

Kohlenhydrat-Auxiliare in der asymmetrischen Synthese chiraler Stickstoffheterocyclen und Alkaloide

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

Birgit Kranke
geboren in Mainz

Mainz im Mai 2005

Tag der mündlichen Prüfung: 01. Juni 2005

D77, Mainzer Dissertation

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

1	Der Piperidin-Ring als Strukturmotiv in Naturstoffen und Pharmazeutika	1
2	Stereoselektive Synthese chiraler Piperidin-Derivate	3
2.1	Bedeutung der asymmetrischen Synthese in der Wirkstoffforschung	3
2.2	Chirale Auxiliare in der asymmetrischen Synthese	3
2.3	Kohlenhydrat-Auxiliare in der stereoselektiven Synthese chiraler Piperidin-Derivate	5
3	Zielsetzung	8

Allgemeiner Teil

4	Stereoselektive Synthese 2-substituierter Glycosyl-dehydropiperidinone	9
4.1	Darstellung des Arabinose-Auxiliars	9
4.2	Umsetzung von Glycosyliminen mit dem Danishefsky-Dien	10
4.3	Synthese eines <i>N</i> -Glycosyl-dehydropiperidinons mit funktionalisierter Seitenkette	12
4.4	Mechanismus der Reaktion	13
4.5	Untersuchungen zum stereochemischen Verlauf der Reaktion	14
4.5.1	Das stereodifferenzierende Auxiliar	14
4.5.2	Röntgenstrukturanalyse	15
4.5.3	Synthese von <i>S</i> -(+)-Coniin	15
5	Synthese 2,6-disubstituierter <i>N</i>-Glycosyl-piperidinone	17
5.1	Addition aktivierter Yamamoto-Cuprate	17
5.2	Addition eines aktivierten Gilman-Cuprats	18
5.3	Stereoselektivität der Cuprataddition	19
5.3.1	Röntgenstrukturanalyse	19
5.3.2	Darstellung von Dihydropinidin	20

6	Darstellung 2,5-disubstituierter <i>N</i>-Glycosyl-dehydropiperidinone	22
6.1	Untersuchungen zur Synthese eines Oxazol- und eines Thiazol-Ringes	23
6.2	Halogenierung	28
6.3	C-C-Bindungsknüpfung	29
6.3.1	Stille- und Suzuki-Kupplung	29
6.3.2	Kupplungen zinkorganischer Dehydropiperidinone	31
6.3.3	Kupplungen kupferorganischer Dehydropiperidinone	35
6.3.4	Kupplungen magnesiumorganischer Dehydropiperidinone	37
7	Darstellung 2,5,6-trisubstituierter <i>N</i>-Glycosyl-piperidinone	39
8	Darstellung 2,4-disubstituierter <i>N</i>-Glycosyl-dehydropiperidine	41
8.1	Stille-Kupplung	42
8.2	Suzuki-Kupplung	43
8.3	Negishi-Kupplung	44
8.4	Abspaltung des Auxiliars	44
9	Darstellung 2,4,5-trisubstituierter <i>N</i>-Glycosyldehydropiperidine	45
10	Darstellung 2,3-disubstituierter Dehydropiperidinone	49
11	Indolizidin-Alkaloide	53
12	Zusammenfassung	59

Experimenteller Teil

13.1	Allgemeines: Methoden, Reagenzien und Messgeräte	67
13.2	Versuche zu Kapitel 4	69
13.2.1	Versuche zu Kapitel 4.1	69
13.2.2	Versuche zu Kapitel 4.2	71
13.2.3	Versuche zu Kapitel 4.3	80

13.2.4	Versuche zu Kapitel 4.5	82
13.3	Versuche zu Kapitel 5	84
13.3.1	Versuche zu Kapitel 5.1	84
13.3.2	Versuche zu Kapitel 5.2	89
13.3.3	Versuche zu Kapitel 5.3	90
13.4	Versuche zu Kapitel 6	92
13.4.1	Versuche zu Kapitel 6.1	92
13.4.2	Versuche zu Kapitel 6.2	97
13.4.3	Versuche zu Kapitel 6.3	102
13.5	Versuche zu Kapitel 7	111
13.6	Versuche zu Kapitel 8	118
13.7	Versuche zu Kapitel 9	124
13.8	Versuche zu Kapitel 10	132
13.9	Versuche zu Kapitel 11	137
	Literaturverzeichnis	141
	Anhang	147

Verwendete Abkürzungen

absol.	absolutiert	MS	Massenspektrum
Ac	Acetyl	m	Multipllett
ber.	berechnet	Me	Methyl
c	Konzentration	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
δ	chemische Verschiebung	NaHMDS	Bis-(trimethylsilyl)- natriumamid
d	Dublett, Tag	NMR	Nuclear Magnetic Resonance / magnetische Kernresonanz
dba	Dibenzylidenaceton	Ph	Phenyl
dd	doppeltes Dublett	Piv	Pivaloyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	ppm	parts per million
DMSO	Dimethylsulfoxid	quant.	Quantitativ
DV	Diastereomerenverhältnis	quint.	Quintett
EDTA	Ethylendiamin- tetraessigsäure	quart.	quartär
ESI	Elektrospray-Ionisierung	Raumtemp.	Raumtemperatur
FD	Field-Desorption	R _f	Retentionsfaktor
gef.	gefunden	R _t	Retentionszeit
gem.	geminal	RP	reversed phase
ges.	gesättigt	s	Singulett
h	Stunden	Sdp.	Siedepunkt
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography / Hochdruckflüssigkeits- chromatographie	Schmp.	Schmelzpunkt
i. Vak.	im Vakuum	t	Triplett
J	Kopplungskontante	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium- fluorid
konz.	konzentriert	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
LiHMDS	Bis-(trimethylsilyl)- lithiumamid	Tf	Triflat
Lit.	Literatur	THF	Tetrahydrofuran
M	Molarität	TMS	Trimethylsilyl
		vic.	vicinal

Einleitung

1 Der Piperidin-Ring als Strukturmotiv in Naturstoffen und Pharmazeutika

In einer Vielzahl von Naturstoffen stellt der Piperidin-Ring ein zentrales Strukturmotiv dar. Durch verschiedene Substitutionsmuster weisen diese Alkaloide vielfältige pharmakologische Wirkungen auf, und in der medizinischen Chemie besteht somit ein enormes Interesse an effizienten Synthesestrategien zur Darstellung hochsubstituierter Piperidin-Derivate.

Einige Beispiele für das Vorkommen von Piperidin-Alkaloiden in Pflanzen und Tieren seien hier genannt. In der Lobelie (*Lobelia inflata*, Campanulaceae) kommt das Alkaloid (-)-Lobelin (**1**) vor, das therapeutisch zur Atemanregung sowie zur Tabakentwöhnung verwendet wird.¹ (-)-Anabasin (**2**) wurde zuerst aus *Anabasis aphylla* isoliert und ist ein Alkaloid der Tabakpflanze (*Nicotiana tabacum*, Solanaceae).¹ Es dient z. B. als Schädlingsbekämpfungsmittel. Im Gift der Feuerameise (Solenopsis-Spezies) sind die Solenopsine (**3**) enthalten,² welche unter anderem nichtkompetitiv Nikotin-Rezeptor-Kanäle blockieren.

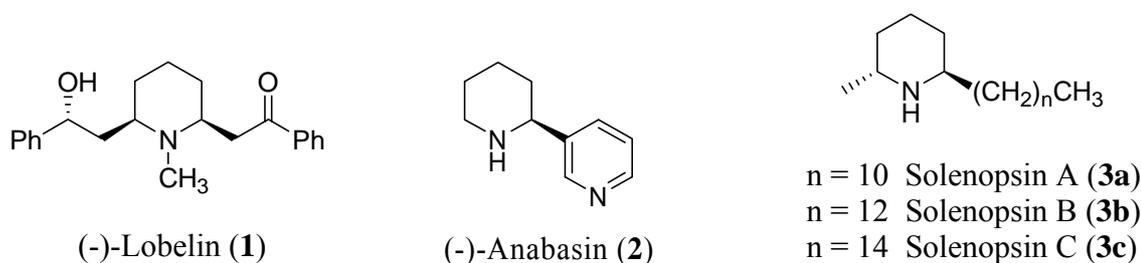


Abbildung 1: Piperidin-Alkaloide.

In Hautsekreten südamerikanischer Pfeilgiftfrösche sind ebenfalls zahlreiche Alkaloide enthalten, in deren Struktur der Piperidin-Ring zu finden ist.³ Dazu zählen neben den unterschiedlich substituierten monocyclischen Alkaloiden auch Indolizidine, wie Pumiliotoxin A (**4**), verschiedene Decahydrochinoline, wie Pumiliotoxin C (**5**), und Histrionicotoxine (**6**). Viele der in Amphibien vorkommenden Alkaloide sind

¹ E. Breitmaier, *Alkaloide*, Teubner, Stuttgart, **2002**.

² A. Numata, T. Ibuka, in *The Alkaloids*, (A. Brossi, Hrsg.), Bd.31, Academic Press, Orlando, **1987**.

³ a) J. W. Daly, in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, (G. A. Cordell, Hrsg.), Bd. 50, Kap. 4, Academic Press, San Diego, **1998**; b) 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**.

nichtkompetitive Hemmstoffe von Nikotin-Rezeptor-Kanälen und wurden teilweise als solche erfolgreich eingesetzt.⁴

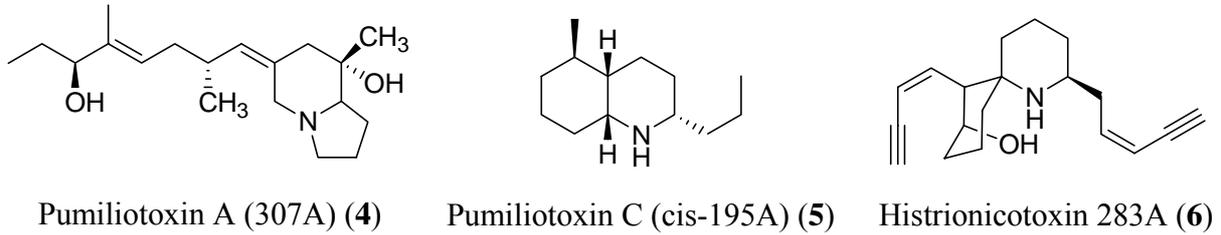


Abbildung 2: Alkaloide aus Pfeilgiftfröschen.

Zu den synthetischen Arzneistoffen⁵, die den Piperidin-Ring in ihrer Struktur enthalten, zählt z. B. das Paroxetin (7), ein Antidepressivum, das die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt in das Axoplasma blockiert. Ticlopidin (8) ist ein antithrombotischer Wirkstoff, der die Aktivierung des IIb/IIIa-Rezeptors auf der Thrombozytenmembran hemmt. Donepezil (9), ein Cholinesterasehemmer, wird zur Behandlung des Morbus Alzheimer eingesetzt. Außerdem sei noch Metixen (10) genannt, das die Symptome des Parkinson-Syndroms mildert.

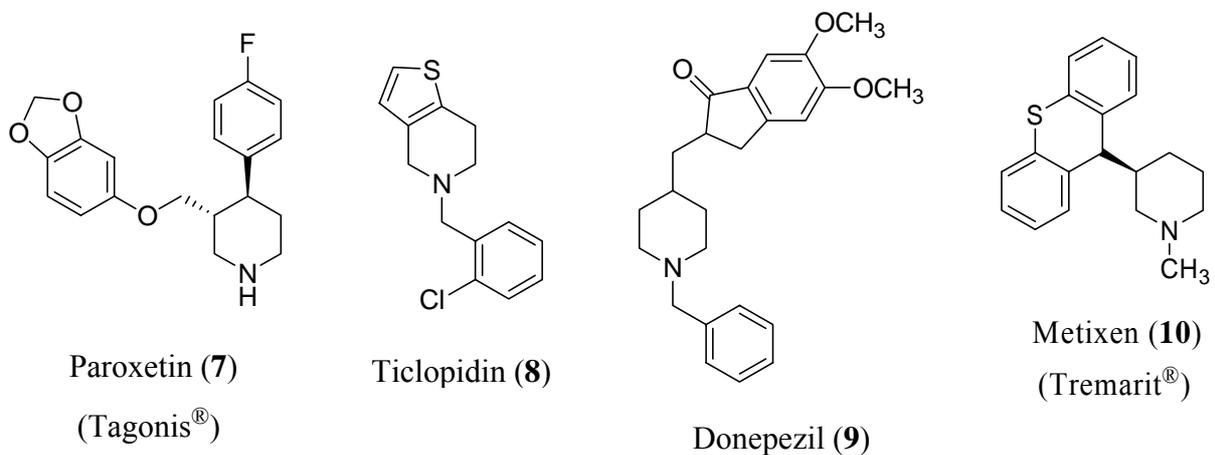


Abbildung 3: Arzneimittel, die den Piperidin-Ring in ihrer Struktur enthalten.

⁴ 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**.

⁵ H. J. Roth, H. Fenner, *Arzneistoffe*, Deutscher Apotheker Verlag, 3. Auflage, Stuttgart, **2000**.

2 Stereoselektive Synthese chiraler Piperidin-Derivate

2.1 Bedeutung der asymmetrischen Synthese in der Wirkstoffforschung

Stereoselektivität ist ein fundamentales Merkmal im Körper ablaufender Prozesse, wie die Wechselwirkung von Rezeptor und Ligand oder Enzym und Substrat. Da sich die Wirkung zweier Enantiomere quantitativ und qualitativ sehr stark unterscheiden kann, stellt die stereoselektive Synthese pharmakologisch wirksamer Verbindungen ein bedeutendes Gebiet der organischen Chemie dar. Eindrucksvoll ist beispielsweise die unterschiedliche Wirkung der Enantiomere des Dihydropyridinderivates PN 202-791 (**11**) auf einen Calciumkanal in der vaskulären, glatten Muskulatur. Der Einstrom von Calcium in das Gewebe wird durch das (*R*)-Isomer unterbunden, von der (*S*)-Form dagegen erhöht.⁶

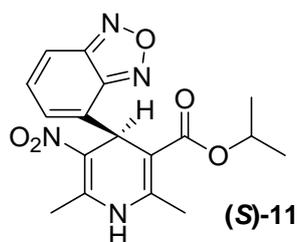


Abbildung 4: Dihydropyridin-Derivat (*S*)-PN 202-791.

Während lange Zeit die Entwicklung und großtechnische Synthese enantiomerenreiner Wirkstoffe als zu teuer galten, ist in den letzten Jahren der Anteil an enantiomerenreinen Verbindungen in Arzneimitteln stark gestiegen. Dazu beigetragen haben das wachsende Verständnis biochemischer Prozesse, ein detailliertes Wissen über die Stereospezifität von Wechselwirkungen zwischen Molekülen und die Entwicklung neuer, effektiver Methoden für die stereoselektive Synthese organischer Verbindungen.

2.2 Chirale Auxiliare in der asymmetrischen Synthese

Vor etwa dreißig Jahren war das gesamte Wissen über stereoselektive Reaktionen in einem ca. 450-seitigen Buch von Morrison und Mosher⁷ zusammengetragen worden. Die neuere

⁶ D. F. Smith, *Pharmacology & Toxicology* **1989**, 65, 321.

⁷ J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, **1971**.

Auflage⁸ ist mit etwa 1800 Seiten fünfbändig. Sie erschien 1983 – 1985 und war schon wenige Jahre später veraltet. Vor allem in den letzten zwanzig Jahren wurden viele neue Methoden entwickelt, nach denen chirale Verbindungen mit hohem Enantiomerenüberschuss synthetisiert werden können. Neben Ex-chiral-pool-Synthesen,⁹ bei denen die bereits vorhandene Chiralität von Naturstoffen wie z. B. Kohlenhydraten oder Terpenen in neue chirale Strukturen überführt wird, sind heute auch viele Katalysatoren mit chiralen Liganden bekannt,¹⁰ die zur Erzeugung asymmetrischer Verbindungen eingesetzt werden. Hinzu kommt die Möglichkeit, chirale Auxiliare zu verwenden, die als definierte chirale Hilfsmoleküle an prochirale Substrate gebunden sind, wodurch deren ursprünglich enantiotope Seiten diastereotop werden. Durch sterische bzw. stereoelektronische Effekte im Übergangszustand einer Reaktion wird dann eine Seite des Substrates bevorzugt von einem Reaktanden angegriffen und die Bildung eines bestimmten Stereoisomers begünstigt. Infolge der Bindung an das Auxiliar entstehen dabei keine Enantiomere, sondern Diastereomere, die leichter zu trennen sind. So wurden u. a. das von Evans¹¹ beschriebene Oxazolidinon **12**, das von Corey¹² entwickelte (-)-8-Phenylmenthol **13** oder das von der Aminosäure Prolin abgeleitete Hydrazin *N*-Amino-*O*-methylprolinol **14**¹³ erfolgreich in asymmetrischen Synthesen eingesetzt.

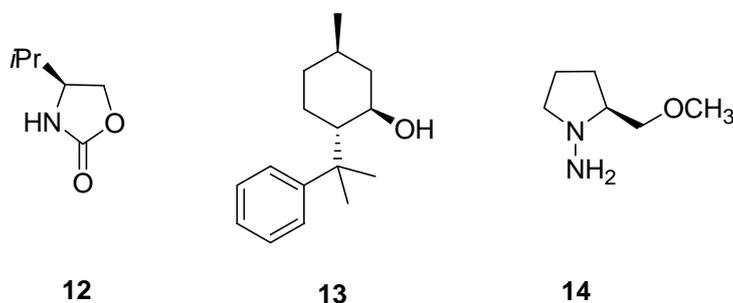


Abbildung 5: Chirale Auxiliare in der asymmetrischen Synthese.

Kohlenhydrate galten für den Einsatz als chirale Auxiliare lange Zeit als zu komplex. Aber gerade durch die vielen Stereozentren und funktionellen Gruppen sind Kohlenhydrate vielseitige Instrumente in der asymmetrischen Synthese. Hinzu kommt, dass Kohlenhydrate in der Natur weit verbreitet sind, somit leicht zugänglich sind und preiswerte Edukte darstellen. Inzwischen sind zahlreiche Beispiele für die diastereoselektive Synthese mit Kohlenhydrat-

⁸ J. D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, New York, **1983 – 1985**.

⁹ M. Bols, *Carbohydrate Building Blocks*, Wiley, New York, **1996**.

¹⁰ R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.

¹¹ D. A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23.

¹² H. E. Ensley, C. A. Parnell, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1610.

¹³ D. Enders, U. Jegelka, B. Dücken, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 423.

Auxiliaren beschrieben.¹⁴ Dazu zählen Cycloadditionen,¹⁵ asymmetrische Strecker-Synthesen,¹⁶ Aldolreaktionen,¹⁷ Redoxprozesse,¹⁸ Umlagerungen¹⁹ und viele andere.

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

Das aufgrund der großen Vielfalt bezüglich ihrer biologischen Aktivität bestehende Interesse an chiralen Piperidin-Derivaten führte in den letzten Jahren zu der Entwicklung zahlreicher Methoden für die stereoselektive Synthese solcher heterocyclischer Strukturen.²⁰ Zu diesen asymmetrischen Verfahren zählen *Ex-chiral-pool*-Methoden,^{20d} asymmetrische Katalyse²¹ und der Einsatz chiraler Auxiliare.^{20d,22}

Durch die Verwendung eines stereodifferenzierenden Kohlenhydrat-Auxiliars sind *N*-Glycosyl-dehydropiperidinone zugänglich,²² die Ausgangsverbindungen zur Gewinnung von hochfunktionalisierten chiralen Piperidin-Derivaten darstellen. Der Stickstoff wird dabei über ein Glycosylamin eingebracht. So reagiert das aus D-Galactose (**15**) zugängliche D-Galactosylamin **16** mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden zu den entsprechenden Iminen **17**, welche nach Umsetzung mit Danishefsky-Dien²³ **18** auxiliargebundene Didehydropiperidinone **19** liefern (Abbildung 6).

¹⁴ Übersichten: a) H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 355; b) P. G. Hultin, M. A. Earle, M. Sudharshan, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14823; c) S. Knauer, B. Kranke, L. Krause, H. Kunz, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1739.

¹⁵ a) A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1273; b) W. Staehle, H. Kunz, *Synlett* **1991**, 260; c) K. Rück-Braun, H. Kunz, *Chiral Auxiliaries in Cycloadditions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.

¹⁶ H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649.

¹⁷ a) C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison, D. van Derveer, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1296; b) S. Brandräge, S. Josephson, L. Mörch, S. Vallen, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1981**, *35*, 273.

¹⁸ a) M. S. Idris, D. S. Larsen, A. Schofield, R. J. Stoodley, P. D. Tiffin, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3251; b) Y. Maeda, K. Tago, T. Eguchi, K. Kakinuma, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 1248.

¹⁹ T. Eguchi, T. Koudate, K. Kakinuma, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4527.

²⁰ Übersichten: a) R. Lavilla, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 1141; b) A. Mitchinson, A. Nadin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 2862; c) S. Laschat, T. Dickner, *Synthesis* **2000**, 1781; d) P. D. Bailey, P. A. Millwood, P. D. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1998**, 633.

²¹ Beispiele: a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1026; b) M. T. Reding, S. L. Buchwald.

²² a) H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1041; b) M. Weymann, W. Pfrengle, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Synthesis* **1997**, 1151.

²³ J. F. Kerwin, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3739.

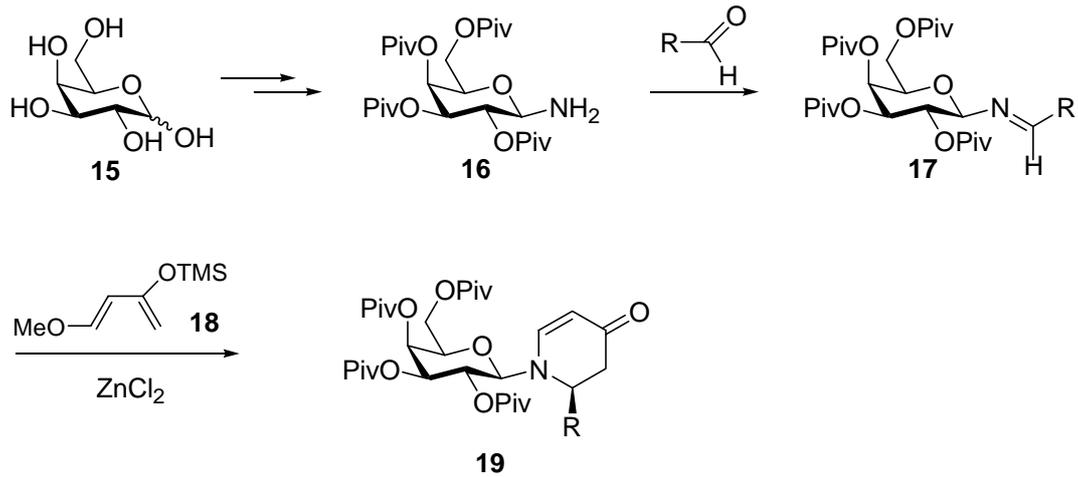


Abbildung 6: Darstellung von Galactosyl-dehydropiperidinonen.

Der stereochemische Verlauf der Reaktion und damit die Konfiguration des Stickstoffheterocyclus wird dabei durch die sterisch anspruchsvollen Gruppen des Kohlenhydrates bestimmt. Durch Einsatz spiegelbildlicher Kohlenhydrat-Auxiliare sollten beide Enantiomere eines Alkaloids zugänglich sein. Die zur D-Galactose spiegelbildliche L-Galactose ist aufgrund der aufwendigen synthetischen Darstellung allerdings sehr teuer. Eine Alternative ist mit der kostengünstigeren D-Arabinose gegeben, die sich von der L-Galactose nur durch das Fehlen der CH₂OH-Gruppe an C-5 unterscheidet. Diese Gruppe sollte für die Stereodifferenzierung nicht notwendig sein.

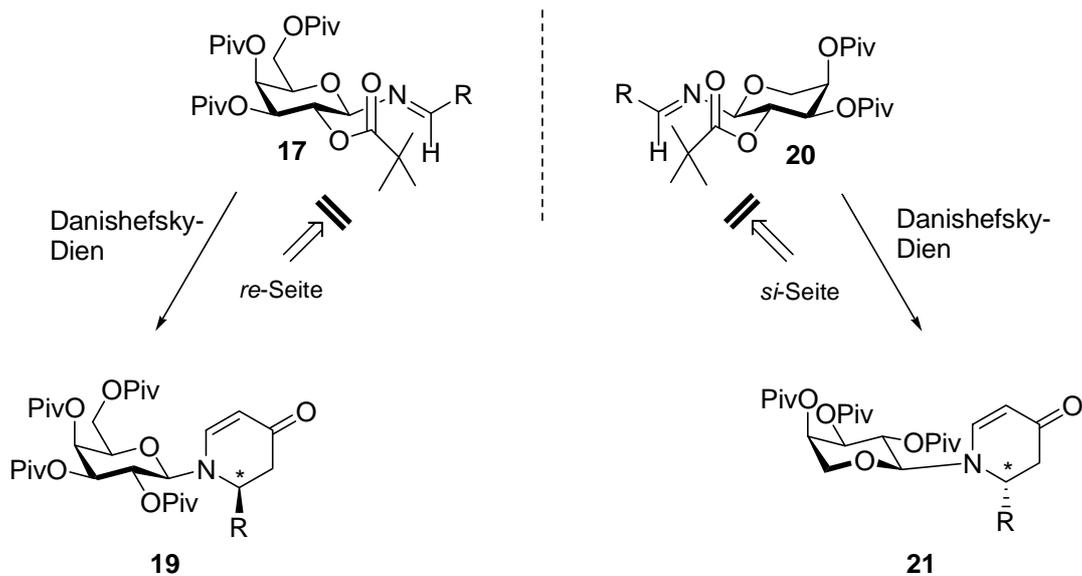


Abbildung 7: Galactosyl- bzw. Arabinosylimine führen zu enantiomeren Piperidinen.

Während bei den D-Galactosyliminen **17** die *re*-Seite der Imin-Doppelbindung abgeschirmt wird und das Danishefsky-Dien **18** bevorzugt an der *si*-Seite angreift, ist in den pseudoenantiomeren D-Arabinosyliminen **20** dagegen die *re*-Seite leichter zugänglich. Daraus resultieren Glycosyl-dehydropiperidinone mit entgegengesetzter Konfiguration an C-2 des Stickstoffheterocyclus (Abbildung 7). Das Konzept, in asymmetrischen Synthesen die Konfiguration bestimmter Stereozentren durch Variation des Kohlenhydrates zu beeinflussen, wurde bereits in der Ugi-Vier-Komponenten-Kondensation zur Darstellung von D- und L-Aminosäuren angewandt.²⁴

Die Glycosyl-dehydropiperidinone **19** und **21** stellen vielfältig modifizierbare Ausgangsverbindungen zur Synthese von Piperidinen mit den unterschiedlichsten Substitutionsmustern dar. Durch die Möglichkeit, alle Positionen des Ringes selektiv zu funktionalisieren, ist eine wertvolle Synthesestrategie für die Darstellung enantiomerenreiner Stickstoffheterocyclen mit Piperidin-Strukturmotiv gegeben. Das Kohlenhydrat-Auxiliar dirigiert dabei den stereochemischen Verlauf der Reaktionen und kann nach erfolgter Synthese unter milden Bedingungen abgespalten werden.

²⁴ a) H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651; b) H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5487; c) H. Kunz, W. Pfrengle, W. Sager, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4109; d) H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 1039.

3 Zielsetzung

In dieser Arbeit soll Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinosylamin zur stereoselektiven Synthese 2-substituierter Glycosyl-dehydropiperidinone **21** eingesetzt und die absolute Konfiguration der Produkte ermittelt werden. Im Anschluss sollen Möglichkeiten zur Derivatisierung an allen Positionen des Piperidin-Ringes erarbeitet werden, um einen Zugang zu hochfunktionalisierten, enantiomerenreinen Stickstoffheterocyclen zu ermöglichen.

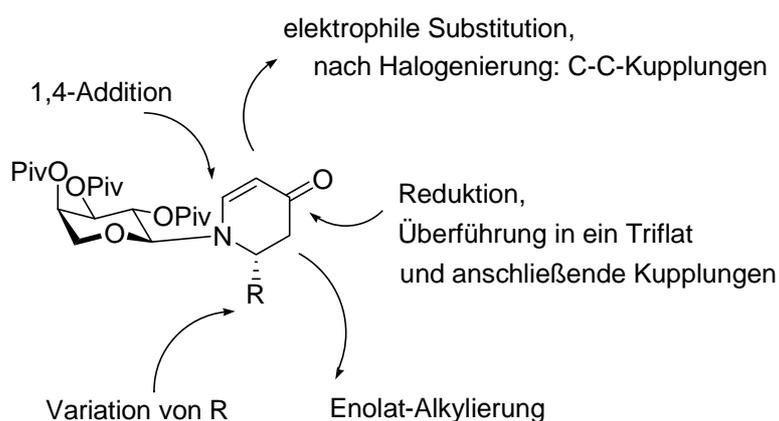


Abbildung 8: Skizze zu den geplanten Funktionalisierungen des Piperidin-Ringes.

In diese Untersuchungen sollen auch die Einführung pharmakophorer Gruppen sowie die Synthese mono- und bicyclischer Alkaloide mit definierter Stereochemie eingeschlossen werden.

Allgemeiner Teil

4 Stereoselektive Synthese 2-substituierter *N*-Glycosyl-dehydropiperidinone

4.1 Darstellung des Arabinose-Auxiliars

Kohlenhydratderivate haben sich als chirale Auxiliare in vielseitigen stereoselektiven Synthesen bewährt.¹⁴ Sie sind leicht zugänglich, besitzen mehrere funktionelle Gruppen und stereogene Zentren und sind aufgrund der Sauerstofffunktionen zur Komplexbildung befähigt. In der vorliegenden Arbeit wird ein Arabinosylamin als stereodifferenzierendes Auxiliar für die Darstellung chiraler Stickstoffheterocyclen und Alkaloide verwendet. In Anlehnung an die von Schanzenbach²⁵ beschriebene Vorgehensweise kann das Kohlenhydrat-Auxiliar 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin (**27**) in fünf Schritten aus D-Arabinose dargestellt werden (Abbildung 9).

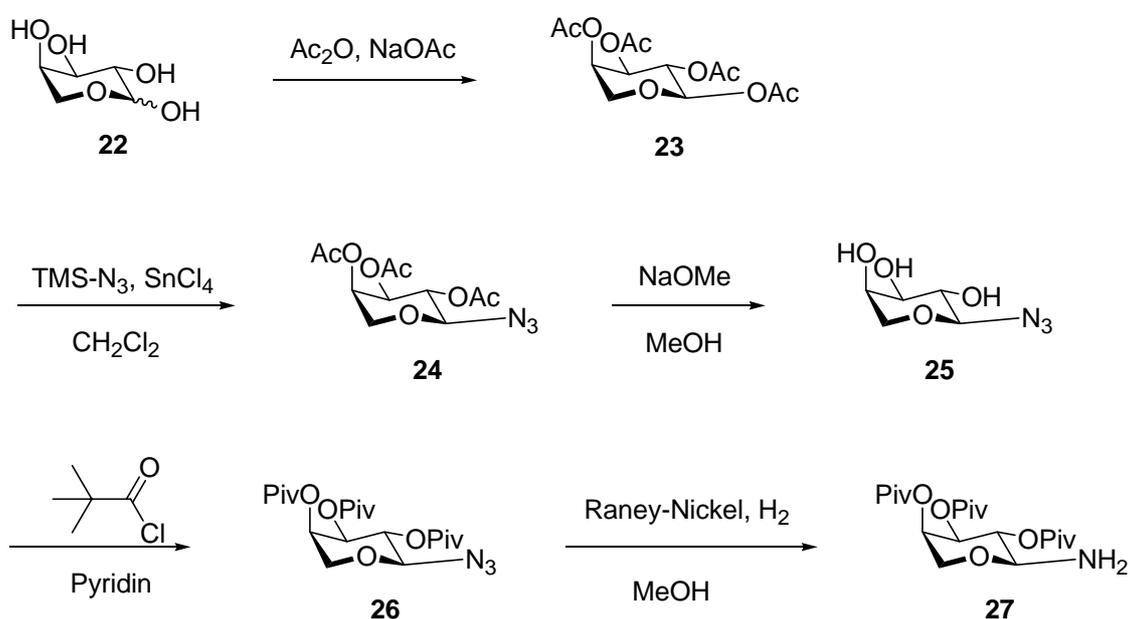


Abbildung 9: Darstellung des Arabinose-Auxiliars.

Zunächst wird kommerziell erhältliche D-Arabinose (**22**) peracetyliert, wobei 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- α -D-arabinopyranose (**23**) kristallin ausfällt. Durch Behandlung mit Trimethylsilylazid

²⁵ D. Schanzenbach, Dissertation, Universität Mainz, 1992.

in Gegenwart von Zinntetrachlorid wird das Azid **24** erhalten, dessen Acetylgruppen in einer Zemplén-Umesterung²⁶ mittels Natriummethanolat in Methanol abgespalten werden. Die freien Hydroxygruppen des α -D-Arinosylazids **25** werden dann durch Reaktion mit Pivaloylchlorid in Pyridin als Pivaloylsäureester geschützt. Abschließende Reduktion des Azids **26** mittels Raney-Nickel/H₂ liefert das Auxiliar 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin (**27**), das durch Umkristallisation aus Methanol rein erhalten wird.

4.2 Umsetzung von Glycosylimininen mit dem Danishefsky-Dien

Alkaloide mit einer Piperidin-Grundstruktur sind in der Natur weit verbreitet und weisen vielfältige biologische Aktivitäten auf. Zusammen mit den synthetischen Derivaten sind sie daher von großem Interesse für die Wirkstoffforschung und bereits Bestandteile verschiedener Arzneimittel. Durch Verwendung des stereodifferenzierenden Arabinose-Auxiliars sind *N*-Arinosyl-dehydropiperidinone mit hoher Stereoselektivität zugänglich, die vielfältig modifizierbare Ausgangsverbindungen zur Synthese unterschiedlich substituierter Stickstoffheterocyclen darstellen.

Das für die Synthese notwendige 1-Methoxy-3-trimethylsiloxy-butadien (**18**) (Danishefsky-Dien) wird in zwei Schritten aus Acetylacetaldehyddimethylacetal (**28**) als farblose, destillierbare Flüssigkeit erhalten (Abbildung 10).²⁷

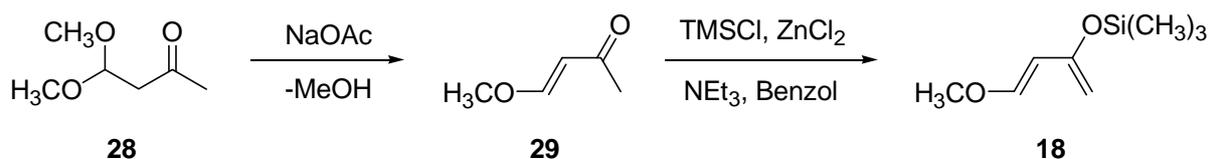


Abbildung 10: Darstellung des Danishefsky-Diens.

Das chirale Auxiliar 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin (**27**) reagiert mit aromatischen Aldehyden unter Säurekatalyse und mit aliphatischen Aldehyden in Gegenwart von Molekularsieb unter Dehydratisierung praktisch ohne Anomerisierung zu *N*-Arinosyliminen **20a-g**. Die aromatischen Aldimine lassen sich durch Abfiltrieren und Waschen mit eiskaltem Isopropanol und durch Umkristallisieren aus *n*-Heptan reinigen. Die

²⁶ G. Zemplén, A. Kunz, *Chem. Ber.* **1923**, 56, 1705.

²⁷ S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7807.

weniger stabilen aliphatischen Aldimine werden nach Entfernen des Lösungsmittels direkt in die darauf folgenden Reaktionen eingesetzt. Die Reaktion der so dargestellten Aldimine **20** mit Danishefsky-Dien **18** liefert in guten Ausbeuten und mit hoher Diastereoselektivität die *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone **21** (Abbildung 11, Tabelle 1).

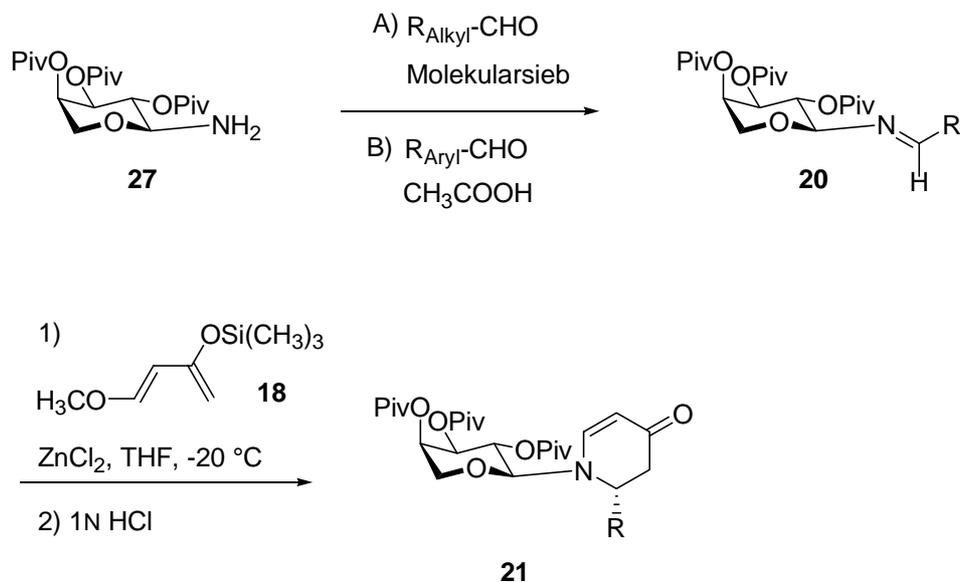


Abbildung 11: Darstellung der *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone.

Tabelle 1: Umsetzung der Arabinosylaldimine **20** mit Dien **18** nach Abbildung 11.

Produkt	R	Ausbeute	Diastereomerenverhältnis
21a	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ -	96 % ^a	97:3 ^d
21b	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -	74 % ^a	86:14 ^c , 96:4 ^d
21c	C ₆ H ₄ -	84 % ^a	92:8 ^c
21d	Methyl	49 % ^b	93:7 ^d
21e	Ethyl	67 % ^b	96:4 ^c
21f	Propyl	81 % ^b	87:13 ^c
21g	Isopropyl	72 % ^b	95:5 ^c , 99:1 ^d

a) bezogen auf Imin, b) bezogen auf Amin, c) bestimmt über HPLC des Rohprodukts, d) bestimmt über HPLC nach Flash-Chromatographie

4.3 Synthese eines *N*-Glycosyl-dehydropiperidinons mit funktionalisierter Seitenkette

Für spätere Modifizierungen des Ring-Systems, beispielsweise in der Synthese von Indolizidin-Alkaloiden, wird auch ein *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinon mit funktionalisierter Seitenkette, speziell einer geschützten Hydroxyfunktion aufgebaut. Der dafür benötigte Aldehyd wird in zwei Schritten hergestellt: Butandiol (**30**) wird mittels *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid monosilyliert und in einer anschließenden Swern-Oxidation zum Aldehyden **32** umgesetzt (Abbildung 12).

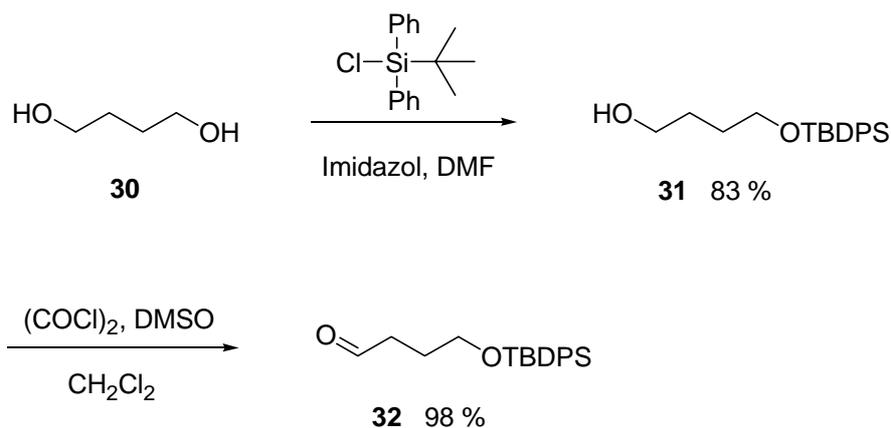


Abbildung 12: Synthese eines Aldehyds mit endständiger geschützter Hydroxyfunktion.

Die Synthese des auxiliargebundenen *N*-Heterocyclus **21h** wird wie oben für aliphatische Aldehyde beschrieben durchgeführt (Abbildung 13).

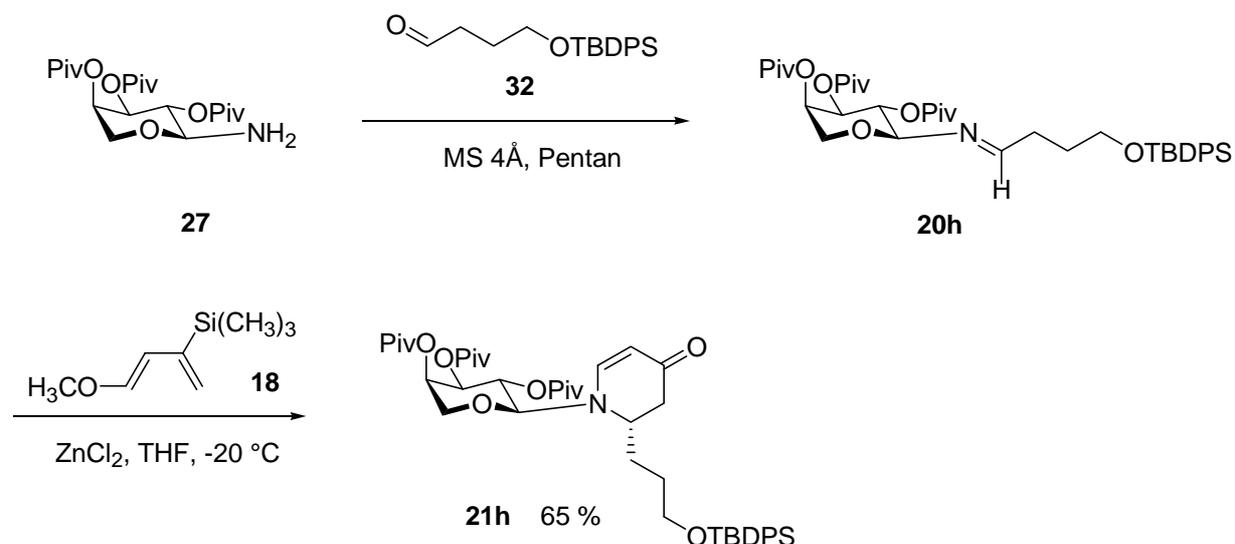


Abbildung 13: Synthese eines *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinons mit funktionalisiertem Substituent.

Das Produkt wird dabei in einem Diastereomerenverhältnis von 90:10 gebildet. Durch Flash-Chromatographie kann ein Teil des Nebendiastereomers abgetrennt und somit ein Verhältnis von 96:4 erreicht werden. Die Silylschutzgruppe der Hydroxyfunktion ist mit den im Verlauf der Arbeit durchgeführten Reaktionen kompatibel und kann unter milden Bedingungen entfernt werden.

4.4 Mechanismus der Reaktion

Für die Reaktion der *N*-Arabinsylimine **20** mit Danishefsky-Dien **18** wird ein der Umsetzung der Galactosylimine mit diesem Dien analoger zweistufiger Mechanismus angenommen.²² Die Bildung der Enaminone **21** wird demnach über eine Mannich-Reaktion eingeleitet, und die offenkettigen Mannich-Basen **33** werden anschließend durch Säurekatalyse in einer intramolekularen, heteroanalogen Michael-Reaktion cyclisiert (Abbildung 14). Die Lewis-Säure Zinkchlorid erhöht dabei im ersten Schritt durch Komplexierung am Iminstickstoff die Elektrophilie des Heterocarbonylkohlenstoffs. Außerdem setzt sie durch Übertragung eines Chloridliganden die latente Nukleophilie der Silylenoletherstruktur des Danishefsky-Diens frei. Aus diesem Grund sind stöchiometrische Mengen an Lewis-Säure notwendig.

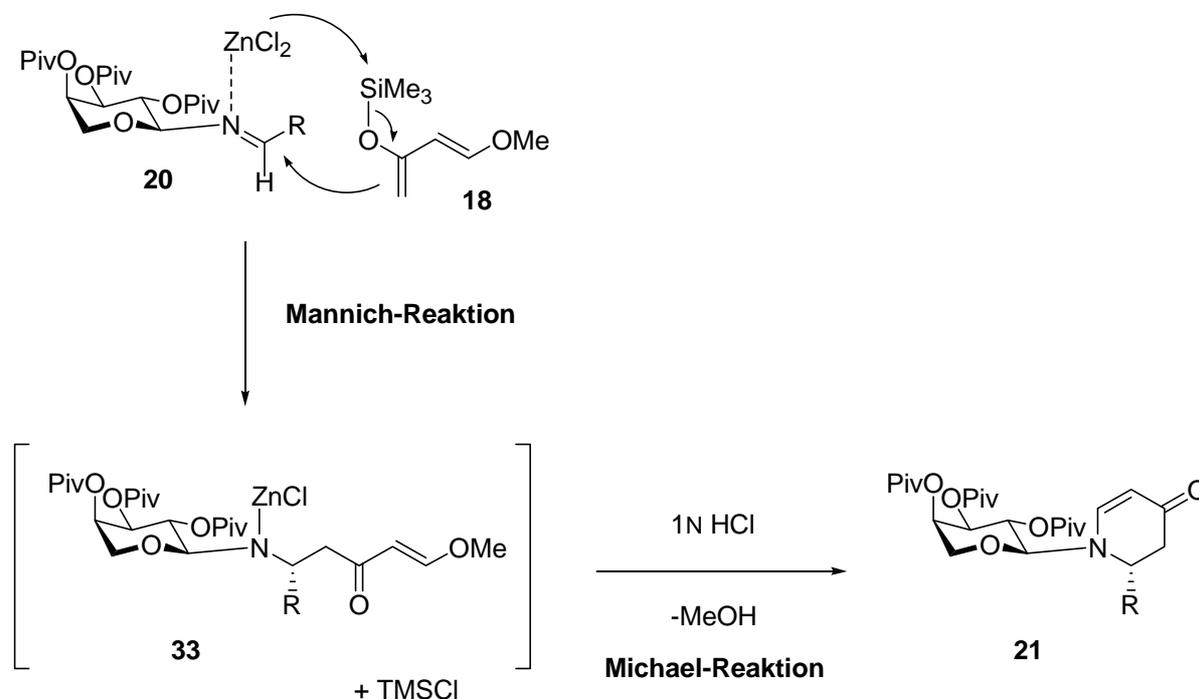


Abbildung 14: Mechanismus der Domino-Mannich-Michael-Reaktion.

Wird die Reaktion nach dem ersten Schritt mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen, so können die primär gebildeten Mannich-Basen zumindest im Fall der *N*-Galactosylverbindungen isoliert werden. Dadurch wurde gezeigt, dass die Bildung der *N*-Glycosyl-dehydropiperidinone entgegen ersten Annahmen nicht über einen einstufigen Mechanismus im Sinne einer Aza-Diels-Alder-Reaktion verläuft.

4.5 Untersuchungen zum stereochemischen Verlauf der Reaktion

4.5.1 Das stereodifferenzierende Auxiliar

In den Arabinosylaldimininen **20** steht die Ringebene des Kohlenhydrats nahezu senkrecht zur Ebene der C-N-Doppelbindung. Diese Konformation wird bedingt durch den *exo*-anomeren Effekt, die Delokalisation der C=N- π -Elektronen in das σ^* -Orbital der Ring C-O-Bindung. Messungen des Kern-Overhauser-Effekts (Nuclear Overhauser Effect, NOE) zwischen dem Imin-Proton und dem H-1 des Kohlenhydrates für die *N*-Galactosylimine²⁸ zeigten zudem, dass die Glycosylimine (*E*)-Konfiguration besitzen. Durch die sterisch anspruchsvolle Pivaloylgruppe in Position 2 der Arabinosylimine **20** ist nun die *si*-Seite der Imin Doppelbindung effektiv abgeschirmt. Verstärkt wird dieser stereodifferenzierende Effekt vermutlich durch die Lewisäure Zinkchlorid, indem sie durch Komplexierung des Carbonylsauerstoffs der Pivaloylgruppe und des Iminstickstoffs die Konformation stabilisiert. Der nukleophile Angriff des Danishefsky-Diens erfolgt nun bevorzugt an der *re*-Seite (Abbildung 15).

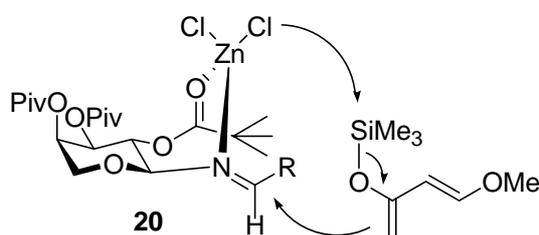


Abbildung 15: Stereoselektiver Angriff an der *re*-Seite des *N*-Arabinosylimins.

Die Konfiguration der *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone wird also schon durch den stereochemischen Verlauf der Mannich-Reaktion bestimmt. Die Heterocyclen **21a,b,c,g** mit einem aromatischen oder einem Isopropyl-Substituenten werden somit bevorzugt mit 2-(*R*)-

²⁸ W. Sager, Dissertation, Universität Mainz, 1987.

Konfiguration gebildet und **18d,e,f,h** mit einem *n*-Alkyl-substituenten niedrigerer Priorität mit 2-(*S*)-Konfiguration.

4.5.2 Röntgenstrukturanalyse

Durch Röntgenstrukturanalyse des *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinons **21f** konnte eindeutig der Nachweis für die Konfiguration des in der Domino-Mannich-Michael-Reaktion aus dem Imin **20f** gebildeten Hauptdiastereomers **21f** erbracht werden (Abbildung 16). Dem asymmetrischen Kohlenstoff dieses Stickstoffheterocyclus konnte die (*S*)-Konfiguration zugewiesen werden. Im Kristall bevorzugt die Verbindung eine Konformation, in der die Ringebene des Kohlenhydrats und die des *N*-Heterocyclus nahezu senkrecht zueinander stehen, so dass eine optimale Überlappung des freien Elektronenpaars am Stickstoff und des σ^* -Orbitals der Ring-C-O-Bindung des Kohlenhydrats gegeben ist (*exo*-anomerer Effekt).

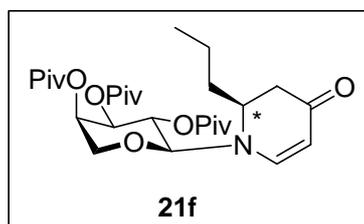
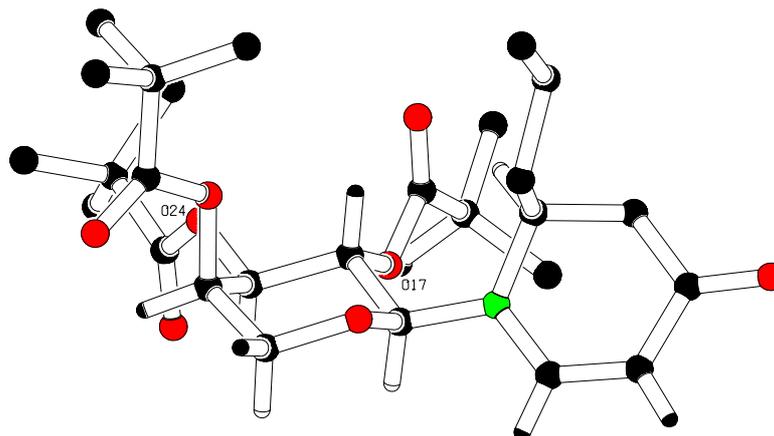


Abbildung 16: Röntgenstrukturanalyse von **21f**.

4.5.3 Synthese von *S*-(+)-Coniin

Zusätzlich zu der Röntgenstrukturanalyse wurde die absolute Konfiguration auch durch die Synthese von (+)-Coniin ((*S*)-(+)-2-Propylpiperidin) belegt. Dieses zu zentraler

Atemlähmung führende, hochtoxische Alkaloid des Gefleckten Schierlings (*Conium maculatum*, Umbelliferae) ist das erste Alkaloid, das auch synthetisch hergestellt werden konnte. Ladenburg synthetisierte es 1888 als Racemat. Enthalten war dieser giftige Naturstoff auch im sogenannten Schierlingsbecher, den man 399 v. Chr. dem zum Tode verurteilten Sokrates zu Trinken gab.

Die auxiliarvermittelte stereoselektive Synthese von (+)-Coniin (**37**) verläuft über die folgenden Schritte (Abbildung 17):²⁹ Das *N*-Arabinsyl-2-propyl-5,6-dehydropiperidinon **21f** wird mit Lithium-tri-*sec*-butylborhydrid (L-Selectride[®]) reduziert und das intermediäre Enolat als Triflat **34** abgefangen. Hydrierung des Enoltriflats liefert das 2-Propylpiperidin **35**, das durch milde Acidolyse mittels wässriger HCl in Methanol vom Auxiliar abgespalten werden kann. Der Drehwert ($[\alpha]_D^{22}$: +5.33, $c = 1$, Ethanol) des erhaltenen Coniin-hydrochlorids (**37·HCl**) stimmt mit Literaturdaten³⁰ überein.

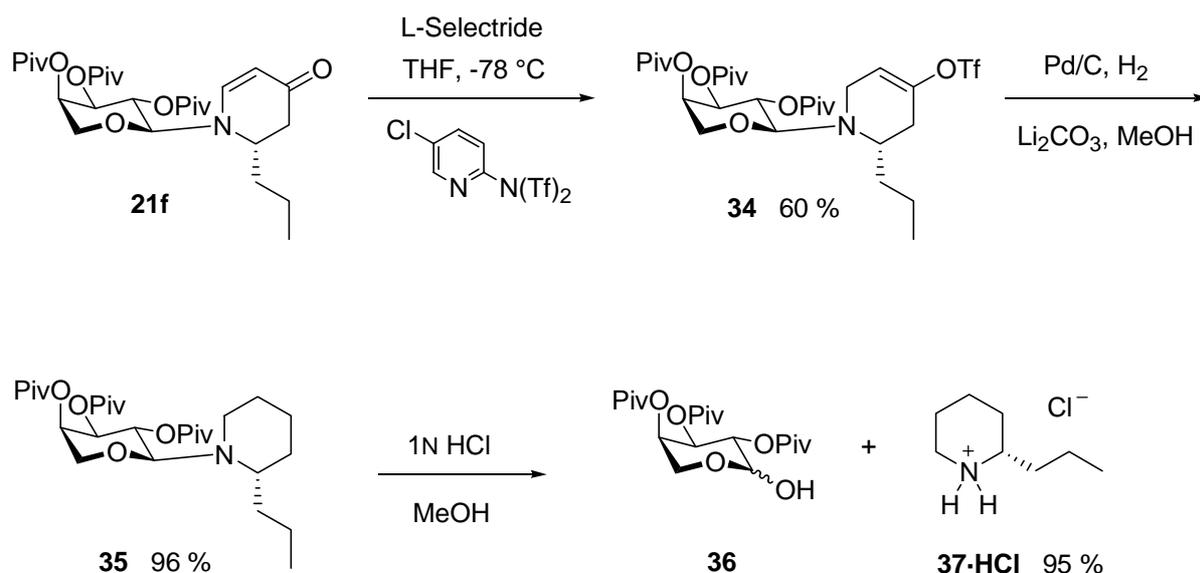


Abbildung 17: Auxiliarvermittelte stereoselektive Synthese von (*S*)-(+)-Coniin.

Somit wurde gezeigt, dass durch Einsatz des Kohlenhydrat-Auxiliars Arabinsylamin **27** die stereoselektive Synthese chiraler 2-substituierter Alkaloide möglich ist. Diese besitzen die entgegengesetzte Konfiguration zu den Alkaloiden, die durch Verwendung des pseudoenantiomeren Auxiliars Galactosylamin zugänglich sind. Im Weiteren soll nun die Darstellung höhersubstituierter Stickstoff-Heterocyclen ausgehend von den *N*-Arabinsyl-dehydropiperidinonen **21** untersucht werden. Dabei wird zur Übersichtlichkeit die

²⁹ Analog zu der Reaktionssequenz zur Darstellung von (*R*)-(-)-Coniin nach Weymann und Pfrengle: Lit. 22.

³⁰ Siehe Lit. 22 und darin enthaltene Literaturangaben.

Nummerierung des Piperidin-Ringes beibehalten, auch wenn Substituenten unterschiedlicher Priorität eingeführt werden und die Zählweise sich dadurch teilweise ändern müsste.

5 Synthese 2,6-disubstituierter *N*-Glycosyl-piperidinone

Aufgrund der α,β -ungesättigten Carbonylstruktur sollten die *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone **21** zur konjugierten Addition organometallischer Reagenzien befähigt sein. Die Reaktivität dieser Verbindungen **21** als Michael-Akzeptor wird jedoch durch Konjugation mit dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs sehr stark abgesenkt. Das durch die vinyloge Amidstruktur elektronenreiche System geht deshalb zumindest im Fall der *N*-Galactosyl-dehydropiperidinone **19** keine Reaktion mit nichtaktivierten Cupraten ein.^{22b} Erfolgreich war aber der Einsatz von Cupraten in Verbindung mit harten Elektrophilen. Dazu gehören die sogenannten Yamamoto-Cuprate³¹ ($\text{RCu}\cdot\text{BF}_3$), die durch Bortrifluorid aktiviert werden, und die Kombination von Gilman-Cupraten³² (R_2CuLi) mit Chlortrimethylsilan.

5.1 Addition aktivierter Yamamoto-Cuprate

Die Yamamoto-Cuprate werden aus einem Kupfersalz und dem entsprechenden Grignard-Reagenz bei tiefen Temperaturen hergestellt. Dabei hängt die zur Cupratbildung notwendige Temperatur von der Löslichkeit der Produkte ab. Die Erzeugung des aktivierten Cuprats erfolgt anschließend bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durch Zusatz von $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. Zur Darstellung einfacher Alkyl- oder Arylcuprate kann Kupferiodid als Kupfersalz eingesetzt werden. Die Einführung eines Allylrestes erfordert zusätzlich stabilisierende Liganden, weshalb hierfür Kupfercyanid verwendet wird. Die 2,6-disubstituierten *N*-Arabinosyl-piperidinone **38** werden in den meisten Fällen mit sehr hoher Stereoselektivität gebildet (Abbildung 18, Tabelle 2).

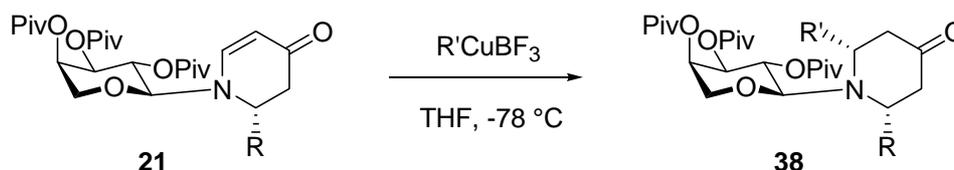
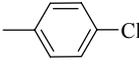
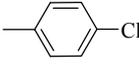


Abbildung 18: Reaktion der *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone mit Yamamoto-Cupraten.

³¹ Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 945.

³² H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1630.

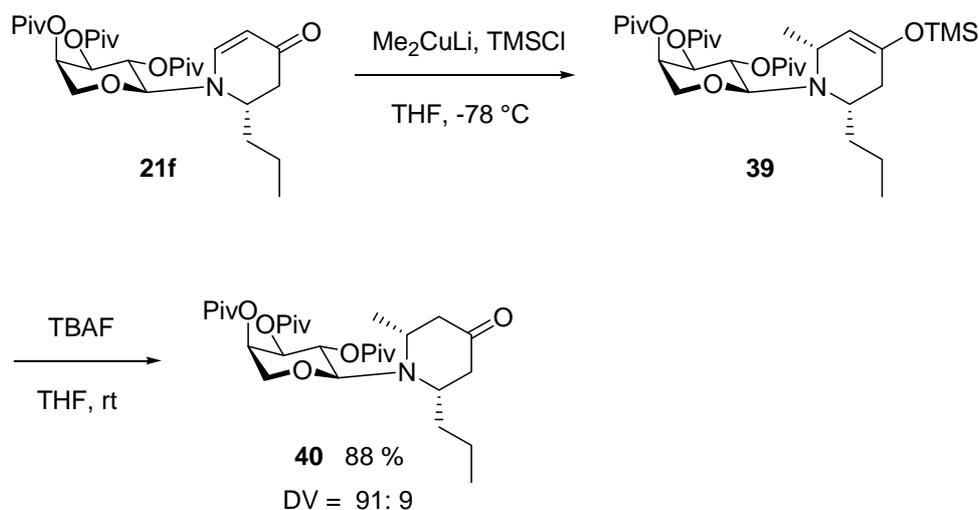
Tabelle 2: Darstellung 2,6-disubstituierter *N*-Arabinosyl-piperidinone.

Produkt	R	R'	Ausbeute	Diastereomerenverhältnis
38a			72 %	99:1 ^a
38b			51 %	98:2 ^a
38c			44 %	99:1 ^a
38d			75 %	94:6 ^b , 98:2 ^a

a) bestimmt durch HPLC nach Chromatographie, b) bestimmt durch HPLC des Rohprodukts

5.2 Addition eines aktivierten Gilman-Cuprats

Zur Synthese des Gilman-Diorganocuprats Me_2CuLi wird Kupfer(I)-iodid mit zwei Äquivalenten Methyllithium bei $-35\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt. Aus dem intermediär entstehenden, in THF unlöslichen $(\text{MeCu})_n$ mit charakteristisch gelber Farbe bildet sich das lösliche und farblose Me_2CuLi . Dann wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und die Lösung mit TMSCl versetzt. Die anschließende Reaktion mit *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinon **21f** liefert zunächst den Silylenolether **39**. Nach dessen Spaltung mit TBAF wird das 2,6-disubstituierte Piperidinon **40** in hoher Ausbeute und hoher Stereoselektivität gebildet (Abbildung 19).

**Abbildung 19:** Reaktion der *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone mit Gilman-Cuprat/TMSCl.

5.3 Stereoselektivität der Cuprataddition

5.3.1 Röntgenstrukturanalyse

Durch Einkristallröntgenstrukturanalyse konnte für *N*-Arabinosyl-piperidinon **38a** gezeigt werden, dass es sich um eine 2,6-*cis*-disubstituierte Verbindung handelt (Abbildung 20).

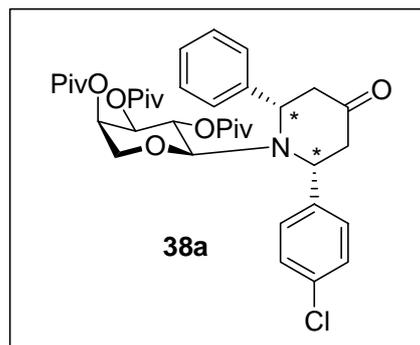
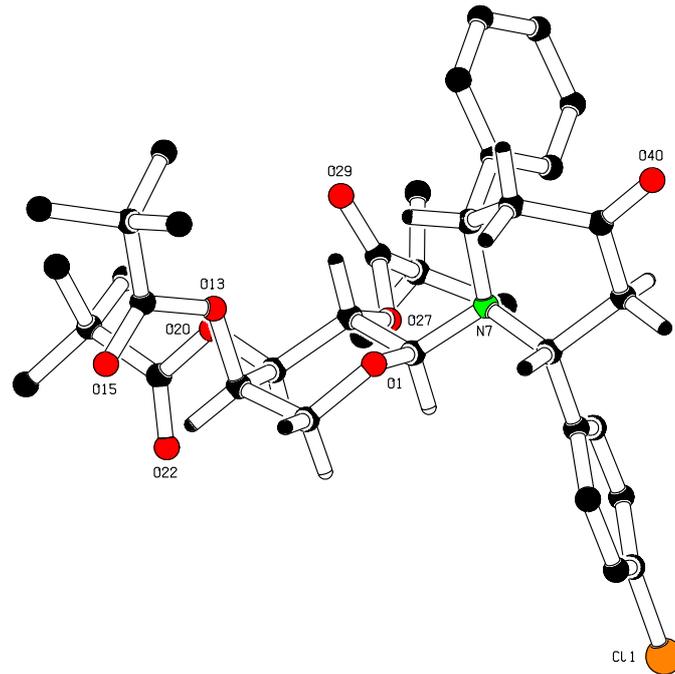


Abbildung 20: Röntgenstrukturanalyse von **38a**.

Der Stickstoffheterocyclus nimmt offenbar eine Twistkonformation ein, wobei der größere *p*-Chlorphenylsubstituent äquatorial steht und der kleinere Phenylsubstituent eine axiale Position einnimmt. Zudem liegt der Stickstoff in einer pyramidalen Konfiguration vor.

Die beobachtete Stereoselektivität kann durch stereoelektronische Effekte erklärt werden: Für die *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone **21** werden zwei Rotamere **A** und **B** erwartet, in denen die Ebene des *N*-Heterocyclus nahezu senkrecht zu der Ebene des Kohlenhydrats steht (Abbildung 21). Stabilisiert werden diese Konformationen durch den *exo*-anomeren Effekt, die Delokalisation des n_N -Orbitals in das σ^* -Orbital der C₁-O-Bindung des Kohlenhydrat-Ringes. Von den beiden möglichen Rotameren sollte Konformation **B** bevorzugt eingenommen werden, da in dieser Anordnung die sterische Hinderung zwischen dem Substituenten in Position 2 des Stickstoffheterocyclus und der Pivaloylgruppe am C-2 des Kohlenhydrats geringer ist. Im Kristall der Verbindung **21f** (Abbildung 16) wird diese Konformation beobachtet, wobei hier natürlich auch andere Faktoren die Packung der Moleküle im Kristall beeinflussen. Der stereoselektive Angriff des Cuprates kann durch die Abschirmung der Rückseite in Rotamer **B** erklärt werden. Der energetisch günstigste Übergangszustand für die Cuprataddition sollte demnach für den Vorderseitenangriff des Cuprates an dieses Rotamer gegeben sein, woraus die *cis*-Konfiguration der 2,6-disubstituierten Piperidinone resultiert.

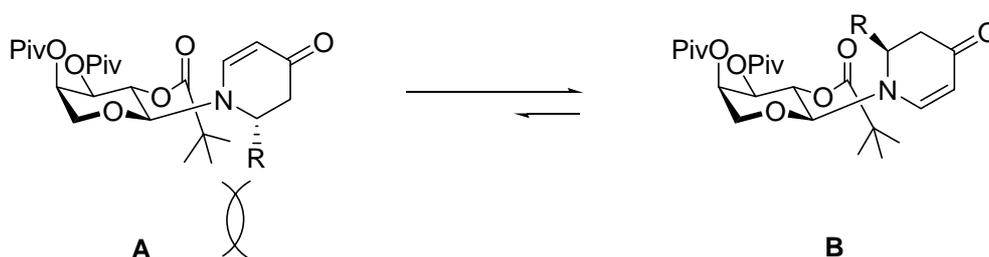


Abbildung 21: Erklärung des *cis*-Angriffs des Cuprates.

5.3.2 Darstellung von Dihydropinidin

Die absolute Konfiguration der 2,6-disubstituierten *N*-Arabinosyl-piperidinone wird auch durch die Synthese des Alkaloids (+)-(2*S*,6*R*)-Dihydropinidin (**42**) und den Vergleich des Drehwertes mit Literaturdaten bestätigt. Dieser Naturstoff, ein Verteidigungsalkaloid des mexikanischen Bohnenkäfers *Epilachna varivestis*,³³ leitet sich von dem Alkaloid (-)-Pinidin (**41**) ab, das in verschiedenen Pinienarten vorkommt (Abbildung 22).

³³ A. B. Attygale, S. C. Xu, K. D. McCormick, J. Meinwald, C. L. Blankspeor, T. Eisner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9333.

6 Darstellung 2,5-disubstituierter *N*-Glycosyl-dehydropiperidinone

Die Glycosyl-dehydropiperidinone **21** besitzen neben der α,β -ungesättigten Ketofunktion auch eine Enamin-Struktur.

Ganz allgemein werden Enamine unter anderem dazu verwendet, Ketone, aus denen sie aufgebaut werden können, mit Elektrophilen umzusetzen. Durch die Addition des Enamins an das Elektrophil (E^+) entsteht ein Immonium-Ion, aus dem durch hydrolytische Spaltung die Ketofunktion wieder freigesetzt wird (Abbildung 24).

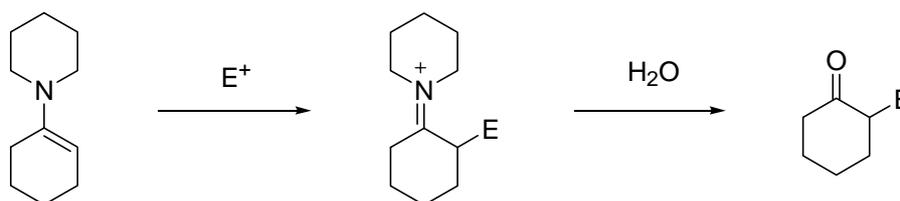


Abbildung 24: Addition eines Enamins an ein Elektrophil.

Für die Umsetzung der *N*-Glycosyl-dehydropiperidinone **21** mit Elektrophilen hätte ein analoger Reaktionsverlauf die Ringöffnung des Piperidinons zur Folge (Abbildung 25, **A**). Dies wird aber nicht beobachtet. Die Konjugation der Enamindoppelbindung mit der Carbonylfunktion führt hier zu einer Stabilisierung, und die Enaminonstruktur wird nach erfolgtem elektrophilen Angriff durch Abspaltung eines Protons zurückgebildet (Abbildung 25, **B**).

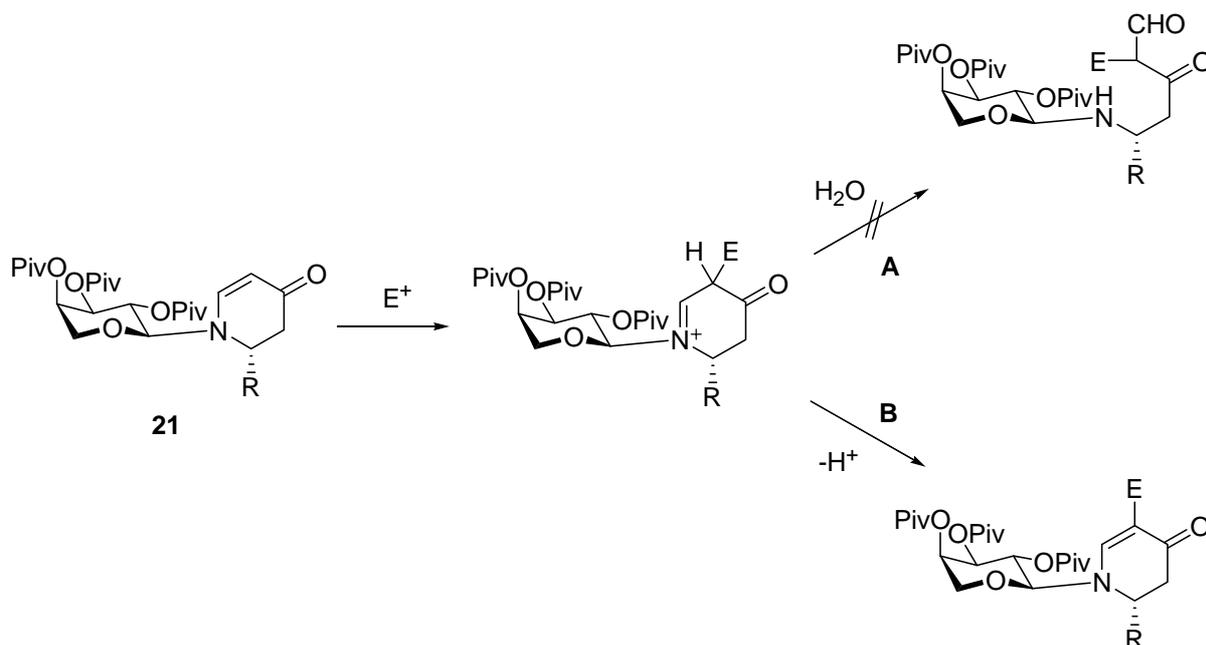


Abbildung 25: Elektrophile Substitution an der Enamin-Struktur der Dehydropiperidinone.

Durch diese elektrophile Substitution wird die Einführung funktioneller Gruppen in Position 5 des *N*-Heterocyclus ermöglicht.

6.1 Untersuchungen zur Synthese eines Oxazol- und eines Thiazol-Ringes

Nun soll untersucht werden, ob im Sinne der erläuterten elektrophilen Substitution die *Nitrierung* der *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone **21** gelingt. Im Anschluss werden Methoden gesucht, um durch gezielte Modifizierungen die Darstellung eines an die Piperidinstruktur kondensierten Oxazol- bzw. Thiazolringes zu ermöglichen.

Der Oxazolring tritt in den Strukturen vieler Naturstoffe auf, die aufgrund weitreichender biologischer Aktivitäten ein hohes Potential im Prozess der Wirkstofffindung besitzen.³⁵ Zahlreiche Substanzen weisen antibakterielle, analgetische, antitumorale, antivirale oder antifungale Wirkungen auf und bieten somit vielversprechende Ansätze für diese verschiedenen Indikationsgebiete der medizinischen Chemie. Auch der Thiazol-Ring ist Strukturmotiv zahlreicher Naturstoffe,^{35b} die ein weites Spektrum biologischer Aktivitäten aufweisen. Besonders bekannt sind Vitamin B₁, Epothilone und Thiopeptide.

Die geplante Syntheseroute zu einem an die Piperidinstruktur kondensierten Oxazol- bzw. Thiazol-Rings beinhaltet die Nitrierung eines Arabinosyl-dehydropiperidinons, die Reduktion der Nitrofunktion und die anschließende *N*-Acylierung. Nach Reduktion der Doppelbindung sollte dann ein Thiazol-Ring zugänglich sein bzw. eine Cyclodehydratisierung zum Oxazol-Ring führen (Abbildung 26).

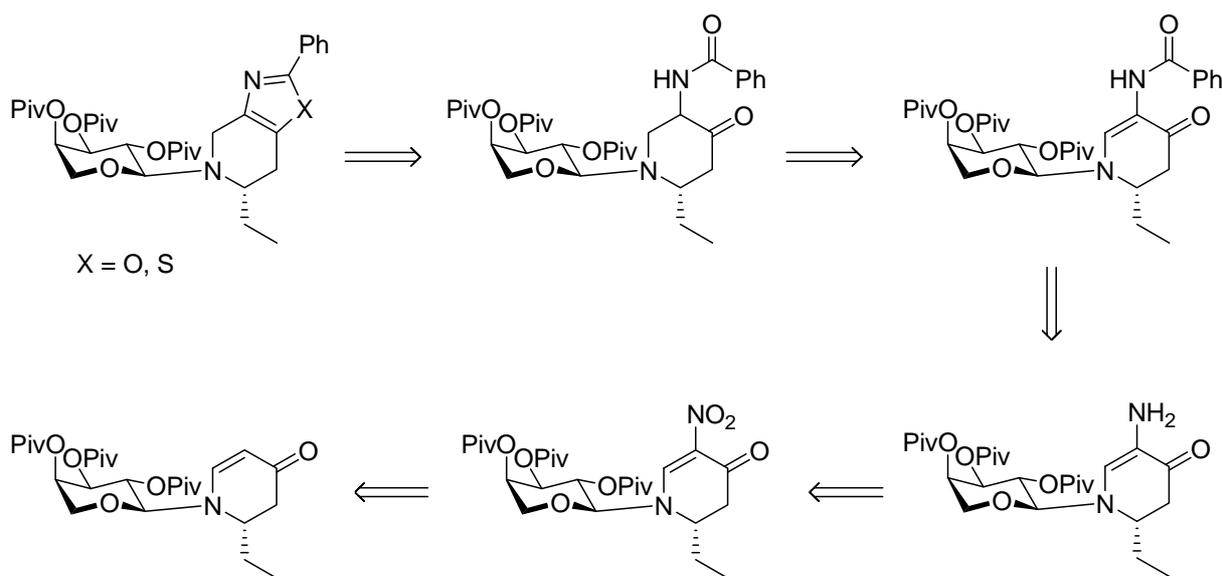


Abbildung 26: Geplante Syntheseroute zum Oxazol bzw. Thiazol.

³⁵ a) D. C. Palmer (Ed.), *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Oxazoles*, Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2003; b) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* 2005, 22, 196.

Die Nitrierung der *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone **21d** und **21e** gelingt mit hohen Ausbeuten mit Nitroniumtetrafluorborat (Abbildung 27). Das Reagenz ist kommerziell als Lösung in Sulfolan erhältlich, wodurch es sich sehr gut handhaben lässt. Da Sulfolan außer in organischen Lösungsmitteln auch in Wasser löslich ist, kann es von dem wasserunlöslichen Produkt noch vor der chromatographischen Reinigung durch Zugabe von Wasser und Filtration abgetrennt werden.

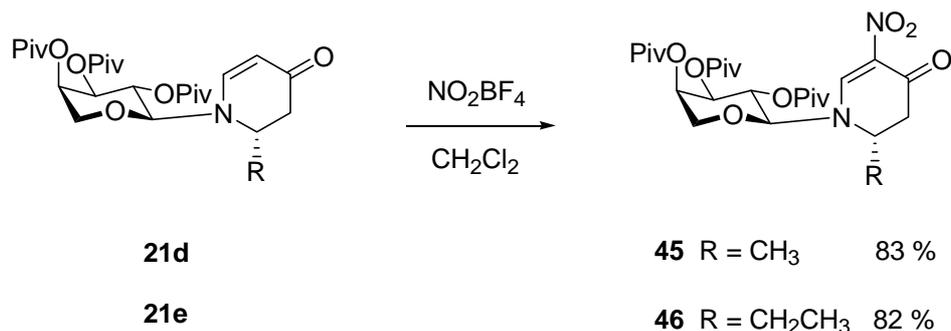


Abbildung 27: Nitrierung der *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone.

Für die Reduktion der Nitrofunktion zeigten sich verschiedene gängige Methoden, wie die Verwendung von Zn in HCl oder Pd/C/H₂, als nicht geeignet. Der Einsatz von Raney-Nickel und Wasserstoff ist schließlich erfolgreich, und das empfindliche Amin wird direkt weiter umgesetzt. Die Reaktion mit Benzoylchlorid in Gegenwart von Triethylamin führt zu der *N*-Acylverbindung **48** (Abbildung 28).

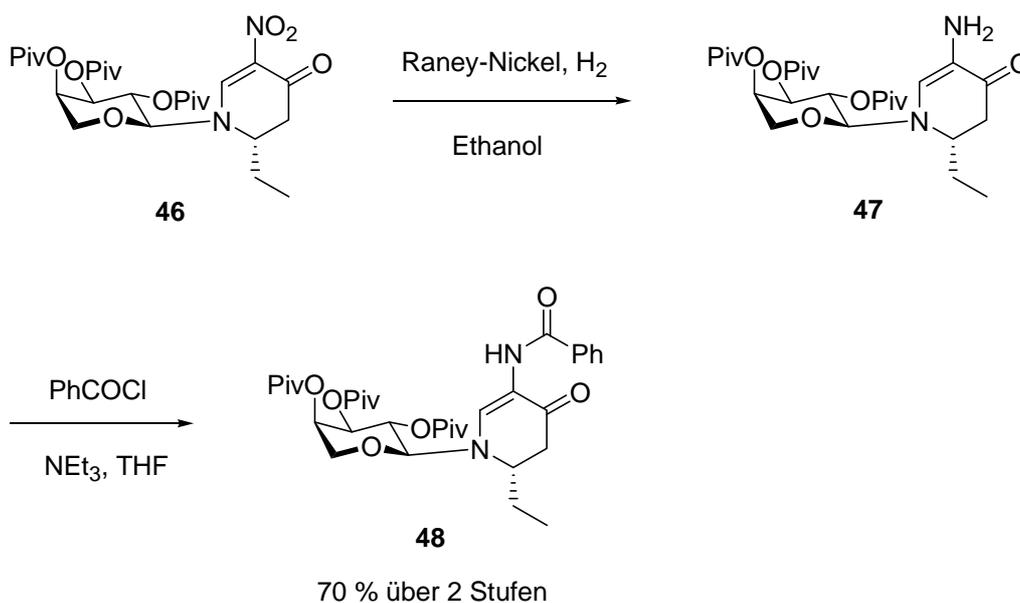


Abbildung 28: Reduktion und *N*-Acylierung.

In Position 5 unsubstituierte *N*-Glycosyl-5,6-dehydropiperidinone wie **21** lassen sich mit Lithium-tri-*sec*-butylborhydrid (L-Selectride[®]) in einer konjugierten Hydridaddition glatt in die Piperidinone überführen. Das Hydridreagenz reduziert selektiv die Doppelbindung der α,β -ungesättigten Carbonylfunktion im Sinne einer 1,4-Addition und nicht die Ketofunktion im Sinne einer 1,2-Addition. Für das 5-(*N*-Acyl)-5,6-dehydropiperidinon **48** wird unter diesen Bedingungen aber nur ein Umsatz von 50 % beobachtet. Durch Zugabe weiterer Äquivalente L-Selectride wird nicht der Umsatz erhöht, sondern das bereits entstandene Piperidin-4-on **49** zum 4-Hydroxypiperidin reduziert. Die vollständige chemoselektive Hydridaddition konnte schließlich in Gegenwart der sterisch anspruchsvollen Lewis-Säure Methylaluminium-bis[2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxid] (MAD) nach einer von H. Yamamoto³⁶ entwickelten Strategie erreicht werden (Abbildung 29).

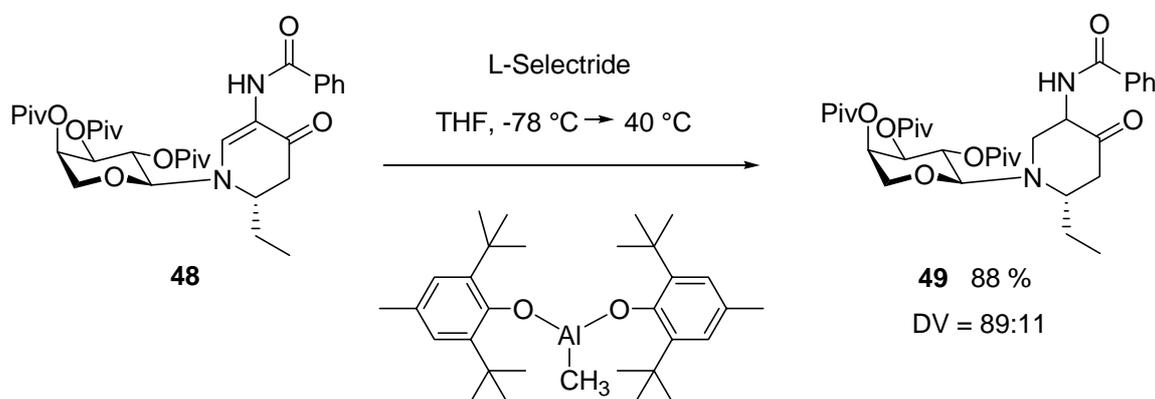


Abbildung 29: Konjugierte Hydridaddition in Gegenwart von MAD.

Dieser Aluminiumkomplex bewährte sich unter anderem in der chemoselektiven Alkylierung von Aldehyden in Gegenwart von Ketonen,³⁷ in der axialen Alkylierung cyclischer Ketone^{36a} und in der konjugierten Addition von Lithiumorganyle an α,β -ungesättigte Ketone.³⁸ Vor allem gelang durch Verwendung dieses Reagenzes die selektive Hydridaddition an festphasengebundene Glycosyl-dehydropiperidinone im Sinne einer 1,4-Addition ohne gleichzeitige Reduktion der Ketofunktion.³⁹ Die oxygenophile Lewis-Säure sorgt in diesem Fall für eine effektive Abschirmung der Ketofunktion und macht diese für eine 1,2-Addition nahezu unzugänglich. Dadurch kann ein Überschuss an L-Selectride für die Reduktion der

³⁶ a) K. Maruoka, T. Itoh, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4573; b) K. Maruoka, T. Itoh, M. Sakurai, K. Nonoshita, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3588.

³⁷ K. Maruoka, Y. Araki, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3101.

³⁸ K. Maruoka, K. Nonoshita, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5723.

³⁹ G. Zech, H. Kunz, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4136.

Doppelbindung eingesetzt werden, ohne dass die Carbonylgruppe angegriffen wird. Das auxiliargebundene 5-(*N*-Acyl)-dehydropiperidinon **48** reagiert auf diese Weise in Gegenwart von MAD mit zwei Äquivalenten L-Selectride zu dem 5-(*N*-Acyl)-piperidinon **49**, wobei die Reaktionslösung bis zum vollständigen Umsatz auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt werden muss (Abbildung 29). Das neue Stereozentrum wird mit einer Selektivität von 89:11 gebildet.

Zusätzlich wurde untersucht, ob eine alternative Strategie die Herstellung von **49** erleichtert. Dazu sollte bereits die Doppelbindung der Nitroverbindung **46** reduziert und dann erst die *N*-Acylierung durchgeführt werden. Durch Hydridaddition an **46** wird in hoher Ausbeute das 5-Nitro-piperidinon **50** erhalten (Abbildung 30). Die anschließende Reduktion der Nitrogruppe mittels Raney-Nickel/ H_2 und die darauf folgende Reaktion mit Benzoylchlorid liefert allerdings nicht das gewünschte Produkt **49**. Somit bietet diese Strategie keinen alternativen Syntheseweg.

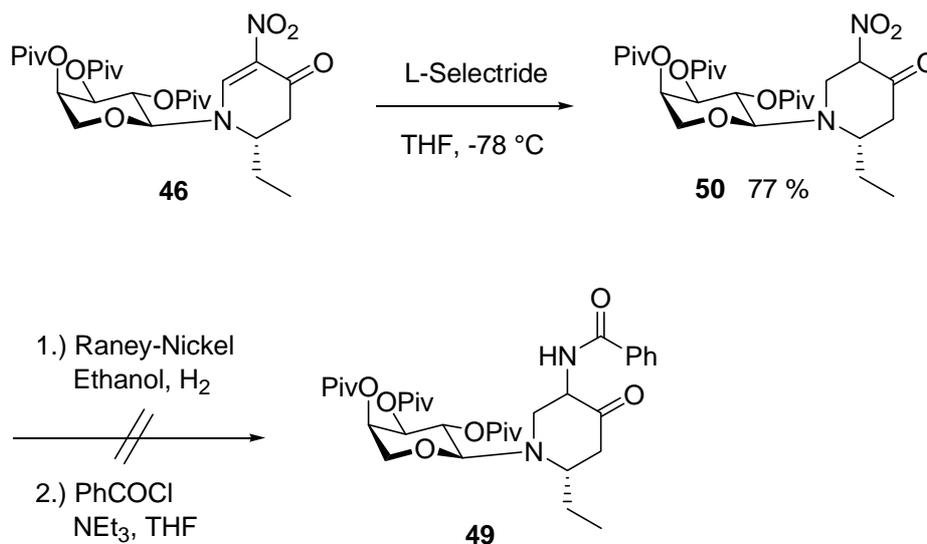


Abbildung 30: Untersuchung eines alternativen Syntheseweges zu **49**.

Der abschließende Schritt auf dem Weg zum Oxazol, die Cyclodehydratisierung des Acylaminoketons, ist als Robinson-Gabriel-Reaktion⁴⁰ bekannt. Die klassischen Reagenzien,⁴¹ wie konzentrierte Schwefelsäure, Thionylchlorid SOCl_2 , Phosphorpentoxid P_2O_5 oder Phosphorylchlorid POCl_3 führen aber zur Zersetzung des Eduktes **49**. Bei dem Versuch, die Cyclisierung durch eine mildere Methode⁴² unter Verwendung von

⁴⁰ a) R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1909**, 95, 2167; b) S. Gabriel, *Chem. Ber.* **1910**, 43, 134 und 1283.

⁴¹ Übersichtsartikel: I. J. Turchi, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 45, Wiley, New York, **1986**, 1.

⁴² P. Wipf, C. P. Miller, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3604.

Triphenylphosphin, Jod und Triethylamin zu erreichen, ist kein Umsatz zu beobachten. Auch mittels des Burgess-Reagenzes⁴³ **51** ((Methoxycarbonylsulfamoyl)-triethylammoniumhydroxid, inneres Salz), dessen Einsatz in der Cyclodehydratisierung von 2-Acylamino-carbonylverbindungen beschrieben wurde,⁴⁴ kann das gewünschte Oxazol nicht dargestellt werden. Dieser Versuch führt zu einem Produktgemisch, in dem **52** nicht enthalten ist.

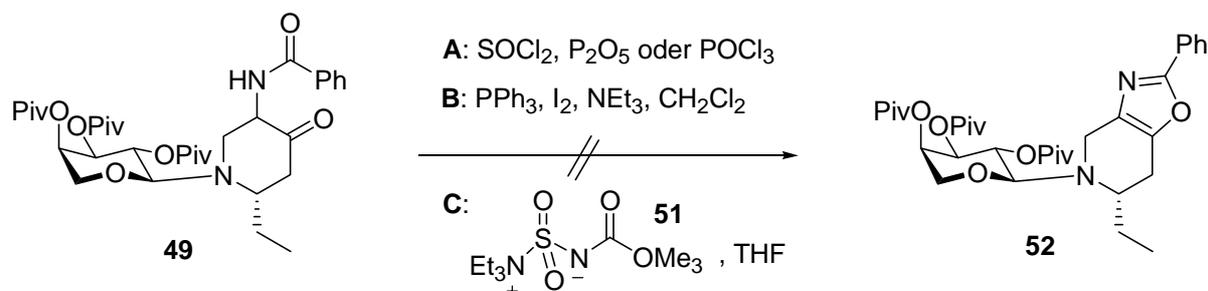


Abbildung 31: Versuche zur Synthese eines kondensierten Oxazol-Ringes.

Für 2-Acylamino-carbonylverbindungen sind auch Cyclisierungen zu Thiazolen beschrieben. In Reaktionen mit Lawesson-Reagenz⁴⁵ **53** oder Phosphorpentasulfid⁴⁶ werden dabei die Carbonylsauerstoffe gegen Schwefel ausgetauscht, und es folgt ein Ringschluss unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff. Wird **49** mit diesen Reagenzien zur Reaktion gebracht, ist zwar ein Umsatz zu beobachten, aber ein Produkt ist dünnschichtchromatographisch nicht zu detektieren. Offenbar zersetzt sich das Edukt unter diesen Bedingungen.

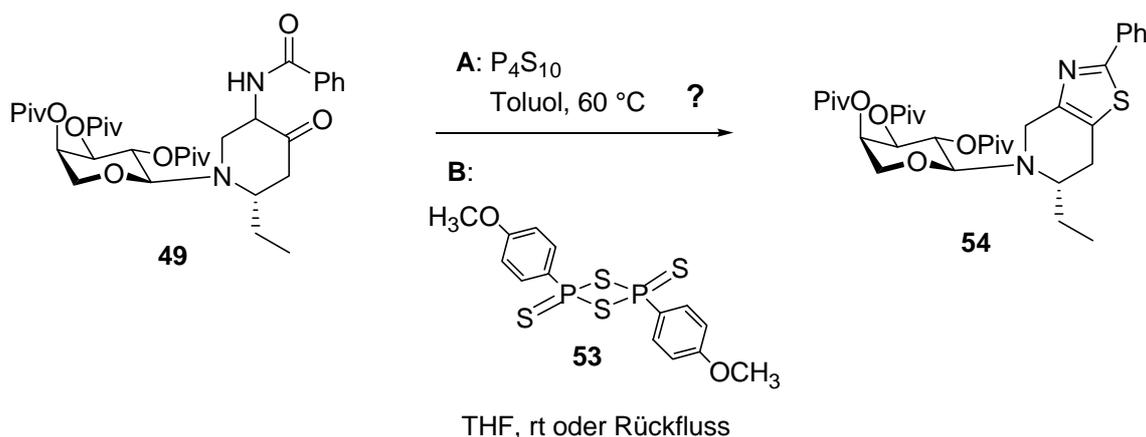


Abbildung 32: Versuche zur Synthese eines kondensierten Thiazol-Ringes.

⁴³ G. M. Atkins, E. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4744.

⁴⁴ C. T. Brain, J. M. Paul, *Synlett* **1999**, 1642.

⁴⁵ Übersichtsartikel: M. Jesberger, T. P. Davis, L. Barner, *Synthesis* **2003**, 1929.

⁴⁶ R. E. Boyd, J. B. Press, C. R. Rasmussen, R. B. Raffa, E. E. Codd, C. D. Connelly, D. J. Bennett, A. L. Kirifides, J. F. Gardocki, B. Reynolds, J. T. Hortenstein, A. B. Reitz, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5064.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde somit gezeigt, dass sich *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone **21** an der Enaminon-Struktur mit hohen Ausbeuten nitrieren lassen. Durch nachfolgende Modifizierungen der Nitrofunktion wurden wichtige Schritte zu den Vorprodukten kondensierter Heterocyclen ausgearbeitet. Die abschließende Cyclisierung konnte bisher aber nicht erreicht werden.

6.2 Halogenierung

Die starken Elektrophile *N*-Brom- und *N*-Iodsuccinimid sind ebenfalls zur elektrophilen Substitution an der Enaminstruktur der *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone **21** befähigt,⁴⁷ wodurch in hohen Ausbeuten die halogenierten Verbindungen **55** entstehen (Abbildung 33).

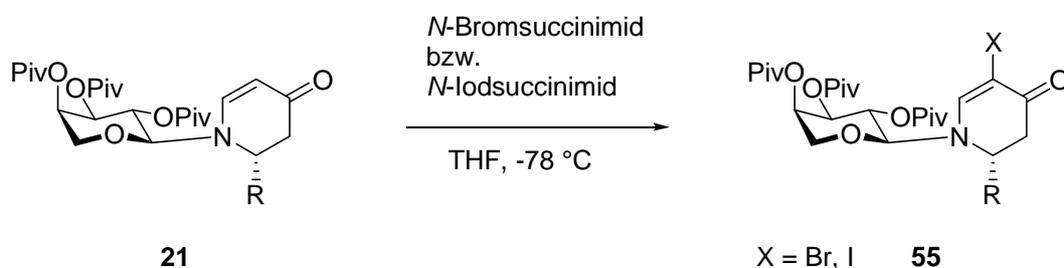


Abbildung 33: Halogenierung der *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone.

Tabelle 3: Darstellung der Halogen-dehydropiperidinone.

Produkt	R	X	Ausbeute
55a	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ -	I	93 %
55b	Phenyl	I	67 %
55c	<i>n</i> -Propyl	I	69 %
55d	Isopropyl	I	87 %
55e	-C ₃ H ₆ OTBDPS	I	88 %
55f	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ -	Br	75 %
55g	Isopropyl	Br	83 %
55h	-C ₃ H ₆ OTBDPS	Br	79 %

⁴⁷ Zur Darstellung halogenerter *N*-Galactosyl-dehydropiperidinone siehe: M. Weymann, Dissertation, Universität Mainz, 1996.

6.3 C-C-Bindungsknüpfung

Die Dehydropiperidinone **55** stellen Vinylhalogenide dar, die hinsichtlich ihrer Reaktivität in metallkatalysierten Kupplungsreaktionen untersucht werden sollen, wodurch 5-Aryl-, 5-Alkenyl- und 5-Alkyl-substituierte Dehydropiperidinone zugänglich wären.

6.3.1 Stille- und Suzuki-Kupplung

Zunächst soll ermittelt werden, ob die von Stille⁴⁸ entdeckte palladiumkatalysierte C-C-Bindungsknüpfung zwischen Vinylhalogeniden und Aryl- bzw. Vinylstannanen auf die Dehydropiperidinone **55** übertragbar ist. Bei der Umsetzung des bromierten Dehydropiperidinons **55g** mit Phenyltributylstannan weisen Edukt und Produkt einen nahezu identischen R_f -Wert auf, wodurch der Umsatz dünnenschichtchromatographisch nicht kontrollierbar ist. Nach 24 h wird der Versuch abgebrochen, und mittels HPLC werden neben nicht umgesetztem Edukt auch 30 % Produkt **56** isoliert (Abbildung 34).

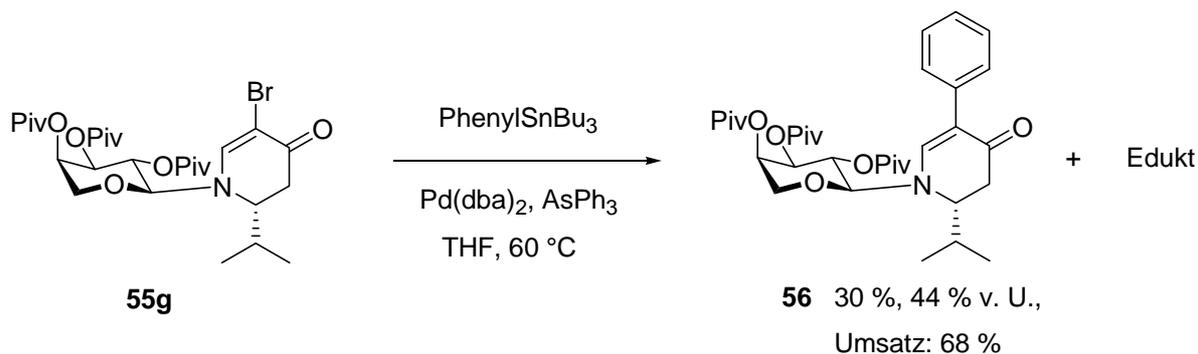


Abbildung 34: Umsetzung eines Brom-Dehydropiperidinons in einer Stille-Kupplung.

Etwas besser verläuft dagegen die Stille-Kupplung mit dem iodierten Dehydropiperidinon **55a**, wobei das arylierte Produkt in 44 % Ausbeute erhalten wird (Abbildung 35). Die Iod-Verbindungen reagieren rascher, und im Falle des Phenylsubstituenten sind die R_f -Werte von Edukt und Produkt hinreichend voneinander verschieden, um eine dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle durchführen zu können.

⁴⁸ Übersichtsartikel: a) J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508; b) M. A. J. Duncton, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1235.

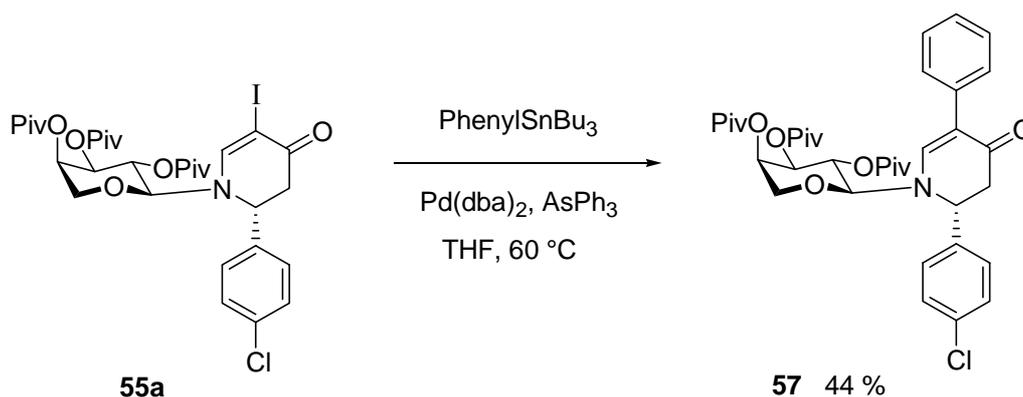


Abbildung 35: Umsetzung eines Iod-Dehydropiperidinons in einer Stille-Kupplung.

Auch die 5-Vinyl-dehydropiperidinone sind durch Stille-Kupplung zugänglich (Abbildung 36). Die Reaktion von **55a** mit Tributylvinylzinn verläuft glatt zum Produkt **58**, dessen NMR allerdings noch Spuren zinnorganischer Verbindungen aufweist.

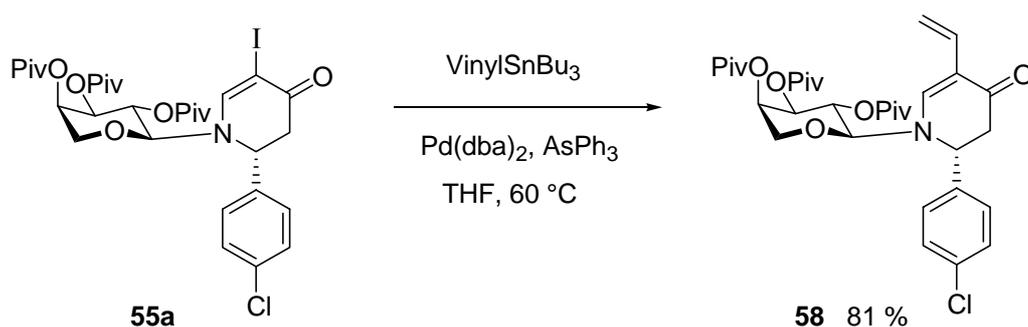


Abbildung 36: Darstellung eines 5-Vinyl-dehydropiperidinons durch Stille-Kupplung.

Die Suzuki-Miyaura-Kupplung⁴⁹ zählt ebenso zu den vielfach verwendeten palladiumkatalysierten C-C-Bindungsknüpfungen in der organischen Chemie. Im Vergleich zur Stille-Kupplung besitzt sie den Vorteil, dass die verwendeten Borsäuren und deren Nebenprodukte sich gegenüber den Zinnverbindungen durch eine deutlich geringere Toxizität auszeichnen. Zudem ist die Suzuki-Kupplung unempfindlich gegenüber Wasser. Die Kupplung von Dehydropiperidinon **55c** mit *p*-Methoxybenzolboronsäure führt unter den gewählten Bedingungen nicht zu einem vollständigen Umsatz. Das Produkt wird in 40 % Ausbeute isoliert (Abbildung 37).

⁴⁹ N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.

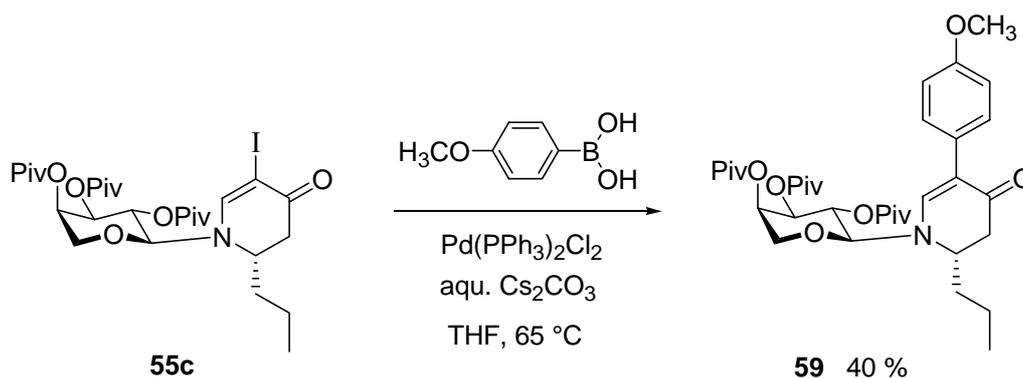


Abbildung 37: Umsetzung eines Iod-Dehydropiperidinons in einer Suzuki-Kupplung.

Die gezeigten Reaktionen müssten durch Wahl verschiedener Reaktionsbedingungen noch optimiert werden. Generell scheint jedoch durch das sterisch anspruchsvolle Auxiliar die Position 5 des Heterocyclus für den Palladiumkatalysator schwer zugänglich zu sein. Die weiteren Untersuchungen zur Substitution an C-5 konzentrieren sich auf die Erzeugung metallierter Dehydropiperidinone, wobei sich zeigen wird, dass kupfervermittelte Kupplungsreaktionen sehr viel besser verlaufen als palladiumkatalysierte.

6.3.2 Kupplungen zinkorganischer Dehydropiperidinone

Zusätzlich zu den gezeigten Reaktionen der halogenierten *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone **55** mit Organometallverbindungen wurde auch die umgekehrte Strategie, also die Herstellung metallierter *N*-Glycosylheterocyclen und deren Umsetzung mit organischen Halogenverbindungen untersucht. Hierfür bieten sich u. a. die von Knochel und Mitarbeitern vielfach beschriebenen Methoden zur Erzeugung von Zinkorganyle⁵⁰ und deren Einsatz in palladiumkatalysierten Negishi-Kupplungen⁵¹ an.

Die erste Verfahrensweise zur Herstellung der Zinkorganyle beinhaltet die Umsetzung von Halogenverbindungen mit Zinkstaub, welcher durch kleine Mengen 1,2-Dibromethan (ca. 5 mol%) und Trimethylsilylchlorid (ca. 1-2 mol%) aktiviert wird.^{50,52} Die Übertragung dieser Methode auf *N*-Arabinosyl-iod-dehydropiperidinon **55c** liefert offenbar die entsprechende Zinkverbindung **60** (Abbildung 38a). Geprüft wird dies, indem eine Probe aus dem Ansatz

⁵⁰ a) T. M. Stevenson, A. S. B. Prasad, J. R. Citineni, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8375; b) A. S. B. Prasad, T. M. Stevenson, J. R. Citineni, V. Nyzam, P. Knochel, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7237; c) A. S. B. Prasad, P. Knochel, *Tetrahedron* **1997**, 53, 16711.

⁵¹ a) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3298; b) M. Kobayashi, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5223; c) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340.

⁵² P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390.

hydrolysiert und die dabei durch Austausch von Zn gegen Wasserstoff entstehende Verbindung **21f** dünnschichtchromatographisch nachgewiesen wird (Abbildung 38b). Außerdem kann gezeigt werden, dass das Edukt **55c** vollständig reagiert hat. Bei der nachfolgenden palladiumkatalysierten Umsetzung mit Iodbenzol im Sinne einer Negishi-Kupplung unter Einsatz des Katalysatorsystems Bis(dibenzylidenacetone)palladium ($\text{Pd}(\text{dba})_2$) und Tri-ortho-furylphosphin ist allerdings kein Umsatz zu beobachten (Abbildung 38c).

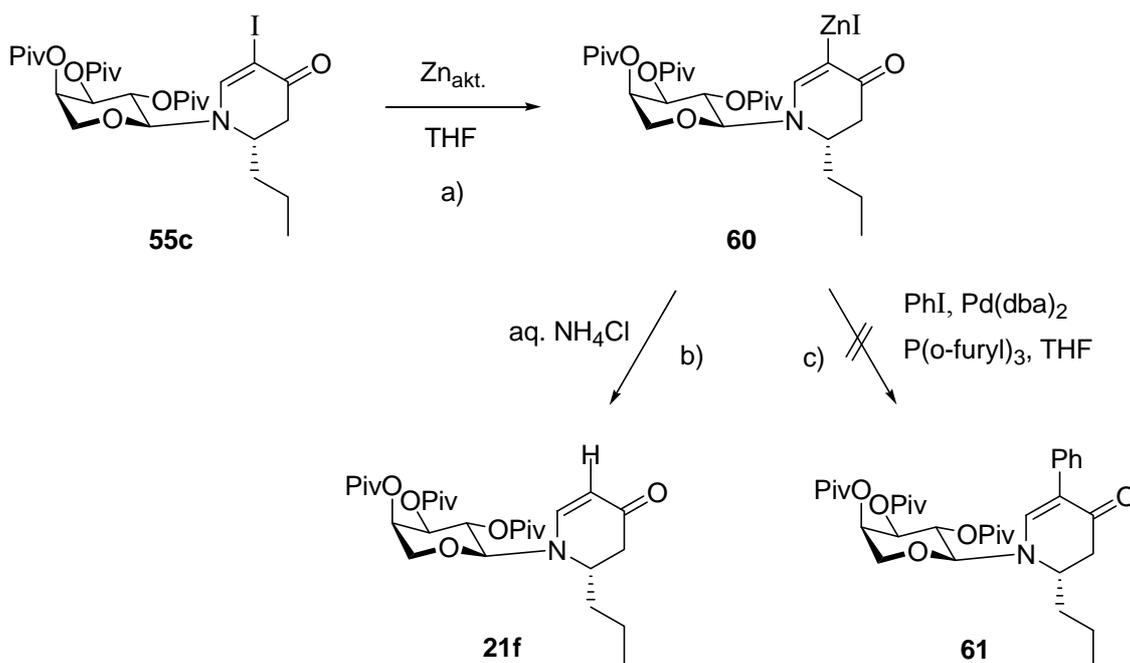


Abbildung 38: a) Insertion von Zink in die C-I-Bindung, b) Hydrolyse der Zinkverbindung für die DC-Kontrolle, c) Versuch einer Negishi-Kupplung.

Eine weitere Möglichkeit, Zinkorganyle aus Halogenverbindungen darzustellen, bietet ein Halogen-Magnesium-Austausch mit nachfolgender Transmetallierung. Aryl- und Alkenylhalogenide, insbesondere Bromide und Iodide, können mittels Isopropylmagnesiumbromid bei tiefen Temperaturen in die entsprechenden Grignard-Reagenzien überführt werden, die sich dann mit Zinkbromid zu den Zinkorganyle transmetallieren lassen (Abbildung 39).^{53,54}

⁵³ a) L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *37*, 1701; b) M. Abarbri, F. Dehmel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449; M. Abarbri, J. Thibonnet, L. Bérillon, F. Dehmel, M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4618.

⁵⁴ M. Rottländer, L. Boymond, G. Cahiez, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1080.

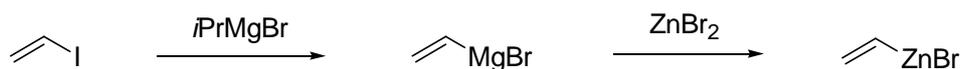


Abbildung 39: Darstellung von Zinkorganylen mittels Halogen-Magnesium-Austausch und anschließender Transmetallierung.

Villiéras entdeckte die milden Bedingungen für den Brom-Magnesium-Austausch und konnte damit hoch reaktive Carbenoide bei -78 °C herstellen.⁵⁵ Seitdem wurde der Halogen-Magnesium-Austausch intensiv erforscht.⁵⁶ Knochel berichtete mehrfach über dessen Anwendung zur Darstellung von Aryl-,⁵³ Alkenyl-⁵⁴ und heterocyclischen⁵⁷ Magnesiumspezies, die empfindliche, reaktive Gruppen enthalten können. Diese Magnesiumorganyle reagieren mit verschiedenen Elektrophilen und gehen leicht Metall-Metall-Austauschreaktionen ein.

Auxiliargebundenen 5-Iod-5,6-dehydropiperidinon **55a** reagiert mit Isopropylmagnesiumbromid bei -30 °C bereits innerhalb einer Stunde vollständig zu der entsprechenden Grignardverbindung. Zur Kontrolle des Umsatzes werden Proben aus dem Ansatz mit wässriger Lösung hydrolysiert und dünnschichtchromatographisch mit **21a** verglichen. Nach Zugabe von Zinkbromid erhält man die stabile Organozink-Verbindung **62**, die auf Raumtemperatur erwärmt werden kann. Die darauf folgende Negishi-Reaktion unter Einsatz des von Farina⁵⁸ eingeführten und von Knochel oft verwendeten Katalysatorsystems aus $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und $\text{P}(2\text{-Furyl})_3$ liefert hier nur eine geringe Ausbeute. Diese kann durch Verwendung von Triphenylarsin als Ligand leicht gesteigert werden (Tabelle 4), eine Strategie, die ebenfalls von Farina beschrieben wurde.⁵⁹ Generell lassen die Ergebnisse auch hier vermuten, dass durch das räumlich anspruchsvolle Auxiliar das Palladium in seiner Funktion als Katalysator gestört wird. Durch die beschriebene Kreuzkupplung lässt sich neben einem Phenyl- z. B. auch ein *p*-(Methoxycarbonyl)phenylsubstituent in Position 5 des *N*-Heterocyclus einführen (Abbildung 40, Tabelle 4).

⁵⁵ a) J. Villiéras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1520; b) J. Villiéras, B. Kirschleger, R. Tarhouni, M. Rambaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 470.

⁵⁶ Weitere Beispiele für den Halogen-Metall-Austausch: a) H. H. Paradies, M. Görbing, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 293; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 279; b) G. Cahiez, D. Bernard, J. F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 113, 107; c) D. Seyferth, R. L. Lambert, *J. Organomet. Chem.* **1973**, 54, 123; d) H. Nishiyama, K. Isaka, K. Itoh, K. Ohno, H. Nagase, K. Matsumoto, H. Yoshiwara, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 407; e) C. Bolm, D. Pupowicz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7349.

⁵⁷ a) L. Bérillon, A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **1998**, 1359; b) M. Abarbri, P. Knochel, *Synlett* **1999**, 1577.

⁵⁸ a) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585.

⁵⁹ V. Farina, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 73.

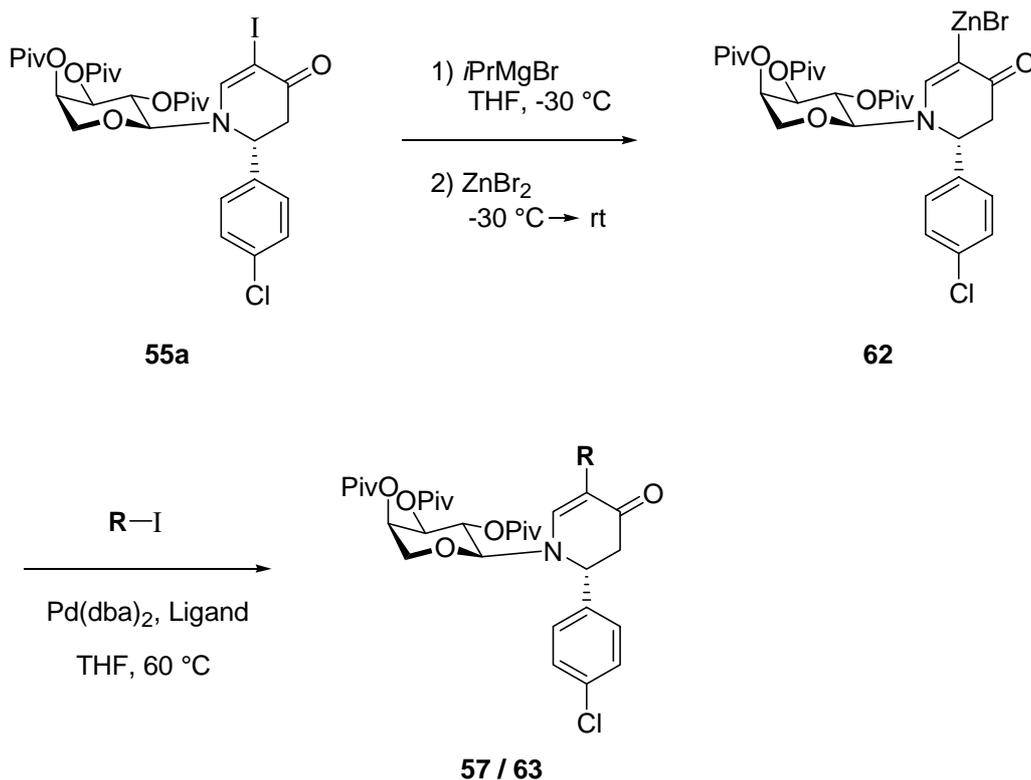
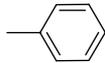
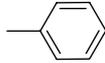
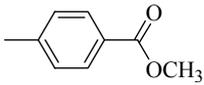


Abbildung 40: Palladiumkatalysierte Arylierung der Dehydropiperidinone.

Tabelle 4: Darstellung von 5-Aryl-5,6-dehydropiperidinonen.

Produkt	-R	Ligand	Ausbeute
57		P(2-Furyl) ₃	31 %
57		AsPh ₃	40 %
63		AsPh ₃	40 %

Wählt man den umgekehrten Weg, indem ein Aryliodid durch Iod-Magnesium-Austausch und anschließende Transmetallierung in die Arylzinkverbindung überführt wird, so reagiert diese nachfolgend nicht mit 5-Iod-dehydropiperidinon **55a** (Abbildung 41).

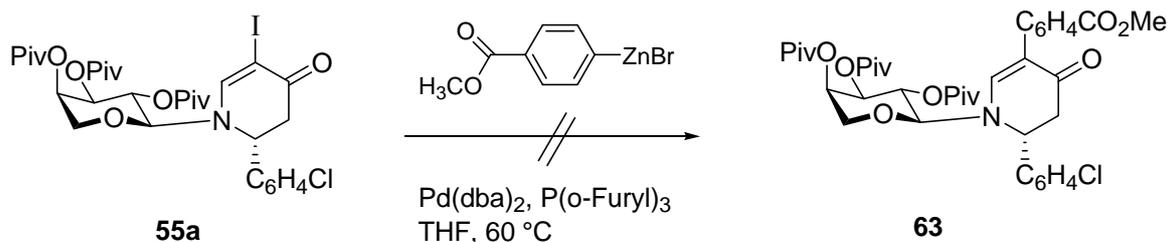


Abbildung 41: Versuch zur Kupplung mit einem Arylzinkiodid.

Die auxiliargebundenen Halogen-dehydropiperidinone **55** können, so wurde hier gezeigt, mittels Halogen-Metall-Austausch in aktive Grignard-Reagenzien überführt werden. Diese bilden nach Transmetallierung stabile zinkorganische Verbindungen, welche in palladium-katalysierten Kupplungen mit Aryliodiden reagieren. Dabei werden funktionelle Gruppen wie die Esterfunktion toleriert. Auf diese Weise kann unter anderem die Verwendung giftiger zinnorganischer Reagenzien, die man in der Stille-Kupplung benötigt, vermieden werden.

6.3.3 Kupplungen kupferorganischer Dehydropiperidinone

Der oben beschriebene Iod-Magnesium-Austausch lässt sich auch als Vorstufe in kupfervermittelten Kupplungsreaktionen einsetzen. Durch Transmetallierung mittels des THF-löslichen Kupfersalzes $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ werden die entsprechenden Kupferverbindungen erhalten (Abbildung 42),⁶⁰ die chemoselektiv mit weichen Elektrophilen reagieren.



Abbildung 42: Darstellung von Kupferorganyleen mittels Halogen-Magnesium-Austausch und anschließender Transmetallierung.

Werden nun die *N*-Glycosyl-5-iod-5,6-dehydropiperidinone **55a** und **55g**, wie gerade in Kapitel 6.3.2 beschrieben, mit Isopropylmagnesiumbromid in die jeweiligen Grignard-Verbindungen überführt, liefern diese durch Behandlung mit $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ die entsprechenden Kupfer-Reagenzien **64**. Durch Reaktion mit Allylbromid ist anschließend die Allylierung in Position 5 des Heterocyclus in hohen Ausbeuten möglich (Abbildung 43).

⁶⁰ B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135.

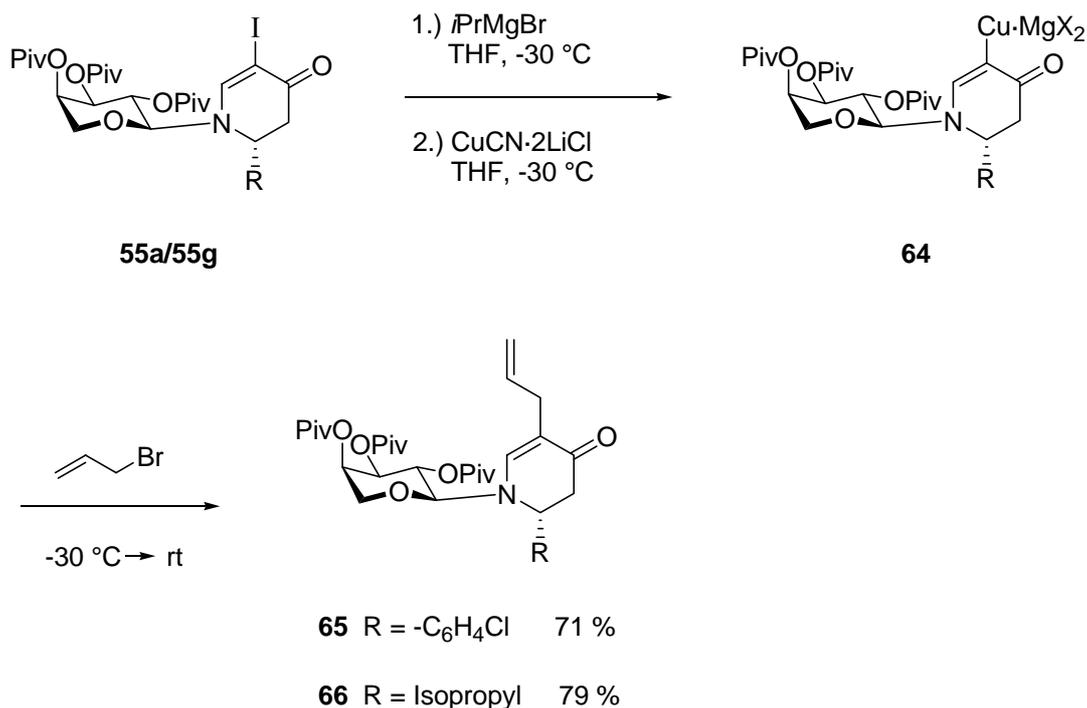


Abbildung 43: Kupferkatalysierte Allylierung der Dehydropiperidinone.

Die Einführung einer Acylgruppe gelingt ebenfalls über das Kupferorganyl.⁶¹ Dazu wird aus Dehydropiperidinon **55g** erneut durch einen Iod-Magnesium-Austausch und nachfolgende Behandlung mit $\text{CuCN}\cdot\text{2LiCl}$ das Kupfer-Reagenz **64** hergestellt. Durch anschließende Umsetzung mit Benzoylchlorid wird das 5-Benzoylderivat **67** zugänglich (Abbildung 44).

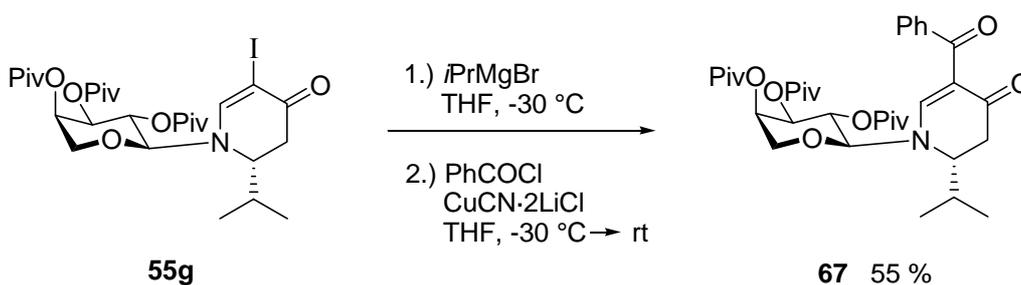


Abbildung 44: Kupferkatalysierte Benzoylierung eines Glycosyl-dehydropiperidinons.

⁶¹ M. Bergauer, P. Gmeiner, *Synthesis* **2001**, 2281.

Der Versuch, in Analogie zu Alkylierungen an Arylgrignard-Reagenzien⁶² die Alkylierung der metallierten *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone zu erreichen, gelingt dagegen nicht. Die aus **55c** hergestellte magnesiumorganische Verbindung reagiert unter Zusatz von CuCN·2LiCl nicht mit Ethyliodid, so dass **68** auf diese Weise nicht zugänglich ist (Abbildung 45).

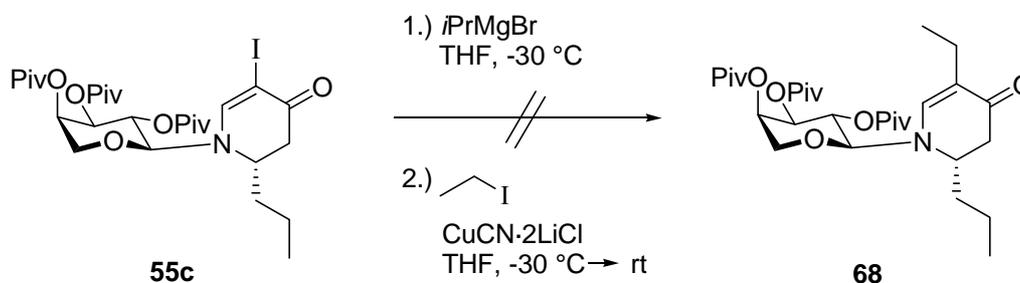


Abbildung 45: Versuch zur Alkylierung der Dehydropiperidinone.

Von Knochel wird unter Verwendung von Lithiumdineopentylcuprat (Neopent₂CuLi) auch ein direkter Iod-Kupfer-Austausch beschrieben.⁶³ Die chemoselektive Reaktion erlaubt die Darstellung hochfunktionalisierter Aryl- und Alkenylcuprate, die anschließend mit verschiedenen Elektrophilen, wie z. B. auch Acetylchlorid, umgesetzt werden können. Lithiumdineopentylcuprat wird dazu aus Neopentyljodid durch Behandlung mit *t*Butyllithium und Kupfercyanid hergestellt. Mit diesem Reagenz konnte Iod-dehydropiperidinon **55c** aber nicht in das entsprechende Cuprat überführt werden.

Die effektivste Darstellung aktiver kupferorganischer *N*-Glycosyl-dehydropiperidinone erfolgt demnach durch Iod-Magnesium-Austausch und nachfolgende Transmetallierung mit Kupfercyanid. Im Anschluss sind dann Reaktionen mit verschiedenen Elektrophilen durchführbar, wodurch z. B. eine Allyl- oder eine Acylfunktion eingeführt werden kann.

6.3.4 Kupplungen magnesiumorganischer Dehydropiperidinone

Die durch Iod-Magnesium-Austausch erhaltenen metallorganischen Dehydropiperidinone besitzen die Eigenschaften von Grignard-Reagenzien und reagieren auch *direkt* mit bestimmten Elektrophilen. Wird **55c** in die entsprechende magnesiumorganische Verbindung **69** überführt und im Anschluss *N,N*-Dimethylformamid zugesetzt, so erhält man die 5-Formyl-Verbindung **70** (Abbildung 46).

⁶² W. Dohle, D. M. Lindsay, P. Knochel, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2871.

⁶³ a) C. Piazza, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3397; b) X. Yang, T. Rotter, C. Piazza, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1229.

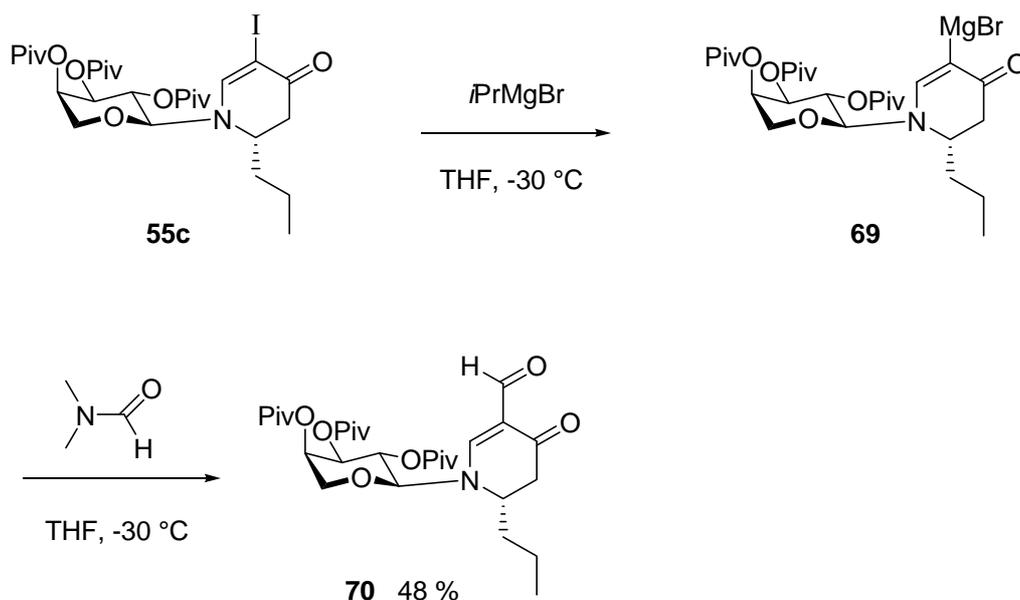


Abbildung 46: Umsetzung eines magnesiumorganischen Dehydropiperidinons mit DMF.

Basierend auf Arbeiten von Kochi⁶⁴ wurden Kupplungen von Alkyl-, Alkenyl- und Aryl-Magnesiumreagenzien mit Aryl- und Alkenylhalogeniden unter Zusatz eines Eisenkatalysators beschrieben.⁶⁵ Diese Methode erlaubt es, teure Edelmetallkatalysatoren durch billige Eisensalze zu ersetzen. Hinzu kommt, dass diese Reaktionen bei tiefen Temperaturen ablaufen. Die aus dem Iod-dehydropiperidinon **55a** zugängliche Magnesiumverbindung konnte aber in einer eisenkatalysierten Reaktion mit Vinylbromid nicht zur Reaktion gebracht werden (Abbildung 47).

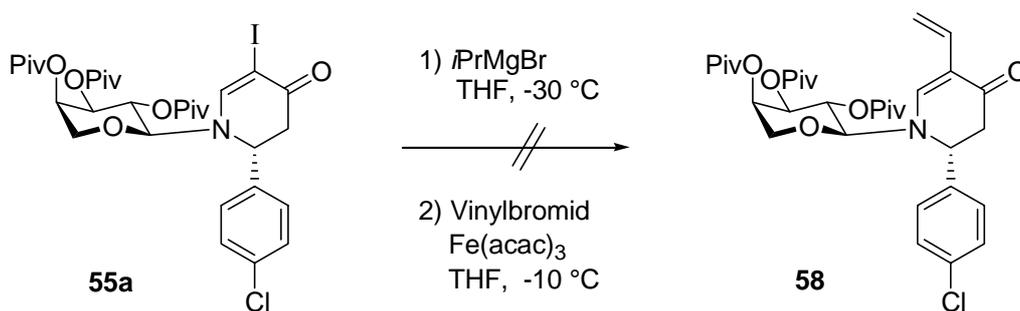


Abbildung 47: Versuch zur eisenkatalysierten Kupplung.

⁶⁴ a) M. Tamura, J. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487; b) R. S. Smith, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 502.

⁶⁵ a) W. Dohle, F. Kopp, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 1901; b) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 632; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 609.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit dem Iod-Magnesium-Austausch und möglichen nachfolgenden Transmetallierungen eine effektive Methode zur Darstellung metallorganischer *N*-Glycosyl-dehydropiperidinone gegeben ist, wodurch in anschließenden Reaktionen mit Elektrophilen die Einführung verschiedener Aryl-, Allyl-, Vinyl- und Acyl-Substituenten an C-5 des Stickstoffheterocyclus ermöglicht wird.

7 Darstellung 2,5,6-trisubstituierter *N*-Glycosyl-piperidinone

Werden die oben beschriebenen Substitutionen an den Positionen 5 und 6 der Dehydropiperidinone **21** nacheinander durchgeführt, so gelangt man zu trisubstituierten Piperidinonen. Im folgenden Beispiel wird die über ein kupferorganisches Intermediat erhaltene 2-Isopropyl-5-allyl-Verbindung **66** (Kapitel 6.3.3) durch Cuprataddition (vgl. Kapitel 5.1) in das 2-Isopropyl-5,6-diallyl-piperidinon **71** überführt (Abbildung 48).

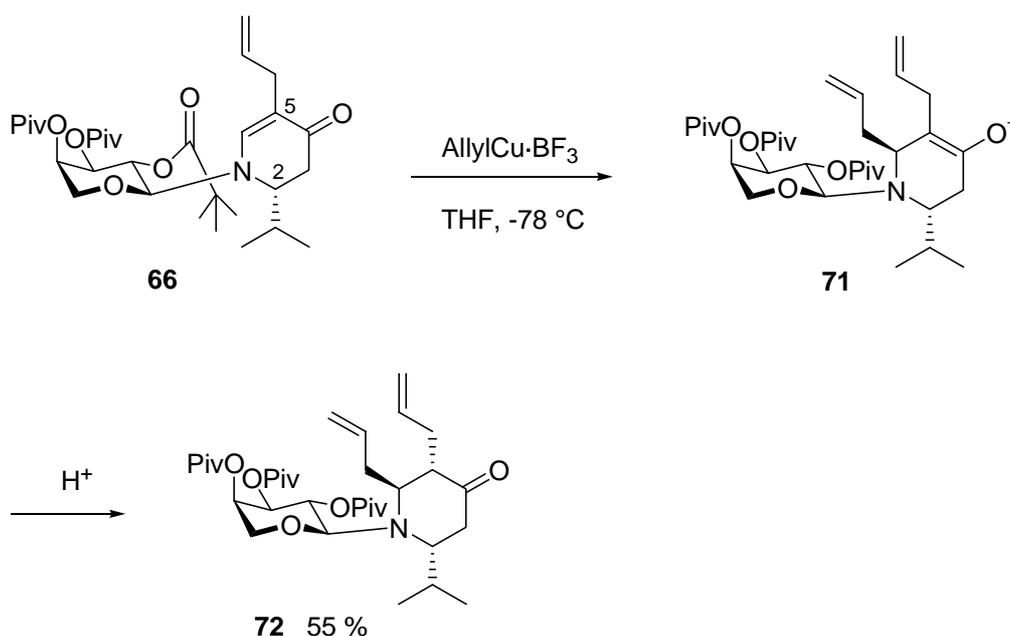


Abbildung 48: Darstellung eines 2,5,6-trisubstituierten Piperidinons.

Überraschenderweise stehen die Substituenten an C-2 und C-6 *trans* zueinander, während durch Cuprataddition an monosubstituierte Dehydropiperidinone **21** die 2,6-*cis*-Verbindungen gebildet werden (Kapitel 5.3). Die Substituenten an C-5 und C-6 stehen in dem trisubstituierten Stickstoffheterocyclus **72** ebenfalls *trans* zueinander. Der Angriff des Cuprates an dem Dehydropiperidinon **66** und, während der Aufarbeitung, der Angriff des

Protons an dem Enolat **71** müssen somit an derselben Seite erfolgen. Möglicherweise spielen bei Anwesenheit des Allyl-Substituenten in Position 5 neben den in Abbildung 21 gezeigten sterischen Effekten auch Komplexierungen während der Cuprataddition eine Rolle. Dadurch könnte das Rotamer fixiert werden, in welchem der Allyl-Substituent und die Pivaloylgruppe an C-2 des Kohlenhydrates nah beieinander stehen. Der Angriff des Cuprates an der von der Pivaloylgruppe abgewandten Seite des Piperidinons, *trans* zu dem Substituenten in Position 2, lieferte dann das Piperidinon **72** mit der in Abbildung 48 gezeigten Stereochemie.

Die absolute Konfiguration des trisubstituierten Piperidinons **72** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse ermittelt (Abbildung 49). Der Stickstoffheterocyclus liegt in einer sesselförmigen Konformation vor, in welcher der Stickstoff eine abgeflachte pyramidale Konfiguration einnimmt. Wie auch in den zuvor gezeigten Röntgenstrukturanalysen erlaubt die Konformation eine Überlappung des n_N -Orbitals mit dem σ^* -Orbital der C₁-O-Bindung des Kohlenhydrates. Die Allylsubstituenten nehmen eine axiale und der Isopropylrest eine äquatoriale Position ein.

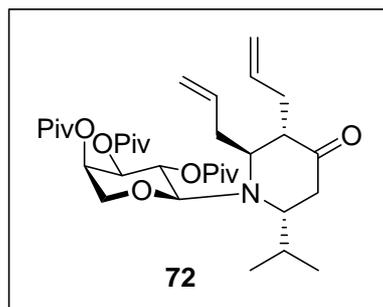
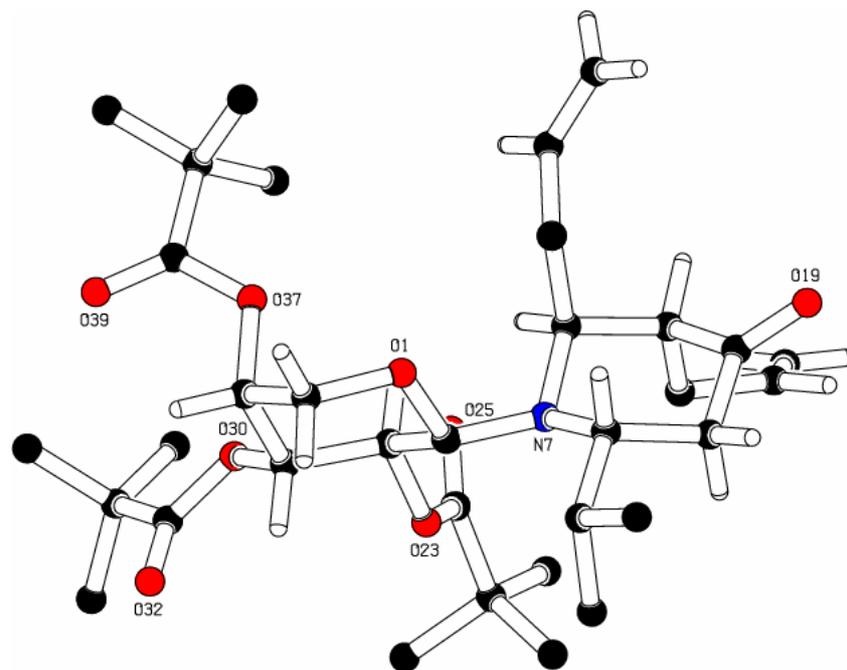


Abbildung 49: Röntgenstrukturanalyse von **72**.

Ausgehend von Diallylpiperidinonen wie **72** eröffnet sich durch Ringschlussmetathese der Zugang zu *trans*-Hydrochinolinen, einem Strukturmotiv zahlreicher Alkaloide. Aus Piperidinon **72** entsteht in Gegenwart des Grubbs-Katalysators⁶⁶ **73** das Octahydrochinolinon **74**, welches Potential zur weiteren Derivatisierung besitzt (Abbildung 50).

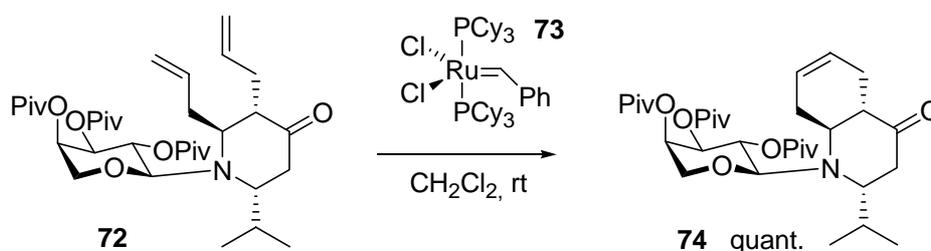


Abbildung 50: Ringschlussmetathese zu einem Hydrochinolinon.

Die Anwendung chiraler Kohlenhydrat-Auxiliare eröffnet also auch den Weg zu bicyclischen Alkaloiden, wobei die gezeigte Metathese eine Ergänzung zu dem bereits beschriebenen Ringschluss über eine intramolekulare Aldolkondensation⁶⁷ darstellt.

8 Darstellung 2,4-disubstituierter *N*-Glycosyl-dehydropiperidine

Die Carbonylfunktion der Glycosyl-dehydropiperidinone **21** kann in ein Vinyltriflat überführt werden, wodurch sich die Möglichkeit ergibt, in metallkatalysierten C-C-Kupplungen⁶⁸ Aryl- und Alkenylsubstituenten an C-4 des Stickstoffheterocyclus einzuführen.

Durch Verwendung des sterisch anspruchsvollen Lithium-tri-*sec*-butylborhydrids (L-Selectride[®]) wird ein Hydrid auf die Doppelbindung der Dehydropiperidinone **21e** bzw. **21g** übertragen. Die intermediären Enolate werden mittels 2-[*N,N*-Bis(trifluormethansulfonyl)amino]-5-chlorpyridin regioselektiv und in hoher Ausbeute in die Trifluormethansulfonate **75** bzw. **76** überführt (Abbildung 51).

⁶⁶ T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.

⁶⁷ M. Weymann, M. Schultz-Kukula, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7835.

⁶⁸ Übersichtsartikel über Reaktionen mit Vinyl- und Aryltriflaten: K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735.

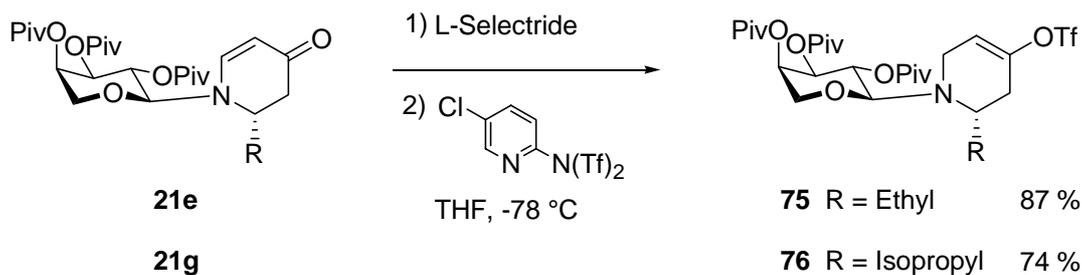


Abbildung 51: Überführung der Carbonylfunktion in ein Triflat.

Die Trifluormethansulfonate **75/76** sind erstaunlicherweise sehr hydrolysebeständig und können durch Flashchromatographie an Kieselgel gereinigt werden. Sie sind zur Reaktion mit Metallorganen, wie Zinn-, Bor- und Zink-organischen Verbindungen befähigt. Die Ergebnisse sollen im Folgenden beschrieben werden.

8.1 Stille-Kupplung

Die als Stille-Kupplung^{48,69} bekannte palladiumkatalysierte Kupplung von Aryl- bzw. Vinyltriflaten mit Organozinnverbindungen lässt sich für die Substitution der *N*-Arabinsyl-dehydropiperidin-triflate an C-4 einsetzen. Hierbei spielt die Wahl des Liganden eine wichtige Rolle. Die Verwendung des P(2-Furyl)₃-Liganden führt zu einer mäßigen Ausbeute. Mit dem Liganden AsPh₃, der einen noch schwächeren π -Donor darstellt und die Reaktion beschleunigt,⁷⁰ wird die Ausbeute deutlich erhöht. Unter diesen Bedingungen sind Aryl- und Vinyl-substituierte Dehydropiperidine **77** und **78** zugänglich (Abbildung 52, Tabelle 5).

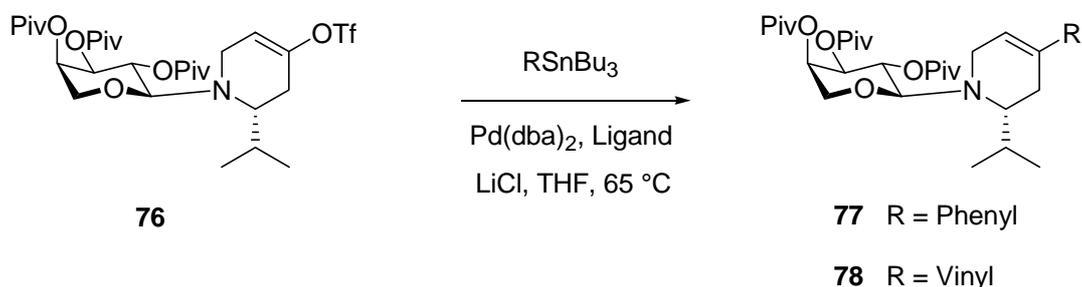
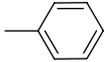
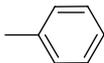


Abbildung 52: Stille-Kupplung an Trifluormethansulfonat-dehydropiperidinonen.

⁶⁹ W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033.

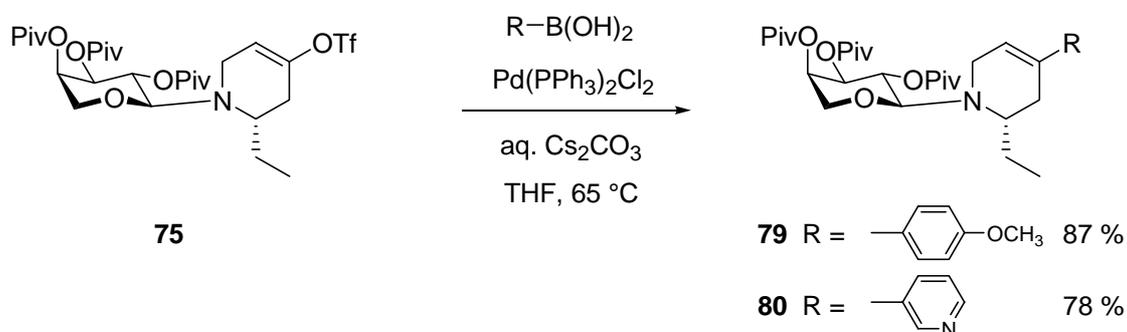
⁷⁰ V. Farina, G. P. Roth, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4243.

Tabelle 5: Darstellung 2,4-disubstituierter *N*-Arabinosyl-piperidine.

Produkt	-R	Ligand	Ausbeute
77		TFP	34 %
77		AsPh ₃	61 %
78		AsPh ₃	55 %

8.2 Suzuki-Kupplung

Die palladiumkatalysierte Kupplung zwischen Vinyltriflaten und organischen Boronsäuren, die allgemein als Suzuki-Miyaura-Kupplung⁴⁹ bezeichnet wird, verläuft wie die Stille-Kupplung unter milden Bedingungen und toleriert eine große Anzahl funktioneller Gruppen. Ihr Vorteil ist aber die weitaus geringere Giftigkeit der Bor-Verbindungen im Vergleich zu den Zinnorganyle. Durch Kupplung von Aryl- und Heteroarylboronsäuren an *N*-Glycosyl-piperidin-enoltriflate sind 2,4-disubstituierte *N*-Arabinosyl-dehydropiperidine zugänglich.⁷¹ *N*-Arabinosyl-piperidin-enoltriflat **75** wird auf diese Weise mit 4-Methoxybenzol- und 3-Pyridinboronsäure in hohen Ausbeuten zu den entsprechend substituierten Arabinosyl-dehydropiperidinen **79** und **80** umgesetzt (Abbildung 53).

**Abbildung 53:** Suzuki-Miyaura-Kupplung.

⁷¹ Siehe auch: S. Knauer, H. Kunz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 529.

8.3 Negishi-Kupplung

Die *N*-Arabinosyl-piperidin-enoltriflate erweisen sich auch als sehr gute Kupplungspartner in palladiumkatalysierten Reaktionen mit Arylzinkhalogeniden. In dem folgenden Beispiel wird die zinkorganische Verbindung dafür aus dem entsprechenden Grignard-Reagenz und Zinkchlorid bei 0 °C hergestellt. Triflat **75** wird in einer, als Negishi-Kupplung bekannten Reaktion mit 4-Fluorphenylzinkchlorid in Gegenwart von Bis-(dibenzylidenacetone)-palladium ($\text{Pd}(\text{dba})_2$) und Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf) in THF bei 65 °C mit hoher Ausbeute umgesetzt (Abbildung 54).

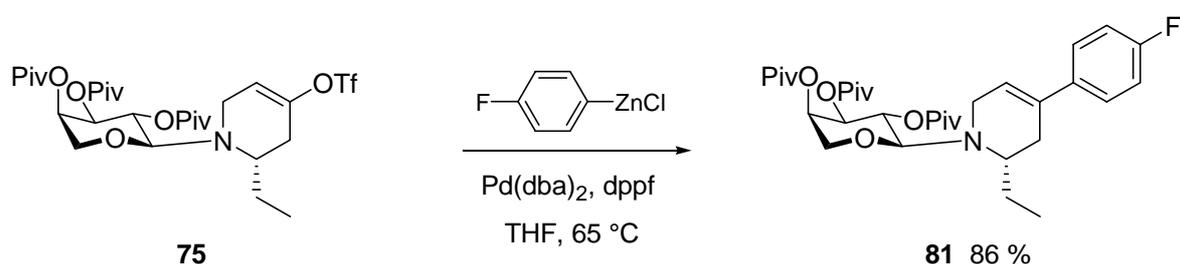


Abbildung 54: Kupplung von Arabinosylenoltriflat **75** mit einem Arylzinkchlorid.

8.4 Abspaltung des Auxiliars

Die Abspaltung der 2,4-disubstituierten 4,5-Dehydropiperidine vom Auxiliar erfolgt durch Behandlung mit verdünnter Salzsäure in Acetonitril. Das Hemiacetal **36** des Kohlenhydrats und das 2-Isopropyl-4-phenyl-4,5-dehydropiperidiniumhydrochlorid (**82**) werden in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten (Abbildung 55).

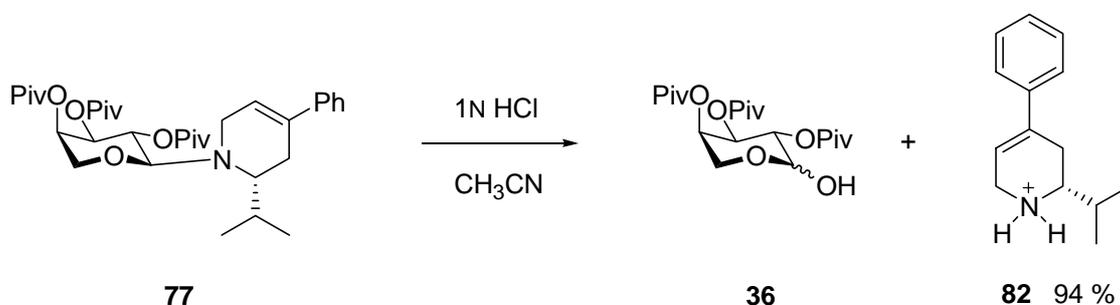


Abbildung 55: Darstellung eines 2,4-disubstituierten Piperidiniumhydrochlorids.

N-Arabinosyl-dehydropiperidinone **21** lassen sich in *N*-Arabinosyl-piperidin-enoltriflate **75/76** überführen, die sowohl Stille- als auch Suzuki-Miyaura- und Negishi-Kupplungen eingehen, wodurch in hohen Ausbeuten 4-Vinyl- und 4-Aryl-dehydropiperidine zugänglich sind. Die Stickstoffheterocyclen lassen sich unter milden Bedingungen vom Kohlenhydrat-Auxiliar abspalten. Auf diese Weise erhält man enantiomerenreine 2,4-disubstituierte Alkaloide.

9 Darstellung 2,4,5-trisubstituierter *N*-Glycosyl-dehydropiperidine

Ausgehend von gefundenen Substitutionsmöglichkeiten an C-5 und C-6 der auxiliargebundenen Stickstoffheterocyclen, soll nun die Durchführbarkeit der Herstellung 2,4,5-trisubstituierter Piperidine untersucht werden.

Die Überführung der 5-Halogen-5,6-dehydropiperidinone **55** in die 5-Halogen-4-trifluormethansulfonyloxy-4,5-dehydropiperidine **83** erfolgt analog zu jener der unbromierten Verbindungen durch selektive Hydridübertragung auf die Doppelbindung des α,β -ungesättigten Ketons und anschließendes Abfangen des intermediären Enolats als Triflat. Sowohl die 5-Brom- als auch die 5-Iod-substituierten Verbindungen sind auf diese Weise in hohen Ausbeuten zugänglich (Abbildung 56, Tabelle 6).

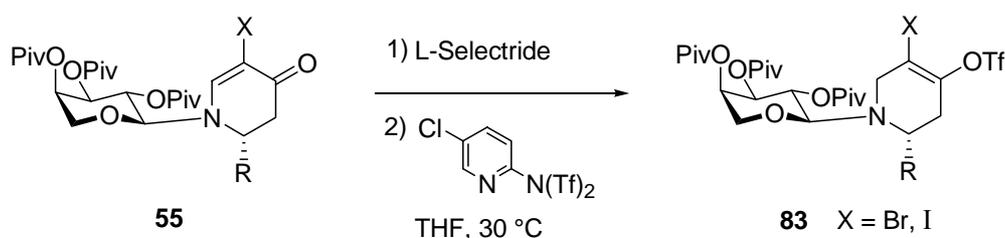


Abbildung 56: Darstellung der halogenierten Enoltriflate.

Tabelle 6: Darstellung der halogenierten Enoltriflate.

Produkt	R	X	Ausbeute
83a	-C ₃ H ₆ OTBDPS	Br	84 %
83b	Isopropyl	Br	70 %
83c	-C ₃ H ₆ OTBDPS	I	87 %
83d	p-ClC ₆ H ₄ -	I	74 %

Im Folgenden wird nun die Reaktivität dieser Halogenenoltriflate in palladiumkatalysierten Kupplungen zur C-C-Bindungsknüpfung ermittelt.

An 6-Brom-7-trifluormethansulfonyloxy-indolizidin beschreibt Comins die Kupplung eines Arylzinkbromids, welches sowohl an der Brom- als auch an der Triflatfunktion angreift, wodurch er das diarylsubstituierte Indolizidin erhält.⁷² Wird *N*-Arabinosyl-piperidin-enoltriflat **83a**, welches das gleiche Strukturmotiv enthält, auf dieselbe Weise in Gegenwart von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium mit einem Arylzinkbromid umgesetzt, das durch Lithiierung mittels *tert*-BuLi und Transmetallierung mit Zinkchlorid hergestellt wurde, so wird nicht Diaryldehydropiperidin **85**, sondern nur das monoarylierte Produkt **84** isoliert. Die Bromfunktion ging demnach keine Kupplung mit dem Arylzinkchlorid ein (Abbildung 57).

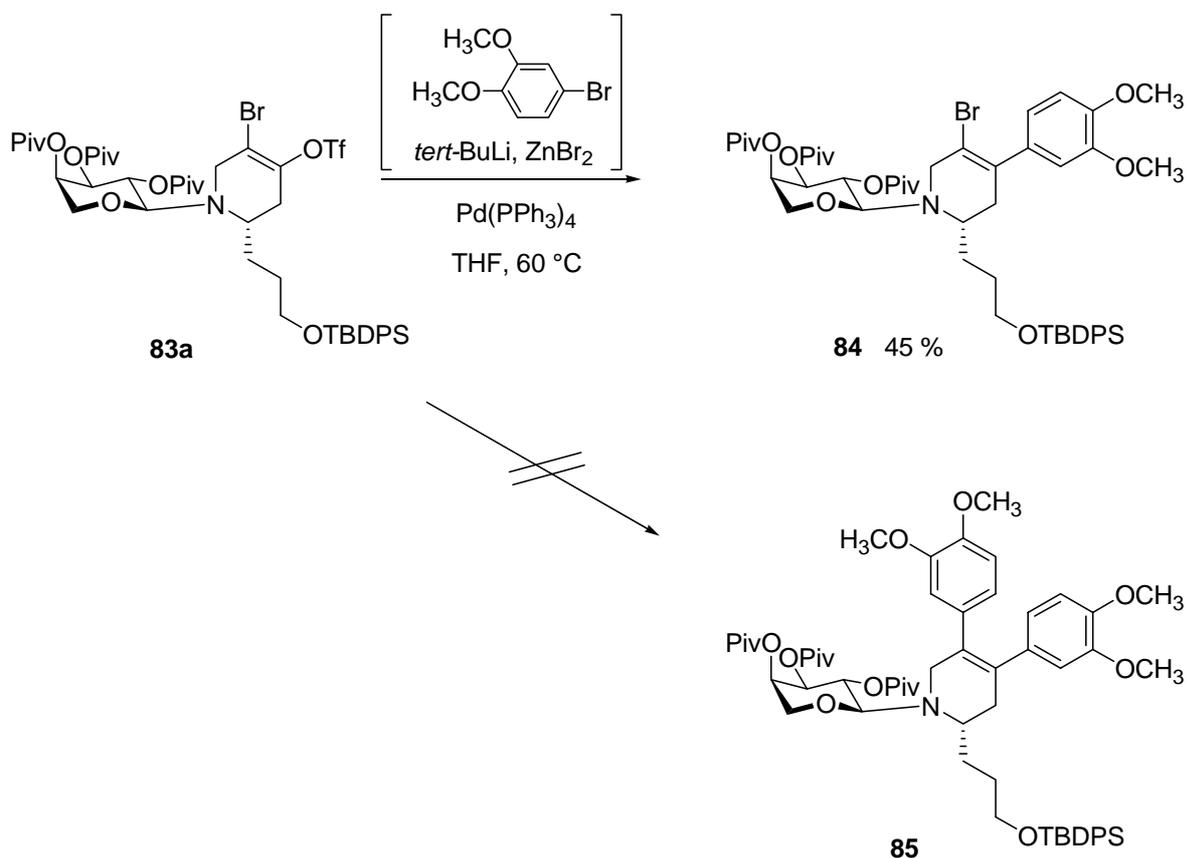


Abbildung 57: Versuch zur Kupplung mit einem Arylzinkbromid.

Dieses Ergebnis stimmt mit der in Abbildung 41 gezeigten Beobachtung überein, dass *N*-Glycosyl-5-halogen-5,6-dehydropiperidinone **55** nicht mit Arylzinkbromiden reagieren.

⁷² D. L. Comins, X. Chen, L. A. Morgan, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7435.

Überraschend ist aber der Befund, dass durch Kupplung des bromierten Enoltriflates **83b** mit (Phenyl)tributylstannan im Sinne einer Stille-Kupplung ebenfalls nur das Triflat unter Bildung der 5-Brom-4-aryl-Verbindung **86** reagiert (Abbildung 58), obwohl in Kapitel 6.3.1 auch die Umsetzung der Halogenfunktionen in Stille-Kupplungen durchgeführt werden konnte.

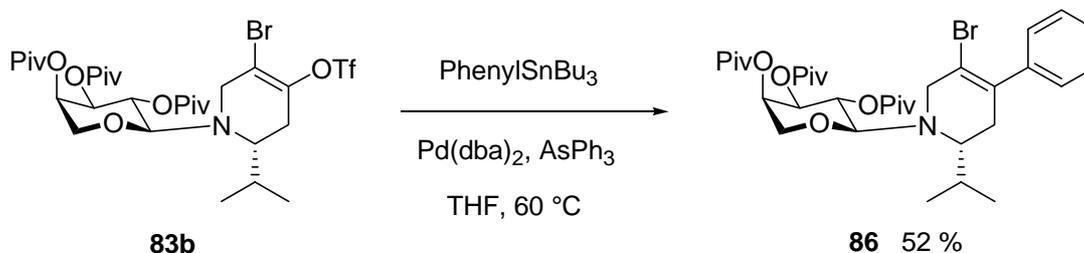


Abbildung 58: Umsetzung der Halogen-Enoltriflate in einer Stille-Kupplung.

Um zu überprüfen, ob das sterisch anspruchsvolle Auxiliar den entscheidenden Faktor für den chemoselektiven Verlauf dieser Kupplungen darstellt, wurde das Enoltriflat von der Kohlenhydratmatrix abgespalten und mit einer kleineren Schutzgruppe versehen.

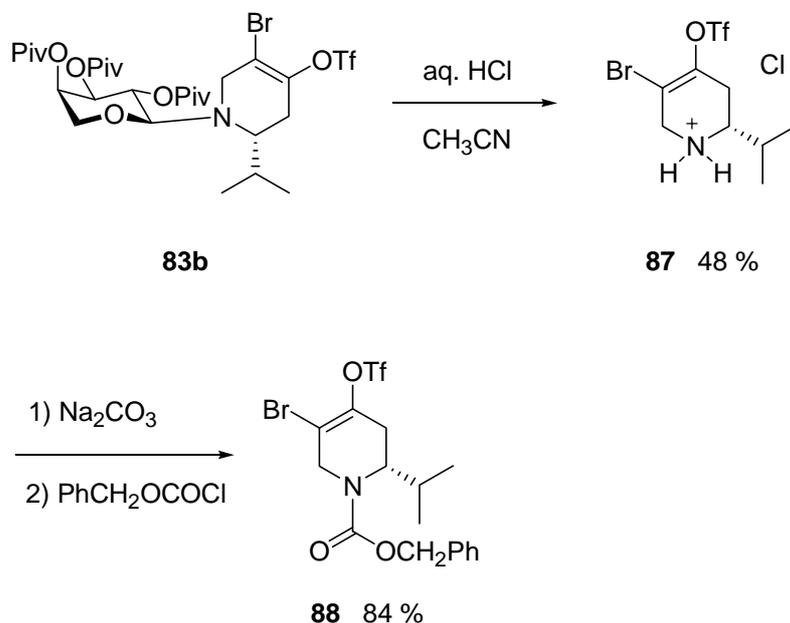


Abbildung 59: Darstellung eines Z-geschützten Bromenoltriflates.

Die auxiliargebundenen Triflate sind zwar sehr stabil und überstehen auch eine Chromatographie an Kieselgel unbeschadet. Werden sie aber vom Auxiliar abgespalten, sind sie empfindlich gegenüber Hydrolyse. Unter den sauren Bedingungen, die zur Spaltung der

N-glycosidischen Bindung notwendig sind, muss demnach mit Substanzverlust gerechnet werden. Das Dehydropiperidinhydrochlorid **87** wird in 48 % Ausbeute isoliert. Nach Deprotonierung zur freien Base kann sehr leicht die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe eingeführt werden (Abbildung 59).

Eine Stille-Kupplung mit dem *Z*-geschützten Brom-Enoltriflat **88** und (Phenyl)tributylzinn führt in hoher Ausbeute zu dem monoarylierten Produkt **89**. Auch in diesem Fall geht die Bromfunktion keine Kupplung ein (Abbildung 60). Ohne das sterisch anspruchsvolle Kohlenhydrat ist somit die Ausbeute einer solchen Kupplung höher. Bei der Bevorzugung der Triflatgruppe gegenüber dem Halogensubstituenten spielen aber sterische Effekte offensichtlich keine Rolle.

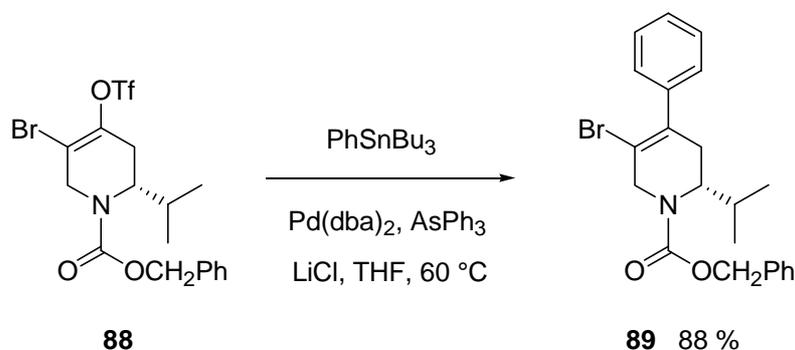


Abbildung 60: Reaktion eines Enoltriflates in einer Stille-Kupplung.

In einer Reaktion mit 3,4-Dimethoxyphenylzinkbromid kann ebenfalls selektiv Position 4 des *Z*-geschützten 5-Brom-4-trifluormethansulfonyloxy-dehydropiperidins **88** aryliert werden (Abbildung 61).

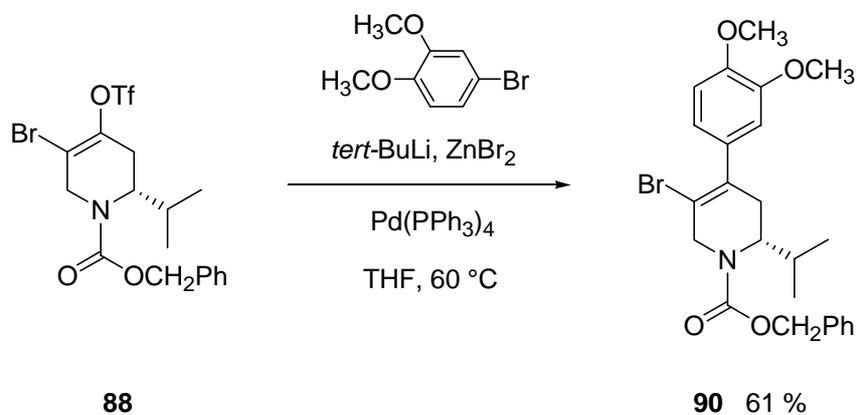


Abbildung 61: Reaktion eines Enoltriflates in einer Negishi-Kupplung.

Sowohl *N*-Glycosyl- als auch *N*-Benzyloxycarbonyl-5-brom-4-trifluormethansulfonyloxy-dehydropiperidinone reagieren in Stille- und Negishi-Kupplungen nur an der Triflatfunktion, der Bromsubstituent bleibt unberührt. Werden Möglichkeiten gefunden, nach Kupplung der Enoltriflate auch eine Arylierung der Position 5 zu erreichen, so wäre damit ein Zugang zu heterogen arylierten 2,4,5-trisubstituierten Piperidin-Derivaten geschaffen.

10 Darstellung 2,3-disubstituierter Dehydropiperidinone

Funktionalisierungen in α -Position zu einer Carbonylgruppe sind durch Deprotonierung mittels starker Basen und anschließende Reaktion mit Elektrophilen möglich.

Zur Alkylierung an C-3 werden die Dehydropiperidinone **21** mittels LiHMDS in das jeweilige Enolat überführt und nachfolgend mit reaktiven Elektrophilen wie Methyljodid und Ethyljodid umgesetzt. Die 2,3-disubstituierten Dehydropiperidinone sind in hohen Ausbeuten zugänglich, wobei bevorzugt die *trans*-Verbindungen entstehen (Abbildung 62, Tabelle 7).

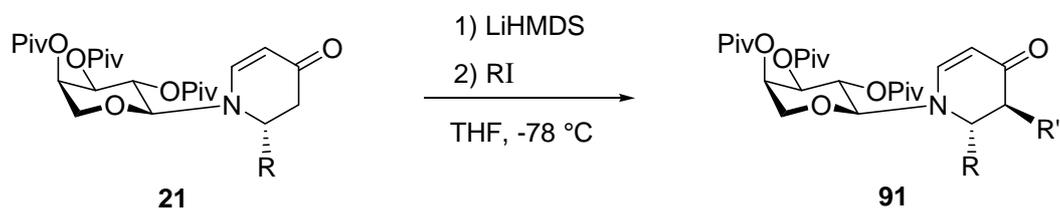


Abbildung 62: Enolatbildung und Alkylierung an C-3.

Tabelle 7: Darstellung 2,3-disubstituierter *N*-Arabinsyl-dehydropiperidinone.

Produkt	-R	R'	Ausbeute	Diastereomerenverhältnis
91a	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ -	Methyl	95 % v. U.	>95:5 ^a
91b	-C ₃ H ₆ OTBDPS	Methyl	87 %	75:25 ^a
91c	-C ₃ H ₆ OTBDPS	Ethyl	70 %	83:17 ^a

a) bestimmt durch ¹H-NMR

Die aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktes **91a** ermittelte Kopplung $J_{\text{H-2, H-3}} = 11.7 \text{ Hz}$ lässt darauf schließen, dass die Methylgruppe und der Arylsubstituent jeweils eine pseudo-äquatoriale Position einnehmen und eine *trans*-Anordnung vorliegt, wodurch die Protonen an C-2 und C-3 in einem Winkel von etwa 180° zueinander stehen (Abbildung 63 A). Eine Konformation, in der die Substituenten pseudo-axiale Positionen einnehmen, führte nur zu einem Winkel von etwa 60° zwischen den Protonen, woraus eine kleinere Kopplungskonstante resultieren müsste (Abbildung 63 B). In einer *cis*-Verbindung würde für beide Konformere der Winkel zwischen den Protonen an C-2 und C-3 nur 60° betragen.

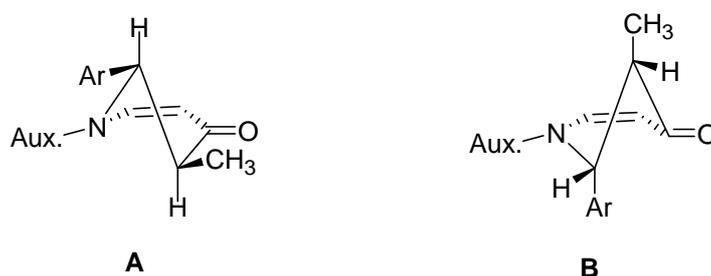


Abbildung 63: Mögliche Konformationen des *N*-Heterocyclus.

Der bevorzugte *trans*-Angriff kann folgendermaßen erklärt werden: Durch die Deprotonierung der Dehydropiperidinone **21** mittels der Lithium-Base kommt es zur Ausbildung eines 6π -Elektronensystems und damit zu einer zusätzlichen Einebnung des Dehydropiperidinons, da das π -System sich nun über fünf Atome des Ringes erstreckt. Die pseudoaxiale Position des Substituenten an C-2 sorgt dabei für eine diastereofaciale Differenzierung der Enolatseiten, wodurch das Elektrophil von der sterisch weniger gehinderten Seite, *trans* zum Substituenten an C-2, eintritt (Abbildung 64).

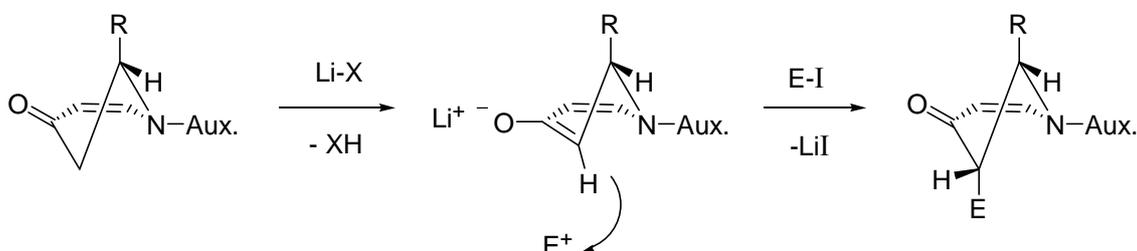


Abbildung 64: Erklärung für die *trans*-Alkylierung der Enolate.

Nachdem Alkylierungen in α -Stellung zu der Carbonylfunktion erfolgreich durchgeführt werden können, wird untersucht, ob auch die Halogenierung nach vorangehender Enolatbildung möglich ist. Dabei wird festgestellt, dass die konkurrierende elektrophile Substitution durch das starke Elektrophil NBS an die Enaminstruktur (vgl. Kapitel 6.2) sehr viel schneller verläuft als die Enolatbildung, so dass auch immer das an C-5 bromierte Dehydropiperidinon entsteht.

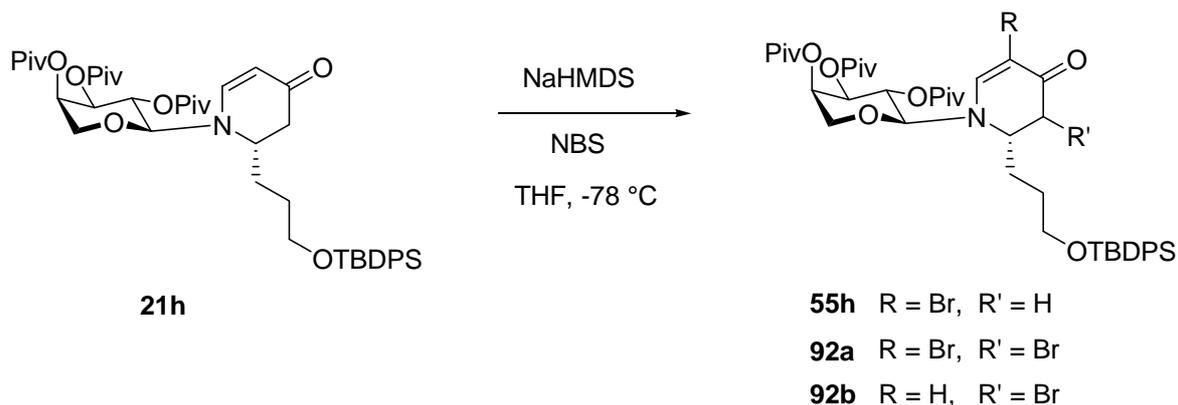


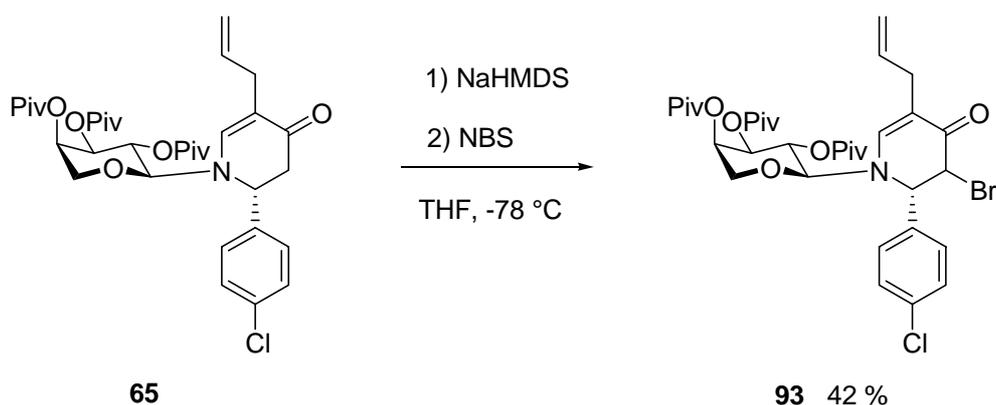
Abbildung 65: Versuch zur Bromierung an C-3.

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der Bromierung unter verschiedenen Reaktionsbedingungen zusammengefasst. Werden LiHMDS und ein Überschuss NBS verwendet, so wird nur das an C-5 bromierte Produkt **55h** gefunden. Eine Deprotonierung und Enolatbildung hat demnach nicht stattgefunden. Mit NaHMDS als Base wird zusätzlich das an C-5 *und* C-3 bromierte Produkt **92a** erhalten. Die elektrophile Substitution an der Enamin-Struktur läuft also wieder sehr schnell ab, und anschließend wird noch wenig Enolat gebildet und Brom in α -Stellung zur Carbonylgruppe eingeführt. Die Verwendung weniger Tropfen Brom statt NBS liefert das gleiche Ergebnis. Erst mit einem Überschuss an Base und NBS entsteht zusätzlich zu den zwei zuvor genannten Produkten das 3-Brom-dehydropiperidinon **92b**. Allerdings ist die Ausbeute gering, und die 5-Brom-Verbindung **55h** bleibt das Hauptprodukt. Bei Verwendung von nur einem Äquivalent NBS kann zwar die Bildung des doppelt bromierten Dehydropiperidinons **92a** unterdrückt werden, allerdings wird bei den geringen Mengen NBS das Edukt **21h** nicht vollständig umgesetzt.

Tabelle 8: Versuche zur Bromierung des Dehydropiperidinons **21h** an C-3.

	55h R = Br, R' = H	92a R = Br, R' = Br	92b R = H, R' = Br	Edukt
1.2 Äqu. LiHMDS 2 Äqu. NBS	✓	-	-	-
1.2 Äqu. NaHMDS 2 Äqu. NBS	✓	✓	-	-
1.2 Äqu. NaHMDS Br ₂	✓	✓	-	-
2 Äqu. NaHMDS 2 Äqu. NBS	✓	✓	✓	-
2 Äqu. NaHMDS 1 Äqu. NBS	✓	-	✓	✓

Erst wenn C-5 kein Wasserstoffatom mehr trägt, wodurch die Addition von Brom an die Enamin-Struktur nicht mehr unter Abspaltung eines Protons zu einem stabilen Produkt führen kann, wird die Bromierung an C-3 nach vorangegangener Enolatbildung möglich. Dehydropiperidinon **65**, dessen C-5 durch einen Allylsubstituenten „blockiert“ ist, reagiert mit NaHMDS und NBS zu der Verbindung **93**, die an C-3 einen Brom-Substituenten trägt (Abbildung 66).

**Abbildung 66:** Bromierung eines Dehydropiperidinons an C-3.

Die Kopplung zwischen den Protonen an C-2 und C-3 beträgt etwa 3.2 Hz. Handelt es sich wiederum um eine *trans*-Verbindung, so spricht dies für eine Konformation, in der die Substituenten an C-2 und C-3 eine pseudoaxiale Position einnehmen.

Der Versuch, nach einem Konzept von Kunz und Lerchen⁷³ den Bromsubstituenten in einer Reaktion mit Cäsium-*p*-nitrobenzoat und anschließender basischer Hydrolyse durch eine Hydroxyfunktion zu ersetzen, gelingt nicht. Auch Ansätze, durch Reaktionen mit Pb(OAc)₄⁷⁴ oder Mn(OAc)₄^{74a} eine Acetylgruppe an C-3 der Dehydropiperidinone **21** einzuführen und durch Hydrolyse die Hydroxyfunktion freizusetzen oder eine direkte Hydroxylierung mit 2-Sulfonyloxaziridinen⁷⁵ zu erzielen, waren bisher nicht erfolgreich.

In diesem Kapitel wurde gezeigt, dass durch Enolalkylierung 2,3-*trans*-disubstituierte Dehydropiperidinone zugänglich sind, wobei der stereochemische Verlauf der Reaktion durch die Gruppe an C-2 gesteuert wird. Auch ein Brom-Substituent kann unter bestimmten Voraussetzungen in Position 3 des Stickstoffheterocyclus eingeführt werden.

11 Indolizidin-Alkaloide

Alkaloide aus der Gruppe der Indolizidine kommen in Bakterien, Pilzen, höheren Pflanzen und in Tieren vor. Zu den sehr gut untersuchten Indolizidin-Alkaloiden gehören die zahlreichen Substanzen, die aus Hautsekreten südamerikanischer Frösche isoliert wurden und von denen heute bekannt ist, dass sie z. B. auch in Fröschen auf Madagaskar und in Australien vorkommen.³ Sie treten in diesen Tieren zusammen mit verschiedenen anderen lipophilen Alkaloiden sowie biogenen Aminen, Proteinen und anderen biologisch aktiven Verbindungen auf und dienen den Tieren als passiver chemischer Schutz vor Fressfeinden. Man geht inzwischen davon aus, dass die Frösche den größten Teil dieser lipophilen Alkaloide über ihre Nahrung aufnehmen. So wurden bestimmte Ameisen als Quelle verschiedener Pumiliotoxine erkannt.⁷⁶

Die Indolizidin-Alkaloide sind Zielstrukturen zahlreicher chemischer Synthesen,^{3,77} einmal, um Material für die Strukturaufklärung der aus den Fröschen nur in geringen Mengen isolierbaren Verbindungen bereitzustellen, zum anderen, weil viele dieser Substanzen

⁷³ H. Kunz, H.-G. Lerchen, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1873.

⁷⁴ a) Übersicht: A. S. Demir, A. Jeganathan, *Synthesis* **1992**, 235; b) Anwendung an Dehydropiperidinonen: D. L. Comins, D. A. Stolze, P. Thakker, C. L. McArdle, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5693.

⁷⁵ F. A. Davis, L. C. Vishwakarma, J. M. Billmers, J. Finn, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3243.

⁷⁶ R. A. Saporito, H. M. Garraffo, M. A. Donnelly, A. L. Edwards, J. T. Longino, J. W. Daly, *PNAS* **2004**, 101, 8045.

⁷⁷ J. P. Michael, In *The Alkaloids*, (G. A. Cordell, Hrsg.), Bd. 55, Kap.2, Academic Press, San Diego, **2001**.

interessante physiologische Wirkungen aufweisen, wie die Hemmung nikotinischer Acetylcholin-Rezeptor-Kanäle.⁷⁸

Unter Verwendung eines Kohlenhydrat-Auxiliars wurden bereits Synthesen von 5- sowie 5,8-substituierten Indolizidin-Alkaloiden vorgenommen.^{22,79} In der vorliegenden Arbeit werden nun erste Ansätze auf dem Weg zu einem 5,6,8-trisubstituierten Indolizidin-Alkaloid beschrieben. Alkaloid 223A (**94**) wurde 1997 als eines der ersten 5,6,8-trisubstituierten Indolizidin-Alkaloide aus Hautsekreten des in Panama vorkommenden Frosches *Dendrobates pumilio* Schmidt (Dendrobatidae) isoliert.⁸⁰ Nach einer ersten Studie, die auf GC-MS, GC-FTIR und ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen beruhte, wurde angenommen, dass Alkaloid 223A die Struktur **95** besitzt. Erst 2002 konnte durch die erste Totalsynthese die absolute Konfiguration dieses Indolizidins eindeutig ermittelt werden.⁸¹ Seitdem wurden noch eine weitere Totalsynthese dieses Naturstoffs⁸² und drei Synthesen seines 6-epi-Derivats **95**^{82,83} veröffentlicht.

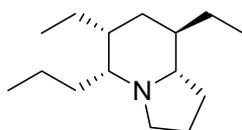
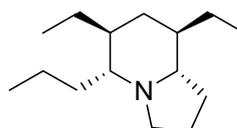
Indolizidin 223A (**94**)Indolizidin *epi*-223A (**95**)

Abbildung 67: Neue 5,6,8-trisubstituierte Indolizidin-Alkaloide.

Das Retrosynthese-Schema für die stereoselektive Darstellung des Alkaloids bzw. eines Epimers auf Grundlage der in den vorangegangenen Kapiteln erarbeiteten Strategien zur Derivatisierung eines auxiliargebundenen Dehydropiperidinons ist in Abbildung 68 skizziert.

⁷⁸ a) J. W. Daly, Y. Nishizawa, W. L. Padgett, T. Tokuyama, A. L. Smith, A. B. Holmes, C. Kibayashi, R. S. Aronstam, *Neurochem. Res.* **1991**, *16*, 1213.

⁷⁹ M. Follmann, Dissertation, Universität Mainz, **2001**.

⁸⁰ H. M. Garraffo, P. Jain, T. F. Spande, J. W. Daly, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 2.

⁸¹ N. Toyooka, A. Fukutome, H. Nemoto, J. W. Daly, T. F. Spande, H. M. Garraffo, T. Kaneko, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1715.

⁸² X. Pu, D. Ma, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4400.

⁸³ a) J. M. Harris, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4371; b) N. Toyooka, A. Fukutome, H. Shinoda, H. Nemoto, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6197.

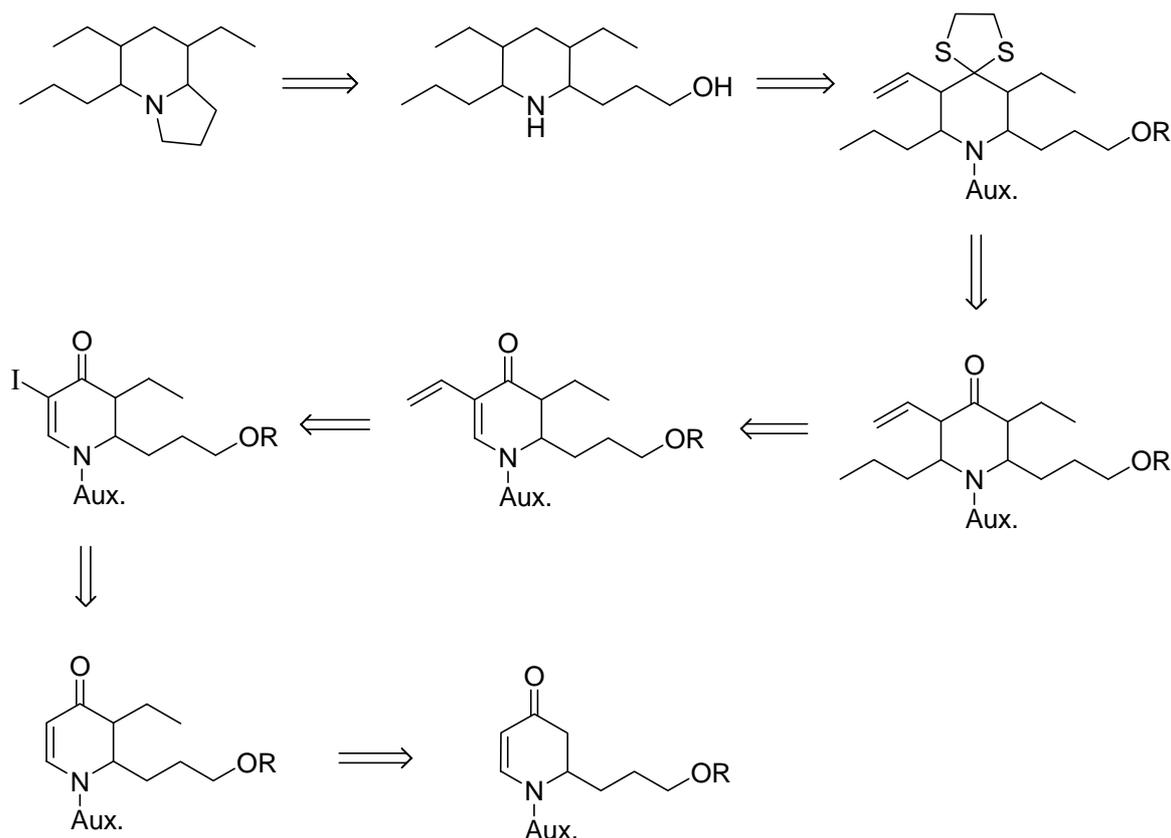


Abbildung 68: Plan zur Synthese von Indolizidin 223A.

Ein Dehydropiperidinon, das an C-2 einen Substituenten mit geschützter Hydroxyfunktion trägt, wird in 3-Stellung zur Carbonylgruppe alkyliert. Da in Position 5 bisher keine Ethylgruppe eingeführt werden konnte, ist geplant, zunächst einen Vinyl-Substituenten einzubringen. Nach konjugierter Cuprataddition sollen sowohl die Carbonylgruppe reaktiv entfernt als auch der Vinylsubstituent zu einer Ethylgruppe hydriert werden. Nach Abspaltung des Stickstoffheterocyclus vom Kohlenhydrat-Auxiliar und Freisetzung der Hydroxyfunktion soll der Ringschluss erfolgen.

In Kapitel 4.3 wurde die Synthese des *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinons **21h** beschrieben, das einen 3-Hydroxypropylsubstituenten besitzt. Zum Schutz der Hydroxyfunktion wurde die *tert*-Butyldiphenylsilylgruppe gewählt. Die Enolalkylierung von **21h** führt, so wurde in Kapitel 10 gezeigt, zum 2,3-disubstituierten Dehydropiperidinon **91c**. Durch elektrophile Substitution mittels NBS (vgl. Kapitel 6.2) wird daraus Verbindung **96** erhalten (Abbildung 69).

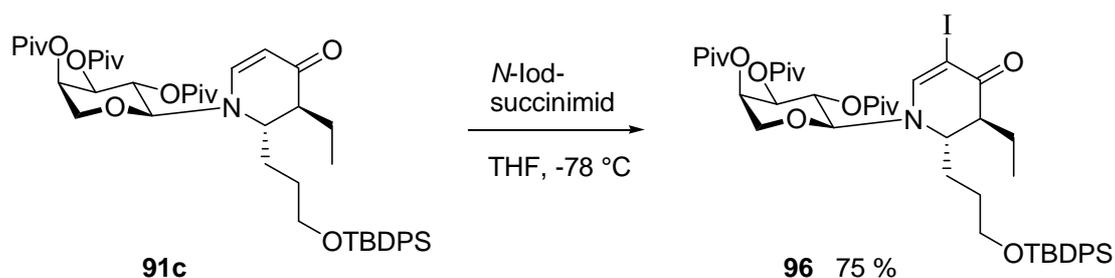


Abbildung 69: Darstellung eines 2,3,5-trisubstituierten *N*-Glycosyl-dehydropiperidinons.

Eine Stille-Kupplung mit **96** und Tributylvinylzinn liefert glatt das trisubstituierte Dehydropiperidinon **97** (Abbildung 70). Allerdings kann das Produkt nicht vollständig von den zinnorganischen Verbindungen getrennt werden.

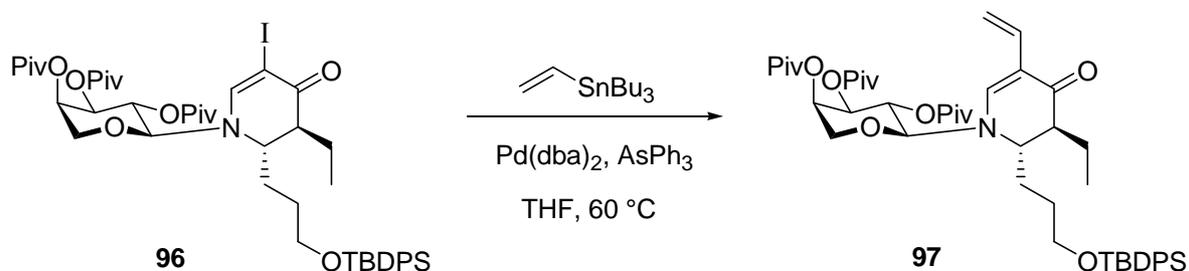


Abbildung 70: Stille-Kupplung zum Dehydropiperidinon **97**.

Trotzdem wurde die Cuprataddition angeschlossen, um zu untersuchen, ob nach diesem Schritt die Zinn-Verbindungen abgetrennt werden können. Das tetrasubstituierte Piperidinon **98** wird in dieser Reaktion erhalten (Abbildung 71), allerdings ist auch dieses nach der Flash-Chromatographie noch mit zinnorganischen Substanzen verunreinigt.

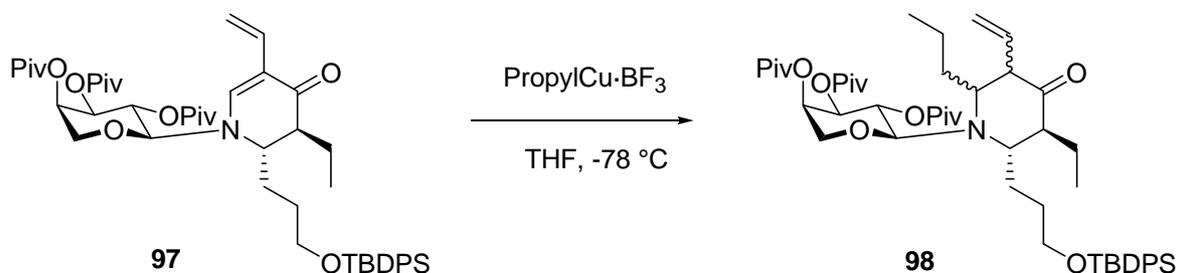


Abbildung 71: Cuprataddition zum tetrasubstituierten *N*-Arabinsylpiperidinon **98**.

Der Versuch, die Verwendung zinnorganischer Verbindungen zu umgehen, indem die Vinylfunktion an das zinnorganische Dehydropiperidinon **99** gekuppelt wird, führt zu einer relativ geringen Ausbeute an 2,3,5-trisubstituiertem Produkt **97** (Abbildung 72).

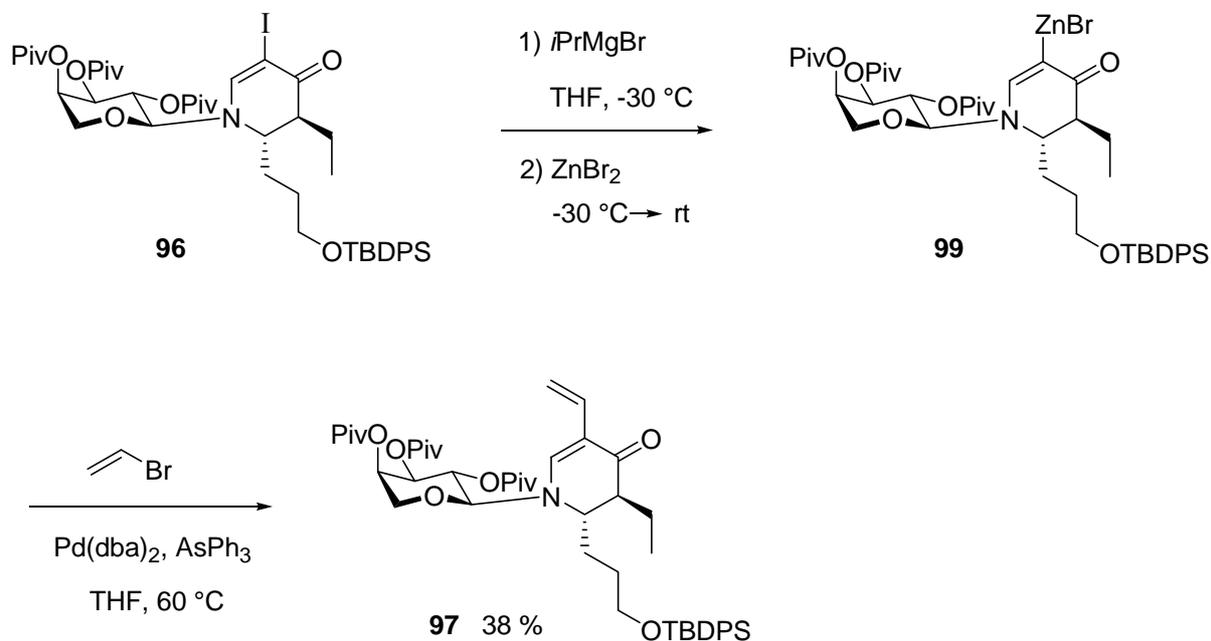


Abbildung 72: Darstellung des Dehydropiperidinons **97** über Negishi-Kupplung.

Der Reaktionsverlauf gestaltet sich günstiger, wenn die Reihenfolge der Substitutionen geändert wird. Dazu wird das 2-Alkyl-5-iod-dehydropiperidinon **55e** einer Stille-Kupplung mit Tributylvinylzinn unterzogen. Die Reaktion verläuft offenbar ohne die Bildung von Nebenprodukten, und die 5-Vinyl-Verbindung **100** kann in hoher Ausbeute isoliert werden (Abbildung 73). Die Reaktionskontrolle ist leichter als bei der in Abbildung 70 gezeigten Reaktion, da die R_f -Werte von Edukt und Produkt sich stärker unterscheiden. Die Verunreinigung mit zinnorganischen Verbindungen ist zudem deutlich geringer.

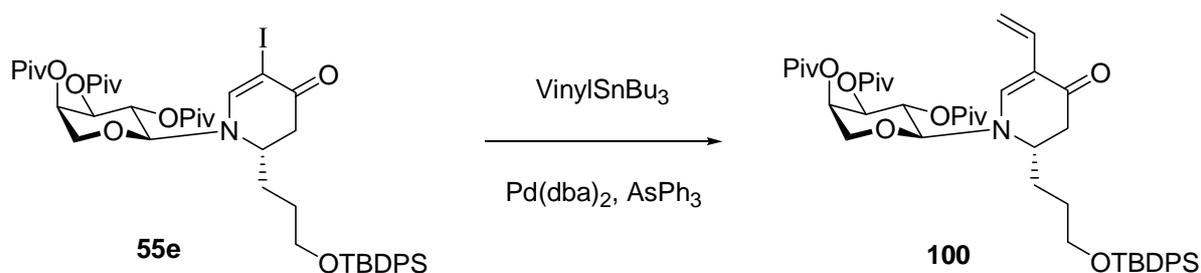


Abbildung 73: Stille-Kupplung zum Dehydropiperidinon **100**.

Die anschließende Deprotonierung mittels LiHMDS und Reaktion mit Ethyliodid liefert das 2,3,5-trisubstituierte *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinon **97** (Abbildung 74).

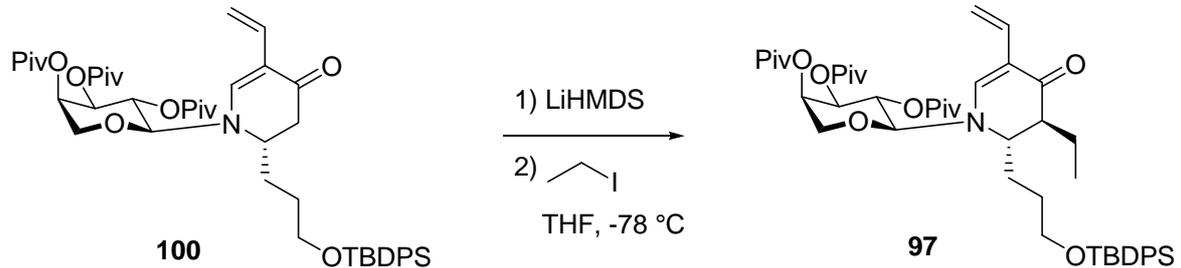


Abbildung 74: Enolalkylierung zum 2,3,5-trisubstituierten Dehydropiperidinon **97**.

Die weiteren Umsetzungen bis zum Indolizidin wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt. In ersten Schritten auf dem Weg zum Alkaloid wurde gezeigt, dass sich prinzipiell 2,3,5,6-tetrasubstituierte *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone darstellen lassen. Im gezeigten Beispiel stellt die Einführung einer Vinylgruppe an C-5 den schwierigsten Schritt dar, weil das Produkt der Stille-Kupplung sich nicht vollständig von dem zinnorganischen Kupplungsreagenz und dessen Nebenprodukten trennen lässt. In zukünftigen Arbeiten gilt es, neben der Überwindung dieser Schwierigkeiten, die Konfiguration des tetrasubstituierten Piperidinons aufzuklären.

12 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Kohlenhydrat-Auxiliar 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin (**27**) zur stereoselektiven Synthese mehrfach substituierter, chiraler Stickstoffheterocyclen eingesetzt.

• Grundbausteine: *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone

Das aus D-Arabinose (**22**) zugängliche Arabinosylamin **27** reagiert mit Aldehyden zu den Schiff'schen Basen **20**. Diese wurden mit dem elektronenreichen Danishefsky-Dien **18** in Domino-Mannich-Michael-Reaktionen mit hoher Diastereoselektivität zu *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinonen **21** umgesetzt (Abbildung 75).

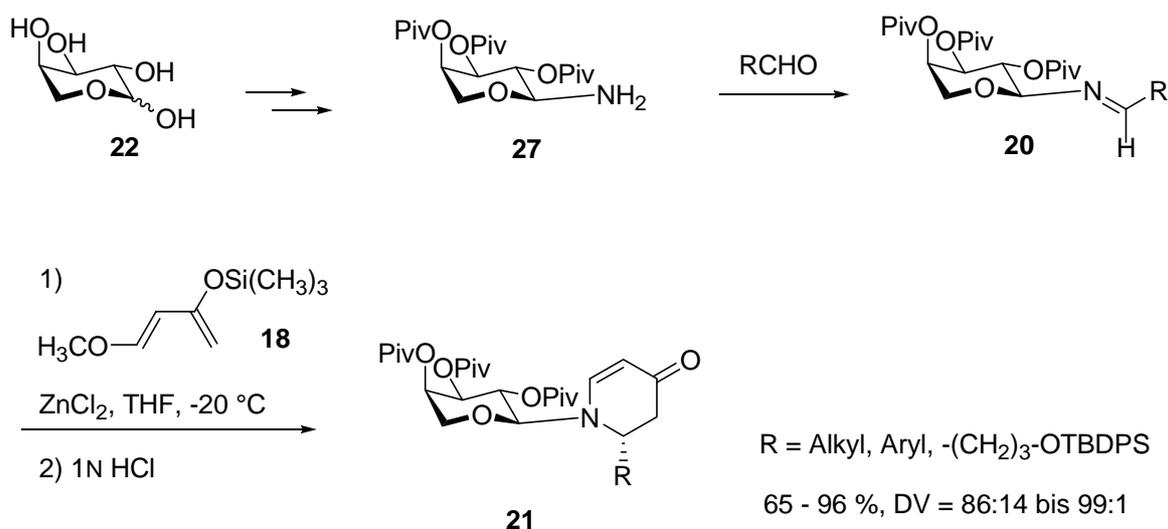


Abbildung 75: Stereoselektive Synthese 2-substituierter *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone.

Die Stereochemie an C-2 des Stickstoffheterocyclus resultiert aus dem Angriff des Diens an der *re*-Seite der Imindoppelbindung. Die *si*-Seite wird durch die sterisch anspruchsvolle Pivaloylgruppe an C-2' des Kohlenhydrats abgeschirmt. Die absolute Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums konnte durch Röntgenstrukturanalyse und durch die Synthese des Naturstoffs (*S*)-(+)-Coniin **37** gesichert werden (Abbildung 76).

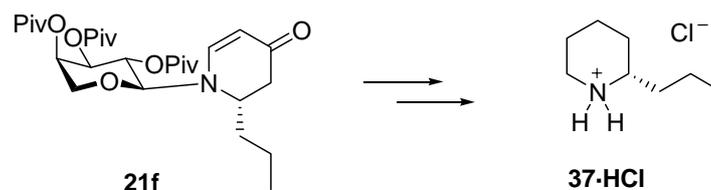


Abbildung 76: Stereoselektive Synthese von (+)-Coniin zum Konfigurationsbeweis.

Die *N*-Arabinsyl-dehydropiperidinone **21** besitzen die entgegengesetzte Konfiguration zu den Alkaloiden, die durch Verwendung des pseudoenantiomeren Auxiliars Galactosylamin zugänglich sind. Durch Variation des Kohlenhydrat-Auxiliars sind also beide Enantiomere der Piperidin-Alkaloide zugänglich.

•Funktionalisierungen

Um einen Zugang zu hochfunktionalisierten Stickstoffheterocyclen zu ermöglichen, wurde in dieser Arbeit die Derivatisierung an allen Positionen der *N*-Arabinsyl-dehydropiperidinone **21** untersucht.

•2,6-Disubstituierte *N*-Arabinsyl-piperidinone

Durch Addition aktivierter Cuprate waren 2,6-*cis*-Piperidinone **38/40** mit hohen Diastereoselektivitäten zugänglich (Abbildung 77). Der stereochemische Verlauf der Reaktion wird durch das Kohlenhydrat-Auxiliar und das bereits vorhandene stereogene Zentrum in 2-Position gesteuert.

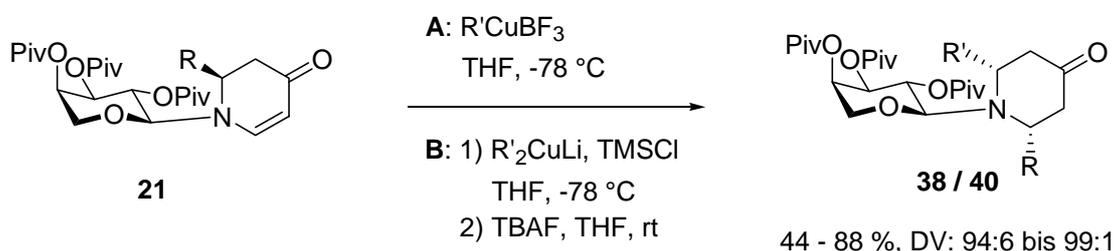


Abbildung 77: Stereoselektive Synthese 2,6-*cis*-disubstituierter *N*-Arabinsyl-piperidinone.

Die Konfiguration der 2,6-disubstituierten Piperidinone **38/40** konnte durch Röntgenstrukturanalyse und durch die Synthese des Alkaloids (+)-Dihydropinidin (**42**) ermittelt werden (Abbildung 78).

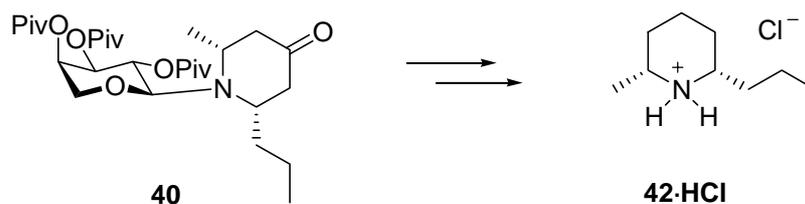


Abbildung 78: Stereoselektive Synthese von Dihydropiperidin.

• *2,5-Disubstituierte N-Arabinosyl-dehydropiperidinone*

Aufgrund der Enamin-Struktur sind elektrophile Substitutionen an C-5 der Dehydropiperidinone **21** möglich. Auf diese Weise lassen sich 2,5-disubstituierte *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone aufbauen:

Mittels des reaktiven Nitronium-tetrafluorborats gelang die Nitrierung der *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone **21** in hohen Ausbeuten. Darauf aufbauend wurden weitere Schritte zur Synthese der Heterocyclen **52/54** ausgearbeitet (Abbildung 79).

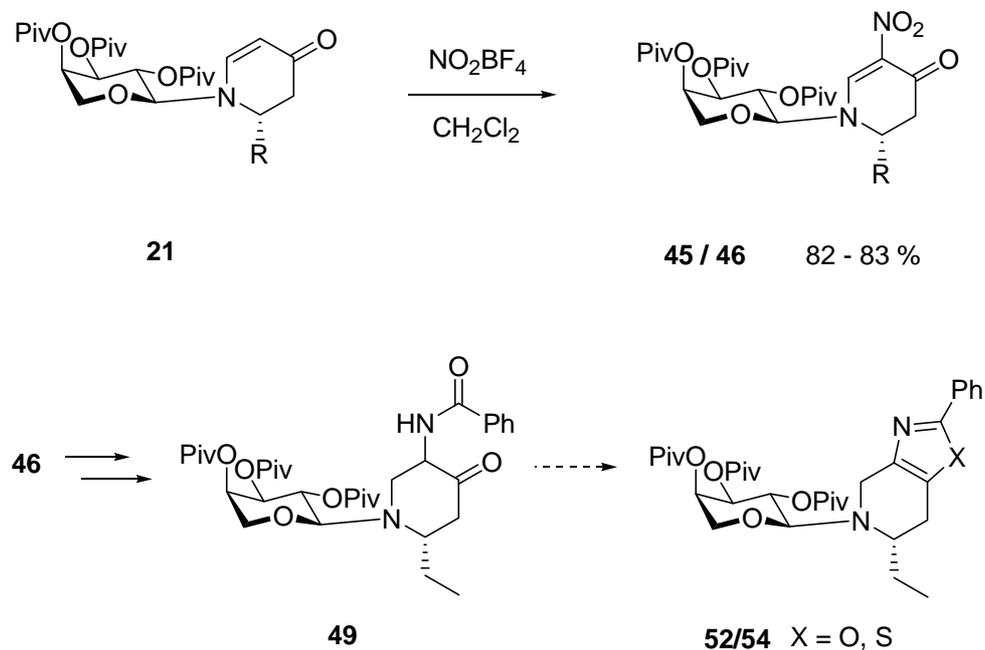


Abbildung 79: Nitrierung und nachfolgende Modifizierungen.

Auch die Halogenierung der Dehydropiperidinone konnte mit hohen Ausbeuten durchgeführt werden. Anschließend wurden in Stille- und Suzuki-Kupplungen Aryl- und Vinyl-Substituenten an C-5 der Dehydropiperidinone eingeführt (Abbildung 80).

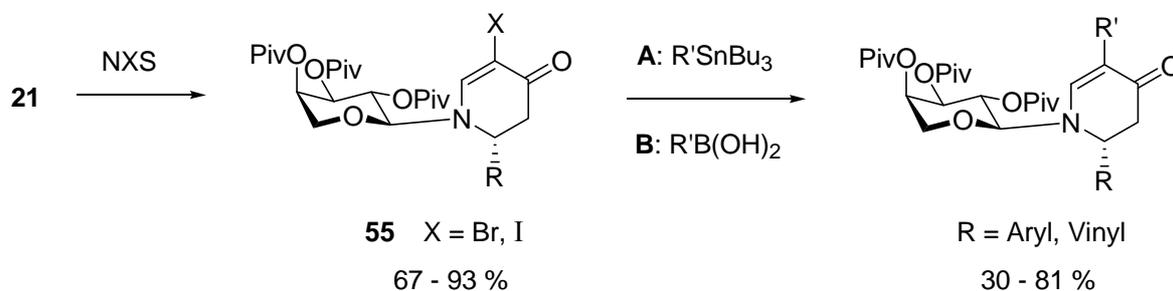


Abbildung 80: Halogenierung und anschließende C-C-Kupplungen.

Durch einen Halogen-Magnesium-Austausch mittels Isopropylmagnesiumbromid waren aktive magnesiumorganische *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone zugänglich. Diese Grignard-Verbindungen eröffneten ein weites Spektrum an Reaktionsmöglichkeiten (Abbildung 81):

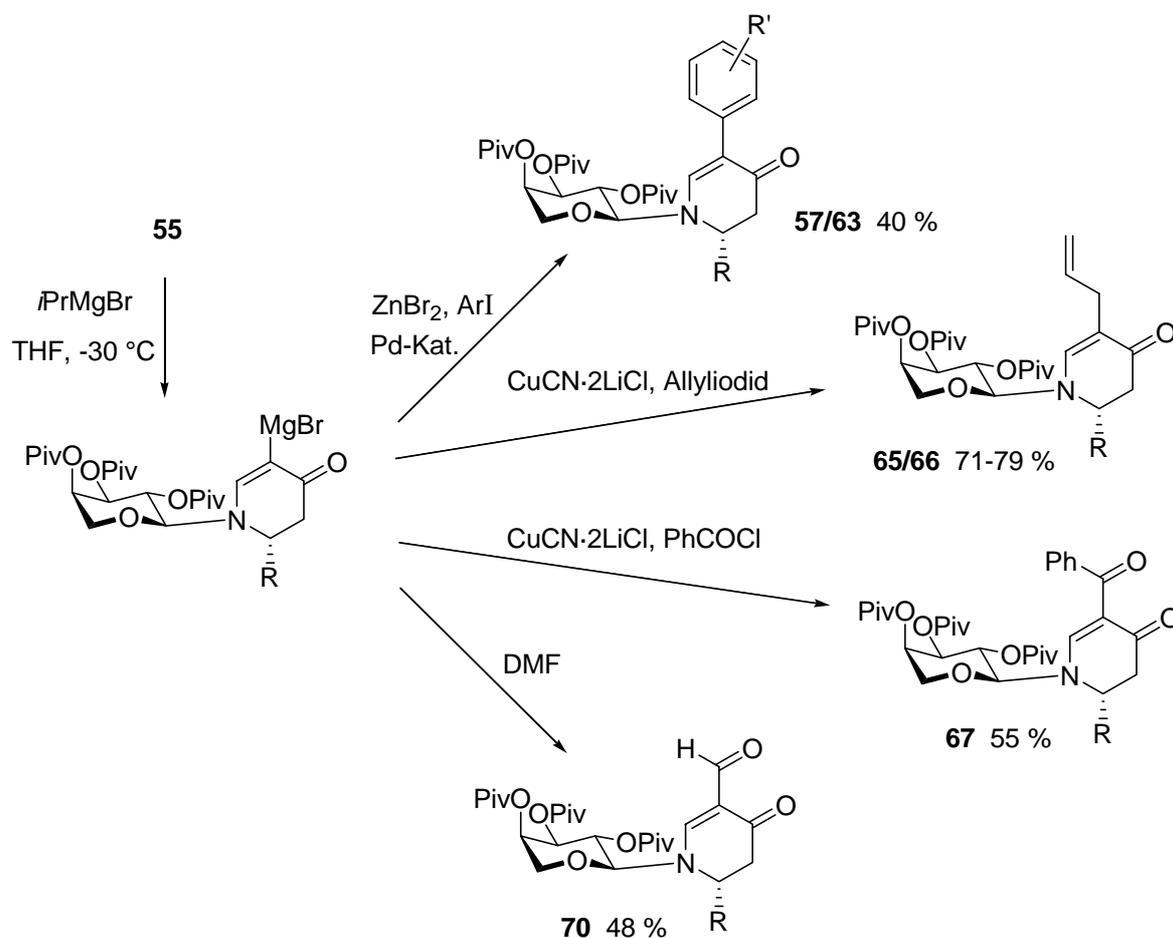


Abbildung 81: Reaktionsmöglichkeiten der magnesiumorganischen Dehydropiperidinone.

• *2,5,6-Trisubstituierte N-Arabinosyl-dehydropiperidinone*

Die 2,5-disubstituierte Verbindung **66** konnte anschließend durch Cuprataddition zu dem 2,5,6-trisubstituierten *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinon **72** umgesetzt werden (Abbildung 82). Die Konfiguration des Produktes wurde durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt. Während die Cuprataddition an monosubstituierte Dehydropiperidinone **21** die 2,6-*cis*-Verbindungen lieferte (Abbildung 77), wurde in diesem Fall das 2,6-*trans*-Piperidinon erhalten. In einer nachfolgenden Ringschlussmetathese wurde zudem ein Zugang zu *trans*-Hydrochinolinen **74** geschaffen (Abbildung 82).

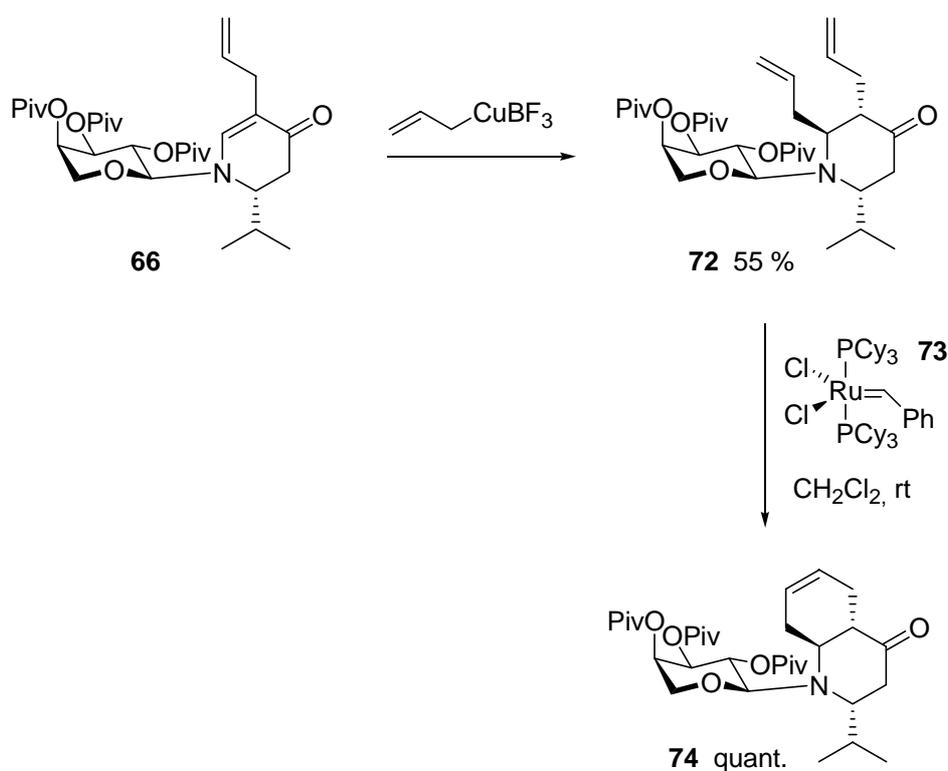


Abbildung 82: Darstellung eines 2,5,6-trisubstituierten Dehydropiperidinons und anschließende Ringschlussmetathese.

• *2,4-Disubstituierte N-Arabinosyl-dehydropiperidinone*

Eine Derivatisierung der Dehydropiperidinone **21** an C-4 war durch Überführung der Carbonylverbindung in die Piperidin-Enoltriflate **75/76** und darauffolgende palladiumkatalysierte Stille-, Suzuki- und Negishi-Kupplungen möglich. Auf diese Weise wurden die 2,4-disubstituierten *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone **78 – 81** erhalten (Abbildung 83).

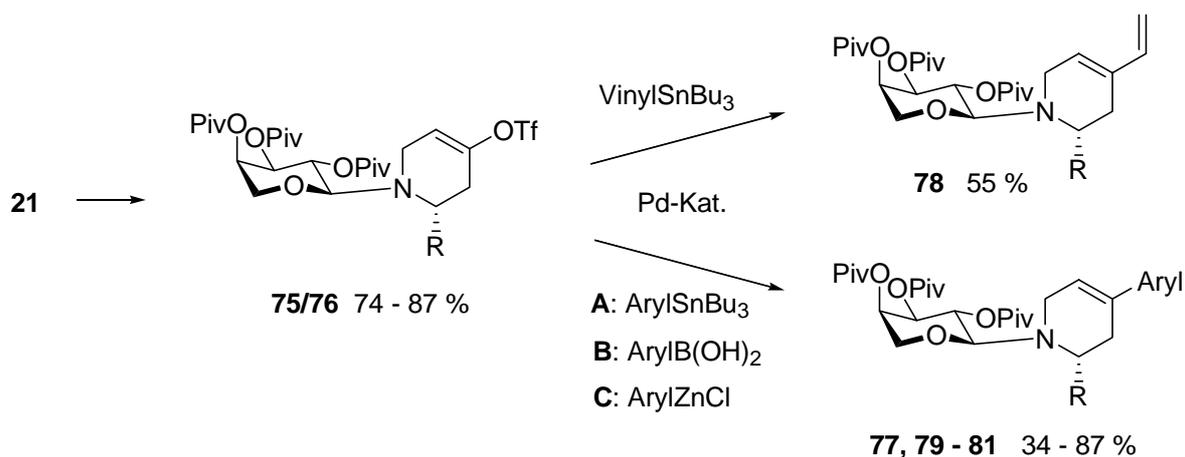


Abbildung 83: Darstellung 2,4-disubstituierter *N*-Arabinosyl-dehydropiperidine.

• 2,4,5-Trisubstituierte *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone

Sowohl *N*-Glycosyl- als auch *N*-Benzyloxycarbonyl-5-brom-4-trifluormethansulfonyloxy-dehydropiperidinone reagieren in Stille- und Negishi-Kupplungen nur an der Triflatfunktion; der Bromsubstituent bleibt unberührt (Abbildung 84). Die Produkte **84/86** sollten somit Ausgangsverbindungen für heterogen arylierte Piperidine sein. Allerdings sind sie relativ instabil.

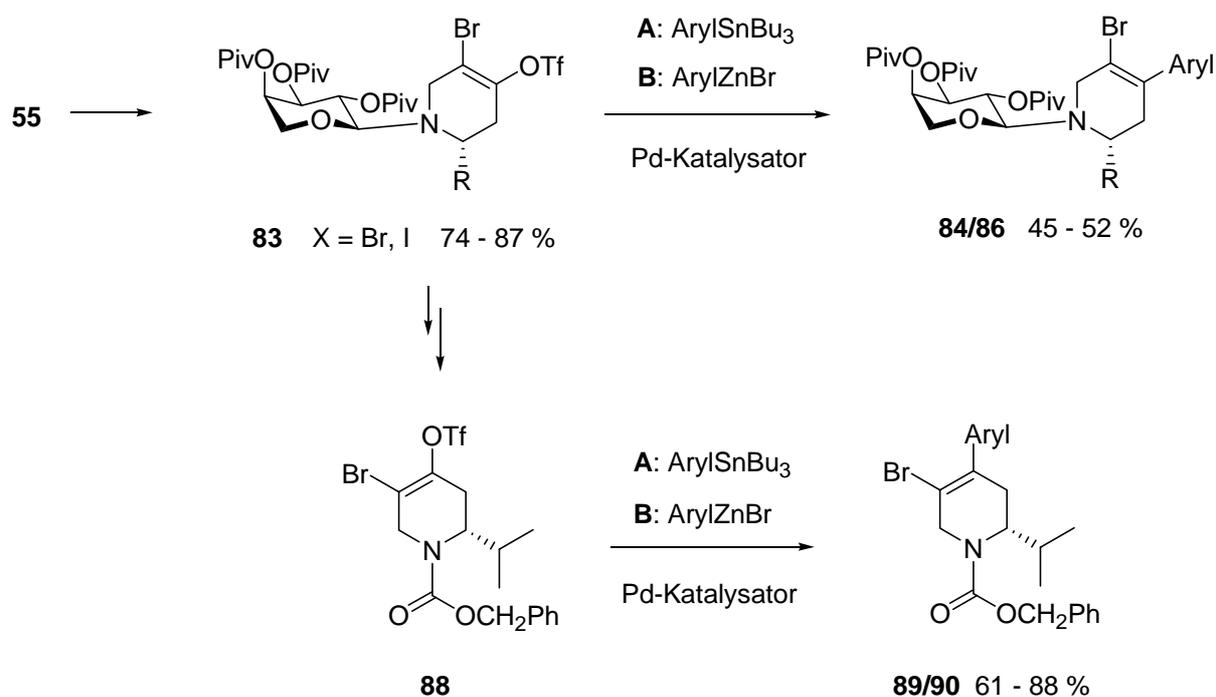


Abbildung 84: Umsetzung von 5-Brom-4-trifluormethansulfonyloxy-dehydropiperidinen.

• 2,3-Disubstituierte *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone

Funktionalisierungen an C-3 des Stickstoffheterocyclus waren durch Deprotonierung mittels starker Basen und anschließende Reaktion mit Elektrophilen möglich. Der stereochemische Verlauf wird dabei durch den Substituenten an C-2 dirigiert.

Auf diese Weise gelang die Alkylierung der Dehydropiperidinone in hohen Ausbeuten und mit befriedigender bis hoher Diastereoselektivität (Abbildung 85).

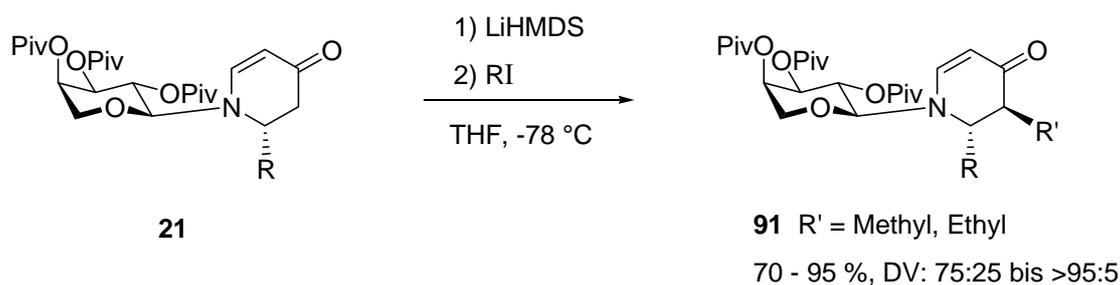


Abbildung 85: Darstellung 2,3-disubstituierter *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone.

Die Einführung eines 3-Bromsubstituenten gelingt nur dann selektiv, wenn C-5 einen Substituenten trägt und die elektrophile Substitution an C-5 nicht als Konkurrenzreaktion ablaufen kann (Abbildung 86).

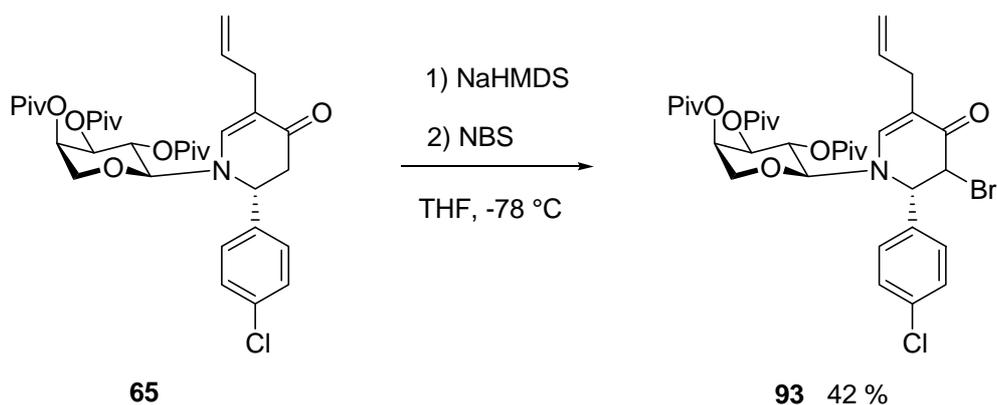


Abbildung 86: Bromierung der Dehydropiperidinone an C-3.

• 2,3,5,6-Tetra-substituierte *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone

Die erarbeiteten Derivatisierungen des Stickstoffheterocyclus wurden auch in der Synthese des tetrasubstituierten *N*-Arabinosyl-piperidinons **98** angewendet. Allerdings traten Probleme bei der Reinigung der Produkte auf. Das Piperidinon **98** stellt ein Vorprodukt in der Synthese des Indolizidin-Alkaloids 223A dar.

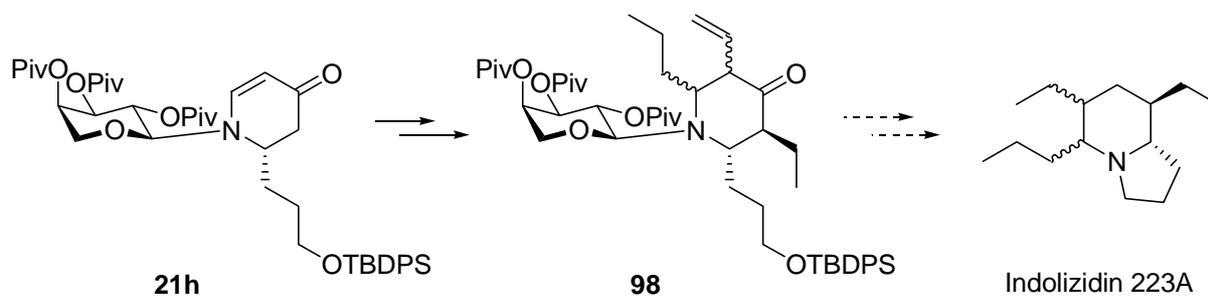


Abbildung 87: Darstellung eines tetrasubstituierten Piperidinons.

Das Glycosylamin 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin (**27**) stellt nach diesen Ergebnissen ein leistungsstarkes chirales Auxiliar zum stereoselektiven Aufbau mehrfach substituierter Stickstoffheterocyclen dar. Der Einsatz dieses stabilen chiralen Hilfsmittels erlaubt die gezielte regio- und stereoselektive Derivatisierung *N*-glycosidisch gebundener Stickstoffheterocyclen und damit die Darstellung enantiomerenreiner Piperidin-Alkaloide.

Experimenteller Teil

13.1 Allgemeines: Methoden, Reagenzien und Messgeräte

Alle Reaktionen wurden, wenn nicht anders angegeben, in ausgeheizten Glasgefäßen und unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die Reaktionskontrolle erfolgte in der Regel über Dünnschichtchromatographie.

Lösungsmittel: Absolute Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren erhalten und vor Gebrauch destilliert.⁸⁴

Dünnschichtchromatographie: Zur Dünnschichtchromatographie wurden Aluminiumfertigplatten, beschichtet mit Kieselgel 60 F₂₅₄, der Firma Merck verwendet. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm und/oder unter Verwendung der nachstehenden Anfärbereagenzien mit anschließender Wärmebehandlung:

- „Zucker-Reagenz“: 1:1-Mischung aus 0.2%-iger ethanolischer *m*-Methoxyphenol-Lösung und 2N ethanolischer Schwefelsäure.
- „Seebach-Reagenz“: Lösung von 2.5 g Molybdätophosphorsäure, 1 g Cer(IV)-sulfat und 6 ml konz. Schwefelsäure.

Die jeweils vermerkten Laufmittelzusammensetzungen sind als Volumenverhältnisse angegeben.

Flash-Chromatographie: Zur säulenchromatographischen Reinigung wurde Kieselgel mit einer Partikelgröße von 40 – 63 μm der Firma ICN Biomedicals verwendet.

Massenspektrometrie:

- ESI-Massenspektren wurden mit einem Navigator 1-Instrument der Firma ThermoQuest gemessen.
- FD-Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT 95-Spektrometer aufgenommen.

⁸⁴ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Auflage, Pergamon Press, Oxford, 1988.

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

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur von Büchi (nach Dr. Tottoli) bestimmt und sind nicht korrigiert.

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

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

- Bruker AC-200: 200 MHz- ^1H -NMR und 50.3 MHz- ^{13}C -NMR
- Bruker AC-300: 300 MHz- ^1H -NMR und 75.4 MHz- ^{13}C -NMR
- Bruker AM-400: 400 MHz- ^1H -NMR, 100.6 MHz- ^{13}C -NMR, ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HMQC.

Die angegebenen Werte für die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf Tetramethylsilan als Standard.

RP-HPLC: Analytische HPLC wurde mit einer Knauer Maxi Star K 1000-Gradienten-Pumpe, einem Knauer 4-Kanal-Entgaser sowie einem Knauer Diodenarraydetektor DAD K2800 unter der Verwendung der Software ChromGate der Firma Knauer durchgeführt. Es wurde folgende RP-Säule benutzt: Phenomenex Luna 5μ C18 (2), 250 x 4.60 mm.

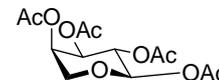
Als Eluens wurde jeweils ein Acetonitril/Wasser-Gemisch bei einer Flussrate von 1 ml/min verwendet. Die Retentionszeiten sind bei den einzelnen Verbindungen vermerkt. Die Diastereomerenverhältnisse wurden durch Integration der Chromatogramme bei geeigneter Wellenlänge bestimmt. Dies erfolgte unter der Annahme eines gleichen Absorptionskoeffizienten für die jeweiligen Diastereomere.

Für die präparative HPLC wurden zwei Knauer Ministar K500-Pumpen in Hochdruckgradientenschaltung in Kombination mit einem variablen Wellenlängenminitor eingesetzt. Die Flussrate betrug 20 ml/min. Folgende Säule wurde verwendet: Phenomenex Luna 10μ C18 (2), 260 x 50.0 mm.

13.2 Versuche zu Kapitel 4

13.2.1 Versuche zu Kapitel 4.1

1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- α -D-arabinopyranose (**23**)²⁵



Ein Gemisch aus 630 ml (6.71 mol) Acetanhydrid und 97 g (1.18 mol) wasserfreiem Natriumacetat wird auf 100 °C erhitzt. Dann wird die Heizquelle entfernt. Unter Rühren werden 100 g (0.67 mol) Arabinose portionsweise zugegeben. Anschließend wird 30 min gerührt. Die noch heiße Lösung wird in 4 l eines Eis-Wasser/Aceton-Gemischs (14:1) gegossen und über Nacht bei Raumtemp. gerührt, wobei farblose Kristalle ausfallen. Nach 5 h Rühren im Eis-Bad wird das Produkt abfiltriert, zweimal mit je 300 ml Toluol und zweimal mit je 300 ml Methylenchlorid kodestilliert und i. Hochvak. getrocknet. Das β -Anomer bleibt in Lösung und bildet bei dem Versuch, die Mutterlauge einzuengen, ein Öl.

Ausbeute: 73.3 g (0.23 mol, 34 % α -Anomer); farblose Kristalle; Schmp.: 92 °C; R_f = 0.25 (Petrolether/Ethylacetat = 2:1); $C_{13}H_{18}O_9$ (318.28).

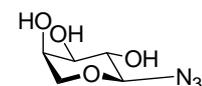
2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -D-arabinopyranosylazid (**24**)²⁵



Eine Lösung von 135 g (0.42 mol) 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- α -D-arabinopyranose **23** in 1530 ml Methylenchlorid wird mit 58.1 ml (50.7 g; 0.44 mol) Trimethylsilylazid und 4.3 ml Zinntetrachlorid versetzt und bei Raumtemp. gerührt. Nach 16 h werden zusätzliche 11 ml (0.08 mol) Trimethylsilylazid und 0.9 ml Zinntetrachlorid zugegeben und weitere 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung neutralisiert (CO_2 -Entwicklung) und die wässrige Phase zweimal mit je 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert. Der erhaltene Feststoff wird i. Hochvak. getrocknet und ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 127 g (0.42 mol, 99 %, roh); farbloser Feststoff; Schmp.: 82 °C, R_f = 0.5 (Petrolether/Ethylacetat = 2:1); $C_{11}H_{15}N_3O_7$ (301.25).

α -D-Arabinopyranosylazid (**25**)²⁵



Zu einer Lösung von 126 g (417 mmol) 2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -D-arabinopyranosylazid **24** in 1500 ml absol. Methanol werden unter Argon 0.2 g (9 mmol) Natrium gegeben. Die Lösung

wird bis zum vollständigen Umsatz (3 h) bei Raumtemp. gerührt. Das Natriummethylat wird mit 0.5 ml (9 mmol) Eisessig neutralisiert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der erhaltene Feststoff wird i Hochvak. getrocknet.

Ausbeute: 73 g (quant., roh); farbloser hygroskopischer Feststoff; $R_f = 0.50$ (Chloroform/Methanol = 3:1); $C_5H_9N_3O_4$ (175.14).

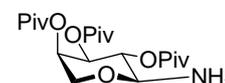
2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylazid (**26**)²⁵



Das rohe α -D-Arabinopyranosylazid **25** (73 g, 0.42 mol) wird in 650 ml absol. Pyridin gelöst. Nach Abkühlung auf 0 °C werden unter Rühren 221 ml (216 g; 1.80 mol) Pivaloylchlorid langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung, aus der Pyridiniumchlorid ausfällt, 4 d bei 70 °C gerührt. Das Pyridiniumchlorid wird abfiltriert und Pyridin i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in Petrolether/Dichlormethan (10:1) suspendiert, dreimal mit je 430 ml 2N HCl und zweimal mit je 430 ml einer ges. $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 134 g (0.31 mol; 75 %); farbloser Feststoff; Schmp.: 90 °C; Lit.²⁵: 90 °C; $R_f = 0.80$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1); $C_{20}H_{33}N_3O_7$ (427.49).

2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin (**27**)²⁵

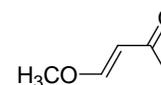


Eine Lösung von 90 g (0.21 mol) 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylazid **26** in 1 l absol. Methanol wird mit 10 g Raney-Nickel (sorgfältig mit Wasser und Methanol neutral gewaschen) versetzt. Unter Rühren wird ein leichter Wasserstoffstrom durch die Lösung geleitet. Nach 5 h ist die Hydrierung beendet, und das Raney-Nickel wird über *Hyflo*[®] abfiltriert. Die Lösung wird i. Vak. eingedampft und bei 4 °C stengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert. Einengen der Mutterlauge liefert weiteres Produkt, welches zur Reinigung aus Methanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 72 g (0.18 mol; 85 %); farbloser kristalliner Feststoff; Schmp: 105 °C, Lit.²⁵: 106 °C; $R_f = 0.3$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{26}$: -43.1 ($c = 1$, $CHCl_3$), Lit.²⁵: $[\alpha]_D^{23}$: -47.6 ($c = 1$, $CHCl_3$); $C_{20}H_{35}NO_7$ (401.50).

13.2.2 Versuche zu Kapitel 4.2

4-Methoxy-3-buten-2-on (29)^{27,85}



200 ml (1.50 mol) Acetylacetaldehyddimethylacetal (**28**) werden über 6.3 g (0.77 mol) wasserfreiem Natriumacetat solange auf 190 °C erhitzt, bis kein Methanol mehr abdestilliert.

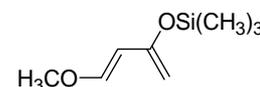
Nach Abkühlen wird das Produkt durch Destillation i. Vak. gereinigt.

Ausbeute: 140.9 g (1.41 mol, 94 %); klare farblose Flüssigkeit; Sdp_{14 mbar}: 64 °C, Lit.²⁴: Sdp_{12 mbar}: 66–69 °C.

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.55 (d, 1H, J_{H-4, H-3} = 13.2 Hz, H-4), 5.55 (d, 1H, J_{H-3, H-4} = 12.7 Hz, H-3), 3.68 (s, 3H, O-CH₃), 2.17 (s, 3H, CH₃).

1-Methoxy-3-trimethylsiloxy-1,3-butadien (18)^{27,85}

(Danishefsky-Dien)



Eine Suspension aus 3.5 g (0.026 mol) ZnCl₂ in 350 ml absol. Benzol und 390 ml absol. Triethylamin wird mit 140.8 g (1.4 mol) 4-Methoxy-3-buten-2-on (**29**) versetzt. Dann werden langsam 350 ml (2.8 mol) TMSCl zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung leicht erwärmt. Der Ansatz wird über Nacht bei 40 °C gerührt und anschließend auf 1 l absol. Ether gegeben. Das ausgefallene NEt₃·HCl wird schnell abfiltriert und mit weiterem absol. Ether nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. zum größten Teil entfernt und der verbleibende Rückstand zweimal über eine Kolonne destilliert.

Ausbeute: 144.7 g (0.84 mol, 60 %); farblose Flüssigkeit; Sdp_{2mbar}: 42 °C, Lit.⁸⁴: Sdp_{15 mbar}: 70 °C.

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.81 (d, 1H, J_{H-1, H-2} = 12.2 Hz, H-1), 5.33 (d, 1H, J_{H-2, H-1} = 12.7 Hz, H-2), 4.07 (d, 2H, J_{H-4a, H-4b} = 8.3 Hz, H-4a, H-4b), 3.57 (s, 3H, O-CH₃), 0.21 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

⁸⁵ Siehe auch: M. Weymann, Dissertation, Universität Mainz, 1996.

Darstellung der *N*-Arabinosylimine

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Methode A⁸⁵

Eine Lösung aus 10 mmol Amin **27** in 20 ml Isopropanol wird mit 12 mmol aromatischem Aldehyd und 10 Tropfen Eisessig versetzt und ca. 3 Stunden auf 80 °C erhitzt. Die Lösung wird anschließend langsam abgekühlt und über Nacht bei 4 °C aufbewahrt. Die Hauptmenge des Produkts kristallisiert hierbei aus und kann abfiltriert werden. Es wird mit wenig eiskaltem Isopropanol nachgewaschen. Durch Einengen der Mutterlösung können i.a. noch weitere Fraktionen erhalten werden. Das Produkt wird, falls notwendig, aus *n*-Heptan umkristallisiert.

Methode B⁸⁵

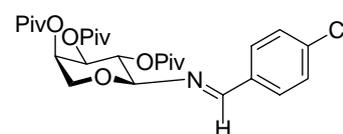
Eine Lösung aus 10 mmol Amin **27** in 60 ml *n*-Pentan wird zu 8 g ausgeheiztem Molekularsieb (4 Å) gegeben und tropfenweise mit 12 mmol aliphatischem Aldehyd versetzt. Diese Mischung wird unter einer Argon-Atmosphäre 36 h bei Raumtemp. gerührt. Durch Absaugen über *Hyflo*[®] wird das Molekularsieb abgetrennt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, und der erhaltene amorphe Feststoff wird ohne weitere Reinigung direkt weiter eingesetzt.

Die Charakterisierung der Imine erfolgt über ihre Folgeprodukte.

Nach Methode A wurden folgende Imine dargestellt:

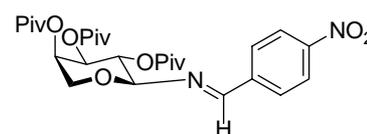
N-(4'-Chlorbenzyliden)-2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin **20a**

Aldehyd: 3.37 g (24 mmol) *p*-Chlorbenzaldehyd; Ausbeute: 5.98 g (11 mmol, 57 %); farbloser Feststoff.

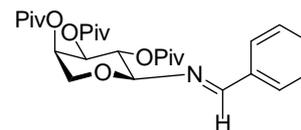


N-(4'-Nitrobenzyliden)-2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin **20b**

Aldehyd: 2.27 g (15 mmol) *p*-Nitrobenzaldehyd; Ausbeute: 4.68 g (9 mmol, 70 %); farbloser Feststoff.

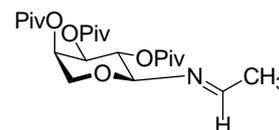


N-Benzyliden-2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin **20c**
Aldehyd: 2.4 ml (2.5 g, 24 mmol) Benzaldehyd; Ausbeute: 7.42 g
(15 mmol, 76 %); farbloser amorpher Feststoff.



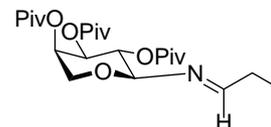
Nach Methode B wurden folgende Imine dargestellt:

N-Ethyliden-2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin
20d



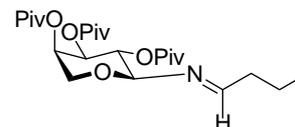
Ansatz: 5.0 g (12.5 mmol) **27**, 100 ml Pentan, 0.85 ml (15 mmol) Acetaldehyd, 10 g Molekularsieb.

N-Propyliden-2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin **20e**



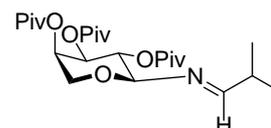
Ansatz: 10.0 g (25 mmol) **27**, 150 ml Pentan, 2.2 ml (30 mmol) Propionaldehyd, 20 g Molekularsieb.

N-Butyliden-2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin **20f**



Aldehyd: 10.0 g (25 mmol) **27**, 150 ml Pentan, 2.7 ml (30 mmol) Butyraldehyd, 20 g Molekularsieb.

N-Isobutyliden-2,3,4-tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosylamin
20g



Ansatz: 10.0 g (25 mmol) **27**, 150 ml Pentan, 2.7 ml (30 mmol) Propionaldehyd, 20 g Molekularsieb.

Die nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen farblosen amorphen Feststoffe werden direkt weiter zu den Dehydropiperidinonen **21** umgesetzt.

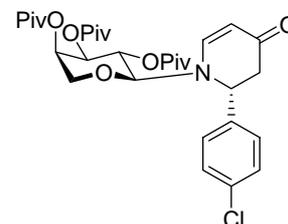
Darstellung der *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinone

Allgemeine Arbeitsvorschrift⁸⁵

Zu 10.0 mmol Imin **20** in 50 ml absol. THF werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 11 ml einer 1M Lösung von ZnCl_2 in THF gegeben. Nach 10 min werden 2.5 ml (12.5 mmol) des Danishefsky-Diens **18** zugesetzt. Anschließend wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und dann weitere 24 – 48 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Kryostat) gerührt. Durch Zugabe von 10 ml 1N wässriger HCl wird die Reaktion abgebrochen. Die Lösung wird i. Vak. eingengt, der Rückstand in 200 ml Ether aufgenommen und die salzsaure wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird dreimal mit je 50 ml einer ges. NaHCO_3 -Lösung und zur Entfernung verbliebener Zinkrückstände zweimal mit je 50 ml einer 10%igen EDTA-Lösung extrahiert. Nach anschließendem Waschen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknen über MgSO_4 werden die Rohprodukte durch Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhalten. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel.

Nach dieser Methode wurden folgende Dehydropiperidinone dargestellt:

(2*R*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)- 2-(*p*-chlorphenyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (**21a**)



Ansatz: 5.10 g (9.7 mmol) Imin **20a**; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 3.5 cm, Petrolether/Ethylacetat = 3:1); Ausbeute: 5.49 g (9.0 mmol, 96 %); farbloser Feststoff; Schmp.: $180\text{ }^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0.18$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$: -28.03 ($c = 1$, CHCl_3), Lit⁸⁶: $[\alpha]_D^{25}$: -29.0 ($c = 1$, CHCl_3); $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{ClNO}_8$ (592.12).

Diastereomerenverhältnis: 97:3 (HPLC nach Chromatographie).

HPLC: Gradient: 80 % CH_3CN , 20 % $\text{H}_2\text{O} \rightarrow 100\text{ } \%$ CH_3CN (20 min); $R_t/\text{min} = 10.85$ (Nebendiastereomer), 11.35 (Hauptdiastereomer).

200 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.32-7.19 (m, 5H, Aryl, H-6), 5.60 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.8\text{ Hz}$, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.8\text{ Hz}$, H-2'), 5.25 - 5.10 (m, 2H, H-4', H-5), 4.99 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 10.0\text{ Hz}$, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 3.2\text{ Hz}$, H-3'), 4.81 (dd, 1H, $J_{\text{H-2}, \text{H-3b}} = 8.3\text{ Hz}$, $J_{\text{H-2}, \text{H-3a}} = 5.9\text{ Hz}$, H-2), 4.26 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 9.3\text{ Hz}$, H-1'), 3.83 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 13.4\text{ Hz}$, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 2.2\text{ Hz}$, H-5'a), 3.42 (d, 1H, $J_{\text{H-5'b}, \text{H-5'a}} = 12.7\text{ Hz}$, H-5'b), 2.79 (dd, 1H, $J_{\text{H-3a}, \text{H-3b}} = 16.1\text{ Hz}$, $J_{\text{H-3a}, \text{H-2}} =$

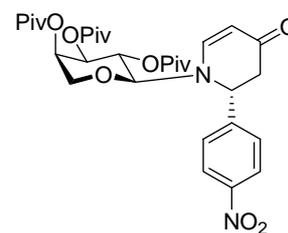
⁸⁶ D. Hebrault, Forschungsarbeit an der Universität Mainz, 1992.

5.9 Hz, H-3a), 2.60 (dd, 1H, $J_{\text{H-3b, H-3a}} = 16.1$ Hz, $J_{\text{H-3b, H-2}} = 8.3$ Hz, H-3b), 1.22, 1.56, 1.10 (3s, je 9H, Piv-CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 191.1 (C-4), 177.1, 177.1, 177.0 (PivC=O), 149.9 (C-6), 137.2 (*ipso*-Aryl), 134.2 (*ipso*-Aryl), 129.0, 128.4 (Aryl), 102.9 (C-5), 89.3 (C-1'), 71.1, 67.9, 65.6 (C-2', C-3', C-4'), 66.1 (C-5'), 58.6 (C-2), 43.5 (C-3), 38.9, 38.9, 38.7 (Piv_{quart.}), 27.2, 27.1, 27.0 (Piv-CH₃).

ESI-MS: $m/z = 592.15$ [M(³⁵Cl)+H]⁺, 594.14 [M(³⁷Cl)+H]⁺, 614.17 [M(³⁵Cl)+Na]⁺, 616.17 [M(³⁷Cl)+Na]⁺, 630.35 [M(³⁵Cl)+K]⁺, 655.27 [M(³⁵Cl)+Na+CH₃CN]⁺.

**(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-(*p*-nitrophenyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (21b)**



Ansatz: 2.45 g (4.6 mmol) Imin **20b**; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 x 3.5 cm, Petrolether/Ethylacetat

= 5:1→3:1); Ausbeute: 2.05 g (3.4 mmol, 74 %); gelber Feststoff; Schmp.: 179 °C; $R_f = 0.18$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{22}$: -15.1 (c = 1, CHCl₃); C₃₁H₄₂N₂O₁₀ (602.67).

Diastereomerenverhältnis: 86:14 (HPLC des Rohproduktes), 96:4 (HPLC nach Chromatographie).

HPLC: Gradient: 80 % CH₃CN, 20 % H₂O → 100 % CH₃CN (20 min);

HPLC (Rohprodukt): R_t /min = 8.70 (Nebendiastereomer), 10.28 (Hauptdiastereomer);

HPLC (nach Chromatographie): R_t /min = 9.05 (Nebendiastereomer), 10.72 (Hauptdiastereomer).

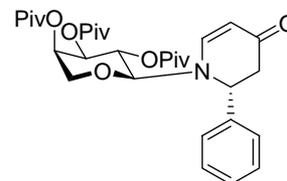
200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.13 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Aryl), 7.43 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Aryl), 7.22 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-6), 5.60 (t, 1H, $J_{\text{H-2', H-1'}} = 9.5$ Hz, $J_{\text{H-2', H-3'}} = 9.5$ Hz, H-2'), 5.20 – 5.05 (m, 2H, H-4', H-5), 5.09 (dd, 1H, $J_{\text{H-3', H-2'}} = 6.6$ Hz, $J_{\text{H-3', H-4'}} = 3.7$ Hz, H-3'), 5.00 (dd, 1H, $J_{\text{H-2, H-3a}} = 6.8$ Hz, $J_{\text{H-2, H-3b}} = 3.9$ Hz, H-2), 4.47 (d, 1H, $J_{\text{H-1', H-2'}} = 9.3$ Hz, H-1'), 3.79 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'b, H-5'a}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H-5'b, H-4'}} = 2.0$ Hz, H-5'b), 3.53 (d, 1H, $J_{\text{H-5'a, H-5'b}} = 12.7$ Hz, H-5'a), 3.01 (dd, 1H, $J_{\text{H-3a, H-3b}} = 16.4$ Hz, $J_{\text{H-3a, H-2}} = 7.1$ Hz, H-3a), 2.53 (dd, 1H, $J_{\text{H-3b, H-3a}} = 16.6$ Hz, $J_{\text{H-3b, H-2}} = 3.9$ Hz, H-3b), 1.89, 1.16, 1.11 (3s, je 9H, Piv-CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 189.9 (C-4), 177.4, 177.1, 176.8 (PivC=O), 150.3 (C-6), 147.5, 147.1, 127.4, 123.8 (Aryl), 102.0 (C-5), 91.4 (C-1'), 70.7, 67.7, 66.0, 66.3 (C-2',

C-3', C-4', C-5'), 56.6 (C-2), 42.8 (C-3), 39.0, 38.9, 38.8 (PivC_{quart.}), 27.2, 27.1, 27.0 (Piv-CH₃).

ESI-MS: $m/z = 666.4 [M+Na+MeCN]^+$, $625.3 [M+Na]^+$, $603.3 [M+H]^+$, $501.3 [M-PivOH+H]^+$.

(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-2-phenyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (21c)



Ansatz: 7.40 g (15.0 mmol) Imin **20c**; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (24 x 6 cm, Petrolether/Ethylacetat = 3:1); Ausbeute: 7.06 g (12.7 mmol, 84 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.53$ (Petrolether/Ethylacetat = 4:1); $[\alpha]_D^{22} : -27.3$ ($c = 1$, CHCl₃); C₃₁H₄₃NO₈ (557.68).

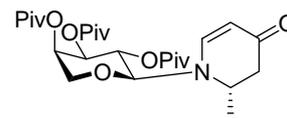
Diastereomerenverhältnis: 92:8 (HPLC des Rohproduktes).

HPLC: Gradient: 80 % CH₃CN, 20 % H₂O → 100 % CH₃CN (20 min); $R_t/\text{min} = 7.83$ (Nebendiastereomer), 8.17 (Hauptdiastereomer).

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.40 – 7.25 (m, 6H, Aryl, H-6), 5.60 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = 9.8$ Hz, $J_{H-2', H-3'} = 9.8$ Hz, H-2'), 5.23 (d, 1H, $J_{H-5, H-6} = 8.3$ Hz, H-5), 5.15 – 5.09 (m, 1H, H-4'), 4.92 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 10.0$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 3.2$ Hz, H-3'), 4.81 (t, 1H, $J_{H-2, H-3a} = 7.8$ Hz, $J_{H-2, H-3b} = 7.8$ Hz, H-2), 4.17 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.3$ Hz, H-1'), 3.82 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.7$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 1.9$ Hz, H-5'a), 3.34 (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2$ Hz, H-5'b), 2.71 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-3a, H-3b), 1.23, 1.16, 1.09 (3s, je 9H, Piv-CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 191.8 (C-4), 177.2, 177.1, 177.0 (PivC=O), 149.6 (C-6), 138.3 (*ipso*-Aryl), 129.0, 128.7, 127.4 (Aryl), 103.5 (H-5), 88.2 (C-1'), 71.4, 68.0, 65.4 (C-2', C-3', C-4'), 66.0 (C-5'), 60.6 (C-2), 43.9 (C-3), 39.0, 38.9, 38.8 (PivC_{quart.}), 27.2, 27.0 (Piv-CH₃).

(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-2-methyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (21d)



Ansatz: rohes Imin **20d**; 65 ml absol. THF, 13.8 ml ZnCl₂-Lösung, 3.1 ml **18**; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1 → 2:1); Ausbeute: 3.02 g (6.09 mmol, 49 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.12$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{22} : +60.48$ ($c = 1$, CHCl₃); C₂₆H₄₁NO₈ (495.61).

Diastereomerenverhältnis: 93:7 (HPLC nach Chromatographie).

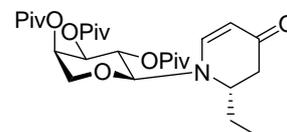
HPLC: Gradient: 80 % CH₃CH, 20 % H₂O → 95 % CH₃CN, 5 % H₂O (30 min); R_t/min = 6.34 (Nebendiastereomer), 7.43 (Hauptdiastereomer).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.91 (d, 1H, J_{H-6, H-5} = 7.0 Hz, H-6), 5.55 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.6 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.26 – 5.20 (m, 1H, H-4'), 5.13 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 10.1 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.1 Hz, H-3'), 5.01 (d, 1H, J_{H-5, H-6} = 7.7 Hz, H-5), 4.44 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 8.8 Hz, H-1'), 4.02 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.2 Hz, H-5'a), 3.98 – 3.89 (m, H-1, H-2), 3.67 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2 Hz, H-5'b), 2.68 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.6 Hz, J_{H-3a, H-2} = 6.3 Hz, H-3a), 2.17 (dd, 1H, J_{H-3b, H-3a} = 16.6 Hz, J_{H-3b, H-2} = 1.9 Hz, H-3b), 1.30 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.26, 1.11, 1.10 (3s, je 9H, Piv-CH₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR: δ (ppm) = 192.1 (C-4), 177.2, 177.1, 177.1 (PivC=O), 149.9 (C-6), 99.8 (C-5), 92.0 (C-1'), 71.0, 68.0, 65.9 (C-2', C-3', C-4'), 66.1 (C-5'), 49.4 (C-2), 42.6 (C-3), 38.9, 38.9, 38.8 (Piv_{quart}), 27.1, 27.1, 27.0 (Piv-CH₃), 17.7 (CH₃).

ESI-MS: m/z = 496.3 [M+H]⁺, 518.3 [M+Na]⁺, 534.3 [M+K]⁺, 991.6 [2M+H]⁺, 1013.6 [2M+Na]⁺, 1029.6 [2M+K]⁺.

**(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-
2-ethyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (21e)**



Ansatz: rohes Imin **20e**, 100 ml absol. THF, 27.5 ml ZnCl₂-Lösung, 6.25 ml **18**; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 cm x 6 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1); Ausbeute: 8.49 g (16.7 mmol, 67 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f = 0.19 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); [α]_D²²: +79.67 (c = 1, CHCl₃); C₂₇H₄₃NO₈ (509.63).

Diastereomerenverhältnis: 96:4 (HPLC des Rohprodukts).

HPLC: Gradient: 80 % CH₃CH, 20 % H₂O → 95 % CH₃CN, 5 % H₂O (30 min); R_t/min = 8.40 (Hauptdiastereomer), 9.43 (Nebendiastereomer).

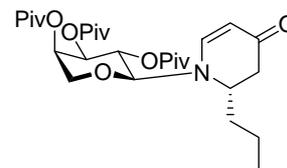
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.90 (d, 1H, J_{H-6, H-5} = 6.6 Hz, H-6), 5.56 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.4 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.4 Hz, H-2'), 5.26 – 5.19 (m, 1H, H-4'), 5.12 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 10.1 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.1 Hz, H-3'), 4.93 (d, 1H, J_{H-5, H-6} = 7.0 Hz, H-5), 4.44 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.2 Hz, H-1'), 4.01 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.2 Hz, H-5'a), 3.66 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.6 Hz, H-5'b), 3.67 – 3.56 (m, 1H, H-2), 2.59 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.7 Hz, J_{H-3a, H-2} = 6.1 Hz, H-3a), 2.37 (d, 1H, J_{H-3b, H-3a} = 16.9 Hz, H-3b), 1.98 - 1.79 (m, 1H, CH₂),

1.78 – 1.60 (m, 1H, CH₂), 1.25, 1.11, 1.10 (3s, je 9H, Piv-CH₃), 0.84 (t, 3H, J = 7.53 Hz, CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR: δ (ppm) = 192.1 (C-4), 177.2, 177.1, 177.0 (PivC=O), 149.9 (C-6), 99.8 (C-5), 92.1 (C-1'), 71.1, 68.0, 66.0 (C-2', C-3', C-4'), 66.1 (C-5'), 55.2 (C-2), 39.0, 38.9, 38.7 (Piv_{quart}), 38.4 (C-3), 27.1, 27.0 (Piv-CH₃), 23.6 (CH₂), 10.1 (CH₃).

ESI-MS: m/z = 306.2 [M-2PivOH+H]⁺, 385.1 [Piv-Arabinosyl]⁺, 510.3 [M+H]⁺, 532.3 [M+Na]⁺, 573.3 [M+Na+MeCN]⁺, 1041.3 [2M+Na]⁺.

(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-2-n-propyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (21f)



Ansatz: rohes Imin **20f**; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (24 x 6.5 cm, Petrolether/Ethylacetat = 3:1); Ausbeute: 10.64 g (20.3 mmol, 81 %); farbloser kristalliner Feststoff; Schmp.: 192 °C; R_f = 0.07 (Petrolether/Ethylacetat = 3:1); [α]_D²⁵: +66.64 (c = 1, CHCl₃).

Diastereomerenverhältnis: 87:13 (HPLC des Rohprodukts).

HPLC: Gradient: 80 % CH₃CN, 20 % H₂O → 100 % CH₃CN (20 min); R_t/min = 8.05 (Nebendiastereomer), 8.80 (Hauptdiastereomer).

C ₂₈ H ₄₅ NO ₈ (523.66)	ber.:	C 64.22	H 8.66	N 2.69
	gef.:	C 64.20	H 8.60	N 2.63

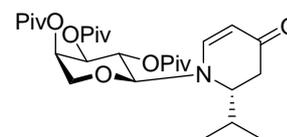
200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.90 (d, 1H, J_{H-6, H-5} = 7.3 Hz, H-6), 5.55 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.5 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.5 Hz, H-2'), 5.30 – 5.20 (m, 1H, H-4'), 5.13 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 10.0 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.2 Hz, H-3'), 4.93 (d, 1H, J_{H-5, H-6} = 7.3 Hz, H-5), 4.44 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.3 Hz, H-1'), 4.02 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.0 Hz, H-5'a), 3.80 – 3.70 (m, 1H, H-2), 3.67 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2 Hz, H-5'b), 2.60 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.6 Hz, J_{H-3a, H-2} = 6.3 Hz, H-3a), 2.34 (d, 1H, J_{H-3b, H-3a} = 16.6 Hz, H-3b), 2.00 – 1.75 (m, 1H, CH₂), 1.65 – 1.50 (m, 1H, CH₂), 1.30 – 1.10 (m, 27H, Piv-CH₃), 0.86 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 192.2 (C-4), 177.2, 176.8 (PivC=O), 149.9 (H-6), 99.8 (H-5), 92.1 (C-1'), 71.1, 68.0, 66.1 (C-2', C-3', C-4'), 66.2 (C-5'), 53.5 (C-2), 39.0 (C-3), 38.9, 38.8, 38.8 (PivC_{quart}), 32.7 (CH₂), 27.2, 27.1, 27.0 (Piv-CH₃), 18.9 (CH₂), 13.8 (CH₃).

Raumgruppe: $P 2_1 2_1 2_1$ (orthorhombisch), Gitterkonstanten: $a = 9.8895(13)\text{\AA}$, $b = 10.1820(11)\text{\AA}$, $c = 30.614(4)\text{\AA}$, $V = 3082.7(6)\text{\AA}^3$, $z = 4$, $F(000) = 1136$; Diffraktometer: CAD4 Enraf Nonius; Strahlung: Cu-K α Graphitmonochromator.

Weitere Daten sind beim Cambridge Crystallographic Data Centre unter der Nummer CCDC 229785 hinterlegt.

**(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-isopropyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (21g)**



Ansatz: rohes Imin **20g**, 125 ml absol. THF, 27.5 ml ZnCl₂-Lösung, 6.25 ml **18**; Reinigung: Flash-Chromatographie; Ausbeute: 9.45 g (18 mmol, 73 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.13$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); $[\alpha]_D^{24}$: +70.14 ($c = 1$, CHCl₃); C₂₈H₄₅NO₈ (523.66).

Diastereomerenverhältnis: 95:5 (HPLC des Rohproduktes), 99:1 (HPLC nach Chromatographie).

HPLC: Gradient: 85 % CH₃CH, 15 % H₂O → 95 % CH₃CN, 5 % H₂O (20 min); $R_t/\text{min} = 7.50$ (Hauptdiastereomer), 8.90 (Nebendiastereomer).

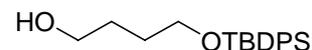
400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.01 (d, 1H, $J_{H-5, H-6} = 7.8$ Hz, H-6), 5.58 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = 9.6$ Hz, $J_{H-2', H-4'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.25 – 5.20 (m, 1H, H-4'), 5.12 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 9.8$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 3.1$ Hz, H-3'), 4.93 (d, 1H, $J_{H-5, H-6} = 7.8$ Hz, H-5), 4.49 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.0$ Hz, H-1'), 3.99 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.3$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 2.4$ Hz, H-5'), 3.67 (dd, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.3$ Hz, $J_{H-5'b, H-4'} = 0.8$ Hz, H-5'b), 3.59 – 3.52 (m, 1H, H-2), 2.59 (dd, 1H, $J_{H-3a, H-3b} = 16.2$ Hz, $J_{H-3a, H-2} = 7.8$ Hz, H-3a), 2.40 (dd, 1H, $J_{H-3b, H-3a} = 16.8$ Hz, $J_{H-3b, H-2} = 2.0$ Hz, H-3a), 2.32 – 2.19 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.25, 1.11, 1.10 (3s, je 9H, Piv-CH₃), 0.89 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 0.89 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 192.5 (C-4), 177.2, 177.1, 177.0 (PivC=O), 150.3 (C-6), 100.3 (C-5), 91.8 (C-1'), 71.4, 68.0, 65.8 (C-2', C-3', C-4'), 66.1 (C-5'), 58.9 (C-2), 38.9, 38.9, 38.8 (Piv_{quart}), 35.5 (C-3), 32.2 (CH(CH₃)₃), 27.1, 27.0 (Piv-CH₃), 19.5, 17.6 (CH₃).

ESI-MS: $m/z = 524.4$ [M+H]⁺, 546.4 [M+Na]⁺, 587.3 [M+CH₃CN+Na]⁺, 1069.6 [2M+Na]⁺.

13.2.3 Versuche zu Kapitel 4.3

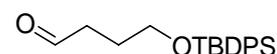
4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-butanol (**31**)⁸⁷



Eine Mischung aus 53.5 ml (54.1 g, 0.6 mol) 1,4-Butandiol und 21.8 g (0.32 mol) Imidazol in 1 l DMF wird mit 52.4 ml (55.0 g, 0.2 mol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid versetzt und 22 h bei Raumtemp. gerührt. Man engt i. Hochvak. ein, nimmt den Rückstand in 800 ml Dichlormethan auf und extrahiert zweimal mit je 400 ml Wasser. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt in zwei Portionen durch Flash-Chromatographie gereinigt (22 x 9 cm, Petrolether/Ethylacetat = 3:1). Ausbeute: 54.6 g (0.16 mol, 83 %); farbloses Öl; R_f = 0.29 (Petrolether/Ethylacetat = 3:1); C₂₀H₂₈O₂Si (328.52).

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.80 – 7.57 (m, 4H, Aryl), 7.50 – 7.30 (m, 6H, Aryl), 3.84 – 3.54 (m, 4H, CH₂-O), 2.13 – 1.98 (m, 1H, OH), 1.80 - 1.54 (m, 4H, CH₂), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃).

4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-butanal (**32**)^{87,88}



In einem trockenen, mit Argon gefüllten Kolben werden 425 ml Dichlormethan und 16 ml (24 g, 187 mmol) Oxalylchlorid vorgelegt und auf -70 °C gekühlt. Dann werden 27 ml (30 g, 375 mmol) Dimethylsulfoxid in 85 ml Dichlormethan zugetropft. Die Mischung wird 10 min gerührt und anschließend tropfenweise mit Alkohol **31** versetzt. Nach weiteren 20 min werden 118 ml Triethylamin zugegeben, und es wird soviel Dichlormethan hinzugefügt, dass die Mischung gerührt werden kann. Nach 10 Minuten lässt man auf Raumtemp. erwärmen und gibt 850 ml Wasser zu. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit je 500 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1600 ml NaCl-Lösung, 800 ml 2N HCl, Wasser und 500 ml 5%iger NaHCO₃-Lösung gewaschen. Anschließend wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

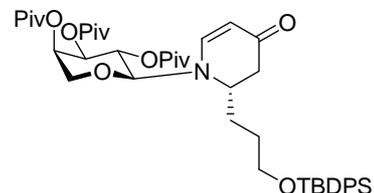
Ausbeute: 52.8 g (162 mmol, 98 %); farbloses, zähes Öl; R_f = 0.55 (Petrolether/Ethylacetat = 3:1); C₂₀H₂₆O₂Si (326.50).

⁸⁷ J. A. Murphy, F. Rasheed, S. J. Roome, K. A. Scott, N. Lewis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2331.

⁸⁸ Vorschrift zur Swern-Oxidation: *Organikum*, 20. Auflage, J. A. Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig, **1996**, 399.

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.78 (s, 1H, CHO), 7.71 – 7.57 (m, 4H, Aryl), 7.48 – 7.30 (m, 6H, Aryl), 3.67 (t, 2H, J = 5.9 Hz, CH₂-O), 2.54 (dt, 2H, J = 7.1 Hz, J = 1.5 Hz, CH₂-CHO), 1.87 (quint., 2H, J = 6.6 Hz, CH₂CH₂-O), 1.03 (s, 9H, C(CH₃)₃).

**(2*S*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-(3''-*tert*-butyldiphenylsiloxy)propyl-
5,6-dehydropiperidin-4-on (**21h**)**



Die Reaktionen werden nach der allgemeinen Vorschrift für die Darstellung der Imine und der Dehydropiperidinone (Kapitel 13.2.2) durchgeführt.

Ansatz für Imin **20h**: 10.0 g (25 mmol) Amin **27**, 150 ml Pentan, 9.8 g (30 mmol) Aldehyd **32**, 20 g Molekularsieb;

Ansatz für Dehydropiperidinon: rohes Imin **20h**, 100 ml absol. THF, 27.5 ml (27.5 mmol) ZnCl₂-Lösung (1M in THF), 6.3 ml Dien **18**; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1 → 3:1);

Ausbeute: 12.7 g (16.4 mmol, 65 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f = 0.33 (Petrolether/Ethylacetat = 2:1); [α]_D²⁵: 32.84 (c = 1, CHCl₃); C₄₄H₆₃NO₉Si (778.06).

Diastereomerenverhältnis: 90:10 (HPLC des Rohproduktes), 96:4 (HPLC nach Chromatographie).

HPLC: Gradient: 80 % CH₃CN, 20 % H₂O → 100 % CH₃CN (20 min);

HPLC (Rohprodukt): R_t/min = 25.38 (Hauptdiastereomer), 26.83 (Nebendiastereomer);

HPLC (nach Chromatographie): R_t/min = 25.72 (Hauptdiastereomer), 27.30 (Nebendiastereomer).

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.70 – 7.50 (m, 4H, Aryl), 7.46 – 7.27 (m, 6H, Aryl), 6.92 (d, 1H, J_{H-6,H-5} = 7.8 Hz, H-6), 5.55 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.5 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.5 Hz, H-2'), 5.29 – 5.19 (m, 1H, H-4'), 5.12 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.8 Hz, J_{H-3', H-4'} = 2.9 Hz, H-3'), 4.98 (d, 1H, J_{H-5,H-6} = 7.3 Hz, H-5), 4.44 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 8.8 Hz, H-1'), 4.04 – 3.90 (m, 1H, H-5'a), 3.81 – 3.50 (m, 4H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2 Hz, H-2, H-5'b, CH₂-O), 2.64 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.8 Hz, J_{H-3a, H-2} = 6.1 Hz, H-3a), 2.34 (d_{breit}, 1H, J_{H-3b, H-3a} = 16.6 Hz, H-3b), 1.99 – 1.70 (m, 2H, CH₂), 1.69 – 1.38 (m, 2H, CH₂), 1.22, 1.11, 1.11, 0.99 (4s, je 9H, C(CH₃)₃).

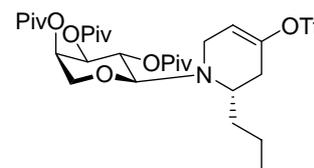
50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 191.9 (C-4), 182.0, 177.2, 177.1 (PivC=O), 149.9 (C-6), 135.5, 133.8, 129.6, 127.7 (Aryl), 99.8 (C-5), 91.8 (C-1'), 71.1, 68.0, 66.0 (C-2', C-3',

C-4'), 66.2 (C-5'), 63.5 (CH₂-O), 53.9 (C-2), 39.1 (C-3), 39.0, 38.9, 38.8 (PivC_{quart.}), 28.9 (CH₂), 27.4 (CH₂), 27.2, 27.1 (PivCH₃), 26.8 (Si-C(CH₃)₃), 19.2 (Si-C(CH₃)₃).

ESI-MS: $m/z = 472.1 [M-3PivOH+H]^+$, $574.2 [M-2PivOH+H]^+$, $700.3 [M-Phenyl]$, $778.3 [M+H]^+$, $800.4 [M+Na]^+$, $816.3 [M+K]^+$, $841.3 [M+Na+CH_3CN]^+$.

13.2.4 Versuche zu Kapitel 4.5

(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-2-n-propyl-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-dehydropiperidin (34)



Eine Lösung aus 1.31 g (2.50 mmol) **21f** und 1.18 g (3.00 mmol) 2-[*N,N*-Bis(trifluormethansulfonyl)amino]-5-chlorpyridin⁸⁹ in 50 ml absol. THF wird bei -78 °C tropfenweise mit 2.75 ml L-Selectride (1M in THF) versetzt und 1 h gerührt. Dann lässt man langsam erwärmen und rührt bis zum vollständigen Umsatz weiter. Die Reaktion wird durch Zugabe von 5 ml ges. NaHCO₃-Lösung abgebrochen, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 100 ml Ether aufgenommen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (24 cm x 3 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute: 0.98 g (1.49 mmol, 60 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.67$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); $[\alpha]_D^{22} : -12.46$ ($c = 1$, CHCl₃); C₂₉H₄₆F₃NO₁₀S (657.74).

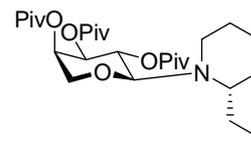
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.72 – 5.64 (m, 1H, H-5), 5.40 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = 9.6$ Hz, $J_{H-2', H-3'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.19 – 5.13 (m, 1H, H-4'), 5.07 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 9.9$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 3.3$ Hz, H-3'), 4.13 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.2$ Hz, H-1'), 3.90 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.1$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 2.0$ Hz, H-5'a), 3.62 (dd, 1H, $J_{H-6a, H-6b} = 17.6$ Hz, $J_{H-6a, H-5} = 2.6$ Hz, H-6a), 3.53 (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2$ Hz, H-5'b), 3.42 (d, 1H, $J_{H-6b, H-6a} = 17.3$ Hz, H-6b), 3.24 – 3.11 (m, 1H, H-2), 2.55 (dd, 1H, $J_{H-3a, H-3b} = 16.4$ Hz, $J_{H-3a, H-2} = 2.8$ Hz, H-3a), 2.09 (d, 1H, $J_{H-3b, H-3a} = 16.6$ Hz, H-3b), 1.68 – 1.53 (m, 1H, CH₂), 1.47 – 1.15 (m, 3H, CH₂), 1.23, 1.12, 1.10 (3s, je 9H, PivCH₃), 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH₃).

⁸⁹ D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299.

75.4 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 177.3, 177.3, 177.1 (PivC=O), 146.6 (C-4), 116.1 (C-5), 92.8 (C-1'), 71.6, 68.6, 65.6 (C-2', C-3', C-4'), 65.1 (C-5'), 41.8 (C-6), 38.9, 38.7, 38.6 (Piv_{quart.}), 33.6 (CH_2), 32.6 (CH_2), 27.1, 27.0, 27.0 (Piv CH_3), 19.8 (CH_2), 14.1 (CH_3).

ESI-MS: m/z = 406.2 $[\text{M-PivOH-OTf}]^+$, 508.5 $[\text{M-OTf}]^+$, 556.3 $[\text{M-PivOH+H}]^+$, 658.3 $[\text{M+H}]^+$, 680.3 $[\text{M+Na}]^+$, 696.1 $[\text{M+K}]^+$, 721.4 $[\text{M+Na+CH}_3\text{CN}]^+$.

**(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-n-propyl-piperidin (35)**



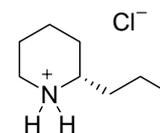
888 mg (1.35 mmol) **34** werden in 100 ml Methanol gelöst, mit 160 mg Li_2CO_3 und 50 mg Pd/C (10 %) versetzt und 20 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird über Hyflo filtriert, mit Methanol gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Ether aufgenommen, mit 40 ml Wasser und 40 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Einengen i. Vak. bis zur Trockene verbleibt ein farbloser Feststoff, der nicht weiter gereinigt wird.

Ausbeute: 665 mg (1.30 mmol, 96 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f = 0.75 (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1); $[\alpha]_D^{22}$: -28.12 (c = 1, CHCl_3); $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{NO}_7$ (511.69).

300 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 5.50 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'}$ = 9.6 Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'}$ = 9.6 Hz, H-2'), 5.20 – 5.11 (m, 1H, H-4'), 5.07 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'}$ = 9.7 Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'}$ = 3.1 Hz, H-3'), 4.33 – 4.13 (m, 1H, H-1'), 3.90 (d, 1H, $J_{\text{H-5}'a, \text{H-5}'b}$ = 12.8 Hz, H-5'a), 3.51 (d, $J_{\text{H-5}'b, \text{H-5}'a}$ = 12.8 Hz, H-5'b), 3.27 – 3.06, 2.79 – 2.54, 2.51 – 2.27 (3m, je 1H, H-2, H-6a, H-6b), 1.72 – 1.19 (m, 19H, 3 CH_2 , 2 Propyl CH_2 , Piv CH_3), 1.23, 1.14, 1.10 (3s, je 9H, Piv CH_3), 0.89 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH_3).

75.4 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 177.4 (PivC=O), 89.3 (C-1'), 72.1, 68.9, 65.1, 65.1 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 57.5 (C-2), 45.2 (C-6), 38.9, 38.7, 38.6 (Piv_{quart.}), 34.8 (CH_2), 31.6 (CH_2), 27.3, 27.1, 27.0 (Piv CH_3), 26.2 (CH_2), 24.1 (CH_2), 18.8 (CH_2), 14.5 (CH_3).

ESI-MS: m/z = 308.2 $(\text{M-2PivOH+H})^+$, 410.3 $[\text{M-PivOH+H}]^+$, 512.3 $[\text{M+H}]^+$, 534.3 $[\text{M+Na}]^+$, 550.3 $[\text{M+K}]^+$.

(2S)-2-*n*-Propyl-piperidin-hydrochlorid (Coniin-hydrochlorid) (37)

Zu einer Lösung aus 563 mg (1.1 mmol) **35** in 15 ml Methanol

werden 2 ml 1N HCl gegeben, und es wird 48 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 35 ml Ether aufgenommen und fünfmal mit je 10 ml Wasser extrahiert. Nach Einengen der gesammelten wässrigen Phasen und Gefriertrocknen wird enantiomerenreines (*S*)-Coniin-hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 171 mg (1.0 mmol, 95 %); farbloser amorpher Feststoff; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: +5.33 (c = 1, Ethanol); Enantiomer: Lit.^{22b}: $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -6.8 (c = 1, Methanol), Lit.⁹⁰: $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -5.8 (c = 1, Methanol); C₈H₁₈ClN (163.69).

300 MHz-¹H-NMR (DMSO): δ (ppm) = 9.14 (S_{breit}, 1H, NH), 8.99 (S_{breit}, 1H, NH), 3.20 – 3.05 (m, 1H, NCH₂), 3.00 – 2.84 (m, 1H, H-2), 2.84 – 2.65 (m, 1H, NCH₂), 1.90 – 1.15 (m, 10H, CH₂), 0.86 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (DMSO): δ (ppm) = 55.5 (C-2), 43.8 (C-6), 35.0 (CH₂), 27.8 (CH₂), 21.9, (CH₂), 21.9 (CH₂), 17.9 (CH₂), 13.8 (CH₃).

ESI-MS: m/z = 128.1 [M-Cl]⁺, 291.2 [2M(³⁵Cl)-Cl]⁺, 293.1 [M(³⁷Cl)-Cl]⁺.

13.3 Versuche zu Kapitel 5**13.3.1 Versuche zu Kapitel 5.1****Allgemeine Vorschrift für die Addition aktivierter Yamamoto-Cuprate:**

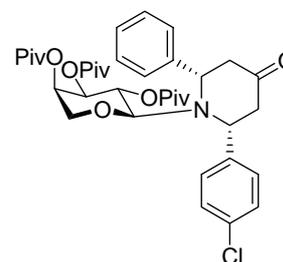
Zu 1 mmol Kupfersalz in 5-10 ml absol. THF wird unterhalb der jeweiligen Cupratbildungstemperatur tropfenweise 1 mmol der entsprechenden Grignard-Lösung (in THF oder Ether) gegeben und anschließend langsam auf die erforderliche Temperatur erwärmt (Temperatur, Dauer und ggf. Farbänderung sind bei den einzelnen Substanzen vermerkt). Nach abgeschlossener Cupratbildung wird auf -78 °C gekühlt und 1 mmol BF₃·OEt₂ zugesetzt. Nach 15 min, in denen die Temperatur unter -55 °C zu halten ist, wird über eine Edelstahlkanüle eine Lösung aus x mmol (vgl. Angabe bei den Einzelsubstanzen) Dehydropiperidinon **21** in absol. THF (20 ml pro mmol Piperidinon) zugetropft. Man lässt die

⁹⁰ L. Guerrier, J. Royer, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7754.

Reaktionsmischung 15 h weiter rühren und dabei langsam auftauen. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von 72 ml konz. NH_4OH /ges. NH_4Cl 1:1 (v/v) abgebrochen und der Ansatz auf Raumtemp. erwärmt. Zur Aufarbeitung wird mit 20 ml Ether verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase nochmals mit konz. NH_4OH /ges. NH_4Cl 1:1 (v/v) gewaschen. Die gesammelten wässrigen Phasen werden dreimal mit Ether extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl -Lösung wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die Reinigung der erhaltenen Rückstände erfolgt mittels Chromatographie an Kieselgel.

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen dargestellt:

(2*R*,6*S*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosyl)-2-(*p*-chlorphenyl)-6-phenyl-piperidin-4-on (38a)



Dehydropiperidinon: 592 mg (1.0 mmol) **21a**; Kupfersalz: CuI ;
Grignard: PhenylMgBr in THF; 5 Äq. $\text{RCu}\cdot\text{BF}_3$; Cupratbildung:
-78 °C, 1 h; Farbe: beige; Reaktionsdauer: 15 h.

Reinigung: Chromatographie an Kieselgel (19 x 3.5 cm, Petrolether/Ethylacetat = 14:1 → 10:1).

Ausbeute: 484 mg (0.7 mmol, 72 %); farbloser Feststoff; Schmp.: 179 °C; $R_f = 0.55$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1); $[\alpha]_D^{25} : -35.44$ (c = 1, CHCl_3); $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{NO}_8$ (670.23).

Diastereomerenverhältnis: 99:1 (HPLC nach Chromatographie).

HPLC: Gradient: 80 % CH_3CN , 20 % H_2O → 100 % CH_3CN (20 min); $R_t/\text{min} = 17.33$ (Nebendiastereomer), 18.72 (Hauptdiastereomer).

200 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.50 – 7.15 (m, 9H, Aryl), 5.36 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.5$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.5$ Hz, H-2'), 5.15 – 5.00 (m, 2H, H-4', Aryl-CH-N), 4.90 - 4.50 (m, 2H, H-3', Aryl-CH-N), 4.24 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 9.3$ Hz, H-1'), 3.97 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 12.9$ Hz, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 2.2$ Hz, H-5'a), 3.51 – 3.25 (m, 2H, H-5', $\text{CH}_2\text{C=O}$), 2.86 (dd, 1H, $J_{\text{gem.}} = 16.1$ Hz, $J_{\text{vic.}} = 2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{C=O}$), 2.61 (dd, $J_{\text{gem.}} = 18.1$ Hz, $J_{\text{vic.}} = 12.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{C=O}$), 2.41 (dd, 1H, $J_{\text{gem.}} = 18.3$ Hz, $J_{\text{vic.}} = 3.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{C=O}$), 1.26, 1.08, 1.01 (3s, je 9H, Piv- CH_3).

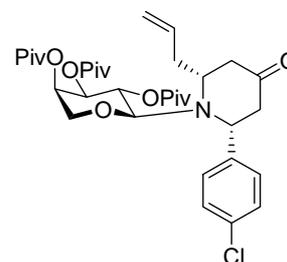
50.3 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 208.0 (C-4), 177.5, 177.2, 175.3 (PivC=O), 144.1, 140.5, 133.8, 129.1, 128.6, 127.1, 126.3 (Aryl), 90.3 (C-1'), 72.9, 68.7, 66.3 (C-2', C-3', C-4'), 65.2 (C-5'), 58.3, 53.4 (C-2, C-6), 47.5, 46.4 (C-3, C-5), 39.0, 38.7, 38.6 (PivC_{quart.}), 27.2, 27.0 (Piv- CH_3).

ESI-MS: 568.5 $[M(^{35}\text{Cl})\text{-PivOH}+\text{H}]^+$, 570.6 $[M(^{37}\text{Cl})\text{-PivOH}+\text{H}]^+$, 670.6 $[M(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$, 672.6 $[M(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$, 692.6 $[M(^{35}\text{Cl})+\text{Na}]^+$, 694.6 $[M(^{37}\text{Cl})+\text{Na}]^+$, 708.5 $[M+\text{K}]^+$.

Röntgenstrukturanalyse: Raumgruppe: P 1 (triklin), Gitterkonstanten: $a = 10.1869(6)\text{\AA}$, $b = 13.1017(12)\text{\AA}$, $c = 15.5126(12)\text{\AA}$, $V = 1901.1(3)\text{\AA}^3$, $z = 2$, $F(000) = 716$; Diffraktometer: CAD4 Enraf Nonius; Strahlung: Cu-K α Graphitmonochromator.

Weitere Daten sind beim Cambridge Crystallographic Data Centre unter der Nummer CCDC 229786 hinterlegt.

**(2R,6R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-(p-chlorphenyl)-6-allyl-piperidin-4-on (38b)**



Dehydropiperidinon: 592 mg (1.0 mmol) **21a**; Kupfersalz: CuCN;
Grignard: AllylMgBr in Ether; 4 Äq. R₂Cu·BF₃; Cupratbildung:
-40 °C, 0.5 h; Farbe: gelb, dann orange; Reaktionsdauer: 16 h.

Reinigung: Chromatographie an Kieselgel (21 x 3 cm, Petrolether/Ethylacetat = 13:1 → 10:1).

Ausbeute: 325 mg (0.5 mmol, 51 %); farbloser amorpher Feststoff; Schmp.: 73 °C; $R_f = 0.64$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1); $[\alpha]_D^{25}$: +26.64 ($c = 1$, CHCl₃).

Diastereomerenverhältnis: 98:2 (HPLC nach Chromatographie).

HPLC: Gradient: 80 % CH₃CN, 20 % H₂O → 100 % CH₃CN (20 min); $R_t/\text{min} = 19.38$ (Hauptdiastereomer), 19.82 (Nebendiastereomer).

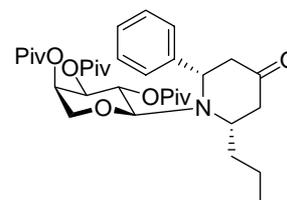
C ₃₄ H ₄₈ ClNO ₈ (634.20)	ber.:	C 64.39	H 7.63	N 2.21
	gef.:	C 64.42	H 7.83	N 2.13

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.40 – 7.35 (m, 4H, Aryl), 5.84 – 5.71 (m, 1H, CH=CH₂), 5.65 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.22 – 5.12 (m, 3H, H-4', CH=CH₂), 4.92 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 9.8$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 3.1$ Hz, H-3'), 4.68 (dd, 1H, $J_{\text{H-2}, \text{H-3a}} = 12.1$ Hz, $J_{\text{H-2}, \text{H-3b}} = 3.9$ Hz, H-2), 4.12 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 9.4$ Hz, H-1'), 4.00 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 13.3$ Hz, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 2.4$ Hz, H-5'a), 3.80 – 3.70 (m, 1H, H-6), 3.53 (d, 1H, $J_{\text{H-5'b}, \text{H-5'a}} = 12.9$ Hz, H-5'b), 2.93 (dd, 1H, $J_{\text{gem.}} = 16.4$ Hz, $J_{\text{vic.}} = 5.7$ Hz, H-5a), 2.71 – 2.61 (m, 2H, H-5b, H-3a), 2.57 (dd, 1H, $J_{\text{gem.}} = 18.2$ Hz, $J_{\text{vic.}} = 4.1$ Hz, H-3b), 2.47 – 2.37 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 2.10 – 1.99 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 1.34, 1.26, 1.18 (3s, je 9H, Piv-CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 208.9 (C-4), 177.4, 177.2, 176.8 (PivC=O), 141.0 (*ipso*-Aryl), 134.2 (CH=CH₂), 133.7 (*ipso*-Aryl), 129.0, 128.9 (Aryl), 118.4 (CH=CH₂), 90.7 (C-1'), 72.7, 68.7, 66.2 (C-2', C-3', C-4'), 65.2 (C-5'), 58.4 (C-2), 50.7 (C-6), 47.4 (CH₂), 44.0 (CH₂), 42.0 (CH₂), 38.9, 38.8, 38.8 (PivC_{quart.}), 27.3, 27.2, 27.1 (Piv-CH₃).

ESI-MS: 430.4 [M(³⁵Cl)-2x PivOH+H]⁺, 532.5 [M(³⁵Cl)-PivOH+H]⁺, 534.5 [M(³⁷Cl)-PivOH+H]⁺, 634.5 [M(³⁵Cl)+H]⁺, 636.5 [M(³⁷Cl)+H]⁺, 656.5 [M(³⁵Cl)+Na]⁺, 658.5 [M(³⁷Cl)+Na]⁺, 672.6 [M(³⁵Cl)+K]⁺.

**(2*S*,6*S*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-*n*-propyl-6-phenyl-piperidin-4-on (38c)**



Dehydropiperidinon: 524 mg (1.0 mmol) **21f**; Kupfersalz: CuI;
Grignard: PhenylMgBr in THF; 5 Äq. R₂Cu·BF₃; Cupratbildung:
-78 °C, 1 h; Farbe: beige; Reaktionsdauer: 16 h.

Reinigung: Chromatographie an Kieselgel (18 x 3.5 cm, Petrolether/Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute: 670 mg (0.4 mmol, 44 %); farbloses Öl, das langsam fest wird; R_f = 0.55 (Petrolether/Ethylacetat = 3:1); [α]_D²⁶: -10.37 (c = 1, CHCl₃); C₃₄H₅₁NO₈ (601.77).

Diastereomerenverhältnis: 99:1 (HPLC nach Chromatographie).

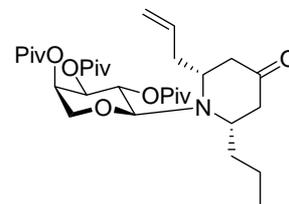
HPLC: Gradient: 80 % CH₃CN, 20 % H₂O → 100 % CH₃CN (20 min); R_t/min = 17.22 (Hauptdiastereomer), 17.82 (Nebendiastereomer).

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.35 – 7.10 (m, 5H, Aryl), 5.38 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.3 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.3 Hz, H-2'), 5.20 – 5.12 (m, 1H, H-4'), 5.06 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.5 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.2 Hz, H-3'), 4.90 – 4.80 (m, 1H, H-6), 4.48 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.3 Hz, H-1'), 3.98 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 12.9 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.2 Hz, H-5'a), 3.59 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2 Hz, H-5'b), 3.50 – 3.35 (m, 1H, H-2), 3.13 (dd, 1H, J_{gem.} = 17.1 Hz, J_{vic.} = 5.9 Hz, CH₂C=O), 2.93 (dd, 1H, J_{gem.} = 17.1, J_{vic.} = 3.4 Hz, CH₂C=O), 2.47 (dd, 1H, J_{gem.} = 17.1 Hz, J_{vic.} = 4.4 Hz, CH₂C=O), 2.14 (dd, 1H, J_{gem.} = 17.1 Hz, J_{vic.} = 10.8 Hz, CH₂C=O), 1.70 – 1.00 (m, 31H, Piv-CH₃, CH₂), 0.88 (t, 3H, J = 6.8 Hz, Propyl-CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 209.8 (C-4), 177.5, 177.2, 176.0 (PivC=O), 143.8, 129.5, 128.2, 126.7 (Aryl), 92.2 (C-1'), 72.7, 68.7, 66.7 (C-2', C-3', C-4'), 65.3 (C-5'), 55.7 (C-6), 53.9 (C-2), 46.2, 43.8 (C-3, C-5), 39.9 (Propyl-CH₂), 38.9, 38.7 (PivC_{quart.}), 27.3, 27.2, 27.1 (Piv-CH₃), 19.2 (Propyl-CH₂), 14.0 (Propyl-CH₃).

ESI-MS: 398.5 [M-Piv-2x PivOH+H]⁺, 500.5 [M-PivOH+H]⁺, 602.5 [M+H]⁺, 624.5 [M+Na]⁺, 640.6 [M+K]⁺.

**(2*S*,6*R*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosyl)-
2-*n*-propyl-6-allyl-piperidin-4-on (38d)**



Dehydropiperidinon: 1.05 g (2.0 mmol) **21f**; Kupfersalz: CuCN;
Grignard: AllylMgBr in Ether; 4 Äq. RCu·BF₃; Cupratbildung:
-40 °C, 0.5 h; Farbe: gelb, dann orange; Reaktionsdauer: 18 h.

Reinigung: Chromatographie an Kieselgel (22 x 4 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute: 0.85 g (1.50 mmol, 75 %); farbloser kristalliner Feststoff; Schmp.: 176 °C;

R_f = 0.52 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); [α]_D²⁵: +7.21 (c = 1, CHCl₃).

Diastereomerenverhältnis: 98:2 (HPLC nach Chromatographie), 94:6 (HPLC des Rohproduktes).

HPLC: Gradient: 80 % CH₃CN, 20 % H₂O → 100 % CH₃CN (20 min); R_t/min = 19.60 (Nebendiastereomer), 20.03 (Hauptdiastereomer).

C₃₁H₅₁NO₈ (565.74) ber.: C 65.81 H 9.09 N 2.40

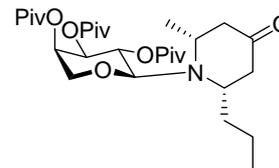
gef.: C 66.14 H 8.91 N 2.37

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.72 – 5.60 (m, 1H, CH=CH₂), 5.49 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.6 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.16 (Sbreit, 1H, H-4'), 5.10 – 4.98 (m, 3H, H-3', CH=CH₂), 4.26 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.4, H-1'), 3.92 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.1 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 1.7 Hz, H-5'a), 3.56 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 12.9 Hz, H-5'b), 3.60 – 3.50 (m, 1H, H-6), 3.40 – 3.30 (m, 1H, H-2), 2.67 – 2.57 (m, 2H, H-3a, H-5a), 2.39 (d, 1H, J_{H-5b, H-5a} = 15.7 Hz, H-5b), 2.25 (m, 2H, J_{H-3b, H-3a} = 15.5 Hz, J_{H-3b, H-2} = 6.85 Hz, H-3b, CH₂-CH=CH₂), 2.06 – 1.95 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 1.60 – 1.50 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH₃), 1.40 – 1.25 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 1.25 – 1.15 (m, 28H, Piv-CH₃, CH₂-CH₂-CH₃), 0.86 (t, 3H, J = 7.2 Hz, Propyl-CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 210.5 (C-4), 177.4, 177.2, 176.9 (PivC=O), 135.4 (CH=CH₂), 117.6 (CH=CH₂), 94.6 (C-1'), 72.3, 68.7, 66.3 (C-2', C-3', C-4'), 65.1 (C-5'), 58.6 (Alkyl-CH-N), 44.6 (CH₂), 43.4 (CH₂), 43.0 (CH₂), 40.1 (CH₂), 38.9, 38.8, 38.7 (PivC_{quart.}), 27.3, 27.1, 27.1 (Piv-CH₃), 19.7 (Propyl-CH₂), 14.0 (Propyl-CH₃).

ESI-MS: 362.4 [M-2x PivOH+H]⁺, 464.5 [M-PivOH+H]⁺, 566.6 [M+H]⁺, 588.5 [M+Na]⁺, 604.5 [M+K]⁺.

13.3.2 Versuche zu Kapitel 5.2

(2*S*,6*R*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosyl)-2-*n*-propyl-6-methyl-piperidin-4-on (40)

Zu 1.50 g (8.0 mmol) CuI in 40 ml absol. THF werden bei $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise 9.6 ml (15.4 mmol) Methyllithium (1.6 M in Ether) gegeben. In den folgenden 2 h wird langsam von $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Der zunächst gebildete gelbe Niederschlag löst sich wieder auf, so dass eine farblose, klare Lösung entsteht. Nach abgeschlossener Cupratbildung (2 h) wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und über eine Kanüle eine Lösung aus 2.51 g (4.8 mmol) Piperidinon **21f** und 3 ml TMSCl in 80 ml absol. THF zugetropft. Die Farbe der Lösung schlägt nach gelb und schließlich nach orange um. Man lässt die Reaktionsmischung 14 h rühren und dabei langsam auftauen. Durch Zugabe von 72 ml konz. NH_4OH /ges. NH_4Cl 1:1 (v/v) wird die Reaktion abgebrochen. Zur Aufarbeitung wird mit 250 ml Ether verdünnt und die wässrige Phase abgetrennt. Die etherische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, und die vereinigten wässrigen Phasen werden noch zweimal mit je 240 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phasen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man den Silylenolether **39** als amorphen Feststoff.

Dieser wird in 48 ml THF gelöst, mit 7.2 ml (7.2 mmol) einer 1M TBAF-Lösung in THF versetzt und bei Raumtemp. bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 240 ml Ether aufgenommen und je einmal mit 95 ml Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

Ausbeute: 2.28 g (4.2 mmol, 88 %); farbloser kristalliner Feststoff; Schmp.: $162\text{ }^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0.46$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1); $[\alpha]_D^{25}$: -6.11 ($c = 1$, CHCl_3).

Diastereomerenverhältnis: 91:9 (HPLC des Rohproduktes),

$\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_8$ (539.70).	ber.:	C 64.54	H 9.15	N 2.60
	gef.:	C 64.52	H 9.27	N 2.56

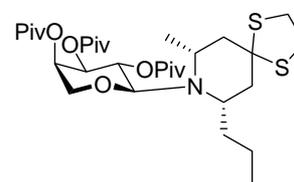
200 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 5.48 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.5\text{ Hz}$, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.5\text{ Hz}$, H-2'), 5.20 – 5.10 (m, 1H, H-4'), 5.06 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 9.8\text{ Hz}$, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 3.4\text{ Hz}$, H-3'), 4.23 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 9.3\text{ Hz}$, H-1'), 3.93 (dd, $J_{\text{H-5'b}, \text{H-5'a}} = 13.2\text{ Hz}$, $J_{\text{H-5'b}, \text{H-4}'} = 2.0\text{ Hz}$, H-5'b), 3.85 – 3.70, 3.45 – 3.25 (2m, je 1H, H-2, H-6), 3.55 (d, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 12.7\text{ Hz}$, H-5'a), 2.78 (dd, 1H, $J_{\text{H-3a}, \text{H-3b}} = 15.1\text{ Hz}$, $J_{\text{H-3a}, \text{H-2}} = 6.8\text{ Hz}$, H-3a), 2.62 (dd, 1H, $J_{\text{H-3b}, \text{H-3a}} = 15.1\text{ Hz}$,

$J_{\text{H-3b, H-2}} = 5.9$ Hz, H-3b), 2.27 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 15.6$ Hz, $J_{\text{vic}} = 6.8$ Hz, H-5a), 2.25 – 2.10 (m, 1H, H-5b), 1.70 – 1.50 (m, 1H, Propyl-CH₂), 1.50 – 1.00 (m, 33H, Piv-CH₃, CH₃, Propyl-CH₂), 0.86 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, Propyl-CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 210.7 (C-4), 177.4, 177.2, 176.8 (PivC=O), 94.7 (C-1'), 72.2, 68.7, 66.4 (C-2', C-3', C-4'), 65.2 (C-5'), 58.7, 48.9 (C-2, C-6), 47.3, 44.3 (C-3, C-5), 40.3 (Propyl-CH₂), 38.9, 38.7 (PivC_{quart.}), 27.2, 27.1, 27.1 (Piv-CH₃), 24.5 (CH₃), 19.8 (Propyl-CH₂), 14.0 (Propyl-CH₃).

13.3.3 Versuche zu Kapitel 5.3

(2*S*,6*R*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosyl)-2-*n*-propyl-4-(1'',3''-dithiolan-2''-yl)-6-methyl-piperidin (43)



Zu 720 mg (1.3 mmol) Piperidinon **40** in 9 ml absol. Dichlormethan werden 0.22 ml (2.6 mmol) Ethandithiol gegeben. Bei 0 °C erfolgt die tropfenweise Zugabe von 0.78 ml (6.7 mmol) BF₃·OEt₂. Nach einer Stunde bei 0 °C wird auf Raumtemp. erwärmt und 15 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 45 ml Dichlormethan verdünnt und zweimal mit je 20 ml ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser und Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel.

Ausbeute: 662 mg (1.1 mmol, 81 %); farbloser Feststoff; Schmp.: 142 °C; $R_f = 0.29$ (Petrolether/Ethylacetat = 5:1); $[\alpha]_D^{26} : -24.46$ (c = 1, CHCl₃);

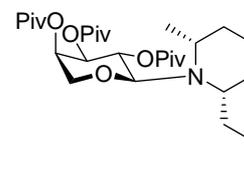
C₃₁H₃₅NO₇S₂ (615.89). ber.: C 60.45 H 8.67 N 2.27 S 10.41
gef.: C 60.09 H 8.68 N 2.17 S 10.68

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.57 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.8$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.8$ Hz, H-2'), 5.25 – 5.15 (m, 1H, H-4'), 4.94 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 9.8$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 2.9$ Hz, H-3'), 4.31 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 9.3$ Hz, H-1'), 3.92 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'b, H-5'a}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H-5'b, H-4}'} = 2.0$ Hz, H-5'b), 3.53 (d, 1H, $J_{\text{H-5'a, H-5'b}} = 13.2$ Hz, H-5'a), 3.35 – 3.20 (m, 4H, SCH₂CH₂S), 3.15 – 3.00, 2.95 – 2.80 (2m, je 1H, H-2, H-6), 2.20 – 1.80 (m, 4H, 2x CH₂), 1.40 – 1.10 (m, 34 H, Piv-CH₃, Propyl-CH₂, CH₃), 0.91 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, Propyl-CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.5, 177.4, 176.8 (Piv-CH₃), 88.6 (C-1'), 72.8, 68.8, 68.2 (C-2', C-3', C-4'), 65.9 (C-5'), 59.2, 53.6 (C-2, C-6), 50.0 (CH₂), 48.2 (CH₂), 38.9,

38.7, 38.7 (Piv-C_{quart.}), 38.6 (CH₂), 38.5 (CH₂), 37.0 (CH₂), 27.3, 27.2, 27.1 (Piv-CH₃), 21.8 (CH₃), 19.8 (Propyl-CH₂), 14.3 (Propyl-CH₃).

**(2*S*,6*R*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-*n*-propyl-6-methyl-piperidin (44)**

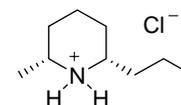


Eine Suspension von 5 g neutral-gewaschenem Raney-Nickel in Isopropanol wird in einem Kolben vorgelegt und mit Wasserstoff gespült. Dann wird eine Lösung von 500 mg (0.8 mmol) Dithioketal **43** in 50 ml absol. Isopropanol zugeführt und der Ansatz unter einer Wasserstoffatmosphäre 24 h bei 70 °C stark gerührt. Anschließend wird über Hyflo filtriert und mit CH₂Cl₂ nachgewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erhält man einen farblosen, amorphen Feststoff. Eine weitere Reinigung erfolgt nicht. Ausbeute: 310 mg (0.6 mmol, 73 %, roh); farbloser amorpher Feststoff; R_f = 0.48 (Petrolether/Ethylacetat = 5:1); C₂₉H₅₁NO₇ (525.72).

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.49 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.5 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.5 Hz, H-2'), 5.20 – 5.07 (m, 1H, H-4'), 5.01 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.8 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.4 Hz, H-3'), 4.12 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.3 Hz, H-1'), 3.89 (dd, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2 Hz, J_{H-5'b, H-4'} = 2.0 Hz, H-5'b), 3.49 (d, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2 Hz, H-5'a), 3.25 – 3.10, 3.00 – 2.85 (2m, je 1H, H-2, H-6), 1.80 – 1.05 (m, 40 H, Piv-CH₃, CH₃, Propyl-CH₂, CH₂), 0.86 (t, 3H, J = 7.1 Hz, Propyl-CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.5, 176.7 (PivC=O), 96.8 (C-1'), 72.7, 69.0, 66.0 (C-2', C-3', C-4'), 64.8 (C-5'), 38.9, 38.7, 38.7 (Piv-C_{quart.}), 38.5 (CH₂), 31.7 (CH₂), 28.4 (CH₂), 27.3, 27.1, 27.1 (Piv-CH₃), 22.4 (CH₃), 21.5 (CH₂), 15.4 (CH₂), 14.4 (Propyl-CH₃).

**(+)-(2*S*,6*R*)-2-*n*-Propyl-6-methyl-piperidin-hydrochlorid
(Dihydropinidin) (42)**



Zu 240 mg (0.46 mmol) Piperidin **44** in 6 ml Methanol werden 0.7 ml (0.70 mmol) 1N HCl gegeben, und es wird 48 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in je 10 ml Ether aufgenommen und dreimal mit 10 ml Wasser extrahiert. Das Rohprodukt wird durch Gerfrietrocknen der gesammelten wässrigen Phasen im Hochvakuum erhalten.

Ausbeute: quant.; Schmp.: 215 – 220 °C; [α]_D²⁵: +11.05 (c = 1, Ethanol),

Lit.³⁴: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +11.6 bis +14.2 (Ethanol); Enantiomer: Lit.³⁴: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -9.1 bis -12.7 (Ethanol),

Lit.^{22b}: $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -11.1 ($c = 1$, Ethanol), C₉H₂₀ClN (177.72).

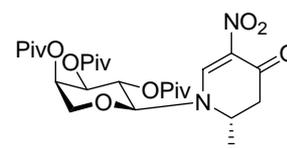
200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.07 (s_{breit}, 1H, NH), 8.68 (s_{breit}, 1H, NH), 3.15 – 2.80 (m, 2H, H-2, H-6), 1.90 – 1.00 (m, 13H, 5x CH₂, CH₃), 0.87 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, Propyl-CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 56.0, 52.5 (C-2, C-6), 34.82, 29.78, 27.05, 22.01, 18.75 und 17.86 (5x CH₂, CH₃), 13.68 (Propyl-CH₃).

13.4 Versuche zu Kapitel 6

13.4.1 Versuche zu Kapitel 6.1

(2*S*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)- 2-methyl-5-nitro-5,6-dehydropiperidin-4-on (45)



Eine 0.5 M Lösung von Nitroniumtetrafluoroborat in Sulfolan (1.5 ml, 0.75 mmol) wird bei -78 °C langsam zu 198 mg (0.4 mmol) **21d** in 4 ml Dichlormethan getropft. Man lässt langsam auf Raumtemp. erwärmen und bricht die Reaktion mit 5 ml ges. NaHCO₃-Lösung ab. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand in 20 ml Ether aufgenommen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch zweimal mit Ether extrahiert. Anschließend werden alle organischen Phasen vereint und i. Vak. eingeeengt. Der ölige Rückstand wird zur Entfernung des Sulfolans mit Wasser versetzt und verrieben, bis man einen Feststoff erhält. Dieser wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, in Ether gelöst und über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wird nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (5.5 cm x 22 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1) rein erhalten.

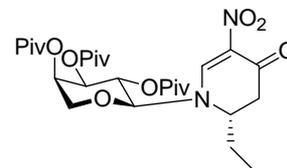
Ausbeute: 178 mg (0.3 mmol, 83 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.53$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: (+0.15) ($c = 1$, CHCl₃); C₂₆H₄₀N₂O₁₀ (540.60).

300 MHz-¹H-NMR: δ (ppm) = 8.57 (s, 1H, H-6), 5.51 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.32 – 5.26 (m, 1H, H-4'), 5.20 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 9.9$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 3.3$ Hz, H-3'), 4.76 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 8.8$ Hz, H-1'), 4.11 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 1.8$ Hz, H-5'a), 4.16 – 4.03 (m, 1H, H-2), 3.81 (d, 1H, $J_{\text{H-5'b}, \text{H-5'a}} = 12.9$ Hz, H-5'b), 2.82 (dd,

^1H , $J_{\text{H-3a}, \text{H-3b}} = 16.2$ Hz, $J_{\text{H-3a}, \text{H-2}} = 6.2$ Hz, H-3a), 2.34 (dd, $J_{\text{H-3b}, \text{H-3a}} = 16.4$, $J_{\text{H-3b}, \text{H-2}} = 1.7$ Hz, H-3b), 1.35 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.26, 1.11, 1.08 (3s, je 9H, Piv- CH_3).

ESI-MS: $m/z = 541.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 563.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 579.6 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 604.6 $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{Na}]^+$, 1104.2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

**(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-ethyl-5-nitro-5,6-dehydropiperidin-4-on (46)**



Eine 0.5 M Lösung von Nitroniumtetrafluoroborat in Sulfolan

(18 ml, 9 mmol) wird bei -78 °C langsam zu 3.02 g (5.9 mmol) **21e** in 80 ml Dichlormethan getropft. Man lässt langsam auf Raumtemp. erwärmen und bricht die Reaktion mit 50 ml ges. NaHCO_3 -Lösung ab. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand in 200 ml Ether aufgenommen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal mit Ether extrahiert. Anschließend werden alle organischen Phasen vereint und i. Vak. eingengt. Der ölige Rückstand wird zur Entfernung des Sulfolans mit Wasser versetzt und verrieben, bis man einen Feststoff erhält. Dieser wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, in Ether gelöst und über MgSO_4 getrocknet. Das Produkt wird nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (5.5 cm x 22 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1) rein erhalten.

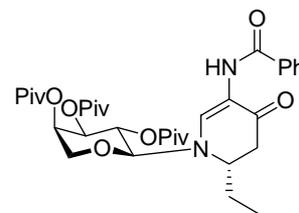
Ausbeute: 2.68 g (4.8 mmol, 82 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.57$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $[\alpha]_D^{22} : +28.76$ ($c = 1$, CHCl_3); $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{10}$ (554.63).

300 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8.58 (s, 1H, H-6), 5.52 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.4$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.4$ Hz, H-2'), 5.32 - 5.26 (m, 1H, H-4'), 5.19 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 10.1$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 3.1$ Hz, H-3'), 4.78 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 8.8$ Hz, H-1'), 4.12 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 2.2$ Hz, H-5'a), 3.87 - 3.71 (m, 1H, H-2), 3.81 (d, 1H, $J_{\text{H-5'b}, \text{H-5'a}} = 12.9$ Hz, H-5'b), 2.74 (dd, 1H, $J_{\text{H-3a}, \text{H-3b}} = 16.5$ Hz, $J_{\text{H-3a}, \text{H-2}} = 6.3$ Hz, H-3a), 2.57 (dd, $J_{\text{H-3b}, \text{H-3a}} = 16.5$, $J_{\text{H-3b}, \text{H-2}} = 1.1$ Hz, H-3b), 1.87 - 1.72 (m, 2H, CH_2), 1.26, 1.11, 1.08 (3s, je 9H, Piv- CH_3), 0.88 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, CH_3).

75.4 MHz- ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 180.1 (C-4), 177.3, 176.9, 176.8 (PivC=O), 153.2 (C-6), 123.5 (C-5), 93.0 (C-1'), 70.2, 67.5, 66.1 (C-2', C-3', C-4'), 66.7 (C-5'), 55.9 (C-2), 39.0, 39.0, 38.8 (Piv $_{\text{quart}}$), 38.5 (C-3), 27.1, 27.0, 27.0 (Piv- CH_3), 24.6 (CH_2), 9.9 (CH_3).

ESI-MS: $m/z = 555.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 577.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 618.4 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeCN}]^+$, 1131.5 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

**(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
5-benzoylamino-2-ethyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (48)**



Eine Suspension aus 3 g Raney-Nickel in Ethanol wird mit Wasserstoff gesättigt, mit 4 g (7.2 mmol) **46** in 160 ml Ethanol versetzt und 22 h unter einer Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Anschließend wird über Hyflo filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, über $MgSO_4$ getrocknet und i. Vak. bis zur Trockene eingengt. Der erhaltene Feststoff (**47**) wird in 160 ml THF gelöst. Dann werden 4.5 ml (32.4 mmol) Triethylamin und 2.5 ml (21.6 mmol) frisch destilliertes Benzoylchlorid zugegeben und 10 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 200 ml ges. NH_4Cl -Lösung wird dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phase werden mit ges. $NaCl$ -Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 3.2 g (5.1 mmol, 70 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.35$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{22} : +54.52$ ($c = 1$, $CHCl_3$); $C_{34}H_{48}N_2O_9$ (628.75).

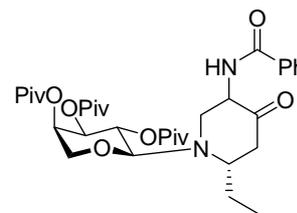
HRMS (m/z): ber.: 629.3438, gef.: 629.3424.

300 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.73 (s, 1H, H-6), 8.40 (Sbreit, 1H, NH), 8.12 – 8.04 (m, 1H, Phenyl), 7.86 – 7.78 (m, 2H, Phenyl), 7.47 – 7.39 (m, 2H, Phenyl), 5.56 (t, 1H, $J_{H-2',H-1'} = 9.6$ Hz, $J_{H-2',H-3'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.28 - 5.22 (m, 1H, H-4'), 5.13 (dd, 1H, $J_{H-3',H-2'} = 10.1$ Hz, $J_{H-3',H-4'} = 3.1$ Hz, H-3'), 4.60 (d, 1H, $J_{H-1',H-2'} = 8.8$ Hz, H-1'), 4.03 (dd, 1H, $J_{H-5'a,H-5'b} = 13.4$ Hz, $J_{H-5'a,H-4'} = 2.0$ Hz, H-5'a), 3.72 - 3.59 (m, 1H, H-2), 3.69 (d, 1H, $J_{H-5'b,H-5'a} = 13.2$ Hz, H-5'b), 2.79 (dd, 1H, $J_{H-3a,H-3b} = 17.3$ Hz, $J_{H-3a,H-2} = 6.6$ Hz, H-3a), 2.55 (dd, $J_{H-3b,H-3a} = 17.3$ Hz, $J_{H-3b,H-2} = 1.5$ Hz, H-3b), 2.04 - 1.88 (m, 1H, CH_2), 1.87 – 1.71 (m, 1H, CH_2), 1.26, 1.11, 1.08 (3s, je 9H, Piv- CH_3), 0.86 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3).

75.4 MHz- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 184.5 (C-4), 177.4, 177.1, 177.0 (PivC=O), 164.4 (NH-C=O), 134.2 (*ipso*-Aryl), 133.5, 131.5, 130.1, 128.6, 128.4, 126.9 (Aryl, C-6), 112.4 (C-5), 92.6 (C-1'), 71.0, 68.0, 66.4 (C-2', C-3', C-4'), 66.1 (C-5'), 53.9 (C-2), 39.0, 38.9, 38.7 (Piv_{quart.}), 36.8 (C-3), 27.1, 27.0 (Piv- CH_3), 23.7 (CH_2), 10.2 (CH_3).

ESI-MS: $m/z = 323.3$ $[M-3x \text{ PivOH}+H]^+$, 385.4 $[\text{Arabinosyl}]^+$, 425.5 $[M-2x \text{ PivOH}+H]^+$, 527.5 $[M-\text{PivOH}+H]^+$, 651.6 $[M+Na]^+$, 692.8 $[M+Na+MeCN]^+$.

***N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
5-benzoylamino-2-ethyl-piperidin-4-on (49)**



Zur Darstellung des Aluminiumkomplexes MAD werden 86 mg (0.39 mmol) 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol in 3 ml Toluol gelöst und mit 0.1 ml einer 2M Lösung von Trimethylaluminium in Toluol versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung (ca. 30 min) wird dieses Reagenz auf -78 °C gekühlt und eine Lösung aus 25 mg (0.04 mmol) **48** in 2 ml THF hinzugefügt. Nach 15 min werden 0.08 ml (0.08 mmol) L-Selectride (1M in THF) zugetropft und die Reaktionslösung innerhalb von 3 h auf -40 °C erwärmt. Zum Abbruch der Reaktion werden 0.05 ml Essigsäure zugegeben. Das Lösungsmittel wird nach dem Aufwärmen i. Vak. entfernt und der Rückstand in 50 ml Ether aufgenommen. Nach Waschen mit je 20 ml 1N HCl, 1N NaOH und Wasser wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (18.5 cm x 1.6 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

Ausbeute: 22 mg (0.035 mmol, 88 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.40$ (Toluol/Ethylacetat = 3:1); $[\alpha]_D^{22} : +4.90$ ($c = 1$, CHCl₃); C₃₄H₅₀N₂O₉ (630.77).

Diastereomerenverhältnis: 89:11 (bestimmt durch HPLC).

HPLC: Gradient: 80 % CH₃CH, 20 % H₂O → 100 % CH₃CN (30 min); $R_t/\text{min} = 11.30$ (Nebendiastereomer), 14.75 (Nebendiastereomer);

Durch Umkristallisation aus Ether wird das reine Hauptdiastereomer erhalten.

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.80 – 7.75 (m, 2H, Phenyl), 7.50 – 7.45 (m, 1H, Phenyl), 7.44 – 7.37 (m, 2H, Phenyl), 7.01 (d, 1H, $J_{\text{NH}, \text{H-5}} = 5.8$ Hz, NH), 5.52 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.26 - 5.22 (m, 1H, H-4'), 5.15 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 9.8$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 3.5$ Hz, H-3'), 4.90 – 4.80 (m, 1H, H-5), 4.29 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 9.0$ Hz, H-1'), 4.04 (dd, 1H, $J_{\text{H-6a}, \text{H-6b}} = 12.7$ Hz, $J_{\text{H-6a}, \text{H-5}} = 7.6$ Hz, H-6a), 3.98 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 13.1$ Hz, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 2.1$ Hz, H-5'a), 3.61 (d, 1H, $J_{\text{H-5'b}, \text{H-5'a}} = 12.9$ Hz, H-5'b), 3.44 – 3.35 (m, 1H, H-2), 2.87 (dd, 1H, $J_{\text{H-3a}, \text{H-3b}} = 12.9$ Hz, $J_{\text{H-3a}, \text{H-2}} = 6.3$ Hz, H-3a), 2.79 (dd, 1H, $J_{\text{H-6b}, \text{H-6a}} = 13.3$ Hz, $J_{\text{H-6b}, \text{H-5}} = 10.2$, H-6b), 2.47 (dd, $J_{\text{H-3b}, \text{H-3a}} = 12.9$ Hz, $J_{\text{H-3b}, \text{H-2}} = 1.6$ Hz, H-3b), 1.63 - 1.51 (m, 1H, CH₂), 1.43 – 1.31 (m, 1H, CH₂), 1.30, 1.15, 1.13 (3s, je 9H, Piv-CH₃), 0.85 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH₃).

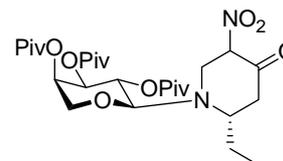
75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 206.6 (C-4), 177.7, 177.4, 177.1 (PivC=O), 166.6 (NH-C=O), 134.1 (ipso-Aryl), 131.5, 128.5, 127.1 (Aryl), 95.7 (C-1'), 71.9, 68.3, 66.2, 65.4

(C-2', C-3', C-4', C-5'), 62.7 (C-5), 58.1 (C-2), 49.2 (C-6), 45.1 (C-3), 39.0, 38.8 (Piv_{quart.}), 27.3, 27.2, 27.1 (Piv-CH₃), 25.1 (CH₂), 11.3 (CH₃).

ESI-MS: $m/z = 325.3 [M-3x PivOH+H]^+$, $449.5 [M-2x PivOH+Na]^+$, $551.6 [M-PivOH+Na]^+$, $631.6 [M+H]^+$, $653.6 [M+Na]^+$.

***N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-**

2-ethyl-5-nitropiperidin-4-on (50)



Eine Lösung von 1.5 g (2.7 mmol) **46** in 45 ml absol. THF wird bei -78 °C mit 3.2 ml (3.2 mmol) L-Selectride (1M in THF) versetzt und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird 1 ml Essigsäure zugegeben, die Lösung nach dem Aufwärmen i. Vak. eingengt, der Rückstand in 75 ml Ether aufgenommen und mit 45 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 1.16 g (2.1 mmol, 77 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.37$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{22} : -47.08$ ($c = 1$, CHCl₃); C₂₇H₄₄N₂O₁₀ (556.64).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.60 (dd, 1H, $J_{H-5, H-6b} = 11.0$ Hz, $J_{H-5, H-6a} = 6.6$ Hz, H-5), 5.44 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = 9.4$ Hz, $J_{H-2', H-3'} = 9.4$ Hz, H-2'), 5.25 - 5.17 (m, 1H, H-4'), 5.13 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 9.9$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 3.3$ Hz, H-3'), 4.30 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.2$ Hz, H-1'), 3.99 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.4$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 2.0$ Hz, H-5'a), 4.05 - 3.89 (m, 1H, H-6a), 3.63 (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2$ Hz, H-5'b), 3.54 (dd, 1H, $J_{H-6b, H-6a} = 14.5$ Hz, $J_{H-6b, H-5} = 11.2$ Hz, H-6b), 3.32 - 3.19 (m, 1H, H-2), 2.96 (dd, 1H, $J_{H-3a, H-3b} = 13.8$ Hz, $J_{H-3a, H-2} = 6.4$ Hz, H-3a), 2.46 (d, $J_{H-3b, H-3a} = 13.6$, H-3b), 1.60 - 1.35 (m, 2H, CH₂), 1.22, 1.14, 1.11 (3s, je 9H, Piv-CH₃), 0.86 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR: δ (ppm) = 197.3 (C-4), 177.3, 177.2, 177.0 (PivC=O), 95.9 (C-5), 90.1 (C-1'), 71.4, 68.1, 65.6, 65.2 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 64.7 (C-2), 45.3 (C-6), 43.6 (C-3), 39.0, 38.8, 38.7 (Piv_{quart.}), 27.2, 27.1, 27.0 (Piv-CH₃), 26.3 (CH₂), 11.1 (CH₃).

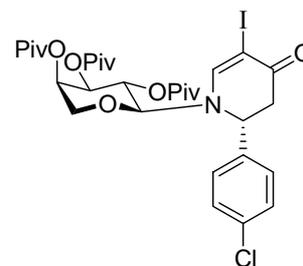
FD-MS: $m/z = 557.3$

13.4.2 Versuche zu Kapitel 6.2

Allgemeine Vorschrift zur Halogenierung der Dehydropiperidinone

Zu einer Lösung von 1 mmol *N*-Arabinosyl-dehydropiperidinon **21** in 20 ml absol. THF werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Argon-Gegenstrom mehrere Äquivalente (siehe Einzelsubstanzen) *N*-Bromsuccinimid bzw. *N*-Iodsuccinimid in Substanz gegeben und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 100 ml Ether verdünnt, dreimal mit je 20 ml 10%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, und die wässrigen Phasen werden zweimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

(2*R*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-2-(*p*-chlorphenyl)-5-iod-5,6-dehydropiperidin-4-on (**55a**)



Ansatz: 1.18 g (2 mmol) **21a**, 1.35 g (6 mmol) *N*-Iodsuccinimid;

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 cm x 3 cm,

Petrolether/Ethylacetat = 6:1); Ausbeute: 1.33 g (1.9 mmol, 93 %);

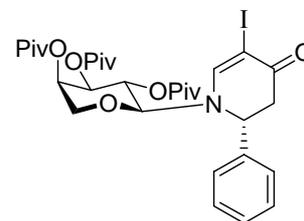
farbloser Feststoff; Schmp: $205\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Zersetzung; $R_f = 0.65$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{22} : +3.77$ ($c = 1$, CHCl_3); $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{ClINO}_8$ (718.02).

400 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.70 (s, 1H, H-6), 7.27 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz, Aryl), 7.17 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, Aryl), 5.56 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.18 – 5.13 (sbreit, 1H, H-4'), 5.05 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 3.3$ Hz, H-3'), 4.91 (t, 1H, $J_{\text{H-2}, \text{H-3a}} = 6.3$ Hz, $J_{\text{H-2}, \text{H-3b}} = 6.3$ Hz, H-2), 4.37 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 9.0$ Hz, H-1'), 3.85 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 13.3$ Hz, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 2.0$ Hz, H-5'a), 3.49 (d, 1H, $J_{\text{H-5'b}, \text{H-5'a}} = 12.9$ Hz, H-5'b), 3.05 (dd, 1H, $J_{\text{H-3a}, \text{H-3b}} = 16.4$ Hz, $J_{\text{H-3a}, \text{H-2}} = 6.2$ Hz, H-3a), 2.83 (dd, 1H, $J_{\text{H-3b}, \text{H-3a}} = 16.4$ Hz, $J_{\text{H-3b}, \text{H-2}} = 6.3$ Hz, H-3b), 1.23, 1.16, 1.10 (3s, je 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

75.4 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 184.9 (C-4), 177.2, 177.1, 177.0 (PivC=O), 154.7 (C-6), 136.8 (*ipso*-Aryl), 134.2 (*ipso*-Aryl), 129.1, 128.0 (Aryl), 89.8 (C-1'), 70.8, 67.7, 66.0 (C-2', C-3', C-4'), 66.1 (C-5'), 57.9 (C-2), 42.1 (C-3), 39.0, 38.9, 38.8 (Piv_{quart.}), 27.2, 27.1, 27.0 (Piv- CH_3).

ESI-MS: $m/z = 385.4$ [Arabinosyl]⁺, 718.2 [M(³⁵Cl)+H]⁺, 720.2 [M(³⁷Cl)+H]⁺, 740.2 [M(³⁵Cl)+Na]⁺, 742.2 [M(³⁷Cl)+Na]⁺.

(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5-iod-2-phenyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (55b)



Ansatz: 1.40 g (2.51 mmol) **21c**, 1.70 g (7.53 mmol)

N-Iodsuccinimid; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel

(21 cm x 3 cm, Petrolether/Ethylacetat = 8:1); Ausbeute: 1.15 g (1.68 mmol, 67 %);

blaugelber amorpher Feststoff; $R_f = 0.58$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{22}$: -11.83

($c = 1$, CHCl₃);

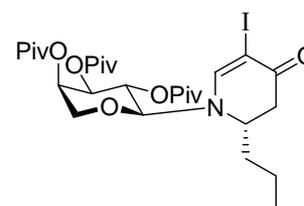
C₃₁H₄₂I_{NO}₈ (683.57).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.76 (s, 1H, H-6), 7.36 – 7.28 (m, 3H, Aryl), 7.27 – 7.19 (m, 2H, Aryl), 5.58 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = 9.6$ Hz, $J_{H-2', H-3'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.16 – 5.09 (m, 1H, H-4'), 4.99 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 9.9$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 2.9$ Hz, H-3'), 4.91 (dd, 1H, $J_{H-2, H-3b} = 8.3$ Hz, $J_{H-2, H-3a} = 6.1$ Hz, H-2), 4.27 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.2$ Hz, H-1'), 3.85 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 2.2$ Hz, H-5'a), 3.41 (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2$ Hz, H-5'b), 3.01 (dd, 1H, $J_{H-3a, H-3b} = 16.5$ Hz, $J_{H-3a, H-2} = 5.9$ Hz, H-3a), 2.88 (dd, 1H, $J_{H-3b, H-3a} = 16.2$ Hz, $J_{H-3b, H-2} = 8.5$ Hz, H-3b), 1.25, 1.17, 1.10 (3s, je 9H, C(CH₃)₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 185.5 (C-4), 177.2, 177.1, 177.1 (PivC=O), 154.8 (C-6), 137.8 (*ipso*-Aryl), 129.0, 128.7, 126.9 (Aryl), 88.7 (C-1'), 71.0, 67.8, 66.0, 65.8 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 59.7 (C-2), 42.4 (C-3), 39.0, 38.8, 38.8 (Piv_{quart.}), 27.2, 27.2, 27.0 (Piv-CH₃).

ESI-MS: $m/z = 322.0$ [Dehydropiperidinon+H+Na]⁺, 706.0 [M+Na]⁺, 747.1 [M+Na+MeCN]⁺.

(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-2-*n*-propyl-5-iod-5,6-dehydropiperidin-4-on (55c)



Ansatz: 524 mg (1 mmol) **21f**, 900 mg (4 mmol) *N*-Iodsuccinimid;

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (22 cm x 2.5 cm,

Petrolether/Ethylacetat = 8:1); Ausbeute: 450 mg (0.7 mmol, 69 %); farbloser amorpher

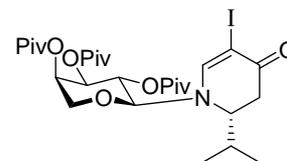
Feststoff; $R_f = 0.57$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{26}$: 123.19 ($c = 1$, CHCl₃); C₂₈H₄₄INO₈ (649.56).

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.37 (s, 1H, H-6), 5.50 (t, J_{H-2', H-1'} = 9.6 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.27 – 5.23 (m, 1H, H-4'), 5.12 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 10.0 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.3 Hz, H-3'), 4.47 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.0 Hz, H-1'), 4.03 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.3 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.3 Hz, H-5'a), 3.85 – 3.76 (m, 1H, H-2), 3.69 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.3 Hz, H-5'b), 2.72 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.6 Hz, J_{H-3a, H-2} = 5.7 Hz, H-3a), 2.67 (dd, 1H, J_{H-3b, H-3a} = 16.64 Hz, J_{H-3b, H-2} = 2.6 Hz, H-3b), 1.90 – 1.78 (m, 1H, CH₂), 1.67 – 1.55 (m, 2H, CH₂), 1.40 – 1.28 (m, 1H, CH₂), 1.25 (s, 9H, Piv-CH₃), 1.11 (s, 18H, Piv-CH₃), 0.86 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 185.8 (C-4), 177.2, 177.2, 177.0 (PivC=O), 154.4 (C-6), 91.7 (C-1'), 70.8, 67.8, 66.3 (C-2', C-3', C-4'), 66.4 (C-5'), 63.1 (C-5), 53.5 (C-2), 38.9, 38.9, 38.8 (Piv_{quart}), 37.9, 32.8 (C-3, CH₂), 27.1, 27.1, 27.0 (Piv-CH₃), 18.8 (CH₂), 13.7 (CH₃).

ESI-MS: m/z = 385.17 [Arabinosyl]⁺, 446.04 [M-2x PivOH+H]⁺, 650.21 [M+H]⁺, 672.19 [M+Na]⁺, 713.08 [M+Na+CH₃CN]⁺.

(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-2-isopropyl-5-iod-5,6-dehydropiperidin-4-on (55d)



Ansatz: 4.0 g (7.6 mmol) **21g**, 5.4 g (24 mmol) *N*-Iodsuccinimid;

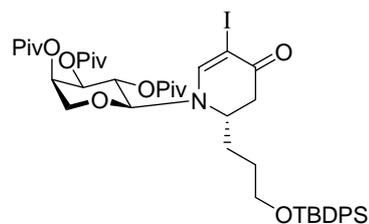
Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel; Ausbeute: 4.31 g (6.6 mmol, 87 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f = 0.49 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); [α]_D²²: +122.00 (c = 1, CHCl₃); C₂₈H₄₄INO₈ (649.56).

300 MHz-¹H-NMR: δ (ppm) = 7.45 (s, 1H, H-6), 5.53 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.6 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.26 - 5.21 (m, 1H, H-4'), 5.12 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.9 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.3 Hz, H-3'), 4.51 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.2 Hz, H-1'), 4.03 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.2 Hz, H-5'a), 3.68 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2 Hz, H-5'b), 3.68 - 3.60 (m, 1H, H-2), 2.77 – 2.70 (m, 2H, H-3a, H-3b), 2.34 – 2.17 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.26, 1.12, 1.11 (3s, je 9H, Piv-CH₃), 0.88 (d, 3H, J = 7.0 Hz, CH₃), 0.87 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 186.2 (C-4), 177.2, 177.0, 177.0 (PivC=O), 154.8 (C-6), 91.6 (C-1'), 71.1, 67.8, 66.2 (C-2', C-3', C-4'), 66.2 (C-5'), 64.2 (C-5), 58.8 (C-2), 39.0, 39.0, 38.8 (Piv_{quart}), 34.7 (C-3), 32.3 (CH(CH₃)₃), 27.2, 27.1, 27.0 (Piv-CH₃), 19.6, 17.6 (CH₃).

ESI-MS: 650.3 [M+H]⁺, 672.2 [M+Na]⁺, 688.2 [M+K]⁺.

**(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-(3''-tert-butyldiphenylsiloxy)propyl-5-iod-5,6-
dehydropiperidin-4-on (55e)**



Ansatz: 1.56 g (2 mmol) **21h**, 1.35 g (6 mmol)

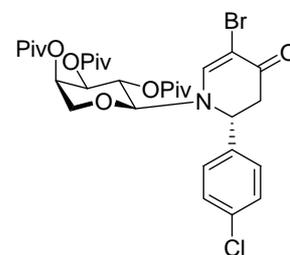
N-Iodsuccinimid; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (17 cm x 3.5 cm, Petrolether/Ethylacetat = 8:1); Ausbeute: 1.57 g (1.70 mmol, 87 %); hellgelber amorpher Feststoff; R_f = 0.58 (Petrolether/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$: 71.63 (c = 1, CHCl_3); $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{INO}_9\text{Si}$ (903.95).

400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.63 – 7.56 (m, 4H, Aryl), 7.43 – 7.32 (m, 7H, Aryl, H-6), 5.50 (t, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.26 – 5.21 (S_{breit} , 1H, H-4'), 5.12 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 10.2$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 3.1$ Hz, H-3'), 4.45 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 9.0$ Hz, H-1'), 3.99 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 13.3$ Hz, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 2.0$ Hz, H-5'a), 3.83 – 3.73 (m, 1H, H-2), 3.69 – 3.50 (m, 3H, $J_{\text{H-5'b}, \text{H-5'a}} = 13.3$ Hz, H-5'b, O- CH_2), 2.75 (dd, 1H, $J_{\text{H-3a}, \text{H-3b}} = 16.4$ Hz, $J_{\text{H-3a}, \text{H-2}} = 6.3$ Hz, H-3a), 2.65 (dd, 1H, $J_{\text{H-3b}, \text{H-3a}} = 16.6$ Hz, $J_{\text{H-3b}, \text{H-2}} = 1.8$ Hz, H-3b), 1.90 – 1.77 (m, 2H, CH_2), 1.63 – 1.36 (m, 2H, CH_2), 1.23 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.11 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

75.4 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) = 185.6 (C-4), 177.2, 177.0 (PivC=O), 154.0 (C-6), 135.5, 135.5 (Aryl), 133.7, 133.7 (*ipso*-Aryl), 129.6, 127.7 (Aryl), 91.5 (C-1'), 70.8, 67.8, 66.3 (C-2', C-3', C-4'), 66.3 (C-5'), 63.2 (O CH_2), 53.9 (C-2), 39.0, 38.9, 38.8 (Piv $_{\text{quart}}$), 38.2 (C-3), 28.8, 27.6 (CH_2), 27.2, 27.2, 27.0, 26.8 (Piv- CH_3 , Si $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 (Si $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

ESI-MS: m/z = 826.3 [M-Phenyl] $^+$, 904.2 [M+H] $^+$, 926.2 [M+Na] $^+$.

**(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5-brom-
2-(*p*-chlorphenyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (55f)**



Ansatz: 3.5 g (5.9 mmol) **21a**, 2.1 g (11.8 mmol) *N*-Bromsuccinimid;

Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (21 cm x 4.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1)

Ausbeute: 3.0 g (4.4 mmol, 75 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f = 0.5 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{22}$: -11.57 (c = 1, CHCl_3); $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{BrClNO}_8$ (671.02).

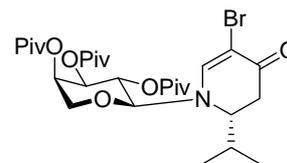
200 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.60 (s, 1H, H-6), 7.29 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Aryl), 7.18 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Aryl), 5.56 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.5$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.5$ Hz, H-2'), 5.22 - 5.13

(m, 1H, H-4'), 5.03 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 10.0$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 3.2$ Hz, H-3'), 4.87 (t, 1H, $J_{H-2, H-3a} = 6.6$ Hz, $J_{H-2, H-3b} = 6.6$ Hz, H-2), 4.33 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.3$, H-1'), 3.86 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 2.0$ Hz, H-5'a), 3.47 (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2$ Hz, H-5'b), 3.00 (dd, 1H, $J_{H-3a, H-3b} = 16.6$ Hz, $J_{H-3a, H-2} = 5.9$ Hz, H-3a), 2.78 (dd, 1H, $J_{H-3b, H-3a} = 16.6$ Hz, $J_{H-3b, H-2} = 7.3$ Hz, H-3b), 1.23, 1.16, 1.10 (3s, je 9H, Piv-CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 183.7 (C-4), 177.2, 177.1, 177.0 (PivC=O), 150.2 (C-6), 136.5, 134.4 (*ipso*-Aryl), 129.2, 128.2 (Aryl), 94.5 (C-5), 89.6 (C-1'), 70.9 (C-3'), 67.8 (C-4'), 66.2 (C-5'), 65.9 (C-2'), 58.3 (C-2), 43.1 (C-3), 39.0, 38.9 (Piv_{quart.}), 27.2, 27.2, 27.0 (Piv-CH₃).

ESI-MS: $m/z = 672.5$ [M(⁸¹Br)+H]⁺, 692.2 [M(⁷⁹Br)+Na]⁺, 694.2 [M(⁸¹Br)+Na]⁺, 708.2 [M(⁷⁹Br)+K]⁺, 710.2 [M(⁸¹Br)+K]⁺, 733.2 [M(⁷⁹Br)+Na+CH₃CN]⁺, 735.2 [M(⁸¹Br)+Na+CH₃CN]⁺.

(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5-brom-2-isopropyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (55g)



Ansatz: 2.0 g (3.8 mmol) **21g**, 3.4 g (19 mmol) *N*-Bromsuccinimid;

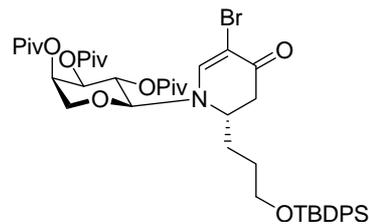
Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (24 cm x 3.8 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1); Ausbeute: 1.7 g (2.8 mmol, 73 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.28$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); $[\alpha]_D^{25} : 108.56$ (c = 1, CHCl₃); C₂₈H₄₄BrNO₈ (602.55).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.33 (s, 1H, H-6), 5.53 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = 9.4$ Hz, $J_{H-2', H-3'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.26 – 5.20 (m, 1H, H-4'), 5.12 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 9.9$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 3.3$ Hz, H-3'), 4.50 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.2$ Hz, H-1'), 4.02 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 2.2$ Hz, H-5'), 3.69 (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 12.9$ Hz, H-5'b), 3.63 – 3.55 (m, 1H, H-2), 2.76 (dd, 1H, $J_{H-3a, H-3b} = 16.9$ Hz, $J_{H-3a, H-2} = 7.4$ Hz, H-3a), 2.64 (dd, 1H, $J_{H-3b, H-3a} = 16.9$ Hz, $J_{H-3b, H-2} = 2.6$ Hz, H-3b), 2.34 – 2.13 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.25, 1.11, 1.11 (3s, je 9H, Piv-CH₃), 0.89 (d, 6H, J = 7.0 Hz, CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 184.9 (C-4), 177.2, 177.2, 177.0 (PivC=O), 150.2 (C-6), 91.7 (C-5), 91.7 (C-1'), 71.1, 67.8, 66.2 (C-2', C-3', C-4'), 66.3 (C-5'), 58.9 (C-2), 39.0, 38.8 (Piv_{quart.}), 35.6 (C-3), 32.0 (CH(CH₃)₃), 27.1, 27.0 (Piv-CH₃), 19.6, 17.6 (CH₃).

ESI-MS: $m/z = 602.2$ [M(⁷⁹Br)+H]⁺, 604.2 [M(⁸¹Br)+H]⁺, 624.2 [M(⁷⁹Br)+Na]⁺, 626.2 [M(⁸¹Br)+Na]⁺, 665.3 [M(⁷⁹Br)+Na+CH₃CN]⁺, 667.3 [M(⁸¹Br)+Na+CH₃CN]⁺.

(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5-brom-2-(3''-tert-butylidiphenylsiloxy)propyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (55h)



Ansatz: 1.17 g (1.5 mmol) **21h**, 0.53 g (3.0 mmol) *N*-Bromsuccinimid; Reinigung: Flash-Chromatographie (17 x 3.5 cm, Petrolether/Ethylacetat = 4:1). Ausbeute: 1.02 g (1.2 mmol, 79 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.45$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{24} : +59.95$ (c = 1, CHCl_3); $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{BrNO}_9\text{Si}$ (856.95).

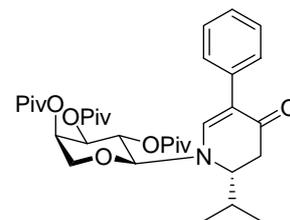
200 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.65 – 7.55 (m, 4H, Aryl), 7.45 – 7.30 (m, 6H, Aryl), 7.26 (s, 1H, H-6), 5.50 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.3$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.3$ Hz, H-2'), 5.30 – 5.20 (m, 1H, H-4'), 5.12 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 10.0$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 3.2$ Hz, H-3'), 4.44 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 8.8$ Hz, H-1'), 3.99 (d, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 2.0$ Hz, H-5'a), 3.85 – 3.45 (m, 4H, $J_{\text{H-5'b}, \text{H-5'a}} = 13.2$ Hz, H-5'b, $\text{CH}_2\text{-O}$, H-2), 2.76 (dd, 1H, $J_{\text{H-3a}, \text{H-3b}} = 16.6$ Hz, $J_{\text{H-3a}, \text{H-2}} = 5.9$ Hz, H-3a), 2.55 (dd, 1H, $J_{\text{H-3b}, \text{H-3a}} = 16.6$ Hz, $J_{\text{H-3b}, \text{H-2}} = 2.0$ Hz, H-3b), 1.95 – 1.70 (m, 2H, CH_2), 1.70 – 1.40 (m, 2H, CH_2), 1.23 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.11 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

100.6 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3) = 184.3 (C-4), 177.2, 177.2, 177.0 (PivC=O), 149.6 (C-6), 135.5, 135.5 (Aryl), 133.7, 133.6 (*ipso*-Aryl), 129.6, 127.7 (Aryl), 91.6, 91.0 (C-1', C-5), 70.8, 67.8, 66.2 (C-2', C-3', C-4'), 66.3 (C-5'), 63.2 (OCH_2), 53.9 (C-2), 39.0 (C-3), 38.9, 38.9, 38.8 (Piv_{quart.}), 28.8, 27.5 (CH_2), 27.2, 27.1, 27.0, 26.8 (Piv CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

ESI-MS: $m/z = 778.2$ [$\text{M}(^{79}\text{Br})\text{-Phenyl}]^+$, 780.2 [$\text{M}(^{81}\text{Br})\text{-Phenyl}]^+$, 856.2 [$\text{M}(^{79}\text{Br})\text{+H}]^+$, 858.2 [$\text{M}(^{81}\text{Br})\text{+H}]^+$, 878.1 [$\text{M}(^{79}\text{Br})\text{+Na}]^+$, 880.1 [$\text{M}(^{81}\text{Br})\text{+Na}]^+$, 894.1 [$\text{M}(^{79}\text{Br})\text{+K}]^+$, 896.1 [$\text{M}(^{81}\text{Br})\text{+K}]^+$, 919.2 [$\text{M}(^{79}\text{Br})\text{+Na+CH}_3\text{CN}]^+$, 921.2 [$\text{M}(^{81}\text{Br})\text{+Na+CH}_3\text{CN}]^+$.

13.4.3 Versuche zu Kapitel 6.3

(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5-phenyl-2-isopropyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (56)



Ein Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum wird mit 241 mg (0.40 mmol) **55g**, 23 mg (0.04 mmol) Bis(dibenzylidenacetone)palladium und 25 mg (0.08 mmol) Triphenylarsin befüllt, evakuiert und mit Argon

geflutet. Nach Zugabe von 5 ml absol. THF wird 5 min für die Bildung des aktiven Katalysators gerührt, wobei die Farbe von rot nach gelb umschlägt. Dann wird die Lösung mit 0.2 ml (0.6 mmol) (Phenyl)tributylzinn versetzt und 24 h bei 65 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 50 ml Ether verdünnt, zweimal mit je 20 ml ges. NH₄Cl-Lösung extrahiert und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (25 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1) und anschließende präparative HPLC gereinigt. Dabei werden 78 mg Edukt zurückgewonnen.

Umsatz: 68 %, Ausbeute: 72 mg (0.12 mmol, 30 %, 44 % v. Umsatz); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.28$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); $[\alpha]_D^{25} : 78.30$ (c = 1, CHCl₃); C₃₄H₄₉NO₈ (599.75).

Präparative HPLC: Gradient: 80 % CH₃CH, 20 % H₂O → 100 % CH₃CN (60 min), $R_t/\text{min} = 48.3$ (Edukt), 55.0 (Produkt).

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.35 – 7.13 (m, 6H, Aryl, H-6), 5.65 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = 9.4$ Hz, $J_{H-2', H-3'} = 9.4$ Hz, H-2'), 5.30 – 5.22 (m, 1H, H-4'), 5.14 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 10.0$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 3.3$ Hz, H-3'), 4.58 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.4$ Hz, H-1'), 4.03 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.1$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 2.1$ Hz, H-5'), 3.71 (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.3$ Hz, H-5'b), 3.66 – 3.57 (m, 1H, H-2), 2.77 (dd, 1H, $J_{H-3a, H-3b} = 16.6$ Hz, $J_{H-3a, H-2} = 7.6$ Hz, H-3a), 2.57 (dd, 1H, $J_{H-3b, H-3a} = 16.8$ Hz, $J_{H-3b, H-2} = 2.3$ Hz, H-3b), 2.36 – 2.22 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.25, 1.12, 1.11 (3s, je 9H, Piv-CH₃), 0.94 (d, 3H, J = 6.64 Hz, CH₃), 0.93 (d, 3H, J = 7.04 Hz, CH₃).

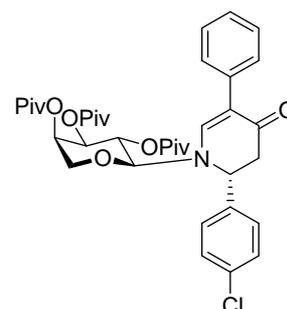
75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 190.0 (C-4), 177.3, 177.1 (PivC=O), 149.1 (C-6), 135.6 (Ar_{quart.}), 128.2, 127.7, 126.0 (Aryl), 92.1 (C-1'), 71.4, 68.0, 66.0 (C-2', C-3', C-4'), 66.2 (C-5'), 59.0 (C-2), 39.0, 38.9, 38.8 (Piv_{quart.}), 36.3 (C-3), 32.4 (CH(CH₃)₃), 27.1, 27.0 (Piv-CH₃), 19.6 (CH₃), 17.6 (CH₃).

ESI-MS: $m/z = 600.3$ [M+H]⁺, 622.2 [M+Na]⁺, 663.4 [M+Na+CH₃CN]⁺, 1221.6 [2M+Na]⁺.

(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-

2-(p-chlorphenyl)-5-phenyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (57)

Ein Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum wird mit 180 mg (0.25 mmol) **55a**, 14 mg (0.025 mmol) Bis(dibenzyliden-acetonpalladium) und 31 mg (0.10 mmol) Triphenylarsin befüllt, evakuiert und mit Argon geflutet. Nach Zugabe von 10 ml absol. THF wird 5 min für die



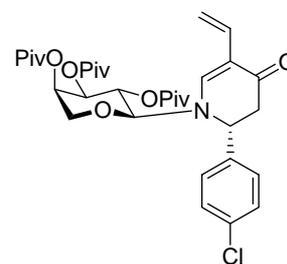
Bildung des aktiven Katalysators gerührt, wobei die Farbe von rot nach gelb umschlägt. Dann wird die Lösung mit 0.16 ml (0.50 mmol) (Phenyl)tributylzinn versetzt und 17 h bei 65 °C gerührt. Man lässt abkühlen, gibt 1 ml 1M wässrige KF-Lösung zu und rührt 30 min. Anschließend wird mit 50 ml Ether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (24 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 7:1) gereinigt. Ausbeute: 74 mg (0.11 mmol, 44 %), blassgelber amorpher Feststoff; R_f = 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); [α]_D²²: -21.30 (c = 1, CHCl₃); C₃₇H₄₆ClNO₈ (668.22).

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.54 – 7.10 (m, 10H, H-6, Aryl), 5.68 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.5 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.5 Hz, H-2'), 5.20 – 5.12 (m, 1H, H-4'), 5.03 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.8 Hz, J_{H-3', H-4'} = 2.9 Hz, H-3'), 4.88 (dd, 1H, J_{H-2, H-3a} = 7.8 Hz, J_{H-2, H-3b} = 5.9 Hz, H-2), 4.37 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.3 Hz, H-1'), 3.86 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.4 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 1.7 Hz, H-5'a), 3.47 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2 Hz, H-5'b), 2.96 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.4 Hz, J_{H-3a, H-2} = 5.6 Hz, H-3a), 2.75 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.3 Hz, J_{H-3b, H-2} = 8.0 Hz, H-3b), 1.20, 1.14, 1.10 (3s, je 9H, Piv-CH₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 188.8 (C-4), 177.1, 177.1, 177.0 (PivC=O), 148.7 (C-6), 137.1, 135.0, 134.2 (*ipso*-Aryl), 129.1, 128.4, 128.2, 127.9, 126.5 (Aryl), 115.4 (C-5), 89.6 (C-1'), 71.1, 67.9, 65.7 (C-2', C-3', C-4'), 66.1 (C-5'), 58.7 (C-2), 44.1 (C-3), 38.9, 38.9, 38.8 (Piv_{quart.}), 27.2, 27.1, 27.0 (Piv-CH₃).

ESI-MS: m/z = 668.5 [M(³⁵Cl)+H]⁺, 690.5 [M(³⁵Cl)+Na]⁺, 731.4 [M(³⁵Cl)+Na+CH₃CN]⁺.

**(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-
2-(p-chlorphenyl)-5-vinyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (58)**



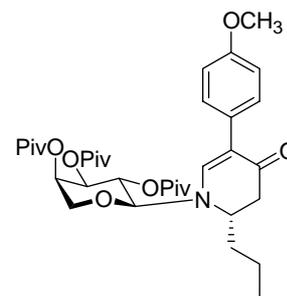
Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift für **53** unter Verwendung von Tributylvinylzinn statt (Phenyl)tributylzinn.

Ansatz: 215 mg (0.30 mmol) **55a**, 17 mg (0.03 mmol) Pd(dba)₂, 37 mg (0.12 mmol) AsPh₃, 5 ml absol. THF, 0.2 ml (0.68 mmol) Tributylvinylzinn, Reaktionszeit: 15 h, Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (22 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1);

Ausbeute: 149 mg (0.24 mmol, 81 %), hellgelber amorpher Feststoff; R_f = 0.56 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); [α]_D²²: -23.68 (c = 1, CHCl₃); C₃₃H₄₄ClNO₈ (618.12).

FD-MS: m/z = 618.2 [M(³⁵Cl)]⁺, 620.2 [M(³⁷Cl)]⁺.

**(2*S*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
5-(*p*-methoxyphenyl)-2-*n*-propyl-5,6-dehydropiperidin-
4-on (59)**



Eine Lösung aus 65 mg (0.10 mmol) **55c**, 30 mg (0.60 mmol) 4-Methoxybenzolboronsäure und 4 mg (0.02 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂

in 3 ml THF wird mit 0.25 ml einer 2M wässrigen Cs₂CO₃-Lösung versetzt und 20 h bei 65 °C gerührt. Anschließend wird über Hyflo filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in 15 ml Ether aufgenommen, mit 3 ml Wasser und 1.5 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (21 cm x 1.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1).

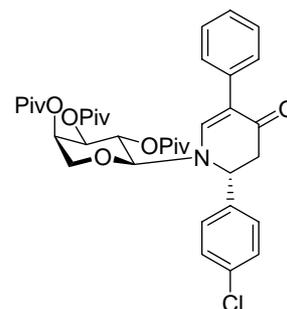
Ausbeute: 25 mg (0.04 mmol, 40 %), kein vollständiger Umsatz; farbloser amorpher Feststoff; R_f = 0.44 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); [α]_D²²: +55.18 (c = 1, CHCl₃); C₃₅H₅₁NO₉ (629.78).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.09 (s, 1H, H-6), 7.21 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Aryl), 6.83 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Aryl), 5.61 (t, J_{H-2', H-1'} = 9.6 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.30 – 5.22 (m, 1H, H-4'), 5.14 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.9 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.3 Hz, H-3'), 4.53 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.2 Hz, H-1'), 4.05 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.2 Hz, H-5'a), 3.82 – 3.66 (m, 1H, H-2), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 12.8 Hz, H-5'b), 2.77 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.5 Hz, J_{H-3a, H-2} = 6.2 Hz, H-3a), 2.54 (dd, 1H, J_{H-3b, H-3a} = 16.5 Hz, J_{H-3b, H-2} = 1.8 Hz, H-3b), 2.00 – 1.83 (m, 1H, CH₂), 1.73 – 1.55 (m, 1H, CH₂), 1.49 – 1.11 (m, 2H, CH₂), 1.26 (s, 9H, Piv-CH₃), 1.12 (s, 9H, Piv-CH₃), 1.08 (s, 9H, Piv-CH₃), 0.87 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 189.7 (C-4), 177.2, 177.1, 177.1 (PivC=O), 158.1 (C-OCH₃), 148.5 (C-6), 129.0 (Aryl), 127.8 (*ipso*-Aryl), 113.7 (Aryl), 112.0 (C-5), 92.3 (C-1'), 71.1, 67.9, 66.1 (C-2', C-3', C-4'), 66.3 (C-5'), 55.3, 53.6 (C-2, OCH₃), 39.4 (C-3), 39.0, 38.9, 38.8 (Piv_{quart.}), 33.1 (CH₂), 27.1, 27.1, 27.0 (Piv-CH₃), 18.9 (CH₂), 13.8 (CH₃).

ESI-MS: m/z = 630.4 [M+H]⁺, 652.3 [M+Na]⁺, 668.2 [M+K]⁺.

**(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-(p-chlorphenyl)-5-phenyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (57)**



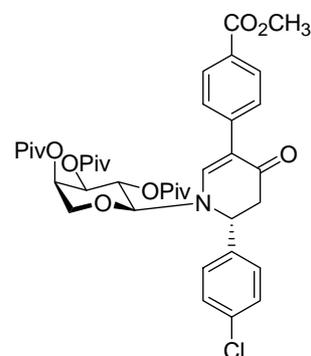
a) Der Iod-Magnesium-Austausch erfolgt bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durch Zugabe von 0.6 ml (0.3 mmol) Isopropylmagnesiumbromid (0.5M in THF) zu einer Lösung von 180 mg (0.25 mmol) **55a** in 5 ml absol. THF und ist nach 1 h vollständig. Zur Kontrolle des Umsatzes wird eine Probe mit NH_4Cl -Lösung hydrolysiert und mittels DC mit dem Edukt **55a** und der an C-5 unsubstituierten Verbindung **21a** (entspricht hydrolysiertes Mg-Verbindung) verglichen. Nach Transmetallierung mittels 0.5 ml (0.5 mmol) ZnBr_2 -Lösung (1M in THF) lässt man auf Raumtemp. erwärmen.

b) In einem zweiten Kolben werden 14 mg (0.025 mmol) $\text{Pd}(\text{dba})_2$ und Ligand (A: 12 mg (0.05 mmol) TFP, B: 31 mg (0.10 mmol) AsPh_3) in absol. THF gelöst und 5 min zur Bildung des aktiven Katalysators gerührt (Farbumschlag von rot nach gelb). Dann werden 0.06 ml (0.50 mmol) Iodbenzol und anschließend die nach a) hergestellte Lösung hinzugefügt. Man rührt 20 h bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ und beendet die Reaktion mit 2 ml ges. NH_4Cl -Lösung. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wird dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert, mit NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (A: 22 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1; B: 24 cm x 2,5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 7:1).

Ausbeute: A: 51 mg (0.08 mmol, 31 %), B: 66 mg (0.10 mmol, 40 %); blassgelber amorpher Feststoff; $R_f = 0.46$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{ClNO}_8$ (668.22).

$[\alpha]$, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ und ESI-MS siehe Kapitel 13.4.3 (Darstellung von **57** durch Stille-Kupplung).

**(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-(p-chlorphenyl)-5-p-(methoxycarbonyl)phenyl-5,6-
dehydropiperidin-4-on (63)**



Eine Lösung von 180 mg (0.25 mmol) **55a** in 5 ml absol. THF wird bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam mit 0.6 ml (0.3 mmol) Isopropylmagnesiumbromid (0.5M in THF) versetzt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt (2 h). Nach Zugabe von 0.5 ml (0.5 mmol) ZnBr_2 -Lösung (1M in THF) lässt man auf Raumtemp. erwärmen. In einem zweiten Kolben werden 14.4 mg (0.025 mmol)

Bis(dibenzylidenaceton)palladium und 31 mg (0.10 mmol) Triphenylarsin in 2 ml absol. THF 5 min zur Bildung des aktiven Katalysators gerührt und dann 131 mg (0.5 mmol) 4-Iodbenzoesäuremethylester in wenig THF hinzugefügt. Anschließend wird die obige Lösung in diesen zweiten Kolben überführt und die Reaktion bei 40 °C fortgesetzt. Die Reaktion wird mit 2 ml ges. NH₄Cl-Lösung beendet. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wird dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, mit NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (23 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

Ausbeute: 72 mg (0.1 mmol, 40 %); blassgelber amorpher Feststoff; R_f = 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); [α]_D²⁶: -7.41 (c = 1, CHCl₃); C₃₉H₄₈ClNO₁₀ (726.25).

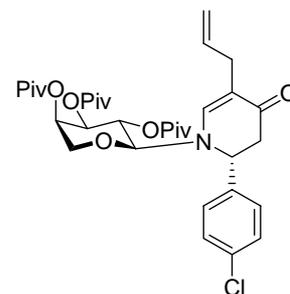
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.97 (d, 2H, J = 8.4 Hz, C₆H₄-COOMe), 7.57 (s, 1H, H-6), 7.47 (d, 2H, J = 8.5 Hz, C₆H₄-COOMe), 7.31 (d, 2H, J = 8.5 Hz, C₆H₅-Cl), 7.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz, C₆H₅-Cl), 5.68 (t, J_{H-2', H-1'} = 9.6 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.20 – 5.14 (m, 1H, H-4'), 5.04 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.9 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.3 Hz, H-3'), 4.94 – 4.85 (m, 1H, H-2), 4.41 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.2 Hz, H-1'), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.92 – 3.83 (m, 1H, J_{H-5'a, H-4'} = 2.2 Hz, H-5'a), 3.49 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2 Hz, H-5'b), 2.98 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.2 Hz, J_{H-3a, H-2} = 5.9 Hz, H-3a), 2.76 (dd, 1H, J_{H-3b, H-3a} = 16.2 Hz, J_{H-3b, H-2} = 7.7 Hz, H-3b), 1.21, 1.12, 1.11 (3s, je 9H, Piv-CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 188.4 (C-4), 177.2, 177.1, 177.0 (PivC=O), 167.1 (C-OCH₃), 149.3 (C-6), 139.9, 136.9, 134.4 (*ipso*-Aryl), 129.6, 129.2, 128.3 (Aryl), 127.8 (*ipso*-Aryl), 127.3 (Aryl), 114.1 (C-5), 89.7 (C-1'), 71.0 (C-3'), 67.8 (C-4'), 66.1 (C-5'), 65.7 (C-2'), 58.6, 52.0 (C-2, OCH₃), 43.9 (C-3), 38.9, 38.9, 38.8 (Piv_{quart.}), 27.2, 27.1, 27.0 (Piv-CH₃).

ESI-MS: m/z = 726.5 [M(³⁵Cl)+H]⁺, 728.5 [M(³⁷Cl)+H]⁺, 748.4 [M(³⁵Cl)+Na]⁺, 750.4 [M(³⁷Cl)+Na]⁺, 789.6 [M(³⁵Cl)+Na+CH₃CN]⁺, 791.6 [M(³⁷Cl)+Na+CH₃CN]⁺.

(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-5-allyl-2-(p-chlorphenyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (65)

Eine Lösung aus 3.0 g (4.2 mmol) **55a** in 10 ml THF wird auf -40 °C gekühlt, tropfenweise mit 4.2 ml (2.1 mmol) Isopropylmagnesiumbromid (0.5M in THF) versetzt und bei -30 °C gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar ist (1 h). Anschließend werden



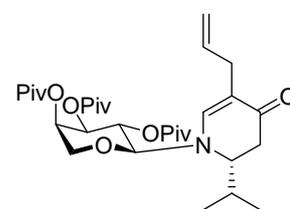
4.2 ml (4.2 mmol) einer 1M CuCN·2LiCl-Lösung in THF zugegeben, und man rührt 30 min bei -30 °C. Nach der Zugabe von 0.7 ml (8.4 mmol) Allylbromid lässt man auf Raumtemp. erwärmen, rührt bis zum vollständigen Umsatz (5 h) und beendet die Reaktion mit 20 ml ges. NH₄Cl/NH₄OH 9:1 (v/v). Die Mischung wird in 50 ml Wasser gegeben und dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen der gesammelten organischen Phasen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel erhalten (18 cm x 4 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1).

Ausbeute: 1.9 g (3.0 mmol, 71 %); blassgelber amorpher Feststoff; R_f = 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); [α]_D²²: -20.41 (c = 1, CHCl₃); C₃₄H₄₆ClNO₈ (632.18).

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.30 (d, 2H, J = 8.6 Hz, Aryl), 7.21 (d, 2H, J = 8.6 Hz, Aryl), 7.14 (s, 1H, H-6), 5.85 – 5.72 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.60 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.6 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.14 – 5.10 (m, 1H, H-4'), 5.07 – 5.03 (m 1H, CH=CH₂), 5.02 – 5.00 (m, 1H, =CH₂), 4.96 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.8 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.1 Hz, H-3'), 4.75 (dd, 1H, J_{H-2, H-3a} = 9.8 Hz, J_{H-2, H-3b} = 5.5 Hz, H-2), 4.18 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.4 Hz, H-1'), 3.82 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.3 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.0 Hz, H-5'a), 3.38 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 12.5 Hz, H-5'b), 2.98 – 2.83 (m, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 2.73 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.4 Hz, J_{H-3a, H-2} = 5.5 Hz, H-3a), 2.64 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.4 Hz, J_{H-3b, H-2} = 9.8 Hz, H-3b), 1.22, 1.14, 1.09 (3s, je 9H, Piv-CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 190.4 (C-4), 177.2, 177.1, 176.9 (PivC=O), 147.8 (C-6), 137.1 (*ipso*-Aryl), 136.1 (CH₂CH=CH₂), 134.3 (*ipso*-Aryl), 129.1, 128.7 (Aryl), 116.2 (CH₂CH=CH₂), 113.0 (C-5), 88.7 (C-1'), 71.3, 68.0, 65.5 (C-2', C-3', C-4'), 65.9 (C-5'), 59.7 (C-2), 43.8 (C-3), 39.0, 38.9, 38.8 (Piv_{quart.}), 30.7 (CH₂CH=CH₂), 27.2, 27.2, 27.0 (Piv-CH₃).

**(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-
2-isopropyl-5-allyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (66)**



Die Reaktion wird entsprechend der Vorschrift für **62** durchgeführt.

Ansatz: 1.04 g (1.6 mmol) **55d**, 10 ml absol. THF, 4.2 ml (2.1 mmol)

Isopropylmagnesiumbromid (0.5M in THF), 1.6 ml (1.6 mmol) CuCN·2LiCl-Lösung (1M in THF), 0.3 ml (3.2 mmol) Allylbromid.

Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (24 cm x 2,5 cm).

Ausbeute: 0.71 g (1.30 mmol, 79 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f = 0.40 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); [α]_D²⁴: +72.65 (c = 1, CHCl₃); C₃₁H₄₉NO₈ (563.72).

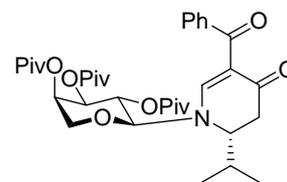
HRMS (m/z): ber.: 564.3536, gef.: 564.3516.

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.88 (s, 1H, H-6), 5.80 – 5.67 (m, 1H, -CH₂-CH=CH₂), 5.60 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.6 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.25 – 5.20 (m, 1H, H-4'), 5.11 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.8 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.1 Hz, H-3'), 5.03 – 4.92 (m, 2H, =CH₂), 4.48 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.4 Hz, H-1'), 3.98 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.3 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.0 Hz, H-5'a), 3.65 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.3 Hz, H-5'b), 3.54 – 3.47 (m, 1H, H-2), 2.90 (dd, 1H, J_{gem.} = 15.4 Hz, J_{vic.} = 6.4 Hz, -CH₂-CH=CH₂), 2.73 (dd, 1H, J_{gem.} = 15.6 Hz, J_{vic.} = 7.0 Hz, -CH₂-CH=CH₂), 2.58 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.8 Hz, J_{H-3, H-2} = 7.4 Hz, H-3a), 2.43 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.8 Hz, J_{H-3, H-2} = 3.5 Hz, H-3), 2.26 – 2.16 (m, 1H, -CH-(CH₃)₂), 1.25, 1.11, 1.09 (3s, je 9H, Piv-CH₃), 0.88 (t, 6H, J = 7.2 Hz, CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 191.3 (C=O), 177.3, 177.1, 176.9 (PivC=O), 148.2 (C-6), 136.7 (-CH₂CH=CH₂), 115.5 (-CH₂CH=CH₂), 109.6 (C-5), 91.3 (C-1'), 71.5, 68.1, 65.8 (C-2', C-4', C-3'), 66.0 (C-5'), 59.2 (C-2), 38.9, 38.9, 38.7 (Piv_{quart.}), 35.7 (C-3), 31.7 (-CH(CH₃)₂), 30.7 (-CH₂CH=CH₂), 27.1, 27.0 (PivCH₃), 19.6 (CH₃), 17.6 (CH₃).

ESI-MS: m/z = 258.2 [M-3x PivOH+H]⁺, 360.4 [M-2x PivOH+H]⁺, 385.4 [Arabinosyl]⁺, 462.4 [M-PivOH+H]⁺, 484.4 [M-PivOH+Na]⁺, 564.4 [M+H]⁺, 586.4 [M+Na]⁺, 602.4 [M+K]⁺, 627.5 [M+Na+MeCN]⁺, 643.6 [M+K+MeCN]⁺.

**(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-
2-isopropyl-5-benzoyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (67)**



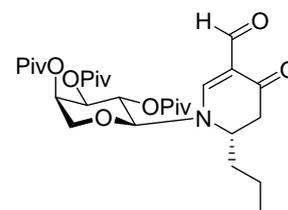
Eine Lösung aus 130 mg (0.2 mmol) **55d** in 2 ml THF wird bei -40 °C tropfenweise mit 0.52 ml (0.26 mmol) Isopropylmagnesiumbromid (0.5M in THF) versetzt und bis zum vollständigen Umsatz bei -30 °C gerührt. Anschließend werden 0.26 ml (0.26 mmol) einer 1M CuCN·2LiCl-Lösung in THF zugegeben, und man rührt 30 min bei -30 °C. Nach der Zugabe von 0.05 ml (0.40 mmol) Benzoylchlorid lässt man auf Raumtemp. erwärmen, rührt noch 1h und beendet die Reaktion mit 1 ml ges. NH₄Cl-Lösung. Die Mischung wird in 10 ml Wasser gegeben und dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel erhalten (2.5 cm x 20 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1). Ausbeute: 69 mg (0.11 mmol, 55 %); hellgelber amorpher Feststoff; R_f = 0.26 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); [α]_D²²: +1.85 (c = 1, CHCl₃); C₃₅H₄₉NO₉ (627.76).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.03 (s, 1H, H-6), 7.56 – 7.28 (m, 5H, Aryl), 5.57 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.6 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.31 – 5.24 (m, 1H, H-4'), 5.17 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.9 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.3 Hz, H-3'), 4.76 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 8.8 Hz, H-1'), 4.08 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.2 Hz, H-5'a), 3.83 – 3.73 (m, 1H, H-2), 3.74 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.6 Hz, H-5'b), 2.72 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.9 Hz, J_{H-3a, H-2} = 8.1 Hz, H-3a), 2.51 (d, 1H, J_{H-3b, H-3a} = 16.9 Hz, H-3b), 2.50 – 2.36 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.26, 1.12, 1.10 (3s, je 9H, C(CH₃)₃), 0.95 (d, 3H, J = 7.0 Hz, CH(CH₃)₂), 0.92 (d, 3H, J = 7.4 Hz, CH(CH₃)₂).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 191.8 (C-4), 188.2 (Ph-C=O), 177.2, 177.1, 176.9 (PivC=O), 158.0 (C-6), 139.7 (*ipso*-Aryl), 131.4, 128.8, 127.6 (Phenyl), 111.4 (C-5), 93.5 (C-1'), 70.8, 67.7, 66.0 (C-2', C-3', C-4'), 66.5 (C-5'), 58.9 (C-2), 39.0, 38.8 (Piv_{quart.}), 35.8 (C-3), 33.2 (CH(CH₃)₂), 27.2, 27.1, 27.0 (PivCH₃), 19.4, 17.3 (CH₃).

ESI-MS: m/z = 266.1 [Dehydropiperidinon⁻+H+Na]⁺, 307.1 [Dehydropiperidinon⁻+H+Na+MeCN]⁺, 385.2 [Arabinosyl]⁺, 628.3 [M+H]⁺, 650.3 [M+Na]⁺, 666.2 [M+K]⁺, 691.3 [M+Na+MeCN]⁺.

**(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-
2-n-propyl-5-formyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (70)**



Bei -35 °C werden 0.65 ml (0.33 mmol) Isopropylmagnesiumbromid (0.5M in THF) zu einer Lösung von 162 mg (0.25 mmol)

55c in 5 ml absol. THF getropft, und es wird bis zum vollständigen Umsatz (1 h) bei -30 °C gerührt. Nach Zugabe von 0.04 ml (0.50 mmol) *N,N*-Dimethylformamid lässt man über Nacht langsam auf Raumtemp. erwärmen und beendet die Reaktion mit 5 ml ges. NH₄Cl-Lösung. Die Mischung wird dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (25 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1).

Ausbeute: 66 mg (0.12 mmol, 48 %); hellgelber amorpher Feststoff; R_f = 0.22 (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); [α]_D²²: +21.02 (c = 1, CHCl₃); C₂₉H₄₅NO₉ (551.67).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.80 (s, 1H, CHO), 7.87 (s, 1H, H-6), 5.52 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.4 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.4 Hz, H-2'), 5.32 – 5.26 (m, 1H, H-4'), 5.16 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.9 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.3 Hz, H-3'), 4.66 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 8.8 Hz, H-1'), 4.10 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 1.8 Hz, H-5'a), 3.94 – 3.82 (m, 1H, H-2), 3.76 (d, 1H,

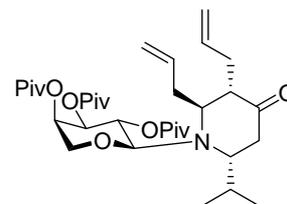
$J_{\text{H-5}^{\text{b}}, \text{H-5}^{\text{a}}} = 13.2 \text{ Hz}$, H-5^b), 2.67 (dd, 1H, $J_{\text{H-3a}, \text{H-3b}} = 16.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-3a}, \text{H-2}} = 5.9 \text{ Hz}$, H-3a), 2.43 (d, 1H, $J_{\text{H-3b}, \text{H-3a}} = 16.5 \text{ Hz}$, H-3b), 1.86 – 1.58 (m, 2H, CH₂), 1.45 – 1.15 (m, 2H, CH₂), 1.26, 1.11, 1.05 (3s, je 9H, C(CH₃)₃), 0.87 (t, 3H, $J = 7.4 \text{ Hz}$, CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 190.0 (C-4), 186.1 (CHO), 177.2, 177.0, 176.9 (PivC=O), 153.8 (C-6), 110.5 (C-5), 93.3 (C-1'), 70.4, 67.5, 66.0 (C-2', C-3', C-4'), 66.7 (C-5'), 53.8 (C-2), 38.9, 38.9, 38.8 (Piv_{quart.}), 38.2 (C-3), 33.5 (CH₂), 27.1, 27.1, 27.0 (PivCH₃), 18.8 (CH₂), 13.6 (CH₃).

ESI-MS: $m/z = 552.3 [\text{M}+\text{H}]^+$, 574.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 590.3 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 1103.6 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 1125.6 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 1141.6 $[2\text{M}+\text{K}]^+$.

13.5 Versuche zu Kapitel 7

(2R,5R,6S)-N-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5,6-diallyl-2-isopropyl-piperidin-4-on (72)



Eine Mischung aus 179 mg (2 mmol) Kupfercyanid und 10 ml absol. THF wird bei -50 °C langsam mit 2 ml (2 mmol)

Allylmagnesium-bromid (1M in Diethylether) versetzt. Dann lässt man auf -40 °C erwärmen und rührt zur Cupratbildung 30 min bei dieser Temperatur. Anschließend wird auf -78 °C gekühlt, und es werden 0.25 ml (2 mmol) Trifluorboretherat hinzugefügt. Nach 15 min werden 225 mg (0.4 mmol) **66** in 10 ml absol. THF mittels einer Kanüle zu der Cupratlösung gegeben und 3 h bei -78 °C gerührt. Nach Zugabe von 20 ml konz. NH₄OH/ges. NH₄Cl-Lösung 1:1 (v/v) wird die Lösung auf Raumtemp. erwärmt und mit 50 ml Ether verdünnt. Die organische Phase wird mit konz. NH₄OH/ges. NH₄Cl-Lösung 1:1 (v/v) gewaschen, und die wässrigen Phasen werden zweimal mit Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert. Die Reinigung des Produkts erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel.

Ausbeute: 133 mg (0.22 mmol, 55 %); farbloser Feststoff; Schmp.: 129 °C; $R_f = 0.44$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1); $[\alpha]_D^{22} : -10.79$ (c = 1, CHCl₃); C₃₄H₅₅NO₈ (605.80).

Diastereomerenverhältnis: 90:10 (bestimmt durch HPLC),

HPLC: Gradient: 85 % CH₃CH, 15 % H₂O → 95 % CH₃CN, 5 % H₂O (20 min); R_t/min = 21.35 (Hauptdiastereomer), 23.52 (Nebendiastereomer).

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.75 – 5.50 (m, 2H, 2x -CH₂-CH=CH₂), 5.68 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.2 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.2 Hz, H-2'), 5.22 – 5.17 (m, 1H, H-4'), 5.09 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.4 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.5 Hz, H-3'), 5.06 – 4.88 (m, 4H, 2x =CH₂), 4.53 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.4 Hz, H-1'), 3.85 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.1 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.2 Hz, H-5'a), 3.55 – 3.43 (m 1H, H-2), 3.48 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 12.9 Hz, H-5'b), 3.39 – 3.30 (m, 1H, H-6), 2.94 – 2.83 (m, 1H, H-3a), 2.54 – 2.34 (m, 2H, H-5, 1x -CH₂-CH=CH₂), 2.27 – 2.04 (m, 5H, H-3b, 3x -CH₂-CH=CH₂, CH(CH₃)₂), 1.23, 1.14, 1.12 (3s, je 9H, Piv-CH₃), 0.93 (d, 3H, J = 6.7 Hz, CH₃), 0.89 (d, 3H, J = 6.6 Hz).

100.6 MHz-¹³C-NMR: δ (ppm) = 212.5 (C-4), 177.5, 177.3, 176.7 (PivC=O), 134.9 (CH₂=CHCH₂-), 134.6 (CH₂=CHCH₂-), 117.6 (CH₂=CHCH₂-), 116.3 (CH₂=CHCH₂-), 87.9 (C-1'), 73.3, 68.2, 65.3 (C-2', C-3', C-4'), 65.0 (C-5'), 58.0 (C-2), 56.4 (C-6), 53.0 (C-5), 38.9, 38.8, 38.8 (Piv_{quart.}), 37.0, 36.5 (CH₂=CHCH₂-), 36.1 (C-3), 27.2, 27.1, 27.1 (Piv-CH₃), 26.6 (-CH(CH₃)₂), 19.8 (CH₃), 14.1 (CH₃).

ESI-MS: m/z = 300.3 [M-3x PivOH+H]⁺, 402.3 [M-2x PivOH+H]⁺, 504.4 [M-PivOH+H]⁺, 526.3 [M-PivOH+Na]⁺, 606.4 [M+H]⁺, 628.4 [M+Na]⁺, 644.4 [M+K]⁺, 669.5 [M+Na+MeCN]⁺.

Kristalldaten für 72

Summenformel	C ₃₄ H ₅₅ NO ₈		
Molgewicht	605.79 g mol ⁻¹		
Absorption	$\mu = 0.62 \text{ mm}^{-1}$		
Kristallgröße	0.384 x 0.576 x 0.64 mm ³ farbloser Block		
Raumgruppe	P 2 ₁ (monoklin)		
Gitterkonstanten	a = 9.576(2)(7)Å		
(berechnet aus	b = 20.504(5)Å	$\beta = 112.421(11)^\circ$	
25 Reflexen mit	c = 10.143(2)Å		
65° < Θ < 72°)	V = 1840.9(8)Å ³	z = 2	F(000) = 660
Temperatur	25°C		
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.093 \text{ g cm}^{-3}$		

Datensammlung

Diffraktometer	CAD4
Strahlung	Cu-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\theta$
Scan – Breite	0.9+0.15*tan(θ)
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta < 73^\circ$ $-11 \leq h \leq 11 \quad -24 \leq k \leq 0 \quad -12 \leq l \leq 0$
Reflexzahl:	6691 (mit Friedel Paaren)
gemessen	6285 ($R_{\text{int}} = 0.0243$)
unabhängige	5766 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)
beobachtete	

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsabfall von ca. 3% mit kubischen Spline korrigiert.
Lösung	Programm: SIR-92(Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 398 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1151*P)^2+0.21*P]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2,0)+2*F_o^2)/3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1696$ ($R1=0.0562$ für beobachtete Reflexe, 0.604 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.029
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.30, -0.24 eÅ ⁻³

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
O1	0.1860(2)	0.24103(8)	0.1664(2)	0.0621(6)
C2	0.1260(2)	0.2982(1)	0.0793(2)	0.0513(7)
C3	-0.0425(2)	0.2888(1)	-0.0110(2)	0.0499(7)
C4	-0.0678(2)	0.2253(1)	-0.0931(2)	0.0548(8)
C5	0.0027(3)	0.1683(1)	0.0043(3)	0.0618(9)
C6	0.1688(3)	0.1833(1)	0.0858(3)	0.069(1)
N7	0.1601(2)	0.35580(9)	0.1646(2)	0.0537(6)
C8	0.0840(3)	0.3620(1)	0.2674(3)	0.0631(9)
C9	0.0840(4)	0.4331(2)	0.3131(3)	0.077(1)
C10	0.2435(4)	0.4586(2)	0.3687(4)	0.086(1)
C11	0.3305(3)	0.4453(2)	0.2753(4)	0.077(1)
C12	0.3226(3)	0.3738(1)	0.2294(3)	0.0571(8)
C13	0.1499(4)	0.3191(2)	0.4019(3)	0.080(1)
C14	0.0520(5)	0.3123(2)	0.4842(5)	0.102(2)
C15	0.0866(8)	0.3212(4)	0.6149(6)	0.158(4)
C16	-0.0228(4)	0.4753(2)	0.1960(4)	0.090(1)
C17	-0.0409(6)	0.5410(2)	0.2470(5)	0.106(2)
C18	-0.1713(7)	0.5675(3)	0.2283(7)	0.138(3)
O19	0.2991(4)	0.4871(2)	0.4812(4)	0.134(2)
C20	0.4123(3)	0.3609(2)	0.1350(3)	0.0678(10)
C21	0.3572(5)	0.4010(2)	-0.0017(4)	0.097(2)
C22	0.5818(3)	0.3709(2)	0.2207(4)	0.096(2)
O23	-0.0870(2)	0.34100(8)	-0.1127(2)	0.0560(6)
C24	-0.2066(3)	0.3779(1)	-0.1197(3)	0.0642(9)
O25	-0.2758(3)	0.3687(1)	-0.0468(3)	0.098(1)
C26	-0.2415(4)	0.4306(2)	-0.2350(3)	0.080(1)
C27	-0.3156(7)	0.3976(3)	-0.3788(4)	0.135(2)
C28	-0.3452(8)	0.4806(3)	-0.2118(7)	0.156(3)
C29	-0.0961(6)	0.4621(3)	-0.2321(6)	0.127(2)
O30	-0.2285(2)	0.2160(1)	-0.1620(2)	0.0649(7)
C31	-0.2832(3)	0.1945(2)	-0.2952(3)	0.072(1)
O32	-0.2041(3)	0.1829(3)	-0.3562(3)	0.170(2)
C33	-0.4533(3)	0.1836(2)	-0.3556(3)	0.073(1)
C34	-0.5139(5)	0.1997(4)	-0.5127(4)	0.127(2)
C35	-0.5323(4)	0.2245(3)	-0.2805(6)	0.128(2)
C36	-0.4772(6)	0.1129(3)	-0.3317(8)	0.144(3)
O37	-0.0674(2)	0.16301(9)	0.1074(2)	0.0686(7)
C38	-0.1688(4)	0.1162(1)	0.0919(3)	0.077(1)
O39	-0.1964(4)	0.0750(1)	0.0017(3)	0.112(1)
C40	-0.2388(6)	0.1222(2)	0.2023(5)	0.106(2)
C41	-0.3029(9)	0.1907(3)	0.1918(8)	0.156(4)
C42	-0.113(1)	0.1163(4)	0.3499(6)	0.174(4)
C43	-0.317(2)	0.0601(7)	0.204(2)	0.141(7)
C43A	-0.402(2)	0.0867(9)	0.140(2)	0.160(8)

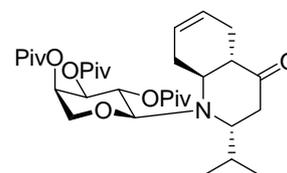
Atom	anisotrope Auslenkungsparameter					
	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
O1	0.0603(9)	0.0564(9)	0.0605(9)	0.0136(7)	0.0127(7)	0.0020(7)
C2	0.0495(10)	0.055(1)	0.0483(10)	0.0067(9)	0.0178(8)	0.0016(9)
C3	0.0496(10)	0.056(1)	0.0467(10)	0.0045(9)	0.0216(8)	0.0035(9)
C4	0.050(1)	0.063(1)	0.053(1)	-0.0009(9)	0.0217(9)	-0.0034(10)
C5	0.069(1)	0.052(1)	0.065(1)	0.003(1)	0.026(1)	-0.006(1)
C6	0.066(1)	0.058(1)	0.076(2)	0.015(1)	0.019(1)	-0.001(1)
N7	0.0504(9)	0.057(1)	0.0523(9)	0.0062(8)	0.0175(7)	-0.0035(8)
C8	0.060(1)	0.072(2)	0.058(1)	0.011(1)	0.023(1)	-0.006(1)
C9	0.078(2)	0.079(2)	0.070(2)	0.019(1)	0.026(1)	-0.014(1)
C10	0.080(2)	0.079(2)	0.082(2)	0.014(1)	0.010(1)	-0.024(1)
C11	0.067(1)	0.068(2)	0.083(2)	-0.006(1)	0.014(1)	-0.012(1)
C12	0.052(1)	0.059(1)	0.055(1)	0.0027(9)	0.0149(9)	0.0021(10)
C13	0.088(2)	0.094(2)	0.066(2)	0.020(2)	0.039(1)	0.003(1)
C14	0.101(3)	0.122(3)	0.096(2)	0.005(2)	0.050(2)	0.006(2)
C15	0.179(5)	0.226(7)	0.106(3)	0.082(5)	0.095(4)	0.053(4)
C16	0.090(2)	0.095(2)	0.081(2)	0.031(2)	0.027(2)	-0.004(2)
C17	0.120(3)	0.079(2)	0.118(3)	0.027(2)	0.042(2)	0.005(2)
C18	0.149(4)	0.115(3)	0.174(5)	0.056(3)	0.089(4)	0.015(3)
O19	0.104(2)	0.158(3)	0.118(2)	-0.005(2)	0.018(2)	-0.081(2)
C20	0.055(1)	0.080(2)	0.068(1)	-0.006(1)	0.023(1)	-0.002(1)
C21	0.105(2)	0.114(3)	0.075(2)	-0.015(2)	0.039(2)	0.016(2)
C22	0.058(1)	0.138(3)	0.093(2)	-0.015(2)	0.030(1)	-0.016(2)
O23	0.0537(8)	0.0621(9)	0.0527(8)	0.0105(7)	0.0209(6)	0.0086(7)
C24	0.059(1)	0.070(2)	0.059(1)	0.017(1)	0.018(1)	0.000(1)
O25	0.087(1)	0.123(2)	0.103(2)	0.045(1)	0.057(1)	0.025(1)
C26	0.086(2)	0.075(2)	0.065(1)	0.023(2)	0.015(1)	0.010(1)
C27	0.167(5)	0.120(4)	0.072(2)	0.027(3)	-0.006(2)	0.014(2)
C28	0.191(6)	0.139(4)	0.151(4)	0.104(4)	0.079(4)	0.053(4)
C29	0.127(3)	0.111(3)	0.129(3)	0.004(3)	0.034(3)	0.052(3)
O30	0.0513(8)	0.081(1)	0.0631(9)	-0.0055(8)	0.0223(7)	-0.0106(8)
C31	0.062(1)	0.092(2)	0.058(1)	0.001(1)	0.020(1)	-0.011(1)
O32	0.076(1)	0.348(7)	0.087(2)	-0.025(2)	0.031(1)	-0.094(3)
C33	0.060(1)	0.075(2)	0.074(2)	0.000(1)	0.013(1)	-0.002(1)
C34	0.097(2)	0.180(5)	0.079(2)	0.026(3)	0.004(2)	0.003(3)
C35	0.064(2)	0.176(5)	0.135(4)	0.004(2)	0.028(2)	-0.047(4)
C36	0.106(3)	0.103(3)	0.206(6)	-0.015(3)	0.039(4)	0.017(4)
O37	0.089(1)	0.0567(10)	0.0646(10)	-0.0086(8)	0.0339(9)	-0.0034(8)
C38	0.107(2)	0.052(1)	0.078(2)	-0.011(1)	0.041(2)	0.000(1)
O39	0.162(3)	0.081(2)	0.110(2)	-0.045(2)	0.072(2)	-0.030(1)
C40	0.161(4)	0.084(2)	0.101(3)	-0.041(2)	0.080(3)	-0.015(2)
C41	0.200(6)	0.137(5)	0.195(6)	0.022(4)	0.146(5)	0.011(4)
C42	0.273(8)	0.177(6)	0.091(3)	0.043(6)	0.090(4)	0.020(4)
C43	0.19(1)	0.139(10)	0.132(8)	-0.068(9)	0.105(9)	-0.012(7)
C43A	0.15(1)	0.15(1)	0.21(1)	-0.075(9)	0.106(10)	-0.045(10)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(\AA^2)

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H2	0.17790	0.30191	0.01295	0.0615
H3	-0.10159	0.28974	0.04944	0.0599
H4	-0.02382	0.22850	-0.16570	0.0658
H5	-0.00980	0.12787	-0.05050	0.074
H6A	0.21610	0.14728	0.14904	0.083
H6B	0.21871	0.18832	0.01929	0.083
H8	-0.02160	0.34902	0.21725	0.076
H9	0.04955	0.43364	0.39246	0.092
H11A	0.43537	0.45732	0.32649	0.092
H11B	0.29060	0.47258	0.19088	0.092
H12	0.36873	0.34768	0.31617	0.0685
H13A	0.16980	0.27603	0.37358	0.096
H13B	0.24584	0.33752	0.46384	0.096
H14	-0.04733	0.29980	0.43238	0.123
H15A	0.18429	0.33370	0.67234	0.190
H15B	0.01453	0.31529	0.65465	0.190
H16A	0.01499	0.47943	0.12022	0.108
H16B	-0.12079	0.45422	0.15653	0.108
H17	0.04597	0.56505	0.29542	0.128
H18A	-0.26026	0.54465	0.18022	0.165
H18B	-0.17517	0.60913	0.26302	0.165
H20	0.39770	0.31484	0.10715	0.081
H21A	0.41634	0.39048	-0.05682	0.145
H21B	0.36756	0.44654	0.02169	0.145
H21C	0.25292	0.39113	-0.05610	0.145
H22A	0.61328	0.34441	0.30510	0.144
H22B	0.60085	0.41593	0.24709	0.144
H22C	0.63743	0.35851	0.16335	0.144
H27A	-0.24747	0.36599	-0.39099	0.202
H27B	-0.33962	0.42969	-0.45312	0.202
H27C	-0.40652	0.37620	-0.38347	0.202
H28A	-0.36747	0.51380	-0.28368	0.234
H28B	-0.29691	0.49995	-0.11929	0.234
H28C	-0.43734	0.45986	-0.21783	0.234
H29A	-0.03230	0.42928	-0.24734	0.190
H29B	-0.04458	0.48241	-0.14114	0.190
H29C	-0.12000	0.49433	-0.30605	0.190
H34A	-0.46301	0.17361	-0.55919	0.191
H34B	-0.49688	0.24506	-0.52499	0.191
H34C	-0.62029	0.19077	-0.55381	0.191
H35A	-0.63910	0.21662	-0.32275	0.192
H35B	-0.51282	0.26986	-0.28995	0.192
H35C	-0.49500	0.21304	-0.18129	0.192
H36A	-0.42536	0.08631	-0.37653	0.216
H36B	-0.58326	0.10313	-0.37221	0.216
H36C	-0.43830	0.10396	-0.23123	0.216

H41A	-0.38225	0.19657	0.09979	0.234
H41B	-0.22439	0.22198	0.20428	0.234
Atom	X	Y	Z	U _{iso}
H41C	-0.34271	0.19669	0.26469	0.234
H42A	-0.15437	0.12025	0.42174	0.261
H42B	-0.03975	0.15035	0.36211	0.261
H42C	-0.06409	0.07466	0.35842	0.261
H43A	-0.36289	0.06266	0.27266	0.21
H43B	-0.24539	0.02498	0.22793	0.21
H43C	-0.39369	0.05242	0.11077	0.21
H43D	-0.44865	0.08986	0.20824	0.24
H43E	-0.38914	0.04163	0.12157	0.24
H43F	-0.46493	0.10760	0.05271	0.24

(2*R*,4*aS*,8*aS*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-2-isopropyl-*trans*-6,7-dehydrochinolin-4-on (73)



Eine Lösung aus 48 mg (0.08 mmol) **72** und 8 mg (0.01 mmol)

Grubbs-Katalysator [Bis-(tricyclohexylphosphin)-benzyliden-ruthenium(IV)-dichlorid] in Dichlormethan wird 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (24 cm x 1.9 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1).

Ausbeute: 46 mg (0.08 mmol, quant.); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.25$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1); $[\alpha]_D^{24} : -8.99$ ($c = 1$, CHCl_3); $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{NO}_8$ (577.75).

HRMS (m/z): ber.: 578.3693, gef.: 578.3676.

400 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 5.69 – 5.52 (m, 3H, H-2', H-6, H-7), 5.24 – 5.20 (m 1H, H-4), 5.05 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 9.4$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 2.7$ Hz, H-3'), 4.38 (m, 1H, H-1'), 3.90 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 13.3$ Hz, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 1.6$ Hz, H-5'a), 3.56 (d, 1H, $J_{\text{H-5'b}, \text{H-5'a}} = 12.9$ Hz, H-5'b), 3.46 – 3.18 (m, 1H, H-2), 2.80 – 1.98 (m, 8H, H-3_I, H-3_{II}, H-4a, H-5_I, H-5_{II}, H-8_I, H-8_{II}, H-8a), 1.72 – 1.46 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.23, 1.13, 1.11 (3s, je 9H, PivCH₃), 0.90 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH₃), 0.83 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH₃).

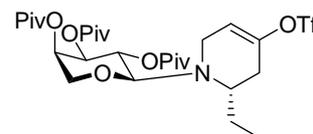
75.4 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 210.8 (C-4), 177.4, 177.4, 177.0 (PivC=O), 125.6, 124.4 (C-6, C-7), 68.5 (C-3'), 68.4 (C-4'), 65.3 (C-5'), 51.3 (C-2), 42.5 (CH₂), 38.9, 38.8, 38.7 (Piv_{quart.}), 30.7, 29.7 (C-4a, C-8a), 27.3, 27.1, 27.1 (PivCH₃), 25.4 (CH₂), 20.2 (CH₃).

Nicht alle C-Atome konnten detektiert werden.

ESI-MS: $m/z = 194.2$ [Dehydropiperidinon⁻+H+H]⁺, 272.2 [M-3x PivOH+H]⁺, 374.3 [M-2x PivOH+H]⁺, 476.4 [M-PivOH+H]⁺, 498.3 [M-PivOH+Na]⁺, 578.5 [M+H]⁺, 600.4 [M+Na]⁺, 616.3 [M+K]⁺, 641.5 [M+Na+MeCN]⁺.

13.6 Versuche zu Kapitel 8

(2*S*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)- 2-ethyl-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-dehydropiperidin (**75**)



Eine Lösung von 4.0 g (7.8 mmol) **21e** in 80 ml absol. THF wird bei -40 °C tropfenweise mit 8.6 ml (8.6 mmol) L-Selectride (1M in THF) versetzt und 3 h bei -30 °C gerührt. Anschließend werden 3.7 g (9.4 mmol) 2-[*N,N*-Bis(trifluormethansulfonyl)amino]-5-chlorpyridin⁸⁹ in THF hinzugefügt, und es wird 14 h bei -30 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung abgebrochen, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 200 ml Ether aufgenommen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, und der Ether wird i. Vak. abdestilliert. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (25 cm x 5.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1 → 7:1).

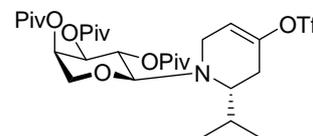
Ausbeute: 4.4 g (6.8 mmol, 87 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.56$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); $[\alpha]_D^{24} : -16.13$ ($c = 1$, CHCl₃); C₂₈H₄₄F₃NO₁₀S (643.71).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.72 – 5.60 (m, 1H, H-5), 5.41 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = 9.6$ Hz, $J_{H-2', H-3'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.19 – 5.12 (m, 1H, H-4'), 5.07 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 9.9$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 2.9$ Hz, H-3'), 4.11 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.2$ Hz, H-1'), 3.89 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 2.2$ Hz, H-5'a), 3.66 – 3.55 (m, 1H, H-6a), 3.51 (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2$ Hz, H-5'b), 3.46 – 3.32 (m, 1H, H-6b), 3.14 – 3.98 (m, 1H, H-2), 2.58 – 2.44 (m, 1H, H-3a), 2.15 – 2.03 (m, 1H, H-3b), 1.76 -1.58 (m, 1H, CH₂), 1.50 – 1.33 (m, 1H, CH₂), 1.23, 1.11, 1.10 (3s, je 9H, Piv-CH₃), 0.88 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.3, 177.2, 177.1 (PivC=O), 146.6 (C-4), 116.1 (C-5), 92.5 (C-1'), 71.6, 68.6, 65.6 (C-2', C-3', C-4'), 65.0 (C-5'), 56.9 (C-2), 41.9 (C-6), 38.9, 38.7, 38.6 (Piv_{quart}), 32.2 (C-3), 27.1, 27.0 (Piv-CH₃), 24.2 (CH₂), 11.0 (CH₃).

ESI-MS: $m/z = 338.3 [M-3x \text{ PivOH}+H]^+$, $360.3 [M-3x \text{ PivOH}+Na]^+$, $542.2 [M-\text{PivOH}+H]^+$, $644.3 [M+H]^+$, $666.3 [M+Na]^+$, $682.3 [M+K]^+$, $1003.6 [2M-3x \text{ PivOH}+Na]^+$, $1309.6 [2M+Na]^+$.

**(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-isopropyl-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-dehydropiperidin
(76)**



Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift von **75**.

Ansatz: 1.05 g (2.0 mmol) **21g**, 20 ml absol. THF, 2.2 ml (2.2 mmol) L-Selectride (1M in THF), 0.86 g (2.4 mmol) *N,N*-Bis(trifluormethansulfonyl)anilin in 4 ml THF;

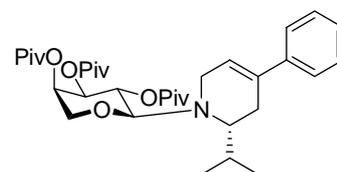
Ausbeute: 0.97 g (1.48 mmol, 74 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.67$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); $[\alpha]_D^{22} : -13.48$ ($c = 1$, CHCl_3);

$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{NO}_{10} \text{ S}$ (657.74).

300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.66 (sbreit, 1H, H-5), 5.42 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.16– 5.12 (m, 1H, H-4'), 5.07 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 9.7$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 3.1$ Hz, H-3'), 4.11 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 9.2$ Hz, H-1'), 3.86 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 2.2$ Hz, H-5'a), 3.51 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, H-5'b), 3.46 – 3.35 (m, 2H, N- CH_2), 2.70 – 2.61 (m, 1H, H-2), 2.57 – 2.45 (m, 1H, H-3a), 2.32 – 2.20 (m, 1H, H-3b), 1.92 – 1.76 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.23, 1.12, 1.11 (3s, je 9H, Piv- CH_3), 0.89 (d, 6H, $J = 6.60$ Hz, CH_3).

ESI-MS: $m/z = 454.0 [M-2x \text{ PivOH}+H]^+$, $508.2 [M-\text{OTf}]^+$, $556.1 [M-\text{PivOH}+H]^+$, $658.1 [M+H]^+$, $680.1 [M+Na]^+$.

**(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-isopropyl-4-phenyl-4,5-dehydropiperidin (77)**



Ein Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum wird mit

263 mg (0.40 mmol) **76**, 12 mg (0.02 mmol) Bis(benzylidenaceton)palladium ($\text{Pd}(\text{dba})_2$), 51 mg LiCl (1.20 mmol) und Ligand (A: 9 mg (0.04 mmol) Tri-(2-furyl)phosphin; B: 25 mg (0.08 mmol) Triphenylarsin) gefüllt, evakuiert und mit Argon geflutet. Nach Zugabe von 5 ml THF wird 5 min zur Bildung des aktiven Katalysators gerührt (Farbumschlag von rot nach gelb). Anschließend werden 0.16 ml (0.48 mmol) (Phenyl)tributylzinn hinzugefügt, und es wird 18 h bei 65°C gerührt. Man lässt abkühlen, gibt 1 ml 1M wässrige KF-Lösung zu und

rührt 30 min. Dann wird mit 50 ml Ether verdünnt, mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel wird das Produkt erhalten.

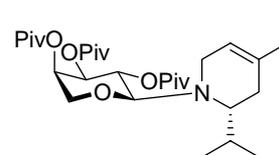
Ausbeute: A: 79 mg (0.14 mmol, 34 %); B: 143 mg (0.24 mmol, 61 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.50$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1); $[\alpha]_D^{25}$: 2.82 ($c = 1$, CHCl_3); $\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{NO}_7$ (585.77).

300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.40 – 7.15 (m, 6H, Ph), 6.01 (s_{breit} , 1H, H-5), 5.55 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.20 – 5.13 (m, 1H, H-4'), 5.09 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 9.9$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 3.3$ Hz, H-3'), 4.28 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 9.2$ Hz, H-1'), 3.89 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 2.2$ Hz, H-5'), 3.64 – 3.48 (m, 3H, H-5', N- CH_2), 2.80 – 2.70 (m, 1H, H-2), 2.54 – 2.25 (m, 2H, H-3a, H-3b), 2.08 – 1.90 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (s, 9H, Piv- CH_3), 1.12 (s, 18H, 2x Piv- CH_3), 0.96 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.88 (d, 3H, 6.60 Hz, CH_3).

75.4 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 177.5, 177.4, 177.1 (PivC=O), 141.5, 133.6 (C-4, *ipso*-Aryl), 128.2, 126.7, 124.8, 122.2 (Aryl, C-5), 91.1 (C-1'), 72.3, 68.9, 65.9 (C-2', C-3', C-4'), 64.9 (C-5'), 61.7 (C-2), 42.7 (C-6), 38.9, 38.8, 38.8 (Piv $_{\text{quart}}$), 27.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.3 (C-3), 27.2, 27.2, 27.1 (Piv CH_3), 21.1 (CH_3), 17.7 (CH_3).

ESI-MS: $m/z = 280.02$ [$\text{M}-3\text{x PivOH}+\text{H}$] $^+$, 382.17 [$\text{M}-2\text{x PivOH}+\text{H}$] $^+$, 484.24 [$\text{M}-\text{PivOH}+\text{H}$] $^+$, 586.35 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 608.22 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 624.27 [$\text{M}+\text{K}$] $^+$.

**(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-isopropyl-4-vinyl-4,5-dehydropiperidin (78)**



Die Darstellung erfolgt entsprechend der Vorschrift von **77**.

Ansatz: 263 mg (0.4 mmol) **76**, 12 mg (0.02 mmol) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 25 mg (0.08 mmol) AsPh_3 , 51 mg (1.2 mmol) LiCl , 5 ml absol. THF, 0.14 ml (0.48 mmol) Tributylvinylzinn;

Ausbeute: 118 mg (0.22 mmol, 55 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.44$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1); $[\alpha]_D^{25}$: (-0.12) ($c = 1$, CHCl_3); $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{NO}_7$ (535.71).

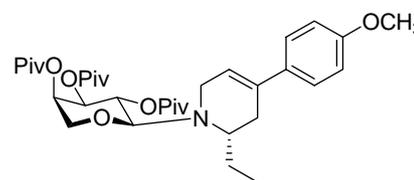
300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6.32 (dd, 1H, $J_{\text{trans}} = 17.5$ Hz, $J_{\text{cis}} = 10.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.66 – 5.57 (m, 1H, H-5), 5.50 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.18 – 5.11 (m, 1H, H-4'), 5.06 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 9.7$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 3.5$ Hz, H-3'), 5.04 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.88 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.23 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 9.2$ Hz, H-1'), 3.88 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 13.1$ Hz, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 2.1$ Hz, H-5'a), 3.57 – 3.40 (m,

3H, H-5'b, N-CH₂), 2.70 – 2.60 (m, 1H, H-2), 2.23 – 2.03 (m, 2H, H-3a, H-3b), 1.90 – 1.83 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.23, 1.10, 1.10 (3s, je 9H, Piv-CH₃), 0.93 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃), 0.85 (d, 3H, 6.6 Hz, CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.4, 177.3, 177.0 (PivC=O), 139.2 (-CH=CH₂), 133.2 (C-4), 126.8 (C-5), 109.8 (-CH=CH₂), 91.1 (C-1'), 72.3, 68.9, 65.9, (C-2', C-3', C-4'), 64.8 (C-5'), 61.4 (C-2), 42.5 (C-6), 38.9, 38.7, 38.7 (Piv_{quart.}), 27.6 (-CH(CH₃)₂), 27.2, 27.2, 27.1 (Piv-CH₃), 23.8 (C-3), 21.1 (CH₃), 17.6 (CH₃).

ESI-MS: m/z = 332.47 [M-2x PivOH+H]⁺, 434.29 [M-PivOH+H]⁺, 536.34 [M+H]⁺, 558.48 [M+Na]⁺, 574.48 [M+K]⁺.

**(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-
2-ethyl-4-(p-methoxyphenyl)-4,5-dehydropiperidin (79)**



Eine Lösung aus 193 mg (0.3 mmol) **75**, 91 mg (0.6 mmol) 4-Methoxybenzolboronsäure und 11 mg

(0.02 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ in 3 ml absol. THF wird mit 0.75 ml einer 2M wässrigen Cs₂CO₃-Lösung versetzt und 15 h bei 65 °C gerührt. Anschließend wird über Hyflo filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in 15 ml Ether aufgenommen, mit 3 ml Wasser und 1.5 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (22 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1).

Ausbeute: 157 mg (0.26 mmol, 87 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f = 0.45 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1); [α]_D²²: +5.58 (c = 1, CHCl₃); C₃₄H₅₁NO₈ (601.77).

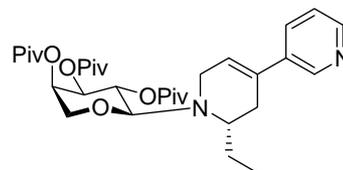
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.28 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Aryl), 6.83 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Aryl), 5.96 – 5.87 (m, 1H, H-5), 5.53 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.6 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.20 – 5.13 (m, 1H, H-4'), 5.09 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.9 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.3 Hz, H-3'), 4.26 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.2 Hz, H-1'), 3.92 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.1 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.0 Hz, H-5'a), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.81 – 3.66 (m, 1H, H-6a), 3.55 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2 Hz, H-5'b), 3.48 – 3.34 (m, 1H, H-6b), 3.14 – 3.02 (m, 1H, H-2), 2.54 – 2.41 (m, 1H, H-3a), 2.31 – 2.17 (m, 1H, H-3b), 1.84 – 1.61 (m, 1H, CH₂), 1.59 – 1.36 (m, 1H, CH₂), 1.26, 1.11, 1.10 (3s, je 9H, PivCH₃), 0.90 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.4, 177.4, 177.0 (PivC=O), 158.6 (C-OCH₃), 134.2 (C-4), 132.8 (*ipso*-Aryl), 125.8 (Aryl), 120.2 (C-5), 113.6 (Aryl), 91.8 (C-1'), 72.0,

68.9, 65.6 (C-2', C-3', C-4'), 65.0 (C-5'), 55.3, 55.2 (C-2, OCH₃), 44.6 (C-6), 39.0, 38.7, 38.7 (PivC_{quart.}), 31.8 (C-3), 27.1, 27.1, 27.0 (PivCH₃), 24.2 (CH₂), 11.1 (CH₃).

ESI-MS: $m/z = 398.00 [M-2PivOH+H]^+$, $500.16 [M-PivOH+H]^+$, $602.24 [M+H]^+$, $624.33 [M+Na]^+$, $640.26 [M+K]^+$.

**(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-ethyl-4-(3-pyridyl)-4,5-dehydropiperidin (80)**



Eine Lösung aus 193 mg (0.30 mmol) **75**, 74 mg (0.6 mmol)

3-Pyridylboronsäure und 11 mg (0.02 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ in 3 ml absol. THF wird mit 0.75 ml einer 2M wässrigen Cs₂CO₃-Lösung versetzt und 16 h bei 65 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in 15 ml Ether aufgenommen, mit 3 ml Wasser und 1.5 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (22 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1).

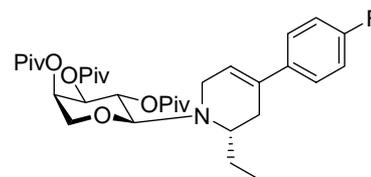
Ausbeute: 134 mg (0.23 mmol, 78 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.48$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $[\alpha]_D^{22} : +3.39$ (c = 1, CHCl₃); C₃₂H₄₈N₂O₇ (572.73).

400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.59 (s, 1H, Aryl), 8.43 (d, 1H, J = 4.3 Hz, Aryl), 7.63 (d, 1H, J = 8.2 Hz, Aryl), 7.23 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, J = 5.1 Hz, Aryl), 6.09 (S_{breit}, 1H, H-5), 5.50 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.6 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.18 – 5.14 (m, 1H, H-4'), 5.08 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 10.0 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.3 Hz, H-3'), 4.22 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.4 Hz, H-1'), 3.91 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.1 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.1 Hz, H-5'a), 3.72 (dd, 1H, J_{H-6a, H-6b} = 18.0 Hz, J_{H-6a, H-5} = 3.1 Hz, H-6a), 3.54 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 12.9 Hz, H-5'b), 3.44 (dd, 1H, J_{H-6b, H-6a} = 18.0 Hz, J_{H-6a, H-5} = 2.7 Hz, H-6b), 3.12 – 3.03 (m, 1H, H-2), 2.49 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.0 Hz, J_{H-3a, H-2} = 2.3 Hz, H-3a), 2.26 – 2.16 (m, 1H, H-3b), 1.52 – 1.38 (m, 1H, CH₂), 1.24, 1.10, 1.08 (3s, je 9H, PivCH₃), 0.89 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.3, 177.3, 177.0 (PivC=O), 147.3, 146.0 (Aryl), 137.0 (C-4), 132.4 (Aryl), 130.8 (*ipso*-Aryl), 124.2 (C-5), 123.3 (Aryl), 91.8 (C-1'), 71.9 (C-3'), 68.8 (C-4'), 65.6 (C-2'), 65.0 (C-5'), 55.3 (C-2), 44.3 (C-6), 38.9, 38.7, 38.6 (Piv_{quart.}), 31.3 (C-3), 27.1, 27.1, 27.0 (PivCH₃), 24.2 (CH₂), 11.0 (CH₃).

ESI-MS: $m/z = 471.19 [M-PivOH+H]^+$, $573.32 [M+H]^+$, $595.21 [M+Na]^+$.

**(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-ethyl-4-(*p*-fluorphenyl)-4,5-dehydropiperidin (81)**



Zur Darstellung der Arylzinkchlorid-Verbindung werden

53 mg (0.39 mmol) wasserfreies Zinkchlorid in 0.6 ml absol. THF gelöst, bei 0 °C mit 0.30 ml (0.30 mmol) *p*-Fluorphenylmagnesiumbromid (1M in THF) versetzt und 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 129 mg (0.20 mmol) **75**, 6 mg (0.01 mmol) Pd(dba)₂ und 6 mg (0.01 mmol) dppf in 2 ml absol. THF hinzugefügt. Man lässt auf Raumtemp. erwärmen und rührt die Reaktionslösung 15 h bei 65 °C. Zur Aufarbeitung werden ges. NH₄Cl-Lösung und Ether zugegeben und entstandene Salze durch Filtrieren der Mischung abgetrennt. Die organische Phase wird mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (21 cm x 1.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 20:1) wird das Produkt rein erhalten.

Ausbeute: 102 mg (0.17 mmol, 86 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f = 0.56 (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1); [α]_D²²: +4.57 (c = 1, CHCl₃); C₃₃H₄₈FNO₇ (589.74).

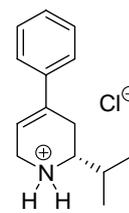
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.30 (d, 1H, J = 8.8 Hz, Aryl), 7.28 (d, 1H, J = 8.8 Hz, Aryl), 6.98 (d, 1H, J = 8.5 Hz, Aryl), 6.95 (d, 1H, J = 8.8 Hz, Aryl), 5.98 – 5.90 (m, 1H, H-5), 5.53 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.6 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.21 – 5.15 (m, 1H, H-4'), 5.09 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.9 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.3 Hz, H-3'), 4.27 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.2 Hz, H-1'), 3.93 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.2 Hz, H-5'a), 3.73 (dd, 1H, J_{H-6a, H-6b} = 17.6 Hz, J_{H-6a, H-5} = 2.6 Hz, H-6a), 3.56 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2 Hz, H-5'b), 3.50 – 3.37 (m, 1H, H-6b), 3.16 – 3.03 (m, 1H, H-2), 2.56 – 2.41 (m, 1H, H-3a), 2.31 – 2.16 (m, 1H, H-3b), 1.84 – 1.64 (m, 1H, CH₂), 1.59 – 1.37 (m, 3H, CH₂), 1.26, 1.12, 1.10 (3s, je 9H, PivCH₃), 0.91 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.4, 177.4, 177.1 (PivC=O), 137.6, 132.7 (C-4, *ipso*-Aryl), 126.3 (Aryl), 126.3 (Aryl), 121.7 (C-5), 115.1 (Aryl), 114.8 (Aryl), 91.8 (C-1'), 72.0, 68.8, 65.6 (C-2', C-3', C-4'), 65.1 (C-5'), 55.3 (C-2), 44.5 (C-6), 39.0, 38.7, 38.7 (Piv_{quart.}), 31.8 (C-3), 27.1, 27.1, 27.0 (PivCH₃), 24.1 (CH₂), 11.0 (CH₃).

ESI-MS: m/z = 386.3 [M-2x PivOH+H]⁺, 488.2 [M-PivOH+H]⁺, 590.3 [M+H]⁺, 612.2 [M+Na]⁺, 628.2 [M+K]⁺.

(2R)-2-Isopropyl-4-phenyl-4,5-dehydropiperidin-hydrochlorid (82)

Eine Mischung aus 50 mg (0.085 mmol) **77** und 4.5 ml Acetonitril wird mit 0.13 ml 1N HCl versetzt und 21 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 10 ml Ether aufgenommen



und dreimal mit je 10 ml Wasser extrahiert. Nach Gefriertrocknen der gesammelten wässrigen Phasen wird das Produkt rein erhalten.

Ausbeute: 20 mg (0.084 mmol, 99 %); farbloser amorpher Feststoff; $[\alpha]_D^{22}$: +36.81 (c = 1, Ethanol); C₁₄H₂₀ClN (237.77).

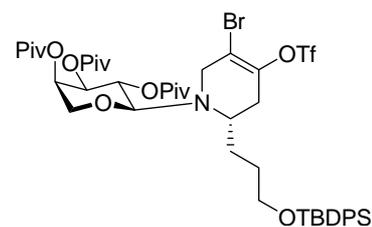
400 MHz-¹H-NMR (DMSO): δ (ppm) = 9.50 (S_{breit}, 1H, NH), 9.27 (S_{breit}, 1H, NH), 7.56 – 7.27 (m, 5H, Phenyl), 6.20 (S_{breit}, 1H, H-5), 3.90 – 3.64 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.27 – 3.15 (m, 1H, H-2), 2.70 – 2.53 (m, 2H, H-3a, H-3b), 2.23 – 2.10 (m, 1H, CH(CH₃)₃), 1.10 – 1.00 (m, 6H, CH(CH₃)₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR (DMSO): δ (ppm) = 144.0, 139.6 (C-4, *ipso*-Aryl), 133.7, 133.0, 130.1, 124.5, 121.8 (Aryl, C-5), 62.6 (C-2), 48.1 (C-6), 34.9 (CH(CH₃)₂), 30.9 (C-3), 24.0 (CH₃), 22.3 (CH₃).

ESI-MS: m/z = 202.1 [M-Cl]⁺, 439.2 [2M(³⁵Cl)-Cl]⁺, 441.2 [2M(³⁷Cl)-Cl]⁺.

13.7 Versuche zu Kapitel 9

**(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
5-brom-2-(3''-tert-butyldiphenylsiloxy)propyl-
4-(trifluormethan-sulfonyloxy)-5,6-dehydropiperidin (83a)**



Eine Lösung von 500 mg (0.58 mmol) **55h** in 5.5 ml absol.

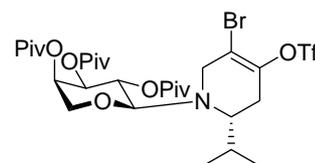
THF wird bei -30 °C tropfenweise mit L-Selectride (1M in THF) versetzt und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 271 mg 2-[N,N-Bis(trifluormethansulfonyl)amino]-5-chlorpyridin⁸⁹ in 2 ml absol. THF wird 14 h bei -23 °C gerührt. Die Reaktion wird mit 1 ml ges. NaHCO₃-Lösung beendet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man fügt 20 ml Ether werden hinzu, trennt die wässrige Phase ab und extrahiert dreimal mit je 5 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, und das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (21 cm x 2 cm, Petrolether/Ethylacetat = 4:1).

Ausbeute: 481 mg (0.49 mmol, 84 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.45$ (Petrolether/Ethylacetat = 3:1); $C_{45}H_{63}BrF_3NO_{11}$ (991.03).

200 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.70 – 7.50 (m, 4H, Aryl), 7.45 – 7.30 (m, 6H, Aryl), 5.33 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = 9.5$ Hz, $J_{H-2', H-3'} = 9.5$ Hz, H-2'), 5.20 – 5.10 (m, 1H, H-4'), 5.05 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 9.8$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 2.9$ Hz, H-3'), 3.97 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.3$ Hz, H-1'), 3.87 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 12.9$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 2.2$ Hz, H-5'a), 3.70 – 3.50 (m, 4H, O-CH₂, H-6a, H-6b), 3.48 (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2$ Hz, H-5'b), 3.18 – 2.98 (m, 1H, H-2), 2.90 – 2.70 (m, 1H, H-3a), 2.09 (d, 1H, $J_{H-3b, H-3a} = 16.1$ Hz, H-3b), 1.70 – 1.30 (m, 4H, CH₂), 1.23, 1.11, 1.10, 1.02 (4s, je 9H, C(CH₃)₃).

ESI-MS: $m/z = 990.3 [M(^{79}Br)+H]^+$, $992.2 [M(^{81}Br)+H]^+$, $1012.2 [M(^{79}Br)+Na]^+$, $1014.1 [M(^{81}Br)+Na]^+$, $1028.0 [M(^{79}Br)+K]^+$, $1030.0 [M(^{81}Br)+K]^+$.

(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5-brom-2-isopropyl-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-dehydropiperidin (83b)



Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift für **83a**.

Ansatz: 603 mg (1.0 mmol) **55g**, 10 ml absol. THF, 1.2 ml (1.2 mmol) L-Selectride (1M in THF), 471 mg (1.2 mmol) 2-[N,N-Bis(trifluormethansulfonyl)amino]-5-chlorpyridin⁸⁹ in 3 ml THF; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (18 cm x 3.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1);

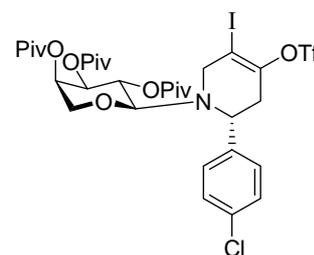
Ausbeute: 514 mg (0.7 mmol, 70 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.44$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1); $[\alpha]_D^{22} : -21.17$ (c = 1, $CHCl_3$); $C_{29}H_{45}BrF_3NO_{10}$ (736.63).

400 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 5.34 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = 9.4$ Hz, $J_{H-2', H-3'} = 9.4$ Hz, H-2'), 5.15 – 5.11 (m, 1H, H-4'), 5.06 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 10.0$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 3.3$ Hz, H-3'), 4.03 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.0$ Hz, H-1'), 3.88 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.3$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 2.3$ Hz, H-5'a), 3.75 (d, 1H, $J = 18.4$ Hz, H-6a), 3.55 – 3.46 (m, 2H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.3$ Hz, H-5'b, H-6b), 2.86 – 2.75 (m, 1H, $J_{H-3a, H-3b} = 16.4$ Hz, H-3a), 2.58 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, $J = 5.7$ Hz, H-2), 2.41 (d, 1H, $J_{H-3b, H-3a} = 16.4$ Hz, H-3b), 1.82 – 1.79 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 1.24, 1.12, 1.11 (3s, je 9H, Piv-CH₃), 0.90 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, CH₃), 0.87 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.4, 177.4, 177.1 (PivC=O), 143.1 (C-4), 113.4 (C-5), 94.4 (C-1'), 71.6, 68.3, 66.3 (C-2', C-3', C-4'), 64.7 (C-5'), 46.9 (C-6), 38.9, 38.7, 38.7 (Piv_{quart.}), 31.3 (C-3), 28.2 (CH(CH₃)₂), 27.2, 27.2, 27.0 (PivCH₃), 20.6, 20.2 (CH₃).

ESI-MS: m/z = 586.3 [M(⁷⁹Br)-OTf]⁺, 588.3 [M(⁸¹Br)-OTf]⁺, 634.2 [M(⁷⁹Br)-PivOH+H]⁺, 636.2 [M(⁸¹Br)-PivOH+H]⁺, 736.2 [M(⁷⁹Br)+H]⁺, 738.2 [M(⁸¹Br)+H]⁺, 758.2 [M(⁷⁹Br)+Na]⁺, 760.2 [M(⁸¹Br)+Na]⁺, 774.0 [M(⁷⁹Br)+K]⁺, 776.3 [M(⁸¹Br)+K]⁺, 799.3 [M(⁷⁹Br)+Na+CH₃CN]⁺, 801.3 [M(⁸¹Br)+Na+CH₃CN]⁺.

**(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-
2-p-chlorphenyl-5-iod-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-
dehydropiperidin (83c)**



Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift für **83a**.

Ansatz: 503 mg (0.7 mmol) **55a**, 7 ml absol. THF, 0.8 ml

(0.8 mmol) L-Selectride (1M in THF), 330 mg (0.84 mmol) 2-[N,N-Bis(trifluormethansulfonyl)amino]-5-chlorpyridin⁸⁹ in 2.5 ml THF; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (20 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1).

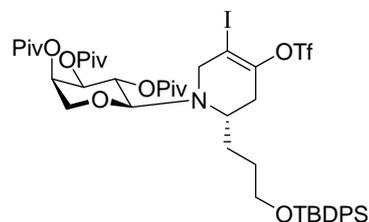
Ausbeute: 439 mg (0.52 mmol, 74 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f = 0.61 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); [α]_D²²: -8.72 (c = 1, CHCl₃); C₃₂H₄₂ClF₃INO₁₀S (852.09).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.33 (d, 2H, J = 8.5 Hz, Aryl), 7.20 (d, 2H, J = 8.5 Hz, Aryl), 5.41 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.6 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.10 – 5.01 (m, 1H, H-4'), 4.88 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.7 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.1 Hz, H-3'), 4.15 (dd, 1H, J_{H-2, H-3a} = 7.9 Hz, J_{H-2, H-3b} = 4.6 Hz, H-2), 3.92 – 3.81 (m, 2H, J_{H-5'a, H-4'} = 1.8 Hz, H-5'a, N-CH₂), 3.80 – 3.72 (m, 2H, J_{H-1', H-2'} = 9.6 Hz, H-1', N-CH₂), 3.16 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2 Hz, H-5'b), 2.89 – 2.75 (m, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.6 Hz, J_{H-3a, H-2} = 8.1 Hz, H-3a), 2.75 – 2.63 (m, 1H, J_{H-3b, H-3a} = 16.6 Hz, J_{H-3b, H-2} = 4.4 Hz, H-3b), 1.25, 1.17, 1.08 (3s, je 9H, Piv-CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.2, 177.2, 177.2 (PivC=O), 147.0 (C-4), 137.0 (*ipso*-Aryl), 134.5 (*ipso*-Aryl), 129.4, 129.2 (Aryl), 89.0 (C-1'), 87.2 (C-5), 71.3, 68.4, 65.3 (C-2', C-3', C-4'), 65.0 (C-5'), 60.3 (C-2), 53.1 (C-6), 39.0, 38.8, 38.7 (Piv_{quart.}), 36.6 (C-3), 27.2, 27.2, 27.0 (Piv-CH₃).

ESI-MS: $m/z = 852.2 [M(^{35}\text{Cl})+H]^+$, $854.2 [M(^{37}\text{Cl})+H]^+$, $874.2 [M(^{35}\text{Cl})+Na]^+$, $876.2 [M(^{37}\text{Cl})+Na]^+$, $890.2 [M(^{35}\text{Cl})+K]^+$, $892.2 [M(^{37}\text{Cl})+K]^+$, $1725.4 [2M(^{35}\text{Cl})+Na]^+$, $1727.3 [2M(^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl})+Na]^+$.

(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-2-(3''-tert-butylidiphenylsiloxy)propyl-5-iod-4-(trifluoromethansulfonyloxy)-5,6-dehydropiperidin (83d)



Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift für **83a**.

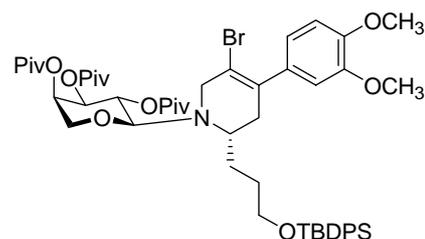
Ansatz: 904 mg (1.0 mmol) **55e**, 15 ml absol. THF, 1.1 ml (1.1 mmol) L-Selectride (1M in THF), 471 mg (1.2 mmol) 2-[N,N-Bis(trifluormethan-sulfonyl)amino]-5-chlorpyridin⁸⁹ in 3 ml THF; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (25 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 15:1).

Ausbeute: 900 mg (0.87 mmol, 87 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.61$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1); $[\alpha]_D^{22} : (-1.37)$ ($c = 1$, CHCl_3); $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{F}_3\text{INO}_{11}\text{SSi}$ (1038.03).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.66 – 7.56 (m, 4H, Aryl), 7.43 – 7.30 (m, 6H, Aryl), 5.32 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.6$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.17 – 5.11 (m, 1H, H-4'), 5.06 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 9.9$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 3.3$ Hz, H-3'), 3.98 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 9.2$ Hz, H-1'), 3.87 (dd, 1H, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-5'b}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H-5'a}, \text{H-4}'} = 2.2$ Hz, H-5'a), 3.75 (d, 1H, $J_{\text{H-6a}, \text{H-6b}} = 18.4$ Hz, H-6a), 3.69 – 3.53 (m, 3H, O-CH₂, H-6b), 3.48 (d, 1H, $J_{\text{H-5'b}, \text{H-5'a}} = 13.2$ Hz, H-5'b), 3.16 – 3.02 (m, 1H, H-2), 2.94 – 2.78 (m, 1H, H-3a), 2.16 (d, 1H, $J_{\text{H-3b}, \text{H-3a}} = 16.5$ Hz, H-3b), 1.72 – 1.35 (m, 4H, CH₂), 1.25, 1.11, 1.10, 1.02 (4s, je 9H, C(CH₃)₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 177.3, 177.3, 177.1 (PivC=O), 147.9 (C-4), 135.6, 135.5 (Aryl), 133.7 (*ipso*-Aryl), 129.6, 127.7 (Aryl), 93.8 (C-1'), 88.5 (C-5), 71.4, 68.3, 65.9, 65.0 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 63.4 (OCH₂), 58.0 (C-2), 51.4 (C-6), 39.0, 38.7, 38.7 (Piv_{quart.}), 34.8 (C-3), 29.5, 28.6 (CH₂), 27.3, 27.2, 27.0, 26.9 (PivCH₃, SiC(CH₃)₃), 19.2 (SiC(CH₃)₃).

(2S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5-brom-2-(3''-tert-butylidiphenylsiloxy)propyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,6-dehydropiperidin (84)



Zu 7 ml absol. THF werden bei -78 °C langsam 3.3 ml (4.87 mmol) *tert*-BuLi (1.5M in Pentan) und dann 0.34 ml (2.32 mmol) 4-Bromveratrol gegeben, und es wird 2 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 542 mg

(2.40 mmol) ZnBr₂ in 5.4 ml absol. THF hinzugefügt, noch 10 min bei -78 °C gerührt und dann auf Raumtemp. erwärmt. In einem zweiten Kolben werden 448 mg (0.45 mmol) **83a** und 27 mg (0.02 mmol) Pd(PPh₃)₄ in 2 ml absol. THF gelöst, mit der obigen Lösung versetzt, 2 h bei Raumtemp. gerührt und 2 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 6.5 ml ges. NaHCO₃-Lösung wird mit 30 ml Ether extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (24 cm x 2.5 cm, Petrolether/Ethylacetat = 8:1 + 1 % NEt₃) erhält man das monoarylierte Produkt.

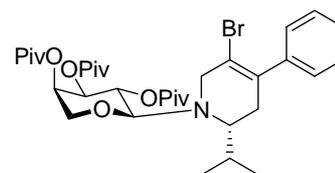
Ausbeute: 200 mg (0.20 mmol, 45 %); blassgelber amorpher Feststoff; R_f = 0.39 (Petrolether/Ethylacetat = 3:1); [α]_D²²: +3.18 (c = 1, CHCl₃); C₅₂H₇₂BrNO₁₀Si (979.12).

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.69 – 7.53 (m, 4H, Phenyl), 7.46 – 7.26 (m, 6H, Phenyl), 6.86 – 6.63 (m, 3H, Aryl), 5.44 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.5 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.5 Hz, H-2'), 5.20 – 5.11 (m, 1H, H-4'), 5.08 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.8 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.4 Hz, H-3'), 4.10 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 8.8 Hz, H-1'), 3.98 – 3.86 (m, 1H, H-5'a), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.74 – 3.59 (m, 4H, O-CH₂, H-6a, H-6b), 3.50 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 12.7 Hz, H-5'b), 3.14 – 2.97 (m, 1H, H-2), 2.77 – 2.57 (m, 1H, H-3a), 2.20 – 2.01 (m, 1H, H-3b), 1.87 – 1.39 (m, 4H, CH₂), 1.25, 1.13, 1.12, 1.02 (4s, je 9H, C(CH₃)₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.5, 177.4, 176.9 (PivC=O), 148.3, 148.1 (*ipso*-Aryl), 135.5, 134.7, 133.9, 133.9, 129.6, 127.6, 120.2, 116.7, 111.6, 110.7 (Aryl, C-4, C-5), 92.8 (C-1'), 71.7, 68.7, 66.0, 64.9 (C-2', C-3', C-4', C-5'), 63.8 (OCH₂), 56.1 (C-2), 55.8 (OCH₃), 50.1 (C-6), 39.0, 38.7, 38.7, 38.6 (Piv_{quart.}, C-3), 29.9, 28.4 (CH₂), 27.2, 27.2, 27.1, 26.9, 26.9 (PivCH₃, SiC(CH₃)₃), 19.2 (SiC(CH₃)₃).

ESI-MS: m/z = 876.5 [M(⁷⁹Br)-PivOH+H]⁺, 878.5 [M(⁸¹Br)-PivOH+H]⁺, 900.6 [M(⁷⁹Br)-Phenyl]⁺, 902.6 [M(⁸¹Br)-Phenyl]⁺, 978.6 [M(⁷⁹Br)+H]⁺, 980.6 [M(⁸¹Br)+H]⁺, 1000.6 [M(⁷⁹Br)+Na]⁺, 1002.6 [M(⁸¹Br)+Na]⁺.

(2R)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl-α-D-arabinopyranosyl)-5-brom-4-phenyl-2-isopropyl-4,5-dehydropiperidin (86)



Ein Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum wird mit 200 mg (0.27 mmol) **83b**, 9 mg (0.02 mmol) (Pd(dba)₂), 18 mg (0.06 mmol) AsPh₃ und 38 mg (0.90 mmol) LiCl gefüllt, evakuiert und mit Argon geflutet. Nach Zugabe von 5 ml THF wird 5 min zur Bildung des aktiven Katalysators gerührt (Farbumschlag von rot nach

gelb). Anschließend werden 0.27 ml (0.81 mmol) (Phenyl)tributylzinn hinzugefügt, und es wird 16 h bei 60 °C gerührt. Man lässt abkühlen, gibt 1 ml 1M wässrige KF-Lösung zu und rührt 30 min. Dann wird mit 50 ml Ether verdünnt, mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel wird das Produkt erhalten.

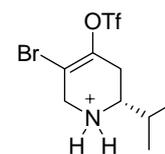
Ausbeute: 94 mg (0.14 mmol, 52 %); blassgelber amorpher Feststoff; R_f = 0.25 (Cyclohexan/Ethylacetat = 8:1); [α]_D²²: -4.23 (c = 1, CHCl₃); C₃₄H₅₀BrNO₇ (664.67).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.36 – 7.11 (m, 5H, Phenyl), 5.46 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.4 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.4 Hz, H-2'), 5.17 – 5.12 (m, 1H, H-4'), 5.09 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.9 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.3 Hz, H-3'), 4.14 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.2 Hz, H-1'), 3.93 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.2 Hz, H-5'a), 3.75 (d, 1H, J = 18.4 Hz, N-CH₂), 3.65 – 3.49 (m, 2H, J_{H-5'b, H-5'a} = 12.9 Hz, H-5'b, N-CH₂), 2.78 – 2.64 (m, 1H, H-3a), 2.64 -2.50 (m, 1H, H-2), 2.37 (d, 1H, J_{H-3a, H-3b} = 16.2 Hz, H-3b), 2.05 – 1.87 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.27, 1.15, 1.13 (3s, je 9H, Piv-CH₃), 0.93 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃), 0.90 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 177.6, 177.5, 177.0 (PivC=O), 142.3 (C-4), 134.5 (*ipso*-Aryl), 129.0, 128.4, 128.1, 127.9, 127.1 (Aryl), 117.8 (C-5), 93.7 (C-1'), 72.0, 68.7, 66.4, 64.7, 64.6 (C-2', C-3', C-4', C-5', C-2), 48.6 (C-6), 39.0, 38.7 (Piv_{quart.}), 34.7 (C-3), 28.1 (CH(CH₃)₂), 27.3, 27.2, 27.1 (PivCH₃), 21.1 (CH₃), 19.6 (CH₃).

ESI-MS: m/z = 562.2 [M(⁷⁹Br)-PivOH+H]⁺, 564.2 [M(⁸¹Br)-PivOH+H]⁺, 664.2 [M(⁷⁹Br)+H]⁺, 666.2 [(⁸¹Br)+H]⁺, 686.1 [M(⁷⁹Br)+Na]⁺, 688.1 [M(⁸¹Br)+Na]⁺.

**(2R)-5-Brom-2-isopropyl-4-(trifluormethansulfonyloxy)-
4,5-dehydropiperidin-hydrochlorid (87)**



Zu 2.5 g (3.4 mmol) **83b** in 40 ml Acetonitril werden 5 ml 1N HCl gegeben, und die Mischung wird 48 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 150 ml Ether aufgenommen und fünfmal mit je 100 ml Wasser extrahiert. Das Produkt wird durch Einengen der wässrigen Phase und Gefriertrocknen erhalten.

Ausbeute: 636 mg (1.6 mmol, 48 %); farbloser amorpher Feststoff; C₉H₁₄BrClF₃NO₃S (388.63).

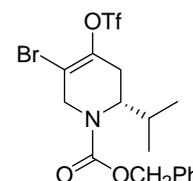
300 MHz-¹H-NMR (DMSO): δ (ppm) = 9.80 (S_{breit}, 2H, NH₂), 4.21 (d, 1H, J = 16.6 Hz, H-6a), 4.04 (d, 1H, J = 16.6 Hz, H-6b), 3.51 – 3.28 (m, 1H, H-2), 2.72 (dd, 1H, J_{H-3a, H-3b} =

16.9 Hz, $J_{\text{H-3a, H-2}} = 4.0$ Hz, H-3a), 2.70 – 2.54 (m, 1H, H-3b), 2.18 – 1.98 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (t, 6H, $J = 7.6$ Hz, CH_3).

75.4 MHz- ^{13}C -NMR (DMSO): δ (ppm) = 143.2 (C-4), 108.2 (C-5), 57.7 (C-2), 46.8 (C-6), 29.1 (C-3), 28.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.7, 17.1 (CH_3).

ESI-MS: $m/z = 351.8$ [$\text{M}(^{79}\text{Br})\text{-Cl}$] $^+$, 353.8 [$\text{M}(^{81}\text{Br})\text{-Cl}$] $^+$, 392.9 [$\text{M}(^{79}\text{Br})\text{-Cl}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$, 394.8 [$\text{M}(^{81}\text{Br})\text{-Cl}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$.

(2R)-N-(Benzyloxycarbonyl)-5-brom-2-isopropyl-4-(trifluormethansulfonyloxy)-4,5-dehydropiperidin (88)



Zu 97 mg (0.25 mmol) **87** in 2 ml Wasser und 2 ml THF werden 2 ml ges.

Na_2CO_3 -Lösung gegeben, und es wird 1 h bei Raumtemp. gerührt. Dann fügt man 0.07 ml (0.50 mmol) Chlorameisensäurebenzylester hinzu und rührt 20 h bei Raumtemp. weiter. Anschließend wird dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (18 cm x 1 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 14:1).

Ausbeute: 102 mg (0.21 mmol, 84 %); gelbliches Öl; $R_f = 0.64$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} : -155.47$ ($c = 1$, CHCl_3); $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{NO}_5\text{S}$ (486.30).

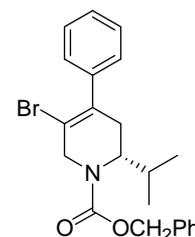
400 MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.41 – 7.28 (m, 5H, Phenyl), 5.16 (s, 1H, CH_2 -Phenyl), 5.13 (s, 1H, CH_2 -Phenyl), 4.81 / 4.66 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, H-6a), 4.20 / 4.04 (S_{breit} , 1H, H-2), 3.79 / 3.74 (d, 1H, $J = 19.7$ Hz, H-6b), 2.82 – 2.66 (m, 1H, H-3a), 2.51 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz, H-3b), 1.91 – 1.74 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (S_{breit} , 3H, CH_3), 0.86 (S_{breit} , 3H, CH_3).

Durch Rotation um die C-N-Bindung sind die Signale für H-2, H-6a und H-6b doppelt. Mittels HPLC wir nur eine Substanz detektiert.

Gradient: 90 % CH_3CN , 10 % $\text{H}_2\text{O} \rightarrow 100$ % CH_3CN (40 min), $R_t = 6.8$ min.

100.6 MHz- ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 136.0 (C=O), 128.6, 128.3, 128.1 (Aryl), 119.8, 116.6 (C-4, C-5), 67.9 (O- CH_2), 56.3 / 55.7 (C-2), 46.0 (C-6), 31.2 (C-3), 27.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 20.2, 19.0 (CH_3).

(2R)-N-(Benzyloxycarbonyl)-5-brom-4-phenyl-2-isopropyl-4,5-dehydropiperidin (89)



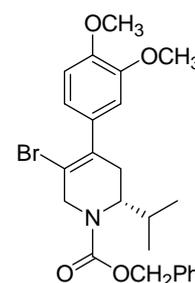
Ein mit 73 mg (0.15 mmol) **88**, 5 mg (0.01 mmol) Pd(dba)₂, 10 mg (0.03 mmol) AsPh₃ und 21 mg (0.50 mmol) LiCl befüllter Kolben wird evakuiert und mit Argon geflutet. Nach Zugabe von 5 ml THF wird zur Bildung des aktiven Katalysators 5 min gerührt (Farbumschlag von rot nach gelb). Anschließend werden 0.15 ml (0.45 mmol) (Phenyl)tributylzinn hinzugefügt, und es wird 17 h bei 65 °C gerührt. Man lässt abkühlen, gibt 0.5 ml 1M wässrige KF-Lösung zu und rührt 30 min. Dann wird mit 20 ml Ether verdünnt, mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel rein erhalten.

Ausbeute: 55 mg (0.13 mmol, 88 %); farbloses Öl; R_f = 0.48 (Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1); [α]_D²²: -65.81 (c = 1, CHCl₃); C₂₈H₂₉NO₂ (411.54).

300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.50 – 7.20 (m, 10H, Phenyl), 5.17 (s, 2H, CH₂-Phenyl), 4.65 (d, 1H, J = 18.0 Hz, H-6a), 4.20 – 4.00 (m, 1H, H-2), 4.0 – 3.66 (m, 1H, H-6b), 2.88 – 2.67 (m, 1H, H-3a), 2.57 (d, 1H, J = 17.3 Hz, H-3b), 2.10 – 1.95 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.00 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃), 0.91 (d, 3H, J = 7.0 Hz, CH₃).

ESI-MS: m/z = 414.3 [M(⁷⁹Br)+H]⁺, 436.2 [M(⁷⁹Br)+Na]⁺, 438.1 [M(⁸¹Br)+Na]⁺, 452.2 [M(⁷⁹Br)+K]⁺, 454.2 [M(⁸¹Br)+K]⁺, 477.1 [M(⁷⁹Br)+Na+CH₃CN]⁺, 479.1 [M(⁸¹Br)+Na+CH₃CN]⁺.

(2R)-N-(Benzyloxycarbonyl)-5-brom-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-4,5-dehydropiperidin (90)



Zu 5 ml absol. THF werden bei -78 °C langsam 0.75 ml (1.13 mmol) *tert*-BuLi (1.5M in Pentan) und dann 0.11 ml (0.75 mmol) 4-Bromveratrol gegeben, und es wird 2 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 180 mg (0.80 mmol) ZnBr₂ in 2 ml absol. THF hinzugefügt, noch 10 min bei -78 °C gerührt und dann auf Raumtemp. erwärmt. In einem zweiten Kolben werden 73 mg (0.15 mmol) **88** und 9 mg (0.01 mmol) Pd(PPh₃)₄ vorgelegt, mit der obigen Lösung versetzt, 30 min bei Raumtemp. gerührt und 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 5 ml ges. NaHCO₃-Lösung wird zweimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Flash-Chromatographie an

Kieselgel (21 cm x 2.5 cm, Petrolether/Ethylacetat = 10:1) erhält man das monoarylierte Produkt.

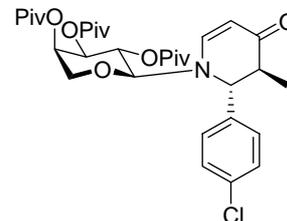
Ausbeute: 43.4 mg (0.09 mmol, 61 %); gelbliches Öl, das sich nach einigen Tagen braun verfärbt; $R_f = 0.40$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); $C_{24}H_{28}BrNO_4$ (474.39).

300 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.46 – 7.27 (m, 5H, Phenyl), 6.88 – 6.80 (m, 1H, Aryl), 6.79 – 6.70 (m, 2H, Aryl), 5.25 – 5.08 (m, 2H, CH_2 -Ph), 4.75 / 4.63 (d, 1H, $J = 19.5$ Hz bzw. $J = 17.6$ Hz, H-6a), 4.20 – 3.94 (m, 1H, H-2), 3.92 – 3.70 (m, 1H, H-6b), 3.87 (s, 3H, O- CH_3), 3.86 (s, 3H, O- CH_3), 2.80 – 2.62 (m, 1H, H-3a), 2.52 (d, 1H, $J_{H-3b, H-3a} = 16.9$ Hz, H-3b), 2.06 – 1.90 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 0.97 (S_{breit} , 1H, CH_3), 0.91 (S_{breit} , 1H, CH_3).

50.3 MHz- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 148.5, 148.4 (C-O CH_3), 136.6 (C=O), 133.9 (C-4), 128.5, 128.1, 128.0 (Phenyl, C-5), 120.1, 111.5, 110.9 (Aryl), 67.4 (O- CH_2), 55.9, 55.8 (O- CH_3), 55.2 (C-2), 47.5 (C-6), 35.2 / 34.9 (C-3), 27.9 ($CH(CH_3)_2$), 20.4, 19.6 (CH_3).

13.8 Versuche zu Kapitel 10

(2R,3S)-N-(2',3',4'-Tri-O-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-2-(p-chlorphenyl)-3-methyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (91a)



Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 592 mg (1.0 mmol) **21a** in 30 ml absol. THF werden langsam 1.2 ml (1.2 mmol) LiHMDS

(1M in THF) gegeben. Nach 1 h werden 0.12 ml (2 mmol) Iodmethan hinzugefügt, und die Reaktionslösung wird 15 h gerührt, wobei man sie langsam erwärmen lässt. Anschließend wird zweimal mit je 50 ml ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen, und die wässrigen Phasen werden zweimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, und das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Das Produkt wird nach Flash-Chromatographie an Kieselgel rein erhalten (20 cm x 3 cm, Petrolether/Ethylacetat = 5:1).

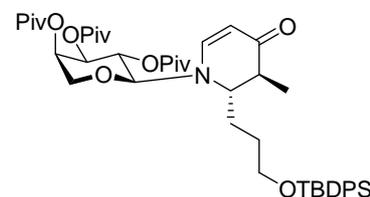
Ausbeute: 444 mg (0.7 mmol, 95 % vom Umsatz); Umsatz: 98 %; farbloser amorpher Feststoff; Schmp.: 162 °C; $R_f = 0.38$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{25}$: -73.44 ($c = 1$, $CHCl_3$); $C_{32}H_{44}ClNO_8$ (606.15).

200 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.37 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Aryl), 7.31 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, Aryl), 7.24 – 7.20 (m, 1H, H-6), 5.57 (t, 1H, $J_{H-2', H-1'} = 9.8$ Hz, $J_{H-2', H-3'} = 9.8$ Hz,

H-2'), 5.28 (d, 1H, $J_{H-5, H-6} = 8.3$ Hz, H-5), 5.08 – 5.15 (m, 1H, H-4'), 4.87 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 9.8$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 3.4$ Hz, H-3'), 4.35 (d, 1H, $J_{H-2, H-3} = 11.7$ Hz, H-2), 4.02 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.3$ Hz, H-1'), 3.82 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.7$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 1.9$ Hz, H-5'a), 3.28 (d, 1H, $J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2$ Hz, H-5'b), 2.57 (dq, 1H, $J_{H-3, H-2} = 12.0$ Hz, $J_{H-3, Methyl} = 6.8$ Hz, H-3), 1.23, 1.16, 1.08 (3s, je 9H, Piv-CH₃), 0.89 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH₃).

50.3 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 194.3 (C-4), 177.2, 177.1, 176.7 (PivC=O), 148.18 (C-6), 136.18, 134.77 (*ipso*-Aryl), 129.46 (Aryl), 103.45 (C-5), 87.54 (C-1'), 71.66, 68.02, 67.52 (C-2', C-3', C-4'), 65.96 (C-5'), 65.10 (C-2), 46.03 (CHCH₃), 38.96, 38.85, 38.77 (PivC_{quart.}), 27.15, 27.04 (Piv-CH₃), 13.46 (CH₃).

(2*S*,3*S*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-2-(3''-*tert*-butyldiphenylsiloxy)propyl-3-methyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (91b)



Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift für **91a**.

Ansatz: 1.01 g (1.30 mmol) **21h**, 40 ml absol. THF, 3.90 ml (3.90 mmol) LiHMDS (1M in THF), 0.32 ml (5.20 mmol) Iodmethan; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (25 cm x 3 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

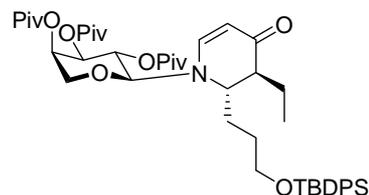
Ausbeute: 0.89 g (1.13 mmol, 87 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.41$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{22} : (+0.81)$ ($c = 1$, CHCl₃); C₄₅H₆₅NO₉Si (792.08), [791.5].

300 MHz-¹H-NMR: δ (ppm) = 7.65 – 7.54 (m, 4H, Aryl), 7.46 – 7.28 (m, 6H, Aryl), 6.95 (d, 1H, $J_{H-6, H-5} = 7.7$, H-6), 5.47 (t, $J_{H-2', H-1'} = 9.6$ Hz, $J_{H-2', H-3'} = 9.6$ Hz, H-2'), 5.24 – 5.16 (m, 1H, H-4'), 5.07 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 9.7$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 3.1$ Hz, H-3'), 4.93 (dd, 1H, $J_{H-5, H-6} = 7.4$ Hz, H-5), 4.44 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.2$ Hz, H-1'), 3.92 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 1.8$ Hz, H-5'a), 3.72 – 3.40 (m, 3H, H-5'b, O-CH₂), 3.37 – 3.26 (m, 1H, H-2), 2.36 – 2.23 (m, 1H, H-3), 1.92 – 1.70 (m, 1H, CH₂), 1.70 – 1.40 (m, 2H, CH₂), 1.23 (s, 3H, C(CH₃)₃), 1.15 – 1.06 (m, 21H, C(CH₃)₃, CH₃), 1.02 (C(CH₃)₃).

100.6 MHz-¹³C-NMR: δ (ppm) = 196.4 (C-4), 177.3, 177.1, 176.6 (PivC=O), 146.6 (C-6), 135.5, 135.4 (Aryl), 133.7, 133.6 (*ipso*-Aryl), 129.7, 127.7 (Aryl), 97.8 (C-5), 90.9 (C-1'), 72.0, 68.0, 65.5 (C-2', C-3', C-4'), 66.1 (C-5'), 63.3 (CH₂-O), 61.9 (C-2), 42.5 (C-3), 38.9, 38.8, 38.8 (PivC_{quart.}), 28.3 (CH₂), 27.1, 27.1, 27.1, 26.8 (PivCH₃, Si-C(CH₃)₃), 27.0 (CH₂), 19.2 (SiC(CH₃)₃), 17.7 (CH₃).

ESI-MS: $m/z = 792.5 [M+H]^+$, $814.5 [M+Na]^+$, $830.5 [M+K]^+$.

(2*S*,3*S*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosyl)-2-(3''-*tert*-butyldiphenylsiloxy)propyl-3-ethyl-5,6-didehydropiperidin-4-on (91c)



Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift für **91a**.

Ansatz: 1.01 g (1.30 mmol) **21h**, 40 ml absol. THF, 3.25 ml (3.25 mmol) LiHMDS (1M in THF), 0.31 ml (3.90 mmol) Ethyliodid; Reinigung: Flash-Chromatographie an Kieselgel (24 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 6:1);

Ausbeute: 0.74 mg (0.91 mmol, 70 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.50$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $[\alpha]_D^{22} : +4.34$ ($c = 1$, $CHCl_3$); $C_{46}H_{67}NO_9Si$ (806.11).

400 MHz- 1H -NMR: δ (ppm) = 7.63 – 7.57 (m, 4H, Aryl), 7.43 – 7.32 (m, 6H, Aryl), 6.93 (d, 1H, $J_{H-6, H-5} = 7.6$, H-6), 5.47 (t, $J_{H-2', H-1'} = 9.4$ Hz, $J_{H-2', H-3'} = 9.4$ Hz, H-2'), 5.23 – 5.20 (m, 1H, H-4'), 5.06 (dd, 1H, $J_{H-3', H-2'} = 10.0$ Hz, $J_{H-3', H-4'} = 3.3$ Hz, H-3'), 4.95 (d, 1H, $J_{H-5, H-6} = 7.8$ Hz, H-5), 4.45 (d, 1H, $J_{H-1', H-2'} = 9.4$ Hz, H-1'), 3.94 (dd, 1H, $J_{H-5'a, H-5'b} = 13.3$ Hz, $J_{H-5'a, H-4'} = 2.0$ Hz, H-5'a), 3.63 – 3.54 (m, 3H, H-5'b, O-CH₂), 3.47 – 3.40 (m, 1H, H-2), 1.85 – 1.76 (m, 1H, H-3), 1.24, 1.12, 1.10, 1.01 (4s, je 9H, (CH₃)₃), 0.91 (t, 3H, $J = 7.42$ Hz, CH₂CH₃).

75.4 MHz- ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 195.6 (C-4), 177.3, 177.1, 176.6 (PivC=O), 146.3 (C-6), 135.5 (Aryl), 133.7, 133.6 (*ipso*-Aryl), 129.7, 127.7 (Aryl), 97.7 (C-5), 91.1 (C-1'), 72.0, 68.0, 65.7 (C-2', C-3', C-4'), 66.2 (C-5'), 63.2 (CH₂-O), 59.6 (C-3), 49.7 (C-2), 38.9, 38.8, 38.8 (PivC_{quart.}), 28.4 (CH₂), 27.1, 27.1, 27.1 (PivCH₃), 26.8 (SiC(CH₃)₃), 24.7 (CH₂), 19.2 (CH₂CH₃), 11.6 (CH₂CH₃).

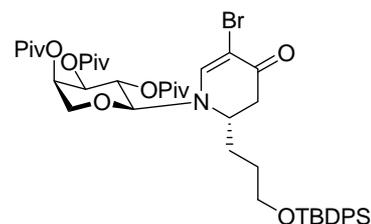
ESI-MS: $m/z = 385.18 [Piv-Arabinosyl]^+$, $626.29 [M-Phenyl-PivOH]^+$, $728.24 [M-Phenyl]^+$, $806.34 [M+H]^+$, $828.26 [M+Na]^+$, $869.24 [M+Na+CH_3CN]^+$.

***Bromierung von N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -*D*-arabinopyranosyl)-2-(3''-*tert*-butyldiphenylsiloxy)propyl-5,6-didehydropiperidin-4-on**

Eine Lösung von 311 mg (0.4 mmol) **21h** in 15 ml absol. THF wird bei -78 °C mit 0.8 ml (0.8 mmol) NaHMDS (1M in THF) versetzt und 1.5 h bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend werden 142 mg (0.8 mmol) *N*-Bromsuccinimid in Substanz hinzugefügt, und es

wird weiter bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach 5 h wird die Reaktion durch Zugabe von 25 ml NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Es wird dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden mit 20 ml $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, und die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 ml Ether geschüttelt. Alle organischen Phasen werden vereint, mit ges. NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (22 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1) werden folgende Produkte erhalten:

(2*S*)-*N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabino-pyranosyl)-5-brom-2-(3''-*tert*-butyldiphenylsiloxy)propyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (55h)

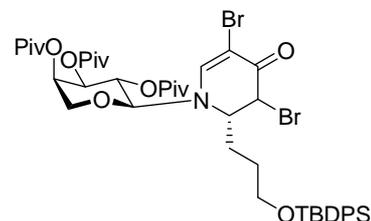


Ausbeute: 862 mg (0.10 mmol, 25 %); farbloser amorpher

Feststoff; $R_f = 0.45$ (Petrolether/Ethylacetat = 2:1), $R_f = 0.75$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:1); $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{BrNO}_9\text{Si}$ (856.95).

Für analytische Daten siehe Kapitel 13.4.2.

***N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabino-pyranosyl)-2-(3''-*tert*-butyldiphenylsiloxy)propyl-3,5-dibrom-5,6-dehydropiperidin-4-on (92a)**



Ausbeute: 17 mg (0.02 mmol, 5 %); farbloser amorpher

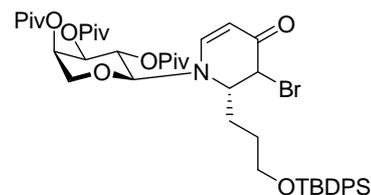
Feststoff; $R_f = 0.81$ (Petrolether/Ethylacetat = 1:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -42.98 ($c = 1$, CHCl_3);

$\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{Br}_2\text{NO}_9\text{Si}$ (935.85)

200 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.68 – 7.54 (m, 4H, Aryl), 7.48 – 7.29 (m, 7H, Aryl, H-6), 5.43 (t, 1H, $J_{\text{H-2}', \text{H-1}'} = 9.3$ Hz, $J_{\text{H-2}', \text{H-3}'} = 9.3$ Hz, H-2'), 5.30 – 5.20 (m, 1H, H-4'), 5.08 (dd, 1H, $J_{\text{H-3}', \text{H-2}'} = 9.8$ Hz, $J_{\text{H-3}', \text{H-4}'} = 2.9$ Hz, H-3'), 4.66 (d, 1H, $J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 8.8$ Hz, H-1'), 4.39 – 4.33 (m, 1H, H-3), 4.07 – 3.92 (m, 1H, H-5'a), 3.90 – 3.79 (m, 1H, H-2), 3.73 – 3.55 (m, 3H, $J_{\text{H-5'b}, \text{H-5'a}} = 13.7$ Hz, H-5'b, $\text{CH}_2\text{-O}$), 2.10 – 1.40 (m, 4H, CH_2), 1.24, 1.13, 1.12, 0.99 (4s, je 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

ESI-MS: $m/z = 732.3$ $[\text{M}(^{79}\text{Br}, ^{81}\text{Br})-2x \text{PivOH}+\text{H}]^+$, 832.3 $[\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{PivOH}+\text{H}]^+$, 834.3 $[\text{M}(^{79}\text{Br}, ^{81}\text{Br})-\text{PivOH}+\text{H}]^+$, 836.2 $[\text{M}(^{81}\text{Br})-\text{PivOH}+\text{H}]^+$, 934.2 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$, 936.2 $[\text{M}(^{79}\text{Br}, ^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$, 938.2 $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$, 956.3 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{Na}]^+$, 958.3 $[\text{M}(^{79}\text{Br}, ^{81}\text{Br})+\text{Na}]^+$.

***N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabino-pyranosyl)-3-brom-2-(3''-tert-butyl-diphenylsiloxy)propyl-5,6-dehydropiperidin-4-on (92b)**



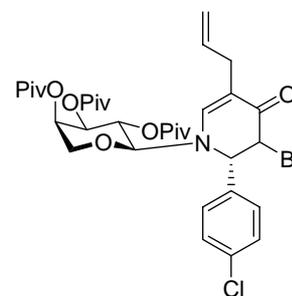
Ausbeute: 65 mg (0.08 mmol, 19 %); farbloser amorpher

Feststoff; $R_f = 0.62$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1); $[\alpha]_D^{24} : -96.36$ ($c = 1$, CHCl_3); $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{BrNO}_9\text{Si}$ (856.95).

200 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.68 – 7.52 (m, 4H, Aryl), 7.47 – 7.29 (m, 7H, Aryl), 6.99 (d, 1H, $J_{\text{H-6, H-5}} = 7.8$ Hz, H-6), 5.47 (t, 1H, $J_{\text{H-2', H-1'}} = 9.5$ Hz, $J_{\text{H-2', H-3'}} = 9.5$ Hz, H-2'), 5.32 – 5.17 (m, 1H, H-4'), 5.08 (dd, 1H, $J_{\text{H-3', H-2'}} = 9.8$ Hz, $J_{\text{H-3', H-4'}} = 2.9$ Hz, H-3'), 5.00 (d, 1H, $J_{\text{H-5, H-6}} = 6.8$ Hz, H-5), 4.61 (d, 1H, $J_{\text{H-1', H-2'}} = 8.8$ Hz, H-1'), 4.21 – 4.13 (m, 1H, H-3), 3.98 (d, 1H, $J_{\text{H-5'a, H-5'b}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{H-5'a, H-4'}} = 2.0$ Hz, H-5'a), 3.87 – 3.74 (m, 1H, H-2), 3.72 – 3.52 (m, 3H, $J_{\text{H-5'b, H-5'a}} = 13.2$ Hz, H-5'b, $\text{CH}_2\text{-O}$), 1.98 – 1.78 (m, 2H, CH_2), 1.65 – 1.45 (m, 2H, CH_2), 1.24, 1.12, 1.11, 1.00 (4s, je 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

ESI-MS: $m/z = 385.2$ [Arabinosyl] $^+$, 778.2 [(M^{79}Br)-Phenyl] $^+$, 780.2 [(M^{81}Br)-Phenyl] $^+$, 798.3 [(M^{79}Br)-*t*Bu] $^+$, 800.3 [(M^{81}Br)-*t*Bu] $^+$, 856.2 [(M^{79}Br)+H] $^+$, 858.2 [(M^{81}Br)+H] $^+$, 878.2 [(M^{79}Br)+Na] $^+$, 880.2 [(M^{81}Br)+Na] $^+$.

***N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-5-allyl-3-brom-2-(*p*-chlorphenyl)-5,6-dehydropiperidin-4-on (93)**



Bei -78 °C werden 0.3 ml (0.3 mmol) NaHMDS (1M in THF) zu einer Lösung von 95 mg (0.15 mmol) **65** in 5 ml absol. THF gegeben, und es wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach

Hinzufügen von 53 mg (0.3 mmol) *N*-Bromsuccinimid (in Substanz) wird die Mischung bis zum vollständigen Umsatz gerührt (15 h). Zur Aufarbeitung werden 10 ml ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben, und man extrahiert dreimal mit je 15 ml Ether. Die organischen Phasen werden zweimal mit je 10 ml 10%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen dann zweimal mit je 15 ml Ether geschüttelt und die gesammelten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (13 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1).

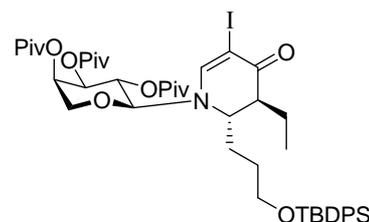
Ausbeute: 45 mg (0.063 mmol, 42 %); farbloser amorpher Feststoff; $R_f = 0.58$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1); $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{BrClNO}_8$ (711.08).

200 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.30 – 7.10 (m, 5H, Aryl, H-6), 5.91 – 5.66 (m, 1H, CH=CH₂), 5.50 (t, 1H, J_{H-2', H-1'} = 9.5 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.5 Hz, H-2'), 5.18 – 4.96 (m, 4H, H-4', CH=CH₂, H-3'), 4.86 (d, 1H, J_{H-2, H-3} = 3.9 Hz, H-2), 4.63 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.3 Hz, H-1'), 4.31 (d, 1H, J_{H-3, H-2} = 3.4 Hz, H-3), 3.79 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 2.4 Hz, H-5'a), 3.54 (d, 1H, J_{H-5'b, H-5'a} = 13.2 Hz, H-5'b), 3.05 – 2.80 (m, 2H, -CH₂-CH=CH₂), 1.19, 1.13, 1.10 (3s, je 9H, Piv-CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 183.6 (C-4), 177.4, 177.0, 176.2 (PivC=O), 147.8 (C-6), 135.6 (-CH₂CH=CH₂), 135.1, 134.5 (*ipso*-Aryl), 129.1, 128.1 (Aryl), 116.3 (-CH₂CH=CH₂), 108.6 (C-5), 91.0 (C-1'), 71.9, 67.7, 66.6 (C-2', C-3', C-4'), 66.1 (C-5'), 64.8, 49.1 (C-2, C-3), 38.9, 38.8 (Piv_{quart.}), 31.0 (-CH₂CH=CH₂), 27.2, 27.1, 27.0 (Piv-CH₃).

13.9 Versuche zu Kapitel 11

N-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-2-(3''-*tert*-butyldiphenylsiloxy)propyl-3-ethyl-5-iod-5,6-dehydropiperidin-4-on (96)



Eine Lösung von 716 mg (0.89 mmol) **91c** in 25 ml absol. THF wird bei -78 °C mit 701 mg (3.12 mmol) *N*-Iodsuccinimid (in Substanz) versetzt und 15 h gerührt. Anschließend wird mit 90 ml Ether verdünnt und dreimal mit je 20 ml 10%iger Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden zweimal mit je 40 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und das Produkt durch Flash-Chromatographie an Kieselgel rein erhalten (24 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute: 625 mg (0.67 mmol, 75 %); farbloser amorpher Feststoff; R_f = 0.53 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); [α]_D²²: +51.58 (c = 1, CHCl₃); C₄₆H₆₆INO₉Si (932.01), [931.4].

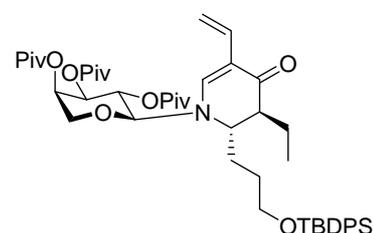
300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.65 – 7.56 (m, 4H, Aryl), 7.46 – 7.30 (m, 7H, Aryl, H-6), 5.40 (t, J_{H-2', H-1'} = 9.6 Hz, J_{H-2', H-3'} = 9.6 Hz, H-2'), 5.24 – 5.19 (m, 1H, H-4'), 5.06 (dd, 1H, J_{H-3', H-2'} = 9.8 Hz, J_{H-3', H-4'} = 3.1 Hz, H-3'), 4.47 (d, 1H, J_{H-1', H-2'} = 9.2 Hz, H-1'), 3.94 (dd, 1H, J_{H-5'a, H-5'b} = 13.2 Hz, J_{H-5'a, H-4'} = 1.9 Hz, H-5'a), 3.67 – 3.38 (m, 4H, H-5'b, H-2, O-CH₂), 2.41 (t, 1H, H-3), 1.90 -1.68 (m, 2H, CH₂), 1.67 – 1.32 (m, 4H, 2x CH₂), 1.25 (s, 9H, (CH₃)₃),

1.12 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.11 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.01 (s, 9H, (CH₃)₃), 0.88 (t, 3H, J = 7.35 Hz, CH₂CH₃).

75.4 MHz-¹³C-NMR: δ (ppm) = 189.2 (C-4), 177.3, 177.1, 176.5 (PivC=O), 151.2 (C-6), 135.5, 135.4 (Aryl), 133.7, 133.5 (*ipso*-Aryl), 129.7, 127.7 (Aryl), 90.7 (C-1'), 71.8, 67.8, 66.1 (C-2', C-3', C-4'), 66.4 (C-5'), 63.0 (CH₂-O), 62.2 (C-5), 59.3 (C-3), 49.5 (C-2), 38.9, 38.9, 38.8 (PivC_{quart.}), 28.3 (CH₂), 27.2, 27.1, 27.0, 26.8 (PivCH₃, Si-C(CH₃)₃), 24.5 (CH₂), 19.2 (CH₂CH₃), 11.5 (CH₂CH₃).

ESI-MS: m/z = 932.4 [M+H]⁺, 954.4 [M+Na]⁺, 970.3 [M+K]⁺, 1886.7 [2M+Na]⁺.

***N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-(3''-*tert*-butyldiphenylsiloxy)propyl-3-ethyl-5-vinyl-
5,6-didehydropiperidin-4-on (97)**



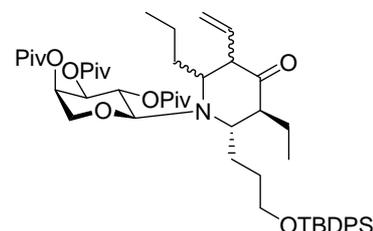
Es werden 200 mg (0.22 mmol) **96**, 13 mg (0.02 mmol)

Pd(dba)₂ und 27 mg (0.09 mmol) Triphenylarsin vorgelegt, der Kolben wird evakuiert und mit Argon geflutet. Nach Zugabe von 5 ml absol. THF wird zur Bildung des aktiven Katalysators 5 min gerührt. Anschließend werden 0.25 ml (0.86 mmol) Tributylvinylzinn hinzugefügt, und man erhitzt 21 h auf 60 °C. Zur Aufarbeitung wird mit 15 ml Ether verdünnt und dreimal mit je 8 ml ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Flash-Chromatographie erhält man ein farbloses Öl, das noch Zinn-Verbindungen enthält.

R_f = 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); C₄₈H₆₉NO₉Si (832.15).

FD-MS: m/z = 833.2 [M+H]⁺.

***N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-(3''-*tert*-butyldiphenylsiloxy)propyl-3-ethyl-
6-propyl-5-vinyl-piperidin-4-on (98)**



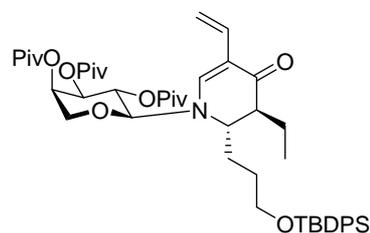
Bei -78 °C werden 0.42 ml (0.84 mmol) Propylmagnesiumchlorid (2M in Diethylether) zu 160 mg Kupferiodid in 6 ml absol. THF getropft und 2 h gerührt. Die Farbe der Mischung wechselt von milchigweiß zu grauschwarz. Nach Zugabe von 0.11 ml (0.84 mmol) Trifluorboretherat wird 15 min gerührt und anschließend eine gekühlte Lösung von **97** in 6 ml Diethylether hinzugefügt. Man rührt 15 h, lässt dabei langsam erwärmen und beendet die Reaktion mit 10 ml konz. NH₄OH/ges. NH₄Cl-Lösung 1:1 (v/v). Die Mischung wird mit

25 ml Diethylether extrahiert, die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase noch einmal mit konz. NH₄OH/ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden zweimal mit Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Nach Flash-Chromatographie erhält man ein farbloses Öl, das noch Zinn-Verbindungen enthält.

R_f = 0.60 (Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1); C₅₁H₇₇NO₉Si (876.24), [875.5].

ESI-MS: m/z = 774.5 [M-PivOH+H]⁺, 876.6 [M+H]⁺, 898.6 [M+Na]⁺, 914.6 [M+K]⁺, 1774.2 [2M+Na]⁺.

***N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-(3''-*tert*-butyldiphenylsiloxy)propyl-3-ethyl-5-vinyl-
5,6-didehydropiperidin-4-on (**97**)**



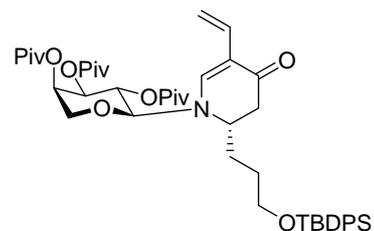
Eine Lösung von 279 mg (0.30 mmol) **96** in 8 ml absol. THF

wird bei -30 °C langsam mit 0.78 ml (0.39 mmol) Isopropylmagnesiumbromid (0.5M in THF) versetzt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt (2 h). Nach Zugabe von 0.60 ml (0.60 mmol) ZnBr₂-Lösung (1M in THF) lässt man auf Raumtemp. erwärmen. In einem zweiten Kolben werden 17 mg (0.03 mmol) Bis(dibenzylidenaceton)palladium und 37 mg (0.12 mmol) Triphenylarsin in 2 ml absol. THF 5 min zur Bildung des aktiven Katalysators gerührt und dann 0.75 ml (0.75 mmol) Vinylbromid (1M in THF) hinzugefügt. Anschließend wird die obige Lösung in diesen zweiten Kolben überführt und die Reaktion bei 50 °C fortgesetzt. Die Reaktion wird mit 5 ml ges. NH₄Cl-Lösung beendet. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wird dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, mit NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel isoliert (23 cm x 2.5 cm, Cyclohexan/Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute: 95 mg (0.11 mmol, 38 %), gelber amorpher Feststoff; R_f = 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); C₄₈H₆₉NO₉Si (832.15).

FD-MS: m/z = 833.2 [M+H]⁺.

***N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-(3''-tert-butyl-diphenylsiloxy)propyl-5-vinyl-5,6-
didehydropiperidin-4-on (**100**)**



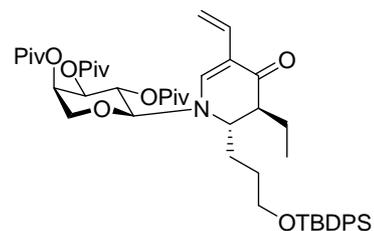
Es werden 542 mg (0.6 mmol) **55e**, 35 mg (0.06 mmol)

$\text{Pd}(\text{dba})_2$ und 73 mg (0.24 mmol) Triphenylarsin vorgelegt, der Kolben wird evakuiert und mit Argon geflutet. Nach Zugabe von 15 ml absol. THF wird zur Bildung des aktiven Katalysators 5 min gerührt. Anschließend werden 0.35 ml (1.20 mmol) Tributylvinylzinn hinzugefügt, und man erhitzt 16 h auf 60 °C. Zur Aufarbeitung wird mit 30 ml Ether verdünnt und dreimal mit je 20 ml ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Flash-Chromatographie erhält man einen farblosen amorphen Feststoff, der noch Zinn-Verbindungen enthält.

Ausbeute: 419 mg (0.52 mmol, 87 %); $R_f = 0.44$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1); $\text{C}_{46}\text{H}_{65}\text{NO}_9\text{Si}$ (804.10).

FD-MS: $m/z = 804.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N*-(2',3',4'-Tri-*O*-pivaloyl- α -D-arabinopyranosyl)-
2-(3''-tert-butyl-diphenylsiloxy)propyl-3-ethyl-5-vinyl-
5,6-didehydropiperidin-4-on (**97**)**



Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 378 mg

(0.47 mmol) **100** in 10 ml absol. THF werden langsam 1.18 ml (1.18 mmol) LiHMDS (1M in THF) gegeben. Nach 1 h werden 0.15 ml (1.88 mmol) Ethyliodid hinzugefügt, und die Reaktionslösung wird 20 h gerührt, wobei man sie langsam erwärmen lässt. Anschließend wird zweimal mit je 10 ml ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen, und die wässrigen Phasen werden zweimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (25 cm x 2.5 cm, Petrolether/Ethylacetat = 10:1).

Ausbeute: 316 mg (0.4 mmol, 81 %); gelber amorpher Feststoff; $R_f = 0.42$ (Petrolether/Ethylacetat = 4:1); $\text{C}_{48}\text{H}_{69}\text{NO}_9\text{Si}$ (832.15).

FD-MS: $m/z = 833.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Literaturverzeichnis

- 1 E. Breitmaier, *Alkaloide*, Teubner, Stuttgart, **2002**.
- 2 A. Numata, T. Ibuka, in *The Alkaloids*, (A. Brossi, Hrsg.), Bd.31, Academic Press, Orlando, **1987**.
- 3 a) J. W. Daly, in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, (G. A. Cordell, Hrsg.), Bd. 50, Kap. 4, Academic Press, San Diego, **1998**; b) 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**.
- 4 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**.
- 5 H. J. Roth, H. Fenner, *Arzneistoffe*, Deutscher Apotheker Verlag, 3. Auflage, Stuttgart, **2000**.
- 6 D. F. Smith, *Pharmacology & Toxicology* **1989**, 65, 321.
- 7 J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, **1971**.
- 8 J. D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, New York, **1983 – 1985**.
- 9 M. Bols, *Carbohydrate Building Blocks*, Wiley, New York, **1996**.
- 10 R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- 11 D. A. Evans, *Aldrichimica Acta* **1982**, 15, 23.
- 12 H. E. Ensley, C. A. Parnell, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1610.
- 13 D. Enders, U. Jegelka, B. Dücken, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 423.
- 14 Übersichten: a) H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 355; b) P. G. Hultin, M. A. Earle, M. Sudharshan, *Tetrahedron* **1997**, 53, 14823; c) S. Knauer, B. Kranke, L. Krause, H. Kunz, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1739.
- 15 a) A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 1273; b) W. Staehle, H. Kunz, *Synlett* **1991**, 260; c) K. Rück-Braun, H. Kunz, *Chiral Auxiliaries in Cycloadditions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- 16 H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649.
- 17 a) C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison, D. van Derveer, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1296; b) S. Brandräge, S. Josephson, L. Mörch, S. Vallen, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1981**, 35, 273.

-
- 18 a) M. S. Idris, D. S. Larsen, A. Schofield, R. J. Stoodley, P. D. Tiffin, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3251; b) Y. Maeda, K. Tago, T. Eguchi, K. Kakinuma, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, 60, 1248.
- 19 T. Eguchi, T. Koudate, K. Kakinuma, *Tetrahedron* **1993**, 49, 4527.
- 20 Übersichten: a) R. Lavilla, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 1141; b) A. Mitchinson, A. Nadin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 2862; c) S. Laschat, T. Dickner, *Synthesis* **2000**, 1781; d) P. D. Bailey, P. A. Millwood, P. D. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1998**, 633.
- 21 Beispiele: a) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1026; b) M. T. Reding, S. L. Buchwald.
- 22 a) H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1041; b) M. Weymann, W. Pfrengle, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Synthesis* **1997**, 1151.
- 23 J. F. Kerwin, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3739.
- 24 a) H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 651; b) H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5487; c) H. Kunz, W. Pfrengle, W. Sager, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4109; d) H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 1039.
- 25 D. Schanzenbach, Dissertation, Universität Mainz, **1992**.
- 26 G. Zemplén, A. Kunz, *Chem. Ber.* **1923**, 56, 1705.
- 27 S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7807.
- 28 W. Sager, Dissertation, Universität Mainz, **1987**.
- 29 Analog zu der Reaktionssequenz zur Darstellung von (R)-(-)-Coniin nach Weymann und Pfrengle: Lit. 22.
- 30 Siehe Lit. 22 und darin enthaltene Literaturangaben.
- 31 Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 945.
- 32 H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1630.
- 33 A. B. Attygale, S. C. Xu, K. D. McCormick, J. Meinwald, C. L. Blankespoor, T. Eismer, *Tetrahedron* **1993**, 49, 9333.
- 34 S. Ciblat, P. Besse, V. Papastergiou, H. Veschambre, J.-L. Canet, Y. Troin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2221 und darin enthaltene Literaturangaben.
- 35 a) D. C. Palmer (Ed.), *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Oxazoles*, Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, **2003**; b) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 196.
- 36 a) K. Maruoka, T. Itoh, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4573; b) K. Maruoka, T. Itoh, M. Sakurai, K. Nonoshita, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3588.

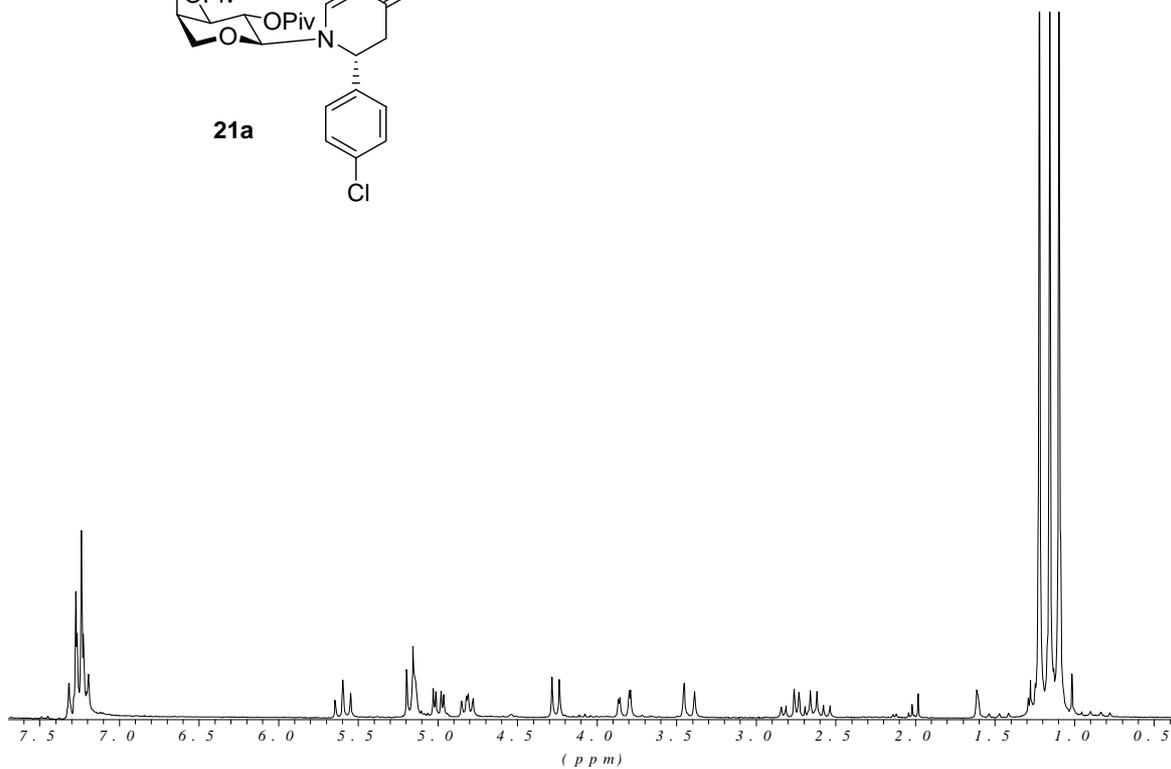
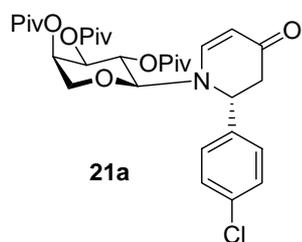
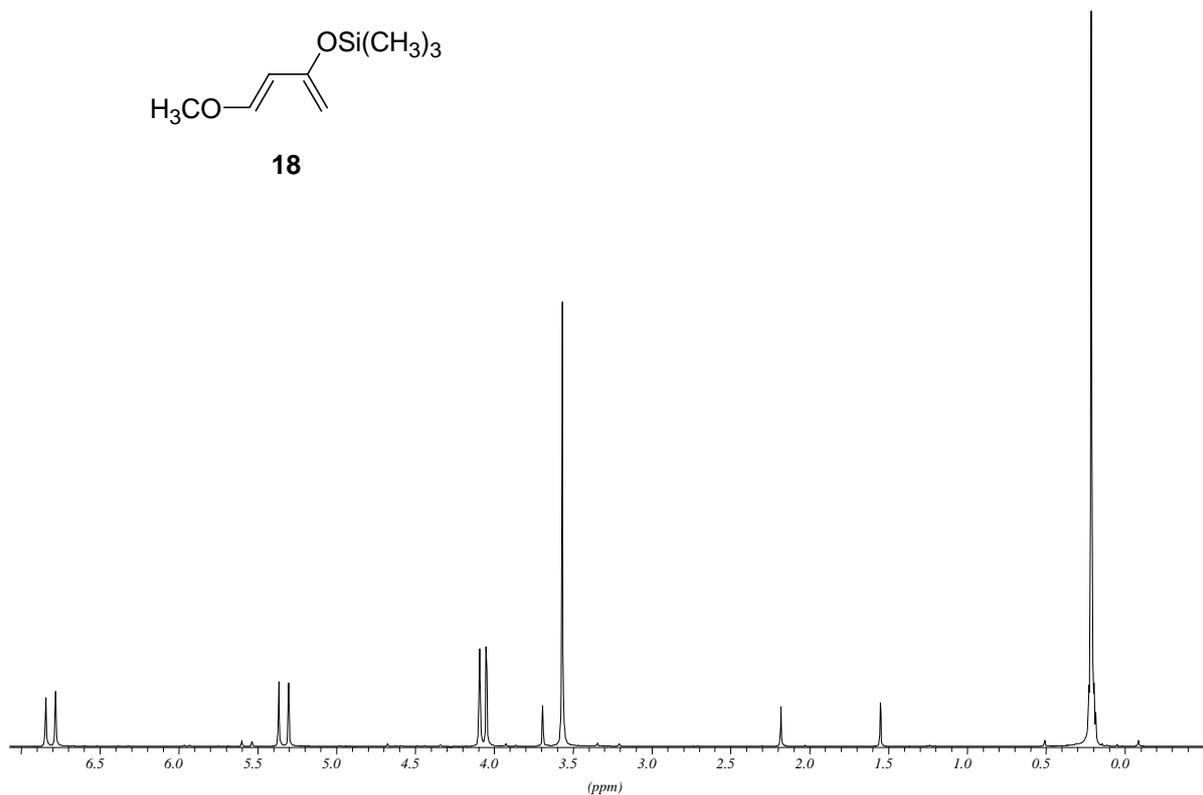
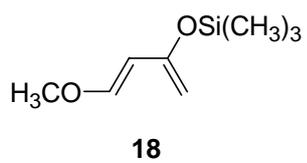
-
- 37 K. Maruoka, Y. Araki, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3101.
- 38 K. Maruoka, K. Nonoshita, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5723.
- 39 G. Zech, H. Kunz, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4136.
- 40 a) R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1909**, 95, 2167; b) S. Gabriel, *Chem. Ber.* **1910**, 43, 134 und 1283.
- 41 Übersichtsartikel: I. J. Turchi, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 45, Wiley, New York, **1986**, 1.
- 42 P. Wipf, C. P. Miller, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3604.
- 43 G. M. Atkins, E. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4744.
- 44 C. T. Brain, J. M. Paul, *Synlett* **1999**, 1642.
- 45 Übersichtsartikel: M. Jesberger, T. P. Davis, L. Barner, *Synthesis* **2003**, 1929.
- 46 R. E. Boyd, J. B. Press, C. R. Rasmussen, R. B. Raffa, E. E. Codd, C. D. Connelly, D. J. Bennett, A. L. Kirifides, J. F. Gardocki, B. Reynolds, J. T. Hortenstein, A. B. Reitz, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5064.
- 47 Zur Darstellung halogenierter *N*-Galactosyl-dehydropiperidinone siehe: M. Weymann, Dissertation, Universität Mainz, **1996**.
- 48 Übersichtsartikel: a) J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508; b) M. A. J. Duncton, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1235.
- 49 N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
- 50 a) T. M. Stevenson, A. S. B. Prasad, J. R. Citineni, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8375; b) A. S. B. Prasad, T. M. Stevenson, J. R. Citineni, V. Nyzam, P. Knochel, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7237; c) A. S. B. Prasad, P. Knochel, *Tetrahedron* **1997**, 53, 16711.
- 51 a) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3298; b) M. Kobayashi, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5223; c) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340.
- 52 P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2390.
- 53 a) L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 37, 1701; b) M. Abarbri, F. Dehmel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7449; M. Abarbri, J. Thibonnet, L. Bérillon, F. Dehmel, M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4618.
- 54 M. Rottländer, L. Boymond, G. Cahiez, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1080.
- 55 a) J. Villieras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1520; b) J. Villieras, B. Kirschleger, R. Tarhouni, M. Rambaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 470.

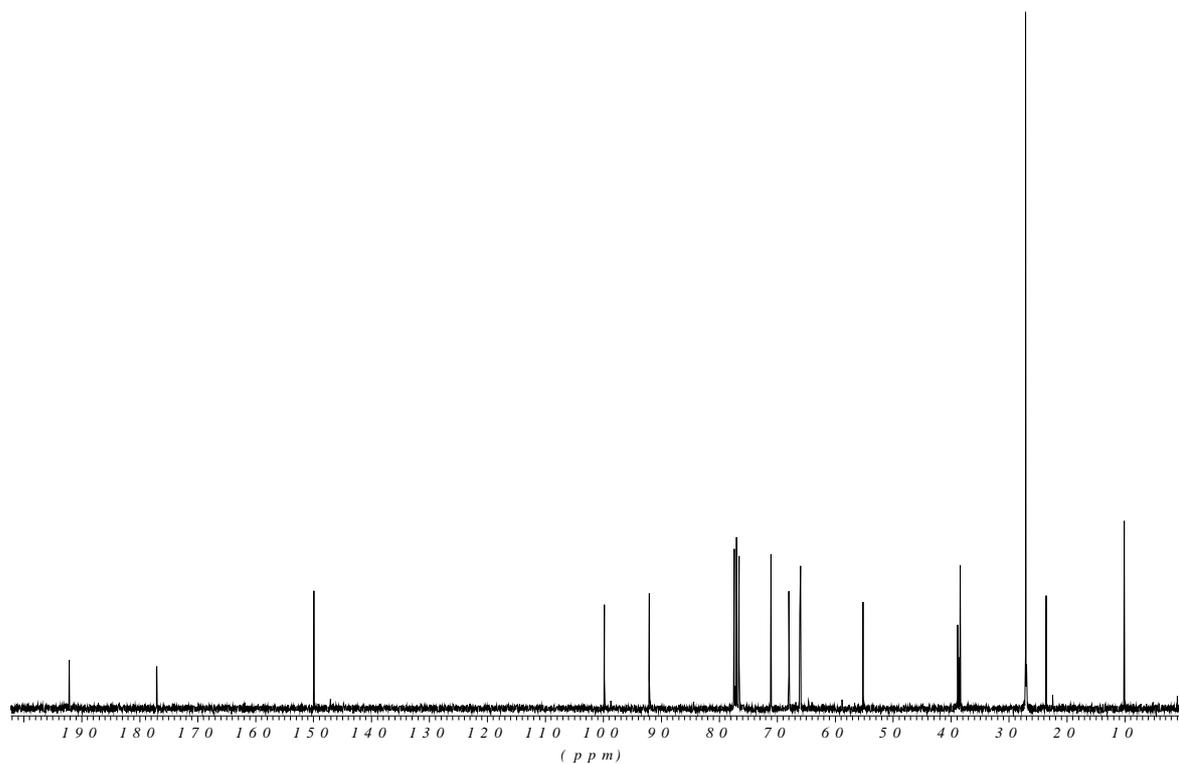
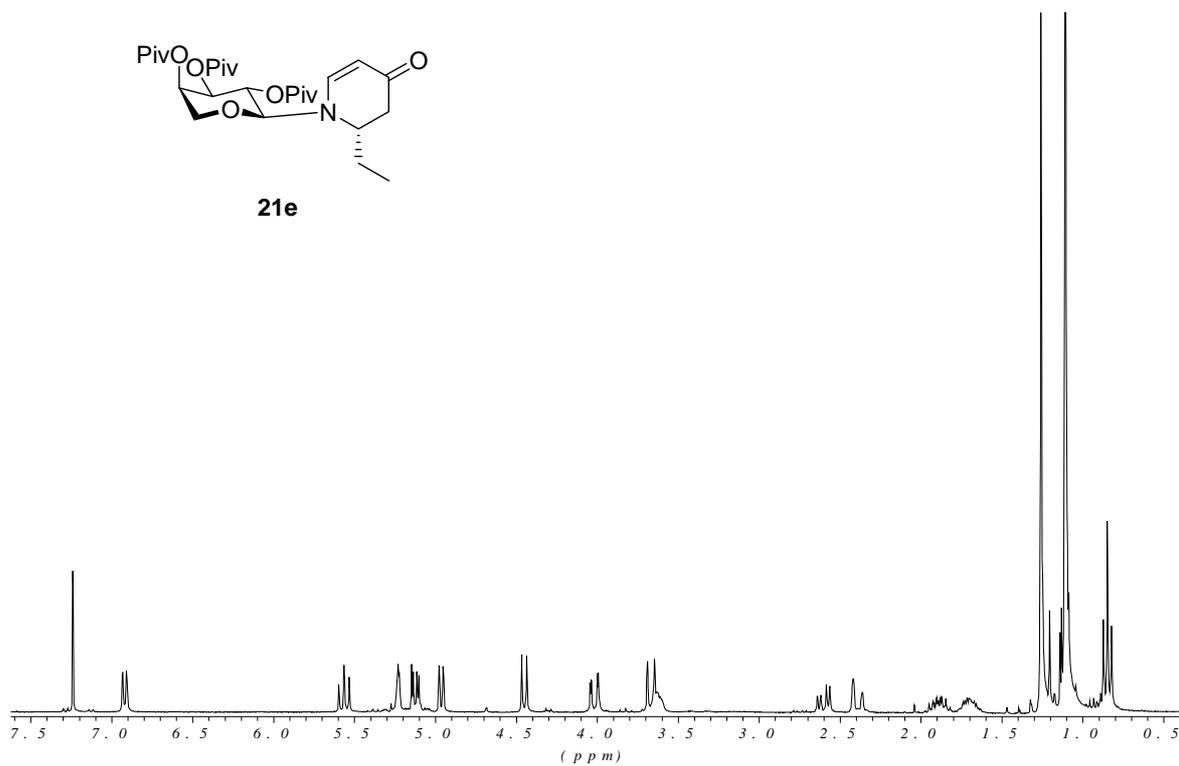
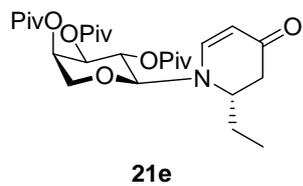
- 56 Weitere Beispiele für den Halogen-Metall-Austausch: a) H. H. Paradies, M. Görbing, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 293; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 279; b) G. Cahiez, D. Bernard, J. F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *113*, 107; c) D. Seyferth, R. L. Lambert, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *54*, 123; d) H. Nishiyama, K. Isaka, K. Itoh, K. Ohno, H. Nagase, K. Matsumoto, H. Yoshiwara, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 407; e) C. Bolm, D. Pupowicz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7349.
- 57 a) L. Bérillon, A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **1998**, 1359 ; b) M. Abarbri, P. Knochel, *Synlett* **1999**, 1577.
- 58 a) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
- 59 V. Farina, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73.
- 60 B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135.
- 61 M. Bergauer, P. Gmeiner, *Synthesis* **2001**, 2281.
- 62 W. Dohle, D. M. Lindsay, P. Knochel, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2871.
- 63 a) C. Piazza, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3397; b) X. Yang, T. Rotter, C. Piazza, P. Knochel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1229.
- 64 a) M. Tamura, J. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487; b) R. S. Smith, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 502.
- 65 a) W. Dohle, F. Kopp, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 1901; b) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 632; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 609.
- 66 T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.
- 67 M. Weymann, M. Schultz-Kukula, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7835.
- 68 Übersichtsartikel über Reaktionen mit Vinyl- und Aryltriflaten: K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735.
- 69 W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033.
- 70 V. Farina, G. P. Roth, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4243.
- 71 Siehe auch: S. Knauer, H. Kunz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 529.
- 72 D. L. Comins, X. Chen, L. A. Morgan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7435.
- 73 H. Kunz, H.-G. Lerchen, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1873.
- 74 a) Übersicht: A. S. Demir, A. Jeganathan, *Synthesis* **1992**, 235; b) Anwendung an Dehydropiperidinonen: D. L. Comins, D. A. Stolze, P. Thakker, C. L. McArdle, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5693.
- 75 F. A. Davis, L. C. Vishwakarma, J. M. Billmers, J. Finn, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3243.
- 76 R. A. Saporito, H. M. Garraffo, M. A. Donnelly, A. L. Edwards, J. T. Longino, J. W. Daly, *PNAS* **2004**, *101*, 8045.

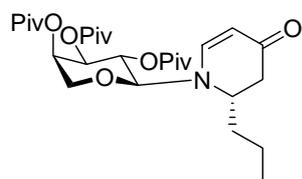
-
- 77 J. P. Michael, In *The Alkaloids*, (G. A. Cordell, Hrsg.), Bd. 55, Kap.2, Academic Press, San Diego, **2001**.
- 78 a) J. W. Daly, Y. Nishizawa, W. L. Padgett, T. Tokuyama, A. L. Smith, A. B. Holmes, C. Kibayashi, R. S. Aronstam, *Neurochem. Res.* **1991**, *16*, 1213.
- 79 M. Follmann, Dissertation, Universität Mainz, **2001**.
- 80 H. M. Garraffo, P. Jain, T. F. Spande, J. W. Daly, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 2.
- 81 N. Toyooka, A. Fukutome, H. Nemoto, J. W. Daly, T. F. Spande, H. M. Garraffo, T. Kaneko, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1715.
- 82 X. Pu, D. Ma, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4400.
- 83 a) J. M. Harris, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4371; b) N. Toyooka, A. Fukutome, H. Shinoda, H. Nemoto, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6197.
- 84 D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3. Auflage, Pergamon Press, Oxford, **1988**.
- 85 Siehe auch: M. Weymann, Dissertation, Universität Mainz, **1996**.
- 86 D. Hebrault, Forschungsarbeit an der Universität Mainz, **1992**.
- 87 J. A. Murphy, F. Rasheed, S. J. Roome, K. A. Scott, N. Lewis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2331.
- 88 Vorschrift zur Swern-Oxidation: *Organikum*, 20. Auflage, J. A. Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig, **1996**, 399.
- 89 D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299.
- 90 L. Guerrier, J. Royer, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7754.

Anhang

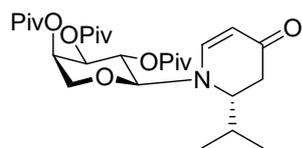
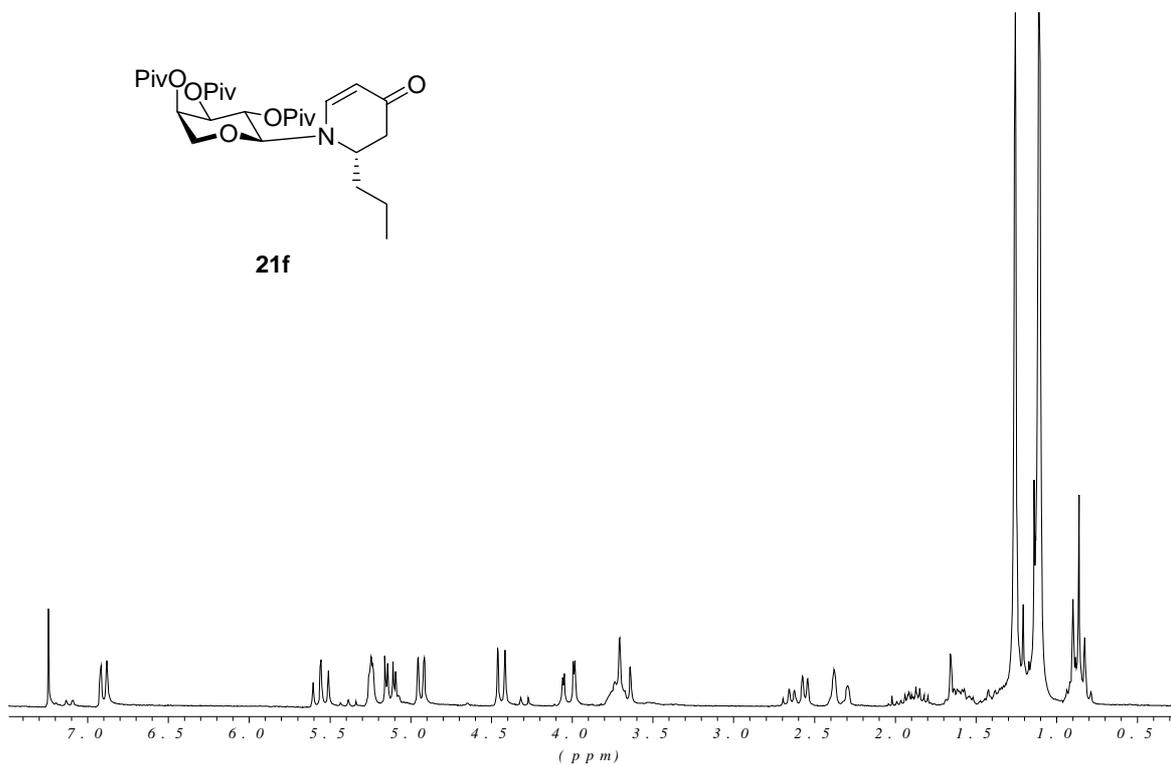
Im Folgenden sind ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren einiger ausgewählter Verbindungen abgebildet.



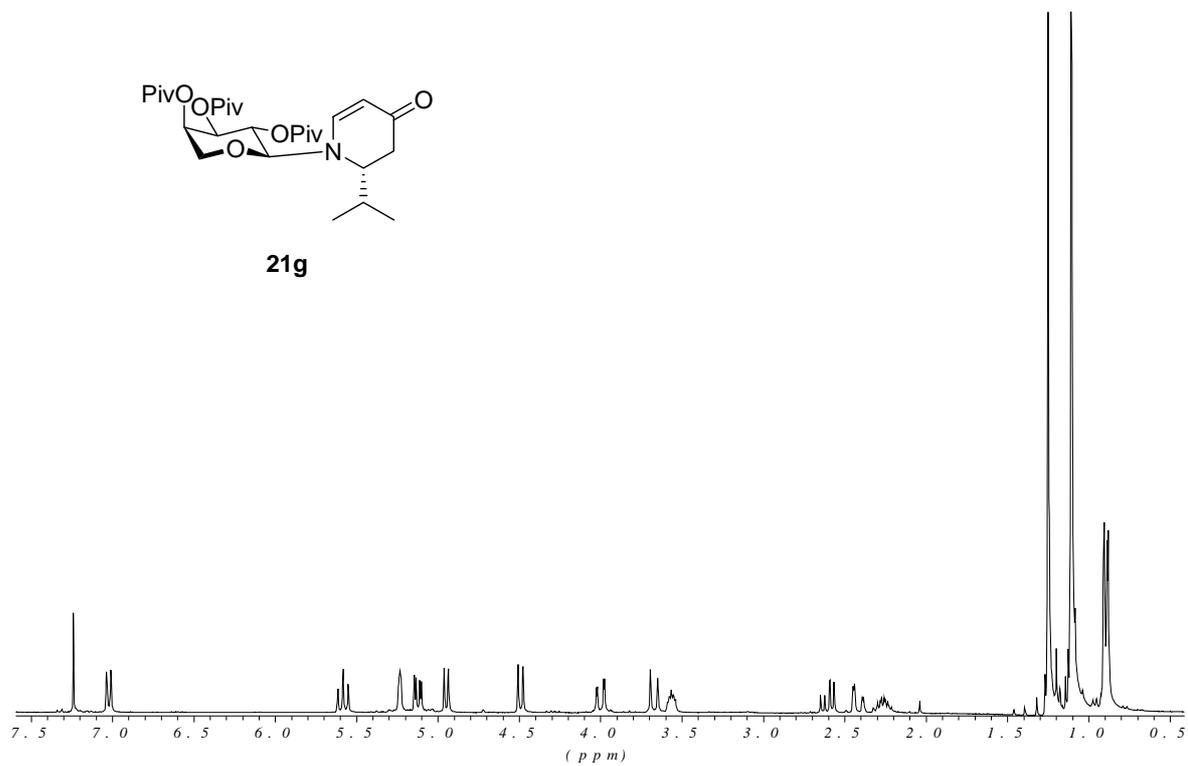


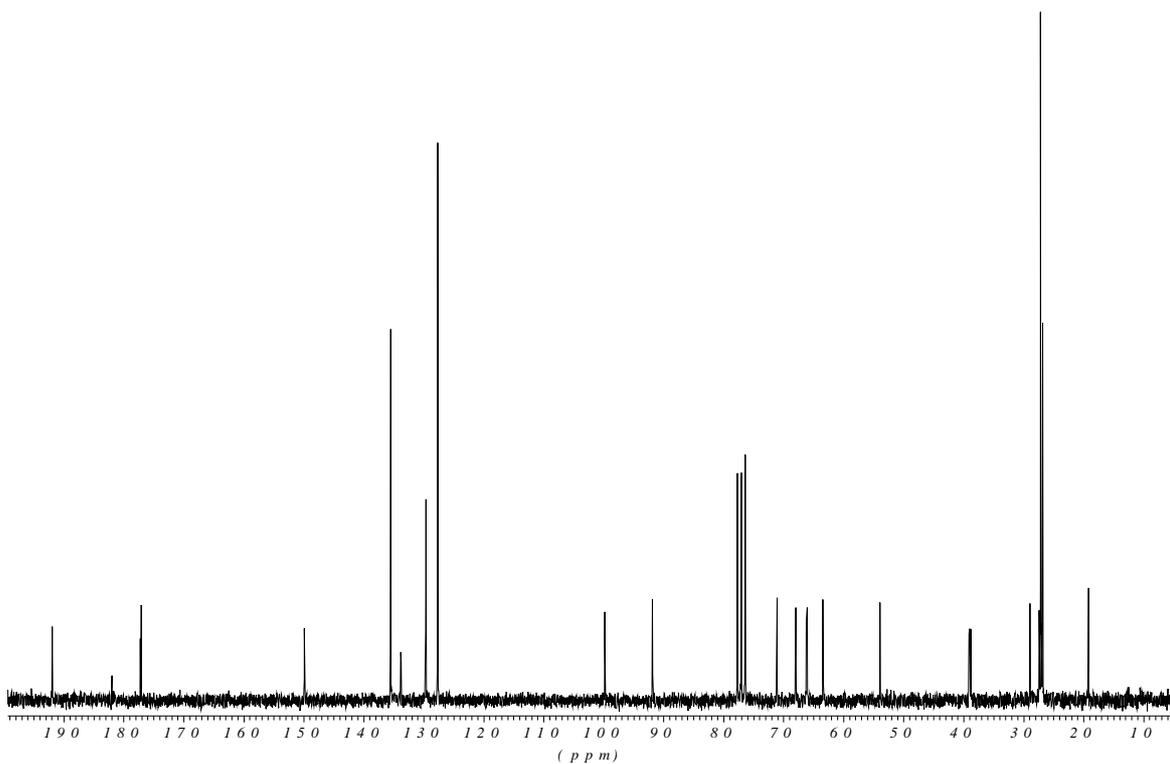
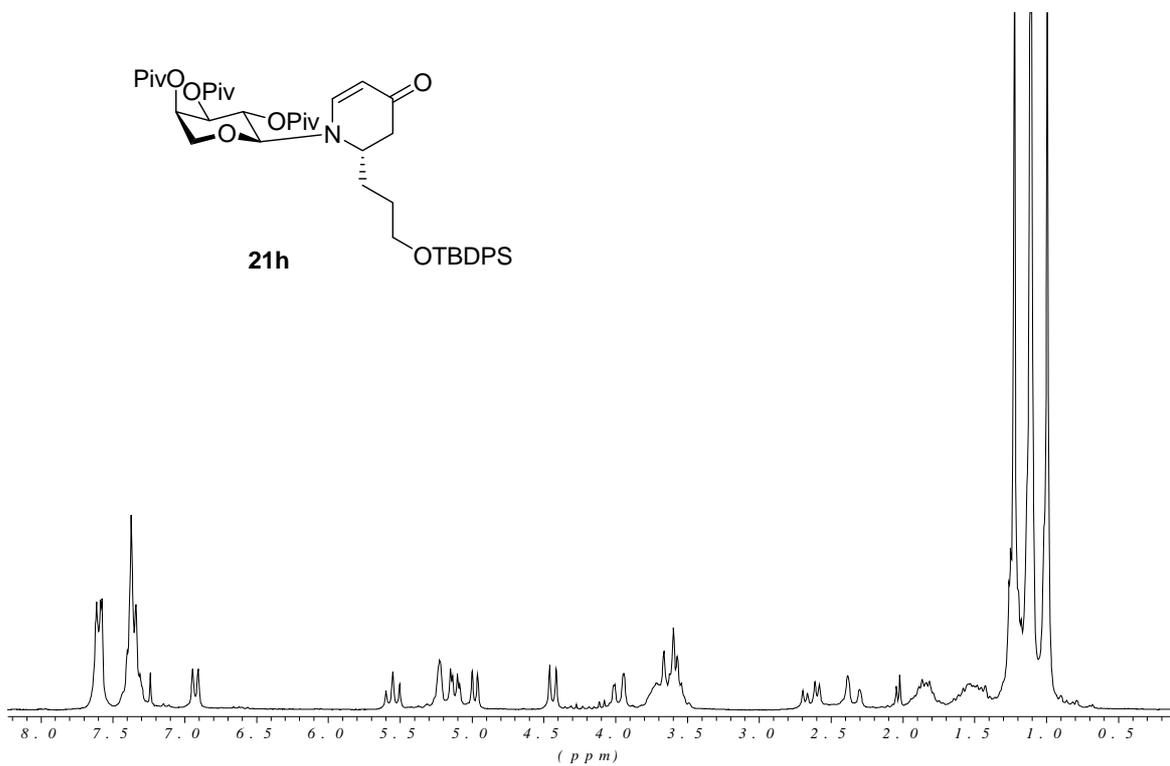
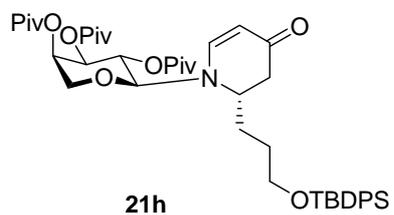


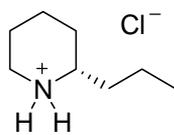
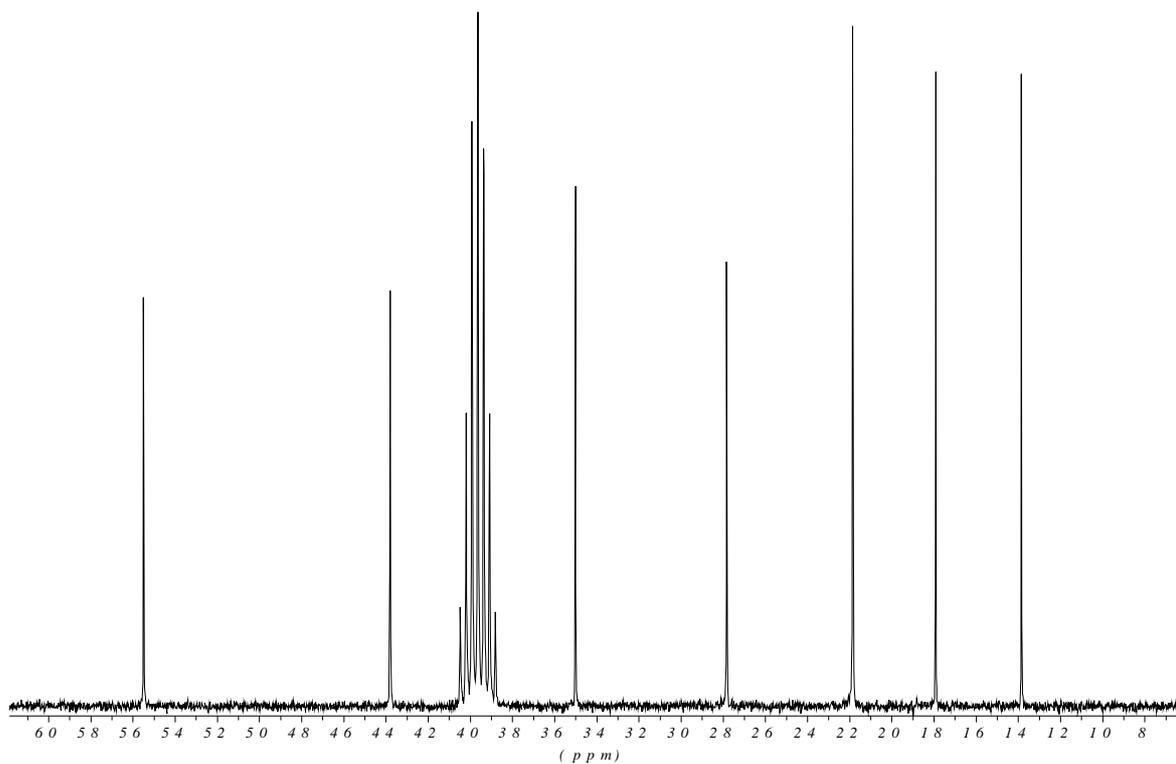
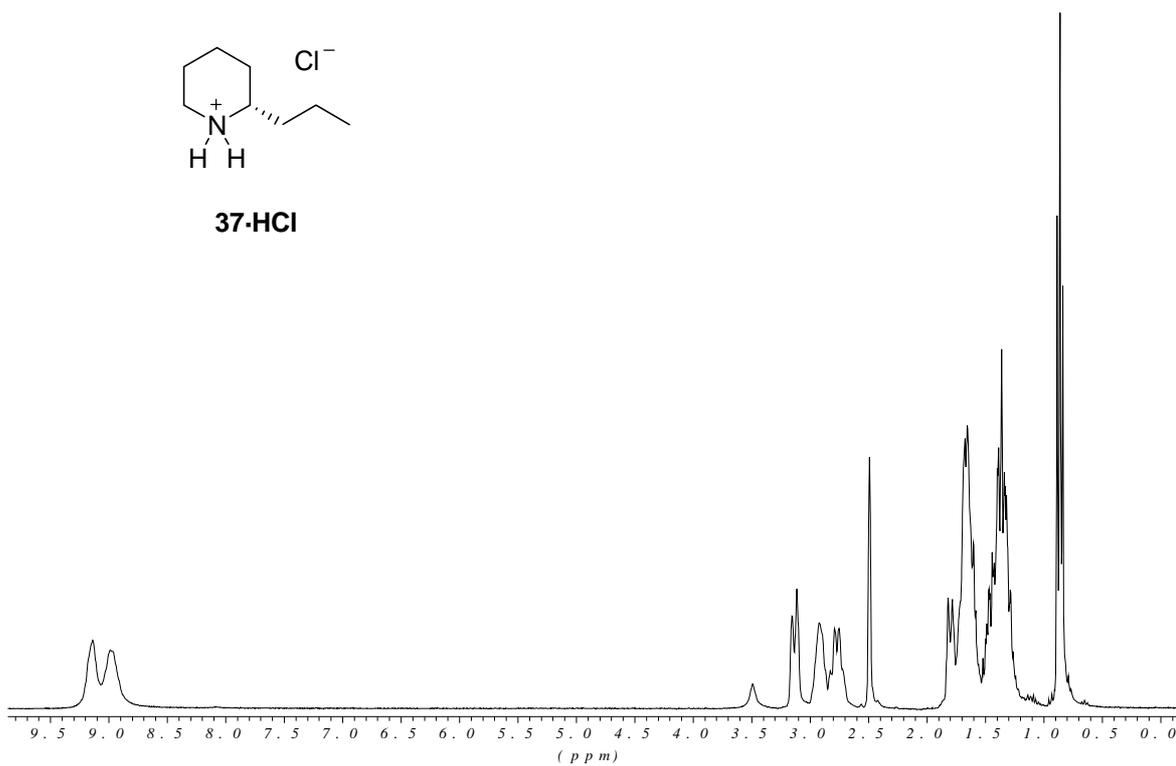
21f

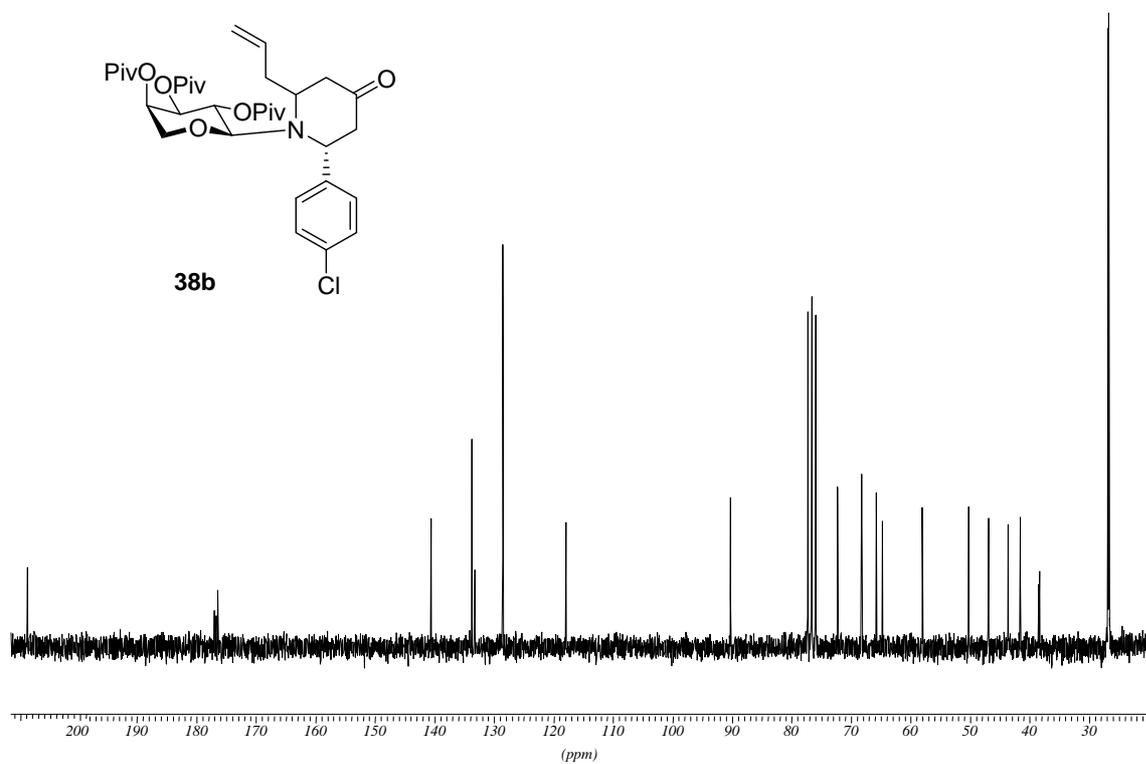
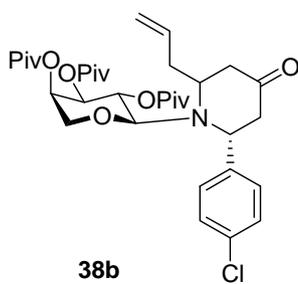
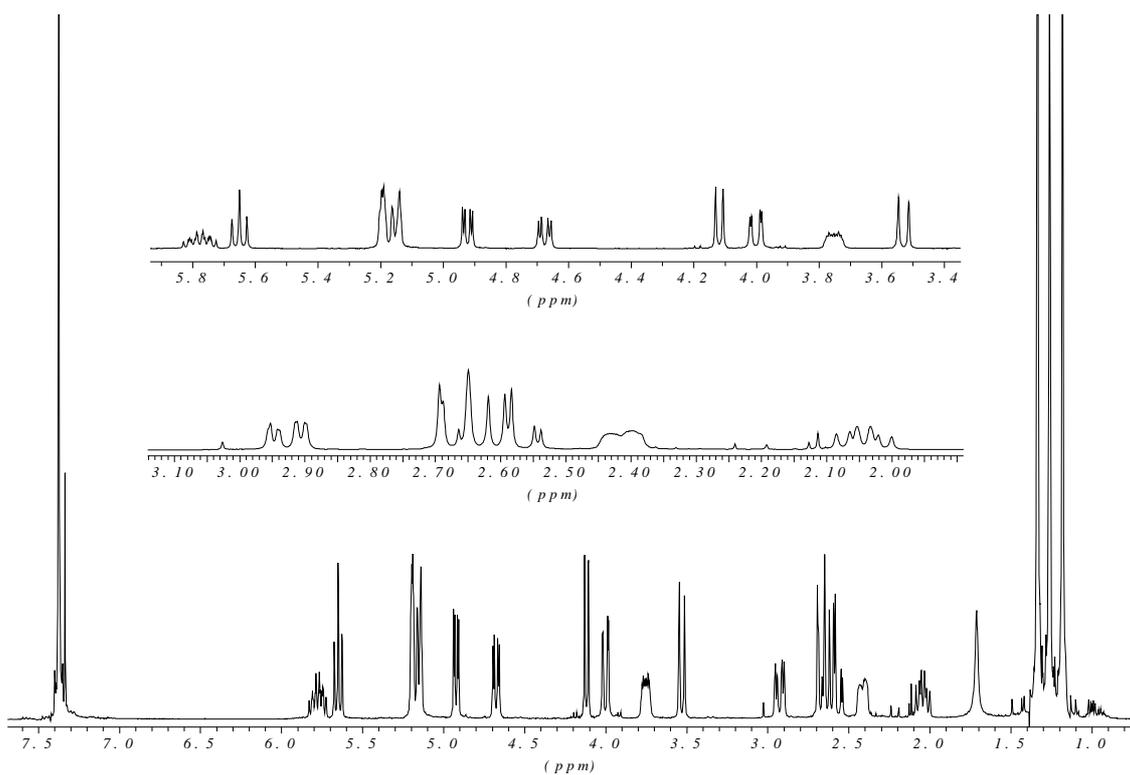


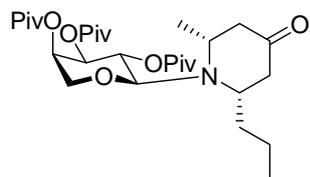
21g



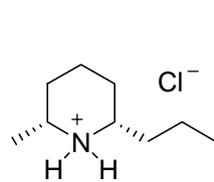
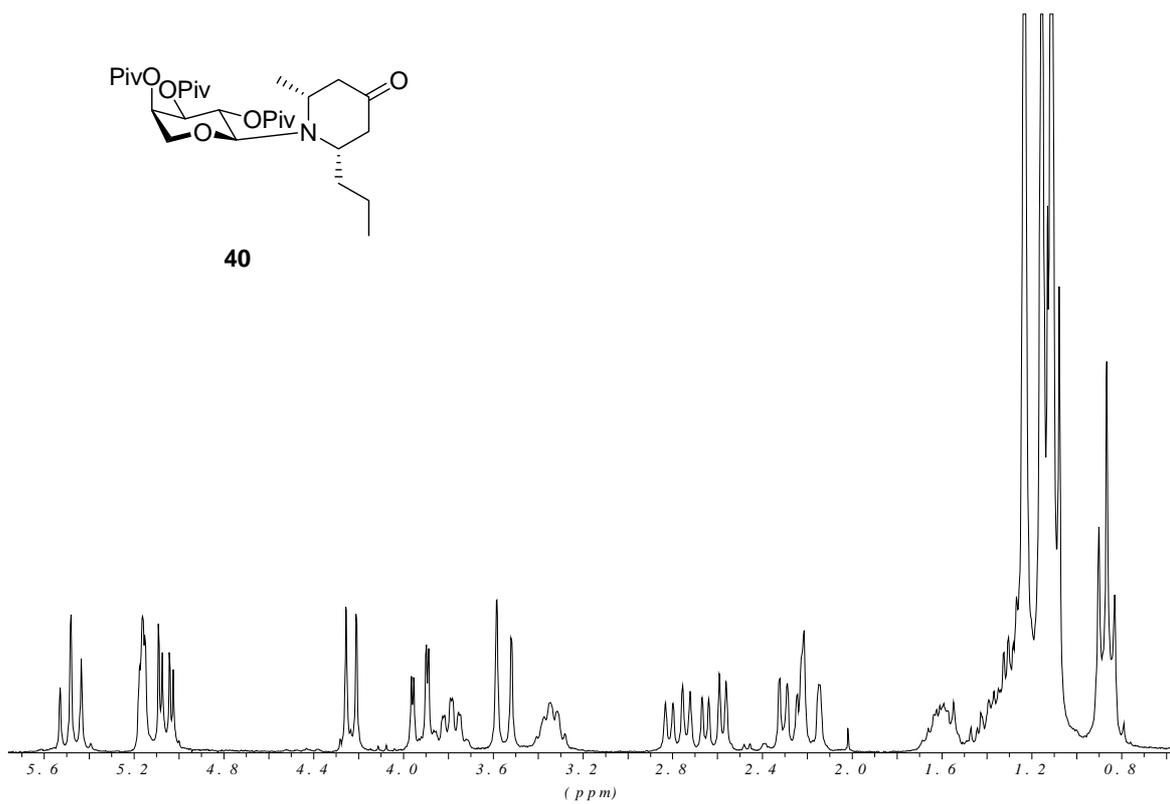


**37-HCl**

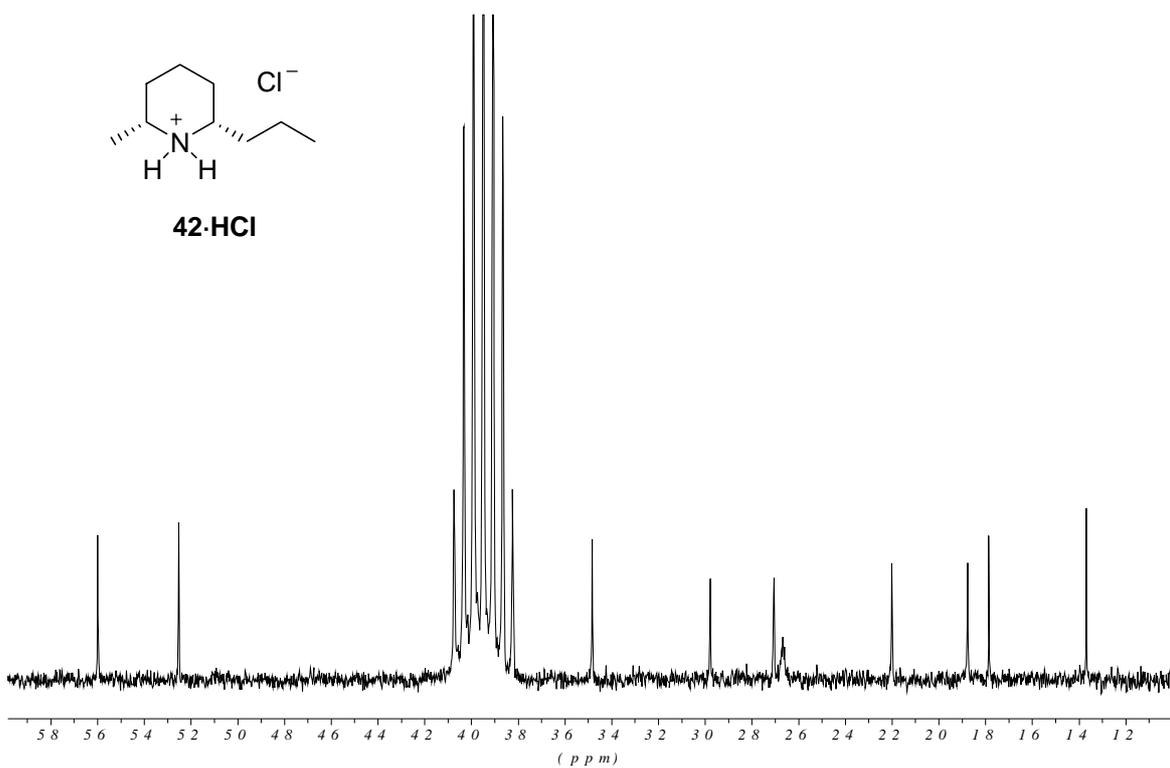


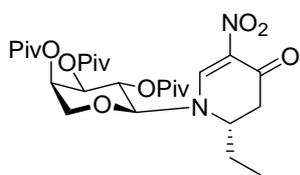


40

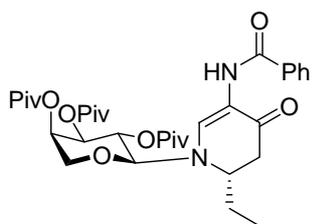
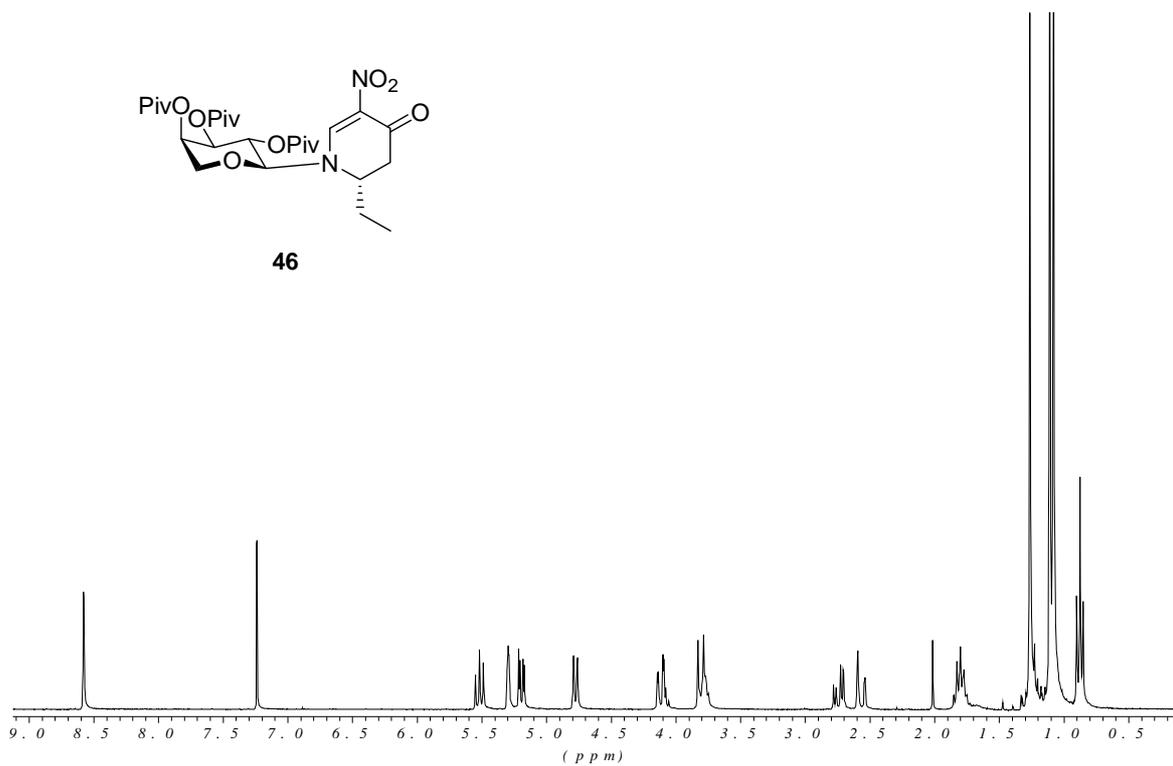


42·HCl

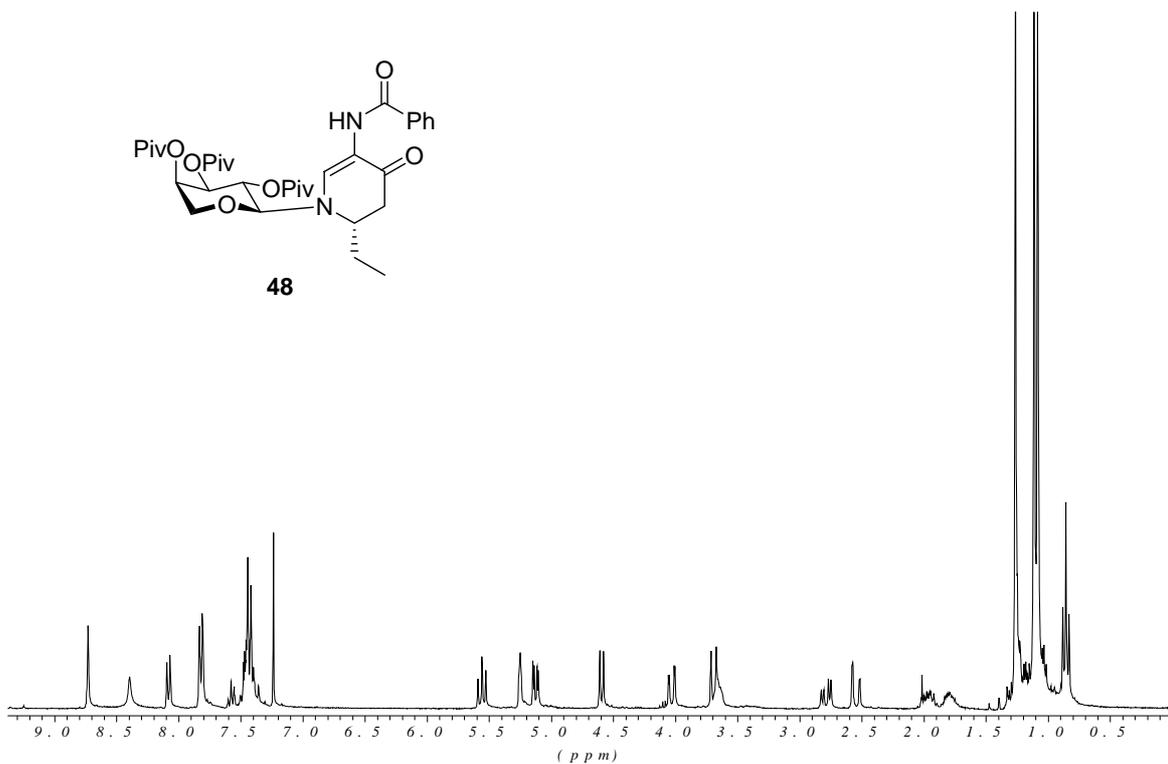


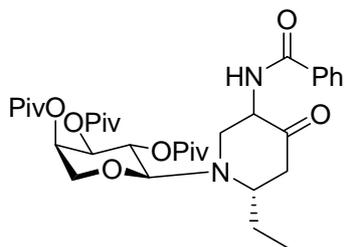


46

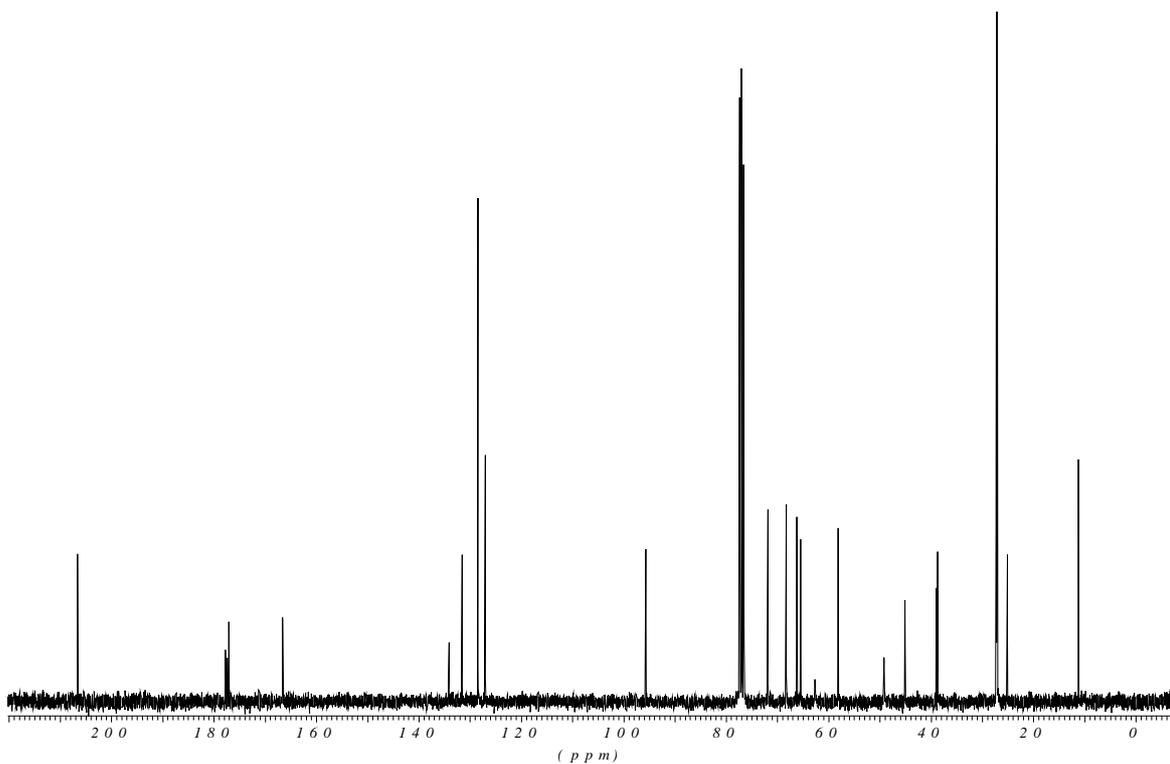
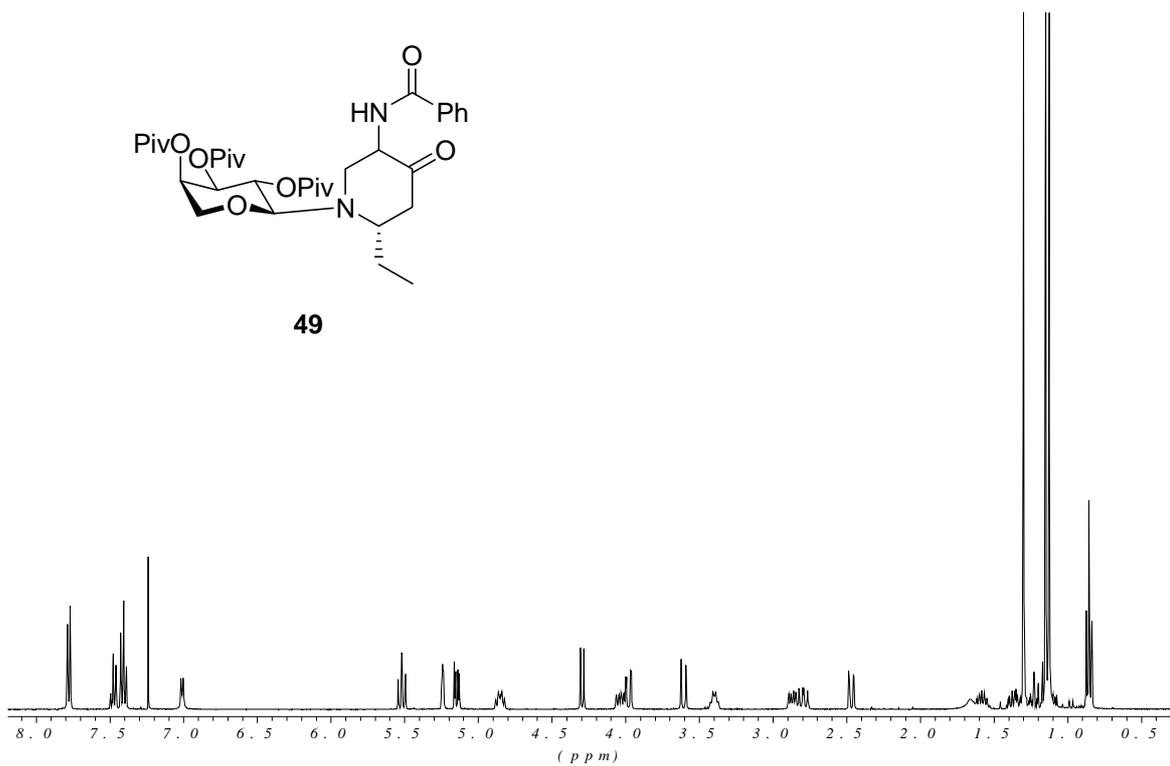


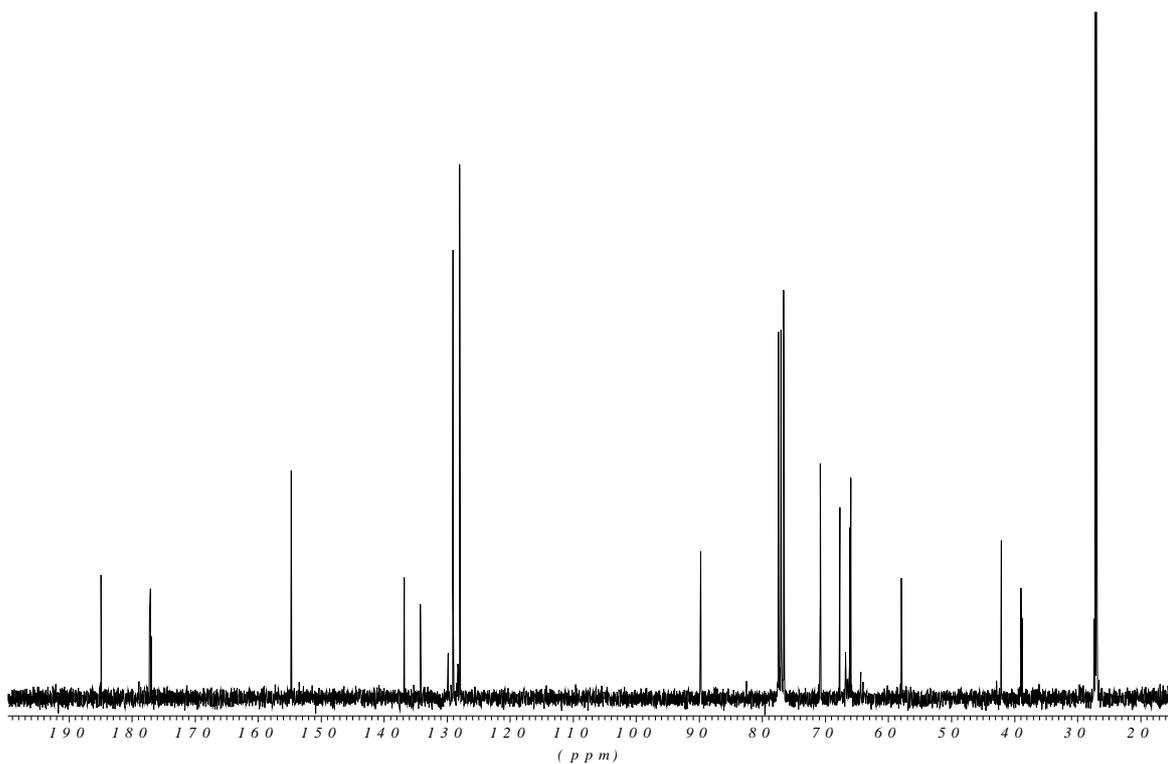
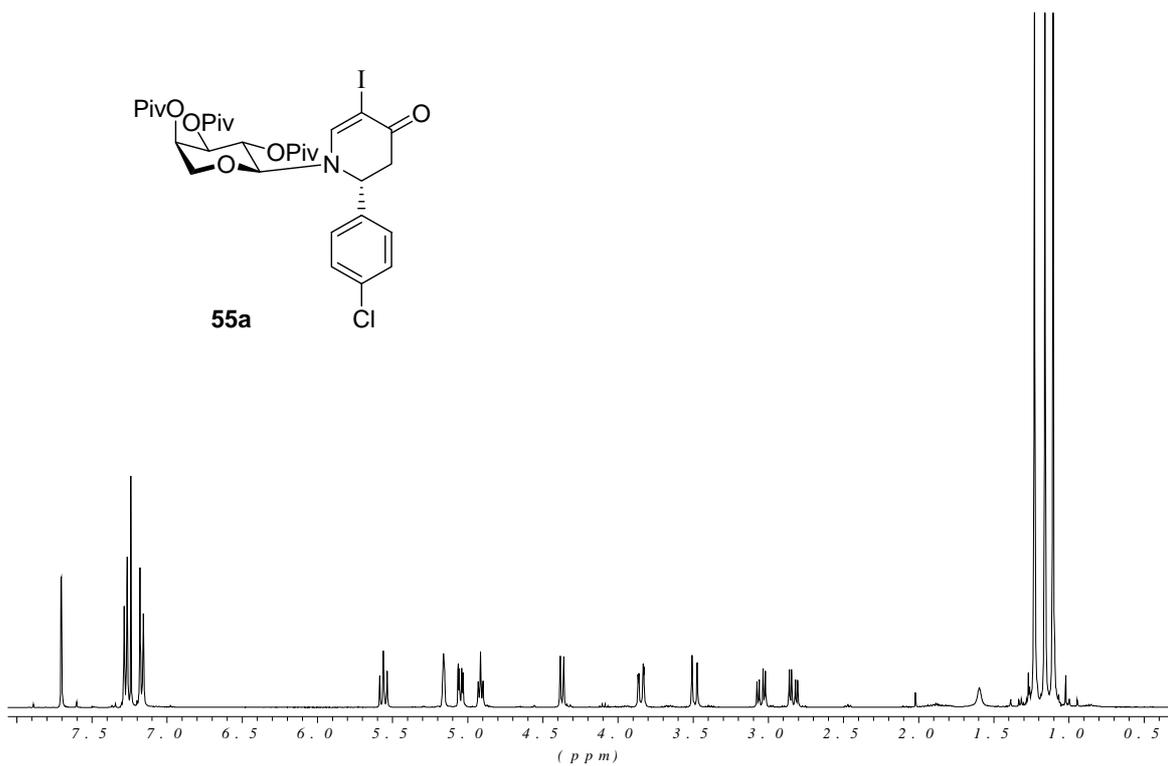
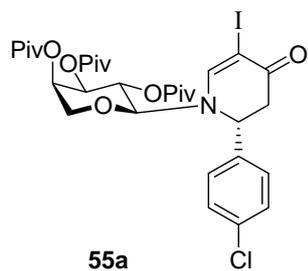
48

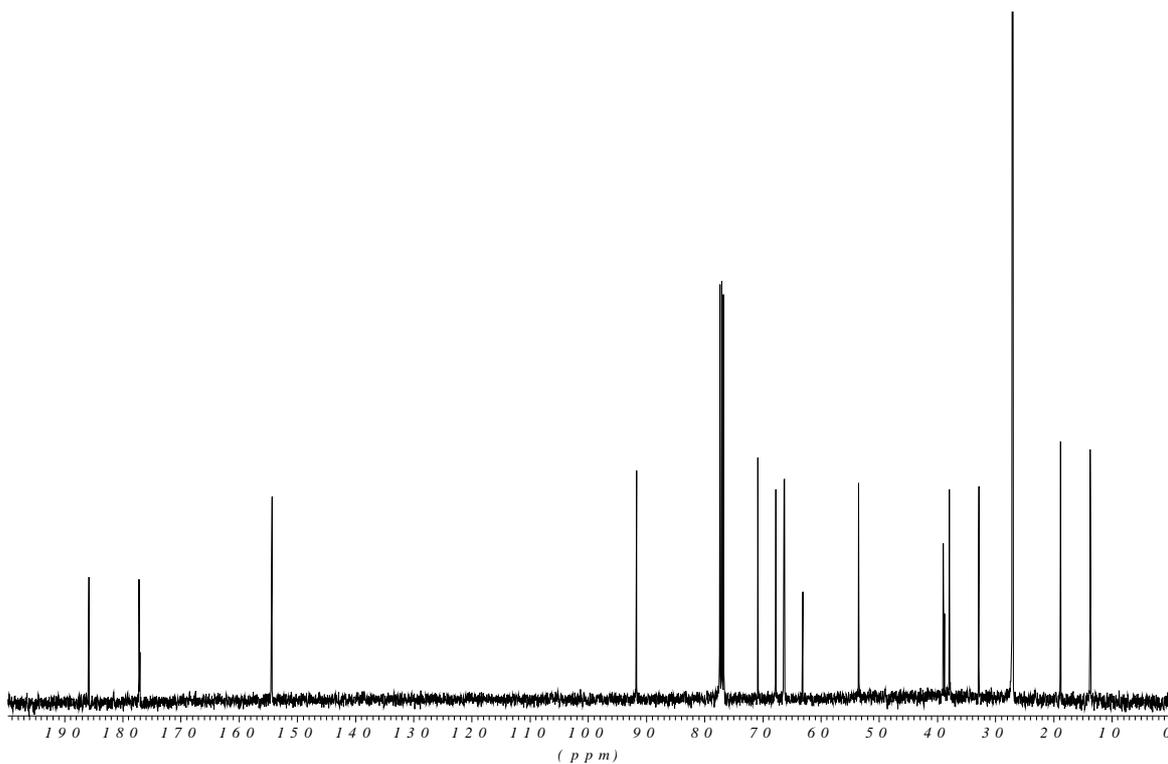
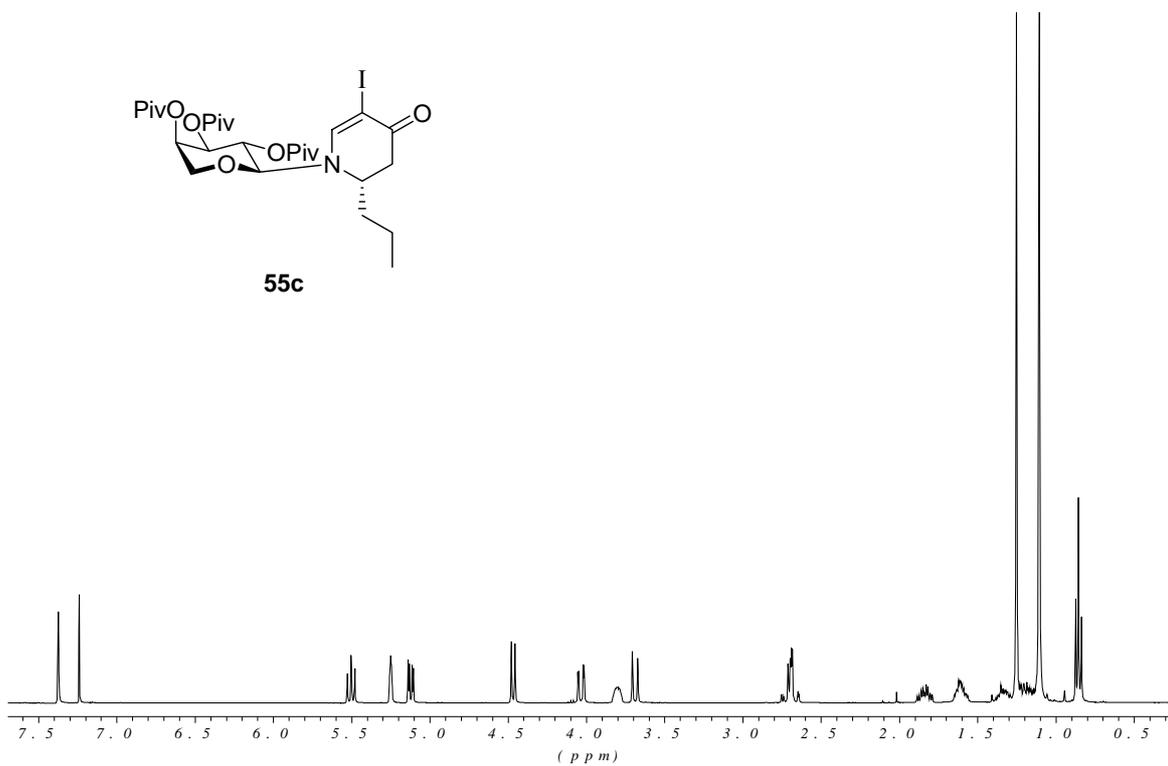
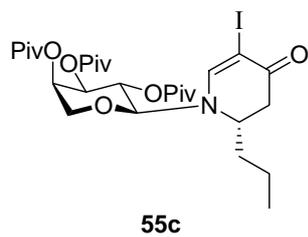


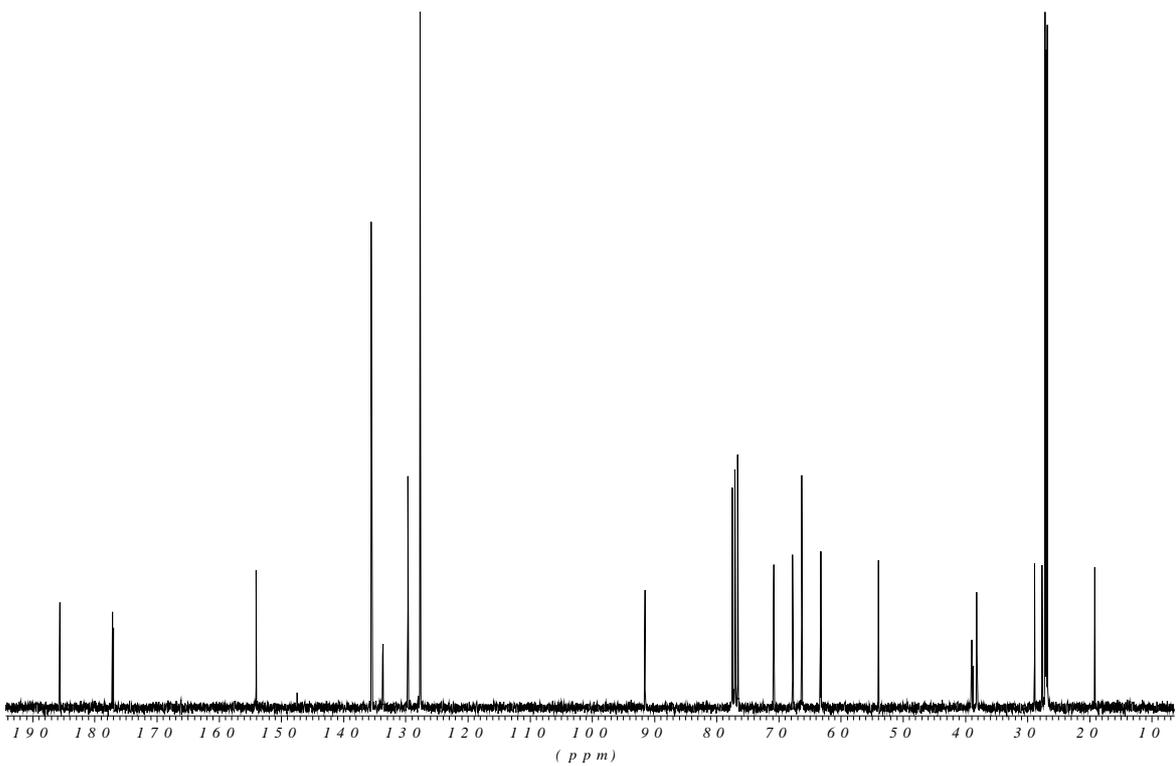
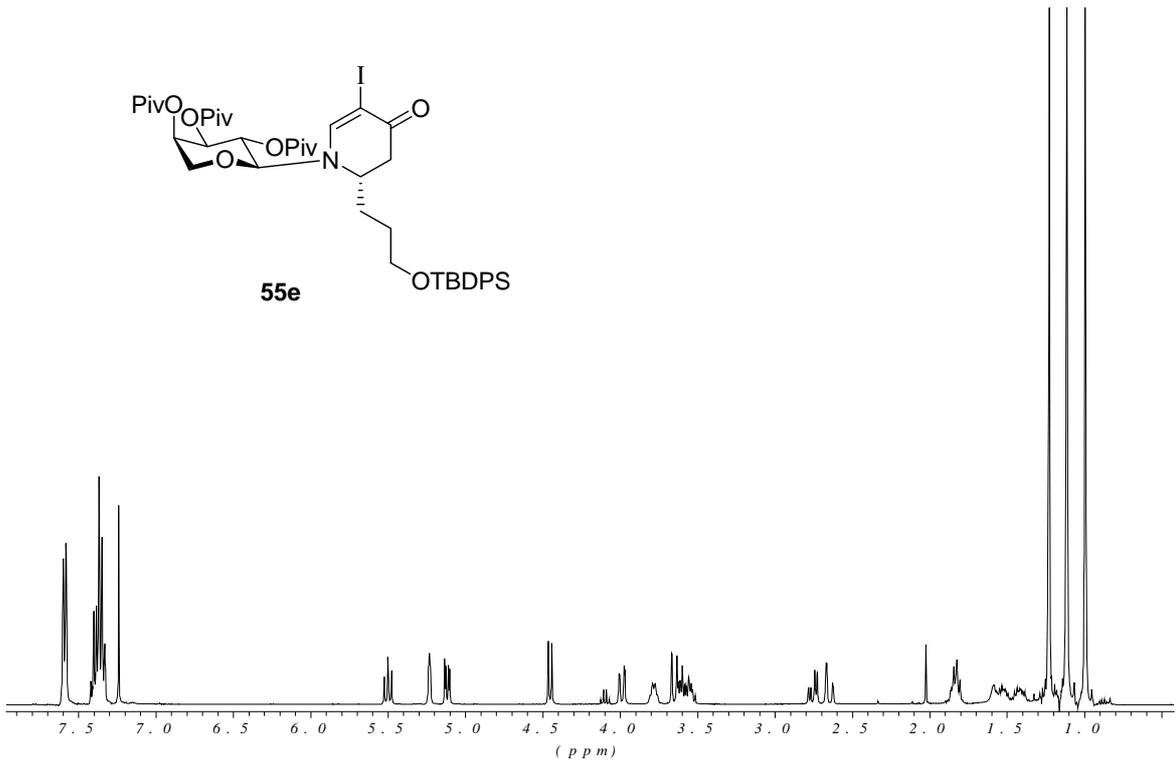
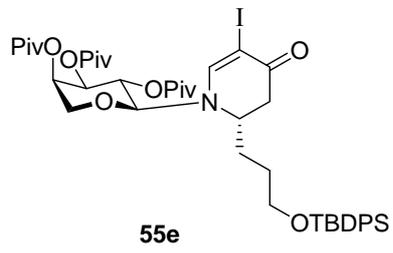


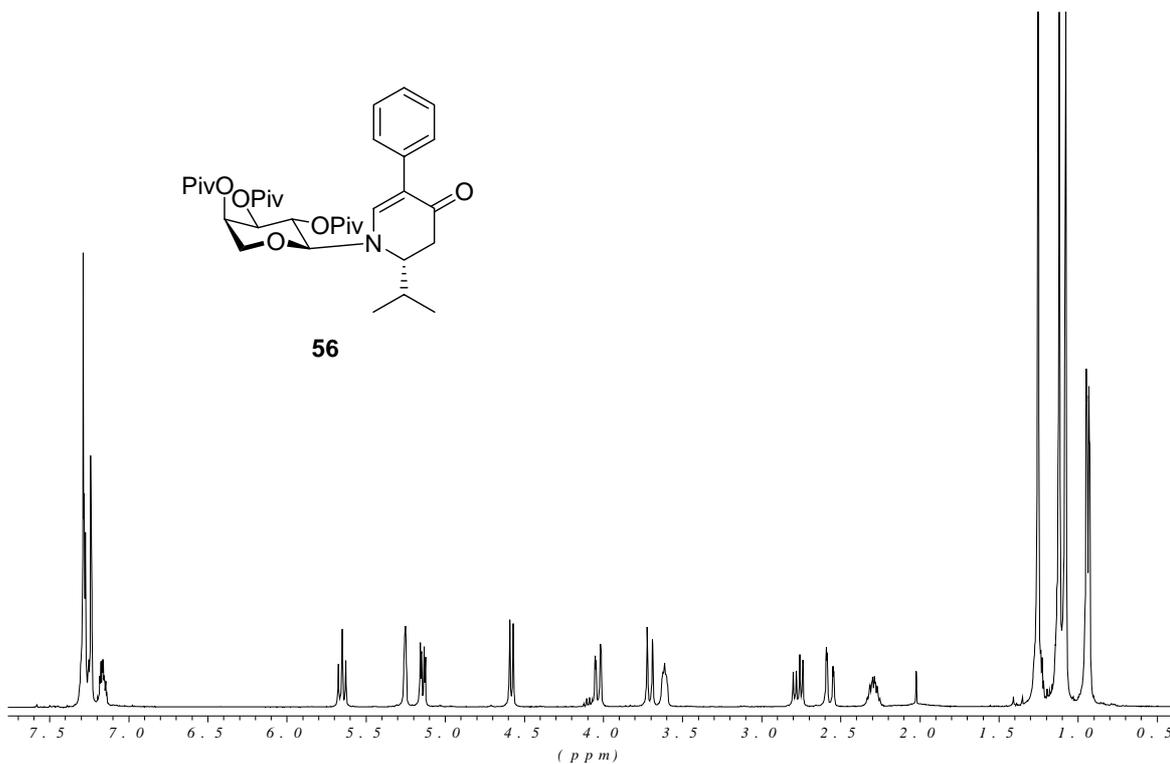
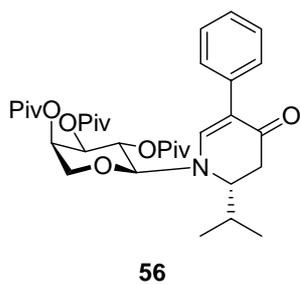
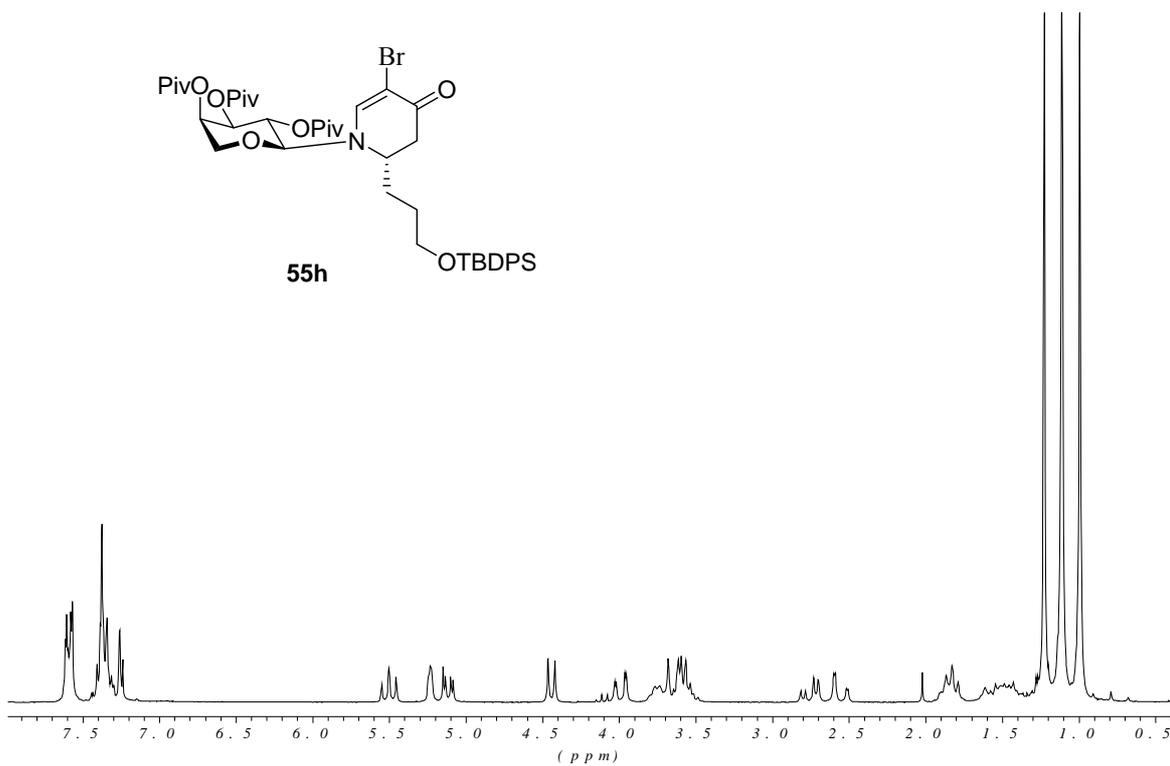
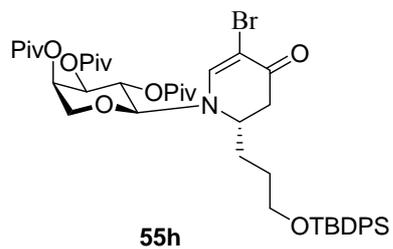
49

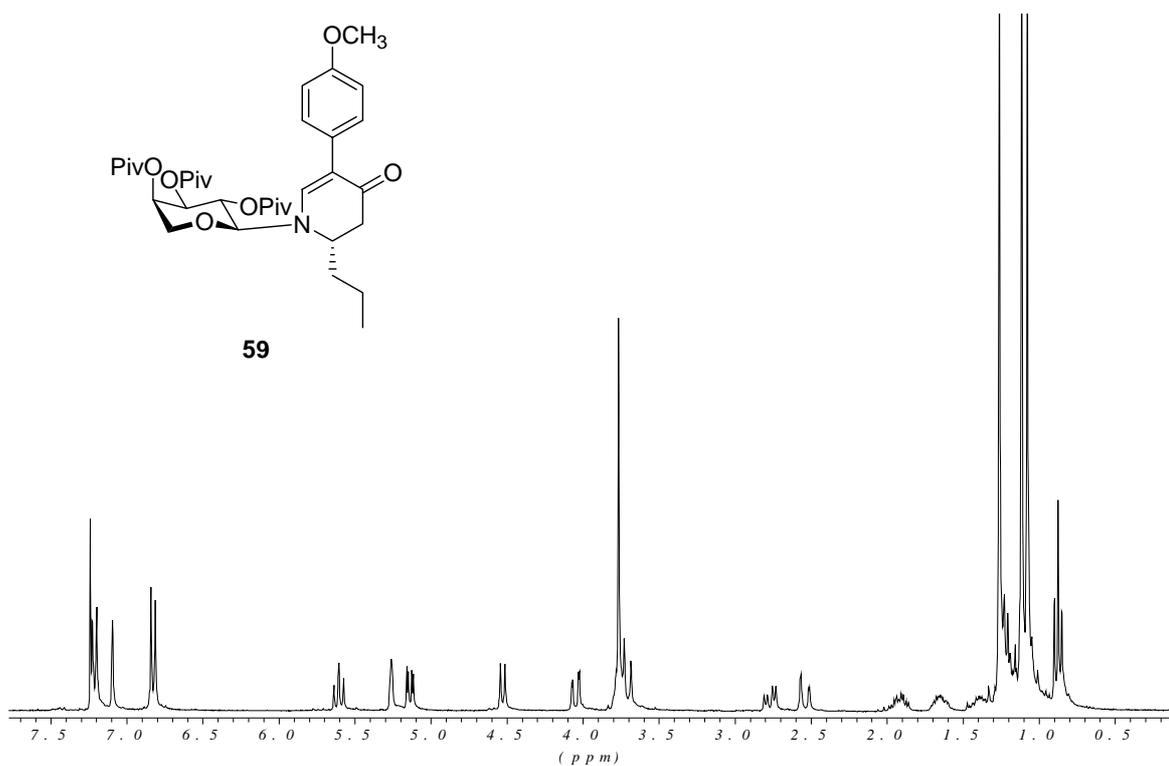
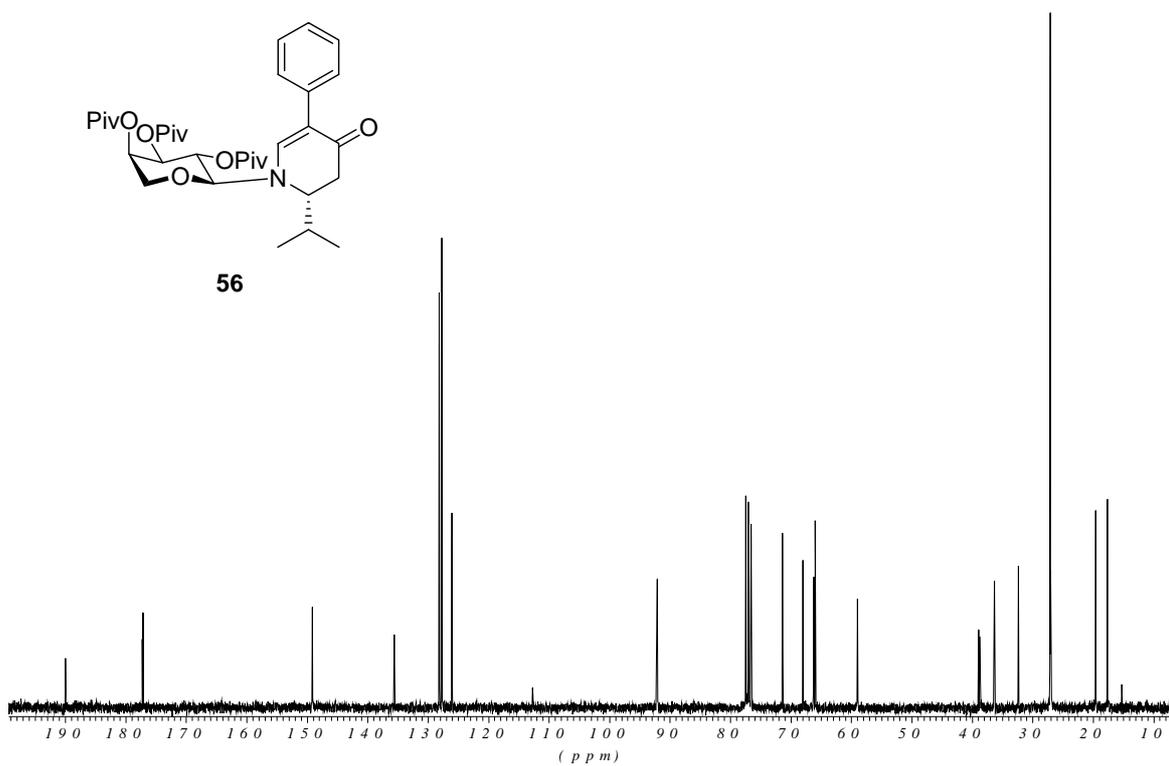


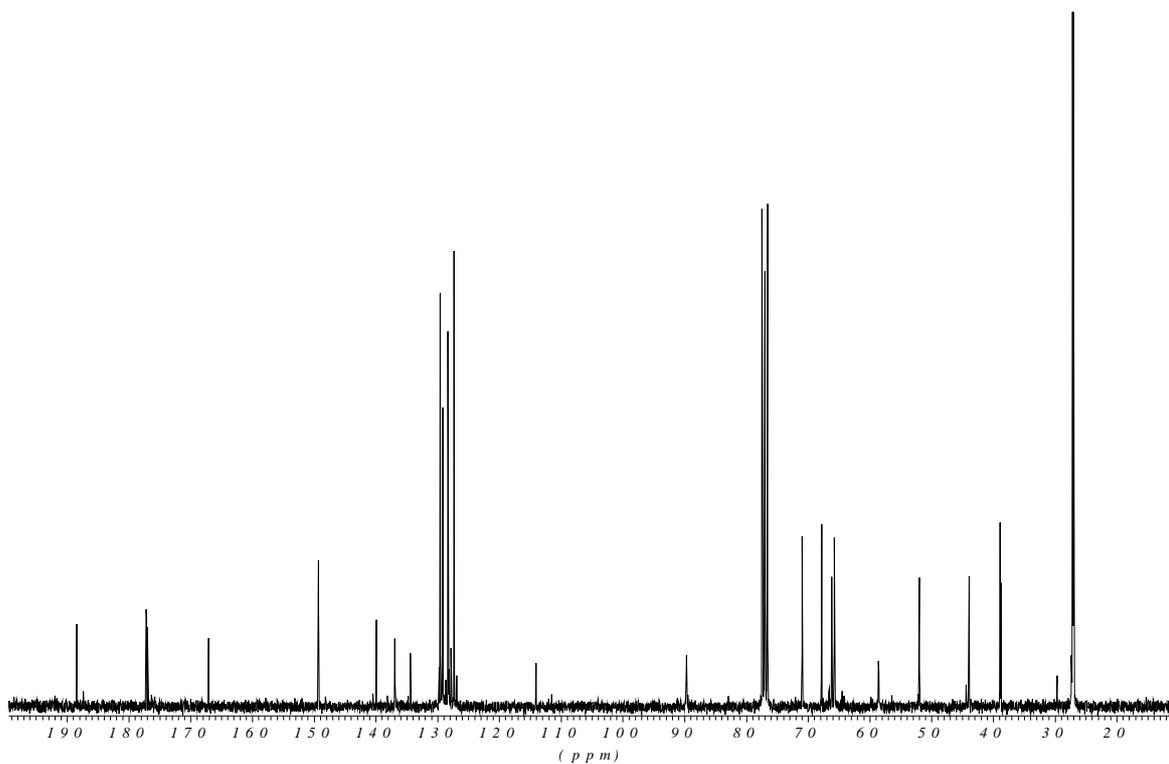
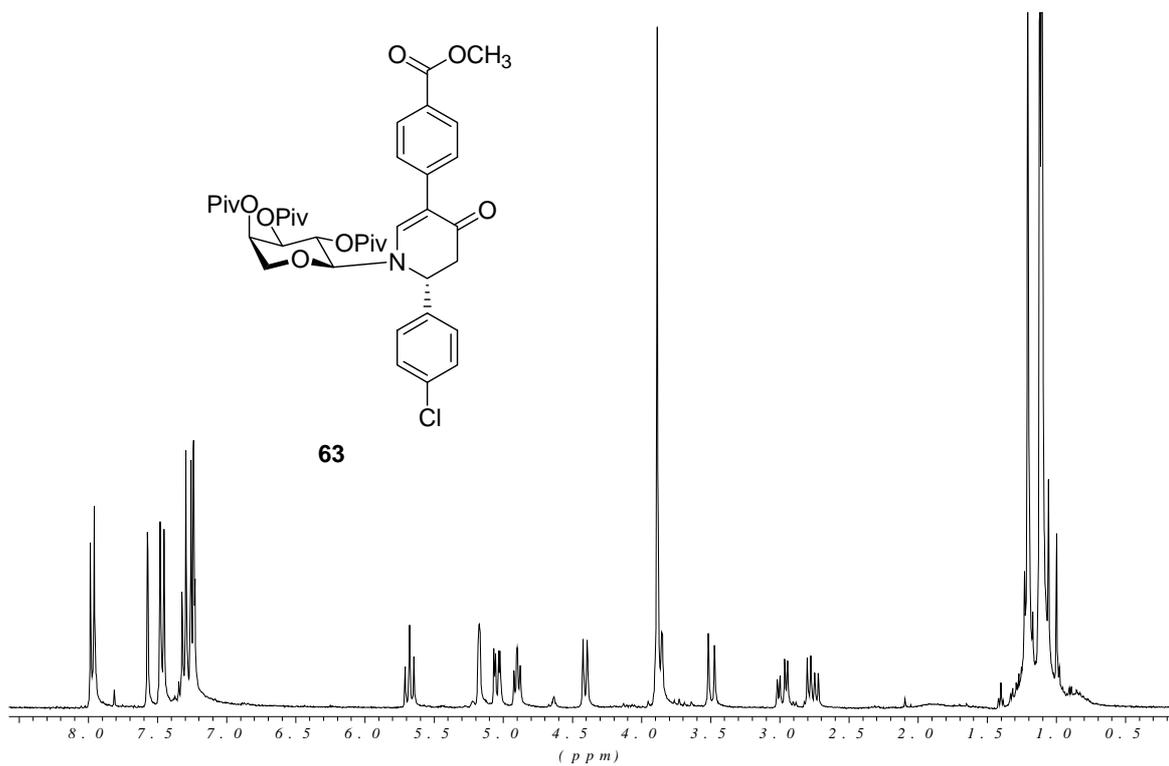


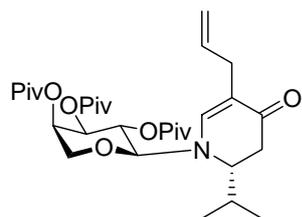




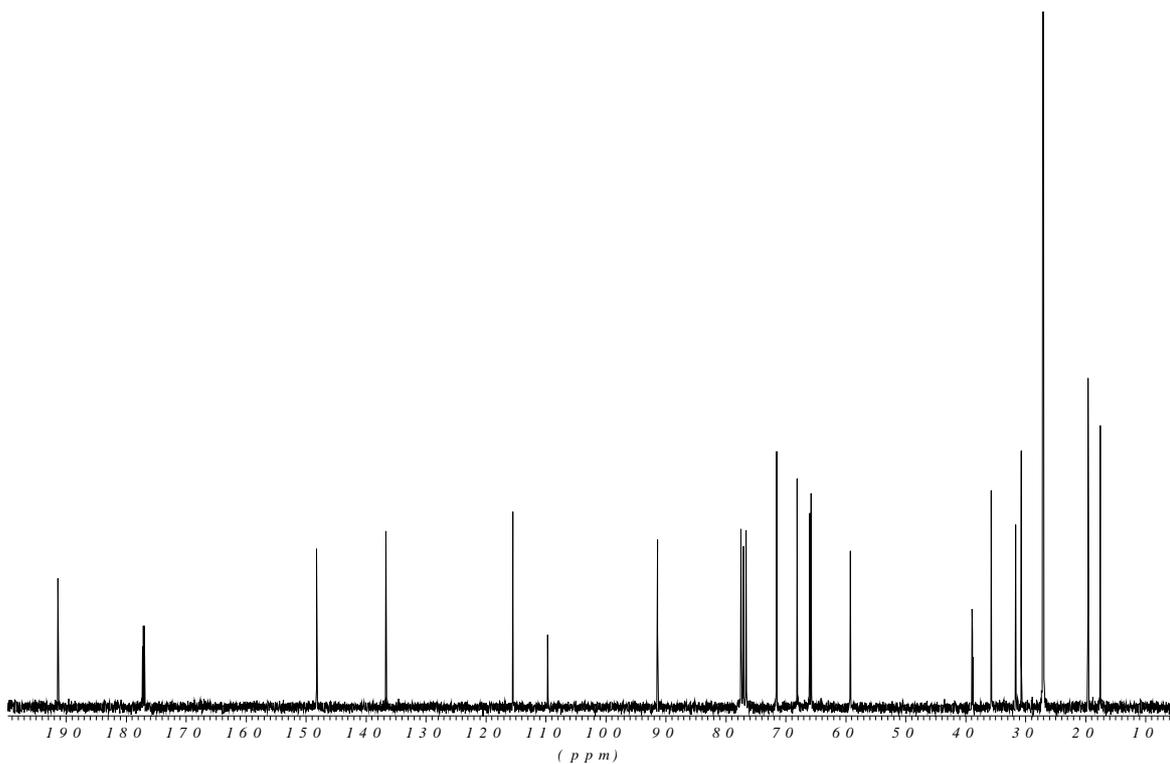
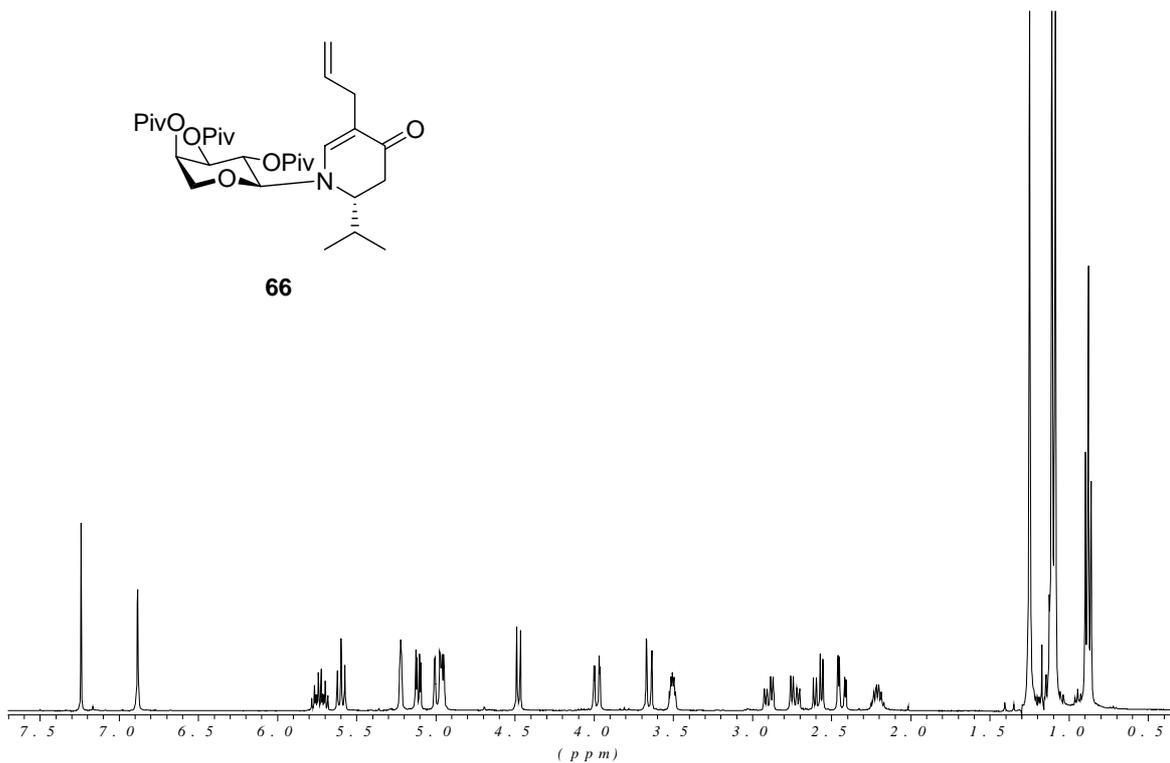


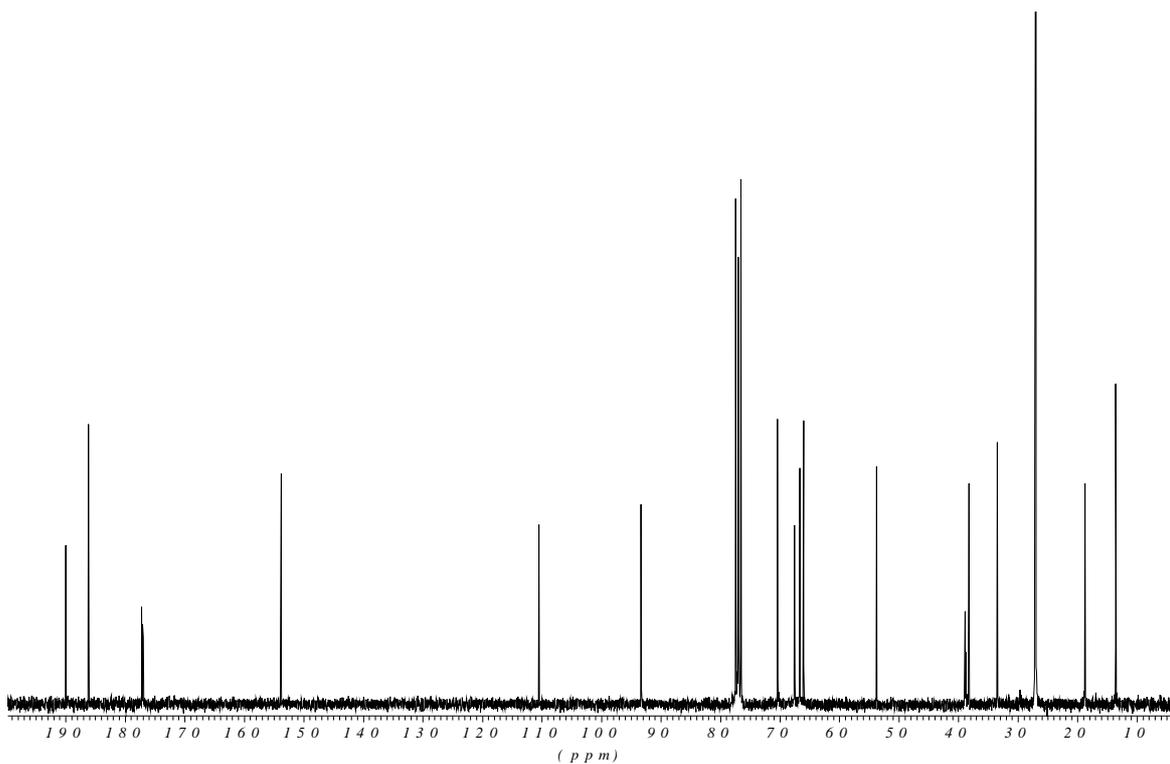
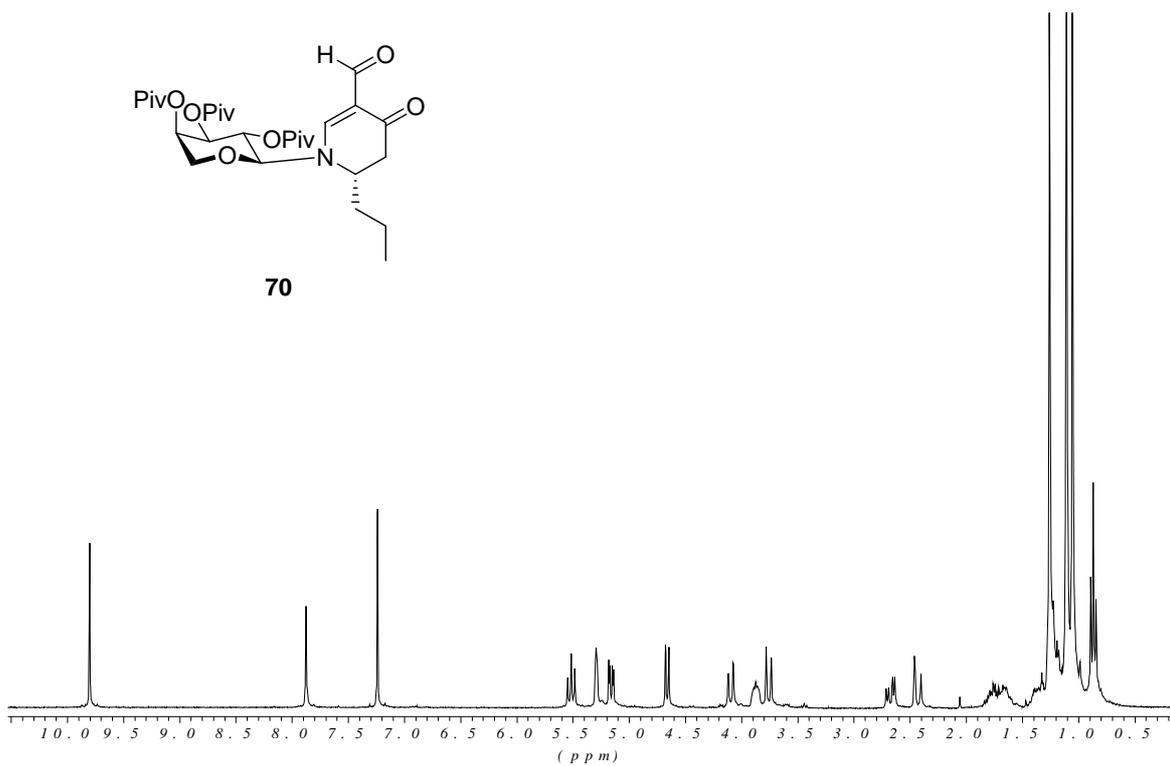
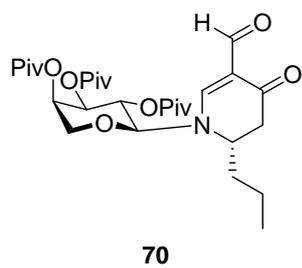


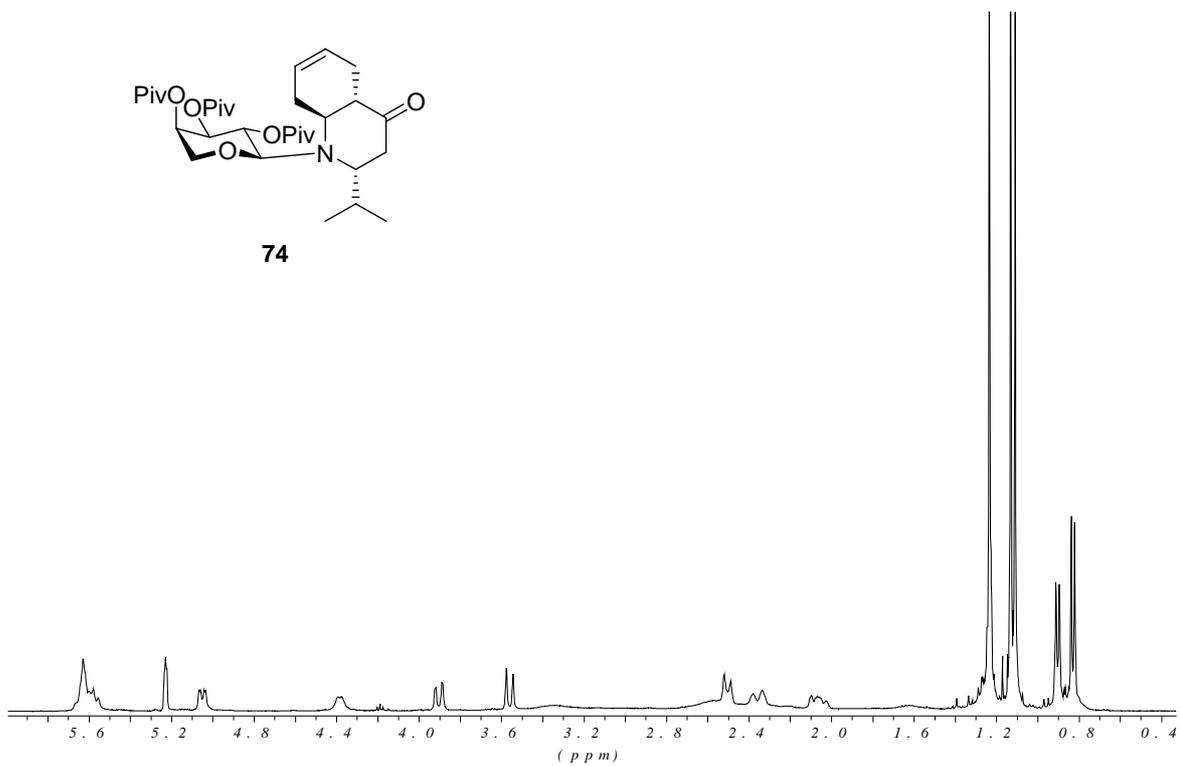
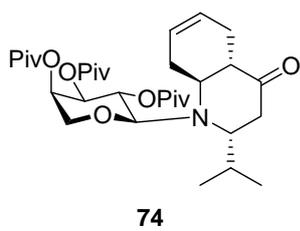
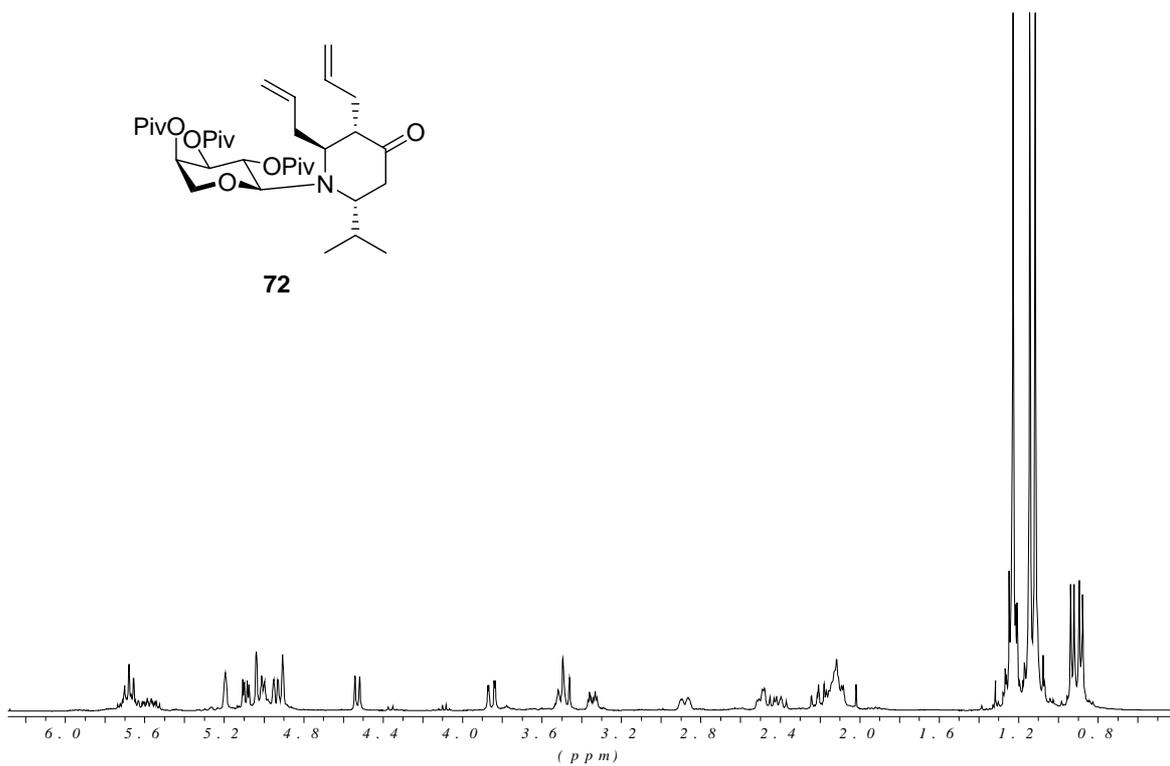
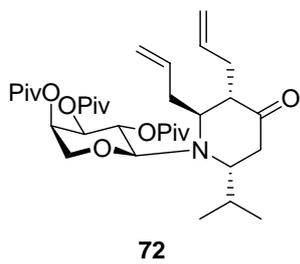


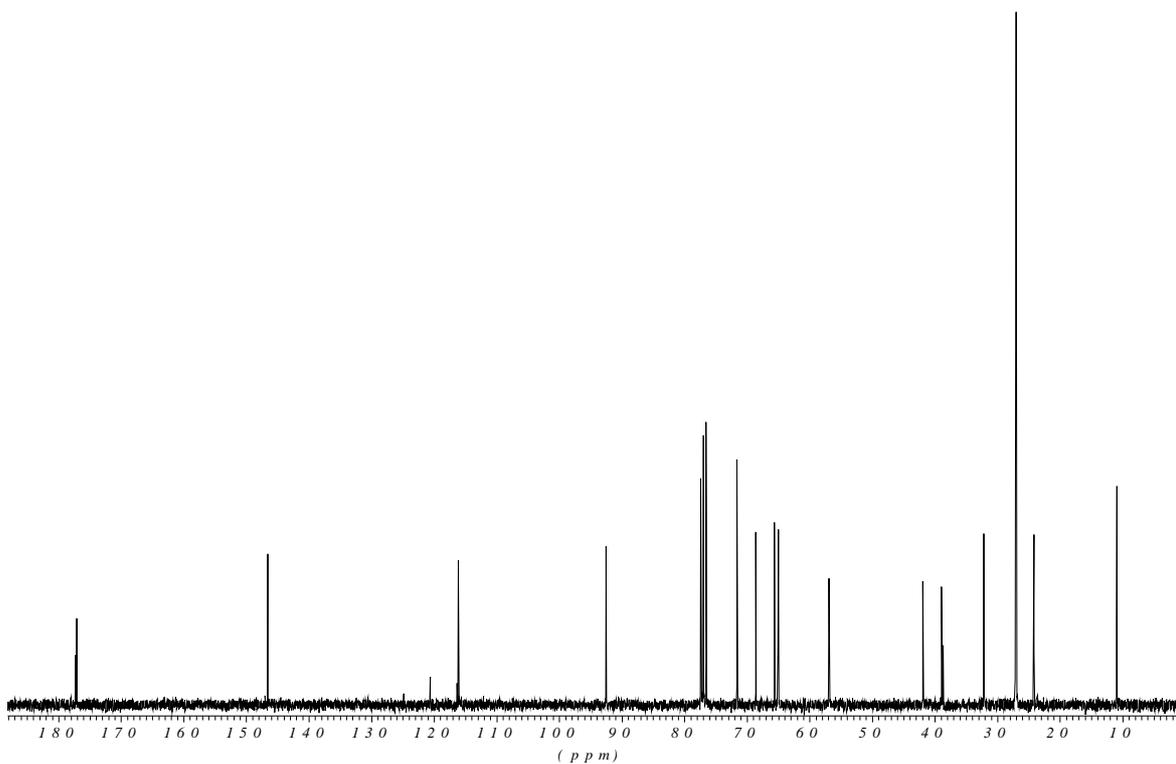
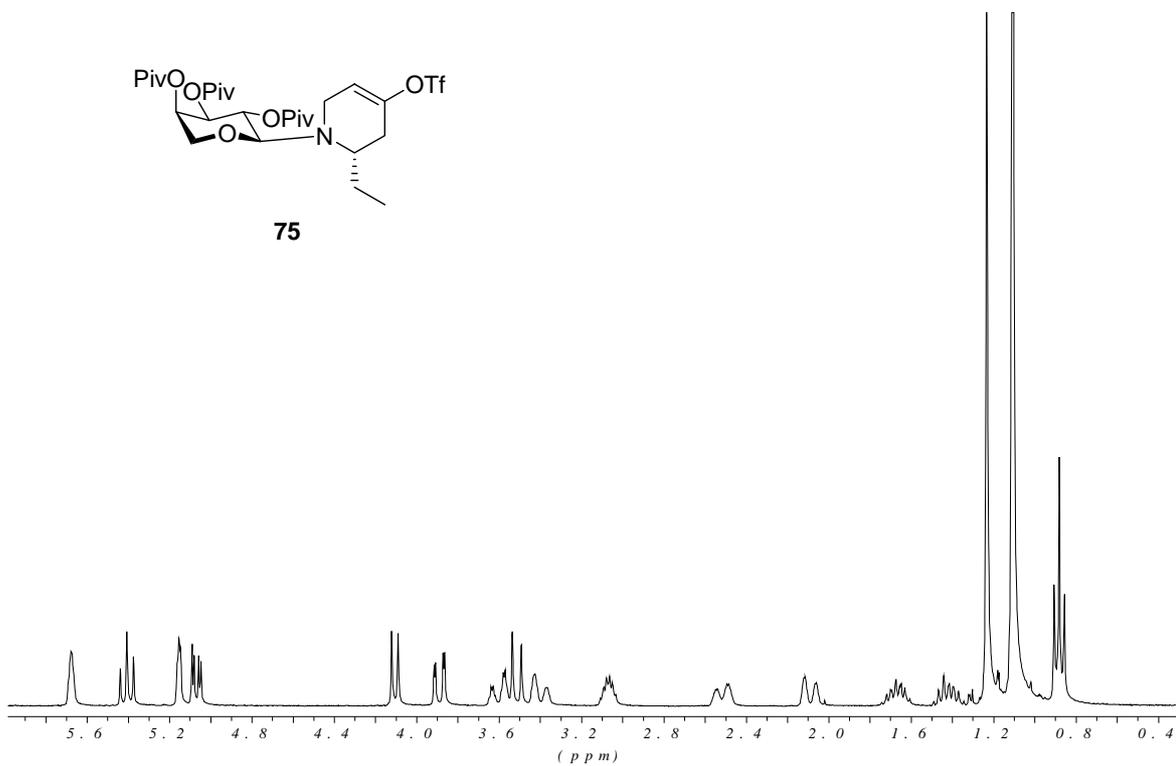
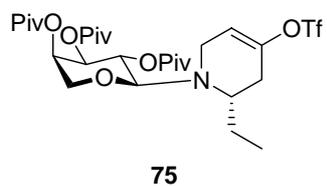


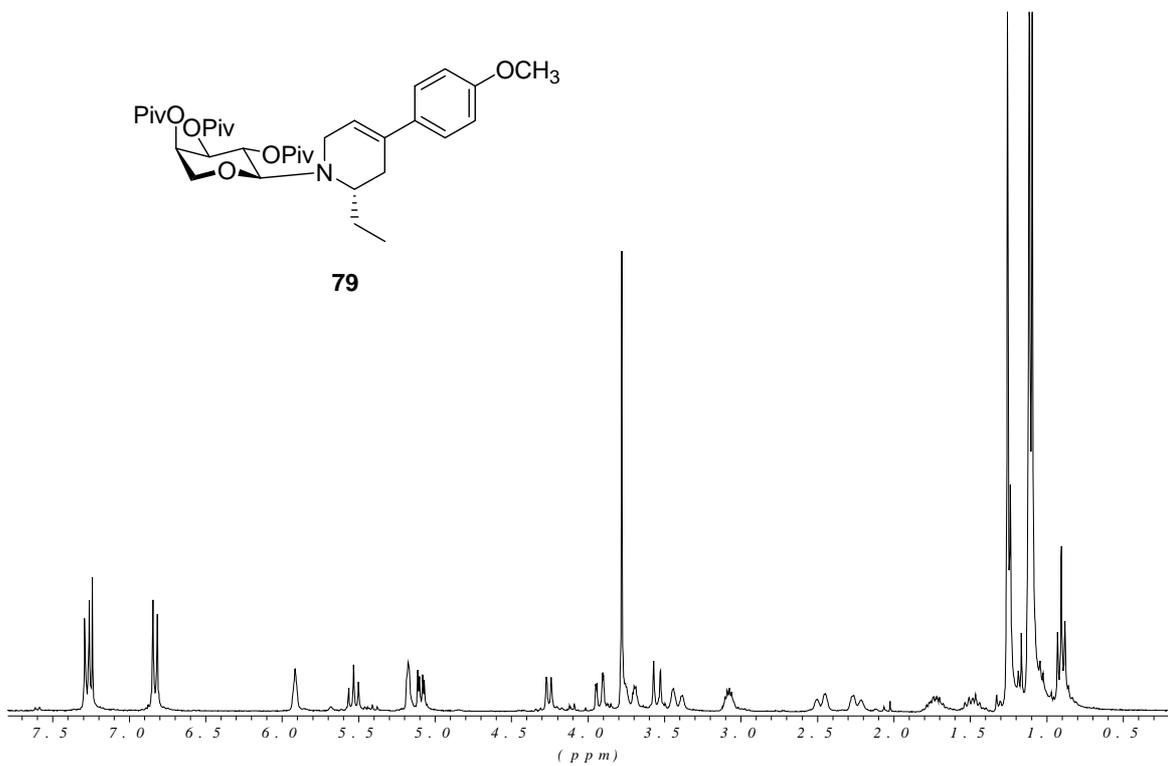
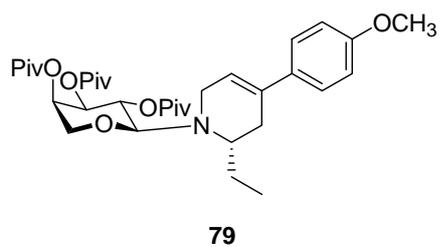
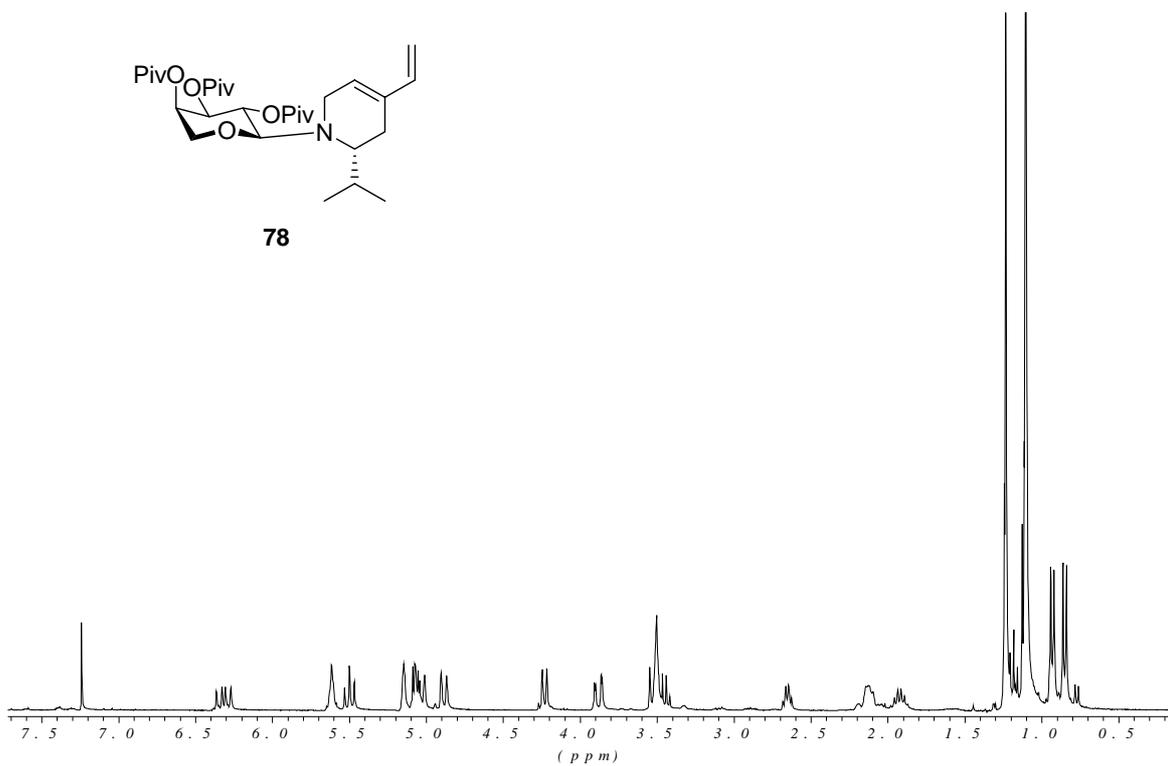
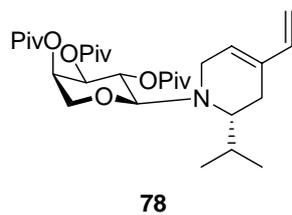
66

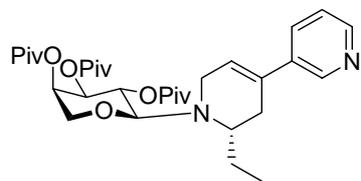




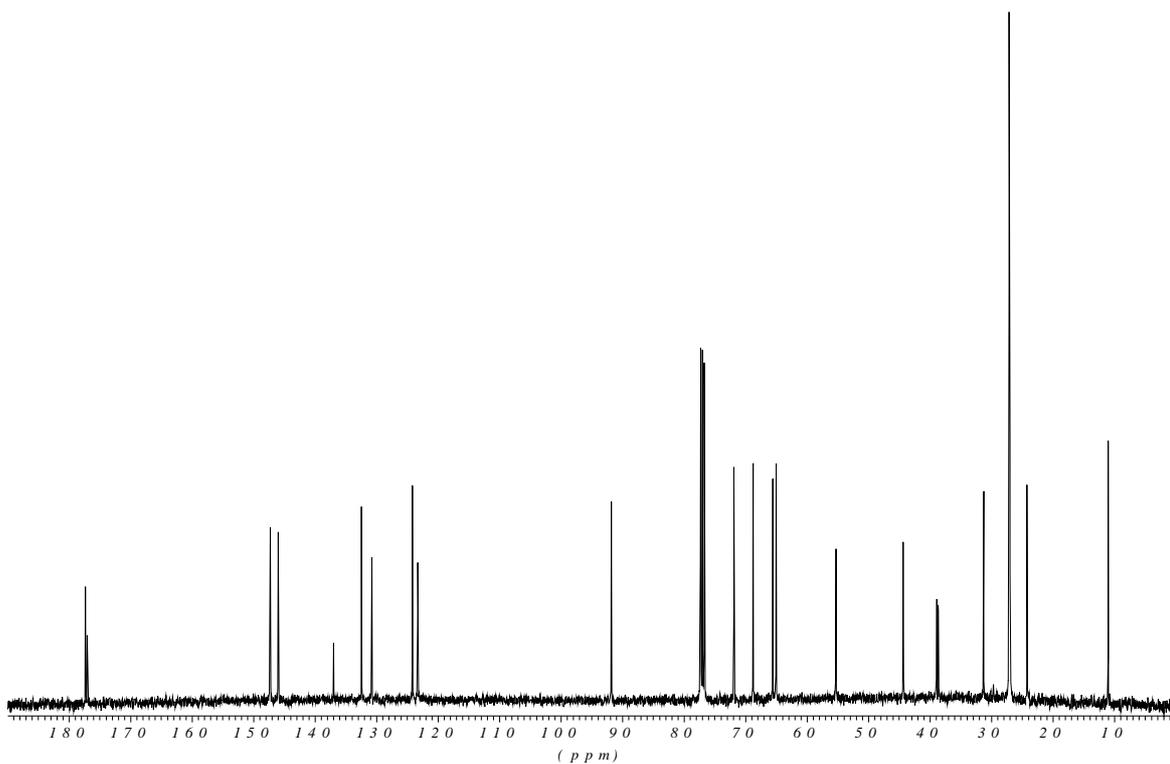
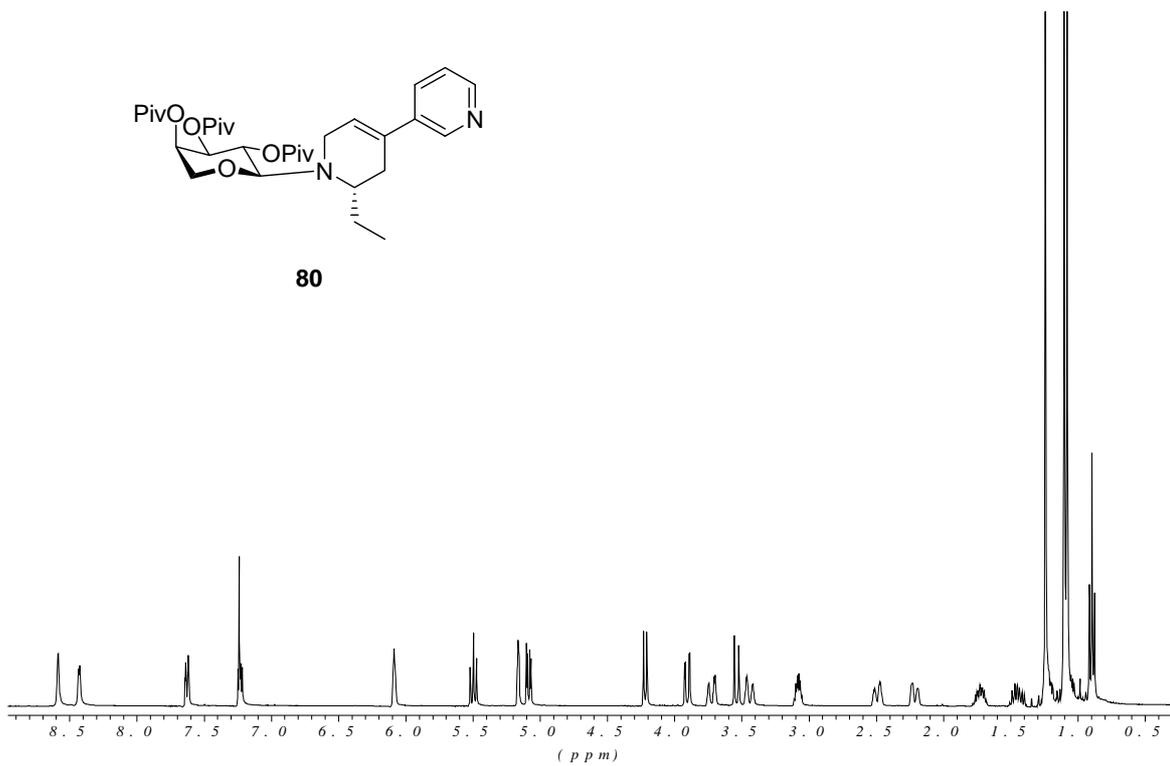


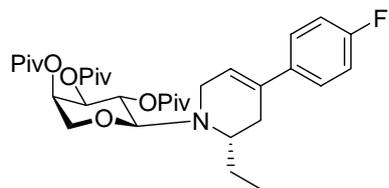




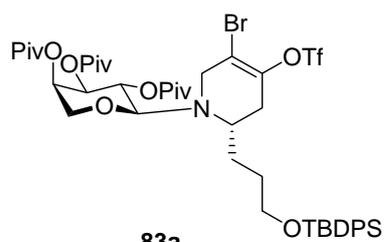
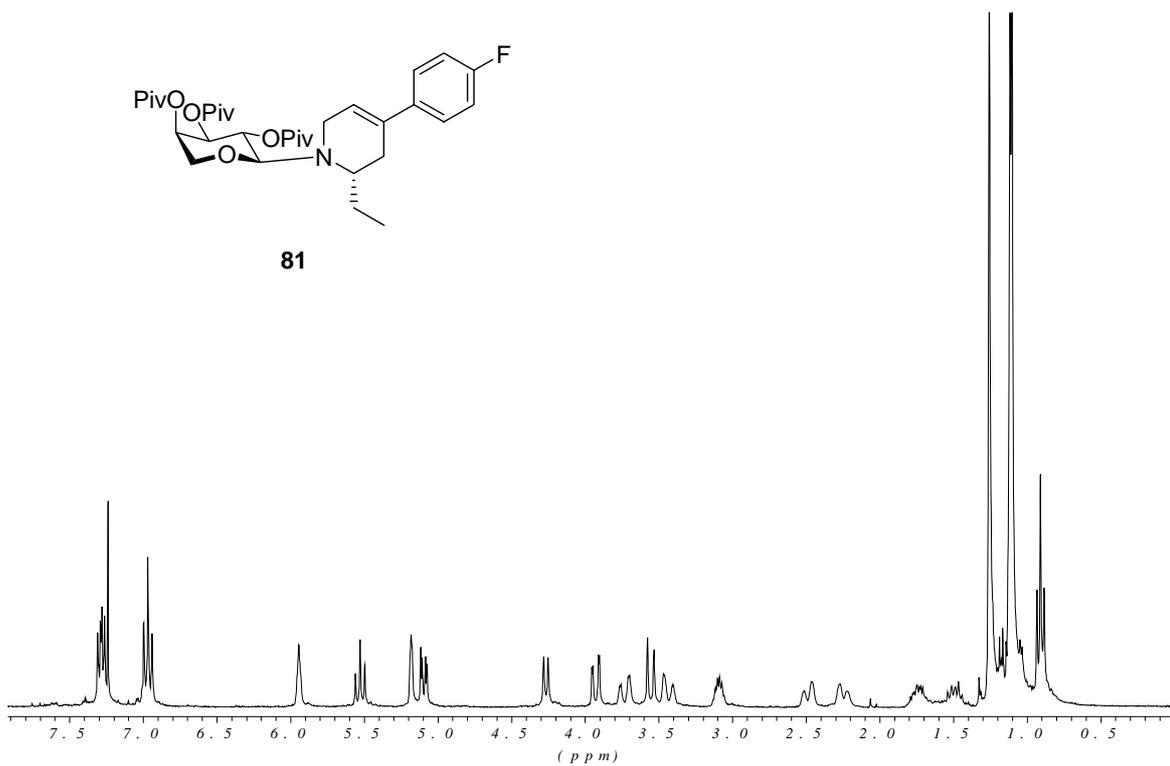


80

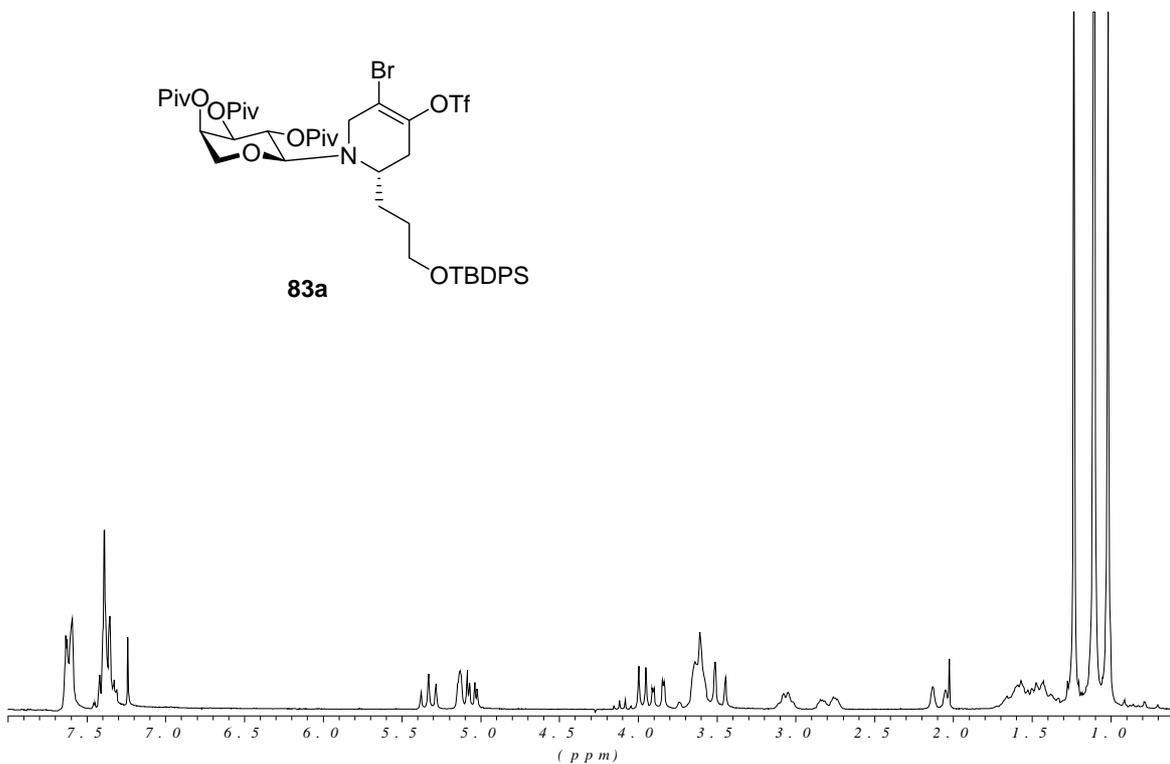


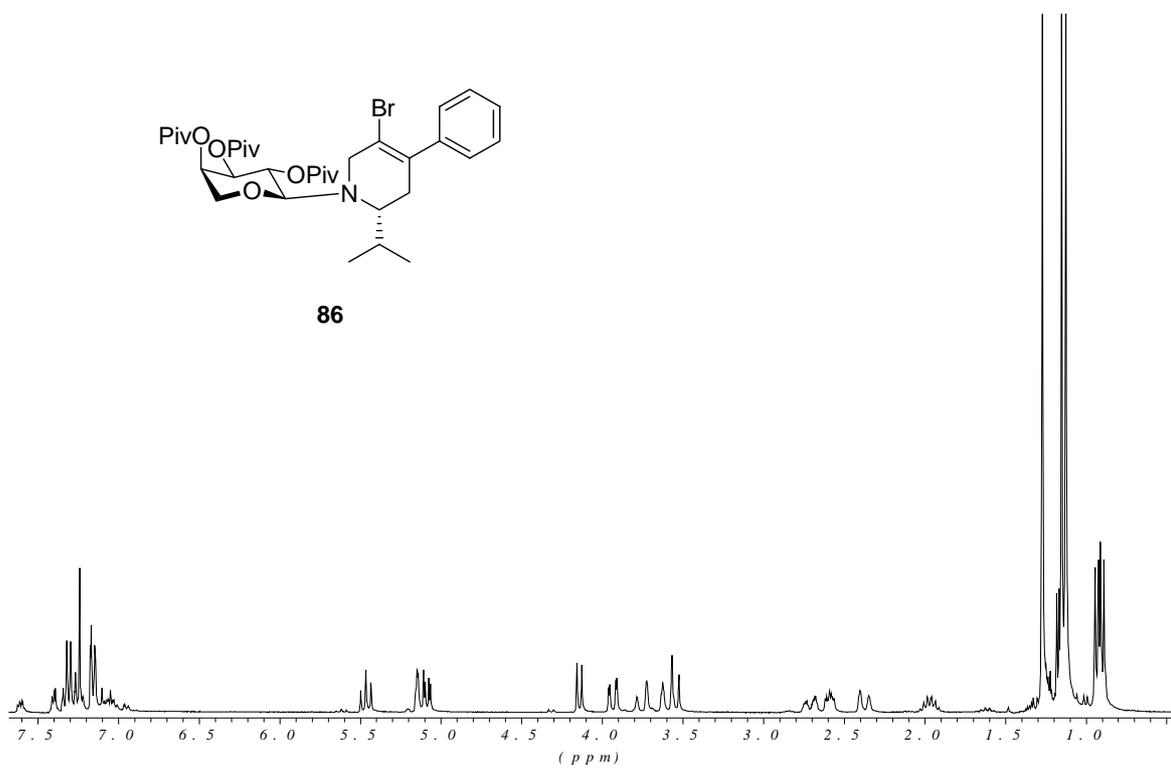
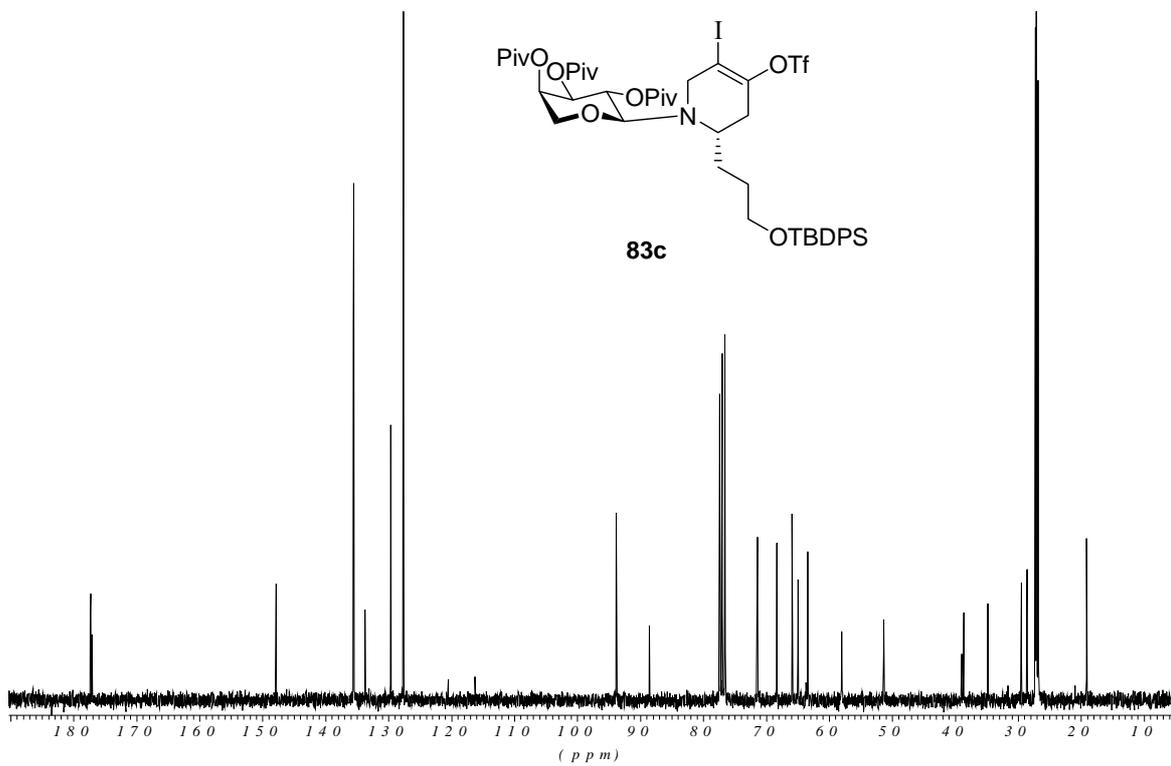


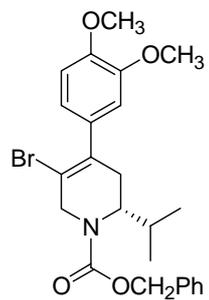
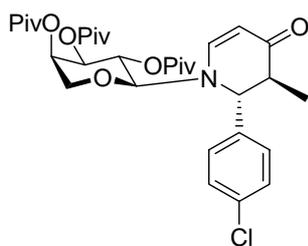
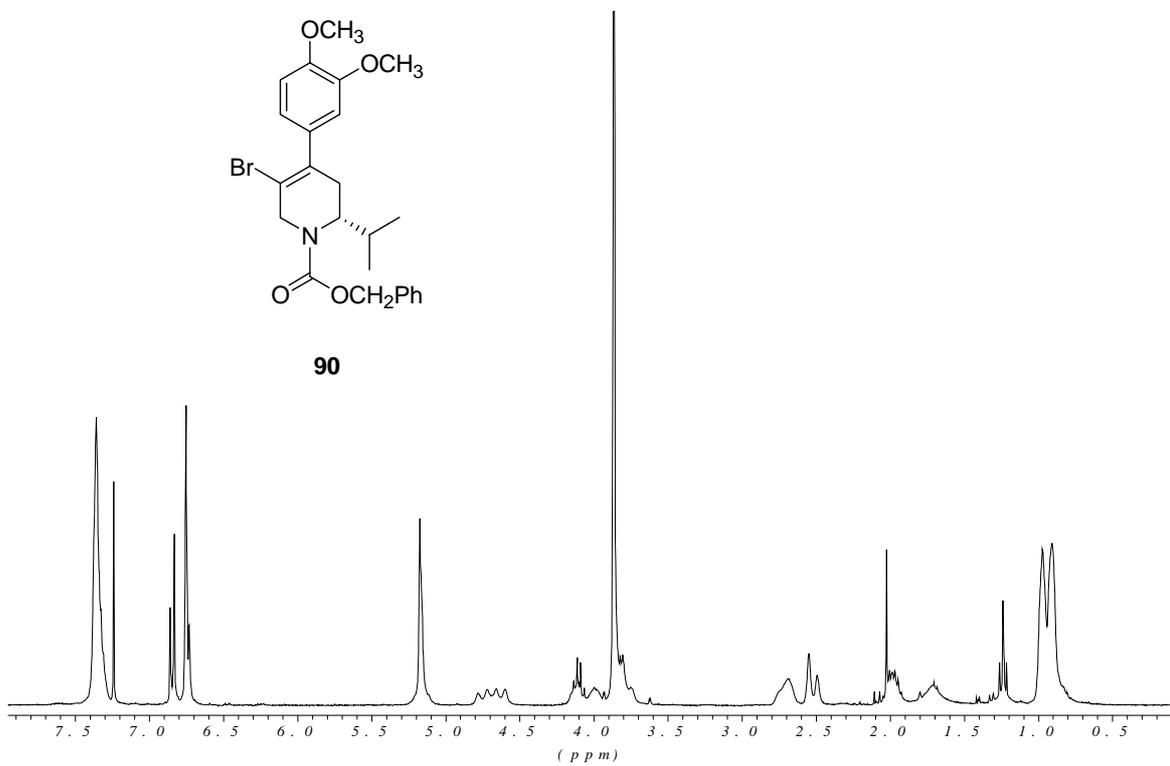
81



83a





**90****91**