

**Asymmetrische Synthese von 2-substituierten  
*N*-Galactosyl-piperidinderivaten und deren Verwendung zum  
Aufbau bicyclischer Heterocyclen**

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

Stephan Knauer

Mainz, 2005

---

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	1
1.1	Heterocyclen in Naturstoffen	1
1.2	Asymmetrische Synthese	3
1.3	Auxiliare in der stereoselektiven Synthese	5
1.4	Synthese von chiralen Piperidinen	10
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b>	12
<b>3</b>	<b>Allgemeiner Teil</b>	14
3.1	Funktionalisierungen am Dehydropiperidinonsystem und der Aufbau bi- und tricyclischer Verbindungen	14
3.1.1	Darstellung der <i>N</i> -Galactosyl-dehydropiperidinone	14
3.1.2	Halogenierung an der Enaminstruktur der Dehydropiperidinone	15
3.1.3	Stereoselektiver Zugang zu $\alpha$ -Bromketonen	17
3.1.4	Untersuchungen zur Umsetzung von $\alpha$ -Bromketonen mit ambidenten Nukleophilen	23
3.1.5	Weitere Cyclisierungen am Piperidinonsystem	30
3.2	Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen in 4-Position des Piperidinringes	33
3.2.1	Darstellung der heterocyclischen Enoltriflate	35
3.2.2	Suzuki-Miyaura-Kupplung von aromatischen Boronsäuren	36
3.2.3	Spaltung der <i>N</i> -glycosidischen Bindung	39
3.2.4	Derivatisierungen an der 4,5-Dehydropiperidinstruktur	40
3.2.5	Sonogashira-Hagihara-Kupplung von monosubstituierten Acetylenen	42
3.2.6	Untersuchungen zur Hydrierung der exocyclischen Dreifachbindung	43
3.2.7	Darstellung von 4-Alkenyl-4,5-dehydropiperidinen	46
3.2.8.	Diels-Alder-Reaktionen an <i>N</i> -Galactosyl-dehydropiperidinen	48
3.3	Darstellung von Benzomorphanderivaten	54
3.3.1	Synthese von 2-benzylsubstituierten Dehydropiperidinonen	56
3.3.2	Untersuchungen zu einer Domino-Suzuki-Heck-Kupplung	61

---

---

<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b>	72
<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	77
5.1	Allgemeines und Messgeräte	77
5.2	Versuche zu Kapitel 3.1.1	80
5.3	Versuche zu Kapitel 3.1.2	88
5.4	Versuche zu Kapitel 3.1.3	93
5.5	Versuche zu Kapitel 3.1.4	108
5.6	Versuche zu Kapitel 3.1.5	115
5.7	Versuche zu Kapitel 3.2.1	118
5.8	Versuche zu Kapitel 3.2.2	122
5.9	Versuche zu Kapitel 3.2.3	133
5.10	Versuche zu Kapitel 3.2.4	135
5.11	Versuche zu Kapitel 3.2.5	136
5.12	Versuche zu Kapitel 3.2.6	140
5.13	Versuche zu Kapitel 3.2.7	144
5.14	Versuche zu Kapitel 3.2.8	152
5.15	Versuche zu Kapitel 3.3.1	161
5.16	Versuche zu Kapitel 3.3.2	177
<b>6</b>	<b>Spektroskopischer Anhang</b>	190

---

---

## Verwendete Abkürzungen

absol.	absolutiert
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Ber.	berechnet
Bn	Benzyl
br	breit
Bu	Butyl
c	Konzentration
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
$\delta$	chemische Verschiebung
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
dd	doppeltes Dublett
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMS	Dimethylsulfat
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
DV	Diastereomerenverhältnis
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ee	Enantiomerenüberschuss
ESI-MS	Elektrospray-Ionisierungs-Massenspektrometrie
Et	Ethyl
FD-MS	Field-Desorption-Massenspektrometrie
Gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunden
HPLC	Hochleistungssäulen-Flüssigkeitschromatographie
i. Vak.	im Vakuum
<i>J</i>	Kopplungskonstante

---

---

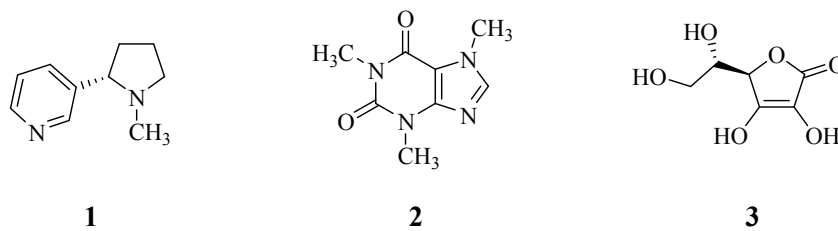
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
$\lambda$	Wellenlänge
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	Molarität; Molekülmasse
m	Multipllett
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
min	Minuten
MS	Molekularsieb
N	Normalität
n.b.	nicht bestimmt
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	magnetische Kernresonanz
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl
q	Quartett
quant.	quantitativ
Raumtemp.	Raumtemperatur
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RP	reversed-phase
R <sub>t</sub>	Retentionszeit
s	Singulett
Sdp.	Siedetemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
t	Tripllett
td	Tripllett von Dublett
Tf	Trifluormethansulfonyl (Triflat)
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl

# 1 Einleitung

## 1.1 Heterocyclen in Naturstoffen

Heterocyclen sind eine Gruppe sehr verschiedenartiger Moleküle. Gemeinsam ist ihnen, dass sie mindestens einen Ring besitzen, der außer Kohlenstoff ein weiteres Element wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält. Über die Hälfte aller Naturstoffe sind Heterocyclen, und heterocyclische Ringe sind in außerordentlich vielen pharmakologisch wirksamen Molekülen enthalten.<sup>1</sup> Zur Gruppe der Heterocyclen gehören unter anderem die organischen Basen, die in der DNA und RNA enthalten sind, viele Vitamine, einige Aminosäuren, die Kohlenhydrate und ein großer Teil der Pharmazeutika.

Um die Vielfalt und die Bedeutung von Heterocyclen im alltäglichen Leben zu verdeutlichen, sind in Abb. 1 einige prominente Vertreter dieser Verbindungsklasse dargestellt.



**Abb. 1:** Heterocyclen im Alltag.

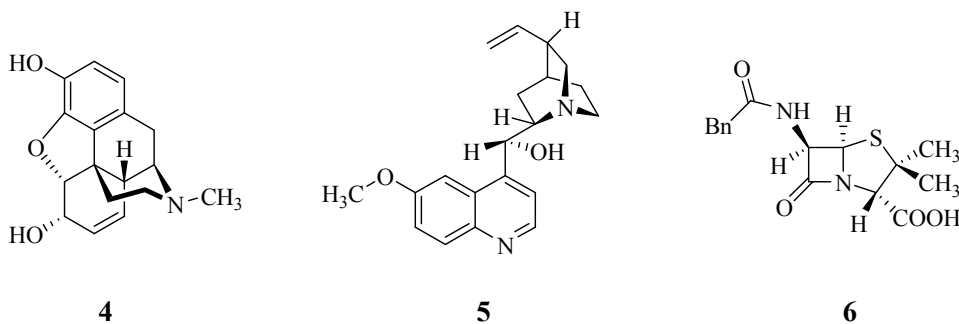
Das aus der Tabakpflanze gewonnene Alkaloid Nikotin **1** gehört wohl zu den bekanntesten heterocyclischen Verbindungen. Als wirksamer Bestandteil des Zigarettenrauches gelangt es in das zentrale Nervensystem, wo es zur Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin führt. Dies bewirkt einerseits ein Wohlgefühl und eine erhöhte Aufmerksamkeit andererseits führt es zur Abhängigkeit, da die Wirkung bei beendeter Zufuhr rasch nachlässt. Die Toxizität dieses Naturstoffes wurde früher zur Bekämpfung von Blattläusen genutzt. Die letale Dosis für den Menschen beträgt 40-60 mg.<sup>2</sup> Die anregende Wirkung von Kaffee bewirkt das Coffein **2**, das auch im schwarzen Tee gefunden und als Tein bezeichnet wurde. Es handelt sich jedoch um dasselbe Molekül. Unter anderem regt es Stoffwechsel und Herztätigkeit an, wodurch sich Blutdruck und Blutfluss erhöhen, und zeitweilig die Müdigkeit vergeht.

<sup>1</sup> A. R. Katritzky, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125-2126.

<sup>2</sup> E. Mutschler, in *Arzneimittelwirkung: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 7. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **1996**.

Übermäßiger Gebrauch kann jedoch ebenfalls zur Abhängigkeit führen. Bei dem Monosaccharidderivat Vitamin C **3** dagegen konnten bislang keine Abhängigkeitssyndrome beobachtet werden. Neben seiner Rolle in mindestens 300 weiteren biochemischen Vorgängen fördert es die Aufnahme von Eisen, verbessert die Wundheilung, stärkt das Immunsystem und ist für die Bildung wichtiger Körperstoffe (wie Hormone und Blutbestandteile) mitverantwortlich. Da diese Verbindung leichter mit Luftsauerstoff reagiert als viele andere Moleküle, kann Vitamin C **3** als Konservierungsmittel in Lebensmitteln verwendet werden.

Synthetische Arzneimittel haben sehr oft natürliche Vorbilder. Die Naturstoffe dienen als Leitstrukturen, von denen ausgehend man durch Optimierung der Eigenschaften wie Polarität und Löslichkeit zu noch aktiveren und selektiveren Verbindungen mit weniger Nebenwirkungen gelangt. Die aktuelle Heterocyclenforschung hat daher einen sehr starken Bezug zur Synthese und Entwicklung von Pharmaka. Einige pharmakologisch aktive Naturstoffe finden jedoch auch als solche noch breite Anwendung wie die folgenden Beispiele belegen.



**Abb. 2:** Ausgewählte hochpotente heterocyclische Naturstoffe.

Das natürliche Alkaloid (-)-Morphin **4** ist der Prototyp des klassischen Opioidanalgetikums und dient nach wie vor zur Therapie schwerster Schmerzzustände. Als Agonist am  $\mu$ -Opioidrezeptor zeigt es allerdings erhebliche Nebenwirkungen und weist die typische Abhängigkeitssymptomatik auf.<sup>3</sup> Ausgehend von der Struktur des Morphins wurden Analgetika entwickelt, die über ein günstigeres Wirkungsspektrum verfügen und als partielle

<sup>3</sup> Eine Affinität zu den anderen Opioidrezeptoren ( $\delta$ -Opioidrezeptor,  $\kappa$ -Opioidrezeptor, ORL-1) spielt für die analgetische Potenz dieser Substanz keine Rolle.

Agonisten klinische Anwendung finden.<sup>4,5</sup> Für lange Zeit galt das Chinin **5** als einziger Antimalaria-Wirkstoff. Es wird auch heute noch zur Behandlung bei resistenter Malaria, besonders im Fall der *Malaria tropica* angewendet. Ausgehend von dieser Struktur wurden Analoga entwickelt, die in den heutigen Arzneimitteln enthalten sind. Neben der Wirkung gegen Malaria hat Chinin eine schmerzlindernde und fiebersenkende Wirkung. Einer der bekanntesten Wirkstoffe ist das Antibiotikum Penicillin G **6**. Penicillin war der erste Wirkstoff zur Behandlung von Infektionen und stellte einen Durchbruch in der Geschichte der Medizin dar, der mit einer allgemeinen Erhöhung der Lebenserwartung einherging.<sup>6</sup> Alle Penicilline enthalten ein bicyclisches System aus einem Thiazolring und einem viergliedrigen Lactamring. Letzterer ist der aktive Molekülteil. Durch Modifikation der Substituenten konnten stabilere Antibiotika, solche mit breiterem Wirkungsspektrum bzw. besser verträgliche Präparate erzeugt werden.

Bei den angeführten Verbindungen handelt es sich um Heterocyclen, die ein sehr unterschiedliches biologisches Wirkspektrum aufweisen. Sie spiegeln die Bandbreite der Verwendbarkeit sowie die Bedeutung dieser Verbindungen in der modernen Medizin wider.

## 1.2 Asymmetrische Synthese

Bisher wurde außer Acht gelassen, dass die genannten Substanzen **1-6** größtenteils chiraler Natur sind,<sup>7</sup> also mindestens ein asymmetrisches Zentrum aufweisen. Als Pharmazeutika werden immer selektivere Wirkstoffe gefordert, deren physiologische Wirksamkeit stark von der absoluten Konfiguration der Chiralitätszentren abhängt. Dies steht im direkten Zusammenhang mit der asymmetrischen Umgebung der Wirkstätte, also der Bindestelle an Enzym oder Rezeptor. Das Schlüssel-Schloss-Prinzip verkörpert eine Theorie, die diese spezifische Bindung zwischen Enzymen und ihren Substraten erklären soll. Die Bindungsstelle am Enzym (aktives Zentrum) ist demnach wie ein „Schloss“, in das genau ein „Schlüssel“ (ein Substrat) passt. Durch schwache, nicht kovalente Wechselwirkung, wird ein relativ stabiler Übergangszustand geschaffen, was zu einem Effekt (Signaltransduktion) führt.

---

<sup>4</sup> D. H. Jenkinson, E. A. Barnard, D. Hoyer, P. P. A. Humphrey, P. Leff, N. P. Shankley, *Pharmacol. Rev.* **1995**, *47*, 255-266.

<sup>5</sup> T. Christoph, H. Buschmann, *Pharm. i.u. Zeit* **2002**, *31*, 40-43.

<sup>6</sup> Gemeinsam mit der Entdeckung des Cortisons.

<sup>7</sup> Coffein **2** verfügt über kein asymmetrisches Zentrum.



Ändert man die absolute Konfiguration eines Pharmakon, so führt dies in der Regel zu einem Abfall der Wirksamkeit oder gar zu einem anderen Wirkspektrum, wie die folgenden Beispiele zeigen sollen. Wird die absolute Konfiguration an der 8- und 9-Position des Chinins **5** umgekehrt, so erhält man das Stereoisomer Chinidin, das zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden kann. Als weiteres Beispiel soll das Thalidomid (Contergan<sup>®</sup>) angeführt werden, das in den fünfziger Jahren als das am besten verträgliche Schlafmittel galt.<sup>8</sup> Die von ihm ausgelösten verheerenden teratogenen Nebenwirkungen sind auf eines der beiden Enantiomere zurückzuführen.<sup>9</sup>

Angesichts der Bedeutung der räumlichen Struktur von Wirkstoffen musste auch die pharmazeutische Industrie von ihrer vorherrschenden *Stereophobie*<sup>10</sup> abrücken, die vor allem auf aufwändige und kostenintensive Syntheseverfahren zur Darstellung optisch reiner Verbindungen zurückzuführen ist. Zur Überwindung dieser Vorbehalte beigetragen haben auch neuere, effiziente Methoden, die stereoselektive Synthesen mit hohen Enantiomerenüberschüssen ermöglichen.

Essentiell für eine asymmetrische Induktion ist die Überführung ursprünglich homotoper Seiten einer achiralen Funktionalität in heterotope bzw. diastereotope Seiten.<sup>11</sup> Die damit verbundene Unterscheidung der räumlichen und/oder elektronischen Umgebung führt zur bevorzugten Bildung des Produktes, welches auf der Reaktionskoordinate die niedrigste Aktivierungsenergie durchläuft. Hierzu kann die Eigenchiralität eines Substrates zur Bildung neuer Chiralitätszentren genutzt werden oder gegebene Stereozentren umfunktionalisiert werden („ex-chiral-pool-Synthese“).<sup>12</sup> Wird ein chirales Substrat (meist ein Naturstoffderivat) über eine kovalente oder ionische Bindung eingeführt, so spricht man von einem Auxiliar. Im Gegensatz zu chiralen Katalysatoren, deren Einsatz in der Regel zu schwer trennbaren Enantiomergemischen führt, können die entstehenden Diastereomere auf konventionelle Weise voneinander getrennt werden. Die Abspaltung des Auxiliars führt zu einer enantiomerenreinen Verbindung. Trotzdem hat sich die Synthese mit chiralen Katalysatoren als sehr effizient herausgestellt, vorausgesetzt die Enantiomerenüberschüsse liegen nahe der 100 Prozent-Marke. Die Nachteile dieser Katalyse sind die teils aufwändigen Synthesen der

<sup>8</sup> J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, in *Wirkstoffdesign*, Spektrum Verlag, Heidelberg **1996**.

<sup>9</sup> Das (*R*)-konfigurierte Thalidomid weist die gewünschte schlaffördernde Wirkung auf, das (*S*)-Enantiomer dagegen wirkt stark fruchtschädigend.

<sup>10</sup> B. Testa, *Pharmacochem. Libr.* **1993**, *20*, 1-8.

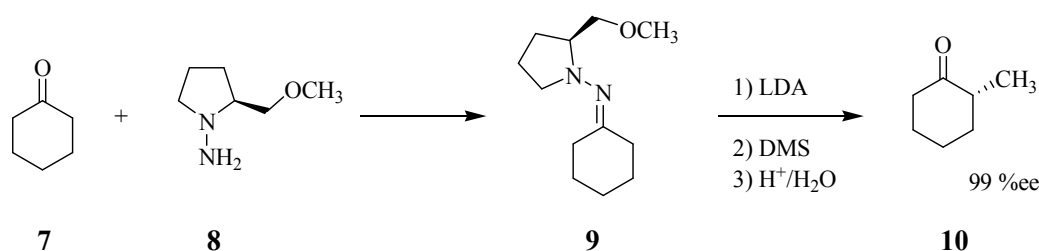
<sup>11</sup> E. Fischer, *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 370-394; sowie 2611-2624.

<sup>12</sup> a) S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Product: The Chiron Approach*, Pergamon Press, New York **1983**;  
b) G. Bringmann, R. Götz, S. Marmesen, J. Holenz, R. Walter, *Liebigs Ann.* **1996**, 2045-2058; c) D. Tramer, S. Porth, T. Opatz, J. W. Bats, G. Giester, J. Mulzer, *Synthesis* **1998**, 653-664.

enantiomerenreinen Liganden<sup>13</sup> sowie die Toxizität der eingesetzten Metallionen. Besonders elegant sind die Biokatalyse<sup>14</sup> und die Organokatalyse<sup>15</sup>, die beide ohne den Zusatz von Metallen hervorragende asymmetrische Induktionen bewirken und im Fokus der aktuellen Forschung stehen.

### 1.3 Auxiliare in der stereoselektiven Synthese

Bereits Mitte der siebziger Jahre beschrieben Enders *et al.* die Verwendung chiraler Hydrazone zur stereoselektiven Alkylierung von Carbonylverbindungen.<sup>16</sup> Die Methodik wurde durch die Einführung der chiralen Prolinderivate SAMP **8** und RAMP ((*S*)-/(*R*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin) weiter optimiert und, obwohl sie in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden müssen, stellen sie beliebte chirale Auxiliare dar.<sup>17</sup> Das Prinzip der enantioselectiven Alkylierung (Schema 1) beruht auf der kovalenten Bindung des Auxiliars SAMP **8** an das Substrat **7** zum entsprechenden Hydrason **9**. Durch Deprotonierung in  $\alpha$ -Position wird aufgrund der Chelatisierung durch das Lithiumion *trans*-selektiv das Azaenolat gebildet, dessen Rotation stark eingeschränkt ist. Der elektrophile Angriff erfolgt von der sterisch weniger gehinderten Rückseite, und man erhält nach saurer Abspaltung des Auxiliars in hohem Enantiomerenüberschuss das (*S*)-konfigurierte alkylierte Keton **10**.<sup>18</sup>



**Schema 1:** Stereoselektive  $\alpha$ -Alkylierung nach Enders.

<sup>13</sup> a) L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 1034-1035; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 942; b) L. Horner, H. Büthe, H. Siegel, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *37*, 4023-4026; c) B. Bosnich, M. D. Fryzuk, *Top. Stereochem.* **1981**, *12*, 119-154; d) W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106-112.

<sup>14</sup> H. E. Schoemaker, D. Mink, M. C. Wubbolts, *Science* **2003**, *299*, 1694-1697.

<sup>15</sup> B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590.

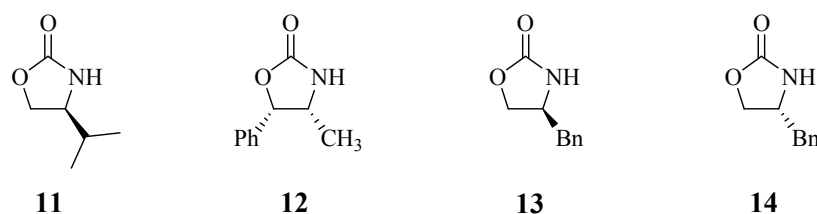
<sup>16</sup> D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 579-580; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 549-550.

<sup>17</sup> a) D. Enders, H. Eichenauer, U. Bas, H. Schubert, K. A. M. Kremer, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1345-1359; b) D. Enders, in *Asymmetric Synthesis* (J.D. Morrison, Hrsg.), Vol. 3, Academic Press, Orlando, **1984**, 275-339.

<sup>18</sup> D. Enders, H. Kipphardt, P. Fey, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 183-202.

Das eingesetzte Hydrazinauxiliar **8** lässt sich leicht in das Substrat einführen und ist unter milden Bedingungen wieder abspaltbar, so dass es zu keiner Racemisierung kommt. Eine alternative Abspaltung stellt die Ozonolyse des Auxiliars dar, die bei säurelabilen Verbindungen angewendet wird und einer reduktiven Aufarbeitung des gebildeten *N*-Oxids zur Regenerierung des Auxiliars bedarf. Der Einsatz von RAMP liefert in analoger Reaktionssequenz das spiegelbildliche Enantiomer (*ent*-**10**).

Um Aldolreaktionen stereoselektiv durchführen zu können, muss eine selektive Bildung des *E*- oder *Z*-Enolats gewährleistet sein und anschließend eine Differenzierung zwischen den Seiten der Enolatdoppelbindung erfolgen. Dies kann durch die Einführung eines chiralen Auxiliars mit sperrigen Resten erreicht werden, wenn gleichzeitig auch die Drehbarkeit um die Bindung zwischen Enolat und Auxiliar eingeschränkt wird. Verbindungen, die diesen Ansprüchen genügen, wurden von Evans *et al.* eingeführt.<sup>19</sup> Eine Reihe dieser aus Aminosäuren zugänglichen Oxazolidinonderivate **11-14** sind in Abb. 3 gezeigt.<sup>20</sup>

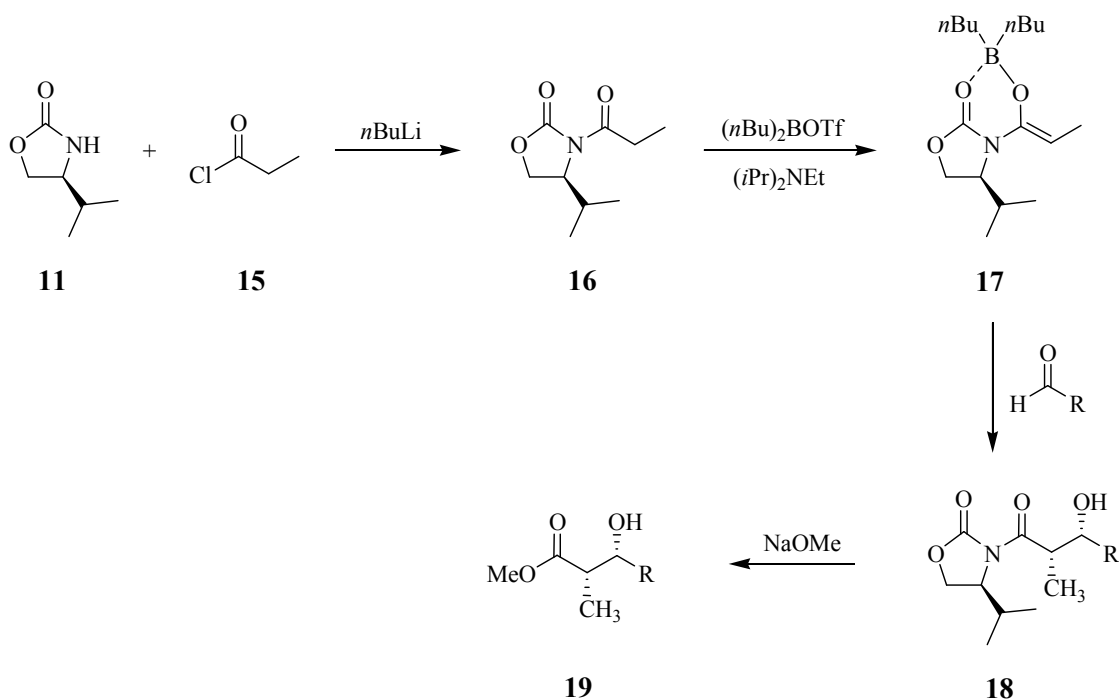


**Abb. 3:** Evans-Auxiliare.

Das aus L-Valin darstellbare Evans-Auxiliar **11** wird durch Kondensation an Propionsäurechlorid **15** in einer Amidbindung an das Substrat gebunden. Das Ethylamid **16** wird mit Hünigs Base und einer Bor-Lewisäure selektiv in das *Z*-Enolat **17** überführt (Schema 2).

<sup>19</sup> D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77-82.

<sup>20</sup> Oxazolidinon **12** wird aus dem Aminoalkohol 1*S*,2*R*-Norephedrin gewonnen.

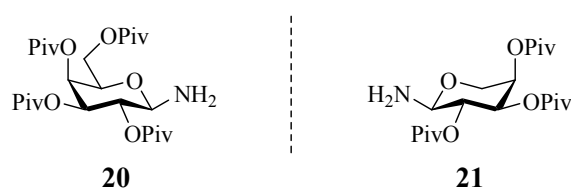


**Schema 2:** Asymmetrische Aldolreaktion nach Evans.

Bei Anlagerung des Aldehyds bildet sich ein sesselförmiger Übergangszustand aus, in dem die eingesetzte Lewisäure den Carbonylsauerstoff des Aldehyds und den Enolatsauerstoff komplexiert. Die diastereoselektive Differenzierung erfolgt über den Raumanspruch des Isopropylrestes des Oxazolidinons. Dadurch kommt es zur bevorzugten Anlagerung des Aldehyds an eine der Seiten der Enolatdoppelbindung und führt zur Bildung der *cis*-konfigurierten Produkte **18**. Nach basischer Abspaltung des Auxiliars erhält man in hohen optischen Reinheiten die  $\beta$ -Hydroxyester **19**.

Neben den vorgestellten Abkömmlingen der Aminosäuren können auch Kohlenhydrate als Auxiliare in stereoselektiven Reaktionen eingesetzt werden. Obwohl sie sehr preiswerte und einfach zugängliche Naturstoffe darstellen, wurde diese Spezies in der asymmetrischen Synthese lange vernachlässigt. Als Grund hierfür galt die Komplexität der Kohlenhydratstruktur. Die hohe Dichte an funktionellen Gruppen und stereogenen Zentren in einem Molekül galt für den Einsatz in stereoselektiven Synthesen eher als störend, denn als hilfreich. Kohlenhydrate wurden deshalb ausschließlich in *ex-chiral-pool* Synthesen zur Darstellung komplexer chiraler Verbindungen verwendet, indem man die vorgegebene Stereochemie verwendet, um durch geeignete Transformationen zu den gewünschten Produkten zu gelangen.<sup>12</sup> Durch zahlreiche neuere Anwendungen konnten die Vorbehalte gegenüber Kohlenhydratauxiliaren als leistungsfähige Hilfsmittel in der asymmetrischen

Synthese ausgeräumt werden.<sup>21</sup> Vielmehr konnte gezeigt werden, dass sich stereoelektronische Effekte und Präorientierung der reaktiven und abschirmenden Gruppen durch Komplexbildung zu einer wirksamen diastereofacialen Differenzierung nutzen lassen. Nach dem Konzept, die Chiralität von Kohlenhydraten für diastereoselektive Reaktionen zu nutzen,<sup>22</sup> wurden unterschiedlich substituierte Glycosylderivate synthetisiert. Insbesondere *O*-pivaloylgeschützte Verbindungen, wie die Glycosylamine **20** und **21** (Abb. 4),<sup>23</sup> zeichnen sich durch hohe chirale Induktionen und große Stabilität in chemischen Prozessen aus. Die Gegenüberstellung zeigt, dass das Arabinosylamin **21**, obwohl es ebenfalls zur D-Reihe der Kohlenhydrate gehört, annähernd ein Spiegelbild des 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamins **20** ist. Die Wahl eines der pseudo-enantiomeren chiralen Auxiliare erlaubt die stereoselektive Bildung von (*R*)-konfigurierten Aminosäureamiden unter Verwendung von **20**<sup>24</sup> und die Bildung von (*S*)-konfigurierten Aminosäureamiden unter Verwendung von **21**<sup>25</sup> in einer Ugi-Vierkomponentenkondensation.



**Abb. 4:** Perpivaloylierte Glycosylamine als chirale Template in der asymmetrischen Synthese.

Weitere offenkettige stickstoffhaltige Verbindungen ließen sich unter Zuhilfenahme dieser Glycosylamine in hohen Diastereomerenüberschüssen darstellen. Dazu zählen

<sup>21</sup> a) H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 355-377; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 336-358; b) H. Kunz, *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 1627-1635; c) P. G. Hultin, M. A. Earle, M. Sudharshan, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14823-14870; d) H. Kunz, M. Weymann, M. Follmann, P. Allef, K. Oertel, M. Schultz-Kukula, A. Hofmeister, *Polish J. Chem.* **1999**, *73*, 15-27.

<sup>22</sup> H. Kunz, B. Müller, D. Schanzenbach, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 269-272; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 267-269.

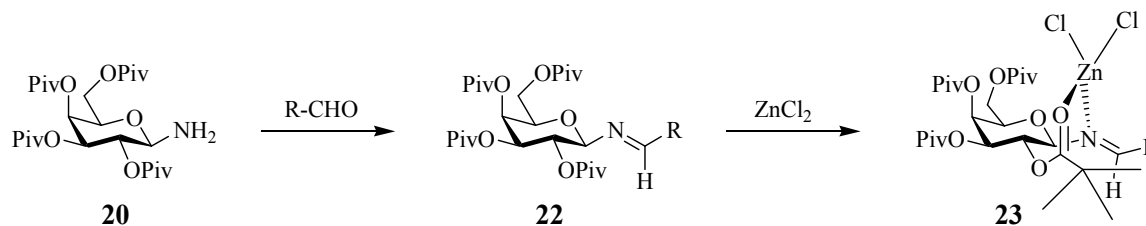
<sup>23</sup> Darstellung von **20** siehe: H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649-654.

<sup>24</sup> a) H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651-652; b) H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5487-5494.

<sup>25</sup> a) H. Kunz, W. Pfrengle, W. Sager, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4109-4110; b) H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 1039-1042.

Aminosäuren<sup>23,26</sup> über eine asymmetrische Strecker-Reaktion, Homoallylamine<sup>27</sup>,  $\alpha$ -Aminophosphonsäureester<sup>28</sup>,  $\beta$ -Aminosäureester<sup>29</sup> sowie  $\beta$ -Aminosäuren<sup>30</sup>.

Allen Reaktionen gemein ist eine vorangehende, stereoselektive Kondensation des Auxiliars, in diesem Fall das Galactosylamin **20**, mit einem Aldehyd. Das gebildete *N*-Glycosylimin **22** weist eine *trans*-konfigurierte Doppelbindung auf (Schema 3).



**Schema 3:** Diastereofaciale Differenzierung am Galactosylimin.

Die Zugabe stöchiometrischer Mengen der Lewisäure Zinkchlorid bewirkt die Bildung eines Komplexes **23**, in dem das Zink tetraedrisch von zwei Chloridliganden, dem Iminstickstoff und dem Carbonylsauerstoff der Pivaloylgruppe in 2-Position des Kohlenhydratauxiliars koordiniert ist. Bei Verwendung anderer Lewisäuren wird eine geringere Selektivität beobachtet, da sie offenbar an andere Stellen des Galactosylimins komplexiert werden.<sup>31</sup>

Die Komplexbildung des Zinkchlorids bewirkt einerseits eine Aktivierung andererseits eine räumliche Fixierung der Doppelbindung und der sterisch anspruchsvollen Schutzgruppe. Die (*Re*)-Seite der Doppelbindung wird folglich effektiv abgeschirmt und der stereodifferenzierende nukleophile Angriff erfolgt von der (*Si*)-Seite der Iminfunktion. Die erhaltenen Produkte weisen demzufolge eine identische relative Konfiguration in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff auf. Unter Verwendung des Arabinosylamins **21** erhält man Verbindungen mit inverser Konfiguration. Beide Auxiliare können nach erfolgter Reaktion unter sauren Bedingungen abgespalten werden.

<sup>26</sup> a) H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 595-597; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 557-559; b) H. Kunz, W. Sager, W. Pfrengle, D. Schanzenbach, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4397-4400.

<sup>27</sup> a) S. Laschat, H. Kunz, *Synlett* **1990**, 51-52; b) S. Laschat, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5883-5889.

<sup>28</sup> S. Laschat, H. Kunz, *Synthesis* **1992**, 90-95.

<sup>29</sup> H. Kunz, D. Schanzenbach, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1042-1043; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1068-1069.

<sup>30</sup> H. Kunz, A. Burgard, D. Schanzenbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 386-387.

<sup>31</sup> Lediglich die Verwendung von Zinn(IV)-chlorid zeigte in einigen Fällen vergleichbare Resultate.

## 1.4 Synthese von chiralen Piperidinen

Das Piperidingerüst ist ein in sehr vielen Naturstoffen enthaltenes Strukturmotiv, welches je nach Substitutionsmuster sehr vielfältige pharmazeutische Wirkungen hervorruft.<sup>32</sup> Aus diesem Anlass fand die Entwicklung und Verbesserung von Methoden zur gezielten stereoselektiven Synthese dieser Systeme in den letzten Jahren ein enormes Interesse, was sich in zahlreichen Veröffentlichungen auf diesem Gebiet widerspiegelt.<sup>33</sup>

Neben hochspeziellen Verfahren, die häufig katalytischer Natur sind, findet man lediglich eine Hand voll genereller Methoden, die eine stereoselektive Funktionalisierung möglichst aller Positionen am Heterocyclus erlauben. Dazu gehören die CN(*R,S*)-Methode<sup>34</sup> und die Meyers-Bicyclolactambildung.<sup>35</sup> Beiden liegt eine Kondensation chiraler  $\beta$ -Aminoalkohole zu bicyclischen Hexahydro-oxazolo[3,2-*a*]pyridinen zugrunde, die zu Piperidinderivaten geöffnet werden können. Des Weiteren sollen die Comins-Pyridone<sup>36</sup>, zugänglich durch Addition von Grignard-Reagenzien an 4-Methoxy-pyridiniumsalze, und die Verwendung der *N*-Galactosyldehydropiperidinone Erwähnung finden.<sup>37</sup> Die letztgenannte Methode beinhaltet die Verwendung des in Kap. 1.3 vorgestellten Galactosylauxiliars **20**. Neben der weniger effizienten Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Isopren an das Galactosylimin **22**,<sup>38</sup> erweist sich die Addition von 1-Methoxy-3-trimethylsilyloxybutadien (Danishefsky-Dien)<sup>39</sup> **24** als besonders leistungsfähig (Schema 4).

<sup>32</sup> a) G. M. Strunz, J. A. Findlay, in *The Alkaloids – Chemistry and Pharmacology* (A. Brossi, Hrsg.), Bd. 28, Kap. 3, Academic Press, Orlando, **1985**; b) J. W. Daly, H. M. Garraffo, T. F. Spande, in *The Alkaloids – Chemistry and Pharmacology* (G. A. Cordell, Hrsg.), Bd. 43, Kap. 3, Academic Press, San Diego, **1993**; c) J. W. Daly, H. M. Garraffo, T. F. Spande, in *Alkaloids – Chemical and Biological Perspectives* (S. W. Pelletier, Hrsg.), Bd. 13, Kap. 1, Pergamon, New York, **1999**.

<sup>33</sup> Übersichten: a) P. D. Bailey, P. A. Millwood, P. D. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 633-640; b) A. Nadin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3493-3513; c) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435-446; c) S. Knauer, B. Kranke, L. Krause, H. Kunz, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1739-1761.

<sup>34</sup> H. P. Husson, J. Royer, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 383-394.

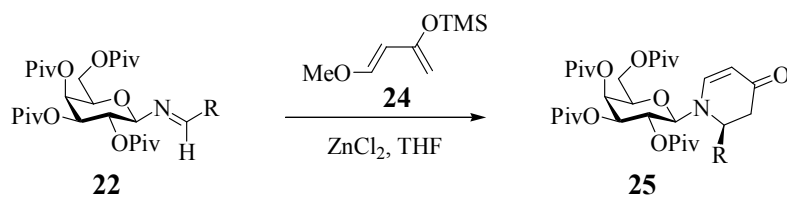
<sup>35</sup> A. I. Meyers, G. P. Brengel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1-8.

<sup>36</sup> a) D. L. Comins, S. P. Joseph, Y.-m. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 793-796; b) D. L. Comins, S. P. Joseph, in *Advances in Nitrogen Heterocycles* (C. J. Moody, Hrsg.), Vol. 2, JAI Press Inc., Greenwich, **1996**.

<sup>37</sup> a) H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1041-1042; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1067-1068; b) M. Weymann, W. Pfrengle, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Synthesis* **1997**, 1151-1160; c) M. Weymann, M. Schultz-Kukula, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7835-7838; d) M. Weymann, M. Schultz-Kukula, S. Knauer, H. Kunz, *Monatsh. Chem.* **2002**, *133*, 571-587.

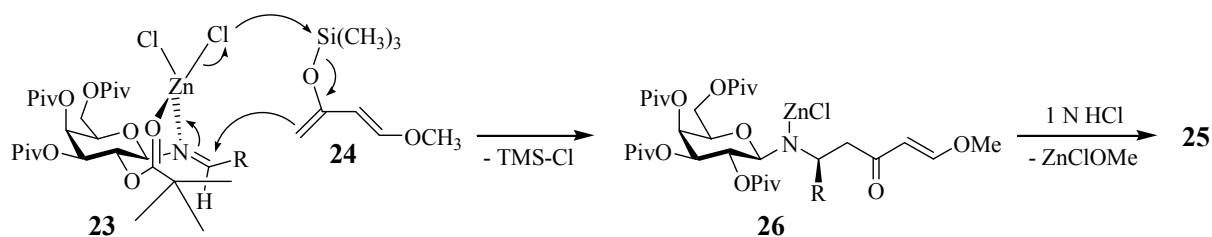
<sup>38</sup> W. Pfrengle, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4261-4263.

<sup>39</sup> S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807-7808.



**Schema 4:** Synthese von *N*-Galactosyl-5,6-dehydropiperidinonen **25**.

Bei der Reaktion handelt es sich nicht um einen konzertierten Prozess im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion, sondern um eine zweistufige Reaktionssequenz. Im ersten Schritt wird die latente Nukleophilie der Silylenoletherstruktur des Diens **24** durch die Übertragung eines Chloridliganden freigesetzt. Der nukleophile Angriff auf den Imin-Zinkchlorid-Komplex **23** verläuft im Sinne einer Mannich-Reaktion und bestimmt die Stereochemie der Folgeprodukte (Schema5).



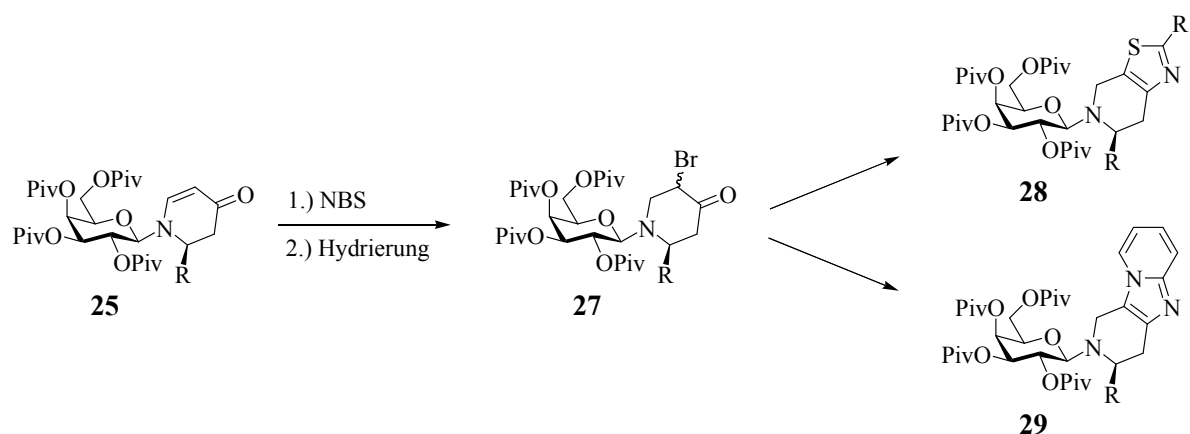
**Schema 5:** Mechanistische Betrachtung der Tandem-Mannich-Michael-Reaktion.

Im sauren Milieu findet an der Mannich-Base **26** eine intramolekulare Michael-Addition unter Methanolabspaltung statt. Die 2-substituierten *N*-Galactosyldehydropiperidone **25** sind auf diesem Wege in hohen Ausbeuten und in optisch reiner Form zugänglich. Durch geeignete Folgereaktionen können davon ausgehend Piperidin-,<sup>37a</sup> Indolizidin-<sup>37b</sup> und Decahydrochinolinalkaloide<sup>37c,37d</sup> synthetisiert werden.



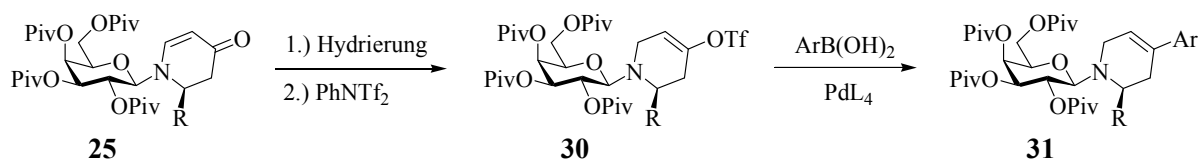
## 2 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit baut auf den Dehydropiperidinonsynthesen mit Glycosylaminen auf. Es wird eine Erweiterung dieser Stickstoffheterocyclenchemie angestrebt, indem das Ringgerüst um weitere Heterocyclen erweitert wird. Ausgehend von *N*-Galactosyl-dehydropiperidinonen **25** sollen durch Bromierung und anschließende Hydrierung  $\alpha$ -Bromketone **27** dargestellt werden, die mit ambidenten Nucleophilen umgesetzt werden könnten. Auf diese Weise sollten Tetrahydro-thiazolo[2,3-*c*]pyridin-Derivate **28** im Sinne einer Hantzsch-Synthese und Tetrahydro-dipyrido[1,2-*a*;4',3'-*c*]imidazol-Derivate **29** zugänglich sein (Schema 6).



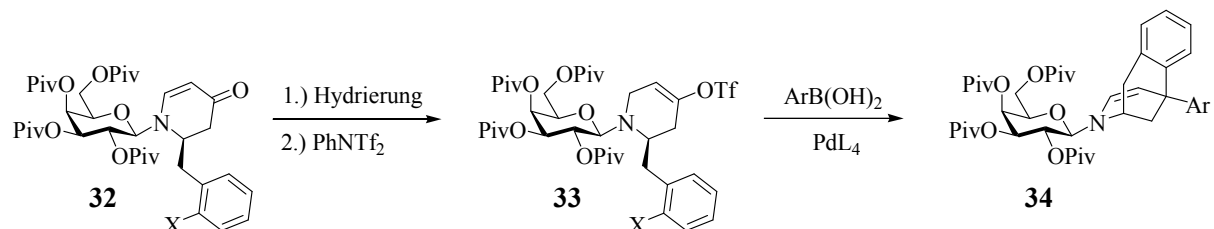
**Schema 6:** Aufbau bicyclischer Verbindungen am Galactosylauxiliar.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Synthese von 2,4-disubstituierten Dehydropiperidinen **31** (Schema 7). Konjugierte Hydridaddition an das Enaminonsystem und anschließendes Abfangen des Enolats durch ein Sulfonierungsmittel sollte die Enoltriflate **30** ergeben. Diese könnten einer Palladium-katalysierten Suzuki-Reaktion mit Arylboronsäurederivaten unterworfen werden.



**Schema 7:** Palladium-katalysierte Kreuzkupplung an 4,5-Dehydropiperidinen.

Bislang wurden noch keine Versuche unternommen 2-benzylsubstituierte Dehydropiperidinone in einer Tandem-Mannich-Michael-Reaktion darzustellen. Diese Lücke sollte geschlossen werden. Im Speziellen sollen *ortho*-Halogenbenzylderivate **32** der auxiliargebundenen Heterocyclen synthetisiert werden (Schema 8).



**Schema 8:** Synthese von Benzomorphanderivaten an der Kohlenhydratmatrix.

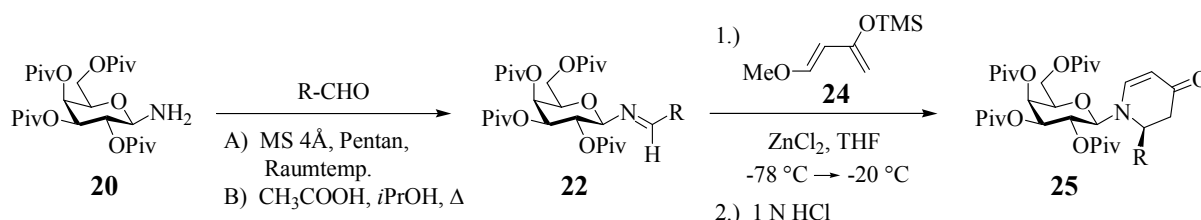
Die Überführung in die entsprechenden Enoltriflat **33** wurde angestrebt. In einer Suzuki-Reaktion, gefolgt von einer intramolekularen Cyclisierung nach Heck, sollten diese Verbindungen zu Derivaten der Benzomorphanreihe **34** umgesetzt werden.

### 3 Allgemeiner Teil

#### 3.1 Funktionalisierungen am Dehydropiperidinonsystem und der Aufbau bi- und tricyclischer Verbindungen

##### 3.1.1 Darstellung der *N*-Galactosyl-dehydropiperidinone

Das zur asymmetrischen Synthese eingesetzte perpivaloylierte Galactosylamin **20** ist ausgehend von D-Galactose in fünf Stufen zugänglich. Es kann im Multigramm-Maßstab synthetisiert werden, wobei ausschließlich das  $\beta$ -Anomer anfällt. Bei der Darstellung der Galactosylaldimine **22** muss zwischen aliphatischen und aromatischen Aldehyden unterschieden werden. Aliphatische Aldehyde werden unter dehydratisierenden Bedingungen in Pentan bei Raumtemperatur mit dem Auxiliar **20** umgesetzt (Variante A, Schema 9). Da diese Aldehyde meist leichtflüchtig sind, können sie im großen Überschuss eingesetzt und bei der Aufarbeitung der Aldimine i. Vak. abdestilliert werden. Bei der Darstellung aromatischer Aldimine dagegen wird nur ein leichter Überschuss an Aldehyd eingesetzt. Unter Zusatz katalytischer Mengen an Essigsäure wird in Isopropanol refluxiert (Variante B, Schema 9). Die Galactosylimine **22** werden nach Trocknung als Rohprodukte in die folgende Tandem-Mannich-Michael-Reaktion eingesetzt. Bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  werden die Imine **22** durch Zugabe von Zinkchlorid (stöchiometrische Mengen) vorkomplexiert (s. Schema 3) und anschließend mit Danishefsky-Dien **24** umgesetzt.<sup>40</sup> Nach vollständigem Umsatz der Aldimine wird in der Kälte verdünnte Salzsäure zugegeben, und die offenkettigen Mannich-Basen **26** cyclisiert. Die 2-substituierten *N*-Galactosyl-dehydropiperidinone **25** können auf diese Weise in hohen Ausbeuten und in exzellenten optischen Reinheiten erhalten werden (Schema 9, Tabelle 1).



**Schema 9:** Varianten der Aldiminbildung und anschließende Umsetzung mit Danishefsky-Dien.

<sup>40</sup> Bei der Umsetzung des heteroaromatischen Aldimins **22h** werden 2.2 Äq.  $\text{ZnCl}_2$  eingesetzt.

**Tabelle 1:** Diastereoselektive Synthese der *N*-Galactosyl-dehydropiperidinone **25**.

Verbindung	R	Reaktionsdauer	Ausbeute <sup>a)</sup>	DV <sup>b)</sup>
		[h]	[%]	(S) : (R)
<b>25a</b>	Et	24	88	3 : 97 <sup>c)</sup>
<b>25b</b>	<i>n</i> Pr	40	96	3 : 97 <sup>c)</sup>
<b>25c</b>	<i>i</i> Pr	24	86	96 : 4
<b>25d</b>	Bn	24	26	7 : 93 <sup>c)</sup>
<b>25e</b>	Ph	42	88	96 : 4
<b>25f</b>	4-Cl-Ph	24	96	98 : 2
<b>25g</b>	4-Br-Ph	60	91	98 : 2
<b>25h</b>	3-Pyridyl	32	63	97 : 3

a) Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf das zur Iminbildung eingesetzte Galactosylamin **20**.

b) Bestimmung durch analytische HPLC des Rohproduktes.

c) Umkehr der absoluten Konfiguration des chiralen Kohlenstoffs aufgrund der niedrigeren Priorität des Substituenten R.

Die durchgehend hohen Diastereomerenüberschüsse zeigen, dass die Größe des Restes R am Carbonylkohlenstoff des Aldehyds keine Bedeutung im stereodifferenzierenden Schritt hat. Bei der Darstellung des Benzylderivates **25d** wird sowohl ein Abfall in der Selektivität als auch eine deutlich geringere Ausbeute beobachtet. Bezüglich der Ausbeute wird angenommen, dass ein Teil des gebildeten Aldimins **22d** zum entsprechenden Enamin tautomerisiert und somit keine Mannich-Reaktion eingehen kann. Durch die in Kap. 3.3.1 beschriebene Abänderung der Reaktionsbedingungen kann man dieser Isomerisierung entgegenwirken. Die geringere Ausbeute im Falle des 3-Pyridincarbaldehyds wird auf störende Komplexierungen am Stickstoff des Aldehyds zurückgeführt.

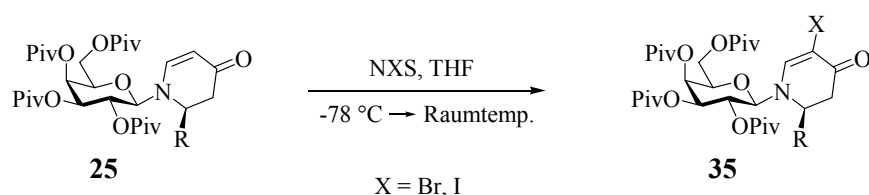
### 3.1.2 Halogenierung an der Enaminstruktur der Dehydropiperidinone

Enamine reagieren mit Elektrophilen rascher als die analogen Enole.<sup>41</sup> Dies liegt daran, dass der elektrophile Angriff auf Enamine ein Immoniumion ergibt und darin die positive Ladung besser stabilisiert ist als in dem Carboxoniumion, das bei dem Angriff des Elektrophils an ein

<sup>41</sup> R. Brückner, in *Reaktionsmechanismen – Organische Reaktionen, Stereochemie, Moderne Synthesemethoden* (D. Mädje, Hrsg.), 3. Aufl., Kap. 12, Elsevier, München, **2004**.

Enol entstünde. Ist in Nachbarschaft der Doppelbindung eine elektronenziehende Gruppe zugegen,<sup>42</sup> so wird das gebildete Immoniumion wieder zum Enamin deprotoniert.

Diese Strategie liegt der Synthese der 5-halogensubstituierten *N*-Galactosyl-dehydropiperidinone **35** zugrunde. Unter Verwendung der starken Elektrophile *N*-Brom- und *N*-Iodsuccinimid werden die Enamine **25** in hohen Ausbeuten an der Doppelbindung halogeniert (Schema 10, Tabelle 2).



**Schema 10:** Halogenierung in 5-Position der Dehydropiperidinone **25**.

**Tabelle 2:** Umsetzung der Dehydropiperidinone **25** mit starken Elektrophilen.

Verbindung	R	X	Äquivalente NXS	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute [%]
<b>35a</b>	Et	Br	5	2	87
<b>35b</b>	<i>n</i> Pr	Br	5	24	48
<b>35c</b>	<i>i</i> Pr	Br	2	14	quant.
<b>35d</b>	Ph	Br	2	14	89
<b>35e</b>	4-Cl-Ph	Br	1.5	4	86
<b>35f</b>	4-Br-Ph	Br	2	2	87
<b>35g</b>	<i>i</i> Pr	I	2	2.5	90

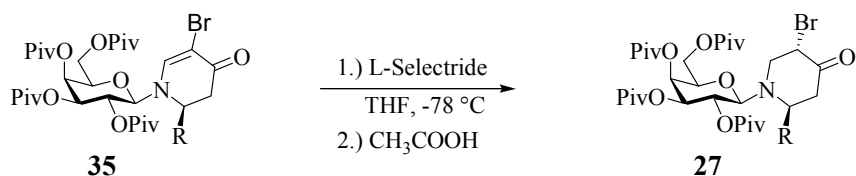
Bei alkylsubstituierten Stickstoffheterocyclen ist die Verwendung eines großen Überschusses an Elektrophil möglich. Bei der Umsetzung von Substraten mit aromatischen Resten R dagegen treten bei zu hoher Konzentration an Halogendonor Nebenreaktionen auf. Mehrfach bromierte Verbindungen wurden per Massenspektrometrie nachgewiesen. Die niedrige Ausbeute an **35b** lässt sich auf die lange Reaktionszeit zurückführen. Es wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und tagsüber ohne Lichtausschluss gerührt, was zu erheblichen Ausbeuteeinbußen führte.

<sup>42</sup> Im Falle der Dehydropiperidinone die Carbonylfunktion in 4-Position.

Im Vergleich zu üblichen Enaminen ist die Elektronendichte der Doppelbindung an den Enaminonen durch die Konjugation mit der Carbonylfunktion stark herabgesetzt. Diese Verbindungen **25** können daher nur mit starken Elektrophilen umgesetzt werden. Während sich Halogene problemlos in 5-Position einführen lassen, gelingt die Alkylierung mittels Alkylhalogeniden und Alkyltriflaten an diesem System nicht. Lediglich die Umsetzung mit Aldehyden im Sinne einer Aza-Aldolkondensation unter Ausbildung eines konjugierten Diens wurde erfolgreich durchgeführt.<sup>43</sup>

### 3.1.3 Stereoselektiver Zugang zu $\alpha$ -Bromketonen

Einen Zugang zu gesättigten  $\alpha$ -Bromketonen vom Typ **27** bietet die konjugierte Hydridaddition, die sich bereits in der Reduktion von Dehydropiperidinonen **25** zu den entsprechenden 2-substituierten 4-Piperidinonen bewährt hatte.<sup>43,44</sup> Von großer Bedeutung ist hierbei, dass die Reaktion chemoselektiv im Sinne einer 1,4-Addition verläuft, um die Bildung komplexer Produktgemische von gesättigten Ketonen, diastereomeren Allylalkoholen und diastereomeren gesättigten Alkoholen zu vermeiden. Als besonders geeignet für die angestrebte Umwandlung stellte sich das Lithium-tri-*sec*-butylborhydrid (L-Selectride<sup>®</sup>) heraus. Da die zu reduzierende Doppelbindung bzw. die Doppelbindung des gebildeten Enolatintermediates diastereotope Seiten aufweist, sollte die Protonierung unter möglichst milden Bedingungen durchgeführt werden, um einen hohen Diastereomerenüberschuss zu erhalten. Es werden 1.25 Äquivalente L-Selectride eingesetzt, um die 5-Bromdehydropiperidinone **35** in die 2,5-disubstituierten Piperidinonderivate **27** umzuwandeln (Schema 11).



**Schema 11:** Konjugierte Hydridaddition an 5-Brom-dehydropiperidinone.

<sup>43</sup> M. Weymann, Dissertation, Universität Mainz **1996**.

<sup>44</sup> W. Pfrengle, Dissertation, Universität Mainz, **1988**.

Die konjugierte Hydridaddition verläuft mit Ausbeuten, die vergleichbar mit denen der beschriebenen Addition an unsubstituierten Dehydropiperidinonderivaten (Tabelle 3) sind.<sup>45</sup> Zu erkennen ist eine Abnahme der Ausbeute bei der Umsetzung aromatisch substituierter Enone **27d-f**. Die Reaktionen an diesen Verbindungen verlaufen deutlich unsauberer, so dass es einer präzisen Reaktionskontrolle bedarf. Im Falle der *para*-substituierten Phenyldehydropiperidinone **27e-f** musste zusätzliches Borhydrid zugegeben werden, um eine vollständige Umsetzung zu erreichen, was bei **27f** zu einem komplexen Produktgemisch führte, das nur durch präparative HPLC getrennt werden konnte.

**Tabelle 3:** Darstellung der 5-Brom-piperidinone **27** mit L-Selectride.

Verbindung	R	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute [%]	DV <sup>a)</sup>
<b>27a</b>	Et	2	91	92 : 8 : 0 : 0
<b>27b</b>	<i>n</i> Pr	1	82	91 : 9 : 0 : 0
<b>27c</b>	<i>i</i> Pr	2.5	94	94 : 6 : 0 : 0
<b>27d</b>	Ph	3	72 <sup>b)</sup>	83 : 17 : 0 : 0
<b>27e</b>	4-Cl-Ph	4 <sup>c)</sup>	71	91 : 9 : 0 : 0
<b>27f</b>	4-Br-Ph	3 <sup>c)</sup>	21 <sup>d)</sup>	88 : 12 : 0 : 0

a) Bestimmung durch analytische HPLC des Rohproduktes.

b) 13 % Edukt konnten rückgewonnen werden.

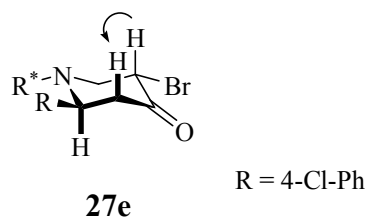
c) Nach 2 h wurden zusätzliche Äquivalente an L-Selectride zugegeben.

d) Nach präparativer HPLC erhalten.

Die *a*-Bromketone **27** werden mit hoher Diastereoselektivität gebildet. Die absolute Konfiguration am C-5 konnte zunächst nicht eindeutig geklärt werden, da aus den Kopplungskonstanten kein Rückschluss auf die Stereochemie aller Atome im Heterocyclus gezogen werden konnte. Erst NOE-spektroskopische Untersuchungen von **27e** deuteten auf eine *trans*-Stellung der Substituenten in 2- und 5-Position hin. Strahlt man mit einer Frequenz von H-5 ein, so führt dies zu einem positiven NOE beim H-3-Signal (Abb. 6). Die großen Kopplungskonstanten von H-3<sub>ax</sub> und H-5 wiederum belegen, dass beide Wasserstoffe eine axiale Position einnehmen, woraus sich eine *trans*-Konfiguration der Brom- und Chlorphenylsubstituenten ergibt, da keine andere Konformation des Moleküls diesen Ergebnissen entsprechen würde.<sup>46</sup>

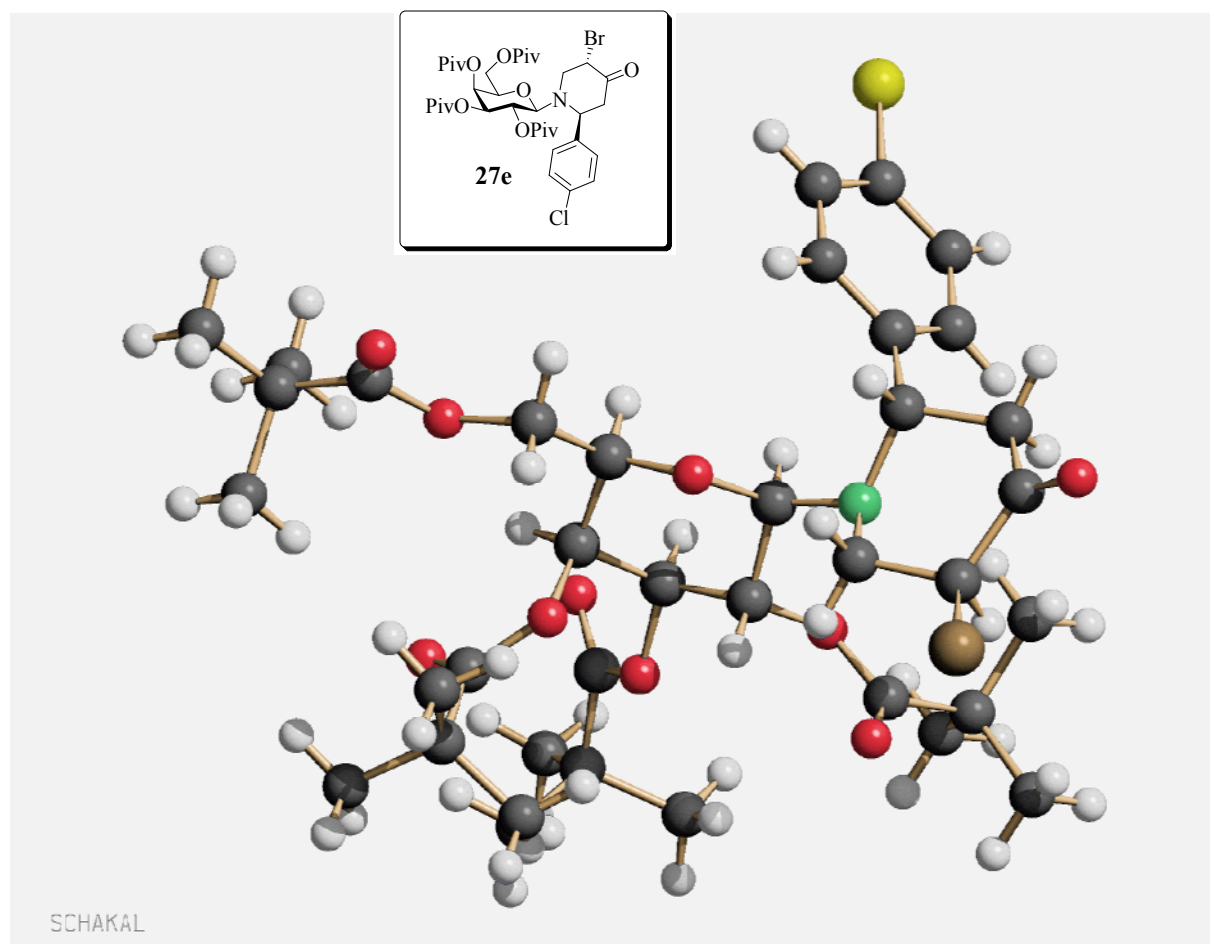
<sup>45</sup> Die Ausbeuten der Umsetzung von Dehydropiperidinonen vom Typ **25** liegen im Bereich von 39 – 95 %.

<sup>46</sup> H-3: <sup>3</sup>J<sub>ax</sub> = 11.2 Hz; H-5: <sup>3</sup>J<sub>ax</sub> = 11.7 Hz.



**Abb. 6:** NOE-spektroskopische Untersuchung von **27e**.

Diese Schlussfolgerung konnte mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse des  $\alpha$ -Bromketons **27e** bestätigt werden (Abb. 7).<sup>47</sup>



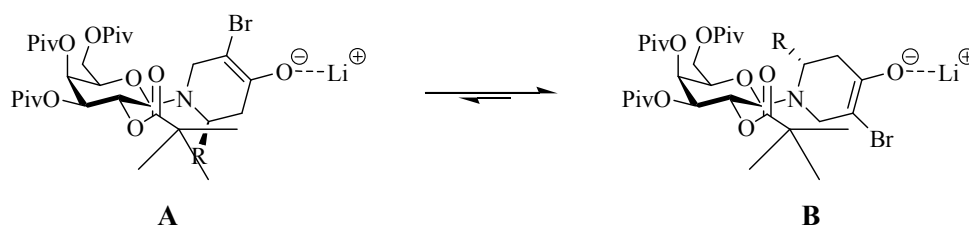
**Abb. 7:** Röntgenstrukturanalyse von *N*-Galactosyl-5-brom-2-(4-chlorphenyl)piperidin-4-on **27e**.

<sup>47</sup> Die Kristallisation von **27e** gelang aus Isopropanol.



Laut Röntgenstrukturanalyse liegt der Piperidinring in einer sesselförmigen Konformation vor, wobei das Stickstoffatom eine abgeflachte pyramidale Konfiguration einnimmt. Die Ringebenen des Kohlenhydrats und des Heterocyclus stehen nahezu orthogonal zueinander, wobei das Auxiliar eine äquatoriale Stellung am Stickstoff einnimmt. Sowohl der Brom- als auch der Phenylsubstituent stehen wie angenommen äquatorial, so dass sich eine *trans*-Konfiguration des 2,5-disubstituierten Piperidinon **27e** ergibt.

Der stereodifferenzierende Schritt, der Angriff eines Protons auf das Enolatintermediat, erfolgt von der (*Re*)-Seite der vierfach substituierten Doppelbindung. Die beiden in Abb. 8 gezeigten Rotamere **A** und **B** verkörpern die wahrscheinlichsten Konformationen, die das System aufgrund des *exo*-anomeren Effektes (Überlappung des besetzten n-Orbitals am Stickstoff mit dem  $\sigma^*$ -Orbital der anomeren C-O-Bindung) einnehmen kann. Die sterische Abstoßung zwischen dem Substituenten in 2-Position des Stickstoffringes und der 2-Pivaloylschutzgruppe der Kohlenhydratmatrix ist im Rotamer **B** minimal, wodurch das Gleichgewicht auf diese Seite verschoben ist.



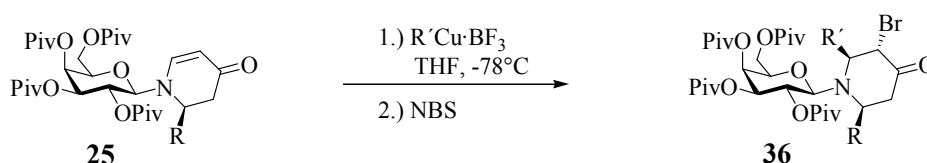
**Schema 12:** Mögliche Vorzugskonformere der Enolatzwischenstufe.

Bei der Protonierung nähert sich das Elektrophil von der Rückseite des Rotamers **B** an, wodurch das Bromatom im erhaltenen Produkt **27** in Richtung der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppe der Schutzgruppe zeigt. Entscheidender differenzierender Faktor ist offenbar nicht die sterische Wechselwirkung, sondern vielmehr die Ausbildung der thermodynamisch stabilsten Konfiguration, in der beide Substituenten eine günstige äquatoriale Stellung im Heterocyclus einnehmen.

Zwei weitere Versuche sollen diese Annahme untermauern. Zunächst wurde das  $\alpha$ -Bromketon **27e** mit starken Basen, wie KHMDS und DBU, umgesetzt. Am asymmetrischen Kohlenstoff in 5-Position konnte keine Isomerisierung festgestellt werden, was für die thermodynamisch stabilste *trans*-Konfiguration spricht. Im Folgenden wurde dann in einer umgekehrten Reaktionssequenz das Dehydropiperidinon **25f** zunächst einer konjugierten

Hydridaddition unterzogen und anschließend das gebildete Enolat mit dem Bromierungsreagenz NBS abgefangen. Die Reaktion führte ebenfalls zur Bildung der bromierten Verbindung **27e** in moderater Ausbeute. Es zeigte sich, dass die auf diesem Wege synthetisierte Verbindung ein mit dem des ursprünglichen  $\alpha$ -Bromketons identisches NMR-Spektrum aufweist, also ebenfalls *trans*-konfiguriert vorliegt. Wenn man sich das sterisch bevorzugte Rotamer **B** in Schema 12 vor Augen führt,<sup>48</sup> so ist es erstaunlich, dass sich das NBS von der gehinderten Vorderseite der Enolaldoppelbindung nähert, um zur *trans*-Verbindung zu gelangen, in der das Brom eine äquatoriale Position einnimmt. Die Versuche zeigen, dass der sterische Einfluss der 2-Pivaloylgruppe beim elektrophilen Angriff eine untergeordnete Rolle einnimmt. Der stereochemische Ausgang der Umsetzungen am Enolat ist von der Stabilität der *trans*-konfigurierten Produkte bestimmt.

Rückschließend lassen sich aus diesen Erkenntnissen die Zweifel am stereochemischen Ausgang der in Schema 13 gezeigten Reaktion ausräumen.<sup>49</sup>



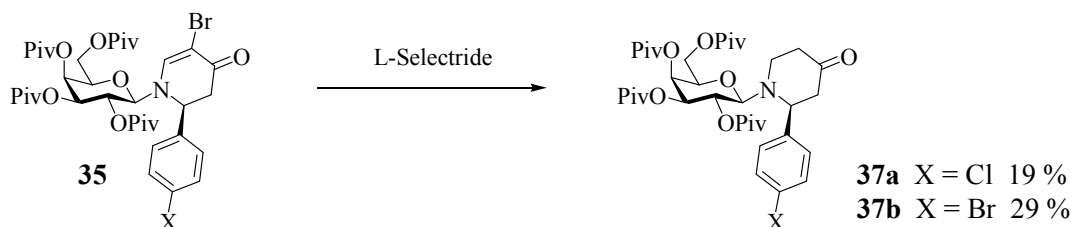
**Schema 13:** Konjugierte Cuprataddition und anschließende Abfangreaktion.

Im ersten Schritt erfolgt eine *cis*-selektive konjugierte Addition von Organocupraten an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Verbindungen vom Typ **25**, bei der wiederum Enolatintermediate entstehen, die im zweiten Schritt elektrophil von NBS angegriffen werden und sich somit zwei neue Stereozentren bilden. Die Stereochemie des ersten der beiden neu gebildeten chiralen Zentren wird durch die Pivaloylgruppe am C-2 des Auxiliars und der damit einhergehenden diastereofacialen Differenzierung beherrscht.<sup>21d,37b</sup> Der Verlauf der Bromierung sollte in Analogie zu der gefundenen Stereoselektivität bei der Umsetzung von **35** zu 2,6-*cis*-5-*trans*-konfigurierten Derivaten **36** führen (Schema 13).

<sup>48</sup> Die Bromsubstituenten in Schema 12 sind in diesem Fall Wasserstoffatome.

<sup>49</sup> S. Knauer, Diplomarbeit, Universität Mainz, **2001**.

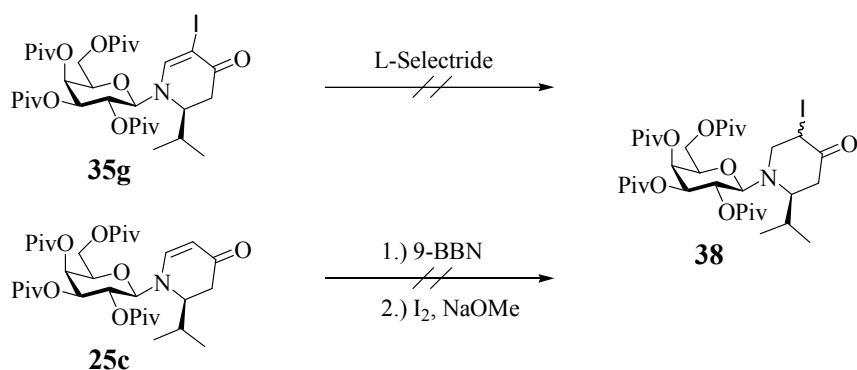
Bei der Reduktion der arylsubstituierten Verbindungen **35e** und **35f** traten erhebliche Probleme auf. Da das Edukt nicht vollständig abreagierte, wurden weitere 0.5 Äquivalente L-Selectride zugegeben, und es kam zur Bildung von Piperidinonen **37** (Schema 14).



**Schema 14:** Nebenreaktion bei der Bildung von  $\alpha$ -Bromketonen.

Obwohl die Zugabe bei tiefer Temperatur erfolgte, fand offensichtlich eine Abspaltung des Halogens in 5-Position unter diesen Bedingungen statt. Beide denkbaren Mechanismen dieser Nebenreaktion verlaufen über die 5-Brom-piperidinone **27**. Ausgehend von diesem Verbindungstyp könnte eine Substitution des Bromids durch die zusätzlich zugegebene Menge an Hydrid erfolgen. Wahrscheinlicher ist jedoch eine Eliminierung von Bromwasserstoff und anschließende Hydrierung des gebildeten Dehydropiperidinon **25** zu den entsprechenden *N*-Galactosyl-piperidinonen **37**, die in Kap. 3.1.5 Verwendung finden.

Ausgehend von dem 5-iodsubstituierten Derivat **35g** sollte in analoger Weise das 5-Iod-piperidinon **38** erhalten werden (Schema 15).



**Schema 15:** Versuche zur Darstellung von  $\alpha$ -Iodketonen **38**.

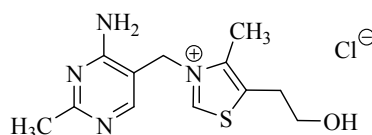
Das Produkt der konjugierten Hydridaddition wies allerdings keinen Iodsubstituenten in  $\alpha$ -Position zur Ketogruppe auf. Stattdessen konnte lediglich eine Piperidinonverbindung vom

Typ **37** in mäßiger Ausbeute isoliert werden.<sup>50</sup> Offensichtlich ist das  $\alpha$ -Iodketon **38** zu instabil, um es auf diesem Weg darzustellen.

Um **38** dennoch zu erhalten, wurde eine Hydroborierung mit anschließender Iodinsertion in Angriff genommen (Schema 15).<sup>51</sup> Die Umsetzung des Dehydropiperidinons **25c** mit 9-BBN und anschließender basischen Aufarbeitung unter Zusatz elementarem Iod führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt. Bemerkenswert ist, dass ein unpolares Produkt in der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle nachweisbar ist, das jedoch bei der Reinigung des Rohprodukts verschwindet, so dass lediglich das Edukt zurückbleibt (ev. unter HI-Eliminierung).

### 3.1.4 Untersuchungen zur Umsetzung von $\alpha$ -Bromketonen mit ambidenten Nukleophilen

Der Thiazolring ist vor allem als Baustein in Vitamin B<sub>1</sub> **39** und als Strukturelement im Coenzym Carboxylase biochemisch von Bedeutung. In Penicillinen (s. **6**, Abb. 2) liegt er als Grundstruktur in hydrierter Form als Thiazolidinring vor.



**39**

**Abb. 8:** Struktur des Vitamin B<sub>1</sub> **39**.

Einen Zugang zu dieser Verbindungsklasse bietet die Hantzschsche Thiazolsynthese.<sup>52</sup> Durch Kondensation von  $\alpha$ -Halogenketoverbindungen mit Thioamiden verschiedener Art entstehen Thiazolderivate in einer Tandemreaktion mit einer nukleophilen Substitution des Halogenatoms durch den Schwefel als erstem Schritt. Die Cyclisierung erfolgt durch die

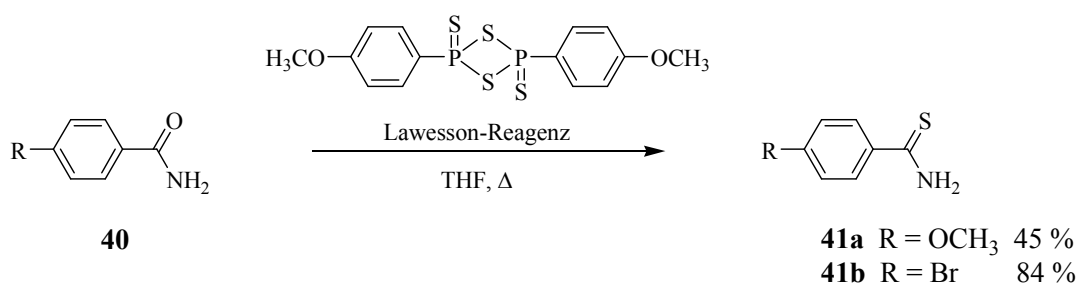
<sup>50</sup> Bei einem Umsatz von 36 % wurde das Piperidinon **37c** in 31 % Ausbeute erhalten.

<sup>51</sup> a) N. R. De Lue, H. C. Brown, *Synthesis* **1976**, 114-116; b) H. C. Brown, M. W. Rathke, M. M. Rogic, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5038-5040.

<sup>52</sup> a) A. Hantzsch, V. Traumann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 938-942; b) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 942-946.

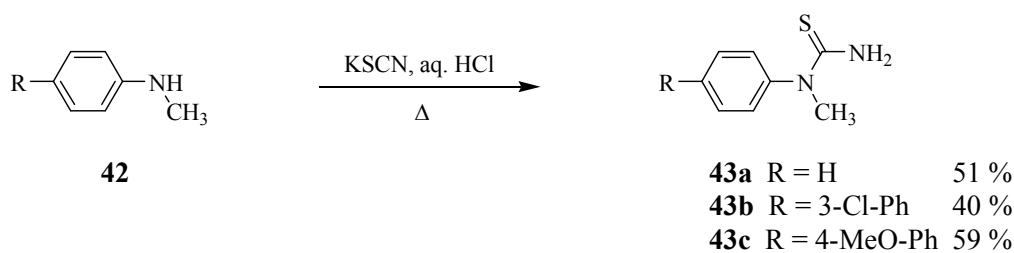
Kondensation der Aminofunktion mit der Ketogruppe unter Ausbildung eines aromatischen Systems.

Zur Synthese der zur Thiazolbildung benötigten Thiobenzamide **41** geht man von käuflichen Benzamiden **40** aus, die mit Hilfe des Lawesson-Reagenz (2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-2,4-dithio-1,3,2,4-dithiadiphosphetan) in die entsprechenden Schwefelverbindungen **41** überführt werden (Schema 16).<sup>53</sup>



**Schema 16:** Darstellung von Thioamiden nach Lawesson.

Den Thioamiden chemisch verwandt sind die Thioharnstoffe, die ebenfalls als ambidente Nukleophile aufgefasst werden können. Die Synthese unsymmetrischer Vertreter dieser Verbindungsklasse **43** wird in Schema 17 beschrieben.<sup>54</sup>



**Schema 17:** Darstellung unsymmetrischer Thioharnstoffe **43**.

Um die Thioharnstoffderivate **43** zu erhalten, werden *N*-Methylaniline **42** mit Kaliumthiocyanat in Gegenwart von 2 N Salzsäure umgesetzt.<sup>55</sup> Die unsymmetrischen Thioharnstoffe **43** lassen sich durch Umkristallisieren leicht reinigen. Die Ausbeute steigt mit

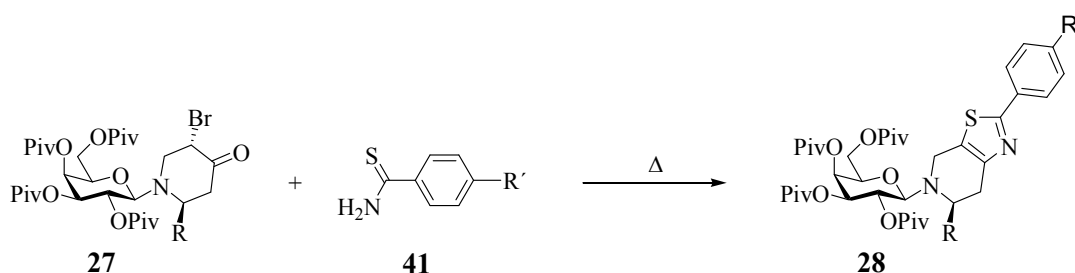
<sup>53</sup> a) S. Scheibye, B. S. Pedersen, S.-O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229-238; b) B. Yde, N. M. Yousif, U. Pedersen, I. Thomsen, S.-O. Lawesson, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2047-2052; c) H.-S. Kim, I.-C. Kwon, J.-H. Choi, *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 1285-1289.

<sup>54</sup> Als unsymmetrisch bezeichnet man Thioharnstoffderivate, deren Stickstoffe unterschiedliche Substituenten tragen.

<sup>55</sup> E. J. de Beer, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1936**, *57*, 19-22.

der Elektronendichte am Stickstoff, bestimmt durch den Substituenten am Phenylring. Demzufolge wird der methoxysubstituierte Thioharnstoff **43c** in der höchsten Ausbeute erhalten.

Mit den geeigneten Substraten in Händen werden im Folgenden die *N*-Galactosyl-5-brompiperidinone **27** im Sinne einer Thiazolsynthese nach Hantzsch mit den Thiobenzamiden **41** umgesetzt (Schema 18).<sup>56</sup>



**Schema 18:** Thiazolsynthese nach Hantzsch zum Aufbau bicyclischer Heterocyclen.

Die Umsetzung gestaltete sich als äußerst schwierig. Trotz erheblicher Anstrengungen konnten die erwünschten 2,6-disubstituierten Tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridine **28** nur in zwei Fällen erhalten und vollständig analysiert werden (Eintrag 6 und 11, Tabelle 4).

In Tabelle 4 ist die Mehrzahl der untersuchten Reaktionsbedingungen zur Darstellung der bicyclischen Verbindungen zusammengefasst. Die Umsetzungen des bromsubstituierten Thiobenzamids **41b** führten zu keinem Ergebnis und sind nicht aufgeführt. Ethanol erwies sich, wie in der Originalvorschrift von Hantzsch *et al.*,<sup>52</sup> als das Lösungsmittel der Wahl. Toluol war dagegen trotz der höheren Siedetemperatur nicht geeignet. Auch bei der Verwendung von THF konnten lediglich Spuren von Produkt gefunden werden.

Um die Nukleophilie der Thiobenzamide **41** zu erhöhen, wurden diese mit starken Basen vorgelegt und das  $\alpha$ -Bromketon zu dieser Mischung gegeben (Eintrag 4 und 5, Tabelle 4), was jedoch nicht zur Bildung der Thiazole führte.<sup>57</sup> Der Zusatz von Molekularsieb zum Abfangen des Reaktionswassers (Nr. 7, 12 und 15) blieb ebenfalls erfolglos.

<sup>56</sup> R. H. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2275-2281.

<sup>57</sup> a) J. Habermann, S. V. Ley, J. S. Scott, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3127-3130; b) J. Habermann, S. V. Ley, J. J. Scicinski, J. S. Scott, R. Smits, A. W. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2425-2427.

**Tabelle 4:** Synthese von Tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridinen **28** nach Hantzsch.

Nr.	Verbindung	R	R'	Äq. R'	Reaktionsbedingungen <sup>a)</sup>	Dauer [d]	Ausbeute [%]
1	<b>28a</b>	Et	H	1.1	Toluol	2	-
2	<b>28a</b>	Et	H	1.1	EtOH	2	Spuren <sup>b)</sup>
3	<b>28b</b>	Et	OMe	1.5	Toluol	3	-
4	<b>28b</b>	Et	OMe	1.1	Toluol, DBU	3	-
5	<b>28b</b>	Et	OMe	1.1	Toluol, NaH	3	-
6	<b>28c</b>	<i>n</i> Pr	H	1.5	EtOH	1	<b>34</b>
7	<b>28c</b>	<i>n</i> Pr	H	1.1	THF, MS 4Å	5	-
8	<b>28c</b>	<i>n</i> Pr	H	1.1	THF, TiCl <sub>4</sub>	3	-
9	<b>28c</b>	<i>n</i> Pr	H	1.2	THF, CeCl <sub>3</sub>	1	Spuren <sup>b)</sup>
10	<b>28c</b>	<i>n</i> Pr	H	1.1	Toluol/DCM, Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , AgClO <sub>4</sub>	1	-
11	<b>28d</b>	<i>n</i> Pr	OMe	1.2	EtOH	3	<b>12</b>
12	<b>28d</b>	<i>n</i> Pr	OMe	2.0	EtOH, MS 4Å	4	Spuren <sup>b)</sup>
13	<b>28d</b>	<i>n</i> Pr	OMe	1.1	Toluol/DCM, Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , AgClO <sub>4</sub>	1	-
14	<b>28e</b>	<i>i</i> Pr	H	1.5	EtOH	3	Spuren <sup>b)</sup>
15	<b>28e</b>	<i>i</i> Pr	H	2.0	EtOH, MS 4Å	2	-
16	<b>28f</b>	4-Cl-Ph	H	2.0	EtOH	3	Spuren <sup>b)</sup>
17	<b>28g</b>	4-Cl-Ph	OMe	2.0	EtOH	2	Spuren <sup>b)</sup>

a) Alle Reaktionen werden bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels durchgeführt.

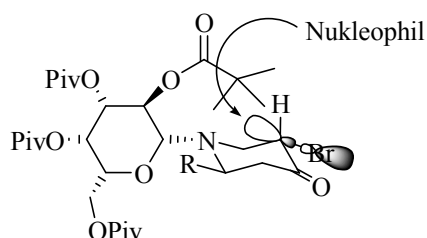
b) Produktmasse konnte als intensiver Peak im ESI-Massenspektrum detektiert werden.

Schließlich sollte versucht werden, das  $\alpha$ -Bromketon zu aktivieren, entweder durch Elektronenzug an der Carbonylfunktion durch den Zusatz von Lewissäure (Nr. 8 und 9) oder unter Aktivierung des Bromids durch Zusatz von Silbersalzen (Nr. 10 und 11). Lediglich bei der Verwendung von Cer(III)-chlorid konnten Spuren des Produktes gefunden werden, alle anderen Versuche schlugen fehl.

Allgemein wurden nach der Aufarbeitung und Reinigung des Ansatzes die Hauptmengen an nicht umgesetztem Edukt **27** zurückerhalten. Außerdem fand man die Bildung von

Dehydropiperidinonen **25**,<sup>58</sup> dehalogenierten Piperidinonen vom Typ **37** und, vor allem bei langen Reaktionszeiten, von Eliminierungsprodukten, die aus der Abspaltung von Schutzgruppen der Kohlenhydratmatrix resultieren. Daraus lässt sich folgern, dass die eingesetzten Verbindungen für eine gewisse Zeit den thermischen Anforderungen genügen, während dann sowohl im Piperidinring als auch im Pyranosering des Kohlehydrates Eliminierungen stattfinden, die zu komplexen Produktgemischen führen.

Bleibt noch zu klären, warum sich die bicyclischen Thiazolopyridin-Derivate **28** nicht oder nur in sehr mäßigen Ausbeuten synthetisieren lassen. Die cyclische Struktur der Piperidinsubstrate wurde schon mehrfach erfolgreich in Thiazolsynthesen eingesetzt<sup>57,59</sup> und kommt als Ursache für die ausbleibende Reaktion nicht in Betracht. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die in den erfolgreichen Thiazolsynthesen eingesetzten Heterocyclen am Stickstoff sterisch wenig anspruchsvolle *N*-Acyl- oder *N*-Sulfonylsubstituenten aufweisen. Im vorliegenden Fall der *N*-Galactosyl-5-brom-piperidinone **27** dagegen ist eine andere Situation am Heterocyclus gegeben. Um eine nukleophile Substitution des äquatorialen Bromsubstituenten zu erreichen, müssen die Elektronen des angreifenden Thiobenzamids das  $\sigma^*$ -Orbital der C-Br-Bindung bevölkern. Die Pivaloylgruppe in 2-Position der Kohlenhydratstruktur könnte jedoch die Umgebung des  $\sigma^*$ -Orbitals sterisch so abschirmen, dass sich ein  $S_N2$ -Übergangszustand nicht ausbilden kann (Abb. 9). Die Konformation der beiden Ringe im Molekül, welche aus der Röntgenstrukturanalyse von **27e** hervorgeht (Abb. 7), untermauert diese Annahme, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die sterische Abstoßung zwischen der voluminösen Pivaloylgruppe des Auxiliars und dem Nukleophil den Angriff unterbindet.



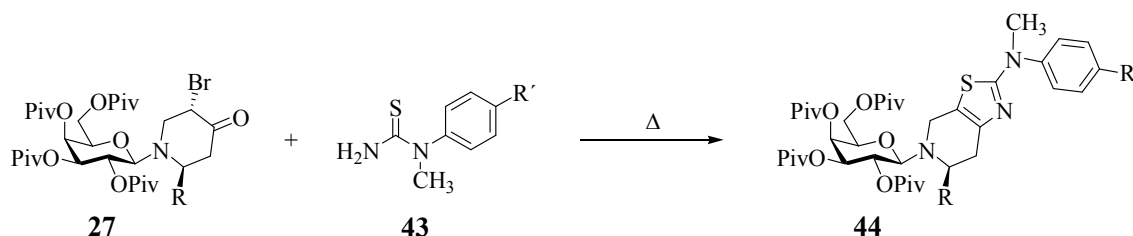
**Abb. 9:** Nukleophiler Angriff auf *N*-Galactosyl-5-brom-piperidinon-Derivate.

<sup>58</sup> Durch HBr-Eliminierung in 5,6-Position.

<sup>59</sup> A. Yokoo, S. Morosawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1960**, *33*, 1118-1119.



Parallel zu den Thiobenzamiden **41** wurden die unsymmetrischen Thioharnstoffderivate **43** in der Synthese von Thiazolringen eingesetzt. Die Verwendung der elektronenreicheren ambidenten Nucleophile **43** sollte den Zugang zu neuartigen Strukturen von 2-aminosubstituierten Thiazolo[5,4-*c*]pyridinen **44** ermöglichen (Schema 19).



**Schema 19:** Unsymmetrische Thioharnstoffderivate **43** in der Thiazolsynthese nach Hantzsch.

Die Reaktion gelingt in kochendem Ethanol mit niedrigen Ausbeuten. Ein positiver Effekt durch die Einführung eines Methoxysubstituenten am Aromaten ist nicht zu beobachten (Tabelle 5). Die Produkte konnten nur mittels präparativer HPLC in reiner Form erhalten werden. Dabei musste auf einen Zusatz von Trifluoressigsäure zur Verbesserung der Fließeigenschaften verzichtet werden, weil dies zur Spaltung der *N*-glycosidischen Bindung führte.

Eine deutliche Verbesserung in der Synthese von Thiazolringen am 2-substituierten Piperidingerüst konnte durch die Verwendung von Harnstoffen **43** nicht erzielt werden. Obwohl die Elektronendichte am Nucleophil erhöht wurde und die Thioamidfunktion nicht direkt an den starren Arylsubstituenten geknüpft ist, wie bei Verbindungen vom Typ **41** der Fall, gelingt die Substitution des Bromids nur schwer.

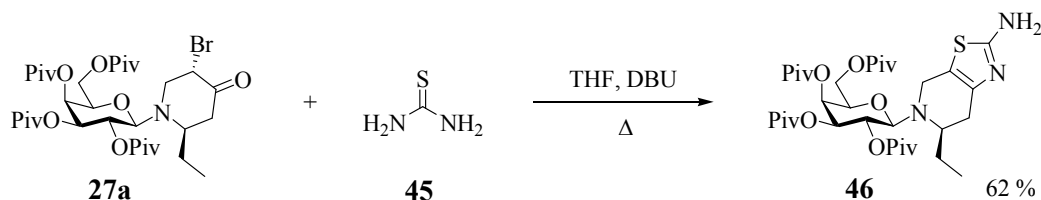
**Tabelle 5:** Umsetzung von Thioharnstoffderivaten **43** mit  $\alpha$ -Bromketonen **27**.

Verbindung	R	R'	Äq. R'	Reaktions- bedingungen <sup>a)</sup>	Dauer [d]	Ausbeute <sup>b)</sup> [%]
<b>44a</b>	<i>i</i> Pr	H	1.1	EtOH	5	13
<b>44b</b>	<i>i</i> Pr	OMe	1.1	EtOH	6	5
<b>44c</b>	4-Cl-Ph	H	1.1	EtOH	1	12
<b>44d</b>	4-Cl-Ph	OMe	1.1	EtOH	3	12
<b>44d</b>	4-Cl-Ph	OMe	1.1	Toluol	2	-

a) Alle Reaktionen werden bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels durchgeführt.

b) Nach präparativer HPLC erhalten.

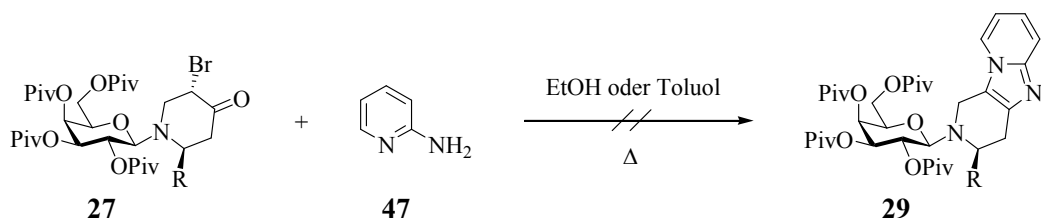
Verwendet man hingegen den unsubstituierten Thioharnstoff **45** in der Hantzsch Synthese mit **27a**, so erhält man unter Basenkatalyse das 2-Aminothiazol-Derivat **46** in ansprechender Ausbeute (Schema 20).



**Schema 20:** Thiazolsynthese mit Thioharnstoff **45** als kleines, ambidenten Nukleophil.

Es zeigt sich, dass das eingesetzte Nukleophil **45** offenbar klein genug ist, um sich dem bromsubstituierten Kohlenstoff des Piperidinringes so zu nähern, dass es eine Substitutionsreaktion eingeht und unter Wasserabspaltung den Thiazolring bildet. Die Größe der Thioamidverbindung ist demzufolge entscheidend für den Ausgang der Cyclisierung am *N*-Galactosyl-5-brom-piperidinonsystem. Weitere Reaktionen zwischen  $\alpha$ -Bromketonen mit unterschiedlichen Substituenten in 2-Position und dem Thioharnstoff **45**, zur Klärung eines etwaigen Einflusses dieses Parameters, wurden aus zeitlichen Gründen nicht durchgeführt.

Die Bromacylverbindungen **27** sollten auch in einer Imidazolsynthese eingesetzt werden, und dabei mit 2-Aminopyridin **47** zur Reaktion gebracht werden (Schema 21).<sup>60</sup> Die Synthese der Tetrahydro-dipyrido[1,2-*a*;4',3'-*c*]imidazole **29** gelang unter keiner der angewendeten Reaktionsbedingungen. Die geringe Nucleophilie des 2-Aminopyridins **47** könnte neben der sterischen Abstoßung ein Grund für das Ausbleiben der Ringbildung sein.

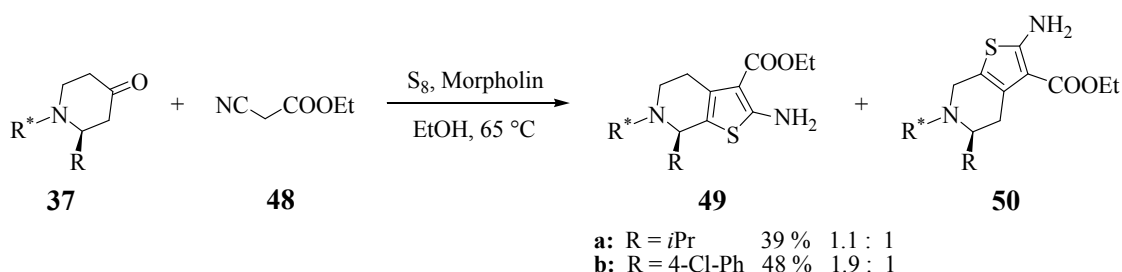


**Schema 21:** Versuchte Synthese von Dipyridoimidazol-Derivaten.

<sup>60</sup> a) W. M. Mosby, in *Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms, Part 1*, Kap. 5, Wiley Interscience, **1961**; b) C. Djerassi, G. R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4470-4472; c) R. J. Sundberg, D. J. Dahlhausen, G. Manikumar, B. Mavunkel, A. Biswas, V. Srinivasan, F. King, Jr., P. Waid, *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 129-137.

### 3.1.5 Weitere Cyclisierungen am Piperidinonsystem

Im Zuge der in Kapitel 3.1.3 durchgeführten Vorversuche zur Thiazolsynthese, fielen Nebenprodukte an, die wiederum geeignete Substrate für weitere Ringschlussreaktionen darstellen. Die bei der Reduktion der 5-Brom-dehydropiperidinone **35** angefallenen *N*-Galactosyl-piperidinone **37** eignen sich für eine Synthese nach Gewalt.<sup>61</sup> Die Gewalt-Reaktion ermöglicht die Darstellung von 2-Aminothiophenen über die Kondensation einer  $\alpha$ -Methylen-Carbonylverbindung **37** mit Cyanessigsäureethylester **48** und Schwefel (Schema 22).<sup>62</sup>



**Schema 22:** Gewalt-Reaktion an 2-substituierten Piperidinonen.

Die Reaktion liefert die Regioisomere **49** und **50** in niedriger Selektivität und in moderaten Ausbeuten. Die Isopropylderivate **49a** und **50a** konnten nicht voneinander getrennt, jedoch ihr Verhältnis auf 1.1 : 1 bestimmt werden.<sup>63</sup> Die Regioselektivität der *para*-Chlorphenylverbindungen **49b** und **50b** ist mit 1.9 : 1 etwas höher, und die Tetrahydro-thieno[2,3-*c*]pyridine konnten in 24 bzw. 12 % Ausbeute isoliert werden.

Der Mechanismus der Gewalt-Cyclisierung ist nicht vollständig geklärt. Im ersten Schritt erfolgt eine Knoevenagel-Kondensation der beiden Substrate zu **51** (Schema 23).<sup>64</sup> Anschließend lagert sich wahrscheinlich Schwefel unter Ausbildung eines Sulfanyl-Derivates **52** an. Durch den Zusatz von Morpholin erfolgt in  $\gamma$ -Stellung zur Estergruppe eine Deprotonierung und es kommt zur Ausbildung der beiden anionischen Verbindungen **53a** und

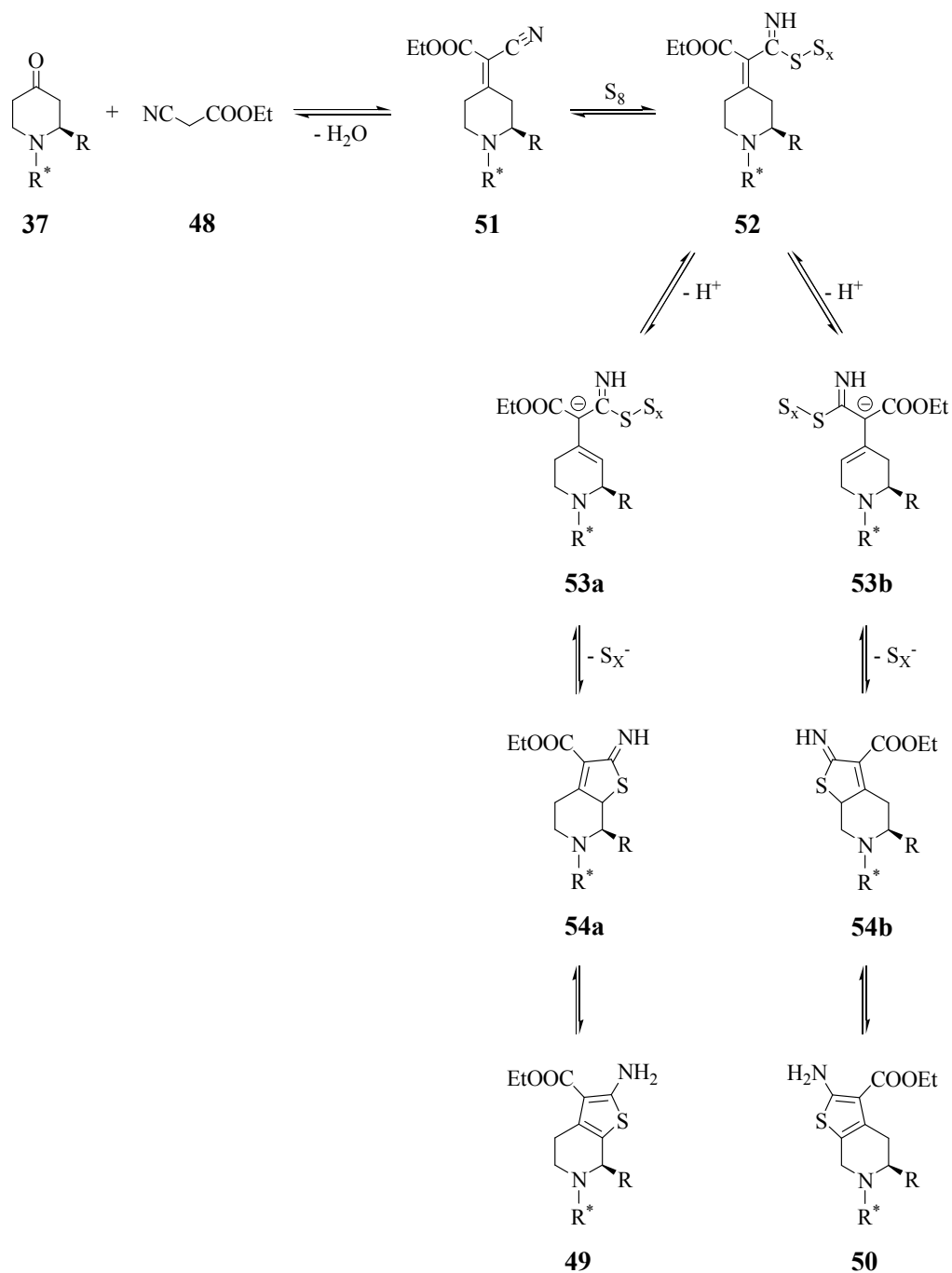
<sup>61</sup> a) K. Gewalt, E. Schinke, H. Böttcher, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94-100; b) K. Gewalt, G. Neumann, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1933-1939.

<sup>62</sup> M. Gütschow, L. Kuerschner, U. Neumann, M. Pietsch, R. Löser, N. Koglin, K. Eger, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5437-5447.

<sup>63</sup> Übereinstimmende Ergebnisse der analytischen HPLC und des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums, an dem, unter Zuhilfenahme zweidimensionaler NMR-Experimente (COSY, HMQC), die Zuordnung der Regioisomere vorgenommen wurde.

<sup>64</sup> Knoevenagel-Produkte konnten in beiden Fällen isoliert werden.

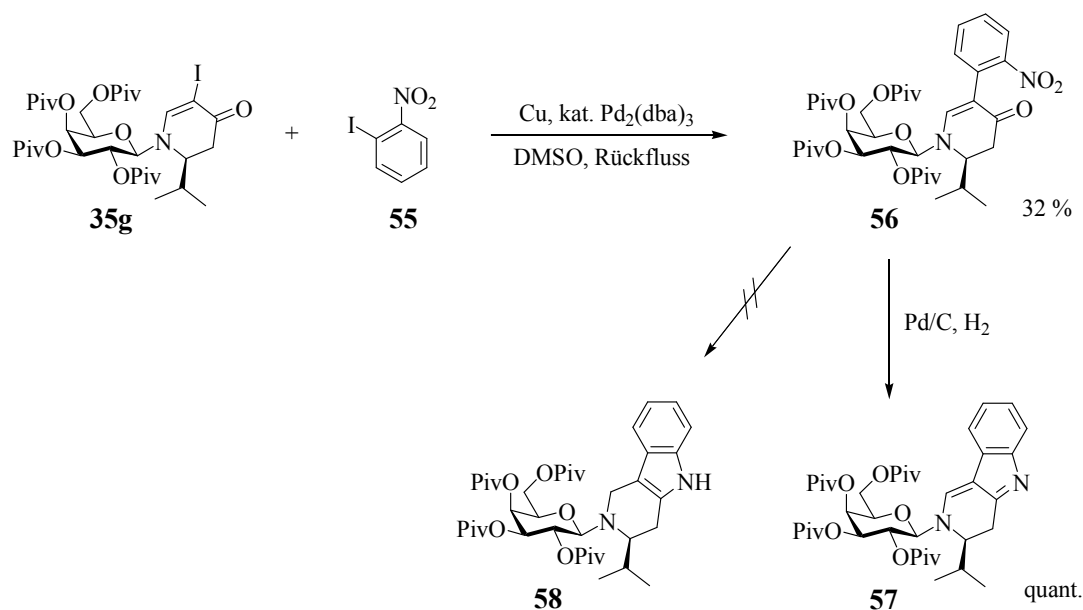
**53b**, die im Gleichgewicht miteinander stehen. Dieses Gleichgewicht bestimmt die Regioselektivität der Reaktion, da im Folgenden der Ringschluss unter Abspaltung eines Schwefelanions erfolgt und danach keine Isomerisierung mehr möglich ist. Die daraus hervorgehenden Heterodiene **54** tautomerisieren zu den jeweiligen Thiophenderivaten **49** und **50**.



**Schema 23:** Mechanistische Betrachtung der Thiophensynthese nach Gewalt.

Die Größe des Substituenten in 2-Position des *N*-Galactosyl-piperidinons **37** hat offensichtlich in dieser Umsetzung keinen Einfluss auf die Regiochemie, da ansonsten Derivate vom Typ **50**, die eine größere Distanz zwischen dem Substituenten und dem Thiophenring aufweisen, bevorzugt gebildet werden müssten. Entscheidend könnten vielmehr elektronische Eigenschaften des Substituenten sein, die das Gleichgewicht in Richtung **53a** verschieben und somit die Bildung von **49** begünstigen.

Das 5-Iodderivat **35g** der *N*-Galactosyl-dehydropiperidinone, das sich nicht in ein  $\alpha$ -Iodketon überführen ließ (vgl. Kap. 3.1.3), wurde in einer Ullmann-Reaktion mit 2-Iodnitrobenzol **55** umgesetzt.<sup>65</sup> Die Kupfer/Palladium-vermittelte Kreuzkupplung zum 5-Nitrophenyl-dehydropiperidinon **56** gelingt nur in niedrigen Ausbeuten (Schema 24).<sup>66</sup> Als Nebenprodukte wurden das abgespaltene Kohlenhydratauxiliar und nicht identifizierte Verbindungen, die zwei Nitrophenylsubstituenten tragen, gefunden. Eine Racemisierung in 2-Position des Piperidinringes konnte nicht beobachtet werden.



**Schema 24:** Ullmann-Kupplung und reduktive Cyclisierung.

<sup>65</sup> Neuere Übersichten: a) J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470; b) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5558-5607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400-5449.

<sup>66</sup> M. G. Banwell, B. D. Kelly, O. J. Kokas, D. W. Lupton, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2497-2500.

Ziel dieser Reaktionssequenz war die Synthese von Pyridoindolen vom Typ **58** nach Hydrierung der Nitrogruppe an Palladium und spontaner Ringkondensation. Es zeigte sich jedoch, dass die Hydrierung unvollständig abläuft. Nach Reduktion der Nitrogruppe und anschließender Ausbildung des tricyclischen Ringgerüsts, findet eine weitere Wasserstoffanlagerung nicht statt, so dass die Reaktion auf der Stufe des 3,4-Dihydro-2H-pyrido[4,3-*b*]indol **57** stehen bleibt. Auch eine längere Hydrierzeit führt nicht zum gewünschten Produkt. Das Pyridoindolderivat **57** erweist sich als sehr instabil. Es zerfällt unter Schutzgas bei Raumtemperatur nach wenigen Tagen sowie durch die Einwirkung von Säurespuren während der Aufnahme von NMR-Spektren in deuteriertem Chloroform. Aufgrund der niedrigen Ausbeute der Ullmann-Kupplung und der erfolglosen Hydrierversuche wurden keine weiteren Anstrengungen in dieser Richtung unternommen.

### 3.2 Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen in 4-Position des Piperidinringes

Substituierte Piperidine sind wichtige pharmakologische Strukturen, die die Entwicklung effektiver Liganden für eine Vielzahl von Rezeptoren und Enzymen ermöglichen.<sup>67</sup> Nicht verwunderlich ist daher die große Anzahl an Veröffentlichungen auf diesem Gebiet, die sich vor allem auf die Synthesen von 1,4-disubstituierten Piperidinen konzentrieren.<sup>33a,68</sup> Dieses Substitutionsmuster hat zwei große Vorteile: Zum einen sind diese Strukturen leicht zugänglich und zum anderen umgeht man bewusst die mit der Stereochemie verbundenen Komplikationen in der Synthese und Isolierung der optisch reinen Verbindungen.<sup>69</sup> In den letzten Jahren sind mehrere Arzneimittel auf den Markt gekommen, die ein 1,4-disubstituiertes Piperidin als charakteristisches Strukturmotiv aufweisen (Abb. 10). Dazu gehört Aricept<sup>®</sup> (Donepezil **59**), das als Acetylcholinesterase-Inhibitor bei Alzheimer-Patienten eingesetzt wird.<sup>70</sup> Zur Behandlung von Migränезuständen ist Naramig<sup>®</sup> (Naratriptan **60**), ein 5-HT<sub>1D</sub>- und 5-HT<sub>1B</sub>-Serotoninrezeptor-Agonist, geeignet.<sup>71</sup> Das als Risperdal<sup>®</sup> vertriebene Risperidon **61** und das Serdolect<sup>®</sup> (Sertindol **62**) sind nicht sedierende

<sup>67</sup> A. A. Patchett, R. P. Nargund, in *Ann. Rep. Med. Chem.* (G. L. Trainor, Hrsg.), Vol. 35, Academic Press, **2000**.

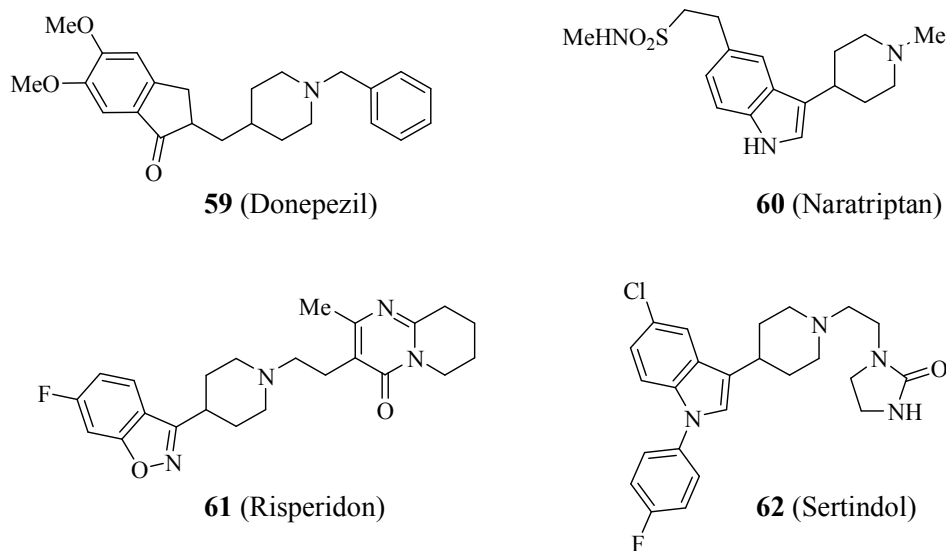
<sup>68</sup> S. Laschat, T. Dickner, *Synthesis* **2000**, 1781-1813.

<sup>69</sup> P. S. Watson, B. Jiang, B. Scott, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3679-3681.

<sup>70</sup> Y. Yamanishi, H. Ogura, T. Kosasa, *Tanpakushitsu Kakusan Koso* **2000**, 45, 1047-1051.

<sup>71</sup> J. P. Yevich, F. D. Yocca, *Curr. Med. Chem.* **1997**, 4, 295-312.

Antipsychotika zur Behandlung von Schizophrenie.<sup>72</sup> Zusätzlich wurde für Risperidon **61** kürzlich in einer Vergleichsstudie ein positiver Effekt auf Demenz-Patienten nachgewiesen.



**Abb. 10:** Arzneimittelwirkstoffe mit 1,4-disubstituierten Piperidinen als gemeinsames strukturelles Element.

Das Ausschließen von chiralen Zentren im Piperidingerüst führt zwangsläufig zu einer Einschränkung in der Diversität auf der Suche nach neuen, pharmakologisch aktiven Substanzen dieser Art. Durch Einbringen von Stereoinformation in das Ringgerüst sollten Piperidinderivate zugänglich sein, deren räumliche Struktur sich stark von den 1,4-substituierten Vertretern unterscheidet, womit sie interessante neue Leitstrukturen in der Wirkstoffforschung würden.

In diesem Kapitel soll ein stereoselektiver Zugang zu 2,4-disubstituierten Piperidinen vorgestellt werden. Die wenigen bekannten Methoden zur Darstellung 2,4-disubstituierter Piperidine zeichnen sich durch niedrige Selektivität oder durch geringe Variationsmöglichkeiten in der Wahl der Substituenten aus.<sup>69,73</sup> Die im Folgenden beschriebene Reaktionssequenz soll diesen Engpass beseitigen. Der Substituent in 2-Position wird in einer Tandem-Mannich-Michael-Reaktion an Galactosyliminen vom Typ **22** hochstereoselektiv eingeführt (siehe Kap. 3.1.1). Die so erhaltenen 2-substituierten

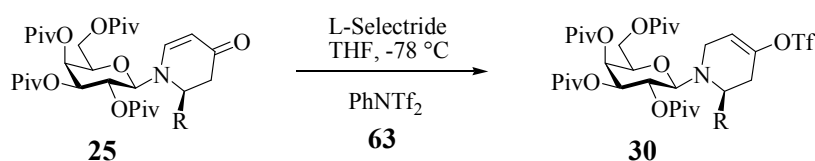
<sup>72</sup> A. Schotte, P. F. M. Janssen, W. Gommeren, W. H. M. L. Luyten, P. van Gompel, A. S. Lesage, K. de Loore, J. E. Leysen, *Psychopharmacology* **1996**, *124*, 57-73.

<sup>73</sup> a) D. L. Comins, M. O. Killpac, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10972-10974; b) J.-J. V. Eynde, P. D'Orazio, A. Mayence, A. Maguestiau, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1263-1268; c) Y. Matsumura, Y. Yoshimoto, C. Horikawa, T. Maki, M. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5715-5718; d) M. P. Dwyer, J. E. Lamar, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8965-8968; e) S. Hanessian, W. A. L. van Otterlo, I. Nilsson, U. Bauer, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1995-1998.

Dehydropiperidinone sollen in 4-Position so funktionalisiert werden, dass eine Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung in dieser Position möglich ist. Auf diese Weise soll ein genereller Zugang zu 2,4-disubstituierten Piperidinen eröffnet werden, der in hoher Selektivität und in möglichst großer Varianz beider Substituenten die Heterocyclen liefert.

### 3.2.1 Darstellung der heterocyclischen Enoltriflate

Geeignete Substrate für Palladium-vermittelte C-C-Bindungsknüpfung sind Vinylhalogenide und Enoltriflate. Letztere sind ausgehend von *N*-Galactosyl-dehydropiperidinonen **25** leicht zugänglich. Durch eine chemoselektive Hydridaddition an das Enonsystem und anschließende Sulfonierung des Enolatsauerstoffs können die Triflate **30** in hohen Ausbeuten dargestellt werden (Schema 25).



**Schema 25:** Regioselektive Enoltriflat-Bildung.

Durch die Tandem-Mannich-Michael-Reaktion zum Dehydropiperidinon **25** gefolgt von der hier vorgestellte Reaktionssequenz sind heterocyclische Enoltriflate **30** zugänglich, die in 2-Position verzweigte und unverzweigte aliphatische, aromatische sowie heteroaromatische Substituenten tragen (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Hydrierung und anschließende Sulfonierung der *N*-Galactosyl-dehydropiperidinone **25**.

Verbindung	R	Ausbeute [%]
<b>30a</b>	<i>n</i> Pr	75
<b>30b</b>	<i>i</i> Pr	80
<b>30c</b>	4-Cl-Ph	72
<b>30d</b>	3-Pyridyl	84



Um die angegebenen Ausbeuten zu erreichen, mussten die Reaktionsbedingungen Schritt für Schritt optimiert werden. Es stellte sich heraus, dass ein leichter Überschuss an L-Selectride und *N,N*-Bis(trifluormethansulfonyl)anilin (PhNTf<sub>2</sub>) **63** (jeweils 1.1 Äquivalente) bei einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -78 °C und langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur die besten Resultate liefert. Das Sulfonierungsmittel **63** wurde mit dem Dehydropiperidinon **25** vorgelegt, so dass die gebildeten Enolate direkt nach der konjugierten Hydridaddition abgefangen werden. Die gebildeten Enoltriflate **30** weisen eine erstaunliche Säurestabilität auf, und sind auch nach langen Verweilzeiten auf mit Kieselgel gepackten Säulen in hohen Ausbeuten isolierbar, so dass auf einen Basenzusatz bei der chromatographischen Reinigung verzichtet werden kann. Dabei ist eine Chromatographie mit relativ polaren Fließmittelgemischen und den damit verbundenen kurzen Retentionszeiten zu empfehlen, da auf diese Weise die Produkte einfacher von den Resten des Sulfonierungsmittels zu trennen sind.

Die Bildung eines Regioisomerengemisches von 3,4- und 4,5-Dehydropiperidinonen, wie es bei der Verwendung von 2-(*N,N*-Bis(trifluormethansulfonyl)amino)-5-chlorpyridine als Sulfonierungsmittel auftritt,<sup>74</sup> wurde nicht beobachtet.

### 3.2.2 Suzuki-Miyaura-Kupplung von aromatischen Boronsäuren

Aufgrund der unter ökonomischen und ökologischen Gesichtspunkten günstigen Reaktionsführung kommt katalytischen C-C-Bindungsknüpfungen in der heutigen organischen Chemie besondere Bedeutung zu. Der Einsatz von Übergangsmetall-Katalysatoren in der Kupplung von Vinyl- und Arylhalogeniden sowie von Aryl- und Enoltriflaten mit den entsprechenden Kupplungspartnern ist dabei besonders effektiv.<sup>75</sup> Hierfür werden vor allem Palladiumkatalysatoren verwendet,<sup>76</sup> die besonders hohe

<sup>74</sup> E. S. Tasber, R. M. Garbaccio, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9185-9188.

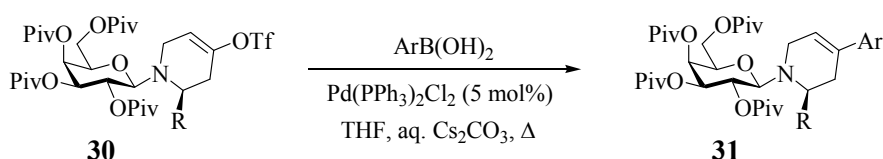
<sup>75</sup> a) S. Bräse, A. de Meijere, in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling* (F. Diederich, P. J. Stang, Hrsg.), Wiley-VCH, New York **1998**; b) O. Reiser, in *Alkene Synthesis, A Practical Approach* (Hrsg.: J. M. J. Williams), Oxford Press, Oxford **1996**.

<sup>76</sup> J. Tsuji, in *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester **1997**.

Reaktivitäten aufweisen und in bekannten Umsetzungen wie der Heck-<sup>77</sup>, Stille-<sup>78</sup>, Suzuki-Miyaura-<sup>79</sup> und Sonogashira-Hagihara-Kupplung<sup>80</sup> genutzt werden.

Als Kupplungspartner für die in Kap. 3.2.1 dargestellten Enoltriflate **30** bieten sich vorzugsweise Boronsäurederivate an, die sich im Gegensatz zu Stannanen, die in Stille-Reaktionen Verwendung finden, durch eine geringe Toxizität auszeichnen, und zudem einfach zu synthetisieren und mittlerweile in großer Auswahl zu kaufen sind. Ein weiterer Vorteil der Suzuki-Kreuzkupplung mit Boronsäuren ist die Toleranz gegenüber Wasser,<sup>81</sup> so dass in der Reaktionsführung lediglich auf den Ausschluss von Sauerstoff zu achten ist. Suzuki-Kupplungen an Enoltriflaten sind literaturbekannt<sup>82,83</sup> und erlauben neben der Einführung von Aryl- und Alkenylgruppen auch die C-C-Bindungsbildung mit Alkylboranen,<sup>84</sup> was die Anbindung unterschiedlichster Substituenten in 4-Position des Piperidingerüsts ermöglicht.

Führt man auf diese Weise die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit Arylboronsäuren an den *N*-Galactosyl-enoltriflaten **30** durch, so gelangt man zu den 2,4-disubstituierten Dehydropiperidinderivaten **31** (Schema 26).



**Schema 26:** Palladium-katalysierte Suzuki-Kreuzkupplung an heterocyclischen Enoltriflaten.

In der Reaktion wird vorzugsweise Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid ( $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ) als Katalysator und Cäsiumcarbonat als Base eingesetzt.<sup>85</sup> Die C-C-

<sup>77</sup> a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581-583; b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.

<sup>78</sup> a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998; b) W. J. Scott, G. T. Crisp, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630-4632.

<sup>79</sup> a) N. Miyaura, Y. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440; b) A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178-184; c) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

<sup>80</sup> a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470; b) S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, *Synthesis* **1980**, 627-630.

<sup>81</sup> Ermöglicht auch die Verwendung anorganischer Basen in gelöster Form.

<sup>82</sup> Übersichtsartikel über Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen mit Triflaten siehe: K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735-762.

<sup>83</sup> a) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1990**, 221-223; b) T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201-2208; c) J.-m. Fu, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1665-1668.

<sup>84</sup> Neuerer Übersichtsartikel über *B*-Alkyl Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen siehe: S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676-4701; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568.

<sup>85</sup> E. G. Occhiano, A. Trabocchi, A. Guarna, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *66*, 2459-2465.

verknüpften Verbindungen werden in moderaten bis hohen Ausbeuten erhalten (Tabelle 7). Auf der Suche nach adäquaten Katalysatorsystemen konnten keine Verbesserungen erzielt werden. Lediglich Verbindung **31i** konnte unter Verwendung von Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anstelle von Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in immerhin vergleichbarer Ausbeute erhalten werden. Die Synthese von **31k** und **31l** dagegen verläuft deutlich schlechter als mit dem ursprünglich eingesetzten Katalysator. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) mit Natriumcarbonat oder Trikaliumphosphat als Base und Lithiumchlorid als Promotor ist nicht geeignet für die Katalyse der Suzuki-Kupplung an diesen Systemen.

**Tabelle 7:** Darstellung von 2,4-disubstituierten *N*-Galactosyl-4,5-dehydropiperidinonen **31**.

Verbindung	R	Ar	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute [%]
<b>31a</b>	<i>n</i> Pr	5-Pyrimidyl	16	83
<b>31b</b>	<i>n</i> Pr	8-Chinolyl	16	72
<b>31c</b>	<i>n</i> Pr	3-Pyridyl	19	83
<b>31d</b>	<i>n</i> Pr	Ph	16	64
<b>31e</b>	<i>i</i> Pr	5-Pyrimidyl	22	64
<b>31f</b>	<i>i</i> Pr	4-Pyridyl	16	58
<b>31g</b>	<i>i</i> Pr	3,5-Dimethyl- isoxazol-4-yl	26	6 <sup>a)</sup>
<b>31h</b>	4-Cl-Ph	5-Pyrimidyl	15	69 (38) <sup>b)</sup>
<b>31i</b>	4-Cl-Ph	8-Chinolyl	21	66 (66) <sup>c)</sup>
<b>31j</b>	4-Cl-Ph	3,5-Dimethyl- isoxazol-4-yl	15	8
<b>31k</b>	3-Pyridyl	5-Pyrimidyl	17	90 (71) <sup>c)</sup>
<b>31l</b>	3-Pyridyl	8-Chinolyl	16	71 (65) <sup>c)</sup>
<b>31m</b>	3-Pyridyl	3-Pyridyl	19	79
<b>31n</b>	3-Pyridyl	4-Pyridyl	16	90
<b>31o</b>	3-Pyridyl	Ph	16	79

a) 79 % Edukt konnten rückgewonnen werden.

b) Die Ausbeute in Klammern bezieht sich auf die Umsetzung mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/LiCl/aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Katalysatorsystem.

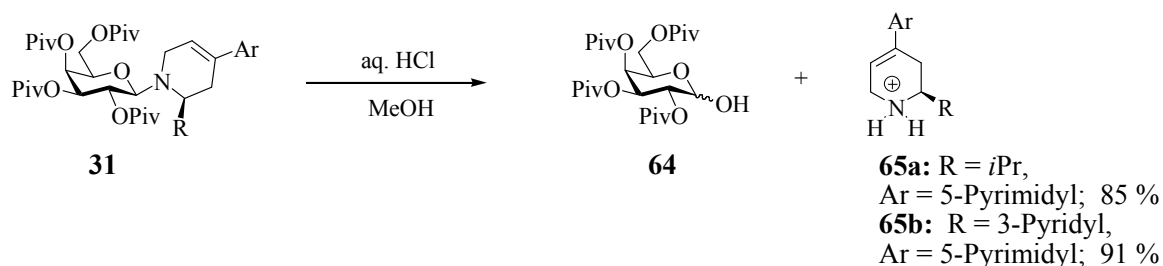
c) Die Ausbeute in Klammern bezieht sich auf die Umsetzung mit Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anstelle von Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>.

Generell ist der Trend zu erkennen, dass die Kreuzkupplungen mit elektronenarmen Boronsäuren besser verlaufen. Pyrimidyl- und Pyridylboronsäuren reagieren glatt mit den Enoltriflaten, während die Phenylderivate **31d** und **31o** in geringeren Ausbeuten anfallen. Signifikant sind die niedrigen Umsatzraten der elektronenreichen 3,5-Dimethylisoxazol-4-ylboronsäure, die sich nur sehr schwer mit den Enoltriflaten **30** umsetzen lässt.

Allen erfolgreichen Umsetzungen gemein war die Bildung von kolloidalem Palladium, dessen Entstehung quasi als visuelle Reaktionskontrolle diente. Üblicherweise wird das Palladium durch die eingesetzten Liganden in Lösung gehalten werden, doch in dieser Reaktion war der schwarze Niederschlag immer ein gutes Zeichen für die erfolgte Kreuzkupplung. Ob die Abscheidung des Palladiums etwas mit dem Kohlenhydratauxiliar und dessen komplexierenden Eigenschaften zu tun hat, ist nicht geklärt.

### 3.2.3 Spaltung der *N*-glycosidischen Bindung

Die Bindung zwischen der Kohlenhydratmatrix und dem Heterocyclus ist unter den bisher vorgestellten Reaktionsbedingungen wie der konjugierten Hydridaddition, der Umsetzung mit ambidenten Nukleophilen, der Umsetzung mit stark elektrophilen Halogenierungsmitteln sowie der Palladium-katalysierten Suzuki-Kreuzkupplung weitgehend stabil geblieben. Zur Freisetzung der stickstoffhaltigen Verbindungen muss die *N*-glycosidische Bindung gespalten werden. Dies gelingt unter mineral-sauren Bedingungen. Behandelt man ein *N*-Glycosid vom Typ **31** mit verdünnter Salzsäure, so wird die glycosidische Bindung hydrolysiert. Eine einfache Flüssig-Flüssig-Extraktion liefert ein Anomerengemisch des Halbacetals **64** in der organischen, und das Hydrochlorid des Piperidinderivates **65** in der wässrigen Phase (Schema 27).



**Schema 27:** Freisetzung der 2,4-disubstituierten Piperidine.

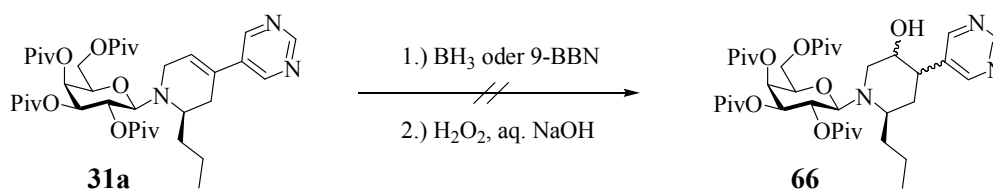
Mechanistisch beginnt die Hydrolyse wohl mit der Protonierung des Ringsauerstoffs der Pyranose, gefolgt von einer Ringöffnung unter Spaltung der C<sub>1</sub>-O-Bindung. Dem Angriff eines Wassermoleküls auf das gebildete Intermediat folgt die Recyclisierung des Kohlenhydratringes unter Abspaltung der Stickstoffverbindung **65**. Das Anomerengemisch des Halbacetals **64** kann auf diese Weise nahezu quantitativ erhalten werden, und die stickstoffhaltigen Heterocyclen **65** fallen in hohen Ausbeuten und in enantiomerenreiner Form an.

Die Spaltung der *N*-glycosidischen Bindung lässt sich in vergleichbaren Ausbeuten mit einem 10fachen Überschuss an Trifluoressigsäure in Dichlormethan, das Spuren von Wasser enthält, durchführen.

### 3.2.4 Derivatisierungen an der 4,5-Dehydropiperidinstruktur

Die Doppelbindung im heterocyclischen Ringsystem der Verbindungen **31** ist der Gegenstand der folgenden Untersuchungen. Der asymmetrische Aufbau neuer Stereozentren in 4- und 5-Position sollte durch eine Differenzierung der diastereotopen Seiten der Doppelbindung möglich sein.

Zunächst wurde eine Hydroborierung am 4-Pyrimidylderivat **31a** untersucht. Sowohl die Addition von Boran<sup>86</sup> als auch von 9-BBN<sup>87</sup>, die nach oxidativer Aufarbeitung zu einem 5-Hydroxyderivat **66** führen sollte, gelang nicht (Schema 28).



**Schema 28:** Versuchte Hydroborierung am 4,5-Dehydropiperidinon.

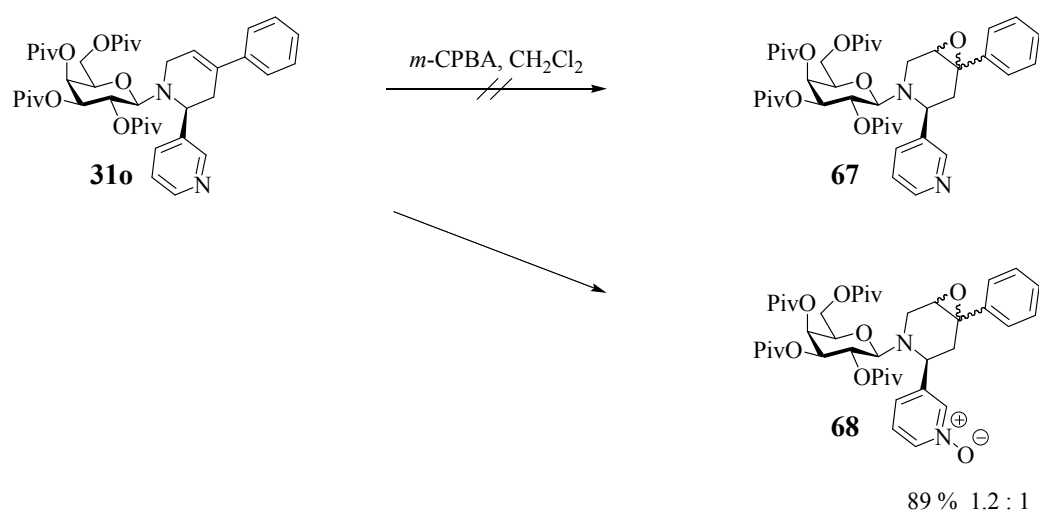
Ursache für das Ausbleiben der Reaktion könnte der elektronenziehende Pyrimidylsubstituent an der Doppelbindung sein, der die Elektronendichte herabsetzt und somit eine

<sup>86</sup> R. Güller, A. Binggeli, V. Breu, D. Bur, W. Fischli, G. Hirth, C. Jenny, M. Kansy, F. Montavon, M. Müller, C. Oefner, H. Stadler, E. Vieira, M. Wilhelm, W. Wostl, H. P. Märki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1403-1408.

<sup>87</sup> H. C. Brown, E. F. Knights, C. G. Scouten, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7765-7770.

Hydroborierung erschwert. Ob sterische Effekte einen Einfluss auf den Reaktionsausgang haben, ist nicht geklärt.

Eine weitere Möglichkeit der Funktionalisierung von Doppelbindungen stellt die Epoxidierung dar. Dazu wurde das 2-Pyridyl-4-phenyl-dehydropiperidinon **31o** mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) in Dichlormethan bei Raumtemperatur umgesetzt.<sup>88</sup> Anstelle der angestrebten 4,5-Epoxyverbindung **67** wurde die zweifach oxidierte Verbindung **68** in hoher Ausbeute isoliert (Schema 28). Auch bei Verwenden geringerer Mengen an Oxidationsmittel und Absenken der Reaktionstemperatur konnte die *N*-Oxid-Bildung nicht unterdrückt werden. Offensichtlich läuft die Oxidation am Pyridinstickstoff schneller ab als an der Ringdoppelbindung. Die Selektivität der Epoxidbildung ist mit 1.2 : 1 sehr gering und die absolute Konfiguration der Diastereomere konnte trotz Trennung mittels präparativer HPLC nicht bestimmt werden.



**Schema 29:** Epoxidierung an der dreifachsubstituierten Doppelbindung.

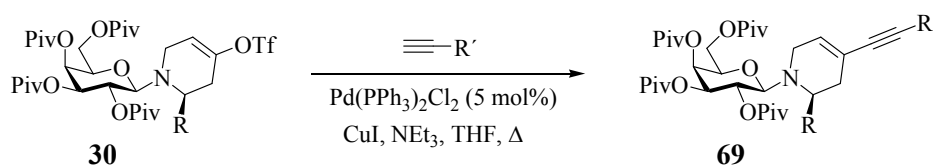
Es bedarf weiterer, intensiver Bemühungen, um Funktionalisierungen an der Doppelbindung in 2,4-disubstituierten Dehydropiperidinringen vom Typ **31** effektiv und selektiv vornehmen zu können. Dabei ist zu empfehlen, zunächst Verbindungen ohne heteroaromatische Substituenten einzusetzen, um Beeinträchtigungen durch koordinative und elektronenziehende Effekte auszuschließen. Die Epoxidierung sollte mit weniger reaktiven

<sup>88</sup> D. Kim, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 125-131.

und sterisch anspruchsvolleren Reagenzien, wie z. B. den Kohlenhydratdioxirane zur asymmetrischen Epoxidierung nach Shi,<sup>89</sup> durchgeführt werden.

### 3.2.5 Sonogashira-Hagihara-Kreuzkupplung von monosubstituierten Acetylenen

Neben der Palladium-katalysierten C-C-Kupplung mit Arylboronsäuren (vgl. Kap. 3.2.2) können auch Acetylenverbindungen als Kupplungspartner der Enoltriflate **30** zur Bildung einer neuen Verknüpfung in 4-Position eingesetzt werden. Nach selektiver Hydrierung der exocyclischen Dreifachbindung sind so Dienverbindungen zugänglich, die in Diels-Alder-Reaktionen weiter umgesetzt werden können. Die Sonogashira-Hagihara-Kupplung zwischen den *N*-Galactosyl-enoltriflaten **30** und monosubstituierten Acetylenen gelingt in moderaten bis exzellenten Ausbeuten und führt zu den 4-Alkinylderivaten **69** (Schema 30).



**Schema 30:** Sonogashira-Hagihara-Kreuzkupplung an heterocyclischen Enoltriflaten.

Erneut wurde Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid mit äquimolaren Mengen an Kupferiodid als Katalysator eingesetzt.<sup>90</sup> Bei dieser Art von Kreuzkupplung ist neben der möglichst vollständigen Verdrängung des Luftsauerstoffs auch auf den Ausschluss von Feuchtigkeit zu achten.<sup>91</sup> Es konnte gezeigt werden, dass die anfänglich langen Reaktionszeiten (s. **69b** und **69d**, Tabelle 8) drastisch verkürzt werden können, ohne dass Ausbeuteverluste zu verzeichnen sind. Wie bereits bei der Suzuki-Kupplung zu beobachten war (Schema 26, Tabelle 7), verlaufen die Umsetzungen an der 2-Pyridylverbindung **30d** besonders gut. Dies könnte mit der heterocyclischen Struktur des Substituenten zusammenhängen, die durch Komplexierung des Katalysators zu einer begünstigten Annäherung an die Enoldoppelbindung führt.

<sup>89</sup> a) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224-11235; b) M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis* **2000**, 1979-2000.

<sup>90</sup> O. Henze, D. Lentz, A. D. Schlüter, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2362-2367.

<sup>91</sup> Der Luftsauerstoff wird entweder durch abwechselndes Evakuieren des Reaktionsgebüdes und Belüften mit Argon oder durch Entgasen aller eingesetzten Flüssigkeiten im Ultraschallbad unter Argon entfernt.

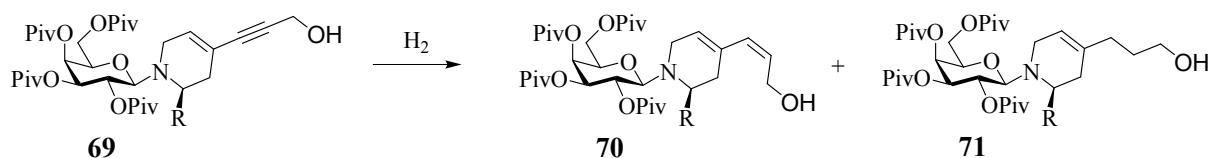
**Tabelle 8:** Synthese der *N*-Galactosyl-4-alkinyl-derivate **69**.

Verbindung	R	R'	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute [%]
<b>69a</b>	<i>i</i> Pr	Hydroxymethyl	2	46
<b>69b</b>	<i>i</i> Pr	<i>t</i> Bu	48	56
<b>69c</b>	4-Cl-Ph	Hydroxymethyl	2	53
<b>69d</b>	3-Pyridyl	Hydroxymethyl	46	86
<b>69e</b>	3-Pyridyl	Ph	2	94

### 3.2.6 Untersuchungen zur Hydrierung der exocyclischen Dreifachbindung

Dreifachbindungen lassen sich in Gegenwart vergifteter Palladiumkatalysatoren, den so genannten Lindlar-Katalysatoren,<sup>92</sup> selektiv zu *cis*-konfigurierten Doppelbindungen hydrieren. Aus der Literatur sind zwei Arten dieser Katalysatoren bekannt: Zum einen mit Blei vergiftetes Palladium auf Calciumcarbonat und zum anderen Palladium auf Bariumsulfat. Weitere Modifikationen durch Zugabe schwefelhaltiger Verbindungen werden ebenfalls dieser Katalysatorklasse zugeordnet.

Bei der Reduktion der exocyclischen Acetylenfunktion der Verbindungen **69** traten erhebliche Probleme auf. Neben der partiellen Hydrierung zu den Dienkomponenten **70** trat eine vollständige Hydrierung der Dreifachbindung zu den 4-alkylsubstituierten Dehydropiperidinen **71** als Nebenreaktion auf (Schema 31). Die ringständige Doppelbindung dagegen wurde nicht angegriffen.

**Schema 31:** Hydrierung der exocyclischen Dreifachbindung.

Die in Tabelle 9 zusammengefassten Ergebnisse stammen aus einer Auswahl der unternommenen Untersuchungen zur partiellen Hydrierung der *N*-Galactosyl-ene **69**. Dabei

<sup>92</sup> H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 446-450.



wurde mit verschiedenen Katalysatoren, unter verschiedenen Drücken und bei verschiedenen Reaktionszeiten gearbeitet sowie die Zugabe von Chinolin variiert.

**Tabelle 9:** Hydrierung der Enin-Verbindungen **69** an Lindlar-Katalysatoren.

Nr.	R	Reaktionsbedingungen	Druck [bar]	Reaktionsdauer [h]	Produkt
1	3-Pyridyl	Pd/CaCO <sub>3</sub> + Pb, Toluol, Chinolin	-	16	5 % <b>70a</b> <sup>a)</sup>
2	3-Pyridyl	Pd/CaCO <sub>3</sub> + Pb, Toluol	-	20	74 % <b>70a</b>
3	3-Pyridyl	Pd/CaCO <sub>3</sub> + Pb, Toluol	-	72	70 % <b>71a</b>
4	3-Pyridyl	Pd/CaCO <sub>3</sub> + Pb, THF, Chinolin	10	7	-
5	3-Pyridyl	Pd/BaSO <sub>4</sub> , THF	10	3	81 % <b>71a</b>
6	3-Pyridyl	Pd/BaSO <sub>4</sub> , THF, Chinolin	10	3	54 % <b>70a</b> <sup>b)</sup>
7	3-Pyridyl	Pd/BaSO <sub>4</sub> , THF, Chinolin	5	96	74 % <b>70a</b>
8	4-Cl-Ph	Pd/BaSO <sub>4</sub> , THF, Chinolin	5	72	-
9	4-Cl-Ph	Pd/BaSO <sub>4</sub> , <sup>c)</sup> THF, Chinolin	5	2	57 % <b>71b</b>

a) Es wurden 86 % Edukt isoliert.

b) Zusätzlich konnten 23 % der 4-Alkylverbindung **71a** isoliert werden.

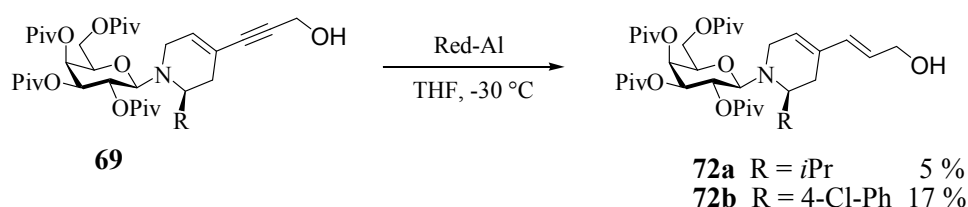
c) Es wurde die doppelte Menge an Katalysator im Vergleich zu Eintrag 8 eingesetzt.

Zunächst wurde der mit Blei vergiftete Palladiumkatalysator auf Calciumcarbonat für die Umsetzungen verwendet. Da der erste Hydrierversuch mit Chinolinzusatz (Eintrag 1, Tabelle 9) das gewünschte Dien **70a** nur in sehr geringer Ausbeute lieferte, wurde auf die Zugabe von Chinolin verzichtet,<sup>93</sup> was zu einer deutlichen Steigerung der Ausbeute führte (Eintrag 2). In der Hoffnung, die geeigneten Reaktionsbedingungen gefunden zu haben, wurde das Experiment in einem etwas größeren Ansatz wiederholt, doch anstelle von **70a** bildete sich

<sup>93</sup> Analoge Reaktionsführung wie: R. S. Garigipati, A. J. Freyer, R. R. Whittle, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7861-7867.

das 4-Alkyldehydropiperidin **71a** (Eintrag 3). Die längere Reaktionszeit mag eine Ursache für die vollständige Hydrierung der Dreifachbindung zum Alkan sein, doch das Ergebnis aus dem erfolgreichen Experiment konnte auch im Folgenden trotz intensiver Bemühungen, unter Verwendung identischer Chargen von Katalysator und Substrat, nicht reproduziert werden. Es drängt sich der Verdacht auf, dass Verunreinigungen in das System gelangt sein könnten, die die Reaktion in günstiger Weise beeinträchtigt haben. Um eine vollständige Hydrierung zu unterbinden, wurde zur Deaktivierung des Katalysators erneut Chinolin zugesetzt und die Reaktion im Autoklaven bei einem Druck von 10 bar durchgeführt (Nr. 4). Die Umsetzung lieferte kein Produkt und das Edukt konnte quantitativ zurückgewonnen werden. Die Verwendung von Palladium auf Bariumsulfat ohne den Zusatz einer Stickstoffbase liefert bei einem Überdruck von 10 bar wie erwartet das 4-Alkylderivat **71a**. Setzt man dagegen Chinolin zu, so erreicht man bei einem etwas geringeren Druck (5 bar) und einer recht langen Reaktionszeit die selektive Bildung der *cis*-konfigurierten Doppelbindung (Eintrag 7).<sup>94</sup> Verdoppelt man den Druck, so entsteht ein Produktgemisch aus der Alkyl- und der Alkenylverbindung (Eintrag 6). Wendet man die optimierten Reaktionsbedingungen aus Eintrag 7 auf das chlorphenylsubstituierte Substrat **69c** an, so findet erst bei Verdopplung der Katalysatormenge eine Hydrierung statt, allerdings unkontrolliert zur Alkylverbindung **71b** (Eintrag 8 und 9). Anscheinend ist auch die Struktur des Substituenten in 2-Position des Piperidinringes von maßgeblicher Bedeutung. Auf eine weitere Optimierung für phenyl- oder alkylsubstituierte Substrate wurde verzichtet und stattdessen eine andere Hydriermethode untersucht.

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift wurden die Propagylalkohole **69** einer *trans*-selektiven Reduktion unterworfen.<sup>95</sup> Hierzu wurde Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (Red-Al<sup>®</sup>) in THF eingesetzt, das zur Bildung der entsprechenden (*E*)-Allylalkohole **72** in niedrigen Ausbeuten führt (Schema 32).



**Schema 32:** Hydrierung der Propagylalkohole mit Red-Al.

<sup>94</sup> Dieser Versuch ist reproduzierbar.

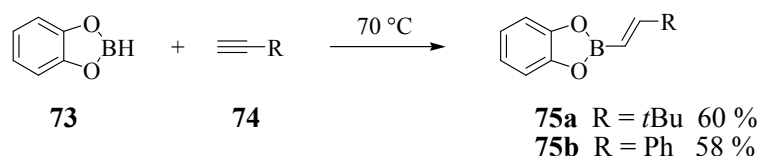
<sup>95</sup> B. Crousse, M. Mladenova, P. Ducept, M. Alami, G. Linstrumelle, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4353-4368.

Bei den Reaktionen wurden Zersetzungen des Kohlenhydratauxiliars beobachtet.

Da auch die Reduktion mit Lithium in flüssigem Ammoniak fehlschlug,<sup>96</sup> wurde von der Reduktion der exocyclischen Dreifachbindung Abstand genommen und eine gänzlich andere Syntheseroute zur Darstellung der Diene vom Typ **72** eingeschlagen.

### 3.2.7 Darstellung von 4-Alkenyl-4,5-dehydropiperidinen

Einen effizienten Zugang zur Einführung einer Doppelbindung in 4-Position des Piperidinringes bietet wiederum eine Palladium-katalysierte Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung. Die hierfür benötigten Alkenylboronsäureester **75** sind durch Hydroborierung von Alkinderivaten **74** leicht zu synthetisieren.<sup>97</sup> Das eingesetzte Catecholboran **73** wird *cis*-selektiv an die Dreifachbindung addiert und liefert die Boronsäureester **75** in moderaten Ausbeuten (Schema 33).<sup>98</sup>



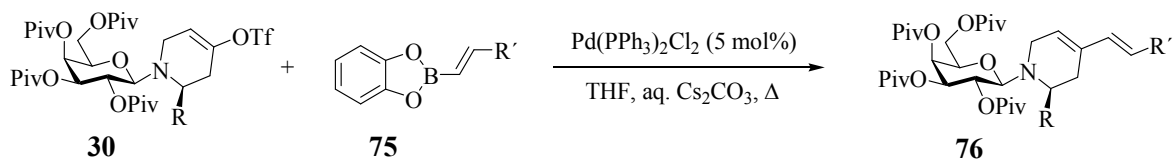
**Schema 33:** Darstellung der Boronsäureester **74**.

Die olefinischen Catecholester **75** können sowohl destillativ als auch chromatographisch gereinigt werden und eignen sich besser für eine Kreuzkupplung als die entsprechenden freien Boronsäurederivate.<sup>83b</sup> Die Suzuki-Miyaura-Kupplung wird mit dem bewährten Katalysatorsystem durchgeführt und gelang so zu den *N*-Galactosyl-dienen **76** (Schema 34).

<sup>96</sup> H.-E. Radunz, R. M. Devant, V. Eiermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 1103-1105.

<sup>97</sup> a) H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1816-1818; b) H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4370-4371; c) H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249-5255.

<sup>98</sup> Die Reaktion verläuft zu Beginn stark exotherm, und die Reaktionswärme konnte nicht schnell genug abgeführt werden, was eine, im Vergleich zu der in der Literatur beschriebenen, deutlich niedrigere Ausbeute zur Folge hatte.



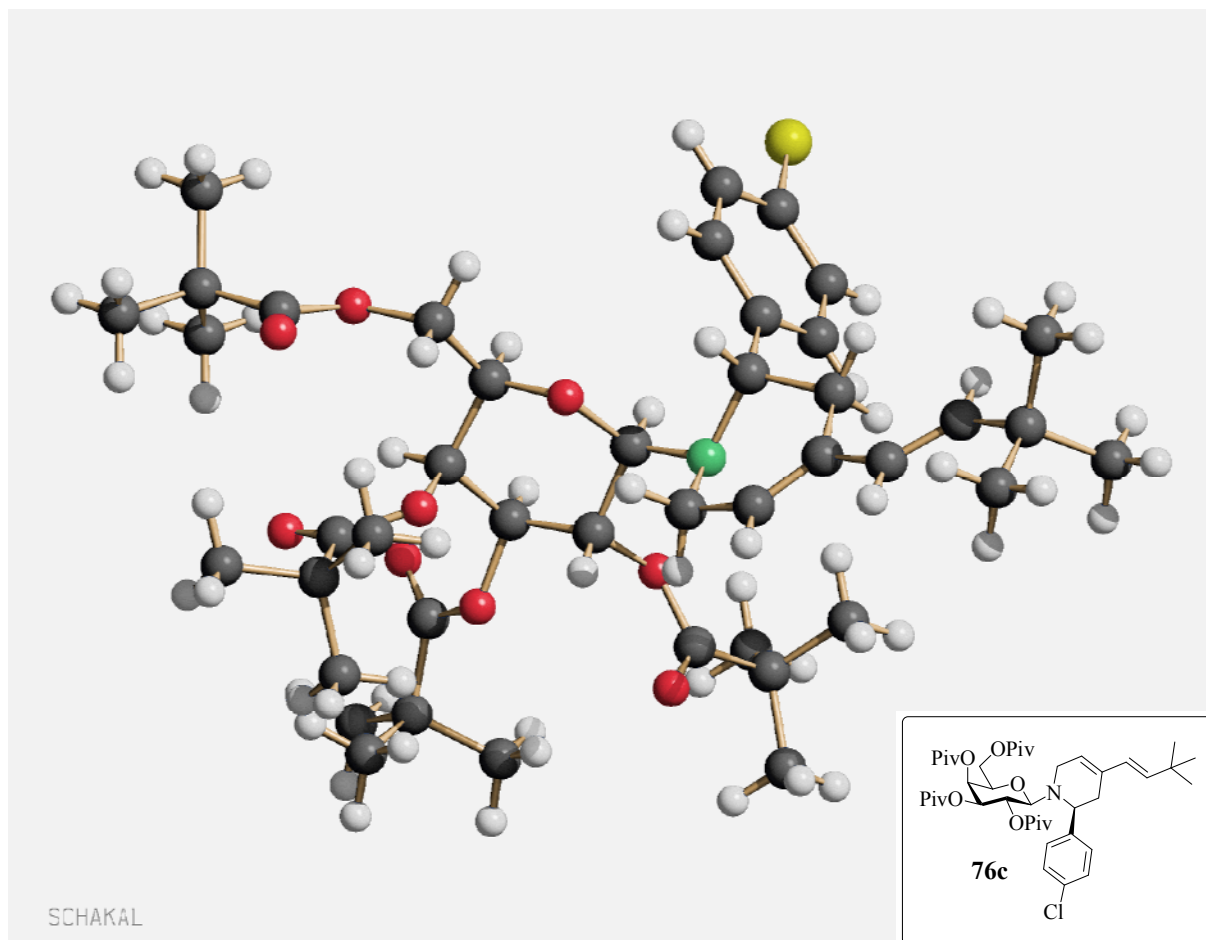
**Schema 34:** Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit Alkenylboronsäureestern.

Die Umsetzungen verlaufen schnell und in hohen Ausbeuten unter Erhaltung der (*E*)-Konfiguration der eingeführten exocyclischen Doppelbindung zu den 4-Alkenylheterocyclen **76** (Tabelle 10). Eine Beeinträchtigung der Reaktion durch den Einsatz des sterisch anspruchsvollen, elektronenreichen 3,3-Dimethyl-1-butenylboronsäureesters **75a** tritt nicht auf.

**Tabelle 10:** Darstellung der (*E*)-Alkenyl-4,5-dehydropiperidinverbindungen **76**.

Verbindung	R	R'	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute [%]
<b>76a</b>	<i>i</i> Pr	<i>t</i> Bu	1.5	69
<b>76b</b>	<i>i</i> Pr	Ph	2	65
<b>76c</b>	4-Cl-Ph	<i>t</i> Bu	1	70

Von der Verbindung **76c** konnte eine Röntgenstrukturanalyse erhalten werden, die eine *s-trans*-Konformation der beiden konjugierten Doppelbindungen zeigt. Der 4-Chlorphenylsubstituent nimmt eine äquatoriale Stellung im Heterocyclen ein, und der Piperidinring selbst ist am Stickstoff ebenfalls äquatorial mit dem Auxiliar verknüpft (Abb. 11).



**Abb. 11:** Röntgenstrukturanalyse des Dehydropiperidins **76c**.

Diese Syntheseroute führt direkt und stereoselektiv zu Diensystemen, die geeignete Substrate für eine Diels-Alder-Reaktion zur Darstellung bicyclischer Isochinolinderivate darstellen.

### 3.2.8. Diels-Alder-Reaktionen an *N*-Galactosyl-dehydropiperidinen

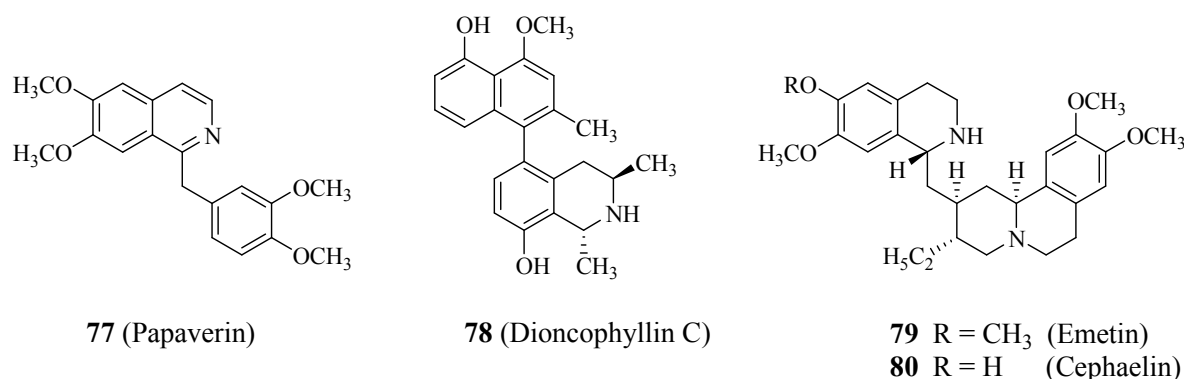
Die Isochinolinstruktur ist in der Natur weit verbreitet, und es gibt einige interessante Vertreter, was bereits 1909 Pictet zur ersten Synthese dieser Verbindungen inspirierte.<sup>99</sup> Die bekanntesten Alkaloide vom Isochinolintyp sind Morphin **4** (Abb. 2) und Papaverin **77**. Als Nebenalkaloid des Schlafmohns (*Papaver somniferum*)<sup>100</sup> ist Papaverin **77** die Leitsubstanz muskultroper Spasmolytika, die zur Erschlaffung aller glatten Muskeln führen.<sup>2</sup> Ein weiterer Vertreter dieser Substanzklasse ist das Dioncophyllin C **78**, das sich durch eine sehr hohe

<sup>99</sup> A. Pictet, G. H. Kramers, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1329-1335.

<sup>100</sup> Morphin **4** ist das Hauptalkaloid dieser Pflanze und wurde bereits in Kap. 1.1 beschrieben.

Antimalaria-Aktivität auszeichnet und zusätzlich zum Isochinolinkörper eine dreifachsubstituierte Naphthylgruppe aufweist.<sup>101</sup> Weitaus komplexere Strukturen haben die Alkaloide der Brechwurzel (*Cephaelis ipecacuanha*) Emetin **79** und Cephaelin **80** (Abb. 12). Die Alkaloide bewirken über eine Reizung der Magenschleimhaut reflektorisch eine Verflüssigung und Vermehrung des Bronchialsekrets (expektorierend) und wurden früher vor allem bei trockenem Husten im Anfangsstadium einer Bronchitis verwendet. In höherer Dosierung wirken sie stark brecherregend, woraus auch der Name der Pflanze resultiert. Emetin wirkt zudem amöbizid und wird gelegentlich zur Behandlung der Amöbenruhr verwendet.

Die üblichen Verfahren zur Darstellung dieser Verbindungen sind die Pictet-Spengler-Reaktion, die Bischler-Napieralski-Cyclisierung und die Pomeranz-Fritsch-Ringsynthese, die auch in den Totalsynthesen der Verbindungen **77-80** eingesetzt wurden.<sup>102</sup> Die aufgeführten Methoden führen je nach Reaktionsführung zu teilhydrierten Tetrahydro- und Dihydro-Derivaten oder aber zu aromatischen Isochinolinverbindungen.



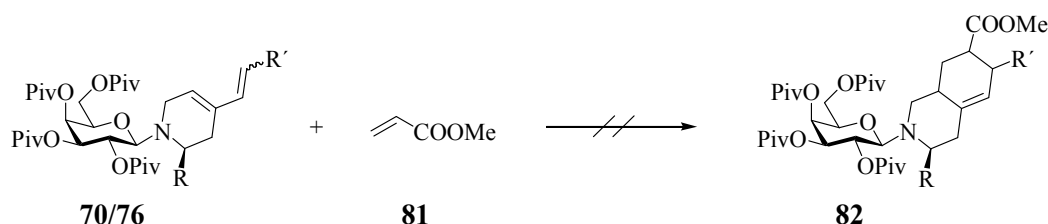
**Abb. 12:** Natürlich vorkommende Isochinolinalkaloide.

Die natürlich vorkommenden Isochinolinderivate weisen überwiegend einen benzoannelierten Piperidinring auf. Im Folgenden soll ein Zugang zu Vertretern dieser Substanzklasse beschrieben werden, der es erlaubt im Carbocyclus neue Stereozentren aufzubauen, deren Konfiguration durch die vorgegebene Stereoinformation des Heterocyclus und des anhängenden Kohlenhydratauxiliars beeinflusst werden soll.

<sup>101</sup> G. Bringmann, W. Saeb, M. Rübenacker, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 423-432.

<sup>102</sup> M. Chrzanowska, M. D. Rozwadowska, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341-3370.

Um zu diesen Strukturen zu gelangen, soll an den zuvor beschrittenen Syntheseweg (Kap. 3.2.7) eine Diels-Alder-Reaktion angeschlossen werden.<sup>103</sup> In dieser [4+2]-Cycloaddition mit elektronenarmen Olefinen soll der auxiliargebundenen Piperidinring regioselektiv zu bicyclischen Verbindungen vom Typ **82** erweitert werden, indem die *N*-Galactosyl-4-alkenyl-4,5-dehydropiperidinone **70** und **76** mit Acrylsäuremethylester **81** umgesetzt werden (Schema 35).



**Schema 35:** Versuchte Diels-Alder-Reaktion von Methylacrylat mit *N*-Galactosyl-dienen **70/76**.

Die unternommenen Versuche führten nicht zur Bildung der Octahydro-isochinolinderivate **82**. Auch der Einsatz von Lewisäuren zur Aktivierung des Dienophils **81** blieb erfolglos (Eintag 2 und 3, Tabelle 11).<sup>104,105</sup>

**Tabelle 11:** Versuchte Darstellung der Isochinolinderivate **82**.

Nr.	Edukt	R	R'	Reaktionsbedingungen
1	<b>70a</b>	3-Pyridyl	( <i>Z</i> )-Hydroxymethyl	Toluol, reflux, 3 d
2	<b>70a</b>	3-Pyridyl	( <i>Z</i> )-Hydroxymethyl	MeAlCl <sub>2</sub> , Toluol, 0 °C, 1 h
3	<b>76b</b>	<i>i</i> Pr	( <i>E</i> )-Phenyl	Me <sub>2</sub> AlCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C, 5 h

Um das LUMO der Dienophilkomponente weiter abzusenken, wurden im Folgenden dicarboxylsubstituierte Olefine eingesetzt, doch die Umsetzung von **70a** mit Maleinsäureanhydrid in kochendem Toluol führt ebenfalls nicht zum gewünschten bicyclischen Produkt.<sup>106</sup>

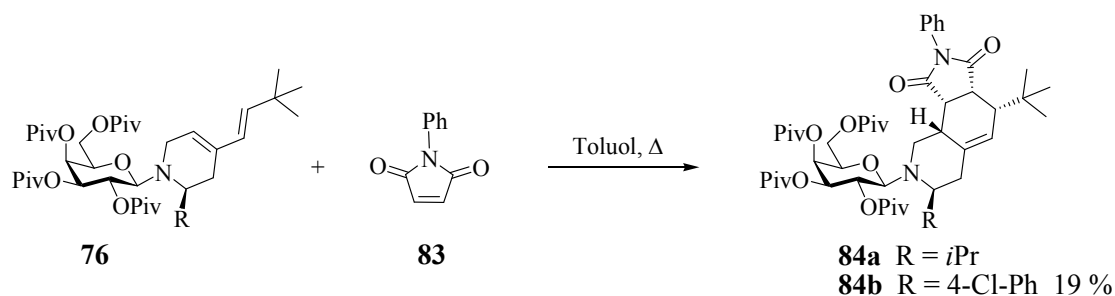
<sup>103</sup> W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 840-854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 876-889.

<sup>104</sup> a) K. N. Houk, R. W. Strozier, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4094-4096; b) W. R. Roush, D. A. Barda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7402-7403.

<sup>105</sup> I. Fleming, in *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, New York **1976**, 161-165.

<sup>106</sup> J. Löfstedt, J. Franzén, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8015-8025.

Erst die Reaktion des sehr elektronenarmen *N*-Phenylmaleinimids **83** mit den elektronenreichen *tert*-Butyl-substituierten Dienen **76a** und **76c** führt zur Bildung der Isochinolinderivate **84** (Schema 36).



**Schema 36:** Synthese der Octahydro-pyrrolo[3,4-*h*]isochinolin-1,3-dione **84**.

Durch den Einsatz des symmetrischen *N*-Phenylmaleinimids **83** wurde auf eine regioselektive Anlagerung des Dienophils verzichtet, doch es gelang der stereoselektive Aufbau von vier Chiralitätszentren im Isochinolingerüst. Die in mäßigen Ausbeuten anfallenden Octahydro-pyrrolo[3,4-*h*]isochinolin-1,3-dione **84** konnten durch präparative HPLC von den Nebenprodukten getrennt, Verbindung **84a** jedoch nicht diastereomerenrein erhalten werden. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration erfolgte über die Röntgenstrukturanalyse der aus Acetonitril erhaltenen Einkristalle der Verbindung **84b** (Abb. 13).

Der *para*-Chlorphenylsubstituent in 7-Position des 3a,4,6,7,8,9,9a,9b-Octahydro-pyrrolo[3,4-*h*]isochinolin-1,3-dion-Tricyclus nimmt, im Gegensatz zur beobachteten Konformation der Derivate **27e** und **76c** (Abb. 7 und 11), eine axiale Stellung ein. Die *tert*-Butylgruppe (4-Position) und der benachbarte Pyrrolring (3a- und 9b-Verknüpfung) stehen beide *trans* zum Chlorphenylrest, so dass sich für die Stereozentren des heterocyclischen Systems eine 3a*R*,4*R*,7*S*,9a*R*,9b*S*-Konfiguration ergibt. Das gesamte heterocyclische System nimmt relativ zum pivaloylgeschützten Kohlenhydratgerüst eine Position ein, die die sterische Abstoßung minimiert, so dass der Schwerpunkt der Isochinolinteilstruktur den Freiraum oberhalb des Pyransauerstoffs einnimmt.



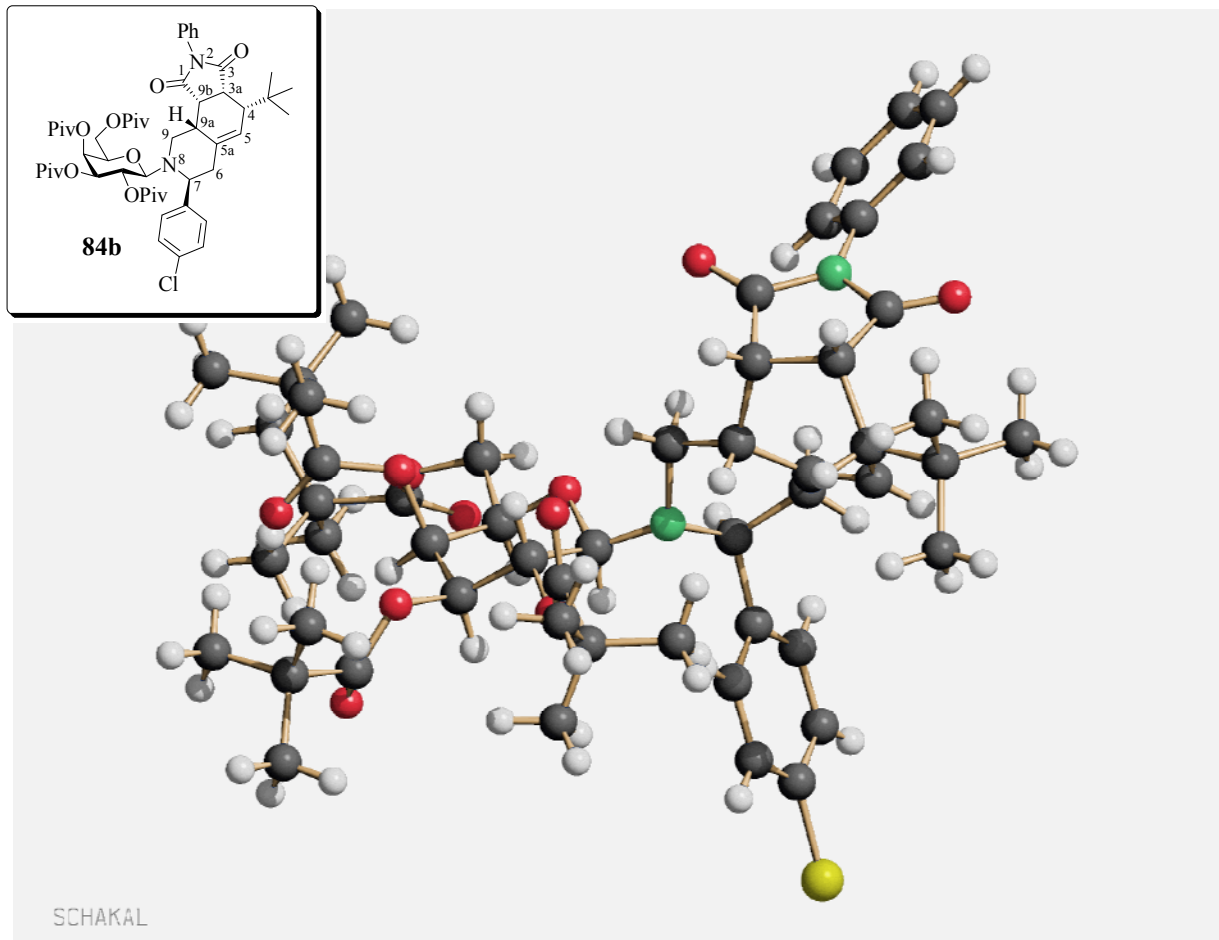


Abb. 13: Röntgenstrukturanalyse von **84b**.

Die Diastereoselektivität der pericyclischen Reaktion ist mit 65:14:12:9 für das *para*-Chlorphenylderivat **84b** relativ niedrig. Die bevorzugte Bildung des Hauptdiastereomers soll anhand von Abb. 14 erläutert werden.

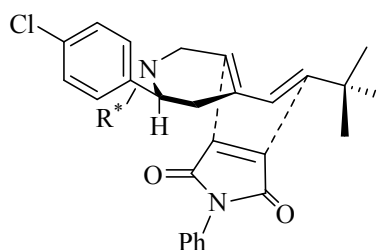
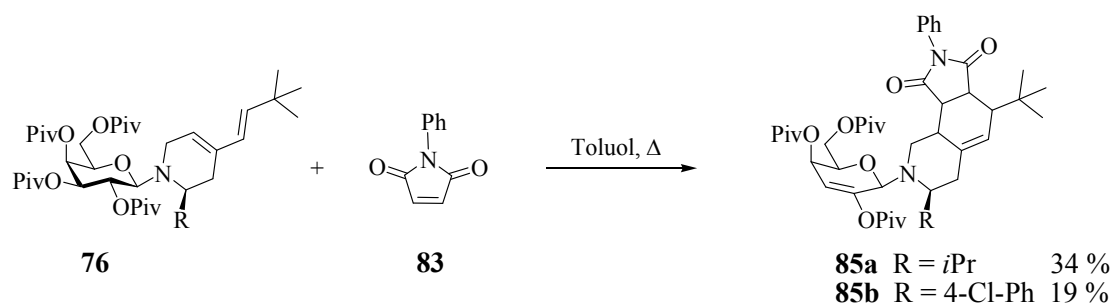


Abb. 14: Vermuteter Übergangszustand der Diels-Alder-Reaktion.

Das *N*-Phenylmaleinimid **83** nähert sich von der unteren Seite des Diensystems **76c** an, da der äquatoriale *para*-Chlorphenylsubstituent die Oberseite abschirmt, was zu einer *trans*-

Konfiguration der Reste in 4- und 7-Position des Pyrrolo[3,4-*h*]isochinolins führt. Läge im Übergangszustand eine Konformation vor, in der der Substituent eine axiale Position einnimmt,<sup>107</sup> wäre der Einfluss des dirigierenden Substituenten noch stärker ausgeprägt. Des Weiteren führen sekundäre Wechselwirkungen - das Überlappen der Carbonylkohlenstofforbitale mit den Orbitalen der inneren Dienkohlenstoffe - zur bevorzugten Bildung des *endo*-Adduktes. Dies wurde auch bei anderen Reaktionen von *N*-Phenylmaleinimid mit Dienen, die eine exocyclische Doppelbindung aufweisen, festgestellt.<sup>108</sup> Daraus resultiert die *trans*-Stellung von Chlorphenyl- und Pyrrolring im Produkt. Die Diastereoselektivität der Reaktion des Isopropylderivats **76b** ist der hier beschriebenen Umsetzung vergleichbar und liefert keine weiteren Erkenntnisse über die Stereochemie der Umsetzung.

Neben den Diastereomeren der *N*-Galactosyl-isochinolinderivate **84** entstanden bei der thermischen Reaktionsführung erhebliche Mengen an Eliminierungsprodukten, die isoliert und als Verbindungen vom Typ **85** identifiziert werden konnten (Schema 37). Bei dieser Nebenreaktion findet die selektive Eliminierung einer Pivaloylschutzgruppe des Kohlenhydratrings statt, wie sie so bei keiner anderen Umsetzung beobachtet wurde.<sup>109</sup> NMR-spektroskopisch konnte nachgewiesen werden, dass die 3-Acylschutzgruppe abgespalten wurde und sich die Doppelbindung in 2,3-Position des Pyranringes bildet. Welche Rolle das *N*-Phenylmaleinimid **83** in der Reaktion spielt, konnte ebenso wenig geklärt werden wie der Grund dafür, dass jeweils nur ein Diastereomer der Eliminierungsprodukte **85** gebildet wird. Anhand der Kopplungskonstanten konnten keine Rückschlüsse auf die Konfiguration dieser Verbindungen gezogen werden.



**Schema 37:** Nebenreaktion der Diels-Alder-Cyclisierung mit *N*-Phenylmaleinimid.

<sup>107</sup> Untersuchungen zu Vorzugskonformationen im Piperidingerüst: G. Zech, Dissertation Mainz **2003**.

<sup>108</sup> M. J. Fisher, W. J. Hehre, S. D. Kahn, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4625-4633.

<sup>109</sup> Vergleiche dazu die Reaktionsbedingungen der Thiazolsynthese nach Hantzsch (Kap. 3.1.4).

Abschließend ist zu sagen, dass durch die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit Alkenylboronsäureestern an 4,5-Dehydropiperidinen zwar ein effektiver Zugang zu heterocyclischen Dienkomponenten vom Typ **76** gefunden wurde, weitere Umsetzungen im Sinne von Diels-Alder-Reaktionen mit elektronenarmen Olefinen jedoch nicht oder nur in sehr geringen Ausbeuten zu den gewünschten Isochinolinverbindungen führen. Lediglich die Umsetzung mit *N*-Phenylmaleinimid lieferte in niedriger Selektivität tricyclische Verbindungen des Isochinolintyps.

### 3.3 Darstellung von Benzomorphanderivaten

Die Totalsynthese des Opiumalkaloids (-)-Morphin **4** gehört seit langem zu den großen Herausforderungen in der Naturstoffchemie.<sup>110</sup> Der Reiz der Synthese dieser Verbindung liegt in deren komplexer Molekülstruktur, einem Netzwerk aus drei Carbocyclen und zwei Heterocyclen, in dem fünf stereogene Kohlenstoffatome aufeinander folgen, das zudem ein schwer zu synthetisierendes benzyllisch-quartäres Zentrum in Position 13 aufweist. Die erste Totalsynthese von Morphin gelang M. Gates und G. Tschudi im Jahre 1956.<sup>111</sup> Seitdem wurden fast zwanzig verschiedene, größtenteils racemisch verlaufende Synthesen veröffentlicht, die jedoch häufig über bereits von Gates synthetisierte Zwischenstufen verlaufen und somit auf den ersten Syntheseweg zurückführen. Eine bedeutende Morphin-Darstellung ist die nicht stereoselektive Synthese von Rice *et al.*,<sup>112</sup> da vor allem ihre abschließenden Schritte vom Codeinon zur Zielverbindung in vielen neueren Synthesen aufgegriffen wurden. Die in jüngster Zeit publizierten Totalsynthesen von Morphin konzentrieren sich auf den Aufbau des quartären Zentrums (C-13). Dabei werden Tandem-Radikalcyclisierungen,<sup>113</sup> eine Diels-Alder-Reaktion,<sup>114</sup> eine intramolekulare konjugierte Addition an ein Vinylsulfon,<sup>115</sup> eine Claisen-Meerwein-Eschenmoser-Umlagerung,<sup>116</sup> eine

<sup>110</sup> H. Waldmann, in *Organic Synthesis Highlights II*, VCH, Weinheim, **1995**.

<sup>111</sup> M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380-1393.

<sup>112</sup> a) I. Iijima, J.-I. Minamikawa, A. E. Jacobson, A. Brossi, K. C. Rice, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1462-1463; b) K. C. Rice, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3135-3137.

<sup>113</sup> K. A. Parker, D. Focas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9688-9689.

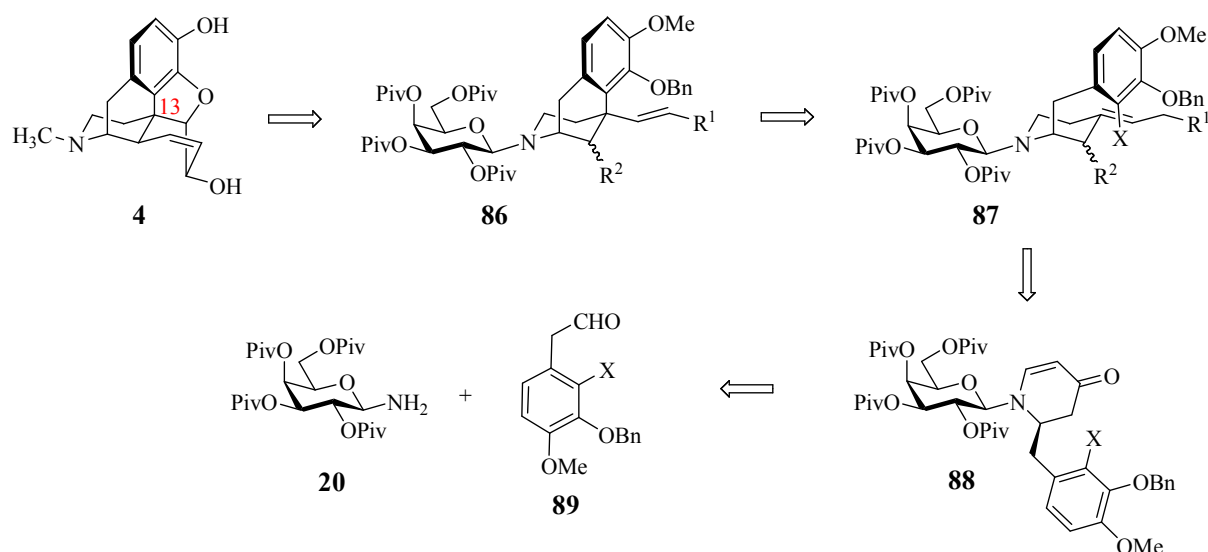
<sup>114</sup> M. A. Tius, M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5959-5966.

<sup>115</sup> J. E. Toth, P. R. Hamann, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4694-4708.

<sup>116</sup> P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. Shell, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195-206.

intramolekulare Heck-Reaktion<sup>117</sup> sowie eine effektive 1,4-Addition von Cupraten an  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen<sup>118</sup> als Schlüsselreaktionen eingesetzt.

Eine retrosynthetische Betrachtung des Morphins **4** zeigt, dass das Kohlenstoffzentrum in  $\alpha$ -Stellung zur Stickstofffunktion die gleiche relative Konfiguration aufweist, wie die chiralen Dehydropiperidinone **25**.<sup>119</sup> Diese Piperidinonverbindungen mit der vorgegebenen Stereochemie in 2-Position sollen daher zum stereoselektiven Aufbau des Morphins eingesetzt werden. Ausgehend von perpivaloyliertem Galactosylamin **20** soll durch Kondensation mit dem trisubstituierten Phenylacetaldehyd **89** und anschließender Cyclisierung in einer Tandem-Mannich-Michael-Reaktion das benzylsubstituierte Dehydropiperidinonderivat **88** synthetisiert werden. Durch konjugierte Hydridaddition an das Enonsystem und Olefinierung an der 4-Carbonylfunktion sollten Verbindungen vom Typ **87** zugänglich sein, die für eine intramolekulare Heck-Cyclisierung nach Overman *et al.*<sup>117</sup> zu Benzomorphanderivaten **86** geeignet sein sollten (Schema 38).



**Schema 38:** Retrosynthetische Analyse der angestrebten Morphinsynthese am Glycosylauxiliar.

Die Palladium-katalysierte Heck-Reaktion sollte mit unterschiedlichen Halogenen am Benzylsubstituenten vorgenommen und dabei auch neuere Methoden zur C-C-Kupplung an

<sup>117</sup> C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028-11029.

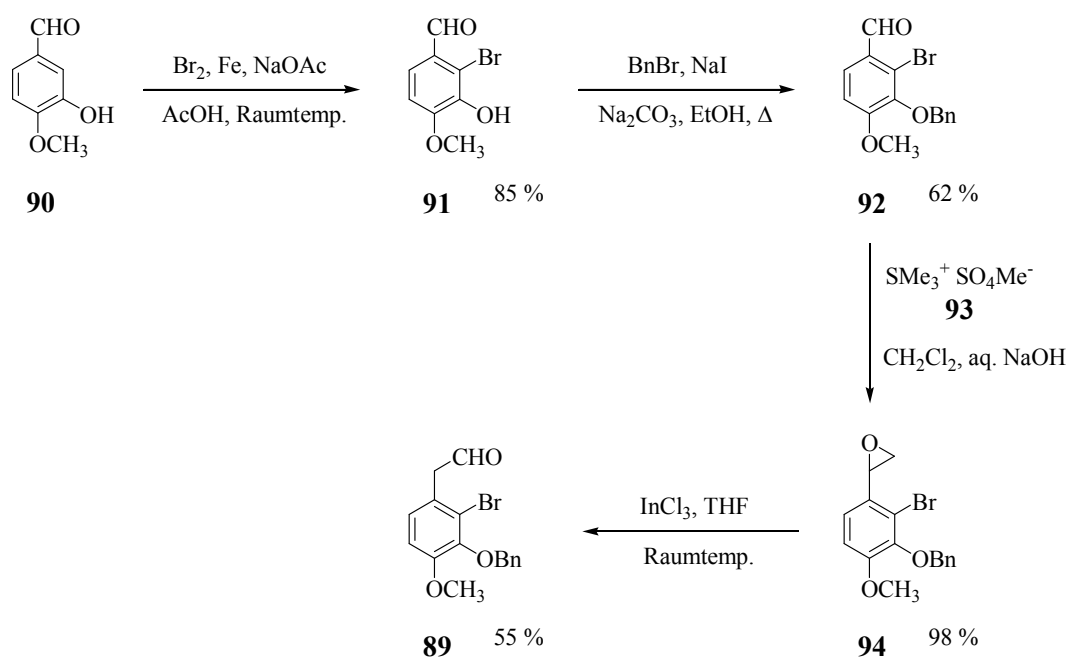
<sup>118</sup> a) J. Mulzer, G. Dürner, D. Trauner, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 3046-3048; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2830-2832; b) D. Trauner, S. Porth, T. Opatz, J. W. Bats, G. Giester, J. Mulzer, *Synthesis* **1998**, 653-664.

<sup>119</sup> In Schema 38 sind dies die *N*-Galactosyl-dehydropiperidinone **88**.

Arylchloriden untersucht werden.<sup>120,121</sup> Abschließend soll der dritte Ring des teilhydrierten Phenanthrengerüsts aufgebaut und die Morphinsynthese, der bekannten Reaktionsfolge nach Rice *et al.*<sup>112</sup> folgend, vervollständigt werden. Pharmakologisch interessant sind auch die Benzomorphanzwischenstufen vom Typ **86**, auf deren Struktur-Wirkungs-Beziehung später noch genauer eingegangen wird.

### 3.3.1 Synthese von 2-benzylsubstituierten Dehydropiperidinonen

Zunächst wurde der 3-Benzylloxy-2-brom-4-methoxy-phenylacetaldehyd **89** ausgehend von Isovanillin **90** dargestellt (Schema 39). Die 2-Position des Benzaldehyds **90** lässt sich selektiv bromieren und die freie Hydroxylgruppe wird als Benzylether geschützt.<sup>122</sup>



**Schema 39:** Synthese des trisubstituierten Phenylacetaldehyds **89**.

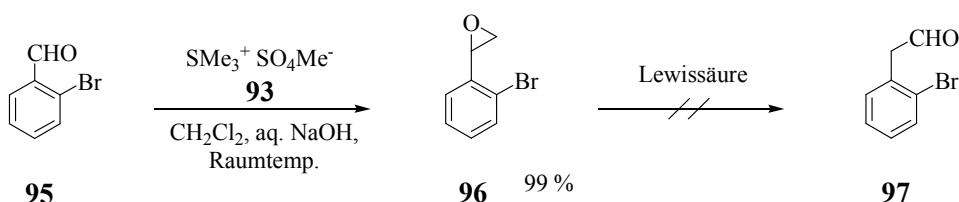
<sup>120</sup> Neuerer Übersichtsartikel: A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350-4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211.

<sup>121</sup> a) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3586-3587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387-3388; b) D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723; c) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2570-2573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413-2416; d) X. Bei, T. Crevier, A. S. Guram, B. Jandeleit, T. S. Powers, H. W. Turner, T. Uno, W. H. Weinberg, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3855-3858; e) C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804-3805.

<sup>122</sup> a) S. E. Hazlet, R. J. Brotherton, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3253-3256; b) J. E. Toth, P. R. Hamann, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4694-4708.

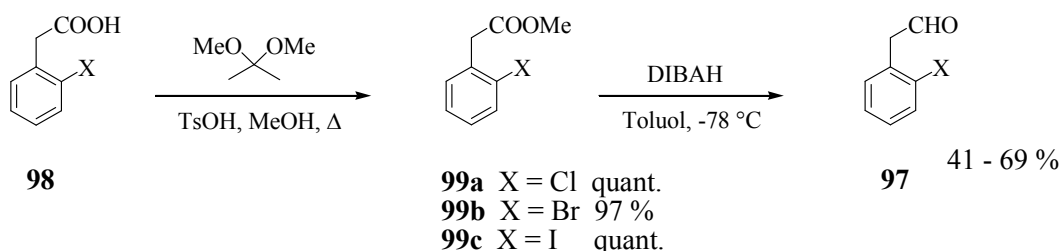
Der so erhaltene trisubstituierte Aromat **92** wird durch Umsetzung mit Trimethylsulfonium-methylsulfat **93** in das Phenyloxiran **94** überführt,<sup>123</sup> das Lewisäure-katalysiert in moderater Ausbeute zum gewünschten Phenylacetaldehyd **89** umgelagert wird.<sup>124</sup>

Die Verschiebung der Aldehydfunktion um eine Methyleneinheit sollte auch für den elektronenärmeren 2-Brombenzaldehyd **95** durchgeführt werden, scheiterte jedoch an der Lewisäure-katalysierten Umlagerung des Oxirans **96** (Schema 40). Auch der Einsatz anderer Lewisäuren, wie Bortrifluorid-Etherat,<sup>125</sup> Lithiumperchlorat,<sup>126</sup> Zinkchlorid oder Titan-tetrachlorid, führte nicht zum Phenylacetaldehyd **97**, sondern zu einem komplexen Produktgemisch. Der gebildete Aldehyd ist zu reaktiv und geht offenbar unter diesen Bedingungen Aldoladditionen und -kondensationen ein.



**Schema 40:** Versuchte Umlagerung des 2-Bromphenyloxirans **96**.

Da Verbindungen vom Typ **97** für Modelreaktionen eingesetzt werden sollten, musste ein anderer Zugang zu diesen Aldehyden gefunden werden. Dazu wurden die *ortho*-Halogenphenylacetylsäuren **98** in die entsprechenden Methyl ester **99** überführt und einer Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) unterworfen (Schema 41).<sup>127</sup>



**Schema 41:** Reduktion von halogenierten Phenylacetylsäureestern mit Aluminiumhydriden.

<sup>123</sup> P. Mosset, R. Grée, *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 749-757.

<sup>124</sup> B. C. Ranu, U. Jana, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8212-8216.

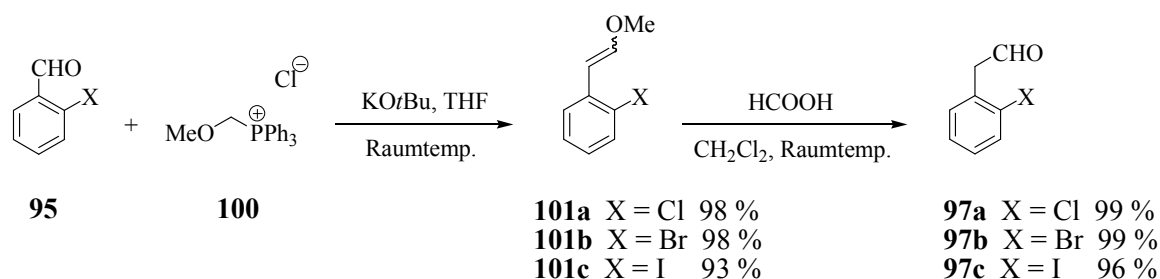
<sup>125</sup> R. Sudha, K. M. Narasimhan, V. G. Saraswathy, S. Sankararaman, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1877-1879.

<sup>126</sup> A. Yanagisawa, K. Yasue, H. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2103-2104.

<sup>127</sup> a) D. M. Kalvin, R. W. Woodward, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3387-3392; b) T. Eicher, M. Wobido, A. Speicher, *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 706-710.

Während die Esterbildung mit 2,2-Dimethoxypropan sowohl mit *p*-Toluolsulfonsäure<sup>128</sup> als auch mit verdünnter Salzsäure<sup>129</sup> glatt verläuft, treten bei der Aldehydbildung erneut Probleme auf. Es zeigt sich, dass die Reaktion bei tiefer Temperatur nicht vollständig verläuft und sich ein schwer trennbares Gemisch von Edukt und Produkt bildet. Erhöht man die Reaktionstemperatur oder verwendet man einen größeren Überschuss an Aluminiumhydrid, kommt es partiell zur Bildung der entsprechenden Alkohole, die ebenfalls schwer zu entfernen sind.

Einen weitaus effektiveren Zugang zu den halogensubstituierten Phenylacetaldehyden **97** stellt die in Schema 42 gezeigte Reaktionsfolge dar. Die eingesetzten Benzaldehyde **95**<sup>130</sup> werden in einer Wittig-Olefinierung mit (Methoxymethyl)-triphenylphosphoniumchlorid **100** in die Methoxystyrolerivate **101** überführt, die unter milden Bedingungen zu den Phenylacetaldehyden **97** hydrolysiert werden.<sup>131</sup>



**Schema 42:** Effektive Synthese der *ortho*-Halogen-phenylacetaldehyde **97**.

Beide Reaktionsschritte verlaufen mit nahezu quantitativen Ausbeuten und die anfallenden Verbindungen müssen weder auf der Stufe der Vinylderivate **101** noch auf der Produktstufe gereinigt werden.

Die so dargestellten Aldehyde **97** werden mit dem Galactosylamin **20** zu den Aldiminen **102** umgesetzt. Um die in Kapitel 3.1.1 beschriebene Enaminbildung zu unterbinden, wird eine modifizierte Arbeitsvorschrift angewendet, in der Isopropanol als Lösungsmittel (vgl. Variante A, Schema 9) und Molekularsieb als wasserentziehendes Agens (vgl. Variante B,

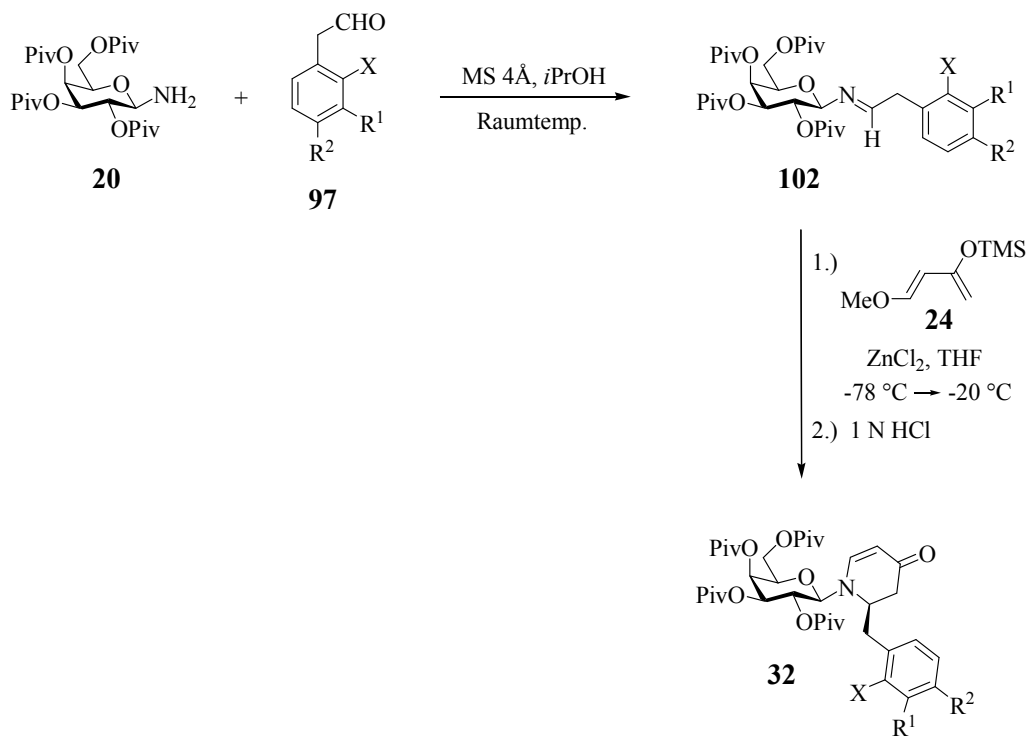
<sup>128</sup> G. Revial, I. Jabin, S. Lim, M. Pfau, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2252-2256.

<sup>129</sup> J. R. Rachele, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2898.

<sup>130</sup> Der 2-Iodbenzaldehyd **95c** wird durch Oxidation von 2-Iodbenzylalkohol dargestellt.

<sup>131</sup> a) S. Wiegand, H. J. Schäfer, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5341-5350; b) S. E. Gibson, N. Guillo, R. J. Middleton, A. Thuilliez, M. J. Tozer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 447-455.

Schema 9) eingesetzt wird (Schema 43). Wichtig ist, dass bei Raumtemperatur gearbeitet wird, da es sonst zur Isomerisierung kommt.



**Schema 43:** Umsetzung der halogensubstituierten Phenylacetaldehyde in einer Tandem-Mannich-Michael-Reaktion.

Die anschließende Tandem-Mannich-Michael-Reaktion mit Danishefsky-Dien **24** (vgl. Kap. 3.1.1) liefert in moderaten bis hohen Ausbeuten die *N*-Galactosyl-dehydropiperidinone **32**. Die Stereoselektivität dieser Ringbildung ist wie erwartet hoch, wobei ein Ansteigen des Diastereomerentüberschusses mit zunehmender Größe der Substituenten am Aromaten zu verzeichnen ist (Tabelle 12). Die Ausbeuten dagegen nehmen in dieser Reihenfolge stark ab, wobei neben dem sterischen Anspruch des Substrates auch elektronische Effekte, bestimmt durch die Substituenten am Aromaten, eine Rolle spielen dürften. Bei der Synthese von Verbindung **32d** könnten zusätzlich Wechselwirkungen der Alkoxygruppen des Aldehyds mit der eingesetzten Lewissäure die Reaktion beeinträchtigen.



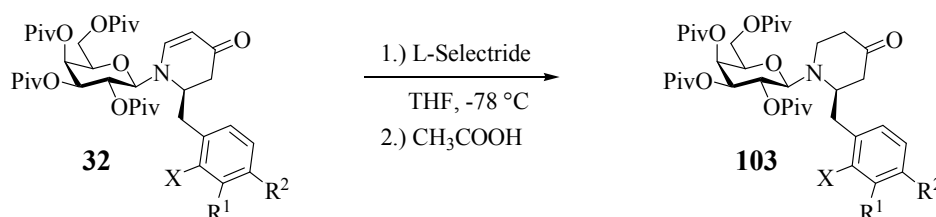
**Tabelle 12:** Darstellung der 2-benzylsubstituierten Dehydropiperidinone **32**.

Verbindung	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute <sup>a)</sup> [%]	DV <sup>b)</sup> (R) : (S)
<b>32a</b>	Cl	H	H	53	90 : 10
<b>32b</b>	Br	H	H	70	94 : 6
<b>32c</b>	I	H	H	32	95 : 5
<b>32d</b>	Br	OBn	OMe	38	95 : 5

a) Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf das zur Iminbildung eingesetzte Galactosylamin **20**.

b) Bestimmung durch analytische HPLC der Rohprodukte.

Der vorerst letzte durchgeführte Schritt in Richtung Morphinsynthese ist die konjugierte Hydridaddition an die Enonfunktion der Dehydropiperidinone **32** (Schema 44). Die Reduktion mit L-Selectride verläuft für das Chlor- und das Bromderivat (**32a** und **32b**) in hohen, im Fall der iodsubstituierten Verbindung **32c** jedoch nur in mäßigen Ausbeuten (Tabelle 13).<sup>132</sup>

**Schema 44:** Konjugierte Hydridaddition an 2-benzylsubstituierte Dehydropiperidinone.**Tabelle 13:** Darstellung der 2-benzylsubstituierten *N*-Galactosyl-piperidinone **103**.

Verbindung	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute [%]
<b>103a</b>	Cl	H	H	84
<b>103b</b>	Br	H	H	83
<b>103c</b>	I	H	H	58
<b>103d</b>	Br	OBn	OMe	36

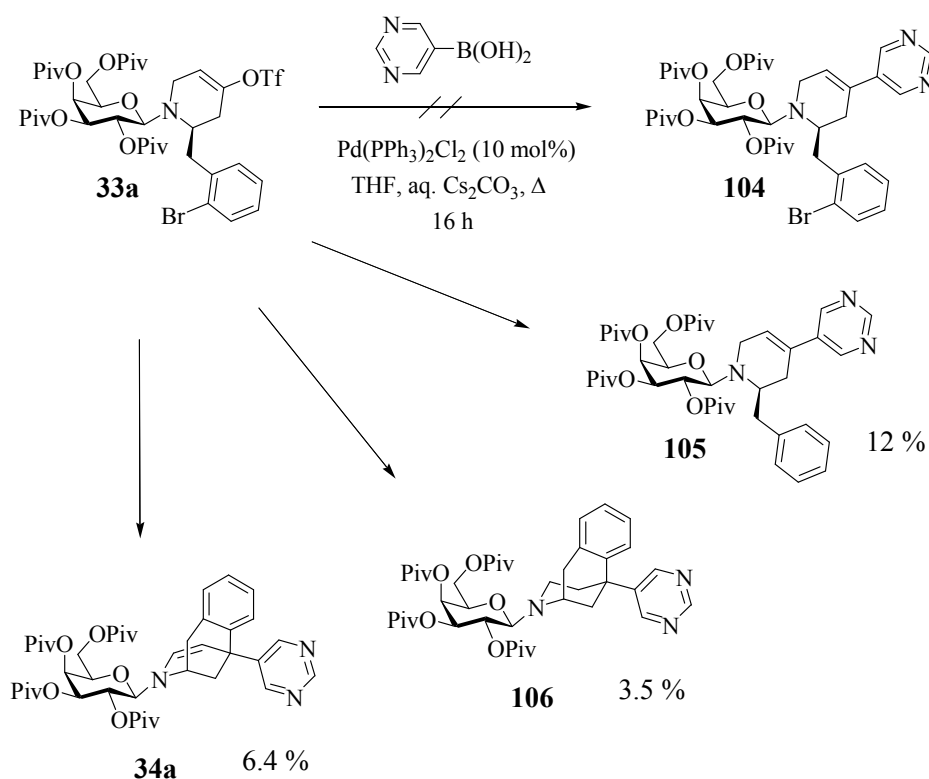
Die Bildung des trisubstituierten Piperidinonderivats **103d**, das zur weiteren Synthese eingesetzt werden sollte, gelingt nur in niedriger Ausbeute. Offenbar wirkt sich der

<sup>132</sup> Neben dem Produkt **103c** wurden Verbindungen ohne Iodsubstituent am Aromat gefunden.

elektronenreiche dialkoxysubstituierte Benzylrest sowohl auf die Bildung des Heterocyclus als auch auf die Hydrierung negativ aus, was den Zugang zu Morphinstrukturen auf dem in Schema 38 aufgezeigten Syntheseweg stark erschwert.

### 3.3.2 Untersuchungen zu einer Domino-Suzuki-Heck-Kupplung

Im Zuge der Untersuchungen zur Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung an heterocyclischen Enoltriflaten **30** (Kap. 3.2.2, Schema 26) wurde auch ein Derivat mit *ortho*-Brombenzylsubstituent **33a** als Substrat eingesetzt. In analoger Weise zur Pd-katalysierten Suzuki-Reaktion gelingt zwar die C-C-Verknüpfung in 4-Position des Piperidinringes, führt aber nicht zu Verbindung **104**. Stattdessen bildet sich hauptsächlich das dehalogenierte *N*-Galactosyl-dehydropiperidin **105** und ein Substanzgemisch, das erst nach aufwändiger Chromatographie getrennt und als Mischung der beiden Benzomorphan-derivate **34a** und **106** identifiziert werden konnte (Schema 45).



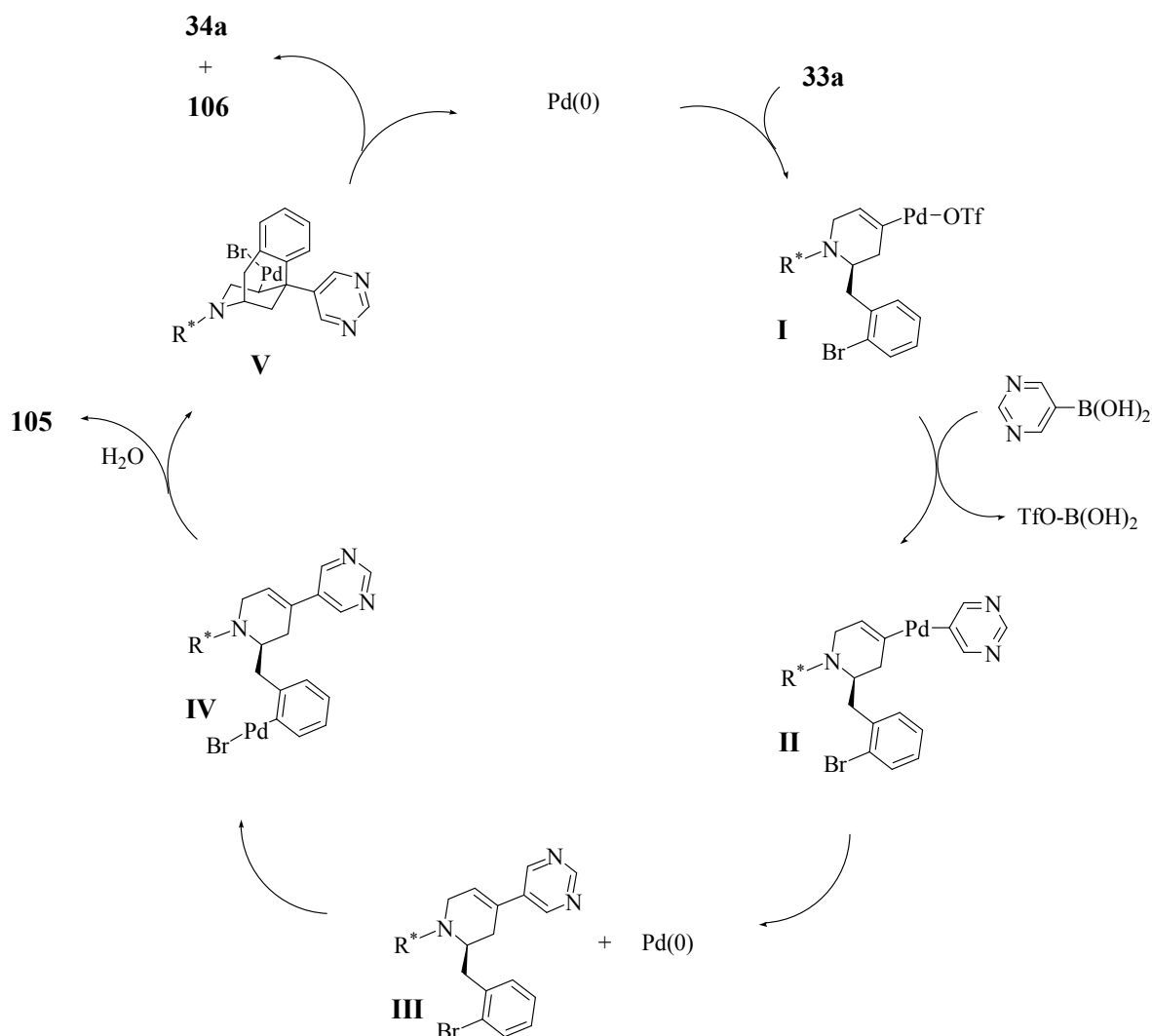
**Schema 45:** Erste „zufällige“ Synthese eines Benzomorphangerüsts am Galactoseauxiliar.

Nicht weiter verwunderlich ist die Bildung von **105**, da die Dehalogenierung eine übliche Nebenreaktion Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen im wässrigen Medium darstellt, die vor allem bei langen Reaktionszeiten zum Tragen kommt.<sup>82</sup>

Unerwartet war dagegen die Bildung des tricyclischen Benzomorphangerüsts der Verbindungen **34a** und **106**, das in einer Kaskadenreaktion aus einer Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit der Boronsäure und einer intramolekularen Heck-Reaktion entsteht. Auf diese Weise gelangt man direkt zu ähnlichen Strukturen wie die in Schema 38 gezeigten Morphinvorstufen **86**. Über die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung könnten demnach zunächst Substituenten unterschiedlichster Art in 4-Position des Piperidinringes eingeführt werden, um anschließend das Benzomorphangerüst bilden zu können, was einen generellen Zugang zu diesen pharmakologisch aktiven Verbindungen ermöglicht. Der stereochemische Verlauf der Heck-Kupplung und der damit verbundene Aufbau des quartären Zentrums ist bestimmt durch die Konfiguration des benzylsubstituierten asymmetrischen Zentrums im Piperidinring. Die Ausrichtung des halogensubstituierten Benzylsubstituenten im Heterocyclus erlaubt eine C-C-Bindungsbildung nur von der Vorderseite der Doppelbindung, so dass nur ein Diastereomer gebildet werden kann.

Bei genauerer Betrachtung des Mechanismus der Reaktionskaskade findet zunächst die oxidative Addition eines Palladium(0)-Komplexes an das Enoltriflat **33a** unter Ausbildung der Palladiumspezies **I** statt (Schema 46).<sup>133</sup> Transmetallierung des Pyrimidylrestes von Bor auf Palladium liefert Verbindung **II**, von der ausgehend die C-C-Bindung in 4-Position des Piperidinringes durch reduktive Eliminierung gebildet und der Katalysator regeneriert wird. Die Reaktion endet allerdings nicht auf dieser Stufe, wie es für eine Suzuki-Kupplung üblich wäre, sondern es kommt zu einer erneuten oxidativen Addition, bei der das Palladium in die C-Br-Bindung von **III**, unter Ausbildung der metallorganischen Verbindung **IV**, inseriert. An dieser Stelle ist, begünstigt durch anwesendes Wasser, eine reduktive Eliminierung des Palladiums möglich, was zur Bildung des Hauptproduktes **105** führt. Ausgehend von Zwischenstufe **IV** ist auch eine intramolekulare *syn*-Addition der Palladium-Kohlenstoff-Bindung an die ringständige Doppelbindung im Sinne einer Heck-Reaktion unter Bildung von **V** möglich. Findet im letzten Schritt der Reaktion eine  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung statt, die eine *syn*-Stellung des Palladiums zu einem Wasserstoff in  $\beta$ -Stellung erfordert, so entsteht das Dehydrobenzomorphan **34a**, während in einer wasserinduzierten reduktiven Eliminierung das Benzomorphan **106** gebildet wird.

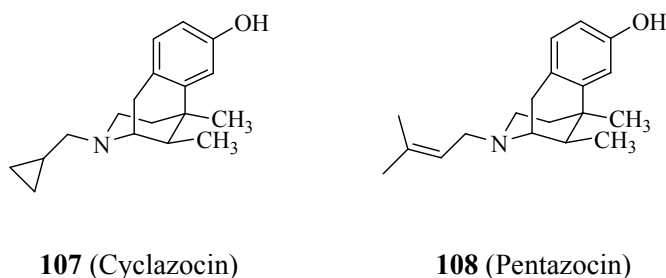
<sup>133</sup> Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in Schema 46 keine Liganden am Palladium verwendet.



**Schema 46:** Vorschlag zum Mechanismus der Domino-Suzuki-Heck-Kupplung.

Die Synthese der Benzomorphanerivate vom Typ **34a** ist von großem Interesse, da sie zu vereinfachten Strukturanaloga des Morphins führt, die in der Analgesie Anwendung finden. Vertreter dieser Substanzklasse zeichnen sich dadurch aus, dass sie neben einer zum Morphin vergleichbaren analgetischen Wirkung ein unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum aufweisen und eine geringere Abhängigkeitssymptomatik zeigen.<sup>134</sup> Dazu gehören die 5,9-Dimethylbenzomorphone wie das Cyclazocin **107** und das Pentazocin **108**, die lediglich unterschiedliche Substituenten am Stickstoff tragen (Abb. 15).

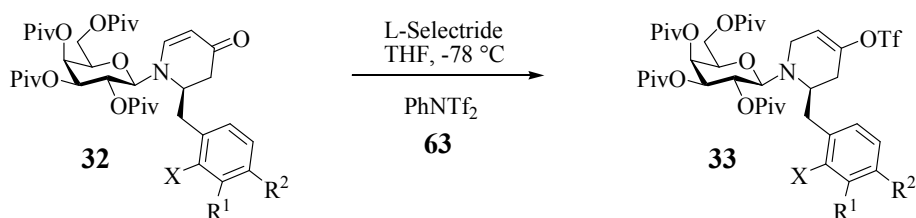
<sup>134</sup> a) T. Christoph, H. Buschmann, *Pharm.i. u. Zeit*, **2002**, *31*, 40-43; b) N. Yokoyama, P. I. Almaula, F. B. Block, F. R. Granat, N. Gottfried, R. T. Hill, E. H. McMahon, W. F. Munch, H. Rachlin, J. K. Saelens, M. G. Siegel, H. C. Tomaselli, F. H. Clarke, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 537-553; c) D. C. Palmer, M. J. Strauss, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 1-36.



**Abb. 15:** Strukturanaloga des Morphins mit 5,9-Dimethylbenzomorphangerüst.

Cyclazocin **107** gehört zu den partiellen Agonisten, die ausschließlich an  $\kappa$ -Opioidrezeptoren binden und damit über kein Suchtpotential verfügen, da dies durch aktivierende Wirkung am  $\mu$ -Rezeptor (s. Morphin **4** in Kap. 1.1) ausgelöst wird. In der klinischen Praxis konnte es sich aber aufgrund von Nebenwirkungen nicht durchsetzen. Pentazocin **108** dagegen verfügt neben der  $\kappa$ -agonistischen auch über eine partielle  $\mu$ -agonistische Wirkung. Es hat eine etwas geringere Wirkstärke als Morphin und findet unter dem Handelsnamen Fortral<sup>®</sup> klinische Anwendung. Des Weiteren weist es als einziger  $\kappa$ -Agonist eine für orale Applikation ausreichende Bioverfügbarkeit auf, fällt allerdings aufgrund der Wechselwirkung am  $\mu$ -Rezeptor und des damit verbundenen Abhängigkeitspotenzials unter die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung. Die Entzugssymptomatik von Pentazocin **108** ist allerdings deutlich geringer ausgeprägt als bei Morphin.

Für eine systematische Untersuchung zur Darstellung von Benzomorphanderivaten in einer Domino-Suzuki-Heck-Reaktion werden zunächst die *ortho*-Halogen-2-benzyl-enoltriflate **33** auf bekannte Weise dargestellt (Schema 47).



**Schema 47:** Synthese der 2-benzylsubstituierten Triflate.

Die konjugierte Hydridaddition an die benzylsubstituierten Heterocyclen **32** mit anschließender Sulfonierung des Enolatsauerstoffs verläuft in hohen Ausbeuten, und selbst das elektronenreiche, hochsubstituierte Derivat **33d** lässt sich problemlos darstellen (Tabelle 14).

**Tabelle 14:** Darstellung der 2-Benzyl-4,5-dehydropiperidinderivate **33**.

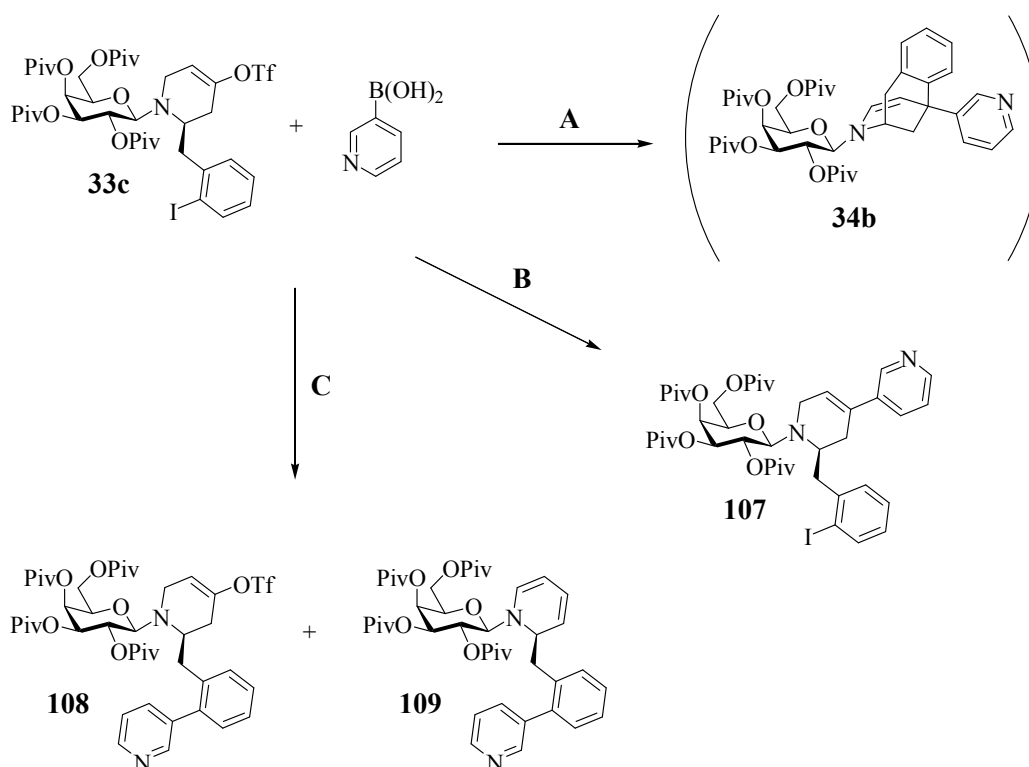
Verbindung	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute [%]
<b>33a</b>	Br	H	H	78
<b>33b</b>	Cl	H	H	74
<b>33c</b>	I	H	H	82
<b>33d</b>	Br	OBn	OMe	68

Folgende Faktoren müssen bei der Untersuchung der Pd-katalysierten Domino-Reaktion berücksichtigt werden:

- Der Zusatz von Wasser führt einerseits durch die Begünstigung einer reduktiven Eliminierung des Palladiumkatalysators zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte, beschleunigt aber andererseits die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.
- Lange Reaktionszeiten führen ebenfalls zur Bildung von Nebenprodukten und sind daher zu vermeiden.
- Die Reaktivität der eingesetzten Benzylderivate ist bezogen auf die Heck-Reaktion abhängig vom verwendeten Halogen.

Anhand von Modellversuchen mit 3-Pyridylboronsäure als Kupplungspartner sollte die Bildung von Dehydrobenzomorphanderivaten **34** optimiert werden. Zunächst wurde das Triflat mit Iodbenzylsubstituent **33c** in der Kaskadenreaktion eingesetzt und unterschiedliche Reaktionsbedingungen untersucht. Die gewünschte Verbindung **34b** konnte nur nach Variante A in sehr geringer Menge erhalten werden (Tabelle 15).<sup>135</sup> Auch unter Verwendung anderer Konditionen konnte das Benzomorphangerüst nicht synthetisiert werden und es bildet sich eine Reihe von Nebenprodukten, die in Schema 48 gezeigt sind.

<sup>135</sup> Als Nebenprodukte traten wiederum Verbindungen vom Typ **105** und **106** auf, die nicht weiter untersucht wurden.



**Schema 48:** Versuchte Darstellung der Benzomorphanstruktur ausgehend von Iodbenzyl-enoltriflat **33c**.

Unter Verwendung eines Palladium-Katalysators mit Ferrocenylligand (Variante B) findet zwar eine Suzuki-Kreuzkupplung statt, die anschließende Heck-Reaktion hingegen bleibt aus. Bei dieser Reaktion findet auch keine Abspaltung des Iodsubstituenten statt, so dass davon auszugehen ist, dass der Katalysator an der C-I-Bindung angreift. Im letzten Versuch dieser Art wurde eine Mikrowellen-unterstützte Reaktionsführung gewählt, die zu einer drastischen Verkürzung der Kupplungszeiten führt.<sup>136</sup> Jedoch wurde auch hier keine tricyclische Verbindung dargestellt, sondern lediglich das Produkt einer Suzuki-Kupplung am Aromat unter Erhalt der Triflatgruppe **108** sowie ein Dihydropyridinderivat **109** in jeweils niedriger Ausbeute isoliert. Scheinbar ist das Aryliodid unter diesen Bedingungen reaktiver als das Enoltriflat weshalb für weitere Untersuchungen auf das Bromderivat **33a** zurückgegriffen wurde.

<sup>136</sup> M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582-9584.

**Tabelle 15:** Umsetzung von Triflat **33c** in einer Domino-Suzuki-Heck-Sequenz.

Variante	Reaktionsbedingungen	Produkt
<b>A</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , aq. Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF, Δ, 2 h	<b>34b</b> (in Spuren) <sup>a)</sup>
<b>B</b>	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> , aq. Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF, Δ, 2 h	<b>107</b> (26 %)
<b>C</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , aq. Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF, hv, 20 min 70 °C dann 20 min 110 °C	<b>108</b> (6 %) <sup>b)</sup> <b>109</b> (7 %) <sup>b)</sup>

a) Die Produktmenge war ausreichend für die Aufnahme eines NMR-Spektrums mit sehr geringer Intensität, anhand dessen die Substanz, nach Vergleich mit Spektren späterer Untersuchungen, als Dehydrobenzomorphanderivat identifiziert wurde.

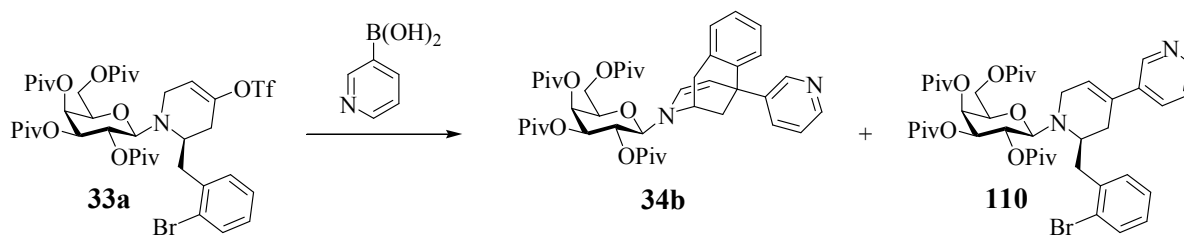
b) Nach semipräparativer HPLC erhalten.

Die ersten Versuche, die Kupplung des Bromderivates **33a** durchzuführen, scheiterten trotz Mikrowellen-unterstützter Reaktionsführung gänzlich. Analog zu der Umsetzung des Iodderivates **33b** (vgl. Variante B, Tabelle 15) erhält man unter Zusatz der wässrigen Cäsiumcarbonat-Lösung lediglich das Suzuki-Kupplungsprodukt **110** (Variante A, Tabelle 16). Setzt man dagegen überhaupt kein Wasser zu, findet selbst die Suzuki-Miyaura-Reaktion nicht statt und man erhält das nicht umgesetzte Substrat vollständig zurück (Variante B, Tabelle 16).<sup>137</sup> Folglich wird der Zusatz einer gewissen Menge Wasser benötigt, um die Suzuki-Kupplung mit dem eingesetzten Katalysator am heterocyclischen Enoltriflat durchzuführen; das Arbeiten in wässriger Lösung führt jedoch zum Abbruch der Reaktion bevor die intramolekulare Heck-Reaktion unter Ausbildung der Benzomorphanstruktur stattfindet.

Führt man nun die Kupplungsreaktionen in DMF durch und setzt lediglich katalytische Mengen an Wasser zu, so erhält man das 5-Pyridyl-benzomorphan **34b** in niedriger Ausbeute (Schema 49, Variante C). Verwendet man anstelle der Mikrowelle die klassische Wärmezufuhr per Ölbad, benötigt die Reaktion 5 h zum vollständigen Substratumsatz und es bilden sich lediglich Spuren des Produktes **34b**. Stattdessen werden vorzugsweise das Suzuki-Produkt **110** und dehalogenierte Derivate vom Typ **105** gefunden.

<sup>137</sup> Es wurden sowohl Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als auch K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> als Basenzusatz untersucht.





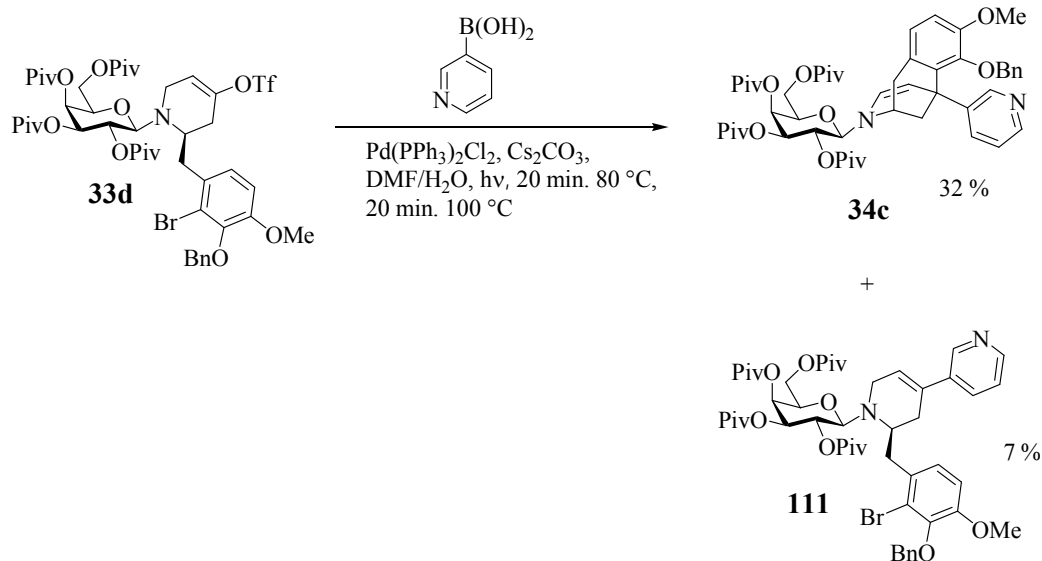
**Schema 49:** Synthese des Dehydrobenzomorphans **34b**.

Ändert man die Liganden am Palladium-Katalysator, so erhält man bei thermischer Reaktionsführung in wässriger Lösung wiederum nur das Suzuki-Kupplungsprodukt **110** (Variante D). Führt man dagegen die Reaktion Mikrowellen-unterstützt mit katalytischen Mengen an Wasser durch, erhält man das Dehydrobenzomorphan **34b** in einer Ausbeute von immerhin 30 % (Variante E), was das bisherige Optimum für die Domino-Suzuki-Heck-Reaktion darstellt.

**Tabelle 16:** Umsetzung von Triflat **33a** in einer Domino-Suzuki-Heck-Sequenz.

Variante	Reaktionsbedingungen	Produkt
<b>A</b>	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ , aq. $Cs_2CO_3$ , THF, hv, 15 min 90 °C dann 15 min 100 °C	<b>110</b> (n. b.)
<b>B</b>	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ , $Cs_2CO_3/K_3PO_4$ , DMF, hv, 20 min 120 °C dann 20 min 140 °C	-
<b>C</b>	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ , $Cs_2CO_3$ , DMF/Wasser, hv, 30 min 90 °C	<b>34b</b> (18 %)
<b>D</b>	$Pd(dppf)Cl_2$ , aq. $Cs_2CO_3$ , Toluol, $\Delta$ , 4 h	<b>110</b> (n. b.)
<b>E</b>	$Pd(dppf)Cl_2$ , $K_3PO_4$ , DMF/Wasser, hv, 30 min 90 °C	<b>34b</b> (30 %)

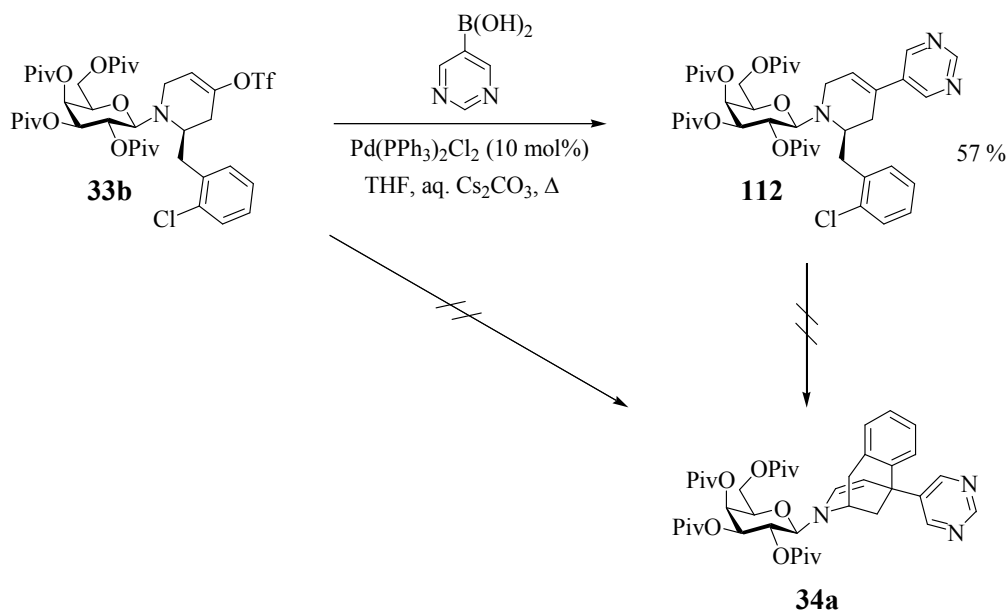
Noch ein wenig besser verläuft die Reaktion mit dem dialkoxysubstituierten Triflat **33d**. Die Umsetzung mit  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  verläuft in moderater Ausbeute und liefert das 1'-Benzyloxy-2'-methoxy-5-pyridyl-dehydrobenzomorphan **34c** (Schema 50).



**Schema 50:** Domino-Suzuki-Heck-Reaktion am trisubstituierten Benzylderivat **33d**.

In niedriger Ausbeute wird auch Verbindung **111** gebildet, die durch semipräparative HPLC vom Produkt getrennt werden musste. Wird die Reaktion mit  $\text{Pd(dppf)Cl}_2/\text{K}_3\text{PO}_4$  durchgeführt, bildet sich überraschenderweise ausschließlich das Suzuki-Kupplungsprodukt **111**. Warum der verwendete Katalysator in diesem Fall nicht zum gewünschten Produkt führt, ist unklar, könnte allerdings mit dem zweizähligen Ferrocenylliganden zusammenhängen. Wahrscheinlich ist in diesem Fall ein sterisch weniger anspruchsvoller Katalysatorkomplex nötig, um das quartäre Zentrum zu bilden, da die benachbarten Alkoxy substituenten zusätzlichen Raum beanspruchen. Die Abspaltung einer der beiden Triphenylphosphinliganden von  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  ist entropisch günstiger als das Lösen einer der beiden Chelatbindungen des Ferrocenylliganden, was die Ursache für das Ausbleiben der Reaktion sein könnte.

Abschließend wurden noch Kupplungen an dem chlosubstituierten Enoltriflat **33b** untersucht. Zunächst sollte die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung durchgeführt werden, bei der unter Verwendung der bisher genutzten Katalysatoren keine Aktivierung der C-Cl-Bindung am Benzylsubstituent stattfinden sollte, um dann geeignete Bedingungen für die Heck-Reaktion zu finden. Die Umsetzung mit 5-Pyrimidylboronsäure als Kupplungspartner führt erwartungsgemäß unter Erhalt der Chlorfunktionalität zur Bildung des 2,4-disubstituierten Dehydropiperidin **112** (Schema 51).



**Schema 51:** Versuchte Kupplungen am Arylchlorid.

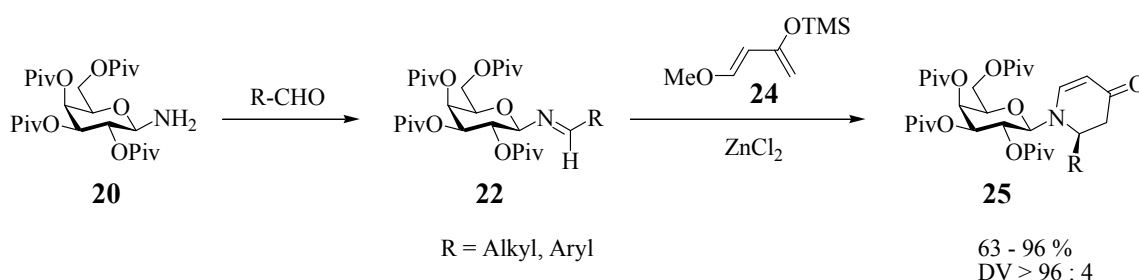
Zur Aktivierung der C-Cl-Bindung bedarf es spezieller Liganden am Katalysator, wie dem Tri-*tert*-butylphosphin das von Fu *et al.* erfolgreich in Pd-katalysierten C-C-Bindungsreaktionen eingesetzt wurde.<sup>120</sup> Alle Unternehmungen, das synthetisierte Arylchlorid **112** in einer Heck-Cyclisierung mit diesem Ligand in das Benzomorphan **34a** umzuwandeln, scheiterten. Es wurden Variationen im Verhältnis Ligand zu Übergangsmetall vorgenommen (0.75:1 – 2:1), unterschiedliche Lösungsmittel (THF, Toluol, DMF) und Temperaturen (90-150 °C) ausprobiert, sowie unterschiedliche Basen von anorganischer und organischer Natur zugesetzt (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, NEt<sub>3</sub>, Cy<sub>2</sub>NMe), ohne jedoch eine Umsetzung zu beobachten. Auch die Kaskadenreaktion ausgehend von Triflat **33b** unter Verwendung verschiedener Katalysatorsysteme führte nicht zum gewünschten Produkt, und es bleibt festzustellen, dass die Chlorderivate für die Synthese der tricyclischen Verbindungen **34** nicht geeignet sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Palladium-katalysierte Domino-Suzuki-Heck-Reaktionen zur Synthese von Benzomorphanderivaten vom Typ **34** nur dann gelingen, wenn katalytische Mengen an Wasser zugesetzt werden. Die Verbindungen sind durch eine Mikrowellen-unterstützte Reaktionsführung und der damit verbundenen verkürzten Reaktionszeit in moderaten Ausbeuten zugänglich. Als am besten geeignet stellten sich die Bromderivate heraus, da die Iodverbindungen aufgrund ihrer Reaktivität zur Bildung von

Nebenprodukten neigen und die Chlorderivate erst gar nicht zur Reaktion gebracht werden können.

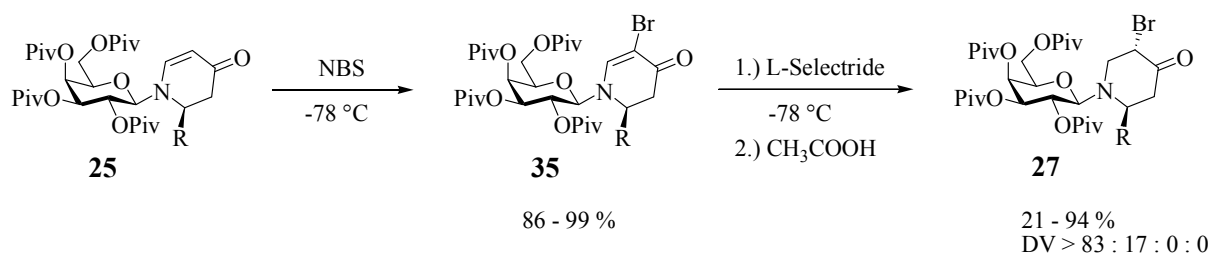
## 4 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, ausgehend von auxiliargebundenen Piperidinderivaten, unterschiedliche chirale bi- und tricyclische Verbindungen darzustellen. Dazu wurde das 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactosylamin **20** durch Kondensation mit Aldehyden in die entsprechenden Galactosylaldimine **22** überführt, die in einer Lewisäure-katalysierten hochdiastereoselektiven Tandem-Mannich-Michael-Reaktionssequenz mit Danishefsky-Dien **24** zu den 2-substituierten Dehydropiperidinonen **25** umgesetzt wurden (Schema 52).



Schema 52.

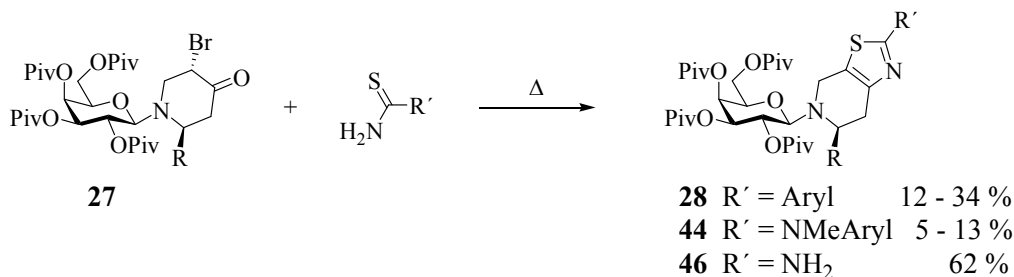
Die auf diese Weise zugänglichen chiralen Heterocyclen **25** wurden unter Verwendung des starken Elektrophils NBS an der Enamindoppelbindung bromiert und die in hohen Ausbeuten erhaltenen *N*-Galactosyl-5-bromverbindungen **35** einer chemoselektiven konjugierten Hydridaddition mit L-Selectride unterworfen (Schema 53).



Schema 53.

Die Reduktion der Doppelbindung verlief bei tiefer Temperatur diastereoselektiv zu den *trans*-konfigurierten  $\alpha$ -Bromketone **27**. In einer Thiazolsynthese nach Hantzsch konnten die

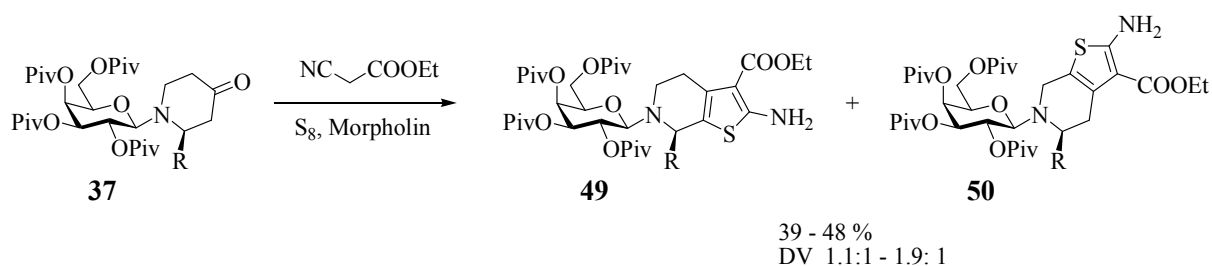
5-Brompiperidinone **27** mit ambidenten Nucleophilen zu bicyclischen Tetrahydrothiazolo[5,4-*c*]pyridinen umgesetzt werden.



Schema 54.

Die Reaktionen mit Thiobenzamiden und mit unsymmetrischen Thioharnstoffderivaten verliefen in niedrigen Ausbeuten zu den gewünschten Derivaten **28** und **44**, während der Einsatz von Thioharnstoff das bicyclische Produkt **46** in moderater Ausbeute ergab (Schema 54). Die Umsetzung der  $\alpha$ -Bromketone **27** mit 2-Aminopyridin als ambidenten Nucleophil führte nicht zur Bildung der entsprechenden Dipyridoimidazol-Tricyclen.

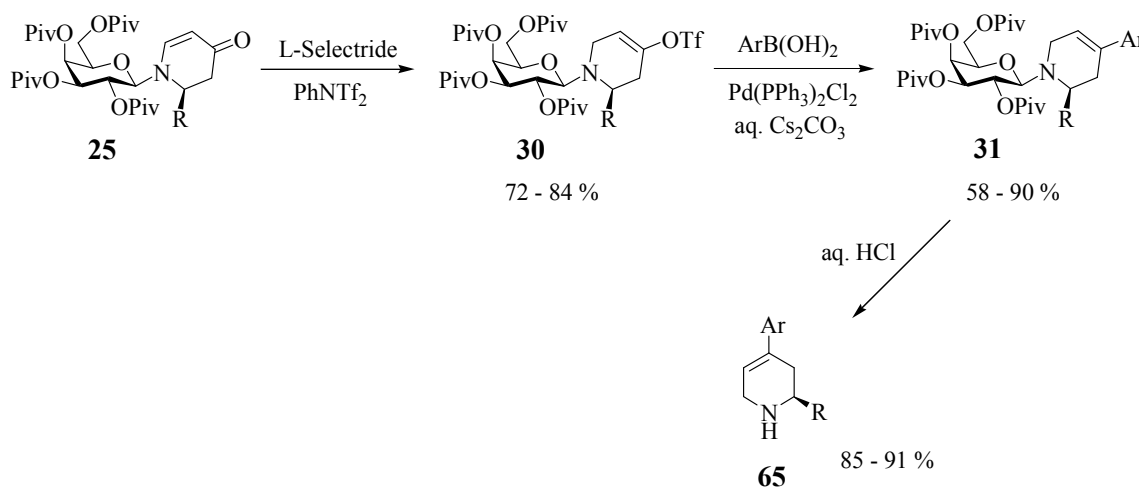
Bei der konjugierten Hydridaddition an die Bromderivate **35** fielen 2-substituierte *N*-Galactosyl-piperidinone **37** an, die einer Gewalt-Cyclisierung unterzogen wurden. Die Reaktion mit Cyanessigsäureethylester, Schwefel und Morpholin führte zu einem Regioisomerengemisch der gebildeten Tetrahydro-thieno[2,3-*c*]pyridine **49** und **50** (Schema 55).



Schema 55.

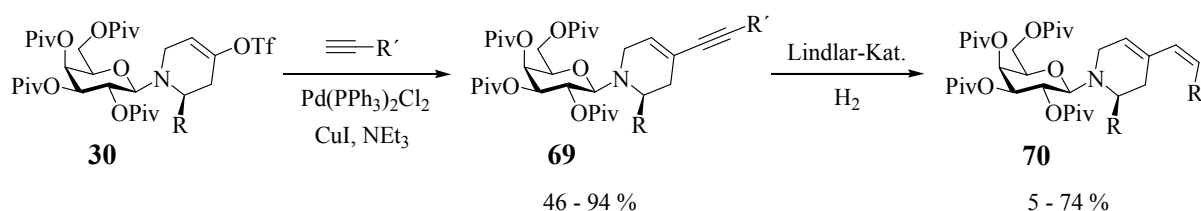
Ein weiterer Themenschwerpunkt dieser Arbeit waren Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen in 4-Position des Piperidinringes. Die *N*-Galactosyl-dehydropiperidinone **25** wurden dazu durch konjugierte Hydridaddition und anschließende Sulfonierung des

Enolatsauerstoffs in die entsprechenden heterocyclischen Enoltriflate **30** überführt (Schema 56). Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungen mit aromatischen Boronsäuren lieferten die 2,4-disubstituierten Piperidinderivate **31** in hohen Ausbeuten. Die *N*-glycosidische Bindung ließ sich im salzsauren Milieu spalten, um so zu den chiralen Dehydropiperidinen **65** zu gelangen. Die Reaktionsbedingungen wurden so optimiert, dass eine Synthese von insgesamt 80 2,4-disubstituierten Piperidinderivaten vom Typ **65** mit Hilfe eines Syntheseroboters möglich war.



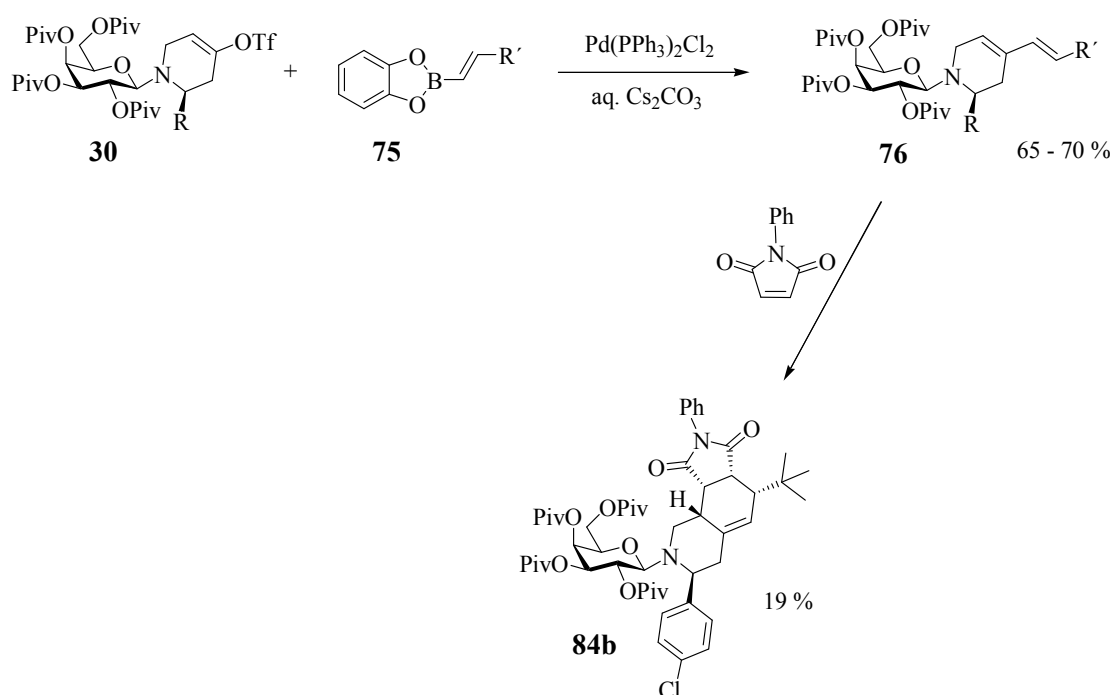
Schema 56.

Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen konnten auch mit monosubstituierten Acetylenverbindungen im Sinne einer Sonogashira-Hagihara-Reaktion durchgeführt werden. In moderaten bis hohen Ausbeuten waren auf diese Weise Eninverbindungen vom Typ **69** zugänglich, deren Dreifachbindung *cis*-selektiv hydriert werden konnten, um zu den heterocyclischen Dienen **70** zu gelangen (Schema 57).



Schema 57.

Da sich die Hydrierung der exocyclischen Dreifachbindung als außerordentlich schwierig gestaltete, wurde eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit *trans*-konfigurierten Alkenylboronsäureestern vorgenommen, die direkt zu den Dienverbindungen **76** führte (Schema 58). Die Diene **70** und **76** sollten in einer Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau von Isochinolinderivaten eingesetzt werden, doch nur die Umsetzung des stark elektronendefizitären *N*-Phenylmaleinimids mit einem elektronenreichen *tert*-Butylsubstituierten Dien führte zur Bildung des tricyclischen Octahydro-pyrrolo[3,4-*h*]isochinolin-1,3-dion **84b**.

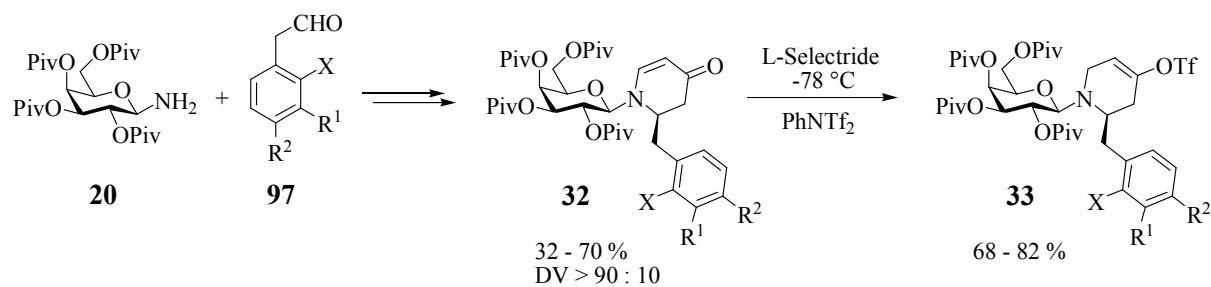


Schema 58.

Die Aktivierung der Dienophile durch den Einsatz von Lewisäuren scheiterte.

Des Weiteren gelang die Synthese von 2-benzylsubstituierten Dehydropiperidinone **32** (Schema 59). Es wurden *ortho*-halogensubstituierte Phenylacetaldehyde **97** für die Kondensation mit dem Galactosylamin **20** und anschließende Tandem-Mannich-Michael-Reaktion eingesetzt.

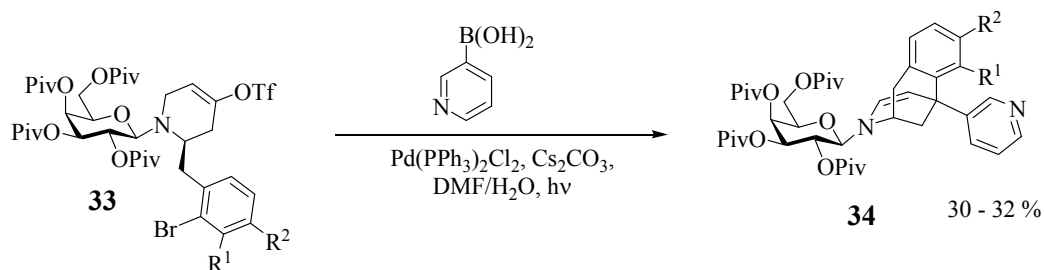




Schema 59.

Die in moderaten Ausbeuten und mit hohen Diastereomerenüberschüssen gebildeten *N*-Galactosyl-dehydropiperidinone **32** wurden auf bekannte Art in die heterocyclischen Enoltriflate **33** überführt.

In einer Domino-Suzuki-Heck-Reaktion konnten, ausgehend von Triflaten mit *ortho*-bromsubstituiertem Benzylrest vom Typ **33**, tricyclische Dehydrobenzomorphan-derivate **34** synthetisiert werden (Schema 60). Dabei findet zunächst eine Suzuki-Kreuzkupplung mit der eingesetzten Boronsäure und anschließend eine intramolekulare Heck-Reaktion statt.



Schema 60.

Die Benzomorphanverbindungen **34** konnten in diastereomerenreiner Form erhalten werden, da die Konfiguration des neu gebildeten quartären Zentrums durch die vorgegebene Stereochemie des benzylsubstituierten Kohlenstoffs bestimmt wird. Durch Mikrowellen-unterstützte Reaktionsführung konnten nach Optimierung der zugesetzten Mengen an Wasser die Heterocyclen **34** in moderaten Ausbeuten erhalten werden.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeines und Messgeräte

#### Reagenzien

Alle Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, in ausgeheizten Glasgefäßen und unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Für die meisten Reaktionen wurden, soweit nicht anders vermerkt, absolute Lösungsmittel eingesetzt, die nach den üblichen Verfahren erhalten wurden.<sup>138</sup> Die absolutierten Lösungsmittel wurden unter Inertgas über ausgeheiztem Molekularsieb (4 Å) gelagert. Absolutes DMF (Septenflasche, über Molsieb) wurde von der Fa. Fluka bezogen, deuterierte Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie wurden von der Fa. Deutero GmbH bezogen.

*N*-Bromsuccinimid der Firma Acros wurde unter Lichtausschluss im Exsikkator über P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> gelagert. Die Zinkchlorid-Lsg. wurde wie folgt zubereitet: Zinkchlorid wurde i. Hochvak. mit einem Quarzstrahler aufgeschmolzen, nach dem Abkühlen mit Argon belüftet. Anschließend wurden 6.81 g (50 mmol) ZnCl<sub>2</sub> in 50 ml absol. THF gelöst.

Die für die chromatographische Trennung verwendeten Lösungsmittel Ethylacetat, Petrolether (Siedebereich 40–60 °C) und Cyclohexan wurden vor Gebrauch destilliert.

#### Chromatographische Methoden

Die Reaktionskontrolle wurde mittels Dünnschichtchromatographie (DC-Fertigfolien der Fa. E. Merck, Darmstadt, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) mit den angegebenen Eluentien vorgenommen. Die Detektion der Substanzen erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254$  nm und/oder unter Verwendung der nachstehenden Anfärbereagenzien und anschließender Wärmebehandlung:<sup>139</sup>

- „Zuckerreagenz“: Mischung aus gleichen Teilen 0.2 %iger ethanolischer 3-Methoxyphenol-Lsg. und 2 N ethanolischer Schwefelsäure.
- „Seebach-Reagenz“: Lösung von 1 g Cer(IV)-sulfat, 2.5 g Molybdätophosphorsäure und 6 ml konz. Schwefelsäure in 94 ml Wasser.
- „Permanganatreagenz“: Lösung von 1 g Kaliumpermanganat und 5 g Natriumcarbonat in 250 ml Wasser.

<sup>138</sup> D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Aufl., Pergamon Press, Oxford 1988.

<sup>139</sup> Bei Anfärbung in der Iodkammer ist keine Wärmebehandlung nötig.

- „Iodkammer“: einige Körnchen elementares Iod auf Seesand.

Säulenchromatographische Trennungen wurden größtenteils nach dem Verfahren der Flash-Chromatographie durchgeführt.<sup>140</sup> Es wurde Kieselgel der Fa. ICN Biomedicals der Korngöße 32–63  $\mu\text{m}$  verwendet. Für Normaldruck-Chromatographie wurde Kieselgel der Fa. Acros der Korngöße 60–200  $\mu\text{m}$  eingesetzt. Die Laufmittelgemische wurden so eingestellt, dass der Retentionsfaktor des vermuteten Produkts 0.05 – 0.20 betrug.<sup>141</sup> Laufmittelgemische werden stets in Volumenverhältnissen (v/v) angegeben.

Analytische RP-HPLC wurde mit Hilfe einer Knauer MaxiStar K1000-Gradientenpumpe, einem Knauer Vierkanalentgaser sowie einem Diodenarraydetektor DAD 2062 durchgeführt. Als Eluens dienten Acetonitril/Wasser-Gemische bei einer Flussrate von 1 ml/min. Die Detektion erfolgte bei 207 nm. Die Konzentration der zu untersuchenden Substanz betrug 1 mg/ml.

Folgende Trennsäulen wurden verwendet:

- Eurospher 100-C<sub>18</sub> (5 $\mu$ , 250 x 4 mm), Fa. Knauer
- Luna C<sub>18</sub>(2) (5 $\mu$ , 250 x 4.6 mm), Fa. Phenomenex

Präparative und semipräparative RP-HPLC wurde mit zwei Knauer MiniStar K500-Gradientenpumpen und einem variablen Wellenlängendetektor der Fa. Knauer durchgeführt. Als Eluens dienten Acetonitril/Wasser-Gemische, wobei die Flussraten 7 ml/min für semipräparative und 20 ml/min für präparative Trennungen betragen.

Folgende Trennsäulen wurden verwendet:

- Luna C<sub>18</sub>(2) (10 $\mu$ , 250 x 21 mm), Fa. Phenomenex (semipräparativ)
- Luna C<sub>18</sub>(2) (10 $\mu$ , 250 x 50 mm), Fa. Phenomenex (präparativ)

## Messgeräte

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden an folgenden Geräten gemessen:

- Bruker WT-200 (200 MHz <sup>1</sup>H-NMR; 50.3 MHz <sup>13</sup>C-NMR)
- Bruker AC-300 (300 MHz <sup>1</sup>H-NMR; 75.5 MHz <sup>13</sup>C-NMR)
- Bruker AM-400 (400 MHz <sup>1</sup>H-NMR; 100.6 MHz <sup>13</sup>C-NMR)
- Bruker DRX-600 (600 MHz <sup>1</sup>H-NMR; 150.9 MHz <sup>13</sup>C-NMR)

Die angegebenen Werte der chemischen Verschiebung beziehen sich auf Tetramethylsilan als Standard ( $\delta = 0$  ppm); das jeweilige Lösungsmittel wurde als Standard verwendet.

<sup>140</sup> W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2927.

<sup>141</sup> Lediglich die Enoltriflate **30** wurden bei Retentionsfaktoren von 0.2-0.6 chromatographiert.

FD-Massenspektren wurden mit einem MAT 95-Spektrometer (Fa. Finnigan) am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aufgenommen.

ESI-Massenspektren wurden mit dem arbeitskreiseigenen Navigator 1 ESI-Massenspektrometer (Fa. ThermoQuest) in der Regel im Massenbereich von 200-1300 ( $m/z$ ) und einer Cone Voltage von 70 V gemessen. Zur Probeninjektion wurde ein Basic-Marathon Autosampler (Fa. Spark) mit einer 20  $\mu$ l Probenschleife (Probenkonzentration 0.1 mg/ml in Acetonitril) mit einem nachgeschalteten Flowsplitter (Splitverhältnis 10:1) verwendet.

Hochaufgelöste ESI-Massenspektren (HRMS) wurden auf einem Q-TOF-Ultima 3-Instrument (Fa. Waters) mit Locksprayinterface (NaI-CsI-Cluster als externe Referenz) am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aufgenommen.

Die Röntgenstrukturanalysen erfolgten durch Herrn Dr. D. Schollmeyer, Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Es wurde ein Diffraktometer des Typs Turbo-CAD4-Enraf-Nonius mit Cu-K $\alpha$ -Strahlung unter Verwendung eines Graphitmonochromators eingesetzt.

Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur der Fa. Büchi (nach Dr. Tottoli) gemessen und sind unkorrigiert.

Die spezifischen Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 241, bei Wellenlängen von  $\lambda = 246$  nm und  $\lambda = 578$  nm bestimmt. Die gemessenen Drehwerte wurden auf die Na-D-Linie extrapoliert. Lösungsmittel, Temperatur und Konzentration (g/100 ml) sind bei den einzelnen Verbindungen vermerkt.

Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz an einem CHN-Gerät Vario EL (Fa. Heraeus) durchgeführt.

Mikrowellen-unterstützte Reaktionen wurden in einer Discover single-mode Mikrowellen Kavität der Fa. CEM durchgeführt. Die Temperatur wurde durch einen Infrarotsensor kontrolliert, der Druck mittels einer Piezo-Druckzelle indirekt detektiert.

## 5.2 Versuche zu Kapitel 3.1.1

### 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin (**20**)

Die Verbindung wird nach einer literaturbekannten Vorschrift dargestellt.<sup>44</sup>

Ausbeute: 129.11 g (76 %, bezogen auf die eingesetzte Penta-*O*-acetyl-galactopyranose); farblose Kristalle; Smp.: 68 °C (Lit.<sup>44</sup>: 67 °C); R<sub>f</sub>: 0.51 (Petrolether/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : 9.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>44</sup>: 10.2 (c = 2.0, CHCl<sub>3</sub>)].

C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>9</sub> (515.64)

### (*E*)-1-Methoxy-3-trimethylsiloxy-butadien (**24**, Danishefsky-Dien)

Die Verbindung wird nach einer literaturbekannten Vorschrift aus 4-Methoxybut-3-en-2-on dargestellt.<sup>39</sup>

Ausbeute: 107.2 g (69 %); farblose Flüssigkeit; Sdp.: 47 °C (2 mbar).

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Si (172.30)

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der *N*-Galactosylaldimine (**22**)

In Anlehnung an die literaturbekannten Arbeitsvorschriften von Weymann wird 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin **20** mit Aldehyden zu den entsprechenden *N*-Galactosylaldiminen umgesetzt.

#### Variante A (aliphatische Aldehyde):

In 60 ml Pentan werden 8 g ausgeheiztes Molekularsieb 4 Å suspendiert und unter Rühren 10 mmol Amin **20** und 12-30 mmol Aldehyd zugegeben.<sup>142</sup> Bei Raumtemp. wird 24-48 h gerührt und bei unvollständigem Umsatz (DC-Kontrolle auf mit Pentan/Triethylamin 5:1 behandelten DC-Platten) sukzessive weiterer Aldehyd zugegeben. Durch Filtrieren über Hyflo Super-Cel<sup>®</sup> (mittel) wird das Molsieb abgetrennt und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die erhaltenen amorphen Feststoffe werden ohne weitere Reinigung nach Trocknung i. Hochvak. direkt umgesetzt. Die Charakterisierung der Aldimine **22** erfolgt über die Folgeprodukte.

#### Variante B (aromatische Aldehyde):

In 20 ml Isopropanol werden 10 mmol Amin **20** mit 12 mmol Aldehyd und 10 Tropfen Eisessig versetzt und anschließend 30-60 min auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf

<sup>142</sup> Bei leicht flüchtigen Aldehyden werden hohe Überschüsse eingesetzt.

Raumtemp. werden die rohen Aldimine **22** durch Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. als amorphe Feststoffe erhalten. Eine weitergehende Reinigung erfolgt nicht. Die Charakterisierung der Aldimine **22** erfolgt über die Folgeprodukte.

Folgende Aldimine wurden dargestellt:

Nach Variante A:

***N*-Propyliden-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin (22a)**

***N*-Butyliden-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin (22b)**

***N*-Isobutyliden-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin (22c)**

***N*-(2-Phenyl)ethyliden-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin (22d)**

Nach Variante B:

***N*-Benzyliden-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin (22e)**

***N*-(4-Brombenzyliden)- 2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin (22f)**

***N*-(4-Chlorbenzyliden)- 2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin (22g)**

***N*-(3-Pyridyl)methylen- 2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosylamin (22h)**

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-Galactosyl-dehydropiperidinonen (25)**

In Anlehnung an die von Weymann ausgearbeitete Vorschrift verfährt man wie folgt:

Zu 10 mmol der Aldimine **22** in 50 ml absol. THF werden bei -78 °C 11 ml einer 1 M ZnCl<sub>2</sub>-Lsg. in THF gegeben.<sup>143</sup> Nach 15 min werden 2.5 ml (12.5 mmol) des Danishefsky-Diens **24** zugespritzt. Es wird weitere 30 min bei -78 °C, dann weitere 24-60 h (DC-Kontrolle) bei -20 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10 ml 1 N HCl abgebrochen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 200 ml Ether aufgenommen, die salzsaure Phase abgetrennt und die organische Phase dreimal mit je 50 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. extrahiert. Verbleibende Zinksalzurückstände werden durch einmalige Extraktion mit 50 ml 10 %iger EDTA-Lsg. entfernt. Anschließendes Waschen mit 30 ml ges. NaCl-Lsg., Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Einengen des Lösungsmittels i. Vak. liefert die Rohprodukte **25**.

<sup>143</sup> Zur Umsetzung des heteroaromatischen Aldimins **22h** wurden 2.2 Äq. ZnCl<sub>2</sub> eingesetzt.

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-ethyl-5,6-dehydro-piperidin-4-on (25a)**

Reaktionsdauer: 24 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (30 x 7 cm; Petrolether/Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: 5.47 g (88 %, bezogen auf die zur Iminbildung eingesetzte Menge an Amin **20**); farbloser, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.14 (Petrolether/Cyclohexan 3:1); DV: 97:3 (analytische HPLC des Rohprodukts, Eurospher C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 20 min,  $\lambda$  = 220 nm,  $R_t$ : 8.42 min (Nebendiastereomer), 9.30 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : -77.3 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>33</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>10</sub> (623.77)      Ber.:    C: 63.54      H: 8.56      N: 2.25

                                 Gef.:    C: 63.48      H: 8.52      N: 2.24

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  624.4 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>; 646.4 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 6.90 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.8 Hz, NCH=CH); 5.53 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.6 Hz, H-2); 5.41 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.8 Hz, H-4); 5.15 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 10.2 Hz, H-3); 4.95 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.8 Hz, NCH=CH); 4.55 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.0 Hz, H-1); 4.15 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.4 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 10.7 Hz, H-6a); 4.01 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.0 Hz, H-5); 3.94 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.0 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 10.6 Hz, H-6b); 3.63-3.59 (m, 1H, CHN); 2.58 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.1 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 16.6 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.37 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 1.0 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 16.6 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.91-1.81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.72-1.65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.27, 1.15, 1.10, 1.09 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.86 (t, 3H, <sup>3</sup> $J$  = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  [ppm] = 192.18 (C=O); 177.81, 177.17, 177.06, 176.52 (PivC=O); 149.78 (NCH=CH); 100.10 (NCH=CH); 91.47 (C-1); 72.80, 71.31, 66.48, 65.70 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.83 (C-6); 55.25 (CHN); 39.09, 38.90, 38.78, 38.72 (PivCMe<sub>3</sub>); 38.62 (CH<sub>2</sub>C=O); 27.18, 27.12, 27.03 (PivCH<sub>3</sub>); 23.77 (CH<sub>2</sub>); 10.26 (CH<sub>3</sub>).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-n-propyl-5,6-dehydro-piperidin-4-on (25b)**

Reaktionsdauer: 40 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (30 x 7 cm; Petrolether/Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: 6.12 g (96 %, bezogen auf die zur Iminbildung eingesetzte Menge an Amin **20**); orange gefärbter, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.18 (Petrolether/Ethylacetat 3:1); DV: 97:3 (analytische HPLC des Rohprodukts, Eurospher C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda$  =

310 nm,  $R_f$ : 8.98 min (Nebendiastereomer), 10.00 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : -72.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>37b</sup>: -73.5 (c = 2.0, CHCl<sub>3</sub>)].

C <sub>34</sub> H <sub>55</sub> NO <sub>10</sub> (637.80)	Ber.:	C: 64.03	H: 8.69	N: 2.20
	Gef.:	C: 63.91	H: 8.69	N: 2.13

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  638.5 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>; 660.5 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.30 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.4 Hz, NCH=CH); 5.53 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.0 Hz, H-2); 5.47 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, H-4); 5.33 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 10.2 Hz, H-3); 5.01 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.0 Hz, H-1); 4.90 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.4 Hz, NCH=CH); 4.31-4.20 (m, 2H, H-5, H-6a); 4.00 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.2 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 10.6 Hz, H-6b); 3.83-3.80 (m, 1H, CHN); 2.64 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.4 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 16.6 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.32 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 16.8 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.91-1.87 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.71-1.68 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.41-1.38 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.33-1.21 (m, 10H, PivCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 1.17, 1.14, 1.12 (3s, 27H, PivCH<sub>3</sub>); 0.94 (t, 3H, <sup>3</sup> $J$  = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  [ppm] = 193.31 (C=O); 177.56, 177.23, 176.87, 176.56 (PivC=O); 152.57 (NCH=CH); 97.76 (NCH=CH); 90.83 (C-1); 72.56, 71.28, 66.91, 66.22 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.70 (C-6); 52.37 (CHN); 38.71, 38.54, 38.37, 38.31 (PivCMe<sub>3</sub>); 37.93 (CH<sub>2</sub>C=O); 32.40 (CH<sub>2</sub>); 26.24, 26.21, 26.16, 26.04 (PivCH<sub>3</sub>); 18.60 (CH<sub>2</sub>); 12.85 (CH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-isopropyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (25c)**

Reaktionsdauer: 24 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 7 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 11.01 g (86 %, bezogen auf die zur Iminbildung eingesetzte Menge an Amin **20**); gelber, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.19 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); DV: 96:4 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda$  = 309 nm,  $R_f$ : 11.88 min (Nebendiastereomer), 13.28 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : -70.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>37b</sup>: -69.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)].

C <sub>34</sub> H <sub>55</sub> NO <sub>10</sub> (637.80)	Ber.:	C: 64.03	H: 8.69	N: 2.20
	Gef.:	C: 63.01	H: 8.71	N: 2.24

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  536.7 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 558.7 [ $M$ -PivOH+Na]<sup>+</sup>; 638.6 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>; 660.6 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.00 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.8 Hz, NCH=CH); 5.56 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, H-2); 5.42 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, H-4); 5.16 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, H-3); 4.95 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.3 Hz, NCH=CH); 4.60 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 8.8 Hz, H-1); 4.16 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.4 Hz,



$^2J = 8.8$  Hz, H-6a); 4.05-3.91 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.58-3.49 (m, 1H, CHN); 2.60 (dd, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^2J = 17.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 2.41 (dd, 1H,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^2J = 17.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 2.36-2.19 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.27, 1.16, 1.11, 1.10 (4s, 36H, Piv $\text{CH}_3$ ); 0.91 (d, 6H,  $^3J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  
 $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  [ppm] = 192.48 (C=O); 177.72, 177.13, 176.98, 176.48 (PivC=O); 149.94 (NCH=CH); 100.58 (NCH=CH); 90.98 (C-1); 72.78, 71.61, 66.56, 65.59 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.95 (C-6); 58.93 (CHN); 39.03, 38.87, 38.72, 38.65 (Piv $\text{CMe}_3$ ); 35.71 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 31.76 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 27.10, 27.08, 26.98 (Piv $\text{CH}_3$ ); 19.63, 17.71 ( $\text{CH}_3$ ).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-benzyl-5,6-dehydro-piperidin-4-on (25d)**

Reaktionsdauer: 24 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (25 x 5 cm; Petrolether/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 0.88 g (26 %, bezogen auf die zur Iminbildung eingesetzte Menge an Amin **20**); gelblicher, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.10 (Petrolether/Ethylacetat 3:1); DV: 93:7 (analytische HPLC des Rohprodukts, Eurospher C-18, 80 %  $\rightarrow$  100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 40 min,  $\lambda = 270$  nm,  $R_t$ : 17.10 min (Nebendiastereomer), 18.50 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : -31.7 (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{NO}_{10}$  (685.84) Ber.: C: 66.10 H: 8.32 N: 2.27

Gef.: C: 66.04 H: 8.30 N: 2.26

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  606.5 [ $M$ -PivOH+Na] $^+$ ; 686.7 [ $M$ +H] $^+$ ; 708.6 [ $M$ +Na] $^+$ ; 749.5 [ $M$ + $\text{CH}_3\text{CN}$ +Na] $^+$ .

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.32-7.12 (m, 5H, Aryl); 6.93 (d, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz, NCH=CH); 5.55 (t, 1H,  $^3J = 9.8$  Hz, H-2); 5.48 (d, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz, H-3); 5.03 (d, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz, NCH=CH); 4.63 (d, 1H,  $^3J = 9.3$  Hz, H-1); 4.24 (dd, 1H,  $^3J = 3.7$  Hz,  $^2J = 7.6$  Hz, H-6a); 4.17-4.00 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.96-3.87 (m, 1H, CHN); 3.15-2.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 2.42 (dd, 1H,  $^3J = 6.1$  Hz,  $^2J = 16.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 2.24 (d, 1H,  $^2J = 16.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 1.32, 1.15, 1.10, 1.09 (4s, 36H, Piv $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 192.01 (C=O); 177.76, 177.11, 176.99, 176.52 (PivC=O); 149.68 (NCH=CH); 137.27 (*ipso*-Aryl); 129.57, 128.64, 126.72 (Aryl); 100.27 (NCH=CH); 92.14 (C-1); 73.12, 71.11, 66.47, 65.92 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.78 (C-6); 54.82 (CHN); 39.11, 38.88, 38.76, 38.70 (Piv $\text{CMe}_3$ ); 37.78 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 36.70 (Bn- $\text{CH}_2$ ); 27.23, 27.13, 27.01 (Piv $\text{CH}_3$ ).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-phenyl-5,6-dehydro-piperidin-4-on (25e)**

Reaktionsdauer: 42 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (36 x 8 cm; Petrolether/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute: 5.94 g (88 %, bezogen auf die zur Iminbildung eingesetzte Menge an Amin **20**); farblos, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.11 (Petrolether/Ethylacetat 3:1); DV: 96:4 (analytische HPLC des Rohprodukts, Eurospher C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda$  = 252 nm,  $R_t$ : 8.53 min (Nebendiastereomer), 9.20 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : 9.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>37</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>10</sub> (671.82)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  570.4 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 592.4 [ $M$ -PivOH+Na]<sup>+</sup>; 672.5 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 694.5 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.42-7.28 (m, 6H, NCH=CH, Ar); 5.57 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, H-2); 5.31-5.24 (m, 2H, H-4, NCH=CH); 4.94 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.2 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, H-3); 4.81 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.8 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.3 Hz, CHN); 4.26 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, H-1); 3.98-3.79 (m, 2H, H-6a, H-6b); 3.65 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.8 Hz, H-5); 2.75-2.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C=O); 1.25, 1.16, 1.08 (3s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(4-chlorphenyl)-5,6-dehydro-piperidin-4-on (25f)**

Reaktionsdauer: 24 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (22 x 8 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 13.51 g (96 %, bezogen auf die zur Iminbildung eingesetzte Menge an Amin **20**); gelber, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.27 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); DV: 98:2 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda$  = 306 nm,  $R_t$ : 20.00 min (Nebendiastereomer), 20.98 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : 15.6 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>44</sup>: 16.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)].

C<sub>37</sub>H<sub>52</sub>ClNO<sub>10</sub> (706.26)      Ber.:    C: 62.92      H: 7.42      N: 1.98

                                 Gef.:    C: 62.86      H: 7.45      N: 1.95

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  706.5 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 728.5 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.31-7.20 (m, 5H, Ar, NCH=CH); 5.56 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.4 Hz, H-2); 5.31 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, H-4); 5.20 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.8 Hz, NCH=CH); 5.01 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.2 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 10.0 Hz, H-3); 4.80 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.9 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 8.3 Hz, CHN); 4.34 (d,

1H,  $^3J = 9.3$  Hz, H-1); 3.93-3.70 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 2.77 (dd, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $^2J = 16.6$  Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.62 (dd, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^2J = 16.6$  Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.23, 1.15, 1.14, 1.08 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz):  $\delta$  [ppm] = 191.17 (C=O); 177.72, 177.34, 177.07, 176.44 (PivC=O); 149.74 (NCH=CH); 137.28, 134.38 (*ipso*-Aryl); 128.47, 129.09 (Aryl); 103.26 (NCH=CH); 88.72 (C-1); 72.76, 71.39, 66.63, 65.24 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.01 (C-6); 59.05 (CHN); 43.57 (CH<sub>2</sub>C=O); 39.07, 38.94, 38.78, 38.69 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.05, 27.18 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(4-bromphenyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (25g)**

Reaktionsdauer: 60 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (30 x 7 cm; Petrolether/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 6.84 g (91 %, bezogen auf die zur Iminbildung eingesetzte Menge an Amin **20**); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.18 (Petrolether/Ethylacetat 3:1); DV: 98:2 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 %  $\rightarrow$  100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda = 230$  nm, R<sub>t</sub>: 13.98 min (Nebendiastereomer), 14.58 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : 16.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>37</sub>H<sub>52</sub>BrNO<sub>10</sub> (750.71) Ber.: C: 59.20 H: 6.98 N: 1.87

Gef.: C: 59.07 H: 6.90 N: 1.84

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  772.5 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>; 774.5 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.45 (d, 2H,  $^3J = 8.3$  Hz, Aryl); 7.24 (d, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz, NCH=CH); 7.17 (d, 2H,  $^3J = 8.3$  Hz, Aryl); 5.56 (t, 1H,  $^3J = 9.8$  Hz, H-2); 5.31 (d, 1H,  $^3J = 3.4$  Hz, H-4); 5.20 (d, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz, NCH=CH); 5.01 (dd, 1H,  $^3J = 3.4$  Hz,  $^3J = 9.8$  Hz, H-3); 4.79 (dd, 1H,  $^3J = 6.3$  Hz,  $^3J = 8.3$  Hz, CHN); 4.35 (d, 1H,  $^3J = 9.8$  Hz, H-1); 3.93-3.70 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 2.77 (dd, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $^2J = 16.6$  Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.61 (dd, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^2J = 16.4$  Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.23, 1.15, 1.14, 1.08 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz):  $\delta$  [ppm] = 212.56 (C=O); 177.70, 177.07, 176.44 (PivC=O); 149.71 (NCH=CH); 137.82 (*ipso*-Aryl); 132.05, 128.77 (Aryl); 122.45 (*ipso*-CBr); 103.26 (NCH=CH); 88.73 (C-1); 72.74, 71.37, 66.63, 65.24 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.00 (C-6); 59.07 (CHN); 43.52 (CH<sub>2</sub>C=O); 39.05, 38.93, 38.78, 38.69 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.18, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(3-pyridyl)-5,6-dehydro-piperidin-4-on (25h)**

Reaktionsdauer: 32 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (24 x 7 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

Ausbeute: 4.51 g (63 %, bezogen auf die zur Iminbildung eingesetzte Menge an Amin **20**); gelblicher, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.10 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); DV: 97:3 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda$  = 292 nm,  $R_t$ : 8.88 min (Hauptdiastereomer), 9.28 min (Nebendiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : 19.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>37b</sup>: 19.6 (c = 3.0, CHCl<sub>3</sub>)].

C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (672.81)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  673.4 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>; 695.3 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>; 736.4 [ $M+CH_3CN+Na$ ]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>36</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> ( $M+H$ ): 673.3700; gefunden: 673.3704.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.56 (s, 1H, Aryl); 8.54 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 4.8 Hz, Aryl); 7.72 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 8.1 Hz, Aryl); 7.29 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.0 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 7.9 Hz, Aryl); 7.21 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 8.1 Hz, NCH=CH); 5.56 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.7 Hz, H-2); 5.32 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, H-4); 5.16 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.8 Hz, NCH=CH); 5.09 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.9 Hz, H-3); 4.94 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.9, CHN); 4.52 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.2 Hz, H-1); 3.85 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.6 Hz, H-5); 3.77 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.4 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 10.8 Hz, H-6a); 3.68 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.4 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.0 Hz, H-6b); 2.96 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.6 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 16.5 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.59 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.1 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 16.5 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.22, 1.14, 1.10, 1.08 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 190.36 (C=O); 177.58, 177.20, 176.99, 176.34 (PivC=O); 150.18 (NCH=CH); 149.52, 148.36 (Aryl); 135.16 (*ipso*-Aryl); 134.09, 123.26 (Aryl); 102.48 (NCH=CH); 90.16 (C-1); 72.73, 71.04, 66.38, 65.39 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.65 (C-6); 55.90 (CHN); 42.97 (CH<sub>2</sub>C=O); 38.99, 38.93, 38.73, 38.60 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.14, 26.99, 26.96 (PivCH<sub>3</sub>).

### 5.3 Versuche zu Kapitel 3.1.2

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Halogenierung der Dehydropiperidinone (25)

Zu 1 mmol Dehydropiperidinon **25**, gelöst in 20 ml absol. THF, wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  NXS (Äquivalente und Art des Halogens sind bei den jeweiligen Einzelsubstanzen vermerkt) in Substanz zugegeben und bei gleicher Temp. gerührt. Der Reaktionsansatz wird nach der angegebenen Reaktionsdauer auf Raumtemp. erwärmt. Zur Aufarbeitung wird mit 100 ml Ether verdünnt und dreimal mit je 20 ml 10 %iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden zweimal mit je 50 ml Ether extrahiert, die organischen Phasen mit 50 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels liefert die Rohprodukte, die an Kieselgel chromatographisch gereinigt werden. Nach dieser Methode werden folgende Verbindungen erhalten:

#### (2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-brom-2-ethyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (35a)

Reaktionsdauer: 2 h (5 Äq. NBS)

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (30 x 2.5 cm; Petrolether/Ethylacetat 8:1).

Ausbeute: 2.16 g (87 %); farbloser, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1);  $[\alpha]_D^{22}$ :  $-108.4$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{BrNO}_{10}$  (702.67) Ber.: C: 56.41 H: 7.46 N: 1.99

Gef.: C: 56.32 H: 7.47 N: 1.98

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  702.5  $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$ ; 704.5  $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$ ; 724.4  $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{Na}]^+$ ; 726.4  $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{Na}]^+$ ; 765.4  $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$ ; 767.4  $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.26 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{CBr}$ ); 5.48 (t, 1H,  $^3J = 10.0$  Hz, H-2); 5.42 (d, 1H,  $^3J = 3.4$  Hz, H-4); 5.15 (dd, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz,  $^3J = 10.3$  Hz, H-3); 4.57 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, H-1); 4.15 (dd, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $^2J = 9.3$  Hz, H-6a); 4.02 (dd, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $^2J = 11.7$  Hz, H-6b); 3.93 (t, 1H,  $^3J = 6.4$  Hz, H-5); 3.63-3.58 (m, 1H, CHN); 2.73 (dd, 1H,  $^3J = 6.1$  Hz,  $^2J = 16.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 2.60 (dd, 1H,  $^3J = 2.4$  Hz,  $^2J = 16.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 1.92-1.61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.26, 1.15, 1.10, 1.09 (4s, 36H,  $\text{PivCH}_3$ ); 0.86 (t, 3H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  [ppm] = 184.47 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 177.78, 177.14, 177.10, 176.44 ( $\text{PivC}=\text{O}$ ); 149.71 ( $\text{CH}=\text{CBr}$ ); 91.37 ( $\text{CH}=\text{CBr}$ ); 91.21 (C-1); 73.09, 71.10, 66.44, 65.99 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.87 (C-6); 55.40 (CHN); 39.10 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 38.97, 38.78, 38.74, 38.50 ( $\text{PivCMe}_3$ ); 27.20, 27.12, 27.04 ( $\text{PivCH}_3$ ); 24.09 ( $\text{CH}_2$ ); 10.23 ( $\text{CH}_3$ ).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-5-brom-2-n-propyl-5,6-dehydro-piperidin-4-on (35b)**

Reaktionsdauer: 24 h (5 Äq. NBS)

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (30 x 2.5 cm; Petrolether/Ethylacetat 8:1).

Ausbeute: 1.13 g (48 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.44 (Petrolether/Ethylacetat 3:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -87.0 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>BrNO<sub>10</sub> (716.70) Ber.: C: 56.98 H: 7.59 N: 1.95

Gef.: C: 56.89 H: 7.61 N: 1.95

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 716.4 [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 718.4 [M(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 738.5 [M(<sup>79</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>; 740.5 [M(<sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ [ppm] = 7.25 (s, 1H, CH=CBr); 5.52-5.42 (m, 2H, H-2, H-4); 5.15 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, <sup>3</sup>J = 10.0 Hz, H-3); 4.56 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, H-1); 4.21-3.90 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 3.84-3.73 (m, 1H, CHN); 2.74 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, <sup>2</sup>J = 16.6 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.57 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, <sup>2</sup>J = 16.6 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.65-1.59 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.85-1.78 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.36-1.10 (m, 38H, PivCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 0.88 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>).<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ [ppm] = 184.53 (C=O); 177.77, 177.16, 177.11, 176.49 (PivC=O); 149.68 (CH=CBr); 91.36 (CH=CBr); 91.30 (C-1); 73.66, 71.08, 66.46, 66.06 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.87 (C-6); 53.43 (CHN); 39.10 (CH<sub>2</sub>C=O); 38.99, 38.96, 38.80, 38.75 (PivCMe<sub>3</sub>); 32.93 (CH<sub>2</sub>); 27.20, 27.13, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>); 18.87 (CH<sub>2</sub>); 13.70 (CH<sub>3</sub>).**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-5-brom-2-isopropyl-5,6-dehydro-piperidin-4-on (35c)**

Reaktionsdauer: 14 h (2 Äq. NBS)

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (25 x 5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute: 7.21 g (quant.); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -104.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>BrNO<sub>10</sub> (716.70) Ber.: C: 56.98 H: 7.59 N: 1.95

Gef.: C: 56.82 H: 7.66 N: 1.92

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 716.5 [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 718.5 [M(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 738.4 [M(<sup>79</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>; 740.4 [M(<sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.32 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{CBr}$ ); 5.49 (t, 1H,  $^3J = 10.1$  Hz, H-2); 5.41 (d, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz, H-4); 5.14 (dd, 1H,  $^3J = 3.2$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz, H-3); 4.62 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, H-1); 4.18-3.90 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 3.59-3.52 (m, 1H, CHN); 2.75 (dd, 1H,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^2J = 17.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 2.63 (dd, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz,  $^2J = 17.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 2.27-2.14 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.25, 1.14, 1.10, 1.09 (4s, 36H, Piv $\text{CH}_3$ ); 0.91, 0.86 (2d, 6H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 184.90 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 177.78, 177.14, 176.49 (Piv $\text{C}=\text{O}$ ); 149.95 ( $\text{CH}=\text{CBr}$ ); 92.10 ( $\text{CH}=\text{CBr}$ ); 90.94 (C-1); 73.13, 71.37, 66.50, 66.01 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.00 (C-6); 59.00 (CHN); 39.10, 39.02, 38.79, 38.31 (Piv $\text{CMe}_3$ ); 35.94 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 31.63 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 27.20, 27.15 (Piv $\text{CH}_3$ ); 19.79, 17.86 ( $\text{CH}_3$ ).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-brom-2-phenyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (35d)**

Reaktionsdauer: 14 h (2 Äq. NBS)

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (32 x 2.5 cm; Petrolether/Ethylacetat 8:1).

Ausbeute: 2.34 g (89 %); farbloser, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.27 (Petrolether/Ethylacetat 5:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : 7.1 (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{BrNO}_{10}$ (750.71)	Ber.:	C: 59.20	H: 6.98	N: 1.87
	Gef.:	C: 58.97	H: 7.12	N: 1.81

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  772.3 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{Na}$ ] $^+$ ; 774.3 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{Na}$ ] $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.65 (s, 1H,  $\text{NCH}=\text{CBr}$ ); 7.36-7.23 (m, 5H, Aryl); 5.53 (t, 1H,  $^3J = 9.8$  Hz, H-2); 5.31 (d, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz, H-4); 4.99 (dd, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz,  $^3J = 9.8$  Hz, H-3); 4.86 (dd, 1H,  $^3J = 6.3$  Hz,  $^3J = 9.3$  Hz, CHN); 4.32 (d, 1H,  $^3J = 9.3$  Hz, H-1); 3.96-3.68 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 2.93-2.87 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 1.26, 1.16, 1.15, 1.08 (4s, 36H, Piv $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  [ppm] = 184.26 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 177.70, 177.08, 177.03, 176.51 (Piv $\text{C}=\text{O}$ ); 150.14 ( $\text{CH}=\text{CBr}$ ); 137.44 (*ipso*-Aryl); 129.09, 128.98, 127.13 (Aryl); 95.37 ( $\text{CH}=\text{CBr}$ ); 88.00 (C-1); 72.82, 71.31, 66.60, 65.39 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.08 (C-6); 60.39 (CHN); 43.30 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ); 38.96, 38.78, 38.69 (Piv $\text{CMe}_3$ ); 27.21, 27.18, 27.07, 27.04 (Piv $\text{CH}_3$ ).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-5-brom-2-(4-chlorphenyl)-5,6-dehydro-piperidin-4-on (35e)**

Reaktionsdauer: 4 h (1.5 Äq. NBS)

Da nach der angegebenen Reaktionszeit noch erhebliche Mengen an Edukt vorhanden sind, werden weitere 1.5 Äq. NBS in Substanz bei -78 °C zugegeben und weitere 4 h bei -20 °C gerührt.

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 4 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute: 9.23 g (86 %); gelber, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : 7.3 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>37</sub>H<sub>51</sub>BrClNO<sub>10</sub> (785.16) Ber.: C: 56.60 H: 6.55 N: 1.78  
Gef.: C: 56.65 H: 6.56 N: 1.70

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  784.2 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{H}$ ]<sup>+</sup>; 786.2 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{H}$ ]<sup>+</sup>; 806.3 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>; 808.3 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>; 847.3 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>; 849.3 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.59 (s, 1H, CH=CBr); 7.30 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, Aryl); 7.19 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, Aryl); 5.52 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, H-2); 5.33 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, H-4); 5.05 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, H-3); 4.86 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CHN); 4.42 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz, H-1); 3.89-3.78 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 2.99 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, <sup>2</sup>J = 16.6 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.79 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>2</sup>J = 16.3 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.24, 1.16, 1.13, 1.09 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz):  $\delta$  [ppm] = 183.72 (C=O); 177.70, 177.16, 177.05, 176.43 (PivC=O); 150.10 (CH=CBr); 136.50, 134.60 (*ipso*-Aryl); 129.21, 128.22 (Aryl); 94.72 (CH=CBr); 88.99 (C-1); 72.97, 71.12, 66.50, 65.58 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.97 (C-6); 58.62 (CHN); 43.03 (CH<sub>2</sub>C=O); 39.01, 38.78, 38.69 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.20, 27.04 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-5-brom-2-(4-bromphenyl)-5,6-dehydro-piperidin-4-on (35f)**

Reaktionsdauer: 2 h (2 Äq. NBS)

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (30 x 2.5 cm; Petrolether/Ethylacetat 8:1).

Ausbeute: 2.59 g (87 %); gelblicher, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.41 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : 11.0 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



C<sub>37</sub>H<sub>51</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>10</sub> (829.61) Ber.: C: 53.57 H: 6.20 N: 1.69

Gef.: C: 53.48 H: 6.19 N: 1.66

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 828.4 [*M*(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 830.4 [*M*(<sup>79</sup>Br + <sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 832.4 [*M*(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 850.4 [*M*(<sup>79</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>; 852.4 [*M*(<sup>79</sup>Br + <sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>; 854.3 [*M*(<sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ [ppm] = 7.59 (s, 1H, CH=CBr); 7.44 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, Aryl); 7.13 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, Aryl); 5.51 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.6 Hz, H-2); 5.33 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, H-4); 5.05 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.2 Hz, H-3); 4.84 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, CHN); 4.42 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, H-1); 3.90-3.78 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 2.98 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, <sup>2</sup>*J* = 16.4 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.79 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, <sup>2</sup>*J* = 16.4 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.24, 1.15, 1.13, 1.08 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ [ppm] = 183.67 (C=O); 177.69, 177.16, 177.03, 176.41 (PivC=O); 150.06 (CH=CBr); 137.02 (*ipso*-Aryl); 132.16, 128.50 (Aryl); 122.69 (*ipso*-CBr); 94.72 (CH=CBr); 89.01 (C-1); 72.98, 71.12, 66.50, 65.59 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.97 (C-6); 58.64 (CHN); 42.96 (CH<sub>2</sub>C=O); 39.07, 38.99, 38.78, 38.69 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.20, 27.04 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-5-iod-2-isopropyl-5,6-dehydro-piperidin-4-on (35g)**

Reaktionsdauer: 2.5 h (2 Äq. NIS)

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (16 x 4 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 11:1).

Ausbeute: 2.84 g (90 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -123.9 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>INO<sub>10</sub> (763.70) Ber.: C: 53.47 H: 7.13 N: 1.83

Gef.: C: 53.19 H: 7.18 N: 1.75

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 764.3 [*M*+H]<sup>+</sup>; 786.3 [*M*+Na]<sup>+</sup>; 827.4 [*M*+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ [ppm] = 7.44 (s, 1H, NCH=CI); 5.50 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.5 Hz, H-2); 5.41 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, H-4); 5.14 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.8 Hz, H-3); 4.62 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.3 Hz, H-1); 4.15 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.4 Hz, <sup>2</sup>*J* = 8.8 Hz, H-6a); 4.07-3.90 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.65-3.57 (m, 1H, CHN); 2.74 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.30-2.15 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.26, 1.15, 1.11, 1.10 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.90, 0.86 (2d, 6H, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ [ppm] = 186.16 (C=O); 177.78, 177.14, 176.49 (PivC=O); 154.48 (NCH=CI); 90.90 (C-1); 73.13, 71.37, 66.49, 66.02 (C-2, C-3, C-4, C-5); 64.68

(NCH=Cl); 61.00 (C-6); 58.94 (CHN); 39.10, 39.05, 38.80, 38.74 (PivCMe<sub>3</sub>); 35.08 (CH<sub>2</sub>C=O); 31.90 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 27.20, 27.04, 26.91 (PivCH<sub>3</sub>); 19.78 (CH<sub>3</sub>); 17.83 (CH<sub>3</sub>).

#### 5.4 Versuche zu Kapitel 3.1.3

##### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 5-Brom-piperidinonderivate (27)

Eine Lösung von 2 mmol 5-Brom-5,6-dehydropiperidinon **35** in 25 ml absol. THF wird bei -78 °C tropfenweise mit 1.25 Äq. einer 1 M L-Selectride<sup>®</sup>-Lsg. in THF versetzt. Nach der angegebenen Reaktionsdauer wird auf Raumtemp. erwärmt und die Reaktion, bei vollständigem Umsatz, nach erneutem Abkühlen auf -78 °C durch Zugabe von 1 ml Eisessig abgebrochen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in 50 ml Ether aufgenommen und mit 20 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen der etherischen Phase über MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels, erhält man die Rohprodukte der 5-Brom-piperidinone **27**.

##### (2R,5S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-5-brom-2-ethyl-piperidin-4-on (27a)

Reaktionsdauer: 2 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (16 x 4 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 8:1).

Ausbeute: 1.52 g (91 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1); DV: 92:8:0:0 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min, λ = 228 nm, R<sub>t</sub>: 24.37 min (Nebendiastereomer), 27.58 min (Hauptdiastereomer));

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: 3.3 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>BrNO<sub>10</sub> (704.69) Ber.: C: 56.25 H: 7.72 N: 1.99

Gef.: C: 56.50 H: 7.81 N: 1.94

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 602.3 [M(<sup>79</sup>Br)-PivOH+H]<sup>+</sup>; 604.3 [M(<sup>81</sup>Br)-PivOH+H]<sup>+</sup>; 704.7 [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 706.5 [M(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 726.3 [M(<sup>79</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>; 728.4 [M(<sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>; 767.3 [M(<sup>79</sup>Br)+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>; 769.4 [M(<sup>81</sup>Br)+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ [ppm] = 5.47 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, H-2); 5.37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, H-4); 5.13 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, H-3); 4.87 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, CHBr); 4.42 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-1); 4.06-3.89 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 3.84 (dd, 1H,

$^3J = 6.6$  Hz,  $^2J = 14.9$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.24-3.18 (m, 1H, CHN); 3.13 (dd, 1H,  $^3J = 11.3$  Hz,  $^3J = 14.9$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.00 (dd, 1H,  $^3J = 6.3$  Hz,  $^2J = 13.3$  Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.55 (dd, 1H,  $^3J = 2.0$  Hz,  $^2J = 13.3$  Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.47-1.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.26, 1.13, 1.12, 1.09 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.81 (t, 3H,  $^3J = 7.4$  Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  [ppm] = 200.04 (C=O); 177.79, 177.25, 176.88, 176.70 (PivC=O); 95.26 (C-1); 72.22, 71.87, 66.98, 65.46 (C-2, C-3, C-4, C-5); 64.73 (CHN); 62.00 (C-6); 54.05 (CHBr); 49.57 (NCH<sub>2</sub>); 46.91 (CH<sub>2</sub>C=O); 39.07, 38.72, 38.68, 38.65 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.20, 27.15, 27.01 (PivCH<sub>3</sub>); 26.01 (CH<sub>2</sub>); 11.01 (CH<sub>3</sub>).

**(2R,5S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-brom-2-*n*-propyl-piperidin-4-on (27b)**

Reaktionsdauer: 1 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 3 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 8:1).

Ausbeute: 1.26 g (82 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.41 (Petrolether/Ethylacetat 3:1); DV: 91:9:0:0 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 %  $\rightarrow$  100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda = 215$  nm, R<sub>t</sub>: 27.60 min (Nebendiastereomer), 30.32 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : 1.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>BrNO<sub>10</sub> (718.71) Ber.: C: 56.82 H: 7.85 N: 1.95

Gef.: C: 56.89 H: 7.81 N: 1.95

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  718.4 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{H}$ ]<sup>+</sup>; 720.4 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{H}$ ]<sup>+</sup>; 740.3 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>; 742.3 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 5.47 (t, 1H,  $^3J = 9.6$  Hz, H-2); 5.38 (d, 1H,  $^3J = 2.7$  Hz, H-4); 5.14 (dd, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz, H-3); 4.89 (dd, 1H,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^3J = 11.1$  Hz, CHBr); 4.43 (d, 1H,  $^3J = 9.4$  Hz, H-1); 4.05-3.90 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 3.86 (dd, 1H,  $^3J = 6.1$  Hz,  $^2J = 15.1$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.35-3.29 (m, 1H, CHN); 3.14 (dd, 1H,  $^3J = 11.3$  Hz,  $^2J = 14.5$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.02 (dd, 1H,  $^3J = 6.3$  Hz,  $^2J = 13.3$  Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.52 (dd, 1H,  $^3J = 1.4$  Hz,  $^2J = 13.1$  Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.42-1.30 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 1.27, 1.14, 1.13, 1.10 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.84 (t, 3H,  $^3J = 7.2$  Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz):  $\delta$  [ppm] = 200.05 (C=O); 177.29, 177.10, 176.92, 176.75 (PivC=O); 95.42 (C-1); 72.31, 71.93, 67.06, 65.56 (C-2, C-3, C-4, C-5); 63.04 (CHN); 62.05 (C-6); 54.23 (CHBr); 49.68 (NCH<sub>2</sub>); 47.35 (CH<sub>2</sub>C=O); 39.13, 38.78, 38.74, 38.70 (PivCMe<sub>3</sub>); 35.14 (CH<sub>2</sub>); 27.18, 27.26 (Piv-CH<sub>3</sub>); 19.62 (CH<sub>2</sub>); 13.65 (CH<sub>3</sub>).

**(2S,5S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-5-brom-2-isopropyl-piperidin-4-on (27c)**

Reaktionsdauer: 2.5 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (30 x 6 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 5.00 g (94 %); gelber, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.44 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1); DV: 94:6:0:0 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda$  = 240 nm,  $R_t$ : 27.62 min (Nebendiastereomer), 31.47 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : -1.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>BrNO<sub>10</sub> (718.71)MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  718.4 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{H}$ ]<sup>+</sup>; 720.4 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{H}$ ]<sup>+</sup>; 740.3 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>; 742.3 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 5.52-5.46 (m, 1H, H-2); 5.37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.3 Hz, H-4); 5.14 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J = 10.0 Hz, H-3); 4.87 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, CHBr); 4.42 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, H-1); 4.02-3.86 (m, 4H, H-5, H-6a, H-6b, NCH<sub>2</sub>); 3.10 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 11.1 Hz, <sup>2</sup>J = 15.1 Hz, NCH<sub>2</sub>); 2.99 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, <sup>2</sup>J = 12.7 Hz, CH<sub>2</sub>CO); 2.89-2.82 (m, 2H, CHN, CH<sub>2</sub>CO); 1.64-1.55 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.27, 1.14, 1.12, 1.11 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.88, 0.82 (2d, 6H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>).<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 200.51 (C=O); 177.83, 177.35, 177.14, 176.76 (PivC=O); 95.39 (C-1); 72.20, 72.03, 67.30, 66.47 (C-2, C-3, C-4, C-5); 65.74 (CHN); 62.08 (C-6); 53.51 (CHBr); 49.79 (NCH<sub>2</sub>); 44.37 (CH<sub>2</sub>C=O); 38.70, 38.80 (PivCMe<sub>3</sub>); 29.77 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 27.28, 27.23, 27.10, 27.07 (PivCH<sub>3</sub>); 20.19, 19.71 (CH<sub>3</sub>).**(2S,5S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-5-brom-2-phenyl-piperidin-4-on (27d)**

Reaktionsdauer: 3 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (24 x 4 cm; Petrolether/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute: 0.80 g (72 %, bei 87 % Umsatz); gelber, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.47 (Petrolether/Ethylacetat 3:1); DV: 83:17:0:0 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda$  = 207 nm,  $R_t$ : 27.25 min (Nebendiastereomer), 29.02 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : -41.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).C<sub>37</sub>H<sub>54</sub>BrNO<sub>10</sub> (752.73)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  752.2 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{H}$ ]<sup>+</sup>; 754.2 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{H}$ ]<sup>+</sup>; 774.2 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>; 776.2 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>; 815.4 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>; 817.4 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.37-7.26 (m, 5H, Aryl); 5.36 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.3 Hz, H-2); 5.23 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, H-4); 4.86 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.2 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.9 Hz, H-3); 4.58 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.9 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 11.7 Hz, CHBr); 4.23-3.82 (m, 4H, CHN, H-5, H-6a, H-6b); 3.77 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, H-1); 3.51-3.41 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.82 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 4.2 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 14.9 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.66 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 11.7 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 15.1 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.24, 1.21, 1.18, 1.07 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz):  $\delta$  [ppm] = 200.24 (C=O); 178.10, 178.06, 177.89, 177.68 (PivC=O); 141.21 (*ipso*-Aryl); 129.52, 129.40, 129.12 (Aryl); 92.16 (C-1); 71.90, 71.73, 66.74, 65.65 (C-2, C-3, C-4, C-5); 62.41 (C-6); 60.89 (CHN); 53.82 (CHBr); 49.71 (NCH<sub>2</sub>); 44.75 (CH<sub>2</sub>C=O); 39.06, 38.69, 38.66, 38.57 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.41, 27.37, 27.06, 26.89 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2*S*,5*S*)-*N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -*D*-galactopyranosyl)-5-brom-2-(4-chlorphenyl)-piperidin-4-on (27e)**

Reaktionsdauer: 4 h (Da die Reaktion nach 2 h nicht beendet war, wurden bei -78 °C weitere 0.5 Äq. L-Selectride<sup>®</sup> zugegeben und weitere 2 h gerührt).

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 1.84 g (71 %); farbloser, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.41 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1); DV: 91:9:0:0 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda$  = 219 nm,  $R_t$ : 29.71 min (Nebendiastereomer), 30.18 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : -25.9 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C <sub>37</sub> H <sub>53</sub> BrClNO <sub>10</sub> (787.17)	Ber.:	C: 56.45	H: 6.79	N: 1.78
	Gef.:	C: 56.28	H: 6.85	N: 1.74

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  786.5 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{H}$ ]<sup>+</sup>; 788.5 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{H}$ ]<sup>+</sup>; 808.3 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>; 810.3 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.35 (d, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 8.2 Hz, Aryl); 7.17 (d, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 8.6 Hz, Aryl); 5.37 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.6 Hz, H-2); 5.25 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.7 Hz, H-4); 4.90 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, H-3); 4.55 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.2 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 11.7 Hz, CHBr); 4.14 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.9 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 11.0 Hz, CHN); 4.05-3.98 (m, 2H, H-6a, NCH<sub>2</sub>); 3.90 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.4 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.2 Hz, H-6b); 3.76 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.4 Hz, H-1); 3.48 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.4 Hz, H-5); 3.10 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 11.9 Hz, NCH<sub>2</sub>); 2.80 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.5 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 14.5 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.63 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 11.2 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 14.3 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.24, 1.20, 1.18, 1.07 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  [ppm] = 198.31 (C=O); 177.78, 177.46, 177.03, 176.65 (PivC=O); 137.20, 134.87 (*ipso*-Aryl); 129.48, 129.21 (Aryl); 86.98 (C-1); 72.03, 71.34, 67.01, 65.31 (C-2, C-3, C-4, C-5); 63.39 (CHN); 61.67 (C-6); 53.13 (NCH<sub>2</sub>); 51.74 (CHBr); 48.04 (CH<sub>2</sub>C=O); 39.07, 38.88, 38.72 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.44, 27.21, 27.13, 27.04 (PivCH<sub>3</sub>).

Daten der Einkristallröntgenstrukturanalyse von 27e:

Kristalldaten

Summenformel	C <sub>37</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>10</sub> ClBr		
Molgewicht	787.16 g mol <sup>-1</sup>		
Absorption	$\mu = 2.37 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur mit Psi-scans		
Kristallgröße	0.10 x 0.30 x 0.30 mm <sup>3</sup> farblose Platte		
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (orthorhombisch)		
Gitterkonstanten	a = 50.24(1) Å		
(berechnet aus	b = 14.959(2) Å		
25 Reflexen mit	c = 11.040(2) Å		
25° < $\Theta$ < 27°)	V = 8298(3) Å <sup>3</sup>	z = 8	F(000) = 3312
Temperatur	-80°C		
Dichte	d <sub>rön</sub> = 1.260 g cm <sup>-3</sup>		

Datensammlung

Diffraktometer	Turbo CAD4
Strahlung	Cu-K <sub><math>\alpha</math></sub> Graphitmonochromator
Scan-Typ	$\omega/2\theta$
Scan-Breite	0.9°+0.15*tan( $\theta$ )
Messbereich	1.5° ≤ $\theta$ ≤ 74° 0 ≤ h ≤ 60 0 ≤ k ≤ 18 0 ≤ l ≤ 13
Reflexzahl: gemessen	11586 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	11538 (R <sub><math>\sigma</math></sub> = 0.0695)
beobachtete	8204 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-92(Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 929 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0958*P)^2+2.40*P]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2, 0)+2*F_o^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.

Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1881 (R1=0.0641 für beobachtete Reflexe, 0.1043 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.017
Flack Parameter	x = 0.02(2)
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	1.03, -0.60 eÅ <sup>-3</sup>
Bemerkung	Struktur enthält 2 unabhängige Moleküle, Piv-Gruppen fehlgeordnet

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	U <sub>äq</sub>
BR1A	0.08067(1)	0.23768(5)	0.25604(8)	0.0608(2)
CL1A	-0.10457(4)	0.4931(2)	0.5615(3)	0.0812(8)
O1A	0.03421(7)	0.5323(2)	0.4684(3)	0.034(1)
C2A	0.0276(1)	0.4559(3)	0.5418(5)	0.032(1)
C3A	0.0474(1)	0.4523(3)	0.6479(5)	0.031(1)
C4A	0.0434(1)	0.5365(4)	0.7220(5)	0.032(1)
C5A	0.0479(1)	0.6201(4)	0.6454(5)	0.032(2)
C6A	0.0307(1)	0.6145(4)	0.5304(5)	0.036(2)
N7A	0.02665(9)	0.3768(3)	0.4711(4)	0.035(1)
C8A	0.0506(1)	0.3601(4)	0.3980(6)	0.040(2)
C9A	0.0507(1)	0.2616(4)	0.3615(6)	0.044(2)
C10A	0.0248(1)	0.2309(4)	0.3020(6)	0.047(2)
C11A	0.0007(1)	0.2650(4)	0.3631(6)	0.043(2)
C12A	0.0027(1)	0.3653(4)	0.3943(5)	0.039(2)
O13A	0.0244(1)	0.1823(4)	0.2141(5)	0.065(2)
C14A	-0.0232(1)	0.4000(4)	0.4460(5)	0.037(2)
C15A	-0.0332(1)	0.4802(4)	0.4043(6)	0.048(2)
C16A	-0.0582(1)	0.5099(5)	0.4416(7)	0.054(2)
C17A	-0.0726(1)	0.4582(5)	0.5193(7)	0.050(2)
C18A	-0.0632(1)	0.3797(5)	0.5636(7)	0.055(2)
C19A	-0.0380(1)	0.3513(5)	0.5284(6)	0.048(2)
O20A	0.04116(7)	0.3781(2)	0.7234(3)	0.034(1)
C21A	0.0566(1)	0.3046(4)	0.7119(5)	0.037(2)
O22A	0.07605(8)	0.3024(3)	0.6501(4)	0.051(1)
C23A	0.0454(1)	0.2280(4)	0.7859(5)	0.041(2)
C24A	0.0187(1)	0.2027(5)	0.7282(7)	0.051(2)
C25A	0.0413(2)	0.2547(5)	0.9184(6)	0.062(2)
C26A	0.0647(1)	0.1494(4)	0.7765(8)	0.056(2)
O27A	0.06194(7)	0.5335(3)	0.8211(3)	0.036(1)
C28A	0.0545(1)	0.5767(4)	0.9239(6)	0.043(2)
O29A	0.03401(9)	0.6180(3)	0.9305(4)	0.053(2)
C30A	0.0741(2)	0.5637(5)	1.0266(6)	0.055(2)

C31A	0.0626(6)	0.606(2)	1.137(2)	0.11(1)
C32A	0.1003(4)	0.600(2)	0.992(2)	0.094(9)
C33A	0.0754(5)	0.461(1)	1.053(2)	0.083(8)
C31C	0.0821(7)	0.660(2)	1.073(3)	0.12(1)
C32C	0.0614(7)	0.515(3)	1.124(3)	0.15(2)
C33C	0.0995(6)	0.514(3)	0.980(3)	0.16(2)
O34A	0.07533(7)	0.6222(3)	0.6066(4)	0.038(1)
C35A	0.0917(1)	0.6788(4)	0.6681(6)	0.042(2)
O36A	0.08412(8)	0.7230(3)	0.7521(5)	0.057(1)
C37A	0.1200(1)	0.6769(5)	0.6186(7)	0.055(2)
C38A	0.1188(2)	0.6909(7)	0.4807(8)	0.076(3)
C39A	0.1357(2)	0.7506(7)	0.680(1)	0.089(4)
C40A	0.1315(2)	0.5853(6)	0.647(1)	0.081(3)
C41A	0.0368(1)	0.6866(4)	0.4405(6)	0.046(2)
O42A	0.0373(1)	0.7701(3)	0.5078(4)	0.055(2)
C43A	0.0388(2)	0.8445(5)	0.4471(8)	0.063(3)

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
O44A	0.0407(2)	0.8430(5)	0.3376(7)	0.142(5)
C45A	0.0427(2)	0.9268(4)	0.5213(7)	0.056(2)
C46A	0.0255(2)	0.9266(6)	0.6345(10)	0.090(4)
C47A	0.0720(2)	0.9246(6)	0.5685(9)	0.076(3)
C48A	0.0406(3)	1.0078(7)	0.449(1)	0.133(7)
BR1B	0.17021(3)	0.40330(8)	0.8181(1)	0.1009(5)
CL1B	0.12377(6)	-0.1381(2)	0.2301(3)	0.106(1)
O1B	0.21280(8)	0.1329(3)	0.5413(4)	0.047(1)
C2B	0.1938(1)	0.1807(5)	0.4678(6)	0.045(2)
C3B	0.2086(1)	0.2528(4)	0.3980(6)	0.044(2)
C4B	0.2296(1)	0.2103(4)	0.3193(6)	0.044(2)
C5B	0.2483(1)	0.1534(5)	0.3946(6)	0.044(2)
C6B	0.2324(1)	0.0869(5)	0.4713(6)	0.044(2)
N7B	0.1727(1)	0.2134(4)	0.5425(5)	0.053(2)
C8B	0.1819(1)	0.2723(6)	0.6385(7)	0.064(3)
C9B	0.1575(2)	0.3180(6)	0.6977(7)	0.076(3)
C10B	0.1395(1)	0.2484(8)	0.7504(8)	0.088(4)
C11B	0.1328(2)	0.1774(7)	0.6638(9)	0.079(4)
C12B	0.1569(1)	0.1372(6)	0.5976(7)	0.062(3)
O13B	0.1317(1)	0.2497(7)	0.8536(6)	0.107(3)
C14B	0.1488(1)	0.0692(6)	0.5047(7)	0.058(2)
C15B	0.1598(2)	-0.0159(7)	0.5062(9)	0.075(3)
C16B	0.1524(2)	-0.0800(7)	0.4217(10)	0.084(4)
C17B	0.1335(2)	-0.0581(7)	0.3338(9)	0.075(3)
C18B	0.1224(2)	0.0258(7)	0.3339(9)	0.075(3)
C19B	0.1300(1)	0.0886(6)	0.4164(7)	0.066(3)
O20B	0.18980(8)	0.2972(3)	0.3198(4)	0.048(1)
C21B	0.1831(1)	0.3824(6)	0.3509(8)	0.060(3)
O22B	0.1928(2)	0.4237(4)	0.4296(6)	0.089(3)
C23B	0.1595(2)	0.4121(7)	0.2713(9)	0.083(3)
C24B	0.1350(3)	0.386(1)	0.342(2)	0.152(3)



C25B	0.1586(3)	0.5162(8)	0.286(1)	0.120(3)
C26B	0.1659(3)	0.401(1)	0.145(2)	0.163(4)
O27B	0.24377(8)	0.2816(3)	0.2595(4)	0.048(1)
C28B	0.2556(1)	0.2609(5)	0.1536(6)	0.052(2)
O29B	0.2560(1)	0.1866(4)	0.1129(5)	0.064(2)
C30B	0.2677(1)	0.3425(6)	0.0914(7)	0.066(3)
C31B	0.2895(2)	0.3100(8)	0.004(1)	0.129(6)
C32B	0.2809(3)	0.4042(9)	0.180(1)	0.167(8)
C33B	0.2459(2)	0.3888(10)	0.029(2)	0.164(8)
O34B	0.26290(8)	0.2102(3)	0.4778(4)	0.047(1)
C35B	0.2883(1)	0.2311(6)	0.4473(7)	0.058(2)
O36B	0.29879(9)	0.2090(4)	0.3562(5)	0.067(2)
C37B	0.3007(2)	0.2897(7)	0.5463(9)	0.076(3)
C38B	0.2827(2)	0.3696(8)	0.574(1)	0.133(6)
C39B	0.3280(2)	0.3197(9)	0.504(1)	0.125(6)
C40B	0.3027(2)	0.2328(9)	0.6601(9)	0.106(5)
C41B	0.2489(1)	0.0401(5)	0.5671(6)	0.050(2)
O42B	0.27122(8)	0.0005(3)	0.5063(4)	0.050(1)
C43B	0.2906(1)	-0.0290(4)	0.5797(6)	0.044(2)
O44B	0.28983(9)	-0.0218(3)	0.6879(4)	0.054(2)

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C45B	0.3130(1)	-0.0746(5)	0.5082(6)	0.049(2)
C46B	0.3231(2)	-0.0141(7)	0.4099(8)	0.079(3)
C47B	0.3354(2)	-0.0969(8)	0.5968(9)	0.086(4)
C48B	0.3018(2)	-0.1608(7)	0.458(1)	0.094(4)

## anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
BR1A	0.0516(3)	0.0616(4)	0.0694(5)	0.0097(3)	0.0028(4)	-0.0198(4)
CL1A	0.0446(8)	0.089(1)	0.110(2)	0.0078(9)	-0.0023(10)	-0.036(1)
O1A	0.047(2)	0.025(2)	0.031(2)	0.001(1)	-0.003(2)	0.001(2)
C2A	0.035(2)	0.027(2)	0.036(3)	-0.003(2)	0.000(2)	-0.001(2)
C3A	0.035(3)	0.026(3)	0.033(3)	0.003(2)	0.002(2)	0.002(2)
C4A	0.031(2)	0.031(3)	0.034(3)	0.004(2)	-0.001(2)	0.002(2)
C5A	0.033(2)	0.034(3)	0.029(3)	0.001(2)	0.005(2)	0.000(2)
C6A	0.039(3)	0.030(3)	0.038(3)	0.003(2)	-0.005(2)	-0.001(2)
N7A	0.044(2)	0.024(2)	0.037(2)	-0.003(2)	0.002(2)	-0.004(2)
C8A	0.043(3)	0.036(3)	0.041(3)	0.005(2)	0.003(2)	-0.003(3)
C9A	0.049(3)	0.039(3)	0.044(3)	0.003(3)	0.002(3)	-0.007(3)
C10A	0.061(4)	0.034(3)	0.046(3)	-0.001(3)	0.005(3)	-0.003(3)
C11A	0.043(3)	0.039(3)	0.047(3)	-0.005(2)	0.002(2)	-0.012(3)
C12A	0.045(3)	0.041(3)	0.031(3)	0.000(2)	-0.003(2)	0.003(2)
O13A	0.065(3)	0.065(3)	0.064(3)	0.002(2)	-0.003(2)	-0.032(3)
C14A	0.042(3)	0.035(3)	0.034(3)	-0.003(2)	-0.007(2)	-0.002(2)
C15A	0.059(4)	0.037(3)	0.049(4)	0.001(3)	-0.005(3)	0.004(3)
C16A	0.051(3)	0.049(4)	0.061(4)	0.009(3)	-0.010(3)	-0.003(3)
C17A	0.042(3)	0.052(4)	0.056(4)	0.000(3)	-0.007(3)	-0.017(3)
C18A	0.057(4)	0.050(4)	0.059(4)	-0.011(3)	0.008(3)	-0.006(3)

C19A	0.057(4)	0.041(3)	0.047(4)	0.003(3)	0.010(3)	0.005(3)
O20A	0.037(2)	0.029(2)	0.035(2)	0.002(1)	0.006(2)	0.001(2)
C21A	0.043(3)	0.026(3)	0.042(3)	0.000(2)	0.000(2)	0.002(2)
O22A	0.045(2)	0.045(2)	0.063(3)	0.012(2)	0.024(2)	0.012(2)
C23A	0.041(3)	0.037(3)	0.044(3)	0.001(2)	0.008(2)	0.008(3)
C24A	0.043(3)	0.055(4)	0.056(4)	-0.007(3)	0.008(3)	0.013(3)
C25A	0.085(5)	0.056(4)	0.043(4)	-0.009(4)	0.005(3)	0.010(3)
C26A	0.049(3)	0.036(3)	0.082(5)	0.006(2)	0.014(3)	0.020(3)
O27A	0.038(2)	0.039(2)	0.030(2)	0.003(2)	-0.004(2)	0.000(2)
C28A	0.053(3)	0.040(3)	0.036(3)	-0.001(3)	-0.004(3)	-0.004(3)
O29A	0.058(3)	0.057(3)	0.043(2)	0.019(2)	-0.002(2)	-0.010(2)
C30A	0.071(4)	0.058(4)	0.035(3)	0.012(3)	-0.012(3)	-0.003(3)
C31A	0.14(2)	0.15(2)	0.037(9)	0.04(2)	-0.03(1)	-0.01(1)
C32A	0.07(1)	0.16(2)	0.06(1)	-0.05(1)	-0.038(9)	0.03(1)
C33A	0.12(2)	0.09(1)	0.048(9)	0.01(1)	-0.05(1)	0.029(9)
C31C	0.17(3)	0.08(2)	0.11(2)	0.02(2)	-0.08(2)	0.00(1)
C32C	0.17(3)	0.21(4)	0.09(2)	-0.10(3)	-0.05(2)	0.07(2)
C33C	0.11(2)	0.26(4)	0.10(2)	0.11(3)	-0.07(2)	-0.06(3)
O34A	0.037(2)	0.037(2)	0.040(2)	-0.003(2)	0.002(2)	-0.001(2)
C35A	0.042(3)	0.037(3)	0.047(3)	-0.006(2)	-0.007(3)	0.003(3)
O36A	0.053(2)	0.057(3)	0.061(3)	-0.011(2)	-0.001(2)	-0.019(3)
C37A	0.041(3)	0.062(4)	0.061(4)	-0.008(3)	0.002(3)	0.004(4)
C38A	0.061(4)	0.092(6)	0.075(6)	0.002(4)	0.029(4)	0.011(5)
C39A	0.048(4)	0.108(8)	0.112(7)	-0.019(5)	-0.004(4)	-0.011(7)
C40A	0.056(4)	0.083(6)	0.105(7)	0.020(4)	0.011(5)	0.020(6)
C41A	0.068(4)	0.031(3)	0.039(3)	0.000(3)	-0.004(3)	0.002(3)

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
O42A	0.087(3)	0.027(2)	0.050(3)	-0.001(2)	-0.001(2)	0.002(2)
C43A	0.095(6)	0.036(4)	0.058(5)	-0.007(4)	-0.025(4)	0.003(3)
O44A	0.31(1)	0.057(4)	0.064(4)	-0.051(6)	-0.038(6)	0.012(3)
C45A	0.078(5)	0.030(3)	0.061(4)	-0.004(3)	0.001(4)	0.000(3)
C46A	0.108(7)	0.056(5)	0.106(8)	-0.021(5)	0.034(6)	-0.030(5)
C47A	0.070(5)	0.064(5)	0.094(7)	-0.008(4)	0.004(5)	-0.019(5)
C48A	0.27(2)	0.047(5)	0.085(7)	-0.018(8)	-0.03(1)	0.002(5)
BR1B	0.146(1)	0.0905(8)	0.0657(6)	0.0450(7)	0.0206(6)	0.0015(6)
CL1B	0.127(2)	0.097(2)	0.093(2)	-0.026(2)	-0.008(2)	0.019(2)
O1B	0.038(2)	0.058(3)	0.045(2)	0.010(2)	0.008(2)	0.013(2)
C2B	0.037(3)	0.057(4)	0.042(3)	0.007(3)	0.003(3)	0.014(3)
C3B	0.040(3)	0.047(3)	0.045(3)	0.007(3)	-0.001(2)	0.009(3)
C4B	0.047(3)	0.045(3)	0.039(3)	-0.003(3)	-0.001(3)	0.003(3)
C5B	0.040(3)	0.049(4)	0.043(3)	-0.001(3)	0.000(3)	0.001(3)
C6B	0.031(3)	0.053(4)	0.048(3)	0.008(2)	0.005(2)	0.004(3)
N7B	0.042(3)	0.067(4)	0.050(3)	0.014(2)	0.010(2)	0.017(3)
C8B	0.065(4)	0.070(5)	0.056(4)	0.025(4)	0.019(3)	0.014(4)
C9B	0.099(6)	0.084(6)	0.047(4)	0.040(5)	0.012(4)	0.010(4)
C10B	0.047(3)	0.156(9)	0.059(4)	0.046(5)	0.020(4)	0.021(6)
C11B	0.044(4)	0.128(8)	0.066(5)	0.015(4)	0.016(4)	0.018(6)
C12B	0.038(3)	0.088(6)	0.061(4)	0.017(3)	0.010(3)	0.027(4)
O13B	0.067(3)	0.192(8)	0.063(4)	0.026(5)	0.017(3)	0.018(5)
C14B	0.036(3)	0.076(5)	0.063(4)	0.000(3)	0.008(3)	0.028(4)
C15B	0.056(4)	0.089(7)	0.079(6)	0.000(4)	0.002(4)	0.028(5)
C16B	0.079(6)	0.081(6)	0.091(7)	0.000(5)	0.008(5)	0.026(6)
C17B	0.059(4)	0.087(6)	0.080(6)	-0.013(4)	0.001(4)	0.023(5)
C18B	0.044(4)	0.103(7)	0.078(6)	-0.007(4)	0.001(4)	0.032(6)
C19B	0.041(3)	0.089(6)	0.067(5)	0.001(3)	0.000(3)	0.026(5)
O20B	0.046(2)	0.048(3)	0.050(2)	0.009(2)	-0.005(2)	0.013(2)

C21B	0.054(4)	0.066(5)	0.061(5)	0.015(3)	0.003(3)	0.009(4)
O22B	0.119(5)	0.069(4)	0.080(4)	0.026(4)	-0.036(4)	-0.006(4)
C23B	0.074(5)	0.096(7)	0.079(6)	0.041(5)	0.018(5)	0.038(6)
C24B	0.149(6)	0.152(6)	0.153(6)	-0.002(2)	-0.002(2)	0.003(2)
C25B	0.120(4)	0.118(4)	0.121(5)	0.002(2)	-0.001(2)	0.001(2)
C26B	0.163(7)	0.163(7)	0.161(7)	0.003(2)	-0.002(2)	0.000(2)
O27B	0.048(2)	0.051(2)	0.046(2)	-0.001(2)	0.006(2)	0.004(2)
C28B	0.043(3)	0.066(5)	0.047(4)	-0.004(3)	0.001(3)	0.009(4)
O29B	0.067(3)	0.069(4)	0.057(3)	-0.003(3)	0.018(3)	-0.004(3)
C30B	0.053(4)	0.078(5)	0.067(5)	-0.011(4)	0.010(4)	0.025(4)
C31B	0.119(9)	0.114(9)	0.15(1)	-0.015(7)	0.077(9)	0.031(9)
C32B	0.26(2)	0.14(1)	0.097(9)	-0.13(1)	0.04(1)	0.010(9)
C33B	0.096(8)	0.15(1)	0.25(2)	-0.018(8)	-0.03(1)	0.14(1)
O34B	0.036(2)	0.058(3)	0.047(2)	-0.004(2)	0.001(2)	-0.003(2)
C35B	0.039(3)	0.071(5)	0.062(4)	-0.006(3)	-0.002(3)	-0.007(4)
O36B	0.047(2)	0.085(4)	0.070(3)	-0.013(2)	0.016(2)	-0.011(3)
C37B	0.047(4)	0.098(7)	0.083(6)	-0.011(4)	0.003(4)	-0.035(5)
C38B	0.073(6)	0.103(8)	0.23(2)	0.014(6)	-0.030(8)	-0.10(1)
C39B	0.070(6)	0.16(1)	0.14(1)	-0.061(7)	0.015(7)	-0.055(10)
C40B	0.117(8)	0.13(1)	0.069(6)	-0.028(8)	-0.022(6)	-0.029(7)
C41B	0.040(3)	0.061(4)	0.049(4)	0.012(3)	0.005(3)	0.004(3)
O42B	0.037(2)	0.070(3)	0.044(2)	0.020(2)	0.001(2)	0.006(2)
C43B	0.043(3)	0.045(3)	0.044(3)	0.001(3)	-0.005(3)	-0.002(3)
O44B	0.052(2)	0.064(3)	0.046(3)	0.014(2)	-0.004(2)	-0.001(2)
C45B	0.036(3)	0.059(4)	0.051(4)	0.006(3)	-0.002(3)	-0.004(3)
C46B	0.057(4)	0.103(7)	0.077(6)	0.020(4)	0.026(4)	0.020(5)
C47B	0.051(4)	0.132(9)	0.076(6)	0.036(5)	0.000(4)	0.007(6)
C48B	0.052(4)	0.090(7)	0.140(10)	-0.008(4)	0.021(5)	-0.055(7)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome( $\text{\AA}^2$ )

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}$
H2A	0.00949	0.46603	0.57635	0.039
H3A	0.066(1)	0.4483(4)	0.617(2)	0.038
H4A	0.02483	0.53718	0.75482	0.038
H5A	0.04339	0.67505	0.69277	0.038
H6A	0.01153	0.61967	0.55442	0.043
H8A	0.06679	0.37403	0.44576	0.048
H8B	0.05054	0.39841	0.32493	0.048
H9A	0.05317	0.22549	0.43680	0.053
H11A	-0.00223	0.23062	0.43848	0.052
H11B	-0.01486	0.25534	0.30972	0.052
H12A	0.00604	0.39809	0.31686	0.047
H15A	-0.02305	0.51544	0.34974	0.058
H16A	-0.06509	0.56528	0.41336	0.064
H18A	-0.07364	0.34476	0.61747	0.067
H19A	-0.03083	0.29781	0.56153	0.058
H24A	0.01078	0.15270	0.77299	0.077
H24B	0.02155	0.18496	0.64377	0.077
H24C	0.00663	0.25414	0.73102	0.077
H25A	0.03381	0.20409	0.96333	0.092
H25B	0.02899	0.30549	0.92270	0.092

H25C	0.05842	0.27168	0.95408	0.092
H26A	0.05769	0.09843	0.82211	0.084
H26B	0.08204	0.16686	0.81018	0.084
H26C	0.06692	0.13259	0.69133	0.084
H31A	0.04538	0.57816	1.15551	0.16
H31B	0.05999	0.67003	1.12236	0.16
H31C	0.07473	0.59759	1.20528	0.16
H32A	0.10671	0.56949	0.91937	0.14
H32B	0.11290	0.59099	1.05854	0.14
H32C	0.09856	0.66425	0.97548	0.14
H33A	0.05772	0.43973	1.07697	0.12
H33B	0.08809	0.44987	1.11841	0.12
H33C	0.08113	0.42949	0.97967	0.12
H31D	0.09033	0.69365	1.00708	0.18
H31E	0.09487	0.65409	1.14017	0.18
H31F	0.06623	0.69136	1.10179	0.18
H32D	0.07418	0.50589	1.19033	0.23
H32E	0.05547	0.45620	1.09426	0.23
H32F	0.04605	0.54837	1.15407	0.23
H33D	0.10832	0.54980	0.91808	0.24
H33E	0.09426	0.45589	0.94502	0.24
H33F	0.11169	0.50345	1.04781	0.24
H38A	0.10868	0.64219	0.44339	0.114
H38B	0.13694	0.69144	0.44781	0.114
H38C	0.11012	0.74808	0.46296	0.114
H39A	0.15407	0.75022	0.64992	0.134
H39B	0.13578	0.74071	0.76792	0.134
H39C	0.12751	0.80859	0.66239	0.134
H40A	0.12105	0.53916	0.60580	0.122
Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H40B	0.13078	0.57503	0.73498	0.122
H40C	0.15000	0.58261	0.61981	0.122
H41A	0.05419	0.67556	0.40153	0.055
H41B	0.02289	0.68867	0.37686	0.055
H46A	0.02843	0.87101	0.67950	0.135
H46B	0.00671	0.93099	0.61143	0.135
H46C	0.03027	0.97771	0.68564	0.135
H47A	0.07477	0.87073	0.61741	0.114
H47B	0.07543	0.97768	0.61817	0.114
H47C	0.08429	0.92403	0.49943	0.114
H48A	0.04408	1.06006	0.49971	0.20
H48B	0.02270	1.01210	0.41413	0.20
H48C	0.05375	1.00567	0.38290	0.20
H2B	0.18601	0.13781	0.40802	0.054
H3B	0.21688	0.29656	0.45518	0.052
H4B	0.22083	0.17191	0.25696	0.053
H5B	0.26101	0.12062	0.34069	0.053
H6B	0.22361	0.04173	0.41770	0.053

---

---

H8C	0.19398	0.31819	0.60465	0.076
H8D	0.19178	0.23756	0.70000	0.076
H9B	0.14755	0.35138	0.63367	0.092
H11C	0.12032	0.20186	0.60279	0.095
H11D	0.12343	0.12896	0.70760	0.095
H12B	0.16836	0.10668	0.65896	0.075
H15B	0.17269	-0.03061	0.56610	0.090
H16B	0.16002	-0.13801	0.42372	0.100
H18B	0.10926	0.04026	0.27541	0.090
H19B	0.12234	0.14660	0.41336	0.079
H24D	0.13732	0.40291	0.42730	0.227
H24E	0.13213	0.32176	0.33586	0.227
H24F	0.11947	0.41790	0.30898	0.227
H25D	0.17396	0.54275	0.24403	0.179
H25E	0.15928	0.53175	0.37182	0.179
H25F	0.14215	0.53927	0.25004	0.179
H26D	0.18367	0.42549	0.12876	0.244
H26E	0.15277	0.43377	0.09548	0.244
H26F	0.16545	0.33783	0.12347	0.244
H31G	0.28155	0.27076	-0.05755	0.193
H31H	0.30307	0.27700	0.04899	0.193
H31I	0.29769	0.36164	-0.03619	0.193
H32G	0.26777	0.42543	0.23907	0.25
H32H	0.28850	0.45536	0.13678	0.25
H32I	0.29514	0.37208	0.22262	0.25
H33G	0.23665	0.34683	-0.02404	0.25
H33H	0.25318	0.43819	-0.01866	0.25
H33I	0.23342	0.41242	0.08953	0.25
H38D	0.28145	0.40765	0.50156	0.200
H38E	0.29022	0.40408	0.64082	0.200
H38F	0.26494	0.34815	0.59575	0.200
H39D	0.33891	0.26720	0.48572	0.188
H39E	0.33651	0.35473	0.56834	0.188
Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H39F	0.32611	0.35658	0.43135	0.188
H40D	0.31365	0.17991	0.64339	0.159
H40E	0.28489	0.21398	0.68516	0.159
H40F	0.31098	0.26784	0.72505	0.159
H41C	0.25507	0.08355	0.62863	0.060
H41D	0.23820	-0.00651	0.60813	0.060
H46D	0.33043	0.04035	0.44613	0.119
H46E	0.30841	0.00161	0.35549	0.119
H46F	0.33703	-0.04494	0.36395	0.119
H47D	0.34295	-0.04145	0.62902	0.129
H47E	0.34925	-0.13082	0.55468	0.129
H47F	0.32825	-0.13284	0.66364	0.129
H48D	0.31573	-0.19226	0.41283	0.142
H48E	0.28685	-0.14757	0.40442	0.142
H48F	0.29572	-0.19858	0.52528	0.142

**(2*S*,5*S*)-*N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-brom-2-(4-bromphenyl)-piperidin-4-on (27f)**

Reaktionsdauer: 3 h (Da die Reaktion nach 2 h nicht vollständig war, wurden bei -78 °C weitere 0.5 Äq. L-Selectride<sup>®</sup> zugegeben und eine weitere Stunde gerührt).

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (22 x 4 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 7:1) und anschließende präparativer HPLC (Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 80 min,  $\lambda$  = 207 nm, R<sub>f</sub>: 66.03 min).

Ausbeute: 0.51 g (21 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.56 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); DV: 88:12:0:0 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda$  = 212 nm, R<sub>f</sub>: 30.45 min (Nebendiastereomer), 32.67 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : -58.6 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>37</sub>H<sub>53</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>10</sub> (831.63) Ber.: C: 53.44 H: 6.42 N: 1.68

Gef.: C: 53.54 H: 6.43 N: 1.63

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 830.54 [M(2 <sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 832.5 [M(<sup>79</sup>Br + <sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 834.5 [M(2 <sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 852.4 [M(2 <sup>79</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>; 854.4 [M(<sup>79</sup>Br + <sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>; 856.3 [M(2 <sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.47 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, Aryl); 7.19 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, Aryl); 5.51 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, H-2); 5.29 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, H-4); 4.96 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, H-3); 4.57-4.54 (m, 1H, CHBr); 4.25 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, CHN); 4.21 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, H-1); 4.03 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, H-6a); 3.92 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, H-6b); 3.66 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, H-5); 3.54 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.43 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>2</sup>J = 14.7 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.36 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, CHCH<sub>2</sub>C=O); 2.65 (ddd, 1H, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, CHCH<sub>2</sub>C=O); 1.24, 1.19, 1.17, 1.08 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 199.99 (C=O); 177.81, 177.21, 176.60, 176.51 (PivC=O); 138.58 (*ipso*-Aryl); 132.16, 129.21 (Aryl); 122.47 (*ipso*-CBr); 90.00 (C-1); 72.16, 72.09, 67.04, 64.46 (C-2, C-3, C-4, C-5); 63.96 (CHN); 61.78 (C-6); 49.94 (CHBr); 49.56 (NCH<sub>2</sub>); 44.29 (CHCH<sub>2</sub>C=O); 39.08, 38.70 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.31, 27.22, 27.11, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2*S*)-*N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(4-chlorphenyl)-piperidin-4-on (37a)**

Reaktionsbedingungen und Reinigung analog zur Synthese von 27e.

Ausbeute: 1.08 g (19 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.44 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -13.1 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>37</sub>H<sub>54</sub>ClNO<sub>10</sub> (708.28)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 606.2 [*M*-PivOH+H]<sup>+</sup>; 628.2 [*M*-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 730.3 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 7.31 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, Aryl); 7.16 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, Aryl); 5.48 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.9 Hz, H-2); 5.22 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.7 Hz, H-4); 4.87 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.1 Hz, H-3); 4.56 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.3 Hz, CHN); 4.38 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.7 Hz, H-1); 4.14 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.0 Hz, H-6a); 3.88 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.4 Hz, H-6b); 3.64 (td, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.49 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, H-5); 2.99 (td, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, NCH<sub>2</sub>); 2.78-2.56 (m, 4H, CHCH<sub>2</sub>C=O, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 1.23, 1.18, 1.14, 1.08 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 207.12 (C=O); 177.78, 177.17, 176.98, 176.71 (PivC=O); 137.90, 136.67 (*ipso*-Aryl, *ipso*-CCl); 132.56, 130.11 (Aryl); 91.14 (C-1); 71.34, 70.87, 67.28, 65.06 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.71 (C-6); 58.64 (CHN); 48.56, 42.91, 41.22 (NCH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>C=O, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 39.06, 38.90, 38.76, 38.68 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.34, 27.21, 27.12, 27.04 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(4-bromophenyl)-piperidin-4-on (37b)**

Reaktionsbedingungen und Reinigung analog zur Synthese von **27f**.

R<sub>t</sub>: 59.40 min.

Ausbeute: 0.64 g (29 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -8.6 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>37</sub>H<sub>54</sub>BrNO<sub>10</sub> (752.73)      Ber.:    C: 59.04      H: 7.23      N: 1.86

   Gef.:    C: 58.81      H: 7.26      N: 1.80

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 752.4 [*M*(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 754.4 [*M*(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 774.4 [*M*(<sup>79</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>; 776.4 [*M*(<sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>; 815.5 [*M*(<sup>79</sup>Br)+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>; 817.5 [*M*(<sup>81</sup>Br)+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 7.49 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, Aryl); 7.14 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, Aryl); 5.44 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.9 Hz, H-2); 5.25 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.6 Hz, H-4); 4.89 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.9 Hz, H-3); 4.06 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.7 Hz, CHN); 4.01 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.0 Hz, H-6a); 3.88 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.4 Hz, H-6b); 3.85 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.6 Hz, H-1); 3.60 (td, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.9 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.49 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, H-5); 2.93 (td, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, NCH<sub>2</sub>); 2.61-2.44 (m, 4H, CHCH<sub>2</sub>C=O, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 1.22, 1.20, 1.17, 1.06 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 207.40 (C=O); 177.82, 177.21, 177.08, 176.60 (PivC=O); 138.90 (*ipso*-Aryl); 132.20, 129.51 (Aryl); 122.42 (*ipso*-CBr); 87.96 (C-1); 71.89, 71.67, 67.18, 65.03 (C-2, C-3, C-4, C-5); 63.34 (CHN); 61.71 (C-6); 48.95, 43.54, 41.59 (NCH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>C=O, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 39.03, 38.82, 38.69 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.38, 27.17, 27.11, 27.02 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-isopropyl-piperidin-4-on (37c)**

Zu einer Lösung von 2.81 g (3.68 mmol) 5-Iod-5,6-dehydropiperidinon **35g** in 80 ml absol. THF werden bei -78 °C 4.60 ml (4.60 mmol, 1.25 Äq.) einer 1 M L-Selectride<sup>®</sup>-Lsg. in THF tropfenweise zugegeben. Nach 1 h wird die Reaktionslösung auf Raumtemp. erwärmt, und nach erneutem Kühlen auf -78 °C wird die Reaktion mit 1 ml Eisessig abgebrochen. Das Rohprodukt wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, in 80 ml Ether aufgenommen, mit 10 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. neutralisiert und mit 20 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (22 x 5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute: 0.74 g (31 %, bei 36 % Umsatz); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.50 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : -1.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>10</sub> (639.82) Ber.: C: 63.83 H: 8.98 N: 2.19

Gef.: C: 63.56 H: 8.89 N: 2.05

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  662.4 [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>; 678.4 [ $M+\text{K}$ ]<sup>+</sup>; 703.3 [ $M+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 5.50 (t, 1H,  $^3J = 9.6$  Hz, H-2); 5.36 (d, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz, H-4); 5.14 (dd, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^3J = 10.2$  Hz, H-3); 4.40 (d, 1H,  $^3J = 9.4$  Hz, H-1); 4.03 (dd, 1H,  $^3J = 7.2$  Hz,  $^2J = 11.1$  Hz, H-6a); 3.95 (dd, 1H,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^2J = 11.0$  Hz, H-6b); 3.88 (t, 1H,  $^3J = 6.7$  Hz, H-5); 3.30-3.24 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 3.17-3.11 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 2.90-2.82 (m, 1H, CHN); 2.63 (dd, 1H,  $^3J = 5.1$  Hz,  $^2J = 14.1$  Hz, CHCH<sub>2</sub>C=O); 2.56-2.49 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 2.34 (dd, 1H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^2J = 14.1$  Hz, CHCH<sub>2</sub>C=O); 2.20 (td, 1H,  $^3J = 5.1$  Hz,  $^2J = 14.9$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 1.79-1.71 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.24, 1.13, 1.12, 1.10 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.85 (t, 6H,  $^3J = 6.6$  Hz, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  [ppm] = 210.28 (C=O); 177.85, 177.29, 177.11, 176.71 (PivC=O); 92.88 (C-1); 72.26, 72.01, 67.29, 66.47 (C-2, C-3, C-4, C-5); 65.66 (CHN); 61.92 (C-6); 42.58, 41.88, 41.16 (NCH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>C=O, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 39.05, 38.80, 38.77, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 29.35 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 27.29, 27.20, 27.09, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>); 20.13, 17.94 (CH<sub>3</sub>).



## 5.5 Versuche zu Kapitel 3.1.4

### 4-Methoxy-thiobenzamid (41a)

In einem 50 ml Zweihalskolben werden 3.02 g (20 mmol) 4-Methoxybenzamid und 4.45 g (11 mmol) Lawesson-Reagenz vorgelegt, in 20 ml absol. THF aufgeschlemmt und 15 min zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das Rohprodukt aus 25 ml Diethylether/Aceton (4:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 1.50 g (45 %); gelbe Kristalle; Smp.: 145 °C (Lit.<sup>53a</sup>: 145-147 °C); R<sub>f</sub>: 0.27 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NOS (167.23)	Ber.:	C: 57.46	H: 5.42	N: 8.38	S: 19.17
	Gef.:	C: 57.51	H: 5.46	N: 8.35	S: 19.15

MS (FD):  $m/z$  168.0  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.88 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, Aryl); 6.87 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, Aryl); 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 201.37 (CSNH<sub>2</sub>); 162.98, 131.22 (*ipso*-Aryl); 129.06, 113.59 (Aryl); 55.52 (OCH<sub>3</sub>).

### 4-Brom-thiobenzamid (41b)

In einem 50 ml Zweihalskolben werden 4.00 g (20 mmol) 4-Brombenzamid und 4.05 g (10 mmol) Lawesson's Reagenz vorgelegt, in 20 ml absol. THF aufgeschlemmt und 15 min zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das Rohprodukt aus 22 ml Diethylether/Aceton (10:1) umkristallisiert. Das noch verunreinigte Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (15 x 3 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.63 g (84 %); gelber, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> BrNS (216.10)	Ber.:	C: 38.91	H: 2.80	N: 6.48	S: 14.84
	Gef.:	C: 38.99	H: 3.02	N: 6.32	S: 14.86

MS (FD):  $m/z$  216.1  $[M(^{79}\text{Br})+H]^+$ ; 218.1  $[M(^{81}\text{Br})+H]^+$ .

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.72 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, Aryl); 7.52 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, Aryl).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 201.40 (CSNH<sub>2</sub>); 137.87 (*ipso*-Aryl); 131.68, 128.39 (Aryl); 126.92 (*ipso*-CBr).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung unsymmetrischer Thioharnstoffe (43)**

Nach einer literaturbekannten Vorschrift erhält man unsymmetrische Thioharnstoffe wie folgt:<sup>55</sup>

In 100 ml 2 N HCl werden vorsichtig 0.10 mol eines sekundären Amins eingetragen. Die Lösung wird bei 110 °C Badtemp. stark eingengt. Anschließend werden 0.15 mol wässr. KSCN-Lsg. zugegeben. Die Reaktionslösung wird zur Trockene eingengt und das Rohprodukt mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen.

***N*-Methyl-*N*-phenyl-thioharnstoff (43a)**

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 8.51 g (51 %); gelbliche Kristalle; R<sub>f</sub>: 0.06 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1); Smp.: 104 °C (Lit.<sup>55</sup>: 105 °C).

C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S (166.24)	Ber.:	C: 57.80	H: 6.06	N: 16.85	S: 19.29
	Gef.:	C: 57.86	H: 5.98	N: 16.83	S: 19.30

MS (FD):  $m/z$  166.9 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.48-7.34 (m, 3H, Aryl); 7.24-7.20 (m, 2H, Aryl); 5.69 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 182.40 (C=S); 142.80 (*ipso*-Aryl); 130.55, 128.76, 126.36 (Aryl); 43.92 (CH<sub>3</sub>).

***N*-Methyl-*N*-(3-chlorphenyl)-thioharnstoff (43b)**

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Diethylether.

Ausbeute: 0.56 g (40 %); gelbliche Kristalle; R<sub>f</sub>: 0.08 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1); Smp.: 94 °C.

C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> S (200.69)	Ber.:	C: 47.88	H: 4.52	N: 13.96	S: 15.98
	Gef.:	C: 48.08	H: 4.69	N: 13.88	S: 15.86

MS (FD):  $m/z$  200.9 [ $M(^{35}\text{Cl})+H$ ]<sup>+</sup>; 203.0 [ $M(^{37}\text{Cl})+H$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.45-7.13 (m, 4H, Aryl); 5.69 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 182.63 (C=S); 143.97 (*ipso*-Aryl); 135.96, 131.50, 129.05, 126.92, 124.74 (Aryl); 43.87 (CH<sub>3</sub>).

***N*-Methyl-*N*-(4-methoxyphenyl)-thioharnstoff (43c)**

Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Ethanol.

Ausbeute: 0.85 g (59 %), gräuliche Kristalle;  $R_f$ : 0.05 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1); Smp.: 147 °C (Lit.<sup>55</sup>: 148 °C).

C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS (196.27)	Ber.:	C: 55.08	H: 6.16	N: 14.27	S: 16.34
	Gef.:	C: 55.00	H: 6.02	N: 14.16	S: 16.38

MS (FD):  $m/z$  197.0 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.15 (d, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 10.8 Hz, Aryl); 6.92 (d, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 10.8 Hz, Aryl); 5.64 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3.79 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 182.62 (C=S); 159.51, 135.30 (*ipso*-Aryl); 127.48, 115.61 (Aryl); 55.60 (OCH<sub>3</sub>); 44.08 (NCH<sub>3</sub>).

**(6*R*)-*N*<sup>5</sup>-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-phenyl-6-*n*-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*c*]pyridin (28c)**

In 5 ml Ethanol werden 0.29 g (0.40 mmol) 5-Brom-2-propyl-piperidinon **27b** und 82 mg (0.60 mmol) Thiobenzamid gelöst und für 20 h unter Rückfluss gerührt. Anschließendes Abdestillieren des Lösungsmittels und Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 x 3 cm; Petrolether/Ethylacetat 15:1) liefert das Produkt.

Ausbeute: 0.10 g (34 %); gelblicher, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.59 (Petrolether/Ethylacetat 3:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -17.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C <sub>41</sub> H <sub>60</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S (756.99)	Ber.:	C: 65.05	H: 7.99	N: 3.70
	Gef.:	C: 65.17	H: 8.04	N: 3.71

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  655.4 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 757.3 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>; 779.4 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.88-7.83 (m, 2H, Aryl); 7.40-7.35 (m, 3H, Aryl); 5.45 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.5 Hz, H-2); 5.34 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, H-4); 5.13 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.2 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.9 Hz, H-3); 4.33 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.3 Hz, H-1); 4.10 (br s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.92-3.78 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 3.34-3.20 (m, 1H, CHN); 2.98 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.1 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 15.9 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.69 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 15.6 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.63-1.55 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.41-1.32 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); 1.24, 1.13, 1.10, 1.09 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.87 (t, 3H, <sup>3</sup> $J$  = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.90, 177.29, 177.19, 176.75 (PivC=O); 164.89, 149.50, 137.58 (*ipso*-Aryl); 129.57, 128.84 (Aryl); 126.30 (*ipso*-Aryl); 126.25 (Aryl); 93.54 (C-1); 71.93, 71.75, 67.25, 65.79 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.67 (C-6); 56.90 (CHN); 40.73

(NCH<sub>2</sub>); 39.07, 38.75, 38.72, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 34.30 (CH<sub>2</sub>); 31.57 (CHCH<sub>2</sub>); 27.23, 27.13, 27.09 (PivCH<sub>3</sub>); 20.19 (CH<sub>2</sub>); 14.17 (CH<sub>3</sub>).

**(6R)-N<sup>5</sup>-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(4-methoxyphenyl)-6-n-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin (28d)**

Eine Lösung von 0.12 g (0.17 mmol) 5-Brom-2-propyl-piperidinon **27b** und 34 mg (0.20 mmol) 4-Methoxythiobenzamid **41a** in 5 ml Ethanol wird 68 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 x 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 7:1) gereinigt.

Ausbeute: 16 mg (12 %); gelber, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1).

C<sub>42</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S (787.02)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 787.2 [*M*+H]<sup>+</sup>; 809.3 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ [ppm] = 7.84 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, Aryl); 6.88 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, Aryl); 5.36 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, H-4); 5.10 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.2 Hz, H-3); 4.94 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.6 Hz, H-2); 4.25 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, H-1); 4.16 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.5 Hz, H-6a); 3.99-3.85 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.76 (br s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.45-3.41 (m, 1H, CHN); 2.53-2.47 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>); 1.53-1.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.23, 1.18, 1.09, 1.04 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.86 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von α-Bromketonen (27) mit unsymmetrischen Thioamiden (43)**

Für die Reaktion werden 0.20 mmol 5-Brom-piperidinon **27** und 0.23 mmol Thioharnstoff **43** in 10 ml absol. Ethanol gelöst. Die vollständige Umsetzung erfordert Erwärmen zum Rückfluss binnen 1-6 d. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 10 ml Ether aufgenommen und mit je 10 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet.

**(6S)-N<sup>5</sup>-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-phenylamino)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin (44a)**

Reaktionsdauer: 5 d

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 4 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 13:1) und anschließende präparativer HPLC (Luna C-18, 90 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 80 min, λ = 283 nm, R<sub>t</sub>: 93.14 min).

Ausbeute: 20 mg (13 %); gelber, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.32 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1).

C<sub>42</sub>H<sub>63</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S (785.43)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 786.7 [*M*+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.37-7.24 (m, 4H, Aryl); 7.21-7.16 (m, 1H, Aryl); 5.42 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.6 Hz, H-2); 5.31 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, H-4); 5.11 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.8 Hz, H-3); 4.32 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, H-1); 3.93-3.72 (m, 5H, H-5, H-6a, H-6b, NCH<sub>2</sub>); 3.47 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.75-2.64 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>); 1.88-1.76 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.20, 1.15, 1.10, 1.05 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.91, 0.88 (2d, 6H, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**(6S)-N<sup>5</sup>-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-(4-methoxyphenyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin (44b)**

Reaktionsdauer: 6 d

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 4 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 13:1) und anschließende präparativer HPLC (Luna C-18, 90 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 100 min, λ = 285 nm, R<sub>t</sub>: 90.90 min).

Ausbeute: 7.5 mg (5 %); gelber, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1)

C<sub>43</sub>H<sub>65</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S (816.06)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 816.6 [*M*+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.26 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, Aryl); 6.89 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, Aryl); 5.41 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.6 Hz, H-2); 5.32 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.7 Hz, H-4); 5.10 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.0 Hz, H-3); 4.32 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0 Hz, H-1); 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.90-3.71 (m, 5H, H-5, H-6a, H-6b, NCH<sub>2</sub>); 3.41 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.74-2.62 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>); 1.86-1.81 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.19, 1.15, 1.10, 1.09 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.91, 0.88 (2d, 6H, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**(6S)-N<sup>5</sup>-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-6-(4-chlorphenyl)-2-(N-methyl-N-phenyl-amino)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin (44c)**

Reaktionsdauer: 1 d

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 x 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 16:1) und anschließende präparativer HPLC (Luna C-18, 90 % → 100 %, 100 min, λ = 254 nm, R<sub>t</sub>: 92.83 min).

Ausbeute: 20 mg (12 %); gelber, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.28 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1).

C<sub>45</sub>H<sub>60</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S (854.49)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 854.6 [M+H]<sup>+</sup>; 876.5 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.42-7.24 (m, 9H, Aryl); 5.41 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, H-2); 5.24 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.7 Hz, H-4); 4.87 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, H-3); 4.15 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, CHN); 3.99 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.98-3.88 (m, 2H, H-1, H-6a); 3.86 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, <sup>2</sup>J = 11.1 Hz, H-6b); 3.50 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.46 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, H-5); 2.93 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>2</sup>J = 16.1 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.83 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, <sup>2</sup>J = 16.1 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.20, 1.17, 1.12, 1.05 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 177.94, 177.16, 177.11, 176.62 (PivC=O); 168.67, 145.96, 141.88, 138.96, 133.87 (*ipso*-Aryl); 129.96, 129.67, 128.97, 127.07, 125.07 (Aryl); 88.94 (C-1); 71.99, 71.56, 67.27, 65.13 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.76 (C-6); 60.65 (CHN); 40.65 (NCH<sub>2</sub>); 40.47 (NCH<sub>3</sub>); 39.05, 38.78, 38.72 (PivCMe<sub>3</sub>); 34.28 (CHCH<sub>2</sub>); 27.23, 27.15, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>).

**(6S)-N<sup>5</sup>-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-6-(4-chlorphenyl)-2-(N-methyl-N-(4-methoxyphenyl)amino)-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin (44d)**

Reaktionsdauer: 3.5 d

Reinigung erfolgt über Normaldruck-Chromatographie an Kieselgel (20 x 4 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 14:1) und anschließende präparativer HPLC (Luna C-18, 90 % → 100 %, 100 min, λ = 214 nm, R<sub>t</sub>: 91.97 min).

Ausbeute: 22 mg (12 %); gelber, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.43 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1).

C<sub>46</sub>H<sub>62</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S (884.52)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 884.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.34-7.22 (m, 6H, Aryl); 6.96-6.94 (m, 2H, Aryl); 5.38 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, H-2); 5.24 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.7 Hz, H-4); 4.87 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, H-3); 4.12 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, CHN); 3.95 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.94-3.84

(m, 3H, H-1, H-6a, H-6b); 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.52 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.47 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, H-5); 2.96 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, <sup>2</sup>J = 16.4 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.87 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.3 Hz, <sup>2</sup>J = 16.4 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.20, 1.17, 1.12, 1.05 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

**(6R)-N<sup>5</sup>-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-amino-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridin (46)**

Eine Lösung von 0.21 g (0.30 mmol) 5-Brom-2-ethyl-piperidinon **27a**, 0.05 g (0.60 mmol) Thioharnstoff **45** und 0.07 g (0.45 mmol) DBU in 5 ml absol. THF wird 19 h refluxiert. Der Ansatz wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (22 x 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt. Um das Thiazolopyridin-Derivat **28h** in reiner Form zu erhalten, wird eine Reinigung mittels präparativer HPLC (Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 80 min, λ = 250 nm, R<sub>t</sub>: 42.02 min) angeschlossen.

Ausbeute: 0.13 g (62 %); gelber, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.08 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -12.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>34</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S (681.88)

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 580.1 [M-PivOH+H]<sup>+</sup>; 682.1 [M+H]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S (M+H): 682.3737; gefunden: 682.3758.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 5.42 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, H-2); 5.34 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, H-4); 5.12 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, H-3); 4.29 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, H-1); 3.96-3.76 (m, 5H, H-5, H-6a, H-6b, NCH<sub>2</sub>); 3.09-3.07 (m, 1H, CHN); 2.69 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.39 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.72-1.57 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.44-1.35 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.24, 1.15, 1.09, 1.08 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.88 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.91, 177.23, 177.12, 176.67 (PivC=O); 166.11 (NCSN); 140.31, 114.53 (*ipso*-Aryl); 93.16 (C-1); 71.88, 71.73, 67.18, 65.66 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.62 (C-6); 58.20 (CHN); 40.16 (NCH<sub>2</sub>); 39.05, 38.72, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 29.97 (CHCH<sub>2</sub>); 27.22, 27.05, 24.78 (PivCH<sub>3</sub>); 24.78 (CH<sub>2</sub>); 11.39 (CH<sub>3</sub>).

## 5.6 Versuche zu Kapitel 3.1.5

### Allgemeine Arbeitsvorschrift der Gewalt-Reaktion

Zu einer Suspension von 0.50 mmol Piperidinon **37** und 0.55 mmol Schwefel in 1 ml Ethanol werden 0.50 mmol Cyanessigsäureethylester gegeben und bei 55 °C 15 min gerührt. Nach Zugabe von 0.60 mol Morpholin wird für 8 h auf 65 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, in 20 ml Diethylether aufgenommen und zweimal mit je 5 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. extrahiert. Die organische Phase wird mit 5 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt.

### Isopropyl-Derivate

Die beiden Regioisomere **49a** und **50a** können trotz präparativer HPLC (Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 80 min) nicht rein erhalten werden.

DV: 1.1:1 (analytische HPLC des Rohprodukts).

**(7R)-N<sup>6</sup>-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-amino-7-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonsäureethylester (49a)**

**(5S)-N<sup>6</sup>-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-amino-5-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonsäureethylester (50a)**

Ausbeute: 0.15 g (39 %); gelber, amorpher Feststoff.

C<sub>39</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>S (766.98)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 767.4 [*M*+H]<sup>+</sup>; 789.5 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

### 4-Chlorphenyl-Derivate

Reinigung erfolgt über Normaldruck-Chromatographie an Kieselgel (20 x 2.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

DV: 1.9:1 (analytische HPLC des Rohprodukts).

**(7R)-N<sup>6</sup>-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-amino-7-(4-chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-3-carbonsäureethylester (49b)**

Ausbeute: 0.13 g (32 %); orange gefärbter, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -19.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>11</sub>S (835.44) Ber.: C: 60.38 H: 7.12 N: 3.35 S: 3.84

Gef.: C: 60.39 H: 7.02 N: 3.26 S: 3.85

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 835.5 [*M*+H]<sup>+</sup>; 857.5 [*M*+Na]<sup>+</sup>.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.27 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz, Aryl); 7.17 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz, Aryl); 5.91 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 5.52 (t, 1H,  $^3J = 9.5$  Hz, H-2); 5.27 (d, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz, H-4); 4.93 (s, 1H, CHN); 4.88 (dd, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz, H-3); 4.23 (dq, 2H,  $^4J = 2.2$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.09 (dd, 1H,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^2J = 11.2$  Hz, H-6a); 3.96 (dd, 1H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $^2J = 11.1$  Hz, H-6b); 3.90 (d, 1H,  $^3J = 9.9$  Hz, H-1); 3.62 (t, 1H,  $^3J = 7.0$  Hz, H-5); 3.47 (dd, 1H,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^2J = 10.7$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 2.90-2.82 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2.69-2.59 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1.31 (t, 3H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1.24, 1.17, 1.11, 1.05 (4s, 36H,  $\text{PivCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.84, 177.09, 177.06, 176.67 ( $\text{PivC=O}$ ); 166.01 ( $\text{COOEt}$ ); 163.16 ( $\text{SCNH}_2$ ); 140.30, 134.24, 132.23 (*ipso*-Aryl); 130.37, 128.78 (Aryl); 120.37, 104.80 (*ipso*-Aryl); 88.19 (C-1); 72.03, 71.90, 67.24, 64.67 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.62 (C-6); 61.49 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 59.48 (CHN); 42.01 ( $\text{NCH}_2$ ); 39.03, 38.78, 38.68, 38.65 ( $\text{PivCMe}_3$ ); 27.86 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 27.30, 27.17, 27.09, 27.00 ( $\text{PivCH}_3$ ); 14.43 ( $\text{CH}_3$ ).

**(5S)- $N^6$ -(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-amino-5-(4-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-*c*]pyridin-3-carbonsäureethylester (50b)**

Ausbeute: 67 mg (16 %); gelber, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.39 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -27.1 (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  835.5 [ $M+\text{H}$ ] $^+$ ; 857.5 [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ ; 898.4 [ $M+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}$ ] $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.31 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz, Aryl); 7.25 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz, Aryl); 5.95 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 5.43 (t, 1H,  $^3J = 9.6$  Hz, H-2); 5.24 (d, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz, H-4); 4.87 (dd, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz, H-3); 4.18 (q, 2H,  $^3J = 7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.04 (dd, 1H,  $^3J = 4.2$  Hz,  $^3J = 9.7$  Hz, CHN); 3.99-3.84 (m, 3H, H-1, H-6a, H-6b); 3.43 (t, 1H,  $^3J = 6.6$  Hz, H-5); 3.00 (d, 1H,  $^2J = 17.1$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 2.91-2.79 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{CHCH}_2$ ); 2.68-2.54 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ); 1.31 (t, 3H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1.24, 1.16, 1.11, 1.05 (4s, 36H,  $\text{PivCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.88, 177.14, 177.11, 176.66 ( $\text{PivC=O}$ ); 165.68 ( $\text{COOEt}$ ); 162.13 ( $\text{SCNH}_2$ ); 139.84, 130.39, 130.00 (*ipso*-Aryl); 129.81, 128.79 (Aryl); 114.85, 104.89 (*ipso*-Aryl); 88.74 (C-1); 72.01, 71.49, 67.28, 65.06 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.71 (C-6); 60.33 (CHN); 59.45 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 42.03 ( $\text{NCH}_2$ ); 39.05, 38.73, 38.67 ( $\text{PivCMe}_3$ ); 35.42 ( $\text{CHCH}_2$ ); 27.22, 27.17, 27.10, 27.01 ( $\text{PivCH}_3$ ); 14.44 ( $\text{CH}_3$ ).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-isopropyl-5-(2-nitrophenyl)-5,6-dehydro-piperidin-4-on (56)**

In einem 25 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum werden 0.10 g (0.13 mmol) 5-Iod-2-isopropyl-dehydropiperidinon **35g**, 65 mg (0.26 mmol) 2-Iodnitrobenzol **55**, 41 mg (0.65 mmol) Kupferpulver (~40 mesh) und 6.0 mg (6.5 μmol, 10 mol%) Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) vorgelegt und in 5 ml trockenem DMSO aufgeschlemmt. Unter Lichtausschluss wird 18 h unter Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen mit 20 ml Diethylether verdünnt und über Hyflo Super-Cel<sup>®</sup> (mittel) filtriert. Der Filterkuchen wird gründlich gewaschen, die vereinten organischen Phasen mit 10 ml Wasser und 5 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (22 x 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) und anschließende semipräparativer HPLC (Luna C-18, 90 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min, λ = 208 nm, R<sub>t</sub>: 32.23 min) gereinigt.

Ausbeute: 32 mg (32 %); gelblicher, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: 69.7 (c = 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>40</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> (758.89)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 759.7 [M+H]<sup>+</sup>; 781.8 [M+Na]<sup>+</sup>; 797.7 [M+K]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 7.85 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, Aryl); 7.50 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, Aryl); 7.33 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, Aryl); 7.27 (s, 1H, CH=CPh); 7.15 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, Aryl); 5.63 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, H-2); 5.43 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, H-4); 5.19 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, H-3); 4.71 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, H-1); 4.18 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, <sup>2</sup>J = 10.3 Hz, H-6a); 4.05 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, H-5); 3.97 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, <sup>2</sup>J = 10.3 Hz, H-6b); 3.69-3.67 (m, 1H, CHN); 2.68 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>2</sup>J = 16.5 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.54 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, <sup>2</sup>J = 16.5 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.40-2.26 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.26, 1.17, 1.13, 1.11 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.95 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>); 0.93 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 188.90 (C=O); 177.81, 177.20, 176.52 (PivC=O); 149.38 (*ipso*-Aryl); 148.39 (CH=CPh); 132.55, 131.02 (Aryl); 129.96 (*ipso*-Aryl); 127.37, 124.54 (Aryl); 110.83 (CH=CPh); 91.45 (C-1); 72.91, 71.68, 66.52, 65.36 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.91 (C-6); 59.81 (CHN); 39.08, 38.96, 38.79, 38.73 (PivCMe<sub>3</sub>); 36.13 (CH<sub>2</sub>C=O); 31.69 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 27.17, 27.08, 27.01 (PivCH<sub>3</sub>); 19.64, 17.56 (CH<sub>3</sub>).

**(3S)-N<sup>2</sup>-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-3,4-dihydro-3-isopropyl-2H-pyrido[4,3-b]indol (57)**

In 2 ml Methanol werden 8.1 mg (10.7 μmol) der Nitroverbindung **56** und 4.0 mg Pd auf Kohle (10 Gew.-%) aufgeschlemmt und unter leichtem Wasserstoffüberdruck (Hydrierblase) 2 h hydriert. Der Katalysator wird über Hyflo Super-Cel<sup>®</sup> (mittel) abfiltriert und das Produkt durch Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. in reiner Form erhalten.

Ausbeute: 7.6 mg (quant.); gelber, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -20.8 (c = 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>40</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (710.90)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 711.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 7.21 (s, 1H, Aryl); 7.05 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, Aryl); 6.84 (dd, 1H, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, Aryl); 6.71 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, Aryl); 6.68 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, Aryl); 5.60 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, H-2); 5.43 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, H-3); 5.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, H-3); 4.67 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, H-1); 4.15 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, <sup>2</sup>J = 9.9 Hz, H-6a); 4.05-3.93 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.69-3.64 (m, 1H, CHN); 2.78 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.58 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.41-2.30 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.26, 1.16, 1.13, 1.11 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 1.00 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>); 0.96 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.81, 177.18, 177.11, 176.55 (PivC=O); 152.18, 145.74 (*ipso*-Aryl); 131.79, 130.27, 128.22 (Aryl, NCH=C); 122.54 (*ipso*-Aryl); 118.67, 116.73 (Aryl); 110.23 (NCH=C); 91.50 (C-1); 72.93, 71.62, 66.52, 65.54 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.97 (C-6); 59.12 (CHN); 39.08, 38.97, 38.79, 38.73 (PivCMe<sub>3</sub>); 36.22 (CHCH<sub>2</sub>); 32.17 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 27.25, 27.17, 27.02 (PivCH<sub>3</sub>); 19.59, 17.80 (CH<sub>3</sub>).

**5.7 Versuche zu Kapitel 3.2.1****Allgemeine Arbeitsvorschrift zur konjugierten Hydridaddition unter Bildung der Enoltriflate (30)**

Zu einer Lösung von Dehydropiperidinon **25** (1.0 mmol) und *N,N*-Bis(trifluormethansulfonyl)anilin **63** (1.1 mmol) in absol. THF wird bei -78 °C tropfenweise eine 1 M Lösung von L-Selectride<sup>®</sup> in THF (1.1 mmol) zugegeben. Nach 1 h wird die Lösung auf Raumtemp. erwärmt und eine weitere Stunde bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das

Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 25 ml Diethylether aufgenommen, mit 10 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. zur Trockene eingengt. Auf diese Weise werden folgende Enoltriflate **30** erhalten:

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-n-propyl-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-dehydro-piperidin (30a)**

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 x 4 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 0.72 g (75 %); farbloses Öl; R<sub>f</sub>: 0.62 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : -10.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>35</sub>H<sub>56</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>12</sub>S (771.88)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 622.7 [*M*-TfOH+H]<sup>+</sup>; 670.6 [*M*-PivOH+H]<sup>+</sup>; 772.7 [*M*+H]<sup>+</sup>; 794.6 [*M*+Na]<sup>+</sup>; 835.7 [*M*+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>56</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>12</sub>S (*M*+Na): 794.3373; gefunden: 794.3386.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 5.67 (br s, 1H, CH=COTf); 5.38-5.32 (m, 2H, H-2, H-4); 5.10 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.1 Hz, H-3); 4.20 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, H-1); 4.05 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, <sup>2</sup>*J* = 10.5 Hz, H-6a); 3.92-3.82 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.57 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.6 Hz, <sup>2</sup>*J* = 17.6 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.41 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 16.9 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.16-3.14 (m, 1H, CHN); 2.56 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.6 Hz, <sup>2</sup>*J* = 16.5 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.04 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 16.5 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.64-1.50 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.40-1.26 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); 1.23, 1.14, 1.10, 1.08 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.88 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.82, 177.18, 177.11, 176.66 (PivC=O); 146.58 (CH=COTf); 116.18 (CH=COTf); 92.56 (C-1); 71.80, 67.09, 65.41 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.48 (C-6); 55.37 (CHN); 41.71 (NCH<sub>2</sub>); 39.00, 38.70, 38.66 (PivCMe<sub>3</sub>); 33.61 (CHCH<sub>2</sub>); 32.74 (CH<sub>2</sub>); 27.13, 27.02 (PivCH<sub>3</sub>); 19.89 (CH<sub>2</sub>); 14.08 (CH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-isopropyl-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-dehydro-piperidin (30b)**

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (25 x 5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 1.85 g (80 %); farbloses Öl; R<sub>f</sub>: 0.59 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : -5.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>35</sub>H<sub>56</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>12</sub>S (771.88)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  622.7 [ $M$ -TfOH+H]<sup>+</sup>; 670.7 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 772.7 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 794.7 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>; 835.8 [ $M$ +CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>35</sub>H<sub>56</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>12</sub>S ( $M$ +Na): 794.3373; gefunden: 794.3398.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 5.67 (br s, 1H, CH=COTf); 5.38 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.4 Hz, H-2); 5.34 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, H-4); 5.10 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, H-3); 4.24 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.4 Hz, H-1); 3.99 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.0 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.3 Hz, H-6a); 3.92 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.3 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.3 Hz, H-6b); 3.85 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.6 Hz, H-5); 3.59 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 17.9 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.41 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.7 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 18.4 Hz, NCH<sub>2</sub>); 2.67 (m, 1H, CHN); 2.55 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.7 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 16.4 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.27 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 17.2 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.89-1.77 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.23, 1.15, 1.11, 1.09 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.90 (d, 3H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, CH<sub>3</sub>); 0.88 (d, 3H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.48, 177.28, 176.87, 176.65 (PivC=O); 146.55 (CH=COTf); 116.43 (CH=COTf); 92.41 (C-1); 72.06 (C-3); 71.68 (C-5); 67.11 (C-4); 65.75 (C-2); 64.44 (CHN); 61.73 (C-6); 39.75 (NCH<sub>2</sub>); 39.01, 38.72, 38.70 (PivCMe<sub>3</sub>); 28.85 (CHCH<sub>2</sub>); 27.74 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 27.17, 27.14, 27.04 (PivCH<sub>3</sub>); 20.72, 18.93 (CH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(4-chlorphenyl)-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-dehydro-piperidin (30c)**

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (24 x 7 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 5.24 g (72 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.56 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -13.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>38</sub>H<sub>53</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>12</sub>S (840.34)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  690.5 [ $M$ -TfOH+H]<sup>+</sup>; 738.4 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 840.4 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 862.4 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>; 903.5 [ $M$ +CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>53</sub>ClF<sub>3</sub>NNaO<sub>12</sub>S ( $M$ +Na): 862.2827; gefunden: 862.2819.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.35 (d, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 8.6 Hz, Aryl); 7.21 (d, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 8.6 Hz, Aryl); 5.82 (br s, 1H, CH=COTf); 5.42 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, H-2); 5.24 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.8 Hz, H-4); 4.84 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.9 Hz, H-3); 4.04 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.9 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, CHN); 3.99 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.6 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.4 Hz, H-6a); 3.88 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.6 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.3 Hz, H-6b); 3.82 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.4 Hz, H-1); 3.75 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 1.9 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 16.8 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.67 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 1.9 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 16.8 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.42 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.8 Hz, H-5); 2.74-2.68 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.43 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 16.8 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.23, 1.17, 1.16, 1.06 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.85, 177.20, 177.12, 176.52 (PivC=O); 145.04 (CH=COTf); 137.49, 134.48 (*ipso*-Aryl); 129.63, 129.21 (Aryl); 116.16 (CH=COTf); 87.57 (C-1); 71.80 (C-3); 71.61 (C-5); 67.18 (C-4); 64.79 (C-2); 61.59 (C-6); 60.00 (CHN); 41.61 (NCH<sub>2</sub>); 39.03, 38.76, 38.69 (PivCMe<sub>3</sub>); 36.32 (CHCH<sub>2</sub>); 27.17, 27.13, 27.10, 27.01 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(3-pyridyl)-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-dehydro-piperidin (30d)**

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (17 x 4 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 1.36 g (84 %); farbloser, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.25 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -12.7 (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}$  (806.88)

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  657.6 [ $M$ -TfOH+H]<sup>+</sup>; 705.4 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 807.6 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 829.6 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>; 870.5 [ $M$ +CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_{12}\text{S}$  ( $M$ +Na): 829.3169; gefunden: 829.3160.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.62 (dd, 1H,  $^4J = 1.2$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz, Aryl); 8.55 (d, 1H,  $^4J = 1.6$  Hz, Aryl); 7.61 (dd, 1H,  $^4J = 1.6$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, Aryl); 7.34 (dd, 1H,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^3J = 8.0$  Hz, Aryl); 5.85 (br s, 1H, CH=COTf); 5.44 (t, 1H,  $^3J = 9.6$  Hz, H-2); 5.25 (d, 1H,  $^3J = 2.7$  Hz, H-4); 4.86 (dd, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^3J = 9.8$  Hz, H-3); 4.15 (dd, 1H,  $^3J = 4.1$  Hz,  $^3J = 9.2$  Hz, CHN); 3.96 (dd, 1H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^2J = 11.2$  Hz, H-6a); 3.91 (dd, 1H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $^2J = 11.0$  Hz, H-6b); 3.83 (d, 1H,  $^3J = 9.4$  Hz, H-1); 3.79-3.66 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.44 (t, 1H,  $^3J = 6.8$  Hz, H-5); 2.77-2.71 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.51 (d, 1H,  $^2J = 16.4$  Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.23, 1.17, 1.16, 1.06 (4s, 34H, PivCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.81, 177.24, 177.12, 176.49 (PivC=O); 149.91, 149.76 (Aryl); 144.88 (CH=COTf); 135.69 (Aryl); 134.74 (*ipso*-Aryl); 123.86 (Aryl); 116.36 (CH=COTf); 88.13 (C-1); 71.70, 67.01, 64.81 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.36 (C-6); 58.07 (CHN); 41.76 (NCH<sub>2</sub>); 39.02, 38.78, 38.69, 38.66 (PivCMe<sub>3</sub>); 35.86 (CHCH<sub>2</sub>); 27.16, 27.10, 27.08, 26.99 (PivCH<sub>3</sub>).

## 5.8 Versuche zu Kapitel 3.2.2

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Palladium-katalysierten Suzuki-Kupplung der *N*-Galactosyl-enoltriflate (**30**) mit aromatischen Boronsäuren

Ein 25 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum wird mit Enoltriflat **30** (1 mmol), Boronsäure (2 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (5 mol%) beschickt und i. Hochvak. mehrmals abwechselnd evakuiert und mit Argon belüftet. THF (10 ml) und wässr. 2 M Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. (5 ml, 10 mmol) werden zugespritzt und die Lösung zum Sieden erhitzt.<sup>144</sup> Nach beendeter Reaktion wird durch Absaugen über Hyflo Super-Cel<sup>®</sup> (mittel) von kolloidalem Palladium abgetrennt und gründlich mit THF gewaschen. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenommen und mit 10 ml Wasser und 5 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Konzentration i. Vak. liefert die Rohprodukte **31**.

### (2*R*)-*N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-β-*D*-galactopyranosyl)-2-*n*-propyl-4-(5-pyrimidyl)-4,5-dehydro-piperidin (**31a**)

Reaktionsdauer: 16 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (32 x 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute: 0.12 g (83 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.25 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -23.3 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C <sub>38</sub> H <sub>59</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> (701.89)	Ber.: C: 65.03	H: 8.47	N: 5.99
	Gef.: C: 64.94	H: 8.47	N: 5.98.

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 600.4 [*M*-PivOH+H]<sup>+</sup>; 622.3 [*M*-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 702.4 [*M*+H]<sup>+</sup>; 724.4 [*M*+Na]<sup>+</sup>; 765.5 [*M*+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub> (*M*+Na): 724.4149; gefunden: 724.4161.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 9.05 (s, 1H, Aryl); 8.66 (s, 2H, Aryl); 6.16 (br s, 1H, CH=CAr); 5.45 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.6 Hz, H-2); 5.37 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, H-4); 5.13 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.1 Hz, H-3); 4.31 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, H-1); 4.07 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, <sup>2</sup>*J* = 9.8 Hz, H-6a); 3.94-3.85 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.74 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.6 Hz, <sup>2</sup>*J* = 18.4 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.47 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 18.8 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.22-3.17 (m, 1H, CHN); 2.53 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.5 Hz, <sup>2</sup>*J* =

<sup>144</sup> Alle Flüssigkeiten werden vor Gebrauch 4-6 h im Ultraschallbad entgast.

16.3 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.17 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.2 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.72-1.58 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.42-1.29 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); 1.25, 1.14, 1.10, 1.09 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.91 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.84, 177.23, 177.08, 176.73 (PivC=O); 157.01, 153.02 (Aryl); 134.24 (CH=CAr); 128.43 (*ipso*-Aryl); 125.67 (CH=CAr); 91.87 (C-1); 72.01, 71.76, 67.30, 65.35 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.65 (C-6); 53.70 (CHN); 44.20 (NCH<sub>2</sub>); 39.03, 38.72, 38.66 (PivCMe<sub>3</sub>); 33.79 (CHCH<sub>2</sub>); 31.52 (CH<sub>2</sub>); 27.17, 27.08, 27.04 (PivCH<sub>3</sub>); 20.03 (CH<sub>2</sub>); 14.32 (CH<sub>3</sub>).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-n-propyl-4-(8-chinolyl)-4,5-dehydro-piperidin (31b)**

Reaktionsdauer: 16 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 75 mg (72 %); gelber, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.56 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -15.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>43</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (750.96)

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 649.6 [M-PivOH+H]<sup>+</sup>; 751.7 [M+H]<sup>+</sup>; 773.7 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>43</sub>H<sub>63</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (M+H): 751.4534; gefunden: 751.4506.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 8.83 (dd, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, Aryl); 8.08 (dd, 1H, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, Aryl); 7.70-7.65 (m, 1H, Aryl); 7.44-7.42 (m, 2H, Aryl); 7.33 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, Aryl); 5.85 (br s, 1H, CH=CAr); 5.54 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, H-2); 5.39 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, H-4); 5.16 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, <sup>3</sup>J = 10.1 Hz, H-3); 4.37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, H-1); 4.16 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, <sup>2</sup>J = 10.7 Hz, H-6a); 3.99-3.87 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.81 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.7 Hz, <sup>2</sup>J = 17.1 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.48 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.29-3.22 (m, 1H, CHN); 2.78 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, <sup>2</sup>J = 16.4 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.49 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.5 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.79-1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.48-1.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.27, 1.18, 1.15, 1.10 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.94 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.93, 177.31, 177.03, 176.88 (PivC=O); 149.32 (Aryl); 146.49, 143.14, 136.68 (*ipso*-Aryl, CH=CAr); 135.92, 128.37 (Aryl); 128.33 (*ipso*-Aryl); 126.93, 126.27, 124.03 (Aryl); 120.73 (CH=CAr); 92.37 (C-1); 72.33, 71.64, 67.50, 65.39 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.77 (C-6); 53.70 (CHN); 44.83 (NCH<sub>2</sub>); 39.06, 38.73, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 35.14 (CHCH<sub>2</sub>); 33.70 (CH<sub>2</sub>); 27.19, 27.14, 27.07 (PivCH<sub>3</sub>); 20.19 (CH<sub>2</sub>); 14.49 (CH<sub>3</sub>).



**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-n-propyl-4-(3-pyridyl)-4,5-dehydro-piperidin (31c)**

Reaktionsdauer: 19 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (22 x 1.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute: 68 mg (83 %); farbloser, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -24.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>39</sub>H<sub>60</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (700.90)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  599.7 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 701.7 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 723.8 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>; 764.88 [ $M$ +CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>61</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> ( $M$ +H): 701.4377; gefunden: 701.4367.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.58 (s, 1H, Aryl); 8.43 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.7 Hz, Aryl); 7.58 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 8.1 Hz, Aryl); 7.20 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 4.8 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 7.7 Hz, Aryl); 6.06 (br s, 1H, CH=CAr); 5.46 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.6 Hz, H-2); 5.37 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, H-4); 5.13 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 10.1 Hz, H-3); 4.31 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.2 Hz, H-1); 4.08 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.9 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 9.9 Hz, H-6a); 3.94-3.84 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.72 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.8 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 17.8 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.44 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 17.4 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.20-3.16 (m, 1H, CHN); 2.52 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.4 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 16.4 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.18 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 17.0 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.72-1.59 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.46-1.30 (m, 3H, CH<sub>2</sub>); 1.25, 1.14, 1.10, 1.09 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.90 (t, 3H, <sup>3</sup> $J$  = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.84, 177.23, 177.03, 176.75 (PivC=O); 147.81, 146.43 (Aryl); 136.88 (CH=CAr); 132.07 (Aryl); 131.10 (*ipso*-Aryl); 123.82 (Aryl); 123.82 (CH=CAr); 91.93 (C-1); 72.09, 71.67, 67.33, 65.35 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.65 (C-6); 53.62 (CHN); 44.37 (NCH<sub>2</sub>); 39.02, 38.69, 38.64 (PivCMe<sub>3</sub>); 33.78 (CHCH<sub>2</sub>); 32.01 (CH<sub>2</sub>); 27.16, 27.07, 27.02 (PivCH<sub>3</sub>); 20.06 (CH<sub>2</sub>); 14.34 (CH<sub>3</sub>).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-n-propyl-4-phenyl-4,5-dehydro-piperidin (31d)**

Reaktionsdauer: 16 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (25 x 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 8:1).

Ausbeute: 58 mg (64 %); farbloser, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.59 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -28.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>40</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>9</sub> (699.91)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  598.6 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 620.6 [ $M$ -PivOH+Na]<sup>+</sup>; 700.6 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 722.7 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>; 763.8 [ $M$ +CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>40</sub>H<sub>62</sub>NO<sub>9</sub> ( $M$ +H): 700.4425; gefunden: 700.4415.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.34-7.28 (m, 3H, Aryl); 7.26-7.18 (m, 2H, Aryl); 6.00 (br s, 1H, CH=CAr); 5.48 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.7 Hz, H-2); 5.37 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, H-4); 5.13 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 10.1 Hz, H-3); 4.32 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.2 Hz, H-1); 4.09 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.1 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 10.1 Hz, H-6a); 3.95-3.84 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.72 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.6 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 17.6 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.42 (br d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 16.9 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.20-3.14 (m, 1H, CHN); 2.53 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 1.8 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 15.8 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.22 (br d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 15.8 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.72-1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.39-1.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.26, 1.15, 1.10, 1.09 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.90 (t, 3H, <sup>3</sup> $J$  = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.90, 177.28, 177.05, 176.82 (PivC=O); 141.66 (CH=CAr); 133.69 (*ipso*-Aryl); 128.25, 126.74, 124.84 (Aryl); 121.87 (CH=CAr); 91.99 (C-1); 72.21, 71.64, 67.40, 65.38 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.68 (C-6); 53.56 (CHN); 44.59 (NCH<sub>2</sub>); 39.05, 38.72, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 33.81 (CHCH<sub>2</sub>); 32.38 (CH<sub>2</sub>); 27.17, 27.08, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>); 20.12 (CH<sub>2</sub>); 14.41 (CH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-isopropyl-4-(5-pyrimidyl)-4,5-dehydro-piperidin (31e)**

Reaktionsdauer: 22 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (24 x 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: 86 mg (64 %); gelblicher, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.29 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : -25.3 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>38</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (701.89)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  600.5 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 702.5 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 724.5 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>; 765.6 [ $M$ +CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub> ( $M$ +Na): 724.4149; gefunden: 724.4156.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 9.04 (s, 1H, Aryl); 8.67 (s, 2H, Aryl); 6.15 (br s, 1H, CH=CAr); 5.47 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.7 Hz, H-2); 5.35 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, H-4); 5.12 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 10.1 Hz, H-3); 4.37 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.2 Hz, H-1); 4.01-3.85 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b); 3.66 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.6 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 18.8 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.58 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.8 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 18.9 Hz, NCH<sub>2</sub>); 2.76 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.5 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 11.4 Hz, CHN); 2.51-2.45 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.37-2.30

(m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.01-1.90 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.24, 1.11, 1.10, 1.09 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.95 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>); 0.88 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.84, 177.30, 177.09, 176.72 (PivC=O); 156.90, 152.99 (Aryl); 134.27 (CH=CAr); 128.46 (*ipso*-Aryl); 126.05 (CH=CAr); 91.09 (C-1); 72.30, 71.65, 67.40, 65.63 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.96 (C-6, CHN); 42.37 (NCH<sub>2</sub>); 39.05, 38.73, 38.61 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.61 (CHCH<sub>2</sub>); 27.20, 27.17, 27.07, 27.02 (PivCH<sub>3</sub>); 26.72 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 21.03 (CH<sub>3</sub>); 18.01 (CH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-isopropyl-4-(4-pyridyl)-4,5-dehydro-piperidin (31f)**

Reaktionsdauer: 16 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (16 x 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 89 mg (58 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.16 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -36.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>39</sub>H<sub>60</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (700.90)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 701.5 [M+H]<sup>+</sup>; 723.4 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 8.49 (br s, 2H, Aryl); 7.21 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, Aryl); 6.26 (br s, 1H, CH=CAr); 5.47 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.5 Hz, H-2); 5.34 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, H-4); 5.11 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, H-3); 4.36 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, H-1); 3.98 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, <sup>2</sup>J = 9.9 Hz, H-6a); 3.93-3.84 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.70-3.54 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.77-2.71 (m, 1H, CHN); 2.45 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, <sup>2</sup>J = 15.8 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.32 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>2</sup>J = 14.9 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.00-1.89 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.24, 1.11, 1.10, 1.09 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.94, 0.87 (2d, 6H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.85, 177.28, 177.06, 176.72 (PivC=O); 149.35 (Aryl); 148.57 (CH=CAr); 131.65 (*ipso*-Aryl); 126.29 (Aryl); 119.41 (CH=CAr); 90.94 (C-1); 72.34, 71.56, 67.40, 65.63 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.90 (C-6, CHN); 42.51 (NCH<sub>2</sub>); 39.02, 38.72, 38.60 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.58 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 27.19, 27.16, 27.05, 27.01 (PivCH<sub>3</sub>); 26.47 (CHCH<sub>2</sub>); 21.05, 17.92 (CH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-isopropyl-4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4,5-dehydro-piperidin (31g)**

Reaktionsdauer: 26 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 6.1 mg (6.4 %, bei 21 % Umsatz); farbloser, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -18.8 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>39</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (718.92)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  617.6 [*M*-PivOH+H]<sup>+</sup>; 639.6 [*M*-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 719.6 [*M*+H]<sup>+</sup>; 741.6 [*M*+Na]<sup>+</sup>; 782.7 [*M*+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>10</sub> (*M*+Na): 741.4302; gefunden: 741.4315.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 5.56 (br s, 1H, CH=CAr); 5.48 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.6 Hz, H-2); 5.36 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, H-4); 5.13 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.1 Hz, H-3); 4.34 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, H-1); 3.98-3.95 (m, 2H, H-6a, H-6b); 3.87 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, H-5); 3.59 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 1.8 Hz, <sup>2</sup>*J* = 18.4 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.46 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.8 Hz, <sup>2</sup>*J* = 17.8 Hz, NCH<sub>2</sub>); 2.68-2.62 (m, 1H, CHN); 2.34-2.26 (m, 4H, Ar-CH<sub>3</sub>, CHCH<sub>2</sub>); 2.02-1.91 (m, 4H, Ar-CH<sub>3</sub>, CHCH<sub>2</sub>); 2.02-1.91 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.25, 1.13, 1.11, 1.10 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.92 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0.88 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.96, 177.09, 176.73, 176.28 (PivC=O); 164.43, 131.55, 130.62 (*ipso*-Aryl, CH=CAr); 123.62 (CH=CAr); 117.56 (*ipso*-Aryl); 91.95 (C-1); 72.36, 71.58, 67.38, 65.83 (C-2, C-3, C-4, C-5); 62.77 (CHN); 61.98 (C-6); 41.70 (NCH<sub>2</sub>); 39.06, 38.75, 38.64 (PivCMe<sub>3</sub>); 29.48 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 29.30 (CHCH<sub>2</sub>); 27.22, 27.19, 27.08, 27.02 (PivCH<sub>3</sub>); 21.11, 18.49 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 11.36, 10.80 (Ar-CH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(4-chlorophenyl)-4-(5-pyrimidyl)-4,5-dehydro-piperidin (31h)**

Reaktionsdauer: 15 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (25 x 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: 94 mg (69 %); orange gefärbter, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -26.8 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>41</sub>H<sub>56</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (770.35)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  668.5 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 690.5 [ $M$ -PivOH+Na]<sup>+</sup>; 770.6 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 792.6 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>; 833.5 [ $M$ +CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>41</sub>H<sub>56</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub> ( $M$ +Na): 792.3603; gefunden: 792.3602.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 9.05 (s, 1H, Aryl); 8.70 (s, 2H, Aryl); 7.35 (d, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 8.5 Hz, Aryl); 7.26 (d, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 8.5 Hz, Aryl); 6.30 (br s, 1H, CH=CAr); 5.48 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.5 Hz, H-2); 5.25 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, H-4); 4.86 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.9 Hz, H-3); 4.08-3.99 (m, 2H, CHN, H-6a); 3.92 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.2 Hz, H-1); 3.90-3.84 (m, 3H, H-6b, NCH<sub>2</sub>); 3.46 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.8 Hz, H-5); 2.74-2.65 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.52 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 15.1 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.25, 1.17, 1.15, 1.06 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.87, 177.14, 177.11, 176.58 (PivC=O); 157.02, 152.90 (Aryl); 139.29, 134.02 (*ipso*-Aryl); 134.00 (CH=CAr); 129.61, 129.09 (Aryl); 128.01 (*ipso*-Aryl); 125.38 (CH=CAr); 87.69 (C-1); 72.01, 71.46, 67.27, 64.90 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.71 (C-6); 59.43 (CHN); 43.84 (NCH<sub>2</sub>); 39.05, 38.78, 38.69 (PivCMe<sub>3</sub>); 35.81 (CHCH<sub>2</sub>); 27.20, 27.11, 27.02 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(4-chlorphenyl)-4-(8-chinolyl)-4,5-dehydro-piperidin (31i)**

Reaktionsdauer: 21 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (17 x 1.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 12:1).

Ausbeute: 65 mg (66 %); gelblicher, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -19.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>46</sub>H<sub>59</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (819.42)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  717.5 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 739.5 [ $M$ -PivOH+Na]<sup>+</sup>; 819.6 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 841.5 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>46</sub>H<sub>59</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>9</sub> ( $M$ +Na): 841.3807; gefunden: 841.3793.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.85 (dd, 1H, <sup>4</sup> $J$  = 2.0 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 4.3 Hz, Aryl); 8.09 (dd, 1H, <sup>4</sup> $J$  = 1.6 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 8.2 Hz, Aryl); 7.69 (dd, 1H, <sup>4</sup> $J$  = 1.4 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 8.0 Hz, Aryl); 7.53 (dd, 1H, <sup>4</sup> $J$  = 1.6 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 7.0 Hz, Aryl); 7.45 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.4 Hz, Aryl); 7.36-7.29 (m, 5H, Aryl); 6.05 (br s, 1H, CH=CAr); 5.56 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, H-2); 5.27 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.7 Hz, H-4); 4.88 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, H-3); 4.31 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 4.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.6 Hz, CHN); 4.04 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.7 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 10.9 Hz, H-6a); 3.96 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, H-1); 3.94-3.91 (m, 2H, H-6b, NCH<sub>2</sub>); 3.81 (br d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 16.8 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.49 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.6 Hz, H-5); 2.98-2.85 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>); 1.26, 1.23, 1.19, 1.08 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.93, 177.20, 177.11, 176.70 (PivC=O); 149.51 (Aryl); 146.27, 141.60, 140.61 ( $\text{CH}=\text{CAr}$ , *ipso*-Aryl); 136.15 (Aryl); 135.99, 133.25 (*ipso*-Aryl); 129.87, 128.67, 128.56 (Aryl); 128.40 (*ipso*-Aryl); 127.23, 126.24, 124.53 (Aryl); 120.78 ( $\text{CH}=\text{CAr}$ ); 88.18 (C-1); 72.28, 71.30, 67.43, 65.05 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.83 (CHN); 59.61 (C-6); 43.80 ( $\text{NCH}_2$ ); 39.48 ( $\text{CHCH}_2$ ); 39.04, 38.81, 38.68 (Piv $\text{CMe}_3$ ); 27.24, 27.20, 27.12, 27.04 (Piv $\text{CH}_3$ ).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(4-chlorophenyl)-4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4,5-dehydro-piperidin (31j)**

Reaktionsdauer: 15 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (34 x 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) und anschließende semipräparativer HPLC (Luna C-18, 80 %  $\rightarrow$  100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 80 min,  $\lambda = 207$  nm,  $R_t$ : 74.78 min).

Ausbeute: 12 mg (8.4 %); gelber, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.52 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -25.7 (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{ClN}_2\text{O}_{10}$  (787.38)

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  685.5 [ $M$ -PivOH+ $\text{H}$ ] $^+$ ; 787.6 [ $M$ + $\text{H}$ ] $^+$ ; 809.5 [ $M$ +Na] $^+$ ; 850.5 [ $M$ + $\text{CH}_3\text{CN}$ +Na] $^+$ .

HRMS: berechnet für  $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{ClN}_2\text{NaO}_{10}$  ( $M$ +Na): 809.3756; gefunden: 809.3746.

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.33 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz, Aryl); 7.24 (d, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz, Aryl); 5.68 (d, 1H,  $^3J = 1.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CAr}$ ); 5.48 (t, 1H,  $^3J = 9.9$  Hz, H-2); 5.25 (d, 1H,  $^3J = 2.6$  Hz, H-4); 4.85 (dd, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz, H-3); 4.05-3.99 (m, 2H, CHN, H-6a); 3.93-3.88 (m, 2H, H-1, H-6b); 3.74 (br s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 3.44 (t, 1H,  $^3J = 6.6$  Hz, H-5); 2.58-2.49 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ); 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.25-2.19 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ); 2.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.24, 1.18, 1.07 (3s, 36H, Piv $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.90, 177.11, 176.57 (PivC=O); 164.60, 158.38, 139.26, 133.90 (*ipso*-Aryl); 129.66, 129.01 (Aryl); 126.03 ( $\text{CH}=\text{CAr}$ ); 124.76, 116.40 (*ipso*-Aryl); 87.90 (C-1); 72.01, 71.50, 67.28, 64.93 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.66 (C-6); 59.81 (CHN); 43.63 ( $\text{NCH}_2$ ); 39.05, 38.81, 38.71 (Piv $\text{CMe}_3$ ); 38.34 ( $\text{CHCH}_2$ ); 27.19, 27.11, 27.02 (Piv $\text{CH}_3$ ); 11.63, 10.97 ( $\text{CH}_3$ ).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(3-pyridyl)-4-(5-pyrimidyl)-4,5-dehydro-piperidin (31k)**

Reaktionsdauer: 17 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (38 x 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 1:2).

Ausbeute: 0.20 g (90 %); farbloser, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.05 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -33.9 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> (736.89)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  635.6 [M-PivOH+H]<sup>+</sup>; 737.6 [M+H]<sup>+</sup>; 759.7 [M+Na]<sup>+</sup>; 800.6 [M+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>40</sub>H<sub>57</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> (M+H): 737.4126; gefunden: 737.4155.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 9.06 (s, 1H, Aryl); 8.70 (s, 2H, Aryl); 8.62 (dd, 1H, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, Aryl); 8.59 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, Aryl); 7.45 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, Aryl); 7.33 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, Aryl); 6.32 (br s, 1H, CH=CAr); 5.51 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, H-2); 5.26 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, H-4); 4.87 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, H-3); 4.16 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.7 Hz, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, CHN); 4.02-3.88 (m, 5H, H-6a, H-6b, H-1, NCH<sub>2</sub>); 3.48 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, H-5); 2.79-2.71 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.58 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.1 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.25, 1.17, 1.16, 1.07 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.84, 177.15, 176.55 (PivC=O); 157.28, 152.95, 149.98, 149.80 (Aryl); 136.28 (CH=CAr); 135.60 (Aryl); 132.92, 128.07 (*ipso*-Aryl); 125.35 (Aryl); 123.74 (CH=CAr); 88.08 (C-1); 71.94, 71.58, 67.15, 64.90 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.54 (C-6); 57.58 (CHN); 43.96 (NCH<sub>2</sub>); 39.05, 38.81, 38.70 (PivCMe<sub>3</sub>); 35.57 (CHCH<sub>2</sub>); 27.20, 27.12, 27.10, 27.04 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(3-pyridyl)-4-(8-chinolyl)-4,5-dehydro-piperidin (31l)**

Reaktionsdauer: 16 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 x 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 78 mg (71 %); gelblicher, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.18 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -24.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>45</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (785.96)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  684.5 [M-PivOH+H]<sup>+</sup>; 786.6 [M+H]<sup>+</sup>; 808.7 [M+Na]<sup>+</sup>; 824.5 [M+K]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für  $C_{45}H_{60}N_3O_9$  ( $M+H$ ): 786.4330; gefunden: 786.4316.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.85 (dd, 1H,  $^4J = 1.7$  Hz,  $^3J = 4.2$  Hz, Aryl); 8.67 (br s, 1H, Aryl); 8.55 (br s, 1H, Aryl); 8.09 (dd, 1H,  $^4J = 1.8$  Hz,  $^3J = 8.5$  Hz, Aryl); 7.77 (d, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, Aryl); 7.70 (dd, 1H,  $^4J = 1.5$  Hz,  $^3J = 8.1$  Hz, Aryl); 7.53 (dd, 1H,  $^4J = 1.7$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, Aryl); 7.45 (t, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz, Aryl); 7.34 (dd, 1H,  $^3J = 4.2$  Hz,  $^3J = 8.3$  Hz, Aryl); 7.28 (dd, 1H,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^3J = 8.1$  Hz, Aryl); 6.05 (br s, 1H, CH=CAr); 5.58 (t, 1H,  $^3J = 9.7$  Hz, H-2); 5.28 (d, 1H,  $^3J = 2.6$  Hz, H-4); 4.89 (dd, 1H,  $^3J = 3.3$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz, H-3); 4.38 (dd, 1H,  $^3J = 4.4$  Hz,  $^3J = 8.8$  Hz, CHN); 4.05-3.93 (m, 4H, H-1, H-6a, H-6b, NCH<sub>2</sub>); 3.85-3.79 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 3.51 (t, 1H,  $^3J = 6.6$  Hz, H-5); 3.06-2.90 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>); 1.26, 1.23, 1.18, 1.08 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.85, 177.20, 177.12, 176.67 (PivC=O); 150.27, 149.50, 149.10 (Aryl); 146.31, 141.55, 137.57, 136.15 (*ipso*-Aryl, CH=CAr); 136.13, 135.89, 128.58 (Aryl); 128.40 (*ipso*-Aryl); 127.32, 126.26, 124.49, 123.84 (Aryl); 120.84 (CH=CAr); 88.73 (C-1); 72.22, 71.44, 67.33, 65.08 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.66 (C-6); 57.78 (CHN); 43.92 (NCH<sub>2</sub>); 39.09 (CHCH<sub>2</sub>); 38.84, 38.69 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.23, 27.20, 27.11, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(3-pyridyl)-4-(3-pyridyl)-4,5-dehydro-piperidin (31m)**

Reaktionsdauer: 19 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 x 1.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 1:2).

Ausbeute: 70 mg (79 %); gelblicher, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.06 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -30.6 (c = 1.0,  $CHCl_3$ ).

$C_{41}H_{57}N_3O_9$  (735.91)

MS ( $ES^+$ ):  $m/z$  634.7 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 656.6 [ $M$ -PivOH+Na]<sup>+</sup>; 736.7 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 758.7 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>; 799.8 [ $M$ +CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für  $C_{41}H_{58}N_3O_9$  ( $M+H$ ): 736.4173; gefunden: 736.4166.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.61-8.59 (m, 3H, Aryl); 8.45 (d, 1H,  $^3J = 4.1$  Hz, Aryl); 7.67-7.59 (m, 2H, Aryl); 7.32 (dd, 1H,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz, Aryl); 7.21 (dd, 1H,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^3J = 8.0$  Hz, Aryl); 6.23 (br s, 1H, CH=CAr); 5.52 (t, 1H,  $^3J = 9.8$  Hz, H-2); 5.26 (d, 1H,  $^3J = 2.6$  Hz, H-4); 4.87 (dd, 1H,  $^3J = 3.3$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz, H-3); 4.15 (dd, 1H,  $^3J = 3.9$  Hz,  $^3J = 9.7$  Hz, CHN); 4.02-3.91 (m, 3H, H-1, H-6a, H-6b); 3.84 (br s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.49-3.44 (m,



1H, H-5); 2.79-2.69 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.58 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.26, 1.17, 1.16, 1.07 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.81, 177.12, 177.09, 176.57 (PivC=O); 150.00, 149.56, 148.26, 146.37 (Aryl); 136.71, 136.36 (*ipso*-Aryl, CH=CAr); 135.63, 132.10 (Aryl); 130.75 (*ipso*-Aryl); 123.67, 123.46, 123.16 (Aryl, CH=CAr); 88.23 (C-1); 72.00, 71.49, 67.18, 64.91 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.54 (C-6); 57.62 (CHN); 43.92 (NCH<sub>2</sub>); 39.03, 38.76, 38.67, 38.64 (PivCMe<sub>3</sub>); 36.08 (CHCH<sub>2</sub>); 27.19, 27.08, 27.01 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(3-pyridyl)-4-(4-pyridyl)-4,5-dehydro-piperidin (31n)**

Reaktionsdauer: 16 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (16 x 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 80 mg (90 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.03 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -28.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>41</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (735.91)

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 736.5 [M+H]<sup>+</sup>; 758.4 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 8.62 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, Aryl); 8.59 (s, 1H, Aryl); 8.51 (br s, 2H, Aryl); 7.65 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, Aryl); 7.47-7.43 (m, 2H, Aryl); 7.33 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, Aryl); 6.44 (br s, 1H, CH=CAr); 5.51 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, H-2); 5.26 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, H-4); 4.87 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, H-3); 4.13 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, CHN); 3.99 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, H-6a); 3.96-3.88 (m, 4H, H-1, H-6b, NCH<sub>2</sub>); 3.47 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, H-5); 2.76-2.67 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.58 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.2 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.26, 1.17, 1.15, 1.07 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.78, 177.09, 176.52 (PivC=O); 149.95, 149.88, 149.62 (Aryl); 146.81 (CH=CAr); 136.59 (*ipso*-Aryl); 135.63, 131.20, 128.36, 125.47 (Aryl); 119.14 (CH=CAr); 88.11 (C-1); 71.95, 71.50, 67.15, 64.88 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.51 (C-6); 57.59 (CHN); 43.96 (NCH<sub>2</sub>); 39.02, 38.75, 38.66 (PivCMe<sub>3</sub>); 35.50 (CHCH<sub>2</sub>); 27.18, 27.16, 27.07, 27.01 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(3-pyridyl)-4-phenyl-4,5-dehydro-piperidin (31o)**

Reaktionsdauer: 16 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (22 x 2.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 75 mg (79 %); gelber, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.28 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -34.1 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_9$  (734.92)

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  633.7 [ $M$ -PivOH+H] $^+$ ; 655.6 [ $M$ -PivOH+Na] $^+$ ; 735.7 [ $M$ +H] $^+$ ; 757.7 [ $M$ +Na] $^+$ ; 798.7 [ $M$ +CH<sub>3</sub>CN+Na] $^+$ .

HRMS: berechnet für  $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_9$  ( $M$ +H): 735.4221; gefunden: 735.4198.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.61-8.59 (m, 2H, Aryl); 7.68 (td, 1H,  $^4J = 1.7$  Hz,  $^3J = 8.0$  Hz, Aryl); 7.37-7.29 (m, 4H, Aryl); 7.27-7.17 (m, 2H, Aryl); 6.17 (br s, 1H, CH=CAr); 5.54 (t, 1H,  $^3J = 9.6$  Hz, H-2); 5.26 (d, 1H,  $^3J = 2.6$  Hz, H-4); 4.87 (dd, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz, H-3); 4.15 (dd, 1H,  $^3J = 3.9$  Hz,  $^3J = 9.4$  Hz, CHN); 4.02-3.90 (m, 3H, H-1, H-6a, H-6b); 3.81 (br s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.47 (t, 1H,  $^3J = 6.8$  Hz, H-5); 2.79-2.69 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.64-2.58 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 1.26, 1.17, 1.16, 1.07 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.87, 177.20, 177.12, 176.64 (PivC=O); 149.88, 149.25 (Aryl); 139.99, 137.34 (*ipso*-Aryl, CH=CAr); 135.89 (Aryl); 133.25 (*ipso*-Aryl); 128.39, 127.13, 124.67, 123.71 (Aryl); 115.46 (CH=CAr); 88.44 (C-1); 72.10, 71.47, 67.24, 64.96 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.57 (C-6); 57.69 (CHN); 43.95 (NCH<sub>2</sub>); 39.06, 38.78, 38.70, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 36.53 (CHCH<sub>2</sub>); 27.22, 27.17, 27.10, 27.04 (PivCH<sub>3</sub>).

## 5.9 Versuche zu Kapitel 3.2.3

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Spaltung der *N*-glycosidischen Bindung

Eine Lösung von *N*-Galactosyl-4,5-dehydropiperidinon **31** (0.2 mmol), 6 ml Methanol und 1.2 ml 1 N HCl werden bei Raumtemp. über die angegebene Zeitspanne gerührt und nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in 10 ml Diethylether aufgenommen und dreimal mit je 5 ml Wasser gewaschen. Aus der organischen Phase kann das Hemiacetal des Auxiliars **64** durch Einengen nahezu quantitativ isoliert werden. Die vereinten wässr. Phasen werden mit ges. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. alkalisch gestellt

und dreimal mit je 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Aus den vereinten organischen Phasen werden die 2-substituierten 5,6-Dehydropiperidinone **65** nach Abdampfen des Lösungsmittels in reiner Form erhalten.

**(2S)-2-Isopropyl-4-(5-pyrimidyl)-4,5-dehydro-piperidin (65a)**

Reaktionsdauer: 21 h

Ausbeute: 19 mg (85 %); gelbes Öl; R<sub>f</sub>: 0.08 (Ethylacetat/Methanol 9:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -94.9 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> (203.28)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 204.0 [*M*+H]<sup>+</sup>; 245.0 [*M*+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub> (*M*+H): 204.1501; gefunden: 204.1508.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 9.05 (s, 1H, Aryl); 8.71 (s, 2H, Aryl); 6.22 (br s, 1H, CH=CAr); 3.68-3.53 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.59 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.9 Hz, CHN); 2.35 (br d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 15.8 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.30-2.19 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 1.78-1.67 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.01 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, CH<sub>3</sub>); 0.98 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, CH<sub>3</sub>).

**(2S)-2-(3-Pyridyl)-4-(5-pyrimidyl)-4,5-dehydro-piperidin (65b)**

Reaktionsdauer: 14 h

Ausbeute: 52 mg (91 %); gelber Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.07 (Ethylacetat/Methanol 2:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -100.0 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub> (238.29)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 239.4 [*M*+H]<sup>+</sup>; 280.3 [*M*+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub> (*M*+H): 239.1297; gefunden: 239.1292.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 9.03 (s, 1H, Aryl); 8.70 (s, 2H, Aryl); 8.62 (d, 1H, <sup>4</sup>*J* = 2.2 Hz, Aryl); 8.50 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, Aryl); 7.74 (td, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, Aryl); 7.27 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, Aryl); 6.30 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 1.5 Hz, CH=CAr); 3.99 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, CHN); 3.83-3.66 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.58-2.56 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 157.29, 153.13, 149.19 (Aryl); 149.17 (CH=CAr); 148.57 (Aryl); 138.93 (*ipso*-Aryl); 134.18 (Aryl); 129.76 (*ipso*-Aryl); 126.26, 123.71 (Aryl, CH=CAr); 55.31 (CHN); 46.34 (NCH<sub>2</sub>); 35.14 (CHCH<sub>2</sub>).

### 5.10 Versuche zu Kapitel 3.2.4

#### (2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-4,5-epoxy-2-(3-pyridyl-N-oxid)-4-phenyl-piperidin (68)

Zu einer Lösung von 51 mg (70 μmol) 4,5-Dehydropiperidinon-Derivat **31o** in 2 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden 35 mg (140 μmol) *m*-CPBA gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemp. 20 h gerührt. Der Reaktionsansatz wird mit 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, mit zweimal je 10 ml 1 N HCl, einmal mit 5 ml 1 N NaOH-Lsg. und einmal mit 5 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und vom Lösungsmittel i. Vak. befreit. Semipräparative HPLC (Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 100 min, λ = 207 nm) liefert die beiden Diastereomere des *N*-Oxids **68** in reiner Form.

Ausbeute: 48 mg (89 %, vor semipräparativer HPLC); farbloser, amorpher Feststoff; DV: 1.2:1 (analytische HPLC des Rohprodukts).

C<sub>42</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (766.92)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 687.5 [*M*-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 767.8 [*M*+H]<sup>+</sup>; 789.8 [*M*+Na]<sup>+</sup>; 830.7 [*M*+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

Hauptdiastereomer:

R<sub>t</sub> = 37.02 min.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -15.7 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 8.19-8.17 (m, 2H, Aryl); 7.37-7.28 (m, 7H, Aryl); 5.46 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, H-2); 5.28 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, H-4); 4.88 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, H-3); 4.13 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.7 Hz, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, CHN); 4.01 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz, H-6a); 3.95 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, H-6b); 3.84 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, H-1); 3.70 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.60 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.52 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, H-5); 3.37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 3.7 Hz, CH-O); 2.52 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, <sup>2</sup>J = 14.1 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.31 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, <sup>2</sup>J = 14.1 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.25, 1.22, 1.17, 1.07 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.78, 177.21, 177.06, 176.54 (PivC=O); 140.53, 139.15 (Aryl); 139.03, 138.93 (*ipso*-Aryl); 128.60, 128.12, 125.97, 125.78, 125.15 (Aryl); 87.51 (C-1); 71.86, 71.50, 66.89, 64.90 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.18 (C-6); 59.93 (CH-O); 59.00 (*ipso*-C-O); 54.98 (CHN); 42.24 (NCH<sub>2</sub>); 39.06, 38.87, 38.70 (PivCMe<sub>3</sub>); 38.31 (CHCH<sub>2</sub>); 27.29, 27.22, 27.10, 27.04 (PivCH<sub>3</sub>).

Nebendiastereomer: $R_t = 33.20$  min. $[\alpha]_D^{22} : -7.1$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.18 (s, 1H, Aryl); 8.14 (d, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz, Aryl); 7.51-7.45 (m, 1H, Aryl); 7.32-7.27 (m, 6H, Aryl); 5.51 (t, 1H,  $^3J = 9.8$  Hz, H-2); 5.32 (d, 1H,  $^3J = 2.8$  Hz, H-4); 4.96 (dd, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz, H-3); 4.03-3.91 (m, 4H, H-1, H-6a, H-6b, CHN); 3.67-3.61 (m, 2H, H-5,  $\text{NCH}_2$ ); 3.36 (dd, 1H,  $^3J = 1.8$  Hz,  $^2J = 14.0$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ); 3.21 (s, 1H, CH-O); 2.67 (dd, 1H,  $^3J = 5.1$  Hz,  $^2J = 15.4$  Hz,  $\text{CHCH}_2$ ); 2.37 (dd, 1H,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^2J = 15.2$  Hz,  $\text{CHCH}_2$ ); 1.24, 1.22, 1.16, 1.08 (4s, 36H,  $\text{PivCH}_3$ ).

**5.11 Versuche zu Kapitel 3.2.5****Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Palladium-katalysierten Sonogashira-Kupplung der *N*-Galactosyl-enoltriflate (30) mit monosubstituierten Alkinen**

In einem 25 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum wird Enoltriflat **30** (1 mmol), Kupfer(I)-iodid (5 mol%) und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (5 mol%) vorgelegt und i. Hochvak. unter Lichtausschluss mehrmals abwechselnd evakuiert und mit Argon belüftet. Absol. THF (10 ml), absol. Triethylamin (3 mmol) und entgastes Alkin (1.2 mmol) werden nacheinander zugegeben und zum Sieden erhitzt.<sup>145</sup> Nach der angegebenen Reaktionszeit lässt man abkühlen und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Die Rohprodukte der Enine **69** werden ohne weitere Aufarbeitung einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen.

**(2*S*)-*N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-4-(3-hydroxy-1-propinyl)-2-isopropyl-4,5-dehydro-piperidin (69a)**

Alkin: Propargylalkohol

Reaktionsdauer: 2 h

Reinigung erfolgt über Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 × 3.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 3:1).

Ausbeute: 0.45 g (46 %); orange gefärbter, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22} : -21.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>145</sup> Alle Flüssigkeiten werden vor Gebrauch 4-6 h im Ultraschallbad entgast.

$C_{37}H_{59}NO_{10}$  (677.87)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  576.4 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 598.3 [ $M$ -PivOH+Na]<sup>+</sup>; 678.4 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 700.3 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>; 716.3 [ $M$ +K]<sup>+</sup>; 741.4 [ $M$ +CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 5.98 (br s, 1H, CH=C); 5.41 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.6 Hz, H-2); 5.34 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, H-4); 5.09 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 1.6 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 10.1 Hz, H-3); 4.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 4.29 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.2 Hz, H-1); 4.02 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.4 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.0 Hz, H-6a); 3.92 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.1 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 10.9 Hz, H-6b); 3.84 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.6 Hz, H-5); 3.53-3.37 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.60-2.54 (m, 1H, CHN); 2.23 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.2 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 16.5 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.06 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 4.4 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 16.8 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.93-1.82 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.24, 1.16, 1.09 (3s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.89, 0.84 (2d, 6H, <sup>3</sup> $J$  = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 178.02, 177.37, 177.08, 176.82 (PivC=O); 132.80 (CH=C); 117.24 (CH=C); 91.15 (C-1); 86.73, 85.07 (C≡C); 72.37, 71.58, 67.43, 65.60 (C-2, C-3, C-4, C-5); 62.07 (C-6); 61.90 (CHN); 51.61 (CH<sub>2</sub>OH); 42.03 (NCH<sub>2</sub>); 39.05, 38.73, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 29.24 (CHCH<sub>2</sub>); 27.43 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 27.19, 27.08 (PivCH<sub>3</sub>); 20.97, 18.01 (CH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-4-(3,3-dimethyl-1-butinyl)-2-isopropyl-4,5-dehydro-piperidin (69b)**

Alkin: 3,3-Dimethylbut-1-in

Reaktionsdauer: 48 h

Reinigung erfolgt über Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 × 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 13:1).

Ausbeute: 0.35 g (56 %); orange gefärbter, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.65 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -2.9 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

$C_{40}H_{65}NO_9$  (703.95) Ber.: C: 68.25 % H: 9.31 % N: 1.99 %

Gef.: C: 68.22 % H: 9.31 % N: 1.86 %

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  726.5 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>; 1430.1 [ $2M$ +Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 5.82 (br s, 1H, CH=C); 5.42 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.6 Hz, H-2); 5.33 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, H-4); 5.08 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.3 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.9 Hz, H-3); 4.30 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.2 Hz, H-1); 4.00 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.4 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.0 Hz, H-6a); 3.93 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.9 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.0 Hz, H-6b); 3.84 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.4 Hz, H-5); 3.49 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.7 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 18.6 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.39 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 18.6 Hz, NCH<sub>2</sub>); 2.60-2.54 (m, 1H, CHN); 2.15 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.0 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 16.4 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.01 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.0 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 16.4 Hz, CHCH<sub>2</sub>);

1.95-1.84 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.24, 1.20, 1.15, 1.11, 1.09 (5s, 45H, PivCH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>BuCH<sub>3</sub>); 0.89, 0.84 (2d, 6H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.99, 177.34, 176.97, 176.85 (PivC=O); 130.00 (CH=C); 118.04 (CH=C); 96.14 (C≡CCH<sub>2</sub>); 90.72 (C-1); 79.85 (C≡CCH<sub>2</sub>); 72.51, 71.53, 67.50, 65.57 (C-2, C-3, C-4, C-5); 62.13 (C-6); 61.50 (CHN); 42.21 (NCH<sub>2</sub>); 39.05, 38.72, 38.66 (PivCMe<sub>3</sub>); 31.14 (<sup>t</sup>BuCH<sub>3</sub>); 29.81 (CHCH<sub>2</sub>); 27.70 (<sup>t</sup>BuCMe<sub>3</sub>); 27.31 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 27.19, 27.11, 27.07 (PivCH<sub>3</sub>); 20.97, 17.66 (CH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(4-chlorphenyl)-4-(3-hydroxy-1-propinyl)-4,5-dehydro-piperidin (69c)**

Alkin: Propargylalkohol

Reaktionsdauer: 2 h

Reinigung erfolgt über Flash-Chromatographie an Kieselgel (21 × 3,5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute : 0.39 g (53 %); orange gefärbter, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.39 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -28.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>ClNO<sub>10</sub> (746.33)

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 746.4 [M+H]<sup>+</sup>; 768.4 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 7.31 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, Aryl); 7.20 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, Aryl); 6.07 (br s, 1H, CH=C); 5.41 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, H-2); 5.23 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, H-4); 4.82 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, H-3); 4.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 4.00 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, H-6a); 3.93-3.89 (m, 1H, CHN); 3.88 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, H-6b); 3.84 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.5 Hz, H-1); 3.67 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.42 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, H-5); 2.51-2.41 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.22 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.23, 1.17, 1.16, 1.05 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.94, 177.18, 177.09, 176.64 (PivC=O); 139.24, 133.78 (*ipso*-Aryl, *ipso*-CCl); 132.22 (CH=C); 129.61, 128.92 (Aryl); 117.13 (CH=C); 87.87 (C-1); 86.00, 85.57 (C≡C); 72.06, 71.40, 67.28, 64.85 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.74 (C-6); 59.19 (CHN); 51.54 (CH<sub>2</sub>OH); 43.66 (NCH<sub>2</sub>); 39.03, 38.76, 38.69 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.19, 27.11, 27.02 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-4-(3-hydroxy-1-propynyl)-2-(3-pyridyl)-4,5-dehydro-piperidin (69d)**

Alkin: Propargylalkohol

Reaktionsdauer: 46 h

Ausbeute: 0.30 g (86 %); gelber, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.16 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -33.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C <sub>39</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> (712.87)	Ber.:	C: 65.71	H: 7.92	N: 3.93
	Gef.:	C: 65.83	H: 7.92	N: 3.85

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  611.6 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 633.7 [ $M$ -PivOH+Na]<sup>+</sup>; 713.5 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 735.6 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>; 776.7 [ $M$ +CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.57 (dd, 1H, <sup>4</sup> $J$  = 1.5 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 4.8 Hz, Aryl); 8.52 (d, 1H, <sup>4</sup> $J$  = 1.5 Hz, Aryl); 7.58 (dd, 1H, <sup>4</sup> $J$  = 1.5 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 7.9 Hz, Aryl); 7.29 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.0 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 7.9 Hz, Aryl); 6.09 (br s, 1H, CH=C); 5.43 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.7 Hz, H-2); 5.23 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.6 Hz, H-4); 4.83 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.3 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.9 Hz, H-3); 4.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 4.02-3.94 (m, 2H, CHN, H-6a); 3.90 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.0 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.0 Hz, H-6b); 3.84 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.6 Hz, H-1); 3.68 (br s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.43 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.8 Hz, H-5); 2.53-2.44 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.27 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 16.2 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.23, 1.16, 1.15, 1.05 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.84, 177.14, 177.08, 176.58 (PivC=O); 149.94, 149.52 (Aryl); 136.26 (*ipso*-Aryl); 135.62 (Aryl); 132.16 (CH=C); 123.62 (Aryl); 117.09 (CH=C); 88.31 (C-1); 86.33, 85.30 (C≡C); 71.95, 71.50, 67.15, 64.84 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.53 (C-6); 57.29 (CHN); 51.48 (CH<sub>2</sub>OH); 43.75 (NCH<sub>2</sub>); 39.03, 38.76, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 37.76 (CHCH<sub>2</sub>); 27.19, 27.10, 27.02 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-4-(phenylethynyl)-2-(3-pyridyl)-4,5-dehydro-piperidin (69e)**

Alkin: Phenylacetylen

Reaktionsdauer: 2 h

Ausbeute: 0.19 g (94 %); rotbrauner, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -42.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C <sub>44</sub> H <sub>58</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> (758.94)	Ber.:	C: 69.63	H: 7.70	N: 3.69
	Gef.:	C: 69.52	H: 7.74	N: 3.52

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  657.6 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 679.5 [ $M$ -PivOH+Na]<sup>+</sup>; 759.8 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 781.8 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>; 822.7 [ $M$ +CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.59-8.56 (m, 2H, Aryl); 7.62 (d, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz, Aryl); 7.39-7.36 (m, 2H, Aryl); 7.30 (dd, 1H,  $^3J = 5.1$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz, Aryl); 7.28-7.25 (m, 3H, Aryl); 6.18 (br s, 1H,  $\text{CH}=\text{COTf}$ ); 5.47 (t, 1H,  $^3J = 9.9$  Hz, H-2); 5.25 (d, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz, H-4); 4.85 (dd, 1H,  $^3J = 3.3$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz, H-3); 4.06 (dd, 1H,  $^3J = 3.5$  Hz,  $^3J = 9.7$  Hz, CHN); 3.98 (dd, 1H,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^2J = 11.2$  Hz, H-6a); 3.92 (dd, 1H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $^2J = 11.4$  Hz, H-6b); 3.87 (d, 1H,  $^3J = 9.2$  Hz, H-1); 3.75 (br s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 3.45 (t, 1H,  $^3J = 6.8$  Hz, H-5); 2.65-2.56 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ); 2.40 (d, 1H,  $^2J = 14.3$  Hz,  $\text{CHCH}_2$ ); 1.24, 1.17, 1.06 (3s, 36H,  $\text{PivCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.84, 177.14, 177.08, 176.60 ( $\text{PivC}=\text{O}$ ); 149.89, 149.40 (Aryl); 136.43 (*ipso*-Aryl); 135.71 (Aryl); 131.68 ( $\text{CH}=\text{C}$ ); 131.40, 128.25, 128.06, 123.65 (Aryl); 123.14 (*ipso*-Aryl); 117.66 ( $\text{CH}=\text{C}$ ); 88.97, 88.44 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ); 88.32 (C-1); 72.00, 71.49, 67.16, 64.85 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.54 (C-6); 57.34 (CHN); 43.90 ( $\text{NCH}_2$ ); 39.03, 38.78, 38.66 ( $\text{PivCMe}_3$ ); 37.99 ( $\text{CHCH}_2$ ); 27.19, 27.10, 27.02 ( $\text{PivCH}_3$ ).

## 5.12 Versuche zu Kapitel 3.2.6

### (2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-4-(3-hydroxy-(Z)-1-propenyl)-2-(3-pyridyl)-4,5-dehydro-piperidin (70a)

In 2 ml absol. Toluol werden 20 mg Pd auf  $\text{BaSO}_4$  (Lindlar-Katalysator) aufgeschlemmt und mit Wasserstoff beladen. Unter Wasserstoffatmosphäre werden 0.10 g (0.14 mmol) *N*-Galactosyl-enin **69d** in 2 ml absol. Toluol gelöst und zu der Katalysatorsuspension gegeben. Unter leichtem Wasserstoffüberdruck (Hydrierblase) wird 20 h gerührt, der Katalysator durch Filtration über Hyflo Super-Cel<sup>®</sup> (mittel) abgetrennt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt.<sup>146</sup>

Ausbeute: 74 mg (74 %); farbloser, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.09 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -28.3 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_{10}$ (714.89)	Ber.:	C: 65.52	H: 8.18	N: 3.92
	Gef.:	C: 65.70	H: 8.25	N: 3.86

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  613.6 [ $M\text{-PivOH}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>; 715.6 [ $M+\text{H}$ ]<sup>+</sup>; 737.5 [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>.

<sup>146</sup> Die Hydrierung verläuft mit identischen Ausbeuten unter Zusatz von 20  $\mu\text{l}$  Chinolin im Autoklaven bei 5 bar in 4 d.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.56 (d, 1H,  $^3J = 3.9$  Hz, Aryl); 8.53 (s, 1H, Aryl); 7.60 (d, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz, Aryl); 7.28 (dd, 1H,  $^3J = 4.7$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, Aryl); 5.83 (d, 1H,  $^3J = 11.7$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ ); 5.59-5.53 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{C}$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ ); 5.47 (t, 1H,  $^3J = 9.6$  Hz, H-2); 5.24 (d, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz, H-4); 4.85 (dd, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^3J = 9.8$  Hz, H-3); 4.29 (d, 2H,  $^3J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4.01-3.95 (m, 2H, CHN, H-6a); 3.92-3.86 (m, 2H, H-1, H-6b); 3.74-3.64 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 3.45 (t, 1H,  $^3J = 6.6$  Hz, H-5); 2.50-2.44 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ); 2.27 (d, 1H,  $^2J = 15.6$  Hz,  $\text{CHCH}_2$ ); 1.24, 1.16, 1.15, 1.06 (4s, 36H,  $\text{PivCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.88, 177.17, 177.08, 176.60 ( $\text{PivC}=\text{O}$ ); 149.92, 149.34, 135.66 (Aryl); 131.47 (*ipso*-Aryl); 131.31 ( $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ ); 130.84 ( $\text{CH}=\text{C}$ ); 129.64 ( $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ ); 125.79 ( $\text{CH}=\text{C}$ ); 123.59 (Aryl); 88.56 (C-1); 72.03, 71.47, 67.22, 64.94 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.63 (C-6); 59.72 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 57.64 (CHN); 43.44 ( $\text{NCH}_2$ ); 39.03, 38.78, 38.69 ( $\text{PivCMe}_3$ ); 37.58 ( $\text{CHCH}_2$ ); 27.19, 27.10, 27.02 ( $\text{PivCH}_3$ ).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-4-(3-hydroxypropyl)-2-(3-pyridyl)-4,5-dehydro-piperidin (71a)**

In 0.5 ml absol. Toluol werden 20 mg Pd auf  $\text{CaCO}_3$  (Pb-vergiftet, 5 %) aufgeschlemmt, mit einer Lösung von 0.13 g (0.18 mmol) *N*-Galactosyl-enin **69d** in 2 ml absol. Toluol vereint und unter leichtem Überdruck (Hydrierblase) 3 Tage gerührt. Der Katalysator wird durch Filtration über Hyflo Super-Cel<sup>®</sup> (mittel) abgetrennt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 89 mg (70 %); farbloser, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:2);  $[\alpha]_D^{22}$ : -19.4 (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_{10}$  (716.90)

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  615.5 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 637.5 [ $M$ -PivOH+Na]<sup>+</sup>; 717.5 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 739.5 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.54 (br s, 2H, Aryl); 7.61 (d, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz, Aryl); 7.30-7.24 (m, 1H, Aryl); 5.50-5.44 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{C}$ ; H-2); 5.23 (d, 1H,  $^3J = 2.6$  Hz, H-4); 4.83 (dd, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz, H-3); 4.02-3.96 (m, 1H, CHN); 3.95-3.85 (m, 3H, H-1, H-6a, H-6b); 3.61 (t, 2H,  $^3J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.56 (br s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 3.43 (t, 1H,  $^3J = 6.8$  Hz, H-5); 2.36-2.28 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ); 2.10-2.03 (m, 3H,  $\text{CHCH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CCH}_2$ ); 1.64 (q, 2H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ); 1.23, 1.16, 1.15, 1.05 (4s, 36H,  $\text{PivCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.84, 177.17, 177.03, 176.61 ( $\text{PivC}=\text{O}$ ); 149.77, 149.04 (Aryl); 137.64 ( $\text{CH}=\text{C}$ ); 135.80 (Aryl); 134.12 (*ipso*-Aryl); 123.56 (Aryl); 119.08 ( $\text{CH}=\text{C}$ ); 88.65 (C-1); 72.10, 71.38, 67.22, 64.96 (C-2, C-3, C-4, C-5); 62.40 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 61.53

(C-6); 57.52 (CHN); 43.35 (NCH<sub>2</sub>); 39.02, 38.75, 38.64 (PivCMe<sub>3</sub>); 37.60 (CHCH<sub>2</sub>); 32.94 (CH=CCH<sub>2</sub>); 30.17 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 27.35, 27.16, 27.08, 27.01 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(4-chlorphenyl)-4-(3-hydroxypropyl)-4,5-dehydro-piperidin (71b)**

In 2 ml absol. Toluol werden 20 mg Pd auf BaSO<sub>4</sub> (Lindlar-Katalysator) aufgeschlemmt, mit 10 µl Chinolin versetzt und 5 min gerührt. Eine Lösung von 66 mg (0.14 mmol) *N*-Galactosyl-enin **69c** in 2 ml absol. Toluol wird zu der Katalysatorsuspension gegeben und bei 5 bar im Autoklaven 2 h hydriert. Der Katalysator wird abgetrennt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (16 x 1.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 38 mg (57 %); gelber, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -11.3 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>40</sub>H<sub>60</sub>ClNO<sub>10</sub> (750.36)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 648.2 [M(<sup>35</sup>Cl)-PivOH+H]<sup>+</sup>; 650.2 [M(<sup>37</sup>Cl)-PivOH+H]<sup>+</sup>; 670.2 [M(<sup>35</sup>Cl)-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 672.2 [M(<sup>37</sup>Cl)-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 750.3 [M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>; 752.3 [M(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>; 772.2 [M(<sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>; 774.2 [M(<sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 7.30 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, Aryl); 7.21 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, Aryl); 5.48-5.42 (m, 2H, CH=C, H-2); 5.22 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, H-4); 4.81 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, H-3); 3.99 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, <sup>2</sup>J = 11.0 Hz, H-6a); 3.88 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3.84-3.75 (m, 2H, CHN, H-6b); 3.63-3.55 (m, 3H, H-1, NCH<sub>2</sub>); 3.41 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, H-5); 2.33-2.25 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.06-1.89 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>, CH=CCH<sub>2</sub>); 1.63 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 1.23, 1.17, 1.15, 1.05 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.90, 177.18, 177.00, 176.64 (PivC=O); 140.44, 134.20, 133.40 (*ipso*-Aryl, CH=C); 129.64, 128.77 (Aryl); 119.00 (CH=C); 88.11 (C-1); 72.22, 71.29, 67.37, 64.97 (C-2, C-3, C-4, C-5); 62.53, 61.75 (CH<sub>2</sub>OH, C-6); 59.58 (CHN); 43.15 (NCH<sub>2</sub>); 39.03, 38.75, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 38.02 (CHCH<sub>2</sub>); 32.97 (CH=CCH<sub>2</sub>); 30.17 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH); 27.37, 27.11, 27.02 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-4-(3-hydroxy-(E)-1-propenyl)-2-isopropyl-4,5-dehydro-piperidin (72a)**

Zu 0.5 ml absol. THF werden 65 µl (0.22 mmol) einer Red-Al-Lsg. in Toluol (65 Gew.-%) gegeben, auf -30 °C gekühlt und 0.10 g (0.15 mmol) *N*-Galactosyl-enin **69b** in 0.5 ml absol. THF tropfenweise zudosiert. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemp. erwärmt, nach 2 h

wird durch Zugabe von 0.2 ml 1 M HCl abgebrochen und mit 10 ml Diethylether extrahiert. Waschen der organischen Phase zweimal mit je 5 ml 1 M HCl, Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Einengen i. Vak. liefert das Rohprodukt, das durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (21 × 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 5.1 mg (5.0 %); brauner, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

C<sub>37</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>10</sub> (679.88)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 578.4 [*M*-PivOH+H]<sup>+</sup>; 600.3 [*M*-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 680.4 [*M*+H]<sup>+</sup>; 702.3 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 6.20 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.8 Hz, CH=CHCH<sub>2</sub>OH); 5.67 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 15.8 Hz, CH=CHCH<sub>2</sub>OH); 5.63 (br s, 1H, CH=C); 5.45 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.7 Hz, H-2); 5.34 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, H-4); 5.10 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.9 Hz, H-3); 4.34 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, H-1); 4.17 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>OH); 3.99 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.0 Hz, H-6a); 3.92 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.0 Hz, H-6b); 3.84 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, H-5); 3.58-3.43 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.67-2.63 (m, 1H, CHN); 2.21-2.10 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>); 1.96-1.85 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.24, 1.15, 1.09 (3s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.92, 0.85 (2d, 6H, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(4-chlorphenyl)-4-(3-hydroxy-(E)-1-propenyl)-4,5-dehydro-piperidin (72b)**

Zu 1 ml absol. THF werden bei -30 °C 0.10 ml (0.33 mmol) einer Red-Al-Lsg. in Toluol (65 Gew.-%) gegeben und 0.15 g (0.20 mmol) *N*-Galactosyl-enin **69c** in 1 ml absol. THF tropfenweise zugegeben. Innerhalb von 2.5 h wird auf -15 °C erwärmt, bis die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle). Anschließend wird bei -50 °C mit 1 ml 1 M HCl versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird in 15 ml Diethylether aufgenommen und mit 5 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 10 ml Diethylether extrahiert. Das Rohprodukt wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 × 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt.

Ausbeute: 25 mg (17 %); orange gefärbter, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -27.0 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>40</sub>H<sub>58</sub>ClNO<sub>10</sub> (748.34)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 646.4 [*M*-PivOH+H]<sup>+</sup>; 668.3 [*M*-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 748.4 [*M*+H]<sup>+</sup>; 770.3 [*M*+Na]<sup>+</sup>; 811.3 [*M*+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 7.32 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, Aryl); 7.23 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, Aryl); 6.25 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.8 Hz, CH=CHCH<sub>2</sub>OH); 5.73 (br s, 1H, CH=C); 5.60 (dt, 1H,

$^3J = 6.0$  Hz,  $^3J = 15.7$  Hz, CH=CHCH<sub>2</sub>OH); 5.45 (t, 1H,  $^3J = 9.7$  Hz, H-2); 5.23 (d, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz, H-4); 4.83 (dd, 1H,  $^3J = 3.0$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz, H-3); 4.15 (d, 2H,  $^3J = 5.5$  Hz, CH<sub>2</sub>OH); 4.04 (t, 1H,  $^3J = 6.6$  Hz, CHN); 4.01 (dd, 1H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^2J = 11.0$  Hz, H-6a); 3.92 (dd, 1H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^2J = 11.4$  Hz, H-6b); 3.87 (d, 1H,  $^3J = 9.9$  Hz, H-1); 3.69 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.42 (t, 1H,  $^3J = 6.8$  Hz, H-5); 2.35-2.28 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>); 1.23, 1.17, 1.14, 1.05 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.91, 177.18, 177.06, 176.64 (PivC=O); 140.19, 133.60 (*ipso*-Aryl, *ipso*-CCl); 132.91 (CH=C); 131.99 (CH=C); 129.67, 128.88 (Aryl); 125.48, 126.17 (C=CCH<sub>2</sub>OH, C=CCH<sub>2</sub>OH); 87.98 (C-1); 72.15, 71.35, 67.90, 64.90 (C-2, C-3, C-4, C-5); 63.63 (CH<sub>2</sub>OH); 61.75 (C-6); 59.36 (CHN); 43.54 (NCH<sub>2</sub>); 39.03, 38.75, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 34.23 (CHCH<sub>2</sub>); 27.19, 27.11, 27.02 (PivCH<sub>3</sub>).

### 5.13 Versuche zu Kapitel 3.2.7

#### (*E*)-2-(3,3-Dimethyl-1-butenyl)-benzo[1,3,2]dioxaborol (75a)

Nach einem literaturbekanntem Verfahren werden die Alkenylboronsäureester SK231/230 wie folgt hergestellt:<sup>97c</sup>

Bei Raumtemp. werden 1.20 ml (11.26 mmol) Catecholboran **73** mit 1.39 ml (11.26 mmol) 3,3-Dimethylbut-1-in **74a** versetzt, wobei eine starke Gas- und Hitzeentwicklung zu beobachten ist. Es wird 2 h auf 70 °C erwärmt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (110-120 °C,  $3.2 \times 10^{-1}$  mbar) gereinigt.

Ausbeute: 1.36 g (60 %); gelbliches Öl.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BO<sub>2</sub> (202.06)

MS (FD):  $m/z$  203.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.19 (dd, 2H,  $^3J = 3.3$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz, Aryl); 7.05 (dd, 1H,  $^3J = 3.4$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz, Aryl); 7.04 (d, 1H,  $^3J = 18.0$  Hz, CH=CH<sup>t</sup>Bu); 5.69 (d, 1H,  $^3J = 18.4$  Hz, CH=CH<sup>t</sup>Bu); 1.09 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

#### (*E*)-2-Styryl-benzo[1,3,2]dioxaborol (75b)

Es wird analog zur Synthese von **75a** gearbeitet, allerdings erfolgt die Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (16 x 4 cm, Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 1.44 g (58 %); bräunliche Kristalle; Smp.: 76 °C (Lit.<sup>97b</sup>: 78-78.5 °C); R<sub>f</sub>: 0.09 (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BO<sub>2</sub> (222.05)

MS (FD):  $m/z$  223.2  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.76 (d, 1H,  $^3J = 18.4$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHPh}$ ); 7.60-7.57 (m, 2H, Aryl); 7.41-7.35 (m, 3H, Aryl); 7.28-7.25 (m, 2H, Aryl); 7.09 (dd, 2H,  $^3J = 3.3$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz, Aryl); 6.48 (d, 1H,  $^3J = 18.4$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHPh}$ ).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Palladium-katalysierten Suzuki-Kupplung der *N*-Galactosyl-enoltriflate (**30**) mit Alkenylboronsäureestern (**75**)

In einem 25 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum werden Enoltriflat **30** (1.0 mmol), Alkenylboronsäureester **75** (1.2 mmol) und Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid (5 mol%) vorgelegt. Es wird i. Hochvak. evakuiert und mit Argon belüftet. Unter Ausschluss von Sauerstoff werden THF (10 ml) und wässr. 2 M  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ -Lsg. (2.5 ml, 5 mmol) zugegeben und die Lösung zum Sieden erhitzt.<sup>147</sup> Nach beendeter Reaktion wird das kolloidale Palladium durch Filtration über Hyflo Super-Cel<sup>®</sup> (mittel) abgetrennt und gründlich mit THF gewaschen. Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenommen und mit 10 ml Wasser und 5 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Konzentration i. Vak. liefert die Rohprodukte **76**.

### (2*S*)-*N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-4-(3,3-dimethyl-(*E*)-1-butenyl)-2-isopropyl-4,5-dehydro-piperidin (**76a**)

Reaktionsdauer: 1.5 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (21  $\times$  3 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 0.25 g (69 %); gelber, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -30.0 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{40}\text{H}_{67}\text{NO}_9$  (705.96)

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  706.5  $[M+H]^+$ ; 728.5  $[M+\text{Na}]^+$ ; 1434.0  $[2M+\text{Na}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 5.92 (d, 1H,  $^3J = 16.2$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}^t\text{Bu}$ ); 5.50 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ); 5.51 (d, 1H,  $^3J = 15.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}^t\text{Bu}$ ); 5.47 (t, 1H,  $^3J = 9.6$  Hz, H-2); 5.34 (d, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz, H-4); 5.09 (dd, 1H,  $^3J = 3.3$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz, H-3); 4.35 (d, 1H,  $^3J = 9.2$  Hz, H-1); 4.00 (dd, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^2J = 11.0$  Hz, H-6a); 3.93 (dd, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^2J = 11.4$  Hz, H-6b); 3.84 (t, 1H,  $^3J = 6.4$  Hz, H-5); 3.56-3.42 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 2.68-2.62 (m, 1H, CHN); 2.11-2.06

<sup>147</sup> Alle Flüssigkeiten werden vor Gebrauch 4-6 h im Ultraschallbad entgast.

(m, 2H, CHCH<sub>2</sub>); 1.95-1.89 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.24, 1.15, 1.10, 1.09, 1.00 (5s, 45H, PivCH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>BuCH<sub>3</sub>); 0.92, 0.84 (2d, 6H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.96, 177.34, 176.97, 176.84 (PivC=O); 137.55 (CH=C); 132.73 (CH=CH<sup>t</sup>Bu); 127.16 (CH=CH<sup>t</sup>Bu); 123.97 (CH=C); 90.67 (C-1); 72.60, 71.47, 67.53, 65.63 (C-2, C-3, C-4, C-5); 62.08 (C-6); 61.32 (CHN); 42.49 (NCH<sub>2</sub>); 39.03, 38.72, 38.64 (PivCMe<sub>3</sub>); 32.67 (<sup>t</sup>BuCMe<sub>3</sub>); 29.78 (<sup>t</sup>BuCH<sub>3</sub>); 29.66 (CHCH<sub>2</sub>); 27.58 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 27.20, 27.16, 27.08 (PivCH<sub>3</sub>); 21.17, 17.60 (CH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-isopropyl-(E)-4-styryl-4,5-dehydro-piperidin (76b)**

Reaktionsdauer: 2 h (3 Äq. Styrylboronsäureester **75b**)

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (16 × 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 0.28 g (65 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>F</sub>: 0.61 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -51.1 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C <sub>42</sub> H <sub>63</sub> NO <sub>9</sub> (725.95)	Ber.:	C: 69.49	H: 8.75	N: 1.93
	Gef.:	C: 69.46	H: 8.74	N: 1.83

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 624.4 [*M*-PivOH+H]<sup>+</sup>; 646.4 [*M*-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 726.4 [*M*+H]<sup>+</sup>; 748.4 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 7.37 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, Aryl); 7.27 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, Aryl); 7.16 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, Aryl); 6.75 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 16.2 Hz, CH=CHPh); 6.38 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 16.2 Hz, CH=CHPh); 5.76 (br s, 1H, CH=C); 5.48 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, H-2); 5.35 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 3.0 Hz, H-4); 5.11 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, H-3); 4.37 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, H-1); 4.03-3.50 (m, 2H, H-6a, H-6b); 3.86 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, H-5); 3.64-3.50 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2.74-2.68 (m, 1H, CHN); 2.34-2.19 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>); 2.01-1.90 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.25, 1.14, 1.11, 1.10 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>); 0.96, 0.89 (2d, 6H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.96, 177.36, 177.06, 176.82 (PivC=O); 137.67, 132.97 (*ipso*-Aryl, CH=C); 131.49, 128.51, 127.58, 126.95, 125.14 (Aryl, CH=CHPh, CH=CHPh); 124.81 (CH=C); 90.88 (C-1); 72.51, 71.55, 67.52, 65.65 (C-2, C-3, C-4, C-5); 62.07 (C-6); 61.59 (CHN); 42.67 (NCH<sub>2</sub>); 39.06, 38.73, 38.66 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.67 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 27.22, 27.19, 27.08 (PivCH<sub>3</sub>); 24.63 (CHCH<sub>2</sub>); 21.21, 17.84 (CH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(4-chlorphenyl)-4-(3,3-dimethyl-(E)-1-butenyl)-4,5-dehydro-piperidin (76c)**

Reaktionsdauer: 1 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (22 × 3 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 20:1).

Ausbeute: 0.45 g (70 %); gelblicher, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat 19:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -23.6 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).C<sub>43</sub>H<sub>64</sub>ClNO<sub>9</sub> (774.42)MS (ES<sup>+</sup>): m/z 774.5 [M+H]<sup>+</sup>; 796.5 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 7.37-7.27 (m, 4H, Aryl); 5.96 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 16.2 Hz, CH=CH<sup>t</sup>Bu); 5.62 (br s, 1H, CH=C); 5.48 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 15.8 Hz, CH=CH<sup>t</sup>Bu); 5.45 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, H-2); 5.23 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, H-4); 4.83 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, H-3); 3.99 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>2</sup>J = 11.2 Hz, H-6a); 3.95-3.86 (m, 3H, H-1, H-6b, CHN); 3.69 (br s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.42 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, H-5); 2.33-2.30 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>); 1.24, 1.17, 1.15, 1.06, 0.98 (5s, 45H, PivCH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>BuCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.90, 177.17, 176.97, 176.66 (PivC=O); 140.67 (CH=C); 138.81 (CH=CH<sup>t</sup>Bu); 134.48, 132.56 (*ipso*-Aryl, *ipso*-CCl); 129.69, 128.83 (Aryl); 126.06 (CH=CH<sup>t</sup>Bu); 123.44 (CH=C); 87.98 (C-1); 72.24, 71.29, 67.35, 64.93 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.80 (C-6); 59.39 (CHN); 43.48 (NCH<sub>2</sub>); 39.03, 38.73, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 34.51 (CHCH<sub>2</sub>); 32.88 (<sup>t</sup>BuCMe<sub>3</sub>); 29.67 (<sup>t</sup>BuCH<sub>3</sub>); 27.20, 27.13, 27.04 (PivCH<sub>3</sub>).

Daten der Einkristallröntgenstrukturanalyse von 76c:Kristalldaten

Summenformel	C <sub>43</sub> H <sub>64</sub> NO <sub>9</sub> Cl		
Molgewicht	774.40 g mol <sup>-1</sup>		
Absorption	μ = 1.15 mm <sup>-1</sup>		
Kristallgröße	0.2 x 0.35 x 0.5 mm <sup>3</sup> gelbe Platte		
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (orthorhombisch)		
Gitterkonstanten	a = 11.208(2) Å		
(berechnet aus	b = 15.061(1) Å		
25 Reflexen mit	c = 26.894(3) Å		
36° < Θ < 45°)	V = 4539.8(9) Å <sup>3</sup>	z = 4	F(000) = 1672
Temperatur	-80°C		
Dichte	d <sub>rön</sub> = 1.133 g cm <sup>-3</sup>		

Datensammlung



Diffraktometer	CAD4
Strahlung	Cu-K $\alpha$ Graphitmonochromator
Scan-Typ	$\omega/2\theta$
Scan-Breite	$0.9+0.15*\tan(\theta)$
Messbereich	$2^\circ \leq \theta < 73.8^\circ$ $0 \leq h \leq 13 \quad 0 \leq k \leq 18 \quad 0 \leq l \leq 33$
Reflexzahl: gemessen	8780 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	7940 ( $R_{\text{int}} = 0.0377$ )
beobachtete	6931 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

### Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsschwankung von ca. 5% mit kubischen Spline korrigiert.
Lösung	Programm: SIR-92(Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 487 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0689*P)^2+2.08*P]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2,0)+2*F_o^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1506$ ( $R1=0.0502$ für beobachtete Reflexe, 0.0629 für alle Reflexe)
Flack Parameter	$x = 0.03(3)$
Fitgüte	$S = 1.078$
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.20, -0.32 eÅ $^{-3}$

### Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å $^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
CL1	1.1819(1)	0.31090(9)	-0.25936(4)	0.0934(5)
O1	0.8323(2)	0.4066(1)	-0.06100(7)	0.0384(6)
C2	0.9014(3)	0.4823(2)	-0.0763(1)	0.0364(8)
C3	0.9541(3)	0.5281(2)	-0.0307(1)	0.0367(8)
C4	1.0220(3)	0.4630(2)	0.0015(1)	0.0360(8)
C5	0.9471(3)	0.3825(2)	0.0142(1)	0.0360(8)
C6	0.8999(3)	0.3426(2)	-0.0338(1)	0.0381(8)
N7	0.8278(2)	0.5418(2)	-0.10501(9)	0.0396(7)
C8	0.7289(3)	0.5782(2)	-0.0751(1)	0.0458(9)

C9	0.6352(3)	0.6221(2)	-0.1050(1)	0.0464(10)
C10	0.6301(3)	0.6229(2)	-0.1537(1)	0.0487(10)
C11	0.7229(3)	0.5728(2)	-0.1833(1)	0.054(1)
C12	0.7846(3)	0.5009(2)	-0.1519(1)	0.0439(9)
C13	0.5341(3)	0.6719(2)	-0.1786(1)	0.055(1)
C14	0.5190(4)	0.6836(3)	-0.2267(1)	0.062(1)
C15	0.4180(4)	0.7341(3)	-0.2515(1)	0.066(1)
C16	0.3301(4)	0.7725(4)	-0.2150(2)	0.093(2)
C17	0.4745(5)	0.8108(4)	-0.2811(2)	0.101(2)
C18	0.3578(5)	0.6730(4)	-0.2884(2)	0.099(2)
C19	0.8845(3)	0.4555(2)	-0.1795(1)	0.0440(9)
C20	0.9778(4)	0.5019(3)	-0.2010(1)	0.059(1)
C21	1.0700(4)	0.4581(3)	-0.2255(2)	0.068(1)
C22	1.0663(4)	0.3667(3)	-0.2289(1)	0.062(1)
C23	0.9758(4)	0.3194(3)	-0.2081(1)	0.062(1)
C24	0.8855(3)	0.3636(2)	-0.1834(1)	0.053(1)
O25	1.0379(2)	0.5930(1)	-0.04882(7)	0.0380(6)
C26	1.0156(3)	0.6795(2)	-0.0399(1)	0.0455(9)
O27	0.9364(3)	0.7039(2)	-0.0130(1)	0.0730(10)
C28	1.0991(3)	0.7399(2)	-0.0681(1)	0.050(1)
C29	1.2249(3)	0.7039(3)	-0.0703(2)	0.076(2)
C30	1.0481(4)	0.7495(3)	-0.1200(2)	0.074(2)
C31	1.0970(6)	0.8301(3)	-0.0421(2)	0.097(2)
O32	1.0554(2)	0.5125(1)	0.04506(7)	0.0387(6)
C33	1.1559(3)	0.4865(2)	0.0691(1)	0.0395(8)
O34	1.2072(2)	0.4191(2)	0.05888(8)	0.0528(7)
C35	1.1918(3)	0.5535(2)	0.1085(1)	0.0464(9)
C36	1.3043(3)	0.5207(3)	0.1341(1)	0.065(1)
C37	1.0910(4)	0.5647(3)	0.1457(1)	0.069(1)
C38	1.2157(4)	0.6424(3)	0.0825(2)	0.070(1)
O39	0.8451(2)	0.4092(1)	0.04378(7)	0.0401(6)
C40	0.8402(3)	0.3828(2)	0.0913(1)	0.0434(9)
O41	0.9186(2)	0.3422(2)	0.11105(9)	0.0712(10)
C42	0.7259(3)	0.4117(2)	0.1165(1)	0.053(1)
C43	0.7518(4)	0.5030(3)	0.1395(2)	0.076(2)
C44	0.6220(3)	0.4162(3)	0.0800(2)	0.071(1)
C45	0.6967(4)	0.3454(3)	0.1578(2)	0.081(2)
C46	0.8128(3)	0.2668(2)	-0.0257(1)	0.0464(9)
O47	0.8713(2)	0.2009(1)	0.00435(8)	0.0428(6)
Atom	X	Y	Z	U <sub>aq</sub>
C48	0.8090(3)	0.1644(2)	0.0418(1)	0.0412(9)
O49	0.7082(2)	0.1864(2)	0.05182(8)	0.0509(7)
C50	0.8799(3)	0.0933(2)	0.0683(1)	0.0474(10)
C51	1.0061(3)	0.1263(3)	0.0791(2)	0.060(1)
C52	0.8163(4)	0.0686(3)	0.1162(2)	0.076(2)
C53	0.8865(4)	0.0122(2)	0.0339(2)	0.061(1)

## anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
CL1	0.1123(9)	0.0979(8)	0.0699(6)	0.0453(7)	0.0347(6)	0.0219(6)
O1	0.040(1)	0.0344(10)	0.0414(10)	-0.0058(8)	-0.0079(9)	0.0064(8)
C2	0.039(1)	0.034(1)	0.035(1)	-0.004(1)	-0.001(1)	0.005(1)
C3	0.039(1)	0.034(1)	0.037(1)	-0.006(1)	0.001(1)	0.002(1)
C4	0.038(1)	0.035(1)	0.035(1)	0.000(1)	-0.004(1)	-0.001(1)
C5	0.038(1)	0.035(1)	0.035(1)	0.003(1)	0.001(1)	0.004(1)
C6	0.042(1)	0.033(1)	0.039(1)	-0.003(1)	-0.006(1)	0.003(1)
N7	0.044(1)	0.039(1)	0.036(1)	0.002(1)	-0.005(1)	0.0051(10)
C8	0.045(2)	0.047(2)	0.045(2)	0.008(1)	-0.003(1)	0.000(1)
C9	0.045(2)	0.045(2)	0.050(2)	0.003(1)	-0.005(1)	0.002(1)
C10	0.049(2)	0.044(2)	0.053(2)	0.000(1)	-0.008(1)	0.005(1)
C11	0.057(2)	0.063(2)	0.041(2)	0.004(2)	-0.008(1)	0.006(1)
C12	0.049(2)	0.045(2)	0.038(1)	-0.004(1)	-0.006(1)	0.003(1)
C13	0.053(2)	0.059(2)	0.051(2)	0.009(2)	-0.005(2)	0.001(2)
C14	0.060(2)	0.073(2)	0.055(2)	0.016(2)	-0.009(2)	0.000(2)
C15	0.069(2)	0.075(3)	0.053(2)	0.023(2)	-0.017(2)	-0.002(2)
C16	0.085(3)	0.130(4)	0.063(2)	0.053(3)	-0.017(2)	-0.007(3)
C17	0.109(4)	0.112(4)	0.083(3)	0.022(3)	-0.023(3)	0.034(3)
C18	0.108(4)	0.104(4)	0.086(3)	0.035(3)	-0.047(3)	-0.019(3)
C19	0.051(2)	0.048(2)	0.033(1)	0.000(1)	-0.010(1)	0.002(1)
C20	0.070(2)	0.054(2)	0.053(2)	-0.007(2)	0.015(2)	0.003(2)
C21	0.079(3)	0.067(2)	0.059(2)	0.002(2)	0.019(2)	0.013(2)
C22	0.073(3)	0.071(2)	0.041(2)	0.019(2)	0.004(2)	0.006(2)
C23	0.073(2)	0.050(2)	0.061(2)	0.006(2)	-0.011(2)	-0.002(2)
C24	0.057(2)	0.047(2)	0.054(2)	-0.001(2)	-0.010(2)	-0.003(1)
O25	0.040(1)	0.0308(9)	0.044(1)	-0.0044(8)	0.0028(8)	0.0001(8)
C26	0.053(2)	0.032(1)	0.051(2)	-0.003(1)	-0.005(1)	-0.002(1)
O27	0.074(2)	0.042(1)	0.103(2)	-0.002(1)	0.033(2)	-0.016(1)
C28	0.057(2)	0.038(2)	0.056(2)	-0.006(1)	0.001(2)	0.007(1)
C29	0.050(2)	0.078(3)	0.099(3)	-0.015(2)	0.002(2)	0.032(2)
C30	0.079(3)	0.082(3)	0.063(2)	-0.004(2)	-0.002(2)	0.014(2)
C31	0.144(5)	0.046(2)	0.101(3)	-0.040(3)	0.032(3)	-0.013(2)
O32	0.040(1)	0.039(1)	0.0369(10)	0.0044(8)	-0.0050(8)	-0.0061(8)
C33	0.040(1)	0.043(2)	0.035(1)	0.002(1)	-0.001(1)	-0.001(1)
O34	0.054(1)	0.050(1)	0.055(1)	0.018(1)	-0.013(1)	-0.013(1)
C35	0.045(2)	0.051(2)	0.043(2)	0.004(1)	-0.004(1)	-0.011(1)
C36	0.056(2)	0.080(3)	0.058(2)	0.010(2)	-0.021(2)	-0.017(2)
C37	0.064(2)	0.089(3)	0.054(2)	0.004(2)	0.004(2)	-0.028(2)
C38	0.080(3)	0.049(2)	0.081(3)	-0.013(2)	-0.017(2)	-0.011(2)
O39	0.039(1)	0.042(1)	0.0401(10)	0.0057(9)	0.0030(9)	0.0074(9)
C40	0.047(2)	0.044(2)	0.039(1)	0.005(1)	0.003(1)	0.007(1)
O41	0.070(2)	0.100(2)	0.043(1)	0.036(2)	0.005(1)	0.019(1)
C42	0.055(2)	0.050(2)	0.053(2)	0.012(2)	0.013(2)	0.008(2)
C43	0.076(3)	0.069(2)	0.082(3)	0.010(2)	0.018(2)	-0.018(2)
Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C44	0.050(2)	0.078(3)	0.084(3)	0.008(2)	0.008(2)	-0.004(2)
C45	0.082(3)	0.083(3)	0.079(3)	0.012(2)	0.037(2)	0.029(2)
C46	0.046(2)	0.036(1)	0.057(2)	-0.008(1)	-0.014(1)	0.009(1)
O47	0.041(1)	0.0343(10)	0.053(1)	-0.0018(8)	-0.0044(9)	0.0087(9)
C48	0.044(2)	0.034(1)	0.045(2)	-0.001(1)	-0.005(1)	-0.003(1)
O49	0.043(1)	0.051(1)	0.059(1)	0.006(1)	0.0009(10)	0.003(1)
C50	0.047(2)	0.043(2)	0.052(2)	0.001(1)	-0.006(1)	0.008(1)

C51	0.053(2)	0.056(2)	0.070(2)	0.003(2)	-0.018(2)	0.007(2)
C52	0.078(3)	0.081(3)	0.069(2)	0.006(2)	0.007(2)	0.027(2)
C53	0.065(2)	0.038(2)	0.080(3)	0.006(2)	-0.012(2)	0.001(2)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome( $\text{\AA}^2$ )

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}$
H2	0.96840	0.46121	-0.09778	0.0437
H3	0.88974	0.55761	-0.01092	0.0441
H4	1.09560	0.44345	-0.01647	0.0431
H5	0.99610	0.33778	0.03270	0.0432
H6	0.96817	0.32154	-0.05465	0.0457
H8A	0.76172	0.62172	-0.05115	0.055
H8B	0.69226	0.52941	-0.05582	0.055
H9	0.57370	0.65221	-0.08745	0.056
H11A	0.78364	0.61504	-0.19569	0.064
H11B	0.68444	0.54461	-0.21241	0.064
H12	0.72372	0.45495	-0.14308	0.053
H13	0.47599	0.69825	-0.15749	0.065
H14	0.57711	0.65788	-0.24797	0.075
H16A	0.26852	0.80558	-0.23303	0.139
H16B	0.37180	0.81257	-0.19212	0.139
H16C	0.29281	0.72433	-0.19604	0.139
H17A	0.53224	0.78688	-0.30493	0.152
H17B	0.51520	0.85134	-0.25816	0.152
H17C	0.41195	0.84315	-0.29901	0.152
H18A	0.41758	0.64878	-0.31132	0.149
H18B	0.29798	0.70638	-0.30733	0.149
H18C	0.31879	0.62420	-0.27062	0.149
H20	0.97881	0.56490	-0.19900	0.071
H21	1.13440	0.49052	-0.23954	0.082
H23	0.97469	0.25651	-0.21050	0.074
H24	0.82263	0.33028	-0.16879	0.063
H29A	1.27583	0.74535	-0.08868	0.114
H29B	1.22472	0.64617	-0.08709	0.114
H29C	1.25584	0.69681	-0.03641	0.114
H30A	1.09929	0.78883	-0.13963	0.112
H30B	0.96767	0.77478	-0.11794	0.112
H30C	1.04426	0.69102	-0.13588	0.112
H31A	1.15006	0.87132	-0.05959	0.146
H31B	1.12399	0.82320	-0.00766	0.146
H31C	1.01546	0.85370	-0.04236	0.146
H36A	1.32864	0.56366	0.15950	0.097
Atom	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}$
H36B	1.36818	0.51413	0.10950	0.097
H36C	1.28850	0.46317	0.14980	0.097

H37A	1.11449	0.60806	0.17103	0.104
H37B	1.07422	0.50752	0.16160	0.104
H37C	1.01937	0.58574	0.12844	0.104
H38A	1.23944	0.68672	0.10731	0.105
H38B	1.14300	0.66233	0.06561	0.105
H38C	1.27981	0.63501	0.05813	0.105
H43A	0.68014	0.52488	0.15638	0.114
H43B	0.77474	0.54470	0.11322	0.114
H43C	0.81707	0.49763	0.16356	0.114
H44A	0.54974	0.43508	0.09761	0.106
H44B	0.60894	0.35752	0.06527	0.106
H44C	0.64047	0.45906	0.05367	0.106
H45A	0.62273	0.36330	0.17444	0.122
H45B	0.76206	0.34442	0.18205	0.122
H45C	0.68674	0.28608	0.14347	0.122
H46A	0.74027	0.28868	-0.00863	0.056
H46B	0.78892	0.24080	-0.05800	0.056
H51A	1.05117	0.07961	0.09620	0.089
H51B	1.00210	0.17912	0.10038	0.089
H51C	1.04597	0.14140	0.04784	0.089
H52A	0.86157	0.02219	0.13341	0.114
H52B	0.73617	0.04659	0.10844	0.114
H52C	0.81023	0.12106	0.13758	0.114
H53A	0.93188	-0.03515	0.05026	0.092
H53B	0.92624	0.02876	0.00278	0.092
H53C	0.80564	-0.00892	0.02665	0.092

#### 5.14 Versuche zu Kapitel 3.2.8

##### **(3aR,4R,7R,9aR,9bS)-N<sup>8</sup>-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-4-*t*-butyl-7-isopropyl-2-phenyl-3a,4,6,7,8,9,9a,9b-octahydro-pyrrolo[3,4-*h*]isochinolin-1,3-dion (84a)**

Eine Lösung von 51 mg (72 μmol) Dien **76a** und 63 mg (360 μmol) *N*-Phenylmaleinimid in 2 ml absol. Toluol wird 3 d unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 x 1.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 10:1) liefert das Rohprodukt, das versucht wurde durch semipräparative HPLC (Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 80 min, λ = 207 nm) zu reinigen.

Ausbeute: 10 mg (16 %) Diastereomergemisch.

DV: 51:29:20 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min, λ = 207 nm, R<sub>t</sub>: 37.18 min (Deoxyderivat **85a**); 42.75 min (Hauptdiastereomer); 41.63, 42.42 min (Nebendiastereomere)).

C<sub>50</sub>H<sub>74</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (879.13)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  799.4 [ $M$ -PivOH+Na]<sup>+</sup>; 879.5 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 901.5 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>.

**(3aR,4R,7S,9aR,9bS)-N<sup>8</sup>-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-4-*t*-butyl-7-(4-chlorophenyl)-2-phenyl-3a,4,6,7,8,9,9a,9b-octahydro-pyrrolo[3,4-*h*]isochinolin-1,3-dion (84b)**

Eine Lösung von 64 mg (83  $\mu$ mol) Dien **76c** und 72 mg (413  $\mu$ mol) *N*-Phenylmaleinimid **83** in 2 ml absol. Toluol wird 3 d unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 1.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 10:1) liefert das Rohprodukt, das durch semipräparative HPLC (Luna C-18, 80 %  $\rightarrow$  100 % CH<sub>3</sub>CN, 80 min,  $\lambda$  = 207 nm, R<sub>t</sub>: 85.02 min) gereinigt wird.

Ausbeute: 15 mg (19 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.07 (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1); DV: 65:14:12:9 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 %  $\rightarrow$  100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda$  = 207 nm, R<sub>t</sub>: 38.60 min (Deoxyderivat **85b**); 44.13 min (Hauptdiastereomer); 42.45, 42.93, 45.32 min (Nebendiastereomere)); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -33.6 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>53</sub>H<sub>71</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>11</sub> (947.59)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  845.3 [ $M$ -PivOH+H]<sup>+</sup>; 867.2 [ $M$ -PivOH+Na]<sup>+</sup>; 947.3 [ $M$ +H]<sup>+</sup>; 969.4 [ $M$ +Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.42-7.39 (m, 2H, Aryl); 7.35-7.31 (m, 1H, Aryl); 7.22 (d, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 8.6 Hz, Aryl); 7.14-7.12 (m, 2H, Aryl); 7.08 (d, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 8.6 Hz, Aryl); 5.64 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 1.8 Hz, C=CHCH<sup>t</sup>Bu); 5.47 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.9 Hz, H-2); 5.29 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.9 Hz, H-4); 4.93 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.3 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.9 Hz, H-3); 4.33 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 0.8 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 6.3 Hz, CHN); 4.08 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.0 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.0 Hz, H-6a); 3.97 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.8 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.2 Hz, H-6b); 3.86 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.2 Hz, H-1); 3.70 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.9 Hz, H-5); 3.61 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 11.8 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.50 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 7.9 Hz, COCHCH<sup>t</sup>Bu); 3.41 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.9 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 12.5 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.34 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 8.3 Hz, NCH<sub>2</sub>CHCH); 2.92-2.82 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.55-2.51 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH); 2.17 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 15.1 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.07 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 4.0 Hz, CH<sup>t</sup>Bu); 1.24, 1.18, 1.12, 1.10, 1.07 (5s, 45H, PivCH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>BuCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.53, 177.05, 176.94, 176.82, 176.29 (PivC=O, NC=O); 142.96 (C=CHCH<sup>t</sup>Bu); 137.91, 133.04, 131.91 (*ipso*-Aryl); 129.00, 128.47, 128.43, 128.43, 126.44 (Aryl); 123.30 (C=CHCH<sup>t</sup>Bu); 89.21 (C-1); 71.95, 67.14, 65.55 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.52 (C-6); 59.48 (CHN); 48.61 (CH<sup>t</sup>Bu); 43.98, 43.80 (CHCON); 41.35 (NCH<sub>2</sub>); 39.04 (NCH<sub>2</sub>CH); 38.95, 38.77, 38.68 (PivCMe<sub>3</sub>); 36.95 (CHCH<sub>2</sub>); 31.94 (<sup>t</sup>BuCMe<sub>3</sub>); 28.79 (<sup>t</sup>BuCH<sub>3</sub>); 27.35, 27.18, 27.09, 27.03 (PivCH<sub>3</sub>).

Daten der Einkristallröntgenstrukturanalyse von 84b:Kristalldaten

Summenformel	$C_{53}H_{71}O_{11}N_2Cl$
Molgewicht	$947.6 \text{ gmol}^{-1}$
Absorption	$\mu = 1.12 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	$0.032 \times 0.064 \times 0.512 \text{ mm}^3$ farblose Nadel
Raumgruppe	$P 2_1 2_1 2$ (orthorhombisch)
Gitterkonstanten	$a = 11.895(1) \text{ \AA}$
(berechnet aus	$b = 33.245(12) \text{ \AA}$
25 Reflexen mit	$c = 13.308(3) \text{ \AA}$
$10^\circ < \Theta < 21^\circ$ )	$V = 5262(2) \text{ \AA}^3$ $z = 4$ $F(000) = 2032$
Temperatur	$-80^\circ\text{C}$
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.196 \text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	CAD4
Strahlung	Cu- $K_\alpha$ Graphitmonochromator
Scan-Typ	$\omega/2\theta$
Scan-Breite	$0.9 + 0.15 \cdot \tan(\theta)$
Messbereich	$2^\circ \leq \theta < 74^\circ$ $0 \leq h \leq 14$ $0 \leq k \leq 41$ $0 \leq l \leq 16$
Reflexzahl:	
gemessen	9839 (mit Fiedel Paaren)
unabhängige	9812 ( $R_\sigma = 0.136$ )
beobachtete	4774 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsschwankung von ca. 10% mit kubischen Spline korrigiert.
Lösung	Programm: SIR-97(Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 640 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0.1325 \cdot P)^2]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_o^2) / 3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.2887$ ( $R1 = 0.0908$ für beobachtete Reflexe, $0.1936$ für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.009$
maximale Änderung der Parameter	$0.001 \cdot \text{e.s.d}$
Flack Parameter	$x = 0.01(5)$

maximale Peakhöhe in  
diff. Fouriersynthese  
Bemerkung:

0.80, -0.36 eÅ<sup>-3</sup>  
Struktur ist fehlgeordnet

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	U <sub>äq</sub>
CL1	0.9270(2)	0.21613(7)	0.7677(2)	0.0659(8)
O1	0.3153(4)	0.1827(1)	0.5550(4)	0.040(2)
C2	0.3641(6)	0.1879(2)	0.6552(6)	0.041(2)
C3	0.3006(6)	0.1602(2)	0.7253(5)	0.037(2)
C4	0.3230(6)	0.1175(2)	0.6927(6)	0.039(2)
C5	0.2853(6)	0.1107(2)	0.5828(5)	0.039(2)
C6	0.3366(6)	0.1434(2)	0.5173(5)	0.039(2)
O7	0.3407(4)	0.1636(1)	0.8255(4)	0.043(2)
C8	0.2714(8)	0.1792(3)	0.8917(6)	0.056(3)
O9	0.1775(6)	0.1911(2)	0.8749(5)	0.086(3)
C10	0.3235(9)	0.1824(3)	0.9972(7)	0.071(4)
C11	0.374(2)	0.2235(5)	1.003(1)	0.185(10)
C12	0.233(1)	0.1806(5)	1.0760(8)	0.119(6)
C13	0.407(2)	0.1505(6)	1.010(1)	0.176(10)
O14	0.2612(4)	0.0906(1)	0.7567(4)	0.046(2)
C15	0.3105(9)	0.0575(3)	0.7894(9)	0.085(4)
O16	0.3808(8)	0.0425(2)	0.7309(10)	0.074(4)
O16A	0.426(1)	0.0651(6)	0.819(2)	0.076(7)
C17	0.2406(8)	0.0314(2)	0.8566(7)	0.058(3)
C18	0.155(1)	0.0548(3)	0.9133(9)	0.099(5)
C19	0.324(1)	0.0108(4)	0.9281(9)	0.105(5)
C20	0.187(1)	-0.0016(4)	0.7964(8)	0.104(5)
O21	0.1652(4)	0.1144(1)	0.5777(4)	0.044(2)
C22	0.1063(7)	0.0806(2)	0.5710(7)	0.054(3)
O23	0.1477(5)	0.0478(2)	0.5703(5)	0.070(2)
C24	-0.0176(8)	0.0893(3)	0.5684(9)	0.073(4)
C25	-0.036(3)	0.094(1)	0.451(2)	0.119(10)
C26	-0.048(2)	0.1319(6)	0.599(2)	0.083(8)
C27	-0.091(2)	0.0549(7)	0.592(3)	0.090(8)
C25A	-0.047(2)	0.1248(6)	0.507(2)	0.092(7)
C26A	-0.076(2)	0.0511(6)	0.528(2)	0.092(8)
C27A	-0.052(1)	0.0966(6)	0.681(1)	0.079(6)
C28	0.2847(7)	0.1447(2)	0.4127(6)	0.048(3)
O29	0.2778(7)	0.1047(2)	0.3742(5)	0.074(3)
C30	0.340(1)	0.0937(4)	0.315(1)	0.118(7)
O31	0.4252(9)	0.1141(3)	0.2759(7)	0.121(4)
C32	0.312(1)	0.0502(3)	0.267(1)	0.159(9)
C33	0.402(2)	0.0402(5)	0.191(1)	0.19(1)
C34	0.197(2)	0.0472(5)	0.225(2)	0.22(1)
C35	0.314(1)	0.0210(3)	0.3590(9)	0.123(6)



N36	0.3646(4)	0.2288(2)	0.6825(5)	0.036(2)
C37	0.2552(6)	0.2492(2)	0.6790(6)	0.043(2)
C38	0.2608(6)	0.2841(2)	0.7523(6)	0.044(2)
C39	0.3636(5)	0.3088(2)	0.7324(6)	0.040(2)
C40	0.4297(7)	0.2976(2)	0.6418(6)	0.044(2)
C41	0.4530(6)	0.2523(2)	0.6310(6)	0.041(2)
C42	0.5709(6)	0.2422(2)	0.6691(6)	0.039(2)
C43	0.6625(7)	0.2524(2)	0.6084(6)	0.046(3)

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C44	0.7727(7)	0.2451(2)	0.6396(6)	0.049(3)
C45	0.7894(7)	0.2266(2)	0.7323(6)	0.049(2)
C46	0.7010(6)	0.2162(2)	0.7913(6)	0.050(3)
C47	0.5918(6)	0.2240(2)	0.7600(6)	0.046(2)
C48	0.1552(6)	0.3121(2)	0.7578(7)	0.050(3)
C49	0.1813(7)	0.3533(2)	0.8084(7)	0.053(3)
C50	0.2942(7)	0.3500(2)	0.8686(7)	0.055(3)
C51	0.3838(6)	0.3394(2)	0.7926(6)	0.047(3)
C52	0.1115(7)	0.3232(2)	0.6543(7)	0.054(3)
N53	0.1459(6)	0.3627(2)	0.6334(6)	0.056(2)
C54	0.1869(7)	0.3820(2)	0.7201(7)	0.054(3)
O55	0.0582(5)	0.3024(2)	0.5962(5)	0.060(2)
O56	0.2143(6)	0.4167(2)	0.7223(5)	0.080(3)
C57	0.3254(9)	0.3833(2)	0.9459(7)	0.062(3)
C58	0.3685(9)	0.4226(2)	0.8992(8)	0.075(4)
C59	0.418(1)	0.3654(3)	1.0121(9)	0.098(5)
C60	0.223(1)	0.3927(3)	1.0109(9)	0.096(5)
C61	0.1327(7)	0.3816(2)	0.5361(7)	0.055(3)
C62	0.0929(7)	0.4217(2)	0.5328(8)	0.065(3)
C63	0.0787(8)	0.4386(3)	0.4400(9)	0.074(4)
C64	0.1047(8)	0.4187(3)	0.3532(9)	0.075(4)
C65	0.1420(8)	0.3796(3)	0.3606(8)	0.073(4)
C66	0.1561(7)	0.3605(3)	0.4517(7)	0.057(3)

## anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
CL1	0.046(1)	0.077(1)	0.074(2)	0.0026(10)	-0.007(1)	-0.003(1)
O1	0.046(3)	0.034(2)	0.039(3)	0.001(2)	-0.004(2)	-0.002(2)
C2	0.047(4)	0.038(3)	0.039(4)	0.000(3)	0.001(4)	-0.001(3)
C3	0.037(4)	0.043(3)	0.031(4)	0.007(3)	-0.008(3)	-0.010(3)
C4	0.039(4)	0.037(3)	0.042(4)	-0.010(3)	0.009(4)	-0.001(3)
C5	0.039(4)	0.042(3)	0.037(4)	0.004(3)	-0.001(3)	-0.006(3)
C6	0.043(4)	0.039(3)	0.034(4)	-0.005(3)	0.004(4)	0.004(3)
O7	0.049(3)	0.050(3)	0.030(3)	0.003(2)	-0.005(2)	-0.009(2)
C8	0.063(6)	0.061(5)	0.043(5)	-0.002(4)	-0.012(5)	-0.016(4)
O9	0.077(5)	0.131(6)	0.052(4)	0.043(4)	-0.005(4)	-0.017(4)
C10	0.078(7)	0.092(7)	0.044(5)	-0.012(6)	-0.007(5)	-0.021(5)
C11	0.26(2)	0.22(2)	0.079(10)	-0.16(2)	-0.03(1)	-0.04(1)
C12	0.105(9)	0.21(2)	0.041(6)	0.009(10)	0.010(7)	-0.036(8)

C13	0.18(2)	0.28(2)	0.065(9)	0.12(2)	-0.050(10)	-0.05(1)
O14	0.051(3)	0.043(2)	0.044(3)	-0.003(2)	-0.002(3)	0.005(2)
C15	0.094(8)	0.064(5)	0.097(8)	0.032(5)	0.057(7)	0.042(6)
O16	0.070(6)	0.042(4)	0.109(9)	0.007(4)	0.027(7)	0.017(5)
O16A	0.048(10)	0.10(1)	0.08(1)	0.02(1)	0.01(1)	0.04(1)
C17	0.077(6)	0.045(4)	0.052(5)	-0.002(4)	0.009(5)	0.008(4)
C18	0.113(9)	0.085(7)	0.099(9)	0.017(7)	0.052(8)	0.019(7)
C19	0.13(1)	0.105(8)	0.084(8)	-0.036(8)	-0.016(8)	0.038(7)
C20	0.16(1)	0.103(8)	0.048(6)	-0.019(8)	-0.016(8)	-0.004(6)
O21	0.038(3)	0.043(2)	0.050(3)	-0.001(2)	-0.003(3)	-0.003(2)
C22	0.058(5)	0.046(4)	0.058(6)	-0.008(4)	-0.009(4)	0.003(4)
O23	0.071(4)	0.049(3)	0.091(5)	-0.009(3)	-0.017(4)	0.001(3)
C24	0.050(5)	0.061(5)	0.108(9)	-0.012(4)	-0.022(6)	0.000(6)

Atom	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
C25	0.10(2)	0.12(2)	0.14(2)	0.02(1)	-0.03(1)	0.00(2)
C26	0.05(1)	0.10(1)	0.10(2)	0.00(1)	0.00(1)	0.01(1)
C27	0.06(1)	0.09(1)	0.13(2)	0.01(1)	0.03(1)	0.04(1)
C25A	0.08(1)	0.08(1)	0.12(1)	0.005(9)	-0.03(1)	0.05(1)
C26A	0.07(1)	0.11(1)	0.10(1)	-0.03(1)	-0.01(1)	0.02(1)
C27A	0.053(9)	0.09(1)	0.09(1)	0.018(8)	0.013(10)	0.01(1)
C28	0.064(5)	0.040(3)	0.040(5)	0.001(3)	-0.011(4)	-0.001(3)
O29	0.094(6)	0.065(4)	0.062(5)	0.004(4)	0.029(4)	-0.011(3)
C30	0.11(1)	0.083(8)	0.16(2)	-0.039(8)	-0.07(1)	0.040(10)
O31	0.145(8)	0.123(7)	0.094(7)	0.005(6)	-0.005(6)	-0.036(6)
C32	0.30(2)	0.061(6)	0.12(1)	0.069(10)	-0.12(1)	-0.045(7)
C33	0.36(3)	0.14(1)	0.068(9)	-0.02(2)	-0.01(2)	-0.044(10)
C34	0.26(2)	0.16(1)	0.23(2)	0.12(2)	-0.15(2)	-0.10(2)
C35	0.21(2)	0.051(5)	0.108(10)	0.023(7)	-0.07(1)	-0.010(6)
N36	0.032(3)	0.033(3)	0.043(4)	0.005(2)	-0.002(3)	-0.003(3)
C37	0.046(4)	0.037(3)	0.046(5)	0.005(3)	0.003(4)	-0.005(3)
C38	0.046(4)	0.038(3)	0.048(5)	0.002(3)	-0.003(4)	-0.006(3)
C39	0.033(3)	0.040(3)	0.048(5)	0.003(3)	-0.006(4)	0.000(3)
C40	0.049(4)	0.038(3)	0.046(5)	-0.011(3)	-0.011(4)	0.007(3)
C41	0.051(5)	0.037(3)	0.034(4)	-0.001(3)	0.004(4)	-0.004(3)
C42	0.040(4)	0.039(3)	0.039(4)	-0.010(3)	0.005(4)	0.001(3)
C43	0.058(5)	0.044(3)	0.036(4)	-0.003(4)	0.006(4)	0.008(3)
C44	0.046(5)	0.055(4)	0.047(5)	0.003(4)	0.002(4)	-0.002(4)
C45	0.057(5)	0.051(4)	0.040(4)	0.000(3)	-0.006(4)	-0.012(4)
C46	0.050(5)	0.060(4)	0.039(5)	-0.006(4)	-0.004(4)	0.009(4)
C47	0.038(4)	0.056(4)	0.043(5)	-0.004(3)	-0.001(4)	0.009(4)
C48	0.046(4)	0.036(3)	0.067(6)	0.004(3)	0.011(4)	-0.011(4)
C49	0.056(5)	0.039(3)	0.064(6)	0.001(3)	0.001(5)	-0.018(4)
C50	0.060(5)	0.042(4)	0.063(6)	0.001(4)	0.002(5)	-0.007(4)
C51	0.044(4)	0.036(3)	0.061(6)	0.001(3)	-0.008(4)	-0.005(4)
C52	0.037(4)	0.045(4)	0.079(7)	0.011(3)	-0.010(4)	-0.003(4)
N53	0.047(4)	0.045(3)	0.077(5)	-0.005(3)	-0.020(4)	-0.009(3)
C54	0.057(5)	0.040(3)	0.065(6)	0.001(3)	-0.016(5)	-0.003(4)
O55	0.059(3)	0.048(3)	0.073(4)	0.001(3)	-0.021(3)	-0.011(3)
O56	0.103(5)	0.043(3)	0.094(5)	-0.007(3)	-0.043(4)	0.003(3)
C57	0.085(7)	0.052(4)	0.048(5)	-0.011(5)	0.005(5)	-0.009(4)
C58	0.106(8)	0.047(4)	0.072(7)	-0.018(5)	-0.019(6)	-0.009(5)
C59	0.13(1)	0.074(6)	0.091(9)	-0.003(7)	-0.055(8)	-0.016(6)
C60	0.107(9)	0.088(7)	0.091(9)	-0.019(6)	0.013(8)	-0.029(6)
C61	0.046(5)	0.050(4)	0.070(6)	0.003(4)	-0.022(5)	0.004(4)
C62	0.057(5)	0.047(4)	0.090(8)	0.005(4)	-0.020(5)	-0.008(5)
C63	0.071(6)	0.060(5)	0.089(8)	0.011(5)	-0.040(6)	0.008(6)

C64	0.055(6)	0.082(6)	0.089(8)	-0.020(5)	-0.024(6)	0.022(6)
C65	0.066(6)	0.083(6)	0.070(7)	-0.018(5)	-0.021(6)	-0.010(6)
C66	0.044(5)	0.059(5)	0.067(6)	0.006(4)	-0.002(5)	-0.011(5)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}$
H2	0.44391	0.17853	0.65251	0.050
H3	0.21822	0.16609	0.72256	0.044
H4	0.40522	0.11166	0.69871	0.047
H5	0.30953	0.08356	0.55892	0.047

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}$
H6	0.41953	0.13907	0.51163	0.047
H11A	0.43378	0.22604	0.95268	0.28
H11B	0.40651	0.22754	1.07038	0.28
H11C	0.31623	0.24375	0.99095	0.28
H12A	0.26722	0.18223	1.14286	0.179
H12B	0.19179	0.15516	1.06976	0.179
H12C	0.18100	0.20313	1.06673	0.179
H13A	0.46530	0.15304	0.95824	0.26
H13B	0.37077	0.12422	1.00448	0.26
H13C	0.44215	0.15301	1.07670	0.26
H18A	0.11036	0.03654	0.95483	0.148
H18B	0.10596	0.06893	0.86595	0.148
H18C	0.19312	0.07449	0.95650	0.148
H19A	0.28346	-0.00736	0.97319	0.158
H19B	0.36349	0.03127	0.96786	0.158
H19C	0.37906	-0.00459	0.88886	0.158
H20A	0.14140	-0.01856	0.84091	0.156
H20B	0.24544	-0.01798	0.76468	0.156
H20C	0.13869	0.01018	0.74447	0.156
H25A	0.00848	0.11644	0.42533	0.18
H25B	-0.11618	0.09895	0.43703	0.18
H25C	-0.01323	0.06906	0.41662	0.18
H26A	0.01272	0.15028	0.57951	0.12
H26B	-0.05821	0.13309	0.67224	0.12
H26C	-0.11781	0.13998	0.56581	0.12
H27A	-0.17005	0.06348	0.58826	0.14
H27B	-0.07469	0.04500	0.65944	0.14
H27C	-0.07825	0.03335	0.54280	0.14
H25D	-0.12808	0.12892	0.50790	0.14
H25E	-0.02196	0.12026	0.43721	0.14
H25F	-0.00874	0.14860	0.53370	0.14
H26D	-0.05522	0.02797	0.56995	0.14
H26E	-0.05213	0.04618	0.45867	0.14
H26F	-0.15770	0.05476	0.53006	0.14
H27D	-0.03217	0.07296	0.72152	0.119

---

---

H27E	-0.13304	0.10137	0.68552	0.119
H27F	-0.01163	0.12019	0.70731	0.119
H28A	0.20868	0.15669	0.41603	0.057
H28B	0.33158	0.16143	0.36768	0.057
H33A	0.47665	0.04238	0.22223	0.29
H33B	0.39761	0.05910	0.13433	0.29
H33C	0.39131	0.01272	0.16607	0.29
H34A	0.14213	0.05339	0.27718	0.32
H34B	0.18484	0.01982	0.19990	0.32
H34C	0.18947	0.06635	0.16938	0.32
H35A	0.38852	0.02138	0.38997	0.184
H35B	0.29624	-0.00629	0.33631	0.184
H35C	0.25761	0.02970	0.40832	0.184
H37A	0.19444	0.23042	0.69846	0.052
H37B	0.23990	0.25915	0.61021	0.052
H38	0.27046	0.27217	0.82065	0.053

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H40A	0.50248	0.31206	0.64381	0.053
H40B	0.38864	0.30695	0.58139	0.053
H41	0.45006	0.24547	0.55782	0.049
H43	0.64950	0.26450	0.54471	0.055
H44	0.83468	0.25266	0.59873	0.059
H46	0.71393	0.20348	0.85417	0.060
H47	0.53059	0.21662	0.80205	0.055
H48	0.09445	0.29817	0.79633	0.059
H49	0.11850	0.36105	0.85447	0.063
H50	0.28534	0.32509	0.90996	0.066
H51	0.45194	0.35416	0.78837	0.056
H58A	0.43464	0.41690	0.85759	0.112
H58B	0.38914	0.44142	0.95276	0.112
H58C	0.30938	0.43448	0.85748	0.112
H59A	0.48384	0.35947	0.97096	0.147
H59B	0.39022	0.34053	1.04323	0.147
H59C	0.43780	0.38473	1.06470	0.147
H60A	0.24253	0.41354	1.05992	0.143
H60B	0.19933	0.36828	1.04646	0.143
H60C	0.16149	0.40222	0.96819	0.143
H62	0.07665	0.43622	0.59248	0.078
H63	0.04984	0.46521	0.43574	0.088
H64	0.09718	0.43148	0.28970	0.090
H65	0.15870	0.36519	0.30071	0.087
H66	0.18131	0.33343	0.45517	0.068

**(7S)-N<sup>8</sup>-(2,4,6-Tri-*O*-pivaloyl-3-deoxy-β-D-threo-hex-2-enopyranosyl)-4-*t*-butyl-7-isopropyl-2-phenyl-3a,4,6,7,8,9,9a,9b-octahydro-pyrrolo[3,4-*h*]isochinolin-1,3-dion (85a)**

Es wird analog zur Synthese von **84a** verfahren.

Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 x 1.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 10:1) und anschließende semipräparative HPLC (Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 80 min, λ = 207 nm, R<sub>t</sub>: 75.62 min).

Ausbeute: 19 mg (34 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.10 (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -63.6 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>45</sub>H<sub>64</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (777.00)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 777.4 [*M*+H]<sup>+</sup>; 799.3 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 7.43-7.38 (m, 2H, Aryl); 7.35-7.30 (m, 1H, Aryl); 7.12-7.09 (m, 2H, Aryl); 5.87 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.9 Hz, H-3); 5.73 (s, 1H, C=CHCH<sup>t</sup>Bu); 5.20 (s, 1H, H-1); 5.13 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, H-4); 4.14 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, <sup>2</sup>*J* = 9.8 Hz, H-6a); 3.99 (td, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, H-5); 3.92 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, <sup>2</sup>*J* = 9.9 Hz, H-6b); 3.69 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 11.6 Hz, <sup>2</sup>*J* = 14.1 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.36 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, COCHCH<sup>t</sup>Bu); 3.09 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.6 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.06-2.99 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH, NCH<sub>2</sub>CHCH); 2.98-2.91 (m, 1H, CHN); 2.26 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 14.3 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.18-2.10 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>, CH<sup>t</sup>Bu); 1.67-1.54 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.23, 1.16, 1.13, 1.07 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>BuCH<sub>3</sub>); 0.84, 0.81 (2d, 6H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, <sup>i</sup>PrCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ [ppm] = 177.61, 177.38, 177.17, 176.61, 176.05 (PivC=O, NC=O); 152.89 (C-2); 141.67 (C=CHCH<sup>t</sup>Bu); 131.98 (*ipso*-Aryl); 129.05, 128.44, 126.44 (Aryl); 120.56 (C=CHCH<sup>t</sup>Bu); 114.54 (C-3); 90.44 (C-1); 71.28 (C-5); 65.31 (C-4); 61.85 (C-6); 60.55 (CHN); 48.94 (CH<sup>t</sup>Bu); 44.12, 43.67 (CHCON); 42.97 (NCH<sub>2</sub>); 38.93, 38.86, 38.66 (PivCMe<sub>3</sub>); 37.19 (CHCH<sub>2</sub>); 33.02 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 32.03 (<sup>t</sup>BuCMe<sub>3</sub>); 29.50 (NCH<sub>2</sub>CH); 28.80 (<sup>t</sup>BuCH<sub>3</sub>); 27.23, 27.06, 27.00 (PivCH<sub>3</sub>); 18.82, 17.10 (CH<sub>3</sub>).

**(7S)-N<sup>8</sup>-(2,4,6-Tri-*O*-pivaloyl-3-deoxy-β-D-threo-hex-2-enopyranosyl)-4-*t*-butyl-7-(4-chlorphenyl)-2-phenyl-3a,4,6,7,8,9,9a,9b-octahydro-pyrrolo[3,4-*h*]isochinolin-1,3-dion (85b)**

Reaktionsführung und Reinigung siehe **84b**.

R<sub>t</sub> = 74.15 min (präparative HPLC).

Ausbeute: 13 mg (19 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.06 (Cyclohexan/Ethylacetat 10:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -54.0 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

$C_{48}H_{61}ClN_2O_9$  (845.46)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  845.3 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>; 867.2 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.41-7.36 (m, 2H, Aryl); 7.34-7.29 (m, 1H, Aryl); 7.21 (s, 4H, Aryl); 7.10-7.07 (m, 2H, Aryl); 5.88 (dd, 1H, <sup>4</sup> $J$  = 1.3 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 6.1 Hz, H-3); 5.80 (s, 1H, C=CHCH<sup>t</sup>Bu); 5.15 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.9 Hz, H-4); 4.96 (s, 1H, H-1); 4.25 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 10.5 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 14.1 Hz, H-6a); 4.17 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.0 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 11.9 Hz, CHN); 4.00 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 12.2 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 14.3 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.97-3.92 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.41 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.6 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 8.1 Hz, COCHCH<sup>t</sup>Bu); 3.31 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.3 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 14.5 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.12 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.9 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 8.1 Hz, NCH<sub>2</sub>CHCH); 3.04-2.97 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH); 2.50 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 14.7 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.39 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.2 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 14.7 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.18-2.12 (m, 1H, CH<sup>t</sup>Bu); 1.25, 1.20, 1.18, 1.16 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>, <sup>t</sup>BuCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.75, 177.18, 177.09, 176.37, 176.59 (PivC=O, NC=O); 152.16 (C-2); 143.18 (C=CHCH<sup>t</sup>Bu); 140.53, 132.67, 131.85 (*ipso*-Aryl); 129.05, 128.53, 128.35, 128.09, 126.43 (Aryl); 121.56 (C=CHCH<sup>t</sup>Bu); 114.81 (C-3); 88.86 (C-1); 71.54 (C-5); 65.16 (C-4); 61.88 (C-6); 59.29 (CHN); 48.66 (CH<sup>t</sup>Bu); 44.20, 43.39 (CHCON); 42.88 (NCH<sub>2</sub>); 38.98, 38.86, 38.71 (PivCMe<sub>3</sub>); 38.37 (CHCH<sub>2</sub>); 36.81 (NCH<sub>2</sub>CH); 32.09 (<sup>t</sup>BuCMe<sub>3</sub>); 28.80 (<sup>t</sup>BuCH<sub>3</sub>); 27.20, 27.10, 26.98 (PivCH<sub>3</sub>).

### 5.15 Versuche zu Kapitel 3.3.1

#### 2-Bromisovanillin (91)

Es wird nach einer literaturbekannten Vorschrift wie folgt verfahren:<sup>122</sup>

In 180 ml Eisessig werden 30.43 g (0.20 mol) Isovanillin, 1.12 g (0.02 mol) Eisenpulver und 33.13 g (0.40 mol) Natriumacetat suspendiert und 12.3 ml (0.24 mol) Brom in 40 ml Eisessig zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird nach 1 h auf 1.5 l Eiswasser gegeben, der Rückstand abfiltriert und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Der Filterkuchen wird mit 1 l Aceton versetzt und unlösliche Eisenrückstände durch Filtration entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wies eine hohe Reinheit auf, so dass auf weitere Reinigung verzichtet wird.

Ausbeute: 39.31 g (85 %, Lit.<sup>122a</sup>: 70 %); bräunlicher Feststoff;  $R_f$ : 0.14 (Petrolether/Ethylacetat 2:1).

$C_8H_7BrO_3$  (231.04)

Ber.: C: 41.59      H: 3.05

Gef.: C: 41.55      H: 3.17

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz):  $\delta$  [ppm] = 10.25 (s, 1H, CHO); 7.51 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, Aryl); 7.10 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, Aryl); 4.67 (br s, 1H, OH); 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

### 2-Brom-3-benzylisovanillin (92)

Unter Standardbedingungen wird das 2-Bromisovanillin **91** benzyliert:<sup>148</sup>

In 150 ml Ethanol werden 11.61 g (50.3 mmol) 2-Bromisovanillin **91** mit 9.6 ml (80.0 mmol) Benzylbromid, 8.29 g Natriumcarbonat und 0.45 g (3.0 mmol) Natriumiodid für 21 h refluxiert und nach beendeter Reaktion mit 20 ml Wasser versetzt. Der Alkohol wird i. Vak. abdestilliert und nach Zugabe von 50 ml 1 M NaOH-Lsg. kalt gestellt. Es scheidet sich ein viskoses Öl ab, das mit dreimal je 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert wird und nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Einengen i. Vak. das Rohprodukt des Benzylethers **92** liefert. Reinigung gelingt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (14 x 7 cm; Petrolether/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 9.98 g (62 %); farbloser Feststoff;  $R_f$ : 0.35 (Petrolether/Ethylacetat 2:1).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$  (321.17)      Ber.: C: 56.10      H: 4.08

Gef.: C: 56.06      H: 4.09

MS (FD):  $m/z$  322.0 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz):  $\delta$  [ppm] = 10.10 (s, 1H, CHO); 7.69 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, Aryl); 7.52 (d, 2H,  $^3J = 7.8$  Hz, Aryl); 7.43-7.35 (m, 3H, Aryl); 7.29 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, Aryl); 5.00 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 50.3 MHz):  $\delta$  [ppm] = 190.37 (CHO); 158.50, 144.44, 136.57 (*ipso*-Aryl); 128.34, 128.23, 128.13, 126.90 (Aryl); 126.68 (*ipso*-Aryl); 121.72 (*ipso*-CBr); 112.11 (Aryl); 74.02 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 56.61 ( $\text{OCH}_3$ ).

### Trimethylsulfoniummethylsulfat (93)

Nach einer literaturbekannten Vorschrift werden 90.9 ml (0.96 mol) Dimethylsulfat und 69.5 ml (0.96 mol) Dimethylsulfid in 350 ml Aceton 4 h gerührt und der Reaktionsansatz über Nacht zur vollständigen Kristallisation im Eisfach gelagert. Der kristalline Feststoff wird scharf abgesaugt und mit 300 ml eiskaltem Aceton gewaschen.

Ausbeute: 151.17 g (85 %, Lit.<sup>123</sup>: 70-75 %); farblose Kristalle; Smp.: 102 °C (Lit.<sup>123</sup>: 100-104 °C).

$\text{C}_4\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$  (188.27)      Ber.: C: 25.52      H: 6.42      S: 34.06

Gef.: C: 25.50      H: 6.41      S: 33.98

<sup>148</sup> J. P. Kutney, G. M. Hewitt, T. C. Jarvis, J. Palaty, S. J. Rettig, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2115-2131.

**2-(3-Benzoyloxy-2-brom-4-methoxy-phenyl)oxiran (94)**

In Anlehnung an ein literaturbekanntes Verfahren werden 4.82 g (15 mmol) **92** in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, 3.39 g (18 mmol) Trimethylsulfoniummethylsulfat **93** in 8 ml 50 %ige wässr. NaOH-Lsg. zugegeben und 3 h bei Raumtemp. kräftig gerührt.<sup>123</sup> Nach Zugabe von 50 ml Wasser wird die organische Phase abgetrennt und die wässr. Phase zweimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 50 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Eine weitere Reinigung ist nicht nötig.

Ausbeute: 4.92 g (98 %); gelbes Öl; R<sub>f</sub>: 0.48 (Petrolether/Ethylacetat 2:1).

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>3</sub> (335.19)      Ber.:    C: 57.33      H: 4.51

                                 Gef.:    C: 57.29      H: 4.42

MS (FD): *m/z* 336.2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ [ppm] = 7.58-7.53 (m, 2H, Aryl); 7.42-7.32 (m, 3H, Aryl); 6.96 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, Aryl); 6.85 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, Aryl); 5.01 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4.10 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, CH-O); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.14 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, <sup>2</sup>J = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.61 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, <sup>2</sup>J = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ [ppm] = 153.43, 145.15, 137.14, 130.19 (*ipso*-Aryl); 128.47, 128.36, 128.12, 121.21 (Aryl); 118.74 (*ipso*-CBr); 111.59 (Aryl); 74.71 (OCH<sub>2</sub>Ph); 56.19 (OCH<sub>3</sub>); 52.27 (CH); 50.77 (CH<sub>2</sub>).

**2-(3-Benzoyloxy-2-brom-4-methoxyphenyl)acetaldehyd (89)**

Zu einer Lösung von 0.40 g (1.8 mmol) Indium(III)-chlorid in 5 ml absol. THF wird bei Raumtemp. eine Lösung von 1.01 g (3.0 mmol) des Oxirans **94** in 5 ml absol. THF zugetropft. Nach 30 min ist kein Edukt mehr detektierbar, und die Reaktion wird durch Zugabe von 10 ml ges. NaCl-Lsg. abgebrochen. Die abgetrennte Wasserphase wird zweimal mit je 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen, die vereinten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel i. Vak. befreit. Gereinigt wird das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 3 cm; Petrolether/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute: 0.55 g (55 %); gelbes Öl; R<sub>f</sub>: 0.27 (Petrolether/Ethylacetat 2:1).

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>3</sub> (335.19)      Ber.:    C: 57.33      H: 4.51

                                 Gef.:    C: 57.40      H: 4.55

MS (FD): *m/z* 336.5 [M+H]<sup>+</sup>.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  [ppm] = 9.71 (t, 1H,  $^3J = 1.5$  Hz, CHO); 7.56-7.52 (m, 2H, Aryl); 7.42-7.31 (m, 3H, Aryl); 6.96 (d, 1H,  $^3J = 8.8$  Hz, Aryl); 6.86 (d, 1H,  $^3J = 8.3$  Hz, Aryl); 5.02 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.80 (d, 2H,  $^3J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  [ppm] = 198.86 (CHO); 153.24, 145.85, 137.07 (*ipso*-Aryl); 128.44, 128.34, 128.12, 126.56 (Aryl); 125.55, 121.13 (*ipso*-Aryl); 111.60 (Aryl); 74.63 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 56.18 ( $\text{OCH}_3$ ); 50.13 ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ).

### 2-(2-Bromphenyl)oxiran (96)

Es wird wie bei der Darstellung von **93** verfahren.

Ausbeute: 3.96 g (99 %); farbloses Öl;  $R_f$ : 0.61 (Petrolether/Ethylacetat 2:1).

$\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}$  (199.04)                      Ber.:    C: 48.27            H: 3.54

   Gef.:    C: 48.19            H: 3.46

MS (FD):  $m/z$  200.3 [ $M+\text{H}$ ] $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.54-7.50 (m, 1H, Aryl); 7.29-7.14 (m, 3H, Aryl); 4.13 (dd, 1H,  $^3J = 2.4$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, CH); 3.17 (dd, 1H,  $^3J = 4.2$  Hz,  $^2J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 2.63 (dd, 1H,  $^3J = 2.4$  Hz,  $^2J = 5.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta$  [ppm] = 137.20 (*ipso*-Aryl); 132.32, 129.24, 127.64, 126.03 (Aryl); 122.63 (*ipso*-CBr); 52.25 (CH); 50.74 ( $\text{CH}_2$ ).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Veresterung der halogensubstituierten Phenylelessigsäuren (98)

Unter Rückfluss werden die Phenylelessigsäurederivate **98** (10.0 mmol) mit Dimethoxypropan (25.0 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure (2.5 mmol) in 30 ml absol. Methanol binnen 3.5 h umgesetzt. Das Lösungsmittel und Rückstände des Ketals werden i. Vak. entfernt, der Rückstand in 50 ml Ether aufgenommen, mit je 10 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i. Vak. vom Extraktionsmittel befreit. Die auf diese Weise dargestellten Ester **99** bedürfen keiner weiteren Reinigung.

### 2-(2-Chlorphenyl)essigsäuremethylester (99a)

Ausbeute: 5.28 g (quant.); gelbliche Flüssigkeit;  $R_f$ : 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_2$  (184.62)                      Ber.:    C: 58.55            H: 4.91

   Gef.:    C: 58.38            H: 4.87

MS (FD):  $m/z$  185.2 [ $M(^{35}\text{Cl})+\text{H}$ ] $^+$ ; 187.2 [ $M(^{37}\text{Cl})+\text{H}$ ] $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.37 (dd, 1H,  $^3J = 3.7$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, Aryl); 7.29-7.25 (m, 1H, Aryl); 7.23-7.20 (m, 2H, Aryl); 3.77 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 171.01 (COOMe); 134.54, 132.35 (*ipso*-Aryl); 131.41, 129.49, 128.69, 126.89 (Aryl); 52.14 ( $\text{OCH}_3$ ); 38.93 ( $\text{CH}_2$ ).

### 2-(2-Bromphenyl)essigsäuremethylester (99b)

Ausbeute: 2.21 g (97 %); gelbliche Flüssigkeit;  $R_f$ : 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2$  (229.07)            Ber.: C: 47.19            H: 3.96

   Gef.: C: 47.22            H: 3.95

MS (FD):  $m/z$  229.1 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{H}$ ] $^+$ ; 231.1 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{H}$ ] $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.55 (d, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, Aryl); 7.28-7.26 (m, 2H, Aryl); 7.17-7.10 (m, 1H, Aryl); 3.79 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 170.95 (COOMe); 134.17 (*ipso*-Aryl); 132.80, 131.44, 128.88, 127.55 (Aryl); 125.00 (*ipso*-CBr); 52.17 ( $\text{OCH}_3$ ); 41.49 ( $\text{CH}_2$ ).

### 2-(2-Iodphenyl)essigsäuremethylester (99c)

Ausbeute: 5.02 g (quant.); gelbliche Flüssigkeit;  $R_f$ : 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{IO}_2$  (276.07)            Ber.: C: 39.16            H: 3.29

   Gef.: C: 38.99            H: 3.30

MS (FD):  $m/z$  277.0 [ $M+\text{H}$ ] $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.83 (d, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz, Aryl); 7.33-7.25 (m, 2H, Aryl); 6.98-6.92 (m, 1H, Aryl); 3.79 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 170.92 (COOMe); 139.51 (Aryl); 137.69 (*ipso*-Aryl); 130.60, 128.88, 128.42 (Aryl); 100.95 (*ipso*-Cl); 52.15 ( $\text{OCH}_3$ ); 46.10 ( $\text{CH}_2$ ).

### 2-Iodbenzaldehyd (95c)

In einer Lösung von 10 g (43 mmol) 2-Iodbenzylalkohol in 400 ml absol.  $\text{CHCl}_3$  werden 100 g (1.1 mol) Mangan(IV)-oxid aufgeschlemmt und 45 h refluxiert. Der Reaktionsansatz wird durch Filtration über Hyflo Super-Cel<sup>®</sup> (mittel) von Braunstein befreit, der Rückstand mit 1 l Aceton gewaschen und die vereinten Filtrate i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Die entstandene 2-Iodbenzoesäure wird durch Kristallisation aus 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  entfernt und der gewünschte Benzaldehyd **95c** durch Einengen des Filtrates erhalten.

Ausbeute: 3.28 g (33 %, Lit.<sup>149</sup>: 97 %); gelblicher Feststoff; Smp.: 35-36 °C (Lit.<sup>149</sup>: 37 °C); R<sub>f</sub>: 0.53 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>IO (232.02)                      Ber.:    C: 36.24            H: 2.17

   Gef.:    C: 36.21            H: 2.16

MS (FD): *m/z* 233.0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 10.05 (s, 1H, CHO); 7.94 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, Aryl); 7.86 (dd, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, Aryl); 7.45 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, Aryl); 7.28 (dd, 1H, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, Aryl).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 195.75 (CHO); 140.64, 135.44 (Aryl); 135.13 (*ipso*-Aryl); 130.26, 128.70 (Aryl); 100.65 (*ipso*-Cl).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift der Wittig-Olefinierung von 2-halogensubstituierten Benzaldehyden (95)

Nach einer literaturbekannten Vorschrift wird folgendermaßen verfahren:<sup>131</sup>

Eine Suspension des Phosphoniumsalzes **100** (112 mmol) in 80 ml absol. THF wird bei 0 °C portionsweise mit Kalium-*tert*-butylat (100 mmol) versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wird 1 h gerührt und der Benzaldehyd **95** (50 mmol), gelöst in 60 ml absol. THF, über eine Doppelkanüle zugegeben. Die dabei zu beobachtende Wärmeentwicklung wird durch ein Wasserbad abgeführt. Bei Raumtemp. wird 18 h gerührt, die Reaktion durch Zugabe von 80 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. abgebrochen und die abgetrennte wässr. Phase mit dreimal je 75 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 50 ml Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und der Ether i. Vak. abdestilliert. Das anfallende Öl wird in 100 ml Petrolether aufgenommen, nach Köhlen über Nacht wird ausgeschiedenes Triphenylphosphinoxid durch Filtration über Hyflo Super-Cel<sup>®</sup> (mittel) abgetrennt und das Rohprodukt einer Vakuumdestillation unterzogen. Nach dieser Vorschrift wurden folgende Methoxyvinyl-Derivate **101** erhalten:

#### 1-Chlor-2-(2-methoxyvinyl)benzol (101a)

Siedebereich: 80-85 °C (6.0 x 10<sup>-2</sup> mbar)

Ausbeute: 7.46 g (98 %); gelbliche Flüssigkeit; R<sub>f</sub>: 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); Isomerenverhältnis: 1.1:1 (aus <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Reinprodukts).

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClO (168.62)                      Ber.:    C: 64.11            H: 5.38

<sup>149</sup> E. Campaigne, M. P. Georgiadis, *J. Heterocyclic Chem.* **1969**, *6*, 339.

Gef.: C: 64.29 H: 5.28

MS (FD):  $m/z$  169.1 [ $M(^{35}\text{Cl})+\text{H}$ ] $^+$ ; 171.1 [ $M(^{37}\text{Cl})+\text{H}$ ] $^+$ .

(E)-Isomer

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.35-7.30 (m, 2H, Aryl); 7.21-7.12 (m, 1H, Aryl); 7.09-7.04 (m, 1H, Aryl); 7.01 (d, 1H,  $^3J = 12.9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHOMe}$ ); 6.09 (d, 1H,  $^3J = 12.9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHOMe}$ ); 3.71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 150.39 ( $\text{CH}=\text{CHOMe}$ ); 133.39, 132.09 (*ipso*-Aryl); 129.61, 129.15, 126.78, 125.47 (Aryl); 101.70 ( $\text{CH}=\text{CHOMe}$ ); 56.50 ( $\text{OCH}_3$ ).

(Z)-Isomer

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.04 (dd, 1H,  $^4J = 1.7$  Hz,  $^3J = 7.9$  Hz, Aryl); 7.35-7.30 (m, 1H, Aryl); 7.21-7.12 (m, 1H, Aryl); 7.09-7.04 (m, 1H, Aryl); 6.25 (d, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHOMe}$ ); 5.62 (d, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHOMe}$ ); 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 149.20 ( $\text{CH}=\text{CHOMe}$ ); 134.51, 131.80 (*ipso*-Aryl); 130.12, 126.78, 126.41, 125.47 (Aryl); 101.05 ( $\text{CH}=\text{CHOMe}$ ); 60.81 ( $\text{OCH}_3$ ).

**1-Brom-2-(2-methoxyvinyl)benzol (101b)**

Siedebereich: 92-94 °C ( $2.1 \times 10^{-2}$  mbar)

Ausbeute: 10.42 g (98 %); gelbliche Flüssigkeit;  $R_f$ : 0.54 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);

Isomerenverhältnis: 1.2:1 (aus  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Reinprodukts).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$  (213.07) Ber.: C: 50.73 H: 4.26

Gef.: C: 50.58 H: 4.35

MS (FD):  $m/z$  212.1 [ $M(^{79}\text{Br})+\text{H}$ ] $^+$ ; 214.1 [ $M(^{81}\text{Br})+\text{H}$ ] $^+$ .

(E)-Isomer

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.51 (dd, 1H,  $^4J = 1.1$  Hz,  $^3J = 8.1$  Hz, Aryl); 7.32 (dd, 1H,  $^4J = 1.7$  Hz,  $^3J = 7.9$  Hz, Aryl); 7.23-7.16 (m, 1H, Aryl); 7.02-6.94 (m, 1H, Aryl); 6.96 (d, 1H,  $^3J = 13.9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHOMe}$ ); 6.07 (d, 1H,  $^3J = 12.9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHOMe}$ ); 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 149.16 ( $\text{CH}=\text{CHOMe}$ ); 136.26 (*ipso*-Aryl); 132.88, 127.04, 125.64 (Aryl); 122.68 (*ipso*-CBr); 104.39 ( $\text{CH}=\text{CHOMe}$ ); 60.81 ( $\text{OCH}_3$ ).

(Z)-Isomer

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.02 (dd, 1H,  $^4J = 1.5$  Hz,  $^3J = 8.1$  Hz, Aryl); 7.51 (dd, 1H,  $^4J = 1.1$  Hz,  $^3J = 8.1$  Hz, Aryl); 7.23-7.16 (m, 1H, Aryl); 7.02-6.94 (m, 1H, Aryl);

6.23 (d, 1H,  $^3J = 7.0$  Hz, CH=CHOMe); 5.58 (d, 1H,  $^3J = 7.3$  Hz, CH=CHOMe); 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 150.43 (CH=CHOMe); 135.04 (*ipso*-Aryl); 132.50, 130.23, 127.44 (Aryl); 122.93 (*ipso*-CBr); 103.84 (CH=CHOMe); 56.53 (OCH<sub>3</sub>).

### 1-Iod-2-(2-methoxyvinyl)benzol (101c)

Siedebereich: 109-114 °C (6.2 x 10<sup>-2</sup> mbar)

Ausbeute: 3.38 g (93 %, Lit.<sup>131</sup>: 97 %); gelbe Flüssigkeit; R<sub>f</sub>: 0.58 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); Isomerenverhältnis: 1.2:1 (aus <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Reinprodukts).

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>IO (260.07)

MS (FD):  $m/z$  261.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

#### (E)-Isomer

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.83-7.76 (m, 1H, Aryl); 7.32-7.20 (m, 2H, Aryl); 6.89 (d, 1H,  $^3J = 12.9$  Hz, CH=CHOMe); 6.83 (dd, 1H,  $^4J = 1.5$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, Aryl); 5.96 (d, 1H,  $^3J = 12.9$  Hz, CH=CHOMe); 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 150.51 (CH=CHOMe); 139.41 (Aryl); 133.58 (*ipso*-Aryl); 128.34, 127.37, 125.14 (Aryl); 109.45 (CH=CHOMe); 56.56 (OCH<sub>3</sub>).

#### (Z)-Isomer

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.96 (dd, 1H,  $^4J = 1.5$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz, Aryl); 7.83-7.76 (m, 1H, Aryl); 7.32-7.20 (m, 1H, Aryl); 6.81 (dd, 1H,  $^4J = 1.5$  Hz,  $^3J = 7.6$  Hz, Aryl); 6.20 (d, 1H,  $^3J = 7.0$  Hz, CH=CHOMe); 5.44 (d, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, CH=CHOMe); 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 148.99 (CH=CHOMe); 139.20 (Aryl); 133.84 (*ipso*-Aryl); 129.54, 127.89, 125.14 (Aryl); 109.10 (CH=CHOMe); 60.80 (OCH<sub>3</sub>).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Hydrolyse der Methoxyvinyl-Derivate (101)

In 100 ml absol. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird die Methoxyvinyl-Verbindung **101** (50 mmol) mit 50 ml Ameisensäure für 40 h bei Raumtemp. umgesetzt. Nach Zugabe von 80 ml Wasser und Abtrennen der organischen Phase wird zweimal 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 50 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. neutralisiert, mit 50 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Aufgrund der Reinheit der anfallenden Phenylacetaldehyde **97** wird auf eine weitere Reinigung verzichtet.

**2-(2-Chlorphenyl)acetaldehyd (97a)**

Ausbeute: 6.72 g (99 %); bräunliches Öl; R<sub>f</sub>: 0.44 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClO (154.59)                      Ber.:    C: 62.15        H: 4.56

   Gef.:    C: 62.00        H: 4.56

MS (FD): *m/z* 155.2 [*M*(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>; 157.2 [*M*(<sup>37</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 9.74 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 1.8 Hz, CHO); 7.42 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.1 Hz, Aryl); 7.27-7.13 (m, 3H, Aryl); 3.83 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 1.8 Hz, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 198.22 (CHO); 132.38 (*ipso*-Aryl); 131.71, 129.72, 129.09 (Aryl); 127.92 (*ipso*-Aryl); 127.22 (Aryl); 48.23 (CH<sub>2</sub>).

**2-(2-Bromphenyl)acetaldehyd (97b)**

Ausbeute: 9.53 g (99 %); gelbes Öl; R<sub>f</sub>: 0.47 (Petrolether/Ethylacetat 2:1);

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrO (199.04)                      Ber.:    C: 48.27        H: 3.54

   Gef.:    C: 48.35        H: 3.47

MS (FD): *m/z* 199.1 [*M*(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 201.0 [*M*(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 9.75 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 1.7 Hz, CHO); 7.60 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, Aryl); 7.30 (td, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, Aryl); 7.20 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.0 Hz, Aryl); 7.16 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, Aryl); 3.85 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 1.8 Hz, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ = 198.24 (CHO); 133.05 (Aryl); 132.61 (*ipso*-Aryl); 131.76, 129.30, 127.88 (Aryl); 124.99 (*ipso*-CBr); 50.51 (CH<sub>2</sub>).

**2-(2-Iodphenyl)acetaldehyd (97c)**

Ausbeute: 3.07 g (96 %, Lit.<sup>131</sup>: 98 %); braunes Öl; R<sub>f</sub>: 0.48 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>IO (246.05)

MS (FD): *m/z* 247.8 [*M*+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 9.76 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 1.7 Hz, CHO); 7.88 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.1 Hz, Aryl); 7.33 (td, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, Aryl); 7.21 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, Aryl); 6.99 (td, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, Aryl); 3.87 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 1.8 Hz, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 198.37 (CHO); 139.71 (Aryl); 132.14 (*ipso*-Aryl); 130.93, 129.27, 128.72 (Aryl); 101.01 (*ipso*-CI); 54.65 (CH<sub>2</sub>).

## Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 2-benzylsubstituierten *N*-Galactosyl-5,6-dehydropiperidinone (**32**)

### Iminbildung

In 20 ml absol. Isopropanol werden 3 g ausgeheiztes Molekularsieb 4 Å suspendiert und unter Rühren 4 mmol Amin **20** und 8 mmol Aldehyd zugegeben. Bei Raumtemperatur wird 1 h zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle auf mit Pentan/Triethylamin 5:1 behandelten DC-Platten) gerührt. Durch Filtrieren über Hyflo Super-Cel<sup>®</sup> (mittel) wird das Molsieb abgetrennt und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die erhaltenen amorphen Feststoffe werden ohne weitere Reinigung nach Trocknung i. Hochvak. direkt weiter umgesetzt. Die Charakterisierung der Aldimine **102** erfolgt über die Folgeprodukte.

Folgende Aldimine wurden dargestellt:

***N*-(2-(2-Chlorphenyl)ethyliden)-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl-β-D-galactopyranosylamin (102a)**

***N*-(2-(2-Bromphenyl)ethyliden)-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl-β-D-galactopyranosylamin (102b)**

***N*-(2-(2-Iodphenyl)ethyliden)-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl-β-D-galactopyranosylamin (102c)**

***N*-(2-(3-Benzyloxy-2-brom-4-methoxyphenyl)ethyliden)-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl-β-D-galactopyranosylamin (102d)**

### Tandem-Mannich-Michael-Reaktion

Nach der bei der Synthese von **25** verwendeten Arbeitsvorschrift werden folgende *N*-Galactosyl-dehydropiperidinone **32** dargestellt:

**(2*R*)-*N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(2-chlorbenzyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (32a)**

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (15 x 5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 1.51 g (53 %, bezogen auf die zur Iminbildung eingesetzte Menge an Amin **20**); gelblicher, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.13 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); DV: 90:10 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda$  = 308 nm,  $R_t$ : 16.10 min (Nebendiastereomer), 17.57 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : -10.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>ClNO<sub>10</sub> (720.29) Ber.: C: 63.36 H: 7.56 N: 1.94

Gef.: C: 63.18 H: 7.37 N: 1.86

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  720.4 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>; 742.4 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>; 783.5 [ $M+CH_3CN+Na$ ]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>55</sub>ClNO<sub>10</sub> ( $M+H$ ): 720.3515; gefunden: 720.3510.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.35-7.30 (m, 1H, Aryl); 7.19-7.16 (m, 1H, Aryl); 7.12-7.09 (m, 1H, Aryl); 6.95 (dd, 1H, <sup>4</sup> $J$  = 0.7 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 7.7 Hz, NCH=CH); 5.51 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.5 Hz, H-2); 5.47 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.3 Hz, H-4); 5.20 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.3 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 10.3 Hz, H-3); 5.08 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.7 Hz, NCH=CH); 4.60 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.2 Hz, H-1); 4.22-4.17 (m, 1H, CHN); 4.16 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.1 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 10.1 Hz, H-6a); 4.07 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.4 Hz, H-5); 3.98 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.0 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 9.9 Hz, H-6b); 3.26 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 4.8 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 13.2 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 3.12 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 10.7 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 13.2 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.46 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.3 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 16.9 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.10 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 16.9 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.29, 1.15, 1.10, 1.09 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 191.65 (C=O); 177.75, 177.09, 176.96, 176.69 (PivC=O); 149.17 (NCH=CH); 134.78, 134.29 (*ipso*-Aryl); 132.53, 129.57, 128.37, 127.04 (Aryl); 100.51 (NCH=CH); 91.86 (C-1); 73.27, 71.23, 66.41, 66.13 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.78 (C-6); 52.12 (CHN); 39.05, 38.90, 38.76, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 38.17 (CH<sub>2</sub>C=O); 34.30 (Bn-CH<sub>2</sub>); 27.19, 27.16, 27.05, 27.01 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(2-brombenzyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (32b)**

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (15 x 5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 2.12 g (70 %, bezogen auf die zur Iminbildung eingesetzte Menge an Amin **20**); gelblicher, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); DV: 94:6 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda$  = 308 nm, R<sub>t</sub>: 18.63 min (Nebendiastereomer), 19.95 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : -5.0 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>BrNO<sub>10</sub> (764.74) Ber.: C: 59.68 H: 7.12 N: 1.83

Gef.: C: 59.61 H: 6.99 N: 1.80

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  764.2 [ $M(^{79}\text{Br})+H$ ]<sup>+</sup>; 766.2 [ $M(^{81}\text{Br})+H$ ]<sup>+</sup>; 786.3 [ $M(^{79}\text{Br})+Na$ ]<sup>+</sup>; 788.3 [ $M(^{81}\text{Br})+Na$ ]<sup>+</sup>; 827.4 [ $M(^{79}\text{Br})+CH_3CN+Na$ ]<sup>+</sup>; 829.4 [ $M(^{81}\text{Br})+CH_3CN+Na$ ]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>BrNNaO<sub>10</sub> ( $M+Na$ ): 786.2829; gefunden: 786.2806.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.52 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 8.1 Hz, Aryl); 7.23 (td, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 1.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 7.4 Hz, Aryl); 7.12-7.06 (m, 2H, Aryl); 6.95 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.7 Hz, NCH=CH); 5.52 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.7 Hz, H-2); 5.47 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.6 Hz, H-4); 5.20 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.3 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 10.3 Hz,



H-3); 5.09 (d, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz, NCH=CH); 4.61 (d, 1H,  $^3J = 9.2$  Hz, H-1); 4.24-4.16 (m, 1H, CHN); 4.13 (dd, 1H,  $^3J = 5.9$  Hz,  $^2J = 9.9$  Hz, H-6a); 4.06 (t, 1H,  $^3J = 6.6$  Hz, H-5); 3.96 (dd, 1H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^2J = 9.9$  Hz, H-6b); 3.23 (dd, 1H,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^2J = 13.2$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 3.14 (dd, 1H,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^2J = 13.2$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.48 (dd, 1H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $^2J = 17.3$  Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.11 (d, 1H,  $^2J = 16.9$  Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.29, 1.25, 1.10, 1.09 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 191.66 (C=O); 177.75, 177.11, 176.96, 176.66 (PivC=O); 148.96 (NCH=CH); 136.53 (*ipso*-Aryl); 132.89, 132.50, 128.61, 127.64 (Aryl); 124.78 (*ipso*-CBr); 100.62 (NCH=CH); 91.66 (C-1); 73.27, 71.29, 66.41, 66.10 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.77 (C-6); 52.42 (CHN); 39.05, 38.91, 38.76, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 38.20 (CH<sub>2</sub>C=O); 36.55 (Bn-CH<sub>2</sub>); 27.25, 27.16, 27.07, 27.02 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(2-iodbenzyl)-5,6-dehydro-piperidin-4-on (32c)**

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (15 x 4 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 0.99 g (32 %, bezogen auf die zur Iminbildung eingesetzte Menge an Amin **20**); gelber, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.13 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); DV: 95:5 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min,  $\lambda = 309$  nm, R<sub>t</sub>: 18.38 min (Nebendiastereomer), 19.42 min (Hauptdiastereomer));  $[\alpha]_D^{22}$ : -0.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>INO<sub>10</sub> (811.74) Ber.: C: 56.23 H: 6.71 N: 1.73

Gef.: C: 56.19 H: 6.79 N: 1.72

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  812.6 [M+H]<sup>+</sup>; 834.6 [M+Na]<sup>+</sup>; 875.5 [M+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>54</sub>INNaO<sub>10</sub> (M+Na): 834.2690; gefunden: 834.2684.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.80 (d, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz, Aryl); 7.26 (t, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, Aryl); 7.10 (dd, 1H,  $^4J = 1.4$  Hz,  $^3J = 7.6$  Hz, Aryl); 6.97 (d, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, NCH=CH); 6.92 (td, 1H,  $^4J = 1.4$  Hz,  $^3J = 7.6$  Hz, Aryl); 5.53 (t, 1H,  $^3J = 9.8$  Hz, H-2); 5.45 (d, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz, H-4); 5.19 (dd, 1H,  $^3J = 3.3$  Hz,  $^3J = 10.0$  Hz, H-3); 5.11 (d, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, NCH=CH); 4.67 (d, 1H,  $^3J = 9.0$  Hz, H-1); 4.18-4.12 (m, 1H, CHN); 4.11-4.03 (m, 2H, H-5, H-6a); 3.94 (dd, 1H,  $^3J = 6.3$  Hz,  $^2J = 9.8$  Hz, H-6b); 3.16 (d, 2H,  $^3J = 8.6$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.52 (dd, 1H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^2J = 16.8$  Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.14 (d, 1H,  $^2J = 16.8$  Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.28, 1.15, 1.11, 1.05 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 191.59 (C=O); 177.76, 177.17, 176.99, 176.61 (PivC=O); 148.32 (NCH=CH); 139.93 (*ipso*-Aryl); 139.65, 131.52, 128.75, 128.49 (Aryl);

100.90 (*ipso*-Cl); 100.86 (NCH=CH); 91.18 (C-1); 73.26, 71.49, 66.44, 65.99 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.80 (C-6); 53.25 (CHN); 40.73 (CH<sub>2</sub>C=O); 39.09, 38.94, 38.79, 38.70 (PivCMe<sub>3</sub>); 38.30 (Bn-CH<sub>2</sub>); 27.32, 27.19, 27.08, 27.04 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(3-benzyloxy-2-brom-4-methoxybenzyl)-5,6-dehydro-piperidin-4-on (32d)**

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (21 x 2.5 cm; Petrolether/Ethylacetat 1:1).

Ausbeute: 0.34 g (38 %, bezogen auf die zur Iminbildung eingesetzte Menge an Amin **20**); gelblicher, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.06 (Petrolether/Ethylacetat 2:1); DV: 95:5 (analytische HPLC des Rohprodukts, Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 40 min, λ = 310 nm, R<sub>t</sub>: 25.78 min (Nebendiastereomer), 26.22 min (Hauptdiastereomer)); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -7.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C <sub>46</sub> H <sub>62</sub> BrNO <sub>12</sub> (900.89)	Ber.:	C: 61.33	H: 6.94	N: 1.55
	Gef.:	C: 61.17	H: 7.01	N: 1.51

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 900.4 [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 902.4 [M(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 922.5 [M(<sup>79</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>; 924.5 [M(<sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ [ppm] = 7.53 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, Aryl); 7.38-7.31 (m, 3H, Aryl); 6.96 (dd, 1H, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, NCH=CH); 6.83 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, Aryl); 6.81 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, Aryl); 5.52 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, H-2); 5.48 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, H-4); 5.21 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, H-3); 5.08 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, NCH=CH); 5.01 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.6 Hz, OCH<sub>2</sub>Ph); 4.98 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 10.6 Hz, OCH<sub>2</sub>Ph); 4.63 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.0 Hz, H-1); 4.22-4.18 (m, 2H, CHN, H-6a); 4.09 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, H-5); 4.03 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>2</sup>J = 10.4 Hz, H-6b); 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.20 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 3.08 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 10.9 Hz, <sup>2</sup>J = 13.3 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.44 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, <sup>2</sup>J = 16.8 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 2.07 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 15.3 Hz, CH<sub>2</sub>C=O); 1.29, 1.14, 1.11, 1.10 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ [ppm] = 191.81 (C=O); 177.80, 177.18, 176.97, 176.75 (PivC=O); 152.73 (*ipso*-Aryl); 148.95 (NCH=CH); 145.39, 137.18, 129.25 (*ipso*-Aryl); 128.42, 128.28, 128.04, 127.53 (Aryl); 120.73 (*ipso*-CBr); 111.52 (Aryl); 100.62 (NCH=CH); 91.78 (C-1); 74.59 (OCH<sub>2</sub>Ph); 73.41, 71.42, 66.52, 66.06 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.87 (C-6); 56.11 (OCH<sub>3</sub>); 52.52 (CHN); 39.10, 38.96, 38.83, 38.74 (PivCMe<sub>3</sub>); 37.92 (CH<sub>2</sub>C=O); 36.29 (Bn-CH<sub>2</sub>); 27.31, 27.21, 27.12, 27.07 (PivCH<sub>3</sub>).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur konjugierten Hydridaddition an benzylsubstituierte 5,6-Dehydropiperidinone (**32**)

Eine Lösung von Dehydropiperidinon **32** (0.5 mmol) in 15 ml absol. THF wird bei -78 °C tropfenweise mit einer 1 M Lösung L-Selectride® in THF (0.63 mmol) versetzt und nach 1 h durch Zugabe von 1 ml Eisessig in der Kälte abgebrochen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenommen und mit 15 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, eingeeengt und die Rohprodukte der Piperidinone **103** wie im Folgenden beschrieben gereinigt.

### (2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(2-chlorbenzyl)piperidin-4-on (**103a**)

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (15 x 2.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute: 0.31 g (84 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: 7.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C <sub>38</sub> H <sub>56</sub> ClNO <sub>10</sub> (722.30)	Ber.:	C: 63.19	H: 7.81	N: 1.94
	Gef.:	C: 62.96	H: 7.94	N: 1.81

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 620.4 [M(<sup>35</sup>Cl)-PivOH+H]<sup>+</sup>; 622.4 [M(<sup>37</sup>Cl)-PivOH+H]<sup>+</sup>; 642.5 [M(<sup>35</sup>Cl)-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 644.5 [M(<sup>37</sup>Cl)-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 744.5 [M(<sup>35</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>; 746.5 [M(<sup>37</sup>Cl)+Na]<sup>+</sup>; 785.6 [M(<sup>35</sup>Cl)+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>; 787.6 [M(<sup>37</sup>Cl)+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 7.34-7.31 (m, 1H, Aryl); 7.19-7.12 (m, 3H, Aryl); 5.48 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 9.6 Hz, H-2); 5.39 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, H-4); 5.18 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, H-3); 4.50 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, H-1); 4.04 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, <sup>2</sup>J = 11.0 Hz, H-6a); 3.93 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, <sup>2</sup>J = 11.0 Hz, H-6b); 3.82 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, H-5); 3.74-3.65 (m, 1H, CHN); 3.32 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.12 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.64-2.53 (m, 2H, Bn-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 2.49 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>2</sup>J = 14.7 Hz, CHCH<sub>2</sub>C=O); 2.30 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>2</sup>J = 15.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 2.17 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, CHCH<sub>2</sub>C=O); 1.25, 1.16, 1.13, 1.11 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 209.78 (C=O); 177.82, 177.18, 176.69 (PivC=O); 135.47, 134.14 (*ipso*-Aryl, *ipso*-CCl); 131.76, 129.76, 128.19, 127.02 (Aryl); 92.82 (C-1); 72.15, 71.86, 67.18, 65.35 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.57 (C-6); 58.89 (CHN); 44.49, 41.94, 41.70, 39.05 (NCH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>C=O, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O, Bn-CH<sub>2</sub>); 38.73, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.26, 27.19, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(2-brombenzyl)piperidin-4-on  
(103b)**

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 x 2.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute: 0.29 g (83 %); gelblicher, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.53 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : 3.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C <sub>38</sub> H <sub>56</sub> BrNO <sub>10</sub> (764.74)	Ber.:	C: 59.52	H: 7.36	N: 1.83
	Gef.:	C: 59.50	H: 7.43	N: 1.74

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  664.4 [ $M(^{79}\text{Br})\text{-PivOH+H}$ ]<sup>+</sup>; 666.4 [ $M(^{81}\text{Br})\text{-PivOH+H}$ ]<sup>+</sup>; 686.4 [ $M(^{79}\text{Br})\text{-PivOH+Na}$ ]<sup>+</sup>; 688.4 [ $M(^{81}\text{Br})\text{-PivOH+Na}$ ]<sup>+</sup>; 788.5 [ $M(^{79}\text{Br})\text{+Na}$ ]<sup>+</sup>; 790.5 [ $M(^{81}\text{Br})\text{+Na}$ ]<sup>+</sup>; 829.5 [ $M(^{79}\text{Br})\text{+CH}_3\text{CN+Na}$ ]<sup>+</sup>; 831.5 [ $M(^{81}\text{Br})\text{+CH}_3\text{CN+Na}$ ]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.51 (dd, 1H, <sup>4</sup> $J$  = 1.0 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 8.1 Hz, Aryl); 7.25-7.21 (m, 1H, Aryl); 7.15 (dd, 1H, <sup>4</sup> $J$  = 1.5 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 7.6 Hz, Aryl); 7.07 (td, 1H, <sup>4</sup> $J$  = 1.8 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 7.6 Hz, Aryl); 5.48 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, H-2); 5.38 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.8 Hz, H-4); 5.18 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 9.8 Hz, H-3); 4.52 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.0 Hz, H-1); 4.03 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.8 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.2 Hz, H-6a); 3.92 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.0 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.0 Hz, H-6b); 3.80 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.8 Hz, H-5); 3.72-3.67 (m, 1H, CHN); 3.37-3.26 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.09 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.9 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 13.3 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.64-2.55 (m, 2H, Bn-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 2.51 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.9 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 14.9 Hz, CHCH<sub>2</sub>C=O); 2.29 (td, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.2 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 15.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 2.17 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 5.3 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 15.4 Hz, CHCH<sub>2</sub>C=O); 1.24, 1.17, 1.12, 1.11 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  [ppm] = 209.84 (C=O); 177.82, 177.20, 176.66 (PivC=O); 137.07 (*ipso*-Aryl); 133.10, 131.83, 128.43, 127.65 (Aryl); 124.70 (*ipso*-CBr); 92.62 (C-1); 72.09, 71.86, 67.16, 65.30 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.53 (C-6); 59.01 (CHN); 44.38, 41.91, 41.52, 41.16 (NCH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>C=O, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O, Bn-CH<sub>2</sub>); 39.05, 38.75, 38.66 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.29, 27.20, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(2-iodbenzyl)piperidin-4-on  
(103c)**

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 x 2.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 0.24 g (58 %); farbloser, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.52 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : 0.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C <sub>38</sub> H <sub>56</sub> INO <sub>10</sub> (813.76)	Ber.:	C: 56.09	H: 6.94	N: 1.72
--	-------	----------	---------	---------

Gef.: C: 56.03      H: 7.04      N: 1.70

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 712.5 [*M*-PivOH+H]<sup>+</sup>; 734.4 [*M*-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 836.6 [*M*+Na]<sup>+</sup>; 877.5 [*M*+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.80 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J* = 0.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, Aryl); 7.27 (td, 1H, <sup>4</sup>*J* = 0.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, Aryl); 7.14 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, Aryl); 6.90 (td, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, Aryl); 5.50 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.6 Hz, H-2); 5.38 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, H-4); 5.18 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.9 Hz, H-3); 4.57 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, H-1); 4.03 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.0 Hz, H-6a); 3.92 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.0 Hz, H-6b); 3.79 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, H-5); 3.72-3.64 (m, 1H, CHN); 3.38-3.24 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3.03 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.2 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.4 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.64 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 10.1 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.4 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.60-2.48 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>C=O, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 2.30 (td, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.6 Hz, <sup>2</sup>*J* = 15.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 2.18 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, <sup>2</sup>*J* = 14.3 Hz, CHCH<sub>2</sub>C=O); 1.24, 1.18, 1.13, 1.11 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 209.83 (C=O); 177.81, 177.23, 177.20, 176.63 (PivC=O); 140.19 (*ipso*-Aryl); 139.83, 131.05, 128.57, 128.51 (Aryl); 100.83 (*ipso*-Cl); 92.20 (C-1); 71.97, 71.91, 67.13, 65.26 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.44 (C-6); 59.07 (CHN); 45.50, 44.26, 41.85, 41.40 (NCH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>C=O, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O, Bn-CH<sub>2</sub>); 39.05, 38.78, 38.73, 38.66 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.37, 27.19, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(3-benzyloxy-2-brom-4-methoxy-benzyl)piperidin-4-on (103d)**

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (32 x 1.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 7:1).

Ausbeute: 32 mg (36 %);<sup>150</sup> farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>: 2.1 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>46</sub>H<sub>64</sub>BrNO<sub>12</sub> (902.90)      Ber.: C: 61.19      H: 7.14      N: 1.55

Gef.: C: 61.21      H: 7.13      N: 1.49

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 800.1 [*M*(<sup>79</sup>Br)-PivOH+H]<sup>+</sup>; 802.1 [*M*(<sup>81</sup>Br)-PivOH+H]<sup>+</sup>; 822.1 [*M*(<sup>79</sup>Br)-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 824.1 [*M*(<sup>81</sup>Br)-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 902.0 [*M*(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 904.0 [*M*(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 924.1 [*M*(<sup>79</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>; 926.1 [*M*(<sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.53 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, Aryl); 7.38-7.29 (m, 3H, Aryl); 6.87 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, Aryl); 6.81 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, Aryl); 5.48 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.6

<sup>150</sup> Es werden 1.5 Äq. L-Selectride<sup>®</sup> eingesetzt.

Hz, H-2); 5.39 (d, 1H,  $^3J = 2.8$  Hz, H-4); 5.18 (dd, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^3J = 10.2$  Hz, H-3); 4.98 (s, 2H, Bn-CH<sub>2</sub>); 4.53 (d, 1H,  $^3J = 9.4$  Hz, H-1); 4.05 (dd, 1H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^2J = 10.9$  Hz, H-6a); 3.93 (dd, 1H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^2J = 11.0$  Hz, H-6b); 3.86 (t, 1H,  $^3J = 7.0$  Hz, H-5); 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.68-3.62 (m, 1H, CHN); 3.39-3.33 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 3.30-3.23 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 3.05 (dd, 1H,  $^3J = 3.7$  Hz,  $^2J = 13.5$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.60-2.48 (m, 3H, Bn-CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>C=O, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 2.28 (td, 1H,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^2J = 15.0$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 2.16 (dd, 1H,  $^3J = 3.9$  Hz,  $^2J = 14.4$  Hz, CHCH<sub>2</sub>C=O); 1.25, 1.17, 1.12, 1.11 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 210.22 (C=O); 177.84, 177.21, 177.18, 176.66 (PivC=O); 152.54, 145.49, 137.10, 129.84 (*ipso*-Aryl); 128.36, 128.28, 128.03, 126.68 (Aryl); 120.75 (*ipso*-CBr); 111.39 (Aryl); 92.85 (C-1); 74.51 (Bn-CH<sub>2</sub>); 72.12, 71.88, 67.21, 65.33 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.59 (C-6); 59.25 (CHN); 56.11 (OCH<sub>3</sub>); 44.17 (CHCH<sub>2</sub>C=O); 42.00 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O); 41.31 (NCH<sub>2</sub>); 40.92 (Bn-CH<sub>2</sub>); 39.06, 38.75, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 27.31, 27.20, 27.07 (PivCH<sub>3</sub>).

### 5.16 Versuche zu Kapitel 3.3.2

#### (1R,5R)-N<sup>2</sup>-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-(5-pyrimidyl)-3,4-dehydro-6,7-benzomorphan (34a)

Es wird nach der Vorschrift zur Suzuki-Kupplung der Enoltriflate **30** verfahren, allerdings werden 10 mol% des Palladiumkatalysators und 1.5 Äq. Boronsäure eingesetzt.

Reaktionsdauer: 16 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (25 x 2.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) und anschließende semipräparative HPLC (Luna C-18, 80 %  $\rightarrow$  100 % CH<sub>3</sub>CN, 80 min,  $\lambda = 220$  nm, R<sub>f</sub>: 50.10 min).

Ausbeute: 13 mg (6.4 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -55.1 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>42</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (747.92)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  748.7 [M+H]<sup>+</sup>; 770.7 [M+Na]<sup>+</sup>; 786.6 [M+K]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>42</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub> (M+Na): 770.3993; gefunden: 770.4005.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 9.14 (br s, 1H, Aryl); 8.77 (br s, 2H, Aryl); 7.15 (d, 1H,  $^3J = 7.0$  Hz, Aryl); 7.04 (td, 1H,  $^4J = 1.2$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz, Aryl); 6.98 (t, 1H,  $^3J = 7.0$  Hz, Aryl); 6.60 (d, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, Aryl); 6.15 (d, 1H,  $^3J = 7.8$  Hz, NCH=CH); 5.56 (t, 1H,  $^3J =$

9.6 Hz, H-2); 5.41 (d, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz, H-4); 5.15 (dd, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^3J = 10.2$  Hz, H-3); 4.80 (dd, 1H,  $^4J = 1.6$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, NCH=CH); 4.48 (d, 1H,  $^3J = 10.0$  Hz, H-1); 4.19 (dd, 1H,  $^3J = 9.4$  Hz,  $^2J = 13.7$  Hz, H-6a); 4.03 (br s, 1H, CHN); 3.99-3.94 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.31 (dd, 1H,  $^3J = 4.7$  Hz,  $^2J = 18.0$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 3.25 (d, 1H,  $^2J = 18.0$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.25 (d, 1H,  $^2J = 12.5$  Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.77 (dd, 1H,  $^3J = 3.3$  Hz,  $^2J = 12.3$  Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.30, 1.13, 1.09, 1.02 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.82, 177.24, 176.91, 176.64 (PivC=O); 156.42 (Aryl); 142.45, 134.56, 132.56 (*ipso*-Aryl); 130.14, 126.63, 126.09 (Aryl); 125.60 (NCH=CH); 101.80 (NCH=CH); 92.25 (C-1); 72.43, 71.85, 66.89, 65.33 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.00 (C-6); 47.35 (CHN); 39.68 (*ipso*-C); 39.57 (Bn-CH<sub>2</sub>); 39.11, 38.75, 38.70 (PivCMe<sub>3</sub>); 38.66 (CHCH<sub>2</sub>); 27.23, 27.10, 27.05, 27.02 (PivCH<sub>3</sub>).

### (2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-benzyl-4-(5-pyrimidyl)-4,5-dehydro-piperidin (105)

Reaktionsführung und Reinigung analog zur Darstellung von **34a**.

R<sub>f</sub>: 59.90 min.

Ausbeute: 25 mg (12 %); gelber, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.29 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -2.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (749.93)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 648.7 [*M*-PivOH+H]<sup>+</sup>; 670.6 [*M*-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 750.7 [*M*+H]<sup>+</sup>; 772.7 [*M*+Na]<sup>+</sup>; 788.7 [*M*+K]<sup>+</sup>; 813.6 [*M*+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 9.08 (br s, 1H, Aryl); 8.64 (br s, 2H, Aryl); 7.26-7.22 (m, 2H, Aryl); 7.18 (t, 1H,  $^3J = 7.2$  Hz, Aryl); 7.12 (d, 2H,  $^3J = 6.6$  Hz, Aryl); 6.22 (br s, 1H, CH=CAr); 5.52 (t, 1H,  $^3J = 9.8$  Hz, H-2); 5.43 (d, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz, H-4); 5.17 (dd, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^3J = 10.2$  Hz, H-3); 4.35 (d, 1H,  $^3J = 9.4$  Hz, H-1); 4.11 (dd, 1H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^2J = 11.0$  Hz, H-6a); 3.99-3.95 (m, 2H, H-6b, NCH<sub>2</sub>); 3.85 (t, 1H,  $^3J = 6.9$  Hz, H-5); 3.66-3.64 (m, 1H, CHN); 3.46 (d, 1H,  $^2J = 16.8$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.16 (dd, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^2J = 12.9$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.70 (dd, 1H,  $^3J = 10.6$  Hz,  $^2J = 12.9$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.28 (br d, 1H,  $^2J = 14.9$  Hz, CHCH<sub>2</sub>); 2.13 (d, 1H,  $^2J = 14.8$  Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.30, 1.14, 1.10, 1.07 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.82, 177.21, 177.05, 176.75 (PivC=O); 157.16, 153.14, 139.86 (CH=CAr, *ipso*-Aryl); 128.98, 128.57, 128.51, 128.48, 126.24 (Aryl); 125.36 (CH=CAr); 93.01 (C-1); 72.03, 71.88, 67.19, 65.30 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.38 (C-6); 53.52

(CHN); 46.10 (NCH<sub>2</sub>); 39.09, 38.73, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 37.49 (Bn-CH<sub>2</sub>); 29.88 (CHCH<sub>2</sub>); 27.12, 27.05, 26.98 (PivCH<sub>3</sub>).

**(1*R*,5*S*)-*N*<sup>2</sup>-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-β-*D*-galactopyranosyl)-5-(5-pyrimidyl)-6,7-benzomorphan (106)**

Reaktionsführung und Reinigung analog zur Darstellung von **34a**.

R<sub>t</sub>: 57.45 min.

Ausbeute: 7.1 mg (3.5 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.27 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -80.8 (c = 0.2, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (749.93)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 750.7 [*M*+H]<sup>+</sup>; 772.7 [*M*+Na]<sup>+</sup>; 788.7 [*M*+K]<sup>+</sup>; 813.6 [*M*+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub> (*M*+Na): 772.4149; gefunden: 772.4146.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ [ppm] = 9.12 (br s, 1H, Aryl); 8.68 (br s, 2H, Aryl); 7.11-7.10 (m, 2H, Aryl); 6.98-6.94 (m, 1H, Aryl); 6.40 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.8 Hz, Aryl); 5.47 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.8 Hz, H-2); 5.37 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.8 Hz, H-4); 5.12 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.0 Hz, H-3); 4.25 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, H-1); 4.23 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, <sup>2</sup>*J* = 10.7 Hz, H-6a); 3.90 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, <sup>2</sup>*J* = 10.8 Hz, H-6b); 3.84 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, H-5); 3.74 (br s, 1H, CHN); 3.39 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 18.0 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 3.16 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 18.0 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.95 (td, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.4 Hz, <sup>2</sup>*J* = 12.4 Hz, NCH<sub>2</sub>); 2.77 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.7 Hz, <sup>2</sup>*J* = 12.5 Hz, NCH<sub>2</sub>); 2.30 (td, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.7 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.9 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.17 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.6 Hz, NCHCH<sub>2</sub>); 1.82-1.78 (m, 2H, NCHCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.30, 1.12, 1.10, 1.06 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.78, 177.00, 176.78 (PivC=O); 156.38, 155.90 (Aryl); 140.32, 137.94 (*ipso*-Aryl); 128.21, 127.74, 126.69, 126.08 (Aryl); 95.17 (C-1); 72.10, 72.01, 67.30, 65.11 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.50 (C-6); 48.38 (CHN); 43.99, 40.88 (NCH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>); 39.90 (*ipso*-C); 39.11, 38.73, 38.70, 38.64 (PivCMe<sub>3</sub>); 36.28, 35.36 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; Bn-CH<sub>2</sub>); 27.26, 27.19, 27.04, 26.98 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2*R*)-*N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-β-*D*-galactopyranosyl)-2-(2-brombenzyl)-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-dehydro-piperidin (33a)**

Es wird analog zur Synthese der Enoltriflate **30** verfahren.

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).



Ausbeute: 2.56 g (78 %); gelblicher, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : 9.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>12</sub>S (898.82)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  748.5 [ $M(^{79}\text{Br})\text{-OTf}^+$ ]; 750.5 [ $M(^{81}\text{Br})\text{-OTf}^+$ ]; 898.5 [ $M(^{79}\text{Br})\text{+H}^+$ ]; 900.4 [ $M(^{81}\text{Br})\text{+H}^+$ ]; 920.5 [ $M(^{79}\text{Br})\text{+Na}^+$ ]; 922.4 [ $M(^{81}\text{Br})\text{+Na}^+$ ].

HRMS: berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>BrF<sub>3</sub>NNaO<sub>12</sub>S ( $M\text{+Na}$ ): 920.2478; gefunden: 920.2499.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.52 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.8 Hz, Aryl); 7.24-7.22 (m, 2H, Aryl); 7.11-7.05 (m, 1H, Aryl); 5.78 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 1.8 Hz, CH=COTf); 5.43-5.38 (m, 2H, H-2, H-4); 5.16 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.1 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 10.2 Hz, H-3); 4.27 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.4 Hz, H-1); 4.06 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.3 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 10.9 Hz, H-6a); 3.93 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.4 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 11.0 Hz, H-6b); 3.85 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.8 Hz, H-5); 3.79 (br d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 17.6 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.71-3.68 (m, 1H, CHN); 3.50 (br d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 17.6 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.08 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.7 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 13.1 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.93 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 10.8 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 13.1 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.40 (br d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 15.7 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.97 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 16.8 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.26, 1.14, 1.11, 1.10 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.81, 177.21, 177.14, 176.66 (PivC=O); 146.40 (CH=COTf); 138.21 (*ipso*-Aryl); 133.10, 131.34, 128.25, 127.62 (Aryl); 124.85 (*ipso*-CBr); 115.94 (CH=COTf); 93.31 (C-1); 72.12, 71.65, 67.03, 65.32 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.24 (C-6); 54.39 (CHN); 42.84 (NCH<sub>2</sub>); 39.03, 38.72, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 37.34 (Bn-CH<sub>2</sub>); 31.01 (CHCH<sub>2</sub>); 27.26, 27.19, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(2-chlorbenzyl)-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-dehydro-piperidin (33b)**

Es wird analog zur Synthese der Enoltriflate **30** verfahren.

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 x 4 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute: 0.94 g (74 %); gelber, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.56 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : 10.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>12</sub>S (854.37)

MS (ES<sup>+</sup>):  $m/z$  704.5 [ $M\text{-OTf}^+$ ]; 854.6 [ $M\text{+H}^+$ ]; 876.6 [ $M\text{+Na}^+$ ].

HRMS: berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>56</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>12</sub>S ( $M\text{+H}$ ): 854.3164; gefunden: 854.3163.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.36-7.33 (m, 1H, Aryl); 7.20-7.15 (m, 3H, Aryl); 5.78 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 2.2 Hz, CH=COTf); 5.44-5.37 (m, 2H, H-2, H-4); 5.16 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 3.3 Hz, <sup>3</sup> $J$  = 10.3 Hz, H-3); 4.26 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 9.2 Hz, H-1); 4.08 (dd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 6.4 Hz, <sup>2</sup> $J$  = 10.8 Hz, H-

6a); 3.94 (dd, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^2J = 10.7$  Hz, H-6b); 3.87 (t, 1H,  $^3J = 6.8$  Hz, H-5); 3.78-3.68 (m, 2H, CHN, NCH<sub>2</sub>); 3.48 (br d, 1H,  $^2J = 16.9$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.09 (dd, 1H,  $^3J = 3.5$  Hz,  $^2J = 13.0$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.91 (dd, 1H,  $^3J = 11.0$  Hz,  $^2J = 13.2$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.45-2.37 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 1.96 (d, 1H,  $^2J = 16.9$  Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.27, 1.14, 1.12, 1.10 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.81, 177.18, 177.14, 176.69 (PivC=O); 146.39 (CH=COTf); 136.49, 134.26 (*ipso*-Aryl); 131.40, 129.76, 128.03, 126.99 (Aryl); 115.91 (CH=COTf); 93.40 (C-1); 72.16, 71.65, 67.03, 65.33 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.27 (C-6); 54.34 (CHN); 43.00 (NCH<sub>2</sub>); 39.02, 38.72, 38.66 (PivCMe<sub>3</sub>); 34.92 (Bn-CH<sub>2</sub>); 30.99 (CHCH<sub>2</sub>); 27.20, 27.17, 27.04, 26.99 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(2-iodbenzyl)-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-dehydro-piperidin (33c)**

Es wird analog zur Synthese der Enoltriflate **30** verfahren.

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 x 3 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 1.73 g (82 %); gelblicher, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.66 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : 8.5 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>F<sub>3</sub>INO<sub>12</sub>S (945.82)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 946.4 [*M*+H]<sup>+</sup>; 968.3 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>F<sub>3</sub>INNaO<sub>12</sub>S (*M*+Na): 834.2690; gefunden: 834.2704.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 7.81 (d, 1H,  $^3J = 7.7$  Hz, Aryl); 7.40-7.34 (m, 1H, Aryl); 7.27 (d, 1H,  $^3J = 8.3$  Hz, Aryl); 6.90 (td, 1H,  $^4J = 2.2$  Hz,  $^3J = 7.6$  Hz, Aryl); 5.79 (br s, 1H, CH=COTf); 5.45-5.39 (m, 2H, H-2, H-4); 5.16 (dd, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz, H-3); 4.29 (d, 1H,  $^3J = 9.2$  Hz, H-1); 4.05 (dd, 1H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^2J = 10.8$  Hz, H-6a); 3.92 (dd, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^2J = 10.9$  Hz, H-6b); 3.83 (t, 1H,  $^3J = 6.8$  Hz, H-5); 3.78 (d, 1H,  $^2J = 17.4$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.70-3.66 (m, 1H, CHN); 3.51 (br d, 1H,  $^2J = 17.3$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.08 (dd, 1H,  $^3J = 3.7$  Hz,  $^2J = 13.6$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.92 (dd, 1H,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^2J = 13.6$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.41 (dd, 1H,  $^3J = 2.2$  Hz,  $^2J = 16.5$  Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.98 (d, 1H,  $^2J = 16.2$  Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.25, 1.14, 1.13, 1.10 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.85, 177.27, 177.21, 176.64 (PivC=O); 146.37 (CH=COTf); 141.51 (*ipso*-Aryl); 139.86, 130.33, 129.54, 128.49 (Aryl); 116.03 (CH=COTf); 101.19 (*ipso*-CI); 93.09 (C-1); 72.01, 71.70, 67.01, 65.30 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.30 (C-6);

55.39 (CHN); 42.72 (NCH<sub>2</sub>); 41.86 (CHCH<sub>2</sub>); 39.03, 38.73, 38.70, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 31.11 (Bn-CH<sub>2</sub>); 27.17, 27.04 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(3-benzyloxy-2-brom-4-methoxy-benzyl)-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-dehydro-piperidin (33d)**

Es wird analog zur Synthese der Enoltriflate **30** verfahren.

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 x 3 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 20:1).

Ausbeute: 0.17 g (68 %); gelblicher, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.53 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: 2.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>47</sub>H<sub>63</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>14</sub>S (1034.97)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 884.7 [M(<sup>79</sup>Br)-TfOH+H]<sup>+</sup>; 886.7 [M(<sup>81</sup>Br)-TfOH+H]<sup>+</sup>; 932.5 [M(<sup>79</sup>Br)-PivOH+H]<sup>+</sup>; 934.5 [M(<sup>81</sup>Br)-PivOH+H]<sup>+</sup>; 1034.7 [M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 1036.7 [M(<sup>81</sup>Br)+H]<sup>+</sup>; 1056.6 [M(<sup>79</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>; 1058.6 [M(<sup>81</sup>Br)+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 7.53 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, Aryl); 7.39-7.29 (m, 3H, Aryl); 6.93 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, Aryl); 6.81 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, Aryl); 5.77 (br s, 1H, CH=COTf); 5.44-5.37 (m, 2H, H-2, H-4); 5.16 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz, H-3); 5.00 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4.28 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, H-1); 4.07 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, H-6a); 3.97-3.87 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.75 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 20.2 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.66-3.63 (m, 1H, CHN); 3.52 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 19.6 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.04 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, <sup>2</sup>J = 13.4 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.86 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 11.0 Hz, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.39 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.96 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.9 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.26, 1.14, 1.13, 1.10 (PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.90, 177.25, 177.21, 176.67 (PivC=O); 152.47, 146.49, 145.44, 137.07, 130.99 (*ipso*-Aryl, CH=COTf); 128.44, 128.28, 128.06, 126.20 (Aryl); 116.34 (*ipso*-CBr); 116.04 (Aryl); 111.49 (CH=COTf); 93.40 (C-1); 74.53 (OCH<sub>2</sub>Ph); 72.04, 71.71, 67.07, 65.39 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.32 (C-6); 56.14 (CHN); 55.27 (OCH<sub>3</sub>); 42.30 (NCH<sub>2</sub>); 39.03, 38.73, 38.67 (PivCMe<sub>3</sub>); 37.37 (CHCH<sub>2</sub>); 30.69 (Bn-CH<sub>2</sub>); 27.20, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(2-iodbenzyl)-4-(3-pyridyl)-4,5-dehydro-piperidin (107)**

Es werden 96 mg (0.10 mmol) Enoltriflat **33c**, 25 mg (0.20 mmol) 3-Pyridylboronsäure und 8.3 mg (10 μmol) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eingewogen, i. Hochvak. evakuiert und mit Argon geflutet. Unter Sauerstoffausschluss werden 2 ml THF und 0.25 ml (0.50 mmol) einer 1 M wässr. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. zugegeben und 2 h refluxiert.<sup>151</sup> Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, das Rohprodukt in 15 ml Diethylether aufgenommen, mit 5 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Einengen zur Trockene wird säulenchromatographisch gereinigt (24 x 2 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

Ausbeute: 23 mg (26 %); gelblicher, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: 2.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C <sub>43</sub> H <sub>59</sub> IN <sub>2</sub> O <sub>9</sub> (874.84)	Ber.:	C: 59.03	H: 6.80	N: 3.20
	Gef.:	C: 58.88	H: 6.94	N: 2.96

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 747.4 [*M-I*]; 773.3 [*M-PivOH+H*]<sup>+</sup>; 795.1 [*M-PivOH+Na*]<sup>+</sup>; 897.1 [*M+Na*]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 8.57 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.1 Hz, Aryl); 8.50 (s, 1H, Aryl); 7.59-7.56 (m, 1H, Aryl); 7.43-7.26 (m, 4H, Aryl); 7.19 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, Aryl); 5.46 (br s, 1H, CH=CAr); 5.39 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.3 Hz, H-4); 5.36 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.5 Hz, H-2); 5.11 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.1 Hz, H-3); 4.13 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, H-1); 4.08 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, <sup>2</sup>*J* = 11.0 Hz, H-6a); 3.91 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 10.8 Hz, H-6b); 3.78 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, H-5); 3.61 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 15.4 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.53-3.42 (m, 1H, CHN); 3.28 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 16.9 Hz, NCH<sub>2</sub>); 2.98 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.8 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.84 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 10.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.4 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.23 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 16.5 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.67 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 16.2 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.28, 1.15, 1.09, 1.02 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.79, 177.12, 176.61 (PivC=O); 149.95, 148.20 (Aryl); 145.83 (*ipso*-Aryl); 138.42 (CH=CAr); 136.76 (Aryl); 136.55 (*ipso*-Aryl); 130.62, 129.79, 128.51, 126.72, 123.38 (Aryl); 116.22 (*ipso*-Cl); 115.45 (CH=CAr); 92.64 (C-1); 72.01, 71.58, 66.92, 65.09 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.05 (C-6); 55.04 (CHN); 43.50 (NCH<sub>2</sub>); 39.06, 38.69, 38.57 (PivCMe<sub>3</sub>); 33.22 (CHCH<sub>2</sub>); 31.47 (Bn-CH<sub>2</sub>); 27.19, 27.05, 26.86 (PivCH<sub>3</sub>).

<sup>151</sup> Alle Flüssigkeiten werden vor Gebrauch 4-6 h im Ultraschallbad entgast.

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(2-(3-pyridyl)benzyl)-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-dehydro-piperidin (108)**

In einem 10 ml dickwandigen Pyrex-Reaktionsbehälter mit Teflonseptum werden 75 mg (79 μmol) Enoltriflat **33c**, 11 mg (87 μmol) 3-Pyridylboronsäure und 5.9 mg (7.9 μmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eingewogen und mit Argon geflutet. Unter Sauerstoffausschluss werden 0.60 ml THF und 0.20 ml (0.40 mmol) 2 M Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. zugegeben, 20 min bei 70 °C und weitere 20 min bei 110 °C in der Mikrowelle unter Rühren bestrahlt.<sup>152</sup> Von der zweiphasigen Reaktionsmischung wird die organische Phase dekantiert und die wässr. Phase mit zweimal je 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (20 x 1.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 3:1) und anschließend einer semipräparativen HPLC (Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 80 min, λ = 207 nm, R<sub>t</sub>: 69.97 min) unterworfen. Ausbeute: 4.2 mg (5.9 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.29 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

C<sub>44</sub>H<sub>59</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>S (897.01)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 897.5 [*M*+H]<sup>+</sup>; 919.5 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 8.60-8.50 (m, 2H, Aryl); 7.68 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, Aryl); 7.44 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, Aryl); 7.39-7.28 (m, 3H, Aryl); 7.20 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, Aryl); 5.47 (br s, 1H, CH=COTf); 5.39 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, H-4); 5.37 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.7 Hz, H-2); 5.12 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.1 Hz, H-3); 4.14 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, H-1); 4.09 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz, <sup>2</sup>*J* = 10.7 Hz, H-6a); 3.92 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 10.8 Hz, H-6b); 3.80 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, H-5); 3.62 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 16.5 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.54-3.50 (m, 1H, CHN); 3.28 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 16.2 Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.00 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 13.8 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.82 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J* = 11.0 Hz, <sup>2</sup>*J* = 12.9 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.28-2.19 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 1.65 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 16.5 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.24, 1.15, 1.09, 1.02 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

**(2R)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(2-(3-pyridyl)benzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-piperidin (109)**

Reaktionsführung und Reinigung analog zu **108**.

R<sub>t</sub>: 65.68 min

Ausbeute: 4.4 mg (7.4 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.30 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>: -8.1 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>152</sup> Alle Flüssigkeiten werden vor Gebrauch 4-6 h im Ultraschallbad entgast.

C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (746.93)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 747.2 [*M*+H]<sup>+</sup>; 769.2 [*M*+Na]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.58-8.49 (m, 2H, Aryl); 7.65 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, Aryl); 7.40-7.27 (m, 4H, Aryl); 7.16 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, Aryl); 5.85 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, NCH=CH); 5.56-5.49 (m, 2H, H-2, NCH=CH); 5.39 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, H-4); 5.08 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.3 Hz, H-3); 4.79 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, NCHCH=CH); 4.69 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, NCHCH=CH); 4.26 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, H-1); 4.22-4.15 (m, 1H, CHN); 4.04 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.1 Hz, <sup>2</sup>*J* = 9.6 Hz, H-6a); 3.93-3.81 (m, 2H, H-5, H-6b); 3.07 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, <sup>2</sup>*J* = 12.9 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.65 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.1 Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 1.31, 1.15, 1.08, 0.99 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.76, 177.38, 177.17, 176.37 (PivC=O); 149.67, 148.45 (Aryl); 137.64, 133.78 (*ipso*-Aryl); 132.92 (NCH=CH); 131.90 (*ipso*-Aryl); 130.71, 130.17, 128.22, 126.46, 124.33, 123.03 (Aryl); 122.79, 115.42, 99.17 (NCH=CH, NCHCH=CH, NCHCH=CH); 92.38 (C-1); 72.45, 71.94, 66.86, 64.76 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.22 (C-6); 54.21 (CHN); 39.00, 38.86, 38.78, 38.64 (PivCMe<sub>3</sub>); 36.55 (Bn-CH<sub>2</sub>); 27.23, 27.13, 27.09, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>).

**(1*R*,5*R*)-*N*<sup>2</sup>-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-5-(3-pyridyl)-3,4-dehydro-6,7-benzomorphan (34b)**

In einem 10 ml dickwandigen Pyrex-Reaktionsbehälter mit Teflonseptum werden 0.10 g (0.11 mmol) Enoltriflat **33a**, 14 mg (0.12 mmol) 3-Pyridylboronsäure, 9.1 mg (11  $\mu$ mol) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 71 mg (0.33 mmol) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> eingewogen und mit Argon geflutet. Unter Sauerstoffausschluss werden 1 ml absol. DMF und 1 Tropfen Wasser zugegeben und 30 min bei 90 °C in der Mikrowelle unter Rühren bestrahlt.<sup>153</sup> Zum Reaktionsgemisch werden 10 ml Wasser gegeben, und es wird dreimal mit je 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 8 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (18 x 1 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) und muss anschließend noch einer semipräparativen HPLC (Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 80 min,  $\lambda$  = 207 nm, R<sub>f</sub>: 62.12 min) unterworfen werden.

Ausbeute: 25 mg (30 %, vor semipräparativer HPLC); gelblicher, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.23 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : -93.8 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>153</sup> Alle Flüssigkeiten werden vor Gebrauch 4-6 h im Ultraschallbad entgast.

C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (746.93) Ber.: C: 69.14 H: 7.83 N: 3.75

Gef.: C: 69.11 H: 7.70 N: 3.70

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 747.5 [*M*+H]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>43</sub>H<sub>59</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (*M*+H): 747.4221; gefunden: 747.4222.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 8.66 (br s, 1H, Aryl); 8.50 (br s, 1H, Aryl); 7.71 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, Aryl); 7.12 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, Aryl); 7.01 (td, 2H, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, Aryl); 6.94 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, Aryl); 6.61 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, Aryl); 6.12 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, NCH=CH); 5.57 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.9 Hz, H-2); 5.41 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, H-4); 5.15 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.9 Hz, H-3); 4.86 (dd, 1H, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.7 Hz, NCH=CH); 4.48 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, H-1); 4.18 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz, <sup>2</sup>*J* = 13.8 Hz, H-6a); 3.99-3.93 (m, 3H, H-5, H-6b, CHN); 3.33-3.20 (m, 2H, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.24 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.5 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.76 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.30, 1.13, 1.09, 1.02 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.85, 177.25, 176.91, 176.67 (PivC=O); 148.83, 146.93 (Aryl); 144.50, 135.98 (*ipso*-Aryl); 134.65 (Aryl); 132.08 (*ipso*-Aryl); 129.91, 127.05, 125.87, 125.23, 123.14, 123.08 (Aryl, NCH=CH); 103.12 (NCH=CH); 92.26 (C-1); 72.34, 71.94, 66.94, 65.30 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.02 (C-6); 47.56 (CHN); 40.97 (*ipso*-C); 39.65 (Bn-CH<sub>2</sub>); 39.11, 38.90, 38.75 (PivCMe<sub>3</sub>); 38.70 (CHCH<sub>2</sub>); 27.25, 27.16, 27.08, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>).

**(1*R*,5*S*)-*N*<sup>2</sup>-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl-β-*D*-galactopyranosyl)-1'-benzyloxy-2'-methoxy-5-(3-pyridyl)-3,4-dehydro-6,7-benzomorphan (34c)**

In einem 10 ml dickwandigen Pyrex-Reaktionsbehälter mit Teflonseptum werden 51 mg (49 μmol) Enoltriflat **33a**, 6.7 mg (54 μmol) 3-Pyridylboronsäure, 3.3 mg (4.9 μmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 46 mg (142 μmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eingewogen und mit Argon geflutet. Unter Sauerstoffausschluss werden 0.5 ml DMF und 1 Tropfen Wasser zugegeben, 20 min bei 80 °C und 20 min bei 100 °C in der Mikrowelle unter Rühren bestrahlt.<sup>154</sup> Zum Reaktionsgemisch werden 5 ml Wasser gegeben und dreimal mit je 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 5 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (18 x 1 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) und anschließend einer semipräparativen HPLC (Luna C-18, 80 % → 100 % CH<sub>3</sub>CN, 80 min, λ = 211 nm, R<sub>t</sub>: 65.42 min) unterworfen.

<sup>154</sup> Alle Flüssigkeiten werden vor Gebrauch 4-6 h im Ultraschallbad entgast.

Ausbeute: 14 mg (32%); gelblicher, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -111.3 (c = 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{51}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_{11}$  (883.08)

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  883.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 905.6  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; 921.5  $[\text{M}+\text{K}]^+$ .

HRMS: berechnet für  $\text{C}_{51}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{NaO}_{11}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ): 905.4564; gefunden: 905.4559.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.50-8.33 (m, 2H, Aryl); 7.59-7.49 (m, 1H, Aryl); 7.17-7.09 (m, 4H, Aryl); 6.88 (d, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz, Aryl); 6.80 (br s, 2H, Aryl); 6.73 (d, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz, Aryl); 6.12 (d, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ); 5.58 (t, 1H,  $^3J = 9.6$  Hz, H-2); 5.40 (d, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz, H-4); 5.13 (dd, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz, H-3); 5.00 (d, 1H,  $^3J = 7.0$  Hz,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ); 4.61 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 4.47 (d, 1H,  $^3J = 9.2$  Hz, H-1); 4.16 (dd, 1H,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^2J = 14.0$  Hz, H-6a); 3.99-3.86 (m, 3H, H-5, H-6b, CHN); 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.20-3.07 (m, 2H, Bn- $\text{CH}_2$ ); 2.01 (dd, 1H,  $^3J = 4.0$  Hz,  $^2J = 12.0$  Hz,  $\text{CHCH}_2$ ); 1.63 (dd, 1H,  $^3J = 3.7$  Hz,  $^2J = 11.8$  Hz,  $\text{CHCH}_2$ ); 1.29, 1.23, 1.13, 1.09 (4s, 36H,  $\text{PivCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.5 MHz):  $\delta$  [ppm] = 177.84, 177.27, 176.87, 176.66 ( $\text{PivC}=\text{O}$ ); 151.24 (*ipso*-Aryl); 149.87, 148.56 (Aryl); 148.15, 144.62 (*ipso*-Aryl); 138.42, 136.80 (Aryl,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ); 132.49 (*ipso*-Aryl); 127.95 (Aryl); 127.38, 127.14 (*ipso*-Aryl); 126.78, 125.18, 123.40 (Aryl); 101.52 ( $\text{NCH}=\text{CH}$ ); 92.07 (C-1); 74.77 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 72.33, 72.03, 66.94, 65.23 (C-2, C-3, C-4, C-5); 60.96 (C-6); 55.81 ( $\text{OCH}_3$ ); 47.47 (CHN); 40.88 ( $\text{CHCH}_2$ ); 39.11 ( $\text{PivCMe}_3$ ); 38.91 (Bn- $\text{CH}_2$ ); 38.76, 38.70 ( $\text{PivCMe}_3$ ); 31.71 (*ipso*-C); 27.23, 27.05, 26.89 ( $\text{PivCH}_3$ ).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-2-(3-benzyloxy-2-brom-4-methoxybenzyl)-4-(3-pyridyl)-4,5-dehydro-piperidin (111)**

Reaktionsführung und Reinigung analog zur Darstellung von **34c**.

$R_f$ : 86.10 min.

Ausbeute: 3.3 mg (7 %); farbloser, amorpher Feststoff;  $R_f$ : 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : -4.2 (c = 0.33,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{51}\text{H}_{67}\text{BrN}_2\text{O}_{11}$  (963.99)

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  963.5  $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$ ; 965.5  $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$ ; 985.5  $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{Na}]^+$ ; 987.5  $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{Na}]^+$ ; 1001.4  $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{K}]^+$ ; 1003.4  $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{K}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  [ppm] = 8.58-8.41 (m, 2H, Aryl); 7.65 (d, 1H,  $^3J = 7.4$  Hz, Aryl); 7.51 (d, 2H,  $^3J = 6.6$  Hz, Aryl); 7.38-7.29 (m, 4H, Aryl); 6.89 (d, 1H,  $^3J = 8.1$  Hz, Aryl); 6.75 (d, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz, Aryl); 6.20 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{CAr}$ ); 5.51 (t, 1H,  $^3J = 9.6$  Hz, H-2);



5.43 (d, 1H,  $^3J = 3.3$  Hz, H-4); 5.19 (dd, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz, H-3); 4.97 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4.35 (d, 1H,  $^3J = 9.2$  Hz, H-1); 4.10 (dd, 1H,  $^3J = 6.2$  Hz,  $^2J = 10.3$  Hz, H-6a); 3.99-3.88 (m, 3H, H-5, H-6a, NCH<sub>2</sub>); 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.75-3.71 (m, 1H, CHN); 3.51 (d, 1H,  $^2J = 18.8$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.13 (dd, 1H,  $^3J = 3.3$  Hz,  $^2J = 13.2$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.99 (dd, 1H,  $^3J = 11.2$  Hz,  $^2J = 12.7$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.36-2.29 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.06 (d, 1H,  $^2J = 17.3$  Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.29, 1.13, 1.11, 1.10 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

**(2S)-N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-(2-chlorbenzyl)-4-(5-pyrimidyl)-4,5-dehydro-piperidin (112)**

Es wird nach der Vorschrift zur Suzuki-Kupplung der Enoltriflate **30** verfahren, allerdings werden 10 mol% des Palladiumkatalysators eingesetzt.

Reaktionsdauer: 16 h

Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (30 x 2.5 cm; Cyclohexan/Ethylacetat 4:1).

Ausbeute: 0.17 g (57 %); farbloser, amorpher Feststoff; R<sub>f</sub>: 0.20 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1);  $[\alpha]_D^{22}$ : 18.2 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>42</sub>H<sub>58</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (784.38)

MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* 682.5 [*M*-PivOH+H]<sup>+</sup>; 704.5 [*M*-PivOH+Na]<sup>+</sup>; 784.5 [*M*+H]<sup>+</sup>; 806.6 [*M*+Na]<sup>+</sup>; 847.6 [*M*+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: berechnet für C<sub>42</sub>H<sub>58</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub> (*M*+Na): 806.3759; gefunden: 806.3767.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ [ppm] = 9.04 (s, 1H, Aryl); 8.61 (s, 2H, Aryl); 7.30 (dd, 1H,  $^3J = 3.9$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz, Aryl); 7.20-7.10 (m, 3H, Aryl); 6.22 (br s, 1H, CH=CAr); 5.51 (t, 1H,  $^3J = 9.6$  Hz, H-2); 5.44 (d, 1H,  $^3J = 2.9$  Hz, H-4); 5.19 (dd, 1H,  $^3J = 3.3$  Hz,  $^3J = 10.3$  Hz, H-3); 4.33 (d, 1H,  $^3J = 9.2$  Hz, H-1); 4.12 (dd, 1H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^2J = 10.5$  Hz, H-6a); 4.03-3.88 (m, 3H, H-5, H-6b, NCH<sub>2</sub>); 3.79-3.76 (m, 1H, CHN); 3.49 (br d, 1H,  $^2J = 17.6$  Hz, NCH<sub>2</sub>); 3.16 (dd, 1H,  $^3J = 3.9$  Hz,  $^2J = 13.1$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 3.05 (dd, 1H,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^2J = 12.9$  Hz, Bn-CH<sub>2</sub>); 2.35-2.30 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 2.07 (d, 1H,  $^2J = 16.9$  Hz, CHCH<sub>2</sub>); 1.30, 1.14, 1.11, 1.09 (4s, 36H, PivCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz): δ [ppm] = 177.82, 177.18, 177.08, 176.76 (PivC=O); 157.07, 153.19 (Aryl); 137.55, 134.18, 134.11 (*ipso*-Aryl, CH=CAr); 131.20, 129.69 (Aryl); 128.69 (*ipso*-Aryl); 127.71, 126.87 (Aryl); 125.09 (CH=CAr); 93.46 (C-1); 72.16, 71.83, 67.19, 65.38 (C-2, C-3, C-4, C-5); 61.38 (C-6); 52.60 (CHN); 45.79 (NCH<sub>2</sub>); 39.06, 38.73, 38.69 (PivCMe<sub>3</sub>); 34.29 (CHCH<sub>2</sub>); 29.60 (Bn-CH<sub>2</sub>); 27.22, 27.05 (PivCH<sub>3</sub>).

## 6 Spektroskopischer Anhang

Im Folgenden sind  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren einiger ausgewählter Verbindungen abgebildet.

