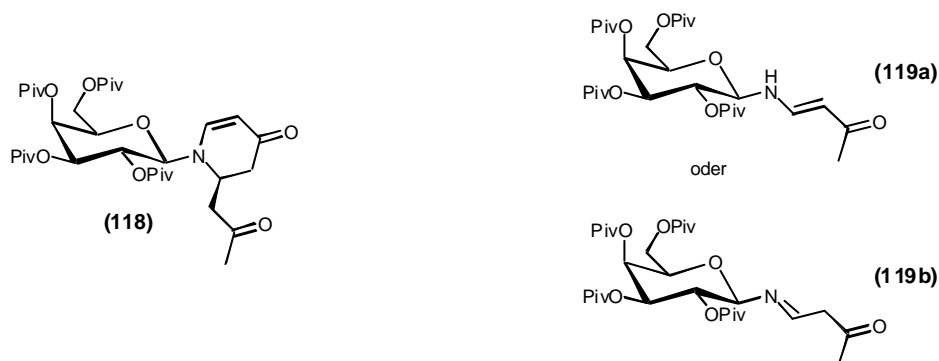
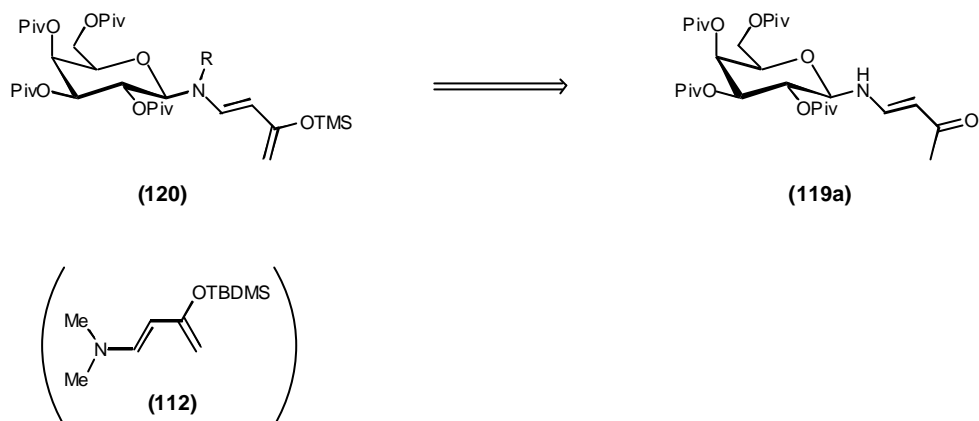


Abb. 7-5: Nebenprodukte bei der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit Ketonen

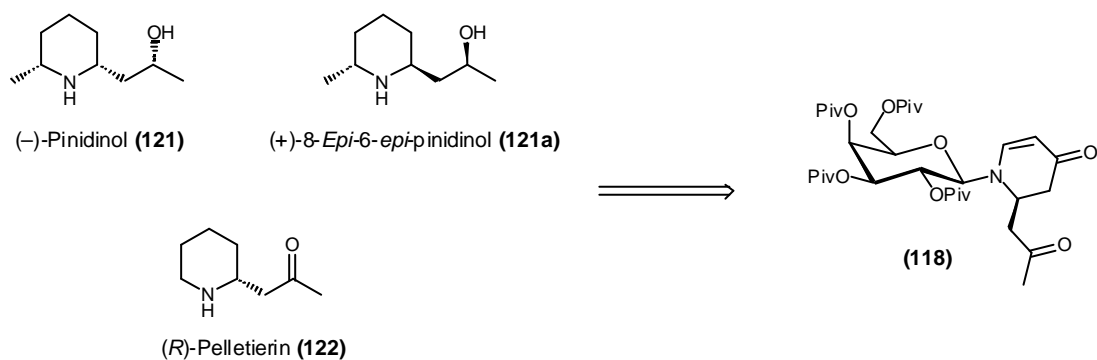
Die Reaktionsprodukte (119a) oder (119b) aus dem Galactosylamin (17) und dem Danishefsky-Dien (26) waren in der Reaktionslösung nur in geringen Mengen vorhanden, sie sind jedoch als potentielle Ausgangssubstanzen für die Synthese chiraler Diene (120) vom Typ des Kozmin-Diens (112) interessant.



Schema 7-5: Retrosynthese eines chiralen Diens auf der Basis eines Kohlenhydrats

Die Versuche zur Synthese eines chiralen kohlenhydratgebundenen Diens (**120**) blieben ohne Erfolg.

Das Nebenprodukt (**118**) kann für die Synthese von Naturstoffen auf der Basis der Piperidin-Alkaloide genutzt werden. Der vermutete Mechanismus für die Bildung des Nebenproduktes (**118**) konnte in weiteren Experimenten nicht zweifelsfrei bestätigt werden. Die vorgegebene Struktur von Verbindung (**118**) sollte einen Zugang zu den Alkaloiden Pelletierin (**122**) und Pinidinol (**121**) ermöglichen.



Schema 7-6: Beispiele für die Verwendung der Verbindung (**118**) in der Synthese von Naturstoffen

Ausgehend von Verbindung (**118**) wurde versucht, das (+)-Pinidinol (**121b**) darzustellen. Die eingeschlagene Synthesestrategie konnte nicht zu Ende geführt werden, da eine unerwartete intramolekulare Ketalbildung auftrat. Das entstandene Ketal (**146**) reagierte nicht in der geplanten konjugierten 1,4-Addition mit Organocupraten.

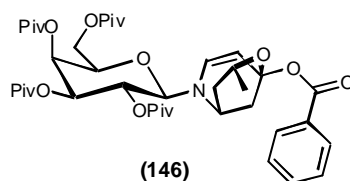


Abb. 7-6: Struktur des Ketals (146)

Es gelang dennoch, in das Ketal (146) in der Position C-2 eine Methylgruppe mittels Trimethylaluminium einzuführen.

Glycosylamine vom Typ des 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-*β*-*D*-Galactosylamins (17) oder des 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl-*α*-*D*-arabinosylamins (18) eignen sich sehr gut für die Synthese von Stickstoffheterocyclen. Durch die Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit Glycosyliminen sind in hohen Ausbeuten und Stereoselektivitäten chirale Piperidin-Alkaloide zugänglich. Die Grenzen dieser Methode liegen vor allem darin, dass Ketone in der Regel nicht über analoge Ketimine mit dem Danishefsky-Dien (26) zu den 6,6'-disubstituierten Dehydropiperidinonen (32) zur Reaktion zu bringen sind.



## 8 Experimenteller Teil

### 8.1 Allgemeines und Messgeräte

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden an folgenden Geräten gemessen:

- Bruker WT-200: 200MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 50.3MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR;
- Bruker AM-400: 400MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 100.6MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR;
- Bruker DRX-600: 600MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 150.9MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR.

Die Werte der chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) beziehen sich auf Tetramethylsilan als Standard ( $\delta=0$  ppm).

Alle analytischen und präparativen Trennungen über HPLC wurden an einer LKB-2150-Einheit mit Dioden-Array-Detektion durchgeführt. Verwendet wurden folgende Säulen:

- Säule A: Sperisorb ODS II, 5 $\mu$ , C18, 250 $\times$ 4mm, Fa. Bischoff;
- Säule B: Luna, 5 $\mu$ , C18, 250 $\times$ 4.6mm, Fa. Phenomenex;
- Säule C: Luna, 5 $\mu$ , C18, 250 $\times$ 50mm, Fa. Phenomenex;
- Säule D: Eurosper-100, 5 $\mu$ , C18, 250 $\times$ 4mm, Fa. Knauer-Eurochrom.

Als Eluens dienten Acetonitril/Wasser-Gemische bei einem Fluss von 1 ml/min (analytisch), 10 ml/min (semi-präparativ) und 20 ml/min (präparativ).

- Gradient A: Acetonitril/Wasser, 80/20 $\rightarrow$ 100/0, t=0-40 min;
- Gradient B: Acetonitril/Wasser, 55/45 $\rightarrow$ 75/25, t=0-37 min;
- Gradient C: Acetonitril/Wasser, 60/40 $\rightarrow$ 75/25, t=0-20 min;
- Gradient D: Acetonitril/Wasser, 80/20 $\rightarrow$ 100/0, t=0-20 min;
- Gradient E: Acetonitril/Wasser, 80/20 $\rightarrow$ 100/0, t=0-60 min;
- Gradient F: Acetonitril/Wasser, 50/50 $\rightarrow$ 100/0, t=0-80 min;
- Gradient G: Isokratisch, Acetonitril 100, t=0-10 min.

Die Retentionszeiten ( $R_T$ ), die verwendete Säule und die Wellenlänge ( $\lambda$ ) des Detektors sowie die Gradienten für die Lösungsmittelgemische sind bei den einzelnen Verbindungen vermerkt. Durch Integration der Chromatogramme bei geeigneter Wellenlänge wurden die Diastereomerenverhältnisse bestimmt. Dies erfolgte unter der Annahme gleicher Adsorptionskoeffizienten für die jeweiligen Stereoisomere.

Die ESI-Massenspektren wurden auf einem Navigator-Instrument (Fa. ThermoQuest) in einem Massenbereich von 200-1300 (m/z) unter Verwendung von Acetonitril/Wasser 70:30, einer Flussrate von 0.75 ml/min, einer Cone Voltage von 70 V und einem  $\text{N}_2$ -Strom von 300 l/h aufgenommen. Zur Probeninjektion wurde ein Basic-Marathon Autosampler (Fa. Spark) mit einer 20  $\mu\text{l}$  Probenschleife (Probenkonzentration 0.1 g/l in Acetonitril) und einem HPLC-Pumpensystem (Fa. Knauer) mit einem nachgeschalteten Flussteiler (Splitverhältnis etwa 10:1) verwendet.

HPLC-MS-Spektren wurden unter sonst gleichen Bedingungen auf einer HPLC-Anlage bei einer Flussrate von 1 ml/min aufgenommen. Diese besteht aus einem Basic Marathon Autosampler (Fa. Spark), einem 4-Kanal Online-Entgaser (Fa. Knauer), einer MaxiStar K-1001 Niederdruckgradientpumpe (Fa. Knauer), einem Säulenthermostaten (Fa. Knauer), einem LKB-2140 Diodenarray-UV-Detektor und einem Verdampfungs-Lichtstreu-(ELS)-Detektor vom Typ PL-ELS 1000 (Fa. Polymer Laboratories). Der ELS-Detektor wurde bei einer Vernebler-temperatur von 85°C und einer Verdampfer-temperatur von 95°C mit einem N<sub>2</sub>-Strom von 1 l/min betrieben.

Als Trennsäule diente eine Luna C 18-2 (75 x 4.6 mm, 3 µm) der Fa. Phenomenex. Die Flussrate betrug 1 ml/min und die Säulentemperatur 25°C (thermostatisiert). Für die HPLC-MS-Untersuchungen wurden Acetonitril der Qualität "Supergradient grade" und HPLC-Wasser (Fa. Riedel de Haen) verwendet. Bei den HPLC-MS-Analysen wurde ein variabler Flussteiler (Splitverhältnis ca. 10:1) zwischen Säule und UV-Detektor geschaltet. Die Zeitverschiebung durch die unterschiedlichen Anordnungen von Detektoren und Zuleitungen liegt in jedem Fall unter 5 Sekunden und wurde bei der Angabe der Retentionszeiten nicht berücksichtigt. Die HPLC-MS Proben wurden mit einer Konzentration von 0.1-1 g/l gemessen.

FD-Massenspektren wurden am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz auf einem MAT-95-Spektrometer (Fa. Finnigan) gemessen. Die spezifischen Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 241 bei den Wellenlängen  $\lambda=546$  nm und  $\lambda=578$  nm gemessen und auf die Natrium-D-Linie (589 nm) extrapoliert. Lösungsmittel und Konzentrationen ( $c=[\text{g}/100\text{ml}]$ ) sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz ausgeführt.

Zur Röntgenstrukturanalyse wurde ein CAD4-Enraf-Nonius-Gerät verwendet. Bei der verwendeten Strahlung handelte es sich um Cu-K $\alpha$ -Strahlung mit Graphitmonochromator.

Die Schmelzpunkte wurden in abgeschmolzenen Glaskapillaren mit einer Schmelzpunktapparatur nach Dr. Tottoli der Firma Büchi gemessen und sind unkorrigiert.

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Aluminiumfertigplatten beschichtet mit Kieselgel 60<sub>F254</sub> der Firma Merck verwendet. Die Identifizierung der Produkte erfolgte durch UV-Detektion bei einer Wellenlänge von 254 nm sowie mit einem der nachstehenden Reagenzien:

- a) 1:1-Mischung aus 0.2%iger methanolischer 3-Methoxyphenol-Lösung und 2N methanolischer Schwefelsäure („Zucker-Reagenz“);
- b) Lösung von 2.5 g Molybdatophosphorsäure und 1g Cer-(IV)-Sulfat in 6ml konzentrierter Schwefelsäure und 94 ml Wasser („Seebach-Reagenz“);
- c) Kaliumpermanganat-Lösung (2 g Kaliumpermanganat, 5.5 g Natriumcarbonat, 250 ml Wasser);

Präparative chromatographische Trennungen wurden unter Normaldruck mit Kieselgel (Korngröße 63-200  $\mu\text{m}$ ) der Firma Baker durchgeführt. Für die Flashchromatographie<sup>111</sup> wurde Kieselgel der Firma Baker mit einer Partikelgröße von 30-63  $\mu\text{m}$  verwendet. Eluenszusammensetzung und Säulendimensionierung sind bei den jeweiligen Substanzen aufgeführt.

Die bei den einzelnen Reaktionen benötigten absoluten Lösungsmittel wurden nach literaturbekannten Verfahren gewonnen<sup>112</sup>.

## 8.2 Arbeitsvorschriften

### 8.2.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen

In diesem Abschnitt werden die Synthesen der Substanzen beschrieben, die zur Synthese der *N*-Glycosyl-dehydropiperidinone benötigt werden.

#### 8.2.1.1 Darstellung der Auxiliare

##### 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosylamin (17)

Das Auxiliar (17) wurde nach einer literaturbekannten Arbeitsvorschrift synthetisiert.<sup>113</sup>  
 $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_9$  (515.6 g/mol)  
 Ausb.: 32% (bezogen auf die eingesetzte Menge *D*-Galactose); farbloser kristalliner Feststoff;  $R_f$ -Wert: 0.42 (PE/EE 3:1); Schmp.: 66°C;  $[\alpha]_D^{22} = +6.8$  (c=1;  $\text{CHCl}_3$ ); (Lit.<sup>113</sup>:  $[\alpha]_D^{22} = +8.0$  (c=1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

200-MHz- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.09, 1.15, 1.24 (3s, 36H, Piv- $\text{CH}_3$ ); 2.25 ( $m_{\text{breit}}$ , 2H,  $\text{NH}_2$ ); 3.9-4.2 (m, 4H, H-1, H-5, H-6a, H-6b); 5.01 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 10.2\text{Hz}$ ,  $J_{2,1} = 8.8\text{Hz}$ , H-2); 5.15 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 3.4\text{Hz}$ ,  $J_{3,2} = 10.2\text{Hz}$ , H-3); 5.4 (d, 1H,  $J_{4,3} = 3\text{Hz}$ , H-4).

##### 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl-*a*-*D*-arabinopyranosylamin (18)

Das Auxiliar (18) wurde nach einer literaturbekannten Arbeitsvorschrift synthetisiert.<sup>113</sup>  
 $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_7$  (401.5 g/mol)  
 Ausb.: 21% (bezogen auf die eingesetzte Menge *D*-Arabinose); farbloser kristalliner Feststoff;  $R_f$ -Wert: 0.45 (PE/EE 2:1); Schmp.: 106°C;  $[\alpha]_D^{22} = -47.1$  (c=1;  $\text{CHCl}_3$ ); (Lit.<sup>113</sup>:  $[\alpha]_D^{22} = -47.1$  (c=1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

200-MHz- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.08, 1.13, 1.21, (3s, 27H, Piv- $\text{CH}_3$ ); 2.75 ( $m_{\text{breit}}$ , 2H,  $\text{NH}_2$ ); 3.59 (dd, 1H,  $J_{5b,5a} = 13.5\text{Hz}$ ,  $J_{5b,4} = 0.6\text{Hz}$ , H-5b); 3.87 (dd, 1H,  $J_{5a,5b} = 13.5\text{Hz}$ ,

<sup>111</sup> W.C.Still, M.Kahan, A.Mitra, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923.

<sup>112</sup> D.D.Perrin, W.L.F.Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Auflage, Pergamon Press, Oxford **1988**.

<sup>113</sup> D.Schanzenbach, Dissertation Universität Mainz, **1992**.

$J_{5a,4}=2.4\text{Hz}$ , H-5a); 4.04 (d, 1H,  $J_{1,2}=8.2\text{Hz}$ , H-1); 5.01 (dd, 1H,  $J_{2,1}=8.2\text{Hz}$ ,  $J_{2,3}=10.3\text{Hz}$ , H-2); 5.07 (dd,  $J_{3,2}=10.3\text{Hz}$ ,  $J_{3,4}=3.2\text{Hz}$ , H-3); 5.19 (m, 1H, H-4).

### 8.2.1.2 Darstellung der Diene (26) und (112) und des Aldehyds 5-Hexenal

#### 4-Methoxy-3-buten-2-on (126)<sup>25,26</sup>

In einem 250 ml Kolben mit Criegee-Aufsatz werden 3.2 g (39 mmol) wasserfreies Natriumacetat und 100 g (760 mmol) Acetylacetaldehyd-dimethylacetal auf 190°C erhitzt, bis kein Methanol mehr abdestilliert. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird das rohe Produkt durch fraktionierte Destillation i. Vak. gereinigt.

$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$  (100.1 g/mol)

Ausb.: 62.3 g (82%); klare leicht gelbliche Flüssigkeit; Sdp.<sub>21mbar</sub>: 60-64°C (Lit.<sup>26</sup>: Sdp.<sub>12</sub>: 66-67°C);  $n_{\text{D}21}=1.4670$  (Lit.<sup>114</sup>:  $n_{\text{D}20}=1.4680$ ).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO}$ ); 3.6 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ); 5.47 (d, 1H,  $J_{\text{trans}}=12.9\text{Hz}$ , =CH-CO); 7.47 (d, 1H,  $J_{\text{trans}}=12.9\text{Hz}$ , =CH-O).

#### 1-Methoxy-3-trimethylsiloxy-butadien (26)<sup>25,26</sup>

In 150 ml absol. Benzol und 170 ml absol. Triethylamin werden 1.5 g (11 mmol) Zink(II)-chlorid suspendiert und mit 60 g (0.6 mol) 4-Methoxy-3-buten-2-on (126) versetzt. Danach tropft man 150 ml (1.18 mol) Trimethylsilylchlorid langsam zu. Die Reaktionslösung erwärmt und verfärbt sich über gelb-rot nach rot-braun. Die Lösung wird 20 h bei 40°C gerührt und nach Abkühlen auf Raumtemp. mit 1 l absol. Ether aufgenommen. Ausgefallenes Triethylaminhydrochlorid wird schnell abfiltriert und mit absol. Ether nachgewaschen. Die erhaltene Ether-Lösung engt man i. Vak. ein und fraktioniert den verbleibenden Rückstand i. Vak. zweimal über eine lange Kolonne. Reinheit des Produkt (<sup>1</sup>H-NMR): 1. Destillation  $\approx 85\%$ , 2. Destillation  $>97\%$

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Si}$  (172.3 g/mol)

Ausb.: 51.1 g (49%, doppelt gereinigt); farblose klare Flüssigkeit; Sdp.<sub>16mbar</sub>: 68-70°C (Lit.<sup>26</sup>: Sdp.<sub>15</sub>: 70°C).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.2 (s, 9H, Si- $\text{CH}_3$ ); 3.55 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ); 4.06 (d, 2H,  $J_{\text{gem}}=8.3\text{Hz}$ , = $\text{CH}_2$ ); 5.32 (d, 1H,  $J_{\text{trans}}=12.2\text{Hz}$ , Olefin-H); 6.8 (d, 1H,  $J_{\text{trans}}=12.2\text{Hz}$ , =CH-OMe).

#### 1-Amino-3-siloxy-1,3-butadien (112)<sup>93</sup>

93 ml (46,4 mmol) einer 0.5 M KHMDS Lösung wird mit 70ml absol. Toluol verdünnt und auf -78°C gekühlt. Zu der Lösung tropft man 4.7 g (44 mmol) 4-Dimethylamino-3-

<sup>114</sup> Aldrich, Feinchemikalien, Deutschland 1996-1997, 1058



buten-2-on, gelöst in 30 ml absol. THF, binnen 30 min langsam zu. Nach der Zugabe wird 3 h auf  $-30^{\circ}\text{C}$  erwärmt, wieder auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und 7.3 g (48.6 mmol) TBDMSCl in 30 ml absol. THF zugegeben. Die Reaktionslösung lässt man auf Raumtemp. erwärmen, verdünnt mit 500 ml absol. Diethylether und filtriert über trockenem Kieselgur (Hyflo-Gel) ab. Die Lösung wird i. Vak. eingengt und das rohe Produkt zweimal mittels einer Kugelrohrdestillation i. Vak. gereinigt.

$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NOSi}$  (227.4 g/mol)

Ausb.: 7g (70%, doppelt gereinigt); farblose klare Flüssigkeit;  $\text{Sdp}_{0.2-0.4\text{ mbar}}$ :  $\approx 100^{\circ}\text{C}$  (Lit.<sup>93</sup>:  $\text{Sdp}_{25\text{mmHg}}$ :  $100^{\circ}\text{C}$ ).

200-MHz- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.17 (s, 6H, Si- $\text{CH}_3$ ); 0.95 (s, 9H, C- $\text{CH}_3$ ); 2.68 (s, 6H, N- $\text{CH}_3$ ); 3.85 (d, 2H,  $J_{\text{gem}}=12.1\text{Hz}$ , = $\text{CH}_2$ ); 4.76 (d, 1H,  $J=13.1\text{Hz}$ , Olefin-H); 6.55 (d, 1H,  $J=13.1\text{Hz}$ , Olefin-H).

### 5-Hexenal<sup>115</sup>

In einem Dreihalskolben mit Rührer und Innenthermometer werden bei  $-70^{\circ}\text{C}$  unter Argon 15.2 g (120 mmol) Oxalylchlorid in 150 ml absol. Dichlormethan vorgelegt. Danach tropft man eine Lösung von 20.3 g (260 mmol) Dimethylsulfoxid in 30 ml absol. Dichlormethan so zu, dass die Temperatur stets unter  $-60^{\circ}\text{C}$  liegt (Gasentwicklung beobachtbar). Nach 30 min Rühren bei  $-70^{\circ}\text{C}$  tropft man langsam eine Lösung von 10 g (100 mmol) 5-Hexen-1-ol in 40 ml absol. Dichlormethan zu ( $T < -60^{\circ}\text{C}$ ). Nach weiteren 30 min Rühren bei  $-70^{\circ}\text{C}$  werden 50.6 g (0.5 mol) Triethylamin zugetropft ( $T < -60^{\circ}\text{C}$ ). Die Reaktionslösung lässt man auf Raumtemp. erwärmen, tropft 100 ml Wasser zu und trennt die Phasen im Scheidetrichter. Die wässrige Phase wird je zweimal mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und das so erhaltene rohe Produkt über eine Kolonne i. Vak. fraktioniert.

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$  (98.25 g/mol)

Ausb.: 5 g (51%); farblose Flüssigkeit;  $\text{Sdp}_{45\text{mbar}}$ :  $43-44^{\circ}\text{C}$ .

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.05 (m, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.4 (dt, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CHO}$ ); 4.9-5.05 (m, 2H, = $\text{CH-CH}_2$ ); 5.72 (m, 1H, = $\text{CH}$ ); 9.72 (t, 1H,  $J_2=1.5\text{Hz}$ , CHO).

<sup>115</sup> L.F.Tietze, Th.Eiche, *Reaktionen und Synthesen in org. chem. Praktikum und Forschungslaboratorien*, 1991, 2. Auflage, G.Thieme, Stuttgart.

### 8.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der *N*-Glycosylimine<sup>26</sup>

Zu in 50-70 ml Pentan gelöstem 10 mmol Glycosylamin (**17**) oder (**18**) werden unter Rühren bei Raumtemp. 12 mmol Aldehyd zugetropft. Nach ca. 20 min wird die Lösung mit 10 g frisch ausgeheiztem Molekularsieb 4Å (gepulvert) versetzt und weitere 24 h unter Argon bei Raumtemp. gerührt. Das Molekularsieb wird über Kieselgur (Hyflo-Gel) abfiltriert und das Lösungsmittel wird i. Vak. über dem Wasserbad abdestilliert. Die rohen Imine sind instabil und wurden ohne Reinigung für die weitere Synthese eingesetzt. Die Charakterisierung der Imine erfolgt über die Folgeprodukte.

Ansatzgröße sowie die Abweichungen von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden für die einzelnen *N*-Glycosylimine in den entsprechenden Kapiteln beschrieben.

### 8.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der *N*-Glycosyl-dehydropiperidinone<sup>26</sup>

Zu einer Lösung von 20 mmol Galactosylimin in 100ml absol. THF werden bei -78°C 1.2 eq. einer frisch angesetzten 1M ZnCl<sub>2</sub>-Lösung in THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/1) zugegeben. Nach 10 min gibt man 22 mmol des Danishefsky-Dien (**26**) zu. Es wird 30 min bei -78°C, dann weitere 24-48 h bei -20°C gerührt. Durch Zugabe von 20 ml einer 1M HCl-Lösung wird die Reaktion abgebrochen. Nach Einengen i. Vak. wird mit 300 ml Ether aufgenommen, die salzsaure Phase abgetrennt und dreimal mit je 80 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt. Verbleibende Zinksalzurückstände werden durch zweimaliges Extrahieren der organischen Phase mit je 100 ml 10%iger Titriplex<sup>®</sup>-Lösung entfernt. Die organische Phase wird nach Waschen mit 80 ml ges. NaCl-Lösung, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. eingengt und das rohe Produkt an Kieselgel gereinigt.

Ansatzgröße, Charakterisierung sowie die Abweichungen von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden bei den einzelnen *N*-Glycosyl-dehydropiperidinone in den entsprechenden Kapiteln beschrieben.

### 8.2.4 Versuche zu Kapitel 3.2<sup>26</sup> (Synthese des 4a-*epi*-Pumiliotoxin C-hydrochlorids (70))

#### *N*-(5'-Hexenyliden)-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosylimin (19a)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für *N*-Glycosylimine (Kapitel 8.2.2) wurden 10.4 g (20 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosylamin (17) mit 2.3 g (23.4 mmol) 5-Hexenal umgesetzt. Die Charakterisierung erfolgt über das Folgeprodukt (25a).

C<sub>32</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>9</sub> (595.8 g/mol)

Ausb.: 12 g (≅100%); farbloses Öl.

#### (6*R*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-6-(4''-pentenyl)-2,3-dehydropiperidin-4-on (25a)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für *N*-Glycosyl-dehydropiperidone (Kapitel 8.2.3) wurden 12 g (20 mmol) *N*-Galactosylimin (19a) umgesetzt.

C<sub>36</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>10</sub> (663.84 g/mol)

Ausb.: 9.45 g (71.5%); gelblicher kristalliner Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.19 (PE/EE 3:1); Säulen-Chromatografie, Ø5×25 cm (PE/EE 5:1); Schmp.: 160-162°C (Lit.<sup>26</sup>: 155-158°C); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -69.55 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>) (Lit.<sup>26</sup>: -61.5 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>)); FD-MS: m/z gef.: 663.8 [M]<sup>+</sup>.

DV = 30:1 (2*R*:2*S*) (HPLC des Rohprodukts), Säule: A, Gradient: A, R<sub>T</sub> (Hauptdiastereomer, λ=313nm) = 10.3min, R<sub>T</sub> (Nebendiastereomer, λ=313nm) = 9.4min.

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.1, 1.15, 1.26, (3s, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.44 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.89 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.01 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.35 (d, 1H, J<sub>gem</sub>=16.4Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.61 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.4Hz, J=6.5Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 3.71 (m, 1H, AlkylCH-N); 3.95 (dd, 1H, J<sub>6a,6b</sub>=10.1Hz, J<sub>6a,5</sub>=6.9Hz, H-6a); 4.02 (t, 1H, J<sub>5,6a</sub>=J<sub>5,6b</sub>=6.7Hz, H-5); 4.15 (dd, 1H, J<sub>6b,5</sub>=6.3Hz, J<sub>6b,6a</sub>=10.4Hz, H-6b); 4.54 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=9.1Hz, H-1); 4.94 (m, 3H, =CH-CO, =CH<sub>2</sub>); 5.16 (dd, 1H, J<sub>3,4</sub>=3.1Hz, J<sub>3,2</sub>=10.1Hz, H-3); 5.42 (d, 1H, J<sub>4,3</sub>=2.7Hz, H-4); 5.52 (t, 1H, J<sub>2,1</sub>=J<sub>2,3</sub>=9.4Hz, H-2); 5.71 (m, 1H, =CH-Alkyl); 6.88 (dd\*, 1H, J=7.6Hz, =CH-N); \*nicht vollständig aufgelöst.

#### (2*R*,6*S*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-2-(4''-pentenyl)-6-*n*-propyl-piperidin-4-on (50)

Zu 1.9 g (10 mmol) CuI in 80 ml THF wird bei -78°C tropfenweise eine Lösung von 5 ml (10 mmol) einer 2M *n*-Propyl-MgCl-Lösung in THF gegeben und 1.5-2 h gerührt. Es erfolgt eine Farbänderung von milchig weiß nach grau. Anschließend gibt man langsam 1.26 ml (10 mmol) BF<sub>3</sub>-Etherat-Lösung zu, rührt für weitere 15-20 min und tropft 2 g (1.84 mmol) des in 30 ml THF gelösten Enons (28a) über eine Doppelkanüle zu. Nach

vollständigem Umsatz werden 100 ml konz.  $\text{NH}_4\text{OH}$ /ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1/1) zugegeben und auf Raumtemp. erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit 200ml Ether aufgenommen und mit konz.  $\text{NH}_4\text{OH}$ /ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1/1) gewaschen bis keine Blaufärbung mehr zu erkennen ist. Nach Waschen der organischen Phase mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und das rohe Produkt an Kieselgel gereinigt.

$\text{C}_{39}\text{H}_{65}\text{NO}_{10}$  (707.9 g/mol)

Ausb.: 1.8 g (77.3%); farbloser kristalliner Feststoff;  $R_f$ -Wert: 0.73 (PE/EE 3:1); Säulen-Chromatografie,  $\varnothing 3 \times 20$  cm (PE/EE 6:1); Schmp.: 121-124°C (Lit.<sup>26</sup>: Schmp.:122°C);  $[\alpha]_D^{22}$ : -14.8 (c=1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.<sup>26</sup>:  $[\alpha]_D^{22}$ : -15.6 (c=1.0,  $\text{CHCl}_3$ )).

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.82 (t, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.10, 1.14, 1.15, 1.25, (4s, 36H, Piv- $\text{CH}_3$ ); 1.32 (m, 7H,  $\text{CH}_2$ ); 1.64 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 2.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.26 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=15.6\text{Hz}$ ,  $J=7.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 2.36 (d, 1H,  $J_{\text{gem}}=15.6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 2.64 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=15.1\text{Hz}$ ,  $J=5.9\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 2.71 (d, 1H,  $J_{\text{gem}}=15.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 3.32 (m, 1H, CH-N); 3.48 (m, 1H, CH-N); 3.85-3.98 (m, 2H, H-5, H-6a); 4.09 (dd, 1H,  $J_{6b,6a}=13.1\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=9.0\text{Hz}$ , H-6b); 4.38 (d, 1H,  $J_{1,2}=9.3\text{Hz}$ , H-1); 4.91 (m 2H, = $\text{CH}_2$ ); 5.07 (dd, 1H,  $J_{3,4}=2.9\text{Hz}$ ,  $J_{3,2}=9.7\text{Hz}$ , H-3); 5.35 (d, 1H,  $J_{4,3}=2.9\text{Hz}$ , H-4); 5.45 (t, 1H,  $J_{2,3}=J_{2,1}=9.7\text{Hz}$ , H-2); 5.75 (m, 1H, =CH).

**(2R,6S)-N-(2',3',4',6'-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(4'',5''-dihydroxypentyl)-6-n-propyl-piperidin-4-on (50a)**

Zu einer Mischung aus 0.67 g (5 mmol) NMO und 10 mg (0.6 mol%)  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$  in 30 ml Wasser, 20 ml Aceton, 20 ml *t*-Butanol und 20 ml THF werden 3.2 g (4.52 mmol) des Ketons (**50**) in 15 ml Aceton zugetropft ( $T < 15^\circ\text{C}$ ). Nach beendeter Zugabe wird auf Raumtemp. erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz (ca. 24h) weitergerührt. Zur Aufarbeitung wird eine Mischung von Mg-Silicat (Talkum) in 10%-iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ -Lösung (aq.) zugesetzt und weitere 10 min gerührt. Der grau-schwarze Niederschlag wird abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. eingeengt und vom verbleibenden Rückstand zweimal je 30 ml Toluol abdestilliert. Nach Aufnahme des Rückstands in 100 ml Ethylacetat wird mit eiskalter 1M HCl und mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung jeweils dreimal mit je 50 ml extrahiert, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das rohe Produkt wird ohne weitere Reinigung für die nächste Synthese eingesetzt.

$\text{C}_{39}\text{H}_{67}\text{NO}_{12}$  (741.9 g/mol)

Ausb.: 3.1g (92%); farbloser Feststoff;  $R_f$ -Wert: 0.05 (PE/EE 3:1); Schmp.: 60-62°C;  $[\alpha]_D^{22}$ : -8.6 (c=1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.84 (t, 3H, J=6.6Hz, CH<sub>3</sub>); 1.09, 1.14, 1.15, 1.24 (4s, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.30-1.50 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.90-2.40 (m, 4H, RCH<sub>2</sub>-CO, R`CH<sub>2</sub>-CO, OH, OH`); 2.52 -2.75(m, 2H, RCH<sub>2</sub>-CO, R`CH<sub>2</sub>-CO); 3.25-3.50 (m, 3H, CH-N, H-6a); 3.61 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-OH); 4.10 (m, 1H, CH-OH); 4.38 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=8.8Hz, H-1); 5.07 (dd, 1H, J<sub>3,4</sub>=2.7Hz, J<sub>3,2</sub>=10.0Hz, H-3); 5.36 (d, 1H, J<sub>4,3</sub>=2.5Hz, H-4); 5.45 (t, 1H, J<sub>2,1</sub>=J<sub>2,3</sub>=9.6Hz, H-2).

**(2R,6S)-N-(2',3',4',6'-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(4'-oxa-butyl)-6-n-propyl-piperidin-4-on (66)**

Die Synthese des Aldehyds (**66**) wurde auf zwei verschiedenen Wegen durchgeführt.  
Variante A<sup>61</sup>: Darstellung direkt aus dem Alken (**50**);

In 20 ml sauerstofffreiem Dioxan werden unter Argon 0.58 g (0.81 mmol) des Alkens (**50**) gelöst. Unter Rühren wird eine Lösung von 10 mg (3.5 mol%) K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O in 5 ml entgastem Wasser tropfenweise zugegeben. Die gelblich-milchige Lösung wird 30 min bei Raumtemp. gerührt und dann mit 0.87 g (4.1 mmol) NaIO<sub>4</sub> versetzt. Nach Rühren über Nacht wird mit 20 ml Ether und 40 ml Wasser verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 20 ml einer wässrigen 10%-igen Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird das rohe Produkt über Kieselgel gereinigt.

C<sub>38</sub>H<sub>63</sub>NO<sub>11</sub> (709.9 g/mol)

Ausb.: 0.31 g (53.6%); Flash-Chromatographie, Ø1.5×25 cm (PE/EE 5:1).

Variante B: Darstellung aus dem Diol (**50a**);

3 g (4.04 mmol) des Diols (**50a**) werden in ca. 100 ml THF/H<sub>2</sub>O-Lösung (4:1) unter Eiskühlung mit 6.58 g (8äq.) NaIO<sub>4</sub> versetzt. Nach 30 min wird auf Raumtemp. erwärmt und weitere 24 h gerührt. Das organische Lösungsmittel wird abdestilliert, die verbleibende wässrige Phase mit NaCl gesättigt und anschließend dreimal mit je 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit ges. NaCl-Lösung, Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erhält man den rohen Aldehyd, der an Kieselgel gereinigt wird.

C<sub>38</sub>H<sub>63</sub>NO<sub>11</sub> (709.9 g/mol)

Ausb.: 1.7 g (59.1%); farbloser kristalliner Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.41 (PE/EE 3:1); Flash-Chromatographie, Ø4×25 cm (PE/EE 5:1); Schmp.: 134-136°C; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -11.3 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>) (Lit.: [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -11.9 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>)).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.86 (t, 3H, J=6.6Hz, CH<sub>3</sub>); 1.10, 1.15, 1.25 (3s, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.26-1.45 (m, 5H, CH<sub>2</sub>); 1.50-1.68 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); 2.20-2.48 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CO, CH<sub>2</sub>-CHO); 2.58-2.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CO); 3.87 (m, 1H, CH-N); 3.99 (m, 1H, CH-

N); 3.87-4.00 (m, 2H, H-6a, H-5); 4.11 (dd, 1H,  $J_{6b,6a}=13.7\text{Hz}$ ,  $J_{6b5}=9.0\text{Hz}$ , H-6b); 4.38 (d, 1H,  $J_{1,2}=9.3\text{Hz}$ , H-1); 5.09 (dd, 1H,  $J_{3,4}=2.9\text{Hz}$ ,  $J_{3,2}=10.2\text{Hz}$ , H-3); 5.37 (d, 1H,  $J_{4,3}=2.9\text{Hz}$ , H-4); 5.46 (t, 1H,  $J_{2,3}=J_{2,1}=9.7\text{Hz}$ , H-2); 9.74 (s, 1H, CHO).

**(2*S*,6*R*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-4*a*,5-dehydro-2-*n*-propyl-decahydrochinolin-4-on (51)**

Zu 60 ml frisch absol. Toluol werden 0.3 g (7.5 mmol) gepulvertes NaOH, 0.65 g (1.8 mmol) Dibenzo-18-krone-6 und 2.1 g (2.96 mmol) des Aldehyds (**66**) gegeben. Es wird für weitere ca. 20 min bei 45°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird auf Raumtemp. gekühlt und die gesamte Mischung auf eine ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 150 ml Ether extrahiert. Anschließend wäscht man die vereinigten organische Phase je einmal mit 80 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 100 ml ges. NaCl-Lösung, trocknet über MgSO<sub>4</sub> und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Ausfallender Kronenether wird zuvor abfiltriert. Der verbleibende Rückstand wird über Kieselgel (20x4cm, PE/EE 8:1) chromatographiert.

C<sub>38</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>10</sub> (691.9 g/mol)

Ausb.: 0.8 g (39.2%); farbloser amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.82 (PE/EE 3:1); Säulen-Chromatographie, Ø4x20 cm (PE/EE 8:1); Schmp.: 104-106°C;  $[\alpha]_D^{22}:-22.2$  (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>) (Lit.<sup>26</sup>:  $[\alpha]_D^{22}=-28$  (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>)).

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.78 (t, 3H, J=6.5Hz, CH<sub>3</sub>); 1.06, 1.10, 1.12, 1.23 (4s, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.10-1.30 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 1.37 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.48 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.18 (m, 2H, =CH-CH<sub>2</sub>); 2.45 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.4Hz, J=2.1Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.86 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.4Hz, J=4.7Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 3.35 (m, 1H, CH-N); 3.79 (m, 1H, CH-N); 3.86 (m, 2H, H-6a', H-5'); 4.09 (dd, 1H, J<sub>6b',5'</sub>=9.4Hz, J<sub>6b',6a'</sub>=18.8Hz, H-6b'); 4.34 (d, 1H, J<sub>1',2'</sub>=9.4Hz, H-1'); 5.04 (dd, 1H, J<sub>3',4'</sub>=2.9Hz, J<sub>3',2'</sub>=9.7Hz, H-3'); 5.31 (d, 1H, J<sub>4',3'</sub>=2.9Hz, H-4'); 5.42 (t, 1H, J<sub>2',3'</sub>=J<sub>2',1'</sub>=9.6Hz, H-2'); 6.88 (d, 1H, J=2.4Hz, =CH).

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 13.68 (CH<sub>3</sub>); 19.58, 20.12, 25.84 (CH<sub>2</sub>); 27.01, 27.04, 27.15, 27.22 (Piv-CH<sub>3</sub>); 32.00 (CH<sub>2</sub>); 38.63, 38.66, 39.01, 39.21 (Piv-C<sub>quart</sub>); 43.24 (CH<sub>2</sub>-CO); 54.16 (CH-N); 61.34 (C-6'); 65.63, 67.25, 71.90, 72.79 (C-2', C-3', C-4', C-5'); 92.36 (C-1'); 135.65, 137.70 (Olefin); 176.55, 176.62, 177.32, 177.72 (Piv-CO); 198.06 (CO).

**(2*S*,5*R*,8*aR*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-2-*n*-propyl-4-trimethylsilyloxy-4,4*a*-dehydro-5-methyl-decahydrochinolin (27)**

0.28 g (1.47 mmol) CuI werden in 20 ml absol. THF suspendiert, auf -28°C gekühlt und tropfenweise mit 1.8 ml (2.88 mmol) einer 1.6M MeLi-Lösung (Diethylether) versetzt. Der zunächst ausfallende gelbe Niederschlag (MeCu) löst sich schnell wieder auf. Nach

30min wird die jetzt klare Lösung auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und eine Lösung von 300 mg (0.43 mmol) des Enons (**51**) und 0.43 ml TMSCl in 20ml absol. THF über eine Doppelkanüle zugetropft. Der sich dabei leuchtend gelb färbende Ansatz wird weitere 2-3 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Zur Aufarbeitung werden 10 ml konz.  $\text{NH}_4\text{OH}$ /ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1/1) zugesetzt, auf Raumtemp. erwärmt und 100 ml Ether zugegeben. Die organische Phase wird so lange mit konz.  $\text{NH}_4\text{OH}$ /ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1/1) gewaschen bis keine Blaufärbung der wässrigen Phase mehr zu erkennen ist. Anschließend werden die gesammelten wässrigen Phasen zweimal mit je 50 ml Ether nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Eine weitere Reinigung erfolgt nicht. Das Diastereomenverhältnis der Methyladdition wird mittels  $^1\text{H-NMR}$  bzw. durch HPLC der Folgeprodukte (**28a**) und (**30a**) bestimmt.

$\text{C}_{42}\text{H}_{73}\text{NO}_{10}\text{Si}$  (780.12 g/mol)

Ausb.: 315 mg (93%); leicht bräunliches hochviskoses Öl;  $R_f$ -Wert: 0.9 (PE/EE 4:1);

400-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.09 (s, 9H, Si- $\text{CH}_3$ ); 0.80 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ , Propyl- $\text{CH}_3$ ); 0.93 (d, 3H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.04, 1.08, 1.10, 1.19 (4s, 36H, Piv- $\text{CH}_3$ ); 1.0-1.25 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 1.26-1.39 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 1.40-1.58 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 1.62-1.7 (m, 2H,  $J_{\text{gem}}=15.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.37 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=15.3\text{Hz}$ ,  $J=3.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 3.05 (m, 1H, CH-N); 3.11 (m, 1H,  $\underline{\text{CH}}\text{-CH}_3$ ); 3.36 (m, 1H, CH-N); 3.77 (t, 1H,  $J_{5',6a'}=J_{5',6b'}=7.3\text{Hz}$ , H-5'); 3.88 (dd, 1H,  $J_{6a',5'}=7.6\text{Hz}$ ,  $J_{6a',6b'}=10.8\text{Hz}$ , H-6a'); 3.94 (dd, 1H,  $J_{6b',5'}=6.5\text{Hz}$ ,  $J_{6b',6a'}=10.8\text{Hz}$ , H-6b'); 4.35 (d, 1H,  $J_{1',2'}=9.1\text{Hz}$ , H-1'); 5.00 (dd, 1H,  $J_{3',4'}=2.9\text{Hz}$ ,  $J_{3',2'}=10.0\text{Hz}$ , H-3'); 5.28 (d, 1H,  $J_{4',3'}=2.7\text{Hz}$ , H-4'); 5.47 (t, 1H,  $J_{2',3'}=J_{2',1'}=9.6\text{Hz}$ , H-2').

100.6-MHz- $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.62 (Si- $\text{CH}_3$ ); 13.98, 18.16 (Propyl- $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ); 20.81, 21.29 ( $\text{CH}_2$ ); 26.95, 27.02, 27.11 (Piv- $\text{CH}_3$ ); 27.69 ( $\underline{\text{CH}}\text{-CH}_3$ ); 341.91, 33.94, 36.93 ( $\text{CH}_2$ ); 38.51, 38.59, 38.88 (Piv- $\text{C}_{\text{quart}}$ ); 61.64 (C-6'); 65.18, 67.39, 71.15, 72.90 (C-2', C-3', C-4', C-5'); 95.88 (C-1'); 118.99, 137.19 (Olefin-C); 176.54, 176.62, 177.24, 177.79 (Piv-CO).

**(2S,4aR,5R,8aR)-N-(2',3',4',6'-Tetra-O-pivaloyl-b-D-galactopyranosyl)-5-methyl-2-n-propyl-decahydrochinolin-4-on (28a)**

In 30 ml THF werden 0.7 g (0.89 mmol) des Silylenolethers (**27**) gelöst, auf  $-20^{\circ}\text{C}$  gekühlt, mit 1 ml (1 mmol) einer 1M TBAF-Lösung (THF) versetzt und für 2-3 d gerührt. Nach Verdünnen mit 150 ml Ether wird mit 100 ml Wasser extrahiert und zweimal mit je 50 ml Ether nachgewaschen. Die gesammelten organischen Phasen werden nach Waschen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, i. Vak. eingeengt und an Kieselgel gereinigt.

$C_{39}H_{65}NO_{10}$  (707.9 g/mol)

Ausb.: 450 mg (71.9%); farblose Festsubstanz;  $R_f$ -Wert: 0.25 (PE/EE 7:1); Säulen-Chromatographie,  $\varnothing 2 \times 25$  cm (PE/EE 10:1); Schmp.: 165-167°C (Lit.<sup>26</sup>: Schmp.: 168°C);  $[\alpha]_D^{22}$ : -57.8 (c=1.0,  $CHCl_3$ ); (Lit.<sup>26</sup>:  $[\alpha]_D^{22}$ : -60.0 (c=1.0,  $CHCl_3$ )).

DV = 13:1:0:0 (4aR,5R: 4aS,5R: 4aR,5S: 4aS,5S), ( $^1H$ -NMR nach Chromatographie).

400-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.77 (d, 3H,  $J=7.0$ Hz,  $CH_3$ ); 0.84 (t, 3H,  $J=6.9$ Hz, Propyl- $CH_3$ ); 1.05-1.55 (m, 45H, Piv- $CH_3$ ,  $CH_2$ ); 2.04 (d\*, 1H,  $J=12.9$ Hz,  $\underline{CH}$ - $CH_3$ ); 2.19 (dd, 1H,  $J_{4a,5}=3.8$ Hz,  $J_{4a,8a}=12.0$ Hz,  $CH-CO$ ); 2.47 (dd\*, 1H,  $J_{gem}=15.6$ Hz,  $CH_2-CO$ ); 2.64 (dd, 1H,  $J_{gem}=16.0$ Hz,  $J_{vic}=4.8$ Hz,  $CH_2-CO$ ); 3.26 (dt,  $J_{8a,4a}=J_{8a,8}=11.1$ Hz,  $J_{8a,8}=3.2$ Hz, H-8a); 3.77 (m, 1H, H-2); 3.90 (m, 2H, H-6a', H-5'); 4.10 (dd, 1H,  $J_{6b',6a'}=13.1$ Hz,  $J_{6b',5'}=9.5$ Hz, H-6b'); 4.43 (d, 1H,  $J_{1',2'}=9.1$ Hz, H-1'); 5.05 (dd, 1H,  $J_{3',4'}=2.9$ Hz,  $J_{3',2'}=10.0$ Hz, H-3'); 5.32 (d, 1H,  $J_{4',3'}=2.6$ Hz, H-4'); 5.37 (t, 1,  $J_{2',1'}=J_{2',3'}=9.4$ Hz, H-2'); \*schlecht aufgelöstes Signal.

100.6-MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.60, 13.81 (Propyl- $CH_3$ ,  $CH_3$ ); 19.58, 20.15 ( $CH_2$ ); 27.06, 27.17, 27.24 (Piv- $CH_3$ ); 28.32 ( $\underline{CH}$ - $CH_3$ ); 32.10, 36.16 ( $CH_2$ ); 38.67, 38.72, 39.02 (Piv- $C_{quart.}$ ); 41.57 ( $CH_2$ ); 44.21 ( $\underline{CH_2}$ - $CO$ ); 49.65 ( $\underline{CH}$ - $CO$ ); 52.09, 54.22 (C-8a, C-2); 61.80 (C-6'); 65.85, 67.45, 71.94, 72.85 (C-2', C-3', C-4', C-5'); 90.41 (C-1'); 176.63, 176.67, 177.41, 177.84 (Piv- $CO$ ); 211.03 ( $CO$ ).

### (2S,4aR,5R,8aR)-N-Benzoyloxycarbonyl-5-methyl-2-n-propyl-decahydrochinolin-4-on (52a)

In 5 ml Methanol werden 0.4 g (0.58 mmol) des auxiliargebundenen Enons (28a) gelöst, mit 1 ml 1M HCl versetzt und 48 h bei Raumtemp. gerührt. Das Methanol wird i. Vak. abdestilliert und der verbleibende Rückstand in 20 ml Ether aufgenommen. Die etherische Phase wird fünfmal mit je 5-10 ml Wasser extrahiert. Nach Abdestillieren des Wassers i. Vak. verbleiben 133 mg (>95%) Hydrochlorid-Salz als leicht bräunlicher Rückstand. Die etherische Phase enthält das abgespaltene Auxiliar. Das so erhaltene Hydrochlorid-Salz wird in 5 ml Wasser gelöst, anschließend werden 5 ml ges.  $NaHCO_3$ -Lösung zugegeben und die Lösung für 1 h gerührt. Danach setzt man 0.1 ml (0.68 mmol) Chlorameisensäure-benzylester der Lösung zu. Nach 2 h extrahiert man dreimal mit je 30 ml Ether, trocknet über  $MgSO_4$  und engt die Lösung i. Vak. ein. Das rohe Produkt wird an Kieselgel gereinigt.

$C_{21}H_{29}NO_3$  (343.5 g/mol)

Ausb.: 170 mg (88 %); farbloses Öl;  $R_f$ -Wert: 0.46 (PE/EE 5:1), Säulen-Chromatografie,  $\varnothing 1.5 \times 25$  cm (PE/EE 10:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -132.1 (c=1.0,  $CHCl_3$ ); FD-MS: m/z gef.: 342.9 [M]<sup>+</sup>.

400-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.9 (t, 3H,  $J=7.3$ Hz, Propyl- $CH_3$ ); 0.91 (d, 3H,  $J=7.0$ Hz,  $CH_3$ ); 1.19 (m, 1H,  $CH_2$ ); 1.3-1.65 (m, 7H,  $CH_2$ ,  $CH$ ); 1.75 (m, 1H,  $CH_2$ ); 2.39



(dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=19.5\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ , CH<sub>2</sub>-CO); 2.51 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=19.5\text{Hz}$ ,  $J=6.8\text{Hz}$ , CH<sub>2</sub>-CO); 2.59 (m, 2H, H-5, H-8); 2.66 (dd\*, 1H,  $J_{4a,5}=3.6\text{Hz}$ ,  $J_{4a,8a}=11.3\text{Hz}$ , H-4a); 3.91 (dt, 1H,  $J_{8a,4a}=J_{8a,8}=11.3\text{Hz}$ ,  $J_{8a,8}=2.9\text{Hz}$ , H-8a); 4.55 (m, 1H, H-2); 5.12 (m, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>); 7.33 (m, 5H, Phenyl-H), \*Signal schlecht aufgelöst..

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.16, 13.75 (Propyl-CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>); 27.59 (CH-CH<sub>3</sub>); 32.12, 35.94, 39.13, 43.53, 44.21 (CH<sub>2</sub>); 50.71, 51.51, 53.81, (CH-CO, CH-N); 67.18 (Benzyl-CH<sub>2</sub>); 127.65, 127.9, 128.42 (Phenyl-C<sub>tert.</sub>); 136.58 (Phenyl-C<sub>quart.</sub>); 156.08 (N-CO-O); 207.51 (CO).

**(2S,4aR,5R,8aR)-N-Benzoyloxycarbonyl-4-(1',3'dithiolan-2'-yl)-5-methyl-2-n-propyl-decahydrochinolin-4-on (52b)**

Zu 160 mg (0.38 mmol) des benzyloxycabonylgeschützten Decahydrochinolinons (**52a**) in 5 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden 0.1 ml (0.9 mmol) Ethandithiol gegeben. Bei 0°C erfolgt die tropfenweise Zugabe von 0.3 ml (2.5 mmol) BF<sub>3</sub>×OEt<sub>2</sub>. Nach 2 h wird auf Raumtemp. erwärmt und über Nacht weitergerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und neutralisiert zweimal mit 20 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und das rohe Produkt an Kieselgel gereinigt.

C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (419.5 g/mol) Ber.: C 65.85 H 7.93 N 3.34  
Gef.: C 67.83 H 7.83 N 3.68

Ausb.: 120 mg (64 %); farbloses Öl; R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (PE/EE 7:1); Säulen-Chromatografie, Ø1.5×20 cm (PE/EE 10:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : -24.75 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>); FD-MS: m/z gef.: 419.9 [M]<sup>+</sup>.

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.85 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ , Propyl-CH<sub>3</sub>); 1.08 (d, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>); 1.26 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); 1.39-1.66 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 1.91 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=13.5\text{Hz}$ ,  $J=3.8\text{Hz}$ , H-3a); 2.09 (dd, 1H,  $J_{4a,8a}=12\text{Hz}$ ,  $J_{4a,5}=3.5\text{Hz}$ , H-4a); 2.18 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.62 (m, 1H, H-5), 2.76 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=13.3\text{Hz}$ ,  $J=11.4\text{Hz}$ , H-3b); 3.22 (m, 4H, S-CH<sub>2</sub>), 4.10 (dt,  $J_{8a,4a}=J_{8a,8}=11.7\text{Hz}$ ,  $J_{8a,8}=3.5\text{Hz}$ , H-8a); 4.39 (m, 1H, H-2); 5.16 (m, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>); 7.32 (m, 5H, Phenyl-H).

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.42, 13.81 (Propyl-CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>); 19.3, 20.57 (CH<sub>2</sub>); 31.35 (CH); 34.64, 34.97 (CH<sub>2</sub>); 38.33, 38.67 (S-CH<sub>2</sub>); 42.79 (CH<sub>2</sub>); 49.33, 50.07, 54.29 (CH, CH-N); 52.42 (CH<sub>2</sub>); 66.89 (Benzyl-CH<sub>2</sub>); 127.38, 127.59, 128.32 (Phenyl-C<sub>tert.</sub>); 137.29 (Phenyl-C<sub>quart.</sub>); 156.33 (N-CO-O).

**(2S,4aR,5R,8aR)-5-Methyl-2-n-propyl-decahydrochinolin-hydrochlorid (70)**  
**(4a-epi-Pumiliotoxin C-hydrochlorid)**

Zu 90 mg benzyloxycarbonylgeschütztem Thioacetal (**52b**) (0.22 mmol) in 20 ml absol. Isopropanol werden 1-1.5 g frisch hergestelltes und neutralgewaschenes Raney-

Nickel gegeben. Während 2 h wird ein schwacher Wasserstoffstrom bei Raumtemp. in die Lösung eingeleitet, die weitere 14 h gerührt wird. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator über Kieselgur abfiltriert. Da sich in der Lösung kein Produkt befand, wurde der Katalysator mit einer HCl-Lösung aufgelöst, mit konz. NH<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die org. Phase wurde mit einer HCl-Lösung versetzt und die wässrige Phase i. Vak. eingengt. Die Verunreinigungen wurden von dem Hydrochlorid auf einer DC-Platte mit EE als Laufmittel abgetrennt.

C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>NCl (663.8 g/mol) Ber.: C 67.36 H 11.30 N 6.04 Cl 15.29

Gef.: C 67.25 H 11.13 N 5.89 Cl 15.55

Ausb.: 11 mg (22 %); farbloser kristalliner Feststoff; Schmp.: 256-258°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -11.3 (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>); FD-MS: m/z gef.: 195.8 [M-Cl]<sup>+</sup>; die Daten der Röntgenstrukturanalyse befinden sich in Kapitel 10.2.

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.82 (d, 3H, J=7.3Hz, CH<sub>3</sub>); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz, Propyl-CH<sub>3</sub>); 1.2-2.0 (m, 14H, CH<sub>2</sub>); 2.05, 2.36 (2m, 2H, CH); 2.87 (m, 2H, CH-N).

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.68, 13.73 (Propyl-CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>); 18.79, 19.10, 30.31 (CH<sub>2</sub>); 31.96 (CH); 32.16, 35.1 (CH<sub>2</sub>); 41.45 (CH); 56.85, 58.25 (CH-N).

#### 8.2.4.1 Versuche zu den Epimerisierungsexperimenten der Verbindungen (30a) und (30b)

##### (2*S*,4*aR*,5*R*,8*aR*)-*N*-Phenylloxycarbonyl-5-methyl-2-*n*-propyl-decahydrochinolin-4-on (30a)

In 5 ml Methanol werden 0.4 g (0.58 mmol) des auxiliargebundenen Enons (**28a**) gelöst, mit 1 ml 1M HCl versetzt und 48 h bei Raumtemp. gerührt. Das Methanol wird i. Vak. abdestilliert und der verbleibende Rückstand in 20 ml Ether aufgenommen. Die etherische Phase wird fünfmal mit je 5-10 ml Wasser extrahiert. Nach Abdestillieren des Wassers i. Vak. verbleiben 135 mg (>95%) Hydrochlorid als leicht bräunlicher Rückstand. Die etherische Phase enthält das abgespaltene Auxiliar. Das so erhaltene Hydrochlorid-Salz wird in 5 ml Wasser gelöst, anschließend 5 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und für 1 h gerührt. Danach setzt man 0.1 ml (0.64 mmol) Chlorameisensäure-phenylester der Lösung zu. Nach 2 h extrahiert man dreimal mit je 30 ml Ether, trocknet über MgSO<sub>4</sub> und engt i. Vak. ein. Das rohe Produkt wird an Kieselgel gereinigt.

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (329.4 g/mol)

Ausb.: 150 mg (82 %); farbloses Öl; R<sub>F</sub>-Wert: 0.48 (PE/EE 5:1); Säulen-Chromatografie, Ø1.5×25 cm (PE/EE 12:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -160.3 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>); FD-MS: m/z gef.: 329.3 [M]<sup>+</sup>.

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 0.96 (d, 3H, J=7.0Hz, CH<sub>3</sub>); 0.97 (t, 3H, J=7.1Hz, Propyl-CH<sub>3</sub>), 1.28 (m, 1H, H-6); 1.49 (m, 3H, H-8, H-11, H-11'); 1.54-1.66 (m, 4H, H-7, H-7', H-6, H-10); 1.84 (m, 1H, H-10'); 2.48 (dd, 1H, J<sub>vic</sub>=1.5Hz, J<sub>gem</sub>=18.8Hz, H-3); 2.64 (dd, 1H, J<sub>vic</sub>=7.0Hz, J<sub>gem</sub>=19.0Hz, H-3'); 2.65-2.72 (m, 2H, H-5, H-8'); 2.73 (dd, 1H, J<sub>4a,8a</sub>=12.0Hz, J<sub>4a,5</sub>=3.2Hz, H-4a); 4.02 (dt, 1H, J<sub>8a,4a</sub>=J<sub>8a,8</sub>=11.5Hz, J<sub>8a,8'</sub>=3.1Hz, H-8a); 4.68 (ddt, 1H J<sub>2,3</sub>=1.5Hz, J<sub>2,3'</sub>=7.4Hz; J<sub>2,10</sub>=7.6Hz, H-2); 7.10 (m, 2H, Phenyl-H), 7.19 (m, 1H, Phenyl-H); 7.36 (m, 2H, Phenyl-H).

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 13.25, 13.85 (Propyl-CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>); 20.22 (CH<sub>2</sub>); 27.73 (C-5); 32.19, 35.98, 39.39, 44.33 (CH<sub>2</sub>); 51.34, 52.03, 53.93 (C-2, C-4a, C-8a); 121.65, 125.36, 129.29 (Phenyl-C<sub>tert.</sub>); 151.37 (N-CO-O); 154.82 (Phenyl-C<sub>quart.</sub>); 207.25 (CO).

**(2S,8aR)-N-Phenyloxycarbonyl-4a,5-dehydro-2-n-propyl-decahydrochinolin-4-on (53)**

Die Verbindung **(53)** wurde analog der Arbeitsvorschrift für Verbindung **(30a)** (**Kapitel 8.2.4.1**) dargestellt. Es wurden 0.4 g (0.58 mmol) des Enons **(51)** in die Reaktion eingesetzt.

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (313.4 g/mol)

Ausb.: 110 mg (60%); farbloses Öl; R<sub>f</sub>-Wert: 0.49 (PE/EE 3:1); Säulen-Chromatografie, Ø1×20 cm (PE/EE 10:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -145.52 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>); (Lit.<sup>26</sup>: [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -162.3 (c=1.38, CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>26</sup>: [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -164 (c=2.96, CHCl<sub>3</sub>)).

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 0.92 (t\*, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16-1.52 (m, 5H, CH<sub>2</sub>); 1.53-1.95 (3m, 3H, CH<sub>2</sub>); 2.32 (dd, 2H, J=3.8Hz, J=8.2Hz, =CH-CH<sub>2</sub>); 2.49 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=17.6Hz, J=1.6Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.74 (dd\*, 1H, J<sub>gem</sub>=16.7Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 4.68 (m, 2H, Propyl-CH-N, H-8a); 6.91 (d\*, 1H, Olefin-H); 7.09 (d, 2H, J=7.9Hz, Phenyl-H); 7.17 (t, 1H, J=7.3Hz, Phenyl-H); 7.34 (t, 2H, J=7.0Hz, Phenyl-H); \*schlecht aufgelöstes Signal.

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 13.7 (CH<sub>3</sub>); 19.64, 20.72, 20.92, 25.79, 36.49 (CH<sub>2</sub>); 44.28 (CH<sub>2</sub>-CO); 50.41, 52.61 (C-2, C-8a); 121.61, 125.22, 129.27, 129.54 (Phenyl-C); 134.33, 139.54 (Olefin-C); 151.37 (N-CO-O); 195.88 (CO).

**(2S,4aS,5R,8aR)-N-Phenyloxycarbonyl-2-n-propyl-5-methyl-decahydrochinolin-4-on (30b)**

Die Verbindung **(30b)** wurde analog der Reaktionsvorschrift für Verbindung **(28a)** und deren Vorstufe **(27)** (**Kapitel 8.2.4**) dargestellt. Es wurden 90 mg (0.29 mmol) des Enons **(53)** in die Reaktion eingesetzt.

$C_{20}H_{27}NO_3$  (329.4 g/mol)

Ausb.: 70 mg (81.6%); farbloses Öl;  $R_f$ -Wert: 0.64 (PE/EE 3:1); Säulen-Chromatografie,  $\varnothing 1 \times 20$  cm (PE/EE 12:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : +30.9 ( $c=1.0$ ,  $CHCl_3$ ); FD-MS:  $m/z$  gef.: 329.3  $[M]^+$ .

DV = 1:1.5-2:0:0 (4aR,5R: 4aS,5R: 4aR,5S: 4aS,5S), (HPLC des rohen Produkts), Säule A, Gradient B;  $R_T$  (2S,4aR,5R,8aR; (trans)) = 19.5min,  $R_T$  (2S,4aR,5R,8aR; (cis)) = 14min.

400-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.91 (t, 3H,  $J=7.3$ Hz, Propyl- $CH_3$ ); 1.03 (d, 3H,  $J=7.3$ Hz,  $CH_3$ ); 1.24-1.70 (m, 9H,  $CH_2$ ); 1.93 (d\*, 1H,  $J=9.4$ Hz, H-8); 2.34 (dd, 1H,  $J=2.1$ Hz,  $J_{gem}=14.1$ Hz, H-3); 2.60 (m, 1H, H-5); 2.63 (d\*, 1H,  $J=6.5$ Hz, H-4a); 2.78 (dd, 1H,  $J=8.2$ Hz,  $J_{gem}=14.1$ Hz, H-3'); 4.71 (m, 1H, H-2); 4.86 (m, 1H, H-8a); 7.11 (m, 2H, Phenyl-H); 7.20 (m, 1H, Phenyl-H); 7.36 (m, 2H, Phenyl-H); \* schlecht aufgelöstes Signal.

100.6-MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.75, 18.36 (Propyl- $CH_3$ ,  $CH_3$ ); 18.08, 26.62 (C-4a,C-5); 20.08, 20.28, 27.27, 36.60, 39.76, 43.66 ( $CH_2$ ); 53.57, 54.22 (C-2, C-8a); 121.68, 125.40, 129.30 (Phenyl- $C_{tert.}$ ); 151.44 (N-CO-O); 154.17 (Phenyl- $C_{quart.}$ ); 208.84 (CO).

### Epimerisierung der Verbindungen (30a) und(30b)

In 3 ml THF wurden 3-10 mg des Decahydrochinolinons (**30a**) oder (**30b**) mit 1-2 Tropfen ( $\approx 6-10$  mg) der Base Trimethylamin oder Morpholin versetzt. Man schüttelt die Lösung bei Raumtemp. und entnimmt dem Reaktionsgemisch nach gegebenen Zeitabständen eine Probe von ca. 0.5 ml. Die Aufarbeitung der Proben erfolgt durch Ausschütteln mit einer Mischung aus 1 ml 1N HCl und 1 ml Ether. Nach Einengen des Lösungsmittels erhält man das rohe Produkt. Die Diastereomerenverhältnisse wurden mittels der HPLC bestimmt: Säule A; Gradient C;  $R_T$  (2S,4aR,5R,8aR; (trans)) = 13.5min,  $R_T$  (2S,4aR,5R,8aR; (cis)) = 14min.

a) Ausgangsverbindung: (**30a**); Base:  $NEt_3$ ;

Reaktionszeit mit Diastereomerenverhältnis (cis/trans): 2min (3:1); 5min (1.6:1); 15min (3:1); 2d (1.5:1);

b) Ausgangsverbindung: (**30a**); Base: Morpholin;

Reaktionszeit mit Diastereomerenverhältnis (cis/trans): 2min (2.5:1); 5min (1.4:1); 15min (1.9:1); 2d (2.3:1);

c) Ausgangsverbindung: (**30b**); Base:  $NEt_3$ ;

Reaktionszeit mit Diastereomerenverhältnis (cis/trans): 2min (5:1); 5min (1.3:1); 15min (6:1);

### 8.2.5 Versuche zu Kapitel 3.3

#### *N*-(5`-Hexenyliden)-2,3,4-tri-*O*-pivaloyl-*a*-*D*-arabinopyranosylimin (46)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für *N*-Glycosylimine (**Kapitel 8.2.2**) wurden 5 g (12.4 mmol) 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl-*a*-*D*-arabinopyranosylamin (**18**) mit 1.4 g (14.5 mmol) 5-Hexenal umgesetzt. Die Charakterisierung erfolgt über das Folgeprodukt (**71**).

$C_{26}H_{43}NO_7$  (481.7 g/mol)

Ausb.: 6 g ( $\cong 100\%$ ); gelblicher Feststoff.

#### (6*S*)-*N*-(2`,3`,4`-Tri-*O*-pivaloyl-*a*-*D*-arabinopyranosyl)-2-(4`-pentenyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (71)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für *N*-Glycosyl-dehydropiperidone (**Kapitel 8.2.3**) wurden 16.4g (34 mmol) *N*-Galactosylimin (**46**) umgesetzt.

$C_{30}H_{47}NO_8$  (549.7 g/mol) Ber.: C 65.55 H 8.62 N 2.55

Gef.: C 65.55 H 8.64 N 2.40

Ausb.: 10.3 g (55%); gelblicher kristalliner Feststoff;  $R_f$ -Wert: 0.16 (PE/EE 3:1); Säulen-Chromatografie,  $\varnothing 8 \times 20$  cm (PE/EE 3:1); Schmp.: 150-151°C;  $[\alpha]_D^{22}$ : +73.57 ( $c=1.0$ ,  $CHCl_3$ ); FD-MS:  $m/z$  gef.: 549.7  $[M]^+$ .

DV = 20:1 (2R:2S), (HPLC des rohen Produkts), Säule: A, Gradient: A,  $\lambda=313$  nm,  $R_T$  (Hauptdiastereomer) = 4.9 min,  $R_T$  (Nebendiastereomer) = 5.3 min.

400MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.10, 1.11, 1.25 (3S, 27H, Piv- $CH_3$ ); 1.40 (m, 1H,  $CH_2$ ); 1.65 (m, 1H,  $CH_2$ ); 2.00 (m, 4H,  $CH_2$ ); 2.39 (d, 1H,  $J_{gem}=16.6$ Hz,  $CH_2$ -CO); 2.64 (dd, 1H,  $J=6.5$ Hz,  $J_{gem}=16.6$ Hz,  $CH_2$ -CO); 3.71 (m, 1H, AlkyCH-N); 3.64 (m, 1H,  $J_{5b,5a}=13.2$ Hz, H-5b); 4.04 (dd, 1H,  $J_{5a,4}=2.2$ Hz,  $J_{5a,5b}=13.2$ Hz, H-5a); 4.46 (d, 1H,  $J_{1,2}=9.0$ Hz, H-1); 4.93 (m, 3H, =CH-CO, =CH- $CH_2$ ); 5.14 (dd, 1H,  $J_{3,2}=10.1$ Hz,  $J_{3,4}=3.2$ Hz, H-3); 5.24 (m, 1H, H-4); 5.54 (t, 1H,  $J_{2,3}=9.8$ Hz,  $J_{2,1}=9.2$ Hz, H-2); 5.69 (m, 1H, Olefin-H); 6.88 (dd, 1H,  $J=7.57$ Hz, =CH-N).

100.6-MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 24.99 ( $CH_2$ ); 26.93, 27.03, 27.06 (Piv- $CH_3$ ); 30.18, 33.36 ( $CH_2$ ); 38.80, 38.87, 38.98 (Piv- $C_{quart.}$ ), 53.61 (Alky- $\underline{C}HN$ ); 65.98, 66.18, 67.88, 71.04 (C-2, C-3, C-4, C-5); 92.04 (C-1); 99.78 (Olefin-C); 114.78, 137.84 (Olefin-C); 149.67 (Olefin-C); 176.88, 176.91, 177.04 (Piv-CO); 191.78 (CO).

#### (2*S*,6*R*)-*N*-(2`,3`,4`-Tri-*O*-pivaloyl-*a*-*D*-arabinopyranosyl)-2-(4`-pentenyl)-6-*n*-propyl-piperidin-4-on (72)

Zu 7.5 g (39.9 mmol) CuI in 250ml THF wird bei  $-78^\circ C$  tropfenweise eine Lösung von 20 ml (40 mmol) 2M *n*-PropylMgCl-Lösung in Ether gegeben und 1.5-2h gerührt. Es

erfolgt eine Farbänderung von milchig weiß nach grau. Anschließend gibt man langsam 5 ml (40 mmol)  $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ -Lösung zu, rührt weitere 15-20 min und tropft 8.7 g (15.8 mmol) des in 150 ml THF gelösten Enons (**71**) über eine Doppelkanüle zu. Nach vollständigem Umsatz werden 20 ml konz.  $\text{NH}_4\text{OH}$ /ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1/1) zugeben und auf Raumtemp. erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit 300 ml Ether aufgenommen und mit konz.  $\text{NH}_4\text{OH}$ /ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1/1) gewaschen, bis keine Blaufärbung mehr zu erkennen ist. Nach dem Waschen der organischen Phase mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und das rohe Produkt an Kieselgel gereinigt.

$\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{NO}_8$  (593.8 g/mol) Ber.: C 66.75 H 9.34 N 2.36

Gef.: C 66.60 H 9.30 N 2.31

Ausb.: 5 g (53 %); gelblicher kristalliner Feststoff;  $R_f$ -Wert: 0.37 (PE/EE 6:1); Säulen-Chromatografie,  $\varnothing 5 \times 20$  cm (PE/EE 8:1); Schmp.: 69-70°C;  $[\alpha]_D^{22}$ : -9.36 (c=1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

DV = 8:1 (2S:2R), ( $^1\text{H}$ -NMR des rohen Produkts).

400-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.88 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.10, 1.14, 1.22 (3s, 27H, Piv- $\text{CH}_3$ ); 1.33 (m, 7H,  $\text{CH}_2$ ); 1.55 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 2.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.26 (dd, 1H,  $J=7.63\text{Hz}$ ,  $J_{\text{gem}}=15.6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 2.34 (d, 1H,  $J_{\text{gem}}=15.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 2.63 (dd, 1H,  $J=6.6\text{Hz}$ ,  $J_{\text{gem}}=15.65\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 2.71 (dd, 1H,  $J=6.6\text{Hz}$ ,  $J_{\text{gem}}=15.6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 3.32 (m, 1H, CH-N); 3.45 (m, 1H, CH-N); 3.53 (m, 1H,  $J_{5b,5a}=12.3\text{Hz}$ ,  $J_{5b,4}=0.6\text{Hz}$ , H-5b); 3.90 (dd, 1H,  $J_{a,4}=2.3\text{Hz}$ ,  $J_{a,5b}=13.2\text{Hz}$ , H-5a); 4.23 (d, 1H,  $J_{1,2}=9.2\text{Hz}$ , H-1); 4.93 (m, 2H, = $\text{CH}_2$ ); 5.03 (dd, 1H,  $J_{3,2}=9.8\text{Hz}$ ,  $J_{3,4}=3.1\text{Hz}$ , H-3); 5.15 (m, 1H, H-4); 5.46 (t, 1H,  $J_{2,3}=J_{2,1}=9.6\text{Hz}$ , H-2); 5.72 (m, 1H, Olefin-H).

100.6-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.80 ( $\text{CH}_3$ ); 20.53 ( $\text{CH}_2$ ); 25.58 ( $\text{CH}_2$ ); 27.05, 27.17, 27.18 (Piv- $\text{CH}_3$ ); 33.52, 37.27 ( $\text{CH}_2$ ); 38.64, 38.81, 38.82 (Piv- $\text{C}_{\text{quart}}$ ); 53.61 (CH-N); 40.81 ( $\text{CH}_2$ ); 44.28, 44.29 ( $\text{CH}_2\text{-CO}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 65.08, 66.19, 68.65, 72.36 (C-2, C-3, C-4, C-5); 94.39 (C-1); 114.77 (Olefin-C); 138.03 (Olefin-C); 176.56, 177.01, 177.27 (Piv-CO); 209.15 (CO).

### **(2S,6R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- $\alpha$ -D-arabinopyranosyl)-2-(4'',5''-dihydroxypentyl)-6-n-propyl-piperidin-4-on (72a)**

Zu einer Mischung aus 0.53 g (4 mmol) NMO und 8.7 mg (0.6 mol%)  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$  in 30 ml Wasser, 20 ml Aceton, 20 ml *t*-Butanol und 20 ml THF werden 2.3 g (4.5 mmol) des Ketons (**72**) in 15 ml Aceton zugetropft ( $T < 15^\circ\text{C}$ ). Nach beendeter Zugabe wird auf Raumtemp. erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz (ca. 36 h) weitergerührt. Zur Aufarbeitung wird eine Mischung von Magnesium-Silicat (Talkum) in 10%-iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ -Lösung (aq.) zugesetzt und weitere 10 min gerührt. Der grauschwarze Niederschlag wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. eingengt und vom verbleibenden Rückstand

zweimal je 30 ml Toluol abdestilliert. Nach Aufnahme des Rückstands in 100 ml Ethylacetat wird mit eiskalter 1M HCl-Lösung und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung jeweils dreimal mit je 50 ml extrahiert, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das rohe Produkt wird ohne weitere Reinigung für die nächste Synthese eingesetzt.

C<sub>33</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>10</sub> (627.8 g/mol)

Ausb.: 2.5 g (100%); farbloser Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.44 (PE/EE 1:2); Schmp.: 51-53°C; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -12.4 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.83 (t, 3H, J=6.6Hz, CH<sub>3</sub>); 1.11, 1.12, 1.23 (3S, 27H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.31 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 1.87 (m, 4H, OH, CH<sub>2</sub>); 2.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CO); 2.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CO); 3.26 (m, 3H, CH-N, CH<sub>2</sub>-OH); 3.57 (m, 3H, H-5b, CH-N, CH-OH); 3.86 (dd, J<sub>5a,4</sub>=1.9Hz, J<sub>5a,5b</sub>=13.2Hz, 1H, H-5a); 4.22 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=9.0Hz, H-1); 5.0 (dd, 1H, J<sub>3,2</sub>=10.1Hz, J<sub>3,4</sub>=3.2Hz, H-3); 5.13 (m, 1H, H-4); 5.41 (t, 1H, J<sub>2,3</sub>=J<sub>2,1</sub>=9.0Hz, H-2).

**(2S,6R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-2-(4'-oxa-butyl)-6-n-propyl-piperidin-4-on (72b)**

2.5 g (3.9 mmol) des Diol (**72a**) werden in ca. 100 ml THF/H<sub>2</sub>O-Lösung (4:1) unter Eiskühlung mit 6.81 g (8 äq.) NaIO<sub>4</sub> versetzt. Nach beendeter Reaktion (ca. 30 min) wird das organische Lösungsmittel abdestilliert, die verbleibende wässrige Phase wird mit NaCl gesättigt und anschließend dreimal mit je 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit ges. NaCl-Lösung und Trocknen über MgSO<sub>4</sub> erhält man durch Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. den rohen Aldehyd, der an Kieselgel gereinigt wird.

C<sub>32</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>9</sub> (595.5 g/mol) Ber.: C 64.51 H 8.97 N 2.35

Gef.: C 64.37 H 9.42 N 2.24

Ausb.: 1.14g (48%); farbloser kristalliner Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.44 (PE/EE 2:1); Säulen-Chromatografie, Ø2.5×20 cm (PE/EE 4:1); Schmp.: 169-170°C; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -7.24 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.85 (t, 3H, J=6.6Hz, CH<sub>3</sub>); 1.10, 1.14, 1.22 (3S, 27H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.70-1.59 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 2.44-2.20 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CHO, CH<sub>2</sub>-CO); 2.76-2.59 (m, 2H CH<sub>2</sub>-CO); 3.35 (m, 1H, CH-N); 3.46 (m, 1H, CH-N); 3.59 (m, 1H, J<sub>5b,5a</sub>=13.2Hz, H-5b); 3.95 (dd, 1H, J<sub>5a,4</sub>=1.9Hz, J<sub>5a,5b</sub>=13.2Hz, H-5a); 4.26 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=9.3Hz, H-1); 5.07 (dd, 1H, J<sub>3,2</sub>=9.8Hz, J<sub>3,4</sub>=2.9Hz, H-3); 5.16 (m, 1H, H-4); 5.52 (t, 1H, J<sub>2,3</sub>=J<sub>2,1</sub>=9.3Hz, H-2); 9.72 (s, 1H, CHO).

**(2*S*,6*R*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -*D*-arabinopyranosyl)-4*a*,5-dehydro-2-*n*-propyl-decahydrochinolin-4-on (73)**

Methode A:

Zu 20 ml frisch absol. Toluol werden 92 mg (1.6 mmol) gepulvertes KOH, 0.14g (0.39 mmol) Dibenzo-18-krone-6 und 480 mg (0.81 mmol) des Aldehyds (**72b**) gegeben. Es wird etwa 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die gesamte Mischung auf ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 50 ml Ether extrahiert und anschließend wäscht man die organische Phase je einmal mit 25 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 30 ml einer ges. NaCl-Lösung, trocknet über MgSO<sub>4</sub> und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Ausfallender Kronenether wird zuvor abfiltriert. Das rohe Produkt wird an Kieselgel gereinigt.

C<sub>32</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>8</sub> (577.8 g/mol)

Ausb.: 136 mg (29.2%); Säulen-Chromatografie, Ø1×25 cm (PE/EE 5:1).

Methode B:

In 20 ml absol. Benzol werden 67 mg (1.67 mmol) gepulverte NaOH und 0.17 g (0.467 mmol) Dibenzo-18-Krone-6 unter Rückfluss erhitzt. Dazu wird eine Lösung aus 461.5 mg (0.774 mmol) Aldehyd (**72b**) in 10 ml absol. Benzol gegeben und bis zum vollständigen Umsatz erhitzt (ca. 1-1.5 h). Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird die gesamte Mischung auf 50 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegeben und mit 200 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wird anschließend je einmal mit 40ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 60 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und etwa die Hälfte des Lösungsmittels i. Vak. abdestilliert. Beim Abkühlen kristallisiert der größte Teil des Kronenethers aus. Nach Filtration und vollständigem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird das rohe Produkt an Kieselgel gereinigt.

C<sub>32</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>8</sub> (577.8 g/mol) Ber.: C 66.52 H 8.90 N 2.42

Gef.: C 64.65 H 8.86 N 2.12

Ausb.: 281 mg (63%); farbloser kristalliner Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.52 (PE/EE 4:1); Säulen-Chromatografie, Ø1×25 cm (PE/EE 5:1); Schmp.: 232-233°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>: 11.55 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>); FD-MS: m/z gef.: 577.7 [M]<sup>+</sup>.

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.81 (t, 3H, J=6.6Hz, CH<sub>3</sub>); 1.10, 1.14, 1.23 (3*S*, 27H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.10-1.30 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.40 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.55 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.02 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.20 (m, 2H, Olefin-CH<sub>2</sub>); 2.50 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.4Hz, J=2.2Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.97 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.4Hz, J=4.6Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 3.35 (m, 1H, CH-N); 3.57 (m, J<sub>5b,5a</sub>=12.7Hz, 1H, H-5b); 3.85 (m, 1H, CH-N); 3.97 (dd, 1H, J<sub>5a,4</sub>=2.2Hz, J<sub>5a,5b</sub>=13.2Hz, H-5a); 4.27 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=9.5Hz, H-1); 5.06 (dd, 1H, J<sub>3,2</sub>=9.7Hz, J<sub>3,4</sub>=3.2Hz, H-3); 5.16 (m, 1H, H-4); 5.52 (t, 1H, J<sub>2,3</sub>=J<sub>2,1</sub>=9.5Hz, H-2); 6.88 (d, 1H, J=2.9Hz, Olefin-H).



100.6-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.68 ( $\text{CH}_3$ ); 19.57, 20.09 (Prop- $\text{CH}_2$ ); 25.81 ( $\text{CH}_2$ ); 26.99, 27.02, 27.18 (Piv- $\text{CH}_3$ ); 32.02 ( $\text{CH}_2$ ); 38.58, 38.66, 38.85 (Piv- $\text{C}_{\text{quart}}$ ); 39.33, 43.27 ( $\text{CH}_2$ ); 49.90, 54.11 (CH-N); 65.17 (C-5); 65.85, 68.81, 72.49 (C-2, C-3, C-4); 92.74 (C-1); 135.81, 137.56 (Olefin-C); 176.54, 177.14, 177.39 (Piv-CO); 198.38 (CO).

**(2*R*,5*S*,8*aS*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl-*a*-*D*-arabinopyranoyl)-4,4*a*-dehydro-5-methyl-2-*n*-propyl-4-trimethylsilyoxy-decahydrochinolin (73a)**

0.28 g (1.5 mmol) CuI werden in 30 ml absol. THF suspendiert, auf  $-28^\circ\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit 1.9 ml (3 mmol) einer 1.6M MeLi-Diethyletherlösung versetzt. Der zunächst ausfallende, gelbe Niederschlag (MeCu) löst sich schnell wieder auf. Nach 30 min wird die jetzt klare Lösung auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und eine Lösung von 252 mg (0.43mmol) des Enons (**73**) und 0.42 ml TMSCl in 15 ml absol. THF zugetropft. Der sich dabei leuchtend gelb färbende Ansatz wird weitere 24 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Zur Aufarbeitung werden 15 ml konz.  $\text{NH}_4\text{OH}$ /ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1/1) zugesetzt, auf Raumtemp. erwärmt und 100 ml Ether zugegeben. Die organische Phase wird so lange mit konz.  $\text{NH}_4\text{OH}$ /ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (1/1) gewaschen, bis keine Blaufärbung der wässrigen Phase mehr zu erkennen ist. Anschließend werden die gesammelten wässrigen Phasen zweimal mit je 50 ml Ether nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Eine weitere Reinigung erfolgt nicht. Das Diastereomerenverhältnis der Reaktion wurde durch HPLC des Folgeproduktes (**74**) bestimmt.

$\text{C}_{36}\text{H}_{63}\text{NO}_8\text{Si}$  (666 g/mol)

Ausb.: 288 mg ( $\cong 100\%$ ); leicht gelbliches hochviscoses Öl;  $R_f$ -Wert: 0.66 (PE/EE 8:1).

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.13 (s, 9H, Si- $\text{CH}_3$ ); 0.85 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ , Propyl- $\text{CH}_3$ ); 0.97 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.10, 1.13, 1.23 (3s, 27H, Piv- $\text{CH}_3$ ); 1.49-1.7 (m, 7H,  $\text{CH}_2$ ), 1.33-1.40 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ); 1.83 (m, 1H,  $J_{\text{gem}}=15.6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 2.49 (m, 1H,  $J_{\text{gem}}=15.9\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 3.15 (m, 2H, CH-N,  $\text{CH-CH}_3$ ); 3.49 (m, 2H,  $J_{5b,5a}=13.2\text{Hz}$ , CH-N, H-5b); 3.88 (dd, 1H,  $J_{5a,4}=2.2\text{Hz}$ ,  $J_{5a,5b}=13.2\text{Hz}$ , H-5a); 4.26 (d, 1H,  $J_{1,2}=9.8\text{Hz}$ , H-1); 5.01 (dd, 1H,  $J_{3,2}=9.2\text{Hz}$ ,  $J_{3,4}=2.9\text{Hz}$ , H-3); 5.13 (m, 1H, H-4); 5.55 (t, 1H,  $J_{2,3}=J_{2,1}=9.5\text{Hz}$ , H-2).

**(2*R*,4*aS*,5*S*,8*aS*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl-*a*-*D*-arabinopyranosyl)-5-methyl-2-*n*-propyl-decahydrochinolin-4-on (74)**

In 30 ml THF werden 288 mg (0.43 mmol) des Silylenolethers (**73a**) gelöst, auf  $-20^\circ\text{C}$  gekühlt, mit 0.5 ml (0.5 mmol) einer 1M TBAF-Lösung (THF) versetzt und 2-3 Tage gerührt. Nach Verdünnen mit 100 ml Ether wird mit 50 ml Wasser extrahiert und zweimal mit je 50 ml Ether nachgewaschen. Die gesammelten organischen Phasen werden nach Waschen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, i. Vak. eingengt und das rohe

Produkt an Kieselgel gereinigt.

$C_{33}H_{55}NO_8$  (593.8 g/mol) Ber.: C 66.75 H 9.34 N 2.36

Gef.: C 67.07 H 9.07 N 2.15

Ausb.: 210 mg (82 %); farbloser kristalliner Feststoff;  $R_f$ -Wert: 0.42 (PE/EE 8:1); Säulen-Chromatografie,  $\varnothing 1 \times 20$  cm (PE/EE 10:1); Schmp.: 145-149°C;  $[\alpha]_D^{22}$ : +46.04 ( $c=1.0$ ,  $CHCl_3$ ); die Daten der Röntgenstrukturanalyse befinden sich in Kapitel 10.3.

DV = 9:1:0:0 (4a*S*,5*S*:4a*R*,5*S*:4a*S*,5*R*:4a*R*,5*R*), (HPLC des rohen Produkts), Säule A Gradient A,  $\lambda=210$ nm,  $R_T$  (Hauptdiastereomer) = 18.7min,  $R_T$  (Nebendiastereomer) = 19.8min.

400-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.79 (d,  $J=7.1$ Hz,  $CH_3$ ); 0.86 (t, 3H,  $J=6.6$ Hz, Propyl- $CH_3$ ); 1.10, 1.15, 1.23 (3*S*, Piv- $CH_3$ ); 1.10-1.40 (m, 10H,  $CH_2$ ); 2.08 (d, 1H,  $J=12.9$ Hz, CH); 2.22 (dd, 1H,  $J_{4a,5}=2.9$ Hz,  $J_{4a,8a}=11.7$ Hz, H-4a); 2.48 (dd, 1H,  $J_{gem}=16.1$ Hz,  $CH_2-CO$ ); 2.66 (m, 2H,  $J_{gem}=15.7$ Hz;  $J=4.9$ Hz, CH-N,  $CH_2-CO$ ); 3.29 (dt, 1H,  $J_{8a,8'}=2.9$ Hz,  $J_{8a,4a}=J_{8a,8}=11.2$ Hz, H-8a); 3.97 (dd, 1H,  $J_{5a,4'}=2.2$ Hz,  $J_{5a,5b'}=13.2$ Hz, H-5b'); 4.33 (d, 1H,  $J_{1',2'}=9.3$ Hz, H-1'); 5.04 (dd, 1H,  $J_{3',2'}=9.7$ Hz,  $J_{3',4'}=3.2$ Hz, H-3'); 5.16 (m, 1H, H-4'); 5.44 (t, 1H,  $J_{2',3'}=J_{2',1'}=9.3$ Hz, H-2').

100.6-MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.59, 13.76 (Propyl- $CH_3$ ,  $CH_3$ ); 19.56, 20.07 ( $CH_2$ ); 26.99, 27.02, 27.17 (Piv- $CH_3$ ); 28.34 ( $CH-CH_3$ ); 32.11, 36.06 ( $CH_2$ ); 38.58, 38.65, 38.84 (Piv- $C_{quart.}$ ), 41.54 ( $CH_2$ ); 44.17 ( $CH_2-CO$ ); 49.67 ( $CH-CO$ ); 51.90, 54.25 (CH-N); 65.20, 66.07, 68.82, 72.57 (C-2', C-3', C-4', C-5'); 90.68 (C-1'); 176.56, 177.14, 177.42 (Piv-CO); 211.26 (CO).

## 8.2.6 Versuche zu Kapitel 3.4.1

### *N*-(4'-*cis*-Heptenylden)-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosylimin (88a)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für *N*-Glycosylimine (**Kapitel 8.2.2**) wurden 10.4 g (20 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -*D*-galactopyranosylamin (**17**) mit 2.6 g (23.4 mmol) 4-*cis*-Heptenal umgesetzt. Die Charakterisierung erfolgt über das Folgeprodukt (**89**).

$C_{33}H_{55}NO_9$  (609.8 g/mol)

Ausb.: 12.3 g ( $\cong 100\%$ ); leicht gelbliches Öl.

### (6*R*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-6-(3''-*cis*-heptenyl)-2,3-dehydropiperidin-4-on (88)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für *N*-Glycosyl-dehydropiperidone (**Kapitel 8.2.3**) wurden 12.3 g (20 mmol) *N*-Galactosylimin (**88a**) umgesetzt.

C<sub>37</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>10</sub> (677.9 g/mol) Ber.: C 65.56 H 8.78 N 2.07

Gef.: C 65.51 H 8.78 N 2.04

Ausb.: 10.5 g (77.4%); gelblicher kristalliner Feststoff; R<sub>F</sub>-Wert: 0.19 (PE/EE 3:1); Säulen-Chromatografie, Ø6×25 cm (PE/EE 5:1); Schmp.: 156°C; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -11.34 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>); FD-MS: m/z gef.: 677.6 [M]<sup>+</sup>.

DV = 30:1 (2R:2S), (HPLC des rohen Produkts), Säule A, Gradient A; λ=313 nm, R<sub>T</sub> (Hauptdiastereomer) = 11.3 min, R<sub>T</sub> (Nebendiastereomer) = 10.6 min;

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.91 (t, 3H, J=7.6Hz, CH<sub>3</sub>); 1.08, 1.13, 1.26 (3, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.98 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2.34 (dd\*, 1H, J<sub>gem</sub>=16.5Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.57 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.5Hz, J=6.2Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 3.72 (m, 1H, CH-N); 3.94 (dd, 1H, J<sub>6a,5</sub>=7.0Hz, J<sub>6a,6b</sub>=10.6Hz, H-6a); 4.01 (t, 1H, J<sub>5,6a</sub>=J<sub>5,6b</sub>=6.8Hz, H-5); 4.13 (dd, 1H, J<sub>6b,5</sub>=6.5Hz, J<sub>6b,6a</sub>=10.6Hz, H-6b); 4.52 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=9.1Hz, H-1); 4.92 (d, 1H, J<sub>cis</sub>=7.6Hz, =CH-CO); 5.14 (dd, 1H, J<sub>3,4</sub>=3.0Hz, J<sub>3,2</sub>=10.1Hz, H-3); 5.2 (m, 1H, Olefin-CH); 5.36 (m, 1H, Olefin-CH); 5.4 (d, 1H, J<sub>4,3</sub>=3.0Hz, H-4); 5.47 (t, 1H, J<sub>2,1</sub>=J<sub>2,3</sub>=9.8Hz, H-2); 6.87 (d, 1H, J<sub>cis</sub>=7.6Hz, =CH-N); \*nicht vollständig aufgelöst.

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 14.13 (CH<sub>3</sub>); 20.47, 23.07 (CH<sub>2</sub>); 26.94, 27.04, 27.08 (Piv-CH<sub>3</sub>); 30.13 (CH<sub>3</sub>); 38.61 (CH<sub>2</sub>-CO); 38.67, 38.81, 38.97 (Piv-C<sub>quart</sub>); 52.78 CH-N); 60.74 (C-6); 65.82, 66.41, 71.22, 72.93, (C-2, C-3, C-4, C-5); 91.62 (C-1); 99.86 (=CH-CO); 127.02, 132.91 (Olefin-C); 149.51 (=CH-N); 176.38, 176.91, 176.99, 177.58 (Piv-CO); 191.77 (CO).

**(2R,6S)-N-(2',3',4',6'-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(3'-cis-heptenyl)-6-n-propyl-piperidin-4-on (89)**

Zu 3.8 g (20 mmol) CuI in 150 ml THF wird bei -78°C tropfenweise eine Lösung von 10 ml (20 mmol) 2M *n*-PropylMgCl-Lösung in Ether gegeben und 1.5-2h gerührt. Es erfolgt eine Farbänderung von milchig weiß nach grau. Anschließend gibt man langsam 2.5 ml (20 mmol) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>-Lösung zu, rührt weitere 15-20 min und tropft 6 g (8.8 mmol) des in 60 ml THF gelösten Enons (**71**) über eine Doppelkanüle zu. Nach vollständigem Umsatz werden 15 ml konz. NH<sub>4</sub>OH/ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (1/1) zugeben und auf Raumtemp. erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit 150 ml Ether aufgenommen und mit konz. NH<sub>4</sub>OH/ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (1/1) gewaschen, bis keine Blaufärbung mehr zu erkennen ist. Nach dem Waschen der organischen Phase mit ges. NaCl-Lösung wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und das rohe Produkt an Kieselgel gereinigt.

C<sub>40</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>10</sub> (722.0 g/mol) Ber.: C 66.54 H 9.35 N 1.94

Gef.: C 66.44 H 9.37 N 1.90

Ausb.: 5.2 mg (84 %); farbloser kristalliner Feststoff;  $R_f$ -Wert: 0.43 (PE/EE 7:1); Säulen-Chromatografie,  $\varnothing 3 \times 20$  cm (PE/EE 9:1); Schmp.: 147°C;  $[\alpha]_D^{22}$ : -86.98 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>); FD-MS: m/z gef.: 721.7 [M]<sup>+</sup>.

DV = 10:1 (6S:6R), (<sup>1</sup>H-NMR des rohen Produkts).

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.82 (t, 3H, J=7.0Hz, CH<sub>3</sub>); 0.9 (t, 3H, J=7.4Hz, CH<sub>3</sub>); 1.06, 1.10, 1.11, 1.21 (4s, 35H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.15-1.4 (m, 5H, CH<sub>2</sub>); 1.62 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.95 (m, 4H, Olefin-CH<sub>2</sub>); 2.33 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=15.2Hz, J=6.7Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.31 (d\*, 1H, J<sub>gem</sub>=15.2Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.64 (m, 2H, CO-CH<sub>2</sub>); 3.3, 3.46 (2m, 2H, CH-N); 3.88 (m, 2H, H-5, H-6), 4.05 (m, 1H, H-6); 4.35 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=9.1Hz, H-1); 5.05 (dd, 1H, J<sub>3,4</sub>=2.9Hz, J<sub>3,2</sub>=9.5Hz, H-3); 5.19 (m, 1H, Olefin-H); 5.32 (d, 1H, J<sub>4,3</sub>=3.6Hz, H-4); 5.34 (m, 1H, Olefin-H); 5.42 (t, 1H, J<sub>2,1</sub>=J<sub>2,3</sub>=9.5Hz, H-2); \* Signal schlecht aufgelöst.

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.86, 14.22 (CH<sub>3</sub>); 20.54, 20.65, 24.15 (CH<sub>2</sub>); 27.02, 27.05, 27.15, 27.22 (Piv-CH<sub>3</sub>); 37.71, (CH<sub>2</sub>); 38.65, 38.99 (Piv-C<sub>quart.</sub>); 40.74 (CH<sub>2</sub>); 44.18, 44.31 (CH<sub>2</sub>-CO); 61.73 (C-6); 65.44 (CH-N); 66.02, 67.29, 72.01, 72.58 (C-2, C-3, C-4, C-5); 88.07 (CH-N); 94.37 (C-1); 127.59, 132.62 (Olefin-C); 176.6, 176.68, 177.28, 177.75 (Piv-CO); 210.01 (CO).

### **(2R,6S)-N-(2',3',4',6'-Tetra-O-pivaloyl-*b*-D-galactopyranosyl)-2-(3'',4''-dihydroxyheptenyl)-6-*n*-propyl-piperidin-4-on (89a)**

Zu einer Mischung aus 1 g (7.4 mmol) NMO und 10 mg (0.5 mol%) K<sub>2</sub>O<sub>8</sub>O<sub>4</sub>×2H<sub>2</sub>O in 40 ml Wasser, 30 ml Aceton, 30 ml *t*-Butanol und 30 ml THF werden 4 g (5.6 mmol) des Olefins (**89**) in 15 ml Aceton zugetropft (T<10°C). Nach beendeter Zugabe wird auf Raumtemp. erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz (ca. 24h) weitergerührt. Zur Aufarbeitung wird eine Mischung von Mg-Silicat (Talkum) in 10%-iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-Lösung zugesetzt und weitere 10 min gerührt. Der grau-schwarze Niederschlag wird abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. eingengt und vom verbleibenden Rückstand zweimal je 30 ml Toluol abdestilliert. Nach Aufnahme des Rückstands in 150 ml Ethylacetat wird mit eiskalter 1M HCl und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung jeweils dreimal mit je 50 ml extrahiert, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das rohe Produkt wird ohne weitere Reinigung für die nächste Synthese eingesetzt.

C<sub>40</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>12</sub> (755.9 g/mol)

Ausb.: 4.1g (97% Rohprodukt); leicht gelblicher Feststoff;  $R_f$ -Wert: 0.05 (PE/EE 3:1).

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.85 (t, 3H, J=6.9Hz, CH<sub>3</sub>); 0.96 (t, 3H, J=7.4Hz, CH<sub>3</sub>); 1.09, 1.14, 1.15, 1.25 (4s, 35H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.3-1.75 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 1.85-2.1 (m, 2H, OH); 2.2-2.75 (2m, 4H, CH<sub>2</sub>-CO); 3.3-3.6 (m, 4H, CH-OH, CH-N); 3.91 (m, 2H, H-5, H-6); 4.1 (m, 1H, H-6); 4.41 (d, J<sub>1,2</sub>=9.3Hz, H-1); 5.09 (dd, 1H, J<sub>3,4</sub>=2.8Hz,

$J_{3,2}=10\text{Hz}$ , H-3); 5.35 (d, 1H,  $J_{4,3}=2.7\text{Hz}$ , H-4); 5.45 (t, 1H,  $J_{2,1}=J_{2,3}=9.5\text{Hz}$ , H-2); Signale sind verbreitert.

**(2*R*,6*S*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-2-(3''-oxopropyl)-6-*n*-propyl-piperidin-4-on (89b)**

4 g (5.7 mmol) des Diols (**89a**) werden in ca. 130 ml THF/H<sub>2</sub>O-Lösung (4:1) gelöst und unter Eiskühlung mit 9.05 g (8äq.) NaIO<sub>4</sub> versetzt. Nach 30 min wird auf Raumtemp. erwärmt und nach 4 h aufgearbeitet. Das organische Lösungsmittel wird abdestilliert, die verbleibende wässrige Phase mit NaCl gesättigt und anschließend dreimal mit je 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit ges. NaCl-Lösung und Trocknen über MgSO<sub>4</sub> erhält man durch Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. den rohen Aldehyd, der an Kieselgel gereinigt wird.

C<sub>36</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>10</sub> (663.8 g/mol) Ber.: C 63.86 H 8.84 N 2.01

Gef.: C 65.42 H 8.62 N 2.19

Ausb.: 2.5 g (68 %); farbloser kristalliner Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (PE/EE 3:1); Säulen-Chromatografie, Ø3×20 cm (PE/EE 5:1); Schmp.: 75-78°C;  $[\alpha]_D^{22}$ : -14.59 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>).

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.84 (t, 3H, J=7.1Hz, CH<sub>3</sub>); 1.08, 1.12, 1.14, 1.23 (4s, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.25-1.4 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.61 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.95 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.22 (dd, 1H, J=7.1Hz, J<sub>gem</sub>=15.5Hz, CO-CH<sub>2</sub>); 2.36 (dd, 1H, J=0.9Hz, J<sub>gem</sub>=15.5Hz, CO-CH<sub>2</sub>); 2.43, 2.49 (2m, 2H, CH<sub>2</sub>-CHO); 2.58 (dd, 1H, J=5.8Hz, J<sub>gem</sub>=15.5Hz, CO-CH<sub>2</sub>); 2.68 (dd, 1H, J=6.7Hz, J<sub>gem</sub>=15.5Hz, CO-CH<sub>2</sub>); 3.37, 3.48 (2m, 2H, N-CH); 3.91 (m 2H, H-6b, H-5); 4.07 (m, 1H, H-6a); 4.43 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=9.4Hz, H-1); 5.08 (dd, 1H, J<sub>3,2</sub>=10.0Hz, J<sub>3,4</sub>=2.9Hz, H-3); 5.35 (d, 1H, J<sub>4,3</sub>=2.9Hz, H-4); 5.46 (t, J<sub>2,1</sub>=J<sub>2,3</sub>=9.6Hz, H-2); 9.74 (t 1H, J=1Hz, CHO).

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 13.75 (CH<sub>3</sub>); 20.48 (CH<sub>2</sub>); 26.95, 26.99, 27.09, 27.20 (Piv-CH<sub>3</sub>); 29.29 (CH<sub>2</sub>); 38.58, 38.64, 38.94 (Piv-C<sub>quart.</sub>); 40.40 (CH<sub>2</sub>); 40.75, 43.83, 44.09 (CH<sub>2</sub>-CO); 61.55 (C-6); 65.95, 67.21, 72.05, 72.51 (C-2, C-3, C-4, C-5); 93.81 (C-1); 176.43, 176.57, 177.13, 177.60 (Piv-CO); 200.57 (CHO); 209.18 (CO).

**(2*S*,7*aR*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-4*a*,5-dehydro-2-*n*-propyl-perhydropyrindin-4-on (76)**

Zu 60 ml frisch absol. Toluol werden 0.25 g (4.5 mmol) gepulvertes KOH, 0.32 g (0.9 mmol) Dibenzo-18-krone-6 und 2.3 g (3.3 mmol) des Aldehyds (**89b**) gegeben. Es wird 20 min bei 35-40°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird auf Raumtemp. gekühlt und die gesamte Mischung auf ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 150 ml Ether extrahiert und anschließend wäscht man die organische Phase je einmal mit 80 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 100 ml ges. NaCl-Lösung, trocknet

über  $\text{MgSO}_4$  und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Ausfallender Kronenether wird zuvor abfiltriert. Das rohe Produkt wird an Kieselgel gereinigt.

$\text{C}_{36}\text{H}_{57}\text{NO}_{10}$  (663.8 g/mol) Ber.: C 65.56 H 8.77 N 2.07  
Gef.: C 65.44 H 8.78 N 1.89

Ausb.: 1.4 g (63 %); farbloser kristalliner Feststoff;  $R_f$ -Wert: 0.55 (PE/EE 4:1); Säulen-Chromatografie,  $\varnothing 2 \times 20$  cm (PE/EE 8:1); Schmp.: 82-83°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : -16.48 ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

400-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.80 (t, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.09, 1.13, 1.14, 1.24 (4s, 36H, Piv- $\text{CH}_3$ ); 1.15-1.30 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 1.66 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 2.38-2.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.48 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=15.8\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 2.72 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=15.8\text{Hz}$ ,  $J=4.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 3.43 (m, 1H, CH-N); 3.89 (m, 2H, H-5, H-6b); 4.14 (m, 1H, H-6a); 4.29 (d, 1H,  $J_{1,2}=9.4\text{Hz}$ , H-1); 4.45 (m, 1H, CH-N); 5.05 (dd, 1H,  $J_{3,4}=2.9\text{Hz}$ ,  $J_{3,2}=9.9\text{Hz}$ , H-3); 5.35 (d,  $J_{4,3}=2.9\text{Hz}$ , H-4); 5.40 (t, 1H,  $J_{2,3}=J_{2,1}=9.6\text{Hz}$ , H-2); 6.79 (m, 1H, Olefin-H).

100.6-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.70 ( $\text{CH}_3$ ); 19.59 ( $\text{CH}_2$ ); 27.07, 27.11, 27.21, 27.24 (Piv- $\text{CH}_3$ ); 30.23, 36.11 ( $\text{CH}_2$ ); 38.72, 39.09 (Piv- $\text{C}_{\text{quart}}$ ); 39.71, 43.87 ( $\text{CH}_2$ ); 51.13 (CH-N); 61.42 (C-6); 63.55 (CH-N); 65.88, 67.31, 71.93, 72.83 (C-2, C-3, C-4, C-5); 93.15 (C-1); 139.92 (Olefin- $\text{C}_{\text{tert}}$ ); 140.77 (Olefin- $\text{C}_{\text{quart}}$ ); 176.62, 176.70, 177.42, 177.82 (Piv-CO); 196.62 (CO).

### (2*S*,7*aR*)-*N*-Phenyloxycarbonyl-4*a*,5-dehydro-2-*n*-propyl-perhydropyridin-4-on (78)

In 4 ml Methanol werden 115 g (0.17 mmol) des auxiliargebundenen Enons (**76**) gelöst, mit 0.3 ml 1M HCl versetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wird i. Vak. abdestilliert und der verbleibende Rückstand in 20 ml Ether aufgenommen. Die etherische Phase wird fünfmal mit je 5-10 ml Wasser extrahiert. Nach Abdestillieren des Wassers i. Vak. verbleiben 34 mg (>95%) Hydrochlorid als leicht bräunlicher Rückstand. Die etherische Phase enthält das abgespaltene Auxiliar. Das so erhaltene Hydrochlorid-Salz wird in 3 ml Wasser gelöst, anschließend 1.7 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zugegeben und 1 h gerührt. Danach setzt man 30  $\mu\text{l}$  (0.2 mmol) Chlorameisensäure-phenylester der Lösung zu. Nach 2 h extrahiert man dreimal mit je 20-30 ml Ether, trocknet über  $\text{MgSO}_4$  und engt das Lösungsmittel i. Vak. ein. Das rohe Produkt wird an Kieselgel gereinigt.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (299.4 g/mol)

Ausb.: 8 mg (16 %); farbloses Öl;  $R_f$ -Wert: 0.68 (PE/EE 2.5:1); Flash-Chromatografie,  $\varnothing 0.5 \times 10$  cm (PE/EE 9:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : -34.56 ( $c=0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); FD-MS:  $m/z$  gef.: 299.4  $[\text{M}]^+$ .

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.89 (t, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.2-1.6 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 1.82 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 2.55 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=16.7\text{Hz}$ ,  $J=2.9\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 2.73 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=16.7\text{Hz}$ ,  $J=5.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 3.02 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 4.57 (m, 1H, CH-N); 4.98 (m, 1H, CH-N); 6.97 (m, 1H, Olefin-H); 7.10-7.25 (m, 3H, Aromat-H); 7.3-7.4 (m, 2H, Aromat-H).

### 8.2.7 Versuche zu Kapitel 3.4.2

Die Versuche zur Darstellung von Verbindung (**50**) wurden bereits in **Kapitel 8.2.4** beschrieben.

#### (2*R*,6*S*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-2-(5''-hydroxy-pentyl)-6-*n*-propyl-piperidin-4-on (**95c**)<sup>116</sup>

In einem trockenen Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 5 ml einer 1M BH<sub>3</sub>-Lösung in THF unter Argonatmosphäre vorgelegt. Unter Eiskühlung werden 710 mg (1.0 mmol) des Olefins (**50**) in 20 ml absol. THF zugetropft. Die Lösung wird 30 min bei 20°C gerührt und dann durch langsame Zugabe von 0.1 ml H<sub>2</sub>O abgebrochen. Nacheinander werden 0.1 ml einer 3M NaOH-Lösung und 0.1 ml 30% Wasserstoffperoxid-Lösung der Reaktionslösung zugefügt und 1 h auf 40°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird die Lösung mit 50 ml Wasser verdünnt Phasen und dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. eingengt. Das rohe Produkt wird an Kieselgel gereinigt.

C<sub>39</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>11</sub> (725.9 g/mol) Ber.: C 64.52 H 9.30 N 1.93

Gef.: C 63.38 H 10.31 N 1.71

Ausb.: 395 mg (54 %); leicht gelblicher Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.23 (PE/EE 2:1); Flash-Chromatografie, Ø3×10 cm (PE/EE 3:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +8.32 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>); FD-MS: m/z gef.: 726.3 [M]<sup>+</sup>.

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.85 (t, 3H, J=7.1Hz, CH<sub>3</sub>); 1.09, 1.14, 1.15, 1.24 (4s, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.2-1.4 (m, 9H, CH<sub>2</sub>); 1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.58-1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, OH); 2.26 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=15.3Hz, J=7.1Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.35 (d, 1H, J<sub>gem</sub>=15.3Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.60 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=15.7Hz, J=5.5Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.68 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=15.7Hz, J=6.7Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 3.31 (m, 1H, CH-N); 3.46 (m, 1H, CH-N); 3.61 (t, 2H, J=6.7Hz, CH<sub>2</sub>-OH); 3.91 (m, 2H, H-6a, H-5); 4.09 (dd, 1H, J<sub>6b,6a</sub>=13.3Hz, J<sub>6b,5</sub>=9.4Hz, H-6b); 4.38 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=9.4Hz, H-1); 5.08 (dd, 1H, J<sub>3,2</sub>=10.1Hz, J<sub>3,4</sub>=2.9Hz, H-3); 5.35 (d, 1H, J<sub>4,3</sub>=2.9Hz, H-4); 5.44 (t, 1H, J<sub>2,1</sub>=J<sub>2,3</sub>=9.6Hz, H-2).

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 13.97 (CH<sub>3</sub>); 20.70, 25.75 (CH<sub>2</sub>); 27.06, 27.21 (Piv-CH<sub>3</sub>); 30.08, 32.59 (CH<sub>2</sub>); 37.76 38.78 (Piv-Cquart., CH-N); 39.04, 40.79, 44.53 (CH<sub>2</sub>); 61.69 (C-6); 62.77, 62.83, 65.92, 67.20, 71.87 (C-2, C-3, C-4, C-5, CH<sub>2</sub>-OH); 94.15 (C-1); 176.68, 176.79, 177.38, 177.93 (Piv-CO); 210.50 (CO).

<sup>116</sup> H.C.Brown, R.L.Sharp, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 5851.

Nebenprodukt:

**(2R,6S)-N-(2',3',4',6'-Tetra-O-pivaloyl-*b*-D-galactopyranosyl)-2-(5''-hydroxy-pentyl)-6-*n*-propyl-piperidin-4-ol (95d)**

C<sub>39</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>11</sub> (727.9 g/mol) Ber.: C 64.35 H 9.55 N 1.92

Gef.: C 63.30 H 9.80 N 1.82

Ausb.: 124 mg (17 %); farbloses Öl; R<sub>f</sub>-Wert: 0.14 (PE/EE 2:1); Flash-Chromatografie, Ø3×10 cm (PE/EE 3:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -14.64 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>); FD-MS: m/z gef.: 728.3 [M]<sup>+</sup>.

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.87 (t, 3H, J=7.0Hz, CH<sub>3</sub>); 1.08, 1.14, 1.15, 1.23 (4s, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.2-1.4 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.4-1.6 (m, 7H, CH<sub>2</sub>, OH); 1.71 (m, 1H, =H); 1.96, 2.03 (2m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.80 (m, 1H, CH-N); 2.91 (m, 1H, CH-N); 3.61 (t, 2H, J=6.7Hz, CH<sub>2</sub>-OH); 3.78-3.91 (m, 3H, H-6a, H-5, CH-OH); 4.12 (dd, 1H, J<sub>6b,6a</sub>=11.0Hz, J<sub>6b,5</sub>=6.7Hz, H-6b); 4.26 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=9.0Hz, H-1); 4.99 (dd, 1H, J<sub>3,2</sub>=10.1Hz, J<sub>3,4</sub>=2.7Hz, H-3); 5.32 (d, 1H, J<sub>4,3</sub>=2.7Hz, H-4); 5.43 (t, 1H, J<sub>2,3</sub>=J<sub>2,1</sub>=9.2Hz, H-2).

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 14.15 (CH<sub>3</sub>); 20.63, 25.80, 26.63 (CH<sub>2</sub>); 27.09, 27.16, 27.20, 27.26 (Piv-CH<sub>3</sub>); 28.16, 32.69 (CH<sub>2</sub>); 36.85, 37.05 (Piv-C<sub>quart.</sub>); 38.71, 39.01 (CH<sub>2</sub>, CH-N); 57.83 (CH-OH); 61.95 (C-6); 62.80 (CH<sub>2</sub>-OH); 66.58, 67.45, 72.93, 73.04 (C-2, C-3, C-4, C-5); 176.79, 177.47, 178.03 (Piv-CO).

**(2R,6S)-N-(2',3',4',6'-Tetra-O-pivaloyl-*b*-D-galactopyranosyl)-2-(5''-oxa-pentyl)-6-*n*-propyl-piperidin-4-on (96)<sup>66</sup>**

In 10 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden 210 mg (290 μmol) des Alkohols (95c), 60 mg (440 μmol) NMO gelöst und 300-500 mg frisch ausgeheiztes Molekularsieb 4 Å zugegeben. Nach 10 min werden bei Raumtemp. 3-5 mg (≈12 μmol) TPAB zur Reaktionslösung gegeben. Nach vollständigem Umsatz (ca. 10-15 min) wird die Lösung mit 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über CuSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel i. Vak. eingengt und das rohe Produkt an Kieselgel gereinigt.

C<sub>39</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>11</sub> (723.9 g/mol) Ber.: C 64.71 H 9.05 N 1.93

Gef.: C 63.67 H 9.07 N 1.82

Ausb.: 160 mg (77 %); farbloser kristalliner Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.81 (PE/EE 1:1); Flash-Chromatografie, Ø1×15 cm (PE/EE 4:1); Schmp.: 141-143°C; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -14.17 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>); ESI-MS: m/z gef.: 724.4 [M]<sup>+</sup>, 746.3 [M+Na]<sup>+</sup>, 762.3 [M+K]<sup>+</sup>.

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.85 (t, 3H, J=7.1Hz, CH<sub>3</sub>); 1.08, 1.13, 1.14, 1.23 (4s, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.2-1.4 (m, 7H, CH<sub>2</sub>); 1.58 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); 2.23 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=15.7Hz, J=7.1Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.35 (d, 1H, J<sub>gem</sub>=15.7Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.39 (dt, 2H, J=7.4Hz, J=1.6Hz, CH<sub>2</sub>-CHO); 2.61 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=15.7Hz, J=5.9Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.68 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=15.7Hz, J=6.6Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 3.31 (m, 1H, CH-N); 3.46 (m, 1H, CH-N); 3.91 (m,



2H, H-6a, H-5); 4.08 (dd, 1H,  $J_{6b,6a}=12.9\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=9.0\text{Hz}$ , H-6b); 4.37 (d, 1H,  $J_{1,2}=9.0\text{Hz}$ , H-1); 5.08 (dd, 1H,  $J_{3,2}=9.8\text{Hz}$ ,  $J_{3,4}=2.7\text{Hz}$ , H-3); 5.35 (d, 1H,  $J_{4,3}=2.7\text{Hz}$ , H-4); 5.44 (t, 1H,  $J_{2,3}=J_{2,1}=9.6\text{Hz}$ , H-2); 9.72 (s, 1H, CHO).

100.6-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 13.93 ( $\text{CH}_3$ ); 20.68, 21.90, 26.19 ( $\text{CH}_2$ ); 27.06, 27.18 (Piv- $\text{CH}_3$ ); 37.58 ( $\text{CH}_2$ ); 38.69, 38.72 (Piv- $\text{C}_{\text{quart}}$ ); 39.03, 43.68, 44.15, 44.44 ( $\text{CH}_2$ , CH-N); 61.63 (C-6); 65.93, 67.15, 67.23, 71.89, 72.42 (C-2, C-3, C-4, C-5,  $\underline{\text{CH}}_2$ -CHO); 94.22 (C-1); 176.62, 176.72, 177.33, 177.85 (Piv-CO); 202.03 (CHO); 210.23 (CO).

**(2*S*,9*aR*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-4*a*,5-dehydro-2-*n*-propyl-perhydrocyclohepta-[*b*]-pyridin-4-on (77)**

Zu 15 ml absol. Toluol werden 61 mg (1.5 mmol) gepulvertes NaOH, 133 mg (0.3 mmol) Dibenzo-18-krone-6 und 440 mg (0.61 mmol) des Aldehyds (**96**) gegeben. Die Reaktionslösung wird 20 min bei 40-45°C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird auf Raumtemp. gekühlt und die gesamte Mischung auf ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 50 ml Ether extrahiert und anschließend wäscht man die organische Phase je einmal mit 20 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und 20 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung, trocknet über  $\text{MgSO}_4$  und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Ausfallender Kronenether wird zuvor abfiltriert. Der verbleibende Rückstand wird an Kieselgel gereinigt.

$\text{C}_{39}\text{H}_{63}\text{NO}_{10}$  (705.8 g/mol) Ber.: C 66.38 H 8.99 N 1.98

Gef.: C 65.97 H 9.49 N 1.88

Ausb.: 190 mg (45 %); farbloser kristalliner Feststoff;  $R_f$ -Wert: 0.53 (PE/EE 7:1); Flash-Chromatografie,  $\varnothing 1.5 \times 20$  cm (PE/EE 9:1); Schmp.: 74-77°C;  $[\alpha]_D^{22}$ : -1.74 ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); ESI-MS:  $m/z$  gef.: 604.4  $[\text{M}-\text{Piv}]^+$ , 626.4  $[\text{M}-\text{Piv}+\text{Na}]^+$ , 706.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 728.5  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 769.5  $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeCN}]^+$ .

200-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.84 (t, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.08, 1.12, 1.13, 1.24 (4s, 36H, Piv- $\text{CH}_3$ ); 1.2-1.5 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 1.52-1.75 (m, 5H,  $\text{CH}_2$ ); 2.42 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=16.1\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ -CO); 2.44 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 2.74 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=16.1\text{Hz}$ ,  $J=5.9\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ -CO); 3.35 (m, 1H, CH-N); 3.8-4.1 (m, 4H, CH-N, H-6a, H-6b, H-5); 4.46 (d, 1H,  $J_{1,2}=9.3\text{Hz}$ , H-1); 5.09 (dd, 1H,  $J_{3,2}=9.7\text{Hz}$ ,  $J_{3,4}=2.9\text{Hz}$ , H-3); 5.35 (d, 1H,  $J_{4,3}=2.9\text{Hz}$ , H-4); 5.53 (t, 1H,  $J_{2,3}=J_{2,1}=9.7\text{Hz}$ , H-2); 7.09 (m, 1H, Olefin-H).

**(2*S*,9*aR*)-*N*-Phenylloxycarbonyl-4*a*,5-dehydro-2-*n*-propyl-perhydrocyclohepta-[*b*]-pyridin-4-on (79)**

In 2 ml Methanol werden 140 mg (0.2 mmol) des auxiliargebundenen Enons (**77**) gelöst, mit 0.3 ml 1M HCl versetzt und 48 h bei Raumtemp. gerührt. Das Methanol wird

i. Vak. abdestilliert und der verbleibende Rückstand in 20 ml Ether aufgenommen. Die etherische Phase wird fünfmal mit je 5-10 ml Wasser extrahiert. Nach Abdestillieren des Wassers i. Vak. verbleiben 40 mg (>95%) Hydrochlorid als leicht bräunlicher Rückstand. Die etherische Phase enthält das abgespaltene Auxiliar. Das so erhaltene Hydrochlorid-Salz wird in 3 ml Wasser gelöst, anschließend 2 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und 1 h gerührt. Danach setzt man 40 µl (0.24 mmol) Chlorameisensäure-phenylester der Lösung zu. Nach 2 h extrahiert man dreimal mit je 30 ml Ether, trocknet über MgSO<sub>4</sub> und engt das Lösungsmittel i. Vak. ein. Das rohe Produkt wird an Kieselgel gereinigt.

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (327.4 g/mol)

Ausb.: 51 mg (77 %); farbloses Öl; R<sub>f</sub>-Wert: 0.67 (PE/EE 2.5:1); Flash-Chromatografie, Ø1×15 cm (PE/EE 7:1); ESI-MS: m/z gef.: 391.3 [M+Na+MeCN]<sup>+</sup>.

200-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.8 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.15 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.2-1.8 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 1.9-2.2 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); 2.5 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>-CO); 2.7 (dd, 1H, CH<sub>2</sub>-CO); 4.7 (m, 1H, CH-N); 5.1 (dd, 1H, CH-N); 7.0-7.4 (m, 6H, Aromat-H, Olefin-H); Signale stark verbreitert.

### 8.2.8 Versuche zu Kapitel 3.4.3

#### Reaktionsfolge A

Die Verbindungen (**86a**) und (**87a**) wurden analog der Arbeitsvorschrift für Verbindung (**30a**) (**Kapitel 8.2.4.1**) und deren Vorstufe Verbindung (**53**) (**Kapitel 8.2.4**) dargestellt. Sowohl die Zwischenverbindungen (**84a**) und (**85a**) als auch die Endverbindungen (**86a**) und (**87a**) wurden nicht gereinigt, sondern als rohes Produkt durch die HPLC-Chromatografie und die Massenspektrometrie untersucht.

#### (2*S*,7*aR*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-5-methyl-2-*n*-propylperhydropyridin-4-on (**84a**)

Es wurden 20 mg (3 µmol) des Enons (**76**) in der Reaktion eingesetzt.

C<sub>38</sub>H<sub>63</sub>NO<sub>10</sub> (693.9 g/mol)

Ausb.: 18 mg (88 %); gelblicher kristalliner Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.58 (PE/EE 8:1); ESI-MS: m/z gef.: 592.4 [M-Piv]<sup>+</sup>, 694.6 [M+H]<sup>+</sup>, 716.5 [M+Na]<sup>+</sup>, 757.4 [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.

**(2*S*,7*aR*)-*N*-Phenyloxycarbonyl-5-methyl-2-*n*-propyl-perhydropyridin-4-on (86a)**

Es wurden 18 mg (26  $\mu$ mol) des Ketons (**84a**) in der Reaktion eingesetzt.

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (315.4 g/mol)

Ausb.: 8 mg (92 %); gelbliches Öl; R<sub>f</sub>-Wert: 0.62 (PE/EE 2.5:1); ESI-MS: m/z gef.: 336.2 [M+Na]<sup>+</sup>, 337.3 [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.

DV = 1:0:0:0, (HPLC des rohen Produkts), Säule B, Gradient D,  $\lambda$ =210 nm, R<sub>T</sub>=7.2min.

**(2*S*,9*aR*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-5-methyl-2-*n*-propyl-perhydrocyclohepta-[*b*]-pyridin-4-on (85a)**

Es wurden 60 mg (85  $\mu$ mol) des Enons (**77**) in der Reaktion eingesetzt.

C<sub>40</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>10</sub> (721.9 g/mol)

Ausb.: 57 mg (86 %); gelblicher kristalliner Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.34 (PE/EE 6:1); ESI-MS: m/z gef.: 620.4 [M-Piv]<sup>+</sup>, 722.5 [M+H]<sup>+</sup>, 744.4 [M+Na]<sup>+</sup>, 785.5 [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.

**(2*S*,9*aR*)-*N*-Phenyloxycarbonyl-5-methyl-2-*n*-propyl-perhydrocyclohepta-[*b*]-pyridin-4-on (86a)**

Es wurden 50 mg (69  $\mu$ mol) des Ketons (**84a**) in die Reaktion eingesetzt.

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> (343.5 g/mol)

Ausb.: 10 mg (42 %); gelbliches Öl; R<sub>f</sub>-Wert: 0.73 (PE/EE 2.5:1); ESI-MS: m/z gef.: 366.3 [M+Na]<sup>+</sup>, 407.5 [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.

DV = 2:2:1:0 (a:b:c:d), (HPLC des rohen Produkts), Säule B, Gradient D,  $\lambda$ =210 nm, R<sub>T</sub>(a)=9.3min, R<sub>T</sub>(b)=10.0min, R<sub>T</sub>(c)=10.6min.

**Reaktionsfolge B**

Die Synthesen der Zwischenverbindungen (**78**) und (**77**) wurden bereits in **Kapitel 3.4.1** und **3.4.2** besprochen. Die Verbindungen (**86b**) und (**87b**) wurden nach der Arbeitsvorschrift für Verbindung (**30a**) (**Kapitel 8.2.4.1**) dargestellt. Die Endverbindungen (**86b**) und (**87b**) wurden nicht gereinigt, sondern als rohes Produkt durch die HPLC-Chromatografie und die Massenspektrometrie untersucht.

**(2*S*,7*aR*)-*N*-Phenyloxycarbonyl-5-methyl-2-*n*-propyl-perhydropyridin-4-on (86b)**

Es wurden 6 mg (20  $\mu$ mol) des Ketons (**78**) in der Reaktion eingesetzt.

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (315.4 g/mol)

Ausb.: 5 mg (79 %); gelbliches Öl; R<sub>f</sub>-Wert: 0.62 (PE/EE 2.5:1); ESI-MS: m/z gef.: 336.2 [M+Na]<sup>+</sup>, 337.3 [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.

DV = 1:0:0:0, (HPLC des rohen Produkts), Säule B, Gradient D,  $\lambda$ =210 nm, R<sub>T</sub>=6.9min.

**(2*S*,9*aR*)-*N*-Phenyloxycarbonyl-5-methyl-2-*n*-propyl-perhydrocyclohepta-[*b*]-pyridin-4-on (86b)**

Es wurden 30 mg (91  $\mu$ mol) des Ketons (**77**) in der Reaktion eingesetzt.

$C_{21}H_{29}NO_3$  (343.5 g/mol)

Ausb.: 10 mg (42 %); gelbliches Öl;  $R_f$ -Wert: 0.73 (PE/EE 2.5:1); ESI-MS:  $m/z$  gef.: 382.3  $[M+K]^+$ , 423.4  $[M+K+CH_3CN]^+$ .

DV = 1:0:2:0 (a:b:c:d), (HPLC des rohen Produkts), Säule B, Gradient D,  $\lambda=210$  nm,  $R_T(a)=9.1$ min,  $R_T(c)=10.4$ min.

**8.2.9 Versuche zu Kapitel 4.3*****N*-(Cyclohexanylidene)-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosylimin (**31a**)**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Glycosylimine wurden 515 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosylamin (**17**) mit 120 mg (1.2 mmol) Cyclohexanon (**110a**) umgesetzt. Die Lösungsmittelmenge wurde um die Hälfte reduziert und die Reaktionszeit von 1 d auf 2-3 d verlängert. Die Charakterisierung erfolgt über das Folgeprodukt (**32a**).

$C_{32}H_{53}NO_9$  (595.4 g/mol)

Ausb.: 610 mg ( $\cong 100\%$ ); farbloses Öl.

***N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-1-aza-2,3-dehydro-6-spiro[5.5]-undecan-4-on (**32a**)**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für *N*-Glycosyl-dehydropiperidone wurden 610 mg (1 mmol) Galactosylimin (**31a**) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 3-4 Tage. Eine Kristallisation aus Diethylether kann angeschlossen werden.

$C_{36}H_{57}NO_{10}$  (663.8 g/mol) Ber.: C 65.10 H 9.15 N 1.90 (+Diethylether)

Gef.: C 63.89 H 9.16 N 1.93

Ausb.: 140 mg (21 %); farbloser kristalliner Feststoff;  $R_f$ -Wert: 0.12 (PE/EE 4:1); Flash-Chromatografie,  $\varnothing 1.5 \times 25$  cm (PE/EE 3:1); Schmp.: 194°C;  $[\alpha]_D^{22}$ : -29.47 ( $c=1.0$ ,  $CHCl_3$ ); ESI-MS:  $m/z$  gef.: 686.6  $[M+Na]^+$ , 727.5  $[M+Na+MeCN]^+$ .

400-MHz- $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.09, 1.10, 1.14, 1.26 (4s, 36H, Piv- $CH_3$ ); 1.34-1.55 (m, 5H,  $CH_2$ ); 1.59-1.74 (m, 4H,  $CH_2$ ); 2.21 (d, 1H,  $J_{gem}=16.1$ Hz,  $CH_2$ ); 2.32 (d, 1H,  $J_{gem}=16.1$ Hz,  $CH_2-CO$ ); 2.82 (d, 1H,  $CH_2-CO$ ); 4.01 (s, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 4.81 (d, 1H,  $J_{1,2}=9.4$ Hz, H-1); 5.17 (m, 2H, Olefin-H, H-3); 5.41 (d, 1H,  $J_{4,3}=2.93$ Hz, H-4); 5.50 (t, 1H,  $J_{2,1}=J_{2,3}=9.7$ Hz, H-2); 7.16 (d, 1H,  $J_{cis}=8.2$ Hz, Olefin-H).

100.6-MHz- $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 21.85, 22.17, 25.37 ( $CH_2$ ); 27.02, 27.05, 27.19 (Piv- $CH_3$ ); 30.88, 34.92 ( $CH_2$ ); 38.68, 38.76, 39.08 (Piv- $C_{quart.}$ ); 43.89 ( $CH_2CO$ );

61.76 (C-6); 62.73 (C<sub>quart.</sub>); 65.79, 67.15, 71.98, 73.10 (C-2,C-3,C-4,C-5); 83.37 (C-1); 101.90 (Olefin-C); 147.62 (Olefin-C); 176.48, 176.61, 177.13, 177.78 (Piv-CO); 191.91 (CO).

***N*-(3-Methyl-cyclohexanylidene)-2',3',4',6'-tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosylimin (31k)**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Glycosylimine wurden 515 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosylamin (**17**) mit 130 mg (1.16 mmol) 3-Methyl-cyclohexanon (**110k**) umgesetzt. Die Lösungsmittelmenge wurde um die Hälfte reduziert und die Reaktionszeit von 1 d auf 2-3 d verlängert. Die Charakterisierung erfolgt über das Folgeprodukt (**32k**).

C<sub>33</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>9</sub> (609.8 g/mol)

Ausb.: 620 mg (≅100%); farbloses Öl.

***N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-1-aza-2,3-dehydro-8-methyl-6-spiro[5.5]-undecan-4-on (32k)**

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für N-Glycosyl-dehydropiperidone wurden 610 mg (1 mmol) Galactosylimin (**31a**) umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 3-4 Tage.

C<sub>37</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>10</sub> (677.9 g/mol)

Ausb.: 18 mg (3 %); farbloser amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.24 (PE/EE 4:1); Flash-Chromatografie, Ø2×20 cm (PE/EE 5:1); präparative HPLC des Produkts, Säule C, Gradient E; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: 31.17 (c=0.9, CHCl<sub>3</sub>); ESI-MS: m/z gef.: 678.6 [M+H]<sup>+</sup>, 700.6 [M+Na]<sup>+</sup>, 741.5 [M+Na+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.

DV = 11:1, (HPLC des gereinigten Produkts), Säule B, Gradient A, λ=300nm, R<sub>T</sub> (Hauptdiastereomer) = 14.7 min, R<sub>T</sub> (Nebendiastereomer) = 13.5 min.

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.90 (t, 3H, J=6.6Hz, CH<sub>3</sub>); 1.10, 1.12, 1.15, 1.27 (4s, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.51-1.82 (m, 5H, CH<sub>2</sub>); 2.03 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.15 (d, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CO); 3.96 (m, 1H, H-5); 4.03 (m, 2H, H-6a, H-6b); 4.88 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=9.4Hz, H-1); 5.14 (dd, 1H, J<sub>3,2</sub>=9.6Hz, J<sub>3,4</sub>=2.8Hz, H-3); 5.21 (dd, 1H, J<sub>cis</sub>=7.8Hz, Olefin-H); 5.42 (d, 1H, J<sub>1,3</sub>=2.7Hz, H-4); 5.49 (t, 1H, J<sub>2,1</sub>=J<sub>2,3</sub>=9.8Hz, H-2); 7.11 (d, 1H, J<sub>cis</sub>=7.8Hz, Olefin-H).

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 22.50 (CH<sub>3</sub>); 23.08 (CH); 27.04, 27.07, 27.23, 27.30 (Piv-CH<sub>3</sub>); 27.83, 29.81, 33.64 (CH<sub>2</sub>); 38.68, 38.80, 39.10, 39.81 (Piv-C<sub>quart.</sub>); 43.14 (CH<sub>2</sub>); 53.22 (CH<sub>2</sub>-CO); 61.24 (C<sub>quart.</sub>); 61.82, 67.06, 72.20, 73.06 (C-3, C-4, C-5, C-6); 84.97, 85.22 (C-1, C-2); 103.59 (Olefin-C); 146.82 (Olefin-C); 176.39, 176.56, 177.30, 177.79 (Piv-CO); 192.94 (CO).

### 8.2.10 Versuche zu Kapitel 4.4

Die Versuche zur Iminbildung erfolgten analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift (**Kapitel 8.2.2**) aus dem Galactosylamin (**17**) und Hexanal. Die Versuche mit dem Kozmin-Dien (**112**) wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschriften für die Umsetzung mit dem Danishefsky-Dien (**26**) (**Kapitel 8.2.2**) durchgeführt. Es wurden die in *Abb.:4-6* angegebenen Lewis-Säuren und Lösungsmittel in den einzelnen Reaktionen mit dem Amino-Siloxy-Dien (**112**) eingesetzt.

Die Versuche wurden mittels Dünnschichtchromatografie und Massenspektrometrie ausgewertet. Es konnte keines der gewünschten Produkte nachgewiesen werden.

### 8.2.11 Versuche zu Kapitel 4.5

#### (6*R*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-6-(2''-oxo-propyl)-2,3-dehydropiperidin-4-on (**118**)

1,05 g (1,94 mmol) 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactotopyranosylamin (**17**) werden in 15 ml absol. THF unter Argon vorgelegt. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und dann mit 4,4 ml einer 1M ZnCl<sub>2</sub>-Lösung in THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) versetzt. Nach 10 min werden 0,75 g (4,4 mmol) Danishefsky-Dien (**26**) zugegeben. Die Reaktion wird 30 min bei -78°C und weitere 1-2 d bei -20°C gerührt. Nach Zugabe von 2 ml 1M HCl zur Reaktionslösung wird auf Raumtemp. erwärmt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingengt und der Rückstand mit 30 ml Ether aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit je 15 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Verbleibende Zinkrückstände werden durch zweimaliges Extrahieren der org. Phase mit je 20 ml 10%iger Titriplex<sup>®</sup>-Lösung entfernt. Die org. Phase wird nach Waschen mit 80 ml ges. NaCl-Lösung über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, i. Vak. eingengt und das rohe Produkt an Kieselgel gereinigt. Eine Umkristallisation aus Diethylether wird angeschlossen.

C<sub>34</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>11</sub> (651.8 g/mol) Ber.: C 62.65 H 8.20 N 2.15

Gef.: C 62.68 H 8.26 N 2.12

Ausb.: 430 mg (34 %); farbloser kristalliner Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (PE/EE 1:1); Flash-Chromatografie, Ø3×25 cm (PE/EE 2:1); Schmp.: 176-177°C; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -77.7 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>); FD-MS: m/z gef.: 652.4 [M]<sup>+</sup>; die Daten der Röntgenstrukturanalyse befinden sich in Kapitel 10.4.

DV = 94:6 (6*R*:6*S*), (HPLC des rohen Produkts), Säule B, Gradient A, λ=300nm, R<sub>T</sub> (Hauptdiastereomer) = 10.6min, R<sub>T</sub> (Nebendiastereomer) = 11.9min.

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.08, 1.09, 1.14, 1.26 (4s, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 2.08 (s, 3H, Propyl-CH<sub>3</sub>); 2.21 (d, 1H, J<sub>gem</sub>=16.9Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.68 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.9Hz,

$J=6.17\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 2.75 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=18.0\text{Hz}$ ,  $J=7.4\text{Hz}$ , Propyl- $\text{CH}_2$ ); 3.03 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=18.0\text{Hz}$ ,  $J=7.4\text{Hz}$ , Propyl- $\text{CH}_2$ ); 3.83 (dd, 1H,  $J_{6a,6b}=11.2\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=6.8\text{Hz}$ , H-6a); 3.99 (t, 1H,  $J_{5,6a}=J_{5,6b}=6.8\text{Hz}$ , H-5); 4.21 (dd, 1H,  $J_{6b,6a}=11.2\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=6.8\text{Hz}$ , H-6b); 4.45 (m, 1H, CH-N); 4.53 (d, 1H,  $J_{1,2}=9.5\text{Hz}$ , H-1); 4.94 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ , Olefin-H); 5.14 (dd, 1H,  $J_{3,2}=9.7\text{Hz}$ ,  $J_{3,4}=3.0\text{Hz}$ , H-3); 5.38 (d, 1H,  $J_{4,3}=3.0\text{Hz}$ , H-4); 5.55 (t, 1H,  $J_{2,1}=J_{2,3}=9.7\text{Hz}$ , H-2); 6.88 (d, 1H,  $J=7.6$ , Olefin-H).

100.6-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 26.94, 26.99, 27.05 (Piv- $\text{CH}_3$ ); 30.48 (Propyl- $\text{CH}_3$ ); 38.63, 38.69, 38.80, 39.03 (Piv- $\text{C}_{\text{quart}}$ ); 40.56; 44.67 ( $\text{CH}_2$ ); 48.34 (CH-N); 60.79 (C-6); 65.69, 66.32, 71.02, 73.00 (C-2, C-3, C-4, C-5); 92.03 (C-1); 100.21, 149.88 (Olefin-C); 176.75, 177.06, 177.60 (Piv-CO); 191.82 (CO); 204.71 (CO).

Nebendiastereomer:

**(6*S*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-6-(2''-oxo-propyl)-2,3-dehydropiperidin-4-on**

$\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{NO}_{11}$  (651.8 g/mol)

Ausb.: 10 mg; farbloser kristalliner Feststoff;  $R_f$ -Wert: 0.3 (PE/EE 1:1); Flash-Chromatografie,  $\varnothing 3 \times 25$  cm (PE/EE 2:1); FD-MS:  $m/z$  gef.: 652.1  $[\text{M}]^+$ .

400-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.09, 1.14, 1.15, 1.24 (4s, 36H, Piv- $\text{CH}_3$ ); 2.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.19 (d, 1H,  $J_{\text{gem}}=16.4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 2.57 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=18.4\text{Hz}$ ,  $J=4.3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 2.72, (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=16.4\text{Hz}$ ,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 3.15 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}}=18.4\text{Hz}$ ,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 3.90 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 4.28 (m, 1H, CH-N); 4.62 (d, 1H,  $J_{1,2}=9.4\text{Hz}$ , C-1); 5.15 (dd, 1H,  $J_{3,2}=10.1\text{Hz}$ ,  $J_{3,4}=3.1\text{Hz}$ , H-3); 5.20 (d, 1H,  $J_{\text{cis}}=7.8\text{Hz}$ , Olefin-H); 5.33 (t, 1H,  $J_{2,3}=J_{2,1}=9.8\text{Hz}$ , H-2); 5.41 (d, 1H,  $J_{4,3}=3.1\text{Hz}$ , H-4); 7.11 (d, 1H,  $J_{\text{cis}}=7.8\text{Hz}$ , Olefin-H).

100.6-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 27.08, 27.25, 27.35 (Piv- $\text{CH}_3$ ); 30.76 ( $\text{CH}_3$ ); 38.71, 38.78, 38.85, 39.10 (Piv- $\text{C}_{\text{quart}}$ ); 41.78, 44.31 ( $\text{CH}_2$ ); 55.27 (CH-N); 60.40 (C-6); 66.51, 66.71, 71.33, 72.55 (C-2, C-3, C-4, C-5); 90.11 (C-1); 128.33, 146.37 (Olefin-C); 176.41, 176.61, 177.03, 177.64 (Piv-CO); 191.13 (CO); 205.56 (CO).

### 8.2.12 Versuche zu Kapitel 5.2

Die Versuche zur Synthese der Verbindung (**136**) erfolgten durch die sequentielle Zusammengabe equimolarer Mengen des Galactosylamins (**17**), der Lewis-Säure  $\text{ZnCl}_2$  und einer der Verbindungen (**26**), (**125**), und (**126**). Als Lösungsmittel wurde frisch absol. THF verwendet. Die Mischung wurde 12-24 h bei Raumtemp. gerührt und die in *Tabelle 5-1* aufgeführten Basen und Methylierungsreagenzien in einem Abstand von 30-90 min zugegeben.

Die Versuche wurden mittels Dünnschichtchromatografie und Massenspektrometrie ausgewertet. Es konnte keines der gewünschten Produkte nachgewiesen werden.

### 8.2.13 Versuche zu Kapitel 6.3

Die Synthese des (6*R*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-2-(2''-oxo-propyl)-2,3-dehydropiperidin-4-on (**118**) wurde bereits in **Kapitel 8.2.11** beschrieben.

#### (6*R*,8*R*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-6-(2''-hydroxy-propyl)-2,3-dehydropiperidin-4-on (**144**)

344 mg (0,53 mmol) des Enons (**118**) werden in 30 ml absol. THF unter Argonatmosphäre vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Danach werden 0,53 ml (0,53 mmol) einer 1M L-Selectride-Lösung in THF langsam zugegeben. Nach 15 min wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 2 ml Wasser gestoppt. Man lässt unter Rühren auf Raumtemp. erwärmen und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird mit Dichlormethan aufgenommen, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das rohe Produkt an Kieselgel gereinigt.

C<sub>34</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>11</sub> (653.8 g/mol)

Ausb.: 337 mg (97 %); farbloser Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (PE/EE 1:2); Flash-Chromatografie, Ø3×20 cm (PE/EE 2:1); Schmp.: 97°C; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -83.14 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>); FD-MS: m/z gef.: 654.4 [M]<sup>+</sup>.

DV = 8:1 (8*R*:8*S*), (HPLC des rohen Produkts), Säule B, Gradient F, λ=310nm, R<sub>T</sub> (Hauptdiastereomer) = 36.0min, R<sub>T</sub> (Nebendiastereomer) = 35.4min.

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.09, 1.15, 1.27 (4s, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.18(d, 3H, J=6.2Hz, CH<sub>3</sub>); 1.56 (m, 1H, , Propyl-CH<sub>2</sub>); 2.01 (m, 1H, Propyl-CH<sub>2</sub>); 2.42 (d, 1H, J<sub>gem</sub>=16.9Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.68 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.9Hz, J=6.2Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 3.74 (m, 1H, CH-OH); 3.81 (dd, 1H, J<sub>6a,6b</sub>=11.5Hz, J<sub>6a,5</sub>=4.0Hz, H-6a); 4.02 (t, 1H, J<sub>5,6a</sub>= J<sub>5,6b</sub>=4.0Hz, H-5); 4.14 (m, 1H, CH-N); 4.49 (dd, 1H, J<sub>6b,6a</sub>=11.5Hz; J<sub>6b,5</sub>=4.0Hz, H-6b); 4.57 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=9.5Hz, H-1); 4.99 (d, 1H, J=7.1Hz, Olefin-H); 5.13 (dd, 1H, J<sub>3,2</sub>=9.5Hz, J<sub>3,4</sub>=3.0Hz, H-3); 5.41 (d, 1H, J<sub>4,3</sub>=3.0, H-4); 5.54 (t, 1H, J<sub>2,1</sub>=J<sub>2,3</sub>=9.5Hz; H-2); 6.91 (d, 1H, J=7.1Hz, Olefin-H).

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 24.39 (CH<sub>3</sub>); 27.05, 27.08 (Piv-CH<sub>3</sub>); 38.68 (CH<sub>2</sub>); 38.71, 38.84, 39.02 (Piv-C<sub>quart.</sub>); 39.79 (CH<sub>2</sub>); 50.13 (CH-N); 61.01 (C-6); 64.49 (CH-OH); 65.99, 66.57, 71.15, 73.63 (C-2, C-3, C-4, C-5); 91.69 (C-1); 99.4, 150.01 (Olefin-C); 176.79, 176.83, 177.09, 177.81 (Piv-CO); 191.95 (CO).



Nebendiastereomer:

**(6*R*,8*S*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-6-(2''-hydroxypropyl)-2,3-dehydropiperidin-4-on**

C<sub>34</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>11</sub> (653.8 g/mol)

ESI-MS: *m/z* gef.: 676.6 [M+Na]<sup>+</sup>, 717.6 [M+Na+MeCN]<sup>+</sup>.

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.09, 1.10, 1.16, 1.28 (4s, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.1-1.4 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.61 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.00 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.28 (d, 1H, J<sub>gem</sub>=16.6, CH<sub>2</sub>-CO); 2.70 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.6, J=6.2, CH<sub>2</sub>-CO); 3.88 (m, 1H, CH-N); 3.99 (dd, 2H, J<sub>6a,6b</sub>=10.9Hz, J<sub>6a,5</sub>=6.5Hz, H-6a); 4.07 (t, 1H, J<sub>5,6a</sub>=J<sub>5,6b</sub>=6.5Hz, H-5); 4.23 (dd, 1H, J<sub>6b,6a</sub>=10.9Hz, J<sub>6b,5</sub>=6.5Hz, H-6b); 4.63 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=9.3Hz, H-1); 5.0 (d, 1H, J=6.9Hz, Olefin-H); 5.14 (dd, 1H, J<sub>3,2</sub>=10.0Hz, J<sub>3,4</sub>=2.9Hz, H-3); 5.43 (d, 1H, J<sub>4,3</sub>=2.9Hz, H-4); 5.53 (t, 1H, J<sub>2,1</sub>=J<sub>2,3</sub>=9.3Hz, H-2); 6.89 (d, 1H, J=6.9Hz, Olefin-H).

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 23.60 (CH<sub>3</sub>); 27.10, 27.18, 27.24 (Piv-CH<sub>3</sub>); 38.84, 39.00, 39.16 (Piv-C<sub>quart.</sub>); 40.37, 41.10 (CH<sub>2</sub>); 50.42 (CH-N); 61.09 (C-6); 64.68 (CH-OH); 66.31, 66.74, 71.63, 73.64 (C-2, C-3, C-4, C-5); 91.40 (C-1); 100.92 (Olefin-C); 177.05, 177.89 (Piv-CO); 192.30 (CO).

**(3*R*,5*R*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-6-aza-1-benzoyl-7,8-dehydro-3-methyl-2-oxa-bicyclo[3.3.1]nonan (146)**

150 mg (0,23 mmol) des Alkohols (**144**) werden in 10 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unter Argonatmosphäre gelöst. Bei Raumtemp. werden 0,32 ml (2,3 mmol) Triethylamin unter Rühren zugegeben. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und mit 0,13 ml (1,15 mmol) Benzoylchlorid tropfenweise versetzt. Die Reaktion wird nach 1h mit ca. 1 ml Methanol abgebrochen. Nach Zugabe von 10 ml einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung werden die Phasen separiert und die wässrige Phase wird zweimal mit 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, i. Vak. eingengt und das rohe Produkt an Kieselgel gereinigt. Das reine Produkt kann aus Diethylether umkristallisiert werden.

C<sub>41</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>12</sub> (757.9 g/mol)

Ausb.: 150 mg (88 %); farbloser kristalliner Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.28 (PE/EE 7:1); Flash-Chromatografie, Ø2×20 cm (PE/EE 9:1); Schmp.: 62°C; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: +39.20 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>); FD-MS: *m/z* gef.: 654.4 [M-C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O]<sup>+</sup>; die Daten der Röntgenstrukturanalyse befinden sich in Kapitel 10.5.

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.10, 1.14, 1.15, 1.26 (4s, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.22 (d, 3H, J=6.2Hz, CH<sub>3</sub>); 1.42 (ddd\*, 1H, J<sub>gem</sub>=12.2Hz, CH<sub>2</sub>); 1.98 (d, 1H, J<sub>gem</sub>=12.2Hz, CH<sub>2</sub>); 2.17 (d, 1H, J<sub>gem</sub>=11.5Hz, CH<sub>2</sub>); 2.27 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=11.5Hz, J<sub>vic</sub>=2.7Hz, CH<sub>2</sub>); 3.87

(dd, 1H,  $J_{6a,6b}=10.8\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=6.7\text{Hz}$ , H-6a); 3.95 (t, 1H,  $J_{5,6a}=J_{5,6b}=6.7\text{Hz}$ , H-5); 4.18 (dd, 1H,  $J_{6b,6a}=10.8\text{Hz}$ ,  $J_{6b,5}=6.7\text{Hz}$ , H-6b); 4.46 (d, 1H,  $J_{1,2}=9.4\text{Hz}$ , H-1); 4.81 (d, 1H,  $J=7.6$ , Olefin-H); 5.13 (dd, 1H,  $J_{3,2}=9.4\text{Hz}$ ,  $J_{3,4}=2.9\text{Hz}$ , H-3); 5.38 (d, 1H,  $J_{4,3}=2.9\text{Hz}$ , H-4); 5.47 (t, 1H,  $J_{2,3}=J_{2,1}=9.4\text{Hz}$ , H-2); 6.31 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ , Olefin-H); 7.37 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ , Aromat-H); 7.49 Hz, (t, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ , Aromat-H); 8.01 (d, 2H,  $J=7.0\text{Hz}$ , Aromat-H); \*Signal schlecht aufgelöst.

100.6-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 21.19 ( $\text{CH}_3$ ); 27.04, 27.12, 27.19 (Piv- $\text{CH}_3$ ); 33.90 ( $\text{CH}_2$ ); 38.71, 38.75, 38.86, 39.07 (Piv- $\text{C}_{\text{quart}}$ ); 41.18 ( $\text{CH}_2$ ); 49.11 (CH-N); 61.14 (C-6); 65.38 (CH-O); 66.97, 67.42, 71.85, 72.52 (C-2, C-3, C-4, C-5); 92.25 (C-1); 99.66 (Olefin-C); 128.08, 128.39, 129.80, 130.09, 131.03, 132.70 (Aromat-C, Olefin-C); 163.90 (O-CO-N); 176.63, 177.00, 177.18, 177.71 (Piv-CO).

**(6R,8R)-N-(2',3',4',6'-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-4-benzoyl-3,4-dehydro-6-(2''-hydroxy-propyl)-2-methyl-piperidin (149)**

46,8 mg (0,06 mmol) der bicyclischen Verbindung (**146**) werden in 10 ml absol. Toluol unter Argonatmosphäre gelöst. Unter Rühren werden 0,24 ml einer 2M Trimethylaluminium-Lösung in THF bei 0°C zugetropft. Nach 2 h wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von je 5 ml Wasser und ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung abgebrochen. Die Reaktionslösung wird mit 15 ml Diethylether aufgenommen und die Phasen separiert. Die organische Phase wird erneut mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das rohe Produkt wird an Kieselgel gereinigt.

$\text{C}_{46}\text{H}_{63}\text{NO}_{12}$  (773.9 g/mol)

Ausb.: 20 mg (43 %); farbloser Feststoff;  $R_f$ -Wert: 0.45 (PE/EE 4:1); Flash-Chromatografie,  $\varnothing 1 \times 20$  cm (PE/EE 5:1); HPLC des Produkts, Säule D, Gradient G,  $\lambda=228\text{nm}$ ,  $R_T=4.0\text{min}$ ; ESI-MS: m/z gef.: 796.6 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

400-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.09, 1.15, 1.16, 1.26 (4s, 36H, Piv- $\text{CH}_3$ ); 1.20, 1.25 (2d, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 1.85 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.02 (d, 1H,  $J_{\text{gem}}=16.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 2.55 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ); 3.59, 3.76 (2m, 3H, CH-N,  $\text{CH-OH}$ ); 3.87 (dd, 1H,  $J_{6a,6b}=10.8\text{Hz}$ ,  $J_{6a,5}=5.5\text{Hz}$ , H-6a); 3.93 (t, 1H,  $J_{5,6a}=J_{5,6b}=5.5\text{Hz}$ , H-5); 4.27 (m, 1H, H-6b), 4.31 (d, 1H,  $J_{1,2}=9.2\text{Hz}$ , H-1); 5.09 (dd, 1H,  $J_{3,2}=9.8\text{Hz}$ ,  $J_{3,4}=3.0\text{Hz}$ , H-3); 5.37 (d, 1H,  $J_{4,3}=3.0\text{Hz}$ , H-4); 5.39 (d, 1H,  $J=3.5\text{Hz}$ , Olefin-H), 5.44 (t, 1H,  $J_{2,3}=9.2\text{Hz}$ ,  $J_{2,1}=9.8\text{Hz}$ , H-2); 7.43 (t, 2H,  $J=7.4\text{Hz}$ , Aromat-H); 7.55 (t, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ , Aromat-H); 8.03 (d, 2H,  $J=7.4\text{Hz}$ , Aromat-H).

100.6-MHz- $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 22.63, 24.29 ( $\text{CH}_3$ ); 27.07, 27.10 (Piv- $\text{CH}_3$ ); 31.60 ( $\text{CH}_2$ ), 38.69, 38.72, 38.81, 39.04 (Piv- $\text{C}_{\text{quart}}$ ); 45.61 ( $\text{CH}_2$ ); 62.08 (CH-N); 65.90 (C-6); 67.10, 72.36, 67.45 (C-2, C-3, C-4, C-5); 94.21 (C-1); 116.38 (Olefin-C); 128.35,

129.87, 129.94, 133.17 (Aromat-C); 145.59 (Aromat-C<sub>quart.</sub>); 164.87 (Benzoyl-CO); 176.92, 177.00, 177.30, 177.97 (Piv-CO).

Es konnten nicht alle Signale eindeutig zugeordnet werden.

**(6*R*,8*R*)-*N*-(2',3',4',6'-Tetra-*O*-pivaloyl-*b*-*D*-galactopyranosyl)-6-(2''-hydroxypropyl)-2-methyl-piperidin-4-on (150)**

43 mg (0,22 mmol) CuI werden unter Argonatmosphäre in 10 ml absol. THF gelöst. Danach werden bei -30°C 0,28 ml einer 1,6M MeLi-Lösung in Diethylether langsam zugetropft. Es bildet sich zunächst ein oranger Niederschlag, der sich bei weiterer Zugabe der MeLi-Lösung auflöst. Der in 5 ml absol. THF und 40 µl TMSCl gelöste ungeschützte Alkohol (**144**) wird bei -78°C zu der Cuprat-Lösung getropft. Die Reaktionslösung wird weitere 2 d bei -78°C bis -50°C gerührt. Nach dem Erwärmen auf -20°C wird die Reaktion durch Zugabe von 15 ml konz. NH<sub>4</sub>OH/ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (1/1) abgebrochen, und die Phasen werden separiert. Die organische Phase wird so lange mit konz. NH<sub>4</sub>OH/ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (1/1) gewaschen, bis keine Blaufärbung der wässrigen Phase mehr auftritt. Die wässrige Phase wird mit Ether reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. eingengt. Das rohe Produkt wird in 10 ml THF gelöst und bei Raumtemp. mit 0,2 ml einer 1M TBAF-Lösung in THF versetzt. Nach 2 h werden 50 ml Diethylether zugegeben und zweimal mit je 10 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das rohe Produkt wird an Kieselgel gereinigt.

C<sub>35</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>11</sub> (669.8 g/mol)

Ausb.: 6 mg (30 %); farbloser Feststoff; R<sub>f</sub>-Wert: 0.78 (PE/EE 1:1); Flash-Chromatografie, Ø1×20 cm (PE/EE 7:1); FD-MS: m/z gef.: 670.5 [M]<sup>+</sup>.

400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.10, 1.14, 1.16, 1.25 (4s, 36H, Piv-CH<sub>3</sub>); 1.50 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.76 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.21(d, 1H, J<sub>gem</sub>=14.8Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.29 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=14.8Hz, J=5.3Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.69 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=15.4Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 2.78 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=15.4Hz, CH<sub>2</sub>-CO); 3.69 (m, 1H, CH-N); 3.78 (m, 1H, CH-N); 3.92 (m, 2H, H-6a, H-5); 4.13 (dd, 1H, J<sub>6b,6a</sub>=13.5Hz, J<sub>6b,5</sub>=9.4Hz, H-6b); 4.42 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>=9.4Hz, H-1); 5.11 (dd, 1H, J<sub>3,2</sub>=9.7Hz, J<sub>3,4</sub>=3.2Hz, H-3); 5.38 (d, 1H, J<sub>4,3</sub>=2.9Hz, H-4); 5.45 (dd, 1H, J<sub>2,3</sub>=9.7Hz, J<sub>2,1</sub>=9.4Hz, H-2) Signale schlecht aufgelöst.

100.6-MHz-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 24.36, 24.48 (CH<sub>3</sub>); 27.06, 27.18, 27.24 (Piv-CH<sub>3</sub>); 30.78 (CH), 38.69, 38.75, 39.04 (Piv-C<sub>quart.</sub>); 44.79, 47.17, 47.30, 53.31 (CH<sub>2</sub>); 61.77 (C-6); 65.54, 66.11, 67.35, 72.37 (C-2, C-3, C-4, C-5); 94.53 (C-1); 209.62 (CO).

Es konnten nicht alle Signale eindeutig zugeordnet werden.



## 9 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> P.Nuhn, *Naturstoffchemie*, 2. Auflage, S.Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, **1990**.
- <sup>2</sup> I.W.Southon, J.Buckingham, *Dictionary of Alkaloids*, Chapman and Hall, London, New York, **1989**
- <sup>3</sup> J.W.Daly, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1995**, *92*, 9-13.
- <sup>4</sup> J.Falbe, M.Regitz, *Römpp, Lexikon der Chemie*, 9. Auflage, Stuttgart, New York, Thieme Verlag, **1989**.
- <sup>5</sup> T.Tokuyama, T.Tsujita, A.Shimada, H.M.Garraffo, T.F.Spande, J.W.Daly, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 5401 und darin zitierte Literatur.
- <sup>6</sup> J.W.Daly, C.W.Myers, J.E.Warnick, E.X.Albuquerque, *Science*, **1980**, *208*, 1383-1385.
- <sup>7</sup> J.Flier, M.W.Edwards, J.W.Daly, C.W.Myers, *Science*, **1980**, *208*, 503-505; G.Habermehl, H.Andres, *Naturwissenschaften*, **1975**, *62*, 345; J.E.Warnick, P.J.Jessup, L.E.Overman, M.E.Eldefrawi, Y.Nimit, J.W.Daly, E.X.Albuquerque, *Mol. Pharmacol.*, **1982**, *22*, 567; J.W.Daly, Y.Nishizawa, W.L.Padgett, T.Tokuyama, P.J.McCloskey, L.Waykole, G.A.Schultz, R.S.Aronstam, *Neurochem. Res.*, **1991**, *16*, 1207.
- <sup>8</sup> S.Hanessian, *Total Synthesis of Naturel Produkts, the Chiron Approach*, **1983**, Pergamon Press, New York; G.Brinkmann, R.Götz, S.Marmsen, J.Holenz, R.Walter, *Liebigs Ann.*, **1996**, 2045; S.Laschat, *Liebigs Ann./Recueil 1*, **1997**; D.Tramer, S.Porth, T.Opatz, J.W.Bats, G.Giester, J.Mulzer, *Synthesis*, **1998**, 653.
- <sup>9</sup> L.Horner, H.Siegel, H.Bühle, *Angew. Chem.*, **1968**, *80*, 792; B.Bosnich, M.D.Fryzuk, *Top. Stereochem.*, **1981**, *12*, 119; W.S.Knowles, *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 106.
- <sup>10</sup> D.Enders, H.Eichenauer, U.Bas, H.Schubert, K.A.M.Kremer, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1345; D.Enders, U.Jegelka, B.Dücken, *Angew. Chem.*, **1993**, *105*, 423.
- <sup>11</sup> H.Kunz, K.Rück, *Angew. Chem.*, **1993**, *105*, 355; P.G.Hultin, M.A.Earl, M.Sudarshan, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14823; H.Kunz, M.Weymann, M.Follmann, K.Oertel, M.Schultz-Kukula, A.Hofmeister, *Polish J. Chem.*, **1999**, *73*, 15; H.Kunz, *Pure Appl. Chem.*, **1995**, *67*, 1627; H.Tietgen, M.Schultz-Kukula, H.Kunz, *Modern Amination Methods* (A.Ricci, Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, 103.
- <sup>12</sup> H.Kunz, J.Mohr, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1315; T.P.Loh, U.L.Chua, J.J.Vittal, M.G.Wong, *Chem. Commun.*, **1998**, *8*, 861; S.Pinheiro, S.F.Pedraza, M.A.Peralta, *J. Carbohydr. Chem.*, **1998**, *17*, 901.
- <sup>13</sup> K.Yonohare, T.Hashizume, K.Ohe, S.Hemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, *71*, 1967-1972; L.Shamia, *Indian J. Chem. Sect. B. Org. Chem. Ind. Med. Chem.*, **1997**, *36*, 796-798; H.C.Brown, W.S.Park, B.T.Cho, P.V.Ramachandran, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5402.
- <sup>14</sup> D.Felix, J.Szymoniah, C.Moise, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 16097; J.Chika, H.Takei, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 605; B.T.Cho, Y.S.Chun, *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, *9*, 1489.
- <sup>15</sup> P.Areces, M.V.Gil, F.J.Higes, E.Roman, J.A.Serrano, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8557; P.Bako, K.Vizvardi, Z.Bajor, L.Toke, *Chem. Commun.*, **1998**, *11*, 1193.
- <sup>16</sup> M.L.G.Ferreira, S.Pinheiro, C.C.Perrone, P.R.R.Costa, V.F.Ferreira, *Tetrahedron Asymm.*, **1998**, *9*, 2671; S.Jarosz, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1997**, *24*, 2579; M.R.Banks, J.I.G.Cadogan, I.Gosney, S.Gaur, P.K.G.Hodgson, *Tetrahedron Asymm.*, **1994**, *5*, 2447.
- <sup>17</sup> L.F.Tietze, G.Ketschau, *Hetero Diels-Alder reactions in organic chemistry, Top. Curr. Chem.*, **1997**, *189*, 1-120; A.Defoin, H.Sarazin, J.Streith, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 13769.
- <sup>18</sup> S.Deloisy, H.Kunz, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 791.
- <sup>19</sup> H.Kunz, W.Sager, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 595; H.Kunz, W.Sager, D.Schanzenbach, M.Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649; H.Kunz, W.Sager, W.Pfengle, M.Decker, DE-A 3 624 367 A1, **1986**: *Cem. Abstr.* **1988**, *111*, 39830.
- <sup>20</sup> H.Kunz, W.Pfengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651; H.Kunz, W.Pfengle, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5487; H.Kunz, W.Pfengle, K.Rück, W.Sager, *Synthesis*, **1991**, 1039.
- <sup>21</sup> S.Laschat, H.Kunz, *Synlett*, **1990**, 51; S.Laschat, H.Kunz, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5883.
- <sup>22</sup> H.Kunz, D.Schanzenbach, *Angew. Chem.*, **1989**, *101*, 1042.
- <sup>23</sup> W.Pfengle, H.Kunz, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4261.

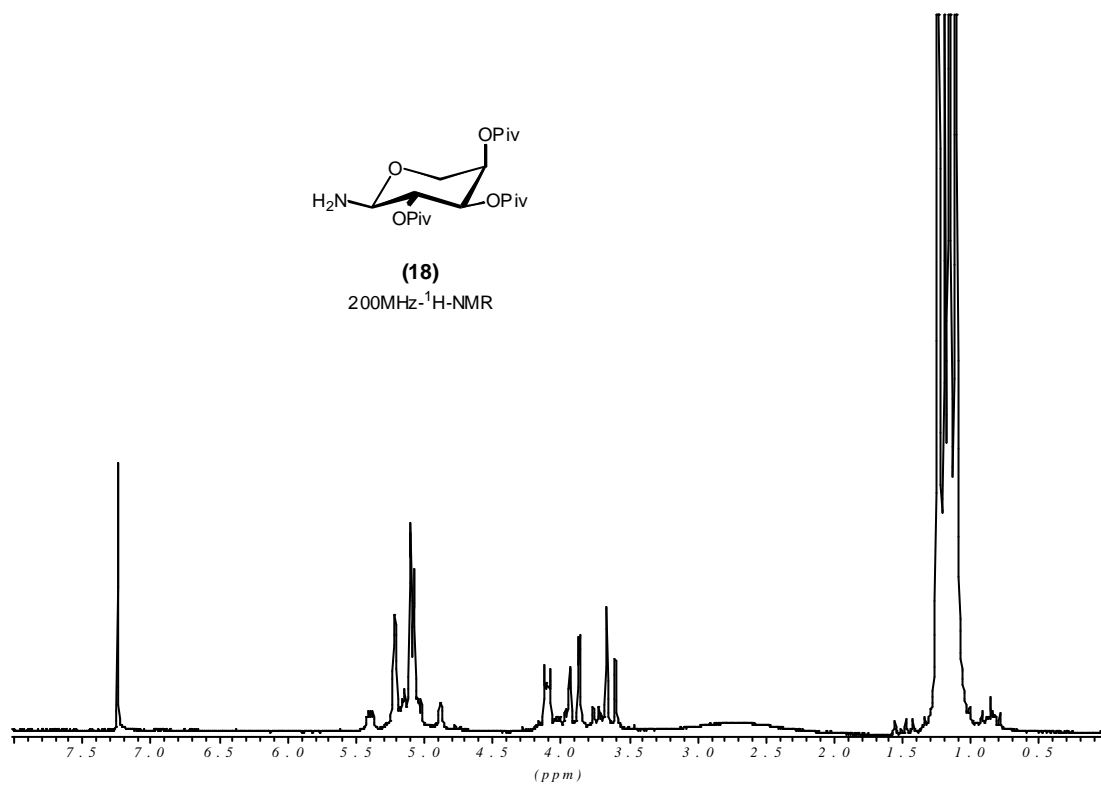
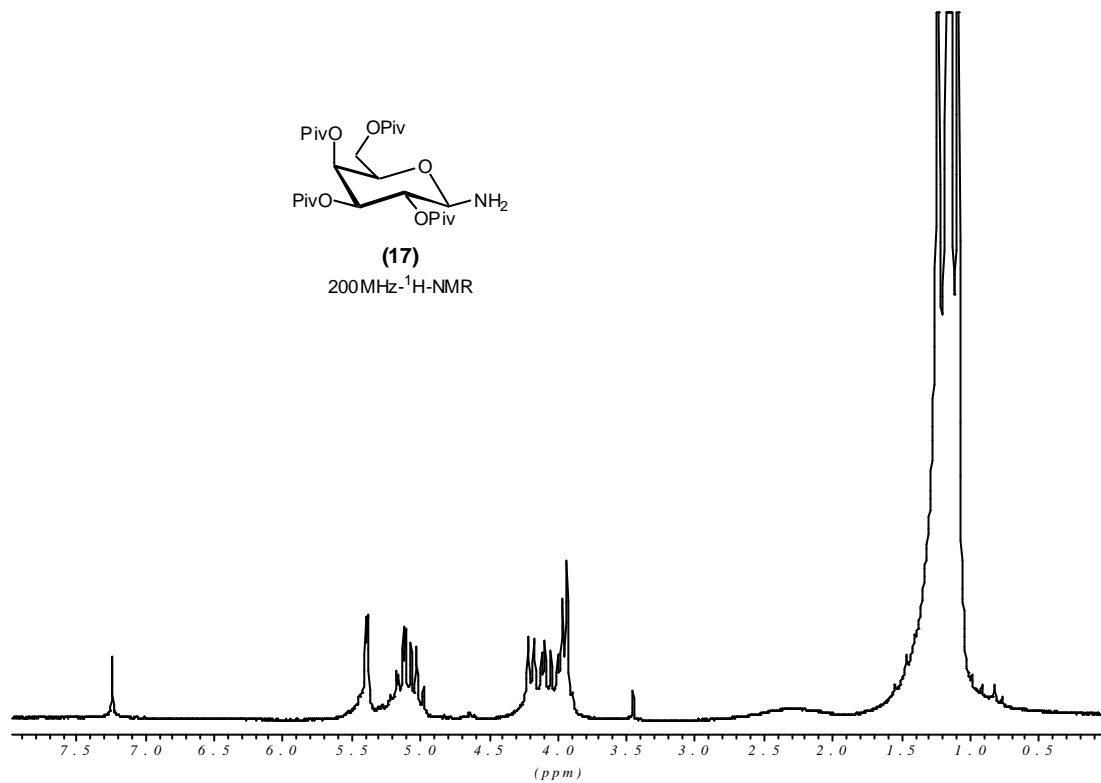
- <sup>24</sup> H.Kunz, W.Pfrenge, *Angew. Chem.*, **1989**, *101*, 1041.
- <sup>25</sup> S.Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7807.
- <sup>26</sup> M.Weymann, Dissertation Universität Mainz, **1996**.
- <sup>27</sup> M.Schultz-Kukula, Diplomarbeit Universität Mainz, **1997**.
- <sup>28</sup> M.Weymann, M.Schultz-Kukula, H.Kunz, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7835; M.Weymann, M.Schultz-Kukula, S.Knauer, H.Kunz, *Monatshefte Chemie*, in Druck.
- <sup>29</sup> W.Pfrenge, *Dissertation Universität Mainz*, **1988**.
- <sup>30</sup> S.Laschat, H.Kunz, *Synthesis*, **1992**, 901, W.Sager, *Dissertation Universität Mainz*, **1984**.
- <sup>31</sup> M.Petrzilka, J.I.Grayson, *Synthesis*, **1981**, 753; D.L.Boger, *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 781.; D.L.Boger, S.M.Weinreb, *Hetero Diel-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1987**; F.Fringuelli, A.Taticchi, *Diens in the Diels-Alder Reaktion*, Wiley, New York, **1990**.
- <sup>32</sup> S.M.Weinreb, J.I.Levin, *Heterocycles*, **1979**, *12*, 949; S.M.Weinreb, R.R.Staib, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 3087.
- <sup>33</sup> W.Flaig, *Liebigs Ann. Chem.*, **1950**, *568*, 1; S.M.McElvain, L.R.Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 2657.
- <sup>34</sup> C.Girard, P.Amice, J.P.Barnier, J.M.Conia, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 3329; M.E.Jung, C.A.McCombs, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2935.
- <sup>35</sup> S.Danishefsky, *Acc. Chem. Soc.*, **1981**, *14*, 400; S.Danishefsky, M.W.DeNinno, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *15*; S.Danishefsky, *Chemtracts: Org. Chem.*, **1989**, *2*, 273.
- <sup>36</sup> H.Kunz, W.Sager, D.Schanzenbach, M.Decker, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 649.
- <sup>37</sup> M.Weymann, W.Pfrenge, D.Schollmeyer, H.Kunz, *Synthesis*, **1997**, 1151.
- <sup>38</sup> J.W.Daly, C.W.Meyers, *Science*, **1967**, *156*, 970.
- <sup>39</sup> Bezeichnungs-Code zur Unterscheidung der einzelnen Heterocyclen; J.W.Daly, G.B.Brown, M.Mensah-Dwumah, C.W.Myers, *Toxicon*, **1978**, *16*, 163.
- <sup>40</sup> J.W.Daly, T.Tokuyama, G.Habermehl, I.L.Karle, B.Witkop, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1969**, *729*, 198.
- <sup>41</sup> T.Tokuyama, N.Nishimori, I.L.Edwards, J.W.Daly, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3453; T.Tokuyama, N.Nishimori, I.L.Edwards, J.W.Daly, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 643.
- <sup>42</sup> W.Oppolzer, W.Fröstl, *Helv. Chim. Acta.*, **1975**, *58*, 593.
- <sup>43</sup> W.Oppolzer, E.Flaskamp, *Helv. Chim. Acta.*, **1977**, *60*, 204.
- <sup>44</sup> M.Naruse, S.Aoyagi, C.Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9213; S.Murahashi, S.Sasao, S.Saito, T.Naota, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2521; S.Murahashi, S.Sasao, S.Saito, T.Naota, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8805; A.G.Schultz, P.J.McCloskey, J.J.Court, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6493; M.Bonin, J.Royer, D.S.Grierson, H.P.Husson, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1569; Review: J.D.Daly, H.M.Garaffo, T.F.Spande, *The Alkaloids* (Ed. G.A.Cordell), **1993**, 185-288, Academic Press, San Diego.
- <sup>45</sup> D.L.Comins, A.Deghani, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5697; D.L.Comins, R.S.Al-wasar, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4098.
- <sup>46</sup> D.L.Comins, A.Deghani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1839.
- <sup>47</sup> H.Gillmann, R.G.Jones, L.A.Woods, *J. Org. Chem.*, **1952**, *17*, 1630.
- <sup>48</sup> G.H.Posner, *Org. React.*, **1975**, *22*, 253.
- <sup>49</sup> B.H.Lipshutz, *Organometallics in Synthesis - A Manual*, (ed. M.Schlosser) **1994**, J.Wiley&Sons.
- <sup>50</sup> E.Nakamura, S.Mori, *Angew. Chem.*, **2000**, *112*, 3902.
- <sup>51</sup> C.R.Johnsen, G.A.Dutra, *J. Am. Soc.*, **1973**, *95*, 7777.
- <sup>52</sup> J.F.Normant, *J.Organomet. Chem. Lib.*, **1976**, *1*, 219.
- <sup>53</sup> H.O.Hause, *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 59.
- <sup>54</sup> S.Mori, E.Nakamura, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 1534.
- <sup>55</sup> M.Weymann, *Diplomarbeit*, Mainz **1992**.
- <sup>56</sup> Y.Yamamoto, *Angew. Chem.*, **1986**, *98*, 945; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 947.
- <sup>57</sup> M.J.Eis, J.E.Wrobel, B.Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3693.
- <sup>58</sup> A.Alexakis, R.Sedrani, P.Mangeney, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 345; A.Alexakis, J.Berlan, Y.Besace, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1047; C.R. Johnson, T.J. Marren, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 27.

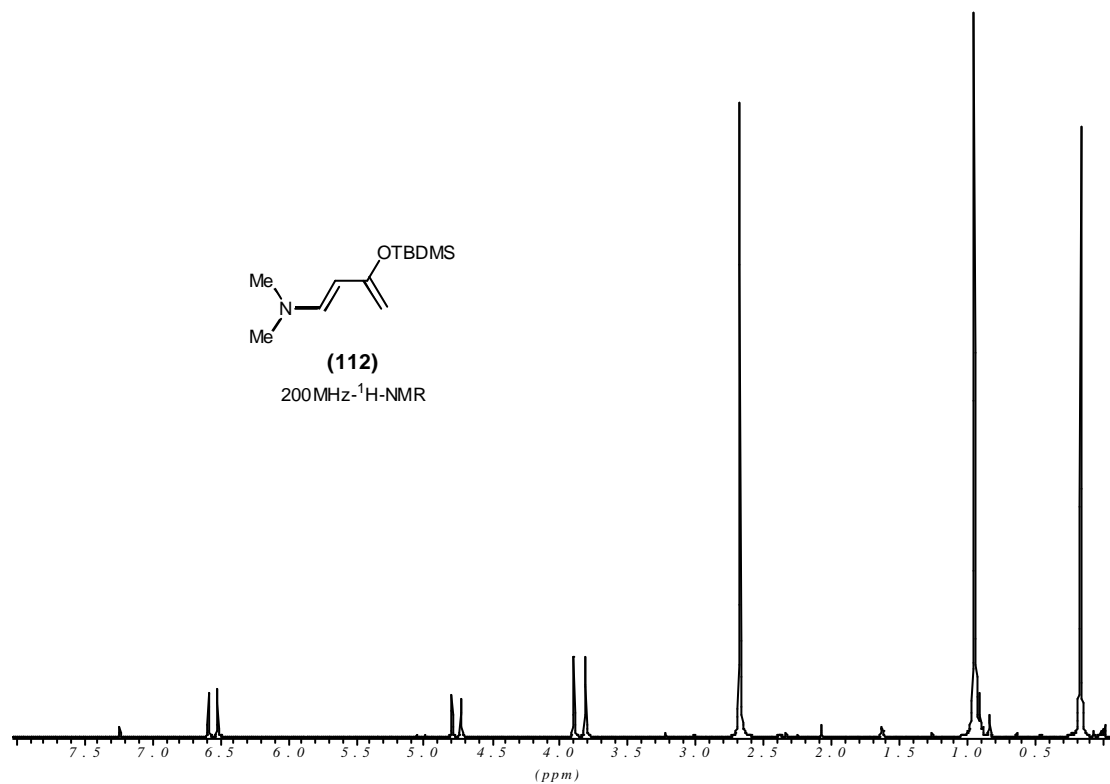
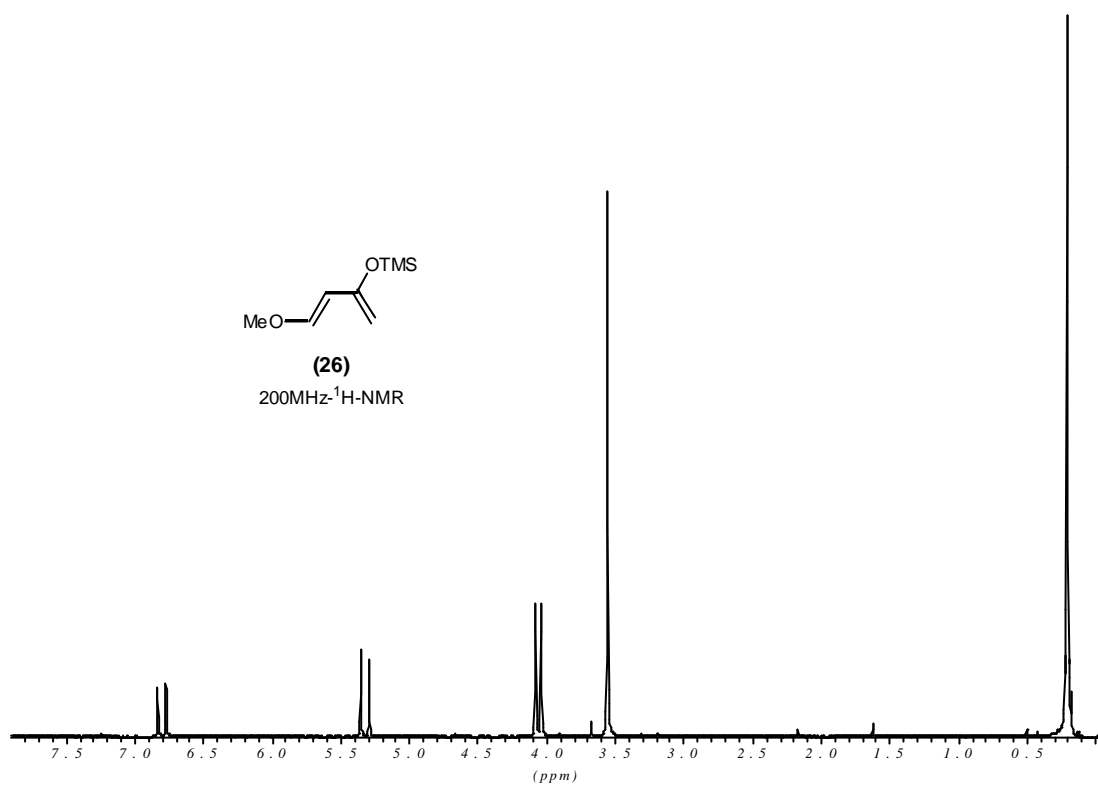
- 59 Y. Horiguchi, M. Komatsu, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7087; E. Nakamura, S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4025 und 4029.
- 60 R.U.Lemieux, A.A.Pavia, J.C.Martin, K.A.Watanabe, *Can. J. Chem.*, **1969**, 47, 4427; R.U.Lemieux, J.P.Praly, *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 213; M.J.Collins, R.J.Ferrier, *Monosaccharides*, John Wiley & Sons, New York, **1995**.
- 61 K.Rück, *Synthetic Studies towards the Synthesis of the b-Lactone antibiotic 1233A*, NATO-grant. No.5160095023, 19993, nicht veröffentlicht.
- 62 D.L.Comins, A.Deighani, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6299.
- 63 M.Weymann, M.Schultz-Kukula, S.Knauer, H.Kunz, *Monatshefte Chemie*, in Druck.
- 64 G.W.Kabalka, D.T.C.Yang, J.H.Chandler, J.D.Baker Jr., *Synthesis*, **1977**, 124.
- 65 H.Kunz, W.Pfengle, W.Sager, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4109; H.Kunz, W.Pfengle, K.Rück, *Synthesis*, **1991**, 1039; für ein weiteres Pseudoenantiomerenpaar siehe: H.Kunz, W.Stähle, *Synlett*, **1991**, 260.
- 66 W.P.Griffith, S.V.Ley, G.P.Whitcomb, A.D.White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1625; S.V.Ley, W.P.Griffith, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3204; S.V.Ley, *Aldrichimica Acta*, **1990**, 23, 13.
- 67 G.Zweifel, H.C.Brown, *Org. Reaktionen*, **1963**, 13, 1; H.C.Brown, *Angew. Chem.*, **1980**, 92, 675.
- 68 D.J.Pasto, B.Lepeska, T.C.Cheng, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6083; P.R.Jones, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1886; S.Nagase, K.N.Ray, K.Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 4536.
- 69 H.C.Brown, E.F.Knights, C.G.Scuten, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7765.
- 70 H.C.Brown, P.K.Jadhav, A.K.Mandal, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 3547; siehe auch: H.C.Brown, B.Singaram, *Acc. Chem. Res.*, **1988**, 21, 287; D.S.Matteson, *Acc. Chem. Res.*, **1988**, 21, 264.
- 71 E.J.Corey, J.W.Suggs, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647; G.Piancatelli, A.Scettri, M.D`Auria, *Synthesis*, **1982**, 245.
- 72 A.J.Mancuso, D.Swern, *Synthesis*, **1981**, 165.
- 73 A.C.Dengel, W.Griffith, and R.A.Hudson, *Transition Metal Chem.*, **1985**, 10, 98.
- 74 Übersichtsartikel zur Synthese von Spiroverbindungen: A.P.Krpcho, *Synthesis*, **1974**, 383; A.P.Krpcho, *Synthesis*, **1976**, 425; A.P.Krpcho, *Synthesis*, **1978**, 77.
- 75 B.Rosenberg, L.V.Camp, T.Krigas, *Nature*, **1965**, 205, 698; B.Rosenberg, L.V.Camp, J.E.Trosko, V.H.Mansour, *Nature*, **1969**, 222, 385.
- 76 W.Forth, D.Henschle, W.Rummel, K.Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, **1996**, 7. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford.
- 77 W.Kaim, B.Schwederski, *Bioanorganische Chemie*, **1995**, 2. Auflage, Teubner Verlag.
- 78 C.Ambühl, *Pharma-Kritik*, **1995**, 17, Nr.6.
- 79 H.J.Bestmann, O.Vostrowsky, *Chemie in unserer Zeit*, **1993**, 23, 123; R.Baker, R.Herbert, P.E.Howse, O.T.Jones, W.Francke, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 52; zur Synthese von Verbindung (97) siehe Lit.: H.Redlich, W.Francke, *Angew. Chem.*, **1984**, 96, 506.
- 80 C.B.Cui, H.Takeya, H.Osada, *J. Antibiot.*, **1996**, 49, 832; C.B.Cui, H.Takeya, H.Osada, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12651; zur Synthese siehe L.E.Overman, M.D.Rosen, *Angew. Chem.*, **2000**, 112, 4768; S.Edmondson, S.J.Danishefsky, *Angew. Chem.*, **1998**, 110, 1190.
- 81 R.H.F.Manske, *Can. J. Res., Sect. B*, **1936**, 14, 354; R.H.F.Manske, *Can. J. Res., Sect. B*, **1938**, 16, 81; R.H.F.Manske, *Can. J. Res., Sect. B*, **1940**, 18, 75.
- 82 W.A.Ayer et. al., *Can. J. Chem.*, **1984**, 62, 298.
- 83 T.Tokuyama J.W.Daly, H.M.Garraffo, T.F.Spande, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 4247; J.Meinwald, J.Smolanoff, A.T.McPhail, R.W.Miller, T.Eisner, K.Hicks, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2367.
- 84 J.W.Daly, I.L.Karle, C.W.Myers, T.Tokuyama, J.A.Waters, B.Wiktop, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1971**, 68, 1870.
- 85 M. F. Roberts, M.Wink, *Alkaloids: Biochemistry, Ecology and Medical Applications*, **1998**, Plenum Press, New York.
- 86 J.W. Daly, *The Alkaloids*, **1998**, 50, 149.

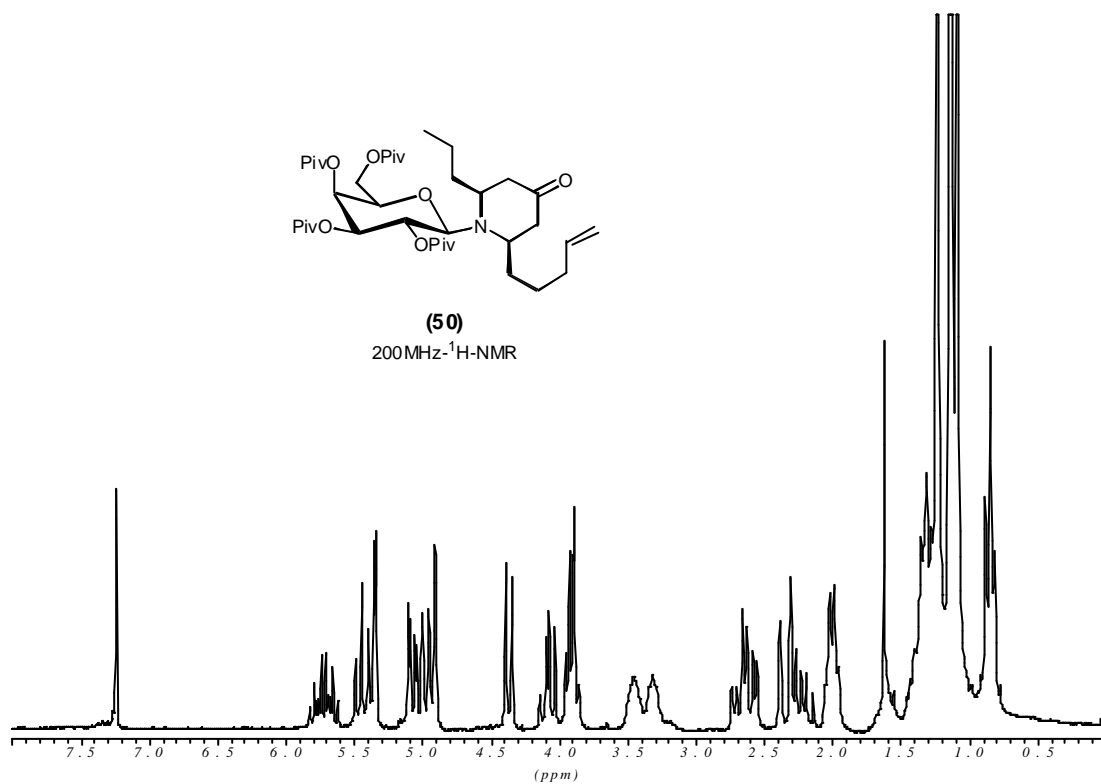
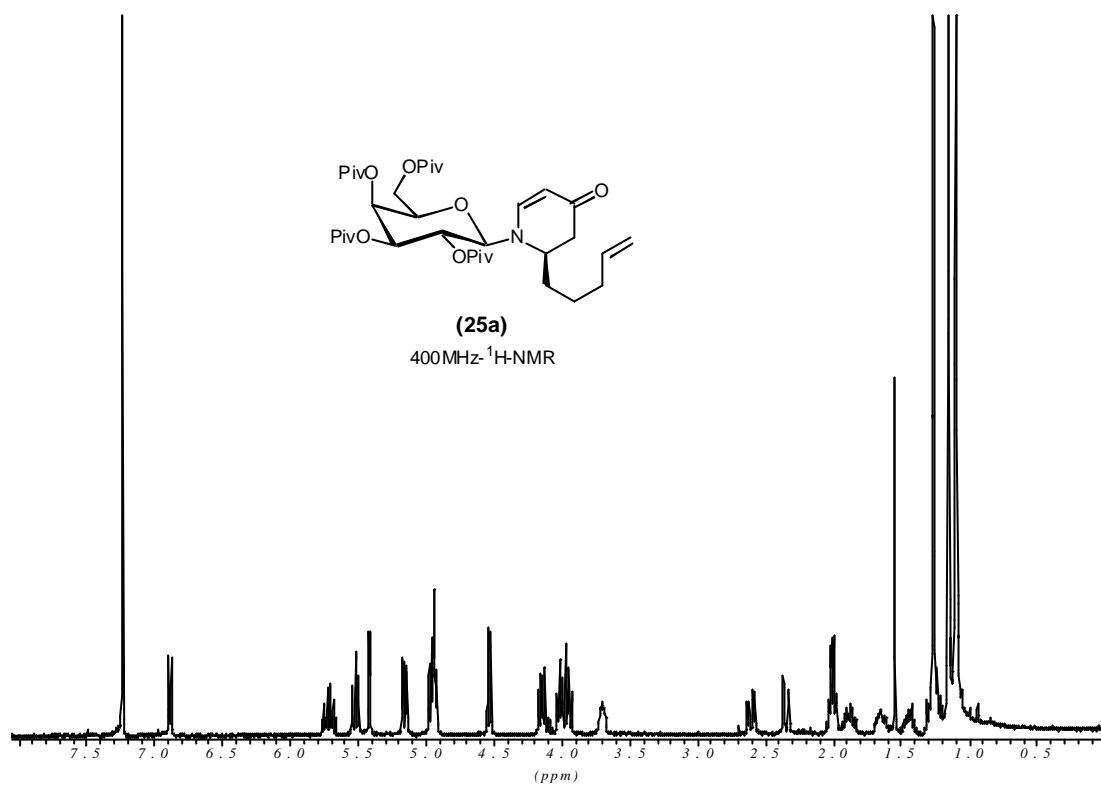
- 87 J.W. Daly, H.M.Garraffo, T.F.Spande, *The Alkaloids*, **1993**, 43, 199; W.Gessner, K.Takahashi, B.Witkop, A.Brossi, E.X.Albuquerque, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 49; K.Takahashi, B.Witkop, A.Brossi, M.A.Maleque, E.X.Albuquerque, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, 65, 252.
- 88 S.C.Carey, M.Aratani, Y.Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5887.
- 89 G. Stork, K. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5875.
- 90 D.L.Comins, X.J.Zheng, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2681.
- 91 R.A.Stockmann, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9163; G.M.Williams, S.D.Roughley, J.E.Davies, A.B.Holmes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 4900.
- 92 P.Huang, K.Isayan, A.Sakissian, T.Oh, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4500.
- 93 S.A.Kozmins, V.H.Rawal, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5252; S.A.Kozmins, J.M.Janey, V.H.Rawal, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 3039.
- 94 K.Rück-Braun, H.Kunz, *Chiral Auxiliaries in Cycloadditions*, **1999**, Wiley-VCH, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto; siehe auch Lit.<sup>11</sup>
- 95 H.Kunz, B.Müller, D.Schanzenbach, *Angew.Chem.*, **1987**, 99, 269.
- 96 R.C.Gupta, A.M.Z.Slawin, R.J.Stoodley, D.J.Wiliams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 668; R.C.Gupta, D.S.Larsen, R.J.Stoodley, A.M.Z.Slawin, D.J.Wiliams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 739.
- 97 A.Lubineau, Y.Queneau, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1001.
- 98 Übersichtsartikel zur asymmetrischen Synthese von substituierten Piperidinen: P.D.Bailey, P.A.Millwood, P.D.Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 633.
- 99 J.Brackman, R.Gupta, D.MacLean, I.Spenser, *Can. J. Chem.*, **1972**, 50, 2591.
- 100 W.H.Tallent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 6361.
- 101 J.N.Tawara, A.Blokhin, T.A.Foderaro, F.R.Stermitz, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4813; M.J.Schneider, J.A.Montali, D.Hazen, C.E.Stanton, *J. Nat. Prod.*, **1991**, 54, 905.
- 102 J.Quick, R.Oterson, *Synthesis*, **1976**, 745.
- 103 H.Takahata, Y.Yotsui, T.Monose, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 13505.
- 104 H.C.Brown, S.Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 7159.
- 105 T.W.Greene, P.Y.Wuts, *Protective Groups in organic synthesis*, 3<sup>rd</sup> ed., **1999**, Wiley & Sons, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Toronto, Singapore.
- 106 Z.Zhang, Y.Magnusson, *J. Org. Chem.*, **1996**, 2383.
- 107 O.Mitsunobu, M.Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1971**, 44, 3427; O.Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1.
- 108 D.L.Hughes, *Organic Reactions*, **1992**, 42, 335.
- 109 D.L.Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.*, **1996**, 28, 127.
- 110 Y.Fukutani, K.Maruoka, H.Yamamoto, *Tetrahedron Letters*, **1984**, 25; 5911-5912
- 111 W.C.Still, M.Kahan, A.Mitra, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923.
- 112 D.D.Perrin, W.L.F.Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Auflage, Pergamon Press, Oxford **1988**.
- 113 D.Schanzenbach, Dissertation Universität Mainz, **1992**.
- 114 Aldrich, *Feinchemikalien*, Deutschland **1996-1997**, 1058
- 115 L.F.Tietze, Th.Eiche, *Reaktionen und Synthesen in org. chem. Praktikum und Forschungslaboratorien*, **1991**, 2. Auflage, G.Thieme, Stuttgart.
- 116 H.C.Brown, R.L.Sharp, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 5851.

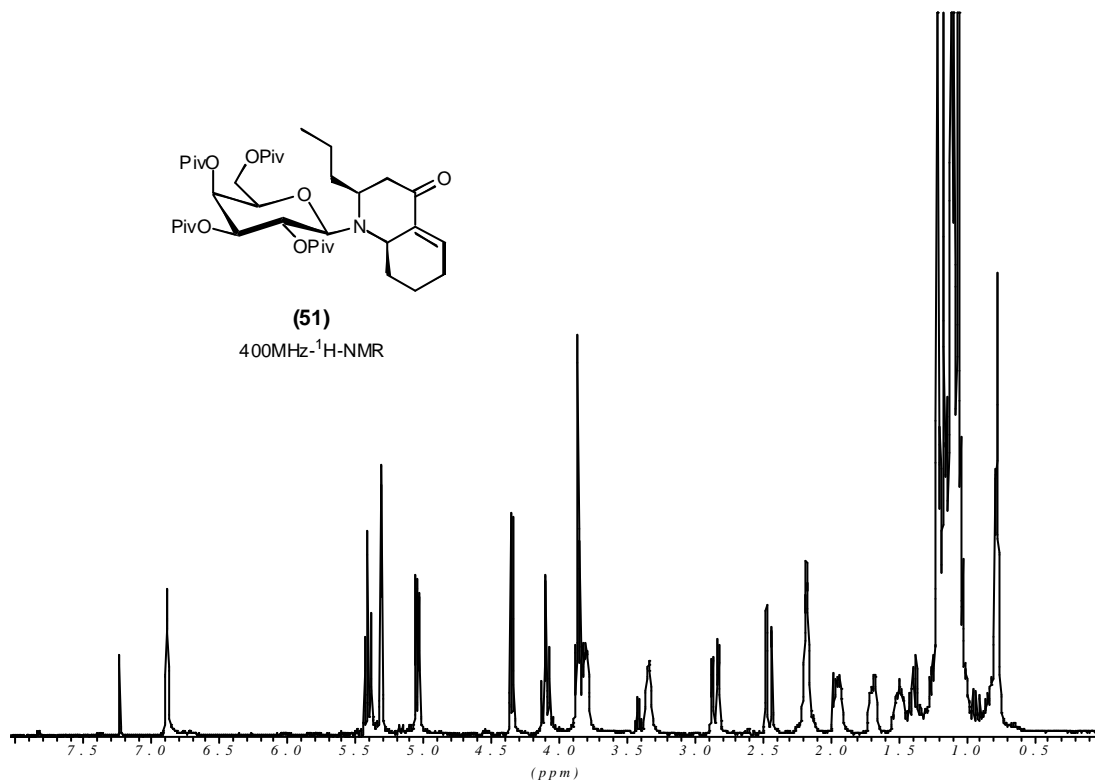
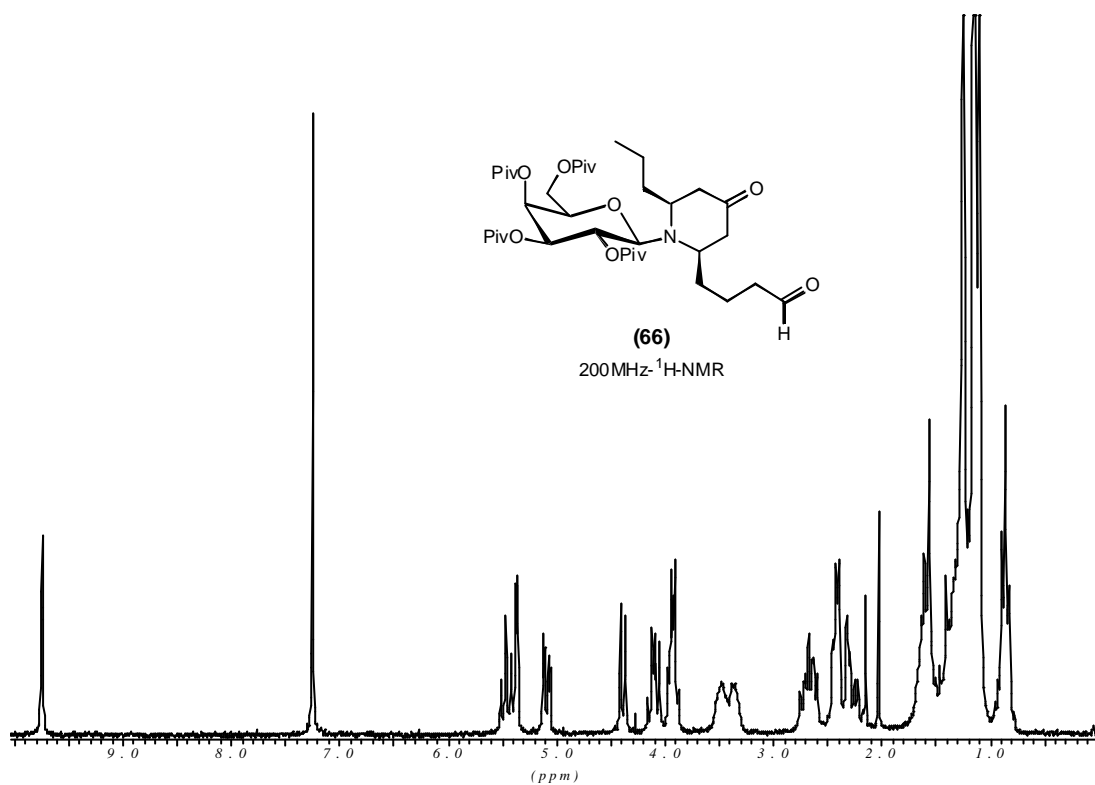


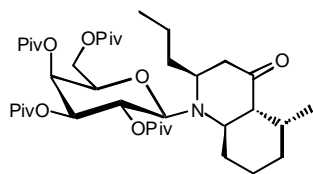
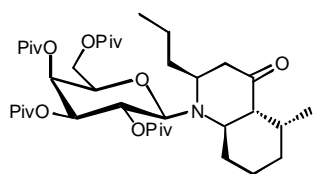
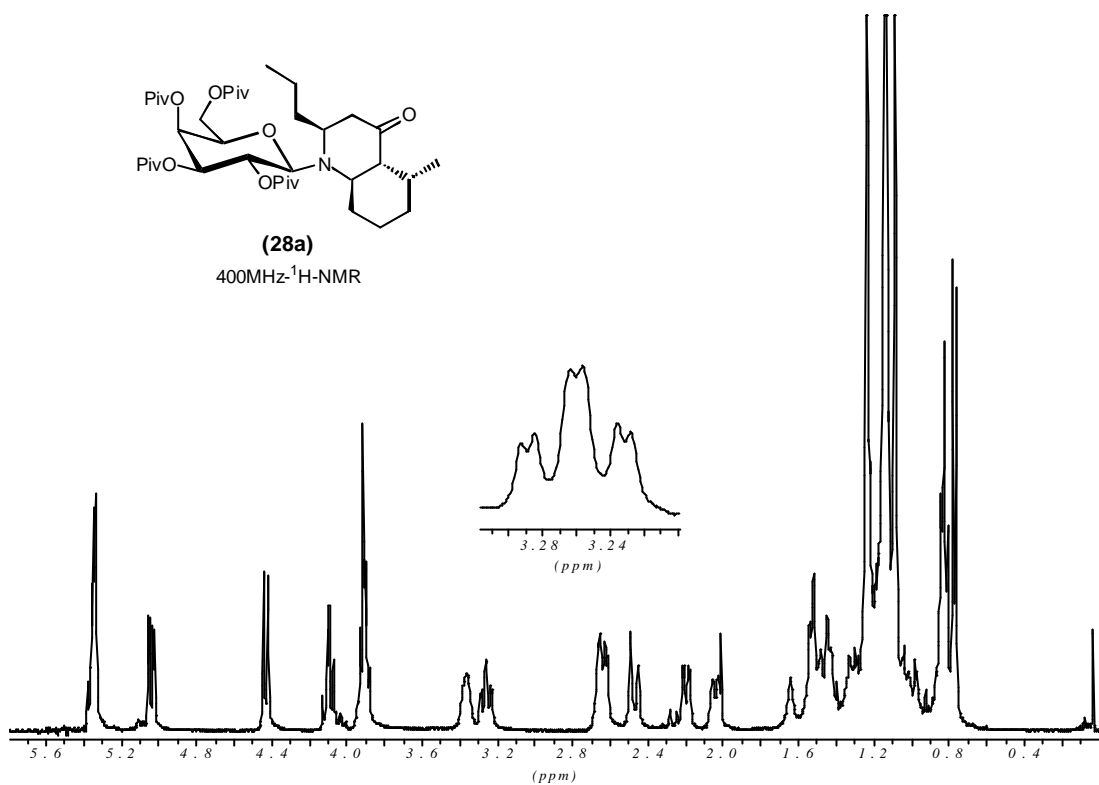
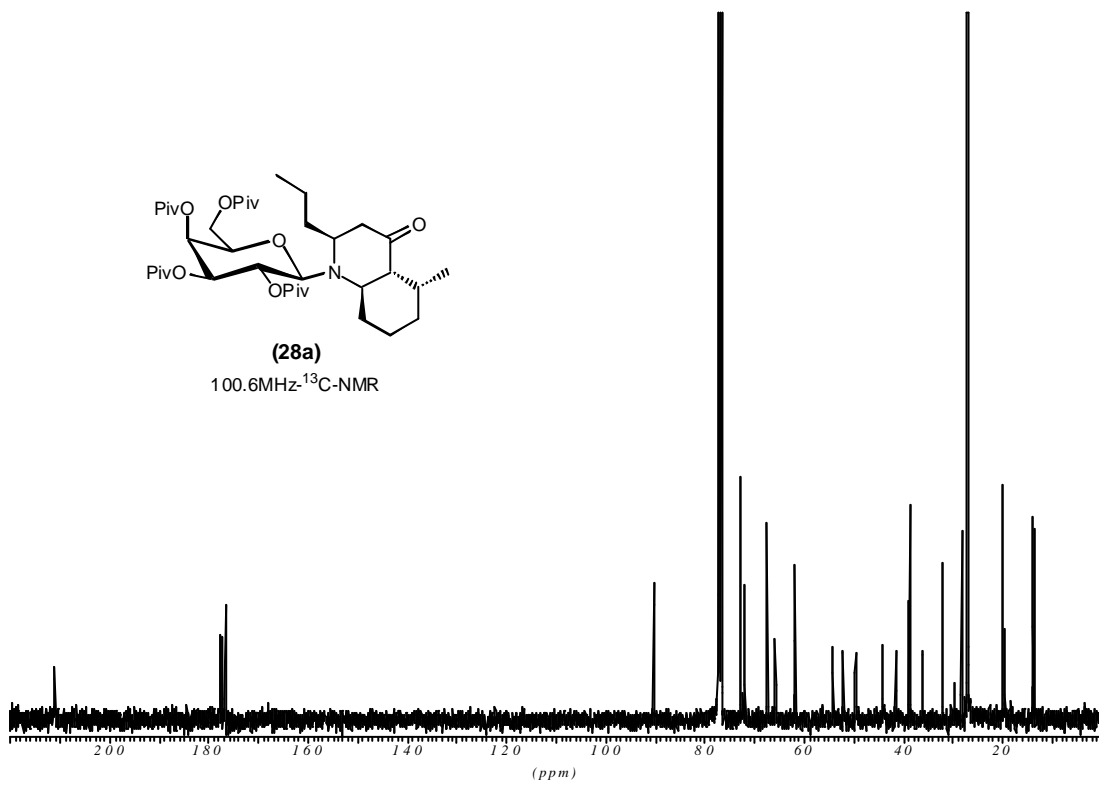
## 10 Spektrenanhang und Kristallstrukturdaten

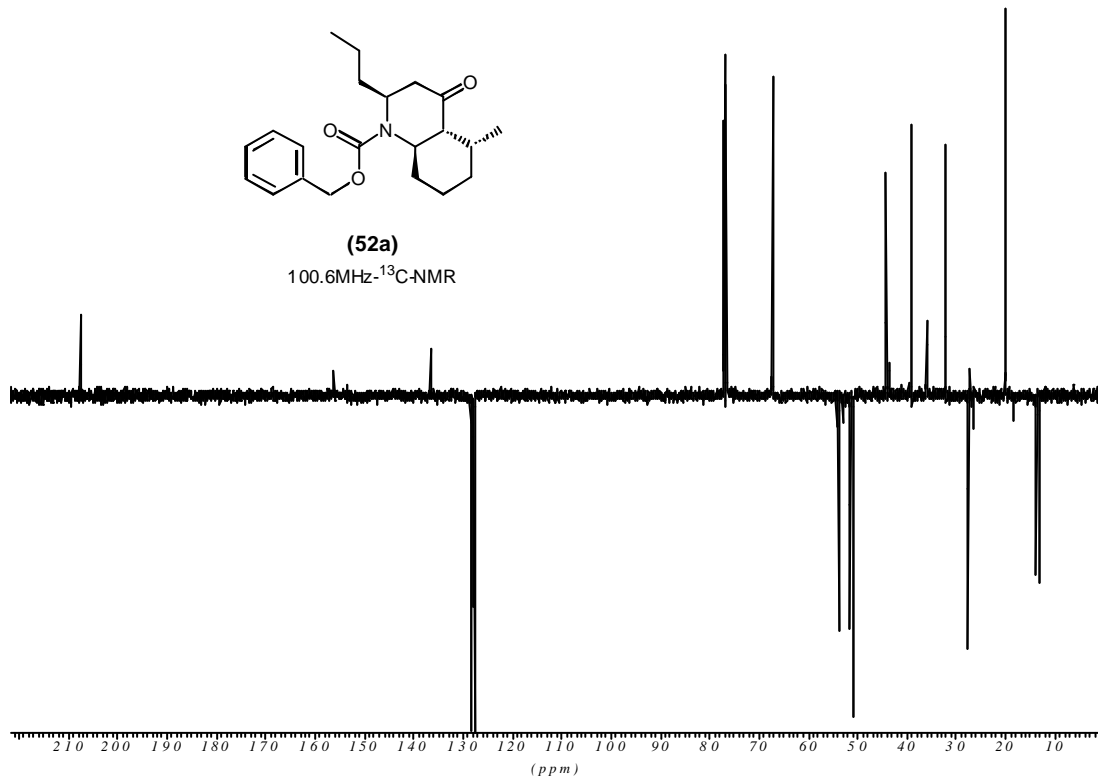
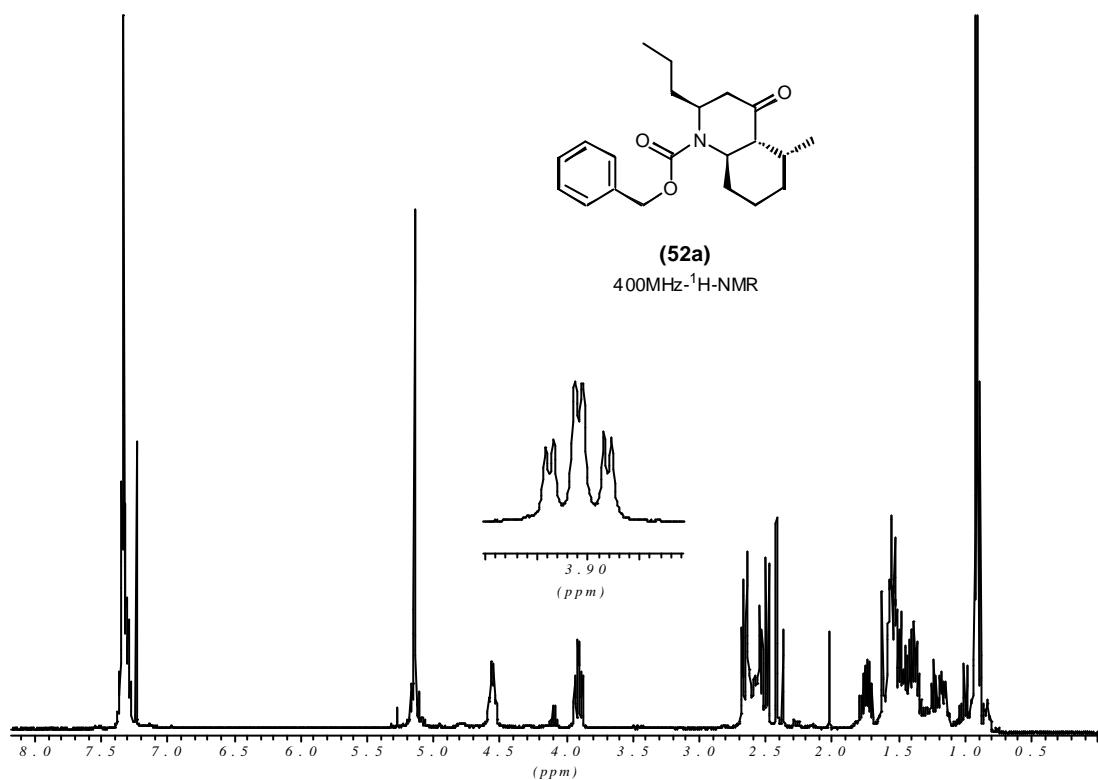
10.1  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren

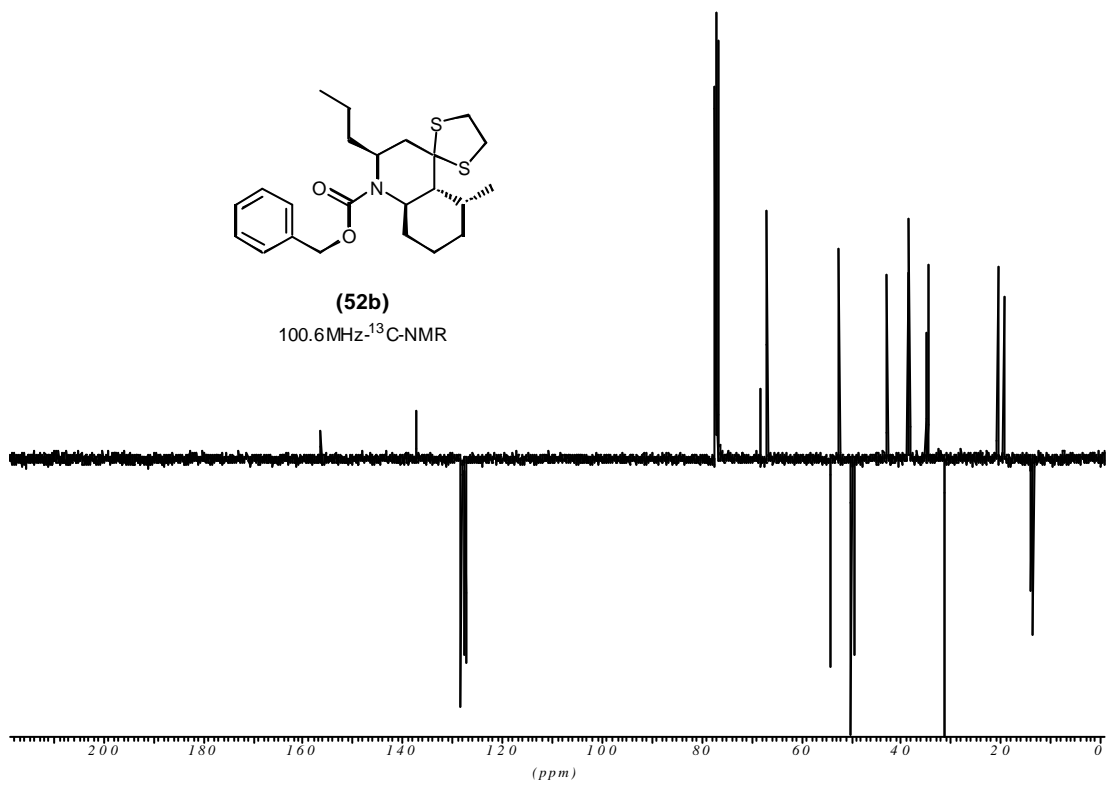
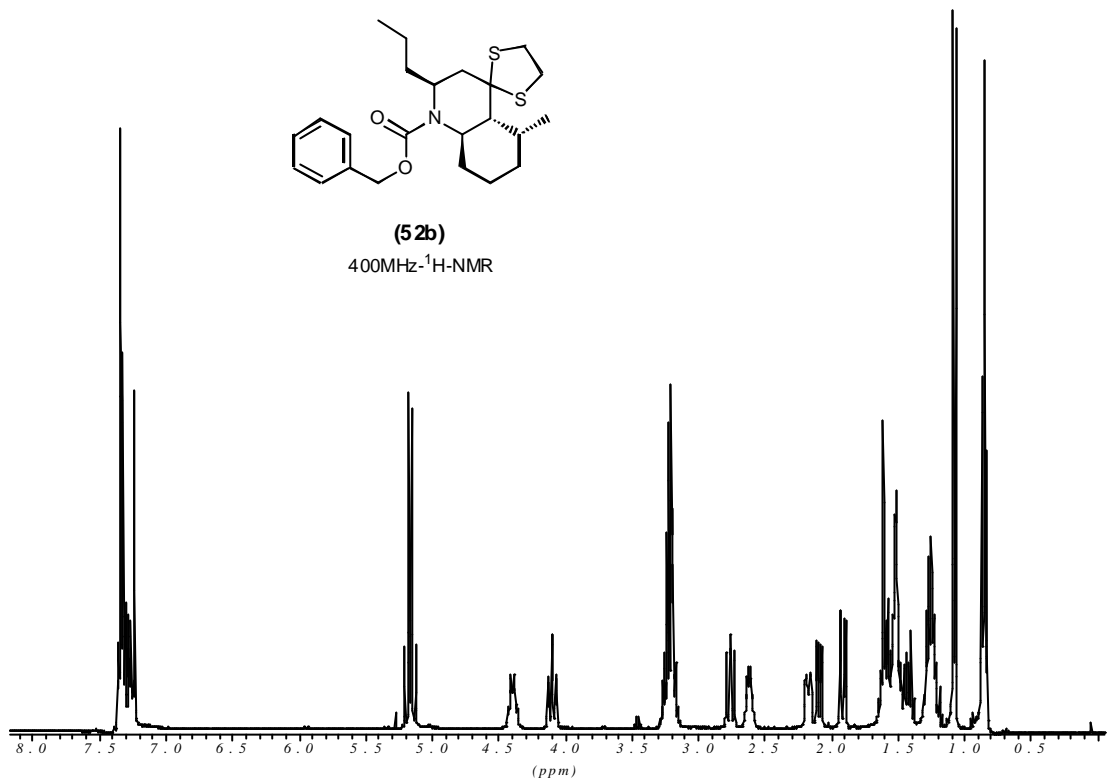


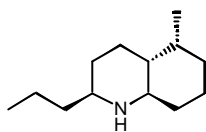




**(28a)**400MHz-<sup>1</sup>H-NMR**(28a)**100.6MHz-<sup>13</sup>C-NMR

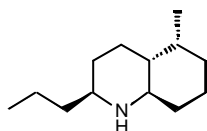
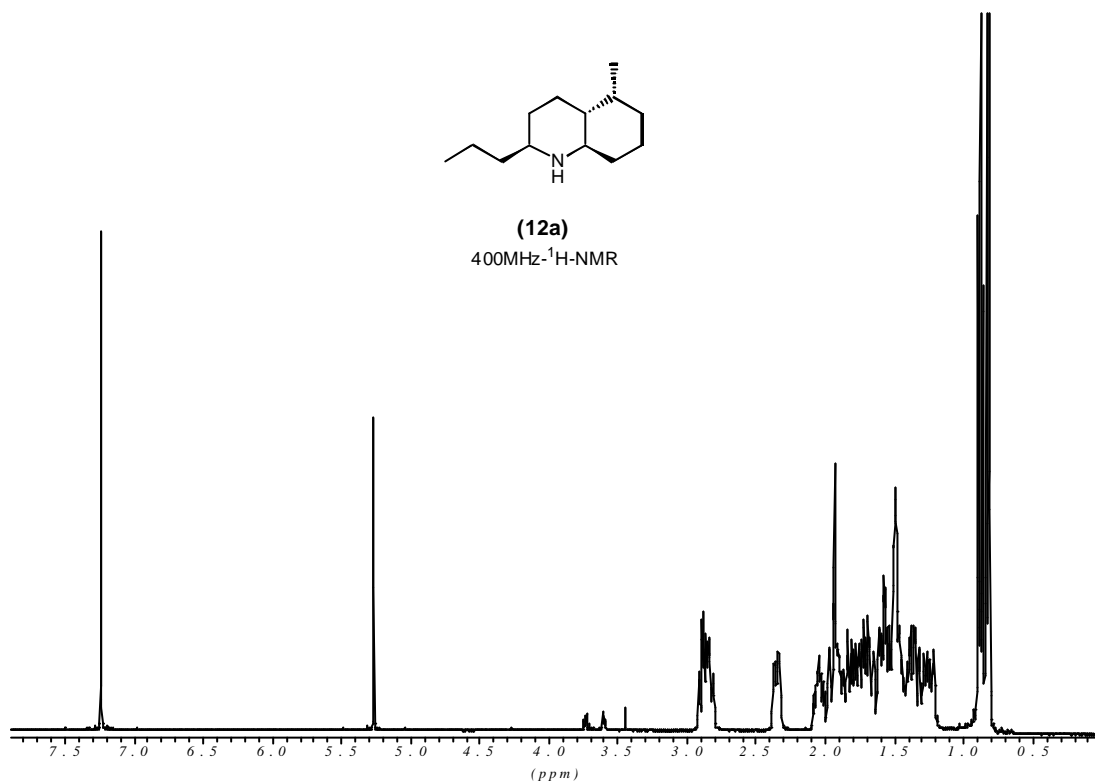






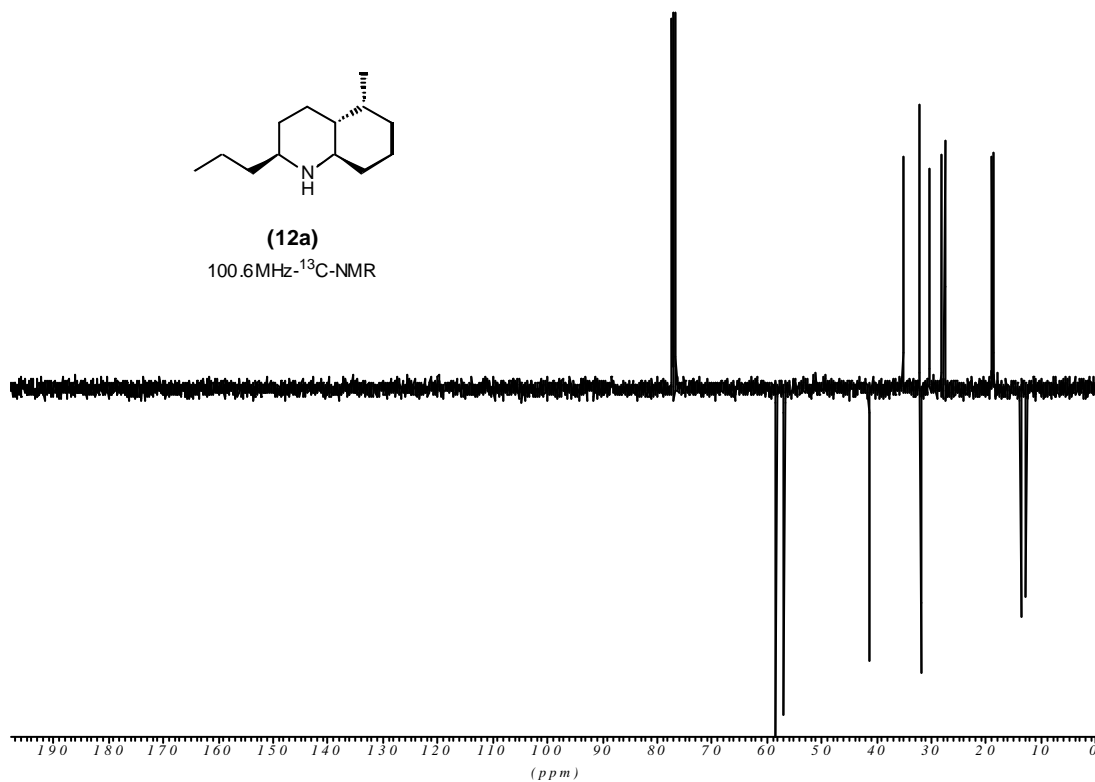
(12a)

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR

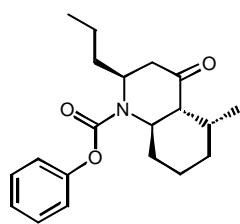
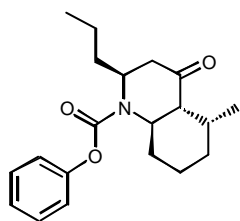
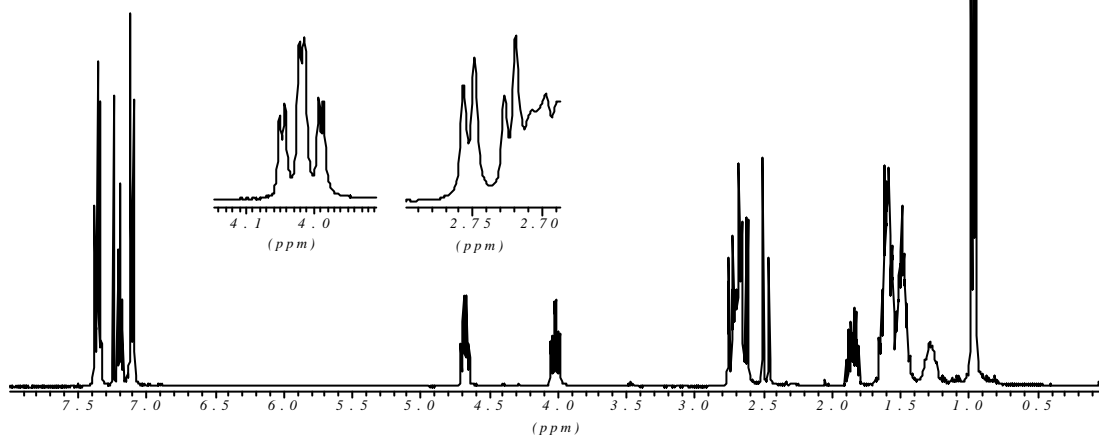
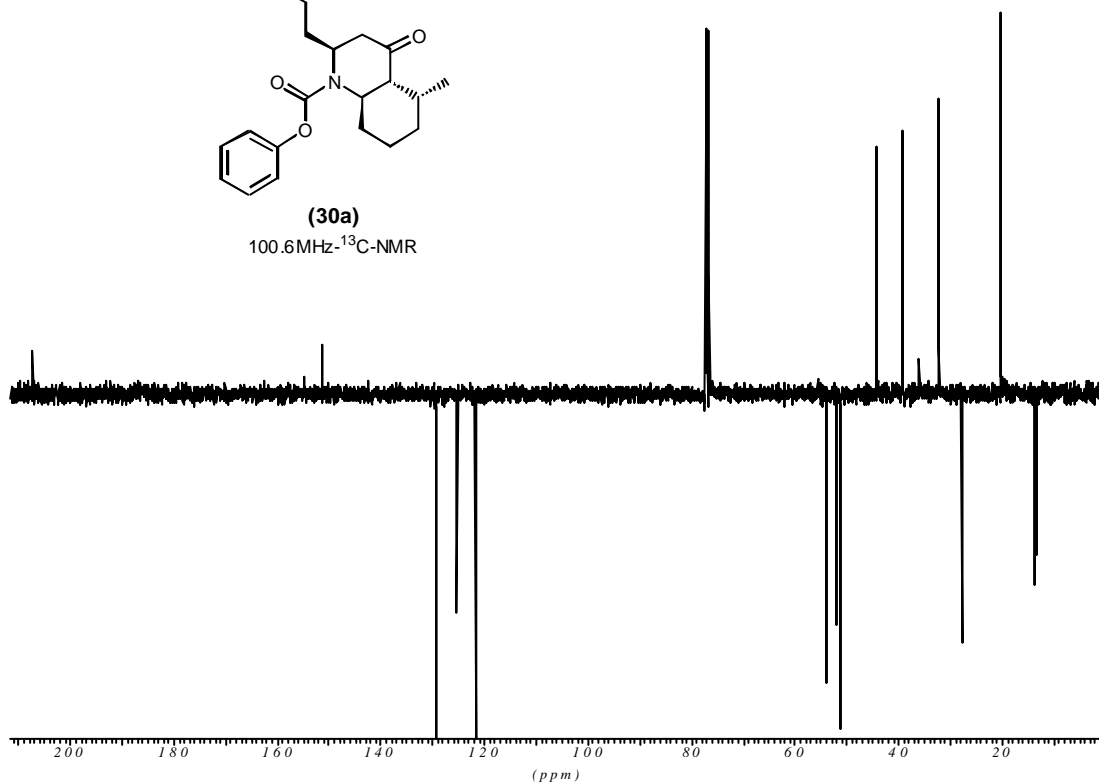


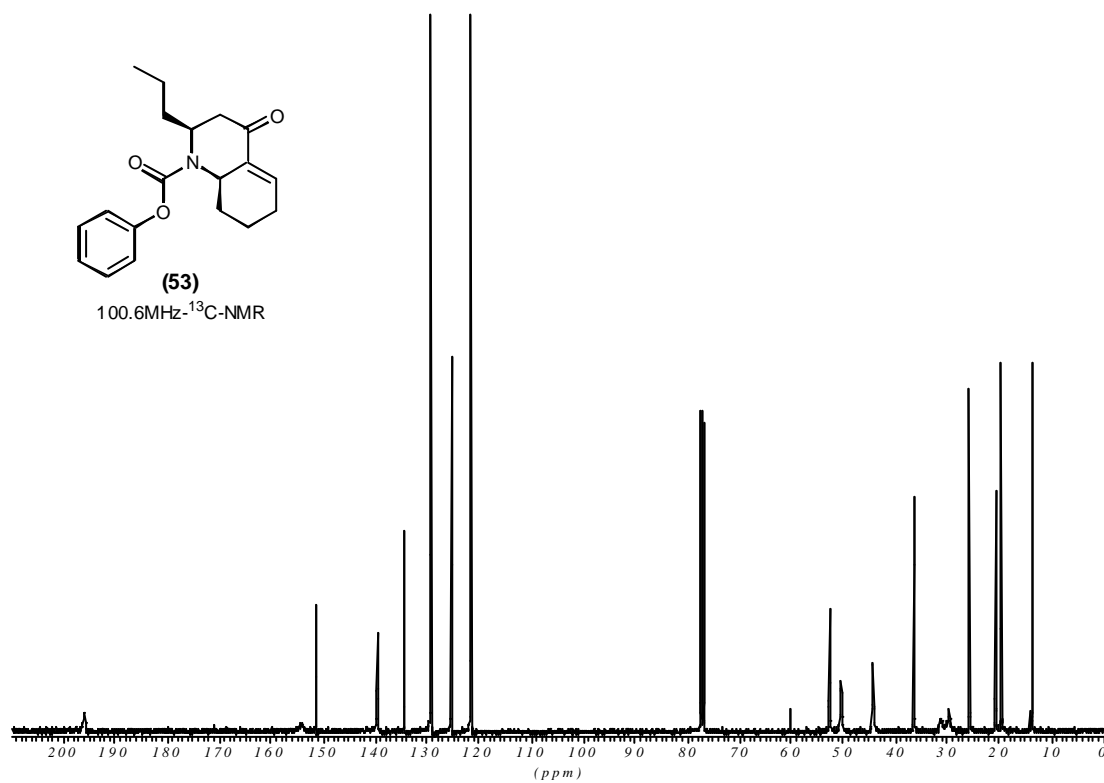
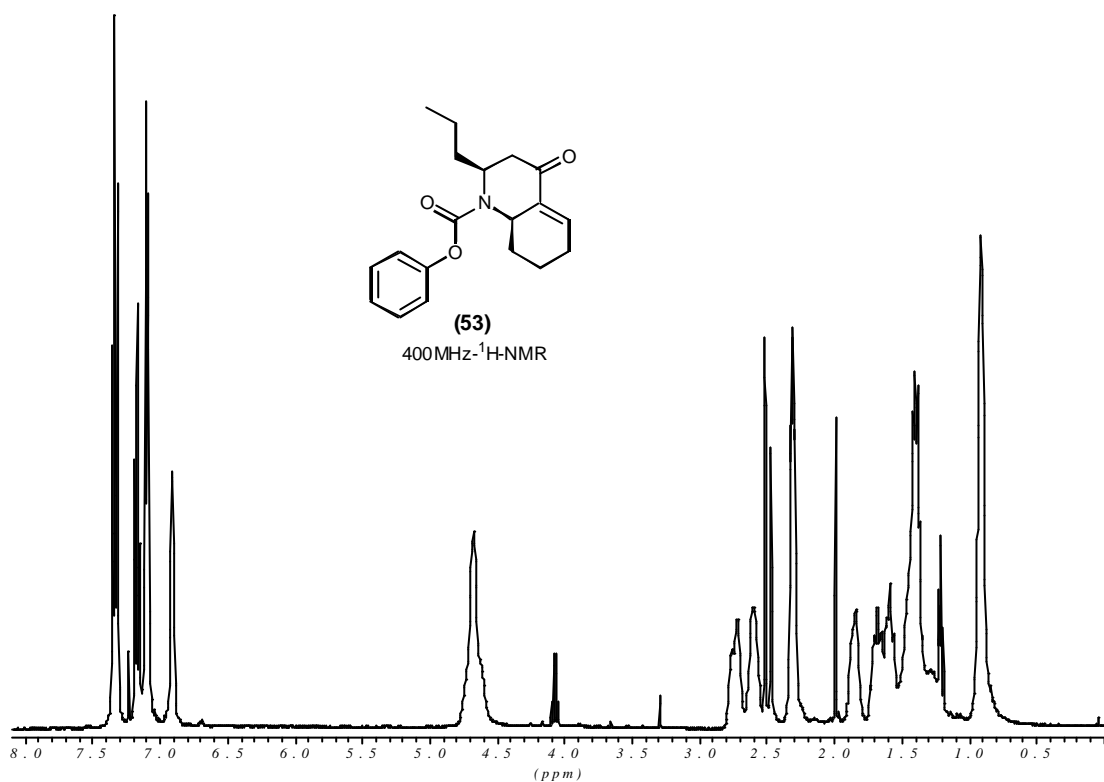
(12a)

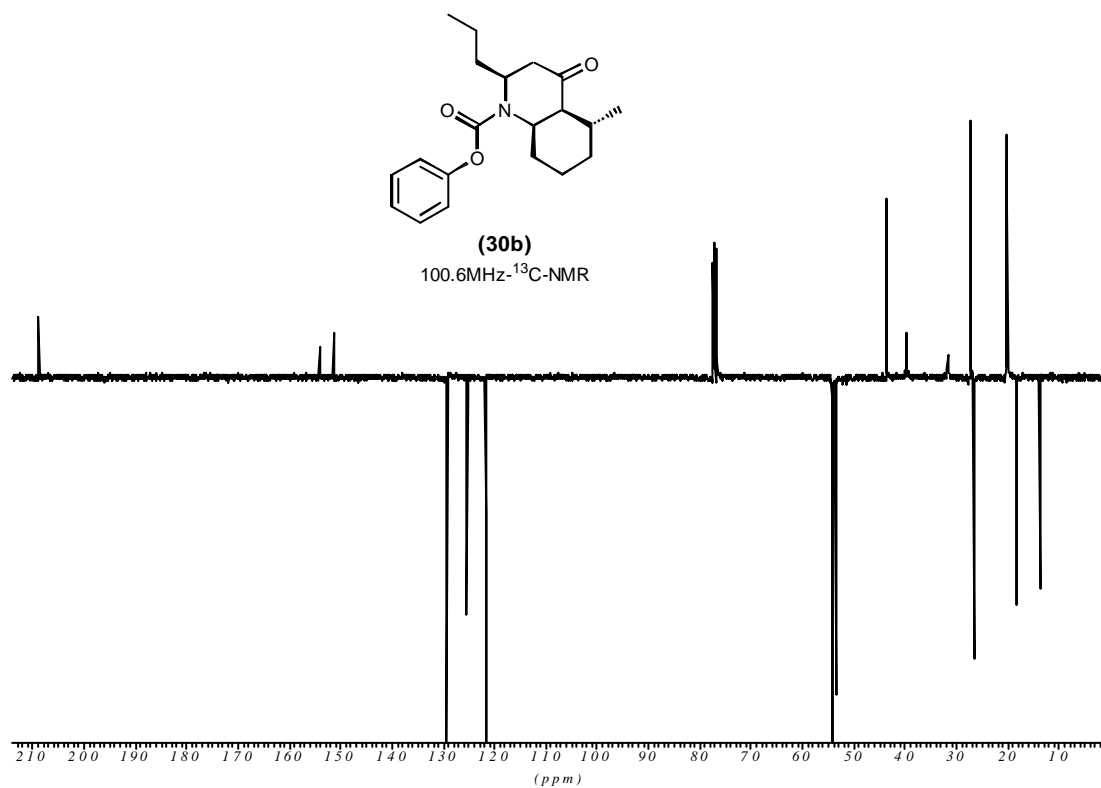
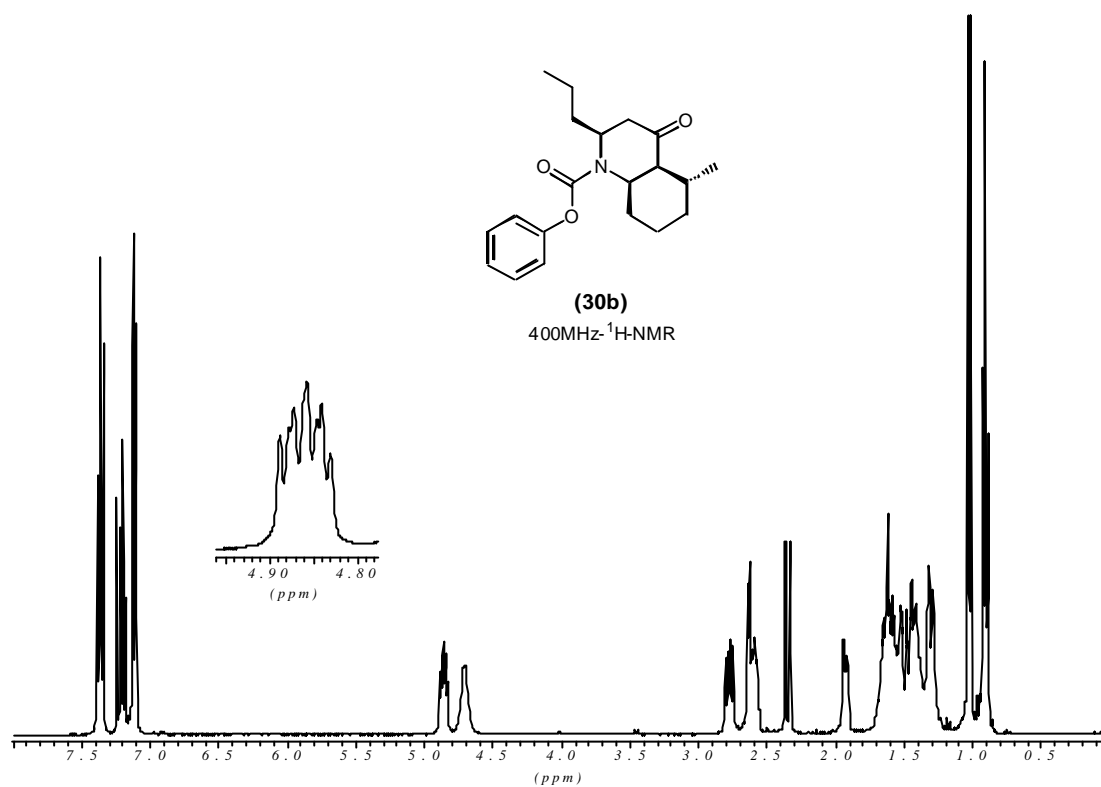
100.6MHz-<sup>13</sup>C-NMR

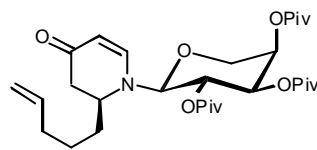




**(30a)**400MHz-<sup>1</sup>H-NMR**(30a)**100.6MHz-<sup>13</sup>C-NMR

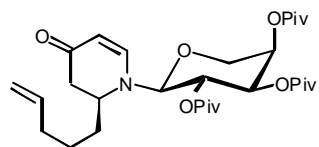
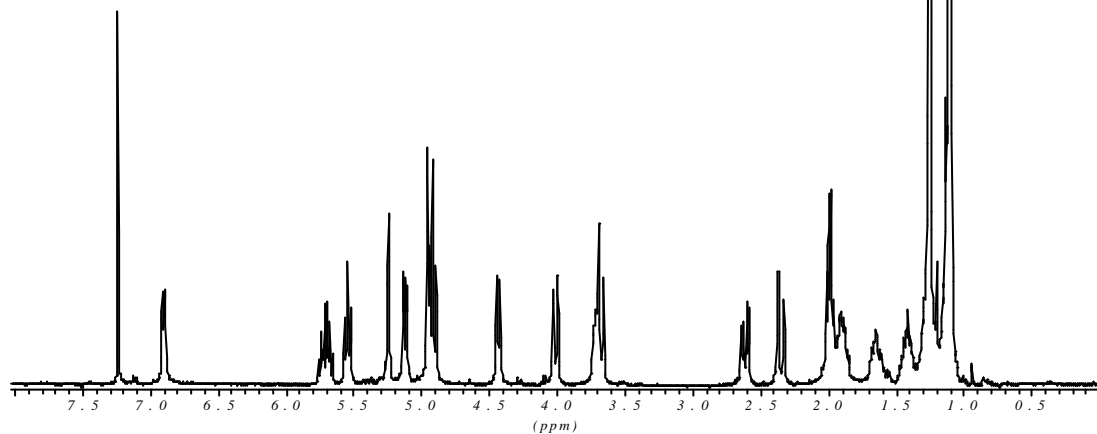






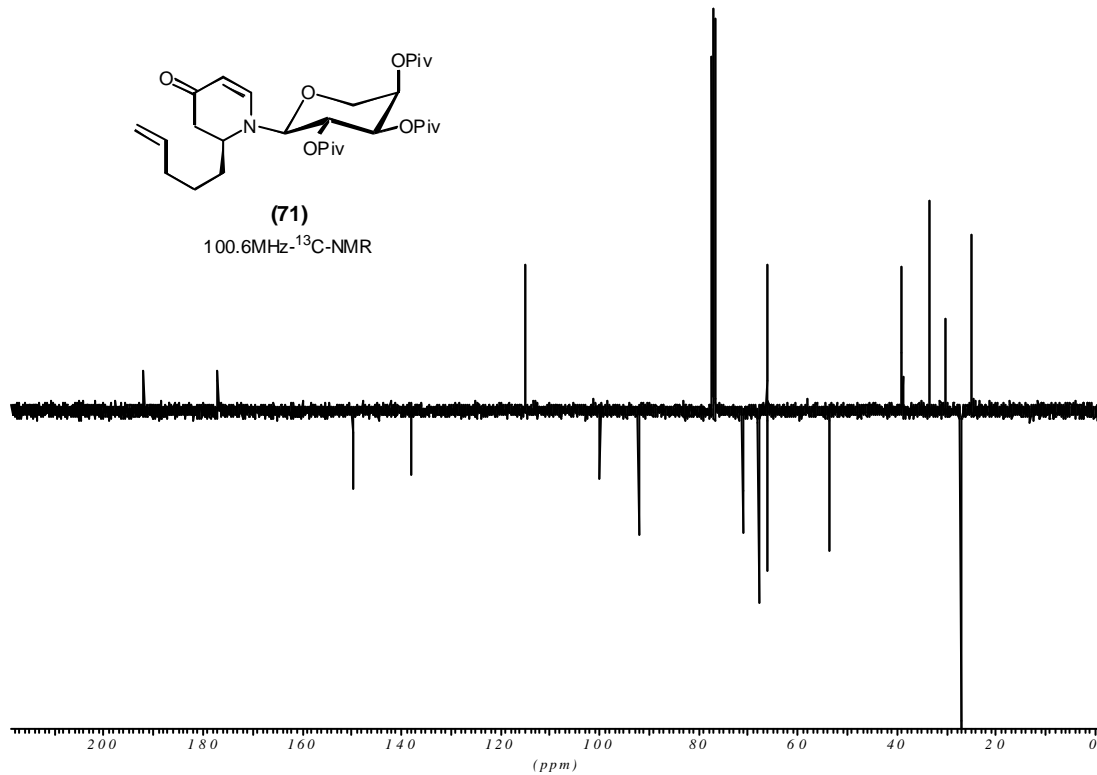
(71)

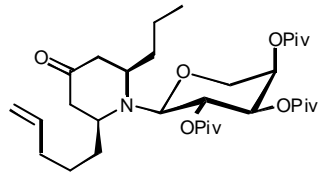
400MHz-<sup>1</sup>H-NMR



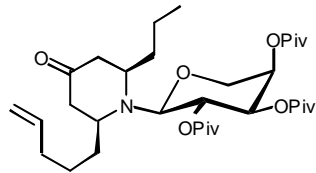
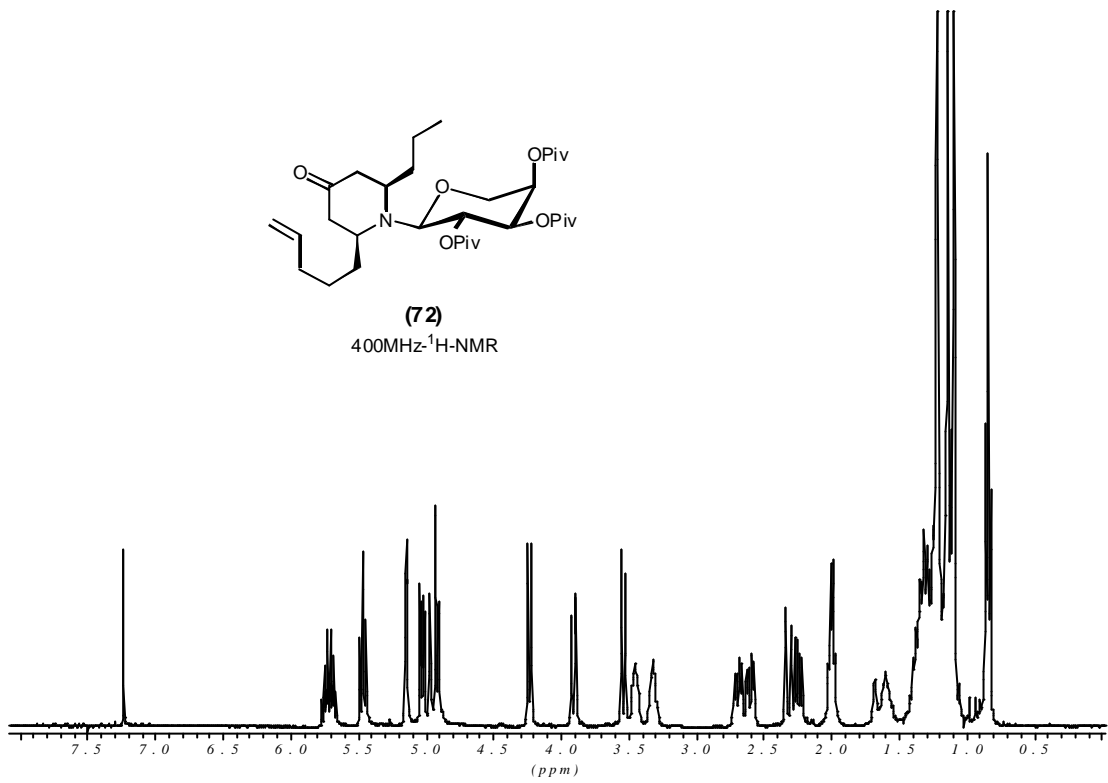
(71)

100.6MHz-<sup>13</sup>C-NMR

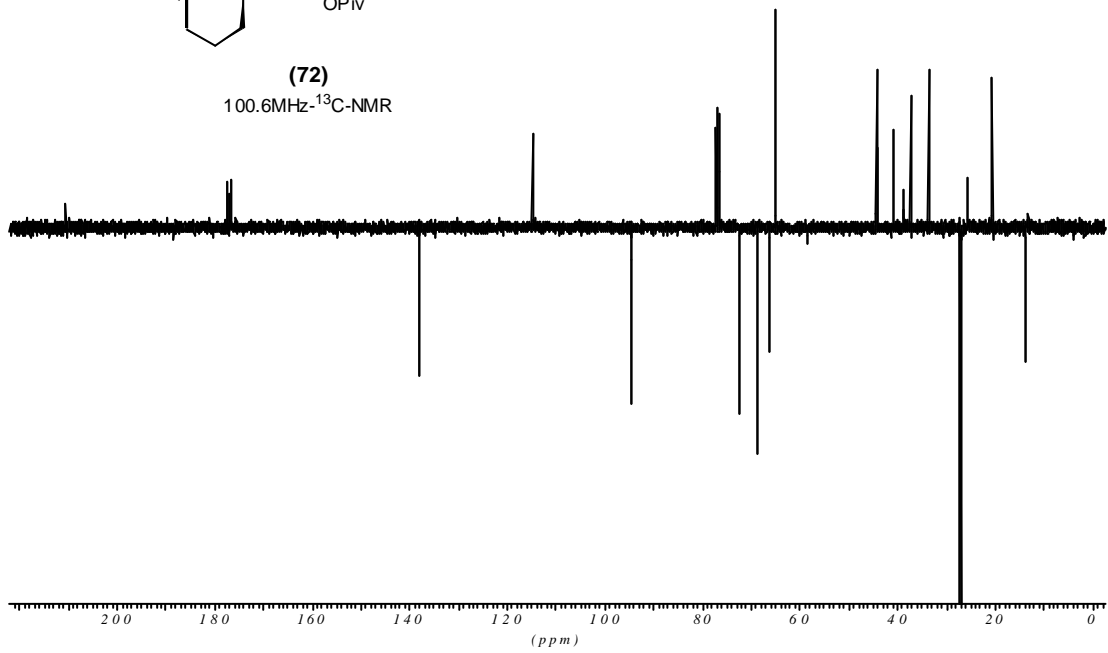


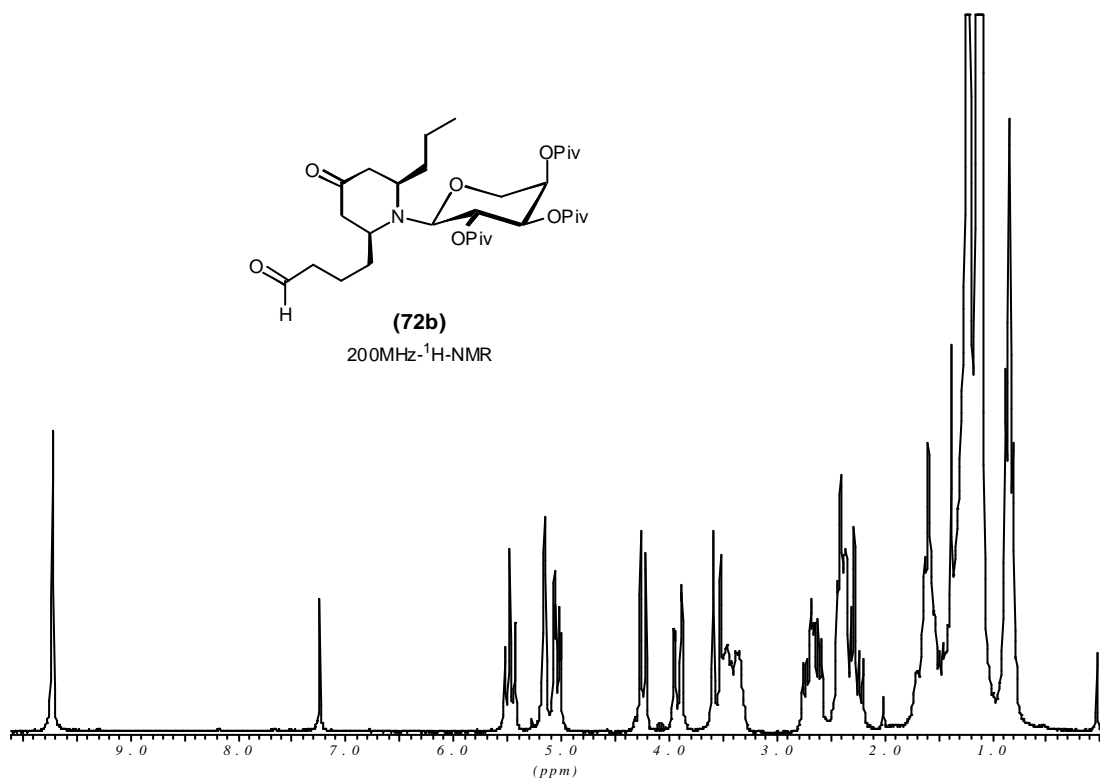
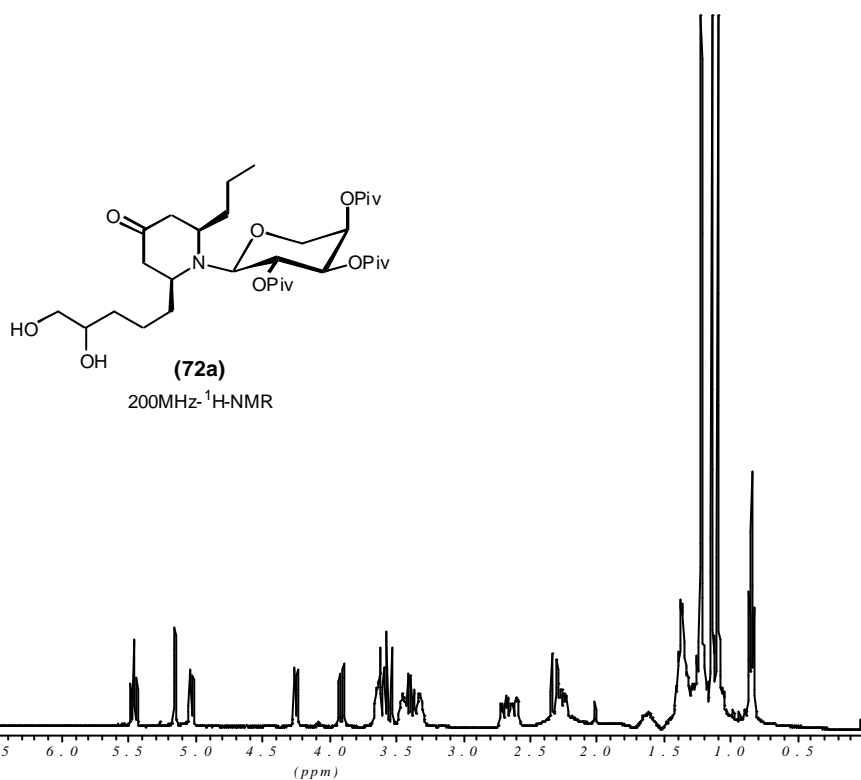


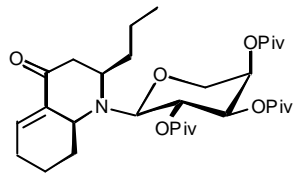
(72)

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR

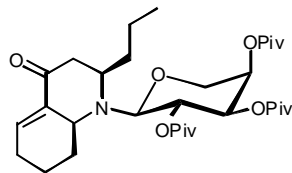
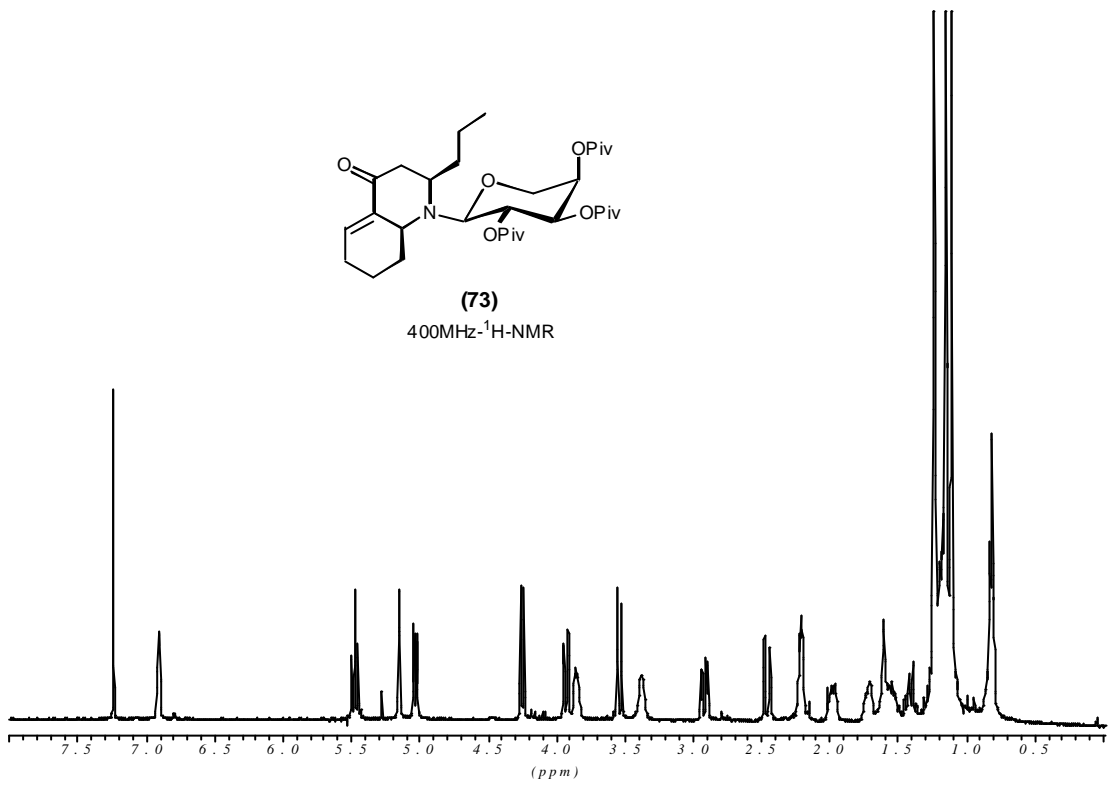
(72)

100.6MHz-<sup>13</sup>C-NMR

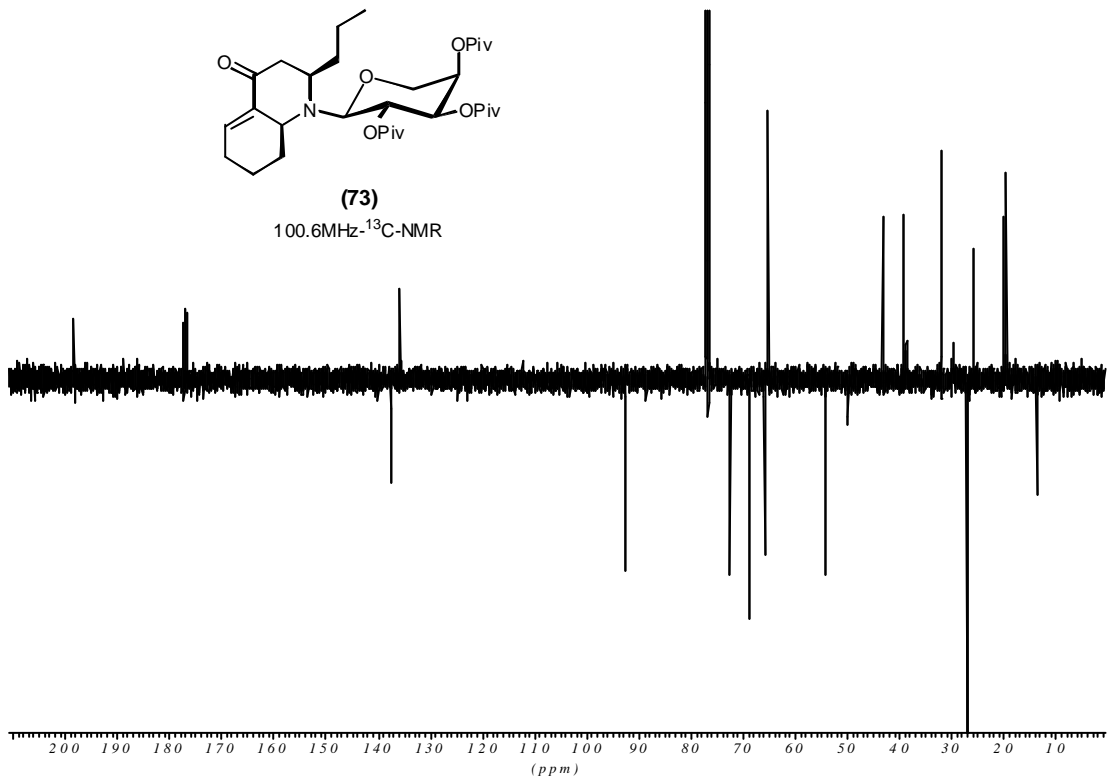


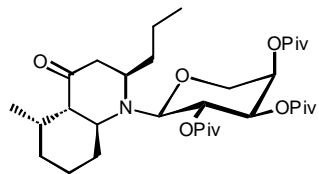


(73)

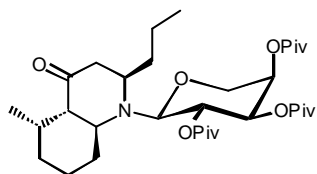
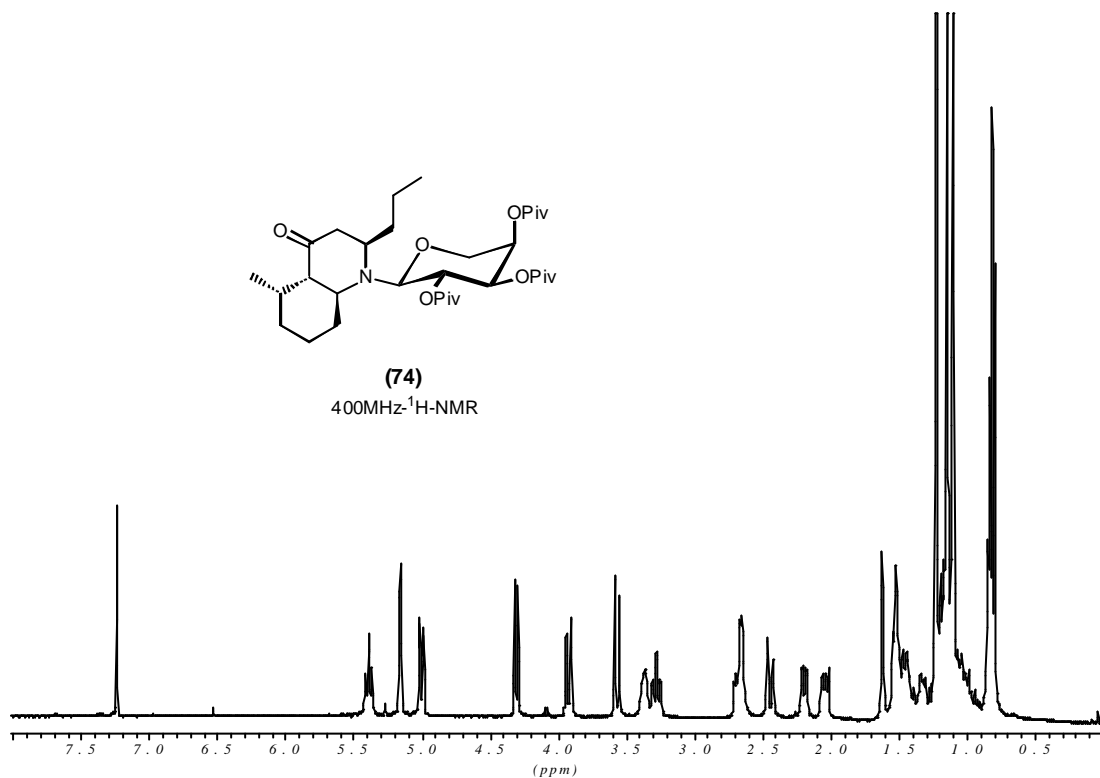
400MHz-<sup>1</sup>H-NMR

(73)

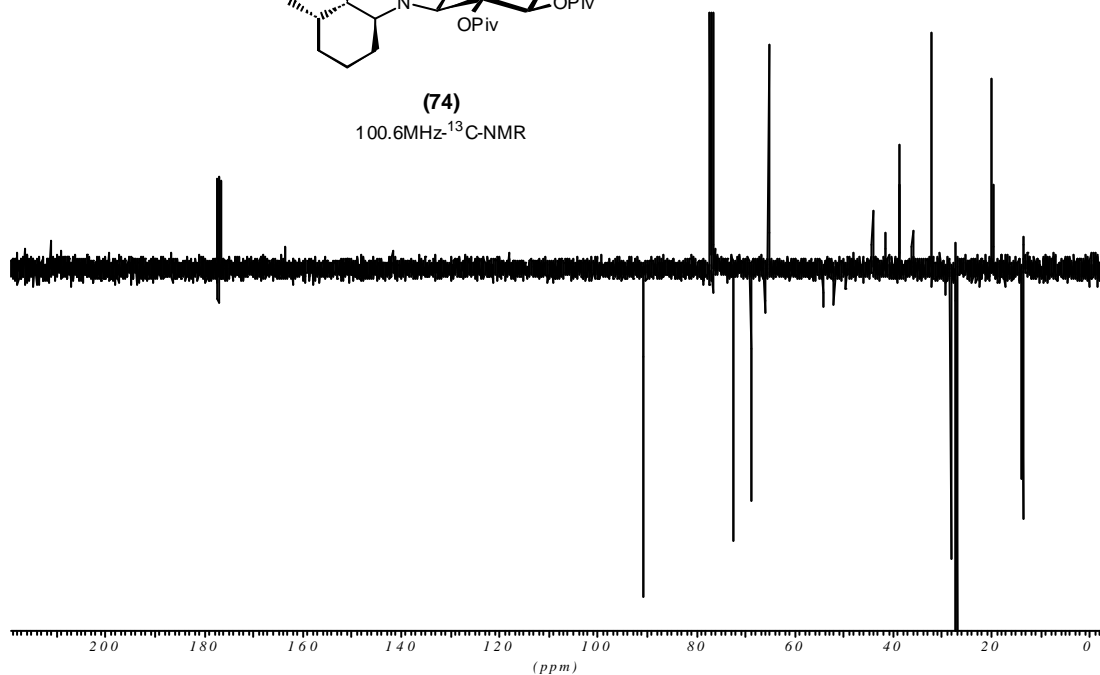
100.6MHz-<sup>13</sup>C-NMR



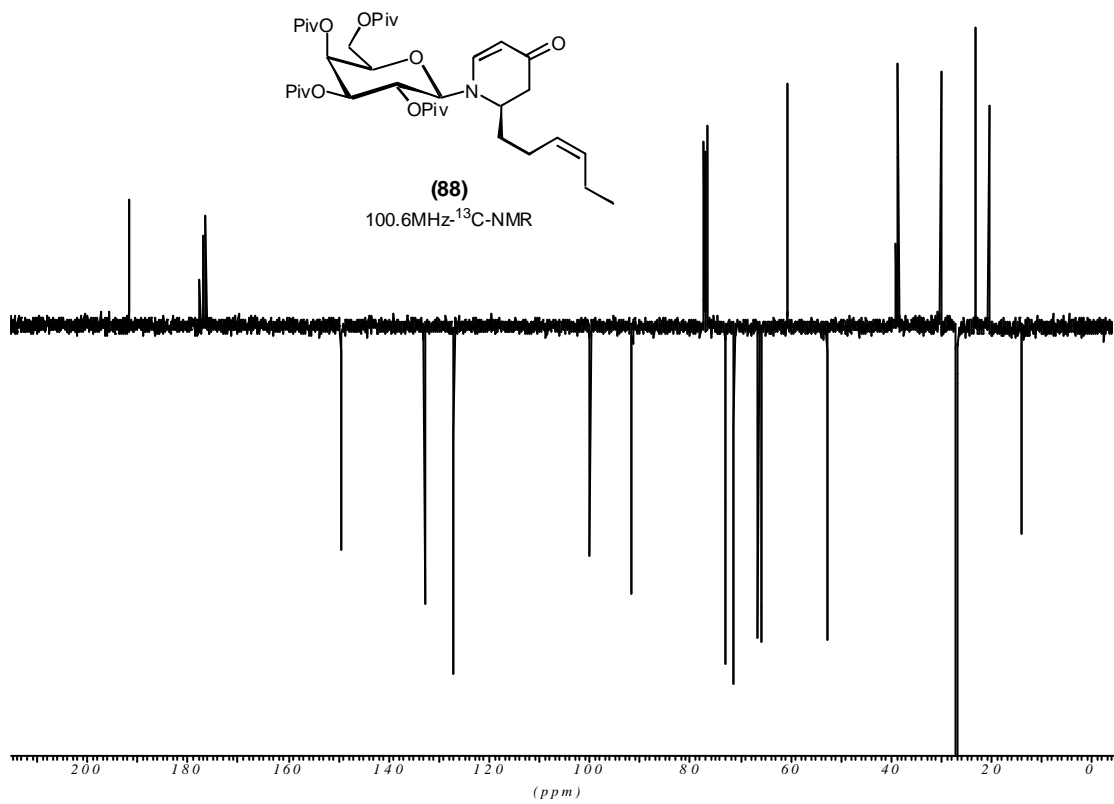
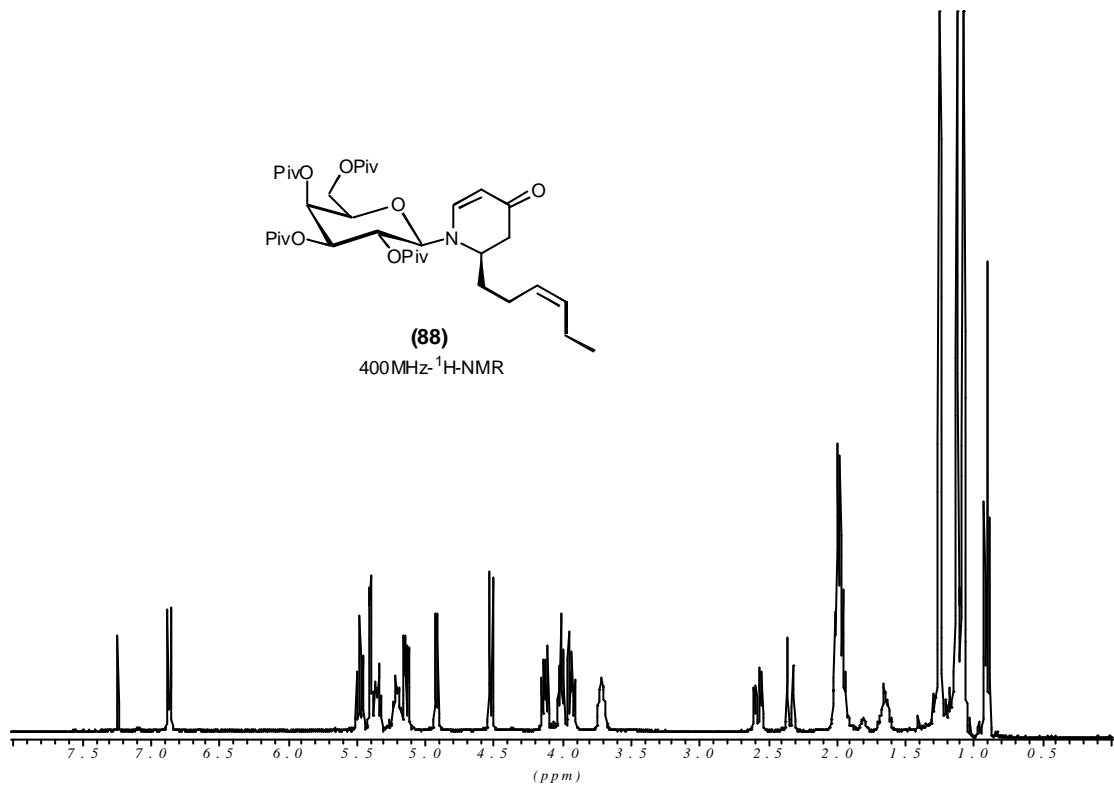
(74)  
400MHz-<sup>1</sup>H-NMR

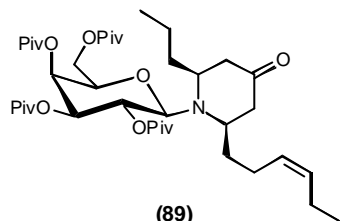


(74)  
100.6MHz-<sup>13</sup>C-NMR

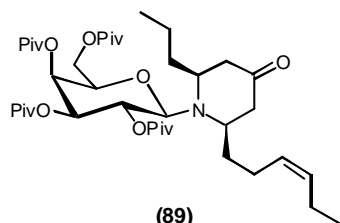
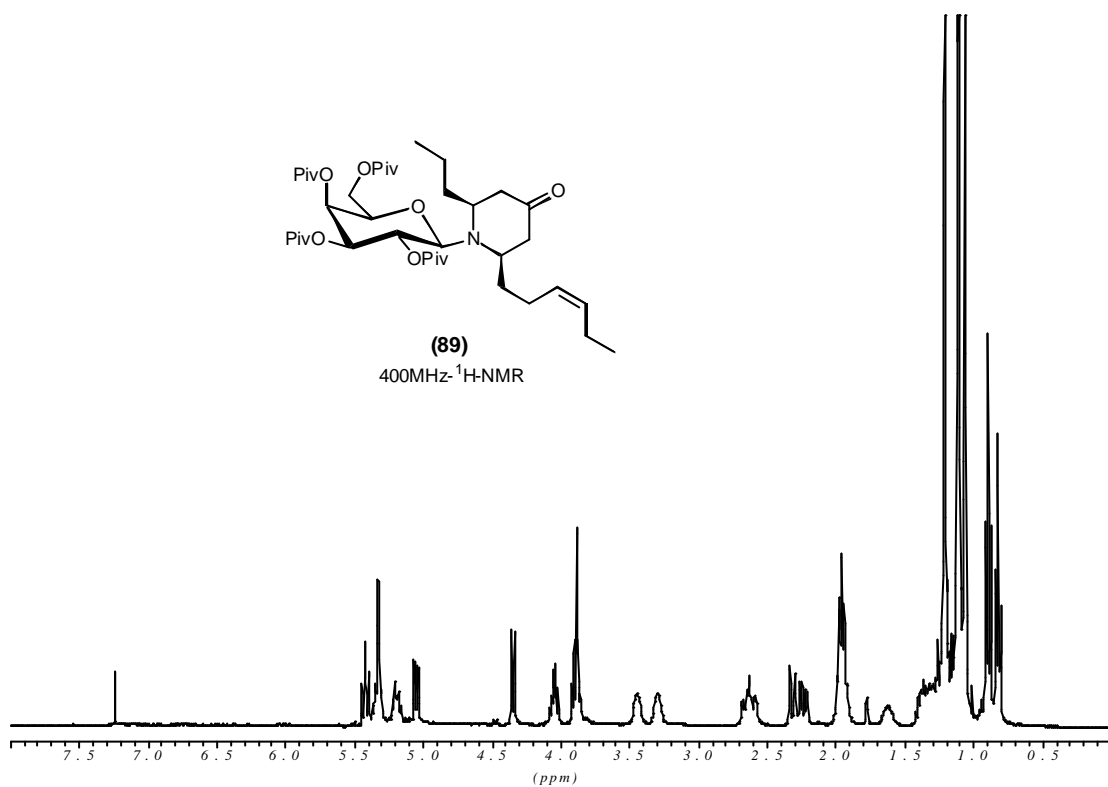




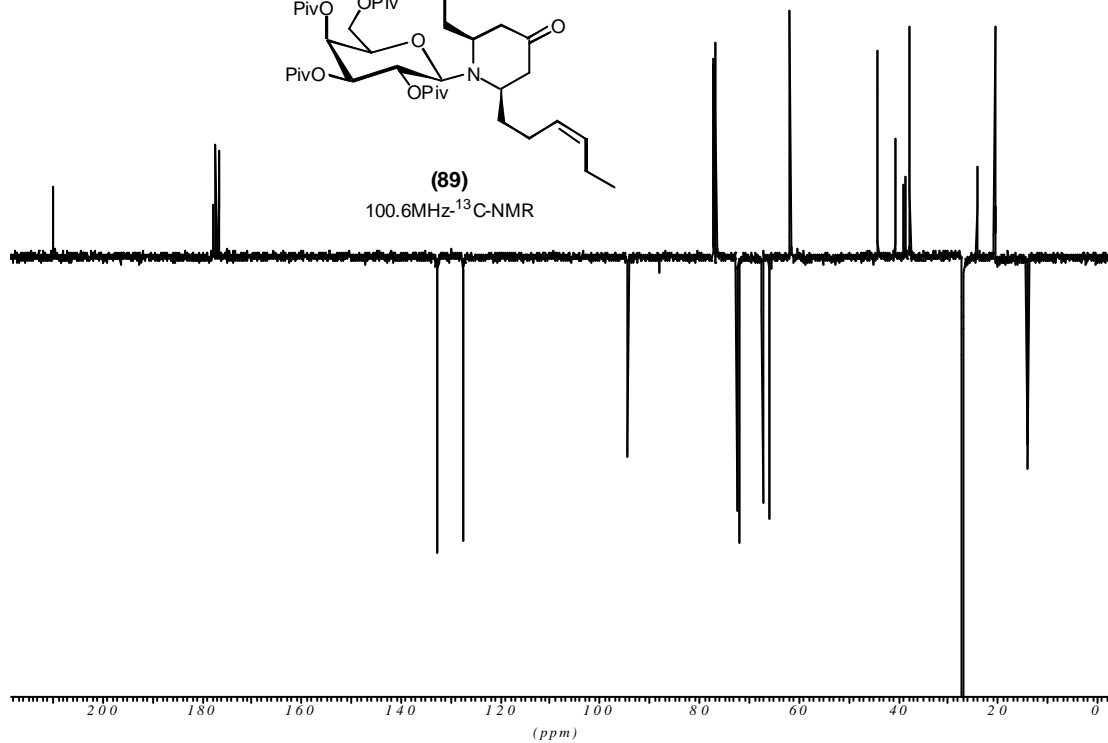


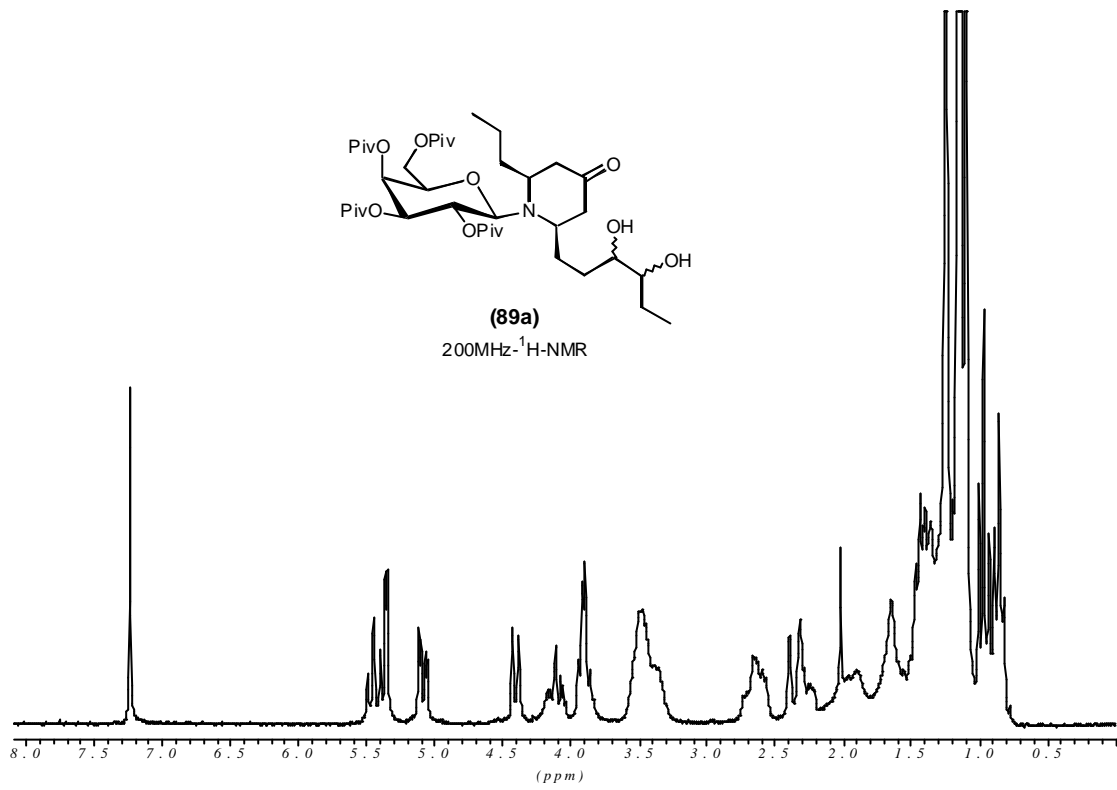


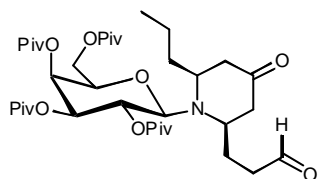
(89)  
400MHz-<sup>1</sup>H-NMR



(89)  
100.6MHz-<sup>13</sup>C-NMR

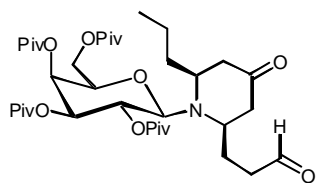
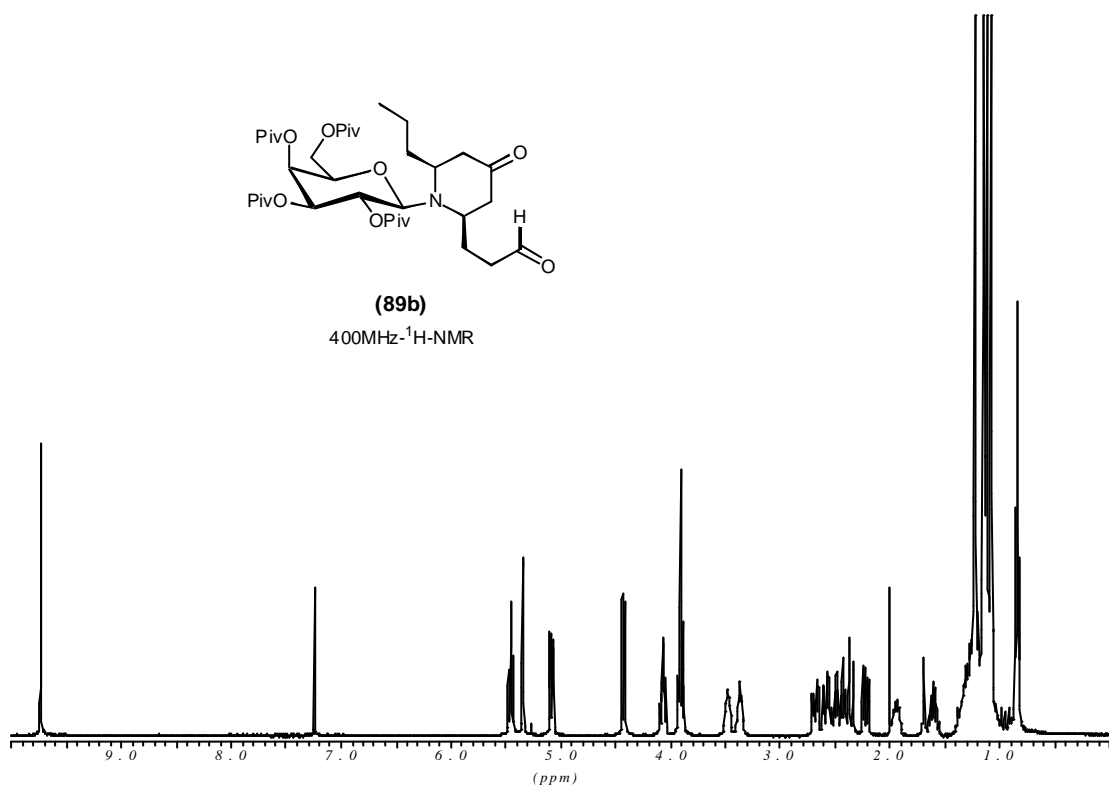






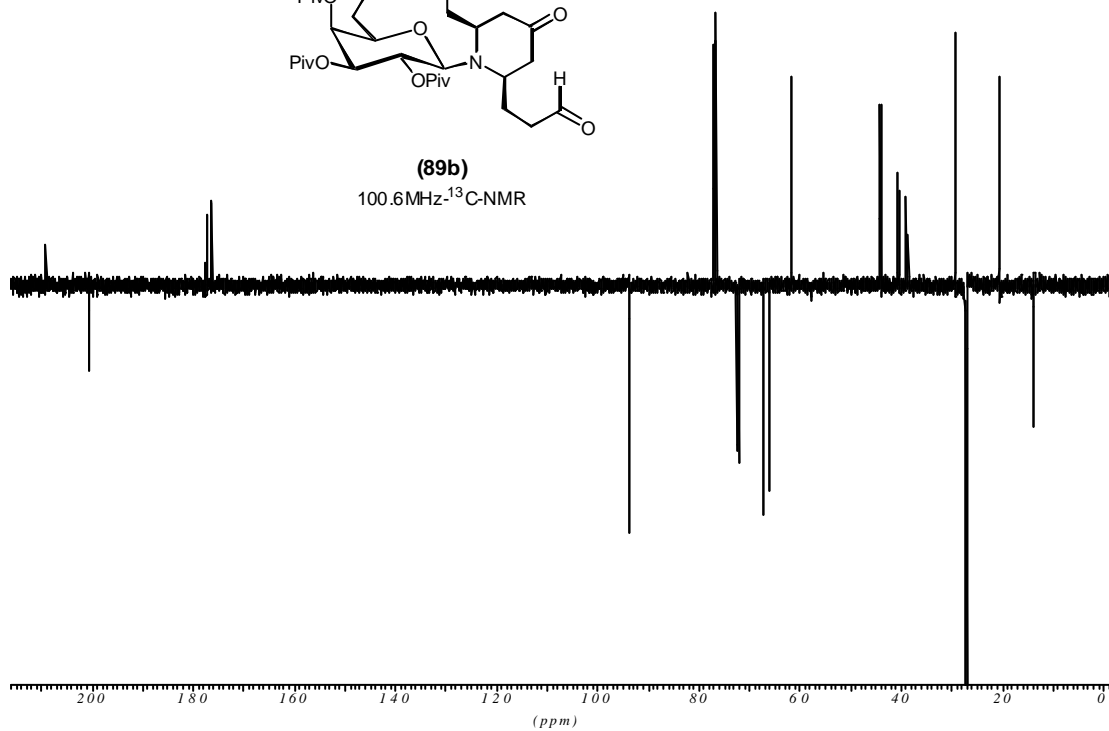
(89b)

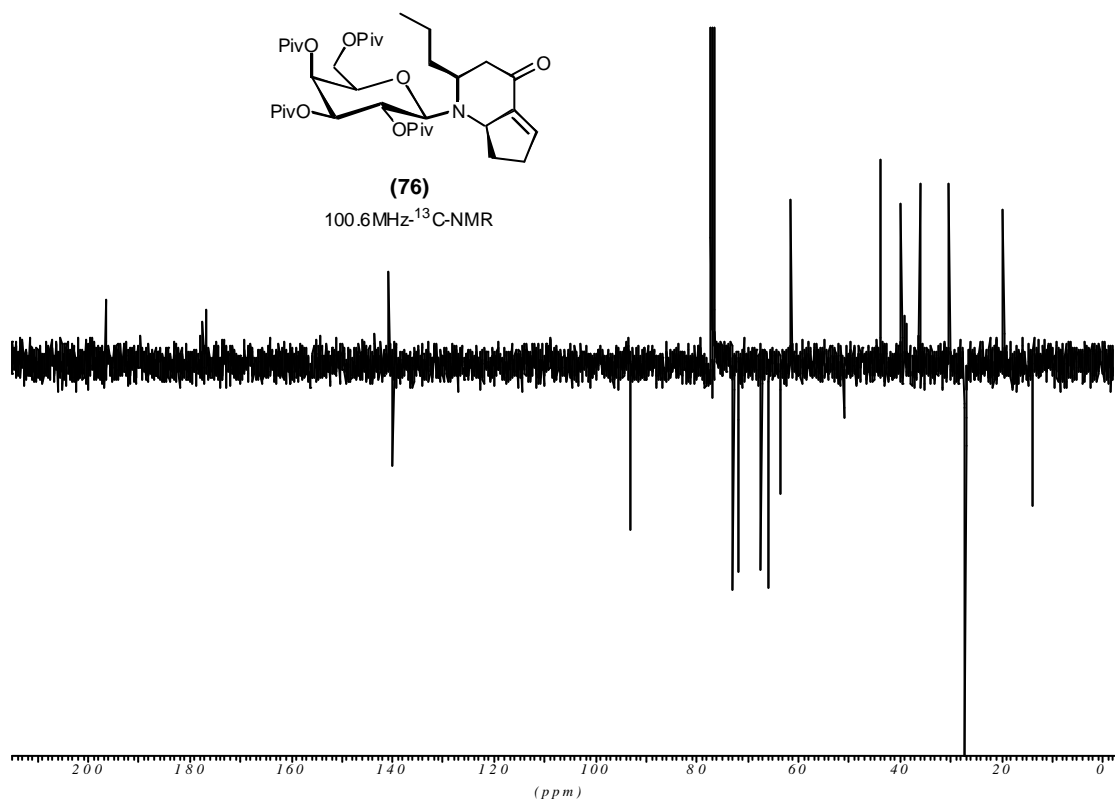
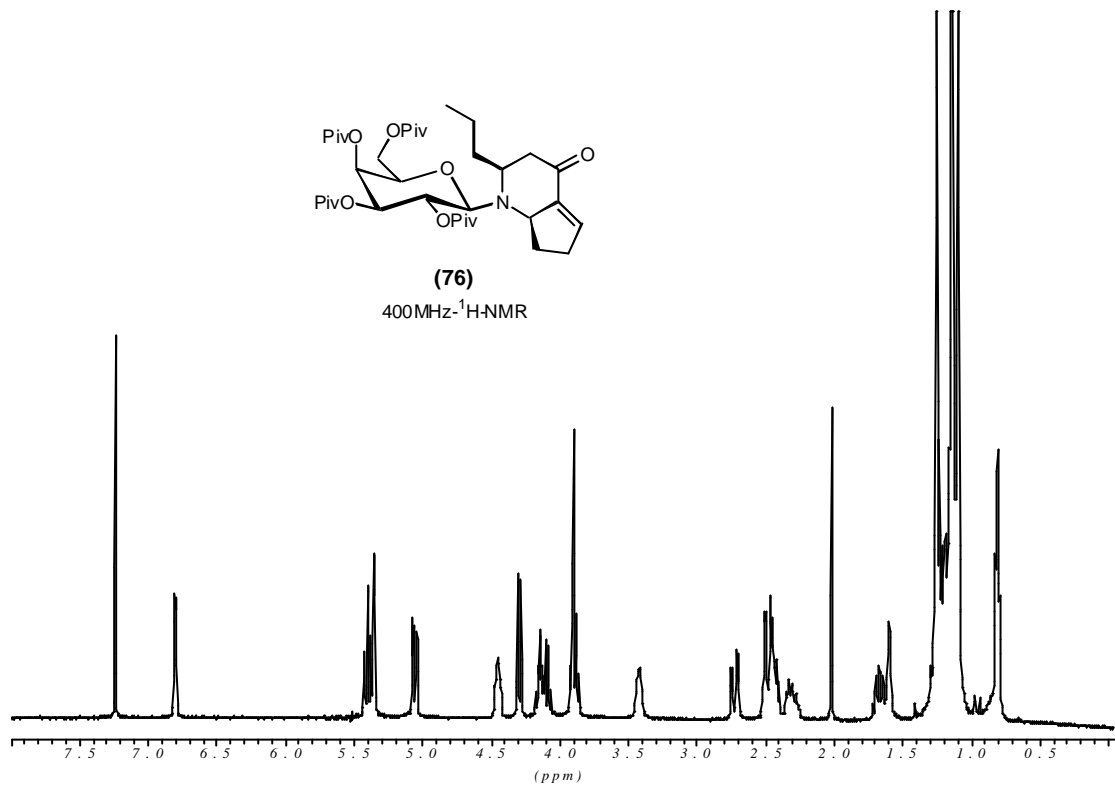
400MHz-<sup>1</sup>H-NMR

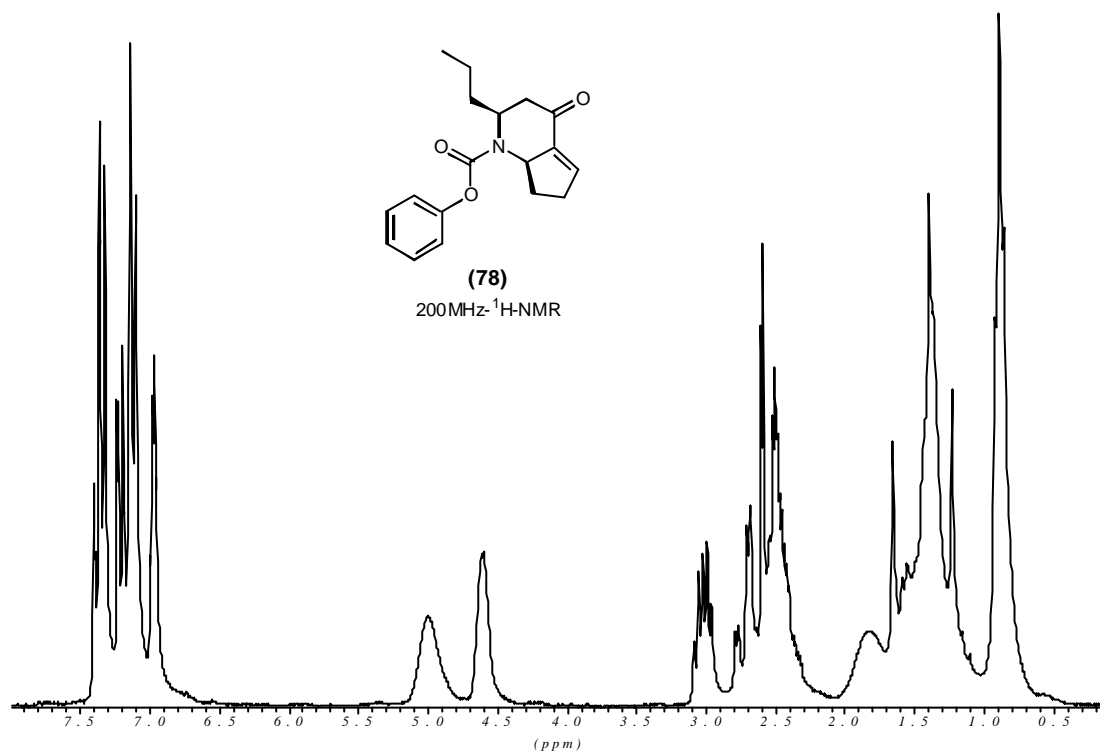


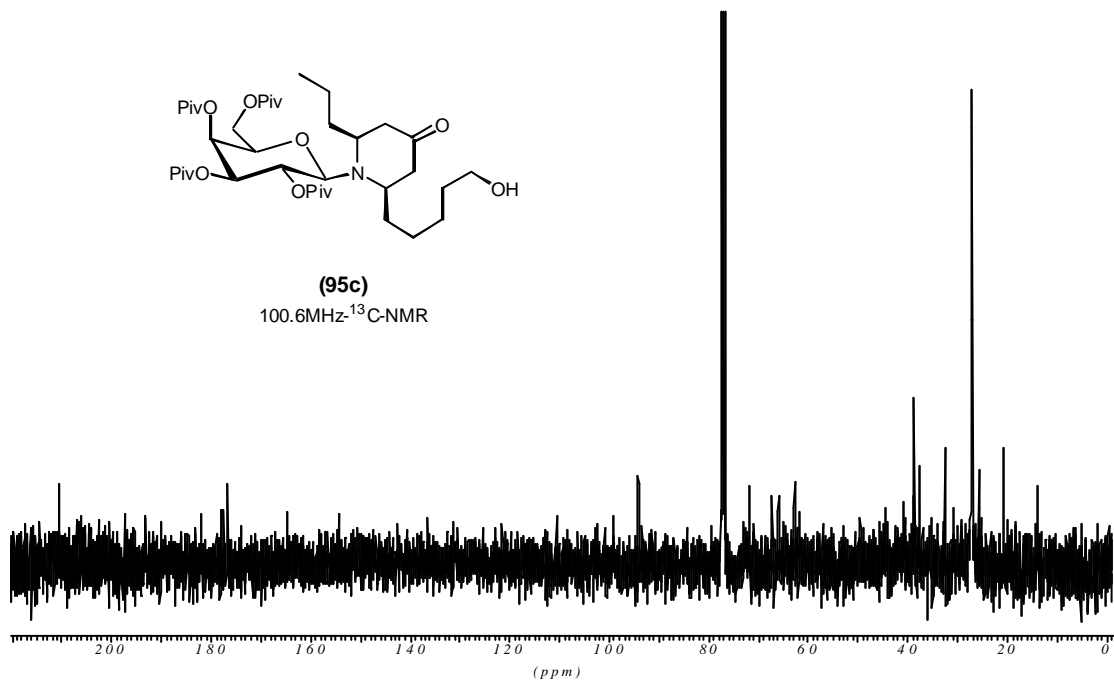
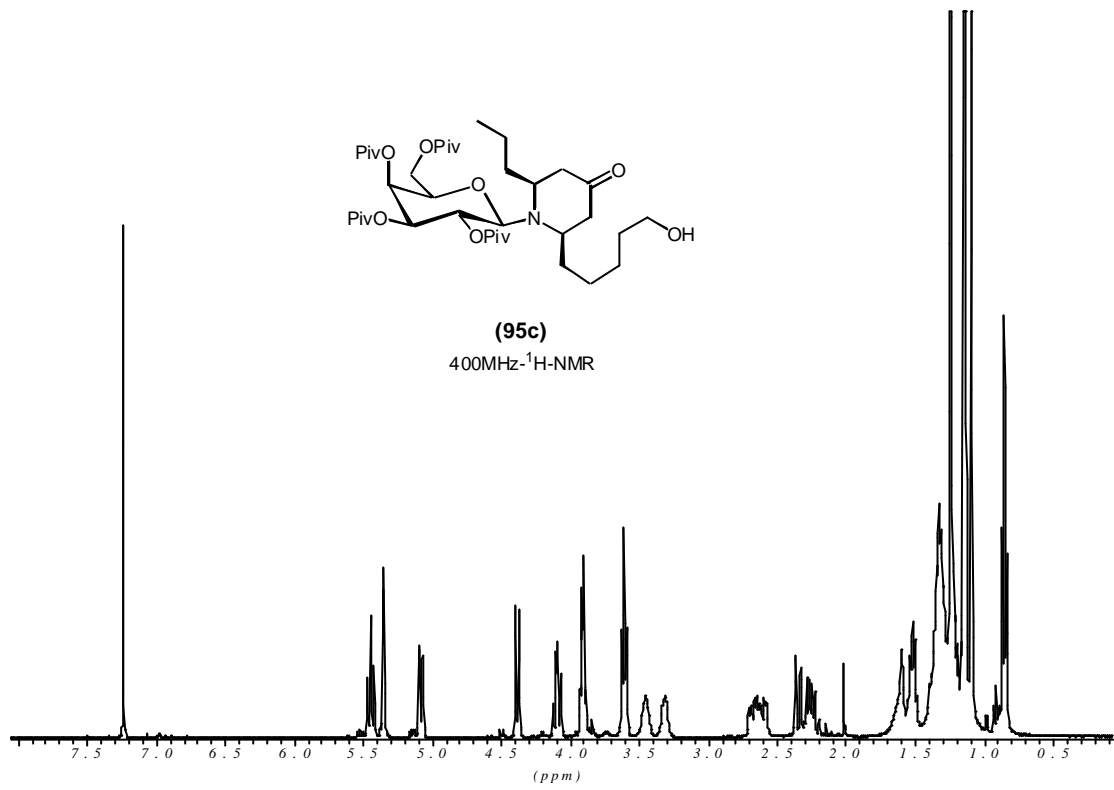
(89b)

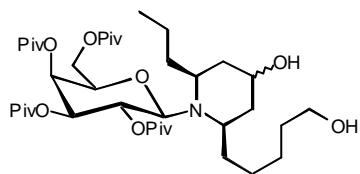
100.6MHz-<sup>13</sup>C-NMR





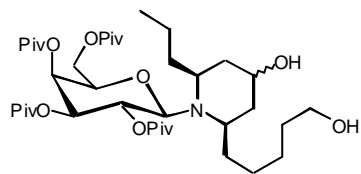
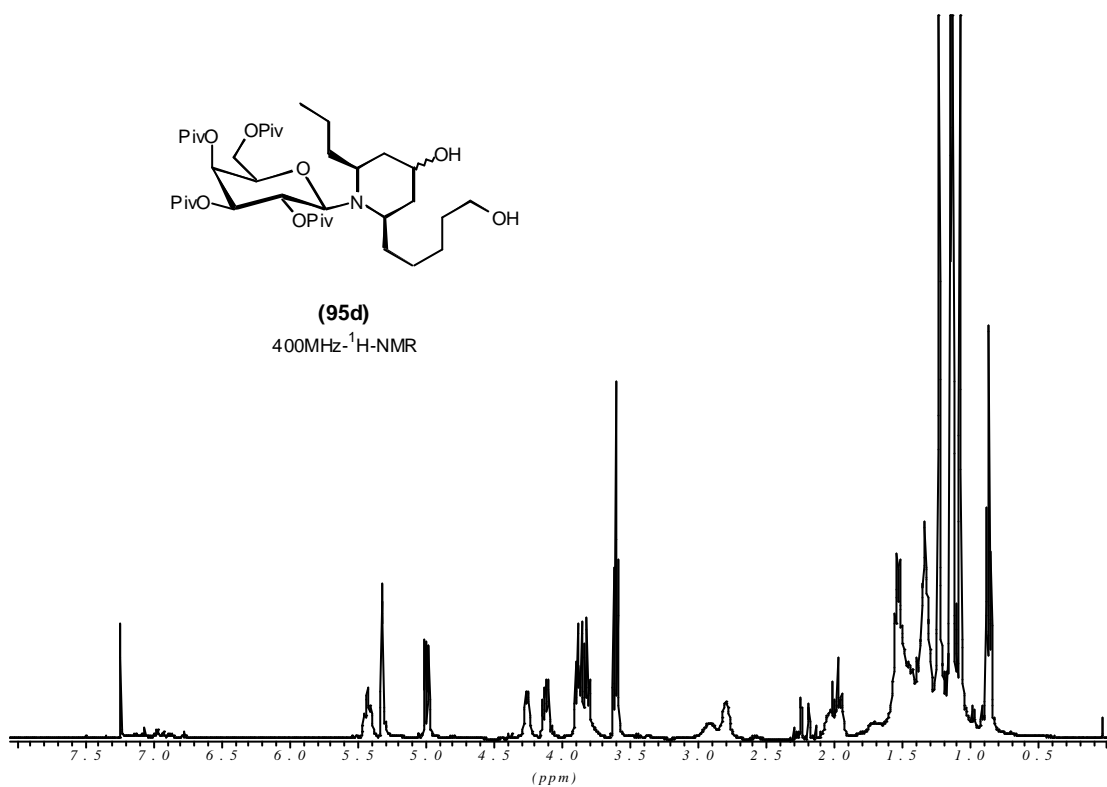






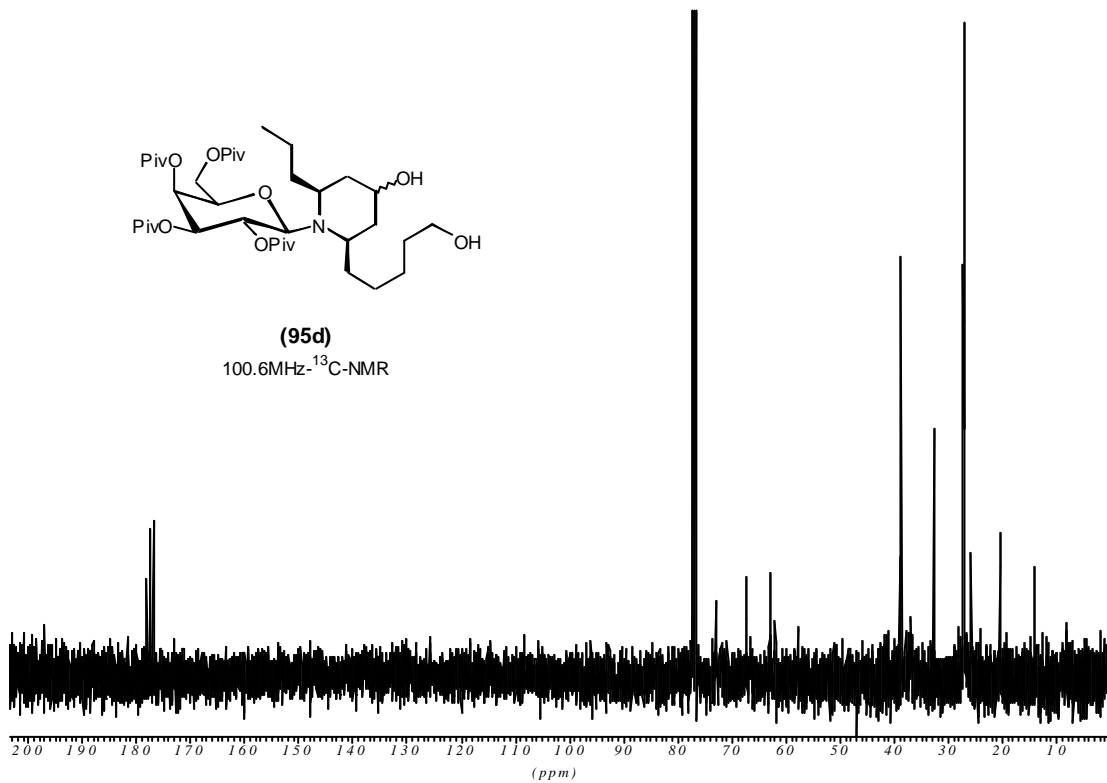
(95d)

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR

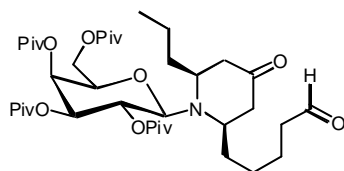
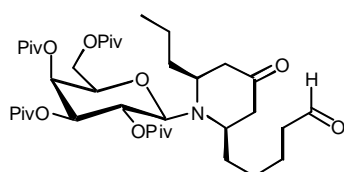
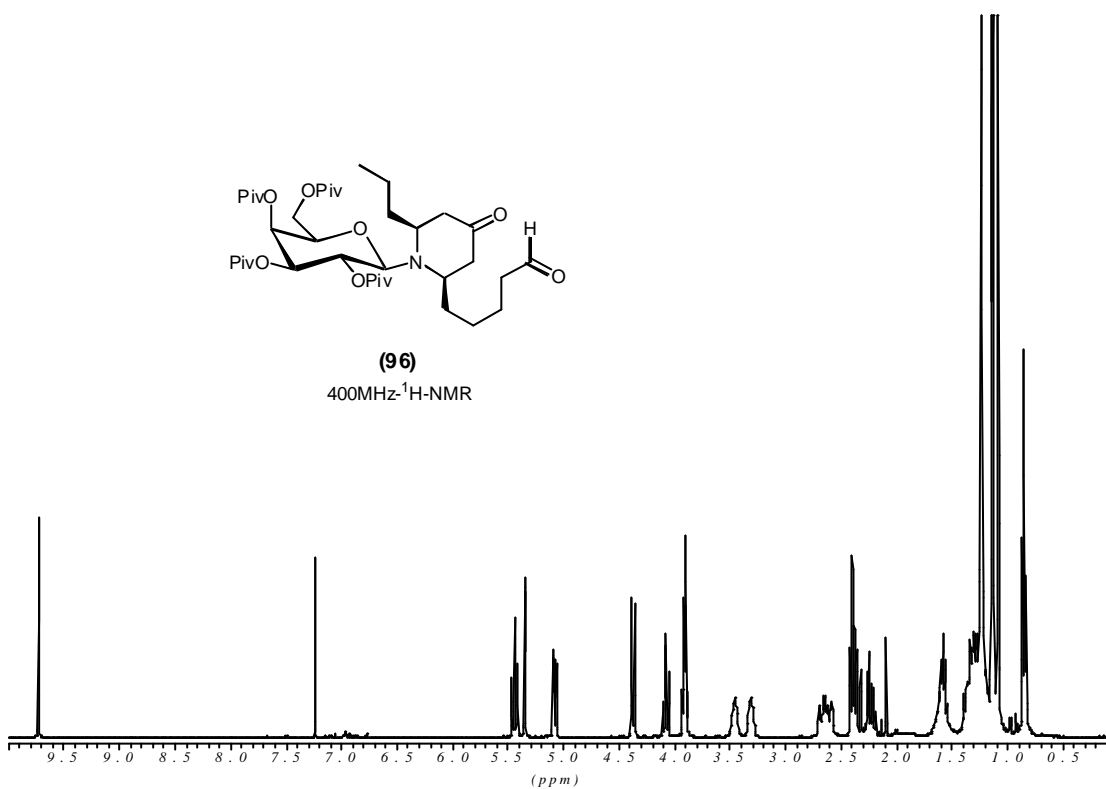
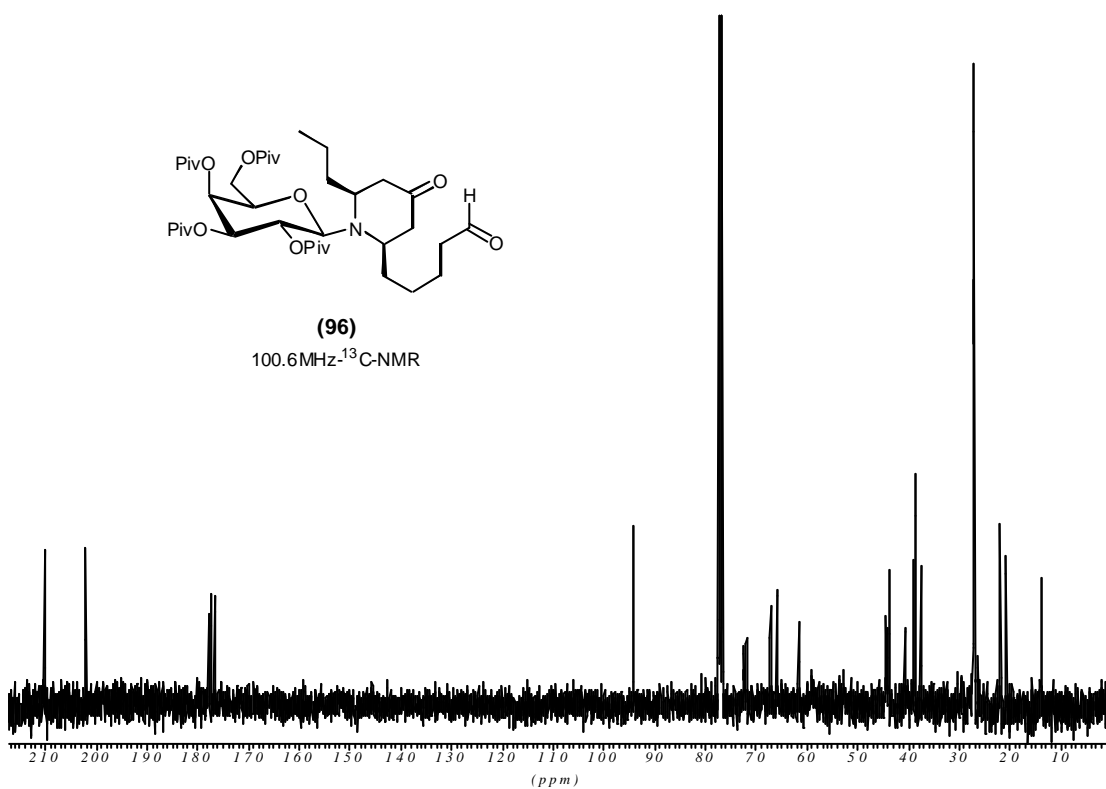


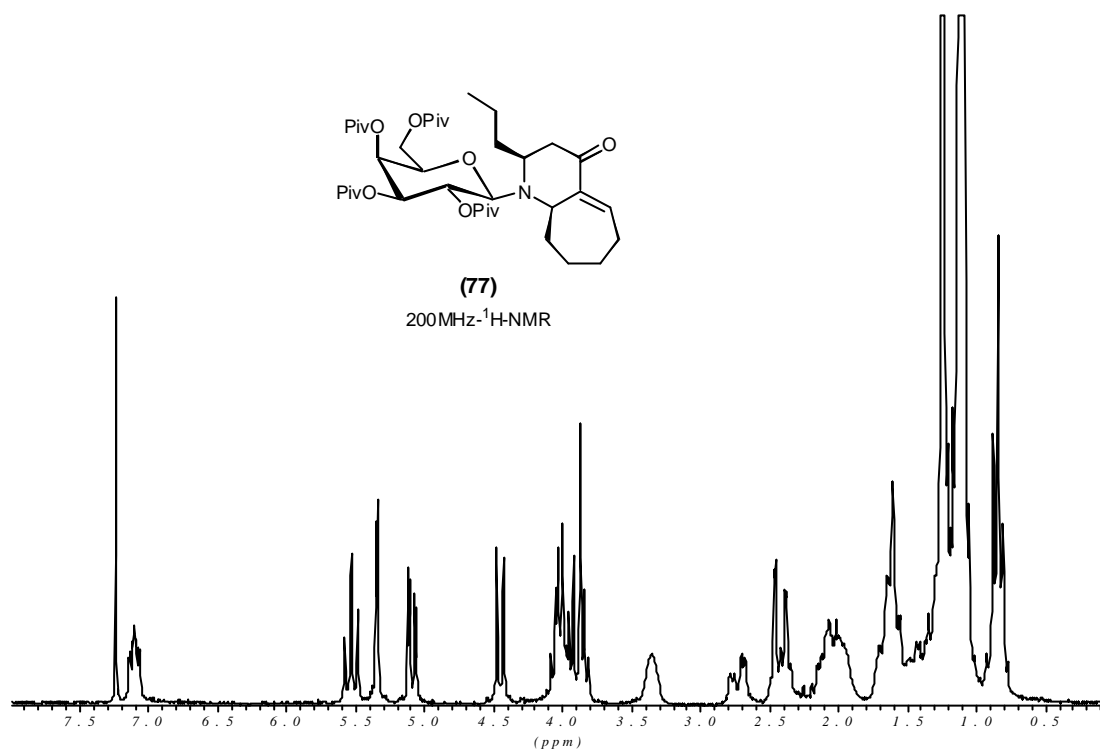
(95d)

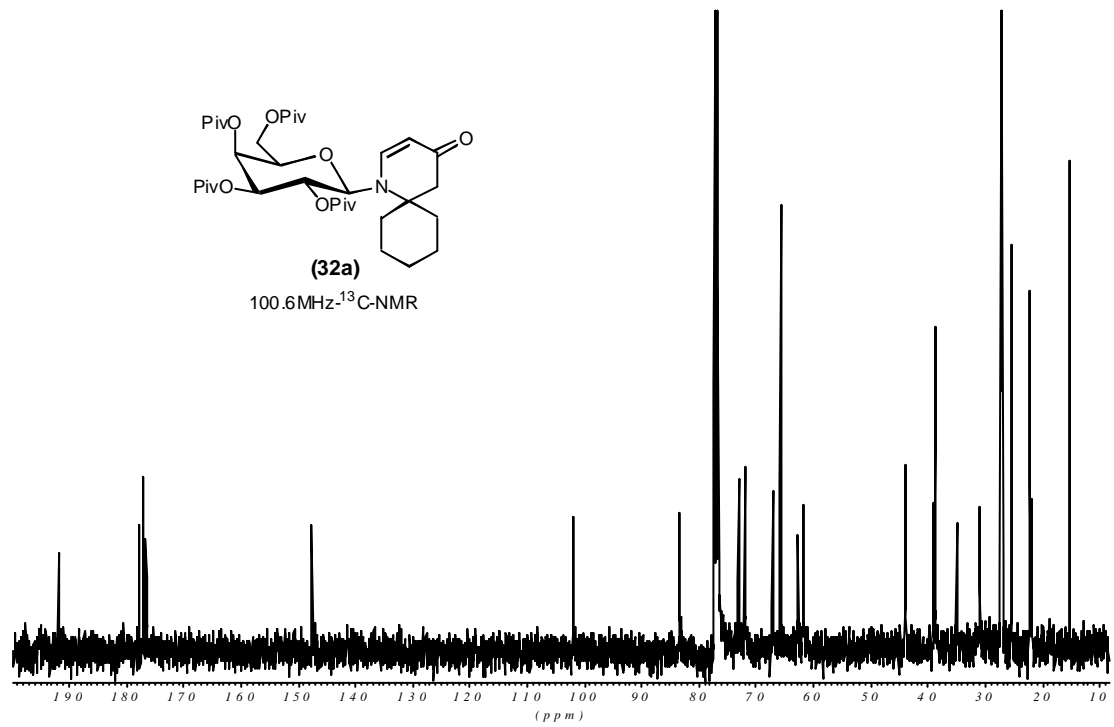
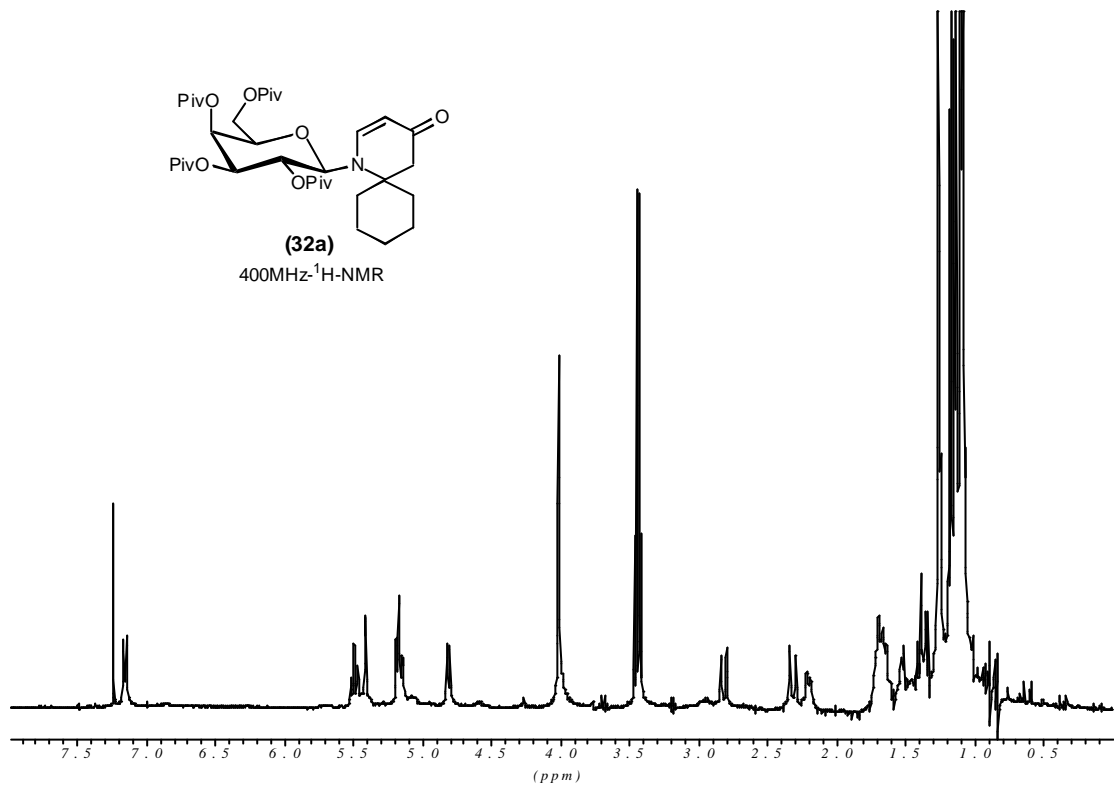
100.6MHz-<sup>13</sup>C-NMR

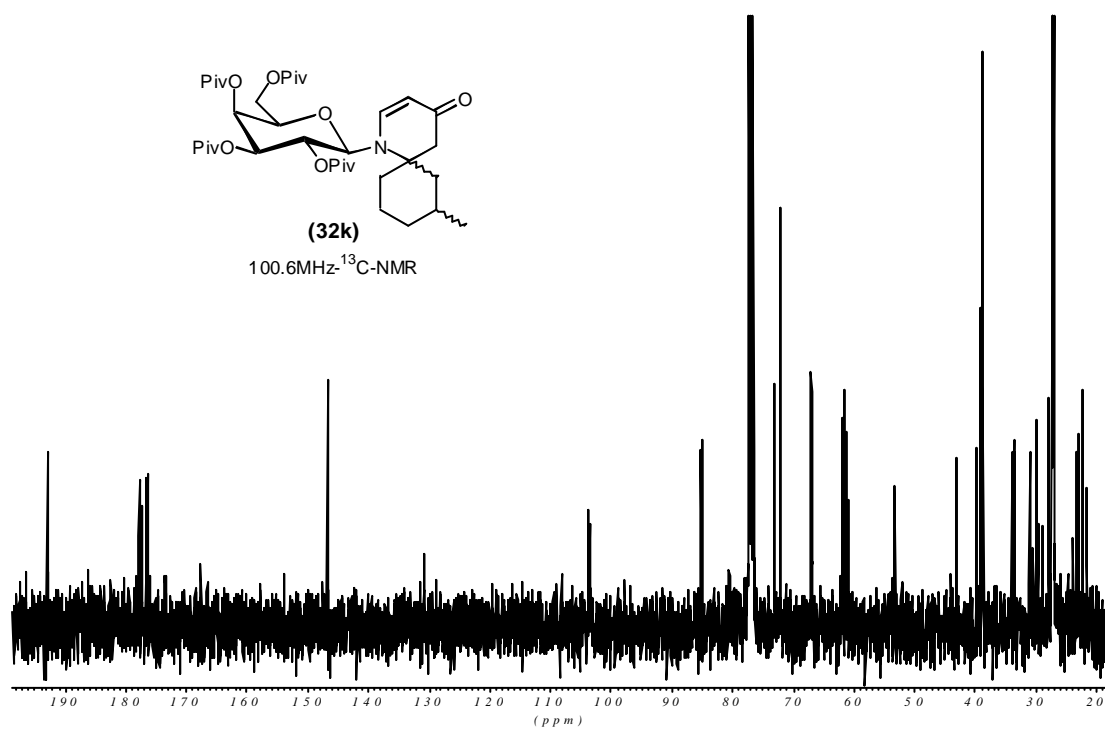
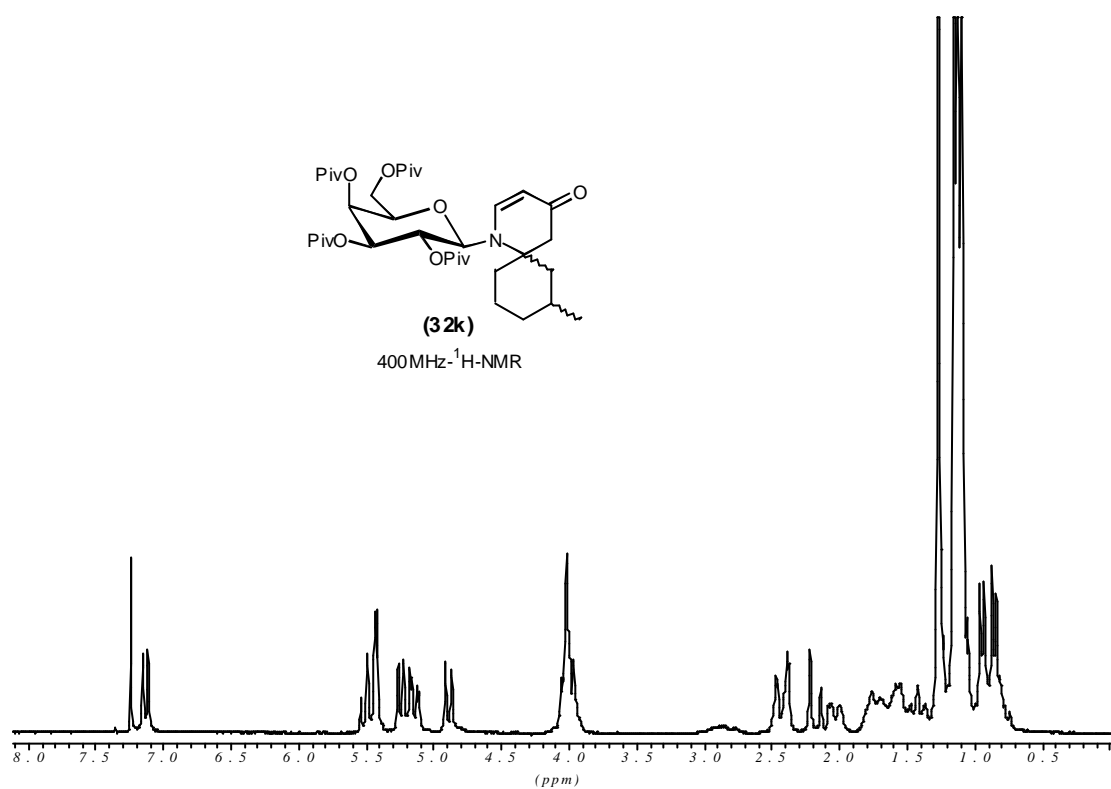


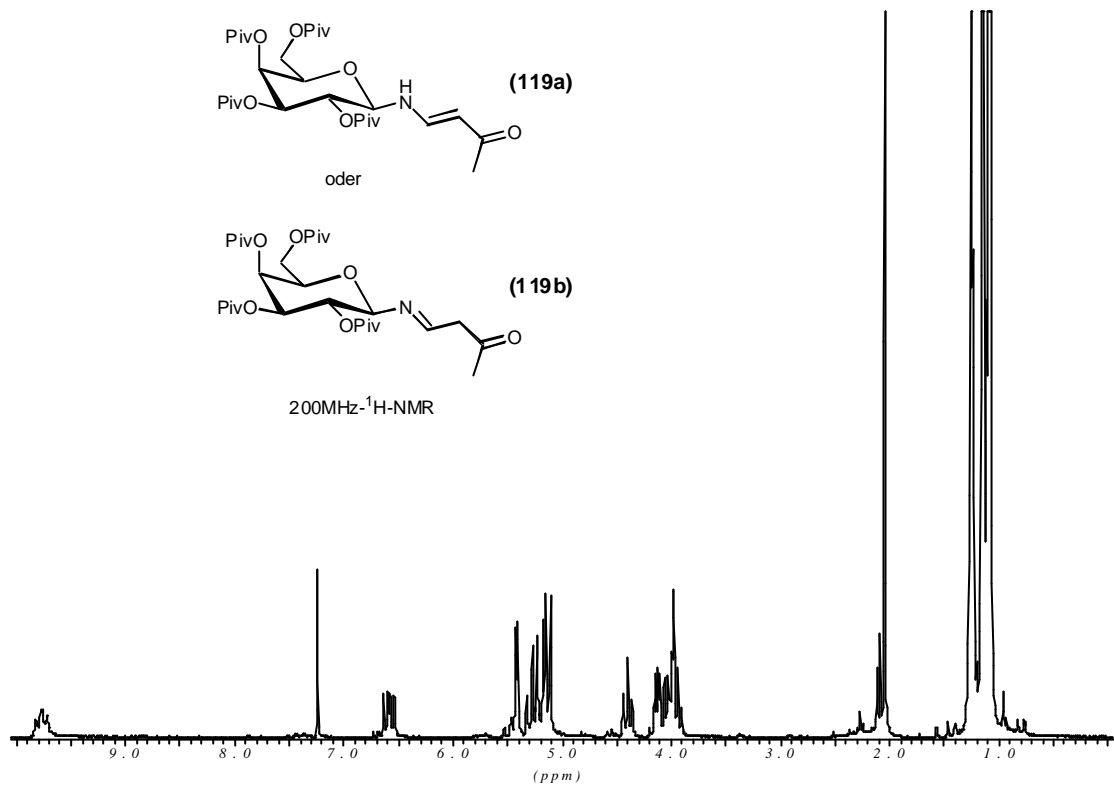


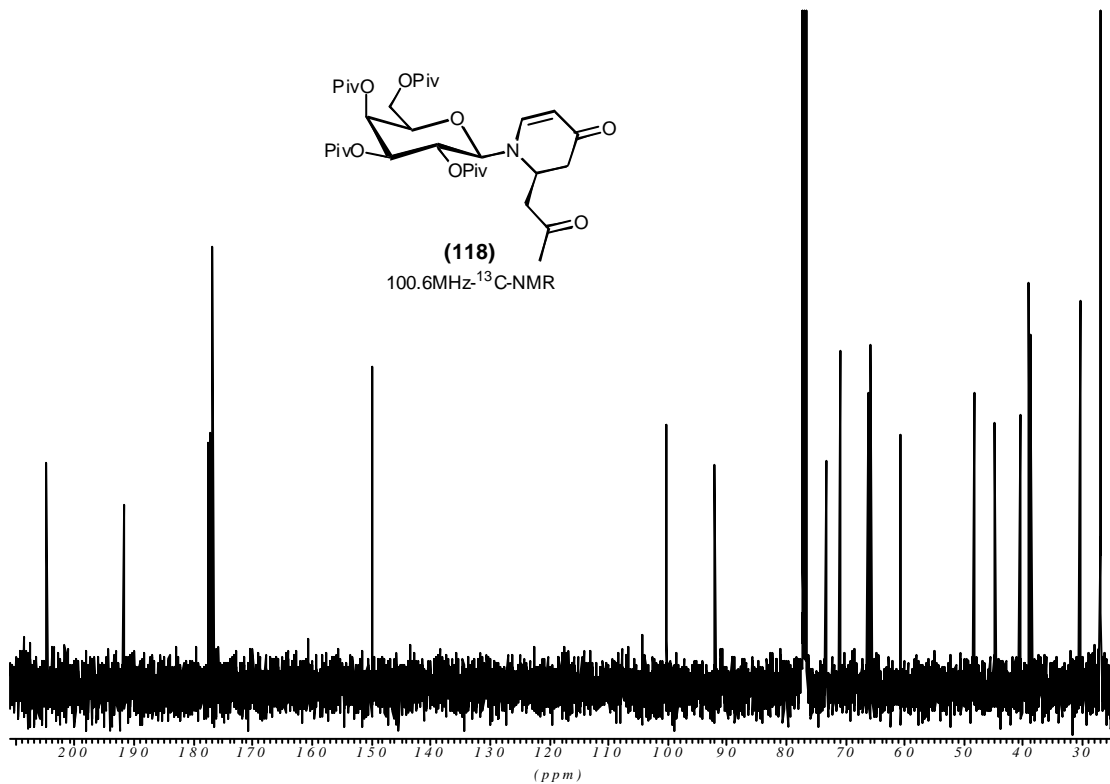
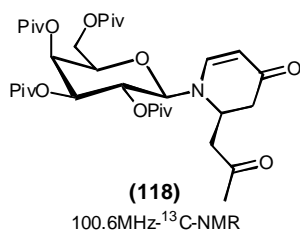
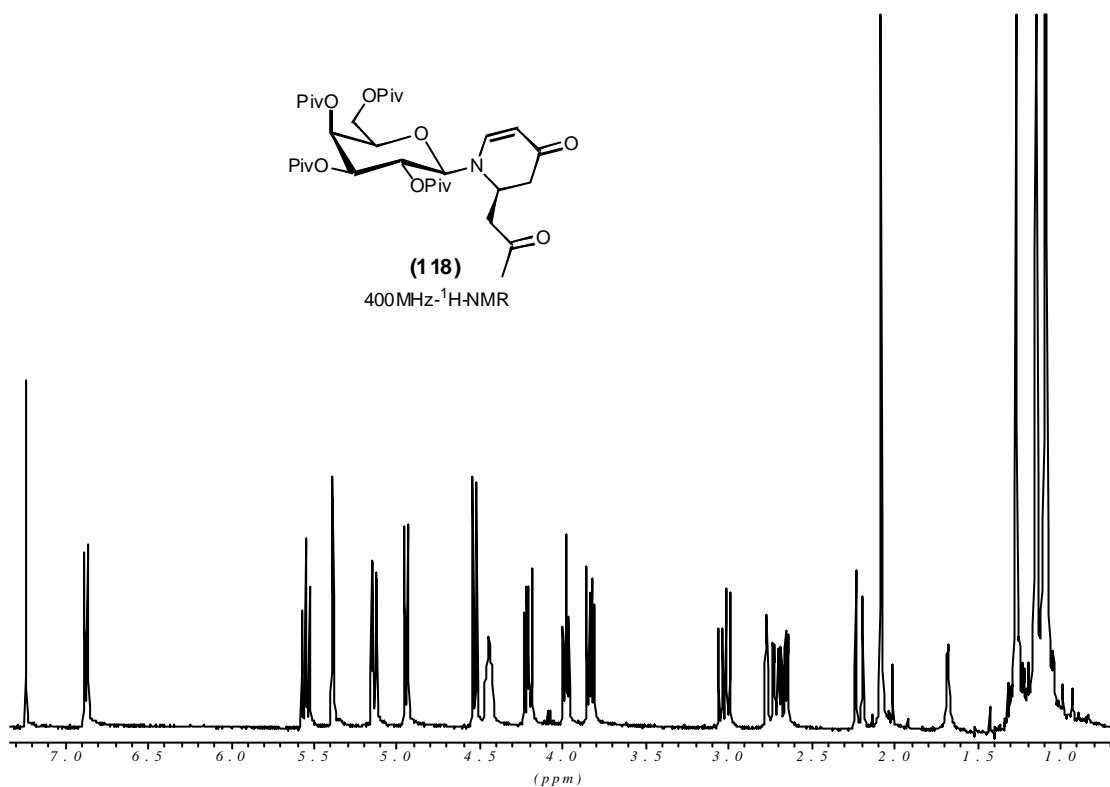
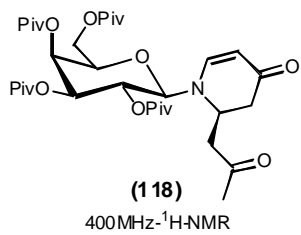
**(96)**400MHz-<sup>1</sup>H-NMR**(96)**100.6MHz-<sup>13</sup>C-NMR

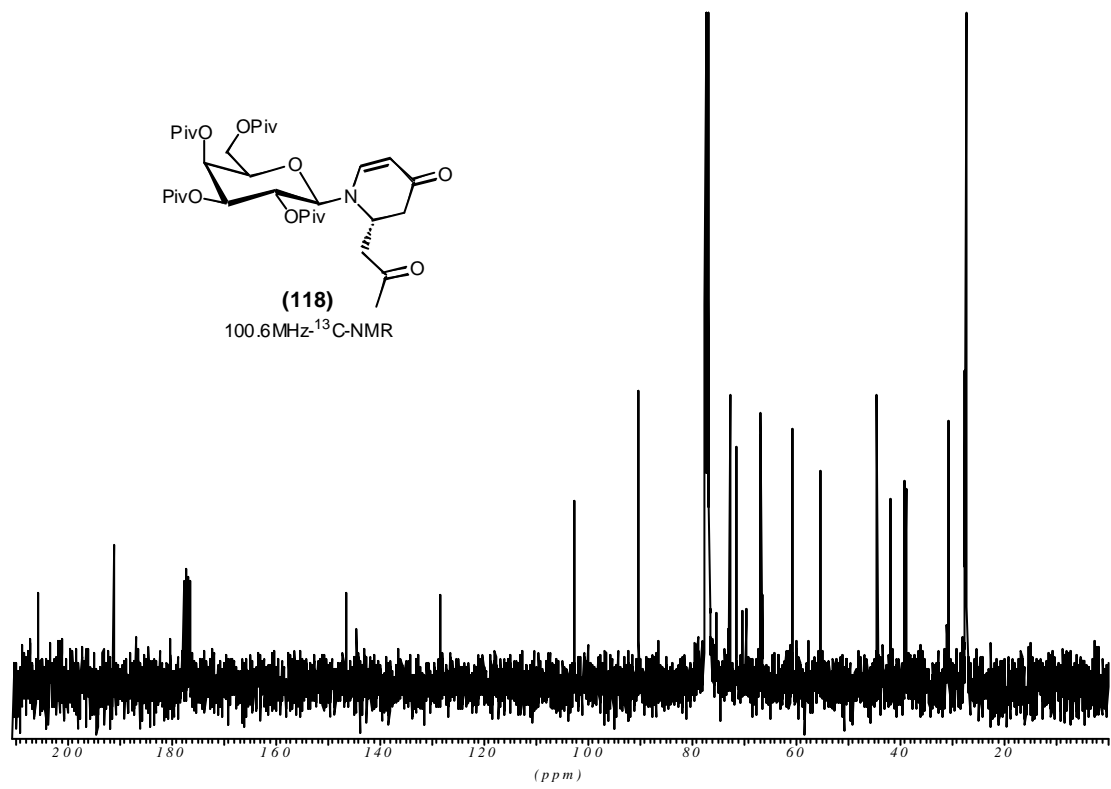
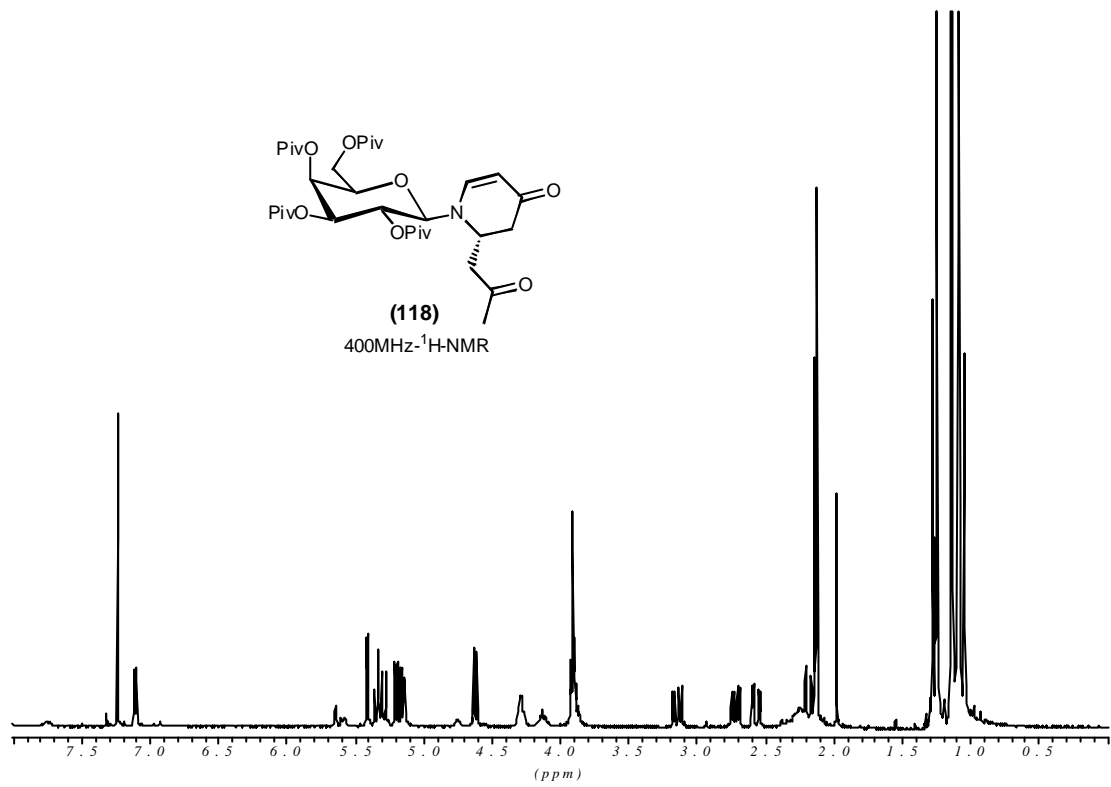


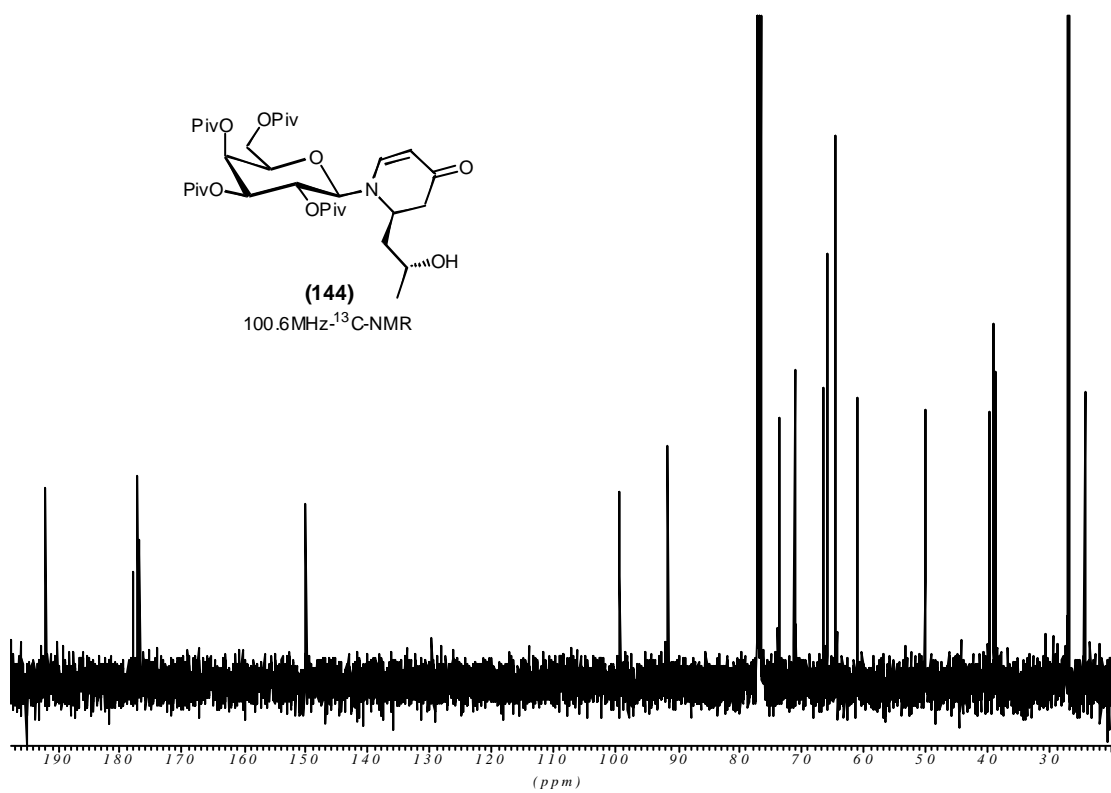
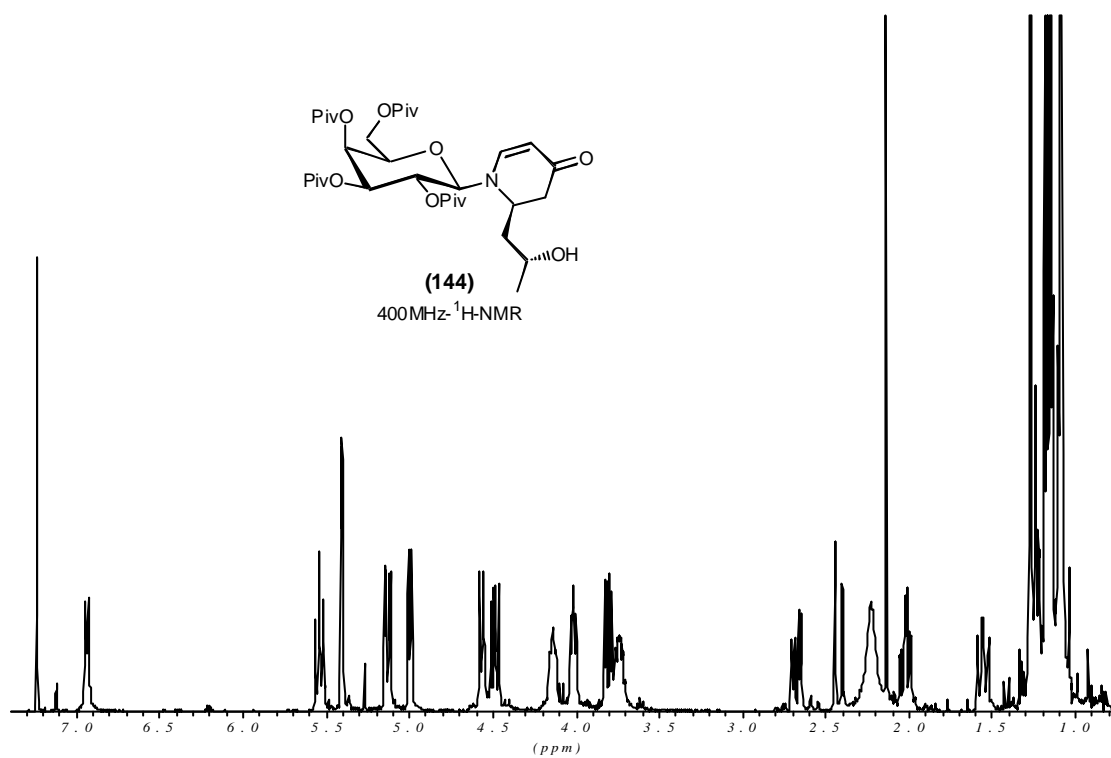




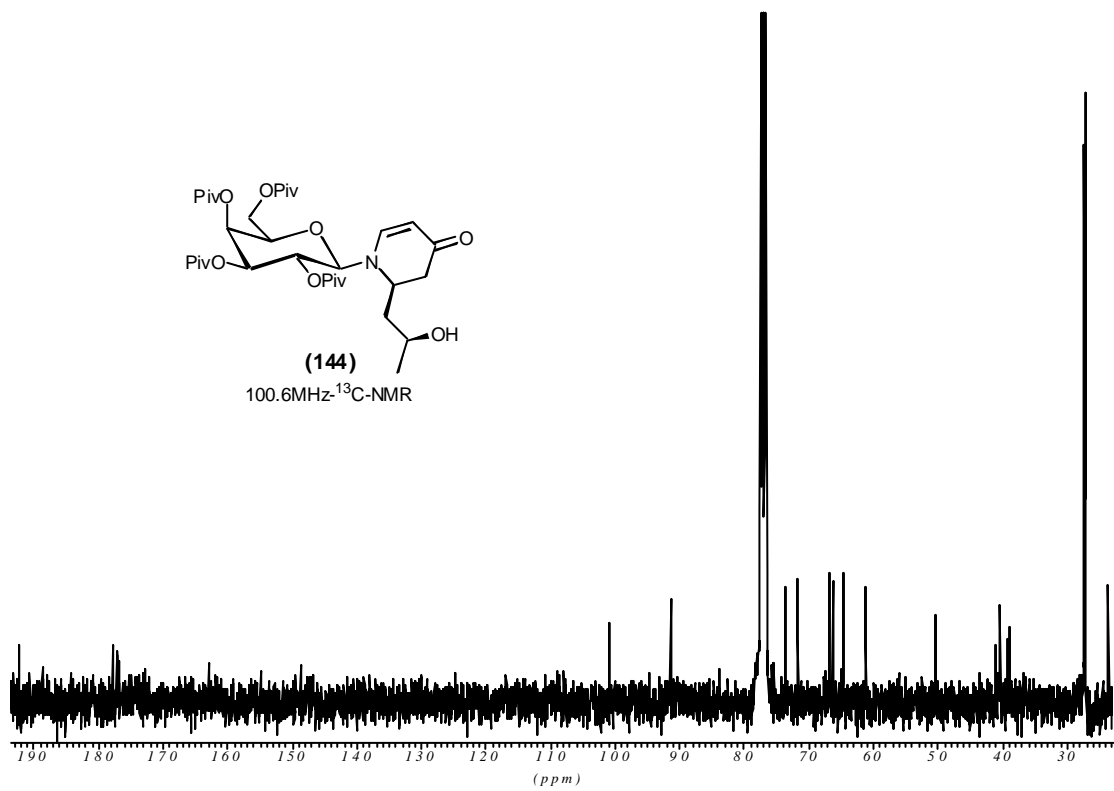
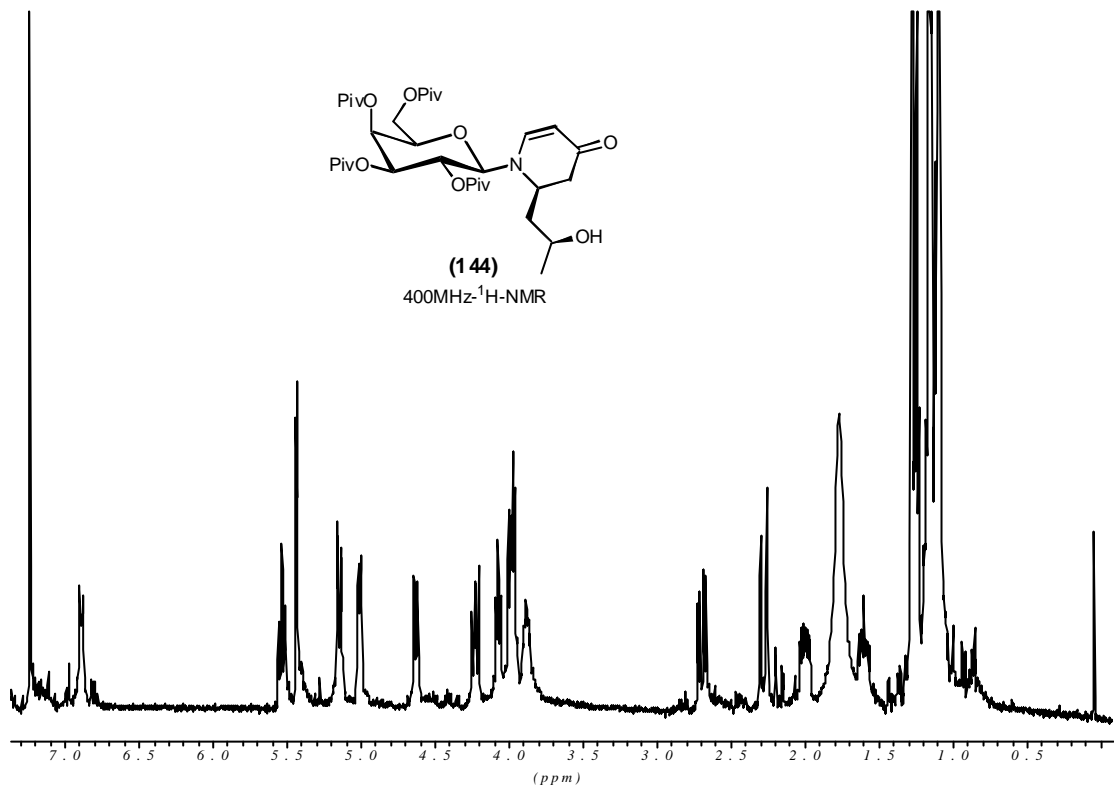


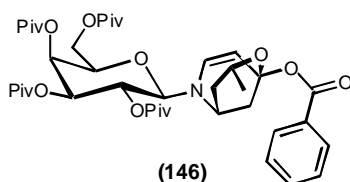




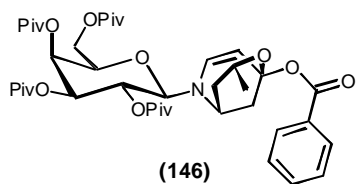
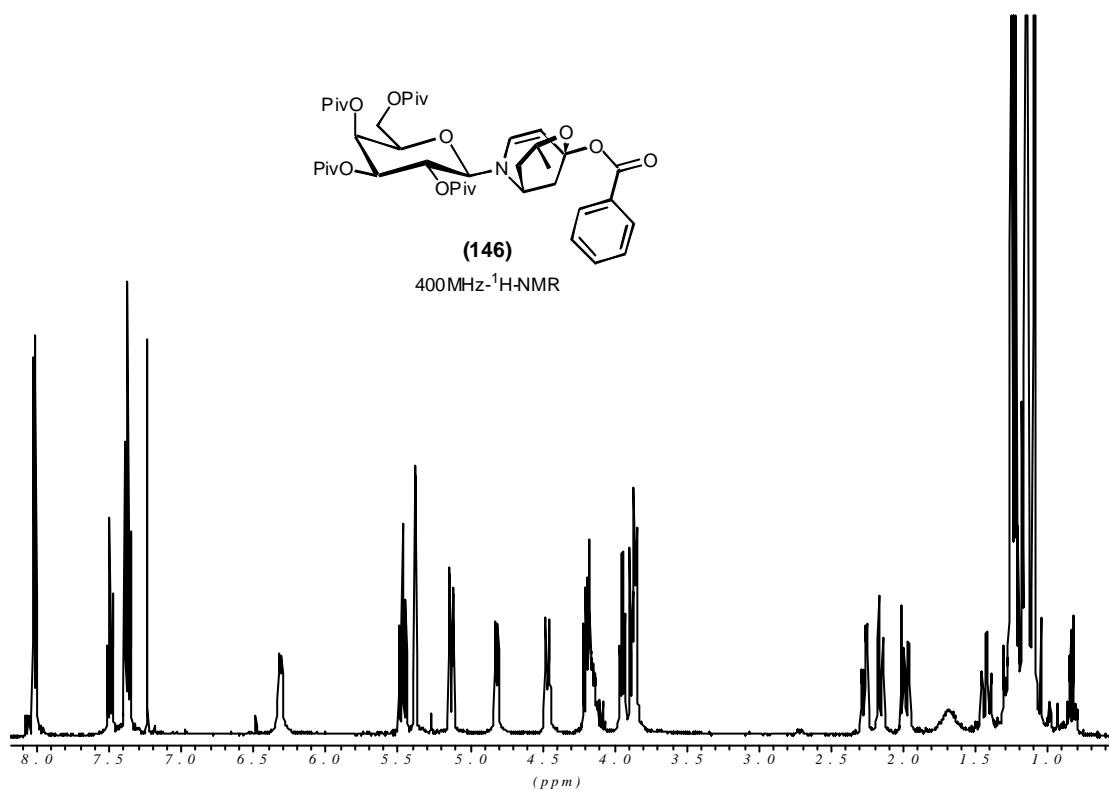




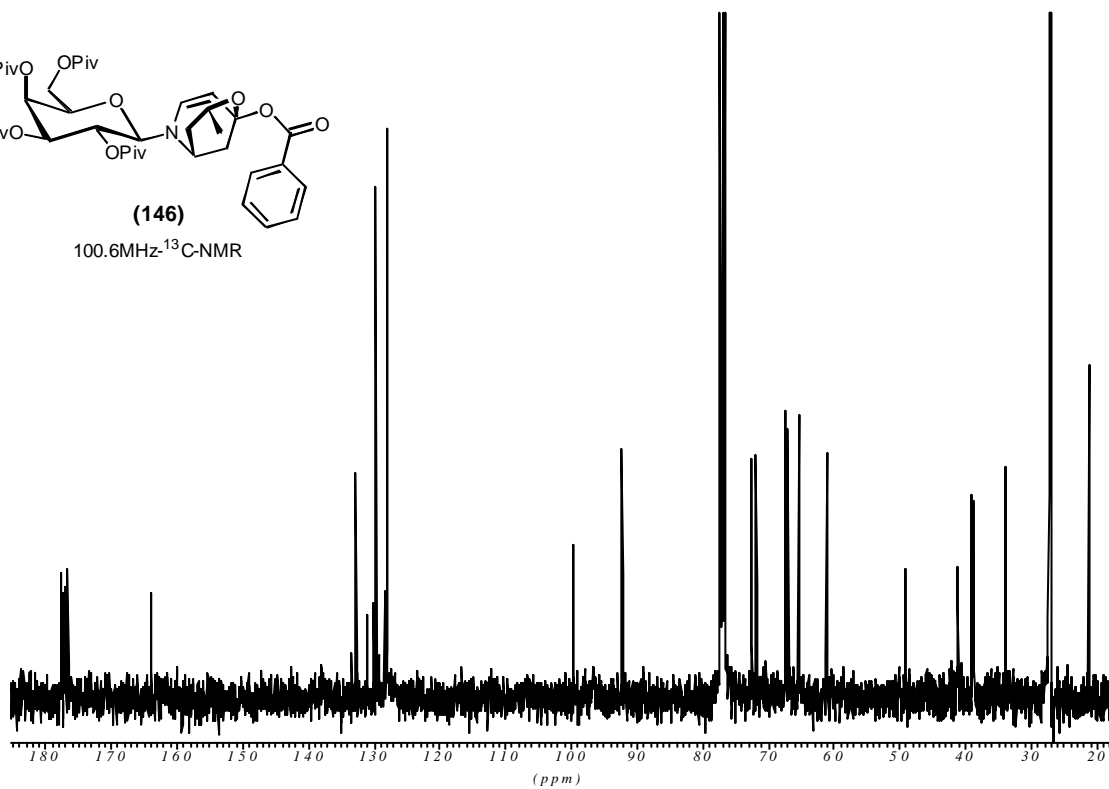


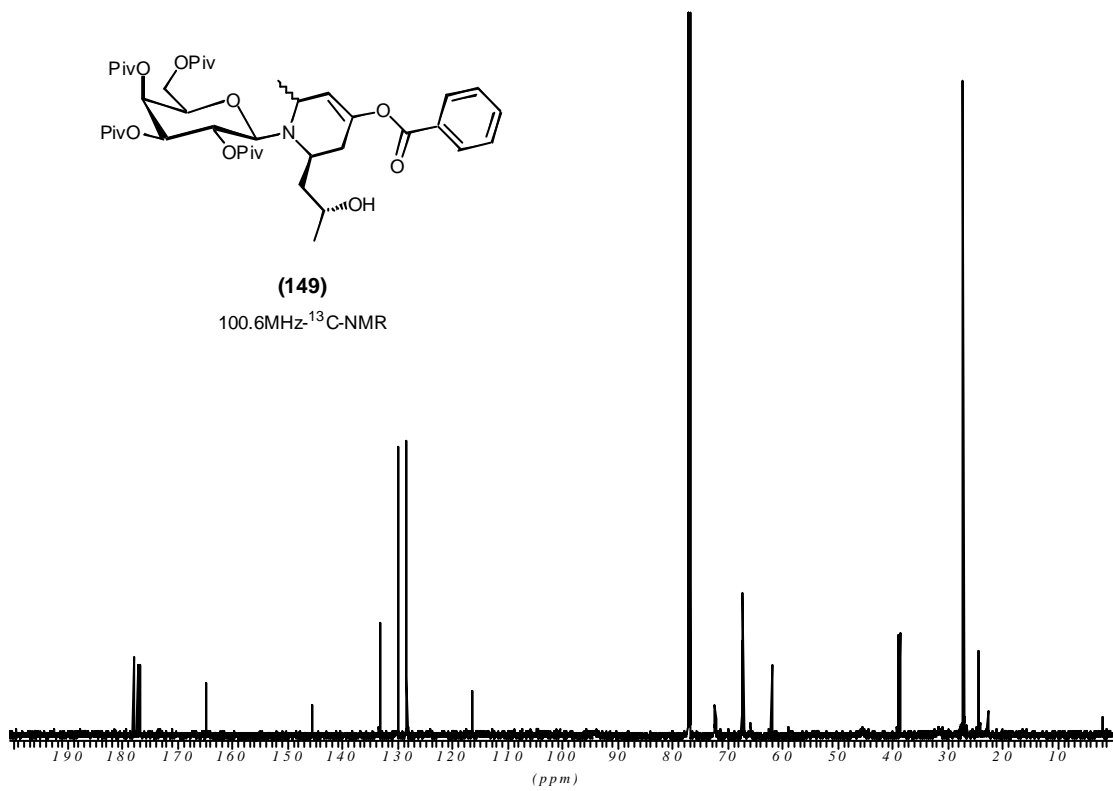
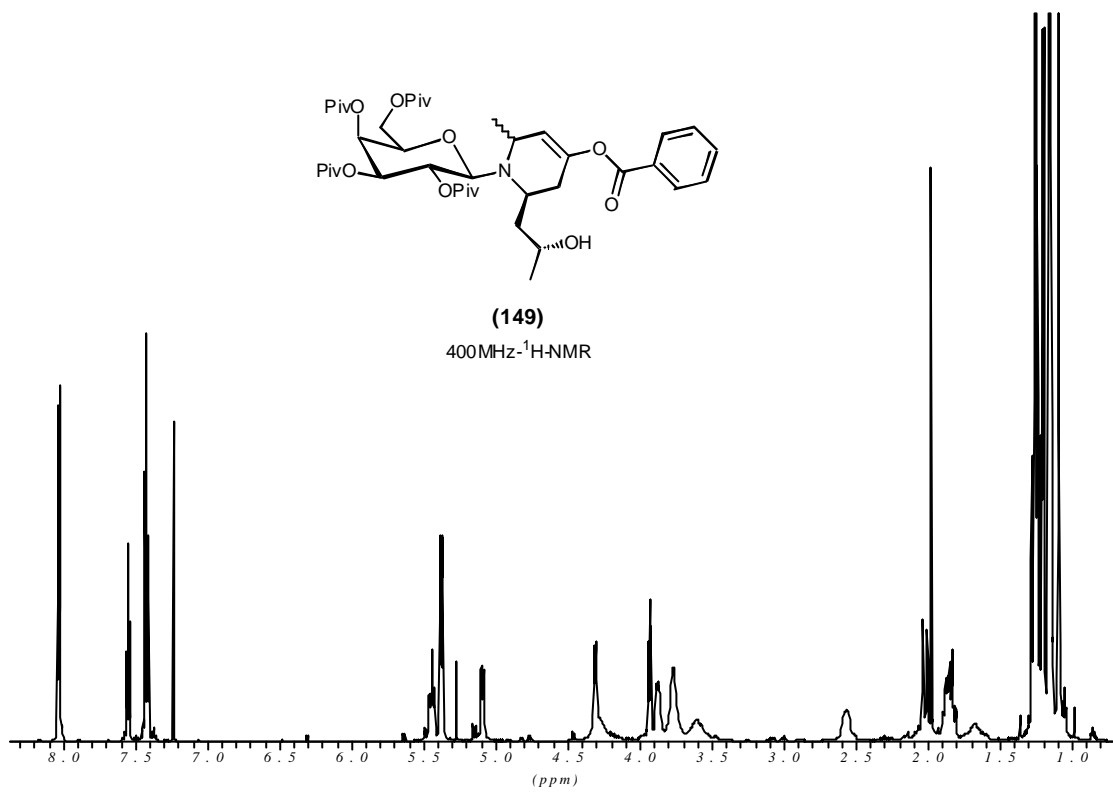


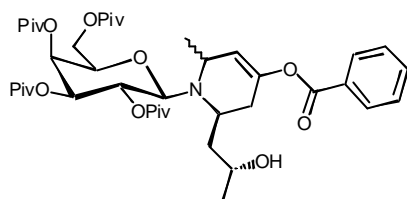
(146)  
400MHz-<sup>1</sup>H-NMR



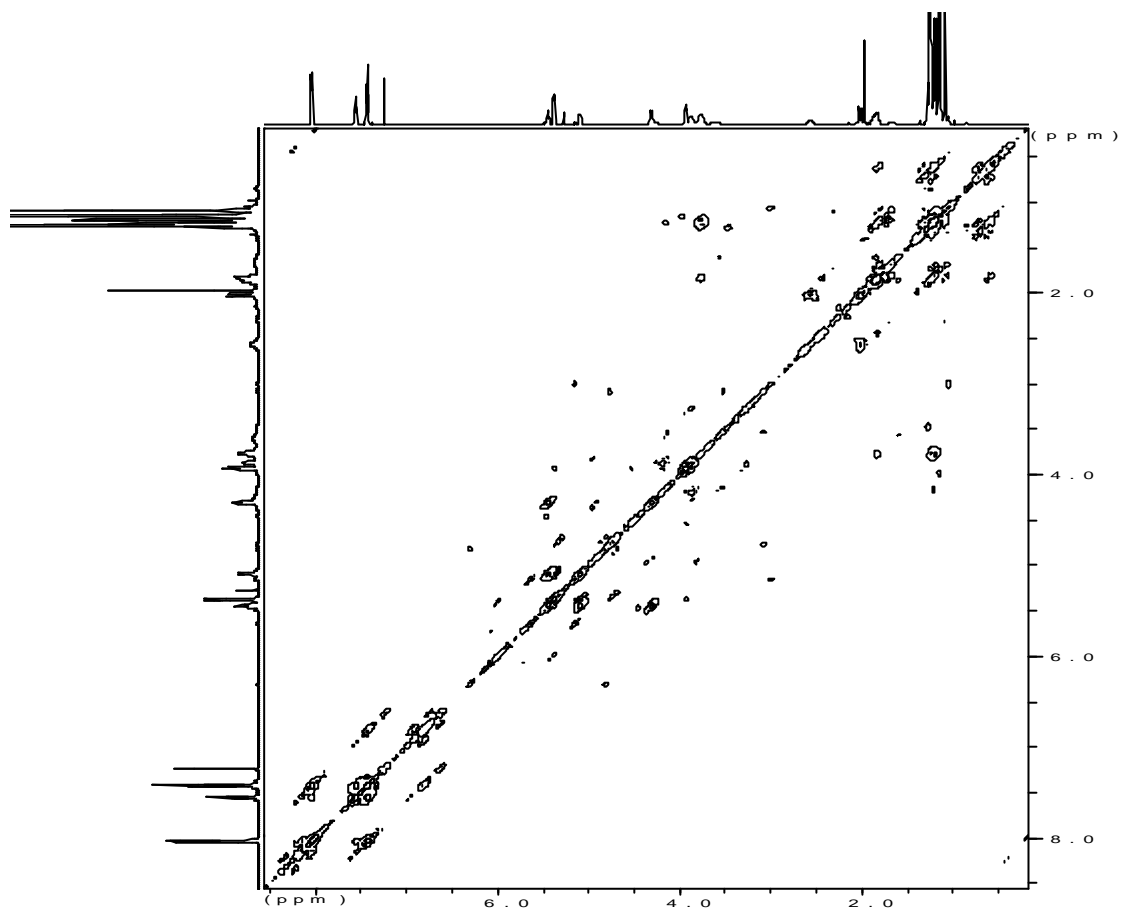
(146)  
100.6MHz-<sup>13</sup>C-NMR

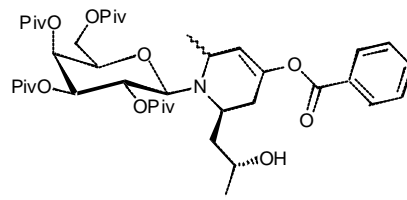




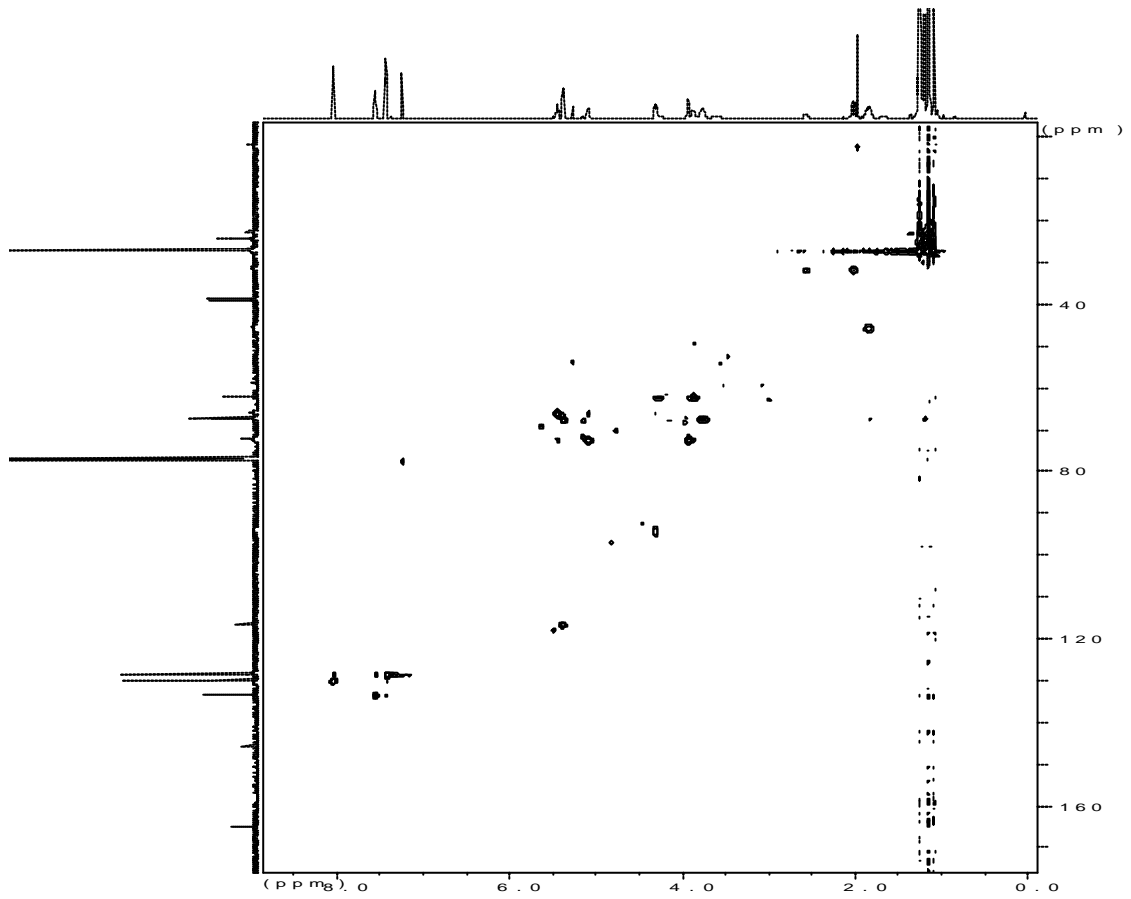


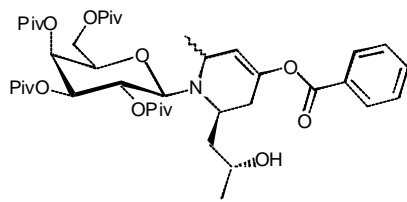
(149)  
COSY



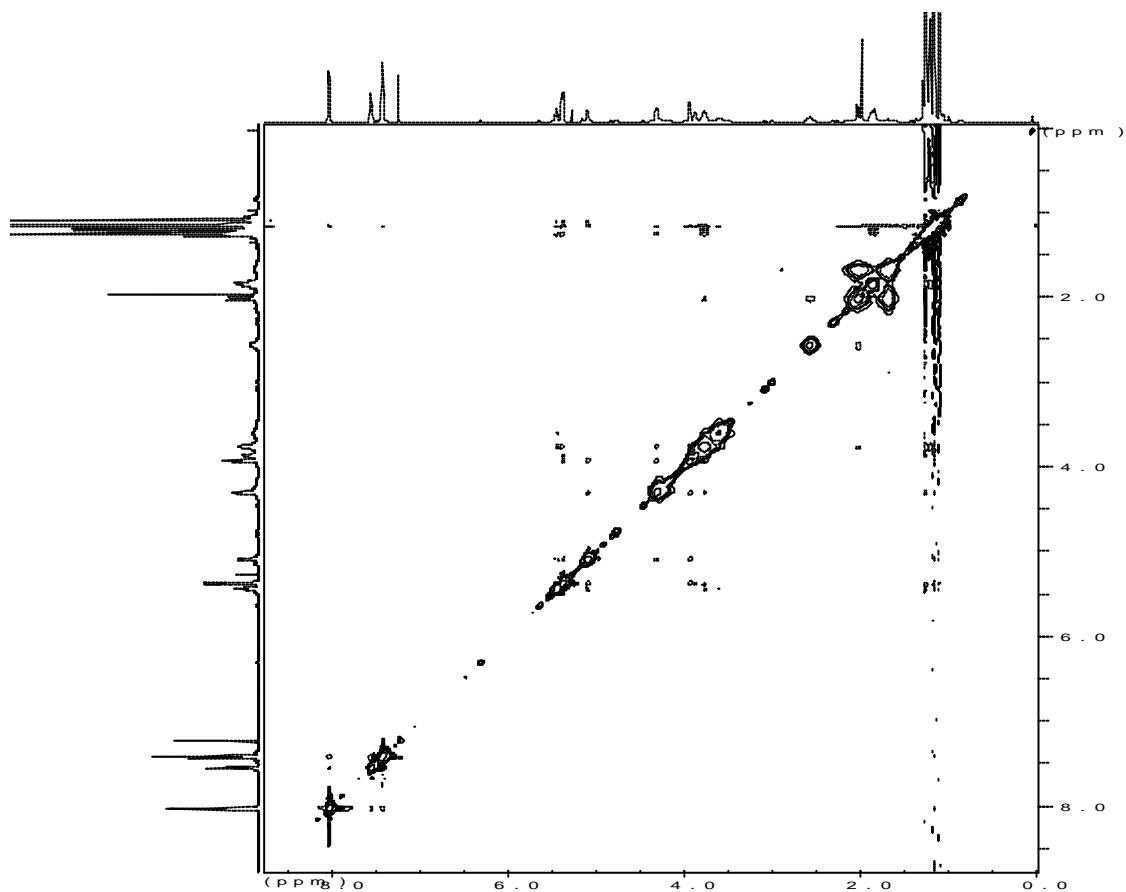


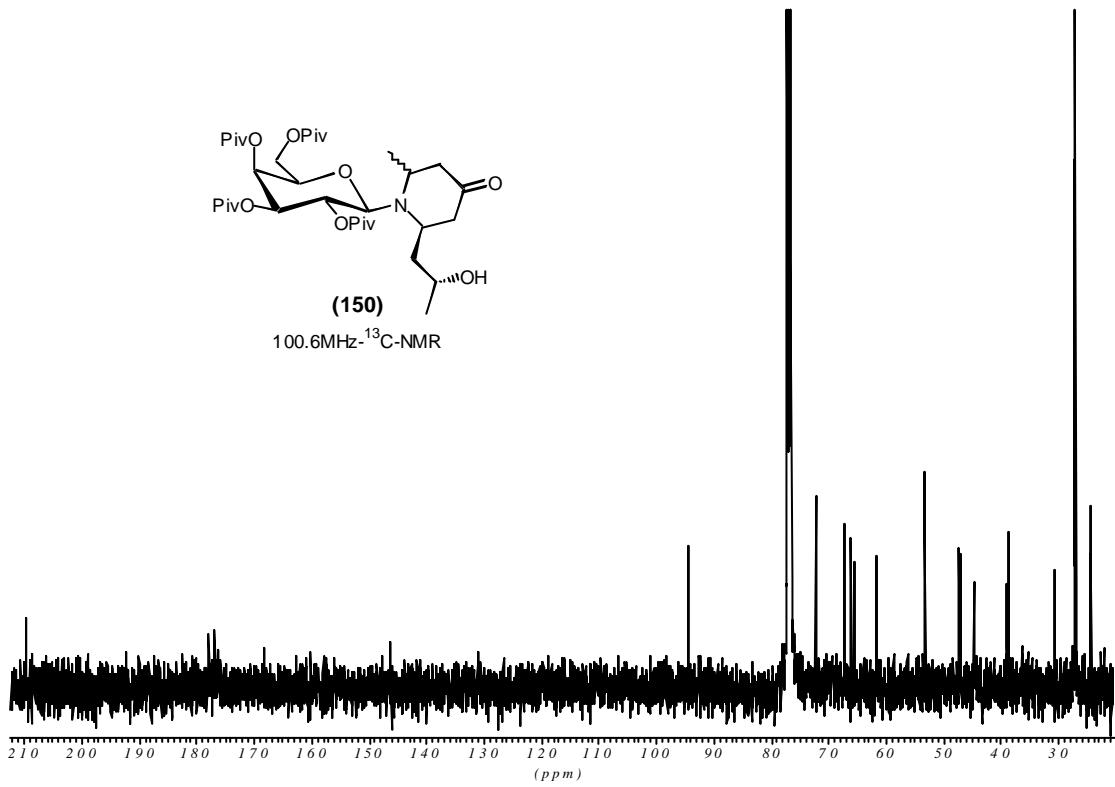
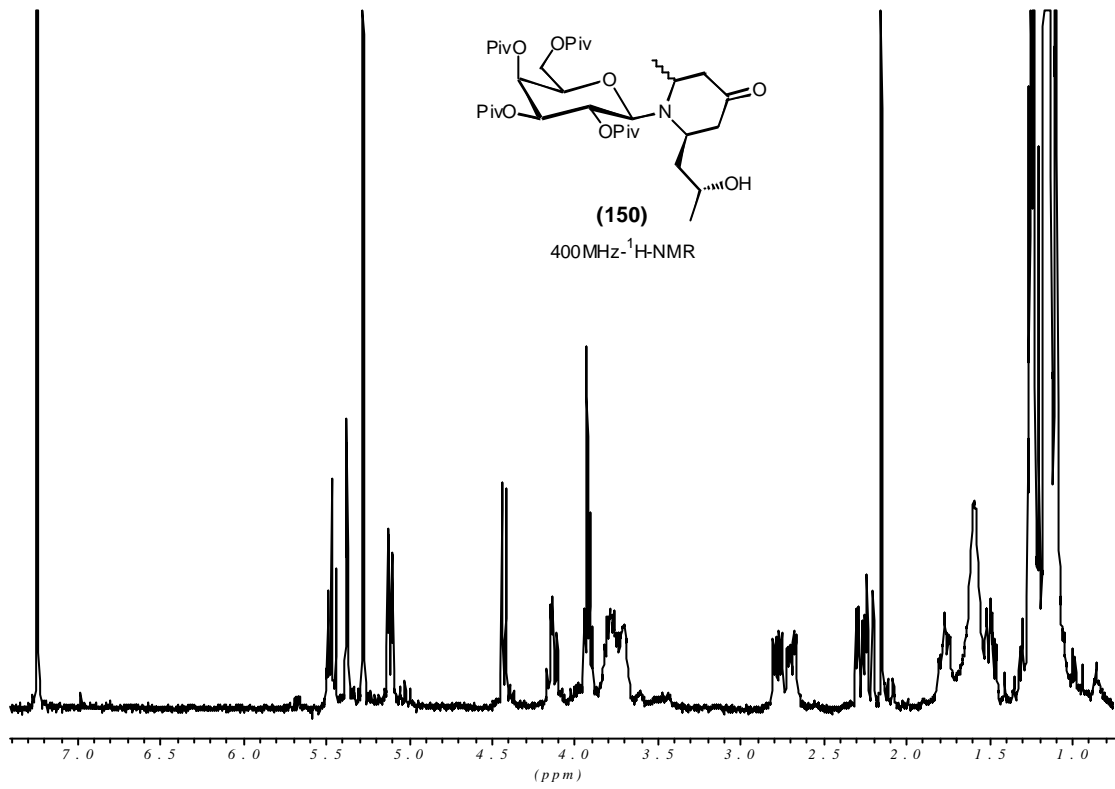
(149)  
HSQC





(149)  
NOESY





**10.2 Kristalldaten von Verbindung (70)**

Summenformel	$C_{13}H_{26}NCl$
Molgewicht	231.80 g mol <sup>-1</sup>
Kristallgröße	0.1 x 0.2 x 0.9 mm <sup>3</sup>
Absorption	$\mu = 2.16 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur mit Psiscans
Transmissionsbereich	$T_{\min}=0.76, T_{\max}=0.99$
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (orthorhombisch)
Gitterkonstanten	a = 7.2852(2) Å
(berechnet aus	b = 8.7387(3) Å
25 Reflexen mit	c = 22.0953(5) Å
31° < $\Theta$ < 41°)	V = 1406.67(7) Å <sup>3</sup> z = 4 F(000) = 512
Temperatur	296 K
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.095 \text{ g cm}^{-3}$
Datensammlung	
Diffraktometer	CAD4-Enraf-Nonius
Strahlung	Cu-K <sub><math>\alpha</math></sub> Graphitmonochromator
Scan - Typ	$\omega/2\Theta$
Scan - Breite	0.8+0.14*tan( $\Theta$ ) und 25% links und rechts zur Untergrundbestimmung
Meßbereich	1.5° ≤ $\Theta$ ≤ 75.0° -8 ≤ h ≤ 9, -10 ≤ k ≤ 10, -27 ≤ l ≤ 27
Reflexzahl:	
gemessen	3412 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	2888 ( $R_{\text{int}} = 0.039$ )
beobachtete	2457 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )
Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung	
Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur, während der Datensammlung auftretende Intensitätsabfall von ca. 5% anhand der Kontrollreflexe mit einem kubischen Spline angeglichen
Lösung	Programm: SIR-92 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren) 150 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0731*P)^2 + .12*P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2*F_c^2)/3$ Wasserstoffatome aus Differenzfouriersynthesen lokalisiert und reitend isotrop verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1285 (R1=0.0453 für beobachtete Reflexe 0.0573 für alle Reflexe)
Fitgüte	S=1.035
Flack Parameter	x=-0.01(2)
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d



maximale Peakhöhe in  
diff. Fouriersynthese

$-0.16, .18 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

Wasserstoffbrücken:

D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	A
N1-H1A	0.853	2.289	164.42	3.119	Cl1
N1-H1B	0.880	2.240	171.34	3.113	Cl1 [ x-1/2, -y+3/2, -z+1 ]

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum U_{ij} * a_i * a_j * a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
Cl1	0.79999(8)	0.62447(8)	0.56349(3)	0.0582(2)
N1	0.3781(3)	0.6747(2)	0.54997(9)	0.0447(6)
C2	0.2969(4)	0.5215(3)	0.5365(1)	0.0469(7)
C3	0.3270(4)	0.4191(3)	0.5907(1)	0.0562(9)
C4	0.2479(4)	0.4895(3)	0.6478(1)	0.0607(9)
C5	0.3290(4)	0.6474(3)	0.6597(1)	0.0539(8)
C6	0.2595(5)	0.7258(4)	0.7173(1)	0.072(1)
C7	0.3543(6)	0.8822(5)	0.7246(2)	0.087(1)
C8	0.3248(6)	0.9843(4)	0.6707(2)	0.083(1)
C9	0.3921(5)	0.9070(3)	0.6125(1)	0.0645(10)
C10	0.3016(4)	0.7502(3)	0.6051(1)	0.0477(7)
C11	0.3783(4)	0.4645(3)	0.4772(1)	0.0524(8)
C12	0.2831(5)	0.3212(3)	0.4533(1)	0.0645(9)
C13	0.3330(5)	0.2899(4)	0.3876(2)	0.077(1)
C14	0.0511(6)	0.7377(5)	0.7208(2)	0.088(1)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
Cl1	0.0391(3)	0.0681(4)	0.0674(4)	0.0006(3)	-0.0011(3)	0.0189(3)
N1	0.0364(9)	0.051(1)	0.047(1)	0.0012(8)	-0.0012(8)	0.0047(8)
C2	0.035(1)	0.051(1)	0.055(1)	-0.002(1)	-0.001(1)	0.002(1)
C3	0.056(2)	0.053(1)	0.060(1)	-0.001(1)	0.002(1)	0.006(1)
C4	0.063(2)	0.066(2)	0.053(1)	0.000(1)	0.005(1)	0.013(1)
C5	0.049(1)	0.067(2)	0.046(1)	0.001(1)	-0.003(1)	0.005(1)
C6	0.078(2)	0.089(2)	0.048(1)	0.004(2)	-0.002(1)	-0.002(1)
C7	0.097(3)	0.102(3)	0.062(2)	-0.001(2)	-0.012(2)	-0.020(2)
C8	0.097(3)	0.075(2)	0.078(2)	-0.006(2)	-0.008(2)	-0.020(2)
C9	0.067(2)	0.062(2)	0.064(2)	-0.009(1)	0.000(1)	-0.005(1)
C10	0.040(1)	0.055(1)	0.048(1)	0.003(1)	0.000(1)	-0.002(1)
C11	0.047(1)	0.055(1)	0.054(1)	0.000(1)	0.005(1)	-0.002(1)
C12	0.070(2)	0.059(1)	0.065(2)	-0.007(1)	0.003(1)	-0.008(1)
C13	0.091(2)	0.076(2)	0.063(2)	-0.001(2)	0.001(2)	-0.015(2)
C14	0.080(2)	0.118(3)	0.065(2)	0.003(2)	0.019(2)	-0.017(2)

Endkoordinaten der H-Atome und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}$
H1A	0.495(3)	0.6800(3)	0.55243(9)	0.055(6)
H1B	0.3434(8)	0.731(1)	0.5190(7)	0.055(6)
H2	0.17341	0.53577	0.53100	0.047(7)
H3A	0.27368	0.32267	0.58367	0.071(7)
H3B	0.45626	0.40004	0.59619	0.071(7)
H4A	0.09780	0.50837	0.64614	0.078(7)
H4B	0.29380	0.43097	0.67974	0.078(7)
H6A	0.48531	0.63661	0.66162	0.083(7)
H6B	0.30631	0.65191	0.75132	0.083(7)
H7A	0.30799	0.90644	0.76316	0.14(1)
H7B	0.50539	0.83884	0.73536	0.14(1)
H8A	0.18076	1.00163	0.66227	0.079(7)
H8B	0.39346	1.08113	0.67307	0.079(7)
H9A	0.36950	0.95498	0.56832	0.083(7)
H9B	0.53090	0.88768	0.60812	0.083(7)
H10	0.17995	0.75427	0.60111	0.059(8)
H11A	0.52010	0.45092	0.47888	0.072(6)
H11B	0.36270	0.52382	0.43818	0.072(6)
H12A	0.12960	0.35113	0.44885	0.107(9)
H12B	0.31490	0.22103	0.48125	0.107(9)
H13A	0.27712	0.37317	0.36802	0.17(1)
H13B	0.29122	0.21437	0.35462	0.17(1)
H13C	0.46982	0.25177	0.38312	0.17(1)
H14A	0.03461	0.62323	0.72094	0.14(1)
H14B	0.00959	0.79763	0.68454	0.14(1)
H14C	0.03369	0.81983	0.76364	0.14(1)

**10.3 Kristalldaten von Verbindung (74)**

Summenformel	$C_{33}H_{55}NO_8$
Molgewicht	593.78 g mol <sup>-1</sup>
Kristallgröße	0.096 x 0.096 x 0.704 mm <sup>3</sup> farblose Nadel
Absorption	$\mu = .62 \text{ mm}^{-1}$
Raumgruppe	P 3 <sub>1</sub> (trigonal)
Gitterkonstanten (berechnet aus	$a = b = 16.5836(9) \text{ \AA}$ $\alpha = \beta = 90.0^\circ$ $c = 11.3063(12) \text{ \AA}$ $\gamma = 120.0^\circ$
25 Reflexen mit 11° < $\Theta$ < 14°)	$V = 2692.8(3) \text{ \AA}^3$ $z = 3$ $F(000) = 972$
Temperatur	298 K
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.098 \text{ g cm}^{-3}$

## Datensammlung

Diffraktometer	CAD4-Enraf-Nonius
Strahlung	Cu-K $\alpha$ Graphitmonochromator
Scan - Typ	$\omega/2\Theta$
Scan - Breite	1.0+0.15*tan( $\Theta$ ) und 25% links und rechts zur Untergrundbestimmung
Meßbereich	$1.5^\circ \leq \Theta \leq 75.0^\circ$ $-20 \leq h \leq 20, -20 \leq k \leq 20, 0 \leq l \leq 14$
Reflexzahl: gemessen	11645 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	3891 ( $R_{\text{int}} = 0.1685$ )
beobachtete	1874 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

## Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur, während der Datensammlung auftretende Intensitätsabfall von ca. 5% anhand der Kontrollreflexe mit einem kubischen Spline angeglichen
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren) 370 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0551*P)^2]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2*F_c^2)/3$ Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert. Nichtwasserstoffatome bis auf C21, C22 anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1999$ ( $R1=0.0738$ für beobachtete Reflexe 0.1540 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S=1.014$
Flack Parameter	$x=0.2(6)$
maximale Änderung der Parameter	0.000 * e.s.d

maximale Peakhöhe in  
diff. Fouriersynthese  $-0.19, 0.32 \text{ e\AA}^{-3}$

Bemerkung: Piv-Gruppen sind fehlgeordnet. Kristall ist verzwillingt.

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
O1	0.6675(5)	0.1245(4)	0.3040(6)	0.075(3)
C2	0.6211(8)	0.1015(8)	0.1947(9)	0.084(7)
C3	0.6308(7)	0.0276(7)	0.1329(10)	0.069(5)
C4	0.5900(6)	-0.0585(6)	0.2098(9)	0.060(4)
C5	0.6328(6)	-0.0340(6)	0.3323(7)	0.052(4)
C6	0.6311(6)	0.0486(6)	0.3870(8)	0.059(4)
N7	0.6794(5)	0.0775(5)	0.4932(7)	0.067(4)
C8	0.7831(7)	0.1198(8)	0.483(1)	0.085(6)
C9	0.8273(7)	0.2270(7)	0.497(1)	0.089(5)
C10	0.8110(6)	0.2504(7)	0.620(1)	0.072(5)
C11	0.7166(6)	0.1820(7)	0.6684(9)	0.066(4)
C12	0.6836(8)	0.2300(7)	0.7559(9)	0.077(6)
C13	0.5950(10)	0.1593(9)	0.811(1)	0.094(7)
C14	0.5209(8)	0.1003(9)	0.716(1)	0.103(7)
C15	0.5582(8)	0.0557(8)	0.637(1)	0.095(6)
C16	0.6468(6)	0.1256(7)	0.5750(9)	0.068(5)
C17	0.6741(9)	0.3069(8)	0.7037(9)	0.079(6)
O18	0.8694(6)	0.3158(6)	0.6740(9)	0.109(4)
C19	0.8237(8)	0.079(1)	0.556(2)	0.118(8)
O22	0.5775(4)	-0.1138(4)	0.4090(6)	0.064(3)
C23	0.6167(9)	-0.1619(7)	0.4479(10)	0.077(6)
O24	0.6917(6)	-0.1460(5)	0.4225(9)	0.100(5)
C25	0.5488(10)	-0.2424(9)	0.533(1)	0.097(7)
C26	0.507(2)	-0.209(1)	0.619(2)	0.18(2)
C27	0.472(1)	-0.319(1)	0.453(2)	0.19(1)
C28	0.602(1)	-0.283(1)	0.593(2)	0.15(1)
O29	0.6066(4)	-0.1290(4)	0.1613(6)	0.066(3)
C30	0.5418(8)	-0.1927(7)	0.084(1)	0.078(5)
O31	0.4756(7)	-0.1909(7)	0.061(1)	0.134(6)
C32	0.5722(8)	-0.2558(7)	0.042(1)	0.085(6)
C33	0.660(1)	-0.202(1)	-0.033(2)	0.19(1)
C34	0.495(1)	-0.329(1)	-0.040(2)	0.20(1)
C35	0.586(2)	-0.305(1)	0.133(2)	0.21(2)
O36	0.7275(4)	0.0577(5)	0.1186(5)	0.069(3)
C37	0.7649(9)	0.0696(10)	0.011(1)	0.088(7)
O38	0.7168(9)	0.049(1)	-0.0731(9)	0.20(1)
C39	0.8645(10)	0.106(1)	0.019(1)	0.100(8)
C40	0.913(1)	0.194(1)	0.088(4)	0.31(3)
C41	0.900(2)	0.103(2)	-0.111(2)	0.24(3)
C42	0.889(1)	0.047(2)	0.092(2)	0.19(2)

## anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
O1	0.093(5)	0.049(3)	0.071(4)	0.027(3)	0.003(4)	-0.001(3)
C2	0.121(9)	0.097(8)	0.065(7)	0.079(7)	0.001(7)	0.000(6)
C3	0.059(6)	0.079(6)	0.061(6)	0.027(5)	-0.001(5)	0.001(5)
C4	0.056(5)	0.050(5)	0.078(7)	0.029(4)	-0.010(5)	-0.022(5)
C5	0.056(5)	0.068(5)	0.042(5)	0.039(4)	-0.002(4)	-0.004(4)
C6	0.051(5)	0.068(6)	0.055(5)	0.026(4)	-0.003(4)	-0.015(5)
N7	0.062(4)	0.076(5)	0.063(5)	0.035(4)	-0.006(4)	-0.019(4)
C8	0.061(6)	0.106(8)	0.087(7)	0.040(6)	-0.005(6)	-0.038(7)
C9	0.056(6)	0.082(7)	0.093(8)	0.008(5)	0.015(6)	-0.027(6)
C10	0.051(5)	0.070(6)	0.091(8)	0.027(5)	-0.010(5)	-0.020(6)
C11	0.067(6)	0.063(5)	0.066(6)	0.032(5)	-0.012(5)	-0.012(5)
C12	0.101(8)	0.082(7)	0.054(6)	0.051(6)	-0.025(6)	-0.028(6)
C13	0.13(1)	0.110(9)	0.060(6)	0.073(9)	0.014(7)	0.004(7)
C14	0.066(6)	0.105(9)	0.12(1)	0.030(6)	0.035(7)	-0.004(8)
C15	0.082(7)	0.084(7)	0.084(8)	0.015(6)	0.029(6)	-0.009(6)
C16	0.051(5)	0.083(6)	0.068(6)	0.030(5)	0.002(5)	-0.013(5)
C17	0.114(7)	0.104(8)	0.057(6)	0.082(7)	-0.013(6)	-0.017(6)
O18	0.083(5)	0.101(6)	0.126(7)	0.034(4)	-0.026(5)	-0.045(6)
C19	0.075(7)	0.15(1)	0.18(1)	0.088(8)	-0.044(8)	-0.06(1)
O22	0.061(3)	0.076(4)	0.062(4)	0.039(3)	0.002(3)	0.003(3)
C23	0.094(8)	0.076(7)	0.078(8)	0.056(7)	0.004(6)	-0.008(6)
O24	0.089(5)	0.094(5)	0.136(7)	0.061(4)	0.005(5)	0.017(5)
C25	0.129(10)	0.094(8)	0.090(8)	0.073(8)	0.026(8)	0.018(7)
C26	0.29(2)	0.19(2)	0.13(1)	0.18(2)	0.12(2)	0.09(1)
C27	0.18(2)	0.14(1)	0.13(2)	-0.01(1)	-0.01(1)	0.02(1)
C28	0.22(2)	0.13(1)	0.16(1)	0.13(1)	0.03(1)	0.04(1)
O29	0.069(4)	0.075(4)	0.063(4)	0.043(3)	-0.010(3)	-0.024(3)
C30	0.062(6)	0.072(6)	0.074(7)	0.013(5)	-0.013(6)	-0.025(6)
O31	0.098(6)	0.161(9)	0.144(8)	0.066(6)	-0.061(7)	-0.071(7)
C32	0.096(8)	0.057(6)	0.082(8)	0.022(6)	0.017(6)	-0.025(6)
C33	0.18(2)	0.17(2)	0.19(2)	0.07(1)	0.12(2)	-0.01(1)
C34	0.15(1)	0.14(1)	0.22(2)	0.00(1)	-0.02(1)	-0.13(2)
C35	0.37(4)	0.15(2)	0.19(2)	0.19(2)	0.07(2)	0.02(2)
O36	0.061(4)	0.091(5)	0.050(4)	0.033(3)	-0.007(3)	-0.013(3)
C37	0.100(9)	0.14(1)	0.051(7)	0.082(8)	0.012(6)	0.023(6)
O38	0.17(1)	0.41(2)	0.069(6)	0.19(1)	0.028(7)	0.06(1)
C39	0.113(10)	0.12(1)	0.081(8)	0.067(9)	0.011(7)	0.026(7)
C40	0.10(1)	0.15(2)	0.60(7)	0.00(1)	0.03(2)	-0.11(3)
C41	0.17(2)	0.43(5)	0.14(2)	0.17(3)	0.04(2)	0.01(3)
C42	0.11(1)	0.27(2)	0.22(2)	0.12(2)	0.01(1)	0.06(2)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsfaktoren ( $\text{\AA}^2$ )

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}$
C20	0.921(1)	0.094(2)	0.512(3)	0.192(9)
C21	0.923(4)	0.031(4)	0.610(5)	0.59(6)

Endkoordinaten der H-Atome und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}$
H2A	0.64658	0.15661	0.14520	0.101
H2B	0.55565	0.08015	0.20728	0.101
H3	0.59940	0.01348	0.05597	0.083
H4	0.52268	0.08368	0.21662	0.072
H5	0.69703	0.02161	0.32905	0.062
H6	0.56601	0.03014	0.40272	0.071
H8	0.79508	0.10951	0.40141	0.103
H9A	0.89365	0.25715	0.48177	0.107
H9B	0.79994	0.24993	0.43986	0.107
H11	0.72571	0.13739	0.71528	0.079
H12	0.73017	0.25670	0.81909	0.092
H13A	0.57110	0.19036	0.86037	0.113
H13B	0.60653	0.11859	0.86046	0.113
H14A	0.46494	0.05283	0.75499	0.124
H14B	0.50479	0.13977	0.67076	0.124
H15A	0.51161	0.01939	0.57739	0.114
H15B	0.57028	0.01326	0.68211	0.114
H16	0.63360	0.16741	0.52836	0.082
H17A	0.73203	0.35145	0.66804	0.119
H17B	0.65800	0.33669	0.76456	0.119
H17C	0.62609	0.28225	0.64458	0.119
H19A	0.78037	0.01244	0.56081	0.142
H19B	0.83158	0.10418	0.63493	0.142
H20A	0.93735	0.13062	0.43993	0.23
H20B	0.96413	0.13237	0.57329	0.23
H21A	0.97591	0.02380	0.60006	0.88
H21B	0.86688	0.02822	0.60564	0.88
H21C	0.92582	0.05952	0.68510	0.88
H26A	0.55434	0.16189	0.66809	0.27
H26B	0.46316	0.25944	0.66735	0.27
H26C	0.47454	0.18215	0.57797	0.27
H27A	0.49965	0.34092	0.39707	0.29
H27B	0.43982	0.29234	0.41084	0.29
H27C	0.42790	0.36937	0.50099	0.29
H28A	0.64877	0.23656	0.64353	0.22
H28B	0.63147	0.30111	0.53389	0.22
H28C	0.56009	0.33592	0.63878	0.22
H33A	0.67930	0.24369	0.06269	0.28
H33B	0.70879	0.15486	0.01486	0.28
H33C	0.64721	0.17265	0.09803	0.28
H34A	0.51360	0.37153	0.06920	0.30
H34B	0.48582	0.29754	0.10612	0.30
H34C	0.43791	0.36237	0.00309	0.30
H35A	0.60411	0.34645	0.09940	0.31
H35B	0.52913	0.33955	0.17632	0.31
H35C	0.63401	0.26151	0.18451	0.31
H40A	0.90509	0.24149	0.04980	0.46

H40B	0.97807	0.21435	0.09362	0.46
H40C	0.88690	0.18390	0.16656	0.46
H41A	0.89225	0.14479	0.16145	0.36
H41B	0.86500	0.04063	0.14161	0.36
H41C	0.96497	0.12084	0.10792	0.36
H42A	0.87082	0.01012	0.05101	0.28
H42B	0.85612	0.03359	0.16620	0.28
H42C	0.95449	0.07929	0.10633	0.28

**10.4 Kristalldaten von Verbindung (118)**

Summenformel	$C_{34}H_{53}N_1O_{11}$
Molgewicht	651.77 g mol <sup>-1</sup>
Kristallgröße	0.256 x 0.320 x 0.704 mm <sup>3</sup>
Absorption	$\mu = 0.69 \text{ mm}^{-1}$ keine Absorptionskorrektur
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (orthorhombisch)
Gitterkonstanten	a = 10.2986(5) Å
(berechnet aus	b = 18.4095(7) Å
25 Reflexen mit	c = 20.1435(4) Å
66° < $\Theta$ < 73°)	V = 3819.0(3) Å <sup>3</sup> z = 4 F(000) = 1408
Temperatur	22°C
Dichte	d <sub>rön</sub> = 1.134 g cm <sup>-3</sup>

## Datensammlung

Diffraktometer	CAD4-Enraf Nonius
Strahlung	Cu-K <sub>α</sub> Graphitmonochromator
Scan - Typ	$\omega/2\Theta$ -scans
Scan - Breite	0.8+0.14*tan( $\Theta$ )°
Meßbereich	1.5° ≤ $\Theta$ ≤ 74° 0 ≤ h ≤ 12, 0 ≤ k ≤ 22, 0 ≤ l ≤ 25
Reflexzahl:	
gemessen	8296 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	7554 R <sub>int</sub> =0.0792
beobachtete	6344 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

## Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsabfall von ca. 5 % mit kubischen Spline anhand der Kontrollreflexe korrigiert.
Lösung	Programm: SHELXS-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren) 480 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1737*P)^2 + 0.19*P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2*F_c^2)/3$ Wasserstoffatome der Stereozentren lokalisiert und reitend isotrop verfeinert, restliche geometrisch eingefügt und reitend verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert. t-Butylgruppen fehlgeordnet (Platzbesetzung 0.5).
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.2264 (R1=0.0770 für beobachtete Reflexe 0.0883 für alle Reflexe)
Fitgüte	S=1.014
Flack Parameter	x=0.2(2)
maximale Änderung der Parameter	0.000* e.s.d



maximale Peakhöhe in  
diff. Fouriersynthese 0.37 -0.25 eÅ<sup>-3</sup>

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum \sum U_{ij} \cdot a_i \cdot a_j$$

Atom	X	Y	Z	U <sub>äq</sub>
O1	0.8741(2)	0.0865(1)	-0.05216(9)	0.0493(6)
C2	1.0115(3)	0.0870(2)	-0.0623(1)	0.0508(8)
C3	1.0792(3)	0.0521(2)	-0.0035(2)	0.0499(8)
C4	1.0407(3)	0.0931(2)	0.0585(1)	0.0468(8)
C5	0.8939(3)	0.0995(1)	0.0670(1)	0.0444(7)
C6	0.8352(2)	0.1305(1)	0.0025(1)	0.0433(7)
C7	1.0365(4)	0.0481(2)	-0.1273(2)	0.068(1)
O8	0.9770(3)	0.0884(1)	-0.1804(1)	0.0647(8)
C9	0.8604(4)	0.0645(2)	-0.2024(2)	0.067(1)
O10	0.8114(4)	0.0091(2)	-0.1838(2)	0.091(1)
C11	0.8014(5)	0.1168(2)	-0.2521(2)	0.079(1)
C12	0.7855(9)	0.1891(3)	-0.2187(4)	0.147(4)
C13	0.8853(9)	0.1190(6)	-0.3118(3)	0.164(4)
C14	0.6689(9)	0.0893(5)	-0.2708(6)	0.171(4)
O15	1.0390(2)	-0.0225(1)	0.0034(1)	0.0555(6)
C16	1.1242(4)	-0.0739(2)	-0.0146(2)	0.077(1)
O17	1.2286(4)	-0.0587(2)	-0.0383(3)	0.133(2)
C18	1.0728(6)	-0.1499(2)	-0.0052(3)	0.097(2)
C19	0.999(2)	-0.1584(8)	0.0560(8)	0.118(6)
C20	1.189(2)	-0.1998(8)	-0.014(2)	0.19(1)
C21	0.982(3)	-0.162(1)	-0.0645(9)	0.156(8)
C19A	1.119(5)	-0.166(1)	0.065(1)	0.28(2)
C20A	0.932(2)	-0.153(1)	-0.009(3)	0.26(2)
C21A	1.129(4)	-0.207(1)	-0.044(2)	0.24(2)
O22	1.0935(2)	0.0578(1)	0.1162(1)	0.0559(6)
C23	1.1786(3)	0.0955(2)	0.1531(2)	0.0587(10)
O24	1.2080(4)	0.1559(2)	0.1419(2)	0.093(1)
C25	1.2292(4)	0.0506(2)	0.2114(2)	0.072(1)
C26	1.241(2)	-0.0334(6)	0.1906(7)	0.108(4)
C27	1.3663(9)	0.0793(7)	0.2274(5)	0.094(3)
C28	1.142(1)	0.0578(9)	0.2667(5)	0.103(4)
C26A	1.333(2)	0.006(1)	0.1883(6)	0.138(6)
C27A	1.270(2)	0.1046(7)	0.2674(6)	0.124(5)
C28A	1.119(1)	0.0046(8)	0.2420(6)	0.109(4)
O29	0.8725(2)	0.1518(1)	0.11902(9)	0.0501(6)
C30	0.7766(3)	0.1400(2)	0.1638(1)	0.0555(9)
O31	0.7100(3)	0.0862(2)	0.1631(1)	0.084(1)
C32	0.7625(4)	0.2030(2)	0.2112(2)	0.067(1)
C33	0.8944(6)	0.2280(4)	0.2362(3)	0.118(2)
C34	0.6799(7)	0.1790(3)	0.2706(2)	0.103(2)
C35	0.6954(8)	0.2640(3)	0.1731(3)	0.121(3)
N36	0.6968(2)	0.1362(1)	0.0022(1)	0.0441(6)
C37	0.6124(3)	0.0723(2)	0.0143(1)	0.0486(8)

C38	0.4794(3)	0.0992(2)	0.0357(2)	0.0599(10)
C39	0.4223(3)	0.1533(2)	-0.0135(2)	0.0589(10)
C40	0.5157(3)	0.1987(2)	-0.0459(2)	0.0540(9)
C41	0.6438(3)	0.1911(1)	-0.0334(1)	0.0448(7)
C42	0.6023(3)	0.0223(2)	-0.0459(2)	0.0580(10)
C43	0.5762(6)	-0.0552(2)	-0.0305(3)	0.090(2)
O44	0.5734(9)	-0.0765(2)	0.0251(2)	0.197(4)
C45	0.5477(8)	-0.1036(3)	-0.0871(3)	0.122(3)
O46	0.3043(2)	0.1596(2)	-0.0214(2)	0.085(1)

## anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
O1	0.0433(10)	0.060(1)	0.0448(9)	0.0083(8)	0.0007(7)	-0.0046(8)
C2	0.044(1)	0.057(1)	0.051(1)	0.008(1)	0.004(1)	0.003(1)
C3	0.040(1)	0.052(1)	0.058(1)	0.005(1)	0.002(1)	0.004(1)
C4	0.043(1)	0.049(1)	0.048(1)	0.002(1)	-0.008(1)	0.005(1)
C5	0.044(1)	0.046(1)	0.043(1)	0.001(1)	-0.0044(10)	-0.0001(10)
C6	0.039(1)	0.046(1)	0.046(1)	0.0011(9)	-0.0007(10)	0.000(1)
C7	0.068(2)	0.082(2)	0.054(2)	0.023(2)	0.008(1)	0.002(2)
O8	0.065(1)	0.080(1)	0.049(1)	0.004(1)	0.0016(10)	0.005(1)
C9	0.074(2)	0.070(2)	0.057(2)	0.000(2)	0.007(2)	-0.014(1)
O10	0.115(3)	0.075(2)	0.084(2)	-0.018(2)	-0.006(2)	-0.008(1)
C11	0.082(3)	0.085(2)	0.072(2)	0.014(2)	-0.015(2)	-0.012(2)
C12	0.193(8)	0.097(4)	0.152(6)	0.053(5)	-0.059(6)	-0.029(4)
C13	0.180(8)	0.234(9)	0.079(3)	0.093(7)	0.018(4)	0.051(5)
C14	0.134(6)	0.154(6)	0.225(9)	-0.007(5)	-0.100(7)	0.008(6)
O15	0.051(1)	0.0502(10)	0.065(1)	0.0047(8)	0.0026(9)	-0.0010(9)
C16	0.077(2)	0.058(2)	0.095(3)	0.019(2)	0.010(2)	0.006(2)
O17	0.093(2)	0.080(2)	0.225(5)	0.031(2)	0.068(3)	0.009(3)
C18	0.126(4)	0.052(2)	0.112(3)	0.005(2)	0.020(3)	-0.004(2)
C19	0.16(1)	0.079(6)	0.111(8)	-0.025(8)	0.022(8)	0.020(7)
C20	0.15(1)	0.044(5)	0.38(4)	0.027(7)	0.06(2)	0.00(1)
C21	0.21(2)	0.13(1)	0.125(9)	-0.07(1)	-0.03(1)	-0.011(9)
C19A	0.56(5)	0.10(1)	0.17(1)	-0.09(3)	-0.09(2)	0.07(1)
C20A	0.142(9)	0.11(1)	0.53(5)	-0.05(1)	0.04(2)	0.03(3)
C21A	0.30(3)	0.12(1)	0.30(3)	-0.05(2)	0.18(3)	-0.09(2)
O22	0.054(1)	0.054(1)	0.060(1)	0.0007(9)	-0.0156(9)	0.0102(9)
C23	0.053(2)	0.068(2)	0.055(2)	0.001(1)	-0.011(1)	0.008(1)
O24	0.113(2)	0.078(2)	0.089(2)	-0.031(2)	-0.048(2)	0.022(1)
C25	0.068(2)	0.086(2)	0.062(2)	-0.002(2)	-0.017(2)	0.020(2)
C26	0.128(10)	0.076(5)	0.121(8)	0.020(5)	-0.049(7)	0.022(5)
C27	0.064(4)	0.138(7)	0.079(5)	-0.010(5)	-0.029(4)	0.033(5)
C28	0.085(6)	0.150(10)	0.073(5)	0.003(6)	0.002(4)	0.030(6)
C26A	0.15(1)	0.17(1)	0.094(7)	0.09(1)	0.017(7)	0.058(7)
C27A	0.16(1)	0.136(9)	0.078(6)	-0.020(7)	-0.059(7)	0.013(5)
C28A	0.109(7)	0.128(9)	0.091(7)	-0.023(6)	-0.013(5)	0.048(6)
O29	0.0481(10)	0.0548(10)	0.0474(9)	-0.0005(8)	0.0005(8)	-0.0034(8)
C30	0.057(2)	0.064(2)	0.046(1)	-0.001(1)	0.002(1)	0.006(1)
O31	0.097(2)	0.092(2)	0.062(1)	-0.029(2)	0.021(1)	-0.006(1)
C32	0.077(2)	0.069(2)	0.055(2)	0.004(2)	0.012(2)	-0.003(1)
C33	0.107(4)	0.138(4)	0.108(4)	-0.016(3)	-0.001(3)	-0.068(4)
C34	0.132(4)	0.108(3)	0.069(2)	-0.001(3)	0.038(3)	-0.006(2)
C35	0.171(6)	0.093(3)	0.098(3)	0.063(4)	0.033(4)	0.014(3)
N36	0.038(1)	0.046(1)	0.048(1)	-0.0010(8)	-0.0028(9)	0.0035(9)
C37	0.045(1)	0.052(1)	0.049(1)	-0.007(1)	-0.005(1)	0.010(1)
C38	0.046(1)	0.076(2)	0.058(2)	-0.008(1)	0.004(1)	0.009(1)
C39	0.041(1)	0.061(2)	0.075(2)	0.001(1)	0.001(1)	0.001(1)

C40	0.046(1)	0.050(1)	0.066(2)	0.005(1)	-0.004(1)	0.008(1)
C41	0.040(1)	0.044(1)	0.050(1)	-0.0001(10)	0.002(1)	0.002(1)
C42	0.058(2)	0.050(1)	0.066(2)	-0.006(1)	-0.006(1)	0.003(1)
C43	0.127(4)	0.054(2)	0.090(3)	-0.003(2)	-0.021(3)	0.005(2)
O44	0.40(1)	0.084(2)	0.109(3)	-0.059(4)	-0.076(5)	0.042(2)
C45	0.186(7)	0.060(2)	0.120(4)	-0.016(3)	-0.016(4)	-0.020(2)
O46	0.039(1)	0.099(2)	0.118(2)	-0.003(1)	-0.003(1)	0.018(2)

Endkoordinaten der H-Atome und isotrope Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>)

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H2	1.04309	0.13890	0.06713	0.045(7)
H3	1.17783	0.05539	0.00272	0.07(1)
H4	1.07925	0.14332	0.05470	0.054(9)
H5	0.85181	0.05630	0.07966	0.051(8)
H6	0.87300	0.17845	0.00002	0.056(9)
H7A	1.14107	0.05455	0.13123	0.082(9)
H7B	1.01198	0.00565	0.12483	0.082(9)
H12A	0.72925	0.18396	0.18097	0.221
H12B	0.74829	0.22311	0.24939	0.221
H12C	0.86877	0.20649	0.20432	0.221
H13A	0.84887	0.15183	0.34373	0.246
H13B	0.89087	0.07123	0.33072	0.246
H13C	0.97058	0.13524	0.29952	0.246
H14A	0.61457	0.08804	0.23209	0.257
H14B	0.67637	0.04126	0.28893	0.257
H14C	0.63122	0.12104	0.30333	0.257
H19A	0.96748	0.20730	0.05922	0.176
H19B	0.92688	0.12532	0.05585	0.176
H19C	1.05399	0.14799	0.09332	0.176
H20A	1.22809	0.19141	0.05621	0.29
H20B	1.16118	0.24946	0.01070	0.29
H20C	1.25134	0.19006	0.02069	0.29
H21A	1.02957	0.15500	0.10502	0.23
H21B	0.91196	0.12736	0.06255	0.23
H21C	0.94758	0.21015	0.06307	0.23
H19D	1.07622	0.13375	0.09567	0.42
H19E	1.21098	0.15906	0.06784	0.42
H19F	1.09799	0.21535	0.07638	0.42
H20D	0.89578	0.11224	0.01457	0.39
H20E	0.90184	0.19723	0.01090	0.39
H20F	0.90531	0.15112	0.05450	0.39
H21D	1.08633	0.25232	0.03282	0.36
H21E	1.21950	0.21108	0.03380	0.36
H21F	1.11713	0.19715	0.08998	0.36
H26A	1.29776	0.03785	0.15308	0.163
H26B	1.15657	0.05174	0.17925	0.163
H26C	1.27544	0.06072	0.22717	0.163
H27A	1.42056	0.07477	0.18891	0.141
H27B	1.40276	0.05157	0.26323	0.141
H27C	1.36091	0.12946	0.24018	0.141

H28A	1.17404	0.02961	0.30335	0.154
H28B	1.05757	0.04069	0.25427	0.154
H28C	1.13684	0.10795	0.27950	0.154
H26D	1.36570	0.02258	0.22448	0.207
H26E	1.40097	0.03612	0.17106	0.207
H26F	1.30157	0.02560	0.15395	0.207
H27D	1.19698	0.13381	0.27987	0.185
H27E	1.33867	0.13541	0.25147	0.185
H27F	1.30024	0.07775	0.30526	0.185
H28D	1.05050	0.03616	0.25697	0.164
H28E	1.15193	0.02260	0.27897	0.164
H28F	1.08525	0.02819	0.20919	0.164
H33A	0.88324	0.26783	0.26639	0.176
H33B	0.94664	0.24328	0.19929	0.176
H33C	0.93669	0.18854	0.25868	0.176
H34A	0.67031	0.21891	0.30094	0.155
H34B	0.72177	0.13927	0.29277	0.155
H34C	0.59586	0.16394	0.25529	0.155
H35A	0.68371	0.30510	0.20182	0.181
H35B	0.61223	0.24742	0.15774	0.181
H35C	0.74783	0.27777	0.13581	0.181
H37	0.65909	0.04830	0.04844	0.053(8)
H38A	0.47970	0.12407	0.08017	0.070(8)
H38B	0.42020	0.06017	0.04207	0.070(8)
H40	0.48201	0.23434	0.07187	0.06(1)
H41	0.69892	0.21998	0.05514	0.050(8)
H42A	0.68316	0.01828	0.05942	0.09(1)
H42B	0.53666	0.03548	0.07552	0.09(1)
H45A	0.53215	0.15195	0.07101	0.183
H45B	0.62041	0.10408	0.11690	0.183
H45C	0.47211	0.08641	0.11007	0.183

**10.5 Kristalldaten von Verbindung (146)**

Summenformel	$C_{41}H_{59}N_1O_{12}$
Molgewicht	757.89 g mol <sup>-1</sup>
Kristallgröße	0.032 x 0.128 x 0.192 mm <sup>3</sup>
Absorption	$\mu = 0.69 \text{ mm}^{-1}$ keine Absorptionskorrektur
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> (monoklin)
Gitterkonstanten	a = 11.570(2) Å
(berechnet aus	b = 11.0423(15) Å $\beta = 100.395(8)^\circ$
25 Reflexen mit	c = 17.314(3) Å
10° < $\Theta$ < 22°)	V = 2175.7(6) Å <sup>3</sup> z = 2    F(000) = 816
Temperatur	22°C
Dichte	d <sub>rön</sub> = 1.157 g cm <sup>-3</sup>

## Datensammlung

Diffraktometer	CAD4-Enraf Nonius
Strahlung	Cu-K <sub><math>\alpha</math></sub> Graphitmonochromator
Scan - Typ	$\omega/2\Theta$ -scans
Scan - Breite	0.9+0.14*tan( $\Theta$ )°
Meßbereich	1.5° ≤ $\Theta$ ≤ 74° -14 ≤ h ≤ 14, -13 ≤ k ≤ 13, -21 ≤ l ≤ 21
Reflexzahl:	
gemessen	9274 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	8529 R <sub>int</sub> =0.0579
beobachtete	4725 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

## Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsabfall von ca. 5 % mit kubischen Spline anhand der Kontrollreflexe korrigiert.
Lösung	Programm: SIR-92 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren) 446 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.196 * P)^2 + 0.03 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2) / 3$ Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert. Piv-Gruppen fehlgeordnet und isotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.3325 (R1=0.1031 für beobachtete Reflexe 0.1658 für alle Reflexe)
Fitgüte	S=1.059
Flack Parameter	x=0.6(5)
maximale Änderung der Parameter	0.000* e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.59, -0.25 eÅ <sup>-3</sup>

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum U_{ij} * a_i * a_j * a_i * a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
O1	0.1169(4)	0.0993(4)	0.2369(3)	0.065(1)
C2	0.1912(6)	0.0404(6)	0.2998(4)	0.074(3)
C3	0.2726(6)	0.1300(6)	0.3472(4)	0.068(2)
C4	0.3450(5)	0.1927(6)	0.2948(4)	0.062(2)
C5	0.2644(5)	0.2494(5)	0.2235(4)	0.056(2)
C6	0.1787(5)	0.1578(5)	0.1832(4)	0.058(2)
N7	0.0932(4)	0.2065(4)	0.1205(3)	0.054(1)
C8	0.0452(5)	0.1276(5)	0.0607(3)	0.059(2)
C9	-0.0565(5)	0.1411(5)	0.0147(4)	0.059(2)
C10	-0.1322(5)	0.2480(5)	0.0253(3)	0.055(2)
O11	-0.2161(3)	0.2248(4)	0.0741(2)	0.062(1)
C12	-0.1626(6)	0.1856(6)	0.1522(4)	0.068(2)
C13	-0.0713(6)	0.2778(6)	0.1883(4)	0.072(2)
C14	0.0149(6)	0.3088(5)	0.1361(4)	0.059(2)
C15	-0.0526(5)	0.3506(5)	0.0568(4)	0.057(2)
O16	-0.2014(4)	0.2679(4)	-0.0520(2)	0.064(1)
O17	-0.2874(4)	0.4431(4)	-0.0247(3)	0.072(2)
C18	-0.2795(5)	0.3605(5)	-0.0675(4)	0.058(2)
C19	-0.3515(5)	0.3456(6)	-0.1487(4)	0.061(2)
C20	-0.3311(7)	0.2548(7)	-0.1993(5)	0.082(3)
C21	-0.3936(9)	0.2474(9)	-0.2731(5)	0.101(3)
C22	-0.4859(8)	0.327(1)	-0.2952(5)	0.098(4)
C23	-0.5092(6)	0.4170(9)	-0.2471(5)	0.088(3)
C24	-0.4413(6)	0.4278(7)	-0.1719(5)	0.078(3)
O25	0.3416(3)	0.2814(3)	0.1688(3)	0.060(1)
C26	0.3282(6)	0.3900(6)	0.1333(5)	0.072(2)
O27	0.2583(5)	0.4631(5)	0.1454(4)	0.101(2)
C28	0.4112(7)	0.4036(7)	0.0743(5)	0.086(3)
C29	0.363(1)	0.494(1)	0.0165(8)	0.194(7)
C30	0.445(1)	0.283(1)	0.0425(8)	0.167(6)
C31	0.524(1)	0.462(2)	0.1217(9)	0.215(8)
O32	0.4142(4)	0.2888(4)	0.3345(3)	0.069(1)
C33	0.5224(7)	0.2612(9)	0.3719(5)	0.093(3)
O34	0.5587(6)	0.1607(7)	0.3727(6)	0.151(3)
C35	0.5888(7)	0.3674(10)	0.4113(5)	0.098(3)
O39	0.2013(4)	0.2232(4)	0.3768(3)	0.073(2)
C40	0.2321(8)	0.2594(8)	0.4504(4)	0.087(3)
O41	0.3119(7)	0.2185(7)	0.4945(4)	0.134(3)
C42	0.1553(9)	0.364(1)	0.4699(5)	0.124(5)
C46	0.108(1)	-0.0219(10)	0.3464(6)	0.132(5)
C54	-0.2607(8)	0.1688(10)	0.1971(6)	0.111(4)

## anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
O1	0.067(2)	0.058(2)	0.068(3)	-0.008(2)	0.006(2)	0.010(2)
C2	0.087(4)	0.052(3)	0.079(5)	-0.004(3)	-0.002(4)	0.017(3)
C3	0.074(4)	0.056(3)	0.071(4)	0.003(3)	0.002(3)	0.011(3)
C4	0.061(3)	0.052(3)	0.067(4)	0.003(3)	-0.005(3)	-0.003(3)
C5	0.051(3)	0.050(3)	0.066(3)	-0.005(3)	0.008(3)	-0.005(3)
C6	0.063(3)	0.047(3)	0.064(4)	0.005(3)	0.010(3)	0.002(3)
N7	0.048(2)	0.048(2)	0.062(3)	0.004(2)	0.002(2)	-0.003(2)
C8	0.070(4)	0.041(3)	0.065(4)	0.007(3)	0.015(3)	-0.007(3)
C9	0.063(4)	0.052(3)	0.059(3)	0.011(3)	-0.001(3)	-0.006(3)
C10	0.059(3)	0.042(3)	0.063(3)	0.007(2)	0.007(3)	0.005(2)
O11	0.055(2)	0.060(2)	0.072(3)	-0.003(2)	0.013(2)	0.008(2)
C12	0.077(4)	0.060(3)	0.072(4)	0.006(3)	0.023(3)	0.015(3)
C13	0.092(5)	0.062(4)	0.067(4)	0.017(4)	0.024(4)	0.001(3)
C14	0.068(4)	0.043(3)	0.064(4)	0.004(3)	0.007(3)	-0.010(3)
C15	0.052(3)	0.044(3)	0.074(4)	0.004(2)	0.010(3)	0.001(3)
O16	0.071(2)	0.058(2)	0.061(2)	0.013(2)	0.005(2)	-0.001(2)
O17	0.069(3)	0.060(3)	0.086(3)	0.011(2)	0.010(2)	-0.003(2)
C18	0.050(3)	0.051(3)	0.072(4)	-0.001(3)	0.008(3)	0.014(3)
C19	0.054(3)	0.060(3)	0.072(4)	-0.006(3)	0.020(3)	0.008(3)
C20	0.082(4)	0.067(4)	0.088(5)	0.011(4)	-0.010(4)	-0.006(4)
C21	0.118(6)	0.095(6)	0.082(5)	0.011(5)	-0.006(5)	-0.006(5)
C22	0.098(6)	0.125(7)	0.063(5)	-0.007(6)	-0.009(4)	0.013(5)
C23	0.065(4)	0.101(6)	0.092(6)	0.004(4)	-0.004(4)	0.028(5)
C24	0.057(3)	0.086(5)	0.093(5)	0.007(3)	0.018(4)	0.017(4)
O25	0.053(2)	0.055(2)	0.073(3)	0.004(2)	0.017(2)	0.002(2)
C26	0.062(4)	0.059(4)	0.096(5)	0.003(3)	0.018(4)	0.009(4)
O27	0.105(4)	0.061(3)	0.157(5)	0.025(3)	0.075(4)	0.030(3)
C28	0.087(4)	0.081(4)	0.100(5)	0.010(3)	0.044(4)	0.015(3)
C29	0.21(1)	0.21(1)	0.20(1)	0.12(1)	0.145(8)	0.130(10)
C30	0.24(1)	0.114(6)	0.18(1)	0.040(8)	0.15(1)	0.005(6)
C31	0.135(8)	0.36(2)	0.18(1)	-0.12(1)	0.090(6)	-0.07(1)
O32	0.067(2)	0.055(2)	0.079(3)	-0.001(2)	-0.002(2)	-0.013(2)
C33	0.067(3)	0.101(4)	0.102(6)	0.010(3)	-0.007(3)	-0.026(5)
O34	0.104(4)	0.120(4)	0.196(8)	0.044(4)	-0.062(5)	-0.055(5)
C35	0.066(4)	0.123(5)	0.100(6)	-0.012(4)	0.001(4)	-0.028(5)
O39	0.083(3)	0.079(3)	0.057(2)	0.013(2)	0.009(2)	0.006(2)
C40	0.095(5)	0.100(6)	0.059(4)	0.008(5)	0.000(4)	0.016(4)
O41	0.169(6)	0.136(6)	0.084(4)	0.051(5)	-0.007(4)	-0.002(4)
C42	0.112(7)	0.19(1)	0.074(5)	0.042(8)	0.021(5)	-0.019(7)
C46	0.177(10)	0.105(7)	0.094(6)	-0.066(7)	-0.028(6)	0.040(5)
C54	0.102(6)	0.134(8)	0.107(7)	0.017(6)	0.041(5)	0.039(6)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}$
C36	0.562(3)	0.474(4)	0.360(2)	0.19(1)
C37	0.712(2)	0.363(3)	0.411(2)	0.137(8)
C38	0.587(3)	0.334(4)	0.496(2)	0.20(1)
C36A	0.687(3)	0.325(3)	0.467(2)	0.18(1)
C37A	0.517(2)	0.449(2)	0.452(1)	0.124(7)
C38A	0.634(3)	0.432(3)	0.351(2)	0.155(10)
C43	0.147(2)	0.459(2)	0.405(1)	0.216(8)
C44	0.035(2)	0.307(2)	0.472(1)	0.247(9)

---

C45	0.212(1)	0.417(1)	0.5477(7)	0.145(4)
O47A	0.006(1)	-0.0801(10)	0.3012(7)	0.090(3)
C48A	0.015(1)	-0.198(1)	0.2953(9)	0.083(4)
O49A	0.107(2)	-0.242(2)	0.334(1)	0.188(8)
O47B	0.0706(9)	-0.131(1)	0.2921(6)	0.088(3)
C48B	-0.045(1)	-0.133(1)	0.273(1)	0.104(5)
O49B	-0.107(1)	-0.055(1)	0.2908(9)	0.129(4)
C50	-0.0779(8)	-0.2500(9)	0.2283(5)	0.100(2)
C51	-0.193(2)	-0.222(2)	0.225(1)	0.232(8)
C52	-0.055(1)	-0.200(2)	0.1482(9)	0.184(6)
C53	-0.005(3)	-0.370(3)	0.226(1)	0.28(1)

Endkoordinaten der H-Atome und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}$
H2	0.23789	0.02106	0.27854	0.089
H3	0.32374	0.08939	0.39082	0.082
H4	0.39696	0.13343	0.27638	0.074
H5	0.22374	0.32090	0.23887	0.067
H6	0.22347	0.09576	0.16079	0.070
H8	0.08913	0.05960	0.05290	0.070
H9	0.08203	0.08462	0.02456	0.071
H12	0.12379	0.10750	0.14847	0.082
H13A	0.11104	0.35118	0.19986	0.087
H13B	0.02876	0.24606	0.23757	0.087
H14	0.06440	0.37571	0.15999	0.071
H15A	0.09812	0.42264	0.06299	0.068
H15B	0.00106	0.36902	0.02139	0.068
H20	0.27308	0.19758	0.18235	0.099
H21	0.37489	0.19001	0.30822	0.122
H22	0.53331	0.31847	0.34429	0.118
H23	0.56987	0.47139	0.26394	0.106
H24	0.45622	0.48900	0.13816	0.093
H29A	0.34088	0.56470	0.04284	0.29
H29B	0.29510	0.46173	0.01727	0.29
H29C	0.42109	0.51590	0.01420	0.29
H30A	0.49611	0.29682	0.00574	0.250
H30B	0.37487	0.24255	0.01661	0.250
H30C	0.48364	0.23403	0.08502	0.250
H31A	0.50423	0.53830	0.14288	0.32
H31B	0.57966	0.47539	0.08771	0.32
H31C	0.55736	0.40930	0.16380	0.32
H36A	0.47898	0.48919	0.35040	0.29
H36B	0.58703	0.45912	0.31063	0.29
H36C	0.60282	0.54354	0.38459	0.29
H37A	0.74787	0.30372	0.44817	0.21
H37B	0.74593	0.44082	0.42447	0.21
H37C	0.72431	0.34066	0.35929	0.21
H38A	0.57868	0.24823	0.50053	0.30



---

H38B	0.52186	0.37397	0.51299	0.30
H38C	0.65894	0.35995	0.52862	0.30
H36D	0.65962	0.28685	0.51038	0.27
H36E	0.73736	0.39146	0.48605	0.27
H36F	0.73051	0.26659	0.44238	0.27
H37D	0.45892	0.40280	0.47216	0.186
H37E	0.47983	0.50928	0.41640	0.186
H37F	0.56776	0.48836	0.49541	0.186
H38D	0.67750	0.50185	0.37309	0.23
H38E	0.57002	0.45815	0.31083	0.23
H38F	0.68504	0.38016	0.32762	0.23
H43A	0.22421	0.49060	0.40352	0.32
H43B	0.09664	0.52365	0.41504	0.32
H43C	0.11596	0.42243	0.35516	0.32
H44A	0.01678	0.36757	0.48653	0.37
H44B	0.04428	0.24307	0.51071	0.37
H44C	0.00266	0.27446	0.42173	0.37
H45A	0.29483	0.42618	0.54898	0.217
H45B	0.19949	0.36376	0.58931	0.217
H45C	0.17783	0.49453	0.55445	0.217
H46A	0.15297	0.08257	0.37986	0.158
H46B	0.08208	0.03779	0.38049	0.158
H51A	0.21847	0.24912	0.27166	0.35
H51B	0.23963	0.26089	0.17996	0.35
H51C	0.20358	0.13573	0.21986	0.35
H52A	0.02682	0.20730	0.14586	0.277
H52B	0.07734	0.11579	0.14353	0.277
H52C	0.10076	0.24469	0.10602	0.277
H53A	0.07308	0.35047	0.21862	0.42
H53B	0.04250	0.42063	0.18407	0.42
H53C	0.00062	0.41245	0.27522	0.42
H54A	0.31429	0.10873	0.17144	0.167
H54B	0.30148	0.24410	0.19895	0.167
H54C	0.22913	0.14264	0.24951	0.167



