

Synthesen von Aminocyclitol- Bausteinen und deren Verknüpfung durch Olefinmetathese

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Hannover

zur Erlangung des Grades
Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -
genehmigte Dissertation

von
Diplom-Chemiker Benjamin Oelze
geboren am 19.07.1975 in Hannover

2006

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbständig durchgeführt und keine unerlaubten Hilfen in Anspruch genommen zu haben. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit wurde nicht bereits als Diplomarbeit oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 2002 bis Januar 2006 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning am Institut für Organische Chemie der Universität Hannover angefertigt.

Hannover, 19.01.2006

Referent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Korreferent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Tag der Promotion: 30.03.2006

Zusammenfassung

Benjamin Oelze

Synthesen von Aminocyclitol-Bausteinen und deren Verknüpfung durch Olefinmetathese

Schlagworte: Aminocyclitole - Olefinmetathese - Konformationsanalyse - Konformelle Flexibilität - Diels-Alder-Reaktion - Rawal-Dien

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine Vielzahl von verschiedenen Aminocyclitolen synthetisiert. Dies geschah zum einen auf der Basis von Chinasäure und Shikimisäure, die wohlfeile Vertreter des *chiral pool* darstellen und zum anderen über einen *de novo* Ansatz durch [4+2] Cycloadditionsreaktionen (DIELS-ALDER-Reaktion).

Anhand der auf Chinasäure basierenden Aminocyclitole konnten, durch Verknüpfung per Olefinmetathese, fünf dimere Makrocyclen generiert werden. Die Aminocyclitol-Einheiten in den 16- bis 18-gliedrigen Makrocyclen zeigten dabei unterschiedliche konformelle Eigenschaften, die abhängig vom jeweiligen Substitutionsmuster sind. So können zum einen isomere Makrocyclen beobachtet werden, die sich nur durch die Konformationen der Aminocyclitol-Einheiten unterscheiden und chromatographisch getrennt werden können. Zum anderen kann es auch zu einem schnellen Konformationswechsel kommen, der durch den jeweils anderen Cyclohexan-Ring im Makrocyclen bedingt wird.

Einen Schlüsselschritt bei der Synthese von Aminocyclitolen auf der Basis von Shikimisäure stellt die Einführung der Stickstoff-Funktion an C-2 durch eine 1,4-Addition dar. Ausgehend von diesem Baustein wurden verschiedene Aminoalkohole bzw. Aminosäuren synthetisiert. Diese monomeren Aminocyclitole zeichnen sich dadurch aus, dass sie bedingt durch eine Änderung des pH-Wertes, ihre Konformation ändern. In diesem Falle kann sehr anschaulich von einem „Protonenschalter“ für die Änderung der Konformation gesprochen werden.

Zur Synthese von Aminocyclitolen durch eine Cycloadditionsreaktion wurde eine Amino-Dien-Komponente nach RAWAL entwickelt, deren Amino-Funktion sich durch die Wahl von Benzylschutzgruppen im Laufe der Synthese weiter funktionalisieren lässt. Dieses Dien wurde in der Reaktion mit insgesamt neun Alken-Komponenten erprobt. Ausgehend von einem racemischen DIELS-ALDER-Addukt konnte eine dimere Aminosäure synthetisiert werden. Zudem wurde im Laufe der Reaktionssequenz ein SAEGUSA-Oxidationsprodukt beobachtet, welches nicht auf dem normalen SAEGUSA-Reaktionsweg entstanden sein kann, sondern über die katalytische Reaktion einer Pd(0)-Spezies.

Abstract

Benjamin Oelze

Syntheses of Aminocyclitol Building Blocks and their Connection via Olefin Metathesis

Keywords: Aminocyclitols - Olefinmetathesis - Conformational Analysis - conformational flexibility - Diels-Alder-Reaction - Rawal-Dien

In this Ph.D. thesis the syntheses of multiple aminocyclitols were accomplished. This was achieved by starting from quinic acid and shikimic acid, which are inexpensive and commercially available members of the *chiral pool* and by a *de novo* approach utilizing [4+2] cycloadditions (DIELS-ALDER reaction).

Those aminocyclitols which were generated from quinic acid could be dimerized by utilizing an olefin metathesis reaction yielding five dimeric macrocycles. The aminocyclitol units in the so formed 16- to 18-membered macrocycles exhibit different conformational properties due to the substitution pattern at the cyclohexane ring. One could observe isomeric macrocycles which only differ in the conformation of the aminocyclitol moieties and could be separated by flash chromatography. In other macrocycles therefore the aminocyclitol conformations were highly flexible and both cyclohexane rings influenced each other through the macrocyclic alkane bridges.

A key step during the shikimic acid based synthesis of aminocyclitols is the introduction of a nitrogen functionality at C-2 via a 1,4-addition. Based on this building block different amino alcohols and amino acids were synthesized. Those monomeric aminocyclitols change their conformation depending on the pH-value. Such behaviour reminds of a “proton switch” for changing conformation.

To synthesise aminocyclitols via a cycloaddition reaction, a new amino diene was developed based on the work from RAWAL. This compound bears two *N*-benzyl groups which allow deprotection of the nitrogen function after reaction for further transformations. This diene was tested with nine different alkene compounds. Based on a racemic DIELS-ALDER-adduct, a dimeric amino acid could be synthesised utilizing metathesis reaction. Furthermore the product of a SAEGUSA reaction could be observed as a sideproduct during the synthetic sequence, which could not be formed through the standard SAEGUSA mechanism. In this case a catalytic amount of a Pd(0)-species was employed.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Andreas Kirschning für die interessante Themenstellung und die großzügig gewährten Freiheiten bei der Durchführung dieser Arbeit. Dies ist nun das Ergebnis der „langen Leine“.

Herrn Prof. Dr. Markus Kalesse danke ich für die Übernahme des Korreferats und die vielen wertvollen Diskussionen im gemeinsamen Seminar.

Gerald Dräger danke ich für die Beantwortung vieler Fragen zwischen „Tür und Angel“.

Den ehemaligen und aktuellen Insassen des „Starlab 033“ Christian Jasper, Eike Kunst, Florian Gallier, Florian Taft und Antonella Migliorini danke ich für die stets angenehme Arbeitsatmosphäre im Labor und die Erweiterung meines musikalischen Horizonts.

Mit Marco Brünjes bin ich Hand in Hand durch Diplomarbeit und Doktorarbeit gegangen, wofür ihm Dank gebührt.

Den Mitsreitern in der BTN-Gruppe bin ich dankbar für die fruchtbare Zusammenarbeit, im besonderen Thomas Jöge und Patrick Bröker. Speziell hervorzuheben ist hier noch die „Ehemalige“ Meike Lindner, die mir das Einleben in die Arbeitsgruppe erleichtert hat und mit der ich wunderbare Tagungen erleben durfte.

Eike Kunst, Thomas Jöge und Florian Gallier bin ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit zu Dank verpflichtet. Silke Luiken hat mich in dieser Zeit mit lebenserhaltenden Mengen Gehirnnahrung (Schokolade) versorgt. Patrick Bröker möchte ich für biologischen Testungen meiner Substanzen danken. Lars Ole Haustedt hat mir in vielen Computerfragen weitergeholfen und mich in das Molecular Modelling eingewiesen, wofür ich ihm nun danken möchte.

Für experimentelle Arbeiten im Rahmen der Fortgeschrittenenpraktika danke ich den Studenten Ingo Bartholomäus, Stephanie Steinhaus, Christopher Esk, Mustafa Irmak, Janett Schöntaube, Reimar Münnekhoff, Linn Sommer, Tobias Brodmann und Andreas Rentsch

Bei Christine Bartzeko, Kristina Struckmeier und Monika Griesse bedanke ich mich für die schnelle und reibungslose Arbeit im Sekretariat. Nicht bedanken möchte ich mich bei Frau Griesse für das „Guten Morgen“ vor dem ersten Kaffee.

Bedanken möchte ich mich auch bei den „Damen und Herren“ der NMR-Abteilung, ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre und die für den ein oder anderen netten Schnack auf dem Flur immer zu haben waren: Dagmar Körtje, Monika Rettstadt, Edgar Hofer und Dieter Albert. Rainer Nöthel habe ich für das Messen von zahllosen Massenspektren zu danken. Rudolf Wartchow danke ich für die Anfertigung der Röntgenstruktur und Alexander Rohde für die Nutzbarmachung dieser Daten.

Der alten und jungen Garde danke ich für viele anregende „Diskussionen“ abends im Sozialraum. Als da wären: Marco Brünjes, Thomas Frenzel, Meike Lindner, Martin Bock, Florian Gallier, Axel Meyer, Eike Kunst, Christian Jasper und Silke Luiken.

„Meinem“ Orgänix-Team danke ich für die anstrengenden Freitagnachmittage und die Entspannung danach. Dafür auch vielen Dank an S. Lindener.

Last but not least, danke ich meiner Familie, ohne die dies alles nicht möglich gewesen wäre.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Carbazucker | 1 |
| 1.1.1 | C ₇ N Aminocyclitole | 1 |
| 1.1.2 | Aminoglycosid Antibiotika | 2 |
| 1.1.3 | Chinasäure und Shikimisäure | 3 |
| 1.2 | Wirkmechanismen von Pseudo-Oligosacchariden und Monomeren | 4 |
| 1.2.1 | Glycosidase-Hemmer | 5 |
| 1.2.2 | Neuramidase-Hemmer | 6 |
| 1.3 | Aminoglycoside | 8 |
| 1.4 | Unterschiede zwischen Zuckern und Carbazuckern | 10 |
| 1.5 | DIELS-ALDER-Reaktion | 12 |
| | | |
| 2. | Zielsetzung | 14 |
| 2.1 | Vorarbeiten | 14 |
| 2.2 | Geplante Syntheseansätze | 15 |
| | | |
| 3. | Chinasäure-Synthesen | 18 |
| 3.1 | Allyllinker-Bausteine | 18 |
| 3.2 | Metathese | 20 |
| 3.3. | Entschützung und weitere Allylierung | 22 |
| 3.4 | Ringschluss-Metathese | 24 |
| 3.4.1 | RCM der allylierten Dimere | 26 |
| 3.4.2 | Doppelbindungs-Konfiguration | 29 |
| 3.5 | Vorbemerkungen zur Konformations- und Konfigurations-Analyse | 30 |
| 3.5.1 | KARPLUS-Gleichungen | 30 |
| 3.5.2 | Abschätzung des sterischen Anspruchs von Substituenten durch A-Werte | 32 |
| 3.5.3 | Unterscheidung von Sesselkonformationen | 33 |
| 3.5.4 | Nomenklatur von unsymmetrisch substituierten Dimeren | 34 |
| 3.6 | Konformations-Analyse | 35 |
| 3.6.1 | L-konfigurierte Vorläufer-Moleküle | 35 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.6.2 | D-konfigurierte Vorläufer-Moleküle | 37 |
| 3.6.3 | Konformelle Überlegungen zur Stannytiden-Bildung | 39 |
| 3.6.4 | Konformelle Untersuchungen zu den Makrocyclen aus Schema 8 | 42 |
| 3.6.4.1 | Makrocyclus 67 | 42 |
| 3.6.4.2 | Makrocyclus 65 | 46 |
| 3.6.4.3 | Makrocyclus 73 | 48 |
| 3.6.4.4 | Makrocyclus 71 | 50 |
| 3.6.4.5 | Makrocyclus 69 | 52 |
| 3.6.4.6 | Vergleich Zucker mit Carbazucker | 54 |
| 3.7 | Zusammenfassung | 55 |
| 4. | Diaminocyclitol-Bausteine auf der Basis von Shikimisäure | 56 |
| 4.1 | Einführung eines Amins an C-2 | 56 |
| 4.2 | Einführung einer zweite Amino-Funktion | 58 |
| 4.2.1 | Direkte Aminierung | 58 |
| 4.2.2 | Stickstoffeinführung über ein Azid | 60 |
| 4.2.2.1 | Nebenprodukt der Azid-Reduktion | 61 |
| 4.2.2.2 | Entschützung des Allylethers | 62 |
| 4.2.2.3 | Azid-Reduktion mit Palladium und Wasserstoff | 64 |
| 4.3 | Betrachtungen zur gescheiterten Azid-Reduktion | 64 |
| 4.3.1 | Konformationsanalyse | 65 |
| 4.4 | Metathese-Versuche | 68 |
| 4.5 | Weitere Umsetzung zu Aminosäuren und anderen Derivaten | 70 |
| 4.5.1 | pH-Abhängigkeit der Kopplungskonstanten | 73 |
| 4.5.1.1 | Die Hydrochlorid-Form | 74 |
| 4.5.1.2 | Die freie Amino-Form | 76 |
| 4.5.1.3 | Fazit | 77 |
| 4.6 | Zusammenfassung | 78 |
| 4.6.1 | Synthese-Sequenz | 78 |
| 4.6.2 | Aminocyclitole 108, 109 und 110 | 79 |
| 5. | DIELS-ALDER-Ansatz | 80 |
| 5.1 | RAWAL-Dien | 80 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 5.1.1 | Übersicht über den Stand der Forschung | 81 |
| 5.2 | Dien-Synthese | 83 |
| 5.3 | DIELS-ALDER-Reaktionen ohne asymmetrische Induktion | 85 |
| 5.3.1 | Mit Maleinimid-Derivaten | 85 |
| 5.3.2 | Umsetzung mit <i>trans</i> -4-Hydroxy- β -nitrostyrol | 87 |
| 5.4 | Stereoinduktion durch chirale Lewis-Säuren | 88 |
| 5.4.1 | <i>R</i> -BINOL und Et ₂ AlCl als Katalysatorsystem | 89 |
| 5.4.2 | „Diphenyldiamin“ 146 und Et ₂ AlCl als Katalysatorsystem | 91 |
| 5.5 | Einsatz von chiralen Auxiliaren | 92 |
| 5.5.1 | Darstellung der Oxazolidinon-Auxilare | 92 |
| 5.5.2 | Reaktion der Oxazolidinon-Derivate mit Dien 117 | 93 |
| 5.5.2.1 | Einsatz von Lewissäuren | 95 |
| 5.5.2.2 | DIELS-ALDER-Produkt 153 | 96 |
| 5.5.2.3 | DIELS-ALDER-Produkt 152 | 97 |
| 5.5.3 | Darstellung der Menthol-Derivate | 99 |
| 5.5.4 | Reaktion der Menthol-Derivate mit Dien 117 | 100 |
| 5.5.4.1 | Synthese von 158 | 101 |
| 5.5.4.2 | Synthese von 159 | 102 |
| 5.5.5 | Einsatz von Zuckerderivaten als chirales Auxiliar | 103 |
| 5.6 | Modifizierung der Maleinimid-Produkte | 105 |
| 5.6.1 | Versuchte Hydroxylierung der Doppelbindung | 105 |
| 5.6.2 | Hydrierung mit Palladium und Wasserstoff | 106 |
| 5.6.2.1 | Aufklärung der <i>N</i> -Alkylierung | 107 |
| 5.6.2.2 | Weitere Nebenreaktion; „SAEGUSA-Oxidation“ | 109 |
| 5.6.3 | Aminschützung als Trifluoracetamid | 112 |
| 5.7 | Darstellung von Allyllinker-Bausteinen | 113 |
| 5.7.1 | Selektive Imidöffnung | 115 |
| 5.7.2 | Fazit | 115 |
| 5.8 | Konformationsanalyse | 116 |
| 5.8.1 | Maleinimid-Derivate | 116 |
| 5.8.2 | <i>exo</i> DIELS-ALDER-Produkte | 118 |
| 5.8.3 | <i>endo</i> DIELS-ALDER-Produkte | 120 |
| 5.9 | Zusammenfassung | 121 |

| | | |
|------------|--|-----|
| 6. | Biologische Testergebnisse | 123 |
| 6.1 | Biologische Testung an der GBF | 123 |
| 6.2 | Bindungseigenschaften an das Hairpin Ribozym | 124 |
| | | |
| 7. | Zusammenfassung und Ausblick | 125 |
| 7.1 | Zusammenfassung | 125 |
| 7.1.1 | Chinasäure-Synthesen | 126 |
| 7.1.2 | Shikimisäure-Synthesen | 126 |
| 7.1.3 | DIELS-ALDER-Ansatz | 127 |
| 7.2 | Ausblick | 128 |
| 7.2.1 | Chinasäure-Synthesen | 128 |
| 7.2.2 | Shikimisäure-Synthesen | 130 |
| 7.2.3 | DIELS-ALDER-Ansatz | 130 |
| | | |
| 8. | Experimenteller Teil | 132 |
| 8.1 | Allgemeine Vorbemerkungen | 132 |
| 8.2 | Beschreibung der Versuche | 135 |
| 8.2.1 | Chinasäure-Synthesen | 135 |
| 8.2.2 | Diaminocyclitol-Bausteine auf der Basis von Shikimisäure | 166 |
| 8.2.3 | DIELS-ALDER-Ansatz | 183 |
| | | |
| 9. | Spektrenanhang | 211 |
| | | |
| 10. | Röntgenstrukturdaten zu Makrocyclus 67b | 228 |

Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|---------------------------------|--|----------------|--|
| Δ | Erhitzen bis zum Rückfluß | kat. | katalytisch |
| δ | chemische Verschiebung in ppm | KHMDS | Kaliumhexamethyldisilazid |
| abs. | absolut (wasserfrei) | LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| Ac | Acetyl | LRMS | nicht Hochaufgelöste Massenspektrometrie |
| aq | wässrig | m | Multipllett |
| Äqu. | Äquivalente | M | Molekulargewicht |
| ax | axiale Position | <i>m</i> CPBA | <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure |
| Bn | Benzyl | MeOH | Methanol |
| br | breit | min | Minute |
| Bu | Butyl | MS | Molekularsieb; Massenspektrometrie |
| <i>c</i> | Konzentration | <i>n</i> -BuLi | <i>n</i> -Butyllithium |
| CH ₂ Cl ₂ | Dichlormethan | NaHMDS | Natriumhexamethyldisilazid |
| COSY | Korrelationsspektroskopie | NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| d | Dublett | NOE | Nuclear Overhauser Enhancement |
| DA | DIELS-ALDER | PE | Petrolether |
| DC | Dünnschichtchromatographie | Ph | Phenyl |
| DCC | Dicyclohexylcarbodiimid | ps. | pseudo |
| DEPT | Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer | <i>p</i> -TsOH | <i>para</i> -Toluolsulfonsäure |
| DMAP | <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin | Py | Pyridin |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid | q | Quartett |
| DMSO | Dimethylsulfoxid | R | organischer Rest |
| <i>E/Z</i> | entgegen/zusammen (Doppelbindungskonfiguration) | RCM | Ringschlussmetathese |
| EE | Essigsäureethylester | R _f | Retentionsfaktor |
| <i>ee</i> | Enantiomerenüberschuß | ROESY | Rotating frame Overhauser Enhancement Spectroscopy |
| eq | äquatoriale Position | RT | Raumtemperatur |
| ESI | Elektronenspray-Ionisation | s | Singulett (¹ H-NMR); stark (Intensität im IR) |
| Et | Ethyl | t | Triplett |
| EtOH | Ethanol | TBAF | Tetrabutylammoniumfluorid |
| FP. | Festpunkt | TBS | <i>tertiär</i> -Butyldimethylsilyl |
| GC | Gaschromatographie | <i>t</i> Bu | <i>tertiär</i> -Butyl |
| h | Stunde | Tfa | Trifluoracetat |
| hex | Hexett | THF | Tetrahydrofuran |
| HRMS | Hochaufgelöste Massenspektrometrie | TMS | Trimethylsilyl |
| HMBC | Hetero Multiple Bond Correlation | TOCSY | Total Correlation Spectroscopy |
| HMQC | Hetero Multiple Quantum Coherence | Tos | <i>para</i> -Toluolsulfonyl |
| Hz | Hertz | | |
| <i>i</i> Pr | <i>iso</i> -Propyl | | |
| IR | Infrarotspektroskopie | | |
| <i>J</i> | Kopplungskonstante (¹ H-NMR) | | |
| K | Kelvin | | |

1. Einleitung

1.1 Carbazucker

Zucker-Analoga, deren Ring-Sauerstoffatom durch eine Methylengruppe ersetzt ist, werden als Carbazucker, Cyclitole oder Pseudo-Zucker bezeichnet.¹ Im Jahre 1966 berichtete MCCASLAND über die erste Synthese einer solchen Verbindung und beschrieb seine Erwartungen an diese Substanzklasse folgendermaßen: *“It is hoped that pseudo-sugars may be found acceptable in place of true sugars to some but not all enzymes or biological systems, and thus might serve to inhibit growth of malignant or pathogenic cells.”*²

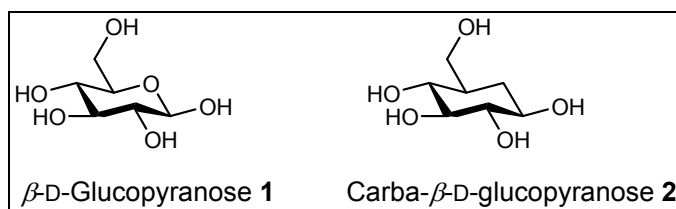


Abbildung 1: Glucose **1** und daraus abgeleiteter Carbazucker **2**.

Carbazucker sind jedoch nicht etwa vollkommen synthetische Substanzen, sondern kommen auch in vielfältiger Form in Naturstoffen vor. Einige von ihnen werden in der Folge beschrieben.

1.1.1 C₇N Aminocyclitole

1970 konnte über die Entdeckung von Validamycin A **3** berichtet werden, welches aus zwei Cyclitol-Einheiten (Valienamin **4** und Validamin **5**) und einem Zucker-Rest Glucose **1** besteht.^{3,4} Validamycin A **3** zeigt dabei besondere Wirksamkeit gegen den phytopathogenen Pilz *Rhizoctonia solani*, der verantwortlich für einen Mehltau-Befall bei Reispflanzen ist.

¹ S. Ogawa, *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, Vol. 16 No. 87, January **2004**, 33-53.

² G. E. McCasland, S. Furuta, L. J. Durham, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1516- 1521.

³ T. Iwasa, E. Higashide, H. Yamamoto, M. Shibata, *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 107.

⁴ T. Mahmud, J. Xu, y. U. Choi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5066- 5073.

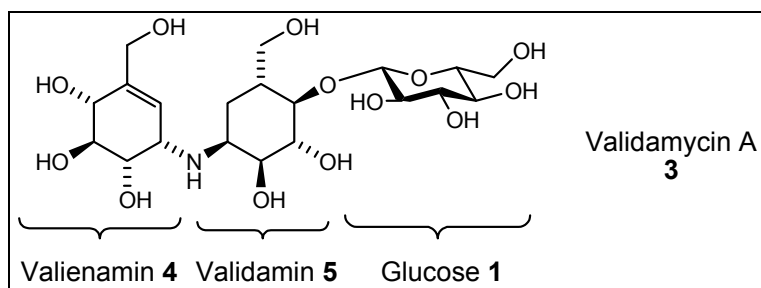


Abbildung 2: Beispiele für Carbazucker; Validamycin A 3.

Sieben Jahre später folgte ein weiterer wichtiger Schritt auf diesem Gebiet durch die Entdeckung des α -Amylase Inhibitors Acarbose 6.⁵ Diese Verbindung stellt mittlerweile ein wichtiges klinisches Antidiabetikum dar.

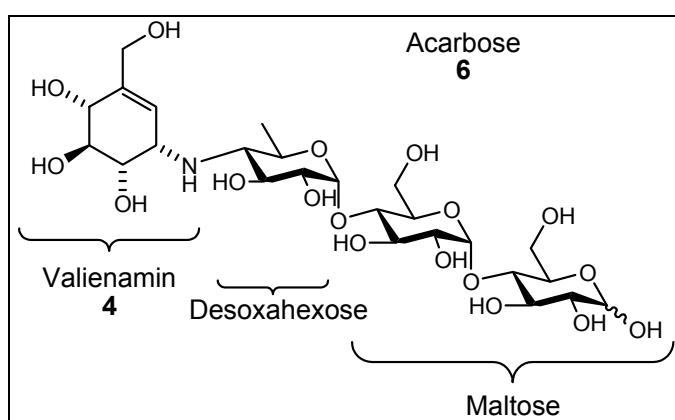


Abbildung 3: Acarbose 6.

Verbindungen analog zu Valienamin 4 und Validamin 5 werden auch als Angehörige der C₇N Aminocyclitol Familie klassifiziert.⁶ Diese Verbindungen können aus der Fermentationsbrühe von Bodenbakterien (*Actinomycetes*) isoliert werden und weisen entweder allein oder verknüpft zu Pseudo-Oligosacchariden (analog Validamycin A 3 und Acarbose 6) biologische Aktivität auf.

1.1.2 Aminoglycosid Antibiotika

Ein weiteres wichtiges Vorkommen von Carbazuckern in Naturstoffen sind Aminoglycosid Antibiotika wie Neomycin B 7⁷ oder Streptomycin 8⁸. Dabei sind an eine Cyclitol-Einheit

⁵ B. Junge, F. R. Heiker, J. Kurz, L. Müller, D. D. Schmidt, C. Wunsche, *Carbohydr. Res.* **1984**, 128, 235.

⁶ T. Mahmud, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 137- 166.

⁷ a) D. P. Arya, L. Xue, P. Tennant, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8070-8071; b) D. P. Arya, R. L. Coffee, Jr., B. Willis, A. I. Abramovitch, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5385-5395; c) U. von Ahsen, J. Davies, R. Schroeder, *J. Mol. Biol.* **1992**, 226, 935-941.

⁸ A. P. Carter, W. M. Clemons, D. E. Brodersen, R. J. Morgan-Warren, B. T. Wimberly, V. Ramakrishnan, *Nature* **2000**, 407 (6802), 340- 348.

eine oder mehrere Zuckereinheiten geknüpft. Diese ist in vielen Fällen 2-Desoxystreptamin **9**, aber auch Streptamin **10**, Actinamin **14** und Fortamin **15** kommen vor (Abbildung 5).

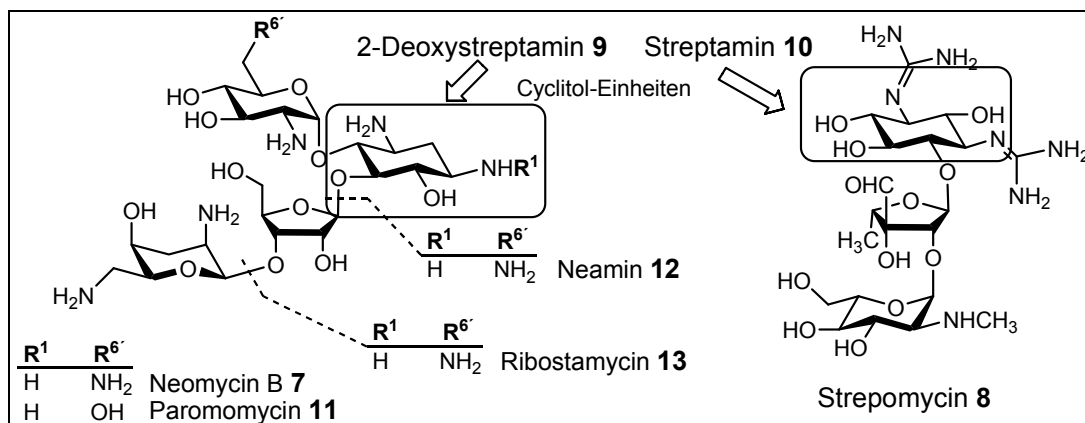


Abbildung 4: Auswahl wichtiger Aminoglycosid Antibiotika mit Aminocyclitol-Einheit.

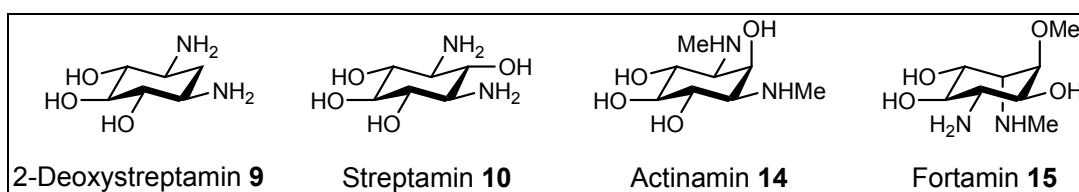


Abbildung 5: Aminocyclitol-Einheiten in Aminoglycosid Antibiotika.

1.1.3 Chinasäure und Shikimisäure

D-Chinasäure **16** und Shikimisäure **17** sind wichtige primäre Stoffwechselprodukte, welche sich von D-Glucose ableiten. Beide Naturstoffe sind Schlüsselintermediate in der Biosynthese von aromatischen Verbindungen in Organismen (Shikimisäureweg), so z.B. von Tyrosin und Phenylalanin.⁹ Beide Naturstoffe kommen in vielen Pflanzen und Früchten vor, aus denen sie zum Teil extrahiert werden können.

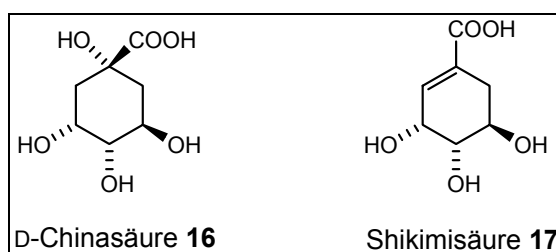


Abbildung 6: Cyclitole aus dem chiralen Pool; Chinasäure **16** und Shikimisäure **17**.

⁹ D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, Wiley, 2. Edition, **1995**, Seiten 773- 776.

Chinasäure **16** und Shikimisäure **17** besitzen selbst keine pharmakologische Wirkung, sind aber wichtige Vertreter des chiralen Pools geworden, seitdem es gelungen ist, sie in großen Mengen bereitzustellen.¹⁰ Aufgrund ihres Cyclohexan-Gerüsts und der Bereitstellung von vier bzw. drei Stereozentren sind sie dankbare Ausgangsstoffe für die Synthese von anderen Carbazuckern und einer Vielzahl von Naturstoffen oder Analoga.^{11,12}

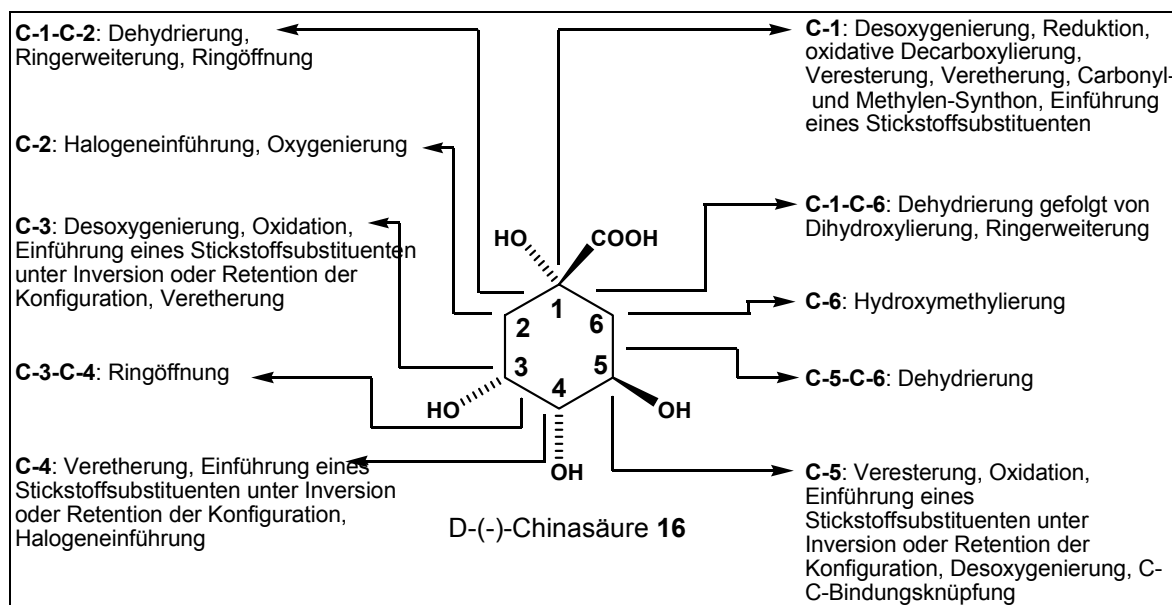


Abbildung 7: Möglichkeiten zur Modifikation von Chinasäure **16**.⁸

1.2 Wirkmechanismen von Pseudo-Oligosacchariden und Monomeren

Die biologische Wirkungsweise solcher Pseudo-Zucker beruht im Wesentlichen auf ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Zuckern. Da sie sich aber in ihren chemischen Eigenschaften, besonders durch das Fehlen des anomeren Zentrums, von diesen unterscheiden, können sie viele Mechanismen inhibieren, bei denen die Erkennung von Zuckern oder Sacchariden eine Rolle spielt. Einige dieser Prozesse sollen im Folgenden kurz beschrieben werden, um zu einem Überblick über den generellen Mechanismus solcher Reaktion zu gelangen.

¹⁰ Übersichtsartikel: A. Barco, S. Benetti, C. De Risi, P. Marchetti, G. P. Pollini, V. Zanirato, *Tetrahedron Asym.* **1997**, 8, 3515- 3545.

¹¹ z.B. Oseltamivir: C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Liu, L. Zhang, S. Swaminathan, N. Bischofberger, M. S. Chen, D. B. Mendel, C. Y. Tai, W. G. Laver, R. C. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 681-690.

¹² oder z.B. (-)-Reserpine: S. Hanessian, J. Pan, A. Carnell, H. Bouchard, L. Lesage, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 465-473.

1.2.1 Glycosidase-Hemmer

Polysaccharide werden im Metabolismus abgebaut, indem die Zuckerketten enzymatisch an der glycosidischen Bindung aufgebrochen werden, so dass zunächst Bruchstücke entstehen, die dann weiter verstoffwechselt werden können. Diese Hydrolyse findet am anomeren Zentrum statt.

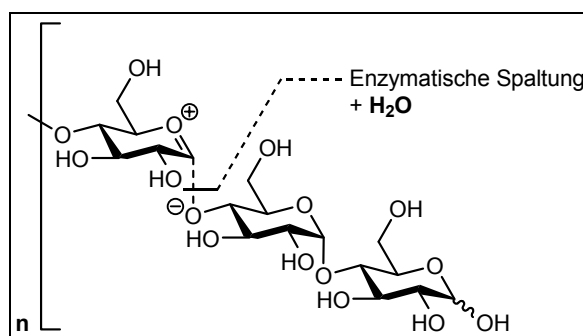


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Hydrolyse von Polysacchariden.

Werden eine oder mehrere Zuckereinheiten durch die analogen Carbazucker ersetzt, so stellen diese Verbindungen für das Enzym noch immer Substrate dar, die gut in die jeweilige katalytische Tasche passen, aber nicht mehr hydrolysiert werden können. Ein Beispiel für einen Glycosidase-Inhibitor¹³ ist Acarbose **6**. Der enthaltene Carbazucker Valienamin **4** ahmt durch seine Doppelbindung bereits den Übergangszustand des Oxoniumions bei der Hydrolyse nach und führt so zu einer besseren Akzeptanz an der aktiven Stelle des Enzyms. Der Erfolg dieser Substanz als Antidiabetikum rührt daher, dass so die Amylase inhibiert bzw. in ihrer Aktivität verlangsamt wird und damit Zuckerspitzen im Blut vermieden werden können.⁵

Valienamin **4** weist auch als Monomer eine α -Glucosidase-Inhibitor-Aktivität auf.¹⁴ Diese liegt für Maltase und Sucrase, bei einer Inhibitor-Aktivität von 50%, bei 3.4×10^{-4} bzw. 5.3×10^{-5} M.¹⁵ Wird Valienamin **4** in Pseudo-Oligosaccharide eingebaut, liegen die Inhibitor-Werte noch höher.¹⁶

¹³ N. Zitzmann, A. S. Metha, S. Carrouée, T. D. Butters, F. M. Platt, J. McCauley, B. S. Blumberg, R. A. Dwek, T. M. Block, *Proc. Natl. Acad. U.S.A.* **1999**, 96, 11878- 11882.

¹⁴ K. M. Shing, T. Y. Li, S. H.-L. Kok, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1941- 1946.

¹⁵ Y. Kameda, N. Asano, M. Yoshikawa, K. Matsui, *J. Antibiot.* **1982**, 33, 1642.

¹⁶ a) B. Junge, F. R. Heiker, J. Kurz, L. Müller, D. D. Schmidt, C. Wunsche, *Carbohydr. Res.* **1984**, 128, 235; b) S. Namiki, K. Kangouir, T. Nagata, N. Hara, K. Sugita, S. Omura, *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1234; c) K. Yokose, S. Ogawa, Y. Suzuki, P. Buchschacher, *The 23rd Symposium on Natural Organic Compounds*, Nagaya, Japan, October 1980, Abstr. Nr. 82.

Dieser Wirkmechanismus ist auch entscheidend für die Wirkung solcher Substanzen als Antibiotikum oder als antivirales Mittel. Auf Zelloberflächen befinden sich verzweigte Polysaccharid-Ketten, die wichtig für die Zellkommunikation im Organismus sind. Viren und Bakterien nutzen diese Ketten ebenfalls, um Zellen befallen zu können. Pseudozucker besitzen das Potenzial, die Rezeptoren dieser pathogenen Eindringlinge zu inhibieren und so eine Infektion zumindest zu verlangsamen.

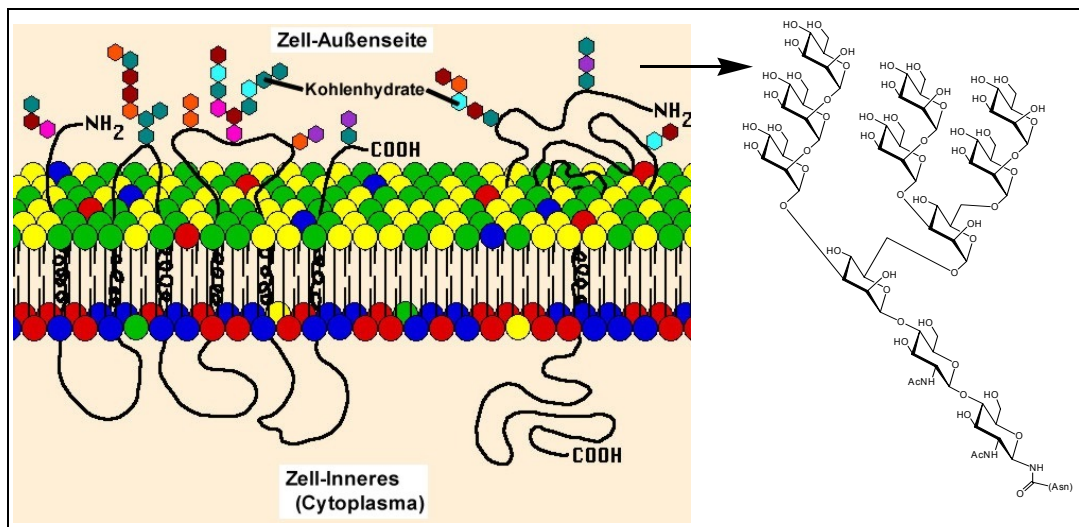


Abbildung 9: Schematische Darstellung einer Zellmembran mit Polysacchariden.¹⁷

1.2.2 Neuramidase-Hemmer

Die Influenza-Viren¹⁸ A und B tragen auf ihrer Oberfläche neben Hämagglutinin (HA)¹⁹ auch Neuramidase N (NA)²⁰, welches ein Transmembran Glycoprotein ist, das mit seinem N-Terminus auf die cytoplasmatische Seite der Membran gerichtet ist.²¹ Es katalysiert die Hydrolyse der Bindung zwischen einer terminalen Sialinsäure-Einheit zu einer D-Galactose- oder D-Galactosamin-Einheit. Es wird vermutet, dass NA für den Transport des Virus in oder aus einer Zelle verantwortlich ist, indem es die Passage durch das Mucin

¹⁷ Entnommen aus: <http://www.fortunecity.de/lindenpark/hundertwasser/517/Glykokalyx.html> (11.01.2006) und modifiziert.

¹⁸ K.-J. Lui, A. P. Kendal, *Am. J. Public Health* **1987**, 712 f.

¹⁹ a) N. K. Sauter, J. E. Hanson, G. D. Glick, J. H. Brown, R. L. Crowther, S. J. Park, J. J. Skehel, D. C. Wiley, *Biochemistry* **1992**, 9609; b) M. Mammen, G. Dahmann, G. Whitesides, *J. Med. Chem.* **1995**, 4179.

²⁰ a) P. M. Coleman, *The influenza viruses: Influenza virus neuraminidase, Enzyme and Antigen*; R. M. Krug, Ed.; Plenum Press: New York, **1989**, Seiten 175- 218; b) P. M. Colman, *Protein Sci.* **1994**, 1687.

²¹ D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, Wiley-VCH, 2. Edition, **1995**, Seite 312.

(Mucus) erlaubt.²² Zudem verhindert dieser Mechanismus die Selbstaggregation des Virus.²³

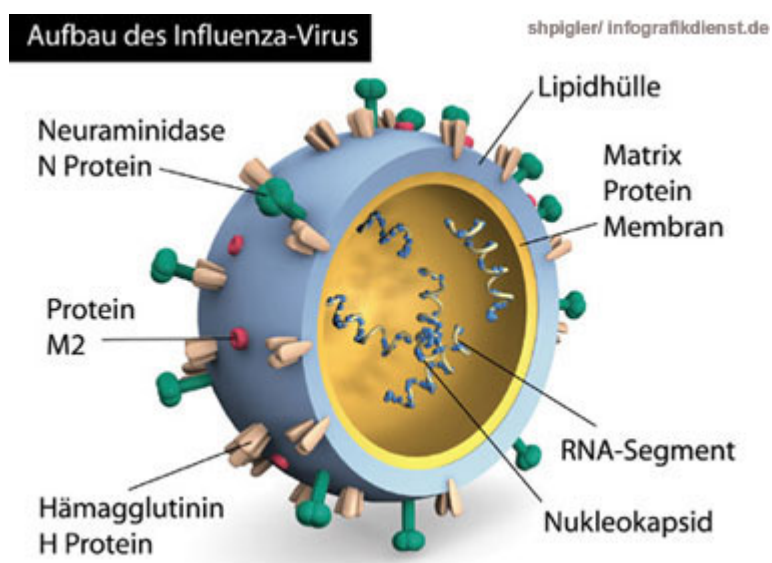


Abbildung 10: Darstellung eines Grippevirus.²⁴

Wenn man die Neuramidase, also die Hydrolyse eines Polysaccharides, inhibiert,²⁵ kann die Infektion der Zellen verhindert oder verlangsamt werden. Der Mechanismus solch einer Inhibierung ist ganz analog des einer Glucosidase. Zu der Klasse der Neuramidase-Hemmer gehört Oseltamivir **18**, welches in Phosphatform als TamifluTM **19** von Roche verkauft wird.⁹ Bei der Phosphatform handelt es sich um ein Prodrug, das heißt, dass die eigentlich wirksame Form **18** erst später im Körper freigesetzt wird. Als kompetitiver Hemmer besetzt es reversibel die katalytische Stelle des NA-Proteins und blockiert so die Hydrolyse der Polysaccharide.

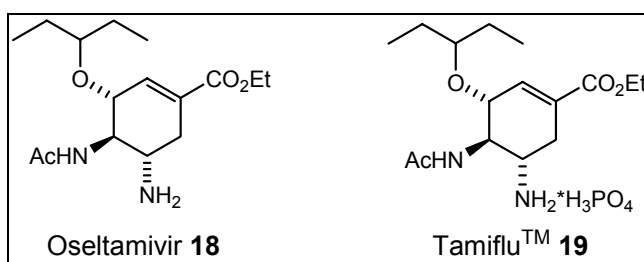


Abbildung 9: Antigrippemittel Oseltamivir **18** bzw. TamifluTM **19** von Roche.

²² a) C. Liu, M. C. Eichelberger, R. W. Compans, G. M. Air, *J. Virol.* **1995**, 1099, b) H. D. Klenk, R. Rott, *Adv. Virus Res.* **1988**, 247.

²³ D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, Wiley-VCH, 2. Edition, **1995**, Seite 1107- 1108.

²⁴ Entnommen aus: http://www.infografikdienst.de/category_list.php?id=7&act=more (02.12.2005).

²⁵ C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Liu, L. Zhang, S. Swaminathan, N. Bischofberger, M. S. Chen, D. B. Mendel, C. Y. Tai, W. G. Iaver, R. C. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 681- 690.

Große Bedeutung wird diesem Medikament bei der Bekämpfung von Grippe-Epidemien zugeschrieben, so wie bei der zurzeit diskutierten Gefahr des Übergreifens des H5N1-Virus (Vogelgrippe) auf den Menschen. Dieses Ereignis wird auch für die Grippe-Epidemie 1918- 1920 verantwortlich gemacht, der mehrere Millionen Menschen zum Opfer fielen.

Als Ausgangsmaterial für die kommerzielle Synthese dient Chinasäure **11** bzw. Shikimisäure **12**.¹² Im Folgenden sind einige Schlüsselschritte der kommerziellen Synthese von Tamiflu™ skizziert.²⁶ Dabei ist besonders erwähnenswert die Einführung der beiden Stickstoff-Funktionalitäten unter Inversion der ursprünglichen Stereochemie.

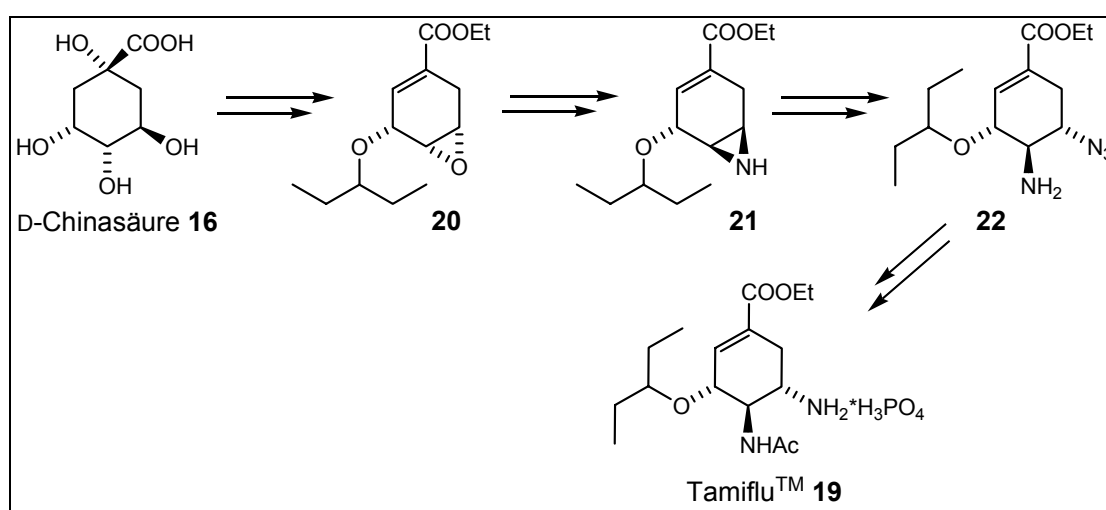


Abbildung 10: Skizze der Darstellung von Tamiflu™ **19**, ausgehend von D-Chinasäure **16** und wichtigen Schlüsselintermediaten.

1.3 Aminoglycoside

Der Wirkmechanismus dieser Antibiotika-Klasse steht in Zusammenhang mit ihren Aminogruppen.²⁷ Durch diese können sie polykationische Wechselwirkungen mit Nukleotid-Basen ausbilden, wobei Aminoglycosid Antibiotika eine hohe Spezifität gegenüber RNA aufweisen und dem gegenüber schlechter an DNA binden. Ihre antibakterielle Wirkung beruht auf der Bindung an der bakteriellen ribosomalen 16S-RNA, im Bereich der Aminoacyl-tRNA-Bindungsstelle (A-Stelle). Dadurch kann eine Änderung der Konformation der RNA induziert werden, was ein fehlerhaftes Ablesen der mRNA

²⁶ M. Karpf, R. Trussardi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2044-2051.

²⁷ C. S. Chow, F. M. Bogdan, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1489- 1513.

während der Translation zur Folge hat. Dieser Prozess führt zu der Produktion von fehlerhaften Proteinen, die die Integrität der Bakterienmembranhülle herabsetzen und schlussendlich zur Zelllyse führen.^{28,29} Ein großer Nachteil dieser Substanzklasse besteht allerdings in ihrer Toxizität.³⁰

Generell gilt, dass durch die Kombination von relativ rigiden Zuckerstrukturen, die durch flexible Bindungen verbunden sind, Strukturen entstehen, die RNA-Abschnitte aufgrund ihrer konformellen Besonderheiten erkennen können.³¹ Für die Stärke der ausgebildeten Bindung ist die Anzahl der vorhandenen Aminogruppen essentiell. Als Faustregel lässt sich ableiten, dass Moleküle dieser Klasse mit sechs Aminogruppen sehr gute Bindungseigenschaften an RNA aufweisen. Dabei handelt es sich um kationische Wechselwirkungen, die Aminogruppen müssen also protoniert vorliegen. Dies ist umso mehr der Fall je höher die Basizität der einzelnen Aminofunktionen ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass intramolekulare Wasserstoffbrücken-Bindungen, z.B. zu OH-Gruppen, diese herabsetzen können.

Die Rolle der Carbazucker in dieser Molekülklasse ist nicht ganz klar zu bestimmen. So handelt es sich jeweils um Aminoalkohole (**9**, **10** und **14**, **15**), die somit einen Anteil zur Gesamtzahl der Aminogruppen liefern. Eine Funktion dieser Moleküle mag sicherlich die Verhinderung der Hydrolyse der gesamten Verbindung sein. Als reines Oligosaccharid würden diese Verbindungen schon metabolisiert sein, bevor sie ihren Wirkort überhaupt erreicht hätten.

2-Desoxystreptamin **9** allein zeigt keine starken Bindungsaffinitäten zu RNA, besitzt aber auch nur zwei Aminogruppen. Als Dimer hingegen verbessern sich die Bindungseigenschaften erheblich, wobei die Bindungslänge und die Art des Linkers eine große Rolle spielt (Abbildung 11).³²

²⁸ Zelllyse: Durchlöcherung der Zellmembran.

²⁹ a) D. Moazed, H. F. Noller, *Nature* **1987**, 327, 389-394; b) P. Purohit, S. Stern, *Nature* **1994**, 370, 659-662; c) D. Fourmy, S. Yoshizawa, J. D. Puglisi, *J. Mol. Biol.* **1998**, 277, 333-345.

³⁰ J. Yang, D. Hoffmeister, L. Liu, X. Fu and J. S. Thorson, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, **12**, 1577.

³¹ K. Michael, Y. Tor, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2091-2098.

³² X. Liu, J. R. Thomas, P. J. Hergenrother, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 9196-9197.

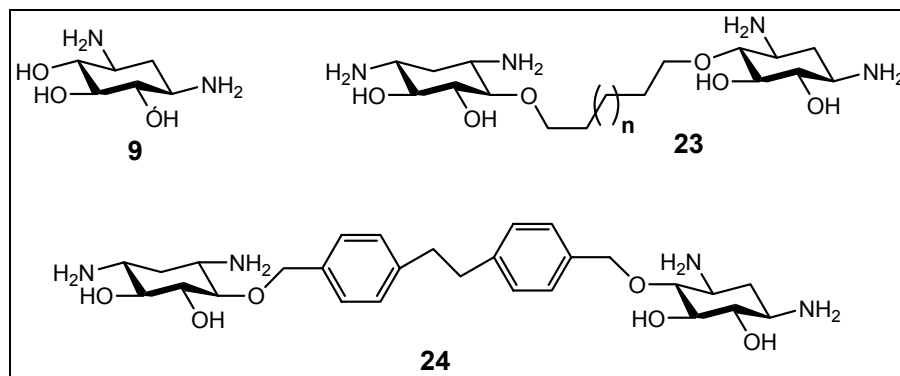


Abbildung 11: 2-Desoxystreptamin **9** und Dimere **23** und **24**.

2-Desoxystreptamin **9** selbst bindet sehr schwach an verschiedene Hairpinloops von RNA mit einem K_d -Wert von $<1000 \mu\text{M}$. Bei Dimeren wie **23** bessert sich dieser Wert erst bei Werten von n , die größer als 2 sind. Die Stärke der Bindung steigert sich kontinuierlich bis zu einem Wert von ca. $11 \mu\text{M}$, bei einer Gesamtkettenlänge von zwölf Kohlenstoffatomen. Etwas bessere Werte zeigt sogar noch Dimer **24**.

Grundsätzlich sind also auch Aminocycltiole in der Lage, spezifisch an RNA zu binden. Des Weiteren gelten diese Verbindungen als weniger toxisch als entsprechende Aminozucker.¹ Dadurch ergibt sich theoretisch die Möglichkeit, Zuckereinheiten in Aminoglycosiden durch Carbazucker zu ersetzen und so eventuell zu anderen pharmakologischen Eigenschaften zu gelangen. Z.B. könnten sich auf diese Art und Weise auch bestehende Resistenzen gegen Aminoglycosid Antibiotika umgehen lassen.

1.4 Unterschiede zwischen Zuckern und Carbazuckern

Der Unterschied zwischen Tetrahydropyranen (Zuckern) und Cyclohexanen besteht in der Existenz bzw. Absenz eines Sauerstoffatoms im Ring. Zucker verfügen auf Grund dieses Sauerstoffatoms über ein anomeres Zentrum, dessen Stereochemie über den anomeren Effekt gesteuert wird.³³ Dieses Zentrum lässt sich z.B. leicht hydrolysieren. Ein solcher Anknüpfungs- bzw. Angriffspunkt am Ring fehlt demzufolge in Cyclohexanen.³⁴

Zucker-Strukturen werden im Allgemeinen als rigide beschrieben, also als konformell stabil.³⁵ Für Cyclohexane gilt dies nur bedingt und hängt sehr vom Substitutionsmuster ab.

³³ A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 4540- 4552.

³⁴ Vergleich Zucker und deren Carbaanaloga: a) M. Carpintero, A. Bastida, E. García-Junceda, J. Jiménez-Barbero, A. Fernández-Mayorales, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4127- 4135; b) T. Sakakibara, K. Suzuki, A. Sakai, M. Scindo, C. Nagano, S. Nerumi, Y. Kajihara, K. Mochizuki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 5711- 5712

³⁵ A. Kirschning, A. F.-W. Bechthold, J. Rohr, *Top. Cur. Chem.* **1997**, 1- 84.

Generell lässt sich feststellen, dass die große Mehrzahl der Substituenten am Tetrahydropyran eine äquatoriale Position einnimmt, also durch die sterischen Ansprüche der Substituenten schon eine bestimmte Konformation vorgegeben ist. Zum anderen ist auch die verkürzte C-O Bindungslänge (1.42 Å) im Tetrahydro-Pyran-Ring für die Rigidität verantwortlich. Aufgrund dessen kommen sich diaxiale Substituenten an C-1 und C-5 näher, als dies in einem Cyclohexanring der Fall wäre (C-C: 1.54 Å; Abbildung 13). Dies führt zu einer größeren Abstoßung als in einem Cyclohexan-Ring und liefert einen wichtigen Beitrag zur Beibehaltung einer bevorzugten Konformation. Pyranosen sind somit eher als Carbazucker bemüht 1,3-diaxiale Anordnungen zu vermeiden.³⁶

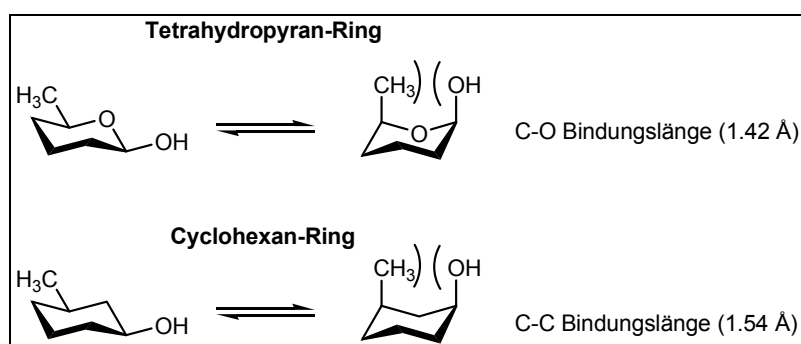


Abbildung 12: 1,3-diaxiale Wechselwirkungen in Tetrahydropyranen und Cyclohexan-Ringen.

Nichtsdestotrotz gibt es einige Beispiele, in denen auch Tetrahydropyran-Ringe ihre Konformation ändern.^{34,37} Ausschlaggebend dafür ist meist ein zu großer sterischer Anspruch zweier benachbarter äquatorialer Substituenten. Die Interaktion zwischen beiden kann dabei in einer 1,2-diaxialen Anordnung merklich verringert werden (**25**), bzw. durch eine Verzerrung der Sessel-Konformation, in der wenigstens ein Substituent eine axiale Position einnimmt (**26b**).^{34b}

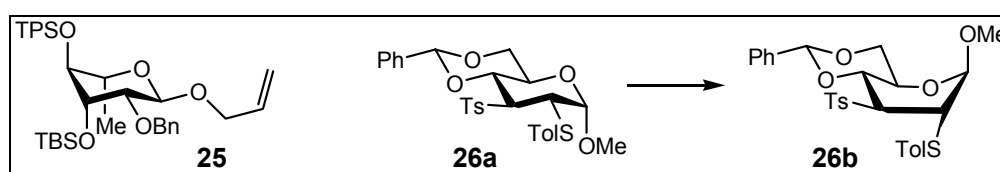


Abbildung 13: Diaxiale Stellung der beiden großen Silylether an C-3 und C-4; verzerrte Sesselkonformation **26b** durch große Substituenten an C-2 und C-3.

³⁶ J. F. Stoddart, *Stereochemistry of Carbohydrates*, Kapitel 3, Wiley-Interscience **1971**.

³⁷ a) H. Yamada, M. Nakatani, T. Ikeda, Y. Marumoto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 5573- 5576; b) T. Hosoya, Y. Ohashi, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 663- 666; c) M. A. Tius, J. Bush-Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 5181. 5184.

Ersetzt man das Ringsauerstoffatom in Verbindung **26a** durch eine CH₂-Gruppe und erhält so Verbindung **27**, dann stellt man fest, dass diese Verbindung die gleiche Konformation wie der Zucker **26b** einnimmt.^{34b}

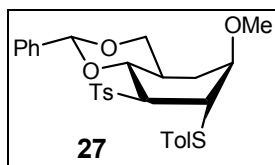


Abbildung 14: Verzernte Sesselkonformation des Carbazuckers **27**.

Intramolekulare Wasserstoffbücken-Bindungen können ebenfalls einen Einfluss auf das konformelle Gleichgewicht haben. Solch ein Effekt wird aber eher bei Cyclohexanen als bei Zuckern beobachtet.^{35,38}

1.5 DIELS-ALDER-Reaktion

Eine der direktesten und elegantesten Methoden zur *de novo* Synthese von Cyclohexanen, stellt mit Sicherheit die DIELS-ALDER-Reaktion dar.^{39,40} Dabei handelt es sich im Idealfall um eine besonders atomökonomische Reaktion.⁴¹ Sie kann bei Wahl der richtigen Substrate sogar ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

Schon 1926 berichteten OTTO DIELS und KURT ALDER über Reaktionen folgenden Typs:⁴²



Schema 1: Erste „Diels-Alder“-Reaktion.

Anhand der Auswertung von weiteren Literaturbeispielen dieses Reaktionstyps, waren sie im Januar 1928 in der Lage, diese Reaktion soweit zu klassifizieren, dass sie fortan ihren

³⁸ a) B. Bernet, A. Vasella, *Hel. Chim. Acta* **2000**, 995-1021; b) X. Chen, D. A. Walthall, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 12614- 12620.

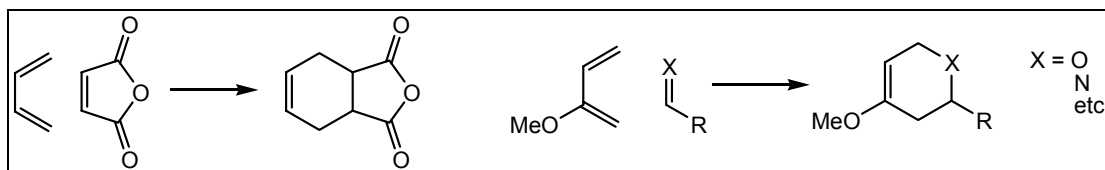
³⁹ *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, edited by S. Kobayashi and K. A. Jorgensen, Wiley-VCH **2001**.

⁴⁰ Übersichtsartikel: a) E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, 1724- 1741; b) K. C. Nicolaiou, S. A. Snyder, T. Montagnon, *Angew. Chem. Int. E.* **2002**, 1668- 1698; c) T. J. Brocksom, J. Nakamura, M. L. Ferreira, *JournalOf The Brazilian Society* **2001**, 597- 622; d) E. Goldstein, B. Beno, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 6036- 6043; e) R. R. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 250- 259.

⁴¹ B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 695- 705.

⁴² O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, 450, 237-254.

Namen tragen sollte.⁴³ Große Bedeutung hat diese Reaktion im Bezug auf den Aufbau eines Kohlenstoff-Sechsrings oder Heterocyclen wie z.B. Tetrahydropyran-Ringen erlangt.



Schema 2: Beispiele für Standard-DIELS-ALDER-Reaktionen.

Der große Charme dieser Reaktion liegt darin, dass man wichtige funktionelle Gruppen bereits an den beiden Reaktionskomponenten etablieren kann und nicht erst später am Ring einfügen muss. Somit stellt sie einen Zugang zu der Synthese einer Vielzahl von unterschiedlichen Sechs-Ringen dar.

⁴³ O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98-122.

2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Synthese von neuartigen Aminocyclitol-Bausteinen. Deren Verknüpfung zu linearen Dimeren und Makrocyclen soll sich nach erfolgreicher Darstellung anschließen. Dies geschieht analog zu Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe KIRSCHNING, die auf Aminozucker-Bausteinen basieren.^{44,45,46} Nach Entschützung der funktionellen Gruppen sollen so Substanzen erhalten werden, die auf ihre biologische Wirkung in unterschiedlichen biologischen Testsystemen untersucht werden können.

Ein Vergleich der Eigenschaften von bereits vorhandenen Aminozucker-Verbindungen und den hier neu synthetisierten Aminocyclitolen soll helfen, in der Zukunft Wege zu weisen, um die Unterschiede und Gemeinsamkeiten dieser Verbindungen besser zu verstehen.

2.1 Vorarbeiten

Anhand einer Beispiel-Synthese zum tetrameren Makrocyclus **33** nach GUANG-WU CHEN, soll die generelle Synthese-Strategie erläutert werden.^{43a} Ausgegangen wird von einem Amino-Baustein mit Allylinker **28**, welcher mit Hilfe einer Metathese-Reaktion zum Homodimer **29** verknüpft wird.⁴⁷ Nach Hydrierung der Doppelbindung und abermaliger Einführung einer Allylfunktion, steht Substrat **30** für eine Ringschluss-Metathese bereit. Der Ringschluss kann sowohl intramolekular erfolgen, oder auch wie hier das Tetramer **31** und das Hexamer **32** liefern. Welche Produkte letztendlich entstehen, lässt sich schwer vorhersagen und ist Substrat abhängig. Zu Makrocyclus **33** gelangt man durch Hydrierung der Doppelbindungen und Deblockierung der Stickstoff-Funktion.

Die so erhaltenen Verbindungen werden in unterschiedlichen Testsystemen auf ihre biologische Wirksamkeit untersucht. Ein verwendetes System ist die Untersuchung der

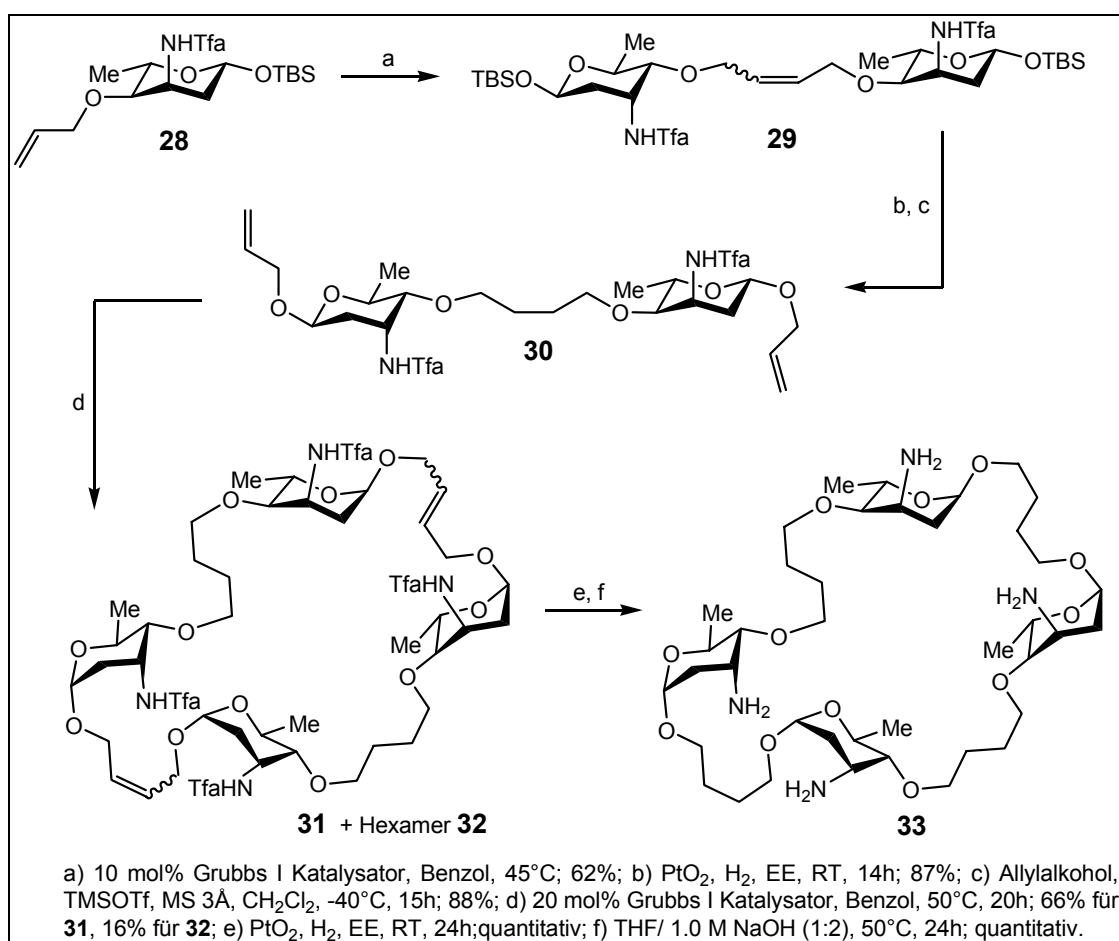
⁴⁴ a) G.-w. Chen, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2717-2729; b) G.-w. Chen, J. Jaunzems, M. Jesberger, M. Kalesse, M. Lindner, A. Kirschning *Tetrahedron* **2004**, 60, 15, 3505-3521; c) J. Jaunzems, B. Oelze, A. Kirschning, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 3448-3456.

⁴⁵ a) G.-w. Chen, *New Neo-aminodeoxysaccharides with Nucleic Acid Binding Properties*, Dissertation, Technische Universität Clausthal, **2000**; b) J. Jaunzems, *Solid-Phase Assisted Synthesis of Glycoconjugates, and Synthesis of ¹⁵N-labelled Aminoglycosides*, Dissertation, Universität Hannover, **2003**; c) M. Lindner, *Synthese von linearen und cyclischen verbrückten Neoligosacchariden*, Dissertation, Universität Hannover, **2004**.

⁴⁶ Ein ähnlicher Synthese-Ansatz wird in der Arbeitsgruppe von ROY verfolgt: R. Dominique, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 395- 398.

⁴⁷ Übersichtsartikel zur Synthese von Neoglycokonjugaten durch Metathese: M. A. Leeuwenburgh, G. A. v. d. Marel, H. S. Overkleeft, *Cur. Opin. Chem. Biol.* **2003**, 757- 765.

Bindungsfähigkeit an die TAR-RNA von HIV 1. Makrocyclus **33** zeigt dabei die bisher stärksten und spezifischsten Wechselwirkungen mit der RNA.^{43b,c}



Schema 1: Synthese des Makrocyclus **33** nach GUANG-WU CHEN.

2.2 Geplante Syntheseansätze

Um Aminocyclitol-Bausteine analog zu Verbindung **28** zu synthetisieren, sollen drei verschiedene Ansätze verfolgt werden. Zwei davon basieren auf der Nutzung des *chiral pools*, in Form der natürlichen vorkommenden Cyclitole Chinasäure **16** und Shikimisäure **17**. Ausgehend von diesen Ausgangsmaterialien müssen zunächst Stickstoff-Funktionen in den Molekülen etabliert werden, um letztendlich zu Bausteinen wie **28** zu gelangen. Ein dritter Ansatz verfolgt das Ziel, die gewünschten Aminocyclitole mit Hilfe einer *de novo* Synthese über eine DIELS-ALDER-Reaktion bereitzustellen. Dabei liegt ein Hauptaugenmerk auf der Einführung der Aminofunktion über die Dien-Komponente der Reaktion und einer Etablierung dieser Route. Über eine Variierung der En-Komponenten, soll ein Überblick über die Substratbreite dieser DIELS-ALDER-Reaktion erhalten werden.

Stehen am Ende dieser Synthesen Aminocyclitol-Bausteine mit Allyllinkern bereit, so sollen diese durch Metathese-Reaktionen zu Homodimeren analog **30** und Makrocyclen analog **33**, weiter verknüpft werden. Am Ende einer solchen Reaktionssequenz werden entschützte Aminoalkohole erhalten, die auf ihre Eigenschaften in biologischen Testsystemen untersucht werden können. Diese Substanzen können monomere, lineare dimere oder makrocyclische Aminocyclitol-Einheiten sein. Im Folgenden sollen kurz die Schlüsseltransformationen der drei Syntheseprojekte ausgehend von den jeweiligen Ausgangssubstanzen skizziert werden.

Die von Chinasäure **16** ausgehende Synthese soll zunächst zu einem einfach aminierten Allyl-Baustein analog **28** führen. Zudem ist geplant eine Makrocyclisierungs-Strategie zu entwickeln, über die testfähige Aminoalkohole erhalten werden sollen.

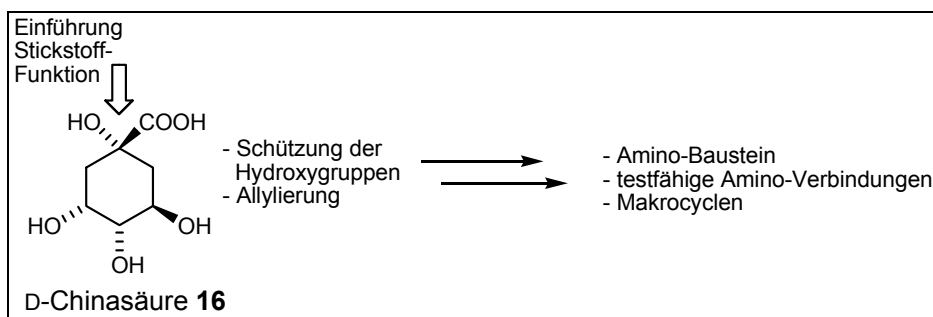


Abbildung 17: Skizze eines auf Chinasäure **16** basierenden Synthese-Weges.

Im Gegensatz zu der Chinasäure-Synthesesequenz, ist im Falle der Shikimisäure **17** eine zweite Amino-Funktion am Molekül einzuführen, um so zu einem Diaminobaustein zu gelangen. Davon ausgehend sollen Wege entwickelt werden, die zu vielversprechenden Aminoalkoholen führen, um diese auf ihre biologische Wirksamkeit zu testen.

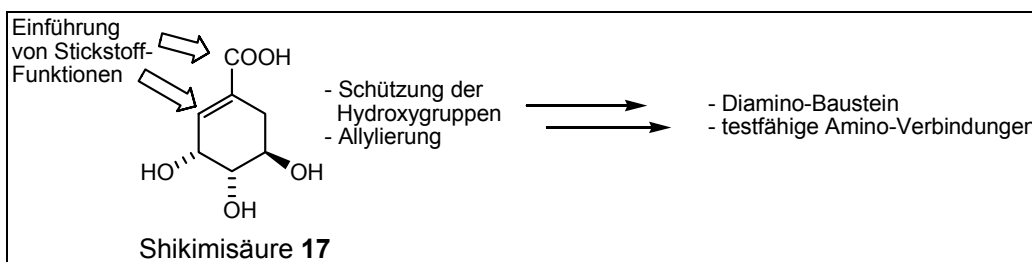


Abbildung 18: Projekt-Skizze für eine auf Shikimisäure **17** aufbauende Synthese-Sequenz.

Der dritte Synthese-Ansatz, die Bereitstellung von Aminocyclohexan-Bausteinen durch DIELS-ALDER-Reaktion, bringt zunächst die Herausforderung der Entwicklung eines Amino-substituierten Dien-Bausteins mit sich. Diese Dien-Komponente soll dann in der Reaktion mit mehreren En-Bausteinen erprobt werden. Dabei soll auch die Möglichkeit

einer enantio- bzw. diastereo-selektiven Synthese, durch die Verwendung von chiralen Lewissäuren oder Auxilaren, untersucht werden.

Gelingt die Synthese von Aminocyclitolen über solch einen DIELS-ALDER-Ansatz, dann sollen Wege aufgezeigt werden, um die so erhaltenen Substanzen in Verbindungen zu überführen, die sich zur Testung in biologischen Assays eignen.

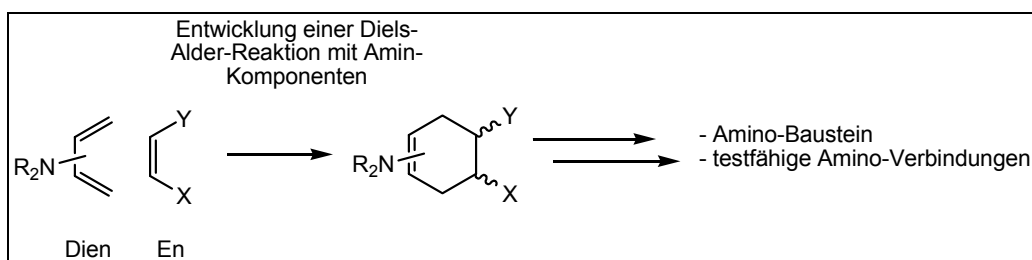


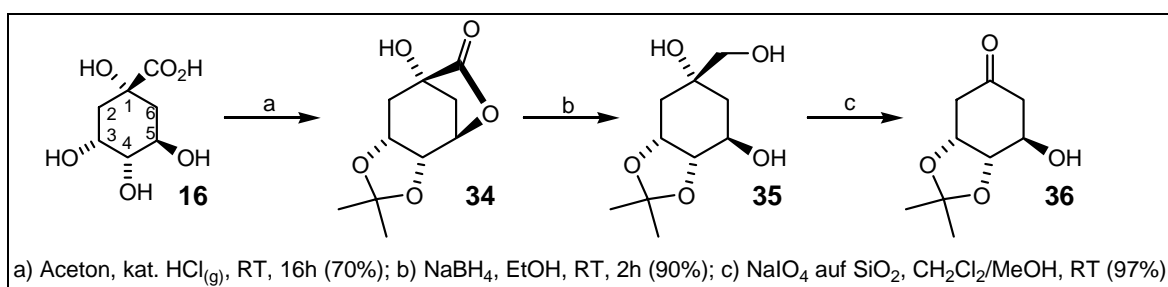
Abbildung 19: Ansatz für die Synthese von Amino-Cylitolen durch eine DIELS-ALDER-Reaktion.

3. Chinasäure-Synthesen

Die Synthese von makrocyclischen Amino-Cyclitolen beginnt ausgehend von D-Chinasäure **16** (siehe Kapitel 1.4). Dieses Mitglied des *chiral pool* bringt bereits vier stereogene Zentren mit sich, von denen sich drei in den resultierenden Produkten wieder finden werden.¹⁰

3.1 Allyllinker-Bausteine

Chinasäure **16** wird zunächst über literaturbekannte Transformationen über das Lacton **34** und das Triol **35** schließlich in das Keton **36** überführt.⁴⁸ Dabei ist erwähnenswert, dass sich die Ausbeute der Periodatspaltung von **35** zu Keton **36** um ca. 10% steigern lässt, wenn auf Kieselgel adsorbiertes NaIO₄ verwendet wird.⁴⁹



Schema 2: Literatur-Synthese zu Keton **36**.

Die anschließende Reaktion zum Oxim **37** gelingt am besten, wenn zum Abpuffern des pH-Wertes Natriumacetat benutzt wird. Reduktion zum korrespondierenden Amin wurde mit Natriumborhydrid und Nickel(II)-Acetat als Katalysator erreicht. Hierbei handelt es sich um ein eher ungewöhnliches Reagenz-System für solch eine Transformation. Normalerweise wird über einen mindestens stöchiometrischen Einsatz von Metallsalzen für solche Umsetzungen berichtet.⁵⁰

Um das Amin als Trifluoracetamid zu schützen, ist keine vorherige Aufarbeitung vonnöten. Trifluoressigsäureethylester als Reagenz wird einfach zu der methanolischen

⁴⁸ a) B. M. Trost, A. G. Romero, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2332-2342; b) J. E. Audia, L. Boisvert, A. D. Patten, A. Villalobos, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3738-3740.

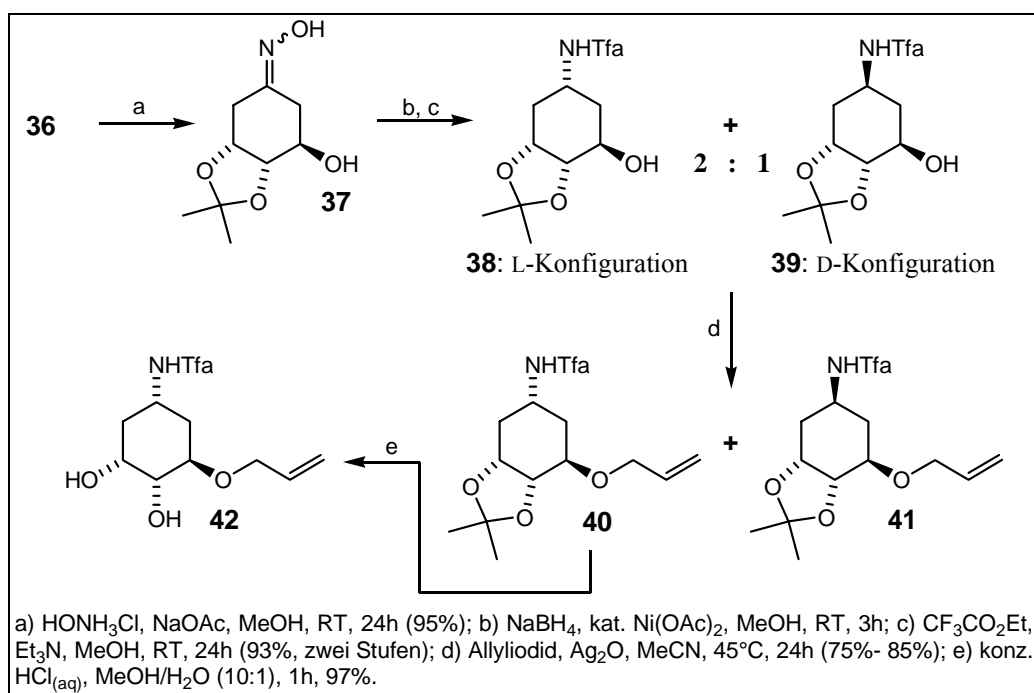
⁴⁹ Y.-L. Zhong, T.K.M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622-2624.

⁵⁰ J. Ipaktschi, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 856-858

Reaktionslösung der Reduktion hinzugefügt und man erhält die geschützten Amine **38** und **39** in exzellenten Ausbeuten über zwei Stufen.⁵¹

Die Zuordnung der absoluten Konfiguration der beiden Diastereomere **38** und **39** gestaltete sich schwierig, da diese Moleküle keine ideale Sessel-Konformation einnehmen. Die genauere Analyse hierzu wird der Übersichtlichkeit halber gesondert in Kapitel 3.6.1 behandelt werden.

Nach Allylierung der freien Alkohol-Funktion an C-5 lassen sich die epimeren Amide **40** und **41** leichter voneinander separieren, als auf der Stufe zuvor.⁵² Durch die Entschützung von **40** zum Diol **42** konnte erfolgreich die absolute Konfiguration der beiden Diastereomere bestimmt werden. Um die beiden Diastereomere in der Folge besser unterscheiden zu können, werden sie nach der D/L-Nomenklatur für Cyclitole benannt.⁵³ Danach hat Amid **38** eine L-Konfiguration und Amid **39** dementsprechend eine D-Konfiguration.



Schema 3: Synthese der Allyllinker-Bausteine **40** und **41**.

Die eingeführte Allylfunktion dient dazu, die beiden vorliegenden Verbindungen durch Oelfin-Metathese im Folgenden mit sich selbst zu dimerisieren.

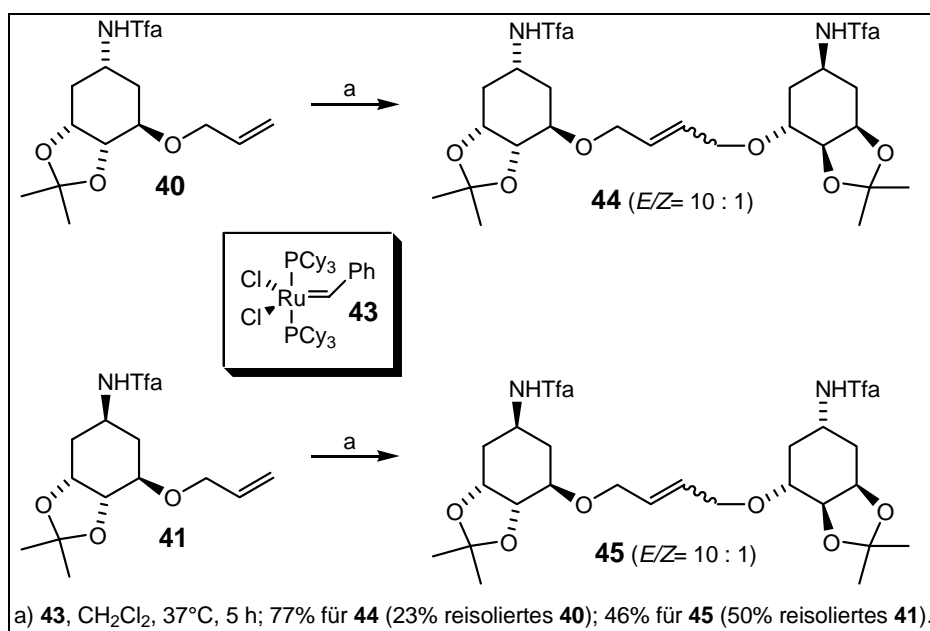
⁵¹ T. J. Curphey, *J. Org. Chem.* **1979**, 2805- 2807.

⁵² Die bis hierher beschriebenen Moleküle wurden bereits in der Diplomarbeit: Benjamin Oelze, *Synthesen von Aminoglycosidanaloga auf Basis von Chinasäure*, Universität Hannover, 03.10.2001– 03.06.2002, beschrieben. Aufgrund von eklatanten Ausbeuteverbesserungen einzelner Reaktionsschritte und der Vollständigkeit halber, seien sie hier nochmals aufgeführt.

⁵³ a) P. Fresenius, K. Görlitzer, *Organisch-chemische Nomenklatur*, 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1998, Seiten 300- 302; b) Hoppe-Seylers, *Z. Physiol. Chem.* **1969**, (350), 523.

3.2 Metathese

Durch voneinander getrennte Umsetzung der beiden Allyl-Bausteine mit dem Grubbs-Katalysator der ersten Generation **43**, lassen sich die beiden Homodimere **44** und **45** erhalten. Beide Verbindungen liegen als *E/Z*-Gemische in einem Verhältnis von ca. 10:1 vor. Die Umsetzung erfolgt nicht vollständig, es wird nicht umgesetztes Edukt reisoliert. Jedoch stellt dies keinen Rückschlag dar, da dieses Material immer wieder in Reaktionen unter Metathese-Bedingungen eingesetzt werden kann, um so einen nahezu quantitativen Umsatz zu erreichen. Es ist wichtig an dieser Stelle zu erwähnen, dass der Einsatz des reaktiveren Katalysators Grubbs II zu fast vollständiger Isomerisierung der Doppelbindung zum Enolether führt und es somit zu keiner Produktbildung kommt.^{54,55,56}



Schema 4: Homodimerisierung von Allylethern **40** und **41** durch Metathese.

Die *E*-Selektivität dieses Prozesses steht in voller Übereinstimmung mit den meisten intermolekularen Metathese-Reaktionen. Dafür verantwortlich ist die Bildung eines *trans*- α,β -disubstituierten Metallocyclobutan Intermediaten.⁵⁷ Die genauen Verhältnisse der nicht trennbaren *E/Z*-Gemische können mit Hilfe von ¹H- und ¹³C-NMR Spektroskopie und den

⁵⁴ a) G.-w. Chen, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2717-2729; b) K. Mennecke, K. Grela, U. Kunz, A. Kirschning, *Synlett* **2005**, 2948- 2952.

⁵⁵ Übersichtsartikel: R. Uma, C. Crevisy, R. Gree, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 27-52.

⁵⁶ a) M. Arisawa, Y. Terada, M. Nakagawa, A. Nishida, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4926-4928; b) M. K. Gurjar, P. Yakambram, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3633-3636; c) D. C. Braddock, A. J. Wildsmith, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3239-3242; d) T. R. Hoye, H. Zhao, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1123-1125.

⁵⁷ H. E. Blackwell, D. J. O'Leary, A. K. Chatterjee, R. A. Washenfelder, D. A.; Bussmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 58-71.

daraus abgeleiteten Korrelationsspektren abgeleitet werden.⁵⁸ Da es sich hier jedoch um C_2 -symmetrische Moleküle handelt, ist eine Analyse der Kopplungskonstanten zur Konfigurations-Bestimmung unmöglich.

Vor diesem Hintergrund haben GLASER *et al.* in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe KIRSCHNING eine NMR-Technik entwickelt, die auf einfache Art und Weise erlaubt, zwischen den vicinalen Protonen in C_2 -symmetrischen *E*- und *Z*-Alkenen zu unterscheiden (Abbildung 1).⁵⁹ Mit dieser Methode erhält man ein Spektrum, aus dem sehr einfach die Kopplungskonstanten der vicinalen Doppelbindungsprotonen abzulesen sind und somit eine Zuordnung der Signale möglich macht.

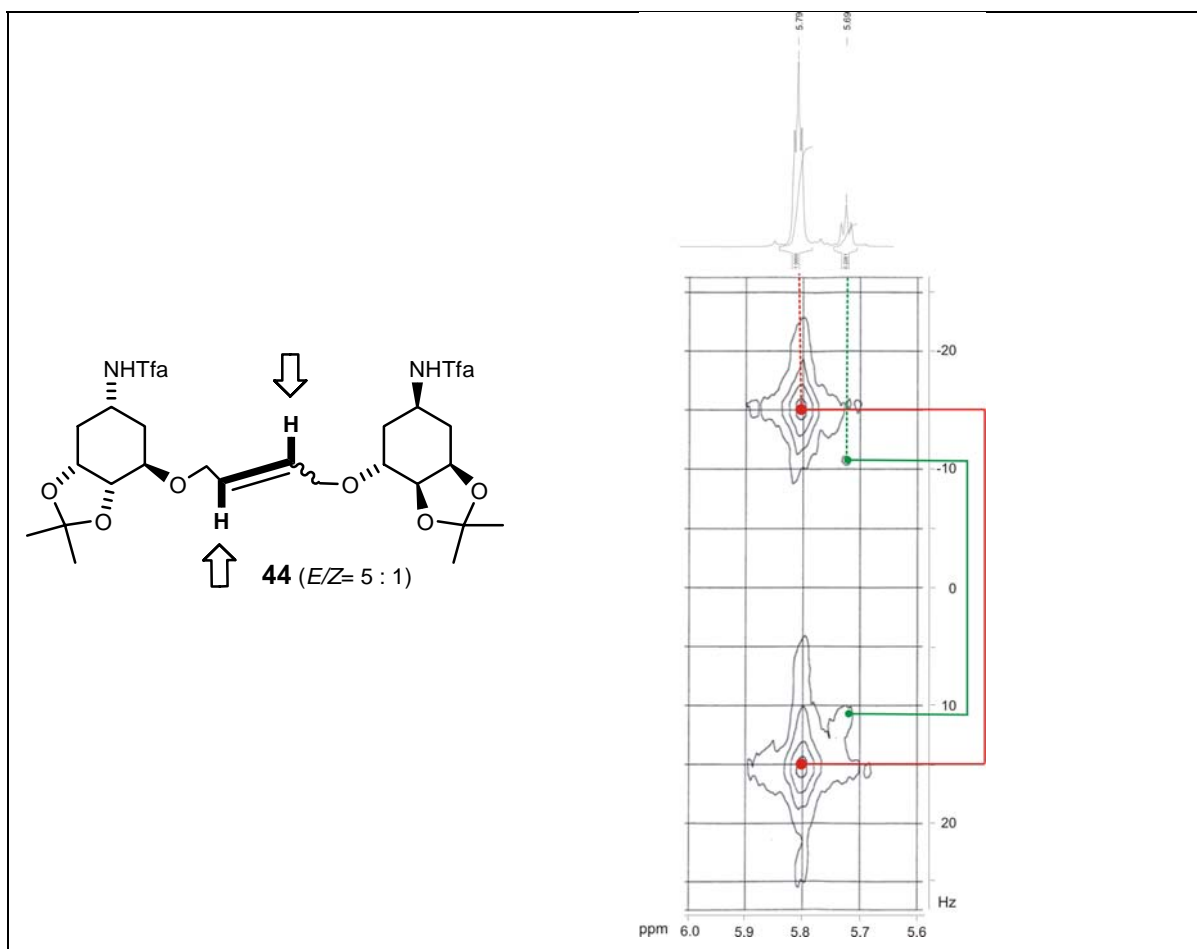


Abbildung 20: Bestimmung der Doppelbindungs-Konfiguration von **44** durch NMR-Spektroskopie.

Erreicht wird dieser Effekt, indem nur Protonen detektiert werden, die an ^{13}C -Kohlenstoff gebunden sind, während alle Signale von an ^{12}C gebundenen Protonen unterdrückt werden,

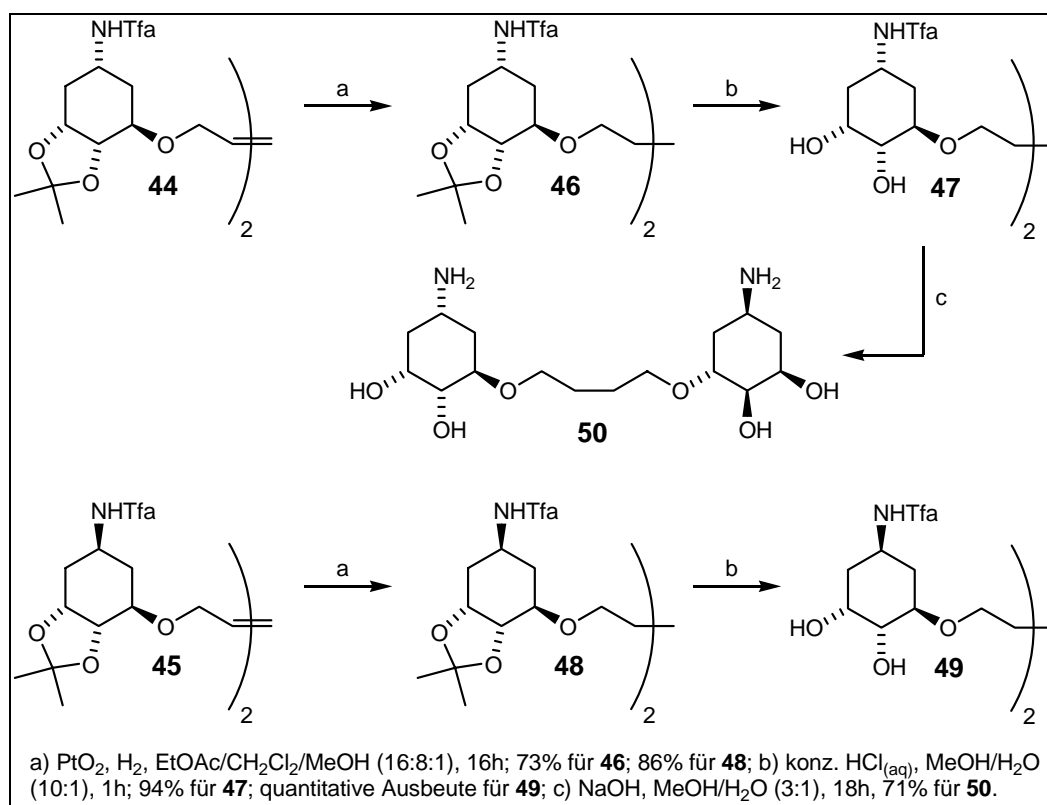
⁵⁸ a) E. Breitmaier, W. Voelter, aus Carbon- ^{13}NMR Spectroscopy. High Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry; VCH: New York **1987**; Seite 192; b) S. T. Diver, S. L. Schreiber, J. Am. Chem. Soc. **1997**, 119, 5106-5109.

⁵⁹ B. Luy, G. Hauser, A. Kirschning, S. J. Glaser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1125-1132.

was zu einem Symmetrie-Bruch führt. Diese Methode hat sich nicht nur als sehr sensibel erwiesen, sie zeichnet sich auch durch kurze Messzeiten und die Möglichkeit der direkten Messung der Kopplungskonstanten aus.

3.3. Entschützung und weitere Allylierung

Die Doppelbindungen der so erhaltenen Metathese-Produkte **44** und **45** werden im Folgenden hydriert, man erhält die Dimere **46** und **48**. Nach anschließender Hydrolyse der Acetale werden die Tetrole **47** und **49** erhalten. An dieser Stelle wurde auch die Aminentschützung an Verbindung **47** demonstriert, um den Aminoalkohol **50** zu erhalten.⁶⁰ Mit dieser Verbindung konnten bereits erste biologische Tests durchgeführt werden (siehe Kapitel 6).



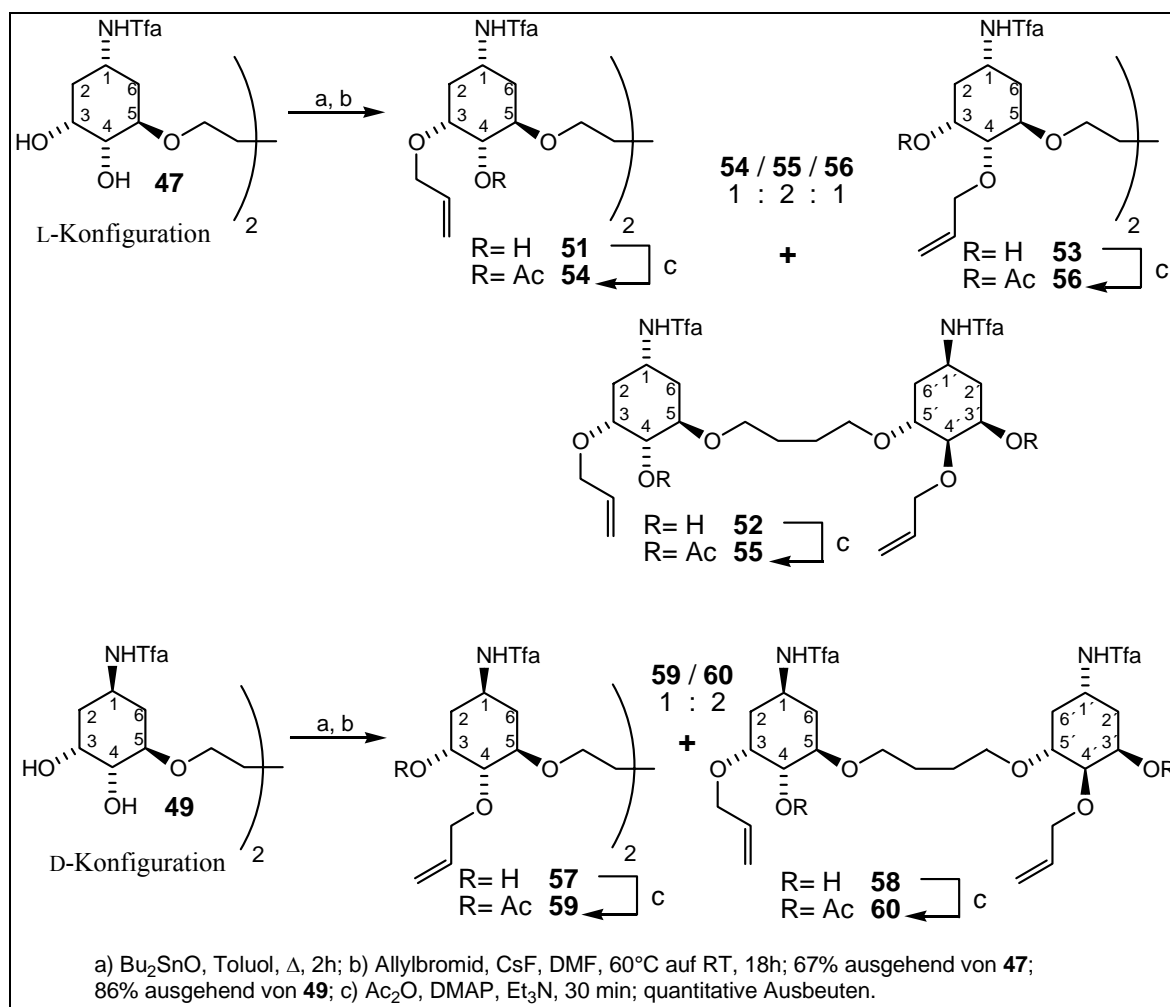
Schema 5: Hydrierung und Acetonid-Entschützung von **44** und **45**.

Auf dieser Stufe soll selektiv eine der beiden Alkoholfunktionen an C-3 oder C-4 allyliert werden, um einen Anknüpfungspunkt für eine Ringschluss-Metathese zu schaffen. Erreicht

⁶⁰ Dieser wurde auch bereits in der Diplomarbeit beschrieben; siehe Referenz 52.

wird dies durch ein Dibutylzinnoxid-Protokoll⁶¹ und der Öffnung des resultierenden Stannyliden-Acetals durch Allyliodid als Elektrophil.⁶²

Ausgehend von dem L-Diastereomer **47** konnten so die diallylierten Ether **51**, **52** und **53** in einem Verhältnis von 1:2:1 erhalten werden, deren jeweiligen freien Hydroxygruppen gleich acetyliert werden, um die so erhaltenen Acetate **54**, **55** und **56** auf dieser Stufe zu trennen. Das Ergebnis für das D-Diastereomer **49** ist sehr ähnlich. Auf diese Weise werden die acetylierten Allylether **59** und **60** in einem Verhältnis von 1:2 erhalten. Im Gegensatz zur L-Serie kann jedoch kein Produkt isoliert werden, das zweifach an O-3 allyliert ist (im Vergleich zu **54**).



Schema 6: Selektive Allylierung der Homodimere **47** und **49**.

⁶¹ Der Fortschritt der Stannyliden-Bildung lässt sich nicht per DC-Kontrolle verfolgen, da das Produkt auf Kieselgel sofort zum Edukt hydrolysiert.

⁶² a) S. David, in *Preparative Carbohydrate Chemistry*; Marcel Dekker, Inc. 1997; 69- 72; b) S. David, S. Hannessian, *Tetrahedron* **1985**, 41, 643.

Diese Reaktion erweist sich als sehr präzise, was das Ausschließen einer möglichen Doppelallylierung an einem Cyclohexan-Ring anbelangt. Es wird an jedem Ring immer nur eine Hydroxylgruppe allyliert, während die andere unberührt bleibt. Bemerkenswert ist jedoch die fast völlige Abwesenheit von Selektivität, was eine Unterscheidung zwischen O-3 und O-4 anbelangt. Im Fall der L-Derivate ist ein 1:1-Verhältnis der Allylierung von O-3 und O-4 zu beobachten, während sich im Fall der Produkte mit D-Konfiguration eine Selektivität von 2:1 für die Allylierung an O-4 beobachten lässt.

Für ein tieferes Verständnis dieser Ergebnisse ist ein genaues Wissen über die konformellen Eigenschaften dieser Moleküle vonnöten. Eine genauere Analyse hierzu wird in Kapitel 3.6.3 erfolgen.

Nichtsdestotrotz stehen durch Diversität dieser Reaktion nun fünf Diene, erhalten aus zwei Vorläufermolekülen **47** und **49**, zur Verfügung, die als Substrate für Ringschluss-Metathese-Reaktionen zur Verfügung stehen.

3.4 Ringschluss-Metathese

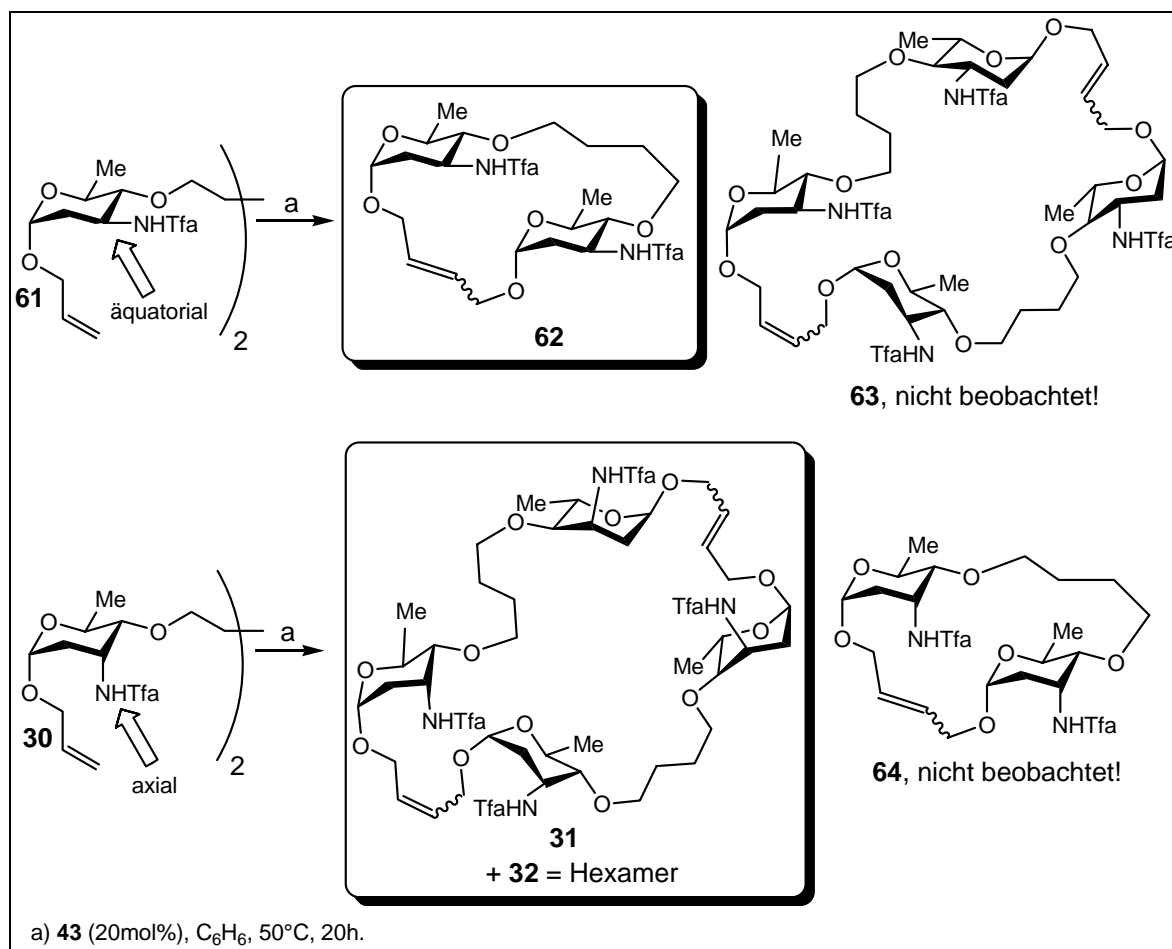
Vorherige Arbeiten in der Arbeitsgruppe KIRSCHNING haben gezeigt, dass für das Ergebnis einer Makrocyclisierung mehrere Faktoren verantwortlich sind. So können ausgehend von den dimeren Allylethern **61** und **30** das Dimer **62**, das Tetramer **31** und ein Hexamer **32** beobachtet werden (Schema 6).^{63,64,65}

61 und **30** sind Epimere und unterscheiden sich nur durch die Lage der Amid-Gruppe an C-3. Bei der RCM von **61**, wo die NHTfa-Gruppe eine äquatoriale Position einnimmt, kommt es zu einem direkten intramolekularen Ringschluss zu Dimer **62**, während es bei **30**, mit axial orientierter NHTfa-Gruppe, zunächst zu einer intermolekularen Reaktion kommt und so die Tetra- und Hexamer **31** und **32** erhalten werden, aber kein Dimer **64**. Diese Ergebnisse machen deutlich wie schwierig es letztlich ist, das Ergebnis der Ringschluss-Metathese vorherzusagen.

⁶³ Die Bezeichnung Dimer, Tetramer usw. bezieht sich hier auf die Anzahl von Zucker-Molekülen im Makrocyclus.

⁶⁴ G.-w. Chen, J. Jaunzems, M. Jesberger, M. Kalesse, M. Lindner, A. Kirschning, *Tetrahedron* **2004**, 60, 15, 3505-3521.

⁶⁵ J. Jaunzems, B. Oelze, A. Kirschning, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 3448-3456.



Schema 7: Ergebnis der RCM von **61** und **30** nach GUANG-WU CHEN.

Um die so erhaltenen experimentellen Ergebnisse besser nachvollziehen zu können, wurden einige Molekularmodell-Rechnungen durchgeführt.⁶⁶ Dazu wurden die Strukturen der Moleküle **61**, **30**, **62** und **63** sowie **31** und **64** zunächst mit Hilfe des MMFFs-Kraftfeldes⁶⁷ und CHCl₃ als Solvensmodell⁶⁸ minimiert, um dann diese optimierten Strukturen als Eingabe für eine Monte Carlo Suche⁶⁹ unter den gleichen Bedingungen zu benutzen. Die so erhaltenen relativen Energien sind in Tabelle 1 aufgeführt.

⁶⁶ Mit MacroModel 7.2 von Schrödinger: F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.*, **1990**, 11, 440-467.

⁶⁷ T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.*, **1996**, 17, 490-519.

⁶⁸ W. C. Still; A. Tempczyk; R. C. Hawley; T. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6127.

⁶⁹ a) J. M. Goodman, W. C. Still, *J. Comput. Chem.*, 1991, **12**, 1110-1117; b) H. Senderowitz, F. Guarnieri, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 8211-8219.

Tabelle 1: Vergleich der relativen Energien von **61** und **30**, sowie ihren möglichen dimeren und tetrameren Ringschluss-Produkten **62**, **63** und **31**, **64**.

| | axiales Amid relative Energie [kJ/mol] | äquatoriales Amid relative Energie [kJ/mol] | Δ Energie [kJ/mol] |
|-------------|---|--|------------------------------|
| offenkettig | 785 (30) | 791 (61) | - 6 |
| Dimer | 863 (64) | 807 (62) | + 56 |
| Tetramer | 1566 (31) | 1554 (63) | + 12 |

Während die Energie-Unterschiede der beiden Epimere im offenkettigen Zustand und auch im Tetramer eher klein sind, so lässt sich für den Fall der Dimere **62** und **64** ein größerer Energieunterschied ermitteln. Eine starke sterische Hinderung im Fall der axialen NHTfa-Gruppe scheint im Fall von Dien **30** den intramolekularen Ringschluss so weit zu benachteiligen, dass es zunächst zu einer intermolekularen Metathese-Reaktion kommt. Für das Dien **61** mit seiner äquatorialen NHTfa-Gruppe ist diese sterische Hinderung nicht so stark, so dass es hier zu einem intramolekularen Ringschluss kommt.

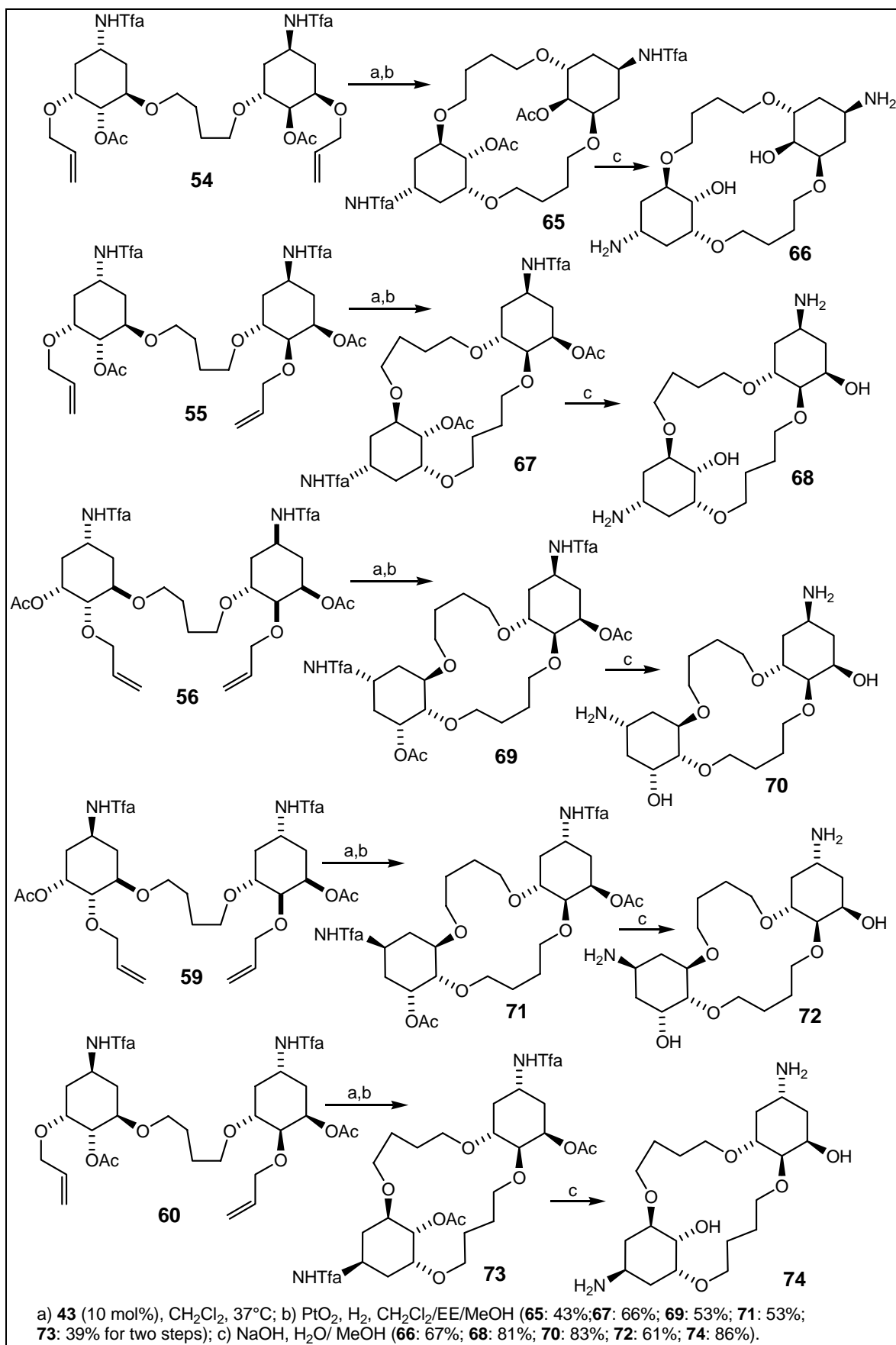
Im Nachhinein lassen sich so zwar die experimentellen Befunde erklären, eine Vorhersage der Produkte bleibt jedoch äußerst schwierig. Besonders im Fall der hier vorliegenden Cyclitole ist dies nicht möglich, da diese nicht in einer klar definierten und relativ fixierten Konformation vorzuliegen scheinen.

3.4.1 RCM der allylierten Dimere

Analog zu **30** und **61** handelt es sich bei den D- und L-Cyclitolen **54- 56** und **59, 60** auch um epimere Amide und zudem um Regioisomere an C-4 und C-3. Das Ergebnis einer Ringschluss-Metathese dieser Substrate wird hinsichtlich einer Konkurrenz zwischen intra- und intermolekularer Metathese-Reaktion interessant zu beobachten sein.

Wie im Fall von Dien **61** lassen sich nach der RCM und anschließender Hydrierung bei allen Substraten nur die Produkte eines intramolekularen Ringschlusses beobachten (**65, 67, 69, 71** und **73**), so dass die Konfiguration des stereogenen Zentrums, an dem die NHTfa-Gruppe gebunden ist, hier keine Rolle zu spielen scheint. Weil auf Grund der Symmetrie eventuell auftretender Dimere und Hexamere eine Unterscheidung von diesen allein mit NMR-Spektroskopie nicht möglich ist, ist eine massenspektrometische Analyse unerlässlich.

Die Metathese-Reaktion lässt sich auch mit freien OH-Gruppen durchführen, wie anhand des ungeschützten Diens **51** gezeigt werden konnte. Allerdings sind die Ausbeuten im Fall der acetylierten Substrate höher und die Produkte lassen sich auch leichter aufreinigen.



Schema 8: RCM und Entschützung der Diene **54-56** und **59, 60**.

Die so erhaltenen Produkte **65**, **67**, **69**, **71** und **73** legen zum großen Teil ein undifferenziertes Verhalten an den Tag. Dieses äußert sich darin, dass per DC mehrere Produkt-Spots detektiert werden können und die NMR-Spektren, abhängig vom gewählten Lösungsmittel, mehrere Produkte oder sehr breite Signale zeigen können. Diese Effekte können nach Entfernung sämtlicher Schutzgruppen zu den Aminoalkoholen **66**, **68**, **70**, **72** und **74** entweder verschwinden oder sich sogar noch verstärken. Festzuhalten bleibt, dass massenspektrometrisch immer nur ein Produkt detektiert werden konnte, es sich hier also nicht um größere Addukte als die gezeigten Dimere handeln kann. Die NMR-Spektren der makrocyclischen Ringschlussprodukte sind zur Veranschaulichung im Spektrenanhang (Kapitel 9) abgebildet.

Sensibilisiert durch diese Beobachtungen werden alle diese Produkte noch einer eingehenden Konformations-Analyse unterzogen, die, wenn nötig, durch umfangreiche NMR-Experimente wie NOE, ROESY, Tief- und Hochtemperatur-Experimente unterstützt wird. Da die beobachteten Effekte ihren Ursprung in den jeweiligen Konformationen haben können, wie sich auch schon bei der Allylierung der Tetrole **47** und **49** angedeutet hat, werden im folgenden Kapitel 3.6 zuerst auch alle Vorgängermoleküle analysiert, um dann detailliert auf die Produkte der Ringschluss-Metathese eingehen zu können.

3.4.2 Doppelbindungs-Konfiguration

Alle Produkte der eben beschriebenen Ringschluss-Metathese sind Gemische aus *E/Z*-Isomeren. Mit Hilfe der in Kapitel 3.2 (Abbildung 20) vorgestellten NMR-Methode lassen sich auch diese C_2 -symmetrischen Alkene analysieren. Es bildet sich je nach Substrat ein 16-, 17- oder 18-gliedriger Makrocyclus. Olefin **75** (erhalten aus der RCM von **56**) ist ein sehr eingängiges Beispiel für die Effizienz dieser Methode. Zum einen lässt sich das *E/Z*-Verhältnis wieder sehr einfach zu 11: 1 bestimmen, zum anderen zeigt es auch, dass nur Doppelbindungs-Protonen eine Aufspaltung zeigen. Bei 5.33 ppm erkennt man das Signal für den Wasserstoff an C-3, welches eindeutig keine Kopplung zeigt. So ist es außerdem möglich eindeutig zwischen olefinischen und anderen Protonen zu unterscheiden.

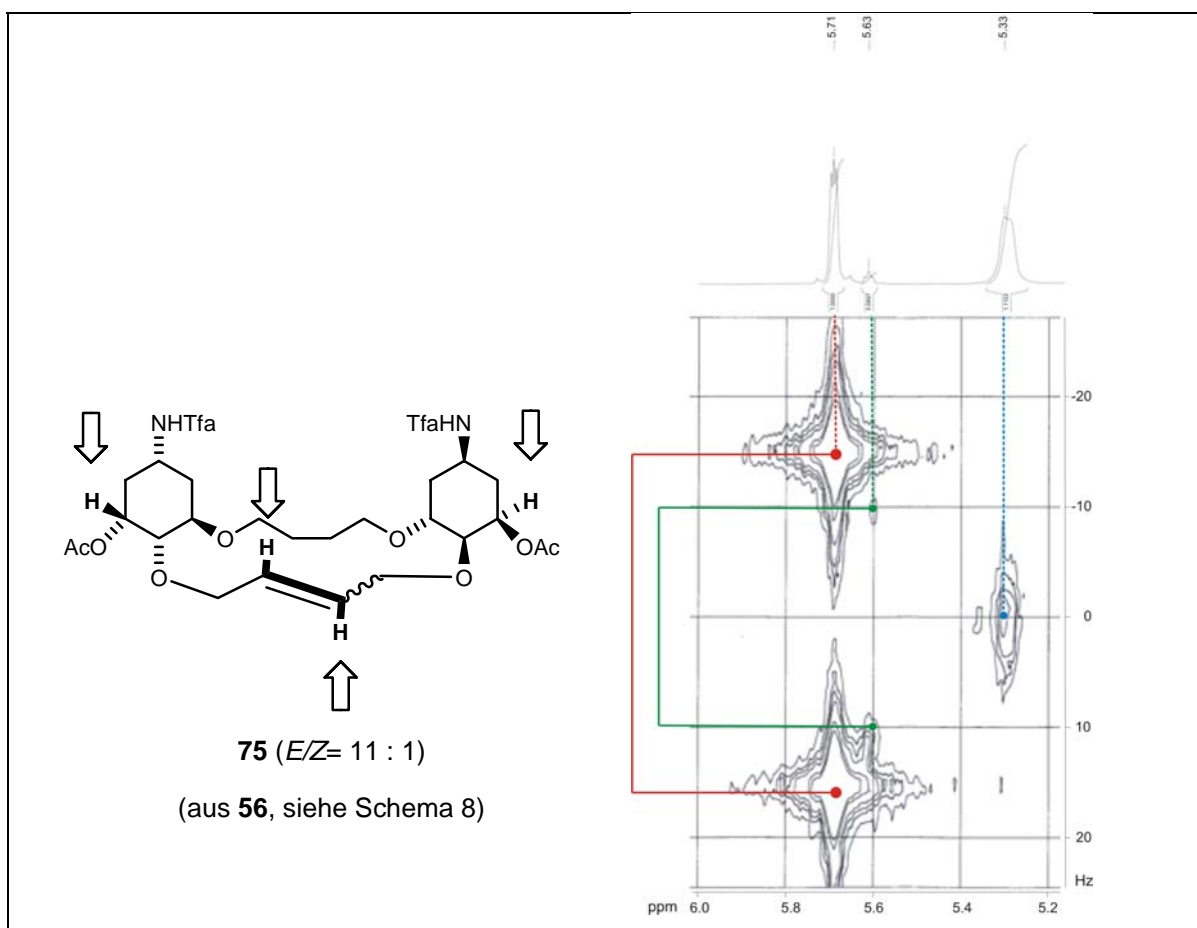


Abbildung 21: Bestimmung der Doppelbindungs-Konfiguration des RCM-Produktes **57** durch NMR-Spektroskopie.

3.5 Vorbemerkungen zur Konformations- und Konfigurations-Analyse

3.5.1 KARPLUS-Gleichungen

Ein wichtiges Werkzeug zur Konformations- und Konfigurationsanalyse ist die Analyse der Kopplungskonstanten. Für die Größe einer vicinalen 3J -Kopplung sind die Substituenten am gleichen Kohlenstoff-Atom verantwortlich. Handelt es sich um einen elektronenziehenden Rest, verringert sich die Größe der Kopplung.

Entscheidend für die Konfigurations-Analyse ist jedoch ein anderer Zusammenhang. Aus den KARPLUS-Gleichungen, bzw. der daraus resultierenden Kurve, ergibt sich ein Zusammenhang zwischen dem Winkel, den die beiden vicinalen Protonen zueinander einnehmen und der Größe der Kopplung.⁷⁰

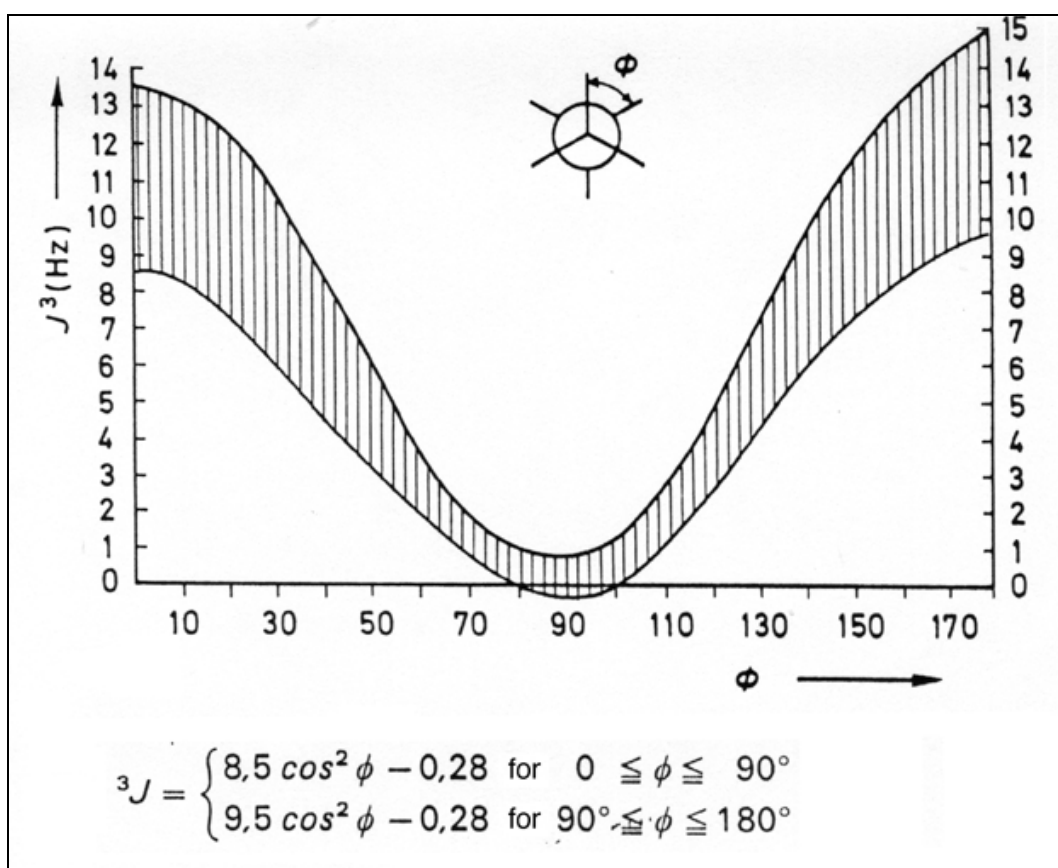


Abbildung 22: KARPLUS-Gleichungen und resultierende KARPLUS-Kurve.²³

⁷⁰ M. Hesse, H. Meyer, B. Zeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag 1995, Seite 106 f.

Sechsringe (Cyclohexane, Zucker etc.) nehmen bevorzugt eine Sesselkonformation ein, in der die Winkel der Substituenten zueinander klar definiert sind. Dadurch kann man sehr gut zwischen axial/axial-Kopplungen auf der einen Seite und axial/äquatorial- bzw. äquatorial/äquatorial-Kopplungen auf der anderen Seite unterscheiden. Wie in Abbildung 4 zu erkennen ist, nehmen axiale vicinale Protonen einen Winkel von ca. 180° zueinander ein, was laut KARPLUS-Kurve einer großen Kopplung entspricht. Die anderen Kombinationen von axial und äquatorial führen zu einem Winkel von ca. 60° und somit zu einer kleinen Kopplung.

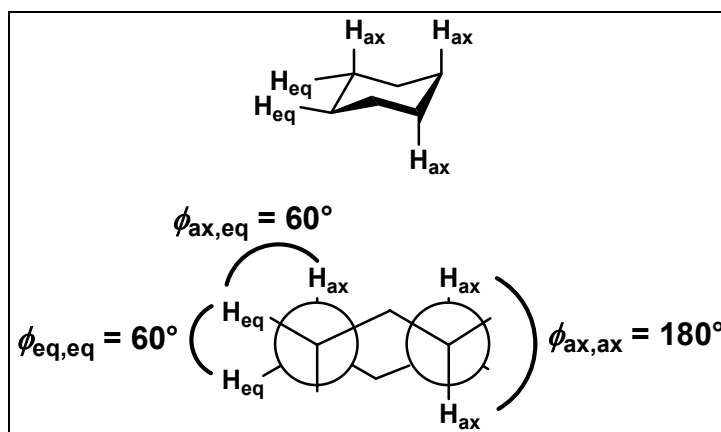


Abbildung 23: Winkel von axialen und äquatorialen Protonen zueinander in einer Sessel-Konformation.

Vereinfacht lässt sich diese Beziehung folgendermaßen zusammenfassen:

$$^3J_{ax,ax} = 7-12 \text{ Hz}$$

$$^3J_{ax,eq} = 2-5 \text{ Hz}$$

$$^3J_{eq,eq} = 2-5 \text{ Hz}$$

Erhält man aus den experimentellen Befunden Kopplungskonstanten, die von diesem recht symmetrischen Muster abweichen, so kann dies ein Hinweis auf das Vorliegen einer anderen Konformation als dem Sessel sein. Mit Hilfe der KARPLUS-Kurve und eventueller Modelling-Experimente können dann die ungefähren Winkel der Kopplungspartner zueinander bestimmt werden und daraus die Beschaffenheit der tatsächlich vorliegenden Konformation (oder auch Konfiguration) bestimmt werden.

Ein weiteres wichtiges Werkzeug, zur Bestimmung der Lage von Protonen zueinander, sind NOE, NOESY und ROESY NMR-Experimente.⁷¹ Hierbei wird die Magnetisierung

⁷¹ M. Hesse, H. Meyer, B. Zeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag 1995, Seite 134 f.

eines Protons durch den Raum übertragen (nicht über eine Bindung). Dadurch lassen sich z.B. 1,3- diaxiale Kopplungen detektieren, aber keine 1,2-diaxialen.

3.5.2 Abschätzung des sterischen Anspruchs von Substituenten durch A-Werte

Ein Molekül ist immer bestrebt eine Konformation einzunehmen, in der es seinen Energieinhalt minimieren kann. Im Fall eines mit *tert*-Butyl substituiertem Cyclohexan-Ringes bedeutet dies, dass dieser eine Sessel-Konformation einnimmt, in der der Substituent äquatorial angeordnet ist (I).

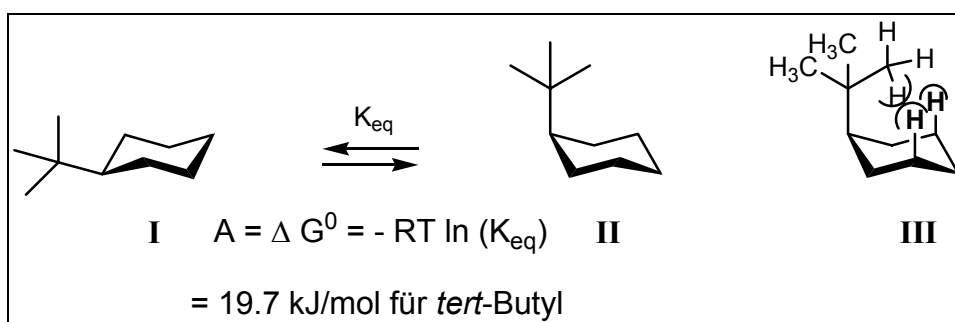


Abbildung 24: Konformationen von *tert*-Butylcyclohexan.

Diese Präferenz für die äquatoriale Position wird dadurch bedingt, dass in axialer Position Wechselwirkungen mit 1,3 diaxialen Substituenten bestehen (III). Solch eine Abstoßung mit anderen Substituenten ist in äquatorialer Position nicht so ausgeprägt.

Mit Hilfe von empirischen A-Werten (*a values*) lässt sich der sterische Anspruch jedes einzelnen Substituenten abschätzen.⁷² Es handelt sich dabei um den Energieunterschied zwischen äquatorialer und axialer Position ($-\Delta G^0$) in kJ/mol. Dabei gilt, dass je größer dieser Wert ist, desto mehr bevorzugt ist eine äquatoriale Position. Für die in dieser Arbeit beschriebenen funktionellen Gruppen oder verwandte Gruppen, wenn ein konkretes Beispiel nicht zu ermitteln war, wurden folgende Werte gefunden (Tabelle 2).

⁷² E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, 696- 697.

Tabelle 2: A-Werte ($-\Delta G^0$).

| funktionelle Gruppe (LM) [*] | $-\Delta G^0$ [kJ/mol] | Referenz |
|---|------------------------|---------------|
| OAc | 2.85 | ⁷³ |
| OH (C ₆ H ₁₂) | 2.51 | ⁷³ |
| OH (<i>i</i> -PrOH) | 3.97 | ⁷⁴ |
| OCH ₃ | 2.30 | ⁷³ |
| OC(CH ₃) ₃ | 3.14 | ⁷⁵ |
| CO ₂ H | 5.9 | ⁷⁶ |
| CO ₂ ⁻ | 8.4 | ⁷⁶ |
| NHCOC ₆ H ₅ | 6.7 | ⁷⁷ |
| NH ₂ (Toluol) | 5.15 | ⁷⁸ |
| NH ₂ (CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OH/ H ₂ O) | 7.1 | ⁷⁹ |
| NH ₃ ⁺ | 7.1- 8.4 | ⁷⁹ |
| C(CH ₃) ₃ | 19.7 | ⁸⁰ |

^{*}Bei starker Lösungsmittelabhängigkeit der A-Werte sind diese mit angegeben.

Es zeigt sich, dass der sterische Anspruch einer Alkohol-Gruppe (OH) und eines Ethers (OCH₃) sich kaum unterscheiden. Die Methyl-Gruppe des Ethers ist durch den Sauerstoff-Spacer schon so weit vom Cyclohexan-Ring entfernt, dass dadurch kaum noch Wechselwirkungen auftreten. Zudem wurde kein Beispiel für die NHTfa-Gruppe gefunden. Es können als Vergleich aber sicherlich die Werte für NHCOC₆H₅ herangezogen werden, da sich der Phenyl-Rest bereits in großer räumlicher Entfernung zum Cyclohexan-Ring befindet.

Diese Werte können additiv verwendet werden, sofern sich die betrachteten Gruppen nicht gegenseitig beeinflussen (direkte Nachbarschaft, H-Bücken etc.).

3.5.3 Unterscheidung von Sesselkonformationen

Ein Cyclohexan-Ring kann zwei verschiedene Sessel-Konformationen einnehmen, die durch ein umklappen (umflippen) der beiden Ecken ineinander überführt werden können. Bei diesem Vorgang wechseln dann alle äquatorialen Substituenten in eine axiale Position und umgekehrt. Um über diese beiden Konformationen im Folgenden besser diskutieren zu

⁷³ F. R. Jensen, C. H. Bushweller, B. H. Beck, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 344- 351.

⁷⁴ E. L. Eliel, E. C. Gilbert, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 5487- 5495.

⁷⁵ H. Senderowitz, S. Abramson, P. Aped, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 6765- 6768.

⁷⁶ E. L. Eliel, M. C. Reese, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 1560- 1566.

⁷⁷ H. Herlinge, W. Naegel, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4383- 4386.

⁷⁸ G. W. Buchanan, V. L. Webb, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 4519.

⁷⁹ J. Sicher, J. Jonas, M. Tichy, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 825.

⁸⁰ M. Manoharan, E. L. Eliel, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 3267.

können, werden die Begriffe 4C_1 und 1C_4 aus der Zuckernomenklatur entlehnt (Abbildung 6).⁸¹ Wichtig zu beachten ist hierbei, dass C-6 immer als pseudo Sauerstoffatom angesehen wird. Zur Bestimmung der Konformation müssen die Moleküle entsprechend der Zucker-Schreibweise aufgezeichnet werden (wie in Abbildung 6).

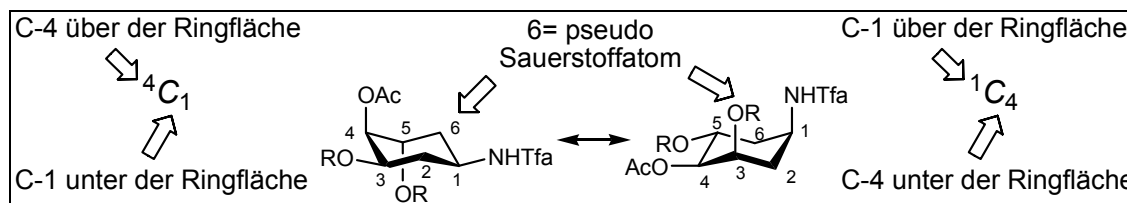


Abbildung 25: 4C_1 - und 1C_4 -Konformationen von Cyclohexanen.

Die Nummerierung der Atome leitet sich aus der ursprünglich bei der Chinasäure **11** verwendeten ab und ist konsistent zu der in den Schemata und Abbildungen verwendeten.

3.5.4 Nomenklatur von unsymmetrisch substituierten Dimeren

Die beiden Dimere **55** und **60** und die daraus resultierenden RCM-Produkte sind keine symmetrischen Verbindungen, sondern weisen zwei unterschiedlich substituierte Cyclohexan-Ringe auf (Acetyl an O-4 und O-3'). Um diese unterscheiden zu können, wird derjenige Ring als „endo“ bezeichnet, dessen Acetyl-Gruppe sich innerhalb des gebildeten Makrocyclus wieder findet. Eine *exo*-Acetyl-Gruppe ist demzufolge eine OAc-Gruppe, die sich außerhalb des Makrocyclus befindet. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Atom-Nummern der „exo“-Cyclohexan-Ringe immer mit einem Strich (') gekennzeichnet und finden sich auf der rechten Seiten des Moleküls wieder.

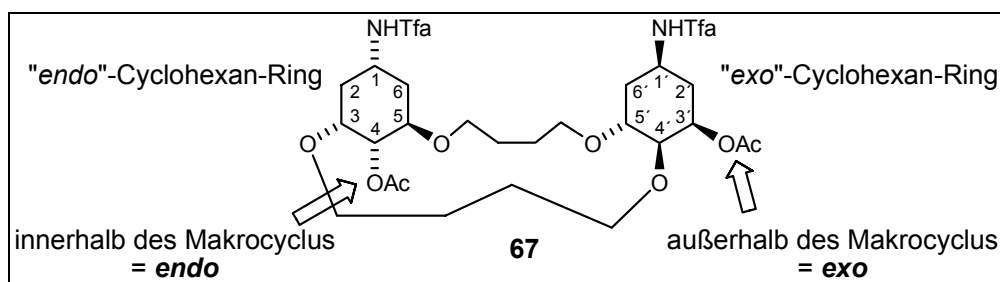


Abbildung 7: „endo“ und „exo“ in unsymmetrischen Dimeren.

⁸¹ Nomenclature of Carbohydrates, *Pure & Appl. Chem* **1996**, 68, 1919-2008.

3.6 Konformations-Analyse

Um das konformelle Verhalten der erhaltenen acetylierten Makrocyclen **65**, **67**, **69**, **71** und **73** ergründen und verstehen zu können, wurden auch die Vorläufer-Bausteine und acyclischen Homodimere unter diesen Aspekten untersucht. Dabei zeigte sich, dass die hier untersuchten Amino-Cyclohexan-Ringe eine große konformelle Flexibilität besitzen, die z.B. stark von der Wahl des Lösungsmittels abhängt.

Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen der chemischen Verschiebung (δ) des Amid-Protons (NHTfa) und seiner Position am Ring gefunden werden. Zudem kann sich aus der Verschiebung auch eine Aussage über die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke dieses Protons und dessen Stärke getroffen werden. δ_{NH} unterhalb 7.0 ppm sind demnach charakteristisch für eine äquatoriale Position des Amids am Ring und der Abwesenheit einer intramolekularen Wasserstoffbrücke. Für δ_{NH} leicht überhalb 7.0 ppm kann eine axiale Position angenommen werden, ebenfalls ohne die Ausbildung einer starken Wasserstoffbrücke (z.B. zu OAc). Ab δ_{NH} von 7.4 bis 8.3 ppm handelt es sich ebenfalls um eine axiale Position mit einer sich verstärkenden H-Brücke zu einem sich in 1,3-diaxialer Nachbarschaft befindlichen Sauerstoffatom (OH oder Ether). In Verbindung mit anderen Methoden erwächst aus diesen empirischen Werten ein wichtiges diagnostisches Werkzeug zur Analyse dieser Verbindungen.

Tabelle 3: Empirischer Zusammenhang zwischen δ_{NH} und Lage von NHTfa am Cyclohexan-Ring.

| δ_{NH} [ppm] | Position am Ring | H-Brücke |
|----------------------------|------------------|----------|
| < 7.0 | äquatorial | - |
| 7.0- 7.2 | axial | - |
| > 7.4 | axial | + |

3.6.1 L-konfigurierte Vorläufer-Moleküle

Die Reduktion des Oxims **37** liefert wie beschrieben (Schema 3) die beiden Diastereomere **38** und **39**. Da der jeweils resultierende Cyclohexan-Ring eine verzerrte Sessel-Struktur ausbildet (Abbildung 26, Tabellen 4 und 5) war eine Konformations- und Konfigurations-

Analyse zur Bestimmung der Stereochemie an C-1 zunächst nicht möglich. Diese Verzerrung wird durch den angefügten Fünfring hervorgerufen. Erst nach der Analyse der NOE-Kontakte von **38** (Tabelle 4) und der Hydrolyse des Acetals, ließ sich die Konfiguration der beiden Diastereomere bestimmen. Bei Alkohol **38** handelt es sich um das L-Diastereomer und bei Verbindung **39** findet sich dementsprechend eine D-Konfiguration.

Für **38** und **40** lässt sich zunächst feststellen, dass die Region um C-6, C-1 und C-2 eine Konformation einnimmt, die ähnlich zu der eines idealen Sessels ist. Eine standardmäßige Konformations-Analyse wie in Kapitel 2.5.1 beschrieben, ist in diesem Bereich somit möglich. In der anderen Hälfte des Moleküls liegen hingegen andere Winkel vor.

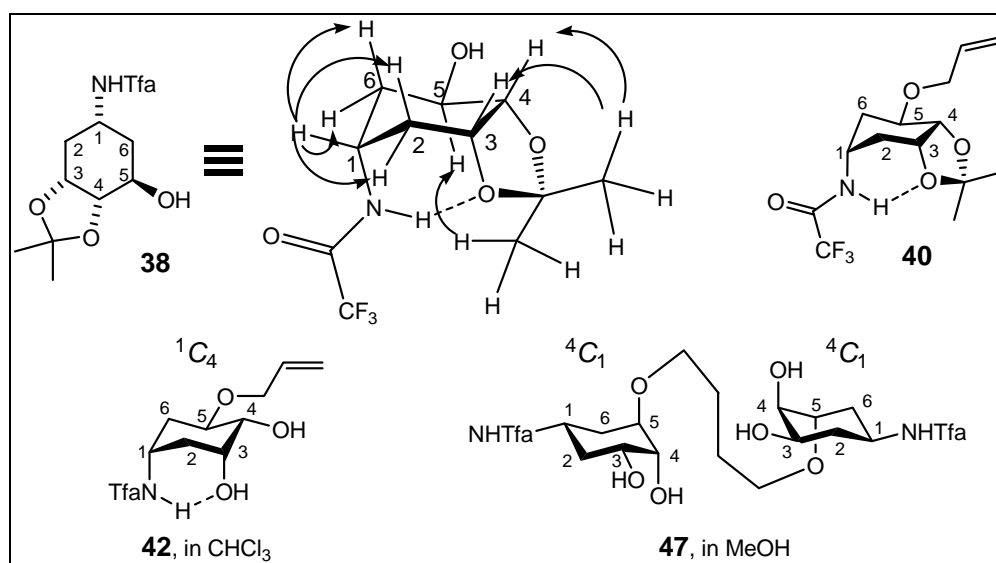


Abbildung 26: Ring-Konformationen von Cyclohexanen mit L-Konfiguration.

Tabelle 4: NOE-Kontakte von **38**.

| | 1-H | CH ₃ bei 1.31 ppm | CH ₃ bei 1.47 ppm |
|----------|---|------------------------------|---|
| Kontakte | 2 _{eq} -H, 2 _{ax} -H, 6 _{eq} -H, 6 _{ax} -H | 3-H, 4-H | 5-H, 2 _{eq} -H, 6 _{eq} -H |

Es ist interessant zu sehen, dass in den Verbindungen **38**, **40** und **42**, das Amid-Proton in der Lage ist, eine Wasserstoffbrücken-Bindung zu dem Sauerstoff an C-3 auszubilden. Die Stärke dieser Bindung schlägt sich zudem, wie postuliert, in einer Tieffeld-Verschiebung dieses Protons wieder (Tabelle 5). Wie man aus Abbildung 26 entnehmen kann, befinden sich in Verbindung **42** Amid und Alkohol-Funktion in größerer räumlicher Nähe, als in **38** und **40**, woraus gleichzeitig eine stärkere Bindung resultiert.

Tabelle 5: Kopplungskonstanten und chemische Verschiebung des Amid-Protons von Cyclohexan-Ringen mit L-Konfiguration.

| | ³ J Kopplungs-Konstanten [Hz] ^[a] | | | | | | | | δ [ppm] HNTf _a |
|-----------|---|--------------------|--------------------|-------------------|----------|-------------------|--------------------|--------------------|--|
| | 1-H | 2 _{ax} -H | 2 _{eq} -H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 _{ax} -H | 6 _{eq} -H | |
| 38 | 4.0, 3.8, 3.8, 3.4 | 4.1, 4.0 | m | 4.7, 4.1, 2.8 | 6.3, 4.7 | 11.2, 6.3, 5.0 | 11.2, 3.4 | m | 7.40 |
| 40 | 4.3, 3.8, 3.8, 3.8 | 4.3, 3.3 | m | 5.7, 3.3, 2.9 | 5.9, 5.7 | 10.2, 5.9, 4.1 | 10.2, 4.1 | m | 7.47 |
| 42 | 4.1, 3.6, 3.6, 3.5 | 4.1, 2.9 | 3.6, 3.0, 2.9 | 3.0, 3.0, 2.9 | 9.1, 3.0 | 11.2, 9.1, 3.9 | 11.2, 3.5 | 3.9, 3.6, 2.9 | 8.11 |
| 47 | 10.9, 10.9, 4.6, 4.6 | m | m | 10.5, 4.8, 3.0 | 3.8, 3.0 | 3.8, 3.6, 3.6 | m | m | n.d. ^[b] |

m= Multiplett, verursacht durch verbreiterte Signale, überlappende Signale oder Signale höherer Ordnung. ^[a] NH-Kopplungen, geminale ²J- und ⁴J-Kopplungen werden nicht aufgeführt. ^[b] Nicht detektierbar wegen MeOH-d₄ als Lösungsmittel.

Anhand der Dirole **42** und **47** können zudem sehr gut die sterischen und elektronischen Einflüsse auf die Konformation evaluiert werden. Bei Verbindung **47** handelt es sich um das Dimer von **42**, die Beschaffenheiten der jeweiligen Cyclohexan-Ringe sind vollkommen identisch. Der Wechsel der Konformation von ¹C₄ bei Diol **42** zu ⁴C₁ bei **47**, ist dabei nur auf einen Wechsel des Lösungsmittels zurückzuführen. Tetrol **47** weist eine größere Polarität als Diol **42** auf und ist infolgedessen nicht mehr in CDCl₃ löslich. In MeOH-d₄ als Lösungsmittel werden jedoch die Wasserstoffbrücken-Bindungen aufgebrochen und es spielen hauptsächlich die sterischen Belange der einzelnen Substituenten eine Rolle. Betrachtet man diese sterischen Begebenheiten, so stellt man fest, dass sich jeweils zwei der vier Ring-Substituenten in äquatorialer und die anderen zwei in axialer Position befinden. Da die Amid-Gruppe an C-1 laut A-Werten den höchsten sterischen Anspruch hat (siehe Kapitel 3.5.2, Tabelle 2), sollte sie eine äquatoriale Orientierung einnehmen und die anderen Substituenten sich danach ausrichten. Für Dimer **47** ist dies ebenso der Fall. In Verbindung **42** überwiegt jedoch der Energiegewinn durch die 1,3-diaxiale Wasserstoffbrücken-Bindung die sterischen Ansprüche. Dies gilt für das Verhalten der Moleküle in aprotischem Chloroform (**42**); in Methanol wird diese Bindung gestört und es überwiegen wieder die sterischen Ansprüche (**47**).

3.6.2 D-konfigurierte Vorläufer-Moleküle

Abgeleitet von den Ergebnissen für die L-konfigurierten Amide **38** und **40** und nach Analyse der Kopplungskonstanten, ergibt sich die folgende Struktur für das epimere Amid **39**, bei dem die Amid-Gruppe äquatorial steht (D-Konfiguration).

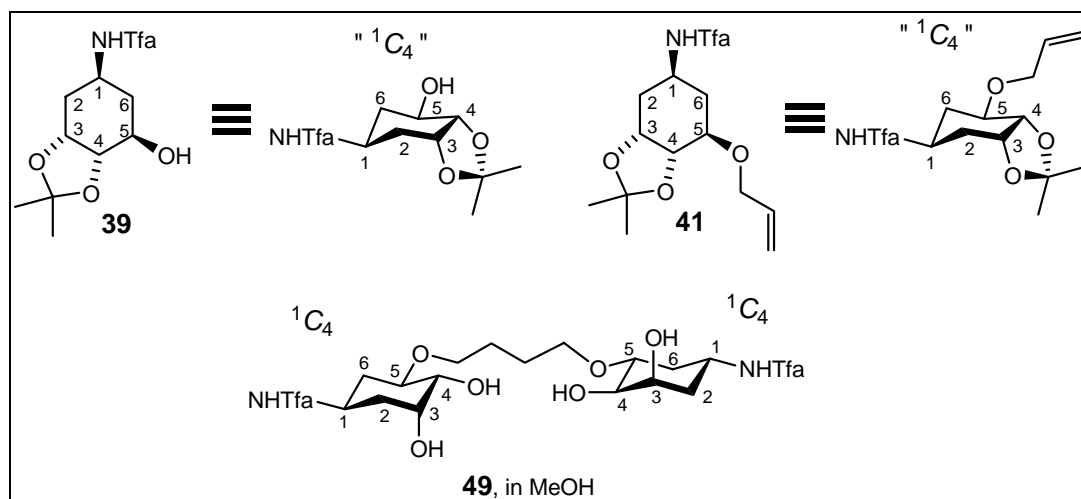


Abbildung 27: Ring-Konformationen von Cyclohexanen mit D-Konfiguration.

Allyliert man den Alkohol **39**, um den Allylether **41** zu erhalten, so stellt man fest, dass diese Transformation mit keiner signifikanten Änderung der Kopplungskonstanten einhergeht (Tabelle 6). Der annelierte Fünfring scheint die 1C_4 -Konformation des Sechsrings zu fixieren und lässt anscheinend keinen Ringflip zu, so dass sich eine Amid-Wasserstoffbrücke ausbilden könnte.

Das Tetrol **49** muss analog zu Dimer **47** in MeOH- d_4 vermessen werden und zeigt wieder eine 1C_4 -Konformation, in der die Amid-Gruppe äquatorialständig ist.

Tabelle 6: Kopplungskonstanten und chemische Verschiebung des Amid-Protons von Cyclohexan-Ringen mit L-Konfiguration.

| | 3J Kopplungs-Konstanten [Hz] ^[a] | | | | | | | | δ [ppm] HNTfa |
|-----------|--|--------------------|--------------------|------------------|----------|------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| | 1-H | 2 _{ax} -H | 2 _{eq} -H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 _{ax} -H | 6 _{eq} -H | |
| 39 | 9.0, 8.9, 4.5, 4.4 | 9.0, 4.4 | 4.8, 4.4 | 4.8, 4.4, 4.4 | m | m | m | 4.5, 4.1 | 6.96 |
| 41 | 8.3, 6.1, 5.3, 5.0 | 8.3, 4.8 | 5.3, 5.1 | 5.4, 4.9, 4.8 | 5.4, 4.5 | 6.7, 4.5, 3.6 | 6.7, 6.1 | 5.0, 3.6 | 6.97 |
| 49 | 10.9, 10.8, 4.2, 4.1 | 10.8, 2.6 | 5.1, 4.2 | 5.1, 2.8, 2.6 | 8.3, 2.8 | m | 10.9, 10.9 | 6.3, 4.1 | n.d. ^[b] |

m= Multiplett, verursacht durch verbreiterte Signale, überlappende Signale oder Signale höherer Ordnung. ^[a] NH-Kopplungen, geminale 2J - und 4J -Kopplungen werden nicht aufgeführt. ^[b] Nicht detektierbar wegen MeOH- d_4 als Lösungsmittel.

Diese Ergebnisse zeigen ganz klar, dass diese Moleküle in konformellen Belangen sehr flexibel sind und es immer ein Abwägen zwischen sterischen Ansprüchen und dem Ausbilden einer H-Brücke gibt. Aufgrund dessen ist eine Voraussage der jeweiligen Konformation sehr schwierig zu treffen.

3.6.3 Konformelle Überlegungen zur Stannyliden-Bildung und anschließender Allylierung

Das Wissen um die Konformation eines Moleküls ist von entscheidender Bedeutung zum Verständnis seiner Reaktivität. Deutlich wird dies bei der in Kapitel 3.3 (Schema 6) beschriebenen Differenzierung der Tetrole **47** und **49** mit Dibutylzinnnoxid und der anschließenden Allylierung.

Es ist soweit hinreichend bekannt, dass man mit dieser Methode selektiv eine äquatoriale von einer axialen OH-Gruppe in sehr guten Selektivitäten unterscheiden kann.⁸² Generell akzeptiert ist die Annahme, dass dabei der reaktivere Alkohol die axiale Position im intermediär entstehenden trigonal bipyramidalen Zinn-Komplex (Abbildung 28) einnimmt.⁶² Dies ist normalerweise der äquatoriale Alkohol am Cyclohexan-Ring (Schema 9).

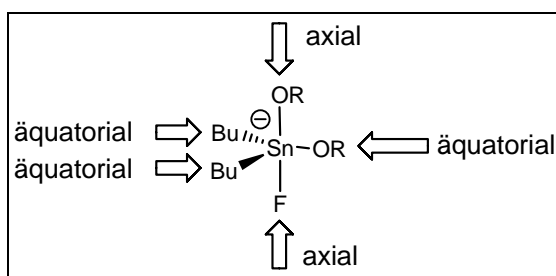


Abbildung 28: Äquatoriale und axiale Positionen im trigonal bipyramidalen Zinn-Komplex.

Die Position, an der dann das Elektrophil angreift, wird ebenfalls die axiale Position am Zinn-Komplex sein, da dies die sterisch weniger gehinderte Position ist. Weil sich hier der äquatoriale Alkohol (vom Cyclohexan aus gesehen) befindet, erklärt dies die an sich sehr gute Selektivität. Es ist der äquatoriale Alkohol des Cyclohexan-Ringes, der in solchen Reaktionen z.B. allyliert wird.

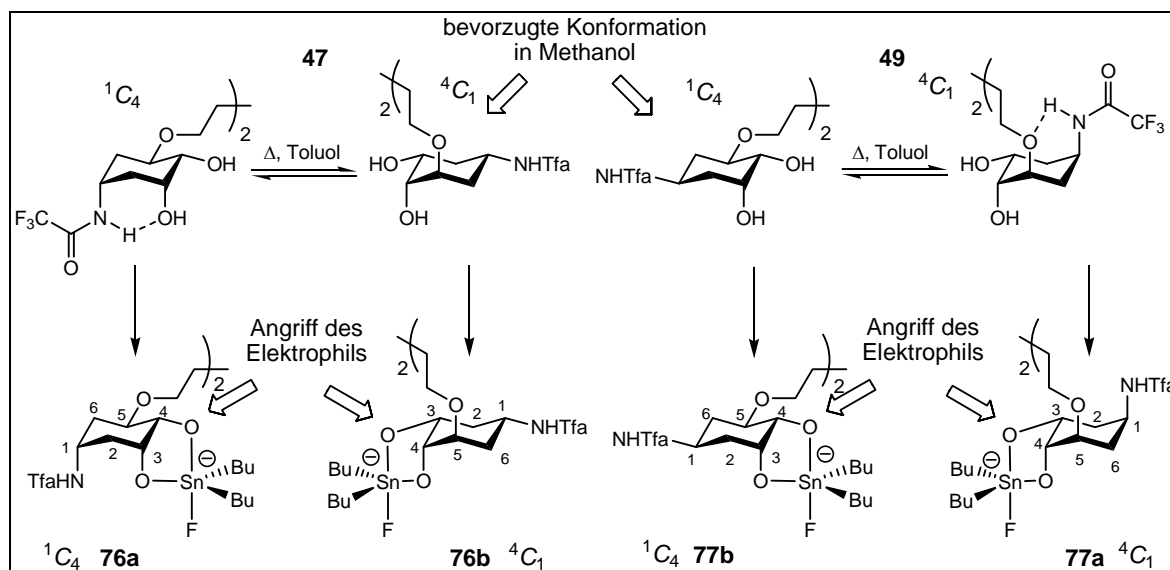
Es muss aber festgehalten werden, dass es sich bei den Literatur-Beispielen³⁴ meistens um Cyclohexane handelt, die eine klare Vorzugskonformation besitzen, indem z.B. nur einer von fünf Substituenten axialständig ist und keine Möglichkeit zur Ausbildung einer intramolekularen 1,3-diaxialen H-Brücke besteht.

⁸² Ausgewählte Beispiele: a) A. Bernardi, D. Arosio, L. Manzoni, F. Micheli, A. Pasquarello, P. Senesi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6219- 6216; b) D.-S. Wang, A.-L. Hsu, X. Song, C.-M. Chiou, C.-S. Chen, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5430-5437; c) U. Schlueter, J. Lu, B. Fraser-Reid, *Org. Lett.* **2003**, 5, 255-257.

Entscheidend für eine Vorhersage der Produkte einer solchen Reaktion ist demnach das genaue Wissen darum, welche OH-Gruppe am Cyclohexan eine äquatoriale Position einnimmt. Die bisherigen Erkenntnisse über die vorliegenden Moleküle **47** und **49** legen aber nahe, dass dies hier nicht möglich ist.

Für das Tetrol **47** wird eine Allylierung an O-3 und O-4 im Verhältnis von 1:1 beobachtet, was die Vermutung nahe legt, dass unter den Reaktionsbedingungen der Stannyliden-Bildung (Toluol, Rückfluss) beide Konformationen (**76a** und **76b**) gleichermaßen populiert sind und durch den Zinn-Komplex fixiert werden.

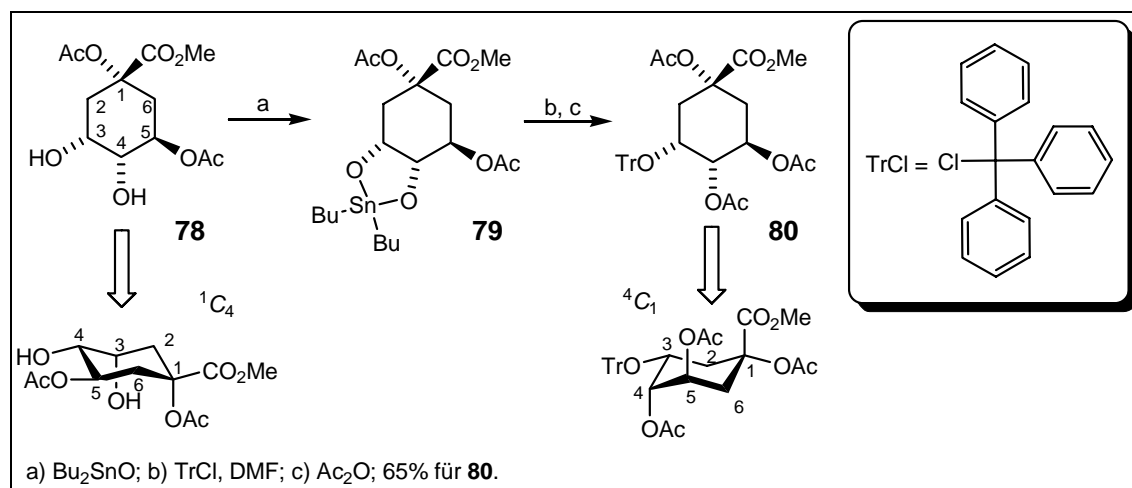
Im Fall des Tetrols **49** wird eine leichte Präferenz für die Allylierung an O-4 beobachtet (1.7:1), also für die Konformation von Komplex **77b**. Auch dies spricht dafür, dass beide Konformationen unter den Reaktionsbedingungen vorliegen und dann auch durch die Bildung des Zinn-Komplexes abgefangen werden.



Schema 9: Konformelle Überlegungen zu den Stannyliden-Acetalen **58** und **59**.

In Toluol, als unpolarem, aprotischem Lösungsmittel, ist auf jeden Fall die Wasserstoffbrücken-Bindung des Amid-Protons zu einem Sauerstoff-Atom in 1,3-diaxialer Nachbarschaft nicht gestört. Trotzdem lässt sich keine Präferenz für diese Konformation finden. Für Tetrol **49** wird im Übrigen genau die entgegengesetzte Konformation (1C_4) beobachtet, die sterischen Überlegungen entspricht. Die hohen Reaktionstemperaturen scheinen die Energiebarrieren zwischen den einzelnen Konformationen aufzuheben.

Dem gegenüber gibt es ein Literaturbeispiel, in dem ebenfalls die Hydroxygruppen an C-3 und C-4 mit einer Dibutylzinnoxid-Prozedur differenziert werden.⁸³ Der erste Unterschied besteht darin, dass es in Diol **78** keine funktionelle Gruppe gibt wie NHTfa, die als effektiver Donor für eine Wasserstoffbrücken-Bindungen fungieren kann. Daraus ergibt sich eine nach sterischen Gesichtspunkten ausgerichtete 1C_4 -Konformation von **78**.⁸⁴



Schema 10: Bu_2SnO -Differenzierung nach TISNÈS *et al.*

Nach der Einführung der Trityl-Gruppe an O-3 nimmt das Produkt **83** jedoch eine 4C_1 -Konformation ein. Zum ersten zeigt sich so, dass es sich auch bei diesen Chinasäure-Derivaten um konformell flexible Verbindungen handelt. Für die Diskussion über die Selektivität der Dibutylzinnoxid-Methode ergeben sich aus diesem Ergebnis zwei Möglichkeiten. Zum einen müsste schon in Komplex **79** ein „Ringflip“ zu einer 4C_1 -Konformation erfolgt sein, so dass nun die Hydroxygruppe an C-3 eine äquatoriale Position einnimmt. Zum anderen, und das ist der wahrscheinlichere Fall, übersteuert der sehr große sterische Anspruch der Tritylgruppe die übliche Selektivität der Reaktion. Die zwischen den beiden anderen Substituenten liegende Hydroxygruppe an C-4 ist schlicht nicht zugänglich für solch einen großen Reaktanden, so dass nur eine Reaktion an O-3 möglich ist. Das Verbindung **80** dann eine 4C_1 -Konformation einnimmt, ist aus sterischen Gründen nicht verwunderlich. Deutlich wird aber auch, dass es keine einheitliche Begründung für die Selektivität, oder deren Fehlen, dieser Reaktion gibt.

⁸³ L. Chahoua, M. Baltas, L. Gorrichon, P. Tisnès, *J. Org. Chem.* **1992**, 5798- 5801.

⁸⁴ Die Konformation wurde aus den in Referenz 83 angegebenen Kopplungskonstanten ermittelt.

3.6.4 Konformelle Untersuchungen zu den Makrocyclen aus Schema 8

Wie schon in Kapitel 3.4.1 kurz beschrieben wurde, liefert die Ringschluss-Metathese der vorliegenden Dien-Substrate durchweg schwer zu interpretierende Ergebnisse. Obwohl per Massenspektrometrie immer nur ein Produkt detektiert werden konnte, und zwar das eines intramolekularen Ringschlusses, konnten auf der DC jeweils zwei bis drei Produkte beobachtet werden. Auch die NMR-Spektren dieser Produkte zeigten entweder Gemische oder stark verbreiterte Signale. Diese Mischungen haben sich als nicht auftrennbar erwiesen, obwohl sich die jeweiligen R_f -Werte durchaus signifikant unterscheiden. Nur im Fall von Makrocyclus **67** gelang nach mehrmaligen Versuchen die Auftrennung über Kieselgel-Chromatographie.

Aufbauend auf den bisher gesammelten Ergebnissen zum konformellen Verhalten solcher Moleküle, können im Folgenden die Produkte der fünf RCM-Reaktionen analysiert werden.

3.6.4.1 Makrocyclus 67

Laut DC-Analyse konnten zwei Produkte bei der RCM von Dien **55** zu Makrocyclus **67** erhalten werden. Die Analyse der NMR-Spektren wurde noch zusätzlich dadurch erschwert, dass es sich bei **55** um keine symmetrische Verbindung handelt. So findet man bei einem Auftreten von zwei Makrocyclen insgesamt vier Signal-Sätze für sehr ähnliche Cyclohexane.

Nach mehrmaliger chromatographischer Reinigung gelang es schließlich, die beiden Makrocyclen **67a** und **67b** voneinander zu trennen ($R_f = 0.60$ für **67a** und $R_f = 0.67$ für **67b** in CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]). Beide Verbindungen treten in einem Verhältnis von 2.8: 1 zugunsten von **67a** auf.

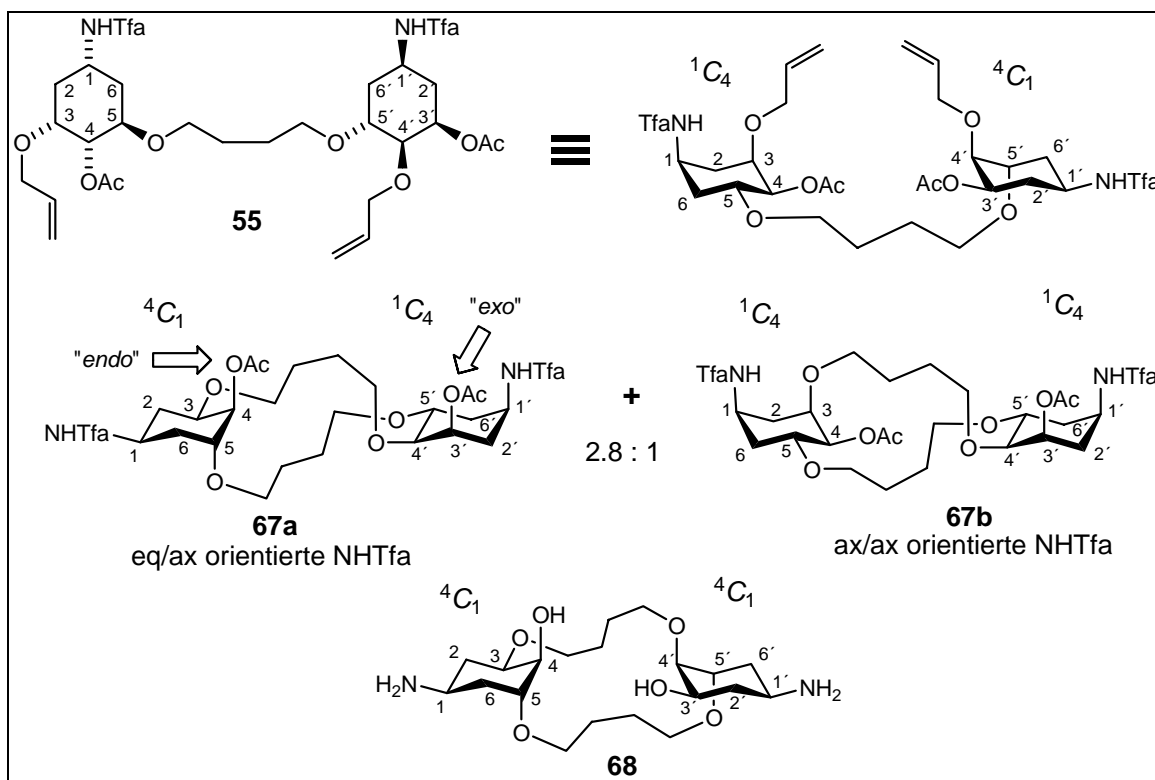


Abbildung 29: Konformationen von Dien **55** und den Makrocyclen **67a**, **67b**, und **68** erhalten durch NMR-Analyse in CDCl_3 .

Tabelle 7: Kopplungskonstanten und chemische Verschiebung des Amid-Protons von Dien **55** und den resultierenden Makrocyclen **67a**, **67b** und **68**.

| | 3J Kopplungs-Konstanten [Hz] ^[a] | | | | | | | | | δ [ppm] HNTfa |
|-------------|--|--------------------|--------------------|-----------|----------|-----------|--------------------|--------------------|--|-------------------------|
| | 1-H | 2 _{ax} -H | 2 _{eq} -H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 _{ax} -H | 6 _{eq} -H | | |
| 55 | 5.4, 5.3, | m | m | 4.1, 4.1, | 7.8, 3.0 | 8.0, 7.8, | m | m | | 7.55 |
| <i>endo</i> | 5.2, 5.0 | | | 3.0 | | 4.0 | | | | |
| 55 | 5.0, 4.8, | m | m | m | m | m | m | m | | 6.58 |
| <i>exo</i> | 4.6, 4.5 | | | | | | | | | |
| 67a | 12.4, | 4.2, 2.4 | 3.9, 3.8 | 11.9, | 2.9, 2.7 | m | m | m | | 6.50 |
| <i>endo</i> | 12.4, | | | 3.6, 2.9 | | | | | | |
| | 4.2, 3.9 | | | | | | | | | |
| 67a | 4.6, 4.6, | m | m | br s | 7.3, 2.5 | ddm | m | m | | 7.19 |
| <i>exo</i> | 4.5, 4.3 | | | | | 9.0, 5.4 | | | | |
| 67b | m | 4.4, 2.4 | 5.6, 2.6 | br dd | 10.3, | 11.2, | m | dm | | 8.24 |
| <i>endo</i> | | | | 5.6, 2.7 | 2.7 | 10.3, | | | | |
| | | | | | | 4.2 | | | | |
| 67b | m | m | m | br s | m | m | m | m | | 6.90 |
| <i>exo</i> | | | | | | | | | | |
| 68 | 11.2, | m | m | m | br d | m | m | m | | n.d. ^[b] |
| <i>endo</i> | 11.2, | | | | 2.7 | | | | | |
| | 3.9, 3.9 | | | | | | | | | |
| 68 | 9.5, 9.5, | m | m | 10.0, | m | m | m | m | | n.d. ^[b] |
| <i>exo</i> | 3.9, 3.9 | | | 3.5, 2.7 | | | | | | |

m= Multiplett, verursacht durch verbreiterte Signale, überlappende Signale oder Signale höherer Ordnung. ^[a] NH-Kopplungen, geminale 2J - und 4J -Kopplungen werden nicht aufgeführt. ^[b] Nicht detektierbar wegen MeOH- d_4 als Lösungsmittel.

Durch detaillierte NMR-Untersuchungen (Kopplungskonstanten; siehe Tabelle 7, selektive TOCSY- und NOESY-Experimente, Hoch- und Tieftemperatur ^1H -Experimente, sowie H,H-COSY, HMQC und HMBC) konnte die Konfiguration und Konformation der beiden Verbindungen bestimmt werden. Es handelt sich um Isomere, die identisch in Hinsicht auf ihre Verknüpfungen und ihre Regio- und Stereochemie sind. Beide Verbindungen unterscheiden sich nur im Hinblick auf die Konformation des „*endo*“-Cyclohexan-Ringes. In Makrocyclus **67a** nimmt dieser eine $^4\text{C}_1$ -Konformation ein und in **67b** eine $^1\text{C}_4$ -Konformation. Diese Konformationen erweisen sich als außerordentlich stabil, so lässt sich z.B. auch in siedendem Toluol keine Überführung von der einen in die andere Konformation beobachten (4h unter Rückfluss kochen, bzw. ^1H -NMR in Toluol- d_8 bei 355 K). Verursacht wird diese Fixierung durch die jeweilige *endo* OAc-Gruppe. Um die Makrocyclen **67a** und **67b** jeweils ineinander zu überführen, müsste bei dem dafür nötigen Ringflip die OAc-Gruppe durch den 17-gliedrigen Makrocyclus bewegt werden. Dies ist aber aus sterischen Gründen nicht möglich.

Offensichtlich spielt auch hier die konformelle Flexibilität der Cyclohexan-Ringe eine entscheidende Rolle, wie sie auch schon bei der *O*-Allylierung der Tetrole beobachtet werden konnte (Kapitel 3.6.3). In der Ausgangsverbindung **55** nimmt der „*endo*“-Ring in CDCl_3 eine $^1\text{C}_4$ -Konformation ein und der „*exo*“-Ring eine $^4\text{C}_1$ -Konformation, mit einer äquatorial orientierten NHTfa-Gruppe. Dass in diesem Fall keine H-Brücke ausgebildet wird, liegt wahrscheinlich daran, dass der potenzielle Bindungspartner, die OAc-Gruppe an C-3, kein guter Akzeptor ist. Durch den Elektronenzug der Carbonylgruppe wird die Elektronegativität des Sauerstoffatoms herabgesetzt. Hydroxy- oder Ether-Gruppen sind wesentlich bessere Akzeptoren für das Amid-Proton. Dies macht sich auch in der Tieffeld-Verschiebung $\delta_{\text{NH}} = 6.58$ ppm deutlich (siehe Tabelle 3).

Betrachtet man die Konformationen des „*endo*“-Ringes in beiden Produkten, so stellt man fest, dass nun die $^4\text{C}_1$ -Konformation in einem Verhältnis von 2.8 zu 1 bevorzugt ist (**67a** zu **67b**). Da die RCM ein reversibler Prozess ist, gibt dieses Verhältnis wahrscheinlich die thermodynamische Verteilung der beiden Konformationen in Lösung wieder, wenn sich der erste Alken/Ruthenium-Komplex bildet. In Dien **55** nimmt der Allyllinker an C-3 eine axiale Orientierung ein, während man vermuten könnte, dass im Ruthenium-Komplex aus sterischen Gründen eine äquatoriale Anordnung bevorzugt sein könnte.

Die Konformation der *exo*-Acetat Cyclohexan-Ringe ändert sich ebenfalls, und zwar $^4\text{C}_1$ zu $^1\text{C}_4$. Dabei nehmen die 1,4-Butandiol-Linker jeweils eine äquatoriale Orientierung ein und

das Amid-Proton kann eine schwache H-Brücke zur OAc-Gruppe ausbilden ($\delta_{\text{NH}} = 7.19$ ppm). Wobei hier festzuhalten ist, dass diese Ringe auch im Makrocyclus noch frei beweglich sind und diese Konformationen insofern keine Aussage über den Zustand während des Ringschlusses erlauben. Zudem ist es wichtig zu erwähnen, dass die „*exo*“-Ringe in beiden Fällen keine scharfen Signale liefern, was die Interpretation der erhaltenen Spektren weiter erschwert und wieder, den in konformeller Hinsicht, uneindeutigen Charakter dieser Moleküle offenbart.

Dass die 1,4-Butandiol-Linker, ungeachtet ihrer Orientierung im Edukt, nach dem Ringschluss eine äquatoriale Position bevorzugen, deckt sich mit den Ergebnissen aller RCM-Produkte.

Die getroffenen Aussagen über die Konformation von Makrocyclus **67b** konnten weiter untermauert werden, indem es gelang, von dieser Verbindung eine Kristallstruktur anzufertigen. Diese deckt sich im Fall des *endo*-Acetat Ringes vollständig mit den NMR-Ergebnissen (Abbildung 30). Der frei bewegliche „*exo*“-Ring nimmt im Kristall jedoch im Gegensatz zur Lösung eine 4C_1 -Konformation ein. Von Verbindung **67a** gelang es nicht einen Einkristall zu erhalten.

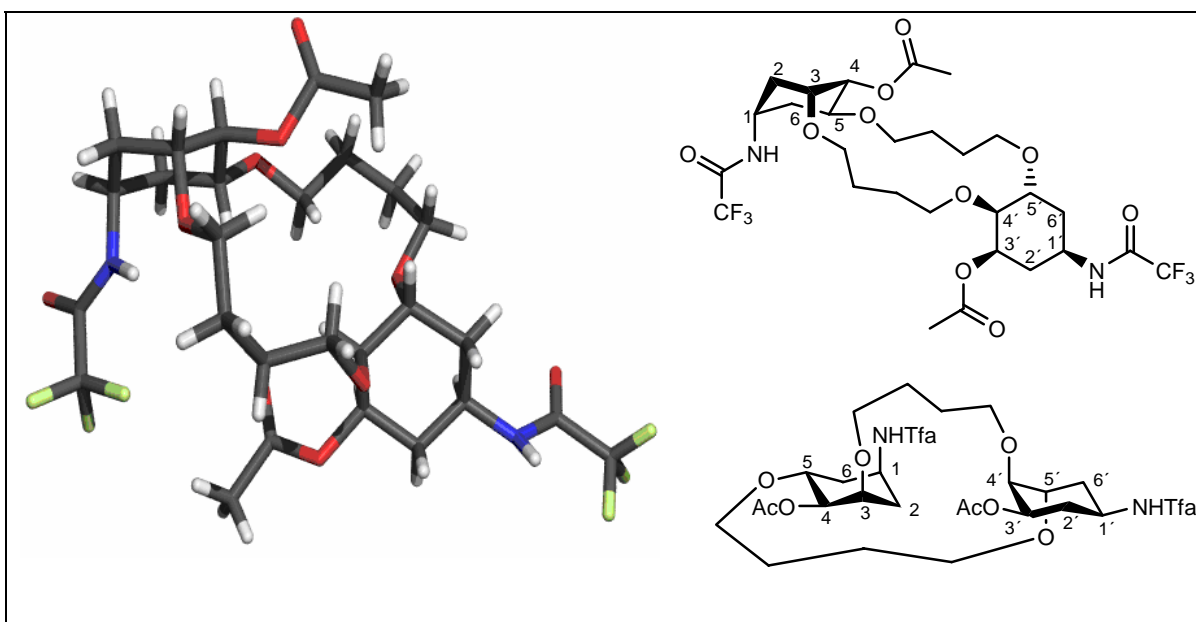


Abbildung 30: Kristallstruktur von Makrocyclus **67b**. Siehe Kapitel 10.

Ein letzter Beweis, dass es sich bei den beiden RCM-Produkten **67a** und **67b** lediglich um Konformations-Isomere handelt, konnte durch die Deacetylierung zum Aminoalkohol **68** erbracht werden. Sowohl eine Mischung beider Isomere, als auch die unabhängige

Entschützung von Makrocyclus **67a**, liefert immer nur ein Produkt, und zwar Aminoalkohol **68**. Die Hydroxy-Gruppe ist nun klein genug, um sich ohne Hinderung durch den Makrocyclus bewegen zu können und somit ein konformatives Gleichgewicht ausbilden zu können. Dass sich die Amino-Gruppen äquatorial positionieren, entspricht ihrem großem sterischen Anspruch in protischen Lösungsmitteln (siehe Kapitel 3.5.2, Tabelle 2).

3.6.4.2 Makrocyclus 65

Dien **54** besitzt zwei *endo*-Acetatgruppen, die dem gleichen Strukturelement wie dem „*endo*“-Cyclohexanring von Dien **55** entsprechen. Aufgrund dieser Übereinstimmung sollte das Ergebnis des Ringschlusses sehr ähnlich sein und auch zu fixierten Konformationen führen. Bei einer statistischen Verteilung der beiden Sesselkonformationen ist hier mit drei Produkten zu rechnen. Tatsächlich können per DC auch drei Produkte beobachtet werden ($R_f = 0.66$, $R_f = 0.58$ and $R_f = 0.48$ in CH_2Cl_2 : MeOH [9: 1]). Allerdings können davon per NMR-Analyse nur zwei detektiert werden. Trotz großer Anstrengungen konnten diese chromatographisch nicht getrennt werden. Aus diesem Grund musste das Produkt-Gemisch mit Hilfe extensiver NMR-Experimente untersucht werden (Kopplungs-konstanten, selektives TOCSY, H,H-COSY, HMQC und HMBC). Diese Experimente ergaben, dass es sich um die zwei Konformationsisomere **65a** und **65b** handelt. Ein Isomer mit doppelter $^1\text{C}_4$ -Konformation, also mit beiden NHTfa-Gruppen axial, konnte nicht detektiert werden. Die beiden Isomere liegen in einem Verhältnis von 1:1 vor, was einem Verhältnis von 3:1 zugunsten der $^4\text{C}_1$ -Konformation entspricht. Dies deckt sich mit dem Ergebnis von Makrocyclus **67**, wo das Konformeren-Verhältnis für den „*endo*“-Ring 2.8:1 für $^4\text{C}_1$ beträgt.

Auch in diesem Fall handelt es sich um fixierte Konformere. Das Verhältnis der beiden Isomere zueinander ändert sich bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von mehreren Monaten nicht und bleibt auch bei erhöhter Temperatur stabil.

Es bildet sich hier ein 18-gliedriger Makrocyclus aus, im Vergleich zum 17-gliedrigen Ring bei Verbindung **67**, der zu klein scheint, als dass eine der OAc-Gruppen ihn durchqueren könnte.

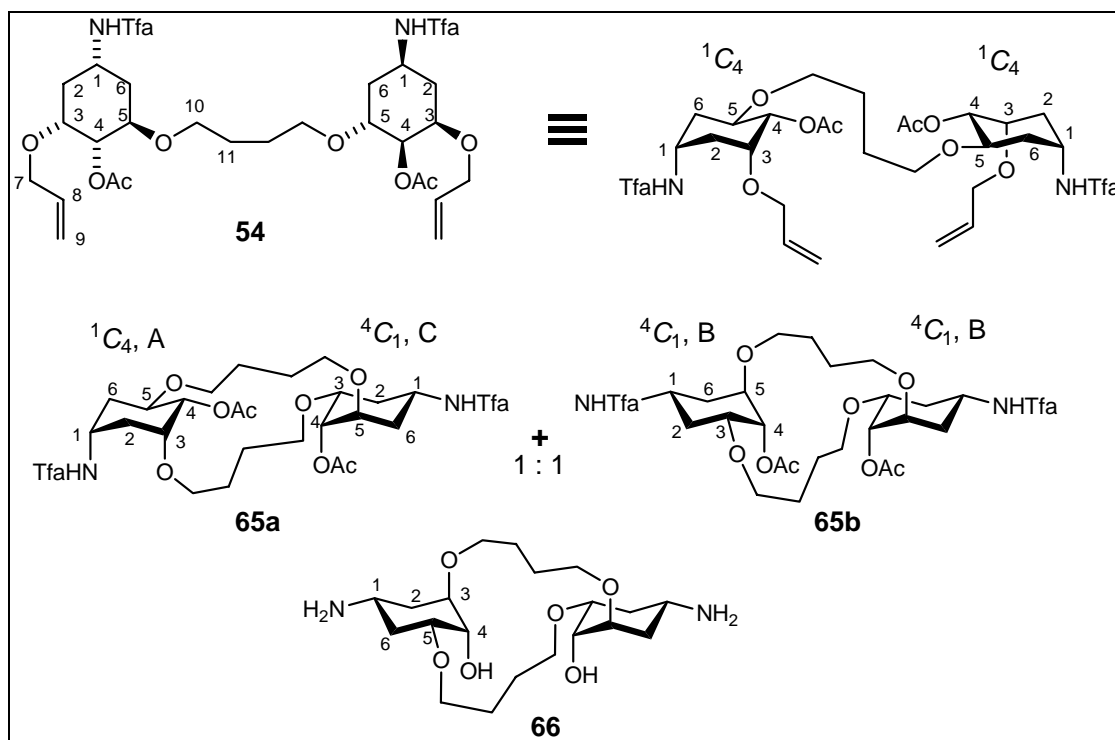


Abbildung 31: Konformationen von Dien **54** und den resultierenden Makrocyclen **65** und **66** erhalten durch NMR-Analyse in CDCl_3 .

Tabelle 8: Kopplungskonstanten und chemische Verschiebung des Amid-Protons von Dien **54** und den Makrocyclen **65a**, **65b** und **66**.

| | 3J Kopplungs-Konstanten [Hz] ^[a] | | | | | | | | δ [ppm] HNTfa |
|--------------|--|--------------------|--------------------|------------------|--------------|------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| | 1-H | 2 _{ax} -H | 2 _{eq} -H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 _{ax} -H | 6 _{eq} -H | |
| 54 | 4.8, 4.8, 4.6, 4.5 | m | m | 4.4, 4.3, 3.2 | 8.1, 2.4 | 8.3, 8.1, 4.0 | m | m | 7.54 |
| 65a A | m | m | m | br s | 10.0, 2.7 | m | m | m | 8.07 |
| 65a C | m | m | m | m | 2.7, 2.7 | m | m | m | 6.17- 6.23 |
| 65b B | m | m | m | m | 2.6, 2.6 | m | m | m | 6.17- 6.23 |
| 66 | 10.0, 9.9, 4.2, 4.2 | m | m | m | br s | m | m | m | n.d. ^[b] |

m= Multiplett, verursacht durch verbreiterte Signale, überlappende Signale oder Signale höherer Ordnung. ^[a] NH-Kopplungen, geminale 2J - und 4J -Kopplungen werden nicht aufgeführt. ^[b] Nicht detektierbar wegen MeOH- d_4 als Lösungsmittel.

Es zeigt sich, dass auch wieder eine äquatoriale Stellung des vormaligen Allyl-Linkers nach der RCM bevorzugt wird. Dies könnte eine Erklärung dafür liefern, dass kein Produkt mit doppelter 1C_4 -Konformation gefunden wurde. Um zu so einem Produkt zu gelangen, müssten beide Allyllinker während der Metathese-Reaktion eine axiale Stellung an ihrem jeweiligen Cyclohexan-Ring einnehmen, was anscheinend energetisch benachteiligt ist.

Eine Entschüttung des Produktgemisches aus den isomeren Makrocyclen **65a** und **65b** liefert wieder nur ein Produkt, und zwar den Aminoalkohol **66**. Dieser weist jedoch auch wieder verbreiterte Signale in den NMR-Spektren auf, so dass eine genaue Aussage zur Konformation schwierig ist. Die aus den NMR-Spektren erhaltenen Kopplungskonstanten sprechen jedoch dafür, dass die Amino-Funktion eine äquatoriale Position am Ring einnimmt.

3.6.4.3 Makrocyclus **73**

Bei dem Dien **60** handelt es sich um das Epimer zu **55**. Auch hier wird sich bei der RCM ein 17-gliedriger Makrocyclus bilden, durch den sich die *endo*-Acetat-Gruppe nicht hindurch bewegen kann. Als RCM-Produkte konnten per DC-Analyse zwei Spots identifiziert werden ($R_f = 0.50$ and $R_f = 0.44$ in CH_2Cl_2 : MeOH [9: 1]). Durch NMR-Analyse konnte aber nur der Makrocyclus **73** detektiert werden. Der „*endo*“-Cyclohexan-Ring ist in seiner 4C_1 -Konformation fixiert, währenddessen der „*exo*“-Ring flexibel ist, was sich über unscharfe NMR-Signale offenbart.

Der große Unterschied zu den Ergebnissen der RCM zu **67** liegt darin, dass der *endo*-Acetat-Ring seine 4C_1 -Konformation aus dem Dien **60** konservieren kann. Es kommt zu keinem Ringflip. Dies ist darin begründet, dass Allylether an C-3 bereits eine äquatoriale Stellung einnimmt und diese Konformation durch eine Wasserstoff-Brücke zwischen dem Amid-Proton und dem C-5 Ether-Sauerstoff stabilisiert wird. Die Vorzugskonformation des Substrats ist somit auch bevorzugt während der Reaktion.

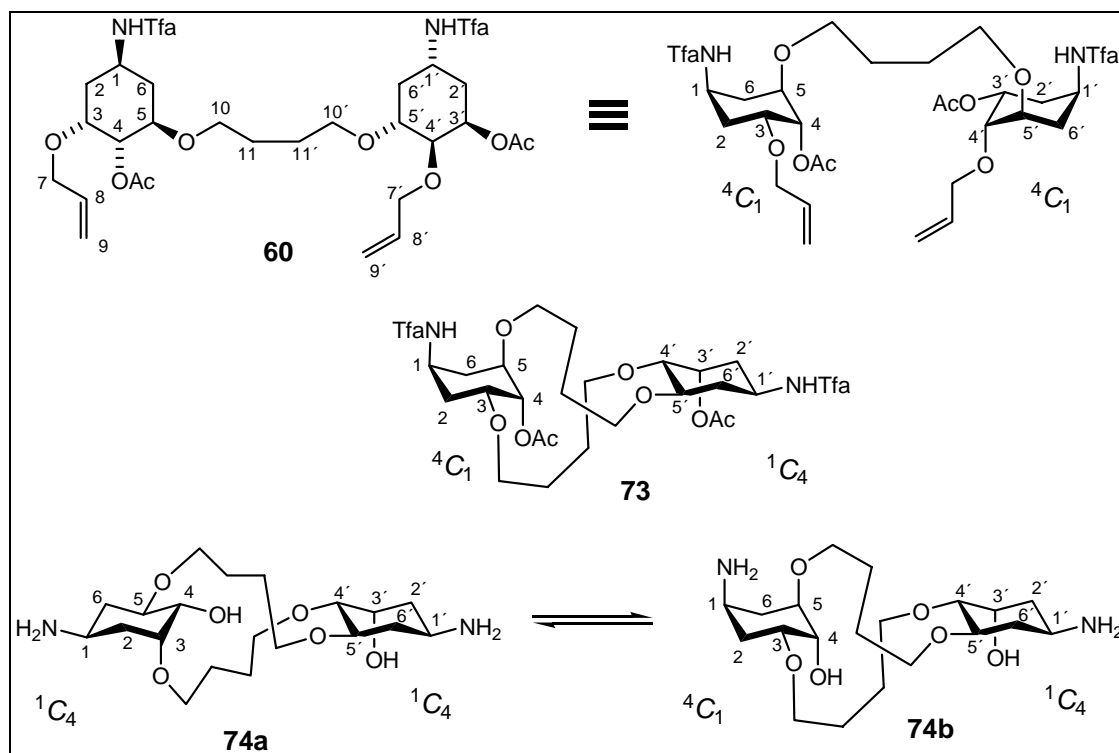


Abbildung 32: Konformationen von Dien **60** und den resultierenden Makrocyclen **73** und **74** erhalten durch NMR-Analyse in CDCl_3 .

Tabelle 9: Kopplungskonstanten und chemische Verschiebung des Amid-Protons von Dien **60** und den Makrocyclen **73** und **74**.

| | 3J Kopplungs-Konstanten [Hz] ^[a] | | | | | | | | δ [ppm] HNTfa |
|-------------|--|--------------------|--------------------|----------|----------|-----|--------------------|--------------------|-------------------------|
| | 1-H | 2 _{ax} -H | 2 _{eq} -H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 _{ax} -H | 6 _{eq} -H | |
| 60 | 4.0, | m | m | m | br s | m | m | m | 7.68 |
| <i>endo</i> | 4.0, 4.0, 4.0 | | | | | | | | |
| 60 | 4.0, | m | dddm, | 11.6, | br s | m | m | m | 7.77 |
| <i>exo</i> | 4.0, 4.0, 4.0 | | 4.1, 0.9 | 4.1, 2.6 | | | | | |
| 73 | 3.8, 3.5, 3.5, 3.0 | m | m | m | 3.3, 3.3 | m | m | m | 7.97 |
| <i>endo</i> | | | | | | | | | |
| 73 | 8.9, 8.7, 4.4, 4.1 | m | m | br s | m | m | m | m | 6.68- 6.95 |
| <i>exo</i> | | | | | | | | | |
| 74 | m | m | m | m | m | m | m | m | n.d. ^[b] |
| <i>endo</i> | | | | | | | | | |
| 74 | 11.2, | m | 13.6, | m | 8.8, 2.5 | m | 11.7, | m | n.d. ^[b] |
| <i>exo</i> | 11.1, 4.0, 3.9 | | 6.6, 4.0 | | | | 11.4, 11.2 | | |

m= Multiplett, verursacht durch verbreiterte Signale, überlappende Signale oder Signale höherer Ordnung. ^[a] NH-Kopplungen, geminale 2J - und 4J -Kopplungen werden nicht aufgeführt. ^[b] Nicht detektierbar wegen MeOH-d_4 als Lösungsmittel.

Eine Entschützung der Amino- und Hydroxygruppen führt zu dem Aminoalkohol **74**. Interessanterweise ist es nun der *exo*-Acetat-Ring, welcher relativ scharfe NMR-Signale liefert. Für den *endo*-Acetat-Ring hingegen, lässt sich keine Aussage bezüglich seiner

Konformation treffen, da hier die Signale sehr breit und unspezifisch sind. Es ist anzunehmen, dass es sich um gemittelte Signale der beiden Konformationen aus **74a** und **74b** handelt, die in einem Gleichgewicht zueinander stehen.

3.6.4.4 Makrocyclus 71

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Molekülen, besitzt Dien **59** nur *exo*-ständige Acetyl-Gruppen, es kann also zu keiner Fixierung einer Konformation kommen. Nichtsdestotrotz können auf der DC drei RCM-Produkte detektiert werden ($R_f = 0.62$, $R_f = 0.54$ und $R_f = 0.48$ in CH_2Cl_2 : MeOH [9: 1]), die sich auch mit großer Anstrengung nicht auftrennen ließen.

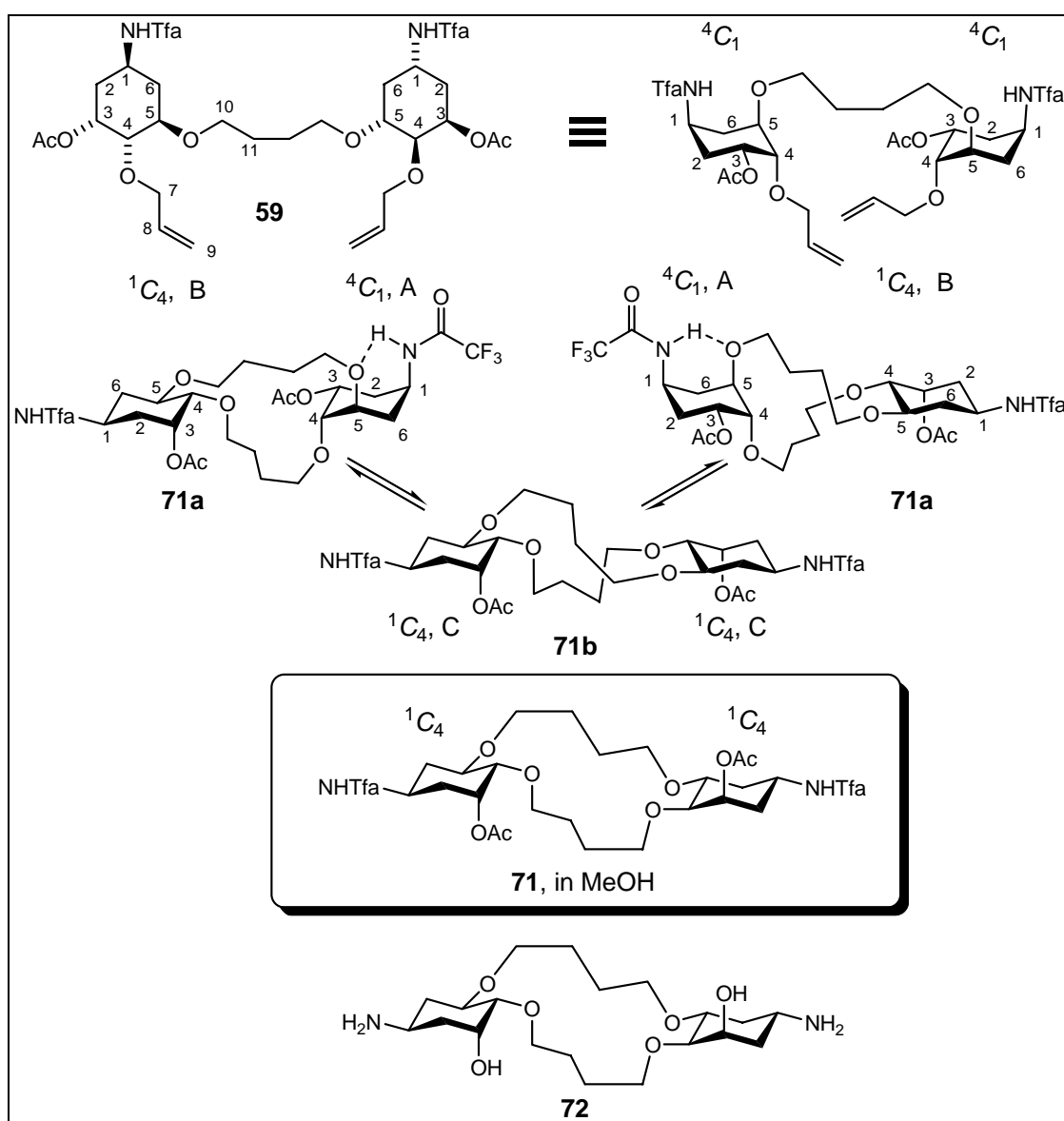


Abbildung 33: Konformationen von Dien **59** und den resultierenden Makrocyclen **71** und **72** erhalten durch NMR-Analyse in CDCl_3 .

Die NMR-Spektrum zeigen dabei nur verbreiterte Signale, die sich einer eingehenden Analyse widersetzen. Erst Tieftemperatur-Messungen bei 220 K in CDCl_3 führen zu einer Aufspaltung der Signale und zeigen drei Signalsätze für Cyclohexan-Ringe (A, B und C). Aufgrund der großen Überlappung der Signale ist eine genauere Analyse immer noch erschwert. Eine genaue Zuordnung und Interpretation über die vorliegenden Konformationen kann erst mit Hilfe von ROESY-Spektren bei 220 K getroffen werden. Es liegen eine 4C_1 -Konformation (A) und eine 1C_4 -Konformation (B) in einem 1:1 Verhältnis vor. Das ROESY-Experiment zeigt, dass diese Konformation ineinander austauschen, und zwar über eine weniger besetzte Konformation 1C_4 (C, **71b**). Bei Raumtemperatur findet also ein ständiger „Ringflip“ statt, so dass nur gemittelte Signallagen beobachtet werden können.

Tabelle 10: Kopplungskonstanten und chemische Verschiebung des Amid-Protons von Dien **59** und den Makrocyclen **71** und **72**.

| | 3J Kopplungs-Konstanten [Hz] ^[a] | | | | | | | | δ [ppm] |
|--------------------------------------|--|-----------------------|--------------------|-------------------|----------|-------------------|------------------------|--------------------|---------------------|
| | 1-H | 2 _{ax} -H | 2 _{eq} -H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 _{ax} -H | 6 _{eq} -H | HNTfa |
| 59 | 3.9, 3.9, 3.9, 3.9 | 12.5, 4.0, 3.9 | dm 3.9 | 12.5, 4.0, 3.0 | 4.0, 3.8 | 4.1, 3.8, 3.7 | ddm 4.1, 3.9 | dm 3.9 | 7.83 |
| 71a [*] 1C_4 B | m | m | m | br s | m | m | m | m | 7.00- 7.08 |
| 71a [*] 4C_1 A | m | m | m | 11.6, 5.5 | m | m | m | m | 8.28 |
| 71b [*] C | m | m | m | br t | m | m | m | m | - |
| 71 in MeOH | 12.1, 12.0, 4.1, 3.9 | m | 13.8, 3.9, 3.5 | 3.5, 3.2, 3.1 | 9.4, 3.2 | 11.4, 9.4, 4.4 | 12.1, 12.0, 11.4 | 12.1, 4.5, 4.4 | n.d. ^[b] |
| 72 | 11.6, 11.5, 4.0, 3.9 | 13.5, 11.5, 2.6 | 13.5, 6.5, 3.5 | 3.1, 3.5, 2.6 | 9.2, 3.0 | m | 11.8, 11.8, 11.6 | 11.8, 7.1, 4.0 | n.d. ^[b] |

m= Multiplett, verursacht durch verbreiterte Signale, überlappende Signale oder Signale höherer Ordnung. ^[a] NH-Kopplungen, geminale 2J - und 4J -Kopplungen werden nicht aufgeführt. ^[b] Nicht detektierbar wegen MeOH- d_4 als Lösungsmittel. * Aufgenommen bei 220 K.

Die treibende Kraft für diese Bewegung scheint ein Wechselspiel zwischen sterischen Abstoßungen und Anziehung durch eine H-Brücke zu sein. Wenn sich eine Wasserstoff-Brücke zwischen dem Amid-Proton und dem Ether-Sauerstoff an C-5 ausbildet (4C_1), dann führt das dazu, dass die beiden 1,4-Butandiol-Linker an C-5 und C-4 ebenfalls axial stehen. Im offenkettigen Dien **59** ist diese Konformation noch kein Problem, im geschlossenen Makrocyclen **71** ist dies aber bereits eine ungünstige Anordnung, da sich so die beiden Cyclohexan-Ringe annähern. Diese Abstoßung verhindert, dass der zweite Cyclohexan-

Ring ebenfalls eine solche Konformation einnimmt. Die beiden Cyclohexane kommunizieren gewissermaßen über die Butandiol-Brücken. Im Makrocyclus **71a** kann nur ein Sechsring eine 4C_1 -Konformation einnehmen, der andere muss zwangsläufig die andere Konformation ausbilden.

Damit der andere Ring umflippen kann, muss zunächst der 4C_1 -Ring wieder eine 1C_4 -Konformation einnehmen; es kommt zu der Konformation von **71b**. Nun kann wieder einer der beiden Ringe eine 4C_1 -Konformation einnehmen. Da das Molekül symmetrisch ist, ist es auch egal, ob der gleiche Cyclohexan-Ring wieder zurückflippt oder sein Gegenüber. Solch kontinuierliches Umflippen vermittelt durchaus das Bild eines Zweitakt-Motors.

Da die Ausbildung der Wasserstoffbücken-Bindung als treibende Kraft dieses Phänomens identifiziert ist, verblüfft das Ergebnis der NMR-Vermessung in MeOH- d_4 nicht mehr. Hier zeigen sich keine verbreiterten Signale, sondern es findet sich nur Signalsatz, der eine 1C_4 -Konformation der Cyclohexan-Ringe beschreibt. Methanol als protisches Lösungsmittel stört die Wasserstoffbrücke derart, dass nur noch sterische Überlegungen berücksichtigt werden müssen. Bei der 1C_4 -Konformation können sich drei Substituenten äquatorial orientieren, darunter auch die Amid-Gruppe, die sterisch am anspruchsvollsten ist (Kapitel 3.5.2, Tabelle 2).

Dieses Ergebnis lässt sich auch auf der DC-Karte verfolgen. Wird die entsprechende Probe aus einer methanolischen Lösung statt aus Chloroform aufgetragen, so lässt sich nur noch ein Spot anstatt drei beobachten ($R_f = 0.48$ (CH₂Cl₂: MeOH [9: 1])).⁸⁵

Nach Entschützung der Amino- und Alkohol-Gruppen nimmt der resultierende Aminoalkohol **72** in Methanol wieder eine *all*- 1C_4 -Konformation ein.

3.6.4.5 Makrocyclus 69

Als letztes Molekül in der Reihe bleibt das Ringschluss-Produkt ausgehend von Dien **56** zu beschreiben. Dabei handelt es sich um das Epimer zu **71**, auch hier befinden sich beide Acetyl-Gruppen *exo*-orientiert zum Makrocyclus. In diesem Fall konnten nach der RCM zwei Produkte per DC beobachtet werden ($R_f = 0.57$ and $R_f = 0.47$ in CH₂Cl₂: MeOH [9: 1])). In den NMR-Spektren konnte ein Hauptprodukt **69** identifiziert werden, in dem beide

⁸⁵ Dabei ist es interessanterweise egal, dass in allen Fällen Methanol im Laufmittelgemisch enthalten ist.

Cyclohexan-Ringe eine 1C_4 -Konformation einnehmen. Außerdem konnten noch zwei weniger populierte Konformationen beobachtet werden, die aber weder genauer bestimmt noch zugeordnet werden konnten.

Im Gegensatz zu Makrocyclus **71** kann hier kein rascher Austausch zwischen den Konformationen beobachtet werden. Dies liegt daran, dass hier die gegeneinander wirkenden Triebkräfte für einen permanenten Ringflip fehlen. In der 1C_4 -Konformation nehmen die beiden Butandiol-Brücken eine äquatoriale Position ein, was die Abstoßung im Makrocyclus verringert. Zudem steht die Amid-Gruppe axial und kann eine schwache H-Brücke zu der Acetyl-Funktion an C-3 ausbilden (Tabelle 11). Dass hier nur eine schwache Bindung möglich ist, ist wahrscheinlich auch der Grund für das Auftreten von zwei Minderkonformationen, in denen die sterisch anspruchsvollste Amid-Gruppe äquatorial positioniert ist.

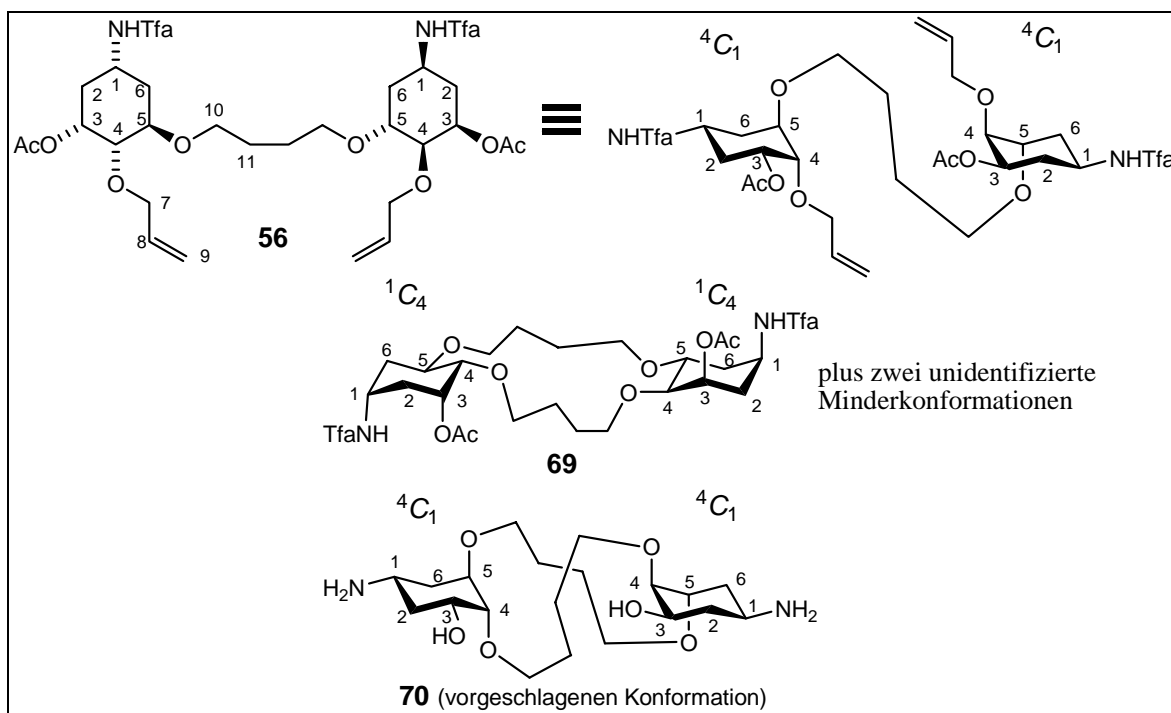


Abbildung 34: Konformationen von Dien **56** und den resultierenden Makrocyclen **69** und **70** erhalten durch NMR-Analyse in CDCl_3 .

Nach der Entschützung zum Aminoalkohol **70** scheint es zu einem „Ringflip“ in eine 4C_1 -Konformation zu kommen, mit einer dann äquatorial orientierten Amino-Funktion. Betrachtet man nur den einzelnen Cyclohexan-Ring, so ist diese Konformation nach sterischen Gesichtspunkten, sicherlich die energieärmste. Auf der anderen Seite wirkt dem der sterische Anspruch des Makrocyclus entgegen, in dem alle Butandiol-Brücken axial orientiert sind. Das NMR-Spektrum zeigt schon etwas verbreiterte Signale, wodurch auch die Kopplungskonstanten weniger aussagekräftig sind. Es lässt sich spekulieren, ob nicht

doch ein „Ringflip“ vor sich geht oder der Sessel eine verzerrte Konformation einnimmt. In diesem Fall fehlen jedoch die Daten, um hier genauere Aussagen zur Konformation treffen zu können.

Tabelle 11: Kopplungskonstanten und chemische Verschiebung des Amid-Protons von Dien **56** und den Makrocyclen **69** und **70**.

| | ³ J Kopplungs-Konstanten [Hz] ^[a] | | | | | | | | δ [ppm] HNTfa |
|-----------|---|--------------------|--------------------|------------------|----------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|
| | 1-H | 2 _{ax} -H | 2 _{eq} -H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 _{ax} -H | 6 _{eq} -H | |
| 56 | 10.5, 10.2, 4.7, 4.7 | 10.7, 10.5 | m | m | m | m | 10.2, 2.4 | m | 6.48 |
| 69 | 4.4, 4.4, 4.4, 4.3 | m | m | 4.0, 3.8, 3.4 | 7.8, 3.4 | 8.9, 7.8, 4.2 | m | m | 7.05 |
| 70 | 7.7, 7.6, 4.1, 4.1 | m | m | 8.4, 3.5, 3.2 | 5.6, 3.2 | m | m | m | n.d. ^[b] |

m= Multiplett, verursacht durch verbreiterte Signale, überlappende Signale oder Signale höherer Ordnung. ^[a] NH-Kopplungen, geminale ²J- und ⁴J-Kopplungen werden nicht aufgeführt. ^[b] nicht detektierbar wegen MeOH-d₄ als Lösungsmittel.

3.6.4.6 Vergleich Zucker mit Carbazucker

An dieser Stelle bietet sich ein kurzer Vergleich zwischen den konformellen Möglichkeiten der hier beschriebenen Cyclitolen und vergleichbaren Zuckern an. In Dien **59** wird eine ¹C₄-Konformation, die sich nach sterischen Gegebenheiten ausrichten würde, durch eine Wasserstoffbrücken-Bindung übersteuert. Der Cyclohexanring nimmt eine ⁴C₁-Konformation ein (Abbildung 35). Der Tetrahydropyran-Ring von Verbindung **81** weist ähnliche funktionelle Gruppen auf, es kommt dort aber nicht zu einem Umklappen des Ringes in eine ⁴C₁-Konformation, in der sich eine Wasserstoffbrücken-Bindung ausbilden kann.⁸⁶

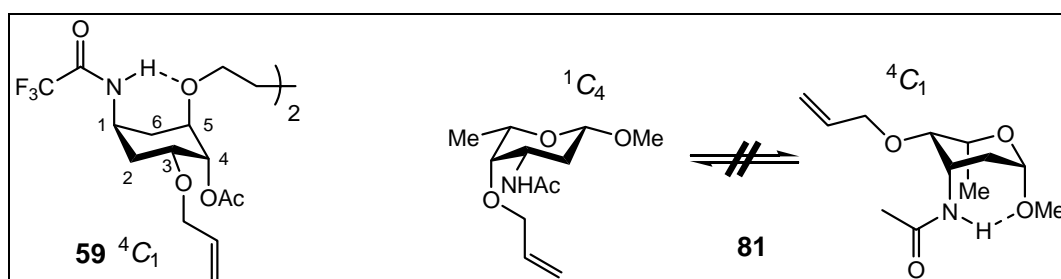


Abbildung 35: Konformeller Vergleich von Dien **59** und 4-O-Allyl-Daunosaminid **81**.

⁸⁶ Verbindung **81** und dessen Kopplungskonstanten wurden entnommen aus: G.-w. Chen, *New Neomaminodeoxysaccharides with Nucleic Acid Binding Properties*, Dissertation, Technische Universität Clausthal, 2000, Seiten 41 und 130.

Der Tetrahydropyran-Ring von Zucker **81** erweist sich in diesem Fall somit als konformell rigider als der Cyclohexan-Ring von Verbindung **59**. Der Energiegewinn durch die Ausbildung der Wasserstoffbrücken-Bindung scheint somit die stabilisierende Wirkung des anomeren Effektes nicht aufheben zu können.

3.7 Zusammenfassung

Es ist gelungen fünf makrocyclische Amino-Alkohole auf der Basis von Chinasäure zu synthetisieren, die potenzielle biologische Bindungseigenschaften aufweisen. Im Laufe der Synthese zeigte sich, dass die generierten Cyclohexane eine große konformelle Flexibilität aufweisen. Verantwortlich dafür ist zu einem großen Teil die NHTfa-Gruppe. Diese ist in der Lage starke Wasserstoffbrücken-Bindungen zu Sauerstoff-Atomen in 1,3-diaxialer Nachbarschaft auszubilden. Dies wirkt in vielen Fällen sterischen Betrachtungen entgegen, wonach gerade die Trifluoracetamid-Gruppe eine äquatoriale Position einnehmen sollte, da sie von allen Substituenten den größten sterischen Anspruch hat (siehe Kapitel 3.5.2, Tabelle 2). Über eine derartige konformelle Flexibilität wurde im Zusammenhang mit ähnlichen Zuckerbausteinen, die auch eine NHTfa-Gruppe tragen, in der Arbeitsgruppe KIRSCHNING oder anderweitig in der Literatur noch nicht berichtet.

Die so erhaltenen Moleküle weisen interessante strukturelle Besonderheiten auf. So konnten fixierte Konformations-Isomere (**65**, **67** und **73**) genauso beobachtet werden, wie ein sehr schneller Wechsel der Konformation, der von dem benachbarten Cyclohexanring stark beeinflusst wird (**71**)

Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen der chemischen Verschiebung des Amid-Protons (δ_{NH}) und der Orientierung der selbigen am Cyclohexan-Ring, sowie der Stärke einer eventuellen Wasserstoffbrücken-Bindung, gefunden werden (Kapitel 3.6, Tabelle 3).

4. Diaminocyclitol-Bausteine auf der Basis von Shikimisäure

Die Wechselwirkung zwischen Nukleinsäuren wie RNA und Aminoglycosiden und ihren Analoga beruht zu einem großen Teil auf der polykationischen Anziehung der basischen Aminogruppen dieser Verbindungen und dem Phosphatrückgrat der Nukleotide. Vereinfacht lässt sich sagen, dass die Bindung zwischen den Bindungspartnern umso höher ist, je mehr Amino-Funktionen im Pseudoglycosid vorhanden sind.

Aus diesem Grund sollten Diamino-Bausteine auf der Basis von Shikimisäure **17** synthetisiert werden. Shikimisäure wird auch als Dehydrochinasäure bezeichnet und besitzt auf Grund der vorhandenen Doppelbindung die Möglichkeit zur Einführung einer weiteren funktionellen Gruppe an C-2.¹⁰

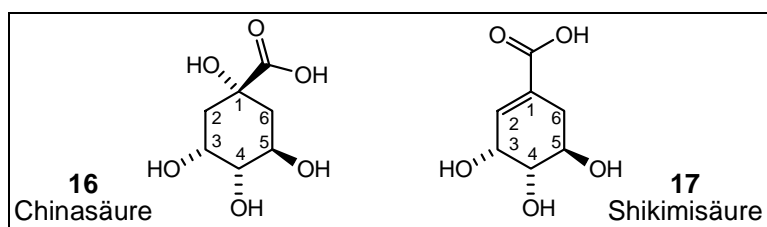


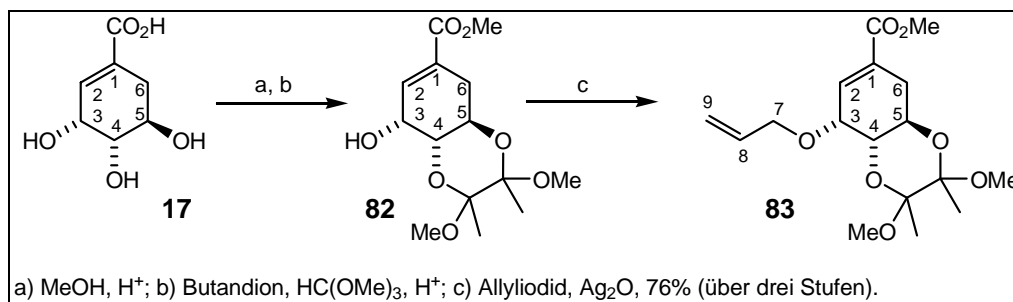
Abbildung 36: Chinasäure und Shikimisäure.

4.1 Einführung eines Amins an C-2

Die Synthese startet, ausgehend von kommerziell erhältlicher Shikimisäure **17**, mit der Schützung der Säurefunktion als Methylester und der OH-Gruppen an C-4 und C-5 als Acetal **82**.⁸⁷ Zunächst bildet sich mit Butandion und *ortho*-Ameisensäuretrimethylester das Acetal zwischen C-3 und C-4. Dies entspricht der gleichen Selektivität, die mit Aceton als Reagenz beobachtet werden kann (Kapitel 3.1, Schema 2, Verbindung **34**). Durch längere Reaktionszeiten und erhöhte Temperatur lagert sich das Acetal jedoch von O-3 zu O-5 um.^{87b} Durch diese beiden Methoden besteht die einfache Möglichkeit, sowohl O-3 oder O-5 von den beiden jeweils anderen Sauerstoff-Funktionen zu differenzieren. Nach der Allylierung der freien Alkoholfunktion an C-3 gelangt man zu Baustein **83**. Dieser

⁸⁷ a) J.-L. Montchamp, F. Tian, m. E. Hart, J. W. Frost, *J. Org. Chem.* **1996**, 3897- 3899; b) T.-L. Shih, S.-H. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 2957- 2959; c) A. Hense, S. V. Ley, H. M. I. Osborn, D. R. Owen, J.-F. Poisson, S. L. Warriner, K. E. Wesson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2023- 2031; d) N. Armesto, M. Ferrero, S. Fernandez, V. Gotor, *J. Org. Chem.*, **2002**, 4978-81.

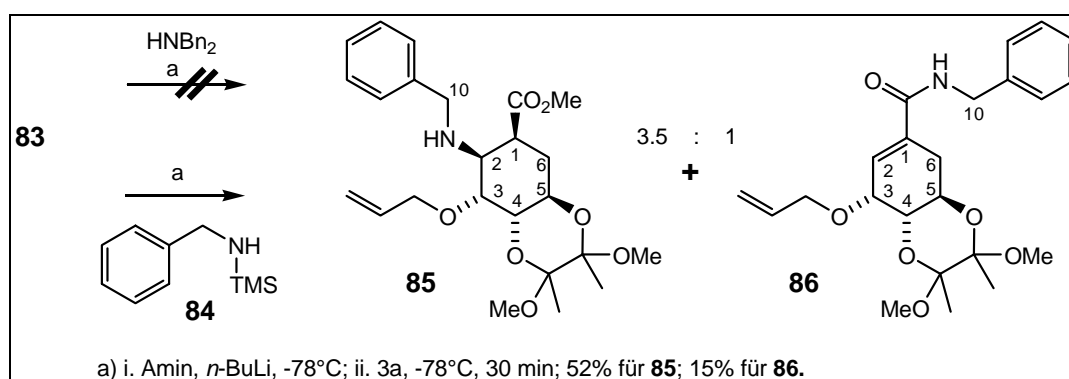
Allyllinker soll zu einem späteren Punkt der Synthese als Anknüpfungspunkt für eine Metathese-Reaktion dienen.



Schema 11: Darstellung von Allyllinker-Baustein **83**.

Unter Verwendung von TMS-geschütztem Benzylamin **84** kann eine 1,4-Addition an die Doppelbindung zum Amin **85** erreicht werden.⁸⁸ Dazu wird das Reagenz **84** zunächst mit Hilfe von *n*-Butyllithium in ein Anion überführt, welches dann die Addition an C-2 durchführt. In Konkurrenz dazu kann auch eine 1,2-Addition zum Amid **86** beobachtet werden. Beide Produkte entstehen in einem Verhältnis von 3.5 zu 1 zugunsten von **85**. Die Gesamtausbeute dieser Reaktion liegt bei 67%. Zudem kann auch das Oelfin **83** reisoliert werden und es fallen nicht näher charakterisierte Zersetzungsprodukte an.

Wichtig für das Gelingen dieser Reaktion, ist das Vorhandensein der TMS-Gruppe am Amin. Durch einen α -Effekt ist das Silizium in der Lage, die negative Ladung des Stickstoffatoms nach der Deprotonierung zu stabilisieren.⁸⁹ Versucht man das TMS-Benzylamin **84** durch Dibenzylamin zu ersetzen, so kann unter den gleichen Reaktionsbedingungen keine Produktbildung beobachtet werden.

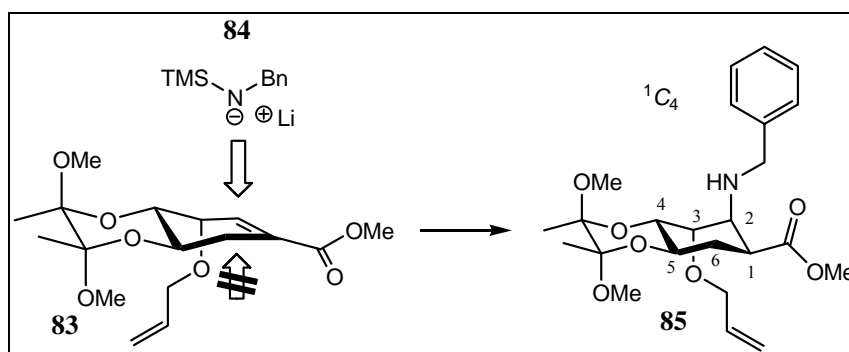


Schema 12: Einführung einer zweiten Stickstoff-Funktion.

⁸⁸ N. Asao, T. Uyehara, Y. Yamamoto, *Tetrahedron*, **1990**, 4563- 72.

⁸⁹ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press **2001**, Seite 1302- 1303.

Die 1,4-Addition erfolgt vollkommen stereoselektiv. Dies lässt sich so erklären, dass eine Seite des Moleküls durch den Allylether abgeschirmt wird, so dass der Angriff des Anions nur von der Oberseite erfolgen kann.



Schema 13: Modell zur Selektivität des nukleophilen Angriffs von Anion **84** auf **83**.

Die absolute Konfiguration von Amin **85** konnte durch Analyse der Kopplungskonstanten bestimmt werden ($J_{1,2} = 3.6$ Hz, $J_{1,6} = 12.8, 4.4$ Hz, $J_{2,3} = 3.4$ Hz; die andere Kopplungen erscheinen nur als Multipletts). Die Aminogruppe an C-2 und der Ester an C-1 stehen somit *syn* zueinander (siehe Kapitel 3.5.1). Die Konfiguration der anderen Stereozentren ist bereits aus der Ausgangssubstanz **83** bekannt. Das Molekül nimmt eine 1C_4 -Konformation ein.

4.2 Einführung einer zweite Amino-Funktion

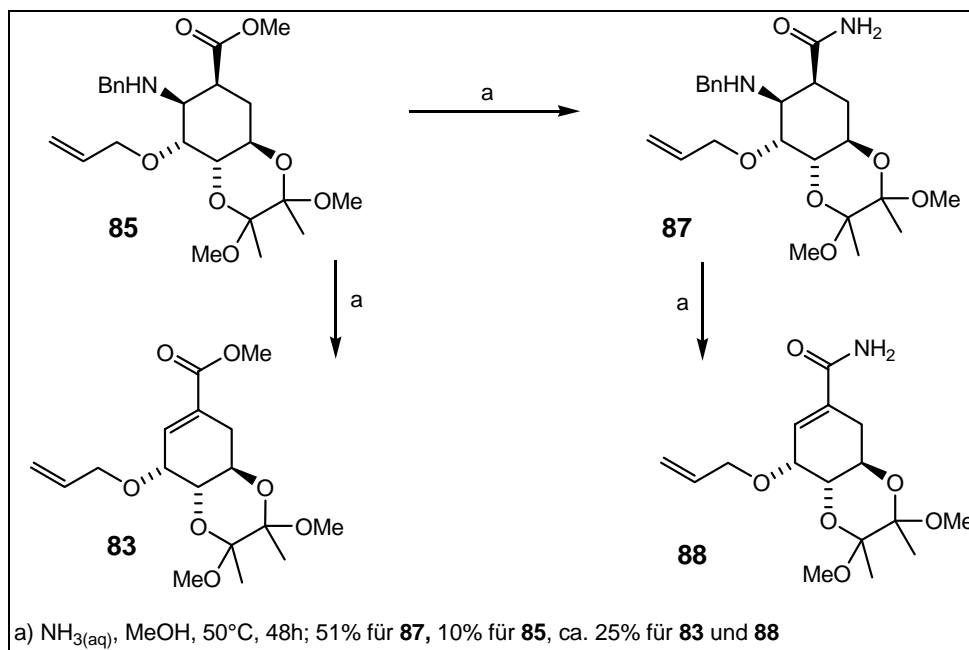
Um in späteren biologischen Tests eine stärkere Interaktion mit RNA zu erreichen zu können, sollte im Folgenden versucht werden, eine zweite Amino-Gruppe im Molekül zu etablieren. Den ersten Ansatzpunkt für diese Modifikation bildet die Carbonylfunktion an C-1.

4.2.1 Direkte Aminierung

Durch eine Verseifung mit Ammoniak kann der Methylester **85** in das Amid **87** überführt werden.⁹⁰ Dies gelang in Ausbeuten von ca. 51%, wobei außerdem noch mehrere Nebenprodukte anfallen und auch das Edukt **85** zum Teil wieder reisoliert werden konnte. Insgesamt können bei dieser Reaktion vier Produkte isoliert werden, wobei zusätzlich zu

⁹⁰ R. A. Barrow, T. Hemscheidt, J. Liang, S. Paik, R. E. Moore, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 2479-2490.

Methylester **85** und Amid **87** auch noch deren olefinischen Eliminierungsprodukte **83** und **88** beobachtet werden können.



Schema 14: Amidierung von **85** und anfallende Nebenprodukte.

Bedingt wird diese Anfälligkeit zur Eliminierung der Stickstoff-Funktion an C-2 in den Verbindungen **85** und **87** durch das acidifizierte Proton an C-1, welches antiperiplanar zur Benzylamin-Gruppe steht. Hierdurch wird eine Eliminierung nach dem E1cB-Mechanismus begünstigt, da bei Deprotonierung die Carbonylfunktion die negative Ladung stabilisieren kann.⁹¹

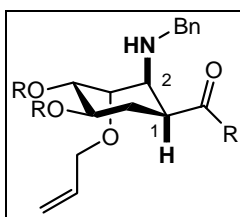
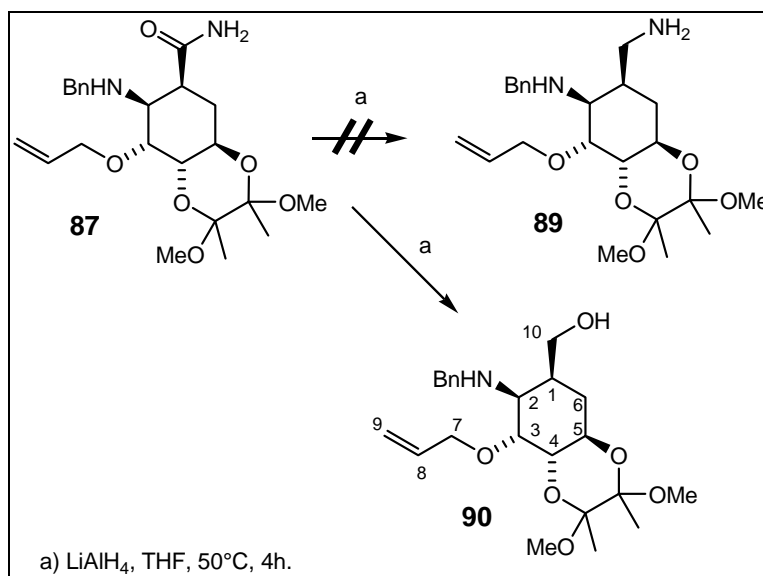


Abbildung 37: Stereochemie von **85** und antiperiplanare Anordnung von 1-H und NHBn an C-2.

Die anschließende Reduktion des Amids **87** zum Amin **89** mit LiAlH_4 gelang nicht. Für diese Reaktion eines primären Amids zum Amin gibt es allerdings eine Vielzahl von Literaturbeispielen.⁹² Im vorliegenden Fall führte diese Reaktion aber nur zu dem Alkohol **90** und dem Auftreten des Eliminierungsproduktes **88**.

⁹¹ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press **2001**, Seite 495 f.

⁹² a) Jones et al, *J. Org. Chem.* **1954**, 1428- 1431; T. Ohshima, T. Shibuguchi, Y. Fukuta, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2004**, 7743- 7754.

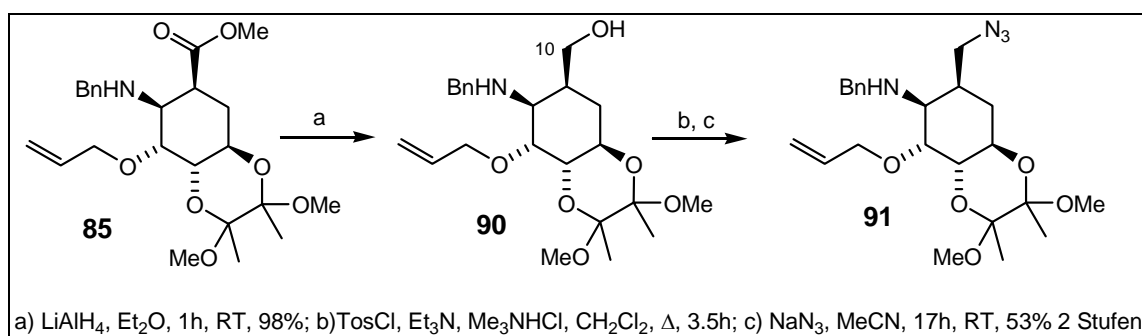


Schema 15: Umsetzung von Amid **87** mit LiAlH_4 .

Eine alternative Reduktion mit BH_3 -THF kann nicht durchgeführt werden,⁹⁰ da dieses Reagenz auch die Doppelbindung des Allylethers angreifen würde.

4.2.2 Stickstoffeinführung über ein Azid

Sensibilisiert durch die beschriebenen Probleme, schien es sinnvoll die Carbonyl-Funktion des Methylesters **85** zunächst zum Alkohol **90** zu reduzieren. Anschließend kann dann über eine Tosylierung an O-10, durch anschließende Substitution eine zweite Stickstoff-Funktion in Form von Azid eingeführt werden.⁹³

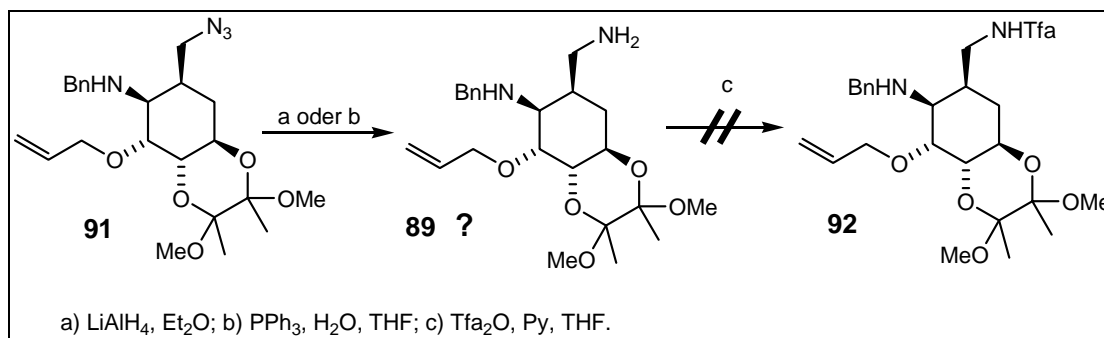


Schema 16: Einführung eines zweiten Stickstoff-Atoms zu Azid **91**.

Während die Reduktion des Esters praktisch quantitativ gelingt, kann die Einführung des Azids in Ausbeuten von 51% über zwei Stufen realisiert werden. Es können zudem Zersetzungsprodukte von **91** beobachtet werden, die jedoch nicht näher charakterisiert wurden.

⁹³ Tosylierung: Y. Yoshida, Y. Sakakura, N. Aso, S. Okada, Y. Tanabe, *Tetrahedron* **1999**, 2183- 2192.

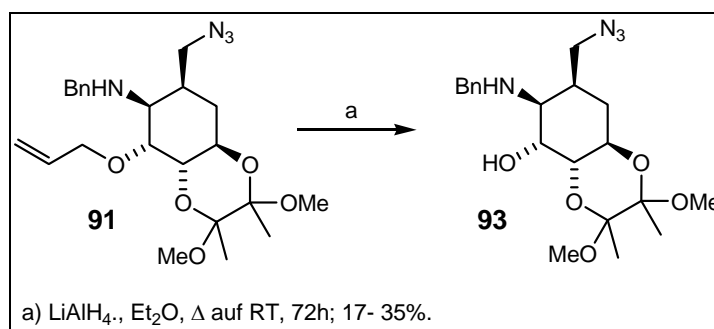
Die anschließende Reduktion des Azids **91** zum Amin **89** durch die Staudinger-Reaktion unter Standardbedingungen⁹⁴ führte ebenso wie die LiAlH_4 -Reduktion⁹⁵ zu keinem isolierbaren Erfolg. Es ließ sich zwar immer eine polarere Substanz als das Edukt per DC detektieren, welche mit Ninhydrin rot färbte. Versuche, die erhaltenen Rohprodukte direkt zu isolieren, führten zu keinem Ergebnis. Auch wenn versucht wurde, die Rohprodukte gleich als Trifluoracetamid zu schützen, konnte kein Produkt isoliert werden.



Schema 17: Gescheiterte Azid-Reduktion bzw. anschließende Schützung von **91**.

4.2.2.1 Nebenprodukt der Azid-Reduktion

Interessanterweise ließ sich jedoch nach der Umsetzung mit LiAlH_4 der Alkohol **93** mit intakter N_3 -Gruppe isolieren.



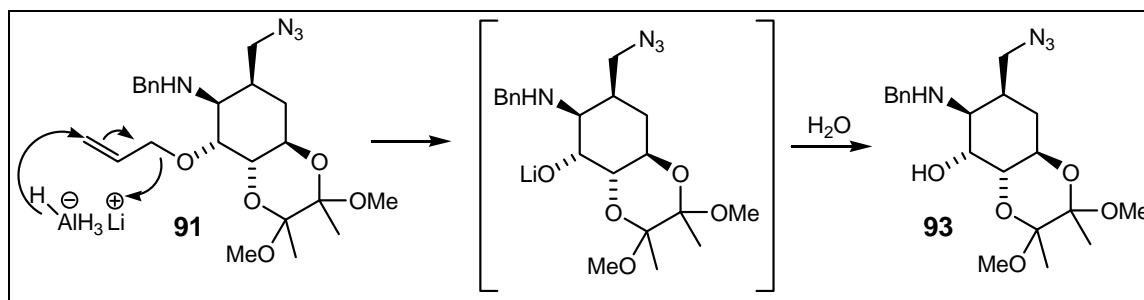
Schema 18: Unerwartete Umsetzung von **91** mit LiAlH_4 zu Alkohol **93**.

Für diese Umsetzung konnte keine Literatur-Präzidenz gefunden werden. Es lässt sich aber vermuten, dass es zu einer direkten Abspaltung der Allyl-Funktion, ohne vorherige Isomerisierung der Doppelbindung, kommt (Schema 19). Der generelle Mechanismus

⁹⁴ a) M. Vaultier, N. Knouzi, R. Carrié, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 763- 764; b) H. Staudinger, J. Meyer, *Hel. Chim. Acta* **1919**, 635.

⁹⁵ M. Egido-Gabás, P. Serrano, J. Casas, A. Llebaria, A. Delgado, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 1195- 1201.

dieser Reaktion wäre dann sehr ähnlich der von KITAMURA *et al.* formulierten Allylether-Entschützung über einen katalytischen CpRu(II)PF₆/Säure-Komplex.⁹⁶



Schema 19: Möglicher Mechanismus der Allylabsplattung mit LiAlH₄.

Das Überraschende an dieser Reaktion ist, dass das eigentliche funktionelle Ziel, die Azid-Funktion, nicht angegriffen wurde. Die Umsetzung verläuft jedoch nicht quantitativ. Es konnten jeweils zwischen 17% und 35% an Produkt **93** isoliert werden, sowie ca. 10% des Eduktes **91**. Die restlichen Bestandteile der Reaktion waren nicht isolier- und aufklärbar.

4.2.2.2 Entschützung des Allylethers

Die Entschützung des Allylethers ebnet den Weg zu einer weiteren Möglichkeit der Azid-Reduktion, und zwar die katalytische Hydrierung,⁹⁷ da nun nicht mehr gleichzeitig die Doppelbindung reduziert würde. Auf diesem Wege würde auch die Benzylgruppe entfernt werden, was aber kein Problem darstellt, da eine anschließende Umschützung leicht zu bewerkstelligen wäre.

Um zu besseren Ausbeuten als bei der Umsetzung mit LiAlH₄ zu gelangen, wurden verschiedene Bedingungen zur Entfernung der Allylfunktion erprobt. Der generelle Mechanismus all dieser Standard-Entschützungsmethoden beruht meist auf der vorherigen Umlagerung der Doppelbindung zum Vinylether und dessen anschließender Hydrolyse oder sonstiger Zersetzung (Schema 20). Diese Isomerisierung kann durch Metallkatalysatoren durchgeführt werden, so z.B. Palladium oder auch Ruthenium.⁹⁸ Durch die basische Amino-Funktion an C-2 können jedoch viele dieser Metalle komplexiert und damit vergiftet werden. Analog zu dieser Annahme konnten die besten

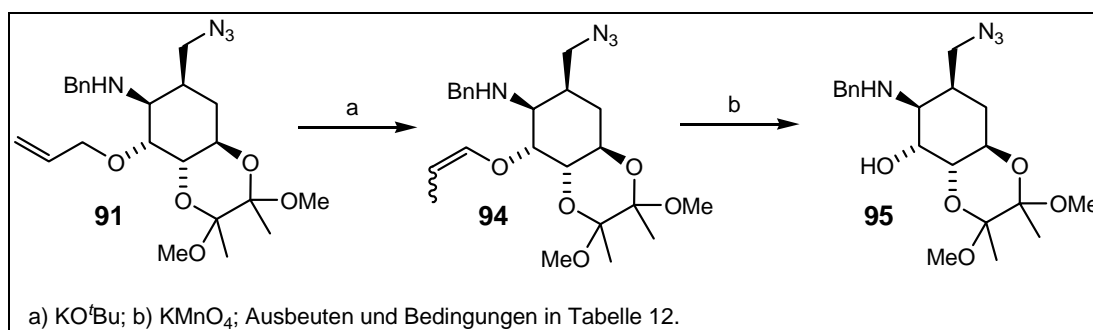
⁹⁶ a) M. Kitamura, S. Tanaka, M. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **2002**, 4975- 4977; b) S. Tanaka, H. Saburi, Y. Ishibashi, M. Kitamura, *Org. Lett.* **2004**, 1873- 1875.

⁹⁷ Mit Lindlar: a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, R. D. Balanson, Y. Machida, *Synthesis* **1975**, 590- 591; b) G. Kunesch, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 450 ff.

Mit Pd/C: K. M. Sureshan, K. Ikeda, N. Asano, Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 8367- 8370.

⁹⁸ siehe Kapitel 2.2 und das Problem der Isomerisierung des Allylethers mit Grubbs-Katalysatoren der zweiten Generation. Referenzen: 53- 56.

Ergebnisse mit dem System KO^tBu/ KMnO₄ im Vergleich zu Pd/ H⁺ erreicht werden.⁹⁹ Eine Auswahl der erprobten Reagentien und Reaktionsbedingungen ist in Tabelle 12 zusammengefasst.



Schema 20: Allyl-Entschützung von **91**.

Tabelle 12: Ausgewählte Reaktionsbedingungen zur Allyl-Entschützung von **91**.

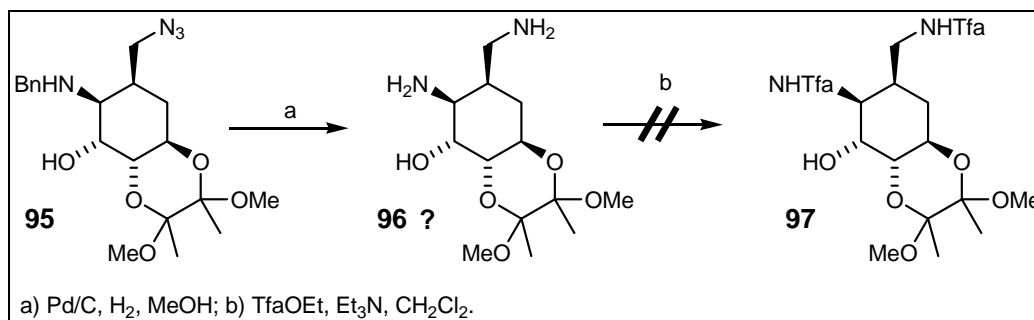
| Tabelle 12: Halbgewante Reaktionsbedingungen zur 1,2-Entsättigung von 95 | | | | | | |
|--|----------------|-------------|---------|-------------------------|--|--------------|
| Reagenzien | Isomerisierung | | | Abspaltungs-Bedingungen | Ausbeute an 95 | |
| | Äqu. | t [h] | T [°C] | | | |
| LiAlH ₄ | A | i) 1.5 | i) 2 | i) Δ | Reaktion aufarbeiten mit EE, dann Kieselgel-Säule | 34% |
| | | ii) 1.5 | ii) 20 | ii) RT | | |
| | | iii) 1.5 | iii) 2 | iii) Δ | | |
| | | | iv) 48 | iv) RT | | |
| | B | i) 1.5 | i) 3 | i) RT | Reaktion aufarbeiten mit EE, dann Kieselgel-Säule | 16% |
| | | ii) 1.5 | ii) 2 | ii) Δ | | |
| iii) 18 | | | iii) RT | | | |
| Pd/ H ⁺ | A | 10%-Gewicht | 48 | Δ | Reaktion zusammen mit <i>p</i> -Toluolsulfonsäure und Katalysator durchführen. | kein Produkt |
| | B | 10%-Gewicht | 48 | Δ | Reaktion zusammen mit Essigsäure und Katalysator durchführen. | kein Produkt |
| KO ^t Bu/ KMnO ₄ | A | 1 | 3 | 100 | keine Isomerisierung beobachtet. | kein Produkt |
| | B | 1.8 | 21 | 150 | Es wird auch ohne Aufarbeitung Produkt beobachtet. | ca. 15% |
| | C | 1.5 | 26.5 | 100 | 4%ige KMnO ₄ -Lsg., neutralisieren. | 61% |

Nach der Isomerisierung mit KO^tBu kann der Vinylether **94** isoliert werden. Es zeigt sich, dass dieser als ein *E/Z*-Gemisch im Verhältnis von 1:26 zugunsten des *Z*-Isomers vorliegt. Zur Abspaltung des Vinylethers wird solange KMnO₄-Lsg. zugetropft, bis sich die Lösung nicht mehr entfärbt. Anschließend lässt sich der erhaltene Alkohol **95** mit Hilfe einer Kieselgel-Säule vom Reaktionsgemisch abtrennen und reinigen.

⁹⁹ a) Für KO^tBu/ KMnO₄: J. Cunningham, R. Gigg, C. D. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 1191; b) Für Pd/ H⁺: R. Boss, R. Scheffold, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, 558.

4.2.2.3 Azid-Reduktion mit Palladium und Wasserstoff

Bei der anschließenden Azid-Reduktion mit H_2 und Palladium als Katalysator, konnte wiederum kein Produkt isoliert werden. Zwar konnte per DC-Kontrolle wieder das Entstehen polarer Verbindungen beobachtet werden, die mit Ninhydrin rot färben, aber es konnten weder Neben- noch Zersetzungsprodukte isoliert werden.¹⁰⁰



Schema 21: Versuchte Azid-Reduktion von **95**.

Im Folgenden wird das ungewöhnliche und wiederholte Scheitern der Azid-Reduktion näher betrachtet werden, um eine Erklärung für diese Begebenheit zu finden.

4.3 Betrachtungen zur gescheiterten Azid-Reduktion

Zunächst einmal muss sich ganz grundsätzlich die Frage gestellt werden, ob überhaupt ein Azid eingeführt wurde. Dazu kann zunächst eine Veränderung der chemischen Verschiebung von 11-H bei der Reaktion von Alkohol **90** zum Azid **91** in Richtung Hochfeld um ca. 0.8 ppm beobachtet werden (Tabelle 13). Des Weiteren ist es schwierig mit normaler 1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie ein Azid zu detektieren. Weiterführende Erkenntnisse kann hier ein IR-Spektrum liefern, das für Verbindung **95** eine charakteristische Azid-Bande bei 2099 cm^{-1} zeigt. Dabei handelt es sich um einen Bereich in dem keine Überlagerung der Signale durch andere Schwingungen zu erwarten ist. Eine Analyse per Massenspektrometrie wird dadurch erschwert, dass im ESI Azide normalerweise eliminieren und man nur einen M^+ -Peak ohne Azid und zusätzliches Kation erhält. Trotz dieser Schwierigkeiten bei der Analyse sprechen alle Indizien dafür, dass tatsächlich das Azid **91** synthetisiert wurde.

¹⁰⁰ Das die Reaktion prinzipiell an diesem Substrat funktioniert, kann an Verbindung **91** in Kapitel 4.5 demonstriert werden.

4.3.1 Konformationsanalyse

Um genauere Aussagen über die Beschaffenheit des synthetisierten Azids **91** treffen zu können, wird eine eingehende Analyse der Kopplungskonstanten und sonstiger NMR-spezifischer Auffälligkeiten durchgeführt. Zum besseren Vergleich sind in Tabelle 2 auch der Methylester **85** und Alkohol **90**, sowie die Azid-Derivate **94** und **95** aufgeführt.

Tabelle 1: Kopplungskonstanten und chemische Verschiebung der 11-H Signale.

| | ³ J-Kopplungen [Hz] | | | | | | | | δ_{11-H} [ppm] |
|-------------|--------------------------------|-------------|-------------|--------------|-----------------------|--------------------|--------------------|------|--------------------------|
| | 1-H | 2-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 _{eq} -H | 6 _{ax} -H | 11-H | 11'-H |
| 85 | 12.8, 4.5, 3.6 | 3.6, 3.4 | 3.4, 2.1 | m | m | m | m | - | - |
| 90 | m | 3.5, 3.1 | 3.1, 2.7 | 10.0, 2.7 | 10.7, 10.0, 6.0 | m | m | 3.1 | 4.6 |
| 91 * | 9.2, 8.9, 6.7, 6.4 | 6.7, 2.3 | 2.6, 2.3 | 10.3, 2.6 | 12.1, 10.3, 4.9 | 8.9, 4.9 | 12.1, 9.2 | - | 6.4 |
| 94 * | 9.3, 9.1, 6.6, 6.4 | 6.6, 2.3 | 2.8, 2.3 | 10.3, 2.8 | 12.0, 10.3, 4.8 | 9.1, 4.8 | 12.0, 9.3 | - | 6.4 |
| 95 * | 9.1, 8.6, 6.8, 6.5 | 6.8, 1.8 | 3.4, 1.8 | 10.3, 3.4 | 12.4, 10.3, 4.5 | 8.6, 4.5 | 12.4, 9.1 | - | 6.5 |

*HMBC-Kopplung von C-10 auf 11-H und umgekehrt. m= Multiplett, verursacht durch verbreiterte Signale, überlappende Signale oder Signale höherer Ordnung. ^[a] NH-Kopplungen, geminale ²J- und ⁴J-Kopplungen werden nicht aufgeführt.

Bei einer ersten Betrachtung fällt auf, dass die Azid-Derivate keine korrekte Sessel-Konformation mehr einnehmen, aber immer noch in einer ¹C₄-Konformation vorliegen. Besonders deutlich wird dies an den Kopplungen von 1-H. Es gibt jeweils eine mittelgroße Kopplung zu 2-H (6.6- 6.8 Hz) und große Kopplungen zu 6_{ax}-H (9.1- 9.3 Hz) und 6_{eq}-H (8.6- 9.1 Hz). Die Kopplungen der anderen Seite des Moleküls von 3-H, 4-H und 5-H weisen hingegen auf keine Verzerrung hin. Dieses Ende des Moleküls wird durch den angefügten Sechsring, den die Diol-Schutzgruppe bildet, in Form gehalten.

Diejenigen Winkel, die durch die Kopplungskonstanten beschrieben werden, können eingenommen werden, wenn sich C-1 in Richtung der Ringebene bewegt. Auf diese Art und Weise können sowohl die Amino-Funktion an C-2 als auch die gesamte Azid-Gruppe

an C-1 quasi-äquatoriale Positionen einnehmen. Dies würde eine ähnlich verzerrte Konformation ergeben wie für die Alkohole **38** und **39** (Kapitel 3.6.1), bei denen C-4 in Richtung der Ringebene verschoben ist.

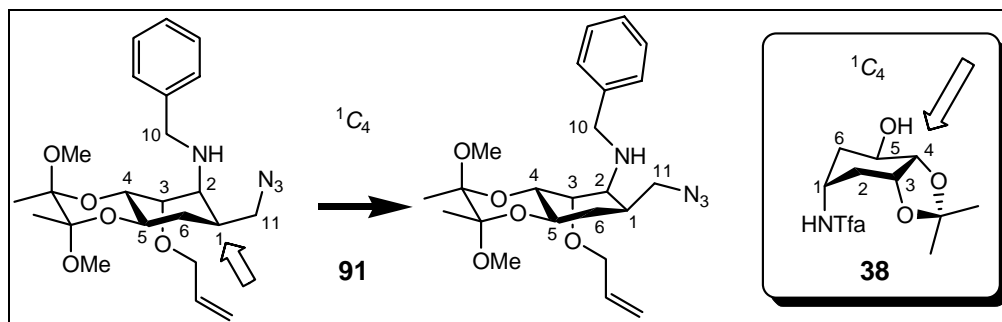
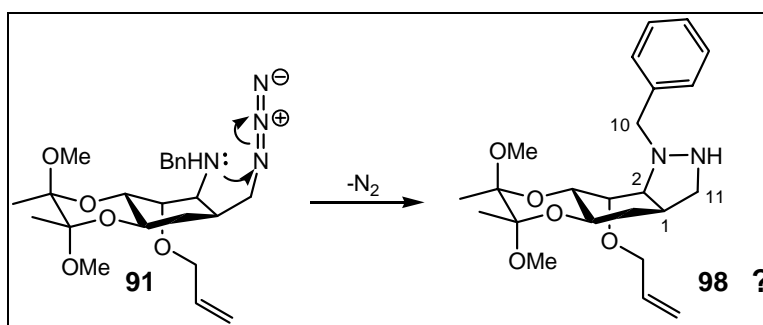


Abbildung 38: Verzerrte Konformation von **91**.

Zu beantworten bleibt aber die Frage, welche Kräfte zu dieser Verzerrung führen. Dabei fällt bei der genauen Analyse der NMR-Spektren auf, dass es eine HMBC-Kopplung von 10-H auf C-11, bzw von 11-H auf C-10 gibt. Dies würde einer Kopplung über fünf Bindungen entsprechen und wird eigentlich nie beobachtet.¹⁰¹ Zudem wird die sehr ähnliche Verzerrung von Verbindung **38** durch einen annelierten Fünfring hervorgerufen. Eine Möglichkeit dieses Ergebnis zu erklären, wäre die Bildung eines Pyrazolidin-Ringes aus dem Amin und dem Azid zu Verbindung **98**. Zu solch einer Reaktion gibt es einige wenige Literaturbeispiele, die allerdings entweder photolytisch oder unter der Verwendung von Amiden ablaufen.^{102,103}



Schema 22: Mögliche Pyrazolidin-Bildung zu **98**.

Durch diese Struktur könnte zum einen die Verzerrung des Cyclohexan-Ringes erklärt werden, zum anderen macht es auch die beobachtete HMBC-Kopplung von 11-H auf C-10

¹⁰¹ Dr. Edgar Hofer und Dr. Dieter Albert, NMR-Abteilung des Instituts für Organische Chemie Hannover; persönliche Mitteilung.

¹⁰² L. M. Gornostaev, T. I. Lavrikova, *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1985**, 956- 959.

¹⁰³ a) N. M. Waldron, M. Raza, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 271- 276; b) L. M. Gornostaev, F. M. Dimitriev, E. V. Arnold, A. V. Eltsov, *Zurnal Organicheskoi Khimii* **1986**, 2357- 2360.

plausibler, da diese nun nur noch über vier Bindungen ablaufen würde. Leider lassen sich keine NH-Protonen detektieren, die über Fernkopplungen eine weitere wichtige diagnostische Information geliefert hätten.

Außerdem lässt sich beobachten, dass nach der Azid-Einführung nur noch ein Proton an C-11 mit 1-H koppelt (Tabelle 13). Dies weist auf einen 90°-Winkel, den beide zueinander einnehmen, hin (siehe Karplus-Kurve, Kapitel 3.5.1). Ein solcher Winkel ist ein starker Hinweis auf einen Fünfring. Im freien Cyclopentan-Ring betragen die Winkel der Protonen zueinander 12° und 85°.

Ein Punkt, der allerdings gegen eine Pyrazolidinon-Bildung spricht, ist das Ergebnis der Massenspektren. Wie schon erwähnt, lassen sich im ESI nur Molekül-Peaks ohne N_3 detektieren. Es ist zudem höchst charakteristisch für Azide, dass sie im ESI eliminieren. Ein Pyrazolidinon-Ring sollte sich im Gegensatz dazu als stabil erweisen. Um zu den gleichen Massenpeaks zu gelangen, müsste zudem ein einzelnes Stickstoff-Atom abgespalten werden. Außerdem konnten im IR-Spektrum charakteristische Azid-Schwingungen beobachtet werden.

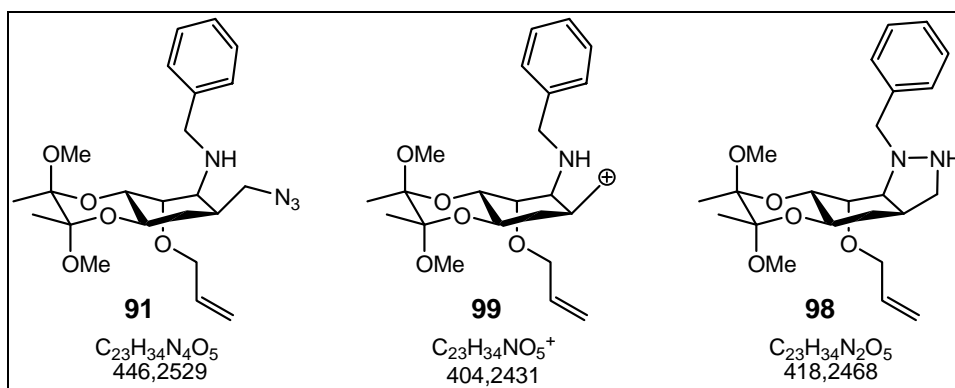


Abbildung 39: Strukturen und exakte Massen der Azidierung.

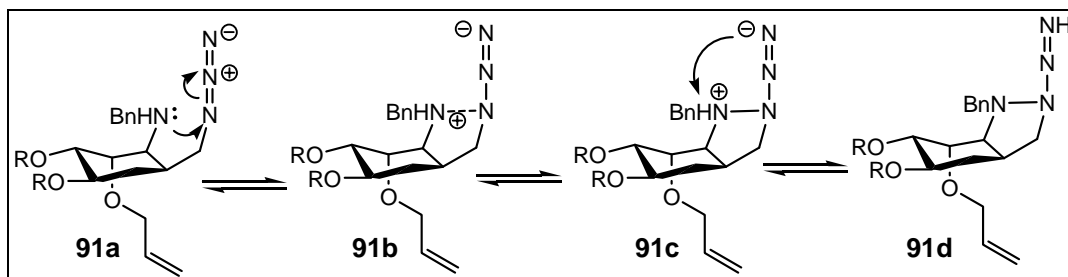
Tabelle 13: Massenpeaks im ESI der Azid-Verbindungen.

| | exakte Masse | - N_3 | gefunden |
|-------------|--------------|----------|----------|
| 91 * | 446.2529 | 404.2426 | 404.0851 |
| 94 * | 446.2529 | 404.2426 | 404.0663 |
| 95 | 406.2216 | 364.2124 | 364.2121 |

* Es konnte keine Hochauflösung erhalten werden.

Die Verzerrung des Cyclohexan-Ringes scheint also auf das Ausbilden eines Art Fünfringes zwischen C-1 und C-2 hinzudeuten. Es gibt demgegenüber aber starke Hinweise, dass noch eine Azid-Struktur im Molekül vorhanden ist.

Nach dieser Festlegung können die beiden Strukturvorschläge **91b** und **91d** formuliert werden, wobei es sich im Falle von **91b** um eine Art elektrostatische Wechselwirkung handeln würde. Solch ein Strukturelement, wie es Verbindung **91d** aufweist, ist durchaus in der Literatur bekannt, auch wenn es jeweils auf anderem Wege synthetisiert wird¹⁰⁴ und in diesem Fall höchst reaktiv und damit genauso spekulativ erscheint.



Schema 23: Mögliche Interaktion des Amins mit der Azid-Funktion.

Auch wenn nicht zweifelsfrei geklärt ist, ob die hier postulierten Strukturen wirklich existieren, so sprechen doch viele Indizien dafür. Mit Hilfe von Struktur **91b** könnten auch die fehlgeschlagenen Versuche zur Reduktion der Azid-Funktion erklärt werden. Durch die, wie auch immer geartete, Bindung der Amino-Gruppe zum Azid, ist dieses für andere Reaktionen deaktiviert.

Außerdem ist es möglich, dass sich bei den unterschiedlichen Reduktions-Versuche wirklich das Pyrazolidinon **98** bildet, welches dann auf der Kieselgel-Säule haften bleibt, da es sich nicht als Trifluoracetamid schützen lässt.

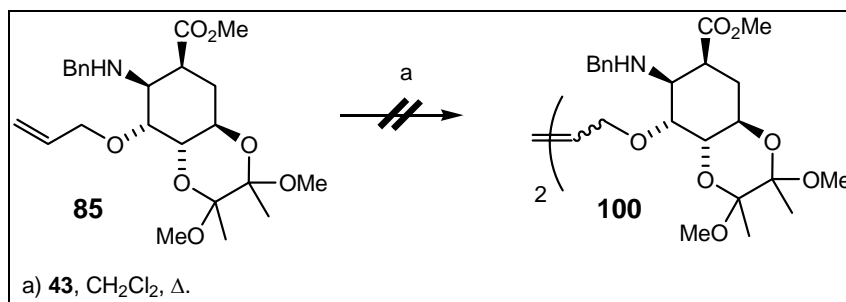
Aufgrund der geschilderten Widrigkeiten, wurden die Bemühungen, auf diesem Wege zu Diamino-Cyclohexan-Bausteinen zu gelangen, vorerst eingestellt.

4.4 Metathese-Versuche

Alle bisher synthetisierten Moleküle tragen eine Allylether-Funktion und sind damit potenzielle Substrate für eine Metathese-Reaktion. Aufgrund der unterschiedlichen funktionellen Gruppen, kann auf diese Weise auch die Substratverträglichkeit des Grubbs-Katalysators **43** weiter erprobt werden.

¹⁰⁴ a) W. H. Kruse, W. Howard, W. R. McBride, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 6568- 6569; b) A. M. Almerico, F. Mingoia, P. Diana, P. Barraja, A. Lauria, A. Montalbano, G. Cirrincione, G. Dattolo, *J. Med. Chem.* **2005**, 2859- 2866; c) R. Kluge, M. Schulz, M. Pobisova, M. Nuechter, *Chem. Ber.* **1994**, 1729- 1733; d) M. S. Mohamed, M. M. Ismail, M. K. Ghoneim, *J. Serb. Chem. Soc.* **1986**, 405- 409.

Beim Versuch der Homodimerisierung von Methylester **85** unter Standardbedingungen kann kein Umsatz erzielt werden.



Schema 24: Metathese-Versuch an Allylether **85**.

Verantwortlich hierfür ist wahrscheinlich die Aminofunktion an C-2, die den Katalysator komplexieren und damit vergiften kann.¹⁰⁵ Um dies zu verhindern, wurde versucht das Amin in ein Trifluoracetamid zu überführen. Obwohl es Literatur-Präzedenz für solch eine Umsetzung eines sekundären Amins gibt,¹⁰⁶ gelang diese Reaktion nicht. Auch der Versuch einer weiteren Benzylierung war nicht erfolgreich.¹⁰⁷ Es ist möglich, dass die Amin-Funktion eine Wasserstoff-Brücke zum Carbonyl-Sauerstoff ausbildet und auf diese Weise in seiner Reaktivität herabgesetzt wird.

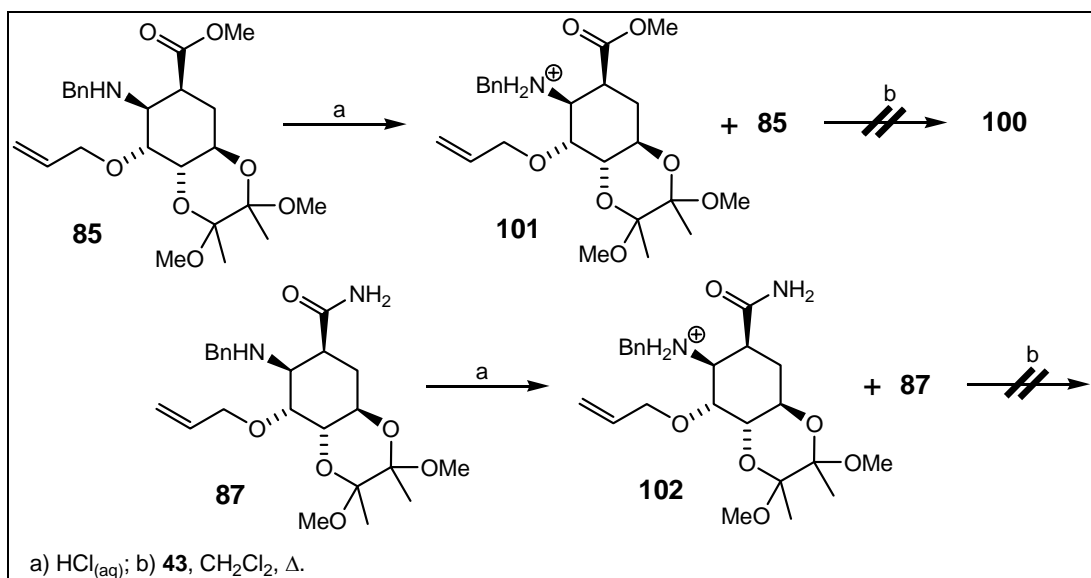
Eine weitere Möglichkeit das Amin zu schützen, besteht in der Protonierung der selbigen.¹⁰⁸ Erprobt werden sollte diese Umsetzung wieder mit dem Methylester **85** und dem Amid **87**. Mit einem Überschuss von HCl_(aq) konnte die Protonierung erreicht werden, allerdings nie vollständig. Das NMR-Spektrum der resultierenden Verbindungen **85** und **102** und auch DC-Kontrolle zeigen, dass die Protonierung nicht vollständig durchzuführen ist. In beiden Fällen führt der Einsatz dieser Mischung unter den üblichen Metathese-Bedingungen zu keinem Produkt.

¹⁰⁵ S. Blechert, M. Schuster, *Angew. Chem.* **1997**, 2124- 2144; b) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 4413- 4450.

¹⁰⁶ A. Dondoni, S. Franco, F. Junquera, F. L. Merchán, P. Merino, T. Tejero, *J. Org. Chem.* **1997**, 5497- 5507.

¹⁰⁷ a) A. K. Bose, B. K. Banik, C. Mathur, D. R. Wagle, M. S. Manhas, *Tetrahedron* **2000**, 5603- 5619; b) J. A. O'Meara, N. Gardee, M. Jung, R. N. Ben, T. Durst, *J. Org. Chem.* **1998**, 3117- 3119.

¹⁰⁸ A. Fürstner, H. Krause, *J. Org. Chem.* **1999**, 8281- 8286.



Schema 25: Protonierung und versuchte Metathese von **85** und **87**.

Mehrere Probleme treten bei dieser Reaktionssequenz auf. Zum einen sind die Ammonium-Salze **101** und **102** recht polar und lassen sich in dem üblicherweise verwendeten Metathese-Lösungsmitteln CH_2Cl_2 schlecht aufnehmen, zum anderen wird noch frei vorliegendes Edukt den Katalysator vergiften. Allerdings erweist sich die Diol-Schutzgruppe unter diesen Bedingungen als stabil.

Das Ergebnis dieser Versuche macht deutlich, dass zunächst die Amino-Funktion an C-2 umgeschützt, sprich debenzyliert und dann acetyliert werden muss, um weitere Methathese-Versuche zu realisieren.

4.5 Weitere Umsetzung zu Aminosäuren und anderen Derivaten

Wenn man sich den Methylester **85** genauer betrachtet, so handelt es sich hierbei um eine β -Aminosäure. Mitsamt der zusätzlichen Hydroxy-Gruppen und dem Strukturgebenden Element des Cyclohexan-Ringes, ergeben sich interessante Möglichkeiten. So könnte man z.B. Peptide mit einer rigideren Konformation aus solchen Bausteinen synthetisieren. Außerdem gemahnt die Grundstruktur der hier dargestellten Substanzen an das antivirale Oseltamivir **18**, welches auch aus Shikimisäure **17** als Vorläufer synthetisiert wird. Allerdings fehlt hier die Doppelbindung im Ring, die für die Wirkung essentiell ist (siehe Kapitel 1.2.2).

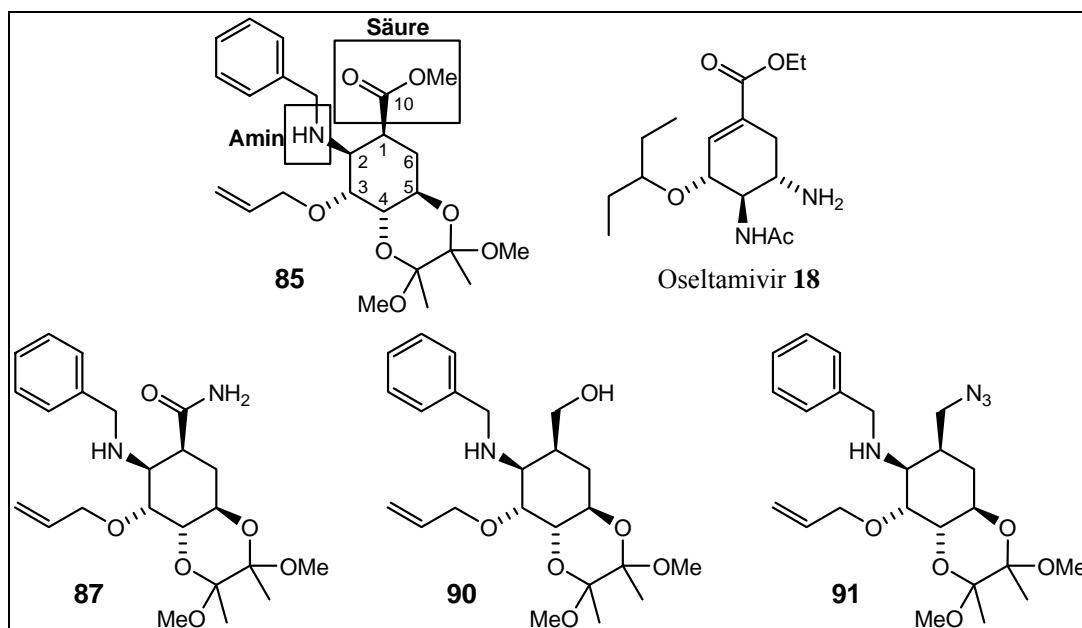


Abbildung 40: Aminosäure **85**, Oseltamivir **18** und weitere Amino-Bausteine **87**, **90** und **91**.

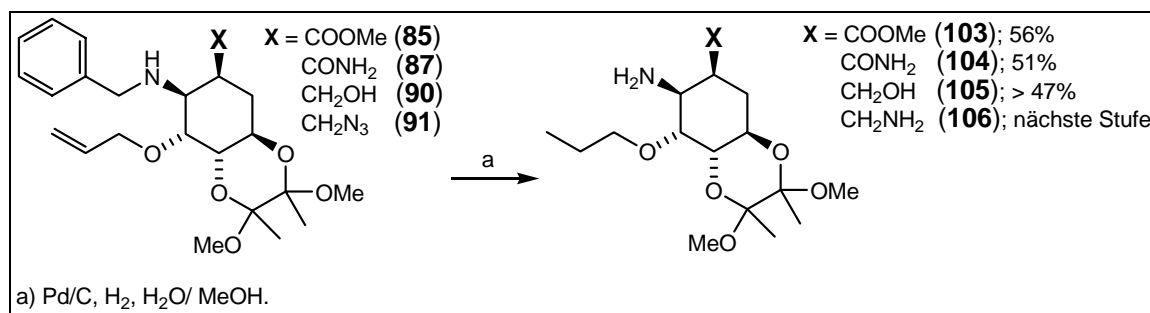
Um zu einer kleinen Strukturbibliothek zu gelangen, werden auch die drei Amino-Bausteine **87**, **90** und **91**¹⁰⁹, die sich nur durch die Substitution an C-10 unterscheiden, zusammen mit dem Methylester **85** weiter umgesetzt.

Auf eine Entschützung des Allylethers wird im Folgenden verzichtet, zum einen weil dieser lipophile Rest an die Oseltamivir-Struktur **18** angelehnt ist, aber vor allem auch, weil diese Entschützung nicht in guten Ausbeuten und Substratverträglichkeit verläuft (Kapitel 4.2.2.2). Alle vier Moleküle durchlaufen die gleichen Synthese-Schritte. Zuerst wird mit H₂ und Palladium als Katalysator hydriert und anschließend das Diol an O-4 und O-5 mit Hilfe von Trifluoressigsäure deblockiert.

Im ersten Reaktionsschritt wird in allen vier Fällen, sowohl die Doppelbindung zum Propylether hydriert, als auch das Amin debenzyliert. Außerdem wird das Azid **91** zum Amin **106** reduziert. Bezüglich der Ungewissheit über die genaue Struktur der Stickstoff-Funktionalitäten von Verbindung **91**, sei noch darauf hingewiesen, dass sich auch Pyrazolidinone (wie in Struktur **98**) zu Diamino-Verbindungen hydrieren lassen.¹¹⁰

¹⁰⁹ Beim Azid **11a** sind die Überlegungen bezüglich der Struktur aus Kapitel 4.3.1 zu berücksichtigen. Die hier dargestellte Struktur kann bezüglich der Stickstoff-Funktionalitäten anders aussehen.

¹¹⁰ a) Y. Arakawa, T. Goto, K. Kawase; *Chem. Phar. Bull.* **1998**, 674- 680; b) F. J. Weigert, *J. Org. Chem.* **1978**, 622- 626.



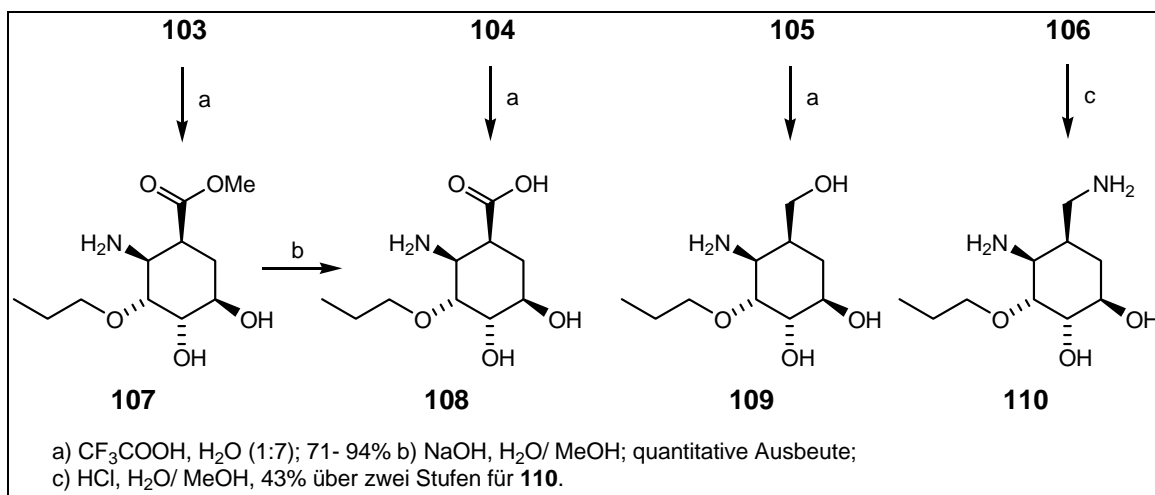
Schema 26: Debenzylierung und Hydrierung der Doppelbindung.

Die Hydrierung verläuft insgesamt mit Ausbeuten von knapp über 50%. Die Aufreinigung erfolgt am besten über Reversed Phase Chromatographie (RP18), um Ausbeute-Verluste weitgehend zu minimieren. Dazu werden die Amine mit HCl in das jeweilige Hydrochlorid überführt.

Im Fall des Diamins **106** führte diese Prozedur zu einer vorzeitigen Entfernung des Acetals, so dass gleich das Diol **110** erhalten wurde.¹¹¹ Die anderen Acetale erweisen sich als stabil unter diesen Bedingungen.

Die anschließende saure Diol-Entschützung gelingt mit Trifluoressigsäure. Dabei ließ sich das Acetal des Alkohols **105** ohne Probleme hydrolysieren, während der Methylester **107** teilweise weiter zur Säure **108** verseift wurde. Diese Verseifung kann man wahrscheinlich durch kürzere Reaktionszeiten unterdrücken. Statt eine Trennung von Säure **108** und Methylester **107** vorzunehmen, wurde vielmehr anschließend die Verseifung im basischen Medium vervollständigt. Das Amid **104** wurde während der Desacetylierung vollständig zur Säure **108** hydrolysiert. Es konnten keine Anteile von Amid beobachtet werden. Insgesamt verliefen die Umsetzungen in Ausbeuten zwischen 71 und 94%.

¹¹¹ Für Verbindung **110** in der Hydrochlorid-Form wurde im ESI ein Massenpeak von 202.1392 gefunden. Dies entspricht der Masse von **100** (218.1630) minus NH₂. Eine Hochauflösung dieser Masse konnte bisher nicht erhalten werden. Dieses Ergebnis kann als weiterer Beweis für das nicht Vorhandensein eines Pyrazolidinon-Ringes in der Struktur von **110** herangezogen werden.



Schema 27: Deblockierung der Diole.

Die Aufreinigung der Produkte erfolgte über Reversed Phase Chromatographie (C18). Dazu wurden die Produkte in die entsprechenden Hydrochloride überführt. Dies geschieht auch, um Trifluoracetat als Gegenanion zu entfernen und so zu sauberen ^{13}C -NMR-Spektren zu gelangen.

Die Produkte werden zunächst in ihrer Hydrochlorid-Form belassen und NMR-spektroskopisch untersucht. Nach der vollständigen Verseifung des Methylesters **107** zur Säure **108**, wurde diese nicht wieder in das Hydrochlorid überführt. Dabei stellte sich heraus, dass die Verbindung mit freiem Amin andere Kopplungskonstanten zeigt als in der Hydrochlorid-Form. Daraufhin wurden auch die beiden anderen Produkte **109** und **110** neutralisiert und untersucht. Auch hier konnte ein grundlegender Unterschied festgestellt werden.

Dieses Phänomen soll im Folgenden näher betrachtet werden.

4.5.1 pH-Abhängigkeit der Kopplungskonstanten

Wie lassen sich diese Ergebnisse rationalisieren? Eine Änderung der Kopplungskonstanten weist klar auf eine Änderung der Konformation hin. Zunächst ist die Konformation des Cyclohexan-Ringes noch durch die Dimethoxydimethylbutan-Schutzgruppe fixiert (siehe Schema 13 für **85**). Nach der Entfernung der Diol-Schutzgruppe erhalten die Moleküle allerdings ihre volle konformelle Flexibilität zurück und können sich, den äußeren Einflüssen entsprechend, neu orientieren. Die Änderung der Konformation macht sich auch in einem Vorzeichenwechsel des Drehwertes deutlich. Während die Moleküle unter

basischen Bedingungen, Drehwerte mit negativem Vorzeichen besitzen, zeigen die Ammonium-Verbindungen einen Drehwert mit positivem Vorzeichen.

Anhand der 3J -Kopplungen der Ring-Wasserstoffatome, können im Folgenden die entsprechenden Konformationen bestimmt werden (siehe Kapitel 3.5.1).

4.5.1.1 Die Hydrochlorid-Form

Im sauren Medium wird die Stickstoff-Funktion protoniert und liegt in der Ammonium-Form zusammen mit einem Gegenanion, in diesen Fällen Chlorid, vor. Aus Kapitel 3.5.2 (Tabelle 2) kann man entnehmen, dass solch eine Ammonium-Gruppe den größten sterischen Anspruch aller vorhandenen Funktionalitäten aufweist. Dabei können die Substituenten an C-1, C-4 und C-5 die gleiche Orientierung am Ring einnehmen, während in der normalen Sessel-Form die Substituenten an C-2 und C-3 die entgegen gesetzte Orientierung im Sinne von äquatorial und axial einnehmen. Um sich äquatorial positionieren zu können, müsste die Ammonium-Gruppe an C-2, zusammen mit dem Propyl-Ether an C-3, den sterischen Anspruch der funktionellen Gruppen an C-1, C-4 und C-5 übertreffen.

Durch eine genaue Analyse der Kopplungs-Konstanten kann die Frage nach der Konformation und der Orientierung der einzelnen Substituenten beantwortet werden.

Tabelle 14: 3J -Kopplungen unter sauren Bedingungen.

| | δ [ppm] | 3J -Kopplungen [Hz] | | | | | | |
|-------------|----------------|---------------------------------|-----------|-----------|----------|------------------|--------------------|--------------------|
| | 2-H | 1-H | 2-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 _{eq} -H | 6 _{ax} -H |
| 107a | 3.53 | 5.5, 5.0, 2.9 | 10.7, 5.0 | 10.7, 2.6 | m | 6.1, 3.1, 2.6 | m | 5.5, 2.6 |
| 108a | 3.53 | 5.2, 4.0, 3.9 | 9.7, 3.9 | m | m | 2.9, 2.9, 2.7 | m | 5.2, 2.7 |
| 109a | 3.64 | 8.0, 4.6, 4.6 ^[a] | 8.6, 4.6 | 8.6, 2.9 | m | 6.0, 5.6, 3.9 | 4.6, 3.9 | 8.0, 6.0 |
| 110a | 4.23 | 9.1, 8.2, 3.5 ^[a] | 9.1, 7.3 | 7.3, 2.3 | 4.3, 2.3 | 4.4, 4.3, 3.9 | 8.2, 4.4 | 3.9, 3.5 |

m= Multiplett oder überlappende Signale. ^[a] Kopplungen zu 10-H werden nicht aufgeführt.

Der Methylester **107a** und die Säure **108a** scheinen eine normale Sesselkonformation einzunehmen. Aufgrund der großen Kopplung, die jeweils von 2-H auf 3-H besteht, kann geschlossen werden, dass die Substituenten an diesen Zentren äquatorial am Ring angeordnet sind. Die Ammonium-Funktion nimmt also, entsprechend ihrem sterischen

Einfluss, eine äquatoriale Position ein (Abbildung 41), was zu einer 4C_1 -Konformation führt.

Bei dem Alkohol **109a** und dem Diamin **110a** ist die Sessel-Konformation verzerrt, und zwar beim Alkohol **109a** der Bereich von C-1, C-6 und C-5 und beim Diamin **110a** der Bereich von C-2, C-1 und C-6. Der jeweilige Rest des Moleküls orientiert sich in der Sessel-Konformation. Auch hierbei handelt es sich um 4C_1 -Konformationen.

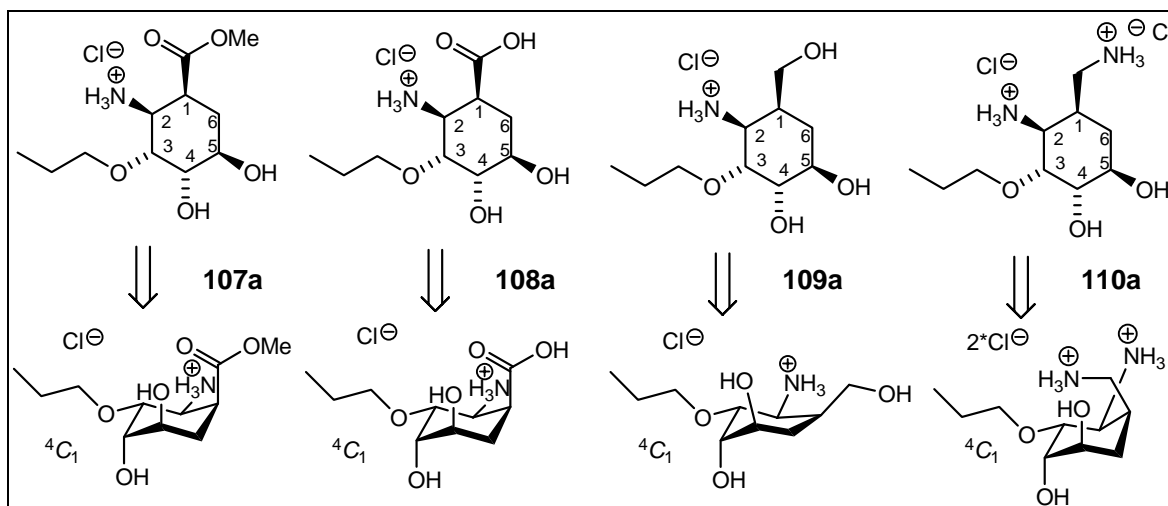


Abbildung 41: Konformationen unter sauren Bedingungen.

Alkohol **109a** zeigt eine große Kopplung von 2-H auf 3-H, beide Protonen stehen also diaxial zueinander. Zwischen 1-H und 2-H gibt es keine große Kopplung, aber sehr wohl zwischen 1-H und 6_{ax}-H ($J_{1,2} = 4.6$ Hz, $J_{2,3} = 8.6$ Hz, $J_{3,4} = 2.9$ Hz, $J_{4,5} = 5.6$ Hz, $J_{5,6eq} = 3.9$ Hz, $J_{5,6ax} = 6.0$ Hz, $J_{6eq,1} = 4.6$ Hz, $J_{6ax,1} = 8.0$ Hz). Dies ist nur möglich, wenn sich der Winkel zwischen beiden Wasserstoffatomen in Richtung 0° verschiebt. Es ist hier C-6, welches in Richtung Ringebene verschoben wird und somit dem Substituenten an C-1 eine quasi äquatoriale Position ermöglicht.

Diamin **110a** hingegen zeigt auch eine große Kopplung zwischen 2-H und 1-H, sowie eine weitere große Kopplung zwischen 1-H und 6_{eq}-H ($J_{1,2} = 9.1$ Hz, $J_{2,3} = 7.3$ Hz, $J_{3,4} = 2.3$ Hz, $J_{4,5} = 4.3$ Hz, $J_{5,6eq} = 4.4$ Hz, $J_{5,6ax} = 3.9$ Hz, $J_{6eq,1} = 8.2$ Hz, $J_{6ax,1} = 3.5$ Hz). Daraus folgt, dass hier C-1 noch weiter von der Ringebene weg verschoben wird.

Am Modell wird deutlich, dass für beide Beobachtungen intramolekulare Wasserstoffbrücken verantwortlich sein können.

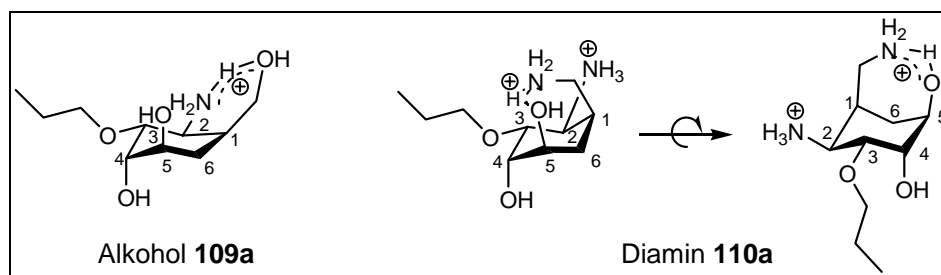


Abbildung 42: Verzerrter Sessel von Alkohol **109a** durch Wasserstoffbrücke zwischen N-2 und O-10 und verzerrter Sessel von Diamin **110a** durch Wasserstoffbrücke zwischen O-5 und N-10.

In beiden Fällen dient dabei eine Hydroxy-Gruppe als Akzeptor, um die positive Ladung am Stickstoffatom durch eine intramolekulare H-Brücke zu stabilisieren. Im Fall des Alkohols **109a** ist dies die Hydroxy-Gruppe an C-11 und im Diamin **110a** der Alkohol an C-5.

4.5.1.2 Die freie Amino-Form

Betrachtet man die Kopplungen unter basischen Bedingungen, so stellt man fest, dass hier in allen Fällen eine 1C_4 -Konformation analog zu Methylester **85** vorliegt. Dies ist auch das Bild, das sich aus einer ersten Abschätzung ergibt, da so drei von fünf Substituenten eine äquatoriale Position einnehmen können. Für das Diamin **110** kann man allerdings zwei Signalsätze **110b** und **110c** beobachten. Reprotoniert man das Molekül, erhält man wieder **110a** mit einem Signalsatz zurück; es findet also keine Zersetzung statt.

Tabelle 15: 3J -Kopplungen unter basischen Bedingungen.

| | δ [ppm] | | 3J -Kopplungen [Hz] | | | | | |
|-------------|----------------|---------------------------------|------------------------|----------|----------|------------------|--------------------|--------------------|
| | 2-H | 1-H | 2-H | 3-H | 4-H | 5-H | 6 _{eq} -H | 6 _{ax} -H |
| 108b | 3.45- 3.40 | 9.9, 4.4, 4.2 | m | 4.6, 1.9 | m | m | 4.2, 3.8 | 10.3, 9.9 |
| 109b | 3.44 | 9.4, 4.6, 4.5 ^[a] | 5.1, 4.5 | m | m | 8.7, 8.0, 4.2 | m | 9.4, 8.7 |
| 110b | 3.92 | 8.2, 8.0, 7.8 ^[a] | 7.8, 4.1 | 4.1, 3.8 | 6.7, 3.2 | 8.7, 6.6, 5.3 | 8.0, 5.3 | 8.7, 8.2 |
| 110c | 4.19 | 7.6, 7.5, 7.5 ^[a] | 7.6, 2.2 | m | m | m | m | m |

m= Multiplett oder überlappende Signale. ^[a] Kopplungen zu 10-H werden nicht aufgeführt.

Die Säure **108b** und der Alkohol **109b** nehmen eine normale, unverzerrte Sessel-Konformation ein. Für die Diamine **110b** und **110c** gilt dies nur mit Abstrichen. Die Ecke,

die von C-4, C-5 und C-6 aufgespannt wird, scheint unbeeinflusst zu sein. Allerdings zeigen 1-H und 2-H eine große Kopplung zueinander, die nur erklärbar ist, wenn C-1, C-2 und C-3 verzerrte Winkel zueinander einnehmen.

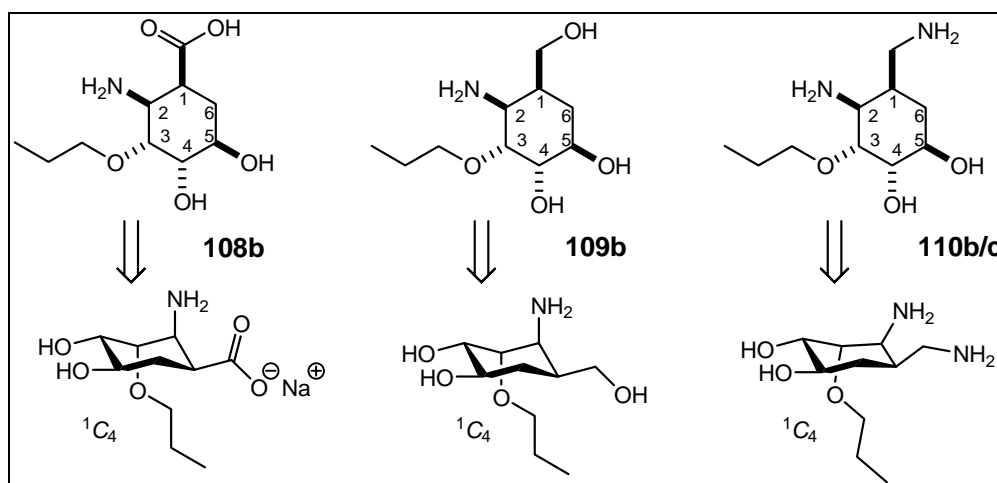


Abbildung 43: Konformationen-Analyse unter basischen Konditionen.

Eine Erklärung für die Verzerrung von Diamin **110b** und **110c** kann eine Wechselwirkung der beiden Aminogruppen über eine Wasserstoff-Brücke sein. Das Auftreten von zwei Datensätzen lässt sich vielleicht auf eine Restprotonierung einer der beiden Amino-Gruppen zurückführen (Abbildung 44).

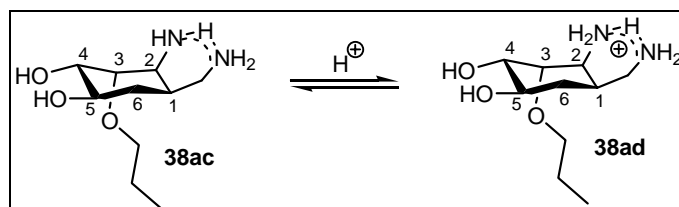


Abbildung 44: Erklärungsvorschlag für das Auftreten von Diamin **110b** und Diamin **110c**.

Insgesamt ist zu bemerken, dass sich die vorliegenden Amino-Alkohole leichter in ihrer Hydrochlorid-Form handhaben und analysieren lassen.

4.5.1.3 Fazit

Wieder einmal zeigt sich, dass intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen einen großen Einfluss auf die Konformation von Cyclohexan-Ringen haben können, selbst wenn diese dadurch in eine verzerrte Konformation gezwungen werden.

Bemerkenswert ist auch, dass eine Konformationsänderung von 1C_4 zu 4C_1 und zurück durchgeführt werden kann, indem der pH-Wert geändert wird. Man hat praktisch einen „Protonen-Schalter“ für das Umschalten der Konformation zur Verfügung. Für die

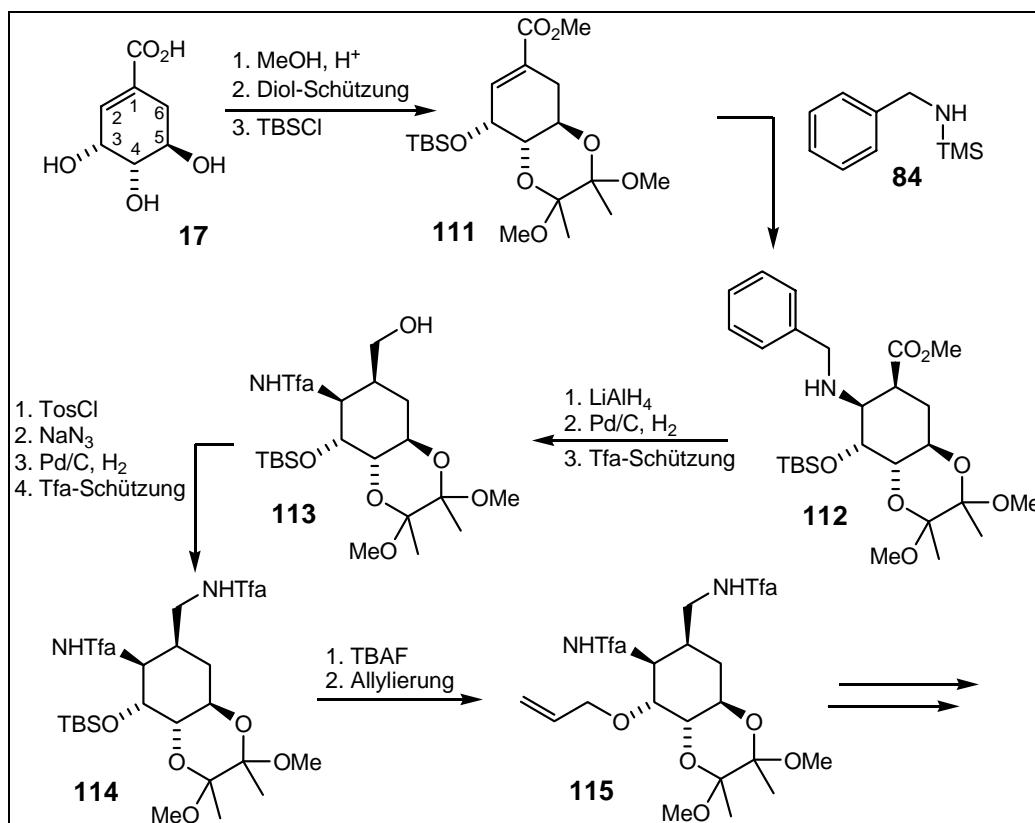
Inversion der Ringkonformation ist wahrscheinlich der unterschiedliche sterische Anspruch zwischen freier Amino-Form und Ammonium-Form verantwortlich. Die positive Ladung am Stickstoffatom wird von einem größeren Solvenskäfig, inklusive Gegenanion umgeben, der wesentlich mehr Raum als bei den anderen Gruppen beansprucht. Zur Veranschaulichung sind im Spektren-Anhang (Kapitel 9) die NMR-Spektren der Aminosäure **108** in Hydrochlorid-Form (**108a**) und als freie Amin-Form (**108b**) abgebildet.

4.6 Zusammenfassung

4.6.1 Synthese-Sequenz

Im Laufe der Synthese hat sich gezeigt, dass grundlegenden Schwierigkeiten von der Carbonylfunktion und der Benzylamin-Funktion ausgehen. Durch das Vorhandensein der Carbonylgruppe wird eine Eliminierung der eingeführten Amino-Gruppe stark begünstigt. Diese sollte also möglichst direkt nach ihrer Einführung reduziert werden. Zudem behindert das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom nicht nur die Metathese-Reaktion, sondern anscheinend auch die Azid-Reduktion. Daher sollte hier ebenfalls eine Umschützung erfolgen und eine Schutzgruppe mit elektronenziehender Wirkung eingeführt werden. Da für die Debenzylierung und auch eine spätere Azid-Reduktion am besten mit Palladium und Wasserstoff hydriert wird, erweist sich die frühe Einführung des Allylethers als hinderlich.

Basierend auf diesen Überlegungen, wurde ein modifizierter Synthesepfad aufgestellt, der in der Zukunft verfolgt werden kann und im Folgenden skizziert ist (Schema 26).



Schema 26: Modifizierte Synthese-Sequenz.

Der entscheidende Schritt wird hierbei die Schützung von O-3 als Silylether zu **111** sein. Dadurch sollen sich die geplanten Hydrierschritte zu den Aminoalkoholen **113** und **114** ohne Probleme bewerkstelligen lassen. Durch einfache Umschützung sollte sich dann der Diamino-Baustein **115** erhalten lassen.

4.6.2 Aminocyclitole 108, 109 und 110

Die aus der Synthese erhaltenen Amino-Cyclitole stellen zum einen interessante Moleküle für biologische Tests dar. Unter physiologischen Bedingungen (pH 7.2 bis 7.4) werden sie sicherlich in ihrer protonierten Form vorliegen. In diesem pH-Bereich wird der entdeckte „Protonen-Schalter“ keine Rolle spielen.

Für die Entwicklung von Liganden auf der Basis dieser Moleküle, wäre das Prinzip des Umschaltens der Konformation eine interessante Möglichkeit, die Stereoselektivität einer Reaktion zu beeinflussen. Man bräuchte für eine andere Selektivität dann nicht mehr den Liganden zu wechseln, sondern nur noch den pH-Wert zu wechseln.

5. DIELS-ALDER-Ansatz

Eine Cycloadditions-Reaktion nach DIELS und ALDER stellt eine einfache Methode dar, um einen Cyclohexan-Ring *per de novo* Synthese zu erzeugen.^{38,39} Besonders attraktiv erscheint solch eine Reaktion, wenn die verwendeten Dien- und En-Komponenten bereits alle benötigten funktionellen Gruppen mit sich bringen.

5.1 RAWAL-Dien

Das so genannte RAWAL-Dien **116** erfährt seine Attraktivität, für die Synthese von Amino-Cyclohexanen dadurch, dass es bereits Amino-substituiert ist.¹¹² Es leitet sich vom DANISHEFSKY-Dien **115** ab,¹¹³ ist aber durch die Substitution der Methoxy-Gruppe durch eine Amino-Funktion sogar noch reaktiver.

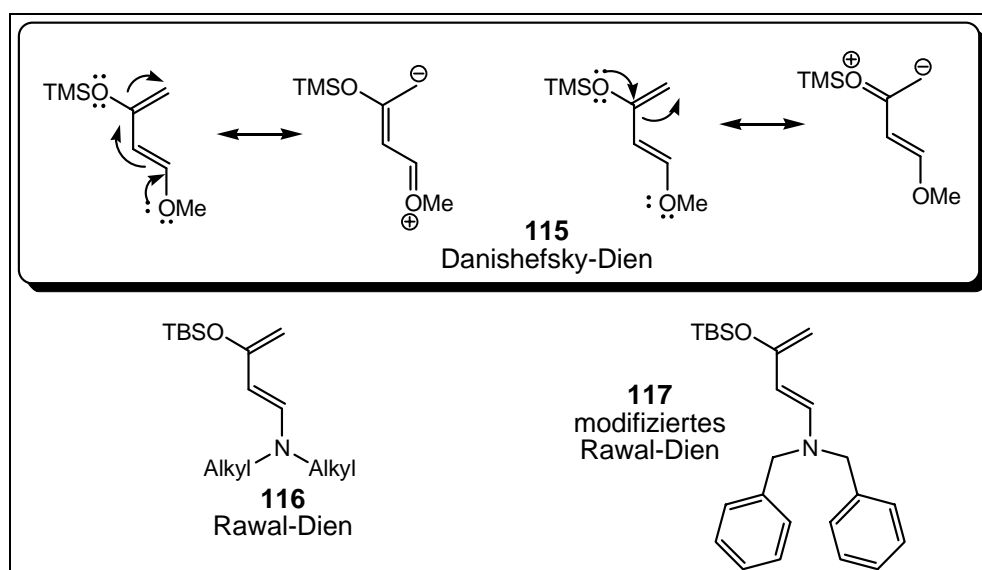


Abbildung 45: DANISHEFSKY-Dien **115** und wichtige mesomere Grenzformeln; RAWAL-Dien **116** und modifiziertes RAWAL-Dien **117**.

Wie leicht durch einen Koeffizienten-Vergleich ermittelt werden kann, zeichnen sich RAWAL- **116** und DANISHEFSKY-Dien **115** durch eine vollständige Regio-Selektivität in

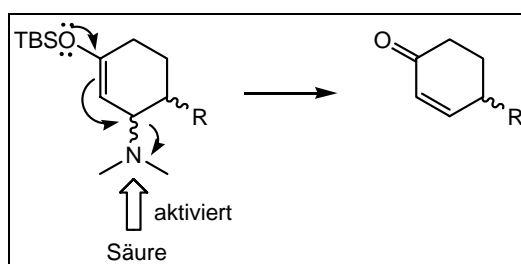
¹¹² a) S. Kozim, T. Iwama, Y. Huang, V. Rawal; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4628- 4621; b) S. Kozim, V. Rawal; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5252- 5253; c) S. Kozim, M. Green, V. Rawal; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8045- 8047; d) S. Kozim, V. Rawal; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9562- 9573; e) S. Kozim, J. Janey, V. Rawal; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3039- 3052; f) A. Padwa, S. K. Bur, H. J. Zhang; *J. Org. Chem.* **2005**, 6833- 6841; g) S. Kozmin, S. He, V. Rawal, *Org. Synth.* **2001**, 78, 152-155.

¹¹³ S. Danishefsky, C. F. Yan, P. M. Curry, *J. Org. Chem.* **1977**, 1819-1821.

Cycloadditionen aus. Dieser Befund wird in den Grenzformeln des DANISHEFSKY-Diens **115** verdeutlicht. Das Dien hat eindeutig ein sehr elektronenreiches Ende, welches zuerst mit einer En-Komponente reagieren wird.

Die von RAWAL *et al.* verwendeten Diene sind im Allgemeinen alle am Stickstoff alkyliert, das heißt die Amino-Funktion kann im späteren Produkt nicht weiter modifiziert werden. Aus diesem Grund soll hier erstmals ein RAWAL-Dien **117** mit dibenzylierter Stickstoff-Funktionalität verwendet werden, um in der Folge die Amino-Funktion zum primären Amin entschützen zu können.

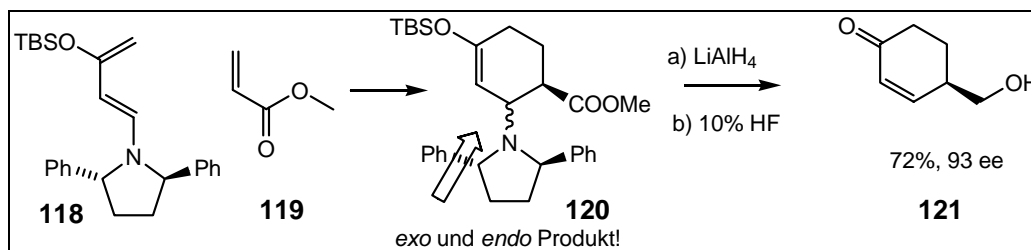
In den meisten Literatur-Beispielen ist eine Entschützung der Stickstoff-Funktion nicht von Belang, da sie im Produkt gleich wieder eliminiert wird, um so ein α,β -ungesättigtes Keton zu erhalten. Dieses stelle eine nahe liegende Reaktion dieser Cycloadditions-Produkte dar. Die erhaltenen Silylenolether mit der Amino-Gruppe in α -Position sind sehr säurelabil; schon auf Kieselgel zersetzen sich diese.



Schema 27: Säure-katalysierte Eliminierung der Aminogruppe.

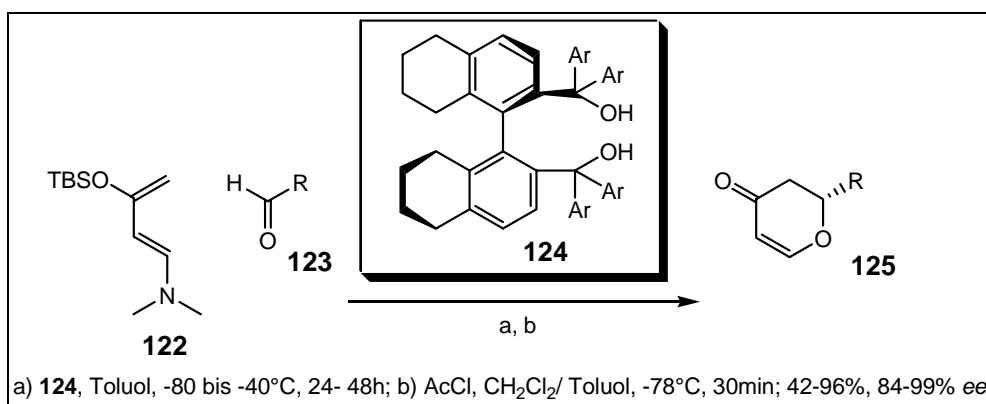
5.1.1 Übersicht über den Stand der Forschung

Wie schon erwähnt, ist die bisher verbreiteste Anwendung des RAWAL-Diens die Synthese von α,β -ungesättigten Ketonen analog **121**. Eine stereoselektive Synthese gelingt z.B. sehr gut bei der Verwendung von Pyrrolidinen, wie in Verbindung **118**. Die HF-vermittelte Eliminierung der Amino-Funktion liefert **121** in guten Ausbeuten und Enantioselektivität.



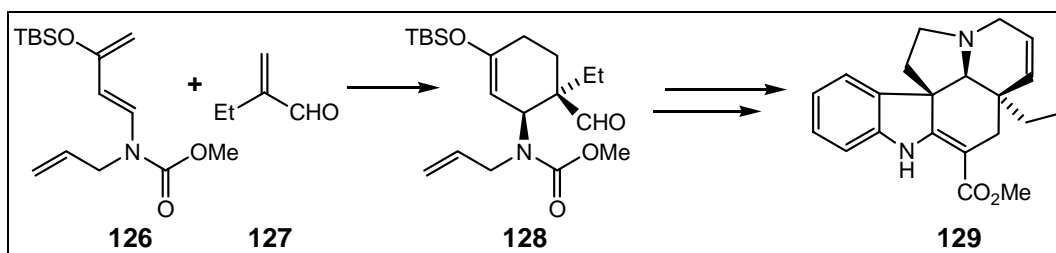
Schema 28: Beispiel der Stereoinduktion durch ein chirales Auxilar.^{112d}

Ein Beispiel für eine DA-Reaktion mit einem RAWAL-Dien **122** und dem Einsatz von chiralen Liganden, ist in Schema 29 skizziert.¹¹⁴ Dabei wird auch wieder die Stickstoff-Funktion eliminiert, um ein α,β -ungesättigtes Keton **125** zu generieren.



Schema 29: Asymmetrische Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit BAMOLs.¹¹⁴

Des Weiteren wird über eine Synthese zum Naturstoff (\pm)-Tabersonine **129** berichtet, zu dessen Generierung ein modifiziertes RAWAL-Dien **126** benutzt wird und die Stickstoff-Funktion diesmal im Endprodukt **129** konserviert wird.^{112a}



Schema 30: Synthese zu Tabersonine **129**.

Durch den Einsatz eines chiralen JACOBSEN-SALEN-KOMPLEX, mit Chrom(III) als Lewissäure, kann die Diels-Alder-Reaktion von **126** und **127** zu Produkt **128** in 91% Ausbeute und 96% *ee* erhalten werden. Es bildet sich das *endo*-Produkt.

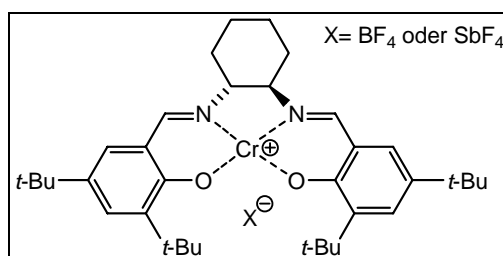


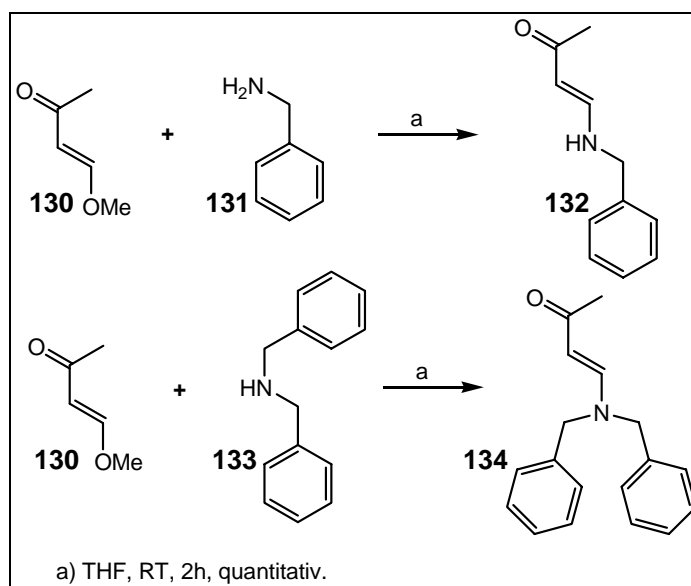
Abbildung 46: JACOBSEN-SALEN-KOMPLEX.

¹¹⁴ A. K. Unni, N. Takenaka, H. Yamamoto, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 1336- 1337.

5.2 Dien-Synthese

Ein RAWAL-Dien, dessen Stickstoff-Funktion in der folgenden Synthese weiter funktionalisiert werden kann, erfordert Schutzgruppen, die relativ einfach zu entfernen sind, aber nicht die Reaktivität des Diens herabsetzen. Aus diesem Grunde scheiden zunächst klassische Acyl-Amin-Schutzgruppen wie z.B. Boc und Tfa aus, da diese stark elektronenziehend wirken. Als elektronenneutrale, bzw. elektronenschiebende Schutzgruppen, sind die Allyl- und Benzyl-Reste zu nennen. Auf Grund der leichten Entfernbarkeit von Benzyl-Gruppen mit Palladium und Wasserstoff wurde diese für die folgenden Synthesen als Schutzgruppe ausgewählt.

Um zunächst die Eigenschaften dieses Diens zu untersuchen, wurden ein einfach benzyliertes Aminoketon **132** und ein doppelt benzyliertes Aminoketon **134** synthetisiert. Die Synthese startet von *trans*-4-Methoxy-3-buten-2-on **130**, welches mit einem Überschuss der Amin-Komponente in THF bei Raumtemperatur umgesetzt wird.¹¹⁵ Die Produkte **132** und **134** lassen sich in quantitativen Ausbeuten erhalten und sind leicht chromatographisch zu reinigen.



Schema 31: Amino-Keton Synthesen.

Die NMR-Spektren der beiden Verbindungen zeigen deutlich, dass man zwei Tautomere formulieren kann (Abbildung 47). Diese Beobachtung macht sich besonders deutlich beim Keton **132**, bei dem im ¹H-NMR Spektrum zwei Datensätzen (**132a** und **132b**) beobachtet werden können. Unter dem Einfluss von leicht saurem CDCl₃ verschwindet dieser Effekt.

¹¹⁵ U. Lienhard, H.-P. Fahrni, M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 1609- 1621.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **134** kann eine Aufspaltung und Verbreiterung der benzylichen Signale beobachtet werden, was auf eine Rotationsbarriere der Amingruppe zur Doppelbindung hindeutet. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die starke Konjugation, des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom, mit der Carbonylgruppe.

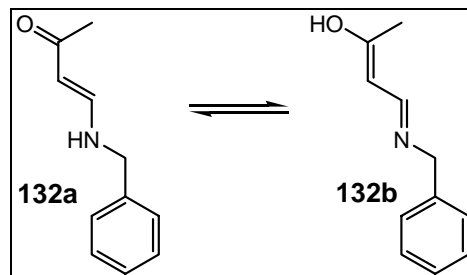
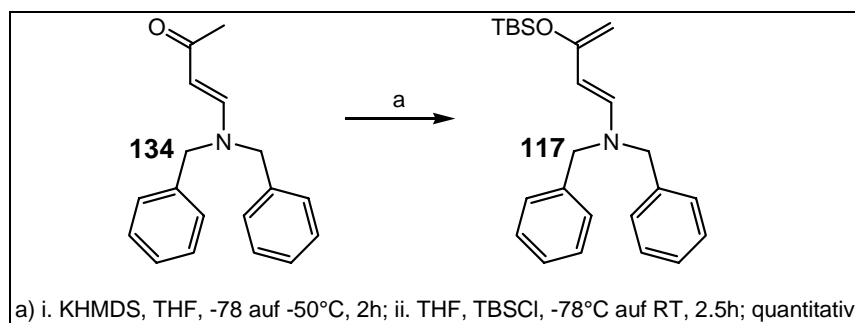


Abbildung 47: Grenzformeln für **132**.

Die Acetylierung von **132** mit Trifluoracet- oder Acetanhydrid, um diese Konjugation zu unterbinden, erwies sich als schwierig. Die Umsätze sind schlecht und bei der versuchten Reinigung über Kieselgel zersetzen sich die Produkte. Diese Ergebnisse lassen sich als ein weiterer Hinweis auf die starke Delokalisierung der Doppelbindung, besonders unter basischen Bedingungen, deuten.

Im Hinblick auf diese Ergebnisse wurde Keton **134** ausgewählt, um analog zu den Arbeiten von RAWAL *et al.*, den Silylenolether **134** in das Dien **117** zu überführen.



Schema 32: Darstellung von Dien **117**.

Diese Umsetzung machte einen großen Optimierungsaufwand erforderlich. Erschwert wird die Aufgabe durch den Umstand, dass die Reaktion nicht per DC-Kontrolle zu verfolgen ist, da sich das Dien **117** auf Kieselgel gleich wieder zum Keton **134** zersetzt. Außerdem zersetzt sich Dien **117** innerhalb weniger Stunden im Gefrierschrank und besonders schnell in Lösung. Dies erschwert die NMR-Analytik und daraus resultierend die Bestimmung des Reinheitsgrades der einzusetzenden Dien-Komponente **117**.

Als Basen für die Enolisierung wurden Et_3N , LDA, NaHMDS und KHMDS erprobt. Mit Et_3N und LDA konnten keine Umsätze erzielt werden. Mit NaHMDS und KHMDS hingegen gelang die Enolbildung.^{112g} Als besonders kritisch hat sich hierbei der Schritt der Enolisierung erwiesen. Schon kleinste Mengen von Feuchtigkeit stören die Reaktion immens. Deshalb hat es sich als unerlässlich erwiesen, in gut ausgeheizten Schlenck-Rohren unter Argon-Atmosphäre zu arbeiten. Nur einwandfreie Septen sind zu verwenden und vorher scharf absolutiertes THF ist zu benutzen. Zudem müssen die eingesetzten Basen frisch und wasserfrei sein. Um eine vollständige Enolisierung zu gewährleisten, wird die Reaktionslösung von -78 auf -50°C erwärmt. Das Abfangen des gebildeten Enols mit TBSCl stellt hingegen keine Probleme dar. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen lassen sich quantitative Umsätze erzielen und Verbindung **117** erweist sich in Reinform für einige Stunden stabil.

Es lässt sich abschließend noch feststellen, dass der TBS-Enolether wesentlich stabiler ist, als der analoge TMS-Ether.

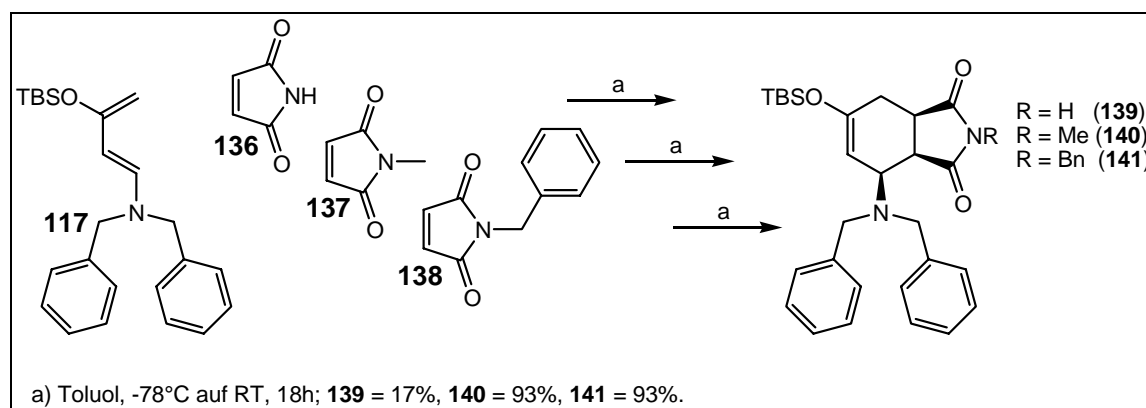
5.3 DIELS-ALDER-Reaktionen ohne asymmetrische Induktion

5.3.1 Mit Maleinimid-Derivaten

Als Benchmark-Test für die Reaktivität des Diens **117**, wurde dieses mit verschiedenen Maleinimiden **136- 138** umgesetzt. Dazu wurde das Dien **117** in Toluol vorgelegt, auf -78°C gekühlt und die En-Komponente, ebenfalls in Toluol gelöst, zugetropft. Die Lösung wird dann langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.

Die DA-Reaktion funktioniert auch in THF, was es ermöglicht, das erzeugte Dien gleich nach dem Abfangen des Enols als Silyl-Enolether ohne Aufarbeitung umzusetzen, indem einfach Maleinimid in die Reaktionslösung gegeben wird.

Es hat sich außerdem herausgestellt, dass es einfacher ist, das Dien **117** (bzw. das korrespondierende Keton **134**) vom Produkt abzutrennen, als die jeweilige En-Komponente. Deshalb wird diese meist nur substöchiometrisch (0.9 Äquivalente) eingesetzt. Ist die Reaktion beendet, wird in den meisten Fällen kein Dien **117** sondern nur Keton **134** reisoliert.



Schema 1: Racemische DIELS-ALDER-Reaktion von **6** mit Maleinimiden **7**, **8** und **9**.

Maleinimid **136** hat sich als ein schlechtes En erwiesen, da es sich nur schwer in Toluol oder THF lösen lässt und mit seinem sauren Amid-Proton in der Lage ist, das Dien **117** wieder zum Keton **134** zu zersetzen. Mit den *N*-alkylierten bzw -benzylierten Derivaten **137** und **138** kann man einen nahezu quantitativen Umsatz erzielen.

Wie schon Eingangs erwähnt, zersetzen sich die erhaltenen Produkte auf Kieselgel. Dieser Effekt kann durch die Zugabe von Et₃N zum Lösungsmittel unterdrückt werden, so dass die Produkte säulenchromatographisch aufgereinigt werden können. Trotzdem lässt sich eine teilweise Zersetzung beim chromatographieren nie ganz verhindern.

Der Übersichtlichkeit halber wird immer nur ein Enantiomer der Racemate graphisch dargestellt.¹¹⁶ Es handelt sich dabei jeweils um das erwartete *endo*-Produkt; die Bildung des *exo*-Produktes kann nicht beobachtet werden. Eine genauere Konformationsanalyse aller erhaltenen Substanzen wird in Kapitel 5.7 behandelt werden. Für ein besseres Verständnis der Verbindungen ist hier schon einmal die wannenförmige Konformation von **140** vorgestellt.

¹¹⁶ Viele Diels-Alder-Ansätze, um zu Pseudo-Zuckern zu gelangen sind ebenfalls racemisch: a) S. Ogawa, *J. Synth. Org. Chem Jpn.* **1985**, 26 f; b) T. Suami, S. Ogawa, *Advan. Carbohydr. Chem Biochem.* **1990**, 22 f.

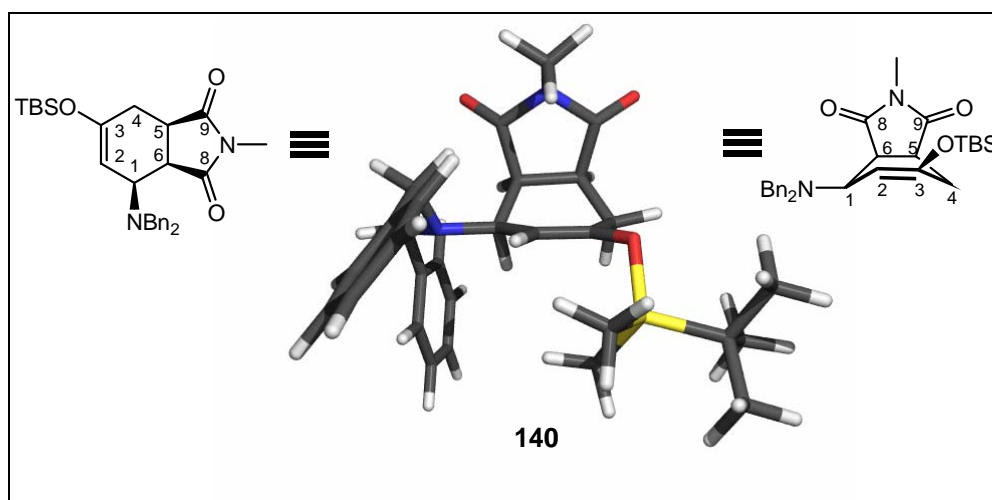
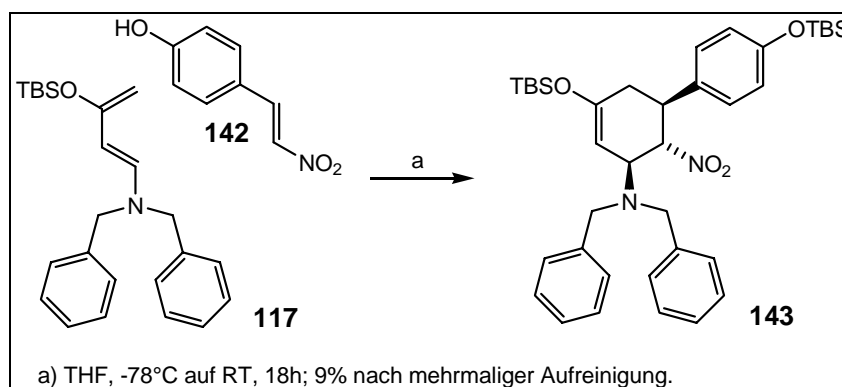


Abbildung 48: Konformation von **140** und analogen Derivaten.¹¹⁷

5.3.2 Umsetzung mit *trans*-4-Hydroxy- β -nitrostyrol

Um die Substratbreite der Reaktion zu erweitern, wurde mit *trans*-4-Hydroxy- β -nitrostyrol **142** eine neue En-Komponente erprobt.¹¹⁸ Durch die enthaltene Nitrogruppe wird im Produkt eine weitere Stickstoff-Funktion bereitgestellt. Über die phenolische OH-Gruppe können außerdem weitere Funktionalitäten eingeführt werden. Auch hier fällt Produkt **143** als Racemat an. Allerdings wird in diesem Fall ausschließlich das *exo*-Produkt isoliert.



Schema 34: Racemische DA-Reaktion von **117** mit *trans*-4-Hydroxy- β -nitrostyrol **142**.

Problematisch bei dieser Reaktion war, dass sich das Produkt **143** erst nach mehrmaliger Aufreinigung über Kieselgel erhalten ließ. Interessanterweise ist die phenolische OH-Gruppe nun silyliert, genauso wie die gesamte Menge an reisoliertem Nitro-En **142**. Somit scheint die Phenol-Funktion sauer genug zu sein, um den Silylenolether **117** zu zersetzen

¹¹⁷ Abbildung 48 wurde mit Hilfe von Chem3D erstellt und enthält keine optimierten Strukturen.

¹¹⁸ Diels Alder mit Nitro-En: J. Bourguignon, G. Le Nard, G. Queguiner, *Can. J. Chem.* **1985**, 2354-2361.
Darstellung: B. P. Bandgar, L. S. Uppalla, V. S. Sadavarte, *Monatshefte für Chemie* **2000**, 131, 949- 952.
Verbindung **142** ist kommerziell erhältlich bei: Aldrich, [22568-49-6], 1g = 17.60€.

und eine Umsilylierung einzuleiten. Für einen besseren Umsatz müsste also die OH-Funktion geschützt werden. Die Reaktion wurde zunächst nicht weiter optimiert.

5.4 Stereoiduktion durch chirale Lewis-Säuren

Wie schon in den Schemata 29 und 30 gezeigt wurde, kann man mit dem RAWAL-Dien durch den Einsatz chiraler Liganden auch stereoselektive DIELS-ALDER-Reaktionen durchführen.^{114,112a} Die dort gewählten Dien-Komponenten **122** und **126** sind allerdings weniger sterisch anspruchsvoll als Dien **117**. Zudem sind auch die En-Substrate **123** und **127** wenig komplex.

Für den Einsatz in dem hier gewählten System benötigt man Lewissäuren,¹¹⁹ die mit Hilfe von chiralen Liganden zu einer Stereoiduktion führen.¹²⁰ Um zu gewährleisten, dass die Reaktanden nur unter dem Einfluss des Katalysators miteinander reagieren, musste zunächst die Temperaturabhängigkeit der Reaktion ermittelt werden.

Der Verlauf der Reaktion von Dien **117** mit En **138** zu Produkt **141** kann gut per DC verfolgt werden. Dabei zeigt sich, dass ein merklicher Umsatz erst bei ca. 10°C erfolgt. Eine Reaktion der Reaktanden erst nach dem Aufbringen auf die DC-Karte und somit eine Verfälschung der Ergebnisse kann ausgeschlossen werden, da sich das Dien **117** unter diesen Bedingungen sofort zum Keton **134** zersetzt. Bei mit Lewissäuren katalysierten Reaktionen, die weit unterhalb dieses Temperaturbereichs ablaufen (ca. ab -20°C), kann man die unkatalysierte Reaktion somit außer Acht lassen. Bei der geschickten Wahl von chiralen Liganden, kann so eine stereoselektive Reaktion erreicht werden.

Zunächst ist es wichtig, zu diskutieren, an welchen Stellen die Lewissäure koordinieren kann. Hierbei kommt es zunächst zu einer Konkurrenz-Situation zwischen den freien Elektronenpaaren der Carbonyl-Sauerstoffatome und des Amins im Dien **117**. Allerdings

¹¹⁹ Übersichtsartikel zu Lewissäuren in der organischen Synthese: a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysts in Organic Synthesis*; Wiley; New York, **1994**; b) A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 497- 526; c) T. Oh, M. Reilly, *Org. Prep. Proc. Int.* **1994**, 129- 158; d) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 388- 401; e) C. P. Dell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 3873- 3905; f) H. Yamamoto, *Lewis Acid Reagents*; Oxford University Press; Oxford, **1999**; g) H. Yamamoto, *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, **2000**.

¹²⁰ Übersichtsartikel zu katalytischen, asymmetrischen DA-Reaktionen: a) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, 1007- 1019; b) U. Pindur, G. Lutz, C. Otto, *Chem. Rev.* **1993**, 741- 761; c) L. C. Diaz, *Braz. Chem Soc.* **1997**, 289- 332.

scheint das Amin durch die beiden Benzyl-Substituenten gut abgeschirmt zu sein. Zudem hat jedes Sauerstoffatom der Carbonylgruppen zwei freie Elektronenpaare und es macht durchaus einen Unterschied an welches der beiden sich der chirale Katalysatorkomplex koordiniert.

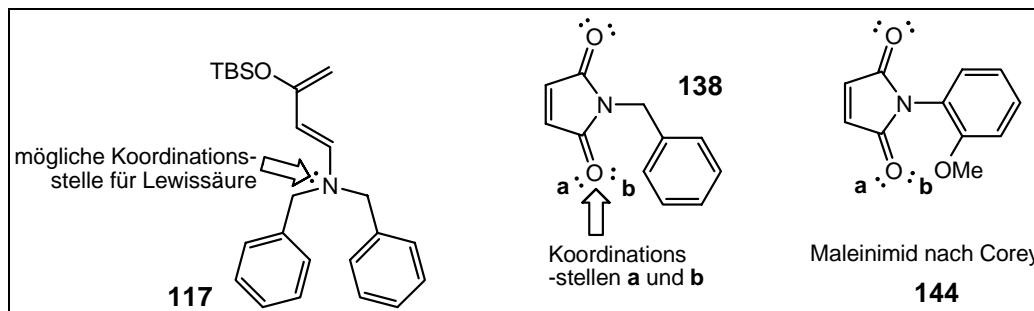


Abbildung 49: Mögliche Koordinationsstellen am Dien **117** und an den Maleinimiden **138** und **144**.

Um zwischen den beiden freien Elektronenpaaren am Sauerstoff differenzieren zu können, berichtete COREY über ein *N*-Phenyl-Maleinimid **144** mit Methoxygruppe in *ortho*-Position.¹²¹ Indem diese Gruppe kontinuierlich rotiert, schirmt sie das freie Elektronenpaar **b** ab und eine Koordination kann nur an **a** erfolgen. Ein ähnlicher Effekt lässt auch bei dem *N*-Benzyl-Maleinimid **138** erwarten. Aus diesem Grund wurde es für die folgenden Versuche dem *N*-Methyl-Maleinimid **137** vorgezogen.

5.4.1 *R*-BINOL und Et₂AlCl als Katalysatorsystem

Diethylaluminiumchlorid als Lewisäure ist ein bekannter Katalysator in DIELS-ALDER-Reaktionen,¹²² ebenso wie der Einsatz von *R*-Binol als chiraalem Liganden¹²³ sowie der gemeinsame Einsatz.¹²⁴ Zunächst zeigt sich, dass Et₂AlCl schon bei -78°C die Reaktion von **117** mit **138** katalysiert, so dass der Temperaturunterschied zur unkatalysierten Reaktion groß genug ist.

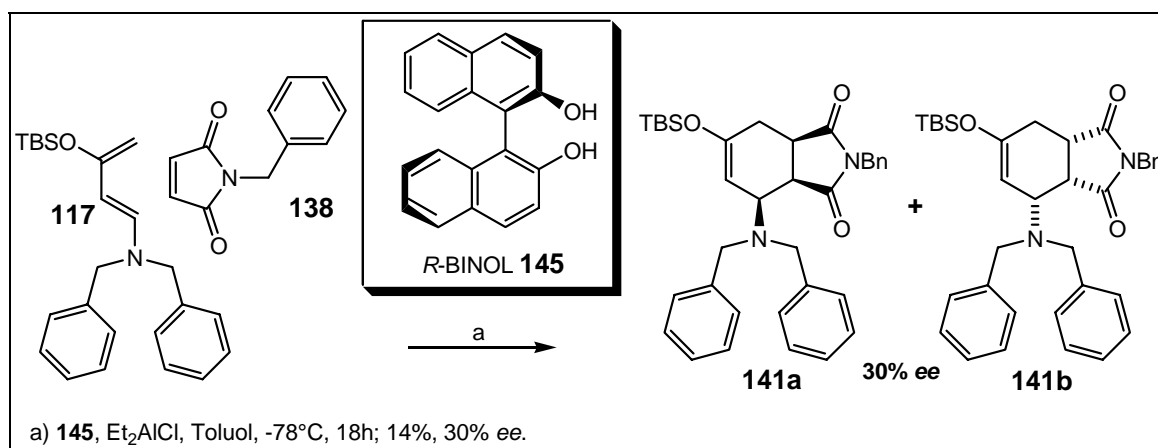
R-Binol als Ligand und Et₂AlCl als Lewisäure werden bei -78°C in Toluol vorgelegt, nach 20 min die En-Komponente **138** zugegeben und nach weiteren 30 min das Dien **117**. Die Reaktionslösung wird für 18h bei -78°C gerührt und dann mit gesättigter NaCl-Lösung und Et₃N abgebrochen.

¹²¹ E. J. Corey, S. Sarshar, D.-H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 12089- 12090.

¹²² K. Maruoka, K. Shiohara, M. Oishi, S. Saito, H. Yamamoto, *Synlett* **1993**, 421- 422.

¹²³ K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 2812- 2820.

¹²⁴ D. E. Ward, M. S. Souweha, *Org. Lett.* **2005**, 3533- 3536.



Schema 35: Chirale Induktion durch *R*-BINOL als Ligand und Et₂AlCl.

Im NMR-Spektrum des Rohproduktes ließ sich das Verhältnis von nicht umgesetztem En **138** und Produkt **141** mit 2:1 bestimmen, der Umsatz betrug somit etwa 33%. Die Isolierung des reinen Produktes gestaltete sich schwieriger. Zunächst wurden auf der Kieselgel-Säule ca. 55% des Rohproduktes verloren, obwohl 6% Et₃N zum Laufmittel-Gemisch gegeben wurde. Außerdem weisen En **138** und Produkt **141** nur eine *R_f*-Differenz von 0.05 auf, so dass eine vollständige säulenchromatographische Auftrennung nur schwer möglich ist. Die Abtrennung des Maleinimids **138** gelingt aber mit Hilfe der Kugelrohr-Destillation im Hochvakuum bei 140°C. Neben dem Auftreten einer Mischfraktion, die noch mit *R*-BINOL verunreinigt ist, erklärt dieses langwierige Prozedere die geringe Ausbeute von nur 14%.

Die isolierte Fraktion der beiden Enantiomere **141a** und **141b** weist einen Drehwert von +11.5° auf. Mit der Hilfe von chiralen Shift-Reagenzien konnte das Enantiomeren-Verhältnis auf 1:0.7 bestimmt werden.^{125,126,127} Dies ergibt einen *ee* von ca. 30%. Eine Zuordnung der Enantiomere war hingegen nicht möglich. Eine Analyse per chiraler GC gelang trotz vielfältiger Bemühungen nicht.

Wiederholte Versuche zur Reaktionsoptimierung führten zu keinem besseren Ergebnis. In vielen Fällen waren die Reaktionsumsätze noch niedriger, was am ehesten auf eine Zersetzung des Diens **117** durch die Lewisäure hindeutet. Außerdem konnte in einigen Fällen überhaupt keine chirale Induktion festgestellt werden, bzw. eine vollständige

¹²⁵ Verwendet wurden sowohl (+) als auch (-) HFC (Europium tris[3-(hepta-fluoropropylhydroxy-methylene)](+) oder (-) camphorate). Die Zugabe erfolgte in 2 mg Schritten, bis eine Auftrennung der Enantiomere zu erkennen war.

¹²⁶ Übersichtsartikel: T. J. Wenzel, J. D. Wilcox, *Chirality* **2003**, 15, 256- 270.

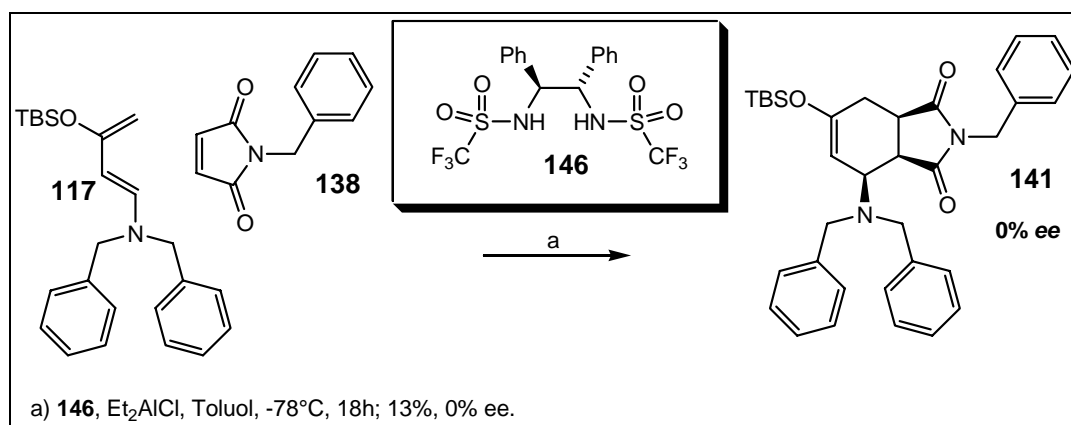
¹²⁷ T. J. Wenzel, *NMR shift reagents*, CPR. Press **1987**.

Abtrennung des chiralen Liganden **145** war trotz mehrmaliger Kieselgel-Chromatographie und wässriger Aufarbeitung nicht möglich.

Abschließend lässt sich sagen, dass in diesem Fall nicht so sehr die Kontrolle der Reaktion selbst das Hauptproblem stellt, sondern dass vor allem die Probleme bei der Aufarbeitung eine Quantifizierung der Reaktion erschweren.

5.4.2 „Diphenyldiamin“ **146** und Et₂AlCl als Katalysatorsystem

Die Verwendung von **146**¹²⁸ als chiralem Liganden für Et₂AlCl wurde ebenfalls unter den bekannten Reaktionsbedingungen getestet. Ein ganz ähnliches System wurde von COREY ebenfalls für das Maleinimid-Derivat **144** etabliert.¹²¹⁹



Schema 36: Versuch der chiralen Induktion mit (S,S)-*N-N'*-Bis(trifluormethylsulphonyl)-1,2-diphenyldiamin **146** als Ligand und Et₂AlCl als Lewisäure.

Anhand des NMR-Spektrums des Rohproduktes lässt sich ein Umsatz von ca. 25% ermitteln. Die Probleme der Auftrennung von Produkt **141** und En **138** sind die gleichen wie zuvor beschrieben, so dass letztendlich 13% von Produkt **141** in Reinform isoliert werden konnten. Die Abtrennung des Katalysators ist hingegen völlig unproblematisch. Eine chirale Induktion konnte auch nach wiederholten Versuchen nicht beobachtet werden.

¹²⁸ Verbindung **146** ist kommerziell erhältlich bei: Fluorochem Ltd., [121788-77-0], 1g = 140£.

5.5 Einsatz von chiralen Auxiliaren

Da der Einsatz von chiralen Lewissäuren zur Stereo-Induktion bei der DIELS-ALDER-Reaktion nicht sehr erfolgreich war, soll im Folgenden untersucht werden, inwieweit Stereozentren an den beiden Reaktionskomponenten zu einer stereoselektiven Reaktion führen können. Die Struktur des Diens **117** soll nicht variiert werden, so dass ein Wechsel der En-Komponente erfolgt. Hierzu sollen chirale Auxilare benutzt werden, die nach der Reaktion wieder abgespalten werden können, wie z.B. 8-Phenylmenthol **147** oder Oxazolidinon **148**.¹²⁹

Bei Oxazolidinonen wie **148** ist es zudem möglich, durch den Einsatz von Lewissäuren die beiden Carbonylfunktionen vorzukoordinieren und dann eventuell noch durch den Gebrauch von chiralen Liganden, eine stereoselektive Reaktion zu induzieren.¹²⁹

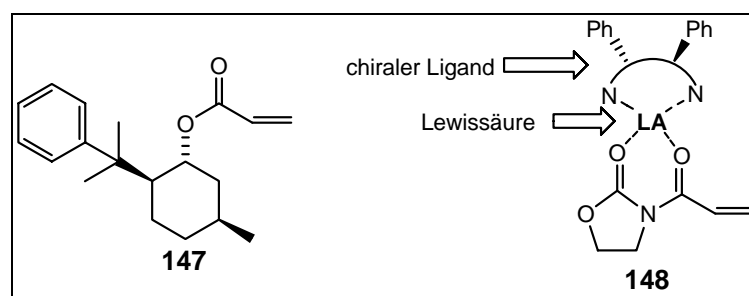


Abbildung 50: 8-Phenylmenthol **147** und skizzierte Komplexierung von **148** mit Lewissäure und chiraalem Liganden.

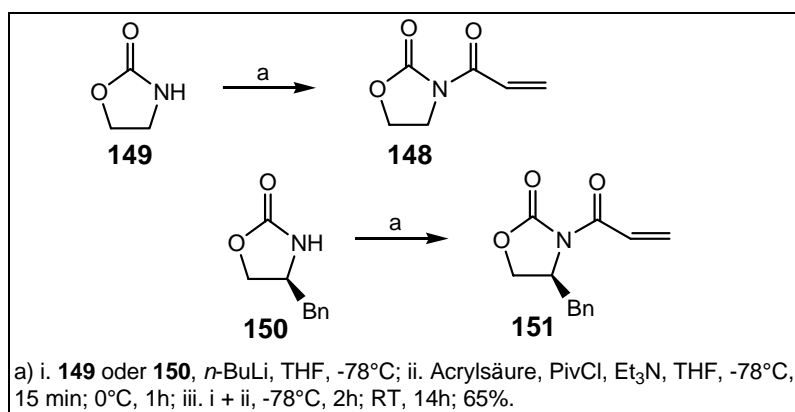
5.5.1 Darstellung der Oxazolidinon-Auxilare

Oxazolidinon **149** wurde kommerziell erworben, während **150** nach bekannter Vorschrift im Rahmen des Grundpraktikums synthetisiert wurde.¹³⁰ Die Reaktion mit Acrylsäure verläuft für beide Verbindungen gleich.¹³¹ Zunächst wird das Oxazolidinon bei -78°C mit *n*-BuLi deprotoniert. Gleichzeitig wird Acrylsäure mit Pivaloylchlorid bei -78°C umgesetzt und dann beide Lösungen bei -78°C vereinigt. Nach 14h Reaktionszeit bei Raumtemperatur können in beiden Fällen 65% Produkt erhalten werden.

¹²⁹ siehe z.B.: D. A. Evans, J. S. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 325- 335.

¹³⁰ a) D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 1737- 1739; b) N. Lewis, A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, *Synth. Commun.* **1995**, 561- 568.

¹³¹ V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **2000**, 6688- 6696.



Schema 37: Darstellung der Oxazolidinon-Auxiliare **148** und **151**.

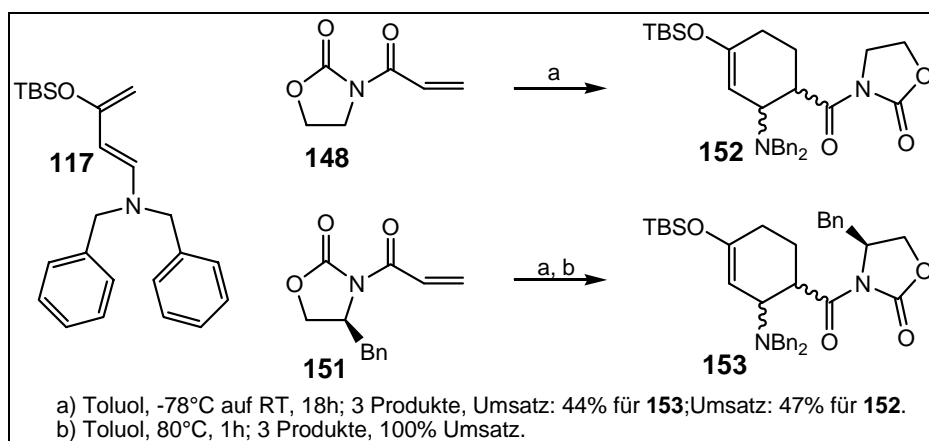
Eine alternative Prozedur mit DCC liefert hingegen nur verunreinigte Produkte und wird deshalb für nicht weiter praktikabel gehalten.¹³² Zudem ist festzuhalten, dass beide Produkte **148** und **151** zur Polymerisation neigen, was die Handhabung erschwert.

Auch wenn Verbindung **148** selbst keine Stereoinformation in sich birgt, können im Vergleich mit **151** eventuell anfallende *endo*- und *exo*-Produkte besser unterschieden werden. Außerdem lässt es sich, wie in Abbildung 50 skizziert wurde, mit einer chiralen Lewissäure vorkoordinieren. Oxazolidinon **151** selbst ist als EVANS-Auxilar wohl bekannt in der DIELS-ALDER-Chemie.¹²⁹

5.5.2 Reaktion der Oxazolidinon-Derivate mit Dien **117**

Die so dargestellten Acrylsäureamide **148** und **151**, wurden zunächst mit frisch hergestelltem Dien **117** unter Standardbedingungen (Toluol, -78°C auf RT) umgesetzt. Während man bei der Reaktion von **148** bereits ab ca. -20°C Umsatz feststellen kann, reagiert das Alken **151** erst bei Raumtemperatur. Der unterschiedliche sterische Anspruch der beiden Substrate manifestiert sich somit in merklichen Reaktivitätsunterscheiden.

¹³² C. K. Z. Andrade, R. O. Rocha, O. E. Vercillo, W. A. Silva, R. A. F. Matos, *Synlett* **2003**, 2351- 2352.



Schema 38: DA-Reaktion von **117** mit **148** oder **151**. Es entstehen jeweils mindestens drei Produkte.

Die Umsätze für beide Reaktionen liegen jeweils bei ca. 50%.¹³³ Eine deutliche Umsatzsteigerung auf 100% lässt sich im Fall von **153**, durch Erhöhung der Temperatur auf 80°C erreichen. Einher geht diese Steigerung auch mit einer deutlichen Verkürzung der Reaktionszeit auf unter eine Stunde. Als Konkurrenzreaktion zur DIELS-ALDER-Reaktion des Diens **117** mit einer En-Komponente findet sich die Zerfallsreaktion des Diens **117** zum Keton **134**, die stark zeitabhängig zu sein scheint (Abbildung 51). Je schneller sich die Umsetzung des Diens mit der En-Komponente vollziehen lässt, desto größer sind die Ausbeuten von Produkt, da die Zersetzungsreaktion weniger ins Gewicht fällt. Bei zu hohen Temperaturen (> 80°C) kann man allerdings auch wieder eine Zersetzungsreaktion des Diens **117** beobachten. Es gebietet sich also, sehr sorgfältig das Temperaturfenster für Reaktionen diese Art zu wählen.

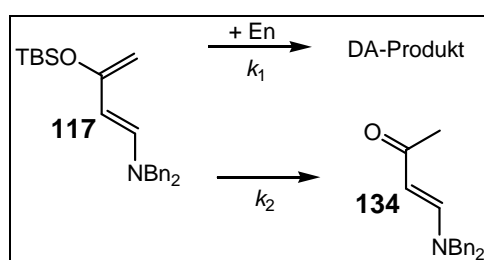


Abbildung 51: Konkurrenz-Reaktion zur DIELS-ALDER-Reaktion.

Bei beiden Reaktionen zu den Produkten **152** und **153** lassen sich drei unterschiedliche Produkte in den NMR-Spektren der Rohprodukte beobachten. Diese weisen charakteristische Verschiebungen des olefinischen Protons (2-H) und der Silylschutzgruppen auf. Eine Auftrennung der einzelnen Produkte ist extrem schwierig, da

¹³³ Umsätze wurden anhand des ¹H-NMR-Spektrums der Rohprodukte bestimmt und beziehen sich auf die im Unterschuss eingesetzte Komponente (in den meisten Fällen das En).

sie nur kleine R_F -Unterschiede aufweisen ($\Delta R_F = 0.05$ in Toluol). Außerdem findet auch bei diesen Substanzen eine Zersetzung auf Kieselgel statt, wobei sich die Zugabe von Et_3N verbietet, da sie der Trennleistung entgegenwirkt. Trennversuche über HPLC (Reversed Phase) waren in diesem Fall ebenfalls erfolglos. Aus diesem Grund konnten im Fall von **153** nur zwei Produkte (**153a** und **153b**) isoliert werden, während das dritte Produkt (**153c**) nur in einer Mischfraktion mit **153b** zu erhalten ist. Bei **153a** und **153b** handelt es sich um die *exo*-Produkte, deren absolute Konfiguration jedoch noch nicht geklärt ist, während **153c** ein *endo*-Produkt ist. Die Bildung eines zweiten möglichen *endo*-Produkts kann nicht beobachtet werden.¹³⁴

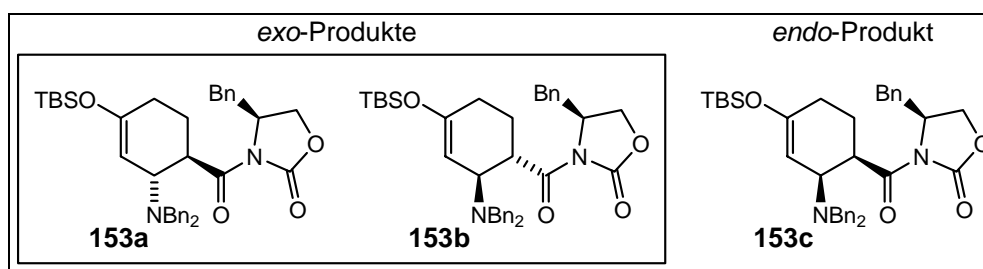


Abbildung 52: *exo*-Produkte (**153a** und **153b**) und *endo*-Produkt (**153c**). Die absolute Konfiguration der Produkte ist noch nicht bestimmt.

Die DIELS-ALDER-Produkte **152** sind noch schlechter zu trennen, so dass hier bisher nur eine Anreicherung von **152a** erreicht werden konnte. Bei beiden beobachteten Produkte **152a** und **152b** handelt es sich um racemische Gemische.¹³⁴

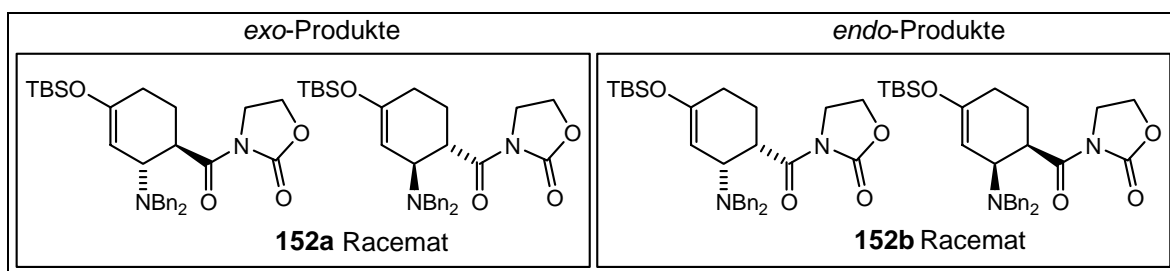


Abbildung 53: Racemische *exo*- und *endo*-Produkte von **152**.

5.5.2.1 Einsatz von Lewissäuren

Durch die Verwendung verschiedener Lewissäuren sollte erprobt werden, inwieweit sich tiefere Reaktionstemperaturen realisieren lassen und ob eventuell andere Selektivitäten erreicht werden können.^{119,120}

¹³⁴ Die Bestimmung der relativen Stereochemie erfolgte durch Analyse der Kopplungskonstanten und wird gesondert in Kapitel 5.7 beschrieben.

5.5.2.2 DIELS-ALDER-Produkt 153

In Tabelle 16 sind zunächst die Temperaturabhängigkeit der Reaktion von Dien **117** mit Alken **151** ohne Zusatz von Lewisäuren und das resultierende Diastereomeren-Verhältnis aufgeführt. Anschließend sind die Ergebnisse des Einsatzes von vier verschiedenen Lewisäuren (Magnesiumbromid-Ethyletherat, Certrichlorid, Ytterbiumtriflat und Diethylaluminiumchlorid) aufgeführt. Die Bestimmung des Umsatzes erfolgt wieder anhand der ^1H -NMR-Spektren der Rohprodukte. Dieses wird jedoch dadurch erschwert, dass das Acrylsäure-Derivat **151** zur Polymerisation neigt und es somit unmöglich ist, den tatsächlichen Anteil der En-Komponente zu bestimmen. Daher wird mit dem dreifachen Überschuss an Alken **151** gegenüber Dien **117** gearbeitet.

Tabelle 16: Temperaturabhängigkeit, Diastereomeren-Verhältnis und Einsatz von Lewisäuren bei der Darstellung von **153**.

| Nr. | Lewisäure | Temperatur | Verhältnis | | | Umsatz [%] |
|-----|--|------------------------|------------|------|------|-----------------------------|
| | | | 153a | 153b | 153c | |
| 1 | - | -78°C auf RT | 1 | 0.5 | 0.4 | 45 |
| 2 | - | RT | 1 | 0.5 | 0.3 | 90 |
| 3 | - | +80°C | 1 | 0.5 | 0.4 | > 90 |
| 4 | MgBr ₂ · O(C ₂ H ₅) ₂ | -40°C | 1 | 1.4 | 0.3 | 23 |
| 5 | MgBr ₂ · O(C ₂ H ₅) ₂ | -78°C auf RT | 1 | 3.1 | 0.4 | 12 |
| 6 | MgBr ₂ · O(C ₂ H ₅) ₂ | RT | 1 | 15 | - | 15; Zersetzung der Produkte |
| 7 | MgBr ₂ · O(C ₂ H ₅) ₂ | -60°C | 1 | 2 | 0.06 | 60 |
| 8 | MgBr ₂ · O(C ₂ H ₅) ₂ | -25°C | 1 | 1.7 | - | 15 |
| 9 | CerCl ₃ | -78°C auf RT | 1 | 0.5 | 0.4 | 45; wie 1 |
| 10 | YbTf ₃ | RT | 1 | 1 | 0.2 | < 10 |
| 11 | YbTf ₃ | -78°C auf RT | | | | kein Produkt (DC) |
| 12 | Et ₂ AlCl | -78°C auf RT | | | | kein Produkt (DC) |
| 13 | Mikrowelle 300W, 12 bar | 150°C 30 min, dann RT. | 1 | 0.5 | 0.4 | 86 |

Zunächst zeigt sich deutlich, dass sich bei der unkatalysierten Reaktion bessere Umsätze erzielen lassen, umso schneller die Reaktionslösung erwärmt wird. Diese Beobachtung ist konsistent mit der in Abbildung 51 aufgestellten Aussage, dass der Zerfall des Diens **117** zum Keton **134** eine ernstzunehmende Konkurrenzreaktion ist, die eher zeit- als temperaturabhängig zu sein scheint. Das Verhältnis der Diastereomere zueinander ist hingegen nicht temperatur-abhängig. Die Verwendung von Mikrowellen (Eintrag 13) zeigt die gleichen Ergebnisse, wie bei schlichter Temperaturerhöhung (Einträge 2 und 3) und stellt keine Verbesserung dar.

Der Zusatz von CeCl_3 hat überhaupt keine Wirkung gezeigt, die Reaktion verlief genauso wie ohne Zusatz. YbTf_3 und Et_2AlCl zeigen hingegen eine zersetzende Wirkung auf das Dien **117**, so dass kein oder nur sehr wenig Produktbildung beobachtet werden konnte.

Durch die Verwendung von $\text{MgBr}_2 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ konnten hingegen deutliche Reaktivitätsunterschiede zu den unkatalysierten Reaktionen festgestellt werden. Die Reaktion läuft unter diesen Bedingungen schon bei ca. -60°C ab und man erhält eine Umkehrung des Diastereomeren-Verhältnisses zwischen den Cycloadditions-Produkten **153a** und **153b**. Zudem verringert sich bei tiefen Temperaturen auch der Anteil von **153c**. Der Anteil des Isomers **153b** nimmt bei steigenden Temperaturen immer weiter zu, bei allerdings sinkenden Gesamtumsätzen. Es lässt sich spekulieren, ob sich **153b** wirklich in verstärktem Ausmaß bildet oder ob sich unter den gewählten Bedingungen **153a** einfach schneller zersetzt. Wie schon erwähnt, gestaltet sich die Trennung der Produkte schwierig; anfallende Zersetzungsprodukte konnten nicht isoliert werden.

Aufgrund der insgesamt geringeren Ausbeuten bei der Lewissäure-katalysierten Reaktion, ergab sich daraus kein grundlegender Vorteil. Die Trennung der Produkte stellt weiterhin das größte Problem dar.

5.5.2.3 DIELS-ALDER-Produkt 152

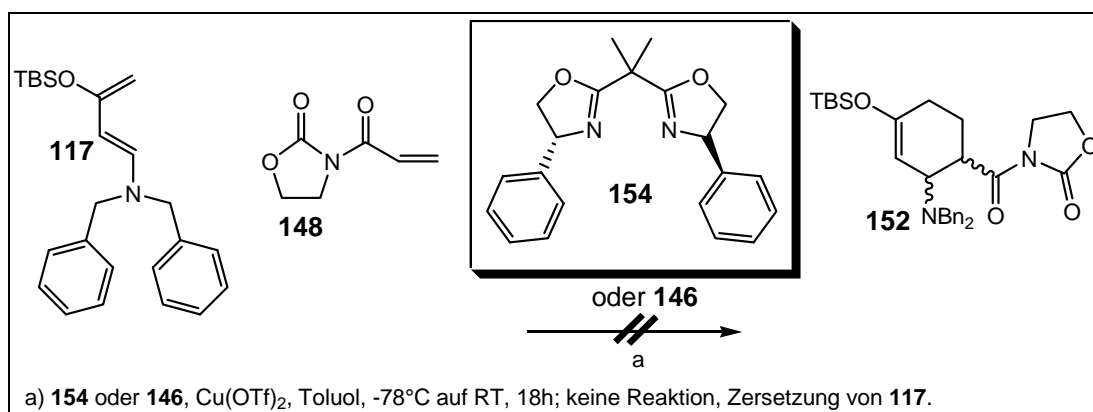
Wie schon im Fall von **153** wurde zunächst die Temperaturabhängigkeit der unkatalysierten Reaktion untersucht. Dazu wurden bei unterschiedlichen Temperaturen DC-Proben genommen. Eine vorherige Aufarbeitung dieser Proben ist nicht nötig, da die Reaktion bei Kontakt mit Kieselgel unter Hydrolyse des Diens **117** zum Keton **134** beendet wird. Zudem wurde, wie bereits in Abbildung 50 skizziert, eine asymmetrische Variante mit $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ und zwei chiralen Liganden **146** und **154** erprobt.

Tabelle 17: Temperaturabhängigkeit, Diastereomeren-Verhältnis und Einsatz von Lewis-säuren bei der Darstellung von **152**.

| Nr. | Lewissäure | Temperatur | Verhältnis | | Umsatz [%] |
|-----|-------------------------------------|--------------|-------------|-------------|----------------------|
| | | | 152a | 152b | |
| 1 | - | -50°C auf RT | 1 | 0.4 | 75 |
| 2 | - | -35°C auf RT | 1 | 0.4 | Produkt ab ca. -20°C |
| 3 | Cu(OTf) ₂ mit 154 | -78°C auf RT | | | kein Produkt |
| 4 | Cu(OTf) ₂ mit 146 | -78°C auf RT | | | kein Produkt |

Im Unterschied zur Bildung von **153** findet hier die Produktbildung schon bei niedrigeren Temperaturen statt (ca. -20°C). Dieses Ergebnis trägt dem erhöhten sterischen Anspruch durch die Benzyl-Gruppe am Oxazolidinon **151**, verglichen mit dem Oxazolidinon-Ring in En **148**, Rechnung.

Für den Einsatz der Liganden **154**¹³⁵ und **146** (Schema 36) zusammen mit verschiedenen Lewissäuren gibt es eine Vielzahl von Literaturbeispielen.^{136,137} Wobei in der vorliegenden Arbeit wurde auf die die Verwendung von Cu(OTf)₂ gesetzt wurde.

**Schema 39:** Versuch der chiralen Induktion mit **154** als Ligand.

Obwohl unter wasserfreien Bedingungen (ausgeheizte Glasgeräte, abfüllen der Reagenzien in der Glove-Box und Argon-Atmosphäre) gearbeitet wurde, konnte in beiden Fällen (Tabelle 17; Einträge 3 und 4) keine Produktbildung beobachtet werden.

Auf die Erprobung weiterer Lewissäuren wurde verzichtet, da der sterische Anspruch des Diens **117** durch die beiden Amin-gebundenen Benzyl-Gruppen zu groß scheint, um auch noch einen Katalysator-Komplex tolerieren zu können.

¹³⁵ Verbindung **154** gekauft bei: Aldrich, [150529-93-4], 250mg = 45.60€.

¹³⁶ a) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. v. Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 7559- 7573; b) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 6460- 6461, c) A. K. Ghosh *et al.*, *Tetrahedron Asymm.* **1998**, 1-45; d) P. J. Guiry *et al.*, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4151-4202.

¹³⁷ S. Crosignani, G. Desimoni, G. Faita, P. Rigetti, *Tetrahedron* **1998**, 15721- 15730.

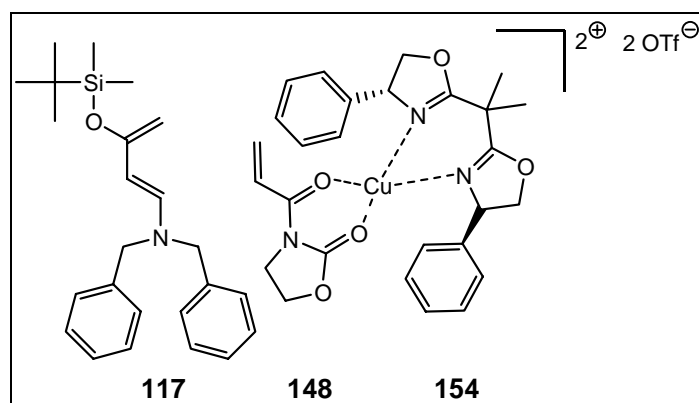
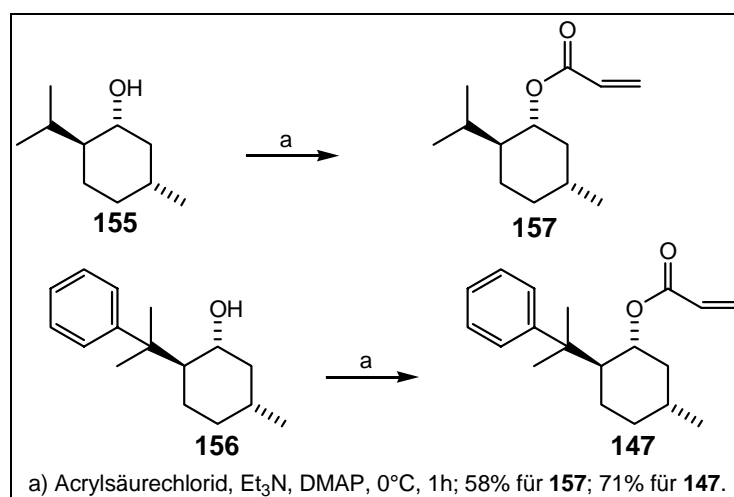


Abbildung 54: Skizzierter Angriff des Katalysator-Komplexes mit dem Alken **148** von der *exo*-Seite.

Zudem zeigen alle bisher eingesetzten Lewissäuren (Tabellen 16 und 17) mehr oder weniger große Tendenzen, das Dien **117** oder daraus resultierende Produkte zu zersetzen.

5.5.3 Darstellung der Menthol-Derivate

Die Synthese der Menthol-Derivate **157** und **147** erfolgt analog zueinander.¹³⁸ Die Umsetzung der Menthole **155** und **156** erfolgt mit frisch destilliertem Acrylsäurechlorid und liefert die gewünschten En-Komponenten **157** und **147**.



Schema 40: Synthese der Menthol-Auxilare **157** und **147**.

Wieder soll Verbindung **157** als vereinfachtes Derivat zu **147** dienen, um durch eventuelle zu beobachtende Reaktivitätsunterschiede, Optimierungen der Reaktionsbedingungen durchführen zu können. Wie Abbildung 55 zeigt, beruht ein großer Teil der

¹³⁸ a) E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 6908- 6909; b) E. J. Corey, H. E. Ensley, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1976**, 380- 381.

Stereoinduktion von **147** auf der effektiven Abschirmung einer Seite der Doppelbindung durch den Phenylring.

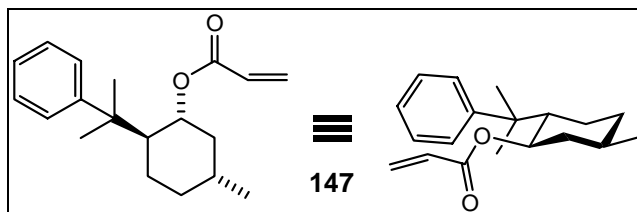
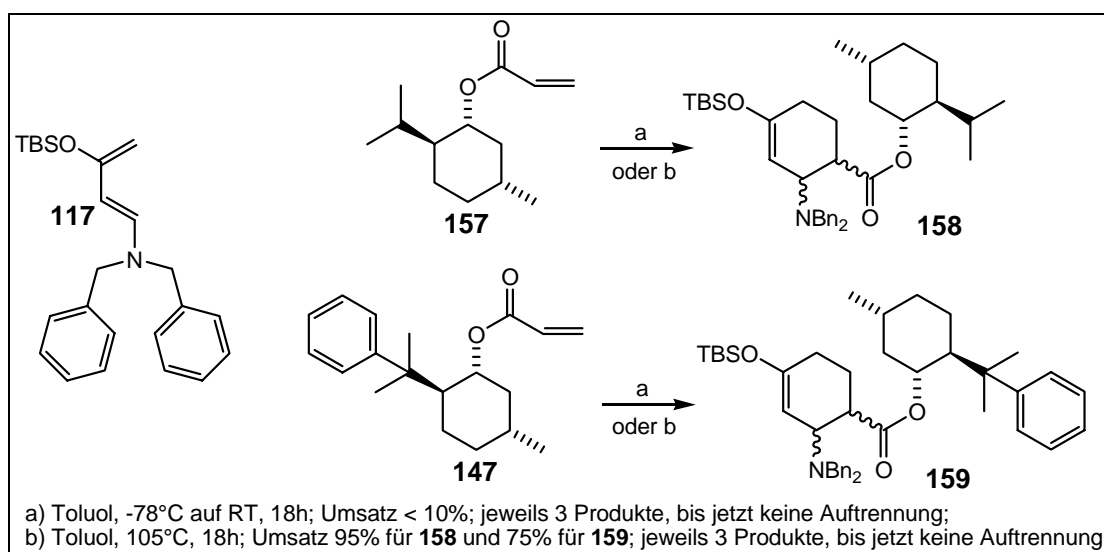


Abbildung 55: Abschirmungseffekt des Phenylrings bei 8-Phenylmenthol **147**.

5.5.4 Reaktion der Menthol-Derivate mit Dien **117**

Analog zu den DIELS-ALDER-Reaktionen mit den Oxazolidinon-Derivaten **148** und **151** (Schema 38) wurden die Menthol-Derivate **157** und **147** zunächst unter den Standardbedingungen (Toluol, -78°C auf RT) umgesetzt. Dabei konnten jedoch nur sehr kleine Umsätze erzielt werden (zwischen 5 und 10%). Bei drastischer Temperaturerhöhung erhöhen sich die Umsätze auf 75 bis 95%. Festzuhalten ist, dass die Acrylsäureester **157** und **147** im Gegensatz zu den Amiden **148** und **151** nicht zur Polymerisation neigen.



Schema 41: DA-Reaktion von **117** mit **157** und **147**. Es entstehen jeweils mindestens drei Produkte.

Die Auswertung der entsprechenden ^1H -NMR-Spektren der Rohprodukte gestaltet sich wesentlich schwieriger, als bei den DIELS-ALDER-Addukten **152** und **153**, da sich hier jeweils viele Produkt- und Edukt-Signale überlagern. Zudem tritt auch in diesem Falle wieder das Problem auf, dass sich die Produkte auf Kieselgel zersetzen und diese sehr kleine R_f -Unterschiede aufweisen. Außerdem ist die Abtrennung der En-Komponente in

diesem Falle noch herausfordernder, weil ein Abdestillieren im Hochvakuum nicht möglich ist, bzw. so hohe Temperaturen erfordert, dass sich die Produkte zersetzen. Eine Auftrennung per HPLC (Reversed Phase) konnte nicht realisiert werden.

Bis jetzt wurde so nur die Anreicherung von **159a** erreicht (mit ca. 12% Anteil von **159c** und vollständiger Abtrennung von **159b**). Daraus und aus den Ergebnissen des DA-Produktes **153** können die Produkte **158a**, **158b** und **158c** abgeleitet werden. Die genauere Konfigurations-Analyse wird in Kapitel 5.8 beschrieben.

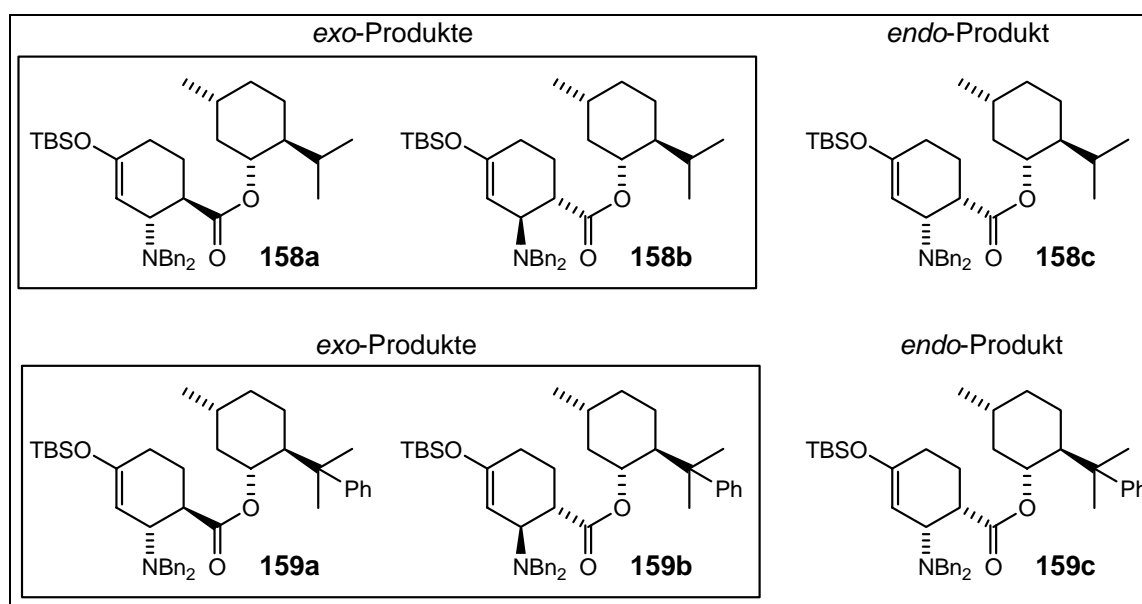


Abbildung 56: *exo*-Produkte von **158** und **159** (**a** und **b**) und *endo*-Produkte (**c**). Die absolute Konfiguration der Produkte ist noch nicht bestimmt.

Die Bildung des theoretisch möglichen vierten *endo*-Produkt, konnte wie schon im Fall der Cycloadditions-Produkte von **153**, nicht beobachtet werden.

5.5.4.1 Temperaturabhängigkeit und Lewissäuren bei der Synthese von **158**

Wie schon beschrieben, kann durch drastische Erhöhung der Reaktionstemperatur eine wesentliche Umsatzsteigerung erreicht werden. Zurückgreifend auf die Ergebnisse von **153** wurde als Lewissäure $\text{MgBr}_2 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ verwendet, da hiermit bisher die besten Ergebnisse erzielt werden konnten. Zusätzlich wurde noch die Anwendung von Mikrowellentechnologie zur Reaktionsführung erprobt.

Tabelle 18: Temperaturabhängigkeit, Diastereomeren-Verhältnis und Einsatz von Lewis-säuren bei der Darstellung von **158**.

| Nr. | Lewisäure | Temperatur | Verhältnis | | | Umsatz [%] |
|-----|--|--------------------------|----------------|-------------|-------------|------------|
| | | | 158a | 158b | 158c | |
| 1 | - | -78°C auf RT | - | - | - | < 5 |
| 2 | - | 80°C | 1 | 0.8 | 0.6 | 45 |
| 3 | - | 105°C | 1 | 0.7 | 0.5 | > 95 |
| 4 | MgBr ₂ · O(C ₂ H ₅) ₂ | RT auf 65°C | | | | Zersetzung |
| 5 | Mikrowelle 300W, 12 bar | 150°C 30 min, dann RT | nicht bestimmt | | | 55 |

Wie aus Tabelle 18 zu entnehmen ist, konnte bei der Zugabe von MgBr₂·O(C₂H₅)₂ nur Zersetzung beobachtet werden. Auch das Hochheizen mit Hilfe von Mikrowellen auf 150°C brachte keine Verbesserung der Umsätze. Aufgrund der schwierigen Analytik der anfallenden Produkte wurden keine weiteren Versuche zur Reaktionsoptimierung unternommen. Zudem zeigte sich, dass sich das Dien **117** bei Temperaturen ab ca. 90°C zersetzt, bzw. umlagert, so dass der in Eintrag 3 angegeben Umsatz von 95% sich zwar auf das Dien **117** bezieht, aber nicht bedeutet, dass sich in diesem Fall auch 95% Produkt **158** gebildet haben.

5.5.4.2 Temperaturabhängigkeit und Lewisäuren bei der Synthese von **159**

Analog zu der Reaktion zu Produkt **158** wurde zunächst auch die Temperaturabhängigkeit für die Bildung von DIELS-ALDER-Addukt **159** untersucht, sowie der Einsatz von Mikrowellen zur Temperaturerhöhung. Zudem wurde der Einfluss der Lewisäuren MgBr₂·O(C₂H₅)₂ und Et₂AlCl auf die Reaktion erprobt.

Tabelle 19: Temperaturabhängigkeit, Diastereomeren-Verhältnis und Einsatz von Lewis-säuren bei der Darstellung von **159**.

| Nr. | Lewisäure | Temperatur | Verhältnis | | | Umsatz [%] |
|-----|--|--------------------------|----------------|-------------|-------------|----------------|
| | | | 159a | 159b | 159c | |
| 1 | - | - 78°C auf 90°C | nicht bestimmt | | | < 10 |
| 2 | - | 50°C | nicht bestimmt | | | < 10 |
| 3 | - | 80°C | 1 | 0.5 | 0.4 | < 10 |
| 4 | - | 105°C | 1 | 1 | 0.7 | 75 |
| 5 | MgBr ₂ · O(C ₂ H ₅) ₂ | -78°C auf RT | | | | keine Reaktion |
| 6 | MgBr ₂ · O(C ₂ H ₅) ₂ | 65°C | | | | keine Reaktion |
| 7 | Et ₂ AlCl | 65°C | | | | keine Reaktion |
| 8 | Mikrowelle 300W, 12 bar | 150°C 30 min, dann RT | 1 | 0.1 | 0.2 | 33 |

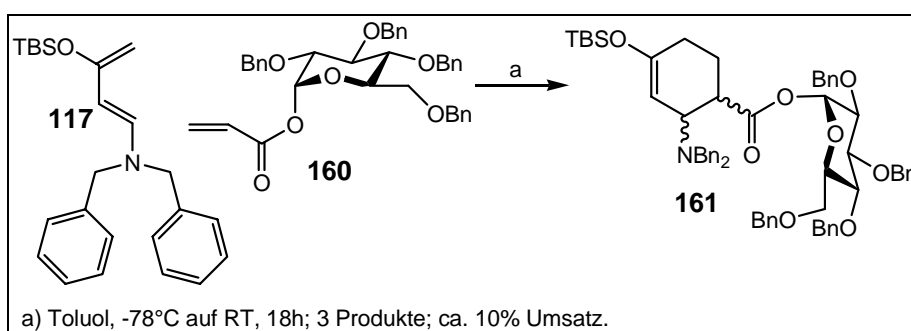
Merkliche Umsätze ließen sich erst bei Temperaturen überhalb 80°C erzielen, wobei bei diesen Temperaturen auch die Zersetzung des Diens **117** wieder berücksichtigt werden muss. Auch der Einsatz von Mikrowellen, um die Reaktionsmischung kurzzeitig auf 150°C aufzuheizen, zeigt zwar Umsatz, aber keinen besseren als beim konventionellen Heizen. Im Vergleich der beiden En-Komponenten **157** und **147** zeigt sich der größere sterische Anspruch von 8-Phenylmenthol **147** durch die zusätzliche Phenyl-Gruppe deutlich in den benötigten höheren Reaktionstemperaturen.

Der Zusatz von Lewissäuren führte zu keiner Produktbildung. Aufgrund des hohen sterischen Anspruchs der beiden Substrate **117** und **147** katalysieren sie wahrscheinlich schneller die Zersetzung des Diens **117** als die DIELS-ALDER-Reaktion von beiden zu Produkt **159**.

Aufgrund der schwierigen Analytik und Auftrennung der erhaltenen Produkte **159a**, **159b** und **159c** wurden keine weiteren Versuche zur Reaktionsoptimierung unternommen.

5.5.5 Einsatz von Zuckerderivaten als chirales Auxiliär

Als ein weiteres chirales Auxiliär wurde Acryl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glycopyranosid **160** erprobt.^{139,140} Die Umsetzung von Dien **117** mit der En-Komponente **160** wurde zunächst wieder unter Standardbedingungen (Toluol, -78°C auf RT, 18h) durchgeführt.



Schema 42: DA-Reaktion von **117** mit **160**. Es entstehen drei Produkte.

¹³⁹ Acryl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glycopyranosid **160** wurde von THOMAS JÖGE bereitgestellt und auch die Trennung der Reaktionsprodukte wurde von ihm durchgeführt.

¹⁴⁰ generelle Beispiele: a) T. Arnold, B. Orschel, H. U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 1033-1035; b) H. U. Reissig, *Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 288- 290; c) R. G. Pritchard, R. J. Stoodley, W.-H. Yuen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 162- 171; d) R. C. Gupta, P. A. Harland, R. J. Stoodley, *Tetrahedron* **1984**, 4657 f; e) S. Kotha, R. J. Stoodley, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 621 f.

Unter diesen Bedingungen konnte ein etwa 10%iger Umsatz erzielt werden, wobei die Bildung von drei Produkte in einem Verhältnis von 1:2:2 beobachtet werden konnte. Analog zu den beschriebenen DIELS-ALDER-Addukten **152**, **153** und **158**, **159**, ist auch in diesem Fall die Aufreinigung und Auftrennung der Produkte mit großen Problemen verbunden. Nach mehrmaligem Säulen und wiederholtem Einsatz von HPLC (Reversed Phase) konnte eine 1:1-Mischfraktion zweier Diastereomere (**161a** und **161b**) isoliert werden. Dies erschwert die Interpretation der erhaltenen Spektren erheblich, da viele Signale nicht zugeordnet und die entscheidenden Kopplungen wegen Signalüberschneidungen nicht ermittelt werden können. Aufgrund der trotzdem erhaltenen Daten (siehe Kapitel 5.8) und durch Analogie-Schlüsse zu den bisher erhaltenen DIELS-ALDER-Produkten konnten diese beiden Produkte **161a** und **161b** als die *exo*-Produkte der Reaktion bestimmt werden. Somit hätte sich dann nur ein *endo*-Produkt (**161c**) gebildet. Diese Selektivität entspricht den bisherigen Beobachtungen.

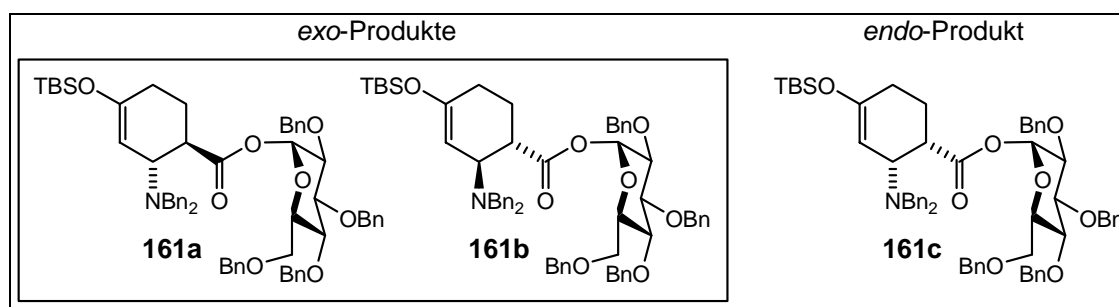


Abbildung 13: *exo*-Produkte von **161a** und **161b** sowie *endo*-Produkte **161c**. Die absolute Konfiguration der Produkte ist noch nicht bestimmt.

Weitere Optimierungsversuche wurden bisher noch nicht unternommen. Dass sich Produktbildung schon bei RT beobachten lässt, bietet Raum für die Optimierung der Reaktionstemperatur oder den Einsatz von Lewissäuren, analog zu der Produktbildung von **153**. Eventuell lassen sich so auch Selektivitätsunterschiede erreichen, die letztendlich Aufreinigung und Auftrennung der Produkte vereinfachen könnten.

5.6 Modifizierung der Maleinimid-Produkte

Die verschiedenen Produkte, die durch DIELS-ALDER-Reaktionen zwischen dem Dien **117** und einer entsprechenden En-Komponente dargestellt wurden, sollen weiter modifiziert werden, um letztendlich zu Allyllinker-Modulen analog **40** und **41** gelangen zu können. Diese können dann über Metathese-Reaktionen zu größeren Einheiten verknüpft werden. Mit den Maleinimid-Derivaten **137** und **138** ließen sich sehr gute Ausbeuten bei der Umsetzung mit dem Dien **117** erzielen. Zudem stellte die Aufreinigung nach einiger Optimierungsarbeit keine Probleme mehr dar, was noch dadurch erleichtert wurde, dass die Produkte **140** und **141** als Racemate vorliegen und somit keine Diastereomere aufgetrennt werden müssen.

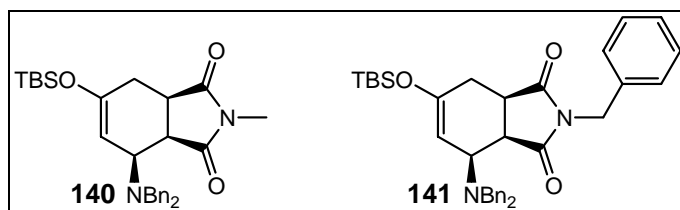


Abbildung 58: Racemische DIELS-ALDER-Produkte **140** und **141**.

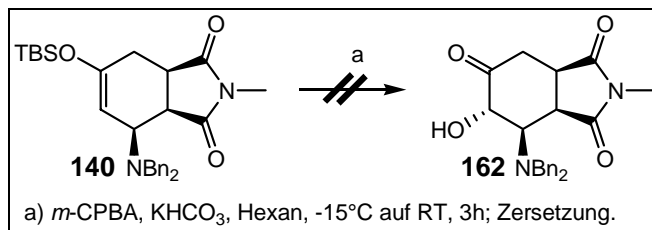
Aufgrund dessen, dass sie so wohlfeil verfügbar sind, soll mit Hilfe dieser beiden Verbindungen gezeigt werden, wie generell Substrate dieser Art in fortgeschrittene Intermediate überführt werden können.

Der Hauptgrund für die Labilität dieser Verbindungsklasse, ist in der Existenz der Doppelbindung des Silylenolethers zu suchen. Dadurch, dass sich in Allylstellung die Aminogruppe befindet, kann diese sehr gut eliminiert werden. Der erste Ansatzpunkt für Modifikationen an dieser Molekül-Klasse sollte somit die Modifikation ebendieser Doppelbindung sein.

5.6.1 Versuchte Hydroxylierung der Doppelbindung

Eine Doppelbindung stellt eine interessante funktionelle Gruppe dar, an der sich viele Reaktionen durchführen lassen. Silylenolether im Speziellen lassen sich mit *m*-CPBA

hydroxylieren.¹⁴¹ Auf diese Weise ließe sich auf einfachem Wege eine weitere funktionelle Gruppe in das Molekül einführen.



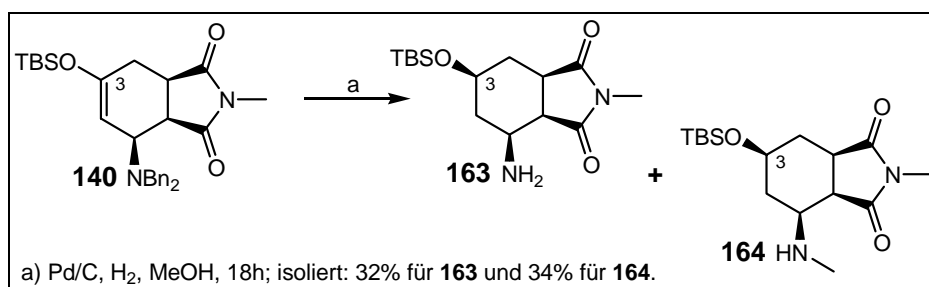
Schema 43: Versuchte Hydroxylierung von **140** mit *m*-CPBA resultiert in Zersetzung.

Das System erweist sich jedoch als zu labil, um diese Umsetzung zu überstehen. Es kann bei dieser Reaktion, auch nach mehrmaliger Wiederholung, nur Zersetzung des Edukts **140** beobachtet werden.

5.6.2 Hydrierung mit Palladium und Wasserstoff

Eine andere Möglichkeit zur Umsetzung der Doppelbindung, ist die Reduktion mit Wasserstoff und einem Katalysator (Palladium). Zu beachten ist, dass unter diesen Bedingungen auch die Amino-Funktion debenzyliert würde. Dies ist sogar gewollt, da für eine spätere Metathese-Reaktion sowieso eine Umschüttung erfolgen müsste.

Zu beachten bleibt allerdings noch die Stereoselektivität der Hydrierung. Handelt es sich um eine unspezifische Reaktion, entstehen als Produkte zwei epimere Silylether an C-3. In Abbildung 48 kann man deutlich erkennen, dass das Molekül **140** eine konkave und eine konvexe Seite besitzt. Die Hydrierung wird an der besser zugänglichen konvexen Seite erfolgen und so das *all-syn* Produkt **163** liefern.¹⁴²



Schema 44: Hydrierung von **140** und unerwartetes Nebenprodukt **164**.

¹⁴¹ a) G. M. Rubottom, J. M. Gruber, *J. Org. Chem.* **1978**, 1599- 1602; b) C. F. Thompson, T. F. Jamison, E. N. Jacobson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 9974- 9983; c) D. M. Hodgson, J.-M. Galano, M. Christlieb, *Chem. Commun.* **2002**, 2436- 2437.

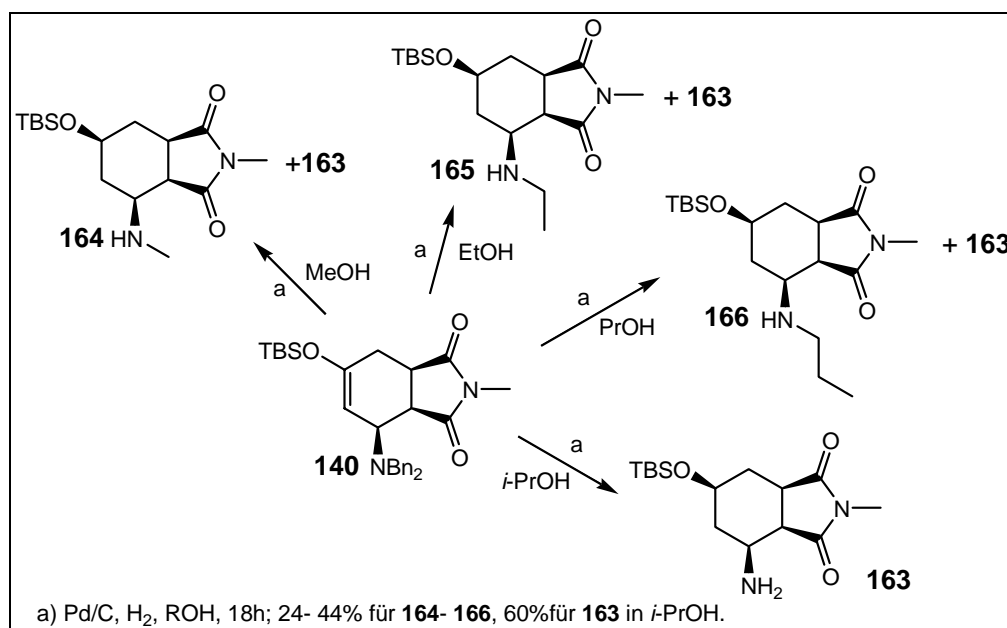
¹⁴² R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford; 1. Auflage **1996**, 276 f.

Diese Vorhersage über die erwartete Stereochemie bewahrheitete sich, so dass keine Bildung des Epimers von **163** beobachtet werden konnte. Allerdings konnte in einer nahezu 1:1-Mischung auch das *N*-methylierte Amin **164** isoliert werden. Insgesamt konnten so 66% der beiden Produkte isoliert werden. Zudem konnte in kleinen Mengen ein weiteres Nebenprodukt beobachtet, aber noch nicht identifiziert werden.

Ein Großteil der Ausbeuteverluste resultiert aus der Aufreinigung über Kieselgel. Deshalb wurde auch auf eine weitere Trennung der beiden Produkte verzichtet.

5.6.2.1 Aufklärung der *N*-Alkylierung

Um das Auftreten dieser *N*-Alkylierung näher untersuchen zu können, wurde die gleiche Reaktion in Ethanol, 1-Propanol und 2-Propanol als Lösungsmittel wiederholt.



Schema 45: Hydrierung von **140** und Einfluss des Alkohols ROH auf Bildung der *N*-alkylierten Nebenprodukte.

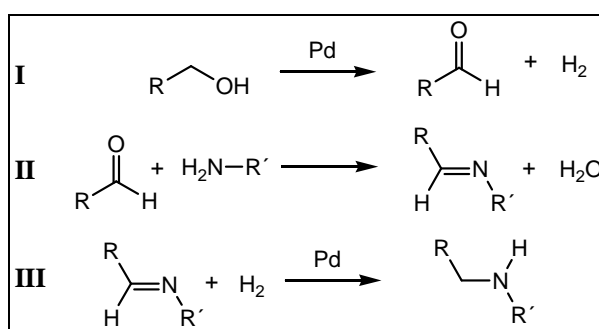
Dabei zeigte sich, dass die primären Alkohole zu einer *N*-Alkylierung führen, während die Verwendung des sekundären Alkohols 2-Propanol nur zu dem eigentlich gewünschten Produkt **163** führt. Dabei bleibt noch festzuhalten, dass längere Reaktionszeiten zu einer Erhöhung des Anteils an alkylierten Produkten führen.

Dieses Phänomen lässt sich dadurch erklären, dass Palladium nicht nur in der Lage ist Hydrierungen mit H_2 zu vermitteln, sondern auch Dehydrogenierungen zu katalysieren.¹⁴³

Diese Beobachtung stellt eine altbekannte Reaktion dar, die auch mit Nickel und Kupferchromat als Katalysatoren durchführbar ist.¹⁴⁴

In Schema 46 ist der Mechanismus zur *N*-Alkylierung skizziert. Zunächst wird in Schritt I der Alkohol zum Aldehyd oxidiert. Der sekundäre Alkohol 2-Propanol ist sterisch gehinderter und lässt sich nicht so einfach oxidieren und liefert demzufolge auch keine Alkylierungsprodukte.

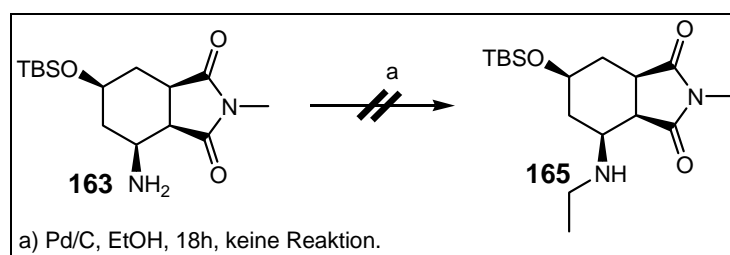
In Schritt II reagieren der Aldehyd und das Amin zum Imid, welches dann in Schritt III zum Amin reduziert wird.



Schema 46: Mechanismus der Alkylierung.¹⁴⁴

Erst die Hydrierung in Schritt III treibt die Reaktion auf die Produktseite, da alle anderen Schritte als reversibel anzusehen sind.

Um den postulierten Mechanismus weiter zu untermauern, wurde das Amin **163** mit einer katalytischen Menge Palladium und Ethanol, aber ohne Wasserstoff-Atmosphäre gerührt.



Schema 47: Überprüfung des Mechanismus aus Schema 46. Keine Reaktion ohne H_2 .

Nach 18h konnte kein Umsatz festgestellt werden und das Amin **163** wurde nahezu vollständig aus der Reaktionslösung reisoliert.

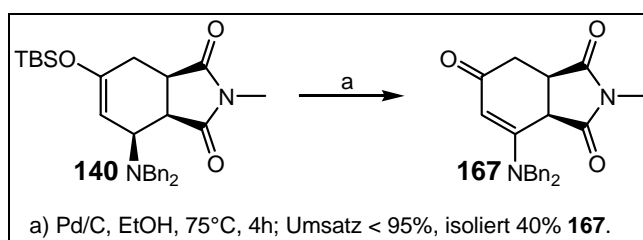
¹⁴³ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press **2001**, Seite 1175.

¹⁴⁴ a) K. Kindler, *Ann.* **1931**, 485, 113- 126; b) E. J. Schwoegler, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 3499-3502.

Obwohl diese Reaktion altbekannt ist, findet sie jedoch meist keine Erwähnung in einschlägigen Publikationen als potenzielle Nebenreaktion.¹⁴⁵ Sie tritt auch nicht auf, wenn Säuren zugesetzt werden, um eine Vergiftung des Katalysators durch das Amin zu vermeiden. Ist die Amino-Funktion erst einmal protoniert, so wird sie auch nicht mit einem Aldehyd zum Imin reagieren können. Wegen der Säurelabilität der hier eingesetzten Substrate musste aber in diesem Falle auf diese Zugabe verzichtet werden.

5.6.2.2 Weitere Nebenreaktion; „SAEGUSA-Oxidation“

Wie schon kurz in Kapitel 5.6.2 angedeutet wurde, können bei der Hydrierung von **140** als Nebenprodukte nicht nur *N*-Alkylierungen beobachtet werden, sondern in kleinen Mengen auch ein weiteres Nebenprodukt, welches sich zunächst nicht isolieren ließ. Es tritt bereits auf, wenn **140** bereits gelöst ist und die Lösung mit Palladium auf Kohle versetzt wurde, aber noch nicht Wasserstoff zugeführt wurde. Mit steigender Reaktionsdauer nimmt die Bildung dieses Nebenproduktes kontinuierlich zu und bei Erhöhung der Temperatur von 20°C auf 75°C wird das Edukt **140** innerhalb von vier Stunden vollständig umgesetzt.

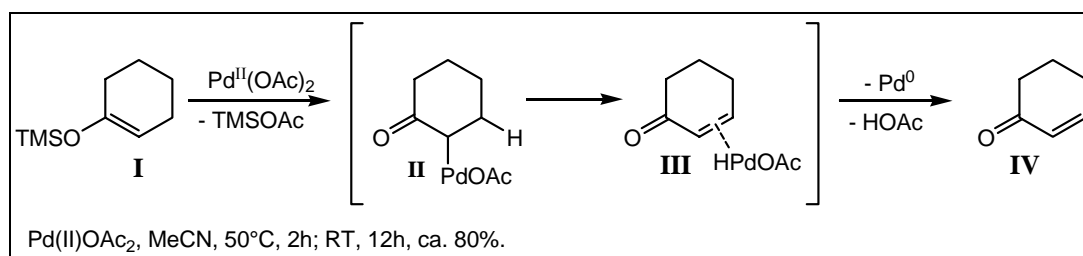


Schema 48: Zweite Nebenreaktion liefert das Produkt einer Saegusa-Oxidation **167**.

Als Resultat dieser Reaktion kann das Enon **167** in 40%iger Ausbeute isoliert werden. Eine Analyse der ¹H-NMR-Spektren des Rohprodukte ergibt, dass sich ca. 70% Enon **167** gebildet haben, neben <5% Edukt **140** und ca. 25% weiterer Nebenprodukte, die nicht isoliert werden konnten. Bei dem Enon **167** handelt sich dabei um das formale Produkt einer SAEGUSA-Oxidation, die in Schema 49 skizziert wird.¹⁴⁶

¹⁴⁵ so z.B. in: T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Edition, Wiley **1999**.

¹⁴⁶ a) Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, 1011- 1014; b) S. Porth, J. W. Bats, D. Trauner, G. Giester, J. Mulzer, *Angew. Chem.* **1999**, 2159- 2161.

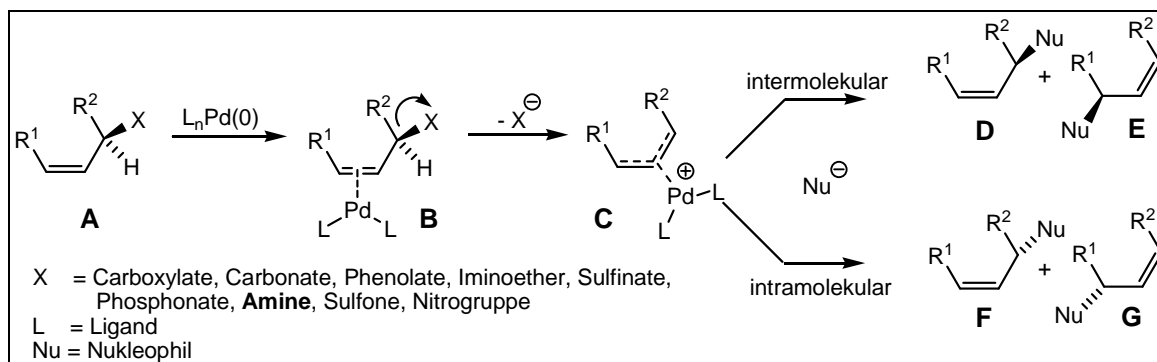


Schema 49: Mechanismus der SAEGUSA-Oxidation.

Für die Durchführung der SAEGUSA-Oxidation benötigt man eine Palladium(II)-Spezies in stöchiometrischen Mengen oder einen Oxidationszusatz, der das entstehende Palladium(0) wieder reoxidiert.

Bei der in Schema 6 beschriebenen Reaktion wird jedoch Palladium(0) eingesetzt und das in katalytischen Mengen (ca. 23 mol%). Es kann sich also dabei nicht um eine Oxidation nach dem normalen SAEGUSA-Mechanismus handeln.

Palladium(0) kann in Doppelbindungen insertieren und in allylischer Position eine Fluchtgruppe verdrängen und wird als Tsuji-Trost-Reaktion bezeichnet.¹⁴⁷ Als Fluchtgruppe kommen in diesem Fall auch Substituenten in Frage, die sich sonst nur sehr schwer eliminieren lassen. Solch ein Insertions-Eliminierungs-Mechanismus wird, wie beobachtet, durch höhere Temperaturen noch begünstigt.^{147,148}



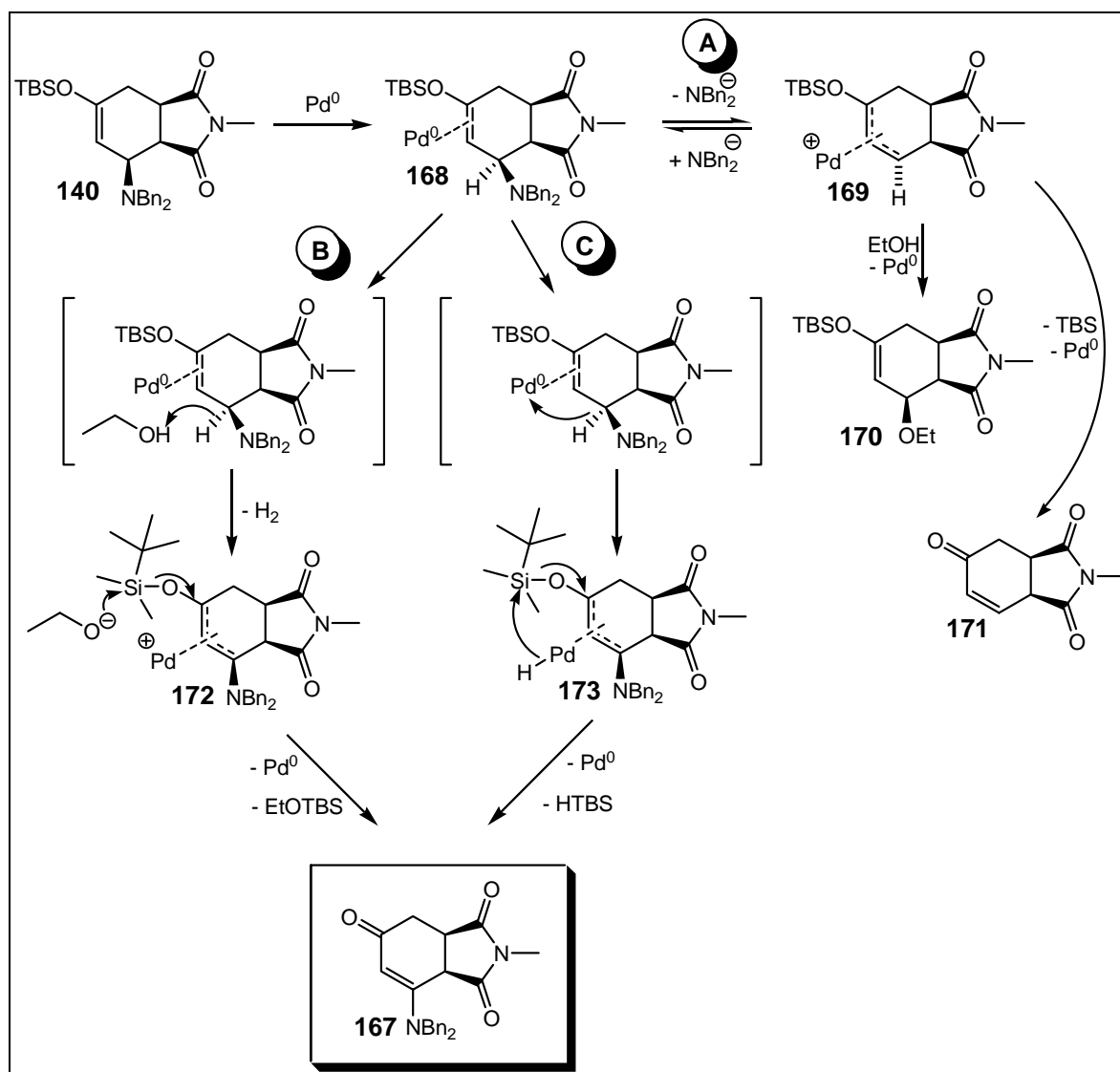
Schema 50: Mechanismus der Palladium-katalysierte allylische Alkylierung.¹⁴⁷

Wendet man diesen Mechanismus auf die Bildung von **167** an, so müsste formal ein Hydrid-Anion in Konkurrenz zu einem Amin abgespalten werden.¹⁴⁹ In Schema 51 sind dazu drei Reaktionspfade skizziert, die der Silylenolether **140** durchlaufen kann.

¹⁴⁷ B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1989**, 1199- 1219.

¹⁴⁸ R. O. Hutchins, K. Learn, *J. Org. Chem.* **1982**, 4383- 4384.

¹⁴⁹ Bei der Insertion von Palladium(0) in einen Allylether, um diesen zu einem Vinylether zu isomerisieren, findet auch ein Hydrid-Shift statt (siehe Shikimisäure-Kapitel).



Schema 51: Mögliche Wege (**B** und **C**) der Umsetzung von Silylenolether **140** zu Enon **167** mit Hilfe von Palladium(0) und Weg **A** einer gewöhnlichen Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung zu verschiedenen Nebenprodukten (**170** und **171**).

Nach der Insertion des Palladiums kann zum einen das Dibenzylamin eliminiert werden (Weg **A**, analog Schema 50). Das entstehende Intermediat **169** kann anschließend entweder durch das Lösungsmittel (Ethanol) zu Produkt **170** abgefangen werden oder auch die Silylschutzgruppe unter Bildung des Enons **171** verlieren.¹⁵⁰

In Konkurrenz zum Verlust der Amino-Gruppe steht ein Hydrid-Shift (Weg **B** und **C**). Die Wege **B** und **C** unterscheiden sich letztendlich nur im Verbleib des Hydrid-Anions und dem damit verbundenen Abfangen der Silylschutzgruppe (TBS). Bei Weg **B** wird das Hydrid vom umgebenden Alkohol unter der Entstehung von H_2 und einem Alkoholat zu

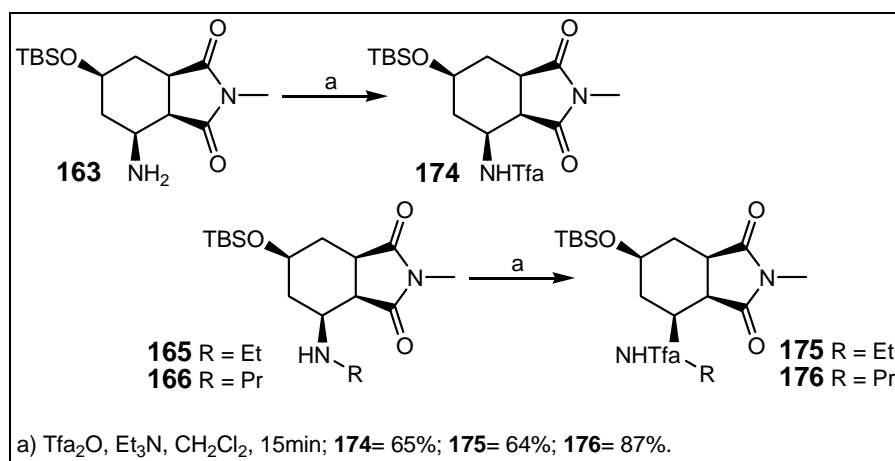
¹⁵⁰ Bei den nicht identifizierten Nebenprodukten bei dieser Reaktion fällt im Rohspektrum ein Signal im Tieffeldbereich ($\delta_{\text{H}} = 6.5$ ppm) auf, das zu einer konjugierten Doppelbindung gehören könnte und somit ein Hinweis auf Produkt **171** sein kann.

Intermediat **172** abgefangen. Das Alkoholat greift dann die Silylschutzgruppe an was zu dem SAEGUSA-Produkt **167** führt. In Weg **C** würde ein Hydrid-Shift auf das Palladium zu Intermediat **173** führen. Das Hydrid würde dann weiter auf das Siliziumatom übertragen, was ebenso zur Bildung von Produkt **167** führt.^{147,151} In allen hier postulierten Fällen würde wieder Palladium(0) freigesetzt werden, so dass ein katalytischer Prozess in Gang gesetzt werden kann.

Zur Verifizierung eines der Reaktionswege müssten noch weitere Experimente, am besten auch mit anderen DIELS-ALDER-Addukten, durchgeführt werden. Zunächst lässt sich jedoch festhalten, dass es sich hier Enon **167** zwar um das formale Produkt einer SAEGUSA-Reaktion handelt, die Reaktion aber nach einem anderen Mechanismus ablaufen muss. Besonders hervorzuheben ist, dass diese Reaktion katalytisch abläuft, was einen wesentlichen Unterschied zur Original-Reaktion darstellt.

5.6.3 Aminschtzung als Trifluoracetamid

Die aus der Hydrierung des Silylenolethers **140** erhaltenen Amine **163**, **165** und **166** lassen sich standardmäßig als Trifluoracetamide schützen (das Methylamin **164** liegt in einer nicht zu trennenden Mischfraktion zusammen mit Amin **163** vor).



Schema 52: Tfa-Schtzung von Amin-Derivaten **163**, **165** und **166**.

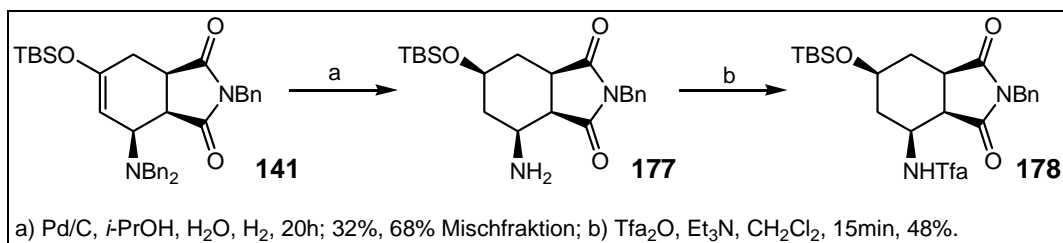
Somit ist es gelungen, einen generellen Weg aufzuzeigen, um labile DIELS-ALDER-Addukte, die ausgehend von Dien **117** erhalten werden, in stabile Moleküle analog Bicyclus **174** zu überführen.

¹⁵¹ H. Tanaka, T. Yoshiok, *Chem. Lett.* **1994**, 953- 956.

5.7 Darstellung von Allyllinker-Bausteinen, Metathese und Entschützung

Ausgehend von den im vorherigen Kapitel beschriebenen Erfolgen zur Modifizierung des Silylenolethers **140**, wird im Folgenden eine Synthese verfolgt werden, die zu Dimeren analog Diaminotetrol **50** (Kapitel 3.3) führt, die sich für erste biologische Testungen eignen. Als Ausgangssubstanz wurde der *N*-benzylierte Silylenolether **141** ausgewählt, da man die Amino-Funktion dort eventuell am Ende der Reaktionssequenz in das freie Imid oder Amid überführen kann.¹⁵²

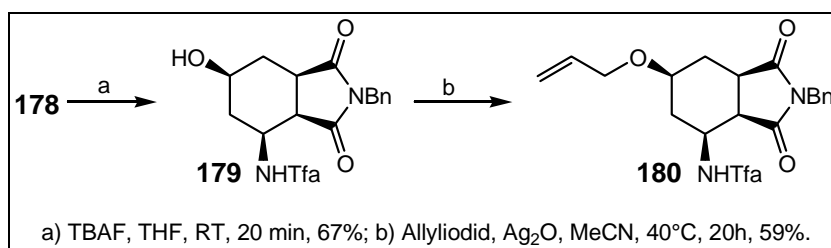
Die Hydrierung und Schützung von Silylenolether **141** gelingt analog der Reaktionssequenz zu Amin **163**. Eine Optimierung der Reaktionen wurde nicht durchgeführt.



Schema 53: Hydrierung und NH-Schützung von **141**.

Zusätzlich zu der reinen Verbindung **177**, kann noch eine Mischfraktion von **141** und **177** isoliert werden. Diese wird noch einmal im Hydrierschritt eingesetzt, wodurch die tatsächlich erzielten Ausbeuten höher liegen. Nach Schützung als Trifluoracetamid erhält man Verbindung **178**.

Die Entfernung der TBS-Schutzgruppe gestaltet sich nicht schwierig, genauso wie die Allylierung der Alkohol-Funktion zum Allylether **180**.¹⁵³

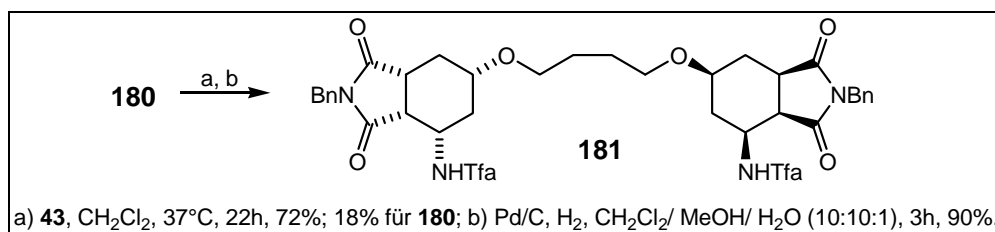


Schema 54: TBS-Entschützung und Allylierung von **178**.

¹⁵² a) J. Wang, N. Soundarajan, N. Liu, K. Zimmermann, N. Naidu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 907- 910; b) D. Sawamoto, H. Nakamura, H. Kinoshita, S. Fujinami, K. Inomata, *Chem. Lett.* **1998**, 1001- 1002.

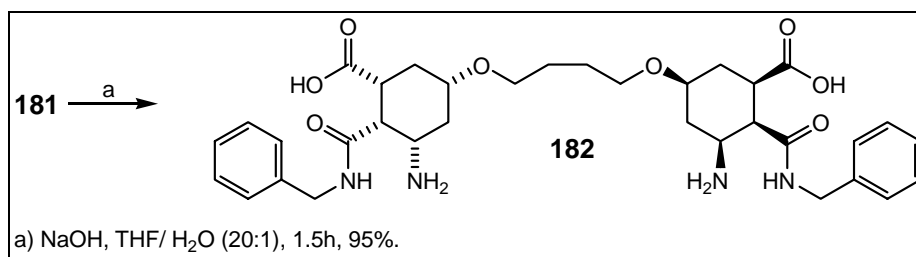
¹⁵³ siehe auch die Allylierung zu **40** und **41**.

Mit dem Allylether **180** steht nun ein Substrat zur Dimerisierung in einer Oelfinmetathese-Reaktion bereit. Diese verläuft in guten Ausbeuten und die anschließende Hydrierung der Doppelbindung liefert zufrieden stellende Ausbeuten an Dimer **181**. Festzuhalten bleibt dabei, dass unter den Hydrierungsbedingungen (Palladium auf Kohle, H_2) die Benzylgruppe des Imids nicht entfernt wird.



Schema 55: Metathese und anschließende Hydrierung von **180**.

Um zu potenziell biologisch aktiven Substanzen zu gelangen, muss noch die Amino-Funktion deblockiert werden. Dies geschieht durch Natriumhydroxid in einem THF/Wasser-Gemisch.



Schema 56: Amin-Entschützung von **181** bei gleichzeitiger selektiver Imid-Öffnung.

Die Umsetzung erfolgt praktisch quantitativ (95%), wobei nicht nur das Trifluoracetamid gespalten wird, sondern auch das Imid.¹⁵⁴ Bemerkenswert dabei ist, dass die Öffnung nahezu vollständig regioselektiv verläuft und nur Produkt **182** isoliert werden kann. In den gängigen Literaturbeispielen wird zumeist von einem Produktgemisch berichtet.^{154b,c} Die Konstitution von **182** konnte über HMBC NMR-Experimente bestimmt werden. Auf eine anschließende Entfernung der Benzylgruppe wurde verzichtet.

Verbindung **182** ist eine γ -Aminosäure, die durch ihren dimeren Charakter eine interessante Struktur für biologische Testungen aufweist. Zudem kann über die Säure- oder Amid-Funktion ein weiterer Allyllinker eingeführt werden, um weitere makrocyclische Strukturen zu generieren.

¹⁵⁴ a) P. Wiklund, I. Romero, J. Bergman, *Org. Bio. Chem.* **2003**, 3396- 3403; b) P. Lorenz, F. Stermitz, J. Beck, *J. Prakt. Chem.* **1998**, 733- 737; c) H. Shih, G. Rankin, *Synthesis* **1989**, 866- 867.

5.7.1 Selektive Imidöffnung

Die Selektivität der Imidöffnung lässt sich nur durch einen Unterschied in der Reaktivität der beiden Carbonylgruppen an C-11 und C-12 erklären. Die Carbonylgruppe an C-11 ist in der Lage eine Wasserstoffbrücke mit dem Trifluoracetamid auszubilden. Ein Hinweis darauf, ist die relativ große Tieffeldverschiebung des Amid-Protons von 8.29 ppm (siehe Kapitel 3.6, Tabelle 3). Dadurch erhöht sich die partielle negative Ladung an C-1 zusätzlich, was zu einer Zunahme der Stabilität der Amid-Bindung führt (Abbildung 59). Zwar wird auch die Elektronendichte an C-11 verringert, was zu einer Aktivierung dieser Position führen würde, diese steht aber in Konjugation mit dem freien Elektronenpaar des Imid-Stickstoffatoms, welcher diese Partialladung teilweise ausgleicht. Dafür ist aber jetzt die Konjugation mit der Carbonylfunktion an C-12 herabgesetzt, was diese Position zu der reaktiveren in Vergleich mit C-11 macht.

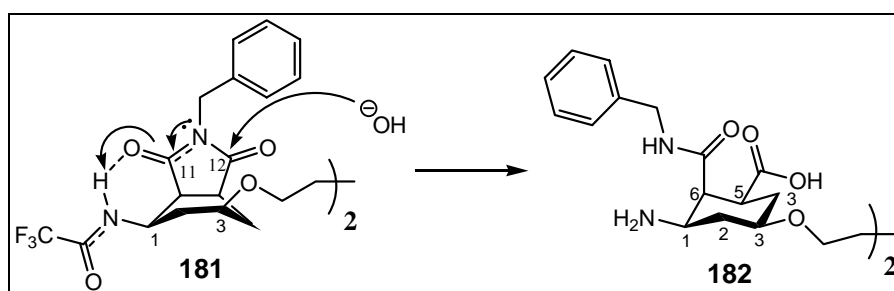


Abbildung 59: Selektivität der Imid-Öffnung von **181**.

Nach der Imid-Öffnung kann der Cyclohexan-Ring von einer Wannen-Konformation zu einer Sessel-Konformation wechseln.

5.7.2 Fazit

Es ist gelungen zu zeigen, dass die DIELS-ALDER-Produkte aus der Reaktion von Dien **117** mit einer En-Komponente, in gut zu handhabende Allyllinker-Bausteine wie **180** zu überführen sind. Besonders hervorzuheben ist dabei die Reaktion der Hydrierung der Doppelbindung bei gleichzeitiger Debenzylierung der Amino-Funktion. Auf diese Weise ist es möglich, die anfallenden säurelabilen DIELS-ALDER-Produkte in stabilere Verbindungen zu überführen. Dies könnte einen Weg darstellen, um die bei anderen DIELS-ALDER-Reaktionen erhaltenen Diastereomeren-Gemischen ohne Zersetzung auftrennen zu können.

5.8 Konformationsanalyse

Bei der DIELS-ALDER-Reaktion können *exo* und *endo* Diastereomere entstehen. Um diese zuordnen zu können, ist eine detaillierte Analyse der Kopplungskonstanten unerlässlich. Dadurch können nicht nur Aussagen zur Konfiguration, sondern auch zur Konformation getroffen werden. Dies kann insbesondere zur Vorhersage der Reaktivität von funktionellen Gruppen von Bedeutung sein, so z.B. bei der selektiven Hydrierung der Doppelbindung in den Maleinimid-Derivaten **139**, **140** und **141**.

5.8.1 Maleinimid-Derivate

Durch die Analyse der Kopplungskonstanten kann festgestellt werden, ob sich das racemische *endo* oder das racemische *exo* Produkt, bei der Reaktion von Dien **6** mit einem der Maleinimid-Derivate **136**, **137** oder **138**, gebildet hat. Diese Informationen nur anhand der Kopplungskonstanten zu ermitteln ist nicht trivial, da der annelierte Imid-Fünfring den Cyclohexan-Ring verzerrt und auch die Doppelbindung im Ring zu berücksichtigen ist. Dabei hilft ein erster Strukturvorschlag am Model, der mit Hilfe der Kopplungskonstanten verfeinert wird. Daraus ergibt sich, dass die Moleküle eine Art wannenförmige Konformation einnehmen und die Substituenten an C-1 und C-2 *syn* zueinander stehen. Es handelt sich also um die jeweiligen *endo* Produkte.

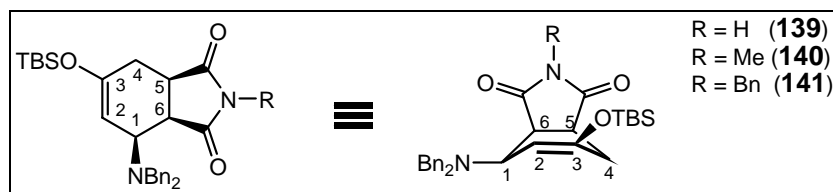


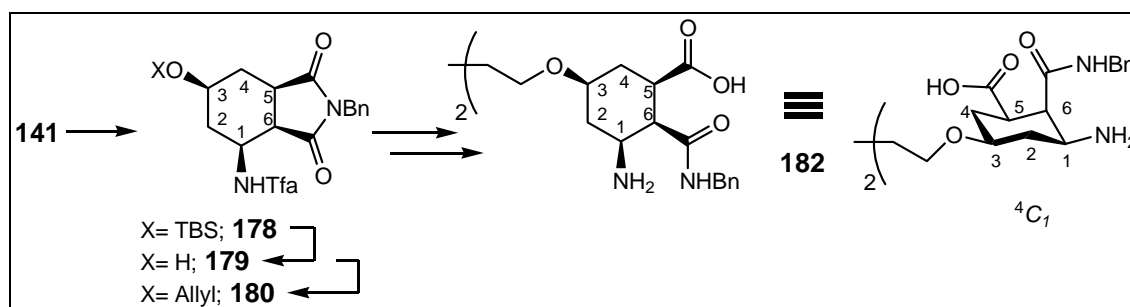
Abbildung 60: Konformation und Konfiguration von **139**, **140** und **141**.

Bestätigt wird dieses Ergebnis durch die Analyse der Amino-Säure **182**. Hier kann der Cyclohexan-Ring eine unverzerrte Sesselkonformation einnehmen, was die Konfigurations- und Konformations-Analyse erheblich erleichtert. Aus diesem Grund werden in Tabelle 19 alle wichtigen Zwischenprodukte, ausgehend vom *N*-benzylierten DIELS-ALDER-Produkt **141**, bis zur Aminosäure **182** aufgeführt.

Tabelle 19: 3J Kopplungskonstanten von ausgewählten Maleinimid-Derivaten.

| | 3J Kopplungskonstanten [Hz] ^[a] | | | | | | | | δ_{H} [ppm] HNTfa |
|------------|---|----------|---------------|----------------------------|----------|---------------|-------------------|----------|------------------------------------|
| | 1-H | 2-H | 2'-H | 3-H | 4-H | 4'-H | 5-H | 6-H | |
| 139 | 7.8, 4.0 | 4.0 | [b] | [b] | 2.8 | 8.1 | 9.8, 8.1, 2.8 | 9.8, 7.8 | [b] |
| 140 | 7.7, 5.1 | 5.1 | [b] | [b] | 3.6 | 9.6 | 9.7, 9.6, 3.6 | 9.7, 7.7 | [b] |
| 141 | 8.0, 4.5 | 4.5 | [b] | [b] | 3.3 | 9.0 | 9.4, 9.1, 3.3 | 9.4, 8.0 | [b] |
| 178 | 11.9, 5.8, 5.7 | 6.0, 5.8 | 11.9, 5.9 | 6.0, 6.0, 5.9, 3.4 | 3.7, 3.4 | 6.0, 4.1 | m | m | 8.36 |
| 179 | 11.7, 5.8, 5.8 | 5.8, 5.8 | 11.7, 5.6 | 5.8, 5.7, 5.6, 2.9 | 6.5, 2.9 | 5.7, 5.7 | 8.8, 6.5, 5.7 | 8.8, 5.8 | 8.42 |
| 180 | 11.7, 5.9, 5.7 | 7.3, 5.9 | 11.7, 4.1 | 7.3, 4.6, 4.1, 2.8 | 4.6, 3.6 | 6.5, 2.8 | 9.3, 6.5, 3.6 | 9.3, 5.7 | 8.30 |
| 182 | 12.9, 4.0, 3.7 | 4.0, 3.7 | 12.9, 11.7 | 11.7, 11.5, 4.6, 4.0 | 4.6, 4.6 | 11.9, 11.5 | 11.9, 4.6, 4.4 | 4.4, 4.0 | [b] |

^[a] 2J Kopplungen und 4J Kopplungen werden nicht aufgeführt, ebenso Kopplungen zu NH und OH; ^[b] Diese Wasserstoffatome existieren nicht in der jeweiligen Verbindung; m= Multiplett, verursacht durch verbreiterte Signale, überlappende Signale oder Signale höherer Ordnung.

**Abbildung 61:** Produkte ausgehend von *N*-Benzylmaleinimid und daraus resultierende Konformation und Konfiguration von Aminosäure **182**.

Das *endo* Produkt einer DIELS-ALDER-Reaktion entspricht dem kinetische Produkt der Reaktion. Dass eine Annäherung des Maleinimids **138** von dieser Seite an das Dien **117** unter sterischen Gesichtspunkten möglich ist, zeigt Abbildung 62. Man sieht aber auch sehr gut, dass eine *exo* Annäherung weniger gehindert wäre, da in diesem Falle keine Interaktion mit der TBS-Gruppe bestünde und sich die Benzylgruppen nicht gegenseitig behindern.

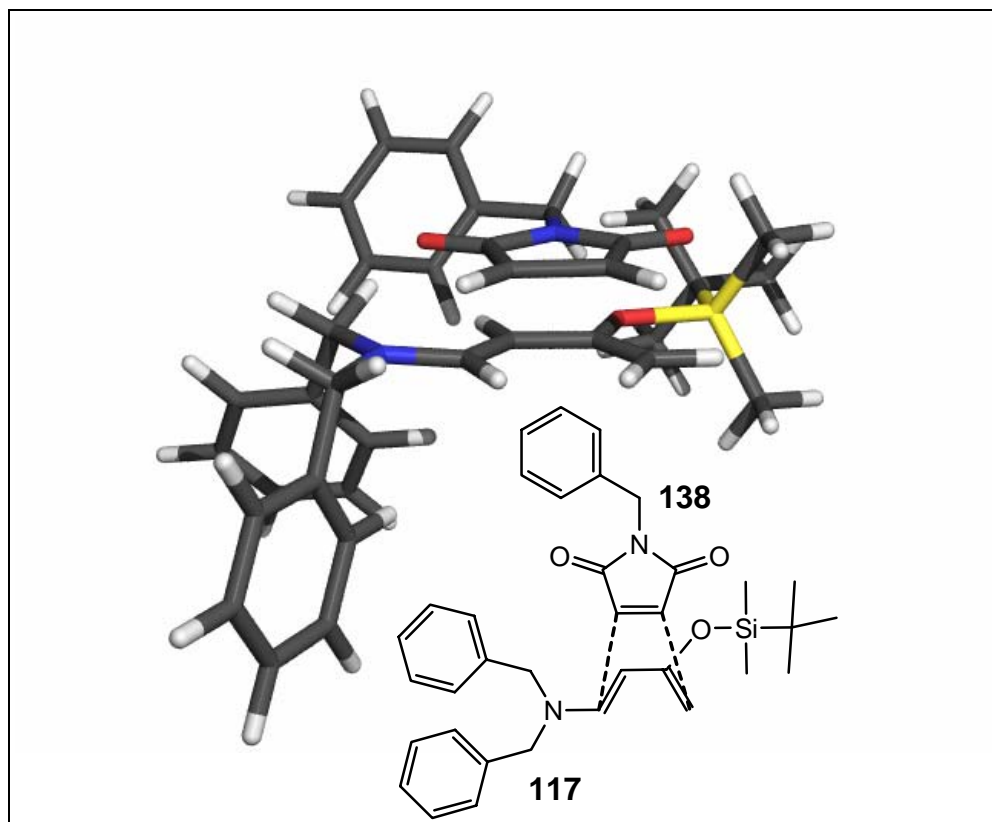


Abbildung 62: Annäherung von En **138** an Dien **117** von der *endo*-Seite.¹⁵⁵

5.8.2 *exo* DIELS-ALDER-Produkte

Im Gegensatz zu der Reaktion mit den Maleiminiden liefert die DIELS-ALDER-Reaktion von Dien **117** mit den anderen hier verwendeten Substraten, hauptsächlich *exo* Produkte. Dies hat hauptsächlich sterische Gründe, da bei den *endo* Produkten eine Annäherung an das Dien **117** von der Seite erfolgt, an der sich die TBS-Gruppe befindet und zudem eine große Interaktion mit den Benzylgruppen besteht (Abbildung 62).

Um die entstehenden Produkte besser vergleichen zu können, sind alle *exo* DIELS-ALDER-Addukte in der folgenden Tabelle 20 zusammengefasst. Die als Nebenprodukte anfallenden *endo* Produkte, werden im Anschluss gesondert in Tabelle 21 behandelt.

¹⁵⁵ Abbildung **19** wurde mit Hilfe von Chem3D erzeugt; es handelt sich nicht um optimierte Strukturen.

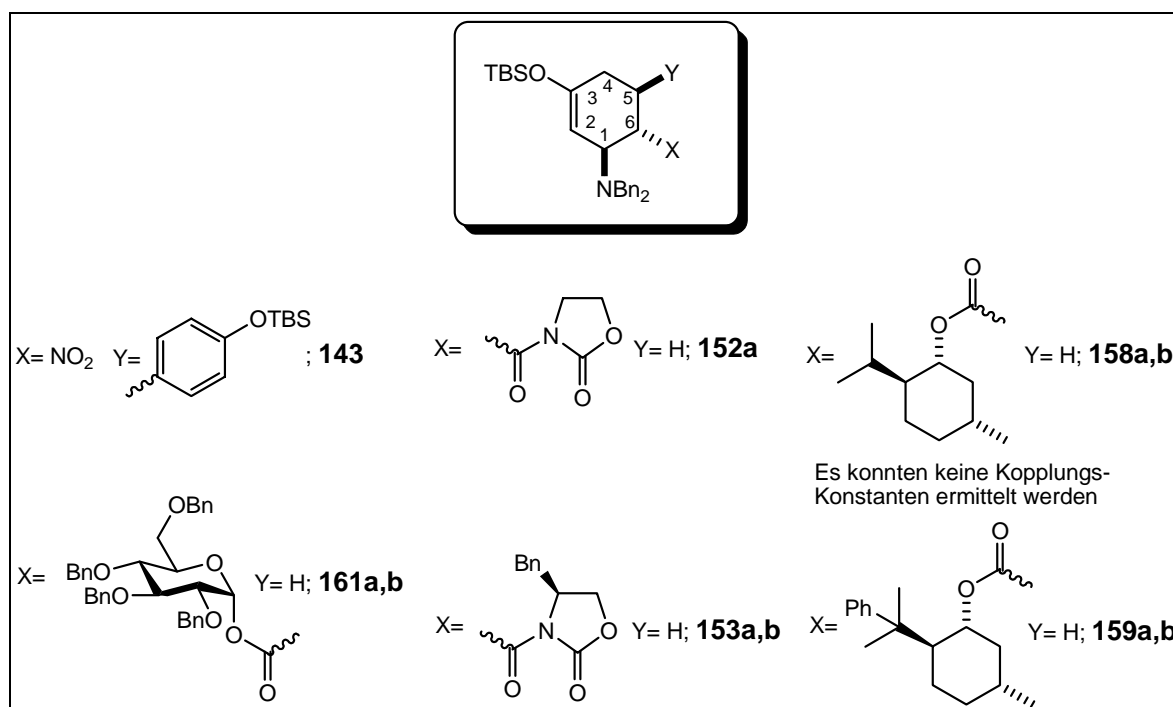


Abbildung 63: *exo*-DIELS-ALDER-Produkte; aus Gründen der Übersichtlichkeit ist immer nur ein Diastereomer dargestellt. Bei Verbindung **143** handelt es sich um ein Racemat. Für die Produkte von **158** konnten keine Kopplungskonstanten ermittelt werden.

Die Produkte **143**, **152a**, **153a** und **153b** kann man anhand der Kopplungskonstanten sehr gut miteinander vergleichen. Alle Kopplungen befinden sich in der gleichen Größenordnung. Für **159a** und **161a** und **161b** konnten kaum relevante Kopplungen identifiziert werden, da hier die Trennung der Produkte sehr schwierig ist, es sich um Diastereomeren-Gemische handelt und sich viele Signale überlappen. Trotzdem kann man eine Tendenz aus den vorhandenen Kopplungen ermitteln, und zwar in der Weise, dass es sich mit großer Wahrscheinlichkeit auch um die *exo* Produkte handelt.

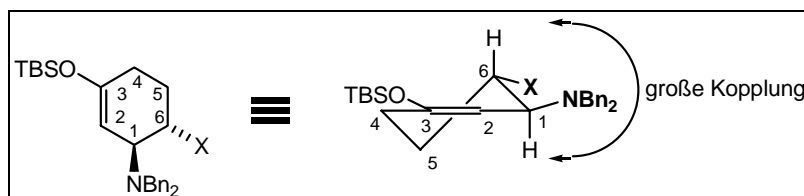
Für **158** konnten in keinem Fall eine Trennung der anfallenden Diastereomere erreicht werden. Aus den ^1H -NMR-Spektren der Rohprodukte kann man allerdings entnehmen, dass sich analog **159** auch hier zwei *exo* und ein *endo* Produkt gebildet hat. Ein endgültiger Beweis steht jedoch dafür noch aus.

Tabelle 20: 3J Kopplungen der *exo* DIELS-ALDER-Produkte.

| | 3J Kopplungskonstanten [Hz] ^[a] | | | | | | |
|-------------|---|-----|-----------|----------|---------------|-----------------|-------------------------|
| | 1-H | 2-H | 4-H | 4'-H | 5-H | 5'-H | 6-H |
| 143 | 9.5, 1.8 | 1.8 | 11.4 | 6.0 | [b] | 11.7, 11.4, 6.0 | 11.7, 9.5 |
| 152a | m | 1.9 | m | 5.4, 2.2 | 5.6, 2.8, 2.2 | 12.2, 12.2, 5.4 | 12.2, 9.6, 2.8 |
| 153a | 9.7, 2.0 | 2.0 | 12.0, 5.7 | 5.4, 2.1 | 5.7, 2.7, 2.1 | 12.2, 12.0, 5.4 | 12.2, 9.7, 2.7 |
| 153b | 9.5, 1.8 | 1.8 | 11.8, 5.6 | 5.3, 2.1 | 5.6, 2.5, 2.1 | 11.8, 11.0, 5.3 | 11.0, 9.5, 2.5 |
| 159a | 8.5, 2.1 | 2.1 | m | m | m | m | m |
| 161a | 9.5, 3.5 | 3.5 | m | m | m | m | 9.5, 9.1 ^[c] |
| 161b | 9.6, 3.4 | 3.4 | m | m | m | m | 9.6, 9.1 ^[c] |

^[a] 2J Kopplungen und 4J Kopplungen werden nicht aufgeführt; ^[b] Diese Wasserstoffatome existieren nicht in der jeweiligen Verbindung; ^[c] die Signale sind verbreitert, so dass sich darunter wahrscheinlich noch eine kleine Kopplung verbirgt; m= Multiplett, verursacht durch verbreiterte Signale, überlappende Signale oder Signale höherer Ordnung.

Die große Kopplung von 1-H auf 6-H identifiziert jeweils die *exo*-Produkte. Beide Substituenten stehen *anti* zueinander und die beiden Substituenten NBn₂ und X (Auxilar) nehmen eine äquatoriale Position am Ring ein. In der folgenden Abbildung wird dies kurz skizziert.

**Abbildung 64:** Konformation der *exo*-Produkte.

5.8.3 *endo* DIELS-ALDER-Produkte

Die Identifizierung der *endo*-Produkte gestaltet sich wesentlich schwieriger, da es sich hierbei immer nur um die Minderdiastereomere handelt und wegen der mangelnden Auftrennung, immer nur Produkt-Gemische analysiert werden konnten. Meistens ergibt sich die Konfiguration dieser Produkte aus dem Umkehrschluss, dass es sich nicht um die *exo*-Produkte handelt, weil diese bereits identifiziert sind. Man erkennt deutliche Unterschiede in den chemischen Verschiebungen und in den wenigen ermittelbaren Kopplungskonstanten.

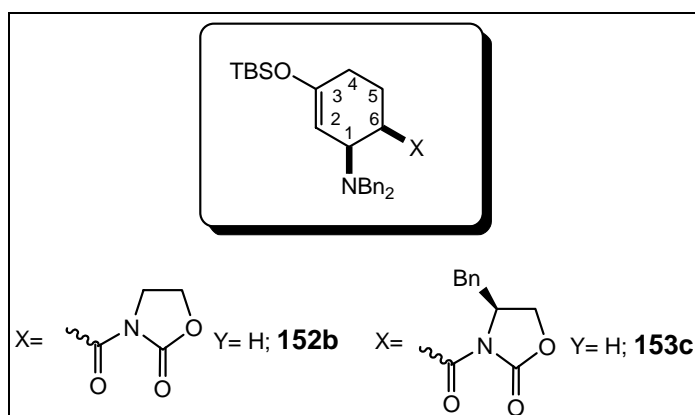


Abbildung 65: Identifizierbare *endo* Produkte.

Tabelle 21: Detektierbare 3J Kopplungen der *endo* DIELS-ALDER-Produkte.

| | 3J Kopplungskonstanten [Hz] ^[a] | | | | | | |
|-------------|---|----------|-----|------|-----|------|-----|
| | 1-H | 2-H | 4-H | 4'-H | 5-H | 5'-H | 6-H |
| 152b | m | br d 4.8 | m | m | m | m | m |
| 153c | 6.3, 4.7 | 4.7 | m | m | m | m | m |

^[a] 2J Kopplungen und 4J Kopplungen werden nicht aufgeführt; m= Multiplett, verursacht durch verbreiterte Signale, überlappende Signale oder Signale höherer Ordnung.

Dass sich immer nur ein *endo*-Produkt bildet, hat seine Gründe in dem sterisch anspruchsvollen Dien **177**. Die *endo* Seite ist durch die Dibenzylamino-Gruppe bereits gut abgeschirmt (siehe Abbildung 62). Zudem kommt es mit den chiralen Auxilaren auf dieser Seite zu einer Mismatch-Situation, so dass letztendlich nur ein Produkt beobachtet werden kann.

5.9 Zusammenfassung

Im Fall der racemischen DIELS-ALDER-Reaktion mit Maleinimid-Derivaten ist es gelungen zu zeigen, dass diese Methode einen Zugang zu Amino-substituierten Cyclohexanen darstellt. Aufgrund des großen sterischen Anspruches der Dibenzylamino-Funktion des Diens **117** und der generellen Labilität dieser Verbindung, konnte die asymmetrische Synthese mit Hilfe von chiralen Lewissäuren bisher nur in Ansätzen realisiert werden.

Dieser große sterische Anspruch ist es auch, der die Reaktion mit größeren En-Komponenten (mit chiralen Auxilaren) erschwert. Bei längeren Reaktionszeiten zersetzt sich das Dien **117** bevor es reagieren kann. Zudem waren diese Reaktionen wenig

stereoselektiv und die Auftrennung gestaltete sich aufgrund der Säurelabilität der erhaltenen Produkte als schwierig. Mit Hilfe des für die Maleinimid-Derivate entwickelten Hydrierungs-Protokoll sollte es allerdings möglich sein, die Diastereomeren-Gemische in stabilere Verbindungen zu überführen und erst anschließend zu trennen.

Die aus dem Maleinimid **138** und Dien **117** aufgebaute racemische Aminosäure **182**, ist selbst schon eine interessante Verbindung für biologische Testungen und kann z.B. durch Modifizierung der Säurefunktion noch weiter zu einem Makrocyclus transformiert werden.

6. Biologische Testergebnisse

Bisher sind mit drei Verbindungen Tests auf ihre biologische Wirksamkeit durchgeführt worden. Dabei handelt es sich um die Aminoalkohole **50**, **66** und **70** aus der Chinasäure-Reihe. Die Verbindungen **50** und **66** wurden in Kooperation mit der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig von Dr. FLORENZ SASSE einem breiten Screening bezüglich ihrer antibakteriellen, fungiziden und cytotoxischen Wirkung unterzogen worden. Von weiteren Substanzen steht die Antwort noch aus.

Zusammen mit Makrocyclus **70** wurden sie zudem von Dipl. Biochem. PATRICK BRÖKER auf ihre Bindungseigenschaften bezüglich des Hairpin Ribozym des *Tobacco Ringspot Virus* untersucht.

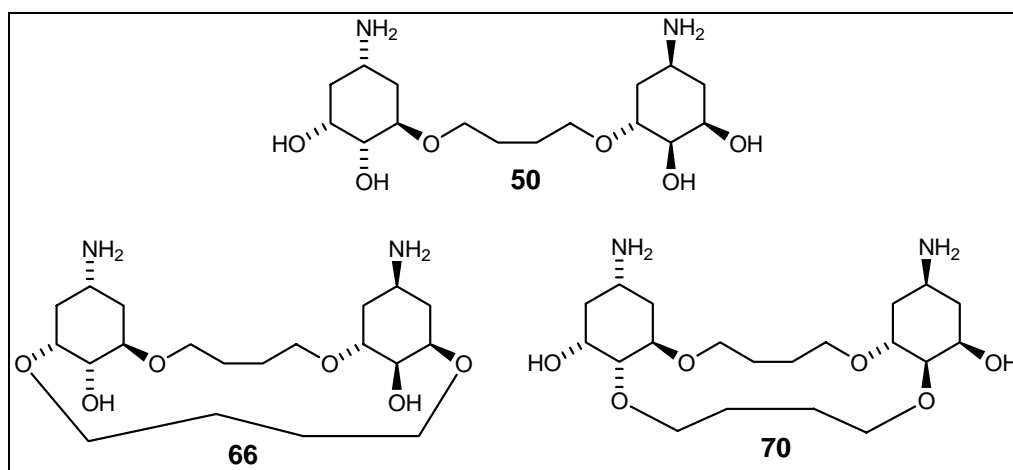


Abbildung 66: Bisher getestete Substanzen **50**, **66** und **70**.

6.1 Biologische Testung an der GBF

An der GBF wurden Verbindung **50** und **66** am 06. und 07. Januar 2004 auf ihre Wirkung gegenüber verschiedenen Kulturen getestet. Dabei wurde der Hemmhof bei 20 µg [mm] ermittelt. Getestet wurde die Wirkung auf folgenden Kulturen: *E. coli* Tol C, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Candida albicans*, *Saccaromyces cerevisiae*, *Asperillus niger* und *Aspergillus fumigatus*. Es ergab sich jeweils ein ermittelbarer Wert von Null, es konnte also keine fungizide oder antibakterielle Wirkung festgestellt werden. Zum Vergleich wurde auch eine Vielzahl an analogen

Aminoglycosiden aus der Arbeitsgruppe KIRSCHNING getestet, die ebenfalls keine Wirkung aufwiesen.

Zudem wurde ein Test zur Cytotoxizität anhand von L929-Mausfibroblasten vorgenommen.¹⁵⁴ Der IC₅₀-Wert ist dabei >40 µg/ml, was bedeutet dass diese Substanzen auch hier keine Wirkung zeigen.

6.2 Bindungseigenschaften an das Hairpin Ribozym HPWTTLH4

Die folgenden Tests wurden von PATRICK BRÖKER an der Universität Bochum als Gast in der Arbeitsgruppe von SABINE MÜLLER durchgeführt. Eine endgültige Validierung der Testergebnisse steht noch aus, aber die Testergebnisse zeigen, dass die drei Verbindungen in der Lage sind an RNA zu binden.

Im Folgenden sei grob die Funktionsweise des Assays skizziert.¹⁵⁵ Mit Hilfe eines *trans*-aktiven Hairpin Ribozyms (HPWTTLH4)¹⁵⁶ kann ein 14 Nukleotide langes Substrat in ein neun Nukleotide und ein fünf Nukleotide langes Stück gespalten werden. Eines der Enden des Substrates ist markiert, so dass man den Reaktionsverlauf beobachten kann. Aminoglycoside wie Neomycin **7** können an das Ribozym binden und damit die Spaltreaktion inhibieren. Hierzu sind jedoch ca. 100fache Überschüsse des Inhibitors notwendig.

Die Werte für die drei Testsubstanzen **50**, **66** und **70** sind noch nicht quantifiziert, aber es zeigt sich, dass sie in etwa genauso gute Inhibitoren wie die ebenfalls getesteten gängigen Aminoglycosid-Antibiotika (wie z.B. in Abbildung 4, Kapitel 1.1.2) sind. Es zeigt sich auch, dass Verbindung **66** die besten Bindungseigenschaften gegenüber den anderen beiden Aminocyclitolen aufweist, da hier die Basizität nicht durch Wasserstoffbrücken-Bindungen zu Hydroxygruppen herabgesetzt werden kann.

Weitere Tests auf diesem Gebiet stehen noch aus, so dass bald exaktere Daten zu erwarten sind.

¹⁵⁴ T. Mosman, *J. Immunol. Methods* **1983**, 55- 63.

¹⁵⁵ V. Dombos, Diplomarbeit an der Humboldt-Universität zu Berlin, *Untersuchungen zur Auswirkung von Spermin und anderen nichtmetallischen Kationen auf die Spaltaktivität des Hairpinribozyms*.

¹⁵⁶ A. Hampel, R. Tritz, *Biochemistry* **1989**, 4929 f.

7. Zusammenfassung und Ausblick

7.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit gelang die Darstellung vielfältiger Aminocyclitol-Strukturen, die auf ihre Wirkung in biologischen Systemen getestet werden können. Dabei konnten im speziellen monomeren Aminoalkoholen und Aminosäuren, linearen Dimeren oder dimeren Makrocyclen erhalten werden (Abbildung 67).

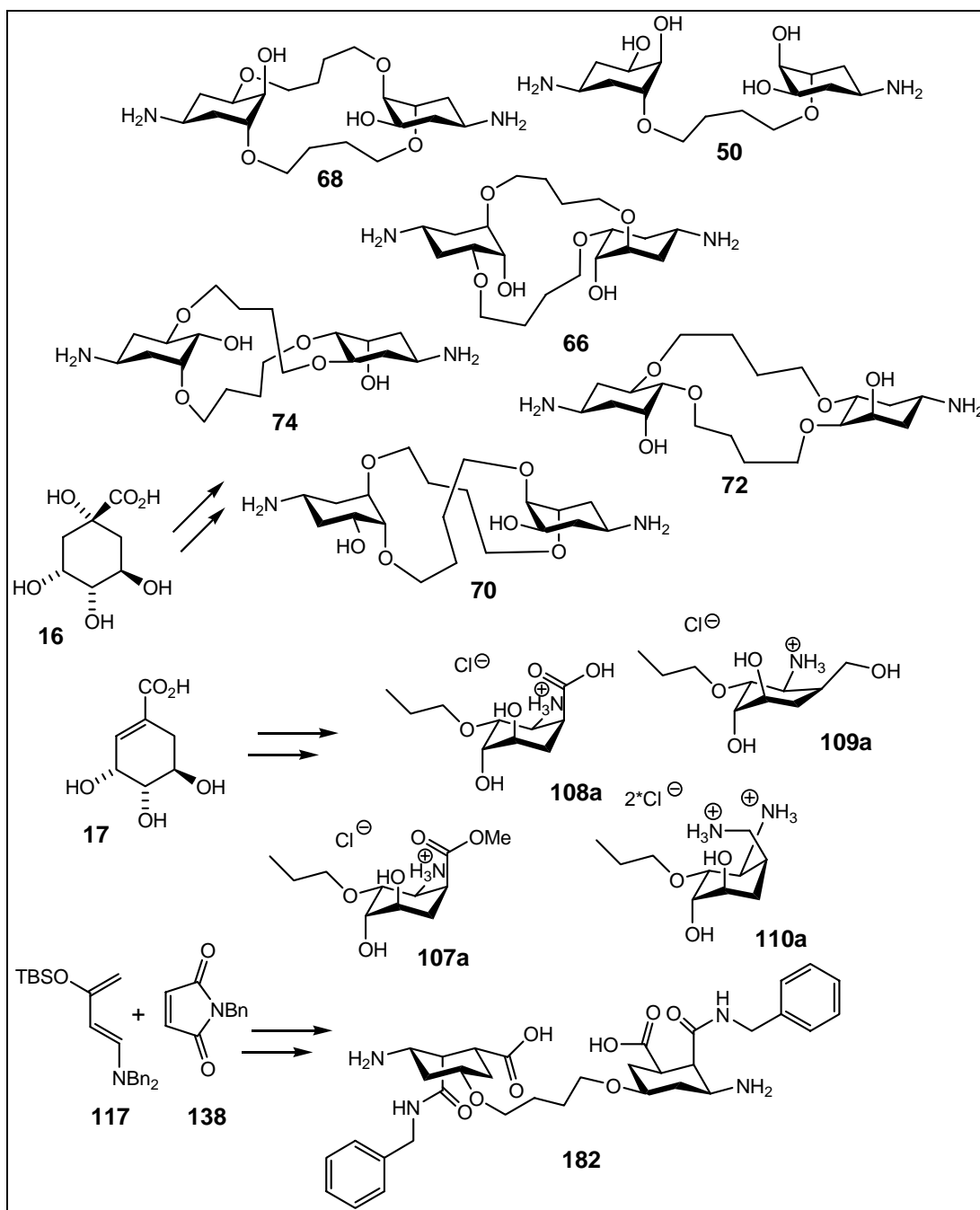


Abbildung 67: Überblick über die in der Arbeit synthetisierten Endprodukte.

7.1.1 Chinasäure-Synthesen

Die erhaltenen Makrocyclen **66**, **68**, **70**, **72**, **74** und das lineare Dimer **50** wurden ausgehend von Chinasäure **16** synthetisiert und in Kapitel 3 beschrieben. Während der Synthese konnten tiefe Einblicke in die konformelle Flexibilität dieser Aminocyclohexan-Ringe gewonnen werden. Es zeigte sich, dass es zwei, zum Teil gegeneinander wirkende, Kräfte zur Bestimmung der Konformation in diesen Verbindungen gibt. Zum einen ist dies der sterische Anspruch der einzelnen Substituenten und zum anderen die Möglichkeit der Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücken-Bindung, ausgehend von der als Trifluoroacetamid geschützten Stickstoff-Funktion.

Dies äußerte sich z.B. in der Ausbildung von zwei fixierten Konformeren einer Verbindung, oder durch das genaue Gegenteil, dem ständigen Wechsel zwischen zwei Konformationen. Diese konformelle Flexibilität ist ein besonderes Merkmal solcher Aminocyclitole und wird z.B. bei entsprechenden Aminozuckern nicht beobachtet, die bedingt durch die anomere Stabilisierung als relativ rigide Strukturen gelten.

Mit den Verbindungen **50**, **66** und **70** wurden bereits erste biologische Test durchgeführt (siehe Kapitel 6). Dabei zeigen sie zunächst keine antibiotische, fungizide oder cytotoxische Wirkung. Analoge Aminoglycoside aus der Arbeitsgruppe KIRSCHNING haben in den gleichen Tests allerdings auch keine Wirkung gezeigt. Jedoch weisen sie unspezifische Bindungseigenschaften an das Hairpinribozym des Tobacco Ringspot Virus auf. Damit zeigt sich, dass Verbindungen dieser Klasse das Potenzial besitzen, an RNA zu binden, wie das auch entsprechende Aminoglycosid-Antibiotika tun.

7.1.2 Shikimisäure-Synthesen

Die Aminoalkohole **107** und **108**, der Diaminoalkohol **110** und die Aminosäure **109** konnten aufbauend auf Shikimisäure **17** synthetisiert werden (Kapitel 4). Die Amino-Funktion wurde dabei über eine 1,4-Addition an C-2 eingeführt. Auch bei diesen Substraten kann wieder eine große konformelle Flexibilität beobachtet werden. Dies äußert sich zum einen durch eine Verzerrung des Cyclohexanringes, durch die Ausbildung von intramolekularen Wasserstoffbrücken-Bindungen, und zum andern durch einen Konformationswechsel bei Protonierung bzw. Deprotonierung der Stickstoff-Funktion. Man kann in diesem Zusammenhang sehr anschaulich von einem „Protonenschalter“ sprechen.

7.1.3 DIELS-ALDER-Ansatz

Im Rahmen der in Kapitel 5 beschriebenen Arbeiten ist es zunächst gelungen, die Dien-Komponente **117** zu etablieren. Hierbei handelt es sich um ein modifiziertes Dien nach RAWAL. Im Gegensatz zu den bisher veröffentlichten Arbeiten der RAWAL-Arbeitsgruppe, kann hier durch Debenzylierung die Aminofunktionen in den Produkten freigesetzt werden und gegebenenfalls weiter modifiziert werden.

Dien **117** wurde unter vielfältigen Bedingungen mit den in Abbildung 68 aufgeführten En-Komponenten umgesetzt. Die besten Ergebnisse konnten bei der racemischen Umsetzung mit den Maleinimid-Derivaten **137** und **138** erreicht werden. Die dimere, racemische Aminosäure **182** konnte auf diesem Wege erhalten werden.

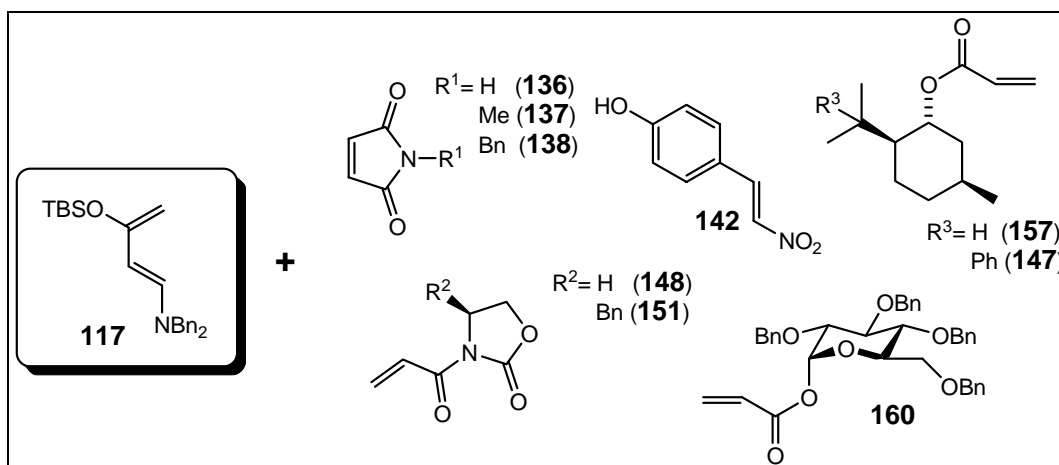


Abbildung 68: Modifiziertes RAWAL-Dien **117** und damit umgesetzte En-Komponenten.

Im Laufe der weiteren Modifizierung der DIELS-ALDER-Produkte aus den Maleinimiden, wurde die Alkylierung des Stickstoffatoms mit verschiedenen primären Alkoholen beobachtet. Diese Reaktion fand unter den standardisierten Hydrierbedingungen statt. Palladium dehydriert dabei den als Lösungsmittel eingesetzten Alkohol in den korrespondierenden Aldehyd, der dann mit der Amino-Gruppe eine reduktive Aminierung zu *N*-alkylierte Aminen eingeht.

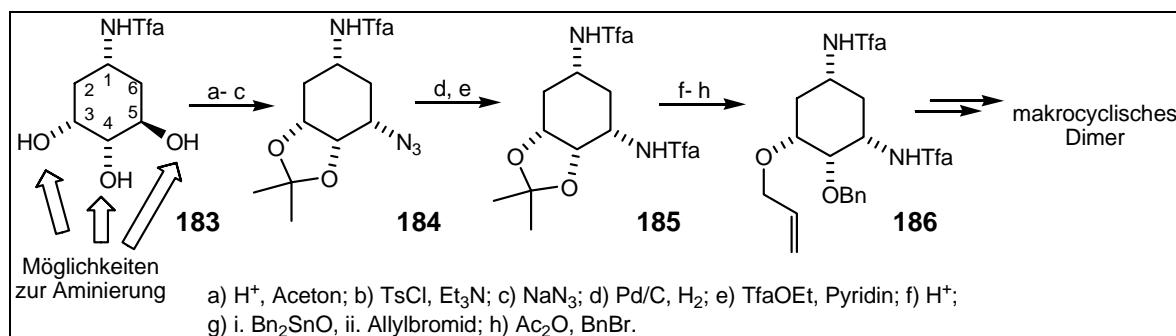
Außerdem konnte die Bildung eines formalen SAEGUSA-Oxidationsprodukts beobachtet werden. Im Gegensatz zu der Originalreaktion werden in dem hier beobachteten Fall nur katalytische Mengen Palladium benötigt. Der Reaktionsweg lässt sich, im Gegensatz zur SAEGUSA-Oxidation, über Pd(0) als aktive Spezies formulieren (Schema 51).

7.2 Ausblick

Die gewählten drei Synthese-Routen lassen jeweils viel Platz für eine große Zahl weiterer Modifikationen. Das Ziel ist dabei, zu viel versprechenden Substanzen zu gelangen, die man in biologischen Testsystemen untersuchen kann. Des Weiteren existieren Überlegungen, wie bestehende Reaktionswege, besonders im Hinblick auf die DIELS-ALDER-Reaktionen noch optimiert oder verbessert werden können.

7.2.1 Chinasäure-Synthesen

Wie schon in Abbildung 7 (Kapitel 1) erwähnt, bieten Chinasäure **16** und auch Shikimisäure **17** vielfältige Möglichkeiten der chemischen Modifikation. Im Falle der Chinasäure-Route ist die Synthese hin zu den Amino-Bausteinen **38** und **39** gut ausgearbeitet. Darauf aufbauend kann eine weitere Amino-Gruppe in das Molekül eingeführt werden. Dies ist exemplarisch im Folgenden skizziert.



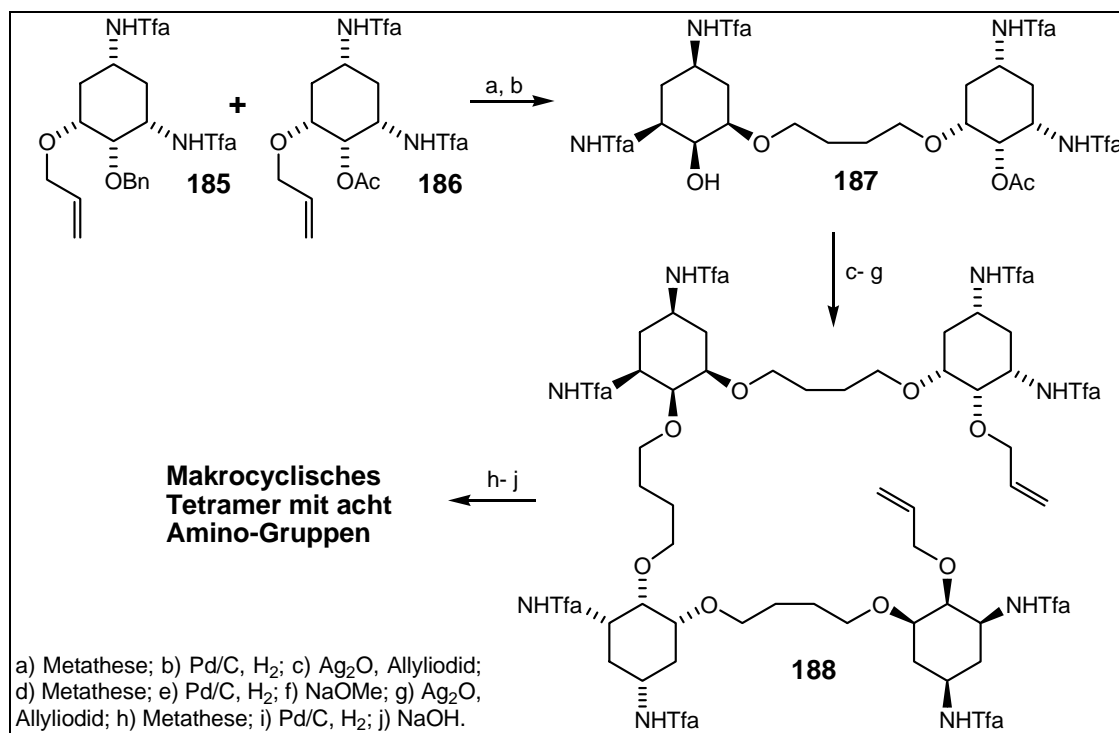
Schema 57: Synthese-Vorschlag zu Diamino-Bausteinen auf der Basis von Chinasäure **16**.

Ausgehend von Molekül **183** gibt es drei Möglichkeiten zur Einführung einer weiteren Amino-Funktion (C-3, C-4 und C-5). Nach bekannter Differenzierung der drei Sauerstoff-Funktionen (zu Verbindung **38**) kann die freibleibende Hydroxy-Gruppe an C-5 tosyliert werden und dann durch eine Azid-Gruppe ersetzt werden (**184**).¹⁵⁷ Nach Reduktion der Azid-Funktion und Schützung der resultierenden Amino-Funktion, würde die Diamino-Verbindung **185** erhalten werden. Diol-Entschützung und Differenzierung der beiden Hydroxygruppen mit Hilfe etablierter Methoden stellt den Allylether **186** bereit, der durch eine Metathese-Reaktion in das entsprechende Homodimer überführt werden kann. Die

¹⁵⁷ C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Liu, L. Zhang, S. Swaminathan, N. Bischofsberger, M. S. Chen, D. B. Mendel, C. Y. Tai, W. Laver, R. C. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 681- 690.

Benzyl-Schutzgruppe an O-4 erspart zudem einen weiteren Entschüttungsschritt, da diese bei der obligatorischen Hydrierung der Doppelbindung ebenfalls entfernt würde.

Aufbauend auf dieser Synthesesequenz kann versucht werden, makrocyclische Tetramere analog **33** zu synthetisieren. Dazu müsste durch Kreuzmetathese ein gemischtes Dimer **187** generiert werden. Wichtig dabei ist, dass die beiden Substrate **185** und **186** orthogonale Schutzgruppen an O-4 besitzen. Von Vorteil ist hier im besonderen Maße die Benzylschutzgruppe. Bei der Metathese-Reaktion können drei Produkte entstehen, nämlich zwei Homodimere und das Kreuzprodukt. Diese drei Verbindungen werden jeweils sehr ähnliche Laufeigenschaften aufweisen, sich also schlecht trennen lassen. Beim Hydrierschritt wird jedoch die Benzylgruppe abgespalten und man erhält Produkte, die sich deutlich in ihren R_f -Werten unterscheiden.¹⁵⁸



Schema 58: Synthese-Skizze zur Generierung von makrocyclischen Tetrameren auf der Basis von Chinasäure.

Der weitere Synthese-Weg besteht anschließend aus Allylierungs- und Metathese-Schritten, um über den tetrameren Allylether **188** zu einem makrocyclischen Tetramer zu gelangen.

¹⁵⁸ Hierzu wurden bereits einige Vorversuche unternommen, die aber nicht mehr in diese Dissertationsschrift aufgenommen wurden.

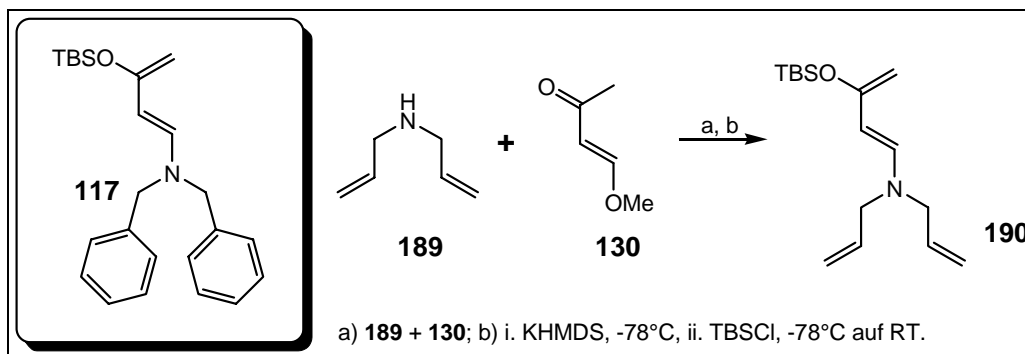
Neben den beiden hier skizzierten Synthesen eröffnet die Multifunktionalität der Chinasäure **16** noch eine Vielzahl von weiteren Modifikationen. Durch die generelle Erhöhung der Anzahl an Aminofunktionen in den Cyclitol-Bausteinen, sollten sich auch die Bindungseigenschaften bezüglich RNA erhöhen. Zudem orientiert sich ein makrocyclisches Tetramer, das aus Verbindung **188** erhalten werden würde, an der Leitstruktur des Makrocyclus **33**. Eine solche schrittweise Synthese hat außerdem den Vorteil, dass sie genau definierte Makrocyclisierungs-Produkte liefern wird. Die kritische Stelle der Synthese ist dabei die Kreuzmetathesestufe, da dort erfahrungsgemäß die beiden unerwünschten Homodimere anfallen.

7.2.2 Shikimisäure-Synthesen

An der Shikimisäure **17** sind prinzipiell die gleichen Modifikationen, wie an der Chinasäure **16** möglich. In Kapitel 4.6.1 (Schema 26) wurde zudem ein Synthesevorschlag skizziert, um von dieser Ausgangssubstanz zu Diamino-Bausteinen zu gelangen.

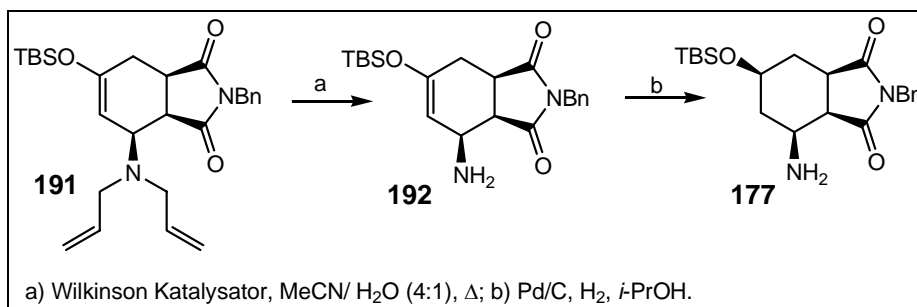
7.2.3 DIELS-ALDER-Ansatz

Die größte Herausforderung bei der Umsetzung von Dien **117** mit diversen En-Komponenten scheint der große sterische Anspruch der Dibenzyl-Aminogruppe zu sein. Ohne die elektronischen Eigenschaften des Diens zu beeinflussen, könnten die Benzyl-Gruppen durch Allyl ersetzt werden, die einen geringeren sterischen Anspruch aufweisen.



Schema 59: Darstellung des Diallyl-Diens **190**.

Der kritische Schritt ist die Freisetzung der Amino-Funktion in Produkten vom Typ der Verbindung **191**. Die Allyl-Schutzgruppen müssten entfernt werden, bevor der Silylenolether hydriert werden kann. Eine Methode hierzu, die mit den Gegebenheiten der DIELS-ALDER-Produkte kompatibel sein könnte, ist das Erhitzen unter Rückfluss in einem Acetonitril/ Wasser-Gemisch in Gegenwart einer katalytischen Menge des Wilkinson Katalysators $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}]$.¹⁵⁹



Schema 60: Amin-Entschützung und Hydrierung.

Sollten sich die Allyl-Entschützungsbedingungen als zu anspruchsvoll für die entstandenen DIELS-ALDER-Produkte erweisen, so müsste in Erwägung gezogen werden, auch elektronenziehende Aminoschutzgruppen wie in Verbindung **126** (Schema 30) zu verwenden.

Mit solchen weniger sterisch anspruchsvollen Dienen sollte versucht werden, eine enantioselektive Reaktion zu etablieren. Dazu kann auf die in dieser Arbeit bereits beschriebenen Ansätze zurückgegriffen werden.

Des Weiteren steht noch ein Beweis für die postulierte Oxidation auf dem „Nicht-SAEGUSA-Weg“ aus (Schema 51, Kapitel 5.6.2.2). Dazu sollte z.B. untersucht werden, ob eine Lösemittel-Abhängigkeit der Reaktion besteht (Weg **B** oder Weg **C**). Dabei wäre es überlegenswert, die Reaktion in Dibenzylamin durchzuführen, um die postulierte Rückreaktion in Weg **A** zu unterstützen. Anschließend müsste die Substrattoleranz der Reaktion bestimmt werden, indem noch andere DIELS-ALDER-Produkte unter diesen Reaktionsbedingungen eingesetzt werden.

¹⁵⁹ B. C. Laguzza, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 1483- 1486.

8. Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Reaktionen

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden mit im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten und unter einer trockenen Argonatmosphäre durchgeführt. Bei allen Versuchen wurde ein Magnetrührer benutzt.

Lösungsmittel und Reagenzien

Alle eingesetzten Lösungsmittel sind vor Gebrauch destilliert worden und wenn nötig nach Standardverfahren getrocknet.¹⁶⁰

Diethylether (Et₂O), *Tetrahydrofuran* (THF): Trocknen durch Refluxieren über Natriumdraht, als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator diente Benzophenon.

Dichlormethan (CH₂Cl₂): Trocknen durch Refluxieren über Calciumhydrid.

Alle weiteren verwendeten absoluten Lösungsmittel wurden kommerziell erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Flash- und Dünnschichtchromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf Sillica beschichteten Aluminiumplatten 60 F₂₅₂ der Firma Merck durchgeführt. Zur Detektion der Substanzen diente deren Fluoreszenz im UV-Licht bei $\lambda = 254$ nm, wenn vorhanden und Eintauchen in ein KMnO₄-Bad mit anschließender Wärmebehandlung. Speziell für Amine wurde ein Ninhydrin-Bad und ebenfalls anschließender Wärmebehandlung verwendet.¹⁶¹

Zur Flashchromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 40-63 μm der Firma Macherey Nagel verwendet. Die eingesetzten Lösungsmittel wurden zuvor einfach destilliert.

¹⁶⁰ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press Oxford, **1988**.

¹⁶¹ J. Leonhard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der organischen Chemie*, Hrsg. der dt. Übersetzung G. Dyker, 2. Aufl., VCH-Verlag Weinheim **1996**, 144 f.

Kernresonanzspektroskopie

^1H -NMR: Verwendet wurden die Geräte AM-500 (500 MHz), AVS-400 (400 MHz), DRX-400 (400 MHz) und DPX-200 (200 MHz) der Firma Bruker. Die Messungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben. Als interner Standard diente Tetramethylsilan (TMS= 0 ppm) oder die Restprotonensignale der verwendeten Lösungsmittel (CHCl_3 = 7.26 ppm; CHD_2OD = 3.31 ppm). Für die Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen benutzt: s= Singulett; d= Dublett; t= Triplet; q= Quartett; hex= Hexett; m= Multiplett; br= breites Signal; ps= pseudo. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben.

^{13}C -NMR: Verwendet wurden ebenfalls die Geräte AM-500 (125 MHz), AVS-400 (100 MHz) und DRX-400 (100 MHz) der Firma Bruker. Kalibriert wurden die gemessenen Spektren auf das Signal des jeweils verwendeten Lösungsmittels (CDCl_3 = 77 ppm, Methanol- d_4 = 49 ppm) oder TMS (0 ppm). Aufgenommen wurde jeweils ein Breitband entkoppeltes Spektrum und ergänzend dazu ein DEPT 135-Experiment. Der Substitutionsgrad wird gekennzeichnet durch: q = primär (CH_3); d = sekundär (CH_2); t = tertiär (CH); p = quartär (C) und bezieht sich auf nicht entkoppelte Signale. Des Weiteren wird die Abkürzung *br. Signal* für ein deutlich verbreitertes Signal verwendet.

Im Regelfall wurden von jeder Verbindung auch H-H-COSY, HMQC und HMBC Spektren aufgenommen, um die Signale zuordnen zu können. Diese werden nicht mehr explizit erwähnt. Zur vollständigen Charakterisierung wurden in einigen Fällen auch NOE-, ROESY-, TOCSY- und Temperatur-Experimente durchgeführt.

Infrarotspektroskopie

IR-Spektren wurden mit einem FT-IR-Gerät Vector 22 der Firma Bruker aufgenommen. Die Messung der Spektren erfolgte über eine ATR-Einheit. Die Lage der Schwingungsbanden wird in cm^{-1} angegeben.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einer Büchi-Apparatur nach der Tottoli-Methode gemessen und sind nicht korrigiert.

Massenspektrometrie

Massenspektren wurden entweder mit einem Finnigan MAT 312 bei einem Ionisierungspotential von 70 eV oder mit einem Micromass LCT (ESI) mit Lock-Spray-Einheit (Injektion im Loop-Modus in eine HPLC-Anlage der Firma Waters, Alliance 2695) durchgeführt.

Drehwerte

Spezifische optische Rotationen $[\alpha]$ wurden mit einem Polarimeter 243 B von Perkin Elmer gemessen. Die Messung erfolgte in einer 10 cm langen Küvette bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-D-Linie). Der Drehwert wird zusammen mit der Messtemperatur (t), der Konzentration (c) in g/100 ml, der Schichtdicke l in dm und dem Lösungsmittel angegeben:¹⁶²

$$\alpha = [\alpha]_t^r \frac{cl}{100}$$

Kristallstrukturen

Röntgenstrukturanalysen wurden mit Hilfe eines STOE_IPDS_Vierkreis-Diffraktometers mit MoK α -Strahlung ($\lambda = 71.073$ ppm, Graphit-Monochromator) bei den angegebenen Temperaturen durchgeführt. Die Strukturen wurden mittels direkter Methode ermittelt (SHELXS-97),¹⁶³ wodurch der größte Teil der Nichtwasserstoffatome lokalisiert werden konnte. Durch Differenzfourieranalyse konnte die Lage der restlichen Nichtwasserstoffatome ermittelt werden. Das erhaltene vorläufige Strukturmodell wurde im Vollmatrix-LSQ-Verfahren anisotrop verfeinert.¹⁶⁴ Die Wasserstoffatome wurden in geometrisch idealisierten Positionen berechnet und in die Verfeinerung mit einem gemeinsamen isotropen Temperaturfaktor einbezogen.

¹⁶² Organikum, 20. Auflage, Johann Ambrosius Barth Verlag, **1996**, Seite 83.

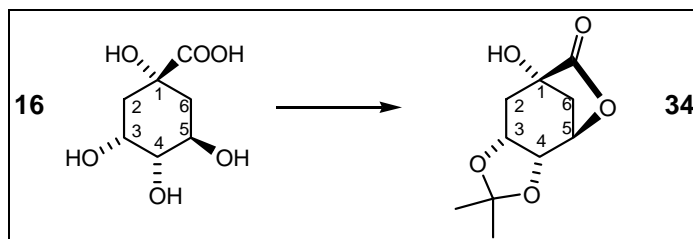
¹⁶³ G. M. Sheldrick, SHELXS-97, ein Programm zur Lösung von Kristallstrukturen, Göttingen **1997**.

¹⁶⁴ G. M. Sheldrick, SHELXL-97, ein Programm zur Verfeinerung von Kristallstrukturen, Göttingen **1997**.

8.2 Beschreibung der Versuche

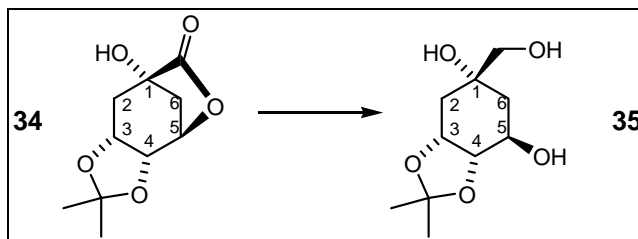
8.2.1 Chinasäure-Synthesen

Lacton (34)



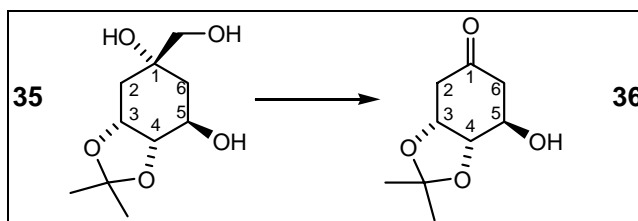
Das Lacton **34** ist literaturbekannt. Die erhaltenen spektroskopischen Daten sind konsistent mit den Literaturangaben.⁴⁸

Triol (35)

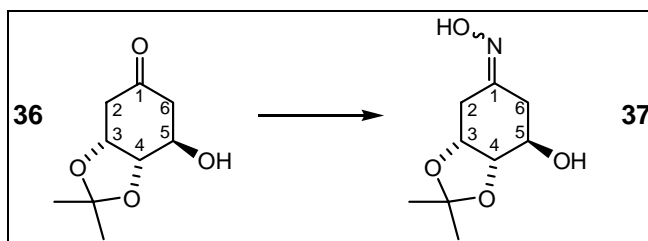


Das Triol **35** ist literaturbekannt. Die erhaltenen spektroskopischen Daten sind konsistent mit den Literaturangaben.⁴⁸

Keton (36)



Das Keton **35** ist literaturbekannt. Durch Verknüpfung mit der NaIO₄-Prozedur nach Shing konnte eine Ausbeutesteigerung um ca. 10% auf 96% erzielt werden.⁴⁹ Die erhaltenen spektroskopischen Daten sind konsistent mit den Literaturangaben.⁴⁸

3,4-O-Isopropyliden-3(R),4(S),5(R)-trihydroxycyclohexanoxim (37)

Keton **36** (19.56 g, 105 mmol) wird in 500 ml abs. MeOH gelöst und eine Lösung aus Ammoniumhydrochloride (14.61 g, 210 mmol, 2 Äqu.) und NaOAc (25.87 g, 315 mmol, 3 Äqu.) in abs. MeOH zugegeben. Die Reaktion wird für 30 min gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt mit Petrolether/ Et₂O (1:3) als Eluent. Oxim **37** (20.76 g, 103 mmol) wird als ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 98% erhalten.

Das Produkt besteht aus zwei untrennbaren *E/Z*-Isomeren, deren Verhältnis von Reaktion zu Reaktion variiert. Die Indizes **a** und **b** bezeichnen im Folgenden die beiden Isomere.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃, TMS= 0 ppm): δ_{H} = 4.57- 4.51 (m, 2 H, **3**-H), 4.20 (dd, J = 7.1, 4.2 Hz, 1 H, **4_a**-H), 4.16 (dd, J = 7.1, 4.0 Hz, 1 H, **4_b**-H), 4.08 (ddd, J = 4.5, 4.4, 4.2 Hz, 1 H, **5_a**-H), 4.01 (ddd, J = 5.0, 2.4, 2.0 Hz, 1 H, **5_b**-H), 3.13 (dd, J = 19.1, 2.5 Hz, 1 H, **2_a**-H), 2.81 (dd, J = 15.7, 4.0 Hz, 1 H, **2_b**-H), 2.73- 2.67 (m, 2 H, **6**-H), 2.60 (ddd, J = 19.1, 4.2, 1.5 Hz, 2 H, **2'**-H), 2.55 (dd, J = 15.7, 4.5 Hz, 1 H, **6'_a**-H), 2.40 (dd, J = 15.7, 5.0 Hz, 1 H, **6'_b**-H), 1.43 (s, 3 H, **CH_{3b}**), 1.41 (s, 3 H, **CH_{3a}**), 1.35 (s, 3 H, **CH_{3b}**), 1.34 (s, 3 H, **CH_{3a}**) ppm.

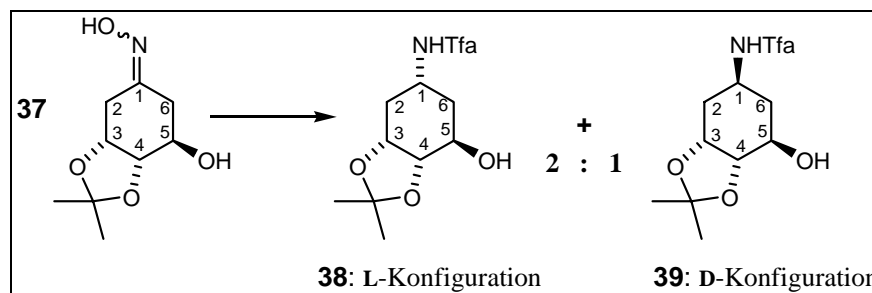
¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃, CDCl₃= 77 ppm): δ_{C} = 155.8 (s, C-**1_a**), 155.2 (s, C-**1_b**), 108.9 (s, **C_aMe₂**), 108.2 (s, **C_bMe₂**), 76.4 (d, C-**4_a**), 76.0 (d, C-**4_b**), 71.9 (d, C-**3_b**), 70.8 (d, C-**3_a**), 67.9 (d, C-**5_b**), 66.8 (d, C-**5_a**), 31.2 (t, C-**6_a**), 30.6 (t, C-**2_a**), 27.8 (t, C-**6_b**), 26.7 (q, **CH_{3a}**), 26.6 (q, **CH_{3b}**), 24.9 (t, C-**2_b**), 24.1 (q, **CH_{3a}**), 24.0 (q, **CH_{3b}**) ppm.

LRMS: m/z (%): 201 (19.63). **HRMS**: (berechnet: M^+ , 201.1001; gefunden: 201.0998).

R_f= 0.45 (CH₂Cl₂: MeOH [9: 1]).

3, 4-*O*-Isopropyliden-3(*R*), 4(*S*), 5(*R*)-trihydroxy-1(*R*)-(2,2,2-trifluoroacetamido)-cyclohexan (38**)**

3, 4-*O*-Isopropyliden-3(*R*), 4(*S*), 5(*R*)-trihydroxy-1(*S*)-(2,2,2-trifluoroacetamido)-cyclohexan (39**)**



Eine Lösung aus Oxim **37** (20.76 g, 103 mmol) und $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (2.57 g, 10 mmol, 0.1 Äqu.) als Katalysator in 700 ml MeOH wird auf 0°C gekühlt. Nach langsamer Zugabe von NaBH_4 (19.53 g, 516 mmol, 5 Äqu.) wird der Katalysator schwarz und eine heftige Gasentwicklung setzt ein. Nach einer Stunde wird der Fortschritt der Reaktion per DC kontrolliert. Ist diese noch nicht beendet werden weitere 2 g NaBH_4 und 0.05 g $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ zugegeben. Ohne jede Aufarbeitung werden dann zu der Reaktionslösung Et_3N (43.2 ml, 309.8 mmol, 3 Äqu.) und CF_3COOEt (61.6 ml, 513.6 mmol, 5 Äqu.) gegeben und die Farbe ändert sich von schwarz zu dunkelblau. Nach 18 h rühren ist die Reaktion beendet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die erhaltenen Diastereomere **38** und **39** können mit Hilfe von Säulenchromatographie getrennt werden. Normalerweise hat sich die endgültige Trennung nach der nächsten Stufe als praktikabler erwiesen, so dass hier sonst nur eine Kieselgel-Säule zur Filtration verwendet wird.

So werden 26.75 g (93.4 mmol) der Alkohole **38** und **39** als ein gelbes Öl in 92% Ausbeute erhalten. Das Verhältnis der Diastereomere beläuft sich auf 2:1 (**38**: **39**).

38:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 , TMS= 0 ppm): δ_{H} = 7.40 (br d, J = 7.5 Hz, 1 H, NH), 4.38 (ddd, J = 4.7, 4.1, 2.8 Hz, 1 H, **3-H**), 4.28 (dddd, J = 7.5, 4.0, 3.8, 3.8, 3.4 Hz, 1 H, **1-H**), 3.89 (dd, J = 6.3, 4.7 Hz, 1 H, **4-H**), 3.84 (ddd, J = 11.2, 6.3, 5.0 Hz, 1 H, **5-H**), 2.46- 2.41 (s, 1 H, OH), 2.19- 2.11 (m, 2 H, **2_{eq}-H** und **6_{eq}-H**), 1.97 (ddd, J = 15.7, 4.1, 4.0 Hz, 1 H, **2_{ax}-H**), 1.50 (ddd, J = 14.1, 11.2, 3.4 Hz, 1 H, **6_{ax}-H**), 1.47 (s, 3 H, CH_3), 1.32 (s, 3 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3 , CDCl_3 = 77 ppm): δ_{C} = 156.3 (s, COCF_3 , $^2J_{\text{C,F}}$ = 36.9 Hz), 115.8 (s, CF_3 , $^1J_{\text{C,F}}$ = 287.7 Hz), 109.3 (s, CMe_2), 80.2 (d, C-**4**), 74.0 (d, C-**3**), 68.3 (d, C-**5**), 44.5 (d, C-**1**), 33.6 (t, C-**6**), 29.6 (t, C-**2**), 28.1 (q, CH_3), 25.8 (q, CH_3) ppm.

LRMS: m/z (%): 268 (83.95) -CH₃ (15). **HRMS:** (berechnet: M⁺, 283.1008; gefunden: 283.1008).

$[\alpha]_D^{20} = -48.4$ (c= 1.0, CHCl₃).

R_f = 0.60 (CH₂Cl₂: MeOH [9: 1]).

39:

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃, TMS= 0 ppm): δ_H = 6.96 (br d, J = 8.2 Hz, 1 H, NH), 4.38 (ddd, J = 4.8, 4.4, 4.4 Hz, 1 H, **3**-H), 4.24 (dddd, J = 9.0, 8.9, 8.2, 4.5, 4.4 Hz, 1 H, **1**-H), 2.89 (s, 1 H, OH), 3.92- 4.00 (m, 2 H, **4**-H, **5**-H), 2.31 (ddd, J = 14.4, 4.8, 4.4 Hz, 1 H, **2**_{eq}-H), 2.15 (ddd, J = 13.5, 4.5, 4.1 Hz, 1 H, **6**_{eq}-H), 1.82 (ddd, J = 14.4, 9.0, 4.4 Hz, 1 H, **2**_{ax}-H), 1.50 (m, 1 H, **6**_{ax}-H), 1.49 (s, 3 H, CH₃), 1.36 (s, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_C = 156.5 (s, COCF₃, $^2J_{C,F}$ = 37.1 Hz), 115.7 (s, CF₃, $^1J_{C,F}$ = 287.9 Hz), 109.1 (s, CMe₂), 78.7 (d, C-**4**), 72.2 (d, C-**3**), 70.0 (d, C-**5**), 43.4 (d, C-**1**), 33.8 (t, C-**6**), 31.6 (t, C-**2**), 28.0 (q, CH₃), 25.7 (q, CH₃) ppm.

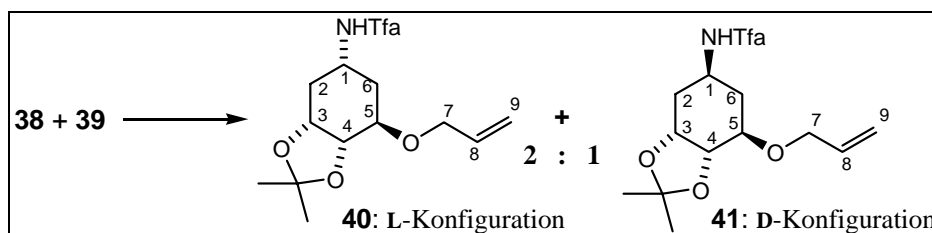
LRMS: m/z (%): 283 (3.13). **HRMS:** (berechnet: M⁺, 283.1008; gefunden: 283.1007).

$[\alpha]_D^{20} = -16.2$ (c= 0.63, CHCl₃).

R_f = 0.50 (CH₂Cl₂: MeOH [9: 1]).

2, 4-*O*-Isopropyliden-5-*O*-allyl-3(*R*), 4(*S*), 5(*R*)-trihydroxy-1(*R*)-(2,2,2-trifluoroacetamido)-cyclohexan (40**)**

2, 4-*O*-Isopropyliden-5-*O*-allyl-3(*R*), 4(*S*), 5(*R*)-trihydroxy-1(*S*)-(2,2,2-trifluoroacetamido)-cyclohexan (41**)**



Ein Diastereomeren-Gemisch aus **38** und **39** (26.44 g, 93.39 mmol) wird in 300 ml MeCN aufgenommen und mit frisch hergestelltem Ag₂O (43.28 g, 186.78 mmol, 2 Äqu.) versetzt. Nach 15 min rühren werden 12.79 ml Allyliodid (140.09 mmol, 1.5 Äqu.) hinzugefügt und anschließend die Reaktion für 18 h bei RT gerührt. Die festen Bestandteile werden abfiltriert und die organische Phase im Vakuum reduziert. Die beiden Diastereomere **40** und **41** können mit Hilfe von Säulenchromatographie voneinander getrennt werden (PE:EE

[2:1]). Die Gesamtausbeute dieser Reaktion liegt zwischen 75 und 85% und liefert **40** und **41** in einem Verhältnis von 2:1.

Allylether **40** ist ebenso wie **41** ein gelbliches Öl, von welchem 15.08 g ($M = 323.13$ g/mol, 46.69 mmol) in etwa 50% Ausbeute isoliert werden können. Diastereomer **41** ist die Nebenfraktion und wird in etwa 25% Ausbeute erhalten (7.55 g, 23.35 mmol).

40:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.47$ (br d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, NH), 5.89 (dddd, $J = 17.2, 10.4, 5.7, 5.7$ Hz, 1 H, **8-H**), 5.27 (ddd, $J = 17.2, 3.1, 1.4$ Hz, 1 H, **9_a-H**), 5.18 (ddd, $J = 10.4, 3.1, 1.4$ Hz, 1 H, **9_b-H**), 4.45 (ddd, $J = 5.7, 3.3, 2.9$ Hz, 1 H, **3-H**), 4.32 (dddd, $J = 7.5, 4.3, 3.8, 3.8, 3.8$ Hz, 1 H, **1-H**), 4.14 (ddt, $J = 12.7, 5.7, 1.4$ Hz, 1 H, **7_a-H**), 4.10 (ddt, $J = 12.7, 5.7, 1.4$ Hz, 1 H, **7_b-H**), 4.07 (dd, $J = 5.9, 5.7$ Hz, 1 H, **4-H**), 3.61 (ddd, $J = 10.2, 5.9, 4.1$ Hz, 1 H, **5-H**), 2.21 (m, 2 H, **2_{eq}-H**, **6_{eq}-H**), 2.04 (ddd, $J = 15.5, 4.3, 3.3$ Hz, 1 H, **2_{ax}-H**), 1.61 (ddd, $J = 13.9, 10.2, 4.1$ Hz, 1 H, **6_{ax}-H**), 1.53 (s, 3 H, CH_3), 1.38 (s, 3 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 156.2$ (s, COCF_3 , $^2J_{\text{C,F}} = 36.7$ Hz), 134.6 (d, C-**8**), 117.4 (t, C-**9**), 115.8 (s, CF_3 , $^1J_{\text{C,F}} = 287.7$ Hz), 109.0 (s, CMe_2), 78.5 (d, C-**4**), 74.1 (d, C-**3**), 74.0 (d, C-**5**), 70.6 (t, C-**7**), 44.0 (d, C-**1**), 31.1 (t, C-**6**), 29.5 (t, C-**2**), 27.9 (q, CH_3), 25.7 (q, CH_3) ppm.

LRMS: m/z (%): 323 (7.95). **HRMS**: (berechnet: M^+ , 323.1344; gefunden: 323.1339).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -99.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$R_{\text{f}} = 0.58$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9: 1]).

41:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 6.97$ (br d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, NH), 5.90 (dddd, $J = 17.2, 10.4, 5.6, 5.6$ Hz, 1 H, **8-H**), 5.29 (ddt, $J = 17.2, 3.2, 1.5$ Hz, 1 H, **9_a-H**), 5.22 (ddt, $J = 10.4, 2.8, 1.4$ Hz, 1 H, **9_b-H**), 4.36 (ddd, $J = 5.4, 4.9, 4.8$ Hz, 1 H, **3-H**), 4.28 (dddd, $J = 8.3, 7.5, 6.1, 5.3, 5.0$ Hz, 1 H, **1-H**), 4.17 (ddt, $J = 12.7, 5.6, 1.4$ Hz, 1 H, **7_a-H**), 4.10 (dd, $J = 5.4, 4.5$ Hz, 1 H, **4-H**), 4.09 (ddt, $J = 12.7, 5.6, 1.5$ Hz, 1 H, **7_b-H**), 3.73 (ddd, $J = 6.7, 4.5, 3.6$ Hz, 1 H, **5-H**), 2.20 (ddd, $J = 14.4, 5.3, 5.1$ Hz, 1 H, **2_{eq}-H**), 2.15 (ddd, $J = 13.9, 5.0, 3.6$ Hz, 1 H, **6_{eq}-H**), 1.85 (ddd, $J = 14.4, 8.3, 4.8$ Hz, 1 H, **2_{ax}-H**), 1.60 (ddd, $J = 13.9, 6.7, 6.1$ Hz, 1 H, **6_{ax}-H**), 1.48 (s, 3 H, CH_3), 1.36 (s, 3 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 156.2$ (s, COCF_3 , $^2J_{\text{C,F}} = 36.7$ Hz), 134.1 (d, C-**8**), 117.5 (t, C-**9**), 115.8 (s, CF_3 , $^1J_{\text{C,F}} = 287.9$ Hz), 108.9 (s, CMe_2), 76.0 (d,

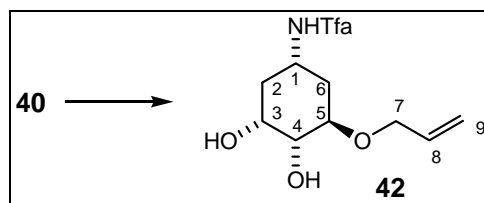
C-5), 75.5 (d, C-4), 71.6 (d, C-3), 70.9 (t, C-7), 43.0 (d, C-1), 31.4 (t, C-6), 30.7 (t, C-2), 27.8 (q, CH₃), 25.7 (q, CH₃), 25.7 (q, CH₃) ppm.

LRMS: m/z (%): 323 (11.00). **HRMS:** (berechnet: M^+ , 323.1344; gefunden: 323.1339).

$[\alpha]_D^{20} = -99.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

$R_f = 0.56$ (CH₂Cl₂: MeOH [9: 1]).

5-O-Allyl-3(R), 4(S), 5(R)-trihydroxy-1(R)-(2,2,2-trifluoroacetamido)-cyclohexan (42)



Der als Acetonid geschützten Alkohols **40** (2.751 g, $M = 323.31$, 8.513 mmol) werden in 22 ml eines Lösungsmittelgemisches aus MeOH/ H₂O (10:1) aufgenommen und mit 5 Tropfen katalytischer konz. HCl versetzt. Nach 3 h wird die Lösung im Vakuum eingengt und an der Hochvakuumpumpe getrocknet. Der Umsatz ist quantitativ, es werden 2.570 g eines weißen Feststoffes **42** isoliert, der nicht weiter gereinigt werden muss.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): $\delta_H = 8.11$ (br s, 1 H, NH), 5.90 (dddd, $J = 17.2, 10.4, 6.2, 5.5$ Hz, 1 H, **8-H**), 5.28 (ddd, $J = 17.2, 3.1, 1.6$ Hz, 1 H, **9-H**), 5.22 (ddd, $J = 10.4, 2.8, 1.2$ Hz, 1 H, **9'-H**), 4.35 (dddd, $J = 7.2, 4.1, 3.6, 3.6, 3.5$ Hz, 1 H, **1-H**), 4.29 (ddd, $J = 3.0, 3.0, 2.9$ Hz, 1 H, **3-H**), 4.14 (ddt, $J = 12.5, 5.5, 1.4$ Hz, 1 H, **7-H**), 3.94 (ddt, $J = 12.5, 6.2, 1.3$ Hz, 1 H, **7'-H**), 3.67 (ddd, $J = 11.2, 9.1, 3.9$ Hz, 1 H, **5-H**), 3.56 (dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz, 1 H, **4-H**), 3.15 (br s, 2 H, OH), 2.40 (dddd, $J = 13.6, 3.9, 3.6, 2.9$ Hz, 1 H, **6_{eq}-H**), 2.08 (dddd, $J = 15.0, 3.6, 3.0, 2.9$ Hz, 1 H, **2_{eq}-H**), 1.77 (ddd, $J = 15.0, 4.1, 2.9$ Hz, 1 H, **2_{ax}-H**), 1.41 (ddd, $J = 13.6, 11.2, 3.5$ Hz, 1 H, **6_{ax}-H**) ppm.

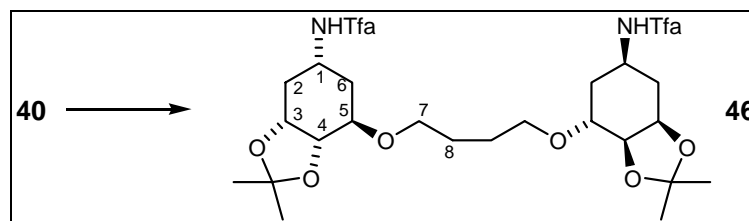
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta_C = 156.2$ (s, COCF₃, $^2J_{C,F} = 36.9$ Hz), 134.3 (d, C-8), 117.9 (t, C-9), 115.8 (s, CF₃, $^1J_{C,F} = 287.8$ Hz), 74.5 (d, C-4), 74.0 (d, C-5), 70.2 (d, C-3), 70.1 (t, C-7), 45.6 (d, C-1), 32.6 (t, C-6), 31.4 (t, C-2) ppm.

HRMS (ESI): m/z für negative Ionen; berechnet: 283.1031 (282.0953 - H⁺); gefunden: 282.0953 - H⁺.

$[\alpha]_D^{20} = -120.1$ (MeOH, $c = 1$).

FP: 80-85°C.

1', 4'-O-Di-(3, 4-O-isopropyliden- 1(R)- (trifluoroacetamido)- 3(R), 4(S), 5(R)-trihydroxycyclohexan)- 1, 4-butan (46)



L-Allylether **40** (75 mg, $M = 323.13$ g/mol, 0.232 mmol) wird unter Argon-Atmosphäre in 1 ml entgastem CH_2Cl_2 gelöst. Katalysator **43** (16 mg, $M = 822.96$ g/mol, 0.02 mmol, 0.085 Äqu.) wird hinzugefügt und die Lösung für 52 h unter Rückfluss erhitzt. Nach 18 h bzw. 24 h wird jeweils eine zusätzliche Spatelspitze vom Katalysator zugegeben. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/ EE [4:1]) gereinigt und man erhält 17 mg Edukt **40** (0.053 mmol, 23%) und 55 mg (0.089 mmol, 77%) des Olefins **44** als ein Öl, welches gleich weiter umgesetzt wird. Dazu wird es in einer Mischung aus EE/ CH_2Cl_2 / MeOH ([16:8:1], 2 ml) gelöst, mit einer katalytischen Menge PtO_2 (0.5 Äqu.) versetzt und unter eine H_2 -Atmosphäre verbracht, wo es für 24 h rührt. Die Reaktionslösung wird durch eine Lage Kieselgur filtriert, mit MeOH gewaschen und die organische Phase anschließend im Vakuum reduziert. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/ EE [3:1]) gereinigt und man erhält 44 mg des Dimers **46** ($M = 620.26$ g/mol, 0.071 mmol, 73%) als ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 61% über zwei Stufen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3 , TMS= 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.44$ (br d, $J = 8.1$ Hz, 2 H, NH), 4.44 (ddd, $J = 5.5, 3.4, 3.0$ Hz, 2 H, **3-H**), 4.31 (dddd, $J = 8.1, 4.5, 4.2, 4.1, 4.0$ Hz, 2 H, **1-H**), 4.04 (dd, $J = 5.6, 5.5$ Hz, 2 H, **4-H**), 3.63- 3.56 (m, 2 H, **7_a-H**), 3.55- 3.51 (m, 2 H, **7_b-H**), 3.50 (ddd, $J = 9.8, 5.6, 4.4$ Hz, 2 H, **5-H**), 2.16- 2.08 (m, 4 H, **2_{eq}-H**, **6_{eq}-H**), 2.05 (ddd, $J = 15.4, 4.5, 3.4$ Hz, 2 H, **2_{ax}-H**), 1.66 (ddd, $J = 14.0, 9.8, 4.2$ Hz, 2 H, **6_{ax}-H**), 1.63- 1.59 (m, 4 H, **8-H**), 1.53 (s, 6 H, CH_3), 1.37 (s, 6 H, CH_3) ppm.

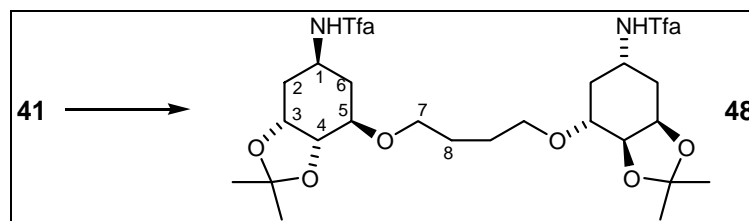
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 156.2$ (s, COCF_3 , $^2J_{\text{C,F}} = 36.7$ Hz), 115.9 (s, CF_3 , $^1J_{\text{C,F}} = 288.1$ Hz), 108.9 (s, CMe_2), 78.1 (d, C-**4**), 75.2 (d, C-**5**), 73.9 (d, C-**3**), 69.7 (t, C-**7**), 43.7 (d, C-**1**), 31.1 (t, C-**6**), 29.5 (t, C-**2**), 27.8 (q, CH_3), 26.7 (t, C-**8**), 25.5 (q, CH_3) ppm.

LRMS: m/z (%): 620 (2.54). **HRMS**: (berechnet: M^+ , 620.2531; gefunden: 620.2532).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

$R_{\text{f}} = 0.63$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9: 1]).

1', 4'-O-Di-(3, 4-O-isopropyliden- 1(S)- (trifluoroacetamido)- 3(R), 4(S), 5(R)-trihydroxycyclohexan)- 1, 4-butan (48)



Analog zur Darstellung von Verbindung **46** wird auch das D-Dimer **48** synthetisiert. Dazu werden 2.706 g D-Allylether **41** (8.37 mmol) und 0.345 g Katalysator **43** (0.42 mmol, 0.05 Äqu.) in der Metathese-Reaktion eingesetzt. Nach Reinigung über eine Kieselgelsäule (PE/ EE [4:1]) können 1.343 g Edukt **41** (50%) reisoliert werden und 1.184 g (1.92 mmol, 46%) des Olefins **45** als ein Öl, welches ebenso mit PtO₂ und H₂ behandelt wird, wie zuvor beschrieben. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 1.028 g **48** (M= 620.58 g/mol, 1.656 mmol, 86% Ausbeute 40 % über zwei Stufen) in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 7.11 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H, NH), 4.34 (ddd, J = 6.2, 5.0, 4.2 Hz, 2 H, **3**-H), 4.26 (dddd, J = 8.3, 8.2, 5.5, 5.2, 4.9 Hz, 2 H, **1**-H), 4.07 (dd, J = 5.0, 4.9 Hz, 2 H, **4**-H), 3.66 (m, 2 H, **5**-H), 3.67 (m, 2 H, **7_a**-H), 3.56 (ddd, J = 11.6, 5.5, 2.9 Hz, 2 H, **7_b**-H), 2.15 (ddd, J = 14.0, 5.2, 5.1 Hz, 2 H, **6_{eq}**-H), 2.13 (ddd, J = 13.9, 4.9, 4.2 Hz, 2 H, **2_{eq}**-H), 1.86 (ddd, J = 14.0, 8.2, 4.8 Hz, 2 H, **6_{ax}**-H), 1.63 (m, 4 H, **8**-H), 1.57 (ddd, J = 13.9, 6.2, 5.5 Hz, 2 H, **2_{ax}**-H), 1.49 (s, 6 H, CH₃), 1.35 (s, 6 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_{C} = 156.2 (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}}$ = 36.8 Hz), 115.8 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}}$ = 287.9 Hz), 108.9 (s, CMe₂), 76.7 (d, C-**4**), 75.5 (d, C-**3**), 71.6 (d, C-**5**), 70.0 (t, C-**7**), 43.2 (d, C-**1**), 31.5 (t, C-**6**), 30.9 (t, C-**2**), 27.9 (q, CH₃), 26.7 (t, C-**8**), 25.7 (q, CH₃) ppm.

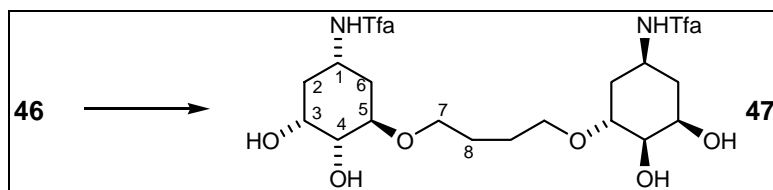
HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 620.2531 (643.2430 + Na⁺); gefunden: 643.2188 (+ Na⁺).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -19.9 (CHCl₃, c = 1).

FP: 46°C.

R_f = 0.31 (PE: EE [1:1]).

1', 4'-O(5)-Di-(3(R), 4(S), 5(R)-trihydroxycyclohexan-1(R)-(trifluoroacetamido)-1, 4-butan (47)



Das L-Dimer **46** (416 mg, $M = 620.20$ g/mol, 0.670 mmol) wird in 25 ml einer MeOH/H₂O-Mischung (5: 1) aufgenommen und mit 230 mg Amberlyst 15 versetzt. Die Lösung wird für 18h geschüttelt, anschließend das Polymer abfiltriert und gewaschen und die organische Phase unter reduziertem Druck eingengt. Man erhält Tetrol **47** (342 mg, $M = 540.45$ g/mol, 0.633 mmol, 94%) als einen weißen Feststoff. Auch die für Verbindung **49** beschriebene HCl-Prozedur ist in diesem Falle praktikabel.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 4.31$ (dddd, $J = 10.9, 10.9, 4.6, 4.6$ Hz, 2 H, **1-H**), 3.88 (ddd, $J = 10.5, 4.8, 3.0$ Hz, 2 H, **3-H**), 3.81 (dd, $J = 3.8, 3.0$ Hz, 2 H, **4-H**), 3.63 (ddd, $J = 3.8, 3.6, 3.6$ Hz, 2 H, **5-H**), 3.59 (ddd, $J = 11.5, 5.6, 3.4$ Hz, 2 H, **7_a-H**), 3.48 (ddd, $J = 11.5, 5.6, 3.4$ Hz, 2 H, **7_b-H**), 1.88- 1.70 (m, 8 H, **2-H, 6-H**), 1.64 (m, 4 H, **8-H**) ppm.

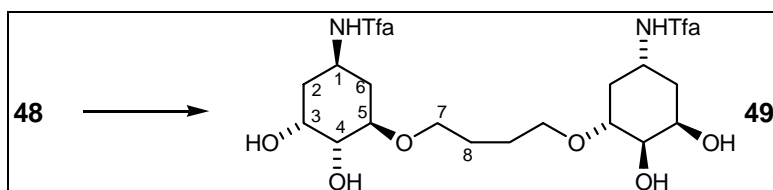
¹³C-NMR (100 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₄ = 49 ppm): $\delta_{\text{C}} = 158.0$ (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}} = 36.8$ Hz), 117.5 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}} = 286.4$ Hz), 78.5 (d, C-**5**), 71.0 (d, C-**4**), 70.1 (t, C-**7**), 68.7 (d, C-**3**), 45.2 (d, C-**1**), 34.3 (t, C-**2**), 30.8 (t, C-**6**), 27.9 (t, C-**8**) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 540.1906 (563.1804 + Na⁺); gefunden: 563.1804 + Na⁺.

$[\alpha]_D^{20} = -3.5$ (MeOH, $c = 1$).

$R_f = 0.39$ (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

1', 4'-O(5)-Di-(3(R), 4(S), 5(R)-trihydroxycyclohexan-1(S)-(trifluoroacetamido)-1, 4-butan (49):



Bisacetonid **48** (959 mg, $M = 620.58$ g/mol, 1.545 mmol) wird in einer Mischung aus 33 ml MeOH/ H₂O (10:1) aufgenommen und mit 0.5 ml konz. HCl_(aq) versetzt. Die Reaktion wird für 1 h bei RT gerührt. Anschließend werden die Lösungsmittel im Vakuum

entfernt und man erhält ohne weitere Aufarbeitung 838 mg an Tetrol **49** ($M = 540.45$ g/mol, 1.551 mmol) als einen weißen Feststoff in quantitativer Ausbeute. Das Produkt ist weder in Methanol noch in Chloroform vollständig löslich.

Auch die für Verbindung **47** beschriebene Amberlyst 15-Methode liefert ähnliche Ergebnisse.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$, TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 4.22$ (dddd, $J = 10.9, 10.8, 4.2, 4.1$ Hz, 2 H, **1-H**), 4.01 (ddd, $J = 5.1, 2.8, 2.6$ Hz, 2 H, **3-H**), 3.67- 3.55 (m, 6 H, **5-H**, **7-H**), 3.46 (dd, $J = 8.3, 2.8$ Hz, 2 H, **4-H**), 2.22 (ddd, $J = 12.2, 6.3, 4.1$ Hz, 2 H, **6_{eq}-H**), 1.97 (ddd, $J = 13.3, 5.1, 4.2$ Hz, 2 H, **2_{eq}-H**), 1.66 (m, 4 H, **8-H**), 1.62 (ddd, $J = 13.3, 10.8, 2.6$ Hz, 2 H, **2_{ax}-H**), 1.35 (ddd, $J = 12.2, 10.9, 10.9$ Hz, 2 H, **6_{ax}-H**) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$, MeOH- $d_4 = 49$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 158.0$ (s, COCF_3 , $^2J_{\text{C,F}} = 36.9$ Hz), 117.5 (s, CF_3 , $^1J_{\text{C,F}} = 286.8$ Hz), 78.3 (d, C-**5**), 75.2 (d, C-**4**), 70.9 (t, C-**7**), 69.4 (d, C-**3**), 44.9 (d, C-**1**), 36.7 (t, C-**2**), 35.1 (t, C-**6**), 27.8 (t, C-**8**) ppm.

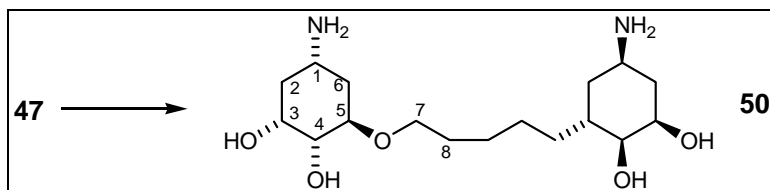
HRMS (ESI): m/z für negative Ionen; berechnet: 540.1906 (539.1834 $-\text{H}^+$); gefunden: 539.1846 ($-\text{H}^+$).

FP: 155-160 °C.

R_f = 0.15 (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

Aufgrund der schlechten Löslichkeit in unterschiedlichen Lösungsmitteln konnte kein Drehwert angefertigt werden.

1', 4'-O-Di-(3(R), 4(S), 5(R)-trihydroxycyclohexan-1(R)-amin)-1, 4-butan (50)



Das Tetraol **47** (39 mg, $M = 540.19$ g/mol, 0.072 mmol) wird in 4 ml MeOH/ H_2O (3:1) gelöst, mit 16 mg NaOH ($M = 58.44$ g/mol, 0.274 mmol, 4 Äqu.) versetzt, auf 40°C erhitzt und 18 h gerührt. Die Reaktionslösung wird eingengt, in wenig H_2O aufgenommen und auf Reversed Phase Kieselgel (C18) aufgebracht, welches vorher mit H_2O gespült worden ist. Es wird solange mit H_2O gesäult, bis der pH-Wert der einzelnen Fraktionen 7-8 beträgt. Dann wird MeOH verwendet, um das Produkt zu erhalten. Es zeigte sich, dass auch in den wässrigen Fraktionen Produkt zu finden ist, weshalb diese eingengt und die Reinigung zweimal wiederholt wird. Als Produkt **50** wird ein gelbes Öl (17.8 mg, $M = 348.44$ g/mol, 0.051 mmol) isoliert. Dies entspricht einer Ausbeute von 71%.

^1H NMR (400 MHz; MeOH-d_4 , TMS= 0 ppm): δ_{H} = 3.80 (ddd, J = 11.0, 4.2, 3.2 Hz, 2 H, **3-H**), 3.76 (dd, J = 3.6, 3.2 Hz, 2 H, **4-H**), 3.59 (ddd, J = 3.6, 3.5, 3.5 Hz, 2 H, **5-H**), 3.56-3.51 (m, 2 H, **7-H**), 3.49- 3.42 (m, 2 H, **7'-H**), 2.91 (tt, J = 11.0, 4.0 Hz, 2 H, **1-H**), 1.85-1.76 (m, 4 H, **6-H** und **2-H**), 1.60 (ddd, J = 5.8, 2.8, 2.8 Hz, 4 H, **8-H**), 1.54- 1.47 (m, 4 H, **2'-H** und **6'-H**) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz; MeOH-d_4 , MeOH-d_4 = 49 ppm): δ_{C} = 79.1 (d, C-**5**), 71.1 (d, C-**4**), 70.1 (t, C-**7**), 69.2 (d, C-**3**), 45.5 (d, C-**1**), 38.5 (t, C-**6**), 34.9 (t, C-**2**), 28.0 (t, C-**8**) ppm.

LRMS: m/z (%): 348 (2.54); **HRMS**: (berechnet: M^+ , 348.2260.; gefunden: 348.2235).

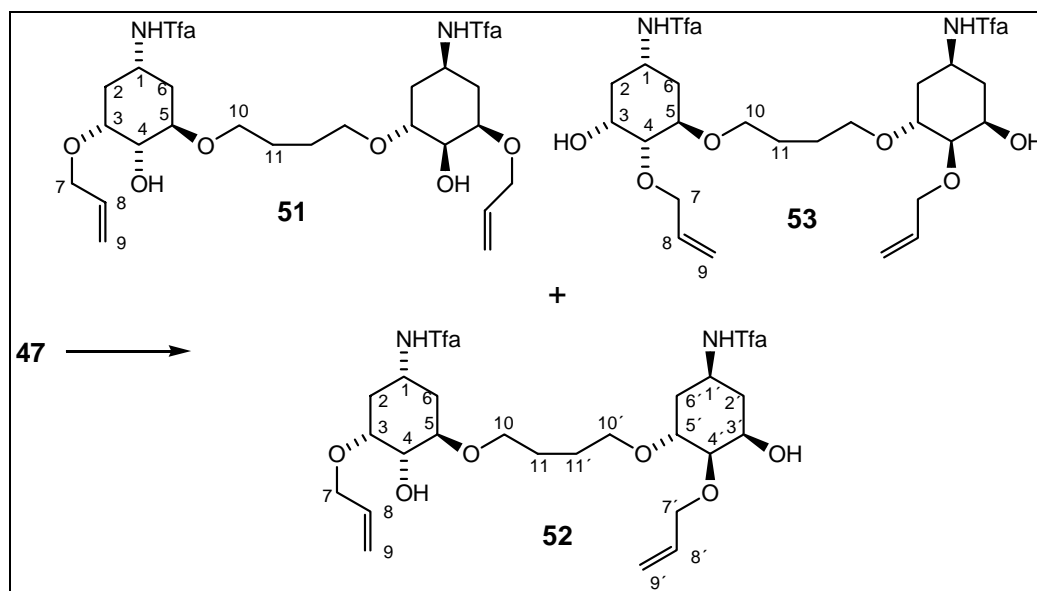
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -7.5 (c = 1.0, MeOH)

R_{f} = 0.0 (MeOH)

1', 4'-O-(5)-Di-3-allyl-(3(R), 4(S), 5(R)-trihydroxycyclohexan-1(R)-(trifluoroacetamido)-1, 4-butan (51)

1', 4'-O-(5) -(3-allyl)-(4'-allyl)-Di -(3(R), 4(S), 5(R)-tri-hydroxycyclohexan-1(R)-(trifluoroacetamido)-1, 4-butan (52)

1', 4'-O-(5)-Di-4-allyl-(3(R), 4(S), 5(R)-trihydroxycyclohexan-1(R)-(trifluoroacetamido)-1, 4-butan (53)



674 mg des Tetrols **47** (M = 540.19 g/mol, 1.248 mmol) und Bu_2SnO (776 mg, 3.12 mmol, 2.5 Äqu.) werden in 20 ml Toluol suspendiert und für 2 h mit einem Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt, bis die Lösung homogen wird. Das Produkt hydrolysiert auf Kieselgel und lässt sich somit nicht per DC-Kontrolle verfolgen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand unter Argon in 20 ml wasserfreiem DMF aufgenommen und auf -15°C gekühlt. Allylbromid (1.43 ml, 6.24 mmol, 5 Äqu.) wird

zugegeben und nach 10 min 947 mg CsF (6.24 mmol, 5 Äqu.) hinzugefügt und für eine weitere Stunde gerührt. Nach 20 min bei RT wird die Lösung mit 70 ml CH₂Cl₂ verdünnt und die organische Phase dreimal mit Wasser gewaschen. Diese wird mit gesättigter Kochsalz-Lsg. und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Reinigung durch Säulenchromatographie (PE/EE [3:1]) wird ein farbloses Öl (517 mg, M= 620.58 g/mol, 0.834 mmol, 67%) erhalten, das aus den drei Regioisomeren **51**, **52** und **53** besteht, welche üblicherweise erst nach der nächsten Stufe getrennt werden. Aus analytischen Gründen konnte ein kleiner Teil des Gemisches bereits auf dieser Stufe getrennt werden.

51:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 7.70 (br s, 2 H, NH), 5.91 (ddt, J = 17.2, 10.3, 5.7 Hz, 2 H, **8**-H), 5.29 (ddd, J = 17.2, 3.1, 1.3 Hz, 2 H, **9_a**-H), 5.22 (ddd, J = 10.3, 2.7, 1.3 Hz, 2 H, **9_b**-H), 4.30 (dddd, J = 8.7, 4.7, 4.4, 4.4, 3.9 Hz, 2 H, **1**-H), 4.25 (ddt, J = 12.5, 5.7, 1.3 Hz, 2 H, **7_a**-H), 4.14 (ddt, J = 8.8, 5.7, 1.3 Hz, 1 H, **7'**-H), 4.12 (ddt, J = 12.5, 6.0, 1.4 Hz, 1 H, **7_b**-H), 3.93 (ddd, J = 5.4, 3.9, 3.0 Hz, 2 H, **3**-H), 3.67- 3.58 (m, 4 H, **5**-H, **4**-H), 3.61 (ddd, J = 12.0, 8.0, 4.0 Hz, 2 H, **10_a**-H), 3.45 (ddd, J = 12.0, 5.8, 3.0 Hz, 2 H, **10_b**-H), 3.26 (br s, 2 H, OH), 2.18 (br d, J = 13.6 Hz, 2 H, **6_{eq}**-H), 1.94 (ddd, J = 14.0, 5.4, 4.7 Hz, 2 H, **2_{eq}**-H), 1.79 (ddd, J = 14.0, 4.5, 3.9 Hz, 2 H, **2_{ax}**-H), 1.65 (m, 4 H, **11**-H), 1.58- 1.51 (m, 2 H, **6_{ax}**-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_{C} = 156.0 (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}}$ = 36.9 Hz), 134.1 (d, C-**8**), 117.7 (t, C-**9**), 115.8 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}}$ = 287.9 Hz), 77.2 (d, C-**3**), 75.4 (d, C-**5**), 73.3 (br. Signal, d, C-**4**), 72.1 (t, C-**7**), 69.3 (t, C-**10**), 45.0 (d, C-**1**), 32.6 (br. Signal, t, C-**6**), 31.4 (t, C-**2**), 26.7 (t, C-**11**) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 620.2532 (643.2430 +Na⁺); gefunden: 643.2429.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -76.3 (CHCl₃, c = 1).

R_{f} = 0.40 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

52:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 7.95 (br s, 1 H, NH), 7.69 (br s, 1 H, NH'), 5.95 (ddd, J = 10.2, 6.9, 4.1 Hz, 1 H, **8'**-H), 5.89 (ddd, J = 10.2, 5.8, 4.1 Hz, 1 H, **8**-H), 5.30 (ddd, J = 17.2, 6.2, 3.2 Hz, 2 H, **9**-H), 5.21 (ddd, J = 10.2, 6.3, 2.3 Hz, 2 H, **9'**-H), 4.34- 4.26 (m, 2 H, **1**-H, **1'**-H), 4.26- 4.21 (m, 4 H, **3**-H, **5'**-H, **7_a**-H, **7_b**-H), 4.18

(ddt, $J=12.7, 6.9, 1.3$ Hz, 1 H, **7_b'**-H), 4.12 (ddt, $J=12.7, 6.0, 1.3$ Hz, 1 H, **7_a'**-H), 3.92 (ddd, $J=5.6, 2.7, 2.7$ Hz, 1 H, **3'**-H), 3.67- 3.55 (m, 4 H, **4'**-H, **5**-H, **10**-H), 3.55- 3.49 (m, 1 H, **10'**-H), 3.47- 3.40 (m, 1 H, **10'**-H), 3.31 (dd, $J=8.4, 2.9$ Hz, 1 H, **4**-H), 3.06 (s, 1 H, OH), 2.83 (s, 1 H, OH), 2.19 (m, 2 H, **2**-H), 1.96 (m, 2 H, **6**-H), 1.78 (m, 2 H, **6'**-H), 1.63 (m, 4 H, **11**-H), 1.54 (m, 2 H, **2'**-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta_{\text{C}}=156.2$ (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}}=36.7$ Hz), 134.6 (d, C-**8**), 134.0 (d, C-**8'**), 117.6 (t, C-**9**), 117.2 (t, C-**9'**), 115.8 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}}=287.9$ Hz), 81.2 (br. Signal, d, C-**4**), 76.8 (d, C-**3**), 75.3 (br. Signal, d, C-**4'**), 74.2 (d, C-**3'**), 71.9 (t, C-**7**), 70.0 (t, C-**10**), 69.2 (t, C-**10'**), 69.1 (d, C-**5**), 45.0 (C-**1'**), 45.0 (d, C-**1**), 33.6 (t, C-**2**), 32.6 (t, C-**2'**), 32.6 (t, C-**6**), 31.4 (t, C-**6'**), 26.8 (t, C-**11**), 26.7 (t, C-**11'**) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 620.2532 (643.2430 +Na⁺); gefunden: 643.2443.

$[\alpha]_D^{20} = -77.3$ (CHCl₃, c = 1).

$R_f = 0.67$ (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

53:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}}=7.93$ (br s, 2 H, NH), 5.92 (dddd, $J=17.2, 10.5, 5.6, 5.6$ Hz, 2 H, **8**-H), 5.29 (ddd, $J=17.2, 3.0, 1.4$ Hz, 2 H, **9_a**-H), 5.20 (ddd, $J=10.5, 3.0, 1.4$ Hz, 2 H, **9_b**-H), 4.28 (dddd, $J=7.9, 3.9, 3.9, 3.7, 3.4$ Hz, 2 H, **1**-H), 4.23 (ddt, $J=12.7, 5.6, 1.4$ Hz, 2 H, **7_a**-H), 4.19- 4.24 (m, 2 H, **3**-H), 4.16 (ddt, $J=12.7, 5.6, 1.4$ Hz, 2 H, **7_b**-H), 3.62 (ddd, $J=10.4, 8.2, 4.3$ Hz, 2 H, **5**-H), 3.56 (ddd, $J=6.0, 5.8, 2.7$ Hz, 2 H, **10**-H), 3.51 (ddd, $J=6.0, 5.8, 2.7$ Hz, 2 H, **10'**-H), 3.30 (dd, $J=8.2, 3.1$ Hz, 2 H, **4**-H), 3.03 (s, 2 H, OH), 2.21 (br d, $J=12.9$ Hz, 2 H, **6_{eq}**-H), 1.99 (m, 2 H, **2_{eq}**-H), 1.75 (ddd, $J=14.4, 3.4, 2.9$ Hz, 2 H, **2_{ax}**-H), 1.61 (m, 4 H, **11**-H), 1.52 (ddd, $J=13.6, 10.4, 3.7$ Hz, 2 H, **6_{ax}**-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta_{\text{C}}=156.2$ (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}}=36.5$ Hz), 134.6 (d, C-**8**), 117.2 (t, C-**9**), 115.8 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}}=287.5$ Hz), 81.2 (d, C-**4**), 74.2 (d, C-**3**), 71.9 (t, C-**7**), 70.0 (t, C-**10**), 69.1 (d, C-**5**), 45.0 (d, C-**1**), 33.6 (t, C-**2**), 32.6 (t, C-**6**), 26.8 (t, C-**11**) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 620.2532 (643.2430 +Na⁺); gefunden: 643.2455.

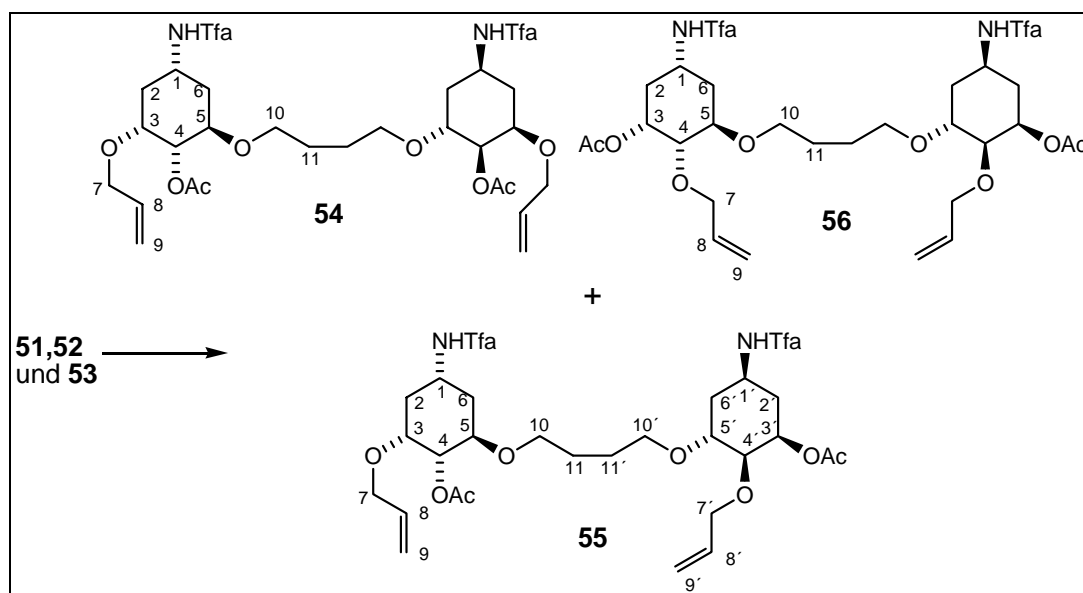
$[\alpha]_D^{20} = -84.2$ (CHCl₃, c = 1).

$R_f = 0.70$ (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

**1', 4'-O-(5)-Di-3-O-allyl-di-4-O-aceto-(3(R), 4(S), 5(R)-trihydroxycyclohexan-1(R)-
(trifluoroacetamido)-1, 4-butan (54)**

**1', 4'-O-(5) –(3-O-allyl)-(4-O-aceto)-(3'-O-aceto)-(4'-O-allyl)-Di -[(3(R), 4(S), 5(R)-
trihydroxy-cyclohexan-1(R)-(trifluoroacetamido)]-1, 4-butan (55)**

**1', 4'-O-(5)-Di-4-O-allyl-di-3-O-aceto-(3(R), 4(S), 5(R)-trihydroxycyclohexan-1(R)-
(trifluoroacetamido)-1, 4-butan (56)**



Zu 451 mg der Mischung aus den Regioisomeren **51**, **52** und **53** ($M = 620.25$, 0.727 mmol) in 20 ml CH_2Cl_2 werden 0.30 ml Et_3N (2.181 mmol, 3 Äqu.), 0.27 ml Ac_2O (2.908 mmol, 4 Äqu.) und 40 mg DMAP als Katalysator gegeben. Diese Lösung wird für 2 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (PE/EE [3:1]) und die Regioisomere getrennt. Man erhält eine Gesamtausbeute von 87%, die sich wie folgt auf die einzelnen Produkte verteilt. Von Produkt **55** konnten 253 mg ($M = 704.26$ g/mol, 0.359 mmol) als ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 49% isoliert werden. Dimer **54** ist die Minderkomponente mit 63 mg ($M = 704.65$ g/mol, 0.089 mmol) in einer Ausbeute von 12% und von **56** konnten 124 mg ($M = 704.26$ g/mol, 0.176 mmol) isoliert werden, was einer Ausbeute von 24% entspricht.

54:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.54$ (br s, 2 H, NH), 5.86 (ddt, $J = 17.2$, 10.4, 5.8 Hz, 2 H, **8-H**), 5.26 (ddd, $J = 17.2$, 3.0, 1.6 Hz, 2 H, **9_a-H**), 5.21 (ddd, $J = 10.4$, 2.7, 1.2 Hz, 2 H, **9_b-H**), 4.93 (dd, $J = 8.1$, 2.4 Hz, 2 H, **4-H**), 4.24 (dddd, $J = 8.3$, 4.8, 4.8, 4.6, 4.5 Hz, 2 H, **1-H**), 4.12 (ddt, $J = 12.4$, 5.8, 1.4 Hz, 2 H, **7_a-H**), 4.01 (ddt, $J = 12.5$, 5.8,

1.2 Hz, 2 H, **7_b**-H), 3.93 (ddd, J = 4.4, 4.3, 3.2 Hz, 2 H, **3**-H), 3.69 (ddd, J = 8.3, 8.1, 4.0 Hz, 2 H, **5**-H), 3.54 (ddd, J = 11.7, 5.7, 3.2 Hz, 2 H, **10_a**-H), 3.42 (ddd, J = 11.7, 5.7, 3.1 Hz, 2 H, **10_b**-H), 2.11 (s, 3 H, **COCH₃**), 2.10 (s, 3 H, **COCH₃**), 2.04- 2.09 (m, 2 H, **6_a**-H), 1.85- 1.91 (m, 4 H, **2**-H), 1.74- 1.65 (m, 2 H, **6_b**-H), 1.55 (m, 4 H, **11**-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_{C} = 170.2 (s, **COCH₃**), 156.2 (s, **COCF₃**, $^2J_{\text{C,F}}$ = 36.7 Hz), 133.8 (d, **C-8**), 118.0 (t, **C-9**), 115.8 (s, **CF₃**, $^1J_{\text{C,F}}$ = 287.5 Hz), 75.3 (br. Signal, d, **C-3**), 74.6 (br. Signal, d, **C-4**), 72.8 (d, **C-5**), 71.9 (t, **C-7**), 69.8 (t, **C-10**), 44.7 (d, **C-1**), 33.5 (br. Signal, t, **C-6**), 31.9 (t, **C-2**), 26.7 (t, **C-11**), 21.0 (q, **COCH₃**) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 704.2744 (727.2641 +Na⁺); gefunden: 727.2626.

$[\alpha]_D^{20}$ = -55.3 (CHCl₃, c = 1).

R_f = 0.38 (PE: EE [1:1]).

55:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 7.55 (br s, 1 H, NH), 6.58 (br d, J = 7.3 Hz, 1 H, NH'), 5.89 (dddd, J = 16.1, 11.5, 5.7, 1.1 Hz, 1 H, **8**-H), 5.87 (dddd, J = 16.0, 8.9, 5.7, 1.3 Hz, 1 H, **8'**-H), 5.31- 5.24 (m, 2 H, **9**-H), 5.22 (ddd, J = 10.4, 2.8, 1.3 Hz, 1 H, **9**-H), 5.18 (ddd, J = 10.4, 3.0, 1.3 Hz, 1 H, **9**-H), 5.17 (m, 1 H, **3'**-H), 4.97 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1 H, **4**-H), 4.30 (dddddd, J = 7.2, 5.4, 5.3, 5.2, 5.0 Hz, 1 H, **1**-H), 4.21 (dddddd, J = 9.3, 5.0, 4.8, 4.6, 4.5 Hz, 1 H, **1'**-H), 4.17- 4.11 (m, 2 H, **7**-H), 4.10- 4.00 (m, 2 H, **7**-H), 3.94 (ddd, J = 4.1, 4.1, 3.9 Hz, 1 H, **3**-H), 3.72 (ddd, J = 8.0, 8.0, 4.0 Hz, 1 H, **5**-H), 3.68- 3.64 (m, 2 H, **4'**-H, **5'**-H), 3.61- 3.43 (m, 4 H, **10**-H), 2.12 (s, 3 H, **COCH₃**), 2.08 (s, 3 H, **COCH₃**'), 2.05- 1.70 (m, 8 H, **6**-H, **2**-H), 1.61 (m, 4 H, **11**-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_{C} = 170.2 (s, **COCH₃**), 169.8 (s, **COCH₃**'), 156.2 (s, **COCF₃**, $^2J_{\text{C,F}}$ = 36.7 Hz), 134.7 (d, **C-8'**), 133.8 (d, **C-8**), 117.9 (t, **C-9**), 116.9 (t, **C-9'**), 115.8 (s, **CF₃**, $^1J_{\text{C,F}}$ = 288.2 Hz), 115.8 (s, **CF₃**', $^1J_{\text{C,F}}$ = 288.2 Hz), 75.2 (br. Signal, d, **C-3**), 75.1 (br. Signal, d, **C-4'**), 74.8 (d, **C-5'**), 72.9 (br. Signal, d, **C-4**), 72.9 (br. Signal, d, **C-5**), 72.1 (t, **C-7**), 72.0 (br. Signal, t, **C-7'**), 70.0 (d, **C-3'**), 69.7 (t, **C-10**), 69.3 (t, **C-10'**), 44.6 (d, **C-1**), 43.8 (d, **C-1'**), 31.9 und 31.2 (t, **C-2**, **C-6**), 26.7 (t, **C-11**), 26.6 (t, **C-11'**), 21.0 (q, **COCH₃**), ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 704.2744 (727.2641 +Na⁺); gefunden: 727.2626.

$[\alpha]_D^{20}$ = -33.8 (CHCl₃, c = 1).

R_f = 0.44 (PE: EE [1:1]).

56:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ_{H} = 6.48 (br d, J = 8.6 Hz, 2 H, NH), 5.89 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 2 H, **8-H**), 5.29 (ddd, J = 17.2, 3.3, 1.7 Hz, 2 H, **9_a-H**), 5.22-5.15 (m, 4 H, **9_b-H**, **3-H**), 4.21 (dddd, J = 10.5, 10.2, 8.6, 4.7, 4.7 Hz, 2 H, **1-H**), 4.14 (ddt, J = 13.0, 5.6, 1.5 Hz, 2 H, **7_a-H**), 4.01 (ddt, J = 13.0, 5.6, 1.4 Hz, 2 H, **7_b-H**), 3.70- 3.65 (m, 4 H, **4-H**, **5-H**), 3.54 (ddd, J = 8.6, 5.6, 3.2 Hz, 2 H, **10_a-H**), 3.49 (ddd, J = 8.6, 5.8, 3.0 Hz, 2 H, **10_b-H**), 2.11 (s, J = 1.0 Hz, 3 H, COCH_3), 2.10 (s, J = 1.0 Hz, 3 H, COCH_3), 2.08-1.90 (m, 4 H, **6_{eq}-H**, **2_{eq}-H**), 1.82 (ddd, J = 11.7, 10.7, 10.5 Hz, 2 H, **2_{ax}-H**), 1.77 (ddd, J = 13.1, 10.2, 2.4 Hz, 2 H, **6_{ax}-H**), 1.64 (m, 4 H, **11-H**) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , CDCl_3 = 77 ppm): δ_{C} = 169.8 (s, COCH_3), 156.2 (s, COCF_3 , $^2J_{\text{C,F}}$ = 36.9 Hz), 134.8 (d, C-**8**), 117.0 (t, C-**9**), 115.7 (s, CF_3 , $^1J_{\text{C,F}}$ = 288.1 Hz), 75.3 (d, C-**5**), 74.8 (d, C-**4**), 72.1 (t, C-**7**), 70.0 (d, C-**3**), 69.3 (t, C-**10**), 43.8 (d, C-**1**), 31.2 (t, C-**6**, C-**2**), 26.6 (t, C-**11**), 21.1 (q, COCH_3) ppm.

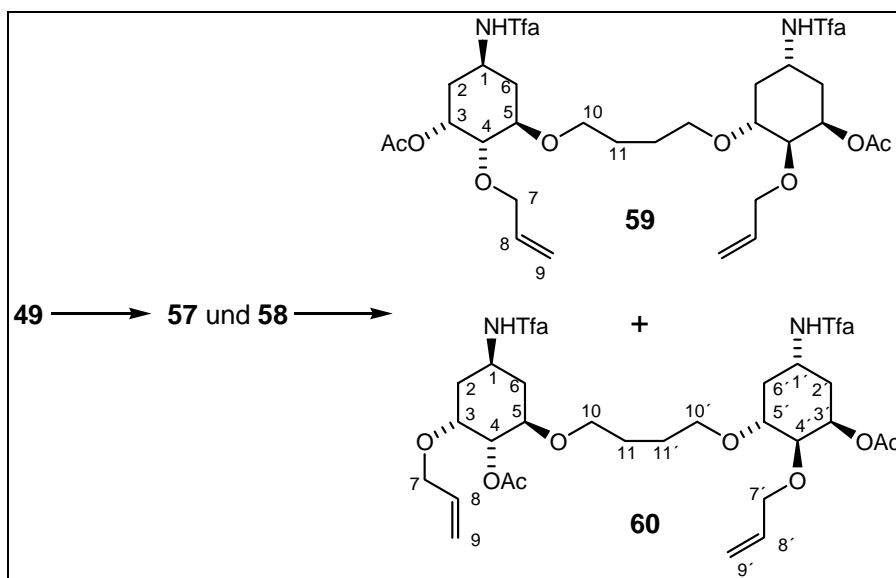
HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 704.2744 (727.2641 + Na^+); gefunden: 727.2647.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -3.1 (CHCl_3 , c = 1).

R_f = 0.54 (PE: EE [1:1]).

1', 4'-O-(5)-Di-4-O-allyl-di-3-O-aceto-(3(R), 4(S), 5(R)-trihydroxycyclohexan-1(S)-
(trifluoroacetamido)-1, 4-butan (59)

1', 4'-O-(5) -(3-O-allyl)-(4-O-aceto)-(3'-O-aceto)-(4'-O-allyl)-(-Di -(3(R), 4(S), 5(R)-
trihydroxycyclohexan-1(R)-(trifluoroacetamido)-1, 4-butan (60)



Die gleichen Prozeduren wie für **51**, **52** und **53** bzw. **54**, **55** und **56** finden auch bei der Darstellung der D-Dimere **59** und **60** Anwendung. Tetrol **49** (490 mg, $M = 540.19$ g/mol, 0.907 mmol) wird in 25 ml Toluol zusammen mit Bu_2SnO (564 mg, 2.268 mmol, 2.5 Äqu.) zunächst unter Rückfluss erhitzt und dann im zweiten Schritt 689 mg CsF (4.535 mmol, 5 Äqu.) und Allylbromid (0.38 ml, 4.535 mmol, 5 Äqu.) in 25 ml DMF verwendet. Die erhaltenen Produkte **57** und **58** werden durch eine Kieselgelsäule (EE:PE [3:1]) filtriert aber nicht getrennt. Man erhält so als Rohprodukt 661 mg ($M = 620.25$ g/mol, 1.066 mmol) eines Produktgemisches. Dieses wird in 20 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und mit Et_3N (0.34 ml, 3.192 mmol, 3 Äqu.), Ac_2O (0.40 ml, 4.256 mmol, 4 Äqu.) und 12.5 mg DMAP (0.105 mmol, 0.1 Äqu.) versetzt. Der nach der Reaktion erhaltenen Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EE [2.5:1]) gereinigt und getrennt. Die Gesamtausbeute über die zwei Stufen liegt bei 86%. Bisallylether **60** ist ein farbloses Öl (411 mg, $M = 704.26$ g/mol, 0.584 mmol, 64% über zwei Stufen), ebenso wie Dimer **59** von dem 101 mg ($M = 704.26$ g/mol, 0.143 mmol) in einer Ausbeute von 16% erhalten werden. Der restliche Anteil an Produkten besteht aus einer nicht trennbaren Mischung unbekannter Verbindungen.

59:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.83$ (br s, 2 H, NH), 5.87 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.6$ Hz, 2 H, **8-H**), 5.27 (ddd, $J = 17.2, 3.2, 1.6$ Hz, 2 H, **9-H**), 5.19 (ddd, $J = 10.4, 2.9, 1.3$ Hz, 2 H, **9'-H**), 5.15 (ddd, $J = 12.5, 4.0, 3.0$ Hz, 2 H, **3-H**), 4.34 (dddd, $J = 7.6, 3.9, 3.9, 3.9, 3.9$ Hz, 2 H, **1-H**), 4.14 (ddt, $J = 12.9, 5.6, 1.4$ Hz, 2 H, **7-H**), 4.04 (ddt, $J = 12.9, 5.6, 1.4$ Hz, 2 H, **7'-H**), 3.89 (dd, $J = 4.0, 3.8$ Hz, 2 H, **4-H**), 3.79 (ddd, $J = 4.1, 3.8, 3.7$ Hz, 2 H, **5-H**), 3.69 (ddd, $J = 11.8, 5.6, 2.9$ Hz, 2 H, **10-H**), 3.52 (ddd, $J = 11.1, 5.5, 3.1$ Hz, 2 H, **10'-H**), 2.11 (ddm, $J = 7.3, 3.9$ Hz, 2 H, **2_a-H**), 2.08 (ddm, $J = 12.1, 3.9$ Hz, 2 H, **6_a-H**), 2.07 (s, 6 H, COCH_3), 1.90 (ddd, $J = 12.5, 4.0, 3.9$ Hz, 2 H, **2_b-H**), 1.74 (ddm, $J = 4.1, 3.9$ Hz, 2 H, **6_b-H**), 1.71- 1.65 (m, 4 H, **11-H**), ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 170.3$ (s, COCH_3), 156.1 (s, COCF_3 , $^2J_{\text{C,F}} = 36.7$ Hz), 134.6 (d, C-**8**), 117.2 (t, C-**9**), 115.9 (s, CF_3 , $^1J_{\text{C,F}} = 288.1$ Hz), 77.6 (d, C-**5**), 73.0 (br. Signal, d, C-**4**), 72.4 (t, C-**7**), 69.9 (t, C-**10**), 67.9 (d, C-**3**), 45.3 (d, C-**1**), 29.9 (br. Signal, t, C-**2**), 29.0 (br. Signal, t, C-**6**), 26.7 (t, C-**11**), 21.1 (q, COCH_3) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 704.2744 (727.2641 + Na^+); gefunden: 727.2650.

$[\alpha]_D^{20} = -36$ (CHCl_3 , $c = 1$).

$R_f = 0.44$ (PE: EE [1:1]).

60:

Nicht jedes Signal kann einem bestimmten Ring zugeordnet werden.

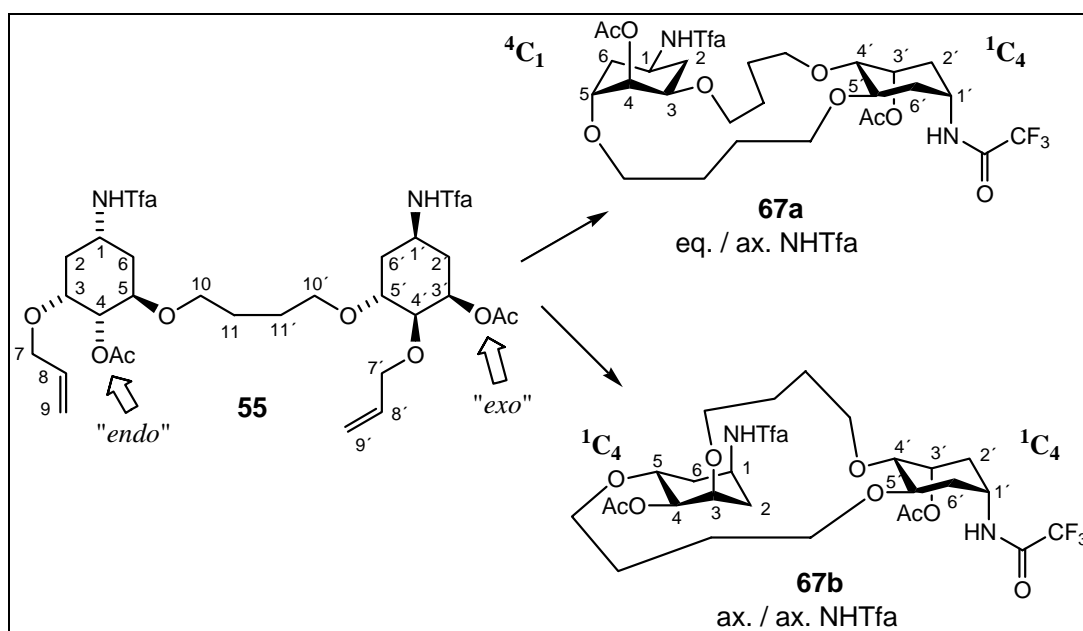
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 7.68 (br s, 1 H, NH), 7.77 (br s, 1 H, NH'), 5.88 (dddd, J = 11.4, 10.4, 5.8, 3.3 Hz, 1 H, **8-H**), 5.85 (dddd, J = 11.3, 10.4, 5.8, 3.3 Hz, 1 H, **8-H**), 5.33 (br s, 1 H, **4-H**), 5.29 (ddd, J = 7.4, 3.2, 1.6 Hz, 1 H, **9_a'-H**), 5.24 (ddd, J = 7.5, 3.2, 1.6 Hz, 1 H, **9_b'-H**), 5.20 (ddd, J = 5.7, 3.0, 1.3 Hz, 1 H, **9_a-H**), 5.18 (ddd, J = 5.7, 3.0, 1.3 Hz, 1 H, **9_b-H**), 5.14 (ddd, J = 11.6, 4.1, 2.6 Hz, 1 H, **3'-H**), 4.35 (dddd, J = 8.0, 4.0, 4.0, 4.0, 4.0 Hz, 2 H, **1'-H**, **1-H**), 4.14 (ddt, J = 12.9, 5.6, 1.4 Hz, 1 H, **7_a'-H**), 4.06 (ddt, J = 5.6, 4.4, 1.4 Hz, 1 H, **7_b'-H**), 4.03 (ddt, J = 5.8, 4.5, 1.3 Hz, 1 H, **7_a-H**), 3.99 (ddt, J = 12.6, 5.8, 1.3 Hz, 1 H, **7_b-H**), 3.88 (br s, 1 H, **4'-H**), 3.82- 3.75 (m, 3 H, **3-H**, **5'-H**, **5-H**), 3.68 (ddd, J = 11.8, 6.5, 2.4 Hz, 2 H, **10-H**), 3.58 (ddd, J = 9.0, 5.8, 5.8 Hz, 1 H, **10'-H**), 3.51 (ddd, J = 8.8, 5.7, 5.7 Hz, 1 H, **10-H**), 2.14 (dddm, J = 8.1, 4.1, 0.9 Hz, 1 H, **2_a'-H**), 2.11 (s, 3 H, COCH₃), 2.08 (s, 3 H, COCH₃'), 2.08- 1.86 (m, 4 H, **2_b'-H**, CH₂), 1.79- 1.60 (m, 7 H, **11-H**, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_{C} = 170.3 (s, COCH₃), 170.2 (s, COCH₃), 156.0 (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}}$ = 36.6 Hz), 156.0 (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}}$ = 36.5 Hz), 134.6 (d, C-**8**), 134.4 (d, C-**8**), 117.4 (t, C-**9**), 117.2 (t, C-**9'**), 115.9 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}}$ = 287.5 Hz), 77.6 (d, C-**5**), 77.2 (d, C-**5**), 76.3 (br. Signal, d, C-**3**), 74.0 (br. Signal, d, C-**4'**), 72.4 (t, C-**7'**), 70.3 (t, C-**7**), 70.0 (t, C-**10**), 69.9 (br. Signal, d, C-**4**), 67.9 (d, C-**3'**), 45.3 (d, C-**1**), 45.3 (d, C-**1'**), 31.1 (br. Signal, t), 30.0 (br. Signal, t), 29.9 (br. Signal, t), 29.2 (br. Signal, t), 26.7 (t, C-**11**), 26.6 (t, C-**11**), 21.1 (q, COCH₃), 21.0 (q, COCH₃) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 704.2744 (727.2641 +Na⁺); gefunden: 727.2653.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -46.2 (CHCl₃, c = 1).

R_f = 0.39 (PE: EE [1:1]).

Makrocyclus (**67a**) und Makrocyclus (**67b**)

Bisallylether **55** (328 mg, $M = 704.65$ g/mol, 0.466 mmol) und Katalysator **43** (38 mg, 0.047 mmol, 0.1 Äqu.) werden in 50 ml entgastem Benzol gelöst und für 36 h bei 40°C erhitzt. Anschließend werden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand über eine Kieselgel-Säule (PE/ EE [2:1]) filtriert. Man erhält ein farbloses Öl (236 mg, $M = 676.60$ g/mol, 0.349 mmol) in 75% Ausbeute, welches gleich weiter eingesetzt wird. 180 mg davon ($M = 676.60$ g/mol, 0.266 mmol) werden zusammen mit 24.2 mg PtO_2 (0.106 mmol, 0.5 Äqu.) in 12.5 ml einer Mischung aus EE/ CH_2Cl_2 /MeOH (16:8:1) aufgenommen und unter eine H_2 -Atmosphäre verbracht. Nach Beendigung der Reaktion können die Produkte, in einer Gesamtausbeute von 67% über zwei Stufen, isoliert werden. Eine Trennung der beiden Konformations-Isomere gelingt durch mehrmalige Säulenchromatographie (PE/ EE [2:1]). Von Dimer **67a** konnten so 77.5 mg ($M = 678.62$ g/mol, 0.114 mmol, 42% Ausbeute) als ein farbloses Öl erhalten werden. Des Weiteren wurde eine Mischfraktion von 27.4 mg ($M = 678.62$ g/mol, 0.040 mmol, 15%) erhalten. Makrozyklus **67b** ist die Minderkomponente, von der 15.9 mg ($M = 678.62$ g/mol, 0.023 mmol) in 9% Ausbeute isoliert werden konnten.

67a:

${}^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.19$ (br d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, NH'), 6.50 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, NH), 5.50 (br s, $3'-\text{H}$), 5.29 (dd, $J = 2.9, 2.7$ Hz, 1 H, $4-\text{H}$), 4.35 (dddd, $J = 8.1, 4.6, 4.6, 4.5, 4.3$ Hz, 1 H, $1'-\text{H}$), 4.20 (dddd, $J = 12.4, 12.4, 8.0, 4.2, 3.9$ Hz, 1 H, $1-\text{H}$), 3.82 (ddd, $J = 11.9, 3.6, 2.9$ Hz, 1 H, $3-\text{H}$), 3.78 (ddd, $J = 10.1, 4.9, 4.9$ Hz, 1 H, $7_a'-\text{H}$), 3.68 (ddd, $J = 9.5, 4.7, 4.6$ Hz, 1 H, 10_a-H), 3.65 (ddm, $J = 9.0, 5.4$ Hz,

1 H, **5'**-H), 3.64- 3.54 (m, 5 H, **5**-H, CH₂), 3.50 (ddd, $J = 8.6, 8.6, 3.7$ Hz, 1 H, **10_b**-H), 3.41 (dd, $J = 7.3, 2.5$ Hz, 1 H, **4'**-H), 3.38 (ddd, $J = 9.5, 8.6, 3.6$ Hz, 1 H, **7_b'**-H), 2.21- 2.14 (m, 1 H, **6_a**-H), 2.13 (s, 3 H, COCH₃), 2.11 (s, 3 H, COCH₃), 2.12- 2.09 (m, 1 H, **6_a'**-H), 2.02 (ddd, $J = 14.0, 3.9, 3.8$ Hz, 1 H, **2_a**-H), 1.97- 1.87 (m, 2 H, **2_a'**-H, **2_b'**-H), 1.79 (ddd, $J = 14.0, 4.2, 2.4$ Hz, 1 H, **2_b**-H), 1.76- 1.55 (m, 12 H, **6_b'**-H, CH₂), 1.54- 1.43 (m, 4 H, **6_b**-H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta_{\text{C}} = 170.0$ (q, COCH₃), 169.3 (q, COCH₃), 156.4 (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}} = 37.0$ Hz), 155.2 (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}} = 36.8$ Hz), 115.8 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}} = 287.9$ Hz), 115.7 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}} = 288.0$ Hz), 78.7 (br. Signal, d, C-**4'**), 74.2 (d, C-**5**), 73.6 (d, C-**5'**), 71.0 (d, C-**3**), 70.3 (t, C-**10**), 69.9 (t, C-**7**), 69.7 (t, C-**7'**), 69.4 (d, C-**3'**), 68.1 (t, C-**10'**), 67.8 (d, C-**4**), 44.6 (d, C-**1**), 43.7 (d, C-**1'**), 33.3 (t, C-**6'**), 32.4 (t, C-**6**), 31.5 (t, C-**2'**), 31.3 (t, C-**2**), 27.0 (t, C-**11**), 26.2 (t, C-**8**), 25.2 (t, C-**8'**, C-**11'**), 21.1 (t, COCH₃), 20.9 (t, COCH₃) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 678.2587 (701.2485 + Na⁺), gefunden: 701.2490.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.4$ (c=1, CHCl₃).

$R_{\text{f}} = 0.60$ (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

67b:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 8.24$ (br d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, NH), 6.90 (br s, 1 H, NH'), 5.45 (br s, **3'**-H), 4.77 (dd, $J = 10.3, 2.7$ Hz, 1 H, **4**-H), 4.40- 4.35 (m, 1 H, **1**-H), 4.34- 4.29 (m, 1 H, **1'**-H), 4.00 (br dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 2 H, **3**-H), 3.89 (ddd, $J = 11.2, 10.3, 4.2$ Hz, 1 H, **5**-H), 3.83 (dd, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1 H, CH₂), 3.70- 3.63 (m, 4 H, CH₂, **5'**-H), 3.63- 3.57 (m, 2 H, CH₂), 3.56- 3.50 (m, 2 H, CH₂), 3.50- 3.43 (m, 4 H, CH₂), 3.37 (dd, $J = 6.8, 3.0$ Hz, 1 H, **4'**-H), 2.42 (dm, $J = 13.7$ Hz, 1 H, **6_a**-H), 2.13 (s, 3 H, COCH₃), 2.11 (s, 3 H, COCH₃), 2.09- 2.12 (m, 1 H, **6_a'**-H), 2.02 (ddd, $J = 15.1, 5.6, 2.6$ Hz, 1 H, **2_a**-H), 1.97- 1.87 (m, 2 H, **2_a'**-H, **2_b'**-H), 1.79 (ddd, $J = 15.0, 4.4, 2.4$ Hz, 1 H, **2_b**-H), 1.76- 1.55 (m, 12 H, **6_b'**-H, CH₂), 1.54- 1.43 (m, 4 H, **6_b**-H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta_{\text{C}} = 170.1$ (q, COCH₃), 169.2 (q, COCH₃), 156.0 (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}} = 36.7$ Hz), 155.7 (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}} = 36.5$ Hz), 116.0 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}} = 288.6$ Hz), 115.8 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}} = 288.1$ Hz), 78.5 (br. Signal, d, C-**4'**), 77.8 (d, C-**3**), 77.1 (d, C-**4**), 73.1 (d, C-**5'**), 72.9 (t, C-**7**, C-**7'**), 70.7 (t), 70.0 (d, C-**5**), 69.5 (d, C-**3'**), 68.9 (t), 68.4 (t, C-**10**, C-**10'**), 45.4 (d, C-**1**), 45.4 (d, C-**1'**), 34.4 (t, C-**6**), 32.2 (t, C-**2**, C-**6'**), 27.4 (t), 26.2 (t), 25.2 (t), 21.1 (t, COCH₃), 20.9 (t, COCH₃) ppm.

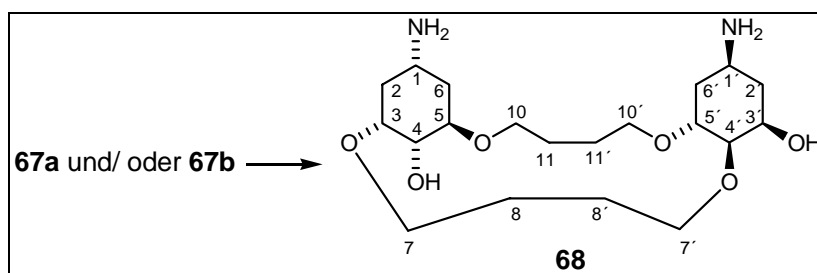
HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 678.2587 (701.2485 + Na⁺); gefunden: 701.2452.

HRMS (ESI): m/z für negative Ionen: berechnet: 678.2587 (677.2509 - H⁺); gefunden: 677.2493.

$[\alpha]_D^{20} = -63.8$ (c=1, CHCl₃).

$R_f = 0.60$ (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

Aminoalkohol (68)



Die geschützten Aminoalkohole **67a** und/ oder **67b** (27.4 mg, M= 678.62 g/mol, 0.040 mmol) werden in 4 ml eines MeOH/ H₂O-Gemisches (1:1) gelöst, zu welchem 19.4 mg NaOH (0.485 mmol, 12 Äqu.) gegeben werden. Die Lösung rührt für 2 h bei RT und wird nach Beendigung der Reaktion mit Trockeneis neutralisiert. Nach Entfernen aller flüchtiger Komponenten im Vakuum wird der Rückstand in H₂O aufgenommen und mit Reversed Phase (C18) Säulenchromatographie gereinigt (H₂O → H₂O: MeOH [4:1] → [3:2] → [1:1]). Man erhält Produkt **68** (12.9 mg, M= 402.53 g/mol, 0.032 mmol) als einen weißen, amorphen Feststoff in einer Ausbeute von 81%.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₃ = 3.31 ppm): $\delta_H =$ 3.94 (br d, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 4-H), 3.88 (ddd, $J = 10.0, 3.5, 2.7$ Hz, 1 H, 3'-H), 3.79- 3.72 (m, 2 H, 5'-H, CH₂), 3.70- 3.63 (m, 3 H, 5-H, 2x CH₂), 3.63- 3.52 (m, 5 H, 5-H, CH₂), 3.47- 3.40 (m, 2 H, 4'-H, CH₂), 2.96 (dddd, $J = 9.5, 9.5, 3.9, 3.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 2.90 (dddd, $J = 11.2, 11.2, 3.9, 3.9$ Hz, 1 H, 1-H), 1.91- 1.81 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.80- 1.46 (m, 14 H) ppm.

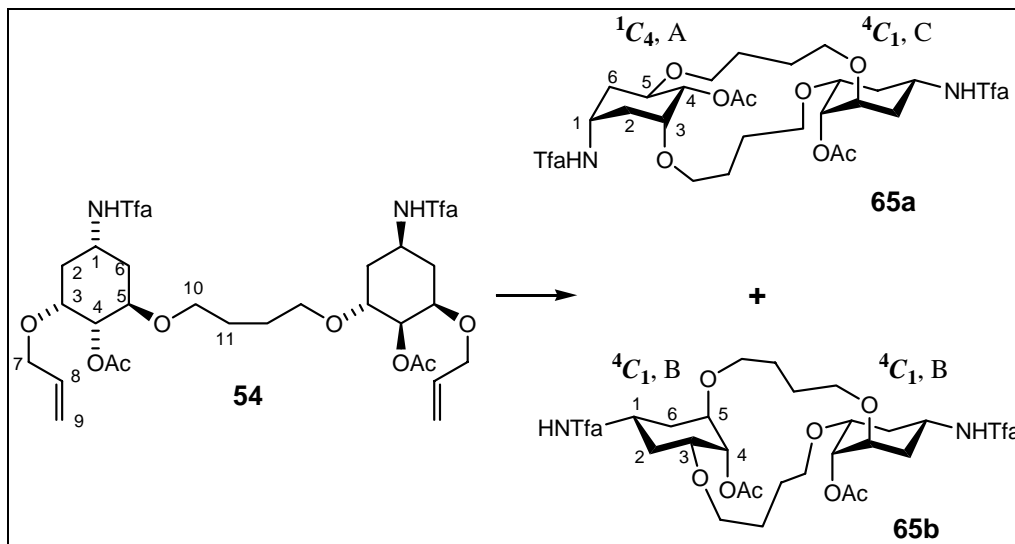
¹³C-NMR (100 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₄ = 49 ppm): $\delta_C =$ 80.0 (d, C-4'), 79.2 (d, C-3), 76.1 (d, C-5, C-5'), 71.4 (t), 70.8 (t), 70.2 (t), 69.1 (d, C-4, C-3'), 68.6 (t), 45.9 und 45.7 (d, C-1, C-1'), 38.6 (t), 36.3 (t), 35.6 (t, C-6), 34.9 (t, C-2), 28.3 (t), 27.2 (t), 27.1 (t), 26.7 (t) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 402.2730 (425.2628 + Na⁺); gefunden: 425.2636.

$[\alpha]_D^{20} = -11.1$ ($c=1$, MeOH).

$R_f = 0$ (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

Makrocyclus (65)



Gemäß der Prozedur zur Ringschluss-Metathese zu **67a** und **67b** wird auch hier verfahren. Bisallylether **54** (63 mg, $M = 704.65$ g/mol, 0.089 mmol) und Katalysator **43** (7.4 mg, $M = 822.96$ g/mol, 0.010 mmol, 0.11 Äqu.) werden in 60 ml entgastem Benzol gelöst. Der nach der Reaktion erhaltene Rückstand wird durch eine Kieselgelsäule chromatographiert (EE: PE [2:1]) und so 30.2 mg (0.045 mmol, 50% Ausbeute) eines Produktgemisches erhalten. Dieses wird nicht getrennt, sondern gleich weiter in der folgenden Hydrierung eingesetzt. 25 mg dieser Mischung ($M = 676.60$ g/mol, 0.037 mmol) werden in 2.5 ml des Lösungsmittel-Gemisches gelöst, mit PtO₂ (3.3 mg, 0.015 mmol, 0.5 Äqu.) versetzt und einer H₂-Atmosphäre ausgesetzt. Produkt **65** wird nach der Aufarbeitung als ein farbloses Öl (21.6 mg, $M = 678.62$ g/mol, 0.032 mmol) in einer Ausbeute von 86% erhalten.

Dieses Produkt besteht jedoch aus zwei untrennbaren Konformeren **65a** und **65b** im Verhältnis von ca. 1:1. Die Signale, die sich eindeutig zuordnen lassen, erhalten die Indizes A und C für die beiden Sesselkonformationen von **65a** und B für die von **65b**.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 7.26 ppm): $\delta_H = 8.07$ (br d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, **NH^A**), 6.23- 6.17 (m, 3 H, **NH^{B,C}**), 5.31 (dd, $J = 2.7, 2.7$ Hz, 1 H, **4^C-H**), 5.29 (dd, $J = 2.6, 2.6$ Hz, 2 H, **4^B-H**), 4.75 (dd, $J = 10.0, 2.7$ Hz, 1 H, **4^A-H**), 4.40 (br s, 1 H, **1^A-H**), 4.26- 4.11 (m, 3 H, **1^{B,C}-H**), 3.94 (br s, 1 H, **3^A-H**), 3.81- 3.45 (m, 27 H, **3-H**, **5-H**, **7-H**, **10-H**), 3.43- 3.37 (m, 3 H, **7-H**), 2.38 (dm, $J = 13.9$, 1 H, **6^A-H**), 2.24- 2.14 (m, 6 H), 2.23 (s, **COCH₃**), 2.12-

2.06 (m, 18 H, **2^A**-H), 2.12 (s, COCH₃), 2.09 (s, COCH₃), 1.90- 1.82 (m, 1 H), 1.79- 1.69 (m, 10 H, **2^A**-H), 1.68- 1.50 (m, 22 H, **6^A**-H), 1.49- 1.42 (m, 2 H) ppm.

TOCSY 31a/A (500 MHz, CDCl₃, **4^A**-H = 4.75 ppm): δ_{H} = 8.07 (d), 4.75 (dd), 4.40 (br s), 3.94 (br s), 3.73 (ddd), 2.38 (br d), 2.03 (dd), 1.46 (ddd), 1.73 (ddd), 1.54 (ddd) ppm.

TOCSY 31a/C (500 MHz, CDCl₃, **4^C**-H = 5.31 ppm): δ_{H} = 6.19 (d), 5.31 (t), 4.16 (ddt), 3.79 (ddd), 3.65 (dd), 2.20 (br d), 2.09 (br d), 1.66 (q) ppm.

TOCSY 31a/B (500 MHz, CDCl₃, **4^B**-H = 5.29 ppm): δ_{H} = 5.29 (t), 6.21 (d), 4.21 (dt), 3.77 (ddd), 3.65 (dd), 2.18 (br d), 2.07 (br d), 1.62 (q), 1.55 (ddd) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_{C} = 170.6 (q, COCH₃), 169.9 (q, COCH₃), 169.9 (q, COCH₃), 156.4 (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}}$ = 36.9 Hz), 156.3 (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}}$ = 36.7 Hz), 156.3 (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}}$ = 36.7 Hz), 116.0 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}}$ = 288.1 Hz), 115.8 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}}$ = 288.1 Hz), 115.7 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}}$ = 288.1 Hz), 78.3 (d, C-**3^A**), 77.2 (d), 76.8 (d, C-**4^A**), 74.7 (d), 74.5 (d), 73.0 (d), 72.3 (t, C-**7**), 72.2 (d), 71.5 (d, C-**5^A**), 70.3 (t), 70.1 (t), 70.0 (t), 69.0 (t), 68.5 (t), 68.1 (d), 68.0 (d, C-**4^B**), 45.3 (d, C-**1**), 44.0 (d, C-**1**), 43.6 (d, C-**1**), 35.1 (t, C-**6^A**), 32.6 (t), 32.2 (t), 31.5 (t), 31.3 (t), 29.7 (t), 27.8 (t), 27.3 (t), 27.3 (t), 26.1 (t), 25.5 (t), 25.5 (t), 21.2 (q, COCH₃), 21.1 (q, COCH₃), 21.1 (q, COCH₃) ppm.

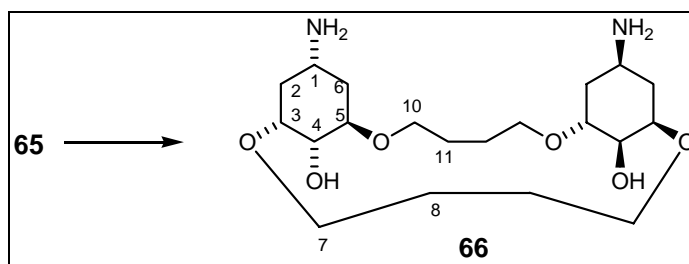
HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 678.2587 (701.2485 + Na⁺); gefunden: 701.2507.

R_f = 0.66 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

R_f = 0.58 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

R_f = 0.48 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

Aminoalkohol (**66**)



Basierend auf der Entschützungsprozedur zu Verbindung **68**, wird der geschützte Aminoalkohol **65** (26 mg, M= 678.62 g/mol, 0.038 mmol) zusammen mit NaOH (18.4 mg, 0.460 mmol) in 2 ml MeOH/H₂O (1:1) gelöst. Nach Neutralisierung und Entfernung der flüchtigen Bestandteile wird der Rückstand in H₂O aufgenommen und mit Reversed Phase (C18) Säulenchromatographie gereinigt (H₂O → H₂O: MeOH [4:1] → [3:2] → [1:1]), um so 10.4 mg von Produkt **66** (M= 402.53 g/mol, 0.026 mmol) in einer Ausbeute von 67% zu

erhalten. Des Weiteren kann ein zweites Konformer in geringem Maße beobachtet, aber nicht abgetrennt wird. Dessen Signale sind mit X betitelt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4 , $\text{MeOH-d}_3 = 3.31$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 4.05$ (br s, X), 3.98 (br s, X), 3.95- 3.86 (br s, 2 H, **4-H**), 3.79 (br s, X), 3.73- 3.47 (m, 12 H, **3-H**, **5-H**, **7-H**, **10-H**), 2.92 (dddd, $J = 10.0, 9.9, 4.2, 4.2$ Hz, 2 H, **1-H**), 1.87- 1.50 (m, 16 H, **2-H**, **6-H**, **8-H**, **11-H**) ppm.

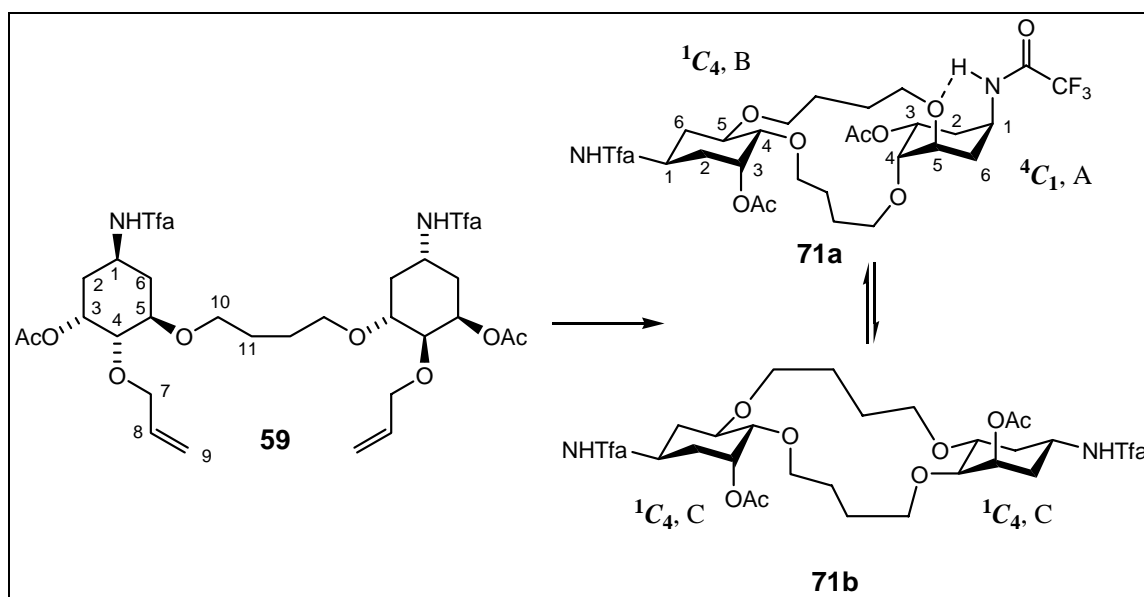
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH-d_4 , $\text{MeOH-d}_4 = 49$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 77.4$ und 78.8 (d, **C-3**, **C-5**), 69.4 (d, **C-4**), 69.3 und 70.9 (t, **C-7**, **C-10**), 45.9 (d, **C-1**), 35.4 und 35.9 (t, **C-2**, **C-6**), 27.2 und 28.3 (t, **C-8**, **C-11**) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 402.2730 ($403.2808 + \text{H}^+$); gefunden: 403.2804.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.0$ ($c=1$, MeOH).

$R_{\text{f}} = 0$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

Makrocyclus (71)



Gemäß der Prozedur zur Ringschluss-Metathese zu **67a** und **67b** wird auch hier verfahren. Bisallylether **59** (361 mg, $M = 704.65$ g/mol, 0.512 mmol) und Katalysator **43** (31 mg, $M = 822.96$ g/mol, 0.038 mmol, 0.07 Äqu.) werden in 170 ml entgastem CH_2Cl_2 gelöst. Der nach der Reaktion erhaltene Rückstand wird durch eine Kieselgelsäule gereinigt (EE: PE [3:1]) und so 230 mg ($M = 676.60$ g/mol, 0.340 mmol, 66%) eines Produktgemisches erhalten. 43.2 mg Edukt **59** (0.061 mmol, 12 %) konnten ebenfalls reisoliert werden. Das Produkt wird gleich weiter in der folgenden Hydrierung eingesetzt. Dazu wird es in 5 ml

des Lösungsmittel-Gemisches gelöst, mit PtO₂ (31 mg, 0.136 mmol, 0.4 Äqu.) versetzt und einer H₂-Atmosphäre ausgesetzt. Produkt **71** wird nach der Aufarbeitung als ein farbloses Öl (187 mg, M= 678.62 g/mol, 0.276 mmol) in einer Ausbeute von 81% erhalten.

NMR-Messungen in CDCl₃ bei Raumtemperatur liefern nur breite und unpräzise Spektren, weshalb Tieftemperatur-Messungen zur Struktur- und Konformationsanalyse notwendig waren.

Raumtemperatur in CDCl₃; sehr breite und unpräzise Signale.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 6.64- 7.11 (br m, 2 H, **NH**), 5.35- 5.18 (br s, 2 H, **3-H**), 4.26- 4.12 (m, 2 H, **1-H**), 3.75- 3.57 (m, **6 H**, **5-H**, CH₂), 3.48- 3.35 (m, 4 H, **4-H**, CH₂), 3.33- 3.21 (m, 2 H, CH₂), 2.29- 2.11 (m, 2 H, **6_a-H**), 2.09- 1.98 (m, 8 H, COCH₃, **2_a-H**), 1.71- 1.46 (m, 10 H, **2_b-H**, **8-H**, **11-H**), 1.45- 1.31 (m, 2 H, **6_b-H**) ppm.

220 K in CDCl₃; scharfe Signale und drei Ring-Konformationen: eine Haupt- (A und B) und eine Minder-Konformation (C); siehe Reaktionsschema.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 8.28 (br d, J = 7.4 Hz, 1 H, **NH^A**), 7.08- 7.00 (br s, 1 H, **NH^B**), 5.59- 5.53 (br s, 1 H, **3^B-H**), 5.44 (br t, 1 H, **3^C-H**), 4.99 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, **3^A-H**), 4.30- 4.24 (m, 1 H, **1^A-H**), 4.24- 4.13 (m, 1 H, **1^B-H**), 3.92- 3.85 (m, 1 H, **7^B-H**), 3.84- 3.78 (m, 1 H, **10^B-H**), 3.77- 3.70 (m, 2 H, **4^A-H**, **5^A-H**), 3.69- 3.57 (m, 3 H, **5^B-H**, **10^A-H**, **7^A-H**), 3.53- 3.33 (m, 1 H + 2 H, **5^C-H**, **10^A-H**, **10^C-H**), 3.31- 3.20 (m, 1 H, **7^A-H**), 3.19- 3.12 (m, 2 H, **4^B-H**, **10^B-H**), 3.10- 3.02 (m, 1 H, **7^B-H**), 2.61- 2.53 (m, 1 H, **6_{eq}^B-H**), 2.12 (s, 3 H, COCH₃), 2.08 (s, 3 H, COCH₃), 2.06- 2.00 (m, 3 H), 1.94- 1.79 (m, 3 H, **6_{ax}^A-H**), 1.69- 1.62 (m, 1 H, **6_{eq}^A-H**), 1.61- 1.45 (m, 4 H), 1.43- 1.31 (m, 3 H), 1.30- 1.21 (m, 1 H), 1.21- 1.11 (m, 3 H, **6_{ax}^B-H**) ppm.

Raumtemperatur in MeOH-d₄; scharfe Signale.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 5.49 (ddd, J = 3.5, 3.2, 3.1 Hz, 2 H, **3-H**), 4.10 (dddd, J = 12.1, 12.0, 4.1, 3.9 Hz, 2 H, **1-H**), 3.73- 3.65 (m, 4 H, CH₂), 3.53 (ddd, J = 11.4, 9.4, 4.4 Hz, 2 H, **5-H**), 3.61- 3.52 (m, 2 H, CH₂), 3.51- 3.44 (m, 2 H, CH₂), 3.22 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 2 H, **4-H**), 2.27 (ddd, J = 12.1, 4.5, 4.4 Hz, 2 H, **6_a-H**), 2.09 (s, 6 H, COCH₃), 2.00 (ddd, J = 13.8, 3.9, 3.5 Hz, 2 H, **2_a-H**), 1.77- 1.50 (m, 10 H, **2_b-H**, **8-H**, **11-H**), 1.37 (ddd, J = 12.1, 12.0, 11.4 Hz, 2 H, **6_b-H**) ppm.

Raumtemperatur in CDCl₃; breite Signale, C-4 nicht detektierbar:

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_{C} = 170.2 (s, COCH₃), 156.4 (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}}$ = 36.9 Hz), 115.7 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}}$ = 288.1 Hz), 75.6 (d, C-5), 70.3 (br. Signal, t), 69.2 (t), 67.2 (d, C-3), 44.4 (d, C-1), 32.2 (br. Signal, t), 26.0 und 26.3 (t, C-8, C-11), 21.1 (t, COCH₃) ppm.

Raumtemperatur in MeOH-d₄:

¹³C-NMR (125 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₄ = 49 ppm): δ_{C} = 171.9 (s, COCH₃), 158.2 (s, COCF₃, $^2J_{\text{C,F}}$ = 37.0 Hz), 117.4 (s, CF₃, $^1J_{\text{C,F}}$ = 286.7 Hz), 82.7 (d, C-4), 77.2 (d, C-5), 71.6 und 71.7 (t, C-7, C-10), 69.3 (d, C-3), 44.6 (d, C-1), 36.6 (t, C-6), 34.7 (t, C-2), 27.8 und 28.2 (t, C-8, C-11), 21.0 (t, COCH₃) ppm.

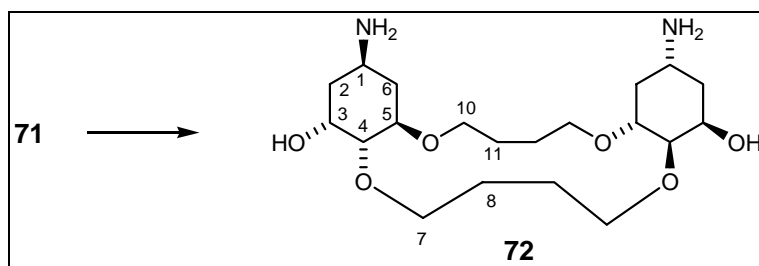
HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 678.2587 (701.2485 + Na⁺); gefunden: 701.2482.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -48.2 (CHCl₃, c = 1).

R_{f} = 0.48 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]); aus Methanol.

R_{f} = 0.62, R_{f} = 0.54 und R_{f} = 0.48 (CH₂Cl₂: MeOH [9: 1]); aus Chloroform.

Aminoalkohol (72)



Basierend auf der Prozedur für Verbindung **68**, wird der geschützte Aminoalkohol **71** (77.6 mg, M= 678.62 g/mol, 0.114 mmol) zusammen mit NaOH (91.5 mg, 2.288 mmol, 20 Äqu.) in 4 ml MeOH/ H₂O (1:1) gelöst. Nach Neutralisierung und Entfernung der flüchtigen Bestandteile wird der Rückstand in H₂O aufgenommen und mit Reversed Phase (C18) Säulenchromatographie gereinigt (H₂O → H₂O: MeOH [4:1] → [3:2] → [1:1]), um so 28 mg an Produkt **72** (M= 402.53 g/mol, 0.070 mmol) als einen farblosen Sirup in einer Ausbeute von 61% zu erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₃ = 3.31 ppm): δ_{H} = 4.14 (ddd, J = 3.1, 3.5, 2.6 Hz, 2 H, 3-H), 3.75 (dt, J = 8.7, 5.4 Hz, 2 H, 7_a-H), 3.67 (ddd, J = 8.9, 6.0, 5.6 Hz, 2 H, 10_a-H), 3.66- 3.52 (m, 4 H, 5-H, 10_b-H), 3.47 (dt, J = 4.5, 5.2 Hz, 2 H, 7_b-H), 3.11 (dd, J = 9.2,

3.0 Hz, 2 H, **4-H**), 3.08 (dddd, $J = 11.6, 11.5, 4.0, 3.9$ Hz, 2 H, **1-H**), 2.21 (ddd, $J = 11.8, 7.1, 4.0$ Hz, 2 H, **6_a-H**), 2.02 (ddd, $J = 13.5, 6.5, 3.5$ Hz, 2 H, **2_a-H**), 1.75 (m, 4 H, **8-H**), 1.68 (m, 4 H, **11-H**), 1.29 (ddd, $J = 13.5, 11.5, 2.6$, 2 H, **2_b-H**), 1.11 (ddd, $J = 11.8, 11.8, 11.6$ Hz, 2 H, **6_b-H**) ppm.

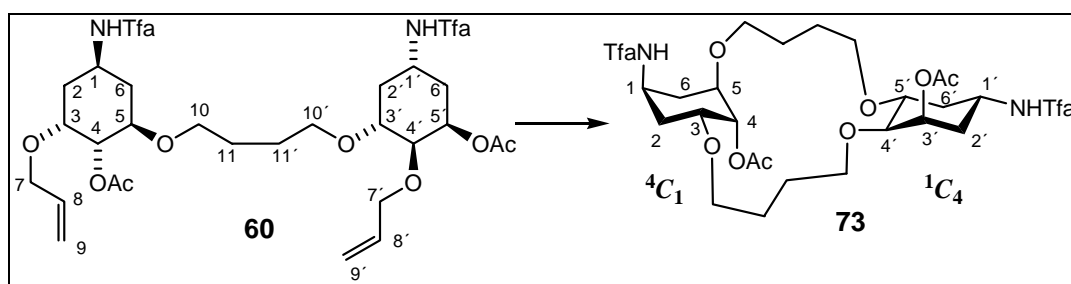
^{13}C -NMR (100 MHz, MeOH- d_4 , MeOH- $d_4 = 49$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 85.0$ (d, C-**4**), 77.5 (d, C-**5**), 71.3 (t, C-**7**, C-**10**), 67.5 (d, C-**3**), 44.5 (d, C-**1**), 41.0 (t, C-**2**, C-**6**), 28.1 und 28.0 (t, C-**8**, C-**11**) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 402.2730 (403.2808 + H^+); gefunden: 403.2819.

$[\alpha]_D^{20} = -93.4$ ($c=1$, MeOH).

$R_f = 0.0$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

Makrocyclus (**73**)



Gemäß der Prozedur zur Ringschluss-Metathese für die Verbindungen **67a** und **67b** wird auch hier verfahren. Bisallylether **60** (67.6 mg, $M = 704.65$ g/mol, 0.095 mmol) und Katalysator **43** (8 mg, $M = 822.96$ g/mol, 0.010 mmol, 0.1 Äqu.) werden in 27 ml entgastem CH_2Cl_2 gelöst. Der nach der Reaktion erhaltene Rückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt (EE: PE [3:1]) und so 26.9 mg ($M = 676.60$ g/mol, 0.040 mmol, 42%) eines öligen Produktgemisches erhalten. Das Produkt wird gleich weiter in der folgenden Hydrierung eingesetzt. Dazu wird es in 2.5 ml des Lösungsmittel-Gemisches gelöst, mit PtO_2 (4 mg, 0.015 mmol) versetzt und einer H_2 -Atmosphäre ausgesetzt. Produkt **73** wird nach der Aufarbeitung als ein farbloses Öl (25.0 mg, $M = 678.62$ g/mol, 0.037 mmol) in einer Ausbeute von 93% erhalten, dies entspricht einer Ausbeute von 39% über zwei Stufen. Das Produkt liegt jedoch zu einem kleinen Teil auch noch in einer anderen Sessel-Konformation vor, die sich schlecht detektieren lässt.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.97$ (br d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, NH), 6.95-6.68 (br s, 1 H, NH'), 5.46 (dd, $J = 3.3, 3.3$ Hz, 1 H, **4-H**), 5.39 (br s, 1 H, **3'-H**), 4.37 (dddd, $J = 7.0, 3.8, 3.5, 3.5, 3.0$ Hz, 1 H, **1-H**), 4.24 (dddd, $J = 8.9, 8.7, 8.5, 4.4, 4.1$ Hz,

1 H, 1'-H), 3.83- 3.70 (m, 5 H, 3-H, 5-H, CH₂), 3.70- 3.64 (m, 1 H, CH₂), 3.63- 3.55 (m, 3 H, 5'-H, CH₂), 3.52- 3.45 (m, 2 H, 4'-H, CH₂), 3.40 (ddd, $J = 10.1, 7.5, 3.4$ Hz, 1 H, CH₂), 2.34- 2.26 (m, 1 H, CH₂), 2.14- 2.11 (m, 1 H, CH₂), 2.08 (s, 3 H, COCH₃), 1.89 (ddd, $J = 15.0, 4.0, 3.2$ Hz, 1 H, CH₂), 1.85- 1.78 (m, 2 H), 1.77- 1.61 (m, 7 H, CH₂), 1.60- 1.53 (m, 2 H), 1.52- 1.44 (m, 2 H, CH₂) ppm.

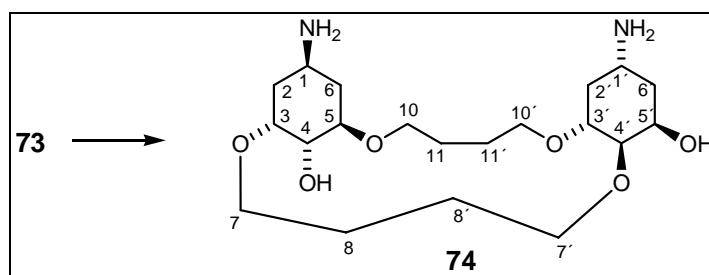
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta_C = 170.2$ (q, COCH₃), 156.4 (s, COCF₃, $^2J_{C,F} = 37.0$ Hz), 155.9 (s, COCF₃, $^2J_{C,F} = 36.5$ Hz), 116.0 (s, CF₃, $^1J_{C,F} = 288.7$ Hz), 115.7 (s, CF₃, $^1J_{C,F} = 287.5$ Hz), 77.6 (d), 76.1 (d), 71.0 (t), 70.5 (t), 69.5 (t), 69.0 (d), 68.6 (t), 68.0 (d, C-4), 67.2 (d, C-3'), 45.7 (d, C-1), 44.1 (d, C-1'), 30.2 (t), 28.6 (t), 27.2 (t), 26.3 (t), 26.1 (t), 25.7 (t), 21.1 (t, COCH₃), 21.0 (t, COCH₃) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 678.2587 (701.2485 + Na⁺); gefunden: 701.2498.

$[\alpha]_D^{20} = -55.0$ (c=1, CHCl₃).

R_f = 0.5 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

Aminoalkohol (74)



Basierend auf der Prozedur für Verbindung **68**, wird der geschützte Aminoalkohol **73** (20 mg, M= 678.62 g/mol, 0.029 mmol) zusammen mit NaOH (14 mg, 0.354 mmol, 12 Äqu.) in 2 ml MeOH/H₂O (1:1) gelöst. Nach Neutralisierung und Entfernung der flüchtigen Bestandteile wird der Rückstand in H₂O aufgenommen und mit Reverse Phase (C18) Säulenchromatographie gereinigt (H₂O → H₂O: MeOH [4:1] → [3:2] → [1:1]), um so 10.1 mg an Produkt **74** (M= 402.53 g/mol, 0.025 mmol) als einen farblosen Sirup in einer Ausbeute von 86% zu erhalten.

Signale für den *exo*-Alkoholring (ˆ) können zugeordnet werden und liefern auch Kopplungskonstanten, während die Signale für der *endo*-Alkoholring nur als breite Multipletts auftreten.

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₃ = 3.31 ppm): $\delta_H = 4.18$ - 4.12 (m, 1 H, 3'-H), 3.80- 3.64 (m, 7 H), 3.64- 3.54 (m, 3 H, 5'-H), 3.53- 3.44 (m, 2 H), 3.14 (dd, $J = 8.8$,

2.5 Hz, 1 H, **4'**-H), 3.11- 2.99 (m, 1 H, **1**-H), 3.07 (dddd, $J= 11.2, 11.1, 4.0, 3.9$ Hz, 1 H, **1'**-H), 2.27- 2.19 (m, 1 H, **6_a'**-H), 2.18- 2.04 (m, 1 H), 2.04- 1.95 (m, 1 H), 2.00 (ddd, $J= 13.6, 6.6, 4.0$ Hz, 1 H, **2_a'**-H), 1.86- 1.57 (m, 7 H), 1.56- 1.43 (m, 1 H), 1.37- 1.26 (m, 2 H, **2_b'**-H), 1.10 (ddd, $J= 11.7, 11.4, 11.2$ Hz, 1 H, **6_b'**-H) ppm.

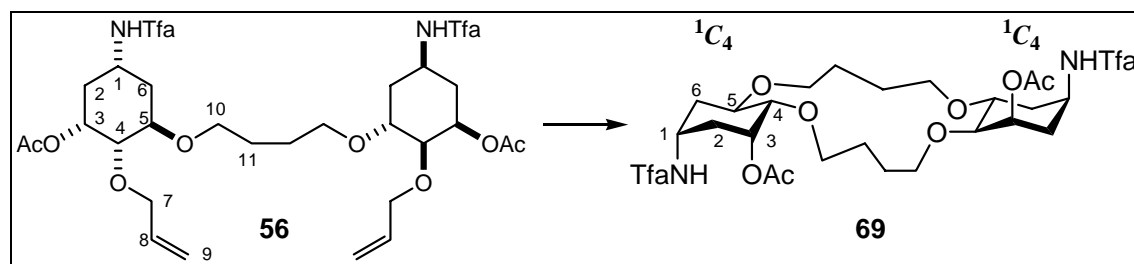
^{13}C -NMR (100 MHz, MeOH- d_4 , MeOH- $\text{d}_4 = 49$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 84.9$ (d, C-**4'**), 77.0 (d, C-**5'**), 70.0 (br. Signal, t), 67.5 (d, C-**3'**), 44.6 (d, C-**1'**), 40.8 (t, C-**2'**, C-**6'**), 27.6 (t) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 402.2730 ($403.2808 + \text{H}^+$); gefunden: $403.2818 + \text{H}^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -61.8$ ($c=1$, MeOH).

$R_{\text{f}} = 0.0$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

Makrocyclus (**69**)



Prinzipiell wird die Prozedur für die Verbindungen **67a** und **67b** auch hier angewendet. Bisallylether **56** (115 mg, $M = 704.65$ g/mol, 0.163 mmol) und Katalysator **43** (13.2 mg, $M = 822.96$ g/mol, 0.016 mmol, 0.1 Äqu.) werden in 15 ml entgastem Benzol gelöst. Der nach der Reaktion erhaltene Rückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt (EE: PE [3:1]) und so 74 mg ($M = 676.60$ g/mol, 0.109 mmol, 67%) eines Produktgemisches erhalten. 52 mg des so erhaltenen Produktes ($M = 676.60$ g/mol, 0.077 mmol) werden gleich weiter in der folgenden Hydrierung eingesetzt. Dazu wird es in 5 ml des Lösungsmittel-Gemisches gelöst, mit PtO_2 (7.0 mg, 0.031 mmol, 0.6 Äqu.) versetzt und einer H_2 -Atmosphäre ausgesetzt. Produkt **69** wird nach der Aufarbeitung als ein farbloses Öl (33.1 mg, $M = 678.62$ g/mol, 0.049 mmol) in einer Ausbeute von 64% erhalten.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.05$ (br d, $J = 7.4$ Hz, 2 H, NH), 5.51 (ddd, $J = 4.0, 3.8, 3.4$ Hz, 2 H, **3**-H), 4.35 (dddd, $J = 8.6, 4.4, 4.4, 4.4, 4.3$ Hz, 2 H, **1**-H), 3.73 (dt, $J = 9.5, 5.8$ Hz, 2 H, **7_a**-H), 3.67 (dt, $J = 9.7, 5.7$ Hz, 2 H, **7_b**-H), 3.58 (ddd, $J = 8.9, 7.8, 4.2$ Hz, 2 H, **5**-H), 3.46 (ddd, $J = 9.8, 6.2, 5.8$ Hz, 2 H, **10_a**-H), 3.39 (ddd, $J = 10.0, 6.3, 6.1$ Hz, 2 H, **10_b**-H), 3.35 (dd, $J = 7.8, 3.4$ Hz, 2 H, **4**-H), 2.19- 2.12 (m, 2 H, **6_a**-H), 2.12 (s, 6 H, COCH_3), 1.91 (m, 4 H, **2_a**-H, **2_b**-H), 1.75- 1.55 (m, 10 H, **8**-H, **10**-H, **6_b**-H) ppm.

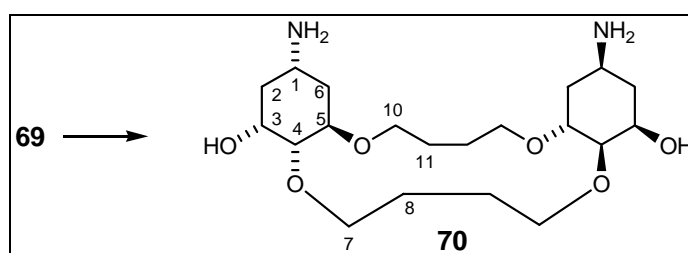
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 169.1$ (s, COCH_3), 156.0 (s, COCF_3 , $^2J_{\text{C,F}} = 36.7$ Hz), 115.8 (s, CF_3 , $^1J_{\text{C,F}} = 288.2$ Hz), 79.2 (d, C-4), 73.4 (d, C-5), 70.4 (t, C-7), 69.6 (t, C-10), 69.5 (d, C-3), 44.5 (d, C-1), 33.3 (t, C-6), 31.7 (t, C-2), 26.4 (t, C-8, C-11), 21.0 (t, COCH_3) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 678.2587 (701.2485 + Na^+); gefunden: 701.2451.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.5$ (CHCl_3 , $c = 1$).

$R_f = 0.57$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]). $R_f = 0.47$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

Aminoalkohol (70)



Basierend auf der Prozedur für Verbindung **68**, wird der geschützte Aminoalkohol **69** (6.2 mg, $M = 678.62$ g/mol, 9 μmol) zusammen mit NaOH (4.4 mg, 0.110 mmol, 12 Äqu.) in 1.5 ml MeOH/ H_2O (1:1) gelöst. Nach Neutralisierung und Entfernung der flüchtigen Bestandteile wird der Rückstand in H_2O aufgenommen und mit Reversed Phase (C18) Säulenchromatographie gereinigt ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$: MeOH [4:1] \rightarrow [3:2] \rightarrow [1:1]), um so 3 mg von Produkt **70** ($M = 402.53$ g/mol, 0.007 mmol) als einen farblosen Sirup in einer Ausbeute von 83% zu erhalten. Das Produkt enthält in kleinen Mengen ein nicht abtrennbares, unidentifiziertes Nebenprodukt, dessen detektierbare NMR-Signale im Folgenden auch angegeben sind.

^1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4 , MeOH- $\text{d}_3 = 3.31$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 3.99$ (ddd, $J = 8.4, 3.5, 3.2$ Hz, 2 H, 3-H), 3.87- 3.78 (m, 4 H, 5-H, CH_2), 3.68 (ddd, $J = 10.4, 5.8, 5.8$ Hz, 2 H, CH_2), 3.54 (ddd, 4 H, CH_2), 3.41 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 2 H, 4-H), 3.03 (br ddd, $J = 11.8, 5.9, 5.6$ Hz, 2 H, 1-H), 1.82- 1.64 (m, 12 H, CH_2), 1.63- 1.54 (m, 2 H, CH_2), 1.29- 1.36 (m, 2 H, CH_2) ppm.

Im ^{13}C -NMR starkes Rauschen und unidentifizierte Signale.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOH- d_4 , MeOH- $\text{d}_4 = 49$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 81.2$ (d, C-4), 75.4 (d, C-5), 71.3 (t), 69.3 (d, C-3), 69.1 (t), 46.3 (d, C-1), 38.0 (t), 36.2 (t), 27.8 (t), 27.5 (t) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 402.2730 (403.2808 $+H^+$); gefunden: 403.2816.

$[\alpha]_D^{20} = -17.9$ (MeOH, $c = 0.29$).

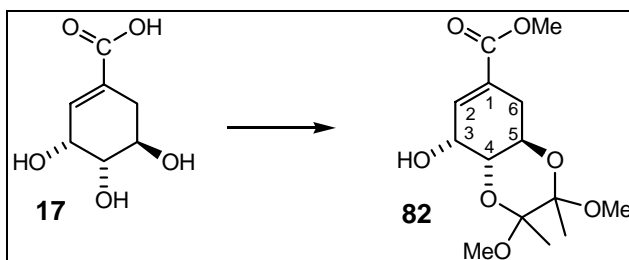
$R_f = 0$ (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

Nebenprodukt: viele Signale überdeckt:

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₃ = 3.31 ppm): $\delta_H = 4.20$ (q, $J = 9.7$ Hz), 3.47 (Quintett, $J = 1.6$ Hz), 3.19 (Quintett, $J = 1.6$ Hz) ppm.

8.2.2 Diaminocyclitol-Bausteine auf der Basis von Shikimisäure

Methylester 82



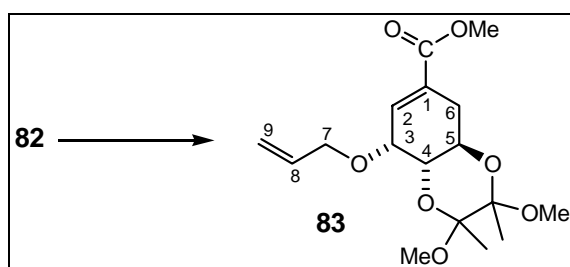
Shikimisäure **17** (25 g, $M = 174.15 \text{ g/mol}$, 0.143 mol, Reinheit 93.3%) wird in 125 ml MeOH gelöst und mit ca. 40 Tropfen konz. HCl versetzt. Die Lösung wird für 4 h auf 60°C erhitzt, wobei sich die Farbe und Konsistenz der Reaktionslösung von einer gelblichen Suspension zu einer klaren rötlichen Lösung ändern. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung im Vakuum eingedunstet. Man erhält ein braun/ rotes Öl, aus dem sich weiße Kristalle abscheiden. Dieses Rohprodukt wird weiter umgesetzt.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur beschriebenen überein.^{87d}

Die erhaltenen 26.8 g des noch verunreinigten Methylesters werden in 50 ml warmem MeOH (40°C) aufgenommen, dann werden 25 ml Butandion ($M = 86.09 \text{ g/mol}$, 0.286, 0.985 g/ ml, 2 Äqu.), 62 ml Orthoameisensäuretrimethylester ($M = 106.12 \text{ g/mol}$, 0.572, 0.969 g/ ml, 4 Äqu.) und eine Spatelspitze *p*-TsOH als Katalysator hinzugegeben. Die tiefrote Lösung wird für 48 h rückflusiert. Zur Beendigung der Reaktion werden 5 g NaHCO_3 zugesetzt. Die Lösung wird mit EE extrahiert, die organische Phase mit NaHCO_3 -Lsg gewaschen, anschließend mit NaCl-Lsg und über MgSO_4 getrocknet.

Das Rohprodukt wird durch Kieselgelfiltration (EE/ PE [1:2]) gereinigt, man erhält 34.915 g eines orangen Sirups.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in der Literatur beschriebenen überein.^{87b}

Allylether **83**

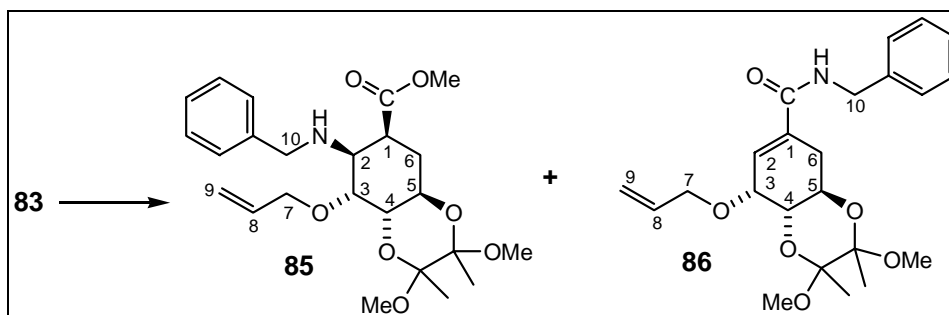
Alkohol **82** (34.915 g, $M = 302.32$ g/mol, 0.115 mol) wird in 400 ml abs. MeCN unter Argon-Atmosphäre gelöst. 39.2 g frisch hergestelltes Ag_2O ($M = 169.88$ g/mol, 0.231 mol, 2 Äqu.) werden hinzugefügt und dann 15.82 ml Allyliodid ($M = 167.98$, 0.173 mol, 1.84 g/ml, 1.5 Äqu.) langsam über 15 min hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wird für 16 h bei 40°C gerührt. Ist der Umsatz noch nicht vollständig, werden weitere 19.6 mg Ag_2O (1 Äqu.) und 10 ml Allyliodid (1 Äqu.) zugegeben. Nach weiteren 4 h ist auf der DC immer noch Edukt zu erkennen; trotzdem wird die Reaktion abgebrochen, indem die Reaktionlsg. durch Kieselgel filtriert wird. Der Filterkuchen wird mit EE gewaschen und die resultierende Lösung im Vakuum eingengt. Mit Hilfe von Säulenchromatographie (EE/ PE [1:3→1:2→1:1]) wird die Reaktion gereinigt. Es werden 6.046 g Edukt **82** und 30.097 g Allylalkohol **83** ($M = 342.38$ g/mol, 0.088 mol) als ein gelbes Öl mit leichten Verunreinigungen erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 76%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 6.87$ (ddd, $J = 5.6, 2.8, 0.9$ Hz, 1 H, **2-H**), 5.97 (dddd, $J = 17.2, 10.3, 6.2, 5.3$ Hz, 1 H, **8-H**), 5.30 (ddd, $J = 17.2, 3.2, 1.4$ Hz, 1 H, **9-H**), 5.18 (ddd, $J = 10.3, 3.4, 1.4$ Hz, 1 H, **9'-H**), 4.39 (ddt, $J = 13.0, 5.3, 1.4$ Hz, 1 H, **7-H**), 4.18 (ddd, $J = 10.8, 10.1, 6.2$ Hz, 1 H, **5-H**), 4.17 (ddt, $J = 13.0, 6.2, 1.4$ Hz, 1 H, **7'-H**), 4.11 (ddd, $J = 5.6, 3.9, 1.0$ Hz, 1 H, **3-H**), 3.75 (s, 3 H, CO_2Me), 3.64 (dd, $J = 10.8, 3.9$ Hz, 1 H, **4-H**), 3.27 (s, 3 H, OMe), 3.27 (s, 3 H, OMe), 2.83 (ddd, $J = 17.8, 6.2, 0.9$ Hz, 1 H, **6-H**), 2.23 (dddd, $J = 17.8, 10.1, 2.8, 1.0$ Hz, 1 H, **6'-H**), 1.33 (s, 3 H, Me), 1.30 (s, 3 H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 167.0$ (s, CO_2), 135.9 (d, **C-8**), 135.0 (d, **2-C**), 131.5 (d, **1-C**), 117.3 (t, **C-9**), 99.9 (s, **COMe**), 99.3 (s, **COMe**), 73.2 (t, **C-7**), 72.0 (d, **C-4**), 71.9 (d, **C-3**), 63.2 (d, **C-5**), 52.4 (q, CO_2Me), 48.2 (q, OMe), 30.7 (t, **C-6**), 18.3 (q, Me), 18.1 (q, Me) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 342.1679 ($365.1575 + \text{Na}^+$); gefunden: 365.1589.

$R_f = 0.53$ (EE: PE [1:1]).

Amin **85** und Amid **86**

Trimethylsilylbenzylamin **84** (0.34 ml, $M = 179.34$ g/mol, 1.745 mmol, 1.25 Äqu.) wird unter Argonatmosphäre in 3 ml abs. THF vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Langsam werden 1.09 ml $n\text{BuLi}$ (1.6 M, $M = 64.05$ g/mol, 1.745, 1.25 Äqu.) zugetropft und die Lösung für 30 min gerührt, dabei ändert sich die Farbe von farblos nach rosa. Anschließend werden ebenfalls langsam 478 mg des Allylalkohols **83** ($M = 342.38$ g/mol, 1.396 mmol, 1 Äqu.), gelöst in 2 ml abs. THF, hinzugegeben, wobei sich die Farbe zu gelb ändert. Nach weiteren 30 min Rühren wird das Kühlbad entfernt und die Reaktion durch Zugabe von Eisessig in THF gestoppt und danach mit wässriger NaHCO_3 -Lsg. und festem NaHCO_3 alkalisch gemacht.

Die wässrige Phase wird zweimal mit EtO_2 gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lsg. extrahiert und über MgSO_4 getrocknet und anschließend im Vakuum eingedunstet und danach säulenchromatographisch gereinigt; PE: EE [7:1] \rightarrow [5:1] \rightarrow [2:1] \rightarrow [1:1]. Dabei fällt ein unidentifiziertes Nebenprodukt mit einem ähnlichen Laufverhalten wie das Edukt an, sowie 88 mg des 1,2-Adduktes **86** ($M = 417.5$ g/mol, 0.210 mmol) in einer Ausbeute von 15 %. Als Hauptprodukt werden 326 mg des 1,4-Adduktes **85** ($M = 449.54$ g/mol, 0.726 mmol) als ein farbloses Öl, in einer Ausbeute von 52 % isoliert.

85:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.32\text{--}7.21$ (m, 5 H, Aromat), 5.89 (dddd, $J = 17.2, 10.4, 5.8, 5.2$ Hz, 1 H, **8-H**), 5.23 (ddd, $J = 17.2, 3.4, 1.5$ Hz, 1 H, **9-H**), 5.12 (ddd, $J = 10.4, 3.4, 1.5$ Hz, 1 H, **9'-H**), 4.24 (ddt, $J = 13.4, 5.2, 1.5$ Hz, 1 H, **7-H**), 4.04 (ddt, $J = 13.4, 5.8, 1.5$ Hz, 1 H, **7'-H**), 3.99–3.95 (m, 2 H, **4-H** und **5-H**), 3.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H, **10-H**), 3.69 (dd, $J = 3.4, 2.1$ Hz, 1 H, **3-H**), 3.65 (s, 3 H, CO_2Me), 3.31 (dd, $J = 3.6, 3.4$ Hz, 1 H, **2-H**), 3.24 (s, 3 H, OMe), 3.24 (s, 3 H, OMe), 3.02 (ddd, $J = 12.8, 4.5, 3.6$ Hz, 1 H, **1-H**), 1.95–1.81 (ddm, $J = 4.9, 4.5$ Hz, 2 H, **6-H**), 1.66 (s, 1 H, **NH**), 1.29 (s, 3 H, Me), 1.28 (s, 3 H, Me) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_{C} = 174.1 (s, CO₂), 140.3 (s, *i*-Bn), 135.6 (d, C-8), 128.3 (d, Bn), 128.1 (d, Bn), 127.0 (d, *p*-Bn), 116.3 (t, C-9), 99.8 (s, COMe), 99.2 (s, COMe), 76.1 (d, C-3), 71.8 (t, C-7), 70.1 (d, C-4), 65.2 (d, C-1), 58.0 (d, C-2), 52.3 (t, C-10), 51.7 (q, CO₂Me), 47.7 (q, OMe), 47.7 (q, OMe), 40.9 (d, C-1), 26.7 (t, C-6), 17.9 (q, Me), 17.8 (q, Me) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 449.2413 (450.2492 +H⁺); gefunden: 450.2509.

$[\alpha]_D^{20}$ = +78.1 (CHCl₃, c = 1).

R_f = 0.38 (PE: EE [2:1]).

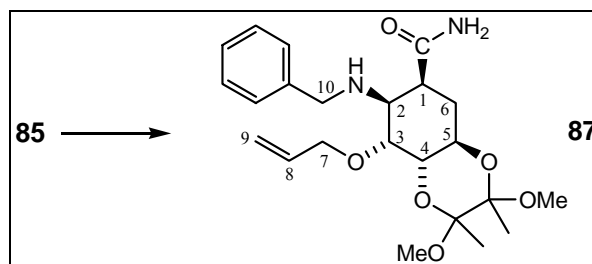
86:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 7.36- 7.23 (m, 5 H, Aromat), 6.51 (dd, J = 5.2, 2.3 Hz, 1 H, 2-H), 6.10 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1 H, NH), 5.95 (dddd, J = 17.2, 10.4, 6.3, 5.3 Hz, 1 H, 8-H), 5.28 (ddd, J = 17.2, 3.3, 1.5 Hz, 1 H, 9-H), 5.16 (ddd, J = 10.4, 3.1, 1.3 Hz, 1 H, 9'-H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz, 2 H, 10-H), 4.38 (ddt, J = 12.9, 5.3, 1.5 Hz, 1 H, 7-H), 4.22 (ddd, J = 10.8, 10.2, 6.0 Hz, 1 H, 5-H), 4.15 (ddt, J = 12.9, 6.3, 1.3 Hz, 1 H, 7'-H), 4.08 (dd, J = 5.2, 4.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.64 (dd, J = 10.8, 4.3 Hz, 1 H, 4-H), 3.25 (s, 6 H, OMe), 2.72 (dd, J = 17.2, 6.0 Hz, 1 H, 6_{eq}-H), 2.30 (ddd, J = 17.2, 10.2, 2.3 Hz, 1 H, 6_{ax}-H), 1.32 (s, 3 H, Me), 1.28 (s, 3 H, Me) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_{C} = 166.6 (s, CONHBn), 137 (s, *i*-Ar), 135.5 (d, C-8), 134.6 (d, 1-C), 129.0 (d, 2-C), 128.7 (d, *o*-Ar), 127.8 (d, *m*-Ar), 127.6 (d, *p*-Ar), 116.8 (t, C-9), 99.5 (s, COMe), 98.9 (s, COMe), 72.7 (t, C-7), 71.6 (d, C-4), 71.6 (d, C-3), 62.7 (d, C-5), 47.8 (q, OMe), 47.8 (q, OMe), 43.8 (t, C-10), 30.7 (t, C-6), 17.8 (q, Me), 17.7 (q, Me) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 417.2151 (481.2315 +MeCN +Na⁺); gefunden: 481.2325.

R_f = 0.45 (EE: PE [1:2]).

Amid **87**

Methylester **85** (150 mg, $M = 449.54 \text{ g/mol}$, 0.334 mmol) wird in 1.5 ml MeOH gelöst und mit 3 ml konz. Ammoniaklösung versetzt, wobei die vormals klare Lösung trübe wird. Der Kolben wird mit einem Glasstopfen verschlossen und 48 h bei 50°C gerührt. Die Lösung klärt dabei im Reaktionsverlauf auf. Die Reaktionsmischung wird auf Kieselgel einrotiert und säulenchromatographisch gereinigt; PE: EE [2:1] → [1:2]. Es werden ca. 10% Edukt **85** reisoliert, 29 mg eines farblosen Öles, das vermutlich ein Eliminierungsprodukt mit Benzylamin als Fluchtgruppe ist und 73 mg des gewünschten Produktes **87** ($M = 434.53 \text{ g/mol}$, 0.168 mmol), als weißen Feststoff in einer Ausbeute von 51 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.37\text{--}7.28$ (m, 5 H, Aromat), 7.00 (s, 1 H, NH), 5.87 (dddd, $J = 17.2, 10.4, 5.9, 5.2 \text{ Hz}$, 1 H, **8-H**), 5.25 (ddd, $J = 17.2, 3.3, 1.4 \text{ Hz}$, 1 H, **9-H**), 5.15 (ddd, $J = 10.4, 3.3, 1.4 \text{ Hz}$, 1 H, **9'-H**), 4.25 (ddt, $J = 13.3, 5.2, 1.4 \text{ Hz}$, 1 H, **7-H**), 4.03 (ddt, $J = 13.3, 5.9, 1.4 \text{ Hz}$, 1 H, **7'-H**), 4.02–3.96 (dm, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1 H, **5-H**), 3.89 (s, 2 H, **10-H**), 3.77–3.73 (m, 2 H, **4-H** und **3-H**), 3.30 (dd, $J = 3.5, 3.1 \text{ Hz}$, 1 H, **2-H**), 3.23 (s, 3 H, OMe), 3.22 (s, 3 H, OMe), 2.99 (ddd, $J = 13.6, 4.1, 3.5 \text{ Hz}$, 1 H, **1-H**), 2.08 (ddd, $J = 13.1, 4.3, 4.1 \text{ Hz}$, 1 H, **6_{eq}-H**), 1.63 (ddd, $J = 13.6, 13.1, 12.0 \text{ Hz}$, 1 H, **6_{ax}-H**), 1.29 (s, 3 H, Me), 1.25 (s, 3 H, Me) ppm.

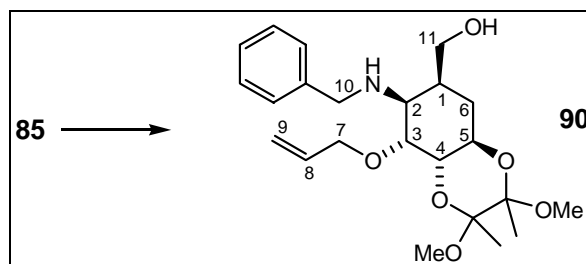
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77 \text{ ppm}$): $\delta_{\text{C}} = 175.7$ (s, CONH₂), 137.4 (s, *i*-Bn), 135.1 (d, C-**8**), 128.9 (d, Bn), 128.4 (d, Bn), 128.1 (d, Bn), 116.7 (t, C-**9**), 100.1 (s, COMe), 99.3 (s, COMe), 74.1 (d, C-**3**), 72.0 (t, C-**7**), 70.1 (d, C-**4**), 64.7 (d, C-**5**), 57.0 (d, C-**2**), 51.7 (t, C-**10**), 47.9 (q, OMe), 39.9 (d, C-**1**), 28.1 (t, C-**6**), 17.8 (q, Me) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 434.2417 (435.2495 +H⁺); gefunden: 435.2480.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +69.6$ (CHCl_3 , $c = 1$)

FP: 73°C.

R_f = 0.31 (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

Alkohol **90**

Methylester **85** (1.348 g, $M = 449.54$ g/mol, 2.998 mmol) wird unter Argon-Atmosphäre in 15 ml Et₂O gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden in drei Portionen insgesamt 0.170 g LiAlH₄ ($M = 37.95$ g/mol, 4.497 mmol, 1.5 Äqu.) zugegeben. Nach ½ h wird das Eisbad entfernt und nach einer weiteren ½ h bei RT wird die Reaktion mit 0.17 ml H₂O abgebrochen. Nach 1 h werden 0.17 ml 4 N NaOH_(aq) zugegeben und eine weitere Stunde später 0.34 ml H₂O und Kieselgur hinzugefügt. Die Suspension wird durch eine Schicht Kieselgur abfiltriert und mit EE gewaschen. Es werden 1.242 g an Produkt **90** ($M = 421.53$ g/mol, 2.946 mmol) als ein gelbes Öls erhalten, das nicht weiter gereinigt wird. Dies entspricht einer Rohausbeute von 98 %.

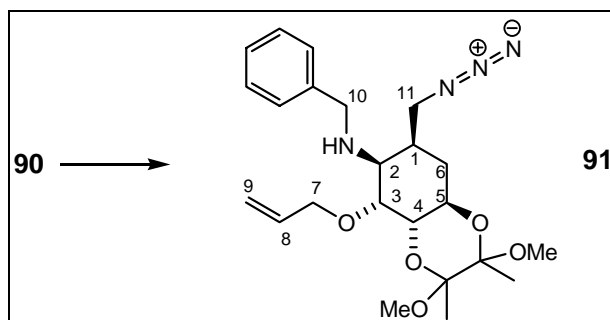
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.36\text{--}7.24$ (m, 5 H, Aromat), 5.91 (dddd, $J = 17.2, 10.4, 5.7, 5.4$ Hz, 1 H, **8-H**), 5.26 (ddd, $J = 17.2, 3.5, 1.5$ Hz, 1 H, **9-H**), 5.14 (ddd, $J = 10.4, 3.1, 1.5$ Hz, 1 H, **9'-H**), 4.27 (ddt, $J = 13.3, 5.4, 1.5$ Hz, 1 H, **7-H**), 4.06 (ddt, $J = 13.3, 5.7, 1.5$ Hz, 1 H, **7'-H**), 4.02 (ddd, $J = 10.7, 10.0, 6.0$ Hz, 1 H, **5-H**), 3.88 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H, **10-H**), 3.82 (dd, $J = 11.1, 3.1$ Hz, 1 H, **11-H**), 3.79 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H, **10'-H**), 3.77 (dd, $J = 3.1, 2.7$ Hz, 1 H, **3-H**), 3.70 (dd, $J = 10.0, 2.7$ Hz, 1 H, **4-H**), 3.64 (dd, $J = 11.1, 4.6$ Hz, 1 H, **11'-H**), 3.25 (s, 6 H, OMe), 3.09 (dd, $J = 3.5, 3.1$ Hz, 1 H, **2-H**), 2.10–2.01 (m, **1-H**), 1.74–1.63 (m, 2 H, **6-H**), 1.31 (s, 3 H, Me), 1.27 (s, 3 H, Me) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta_{\text{C}} = 139.5$ (s, *i*-Bn), 135.7 (d, C-**8**), 128.6 (d, Bn), 128.2 (d, Bn), 127.4 (d, *p*-Bn), 116.3 (t, C-**9**), 99.9 (s, COMe), 99.2 (s, COMe), 75.2 (d, C-**3**), 71.8 (t, C-**7**), 70.9 (d, C-**4**), 66.4 (t, C-**11**), 65.7 (d, C-**5**), 60.2 (d, C-**2**), 52.1 (t, C-**10**), 47.8 (q, OMe), 47.7 (q, OMe), 35.6 (d, C-**1**), 27.6 (t, C-**6**), 17.9 (q, Me), 17.8 (q, Me) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 421.2464 (422.2543 + H⁺); gefunden: 422.2538.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +72.3$ (CHCl₃, $c = 1$)

$R_{\text{f}} = 0.57$ (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

Azid 91

Alkohol **90** (815 mg, $M = 421.53$ g/mol, 1.934 mmol) wird unter Argon-Atmosphäre in 35 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und mit 0.94 ml Et₃N ($M = 101.2$ g/mol, 6.769 mmol, 3.5 Äqu.) und 18.5 mg Me₃N⁺HCl ($M = 95.5$ g/mol, 0.200 mmol, 0.1 Äqu.) versetzt. Anschließend werden 1290 mg TosCl ($M = 190.65$ g/mol, 6.769 mmol, 3.5 Äqu.) hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von H₂O abgebrochen und die so erhaltende Lösung dreimal mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden zuerst mit gesättigter NaCl-Lösung und dann mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum erhält man 1681 mg an Rohprodukt des Tosyl-Alkohols. Dieser wird direkt weiter eingesetzt.

Dazu wird das Rohprodukt unter Argon-Atmosphäre in 50 ml Acetonitril aufgenommen und mit 629 mg NaN₃ ($M = 65.01$ g/mol, 9.670 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 17 h bei RT gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von H₂O abgebrochen. Die Reaktionslösung wird dreimal mit Et₂O ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Mit einem Lösungsmittelgemisch von PE:EE [3:1] kann das Produkt von der Säule eluiert werden. 458.8 mg eines grünlichen Öles ($M = 446.54$ g/mol, 1.027 mmol) können so isoliert werden. Das so erhaltene Produkt **91** ist noch mit einer anderen Verbindung (< 10 %) verunreinigt, die sich nicht abtrennen lässt. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um ein Zerfallsprodukt des Azids **91**. Dies entspricht einer Ausbeute von 53%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.27\text{--}7.16$ (m, 5 H, Bn), 5.79 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 5.8, 5.2$ Hz, 1 H, **8-H**), 5.11 (ddd, $J = 17.2, 3.6, 1.7$ Hz, 1 H, **9-H**), 5.01 (ddd, $J = 10.4, 3.6, 1.7$ Hz, 1 H, **9'-H**), 4.11 (ddt, $J = 12.7, 5.2, 0.9$ Hz, 1 H, **7-H**), 3.98 (dd, $J = 10.3, 2.6$ Hz, 1 H, **4-H**), 3.90 (ddd, $J = 12.1, 10.3, 4.9$ Hz, 1 H, **5-H**), 3.79 (ddt, $J = 12.7, 5.8, 0.9$ Hz, 1 H, **7'-H**), 3.53 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H, **10-H**), 3.44 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H, **10'-H**),

3.20 (s, 3 H, OMe), 3.17 (s, 3 H, OMe), 3.12 (dd, $J = 6.7, 2.3$ Hz, 1 H, **2-H**), 3.00 (dd, $J = 2.6, 2.3$ Hz, 1 H, **3-H**), 2.90 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H, **11-H**), 2.80 (dd, $J = 6.4, 6.1$ Hz, 1 H, **11'-H**), 2.33 (dddd, $J = 9.2, 8.9, 6.7, 6.4$ Hz, 1 H, **1-H**), 2.06 (ddd, $J = 12.6, 8.9, 4.9$ Hz, 1 H, **6-H**), 1.84 (ddd, $J = 12.6, 12.1, 9.2$ Hz, 1 H, **6'-H**), 1.22 (s, 3 H, Me), 1.19 (s, 3 H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 139.0$ (s, *i*-Bn), 135.8 (d, C-**8**), 128.5 (d, Bn), 128.1 (d, Bn), 127.0 (d, *p*-Bn), 116.1 (t, C-**9**), 99.1 (s, OCOMe), 98.8 (s, OCOMe), 76.0 (d, C-**3**), 72.4 (t, C-**7**), 71.9 (d, C-**4**), 68.5 (d, C-**2**), 63.5 (d, C-**5**), 62.4 (t, C-**10**), 59.9 (t, C-**11**), 47.8 (q, OMe), 47.7 (q, OMe), 33.7 (d, C-**6**), 26.9 (d, C-**1**), 17.9 (q, Me), 17.8 (q, Me) ppm.

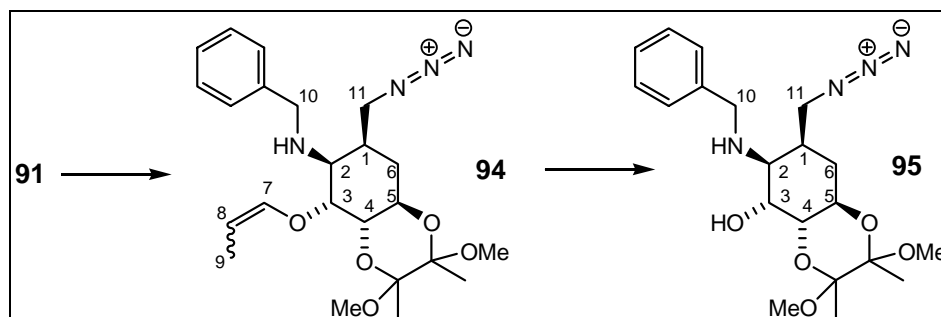
LRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 446.2529 (404.2426 – N_3); gefunden: 404.0851. Mit dem Eliminierungsprodukt ist keine Hochauflösung der Masse möglich.

$[\alpha]_D^{20} = +59.4$ (CHCl_3 , $c = 1$).

IR (ATR): 2099 cm^{-1} : Azid.

R_f = 0.57 (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

Alkohol 95



LiAlH₄-Prozedur:

Azid **91** (23.4 mg, $M = 446.54$ g/mol, 0.050 mmol) wird in 3 ml absolutem Et_2O unter Argon-Atmosphäre gelöst und mit 3.0 mg LiAlH_4 ($M = 37.95$ g/mol, 0.075 mmol, 1.5 Äqu.) versetzt. Die Reaktionslsg. wird zunächst 2 h unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von weiteren 3.0 mg LiAlH_4 wird für weitere 20 h bei RT gerührt. Per DC-Kontrolle können nun Produkt und Edukt detektiert werden. Die Reaktionsmischung wird mit zusätzlichen 3.0 mg LiAlH_4 versetzt, 2 h unter Rückfluss gekocht und anschließend noch 48 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von EE wird die Reaktion abgebrochen, die festen Bestandteile der Lösung über Kieselgur abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen im Vakuum eingedunstet und die enthaltenen Substanzen mit Hilfe von Säulenchromatographie (EE: PE [1:3] → [1:1])

getrennt. Dabei konnten 1.5 mg Edukt reisoliert werden ($M = 446.54$ g/mol, 3 μ mol, 7%) und das Produkt **95** als ein klebriger Sirup in 7 mg ($M = 406.48$ g/mol, 17 μ mol). Dies entspricht einer Ausbeute von 34%.

KO^tBu/ KMnO₄-Prozedur:

Der Allylether **91** (156.4 mg, $M = 446.54$ g/mol, 0.350 mmol) wird in 4 ml DMSO gelöst und mit 58.8 mg ($M = 112.22$ g/mol, 0.524 mmol, 1.5 Äqu.) KO^tBu versetzt und für 26.5 Stunden unter Argonatmosphäre bei 100°C gerührt. Anschließend wird die Reaktion mit H₂O abgebrochen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Petrolether extrahiert und die gesammelten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (EE: PE [1:8]) und man erhält 119 mg an Vinylether **94** in Form eines gelben Öls ($M = 446.54$ g/mol, 0.266 mmol) in 76% Ausbeute.

91.1 mg des Vinylethers **94** ($M = 446.54$ g/mol, 0.204 mmol) werden in 5 ml 0.5 N methanolischer NaOH-Lsg. gelöst. Unter Rühren wird 4%ige KMnO₄-Lsg. zugegeben, bis sich die Lösung nicht mehr entfärbt. Die festen Bestandteile der Reaktion werden anschließend abfiltriert und das erhaltene Rohprodukt per Säulenchromatographie gereinigt (EE: PE [1:1]). Alkohol **95** wird so als ein farbloser Sirup (66.3 mg, $M = 406.48$ g/mol, 0.163 mmol) in einer Ausbeute von 80%, bzw. 61%, über zwei Stufen erhalten.

94:

Aufgrund der Kopplungen von **7**-H, **8**-H handelt es sich um das Z-Olefin. Als Nebenprodukt (**E**) fällt außerdem das E-Olefin an.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.31\text{--}7.22$ (m, 5 H, Bn), 5.90 (dq, $J = 12.4, 1.7$ Hz, **7^E**-H) 5.71 (dq, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 1 H, **7**-H), 4.64 (dq, $J = 12.4, 6.8$ Hz, **8^E**-H), 4.34 (qd, $J = 6.8, 6.0$ Hz, **8**-H), 4.04 (dd, $J = 10.3, 2.8$ Hz, 1 H, **4**-H), 3.96 (ddd, $J = 12.0, 10.3, 4.8$ Hz, 1 H, **5**-H), 3.64 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H, **10**-H), 3.45 (d, $J = 12.7$ Hz, 1 H, **10'**-H), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.23 (s, 3 H, OMe), 3.19 (dd, $J = 6.6, 2.3$ Hz, 1 H, **2**-H), 3.13 (dd, $J = 2.8, 2.3$ Hz, 1 H, **3**-H), 3.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H, **11**-H), 2.91 (dd, $J = 6.4, 6.2$ Hz, 1 H, **11'**-H), 2.41 (dddd, $J = 9.3, 9.1, 6.6, 6.4$ Hz, 1 H, **1**-H), 2.15 (ddd, $J = 12.8, 9.1, 4.8$ Hz, 1 H, **6**-H), 1.93 (ddd, $J = 12.8, 12.0, 9.3$ Hz, 1 H, **6'**-H), 1.53 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 3 H, **9**-H), 1.48 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, **9^E**-H), 1.28 (s, 3 H, Me), 1.24 (s, 3 H, Me) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta_{\text{C}} = 145.7$ (d, C-**7**), 138.8 (s, *i*-Bn), 128.6 (d, Bn), 128.2 (d, Bn), 127.2 (d, *p*-Bn), 101.8 (d, C-**8**), 99.3 (s, OCOMe), 98.9 (s,

OCOMe), 78.1 (d, C-**3**), 70.6 (d, C-**4**), 67.7 (d, C-**2**), 63.4 (d, C-**5**), 62.4 (t, C-**10**), 59.8 (t, C-**11**), 47.7 (q, OMe), 47.7 (q, OMe), 33.6 (d, C-**6**), 26.9 (d, C-**1**), 17.9 (q, Me), 17.6 (q, Me), 9.2 (q, C-**9**) ppm.

LRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 446.2529 (404.2426 – N₃); gefunden: 404.0663. Mit dem Eliminierungsprodukt ist keine Hochauflösung der Masse möglich.

$[\alpha]_D^{20} = +104.0$ (CHCl₃, c = 1).

R_f = 0.77 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

95:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ_H = 7.31-7.18 (m, 5 H, Bn), 3.99 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1 H, **4-H**), 3.88 (ddd, J = 12.4, 10.3, 4.5 Hz, 1 H, **5-H**), 3.63 (d, J = 13.4 Hz, 1 H, **10-H**), 3.52 (d, J = 13.4 Hz, 1 H, **10'-H**), 3.49 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1 H, **3-H**), 3.27 (s, 3 H, OMe), 3.26 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 1 H, **2-H**), 3.23 (s, 3 H, OMe), 2.97 (d, J = 6.3 Hz, 1 H, **11-H**), 2.87 (dd, J = 6.5, 6.3 Hz, 1 H, **11'-H**), 2.47 (dddd, J = 9.1, 8.6, 6.8, 6.5 Hz, 1 H, **1-H**), 2.36 (br s, 1 H, OH), 2.10 (ddd, J = 12.7, 8.6, 4.5 Hz, 1 H, **6-H**), 1.93 (ddd, J = 12.7, 12.4, 9.1 Hz, 1 H, **6'-H**), 1.68- 1.58 (br s, 1 H, NH), 1.30 (s, 3 H, Me), 1.29 (s, 3 H, Me) ppm.

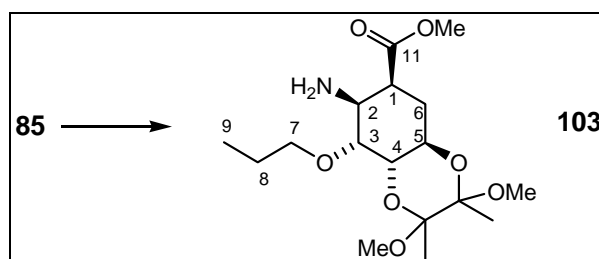
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_C = 138.9 (s, *i*-Bn), 128.4 (d, Bn), 128.1 (d, Bn), 127.0 (d, *p*-Bn), 99.7 (s, OCOMe), 99.2 (s, OCOMe), 71.4 (d, C-**4**), 69.2 (d, C-**3**), 68.3 (d, C-**2**), 63.1 (d, C-**5**), 61.9 (t, C-**10**), 59.2 (t, C-**11**), 47.9 (q, OMe), 47.8 (q, OMe), 33.3 (d, C-**6**), 29.7 (d, C-**1**), 17.9 (q, Me), 17.7 (q, Me) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 406.2216 (364.2124 – N₃); gefunden: 364.2121.

$[\alpha]_D^{20} = +85.4$ (CHCl₃, c = 0.78)

R_f = 0.50 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

Methylester 103



Der Methylester **85** (93 mg, M = 449.54 g/mol, 0.207 mmol) wird in 5 ml H₂O/ MeOH (1:1) gelöst und mit 14 mg Pd(OH)₂ (15-Gewichtsprozent) versetzt. Nach 2 h unter

Wasserstoffatmosphäre ist noch Edukt vorhanden, weshalb nochmals ca. 10 mg Katalysator hinzugefügt werden. Nach weiteren 20 h wird der Versuch aufgearbeitet, obwohl auf der DC noch Spuren vom Edukt zu erkennen sind. Mit EE kann das Produkt **103** von der Kieselgelsäule eluiert werden. So werden 42.1 mg ($M = 361.43 \text{ g/mol}$, 0.116 mmol) eines farblosen Öles erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 56%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$): $\delta_{\text{H}} = 4.19\text{--}4.00 \text{ (m, 2 H, NH}_2\text{)}$, $3.95 \text{ (ddd, } J = 12.3, 10.0, 4.5 \text{ Hz, 1 H, 5-H)}$, $3.75\text{--}3.68 \text{ (m, 3 H, 3-H, 4-H, 7-H)}$, $3.72 \text{ (s, 3 H, COOMe)}$, $3.65\text{--}3.62 \text{ (m, 1 H, 2-H)}$, $3.48 \text{ (ddd, } J = 9.4, 6.4, 6.4 \text{ Hz, 7'-H)}$, $3.24 \text{ (s, 3 H, OMe)}$, $3.21 \text{ (s, 3 H, OMe)}$, $3.01 \text{ (ddd, } J = 13.0, 4.1, 3.5 \text{ Hz, 1-H)}$, $2.01 \text{ (ddd, } J = 13.1, 4.5, 4.1 \text{ Hz, 1 H, 6}_{\text{eq}}\text{-H)}$, $1.86 \text{ (ddd, } J = 13.1, 13.0, 12.3 \text{ Hz, 1 H, 6}_{\text{ax}}\text{-H)}$, $1.59 \text{ (ps hex, } J = 7.1 \text{ Hz, 2 H, 8-H)}$, $1.25 \text{ (s, 3 H, Me)}$, $1.24 \text{ (s, 3 H, Me)}$, $0.89 \text{ (dd, } J = 7.1, 7.1 \text{ Hz, 3 H, 9-H)}$ ppm.

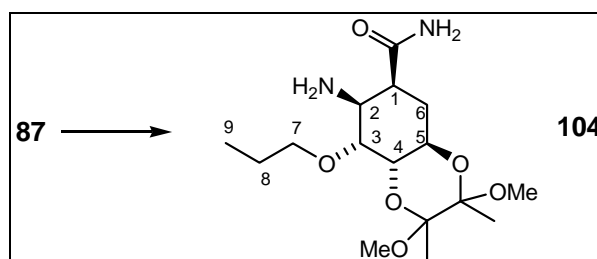
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77 \text{ ppm}$): $\delta_{\text{C}} = 173.4 \text{ (s, COOMe)}$, 99.7 (s, COMe) , 99.3 (s, COMe) , $78.6 \text{ (breites Signal, d, C-3)}$, 73.2 (t, C-7) , 69.5 (d, C-4) , 64.9 (d, C-5) , 52.2 (q, COOMe) , $51.7 \text{ (breites Signal, d, C-2)}$, 48.0 (q, OMe) , 47.7 (q, OMe) , $40.7 \text{ (breites Signal, d, C-1)}$, 26.0 (t, C-6) , 23.3 (t, C-8) , 17.8 (q, Me) , 17.7 (q, Me) , 10.5 (q, C-9) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 361.2104 ($362.2179 + \text{H}^+$): gefunden: 362.2190 .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +100.5$ (CHCl_3 , $c = 0.96$).

$R_{\text{f}} = 0.50$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

Amid 104



Das Amid **87** (66 mg, $M = 434.53 \text{ g/mol}$, 0.207 mmol) wird in 5 ml H_2O / MeOH (1:1) gelöst und mit 33 mg $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (50-Gewichtsprozent) versetzt. Nach 6.5h unter Wasserstoffatmosphäre ist die Reaktion beendet. Mit Hilfe einer Reversed Phase-Säule (C18) und H_2O : MeOH (1:1) als Eluent kann das Produkt **104** isoliert werden. So werden

26.6 mg ($M = 346.42$ g/mol, 0.077 mmol) eines weißen, klebrigen Feststoffes erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 51%.

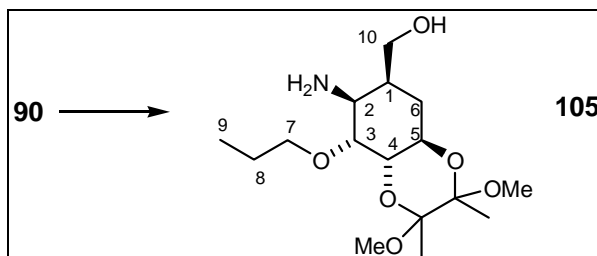
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$, $\text{MeOH-}d_3 = 3.31$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 4.03$ (ddd, $J = 11.9, 11.3, 4.3$ Hz, 1 H, **5-H**), 3.77- 3.70 (m, 3 H, **3-H**, **7-H**, **4-H**), 3.63 (dd, $J = 3.5, 3.1$ Hz, 1 H, **2-H**), 3.54 (ddd, $J = 9.2, 6.3, 6.2$ Hz, **7'-H**), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.25 (s, 3 H, OMe), 2.82 (ddd, $J = 13.2, 4.2, 3.5$ Hz, 1 H, **1-H**), 2.14 (ddd, $J = 13.0, 4.4, 4.3$ Hz, 1 H, **6_{eq}-H**), 1.65 (ddd, $J = 13.2, 13.0, 11.9$ Hz, 1 H, **6_{ax}-H**), 1.59 (ps hex, $J = 7.1$ Hz, 2 H, **8-H**), 1.29 (s, 3 H, Me), 1.25 (s, 3 H, Me), 0.95 (dd, $J = 7.1$ Hz, 3 H, **9-H**) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{MeOH-}d_4$, $\text{MeOH-}d_4 = 49$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 101.3$ (s, COMe), 100.7 (s, COMe), 77.6 (d, C-**3**), 74.7 (t, C-**7**), 70.9 (d, C-**4**), 66.6 (d, C-**5**), 52.9 (d, C-**2**), 48.3 (q, OMe), 48.1 (q, OMe), 41.0 (d, C-**1**), 29.2 (t, C-**6**), 24.3 (t, C-**8**), 18.1 (q, Me), 18.1 (q, Me), 11.0 (q, C-**9**) ppm.

LRMS (ESI): m/z für negative Ionen: berechnet: 346.2104 ($345.2026 - \text{H}^+$); gefunden: 346.1971. Die Masse bleibt unklar, eventuell liegt ein Zwitterion vor. Beim Folgeprodukt kann wieder ein korrekter Massenpeak detektiert werden.

$R_f = 0.06$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

Aminoalkohol 105



Der Alkohol **90** (131 mg, $M = 421.57$ g/mol, 0.311 mmol) wird in 5 ml eines $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1:1) gelöst und mit 33 mg $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (25-Gewichtsprozent) versetzt. Nach 2 h unter Wasserstoffatmosphäre ist die Reaktion beendet. Mit einem $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ -Gemisch (1:1) als Laufmittel kann das Produkt **105** von einer RP-Säule (C18) eluiert werden. So werden 48.7 mg Aminoalkohol **105** ($M = 333.42$ g/mol, 0.146 mmol) als ein farbloses Öl erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 47 %. Des Weiteren konnten noch 30 mg einer Mischfraktion isoliert werden, die ebenfalls Produkt enthält, aber nicht getrennt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$, $\text{MeOH-}d_3 = 3.31$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 3.97$ (ddd, $J = 11.2, 10.7, 4.8$ Hz, 1 H, **5-H**), 3.72- 3.63 (m, 2 H, **4-H**, **7-H**), 3.59- 3.45 (m, 4 H, **7'-H**, **10-H**, **10'-H**,

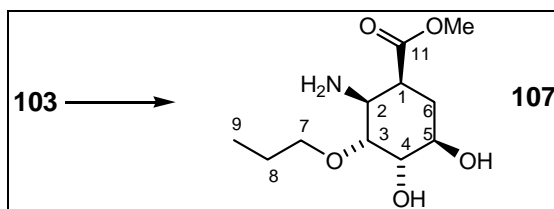
3-H), 3.24 (s, 3 H, OMe), 3.22 (s, 3 H, OMe), 3.21 (dd, $J = 4.1, 3.6$ Hz, 1 H, **2-H**), 2.12-2.03 (m, 1 H, **1-H**), 1.63- 1.52 (m, 3 H, **6-H**, **8-H**, **8'-H**), 1.34 (ddd, $J = 12.5, 12.5, 12.5$ Hz, 1 H, **6'-H**), 1.27 (s, 3 H, Me), 1.23 (s, 3 H, Me), 0.94 (dd, $J = 7.3, 7.2$ Hz, 3 H, **9-H**) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH- d_4 , MeOH- $\text{d}_4 = 49$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 101.1$ (s, COMe), 100.5 (s, COMe), 82.0 (d, C-**3**), 73.8 (t, C-**7**), 71.7 (d, C-**4**), 67.3 (d, C-**5**), 64.3 (t, C-**10**), 51.9 (d, C-**2**), 48.1 (q, OMe), 48.0 (q, OMe), 38.3 (d, C-**1**), 27.6 (t, C-**6**), 24.3 (t, C-**8**), 18.2 (q, Me), 18.2 (q, Me), 11.0 (q, C-**9**) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 333.2151 (334.2230 + H^+); gefunden: 334.2235.

$R_f = 0.21$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

Methylester **107**



Methylester **103** (16.4 mg, $M = 361.43$ g/mol, 0.045 mmol) wird in 1.5 ml H_2O /Trifluoressigsäure (1:7) aufgenommen und 14h gerührt. Anschließend wird die Lösung mit $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ versetzt und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung über eine Reversed Phase Säule (C18) mit H_2O als Eluent werden 10.7 mg des Methylester **107** ($M = 247.49$ g/mol + $\text{HCl} = 283.75$ g/mol, ca. 0.038 mmol) zusammen mit der Aminosäure **108** in einem Verhältnis von 3:1 erhalten. Dieses Gemisch lässt sich nicht trennen. Nach Umsetzung mit NaOH wird quantitativ Aminosäure **108** erhalten.

Freie Amin-Form **107a**:

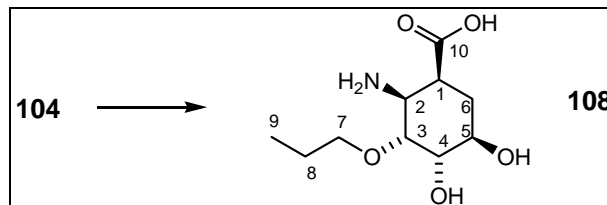
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4 , MeOH- $\text{d}_3 = 3.31$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 4.14- 4.09$ (m, 1 H, **4-H**), 4.08 (dd, $J = 10.7, 2.6$ Hz, 1 H, **3-H**), 3.93 (ddd, $J = 6.1, 3.1, 2.6$ Hz, 1 H, **5-H**), 3.71 (s, 3 H, OMe), 3.67 (dt, $J = 8.7, 7.0$ Hz, 1 H, **7-H**), 3.53 (dd, $J = 10.7, 5.0$ Hz, 1 H, **2-H**), 3.42 (dt, $J = 8.7, 7.0$ Hz, **7'-H**), 3.05 (ddd, $J = 5.5, 5.0, 2.9$ Hz, 1 H, **1-H**), 2.29 (dm, $J = 14.6$ Hz, 1 H, **6-H**), 2.14 (ddd, $J = 14.6, 5.5, 2.6$ Hz, 1 H, **6'-H**), 1.69 (sextett, $J = 7.0$ Hz, 2 H, **8-H**), 0.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, **9-H**) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOH- d_4 , MeOH- $\text{d}_4 = 49$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 175.0$ (s, COOMe), 75.2 (br. Signal, d, C-**3**), 71.7 (br. Signal, t, C-**7**), 70.3 (d, C-**5**), 68.8 (br. Signal, d, C-**4**), 52.4 (q, OMe), 50.7 (d, C-**2**), 39.9 (d, C-**1**), 30.1 (t, C-**6**), 24.0 (t, C-**8**), 10.7 (q, C-**9**) ppm.

HRMS (ESI): Nur die Säure **108** ist detektierbar, siehe dort.

R_f = (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

Aminosäure **108**



Das Amid **104** (25 mg, M= 346.42 g/mol, 0.072 mmol) wird in 1.5 ml H₂O/Trifluoressigsäure (1:7) aufgenommen und 14h gerührt. Anschließend wird die Lösung mit HCl_(aq) versetzt und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung über eine Reversed Phase Säule (C18) mit H₂O als Eluent werden 17.9 mg der Aminosäure **108** (M= 233.13 g/mol +HCl = 269.10 g/mol, 0.067 mmol) als ein bräunlicher, amorpher Feststoff, in einer Ausbeute von 93% erhalten. Zur Überführung in die freie Amin-Form wird das Produkt in H₂O aufgenommen und mit NaOH-Lsg. versetzt, bis ein basischer pH-Wert erreicht ist. Nach Einengen und Trocknen der Lsg. wird das erhaltene Produkt NMR-spektroskopisch untersucht.

Hydrochlorid-Form **108a**:

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₃ = 3.31 ppm): δ_{H} = 4.14- 4.08 (m, 1 H, **4**-H, **3**-H), 3.95 (ddd, J = 2.9, 2.9, 2.7 Hz, 1 H, **5**-H), 3.66 (dt, J = 8.8, 7.2 Hz, 1 H, **7**-H), 3.53 (dd, J = 9.7, 3.9 Hz, 1 H, **2**-H), 3.42 (dt, J = 8.8, 7.2 Hz, **7'**-H), 3.02 (ddd, J = 5.2, 4.0, 3.9 Hz, 1 H, **1**-H), 2.31 (dm, J = 14.0 Hz, 1 H, **6**-H), 2.14 (ddd, J = 14.0, 5.2, 2.7 Hz, 1 H, **6'**-H), 1.69 (sextett, J = 7.2 Hz, 2 H, **8**-H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, **9**-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₄ = 49 ppm): δ_{C} = 176.3 (s, COOH), 75.1 (br. Signal, d, C-**3**), 71.7 (br. Signal, t, C-**7**), 70.4 (d, C-**5**), 69.0 (br. Signal, d, C-**4**), 50.7 (d, C-**2**), 39.6 (d, C-**1**), 30.0 (t, C-**6**), 24.0 (t, C-**8**), 10.7 (q, C-**9**) ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +50.0 (MeOH, c = 1).

R_f = 0 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

Freie Amin-Form **108b**:

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₃ = 3.31 ppm): δ_{H} = 3.75- 3.63 (m, 2 H, **5**-H, **4**-H), 3.56 (dd, J = 4.6, 1.9 Hz, 1 H, **3**-H), 3.52 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, **7**-H), 3.45- 3.40 (m, 1 H, **2**-H), 2.71 (ddd, J = 9.9, 4.4, 4.2 Hz, 1 H, **1**-H), 2.01 (ddd, J = 12.0, 4.2, 3.8 Hz, 1 H, **6**-H),

1.75 (ddd, $J = 12.0, 10.3, 9.9$ Hz, 1 H, **6'**-H), 1.62 (sextett, $J = 7.2$ Hz, 2 H, **8**-H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, **9**-H) ppm.

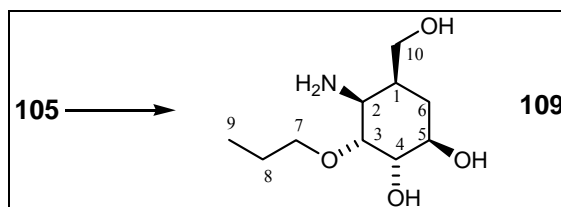
^{13}C -NMR (100 MHz, MeOH- d_4 , MeOH- $\text{d}_4 = 49$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 182.0$ (s, COOH), 82.6 (br. Signal, d, C-**3**), 73.1 (br. Signal, t, C-**7**), 71.4 (d, C-**5**, C-**4**), 51.2 (br. Signal, d, C-**2**), 45.7 (br. Signal, d, C-**1**), 30.7 (br. Signal, t, C-**6**), 24.3 (t, C-**8**), 11.0 (q, C-**9**) ppm.

HRMS (ESI): m/z für negative Ionen; berechnet: 233.1263 (232.1185 $-\text{H}^+$); gefunden: 232.1193.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 233.1263 (234.1341 $+\text{H}^+$); gefunden: 234.1345.

$R_f = 0$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

Aminotriol **109**



Der Aminoalkohol **105** (45 mg, $M = 333.42$ g/mol, 0.135 mmol) wird in 2 ml H_2O /Trifluoressigsäure (1:7) aufgenommen und 4h gerührt. Anschließend wird die Lösung mit $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ versetzt und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung über eine Reversed Phase Säule (C18) mit H_2O als Eluent werden 24.6 mg des Aminotriols **109** ($M = 219.28$ g/mol $+\text{HCl} = 255.74$ g/mol, 0.096 mmol) als ein farbloser Schaum, in einer Ausbeute von 71% erhalten. Zur Überführung in die freie Amin-Form wird das Produkt in H_2O aufgenommen und mit NaOH-Lsg. versetzt, bis ein basischer pH-Wert erreicht ist. Nach Einengen und Trocknen der Lsg. wird das erhaltene Produkt NMR-spektroskopisch untersucht.

Hydrochlorid Form **109a**:

^1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4 , MeOH- $\text{d}_3 = 3.31$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 3.96\text{--}3.84$ (m, 2 H, **10**-H, **4**-H), 3.88 (dd, $J = 6.0, 3.9$ Hz, 1 H, **5**-H), 3.84 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1 H, **3**-H), 3.72 (dd, $J = 11.3, 4.2$ Hz, 1 H, **10'**-H), 3.65 (dt, $J = 8.9, 7.1$ Hz, 1 H, **7**-H), 3.64 (dd, $J = 8.6, 4.6$ Hz, 1 H, **2**-H), 3.45 (dt, $J = 8.9, 7.1$ Hz, **7'**-H), 2.34 (dddddd, $J = 8.0, 4.6, 4.6, 4.3, 4.2$ Hz, 1 H, **1**-H), 2.01 (ddd, $J = 14.3, 4.6, 3.9$ Hz, 1 H, **6**-H), 1.67 (hex, $J = 7.1$ Hz, 2 H, **8**-H), 1.62 (ddd, $J = 14.3, 8.0, 6.0$ Hz, 1 H, **6'**-H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, **9**-H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOH- d_4 , MeOH- d_4 = 49 ppm): δ_{C} = 76.5 (br. Signal, d, C-**3**), 72.4 (br. Signal, t, C-**7**), 70.6 (br. Signal, d, C-**4**), 70.5 (d, C-**5**), 64.0 (t, C-**10**), 51.7 (d, C-**2**), 38.2 (br. Signal, d, C-**1**), 30.4 (t, C-**6**), 24.1 (t, C-**8**), 10.8 (q, C-**9**) ppm.

R_f = 0 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1])

freie Amin-Form **109b**:

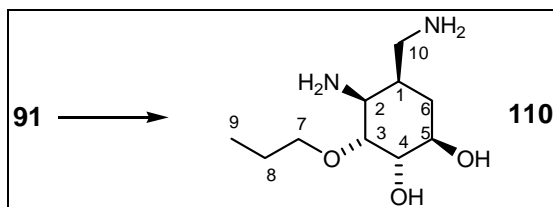
^1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4 , MeOH- d_3 = 3.31 ppm): δ_{H} = 3.78 (ddd, J = 8.7, 8.0, 4.2 Hz, 1 H, **5-H**), 3.75- 3.64 (m, 3 H, **4-H**, **10-H**, **3-H**), 3.61 (dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 1 H, **10'-H**), 3.56 (dt, J = 9.0, 7.2 Hz, 1 H, **7-H**), 3.48 (dt, J = 9.0, 7.2 Hz, **7'-H**), 3.44 (dd, J = 5.1, 4.5 Hz, 1 H, **2-H**), 2.17 (dddddd, J = 9.4, 8.4, 4.9, 4.6, 4.5 Hz, 1 H, **1-H**), 1.84 (dm, J = 13.0 Hz, 1 H, **6-H**), 1.63 (hex, J = 7.2 Hz, 2 H, **8-H**), 1.44 (ddd, J = 13.0, 9.4, 8.7 Hz, 1 H, **6'-H**), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, **9-H**) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, MeOH- d_4 , MeOH- d_4 = 49 ppm): δ_{C} = 81.1 (br. Signal, d, C-**3**), 73.0 (t, C-**7**), 72.5 (br. Signal, d, C-**4**), 70.9 (d, C-**5**), 64.2 (t, C-**10**), 51.4 (d, C-**2**), 38.1 (d, C-**1**), 30.6 (t, C-**6**), 24.2 (t, C-**8**), 10.9 (q, C-**9**) ppm.

R_f = 0 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1])

$[\alpha]_D^{20}$ = -15.3 (MeOH, c = 0.95).

Diamino-Alkohol **110**



Das Azid **91** (31.2 mg, M = 446.54 g/mol, 0.070 mmol) wird in 5 ml eines H₂O/ MeOH/ CH₂Cl₂-Gemisches (11:2:11) gelöst und mit 31 mg Pd(OH)₂ (100-Gewichtsprozent) versetzt. Nach 24 h unter Wasserstoffatmosphäre ist die Reaktion beendet. Nach Abfiltrieren der festen Reaktionsbestandteile wird die Reaktionslsg. mit HCl_(aq) angesäuert und im Vakuum eingedunstet. Mit H₂O als Laufmittel kann das Produkt **110** von einer RP-Säule (C18) eluiert werden. So werden 8.7 mg Diamino-Alkohol **110** (M = 220.31 g/mol + 2*HCl = 291.22 g/mol, 0.030 mmol) als ein farbloses Öl erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 43% über zwei Stufen. Zur Überführung in die freie Amin-Form wird das Produkt in H₂O aufgenommen und mit NaOH-Lsg. versetzt, bis ein basischer pH-Wert erreicht ist. Nach Einengen und Trocknen der Lsg. wird das erhaltene Produkt NMR-spektroskopisch untersucht.

Hydrochlorid-Form **110a**:

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₃ = 3.31 ppm): δ_{H} = 4.35 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1 H, **3**-H), 4.23 (ddd, J = 9.1, 7.2, 2.1 Hz, 1 H, **2**-H), 4.19 (d, J = 9.6 Hz, 1 H, **10**-H), 4.15 (dd, J = 4.3, 2.3 Hz, 1 H, **4**-H), 4.06 (ddd, J = 4.4, 4.3, 3.9 Hz, 1 H, **5**-H), 3.97 (dd, J = 9.6, 9.0, 2.1 Hz, 1 H, **10'**-H), 3.67 (dt, J = 8.6, 7.2 Hz, 1 H, **7**-H), 3.44 (dt, J = 8.6, 7.2 Hz, **7'**-H), 3.36 (dddd, J = 9.1, 9.0, 8.2, 3.5 Hz, 1 H, **1**-H), 1.99 (ddd, J = 15.2, 8.2, 4.4 Hz, 1 H, **6**-H), 1.65 (sextett, J = 7.2 Hz, 2 H, **8**-H), 1.55 (ddd, J = 15.2, 3.9, 3.5 Hz, 1 H, **6'**-H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, **9**-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₄ = 49 ppm): δ_{C} = 76.4 (d, C-**3**), 71.7 (t, C-**7**), 70.8 (d, C-**5**), 68.8 (d, C-**4**), 65.6 (d, C-**2**), 52.8 (t, C-**10**), 31.7 (d, C-**1**), 27.1 (t, C-**6**), 24.2 (t, C-**8**), 10.8 (q, C-**9**) ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +25.1 (MeOH, c = 0.88).

R_{f} = 0 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

Die freie Amin-Formen **110b** und **110c** (1:0.6); lassen sich nicht trennen. Viele Signale lassen sich nicht zuordnen. Klare Signale von **110c** sind mit einem **c** versehen.

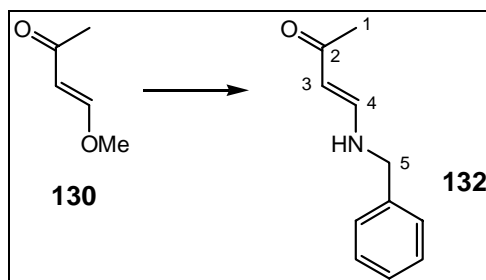
¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₃ = 3.31 ppm): δ_{H} = 4.19 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1 H, **2^c**-H), 4.00 (dd, J = 2.6, 2.6 Hz, 1 H, ?), 3.92 (dd, J = 7.9, 4.4 Hz, 1 H, **2**-H), 3.90 (dd, J = 6.7, 3.2 Hz, 1 H, **4**-H), 3.84- 3.79 (m, ?), 3.77 (ddd, J = 8.8, 6.6, 5.2 Hz, 1 H, **5**-H), 3.68 (dd, J = 3.8, 3.8 Hz, 1 H, **3**-H), 3.67- 3.44 (m, 4 H, **7**-H, **7^c**-H), 3.10 (dd, J = 7.3, 4.6 Hz, 1 H, **10'**-H), 2.70 (dddd, J = 7.8, 7.8, 7.8, 7.8, 4.5 Hz, 1 H, **1**-H), 2.43 (dddd, J = 7.5, 7.5, 7.5, 7.5, 3.4 Hz, 1 H, **1^c**-H), 2.34- 2.25 (m, ?), 2.10 (ddd, J = 13.7, 8.2, 5.3 Hz, 1 H, **6**-H), 1.65 (ddd, J = 13.7, 8.6, 8.6 Hz, 1 H, **6'**-H), 1.60 (hex, J = 6.2 Hz, 2 H, **8^c**-H), 1.60 (hex, J = 7.1 Hz, 2 H, **8**-H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, **9**-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, MeOH-d₄, MeOH-d₄ = 49 ppm): δ_{C} = 76.4 (d, C-**3**), 71.7 (t, C-**7**), 70.8 (d, C-**5**), 68.8 (d, C-**4**), 65.6 (d, C-**2**), 52.8 (t, C-**10**), 31.7 (d, C-**1**), 27.1 (t, C-**6**), 24.2 (t, C-**8**), 10.8 (q, C-**9**) ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -42.7 (MeOH, c = 0.66).

R_{f} = 0 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

8.2.3 DIELS-ALDER-Ansatz

trans-4-Benzylamino-but-3-en-2-on (**132**)

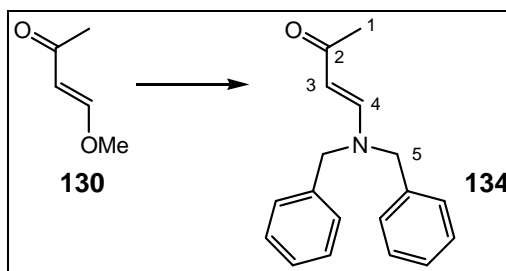
trans-4-Methoxy-3-buten-2-on **130** (0.1 ml, $M = 100.1$ g/mol, $\delta = 0.997$ g/ml, 1 mmol) wird unter Argon-Atmosphäre in 3 ml abs. THF gelöst. Anschließend werden langsam 0.4 ml NHBnTMS ($M = 179.34$ g/mol, $\delta = 0.901$ g/ml, 2 mmol, 2 Äqu.) hinzutropft. Gleiche Ergebnisse werden mit Benzylamin erzielt. Nach 2 h ist die Reaktion beendet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das so erhaltende gelbe Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE: EE [2:1]) und man erhält 180 mg ($M = 175.23$ g/mol, 1 mmol) des gewünschten Produktes **132** als ein gelbes Öl, in quantitativer Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 10.05$ (br s, 1 H, NH), 7.37- 7.21 (m, 5 H, Benzyl), 6.69 (dd, $J = 12.7, 7.4$ Hz, 1 H, **4-H**), 5.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, **3-H**), 4.35 (s, 1 H, **5-H**), 4.35 (s, 1 H, **5-H**), 2.06 (s, 3 H, **1-H**) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 197.6$ (s, C-**2**), 152.2 (d, C-**4**), 137.9 (s, *i*-Bn), 128.7 (d, *m*-Bn), 127.6 (d, *p*-Bn), 127.0 (d, *o*-Bn), 94.4 (d, C-**3**), 52.3 (t, C-**5**), 28.9 (q, C-**1**) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 175.0997 ($176.1075 + \text{H}^+$); gefunden: 176.1073.

R_f = 0.08- 0.26 (PE: EE [1:1]); (schmiert über einen großen Bereich).

***trans*-4-Dibenzylamino-but-3-en-2-on (134)**

trans-4-Methoxy-3-buten-2-on **130** (0.2 ml, $M = 100.1 \text{ g/mol}$, $\delta = 0.997 \text{ g/ml}$, 2 mmol) wird unter Argon-Atmosphäre in 3 ml abs. THF gelöst. Anschließend werden langsam 0.77 ml Dibenzylamin ($M = 197.28 \text{ g/mol}$, $\delta = 1.769 \text{ g/ml}$, 4 mmol, 2 Äqu.) hinzuge tropft. Nach 2 h ist die Reaktion beendet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das so erhaltende gelbe Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (PE: EE [2:1]) und man erhält 580 mg ($M = 265.35 \text{ g/mol}$, 2 mmol) des gewünschten Produktes **134** als ein gelbes Öl, in quantitativer Ausbeute.

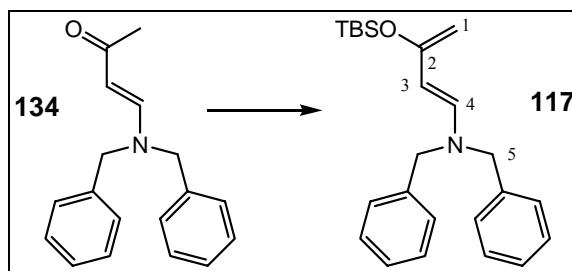
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.84$ (d, $J = 12.9 \text{ Hz}$, 1 H, **4-H**), 7.38-7.29 (m, 6 H, *m*-Bn, *p*-Bn), 7.16 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 4 H, *o*-Bn), 5.33 (d, $J = 12.9 \text{ Hz}$, 1 H, **3-H**), 4.42- 4.22 (br s, 4 H, **5-H**), 2.10 (s, 3 H, **1-H**) ppm.

Stark verbreiterte und dabei verkleinerte Signale im ^{13}C !

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77 \text{ ppm}$): $\delta_{\text{C}} = 195.9$ (s, C-**2**), 152.4 (d, C-**4**), 135.5 (br. Signal, s, *i*-Bn), 128.8 (d, Bn), 127.9 (br. Signal, d, Bn), 127.4 (br. Signal, d, *o*-Bn), 97.5 (br. Signal, d, C-**3**), 58.5 (br. Signal, t, C-**5**), 50.7 (br. Signal, t, C-**5'**), 28.4 (br. Signal, q, C-**1**) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 265.1467 ($266.1545 + \text{H}^+$); gefunden: 266.1535.

R_f = 0.6 (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

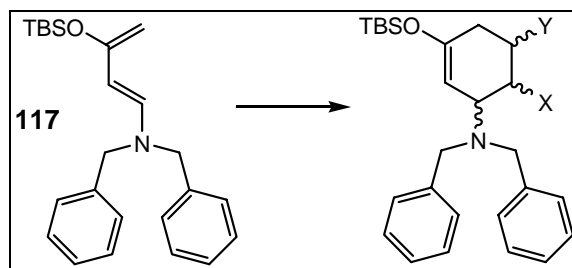
***N,N*-Dibenzyl-[2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-buta-1,3-dienyl]-amin (**117**)**

KHMDS (12 ml, $M = 199.5$ g/mol, 6.0 mmol, 0.5 M in Toluol, 1.2 Äqu.) wird unter Argon-Atmosphäre in 10 ml abs. THF in einem Schlenckkolben vorgelegt und auf -78°C gekühlt. 1.32 g Keton **134** ($M = 265.35$ g/mol, 5.0 mmol), gelöst in 10 ml THF, werden über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Anschließend wird die Lösung langsam auf -50°C erwärmt, um die Bildung des Enols zu gewährleisten. Nach 2 h wird wieder auf -78°C gekühlt. 980 mg TBSCl ($M = 150.72$ g/mol, 6.5 mmol, 1.3 Äqu.), gelöst in 10 ml THF, werden zugetropft und anschließend die Kühlung ausgeschaltet, so dass sich die Lösung langsam erwärmen kann. Die Reaktion wird nach 2.5 h durch Eingießen in Et_2O abgebrochen und anschließend durch Kieselgur filtriert. Nach Einengen im Vakuum bei 40°C Wasserbadtemperatur erhält man ein gelbes Öl, welches sich langsam zum Edukt **134** zersetzt. Aus diesem Grund wird das Produkt **117** direkt weiter eingesetzt. Die Güte des erhaltenen Produktes kann durch ein ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes bestimmt werden und beträgt bis zu $>95\%$.

Aufgrund der Zersetzung des Produkts enthalten alle Spektren auch das Edukt **33**, welches aber nicht extra angegeben wird. Es konnten deshalb kein ^{13}C -NMR-Spektrum erhalten und keine massenspektrometrische Analyse angefertigt werden.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ_{H} 7.39- 7.28 (m, 6 H, *m*-Bn, *p*-Bn), 7.22- 7.14 (m, 4 H, *o*-H), 6.89 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H, **4**-H), 4.96 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H, **3**-H), 4.20 (s, 4 H, **5**-H), 3.86 (s, 1 H, **1**-H), 3.84 (s, 1 H, **1'**-H), 0.92 (s, 9 H, $t\text{BuSi}$), 0.17 (s, 6 H, Me_2Si) ppm.

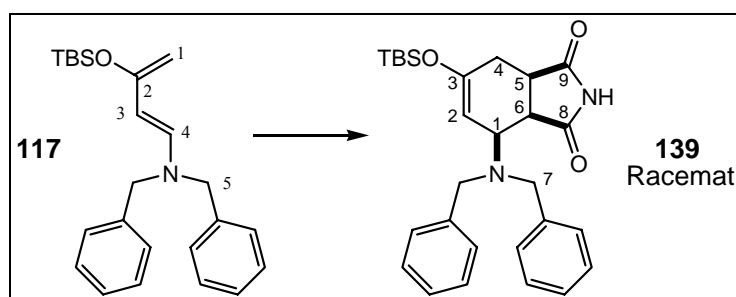
Allgemeine Vorschrift zur DIELS-ALDER-Reaktion des Diens **117 mit einer En-Komponente:**



Frisch dargestelltes Dien **117** ($M = 379.81 \text{ g/mol}$, 1 Äqu.) wird im Schlenckkolben unter Argonatmosphäre in wenigen ml Toluol vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Anschließend wird die En-Komponente (0.9 Äqu.), gelöst in Toluol, zugetropft und die Kühlung ausgeschaltet, so dass sich das Reaktionsgemisch langsam über ca. 18 h auf RT erwärmen kann. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt, wobei der Eluent Et_3N ca. 5% enthalten muss, um eine saure Zersetzung des Produktes zu vermeiden.

Eventuell noch vorhandene En-Komponente kann in vielen Fällen per Kugelrohrdestillation ($120\text{--}160^\circ\text{C}$) im Hochvakuum abgetrennt werden.

Maleinimid-Diels-Alder-Adukt (139**)**



Die Reaktionsführung geschieht analog der allgemeinen DIELS-ALDER-Vorschrift:

Vorgelegt werden 360 mg Dien **117** (0.950 mmol) in 2 ml Toluol, die mit >83 mg Maleinsäureimid **136** ($M = 379.81 \text{ g/mol}$, 0.950 mmol, 1 Äqu.) in 1 ml THF versetzt werden. Ein Teil des Imids ist vorher ausgefallen, so dass weniger als angegeben zugefügt wird. Bei Erwärmen auf 60°C gehen alle Edukte in Lösung. 18 h rührt die Reaktionslösung bei dieser Temperatur und wird dann im Vakuum eingeeengt, wobei man 344 mg eines gelben Öls als Rohprodukt erhält. Die Reinigung über eine Kieselgelsäule (PE: EE: Et_3N [50:10:0.5]) liefert 68.6 mg von Produkt **139** als ein gelbes Öl ($M = 476.68 \text{ g/mol}$, 0.144 mmol); dies entspricht einer Ausbeute von 17 %. Das Produkt ist noch leicht mit der EN-Komponente und einem Nebenprodukt verunreinigt und liegt racemisch vor.

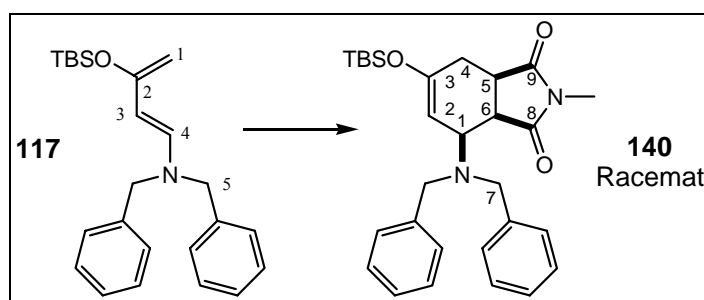
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.42$ (m, 4 H, *o*-H), 7.31 (m, 4 H, *m*-H), 7.31 (1 H, NH, verdeckt durch Aromat), 7.23 (dm, 2 H, *p*-H), 4.92 (dd, $J = 4.0$, 1.9 Hz, 1 H, **2**-H), 3.92 (d, $J = 14.8$ Hz, 2 H, **7**-H), 3.82 (ddd, $J = 7.8$, 4.0, 1.4, 1 H, **1**-H), 3.76 (d, $J = 14.8$ Hz, 2 H, **7'**-H), 3.26 (dd, $J = 9.8$, 7.8 Hz, 1 H, **6**-H), 3.08 (ddd, $J = 9.8$, 8.1, 2.8 Hz, 1 H, **5**-H), 2.61 (dd, $J = 16.4$, 2.8 Hz, 1 H, **4**-H), 2.17 (dd, $J = 16.4$, 8.1 Hz, 1 H, **4'**-H), 0.94 (s, 9 H, Si^tBu), 0.10 (s, 3 H, SiMe_2), 0.09 (s, 3 H, SiMe_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 185.0$ (s, C-**9**), 183.5 (s, C-**8**), 151.9 (s, C-**3**), 140.1 (s, *i*-Ar), 128.2 (d, Ar), 128.2 (d, Ar), 126.8 (d, *p*-Ar), 101.8 (d, C-**2**), 55.9 (d, C-**1**), 55.2 (t, C-**7**), 44.0 (d, C-**6**), 41.9 (d, C-**5**), 27.9 (t, C-**4**), 26.4 (q, Si^tBu), 17.9 (s, Si^tBu), -4.3 (q, SiMe), -4.6 (q, SiMe) ppm.

HRMS (ESI): m/z für negative Ionen; berechnet: 476.2495 (475.2417 $-\text{H}^+$); gefunden: 475.2397 $-\text{H}^+$.

$R_{\text{f}} = 0.31$ (PE: EE [2:1]).

***N*-Methyl-Maleinimd-DIELS-ALDER-Produkt (**140**)**



Die Reaktionsführung geschieht analog der allgemeinen DIELS-ALDER-Vorschrift:

368 mg Dien **117** (0.969 mmol, >95% Dien enthalten) in 3 ml Toluol werden mit 96.9 mg *N*-Methylmaleinimid **137** ($M = 111.1$ g/mol, 0.872 mmol, 0.9 Äqu.), gelöst in 2 ml Toluol, versetzt. Mit einem Lösungsmittelgemisch von PE: EE: Et_3N [5:2:0.2] können 401.7 mg des Produktes **140** als ein gelbes Öl ($M = 490.71$ g/mol, 0.819 mmol) isoliert werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 93 % bezogen auf die eingesetzte En-Komponente.

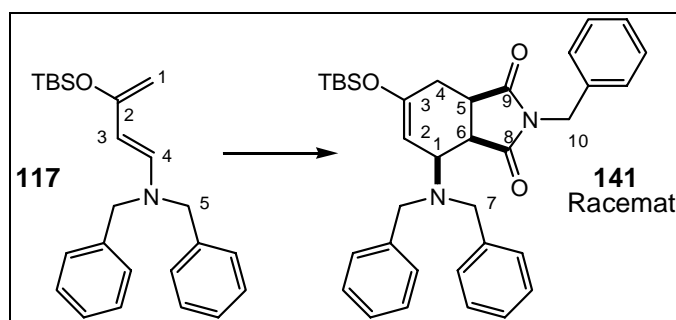
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.40$ (m, 4 H, *o*-Bn), 7.32 (m, 4 H, *m*-Bn), 7.23 (m, 2 H, *p*-Bn), 4.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H, **2**-H), 3.95 (dd, $J = 7.7$, 5.1 Hz, 1 H, **1**-H), 3.68 (d, $J = 14.7$ Hz, 2 H, **7**-H), 3.58 (d, $J = 14.7$ Hz, 2 H, **7'**-H), 3.21 (dd, $J = 9.7$, 7.7 Hz, 1 H, **6**-H), 3.14 (ddd, $J = 9.7$, 9.6, 3.6 Hz, 1 H, **5**-H), 2.88 (s, 3 H, NCH_3), 2.67 (dd, $J = 17.4$, 3.6 Hz, 1 H, **4**-H), 2.33 (dd, $J = 17.4$, 9.6 Hz, 1 H, **4'**-H), 0.93 (s, 9 H, Si^tBu), 0.14 (s, 6 H, SiMe_2) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 179.4$ (s, C-**9**), 177.2 (s, C-**8**), 152.1 (s, C-**3**), 139.3 (s, *i*-Bn), 128.3 (d, Bn), 128.2 (d, Bn), 126.9 (d, *p*-Bn), 100.4 (d, C-**2**), 55.5 (t, C-**7**), 54.5 (d, C-**1**), 42.4 (d, C-**6**), 39.3 (d, C-**5**), 26.9 (t, C-**4**), 25.5 (q, Si^tBu), 24.9 (q, NCH_3), 17.9 (s, Si^tBu), -4.3 (q, SiMe), -4.7 (q, SiMe) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 490.2652 ($294.1525 - \text{NBn}_2 + \text{H}^+$); gefunden: 294.1530.

$R_f = 0.75$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

***N*-Benzyl-Maleinimd-DIELS-ALDER-Produkt (**141**)**



Die Reaktionsführung geschieht analog der allgemeinen DIELS-ALDER-Vorschrift:

172.6 mg Dien **117** (0.455 mmol, >95% Dien enthalten) in 1.5 ml Toluol werden mit 76.6 mg *N*-Benzylmaleinimid **138** ($M = 187.2$ g/mol, 0.409 mmol, 0.9 Äqu.), gelöst in 1 ml Toluol, versetzt. Mit einem Lösungsmittelgemisch von PE:TEA [9:1] können 211.8 mg des Produktes **141** als ein gelbes Öl ($M = 566.81$ g/mol, 0.374 mmol, 91%) isoliert werden, die noch mit Spuren des Ens **138** verunreinigt sind. Nach einer Kugelrohrdestillation bei 160°C konnten noch 107.3 mg des Produktes **141** in reiner Form als ein gelbes Öl erhalten (0.189 mmol, 46%) werden.

Das Produkt fragmentiert im ESI-MS, weshalb kein hochauflösender Massenpeak erhalten lässt. Die Massen der Folgeprodukte stimmen jedoch exakt.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.41$ - 7.21 (m, 15 H, Bn), 4.88 (dd, $J = 4.5, 1.4$ Hz, 1 H, **2**-H), 4.67 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, **10**-H), 4.43 (d, $J = 14.1$ Hz, 1 H, **10'**-H), 3.90 (ddd, $J = 8.0, 4.5, 1.2$ Hz, 1 H, **1**-H), 3.74 (d, $J = 14.8$ Hz, 2 H, **7**-H), 3.60 (d, $J = 14.8$ Hz, 2 H, **7'**-H), 3.24 (dd, $J = 9.4, 8.0$ Hz, 1 H, **6**-H), 3.08 (ddd, $J = 9.4, 9.1, 3.3$ Hz, 1 H, **5**-H), 2.66 (dd, $J = 16.9, 3.3$ Hz, 1 H, **4**-H), 2.35 (ddd, $J = 16.9, 9.0, 1.4$ Hz, 1 H, **4'**-H), 0.91 (s, 9 H, Si^tBu), 0.08 (s, 3 H, SiMe_2), 0.07 (s, 3 H, SiMe_2) ppm.

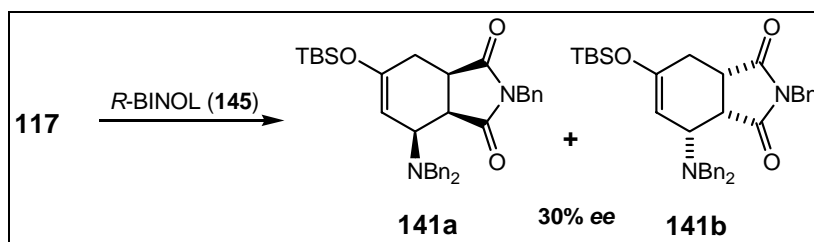
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 178.8$ (s, C-**9**), 177.0 (s, C-**8**), 151.8 (s, C-**3**), 139.6 (s, *i*-Bn), 135.8 (s, *i*-Bn an C-**10**), 128.8 (d, Bn), 128.5 (d, Bn), 128.3 (d,

Bn), 128.2 (d, Bn), 127.8 (d, Bn), 126.9 (d, Bn), 101.1 (d, C-2), 55.4 (t, C-7), 55.1 (d, C-1), 42.5 (t, C-10), 42.2 (d, C-6), 39.6 (d, C-5), 27.1 (t, C-4) 25.5 (q, Si^tBu), 17.9 (s, Si^tBu), -4.4 (q, SiMe), -4.7 (q, SiMe) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 566.2965 (369.1760 – NBn₂ + H⁺); gefunden: 369.8724. Keine hochauflösende Masse möglich.

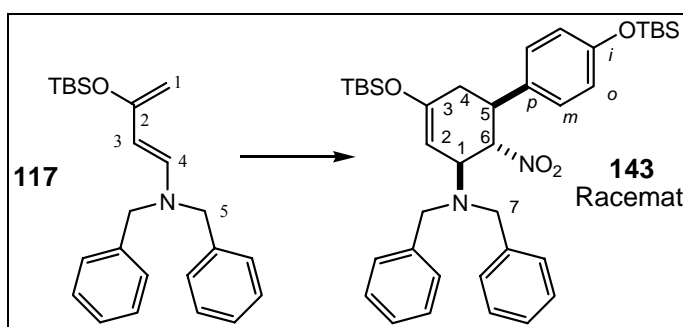
R_f = 0.81 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

Chirale Induktion mit *R*-BINOL und EtAlCl₂



R-BINOL **145** (9.7 mg, $M = 286.3$ g/mol, 0.034 mmol, 0.09 Äqu.) wird in 1 ml Toluol bei -78°C unter Argonatmosphäre vorgelegt. 0.034 ml EtAlCl₂ (1 M in Hexan, $M = 120.6$ g/mol, 0.034 mmol, 0.09 Äqu.) werden hinzugefügt und die trübe Lösung für $\frac{1}{2}$ h gerührt. Anschließend werden 63.8 mg *N*-Benzylmaleinimid **138** ($M = 187.2$ g/mol, 0.341 mmol, 0.9 Äqu.), gelöst in 1 ml Toluol, zugetropft, die Lösung klart auf. Nach einer weiteren $\frac{1}{2}$ h werden 14.4 mg Dien **117** ($M = 379.61$ g/mol, 0.379 mmol, 1 Äqu.) in 1 ml Toluol zugegeben. Die Reaktion wird für 20h bei -78°C gerührt und dann mit konz. NaCl-Lösung und Et₃N Zugabe abgebrochen. Die wässrige Phase wird zweimal mit PE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule gereinigt (PE: Et₃N [15:1]). Es werden neben einer Mischfraktion von 45.1 mg, bestehend aus Produkt **141** und *R*-BINOL **145**, 19.3 mg eines farblosen Öls erhalten, welches noch geringfügig mit En **138** verunreinigt ist. Mit Hilfe einer Kugelrohrdestillation bei 140°C im Hochvakuum können auch diese Reste entfernt werden. So können 17.7 mg ($M = 566.81$ g/mol, 0.031 mmol, 9% Ausbeute) einer Fraktion erhalten werden, in der ein Enantiomer angereichert ist. Durch chirale NMR-Shift-Experimente kann der *ee* zu 30% bestimmt werden.¹²⁵

$[\alpha]_D^{20} = +11.5^\circ$ (CHCl₃, $c = 1$).

Nitro-En-Diels-ALDER-Adukt (143)

Die Reaktionsführung geschieht analog der allgemeinen Diels-Alder-Vorschrift:

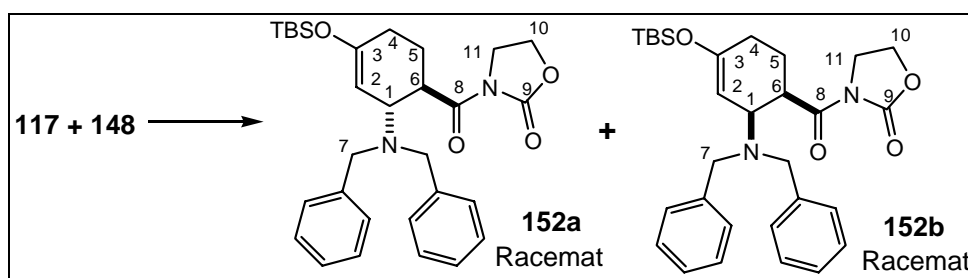
Vorgelegt werden 359 mg Dien **117** (0.946 mmol) in 2 ml THF, die mit 187.4 mg *trans*-4-Hydroxy- β -nitrostyrol **142** ($M = 165.02$ g/mol, 1.136 mmol, 1.2 Äqu.) in 1.5 ml THF versetzt werden. Durch mehrmaliges säulenchromatographisches Reinigen mit einem Lösungsmittelgemisch von PE:EE:Et₃N [9:1:1] konnten schließlich 55.7 mg des Produktes **143** ($M = 659.02$ g/mol, 0.085 mmol) als ein gelbes Öl in einer Ausbeute von 9% (bezogen auf eingesetztes Keton) isoliert werden, dessen phenolische OH-Gruppe silyliert ist. Die reisolierte En-Komponente weist ebenfalls eine vollständig silylierte OH-Gruppe auf.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.33\text{--}7.31$ (m, 8 H, *o*-Bn, *m*-Bn), 7.28–7.24 (m, 2 H, *p*-Bn), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, *m*-Ar), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, *o*-Ar), 4.91 (dd, $J = 2.0, 1.8$ Hz, 1 H, **2**-H), 4.84 (dd, $J = 11.7, 9.5$ Hz, 1 H, **6**-H), 4.22 (dddd, $J = 9.5, 3.3, 1.8, 1.5$ Hz, 2 H, **1**-H), 3.83 (d, $J = 13.8$ Hz, 2 H, **7**-H), 3.45 (d, $J = 13.8$ Hz, 2 H, **7'**-H), 3.35 (ddd, $J = 11.7, 11.4, 6.0$ Hz, 1 H, **5**-H), 2.41 (dddd, $J = 17.7, 11.4, 3.3, 2.0$ Hz, 1 H, **4**-H), 2.32 (ddd, $J = 17.7, 6.0, 1.5$ Hz, 1 H, **4'**-H), 0.97 (s, 9 H, Si^{*t*}Bu), 0.94 (s, 9 H, Si^{*t*}Bu), 0.20 (d, $J = 3.1$ Hz, 6 H, SiMe₂), 0.17 (s, 6 H, SiMe₂) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta_{\text{C}} = 155.2$ (s, *i*-Ar), 151.4 (s, C-**3**), 138.6 (s, *i*-Bn), 131.1 (s, *p*-Ar), 128.9 (d, *o*-Bn, *m*-Bn), 128.3 (d, *m*-Ar), 127.2 (d, *p*-Bn), 120.3 (d, *o*-Ar), 99.8 (d, C-**2**), 90.7 (d, C-**6**), 59.5 (d, C-**1**), 54.2 (t, C-**7**), 43.4 (d, C-**5**), 37.4 (t, C-**4**), 25.6 (q, Si^{*t*}Bu), 25.5 (q, Si^{*t*}Bu), 18.1 (s, Si^{*t*}Bu), 18.0 (s, Si^{*t*}Bu), -4.3 (q, SiMe), -4.5 (q, SiMe), -4.5 (q, SiMe) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 658.3622 (659.3700 + H⁺); gefunden: 659.3691.

R_f = 0.85 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

DIELS-ALDER-Produkte 152

Die Reaktionsführung geschieht analog der allgemeinen DIELS-ALDER-Vorschrift:

150 mg Dien **117** (0.395 mmol, >95% Dien enthalten) in 1.5 ml Toluol werden mit 50 mg Acrylamid **148**, gelöst in 1 ml Toluol (M= 141.12 g/mol, 0.355 mmol, 0.9 Äqu.) versetzt. Nach 21 h wird die Reaktion abgebrochen, obwohl noch En **148** vorhanden ist. Mit einem Lösungsmittelgemisch von PE:EE:Et₃N [8:1:1] können 96.8 mg eines Diastereomeren-Gemisches als ein gelber Sirup (M= 520.74 g/mol) isoliert werden. Die Trennung und Isolierung von **152a** gelingt nach mehrmaliger säulenchromatographischer Reinigung mit (PE:EE [5:1]), wobei sich die Produkte auf der Säule zersetzten und eine Et₃N-Zugabe keine Trennung mehr ermöglichen würde.

Vom DIELS-ALDER-Produkt **152a** werden so 51.5 mg (M= 520.74 g/mol, 0.10 mmol) als ein farbloses Öl erhalten, das noch mit dem *endo*-Diastereomer **152b** verunreinigt ist (1: 0.25). Dies entspricht einer Ausbeute von 19 %.

Reaktionen mit Lewissäuren:

Für die Zugabe von Lewissäuren gilt die gleiche Reaktionsvorschrift, mit folgender Veränderung. Die En-Komponente wird zusammen mit 10 mol% Lewissäure bei -78°C vorgelegt und dann das Dien **117** hinzugegeben.

152a:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 7.33- 7.19 (m, 10 H, Bn), 4.90 (dd, J = 1.9, 1.9 Hz, 1 H, **2**-H), 4.41- 4.29 (m, 2 H, **10**-H), 4.10- 4.05 (m, 1 H, **1**-H), 4.03- 3.97 (m, 2 H, **11**-H), 3.93 (ddd, J = 12.2, 9.6, 2.8 Hz, 1 H, **6**-H), 3.76 (d, J = 14.1 Hz, 2 H, **7**-H), 3.55 (d, J = 14.1 Hz, 2 H, **7'**-H), 2.34- 2.22 (m, 1 H, **4**-H), 1.98 (dddd, J = 17.2, 5.4, 2.2, 1.8 Hz, 1 H, **4'**-H), 1.90 (dddd, J = 12.5, 5.6, 2.8, 2.2 Hz, 1 H, **5**-H), 1.69 (dddd, J = 12.5, 12.2, 12.2, 5.4 Hz, 1 H, **5'**-H), 0.95 (s, 9 H, Si^{*i*}Bu), 0.17 (s, 3 H, SiMe₂), 0.17 (s, 3 H, SiMe₂) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_{C} = 175.2 (s, C-**8**), 153.0 (s, C-**9**), 152.5 (s, C-**3**), 140.1 (s, *i*-Bn), 129.4 (d, Bn), 128.6 (d, Bn), 128.0 (d, Bn), 128.0 (d, Bn), 126.8

(d, Bn), 126.7 (d, Bn), 102.8 (d, C-2), 61.7 (t, C-10), 58.6 (d, C-6), 54.6 (t, C-7), 42.8 (t, C-11), 41.8 (d, C-1), 29.3 (t, C-4), 25.7 (q, Si^tBu), 25.6 (t, C-5), 18.0 (s, Si^tBu), -4.2 (q, SiMe), -4.5 (q, SiMe) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 520.2757 (543.2655 + Na⁺); gefunden: 543.2646.

R_f = 0.78 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

R_f = 0.35 (PE: EE [2:1]).

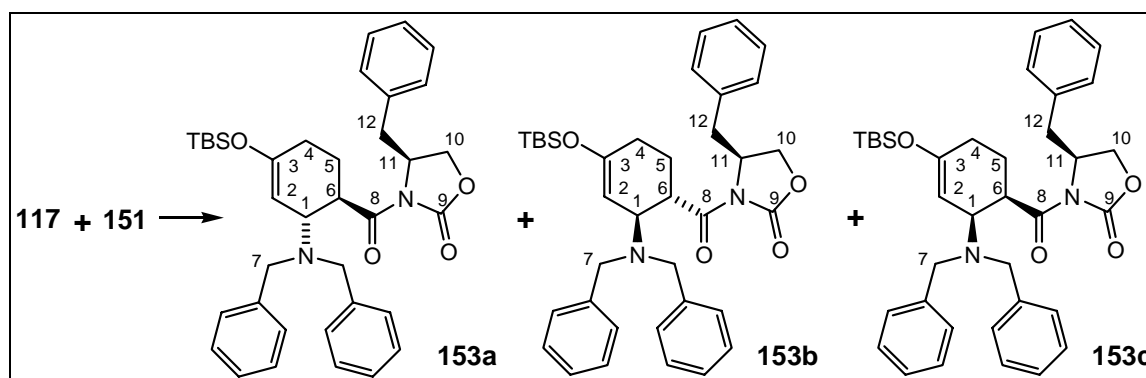
152b:

Im ¹H-NMR-Spektrum konnten nur wenige charakteristische Signale für **152b** gefunden werden, während für das ¹³C-NMR-Spektrum alle Signale angegeben werden können.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_H = 5.18 (br d, J = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 3.31 (d, J = 13.3 Hz, 2 H), 0.98 (s, 9 H, Si^tBu), 0.23 (s, 3 H, SiMe₂), 0.22 (s, 3 H, SiMe₂) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_C = 173.7 (s), 153.8 (s), 152.4 (s), 140.2 (s), 99.8 (d), 61.3 (t), 56.8 (t), 52.2 (d), 43.7 (d), 42.4 (t), 28.8 (t), 21.6 (t), -4.2 (q), -4.3 (q) ppm.

DIELS-ALDER-Adukte 153



Die Reaktionsführung geschieht analog der allgemeinen DIELS-ALDER-Vorschrift:

149 mg Dien **117** (0.393 mmol, >95% Dien enthalten) in 1.5 ml Toluol werden mit 46.0 mg (*S*)-Acrylamid **151**, gelöst in 1 ml Toluol (M = 231.25 g/mol, 0.199 mmol, 0.5 Äqu.), versetzt. Mit einem Lösungsmittelgemisch von PE:EE [4:1] können 106.2 mg als ein gelber Sirup (M = 610.85 g/mol, 0.174 mmol, 44%) isoliert werden, das aus den Diastereomeren **153a**, **153b** und **153c** besteht. Die Trennung erfolgt säulenchromatographisch (Toluol:PE [3:1] zu Toluol), wobei sich die Produkte auf der Säule zersetzten und eine Et₃N-Zugabe keine Trennung mehr ermöglicht.

Vom DIELS-ALDER-Produkt **153a** werden so 37.3 mg ($M = 610.85$ g/mol, 0.06 mmol) als ein farbloses Öl erhalten, das noch leicht mit **153c** verunreinigt ist. Dies entspricht einer Ausbeute von 31 %. Von **153b** werden 12.4 mg ($M = 610.86$ g/mol, 0.020 mmol) als ein farbloses Öl erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 10%.

Reaktionen mit Lewissäuren:

Für die Zugabe von Lewissäuren gilt die gleiche Reaktionsvorschrift, mit folgender Veränderung. Die En-Komponente wird zusammen mit 10 mol% Lewissäure bei -78°C vorgelegt und dann das Dien **117** hinzugegeben.

153a:

Die absolute Konfiguration ist noch nicht geklärt. Im Produktspektrum ist nach Cycloadditionsprodukt **153c** enthalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.39\text{--}7.31$ (m, 2 H, Bn), 7.32–7.18 (m, 13 H, Bn), 4.89 (dd, $J = 2.2, 2.0$ Hz, 1 H, **2-H**), 4.63 (dddd, $J = 9.6, 4.6, 4.6, 3.4$ Hz, 1 H, **11-H**), 4.16 (*ps* d, $J = 4.6$ Hz, 2 H, **10-H**), 4.12 (dddd, $J = 9.7, 2.6, 2.0, 1.3$ Hz, 1 H, **1-H**), 3.86 (ddd, $J = 12.2, 9.7, 2.7$ Hz, 1 H, **6-H**), 3.75 (d, $J = 14.2$ Hz, 2 H, **7-H**), 3.54 (d, $J = 14.2$ Hz, 2 H, **7'-H**), 3.24 (dd, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 1 H, **12-H**), 2.77 (dd, $J = 13.3, 9.6$ Hz, 1 H, **12'-H**), 2.29 (dddd, $J = 17.4, 12.0, 5.7, 2.6, 2.2$ Hz, 1 H, **4-H**), 2.01 (dddd, $J = 17.4, 5.4, 2.1, 1.3$ Hz, 1 H, **4'-H**), 1.96 (dddd, $J = 12.6, 5.7, 2.7, 2.1$ Hz, 1 H, **5-H**), 1.73 (dddd, $J = 12.6, 12.2, 12.0, 5.4$ Hz, 1 H, **5'-H**), 0.95 (s, 9 H, Si^tBu), 0.17 (s, 3 H, SiMe_2), 0.16 (s, 3 H, SiMe_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 174.9$ (s, C-**8**), 152.9 (s, C-**9**), 152.6 (s, C-**3**), 140.1 (s, *i*-Bn), 135.4 (s, *i*-Bn), 129.5 (d, Bn), 128.9 (d, Bn), 128.6 (d, Bn), 128.0 (d, Bn), 127.3 (d, Bn), 126.8 (d, Bn), 102.8 (d, C-**2**), 66.0 (t, C-**10**), 58.6 (d, C-**1**), 55.6 (d, C-**11**), 54.6 (t, C-**7**), 42.1 (d, C-**6**), 37.8 (t, C-**12**), 29.3 (t, C-**4**), 25.7 (t, C-**5**), 25.7 (q, Si^tBu), 18.0 (s, Si^tBu), -4.2 (q, SiMe), -4.5 (q, SiMe) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen, berechnet: 610.3277 ($633.3125 + \text{Na}^+$), gefunden: 633.3144.

$R_f = 0.81$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

$R_f = 0.60$ (PE: EE [2:1]).

$R_f = 0.37$ (Toluol: EE [30:1]).

153c:

Die absolute Konfiguration ist noch nicht geklärt. **153c** liegt als Nebenprodukt zusammen mit **153a** vor.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ_{H} = 5.09 (d, J = 4.7 Hz, 1 H, **2-H**), 4.07 (dd, J = 6.3, 4.7 Hz, 1 H, **1-H**), 4.01 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 2.15 (dd, J = 8.5, 3.3 Hz, 1 H), 1.86 (dddd, J = 13.6, 4.0, 4.0, 4.0 Hz, 1 H), 0.97 (s, 9 H, Si^{*t*}Bu), 0.21 (s, 3 H, SiMe₂), 0.20 (s, 3 H, SiMe₂) ppm.

R_{f} = 0.42 (Toluol: EE [30:1]).

153b:

Die absolute Konfiguration ist noch nicht geklärt. Im ESI-MS lässt sich außerdem eine Fragmentierung beobachten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ_{H} = 7.41- 7.35 (m, 2 H, Bn), 7.36- 7.19 (m, 13 H, Bn), 4.93 (dd, J = 2.3, 1.8 Hz, 1 H, **2-H**), 4.62 (dddd, J = 10.8, 5.3, 5.3, 3.3 Hz, 1 H, **11-H**), 4.16 (dddd, J = 9.5, 2.9, 1.8, 1.6 Hz, 1 H, **1-H**), 4.13 (*ps* d, J = 5.3 Hz, 2 H, **10-H**), 4.09 (ddd, 11.0, 9.5, 2.5 Hz, 1 H, **6-H**), 3.78 (d, J = 13.8 Hz, 2 H, **7-H**), 3.56 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 1 H, **12-H**), 3.48 (d, J = 13.8 Hz, 2 H, **7'-H**), 2.64 (dd, J = 13.1, 10.8 Hz, 1 H, **12'-H**), 2.30 (dddd, J = 17.3, 11.8, 5.6, 2.9, 2.3 Hz, 1 H, **4-H**), 1.99 (dddd, J = 17.3, 5.3, 2.1, 1.6 Hz, 1 H, **4'-H**), 1.90 (dddd, J = 12.3, 5.6, 2.5, 2.1 Hz, 1 H, **5-H**), 1.69 (dddd, J = 12.3, 11.8, 11.0, 5.3 Hz, 1 H, **5'-H**), 0.94 (s, 9 H, Si^{*t*}Bu), 0.17 (s, 3 H, SiMe₂), 0.16 (s, 3 H, SiMe₂) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_{C} = 175.1 (s, C-**8**), 153.3 (s, C-**9**), 152.4 (s, C-**3**), 139.9 (s, *i*-Bn), 135.8 (s, *i*-Bn), 129.3 (d, Bn), 129.0 (d, Bn), 129.0 (d, Bn), 128.0 (d, Bn), 127.3 (d, Bn), 126.8 (d, Bn), 102.6 (d, C-**2**), 66.0 (t, C-**10**), 57.8 (d, C-**1**), 55.6 (d, C-**11**), 54.5 (t, C-**7**), 41.9 (d, C-**6**), 38.6 (t, C-**12**), 29.3 (t, C-**4**), 26.0 (t, C-**5**), 25.7 (q, Si^{*t*}Bu), 18.0 (s, Si^{*t*}Bu), -4.1 (q, SiMe), -4.4 (q, SiMe) ppm.

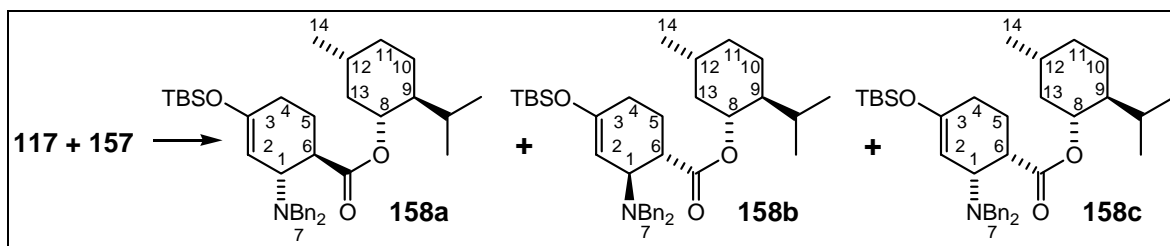
HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 610.3277 (633.3125 + Na⁺), gefunden: 633.3144.

R_{f} = 0.81 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

R_{f} = 0.60 (PE: EE [2:1]).

R_{f} = 0.31 (Toluol: EE [30:1]).

DIELS-ALDER-Adukte 158



88.8 mg Dien **117** (0.234 mmol, 3 Äqu.) in 2 ml Toluol werden mit 15.4.0 mg Mentholacrylester **157** (M= 210.31 g/mol, 0.078 mmol, 1 Äqu.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16h auf 105°C erhitzt. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und die Reaktionsmischung säulenchromatographisch (PE:EE:Et₃N [45:1:1]) gereinigt. Es werden 13.4 mg (M= 589.92, 0.023 mmol, 29% Ausbeute) eines farblosen Öls erhalten, dass alle drei Diastereomere enthält und nicht weiter getrennt werden kann.

Die NMR-Spektren lassen sich aufgrund des komplexen Produktgemisches nicht auswerten. Die einzigen charakteristischen Signale, die sich identifizierten lassen, sind die Methyl-Signale der Silylschutzgruppe. Daraus ergibt sich ein Produktverhältnis von 1: 1.2: 0.3.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm):

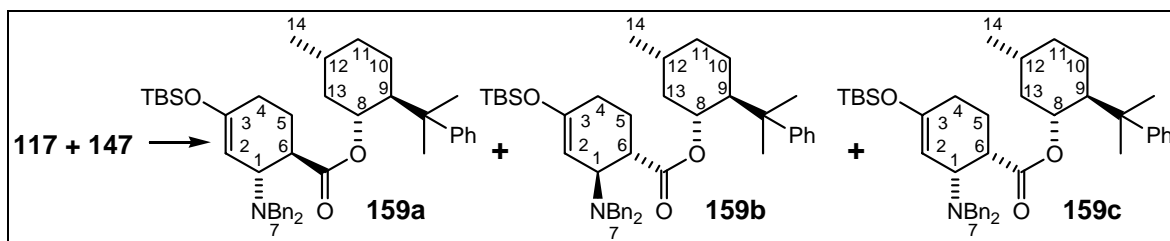
δ_H= 0.13 (s, 3 H, SiMe₂), 0.12 (s, 3 H, SiMe₂) ppm.

δ_H= 0.11 (s, 3 H, SiMe₂), 0.10 (s, 3 H, SiMe₂) ppm.

δ_H= 0.01 (s, 3 H, SiMe₂), 0.00 (s, 3 H, SiMe₂) ppm.

R_f= 0.72 (PE: EE [2:1]).

DIELS-ALDER-Adukte 158



Dien **117** (1.59 g, 4.19 mmol, 2 Äqu.) wird in 25 ml Toluol gelöst und mit 0.60 g 8-Phenylmentholacrylester **157** (M= 286.41 g/mol, 2.10 mmol, 1 Äqu.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 16h auf 105°C erhitzt. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und die Reaktionsmischung säulenchromatographisch (PE:EE:Et₃N

[30:1:1]) gereinigt. Es werden 1.49 g ($M = 666.02$ g/mol, 2.237 mmol) eines grob getrennten Produktgemisches erhalten. Dieses wird weiter säulenchromatographisch gereinigt (PE:Toluol [1.5:1]→[1:1]→Toluol) und so 810 mg einer Mischfraktion mit En-Komponente erhalten und 272 mg einer Mischfraktion, in der **159a** angereichert ist und noch ca. 12% **159b** enthält. Eine Isolierung von **159b** gelang nicht mehr.

Im Tieffeld-Bereich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren überlagern sich die Signale der Cyclohexanringe und die des Auxilars stark, so dass hier eine Interpretation erschwert ist. Die absolute Konfiguration der Produkte ist noch nicht geklärt

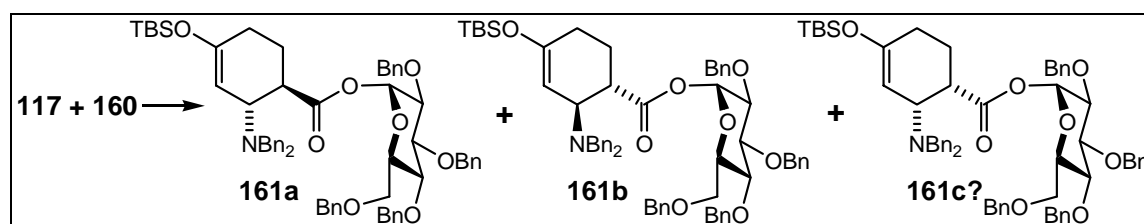
159a:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.31\text{--}7.15$ (m, Bn), 7.12– 7.06 (m, Bn), 4.80 (dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz, 1 H, **2-H**), 4.68 (ddd, $J = 10.8, 10.8, 4.3$ Hz, 1 H, **8-H**), 3.63 (dddd, $J = 8.5, 2.5, 2.5, 2.5$ Hz, 1 H, **1-H**), 3.48 (d, $J = 14.0$ Hz, 2 H, **7-H**), 3.34 (d, $J = 14.0$ Hz, 2 H, **7'-H**), 2.20– 2.11 (m, 2 H, **13-H**), 2.02– 1.95 (m, 2 H, **6-H**), 1.78– 1.46 (m, 6 H, **5-H**), 1.29 (s, 3 H, CH_3), 1.19 (s, 3 H, CH_3), 1.17– 0.97 (m, **4-H**, **9-H**, **4'-H**), 0.94 (s, 9 H, Si^tBu), 0.14 (s, 3 H, SiMe_2), 0.14 (s, 3 H, SiMe_2) ppm.

159c; identifizierbare Signale:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 5.07$ (ddd, $J = 10.8, 10.8, 4.4$ Hz, 1 H, **8-H**), 4.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, **2-H**), 3.38 (d, $J = 14.0$ Hz, 2 H, **7-H**), 3.52 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H, **7'-H**), 0.86 (s, 9 H, Si^tBu), 0.08 (s, 3 H, SiMe_2) ppm.

DIELS-ALDER-Adukte 158



Dien **117** (100 mg, 0.26 mmol, 2 Äqu.) wird in 2 ml Toluol gelöst und bei -78°C vorgelegt sowie mit 80 mg Acrylester **160** ($M = 594.69$ g/mol, 0.13 mmol, 1 Äqu.), in 1 ml Toluol, versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 17h bei RT gerührt. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und die Reaktionsmischung mehrmals säulenchromatographisch (PE:EE:Et₃N [30:1:1]) gereinigt. Es werden 4 mg ($M = 854.16$, 0.005 mmol, 4% Ausbeute) eines 1: 1.14 Produktgemisches aus **161a** und **161b** erhalten. Auch hier überlagern sich sehr viele Produkt-Signale, so dass eine genauere Auswertung

bisher nicht möglich war. Aufgeführt sind nur charakteristische Signale, die im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum klar zuzuordnen sind. Eine Hochauflösung der Massen war nicht möglich.

161a:

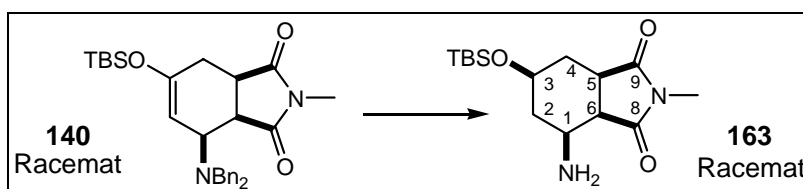
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 6.52$ (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, **2-H**), 3.96 (br dd, $J = 9.5, 9.1$ Hz, 1 H, **6-H**), 3.74 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1 H, **1-H**), 2.68 (m, 1 H, **5-H**), 0.90 (s, 9 H, Si^tBu), 0.11 (s, 3 H, SiMe_2), 0.11 (s, 3 H, SiMe_2) ppm.

LRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 973.4949 ($974.5074 + \text{H}^+$), gefunden: 974.1526.

161b:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 6.47$ (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, **2-H**), 3.96 (br dd, $J = 9.6, 9.1$ Hz, 1 H, **6-H**), 3.74 (dd, $J = 9.6, 3.4$ Hz, 1 H, **1-H**), 2.63 (m, 1 H, **5-H**), 0.90 (s, 9 H, Si^tBu), 0.10 (s, 3 H, SiMe_2), 0.09 (s, 3 H, SiMe_2) ppm.

LRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 973.4949 ($974.5074 + \text{H}^+$), gefunden: 974.1526.

Amin 163

DIELS-ALDER-Produkte **140** (26 mg, $M = 490.71$ g/mol, 0.053 mmol) wird in 2-Propanol aufgenommen, mit 13 mg Pd/C (10%ig) versetzt und in eine Wasserstoffatmosphäre gebracht. Nach 22 h ist die Reaktion vollständig abgelaufen und das isolierte Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Dazu wird folgender Gradient verwendet: PE:EE:Et₃N [10:1:1] → [7:2:1] → [5:5:1] → EE:Et₃N [9:1]. 9.9 mg des Produktes **163** ($M = 312.48$ g/mol, 0.031 mmol) konnten so als ein gelbes Öl in einer Ausbeute von 60 % erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 4.01$ (dddd, $J = 7.0, 5.4, 4.7, 3.7$ Hz, 1 H, **3-H**), 3.16 (ddd, $J = 11.2, 5.5, 5.4$ Hz, 1 H, **1-H**), 3.02 (dd, $J = 9.5, 5.4$ Hz, 1 H, **6-H**), 2.98- 2.93 (m, 1 H, **5-H**), 2.94 (s, 3 H, NCH_3), 2.44- 2.25 (m, 2 H, NH_2), 2.20 (dddd, $J = 14.1, 7.0, 5.5, 1.4$ Hz, 1 H, **2-H**), 1.92 (ddd, $J = 14.0, 6.7, 3.7$ Hz, 1 H, **4-H**), 1.85 (ddd,

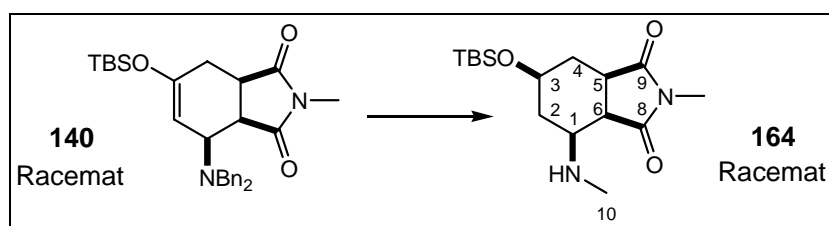
$J = 14.0, 6.3, 5.4$ Hz, 1 H, **4'**-H), 1.39 (ddd, $J = 14.1, 11.2, 4.7$ Hz, 1H, **2'**-H), 0.83 (s, 9 H, Si^{*t*}Bu), 0.01 (s, 3 H, SiMe₂), 0.01 (s, 3 H, SiMe₂) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta_{\text{C}} = 179.5$ (s, C-**9**), 178.9 (s, C-**8**), 66.4 (d, C-**3**), 46.4 (d, C-**1**), 44.2 (d, C-**6**), 40.8 (t, C-**2**), 38.4 (d, C-**5**), 31.4 (t, C-**4**), 25.7 (q, Si^{*t*}Bu), 24.6 (q, NCH₃), 18.1 (s, Si^{*t*}Bu), -4.9 (q, SiMe), -5.0 (q, SiMe) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 312.1869 (313.1947 + H⁺); gefunden: 313.1954.

R_f = 0.15 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

N-Methyl-Amin **164**



DIELS-ALDER-Produkte **140** (23.4 mg, M = 490.71 g/mol, 0.048 mmol) wird in MeOH aufgenommen, mit 12 mg Pd/C (10%ig) versetzt und in eine Wasserstoffatmosphäre gebracht. Nach 24 h ist die Reaktion vollständig abgelaufen und das isolierte Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Dazu wird folgender Gradient verwendet: PE:EE:Et₃N [10:1:1] → [15:5:1] → [5:5:1] → EE:Et₃N [9:1]. 10.7 mg einer ca. 1:1-Mischung des Produktes **164** mit dem nicht alkylierten Produkt **163** konnten als ein farbloses Öl erhalten werden. Eine weitere Trennung konnte nicht erreicht werden. Daraus ergibt sich für das N-Methyl-Amin **164** (M = 326.51 g/mol, ca. 0.016 mmol) eine Ausbeute von ungefähr 34 %.

Liegt in einer 1:1-Mischung mit dem nicht alkylierten Amin **163** vor.

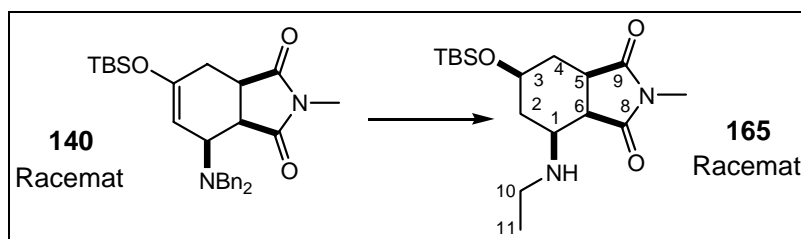
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): $\delta_{\text{H}} = 4.04\text{--}3.98$ (m, 1 H, **3**-H), 3.26 (dd, $J = 9.0, 5.2$ Hz, 1 H, **6**-H), 3.00–2.92 (m, 1 H, **5**-H), 2.94 (s, 3 H, NCH₃), 2.86 (ddd, $J = 12.2, 5.3, 5.2$ Hz, 1 H, **1**-H), 2.52 (s, 3 H, **10**-H), 2.36 (dddd, $J = 14.2, 7.2, 5.3, 1.7$ Hz, 1 H, **2**-H), 1.97–1.82 (m, 2 H, **4**-H), 1.22 (ddd, $J = 14.2, 12.2, 4.7$ Hz, 1 H, **2'**-H), 0.83 (s, 9 H, Si^{*t*}Bu), 0.00 (s, 6 H, SiMe₂) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta_{\text{C}} = 179.6$ (s, C-**9**), 178.8 (s, C-**8**), 66.4 (d, C-**3**), 53.8 (d, C-**1**), 39.9 (d, C-**6**), 38.4 (d, C-**5**), 37.4 (t, C-**2**), 33.5 (q, C-**10**), 31.7 (t, C-**4**), 25.7 (q, Si^{*t*}Bu), 24.7 (q, NCH₃), 18.2 (s, Si^{*t*}Bu), -4.9 (q, SiMe), -5.0 (q, SiMe) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 326.2026 ($327.2104 + \text{H}^+$); gefunden: 327.2112.

$R_f = 0.20$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

N-Ethyl-Amin **165**



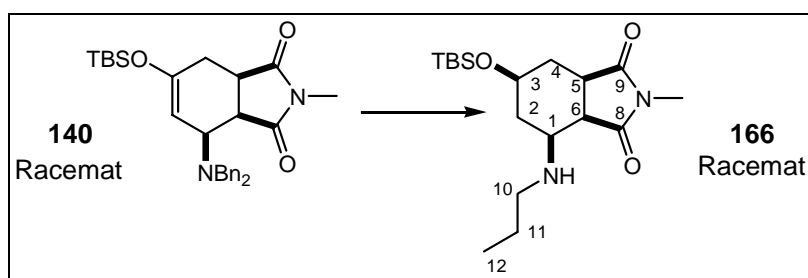
DIELS-ALDER-Produkte **140** (65.6 mg, $M = 490.71$ g/mol, 0.134 mmol) wird in Ethanol aufgenommen, mit 30 mg Pd/C (10%ig) versetzt und in eine Wasserstoffatmosphäre gebracht. Nach 22 h ist die Reaktion vollständig abgelaufen und das isolierte Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Dazu wird folgender Gradient verwendet: PE:EE:Et₃N [10:1:1] → [7:2:1] → [5:5:1] → EE:Et₃N [9:1]. Es lässt sich das nicht alkylierte Produkt **140** in 14 mg ($M = 312.48$ g/mol, 0.045 mmol) und einer Ausbeute von 34% isolieren. Das gewünschte Produkt **165** wird in 20 mg in der Form eines farblosen Öles ($M = 340.53$ g/mol, 0.059 mmol) erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 44%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): $\delta_H = 4.02$ (dddd, $J = 5.6, 5.2, 4.9, 4.4$ Hz, 1 H, **3-H**), 3.25 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1 H, **6-H**), 3.00- 2.93 (m, 2 H, **5-H**, **1-H**), 2.93 (s, 3 H, NCH₃), 2.83 (ddt, $J = 10.7, 7.2, 7.2$ Hz, 1 H, **10-H**), 2.68 (ddt, $J = 10.7, 7.2, 7.2$ Hz, 1 H, **10'-H**), 2.35 (dddd, $J = 14.0, 7.2, 5.6, 1.7$ Hz, 1 H, **2-H**), 1.92 (ddd, $J = 14.1, 6.9, 4.4$ Hz, 1 H, **4-H**), 1.86 (ddd, $J = 14.1, 5.2, 5.2$ Hz, 1 H, **4'-H**), 1.24 (ddd, $J = 14.0, 12.2, 4.9$ Hz, 1 H, **2'-H**), 1.61 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3 H, **11-H**), 0.82 (s, 9 H, Si^tBu), 0.00 (s, 3 H, SiMe₂), 0.00 (s, 3 H, SiMe₂) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta_C = 179.7$ (s, C-**9**), 177.2 (s, C-**8**), 66.4 (d, C-**3**), 52.0 (d, C-**1**), 41.1 (t, C-**7**), 40.2 (d, C-**6**), 38.4 (d, C-**5**), 37.9 (t, C-**2**), 31.7 (t, C-**4**), 25.7 (q, Si^tBu), 24.7 (q, NCH₃), 18.2 (s, Si^tBu), 15.2 (q, C-**8**), -4.9 (q, SiMe), -5.1 (q, SiMe) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 340.2182 ($341.2260 + \text{H}^+$); gefunden: 341.2260.

$R_f = 0.24$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

N-Propyl-Amin 166

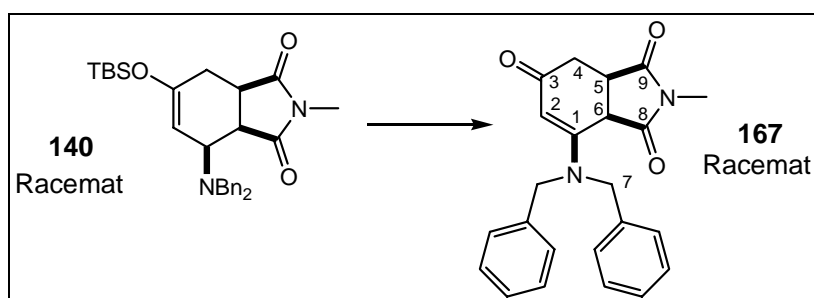
DIELS-ALDER-Produkte **140** (27.5 mg, $M = 490.71$ g/mol, 0.056 mmol) wird in 1-Propanol aufgenommen, mit 14 mg Pd/C (10%ig) versetzt und in eine Wasserstoffatmosphäre verbracht. Nach 22 h ist die Reaktion vollständig abgelaufen und das isolierte Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Dazu wird folgender Gradient verwendet: PE:EE:Et₃N [10:1:1] → [7:2:1] → [5:5:1] → EE:Et₃N [9:1]. Es lässt sich das nicht alkylierte Produkt **163** in 6.5 mg ($M = 312.48$ g/mol, 0.021 mmol) und einer Ausbeute von 37% isolieren. Das gewünschte Produkt **166** wird als 4.8 mg eines farblosen Öles ($M = 354.56$ g/mol, 0.014 mmol) erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 24%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): $\delta_{\text{H}} = 4.02$ (ddd, $J = 12.5, 5.6, 3.4$ Hz, 1 H, **3-H**), 3.25 (dd, $J = 8.6, 5.3$, 1 H, **6-H**), 2.99- 2.93 (m, 2 H, **1-H, 5-H**), 2.94 (s, 3 H, NCH₃), 2.73 (ddd, $J = 10.7, 7.9, 7.0$ Hz, 1 H, **10-H**), 2.58 (ddd, $J = 10.7, 8.1, 6.3$ Hz, 1 H, **10'-H**), 2.35 (dddd, $J = 14.0, 7.2, 5.7, 1.3$ Hz, 1 H, **2-H**), 1.92 (ddd, $J = 14.1, 6.9, 3.6$ Hz, 1 H, **4-H**), 1.87 (ddd, $J = 14.1, 5.2, 5.2$ Hz, 1 H, **4'-H**), 1.60- 1.50 (m, 2 H, **11-H**), 1.24 (ddd, $J = 14.0, 12.3, 4.5$ Hz, 2 H, **2'-H**), 0.95 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 3 H, **12-H**), 0.83 (s, 9 H, Si^tBu), 0.00 (s, 3 H, SiMe₂), 0.00 (s, 3 H, SiMe₂) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta_{\text{C}} = 179.8$ (s, C-**9**), 178.8 (s, C-**8**), 66.4 (d, C-**3**), 52.3 (d, C-**1**), 48.9 (t, C-**10**), 40.2 (d, C-**6**), 38.4 (d, C-**5**), 38.1 (t, C-**2**), 31.6 (t, C-**4**), 25.7 (q, Si^tBu), 24.7 (q, NCH₃), 23.4 (t, C-**11**), 18.2 (s, Si^tBu), 11.8 (q, C-**12**), -4.9 (q, SiMe), -5.1 (q, SiMe) ppm.

HRMS (ESI): m/z für negative Ionen: berechnet: 354.2339 (355.2417 +H⁺); gefunden: 355.2428.

R_f = 0.30 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

SAEGUSA-Produkt **167**

Das Diels-Alder-Produkte **140** (16.4 mg, $M = 490.71$ g/mol, 0.033 mmol) wird in 1.5 ml Ethanol aufgenommen, mit 50-Gewichtsprozent Pd/C (10%ig; 8 mg, ca. 7.5 μ mol, 0.23 Äqu.) versetzt. Die Reaktion verläuft bei RT sehr langsam und nicht vollständig, bei Erwärmen auf 65 °C erhält man nach ca. 4 h vollständigen Umsatz. Es entstehen jedoch auch Nebenprodukte, die sich nicht isolieren ließen. Die Reaktionslösung wird durch eine Schicht Kieselgur filtriert und mit MeOH gewaschen. Nach dem Einengen im Vakuum kann das Rohprodukt (14.1 mg) säulenchromatographisch gereinigt werden, dazu wurde folgender Gradient verwendet: PE:EE:Et₃N [10:1:1] \rightarrow [7:3:1] \rightarrow [5:5:1].

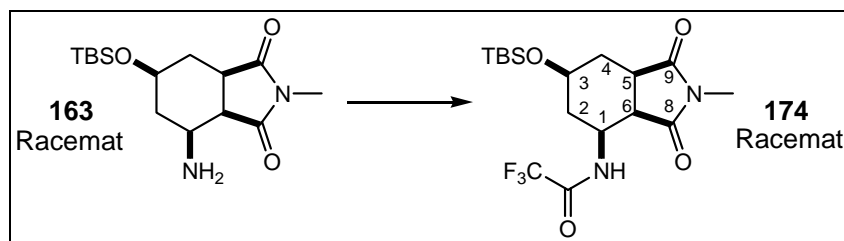
Es konnten 4.9 mg des Produktes **167** ($M = 374.43$ g/mol, 0.013 mmol) als ein farbloses Öl isoliert werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 40 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.37$ (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 4 H, *m*-Bn), 7.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H, *p*-Bn), 7.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H, *o*-Bn), 5.38 (s, 1 H, **2**-H), 5.22- 5.05 (br s, 2 H, **7**-H), 4.48 (br d, $J = 17.9$ Hz, **7'**-H), 4.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, **6**-H), 3.44 (ddd, $J = 8.4, 8.0, 8.0$ Hz, 1 H, **5**-H), 3.06 (s, 3 H, NCH₃), 2.74 (dd, $J = 17.1, 8.4$ Hz, 1 H, **4**-H), 2.49 (dd, $J = 17.1, 8.0$ Hz, 1 H, **4'**-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): $\delta_{\text{C}} = 190.9$ (s, C-**3**), 177.1 (s, C-**8**), 173.7 (s, C-**9**), 155.7 (s, C-**1**), kein *i*-Bn, 129.2 (d, *m*-Bn), 127.8 (d, *p*-Bn), 126.0 (d, *o*-Bn), 101.0 (d, C-**2**), 54.6 (t, C-**7'**), 41.1 (d, C-**6**), 38.9 (d, C-**5**), 34.1 (t, C-**4**), 25.5 (q, NCH₃) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 374.1630 (375.1709 + H⁺); gefunden: 375.1721.

R_f = 0.63 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

Trifluoracetamid **174**

Das Amin **163** (15.7 mg, $M = 312.48$ g/mol, 0.050 mmol) wird mit 3.5 μl Et_3N (0.251 mmol, 5 Äqu.) und 1.7 μl Tf_2O (0.126 mmol, 2.5 Äqu.) in 1 ml CH_2Cl_2 umgesetzt. Nach 30 min ist die Reaktion beendet. Mit Hilfe von Kieselgel und PE: EE [5:1] als Eluent wird das Rohprodukt gereinigt und 13.2 mg eines reinen, gelben Öles ($M = 408.49$ g/mol, 0.032 mmol) isoliert. Dies entspricht einer Ausbeute von 65 % an Produkt **174**.

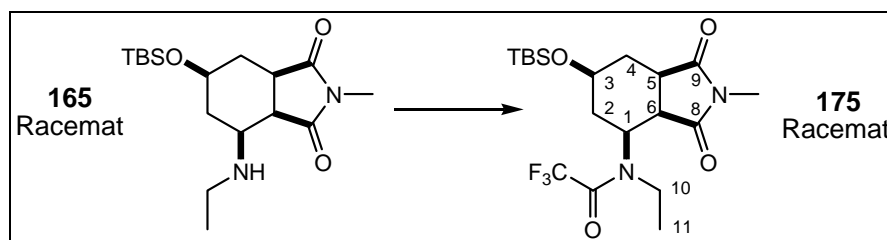
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 8.33$ (br d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, NHTfa), 4.37 (dddd, $J = 11.8, 8.6, 5.9, 5.6$ Hz, 1 H, **1-H**), 4.09 (dddd, $J = 7.0, 4.5, 4.3, 4.3$ Hz, 1 H, **3-H**), 3.11- 3.06 (m, 2 H, **5-H**, **6-H**), 2.99 (s, 3 H, NCH_3), 2.38 (dddd, $J = 14.1, 7.0, 5.9, 1.1$ Hz, 1 H, **2-H**), 1.98- 1.95 (m, 2 H, **4-H**), 1.38 (ddd, $J = 14.1, 11.8, 4.5$ Hz, 1 H, **2'-H**), 0.83 (s, 9 H, Si^tBu), 0.02 (s, 3 H, SiMe_2), 0.02 (s, 3 H, SiMe_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 178.8$ (s, **C-8**), 178.5 (s, **C-9**), 156.6 (s, Quartet, $J = 36.8$ Hz, COCF_3), 115.7 (s, Quartet, $J = 287.8$ Hz, CF_3), 65.5 (d, **C-3**), 43.8 (d, **C-1**), 40.5 (d, **C-6**), 37.7 (d, **C-5**), 36.6 (t, **C-2**), 31.1 (t, **C-4**), 25.7 (q, Si^tBu), 25.7 (q, NCH_3), 18.2 (s, Si^tBu), -5.0 (q, SiMe), -5.1 (q, SiMe) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 408.1692 ($472.1855 + \text{Na}^+ + \text{MeCN}$); gefunden: 472.1856.

HRMS (ESI): m/z für negative Ionen: berechnet: 408.1692 ($407.1614 - \text{H}^+$); gefunden: 407.1605.

$R_f = 0.76$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

N-Ethyl-trifluoracetamid **175**

Das Amin **165** (17.9 mg, $M = 340.53$ g/mol, 0.046 mmol) wird mit 3.4 μml Et_3N (0.245 mmol, 5 Äqu.) und 1.7 μl Tf_2O (0.123 mmol, 2.5 Äqu.) in 1 ml CH_2Cl_2 umgesetzt.

Nach 30 min ist die Reaktion beendet. Mit Hilfe von Kieselgel und PE: EE [5:1] als Eluent wird das Rohprodukt gereinigt und 12.8 mg von **175** in Form eines farblosen Öles (M= 436.54 g/mol, 0.029 mmol) isoliert. Dies entspricht einer Ausbeute von 64 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ_{H} = 4.54 (ddd, J = 13.9, 5.8, 5.7 Hz, 1 H, **1-H**), 3.97 (dddd, J = 7.7, 6.8, 5.5, 3.5 Hz, 1 H, **3-H**), 3.83 (dddd, J = 16.2, 7.5, 2.2, 1.3 Hz, 1 H, **10-H**), 3.67 (dddd, J = 16.2, 7.5, 1.8, 0.9 Hz, 1 H, **10'-H**), 3.44 (dd, J = 8.3, 5.8 Hz, 1 H, **6-H**), 3.05 (ddd, J = 8.3, 7.7, 7.3 Hz, 1 H, **5-H**), 2.93 (s, 3 H, NCH₃), 2.26 (ddd, J = 12.7, 5.7, 5.5 Hz, 1 H, **2-H**), 2.15 (ddd, J = 14.0, 7.3, 3.5 Hz, 1 H, **4-H**), 1.74 (ddd, J = 13.9, 12.7, 6.8 Hz, 1 H, **2'-H**), 1.63 (ddd, J = 14.0, 7.7, 7.7 Hz, 1H, **4'-H**), 1.25 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 3 H, **11-H**), 0.86 (s, 9 H, Si^{*t*}Bu), 0.05 (s, 6 H, SiMe₂) ppm.

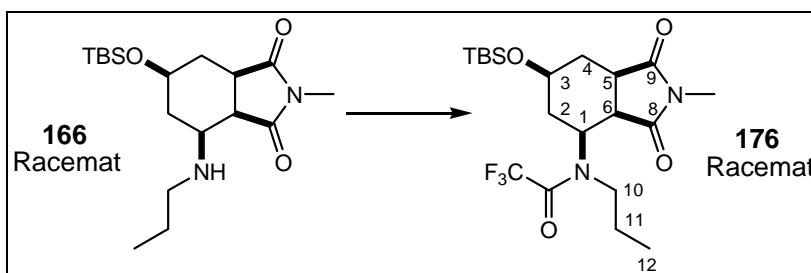
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_{C} = 178.5 (s, C-**8**), 176.5 (s, C-**9**), 158.0 (s, Quartet, J = 36.0 Hz, COCF₃), 116.4 (s, Quartet, J = 287.5 Hz, CF₃), 67.1 (d, C-**3**), 51.3 (d, C-**1**), 40.5 (t, Quartet, J = 3.3 Hz, C-**10**), 39.7 (d, C-**6**), 38.9 (d, C-**5**), 34.7 (t, C-**2**), 33.4 (t, C-**4**), 25.7 (q, Si^{*t*}Bu), 24.7 (q, NCH₃), 18.1 (s, Si^{*t*}Bu), 17.4 (q, Quartet, J = 1.5 Hz, C-**11**), -4.8 (q, SiMe), -4.9 (q, SiMe) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 436.2005 (437.2083 +H⁺); gefunden: 437.2098.

HRMS (ESI): m/z für negative Ionen: berechnet: 436.2005 (435.1927 -H⁺); gefunden: 435.1926.

R_f = 0.78 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

N-Propyl-trifluoracetamid **176**



Amin **166** (8.6 mg, M= 354.56 g/mol, 0.024 mmol) wird mit 1.7 μ l Et₃N (0.121 mmol, 5 Äqu.) und 8 μ l Tfa₂O (0.061 mmol, 2.5 Äqu.) in 1 ml CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach 30 min ist die Reaktion beendet. Mit Hilfe von Kieselgel und PE: EE [5:1] als Eluent wird das Rohprodukt gereinigt und 9.4 mg eines farblosen Öles (M= 450.57 g/mol, 0.021 mmol) isoliert. Dies entspricht einer Ausbeute von 87 % an Produkt **176**.

Das Spektrum enthält noch ein Nebenprodukt (<10%).

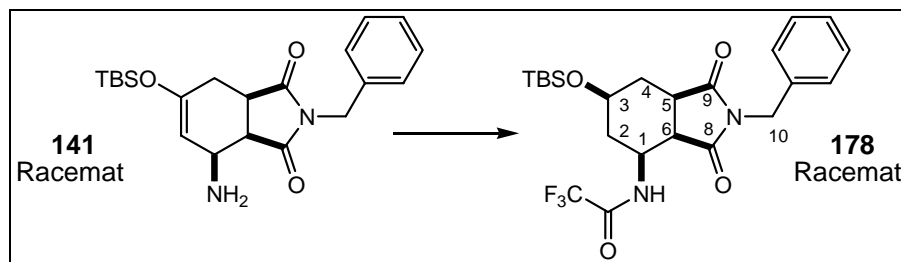
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, CHCl₃ = 7.26 ppm): δ_{H} = 4.53 (ddd, J = 13.8, 5.9, 5.8 Hz, 1 H, **1-H**), 3.97 (dddd, J = 7.7, 6.7, 5.5, 3.6 Hz, 1 H, **3-H**), 3.63 (ddd, J = 16.6, 11.6, 4.3 Hz, 1 H, **10-H**), 3.49 (ddd, J = 16.6, 11.3, 5.4 Hz, 1 H, **10'-H**), 3.44 (dd, J = 8.2, 5.8 Hz, 1 H, **6-H**), 3.05 (ddd, J = 8.2, 7.8, 7.4 Hz, 1 H, **5-H**), 2.94 (s, 3 H, NCH₃), 2.23 (ddd, J = 12.7, 5.9, 5.5 Hz, 1 H, **2-H**), 2.15 (ddd, J = 14.0, 7.4, 3.6 Hz, 1 H, **4-H**), 1.73 (ddd, J = 13.8, 12.7, 6.7 Hz, 1 H, **2'-H**), 1.68- 1.52 (m, 2 H, **11-H**), 1.63 (ddd, J = 14.0, 7.8, 7.7 Hz, 1 H, **4'-H**), 0.92 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 3 H, **12-H**), 0.86 (s, 9 H, Si^tBu), 0.05 (s, 3 H, SiMe₂), 0.05 (s, 3 H, SiMe₂) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_{C} = 178.5 (s, C-**9**), 176.5 (s, C-**8**), 158.0 (s, Quartet, J = 36.0 Hz, COCF₃), 116.4 (s, Quartet, J = 287.8 Hz, CF₃), 67.1 (d, C-**3**), 51.3 (d, C-**1**), 47.7 (t, Quartet, J = 3.1 Hz, C-**10**), 39.6 (d, C-**6**), 38.9 (d, C-**5**), 34.7 (t, C-**2**), 33.4 (t, C-**4**), 25.7 (q, Si^tBu), 25.6 (t, Quartet, J = 1.4 Hz, C-**11**), 24.7 (q, NCH₃), 18.1 (s, Si^tBu), 11.2 (q, C-**12**), -4.8 (q, SiMe), -4.9 (q, SiMe) ppm.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen: berechnet: 450.2162 (451.2240 +H⁺); gefunden: 451.2256.

R_f = 0.76 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

Trifluoracetamid-*N'*-Benzyl **178**



Das zu reduzierende Olefin **141** (111.8 mg, M = 566.81 g/mol, 0.197 mmol) wird in einem 2-Propanol/Wasser-Gemisch (10: 0.5) gelöst und mit 55 mg Pd/C versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter eine H₂-Atmosphäre gesetzt. Nach 20 h wird die Reaktion beendet und die Reaktionsmischung durch Kieselgur filtriert und mit MeOH gewaschen. Es konnten so 80.7 mg eines gelben Öls als Rohprodukt erhalten werden.

Dieses wird säulenchromatographisch gereinigt, wobei dem Lösemittel-Gemisch Et₃N zugesetzt wird, um zu verhindern, dass sich das Produkt auf Kieselgel unter sauren Bedingungen zersetzt. Das Produkt kann mit einem Eluentengemisch von EE:Et₃N [10:1] isoliert werden. Die Reaktion ist nicht vollständig verlaufen, es konnten Edukt **141** (15.8 mg), debenzylisiertes Olefin in einer Mischfraktion mit dem Produkt **177** (67.2 mg)

und schließlich das Produkt **177** erhalten werden. Das Produkt **177** ist ein gelbes Öl (24.5 mg, 0.063 mmol, 32%) welches gleich weiter im nächsten Schritt eingesetzt werden kann. Die anderen isolierten Reaktionsprodukte können wieder in eine Hydrierungsreaktion eingesetzt werden.

Das zu schützende Amin **177** (24.5 mg, 0.063 mmol) wird in CH₂Cl₂ gelöst und mit 0.04 ml Et₃N (M= 101.19 g/mol, δ = 0.726 g/ml, 5 Äqu.) versetzt. Anschließend werden 0.02 Tf₂O (M= 210 g/mol, δ = 1.511 g/ml, 2.5 Äqu.) zugetropft. Nach 15 min ist die Reaktion vollständig abgelaufen und wird mit gesättigter NH₄Cl-Lsg. abgebrochen. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit CH₂Cl₂ gewaschen und die vereinigten organischen Phasen werden anschließend über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wird der Rückstand durch eine Kieselgelsäule gereinigt (PE:EE [5:1]) und man erhält 14.5 mg (M= 484.58 g/mol, 0.03 mmol) des Amids **178** in Form eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 48%.

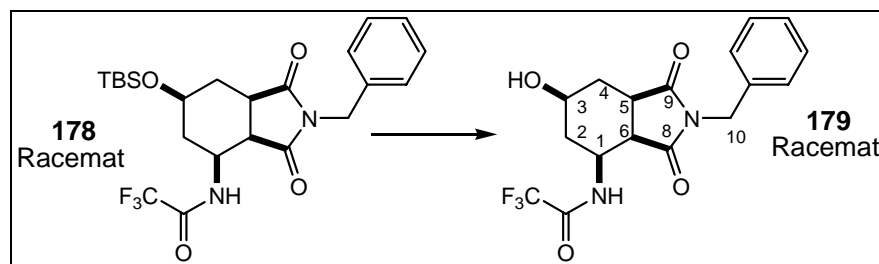
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ_{H} = 8.36 (br d, J = 8.5 Hz, 1 H, NHTfa), 7.38- 7.28 (m, 5 H, Bn), 4.65 (d, J = 14.0 Hz, 1 H, **10**-H), 4.60 (d, J = 14.0 Hz, 1 H, **10'**-H), 4.36 (dddd, J = 11.9, 8.6, 5.8, 5.7 Hz, 1 H, **1**-H), 4.03 (dddd, J = 6.0, 6.0, 5.9, 3.4 Hz, 1 H, **3**-H), 3.09- 3.03 (m, 2 H, **5**-H, **6**-H), 2.36 (ddd, J = 13.6, 6.0, 5.8 Hz, 1 H, **2**-H), 2.01 (dddd, J = 14.4, 3.7, 3.6, 3.4 Hz, 1 H, **4**-H), 1.80 (dddd, J = 14.4, 6.0, 4.1, 1.7 Hz, 1 H, **4'**-H), 1.39 (ddd, J = 13.6, 11.9, 5.9 Hz, 1 H, **2'**-H), 0.86 (s, 9 H, Si^tBu), 0.05 (s, 3 H, SiMe₂), 0.04 (s, 3 H, SiMe₂) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, CDCl₃ = 77 ppm): δ_{C} = 178.2 (s, C-**8**), 177.8 (s, C-**9**), 156.6 (s, Quartet, J = 37.4 Hz, COCF₃), 135.3 (s, *i*-Bn), 128.8 (d, Bn), 128.8 (d, Bn), 128.2 (d, *p*-Bn), 115.7 (s, Quartet, J = 287.5 Hz, CF₃), 65.8 (d, C-**3**), 44.1 (d, C-**1**), 42.5 (t, C-**10**), 40.5 (d, C-**5**), 38.1 (d, C-**6**), 36.9 (t, C-**2**), 31.8 (t, C-**4**), 25.7 (q, Si^tBu), 18.2 (s, Si^tBu), -5.0 (q, SiMe), -5.0 (q, SiMe) ppm.

HRMS (ESI): m/z für negative Ionen; berechnet: 484.2005 (483.1927 -H⁺); gefunden: 483.1935.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 484.2005 (507.1903 + Na⁺), gefunden: 507.1908.

R_f = 0.88 (CH₂Cl₂: MeOH [9:1]).

Alkohol **179**

Silylether **178** (322 mg, $M = 484.58$ g/mol, 0.664 mmol) wird in 10 ml THF aufgenommen und mit 230 mg TBAF ($M = 315.51$ g/mol, 0.731 mmol, 1.1 Äqu.) versetzt. Die Reaktion wird nach 20 min mit NH_4Cl -Lsg. abgebrochen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedunstet. Als Rohprodukt erhält man 288 mg eines klebrigen, gelben Feststoffes. Nach mehrmaligem Reinigen durch Säulenchromatographie (PE:EE [1.5:1]) können 165 mg an reinem Alkohol **179** ($M = 370.32$ g/mol, 0.446 mmol) in einer Ausbeute von 67% erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 8.42$ (br d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, NHTfa), 7.37- 7.24 (m, 5 H, Bn), 4.63- 4.61 (m, 2 H, **10-H**), 4.35 (dddd, $J = 11.7, 8.5, 5.8, 5.8$ Hz, 1 H, **1-H**), 4.04 (dddd, $J = 5.8, 5.7, 5.6, 2.9, 2.5$ Hz, 1 H, **3-H**), 3.10 (dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 1 H, **6-H**), 3.05 (ddd, $J = 8.8, 6.5, 5.7$ Hz, 1 H, **5-H**), 2.33 (ddd, $J = 13.6, 5.8, 5.8$ Hz, 1 H, **2-H**), 2.18 (br d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, **OH**), 2.07 (ddd, $J = 14.4, 6.5, 2.9$ Hz, 1 H, **4-H**), 1.75 (ddd, $J = 14.4, 5.7, 5.7$ Hz, 1 H, **4'-H**), 1.32 (ddd, $J = 13.6, 11.7, 5.6$ Hz, 1 H, **2'-H**) ppm.

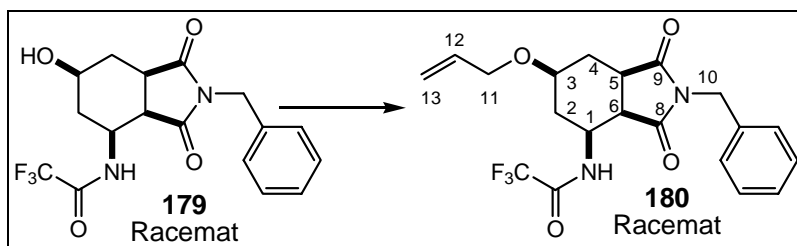
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 178.6$ (s, C-**9**), 178.2 (s, C-**8**), 156.6 (s, Quartet, $J = 37.4$ Hz, COCF_3), 135.0 (s, *i*-Bn), 128.7 (d, Bn), 128.7 (d, Bn), 128.1 (d, *p*-Bn), 115.6 (s, Quartet, $J = 287.7$ Hz, CF_3), 64.9 (d, C-**3**), 44.1 (d, C-**1**), 42.6 (t, C-**10**), 40.3 (d, C-**6**), 38.0 (d, C-**5**), 35.6 (t, C-**2**), 31.4 (t, C-**4**) ppm.

HRMS (ESI): m/z für negative Ionen; berechnet: 370.1140 (369.1062 $-\text{H}^+$); gefunden: 369.1072.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 370.1140 (371.1219 $+\text{H}^+$); gefunden: 371.1212.

$R_f = 0.05$ (EE: PE [1:2]).

Allylether **180**



157.1 mg des Alkohols **179** ($M = 370.32 \text{ g/mol}$, 0.424 mmol) werden in 5 ml MeCN gelöst, mit 144 mg frisch hergestelltem Ag_2O versetzt ($M = 169.88 \text{ g/mol}$, 0.848 mmol, 2 Äqu.) und 15 ml Allyliodid ($M = 167.98 \text{ g/mol}$, $\delta = 1.84 \text{ g/ml}$, 1.696 mmol, 4 Äqu.) zugetropft. Die Reaktion wird 20 h bei 40°C gerührt, wobei sich ein gelber Feststoff (AgI) abscheidet. Die Lösung durch eine Kieselgurschicht filtriert, mit EE gewaschen und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt mit Hilfe einer Kieselgel-Säule (PE:EE [4:1]), wobei auch Edukt **179** (31.7 mg, 0.086 mmol, 20%) reisoliert (EE) werden kann. Es werden 103.1 mg an Allylether **180** ($M = 410.39 \text{ g/mol}$, 0.251 mmol) in Form eines farblosen Öls in 59% Ausbeute erhalten.

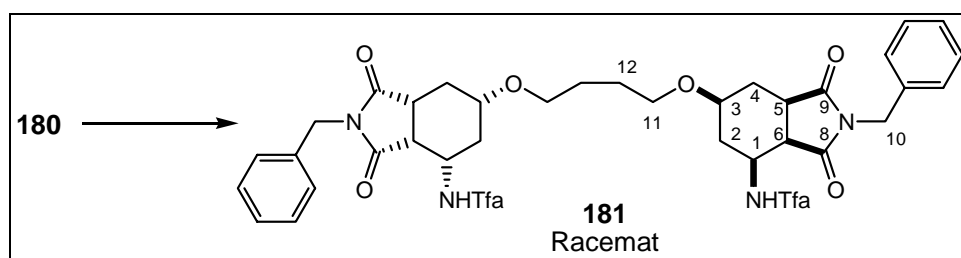
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$): $\delta_{\text{H}} = 8.30$ (br d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H, NHTfa), 7.38- 7.24 (m, 5 H, Bn), 5.71 (dddd, $J = 17.2, 10.3, 5.6, 5.6 \text{ Hz}$, 1 H, **12-H**), 5.18 (dddd, $J = 17.2, 1.6, 1.5, 1.5 \text{ Hz}$, 1 H, **13-H**), 5.13 (dddd, $J = 10.3, 1.6, 1.5, 1.5 \text{ Hz}$, 1 H, **13'-H**), 4.59- 4.58 (m, 2 H, **10-H**), 4.38 (dddd, $J = 11.7, 8.6, 5.9, 5.7 \text{ Hz}$, 1 H, **1-H**), 4.38 (dddd, $J = 12.6, 5.6, 1.5, 1.5 \text{ Hz}$, 1 H, **11-H**), 3.72 (dddd, $J = 7.3, 4.6, 4.1, 2.8 \text{ Hz}$, 1 H, **3-H**), 3.68 (dddd, $J = 12.6, 5.6, 1.5, 1.5 \text{ Hz}$, 1 H, **11'-H**), 3.09 (ddd, $J = 9.3, 5.7, 1.3 \text{ Hz}$, 1 H, **6-H**), 3.05 (ddd, $J = 9.3, 6.5, 3.6 \text{ Hz}$, 1 H, **5-H**), 2.39 (ddd, $J = 14.5, 7.3, 5.9 \text{ Hz}$, 1 H, **2-H**), 2.15 (ddd, $J = 14.7, 4.6, 3.6 \text{ Hz}$, 1 H, **4-H**), 1.87 (ddd, $J = 14.7, 6.5, 2.8 \text{ Hz}$, 1 H, **4'-H**), 1.43 (ddd, $J = 14.5, 11.7, 4.1 \text{ Hz}$, 1 H, **2'-H**) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77 \text{ ppm}$): $\delta_{\text{C}} = 178.4$ (s, C-**9**), 178.2 (s, C-**8**), 156.6 (s, Quartet, $J = 37.3 \text{ Hz}$, COCF_3), 135.2 (s, *i*-Bn), 134.0 (d, C-**12**), 128.8 (d, Bn), 128.6 (d, Bn), 128.0 (d, *p*-Bn), 117.1 (t, C-**13**), 115.7 (s, Quartet, $J = 287.7 \text{ Hz}$, CF_3), 71.0 (d, C-**3**), 69.2 (t, C-**11**), 44.5 (d, C-**1**), 42.7 (t, C-**10**), 40.2 (d, C-**6**), 37.5 (d, C-**5**), 33.3 (t, C-**2**), 26.5 (t, C-**4**) ppm.

HRMS (ESI): m/z für negative Ionen; berechnet: 410.1453 ($409.1375 - \text{H}^+$); gefunden: 409.1382.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 410.1453 ($474.1617 + \text{MeCN} + \text{Na}^+$); gefunden: 474.1613.

$R_f = 0.90$ (CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

Dimer 181

Der Allylether **180** (48 mg, $M = 410.39$ g/mol, 0.117 mmol) wird unter Argon in 3 ml vorher entgastem CH_2Cl_2 gelöst und anschließend mit 14.4 mg Grubbs I Katalysator **43** ($M = 822.96$ g/mol, 0.018 mmol, 0.15 Äqu.) versetzt. Die Reaktion wird für 17 h bei 37°C gerührt, dann noch einmal mit einer Spatelspitze Katalysator versetzt und weitere 5 h später auf Kieselgel adsorbiert. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EE [2:1]→EE) ergeben 33.3 mg ($M = 792.26$ g/mol, 0.042 mmol, 72%) an Produkt, welches gleich in der nächsten Stufe eingesetzt wird und 8.7 mg an reisoliertem Edukt **180** (0.021 mmol, 18%) enthält.

Das Dimer wird in 2.1 ml eines $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ -Gemisches (10:10:1) gelöst und mit 11 mg Pd/C (33-Gewichtsprozent) versetzt und für 3 h unter eine H_2 -Atmosphäre verbraucht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE: EE [1:1]) erhält man das gewünschte Produkt **181** als ein farbloses Öl (29.8 mg, $M = 794.28$ g/mol, 0.038 mmol), was einer Ausbeute von 64% über zwei Stufen entspricht.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm): $\delta_{\text{H}} = 8.29$ (br d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, NHTfa), 7.38- 7.27 (m, 10 H, Bn), 4.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 H, **10**-H), 4.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 H, **10'**-H), 4.38 (dddd, $J = 11.6, 8.5, 5.7, 5.6$ Hz, 2 H, **1**-H), 3.65 (dddd, $J = 7.2, 4.6, 4.5, 2.9$ Hz, 2 H, **3**-H), 3.36- 3.29 (m, 2 H, **11**-H), 3.19- 3.13 (m, 2 H, **11'**-H), 3.09 (dddd, $J = 9.3, 5.6, 1.9, 1.2$ Hz, 2 H, **6**-H), 3.04 (ddd, $J = 9.3, 6.4, 4.0$ Hz, 2 H, **5**-H), 2.37 (dddd, $J = 14.2, 7.2, 5.7, 1.2$ Hz, 2 H, **2**-H), 2.11 (dddd, $J = 14.5, 4.6, 4.0, 1.9$ Hz, 2 H, **4**-H), 1.88 (ddd, $J = 14.5, 6.4, 2.9$ Hz, 2 H, **4'**-H), 1.42 (ddd, $J = 14.2, 11.6, 4.5$ Hz, 2 H, **2'**-H), 1.38- 1.34 (m, 4 H, **12**-H) ppm.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum sind einige Signale doppelt vorhanden!

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , $\text{CDCl}_3 = 77$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 178.3$ (s, C-**9**), 178.1 (s, C-**8**), 178.1 (s, C-**8'**), 156.8 (s, Quartet, $J = 37.8$ Hz, COCF_3), 135.2 (s, *i*-Bn), 128.8 (d, Bn), 128.7 (d, Bn), 128.1 (d, *p*-Bn), 115.7 (s, Quartet, $J = 287.9$ Hz, CF_3), 72.0 (d, C-**3**), 72.0 (d, C-**3'**), 68.4 (t, C-**11**), 68.3 (t, C-**11'**), 43.6 (d, C-**1**), 43.6 (d, C-**1'**), 42.5 (t, C-**10**), 42.5 (t, C-**10'**),

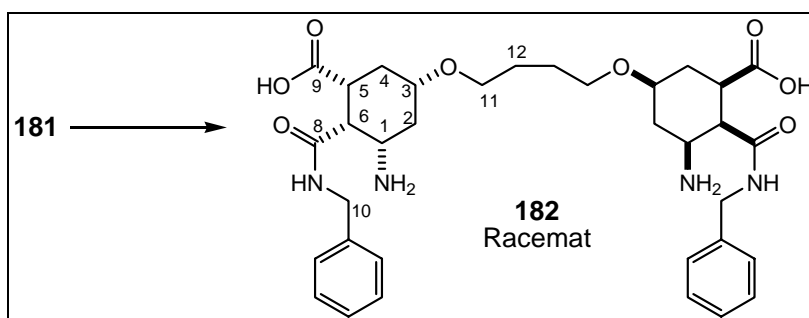
40.3 (d, C-**6**), 37.6 (d, C-**5**), 37.6 (d, C-**5'**), 33.4 (t, C-**2**), 33.4 (t, C-**2'**), 26.7 (t, C-**4**), 26.2 (t, C-**12**) ppm.

HRMS (ESI): m/z für negative Ionen; berechnet: 794.2750 (793.2672 $-H^+$); gefunden: 793.2674.

HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 794.2750 (795.2829 $+H^+$); gefunden: 795.2835.

$R_f = 0.25$ (EE: PE [1:1]).

Aminosäure **183**



Das geschützte Dimers **181** (23.2 mg, $M = 794.28$ g/mol, 0.029 mmol) wird in 2 ml THF aufgenommen, dann mit 0.1 ml H_2O versetzt und mit 8 mg NaOH ($M = 40$ g/mol, 0.20 mmol, 7 Äqu.) behandelt. Nach 1.5 h ist die Reaktion beendet und die wässrige Phase wird zweimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organischen Phasen verworfen und die wässrige Phase bis zur Trockne eingengt. Als Rohprodukt werden 29.3 mg eines farblosen Feststoffes erhalten. Dieser wird in MeOH aufgenommen und mit Hilfe einer RP-Säule (C18) (H_2O : MeOH [3:1]) gereinigt. Es werden 17.6 mg eines klebrigen, bräunlichen Feststoffes ($M = 638.33$ g/mol, 0.028 mmol, 95%, **182**) erhalten, welcher mit einem Nebenprodukt (<10%) verunreinigt, bei dem es sich wahrscheinlich um andere Ringöffnungsprodukte handelt.

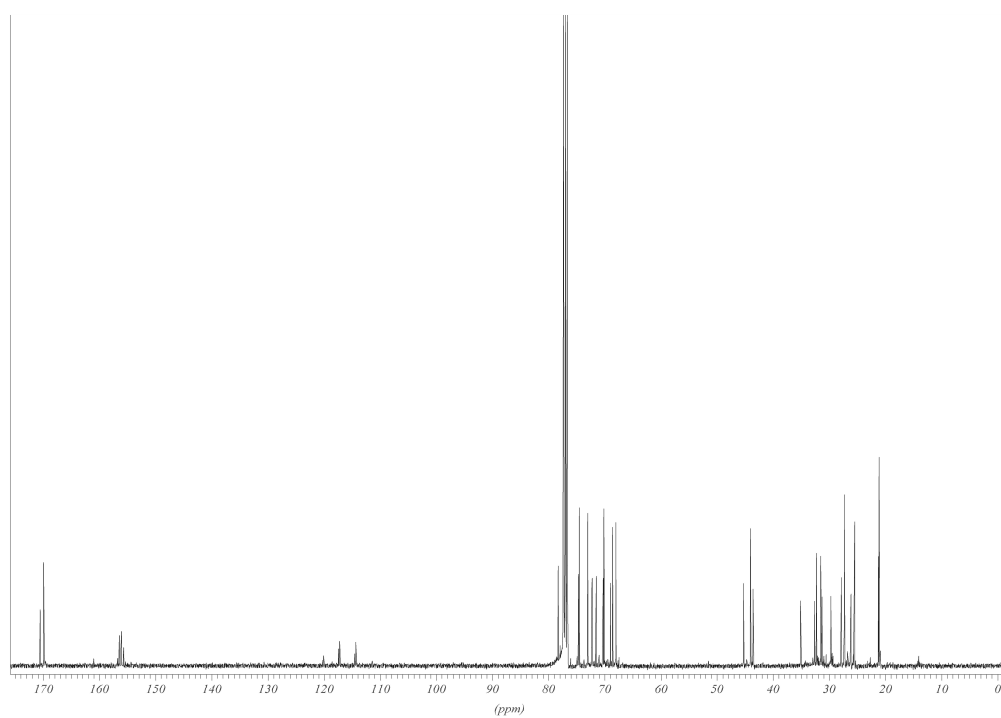
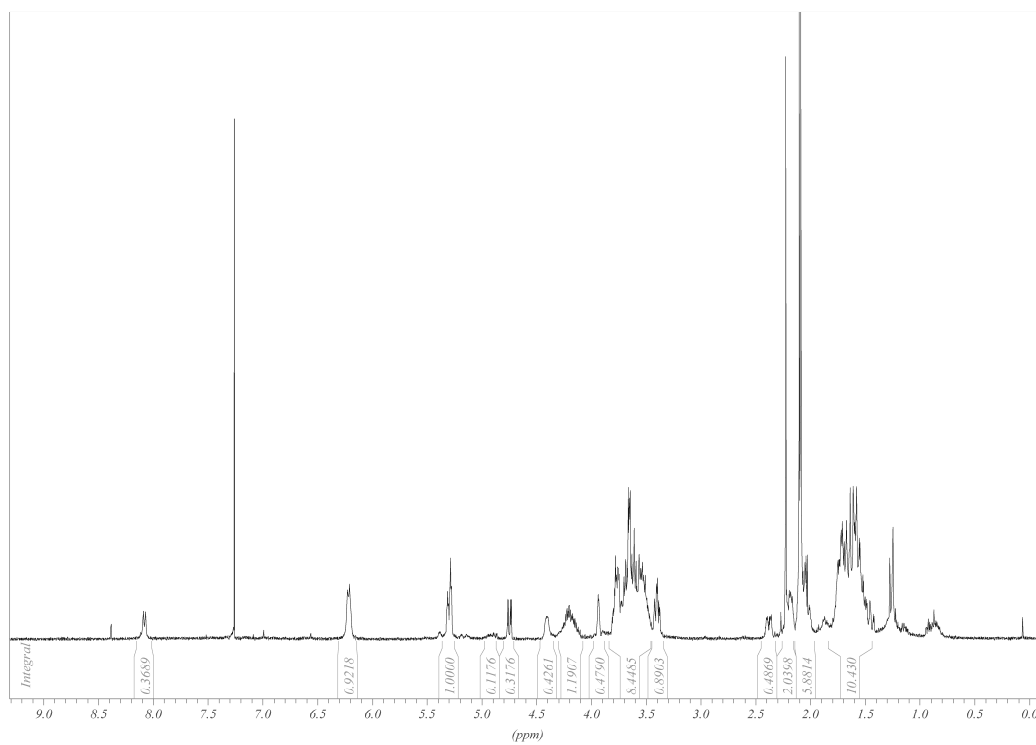
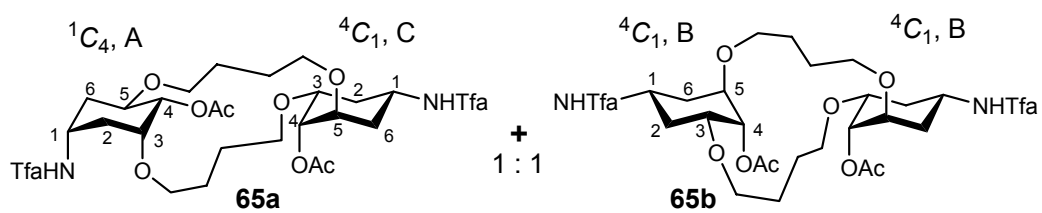
1H -NMR (400 MHz, MeOH- d_4 , MeOH- $d_3 = 3.31$ ppm): $\delta_H = 7.35$ - 7.27 (m, 8 H, Bn), 7.25- 7.18 (m, 2 H, p -Bn), 4.42 (d, $J = 15.1$ Hz, 2 H, **10**-H), 4.29 (d, $J = 15.1$ Hz, 2 H, **10'**-H), 3.62- 3.48 (m, 4 H, **11**-H), 3.37 (dddd, $J = 11.7, 11.5, 4.6, 4.0$ Hz, 2 H, **3**-H), 3.07 (dd, $J = 4.4, 4.0$ Hz, 2 H, **6**-H), 2.86 (ddd, $J = 11.9, 4.6, 4.4$ Hz, 2 H, **5**-H), 2.31 (ddd, $J = 12.9, 4.0, 3.7$ Hz, 2 H, **1**-H), 2.22 (ddd, 12.5, 4.0, 3.7 Hz, 2 H, **2_{eq}**-H), 1.99 (ddd, $J = 11.4, 4.6, 4.6$ Hz, 2 H, **4_{eq}**-H), 1.91 (ddd, $J = 11.9, 11.5, 11.4$ Hz, 2 H, **4_{ax}**-H), 1.76 (ddd, $J = 12.9, 12.5, 11.7$ Hz, 2 H, **2_{ax}**-H), 1.66- 1.58 (m, 4 H, **12**-H) ppm.

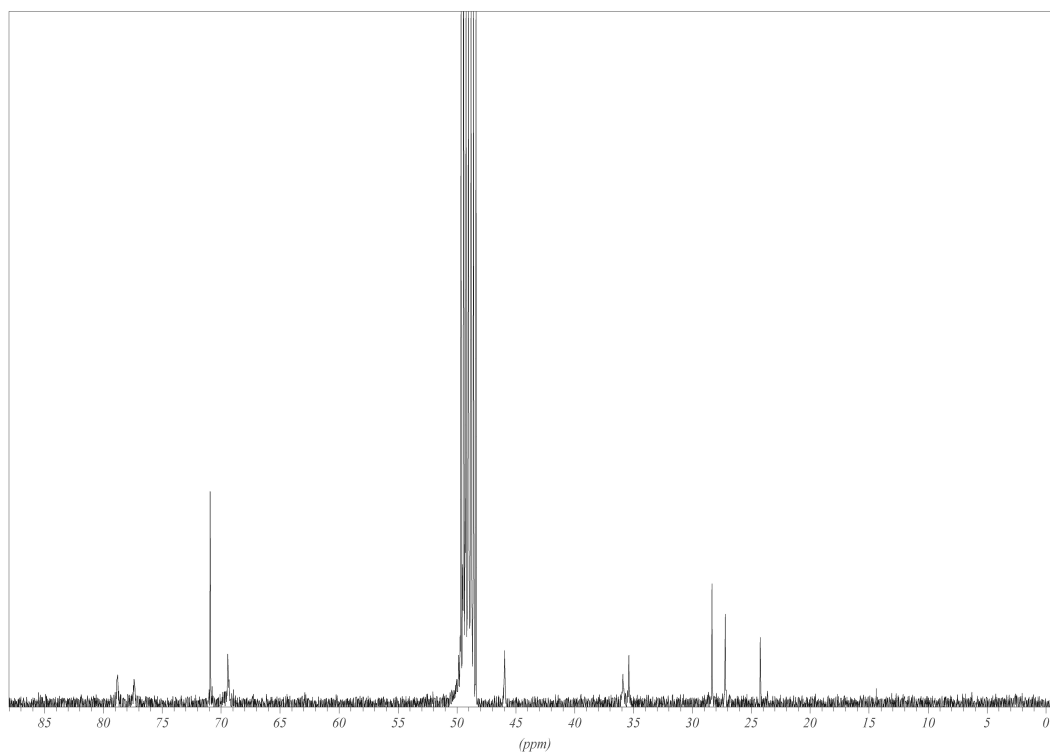
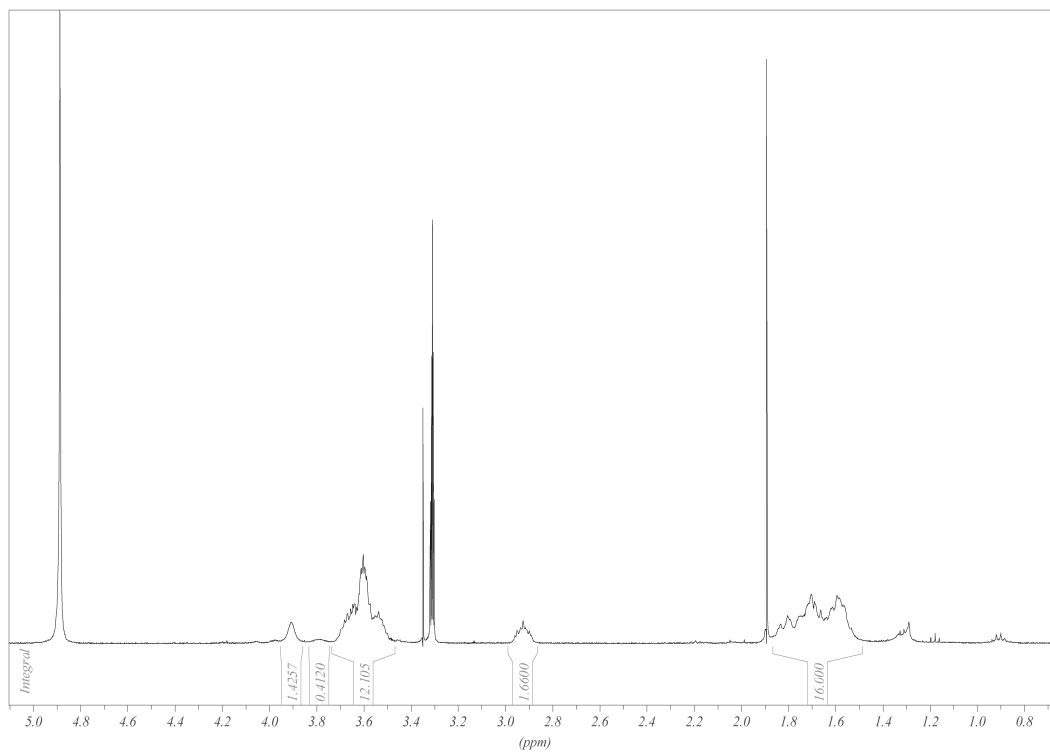
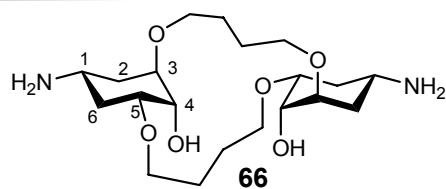
^{13}C -NMR (100 MHz, MeOH-d_4 , $\text{MeOH-d}_4 = 49$ ppm): $\delta_{\text{C}} = 181.1$ (s, C-**9**), 174.5 (s, C-**8**), 140.1 (s, *i*-Bn), 129.5 (d, Bn), 128.6 (d, Bn), 128.0 (d, *p*-Bn), 78.4 (d, C-**3**), 69.1 (t, C-**11**), 52.1 (d, C-**5**), 49.8 (d, C-**6**), 47.0 (d, C-**1**), 43.9 (t, C-**10**), 37.9 (t, C-**4**), 31.7 (t, C-**2**), 27.9 (t, C-**12**) ppm.

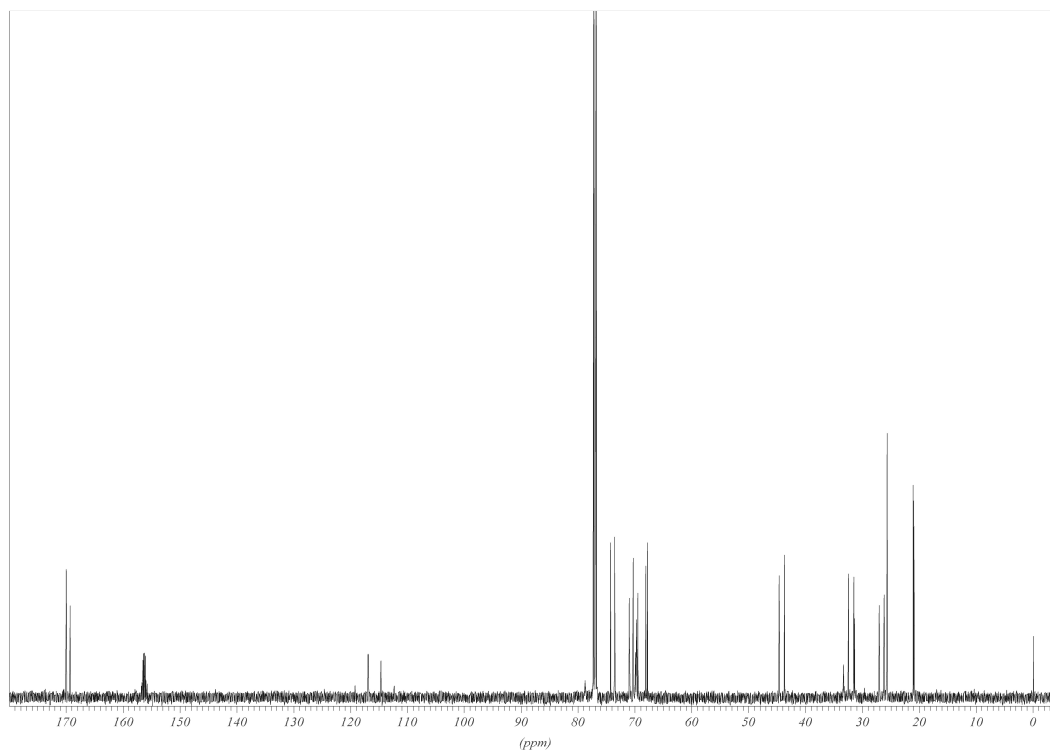
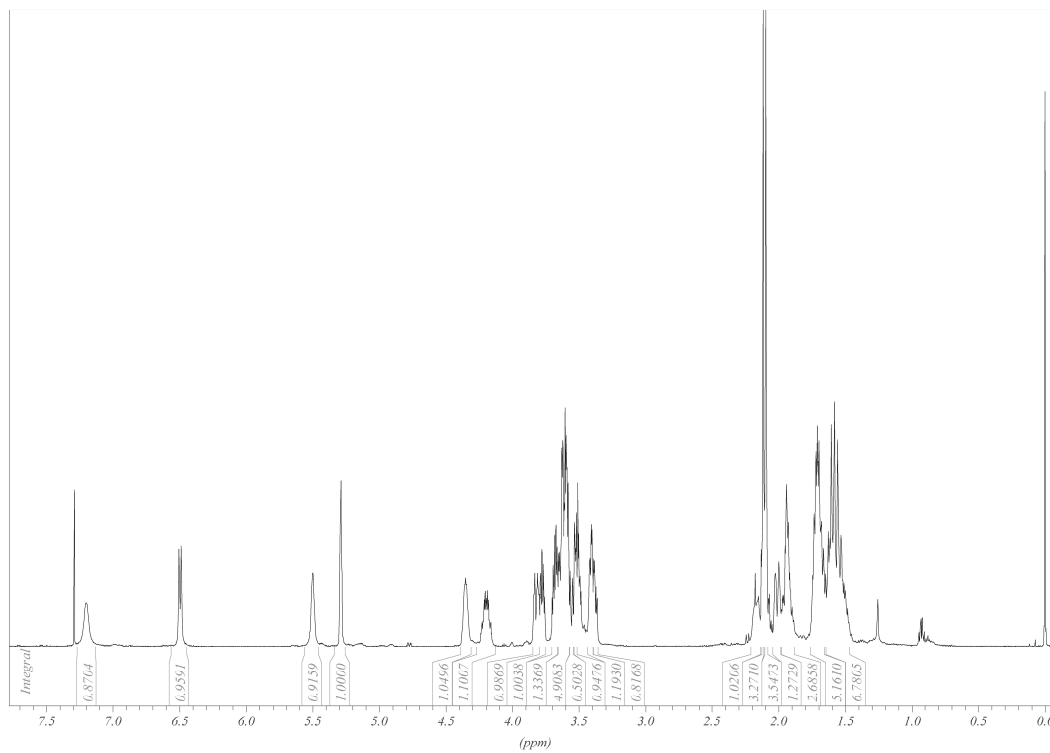
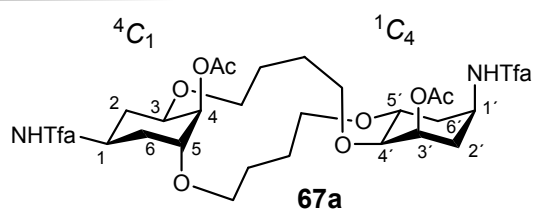
HRMS (ESI): m/z für negative Ionen; berechnet: 638.3316 ($637.3237 - \text{H}^+$); gefunden: 637.3245.

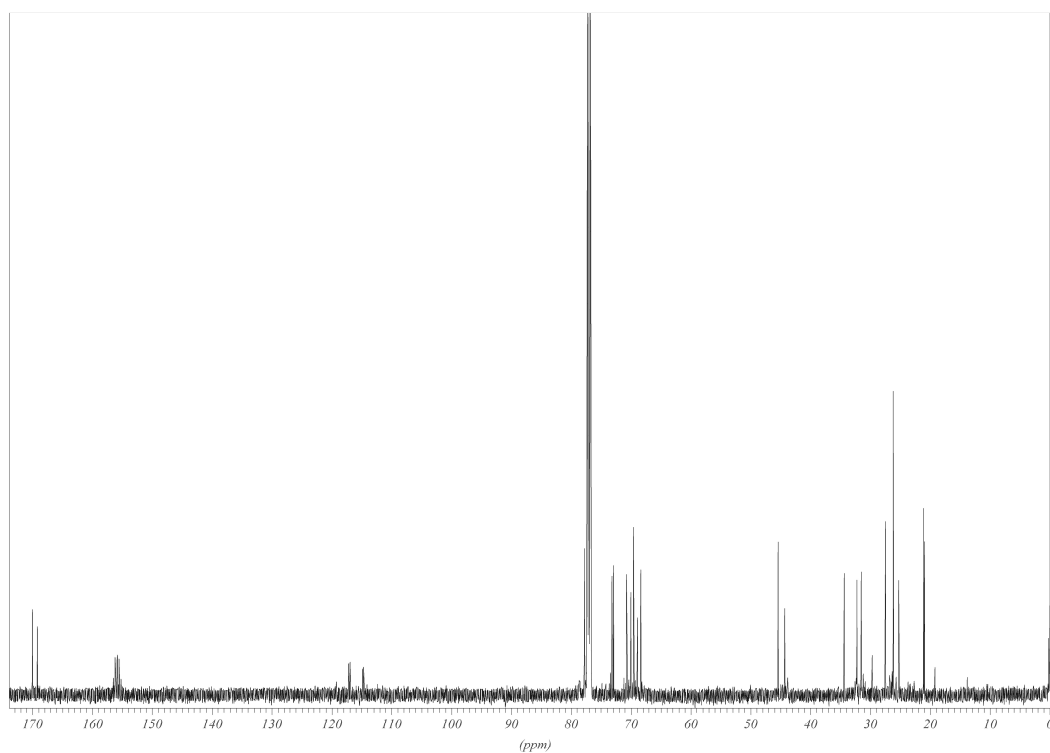
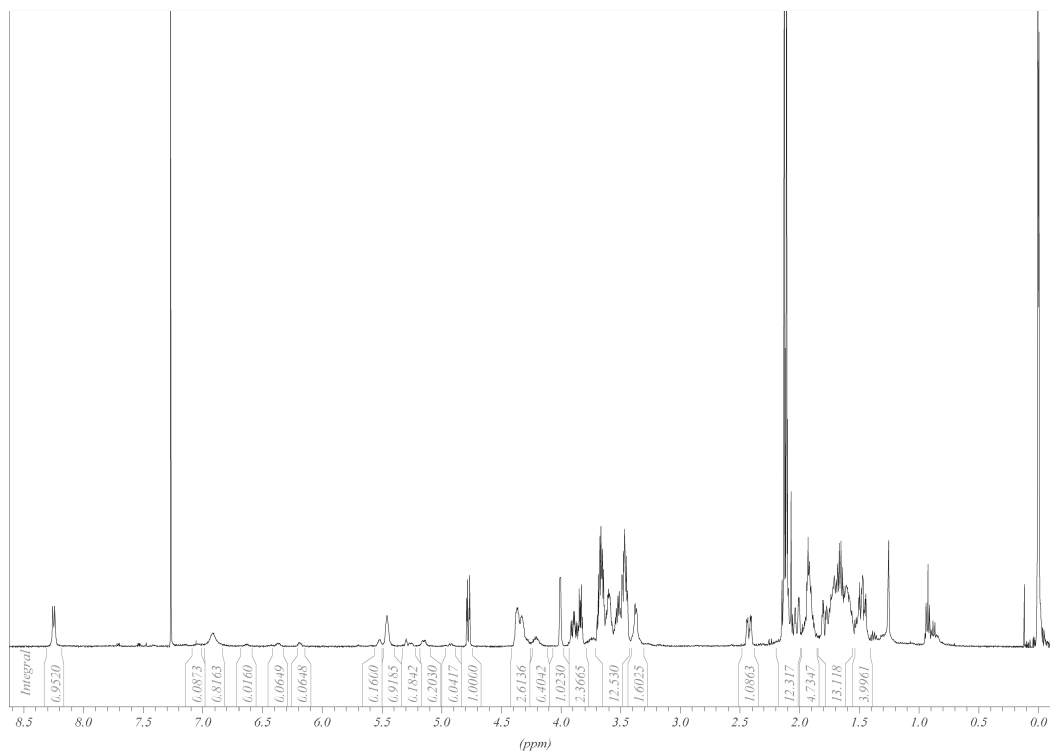
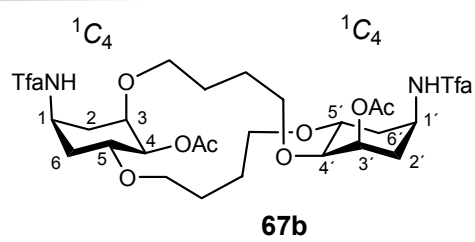
HRMS (ESI): m/z für positive Ionen; berechnet: 638.3316 ($639.3394 + \text{H}^+$); gefunden: 639.3419.

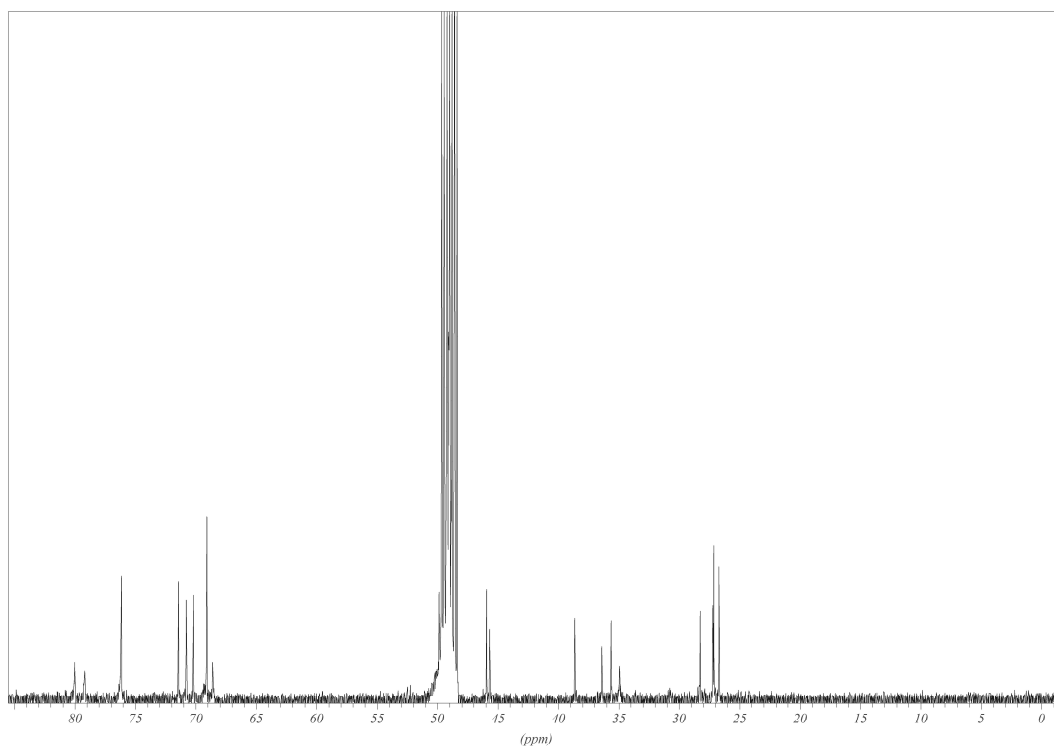
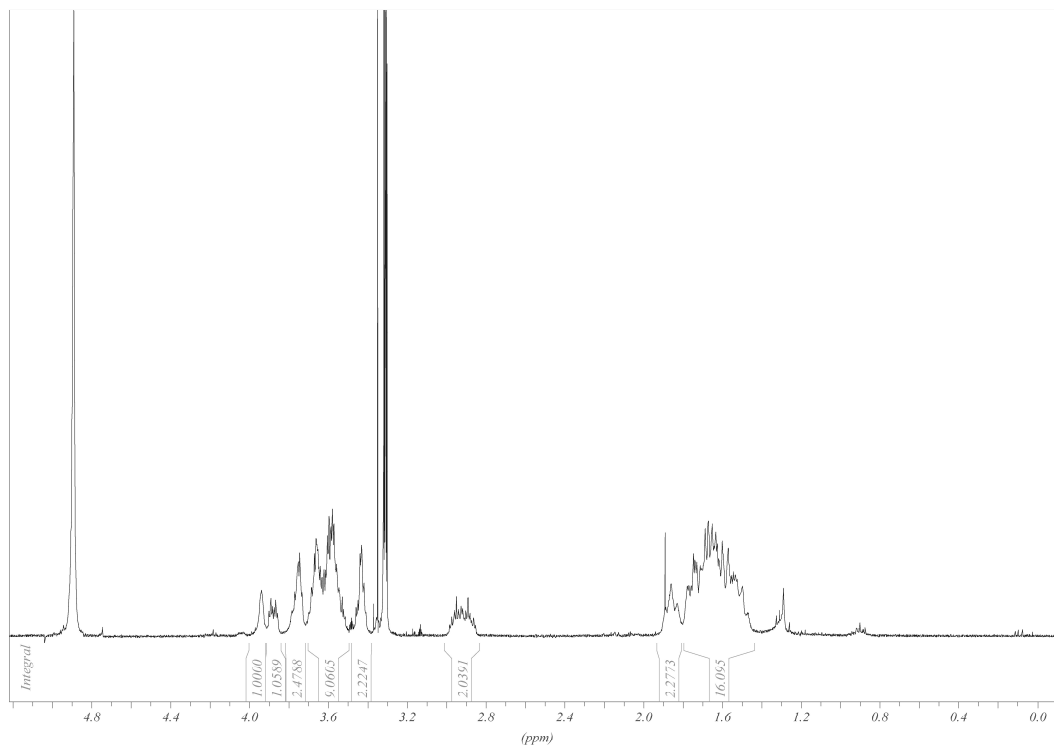
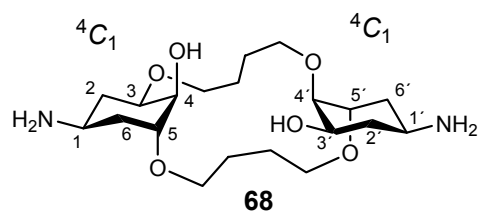
R_f = 0(CH_2Cl_2 : MeOH [9:1]).

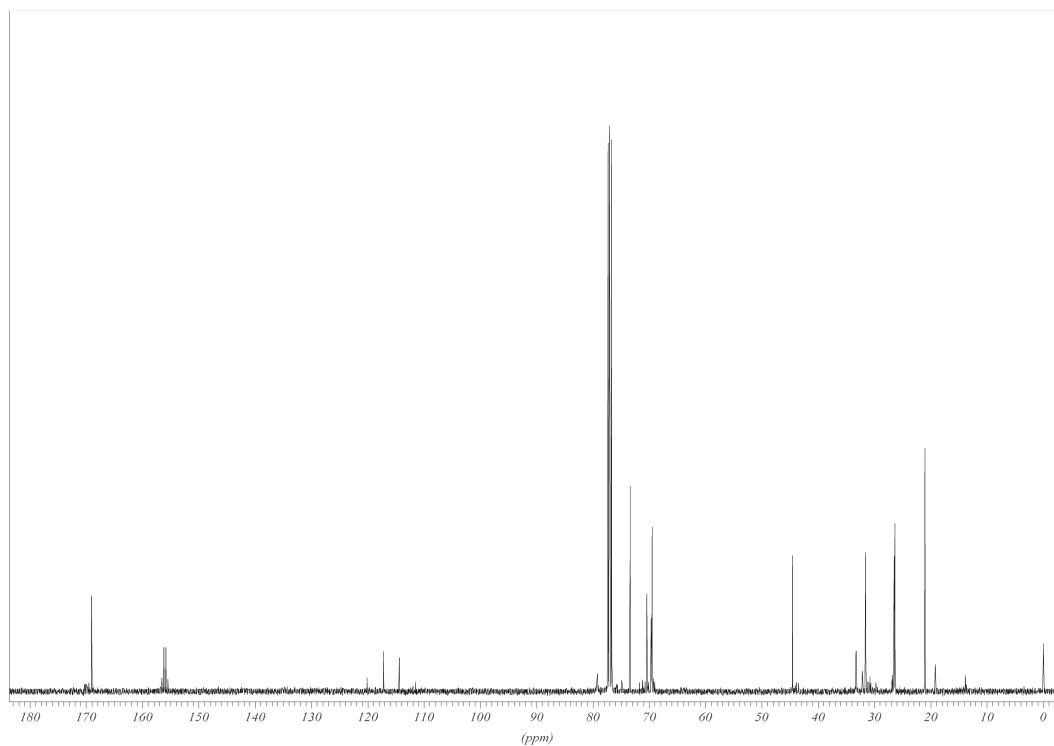
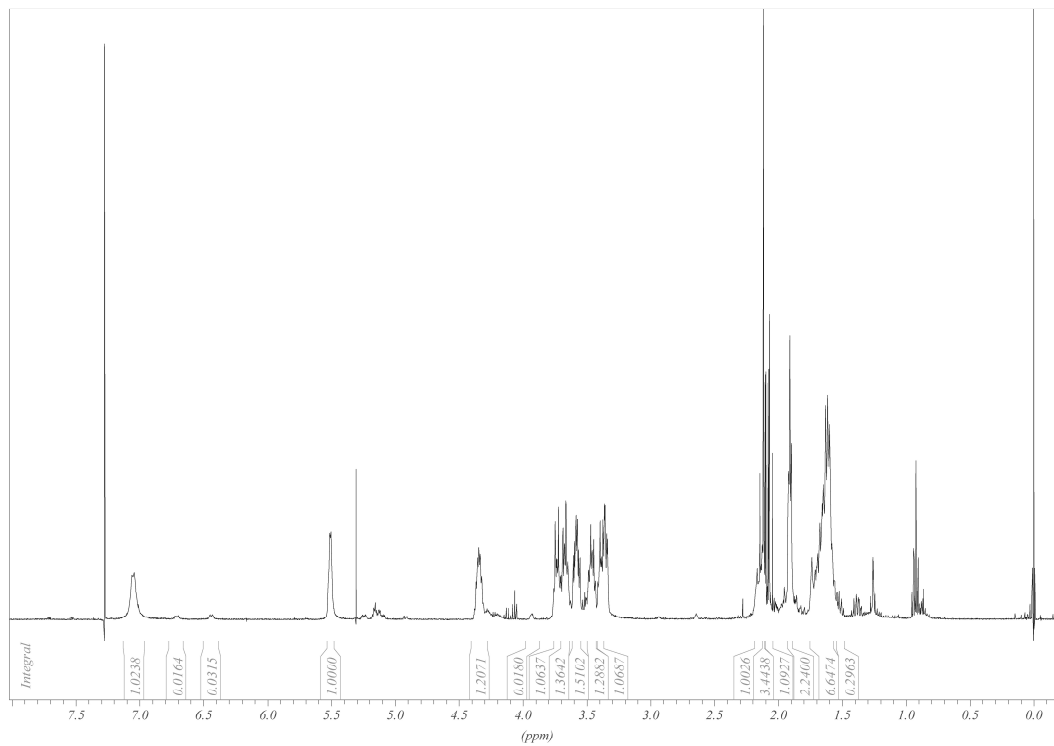
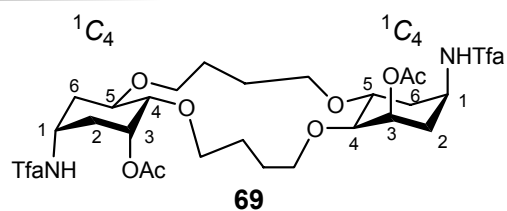


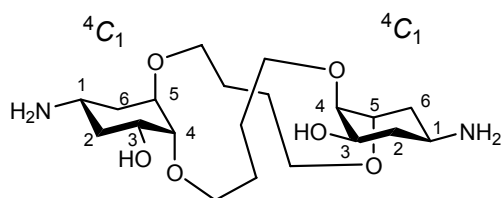
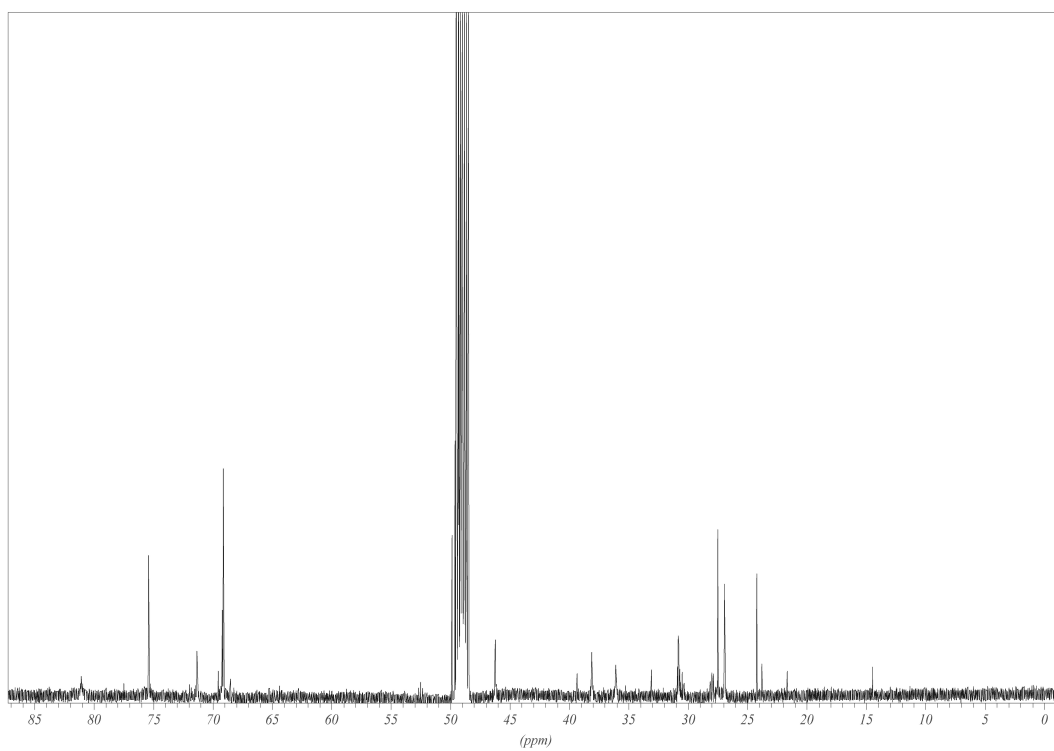
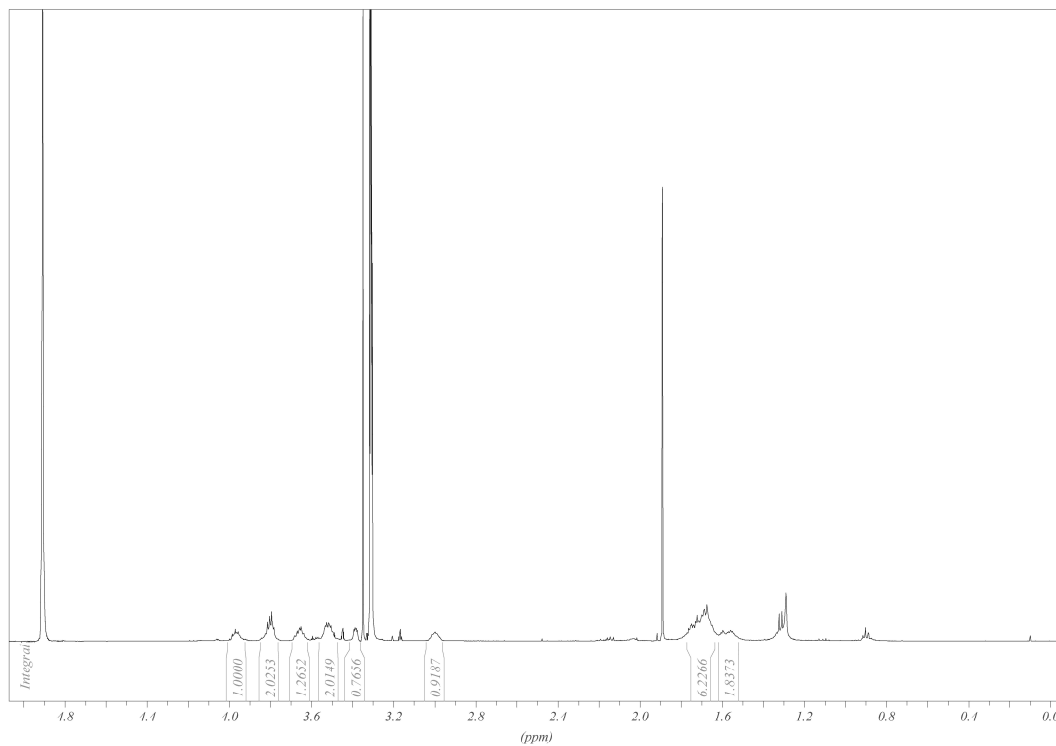


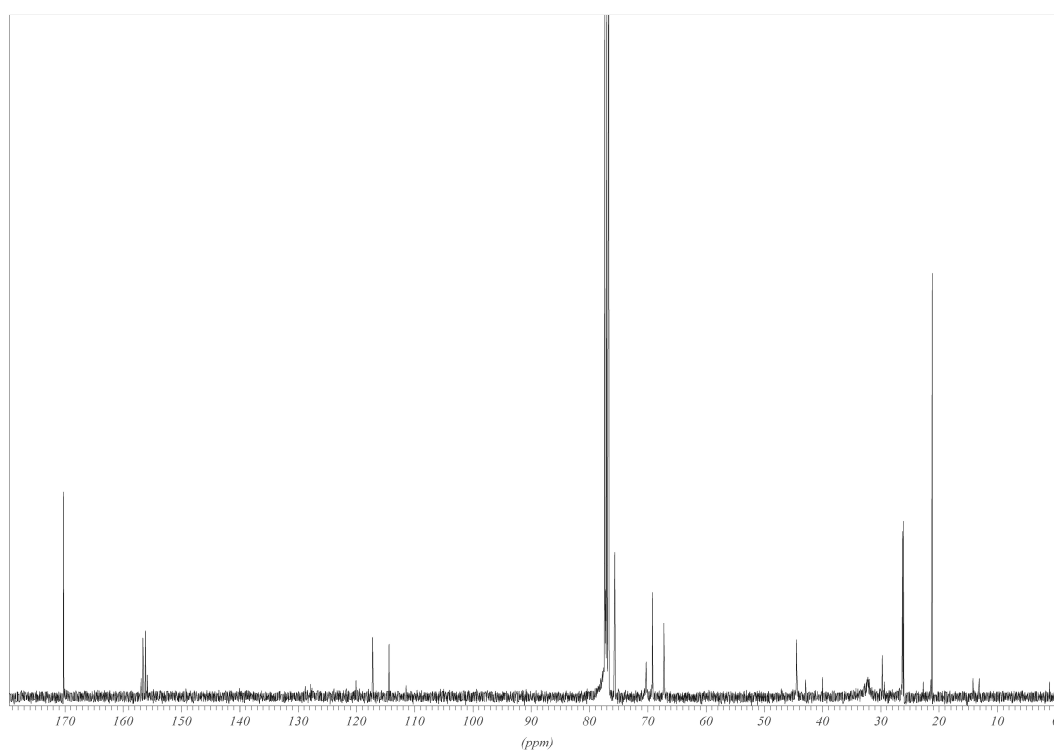
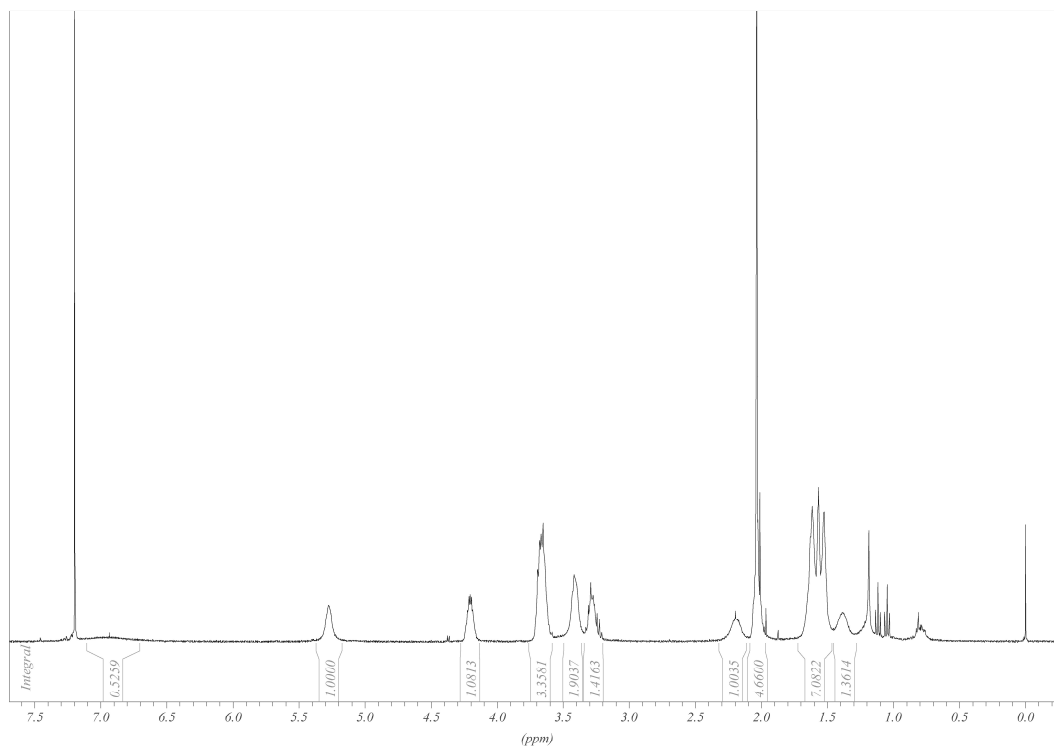
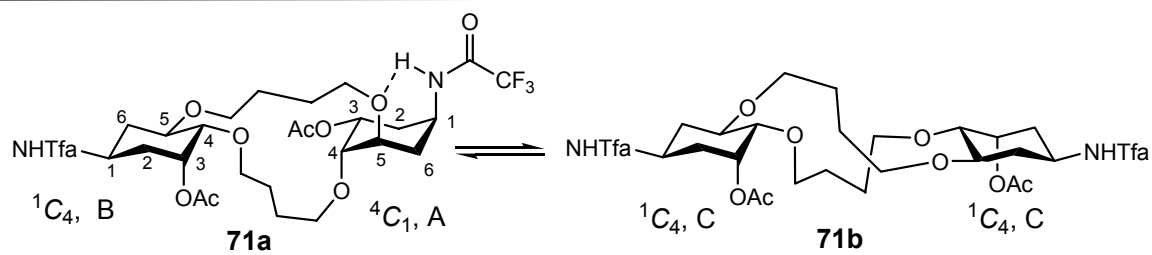


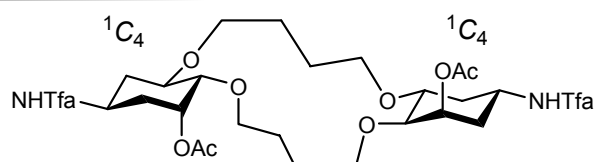
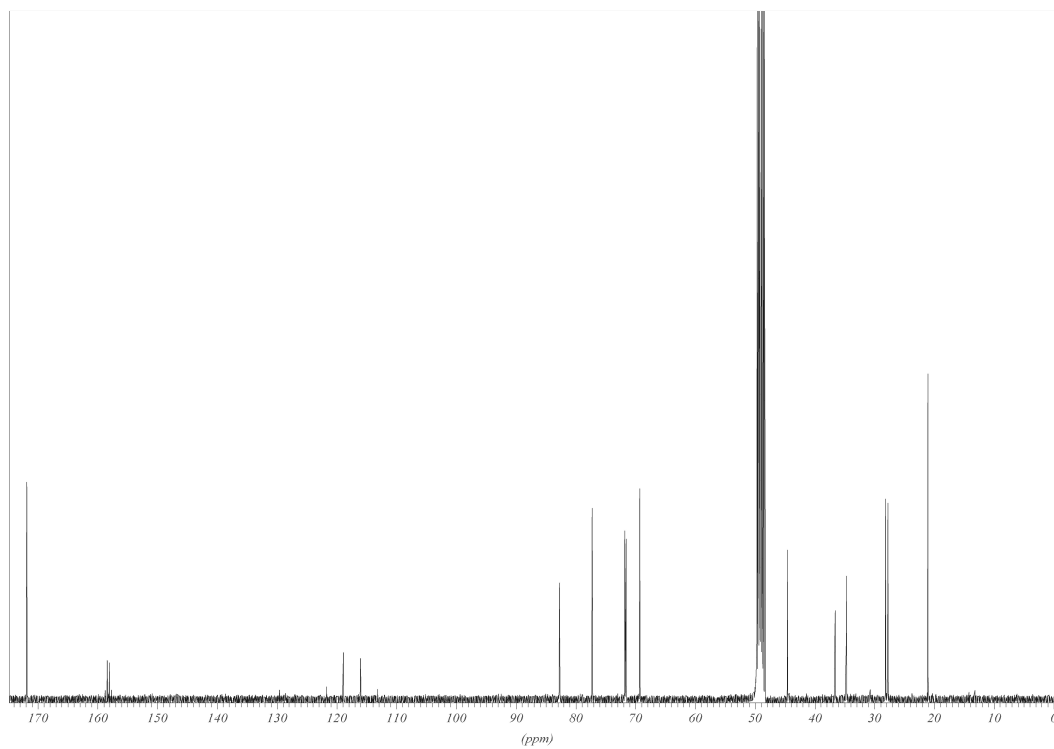
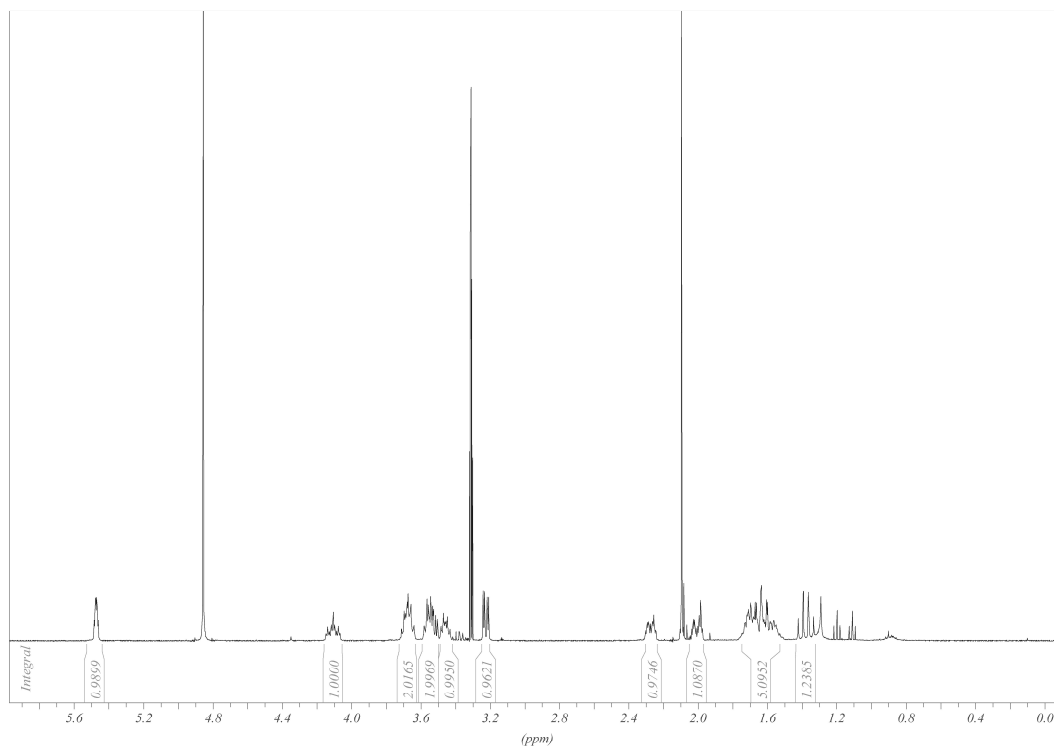


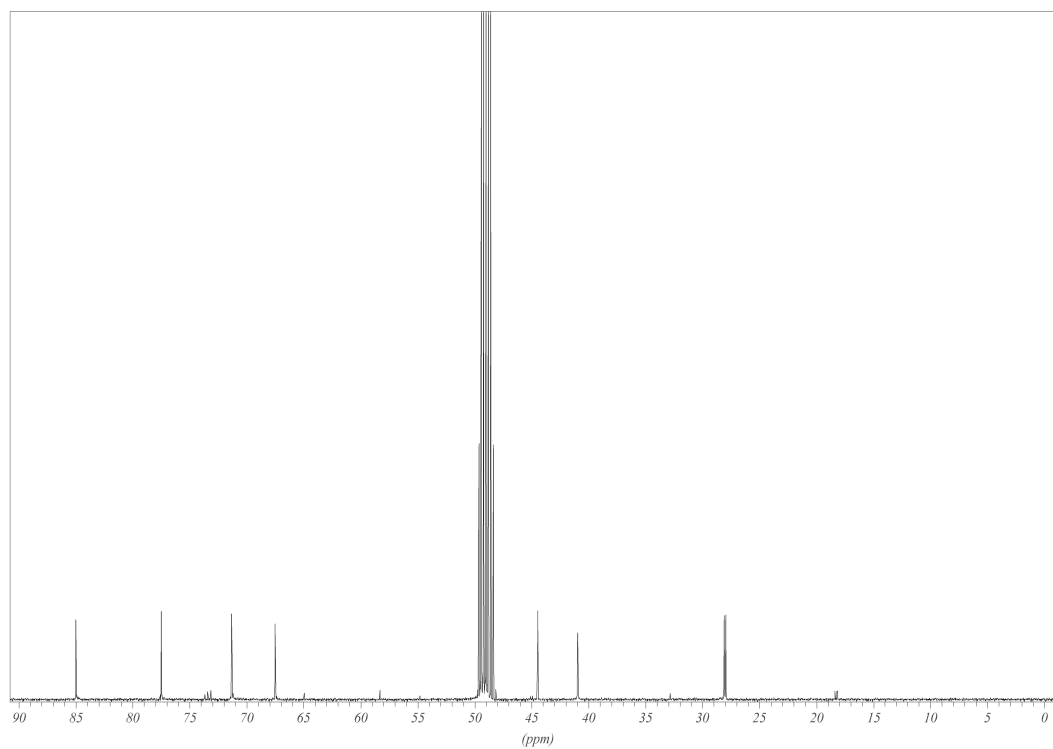
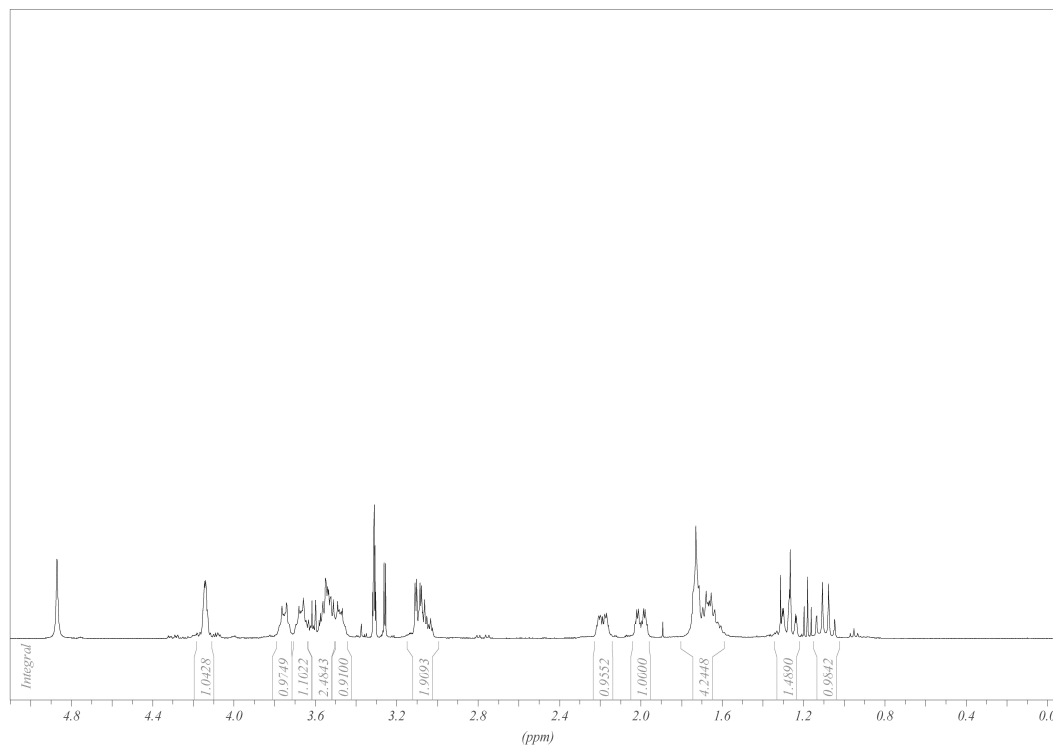
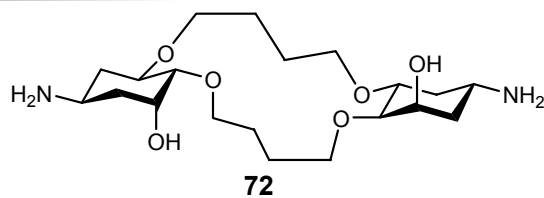


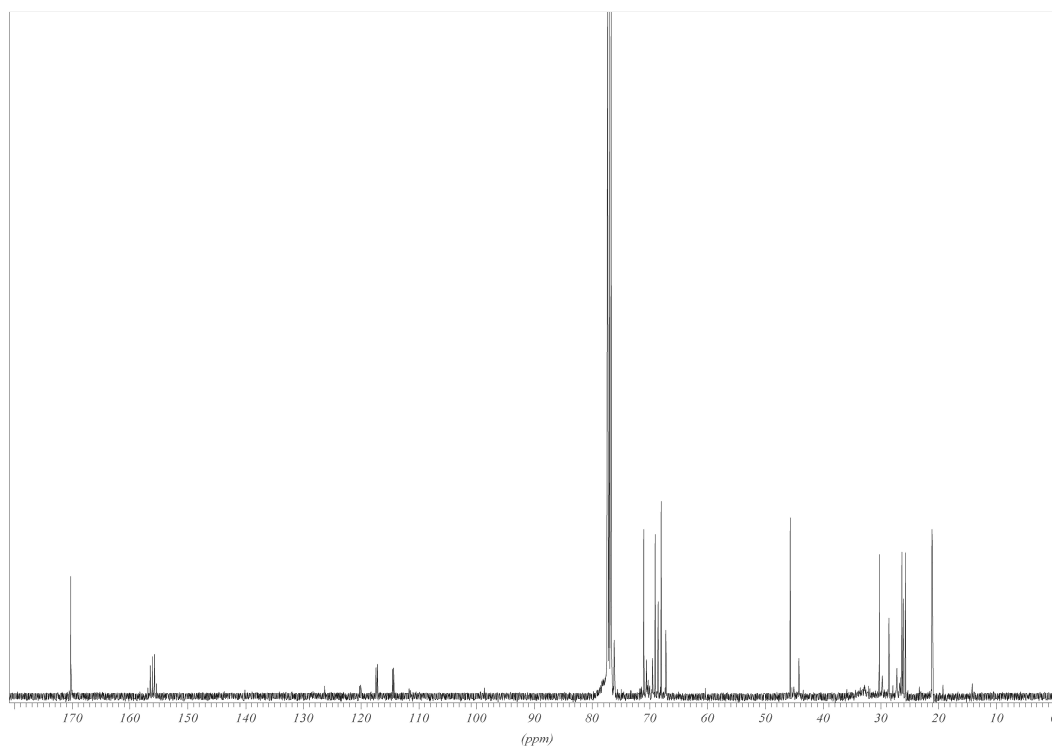
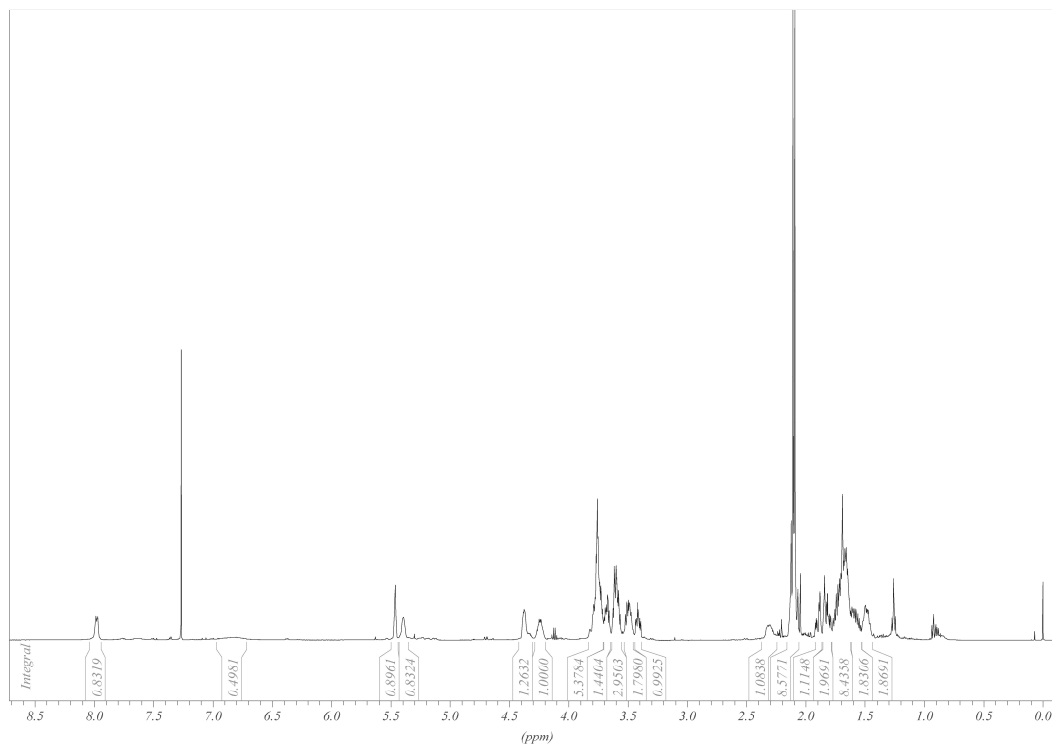
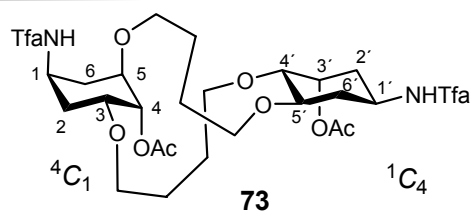


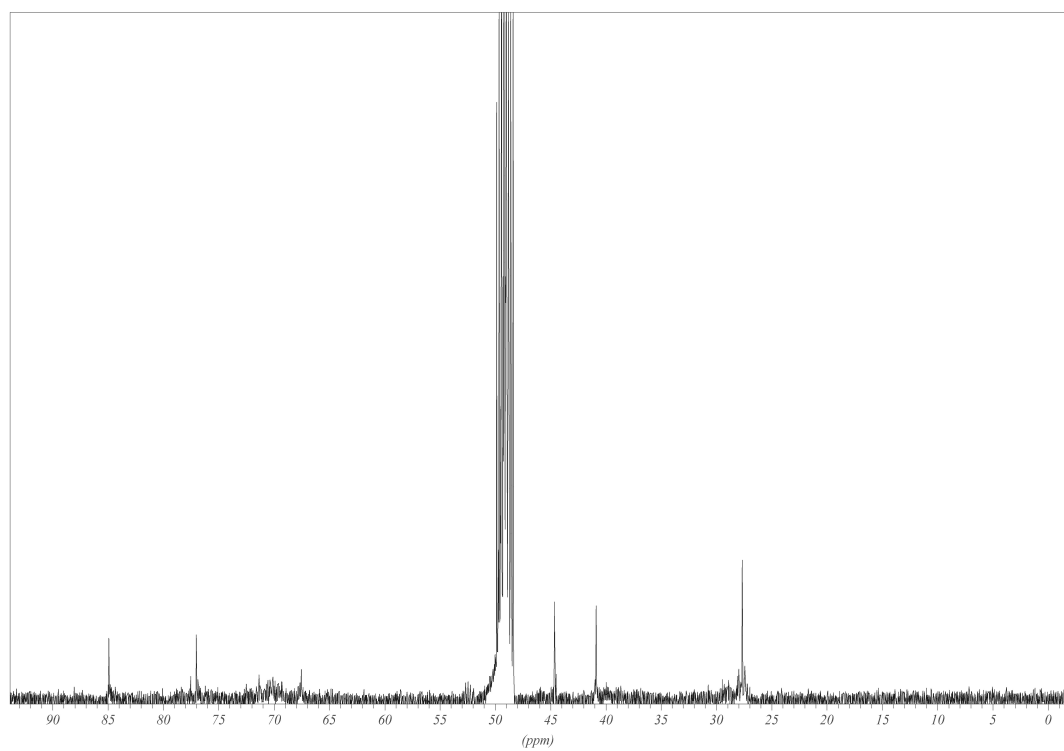
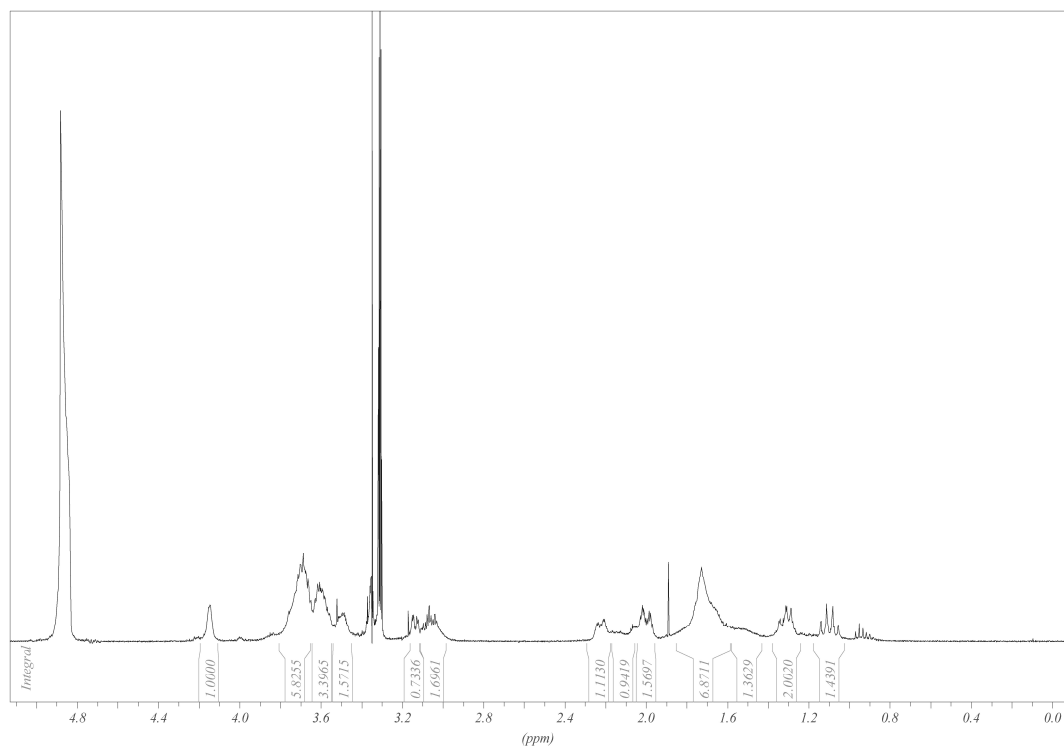
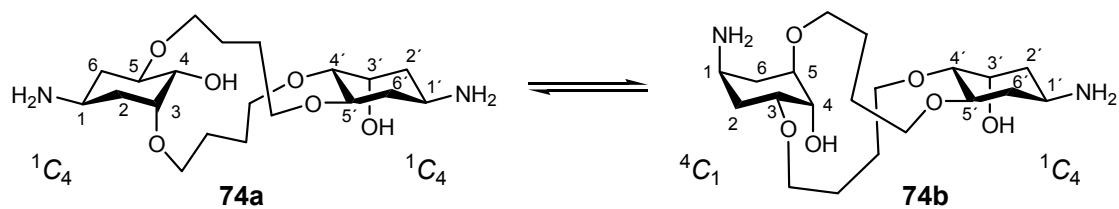
**70** (vorgeschlagenen Konformation)

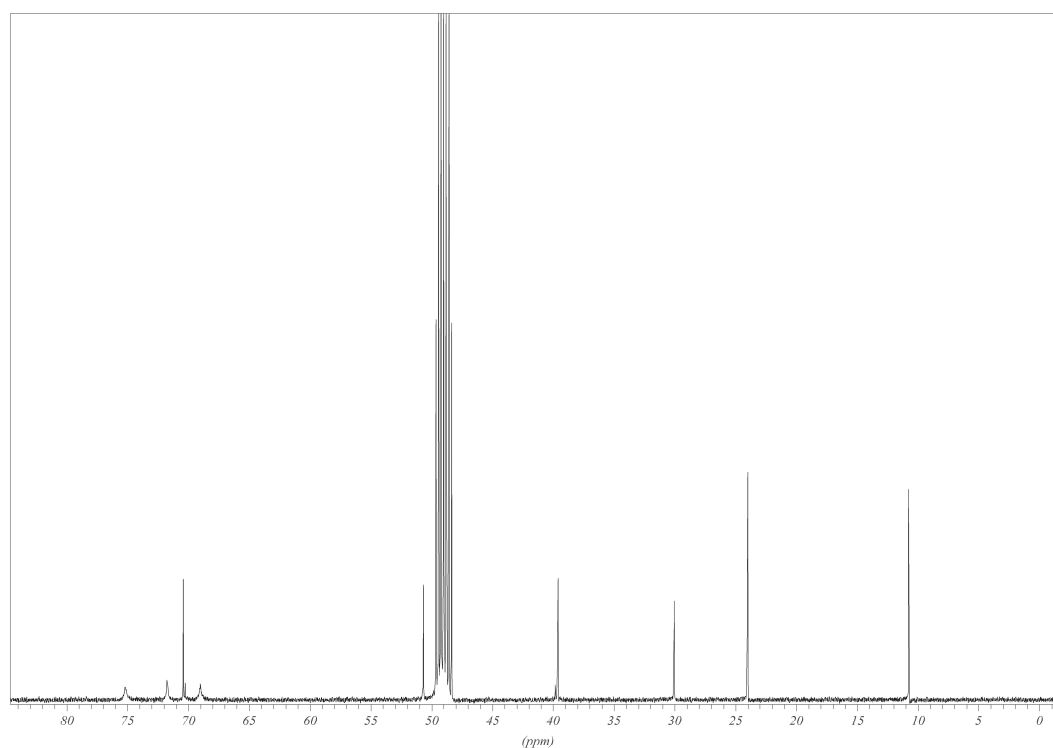
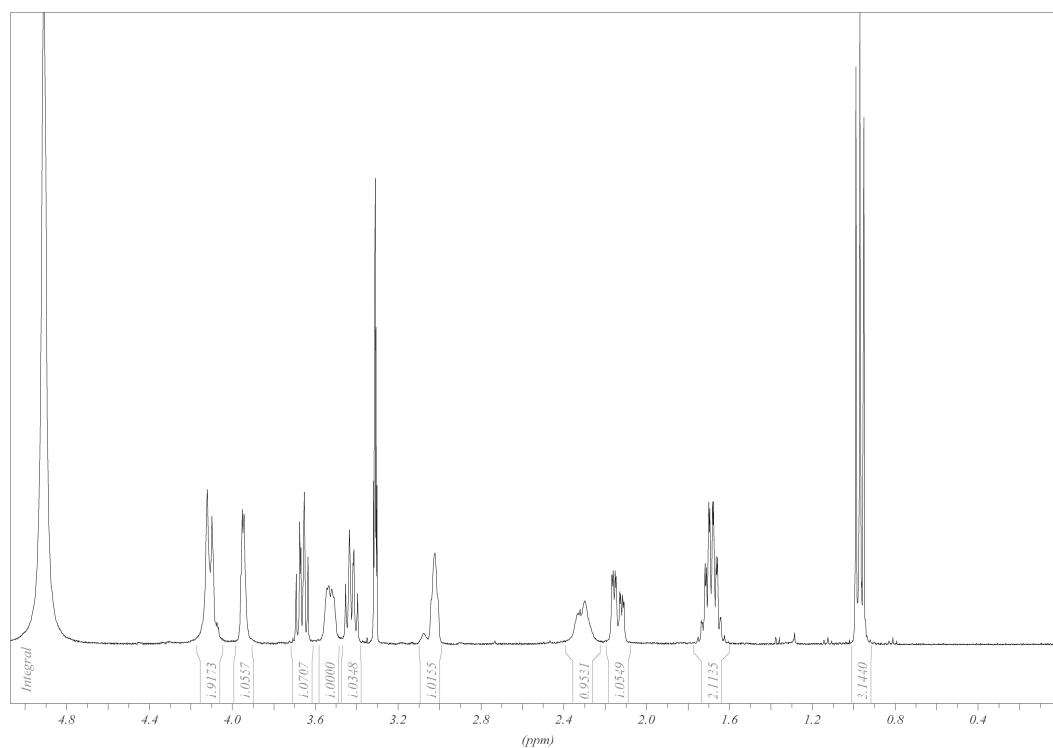
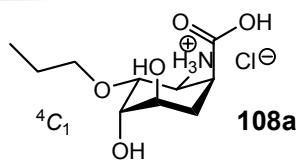


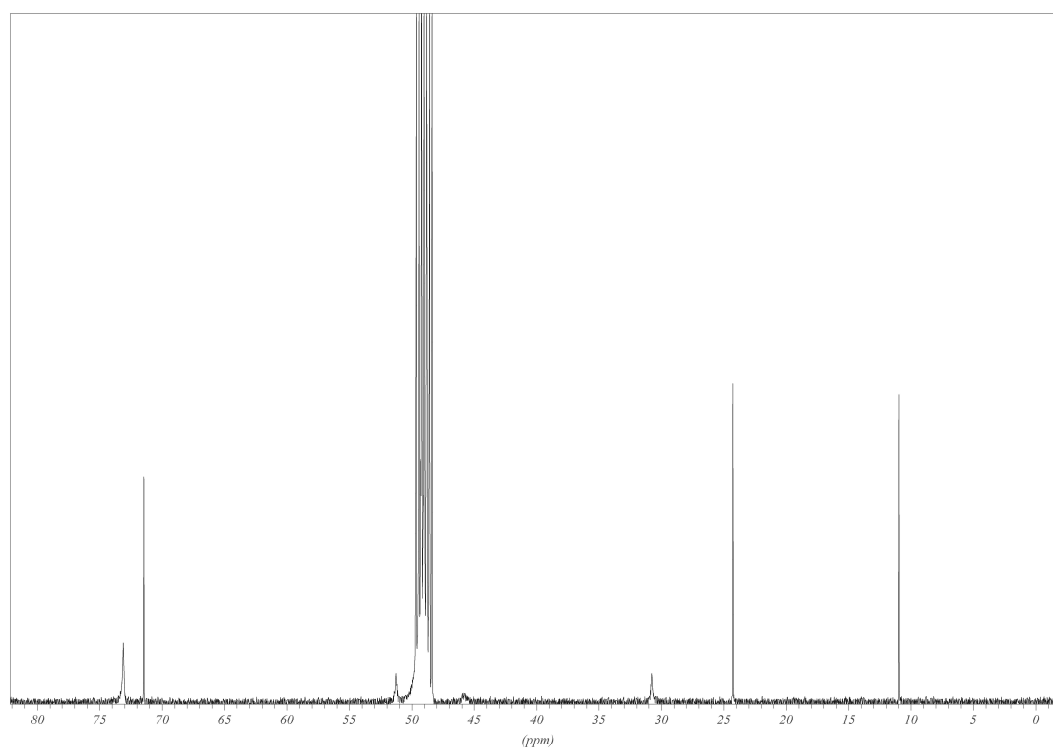
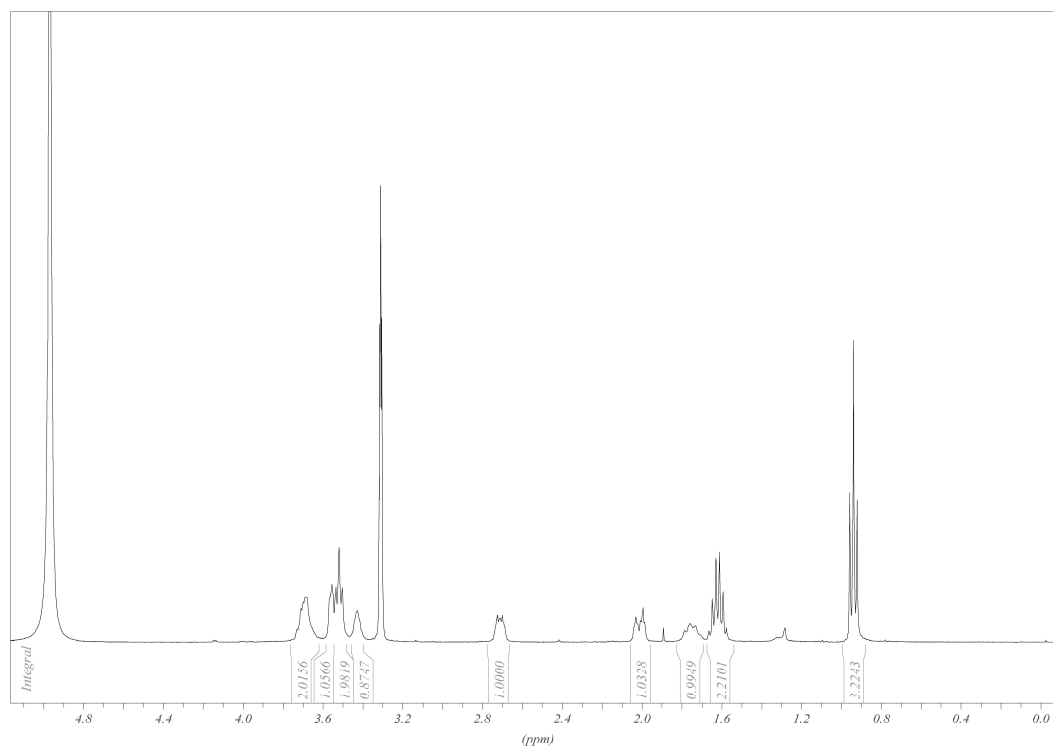
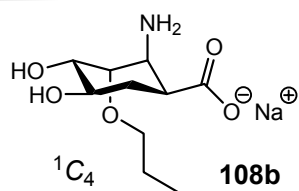
**71**, in MeOH

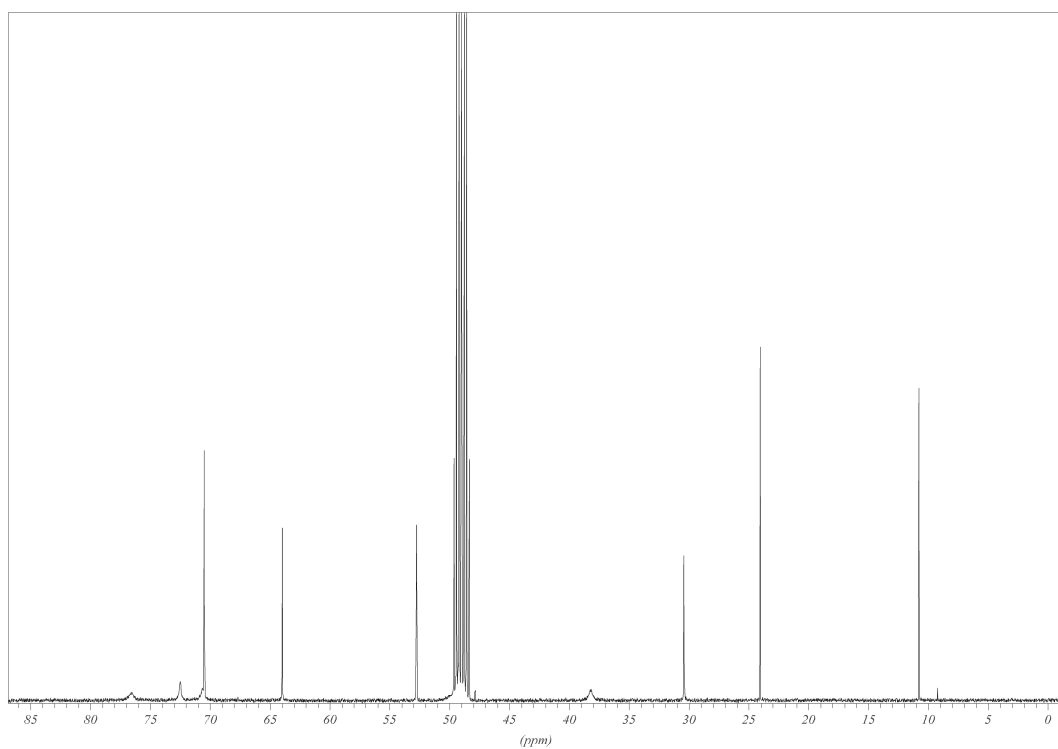
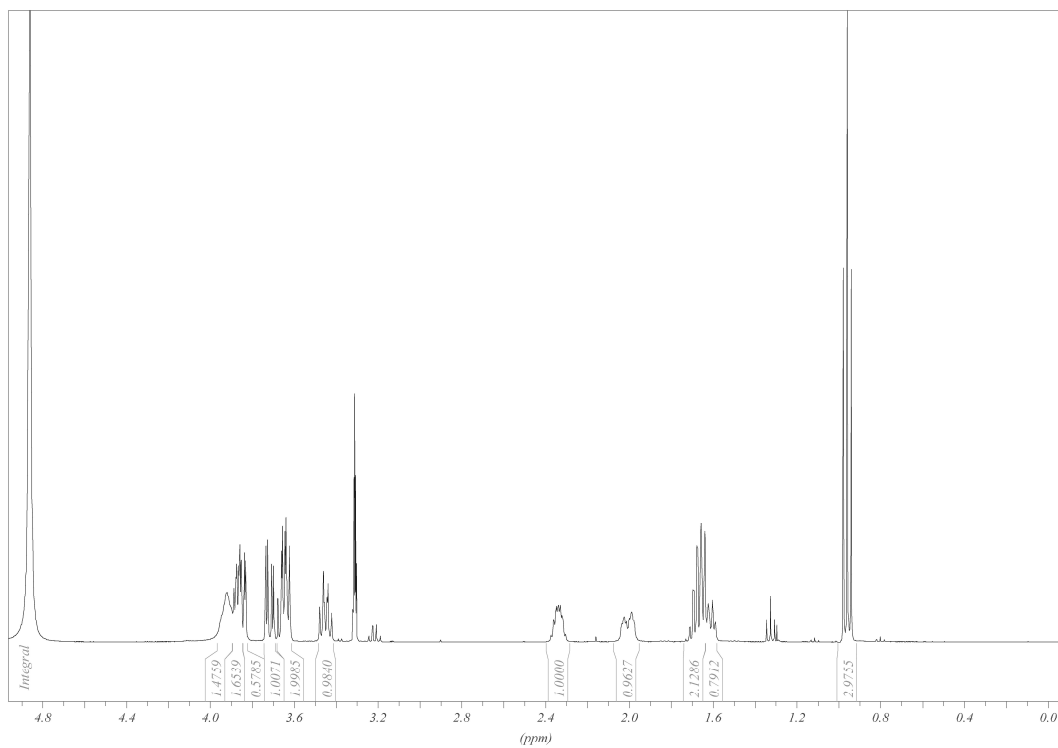
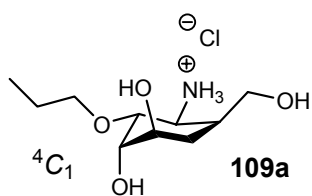


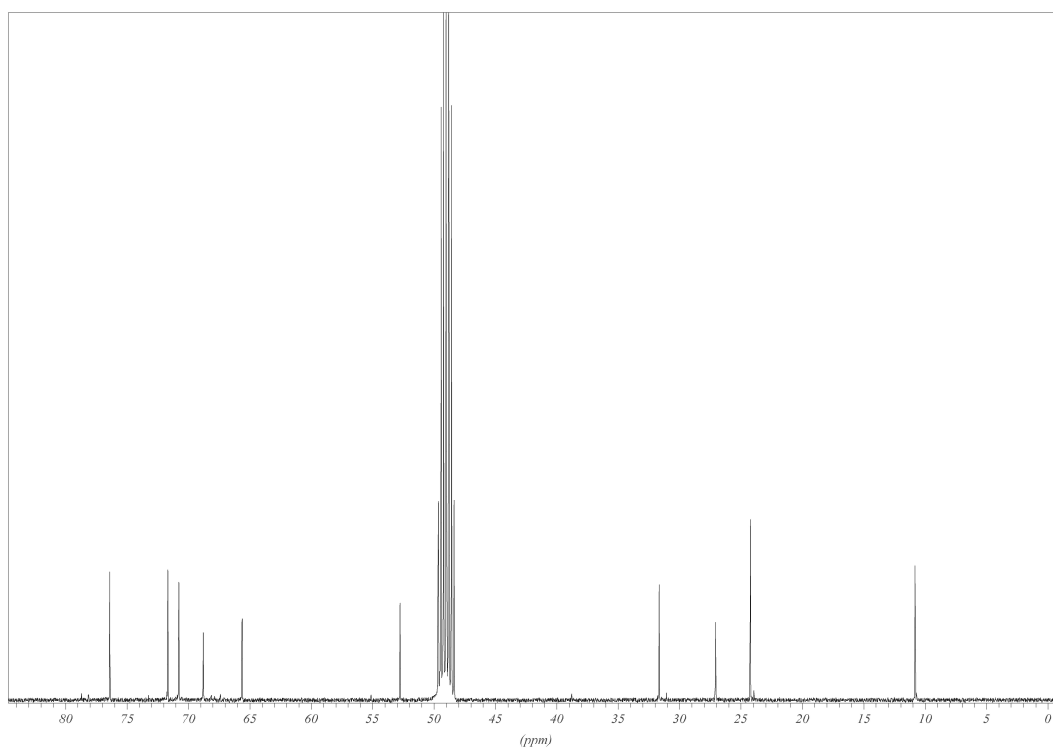
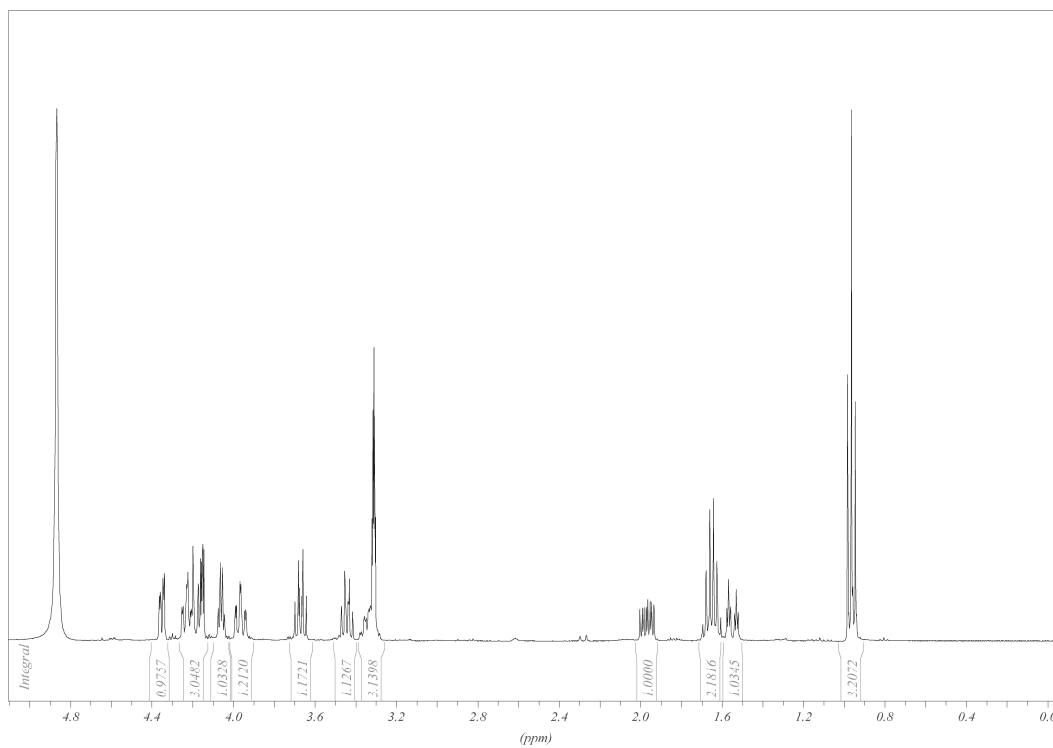
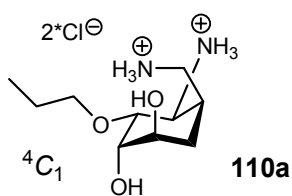


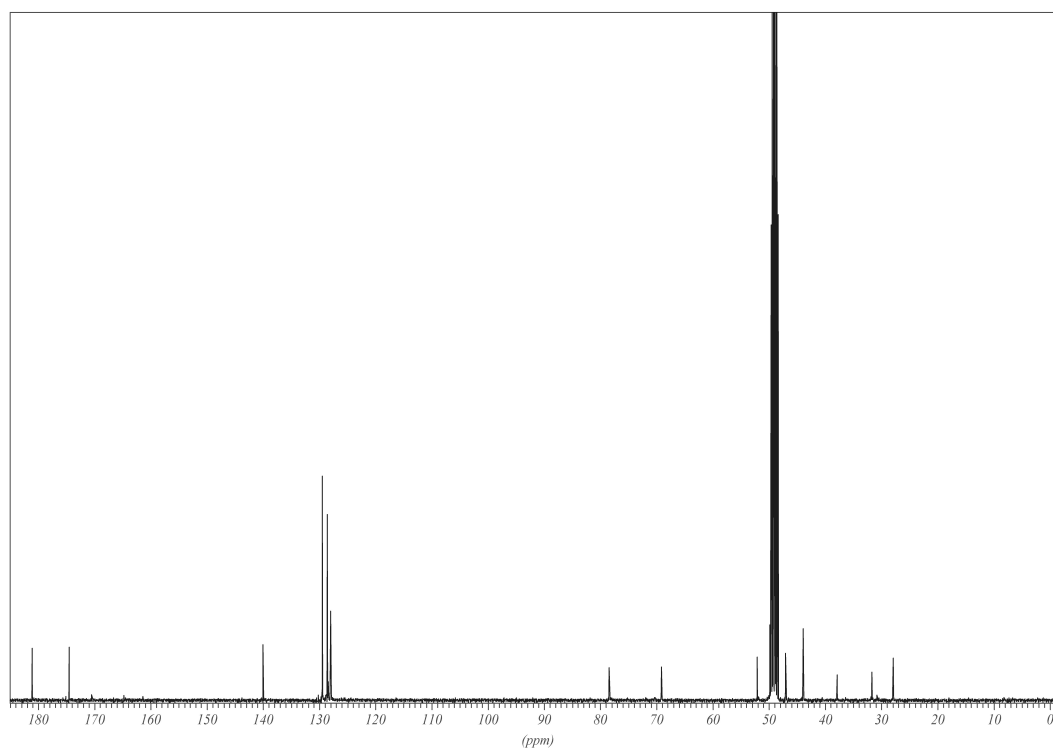
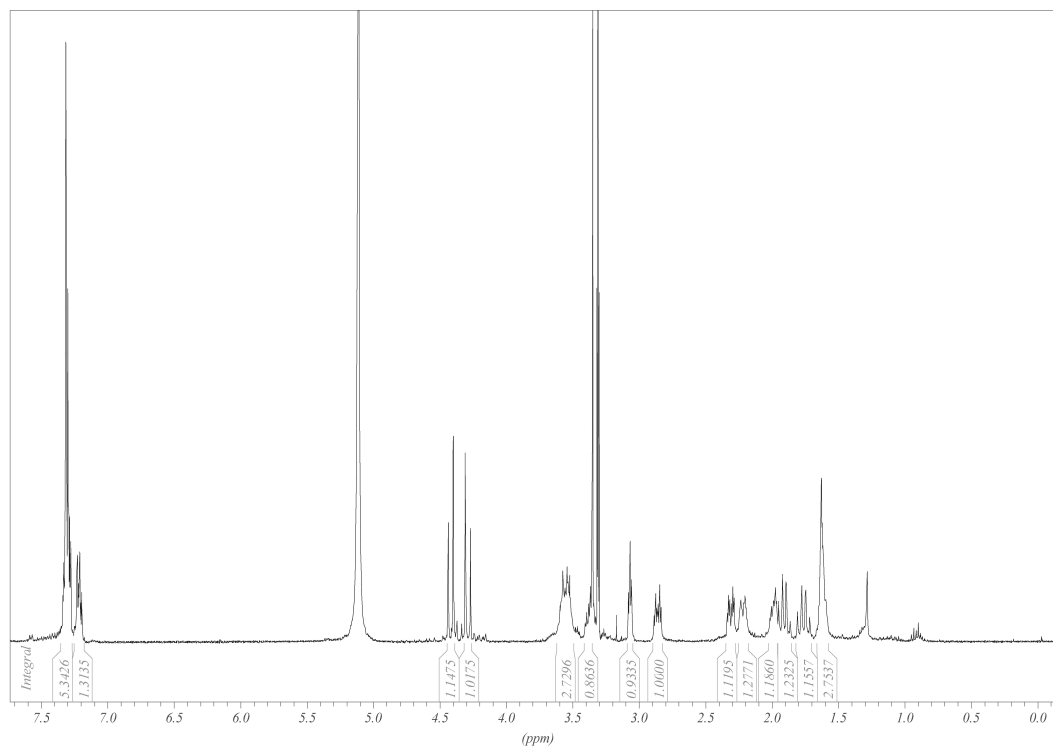
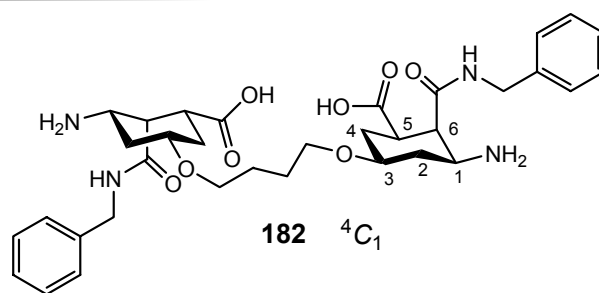


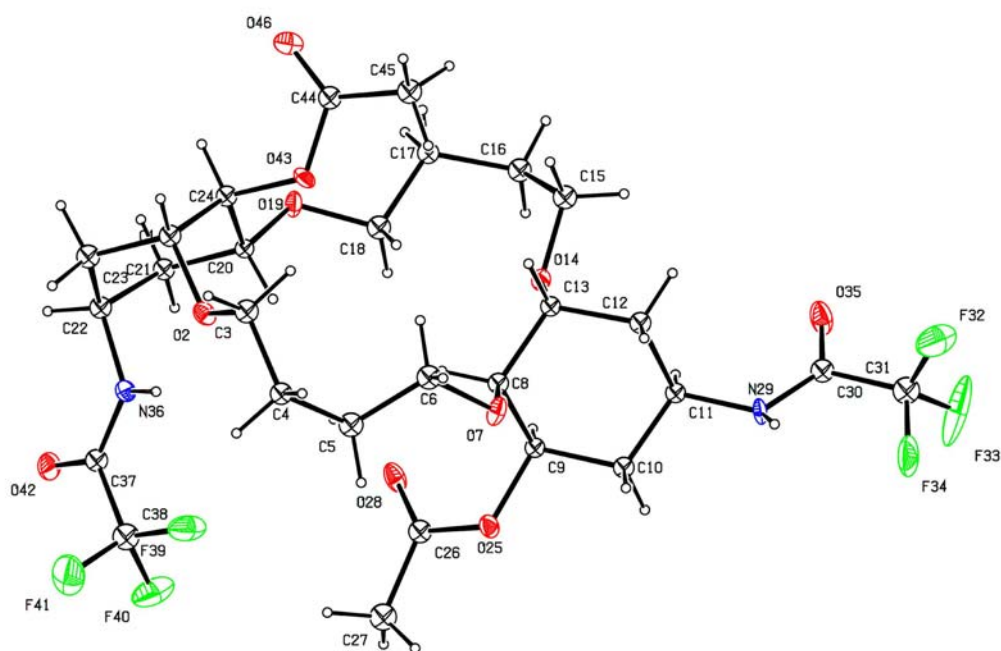










**Abbildung 69:** Röntgenstruktur von Makrocyclus **67b**.**Tabelle 22:** Kristalldaten und Strukturverfeinerung für **67b**.

| | |
|--|---|
| Summenformel | $C_{28}H_{40}F_6N_2O_{10}$ |
| Kristallsystem | Monoklin |
| Raumgruppe | $P2_1$ |
| Gitterparameter | $a = 1194,9(2)\text{pm}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 931,30(10)\text{pm}$ $\beta = 101,84(2)^\circ$ $c = 1528,9(3)\text{pm}$ $\gamma = 90^\circ$ $1665,2(5) \cdot 10^6 \text{pm}^3$ |
| Volumen der Elementarzelle | 2 |
| Formeleinheiten Z pro Elementarzelle | 1,353 g/cm^3 |
| Röntgenographische Dichte | 0,123 mm^{-1} |
| Absorptionskoeffizient μ | 712 |
| F(000) | $2 \cdot 2 \cdot 2 \text{mm}^3$ fehlen! |
| Kristallabmessungen | 293(2) K |
| Temperatur | Mo-K α ($\lambda = 71,073 \text{pm}$) |
| Wellenlänge | 2,42° bis 26,22° |
| Winkelbereich der Datensammlung | $-14 \leq h \leq 14$; $-11 \leq k \leq 11$; $-18 \leq l \leq 18$ |
| hkl-Bereich | 24154 |
| Zahl der gemessenen Reflexe | 6594 |
| Zahl der unabhängigen Reflexe | 1826 |
| Beobachtete Reflexe mit $F > 2\sigma$ | 0,1031 |
| Interner R-Wert | SHELXS-97 ¹⁶³ und SHELXL-97 ¹⁶⁴ |
| Verwendete Rechenprogramme | Volle Matrix an F^2 , kleinste Fehlerquadrate |
| Verfeinerungsmethode | 283 |
| Zahl der verfeinerten Parameter | 0,594 |
| GooF ^{a)} | $R_1 = 0,0457$; $wR_2 = 0,0625$ |
| R-Werte [$I > 2\sigma(I)$] ^{a)} | $R_1 = 0,1773$; $wR_2 = 0,0763$ |
| R-Werte (alle Daten) ^{a)} | -0,1(10) |
| Flack-x-Parameter | $-0,270 \cdot 10^{-6} \text{e} \cdot \text{pm}^{-3}$ / $0,274 \cdot 10^{-6} \text{e} \cdot \text{pm}^{-3}$ |
| Restelektronendichten min. / max. | |

Tabelle 23: Atomlagen und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (pm²) für **67b**.

| Atom | x | y | z | U _{äq} | Besetzungsfaktor |
|------|------------|-----------|------------|-----------------|------------------|
| F32 | -0,0443(4) | 0,7141(9) | -0,1491(3) | 2580(40) | 1 |
| F33 | -0,0045(6) | 0,5934(6) | -0,2434(4) | 2650(40) | 1 |
| F34 | 0,0694(3) | 0,7720(6) | -0,2147(3) | 1810(20) | 1 |
| F39 | 0,9787(3) | 0,7228(5) | 0,2584(2) | 1393(17) | 1 |
| F40 | 1,0801(4) | 0,5833(5) | 0,2076(2) | 1443(17) | 1 |
| F41 | 1,1539(4) | 0,7165(5) | 0,3071(3) | 1770(20) | 1 |
| O2 | 0,7970(2) | 0,7142(4) | 0,4226(2) | 537(9) | 1 |
| O7 | 0,5184(3) | 0,7965(4) | 0,1358(2) | 576(10) | 1 |
| O14 | 0,4020(2) | 0,4429(4) | 0,1531(2) | 524(9) | 1 |
| O19 | 0,6512(3) | 0,2948(4) | 0,3776(2) | 599(10) | 1 |
| O25 | 0,6288(2) | 0,6427(4) | 0,0196(2) | 553(10) | 1 |
| O28 | 0,7209(2) | 0,4616(4) | 0,1008(2) | 704(11) | 1 |
| O35 | 0,0973(3) | 0,4738(5) | -0,0841(3) | 939(14) | 1 |
| O42 | 1,1234(3) | 0,4274(4) | 0,3642(2) | 732(12) | 1 |
| O43 | 0,5918(2) | 0,5694(4) | 0,4370(2) | 561(10) | 1 |
| O46 | 0,5205(3) | 0,4559(4) | 0,5423(2) | 795(12) | 1 |
| N29 | 0,2218(3) | 0,6570(5) | -0,0855(3) | 509(12) | 1 |
| N36 | 0,9651(3) | 0,5446(5) | 0,3892(2) | 561(13) | 1 |
| C1 | 0,7881(4) | 0,6252(6) | 0,4989(3) | 518(14) | 1 |
| C3 | 0,7329(4) | 0,8457(5) | 0,4152(3) | 593(15) | 1 |
| C4 | 0,7467(4) | 0,9208(5) | 0,3331(3) | 526(13) | 1 |
| C5 | 0,6949(4) | 0,8481(6) | 0,2425(3) | 640(16) | 1 |
| C6 | 0,5671(4) | 0,8510(6) | 0,2242(3) | 624(16) | 1 |
| C8 | 0,5101(4) | 0,6461(6) | 0,1329(3) | 461(13) | 1 |
| C9 | 0,5208(3) | 0,5917(5) | 0,0425(3) | 427(12) | 1 |
| C10 | 0,4254(3) | 0,6475(5) | -0,0313(3) | 472(13) | 1 |
| C11 | 0,3129(3) | 0,6006(5) | -0,0158(3) | 437(12) | 1 |
| C12 | 0,2970(3) | 0,6502(5) | 0,0774(3) | 496(13) | 1 |
| C13 | 0,3955(3) | 0,5972(5) | 0,1497(3) | 431(13) | 1 |
| C15 | 0,3185(4) | 0,3743(6) | 0,1928(3) | 607(16) | 1 |
| C16 | 0,3661(4) | 0,2274(6) | 0,2248(3) | 585(14) | 1 |
| C17 | 0,4605(3) | 0,2322(6) | 0,3088(3) | 506(13) | 1 |
| C18 | 0,5665(4) | 0,3126(6) | 0,2971(3) | 595(15) | 1 |
| C20 | 0,7310(3) | 0,4105(5) | 0,3967(3) | 388(12) | 1 |
| C21 | 0,8481(4) | 0,3451(5) | 0,4288(3) | 496(14) | 1 |
| C22 | 0,9404(4) | 0,4580(5) | 0,4632(3) | 522(14) | 1 |
| C23 | 0,9070(4) | 0,5551(5) | 0,5314(3) | 586(15) | 1 |
| C24 | 0,7036(3) | 0,5033(5) | 0,4692(3) | 470(13) | 1 |
| C26 | 0,7219(4) | 0,5639(7) | 0,0541(3) | 574(16) | 1 |
| C27 | 0,8239(4) | 0,6208(6) | 0,0200(3) | 779(18) | 1 |
| C30 | 0,1246(5) | 0,5878(7) | -0,1099(4) | 583(15) | 1 |
| C31 | 0,0329(6) | 0,6663(8) | -0,1761(5) | 780(20) | 1 |
| C37 | 1,0535(4) | 0,5236(6) | 0,3497(3) | 539(14) | 1 |
| C38 | 1,0650(6) | 0,6377(8) | 0,2828(4) | 753(17) | 1 |
| C44 | 0,5051(4) | 0,5333(6) | 0,4787(3) | 567(15) | 1 |
| C45 | 0,3990(4) | 0,6077(6) | 0,4367(3) | 643(15) | 1 |

Tabelle 24: Anisotrope thermische Auslenkungsparameter

| Atom | U ₁₁ | U ₂₂ | U ₃₃ | U ₂₃ | U ₁₃ | U ₁₂ |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| F32 | 1480(40) | 4770(110) | 1730(50) | 1860(60) | 920(40) | 2000(60) |
| F33 | 3540(80) | 1600(60) | 1750(50) | -450(40) | -1940(60) | 520(60) |
| F34 | 930(30) | 2260(60) | 1840(40) | 1270(50) | -660(30) | -260(30) |
| F39 | 1230(30) | 1650(40) | 1520(30) | 1000(30) | 790(30) | 810(30) |
| F40 | 2150(50) | 1460(40) | 900(30) | 190(30) | 710(30) | 390(30) |
| F41 | 1460(40) | 1570(50) | 1990(50) | 730(40) | -310(30) | -840(40) |
| O2 | 436(19) | 470(20) | 730(20) | 10(20) | 167(17) | 93(18) |
| O7 | 750(20) | 380(20) | 470(20) | -15(18) | -164(17) | 4(19) |
| O14 | 460(20) | 570(30) | 510(20) | 138(19) | 14(15) | -9(19) |
| O19 | 490(20) | 600(30) | 580(20) | 157(19) | -192(17) | -161(19) |
| O25 | 380(18) | 550(30) | 700(20) | 189(19) | 41(16) | 54(18) |
| O28 | 420(20) | 490(30) | 1140(30) | 140(30) | 20(20) | 80(20) |
| O35 | 630(20) | 720(30) | 1300(40) | 270(30) | -200(20) | -200(20) |
| O42 | 560(20) | 820(30) | 790(30) | 100(20) | 69(18) | 270(20) |
| O43 | 289(17) | 730(30) | 700(20) | 100(20) | 183(15) | 50(18) |
| O46 | 790(30) | 860(30) | 830(30) | 60(30) | 370(20) | -30(20) |
| N29 | 290(20) | 530(30) | 600(30) | 20(30) | -159(19) | -30(20) |
| N36 | 370(20) | 740(40) | 580(30) | 110(30) | 120(20) | 110(30) |

(definiert als Temperaturfaktor in der Form: $\exp[-2\pi^2 (U_{11}h^2a^{*2} + U_{22}k^2b^{*2} + U_{33}l^2c^{*2} + 2U_{23}klb^*c^* + 2U_{13}hla^*c^* + 2U_{12}hka^*b^*)]$ (pm²)) für **67b**.

Tabelle 25: Ausgewählte Bindungslängen [pm] und Winkel [Grad] für **67b**.

| Bindungslängen [pm] | Bindungswinkel [°] | Bindungslängen [pm] | Bindungswinkel [°] |
|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| F32-C31 117,3(7) | C3-O2-C1 115,1(4) | N29-C30 131,5(6) | N29-C11-C10 110,1(4) |
| F33-C31 123,7(7) | C8-O7-C6 113,0(4) | N29-C11 145,6(5) | N29-C11-C12 110,6(4) |
| F34-C31 127,0(7) | C15-O14-C13 115,3(4) | N36-C37 133,4(5) | C10-C11-C12 110,3(3) |
| F39-C38 129,4(7) | C20-O19-C18 114,4(3) | N36-C22 146,9(5) | C13-C12-C11 110,5(4) |
| F40-C38 130,3(6) | C26-O25-C9 115,0(4) | C1-C24 152,5(6) | O14-C13-C8 105,2(4) |
| F41-C38 128,1(7) | C44-O43-C24 117,9(4) | C1-C23 155,0(6) | O14-C13-C12 112,2(4) |
| O2-C3 143,7(5) | C30-N29-C11 121,0(5) | C3-C4 147,5(5) | C8-C13-C12 111,8(4) |
| O2-C1 145,2(5) | C37-N36-C22 124,8(5) | C4-C5 155,2(5) | O14-C15-C16 107,0(4) |
| O7-C8 140,5(5) | O2-C1-C24 109,9(4) | C5-C6 149,5(5) | C15-C16-C17 114,0(4) |
| O7-C6 144,9(5) | O2-C1-C23 106,5(4) | C8-C9 150,2(5) | C18-C17-C16 114,1(4) |
| O14-C15 142,2(5) | C24-C1-C23 106,8(4) | C8-C13 151,4(6) | O19-C18-C17 107,6(4) |
| O14-C13 144,0(5) | O2-C3-C4 108,7(4) | C9-C10 152,1(5) | O19-C20-C24 110,4(4) |
| O19-C20 142,9(5) | C3-C4-C5 117,3(4) | C10-C11 147,8(5) | O19-C20-C21 107,3(4) |
| O19-C18 143,3(5) | C6-C5-C4 111,3(4) | C11-C12 154,7(5) | C24-C20-C21 108,7(3) |
| O25-C26 134,7(6) | O7-C6-C5 111,6(4) | C12-C13 152,3(5) | C20-C21-C22 112,8(4) |
| O25-C9 148,2(5) | O7-C8-C9 110,3(4) | C15-C16 152,3(6) | N36-C22-C23 109,2(4) |
| O28-C26 119,2(5) | O7-C8-C13 110,8(4) | C16-C17 152,6(5) | N36-C22-C21 110,8(4) |
| O35-C30 120,1(6) | C9-C8-C13 107,8(4) | C17-C18 151,3(6) | C23-C22-C21 112,2(4) |
| O42-C37 121,4(6) | O25-C9-C8 110,6(3) | C20-C24 149,5(6) | C22-C23-C1 112,9(4) |
| O43-C44 136,5(6) | O25-C9-C10 105,7(3) | C20-C21 151,2(5) | O43-C24-C20 108,5(3) |
| O43-C24 146,1(5) | C8-C9-C10 112,0(4) | C21-C22 153,6(6) | O43-C24-C1 106,9(4) |
| O46-C44 119,4(5) | C11-C10-C9 110,4(4) | C22-C23 149,4(6) | C20-C24-C1 114,7(4) |

| Bindungslängen [pm] | Bindungswinkel [°] |
|---------------------|----------------------|
| C26-C27 151,6(6) | O28-C26-O25 124,1(5) |
| C30-C31 151,8(7) | O28-C26-C27 126,4(5) |
| C37-C38 150,0(7) | O25-C26-C27 109,4(5) |
| C44-C45 147,2(6) | O35-C30-N29 128,6(6) |
| | O35-C30-C31 116,0(6) |
| | N29-C30-C31 115,3(6) |
| | F32-C31-F33 109,0(7) |
| | F32-C31-F34 103,9(7) |
| | F33-C31-F34 98,0(7) |
| | F32-C31-C30 117,4(6) |
| | F33-C31-C30 112,2(6) |
| | F34-C31-C30 114,4(6) |
| | O42-C37-N36 127,2(5) |
| | O42-C37-C38 119,4(5) |
| | N36-C37-C38 113,4(5) |
| | F41-C38-F39 107,3(7) |
| | F41-C38-F40 102,8(6) |
| | F39-C38-F40 103,3(5) |
| | F41-C38-C37 113,3(6) |
| | F39-C38-C37 116,8(5) |
| | F40-C38-C37 112,0(6) |
| | O46-C44-O43 121,6(5) |
| | O46-C44-C45 127,9(5) |
| | O43-C44-C45 110,4(5) |

Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|---------------|----------------|
| Name | Benjamin Oelze |
| Geburtstag | 19.07.1975 |
| Geburtsort | Hannover |
| Familienstand | ledig |

Schulbildung

| | |
|------------|------------------------------------|
| 1982- 1986 | Saturnring Schule Garbsen |
| 1986- 1995 | Integrierte Gesamtschule Garbsen |
| 05/1995 | Allgemeine Hochschulreife (Abitur) |

Zivildienst

| | |
|------------------|--|
| 07/1995- 08/1996 | Alten- und Behindertenbetreuung in der Stephanus-Kirchengemeinde Berenbostel |
|------------------|--|

Studium

| | |
|------------------|---|
| 10/1996- 06/2002 | Grund- und Hauptstudium im Fach Chemie, Universität Hannover |
| 12/1998 | Vordiplom im Fach Chemie |
| 10/2000- 03/2001 | Auslandssemester in Cambridge, UK in der Arbeitsgruppe von Dr. S. Warren |
| 12/2001 | Diplomprüfung im Fach Chemie |
| 12/2001- 06/2002 | Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. A. Kirschning „Synthesen von Aminoglycosidanaloga auf Basis von Chinasäure“ |
| 08/2002- | Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. A. Kirschning „Synthesen von Aminocyclitol-Bausteinen und deren Verknüpfung durch Olefinmetathese“ |

Publikationen

Preparation of macrocyclic ¹⁵N-labeled oligoaminodeoxy- saccharides as probes for RNA-binding, J. Jaunzems, B. Oelze, A. Kirschning, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3448- 3456.

Wissenschaftliche Vorträge

“*Novel Amino-glycosides and -cyclitols: Synthesis and Biological Properties*”, SFB 417 Treffen, **2004**, Göttingen.

“*Novel Neo-aminoglycoside Antibiotics and Their Affinity Towards Polynucleic Acids*”, 3. Polish-German Workshop **2004**, Rydzina, Polen.