

Auxiliar-vermittelte stereoselektive Totalsynthese von neurotoxischen Tetraponerinen

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Irina Straßnig

geboren in Kirowo, Kasachstan

Mainz, 2011

Dekan:

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Kunz

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juni 2011

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum
von April 2007 bis Mai 2011
am Institut für Organische Chemie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
unter Anleitung von Prof. Dr. Horst Kunz angefertigt.

*Für Christian
und
meine Familie.*

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Pflanzenschutz und Insektizide	1
1.2 Tetraponerine	4
1.3 Heterocyclische Alkaloide	6
1.4 Asymmetrische Synthese	8
1.5 Kohlenhydrat-Auxiliare in der stereoselektiven Synthese chiraler Piperidin-Derivate	10
2 Zielsetzung	13
3 Allgemeiner Teil	15
3.1 Totalsynthese von (+)-Tetraponerin-8	15
3.1.1 Retrosynthetische Betrachtung	15
3.1.2 Darstellung des (<i>S</i>)-Aldehydbausteins	17
3.1.3 Darstellung des Kohlenhydrat-Auxiliars	23
3.1.4 Stereoselektive Synthese des <i>N</i> -Arabinosyl-dehydropiperidinons 34	24
3.1.5 Mechanismus und Stereochemie der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion	28
3.1.6 Umsetzung des <i>N</i> -Arabinosyl-dehydropiperidinons 34	30
3.1.7 Reaktionen zur Abspaltung der Schutzgruppen und des Auxiliars	36
3.1.8 Cyclisierung zum Tetraponerin-8	37
3.2 Totalsynthese von (+)-Tetraponerin-7	41
3.2.1 Retrosynthetische Betrachtung	41
3.2.2 Darstellung des (<i>R</i>)-Aldehydbausteins	42
3.2.3 Darstellung des <i>N</i> -Arabinosyl-dehydropiperidinons 39	43
3.2.4 Umsetzung des <i>N</i> -Arabinosyl-dehydropiperidinons 39	46
3.2.5 Cyclisierung zum Tetraponerin-7	51
3.3 Alternative Totalsynthese von (+)-Tetraponerin-8	52
3.3.1 Retrosynthetische Betrachtung	52
3.3.2 Reaktionen zur alternativen Totalsynthese von Tetraponerin-8	53

3.4	Synthese von racemischem Tetraponerin-8 nach Barluenga.....	56
3.5	Reaktionen zur modifizierten Seitenkette von Tetraponerin-8	59
3.6	Erste Reaktionen zur Darstellung des Aldehydbausteins für Tetraponerin-4..	62
3.7	Biologische Untersuchungen	63
3.7.1	In-Vivo-Studie mit (\pm)-Tetraponerin-8	63
3.7.2	In-Vitro-Studie mit (\pm)-Tetraponerin-8	63
4	Zusammenfassung und Ausblick.....	65
5	Experimenteller Teil	70
5.1	Allgemeines und Messgeräte	70
5.2	Synthese des Kohlenhydrat-Auxiliars	73
5.3	Synthese des Danishefsky-Diens	75
5.4	Synthese der Aldehydbausteine	76
5.5	Darstellung von Dehydropiperidinonen	85
5.6	Umsetzung des Dehydropiperidinons 34 zu Tetraponerin-8	89
5.7	Umsetzung des Dehydropiperidinons 39 zu Tetraponerin-7	95
5.8	Alternative Umsetzung des Dehydropiperidinons 34 zu Tetraponerin-8	101
5.9	Synthese des racemischen Tetraponerins-8.....	108
5.10	Reaktionen zur modifizierten Seitenkette von Tetraponerin-8	111
5.11	Erste Synthesestufen vom Aldehydbaustein für Tetraponerin-4.....	113
5.12	Synthese weiterer Dehydropiperidinon-Derivate	115
5.13	Beschreibung der biologischen Experimente	119
6	Literaturverzeichnis	121
7	Anhang	125
8	Danksagung.....	143

Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström
Abs.max.	Absorptionsmaximum
absol.	absolutiert
Ac	Acetyl
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
atm	physikalische Atmosphäre
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
br	breit
Bu	Butyl
c	Konzentration
°C	Grad Celsius
Cbz	Benzyloxycarbonyl
COSY	2D-Correlation Spectroscopy
d	Dublett, Tag
δ	chemische Verschiebung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dd	doppeltes Dublett
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin
DME	Dimethoxyethan
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.r.	Diastereomerenverhältnis
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ee	Enantiomerenüberschuss
ESI-MS	Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie
Et	Ethyl
FD-MS	Feld-Desorptions-Massenspektrometrie
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden

ges.	gesättigt
Gew.-%	Gewichtsprozent
h	Stunde(n)
ha	Hektar
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HR	High Resolution
Hz	Hertz
IRAC	Insecticide Resistance Action Committee
i. Vak.	im Vakuum
J	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
LD	letale Dosis
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid
Lit.	Literatur
m	Multipllett, Meter
μ	mikro (10 ⁻⁶)
M	Molarität, Molekülpeak bei Massenspektren
Me	Methyl
min	Minute
Mrd.	Milliarde
Ms	Methansulfonyl
MS	Molekularsieb
n	nano (10 ⁻⁹)
nAChR	nikotinischer Acetylcholinrezeptor
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholino- <i>N</i> -oxid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance / magnetische Kernresonanz
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
NTX	4- <i>N,N</i> -Dimethylamino-1,2-dithiolan
PCC	Pyridiniumchlorochromat
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl

PSP	polymergebundenes Perruthenat
q	Quartett
quant.	quantitativ
quint	Quintett
^R	Hauptrotamer
Raumtemp.	Raumtemperatur
R _f	Retentionsfaktor
RP	reversed phase / Umkehrphase
R _t	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
SG	Schutzgruppe
t	Triplett
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
tert.	tertiär
<i>tert</i>	tertiär
Tf	Trifluormethansulfonyl (Triflat)
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Tos	Toluolsulfonyl
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propyl-ammonium-perruthenat
UV	Ultraviolett

1 Einleitung

1.1 Pflanzenschutz und Insektizide

Die Weltbevölkerung stieg zwischen den Jahren 1830 und 2000 von 1.0 auf 6.5 Mrd. an. Es wird erwartet, dass im Jahr 2011 die Sieben-Milliarden-Marke überschritten wird. Durch die exponentiell wachsende Menschheit nimmt die verfügbare landwirtschaftliche Nutzfläche pro Kopf immer weiter ab (1980: 0.30 ha/Kopf, 2000: 0.22 ha/Kopf). Der Bedarf der ansteigenden Erdbevölkerung an Nahrungsmitteln, Holz und anderen pflanzlichen Rohstoffen muss also im Wesentlichen durch Ertragssteigerung befriedigt werden.¹

Der bedeutendste Faktor der Nahrungsmittelproduktion ist der Anbau von Kulturpflanzen. Neben den klimatischen Einflüssen entstehen vor allem durch Schädlinge, Pflanzenkrankheiten und Unkräuter erhebliche Ernteverluste. Der chemische Pflanzenschutz trägt maßgeblich dazu bei, Ernteausfälle zu reduzieren. Unter dem Begriff „chemischer Pflanzenschutz“ ist die Anwendung chemischer Wirkstoffe zu verstehen, die sich gegen tierische Schaderreger an Nutzpflanzen und Kulturpflanzen, aber auch gegen unerwünschten Pflanzenwuchs sowie Schadpilze richten.² Somit lassen sich die Pflanzenschutzmittel vor allem in die Bereiche der Herbizide (gegen Unkräuter), Fungizide (gegen Pilzerreger) und der Insektizide (gegen Schadinsekten) einteilen.

Ohne die chemische Schädlingsbekämpfung würden sich die globalen Ernteverluste auf etwa 30 % belaufen. Im Jahre 2001 wurden weltweit Schädlingsbekämpfungsmittel im Wert von 7.56 Mrd. US-Dollar für Pflanzenschutzanwendungen eingesetzt.³

Die in der Landwirtschaft am häufigsten vorkommenden Schädlinge lassen sich in die Gruppe der Insekten, Milben und Zecken (Spinnentiere) sowie der Nematoden (Fadenwürmer) einteilen.

Bei den Insekten gibt es eine weitere Unterteilung in saugende und beißende Insekten. Zu den letzteren zählen allgemein Larven der Käfer sowie der Schmetterlinge (z. B. die Kohlmotte). Sie verursachen Fraßschäden an Pflanzenteilen. Zu den saugenden Insekten gehören z. B. Blattläuse und Zikaden. Sie entziehen der Pflanze wichtige Nährstoffe oder übertragen durch Einstiche Viren auf die Pflanze.³

Chemische Schädlingsbekämpfungsmittel zählen zu den am besten untersuchten Stoffen, denn ihre toxikologischen und ökologischen Eigenschaften müssen vor der Zulassung zunächst als unbedenklich eingestuft werden. Solche Substanzen müssen wirksam gegen Schädlinge und gleichermaßen sicher für Anwender, Verbraucher und Umwelt sein. Aus diesem Grund werden bei jedem neuen Schädlingsbekämpfungsmittel Faktoren wie Wirksamkeit, Wirkdauer, Selektivität, Abbaubarkeit oder Wasserlöslichkeit genau untersucht.

Eine systematische Einteilung der Schädlingsbekämpfungsmittel kann nach deren Wirkmechanismen (Mode of Action) erfolgen. Nur ein kleiner Teil (< 5 %) der derzeit vermarkteten Insektizide greift in die Entwicklung der Schädlinge ein, der weitaus größte Teil (ca. 80 %) ist neurotoxisch.

Eine Gruppe der neurotoxischen Insektizide bilden die Inhibitoren der Acetylcholin-Esterase, dazu zählen Carbamate und Organophosphat-Derivate. Sie bewirken eine starke Muskel-erregung, gefolgt von Lähmungserscheinungen und schließlich dem Tod des Insekts. Ein großer Nachteil dieser Wirkstoffklasse liegt darin, dass sie meist nicht nur auf Schädlinge, sondern auch auf Säuger toxisch wirken. Aus diesem Grund ist ihre Anwendung stark eingeschränkt, denn moderne Insektizide sind in Bezug auf Toxizitätsprofile dieser Substanzklasse deutlich überlegen. Aldicarb (**1**) gehört zu den Wirkstoffen der Carbamate und ist ein in der EU nicht zugelassenes⁴ Pflanzenschutzmittel (Abb. 1). Bei Malathion (**2**) ist die Säugertoxizität aufgrund verschiedener Metabolismuswege deutlich herabgesetzt. Im Insekt wird die Thionogruppe zum eigentlichen Wirkstoff Malaoxon metabolisiert, während im Säuger der Abbau der Carbon-säureester zur Dicarbonsäure, die weniger säugertoxisch ist, stattfindet.

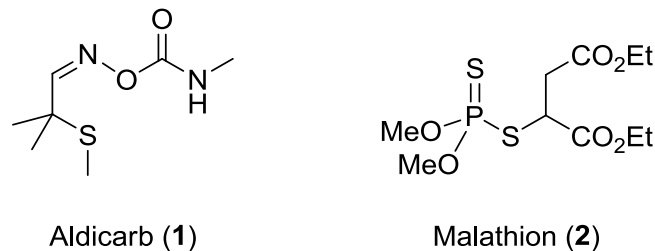


Abb. 1: Carbamat (Aldicarb) und Organophosphat (Malathion)

Die Agonisten bzw. Modulatoren der Acetylcholin-Rezeptoren unterbrechen die kontrollierte Reizleitung im Insekt, indem sie an bestimmte, meist über Acetylcholin gesteuerte Rezeptoren binden.

Der charakteristische Vertreter dieser Wirkstoffklasse ist Nikotin (**3**) (Abb. 2). Das Hauptalkaloid der Tabakpflanze *Nicotiana tabacum* wurde früher gegen saugende und beißende Insekten eingesetzt. Seit den 70iger Jahren ist der Einsatz von Nikotin im Pflanzenschutz aufgrund seiner Toxizität jedoch verboten. Ein dem Nikotin ähnlicher Wirkmechanismus liegt der Substanzklasse der Neonicotinoide zugrunde. Einige dieser Wirkstoffe besitzen eine hohe Spezifität für Acetylcholin-Rezeptoren in Insekten und weisen eine sehr geringe Säugertoxizität auf. Ein Vertreter dieser Wirkstoffklasse ist das Imidacloprid (**4**), das gegen saugende Insekten und Coleopteren (Käferarten) eingesetzt wird. Dieses Neonicotinoid zählt zu den wirtschaftlich erfolgreichsten Pflanzenschutzmitteln.

Der Wirkstoff Spinosad (**5**) ist eine Mischung aus zwei sekundären Metaboliten (85 % an Spinosyn A und 15 % an Spinosyn D), die bei einer aeroben Fermentation des Bodenbakteriums *Saccharopolyspora spinosa* gebildet werden (Abb. 2). Spinosad zeichnet sich durch ein günstiges ökotoxikologisches Profil aus und wird zur Bekämpfung von Coleopteren und Lepidopteren

(Schmetterlingsarten) eingesetzt. Aufgrund der komplexen Strukturen erfolgt die technische Produktion durch Fermentation.³

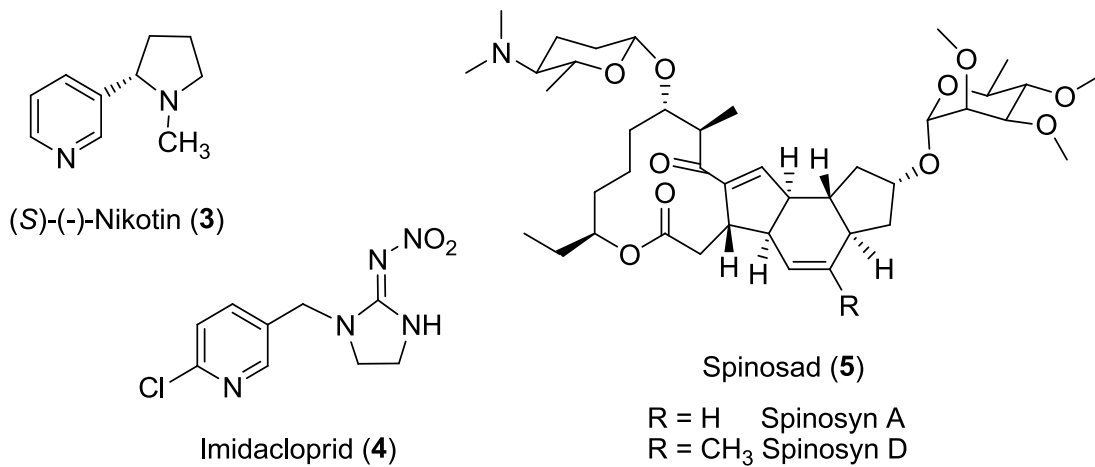


Abb. 2: Nikotin und Neonicotinoide

Abschließend sollen noch die Vertreter der Ionenkanal-Modulatoren erwähnt werden. Bislang sind als insektizide Wirkorte die spannungsabhängigen Natriumkanäle und die durch Neurotransmitter aktivierte Chloridkanäle von Bedeutung. Pyrethroide sind synthetische Abkömmlinge der Pyrethrine (6), einer insektiziden Wirkstoffgruppe, die aus den getrockneten Blüten von Chrysanthemen gewonnen werden (Abb. 3). Sie verzögern das Schließen von aktivierten Natriumkanälen des Nervensystems und bewirken somit eine Hyper-Erregung, die zur Lähmung des Schädling führt. Mit bis zu drei Stereozentren gehören sie zu den komplexesten synthetischen Molekülen im Pflanzenschutz und werden als Racemate oder enantiomerenreine Wirkstoffe angewendet. Deltamethrin (7) wird enantiomerenrein gegen saugende und beißende Insekten eingesetzt.

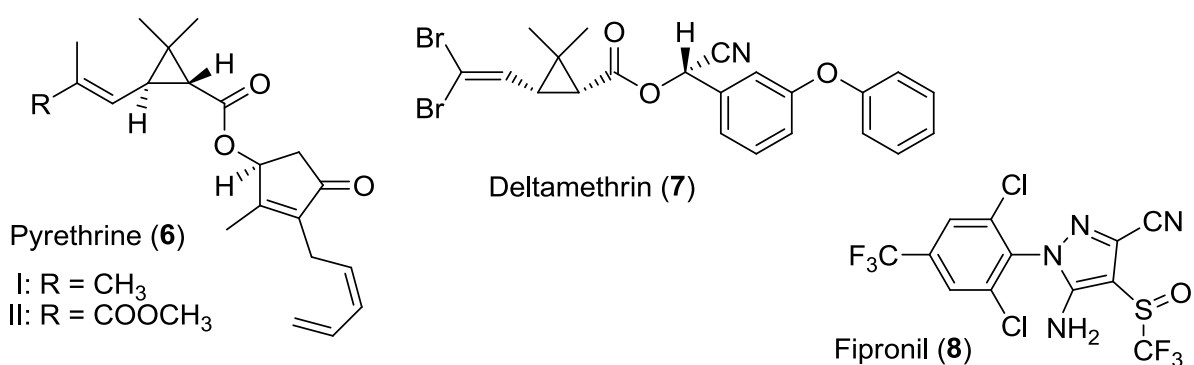


Abb. 3 Natrium- und Chloridkanal-Modulatoren

Fipronil (8) blockiert die Chloridkanäle, die durch den Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure reguliert werden (Abb. 3). Dieser Wirkstoff wird nicht nur bei der Schädlingsbekämpfung in der Landwirtschaft, sondern auch im Bereich der Tiergesundheit gegen Zecken oder im Haushaltsbereich zur Bekämpfung von Schaben eingesetzt.³

Ein großes Problem in der Schädlingsbekämpfung ist die Herausbildung von Resistenzen. Wirkstoffe, die anfänglich erfolgreich gegen Schädlinge eingesetzt wurden, werden im Laufe der Zeit unwirksam. Selektionsdruck und Vermehrungsrate einer Schädlingsart sowie die langjährige Anwendung von Wirkstoffklassen können beispielsweise zur Ausbildung von Resistenzen führen. Dadurch ist die Entwicklung neuer, resistenzbrechender Verbindungen und Wirkstoffklassen stets erforderlich und von großer Wichtigkeit für den Pflanzenschutz.

1.2 Tetraponerine

Tetraponerine sind eine Gruppe von Alkaloiden, die im Gift von Ameisen der Gattung *Tetraponera* vorkommen (Abb. 4). Diese Ameisen gehören zur Unterfamilie der Pseudomyrmecine (Gruppe *punctulata*) und stammen aus Neuguinea.⁵ Im Vergleich zu anderen Mitgliedern der Pseudomyrmecine stechen die *Tetraponera*-Ameisen ihre Feinde nicht, sondern beschmieren diese oberflächlich mit Hilfe ihres Stachels, welcher das starke Kontaktgift enthält. Nicht nur die Morphologie des Stachelapparates ist ungewöhnlich, sondern auch die Tatsache, dass das Gift auf Alkaloiden und nicht wie so oft auf Proteinen basiert.⁶



Abb. 4: *Tetraponera punctulata*^{7,8}

Das diaminierte tricyclische Gerüst der Tetraponerine stellt eine neue Klasse der Alkaloide dar. Man unterscheidet acht verwandte Derivate, die geordnet nach ihren zunehmenden Retentionszeiten in der gaschromatographischen Analyse mit **T1** bis **T8** bezeichnet werden (Abb. 5).⁹

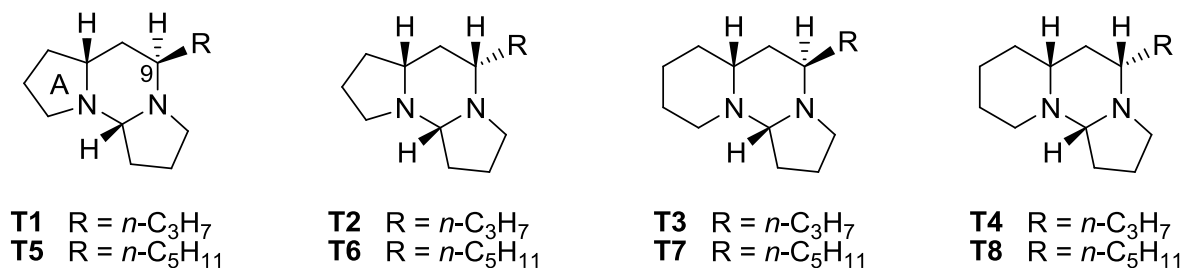


Abb. 5: Tetraponerine T1 – T8

Durch die Unterschiede in der Struktur des tricyclischen Gerüsts (Ring A) kann eine Einteilung in zwei Gruppen erfolgen: zum einen in die Gruppe der Decahydrodipyrrolo-[1,2-a; 1',2'-c]-pyrimidine und zum anderen in die der Decahydropyrido-[1,2-c]-pyrrolo-[1',2'-a]-pyrimidine. In beiden Gruppen unterscheiden sich die Alkaloide in der Seitenkette (*n*-Propyl oder *n*-Pentyl) und/oder in der Stereochemie an C-9.

1987 gelang der Arbeitsgruppe um Braekman die erstmalige Isolierung der Tetraponerine und die Strukturaufklärung durch Röntgenstrukturanalyse von Tetraponerin-8, dem Hauptbestandteil der Tetraponerine. Außerdem konnten schon hier die toxischen Eigenschaften von T8 gegenüber der roten Gartenameise gezeigt werden ($LD_{50} = 5 \cdot 10^{-4}$ mg/mg Ameise).⁵

Bereits 1988 gelang Braekman *et al.* die erste diastereoselektive Synthese von (\pm)-Tetraponerin-8 ausgehend von 1-Hydroxypiperidin in sechs Stufen.¹⁰ Diese wurde 1991 mit einigen Veränderungen und einer verbesserten Ausbeute in sieben Stufen erneut publiziert.¹¹

In der Zwischenzeit gelang der Arbeitsgruppe von Royer 1990 die erste enantioselektive Synthese des natürlichen (+)-Tetraponerin-8 ausgehend von 2-Cyano-6-phenyloxazolopiperidin in sechs Stufen. Außerdem konnte in dieser Arbeit die absolute Konfiguration auf 5*R*, 9*S*, 11*R* festgelegt werden.¹² 1996 konnte diese Synthesestrategie erfolgreich auf alle acht Tetraponerine ausgeweitet werden.¹³ Bis zu diesem Zeitpunkt wurde weder eine Synthese von T1 und T2 noch eine enantioselektive Synthese von T4 – T6 veröffentlicht.

Weitere unselektive und kurze Synthesen von (\pm)-T8 wurden 1990 von Jones¹⁴ und 1994 von Barluenga¹⁵ beschrieben.

Braekman *et al.* erweiterten das Spektrum an möglichen Tetraponerin-Synthesen 1995 mit der asymmetrischen Synthese von (+)-T7 und (+)-T8¹⁶ und der unselektiven Synthese von (\pm)-T4 1990¹⁷ bzw. (\pm)-T5 und (\pm)-T6 1995¹⁸.

1999 publizierte Takahata¹⁹ weitere enantioselektive Synthesen für (+)-T3, -T4, -T7 und -T8, während die Arbeitsgruppe um Blechert²⁰ 2000 die (+)-Tetraponerine-4, -6, -7 und -8 synthetisierte.

Neuere Synthesen von Tetraponerinen waren 2002 für (\pm)-T6 von Gevorgyan *et al.*²¹ und 2005 für (\pm)-T4 von Charette *et al.*²² beschrieben worden.

An der Vielzahl bereits publizierter Synthesen für Tetraponerine erkennt man das große Interesse an diesen Strukturen, wobei sich der synthetische Zugang zum Aufbau der Tricyclen sowie die Ausgangsverbindungen stets voneinander unterscheiden.

Da bereits 1987 gezeigt werden konnte, dass das Gift der *Tetraponera*-Ameise sehr effizient bezüglich der Abschreckung von aggressiven sympatrischen Ameisen ist und dessen Toxizität im Vergleich zum natürlichen Insektizid Nikotin sogar höher ist,⁵ wurde das Interesse an der biologischen Wirksamkeit dieser Verbindungen geweckt.

Braekman *et al.* klärten 2004 erstmals auf, dass dem Wirkmechanismus von Tetraponerinen eine nichtkompetitive Hemmung der nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren zugrunde liegt.²³ Das bestätigt auch die Tatsache, dass kontaminierte Feinde Lähmungserscheinungen zeigen.

Neben den insektiziden und neurotoxischen Eigenschaften konnte 2009 auch eine cytotoxische Aktivität bei Tetraponerinen und ihren Derivaten gegen HT29-Krebszellen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zeigten, dass die Cytotoxizität stark von der Größe der Alkylseitenkette abhängt, während sich die Art der Tricyclen sowie die Stereochemie der Alkylsubstituenten weniger auf die Cytotoxizität auswirken.²⁴ Ein Derivat von T-8 mit einer Dodecyl- statt Pentyl-Seitenkette zeigte z. B. eine mehr als 20-fach höhere Aktivität als das natürliche T-8.

1.3 Heterocyclische Alkaloide

Zu der Gruppe der Alkaloide zählen über 10.000 stickstoffhaltige Sekundärmetabolite, die in lebenden Organismen vorkommen. Überwiegend werden Alkaloide aus Pflanzen isoliert, wobei immer mehr auch in Tieren, Insekten, marinen Wirbellosen und Mikroorganismen gefunden werden. Ihre Gemeinsamkeit besteht darin, dass sie direkt auf den tierischen oder menschlichen Organismus charakteristische Wirkungen haben. Alkaloide können nach ihrer chemischen Struktur, ihrer Biogenese und ihrer pharmakologischen Wirkung unterteilt werden.²⁵ Die am häufigsten verwendete Einteilung erfolgt gemäß der chemischen Struktur der Alkaloide, man unterscheidet hier die heterocyclischen von den nichtheterocyclischen Alkaloiden.²⁶

Im Folgenden seien einige Beispiele für die heterocyclischen Alkaloide genannt, die nach ihren Stammheterocyclen klassifiziert werden. Solenopsine (**9**) sind Piperidin-Alkaloide, die in der Feuerameise *Solenopsis* enthalten sind (Abb. 6). Sie zeigen cytotoxische, hämolytische, nekrotische, insektizide, antibakterielle und antimykotische Aktivität.⁶ Das im Schierling (*Conium maculatum*, Umbelliferae) vorkommende hochtoxische (+)-Coniin (**10**) wirkt neurotoxisch. 1886 gelang Ladenburg die Synthese des racemischen Coniins über eine Knoevenagel-Kondensation als erste Synthese eines Alkaloids.²⁷ Erst 1989 wurde von Kunz *et al.*^{28,29} die erste enantioselektive Synthese von (*R*)-Coniin beschrieben. Piperin (**11**) ist das Hauptalkaloid und zugleich der scharfe Geschmackstoff des schwarzen Pfeffers (*Piper nigrum*, Piperaceae).²⁶

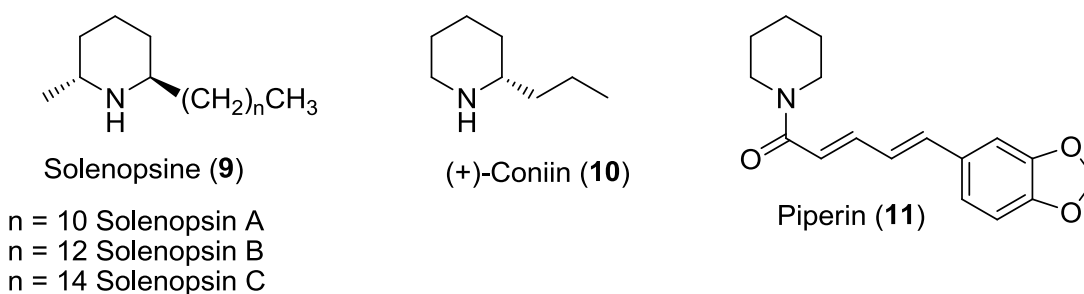


Abb. 6: Piperidin-Alkaloide

Neben dem wichtigsten Vertreter der Pyridin-Alkaloide – dem Nikotin (**3**) – findet man auch (-)-Anabasin (**12**) in der Tabakpflanze (*Nicotiana tabacum*, Solanaceae).²⁶ Es gehört ebenfalls zur Gruppe nikotinischer Acetylcholin-Rezeptor-Agonisten (Abb. 7).

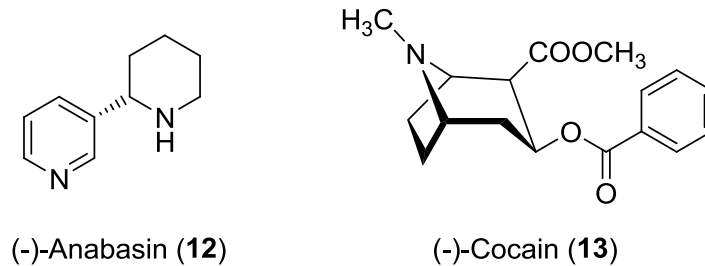


Abb. 7: Pyridin- und Tropan-Alkaloid

Das zur Klasse der Tropan-Alkaloide gehörende (-)-Cocain (**13**) kommt als Hauptalkaloid in den Blättern des in den Anden beheimateten Cocastrauches (*Erythroxylum coca*, Erythroxylaceae) vor (Abb. 7). Früher wurde Cocain als Lokalanästhetikum eingesetzt. Heute wird es wegen seiner vorübergehend leistungsfördernden, euphorisierenden Wirkung mit vielen Nebenwirkungen lediglich als illegales, stark suchterregendes Rauschmittel angesehen.²⁶

Aus den Hautextrakten der süd- und mittelamerikanischen Pfeilgiftfrösche der Gattung *Dendrobates* wurden die giftigen Pumiliotoxine isoliert. Pumiliotoxin A (**14**) gehört zu den Indolizidin-Alkaloiden,³⁰ während Pumiliotoxin C (**15**) eine Decahydrochinolin-Struktur aufweist (Abb. 8).³¹

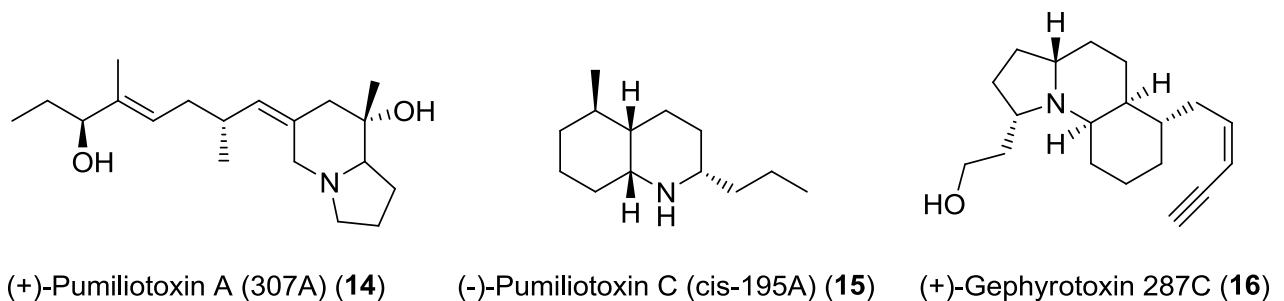


Abb. 8: Alkaloide aus Pfeilgiftfröschen

Gephyrotoxin 287C (**16**) wurde erstmals 1977 aus der Haut des tropischen Froschs *Dendrobates histrionicus* isoliert und charakterisiert (Abb. 8).³² Wie die Pumiliotoxine weist dieses Alkaloid sowohl eine Indolizidin- als auch eine Decahydrochinolin-Struktur auf. Diese Verbindung überbrückt also einige Klassen von Alkaloiden aus Froschhäuten (gephyra: griech. „Brücke“).³³ Gephyrotoxin ist nur schwach toxisch und zeigt lediglich eine geringe Aktivität als nicht-kompetitiver Hemmstoff des nikotinischen Rezeptors.

An den hier aufgeführten Beispielen für heterocyclische Alkaloide erkennt man, dass der Piperidin-Ring ein wichtiges Strukturmotiv verkörpert. Ob einfach oder mehrfach substituiert, mono-, bi- oder tricyclisch, gesättigt oder ungesättigt: Piperidine sind häufig vorkommende

Grundkörper bei Alkaloiden bzw. Naturstoffen. Aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Aktivitäten sind Piperidin-Derivate nicht nur für medizinische und pharmazeutische Chemiker, sondern auch für Organiker sehr attraktiv. An effizienten Synthesestrategien zur Darstellung von Piperidinen besteht somit seit vielen Jahren ein enormes Interesse.

1.4 Asymmetrische Synthese

Die Welt ist chiral.³⁴ Die meisten organischen Verbindungen und fast alle spezifischen Wechselwirkungspartner biologisch aktiver Moleküle sind chiral. Die Wirkung zweier Enantiomere kann sich in ihrer Stärke sowie in ihrer Qualität stark unterscheiden. Diese Unterschiede können sich als unerwünschte Nebenwirkung eines Antipoden manifestieren: beim Barbiturat (**17**) wirkt das (*R*)-Enantiomer narkotisch, während das (*S*)-Enantiomer eine krampferregende Wirkung hat.³⁵ Ein weiteres Beispiel für unterschiedliche Wirkqualitäten der Enantiomere ist das Carvon (**18**), das (*R*)-Enantiomer weist einen Geschmack von Minze und die (*S*)-Form einen Kümmelgeschmack auf (Abb. 9).³⁴

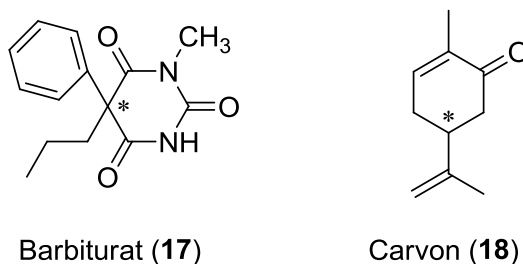


Abb. 9: Enantiomere mit unterschiedlichen Wirkqualitäten

Angesichts der Bedeutung enantiomerenreiner Wirkstoffe stellt die stereoselektive Synthese ein wichtiges Gebiet der organischen Chemie dar. Während in den früheren Jahrzehnten eine gewisse Stereophobie in der chemischen Industrie herrschte, bedingt u. a. durch die hohen Kosten für enantioselektive Synthesen bzw. Racematspaltungen, nimmt der Anteil enantiomerenreiner Wirkstoffe am Markt immer mehr zu (1999 - 2002: > 50 %).³⁵ Dazu haben effektive Methoden für stereoselektive Synthesen, die den Zugang zu chiralen Verbindungen mit hohen Enantiomerenüberschüssen ermöglichen, enorm beigetragen.

Im Allgemeinen gibt es vier verschiedene Methoden, um enantiomerenreine Verbindungen zu gewinnen. Die Racematspaltung, bei der z. B. durch kinetische Spaltung mit Enzymen³⁶ eine Auftrennung eines Racemats in die optisch aktiven Antipoden erfolgt, liefert zwar enantiomerenreine Produkte, allerdings nur bei einem maximal 50 %igen Umsatz. Bei den „ex-chiral-pool“-Synthesen³⁷ wird die Eigenchiralität von natürlich vorkommenden Verbindungen, wie z. B. von Kohlenhydraten oder Aminosäuren, zur Bildung neuer Chiralitätszentren genutzt. Da diese Verbindungen auf natürlichem Weg gewonnen werden, ist diese Methode recht preiswert, beschränkt sich allerdings meist auf nur ein in der Natur verfügbares Enantiomer. Die enantioselektive Katalyse³⁸ nutzt Metall-Komplexe, die chirale Liganden tragen. Diese erzeugen

um das Metall eine chirale Umgebung, so dass durch sterische Kontrolle Reaktionen stereoselektiv stattfinden können. Die katalytischen Mengen, die hierbei eingesetzt werden, sind von Vorteil, während die teilweise aufwändigen Synthesen enantiomerenreiner Liganden nachteilig sein können.

Viele asymmetrische Synthesen basieren auf der Verwendung von chiralen Auxiliaren. Dabei wird ein chirales „Hilfsreagenz“ kovalent oder ionisch an prochirale Substrate gebunden, wodurch deren ursprünglich enantiotop Seiten diastereotop werden. Durch sterische bzw. stereoelektronische Effekte im Übergangszustand einer Reaktion wird eine Seite des Substrates bevorzugt von einem Reaktanden angegriffen und die Bildung eines bestimmten Stereoisomers begünstigt. Im Vergleich zur chiralen Katalyse entstehen durch die Bindung an das Auxiliar keine Enantiomere, sondern Diastereomere, so dass gegebenenfalls bei einer unvollständigen chiralen Induktion durch eine anschließende Diastereomerentrennung das gewünschte Produkt leichter isoliert werden kann. Das Auxiliar wird stöchiometrisch zum Edukt eingesetzt, kann aber in vielen Fällen nach der Übertragung der chiralen Information auf ein Substrat durch Abspaltung wiedergewonnen werden.

Das von Corey *et al.*³⁹ entwickelte Auxiliar **19** basiert auf Menthol und lieferte 1978 bei asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen ee-Werte von bis zu 99 %. Das aus L-Valin darstellbare Evans-Auxiliar⁴⁰ **20** konnte 1982 erfolgreich für asymmetrische Aldol-Reaktionen eingesetzt werden (Abb. 10).

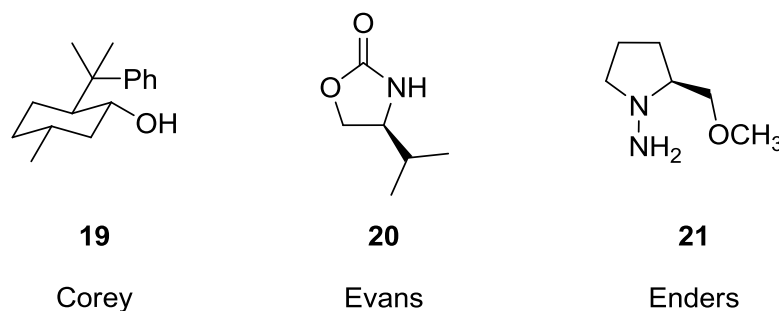


Abb. 10: Chirale Auxiliare in der asymmetrischen Synthese

Die von Enders *et al.*⁴¹ beschriebenen, von Prolin abgeleiteten Hydrazine wie das (*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (**21**) (SAMP) wurden 1984 zur stereoselektiven Alkylierung von Carbonylverbindungen verwendet und bewirkten ee-Werte von bis zu 99.5 % (Abb. 10).

Kohlenhydrate wurden erst spät als chirale Auxiliare in der asymmetrischen Synthese eingesetzt. Obwohl sie in der Natur weit verbreitet sind und somit leicht zugängliche und preiswerte Edukte darstellen, galten sie aufgrund ihrer Vielzahl an chiralen Zentren und funktionellen Gruppen als zu komplex für den Einsatz als chirale Auxiliare. Inzwischen gibt es zahlreiche Beispiele, bei denen Kohlenhydrat-Auxiliare mit Erfolg für diastereoselektive Synthesen eingesetzt wurden. Dazu gehören Aldol-Reaktionen (Heathcook *et al.*, 1981)⁴², Strecker-Synthesen (Kunz *et al.*, 1987, 1991)^{43,44}, Ugi-Reaktionen⁴⁵, Diels-Alder-Additionen (Kunz *et al.*, 1987, 1991)^{46,47}, viele weitere Cycloadditionen⁴⁸ und andere Umsetzungen⁴⁹.

1.5 Kohlenhydrat-Auxiliare in der stereoselektiven Synthese chiraler Piperidin-Derivate

Das Piperidin-Gerüst gehört zu den häufigsten Strukturmotiven in Naturstoffen und Alkaloiden, welche je nach Substitutionsmuster sehr vielfältige pharmakologische Wirkungen hervorrufen. Aufgrund dieser Tatsache besteht für die Entwicklung und Verbesserung von Methoden zur gezielten stereoselektiven Synthese solcher heterocyclischer Strukturen in den jüngsten Jahren ein enormes Interesse.⁵⁰

Im Folgenden sind einige Beispiele für Methoden aufgeführt, die eine stereoselektive Funktionalisierung möglichst aller Positionen am Heterocyclus erlauben. Die CN(*R,S*)-Methode von Husson und Royer⁵¹ geht von chiralen β -Aminoalkoholen aus, die durch Kondensation mit einem Dialdehyd stereoselektiv zu bicyclischen Oxazolopiperidinen reagieren. Die Dehydropiperidinone nach Comins⁵² sind durch Addition von Grignard-Reagenzien an chirale 1-Acyl-4-methoxypyridinium-Salze zugänglich. Die von Davis⁵³ entwickelte Methode nutzt *N*-Sulfinylimine, aus denen u. a. chirale α -substituierte β -Aminoketone entstehen, um pentasubstituierte Piperidine zu erhalten.

Eine weitere wichtige Syntheseroute zum Erhalt von hochfunktionalisierten chiralen Piperidin-Derivaten beinhaltet die Verwendung eines stereodifferenzierenden Kohlenhydrat-Auxiliars. Insbesondere das aus der D-Galactose (**22**) zugängliche per-*O*-pivaloylierte Galactosylamin **23** hat sich als sehr nützlich erwiesen. Dieses reagiert mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden zu Galactosyl-(*E*)-aldiminen **24**, welche nach Umsetzung mit einem Danishefsky-Dien **25** unter Zinkchlorid-Katalyse auxiliargebundene Dehydropiperidinone **26** liefern (Abb. 11).⁵⁵

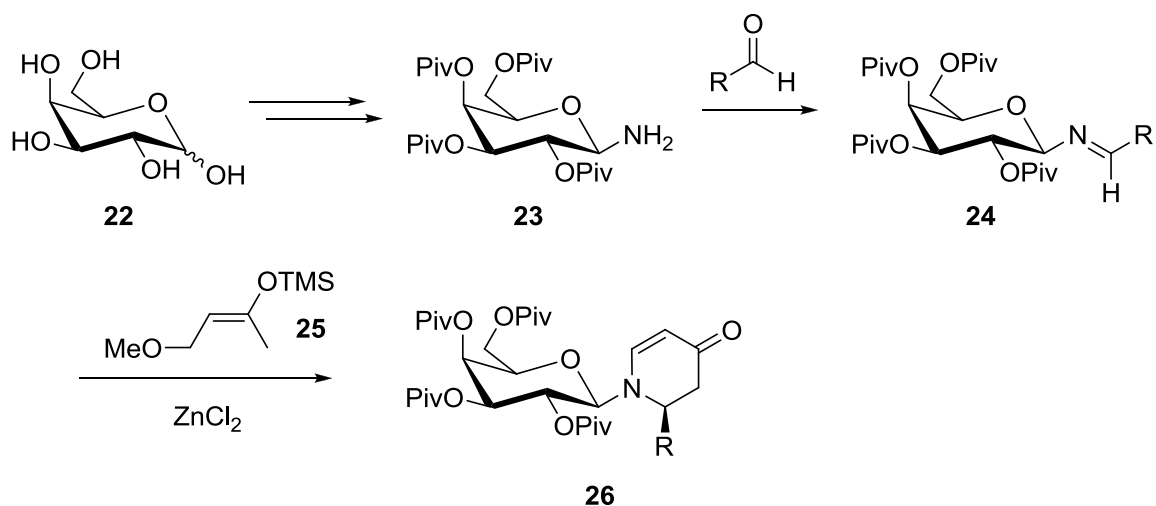


Abb. 11: Darstellung von Galactosyl-dehydropiperidinonen

Der stereochemische Verlauf dieser Tandem-Mannich-Michael-Reaktion und damit die Konfiguration des Stickstoffheterocyclus werden dabei durch die sterisch anspruchsvollen Gruppen des Kohlenhydrates und die Komplexbildung des Zinkchlorids als Lewis-Säure bestimmt.

Nach erfolgter Reaktion kann das Kohlenhydrat-Auxiliar unter milden sauren Bedingungen abgespalten werden.

Unter Verwendung der Galactosyl-dehydropiperidinone konnten nicht nur Piperidin-²⁸, sondern auch Indolizidin-^{29,56}, Decahydrochinolin-^{57,58} und Chinolizidin-Alkaloide⁵⁹ erfolgreich synthetisiert werden.

Um den Zugang zu beiden Enantiomeren eines Alkaloids zu ermöglichen, kann ein spiegelbildliches Kohlenhydrat-Auxiliar eingesetzt werden. Im Fall der D-Galactose wäre die L-Galactose das Spiegelbild, die allerdings aufgrund der aufwendigen synthetischen Darstellung sehr teuer ist. Eine Alternative ist mit der kostengünstigen D-Arabinose gegeben, die sich von der L-Galactose nur durch das Fehlen der CH₂OH-Gruppe an C-5 unterscheidet. Diese Gruppe sollte aber für die Stereodifferenzierung nicht notwendig sein.⁶⁰

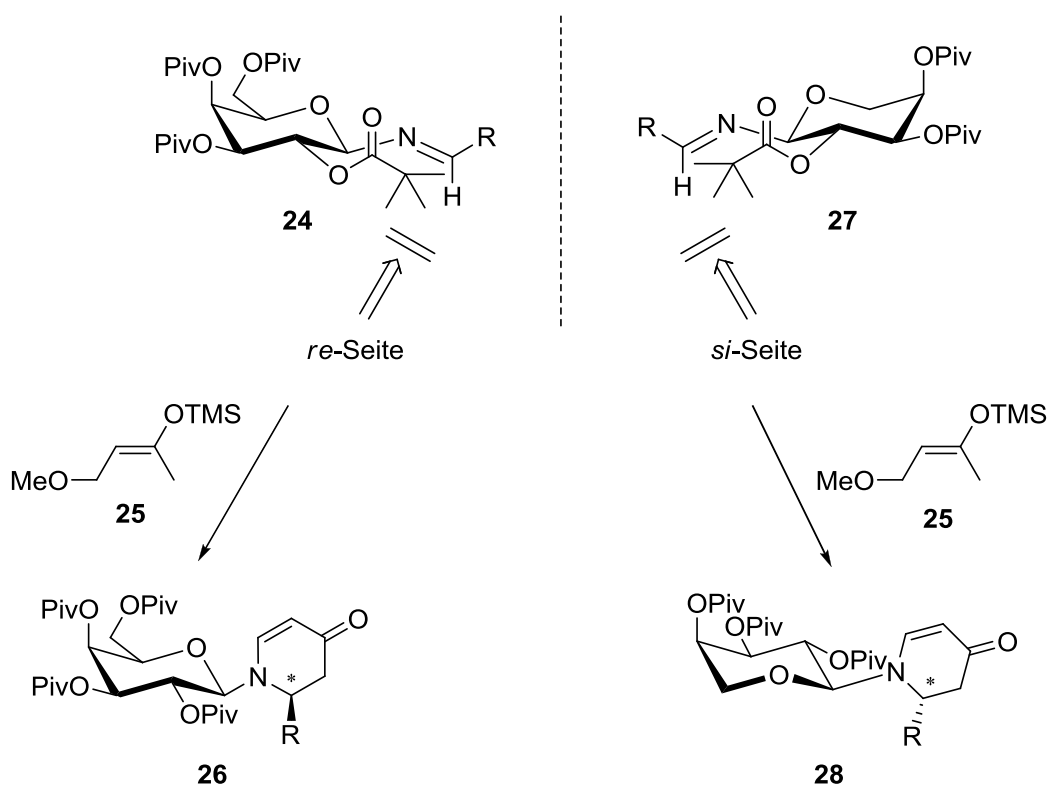


Abb. 12: Galactosyl- und Arabinosylimine als Pseudo-Enantiomere

Während bei den D-Galactosyliminen **24** die *re*-Seite der Imin-Doppelbindung abgeschirmt wird, ist dagegen bei den pseudo-enantiomeren D-Arabinosyliminen **27** diese Seite leicht zugänglich, so dass der Angriff des Danishefsky-Diens bei **24** bevorzugt von der *si*- und bei **27** von der *re*-Seite erfolgt (Abb. 12). Dadurch können Glycosyl-dehydropiperidinone **26** und **28** mit entgegengesetzter Konfiguration an C-2 des Stickstoffheterocyclus erhalten werden. Dieses Konzept wurde bereits zur stereoselektiven Synthese von D-^{61,62} und L-Aminosäuren^{63,64} in einer Ugi-Vierkomponenten-Reaktion ausgenutzt. Darüber hinaus konnten auch hier Piperidin-Alkaloide⁶⁵ erhalten werden.

Die hier gezeigten Dehydropiperidinone können durch Folgereaktionen zu höher substituierten Derivaten umgesetzt werden. So erhält man durch konjugierte Addition von Organocupraten an die Enaminone in Kombination mit harten Elektrophilen 2,6-disubstituierte Piperidinone.²⁹ Nach elektrophiler Halogenierung an der Enaminstruktur und anschließender Umsetzung mit organometallischen Kupplungsreagenzien können 2,5-disubstituierte 5,6-Dehydropiperidinone erhalten werden. Die Kombination aus beiden zuletzt genannten Modifizierungsmöglichkeiten liefert sogar 2,5,6-trisubstituierte Piperidinone.⁶⁶ Eine stereoselektive Synthese von 2,4-disubstituierten 4,5-Dehydropiperidinonen gelingt über das Enoltriflat mit anschließender Palladium-katalysierter C-C Knüpfung.⁶⁷

Ein alternativer Zugang zu den Galactosyl-dehydropiperidinonen ist die Lewis-Säure-katalysierte Umsetzung von Galactosylfluorid⁴⁴ **29** mit 4-Trimethylsiloxypyridin (**30**) zu Galactosyl-4-pyridon **31**. Durch Addition von Grignard-Reagenzien lassen sich in sehr hohen Diastereoselektivitäten die zu **26** epimeren Galactosyl-dehydropiperidinone **32** darstellen (Abb. 13).⁶⁸

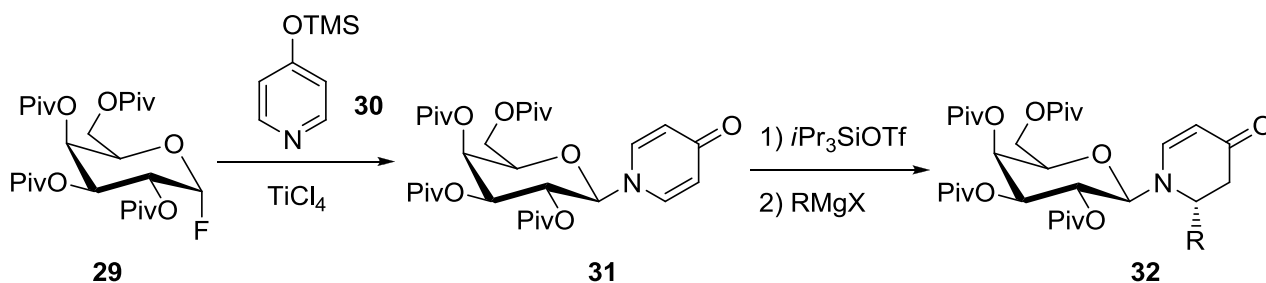


Abb. 13: Darstellung von Galactosyl-dehydropiperidinonen über Galactosyl-4-pyridon

Wird **32** mit LiHMDS ins Enolat überführt und anschließend mit Alkyljodid versetzt, erhält man ausschließlich *trans*-2,3-disubstituierte 5,6-Dehydropiperidinone.⁶⁹

Anhand der gezeigten Beispiele wird deutlich, dass Glycosyl-dehydropiperidinone vielfältig modifizierbare Ausgangsverbindungen zur Synthese von Piperidinen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern darstellen. Durch die Möglichkeit, alle Positionen des Ringes zu funktionalisieren, lässt sich nach dieser Synthesestrategie eine Vielzahl von enantiomerenreinen Stickstoffheterocyclen mit dem Piperidin-Strukturmotiv herstellen.

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war die stereoselektive Totalsynthese von (+)-Tetraonerin-8 (**33**). Dazu sollte die im Arbeitskreis ausgearbeitete Methode zur stereoselektiven Darstellung von 2-substituierten *N*-Glycosyl-dehydropiperidinonen **28** angewendet werden (Abb. 14).

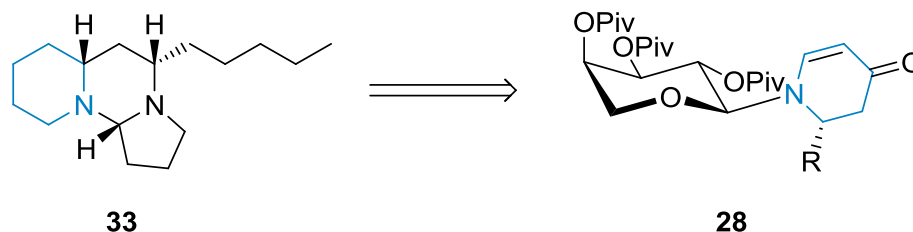


Abb. 14: Synthese von Tetraonerin-8 aus *N*-Glycosyl-dehydropiperidinon

Zur Sicherstellung der richtigen Stereochemie bei Tetraonerin-8 sollte Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinosylamin (**35**) als Kohlenhydrat-Auxiliar eingesetzt werden. Darüber hinaus sollte ein chiraler Aldehydbaustein **36** ausgehend von *trans*-2-Octensäure (**37**) synthetisiert werden, um diesen in einer Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit dem Auxiliar und dem Danishefsky-Dien **25** zum entsprechenden *N*-Arabinosyl-5,6-dehydropiperidinon-Derivat **34** umzusetzen (Abb. 15).

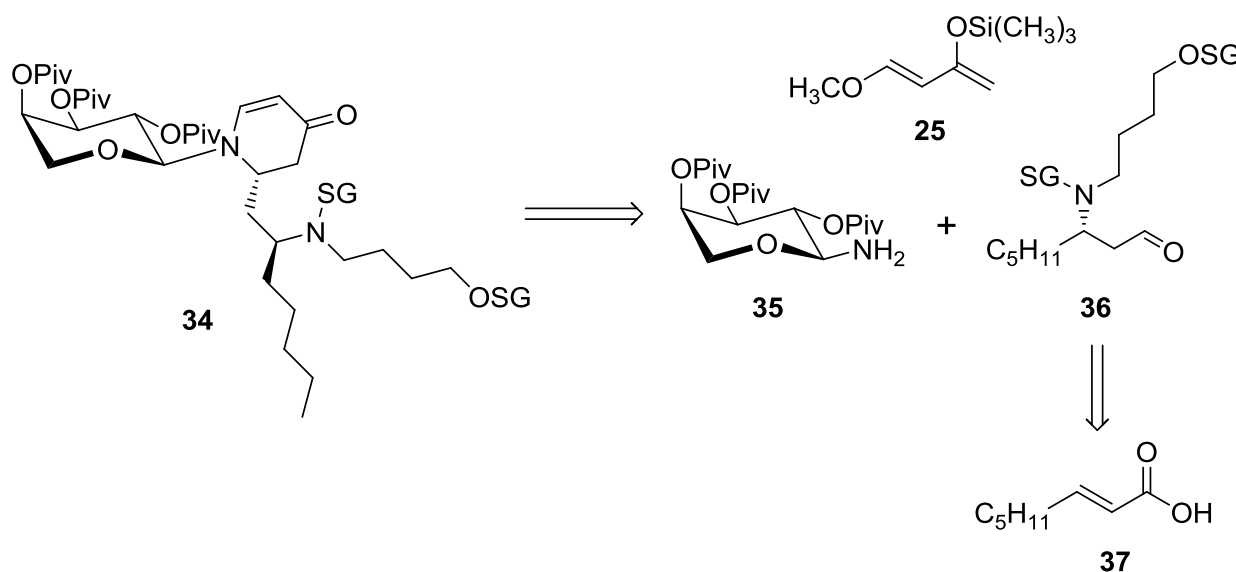


Abb. 15: Bausteine für die Synthese von Tetraonerin-8

Bislang wurden noch keine Versuche unternommen, chirale Aldehyde zur Darstellung von Glycosyliminen für die Tandem-Mannich-Michael-Reaktion einzusetzen. Aus diesem Grund sollte der Einfluss eines Stereozentrums im Aldehyd auf den stereochemischen Verlauf dieser Reaktion untersucht werden. Dafür sollte das spiegelbildliche Enantiomer des Aldehydbausteins **38** synthetisiert und wie oben beschrieben zum *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinon **39** umgesetzt

werden. Daraus sollte anschließend das zu **33** epimere tricyclische Alkaloid – Tetraponerin-7 (**40**) – dargestellt werden (Abb. 16).

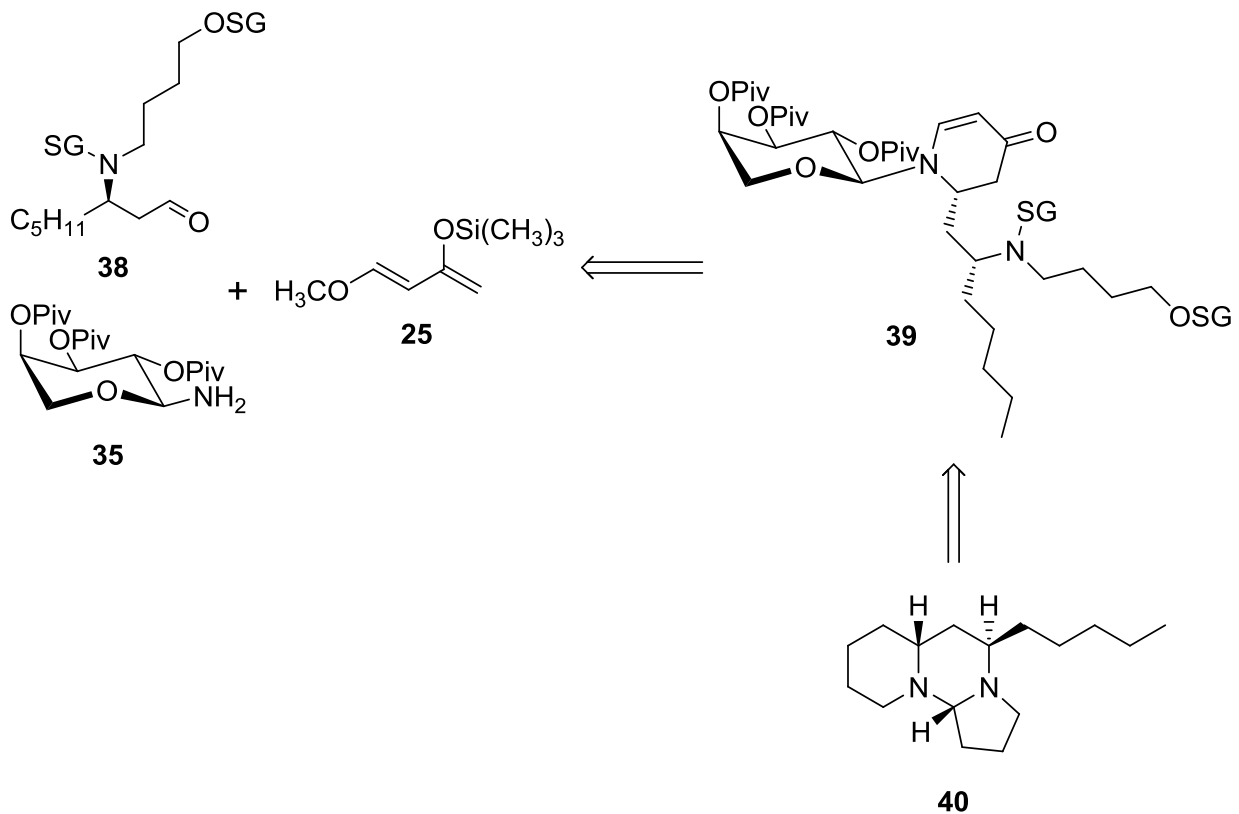


Abb. 16: Bausteine für die Synthese von Tetraponerin-7

Das enantiomerenreine Tetraponerin-8 (**33**) sollte in biologischen Prüfungen auf insektizide Aktivität untersucht werden. Um bessere Rückschlüsse aus den biologischen Ergebnissen ziehen zu können, sollte auch das racemische Tetraponerin-8 nach einer literaturbekannten Synthese hergestellt und getestet werden.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Totalsynthese von (+)-Tetraponerin-8

3.1.1 Retrosynthetische Betrachtung

Betrachtet man die Retrosynthese für Tetraponerin-8, erkennt man sofort, dass die Tandem-Mannich-Michael-Reaktion den Schlüsselschritt der Totalsynthese darstellt. Aber auch der zweifache Ringschluss zum tricyclischen Endprodukt **33** bringt eine Herausforderung mit sich. In der Spaltung des cyclischen Aminals **33** liegt auch der erste retrosynthetische Schritt (Abb. 17).

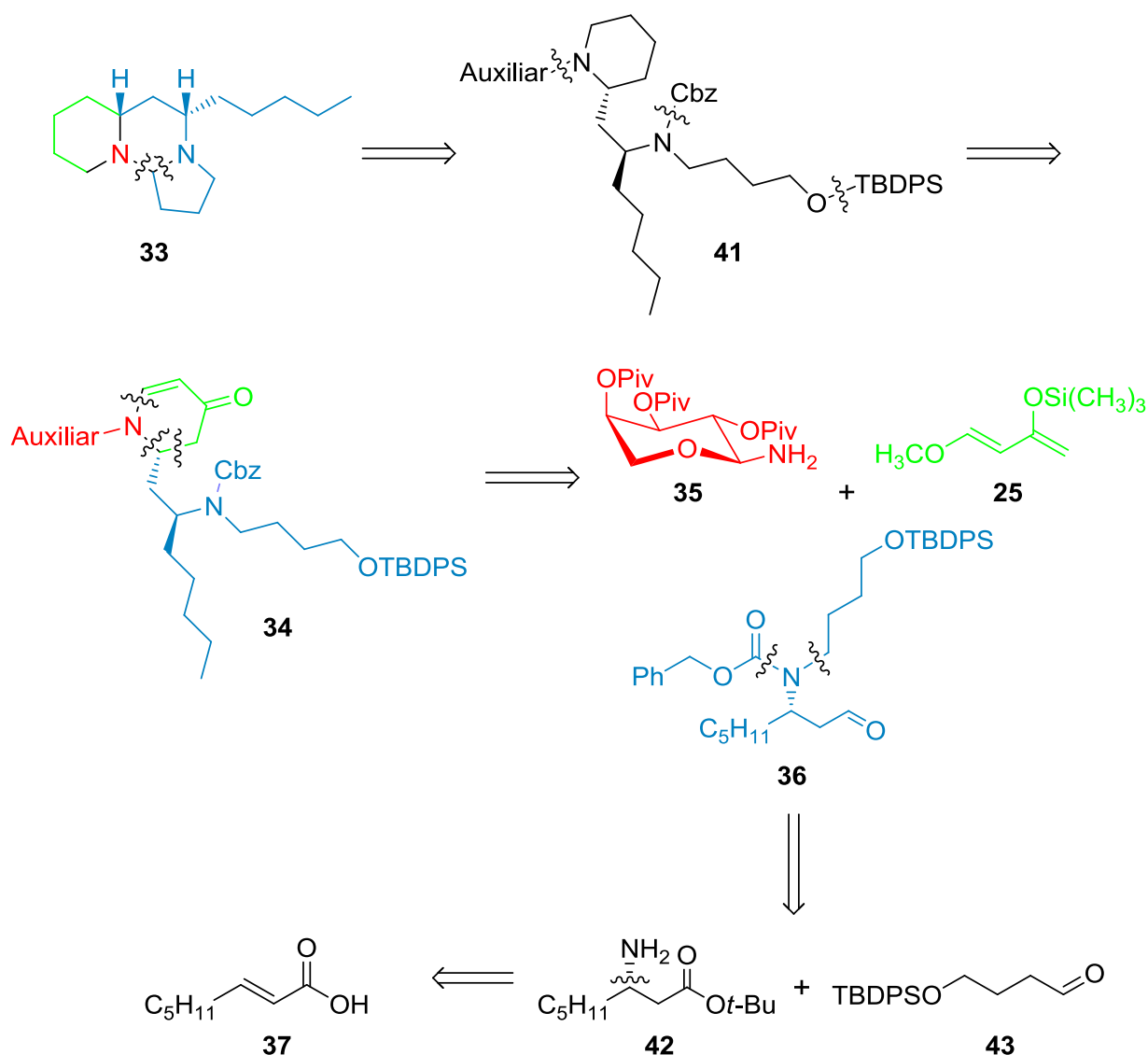
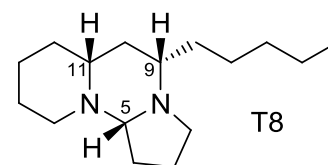


Abb. 17: Retrosynthetische Betrachtung zur Totalsynthese von (+)-Tetraponerin-8 (**33**)

Das Piperidin-Derivat **41** lässt sich direkt auf das Tandem-Mannich-Michael-Produkt **34** zurückführen. Der Aldehyd **36** ist aus dem β -Aminoester **42** und dem C4-Baustein **43** zugänglich. Der letzte retrosynthetische Schritt liegt in der Abspaltung der Aminofunktion bei **42** und führt zur α,β -ungesättigten Carbonsäure **37** (Abb. 17).

Die entsprechende synthetische Abfolge der Totalsynthese von **33** sieht nach der retrosynthetischen Betrachtung wie folgt aus:

Tetraponerin-8 besitzt drei Stereozentren. Die Stereoinformation an C-9 wird mit dem chiralen Aldehydbaustein **36** eingebracht. Dieser wird ausgehend von *trans*-2-Octensäure (**37**) synthetisiert. Die ungesättigte C8-Kette von **37** beinhaltet einerseits die Pentyl-Seitenkette des Zielmoleküls **33** und bietet andererseits durch die



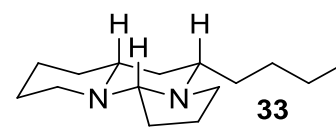
Doppelbindung in α,β -Position zur Carbonylgruppe die Möglichkeit für eine asymmetrische Addition eines Amids. Dadurch ist die chirale β -Amino-Carbonylverbindung **42** zugänglich, die in einer reduktiven Aminierung mit dem C4-Aldehyd-Baustein **43** reagieren kann. Nach Überführung der *tert*-Butyl-Esterfunktion, die für die asymmetrische Addition des Amids notwendig war, in eine Aldehydfunktion, verbunden mit dem Einführen einer Schutzgruppe am sekundären Amin, erhält man den gewünschten Aldehyd-Baustein **36**. Dieser wird zusammen mit dem Danishefsky-Dien **25** und dem *per-O*-pivaloylierten Arabinosylamin **35** in der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion zum auxiliargebundenen 2-substituierten 5,6-Dehydropiperidinon **34** umgesetzt. Dabei wird die Stereoinformation am C-11 des Tetraponerins-8 eingeführt.

Das erhaltene Tandem-Mannich-Michael-Produkt **34** muss anschließend zum Piperidin-Derivat **41** umgesetzt werden. Dafür kann zunächst die Enonfunktion in **34** zum gesättigten Alkohol reduziert und die Hydroxylgruppe des erhaltenen 4-Piperidinol-Derivats reduktiv entfernt werden.

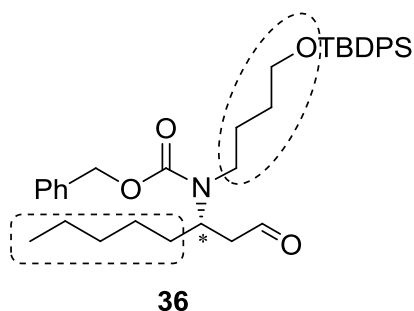
Nach Erhalt von Verbindung **41** müssen die Schutzgruppen an der Amino- und der Hydroxylgruppe entfernt werden. Es folgt die Abspaltung des Kohlenhydrat-Auxiliars unter Bildung eines Diaminoalkohols und des abgespaltenen Auxiliars in Form eines Hemiacetals.

Die Oxidation der Alkoholfunktion und die direkt anschließende Cyclisierung des erhaltenen Aldehyds mit den beiden sekundären Aminofunktionen zum tricyclischen Aminal sollten das gewünschte Alkaloid **33** liefern.

Es wird erwartet, dass der letzte Ringschluss stereoselektiv das thermodynamisch stabilere *trans*-konfigurierte Chinolizidin-Ringsystem ergibt. Dadurch wird die dritte Stereoinformation am C-5 erhalten, so dass alle Wasserstoffe an den Stereozentren *cis* zueinander stehen, während die Pentyl-Seitenkette in der äquatorialen Position vorliegt.



3.1.2 Darstellung des (S)-Aldehydbausteins



Der chirale Aldehydbaustein **36** stellt eine wichtige Verbindung für die Totalsynthese von Tetraonerin-8 (T-8) dar, denn dieser trägt gleich mehrere Fragmente und Funktionalitäten für das Zielmolekül. Die Aldehydfunktion ist relevant für den Schlüsselschritt, die Tandem-Mannich-Michael-Reaktion. Das Stereozentrum an C-3 der Octanal-kette entspricht dem Stereozentrum an C-9 des Tetraonerins-8, während die β -ständige Aminofunktion in **36** später dem Stickstoff des Indolizidin-Ringsystems im T-8 entsprechen wird. Die Kette C-4 bis C-8 im Octanal **36** verbirgt die Pentyl-Seitenkette der Zielverbindung **33**. Darüber hinaus steckt hinter der geschützten Butyloxy-Seitenkette am Amin der Pyrrolidinring des Tetraonerins-8.

Betrachtet man das Gerüst des Aldehyd-Bausteins **36** wird ersichtlich, dass dafür eine β -Amino-Carbonylverbindung mit einer C8-Kette notwendig ist. Eine Möglichkeit enantiomerenreine β -Amino-Carbonsäurederivate herzustellen, bietet die Methode von Davies und Ichihara⁷⁰. Hierbei wird im Wesentlichen ein homochirales Lithiumamid in einer Michael-Addition asymmetrisch an einen α,β -ungesättigten Ester addiert. Es hat sich gezeigt, dass die Addition an ein *tert*-Butyl-Ester bessere Diastereomerenüberschüsse und Ausbeuten liefert. Somit fällt die Wahl auf den *tert*-Butyl-Ester der *trans*-2-Octensäure (**37**).

Die Synthese des *trans*-2-Octensäure-*tert*-butyl-esters (**44**) wird in der Literatur bisher ausschließlich über eine Wittig-Reaktion^{71,72} beschrieben. In dieser Arbeit soll dieser Ester über eine Veresterung der Carbonsäure erhalten werden. Eine Methode, Carbonsäuren in einer von 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin (DMAP) katalysierten Reaktion mit Dialkyl-dicarbonaten zu verestern, wurde von Takeda *et al.* beschrieben.⁷³

Somit wird ausgehend von *trans*-2-Octensäure (**37**), die kommerziell erhältlich ist, mit Di-*tert*-butyl-dicarbonat (Boc_2O) und DMAP in *tert*-Butanol der gewünschte Ester **44** erhalten (Abb. 18). Es werden zwei Äquivalente Boc_2O und 30 mol% DMAP verwendet, da sich diese Reaktionsbedingungen bei Takeda als am effektivsten erwiesen haben. Der Einsatz von *tert*-Butanol anstelle von anderen Lösungsmitteln wie THF wurde für die Synthese von *tert*-Butyl-Ester als vorteilhaft für eine kürzere Reaktionsdauer und bessere Ausbeute beschrieben. Bei der Darstellung von **44** ist bereits nach 2.5 h eine vollständige Umsetzung zu beobachten.

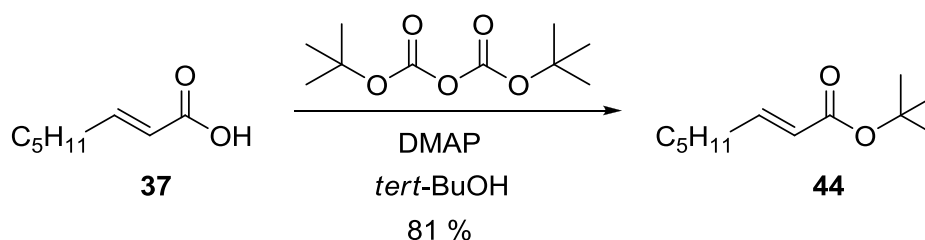


Abb. 18: Veresterung der *trans*-2-Octensäure (**37**)

Bei der Reinigung des Esters **44** hat sich gezeigt, dass sowohl eine Kugelrohrdestillation als auch eine Destillation i. Vak. zwar eine farblose reine Flüssigkeit, aber nur eine maximale Ausbeute von 52 % ergibt. Dagegen kann durch flashchromatographische Reinigung an Kieselgel eine Ausbeute von 81 % eines laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vergleichbaren reinen Produkts erreicht werden.

Wie bereits erwähnt, soll die Darstellung einer chiralen β -Amino-Carbonylverbindung nach der Methode von Davies und Ichihara⁷⁰ erfolgen. Hierbei wird in einer konjugierten Addition vom Lithumanion des (*S*)-*N*-Benzyl-*N*- α -methylbenzylamins (**45**) an den Oct-2-ensäure-*tert*-butylester (**44**) der optisch aktive (*3S*, α *S*)- β -Aminoester **46** erhalten (Abb. 19). Das Amid des chiralen Amins **45** wird durch dessen Behandlung mit *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) in THF bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ dargestellt.

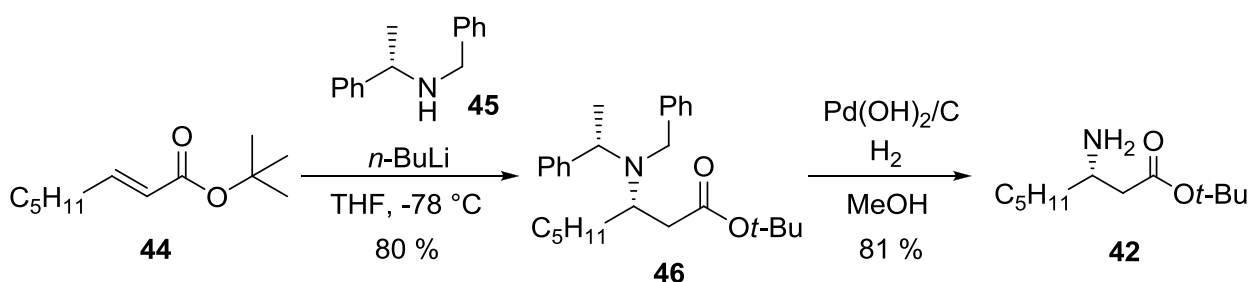


Abb. 19: Darstellung des β -Aminooctansäure-*tert*-butyl-esters (**42**)

Bisher wurde in der Literatur^{72,74} nur das (*3R*, α *R*)-Stereoisomer von **46** beschrieben, d. h. dass ausgehend von **44** nur die Addition des spiegelbildlichen Enantiomeren des Amins **45** durchgeführt wurde. Für die Synthese von **46** wird eine aktuellere Literatur von Davies⁷⁴ herangezogen. Danach werden 1.6 Äq. an Amin **45** und 1.5 Äq. an *n*-BuLi eingesetzt und erst nach 30-minütigem Vorrühren der beiden Verbindungen wird Ester **44** zugegeben. Nach 3 h Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ist die Reaktion vollständig und kann mit ges. NH_4Cl -Lösung abgebrochen werden. Die Ausbeute von 80 % an *tert*. Amin **46** ist sehr nah an der Literatúrausbeute von 81 %. Der Drehwert von **46** entspricht genau dem Wert aus der Literatur. Er weist für das spiegelbildliche Enantiomer das entgegengesetzte Vorzeichen auf. Es wird somit nur ein Diastereomer erhalten, was auch durch Abwesenheit von doppelten Signalsätzen im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum bestätigt wird. Die absolute Konfiguration von (*3S*, α *S*) wird zusätzlich in Analogie zu niedrigeren⁷⁴ und höheren⁷⁵ Homologen, die durch die Gruppe von Davies erhalten wurden, zugeordnet.

Die Debenzylierung von **46** unter Erhalt des freien β -Aminoesters **42** wird unter Wasserstoffatmosphäre (Hydrierblase) über Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (10 %) in Methanol bei Raumtemp. durchgeführt (Abb. 19). Erst nach 3 Tagen ist die Deblockierung vollständig, und der (*3S*)-3-Aminooctansäure-*tert*-butyl-ester (**42**) kann in einer Ausbeute von 81 % erhalten werden. In der Literatur wurde Palladium auf Aktivkohle als Katalysator für die Hydrierung des *tert*. Amins in Methanol⁷⁴ bzw. Eisessig⁷² eingesetzt. Trotz eines Wasserstoffdrucks von 6 bis

7 atm wurden dafür mehrere Tage benötigt. Die Hydrierung von **46** mit Pd/C und einem Wasserstoffdruck von 1 atm in Methanol dauert bis zu 7 Tagen. Dabei wird immer die Entstehung des Methylesters der 3-Aminooctansäure beobachtet, der bei langer Reaktionsdauer durch Umesterung in Methanol entsteht. Das Problem kann durch die kürzere Reaktionszeit bei Verwendung von Pd(OH)₂/C umgangen werden. Der β-Aminoester (+)-**42** kann durch Übereinstimmung seines Drehwertes mit seinem literaturbekannten (-)-Enantiomeren und durch gaschromatographische Untersuchung (ee = 98.7 %) als enantiomerenrein mit einer (S)-Konfiguration an C-3 angesehen und weiter umgesetzt werden.

Für das Einführen der Seitenkette an Amin **42** war zunächst eine *N*-Alkylierung mit einem Alkylhalogenid geplant (Abb. 20). Dafür wurde das 2-(3-Brom-propyl)-1,3-dioxolan (**47**) als Alkylierungsreagenz vorgesehen. Dieser Plan wurde allerdings verworfen, da die Wahrscheinlichkeit einer zweifachen Alkylierung am primären Amin bei dieser Reaktion zu groß ist. Diese Annahme wurde auch in der Literatur⁷⁶ anhand von niedrigen Ausbeuten bestätigt. Zudem wäre die Synthese des chiralenamins **42** bei einer geringen Effizienz der darauffolgenden Alkylierung zu aufwendig. Das Alkylierungsreagenz **47** konnte allerdings ausgehend von 4-Brombutanal mit Ethylenglykol und *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol mit einer Ausbeute von 53 % erhalten werden.⁷⁷

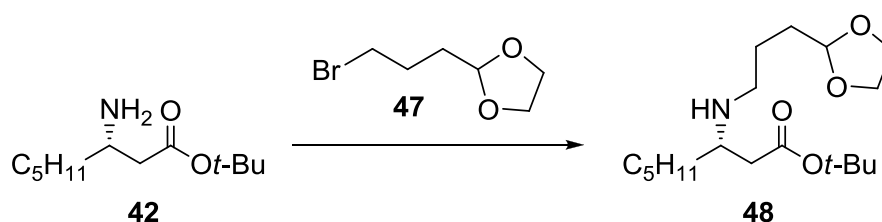


Abb. 20: Geplante *N*-Alkylierung mit Alkylbromid **47**

Eine bessere Alternative, die Seitenkette am Amin einzuführen, wird mit der reduktiven Aminierung geboten. Dafür wird ein Aldehydbaustein benötigt, der über eine C₄-Kette verfügt und endständig eine geschützte Hydroxylgruppe trägt. Ausgehend von 1,4-Butandiol (**49**) kann mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid und *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA) der TBDPS-geschützte Alkohol **50** mit einer Ausbeute von 93 % monosilyliert werden. Er wird anschließend in einer Swern-Oxidation zum 4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-butanal (**43**) umgesetzt (Abb. 21).⁷⁸

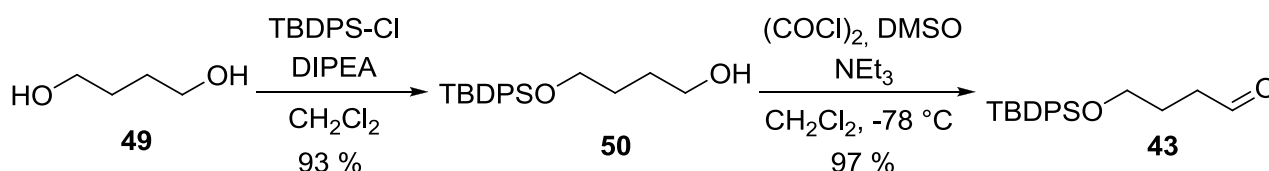


Abb. 21: Synthese des TBDPS-geschützten Aldehyds **43**

Für die folgende reduktive Aminierung des primären Amins **42** mit dem Aldehyd **43** wird ein geeignetes Reduktionsmittel benötigt. Dieses sollte möglichst mild sein gegenüber den Carbonylverbindungen, aber stark genug, um das bei der Reaktion entstehende Imin zu reduzieren. Ein gängiges Hydridreagenz für eine direkte reduktive Aminierung ist Natriumcyanoborhydrid. Dieses wurde bereits in vielen Synthesen erfolgreich eingesetzt, birgt allerdings auch einige Nachteile. Zum einen wird für eine zufriedenstellende Ausbeute häufig ein größerer Überschuss an der Amin-Komponente benötigt.⁷⁹ Zum anderen ist das Reagenz sehr giftig. Es enthält Cyanid, welches beim Aufarbeiten als Salz anfällt und sogar Nebenreaktionen eingehen kann.⁸⁰

Dagegen stellt Natriumtriacetoxyborhydrid als mildes Reduktionsmittel eine gute Alternative dar. Dieses wird nicht nur als effizient und tolerant gegenüber vielen funktionellen Gruppen beschrieben, sondern es ist auch leicht in der Handhabung in Bezug auf die Aufarbeitung und die Isolierung des Produktes.⁸¹ Das sekundäre Amin **51** wird in diesem Sinne unter Verwendung von zwei Äquivalenten an $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ und Dichlorethan als Lösungsmittel in einer Ausbeute von 81 % erhalten (Abb. 22).

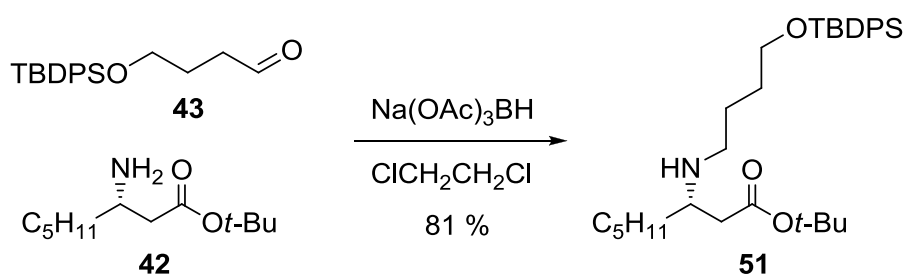


Abb. 22: Reduktive Aminierung mit Natriumtriacetoxyborhydrid

Aufgrund des größeren zeitlichen Aufwands für die Synthese der Amin-Komponente **42**, wird Aldehyd **43** in einem leichten Überschuss von 1.05 Äq. eingesetzt. Man erhält allerdings auch eine vergleichbare Ausbeute, wenn die Amin-Komponente in leichtem Überschuss vorliegt. In beiden Fällen wird die Entstehung von doppelt alkyliertem Amin beobachtet, wobei es sich stets nur um geringe Mengen handelt.

Die Reduktion der *tert*-Butyl-Esterfunktion von **51** wird mittels Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether bei 0 °C durchgeführt. Dabei wird der Aminoalkohol **52** in einer Ausbeute von 95 % erhalten (Abb. 23).

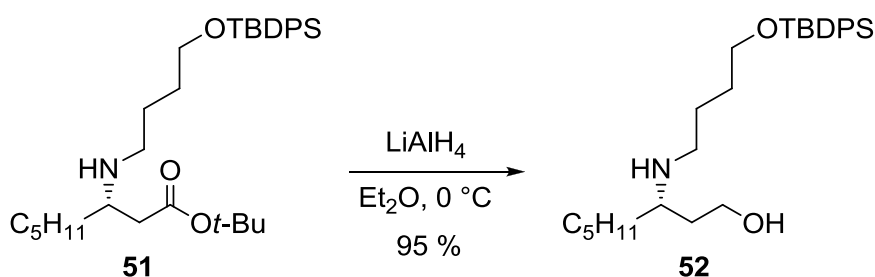
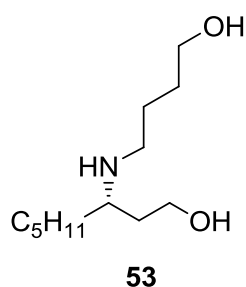


Abb. 23: Ester-Reduktion mit LiAlH_4

Das Reduktionsmittel wird äquimolar eingesetzt. Dabei bereitet die Verwendung von festem LiAlH_4 einige Schwierigkeiten, denn das Pulver sollte vollkommen trocken und die Einwaage



exakt sein. Ist das nicht der Fall und liegt weniger als ein Mol LiAlH_4 pro Mol Ester vor, so läuft die Reduktion nicht vollständig bzw. sehr schleppend ab, und es muss weiteres LiAlH_4 hinzugefügt werden. Liegt zu viel Reduktionsmittel in der Reaktionsmischung vor, so setzt die Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe ein – unter Bildung des Diols **53** – bevor der Ester **51** verbraucht ist. Die TBDPS-Schutzgruppe wird eigentlich als stabil gegenüber Reduktionen mit LiAlH_4 beschrieben,^{82,83} allerdings wird in der Literatur^{84,85} durchaus von einer unerwünschten Entfernung der TBDPS-Schutzgruppe mit LiAlH_4 berichtet. Das Problem kann durch die Verwendung von kommerziell erhältlicher LiAlH_4 -Lösung umgangen werden. Diese kann genauer dosiert werden, und die Reduktion des Esters zum Alkohol ist bereits nach einer Stunde abgeschlossen.

Im Anschluss sollte die Oxidation des Alkohols **52** in Gegenwart eines sekundärenamins zum Aldehyd **54** erfolgen (Abb. 24). Es wird beschrieben, dass sekundäre Amine unter Swern-Bedingungen zu Iminen, Enaminen, Iminosulfuranen oder Methylthiomethylaminen reagieren können.^{86,87} Allerdings wird auch von selektiven Oxidationen von Alkoholen neben sekundären Aminen berichtet.⁸⁸ Im Fall der Swern-Oxidation von **52** werden weder Aldehyd-Signale im ^1H -NMR-Spektrum noch Produkt-Peaks im ESI-Massenspektrum verzeichnet. Auch der bei gelungener Oxidation auftretender Geruch nach Dimethylsulfid bleibt aus. Anhand der Dünnschichtchromatographie und des ESI-Massenspektrums ist die Entstehung von mehreren Verbindungen nachzuweisen, sodass sich eine Oxidation des Alkohols neben sekundärem Amin unter Swern-Bedingungen als nicht geeignet erweist.

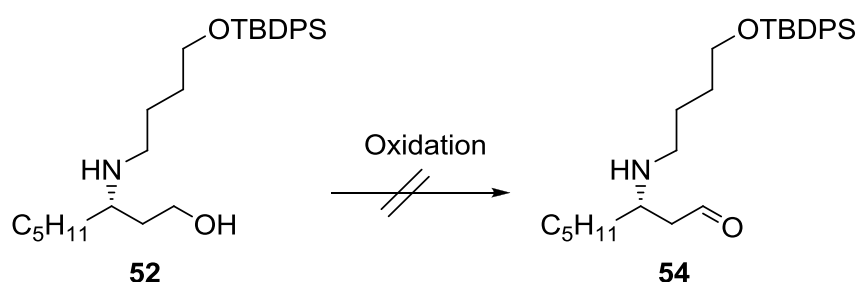


Abb. 24: Geplante Oxidation des Aminoalkohols **52**

Die Dess-Martin-Periodinan-(DMP)-Oxidation von Alkoholen kann in Anwesenheit von sekundären Aminen erfolgen.^{86,89} Allerdings wird auch bei der Oxidation mit DMP der Aldehyd **54** nicht erhalten. Laut ^1H -NMR- und ESI-Spektrum entstehen hierbei andere Verbindungen als bei der Swern-Oxidation, der gewünschte Aldehyd kann allerdings nicht nachgewiesen werden.

Nach den gescheiterten Versuchen, die Alkoholfunktion neben der Aminofunktion selektiv zum Aldehyd zu oxidieren, war die Einführung einer Schutzgruppe am sekundären Amin

unumgänglich. Der Schutz der Aminogruppe würde allerdings auch die späteren Umsetzungen in der Totalsynthese sorgloser gestalten. Die Wahl für eine geeignete Schutzgruppe ist hier auf die Benzyloxycarbonyl-(Cbz)-Gruppe gefallen. Diese ist weitgehend stabil gegenüber Säuren und Basen und kann bequem durch eine katalytische Hydrogenolyse abgespalten werden.

Die Einführung der Cbz-Schutzgruppe am Aminoalkohol **52** mittels Chlorameisensäurebenzylester und Triethylamin in Dichlormethan⁹⁰ verläuft nicht zufriedenstellend. Es lässt sich zwar dabei Cbz-geschütztes Produkt isolieren, allerdings in sehr geringer Ausbeute. Außerdem kommt es unter diesen Bedingungen zur Nebenreaktion der Hydroxylgruppe mit dem Chlorameisensäureester. Der Cbz-Schutz am Aminoester **51** unter gleichen Bedingungen liefert keinerlei Umsatz, obwohl hierbei keine freie Hydroxylgruppe vorliegt. Durch den Wechsel der Reaktionsbedingungen – Kaliumcarbonat als Base und Ethylacetat/Wasser als Lösungsmittelgemisch⁹¹ – kann schließlich **52** zum Cbz-geschützten Alkohol **55** mit einer Ausbeute von 92 % umgesetzt werden (Abb. 25).

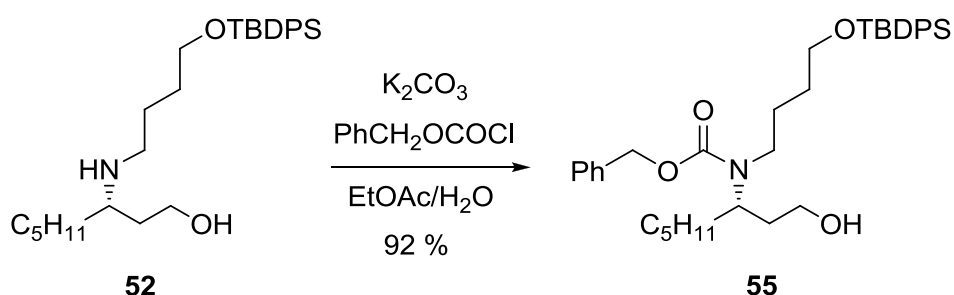


Abb. 25: Einführung der Cbz-Schutzgruppe am Aminoalkohol **52**

Nachdem das ehemals sekundäre Amin nun als Carbamat vorliegt, verläuft die Oxidation nach Swern ohne Probleme. Man erhält den Aldehydbaustein **36** nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 91 % (Abb. 26). Die Oxidation von **55** mit DMP verläuft sehr langsam und mit einer wesentlich niedrigeren Ausbeute.

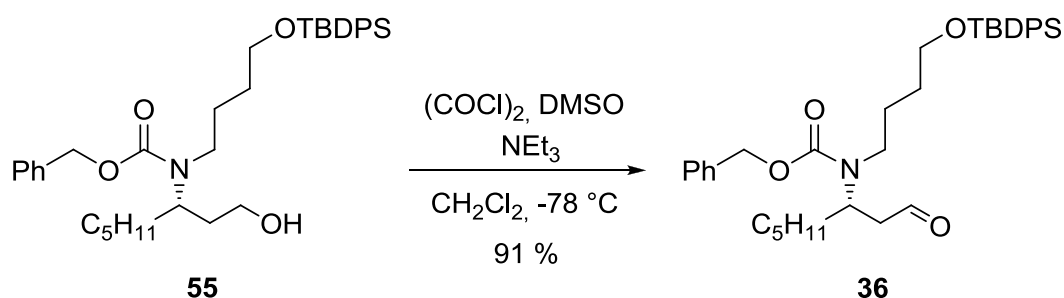


Abb. 26: Swern-Oxidation zum (*S*)-Aldehydbaustein **36**

Somit kann der Aldehydbaustein (3*S*)-3-[*N*-(Benzyloxycarbonyl)-*N*-(4'-*tert*-butyldiphenylsiloxy)-butyl-amino]-octanal (**36**) ausgehend von *trans*-2-Octensäure und 1,4-Butandiol in insgesamt neun Stufen erhalten werden. Die längste lineare Syntheseroute beinhaltet sieben Stufen und ergibt eine Gesamtausbeute von 34 %.

3.1.3 Darstellung des Kohlenhydrat-Auxiliars

Das für die stereoselektive Synthese von 2-substituiertem 5,6-Dehydropiperidinon **34** benötigte stereodifferenzierende Auxiliar ist das 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin (**35**). In Anlehnung an die von Schanzenbach⁹² beschriebene Syntheseroute wird das Kohlenhydrat-Auxiliar **35** aus D-Arabinose in fünf Schritten dargestellt.

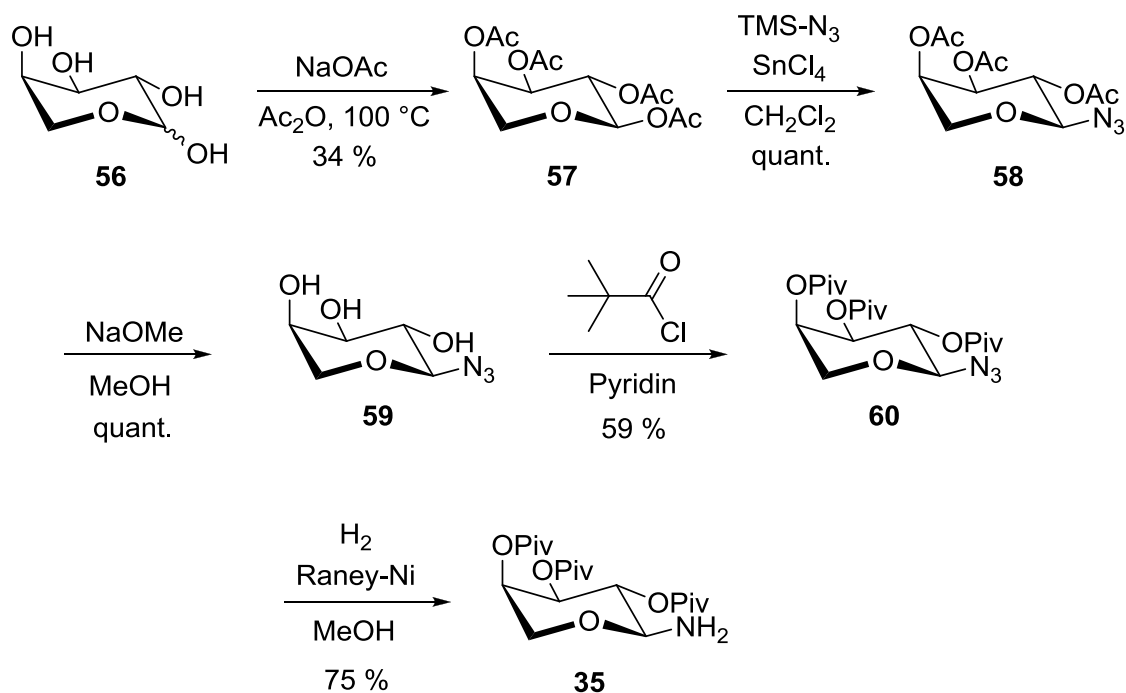


Abb. 27: Darstellung des Arabinose-Auxiliars **35**

Ausgehend von kommerziell erhältlichlicher D-Arabinose (**56**) wird im ersten Schritt mit Natriumacetat in Acetanhydrid bei 100 °C peracetyliert. Dabei fällt das gewünschte α -Anomer **57** aus Eiswasser/Aceton-Gemisch kristallin aus, während das β -Anomer in Lösung bleibt. Durch diese Anomerentrennung lässt sich auch die mäßige Ausbeute von 34 % erklären. Eine direkte Pivaloylierung der D-Arabinose hat sich als nachteilig erwiesen. Sager⁹³ zeigte im Rahmen seiner Dissertation, dass eine Pivaloylierung von **56** nicht nur die beiden Anomere der Pyranoseform, sondern auch die beiden Furanose-Anomere liefert. Nach aufwändiger Trennung der beiden perpivaloylierten Pyranosen ist die Ausbeute für eine Weiterverwendung zu gering. Darüber hinaus kann bei der Umsetzung des Trimethylsilylazids mit dem Gemisch der vier stereoisomeren Tetra-*O*-pivaloyl-arabinosen das pivaloylierte α -Arabinopyranosylazid als einziges Stereoisomer gar nicht erhalten werden. Aus diesem Grund muss der Umweg über die peracetylierte Arabinose **57** erfolgen, auch wenn dadurch zwei zusätzliche Stufen für die Synthese des Auxiliars **35** in Kauf genommen werden müssen. Die Einführung der Azidfunktion in **57** mit Trimethylsilylazid und Zinntetrachlorid liefert quantitativ das 2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -D-arabinosylazid (**58**). In einer Zemplén-Umesterung⁹⁴ werden die Acetylgruppen in **58** mittels Natriummethanolat in Methanol abgespalten, wodurch quantitativ das α -D-Arabinosylazid (**59**) erhalten wird. Die freien Hydroxylgruppen des Azids **59** werden mit Pivaloylchlorid in Pyridin in

einer Ausbeute von 59 % als Pivaloylsäureester geschützt. Im letzten Syntheseschritt wird das erhaltene 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinsylazid (**60**) mittels Raney-Nickel als Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre in Methanol zum Amin **35** reduziert. Nach Umkristallisieren aus Methanol kann das gewünschte Auxiliar 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin (**35**) in 75 %iger Ausbeute rein erhalten werden. Demnach erfolgt die Darstellung des Kohlenhydrat-Auxiliars **35** in fünf Stufen und einer Gesamtausbeute von 15 % (Abb. 27).

3.1.4 Stereoselektive Synthese des *N*-Arabinsyl-dehydropiperidinons **34**

Für die Tandem-Mannich-Michael-Reaktion zur Darstellung von *N*-Glycosyl-dehydropiperidinonen muss zunächst die Synthese von *N*-Glycosyl-aldiminen erfolgen.

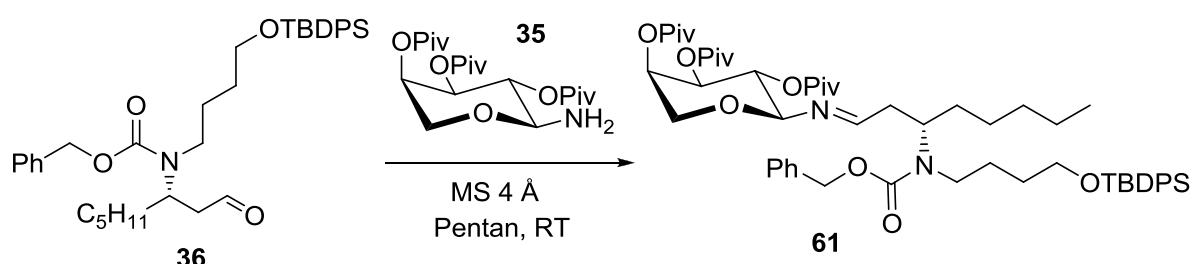


Abb. 28: Synthese des *N*-Arabinsyl-aldimins **61**

Das in dieser Arbeit benötigte (*E*)-*N*-Arabinsylimin **61** wird in Gegenwart von Molekularsieb durch die Kondensation des chiralen Auxiliars **35** mit dem chiralen Aldehydbaustein **36** in Pentan dargestellt (Abb. 28). Es hat sich gezeigt, dass bei dieser Reaktion eine längere Reaktionszeit als 24 h geringere Ausbeuten in der darauf folgenden Synthese zum *N*-Arabinsyl-dehydropiperidinon liefert. Im Vergleich dazu werden für die von Weymann⁹⁵ und Kranke⁶⁰ dargestellten aliphatischen Imine Reaktionszeiten von bis zu 36 h angegeben. Der Grund für die niedrigeren Ausbeuten kann in einer möglichen Anomerisierung des *N*-Arabinsylimins **61** bei längeren Reaktionszeiten liegen; das β -Arabinsylimin reagiert demnach nicht zum Dehydropiperidinon. Andererseits sollte auch genügend Zeit für eine möglichst vollständige Umsetzung zum Imin gewährt werden, so dass bei der Synthese von **61** eine Reaktionsdauer von 22 h die besten Ergebnisse liefert. Aufgrund der Tatsache, dass aliphatische Aldimine weniger stabil sind als aromatische, werden diese nach dem Entfernen des Lösungsmittels direkt als Rohprodukte in der darauf folgenden Tandem-Mannich-Michael-Reaktion eingesetzt. Dagegen lassen sich aromatische Imine problemlos isolieren und sogar durch Umkristallisieren reinigen. Ihre geringere Hydrolyseempfindlichkeit im Vergleich zu aliphatischen Iminen ist der Grund dafür, dass bei Tandem-Mannich-Michael-Reaktionen die Ausbeuten mit aromatischen Iminen meist höher sind als die mit aliphatischen.

Eine weitere Verbindung, die für die Darstellung der Dehydropiperidinone notwendig ist, ist das Danishefsky-Dien **25**. Dieses ist zwar kommerziell erhältlich, es ist allerdings recht teuer. Ausgehend von Acetylacetaldehyddimethylacetal (**62**) kann das Dien **25** in zwei Schritten in

größeren Mengen synthetisiert werden. Mittels Natriumacetat wird das Acetal **62** unter Freisetzung von Methanol zu *trans*-4-Methoxy-buten-2-on (**63**) umgesetzt.⁹⁶ In der nächsten Stufe erfolgt die Silylierung von **63** mit Trimethylsilylchlorid in Gegenwart von Triethylamin und Zinkchlorid zum gewünschten 1-Methoxy-3-trimethylsilyloxy-butadien (**25**) (Abb. 29).⁵⁴

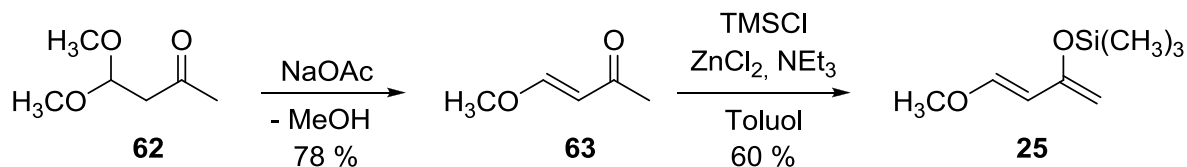


Abb. 29: Darstellung des Danishefsky-Diens **25**

In einer Tandem-Mannich-Michael-Reaktion kann nun das zuvor dargestellte Aldimin **61** mit dem Danishefsky-Dien **25** unter Zinkchlorid-Katalyse zum *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinon **34** umgesetzt werden. Nach Reinigung über Flash-Chromatographie wird bei dieser Reaktion eine Ausbeute von 59 % an **34** – bezogen auf das zur Iminbildung eingesetzte Amin **35** – mit einem über HPLC ermittelten Diastereomerenverhältnis von 98:1:1:0 erhalten (Abb. 30).

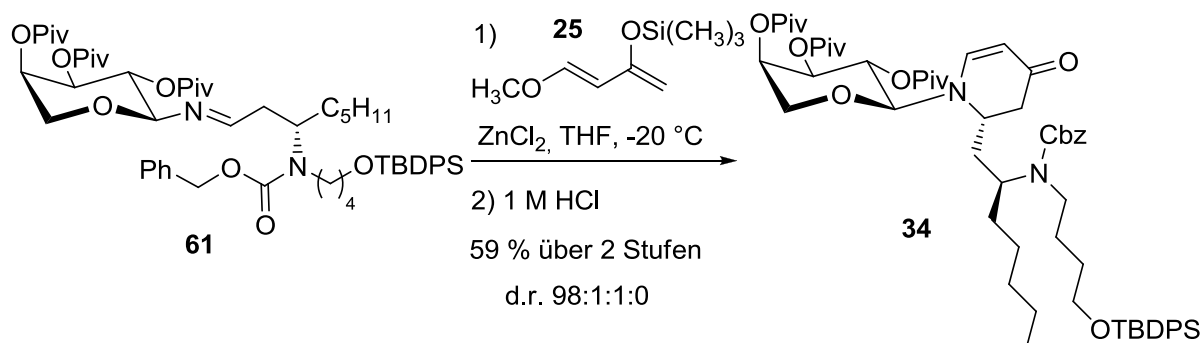


Abb. 30: Synthese des *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinons **42**

Die Darstellung von **34** erfolgt in Anlehnung an die von Weymann⁹⁵ beschriebene Vorgehensweise. Aufgrund der möglichen Komplexbildungsfähigkeit des Cbz-geschützten Urethan-Stickstoffs wird die doppelte Menge an Zinkchlorid eingesetzt.

Der stereoselektive Verlauf dieser Reaktion kann zunächst nicht eindeutig geklärt werden. Nach chromatographischer Reinigung zeigt die analytische HPLC deutlich das Vorliegen von nur einem Hauptdiastereomer und zwei Nebendiastereomeren im Verhältnis von 98:1:1 (Abb. 31). Nach semipräparativer Abtrennung des Hauptdiastereomers durch HPLC liefert die daran anschließende NMR-spektroskopische Untersuchung auf den ersten Blick ein unerwartetes Ergebnis. Sowohl im ¹H- als auch im ¹³C-NMR-Spektrum liegt ein doppelter Signalsatz vor, so dass davon ausgegangen werden kann, dass es sich um zwei Diastereomere handelt. Vor allem die Signalverdopplung der olefinischen Protonen des Dehydropiperidinon-Gerüsts lässt vermuten, dass die Tandem-Mannich-Michael-Reaktion in diesem Fall nicht stereoselektiv

verläuft. Durch das Verhältnis der Integrale für die doppelten Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von ungefähr 1:1 könnte man sogar von racemischem Dehydropiperidinon ausgehen.

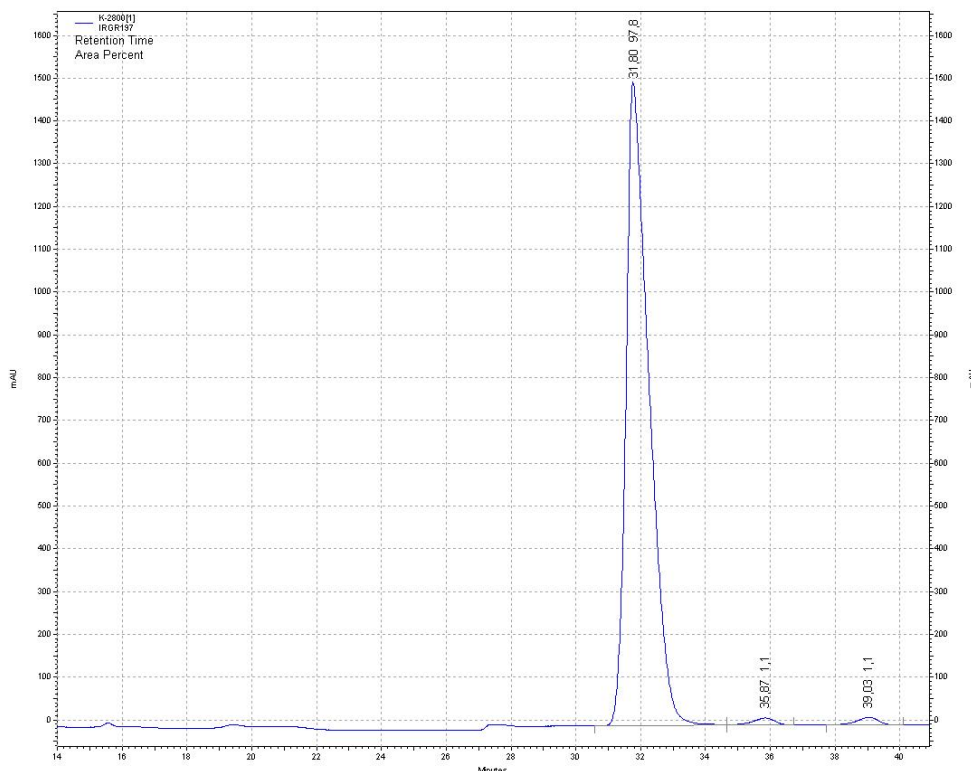


Abb. 31: HPLC-Chromatogramm von *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinon **34**

Eine andere Erklärung für die Signalverdopplung kann das Auftreten von Rotameren bei Cbz-geschützten Verbindungen liefern. Bereits im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Cbz-geschützten Aldehyds **36** können Rotamere beobachtet werden, allerdings im Verhältnis von ca. 0.65:0.35 und mit wesentlich breiteren Signalen. Das Auftreten von Rotameren ist auf die Einschränkung der freien Drehbarkeit der amidischen C-N-Bindung zurückzuführen, so dass es zur Ausbildung von *syn*- und *anti*-Rotameren kommt (Abb. 32).⁹⁷

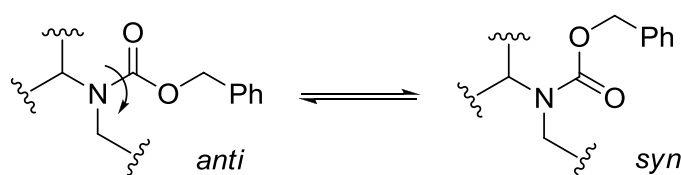


Abb. 32: Rotameren-Gleichgewicht bei Cbz-geschützter Verbindung **42**

Die zweidimensionalen NMR-Spektren (COSY, HMQC) zeigen bezüglich des Vorliegens von zwei Diastereomeren oder Rotameren ebenfalls kein eindeutiges Ergebnis. Durch die Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe am Dehydropiperidinon **34** sollte bei möglichen Rotameren die Signalverdopplung aufgehoben werden, andernfalls würde es sich um Diastereomere handeln. Um eine selektive Deblockierung des Cbz-geschütztenamins in Anwesenheit der Doppelbindung des Enaminons zu gewährleisten, erfolgt die Umsetzung von **34** mit Triethylsilan und

katalytischen Mengen an Palladiumacetat und Triethylamin.⁹⁸ Dabei wird keinerlei Umsatz beobachtet. Die Hydrierung von **34** an Palladium auf Aktivkohle in Methanol liefert ausschließlich das gewünschte, deblockierte Produkt **64** in 85 % Ausbeute (Abb. 33). Aus dem Erhalt der Doppelbindung in **64** trotz katalytischer Hydrierung können bereits Rückschlüsse auf die Reaktionsträgheit der Enaminon-Einheit gezogen werden.

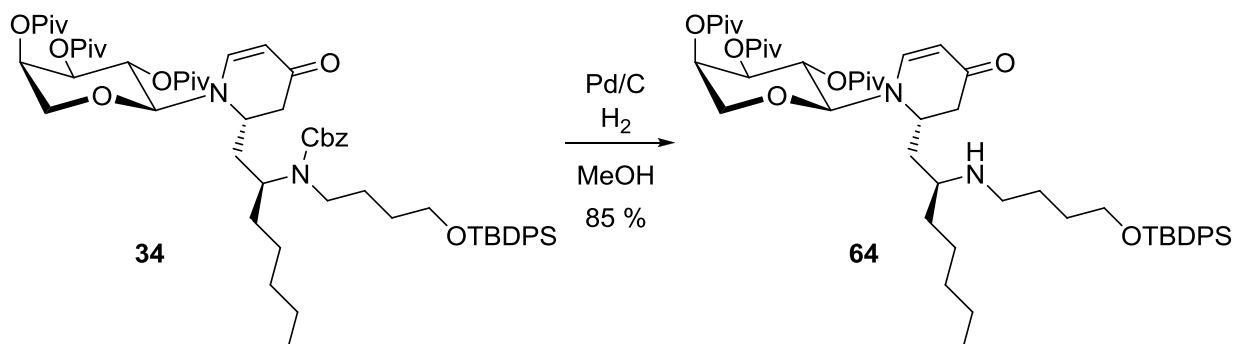


Abb. 33: Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe am Dehydropiperidinon **42**

Da keinerlei Signalverdopplung in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **64** mehr vorliegt, kann man eindeutig auf das Vorliegen von Rotameren bei **34** schließen. Durch höhere Signalschärfe im ^1H -NMR von **64** kann zusätzlich eine Fernkopplung (Feinaufspaltung der Dubletts) der olefinischen Protonen H-6 und H-5 mit den gegenüberliegenden H-2 bzw. H-3b beobachtet werden (Abb. 34).

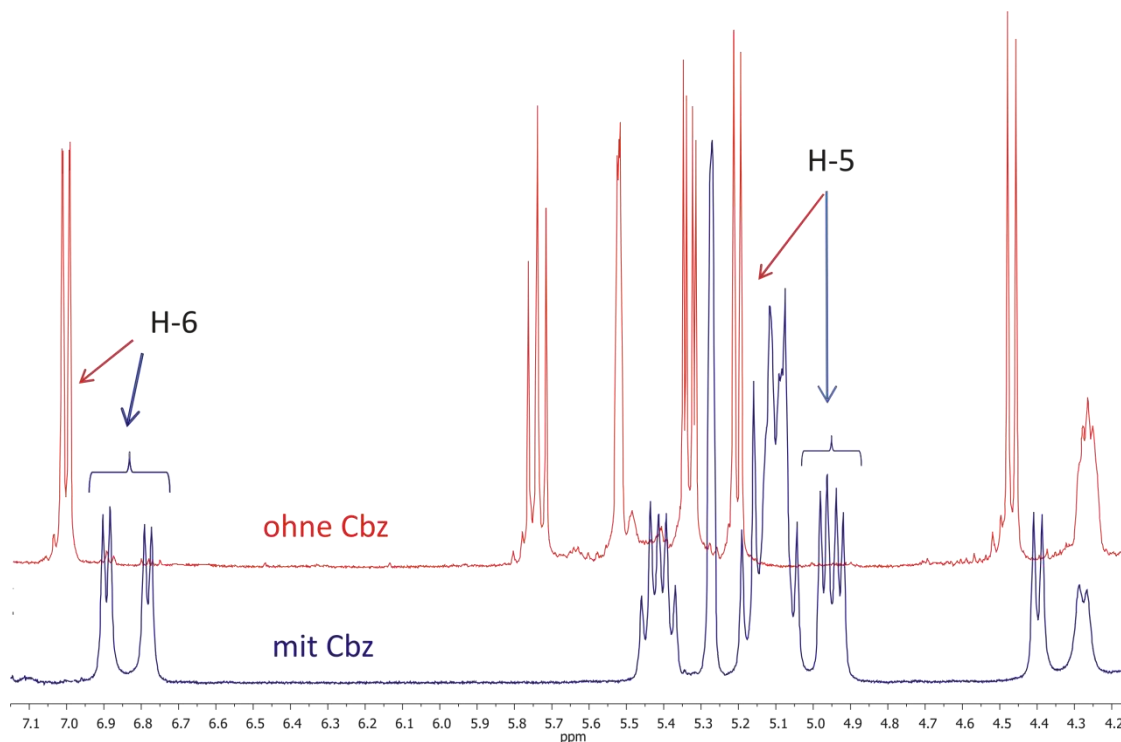


Abb. 34: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von **34** (mit Cbz) und **64** (ohne Cbz)

Nach der Isolierung des Dehydropiperidinons **34** mittels Flash-Chromatographie kann erst im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum meist in geringen Mengen ein Nebenprodukt beobachtet werden. Dieses kann bei der Dünnschichtchromatographie nicht identifiziert werden, so dass stets nur ein Spot, welcher dem Produkt **34** entspricht, auf der DC-Platte zu erkennen ist. Das Laufverhalten des Nebenproduktes und des Hauptproduktes **34** muss sich demnach stark ähneln. Diese Nebenreaktion wurde bereits in den Arbeiten von Schultz-Kukula⁹⁹ und Graeber¹⁰⁰ bei Verwendung von Galactosylamin als Auxiliar beobachtet. Es handelt sich um das Enaminon **65**, welches durch die Reaktion des Auxiliars **35** mit *trans*-4-Methoxy-3-buten-2-on (**63**) gebildet wird (Abb. 35). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **65** zeigt für das Proton des sekundären Amins ein Signal bei 9.78 ppm und für das α -ständige olefinische Proton ein Signal bei 6.62 ppm, jeweils als Dublett von Dublett. Im ESI-Massenspektrum entspricht der Peak bei $m/z = 492.3$ der Masse von $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

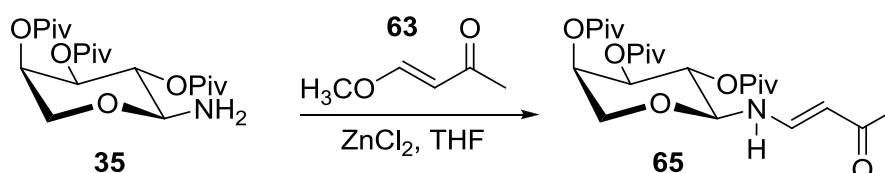


Abb. 35: Bildung des Nebenproduktes **65**

Das freie Auxiliar **35** kann bei unvollständiger Iminbildung oder durch Hydrolyse des gebildeten Imins **61** auftreten, während das Enon **63** aus einer Verunreinigung im Danishefsky-Dien oder aus Hydrolyse des Diens **25** bei der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion stammen kann. Durch eine sorgfältige Destillation des Diens **25** kann der Anteil an Verunreinigung **63**, die dem Edukt bei der Synthese von **25** entspricht, verringert werden und dadurch die Bildung des Nebenproduktes *N*-(3'-Oxobutenyl)-2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosylamin (**65**) herabgesetzt werden.

3.1.5 Mechanismus und Stereochemie der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion

Bei der von Lewis-Säure katalysierten Umsetzung der *N*-Arabinosylimine **27** mit dem Danishefsky-Dien **25** handelt es sich – entgegen ersten Vermutungen – nicht um einen konzertierten Prozess im Sinne einer Aza-Diels-Alder-Reaktion. Die Bildung der Enaminone **28** verläuft vielmehr über eine zweistufige Reaktionssequenz. Im ersten Schritt erfolgt in einer Mannich-Reaktion die Bildung der offenkettigen Mannich-Basen **66**. Letztere werden unter Säurekatalyse in einer intramolekularen, heteroanalogen Michael-Addition cyclisiert (Abb. 36).

Der Nachweis für einen zweistufigen Mechanismus konnte durch die Isolierung der primär gebildeten Mannich-Basen erbracht werden. Dabei wurde die Reaktion – anstatt durch saure Hydrolyse mittels 1 M HCl – mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen, wobei die Mannich-Basen der *N*-Galactosyl-Verbindungen isoliert werden konnten.⁵⁵

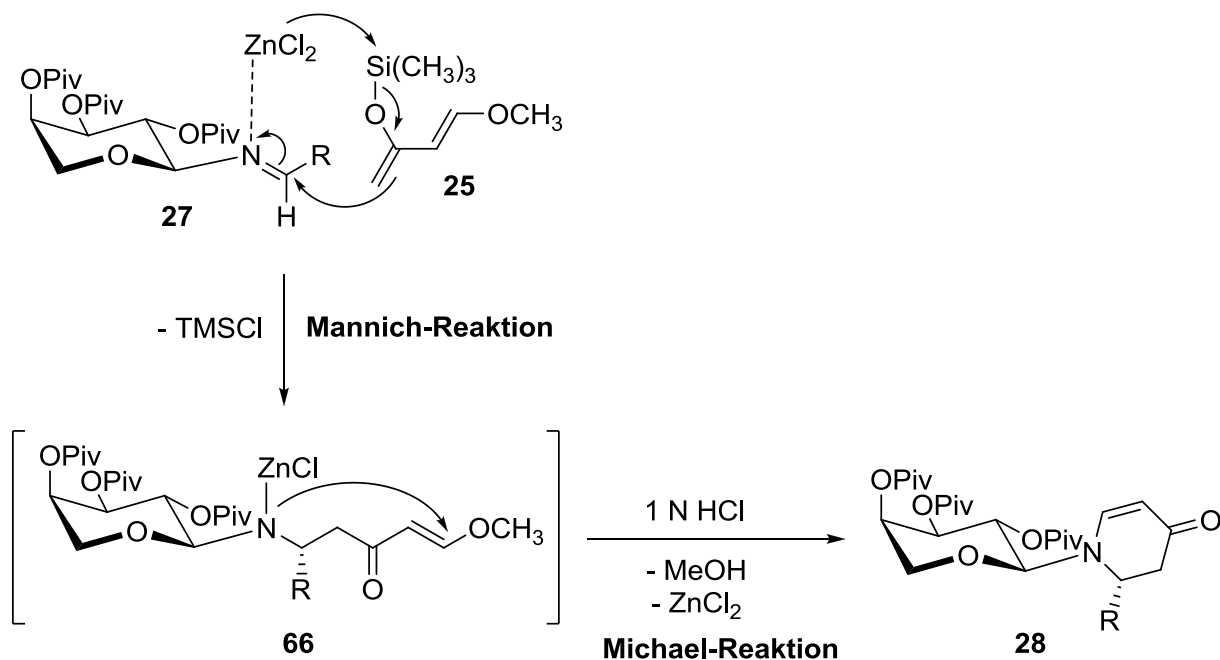
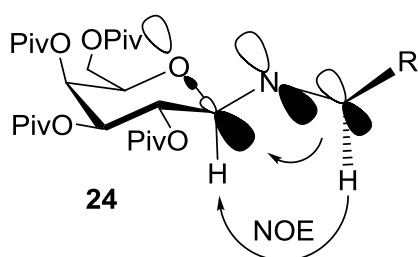


Abb. 36: Mechanismus der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion

Der Lewis-Säure Zinkchlorid kommt zweierlei Bedeutung zu. Zum einen erhöht sie im ersten Schritt durch Komplexbildung am Iminstickstoff die Elektrophilie des Iminkohlenstoffs. Zum anderen setzt sie durch Übertragung eines Chloridliganden auf die Trimethylsilyloxygruppe die latente Nucleophilie der Silylenoletherstruktur des Diens **25** frei. Aus diesem Grund sind mindestens stöchiometrische Mengen an Lewis-Säure notwendig.

Eine wichtige Rolle bei der Deutung des stereochemischen Verlaufs der Reaktion spielt die Struktur der Imine. Bedingt durch eine Delokalisierung der $\text{C}=\text{N}$ - π -Elektronen in das σ^* -Orbital der Ring-C-O-Bindung bevorzugen die Arabinosylimine **27** eine Konformation, in der sich die



Ringebene des Kohlenhydrats nahezu senkrecht zur Ebene der C-N-Doppelbindung befindet.⁵⁵ Darüber hinaus konnte bei Messungen des Kern-Overhauser-Effekts für *N*-Galactosylimine **24** durch starke NOE-Signale zwischen dem Iminproton und dem H-1 der Pyranose gezeigt werden, dass die Glycosylimine eine (*E*)-Konfiguration besitzen.^{44,93}

Durch den sterischen Anspruch der Pivaloylgruppe in Position 2 der *N*-Arabinosylimine **27** wird die *si*-Seite der Iminogruppe effektiv abgeschirmt. Dieser stereodifferenzierende Effekt wird zusätzlich durch die Lewis-Säure verstärkt; durch die Koordinierung am Iminstickstoff und am Carbonylsauerstoff der 2-Pivaloylgruppe bildet das Zinkchlorid als chelatisierendes Agens einen tetraedrischen Komplex aus und stabilisiert zusätzlich die Konformation der Arabinosylimine. Folglich erfolgt der nukleophile Angriff des Danishefsky-Diens **25** bevorzugt von der *re*-Seite (Abb. 37).

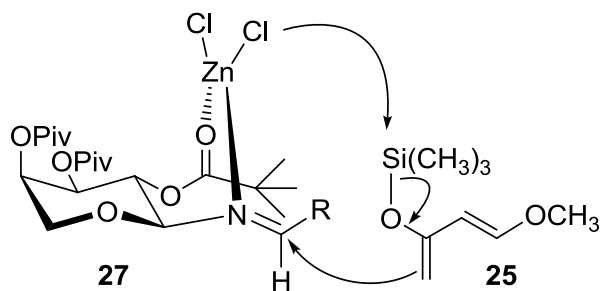


Abb. 37: Stereoselektiver Angriff an der *re*-Seite des *N*-Arabinosylimins **27**

Somit findet bereits in der Mannich-Reaktion der entscheidende Schritt für die Stereochemie dieser zweistufigen Reaktionssequenz statt. Die absolute Konfiguration an der 2-Position der *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone **28** ist abhängig vom jeweiligen Substituenten. Im Fall der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit dem Aldehydbaustein **36** wird aufgrund der obigen Betrachtung und der bisherigen mit Arabinosylamin-Auxiliar erzielten Ergebnisse die (*S*)-Konfiguration des Produktes **34** erwartet. Dieses Stereozentrum entspricht der Stereochemie am C-11 im Tetraponerin-8.

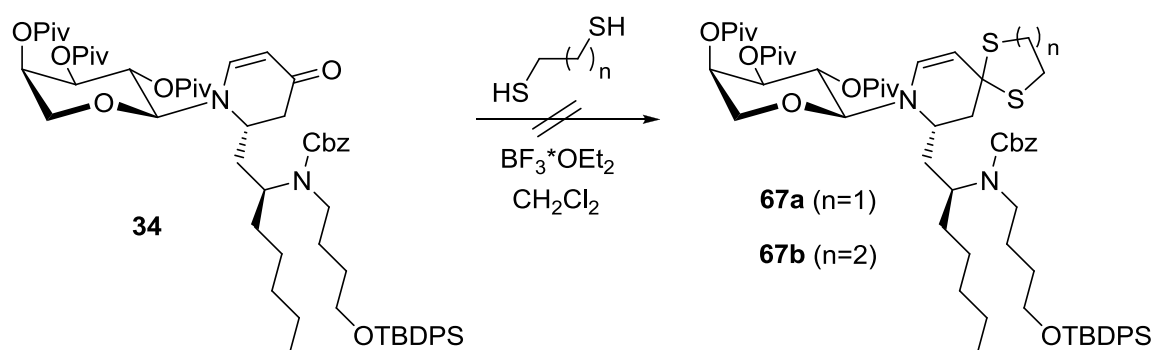
3.1.6 Umsetzung des *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinons **34**

Die Enaminon-Einheit in *N*-Glycosyl-dehydropiperidinonen kann als vinyloges Säureamid angesehen werden. Durch die Konjugation des Enons mit dem freien Elektronenpaar des benachbarten Stickstoffs wird die Elektrophilie der 1,4-Additionsstellen im Enon vermindert. Auf der anderen Seite ist die Abspaltung vom Kohlenhydrat durch die elektronenarme Substitution des Glycosylstickstoffs erschwert, so dass dafür zunächst eine geeignete chemische Modifikation der Enaminon-Struktur erfolgen muss.

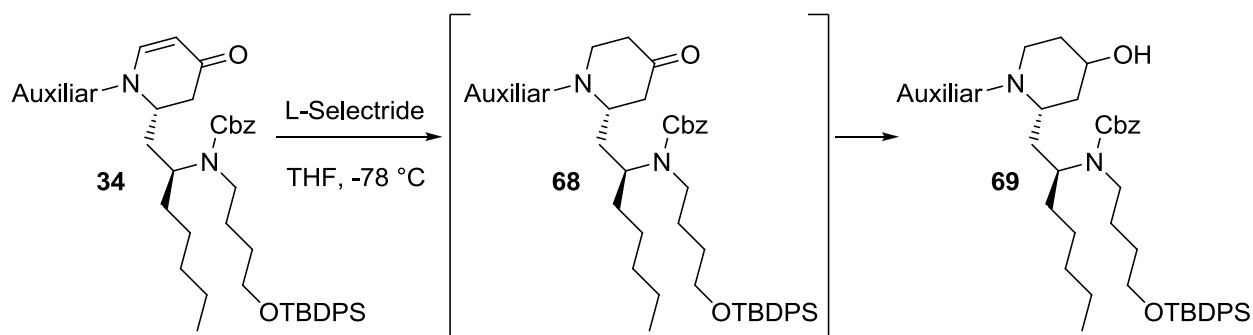
Für die Totalsynthese des Tetraponerins-8 ist es notwendig, die cyclische Enaminonstruktur in **34** zum Piperidin-Derivat zu reduzieren. Bei der Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe mittels katalytischer Hydrierung (vgl. Abb. 33) konnte bereits die Reaktionsträgheit der Doppelbindung gezeigt werden. Dadurch entstand die Idee, die Carbonylfunktion über das Dithioetheral durch Entschwefelung zu reduzieren und anschließend sowohl die verbleibende Doppelbindung als auch die Cbz-Gruppe in einem Schritt zu hydrieren.

Die Umsetzung von **34** mit 1,2-Ethandithiol bzw. 1,3-Propandithiol unter Bortrifluorid-Etherat-Katalyse⁶⁰ (Abb. 38) zu Dithiolan **67a** bzw. Dithian **67b** gelingt selbst bei längeren Reaktionszeiten bzw. höherer Reaktionstemperatur nicht. Nach Zugabe von größeren Mengen an Lewis-Säure wird lediglich die Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe beobachtet.

Daraus kann geschlossen werden, dass die Nucleophilie des Thiols nicht ausreicht, um am Carbonylkohlenstoff des vinylogenen Amids anzugreifen. Die Bildung des Dithioetherals kann demnach erst durch Aufhebung der Enaminon-Struktur, z. B. durch die Reduktion der Doppelbindung, erfolgen.

Abb. 38: Versuch zur Darstellung von Dithioketal **67**

In vorherigen Arbeiten¹⁰¹ konnte für 2-substituierte Dehydropiperidinone bereits gezeigt werden, dass mit dem sterisch anspruchsvollen Lithium-tri-*sec*-butylborhydrid (L-Selectride®) eine selektive Reduktion der Doppelbindung im Sinne einer 1,4-Addition erfolgen kann, ohne die Ketogruppe im Sinne einer 1,2-Addition zu reduzieren. Die Umsetzung von **34** mit L-Selectride® liefert allerdings nicht das gewünschte 4-Piperidinon **68**, sondern hauptsächlich das 4-Hydroxy-piperidin-Derivat **69**, welches durch weitere Reduktion von **68** entsteht (Abb. 39). Obwohl unter bestmöglichem Feuchtigkeitsausschluss gearbeitet und nur ein Äquivalent an Hydridreagenz eingesetzt wurde, konnte das gewünschte Produkt **68** nur in geringen Mengen erhalten werden. Bei Einsatz von einem halben Äquivalent an L-Selectride® wird ein Gemisch aus **68** und **69** erhalten.

Abb. 39: Versuch zur chemoselektiven Reduktion von **34** mit L-Selectride®

Die Reduktion der Carbonylfunktion bei **34** kann bei Einsatz von äquimolaren Mengen an Reduktionsmittel nur dann erfolgen, wenn eine Protonenquelle im Reaktionsgemisch verfügbar ist. Allerdings konnte die Herkunft von Protonen unter wasserfreien Reaktionsbedingungen nicht geklärt werden. Eine mögliche CH-acide Position im Molekül kann ebenfalls nicht zugeordnet werden.

Der Versuch, das bei der Reduktion von **34** mit L-Selectride® entstehende Enolat als Triflat⁶⁰ abzufangen, liefert einen geringen Umsatz. Hierbei wird hauptsächlich das Edukt erhalten, während das Hydroxy-Derivat **69** nicht beobachtet wird.

Aufgrund der Tatsache, dass die Reduktion des Enons **34** bevorzugt den Alkohol **69** liefert, wird eine andere Route zur Reduktion der Enaminon-Struktur eingeschlagen. Anstatt die Ketogruppe zum Dithioacetal umzusetzen und anschließend mit Raney-Nickel zu reduzieren, soll diese nun gezielt in eine Hydroxylfunktion überführt werden. Nachdem letztere mit einer entsprechenden Funktionalisierung versehen wurde, sollte eine Desoxygenierung nach Barton-McCombie zum Piperidin-Derivat angeschlossen werden.

Die Reduktion von **34** mit dem milden Reduktionsmittel Natriumborhydrid liefert den Alkohol **69** in einer Ausbeute von 66 % (Abb. 40). Mittels Dünnschichtchromatographie erkennt man eindeutig, dass ein Diastereomer bevorzugt gebildet wird. Das Diastereomerenverhältnis kann allerdings nicht geklärt werden. Durch Auftreten von Rotameren im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gestaltet sich die Bestimmung des Verhältnisses über die Integration sehr schwierig; auch mittels HPLC kann keine eindeutige Aussage getroffen werden. Dieses Stereozentrum ist allerdings für das Zielmolekül nicht relevant und wird bereits in den nächsten Stufen entfernt.

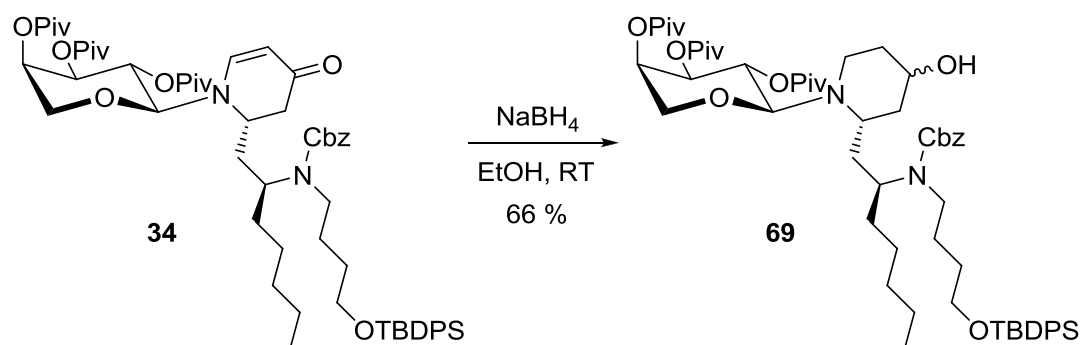


Abb. 40: Reduktion des Enons **34** mit NaBH_4

Im Anschluss soll die Hydroxylfunktion für die geplante Barton-McCombie-Reaktion zum Xanthogenat umgesetzt werden. Dafür wird **69** zunächst mit Hilfe von Natriumhydrid in THF deprotoniert und mittels Schwefelkohlenstoff und Methyljodid ins gewünschte Xanthogenat **70** überführt (Abb. 41).

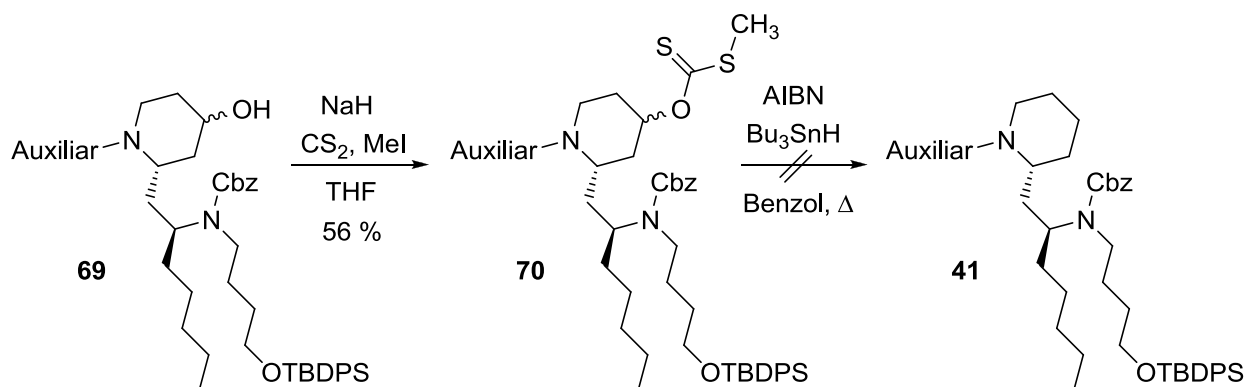


Abb. 41: Versuch der Barton-McCombie-Desoxygenierung

Die Umsetzung zum Xanthogenat **70** läuft sowohl bei größeren Überschüssen an Reagenzien als auch bei längeren Reaktionszeiten oder bei höherer Temperatur nicht vollständig ab. Die beste Ausbeute von 56 % wird erzielt, indem nach jeder Zugabe der einzelnen Reagenzien unter Raumtemp. nachgerührt wird.¹⁰² Das Rühren unter Rückfluss nach jeder Zugabe¹⁰³ bringt lediglich eine geringere Ausbeute mit sich.

Die radikalische Desoxygenierung des Xanthogenats **70** mittels AIBN als Radikalstarter und Tributylzinnhydrid als Protonenquelle liefert sowohl in Benzol¹⁰⁴ als auch in Toluol¹⁰⁵ unter Rückfluss keinerlei Umsetzung zum Piperidin-Derivat **41** (Abb. 41).

Eine weitere Möglichkeit, die Hydroxylgruppe zu entfernen, besteht in der Überführung in deren Mesylat, welches anschließend mittels einer Base zum Olefin eliminiert werden kann. Die dabei entstehende Doppelbindung kann im Anschluss samt der Cbz-Schutzgruppe hydriert werden. Die Darstellung des Mesylats mit Methansulfonylchlorid (MsCl) in Dichlormethan und Triethylamin als Base¹⁰⁶ liefert selbst nach langer Reaktionszeit (bis zu 24 h) lediglich einen Umsatz von maximal 50 %. Der Wechsel des Lösungsmittels von Dichlormethan auf Pyridin bringt ebenfalls einen unvollständigen Umsatz. Erst die Zugabe von katalytischen Mengen an DMAP¹⁰⁷ zu einer Lösung des Alkohols **69** in Pyridin liefert mit MsCl bei Raumtemp. bereits nach 5 h nahezu quantitativ das Mesylat **71** (Abb. 42).

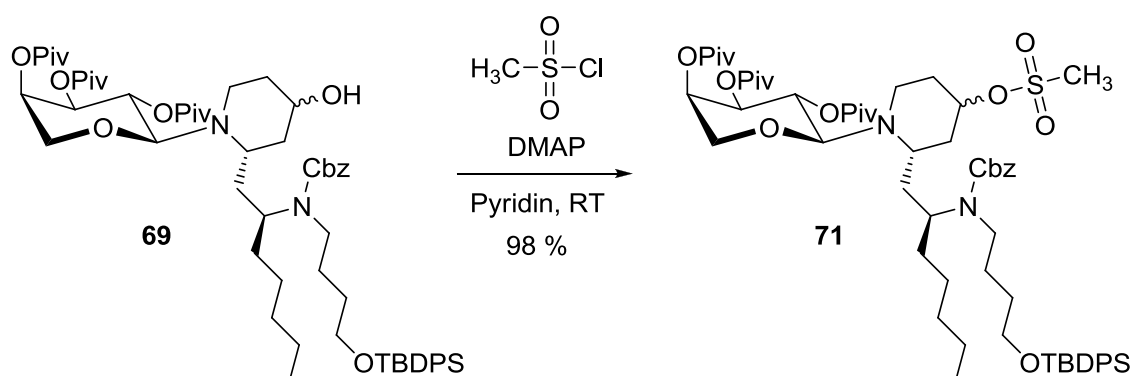


Abb. 42: Umsetzung zum Mesylat **71**

Nach Erhalt des Mesylats **71** sollte dieses nun mit einer nicht nukleophilen, aber recht starken Base zum Olefin-Derivat in 3,4- oder 4,5-Position eliminiert werden.

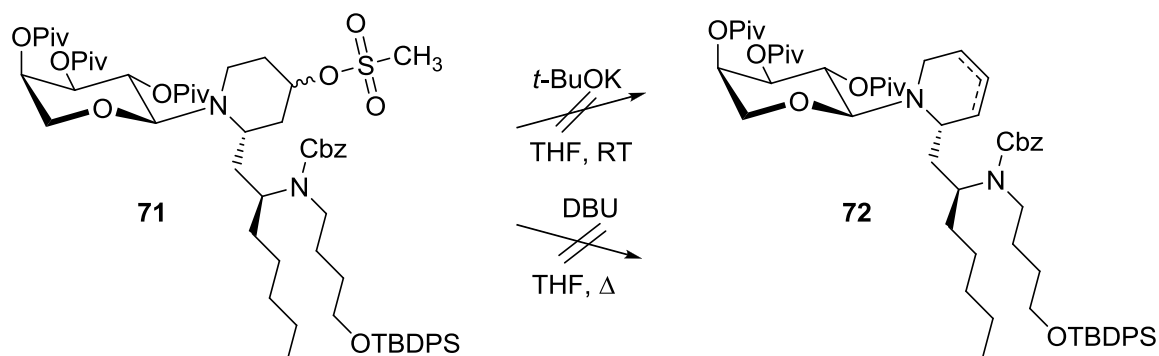


Abb. 43: Versuche zur Eliminierung von Mesylat

Die Behandlung von **71** mit Kalium-*tert*-butanolat in THF¹⁰⁸ liefert nicht das gewünschte Produkt **72**. Hier kann allerdings das Edukt unversehrt wieder isoliert werden. Auch der Einsatz der sterisch anspruchsvollen Base 1,8-Diazabicyclo-[5,4,0]-undec-7-en (DBU) in THF¹⁰⁹ bringt nicht das gewünschte Ergebnis (Abb. 43).

Des Weiteren können Mesylate mittels Hydrid-Reagenzien reaktiv entfernt werden. Dafür eignen sich Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid¹¹⁰ oder Lithiumtriethylborhydrid¹¹¹ (Super-Hydride®). Letzteres wird mit Mesylat **71** in THF unter Rückfluss zur Reaktion gebracht (Abb. 44).⁹⁵ Hierbei kann die Entstehung des gewünschten Produktes **41** nicht verzeichnet werden. Nach längerer Reaktionszeit werden mittels DC-Kontrolle neben dem Edukt auch polarere Verbindungen beobachtet. Möglicherweise tritt hierbei die Spaltung der Pivalinsäureester am Kohlenhydrat-Auxiliar ein.

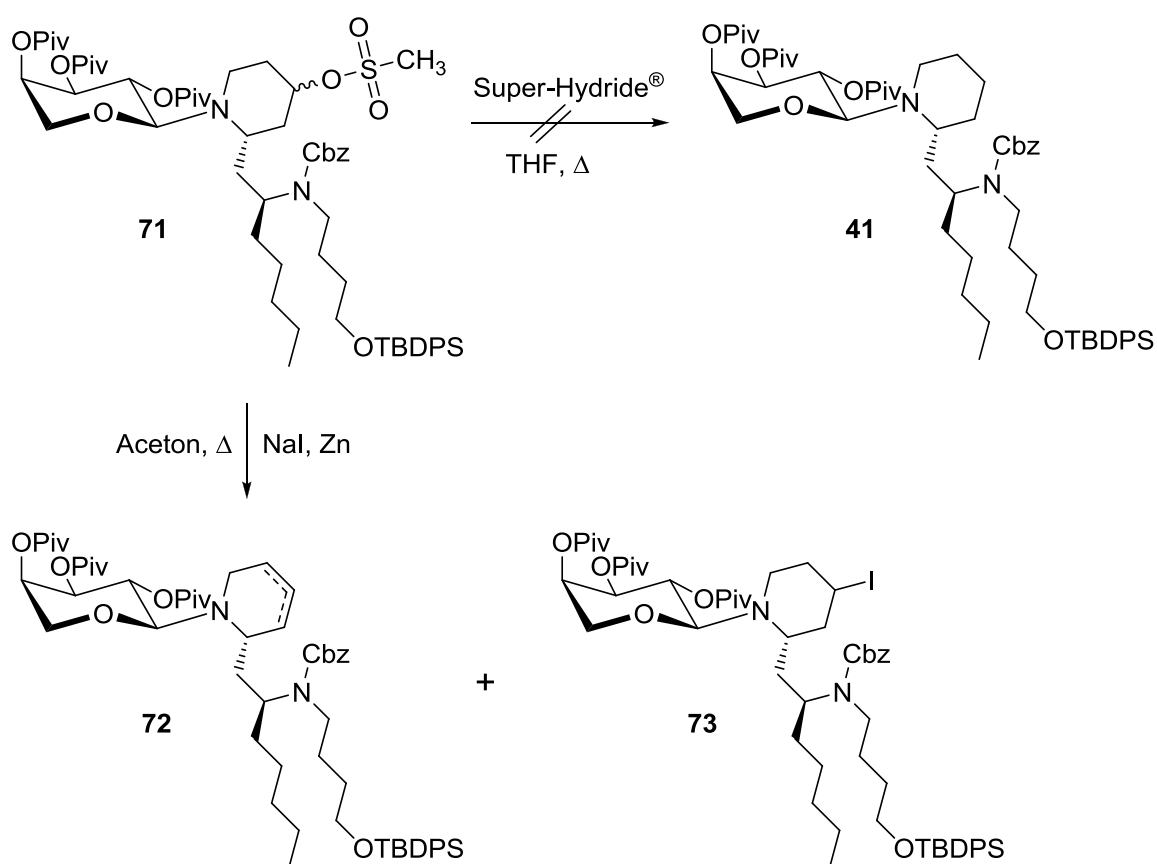


Abb. 44: Versuche zur reductiven Entfernung des Mesylats

In Anlehnung an die von Waldmann¹¹² *et al.* beschriebene Reaktion eines Mesylats mit Natriumiodid und Zink in Aceton sollte bei entsprechender Umsetzung von **71** das gewünschte Alkan-Derivat **41** erhalten werden. Allerdings entstehen bei dieser Reaktion nur geringe Mengen an einem Gemisch aus Eliminierungsprodukt **72** und Iodid-Verbindung **73** (Abb. 44).

Die Reduktion von **71** mit Natriumiodid und Zink in siedendem Dimethoxyethan¹¹³ (DME) liefert dagegen bei vollständigem Umsatz des Mesylats hauptsächlich das *N*-Arabinosyl-piperidin-Derivat **41** neben dem Eliminierungsprodukt **72** (Abb. 45). In einigen Fällen kann auch das

Auftreten des Iodid-Derivats **73** beobachtet werden, welches aber bei längeren Reaktionszeiten von bis zu 18 h zu **41** bzw. **72** abreagieren kann. Dabei sei noch erwähnt, dass bei der DC-Kontrolle das Laufverhalten des Iodids **73** von dem des Hauptproduktes **41** kaum unterschieden werden kann. Das Verhältnis von Haupt- zu Nebenprodukt kann von Reaktion zu Reaktion variieren und ist mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum schwer zu bestimmen (Signalverdopplung durch Rotamere). Aus diesem Grund kann hier die genaue Ausbeute nicht bestimmt werden. Rechnet man allerdings bei der Masse des Gemisches (ohne Iodid-Derivat) nur mit der molaren Masse des schwereren Hauptproduktes **41**, so kann eine Ausbeute von mindestens 72 % angegeben werden.

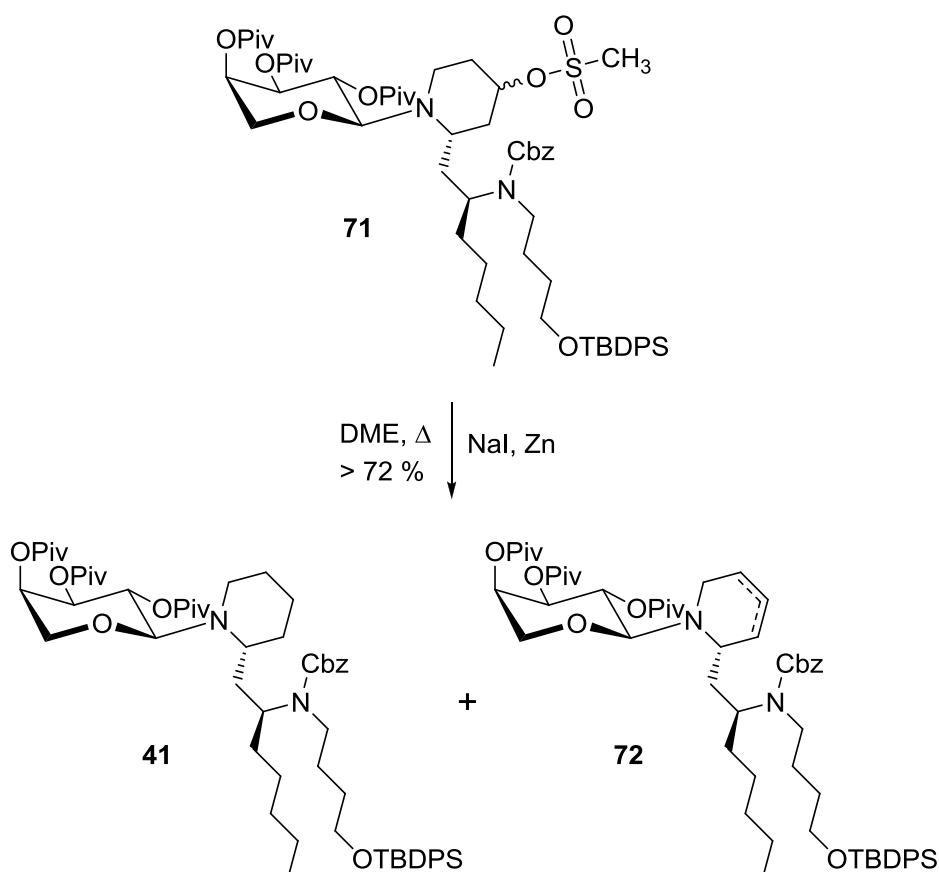


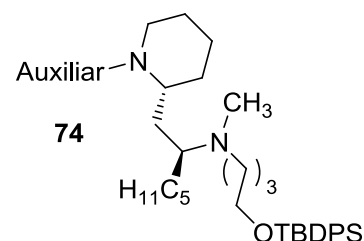
Abb. 45: Reduktion des Mesylats **71** mit NaI/Zn in DME

Das erhaltene Gemisch aus gewünschtem Produkt **41** und den Nebenprodukten **72** sowie gegebenenfalls **73** lässt sich chromatographisch schlecht trennen; andererseits können alle drei Verbindungen im nächsten Schritt zu einem einzigen Produkt umgesetzt werden. Bei der hydrogenolytischen Spaltung der Cbz-Schutzgruppe wird die Doppelbindung des Eliminierungsproduktes **72** sowie das Iodid von **73** hydrogenolytisch entfernt, was beides zum Piperidin-Derivat **41** führt.

3.1.7 Reaktionen zur Abspaltung der Schutzgruppen und des Auxiliars

Wie bereits oben erwähnt, entsteht bei der reduktiven Entfernung des Mesylats ein Gemisch aus mindestens zwei Produkten. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, zunächst die Cbz-Schutzgruppe zu entfernen, um nach diesem Schritt nur mit einer Verbindung weiter zu arbeiten.

Die Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe unter Standardbedingungen, d. h. Wasserstoff-Atmosphäre mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator in Methanol, verläuft sehr träge. Sogar nach mehreren Tagen ist der Umsatz nicht vollständig. Darüber hinaus entsteht nach langen Reaktionszeiten die methylierte Spezies **74**. Der Nachweis für die *N*-methylierte Verbindung kann mit ESI-MS ($m/z = 907.5$ für $[M+H]^+$) und mit $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (δ (NCH_3) = s bei 2.12 ppm) erbracht werden.



Eine Hydrierung mit Palladiumhydroxid auf Aktivkohle in Isopropanol hat sich als wesentlich vorteilhafter in Bezug auf die Reaktionsdauer und das Ausbleiben von Nebenprodukten erwiesen. In diesem Solvens liefert die Hydrierung des Gemisches aus **41** und **72** innerhalb von 48 h in 56 % Ausbeute (bezogen auf Mesylat **71**) ausschließlich das deblockierte Amin **75** (Abb. 46).

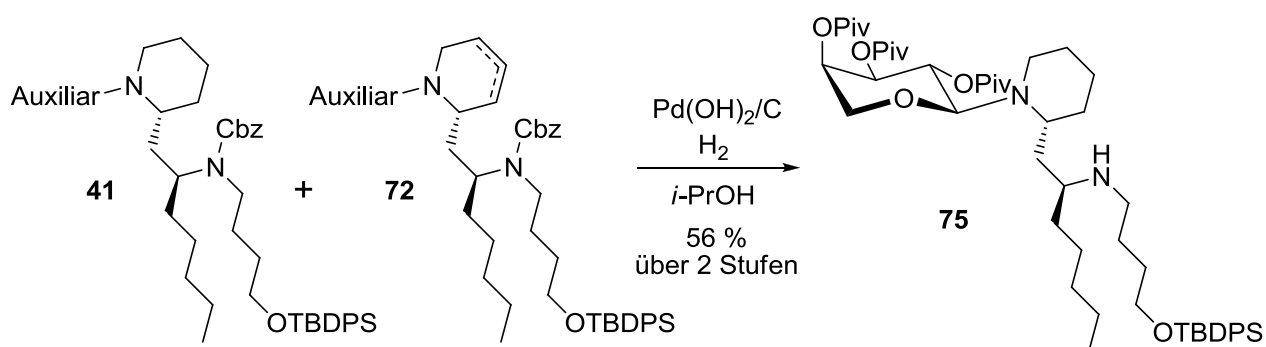


Abb. 46: Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe zu **75**

Im Anschluss erfolgt die Abspaltung der *tert*-Butyldiphenylsilyl-(TBDPS)-Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF. Der Aminoalkohol **76** kann nach einer chromatographischen Reinigung in einer Ausbeute von 66 % erhalten werden (Abb. 47).

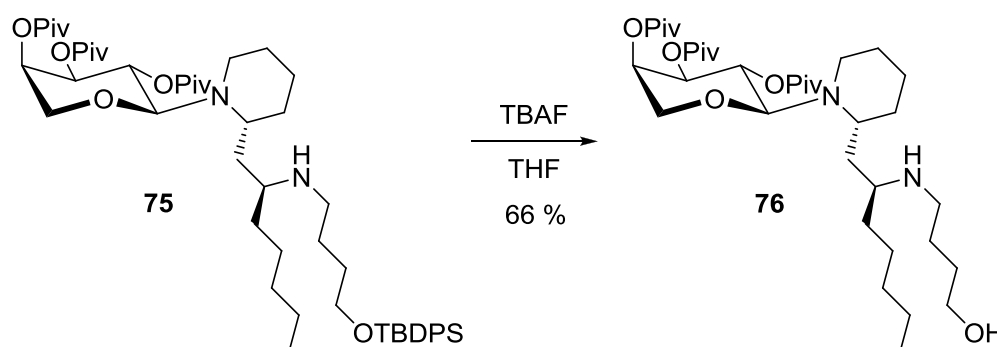


Abb. 47: Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe zu **76**

Die mäßige Ausbeute bei der Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe kann durch mögliche Produktverluste bei wässriger Aufarbeitung in Anwesenheit des Phasentransferkatalysators TBAF begründet werden. Auch die chromatographische Reinigung des polaren Produktes **76** gestaltet sich schwierig und bedarf des Zusatzes an Triethylamin im Laufmittel.

Abschließend erfolgt die Abspaltung des Kohlenhydrat-Auxiliars unter Freisetzung des Piperidin-Derivats. Dazu wird **76** mit 1 M wässriger HCl in Methanol bei Raumtemp. zur Reaktion gebracht. Sowohl die 1-Hydroxy-pyranose **77** als auch die Piperidin-Verbindung **78** (als Hydrochlorid) sind durch einfache Extraktionsverfahren analysenrein zu isolieren. Man erhält den Diaminoalkohol **78** nach basischer Behandlung in einer Ausbeute von 93 % (Abb. 48).

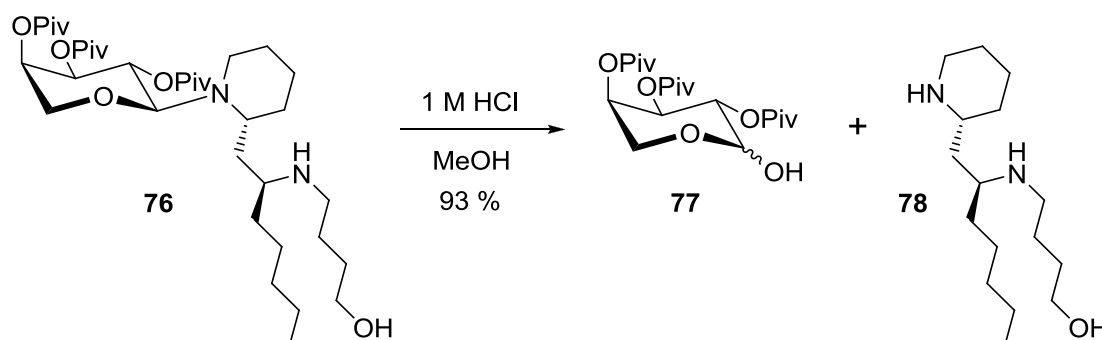


Abb. 48: Abspaltung des Kohlenhydrat-Auxiliars zu **78**

Das Kohlenhydrat **77** wird praktisch in quantitativer Ausbeute isoliert und kann nach einem literaturbekannten Verfahren⁹² regeneriert werden.

3.1.8 Cyclisierung zum Tetraponerin-8

Um eine Cyclisierung des Diaminoalkohols **78** zum gewünschten cyclischen Aminal **33** zu ermöglichen, sollte zunächst die Hydroxylfunktion oxidiert werden. Der dabei entstehende Diaminoaldehyd **79** sollte ohne vorherige Isolierung durch intramolekulare Kondensation das tricyclische Tetraponerin-8 (**33**) liefern (Abb. 49).

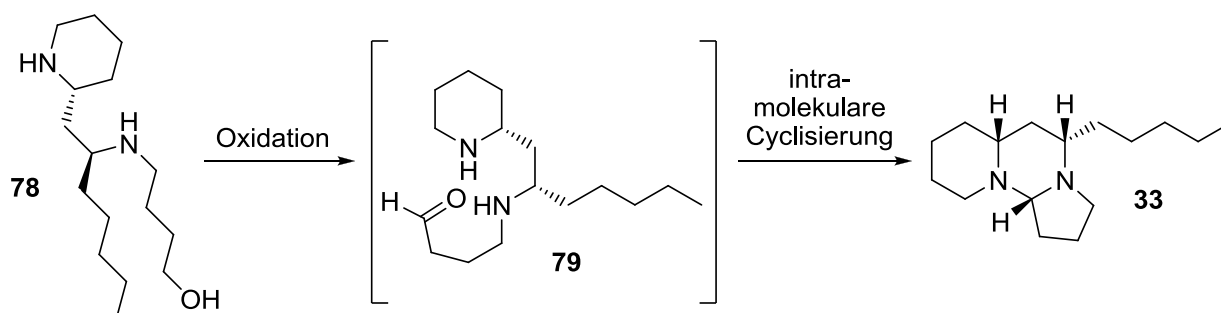


Abb. 49: Letzte Schritte zur Darstellung von Tetraponerin-8

Es gibt sehr viele Möglichkeiten, einen Alkohol zum Aldehyd zu oxidieren.⁸⁶ Eine recht große Einschränkung in der Wahl einer Oxidationsmethode ist allerdings durch die beiden freien

sekundären Aminogruppen in **78** gegeben. Wie bereits bei der Synthese des Aldehydbausteins **36** gezeigt, konnte in Anwesenheit des sekundärenamins die Hydroxylgruppe weder durch Swern- noch durch Dess-Martin-Reaktion selektiv oxidiert werden. Die Autoren Tojo und Fernández⁸⁶ schreiben in ihrem 350-seitigen Buch „Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones“ von 2006, dass in der Literatur bisher keine selektive Oxidation von Alkoholen in Gegenwart von primären sowie sekundären Aminen beschrieben wurde. Natürlich gibt es auch Ausnahmen, bei denen v. a. sekundäre Amine eine selektive Alkohol-Oxidation akzeptieren. Meist handelt es sich um sterisch gehinderte¹¹⁴ oder protoniert vorliegende¹¹⁵ Amine. Eine weitere Ausnahme ist gegeben, wenn das sekundäre Amin intramolekular mit der bei der Oxidation entstehenden Funktionalität reagiert.¹¹⁶

Es gibt Beispiele für Dess-Martin-Oxidationen von Alkoholen ohne Beeinträchtigung des im Molekül vorhandenen sekundärenamins.¹¹⁷ Eine Umsetzung von **78** mit Dess-Martin-Periodinan und die nachfolgende Behandlung mit verdünnter NaOH-Lösung (Abb. 50) liefert allerdings nicht das gewünschte Aminal **33**, sondern lediglich ein komplexes Produktgemisch.

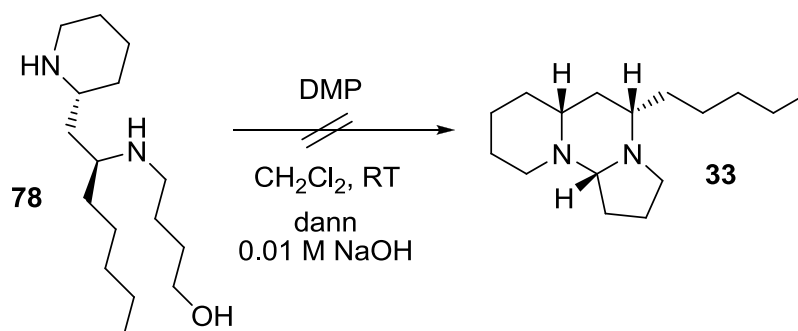
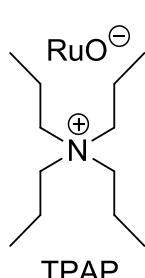


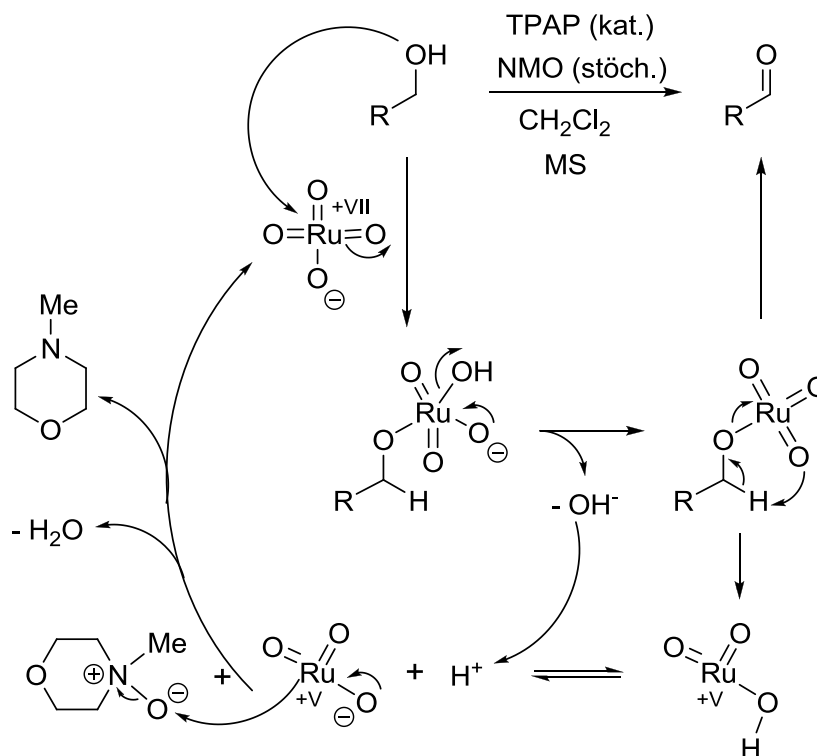
Abb. 50: Versuch zur Darstellung von **33** mittels DMP-Oxidation

Kibayashi *et al.*¹¹⁸ berichten 2002 von einer Oxidation eines Alkohols mit Tetra-*n*-propylammonium-perruthenat (TPAP) und *N*-Methyl-morpholin-*N*-oxid (NMO) in Anwesenheit eines sekundärenamins und einer phenolischen Hydroxylgruppe. Gleichzeitig findet dabei eine Cyclisierung des entstandenen Aldehyds zum tricyclischen *N,O*-Vollacetal statt. Diese Reaktionssequenz entspricht der zum Erhalt von Tetraponerin-8 als *N,N*-Vollacetal.



TPAP wurde erstmals von Ley *et al.*¹¹⁹ beschrieben und ist ein sehr mildes Oxidationsmittel für Alkohole im Gegensatz zum wasserlöslichen Perruthenat-Ion. Durch das große Ammonium-Kation ist TPAP gut in organischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan löslich. Es wird meist katalytisch eingesetzt unter Zusatz des Co-Oxidans NMO. Das *N*-Oxid regeneriert das Perruthenat und muss somit in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden. Das während der Reaktion entstehende Wasser wird mit Hilfe von Molekularsieb entfernt, um die

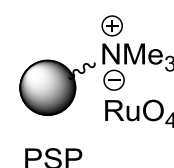
Bildung des Aldehydhydrats und somit eine Oxidation zur Carbonsäure zu unterbinden. Die Reaktionssequenz ist in Abb. 51 dargestellt. Sie verläuft im Grunde analog der Oxidation mit Chrom(VI).

Abb. 51: Mechanismus der TPAP/NMO-Oxidation¹²⁰

Der Diaminoalkohol **78** wird mit TPAP, NMO und gepulvertem Molekularsieb in Dichlormethan umgesetzt. Bereits nach 3 h kann mittels DC-Kontrolle die Abwesenheit von Edukt **78** beobachtet werden. Zur Reinigung wird das schwarze Reaktionsgemisch über Kieselgel, welches vorher mit Triethylamin konditioniert wurde, filtriert. Die Reinigung über Kieselgel ist die gängigste und effektivste Methode bei der TPAP-Oxidation.¹²¹ Nach der Filtration bleiben allerdings nur 10 % an eingesetzter Substanzmenge übrig. Nach Behandlung mit verdünnter NaOH-Lösung kann zwar das gewünschte Produkt **33** identifiziert werden, allerdings bedarf der enorme Substanzverlust einer Klärung. Eine Möglichkeit wäre, dass sowohl die offene Aldehyd- wie auch die cyclische Aminal-Verbindung in der Lage sind, über die Aminogruppen Ruthenium zu komplexieren. Dadurch könnte der Komplex bei der Filtration auf dem Kieselgel verbleiben und zum Produktverlust führen. Es sollte somit eine andere Möglichkeit zur Abtrennung der anorganischen Verbindungen getestet werden.

Eine weitere Reinigungsmethode bei einer TPAP-Oxidation ist die wässrige Aufarbeitung mit Natriumsulfit- und Kupfersulfat-Lösung.¹¹⁹ Letztere wird aufgrund einer möglichen Komplexbildung des Kupfers mit den Aminogruppen bei **79** bzw. **33** ausgelassen. Dennoch liefert diese Methode sogar eine noch geringere Ausbeute.

Die Verwendung von polymergebundenem Perruthenat (PSP) sollte eine Verbesserung bei der Isolierung des Produktes durch eine einfache Abtrennung der Polymerkügelchen bringen. Die Umsetzung von **78** mit PSP unter Sauerstoff-Atmosphäre (O_2 -Ballon) in Toluol bei 85°C ¹²² liefert allerdings keinerlei Umsatz.



Das beste Ergebnis wird mit katalytischen Mengen TPAP, zwei Äquivalenten NMO und frisch ausgeheiztem gepulvertem Molekularsieb in Dichlormethan erzielt. Dabei wird das Dichlormethan nach beendeter Reaktion abdestilliert und der Rückstand in 0.01 M NaOH-Lösung gerührt. Die Zugabe von Base¹²³ soll sicherstellen, dass die Aminogruppen nicht protoniert vorliegen und somit der Ringschluss zu **33** vollständig stattfindet. Im Anschluss wird die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Nach Vereinigung der Etherextrakte erhält man eine dem Ansatz entsprechende Substanzmenge. Jedoch kann nach chromatographischer Reinigung lediglich eine Ausbeute von 13 % an gewünschtem Produkt **33** erzielt werden (Abb. 52).

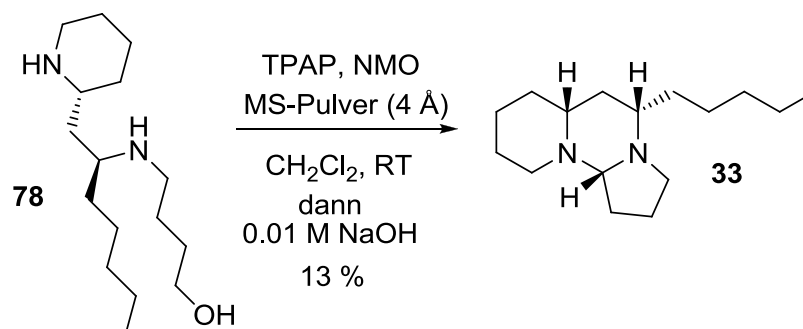


Abb. 52: Darstellung von Tetraponerin-8 (**33**) mit TPAP/NMO-Oxidation

Die Reaktionssequenz bestehend aus TPAP/NMO-Oxidation von **78** und der anschließenden Cyclisierung zu **33** liefert eine unbefriedigende Ausbeute. Nachdem die Probleme mit der Abtrennung der anorganischen Verbindungen weitgehend gelöst werden konnten, liegt es nahe, dass die Oxidation des Diaminoalkohols mit TPAP nicht selektiv erfolgt. Die Umsetzung des Edukts **78** verläuft vollständig, allerdings können mittels Dünnschichtchromatographie neben dem Produkt **33** auch polarere Verbindungen beobachtet werden. Diese können nicht isoliert und somit nicht identifiziert werden. Wahrscheinlich erfolgt mit TPAP neben der Bildung des Aldehyds **79** auch die Oxidation der sekundären Amine zu Iminen.¹²⁴ Imine sind säurelabiler als Amine und können durch ihre Hydrolyseempfindlichkeit nur bedingt gereinigt und isoliert werden. Aus diesem Grund ist es schwierig, das Vorliegen der Imine als Nebenprodukte nachzuweisen.

Trotz der geringen Ausbeute über die letzten beiden Stufen konnte Tetraponerin-8 wie geplant hergestellt werden. Die längste lineare Route der Totalsynthese von **33** beinhaltet 17 Stufen und kann in einer Gesamtausbeute von 0.6 % erhalten werden.

In den bisher publizierten Totalsynthesen von Tetraponerinen wird der Ringschluss nie über eine Alkohol-Oxidation realisiert. Die gängigste Methode beinhaltet die Maskierung des Aldehyds als ein Acetal, welches in der letzten Stufe gespalten wird und der dabei freigesetzte Aldehyd zum Tetraponerin-Gerüst cyclisiert. Macours¹⁶ sowie Stragies²⁰ *et al.* schützen die Aldehydfunktion über ein acyclisches Acetal, während Jones¹⁴ das cyclische 1,3-Dioxolan zur Cyclisierung nutzt. Für die Totalsynthese von Tetraponerin-7 soll eine alternative Cyclisierungsmethode über eine Aldehyd-Maskierung als Acetal getestet werden.

3.2 Totalsynthese von (+)-Tetraponerin-7

3.2.1 Retrosynthetische Betrachtung

Die Retrosynthese für Tetraponerin-7 (**40**) entspricht weitgehend der für das Tetraponerin-8 (**33**). Der einzige Unterschied liegt im maskierten Aldehyd in **81**, welches sich retrosynthetisch direkt auf das Dehydropiperidinon **39** zurückführen lässt (Abb. 53). Damit soll eine alternative Cyclisierung zum tricyclischen Gerüst getestet werden.

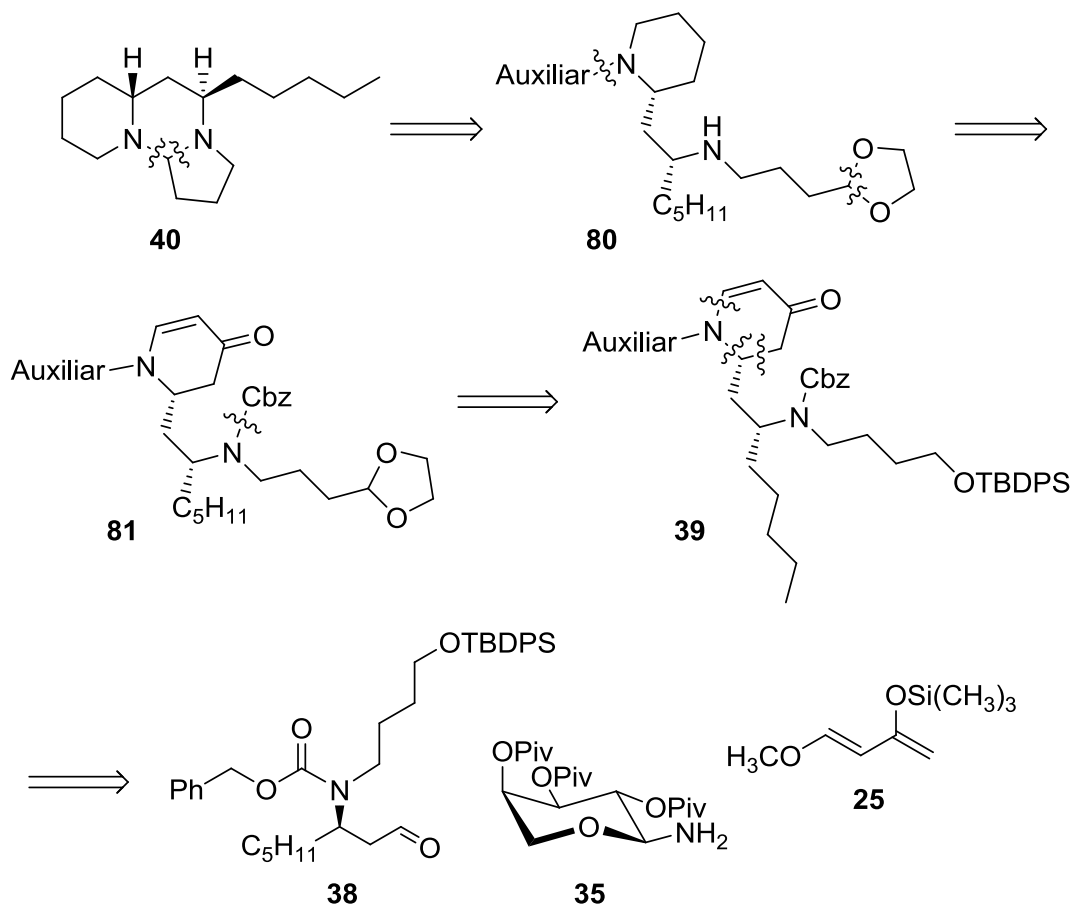


Abb. 53: Retrosynthetische Betrachtung zur Totalsynthese von (+)-Tetraponerin-7 (**40**)

Um den Einfluss eines Stereozentrums im Aldehyd auf den stereochemischen Verlauf in der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion zu untersuchen, soll das spiegelbildliche Enantiomer des Aldehyds **36** nach bereits erprobter Synthese dargestellt werden. Der (*R*)-Aldehydbaustein **38** würde in der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit Auxiliar **35** und Dien **25** das *N*-Arabinsyldehydropiperidinon **39** liefern. Die Hydroxyfunktion soll nach Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe zum Aldehyd oxidiert und anschließend direkt in das cyclische Acetal **81** überführt werden. Die Reduktion der Enon-Einheit und die Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe liefern Verbindung **80**. Abschließend soll in einer Eintopfreaktion sowohl das Kohlenhydrat-Auxiliar als auch das cyclische Acetal im Säuren abgespalten werden, gefolgt von einer Cyclisierung zum gewünschten Produkt **40** (Abb. 53).

Tetraponerin-7 unterscheidet sich lediglich in der Stereochemie an C-9 von dem epimeren Tetraponerin-8. Dieses Stereozentrum wird mit dem (*R*)-Aldehydbaustein **38** eingebracht.

3.2.2 Darstellung des (*R*)-Aldehydbausteins

Die Darstellung des (*R*)-Aldehydbausteins **38** erfolgt gemäß der Synthese von Aldehyd **36**. Die erste Stufe, bei der *trans*-2-Octensäure (**37**) zum *tert*-Butyl-Ester **44** umgesetzt wird, ist für beide Aldehyd-Synthesen identisch. Ab der konjugierten Addition an Ester **44** liegt der Unterschied bei den Verbindungen **83** bis **87** für Aldehyd **38** lediglich in der Umkehr des Stereozentrums an C-3 der unteren Octyl-Kette im Vergleich zur Syntheseroute von **36** (Abb. 54).

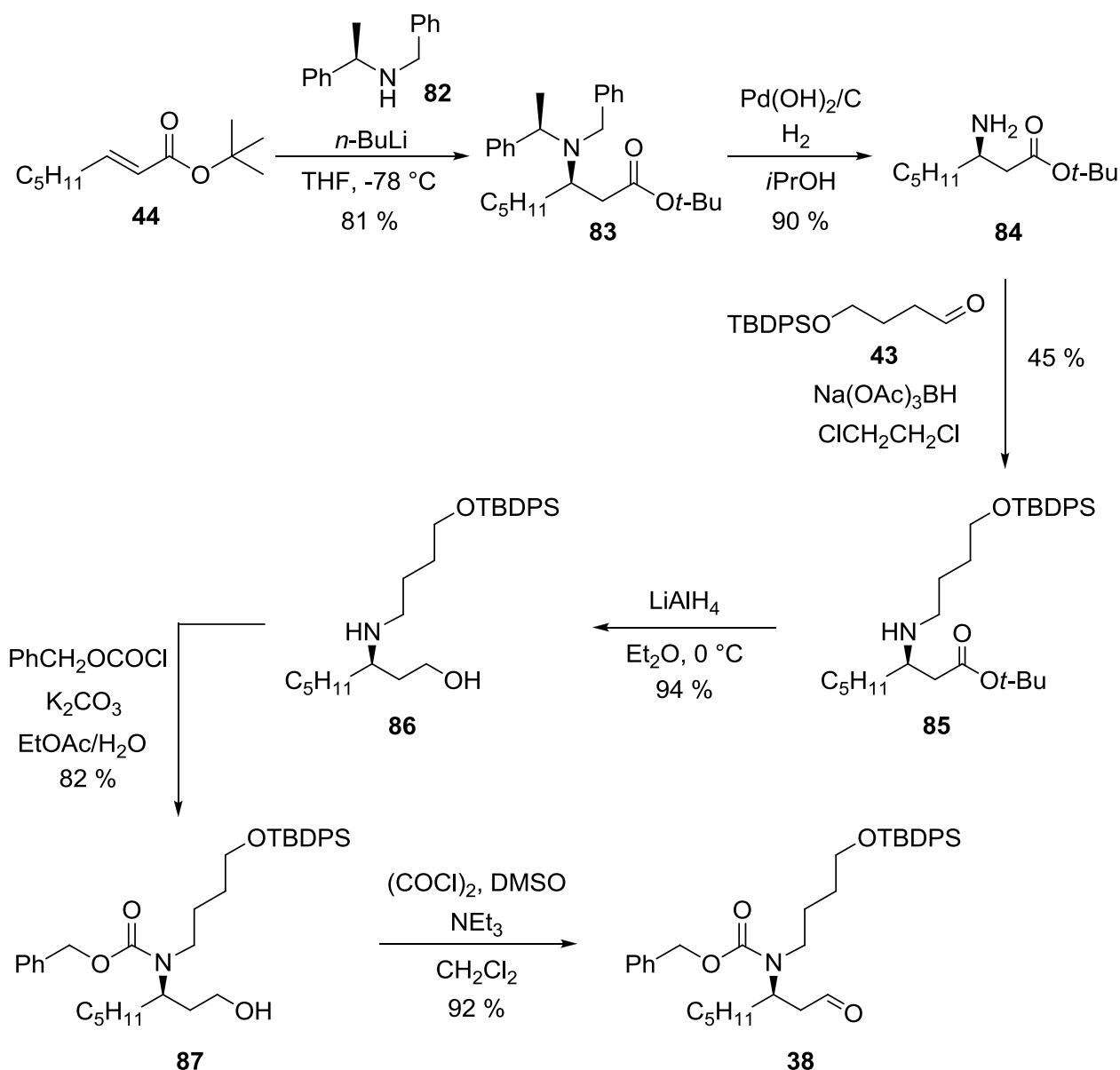
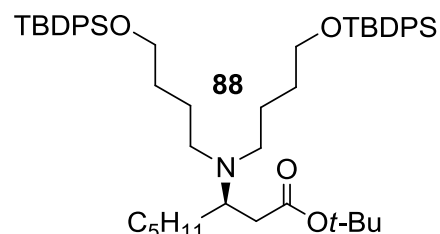


Abb. 54: Darstellung des (*R*)-Aldehydbausteins **38**

Die Addition von (*R*)-*N*-Benzyl-*N*- α -methyl-benzylamin (**82**) an Ester **44** erfolgt in einer Ausbeute von 81 % zum tert. Amin **83**. Die Hydrierung mit Palladiumhydroxid auf Aktivkohle in Isopropanol verläuft mit höherer Ausbeute als in Methanol und liefert den β -Amino-ester **84** in 90 % Ausbeute.

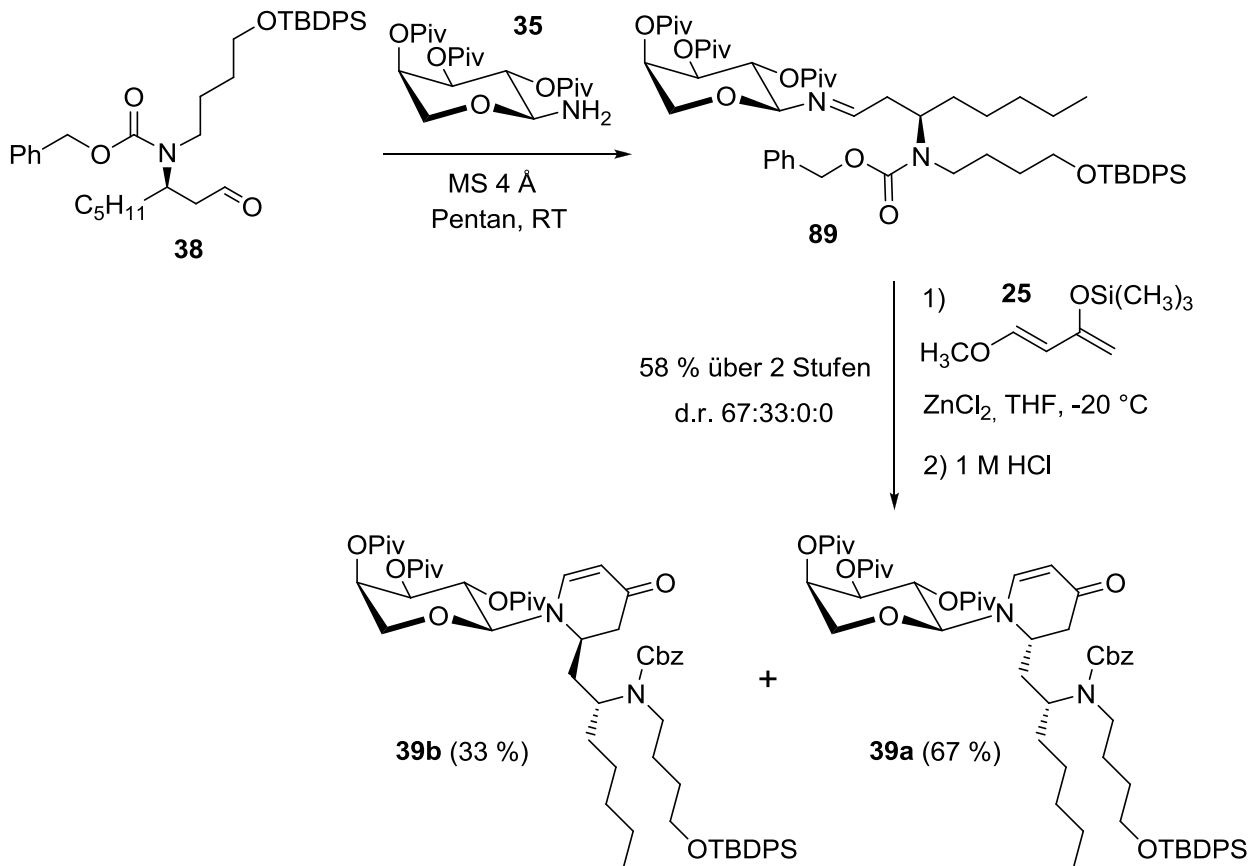
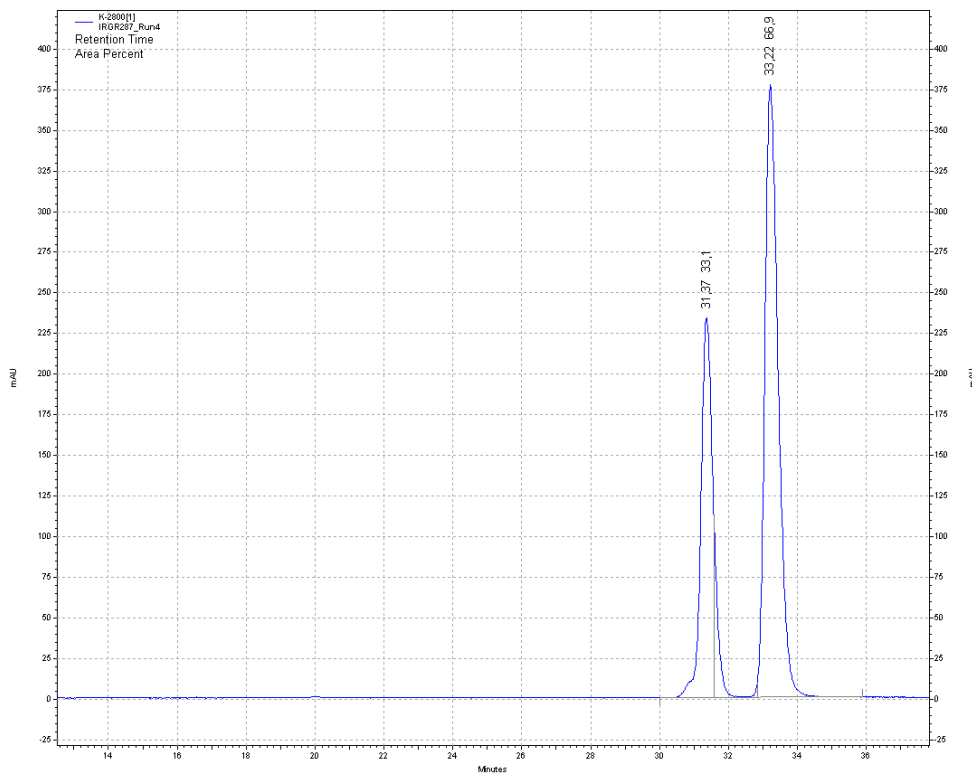
Die reduktive Aminierung des Aldehyds **43** mit dem Amin **84** verläuft überraschenderweise in einer wesentlich niedrigeren Ausbeute als in den zahlreichen Ansätzen zuvor (ca. 80 %). Nach säulenchromatographischer Reinigung kann nun neben dem gewünschten Amin **85** auch das zweifach alkylierte Produkt **88** isoliert werden. Dieses kann mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und ESI-MS ($m/z = 836.5$ für $[\text{M}+\text{H}]^+$) nachgewiesen werden. Der einzige Unterschied bei der Synthese von **85** liegt darin, dass eine neue Charge an Reduktionsmittel Natriumtriacetoxyborhydrid eingesetzt wurde. Somit wäre eine mögliche Erklärung für die geringere Ausbeute, dass das frische Hydridreagenz wesentlich reaktiver ist und somit die Reduktion des Imins aus **43** und **84** schneller abläuft als dessen Bildung. Das gebildete sekundäre Amin **85** würde in diesem Fall mit dem noch vorhandenen primären Amin **84** konkurrieren und mit weiterem Aldehyd zum Produkt **88** reagieren. Eine weitere Begründung könnte mit möglicher Anwesenheit von Säureresten (Geruch von Essigsäure) im frischen Reagenz gegeben werden. Spuren von Säure würden das Imin hydrolysieren und auch zur eben beschriebenen Konkurrenz führen. Die Synthese von **85** wird allerdings nur einmalig durchgeführt, sodass die Reproduzierbarkeit dieses Ergebnisses nicht überprüft wurde.



Die Reduktion des Esters **85** zum Aminoalkohol **86** verläuft problemlos in einer Ausbeute von 94 %. Die Einführung der Cbz-Schutzgruppe liefert in 82 %iger Ausbeute den Alkohol **87**. Im letzten Schritt wird mittels Swern-Oxidation der Aldehydbaustein **38** in 92 % erhalten (Abb. 54). Der (*R*)-Aldehydbaustein **38** kann in sieben linearen Stufen in einer Gesamtausbeute von 19 % erhalten werden. Die Beträge der Drehwerte der dabei erhaltenen (*R*)-Enantiomere stimmen recht gut mit denen der (*S*)-Enantiomere (bei Synthese von **36**) überein und unterscheiden sich lediglich in ihrem Vorzeichen.

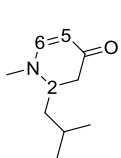
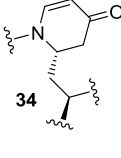
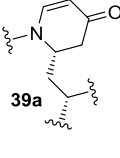
3.2.3 Darstellung des *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinons **39**

Die Darstellung des *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinons **39** erfolgt analog zur Synthese des Enons **34**. Zunächst wird der Aldehyd **38** mit Arabinosylamin **35** zum Imin **89** umgesetzt. Anschließend erfolgt in einer Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit Imin **89** und Danishefsky-Dien **25** die Bildung des 5,6-Dehydropiperidinons **39** (Abb. 55). Nach säulenchromatographischer Reinigung, bei der deutlich nur ein Produkt-Spot erkennbar war, wird eine Ausbeute von 58 % über zwei Stufen erhalten. Mittels analytischer HPLC kann allerdings gezeigt werden, dass ein Gemisch von zwei Diastereomeren im Verhältnis von 67:33 vorliegt (Abb. 56) und die Reaktion somit nicht stereoselektiv verläuft. Die beiden Diastereomere werden mit Hilfe von semipräparativer HPLC voneinander getrennt. Von den reinen Diastereomeren werden 2D-NMR-Spektren aufgenommen.

Abb. 55: Darstellung des *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinons **39**Abb. 56: HPLC-Chromatogramm von *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinon **39**

Auch für die beiden Diastereomere des Dehydropiperidinons **39** treten sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum Rotamere auf. Das Verhältnis der Rotamere im ^1H -NMR-Spektrum liegt für beide Diastereomere ungefähr bei 7:3, während für das Enon **34** das Verhältnis etwa 1:1 betrug. Um eine Aussage über die Stereochemie der jeweiligen Diastereomere treffen zu können, werden einzelne ihrer NMR-Signale mit denen des bereits beschriebenen Dehydropiperidinons **34** verglichen. Dabei wird angenommen, dass sich das Stereozentrum des Aldehydbausteins **38** während der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion nicht verändert und somit für beide Diastereomere als (*R*)-konfiguriert vorliegt. Somit kann die Zuordnung auf das neu gebildete Stereozentrum in Position 2 des Dehydropiperidinons beschränkt werden. Bei Vergleich der ^1H -NMR-Signale für das Proton an C-2 erkennt man, dass sich diese bei Enon **34** und der Hauptkomponente von **39** sehr ähneln, während das der Minderkomponente von **39** um etwa 0.3 ppm hochfeldverschoben ist. Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum ist die chemische Verschiebung für C-2 bei der Minderkomponente um ca. 6 ppm von den beiden anderen abweichend. Ähnliche Tendenzen werden auch für die Protonen und Kohlenstoffe in Position 5 und 6 beobachtet. Daher wird angenommen, dass es sich bei der Hauptkomponente **39a** wie bei dem Dehydropiperidinon **34** um die erwartete 2-(*S*)-Konfiguration handelt, während bei der Minderkomponente **39b** eine 2-(*R*)-Konfiguration vorliegt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Vergleich einzelner ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale von **34**, **39a** und **39b**

			
	[ppm]	[ppm]	[ppm]
H-2	m (3.65 – 3.56)	m (3.67 – 3.61)	m (3.38 – 3.24)
C-2	51.30 ^R , 50.34	52.72 ^R , 51.63	58.99 ^R , 58.92
H-5	d (4.97 ^R , 4.93)	d (5.04 ^R , 4.99)	d (5.19 ^R , 5.14)
C-5	100.01 ^R , 99.73	100.48 ^R , 100.29	101.29, 101.20 ^R
H-6	d (6.89 ^R , 6.78)	d (6.92 ^R , 6.85)	d (7.16 ^R , 7.12)
C-6	148.60, 148.38 ^R	149.11, 147.27 ^R	147.54 ^R , 147.47

^R: Hauptrotamer

Mit diesem Ergebnis kann gezeigt werden, dass bei der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion das Stereozentrum im Aldehyd durchaus den stereochemischen Verlauf beeinflusst. Somit handelt es sich bei Verwendung des (*R*)-Aldehydbausteins **38** um ein „mismatched“-Fall.

Um den Verlust der Stereoselektivität bei der Bildung von Dehydropiperidinon **39** erklären zu können, wird der Angriff des Diens **25** auf das Imin **89** näher betrachtet.

Es wurde bereits gezeigt, dass bei der Verwendung des Arabinosylamins als Auxiliär die *si*-Seite des dabei gebildeten *N*-Arabinosylimins für den Angriff des Diens abgeschirmt wird. Der Grund für diese Abschirmung liegt im sterischen Anspruch der Pivaloylgruppe in Position 2 des Kohlenhydrats, wobei die Konformation des Imins zusätzlich durch die Ausbildung des tetraedrischen Komplexes mit Zinkchlorid verstärkt wird (Abb. 57, links). Betrachtet man den Rest des Imins **89**, vor allem das Stereozentrum in β -Position zum Iminkohlenstoff, wird der nicht stereoselektive Verlauf der Reaktion besser verständlich. Das tert. Amin am Stereozentrum zeigt nach vorne und verfügt ähnlich wie die Pivaloylgruppe über einen komplexierbaren Sauerstoff in der Carbamat-Gruppierung. Das Zinkchlorid, welches in 2.2 Äquivalenten eingesetzt wurde, könnte durch die Koordinierung am Iminstickstoff und am Carbamatsauerstoff auch hier einen Komplex ausbilden und dadurch den nukleophilen Angriff von der *re*-Seite erschweren (Abb. 57, rechts).

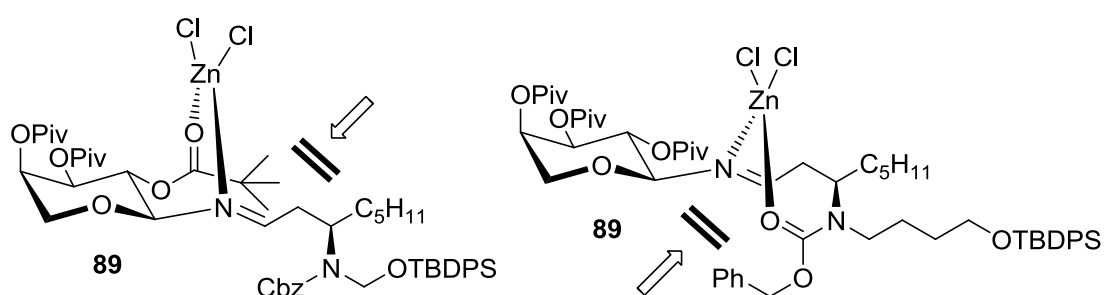


Abb. 57: Gehinderter Angriff an der *si*-Seite (links) sowie an der *re*-Seite (rechts) des Imins **89**

Durch die Anwesenheit der beiden Imin-Lewis-Säure-Komplexe (Abb. 57) kann eine Begründung für die Bildung eines Gemisches aus zwei Diastereomeren bei **39** geliefert werden. Die sterische Hinderung für den Angriff des Diens ist durch den Aldehydrest etwas geringer als die durch die Pivaloylgruppe am Auxiliär. Der Ring, der durch die Komplexierung mit Zinkchlorid gebildet wird, ist bei Koordinierung an der Pivaloylgruppe siebengliedrig und somit starrer als der achtgliedrige Cyclus bei der Carbamat-Koordinierung. Dadurch ist der Anteil an 2-(*S*)-konfiguriertem Produkt **39a** mit 67 % höher als der an 2-(*R*)-konfiguriertem Dehydropiperidinon **39b**.

Um die alternative Cyclisierungsmethode zum Erhalt des Tetraponerin-Gerüsts zu testen, wird für die weiteren Syntheseschritte das Gemisch an **39** eingesetzt.

3.2.4 Umsetzung des *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinons **39**

Für die spätere Cyclisierung zum Tetraponerin über die Freisetzung eines Acetals, sollte zunächst die TBDPS-Schutzgruppe an **39** entfernt, der erhaltene Alkohol zum Aldehyd oxidiert und der Aldehyd zum Acetal umgesetzt werden. Die Reduktion der Enon-Einheit und die spätere Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe würden im Anschluss wie bei Dehydropiperidinon **34** erfolgen. Um eine ausreichende Stabilität des Acetals für die späteren Umsetzungen zu gewährleisten, fällt die Wahl auf ein cyclisches Acetal, welches gegenüber saurer Hydrolyse stabiler ist als ein acyclisches Acetal. Vor allem bei der Einführung des Mesylats könnte die dabei entstehende Säure eine Spaltung des Acetals hervorrufen.

Im ersten Schritt wird das Gemisch an Enon **39** mit TBAF in THF umgesetzt, um die TBDPS-Schutzgruppe zu entfernen (Abb. 58). Die Ausbeute von lediglich 66 % ist zunächst nicht verwunderlich, da bereits in der Synthese von Tetraponerin-8 bei der Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe eine vergleichbare Ausbeute erzielt wurde. Erst später konnte anhand der 2D-NMR-Spektren gezeigt werden, dass nach dieser Umsetzung ein Diastereomer weitgehend abgetrennt werden konnte. Durch den enormen Anstieg der Polarität von Verbindung **90** im Vergleich zu **39** und die damit verbundene Verwendung eines polareren Laufmittelgemisches für die Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Cyclohexan = 10:1) kann vermutlich das Laufverhalten der beiden Diastereomere besser differenziert werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Alkohols **90** tritt für das olefinische H-6 der Dehydropiperidinon-Einheit ein Signal bei 6.94 ppm als Dublett auf, was dem des 2-(S)-Diastereomers **39a** entsprechen würde. Das Dublett bei 7.14 ppm für das 2-(R)-Diastereomer hat im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **90** maximal einen Anteil von 4 %. Auch die Signale für H-5 (d bei 5.01, 4.95^R ppm) und H-2 (m bei 3.70 – 3.62 ppm) von Produkt **90** entsprechen denen von **39a** (vgl. Tabelle 1). Daher wird angenommen, dass nach der chromatographischen Trennung das Hauptdiastereomer, welches laut HPLC zu 67 % vorliegt, vom Nebendiastereomer abgetrennt werden konnte (Abb. 58). Leider wurde die Minderkomponente nicht isoliert, da die erfolgte Diastereomeren-Trennung erst später erkannt wurde.

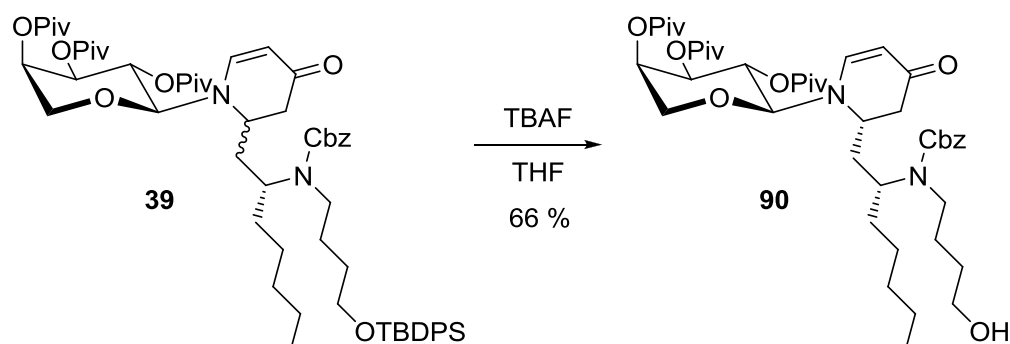


Abb. 58: Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe an **39**

Bei der Oxidation des Alkohols **90** unter Swern-Bedingungen wird neben der Bildung des Aldehyds zusätzlich eine Chlorierung des vinylogenen Amids beobachtet (Abb. 59). Der Nachweis des chlorierten Aldehyds **91** kann mit Hilfe des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums erbracht werden: für H-6 tritt ein Signal bei 7.12 ppm nicht mehr als Dublett sondern als Singulett auf, da an Position 5 der Wasserstoff durch Chlor substituiert wurde. Das Signal des Aldehyds bei 9.7 ppm zeigt, dass auch die gewünschte Oxidation erfolgt ist. Für eine gleichzeitige Oxidation und Chlorierung mit aktiviertem DMSO ist die Ausbeute von 70 % sehr zufriedenstellend. Bei Verwendung von mindestens zwei Äquivalenten Oxalylchlorid wäre eine Erhöhung dieser Ausbeute denkbar.

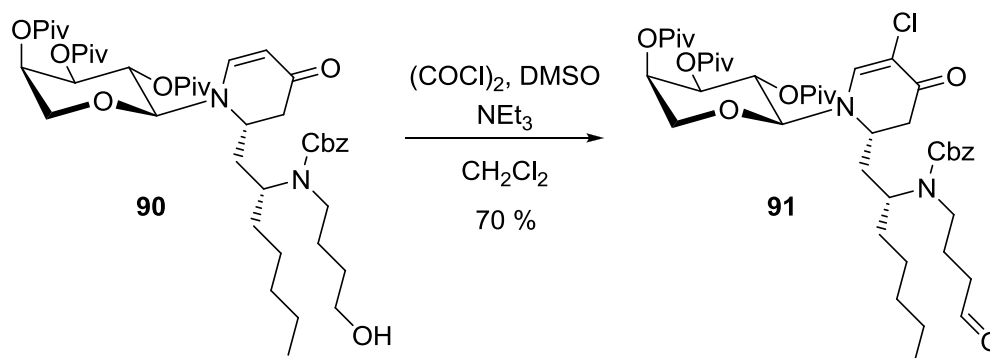


Abb. 59: Swern-Oxidation von **90** zu Aldehyd unter gleichzeitiger Chlorierung

Die Einführung des elektrophilen Chlors unter Swern-Bedingungen ist eine bereits beschriebene Nebenreaktion.⁸⁶ Vor allem Indole sind für eine solche Chlorierung in Position 3 anfällig.¹²⁵ Der Verlauf der Chlorierung der Dehydropiperidinon-Einheit ist in Abb. 60 dargestellt. Durch die Konjugation des freien Elektronenpaares am Stickstoff des vinylogenen Amids kann nun die nukleophile Stelle in Position 5 das elektrophile Chloratom angreifen. Letzteres ist durch das aktivierte DMSO, welches die reaktive Spezies der Swern-Oxidation darstellt, verfügbar. Abschließend wird das Proton an der chlorierten Position unter Rückbildung des vinylogenen Amids abstrahiert.

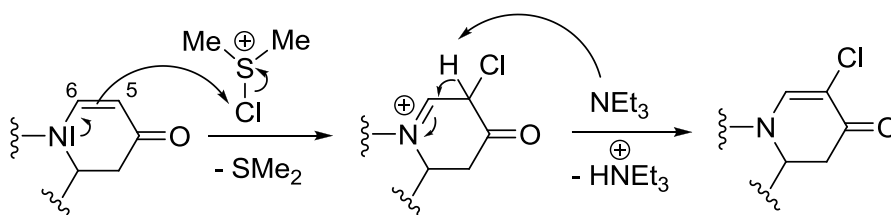


Abb. 60: Chlorierung des Dehydropiperidinons als Nebenreaktion unter Swern-Bedingungen

Die Chlorierung des Dehydropiperidinons unter Swern-Bedingungen muss nicht lediglich als eine unerwünschte Nebenreaktion angesehen werden, sondern kann durchaus einen Zugang zum chlorierten Tetraonerin und weiteren Derivaten bieten. Zur Darstellung von Tetraonerin-7 ist die chlorierte Verbindung **91** jedoch nicht brauchbar.

Mit dem chlorierten Aldehyd **91** kann jedoch die geplante Einführung eines cyclischen Acetals getestet werden. Dafür wird **91** mit Ethylenglykol und katalytischen Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure (*p*-TosOH) in siedendem Toluol zur Reaktion gebracht (Abb. 61). Zum Entfernen des Wassers aus dem Reaktionsgleichgewicht wird ein Wasserabscheider eingesetzt. Die Ausbeute an gewünschtem 1,3-Dioxolan **92** beträgt nach chromatographischer Reinigung lediglich 40 %. Die Reaktionsbedingungen müssen daher verbessert werden. Die im Anschluss folgende Reduktion des Enons **92** zum Alkohol **93** mittels Natriumborhydrid in Ethanol verläuft mit 66 %iger Ausbeute (Abb. 61). Leider ist die Substanzmenge an Alkohol **93** zu gering, um eine

vollständige Synthese zum chlorierten Tetraponerin durchzuführen. Aus Zeitgründen wird die weitere Umsetzung von **93** nicht verfolgt.

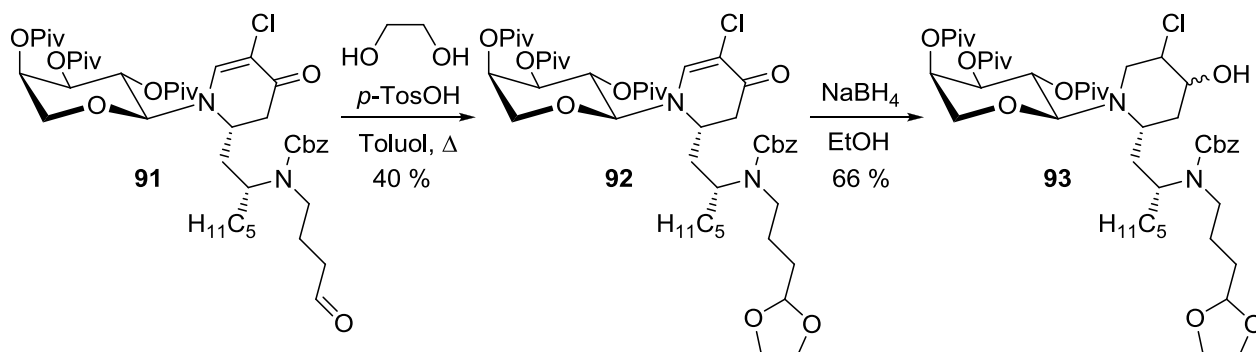


Abb. 61: Weitere Umsetzung des chlorierten Aldehyds **91**

Aufgrund der unerwünschten Chlorierung des Dehydropiperidinons **90** unter Swern-Bedingungen sollte eine alternative Oxidationsmethode gewählt werden. Die Oxidation des Alkohols **90** mit Dess-Martin-Periodinan liefert in einer Ausbeute von 80 % den gewünschten Aldehyd **94** (Abb. 62).

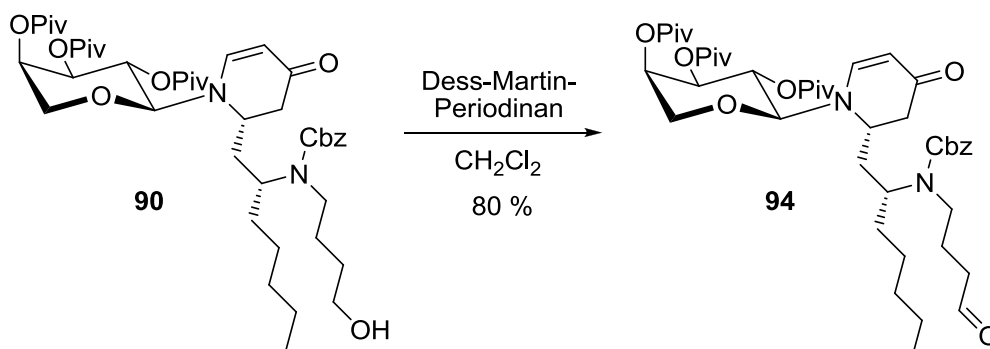


Abb. 62: Oxidation von **90** mit Dess-Martin-Periodinan

Der Schutz des Aldehyds **94** als cyclisches Acetal erfolgt, wie bereits beschrieben, mittels Ethylenglykol in Toluol. Man erhält das gewünschte Produkt **81** in einer mäßigen Ausbeute von 45 % (Abb. 63).

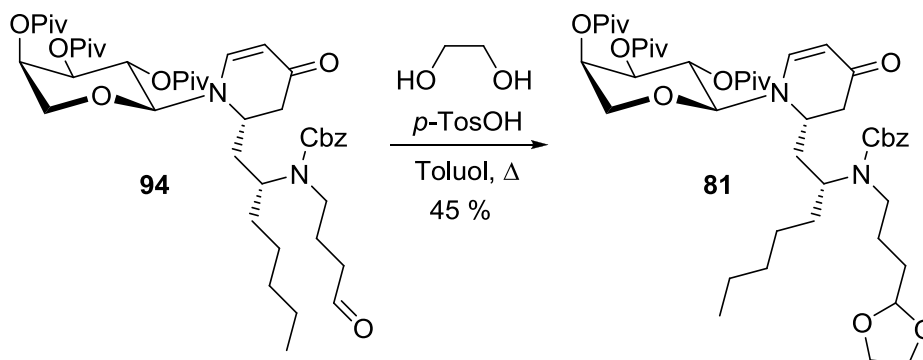


Abb. 63: Darstellung des 1,3-Dioxolans **95**

Die folgenden Umsetzungen, die Reduktion der Enon-Einheit sowie die Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe, erfolgen analog zu den Stufen für die Totalsynthese von Tetraponerin-8.

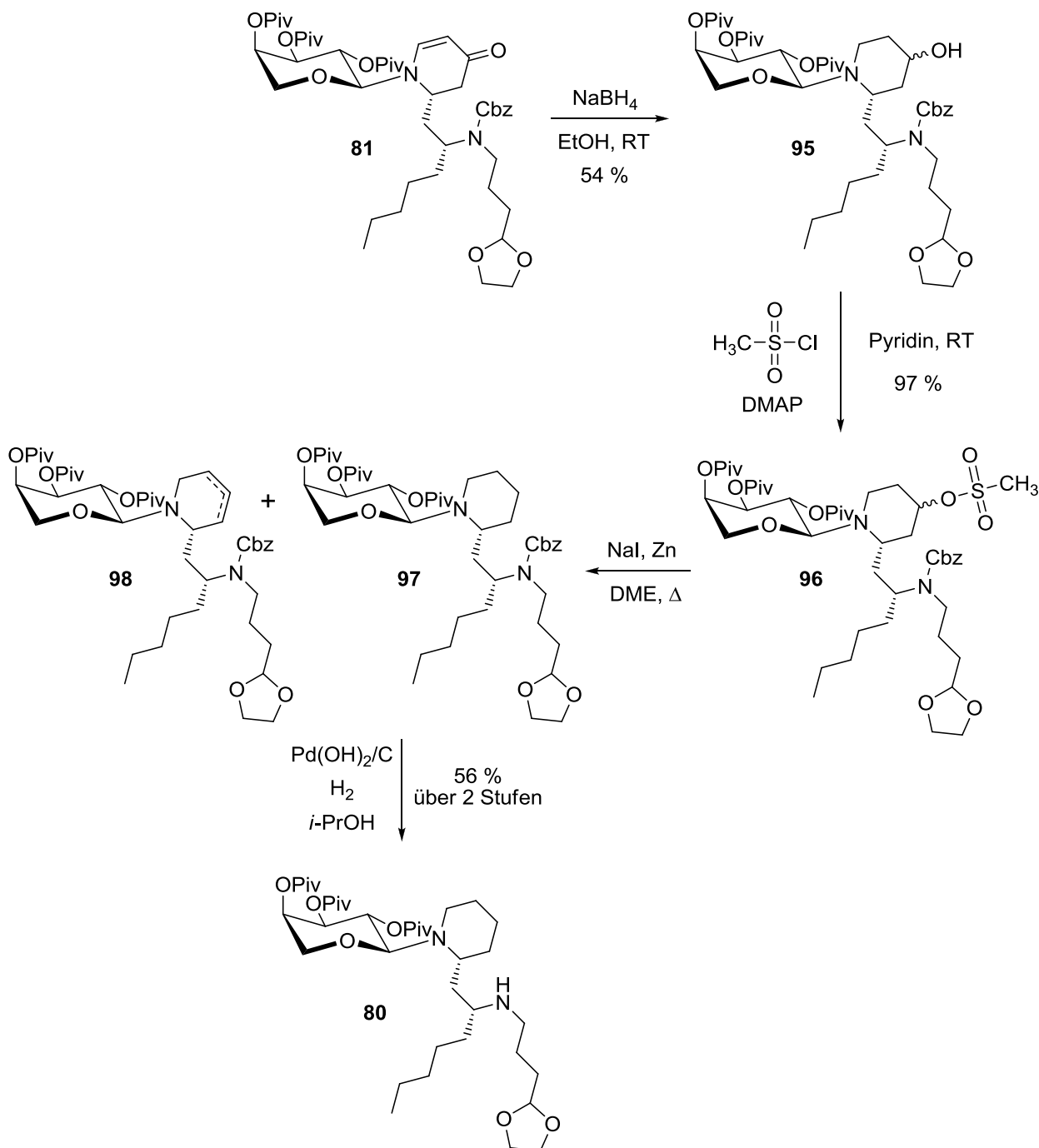


Abb. 64: Reduktion des Enons **81** und Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe

Die Reduktion von **81** mit Natriumborhydrid liefert in 54 % Ausbeute den Alkohol **95**. Dieser wird mit Methansulfonylchlorid in nahezu quantitativer Ausbeute zum Mesylat **96** umgesetzt. Die Behandlung von **96** mit Natriumiodid und Zink in Dimethoxyethan liefert ein Gemisch aus hauptsächlich dem Alkan-Derivat **97** und dem Eliminierungsprodukt **98**. Das Gemisch wird über Palladiumhydroxid auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre in Isopropanol hydriert.

Ausgehend vom Mesylat **96** wird über die letzten beiden Stufen unter Erhalt des deblockierten Amins **80** eine Ausbeute von 56 % erzielt (Abb. 64).

3.2.5 Cyclisierung zum Tetraponerin-7

Für die Cyclisierung zum Tetraponerin-7 (**40**) ist neben der Abspaltung des Auxiliars auch eine Acetalspaltung notwendig. Beides bedarf saurer Bedingungen und sollte ohne Isolierung eines Zwischenproduktes erfolgen. Zunächst wird das Amin **80** mit 1 M Salzsäure in Methanol behandelt (Abb. 65). Unter diesen Bedingungen erfolgt normalerweise die Abspaltung des Auxiliars, jedoch kann dabei auch das Acetal gespalten werden. Durch die Anwesenheit von Säure im Reaktionsgemisch und die hohe Polarität der Produkte ist die Überprüfung auf vollständige Umsetzung mittels Dünnschichtchromatographie erschwert. Um eine vollständige Acetalspaltung zu gewährleisten, wird daher das Reaktionsgemisch eingengt und mit 2 M Salzsäure in Diethylether 2 h nachgerührt. Nachdem die 1-Hydroxy-pyranose **77** über eine Extraktion mit Diethylether entfernt wurde, kann nach basischer Behandlung der wässrigen Phase und erneuter Extraktion mit Diethylether das cyclisierte Produkt **40** sauber erhalten werden. Die beiden sauren Hydrolysen und die abschließende Cyclisierung verlaufen mit einer Gesamtausbeute von 78 % (Abb. 65).

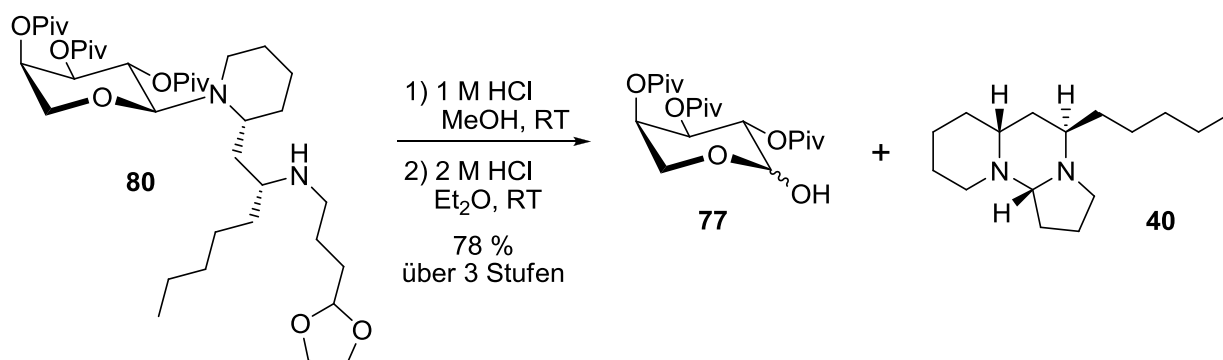
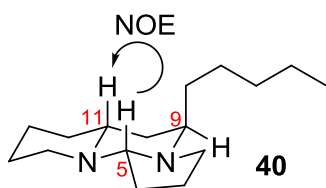


Abb. 65: Letzte Schritte zum Erhalt von Tetraponerin-7 (**40**)

Das Tetraponerin-7 (**40**) weist einen Drehwert von $[\alpha]_D^{23}$: +22.46 ($c = 2.2$, CHCl_3) auf, während der in der Literatur¹⁶ angegebene Wert bei $[\alpha]_D^{20}$: +30.0 ($c = 0.22$, CHCl_3) liegt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur^{16,20} beschriebenen überein. Es gibt keine Anzeichen für mögliche Diastereomere. Das Vorliegen des gewünschten Tetraponerins-7 bestätigt somit auch die richtige Zuordnung der Diastereomere nach der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion sowie bei der Diastereomerentrennung nach Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe. Im NOESY-Experiment liegt ein Kreuzsignal zwischen H-5 und H-11 vor, welches die *cis*-Anordnung der beiden Protonen zueinander belegt. Die Abwesenheit eines NOE-Signals zwischen H-9 und H-11 weist auf die richtige Konfiguration an C-9 hin, das die Pentyl-Seitenkette trägt.



Alle neuen Syntheseschritte, die zur Synthese von **40** über die alternative Route dienten, sind nur einmal durchgeführt worden. Daher ist eine Steigerung der Ausbeute durch Optimierung der Reaktionsbedingungen durchaus denkbar. Ausgehend von der *trans*-2-Octensäure beträgt die Gesamtausbeute für die Synthese von Tetraponerin-7 (**40**) über 19 lineare Stufen 0.6 %.

Wie erhofft, funktioniert die Cyclisierung zum Tetraponerin-Gerüst über die Freisetzung des Acetals wesentlich besser als über eine Alkohol-Oxidation und kann daher auch zur Total-synthese von Tetraponerin-8 (**33**) eingesetzt werden.

3.3 Alternative Totalsynthese von (+)-Tetraponerin-8

3.3.1 Retrosynthetische Betrachtung

Nachdem die Cyclisierung zum tricyclischen Aminal bei der Totalsynthese von Tetraponerin-7 (**40**) erfolgreich über die Freisetzung des Acetals verlaufen ist, sollte diese Strategie auch zur Darstellung von Tetraponerin-8 (**33**) angewendet werden.

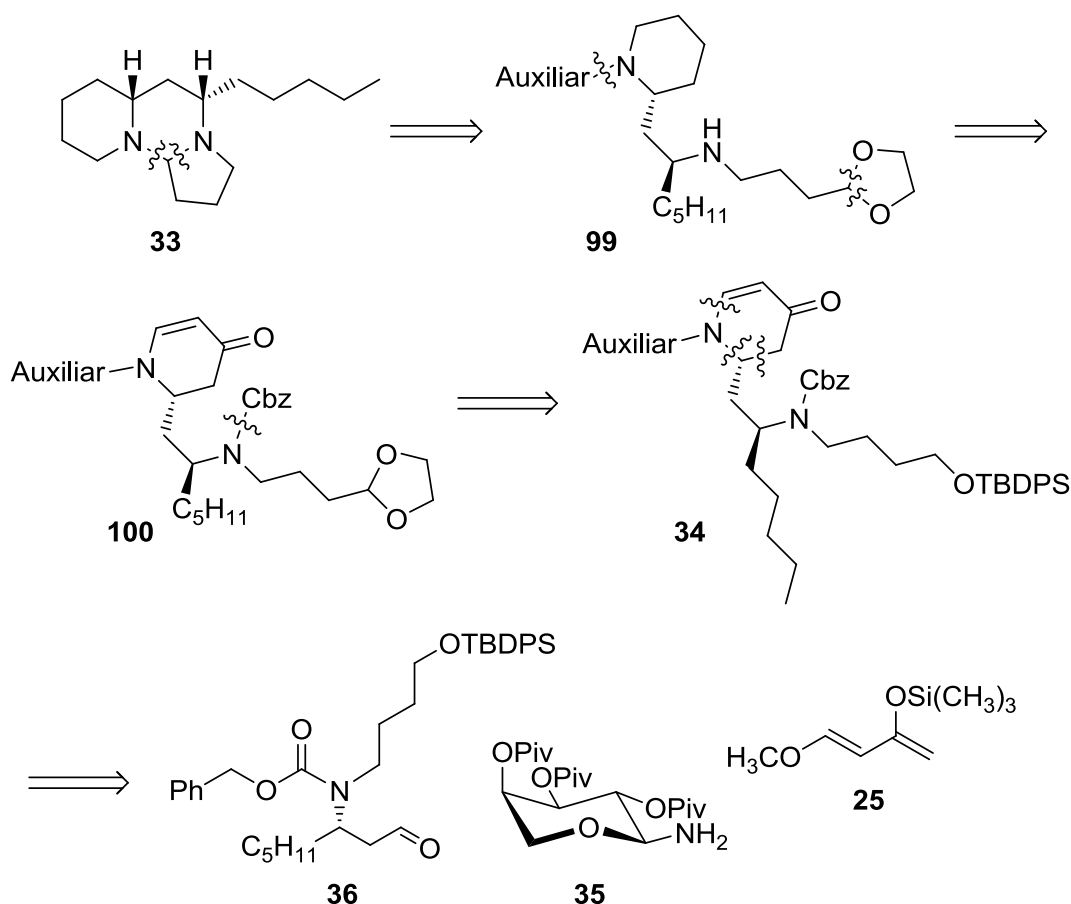


Abb. 66: Retrosynthetische Betrachtung zur alternativen Totalsynthese von (+)-Tetraponerin-8 (**33**)

Der als Acetal geschützte Aldehyd **100** lässt sich retrosynthetisch direkt auf das bereits beschriebene Dehydropiperidinon **34** zurückführen. Der retrosynthetische Schnitt beim Tricyclus **33** verbirgt die geplante Eintopfreaktion von Verbindung **99** (Abb. 66).

Alle folgenden Syntheseschritte sind weitgehend analog zu denen für die Totalsynthese von Tetraponerin-7.

3.3.2 Reaktionen zur alternativen Totalsynthese von Tetraponerin-8

Ausgehend vom bereits beschriebenen Dehydropiperidinon **34**, das aus dem Aldehydbaustein **36** erhalten wurde, wird zunächst das Acetal eingeführt. Im ersten Schritt erfolgt dazu die Abspaltung der TBDPS-Schutzgruppe von **34** in einer Ausbeute von 72 %. Die Dess-Martin-Oxidation von Alkohol **101** liefert den Aldehyd **102** in 80 %iger Ausbeute (Abb. 67).

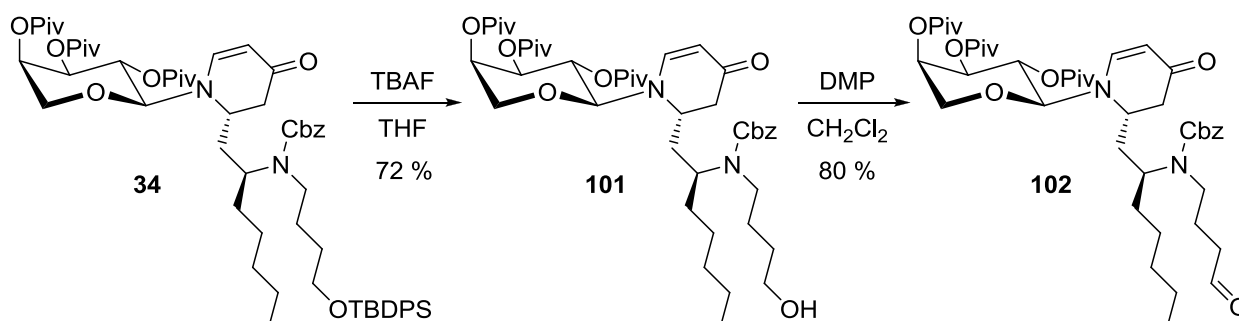
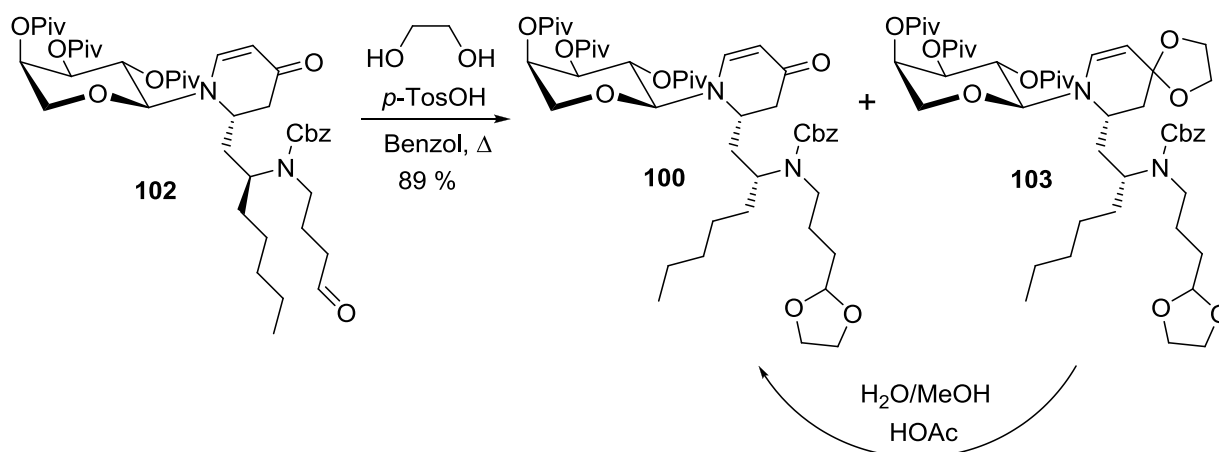


Abb. 67: Umsetzung von Dehydropiperidinon **34** zum Aldehyd **102**

Die Bildung des Acetals wird diesmal in Benzol anstelle von Toluol durchgeführt, um bei tieferen Reaktionstemperaturen zu arbeiten und somit die Ausbeute durch Vermeidung möglicher Nebenreaktionen erhöhen zu können. Außerdem wird ein geringerer Überschuss an Ethylenglykol (1.25 Äq. statt 2.02 Äq.) eingesetzt und die Reaktionsdauer auf 5 h verkürzt. Nach chromatographischer Reinigung wird das 1,3-Dioxolan **100** in einer Ausbeute von 75 % erhalten, so dass eine Verbesserung der Ausbeute für die Acetalbildung bereits erzielt werden konnte. Darüber hinaus wird ein weiteres Produkt isoliert, bei dem sowohl die Acetal- als auch die Ketalbildung erfolgt ist (ca. 14 % Ausbeute). Die Bildung des Ketals an der Enon-Einheit war nicht zu erwarten, da sich das vinyloge Amid in früheren Reaktionen (Thioketal-Bildung) als sehr reaktionsträge erwiesen hatte. Auf der DC-Platte werden bei dem Spot für das als Acetal geschützte Ketal **103** Spuren von Zersetzung zum Acetal **100** beobachtet, worin sich die Säurelabilität dieser Verbindung widerspiegelt. Aus diesem Grund wird das Nebenprodukt **103** mit Methanol/Wasser-Gemisch versetzt und in Gegenwart einiger Tropfen Essigsäure 30 min gerührt. Dabei kann das Ketal gespalten und das gewünschte Acetal **100** zurückerhalten werden. Nach Vereinigung der Produktfraktionen wird für das Acetal **100** eine 89 %ige Gesamtausbeute erzielt (Abb. 68).

Abb. 68: Bildung des Acetals **100** und des Nebenproduktes **103**

Die Bildung eines Ketals am Dehydropiperidinon kann sich durchaus als nützlich erweisen. Durch das Vorliegen eines α,β -ungesättigten Ketals nimmt das ehemals vinyloge Amid einen Enamin-Charakter an und kann z. B. zweifachen Substitutionen mit einem Elektrophil und einem Nukleophil zugänglich werden. Dadurch können disubstituierte Piperidin-Derivate erhalten werden.

Die Reduktion des Enons verläuft wie bereits beschrieben über ein Mesylat. Dazu wird zunächst das Enon **100** in 75 % Ausbeute zum Alkohol **104** reduziert. Das Mesylat **105** wird in 95 % Ausbeute erhalten und kann roh für die Umsetzung mit Natriumiodid und Zink eingesetzt werden. Das dabei erhaltene Gemisch aus **106** und **107** wird mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ in Isopropanol unter Wasserstoffatmosphäre gesetzt. Allerdings wird dabei keinerlei Umsatz beobachtet. Auch bei Zugabe von größeren Mengen an Katalysator, Einsatz von frischerem $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ oder bei Gebrauch eines Autoklaven (bis zu 30 bar über Nacht in Ethylacetat) wird lediglich das Edukt **106** ohne Olefin **107** zurückerhalten. Die Reaktion von **106** mit Ammoniumformiat und Palladium auf Aktivkohle in Methanol unter zusätzlicher Wasserstoffatmosphäre¹²⁶ liefert eine Ausbeute von 31 % an deblockiertem Produkt **99**. Das beste Ergebnis wird allerdings bei einer Hydrierung unter Standardbedingungen mit Pd/C (10 %) in Methanol erzielt. Die Reaktionsdauer wird dabei verhältnismäßig kurz gehalten, um eine mögliche Methylierung des entstandenenamins zu vermeiden. Warum die Hydrierung bei Cbz-geschütztem Piperidin-Derivat **106** solche Probleme bereitet, kann nicht geklärt werden. Ausgehend vom Mesylat **105** wird über zwei Stufen eine Ausbeute von 52 % an sekundärem Amin **99** erhalten. Für die Cyclisierung zum Tetraopenerin-8 wird **99** in Methanol gelöst und mit 2 M HCl versetzt. Dabei kann sowohl das Auxiliar abgespalten werden als auch die Spaltung des 1,3-Dioxolans¹²⁷ erfolgen. Bereits nach 5 h ist der Umsatz vollständig, und nach üblicher Aufarbeitung kann in 82 % Ausbeute über drei Stufen das gewünschte Tetraopenerin-8 (**33**) erhalten werden (Abb. 69).

Das Tetraopenerin-8 (**33**) weist einen Drehwert von $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: +85.10 ($c = 0.6$, CHCl_3) auf, während der in der Literatur¹² angegebene Wert bei $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +99.0 ($c = 0.6$, CHCl_3) liegt. Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur^{16,20} beschriebenen.

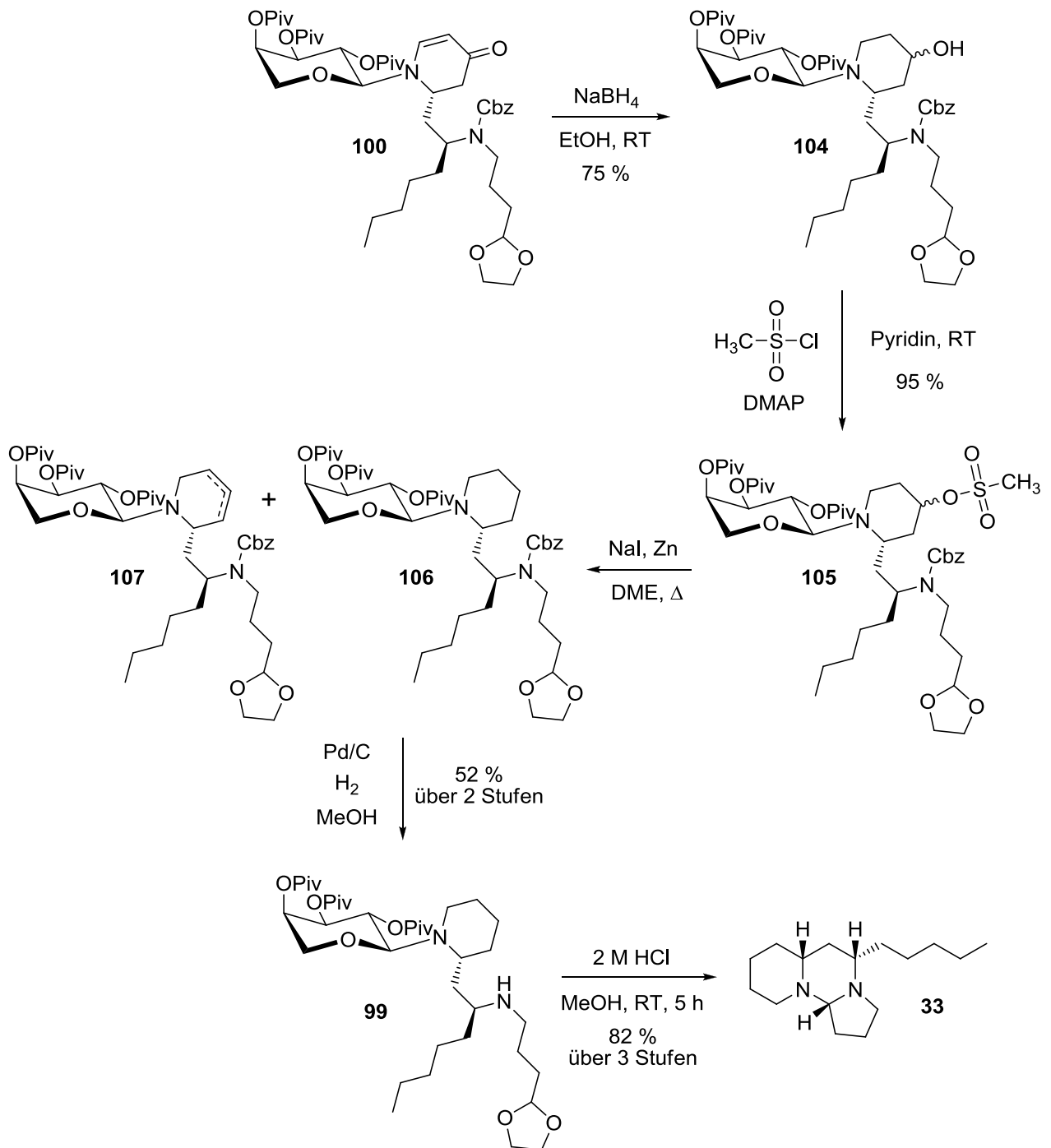
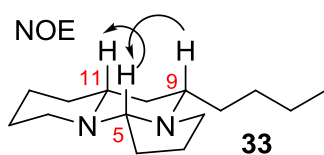


Abb. 69: Reduktion des Enons **100**, Abspaltung der Cbz-SG und Cyclisierung zu **33**



Im NOESY-Experiment zeigen sich Kontakte zwischen H-5, H-9 und H-11, womit die *cis*-Anordnung der drei Protonen an den Stereozentren zueinander belegt werden kann.

Bei der gaschromatographischen Analyse an einer chiralen Säule kann für **33** lediglich ein Signal gefunden werden, so dass man von einer enantiomerenreinen Verbindung ausgehen kann.

Ausgehend von der *trans*-2-Octensäure beträgt die Gesamtausbeute für die stereoselektive Synthese von Tetraponerin-8 (**33**) über 19 lineare Stufen 3 %. Gegenüber der ersten Total-synthese von **33** mit 0.6 % Gesamtausbeute, kann trotz zweier zusätzlicher Stufen eine Verbesserung um das Fünffache erzielt werden.

3.4 Synthese von racemischem Tetraponerin-8 nach Barluenga

Zum besseren Vergleich der späteren Ergebnisse aus den biologischen Testungen für das enantiomerenreine (+)-Tetraponerin-8 sollte auch das Racemat (\pm)-**33** nach einer literatur-bekanntem Synthese dargestellt und ebenfalls getestet werden.

Die erste Synthese von (\pm)-T8 wurde 1988 von der Arbeitsgruppe um Braekman¹⁰ beschrieben und 1991 weiter verbessert¹¹. Mit sieben Stufen und einer Ausbeute von 28 % ist diese Total-synthese sehr attraktiv. Das für die 1,3-dipolare Cycloaddition (Schlüsselschritt) benötigte Nitron wird hier mittels einer Quecksilberoxid-Oxidation dargestellt. Das Reagenz ist sehr giftig und kann durchaus später im Zielprodukt in Spuren vorliegen. Dies wäre allerdings für die biologischen Untersuchungen von großem Nachteil.

Die von Jones¹⁴ 1990 veröffentlichte Synthese von (\pm)-T8 über ein bicyclisches Lactam wird nicht detailliert beschrieben und wurde ohne genaue Versuchsvorschriften nicht durchgeführt. Somit bleibt die kurze und gut beschriebene Totalsynthese von Barluenga¹⁵ aus dem Jahr 1994, um das racemische Tetraponerin-8 herzustellen. Dabei erfolgt der Zugang zum Tricyclus **33** über eine Tandem-Cyclisierungs-Reduktion des Azadiens **108**, welches aus dem δ -Valerolactam (**109**) erhältlich ist (Abb. 70).

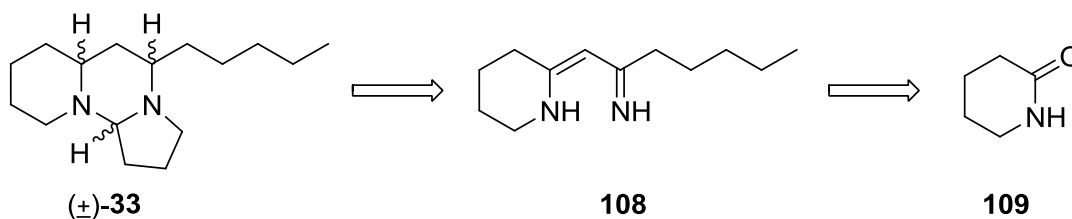
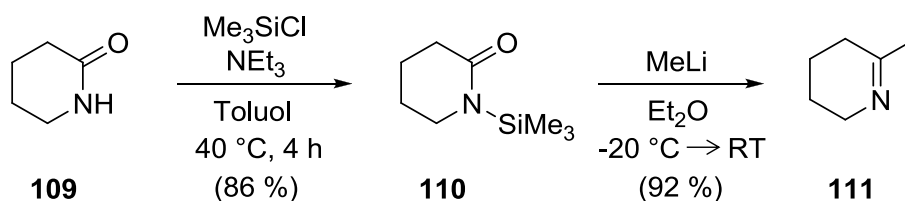


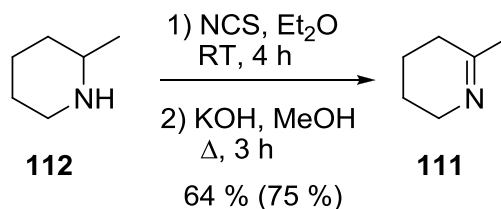
Abb. 70: Retrosynthese zur Darstellung von (\pm)-Tetraponerin-8 nach Barluenga¹⁵

Zum Erhalt des Azadiens **108** ist zunächst die Darstellung des 2-Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-pyridins (**111**) notwendig. Bei der Totalsynthese von (\pm)-**33** nach Barluenga wird dafür auf eine bereits von Hua *et al.*¹²⁸ beschriebene Darstellung von **111** aus δ -Valerolactam (**109**) verwiesen. Zunächst soll das Lactam **109** mit Trimethylsilylchlorid in Gegenwart von Triethylamin in Toluol silyliert werden. Das Silyllactam **110** soll anschließend mittels einer nukleophilen Addition von Methyllithium ins gewünschte Imin **111** überführt werden (Abb. 71).

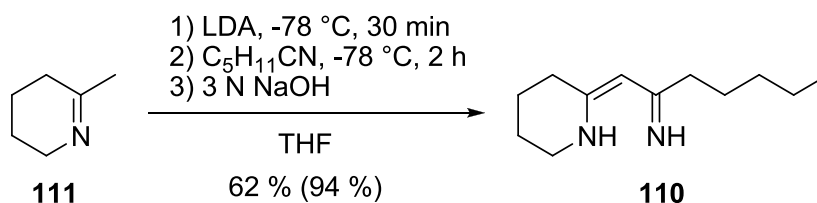
Abb. 71: Darstellung des Imins **111** nach Hua *et al.*¹²⁸

Die Silylierung zu **110** verläuft nach Reinigung mittels einer Vakuumdestillation in einer Ausbeute von 54 % (Lit.¹²⁸: 86 %). Allerdings bereitet die nukleophile Addition von Methyl-lithium einige Schwierigkeiten, da nach der Aufarbeitung nur eine geringe Menge an Rohprodukt erhalten wird. Nach einer Destillation wird **111** stark verunreinigt und in einer niedrigen Ausbeute isoliert. Somit verläuft die Darstellung von **111** nach Hua *et al.* nicht zufriedenstellend (Abb. 71).

Einen leichteren Zugang zum Imin **111** bietet die Umsetzung von 2-Methyl-1-piperidin (**112**) ohne die Notwendigkeit zur Isolierung der Zwischenstufe. Dabei wird das Amin **112** mit *N*-Chlor-succinimid (NCS) in Diethylether zum *N*-Chloro-2-methyl-1-piperidin umgesetzt. Letzteres wird ohne Reinigung mit Kaliumhydroxid in Methanol unter Rückfluss zur Reaktion gebracht, wobei das gewünschte Imin **111** erhalten wird. Die Literaturausbeute¹²⁹ beträgt über die zwei Stufen 75 %, in dieser Arbeit wird eine Ausbeute von 64 % erzielt (Abb. 72).

Abb. 72: Darstellung des Imins **111** nach De Kimpe¹²⁹

Im Anschluss folgt die Addition von Hexannitril an das Imin **111**, welches zuvor mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotoniert wurde. Nach basisch-wässriger Aufarbeitung wird in 62 % Ausbeute (Lit.¹⁵: 94 %) 4-Amino-1-azadien **110** erhalten (Abb. 73).¹⁵ Die Verbindung **110** stellt einen wichtigen Baustein für die Totalsynthese von (\pm)-T8 dar.

Abb. 73: Darstellung des Azadiens **110** nach Barluenga¹⁵

Der für eine Kondensation mit 4-Amino-1-azadien **110** benötigte Aldehydbaustein ist das 4-Brombutanal (**115**). In der Arbeit von Barluenga wird zu dessen Darstellung auf eine Arbeit von Stork *et al.*¹³⁰ verwiesen, während bei Stork ein weiterer Verweis auf die Yamamoto Methode¹³¹ gegeben ist. Allerdings ist weder bei Stork noch bei Yamamoto die Synthese von **115** beschrieben, so dass auf eine andere Literaturquelle¹³² zurückgegriffen wird.

Die Synthese von 4-Brom-1-butanol (**114**) als Vorstufe für den Aldehyd **115** erfolgt über eine saure Ringöffnung von Tetrahydrofuran (**113**) mit Bromwasserstoff. Die Ausbeute an **114** beträgt 26 % (Lit.¹³²: 38 %). Die Darstellung von **115** wird nicht wie bei Vedejs¹³² beschrieben über eine PCC-Oxidation (62 %) durchgeführt, sondern erfolgt unter Swern-Bedingungen (Abb. 74). Dabei wird das sehr reaktive Butanal **115** in einer Ausbeute von 67 % erhalten. Es sollte zur Vermeidung von Produktverlusten (z. B. durch Polymerisation) möglichst rasch weiter verarbeitet werden (Abb. 74).

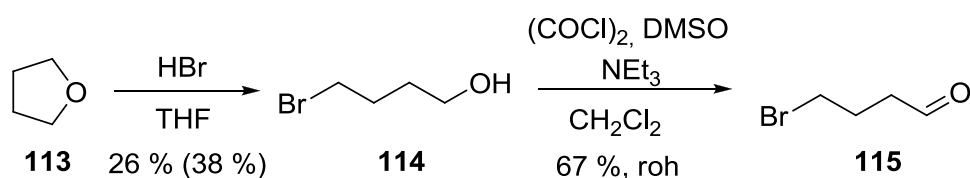


Abb. 74: Darstellung von 4-Brom-1-butanal (**115**)

Die Darstellung des racemischen Tetraoponerins-8 erfolgt durch eine Eintopfreaktion, die zum einen eine Kondensation und zum anderen eine Reduktion mit Hydrid beinhaltet. Zunächst wird das rohe 4-Amino-1-azadien **110** mit 4-Brombutanal (**115**) in siedendem THF und in Gegenwart eines dehydratisierenden Mittels wie Natriumsulfat zur Reaktion gebracht. Dabei erfolgt eine Cyclisierung zum Dihydropyrimidin-Ring als Onium-Bromid **116**. Letzteres wird im Anschluss mit Natriumborhydrid in THF/Methanol-Gemisch bei -20 °C zum gewünschten Tricyclus **33** reduziert (Abb. 75).

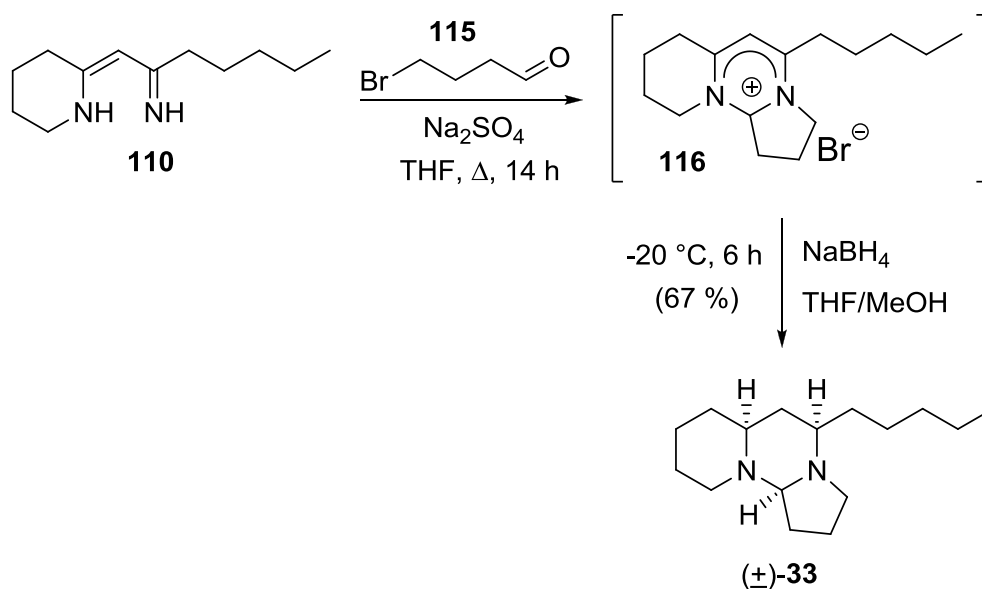


Abb. 75: Darstellung von (±)-**33** aus Azadien **110** und Butanal **115** nach Barluenga¹⁵

Nach erfolgter Umsetzung wird eine dem Ansatz entsprechende Menge an Rohprodukt erhalten. Mittels DC-Kontrolle kann deutlich die Anwesenheit des Produkts beobachtet werden. Aufgrund der Komplexität des zu trennenden Gemisches wird eine entsprechend große Säule für die Flash-Chromatographie gewählt. Nach der Trennung wird allerdings eine sehr geringe Menge an Produkt **33** erhalten, so dass die Ausbeute lediglich 1 % beträgt. Eine Begründung kann durch die Öffnung des cyclischen Amins auf saurem Kieselgel gegeben werden. Durch die verhältnismäßig große Säule ist die Verweildauer auf dem Kieselgel für das Amin sehr lang, so dass es zur Spaltung und dadurch zum Produktverlust kommen kann. Darüber hinaus sollte erwähnt werden, dass alle Zwischenprodukte bei der Totalsynthese von (\pm)-T8 sehr empfindlich sind. Sie müssen daher entweder nach der Reinigung direkt weiter umgesetzt werden müssen (wie Imin **111** oder Aldehyd **115**) oder roh verwendet werden (Azadien **110**). Die Eintopfreaktion lässt sich durch die Salz-Zwischenstufe **116** schwer kontrollieren. Damit enthält die Totalsynthese des racemischen Tetraonerins-8 viele mögliche Fehlerquellen. Dennoch wird genügend Produkt isoliert, um die biologischen Testungen durchführen zu können.

3.5 Reaktionen zur modifizierten Seitenkette von Tetraonerin-8

Eine Derivatisierung von Naturstoffen ist stets von großem Interesse, um in biologischen Tests die dabei auftretende Veränderung der biologischen Wirkung mit der des Naturstoffs vergleichen zu können. Dadurch können u. a. Rückschlüsse auf die Struktur-Wirkungs-Beziehung gezogen werden. Bei Tetraonerin-8 bietet die Modifizierung der Seitenkette eine Möglichkeit, die Eigenschaften der Verbindung unter Erhalt der Geometrie des tricyclischen Gerüsts zu verändern. Für eine solche Modifizierung sollte die bereits ausgearbeitete Totalsynthese von (+)-**33** weitgehend beibehalten werden können. Eine neue Funktionalität in der Pentyl-Seitenkette sollte somit mit den Syntheseschritten aus der Totalsynthese kompatibel sein. Als mögliche funktionelle Gruppe für eine modifizierte Pentyl-Seitenkette wird die Hydroxylgruppe ausgewählt, von der ausgehend man bei Bedarf viele andere Funktionalitäten einbringen kann. Es liegt nahe, dass diese mit einer Schutzgruppe versehen werden muss. Als eine mögliche Position für die Modifizierung der Seitenkette von T8 wird C-4 des Pentylrestes ausgewählt, um diese Funktionalität möglichst weit entfernt vom Reaktionszentrum, das für den Tricyclus relevant ist, zu positionieren und dadurch dessen Einfluss zu minimieren. Somit soll die Ausgangsverbindung für die Synthese eines in der Seitenkette modifizierten Tetraonerins-8 **117** eine substituierte *trans*-2-Octensäure **118** sein, die in Position 7 eine geschützte Hydroxylgruppe trägt (Abb. 76).

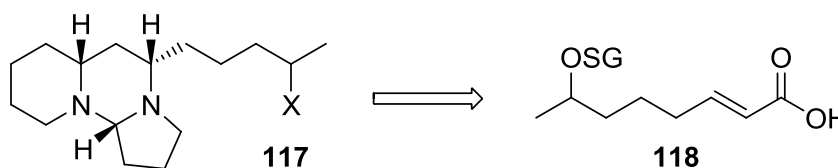


Abb. 76: Seitenkettenvariation für mögliche Derivatisierung von Tetraonerin-8

Für die Darstellung von (+)-T8 stellt *trans*-2-Octensäure (**37**) die Ausgangsverbindung dar, die in der ersten Stufe der Totalsynthese zum *tert*-Butyl-Ester **44** umgesetzt wird. Leider ist es nicht ohne weiteres möglich, ausgehend von **37** eine Hydroxylgruppe in Position 7 einzuführen. Daher sollte eine Route zum Erhalt einer α,β -ungesättigten Carbonsäure mit einer C8-Kette und zusätzlicher Hydroxyfunktion ausgearbeitet werden. Die (*E*)-konfigurierte Doppelbindung soll über eine Horner-Reaktion aufgebaut werden. Dafür ist ein Aldehydbaustein notwendig, der über eine C6-Kette verfügt und in der δ -Position eine Hydroxylgruppe bzw. eine andere funktionelle Gruppe trägt, aus der man eine Hydroxyfunktion erhalten kann.

Ausgehend von 1-Methyl-cyclopenten (**119**) wird in einer Ozonolyse mit anschließender reduktiver Behandlung der Ketoaldehyd **120** synthetisiert. Auffällig ist die starke Rauchentwicklung während der Ozon-Einleitung, was vermutlich auch die mäßige Ausbeute von 40 % erklärt (Lit.¹³³: 87 %). Die anschließende Horner-Reaktion von **120** mit Carbethoxymethylen-triphenylphosphoran liefert in einer Ausbeute von 61 % (Lit.¹³³: 88 %) den Ketoester **121** mit einer (*E*)-konfigurierten Doppelbindung. Das (*Z*)-Isomer von **121** wird ebenfalls isoliert, allerdings in einer Ausbeute von maximal 1.5 %. Die Reduktion der Ketogruppe von **121** erfolgt mit Natriumborhydrid in Ethanol unter Bildung des Alkohols **122** in einer Ausbeute von 89 %. Vederas *et al.*¹³⁴ beschreibt eine analoge Umsetzung mit dem Unterschied, dass ein Methylester anstelle eines Ethylesters vorliegt. Die Literaturausbeute¹³⁴ beträgt dabei ebenfalls 89 % (Abb. 77).

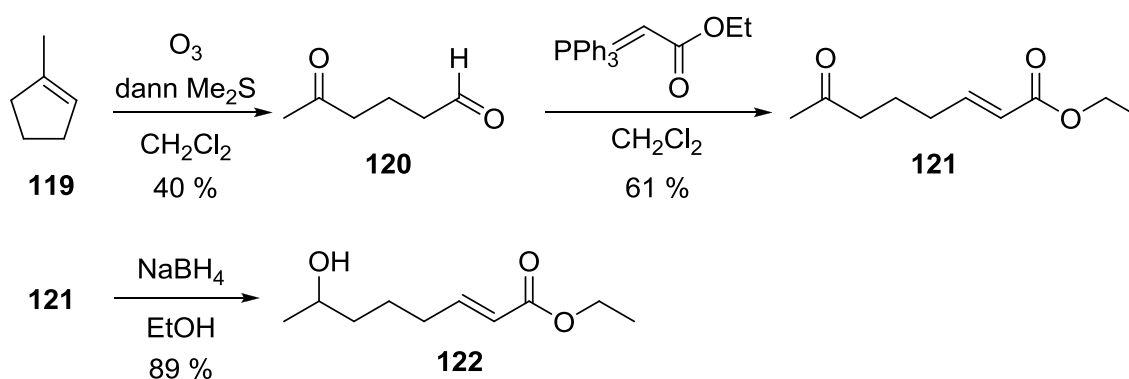


Abb. 77: Darstellung des 7-Hydroxy-octensäureesters **122**

Darüber hinaus sollte erwähnt werden, dass es auch möglich wäre, (*tert*-Butoxycarbonylmethylen)-triphenylphosphoran für die Horner-Reaktion mit **120** einzusetzen, um direkt einen *tert*-Butyl-Ester als Produkt zu erhalten. Dieses Phosphoran ist ebenfalls kommerziell erhältlich und würde die Umesterung von Ethyl- zum *tert*-Butyl-Ester ersparen. Für die Darstellung der freien Carbonsäure **118** ist allerdings der Weg über einen Ethyl-Ester für die spätere Esterhydrolyse von Vorteil.

Nun sollte die Hydroxyfunktion mit einer Schutzgruppe versehen werden. Da sich die TBDPS-Schutzgruppe in der Totalsynthese relativ gut bewährt hat, soll auch hier der Schutz über ein Silylether erfolgen. Dafür wird die weniger sperrige *tert*-Butyldimethylsilyl (TBS)-Schutzgruppe

gewählt. Anschließend fehlt nur noch die Verseifung des Ethyl-Esters, um die Carbonsäure **118** zu erhalten.

Der Alkohol **122** wird mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Triethylamin unter DMAP-Katalyse¹³⁵ zum TBS-geschützten Ester **123** umgesetzt. Die Reaktion verläuft sehr träge, so dass trotz einer Reaktionsdauer von 48 h immer noch ein großer Anteil an Edukt vorliegt. Nach chromatographischer Reinigung wird 46 % an gewünschtem Produkt **123** und 44 % an nicht umgesetztem Edukt **122** isoliert (Umsatz von 56 %). Die Verseifung des Esters **123** wird mit Lithiumhydroxid im THF/Wasser-Gemisch¹³⁵ (1:1) durchgeführt. Nach drei Tagen wird die freie Säure **124** in einer Ausbeute von 82 % erhalten (Abb. 78).

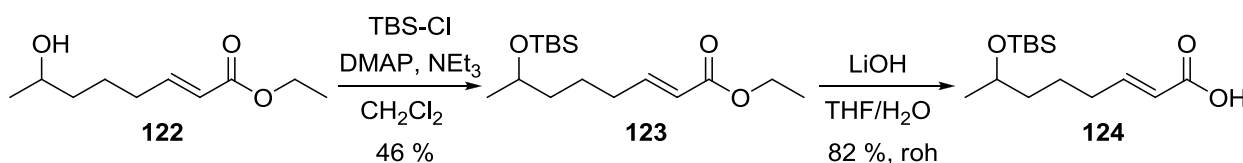


Abb. 78: Darstellung der TBS-geschützten 7-Hydroxy-octensäure **124**

Bei der Synthese von **124** wird deutlich, dass die TBS-Gruppe sehr säurelabil ist. Für die Totalsynthese von T8 wäre diese Säurelabilität nachteilig, so dass als Schutzgruppe für **122** nun doch die TBDPS-Schutzgruppe gewählt wird.

Für die Einführung der TBDPS-Schutzgruppe wird **122** mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid und Imidazol in Dichlormethan zur Reaktion gebracht. Man erhält den TBDPS-geschützten Ester **125** in einer Ausbeute von 79 %. Die Verseifung von **125** bereitet einige Schwierigkeiten. Mit Lithiumhydroxid in THF/Wasser-Gemisch ist der Umsatz trotz einer Reaktionsdauer von fünf Tagen sehr gering. Auch bei der Umsetzung mit 1 M KOH-Lösung in THF/Wasser (2:5) wird nach vier Tagen hauptsächlich Edukt zurückgewonnen. Erst die Hydrolyse mit Natriumhydroxid in Methanol/THF/Wasser-Gemisch¹³⁶ liefert eine zufriedenstellende Ausbeute von 68 % an Carbonsäure **126** (Abb. 79).

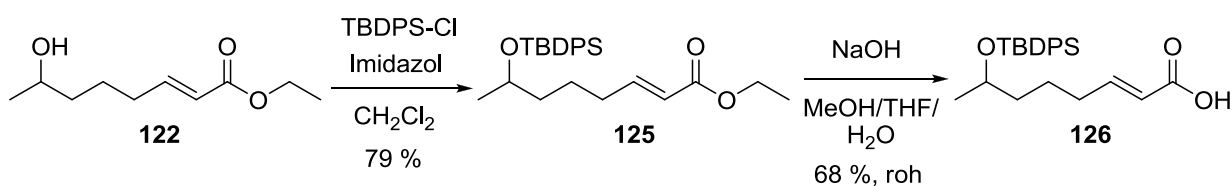
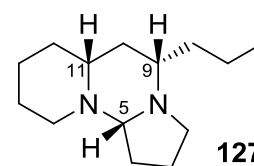


Abb. 79: Darstellung der TBDPS-geschützten 7-Hydroxy-octensäure **126**

Die α,β -ungesättigte Carbonsäure **126**, die in Position 7 eine geschützte Hydroxylgruppe aufweist, könnte in dieser Form für die Synthese des Aldehydbausteins für die Tandem-Mannich-Michael-Reaktion eingesetzt werden. Ferner kann daraus ein Derivat von Tetra-ponerin-8 mit einer modifizierten Seitenkette erhalten werden.

3.6 Erste Reaktionen zur Darstellung des Aldehydbausteins für Tetraponerin-4

Tetraponerin-4 (**127**) unterscheidet sich von Tetraponerin-8 (**33**) lediglich in der Seitenkette, T4 verfügt über einen Propylrest während bei T8 eine Pentyl-Seitenkette vorliegt. Die Stereozentren am C-5, C-9 und C-11 entsprechen denen von T8. Somit sollte die Totalsynthese von Tetra-



ponerin-8 auch auf Tetraponerin-4 anwendbar sein. Der einzige Unterschied besteht darin, dass der Aldehydbaustein für die Tandem-Mannich-Michael-Reaktion bei T4 über eine C6- anstatt einer C8-Kette verfügen sollte. Folglich sollte die Ausgangsverbindung für T4 *trans*-2-Hexensäure sein, um nach bereits beschriebener Synthese den Aldehydbaustein für den Schlüsselschritt darzustellen.

Ausgehend von der kommerziell erhältlichen *trans*-2-Hexensäure (**128**) wird mit Di-*tert*-butyldicarbonat und DMAP in *tert*-Butanol der *tert*-Butyl-Ester **129** synthetisiert. Die Ausbeute für diese Reaktion liegt bei 90 % und ist somit 9 % höher als bei der Darstellung des Octensäureesters **44**. Im Anschluss folgt die konjugierte Addition des chiralenamins **45** an den Ester **129** unter Bildung des *tert*. Amins **130**. Die Synthese wird nach einer Vorschrift von Ma *et al.*¹³⁷ durchgeführt und liefert eine Ausbeute von 63 % (Lit.¹³⁷: 85 %). Bei der Synthese des C8-Analogons **46** nach Davies *et al.*⁷⁴ wurde eine Ausbeute von 80 % erzielt. Die Hydrierung von **130** mit Pd(OH)₂/C in Isopropanol liefert in einer Ausbeute von 87 % den β -Amino-Ester **131** (Abb. 80).

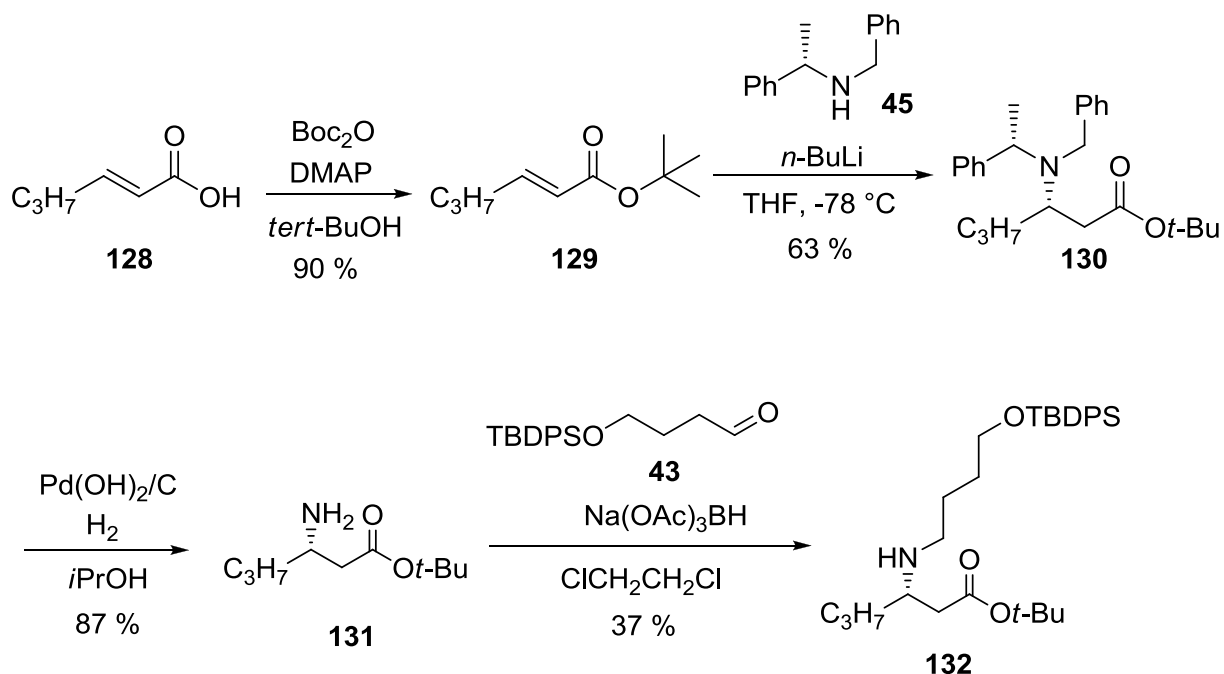


Abb. 80: Erste Syntheseschritte zur Darstellung des Aldehydbausteins für T4

Bei der reduktiven Aminierung von Amin **131** mit dem Aldehyd **43** und dem Reduktionsmittel Natriumtriacetoxyborhydrid wird nur eine mäßige Ausbeute von 37 % erhalten (Abb. 80). Wie

bei der Darstellung von **85** wird dafür ebenfalls eine frische Charge an Reduktionsmittel eingesetzt, so dass wohl auch hier eine zweifache Alkylierung als Nebenreaktion stattfindet. Somit sollte die Menge an zugegebenem Reduktionsmittel von ehemals zwei Äquivalenten für die neue, frischere Charge nochmals überarbeitet werden.

Da eine wesentlich geringere Menge an **132** erhalten wird als erwartet, wäre damit die Darstellung von T4 nicht möglich. Aus Zeitmangel werden weitere Syntheseschritte zum Erhalt des Aldehydbausteins nicht durchgeführt.

3.7 Biologische Untersuchungen

Die biologischen Untersuchungen der synthetisierten Tetraponerine werden in Zusammenarbeit mit BASF (Bereich Pflanzenschutz)¹³⁸ durchgeführt. Für die Tests werden die enantiomerenreinen Verbindungen Tetraponerin-7 und Tetraponerin-8 sowie das racemische Tetraponerin-8 herangezogen. Dabei wird die insektizide Aktivität und der Wirkmechanismus (Mode of Action) von Tetraponerinen geprüft. Beide enantiomerenreinen Verbindungen (+)-**33** und (+)-**40** sind in den biologischen Tests bezüglich der insektiziden Eigenschaften inaktiv. Für die racemische Verbindung (±)-**33** werden hingegen positive Ergebnisse verzeichnet.

3.7.1 In-Vivo-Studie mit (±)-Tetraponerin-8

Das racemische Tetraponerin-8 wird mit Hilfe von In-Vivo-Studien auf seine insektizide Aktivität geprüft. Bei Konzentrationen von 500 und 300 ppm zeigt Tetraponerin-8 gegen die Kohlmotte (*Plutella xylostella*) und die grüne Pfirsichblattlaus (*Myzus persicae*) eine Aktivität von 75 % oder höher. Ein interessanter Aspekt dieser Ergebnisse ist, dass Tetraponerin-8 sowohl auf beißende als auch auf stechend-saugende Insekten wirkt, wodurch ein breites Spektrum an Schädlingen erreicht wird.

3.7.2 In-Vitro-Studie mit (±)-Tetraponerin-8

Die Bestimmung des Wirkmechanismus (Mode of Action) erfolgt mit Hilfe der In-Vitro-Studien. Dabei kann gezeigt werden, dass Tetraponerin-8 die Ionenkanäle der nikotinischen Rezeptoren im niedrigen mikromolaren Bereich blockiert. Möglicherweise liegt sogar eine Selektivität für offene Ionenkanäle vor. Somit unterscheidet sich der insektizide Wirkmechanismus von Tetraponerin-8 von dem der Neonikotinoide. Letztere zählen zu den Agonisten der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR). Nach der Klassifizierung durch IRAC (Insecticide Resistance Action Committee)¹³⁹ werden die Ionenkanal-Blocker der nAChR der Gruppe 14 zugeordnet. Dazu gehören auch die Nereistoxin-Analoga. Nereistoxin (NTX) ist eine natürlich vorkommende Substanz und wurde erstmals aus einem marinen Ringelwurm isoliert. NTX (4-*N,N*-Dimethylamino-1,2-dithiolan) weist gegenüber Insekten eine hohe Toxizität auf.¹⁴⁰

Zusammenfassend kann man aus den biologischen Ergebnissen schlussfolgern, dass Tetra-ponerin-8 in racemischer Form insektizide Aktivität gegenüber beißenden und stechend-saugenden Insekten zeigt. Das enantiomerenreine (+)-Tetra-ponerin-8 scheint dagegen inaktiv zu sein, so dass angenommen werden kann, dass das unnatürliche (-)-Enantiomer die aktive Verbindung darstellt. Bezüglich des Wirkmechanismus zählt Tetra-ponerin-8 zu den Ionenkanal-Blockern der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, mit einer zusätzlichen Selektivität für offene Kanäle.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war die von einem Kohlenhydrat-Auxiliar gesteuerte stereoselektive Totalsynthese von Tetraponerinen, die in biologischen Prüfungen auf neurotoxische und insektizide Aktivität untersucht werden sollten.

Die in der Totalsynthese von Tetraponerin-8 als Schlüsselschritt durchgeführte Tandem-Mannich-Michael-Reaktion lieferte mit hoher Diastereoselektivität das 2-substituierte Dehydropiperidinon **34**. Zunächst wurde aus dem Kohlenhydrat-Auxiliar 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin (**35**) und dem chiralen β -Amino-Aldehydbaustein **36** das Imin **61** dargestellt, welches mit dem Danishefsky-Dien **25** zum *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinon **34** umgesetzt wurde. Der Aldehyd **36** war ausgehend von *trans*-2-Octensäure (**37**) in sieben linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 34 % erhalten worden. Das Dehydropiperidinon **34** wurde in sechs Stufen zum Diaminoalkohol **78** umgesetzt, aus dem nach einer Oxidation und nachfolgender Cyclisierung das gewünschte (+)-Tetraponerin-8 (**33**) entstand. Demzufolge konnte für die Darstellung von (+)-**33** über 17 lineare Stufen eine Gesamtausbeute von 0.6 % erzielt werden (Abb. 81).

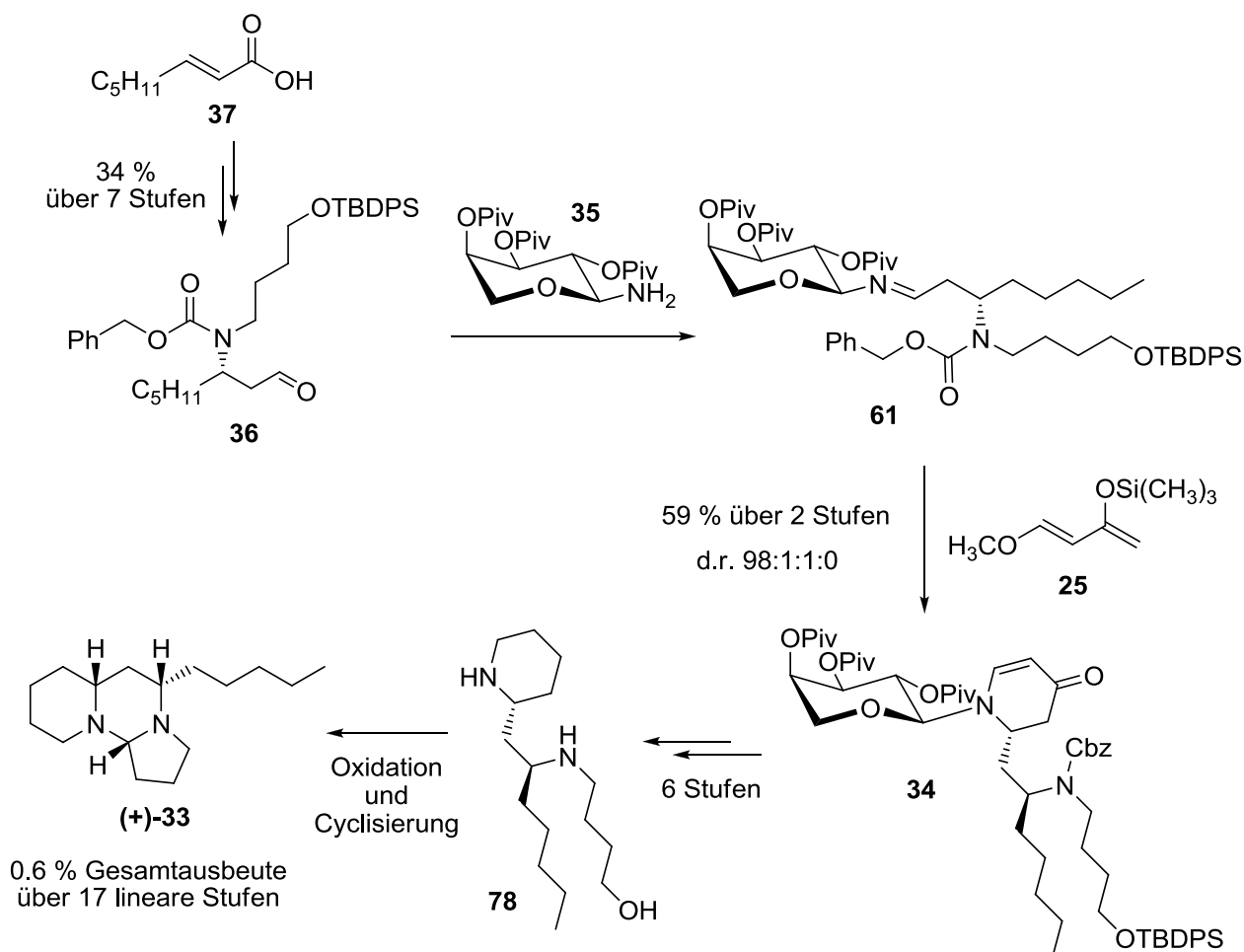


Abb. 81: Totalsynthese von (+)-Tetraponerin-8 (**33**)

Um den Einfluss eines Stereozentrums im Aldehyd auf den stereochemischen Verlauf der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion zu untersuchen, wurde auch das spiegelbildliche Enantiomer des Aldehydbausteins **38** synthetisiert und zur Darstellung von *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinon **39** herangezogen. Hierbei ergab sich ein „mismatched“-Fall unter Bildung eines Diastereomeren-Gemisches im Verhältnis 2:1. Das Hauptdiastereomer konnte nach der darauf folgenden Umsetzung des Gemisches **39** vom Nebendiastereomer getrennt werden. Nach weiteren sechs Stufen wurde das sekundäre Amin **80** erhalten, welches nach einer alternativen Strategie unter Cyclisierung das (+)-Tetraponerin-7 (**40**) lieferte. Demnach konnte für die Darstellung von (+)-**40** über 19 lineare Stufen eine Gesamtausbeute von 0.6 % erzielt werden (Abb. 82).

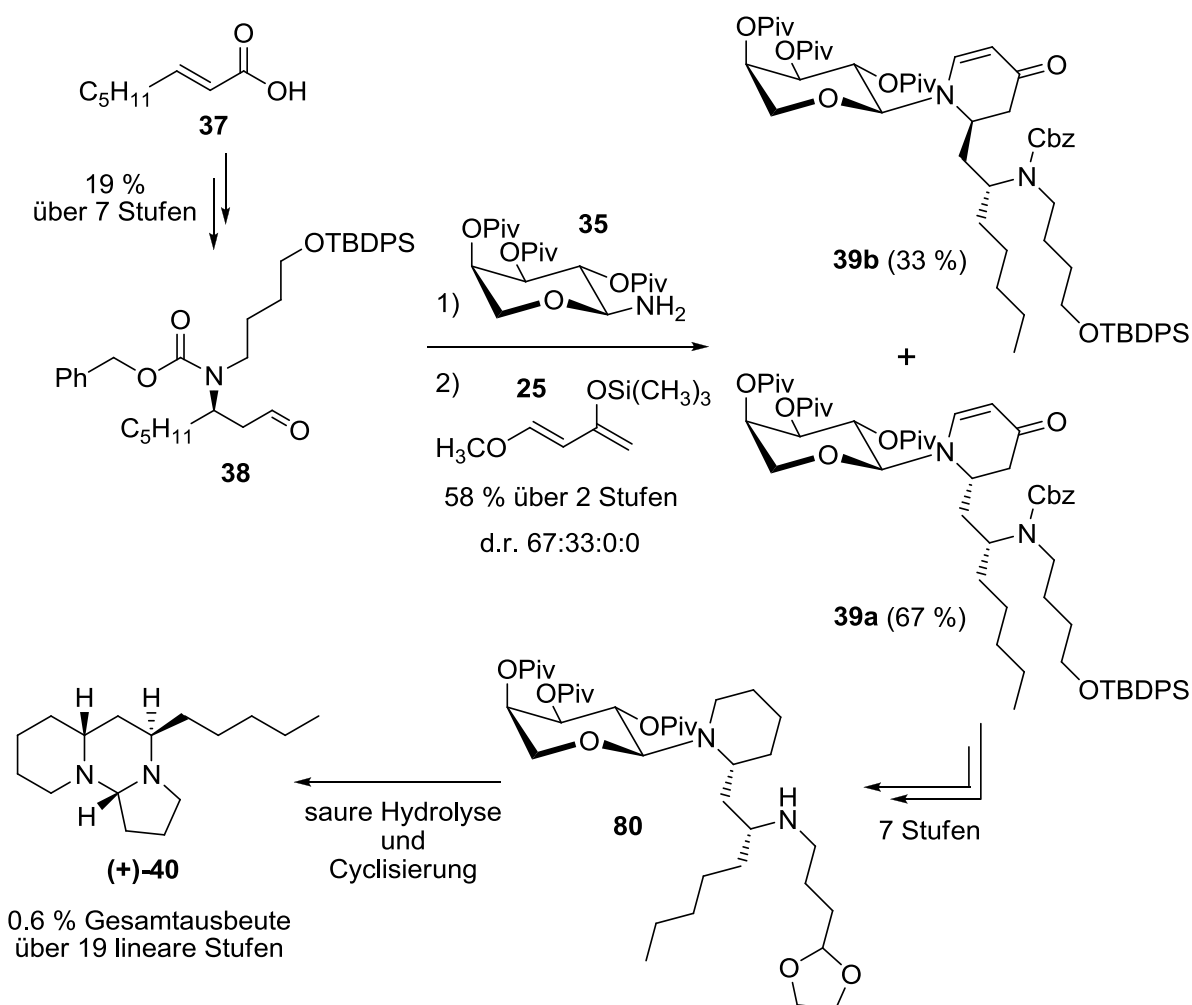


Abb. 82: Totalsynthese von (+)-Tetraponerin-7 (**40**)

Da die Cyclisierung zum Tetraponerin-Gerüst bei T7 über die saure Hydrolyse eines Acetals – als maskierter Aldehyd – wesentlich besser verlief als über eine Oxidation zum Aldehyd bei T8, wurde diese Methode auch zur Totalsynthese von Teterponerin-8 herangezogen.

Das bereits für die vorherige Totalsynthese von T8 synthetisierte Dehydropiperidinon **34** wurde in sieben Stufen zum Acetal-geschützten, Auxiliar-gebundenen Amin **80** umgesetzt. Dieses lieferte schließlich in einer Eintopfreaktion das enantiomerenreine (+)-Tetraponerin-8 (**33**) (Abb. 83). Mit einer Gesamtausbeute von 3 % über 19 lineare Stufen konnte diese alternative Totalsynthese von T8 trotz zweier zusätzlicher Stufen mit einer fünffach höheren Ausbeute im Vergleich zur vorherigen erreicht werden.

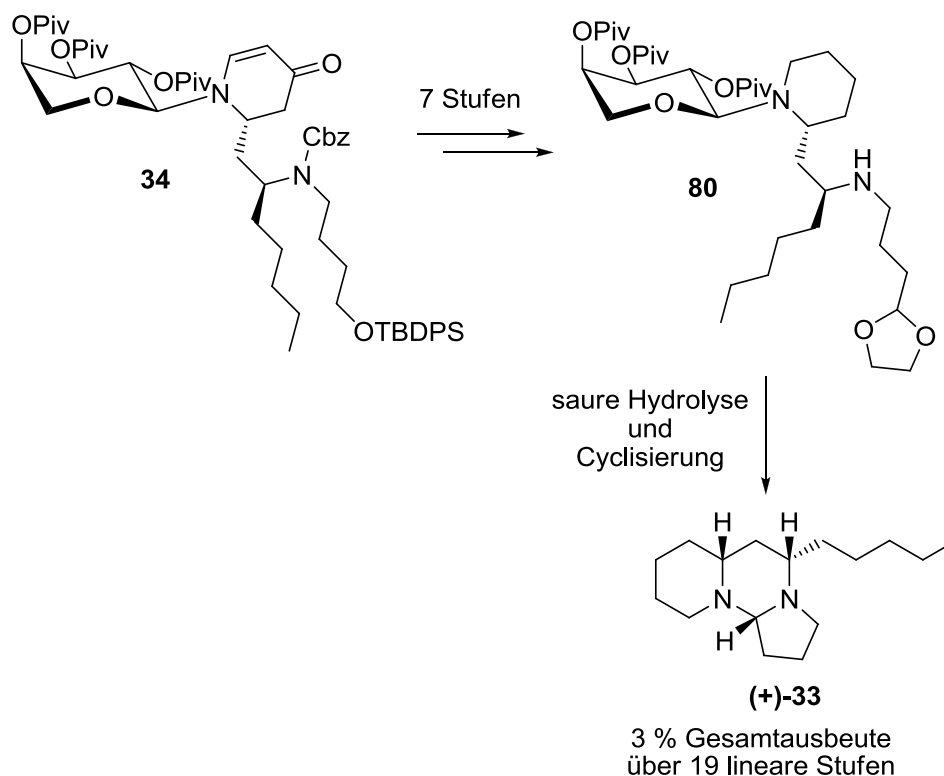


Abb. 83: Alternative Totalsynthese von (+)-Tetraponerin-8 (**33**)

Darüber hinaus sollte auch die racemische Form von Tetraponerin-8 synthetisiert werden, um dessen biologische Wirksamkeit mit der der enantiomerenreinen Verbindung vergleichen zu können. Das racemische Tetraponerin-8 wurde nach einer von Barluenga¹⁵ beschriebenen Totalsynthese dargestellt. Für einzelne Bausteine wurden teilweise andere Reaktionsbedingungen^{128,132} – als bei Barluenga angegeben – herangezogen. Ausgehend von 2-Methylpiperidin (**112**) konnte über das Azadien **110** das racemische Tetraponerin-8 (**33**) in fünf linearen Stufen synthetisiert werden (Abb. 84). Aufgrund von Reinigungsproblemen konnte im Vergleich zu dem gewonnenen Rohprodukt lediglich eine geringe Menge an reinem (\pm)-**33** isoliert werden.

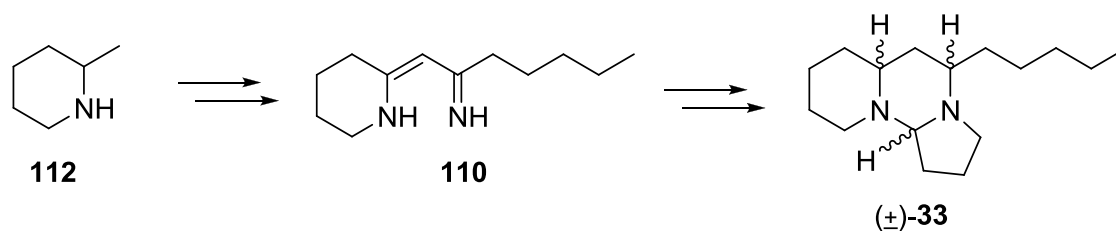


Abb. 84: Darstellung des racemischen Tetraoponerins-8 nach Barluenga

In den biologischen Prüfungen zeigte das racemische Tetraoponerin-8 eine insektizide Aktivität, während beide enantiomerenreinen Tetraoponerine (+)-T7 und (+)-T8 sich als inaktiv erwiesen haben. Aufgrund der Tatsache, dass (±)-**33** sowohl bei beißenden als auch bei stechend-saugenden Insekten insektizide Effekte zeigte, könnte diese Verbindung auf ein breites Spektrum von Schädlingen wirken. Der Wirkmechanismus von Tetraoponerin-8 konnte den Ionenkanal-Blocker der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren zugeordnet werden.

Dadurch dass eine insektizide Wirkung bei racemischem und nicht bei enantiomerenreinem (+)-Tetraoponerin-8 vorliegt, kann angenommen werden, dass das unnatürliche (-)-Enantiomer von Tetraoponerin-8 das wirksame der beiden Enantiomere ist. Dieses könnte analog zur Total-synthese von (+)-T8 synthetisiert werden. Hierfür sollte der (*R*)-Aldehydbaustein **38** und das 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- α -D-galactopyranosylamin (**23**) als Kohlenhydrat-Auxiliar für die Tandem-Mannich-Michael-Reaktion eingesetzt werden. Unter Bildung des Dehydropiperidinons **133** wäre es möglich, die Stereozentren von (+)-T8 am C-9 und C-11 umzukehren (Abb. 85).

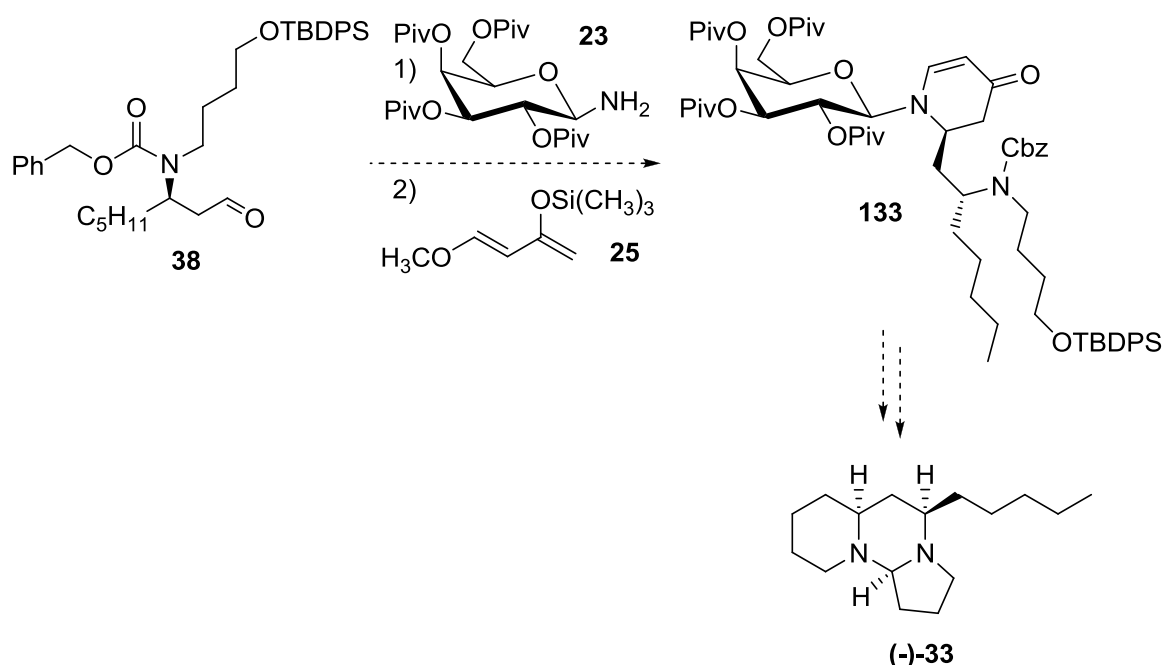


Abb. 85: Mögliche Darstellung von (-)-Tetraoponerin

Die Derivatisierung von Tetraoponerinen wäre eine weitere Möglichkeit, um eine eventuelle Verbesserung der biologischen Wirksamkeit zu erzielen. Ein Weg zu modifiziertem Tetra-

ponerin-8 konnte durch die Einführung einer funktionellen Gruppe in die Pentyl-Seitenkette bereits aufgezeigt werden.

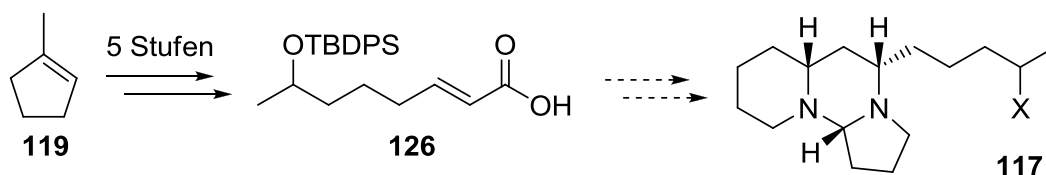


Abb. 86: Mögliche Darstellung eines modifizierten Tetraponerins-8 **117**

Ausgehend von 1-Methyl-cyclopenten (**119**) konnte in fünf Stufen **126** mit TBBDPS-geschützter Hydroxygruppe in Position 7 der Octensäure dargestellt werden. Dieses kann als Ausgangsverbindung für die bereits ausgearbeitete Totalsynthese eines modifizierten Tetraponerins-8 **117** angesehen werden (Abb. 86).

Neben T7 und T8 könnten nach der beschriebenen Totalsynthese auch die analogen Tetraponerine T3 und T4 mit einer Propyl-Seitenkette dargestellt werden. Unter Einsatz des Kohlenhydrat-Auxiliars **23** sind jeweils auch ihre spiegelbildlichen Enantiomere zugänglich.

Die Darstellung von Tetraponerinen über 2-substituierte Glycosyl-dehydropiperidinone bietet viele weitere Möglichkeiten zur Darstellung von Tetraponerin-Derivaten. Vor allem die möglichen Funktionalisierungen des Dehydropiperidinon-Rings eröffnen ein breites Spektrum an modifizierten Tricyclen der Tetraponerine (Abb. 87).

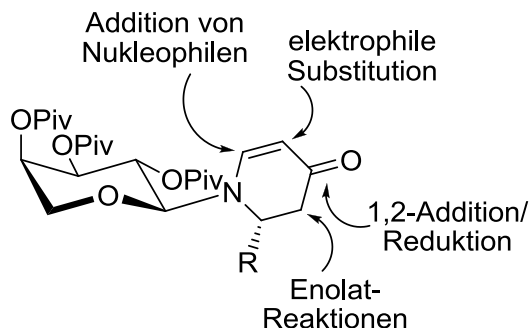


Abb. 87: Mögliche Reaktionen mit *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinon

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines und Messgeräte

Allgemeines:

Alle Reaktionen wurden, sofern nicht anders beschrieben, bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre und unter Rühren mit einem Magnetrührer durchgeführt. Destillationen mit der Kennzeichnung „i. Vak.“ fanden an einem Rotationsverdampfer unter Membranpumpenvakuum und einer Wasserbadtemperatur von 40 °C statt. Die Trocknung von Feststoffen und hochsiedenden Flüssigkeiten wurde im Hochvakuum mit Hilfe einer Ölpumpe durchgeführt.

Lösungsmittel:

Absolute Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren¹⁴¹ mit anschließender Destillation erhalten. Fehlt die Bezeichnung „absol.“, so wurden Lösungsmittel der Reinheitsstufe pro analysi (p. a.) verwendet.

Dünnschichtchromatographie:

Für die analytische Dünnschichtchromatographie zur Reaktionskontrolle wurden kieselgelbeschichtete Aluminiumfertigplatten der Firma *Merck* (Typ 60 F₂₅₄) verwendet. Die Detektion erfolgte zunächst mit UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) und dann unter Verwendung folgender Anfärbereagenzien:

- Kaliumpermanganat-Lösung: 2.0 g Kaliumpermanganat, 5.5 g Natriumcarbonat, 250 ml Wasser
- „Seebach-Reagenz“: 1 g Cer-(IV)-sulfat, 2.5 g Molybdätophosphorsäure, 6 ml konz. Schwefelsäure, 94 ml Wasser
- „Zucker-Reagenz“: 1:1-Mischung aus 0.2 %iger ethanolischer *p*-Methoxyphenol-Lösung und 2 N ethanolischer Schwefelsäure

Die DC-Platten wurden dazu in die jeweilige Lösung eingetaucht und unter Wärmeeinwirkung entwickelt.

Flash-Chromatographie:

Zur säulenchromatographischen Reinigung wurde Kieselgel mit einer Partikelgröße von 35 - 70 μm der Firma *Acros Organics* verwendet. Die jeweils vermerkten Laufmittelzusammensetzungen sind als Volumenverhältnisse angegeben.

Drehwerte:

Die spezifischen Drehwerte optisch aktiver Substanzen wurden mit einem *Perkin-Elmer* Polarimeter 241 bei den intensiven Wellenlängen der Quecksilberdampfampe ($\lambda = 546$ nm und $\lambda = 578$ nm) gemessen und auf die Wellenlänge der Natrium-D-Linie ($\lambda = 589.3$ nm) extrapoliert. Die Konzentrationen sind in g/100 ml angegeben.

NMR-Spektroskopie:

Die Proben wurden in deuterierten Lösungsmitteln gelöst und an einem der folgenden Geräte vermessen:

- *Bruker* AC-300 für 300 MHz- ^1H -NMR und 75.4 MHz- ^{13}C -NMR
- *Bruker* AM-400 für 400 MHz- ^1H -NMR und 100.6 MHz- ^{13}C -NMR
- *Bruker* AV-400 für 400 MHz- ^1H -NMR, 100.6 MHz- ^{13}C -NMR, ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HMQC

Die chemischen Verschiebungen, angegeben in ppm, beziehen sich auf das Signal des jeweils verwendeten deuterierten Lösungsmittels relativ zu Tetramethylsilan als Standard: CDCl_3 (^1H : $\delta = 7.26$; ^{13}C : $\delta = 77.16$); DMSO-d_6 (^1H : $\delta = 2.50$; ^{13}C : $\delta = 39.52$); C_6D_6 (^1H : $\delta = 7.16$; ^{13}C : $\delta = 128.06$). Zur Auswertung der Daten wurde das Programm *MestReNova* verwendet.

Massenspektrometrie:

- FD-Massenspektren wurden mit einem MAT-95-Spektrometer der Firma *Finnigan* aufgenommen.
- ESI-Massenspektren wurden mit Micromass-Q-TOF-Ultima-3-Spektrometer der Firma *Waters* mit einer Flussrate von 5 $\mu\text{l}/\text{min}$ und einer Cone Voltage von 70 V gemessen. Die Proben wurden mit einer Konzentration von 1 mg/ml in Acetonitril gelöst und über einen Spritzenfilter filtriert.
- HR-ESI-MS-Proben wurden in Acetonitril gelöst ($c = 0.1$ mg/mL) und mit einem Micromass Q-ToF Ultima 3-Instrument, ausgestattet mit einem LockSpray-Interface, aufgenommen.

Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt.

RP-HPLC:

Analytische RP-HPLC-Messungen wurden mit einer *Knauer* Maxi-Star K-1000-Gradientenpumpe, einem *Knauer* Vierkanalentsgaser und einem *Knauer* Diodenarray-Detektor DAD K-2800

unter Verwendung der Software *ChromGate* der Firma *Knauer* durchgeführt. Es wurde die RP-Säule Luna® C18 (2) (5 μ , 250 x 4.6 mm) der Firma *Phenomex* benutzt. Die Flussrate des Eluenten – eines Wasser/Acetonitril-Gemisches – wurde auf 1 ml/min eingestellt. Es wurden Proben der Konzentrationen 1-3 mg/ml verwendet, wobei die Detektion bei einer Wellenlänge von $\lambda = 214$ nm erfolgte.

Die semipräparativen RP-HPLC-Messungen wurden an einem System bestehend aus zwei Mini-Star K-500-Pumpen in Hochdruckgradientenschaltung, einer präparativen Mischkammer und einem Variable Wavelength Monitor der Firma *Knauer* als UV-Detektor durchgeführt. Als RP-Säule wurde Luna® C18 (2) (10 μ , 250 x 50 mm) der Firma *Phenomex* benutzt. Es wurde eine Flussrate von 10 ml/min verwendet.

HPLC-MS:

Für die HPLC-MS-Analysen wurde eine HPLC-Anlage der 1200 Serie der Firma *Agilent Technologies* mit einer binären Pumpe und einem Dioden-Array-Detektor verwendet. Daran war ein LC/MSD-Trap-Massenspektrometer der Firma *Brucker* gekoppelt. Zur Ionisation wurde eine Elektrospray-Ionenquelle eingesetzt.

Die verwendeten Laufmittel sind A: Wasser (+ 0.1 % HCOOH) und B: Acetonitril (+ 0.1 % HCOOH).

Methode A: Säule: Ascentis Express C18, 2.7 μ m Porengröße, 3 cm Länge, 2.1 mm Dia; Temp. Säulenofen: 40 °C; Flow: 0.5 ml/min; Gradient: 25 % B auf 100 % B in 3 min, dann 7 min 100 % B.

Methode B: Säule: Ascentis Express C8, 2.7 μ m Porengröße, 3 cm Länge, 2.1 mm Dia; Temp. Säulenofen: 40 °C; Flow: 0.5 ml/min; Gradient: 50 % B auf 100 % B in 5 min, dann 5 min 100 % B.

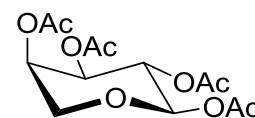
Gaschromatographie:

Zur gaschromatographischen Untersuchung wurde ein Gaschromatograph 3900 der Firma *Varian* mit der chiralen Trennsäule CHIRALDEX™ G-TA (20 m x 0.25 mm) von *Astec* verwendet. Die jeweiligen Injektor-, Detektor- und Säulentemperaturen sowie die Flussrate sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben. Als Trägergas wurde Stickstoff verwendet.

5.2 Synthese des Kohlenhydrat-Auxiliars

1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- α -D-arabinopyranose (**57**)⁹²

97 g (1.18 mol) wasserfreies Natriumacetat werden in 600 ml (6.35 mol) Essigsäureanhydrid suspendiert und auf 100 °C erhitzt. Danach wird die Heizquelle entfernt und unter Rühren 100 g (0.67 mol) D-Arabinose (**56**) portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 100 °C 2 h gerührt. Die noch heiße gelbe Lösung wird anschließend auf 3.5 l eines Eiswasser/Aceton-Gemisches (14:1) gegossen und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Dabei fallen farblose Kristalle des α -Anomers aus, während das β -Anomer in Lösung bleibt. Nach weiteren 4 h Rühren im Eisbad wird das Produkt abfiltriert, zweimal mit je 200 ml Toluol und zweimal mit je 200 ml Dichlormethan kodestilliert und i. Hochvak. getrocknet.

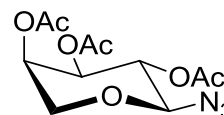


Ausbeute: 73.2 g (0.23 mol, 34 % α -Anomer); farbloser kristalliner Feststoff; $R_f = 0.54$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $C_{13}H_{18}O_9$ (318.28).

300 MHz-¹H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 5.65 (d, 1H, $J_{H-1, H-2} = 7.0$ Hz, H-1), 5.31 – 5.24 (m, 2H, H-2, H-4), 5.09 (dd, 1H, $J_{H-3, H-2} = 9.1$ Hz, $J_{H-3, H-4} = 3.5$ Hz, H-3), 4.03 (dd, 1H, $J_{H-5a, H-5b} = 13.0$ Hz, $J_{H-5a, H-4} = 3.6$ Hz, H-5a), 3.76 (dd, 1H, $J_{H-5b, H-5a} = 13.1$ Hz, $J_{H-5b, H-4} = 2.0$ Hz, H-5b), 2.13, 2.10, 2.05, 2.03 (4 s, je 3H, $COCH_3$).

2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -D-arabinopyranosylazid (**58**)⁹²

Eine Lösung aus 49.3 g (0.15 mol) peracetylierter Arabinose **57** in 360 ml absol. Dichlormethan wird mit 1.8 ml (0.015 mol) Zinntetrachlorid und 23.3 ml (0.18 mol) Trimethylsilylazid versetzt und bei Raumtemp. gerührt. Nach 19 h werden zusätzlich 0.3 ml (0.003 mol) Zinntetrachlorid und 4 ml (0.03 mol) Trimethylsilylazid zugegeben und weitere 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird viermal mit je 150 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das Rohprodukt wird i. Hochvak. getrocknet und kann anschließend ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion eingesetzt werden.

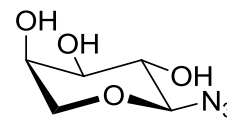


Ausbeute: 45.2 g (0.15 mol, quant., roh); farbloser Feststoff; $R_f = 0.64$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $C_{11}H_{15}N_3O_7$ (301.25).

300 MHz-¹H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 5.30 – 5.25 (m, 1H, H-4), 5.14 (dd, 1H, $J_{H-2, H-3} = 9.7$ Hz, $J_{H-2, H-1} = 7.9$ Hz, H-2), 5.03 (dd, 1H, $J_{H-3, H-2} = 9.7$ Hz, $J_{H-3, H-4} = 3.4$ Hz, H-3), 4.57 (d, 1H, $J_{H-1, H-2} = 7.9$ Hz, H-1), 4.09 (dd, 1H, $J_{H-5a, H-5b} = 13.2$ Hz, $J_{H-5a, H-4} = 2.8$ Hz, H-5a), 3.73 (dd, 1H, $J_{H-5b, H-5a} = 13.2$ Hz, $J_{H-5b, H-4} = 1.5$ Hz, H-5b), 2.14, 2.08, 2.01 (3 s, je 3H, $COCH_3$).

α -D-Arabinopyranosylazid (59)⁹²

45.2 g (0.15 mol) an rohem acetylierten Azid **58** werden in 370 ml absol. Methanol gelöst und mit 0.8 g (0.015 mol) Natriummethanolat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 17 h unter Argon bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit Amberlyst® 15 auf einen pH-Wert von 7 gebracht. Nach 20 min Rühren wird der Ionenaustauscher abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird i. Hochvak. getrocknet und kann ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion eingesetzt werden.

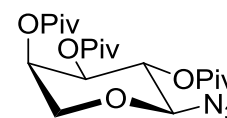


Ausbeute: 26.2 g (0.15 mol, quant., roh); farbloser, hygroskopischer Feststoff; $R_f = 0.50$ (Chloroform/Methanol = 3:1); $C_5H_9N_3O_4$ (175.14).

300 MHz-¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 5.42, 5.01, 4.74 (3 bs, je 1H, OH), 4.39 – 4.29 (m, 1H, H-1), 3.75 (dd, 1H, $J_{H-5a, H-5b} = 12.2$ Hz, $J_{H-5a, H-4} = 2.4$ Hz, H-5a), 3.69 – 3.61 (m, 1H, H-4), 3.52 (dd, 1H, $J_{H-5b, H-5a} = 12.2$ Hz, $J_{H-5b, H-4} = 0.8$ Hz, H-5b), 3.44 – 3.31 (m, 2H, H-2, H-3).

2,3,4-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylazid (60)⁹²

Zu einer Lösung aus 26.2 g (0.15 mol) rohem Arabinosylazid **59** in 250 ml Pyridin wird unter Kühlung bei 0 °C 79 ml (77.8 g, 0.65 mol) Pivaloylchlorid langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 d unter Argon bei 70 °C gerührt. Das entstandene Pyridiniumchlorid wird abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 300 ml Cyclohexan/Dichlormethan-Gemisch (10:1) suspendiert, dreimal mit je 150 ml 2 M HCl, dreimal mit je 120 ml ges. NaHCO₃-Lösung und einmal mit 150 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der bräunliche Rückstand zweimal aus Methanol umkristallisiert.

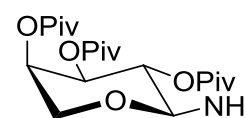


Ausbeute: 37.8 g (0.088 mol, 59 %), farblose, nadelförmige Kristalle; $R_f = 0.79$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{23}$: +0.82 (c = 1, CHCl₃), Lit.⁹³: $[\alpha]_D^{20}$: +0.9 (c = 1, CHCl₃); $C_{20}H_{33}N_3O_7$ (427.49).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.27 – 5.17 (m, 2H, H-2, H-4), 5.10 (dd, 1H, $J_{H-3, H-2} = 9.6$ Hz, $J_{H-3, H-4} = 3.3$ Hz, H-3), 4.56 (d, 1H, $J_{H-1, H-2} = 7.9$ Hz, H-1), 4.08 (dd, 1H, $J_{H-5a, H-5b} = 13.1$ Hz, $J_{H-5a, H-4} = 2.9$ Hz, H-5a), 3.74 (dd, 1H, $J_{H-5b, H-5a} = 13.1$ Hz, $J_{H-5b, H-4} = 1.4$ Hz, H-5b), 1.25, 1.19, 1.14 (3 s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃).

2,3,4-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin (35)⁹²

1.2 g Raney-Nickel werden siebenmal mit Wasser und zweimal mit Methanol neutral gewaschen. Dazu wird eine Lösung aus 10.3 g (0.024 mol) pivaloyliertem Azid **60** in 120 ml Methanol zugegeben,



anschließend wird das Gemisch 5 h unter Wasserstoffatmosphäre (Hydrierblase) bei Raumtemp. kräftig gerührt. Das Raney-Nickel wird über Hyflo[®] abfiltriert und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute kann durch Einengen der Mutterlauge und erneutem Umkristallisieren gesteigert werden.

Ausbeute: 7.2 g (0.018 mol, 75 %); farbloser, kristalliner Feststoff; $R_f = 0.37$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$: -44.0 (c = 1, CHCl₃), Lit.⁶⁰: $[\alpha]_D^{26}$: -43.1 (c = 1, CHCl₃); C₂₀H₃₅NO₇ (401.49).

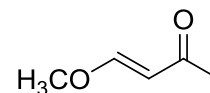
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.23 (ddd, 1H, $J_{H-4, H-3} = 3.2$ Hz, $J_{H-4, H-5a} = 2.1$ Hz, $J_{H-4, H-5b} = 1.1$ Hz, H-4), 5.12 (dd, 1H, $J_{H-3, H-2} = 9.9$ Hz, $J_{H-3, H-4} = 3.2$ Hz, H-3), 5.06 (dd, 1H, $J_{H-2, H-3} = 10.2$ Hz, $J_{H-2, H-1} = 8.0$ Hz, H-2), 4.07 (d, 1H, $J_{H-1, H-2} = 8.0$ Hz, H-1), 3.90 (dd, 1H, $J_{H-5a, H-5b} = 13.3$ Hz, $J_{H-5a, H-4} = 2.2$ Hz, H-5a), 3.64 (dd, 1H, $J_{H-5b, H-5a} = 13.3$ Hz, $J_{H-5b, H-4} = 1.1$ Hz, H-5b), 1.91 (bs, 2H, NH₂), 1.26, 1.17, 1.13 (3 s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.91, 177.63, 177.46 (Piv-C=O), 85.90 (C-1), 71.16, 70.15, 68.74, 65.33 (C-2, C-3, C-4, C-5), 39.08, 38.89, 38.88 (Piv-C(CH₃)₃), 27.30, 27.21 (Piv-C(CH₃)₃).

5.3 Synthese des Danishefsky-Diens

4-Methoxy-3-buten-2-on (**63**)^{60, 96}

40 ml (39.6 g, 0.3 mol) Acetylacetaldehyddimethylacetal (**62**) werden mit 1.26 g (0.015 mol) wasserfreiem Natriumacetat versetzt und auf 175 °C erhitzt. Dabei wird das während der Reaktion entstehende Methanol ständig abdestilliert. Nach 90 min ist die Methanol-Freisetzung beendet, und die Innentemperatur steigt an. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, und das Produkt kann im Anschluss durch eine Destillation i. Vak. gereinigt werden.



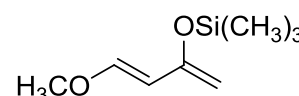
Ausbeute: 23.4 g (0.23 mol, 78 %); klare farblose Flüssigkeit; Sdp._{21 mbar}: 58 °C, Lit.⁶⁰: Sdp._{14 mbar}: 64 °C; C₅H₈O₂ (100.12).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.50 (d, 1H, $J_{H-4, H-3} = 12.8$ Hz, H-4), 5.50 (d, 1H, $J_{H-3, H-4} = 12.8$ Hz, H-3), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃CO).

1-Methoxy-3-trimethylsiloxy-1,3-butadien (**25**)⁵⁴

(Danishefsky-Dien)

Zu einer Suspension aus 0.45 g (3.3 mmol) frisch getrocknetem ZnCl₂, 50 ml (0.36 mol) absol. Triethylamin und 45 ml absol. Toluol werden zunächst 18.4 ml (18.0 g, 0.18 mol) 4-Methoxy-3-buten-2-on (**63**) und dann 46 ml (39.1 g, 0.36 mol) Trimethylsilylchlorid langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird leicht warm und färbt sich braun. Es wird über Nacht bei 40 °C gerührt und



anschließend auf 250 ml Diethylether gegossen. Der ausgefallene Feststoff (NEt₃·HCl) wird schnell abfiltriert und mehrmals mit Diethylether gewaschen. Aus den vereinigten Filtraten wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der braune, ölige Rückstand wird zweimal über eine Vigreux-Kolonnen i. Vak. destilliert.

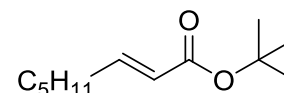
Ausbeute: 18.5 g (0.11 mol, 60 %); farblose Flüssigkeit; Sdp._{23 mbar}: 61 °C, Lit.⁵⁴: Sdp._{5 mmHg}: 54 - 55 °C; C₈H₁₆O₂Si (172.30).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.82 (d, 1H, J_{H-1, H-2} = 12.4 Hz, H-1), 5.35 (d, 1H, J_{H-2, H-1} = 12.4 Hz, H-2), 4.08 (d, 2H, J_{H-4a, H-4b} = J_{H-4b, H-4a} = 12.2 Hz, H-4a, H-4b), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 0.22 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

5.4 Synthese der Aldehydbausteine

trans-2-Octensäure-*tert*-butyl-ester (44)

Zu einer Lösung aus 21.7 g (0.1 mol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 150 ml *tert*-Butanol werden 1.8 g (0.15 mol) DMAP zugegeben. Nachdem



alles in Lösung gegangen ist, werden 7.5 ml (7.07 g, 0.05 mol) *trans*-2-Octensäure (**37**) langsam zugetropft, wobei umgehend CO₂-Entwicklung einsetzt. Innerhalb von 15 min färbt sich die Reaktionslösung von gelb über orange nach rötlich-braun, diese wird 4 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand wird in 200 ml Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit je 150 ml 1 M HCl, ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das tiefbraune Rohprodukt kann entweder durch Destillation i. Vak. oder säulenchromatographisch gereinigt werden.

Ausbeute: 5.2 g (0.026 mol, 52 %) nach Destillation i. Vak.; farblose Flüssigkeit; Sdp._{22 mbar}: 100 °C, Lit.⁷²: Sdp._{1 mmHg}: 100 - 120 °C, Kugelrohrdestillation.

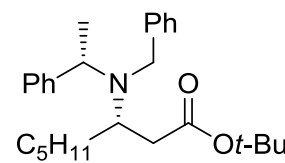
Ausbeute: 8.01 g (0.04 mol, 81 %) nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 30:1); gelbliche Flüssigkeit; R_f = 0.58 (Cyclohexan/Ethylacetat = 30:1); C₁₂H₂₂O₂ (198.30).

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.84 (dt, 1H, J_{H-3, H-2} = 15.6 Hz, J_{H-3, 4-CH2} = 6.9 Hz, CH=CHCO), 5.71 (dt, 1H, J_{H-2, H-3} = 15.6 Hz, J_{H-2, 4-CH2} = 1.5 Hz, CH=CHCO), 2.14 (qd, 2H, J_{4-CH2, 5-CH2} = J_{4-CH2, H-3} = 7.3 Hz, J_{4-CH2, H-2} = 1.5 Hz, CH₂CH=CH), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.44 - 1.40 (m, 2H, CH₂), 1.31 - 1.25 (m, 4H, 2x CH₂), 0.87 (t, 3H, J_{8-CH3, 7-CH2} = 7.0 Hz, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 166.32 (C=O), 148.32 (CH=CHCO), 122.99 (CH=CHCO), 80.04 (C(CH₃)₃), 32.13 (CH₂CH=CH), 31.46 (CH₂), 28.26 (C(CH₃)₃), 27.88 (CH₂), 22.56 (7-CH₂), 14.07 (CH₃CH₂).

(3S,αS)-3-(N-Benzyl-N-α-methylbenzylamino)-octansäure-tert-butylester (46)⁷⁴

8.5 ml (8.59 g, 40.6 mmol) (*S*)-*N*-Benzyl-*N*-α-methylbenzylamin (**45**) werden in 130 ml absol. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Dazu wird 23.6 ml (37.8 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) langsam zugetropft, wobei sich die Reaktionslösung von zartrosa nach pink färbt. Nachdem 30 min bei -78 °C gerührt wurde, folgt die Zugabe einer Lösung aus 5 g (25.5 mmol) *trans*-2-Octensäure-*tert*-butyl-ester (**44**) in 20 ml absol. THF, wobei sich das Reaktionsgemisch etwas entfärbt. Es wird 3 h bei -78 °C unter Argon gerührt. Nach Zugabe von 50 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung wird die Reaktionslösung langsam auf Raumtemp. gebracht. THF wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand wird mit 150 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 200 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 13.3 g einer leicht viskosen gelben Flüssigkeit, die durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt wird (Cyclohexan/ Ethylacetat = 19:1).



Ausbeute: 8.35 g (20.4 mmol, 80 %); farbloses Öl; $R_f = 0.74$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 19:1); $[\alpha]_D^{23}$: -7.60 ($c = 1.4$, CHCl₃), Lit. für (*R,R*)-Enantiomer⁷⁴: $[\alpha]_D^{20}$: +7.60 ($c = 1.4$, CHCl₃); C₂₇H₃₉NO₂ (409.60).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.53 – 7.17 (m, 10H, Aryl-H), 3.82 (q, 1H, $J_{\alpha\text{CH}, \alpha\text{CHCH}_3} = 7.1$ Hz, NCH₂CH₃), 3.80 (d, 1H, $J_{\text{NCH}_a, \text{NCH}_b} = 15.1$ Hz, NCH₂aCH₂bPh), 3.49 (d, 1H, $J_{\text{NCH}_b, \text{NCH}_a} = 15.0$ Hz, NCH₂aCH₂bPh), 3.38 – 3.23 (m, 1H, CHCH₂CO₂), 1.96 (dd, 1H, $J_{\text{H-2a}, \text{H-2b}} = 14.5$ Hz, $J_{\text{H-2a}, \text{H-3}} = 3.8$ Hz, CH₂aH₂bCO₂), 1.87 (dd, 1H, $J_{\text{H-2b}, \text{H-2a}} = 14.5$ Hz, $J_{\text{H-2b}, \text{H-3}} = 9.2$ Hz, CH₂aH₂bCO₂), 1.65 – 1.09 (m, überlagert, 8H, 4-CH₂, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.33 (d, 3H, $J_{\alpha\text{CHCH}_3, \alpha\text{CH}} = 7.0$ Hz, NCH₂CH₃), 0.89 (t, 3H, $J_{8\text{-CH}_3, 7\text{-CH}_2} = 7.1$ Hz, CH₃CH₂).

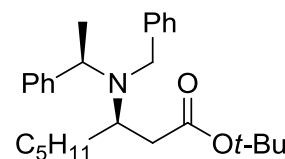
75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 172.41 (C=O), 143.29, 142.23 (Aryl-C-1), 128.34, 128.27, 128.20, 128.08 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 127.00, 126.63 (Aryl-C-4) 80.01 (C(CH₃)₃), 58.49 (NCH₂CH₃), 54.05 (CHCH₂CO₂), 50.22 (NCH₂Ph), 37.97 (CH₂CO₂), 33.58, 31.95, 26.73, 22.83 (C-4, C-5, C-6, C-7), 28.19 (C(CH₃)₃), 20.63 (NCH₂CH₃), 14.24 (CH₃CH₂).

FD-MS: $m/z = 409.0$.

(3R,αR)-3-(N-Benzyl-N-α-methylbenzylamino)-octansäure-tert-butylester (83)⁷⁴

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **46**.

Ansatz: 5.9 g (29.8 mmol) *trans*-2-Octensäure-*tert*-butyl-ester (**44**), 10 ml (*R*)-*N*-Benzyl-*N*-α-methylbenzylamin (**82**), 150 ml absol. THF, 28 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan).



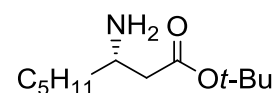
Ausbeute: 9.85 g (24.05 mmol, 81 %); gelbliches Öl; $R_f = 0.71$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 19:1); $[\alpha]_D^{23}$: +6.27 ($c = 1$, CHCl₃), Lit.⁷⁴: $[\alpha]_D^{20}$: +7.60 ($c = 1.4$, CHCl₃); C₂₇H₃₉NO₂ (409.60).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.61 – 7.08 (m, 10H, Aryl-H), 3.86 – 3.74 (m, 2H, NCHCH₃, NCHaCHbPh), 3.48 (d, 1H, J_{NCHb}, NCHa = 15.0 Hz, NCHaCHbPh), 3.36 – 3.22 (m, 1H, CHCH₂CO₂), 1.96 (dd, 1H, J_{H-2a}, H-2b = 14.6 Hz, J_{H-2a}, H-3 = 3.8 Hz, CHaHbCO₂), 1.87 (dd, 1H, J_{H-2b}, H-2a = 14.6 Hz, J_{H-2b}, H-3 = 9.1 Hz, CHaHbCO₂), 1.63 – 1.13 (m, überlagert, 8H, 4-CH₂, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.33 (d, 3H, J_{αCHCH₃}, αCH = 7.0 Hz, NCHCH₃), 0.89 (t, 3H, J_{8-CH₃}, 7-CH₂ = 7.1 Hz, CH₃CH₂).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 172.41 (C=O), 143.30, 142.24 (Aryl-C-1), 128.34, 128.27, 128.20, 128.08 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 127.00, 126.63 (Aryl-C-4) 80.01 (C(CH₃)₃), 58.49 (NCHCH₃), 54.07 (CHCH₂CO₂), 50.22 (NCH₂Ph), 37.98 (CH₂CO₂), 33.58, 31.95, 26.73, 22.83 (C-4, C-5, C-6, C-7), 28.19 (C(CH₃)₃), 20.63 (NCHCH₃), 14.24 (CH₃CH₂).

(3S)-3-Aminooctansäure-tert-butyl-ester (42)

8.0 g (19.5 mmol) tert. Amin **46** werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 2.0 g Pd(OH)₂/C (10 %) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Wasserstoffatmosphäre (Hydrierblase) 3 d bei Raumtemp. gerührt.



Anschließend wird über Hyflo® filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Methanol = 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.4 g (15.8 mmol, 81 %); farbloses Öl; R_f = 0.15 (Ethylacetat/Methanol = 9:1); [α]_D²³: +13.77 (c = 0.7, CHCl₃), Lit. für (R)-Enantiomer⁷⁴: [α]_D²⁰: -14.3 (c = 0.7, CHCl₃); C₁₂H₂₅NO₂ (215.33).

Chirale GC-Analyse (Injektor: 220 °C, Säule: 130 °C, Detektor: 150 °C, Flow: 2.0 ml/min): R_t/min = 5.31, 5.67, Flächenverhältnis: 0.66 : 99.34; ee = 98.7 %.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.20 – 3.05 (m, 1H, CHNH₂), 2.37 (dd, 1H, J_{H-2a}, H-2b = 15.5 Hz, J_{H-2a}, H-3 = 4.1 Hz, CHaCHbCO₂), 2.16 (dd, 1H, J_{H-2b}, H-2a = 15.6 Hz, J_{H-2b}, H-3 = 8.8 Hz, CHaCHbCO₂), 1.76 (s, 2H, NH₂), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.40 – 1.21 (m, 8H, 4-CH₂, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂), 0.87 (t, 3H, J_{8-CH₃}, 7-CH₂ = 6.6 Hz, CH₃CH₂).

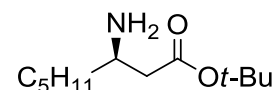
75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 171.95 (C=O), 80.39 (C(CH₃)₃), 48.40 (CHNH₂), 43.69 (CH₂CO₂), 37.33, 31.78, 25.68, 22.56 (C-4, C-5, C-6, C-7), 28.10 (C(CH₃)₃), 14.12 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 216.2 [M+H]⁺, 238.2 [M+Na]⁺.

(3R)-3-Aminooctansäure-tert-butyl-ester (84)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **42**.

Ansatz: 9.82 g (24.0 mmol) tert. Amin **83**; 2.4 g Pd(OH)₂/C (10 %); 90 ml Isopropanol.



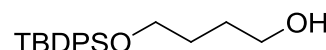
Ausbeute: 4.67 g (21.7 mmol, 90 %); farbloses Öl; R_f = 0.13 (Ethylacetat/Methanol = 9:1); [α]_D²³: -13.26 (c = 0.7, CHCl₃), Lit.⁷⁴: [α]_D²⁰: -14.3 (c = 0.7, CHCl₃); C₁₂H₂₅NO₂ (215.33).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.26 – 3.11 (m, 1H, CHNH₂), 2.95 (s, 2H, NH₂), 2.41 (dd, 1H, J_{H-2a, H-2b} = 15.9 Hz, J_{H-2a, H-3} = 4.0 Hz, CHaCHbCO₂), 2.24 (dd, 1H, J_{H-2b, H-2a} = 15.8 Hz, J_{H-2b, H-3} = 8.6 Hz, CHaCHbCO₂), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.41 – 1.19 (m, 8H, 4-CH₂, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂), 0.87 (t, 3H, J_{8-CH₃, 7-CH₂} = 6.6 Hz, CH₃CH₂).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 172.30 (C=O), 81.13 (C(CH₃)₃), 48.67 (CHNH₂), 42.55 (CH₂CO₂), 36.83, 31.83, 25.68, 22.66 (C-4, C-5, C-6, C-7), 28.22 (C(CH₃)₃), 14.12 (CH₃CH₂).

4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-butanol (**50**)⁷⁸

Zu einer Lösung aus 8.0 g (88.8 mmol) 1,4-Butandiol (**49**) in 16 ml absol. Dichlormethan werden 16 ml (94.1 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 8.0 ml (8.6 g, 31.1 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid hinzugegeben. Das Gemisch wird 2 h bei Raumtemp. gerührt, danach i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1) gereinigt.

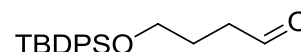


Ausbeute: 9.5 g (28.9 mmol, 93 %); farbloses Öl, welches beim Kühlen auf 0 °C fest wird; R_f = 0.10 (Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1); C₂₀H₂₈O₂Si (328.52).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 – 7.64 (m, 4H, Aryl-H), 7.48 – 7.34 (m, 6H, Aryl-H), 3.71 (t, 2H, J_{4-CH₂, 3-CH₂} = 5.9 Hz, CH₂OSi), 3.67 (t, 2H, J_{1-CH₂, 2-CH₂} = 6.2 Hz, CH₂OH), 2.06 (bs, 1H, OH), 1.76 – 1.58 (m, 4H, 2-CH₂, 3-CH₂), 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃).

4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-butanal (**43**)⁷⁸

1.6 ml (2.4 g, 18.7 mmol) Oxalylchlorid in 40 ml absol. Dichlormethan werden auf -78 °C abgekühlt und mit 2.7 ml (3.0 g, 38.0 mmol) Dimethylsulfoxid versetzt. Nach 10 min wird eine Lösung aus 5.5 g (16.7 mmol) 4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-butanol (**50**) in 16 ml absol. Dichlormethan innerhalb von 5 min zugetropft. Nach 20-minütigem Rühren bei -78 °C werden 11.9 ml (8.7 g, 85.8 mmol) Triethylamin zugegeben. Daraufhin wird das Reaktionsgemisch 5 min weiter gerührt und auf Raumtemp. aufwärmen gelassen. Anschließend fügt man 90 ml Wasser hinzu, trennt die wässrige Phase und extrahiert diese zweimal mit je 60 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 160 ml ges. NaCl-Lösung, 80 ml 2 M HCl, 80 ml Wasser und 80 ml ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1).



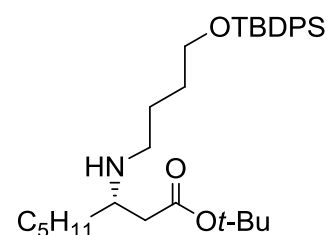
Ausbeute: 5.3 g (16.2 mmol, 97 %); farbloses, viskoses Öl; R_f = 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1); C₂₀H₂₆O₂Si (326.50).

300 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 9.80 (t, 1H, $J_{\text{CHO}, 2\text{-CH}_2} = 1.7$ Hz, CHO), 7.74 – 7.56 (m, 4H, Aryl-H), 7.48 – 7.33 (m, 6H, Aryl-H), 3.70 (t, 2H, $J_{4\text{-CH}_2, 3\text{-CH}_2} = 6.0$ Hz, CH_2OSi), 2.56 (dt, 2H, $J_{2\text{-CH}_2, 3\text{-CH}_2} = 7.2$ Hz, $J_{2\text{-CH}_2, \text{CHO}} = 1.7$ Hz, 2- CH_2), 1.97 – 1.81 (m, 2H, 3- CH_2), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

75.4 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 202.68 (CHO), 135.67, 127.82 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 133.71 (Aryl-C-1), 129.81 (Aryl-C-4), 63.04 (C-4), 40.89 (C-2), 26.95 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.38 (C-3), 19.31 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

(3S)-3-[N-(4'-tert-Butyldiphenylsiloxy)-butyl-amino]-octansäure-tert-butylester (51)

Eine Lösung aus 3.3 g (15.3 mmol) (3S)-3-Aminooctansäure-tert-butylester (**42**) in 70 ml Dichlorethan wird auf 0 °C gekühlt, mit einer Lösung aus 5.3 g (16.2 mmol) 4-(tert-Butyldiphenylsiloxy)butanal (**43**) in 90 ml Dichlorethan versetzt und 15 min gerührt. Anschließend werden 6.5 g (30.6 mmol) Natriumtriacetoxymborhydrid hinzugefügt und bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 150 ml Ethylacetat und 200 ml ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 150 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1).



Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 150 ml Ethylacetat und 200 ml ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 150 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1).

Ausbeute: 6.5 g (12.4 mmol, 81 %); gelbliches Öl; $R_f = 0.27$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{23} : +2.11$ (c = 1, CHCl_3); $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{NO}_3\text{Si}$ (525.84).

HRMS (m/z) für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = ber.: 526.3716, gef.: 526.3709.

EA: Ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{NO}_3\text{Si}$: C: 73.09 %, H: 9.78 %; N: 2.66 %; gef. C: 73.07 %, H: 9.86 %, N: 4.02 %.

400 MHz- ^1H -NMR, COSY (CDCl_3): δ (ppm) = 7.71 – 7.62 (m, 4H, Aryl-H), 7.46 – 7.33 (m, 6H, Aryl-H), 3.66 (t, 2H, $J_{4'\text{-CH}_2, 3'\text{-CH}_2} = 6.1$ Hz, CH_2OSi), 2.93 – 2.85 (m, 1H, CHCH_2CO_2), 2.57 (t, 2H, $J_{1'\text{-CH}_2, 2'\text{-CH}_2} = 7.0$ Hz, NHCH_2), 2.31 (d, 2H, $J_{2\text{-CH}_2, \text{H-3}} = 6.3$ Hz, CH_2CO_2), 1.65 – 1.48 (m, 4H, 2'- CH_2 , 3'- CH_2), 1.45 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.40 – 1.23 (m, 8H, 4- CH_2 , 5- CH_2 , 6- CH_2 , 7- CH_2), 1.04 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (t, 3H, $J_{8\text{-CH}_3, 7\text{-CH}_2} = 6.9$ Hz, CH_3CH_2).

100.6 MHz- ^{13}C -NMR, DEPT, HMQC (CDCl_3): δ (ppm) = 172.27 (C=O), 135.70, 127.72 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 134.17 (Aryl-C-1), 129.64 (Aryl-C-4), 80.42 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 63.96 (CH_2OSi), 55.11 (C-3), 46.93 (NHCH_2), 40.61 (CH_2CO_2), 34.59, 32.15, 30.63, 27.02, 25.58, 22.75 (C-4, C-5, C-6, C-7, C'-2, C'-3), 28.26 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.99 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.34 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 14.20 (CH_3CH_2).

ESI-MS: m/z = 470.3 $[\text{M}-\text{OtBu}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 526.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 548.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(3R)-3-[N-(4'-tert-Butyldiphenylsiloxy)-butyl-amino]-octansäure-tert-butylester (85)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **51**.

Ansatz: 4.62 g (21.5 mmol) Amin **84**, 7.35 g (22.5 mmol) Aldehyd **43**, 200 ml Dichlorethan, 8.9 g (42.0 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid.

Ausbeute: 4.93 g (9.38 mmol, 45 %); gelbliches Öl; $R_f = 0.15$

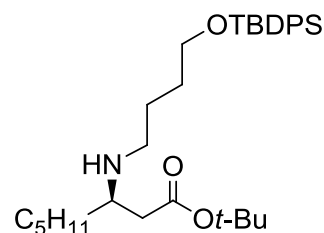
(Cyclohexan/Ethylacetat = 7:2); $[\alpha]_D^{23}$: -2.55 (c = 1, CHCl₃); C₃₂H₅₁NO₃Si (525.84).

HRMS (m/z) für [M+H] = ber.: 526.3716, gef.: 526.3717.

HPLC-MS: Methode A; R_t /min = 3.37; Abs.max. (UV) = 210 nm; ESI-MS: 526.3 [M+H]⁺.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 – 7.59 (m, 4H, Aryl-H), 7.48 – 7.31 (m, 6H, Aryl-H), 3.67 (t, 2H, $J_{4'-CH_2, 3'-CH_2} = 5.9$ Hz, CH₂OSi), 2.95 – 2.85 (m, 1H, CHCH₂CO₂), 2.59 (t, 2H, $J_{1'-CH_2, 2'-CH_2} = 6.8$ Hz, NHCH₂), 2.32 (d, 2H, $J_{2-CH_2, H-3} = 6.2$ Hz, CH₂CO₂), 1.67 – 1.48 (m, 4H, 2'-CH₂, 3'-CH₂), 1.45 (s, 9H, CO₂C(CH₃)₃), 1.36 – 1.20 (m, 8H, 4-CH₂, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂), 1.05 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (t, 3H, $J_{8-CH_3, 7-CH_2} = 6.7$ Hz, CH₃CH₂).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 172.26 (C=O), 135.69, 127.72 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 134.15 (Aryl-C-1), 129.64 (Aryl-C-4), 80.52 (C(CH₃)₃), 63.94 (CH₂OSi), 55.13 (C-3), 46.86 (NHCH₂), 40.41 (CH₂CO₂), 34.42, 32.10, 30.59, 26.90, 25.57, 22.74 (C-4, C-5, C-6, C-7, C'-2, C'-3), 28.26 (CO₂C(CH₃)₃), 26.99 (SiC(CH₃)₃), 19.33 (SiC(CH₃)₃), 14.19 (CH₃CH₂).

**(3S)-3-[N-(4'-tert-Butyldiphenylsiloxy)-butyl-amino]-octanol (52)**

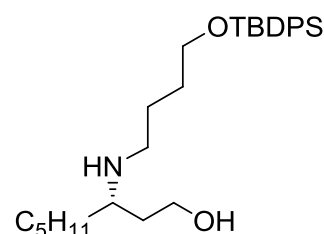
Man löst 6.0 g (11.4 mmol) Ester **51** in 55 ml absol. Diethylether und kühlt die Lösung auf 0 °C. Danach tropft man langsam 3 ml (12.0 mmol) LiAlH₄-Lösung (4 M in Diethylether) hinzu und rührt 90 min bei 0 °C. Nach beendeter Reaktion werden vorsichtig nacheinander 0.5 ml H₂O, 0.5 ml 15 Gew.-%ige NaOH-Lösung und 1.5 ml H₂O hinzugegeben. Das Gemisch wird vom entstandenen Feststoff durch Filtration befreit, das Filtrat wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das erhaltene Produkt kann ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

Ausbeute: 4.94 g (10.8 mmol, 95 %, roh); farbloses Öl; $R_f = 0.22$ (Ethylacetat/Methanol = 3:1); $[\alpha]_D^{23}$: +18.06 (c = 1, CHCl₃); C₂₈H₄₅NO₂Si (455.75).

HRMS (m/z) für [M+H] = ber.: 456.3298, gef.: 456.3311.

EA: Ber. für C₂₈H₄₅NO₂Si: C: 73.79 %, H: 9.95 %; N: 3.07 %; gef. C: 73.58 %, H: 9.98 %, N: 5.02 %.

400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 7.72 – 7.60 (m, 4H, Aryl-H), 7.46 – 7.34 (m, 6H, Aryl-H), 3.87 (ddd, 1H, $J_{H-1a, H-1b} = 10.8$ Hz, $J_{H-1a, H-2a} = 6.1$ Hz, $J_{H-1a, H-2b} = 3.3$ Hz, CHaHbOH), 3.76 (ddd, 1H, $J_{H-1b, H-1a} = 10.9$ Hz, $J_{H-1b, H-2b} = 8.4$ Hz, $J_{H-1b, H-2a} = 3.0$ Hz, CHaHbOH), 3.66 (t, 2H, $J_{4'-CH_2, 3'-CH_2} = 6.0$ Hz, CH₂OSi), 2.77 – 2.64 (m, 2H, H-3, NHCHaHb), 2.62 – 2.53 (m, 1H, NHCHaHb), 1.73 (ddt, 1H, $J_{H-2a, H-2b} = 14.5$ Hz, $J_{H-2a, H-1a} = 6.1$ Hz, $J_{H-2a, H-1b} = J_{H-2a, H-3} = 3.0$ Hz, H-2a), 1.64 – 1.50 und 1.40



– 1.21 (2x m, 5H u. 7H, 2'-CH₂, 3'-CH₂, 4-CH₂, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂), 1.48 – 1.41 (m, überlagert, 1H, H-2b), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.90 (t, 3H, J_{8-CH₃, 7-CH₂} = 6.9 Hz, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 135.69, 127.74 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 134.09 (Aryl-C-1), 129.67 (Aryl-C-4), 63.81 (CH₂OSi), 62.90 (CH₂OH), 59.43 (C-3), 46.59 (NHCH₂), 33.99 (C-4), 33.58 (C-2), 32.09, 30.42, 26.96, 25.77, 22.74 (C-5, C-6, C-7, C-2', C-3'), 26.99 (C(CH₃)₃), 19.34 (C(CH₃)₃), 14.17 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 456.3 [M+H]⁺.

(3R)-3-[N-(4'-tert-Butyldiphenylsiloxy)-butyl-amino]-octanol (86)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **52**.

Ansatz: 4.93 g (9.38 mmol) Ester **85**, 9.9 ml (9.9 mmol) 1 M LiAlH₄-Lösung, 45 ml absol. Diethylether.

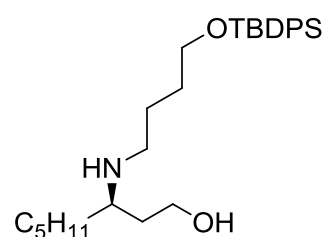
Ausbeute: 4.01 g (8.80 mmol, 94 %); farbloses Öl; R_f = 0.04 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); [α]_D²³: -17.12 (c = 1, CHCl₃); C₂₈H₄₅NO₂Si (455.75).

HRMS (m/z) für [M+H] = ber.: 456.3298, gef.: 456.3299.

HPLC-MS: Methode A; R_t/min = 0.28; Abs.max. (UV) = 210 nm; ESI-MS: 456.3 [M+H]⁺.

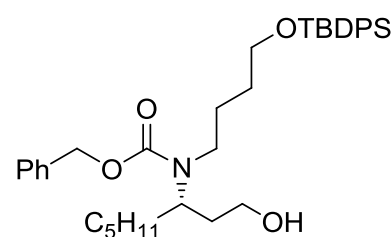
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.71 – 7.61 (m, 4H, Aryl-H), 7.46 – 7.33 (m, 6H, Aryl-H), 3.87 (ddd, 1H, J_{H-1a, H-1b} = 10.7 Hz, J_{H-1a, H-2a} = 6.1 Hz, J_{H-1a, H-2b} = 3.4 Hz, CHaHbOH), 3.80 – 3.72 (m, 1H, CHaHbOH), 3.67 (t, 2H, J_{4'-CH₂, 3'-CH₂} = 5.8 Hz, CH₂OSi), 2.79 – 2.64 (m, 2H, H-3, NHCHaHb), 2.63 – 2.52 (m, 1H, NHCHaHb), 1.73 (ddt, 1H, J_{H-2a, H-2b} = 14.4 Hz, J_{H-2a, H-1a} = 6.1 Hz, J_{H-2a, H-1b} = J_{H-2a, H-3} = 3.0 Hz, H-2a), 1.64 – 1.14 (m, 13H, 2'-CH₂, 3'-CH₂, H-2b, 4-CH₂, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.90 (t, 3H, J_{8-CH₃, 7-CH₂} = 6.7 Hz, CH₃CH₂).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 135.67, 127.73 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 134.07 (Aryl-C-1), 129.67 (Aryl-C-4), 63.79 (CH₂OSi), 62.80 (CH₂OH), 59.39 (C-3), 46.52 (NHCH₂), 33.89 (C-4), 33.53 (C-2), 32.07, 30.39, 26.87, 25.76, 22.72 (C-5, C-6, C-7, C-2', C-3'), 26.99 (C(CH₃)₃), 19.33 (C(CH₃)₃), 14.16 (CH₃CH₂).



(3S)-3-[N-(Benzyloxycarbonyl)-N-(4'-tert-butyl-diphenylsiloxy)-butyl-amino]-octanol (55)

Zu einer Lösung aus 4.9 g (10.8 mmol) Amin **52** in 70 ml Ethylacetat werden bei 0 °C 70 ml Wasser, 3.0 g (21.5 mmol) Kaliumcarbonat und abschließend 3.1 ml (3.7 g, 21.5 mmol) Chlorameisensäure-benzylester hinzugegeben. Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch ca. 90 min bei Raumtemp. gerührt. Nach beendeter Reaktion gibt man 250 ml einer 1 M KH₂PO₄-Lösung hinzu und trennt die Phasen. Die wässrige Phase wird dreimal mit



je 80 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert wurde, wird das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 5.86 g (9.9 mmol, 92 %); gelbliches Öl; R_f = 0.24 (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1); [α]_D²³: -1.97 (c = 1, CHCl₃); C₃₆H₅₁NO₄Si (589.88).

HRMS (m/z) für [M+Na] = ber.: 612.3485, gef.: 612.3497.

EA: Ber. für C₂₈H₄₅NO₂Si: C: 73.30 %, H: 8.71 %; N: 2.37 %; gef. C: 73.01 %, H: 8.56 %, N: 2.43 %.

400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 7.70 – 7.59 (m, 4H, Aryl-H, SiPh₂), 7.46 – 7.28 (m, 11H, Aryl-H, SiPh₂ u. Bn), 5.22 – 5.08 (m, 2H, PhCH₂), 4.34 – 4.19^R, 4.15 – 3.98 (m, 1H, H-3), 3.68, 3.63^R (t, 2H, J_{4'-CH₂, 3'-CH₂} = 6.0 Hz, CH₂OSi), 3.59 – 3.56, 3.56 – 3.50^R (m, überlagert, 1H, CHaHbOH), 3.41^R (dt, J_{H-1b, H-1a} = 11.4 Hz, J_{H-1b, 2-CH₂} = 3.0 Hz, CHaHbOH), 3.08, 3.02^R (t, 2H, J_{1'-CH₂, 2'-CH₂} = 7.4 Hz, NCH₂), 1.81 – 1.70^R (m, 1H, H-2a), 1.70 – 1.46 (m, 7H, H-2b, 4-CH₂, 2'-CH₂, 3'-CH₂), 1.34 – 1.19 (m, 6H, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.92 – 0.82 (m, 3H, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 158.28^R, 156.53 (C=O), 136.83 (Aryl-C-1', Bn), 135.66, 127.76 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, C-6, SiPh₂), 133.95 (Aryl-C-1, SiPh₂), 129.74 (Aryl-C-4, SiPh₂), 129.69 (Aryl-C-4', Bn), 128.69, 128.62^R, 128.24, 128.10^R (Aryl-C-2', -C-3', -C-5', -C-6', Bn), 67.41^R, 67.23 (PhCH₂), 63.75, 63.60^R (CH₂OSi), 59.64, 58.84^R (CH₂OH), 52.78 (C-3), 42.44 (NCH₂), 36.39, 35.97^R (C-2), 33.75, 33.26^R, 31.76, 30.46, 27.08, 26.48^R, 26.33, 22.69, (C-4, C-5, C-6, C-7, C-2', C-4'), 26.96 (C(CH₃)₃), 19.31 (C(CH₃)₃), 14.15 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 590.4 [M+H]⁺, 612.3 [M+Na]⁺, 628.3 [M+K]⁺, 1201.7 [2M+Na]⁺.

(3R)-3-[N-(Benzyloxycarbonyl)-N-(4'-tert-butylidiphenylsiloxy)-butyl-amino]-octanol (87)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für 55.

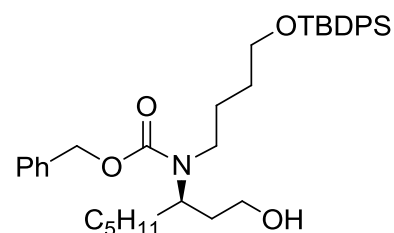
Ansatz: 3.92 g (8.6 mmol) sek. Amin 86, 2.37 g (17.1 mmol) Kaliumcarbonat, 2.5 ml (17.6 mmol) Chlorameisensäurebenzylester, 56 ml Ethylacetat, 56 ml Wasser.

Ausbeute: 4.18 g (7.1 mmol, 82 %); gelbliches Öl; R_f = 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1); [α]_D²³: +1.77 (c = 1, CHCl₃); C₃₆H₅₁NO₄Si (589.88).

HRMS (m/z) für [M+Na] = ber.: 612.3485, gef.: 612.3456.

HPLC-MS: Methode A; R_t/min = 0.45; Abs.max. (UV) = 210 nm; ESI-MS: 590.4 [M+H]⁺.

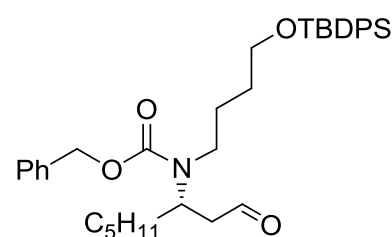
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.71 – 7.61 (m, 4H, Aryl-H, SiPh₂), 7.49 – 7.28 (m, 11H, Aryl-H, SiPh₂ u. Bn), 5.24 – 5.09 (m, 2H, PhCH₂), 4.34 – 4.18^R, 4.12 – 4.00 (m, 1H, H-3), 3.68, 3.64^R (t, 2H, J_{4'-CH₂, 3'-CH₂} = 6.0 Hz, CH₂OSi), 3.60 - 3.50 (m, überlagert, 1H, CHaHbOH), 3.41^R (td, J_{H-1b, H-1a} = 11.4 Hz, J_{H-1b, 2-CH₂} = 2.7 Hz, CHaHbOH), 3.10, 3.03^R (t, 2H, J_{1'-CH₂, 2'-CH₂} = 7.9 Hz, NCH₂), 1.83 – 1.40 (m, 8H, H-2a, H-2b, 4-CH₂, 2'-CH₂, 3'-CH₂), 1.35 – 1.15 (m, 6H, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.91 – 0.80 (m, 3H, CH₃CH₂).



75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 158.28 (C=O), 136.82 (Aryl-C-1', Bn), 135.66, 127.76 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6, SiPh₂), 133.96 (Aryl-C-1, SiPh₂), 129.74 (Aryl-C-4, SiPh₂), 128.67, 128.63^R, 128.11^R (Aryl-C-2', -C-3', -C-5', -C-6', Bn), 127.09 (Aryl-C-4', Bn), 67.42^R, 67.26 (PhCH₂), 63.73, 63.60^R (CH₂OSi), 59.61, 58.84^R (CH₂OH), 52.82, 52.79^R (C-3), 42.43 (NCH₂), 36.33, 35.96^R (C-2), 33.26, 31.75, 30.46, 27.08^R, 27.04, 26.48, 22.69, (C-4, C-5, C-6, C-7, C-2', C-4'), 26.97 (C(CH₃)₃), 19.31 (C(CH₃)₃), 14.15 (CH₃CH₂).

(3S)-3-[N-(Benzyloxycarbonyl)-N-(4'-tert-butylidiphenylsiloxy)-butyl-amino]-octanal (36)

Eine Lösung aus 0.9 ml (1.3 g, 10.5 mmol) Oxalylchlorid und 32 ml absol. Dichlormethan wird auf -78 °C gekühlt und langsam mit 1.46 ml (1.6 g, 20.6 mmol) DMSO versetzt. Nach 5 min wird eine Lösung aus 5.5 g (9.3 mmol) Alkohol **55** in 11 ml absol. Dichlormethan zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei -78 °C gerührt. Man fügt 6.4 ml Triethylamin hinzu, rührt erneut 5 min und lässt anschließend langsam auf Raumtemp. erwärmen. Nach Zugabe von 50 ml Wasser werden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wird dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 120 ml ges. NaCl-Lösung, 100 ml 2 M HCl und 120 ml ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgt flash-chromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1).



Ausbeute: 4.98 g (8.5 mmol, 91 %); farbloses Öl; R_f = 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1); [α]_D²³: -6.54 (c = 1, CHCl₃); C₃₆H₄₉NO₄Si (587.86).

HRMS (m/z) für [M+Na] = ber.: 610.3329, gef.: 610.3318.

EA: Ber. für C₃₆H₄₉NO₄Si: C: 73.55 %, H: 8.40 %; N: 2.38 %; gef. C: 72.25 %, H: 8.11 %, N: 3.24 %.

400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 9.79 – 9.56 (m, 1H, CHO), 7.73 – 7.58 (m, 4H, Aryl-H, SiPh₂), 7.47 – 7.27 (m, 11H, Aryl-H, SiPh₂ u. Bn), 5.22 – 5.06 (m, 2H, PhCH₂), 4.43 – 4.27 (m, 1H, H-3), 3.68, 3.63^R (t, 2H, J_{4'-CH₂, 3'-CH₂} = 6.1 Hz, CH₂OSi), 3.22 – 3.06 (m, 2H, NCH₂), 2.80 – 2.51 (m, 2H, CH₂CHO), 1.74 – 1.45 (m, 6H, 4-CH₂, 2'-CH₂, 3'-CH₂), 1.37 – 1.13 (m, 6H, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.92 – 0.80 (m, 3H, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 200.94^R, 200.41 (CHO), 156.26^R, 156.18 (C=O), 136.91^R, 136.75 (Aryl-C-1', Bn), 135.67, 127.76 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6, SiPh₂), 133.98 (Aryl-C-1, SiPh₂), 129.72 (Aryl-C-4, SiPh₂), 128.59, 128.22^R, 128.00, 127.71 (Aryl-C-2', -C-3', -C-4', -C-5', -C-6', Bn), 67.31, 67.01^R (PhCH₂), 63.67, 63.60^R (CH₂OSi), 52.99^R, 52.17 (C-3), 48.57, 48.01^R (CH₂CHO), 45.48, 45.33^R (NCH₂), 33.80, 33.24^R, 31.66, 30.27, 26.70^R, 26.21, 26.31^R, 25.85, 22.65 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-2', C-4'), 26.98 (C(CH₃)₃), 19.31 (C(CH₃)₃), 14.12 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 588.4 [M+H]⁺, 610.4 [M+Na]⁺, 626.4 [M+K]⁺, 1197.7 [2M+Na]⁺.

(3R)-3-[N-(Benzyloxycarbonyl)-N-(4'-tert-butylidiphenylsiloxy)-butyl-amino]-octanal (38)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **36**.

Ansatz: 4.13 g (7.0 mmol) Alkohol **87**, 0.68 ml (7.9 mmol) Oxalylchlorid, 1.1 ml (15.5 mmol) DMSO, 35 ml absol. Dichlormethan, 4.8 ml (34.6 mmol) Triethylamin.

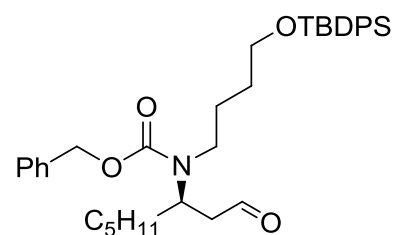
Ausbeute: 3.77 g (6.41 mmol, 92 %); gelbliches Öl; $R_f = 0.26$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1); $[\alpha]_D^{23} : +5.38$ (c = 1, CHCl₃); C₃₆H₄₉NO₄Si (587.86).

HRMS (m/z) für [M+Na] = ber.: 610.3329, gef.: 610.3323.

HPLC-MS: Methode A; R_t /min = 0.69; Abs.max. (UV) = 210 nm; ESI-MS: 588.4 [M+H]⁺.

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.79 – 9.56 (m, 1H, CHO), 7.73 – 7.55 (m, 4H, Aryl-H, SiPh₂), 7.48 – 7.22 (m, 11H, Aryl-H, SiPh₂ u. Bn), 5.19 – 4.99 (m, 2H, PhCH₂), 4.42 – 4.23 (m, 1H, H-3), 3.73 – 3.51 (m, 2H, CH₂OSi), 3.21 – 3.02 (m, 2H, NCH₂), 2.81 – 2.46 (m, 2H, CH₂CHO), 1.71 – 1.44 (m, 6H, 4-CH₂, 2'-CH₂, 3'-CH₂), 1.32 – 1.12 (m, 6H, 5-CH₂, 6-CH₂, 7-CH₂), 1.02 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.92 – 0.75 (m, 3H, CH₃CH₂).

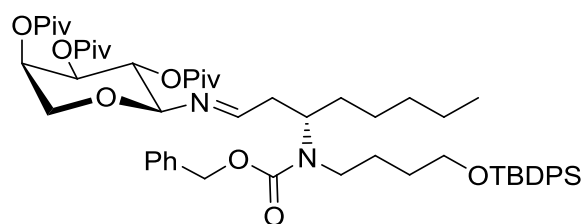
75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 200.96^R, 200.43 (CHO), 156.26 (C=O), 136.96 (Aryl-C-1', Bn), 135.69, 127.77 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6, SiPh₂), 134.01 (Aryl-C-1, SiPh₂), 129.73 (Aryl-C-4, SiPh₂), 128.61, 128.21, 128.02 (Aryl-C-2', -C-3', -C-4', -C-5', -C-6', Bn), 67.33, 67.03^R (PhCH₂), 63.70, 63.63^R (CH₂OSi), 53.02^R, 52.20 (C-3), 48.56, 48.04^R (CH₂CHO), 45.35 (NCH₂), 33.77, 33.25^R, 31.68, 30.29, 26.71, 26.32, 22.66 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-2', C-4'), 26.99 (C(CH₃)₃), 19.33 (CH₃CH₂), 14.13 (CH₃CH₂).

**5.5 Darstellung von Dehydropiperidinonen****(3'S)-N-[3'-N'-(Benzyloxycarbonyl)-N'-((4''-tert-butylidiphenylsiloxybutyl)-amino)-octyliden]-2,3,4-tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin (61)**

Zu einer Lösung aus 2.09 g (5.2 mmol) Amin **35** in 40 ml Pentan wird eine Lösung aus 3.68 g (6.26 mmol) Aldehyd **36** in 25 ml Pentan zugetropft. Das Reaktionsgemisch trübt sich schwach und wird anschließend mit 4.2 g frisch ausgeheiztem Molokularsieb (4 Å) versetzt. Es

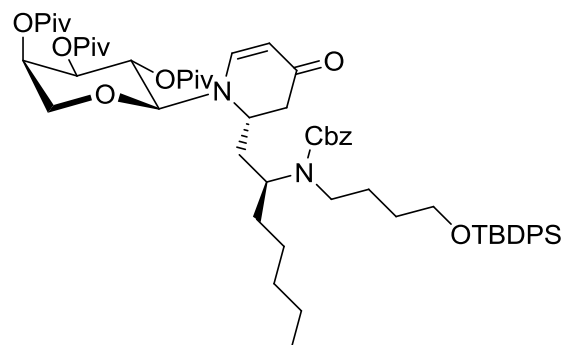
wird 22 h unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemp. gerührt. Die Mischung wird über Hyflo[®] filtriert und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene sirupartige Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung direkt weiter eingesetzt; C₅₆H₈₂N₂O₁₀Si (971.34).

Die Charakterisierung des Imins **61** erfolgt über sein Folgeprodukt.



(2S,2'S)-2-[2''-(N'-Benzyloxycarbonyl-N'-(4'''-tert-butylidiphenylsiloxybutyl)-amino)-heptyl]-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (34)

Zu 5.2 mmol rohem Imin **61** in 26 ml absol. THF werden bei -78 °C 11.4 ml (11.4 mmol) einer 1 M Lösung von ZnCl₂ in THF gegeben. Es wird 10 min gerührt bevor 1.1 g (6.4 mmol) des Danishefsky-Diens **25** zugetropft werden. Anschließend wird 30 min bei -78 °C und weitere 48 h bei -20 °C (Kryostat) gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 5.2 ml einer 1 M wässrigen HCl abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak.



eingengt und der Rückstand in 100 ml Diethylether aufgenommen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase dreimal mit jeweils 30 ml ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Verbliebene Zinkrückstände werden durch zweimaliges Extrahieren der organischen Phase mit je 30 ml einer 10 %igen Titriplex®-Lösung entfernt. Nach anschließendem Waschen mit 50 ml ges. NaCl-Lösung und Trocknen über MgSO₄, wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und 6.4 g eines orangenen sirupartigen Rohproduktes erhalten. Die Reinigung erfolgt flash-chromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1).

Ausbeute: 3.18 g (3.06 mmol, 59 % über 2 Stufen); gelblicher amorpher Feststoff; R_f = 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); [α]_D²³: +80.58 (c = 1, CHCl₃); C₆₀H₈₆N₂O₁₁Si (1039.42).

HRMS (m/z) für [M+Na] = ber.: 1061.5899, gef.: 1061.5897.

Diastereomerenverhältnis: 98:1:1:0 (HPLC nach Chromatographie).

HPLC: Gradient: 95 % CH₃CN, 5 % H₂O → 100 % CH₃CN (15 min), dann 30 min 100 % CH₃CN; R_t/min = 30.52 (Hauptdiastereomer), 34.48 u. 37.67 (Nebendiastereomere).

400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 7.68 – 7.59 (m, 4H, Aryl-H, SiPh₂), 7.46 – 7.26 (m, 11H, Aryl-H, SiPh₂ u. Bn), 6.89^R, 6.78 (d, 1H, J_{H-6, H-5} = 7.9 Hz, H-6), 5.44^R, 5.39 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.31 – 5.24 (m, 1H, H-4'), 5.21 – 5.02 (m, 3H, PhCH₂, H-3'), 4.97^R, 4.93 (d, 1H, J_{H-5, H-6} = 7.5 Hz, H-5), 4.40^R, 4.28 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.0 Hz, H-1'), 4.16 – 4.03, 4.03 – 3.92^R (m, 1H, H-2''), 3.85 (pt, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.3 Hz, H-5'a), 3.71 – 3.50 (m, 4H, H-5'b, H-2, CH₂OSi), 3.26 – 3.08 (m, 1H, N'CHaCHb), 3.06 – 2.89 (m, 1H, N'CHaCHb), 2.69^R, 2.58 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.8 Hz, J_{H-3a, H-2} = 5.9 Hz, H-3a), 2.46^R, 2.30 (d, 1H, J_{H-3b, H-3a} = 16.4 Hz, H-3b), 2.17 – 2.02, 2.01 – 1.87^R (m, 2H, H-1''a, H-1''b), 1.85 – 1.17 (m, 10H, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂), 1.28 – 1.10 (m, 2H, CH₃CH₂), 1.26^R, 1.19, 1.13, 1.11 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 1.03 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.90 – 0.76 (m, 3H, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, DEPT, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 192.00 (C-4), 177.39, 177.28, 177.00 (Piv-C=O), 156.35, 156.25^R (Cbz-C=O), 148.60, 148.38^R (C-6), 137.06, 136.85^R (Aryl-C-1', Bn), 135.65, 127.78 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6, SiPh₂), 134.01, 133.95^R (Aryl-C-1, SiPh₂), 129.75 (Aryl-C-4, SiPh₂), 128.69, 128.60^R, 128.31^R, 128.22 (Aryl-C-2', -C-3', -C-5', -C-6', Bn), 128.00 (Aryl-C-4', Bn), 100.01^R, 99.73 (C-5), 91.40, 90.86^R (C-1'), 71.41^R, 71.22 (C-3'), 67.88^R, 67.67 (C-4'), 67.21, 67.01^R

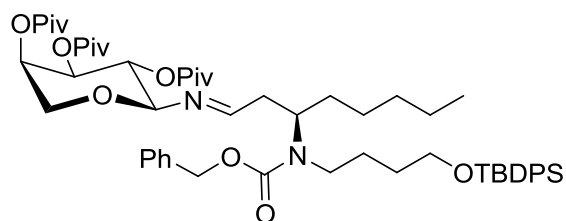
(PhCH₂), 66.98, 66.84^R (C-5'), 66.73, 66.47^R (C-2'), 63.74, 63.63^R (CH₂OSi), 54.53, 54.41^R (C-2''), 51.30^R, 50.34 (C-2), 42.31 (C-1'''), 39.58 (C-3), 39.04, 38.99, 38.93 (Piv-C(CH₃)₃), 33.96^R, 33.87 (C-1''), 34.40, 31.92^R, 31.81, 30.69, 30.53^R, 26.38, 25.82 (C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.32, 27.22 (Piv-C(CH₃)₃), 26.97 (SiC(CH₃)₃), 22.68 (CH₃CH₂), 19.31 (SiC(CH₃)₃), 14.15 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 1039.6 [M+H]⁺, 1061.6 [M+Na]⁺, 2079.3 [2M+H]⁺, 2101.2[2M+Na]⁺.

(3'R)-N-[3'-N'-(Benzyloxycarbonyl)-N'-((4''-tert-butylidiphenylsiloxybutyl)-amino)-octyliden]-2,3,4-tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosylamin (89)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für Imin **61**.

Ansatz: 2.13 g (5.3 mmol) Amin **35**, 3.74 g (6.36 mmol) Aldehyd **38**, 65 ml Pentan, 4.5 g Molekularsieb; C₅₆H₈₂N₂O₁₀Si (971.34).



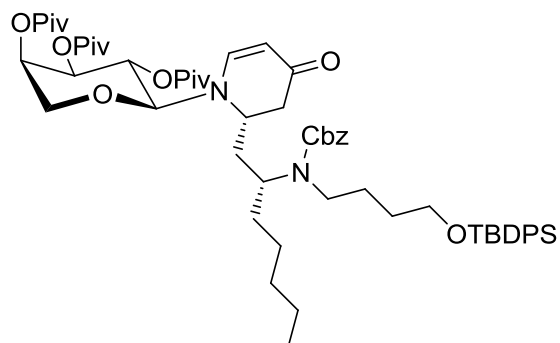
Die Charakterisierung des Imins **89** erfolgt über sein Folgeprodukt.

(2S,2''R)-2-[2''-(N'-Benzyloxycarbonyl-N'-((4'''-tert-butylidiphenylsiloxybutyl)-amino)-heptyl]-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (39)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **34**.

Ansatz: 5.3 mmol rohes Imin **89**, 1.14 g (6.4 mmol) Danishefsky-Dien **25**, 11.6 ml (11.6 mmol) 1 M Lösung von ZnCl₂ in THF, 27 ml absol. THF.

Ausbeute: 3.23 g (3.1 mmol, 58 % über 2 Stufen); gelbliches, viskoses Öl; R_f = 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1).



Diastereomerenverhältnis: 67:33:0:0 (HPLC nach Chromatographie).

HPLC: Gradient: 95 % CH₃CN, 5 % H₂O → 100 % CH₃CN (15 min), dann 30 min 100 % CH₃CN; R_t/min = 31.37 (Nebendiastereomer), 33.22 (Hauptdiastereomer).

Diastereomer 1 (Hauptdiastereomer **39a**):

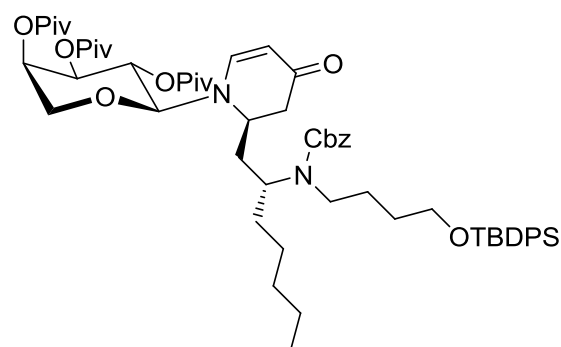
400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 7.69 – 7.59 (m, 4H, Aryl-H, SiPh₂), 7.46 – 7.27 (m, 11H, Aryl-H, SiPh₂ u. Bn), 6.92^R, 6.85 (d, 1H, J_{H-6, H-5} = 7.6 Hz, H-6), 5.53^R, 5.49 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.28 – 5.06 (m, 3H, H-4', PhCH₂), 5.13 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.9 Hz, J_{H-3', H-4'} = 2.9 Hz, H-3'), 5.04^R, 4.99 (d, 1H, J_{H-5, H-6} = 7.7 Hz, H-5), 4.69^R, 4.39 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.2 Hz, H-1'), 3.83, 3.72^R (d, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.1 Hz, H-5'a), 3.67 – 3.47 (m, 3H, H-2, CH₂OSi), 3.37 – 3.26 (m, 1H, H-2'') 3.52, 3.16^R (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.1 Hz, H-5'b), 3.10 – 2.91 (m, 2H, N'CH₂), 2.76^R, 2.66

(dd, 1H, $J_{H-3a, H-3b} = 16.3$ Hz, $J_{H-3a, H-2} = 6.4$ Hz, H-3a), 2.34 – 1.84 (m, 3H, H-3b, 1''-CH₂), 1.76 – 1.39 u. 1.25 – 1.17 (m, 12H, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.27, 1.14, 1.12 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 1.03 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.85 (t, 3H, $J_{7''-CH_3, 6''-CH_2} = 6.6$ Hz, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 191.76^R, 191.40 (C-4), 177.42, 177.29, 177.19 (Piv-C=O), 157.01^R, 156.35 (Cbz-C=O), 149.11, 147.27^R (C-6), 137.26^R, 137.07 (Aryl-C-1', Bn), 135.67, 127.78 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6, SiPh₂), 134.04, 133.95^R (Aryl-C-1, SiPh₂), 129.76 (Aryl-C-4, SiPh₂), 128.76, 128.67^R, 128.41, 128.06^R (Aryl-C-2', -C-3', -C-5', -C-6', Bn), 127.96 (Aryl-C-4', Bn), 100.48^R, 100.29 (C-5), 92.17, 90.84^R (C-1'), 71.74^R, 71.19 (C-3'), 68.30^R, 67.85 (C-4'), 67.35, 67.18^R (PhCH₂), 66.34^R, 66.18 (C-5'), 65.61 (C-2'), 63.80, 63.72^R (CH₂OSi), 54.07 (C-2''), 52.72^R, 51.63 (C-2), 42.80 (C-1'''), 40.66 (C-3), 39.09, 39.02, 38.93 (Piv-C(CH₃)₃), 35.08, 34.88^R (C-1''), 33.92, 33.84^R, 32.80, 31.93^R, 31.85, 30.52, 26.11 (C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.35, 27.23 (Piv-C(CH₃)₃), 26.99 (SiC(CH₃)₃), 22.72^R, 22.64 (CH₃CH₂), 19.32 (SiC(CH₃)₃), 14.16 (CH₃CH₂).

Diastereomer 2 (Nebendiastereomer **39b**):

400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 7.71 – 7.58 (m, 4H, Aryl-H, SiPh₂), 7.47 – 7.28 (m, 11H, Aryl-H, SiPh₂ u. Bn), 7.16^R, 7.12 (d, 1H, $J_{H-6, H-5} = 7.9$ Hz, H-6), 5.33 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = J_{H-2', H-3'} = 9.7$ Hz, H-2'), 5.24 – 5.07 (m, 4H, H-5, H-4', PhCH₂), 5.06 – 4.97 (m, 1H, H-3'), 4.00 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.2$ Hz, H-1'), 3.86 (d, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.4$ Hz, H-5'a), 3.70 – 3.59 (m, 2H, CH₂OSi), 3.59



– 3.50 (m, 1H, H-2''), 3.42 (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.3$ Hz, H-5'b), 3.38 – 3.24 (m, 1H, H-2), 3.21 – 3.09 (m, 1H, N'CHaCHb), 3.09 – 2.95 (m, 1H, N'CHaCHb), 2.64^R, 2.56 (dd, 1H, $J_{H-3a, H-3b} = 16.3$ Hz, $J_{H-3a, H-2} = 5.7$ Hz, H-3a), 2.48 – 2.34 (m, 1H, H-3b), 2.10 – 1.98 (m, 2H, 1''-CH₂), 1.76 – 1.36 u. 1.24 – 1.16 (m, 12H, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.27, 1.13, 1.12 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 1.04 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 – 0.77 (m, 3H, CH₃CH₂).

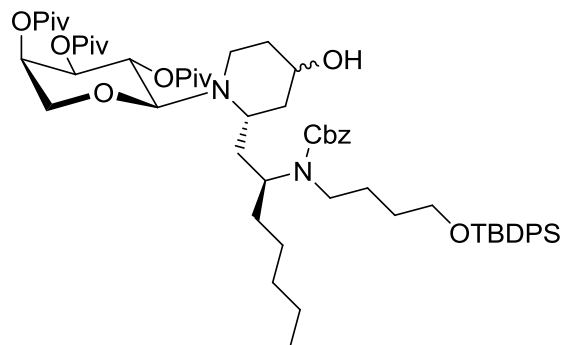
100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 191.32 (C-4), 177.31, 177.25, 176.60 (Piv-C=O), 156.20^R, 156.13 (Cbz-C=O), 147.54^R, 147.47 (C-6), 137.22^R, 137.17 (Aryl-C-1', Bn), 135.66, 127.82 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6, SiPh₂), 133.97, 133.87^R (Aryl-C-1, SiPh₂), 129.81 (Aryl-C-4, SiPh₂), 128.77^R, 128.66, 128.58, 128.49^R (Aryl-C-2', -C-3', -C-5', -C-6', Bn), 128.41, 128.35^R (Aryl-C-4', Bn), 101.29, 101.20^R (C-5), 91.13, 90.87^R (C-1'), 71.28, 71.15^R (C-3'), 67.97^R, 67.92 (C-4'), 67.41^R, 67.33 (C-2'), 67.04, 66.96^R (PhCH₂), 66.46^R, 66.39 (C-5'), 63.71, 63.62^R (CH₂OSi), 58.99^R, 58.92 (C-2), 55.77 (C-2''), 46.48 (C-1'''), 39.34 (C-3), 39.12, 38.92 (Piv-C(CH₃)₃), 31.92^R, 31.86 (C-1''), 34.53, 33.93, 31.82^R, 31.75, 30.51, 30.40^R, 26.45 (C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.35, 27.20, 27.18 (Piv-C(CH₃)₃), 26.99 (SiC(CH₃)₃), 22.65 (CH₃CH₂), 19.32 (SiC(CH₃)₃), 14.15 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 1039.6 [M+H]⁺, 1061.6 [M+Na]⁺, 1077.6 [M+K]⁺.

5.6 Umsetzung des Dehydropiperidinons **34** zu Tetraponerin-8

(2*S*,2''*S*)-2-[2''-(*N'*-Benzyloxycarbonyl-*N'*-(4'''-*tert*-butyldiphenylsiloxybutyl)-amino)-heptyl]-*N*-(2',3',4'-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-piperidin-4-ol (**69**)

Eine Lösung aus 2.94 g (2.83 mmol) Dehydropiperidinon **34** in 60 ml Ethanol wird mit 0.42 g (11.1 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 48 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1.5 ml Wasser abgebrochen und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in 150 ml Dichlormethan aufgenommen, dreimal mit je 100 ml ges. NaHCO₃-Lösung und zweimal mit je 100 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und zweimal mit je 50 ml Methanol kodestilliert, um Bor enthaltende Reste zu entfernen. Man erhält 2.8 g Rohprodukt, welches durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt wird.



Ausbeute: 1.96 g (1.88 mmol, 66 %); farbloses Öl; $R_f = 0.53$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); für Hauptdiastereomer: $[\alpha]_D^{23} : -12.72$ ($c = 1$, CHCl₃), für Diastereomeren-Gemisch: $[\alpha]_D^{23} : -15.56$ ($c = 1$, CHCl₃); C₆₀H₉₀N₂O₁₁Si (1043.45).

HRMS (m/z) für $[M+H] = \text{ber.} : 1043.6392$, gef.: 1043.6417.

Hauptdiastereomer:

400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 7.71 – 7.59 (m, 4H, Aryl-H, SiPh₂), 7.47 – 7.23 (m, 11H, Aryl-H, SiPh₂ u. Bn), 5.45^R, 5.41 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = J_{H-2', H-3'} = 9.4$ Hz, H-2'), 5.27 – 4.96 (m, 4H, H-4', PhCH₂, H-3'), 4.38^R, 4.20 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.1$ Hz, H-1'), 4.15 – 4.03 (m, 1H, H-2''), 3.73 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.0$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 1.6$ Hz, H-5'a), 3.67 – 3.55 (m, 3H, H-5'b, CH₂OSi), 3.51 – 3.39 (m, 1H, CHOH), 3.30 – 3.11 (m, 1H, H-6a), 3.10 – 2.94 (m, 2H, N'CH₂), 2.59 – 2.44 (m, 1H, H-2), 2.43 – 2.26 (m, 1H, H-6b), 2.17 – 2.08^R, 2.00 – 1.92 (m, 1H, H-3a), 1.90 – 1.74 (m, 1H, H-5a), 1.72 – 1.40 (m, 6H, 1''-CH₂, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂), 1.36 – 1.06 (m, 8H, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.28 – 1.08 (m, überlagert, 1H, H-5b), 1.25^R, 1.24, 1.14, 1.13 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 1.05, 1.04^R (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.03 – 0.91 (m, überlagert, 1H, H-3b), 0.86 (t, 3H, $J_{7''-CH_3, 6''-CH_2} = 6.8$ Hz, CH₃CH₂).

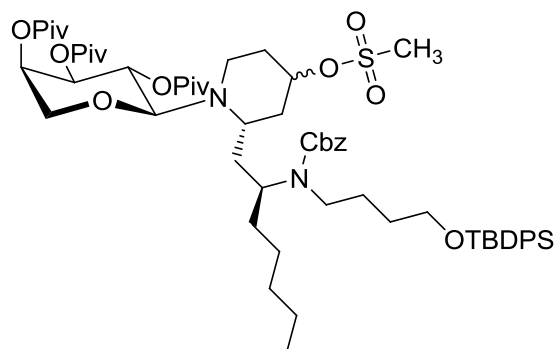
100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 177.42, 177.35, 176.99^R, 175.92 (Piv-C=O), 156.70^R, 156.25 (Cbz-C=O), 137.19^R, 136.92 (Aryl-C-1', Bn), 135.65, 127.78 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6, SiPh₂), 133.95, 133.89^R (Aryl-C-1, SiPh₂), 129.78 (Aryl-C-4, SiPh₂), 128.74^R, 128.52^R, 128.45, 127.92 (Aryl-C-2', -C-3', -C-5', -C-6', Bn), 127.72 (Aryl-C-4', Bn), 86.90, 86.85^R (C-1'), 71.85^R, 71.78 (C-3'), 69.12 (CHOH), 68.95^R, 68.68 (C-4'), 67.23, 66.94^R (PhCH₂), 65.39^R, 65.29 (C-2'), 65.03^R, 64.96 (C-5'), 63.82, 63.66^R (CH₂OSi), 53.20 (C-2), 52.93 (C-2''), 42.84 (C-6), 42.49 (C-3), 41.73 (C-1'''), 39.05, 38.84, 38.70 (Piv-C(CH₃)₃), 34.76^R, 34.65 (C-5), 33.99 (C-1''), 31.75^R, 31.68, 30.73,

30.59^R, 27.02, 26.25, 25.90 (C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.37, 27.29, 27.17 (Piv-C(CH₃)₃), 26.97 (SiC(CH₃)₃), 22.70 (CH₃CH₂), 19.29 (SiC(CH₃)₃), 14.17 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 1043.6 [M+H]⁺, 1065.6 [M+Na]⁺.

(2S,2''S)-2-[2''-(N'-Benzyloxycarbonyl-N'-(4'''-tert-butyldiphenylsiloxybutyl)-amino)-heptyl]-4-(methylsulfonyloxy)-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-piperidin (71)

1.75 g (1.68 mmol) Alkohol **69** werden in 20 ml Pyridin gelöst und mit 14 mg (0.11 mmol) DMAP versetzt. Unter Eiskühlung werden 0.16 ml (0.23 g, 2.02 mmol) Methansulfonylchlorid zuge tropft und 5 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 20 ml ges. NaCl-Lösung abgebrochen, und die wässrigen Phase wird zweimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden jeweils mit 40 ml ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Produkt kann nach Trocknung i. Hochvak. ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.



Ausbeute: 1.85 g (1.65 mmol, 98 %, roh); gelbes Öl, welches i. Hochvak. aufschäumt; R_f = 0.56 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); [α]_D²³: -12.20 (c = 1, CHCl₃); C₆₁H₉₂N₂O₁₃SSi (1121.54).

HRMS (m/z) für [M+H] = ber.: 1121.6168, gef.: 1121.6184, für [M+Na] = ber.: 1143.5987, gef.: 1143.6022.

Hauptdiastereomer:

400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 7.70 – 7.57 (m, 4H, Aryl-H, SiPh₂), 7.47 – 7.27 (m, 11H, Aryl-H, SiPh₂ u. Bn), 5.42 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = J_{H-2', H-3'} = 9.4 Hz, H-2'), 5.22 – 4.89 (m, 4H, H-4', PhCH₂, H-3'), 4.48 – 4.37 (m, 1H, H-4), 4.34^R, 4.17 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.1 Hz, H-1'), 4.23 – 4.00 (m, überlagert, 1H, H-2''), 3.72 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.0 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 1.6 Hz, H-5'a), 3.68 – 3.52 (m, 3H, H-5'b, CH₂OSi), 3.34 – 3.21 (m, 1H, H-6a), 3.08 – 2.95 (m, 2H, N'CH₂), 2.96 (s, überlagert, 3H, SO₂CH₃), 2.61 – 2.51 (m, 1H, H-2), 2.49 – 2.33 (m, 1H, H-6b), 2.11 – 2.00 (m, 1H, H-5a), 1.99 – 1.78 (m, 1H, H-3a), 1.74 – 1.38 (m, 7H, H-5b, 1''-CH₂, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂), 1.32 – 1.15 (m, überlagert, 9H, H-3b, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.25, 1.14, 1.13 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 1.04 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.86 (t, 3H, J_{7''-CH₃, 6''-CH₂} = 6.7 Hz, CH₃CH₂).

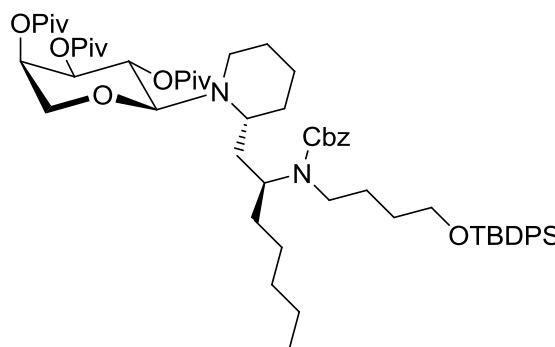
100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 177.38, 177.33, 177.06 (Piv-C=O), 156.86^R, 156.33 (Cbz-C=O), 137.14^R, 136.90 (Aryl-C-1', Bn), 135.65, 127.79 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6, SiPh₂), 133.97, 133.87^R (Aryl-C-1, SiPh₂), 129.79 (Aryl-C-4, SiPh₂), 128.63^R, 128.35, 127.70, 127.56^R (Aryl-C-2', -C-3', -C-5', -C-6', Bn), 128.24, 128.03^R (Aryl-C-4', Bn), 87.36, 86.76^R (C-1'), 79.95 (C-4), 71.76, 71.67^R (C-3'), 68.85^R, 68.62 (C-4'), 67.34, 66.05^R (PhCH₂), 65.37^R, 65.29 (C-2'), 64.98 (C-5'), 63.81, 63.66^R (CH₂OSi), 53.60 (C-2), 53.44 (C-2''), 42.60 (C-6), 42.17 (C-1'''), 39.07,

38.86, 38.74 (Piv-C(CH₃)₃), 38.71 (SO₂CH₃), 37.13 (C-3), 33.80 (C-1''), 32.76 (C-5), 31.72, 30.70, 30.60^R, 27.06, 26.21, 25.97 (C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.38, 27.29, 27.18 (Piv-C(CH₃)₃), 26.98 (SiC(CH₃)₃), 22.69 (CH₃CH₂), 19.30 (SiC(CH₃)₃), 14.14 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 1121.7 [M+H]⁺, 1143.6 [M+Na]⁺.

(2R,2''S)-2-[2''-(N'-Benzyloxycarbonyl-N'-(4'''-tert-butylidiphenylsiloxybutyl)-amino)-heptyl]-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-piperidin (41)

Eine Lösung aus 1.85 g (1.65 mmol) rohem Mesylat **71** in 30 ml Dimethoxyethan wird mit 1.24 g (8.25 mmol) frisch ausgeheiztem Natriumiodid und 1.08 g (16.50 mmol) Zink versetzt. Es wird 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. abgekühlt wurde, wird dieses über einen Faltenfilter filtriert. Das Filtrat wird mit 20 ml Wasser gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit



je 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 12:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.21 g eines Gemisches aus reduziertem Hauptprodukt **41** und Eliminierungsprodukt **72**; farbloses Öl, welches i. Hochvak. aufschäumt; R_f = 0.49 (für Hauptprodukt), R_f = 0.41 (für Eliminierungsprodukt) (Cyclohexan/Ethylacetat = 12:1); für Hauptprodukt: [α]_D²³: -19.46 (c = 1, CHCl₃); C₆₀H₉₀N₂O₁₀Si (1027.45).

HRMS (m/z) für [M+H] = ber.: 1027.6443, gef.: 1027.6445.

für Hauptprodukt **41**:

400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 7.71 – 7.60 (m, 4H, Aryl-H, SiPh₂), 7.48 – 7.23 (m, 11H, Aryl-H, SiPh₂ u. Bn), 5.47^R, 5.43 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = J_{H-2'', H-3'} = 9.5 Hz, H-2'), 5.22 – 4.94 (m, 4H, PhCH₂, H-4', H-3'), 4.38^R, 4.20 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.1 Hz, H-1'), 4.22 – 3.98 (m, überlagert, 1H, H-2''), 3.76 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.0 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 1.7 Hz, H-5'a), 3.71 – 3.54 (m, 3H, H-5'b, CH₂OSi), 3.24 – 2.94 (m, 3H, H-6a, N'CH₂), 2.57 – 2.45 (m, 1H, H-2), 2.45 – 2.32 (m, 1H, H-6b), 1.91 – 1.39 (m, 10H, H-3a, 4-CH₂, H-5a, 1'''-CH₂, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂), 1.32 – 1.16 (m, 10H, H-3b, H-5b, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.26^R, 1.24, 1.14, 1.13 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 1.05, 1.04^R (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.86 (t, 3H, J_{7''-CH₃, 6''-CH₂} = 6.5 Hz, CH₃CH₂).

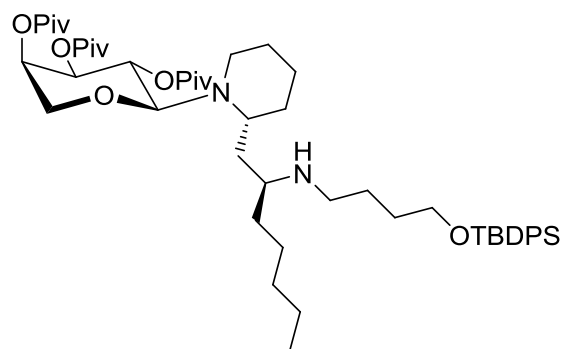
100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 177.48^R, 177.42, 177.39, 176.92^R, 176.87 (Piv-C=O), 156.69, 156.39^R (Cbz-C=O), 137.30^R, 136.83 (Aryl-C-1', Bn), 135.67, 127.77 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6, SiPh₂), 134.00, 133.94^R (Aryl-C-1, SiPh₂), 129.75 (Aryl-C-4, SiPh₂), 128.64, 128.52^R, 127.85, 127.73^R (Aryl-C-2', -C-3', -C-5', -C-6', Bn), 128.44^R, 128.23 (Aryl-C-4', Bn), 88.45, 88.08^R

(C-1'), 72.06^R, 72.01 (C-3'), 69.09^R, 68.85 (C-4'), 67.25, 66.85^R (PhCH₂), 65.36^R, 65.25 (C-2'), 64.97^R, 64.86 (C-5'), 63.84, 63.69^R (CH₂OSi), 55.48^R, 55.36 (C-2), 53.79 (C-2'') 45.14^R, 45.00 (C-6), 42.61 (C-1'''), 39.06, 38.85, 38.69 (Piv-C(CH₃)₃), 37.64 (C-3), 34.57, 34.09^R (C-1''), 37.16, 33.19^R, 32.52, 31.83^R, 31.75, 30.74, 30.62^R, 26.30^R, 26.07, 26.15^R, 25.91, 24.56^R, 24.27 (C-4, C-5, C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.40, 27.31, 27.19 (Piv-C(CH₃)₃), 26.98 (SiC(CH₃)₃), 22.73 (CH₃CH₂), 19.29 (SiC(CH₃)₃), 14.18 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z (Hauptprodukt) = 1027.7 [M+H]⁺, 1049.7 [M+Na]⁺; m/z (Eliminierungsprodukte) = 1025.7 [M+H]⁺.

(2R,2'S)-2-[2''-(N'-(4'''-tert-Butyldiphenylsiloxybutyl)-amino)-heptyl]-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-piperidin (75)

Eine Lösung aus 1.21 g Produktgemisch **41** + **72** in 35 ml Isopropanol wird zu 400 mg Pd(OH)₂/C (10 %) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Wasserstoffatmosphäre (Hydrierblase) 48 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird über Hyflo[®] filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1) gereinigt.



Ausbeute: 825 mg (0.92 mmol, 56 % über 2 Stufen); gelbliches Öl; R_f = 0.16 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); [α]_D²³: -10.44 (c = 1, CHCl₃); C₅₂H₈₄N₂O₈Si (893.32).

HRMS (m/z) für [M+H] = ber.: 893.6075, gef.: 893.6079.

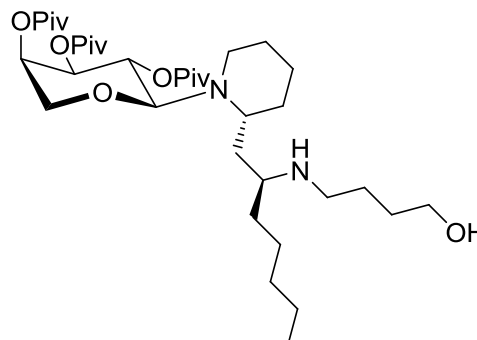
400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 7.69 – 7.60 (m, 4H, Aryl-H), 7.46 – 7.32 (m, 6H, Aryl-H), 5.48 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = J_{H-2', H-3'} = 9.5 Hz, H-2'), 5.21 – 5.13 (m, 1H, H-4'), 5.08 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.9 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.3 Hz, H-3'), 4.31 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.2 Hz, H-1'), 3.84 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.1 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.1 Hz, H-5'a), 3.66 (t, 2H, J_{4'''-CH₂, 3'''-CH₂} = 5.9 Hz, CH₂OSi), 3.53 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 12.9 Hz, H-5'b), 3.23 – 3.12 (m, 1H, H-6a), 2.83 – 2.55 (m, 4H, H-2, H-2'', N'CH₂), 2.54 – 2.38 (m, 1H, H-6b), 2.00 – 1.38 (m, 10H, H-3a, 4-CH₂, H-5a, 1''-CH₂, 2''-CH₂, 3''-CH₂), 1.35 – 1.19 (m, 10H, H-3b, H-5b, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.25, 1.16, 1.12 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 1.04 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (t, 3H, J_{7''-CH₃, 6''-CH₂} = 6.6 Hz, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 177.43, 176.97 (Piv-C=O), 135.67, 127.78 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 134.00 (Aryl-C-1), 129.73 (Aryl-C-4), 89.69 (C-1'), 72.19 (C-3'), 68.89 (C-4'), 65.44 (C-2'), 65.22 (C-5'), 63.78 (CH₂OSi), 56.22 (C-2''), 55.16 (C-2), 46.41 (C-1'''), 45.30 (C-6), 39.07, 38.86, 38.77 (Piv-C(CH₃)₃), 34.11, 32.72, 32.07, 30.42, 29.83, 27.54, 26.06, 25.47, 23.63 (C-3, C-4, C-5, C-1'', C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.42, 27.33, 27.20 (Piv-C(CH₃)₃), 27.00 (SiC(CH₃)₃), 22.75 (CH₃CH₂), 19.34 (SiC(CH₃)₃), 14.18 (CH₃CH₂).

ESI-MS: $m/z = 791.6 [M-O\text{Piv}]^+$, $893.7 [M+H]^+$, $915.7 [M+Na]^+$, $931.7 [M+K]^+$, $1823.4 [2M+K]^+$.

(2*R*,2''*S*)-2-[2''-(*N'*-(4'''-Hydroxybutyl)-amino)-heptyl]-*N*-(2',3',4'-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-piperidin (76)

402 mg (0.45 mmol) **75** werden in 15 ml absol. THF gelöst und dazu 0.9 ml (0.9 mmol) einer TBAF-Lösung (1 M in THF) zugetropft. Die Lösung färbt sich dabei direkt gelb bis orange. Es wird 20 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit 15 ml ges. NH_4Cl -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 ml ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält ein viskoses, braunes Öl, welches durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat mit 2 % NEt_3) gereinigt wird.



Ausbeute: 195 mg (0.30 mmol, 66 %); gelbes, viskoses Öl; $R_f = 0.21$ (Ethylacetat mit 2 % NEt_3);

$[\alpha]_D^{23}$: -18.24 ($c = 1$, CHCl_3); $\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_8$ (654.92).

HRMS (m/z) für $[M+H]^+$ = ber.: 655.4897, gef.: 655.4916.

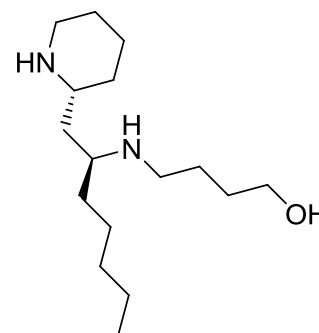
300 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 5.46 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.5$ Hz, H-2'), 5.21 – 5.13 (m, 1H, H-4'), 5.08 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 9.9$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 3.3$ Hz, H-3'), 4.28 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 9.2$ Hz, H-1'), 3.88 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 13.1$ Hz, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 2.2$ Hz, H-5'a), 3.66 – 3.44 (m, 3H, CH_2OH , H-5'b), 3.22 – 3.09 (m, 1H, H-6a), 2.76 – 2.63 (m, 1H, H-2), 2.63 – 2.54 (m, 2H, $\text{N}'\text{CH}_2$), 2.51 – 2.36 (m, 2H, H-2'', H-6b), 1.86 – 1.38 (m, 10H, H-3a, 4- CH_2 , H-5a, 1''- CH_2 , 2'''- CH_2 , 3'''- CH_2), 1.38 – 1.18 (m, 10H, H-3b, H-5b, 3''- CH_2 , 4''- CH_2 , 5''- CH_2 , 6''- CH_2), 1.23, 1.14, 1.10 (s, je 9H, $\text{Piv-C}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (t, 3H, $J_{7''-\text{CH}_3, 6''-\text{CH}_2} = 6.7$ Hz, CH_3CH_2).

75.4 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 177.48, 177.46, 176.94 (Piv-C=O), 89.27 (C-1'), 72.10 (C-3'), 68.95 (C-4'), 65.29 (C-2'), 65.19 (C-5'), 62.65 (CH_2OH), 55.86 (C-2), 55.46 (C-2''), 46.93 (C-6), 45.22 (C-1'''), 39.04, 38.83, 38.72 ($\text{Piv-C}(\text{CH}_3)_3$), 38.02 (C-1''), 34.57, 33.32, 32.48, 32.09, 29.28, 26.12, 25.48, 24.08 (C-3, C-4, C-5, C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.38, 27.27, 27.14 ($\text{Piv-C}(\text{CH}_3)_3$), 22.73 (CH_3CH_2), 14.15 (CH_3CH_2).

ESI-MS: $m/z = 553.4 [M-O\text{Piv}]^+$, $655.5 [M+H]^+$, $1373.0 [2M+Na+\text{CH}_3\text{CN}]^+$.

(2*R*,2'*S*)-2-[2'-(*N'*-(4''-Hydroxybutyl)-amino)-heptyl]-piperidin (78)

Zu einer Lösung aus 184 mg (0.28 mmol) **76** in 6 ml Methanol werden 0.47 ml 1 M HCl gegeben, dann wird 18 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 35 ml Diethylether aufgenommen und dreimal mit je 15 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte werden mit Na₂CO₃ auf pH = 11 gebracht, anschließend wird dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert wurde, erhält man ein sauberes Produkt, welches ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion eingesetzt werden kann.



Ausbeute: 71 mg (0.26 mmol, 93 %); farbloses, viskoses Öl; R_f = 0.12 (Ethylacetat mit 2 % NEt₃); [α]_D²³: +10.87 (c = 1, CHCl₃); C₁₆H₃₄N₂O (270.45).

HRMS (m/z) für [M+H] = ber.: 271.2749, gef.: 271.2760.

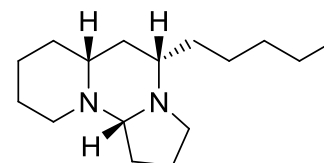
400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 3.62 – 3.46 (m, 2H, CH₂OH), 3.07 – 2.94 (m, 1H, H-6a), 2.71 – 2.41 (m, 5H, H-2, H-6b, H-2', 1''-CH₂), 1.83 – 1.70 (m, 1H, H-4a), 1.68 – 1.49 (m, 6H, H-3a, H-5a, 2''-CH₂, 3''-CH₂), 1.46 – 1.18 (m, 12H, H-4b, H-5b, 1'-CH₂, 3'-CH₂, 4'-CH₂, 5'-CH₂, 6'-CH₂), 1.12 – 0.98 (m, 1H, H-3b), 0.86 (t, 3H, J_{7'-CH₃, 6'-CH₂} = 6.9 Hz, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, DEPT, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 62.57 (CH₂OH), 56.16 (C-2), 55.65 (C-2'), 47.02 (C-6), 46.69 (C-1''), 41.82 (C-1'), 34.09 (C-3), 33.94, 32.43, 32.19, 29.23, 26.80, 25.19 (C-5, 3'-CH₂, 4'-CH₂, 5'-CH₂, 2''-CH₂, 3''-CH₂), 24.96 (C-4), 22.72 (CH₃CH₂), 14.17 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 271.2 [M+H]⁺.

(+)-Tetraponerin-8 (33)

Zu einer Lösung aus 43.4 mg (0.16 mmol) Aminoalkohol **78** in 3 ml absol. Dichlormethan werden 25 mg frisch ausgeheiztes gepulvertes Molekularsieb (4 Å) und 37.6 mg (0.32 mmol) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid zugegeben. Anschließend wird unter Rühren 4 mg (0.01 mmol) Tetrapropylammoniumperruthenat hinzugefügt,



wobei sich das Reaktionsgemisch zunächst dunkelgrün und dann schwarz färbt. Es wird 3 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 6 ml 0.01 M NaOH-Lösung suspendiert und 10 min gerührt. Anschließend wird die wässrige Suspension dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit 15 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Man erhält 35 mg braunes Öl, welches durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Chloroform/Ethanol = 9:1) gereinigt wird.

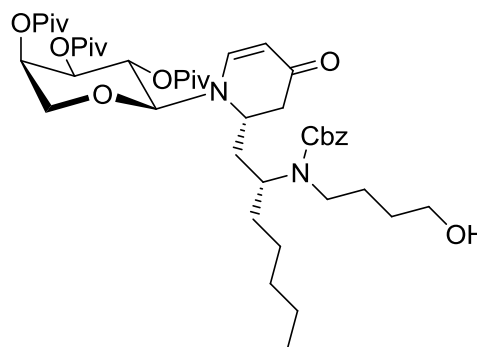
Ausbeute: 5 mg (0.02 mmol, 13 %); farbloses Öl; R_f = 0.20 (Chloroform/Ethanol = 9:1); [α]_D²³: +66.88 (c = 0.2, CHCl₃), Lit.¹²: [α]_D²⁰: +99.0 (c = 0.6, CHCl₃); C₁₆H₃₀N₂ (250.42).

Weitere Charakterisierung erfolgt bei alternativer Synthese von Tetraponerin-8 (siehe S. 108).

5.7 Umsetzung des Dehydropiperidinons **39** zu Tetraponerin-7

(2*S*,2''*R*)-2-[2''-(*N'*-Benzyloxycarbonyl-*N'*-(4'''-hydroxybutyl)-amino)-heptyl]-*N*-(2',3',4'-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (**90**)

2.36 g (2.27 mmol) Dehydropiperidinon **39** werden in 50 ml absol. THF gelöst und mit 4.5 ml (4.5 mmol) TBAF-Lösung (1 M in THF) versetzt. Die Lösung färbt sich dunkelrot. Es wird 24 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend 40 ml ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 80 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält ein viskoses, braunes Öl, welches durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 10:1) gereinigt wird.



Ausbeute: 1.2 g (1.5 mmol, 66 %); gelbliches Öl; $R_f = 0.34$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 10:1); C₄₄H₆₈N₂O₁₁ (801.02).

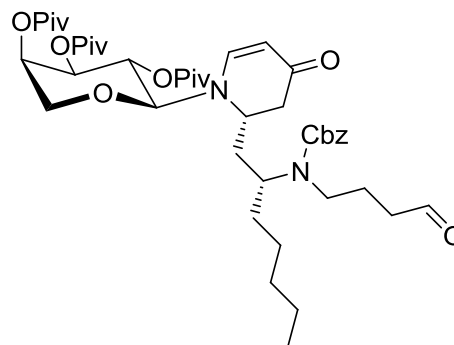
400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 7.38 – 7.21 (m, 5H, Aryl-H), 6.94 (d, 1H, $J_{H-6, H-5} = 7.4$ Hz, H-6), 5.48^R, 5.42 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = J_{H-2', H-3'} = 9.5$ Hz, H-2'), 5.25 – 5.18 (m, 1H, H-4'), 5.17 – 5.04 (m, 3H, PhCH₂, H-3'), 5.01, 4.95^R (d, 1H, $J_{H-5, H-6} = 7.4$ Hz, H-5), 4.71^R, 4.44 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 8.1$ Hz, H-1'), 3.90 – 3.50 (m, 5H, H-5'a, H-2, CHaHbOH, CHaHbOH, H-2''), 3.43 – 3.20^R (m, 1H, H-5'b), 3.13 – 2.86 (m, 2H, N'CH₂), 2.72^R, 2.62 (dd, 1H, $J_{H-3a, H-3b} = 16.2$ Hz, $J_{H-3a, H-2} = 6.6$ Hz, H-3a), 2.32^R, 2.24 (d, 1H, $J_{H-3b, H-3a} = 16.4$ Hz, H-3b), 2.16 – 2.05^R, 2.03 – 1.92 (m, 1H, H-1''a), 1.87 – 1.70 (m, 1H, H-1''b), 1.69 – 1.53 (m, 2H, 2'''-CH₂), 1.51 – 1.37 (m, 2H, 3'''-CH₂), 1.28 – 1.12 (m, 8H, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.24^R, 1.16, 1.10, 1.08^R, 1.06 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.87 – 0.75 (m, 3H, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 193.48^R, 192.88 (C-4), 177.23, 177.16, 177.00 (Piv-C=O), 156.75, 156.38^R (Cbz-C=O), 151.35^R, 149.20 (C-6), 137.06^R, 136.28 (Aryl-C-1), 128.57^R, 128.17, 127.96, 127.85^R (Aryl-C-2, -C-3, -C-4, -C-5, -C-6), 99.74 (C-5), 92.20^R, 90.96 (C-1'), 71.56^R, 70.93 (C-3'), 68.16^R, 67.85 (C-4'), 67.13 (PhCH₂), 66.58, 66.40^R (C-5'), 66.06^R, 65.68 (C-2'), 62.31, 62.18^R (CH₂OH), 54.41 (C-2''), 52.35 (C-2), 43.17 (C-1'''), 39.59, 38.50^R (C-3), 38.98, 38.91, 38.81 (Piv-C(CH₃)₃), 34.52^R, 34.16 (C-1''), 32.92, 31.82^R, 31.69, 29.92^R, 29.71, 26.45^R, 25.36, 25.96 (C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.27, 27.20, 27.13 (Piv-C(CH₃)₃), 22.61 (CH₃CH₂), 14.07 (CH₃CH₂).

ESI-MS: $m/z = 801.5$ [M+H]⁺, 823.5 [M+Na]⁺, 839.5 [M+K]⁺, 1602.0 [2M+H]⁺, 1624.0 [2M+Na]⁺, 1640.0 [2M+K]⁺.

(2*S*,2''*R*)-2-[2''-(*N'*-Benzyloxycarbonyl-*N'*-(4'''-oxobutyl)-amino)-heptyl]-*N*-(2',3',4'-tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (94)

Zu einer Lösung aus 923 mg (1.15 mmol) Alkohol **90** in 12 ml absol. Dichlormethan wird unter Eiskühlung 4.96 g (1.75 mmol) Dess-Martin-Periodinan-Lösung (15 Gew.-%ig in DCM) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 h unter Eiskühlung gerührt und nach Entfernen des Eisbades mit 20 ml 1 M NaOH-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 15 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄



getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 735 mg (0.92 mmol, 80 %); farbloses Öl; R_f = 0.56 (Ethylacetat/Cyclohexan = 5:1); C₄₄H₆₆N₂O₁₁ (799.00).

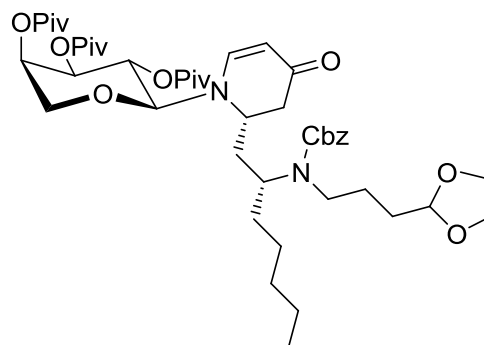
400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 9.73, 9.65^R (s, 1H, CHO), 7.40 – 7.21 (m, 5H, Aryl-H), 6.88^R, 6.87 (d, 1H, $J_{H-6, H-5} = 7.6$ Hz, H-6), 5.51^R, 5.48 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = J_{H-2', H-3'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.28 – 5.20 (m, 1H, H-4'), 5.20 – 5.04 (m, 3H, PhCH₂, H-3'), 4.96 (d, 1H, $J_{H-5, H-6} = 7.3$ Hz, H-5), 4.61^R, 4.42 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.1$ Hz, H-1'), 4.13 – 3.97 (m, 1H, H-2''), 3.92, 3.83^R (d, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 12.9$ Hz, H-5'a), 3.79 – 3.65 (m, 1H, H-2), 3.61, 3.36^R (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.1$ Hz, H-5'b), 3.13 – 2.89 (m, 2H, N'CH₂), 2.71^R, 2.64 (dd, 1H, $J_{H-3a, H-3b} = 16.4$ Hz, $J_{H-3a, H-2} = 6.0$ Hz, H-3a), 2.47 – 2.34 (m, 2H, H-1''a, H-1''b), 2.27 (d, 1H, $J_{H-3b, H-3a} = 16.5$ Hz, H-3b), 2.12 – 1.66 (m, 4H, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂), 1.61 – 1.14 (m, 8H, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.26^R, 1.23, 1.11, 1.10 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.87 – 0.78 (m, 3H, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, DEPT, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 201.76, 201.21^R (CHO), 192.15^R, 191.39 (C-4), 177.28, 177.23, 177.10 (Piv-C=O), 156.63^R, 156.41 (Cbz-C=O), 149.36, 147.94^R (C-6), 136.88^R, 136.79 (Aryl-C-1), 128.62, 128.11 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 128.30 (Aryl-C-4), 100.29^R, 100.10 (C-5), 92.18, 91.23^R (C-1'), 71.50^R, 71.03 (C-3'), 68.12^R, 67.84 (C-4'), 67.35 (PhCH₂), 66.64, 66.42^R (C-5'), 66.21, 65.81^R (C-2'), 54.47 (C-2''), 52.40^R, 51.55 (C-2), 42.48 (C-1'''), 41.43, 41.34^R (C-1''), 40.06 (C-3), 39.02, 38.96, 38.86 (Piv-C(CH₃)₃), 34.78, 34.52^R, 33.29^R, 32.54, 31.81^R, 31.75, 29.75, 26.03 (C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.30, 27.19, 27.15 (Piv-C(CH₃)₃), 22.64^R, 21.73 (CH₃CH₂), 14.08 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 799.4 [M+H]⁺, 821.5 [M+Na]⁺, 837.5 [M+K]⁺, 1597.9 [2M+H]⁺, 1619.9 [2M+Na]⁺, 1635.9 [2M+K]⁺.

(2*S*,2'*R*)-2-[2''-(*N'*-Benzyloxycarbonyl-*N'*-(4''',4'''-ethylendioxybutyl)-amino)-heptyl]-*N'*-(2',3',4'-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (81)

735 mg (0.92 mmol) Aldehyd **94** werden in 8 ml absol. Toluol gelöst und nacheinander mit 0.1 ml (115 mg, 1.86 mmol) Ethylenglykol und 5 mg (0.03 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren so lange am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet (etwa 16 h, Ölbadtemperatur 120 – 130 °C). Anschließend wird auf Raumtemp. abgekühlt und mit 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt.



Die wässrige Phase wird zweimal mit je 8 ml Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhält 736 mg braunes Öl, welches durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 353 mg (0.42 mmol, 45 %); farbloses Öl; R_f = 0.19 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); C₄₆H₇₀N₂O₁₂ (843.05).

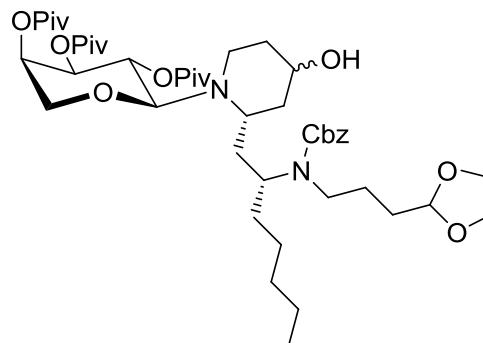
400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 7.41 – 7.27 (m, 5H, Aryl-H), 6.89^R, 6.86 (d, 1H, J_{H-6, H-5} = 7.7 Hz, H-6), 5.53^R, 5.48 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = J_{H-2', H-3'} = 9.5 Hz, H-2'), 5.26 – 5.04 (m, 4H, H-4', PhCH₂, H-3'), 4.98^R, 4.96 (d, 1H, J_{H-5, H-6} = 7.6 Hz, H-5), 4.84, 4.81^R (t, 1H, J_{H-4''', 3'''-CH₂} = 4.3 Hz, H-4'''), 4.72^R, 4.40 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.2 Hz, H-1'), 4.21 – 4.02 (m, 1H, H-2''), 3.97 – 3.77 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 3.71 (d, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 12.8 Hz, H-5'a), 3.66 – 3.58 (m, 1H, H-2), 3.24 – 3.05 (m, 2H, H-5'b, N'CHaCHb), 3.05 – 2.92 (m, 1H, N'CHaCHb), 2.76^R, 2.66 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.3 Hz, J_{H-3a, H-2} = 6.4 Hz, H-3a), 2.27, 2.16^R (d, 1H, J_{H-3b, H-3a} = 16.1 Hz, H-3b), 2.08 – 1.87 (m, 1H, H-1''a), 1.79 – 1.43 (m, 6H, H-1''b, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂, H-3''a), 1.31 – 1.15 (m, 7H, H-3''b, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.25, 1.24, 1.12 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.84 (t, 3H, J_{7''-CH₃, 6''-CH₂} = 6.5 Hz, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 191.92^R, 191.46 (C-4), 177.39, 177.25, 177.16 (Piv-C=O), 156.97^R, 156.39 (Cbz-C=O), 148.74, 146.62^R (C-6), 137.20^R, 136.98 (Aryl-C-1), 128.64, 128.04 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 128.39 (Aryl-C-4), 104.26, 103.99^R (C-4'''), 100.65^R, 100.46 (C-5), 92.03, 90.66^R (C-1'), 71.80^R, 71.13 (C-3'), 68.32^R, 67.89 (C-4'), 67.19 (PhCH₂), 66.57, 66.26^R (C-5'), 66.12, 65.54^R (C-2'), 64.98 (OCH₂CH₂O), 54.06 (C-2''), 52.73^R, 51.66 (C-2), 42.70 (C-1'''), 40.89^R, 39.35 (C-3), 39.05, 38.98, 38.89 (Piv-C(CH₃)₃), 34.89 (C-1''), 33.67^R, 32.72, 31.89^R, 31.85, 31.39, 31.29^R, 26.01, 24.71^R, 23.75 (C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.31, 27.18 (Piv-C(CH₃)₃), 22.66 (CH₃CH₂), 14.13 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 843.5 [M+H]⁺, 865.5 [M+Na]⁺, 881.5 [M+K]⁺, 1686.1 [2M+H]⁺, 1708.1 [2M+Na]⁺, 1724.0 [2M+K]⁺.

(2S,2''R)-2-[2''-(N'-Benzyloxycarbonyl-N'-(4''',4'''-ethylendioxybutyl)-amino)-heptyl]-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-piperidin-4-ol (95)

353 mg (0.42 mmol) Dehydropiperidinon **81** werden in 10 ml Ethanol gelöst und mit 63 mg (1.66 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 44 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend durch Zugabe von einigen Tropfen Wasser abgebrochen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand in 25 ml Dichlormethan aufgenommen. Es wird dreimal mit je 15 ml ges. NaHCO₃-Lösung und zweimal mit je 15 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die



organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 347 mg gelbes Öl, welches durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:2) gereinigt wird.

Ausbeute: 191 mg (0.23 mmol, 54 %); farbloses Öl; R_f = 0.47 (Hauptdiastereomer) und 0.38 (Nebendiastereomer) (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); C₄₆H₇₄N₂O₁₂ (847.09).

für Hauptdiastereomer:

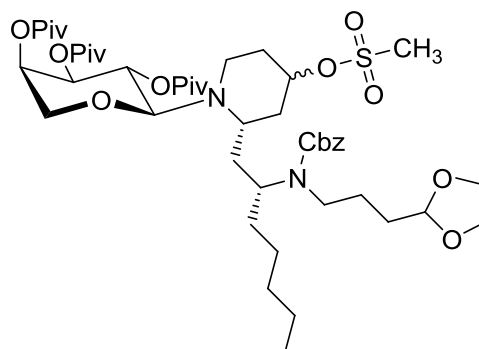
400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 7.42 – 7.20 (m, 5H, Aryl-H), 5.47^R, 5.43 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = J_{H-2', H-3'} = 9.4 Hz, H-2'), 5.24 – 4.94 (m, 4H, H-4', PhCH₂, H-3'), 4.88, 4.81^R (t, 1H, J_{H-4''', 3'''-CH₂} = 4.3 Hz, H-4'''), 4.22^R, 4.06 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.4 Hz, H-1'), 4.15 – 3.97 (m, überlagert, 1H, H-2'') 3.97 – 3.71 (m, 5H, OCH₂CH₂O, H-5'a), 3.66 – 3.48 (m, 2H, CHOH, H-5'b), 3.29 – 2.99 (m, 3H, H-6a, N'CH₂), 2.75 – 2.64^R, 2.64 – 2.55 (m, 1H, H-2), 2.52 – 2.35 (m, 1H, H-6b), 1.97 – 1.43 (m, 9H, H-3a, H-5a, 1''-CH₂, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂, H-3''a), 1.33 – 0.99 (m, 9H, H-3b, H-5b, H-3''b, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.25, 1.16^R, 1.14, 1.12 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.87 (t, 3H, J_{7'''-CH₃, 6''-CH₂} = 6.7 Hz, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 177.46, 177.06, 177.00 (Piv-C=O), 156.64^R, 156.52 (Cbz-C=O), 137.18^R, 136.95 (Aryl-C-1), 128.66, 128.55^R, 127.93, 127.82^R (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 128.45^R, 128.29 (Aryl-C-4), 104.25, 104.10^R (C-4'''), 88.45^R, 88.01 (C-1'), 72.02^R, 71.89 (C-3'), 68.93 (CHOH), 68.86^R, 68.75 (C-4'), 67.22, 66.95^R (PhCH₂), 65.49 (C-5'), 65.35^R, 65.29 (C-2'), 65.04 (OCH₂CH₂O), 53.68^R, 53.53 (C-2), 52.54 (C-2''), 42.37 (C-6), 42.32 (C-3), 41.98 (C-1'''), 39.07, 38.87, 38.76 (Piv-C(CH₃)₃), 38.32^R, 37.75, 34.87^R, 34.78, 33.49, 33.09^R, 31.91, 31.46, 26.47, 24.59^R, 23.72 (C-5, C-1'', C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.40, 27.30, 27.18 (Piv-C(CH₃)₃), 22.73 (CH₃CH₂), 14.18 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 847.6 [M+H]⁺, 869.6 [M+Na]⁺, 885.6 [M+K]⁺, 1716.1 [2M+Na]⁺.

(2*S*,2''*R*)-2-[2''-(*N'*-Benzyloxycarbonyl-*N'*-(4''',4'''-ethylendioxybutyl)-amino)-heptyl]-4-(methylsulfonyloxy)-*N*-(2',3',4'-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-piperidin (96**)**

Zu einer Lösung aus 191 mg (0.23 mmol) Alkohol **95** in 4 ml Pyridin werden 2 mg (0.02 mmol) DMAP und unter Eiskühlung 21 μ l (31.6 mg, 0.28 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben. Es wird 4.5 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 5 ml ges. NaCl-Lösung abgebrochen, und die wässrige Phase wird zweimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden jeweils mit 10 ml ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung



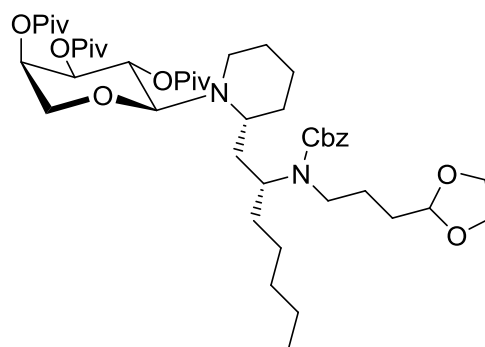
gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Produkt kann nach Trocknung i. Hochvak. ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

Ausbeute: 205 mg (0.22 mmol, 97 %, roh); gelbes Öl; R_f = 0.71 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); C₄₇H₇₆N₂O₁₄S (925.18).

Die Charakterisierung des Mesylats **96** erfolgt über sein Folgeprodukt.

(2*R*,2''*R*)-2-[2''-(*N'*-Benzyloxycarbonyl-*N'*-(4''',4'''-ethylendioxybutyl)-amino)-heptyl]-*N*-(2',3',4'-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-piperidin (97**)**

205 mg (0.22 mmol) rohes Mesylat **96** werden in 5 ml Dimethoxyethan gelöst und nacheinander mit 165 mg (1.1 mmol) frisch ausgeheiztem Natriumiodid und 144 mg (2.2 mmol) Zink versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 h unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemp. über einen Faltenfilter filtriert. Das Filtrat wird mit 8 ml Wasser gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen



werden mit 15 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 105 mg an Produktgemisch **97** + **98**; farbloses Öl; R_f = 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); C₄₆H₇₂N₂O₁₁ (831.09).

für Hauptprodukt **97**:

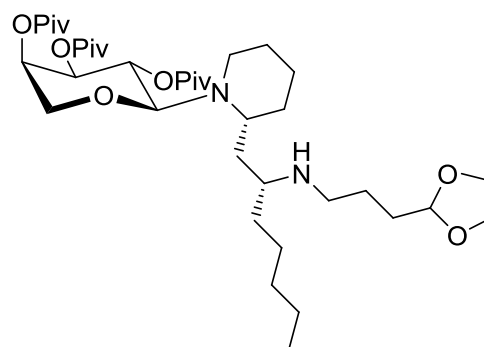
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.50 – 7.18 (m, 5H, Aryl-H), 5.55 – 5.38 (m, 1H, H-2'), 5.28 – 4.92 (m, 4H, H-4', PhCH₂, H-3'), 4.86, 4.79^R (t, 1H, J_{H-4'''}, 3'''-CH₂ = 4.2 Hz, H-4'''), 4.19^R, 4.03 (d, 1H, J_{H-1'}, H-2' = 9.1 Hz, H-1'), 4.15 – 3.99 (m, überlagert, 1H, H-2''), 3.99 – 3.62 (m, 5H, OCH₂CH₂O, H-5'a), 3.57 – 2.88 (m, 4H, H-5'b, H-6a, N'CH₂), 2.74 – 2.57 (m, 1H, H-2), 2.56 – 2.41 (m, 1H,

H-6b), 1.84 – 1.32 (m, 10H, H-3a, 4-CH₂, H-5a, 1''-CH₂, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂), 1.32 – 1.10 (m, 10H, H-3b, H-5b, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.23, 1.14, 1.10 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.89 – 0.79 (m, 3H, CH₃CH₂).

ESI-MS: $m/z = 831.5 [M+H]^+$, $853.5 [M+Na]^+$, $869.5 [M+K]^+$, $1684.0 [2M+Na]^+$.

(2R,2''R)-2-[2''-(N'-(4''',4'''-Ethylendioxybutyl)-amino)-heptyl]-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-piperidin (80)

Eine Lösung aus 105 mg an Produktgemisch **97** + **98** in 4 ml Isopropanol wird zu 25 mg Pd(OH)₂/C (10 %) zugegeben. Es wird 42 h unter Wasserstoffatmosphäre (Hydrierblase) gerührt und anschließend über Hyflo® filtriert. Das Filtrat wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Chloroform/Ethanol = 9:1) gereinigt.



Ausbeute: 85 mg (0.12 mmol, 56 % über 2 Stufen);

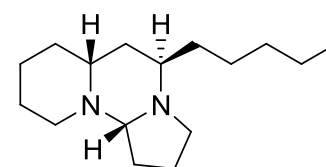
gelbliches Öl; $R_f = 0.50$ (Chloroform/Ethanol = 9:1); C₃₈H₆₈N₂O₉ (696.95).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.45 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = J_{H-2', H-3'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.21 – 5.14 (m, 1H, H-4'), 5.06 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 9.9$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 2.9$ Hz, H-3'), 4.84 (t, 1H, $J_{H-4''', 3'''-CH_2} = 4.0$ Hz, H-4'''), 4.21 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.2$ Hz, H-1'), 4.01 – 3.75 (m, 5H, OCH₂CH₂O, H-5'a), 3.57 (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2$ Hz, H-5'b), 3.19 – 2.71 (m, 5H, H-6a, H-2'', N'CH₂, H-2), 2.61 – 2.48 (m, 1H, H-6b), 2.01 – 1.47 (m, 10H, H-3a, 4-CH₂, H-5a, 1''-CH₂, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂), 1.46 – 1.13 (m, 10H, H-3b, H-5b, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.22, 1.13, 1.08 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.85 (t, 3H, $J_{7''-CH_3, 6''-CH_2} = 6.9$ Hz, CH₃CH₂).

ESI-MS: $m/z = 595.4 [M-OPiv]^+$, $697.5 [M+H]^+$, $1456.9 [2M+CH_3CN+Na]^+$.

(+)-Tetraponerin-7 (40)

85 mg (0.12 mmol) **80** werden in 3 ml Methanol gelöst und mit 0.4 ml 1 M HCl versetzt. Es wird 18 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend Methanol i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird mit 3 ml Diethylether und 3 ml 2 M HCl versetzt und 2 h nachgerührt.



Die organische Phase wird abgetrennt und zweimal mit je 3 ml

Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 10 %iger NaOH-Lösung auf einen pH-Wert von 8 gebracht und dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel

befreit. Das Produkt wird sauber erhalten und kann auch bei Bedarf säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt werden (Chloroform/Ethanol = 9:1).

Ausbeute: 23 mg (0.093 mmol, 78 % über 3 Stufen); farbloses Öl; $R_f = 0.13$ (Chloroform/Ethanol = 9:1); $[\alpha]_D^{23} : +22.46$ ($c = 2.2$, CHCl_3), Lit.¹⁶: $[\alpha]_D^{20} : +30.0$ ($c = 0.22$, CHCl_3); $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2$ (250.42).

HRMS (m/z) für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = ber.: 251.2487, gef.: 251.2476.

400 MHz- ^1H -NMR, COSY (C_6D_6): δ (ppm) = 3.32 (dd, 1H, $J_{\text{H-5}, \text{H-6a}} = 4.7$ Hz, $J_{\text{H-5}, \text{H-6b}} = 2.9$ Hz, H-5), 3.18 (ddd, 1H, $J_{\text{H-8a}, \text{H-8b}} = 11.5$ Hz, $J_{\text{H-8a}, \text{H-7a}} = 7.0$ Hz, $J_{\text{H-8a}, \text{H-7b}} = 5.2$ Hz, H-8a), 2.85 – 2.74 (m, 3H, H-9, H-8b, H-4_{eq}), 2.09 – 2.01 (m, 1H, H-11), 1.94 (ddd, 1H, $J_{\text{H-10ax}, \text{H-10eq}} = 13.1$ Hz, $J_{\text{H-10ax}, \text{H-11}} = 11.6$ Hz, $J_{\text{H-10ax}, \text{H-9}} = 5.5$ Hz, H-10_{ax}), 1.85 – 1.17 (m, 19H, 6-CH₂, 7-CH₂, H-4_{ax}, 1-CH₂, 2-CH₂, 3-CH₂, 12-CH₂, 13-CH₂, 14-CH₂, 15-CH₂), 1.16 – 1.09 (m, 1H, H-10_{eq}), 0.93 (t, 3H, $J_{16\text{-CH}_3, 15\text{-CH}_2} = 6.9$ Hz, 16-CH₃).

100.6 MHz- ^{13}C -NMR, HMQC, HMBC (C_6D_6): δ (ppm) = 75.52 (C-5), 56.74 (C-11), 53.32 (C-9), 50.99 (C-4), 50.63 (C-8), 34.22 (C-1), 32.51 (C-14), 32.23 (C-10), 31.05 (C-12), 30.52 (C-6), 27.40 (C-13), 26.52 (C-3), 25.23 (C-2), 23.24 (C-15), 22.20 (C-7), 14.43 (C-16).

ESI-MS: $m/z = 249.2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$, 250.2 $[\text{M}]^+$, 251.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5.8 Alternative Umsetzung des Dehydropiperidinons **34** zu Tetraponerin-8

(2*S*,2''*S*)-2-[2''-(*N'*-Benzyloxycarbonyl-*N'*-(4'''-hydroxybutyl)-amino)-heptyl]-*N*-(2',3',4'-tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (**101**)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **90**.

Ansatz: 2.05 g (1.97 mmol) Dehydropiperidinon **34**, 2.4 ml (2.4 mmol) TBAF-Lösung (1.0 M in THF), 30 ml absol. THF; Reaktionsdauer: 18 h; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1).

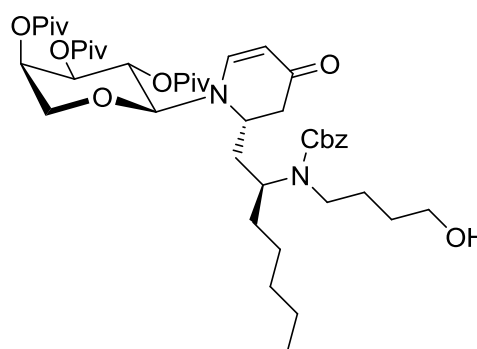
Ausbeute: 1.13 g (1.41 mmol, 72 %); gelbliches Öl; $R_f = 0.37$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1); $[\alpha]_D^{23} : +86.97$ ($c = 1$, CHCl_3); $\text{C}_{44}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_{11}$ (801.02).

HRMS (m/z) für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = ber.: 823.4721, gef.: 823.4718.

Diastereomerenverhältnis: 96:4:0:0 (HPLC nach Chromatographie).

HPLC-MS: Methode B; $R_t/\text{min} = 3.70$ (Hauptdiastereomer), 3.85 (Nebendiastereomer); Abs. bereich (UV) = 210 – 400 nm; ESI-MS: 801.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 823.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

300 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.37 – 7.17 (m, 5H, Aryl-H), 6.89, 6.80^R (d, 1H, $J_{\text{H-6}, \text{H-5}} = 7.4$ Hz, H-6), 5.42, 5.38^R (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.2$ Hz, H-2'), 5.26 – 5.20 (m, 1H, H-4'), 5.18 – 5.00 (m, 3H, PhCH_2 , H-3'), 4.92, 4.89^R (d, 1H, $J_{\text{H-5}, \text{H-6}} = 7.6$ Hz, H-5), 4.42, 4.33^R (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'}$ =



8.9 Hz, H-1'), 4.01 – 3.82 (m, 2H, H-5'a, H-2''), 3.72 – 3.46 (m, 4H, H-2, H-5'b, CH₂OH), 3.19 – 2.92 (m, 2H, N'CH₂), 2.68, 2.57^R (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.5 Hz, J_{H-3a, H-2} = 6.0 Hz, H-3a), 2.44, 2.27^R (d, 1H, J_{H-3b, H-3a} = 16.7 Hz, H-3b), 1.94 – 1.75 (m, 2H, 1''-CH₂), 1.72 – 1.54 (m, 2H, 2'''-CH₂), 1.52 – 1.33 (m, 2H, 3'''-CH₂), 1.27 – 1.10 (m, 8H, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.23^R, 1.17, 1.08, 1.07 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.85 – 0.71 (m, 3H, CH₃CH₂).

75.4 MHz-¹³C-NMR, DEPT (CDCl₃): δ (ppm) = 191.96, 191.82^R (C-4), 177.35, 177.26^R, 177.22, 176.87^R, 176.85 (Piv-C=O), 156.35 (Cbz-C=O), 148.12 (C-6), 136.88, 136.56^R (Aryl-C-1), 128.56^R, 128.51, 128.20^R, 128.17 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 127.96, 127.76^R (Aryl-C-4), 99.83, 99.64^R (C-5), 90.88^R, 90.53 (C-1'), 71.35, 71.22^R (C-3'), 67.93, 67.83^R (C-4'), 67.20 (PhCH₂), 66.95, 66.70^R (C-5'), 66.42^R, 66.26 (C-2'), 62.02, 61.95^R (CH₂OH), 53.93 (C-2''), 51.63, 50.96^R (C-2), 43.42 (C-1'''), 39.36, 38.93^R (C-3), 38.89, 38.79 (Piv-C(CH₃)₃), 34.02^R, 33.93 (C-1''), 33.61, 31.69, 31.61^R, 30.14^R, 29.98, 26.88, 26.86^R, 26.07^R, 25.89 (C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.18, 27.07 (Piv-C(CH₃)₃), 22.50 (CH₃CH₂), 14.00 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 801.5 [M+H]⁺, 823.5 [M+Na]⁺, 840.5 [M+K]⁺, 1602.1 [2M+H]⁺, 1624.1 [2M+Na]⁺, 1640.0 [2M+K]⁺.

(2S,2''S)-2-[2''-(N'-Benzyloxycarbonyl-N'-(4'''-oxobutyl)-amino)-heptyl]-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (102)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **94**.

Ansatz: 1.13 g (1.41 mmol) Alkohol **101**, 5.98 g (2.11 mmol) Dess-Martin-Periodinan-Lösung (15 Gew.-%ig in DCM), 17 ml absol. Dichlormethan; Reaktionsdauer: 2 h; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1).

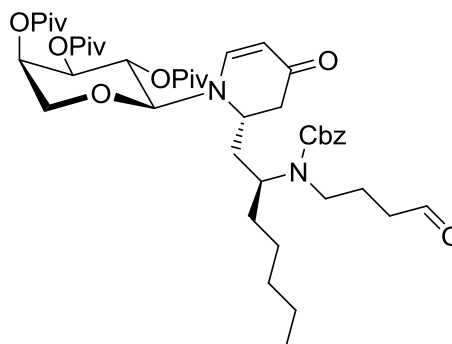
Ausbeute: 898 mg (1.12 mmol, 80 %); farbloses Öl; R_f = 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); [α]_D²³: +100.97 (c = 1, CHCl₃); C₄₄H₆₆N₂O₁₁ (799.00).

HRMS (m/z) für [M+Na] = ber.: 821.4564, gef.: 821.4597.

Diastereomerenverhältnis: 98:2:0:0 (HPLC nach Chromatographie).

HPLC-MS: Methode B; R_t/min = 0.19 (Hauptdiastereomer), 0.24 (Nebendiastereomer); Abs.max. (UV) = 300 nm; ESI-MS: 799.4 [M+H]⁺, 821.5 [M+Na]⁺.

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.71^R, 9.62 (s, 1H, CHO), 7.38 – 7.14 (m, 5H, Aryl-H), 6.87, 6.79^R (d, 1H, J_{H-6, H-5} = 7.3 Hz, H-6), 5.40, 5.37^R (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = J_{H-2', H-3'} = 9.5 Hz, H-2'), 5.29 – 5.21 (m, 1H, H-4'), 5.17 – 4.98 (m, 3H, PhCH₂, H-3'), 4.91, 4.87^R (d, 1H, J_{H-5, H-6} = 7.6 Hz, H-5), 4.45, 4.38^R (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 8.9 Hz, H-1'), 4.09 – 3.95 (m, 1H, H-2''), 3.95 – 3.84 (m, 1H, H-5'a), 3.67 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2 Hz, H-5'b), 3.64 – 3.51 (m, 1H, H-2), 3.13 – 2.92 (m, 2H, N'CH₂), 2.66, 2.56^R (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.5 Hz, J_{H-3a, H-2} = 5.4 Hz, H-3a), 2.47 – 2.30 (m, 2H, H-1''a, H-1''b), 2.25^R (d,



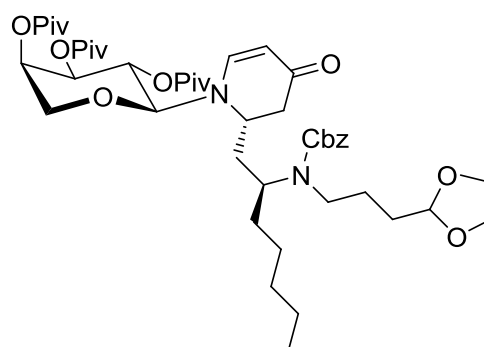
^1H , $J_{\text{H-3b}, \text{H-3a}} = 16.9$ Hz, H-3b), 1.95 – 1.68 (m, 4H, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂), 1.50 – 1.10 (m, 8H, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.22^R, 1.16, 1.07, 1.06 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.83 – 0.72 (m, 3H, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 201.43^R, 201.00 (CHO), 191.74, 191.69^R (C-4), 177.15, 177.07, 176.85 (Piv-C=O), 156.26 (Cbz-C=O), 148.24^R, 148.21 (C-6), 136.69, 136.49^R (Aryl-C-1), 128.53, 128.15 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 128.05, 127.87^R (Aryl-C-4), 99.90, 99.61^R (C-5), 90.83^R, 90.61 (C-1'), 71.25, 71.16^R (C-3'), 67.84, 67.74^R (C-4'), 67.20^R, 67.05 (PhCH₂), 66.67^R, 66.47 (C-5'), 66.53^R, 66.43 (C-2'), 53.73 (C-2''), 51.10, 50.52^R (C-2), 42.66 (C-1'''), 41.53^R, 41.30 (C-1''), 39.50 (C-3), 38.90, 38.86, 38.73 (Piv-C(CH₃)₃), 34.01^R, 33.89, 33.56, 31.68, 31.57^R, 30.10, 26.11^R, 26.06 (C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.15, 27.04 (Piv-C(CH₃)₃), 22.48 (CH₃CH₂), 13.96 (CH₃CH₂).

ESI-MS: $m/z = 799.5$ [M+H]⁺, 821.4 [M+Na]⁺, 837.5 [M+K]⁺, 1619.9 [2M+Na]⁺.

(2S,2''S)-2-[2''-(N'-Benzyloxycarbonyl-N'-(4''',4'''-ethylendioxybutyl)-amino)-heptyl]-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (100)

Zu einer Lösung aus 898 mg (1.12 mmol) Aldehyd **102** in 6 ml absol. Benzol werden 80 μ l (0.09 g, 1.4 mmol) Ethylenglykol und eine kleine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt (Ölbadtemperatur: 90 – 100 °C). Anschließend wird 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben und die wässrige Phase zweimal mit je 8 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen



Phasen werden mit 20 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das orangene Produktgemisch (1.1 g) durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. Dabei erhält man 709 mg (0.84 mmol, 75 %) an gewünschtem Acetal **100** und 142 mg an Nebenprodukt (Ketal + Acetal **103**). Letzteres wird mit 5 ml Wasser/Methanol-Gemisch und 5 Tropfen Essigsäure versetzt und 30 min gerührt. Dabei wird das Ketal vollständig gespalten und ausschließlich das gewünschte Acetal erhalten. Das Reaktionsgemisch wird mit NaHCO₃ (bis pH = 8) versetzt und i. Vak. vom Methanol befreit. Der Rückstand wird in 10 ml Diethylether aufgenommen, nacheinander mit je 8 ml ges. NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 132 mg sauberes Produkt.

Gesamtausbeute: 841 mg (1 mmol, 89 %); gelbliches Öl;

für Nebenprodukt (Ketal + Acetal): $R_f = 0.73$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); C₄₈H₇₄N₂O₁₃ (887.11).

für Hauptprodukt (Acetal): $R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $[\alpha]_D^{23} : +92.11$ (c = 1, CHCl₃); C₄₆H₇₀N₂O₁₂ (843.05).

HRMS (m/z) für [M+Na] = ber.: 865.4826, gef.: 865.4852.

HPLC-MS: Methode B; R_t /min = 0.20; Abs.max. (UV) = 300 nm; ESI-MS: 843.4 [M+H]⁺.

für Hauptprodukt (Acetal **100**):

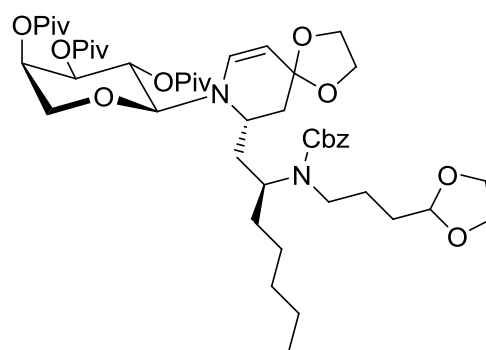
400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 7.39 – 7.22 (m, 5H, Aryl-H), 6.90, 6.82^R (d, 1H, $J_{H-6, H-5}$ = 7.5 Hz, H-6), 5.49 – 5.37 (m, 1H, H-2'), 5.33 – 5.23 (m, 1H, H-4'), 5.21 – 5.02 (m, 3H, PhCH₂, H-3'), 4.95^R, 4.91 (d, 1H, $J_{H-5, H-6}$ = 7.6 Hz, H-5), 4.81^R, 4.77 (t, 1H, $J_{H-4''', 3'''-CH_2}$ = 4.3 Hz, H-4'''), 4.41, 4.33^R (d, 1H, $J_{H-1', H-2'}$ = 9.2 Hz, H-1'), 4.15 – 3.75 (m, 6H, H-2'', H-5'a, OCH₂CH₂O), 3.73 – 3.57 (m, 2H, H-5'b, H-2), 3.19 – 2.98 (m, 2H, N'CH₂), 2.70^R, 2.58 (dd, 1H, $J_{H-3a, H-3b}$ = 16.7 Hz, $J_{H-3a, H-2}$ = 5.9 Hz, H-3a), 2.49, 2.31^R (d, 1H, $J_{H-3b, H-3a}$ = 16.7 Hz, H-3b), 2.00 – 1.81 (m, 2H, 1''-CH₂), 1.80 – 1.52 (m, 4H, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂), 1.51 – 1.33 (m, 1H, H-3''a), 1.31 – 1.14 (m, 7H, H-3''b, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.26, 1.19^R, 1.11, 1.10 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.88 – 0.75 (m, 3H, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, DEPT, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 191.89, 191.83^R (C-4), 177.32, 176.91 (Piv-C=O), 156.40, 156.30^R (Cbz-C=O), 148.02^R, 147.97 (C-6), 136.96, 136.71^R (Aryl-C-1), 128.64^R, 128.54, 128.27^R, 128.20, 127.97, 127.81^R (Aryl-C-2, -C-3, -C-4, -C-5, -C-6), 104.24^R, 104.04 (C-4'''), 99.97, 99.71^R (C-5), 91.00^R, 90.68 (C-1'), 71.45, 71.35^R (C-3'), 67.90, 67.77^R (C-4'), 67.20^R, 67.05 (PhCH₂), 66.68 (C-5'), 66.46^R, 66.32 (C-2'), 64.95, 64.91 (OCH₂CH₂O), 53.93 (C-2''), 51.60, 50.99^R (C-2), 43.70^R, 42.05 (C-1'''), 39.40^R, 39.03 (C-3), 38.97, 38.86 (Piv-C(CH₃)₃), 34.15, 33.90^R (C-1''), 33.76, 31.79, 31.68^R, 31.61, 31.45^R, 26.16, 24.78^R, 23.96 (C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.27, 27.16 (Piv-C(CH₃)₃), 22.57 (CH₃CH₂), 14.08 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 843.5 [M+H]⁺, 865.5 [M+Na]⁺, 881.5 [M+K]⁺, 1686.0 [2M+H]⁺, 1707.9 [2M+Na]⁺, 1723.9 [2M+K]⁺.

für Nebenprodukt (Ketal + Acetal): (2S,2''S)-2-[2''-(N'-Benzyloxycarbonyl-N'-(4''',4'''-ethylenedioxybutyl)-amino)-heptyl]-4,4-(ethylenedioxy)-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5,6-dehydropiperidin (**103**)

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.37 – 7.20 (m, 5H, Aryl-H), 6.19^R, 6.15 (d, 1H, $J_{H-6, H-5}$ = 8.2 Hz, H-6), 5.44 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'}$ = $J_{H-2', H-3'}$ = 9.5 Hz, H-2'), 5.24 – 5.16 (m, 1H, H-4'), 5.14 – 5.00 (m, 3H, PhCH₂, H-3'), 4.85, 4.77^R (t, 1H, $J_{H-4''', 3'''-CH_2}$ = 4.3 Hz, H-4'''), 4.43^R, 4.34 (d, 1H, $J_{H-5, H-6}$ = 8.1 Hz, H-5), 4.28^R, 4.21 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'}$ = 9.2 Hz, H-1'), 4.24 – 4.10 (m, überlagert, 1H, H-2''), 4.08 – 3.65 (m, 8H, 2x OCH₂CH₂O), 3.61 (d, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b}$ = 13.2 Hz, H-5'a), 3.49 – 3.34 (m, 1H, H-2),



3.31 – 3.19 (m, 1H, H-5'b), 3.17 – 3.00 (m, 2H, N'CH₂), 2.18^R (dd, 1H, $J_{H-3a, H-3b}$ = 13.4 Hz, $J_{H-3a, H-2}$ = 4.3 Hz, H-3a), 2.07 – 1.95 (m, überlagert, 1H, H-1'a), 1.89^R (dd, 1H, $J_{H-3b, H-3a}$ = 13.9 Hz, $J_{H-3b, H-2}$ = 4.1 Hz, H-3b), 1.82 – 1.53 (m, 5H, H-1''b, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂), 1.32 – 1.13 (m, 8H, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.23, 1.19^R, 1.11, 1.09 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.88 – 0.74 (m, 3H, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.36, 176.65 (Piv-C=O), 156.76, 156.38^R (Cbz-C=O), 136.99^R, 136.46 (Aryl-C-1), 133.64^R, 132.95 (C-6), 128.57, 128.54^R, 128.47^R, 128.22, 127.85, 127.66^R (Aryl-C-2, -C-3, -C-4, -C-5, -C-6), 104.25, 104.06^R, 103.95 (C-4, C-4'''), 98.74^R, 98.26 (C-5), 90.03, 89.88^R (C-1'), 72.08 (C-3'), 68.43^R, 68.35 (C-4'), 67.50, 66.98^R (PhCH₂), 65.88, 65.56^R (C-5'), 64.93, 64.88 (2x OCH₂CH₂O), 63.92^R, 63.84 (C-2'), 53.92 (C-2''), 51.69, 51.49^R (C-2), 42.12^R, 41.88 (C-1'''), 38.98 (C-3), 38.93, 38.78 (Piv-C(CH₃)₃), 34.42 (C-1''), 33.98, 31.68, 31.57, 31.43^R, 25.88, 25.06 (C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.25, 27.21, 27.17 (Piv-C(CH₃)₃), 22.51 (CH₃CH₂), 14.03 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 887.5 [M+H]⁺, 909.5 [M+Na]⁺, 925.5 [M+K]⁺, 1797.0 [2M+Na]⁺, 1813.0 [2M+K]⁺.

(2*S*,2''*S*)-2-[2''-(*N*'-Benzyloxycarbonyl-*N*'-(4''',4'''-ethylendioxybutyl)-amino)-heptyl]-*N*'-(2',3',4'-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-piperidin-4-ol (104)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **95**.

Ansatz: 841 mg (1.0 mmol) Dehydropiperidinon **100**, 152 mg (4.0 mmol) Natriumborhydrid, 25 ml Ethanol; Reaktionsdauer: 48 h; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:2).

Ausbeute: 633 mg (0.75 mmol, 75 %); farbloses Öl; R_f = 0.53 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); für Hauptdiastereomer: [α]_D²³: -12.94 (c = 1, CHCl₃); C₄₆H₇₄N₂O₁₂ (847.09).

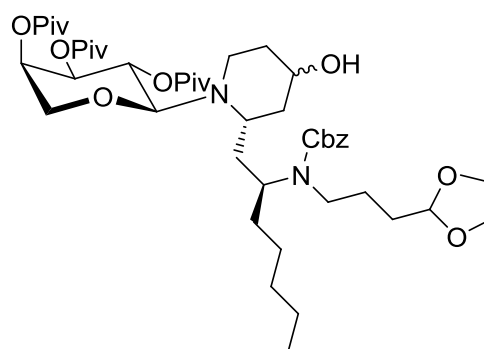
HRMS (m/z) für [M+Na] = ber.: 869.5139, gef.: 869.5135.

HPLC-MS: Methode B; R_f/min = 0.54; Abs.max. (UV) = 210 nm; ESI-MS: 847.6 [M+H]⁺.

für Hauptdiastereomer:

400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 7.41 – 7.22 (m, 5H, Aryl-H), 5.46^R, 5.43 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = J_{H-2', H-3'} = 9.5 Hz, H-2'), 5.26 – 4.97 (m, 4H, H-4', PhCH₂, H-3'), 4.85, 4.78^R (t, 1H, J_{H-4''', 3'''-CH₂} = 4.3 Hz, H-4'''), 4.39^R, 4.24 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.1 Hz, H-1'), 4.22 – 4.01 (m, überlagert, 1H, H-2''), 3.99 – 3.65 (m, 5H, OCH₂CH₂O, H-5'a), 3.54 – 3.15 (m, 3H, CHOH, H-5'b, H-6a), 3.13 – 2.85 (m, 2H, N'CH₂), 2.61 – 2.46 (m, 1H, H-2), 2.44 – 2.29 (m, 1H, H-6b), 2.15^R (d, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 11.6 Hz, H-3a), 2.02 – 1.34 (m, 8H, H-5a, 1''-CH₂, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂, H-3''a), 1.31 – 0.94 (m, 9H, H-3b, H-5b, H-3''b, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.24^R, 1.23, 1.13, 1.11 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.85 (t, 3H, J_{7''-CH₃, 6''-CH₂} = 6.8 Hz, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 177.48^R, 177.46, 177.39, 176.98^R, 176.91 (Piv-C=O), 156.67, 156.30^R (Cbz-C=O), 137.12^R, 136.87 (Aryl-C-1), 128.71, 128.51^R, 128.41, 127.92, 127.76^R (Aryl-C-2, -C-3, -C-4, -C-5, -C-6), 104.29, 104.13^R (C-4'''), 86.93, 86.90^R (C-1'), 71.88^R, 71.83 (C-3'), 69.06 (CHOH), 68.94^R, 68.90 (C-4'), 67.25, 67.01^R (PhCH₂), 65.39^R, 65.31 (C-2'), 65.06^R, 65.02 (C-5'), 64.95 (OCH₂CH₂O), 53.72 (C-2''), 53.16^R, 52.91 (C-2), 42.78 (C-6), 42.40^R,



41.67 (C-3), 42.36 (C-1'''), 39.05, 38.83, 38.69 (Piv-C(CH₃)₃), 37.26, 36.78^R, 34.74^R, 34.65, 34.49, 33.95^R, 31.72, 31.64^R, 31.52, 26.18^R, 26.11, 24.72^R, 23.82 (C-5, C-1'', C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.36, 27.27, 27.14 (Piv-C(CH₃)₃), 22.65 (CH₃CH₂), 14.14 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 847.5 [M+H]⁺, 869.5 [M+Na]⁺, 1716.0 [2M+Na]⁺.

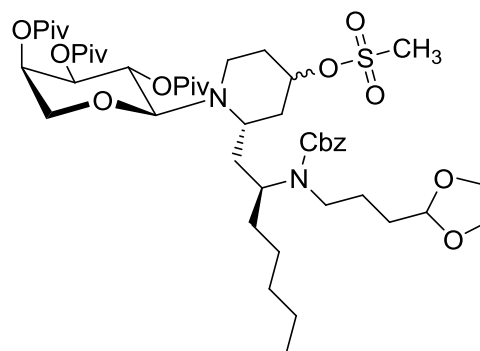
(2S,2''S)-2-[2''-(N'-Benzyloxycarbonyl-N'-(4''',4'''-ethylendioxybutyl)-amino)-heptyl]-4-(methylsulfonyloxy)-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-piperidin (105)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **96**.

Ansatz: 633 mg (0.75 mmol) Alkohol **104**, 96 μ l (0.90 mmol) Methansulfonylchlorid, 7 mg (0.06 mmol) DMAP, 8 ml Pyridin; Reaktionsdauer: 4.5 h.

Ausbeute: 654 mg (0.71 mmol, 95 %, roh); gelbes Öl; R_f = 0.72 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); C₄₇H₇₆N₂O₁₄S (925.18).

Die Charakterisierung des Mesylats **105** erfolgt über sein Folgeprodukt.



(2R,2''S)-2-[2''-(N'-Benzyloxycarbonyl-N'-(4''',4'''-ethylendioxybutyl)-amino)-heptyl]-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-piperidin (106)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **97**.

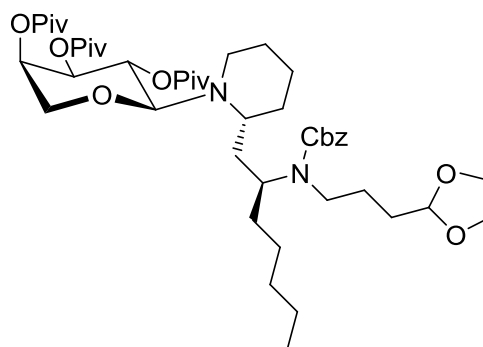
Ansatz: 654 mg (0.71 mmol) Mesylat **105**, 529 mg (3.53 mmol) Natriumiodid, 462 mg (7.07 mmol) Zink, 15 ml Dimethoxyethan; Reaktionsdauer: 17 h; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1).

Ausbeute: 514 mg Gemisch aus dem reduzierten Hauptprodukt **106** und dem Eliminierungsprodukt **107**; gelbliches Öl; R_f = 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); C₄₆H₇₂N₂O₁₁ (831.09).

HRMS (m/z) für Hauptprodukt: [M+Na] = ber.: 853.5190, gef.: 853.5206; für Eliminierungsprodukt: [M+Na] = ber.: 851.5034, gef.: 851.5024.

für Hauptprodukt **106**:

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.39 – 7.21 (m, 5H, Aryl-H), 5.51 – 5.39 (m, 1H, H-2'), 5.21 – 4.98 (m, 4H, H-4', PhCH₂, H-3'), 4.86, 4.79^R (t, 1H, J_{H-4''', 3'''-CH₂} = 4.3 Hz, H-4'''), 4.39^R, 4.24 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.1 Hz, H-1'), 4.21 – 4.01 (m, 1H, H-2''), 3.97 – 3.67 (m, 5H, OCH₂CH₂O, H-5'a), 3.57 – 2.98 (m, 4H, H-5'b, H-6a, N'CH₂), 2.60 – 2.48 (m, 1H, H-2), 2.40 (pt, 1H, J_{H-6b, H-6a} = 10.7 Hz,



H-6b), 1.89 – 1.33 (m, 10H, H-3a, 4-CH₂, H-5a, 1''-CH₂, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂), 1.29 – 1.10 (m, 10H, H-3b, H-5b, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.24^R, 1.23, 1.14, 1.11 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.88 – 0.79 (m, 3H, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.38^R, 177.33, 177.28, 176.78^R, 176.74 (Piv-C=O), 156.81, 156.56^R (Cbz-C=O), 137.13^R, 136.68 (Aryl-C-1), 128.51, 128.40^R, 128.30, 127.75, 127.69^R (Aryl-C-2, -C-3, -C-4, -C-5, -C-6), 104.25, 104.08^R (C-4'''), 88.44, 88.09^R (C-1'), 71.98, 71.96 (C-3'), 69.07^R, 68.97 (C-4'), 67.15, 66.82^R (PhCH₂), 65.25^R, 65.17 (C-2'), 64.86 (OCH₂CH₂O), 64.80 (C-5'), 55.34^R, 55.22 (C-2), 54.46 (C-2''), 44.91^R, 44.76 (C-6), 42.46 (C-1'''), 38.95, 38.72, 38.58 (Piv-C(CH₃)₃), 33.92, 32.94, 32.22, 31.68, 31.58^R, 31.48, 26.11, 26.05^R, 24.01 (C-3, C-4, C-5, C-1'', C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.30, 27.23, 27.18 (Piv-C(CH₃)₃), 22.58 (CH₃CH₂), 14.08 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = für Hauptprodukt: 831.5 [M+H]⁺, 853.6 [M+Na]⁺, 869.5 [M+K]⁺; für Eliminierungsprodukt: 829.5 [M+H]⁺.

(2R,2''S)-2-[2''-(N'-(4''',4'''-ethylendioxybutyl)-amino)-heptyl]-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-piperidin (99)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **80**.

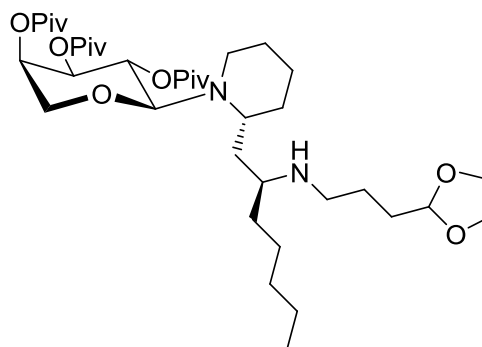
Ansatz: 514 mg Produktgemisch **106** + **107**, 200 mg Pd/C (10 %), 10 ml Methanol; Reaktionsdauer: 21 h, Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Chloroform/Ethanol = 15:1).

Ausbeute: 256 mg (0.37 mmol, 52 % über 2 Stufen); farbloses Öl; R_f = 0.32 (Chloroform/Ethanol = 15:1); [α]_D²³: -13.98 (c = 1, CHCl₃); C₃₈H₆₈N₂O₉ (696.95).

HRMS (m/z) für [M+H] = ber.: 697.5003, gef.: 697.5005.

400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃): δ (ppm) = 5.47 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = J_{H-2', H-3'} = 9.5 Hz, H-2'), 5.22 – 5.16 (m, 1H, H-4'), 5.11 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.8 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.3 Hz, H-3'), 4.87 (t, 1H, J_{H-4''', 3'''-CH₂} = 4.3 Hz, H-4'''), 4.31 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.2 Hz, H-1'), 4.01 – 3.81 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 3.89 (dd, überlagert, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.0 Hz, H-5'a), 3.65 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.3 Hz, H-5'b), 3.23 – 3.13 (m, 1H, H-6a), 2.96 – 2.72 (m, 4H, H-2'', N'CH₂, H-2), 2.58 – 2.50 (m, 1H, H-6b), 1.99 – 1.50 (m, 10H, H-3a, 4-CH₂, H-5a, 1''-CH₂, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂), 1.44 – 1.18 (m, 10H, H-3b, H-5b, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.25, 1.16, 1.12 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.89 (t, 3H, J_{7''-CH₃, 6''-CH₂} = 6.7 Hz, CH₃CH₂).

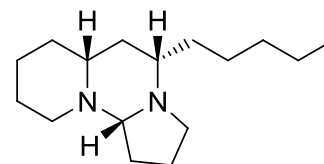
100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 177.44, 177.37, 176.99 (Piv-C=O), 104.02 (C-4'''), 90.50 (C-1'), 72.20 (C-3'), 68.94 (C-4'), 65.49 (C-2'), 65.26, 64.92 (OCH₂CH₂O), 65.08 (C-5'), 56.57 (C-2''), 54.79 (C-2), 45.55 (C-1'''), 45.29 (C-6), 39.08, 38.86, 38.80 (Piv-C(CH₃)₃), 32.59, 32.12, 31.89, 31.57, 31.33, 27.59, 25.97, 25.27 23.09 (C-3, C-4, C-5, C-1'', C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.43, 27.36, 27.21 (Piv-C(CH₃)₃), 22.67 (CH₃CH₂), 14.17 (CH₃CH₂).



ESI-MS: $m/z = 595.4 [M-OPiv]^+$, $697.4 [M+H]^+$, $719.4 [M+Na]^+$.

(+)-Tetraponerin-8 (33)

Eine Lösung aus 90 mg (0.13 mmol) **99** in 3 ml Methanol wird mit 1 ml 2 M HCl versetzt und 5 h bei Raumtemp. gerührt. Methanol wird i. Vak. entfernt und der Rückstand in 5 ml Diethylether aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird zweimal mit je 5 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte werden mit 10 %iger NaOH-Lösung auf einen pH-Wert von 11 gebracht und anschließend dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethan-Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 29.8 mg Rohprodukt, welches bei Bedarf durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Chloroform/Ethanol = 9:1) gereinigt werden kann.



Die vereinigten wässrigen Extrakte werden mit 10 %iger NaOH-Lösung auf einen pH-Wert von 11 gebracht und anschließend dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethan-Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 29.8 mg Rohprodukt, welches bei Bedarf durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Chloroform/Ethanol = 9:1) gereinigt werden kann.

Ausbeute: 26.5 mg (0.106 mmol, 82 % über 3 Stufen); $R_f = 0.20$ (Chloroform/Ethanol = 9:1); $[\alpha]_D^{23}$: +85.10 ($c = 0.6$, $CHCl_3$), Lit.¹²: $[\alpha]_D^{20}$: +99.0 ($c = 0.6$, $CHCl_3$); $C_{16}H_{30}N_2$ (250.42).

HRMS (m/z) für $[M+H]^+$ = ber.: 251.2487, gef.: 251.2499.

Chirale GC-Analyse (Injektor: 250 °C, Säule: 176 °C, Detektor: 250 °C, Flow: 3.0 ml/min): R_t /min = 4.24.

EA: Ber. für $C_{16}H_{30}N_2$: C: 76.74 %, H: 12.07 %; N: 11.19 %; gef. C: 76.25 %, H: 11.54 %, N: 11.56 %.

400 MHz- 1H -NMR, COSY (C_6D_6): δ (ppm) = 3.15 (ddd, 1H, $J_{H-8b, H-8a} = 8.1$ Hz, $J_{H-8b, H-7a} = 8.1$ Hz, $J_{H-8b, H-7b} = 2.2$ Hz, H-8b), 2.83 (ddd, 1H, $J_{H-4eq, H-4ax} = 10.2$ Hz, $J_{H-4eq, H-3ax} = 4.9$ Hz, $J_{H-4eq, H-3eq} = 2.9$ Hz, H-4eq), 2.31 (dd, 1H, $J_{H-5, H-6a} = 8.0$ Hz, $J_{H-5, H-6b} = 5.7$ Hz, H-5), 2.16 – 2.08 (m, 1H, H-9), 2.07 – 2.00 (m, 1H, H-8a), 1.82 – 1.12 (m, 22H, 6- CH_2 , 7- CH_2 , H-4_{ax}, H-11, 1- CH_2 , 2- CH_2 , 3- CH_2 , 10- CH_2 , 12- CH_2 , 13- CH_2 , 14- CH_2 , 15- CH_2), 0.90 (t, 3H, $J_{16-CH_3, 15-CH_2} = 7.0$ Hz, 16- CH_3).

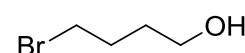
100.6 MHz- ^{13}C -NMR, HMQC (C_6D_6): δ (ppm) = 85.60 (C-5), 62.71 (C-11), 61.37 (C-9), 51.56 (C-4), 49.03 (C-8), 37.98 (C-10), 34.61 (C-1), 32.99 (C-12), 32.81 (C-14), 29.73 (C-6), 26.24 (C-3), 25.23 (C-13), 25.13 (C-2), 23.16 (C-15), 20.23 (C-7), 14.39 (C-16).

ESI-MS: $m/z = 154.2 [C_{10}H_{20}N]^+$, 249.2 $[M-H]^+$, 250.2 $[M]^+$, 251.3 $[M+H]^+$.

5.9 Synthese des racemischen Tetraponerins-8

4-Brombutanol (114)¹³²

Zu 100 ml (1.2 mol) siedendem THF (**113**) werden innerhalb von 2 h 58 ml (87 g, 0.4 mol) einer 47 %igen wässrigen HBr-Lösung langsam zuge tropft.



Das Reaktionsgemisch wird anschließend weitere 90 min unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlung auf Raumtemp. mit $NaHCO_3$ neutralisiert. Beim Erreichen des Neutralpunktes tritt

bereits eine Phasentrennung auf. Es werden zusätzlich 50 ml Wasser hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit 80 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält das Rohprodukt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt werden kann.

Ausbeute: 15.9 g (0.10 mol, 26 %), Lit.¹³²: 38 %; bräunliche, viskose Flüssigkeit; $R_f = 0.62$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:2); $\text{C}_4\text{H}_9\text{BrO}$ (153.02).

300 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.62 (s, 1H, OH), 3.75 (t, 2H, $J_{1-\text{CH}_2, 2-\text{CH}_2} = 6.4$ Hz, CH_2OH), 3.44 (t, 2H, $J_{4-\text{CH}_2, 3-\text{CH}_2} = 6.5$ Hz, CH_2Br), 1.99 – 1.84 (m, 2H, 3- CH_2), 1.81 – 1.69 (m, 2H, 2- CH_2).

75.4 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 62.06 (CH_2OH), 33.58 (CH_2Br), 30.60 (C-2), 29.12 (C-3).

4-Brombutanal (115)¹⁴²

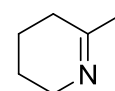
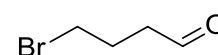
Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung aus 6 ml (8.9 g, 70 mmol) Oxalylchlorid und 90 ml absol. Dichlormethan werden langsam 9.9 ml (10.9 g, 0.14 mol) DMSO zugetropft und 10 min gerührt. Im Anschluss wird eine Lösung aus 9.7 g (63.4 mmol) Alkohol **114** und 35 ml Dichlormethan innerhalb von 10 min zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei -78 °C gerührt. Durch Zugabe von 44 ml (0.32 mol) Triethylamin wird die Reaktion abgebrochen und nach 5 min langsam auf Raumtemp. gebracht. Es werden 250 ml Wasser hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 150 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 250 ml ges. NaCl-Lösung, 200 ml 2 M HCl und 250 ml ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das Produkt ist sehr reaktiv und sollte möglichst schnell weiter umgesetzt werden. Sollte es nach längerer Lagerung durch Bildung von Nebenprodukten sehr verunreinigt sein, kann dieses durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1 \rightarrow 6:1) gereinigt werden.

Ausbeute: 6.4 g (42.4 mmol, 67 %, roh); gelbliche Flüssigkeit; $R_f = 0.80$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:2); $\text{C}_4\text{H}_7\text{BrO}$ (151.00).

300 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 9.80 (t, 1H, $J_{\text{H}-1, 2-\text{CH}_2} = 0.9$ Hz, CHO), 3.45 (t, 2H, $J_{4-\text{CH}_2, 3-\text{CH}_2} = 6.4$ Hz, CH_2Br), 2.67 (td, 2H, $J_{2-\text{CH}_2, 3-\text{CH}_2} = 7.0$ Hz, $J_{2-\text{CH}_2, \text{H}-1} = 0.9$ Hz, 2- CH_2), 2.17 (quint, 2H, $J_{3-\text{CH}_2, 2-\text{CH}_2} = J_{3-\text{CH}_2, 4-\text{CH}_2} = 6.7$ Hz, 3- CH_2).

2-Methyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin (111)¹²⁹

Zu einer Lösung aus 14 g (0.105 mol) *N*-Chlorsuccinimid in 100 ml absol. Diethylether wird bei 0 °C eine Lösung aus 11.9 ml (10 g, 0.1 mol) 2-Methyl-1-piperidin (**112**) und 10 ml absol. Diethylether zugegeben. Es wird 4 h bei Raumtemp. gerührt. Das bei der Reaktion entstandene Succinimid wird abfiltriert und das Filtrat auf ein Drittel seines Ausgangsvolumens i. Vak. eingengt. Die resultierende Lösung aus *N*-Chlor-2-



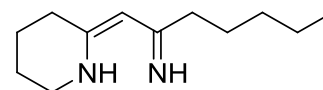
methyl-1-piperidin wird mit einer Lösung aus 12.2 g (0.217 mol) KOH in 50 ml MeOH versetzt (stark exotherme Reaktion) und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit je 100 ml Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Rohprodukt einer fraktionierten Destillation i. Vak. unterzogen.

Ausbeute: 6.2 g (0.064 mol, 64 %), Lit.¹²⁹: 75 %; farblose Flüssigkeit; Sdp._{43 mbar}: 40 °C, Lit.¹²⁹: Sdp._{19 mbar}: 29 - 30 °C; C₆H₁₁N (97.16).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.46 – 3.34 (m, 2H, 2-CH₂), 2.03 – 1.95 (m, 2H, 5-CH₂), 1.78 (t, 3H, J_{CH₃, 5-CH₂} = 1.7 Hz, CH₃), 1.61 – 1.48 u. 1.48 – 1.35 (2x m, je 2H, 3-CH₂, 4-CH₂).

1-(Piperidin-2'-yliden)-heptan-2-imin (110)¹⁵

Zu einem Gemisch aus 5.5 ml (11 mmol) einer LDA-Lösung (2 M in THF/Heptan/Ethylbenzol) und 4.5 ml absol. THF wird bei -78 °C eine Lösung aus 0.97 g (10 mmol) Imin **111** in 25 ml absol.



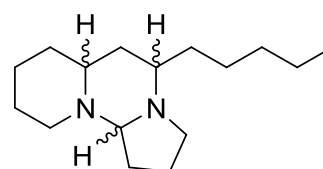
THF innerhalb von 30 min langsam zugetropft. Anschließend folgt die langsame Zugabe einer Lösung aus 1.2 g (12 mmol) Hexannitril in 25 ml absol THF innerhalb von 2 h weiterhin bei -78 °C. Nach beendeter Zugabe wird für weitere 30 min bei -78 °C gerührt und dann mit 25 ml 3 N NaOH-Lösung die Reaktion abgebrochen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält ein oranges Öl, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt werden kann.

Ausbeute: 1.2 g (6.2 mmol, 62 %), Lit.¹⁵: 94 %; oranges Öl; C₁₂H₂₂N₂ (194.32).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.40 (s, 1H, C=CH), 3.59 (t, 2H, J_{3'-CH₂, 4'-CH₂} = 5.7 Hz, NH-C-CH₂), 2.32 (t, 2H, J_{6'-CH₂, 5'-CH₂} = 7.1 Hz, NHCH₂), 2.20 (t, 2H, J_{3-CH₂, 4-CH₂} = 6.4 Hz, NH=C-CH₂), 1.59 – 1.21 (m, 10H, 4'-CH₂, 5'-CH₂, 4-CH₂, 5-CH₂, 6-CH₂), 0.91 (t, 3H, J_{7-CH₃, 6-CH₂} = 7.2 Hz, CH₃).

(±)-Tetraponerin-8 (33)¹⁵

Zu 0.5 g (2.6 mmol) rohem 4-Amino-1-azabutadien **110** gelöst in 15 ml absol. THF werden 1.0 g wasserfreies Natriumsulfat und eine Lösung aus 0.4 g (2.6 mmol) Aldehyd **115** in 10 ml absol. THF hinzugefügt und 17 h unter Rückfluss erhitzt. Das braune Reaktionsgemisch wird auf Raumtemp. abgekühlt und filtriert. Nach Zugabe



von 15 ml Methanol wird auf -20 °C abgekühlt und 0.12 g (3.2 mmol) Natriumborhydrid hinzugegeben. Es wird 6 h bei -20 °C gerührt und danach mit einem Spatel Natriumsulfat und 0.4 ml Wasser versetzt. Natriumsulfat wird abfiltriert und der Rückstand i. Vak. vom Lösungsmittel

befreit. Man erhält 0.47 g gelb-orangenes Öl, welches durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Chloroform/Ethanol = 9:1) gereinigt wird.

Da eine zu große Säule gewählt wurde, konnte das Produkt nur in sehr geringen Mengen (9.2 mg) erhalten werden (Öffnung des cyclischen Amins). Lit.¹⁵: 67 %.

$R_f = 0.20$ (Chloroform/Ethanol = 9:1).

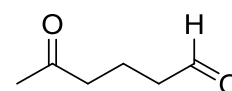
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.20 (td, 1H, $J_{H-8b, H-8a} = J_{H-8b, H-7a} = 8.6$ Hz, $J_{H-8b, H-7b} = 2.3$ Hz, H-8b), 2.97 – 2.84 (m, 1H, H-4_{eq}), 2.41 – 2.30 (m, 1H, H-5), 2.15 – 1.99 (m, 2H, H-9, H-8a), 1.94 – 1.01 (m, 22H, 6-CH₂, 7-CH₂, H-4_{ax}, H-11, 1-CH₂, 2-CH₂, 3-CH₂, 10-CH₂, 12-CH₂, 13-CH₂, 14-CH₂, 15-CH₂), 0.86 (t, 3H, $J_{16-CH_3, 15-CH_2} = 6.9$ Hz, 16-CH₃).

ESI-MS: $m/z = 251.2$ [M+H]⁺.

5.10 Reaktionen zur modifizierten Seitenkette von Tetraponerin-8

5-Oxo-hexanal (**120**)¹³³

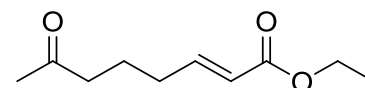
5 g (60.9 mmol) 1-Methyl-cyclopenten (**119**) werden in 120 ml Dichlormethan gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wird ein leichter Ozonstrom durch die Lösung geleitet, wobei es zu Raumentwicklung kommt, die 20 min anhält. Nach 25 min tritt die Blaufärbung ein, und die Reaktionsmischung wird weitere 15 min gerührt. Nach Zugabe von 6.8 ml (91.9 mmol) Dimethylsulfid, läßt man auf Raumtemp. kommen und rührt 20 h. Das Reaktionsgemisch wird anschließend i. Vak. eingengt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:3) gereinigt. Ausbeute: 2.75 g (24.1 mmol, 40 %), Lit.¹³³: 87 %; farbloses Öl; $R_f = 0.21$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:3); C₆H₁₀O₂ (114.14).



300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.75 (t, 1H, $J_{H-1, 2-CH_2} = 1.3$ Hz, CHO), 2.55 – 2.43 (m, 4H, 2-CH₂, 4-CH₂), 2.13 (s, 3H, CH₃), 1.88 (quint, 2H, $J_{3-CH_2, 2-CH_2} = J_{3-CH_2, 4-CH_2} = 7.0$ Hz, 3-CH₂).

(E)-7-Oxo-2-octensäureethylester (**121**)¹³³

Zu einer Lösung aus 0.5 g (4.4 mmol) Ketoaldehyd **120** in 50 ml absol. Dichlormethan wird 1.75 g (5.0 mmol) Carboethoxymethylentriphenylphosphoran hinzugefügt und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. eingengt und anschließend durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 8.5:1.5) gereinigt. Ausbeute: 0.49 g (2.7 mmol, 61 %), Lit.¹³³: 88 %; farbloses Öl; $R_f = 0.46$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:3); C₁₀H₁₆O₃ (184.23).

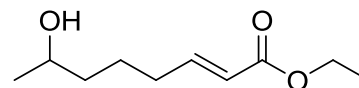


300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.91 (dt, 1H, $J_{H-3, H-2} = 15.6$ Hz, $J_{H-3, 4-CH_2} = 6.9$ Hz, CH=CHCO), 5.82 (dt, 1H, $J_{H-2, H-3} = 15.7$ Hz, $J_{H-2, 4-CH_2} = 1.5$ Hz, CH=CHCO), 4.18 (q, 2H, $J_{OCH_2, OCH_2CH_3} = 7.1$ Hz,

CH_2CH_3), 2.46 (t, 2H, $J_{6\text{-CH}_2, 5\text{-CH}_2} = 7.3$ Hz, 6-CH₂), 2.21 (qd, 2H, $J_{4\text{-CH}_2, 5\text{-CH}_2} = J_{4\text{-CH}_2, \text{H-3}} = 7.2$ Hz, $J_{4\text{-CH}_2, \text{H-2}} = 1.5$ Hz, 4-CH₂), 2.14 (s, 3H, 8-CH₃), 1.75 (quint, 2H, $J_{5\text{-CH}_2, 4\text{-CH}_2} = J_{5\text{-CH}_2, 6\text{-CH}_2} = 7.4$ Hz, 5-CH₂), 1.29 (t, 3H, $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3, \text{OCH}_2} = 7.2$ Hz, CH₂CH₃).

(E)-7-Hydroxy-2-octensäureethylester (**122**)¹³⁴

491 mg (2.7 mmol) Ketoester **121** werden in 9 ml Ethanol gelöst und mit 202 mg (5.3 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Es wird 1.5 h bei 0 °C und 5 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend gibt man 25 ml einer 0.5 M HCl-Lösung langsam hinzu und extrahiert sechsmal mit je 15 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit je 50 ml ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert wurde, erhält man das Rohprodukt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt werden kann.

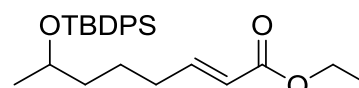


Ausbeute: 437 mg (2.4 mmol, 89 %), Lit.¹³⁴: 89 %; farbloses Öl; $R_f = 0.25$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:3); C₁₀H₁₈O₃ (186.25).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.95 (dt, 1H, $J_{\text{H-3}, \text{H-2}} = 15.6$ Hz, $J_{\text{H-3}, 4\text{-CH}_2} = 6.9$ Hz, CH=CHCO), 5.82 (dt, 1H, $J_{\text{H-2}, \text{H-3}} = 15.7$ Hz, $J_{\text{H-2}, 4\text{-CH}_2} = 1.6$ Hz, CH=CHCO), 4.18 (q, 2H, $J_{\text{OCH}_2, \text{OCH}_2\text{CH}_3} = 7.1$ Hz, CH₂CH₃), 3.85 – 3.75 (m, 1H, CHOH), 2.36 – 2.19 (m, 2H, 4-CH₂), 1.65 – 1.32 (m, 4H, 5-CH₂, 6-CH₂), 1.28 (t, 3H, $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3, \text{OCH}_2} = 7.1$ Hz, CH₂CH₃), 1.20 (d, 3H, $J_{8\text{-CH}_3, \text{H-7}} = 6.2$ Hz, 8-CH₃).

(E)-7-(tert-Butyldiphenylsiloxy)-2-octensäureethylester (**125**)

Zu einer Lösung aus 191 mg (1.03 mmol) Alkohol **122** in 6 ml absol. Dichlormethan wird 248 mg (3.6 mmol) Imidazol und 0.6 ml (0.6 g, 2.3 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 48 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit 5 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1) gereinigt.

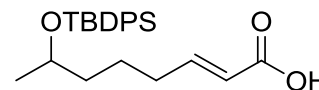


Ausbeute: 344 mg (0.81 mmol, 79 %); farbloses Öl; $R_f = 0.63$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1); C₂₆H₃₆O₃Si (424.65).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 – 7.61 (m, 4H, Aryl-H), 7.46 – 7.32 (m, 6H, Aryl-H), 6.89 (dt, 1H, $J_{\text{H-3}, \text{H-2}} = 15.6$ Hz, $J_{\text{H-3}, 4\text{-CH}_2} = 6.9$ Hz, CH=CHCO), 5.75 (dt, 1H, $J_{\text{H-2}, \text{H-3}} = 15.6$ Hz, $J_{\text{H-2}, 4\text{-CH}_2} = 1.5$ Hz, CH=CHCO), 4.18 (q, 2H, $J_{\text{OCH}_2, \text{OCH}_2\text{CH}_3} = 7.1$ Hz, CH₂CH₃), 3.88 – 3.78 (m, 1H, H-7), 2.29 – 2.02 (m, 2H, 4-CH₂), 1.59 – 1.34 (m, 4H, 5-CH₂, 6-CH₂), 1.29 (t, 3H, $J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3, \text{OCH}_2} = 7.1$ Hz, CH₂CH₃), 1.08 – 1.01 (m, 12H, 8-CH₃, C(CH₃)₃).

(E)-7-(tert-Butyldiphenylsiloxy)-2-octensäure (126)

290 mg (0.68 mmol) Ester **125** werden mit 8 ml eines Methanol/THF/Wasser-Gemisches (3:1:1) versetzt und dazu 65 mg



(1.63 mmol) NaOH hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 d bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit 10 ml 2 M HCl angesäuert. Es wird dreimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte werden mit 20 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nachdem über Na₂SO₄ getrocknet wurde, wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt i. Hochvak. getrocknet.

Ausbeute: 183 mg (0.46 mmol, 68 %, roh); farbloses Öl; R_f = 0.30 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); C₂₄H₃₂O₃Si (396.59).

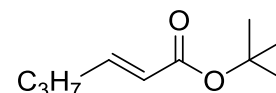
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.75 – 7.62 (m, 4H, Aryl-H), 7.49 – 7.32 (m, 6H, Aryl-H), 7.01 (dt, 1H, J_{H-3, H-2} = 15.5 Hz, J_{H-3, 4-CH₂} = 6.8 Hz, CH=CHCO), 5.76 (dt, 1H, J_{H-2, H-3} = 15.6 Hz, J_{H-2, 4-CH₂} = 1.3 Hz, CH=CHCO), 3.92 – 3.77 (m, 1H, H-7), 2.16 – 2.05 (m, 2H, 4-CH₂), 1.52 – 1.32 (m, 4H, 5-CH₂, 6-CH₂), 1.09 – 1.01 (m, 12H, 8-CH₃, C(CH₃)₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 171.50 (COOH), 152.38 (CH=CHCO), 136.04, 135.99, 127.68, 127.57 (Aryl-C2, -C3, -C5, -C6), 134.53 (Aryl-C-1), 129.71, 129.61 (Aryl-C-4), 120.62 (CH=CHCO), 69.24 (C-7), 38.90, 32.38, 24.75 (C-4, C-5, C-6), 27.18 (SiC(CH₃)₃), 23.38 (CH₃CH), 19.41 (SiC(CH₃)₃).

5.11 Erste Synthesestufen vom Aldehydbaustein für Tetraponerin-4**trans-2-Hexensäure-tert-butyl-ester (129)**

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **44**.

Ansatz: 9.0 g (0.079 mol) *trans*-2-Hexensäure (**128**), 34.4 g (0.16 mol) Di-*tert*-butyldicarbonat, 2.9 g (0.024 mol) DMAP, 220 ml *tert*-Butanol;



Reaktionsdauer: 4 h, Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 30:1).

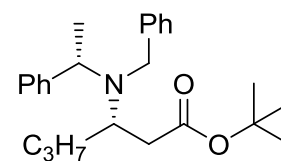
Ausbeute: 12.1 g (0.071 mol, 90 %); farblose Flüssigkeit; R_f = 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat = 30:1); C₁₀H₁₈O₂ (170.25).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.84 (dt, 1H, J_{H-3, H-2} = 15.5 Hz, J_{H-3, 4-CH₂} = 6.9 Hz, CH=CHCO), 5.72 (dt, 1H, J_{H-2, H-3} = 15.6 Hz, J_{H-2, 4-CH₂} = 1.5 Hz, CH=CHCO), 2.13 (qd, 2H, J_{4-CH₂, 5-CH₂} = J_{4-CH₂, H-3} = 7.3 Hz, J_{4-CH₂, H-2} = 1.7 Hz, 4-CH₂), 1.54 – 1.38 (m, überlagert, 2H, 5-CH₂), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.91 (t, 3H, J_{6-CH₃, 5-CH₂} = 7.4 Hz, CH₃CH₂).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 166.30 (C=O), 148.02 (CH=CHCO), 123.19 (CH=CHCO), 81.11 (C(CH₃)₃), 34.19, 21.45 (C-4, C-5), 28.00 (C(CH₃)₃), 13.82 (CH₃CH₂).

(3*S*, α *S*)-3-(*N*-Benzyl-*N*- α -methylbenzylamino)-hexansäure-*tert*-butylester (130)¹³⁷

Zu einer Lösung aus 10 ml (10.1 g, 0.05 mol) (*S*)-*N*-Benzyl-*N*- α -methylbenzylamin (**45**) in 95 ml absol. THF wird bei 0 °C 30 ml (0.05 mol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) langsam zugetropft und 1 h bei 0 °C gerührt.



Anschließend wird auf -78 °C gekühlt und innerhalb von 10 min eine Lösung aus 7.1 g (0.042 mol) Ester **129** in 16 ml absol. THF zugetropft. Es wird 90 min bei -78 °C gerührt und dann mit 40 ml ges. NH₄Cl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 40:1) gereinigt.

Ausbeute: 10.0 g (0.026 mol, 63 %), Lit.¹³⁷: 85 %; farbloses Öl; R_f = 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat = 40:1); [α]_D²³: -7.01 (c = 0.6, EtOH), Lit. für (*R,R*)-Enantiomer¹³⁷: [α]_D²⁰: +6.0 (c = 0.6, EtOH); C₂₅H₃₅NO₂ (381.55).

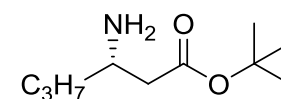
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.48 – 7.21 (m, 10H, Aryl-H), 3.89 – 3.77 (m, 2H, NCHCH₃, NCHaCHbPh), 3.50 (d, 1H, J_{NCHb}, NCHa = 15.0 Hz, NCHaCHbPh), 3.40 – 3.28 (m, 1H, CHCH₂CO₂), 1.97 (dd, 1H, J_{H-2a}, H-2b = 14.6 Hz, J_{H-2a}, H-3 = 3.7 Hz, CHaHbCO₂), 1.88 (dd, 1H, J_{H-2b}, H-2a = 14.6 Hz, J_{H-2b}, H-3 = 9.2 Hz, CHaHbCO₂), 1.69 – 1.20 (m, überlagert, 4H, 4-CH₂, 5-CH₂), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.35 (d, 3H, J _{α CHCH₃}, α CH = 7.0 Hz, NCHCH₃), 0.88 (t, 3H, J_{6-CH₃}, 5-CH₂ = 7.1 Hz, CH₃CH₂).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 172.39 (C=O), 143.24, 142.20 (Aryl-C-1), 128.34, 128.25, 128.21, 128.07 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 127.00, 126.63 (Aryl-C-4), 80.00 (C(CH₃)₃), 58.43 (NCHCH₃), 53.73 (CHCH₂CO₂), 50.22 (NCH₂Ph), 37.90 (CH₂CO₂), 35.92, 20.60 (C-4, C-5) 28.18 (C(CH₃)₃), 20.20 (NCHCH₃), 14.23 (CH₃CH₂).

(3*S*)-3-Aminohexansäure-*tert*-butyl-ester (131)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **42**.

Ansatz: 1.61 g (4.2 mmol) tert. Amin **130**, 480 mg Pd(OH)₂/C (10 %), 20 ml Isopropanol; Reaktionsdauer: 48 h, Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Methanol = 9:1).



Ausbeute: 681 mg (3.64 mmol, 87 %); gelbliche Flüssigkeit; R_f = 0.13 (Ethylacetat/Methanol = 9:1); [α]_D²³: +14.09 (c = 1, CHCl₃); C₁₀H₂₁NO₂ (187.28).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.25 – 3.14 (m, 1H, CHNH₂), 3.03 (bs, 2H, NH₂), 2.42 (dd, 1H, J_{H-2a}, H-2b = 16.0 Hz, J_{H-2a}, H-3 = 4.0 Hz, CHaCHbCO₂), 2.25 (dd, 1H, J_{H-2b}, H-2a = 15.9 Hz, J_{H-2b}, H-3 = 8.7 Hz, CHaCHbCO₂), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.56 – 1.33 (m, überlagert, 4H, 4-CH₂, 5-CH₂), 0.91 (t, 3H, J_{8-CH₃}, 7-CH₂ = 7.0 Hz, CH₃CH₂).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 172.20 (C=O), 80.70 (C(CH₃)₃), 48.29 (CHCH₂CO₂), 43.75 (CH₂CO₂), 39.63, 19.33 (C-4, C-5), 28.28 (C(CH₃)₃), 14.17 (CH₃CH₂).

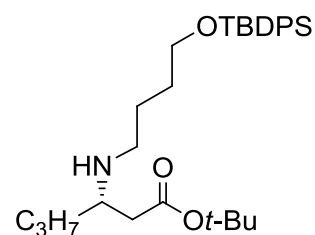
(3S)-3-[N-(4'-tert-Butyldiphenylsiloxy)-butyl-amino]-hexansäure-tert-butylester (132)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **51**.

Ansatz: 451 mg (2.4 mmol) prim. Amin **131**, 830 mg (2.5 mmol) Aldehyd **43**, 1.02 g (4.8 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid, 30 ml Dichlorethan; Reaktionsdauer: 19 h, Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1).

Ausbeute: 444 mg (0.89 mmol, 37 %); gelbes Öl; $R_f = 0.13$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 7:2); $[\alpha]_D^{23} : +1.81$ ($c = 1$, CHCl_3); $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{Si}$ (497.78).

HRMS (m/z) für $[\text{M}+\text{H}] = \text{ber.} : 498.3403$, $\text{gef.} : 498.3393$.



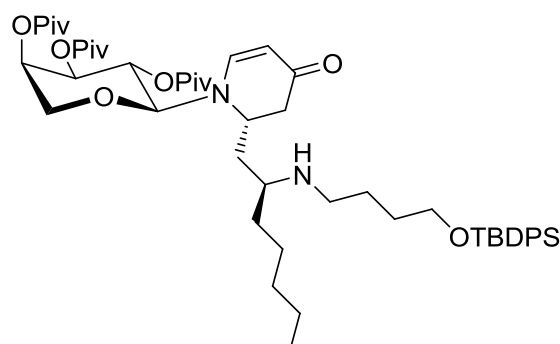
300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.69 – 7.63 (m, 4H, Aryl-H), 7.46 – 7.32 (m, 6H, Aryl-H), 3.67 (t, 2H, $J_{4'-\text{CH}_2, 3'-\text{CH}_2} = 5.7$ Hz, CH_2OSi), 3.02 – 2.88 (m, 1H, CHCH_2CO_2), 2.72 – 2.59 (m, 2H, NHCH_2), 2.40 (d, 2H, $J_{2-\text{CH}_2, \text{H}-3} = 6.4$ Hz, CH_2CO_2), 1.67 – 1.54 (m, 4H, 2'- CH_2 , 3'- CH_2), 1.45 (s, 9H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.44 – 1.19 (m, 4H, 4- CH_2 , 5- CH_2), 1.04 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.92 (t, 3H, $J_{8-\text{CH}_3, 7-\text{CH}_2} = 7.2$ Hz, CH_3CH_2).

75.4 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 172.21 (C=O), 135.70, 127.76 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 134.08 (Aryl-C-1), 129.69 (Aryl-C-4), 80.22 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 63.80 (CH_2OSi), 54.96 (C-3), 46.54 (NHCH_2), 40.17 (CH_2CO_2), 35.87, 34.74, 30.40, 19.15 (C-4, C-5, C'-2, C'-3), 28.25 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.01 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.35 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 14.27 (CH_3CH_2).

ESI-MS: $m/z = 498.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5.12 Synthese weiterer Dehydropiperidinon-Derivate**(2S,2''S)-2-[2''-(N'-(4'''-tert-butylsilyloxybutyl)-amino)-heptyl]-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (64)**

14 mg Pd/C (10 %) werden mit Wasserstoff gesättigt und mit einer Lösung aus 60.2 mg (0.06 mmol) Dehydropiperidinon **34** in 3 ml Methanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 72 h bei Raumtemp. unter Wasserstoffatmosphäre (Hydrierblase) gerührt und anschließend über Hyflo® filtriert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und man erhält das Rohprodukt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt werden kann.



Ausbeute: 44.6 mg (0.05 mmol, 85 %); farbloses Öl; $R_f = 0.51$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $\text{C}_{52}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}$ (905.29).

400 MHz-¹H-NMR, COSY (CDCl₃/10 % C₆D₆): δ (ppm) = 7.97 – 7.91 (m, 4H, Aryl-H), 7.66 – 7.58 (m, 6H, Aryl-H), 7.01 (dd, 1H, J_{H-6, H-5} = 7.7 Hz, J_{H-6, H-2} = 1.1 Hz, H-6), 5.74 (dd, 1H, J_{H-2', H-3'} = 10.2 Hz, J_{H-2', H-1'} = 9.0 Hz, H-2'), 5.54 – 5.50 (m, 1H, H-4'), 5.33 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 10.1 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.4 Hz, H-3'), 5.20 (dd, 1H, J_{H-5, H-6} = 7.4 Hz, J_{H-5, H-3b} = 1.2 Hz, H-5), 4.46 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.2 Hz, H-1'), 4.30 – 4.21 (m, 1H, H-2), 4.10 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.3 Hz, J_{H-5'a, H-4} = 2.0 Hz, H-5'a), 3.96 – 3.88 (m, 2H, CH₂OSi), 3.74 (dd, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.4 Hz, J_{H-5'b, H-4} = 1.3 Hz, H-5'b), 2.87 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.3 Hz, J_{H-3a, H-2} = 6.0 Hz, H-3a), 2.78 – 2.70 (m, 1H, H-2''), 2.68 – 2.55 (m, 3H, N'CH₂, H-3b), 2.25 (ddd, 1H, J_{H-1''a, H-1''b} = 14.7 Hz, J_{H-1''a, H-2} = 9.2 Hz, J_{H-1''a, H-2''} = 4.3 Hz, H-1''a), 1.92 – 1.65 (m, 6H, H-1''b, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂, H-3''a), 1.56 – 1.36 (m, 7H, H-3''b, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.49, 1.37, 1.35 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 1.33 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.12 (t, 3H, J_{7''-CH₃, 6''-CH₂} = 7.0 Hz, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, HMQC (CDCl₃/10 % C₆D₆): δ (ppm) = 192.54 (C-4), 177.31, 177.22, 176.84 (Piv-C=O), 149.46 (C-6), 135.72, 127.76 (Aryl-C-2, -C-3, -C-5, -C-6), 134.18 (Aryl-C-1), 129.66 (Aryl-C-4), 99.51 (C-5), 92.03 (C-1'), 71.35 (C-3'), 67.82 (C-4'), 66.84 (C-5'), 66.38 (C-2'), 64.04 (CH₂OSi), 59.35 (C-2''), 55.34 (C-1'''), 51.09 (C-2), 38.96, 38.87 (Piv-C(CH₃)₃), 38.62 (C-3), 31.27 (C-1''), 30.58, 25.01 (C-2''', C-3'''), 32.35, 27.90, 27.05 (C-3'', C-4'', C-5'''), 27.28, 27.24, 27.17 (Piv-C(CH₃)₃), 27.02 (SiC(CH₃)₃), 22.72 (CH₃CH₂), 19.35 (SiC(CH₃)₃), 14.20 (CH₃CH₂).

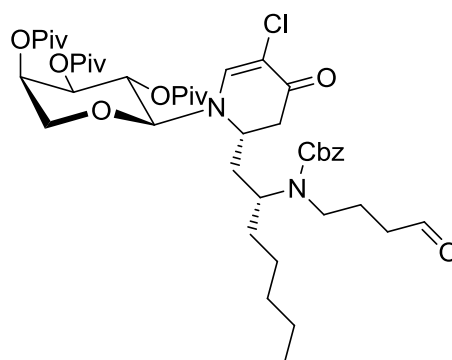
ESI-MS: m/z = 905.5 [M+H]⁺, 1811.0 [2M+H]⁺.

(2S,2''R)-2-[2''-(N'-Benzyloxycarbonyl-N'-(4'''-oxobutyl)-amino)-heptyl]-5-chloro-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (91)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **36**.

Ansatz: 404 mg (0.5 mmol) Alkohol **90**, 0.05 ml (0.55 mmol) Oxalylchlorid, 0.08 ml (1.1 mmol) DMSO, 6 ml Dichlormethan, 0.35 ml (2.5 mmol) Triethylamin; Reaktionsdauer: 35 min, Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1).

Ausbeute: 292 mg (0.35 mmol, 70 %); farbloses Öl; R_f = 0.53 (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); C₄₄H₆₅ClN₂O₁₁ (833.45).



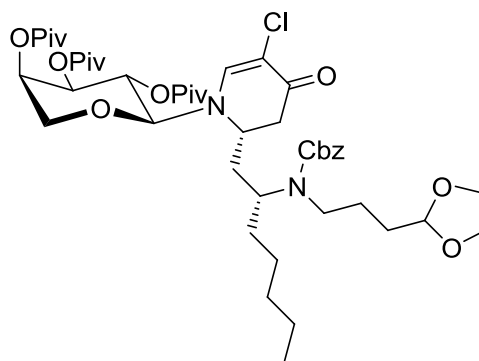
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.73, 9.66^R (bs, 1H, CHO), 7.41 – 7.21 (m, 5H, Aryl-H), 7.12 (s, 1H, H-6), 5.54 – 5.35 (m, 1H, H-2'), 5.29 – 5.21 (m, 1H, H-4'), 5.19 – 5.01 (m, 3H, PhCH₂, H-3'), 4.65^R, 4.44 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 8.9 Hz, H-1'), 4.12 – 3.69 (m, 3H, H-2'', H-2, H-5'a), 3.63, 3.37^R (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.4 Hz, H-5'b), 3.12 – 2.90 (m, 2H, N'CH₂), 2.88 – 2.68 (m, 1H, H-3a), 2.52 – 2.28 (m, 3H, 1''-CH₂, H-3b), 2.11 – 1.65 (m, 4H, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂), 1.60 – 1.15 (m, 8H, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.26, 1.23, 1.11 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.88 – 0.73 (m, 3H, CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 833.5 [M(³⁵Cl)+H]⁺, 835.5 [M(³⁷Cl)+H]⁺, 855.4 [M(³⁵Cl)+Na]⁺, 857.4 [M(³⁷Cl)+Na]⁺.

(2*S*,2''*R*)-2-[2''-(*N'*-Benzyloxycarbonyl-*N'*-(4''',4'''-ethylendioxybutyl)-amino)-heptyl]-5-chloro-*N*-(2',3',4'-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (92)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **81**.

Ansatz: 292 mg (0.35 mmol) Aldehyd **91**, 0.04 ml (0.73 mmol) Ethylenglykol, 2 mg (kat.) *p*-TosOH, 4 ml Toluol; Reaktionsdauer: 7 h, Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1). Ausbeute: 122 mg (0.14 mmol, 40 %); farbloses Öl; R_f = 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $C_{46}H_{69}ClN_2O_{12}$ (877.50).



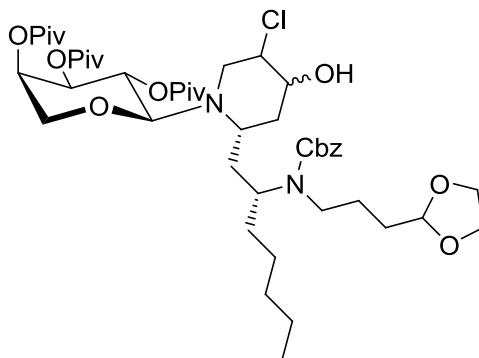
300 MHz- 1 H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.42 – 7.22 (m, 5H, Aryl-H), 7.11 (s, 1H, H-6), 5.54 – 5.37 (m, 1H, H-2'), 5.25 – 5.03 (m, 4H, H-4', $PhCH_2$, H-3'), 4.83, 4.79^R (t, 1H, $J_{H-4''', 3'''-CH_2} = 4.1$ Hz, H-4'''), 4.73^R, 4.41 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 8.9$ Hz, H-1'), 4.15 – 3.62 (m, 7H, H-2'', OCH_2CH_2O , H-2, H-5'a), 3.55, 3.22^R (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.4$ Hz, H-5'b), 3.16 – 2.92 (m, 2H, $N'CH_2$), 2.84^R, 2.73 (dd, 1H, $J_{H-3a, H-3b} = 16.7$ Hz, $J_{H-3a, H-2} = 6.4$ Hz, H-3a), 2.47, 2.36^R (d, 1H, $J_{H-3b, H-3a} = 16.4$ Hz, H-3b), 2.20 – 1.82 (m, 2H, 1''- CH_2), 1.78 – 1.42 (m, 5H, 2'''- CH_2 , 3'''- CH_2 , H-3''a), 1.32 – 1.12 (m, 7H, H-3''b, 4''- CH_2 , 5''- CH_2 , 6''- CH_2), 1.25, 1.23, 1.12 (s, je 9H, Piv-C(CH_3) $_3$), 0.88 – 0.77 (m, 3H, CH_3CH_2).

ESI-MS: m/z = 899.4 [$M(^{35}Cl)+Na$]⁺, 901.4 [$M(^{37}Cl)+Na$]⁺, 1775.9 [$2M(^{35}Cl)+Na$]⁺, 1777.9 [$M(^{35}Cl, ^{37}Cl)+Na$]⁺.

(2*S*,2''*R*)-2-[2''-(*N'*-Benzyloxycarbonyl-*N'*-(4''',4'''-ethylendioxybutyl)-amino)-heptyl]-5-chloro-*N*-(2',3',4'-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-piperidin-4-ol (93)

Reaktionsdurchführung ist analog zu der für **95**.

Ansatz: 122 mg (0.14 mmol) Dehydropiperidinon **92**, 22 mg (0.58 mmol) Natriumborhydrid, 6 ml Ethanol; Reaktionsdauer: 46 h, Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1). Ausbeute: 81 mg (0.09 mmol, 66 %); farbloses Öl; R_f = 0.40 (Hauptdiastereomer) und 0.34 (Nebendiastereomer) (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $C_{46}H_{73}ClN_2O_{12}$ (881.53).



Hauptdiastereomer:

400 MHz- 1 H-NMR, COSY ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.43 – 7.28 (m, 5H, Aryl-H), 5.55 – 5.44 (m, 1H, H-2'), 5.36 – 5.00 (m, 4H, H-4', $PhCH_2$, H-3'), 4.88^R, 4.81 (t, 1H, $J_{H-4''', 3'''-CH_2} = 4.4$ Hz, H-4'''), 4.38 – 4.28 (m, 1H, $CHCl$), 4.20^R (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.2$ Hz, H-1'), 4.16 – 3.64 (m, 7H, H-2'', $CHOH$, OCH_2CH_2O , H-5'a), 3.38^R (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.1$ Hz, H-5'b), 3.28 – 2.91 (m, 1H, H-6a, H-6b, $N'CH_2$), 2.73 –

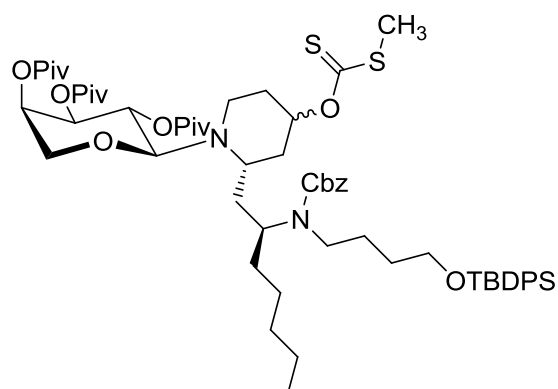
2.63 (m, 1H, H-2), 2.15 – 2.03 (m, 1H, H-3a), 1.93 – 1.41 (m, 8H, H-3b, 1''-CH₂, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂, H-3''a), 1.34 – 1.15 (m, 7H, H-3''b, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.27, 1.19, 1.13 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 0.90 – 0.80 (m, 3H, CH₃CH₂).

100.6 MHz-¹³C-NMR, DEPT, HMQC (CDCl₃): δ (ppm) = 177.53, 177.45, 177.18^R, 176.92 (Piv-C=O), 157.24^R, 157.05 (Cbz-C=O), 137.58, 137.40^R (Aryl-C-1), 128.83^R, 128.55, 128.45^R, 128.30, 127.90, 127.83^R (Aryl-C-2, -C-3, -C-4, -C-5, -C-6), 104.32^R, 104.18 (C-4'''), 94.87, 94.67^R (C-1'), 72.51^R, 72.19 (C-3'), 69.08, 68.96^R (C-4'), 68.79 (CHOH), 67.05, 66.90^R (PhCH₂), 65.25^R, 65.20 (C-2'), 65.01 (OCH₂CH₂O), 64.96 (C-5'), 64.74 (C-6), 61.70 (CHCl), 55.25 (C-2''), 54.69^R, 54.51 (C-2), 42.53^R, 41.92 (C-1'''), 39.12, 38.89, 38.77 (Piv-C(CH₃)₃), 39.06^R, 38.71 (C-1''), 36.70, 36.26^R (C-3), 34.08^R, 33.49, 32.04, 31.50, 26.27, 24.89^R, 23.86 (C-3'', C-4'', C-5'', C-2''', C-3'''), 27.31, 27.23 (Piv-C(CH₃)₃), 22.72 (CH₃CH₂), 14.19 (CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 881.5 [M(³⁵Cl)+H]⁺, 883.5 [M(³⁷Cl)+H]⁺, 919.5 [M(³⁵Cl)+K]⁺, 921.5 [M(³⁷Cl)+K]⁺, 1800.0 [2M(³⁵Cl)+K]⁺, 1802.0 [M(³⁵Cl, ³⁷Cl)+K]⁺.

(2S,2''S)-2-[2''-(N'-Benzyloxycarbonyl-N'-(4'''-tert-butylidiphenylsiloxybutyl)-amino)-heptyl]-4-O-[(methylsulfanyl)-carbothioyl]-N-(2',3',4'-tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-piperidin (70)

8 mg (0.2 mmol) Natriumhydrid (60 %ige Dispersion in Mineralöl) werden in 1.5 ml absol. THF suspendiert und langsam mit einer Lösung aus 109 mg (0.1 mmol) Alkohol **69** in 2.5 ml absol. THF versetzt. Die gelbe Reaktionslösung wird 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend werden 31 µl (0.5 mmol) Kohlenstoffdisulfid hinzugegeben. Nachdem 2 h bei Raumtemp. gerührt wurde, gibt man 65 µl (1.0 mmol) Methyljodid hinzu und rührt 18 h bei Raumtemp. dann



weitere 2 h unter Rückfluss. Durch Zugabe von 2 ml Wasser wird die Reaktion abgebrochen und das Gemisch mit 5 ml Dichlormethan versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige wird zweimal mit je 2 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel i. Vak. entfernt wurde, wird das gelbe Öl säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 63 mg (0.056 mmol, 56 %); farbloses Öl; R_f = 0.48 (Cyclohexan/Ethylacetat = 9:1); C₆₂H₉₂N₂O₁₁S₂Si (1133.62).

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.70 – 7.60 (m, 4H, Aryl-H, SiPh₂), 7.49 – 7.18 (m, 11H, Aryl-H, SiPh₂ u. Bn), 5.52 – 5.37 (m, 2H, H-2', H-4), 5.26 – 4.95 (m, 4H, H-4', H-3', PhCH₂), 4.40^R, 4.19 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.1 Hz, H-1'), 4.16 – 3.93 (m, überlagert, 1H, H-2''), 3.77 – 3.55 (m, 3H,

H-5'a, CH₂OSi), 3.32 – 3.15 (m, 1H, H-5'b), 3.10 – 2.92 (m, 2H, N'CH₂), 2.72 – 2.62 (m, 1H, H-6a), 2.53^R, 2.50 (s, 3H, SCH₃), 2.35 – 2.24 (m, 1H, H-2), 2.19 – 2.07 (m, 1H, H-6b), 2.02 – 1.80 (m, 1H, H-5a), 1.74 – 1.40 (m, 8H, H-3a, H-5b, 1''-CH₂, 2'''-CH₂, 3'''-CH₂), 1.34 – 1.16 (m, 9H, H-3b, 3''-CH₂, 4''-CH₂, 5''-CH₂, 6''-CH₂), 1.25^R, 1.24, 1.15, 1.13 (s, je 9H, Piv-C(CH₃)₃), 1.04, 1.03^R (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 – 0.80 (m, 3H, CH₃CH₂).

ESI-MS: m/z = 1133.6 [M+H]⁺, 1139.6 [M+Li]⁺, 1155.6 [M+Na]⁺.

5.13 Beschreibung der biologischen Experimente

In-Vivo-Studie mit (±)-Tetraponerin-8

Die Durchführung der Tests auf insektizide Aktivität ist abhängig von der Art des Schädlings.

So wird für die Kohlmotte (*Plutella xylostella*) im ersten Larvenstadium folgendes Protokoll angewendet:

Die Blätter einer chinesischen Kohlpflanze werden in die Testlösung getaucht und luftgetrocknet. Die behandelten Blätter werden in eine Petrischale gegeben, die mit einem feuchten, mit 10 Kohlmotten bestückten Filterpapier ausgelegt ist. Die Mortalität wird innerhalb von 24, 72 und 120 h nach der Behandlung bestimmt.

Für die grüne Pfirsichblattlaus (*Myzus persicae*) ist der Verlauf des Tests etwas aufwendiger und wird im Folgenden beschrieben:

Die aktive Komponente wird für die Stammlösung in einer Konzentration von 10.000 ppm in Cyclohexanon formuliert und in Glasröhrchen gegeben. Letztere werden in eine automatisierte elektrostatische Sprühanlage, die mit einer Zerstäuberdüse ausgestattet ist, eingebaut. Für bestimmte Konzentrationen wird diese Stammlösung mit einem Aceton/Wasser-Gemisch (1:1) verdünnt. Dazu wird außerdem ein nichtionisches Tensid (Kinetic®) in 0.01 Vol.-% zugegeben. Paprikapflanzen im ersten Blattstadium werden zunächst an ihrer Pflanzenspitze mit Blättern, die von Läusen bereits stark befallenen sind, in Kontakt gebracht. Danach werden über Nacht weitere Läuse zu diesen Pflanzen transferiert, um einen Befall von 30 – 50 Läusen pro Pflanze zu gewährleisten. Im Anschluss werden die Wirtblätter entfernt und die befallenen Pflanzen mit Hilfe des automatisierten elektrostatischen Pflanzensprühers mit Zerstäuberdüse benetzt. Die behandelten Pflanzen werden im Abzug getrocknet und anschließend im Gewächshaus in einer 24-stündigen Photoperiode unter Fluoreszenzlicht bei etwa 25 °C und bei 20 – 40 % relativer Feuchtigkeit gehalten. Die Mortalität der Läuse auf behandelten Pflanzen wird in Relation zur Mortalität auf unbehandelten Kontrollpflanzen nach 5 Tagen bestimmt.

In-Vitro-Studie mit (±)-Tetraponerin-8

Durchführung der Elektrophysiologie-Tests:

In einer isolierten Nervenzelle einer amerikanischen Küchenschabe wird der nicht-desensibilisierte Acetylcholinrezeptor (nAChN) bei 10 μM zu 95 % geblockt. Die Antwort des desensi-

bilisierten Acetylcholinrezeptors (nAChD) wird bei 10 μM zu 65 % ausgeschaltet, wobei die Hemmung während des Pulses auf 89 % erhöht wird. Letztes gibt einen Hinweis auf eine mögliche Selektivität für offene Kanäle.

Durchführung der Rezeptor-Bindungs-Tests:

Die Prüfung auf eine $^3\text{[H]}$ -Imidaclopid-Verdrängung wird mit Fliegenkopfhomogenat durchgeführt. Imidaclopid gehört zu den nikotinischen Agonisten. Unter 100 nM ist kein Effekt zu beobachten, allerdings tritt eine Verstärkung der $^3\text{[H]}$ -Imidaclopid-Bindung bei höheren Konzentrationen auf. Somit kann die Wechselwirkung mit der Agonisten-Bindungsstelle deutlich ausgeschlossen werden. Die Verstärkung der $^3\text{[H]}$ -Imidaclopid-Bindung kann möglicherweise auf die Desensibilisierung des Rezeptors durch den Blocker, der im Ionenkanal gefangen ist, zurückgeführt werden. Desensibilisierte Rezeptoren weisen eine höhere Affinität für Agonisten auf.

Ein Verdrängungsexperiment mit $^3\text{[H]}$ - α -Bungarotoxin würde bei dem vorliegenden Kanalblocker keinen Effekt zeigen, da dabei nicht-desensibilisierende Rezeptoren gemessen werden.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Schopfer, P.; Brennicke, A. *Pflanzenphysiologie*, 6. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Elsevier, **2005**.
- [2] Fugmann, B.; Lieb, F.; Moeschler, H.; Naumann, K.; Wachendorff, U. *Chem. unserer Zeit* **1991**, *25*, 317-330.
- [3] Beckmann, M.; Haack, K. J. *Chem. unserer Zeit* **2003**, *37*, 88-97.
- [4] Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, *Verzeichnis zugelassener Pflanzenschutzmittel*, Stand: 10.01.2011.
- [5] Braekman, J. C.; Daloze, D.; Pasteels, J. M.; Vanhecke, P.; Declercq, J. P.; Sinnwell, V.; Francke, W. Z. *Naturforsch.* **1987**, *42*, 627-630.
- [6] Braekman, J. C.; Daloze, D. *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 251-256.
- [7] Nobile, A.; *Copyright AntWeb.org*.
- [8] Burwell, C. J. *Ants of Brisbane*, Queensland Museum, **2007**.
- [9] Merlin, P.; Braekman, J. C.; Daloze, D.; Pasteels, J. M. *J. Chem. Ecol.* **1988**, *14*, 517-527.
- [10] Merlin, P.; Braekman, J. C.; Daloze, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1691-1694.
- [11] Merlin, P.; Braekman, J. C.; Daloze, D. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3805-3816.
- [12] Yue, C.; Royer, J.; Husson, H. P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1140-1141.
- [13] Yue, C.; Gauthier, I.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4949-4954.
- [14] Jones, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4543-4544.
- [15] Barluenga, J.; Tomas, M.; Kouznetsov, V.; Rubio, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3699-3700.
- [16] Macours, P.; Braekman, J. C.; Daloze, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1415-1428.
- [17] Jones, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1535-1538.
- [18] Devijver, C.; Macours, P.; Braekman, J. C.; Daloze, D.; Pasteels, J. M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10913-10922.
- [19] Takahata, H.; Kubota, M.; Ikota, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8594-8601.
- [20] Stragies, R.; Blechert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9584-9591.
- [21] Kim, J. T.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4697-4699.
- [22] Charette, A. B.; Mathieu, S.; Martel, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5401-5404.
- [23] Kem, W. R.; Wildeboer, K.; LeFrancois, S.; Raja, M.; Marszalec, W.; Braekman, J. C. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2004**, *24*, 535-551.
- [24] Rouchaud, A.; Braekman, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2666-2674.
- [25] Roberts, M. F.; Wink, M. *Alkaloids: Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*, Plenum Press, New York, **1998**.
- [26] Breitmaier, E. *Alkaloide*, Teubner, Stuttgart, **1997**.
- [27] Hesse, M. *Alkaloide*, Helvetica Chimica Acta, **2000**.
- [28] Kunz, H.; Pfrengle, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1067-1068.
- [29] Weymann, M.; Pfrengle, W.; Schollmeyer, D.; Kunz, H. *Synthesis* **1997**, 1151-1160.
- [30] Franklin, A. S.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 505-522.
- [31] Habermehl, G. G.; Hammann, P. E.; Krebs, H. C.; Ternes, W. *Naturstoffchemie*, 3. Aufl., Springer Verlag, Heidelberg, **2008**.
- [32] Miao, L.; Shu, H.; Noble, A. R.; Fournet, S. P.; Stevens, E. D.; Trudell, M. L. *Arkivoc* **2010**, 6-14.
- [33] Pelletier, S. W. *Alkaloids: Chemicals & Biological Perspectives*, Pergamon, **1999**.
- [34] Gawley, R. E.; Aubé, J. *Principles of Asymmetric Synthesis*, Pergamon, **1996**.
- [35] Klebe, G. *Wirkstoffdesign: Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen*, 2. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, **2009**.

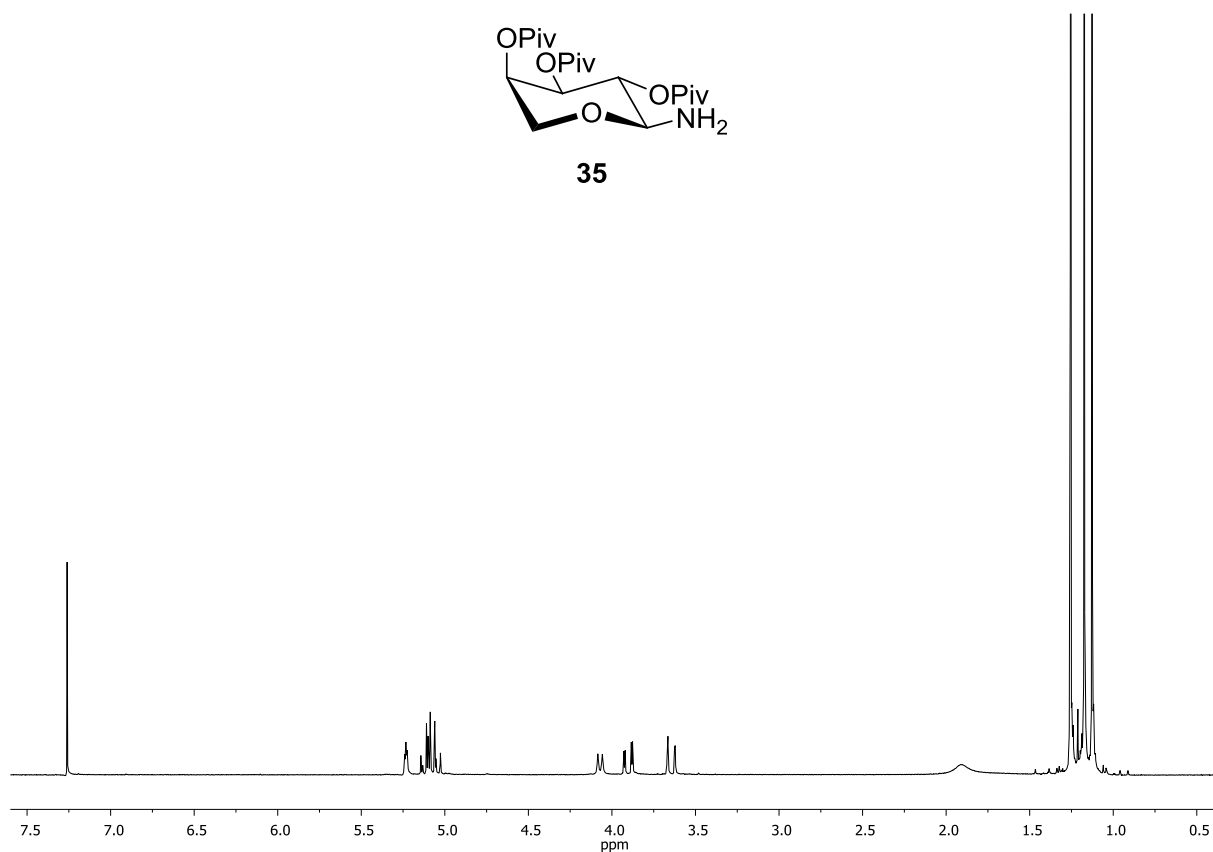
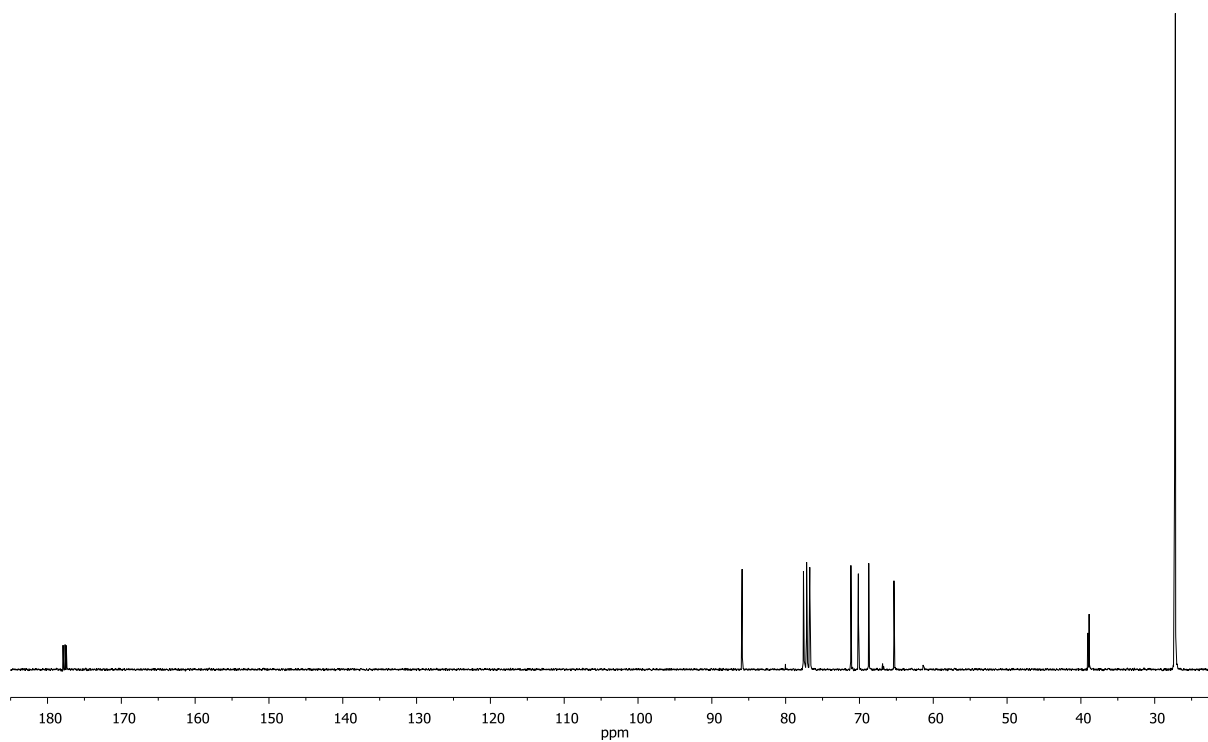
- [36] Gais, H. J.; Hemmerle, H. *Chem. unserer Zeit* **1990**, *24*, 239-248.
- [37] Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press, New York, **1983**.
- [38] Muniz, K. *Chem. unserer Zeit* **2006**, *40*, 112-124.
- [39] Ensley, H. E.; Parnell, C. A.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1610-1612.
- [40] Evans, D. A. *Aldrichim. Acta* **1982**, *15*, 23-32.
- [41] Enders, D.; Eichenauer, H.; Baus, U.; Schubert, H.; Kremer, K. A. M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1345-1359.
- [42] Heathcock, C. H.; White, C. T.; Morrison, J. J.; Vanderveer, D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1296-1309.
- [43] Kunz, H.; Sager, W. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 595-597.
- [44] Kunz, H.; Sager, W.; Schanzenbach, D.; Decker, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649-654.
- [45] Knauer, S.; Kranke, B.; Krause, L.; Kunz, H. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1739-1761.
- [46] Kunz, H.; Müller, B.; Schanzenbach, D. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 269-271.
- [47] Stähle, W.; Kunz, H. *Synlett* **1991**, 260-262.
- [48] Rück-Braun, K.; Kunz, H. *Chiral Auxiliaries in Cycloadditions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [49] Kunz, H. *Pure & Appl. Chem.* **1995**, *67*, 1627-1635.
- [50] Lavilla, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1141-1156.
- [51] Husson, H. P.; Royer, J. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 383-394.
- [52] Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719-4728.
- [53] Davis, F. A.; Yang, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8398-8407.
- [54] Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807-7808.
- [55] Kunz, H.; Pfrengle, W. *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1041-1042.
- [56] Stoye, A.; Quandt, G.; Brunnhofer, B.; Kapatsina, E.; Baron, J.; Fischer, A.; Weymann, M.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2228-2230.
- [57] Weymann, M.; Schultz-Kukula, M.; Kunz, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7835-7838.
- [58] Weymann, M.; Schulz-Kukula, M.; Knauer, S.; Kunz, H. *Monatsh. Chem.* **2002**, *133*, 571-587.
- [59] Weymann, M.; Kunz, H. *Z. Naturforsch.* **2008**, *63*, 425-430.
- [60] Kranke, B. Dissertation, Universität Mainz, **2005**.
- [61] Kunz, H.; Pfrengle, W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5487-5494.
- [62] Kunz, H.; Pfrengle, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651-652.
- [63] Kunz, H.; Pfrengle, W.; Sager, W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4109-4110.
- [64] Kunz, H.; Pfrengle, W.; Rück, K.; Sager, W. *Synthesis* **1991**, 1039-1042.
- [65] Kranke, B.; Hebrault, D.; Schultz-Kukula, M.; Kunz, H. *Synlett* **2004**, 671-674.
- [66] Kranke, B.; Kunz, H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 349-354.
- [67] Knauer, S.; Kunz, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 529-539.
- [68] Follmann, M.; Kunz, H. *Synlett* **1998**, 989-990.
- [69] Klegraf, E.; Follmann, M.; Schollmeyer, D.; Kunz, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3346-3360.
- [70] Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 183-186.
- [71] Bollbuck, B.; Kraft, P.; Tochtermann, W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4581-4592.
- [72] Michael, J. P.; Gravestock, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1919-1928.
- [73] Takeda, K.; Akiyama, A.; Nakamura, H.; Takizawa, S.-i.; Mizuno, Y.; Takayanagi, H.; Harigaya, Y. *Synthesis* **1994**, 1063-1066.
- [74] Davies, S. G.; Garrido, N. M.; Kruchinin, D.; Ichihara, O.; Kotchie, L. J.; Price, P. D.; Mortimer, A. J. P.; Russell, A. J.; Smith, A. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1793-1811.

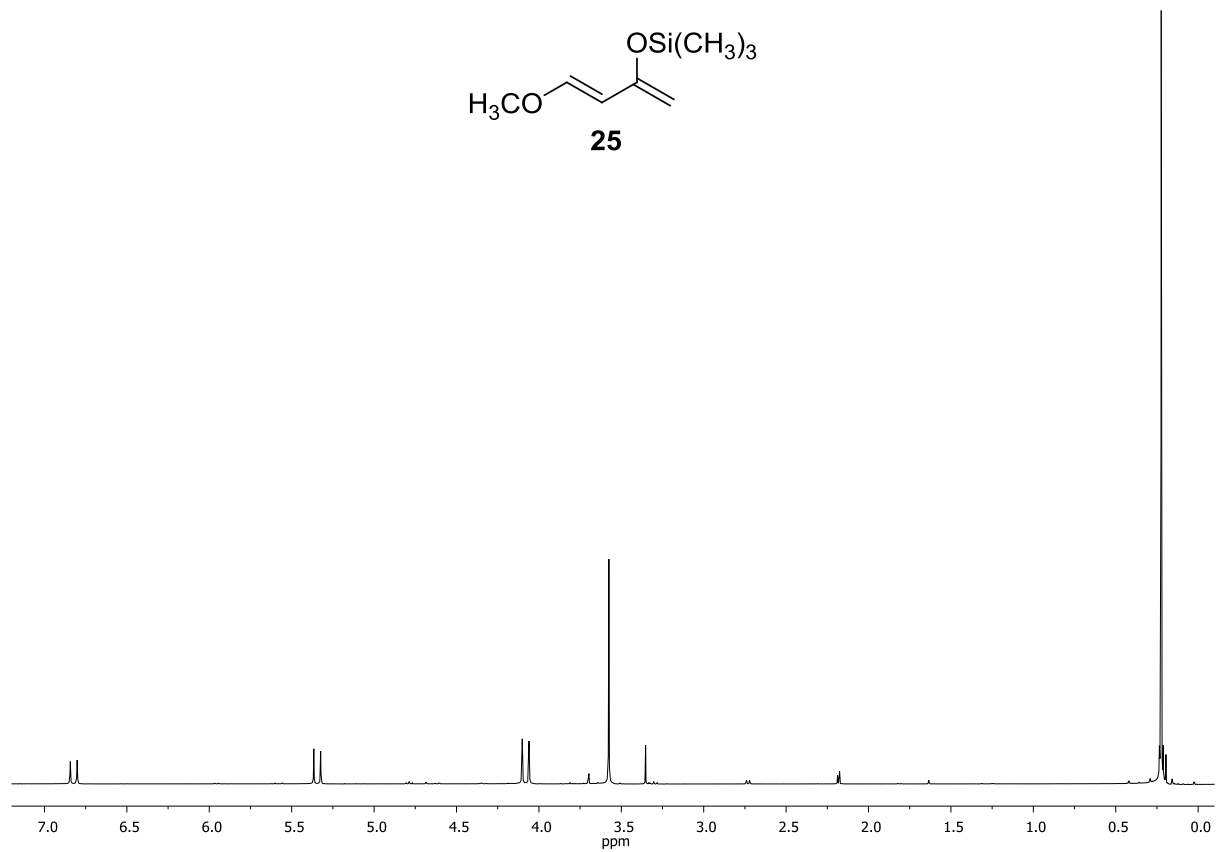
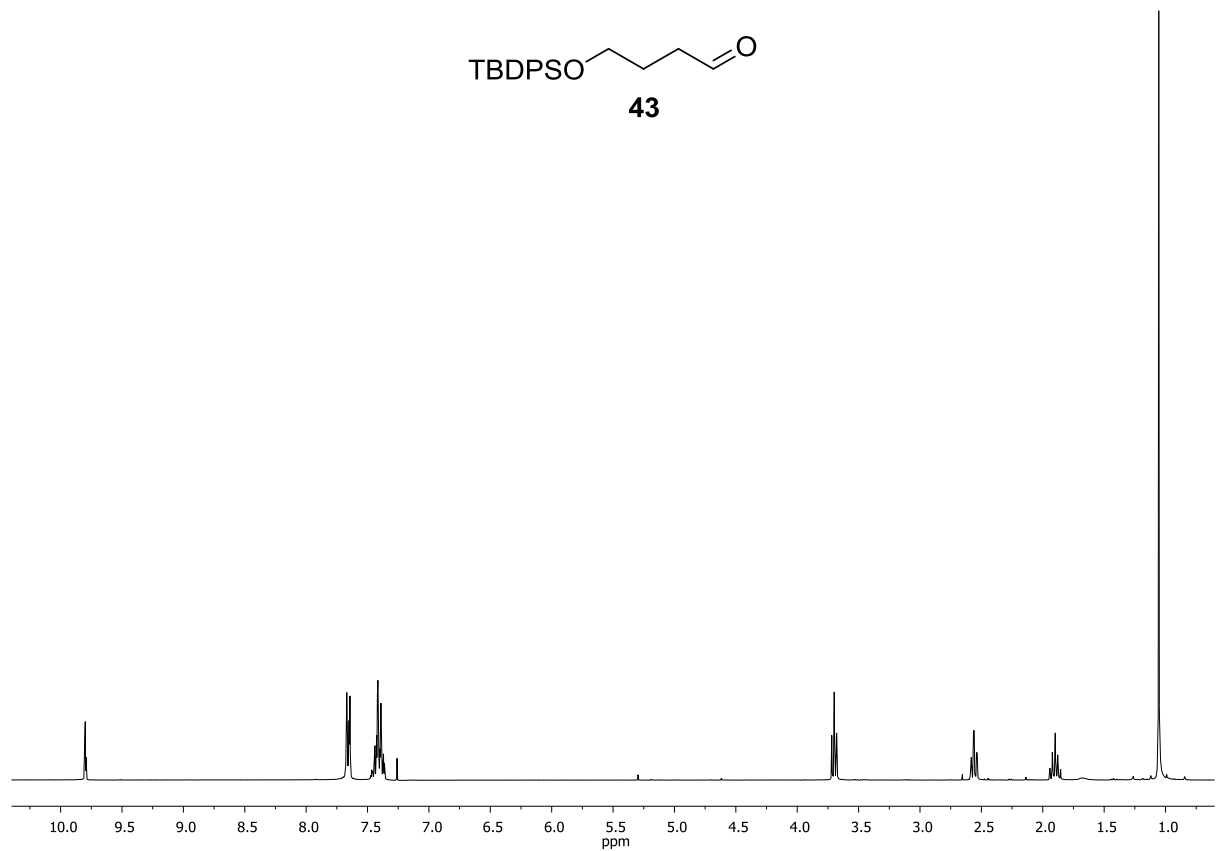
- [75] Bunnage, M. E.; Burke, A. J.; Davies, S. G.; Goodwin, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 165-176.
- [76] Baker, J. K.; Little, T. L. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 46-50.
- [77] Wenkert, D.; Ferguson, S. B.; Porter, B.; Qvarnstrom, A.; McPhail, A. T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4114-4119.
- [78] Freeman, F.; Kim, D. S. H. L.; Rodriguez, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1722-1727.
- [79] Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904.
- [80] Moormann, A. E. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 789-795.
- [81] Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. J. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 971-1031.
- [82] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Aufl., Wiley, **1999**.
- [83] Sono, M.; Nakashiba, Y.; Nakashima, K.; Tori, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3099-3106.
- [84] McWilliams, J. C.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8378-8379.
- [85] Rajashekhar, B.; Kaiser, E. T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5480-5484.
- [86] Tojo, G.; Fernández, M. *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*, Springer, **2006**.
- [87] Keirs, D.; Overton, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1660-1661.
- [88] Katoh, T.; Itoh, E.; Yoshino, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10229-10238.
- [89] Kikuchi, H.; Yamamoto, K.; Horoiwa, S.; Hirai, S.; Kasahara, R.; Hariguchi, N.; Matsumoto, M.; Oshima, Y. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4698-4706.
- [90] Anderson, G. T.; Alexander, M. D.; Taylor, S. D.; Smithrud, D. B.; Benkovic, S. J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 125-132.
- [91] Hart, B. P.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2050-2056.
- [92] Schanzenbach, D. Dissertation, Universität Mainz, **1992**.
- [93] Sager, W. Dissertation, Universität Mainz, **1987**.
- [94] Zemplén, G.; Kunz, A. *Chem. Ber.* **1923**, *56*, 1705-1710.
- [95] Weymann, M. Dissertation, Universität Mainz, **1996**.
- [96] Lienhard, U.; Fahrni, H. P.; Neuenschwander, M. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1609-1621.
- [97] Smith, B. D.; Goodenough-Lashua, D. M.; D'Souza, C. J. E.; Norton, K. J.; Schmidt, L. M.; Tung, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2747-2749.
- [98] Wipf, P.; Uto, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1037-1049.
- [99] Schultz-Kukula, M. Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2001**.
- [100] Graeber, J. Postdoc Forschungsarbeit, Universität Mainz, **2008**.
- [101] Pfrenge, W. Dissertation, Universität Mainz, **1988**.
- [102] Liu, J.; Hsung, R. P.; Peters, S. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3989-3992.
- [103] Brandi, A.; Cordero, F.; Querci, C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1748-1750.
- [104] Kim, D. I.; Schweri, M. M.; Deutsch, H. M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1456-1464.
- [105] Desmaele, D.; Mekouar, K.; d'Angelo, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3890-3901.
- [106] Huang, Q. G.; Wang, Q. L.; Zheng, J. Y.; Zhang, J. Y.; Pan, X. F.; She, X. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1014-1021.
- [107] Machetti, F.; Cordero, F. M.; De Sarlo, F.; Papini, A. M.; Alcaro, M. C.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2928-2935.
- [108] Denmark, S. E.; Henke, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2177-2194.
- [109] Kitagawa, H.; Kumura, K.; Atsumi, K. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 712-713.
- [110] Sankaranarayanan, S.; Sharma, A.; Chattopadhyay, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1373-1378.
- [111] Chiu, C. K. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 881-884.
- [112] Waldmann, H.; Braun, M.; Weymann, M.; Gewehr, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 397-416.

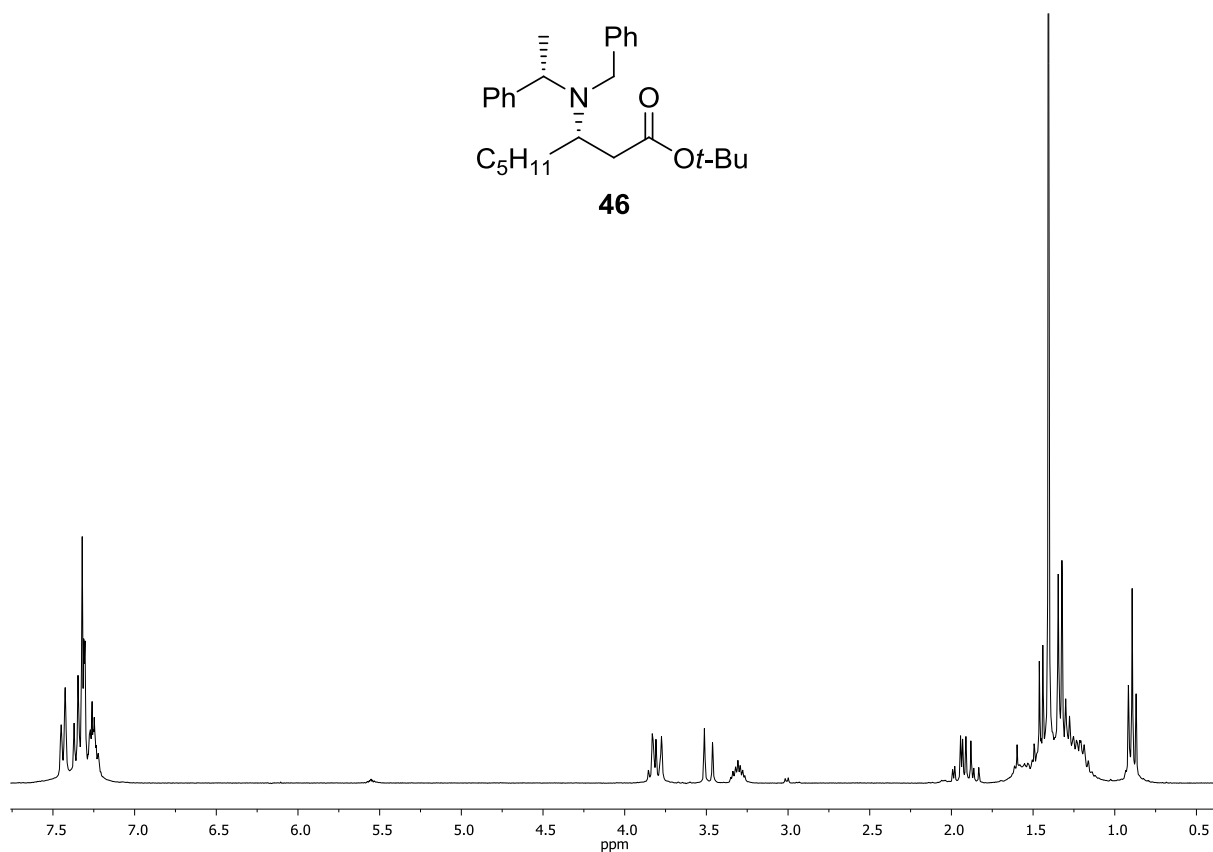
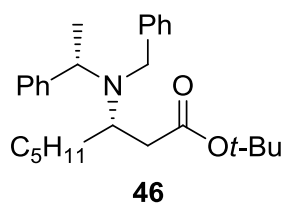
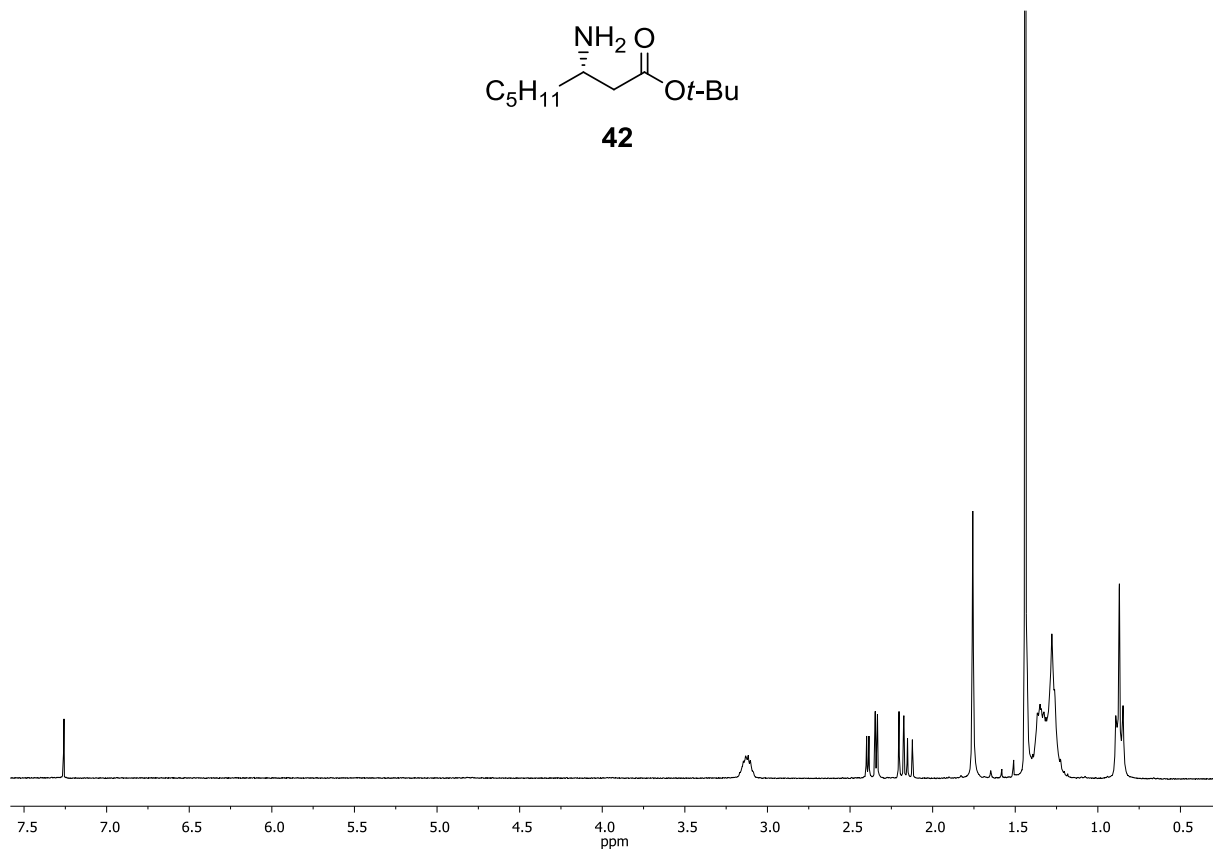
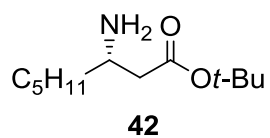
- [113] Alonso, E.; Ramon, D. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 417-421.
- [114] Rajendran, V.; Rong, S. B.; Saxena, A.; Doctor, B. P.; Kozikowski, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5359-5361.
- [115] Bienz, S.; Guggisberg, A.; Walchli, R.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1708-1718.
- [116] Yu, C.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5167-5170.
- [117] Winkler, J. D.; Hershberger, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4852-4856.
- [118] Itoh, T.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2469-2472.
- [119] Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.
- [120] Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, **2003**.
- [121] Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639-666.
- [122] Hinzen, B.; Lenz, R.; Ley, S. V. *Synthesis* **1998**, 977-979.
- [123] Winterfeld, K.; Göbel, W. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 637-644.
- [124] Kamal, A.; Devaiah, V.; Reddy, K. L.; Shankaraiah, N. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 249-254.
- [125] Feldman, P. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3882-3890.
- [126] Myers, A. G.; Glatthar, R.; Hammond, M.; Harrington, P. M.; Kuo, E. Y.; Liang, J.; Schaus, S. E.; Wu, Y. S.; Xiang, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5380-5401.
- [127] Mach, R. H.; Huang, Y.; Freeman, R. A.; Wu, L.; Blair, S.; Luedtke, R. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 225-233.
- [128] Hua, D. H.; Miao, S. W.; Bharathi, S. N.; Katsuhira, T.; Bravo, A. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3682-3684.
- [129] Van, T. N.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7969-7973.
- [130] Stork, G.; Kobayashi, Y.; Suzuki, T.; Zhao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1661-1663.
- [131] Furuta, K.; Ikeda, Y.; Meguriya, N.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2781-2790.
- [132] Vedejs, E.; Arnost, M. J.; Hagen, J. P. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3230-3238.
- [133] Hong, B.-C.; Chen, F.-L.; Chen, S.-H.; Liao, J.-H.; Lee, G.-H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 557-560.
- [134] Liu, Y.; Li, Z.; Vederas, J. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15937-15958.
- [135] Hunter, T. J.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4447-4450.
- [136] Rao, K. S.; Reddy, D. S.; Mukkanti, K.; Pal, M.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6623-6626.
- [137] Pu, X.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4400-4405.
- [138] Dr. Karsten Körber (**BASF**, Ludwigshafen): *Kontaktperson und Koordinator im Bereich der Insektizide*; Dr. Vincent L. Salgado (**BASF**, USA): *Entomologe*.
- [139] Insecticide Resistance Action Committee, www.irac-online.org, Stand: August 2010.
- [140] Sattelle, D. B.; Harrow, I. D.; David, J. A.; Pelhate, M.; Callec, J. J.; Gepner, J. I.; Hall, L. M. *J. Exp. Biol.* **1985**, *118*, 37-52.
- [141] D. D. Perrin, W. L. F. A. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3 Aufl., Pergamon Press, Oxford, **1988**.
- [142] Becker, H. G. O.; Berger, W.; Domschke, G. *Organikum*, 22. Aufl., Wiley-VCH, **2004**.

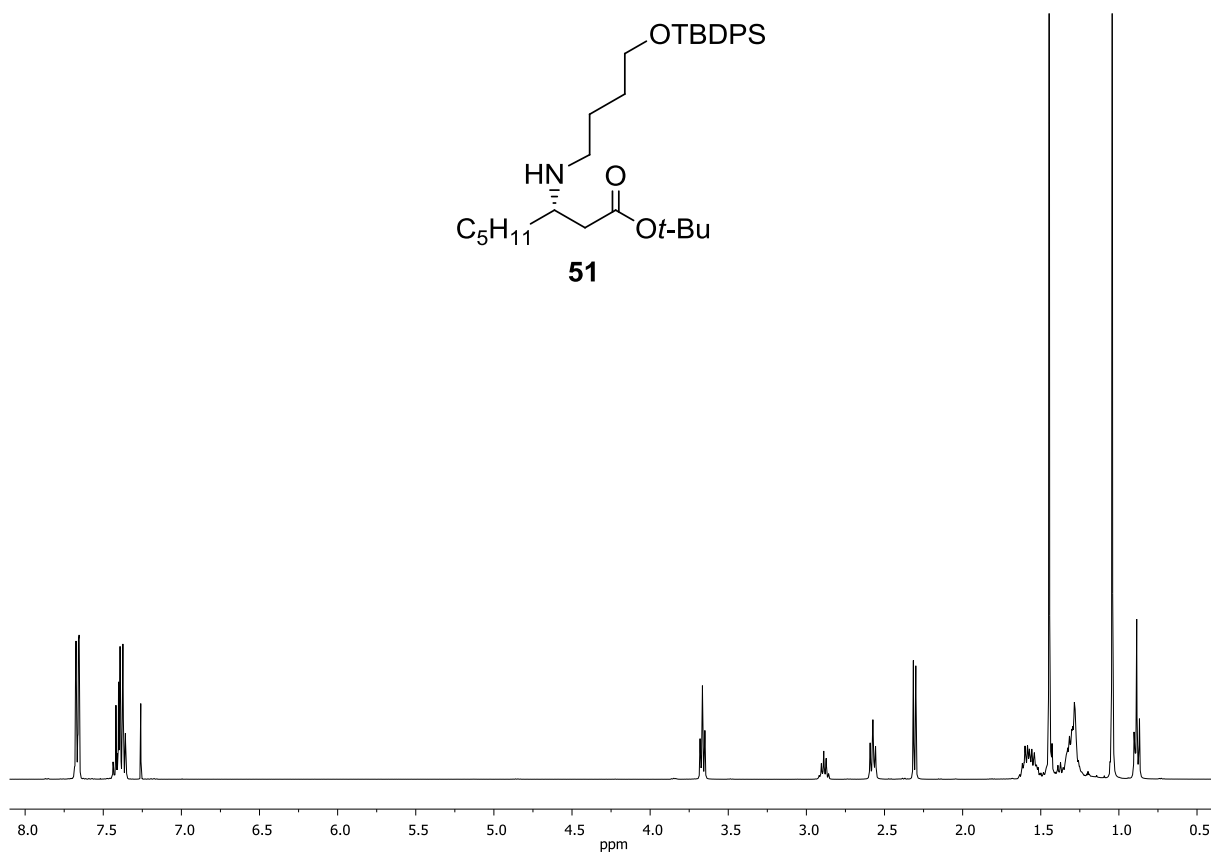
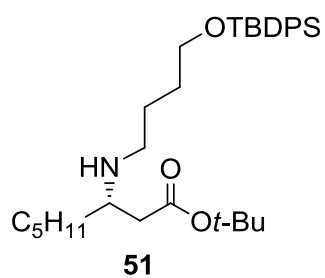
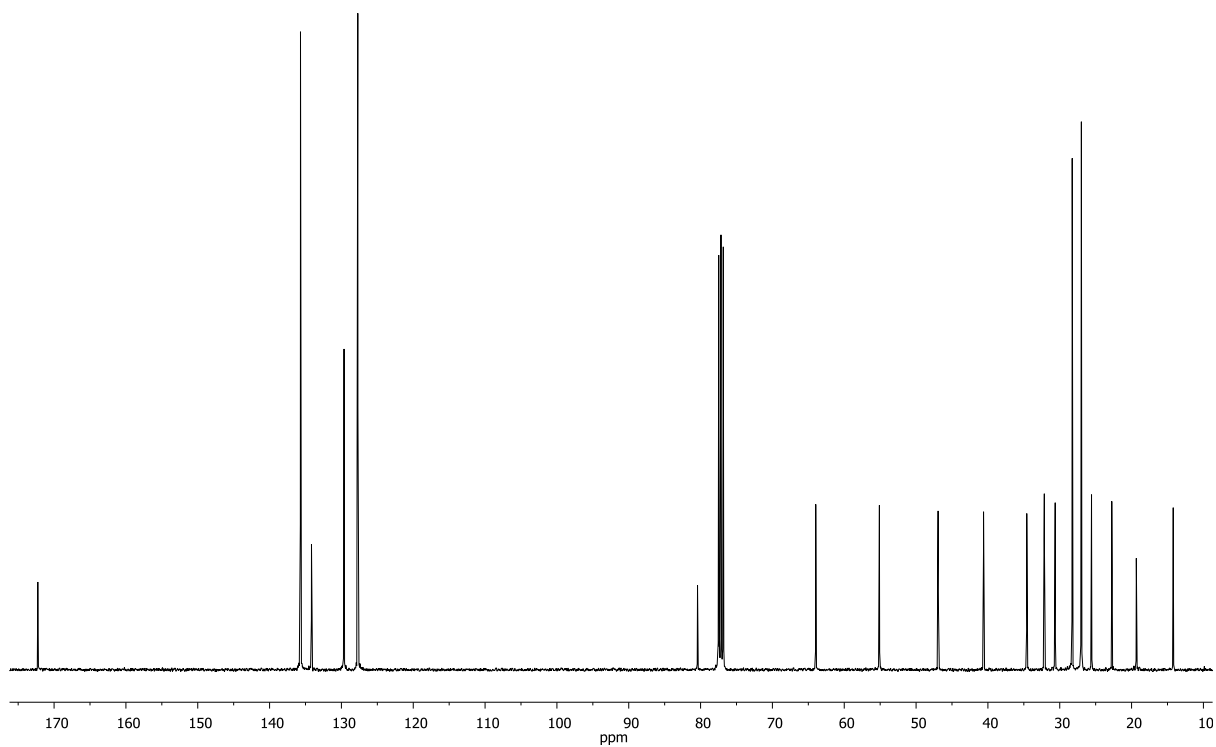
7 Anhang

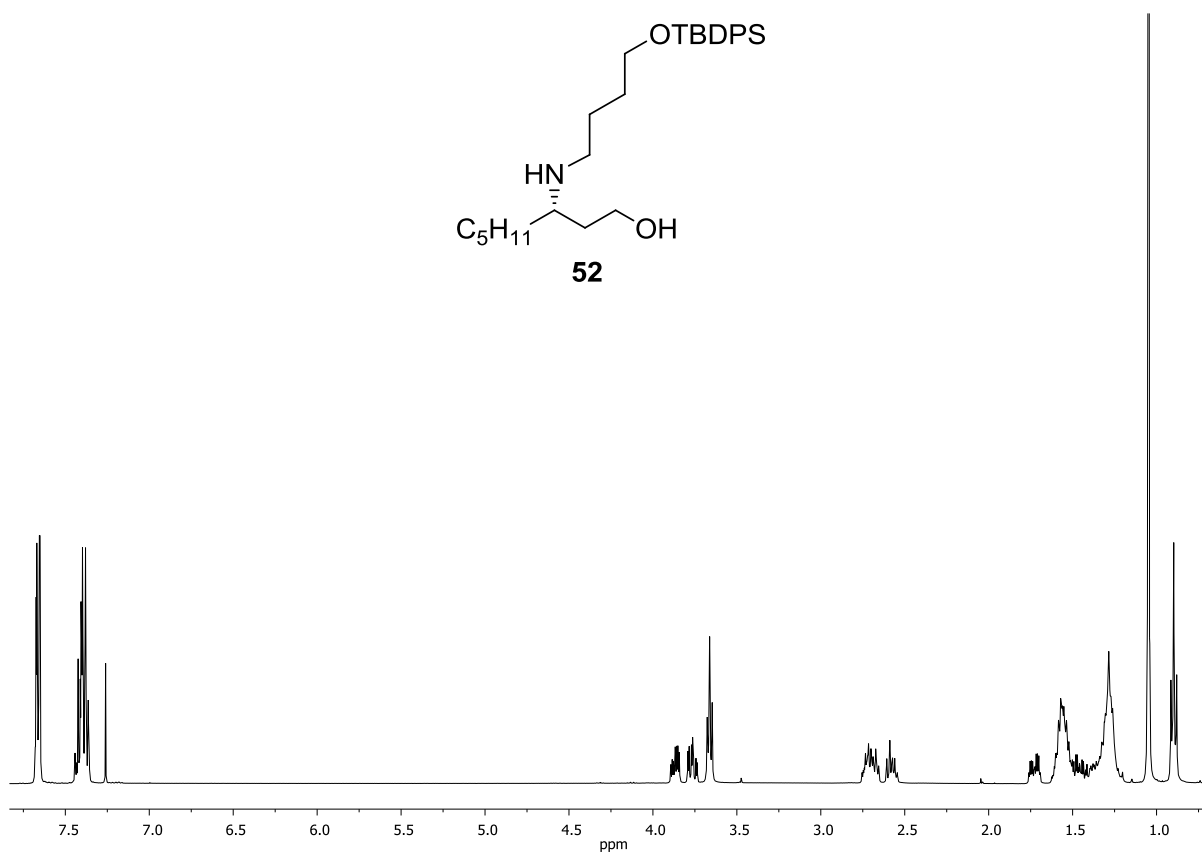
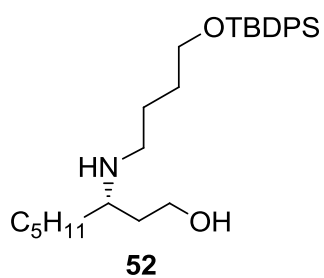
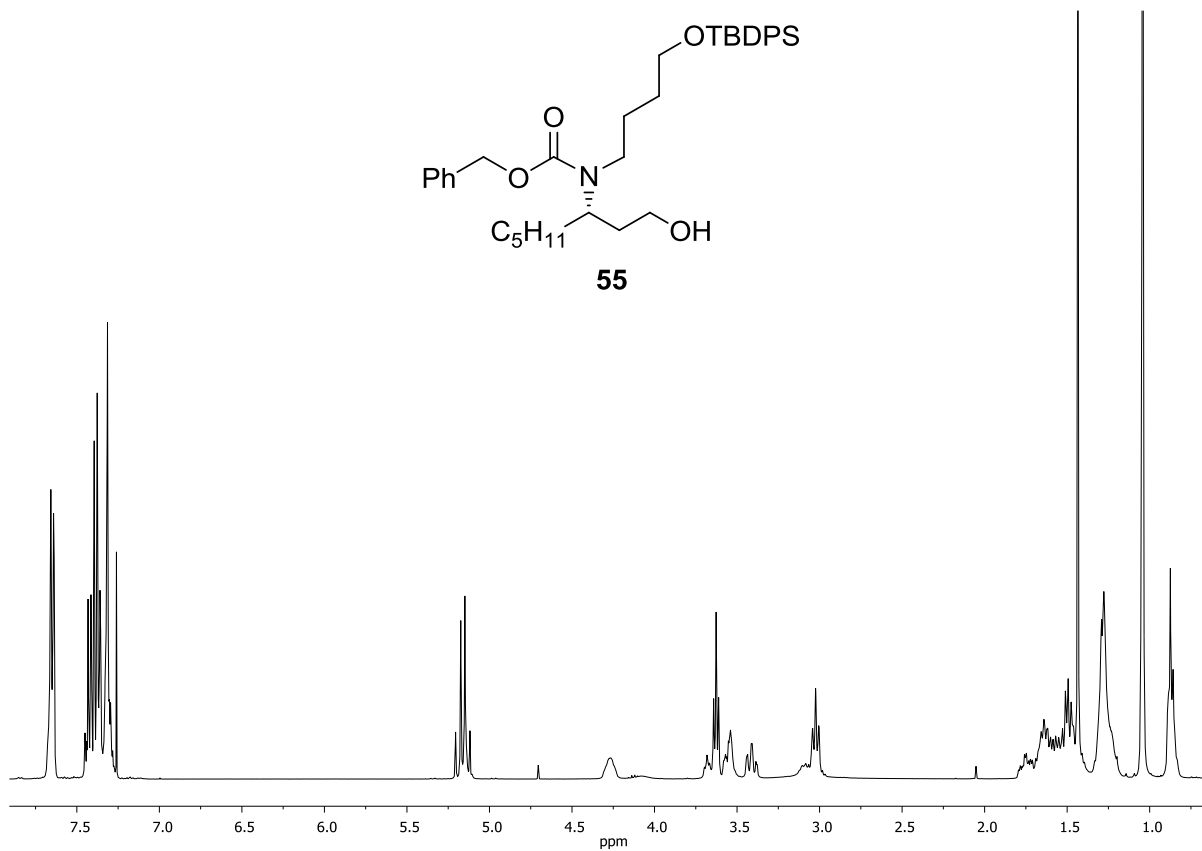
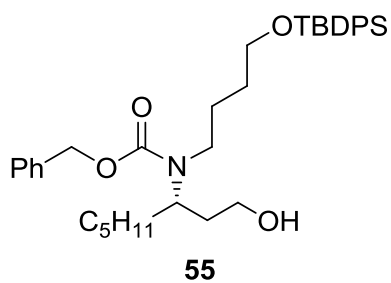
Im Folgenden sind Abbildungen von ^1H -, ^{13}C - und 2D-NMR-Spektren einiger ausgewählter Verbindungen sowie das GC-Chromatogramm von (+)-**33** zu finden.

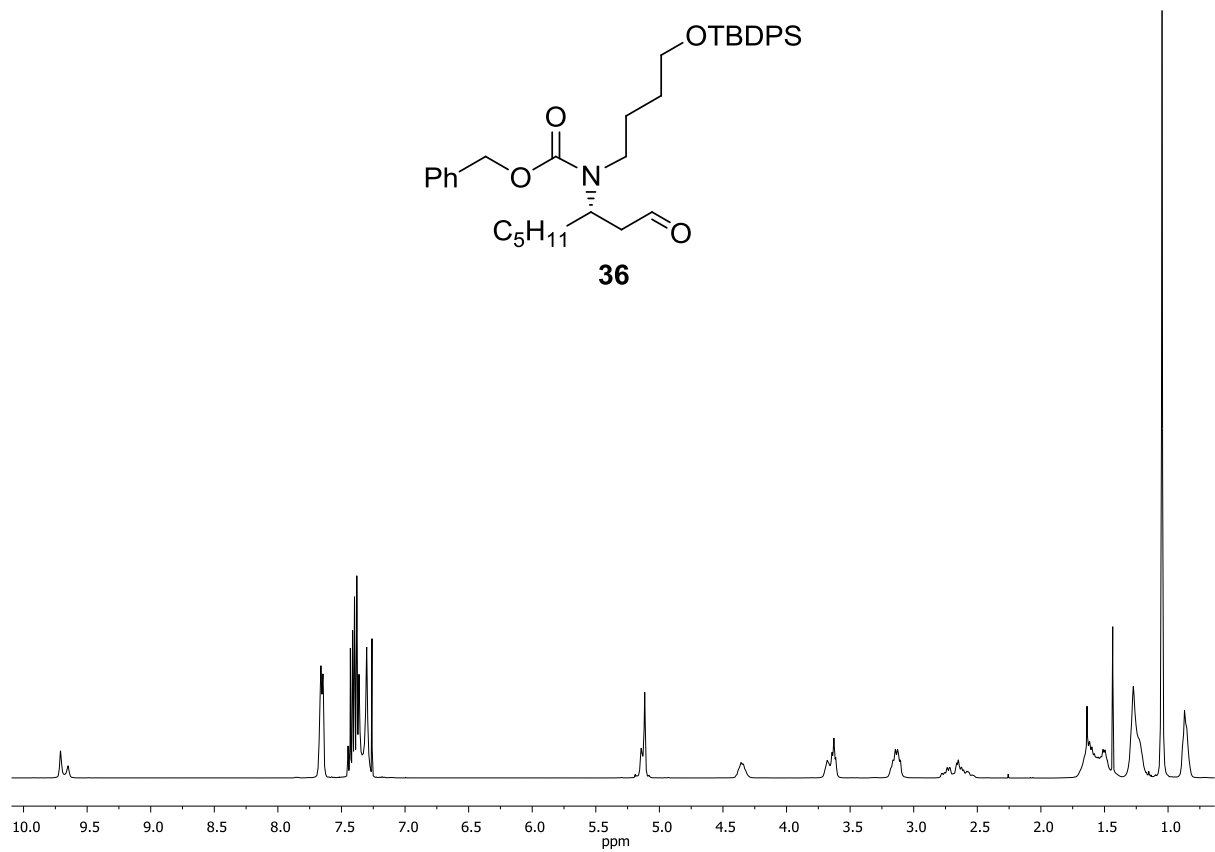
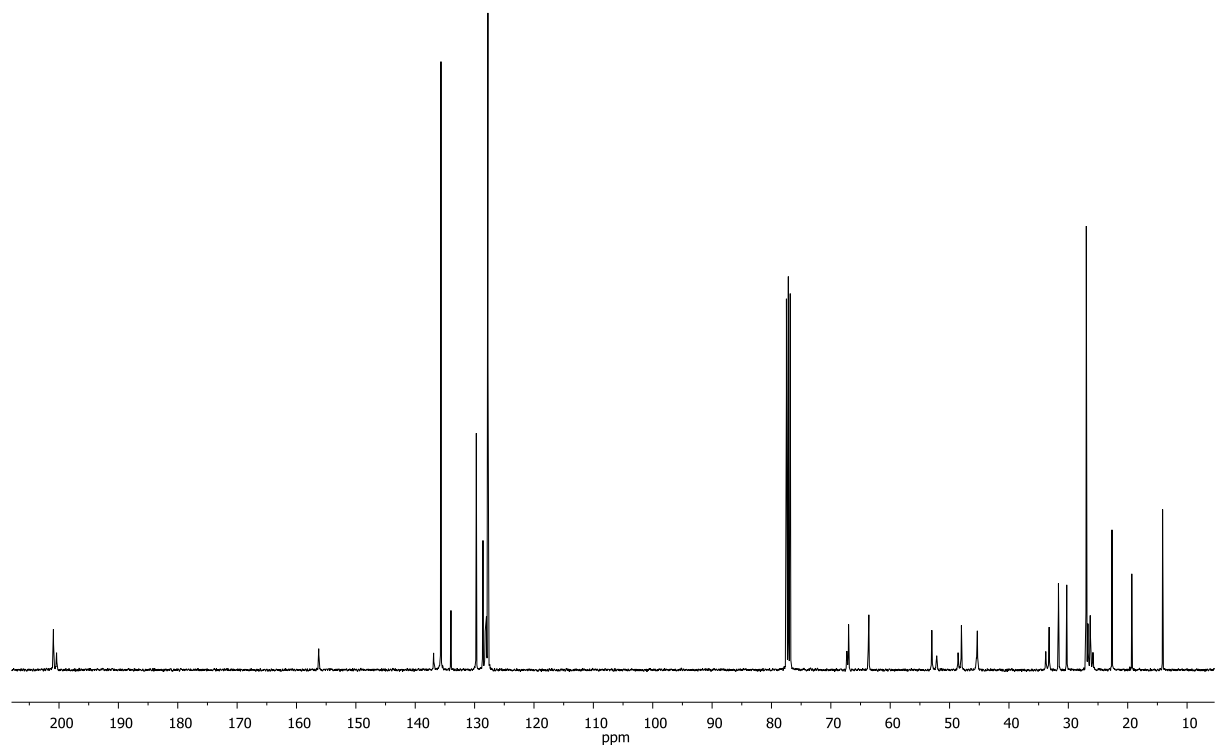
Abb. 88: ¹H-NMR-Spektrum von **35** (300 MHz, CDCl₃).Abb. 89: ¹³C-NMR-Spektrum von **35** (75.4 MHz, CDCl₃).

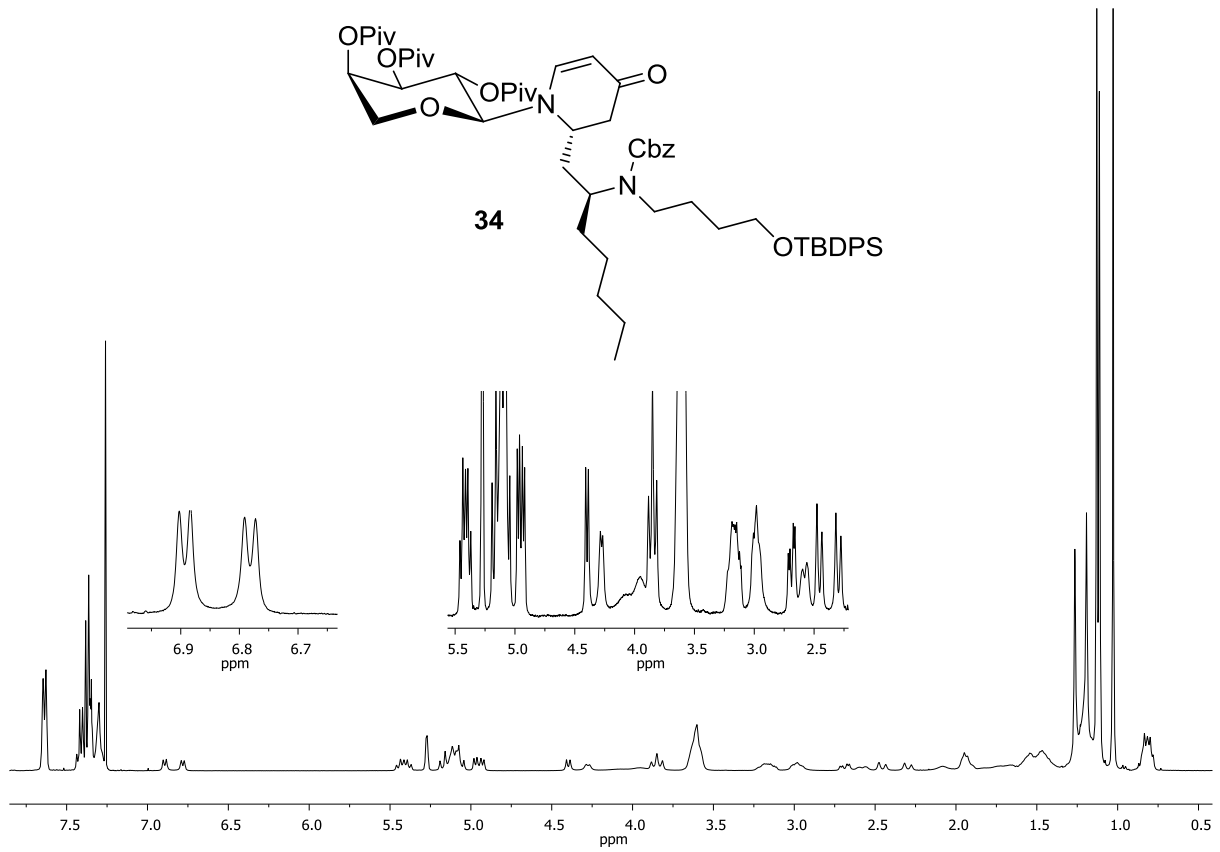
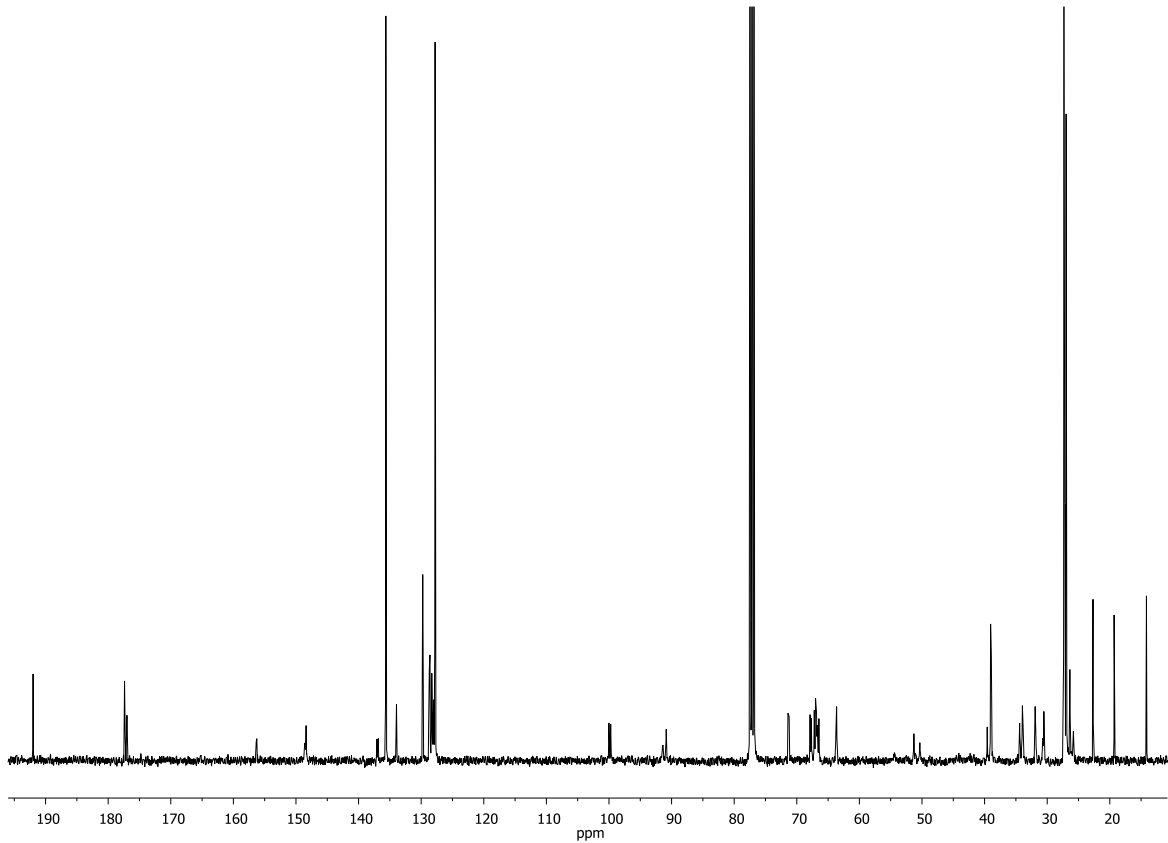
Abb. 90: ^1H -NMR-Spektrum von **25** (300 MHz, CDCl_3).Abb. 91: ^1H -NMR-Spektrum von **43** (300 MHz, CDCl_3).

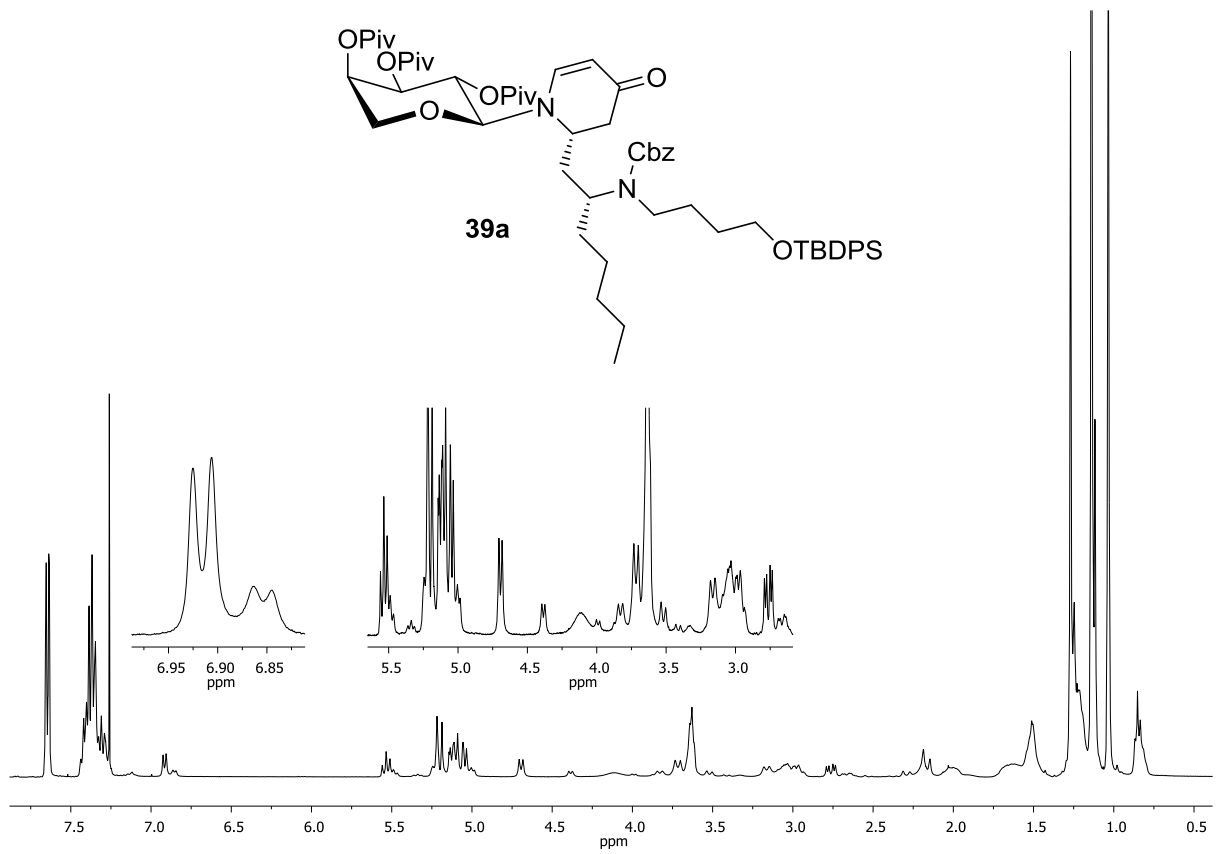
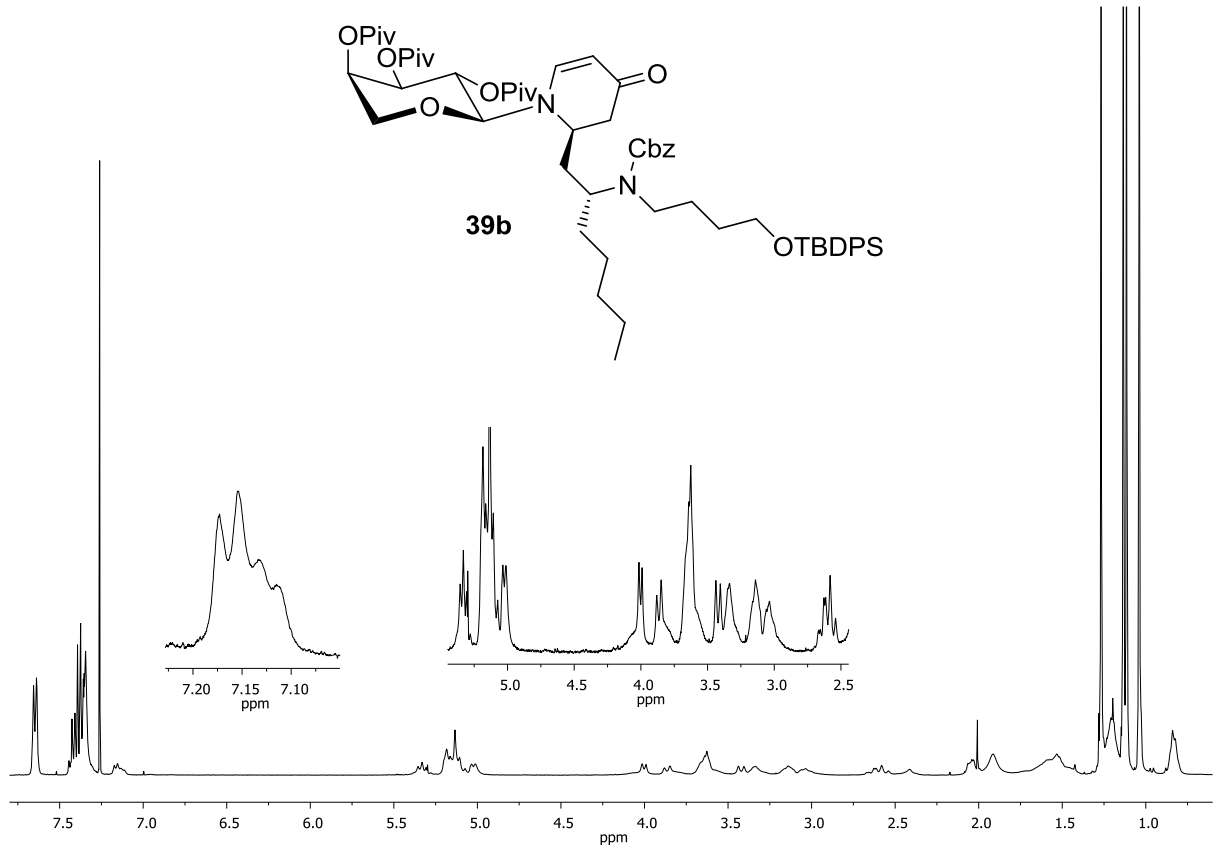
Abb. 92: ¹H-NMR-Spektrum von **46** (300 MHz, CDCl₃).Abb. 93: ¹H-NMR-Spektrum von **42** (300 MHz, CDCl₃).

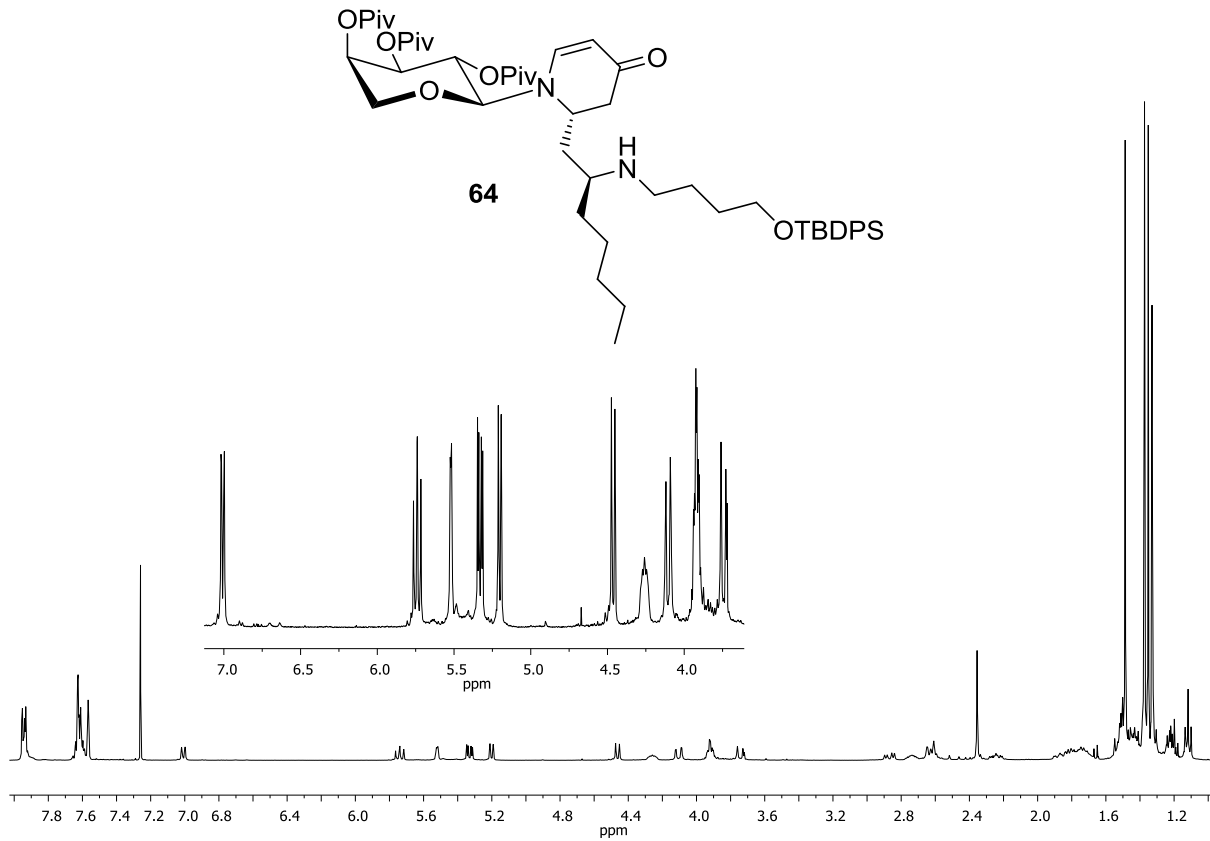
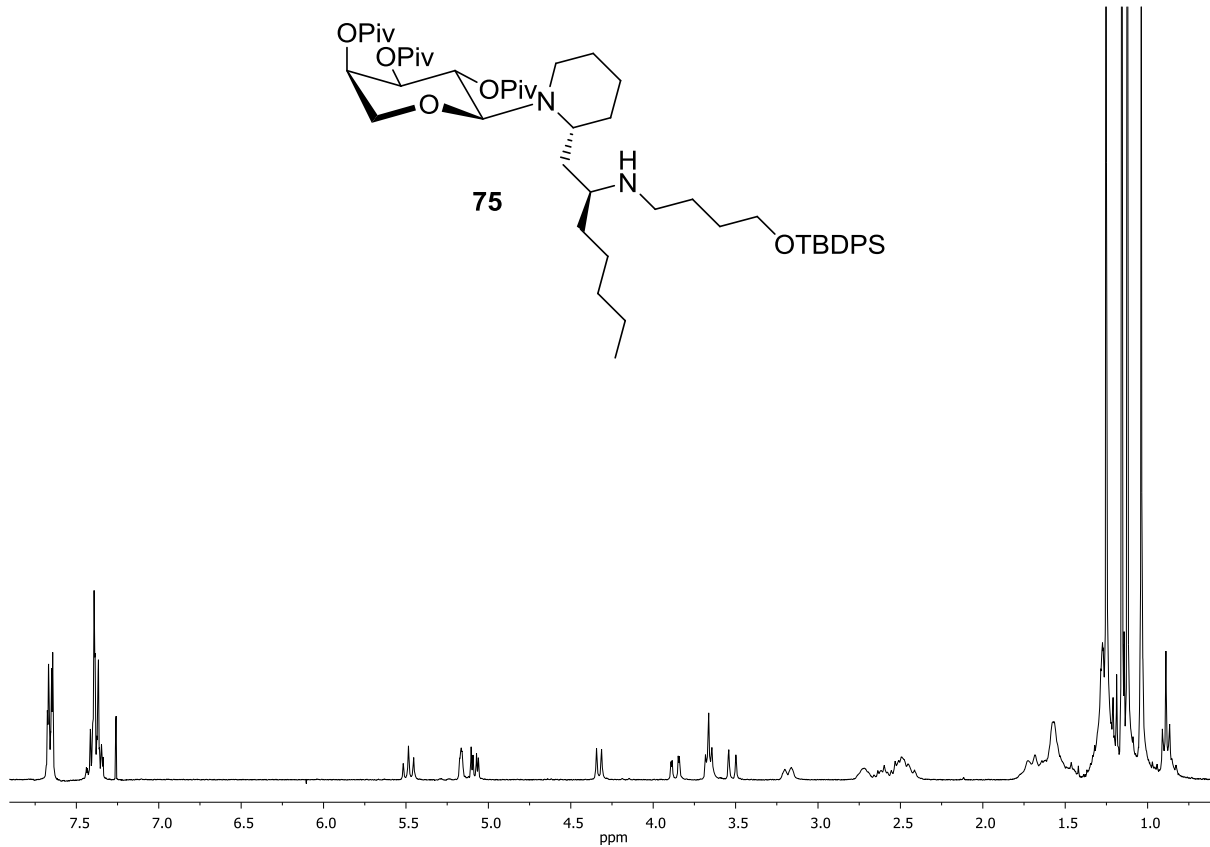
Abb. 94: ¹H-NMR-Spektrum von **51** (400 MHz, CDCl₃).Abb. 95: ¹³C-NMR-Spektrum von **51** (100.6 MHz, CDCl₃).

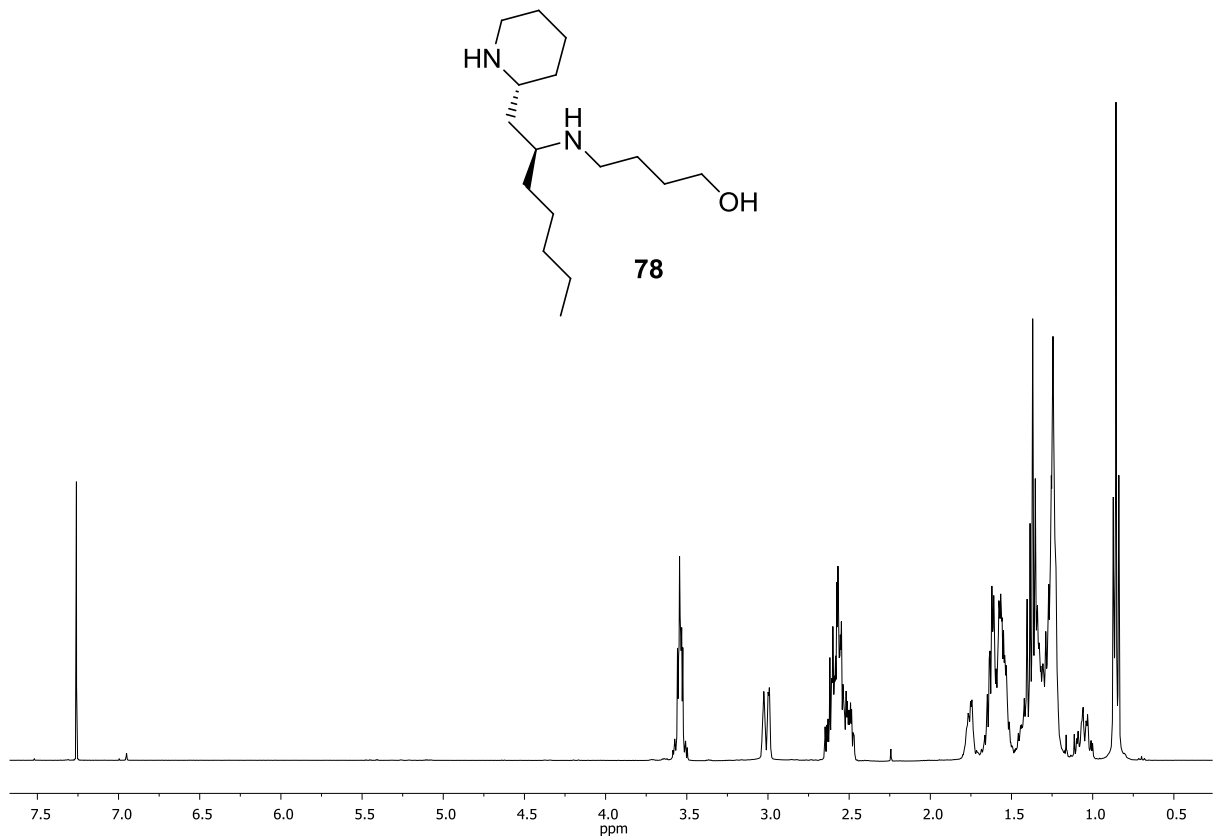
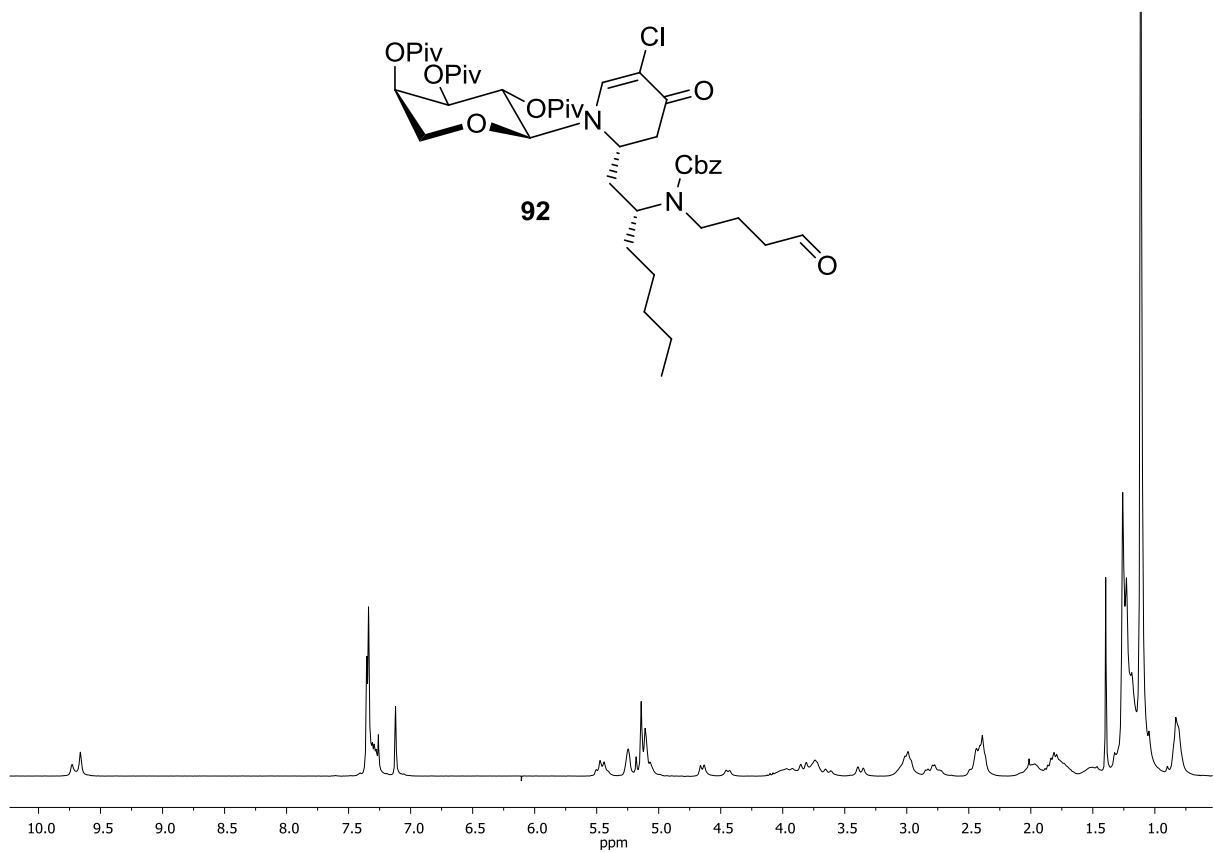
Abb. 96: ¹H-NMR-Spektrum von **52** (400 MHz, CDCl₃).Abb. 97: ¹H-NMR-Spektrum von **55** (400 MHz, CDCl₃).

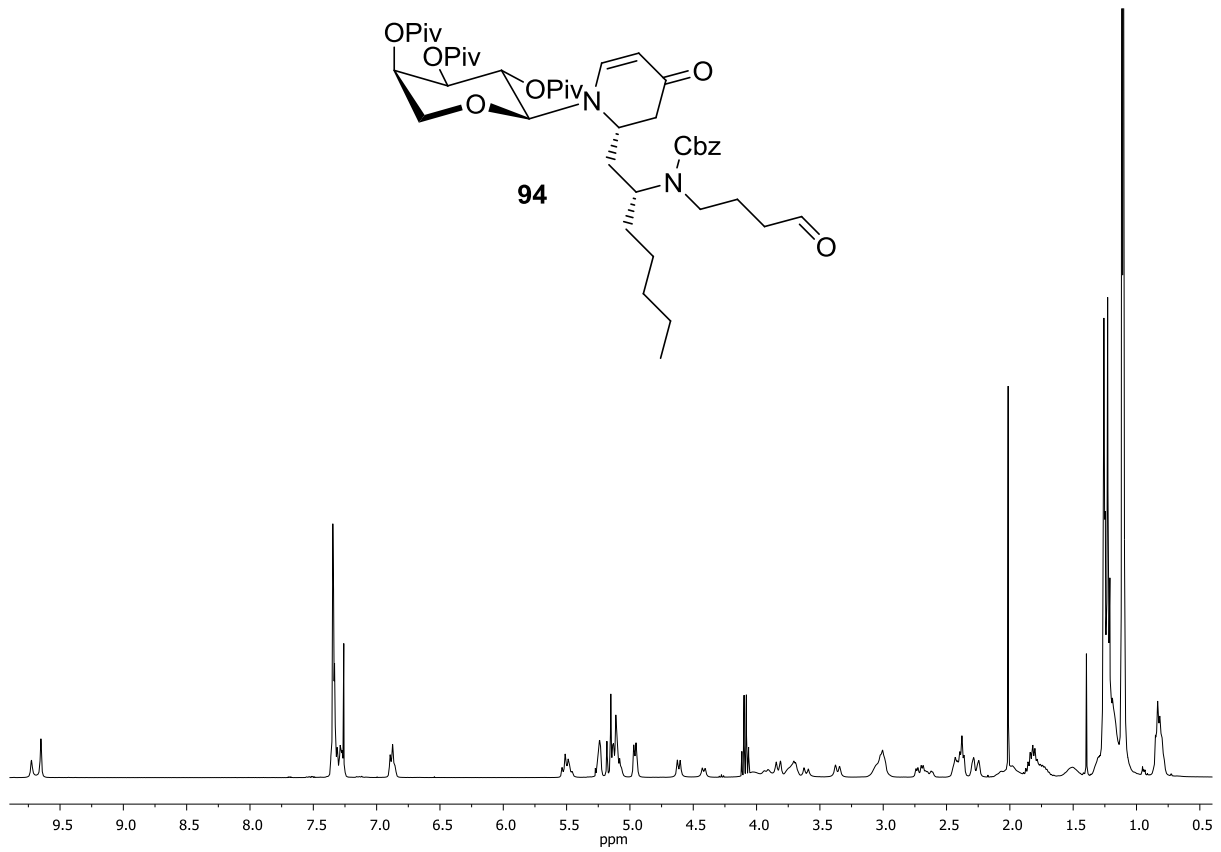
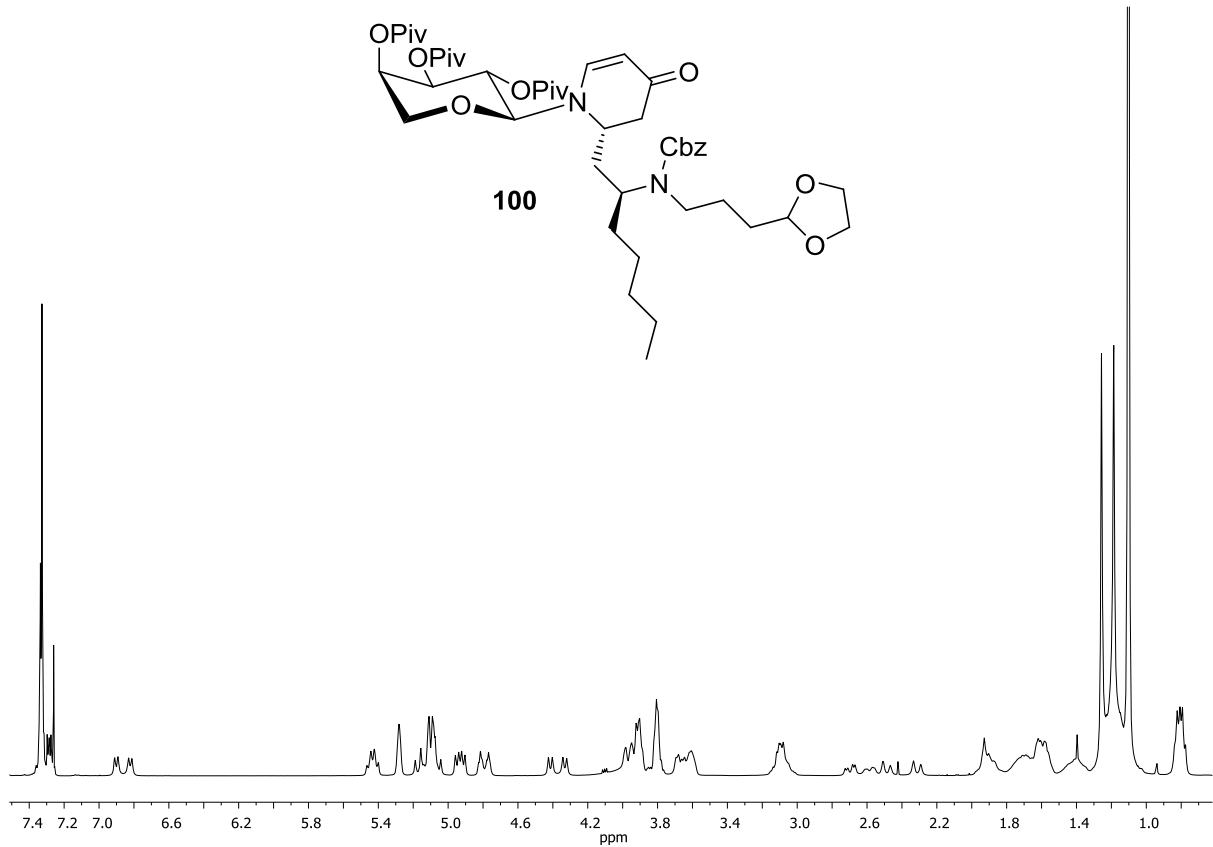
Abb. 98: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **36** (400 MHz, CDCl_3).Abb. 99: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **36** (100.6 MHz, CDCl_3).

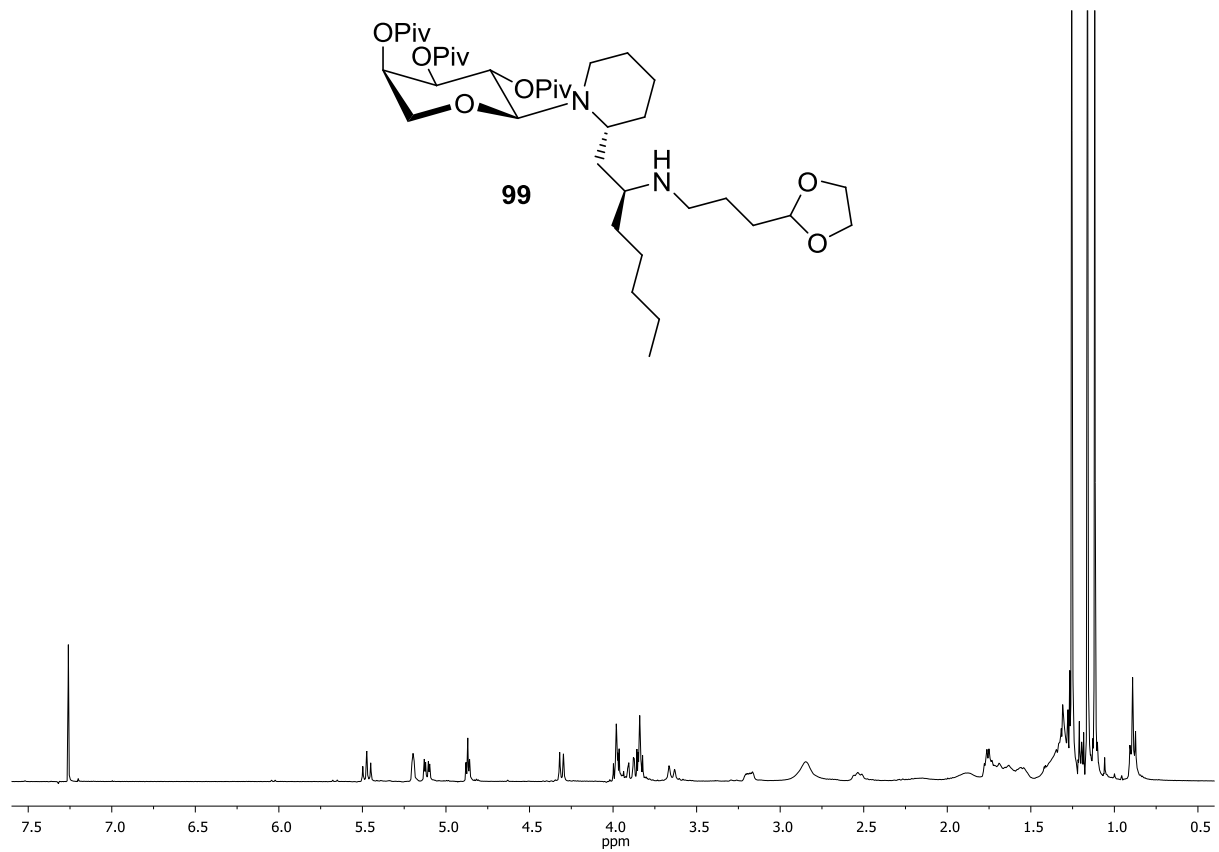
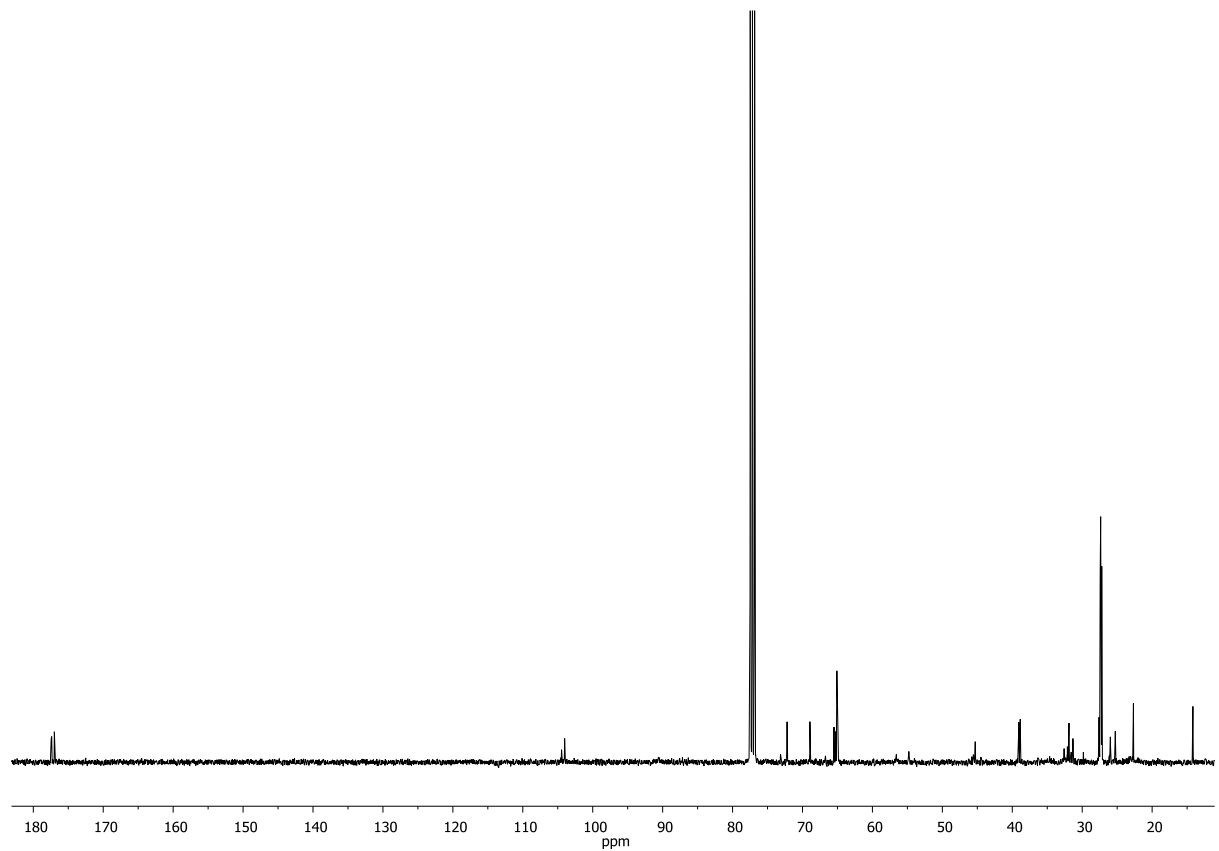
Abb. 100: ¹H-NMR-Spektrum von **34** (400 MHz, CDCl₃).Abb. 101: ¹³C-NMR-Spektrum von **34** (100.6 MHz, CDCl₃).

Abb. 102: ¹H-NMR-Spektrum von **39a** (400 MHz, CDCl₃).Abb. 103: ¹H-NMR-Spektrum von **39b** (400 MHz, CDCl₃).

Abb. 104: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **64** (400 MHz, $\text{CDCl}_3/10\% \text{C}_6\text{D}_6$).Abb. 105: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **75** (400 MHz, CDCl_3).

Abb. 106: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **78** (400 MHz, CDCl_3).Abb. 107: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **92** (300 MHz, CDCl_3).

Abb. 108: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **94** (400 MHz, CDCl_3).Abb. 109: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **100** (400 MHz, CDCl_3).

Abb. 110: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **99** (400 MHz, CDCl_3).Abb. 111: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **99** (100.6 MHz, CDCl_3).

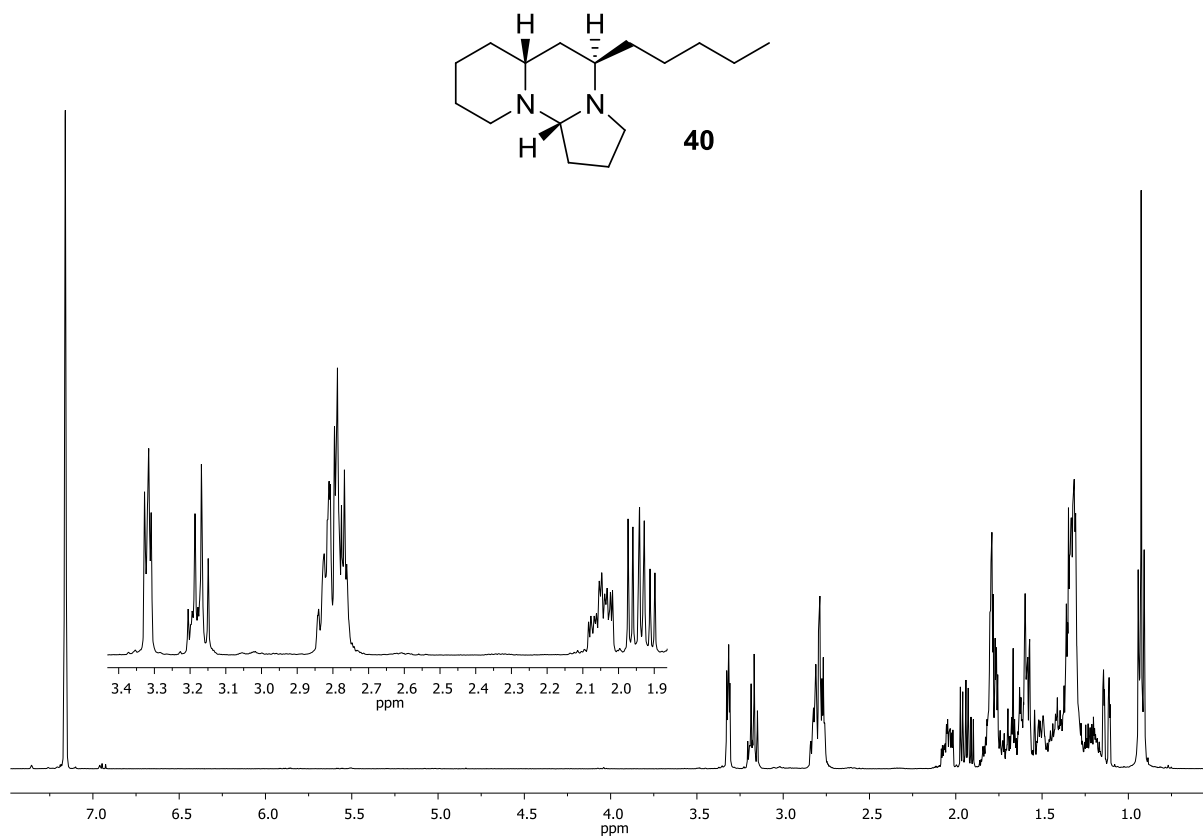


Abb. 112: ¹H-NMR-Spektrum von (+)-Tetraponerin-7 (**40**) (400 MHz, C₆D₆).

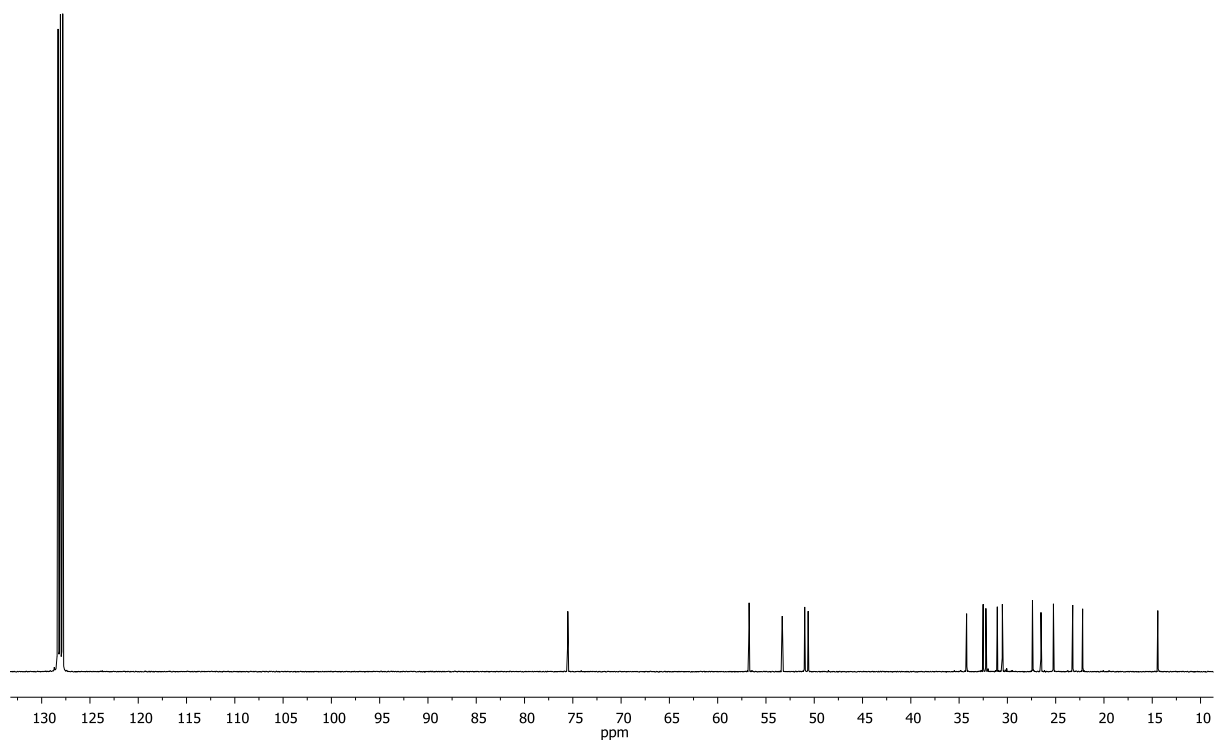


Abb. 113: ¹³C-NMR-Spektrum von (+)-Tetraponerin-7 (**40**) (100.6 MHz, C₆D₆).

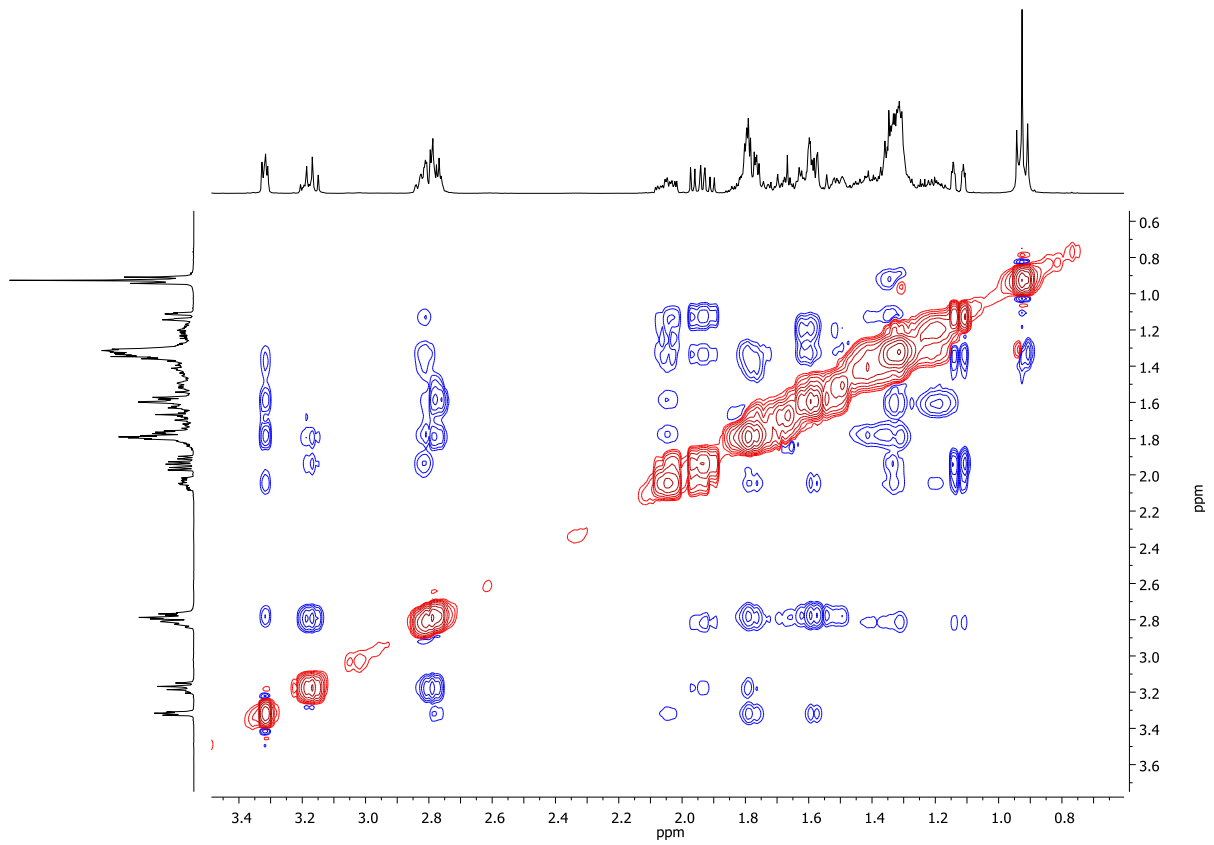


Abb. 114: NOESY-Spektrum von (+)-Tetraponerin-7 (40) (C_6D_6).

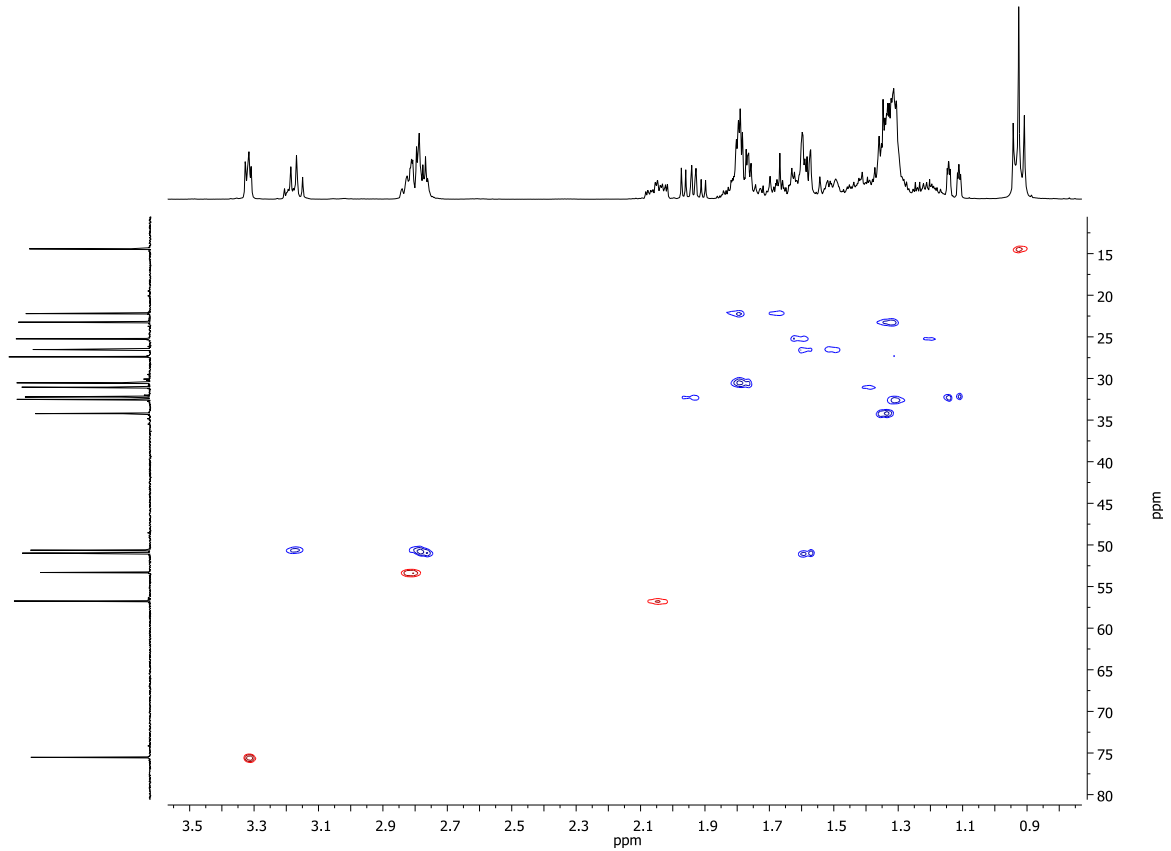


Abb. 115: HMBC-Spektrum von (+)-Tetraponerin-7 (40) (C_6D_6).

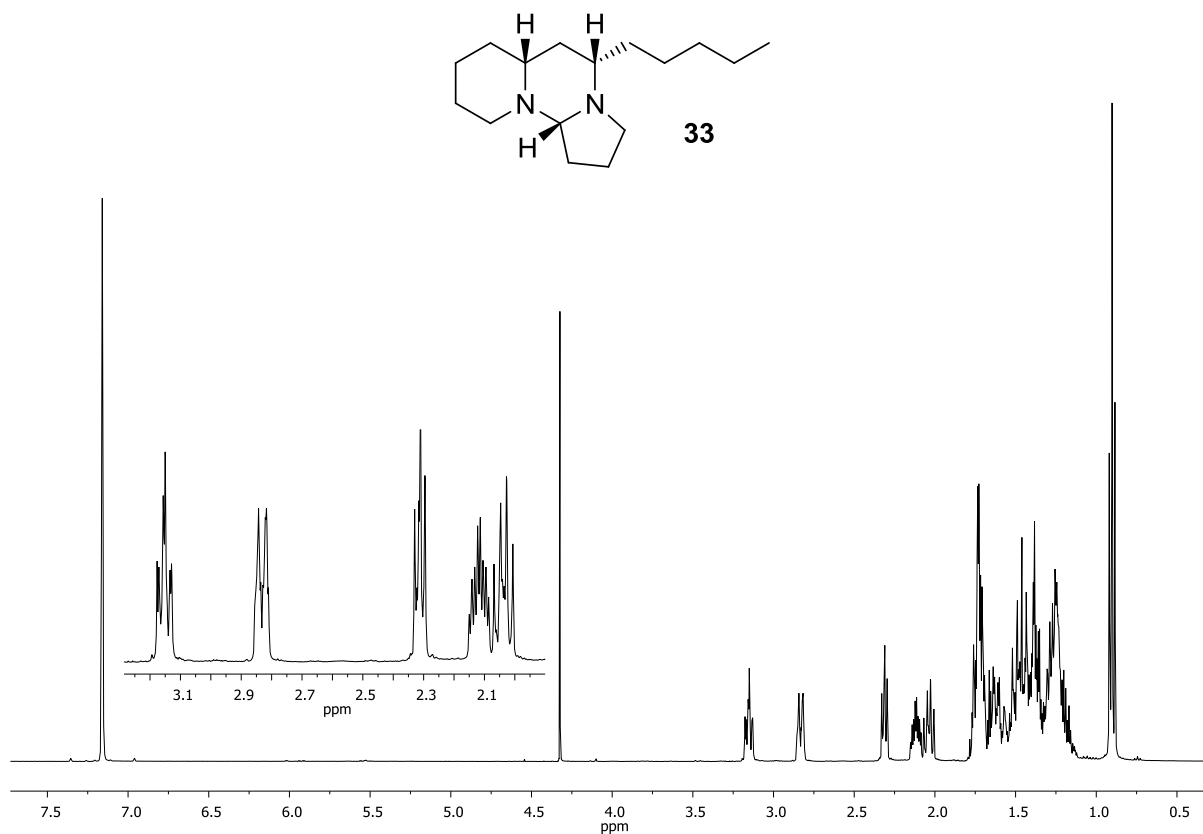


Abb. 116: ¹H-NMR-Spektrum von (+)-Tetraponerin-8 (**33**) (400 MHz, C₆D₆).

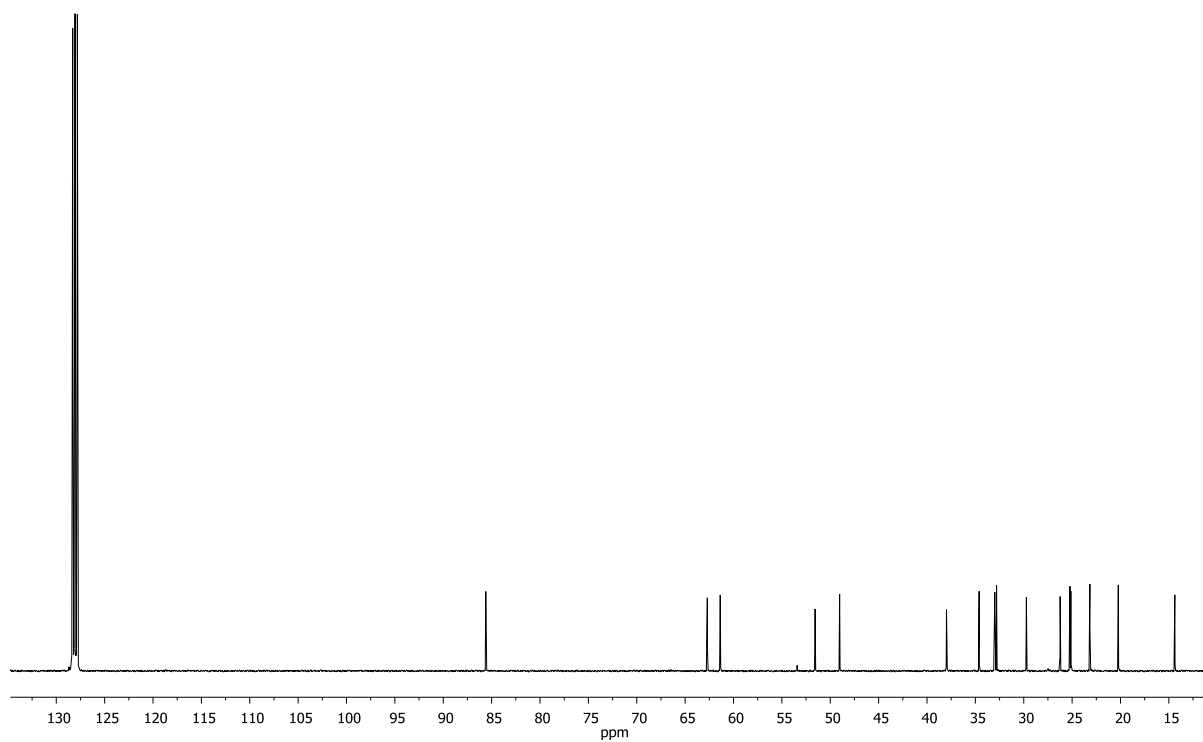
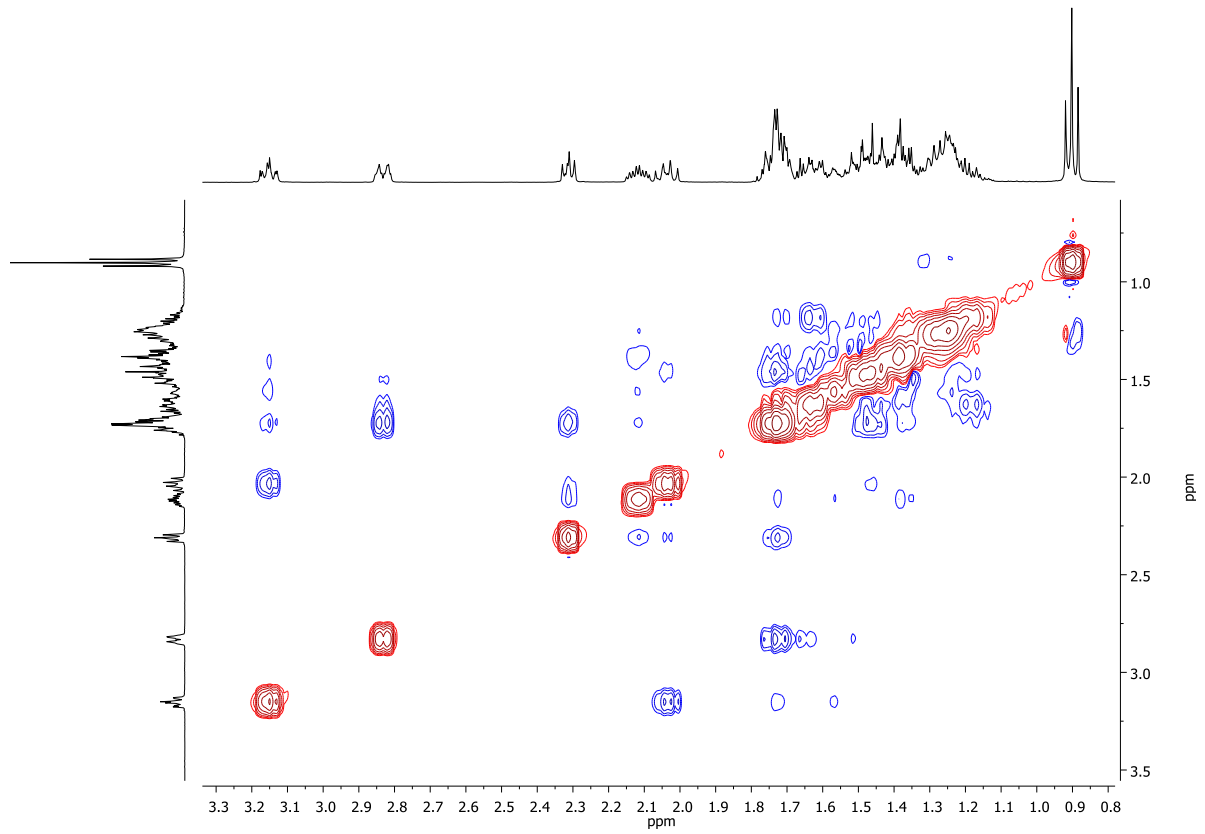
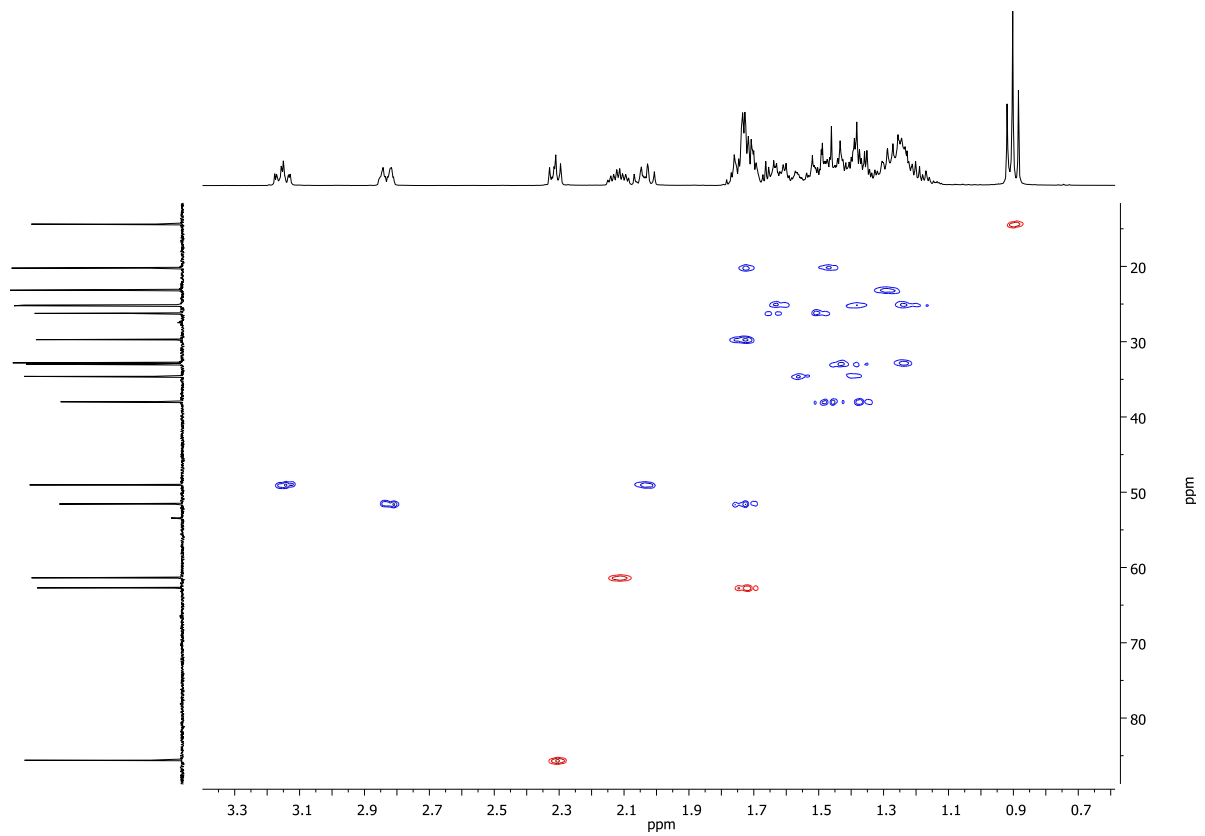
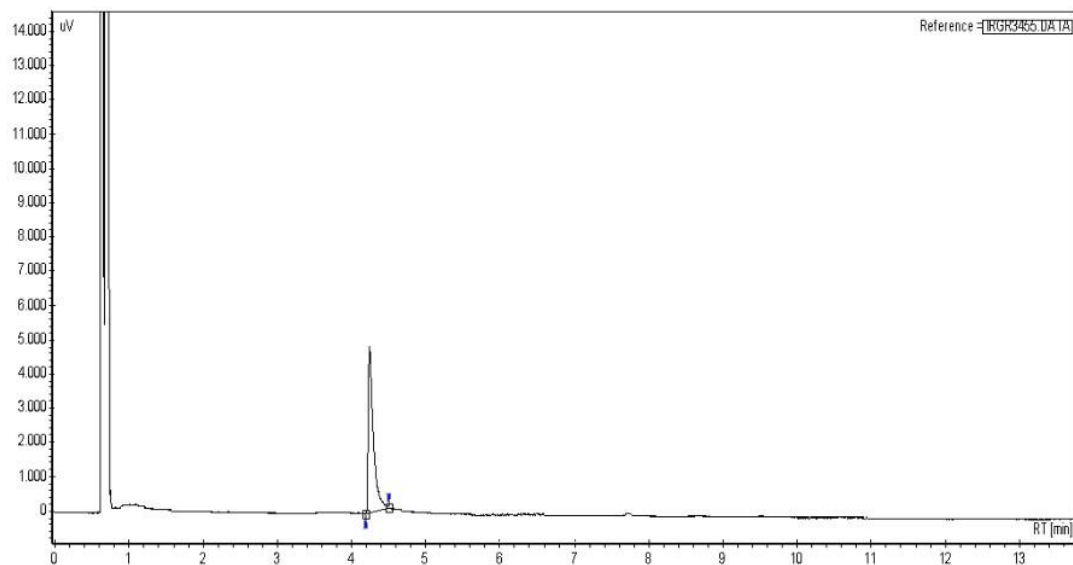


Abb. 117: ¹³C-NMR-Spektrum von (+)-Tetraponerin-8 (**33**) (100.6 MHz, C₆D₆).

Abb. 118: NOESY-Spektrum von (+)-Tetraonerin-8 (**33**) (C_6D_6).Abb. 119: HMBC-Spektrum von (+)-Tetraonerin-8 (**33**) (C_6D_6).

**Peak results :**

IRGR3455.DATA [FID]

Index	Name	Time [Min]	Quantity [mol/L]	Height [uV]	Area [uV Min]	Area % [%]
1	IRGR345	4,24	0,00	4865,7	382,6	100,000
Total			0,00	4865,7	382,6	100,000

Abb. 120: Chirale GC-Analyse von (+)-Tetraonerin-8 (**33**)

8 Danksagung

