

**Synthese *cis*-verknüpfter Pyranopyran- und Pyranopyridin-Template mittels
Ringumlagerungsmetathese
und
Totalsynthese von Lepadin B, F und G durch Tandem En-In-En Ringschlussmetathese**

vorgelegt von
Diplom-Chemiker Alexander Niethe
aus Berlin

der Fakultät II
Mathematik und Naturwissenschaften
- Institut für Chemie -
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuss:

Vorsitzender: Prof. Dr. rer. nat. A. Grohmann

Erster Bericht: Prof. Dr. rer. nat. S. Blechert

Zweiter Bericht: Prof. Dr. rer. nat. K. Rück-Braun

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 19. Oktober 2007

Berlin 2007

D 83

„Erfolg ist ein Gesetz der Serie und Misserfolge sind Zwischenergebnisse. Wer weitermacht kann gar nicht verhindern, dass er irgendwann auch Erfolg hat.“

(Thomas Alva Edison, 1847-1931)

Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde eine racemische Synthese hoch funktionalisierter Pyrano[3,2-b]pyrane und Pyrano[3,2-b]pyridine mittels Ringumlagerungsmetathese substituierter Tropan-Derivate beschrieben. Oxa- sowie Aza-Tropangerüste konnten im Multigramm-Maßstab mittels [4+3] Cycloaddition aus preiswerten Substraten aufgebaut werden. Es wurde gezeigt, dass diese Verbindungen vielfältige Substitutionsmöglichkeiten bieten. Als konkrete Beispiele konnten Allylether- und Propargylether-Seitenketten über eine stereoselektive Hydroxylierung und anschließender Alkylierung eingeführt werden. Ringumlagerungsmetathese führte zu Pyranopyran/-pyridin Strukturen, welche mittels Kreuzmetathese und stereoselektiver Dihydroxylierung weiter funktionalisiert wurden. Die Anwendbarkeit der synthetisierten Template konnte mittels Schutzgruppenabspaltung und selektiver Veresterung einzelner funktioneller Gruppen demonstriert werden. Die in dieser Arbeit hergestellten Template wurden der Pharmaindustrie zur Wirkstoffentwicklung zur Verfügung gestellt.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die erste Totalsynthese der Lepadine F und G und die Synthese von Lepadin B beschrieben.

Die drei Komponenten Kupplung zwischen *cis*-4-Hexenal, geschütztem Propargylalkohol und geschütztem L-Alanin ergab diastereomere Propargylamine, welche nach Reduktion mit LiAlH_4 chromatographisch getrennt werden konnten und als Ausgangsmaterial für jeweils die Synthese der Lepadine F und G bzw. der Synthese von Lepadin B verwendet wurden. Über weitere Swern-Oxidation und Vinyl-Grignard Addition wurden Allylalkohole dargestellt, die mittels Tandem En-In-En Ringschlussmetathese in Hexahydroquinoline überführt werden konnten. Gezielte Transformation einiger Stereozentren und stereoselektive Hydrierung resultierten in den Decahydroquinolin-Grundgerüsten der Naturstoffe, welche nach weiterer Einführung von Seitenketten vollständig synthetisiert werden konnten. Vergleich der spektroskopischen Daten und Drehwerte identifizierten das dargestellte (+)-Lepadin F und (-)-Lepadin G als Enantiomere des Naturstoffes. Die absolute Konfiguration der Naturstoffe konnte somit vollständig aufgeklärt werden. (-)-Lepadin B wurde in seiner natürlichen Konfiguration hergestellt. Zusammenfassend konnten (+)-Lepadin F und (-)-Lepadin G über 19 Stufen in 2 % Gesamtausbeute und (-)-Lepadin B über 13 Stufen in 1 % Gesamtausbeute dargestellt werden.

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Siegfried Blechert in der Zeit von April 2004 bis September 2007 am Institut für Chemie der Fakultät II der Technischen Universität Berlin angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Siegfried Blechert danke ich sehr für die hervorragenden Arbeitsbedingungen, die freundliche und engagierte Betreuung und die gewährten Freiheiten bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau Prof. Dr. Karola Rück-Braun danke ich für die Übernahme der zweiten Berichterstattung und für die engagierte Unterstützung in Forschung und Lehre.

Herrn Prof. Dr. Andreas Grohmann danke ich für die Übernahme des Vorsitzes im Promotionsausschuss.

Bei allen Mitgliedern des Arbeitskreises, besonders bei meinen Laborkollegen Cornelia Schaudt, Sophie Schmitt und Torsten Eichhorn bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit in sehr freundlicher und wissenschaftlich wie persönlich anregender Atmosphäre.

Für das Korrekturlesen meiner Arbeit bedanke ich mich bei Sophie Hain, Dr. Marco Schaudt und Cornelia Schaudt.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Chemie an der TU Berlin danke ich für die zuverlässig vollbrachten Serviceleistungen. Besonderen Dank gilt Roswitha Hentschel für die aufopferungsvolle Bewältigung aller bürokratischen Angelegenheiten, Michael Grenz und Monika Ulrich für die große Hilfsbereitschaft bei allen organisatorischen und materiellen Problemen sowie Dr. Reinhard Zeisberg für seine hilfreiche Unterstützung bei allen NMR Problemen.

Ganz besonders dankbar bin ich meiner Familie, meinen Freunden und vor allem Sophie für ihre liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1: Synthese <i>cis</i>-verknüpfter Pyranopyran- und Pyranopyridin- Template mittels Ringumlagerungsmetathese	1
1.1 Einleitung	1
1.1.1 Kombinatorische Chemie	2
1.1.2 Template in der kombinatorischen Synthese	3
1.1.3 <i>Cis</i> -verknüpfte Pyranopyrane.....	5
1.1.4 <i>Cis</i> -verknüpfte Pyranopyridine	8
1.1.5 Ringumlagerungsmetathese	11
1.2 Motivation und Synthesekonzept.....	15
1.3 Templatsynthesen.....	18
1.3.1 Studien zur Synthese substituierter Tropan-Derivate.....	18
1.3.2 „Multigram Scale“ Synthese der Allyl- und Propargylether 79/80 und 81/82	21
1.3.3 RRM der Allyl- und Propargylether.....	22
1.3.4 Funktionalisierung durch Kreuzmetathese.....	24
1.3.5 Versuche zur Hydroborierung.....	26
1.3.6 Dihydroxylierung der Pyranopyrane/-pyridine 94 und 95	29
1.3.7 Veresterung der Dirole und Schutzgruppenabspaltung	30
1.4 Zusammenfassung.....	31
Kapitel 2: Synthese von Lepadin B, F und G durch Tandem En-In-En Ringschlussmetathese.....	33
2.1 Einleitung	33
2.1.1 Lepadine	33
2.1.2 Synthesen von Lepadinen.....	34
2.2 Motivation und Synthesekonzept.....	37
2.3 Synthese von Lepadin F und G	39
2.3.1 Linearer Syntheseansatz.....	39

2.3.2 Konvergenter Syntheseansatz	42
2.3.3 Darstellung des Decahydroquinolins 133 durch Hydrierung	44
2.3.4 Synthese der Hydroxy-Seitenkette	45
2.3.5 Fertigstellung der Lepadine F und G	48
2.3.6 Vergleich der analytischen Daten mit den Naturstoffen	50
2.4 Synthese von Lepadin B.....	52
2.4.1 Darstellung des Hydriervorläufers 182	52
2.4.2 Hydrierung von 182	53
2.4.3 Epimerisierung des Aldehyds 186	56
2.4.4 Versuche zur Schutzgruppeneinsparung	58
2.4.5 Versuche zur Optimierung der heterogenen Hydrierung	59
2.4.6 Versuche zur homogenen Hydrierung.....	61
2.4.7 Fertigstellung von Lepadin B.....	62
2.5 Zusammenfassung.....	63
Kapitel 3: Experimenteller Teil	65
3.1 Allgemeine Angaben	65
3.2 Experimentelle Daten zu Kapitel 1	67
3.3 Experimentelle Daten zu Kapitel 2	92
3.3.1 gemeinsamer Syntheseweg	92
3.3.2 Synthese von Lepadin F und G	97
3.3.2 Synthese von Lepadin B.....	114
3.3.3 Röntgenstrukturanalyse von 133	130
4 Anhang	137
4.1 Literaturverzeichnis.....	137
4.2 Abbildungsverzeichnis.....	141
4.3 Schemata	142
4.4 Abkürzungen	143

Kapitel 1: Synthese *cis*-verknüpfter Pyranopyran- und Pyranopyridin- Template mittels Ringumlagerungsmetathese

1.1 Einleitung

Seit der Darstellung des Harnstoffs durch Friedrich Wöhler^[1] hat sich die präparative Synthese mehr und mehr zum wichtigsten Werkzeug der organischen Chemie etabliert. Während der letzten hundert Jahre wurden Chemiker immer wieder zu neuen synthetischen Höchstleistungen angetrieben. Zahlreiche Totalsynthesen von Naturstoffen demonstrieren eindrucksvoll die schnelle Entwicklung dieser Wissenschaft. Heute ermöglichen neue, mehr denn je effiziente und selektive Methoden die Herstellung von Molekülen geradezu beliebiger Komplexität. Jedoch wie auch immer der Fortschritt die Mittel verändert hat, wird das primäre Ziel der organischen Synthese immer bestehen bleiben: Die hoch effiziente und selektive Synthese eines Moleküls definierter Struktur.^[2]

Die Synthese biologisch aktiver Substanzen wird bis heute maßgeblich durch dieses Ziel beeinflusst. Sobald eine interessante Struktur gefunden wird, wird diese synthetisiert, aufgereinigt, charakterisiert und auf ihre Wirksamkeit getestet. Anschließend wird durch teils systematische, teils aber auch intuitive Variation der Struktur an einer Verbesserung der Wirksamkeit gearbeitet. Viele tausend Verbindungen müssen auf diese Weise hergestellt, auf ihren Nutzen getestet, verworfen und mit der notwendigen Verbesserung erneut synthetisiert werden, bis ein wirksames Arzneimittel am Ende entwickelt werden kann. Selbst ein gut ausgestatteter und effizienter Synthesechemiker ist aktuell kaum in der Lage, mehr als eine Substanz am Tag herzustellen, so dass die Entwicklung neuer Leitstrukturen schnell zu einem langwierigen Prozess werden kann.^[2]

Erst durch die Entwicklung automatisierter Syntheseverfahren wurde eine Möglichkeit geschaffen, in wesentlich kürzerer Zeit eine große Zahl an Verbindungen herzustellen und diese auf ihr pharmakologisches Potential hin zu untersuchen. Der Aufbau solcher Substanzbibliotheken bildet das Arbeitsgebiet der kombinatorischen Chemie.

1.1.1 Kombinatorische Chemie

Das Prinzip der kombinatorischen Chemie^[2-5] scheint auf den ersten Blick von der eingangs erwähnten Synthesevorstellung der organischen Chemie abzuweichen. Anstelle der zielgerichteten Synthese eines Moleküls **AB** aus den Komponenten **A** und **B** (Abbildung 1) werden mehrere Synthesebausteine des Typs **A** (**A_{1-n}**) mit Synthesebausteinen des Typs **B** (**B_{1-n}**) zu allen theoretisch möglichen Kombinationen umgesetzt. So können z.B. aus fünf Startmolekülen 25 neue Verbindungen dargestellt werden, welche wiederum untereinander kombiniert ein potenziertes Spektrum neuer Verbindungen eröffnet.

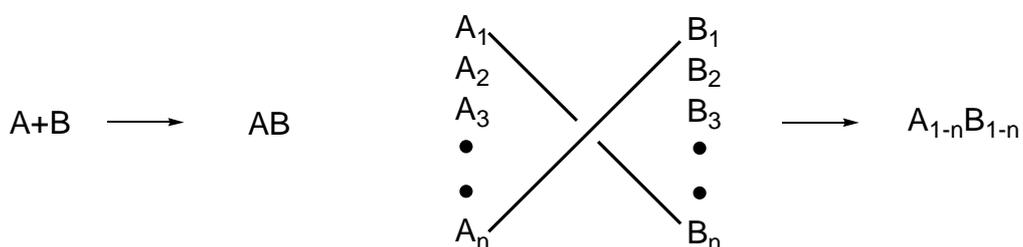


Abbildung 1: Prinzip der Kombinatorischen Chemie.

Die Durchführung mehrstufiger kombinatorischer Synthesen führt somit schnell zu großen Substanzbibliotheken, welche aus einzelnen Komponenten oder auch aus Mischungen mehrerer Komponenten bestehen können, je nachdem ob in einzelnen Reaktionsgefäßen oder nur in einem Gefäß gearbeitet wird.

Die Umsetzung von Reaktionsmischungen mindert hierbei den Arbeitsaufwand erheblich, sollte allerdings nur benutzt werden, wenn sich die Synthesebausteine in ihrem Reaktionsverhalten nicht allzu stark unterscheiden, damit die Anteile der Komponenten in der Mischung annähernd gleich bleiben.^[2] Demgegenüber hat es sich jedoch als günstiger herausgestellt, Verbindungen einzeln in parallel laufenden Ansätzen zu synthetisieren und auf ihre biologische Aktivität hin zu testen, als dies in Mischung mit anderen Substanzen vorzunehmen. Dadurch entfallen Probleme wie die Identifizierung der aktiven Komponente in der Mischung und verfälschte Testergebnisse, hervorgerufen durch Wechselwirkungen der Substanzen untereinander.^[2] Die stetige technische Weiterentwicklung ermöglicht heute eine sehr effiziente Parallelsynthese einzelner Verbindungen und hat die Umsetzung von Mehrkomponenten Systemen in den Hintergrund gedrängt. Dennoch sind den Möglichkeiten, insbesondere in der Aufreinigung und Charakterisierung, Grenzen gesetzt.^[2-5] Einfache Aufreinigungsverfahren wie Filtration, Extraktion oder schlichtes Abdestillieren flüchtiger

Komponenten bieten die bessere technische Umsetzbarkeit, wohin gegen chromatographische Methoden nur bedingt einsetzbar sind. So zeigt es sich, dass vor allem die Festphasensynthese^[6] breite Anwendung in der kombinatorischen Chemie findet, da hier die genannten Verfahren zum üblichen Repertoire gehören.^[2-5]

Die Anwendung kombinatorischer Prozesse in flüssiger Phase erfordert höhere Ansprüche an die Art der Synthese. Optimale Bedingungen liefern Reaktionen, die ohne Bildung größerer Nebenprodukte nahezu vollständige Umsetzungen liefern. Weiterhin sollten überschüssige Reagenzien und Lösungsmittel durch die eben erwähnten Methoden (Extraktion, Filtration...) abgetrennt werden können oder der direkte Einsatz der Reaktionsmischung in die folgende Reaktion ohne Aufreinigung möglich sein.^[2] Vielfältige Beispiele^[7] kombinatorischer Flüssigphasensynthese verdeutlichen den Nutzen dieser Methode trotz ihren Schwierigkeiten. Zuletzt sollte noch die Möglichkeiten der kombinierten Synthese an fester Phase und in flüssiger Phase erwähnt werden. Polymere auf Basis von Polyethylenglycol (PEG)^[2] verfügen über Löslichkeit in vielen Lösungsmitteln und können durch Zugabe von größeren Mengen Diethylether wieder ausgefällt werden. So können Reaktionen in homogener Mischung durchgeführt und das Produkt, an den polymeren Träger gebunden, anschließend durch Ausfällen und Filtration abgetrennt werden.

1.1.2 Template in der kombinatorischen Synthese

Bei der Wirkstofffindung unter Zuhilfenahme der kombinatorischen Synthese kommt es weniger auf eine überaus große Anzahl an synthetisierten Verbindungen an. Frühere Bemühungen um den Aufbau großer zufallsbestimmter Bibliotheken zeigten eher ernüchternde Erfolge in der Anzahl ihrer biologisch wirksamen Komponenten.^[8] Vielmehr führt heute die kritische Auswahl geeigneter Komponenten zum Erfolg. Durch fundiertes Wissen über die Wirkmechanismen einzelner Substanzen im Organismus und Zuhilfenahme moderner computergestützter Rechenmethoden (molecular modelling)^[9] können schon im Voraus Substanzen ausgeschlossen oder als interessante Testkandidaten ausgewählt werden. Hilfreich ist hier der Vergleich mit Verbindungen, die bereits ein hohes pharmakologisches Potential bewiesen haben. Naturstoffe^[8, 10] rückten unter diesen Aspekten vermehrt in den Vordergrund. Viele isolierte oder synthetisierte Naturstoffe zeigen eine biologische Wirkung, die durch die medizinische Chemie nutzbar gemacht werden kann. Interessant ist hierbei, dass die oft komplexen Strukturen einiger Naturstoffe um ein erhebliches Maß vereinfacht werden können, bis nur noch die Strukturmerkmale übrig bleiben, die die eigentliche biologische

Wirkung erzielen. Ausgehend von diesen Leitstrukturen können dann Veränderungen am Substitutionsmuster durchgeführt werden, um optimierte Verbindungen mit verbesserter Wirksamkeit oder auch verringerten unerwünschten Nebenwirkungen zu erzeugen.

Das Vorgehen bei der kombinatorischen Leitstruktursuche unterscheidet sich in einigen Aspekten von der anschließenden Optimierung einer gefundenen Struktur. Hierbei spielt der Begriff der Diversität^[2, 4] eine wichtige Rolle. Eine Bibliothek ist divers, wenn ihre einzelnen Komponenten möglichst verschiedenartig sind. Das bedeutet im Allgemeinen eine variable räumliche Anordnung funktioneller Gruppen oder Seitenketten, die dann verschiedenste Bindungsmöglichkeiten, zum Beispiel eines Substrates in eine Enzymtasche, simulieren können. Dabei werden für die Leitstruktursuche Bibliotheken mit einer hohen Diversität verwendet, für die Leitstrukturoptimierung dagegen werden Bibliotheken mit geringerer Diversität synthetisiert.

Eine grundlegende Strategie^[2, 3] in der Wirkstofffindung mittels kombinatorischer Synthese besteht nun in der Verwendung geeigneter Template^[2, 11] als Grundbausteine für Substanzbibliotheken. Diese Template können entweder der Leitstruktursuche dienen, müssen also die entsprechende Diversität mitbringen, oder sollten die notwendigen Transformationen zur Strukturoptimierung ermöglichen. In beiden Fällen eröffnet eine ausreichende Zahl an funktionellen Gruppen die notwendige synthetische Flexibilität. Weiterhin sollte ein Templat mit geringem Syntheseaufwand im Optimalfall im Grammaßstab zugänglich sein, um ausreichend Substanz für vielfältige Komponenten der Bibliothek zur Verfügung zu stellen.

Die große Herausforderung im Design neuer Template für die Arzneimittelentwicklung ist nun die Vereinigung der genannten Kriterien in medizinisch interessante Strukturen. Naturstoffe decken nahezu das komplette Spektrum möglicher Wirkstoffe ab. Struktureinheiten, die in mehreren Naturstoffen mit unterschiedlichen biologischen Eigenschaften vorkommen, bieten ein hohes Maß an Diversität und sind geradezu ideal als Templat geeignet. Eher seltenes natürliches Vorkommen und begrenzter synthetischer Zugang verringern die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens in bereits existierenden Wirkstoffbibliotheken. In diese Kategorie fallen zum Beispiel *cis*-verknüpfte Pyrano[3,2-b]pyrane und Pyrano[3,2-b]pyridine, wie sie in Abbildung 2 dargestellt sind. Pyrano[3,2-b]pyrane bilden die Grundgerüste einiger Naturstoffe, Pyrano[3,2-b]pyridine sind deren nicht natürliche Derivate und eröffnen komplett neue Wirkungsmöglichkeiten. Die folgenden Abschnitte sollen diese Strukturklassen näher erläutern, um ihre besondere Eignung als Template in der Wirkstofffindung zu verdeutlichen. Der einfacheren Bezeichnung halber soll

vereinzelt die allgemeine Benennung als Pyranopyrane und Pyranopyridine im weiteren Verlauf für diese Stoffklasse verwendet werden.

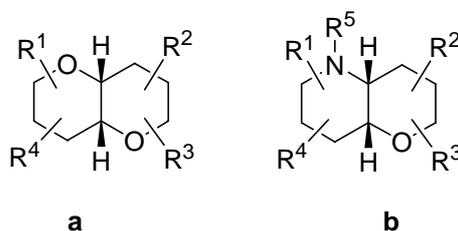


Abbildung 2: Pyranopyrane **a** und Pyranopyridine **b**.

1.1.3 *Cis*-verknüpfte Pyranopyrane

Das natürliche Vorkommen von Pyrano[3,2-*b*]pyran-Strukturen ist mit geringen Ausnahmen auf marine Naturstoffe beschränkt. Der wohl eindrucksvollste Vertreter dieser Art ist das Maitotoxin^[12] (Abbildung 3). 1976 erstmals in einer Doktorfischart entdeckt und später aus Algen isoliert, gehört es zu den giftigsten natürlich vorkommenden Substanzen und ist wahrscheinlich das stärkste bekannt Gift, das nicht wie ein Peptid aus Aminosäuren aufgebaut ist.^[13] Seine Toxizität ($LD_{50} = 50$ ng pro kg Körpergewicht) beruht auf eine spontane Calcium- Ausschüttung in den Zellen und damit verbundene Störung des Elektrolytgleichgewichts.^[14] Weitere dadurch induzierte Auswirkungen für den Organismus sind zum Beispiel Muskelkontraktionen und Ausschüttung von Dopamin und Insulin, welche ein breites Feld an pharmakologischen Anwendungsmöglichkeiten eröffnen.^[14]

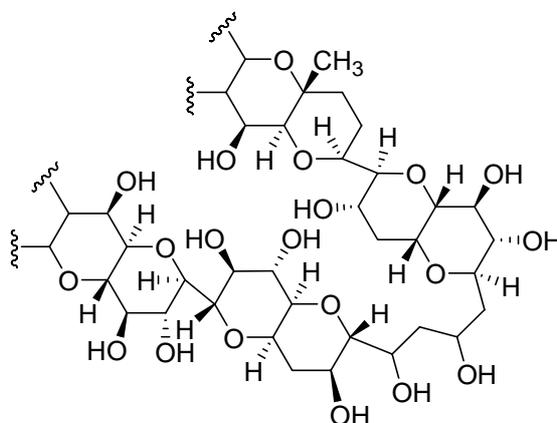


Abbildung 3: Ausschnitt aus der Struktur des Maitotoxins.

Bisher ist noch keine vollständige Totalsynthese von Maitotoxin beschrieben, stattdessen existieren einige Synthesekonzepte zum Aufbau einzelner Strukturfragmente. Diese Arbeiten beschäftigen sich ausschließlich mit der Synthese der *trans*-verknüpften Bereiche^[15] und lassen Zugänge zu den *cis*-verknüpften Ringsystemen bisher unberührt.

Synthesestrategien zum Aufbau *cis*-verknüpfter Pyrano[3,2-*b*]pyrane wurden im Rahmen von Totalsynthesen kleinerer Vertreter der marinen Polyether erarbeitet. Halichondrin B^[16] (Abbildung 4, **1**) und Norhalichondrin A (**2**)^[17] kommen in unterseeischen Schwämmen vor und weisen eine starke krebshemmende Wirkung auf. Die bicyclischen Ether Dactomelyne (**3**)^[18-20], und Elatenyne (**4**)^[21] konnten aus Algen isoliert werden und sind von bisher noch unbekannter pharmakologischer Wirkung.

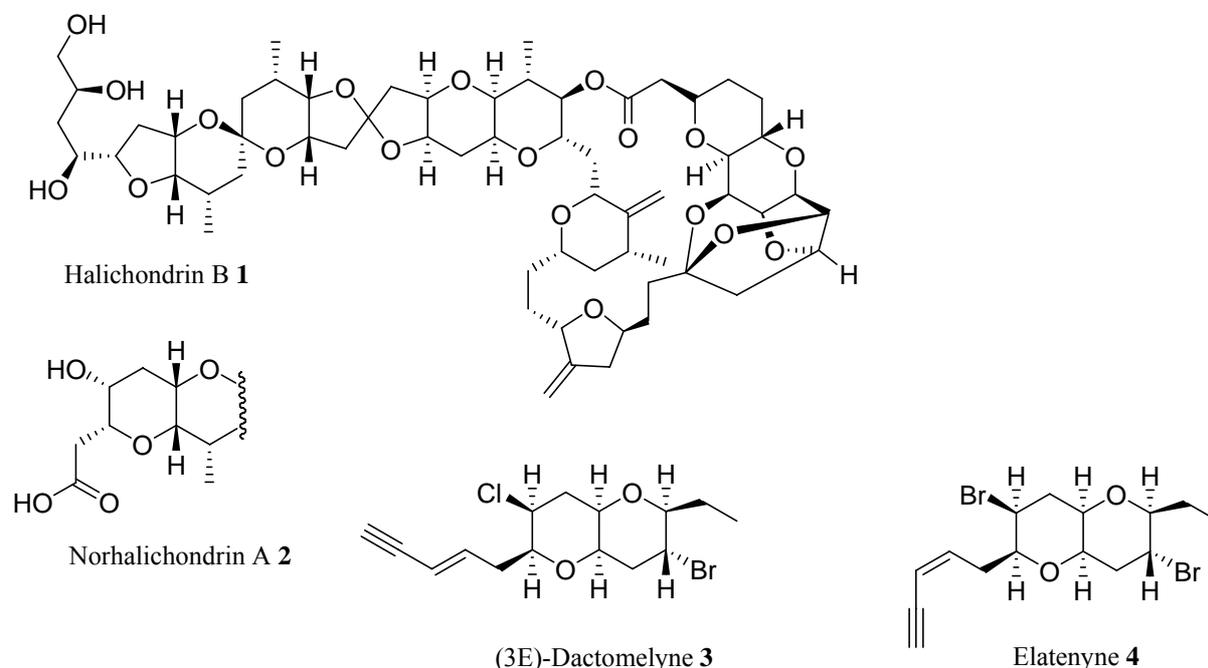
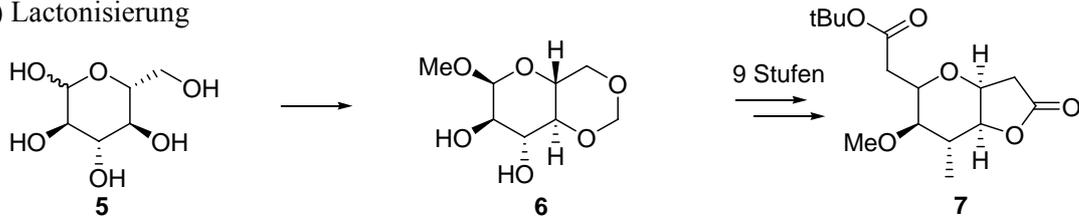


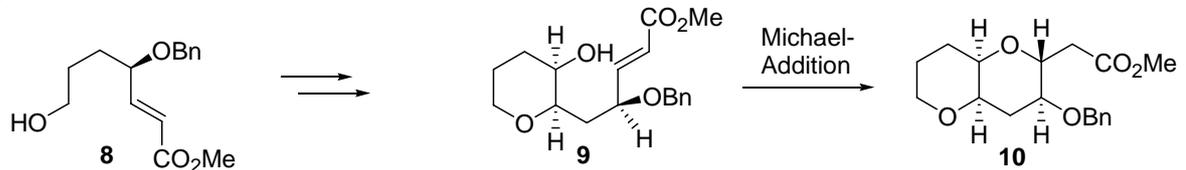
Abbildung 4: Weitere marine Polyether.

Die *cis*-verknüpften Ringsysteme werden in den wenigen beschriebenen Synthesen ausgehend von D-Glucosederivaten überwiegend über abschließende Cyclisierungsschritte aus monocyclischen Pyranen aufgebaut. Als Methoden finden hier Lactonisierungen,^[22] intramolekulare Hetero-Michael-Additionen,^[23] Heck-Reaktionen,^[24] Oxymercurationen,^[19] radikalische Cyclisierungen^[20] und Ringschlussmetathesen^[25] Anwendung (Schema 1). Einen konzeptionell anderen Zugang bieten die reduktive Umlagerung des Spiroketal **19** nach E. Suarez^[26] und die säurekatalytische Umlagerung des Ketal **21**, wie sie von J. W. Burton in der Totalsynthese von Elatenyne^[27] beschrieben wurde (Schema 2).

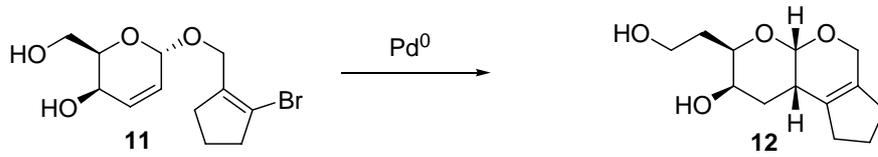
a) Lactonisierung



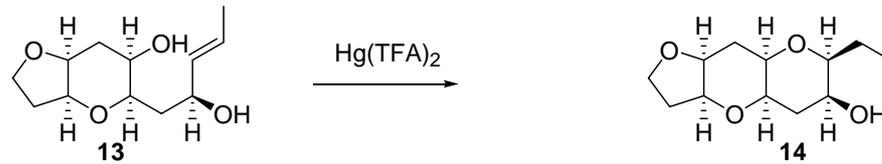
b) Michael Addition



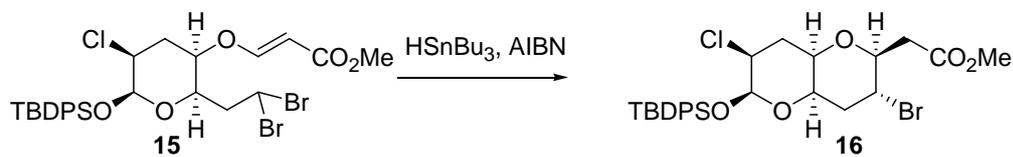
c) Heck Reaktion



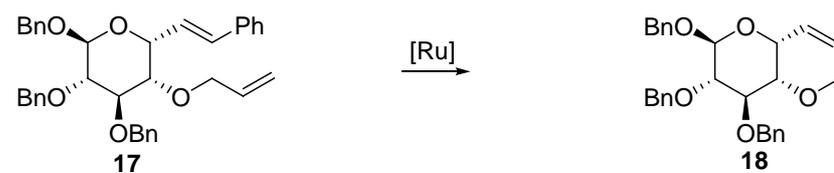
d) Oxymercuration



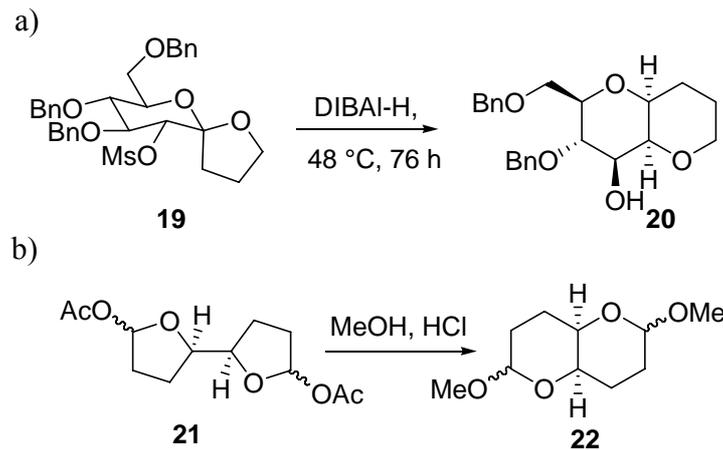
e) radikalische Cyclisierung



f) Ringschlußmetathese



Schema 1: Cyclisierungen zu *cis*-verknüpften Pyranopyranen.



Schema 2: Umlagerungen zu *cis*-verknüpften Pyranopyranen.

Als letztes Beispiel *cis*-verknüpfter Pyrano[3,2-*b*]pyran-Naturstoffe existiert für das Diplopyrone^[28] (**23**, Abbildung 5) bisher keine Totalsynthese. Diplopyron ist das hauptsächliche Phytotoxin des Pilzes *Diplodia mutila*, der als Verursacher großflächigen Absterbens der sardinischen Korkeichen gilt und bildet damit eine Brücke der bisherigen pharmakologischen nutzbaren biologischen Wirkungsbereiche der Pyranopyrane zu anderen Anwendungsmöglichkeiten wie dem Pflanzenschutz.

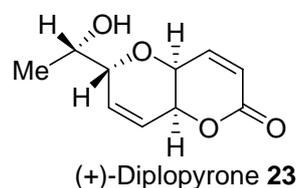


Abbildung 5: (+)-Diplopyrone.

1.1.4 *Cis*-verknüpfte Pyranopyridine

Cis-verknüpfte Pyrano[3,2-*b*]pyridine sind noch sehr wenig studierte Verbindungen. Wesentliche Ursache hierfür könnte die Tatsache sein, dass sie in keiner natürlich vorkommenden Substanz als Strukturmerkmal bisher zu finden sind und damit aus dem großen Bereich der Naturstoffsynthesen als Ziel ausscheiden. Hier aber setzt das Interesse des Arzneimittelchemikers ein. Biologisch unerforschte Substanzen eröffnen die Möglichkeit komplett neuer Wirkmechanismen in einem zunächst breiten pharmakologischen Feld, das mittels kombinatorischer Screeningmethoden zügig nach geeigneten Einsatzmöglichkeiten durchsucht werden kann. Dieser Aspekt widerspricht allerdings der eingangs erwähnten

selektiveren Auswahl von potentiellen Leitstrukturen, wie sie zum Beispiel durch Naturstoffe vorgeben werden können. Eine Abschätzung des pharmakologischen Potentials wäre daher hilfreich, wenn nicht genug Kapazitäten für ein breit gefächertes Wirkungsscreening zur Verfügung stehen.

Reduziert man Pyranopyridine auf ihre monocyclischen Bausteine, gelangt man zur Verbindungsklasse der Azazucker. Natürliche Vertreter sind das 1-Deoxynojirimycin (**24**, Abbildung 6)^[29] und 1,2,5-Trideoxy-2,5-imino-D-mannitol (**25**),^[30] Verbindungen, die eine starke Wirkung in der Inhibierung von zuckerspaltenden Glycosidasen aufweisen.^[30] Solche Glycosidaseinhibitoren sind vor allem in den Bereichen der Diabetes-Therapie^[31] und in der Bekämpfung von AIDS^[32] zunehmend in den Vordergrund gerückt. Von Bedeutung in diesem Zusammenhang ist die Synthese so genannter Hybridstrukturen,^[33] in denen solche Struktureinheiten bekannter biologischer Wirkung mit anderen Strukturen verschmelzen, um angepasste oder gesteigerte Wirkungen zu erzielen. Da Pyranopyridine formal als Hybridmoleküle aus Azazuckern und Pyranosen angesehen werden können, liegt auch hier eine Wirkungskorrelation nahe. So konnte *cis*-verknüpften Pyranopyridinen in einer kürzlich erschienen biologischen Studie genau diese glycosidaseinhibierende Eigenschaft nachgewiesen werden.^[33]

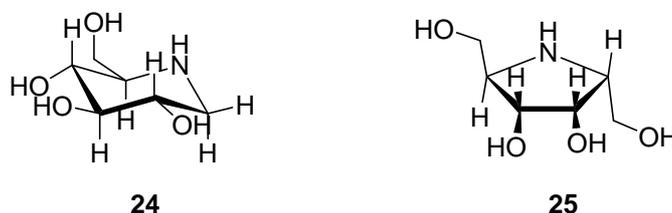
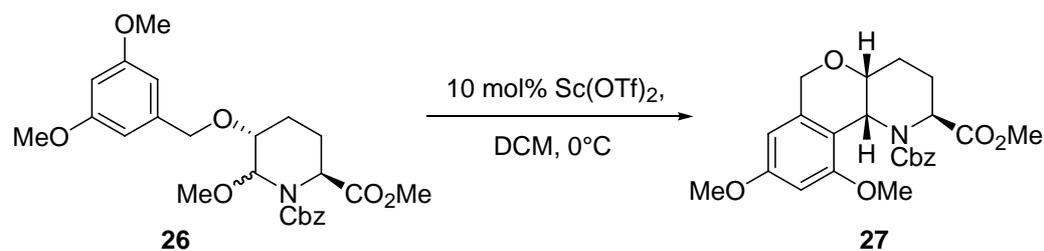


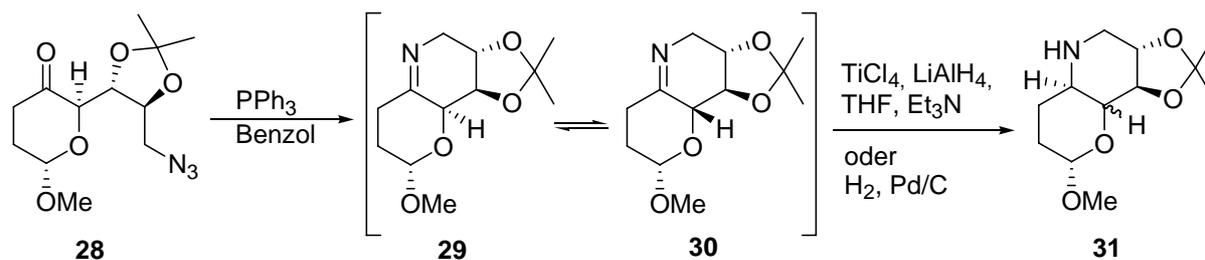
Abbildung 6: 1-Deoxynojirimycin **24** und 1,2,5-Trideoxy-2,5-imino-D-mannitol **25**.

Die bisher entwickelten synthetischen Zugänge zu *cis*-verknüpften Pyranopyridinen lassen sich in einigen wenigen Beispielen zusammenfassen (Schema 3). Die Cyclisierungen zu den bicyclischen Gerüsten erfolgen über den elektrophilen Angriff von N-Acyl-Iminiumionen, generiert aus Vorläufern **26**, an Aromaten,^[34] reduktive Aminierungen,^[35] Hetero-Diels-Alder Reaktionen^[36] und Ringschlussmetathese von D-Galactose Derivaten **40**.^[33] Nachteile der beschriebenen Reaktionen sind, dass sie zum Teil nicht selektiv zur *cis*-Verknüpfung führen und größtenteils auf aromatische Derivate beschränkt sind. Allein die mittels Ringschlussmetathese von Vankar et. al. durchgeführte Synthese bietet die Möglichkeit, selektiv das *cis*- oder *trans*-Gerüst aufzubauen.

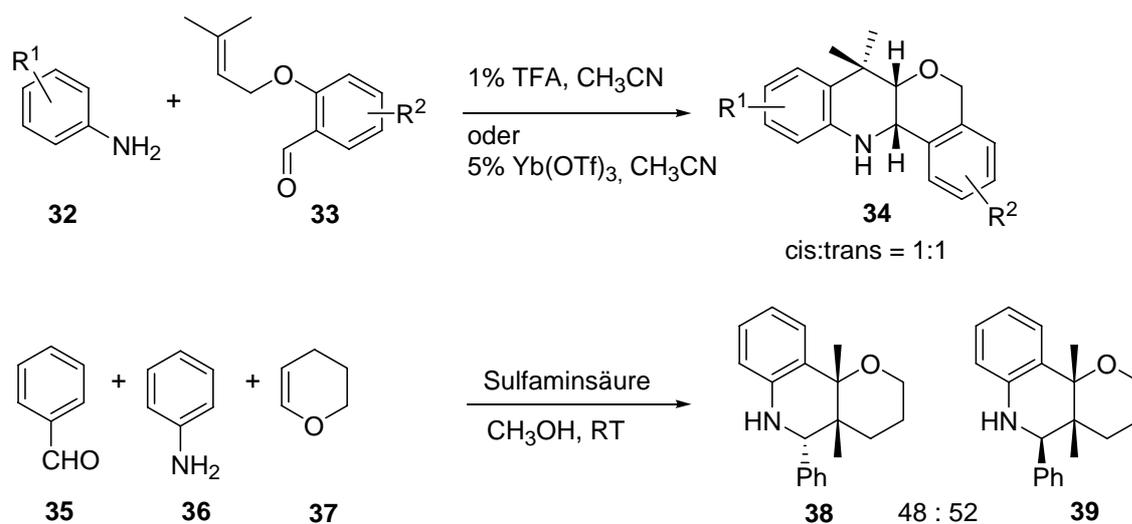
a) N-Acyl-Iminiumionen Cyclisierung



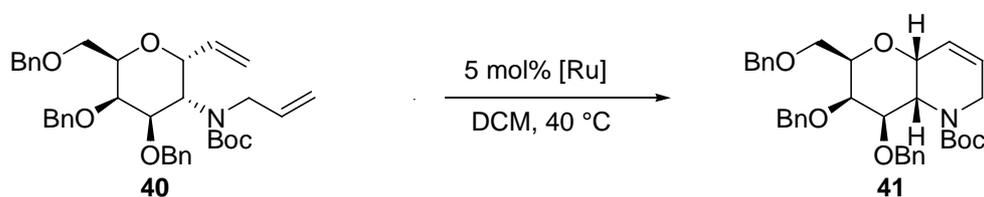
b) Reduktive Aminierung



c) Hetero-Diels-Alder



d) Ringschlußmetathese



Schema 3: Cyclisierungen zu *cis*-verknüpften Pyranopyridinen.

1.1.5 Ringumlagerungsmetathese

Die Olefinmetathese hat seit ihrer Entdeckung großen Einzug in das fundamentale Repertoire der organischen Chemie gehalten. Kreuzmetathese (CM), Ringschlussmetathese (RCM) und Ringöffnungsmetathese (ROM) sind Methoden, die in unzähligen Synthesen als grundlegendes Synthesekonzept oder als einfaches Synthese-Hilfsmittel Verwendung gefunden haben. Heute kommerziell erhältliche Katalysatoren ermöglichen die Umsetzung vielfältiger Substrate in Metathesereaktionen. Die sehr häufig verwendeten Katalysatoren **Ru-1**,^[37] **Ru-2**^[38] und **Ru-3**^[39, 40] (Abbildung 7) weisen eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auf und sind dabei relativ unempfindlich gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit.

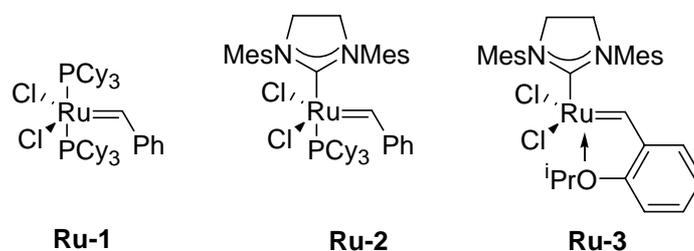
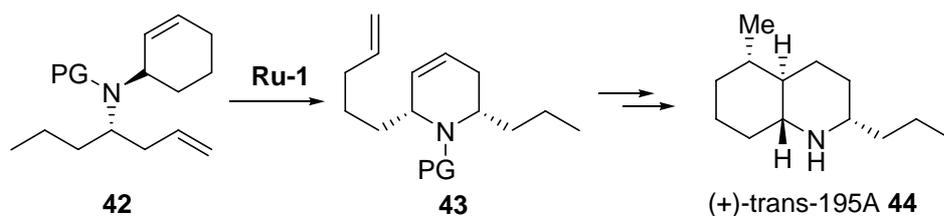
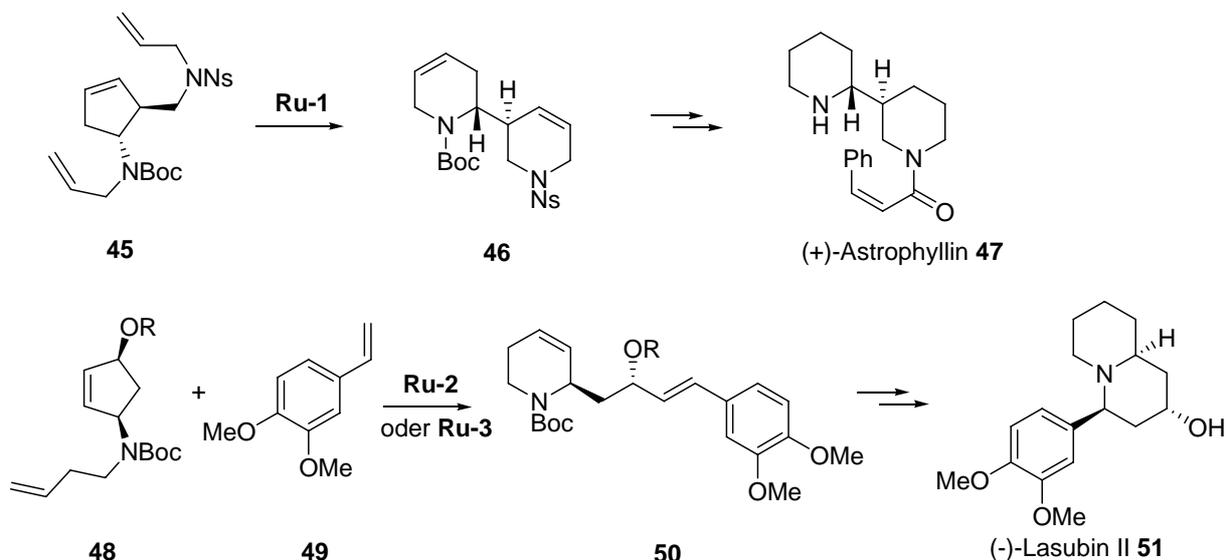


Abbildung 7: Kommerziell erhältliche Metathese Katalysatoren.

Die Kombination einzelner Metatheseschritte zu einer Reaktionskaskade stellt eine besonders effiziente Methode zum Aufbau komplexer Molekülstrukturen dar. Eine einfache Variante ist die Ringöffnungsmetathese substituierter Carbocyclen, gefolgt von einer Ringschlussmetathese unter Ausbildung eines neuen Heterocyclus, wie sie in der Synthese von (+)-*trans*-195A (Schema 4)^[41] nach N. Holub und J. Neidhöfer in der Arbeitsgruppe Blechert angewandt worden ist. Da es sich hierbei formal um eine Umlagerung des vorausgehenden Molekülgerüsts **42** handelt, hat sich der Begriff der Ringumlagerungsmetathese (RRM, engl. ring rearrangement metathesis) zur Beschreibung dieser Kaskadenreaktionen durchgesetzt. Weitere eindrucksvolle Beispiele sind in den Synthesen von (+)-Astrophyllin (Schema 5)^[42] nach M. Schaudt und (-)-Lasubin II (Schema 5)^[43] nach M. Zaja zu finden.

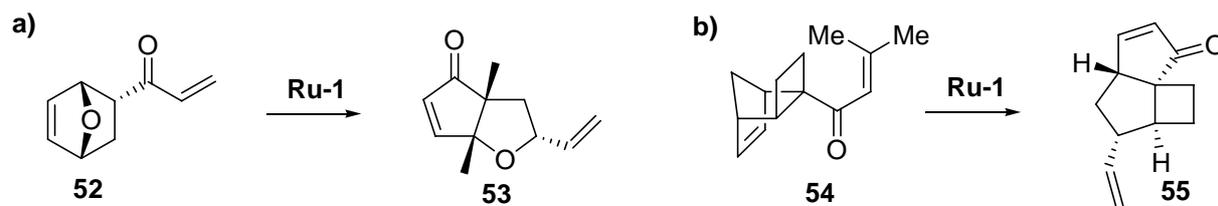


Schema 4: Synthese von (+)-*trans*-195A.



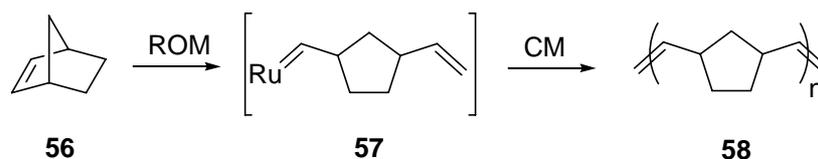
Schema 5: Synthese von (-)-Lasubin II und (+)-Astrophyllin

Triebkraft der Ringumlagerungsmetathese ist die Ausbildung eines thermodynamisch günstigeren, weniger gespannten Systems. Heterocyclen weisen eine geringere Ringspannung auf als ihre gleichgroßen Carbocyclen. Das Gleichgewicht der dargestellten Reaktionen wird somit auf die Seite der RRM Produkte verschoben. Verbrückte bicyclische Systeme besitzen oft eine besonders hohe Winkelspannung. Die Umlagerung in weniger gespannte linear verbrückte Bicyclen, wie in den Synthesen von (+/-)-Kumausyne^[44] und Tricycloclavulone^[45] (Schema 6) beschrieben, erweist sich daher als besonders effizient.



Schema 6: RRM in der Synthese von (+/-)-*trans*-Kumausyne (a) und Tricycloclavulone (b).

Ein Problem bei Ringumlagerungsmetathesen stellt die häufig beobachtete Homodimerisierung oder Polymerisierung der Produkte oder Zwischenprodukte der RRM dar.^[46] Vor allem bei hoch konzentrierten Reaktionslösungen konkurriert diese intermolekulare Reaktion mit dem intramolekularen Ringschluss. Gezielte Anwendung findet diese Ringöffnungsmetathesepolymerisation (ROMP) in industriellen Verfahren wie der Polymerisation von Norbornen **56** (Norsorex-Prozess, Schema 7).^[47]



Schema 7: ROMP von Norbornen (Norsorex-Prozess).

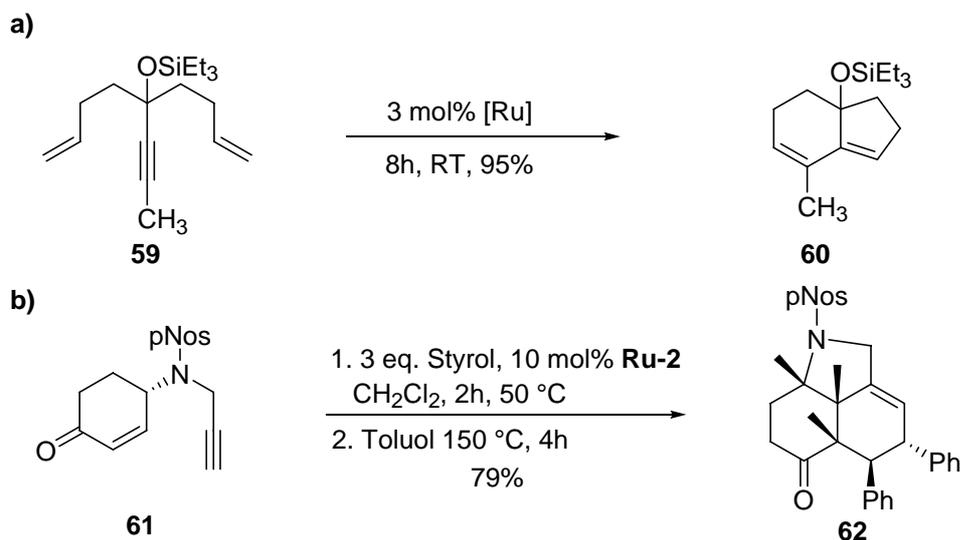
Zur Vermeidung unerwünschter Polymerisationsprodukte werden Ringumlagerungsmetathesen in der Regel in sehr hoher Verdünnung durchgeführt. Substratkonzentrationen von 0.01 M erschweren die intermolekularen Nebenreaktionen und begünstigen intramolekulare Ringschlüsse.

Als eine weitere Möglichkeit zur Unterdrückung von Dimerisierungsreaktionen hat sich die Zugabe von Ethylen zur Metathese bewährt.^[48] In hohem Überschuß eingesetzt ist eine Kreuzmetathese mit Ethylen unter erneuter Ausbildung der unveränderten terminalen Doppelbindung gegenüber Dimerisierung oder Polymerisation bevorzugt. Der notwendige Überschuss kann erhalten werden, indem die Metathese unter Ethylenatmosphäre durchgeführt wird. Weiterhin wird angenommen, dass die stetige Rückbildung von Ru=CH₂ durch diesen Prozess die Katalysatoraktivität erhöht und Zersetzungsreaktionen des Katalysators verringert werden.^[48]

Die Notwendigkeit von Ethylen als Zusatz hat sich vor allem in Tandem Metathesen unter Beteiligung von Dreifachbindungen recht früh gezeigt.^[48, 49] Die Bildung von Butadienen in En-In-Ringschlußmetathesen verläuft ohne Ethylen nur mäßig unter Bildung von Polymerisationsnebenprodukten, wohingegen unter Ethylenzusatz gute Umsetzungen erzielt werden konnten.

Reaktionskaskaden aus En-In-Metathesen bieten vielfältige Zugänge zu polycyclischen Verbindungen. In der von Grubbs et al. beschriebenen doppelten En-In-Ringschlußmetathese (Schema 8, **a**)^[50] ist die Gefahr der Homodimerisierung der Produkte nahezu nicht vorhanden, da nur interne Doppelbindungen erhalten werden.

Eine besonders elegante Synthese wurde von S. Imhof durchgeführt^[51] (Schema 8, **b**), in der eine En-In-Ringumlagerungsmetathese gefolgt von einer Kreuzmetathese und intramolekularer Diels-Alder Reaktion als Eintopf Verfahren zum Aufbau tricyclischer Synthesebausteine des Typs **62** genutzt wurde.



Schema 8: En-In Tandemmetathesen.

Das Potential der Tandem Metathesereaktionen, ob als Ringumlagerungsmetathese oder Ringschlussmetathesekaskade hat sich schon vielfältig bewähren können und birgt noch viel Spielraum in der Synthese komplexer Moleküle. In der folgenden Arbeit werden diese Konzepte in der Darstellung neuartiger Heterocyclen und in der Naturstoffsynthese aufgenommen und zu weiteren eleganten Synthesestrategien verarbeitet.

1.2 Motivation und Synthesekonzept

Unter der Vielzahl verbrückter Moleküle stellen Tropan-Derivate interessante Ausgangsmaterialien für die RRM dar. Das gespannte bicyclische Grundgerüst solcher Verbindungen sollte leicht mittels Metathese umgesetzt werden können. Betrachtet man die formalen Möglichkeiten, die eine RRM mit substituierten Verbindungen des Typs **A** (Abbildung 8) bietet, erkennt man ein großes Potential an unterschiedlichen synthetisierbaren Verbindungen. Je nach Verknüpfungsposition der Seitenkette können Zugänge zu linear verknüpften und verbrückten Systemen oder Spiroverbindungen ermöglicht werden. Die Oxo- ($X=O$) und Aza-Derivate ($X=N$) von **A** sind leicht mittels [4+3] Cycloaddition aus Furan bzw. Pyrrol erreichbar.^[52] Die Ringumlagerungsmetathese von Tropan-Derivaten bietet damit ein sehr flexibles Konzept für die Synthese unterschiedlicher Templat-Strukturen.

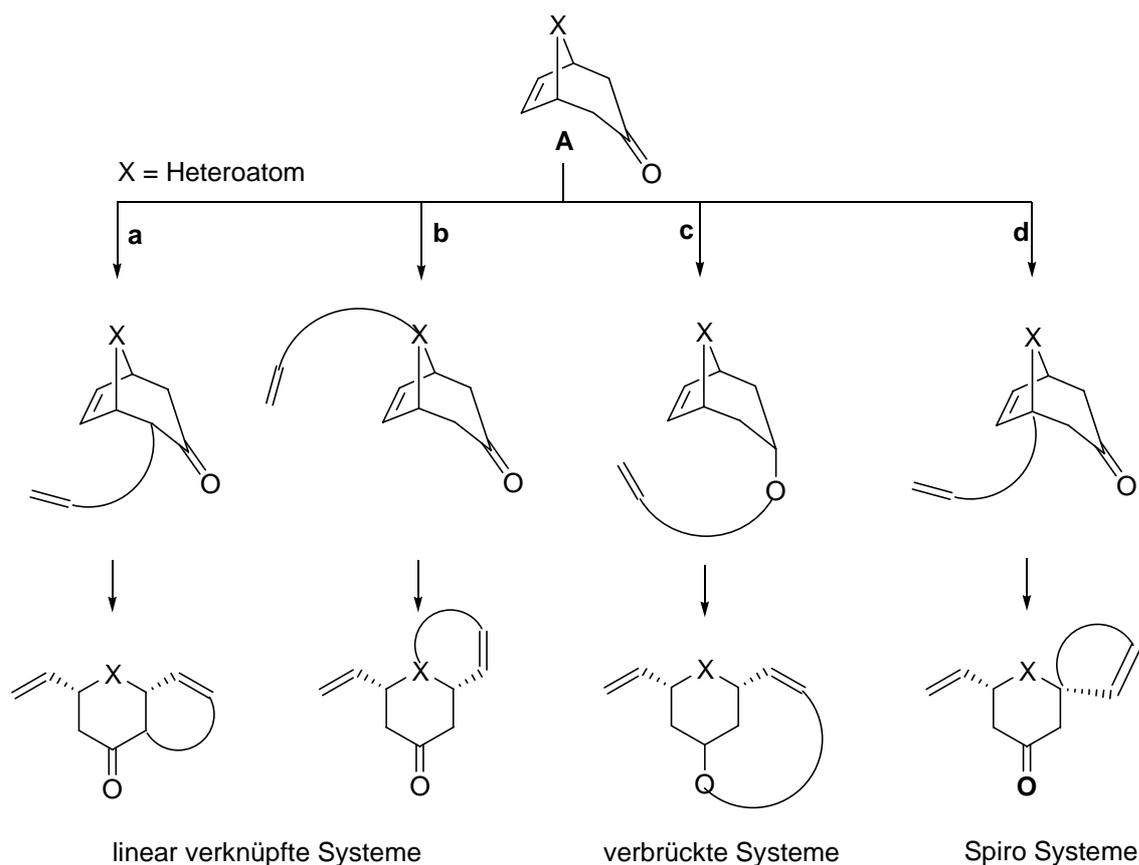
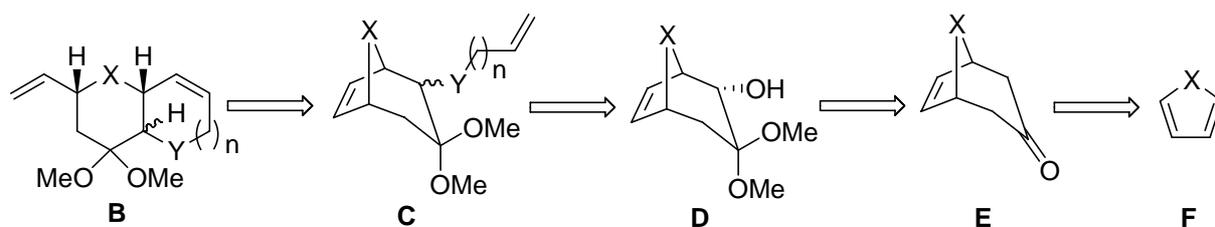


Abbildung 8: RRM unterschiedlich substituierter Tropan-Derivate.

In dieser Arbeit soll ein Zugang zu linear verknüpften Systemen über den Weg **a** entwickelt werden. Das Konzept soll eine preiswerte Synthese größerer Gramm Mengen der angestrebten Template ermöglichen. Weiterhin sollten die Zielstrukturen ein breites Spektrum an funktionellen Gruppen aufweisen, um im Rahmen kombinatorischer Synthesen als Template eingesetzt werden zu können. Als besonderes Syntheseziel sollen *cis*-verknüpfte Pyrano[3,2-*b*]pyrane und Pyrano[3,2-*b*]pyridine aufgebaut und funktionalisiert werden. Um die Flexibilität des Konzeptes auszubauen, soll stets die Möglichkeit der Modifikation dargestellter Verbindungen in Betracht gezogen werden.

Eine retrosynthetische Analyse der Pyranopyrane/-pyridine ist in Schema 9 dargestellt. Die bereits erwähnte [4+3] Cycloaddition zwischen Furan bzw. Pyrrol **F** mit Tetrabromaceton ergibt die Bicyclen **E**. Die Möglichkeit der α -Hydroxylierung^[53] solcher Verbindungen ist in Synthesen von Tropan-Alkaloiden beschrieben und würde von der sterisch weniger gehinderten Seite zu der endo-ständigen Alkoholfunktion in **D** führen. Ein weiterer Vorteil ist die gleichzeitige Transformation der Carbonylfunktion in das Dimethylketal und erspart zusätzliche Schutzgruppeneinführung. Der stereokontrolliert darstellbare Alkohol **D** bietet viel Flexibilität für Modifikationen:

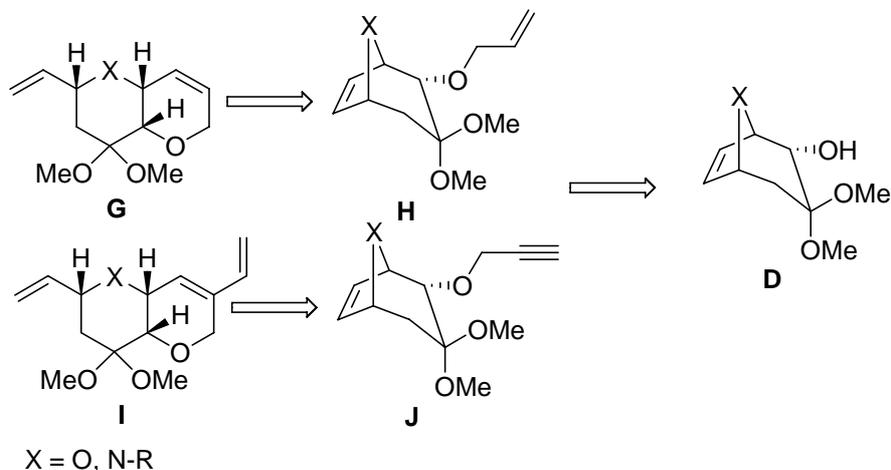
- Alkylierung des Alkohols mit diversen terminalen Olefinen zu Ethern **C** (für Y=O) eröffnet den Zugang zu *cis*-verknüpften Ringsystemen des Typs **B** mit unterschiedlichen Ringgrößen.
- Inversion der Hydroxyfunktion und anschließende Alkylierungen ergeben RRM Produkte **B** mit *trans*-Verknüpfung der Ringsysteme.
- Durch Substitution der Hydroxyfunktion können andere Heteroatome eingeführt werden.
- Oxidation des Alkohols zum Keton ermöglicht vielfältige weitere Reaktionen aus dem Bereich der Carbonylchemie. Es ist außerdem zu erwarten, dass nucleophile Angriffe an die Carbonylgruppe wie bei der Bildung des Alkohols **D** selektiv von einer Seite des Moleküls erfolgen sollten und damit stereoselektive Transformationen möglich wären.



X, Y=Heteroatom (z.B. O, N-R)

Schema 9: Retrosynthese linear verknüpfter Systeme.

Die Synthese *cis*-verknüpfter Pyranopyran/-pyridin Strukturen ist durch Umsetzung des Alkohols **D** mit Allyl- oder Propargylhalogeniden zu Ethern **H** und **J** (Schema 10) möglich, welche anschließend in der RRM die verknüpften Sechsringsysteme **G** und **I** ergeben würden. Die Doppelbindungen in **G** und **I** müssten chemisch differenzierbar sein und könnten in darauffolgenden Reaktionen selektiv zur weiteren Funktionalisierung genutzt werden. Am Ende würden hoch funktionalisierte Moleküle dieser Verbindungsklassen zur Verfügung stehen, die als Synthesebausteine in der Wirkstoffentwicklung oder in der Naturstoffsynthese Verwendung finden können.



X = O, N-R

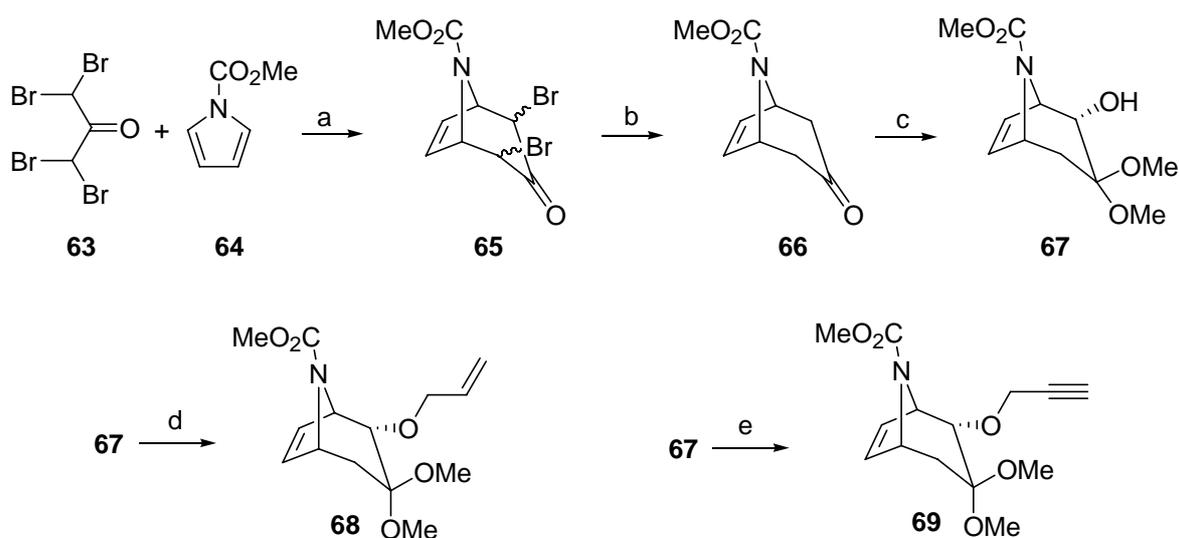
Schema 10: Retrosynthese von Pyrano[3,2-b]pyranen und Pyrano[3,2-b]pyridinen.

1.3 Templatsynthesen

1.3.1 Studien zur Synthese substituierter Tropan-Derivate

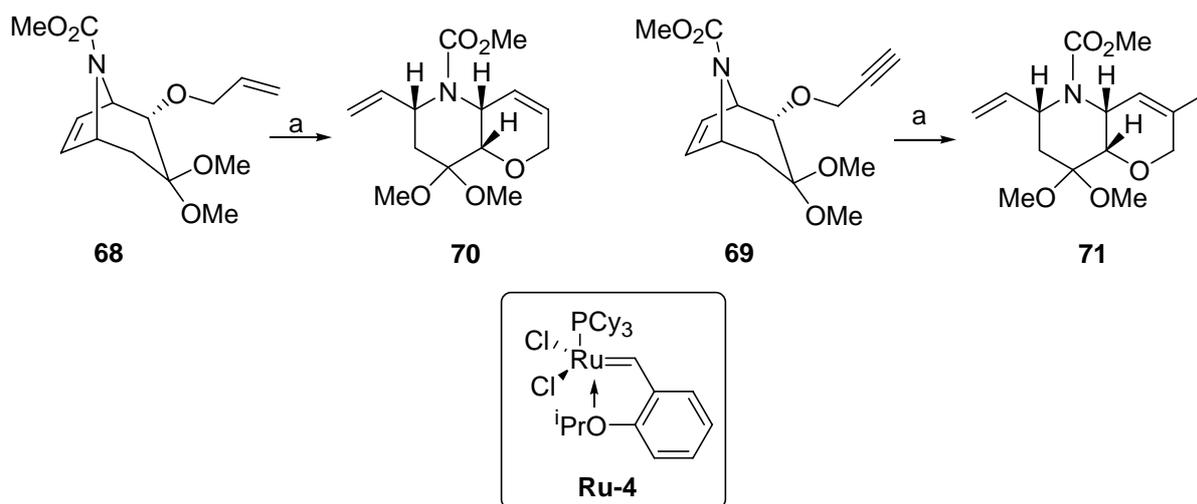
Noyori et al. beschrieben die Synthese von Tropinon in einer Eisencarbonyl-vermittelten [3+4] Cycloaddition^[54] aus Tetrabromaceton und N-geschützten Pyrrolen. Nachteile dieser Reaktion sind die Notwendigkeit mehrerer Äquivalente (3 eq.) Tetrabromaceton, lange Reaktionszeiten (72 h) und die Verwendung des teuren und giftigen Bis-Eisennonacarbonyls. Eine verbesserte Variante dieses Syntheseweges wurde von J. Mann und L. C. de Almeida Barbosa veröffentlicht.^[52] Durch den Einsatz von Diethylzink anstelle der Eisencarbonylverbindung konnten die Edukte equimolar bei verringerter Reaktionszeit (22 h) eingesetzt werden.

Diesem Protokoll folgend wurde das geschützte Tropan-Derivat **66** (Schema 11) mittels [4+3] Cycloaddition aus Tetrabromaceton **63** und dem geschütztem Pyrrol **64** und anschließender Debromierung des Zwischenproduktes **65** mittels frisch vorbereitetem Zn-Cu Paar^[55] in 38 % Ausbeute dargestellt. Deprotonierung mit KOH in Methanol und Oxidation des resultierenden Enolats mit Iodosobenzoldiacetat erbrachte den Alkohol **67** in 41 % Ausbeute. Wie es in der Synthese von 2 α -Hydroxytropan-3-on nach Moriarty^[53] beschrieben war, fand dieser Schritt stereoselektiv unter Ausbildung des *endo*-Alkohols statt. Da die Synthese nicht enantioselektiv durchgeführt wurde, erhielt man **67** als Racemat.



Schema 11: Darstellung des Alkohols **67** und Alkylierung zu **68** und **69**, Bedingungen: (a) Et₂Zn, Toluol, 0 °C - RT; (b) Zn/Cu, Methanol, 0 °C, 38 % über 2 Stufen; (c) KOH, Iodosobenzoldiacetat, Methanol, RT, 41 %; (d) NaH, Allylbromid, THF, reflux; (e) NaH, Propargylbromid, THF, reflux.

Der Alkohol **67** wurde nun mit NaH und Allylbromid bzw. Propargylbromid in die Ether **68** und **69** mit einer jeweiligen Ausbeute >95 % überführt, welche mittels RRM die geplanten Pyranopyridin Strukturen ergeben sollen. Für erste Umlagerungsversuche wurden **68** bzw. **69** mit 5 mol% **Ru-4** in siedendem Dichlormethan umgesetzt (Schema 12). Der von Hoveyda et. al. dargestellte Katalysator **Ru-4**^[56] ist bei ähnlicher Reaktivität stabiler als **Ru-1** und **Ru-2** und hat sich in unserer Arbeitsgruppe als geeignet für derartige Ringumlagerungsmetathesen erwiesen. Hier sei bereits erwähnt, dass im weiteren Verlauf dieser Arbeit größere Mengen Katalysator nötig wurden und somit auf den preiswerteren Katalysator **Ru-1** zurückgegriffen wurde. Reaktionskontrolle mittels ¹H-NMR und Dünnschichtchromatographie zeigten die Bildung der erhofften Strukturen **70** und **71** mit weiteren Nebenprodukten. Diese ersten positiven Ergebnisse veranlassten uns, zunächst das Spektrum möglicher Metathesesubstrate zu erweitern, bevor detaillierte Studien zur Optimierung der RRM stattfinden sollten.



Schema 12: Erste Versuche zur RRM von **68** und **69**, Bedingungen: (a) 5 mol% **Ru-4**, CH₂Cl₂, RT, Umsatz mittels ¹H-NMR bestimmt.

In der weiteren Syntheseplanung waren Alkylierungen zu längeren Seitenketten vorgesehen, die zur Bildung größerer Ringe in der RRM führen sollten, sowie die Substitution der Hydroxygruppe gegen Stickstoff.

Alkylierung von **67** mit Homoallylbromid unter bereits beschriebenen Bedingungen erbrachte nur die Isolierung nicht umgesetzten Ausgangsmaterials. Zur Erhöhung des Fluchtgruppencharakters des Alkylhalogenids wurde die Reaktion unter Zusatz katalytischer Mengen NaI (Finkelstein Reaktion) durchgeführt. Aber auch diese Variante sowie die direkte Verwendung von Homoallyliodid anstelle des Bromides zeigte keine Verbesserung der Reaktion.

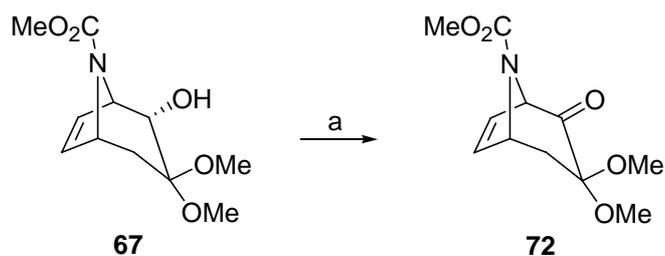
Eine andere Möglichkeit zur Optimierung von Veretherungsreaktionen besteht in der Erhöhung der Nucleophilie der eingesetzten Alkoholate durch Austausch der zumeist harten Kationen (Na, K), gegen weiche Metalle mit geringerer Bindungsstärke zum Sauerstoffanion. Hierzu wurden nach Deprotonierung mit NaH in DMF stöchiometrische Mengen SnCl₂ hinzugesetzt und nach erfolgter Transmetallierung das Homoallyliodid zugegeben. Auch nach längerer Reaktionszeit bei erhöhter Temperatur (70 °C) konnte keine Veretherung erzielt werden. Ein vorerst letzter Versuch wurde durch direkte Bildung des Silber-Alkoholates^[57] mittels AgOTf in Pyridin und anschließender Zugabe des Iodides durchgeführt, welcher ebenso in ausschließlicher Reisolierung des Ausgangsmaterials endet. Eine Übersicht der getesteten Reaktion ist in Tabelle 1 dargestellt.

Alkylhalogenid	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
Homoallylbromid	NaH, DMF, 60 °C	Edukt reisoliert
Homoallylbromid	NaH, DMF, 10 mol% NaI, 60 °C	
Homoallyliodid	NaH, DMF, 60 °C	
Homoallyliodid	KH, DMF, 80 °C	
Homoallyliodid	NaH, DMF, SnCl ₂ , 70 °C	
Homoallyliodid	AgOTf, Pyridin, CH ₂ Cl ₂ , 40 °C	

Tabelle 1: Versuche zur Alkylierung von **67** mit Homoallylhalogeniden.

Die Substitution der Alkoholgruppe in **67** sollte mittels Mitsunobu Reaktion oder durch Oxidation zum Keton und anschließender reduktiver Aminierung erfolgen. Die Mitsunobu Reaktion mit p-Nos-Allylamin und PPh₃/DIAD in DMF ergab in wiederholten Versuchen keinen Umsatz. Gründe hierfür sind sicherlich im sterischen Anspruch des Alkohols zu suchen.

Die Oxidation zum Keton **72** (Schema 13) dagegen gelang unter Verwendung des Dess-Martin Periodinans in 67 % Ausbeute. Die reduktive Aminierung von **72** sollte nach einem Protokoll erfolgen, welches in unserer Arbeitsgruppe für die Substitution der Ketogruppe des Tropinons **66** erfolgreich eingesetzt worden ist.^[58] Hierzu wurde **72** mit 2 eq. Allylamin und Ti(OiPr)₄ in Isopropanol 18 h bei RT gerührt und dann durch Zugabe von NaBH₄ reduziert. Diese sonst erfolgreiche Methode ergab hier ebenfalls keinen Umsatz, was die schon gezeigte geringe Reaktivität bestätigte. Da die vielfältigen Versuche zur Substitution von **67** erfolglos waren, wurden die Untersuchungen an dieser Stelle eingestellt und die RRM der Ether **68** und **69** weiter untersucht.



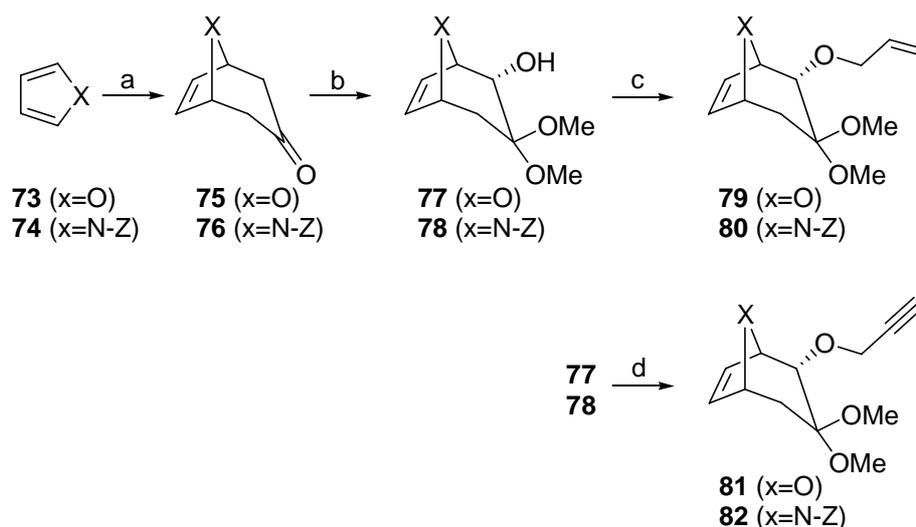
Schema 13: Dess-Martin Oxidation von **67**, Bedingungen: (a) DMP, CH₂Cl₂, 4 h, RT, 66 %.

1.3.2 „Multigram Scale“ Synthese der Allyl- und Propargylether **79/80** und **81/82**

Inspiriert von den positiven Ergebnissen der Ringumlagerungsmetathese der Ether **68** und **69** wurde die Planung der Synthese größerer Gramm Mengen dieser Produkte gestartet. Als erste Modifikation der Vorstudien sollte die Methylcarbamatschutzgruppe des Pyrrols durch die leichter abspaltbare Z-Schutzgruppe ausgetauscht werden. Die Z-Abspaltung durch Hydrierung wäre in späterer Anwendung der Template in kombinatorischen Ansätzen viel leichter und ökonomischer zu erwirken als die oft harschen Abspaltbedingungen der CO₂Me-Gruppe. Des Weiteren sollten parallele Ansätze ausgehend von Furan unter Darstellung der Pyranopyran-Strukturen erfolgen.

Für eine Synthese im größeren Maßstab mussten zunächst größere Mengen an Tetrabromaceton zur Verfügung stehen. Eine gängige Methode zur Synthese von Tetrabromaceton ist die Bromierung von Aceton mit HBr und Br₂.^[59] Während dieser Reaktion bildet sich das Produkt zumeist als wachsartiger Feststoff, welcher nach Filtration mit sehr viel Hexan gewaschen werden muss. Die Reaktionsmischung sowie die Waschlösungen beinhalten dampfende, giftige und stark riechende Nebenprodukte. Durch Optimierung der Aufarbeitung konnte schließlich ein Verfahren entwickelt werden, bei dem sich durch einfaches Waschen mit wenigen Mengen Wasser Tetrabromaceton als weißer Feststoff gewinnen ließ. In der wässrigen Waschlösung waren die Nebenprodukte ohne Geruchs- und Dampfentwicklung komplett gelöst und konnten leicht neutralisiert werden. Mit dieser Methode konnten 300 g Tetrabromaceton als weißes Pulver dargestellt werden.

Die [4+3] Cycloaddition mit Furan **73** und Z-geschütztem Pyrrol **74** ergab anschließend jeweils 20-30 g der Tropan-Derivate **75** und **76**. Die Oxidation erfolgte wie vorangehend beschrieben mit KOH/Iodosobenzoldiacetat in Methanol und Bildung der racemischen Alkohole **77** und **78**, welche mit NaH und Allylbromid bzw. Propargylbromid in ihre Ether **79/80** und **81/82** in guten Ausbeuten überführt werden konnten.



Schema 14: Darstellung der Ether **79/80** und **81/82**, Bedingungen: (a) i) **63**, Et₂Zn, Toluol, 0°C – RT, ii) Zn/Cu, Methanol, 0 °C, 51 % (**75**), 36 % (**76**); (b) KOH, Iodosobenzoldiacetat, Methanol, RT, 22 % (**77**), 34 % (**78**); (c) NaH, Allylbromid, THF, 70 °C, 69 % (**79**), 68 % (**80**); (d) NaH, Propargylbromid, THF, 70 °C, 81 % (**81**), 73 % (**82**).

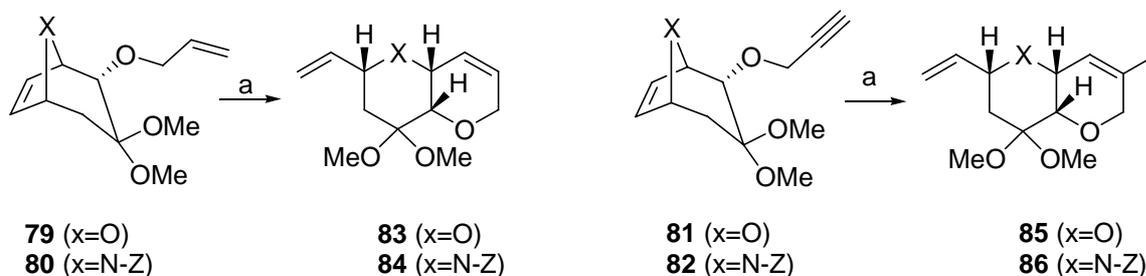
1.3.3 RRM der Allyl- und Propargylether

Da die ersten RRM Versuche mit den Ethern **68** und **69** die Bildung von Nebenprodukten zeigte, wurden weitere Reaktionen unter Ethylenatmosphäre durchgeführt. Die positiven Einflüsse von Ethylen in der RRM wurden bereits in Abschnitt 1.1.5 erläutert. Hierzu wurden **68** bzw. **69** in Dichlormethan gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit Ethylen gesättigt. Zu dieser Lösung wurde anschließend der Katalysator gegeben, mittels eines Ethylen befüllten Ballons die Ethylenatmosphäre erwirkt und bei RT bis zum vollständigen Umsatz der Ether gerührt (Kontrolle mittels ¹H-NMR und Dünnschichtchromatographie).

Bei der En-In-RRM des Propargylethers **69** konnte trotz dieser Bedingungen keine optimierte Reaktionsführung ermöglicht werden, sodass **71** nach Einengen der Reaktionslösung und säulenchromatographischer Aufreinigung in nur 16 % Ausbeute isoliert werden konnte.

Glücklicherweise verlief die RRM des Allylethers **68** ohne Bildung jeglicher Nebenprodukte und lieferte **70** in 88 % Ausbeute. Ein Wechsel des bisher verwendeten Katalysators **Ru-4** auf die Katalysatoren **Ru-1** bis **Ru-3** zeigte bei der En-In-RRM keine Verbesserung und bei der sehr gut verlaufenden RRM von **6** ebenfalls keine Veränderung der Ergebnisse. Somit wurden die Allylether **79/80** und die Propargylether **81/82** unter Verwendung des preiswerteren Katalysators **Ru-1** in der RRM eingesetzt (Schema 15). Wie zu erwarten war konnten die resultierenden Produkte **83** und **84** der Allylether in >90 % Ausbeute isoliert werden.

Erstaunlicherweise gelang die Umlagerung des Propargylethers **81** in das Butadien **85** in hervorragenden 96 % isolierter Ausbeute wohingegen RRM von **82** nach **86** in ebenfalls nur 17 % Ausbeute realisiert werden konnte. Es ist zu vermuten, dass der zusätzliche sterische Anspruch oder weitere elektronische Effekte der Carbamat-Schutzgruppen in **69** und **82** eine Inhibierung der RRM erwirkten.



Schema 15: RRM der Allylether **79/80** und der Propargylether **81/82**, Bedingungen: (a) 5 mol% **Ru-1**, CH₂Cl₂, RT, Ausbeute: 92 % (**83**), 94 % (**84**), 96 % (**85**), 17 % (**86**).

Zu erwähnen ist weiterhin, dass das Butadien **85** zwar chromatographisch aufgereinigt und isoliert werden konnte, allerdings nach wenigen Tagen im Kühlschrank polymerisierte. Eine weitere Verwendung dieses Substrates sollte also nach Möglichkeit unmittelbar nach der durchgeführten RRM erfolgen.

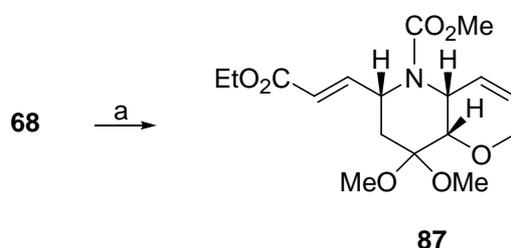
Eine Verringerung der Katalysatormenge auf 3 mol% oder 1 mol% **Ru-1** resultierte auch nach längeren Reaktionszeiten von drei bis fünf Tagen in unvollständigem Umsatz.

Zusammenfassend wurden die Ringumlagerungsmetathesen der Allylether **79** und **80** soweit optimiert werden, dass man einen nahezu quantitativen erhielt. Die Bildung der Butadien Derivate der Pyranopyran/-pyridin Strukturen konnte bisher nur unzureichend erzielt werden, da zum einen **85** zu Polymerisation neigte und **69** bzw. **82** in nur mäßigen Ausbeuten isoliert werden konnten. In der weiteren Entwicklung der Template werden die gut zugänglichen Verbindungen **83** und **84** vordergründig behandelt. Die Funktionalisierungen der Doppelbindungen an diesen Molekülen soll als nächstes untersucht werden.

1.3.4 Funktionalisierung durch Kreuzmetathese

Zur Funktionalisierung der terminalen Doppelbindung bot sich eine Kreuzmetathese mit substituierten Olefinen an. Die CM könnte als weiterer Schritt in die Metathesekaskade eingebaut werden, indem der CM-Partner als Ausgangsmaterial direkt zu der RRM zugefügt werden könnte. Die Reaktionsbedingungen sollten so gewählt werden, dass die intramolekulare RRM bevorzugt zuerst abläuft und nach Bildung der Umlagerungsprodukte eine finale CM stattfinden kann. Als Olefine sollten Acrylsäureester zum Einsatz kommen. Eine Esterfunktion im Molekül könnte nach Freisetzen der Säure in folgende Veresterungen oder Peptidkupplungen eingesetzt werden, welche ideal für kombinatorische Ansätze geeignet sind. Die Verwendung von Ethyl- und tert-Butyl-Estern ermöglicht flexible Abspaltung unter sauren oder basischen Bedingungen. Des Weiteren haben sich Acrylsäureester bereits in Kreuzmetathesen bewähren können und zeigten besonders unter Verwendung von **Ru-3** gute Reaktivitäten und hohe E-Selektivitäten.^[40, 60] Eine stereokontrollierte CM würde die Bildung von *cis/trans* - Gemischen unterbinden und zusätzliche Trennungsschritte vermeiden. Da sich **Ru-3** als ebenfalls geeigneter Katalysator für die RRM herausgestellt hat, könnte dieser problemlos für die RRM-CM Kaskade verwendet werden.

Da der Überschuss an Ethylen in der RRM im Wesentlichen Kreuzmetathesen mit anderen Olefinen unterbinden sollte wurde die RRM-CM ohne Ethylen durchgeführt. Hierzu wurde eine 0.01 M Lösung von **68** mit 4 eq. Acrylsäureethylester versetzt und 18 h zum Sieden erhitzt. Nach Einengen der Reaktionslösung und säulenchromatographischer Aufreinigung konnten 31 % des RRM-CM Produktes **87** (Schema 16) erhalten werden. Die zu erwartende mäßige Ausbeute wurde auf das Fehlen des Ethylens zurückgeführt, welches sich schließlich als essentiell für eine vollständige Umlagerung erwiesen hat.



Schema 16: RRM-CM Kaskade von **68**, Bedingungen: (a) 5 mol% **Ru-3**, CH₂Cl₂, 4 eq. Acrylsäureethylester, RT, 31 %.

Eine Wiederholung der Reaktion unter der üblichen Ethylenatmosphäre ergab nur die Bildung des RRM Produktes ohne eine zusätzliche Kreuzmetathese. Das Problem lag in den konkurrierenden Reaktionsbedingungen für einen optimalen Verlauf der Ringumlagerungsmetathese und der Kreuzmetathese. Zum einen inhibiert das Ethylen wie bereits erwähnt die Kreuzmetathese mit dem Acrylat und zum anderen ist die hohe Verdünnung für die RRM ungünstig für die intermolekular ablaufende CM. Weitere Versuche wurden unter Veränderung der Reaktionsbedingungen unternommen (Tabelle 1).

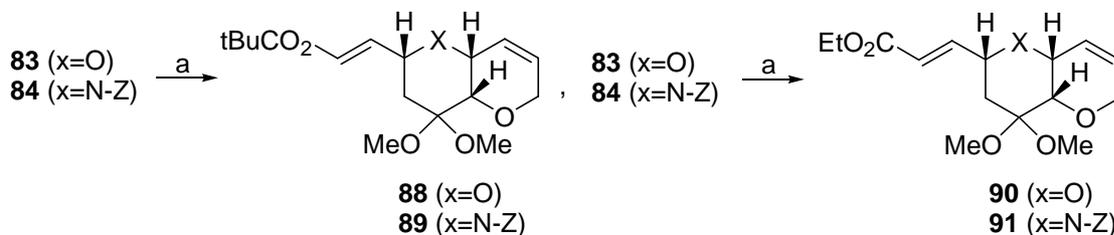
Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt (Ausbeute)
1	68	0.01 M in CH ₂ Cl ₂ , RT, 4 eq. Acrylsäureethylester	87 (31 %)
2	68	0.01 M in CH ₂ Cl ₂ , RT, 4 eq. Acrylsäureethylester Ethylen-Atmosphäre	-- ^a
3	68	0.1 M in CH ₂ Cl ₂ , RT, 4 eq. Acrylsäureethylester Ethylen-Atmosphäre	-- ^a
4	68	0.01 M in CH ₂ Cl ₂ , RT, Ethylen-Atmosphäre, 3 h, dann Ethylen entfernt, CH ₂ Cl ₂ auf 0.1 M destilliert und 4 eq. Acrylsäureethylester zugefügt	-- ^a
5	83 84	0.1 M in CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, ohne vorherige Aktivkohle Aufreinigung	26 (48 %) 27 (63 %)
6	83 84	0.1 M in CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 4 eq. Acrylsäure-tert-Butylester, Aufreinigung der Edukte mittels Aktivkohle	88 (99 %) 89 (96 %)
7	83 84	0.1 M in CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 4 eq. Acrylsäureethylester, Aufreinigung der Edukte mittels Aktivkohle	90 (71 %) 91 (84 %)

Tabelle 2: Versuche zur RRM-CM, ^a nur RRM Produkt gebildet.

Eine Erhöhung der Konzentration auf 0.1 M erbrachte unter Ethylenatmosphäre ebenfalls keine Kreuzmetathese. Daraufhin wurde die RRM zuerst unter Ethylen durchgeführt und nach vollständiger Umlagerungen das Ethylen aus der Reaktionslösung entfernt, indem unter Stickstoff Atmosphäre 10 Minuten zum Sieden erhitzt und dabei gleichzeitig Dichlormethan zur Erhöhung der Konzentration abdestilliert wurde. Anschließend wurde dann der Acrylsäureester zugefügt und weiter in der Siedehitze gerührt. Erstaunlicherweise zeigte sich auch bei dieser Reaktionsführung keine anschließende Kreuzmetathese. Der Grund hierfür könnte in der schnelleren Zersetzung des Katalysators liegen, der unter Ethylen erhöhtem Katalyse-Durchsatz ausgesetzt ist. Da das bisher erzielte RRM-CM Ergebnis keine befriedigenden Ausbeuten versprach, musste als andere Alternative eine separate Durchführung der RRM und CM in Betracht gezogen werden. Eine 0.1 M Lösung der isolierten und aufgereinigten RRM-Produkte **83** bzw. **84** wurde mit 5 mol% **Ru-3** und 4 eq. Acrylsäure-tert-butylester versetzt und 18 h zum Sieden erhitzt. Nach Einengen der Reaktionslösung und säulenchromatographischer Reinigung konnten **88** und **89** in besseren

50-60 % Ausbeute erhalten werden. Ein letztes Problem bei dieser einzelnen Reaktionsführung konnte noch in der Verwendung der unterschiedlichen Katalysatoren **Ru-1** für die RRM und **Ru-3** für CM zu suchen sein. **83** und **84** wiesen selbst nach chromatographischer Reinigung noch eine schwache bräunliche Färbung auf, die auf Reste von Zersetzungsprodukten von **Ru-1** deuten ließen. Diese könnten die Aktivität von **Ru-3** in der CM erheblich beeinflussen. Unter den beschriebenen Möglichkeiten zur Entfernung restlicher Katalysatorspuren stellt die Absorption an Aktivkohle wie von Cho und Kim beschrieben^[61] die für uns mildeste Methode dar. Eine Lösung der chromatographisch aufgereinigten RRM-Produkte wurde mit zwei Masse-Äquivalenten Aktivkohle versetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurden **83** und **84** als farblose Öle erhalten. Die Kreuzmetathese mit Acrylsäure-tert-butylester verlief nun in exzellenten Ausbeuten >95 % und bewies die Richtigkeit unserer Annahme, das **Ru-3** durch **Ru-1** Spuren stark inhibiert wurde.

Unter Verwendung dieser optimierten Reaktionsführung konnten letztendlich die RRM-CM Produkte **88**, **89**, **90** und **91** (Schema 17) in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Die weiteren Aufgaben zur vollständigen Synthese der hoch funktionalisierten Template bestanden nun in der Funktionalisierung der internen Doppelbindung und einigen Testreaktionen, die die Anwendbarkeit der Template zeigen sollten.



Schema 17: Separate RRM und CM von **17** und **18**, Bedingungen: (a) 5 mol% **Ru-3**, CH₂Cl₂, 4 eq. Acrylsäure-tert-butylester bzw. Acrylsäureethylester, RT, Ausbeute: 99 % (**88**), 96 % (**89**), 71 % (**90**), 85 % (**91**).

1.3.5 Versuche zur Hydroborierung

Zur Funktionalisierung der internen Doppelbindung sollten eine oder mehrere Hydroxygruppen in das Molekül eingeführt werden. Die Hydroborierung und Dihydroxylierung sind Methoden, welche sich hierfür unzählige Male bewährt haben.

Bei der Hydroborierung der Pyranopyrane und Pyranopyridine **88-91** stellt sich die Frage des regiochemischen Ablaufes dieser Reaktion. Die noch vorhandene konjugierte Doppelbindung

zwischen C-11 und C-12 (Abbildung 9) sollte weniger reaktiv sein als die interne Doppelbindung und damit langsamer reagieren. Ein selektives Ansprechen der internen Doppelbindung sollte also möglich sein. Ist dies nicht der Fall könnte die konjugierte Doppelbindung selektiv über 1,4-Reduktion entfernt werden. Der Verlust dieser Doppelbindung wäre unter Betrachtung der Funktionalisierungsmöglichkeiten vertretbar, da mit der Esterfunktion an dieser Stelle des Moleküls bereits Funktionalitäten vorhanden sind. Mehr Aufmerksamkeit erfordert die Betrachtung des regio- sowie stereochemischen Ablaufs der Hydroborierung der internen Doppelbindung an C-4 und C-5. C-5 sollte durch die Nähe zum Brückenkopf sterisch stärker gehindert sein als C-4, C-4 somit bevorzugt reagieren. Der Angriff des Borans sollte resultierend aus der nach unten abgeknickten Konformation des *cis*-verknüpften Moleküls von der Oberseite erfolgen.

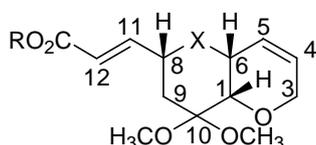


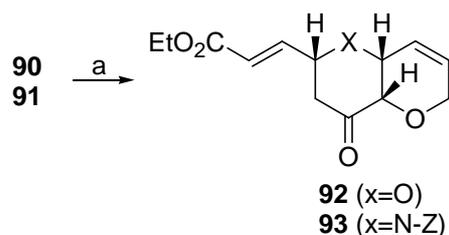
Abbildung 9: Regiochemische Betrachtung der Hydroborierung.

Die Verwendung von 9-BBN sollte diese Selektivitätsaspekte von Seite des Borreagenzes unterstützen. **88** bzw. **89** wurden bei 0 °C mit 9-BBN in THF versetzt, 18 h bei 0 °C-RT gerührt und anschließend oxidativ (NaOH/H₂O₂) aufgearbeitet. Es zeigte sich keine Bildung des erhofften Alkohols, ausschließlich Edukt war vorhanden. Wiederholte Reaktionsführung bei erhöhten Temperaturen zwischen 50 °C bis 100 °C erbrachte ebenfalls keinen Umsatz. Die Doppelbindungen schienen reaktionsträger als vermutet zu sein, also wurde die Hydroborierung mit dem reaktivsten Boran BH₃*THF durchgeführt, aber auch damit konnte kein Umsatz erzielt werden. Ein mögliches Problem könnten Wechselwirkungen der vielen Funktionalitäten mit dem Bor-Reagenz sein, welche den Angriff an die Doppelbindung verhindern.

Einen mechanistisch vollständig anderen Reaktionsablauf bietet die Hydroborierung mit Catecholboran unter Katalyse durch Wilkinson-Katalysator Rh(PPh₃)₃Cl.^[62] Das Boran wird hierbei über den Katalysator auf das Olefin übertragen und nicht durch direkte Addition. Die hohe Selektivität des Wilkinson Katalysators gegenüber Olefinen in Gegenwart vieler funktioneller Gruppen müsste die Übertragung des Borans auf die Doppelbindung erleichtern. Die Umsetzung dieses Reaktionsweges ergab allerdings auch nach längerer Reaktionszeit keine besseren Ergebnisse. Es war keine Reaktion erkennbar.

Ein gezieltes Ausschalten der erwähnten Probleme sollte eine Fehleranalyse zulassen. Hierzu sollte die Spaltung des Dimethylketals die Sauerstoffdichte an dieser Stelle des Moleküls verringern, um Wechselwirkungen mit dem Bor zu unterbinden.

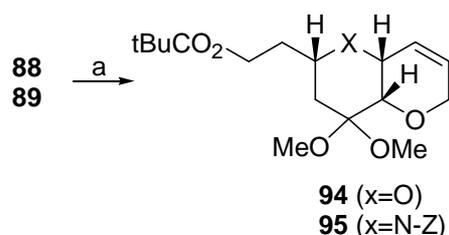
Reaktion von **90/91** mit TFA in CH₂Cl₂ ergab Ketone **92** und **93** (Schema 18). Die anschließende Hydroborierung mit BH₃*THF konnte allerdings auch an diesen Molekülen nicht realisiert werden.



Schema 18: Spaltung des Ketals, Bedingungen: TFA/CH₂Cl₂ = 1:1, 1 h, RT, Umsatz mittels DC und ¹H-NMR ermittelt.

Damit Nebenreaktionen an der konjugierten Doppelbindung ausgeschlossen werden konnten, sollte diese wie eingangs erwähnt reduziert werden. Ein breit anwendbares Protokoll zur katalytischen Reduktion konjugierter Doppelbindungen wurde von Stryker^[63] und später Lipschutz^[64] entwickelt. Als Hydridspender fungiert ein Hydrido-Kupfer-Katalysator. Der Wasserstoff wird mittels Transferhydrierung aus Hydrosilanen gewonnen.

Im Verlauf der Arbeit stellten sich für weitere geplante Anwendungen die tert-Butyl-Ester **88** und **89** in das vordergründige Interesse, sodass mit diesem fortan bevorzugt weiter gearbeitet wurde. Eine Lösung von **88/89** in Toluol wurde mit tert-Butanol, Polymethylhydrosiloxan (PMHS) und 5 mol% Tris(triphenylphosphin)-kupferhydrid-Hexamer versetzt und 2 d bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und säulenchromatographisch aufgereinigt. Diese Methode erzielte **94** und **95** in >90 % Ausbeute (Schema 19).



Schema 19: Reduktion der konjugierten Doppelbindungen, Bedingungen: 1.1 eq. tert-Butanol, 4 eq. Polymethylhydrosiloxan (PMHS), 5 mol% Tris(triphenylphosphin)-kupferhydrid-Hexamer, 91 % (**94**), 98 % (**95**).

Die Ester **94** und **95** wurden nun weiterhin den Hydroborierungen wie zuvor ausgesetzt. 9-BBN, Catecholboran/Rh(PPh₃)₃Cl sowie Thexylboran^[65] ermöglichten wie zuvor keine Umsätze zu den erwarteten Alkoholen. Die Hydroborierung mit einem großen Überschuss an BH₃*DMS (10 eq.) lieferte in ca. 10 % Ausbeute eine Mischung der vermutlich regioisomeren Alkohole. Da allerdings keine zuversichtlichen Steigerungsmöglichkeiten von Selektivität und Ausbeute in Aussicht waren, wurden keine Bemühungen zur weiteren Optimierung unternommen und an dieser Stelle auf andere Verfahren zur Funktionalisierung zurückgegriffen.

1.3.6 Dihydroxylierung der Pyranopyrane/-pyridine **94** und **95**

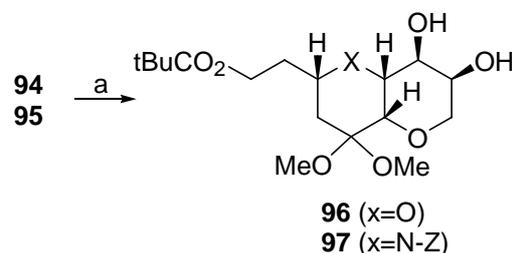
Die Dihydroxylierung der internen Doppelbindung an C-4 (Abbildung 9) stellt insofern eine interessante Funktionalisierung dar, dass die resultierenden Hydroxygruppen aufgrund ihrer unterschiedlichen sterischen Umgebung chemisch differenzierbar sein sollten und verschiedene Substitutionen ermöglichen würden.

Eine derzeit in unserer Arbeitsgruppe untersuchte Methode zur Dihydroxylierung verwendet katalytische Mengen an RuCl₃ und CeCl₃ neben stöchiometrischer Zugabe von NaIO₄.^[66] Dieses Verfahren konnte erfolgreich in Metathese-Dihydroxylierungs-Kaskadenreaktionen^[67] eingesetzt werden und sollte auch hier möglich sein.

Dem Protokoll dieser Reaktion folgend zeigte sich, dass die Katalyse nach 1 h bei 50 % Umsatz stoppte und das Dihydroxylierungsprodukt mit 33 % Ausbeute neben weiteren Oxidationsprodukten gebildet wurde.

Eine parallel durchgeführte Dihydroxylierung unter Verwendung von 1 mol% OsO₄ und K₃[Fe(CN)₆] als Cooxidanz ergab nach allerdings längerer Reaktionszeit von mehreren Tagen eine Umsetzung von 75 % ohne Bildung weiterer Nebenprodukte und erschien somit als bessere Wahl (Schema 20). Nachdem der Anteil an OsO₄ auf 10 mol% erhöht wurde, konnten die Dihydroxylierungsprodukte **96** und **97** in guten Ausbeuten [75% (**96**) und 88% (**97**)] erhalten werden. Die Stereochemie der Dirole konnte mittels ¹H-NMR und NOE Messungen ermittelt werden (Abbildung 10 und Tabelle 3). Die NOE-Signale zwischen H-1 und H-3ax (2.1 % NOE für **96** und 0.5 % NOE für **97**), zwischen H-1 und H-6 (2.7 % NOE für **96** und 1.8 % NOE für **97**) sowie H-6 und H-8 (2.7 % NOE für **96** und 0.1 % NOE für **97**), sowie die *trans*-Kopplung von 10 Hz zwischen H-3ax und H-4 untermauerten die Stereochemie der Hydroxygruppen und die *cis*-Verknüpfung des Ringsystems. Die Abschwächung des NOE

zwischen H-6 und H-8 in **97** resultiert vermutlich aus sterischen Einflüssen der Z-Schutzgruppe.



Schema 20: Dihydroxylierung der Pyranopyrane/-pyridine **94** und **95**, Bedingungen: 10 mol% OsO₄, 3 eq. K₂CO₃, 3 eq. K₃[Fe(CN)₆], tertButanol/H₂O = 1:1, 75 % (**96**), 88 % (**97**).

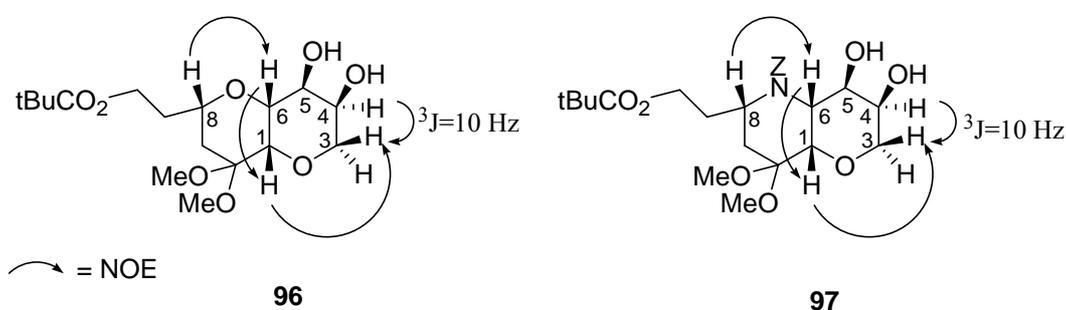


Abbildung 10: ¹H-NMR und NOE Messungen der Diole **96** und **97**

Proton	96	97
H-1 – H-3ax	2.1 % NOE	0.5 % NOE
H-1 – H-6	2.7 % NOE	1.8 % NOE
H-6 – H-8	2.7 % NOE	0.1 % NOE

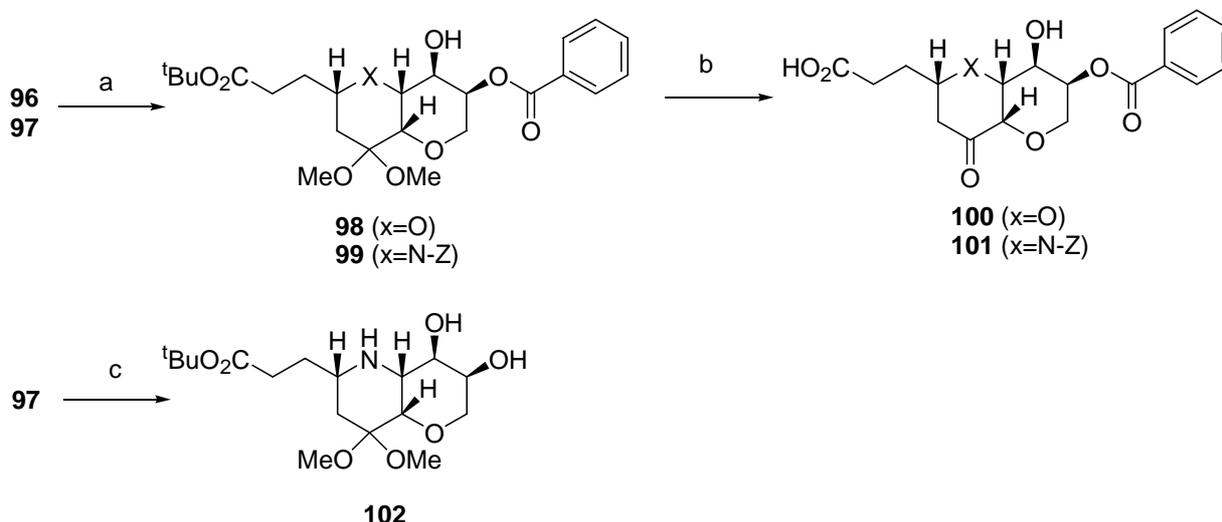
Tabelle 3: NOEs der Verbindungen **96** und **97**.

1.3.7 Veresterung der Diole und Schutzgruppenabspaltung

Die Verwendbarkeit der fertig gestellten Template **96** und **97** sollte durch einige kurze Reaktionen getestet werden (Schema 21). Reaktion von **96/97** mit 1 eq. Benzoylchlorid in Et₃N/CH₂Cl₂ ergab unter Zusatz von 0.5 eq. DMAP die monosubstituierten Benzylester **98** und **99**. Die Veresterung fand wie erwartet an der sterisch weniger gehinderten Hydroxygruppe statt. **98/99** wurden mit TFA/CH₂Cl₂ = 1:1 innerhalb 1 h in ihre freien Säuren

100 und **101** überführt, das Dimethylketal wurde unter diesen Bedingungen ebenfalls gespalten, wie es zuvor bereits gezeigt wurde (Schema 18).

Die Abspaltung der Benzylcarbamat-Schutzgruppe konnte mittels Hydrierung über Pd/C realisiert werden. Das freie Amin **102** wurde in 98 % Ausbeute erhalten.



Schema 21: Veresterung und Schutzgruppenabspaltung, (a) Benzoylchlorid, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, 89 % (**98**), 49 % (**99**); (b) TFA, CH₂Cl₂, 96 % (**100**), 83 % (**101**); (c) Pd/C, H₂, Methanol, 98 % (**102**).

1.4 Zusammenfassung

Es wurde eine Synthese hoch funktionalisierter Pyranopyrane und Pyranopyridine mittels Ringumlagerungsmetathese substituierter Tropan-Derivate beschrieben. Oxa- sowie Azatropangerüste konnten im Multigramm-Maßstab mittels [4+3] Cycloaddition aus preiswerten Substraten aufgebaut werden. Es wurde gezeigt, dass diese Verbindungen vielfältige Substitutionsmöglichkeiten bieten. Als konkrete Beispiele konnten Allylether- und Propargylether-Seitenketten über eine stereoselektive Hydroxylierung und anschließender Alkylierung eingeführt werden. Ringumlagerungsmetathese führte zu Pyranopyran/-pyridin-Strukturen, welche mittels Kreuzmetathese und stereoselektiver Dihydroxylierung weiter funktionalisiert wurden. Die Funktionalisierung konnte außerdem in einer Tandem RRM-CM Sequenz ermöglicht werden. Die Ausbeuten hierbei waren allerdings schlechter als bei separater Reaktionsführung. Die Anwendbarkeit der synthetisierten Template konnte mittels Schutzgruppenabspaltung und selektiver Veresterung einzelner funktioneller Gruppen demonstriert werden.

Im Allgemeinen bietet die Ringumlagerungsmetathese von Tropan-Derivaten mit unterschiedlichem Substitutionsmuster eine sehr flexible Möglichkeit zum Aufbau verschiedenster Heterocyclen. Die spezielle Darstellung der Pyrano[3,2-b]pyrane und Pyrano[3,2-b]pyridine stellt einen neuen Zugang zu diesen seltenen Verbindungsklassen dar und könnte weiteren Einsatz in der Totalsynthese entsprechender Naturstoffe finden. Die in dieser Arbeit hergestellten Template wurden der Pharmaindustrie zur Wirkstoffentwicklung zur Verfügung gestellt.

Kapitel 2: Synthese von Lepadin B, F und G durch Tandem En-In-En Ringschlussmetathese

2.1 Einleitung

Neben den *cis*-verknüpften Pyranopyranen und Pyranopyridinen aus Kapitel 1 existieren in der Alkaloidklasse der Decahydroquinoline weitere Verbindungen, die ein *cis*-verknüpftes Ringsystem aufweisen und äußerst selten in der Natur vorkommen: Die Lepadine sind Naturstoffe, welche in niederen Meereslebewesen wie einigen Manteltierchen produziert werden. Das in der Natur selbst niedere Lebensformen in der Lage sind, hoch komplexe Moleküle zu synthetisieren, ist immerzu von neuem faszinierend und fordert die Fantasie und den Ehrgeiz, diese einzigartigen Leistungen im Labor nachzuahmen.

2.1.1 Lepadine

Zur Zeit existieren acht bekannte Vertreter der Lepadine (Abbildung 11). Lepadin A (**103**) wurde 1991 von Steffan^[68] aus dem in der Nordsee vorkommenden Manteltierchen *Clavelina lepadiformis* isoliert und charakterisiert. Vier Jahre später konnten aus der gleichen Spezies die Lepadine B (**104**) und C (**105**) identifiziert werden.^[69] Biologische Studien zeigten eine hohe zytotoxische Aktivität gegenüber menschlichen Krebszellen und eröffneten damit Anwendungsmöglichkeiten dieser Verbindungen in der Wirkstoffentwicklung.

2002 wurden die Lepadine D-F von Wright und König^[70] aus Manteltierchen der Gattung *Didemnum* und die Lepadine F-H von Carroll und Mitarbeitern^[71] aus *Aplidium tabascum* isoliert. Interessanterweise zeigen diese Verbindungen eher geringe Zytotoxizität. Im Gegenzug dazu weisen Sie Aktivitäten gegenüber malariaauslösenden Plasmodien und gegenüber bestimmten Trypanosomen auf, welche durch die *Tsetse*-Fliege übertragen zur Schlafkrankheit führen. Da für diese Erkrankungen bis heute noch keine vollständig hinreichenden Prophylaxe- und Heilungsmethoden existieren, besitzen die Lepadine auch in diesem Bereich ein großes Potential für die Arzneimittelentwicklung.

Trotz der biologischen Verschiedenheiten unterscheiden sich die Molekülstrukturen der Lepadine nur geringfügig voneinander. Anhand der Konfiguration des Decahydroquinolin-Gerüsts können die Lepadine in drei Gruppen eingeteilt werden, die jeweils die gleiche

Konfiguration besitzen und sich nur in der Art ihrer Seitenketten voneinander unterscheiden. Lepadine A-C, Lepadin D, E und H sowie die Lepadine F und G bilden jeweils eine dieser Gruppen.

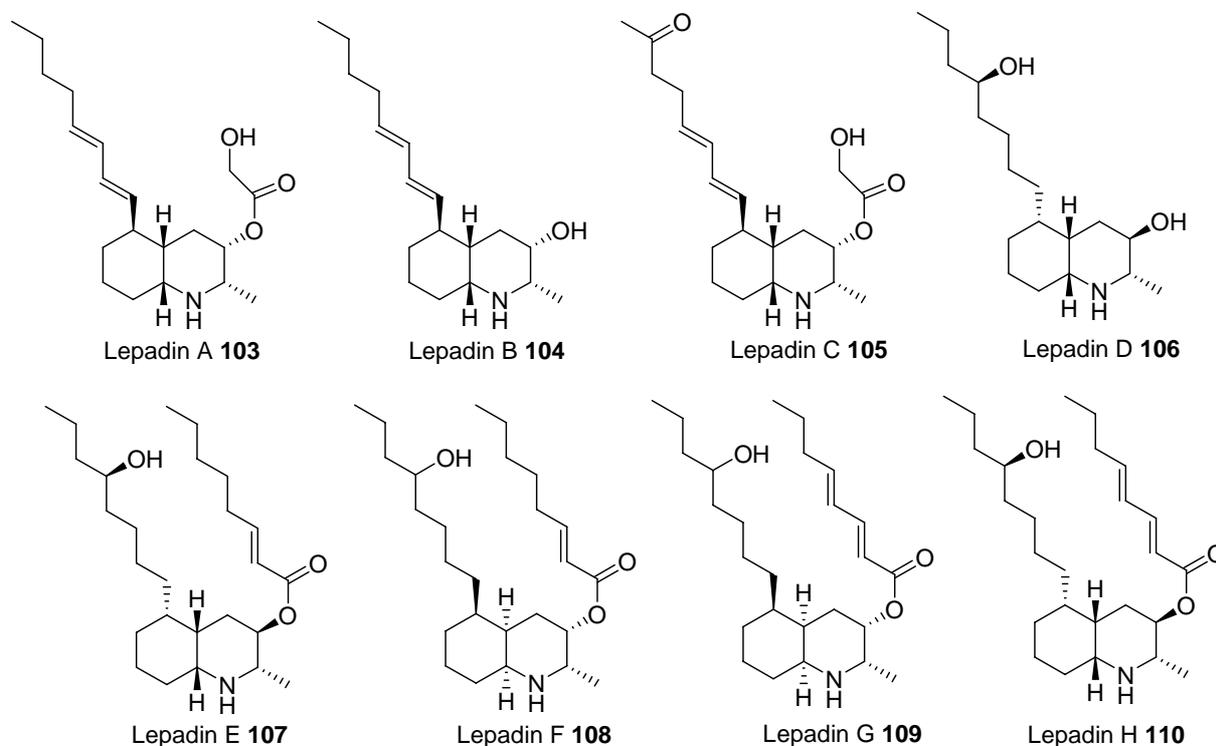
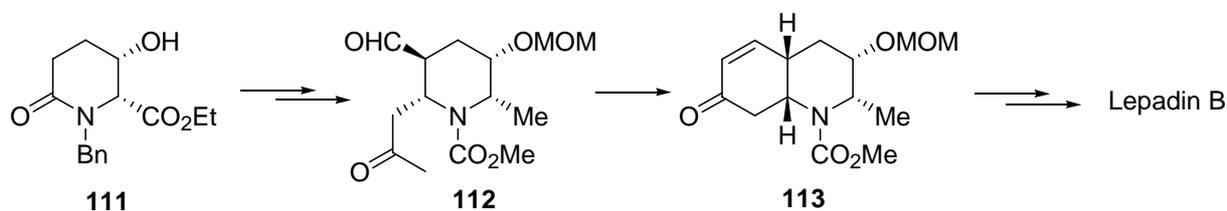


Abbildung 11: Bisher bekannte Lepadine.

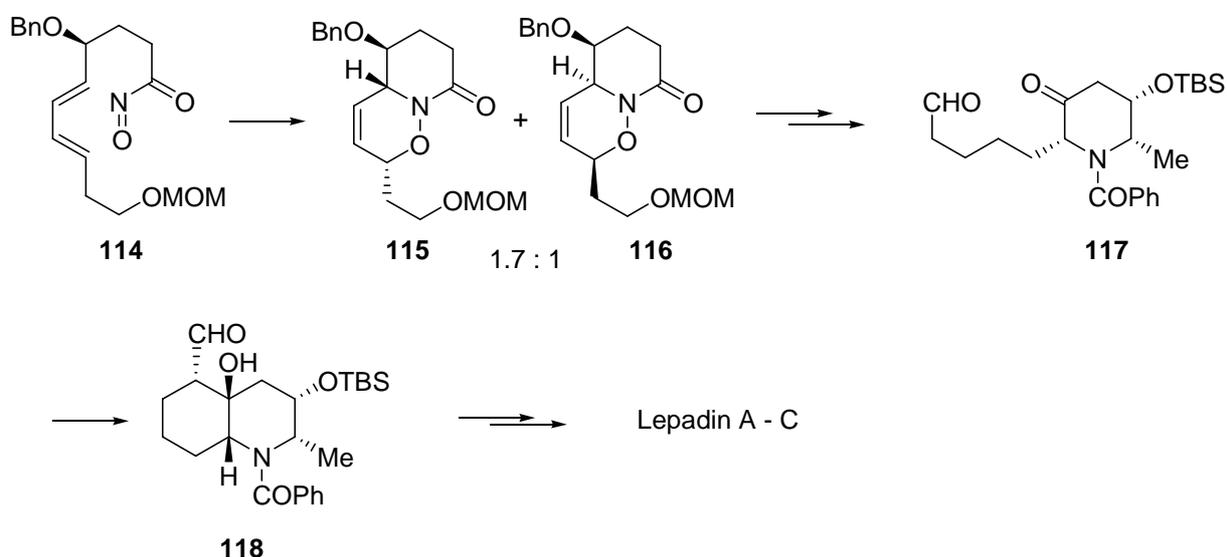
2.1.2 Synthesen von Lepadinen

Bisher wurden nur wenige Totalsynthesen von Lepadinen beschrieben. Die erste Totalsynthese von Lepadin B gelang der Arbeitsgruppe um N. Toyooka^[72] (Schema 22). Ausgehend von dem funktionalisierten Piperidin **111** konnte das Decahydroquinolin **113** mittels intramolekularer Aldolkondensation aus **112** aufgebaut werden. Das resultierende Enon **113** bot über anschließende 1,4-Addition Zugang zur Einführung der ungesättigten Seitenkette. (-)-Lepadin B konnte schließlich enantioselektiv dargestellt und somit die von Steffan vorgeschlagene Struktur bestätigt und um die absolute Konfiguration ergänzt werden. Kibayashi und Mitarbeiter^[73] (Schema 23) verwendeten eine intramolekulare Acylnitroso-Diels-Alder Reaktion des Substrats **114** mit anschließender Spaltung der N-O Bindung zum Aufbau eines isomerenreinen Piperidins. Bei der Diels-Alder Reaktion konnte das erwünschte *endo*-Produkt **115** allerdings in nur geringem Überschuss neben dem *exo*-Produkt **116**

gebildet werden. Die Knüpfung des zweiten Ringes zu dem Decahydroquinolin **118** erfolgte ebenfalls über eine Aldolreaktion. Durch Variation der Seitenketten wurde Lepadin B und erstmals die Lepadine A und C dargestellt. Letztere bewiesen die vorangehenden Strukturvorschläge mit der absoluten Stereochemie (-)-Lepadin A und (-)-Lepadin C.



Schema 22: Lepadin B Synthese nach Toyooka.

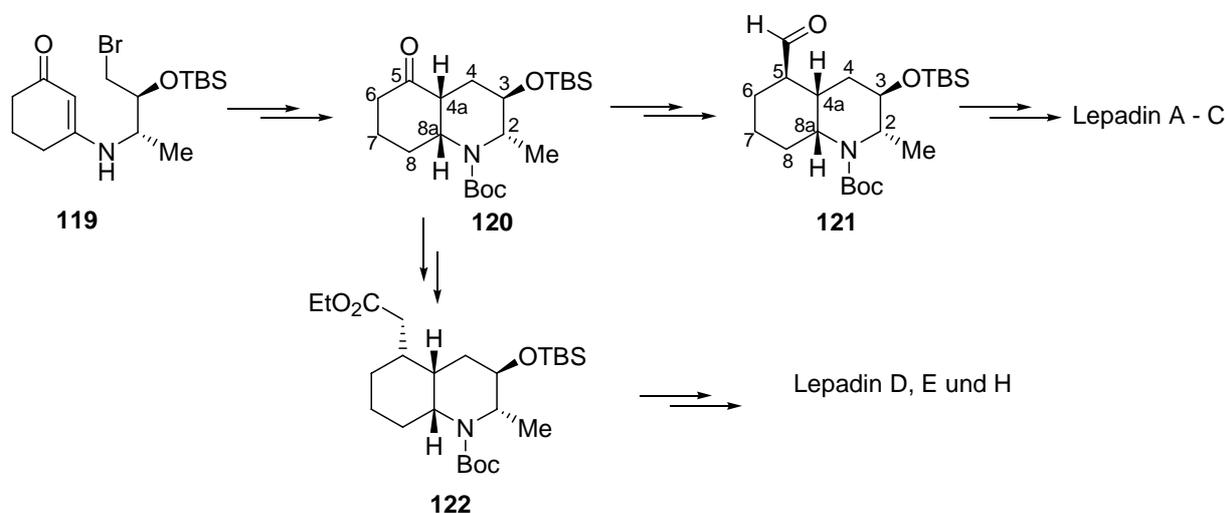


Schema 23: Synthese von Lepadin A- C nach Kibayashi.

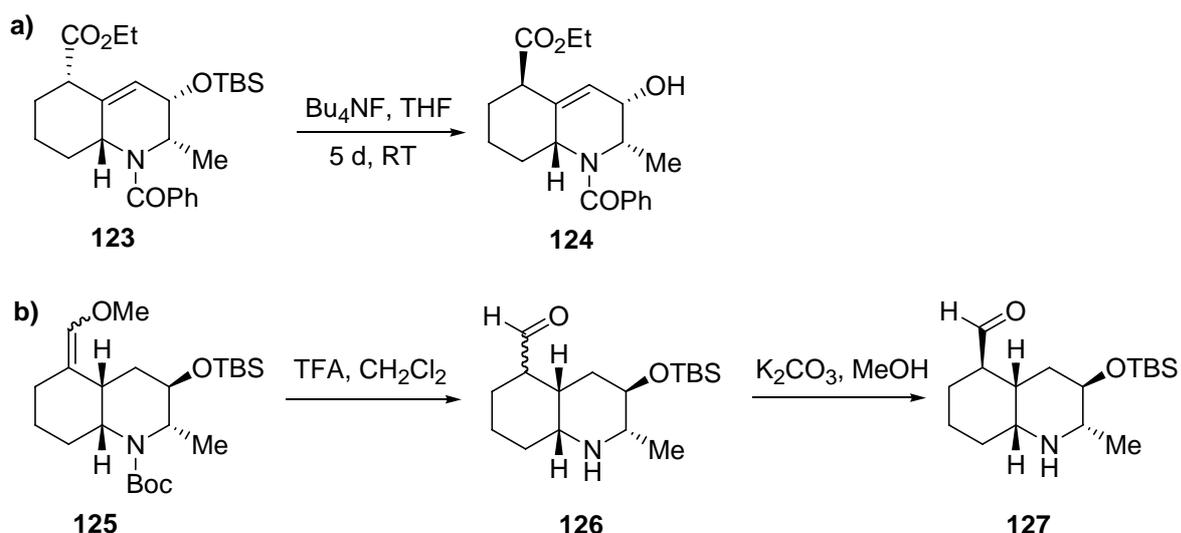
Ein Synthesekonzept, das den gleichzeitigen Zugang zu den Lepadinen A-C und D, E und H liefert wurde von Pu und Ma^[74, 75] entwickelt (Schema 24). Ausgehend von dem gemeinsamen Vorläufer **120** wurden durch gezielte Transformation der Stereozentren an C-3 und C-5 die beiden jeweils verschiedenen Grundgerüste dieser Lepadine aufgebaut. Neben einer weiteren Synthese der Lepadine A- C konnten so erstmals die Lepadine D, E und H dargestellt werden.

Trotz der verschiedenartigen synthetischen Zugänge kann eine konzeptionelle Gemeinsamkeit in diesen drei Arbeiten erkannt werden: Kibayashi und Ma nutzten die Ringspannung des Decahydroquinolin-Gerüsts zur basenkatalysierten Epimerisierung und damit Inversion des zuvor aufgebauten Stereozentrums an C-5 (Schema 25). Toyooka verwendete ein ähnliches

Konzept, allerdings fand die Epimerisierung des Aldehyds in **112** gleichzeitig bei der Aldolreaktion von **112** zu **113** statt.



Scheme 24: Synthese von Lepadin A – C, D, E und H nach Pu und Ma.



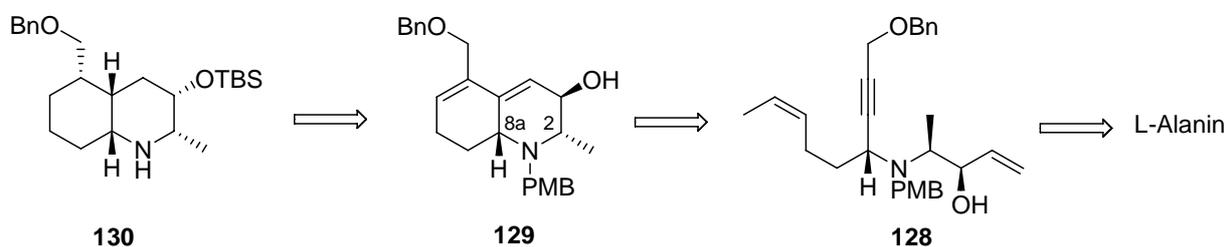
Scheme 25: Epimerisierungen in den Synthesen von Kibayashi (a) und Ma (b).

Des Weiteren existiert noch eine von Zard^[76] entwickelte racemische Synthese von Lepadin B über radikal induzierte Cyclisierungen und ein von Mena^[77] beschriebener allgemeiner Zugang zu *cis*-Decahydroquinolinen mittels Aminocyclisierung. Für die Lepadine F und G ist bisher noch keine Synthese beschrieben.

2.2 Motivation und Synthesekonzept

In den bisher beschriebenen Arbeiten zur Synthese von Lepadinen werden die Decahydroquinolin Gerüste meist nach und nach aus offenkettigen oder monocyclischen Verbindungen aufgebaut. Hierzu sind eher lange lineare Synthesesequenzen und der schrittweise Aufbau der Stereozentren notwendig. Ein effizientes Synthesekonzept müsste es ermöglichen, das Decahydroquinolin in einem Schritt aus entsprechenden Vorläufern darzustellen. Da die Lepadine untereinander strukturell sehr ähnlich sind sollten weiterhin Möglichkeiten bestehen, die Stereozentren so zu modifizieren, dass ein Zugang zu allen Lepadin Grundgerüsten geschaffen wird. Geeignete Funktionalitäten sollten zur Verfügung stehen, um unterschiedliche Seitenketten einzubringen. Neben der Synthese der Lepadine wären diese Verbindungen in Bezug auf Kapitel 1 dieser Arbeit auch weitere interessante Template für die Wirkstoffentwicklung.

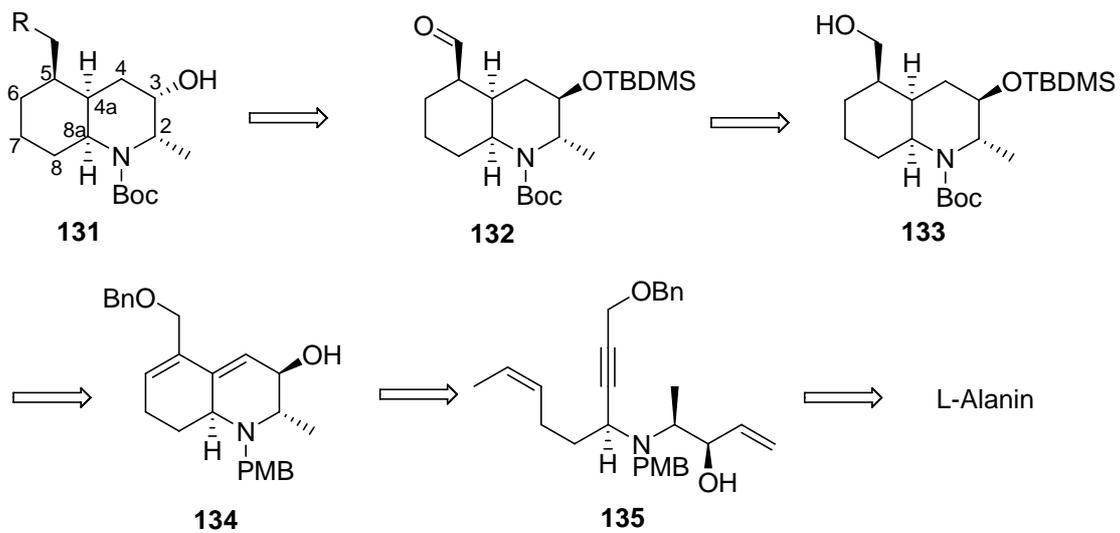
In früheren Studien zur Synthese von Lepadin B in unserer Arbeitsgruppe konnte von D. Fischer^[78] ein Zugang zu Decahydroquinolinen über eine Tandem En-In-En Ringschlussmetathese der offenkettigen Verbindung **128** (Schema 26) entwickeln werden, welche in wenigen Stufen aus L-Alanin darstellbar war. Das Hexahydroquinolin **129** sollte sich durch Inversion des chiralen Alkohols und TBDMS-Schützen selektiv von der entgegengesetzten Seite hydrieren lassen. Das resultierende Decahydroquinolin **130** wäre ein geeigneter Vorläufer zur Synthese der Lepadine A-C. Die Inversion des Stereozentrums an C-5 müsste den zuvor beschriebenen Synthesen folgend durch basenkatalysierte Epimerisierung möglich sein.



Schema 26: En-In-En Ringschlussmetathese zu Decahydroquinolinen.

Von besonderem Interesse war nun, basierend auf diesem Konzept die erste Totalsynthese der Lepadine F und G zu realisieren. Als erste Transformation müsste hierzu der Wasserstoff an C-8a nicht *trans* zu der C-2 Methylgruppe, sondern wie in **134** (Schema 27) *cis* orientiert sein.

Der Vorläufer **135** sollte sich ebenso wie **128** aus L-Alanin dargestellt lassen. Eine sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe auf der Alkoholfunktion in **134** würde die Oberseite des Moleküls abschirmen und eine Hydrierung von der Unterseite ermöglichen. Der Aldehyd **132** bietet Möglichkeiten zur Einführung der Seitenkette an C-5 und anschließende Inversion der Hydroxygruppe würde **131** mit der relativen Stereochemie der Lepadine F und G liefern. Als letzte Schritte zur Synthese von Lepadine F bzw. G würde dann die Einführung der Seitenkette an C-3 mittels Veresterung und die Abspaltung übriger Schutzgruppen erfolgen.

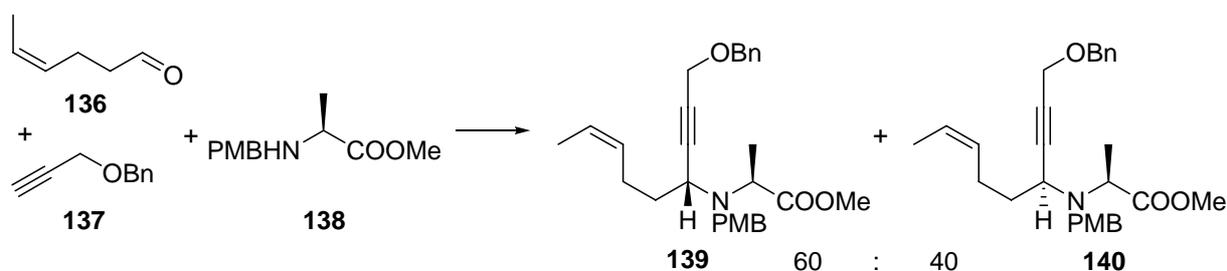


Schema 27: Retrosynthese der Lepadine F und G.

2.3 Synthese von Lepadin F und G

2.3.1 Linearer Syntheseansatz

Als Methode zur Darstellung der Allylkohole **128** und **135** wurde in den ersten Arbeiten von Fischer^[78] eine von Knochel^[79] entwickelte Methode verwendet, bei der terminale Alkine kupferkatalysiert an intermediär generierte Imine gekuppelt werden. Die drei Komponenten Reaktion zwischen *cis*-4-Hexenal **136** (Schema 28), Propargylalkohol **137** und geschütztem Alanin **138** ergab unter Cu^I-Katalyse in Toluol eine 6:4 Mischung der Diastereomere **139** und **140**.

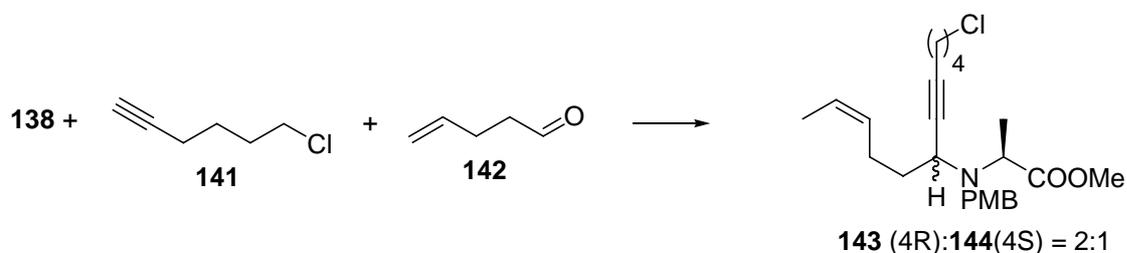


Schema 28: Drei Komponenten Reaktion in der Synthese von D. Fischer, Bedingungen: 1.1 eq. **136**, 1.1 eq. **137**, 1 eq. **138**, 0.1 eq. CuBr, Toluol, Molsieb, 2 d, RT, 59 %.

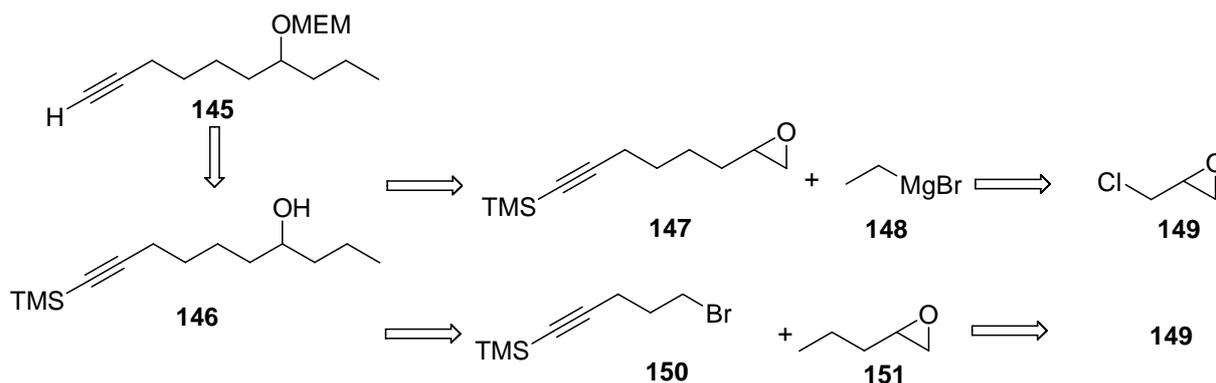
Diese Methode sollte genutzt werden, um die Hydroxy-Seitenkette der Lepadine F und G bereits auf dieser Stufe mit der Alkin Komponente einzubringen. Um zu zeigen, dass auch mit längeren Alkinen Umsetzungen realisiert werden können, wurde **138** zunächst mit 6-Chlorhexin **141** und kommerziell erhältlichem Pentenal **142** in die Reaktion eingesetzt (Schema 29). Die Reaktion verlief erfolgreich unter Bildung einer 2:1 Mischung der Diastereomere **143** und **144**.

Eine Kupplungsreaktion mit langkettigen Alkinen, wie sie für die Einführung der Hydroxy-Seitenkette notwendig wäre, sollte somit durchführbar sein. Genauere retrosynthetische Analyse liefert Alkin **145** (Schema 30) als Vorläufer der Seitenkette. Zur Synthese von **145** sollte ein Konzept verwendet werden, das eine enantiomerenreine Darstellung des Alkohols ermöglicht. Die Addition von Grignard Reagenzien an Epichlorhydrin **149** hat sich in unserer Arbeitsgruppe mehrfach zum Aufbau enantiomerenreiner Alkohole bewährt.^[41, 80] Eine Reaktionsfolge von Epoxid-Öffnung, erneuter Oxiranbildung und wiederholter Grignardreaktion sollte Alkohol **146** liefern, welcher in **145** überführt werden könnte.

Prinzipiell sind hierbei zwei Wege möglich: Ausgehend von **149** kann Oxiran **147** gebildet werden und durch finale Ethylgrignard Addition in **146** überführt werden. Oder es wird zuerst **151** generiert und mit **150** zu **146** umgesetzt. Ausgehend von enantiomerenreinem Epichlorhydrin könnte durch diese Variation der Reaktionsreihenfolge selektiv entweder der S- konfigurierte oder der R- konfigurierte Alkohol in **145** erhalten werden.



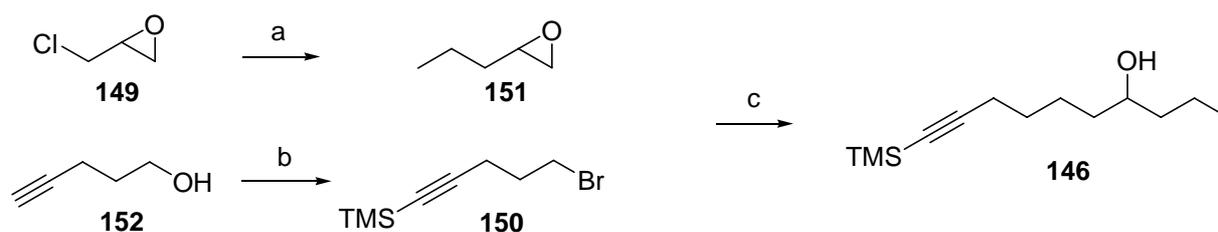
Schema 29: Testreaktion mit längerkettigen Alkinen, Bedingungen: 10 mol% CuBr, Toluol, RT, Molsieb, 81 %.



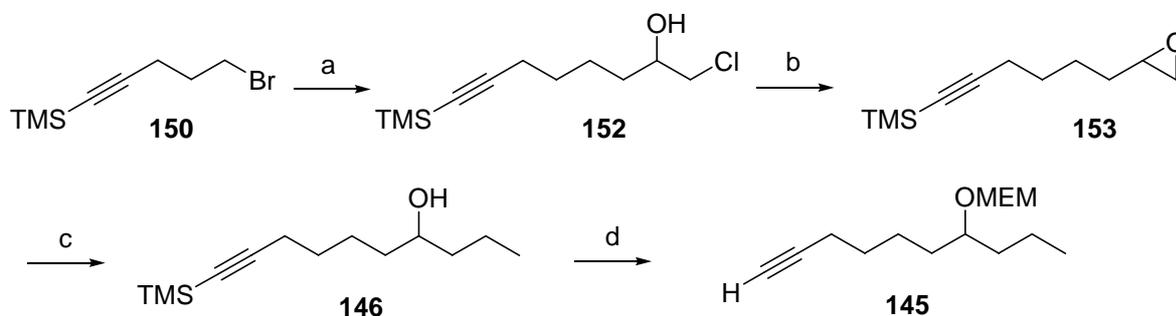
Schema 30: Retrosynthese des Alkins **145**.

Die Synthese des Oxirans **151** wurde bereits von N. Holub^[41] in unserer Arbeitsgruppe in der Synthese von *trans*-195A beschrieben und konnte hier erneut erfolgreich genutzt werden. Nach Reaktion von *rac*-Epichlorhydrin **149** mit Ethylmagnesiumbromid in THF und anschließender Oxiranbildung in Diethylether/NaOH konnte **151** als Lösung in Diethylether erhalten werden. Das Bromid **150**^[81] wurde aus Pentinol **152** dargestellt, indem das Alkin zunächst mit TMSCl geschützt wurde, der ebenfalls gebildete TMS-Ether mit 3 N HCl wieder hydrolysiert und der Alkohol anschließend mit NBS/PPh₃ in das Bromid überführt wurde. **150** konnte in 81 % Ausbeute über drei Stufen erhalten werden. Die Grignardreaktion zwischen **150** und **151** verlief allerdings nur mit einer mäßigen Ausbeute von 40 %. Alkohol **146** wurde mit weiteren Nebenprodukten gebildet, die nicht abgetrennt werden konnten.

Letztendlich konnte **146** durch die veränderte Reaktionsreihenfolge in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 32). Bromid **150** wurde mit Magnesium in THF in die Grignardverbindung überführt und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Epichlorhydrin in THF zu **152** umgesetzt. Oxiranbildung mit NaOH in Et₂O und erneute Grignardreaktion mit Ethylmagnesiumbromid lieferte **146** in 74 % Ausbeute über drei Stufen. Schützen des Alkohols mit MEMCl in iPr₂NEt/CH₂Cl₂ = 1:1 und Abspalten der TMS-Gruppe mit TBAF ergab schließlich Alkin **145** in 91 % Ausbeute.



Scheme 31: Weg 1 zu **146**, Bedingungen: a) EtMgBr, 10 mol% CuCN, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 74 %; b) i) BuLi, TMSCl, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, ii) 3 N HCl, RT, iii) PPh₃, NBS, CH₃CN/Et₂O = 1:1, 81 %; c) Mg, THF, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann **151**, 10 mol% CuI, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 40 %.



Scheme 32: Weg 2 zu **146**, Bedingungen: a) **149**, 10 mol% CuI, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -10\text{ }^{\circ}\text{C}$; dann b) NaOH, Et₂O, RT; dann c) EtMgBr, 10 mol% CuI, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow -20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 74 %; d) i) MEMCl, iPr₂NEt/CH₂Cl₂ = 1:1, RT, ii) TBAF, THF, RT, 91 %.

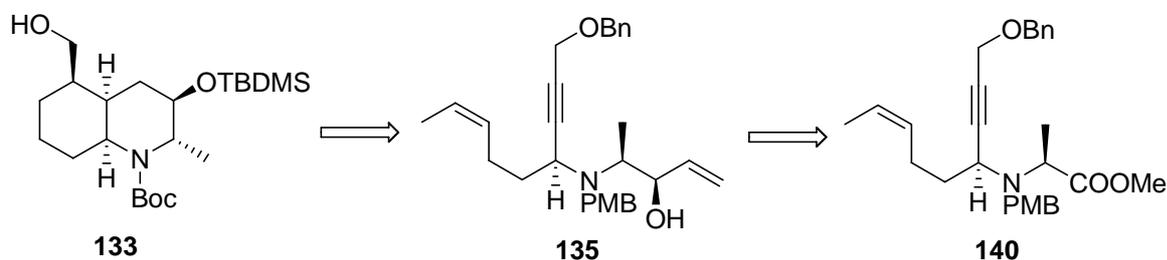
145 wurde nun in die drei Komponenten Kupplung eingesetzt. *Cis*-4-Hexenal **136** wurde mittels Swern-Oxidation aus dem entsprechenden Hexenol in 87 % Ausbeute hergestellt und ohne weitere Aufreinigung umgesetzt. L-Alanin wurde in Thionylchlorid/Methanol in den Methylester überführt und anschließend durch reduktive Aminierung mit Anisaldehyd und NaCNBH₃ in Methanol das PMB-geschützte Amin **138** gebildet.

Die Reaktion von **145**, **136** und **138** ergab allerdings unter verschiedenen Reaktionsbedingungen keinen Umsatz zu dem erwünschten Propargylamin. Raumtemperatur

sowie höhere Temperaturen bis 80 °C konnten keine Reaktion der Komponenten ermöglichen. Da die Reaktionsbedingungen dieser Reaktion keine großen Variationsspielräume erlauben, musste diese erste Synthesestrategie an dieser Stelle aufgegeben werden. Ein neues Konzept sollte eine konvergente Synthese beinhalten, bei der die Seitenketten erst an später Stelle eingeführt werden können. Das grundlegende Konzept zum Aufbau des enantiomerenreinen Alkohols sollte weiter verwendet werden.

2.3.2 Konvergenter Syntheseansatz

Das neue Synthesekonzept sah die Verwendung des Diastereomers **140** (Schema 33) aus der drei Komponenten Kupplung mit dem geschützten Propargylalkohol **137** vor. Analog der von Fischer durchgeführten Synthese sollte **140** in einer Reaktionssequenz aus Reduktion, Swern-Oxidation und Vinyl-Grignard Addition in den Allylalkohol **135** überführt werden. Tandem En-In-En Ringschlussmetathese und anschließende Hydrierung würde dann das Decahydroquinolin **133** aufbauen, so wie es in Abschnitt 2.2 retrosynthetisch beschrieben wurde.

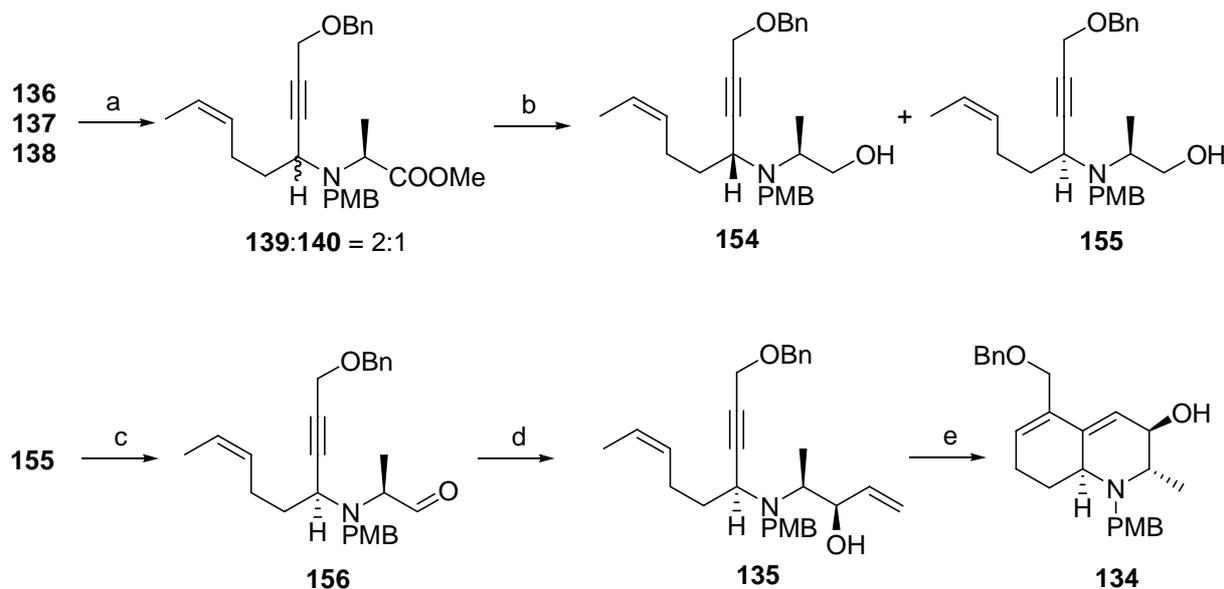


Schema 33: Konvergenter Syntheseansatz.

Für die Synthese des Propargylamins **140** wurden *cis*-4-Hexenal **136**, Alkin **137** und Amin **138** in zum ursprünglichen Vorgehen abgewandelten Stoffmengenverhältnissen eingesetzt (Schema 34). Da sich in Testansätzen zeigte, dass überschüssiges Alkin nur schwer abtrennbar war, wurde dieses im Unterschuss zugefügt und konnte so komplett abreagieren. Diese Veränderung der Zusammensetzung erzielte außerdem eine verbesserte Ausbeute von 94 % der Diastereomere **139** und **140** als 2:1 Mischung. Eine chromatographische Auftrennung des Gemisches war nach Reduktion der Esterfunktion in die Alkohole **154** und **155** mit LiAlH₄ in THF möglich und konnte in großem Maßstab realisiert werden, so dass schließlich 20 g **155** und 45 g **154** zur Verfügung standen. **155** wurde für die Synthese der

Lepadine F und G nicht weiter benötigt, bildete aber das Ausgangsmaterial für die weitere Synthese von Lepadin B, die in Abschnitt 2.4 beschrieben wird.

155 wurde nun weiterhin mittels Swern-Oxidation in den Aldehyd **156** überführt und dieser bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Vinylmagnesiumchlorid in THF versetzt. Die Addition des Grignard-Reagenzes erfolgte stereokontrolliert unter Bildung des Allylalkohols **135**.



Schema 34: Synthese des Allylalkohols **135**, Bedingungen: a) 1.1 eq. **136**, 1.1 eq. **138**, 1 eq. **137**, 0.1 eq. CuBr, Toluol, Molsieb, 3 d, RT, 94 %; b) LiAlH_4 , THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 59 % (**154**), 27 % (**155**); c) Oxallylchlorid, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 99 %; d) VinylMgCl , THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 63 %; e) 10 mol% **Ru-1**, Dichlorethan, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90 %.

Die Tandem Ringschlussmetathese von **135** wurde zunächst unter von Fischer entwickelten Bedingungen durchgeführt. In diesen früheren Studien zeigte sich die Notwendigkeit höherer Temperatur und die Zugabe des Katalysators in die bereits heiße ($80\text{ }^{\circ}\text{C}$) Lösung. Langsames Erhitzen einer Lösung aus Substrat und Katalysator resultierte in unvollständigem Umsatz. **135** wurde in Toluol auf $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt und bei dieser Temperatur mit einer Lösung von 10 mol% **Ru-3** in Toluol versetzt. Nach 3 h hatte sich das Startmaterial vollständig umgesetzt. Die Mischung wurde eingeeengt und mittels Säulenchromatographie aufgereinigt. **134** konnte in 59 % Ausbeute erhalten werden.

Im Vergleich mit den Katalysatoren **Ru-1** und **Ru-2** stellte sich heraus, dass **Ru-2** und **Ru-3** Nebenprodukte in der Metathese bildeten, wohingegen Katalysator **Ru-1** eine saubere Umsetzung von **135** zu **134** ohne Nebenproduktbildung ermöglichte. Dies war insofern

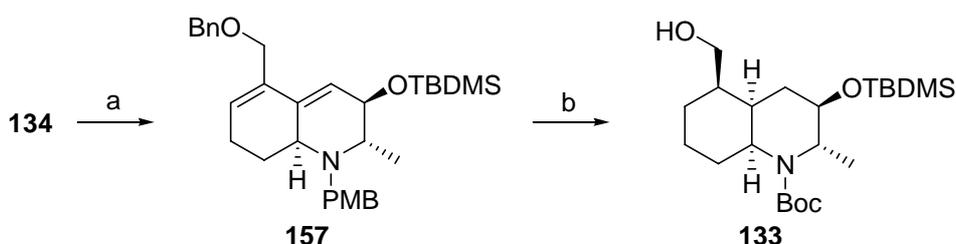
erstaunlich, da **Ru-1** in der Regel weniger stabil ist und bei erhöhter Temperatur schneller zur Zersetzung neigt.

Um eine vorzeitige Zersetzung von **Ru-1** zu verhindern, wurde die Reaktionstemperatur soweit reduziert, bis gerade noch die erforderliche Energie zur Initiierung der Reaktion nicht zur Verfügung stand. Hierbei zeigte sich, dass bei Temperaturen unter 60 °C keine Reaktion mehr eintrat. Des Weiteren hatte auch eine Verringerung der Katalysatormenge nur eine Reduzierung des Umsatzes zur Folge. Letztendlich lieferte die Tandem-RCM von **135** in Dichlorethan bei 60 °C mit 10 mol% **Ru-1 134** in 90 % Ausbeute.

2.3.3 Darstellung des Decahydroquinolins **133** durch Hydrierung

Die Hydrierung zu dem Decahydroquinolin **133** (Schema 35) sollte durch die sterische Abschirmung der Moleküloberseite selektiv den *cis*-verknüpften Bicyclus bilden gleichzeitig die Schutzgruppen am Stickstoff und Sauerstoff entfernen.

Als sterisch anspruchsvolle Gruppe wurde die TBDMS-Schutzgruppe ausgewählt. Die Darstellung des entsprechenden TBDMS-Ethers **157** gelang unter Verwendung von TBDMSCl und Imidazol in Dichlormethan mit quantitativem Umsatz. Die Hydrierung von **157** unter erhöhtem H₂-Druck (10 bar) führte nach 2 d nur zur Reduktion der Doppelbindungen und der Spaltung der PMB-Schutzgruppe. Der Benzylether blieb weiterhin vorhanden. Erst nach Boc-Schützen des freien Amins und erneuter Hydrierung bei 15 bar konnte **133** nach chromatographischer Aufreinigung in Form farbloser Kristalle mit einer Gesamtausbeute von 50 % über drei Stufen erhalten werden. Einige dieser Kristalle wurden in Chloroform gelöst, mit Heptan überschichtet und die Lösung langsam bei RT abgedampft. Die zurückbleibenden Einkristalle konnten mittels Röntgenstrukturanalyse vermessen (Abbildung 12) und somit die absolute Stereochemie in **133** verifiziert werden.



Schema 35: Hydrierung zu Decahydroquinolin **133**, Bedingungen: a) TBDMSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, RT, 100 %; b) i) 10 bar H₂, Pd/C, Methanol, 2 d, dann ii) Boc₂O, CH₂Cl₂, RT, 3 d, dann iii) 15 bar H₂, Pd/C, Methanol, 2d, 50 % über 3 Stufen.

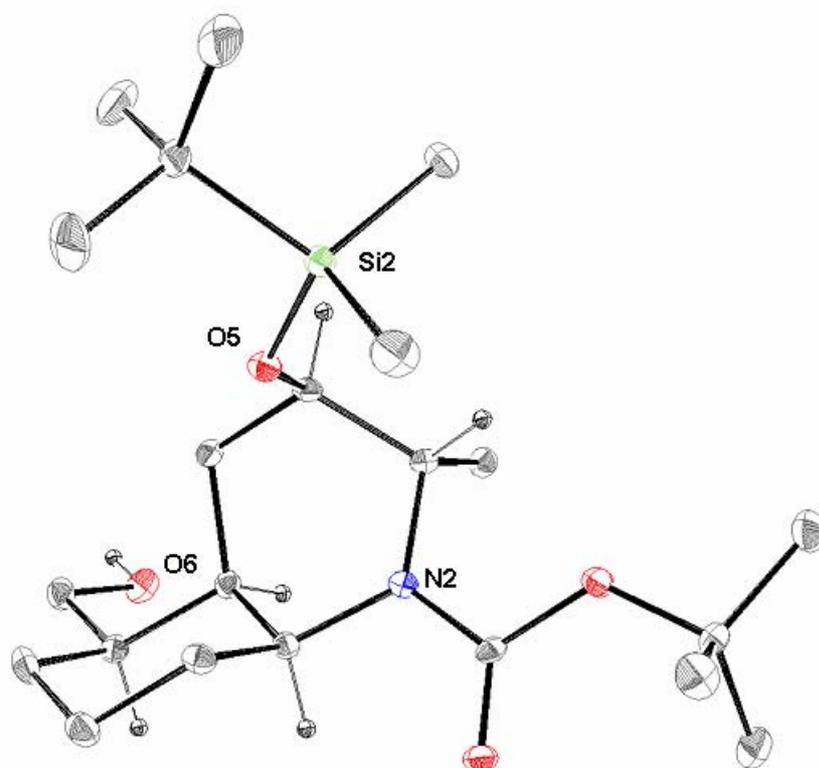
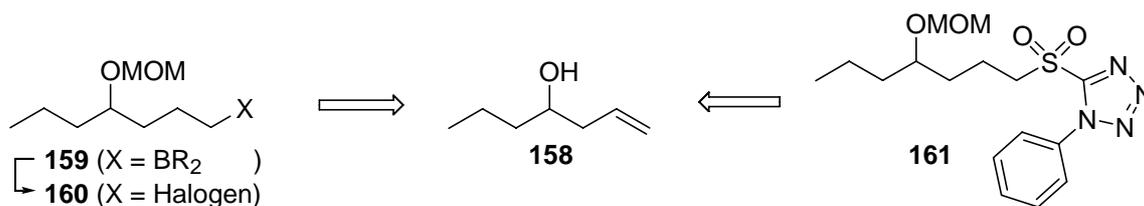


Abbildung 12: Röntgenstruktur von **133**, zur Verdeutlichung wurden nur die Wasserstoffe an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen dargestellt.

2.3.4 Synthese der Hydroxy-Seitenkette

Das Decahydroquinolin **133** stellt ein geeignetes Templat für weitere Modifizierungen dar. Die vorhandenen Funktionalitäten sind orthogonal geschützt und erlauben somit die schrittweise Einführung der Seitenketten. Für die Einführung der Seitenkette an C-5 stehen unter Verwendung der primären Hydroxyfunktion verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung: Zum einen können nach Oxidation des Alkohols zum Aldehyd Olefinierungsreaktionen angewendet werden. Die Julia-Kocienski Olefinierung hat sich an dieser Stelle in der Synthese der Lepadine D, E und H bereits als geeignete Kupplungsreaktion erwiesen.^[75] Eine andere Variante wäre die Verwendung einer Übergangsmetall-vermittelten Kreuzkupplungsreaktion. Die Hydroxyfunktion müsste hierzu in eine entsprechende Fluchtgruppe überführt werden. sp^3 - sp^3 Kreuzkupplungsreaktionen mit Tosylaten sind in den letzten Jahren erfolgreich entwickelt worden. Vor allem Fu und Mitarbeiter konnten eindrucksvolle Beispiele von Suzukikupplungen unter Verwendung von

9-BBN-Organoboranen^[82] demonstrieren. Andere Möglichkeiten existieren weiterhin in Nickel-katalysierten Umsetzungen von Organomagnesium- und Organozinkverbindungen.^[83] Ein Baustein, der alle drei Alternativen nutzbar machen könnte, stellt der Homoallylalkohol **158** (Schema 36) dar. Eine Hydroborierung mit 9-BBN würde das entsprechende Organoboran **159** liefern, welches durch anschließende Oxidation und Substitution des resultierenden Alkohols das Alkylhalogenid **160** bilden könnte. Auf der anderen Seite könnte **158** in das Tetrazol **161** für eine Julia-Kocienski Olefinierung überführt werden.



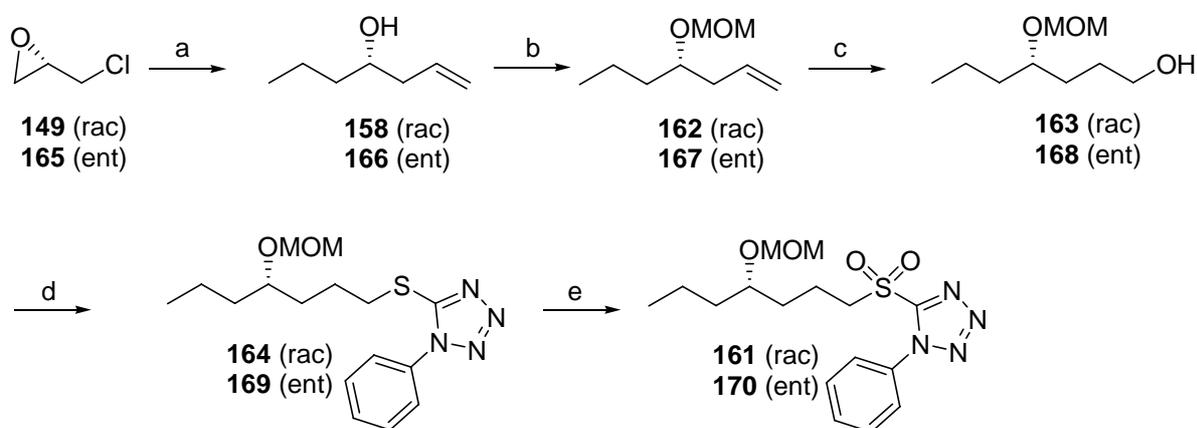
Schema 36: Synthesebaustein **158**.

Die Synthese von **158** würde analog der Synthese des Oxirans **151** mit Epichlorhydrin als Startmaterial verlaufen. Da das Stereozentrum in der Seitenkette der Lepadine F und G noch nicht aufgeklärt ist, kann zunächst eine beliebige Wahl getroffen werden. Das Synthesekonzept muss aber einen Zugang zu dem jeweils anderen Enantiomer bieten, falls der Vergleich mit den Naturstoffdaten keine Übereinstimmung zeigt. Möglichkeiten hierfür bestehen zum einen durch Synthesestart ausgehend von (+)- oder (-)-Epichlorhydrin, bzw. Variation der Reaktionsreihenfolgen wie es bei der Synthese von **151** beschrieben wurde.

Zunächst wurde jedoch eine racemische Synthese begonnen, um die Anwendbarkeit dieses Konzeptes zu prüfen (Schema 37). Ausgehend von *rac*-Epichlorhydrin **149** wurde **158** in einer drei stufigen Synthesesequenz in 57 % Gesamtausbeute aufgebaut und mit MOMCl in CH₂Cl₂/iPr₂NEt zu **162** geschützt. Eine Hydroborierung mit 9-BBN Dimer in Dioxan konnte jedoch nicht realisiert werden. Eine Reaktionskontrolle konnte mittels Oxidation eines Teils der Reaktionslösung in H₂O₂/NaOH und anschließender Dünnschichtchromatographie erfolgen. Auch nach längerer Reaktionszeit von einigen Tagen konnte nur das Ausgangsmaterial ohne Bildung von Hydroborierungsprodukten identifiziert werden. Bei weiteren Versuchen zur Hydroborierung zeigte sich allerdings, dass Alkohol **163** unter Verwendung eines hohen Überschusses (10 eq.) von BH₃*THF nach anschließender Oxidation des resultierenden Borans in 54 % Ausbeute erhalten werden konnte. Die Notwendigkeit überschüssigen Borans könnte über eine mögliche Komplexbildung des Bors an

den MOM-Ether und damit verbundener Inhibierung der Boran-Addition an die Doppelbindung erklärt werden.

Da die notwendigen Organoborverbindungen für eine Suzukikupplung nicht dargestellt werden konnten, sollte nun als weitere Alternative die Hydroxygruppe in **163** gegen Brom substituiert werden, um einen Zugang zu Grignard- oder Organozinkverbindungen zu schaffen. Die Substitution unter Verwendung von NBS/PPh₃ und Br₂/PPh₃ in Acetonitril ergab zahlreiche Nebenprodukte. Die Aufreinigung der Produktgemische wurde durch die hohe Flüchtigkeit der Substanzen erheblich erschwert, so dass vorerst keine weiteren Versuche unternommen wurden. Eine aussichtsreichere Methode war dahingegen die Synthese des Tetrazols **161**.

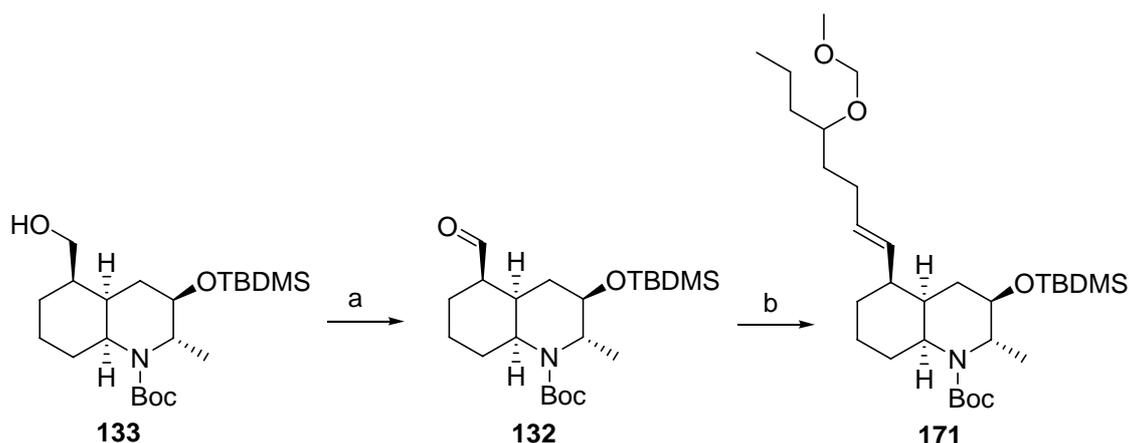


Schema 37: Synthese der Hydroxy-Seitenkette, Bedingungen: a) i) EtMgBr, 10 mol% CuCN, THF, -78 °C → -20 °C, dann ii) NaOH, Et₂O, RT, dann iii) VinylMgBr, 10 mol% CuCN, THF, -78 °C → -10 °C, 57 % (**158**), 45 % (**166**); b) MOMCl, iPr₂NEt, CH₂Cl₂, 93 % (**162**), 89 % (**167**); c) i) BH₃*THF, THF, -20 °C, ii) NaOH/H₂O₂, RT, 54 % (**163**), 58 % (**168**); d) 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol, DIAD, PPh₃, THF, 0 °C, 80 % (**164**), 89 % (**169**); e) mCPBA, CH₂Cl₂, RT, 98 % (**161**), 95 % (**170**).

Eine gängige Methode zur Darstellung von Sulfonen des Typs **161** für eine Julia-Kocienski Olefinierung ist die Mitsunobu Reaktion mit 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol und anschließender Oxidation des Thioethers zum Sulfon. Dieser Methode folgend wurde **163** in THF mit DIAD, PPh₃ und 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol in 89 % Aubeute in **164** überführt. Die Oxidation zum Sulfon gelang mit mCPBA in Dichlormethan und lieferte **161** in 95 % Ausbeute.

Für eine erste Testreaktion der Julia-Olefinierung wurde **133** mittels Swern-Oxidation zu dem Aldehyd **132** oxidiert (Schema 38). **161** wurde mit KHMDS in Toluol bei -78 °C deprotoniert und dann mit **132** versetzt. Nach Aufarbeitung der Reaktionslösung konnte das erwünschte Produkt **171** mittels ¹H-NMR identifiziert werden und zeigte damit den Nutzen

dieses Konzeptes zur Einführung der Hydroxy-Seitenkette. Als letzte Aufgabe in der Synthese der Seitenkette sollte nun die enantiomerenreine Verbindung ausgehend von S-(+)-Epichlorhydrin **165** dargestellt werden. Die gleiche Reaktionsfolge wie zuvor für die racemische Synthese beschrieben erbrachte schließlich die enantiomerenreine Verbindung **170**.



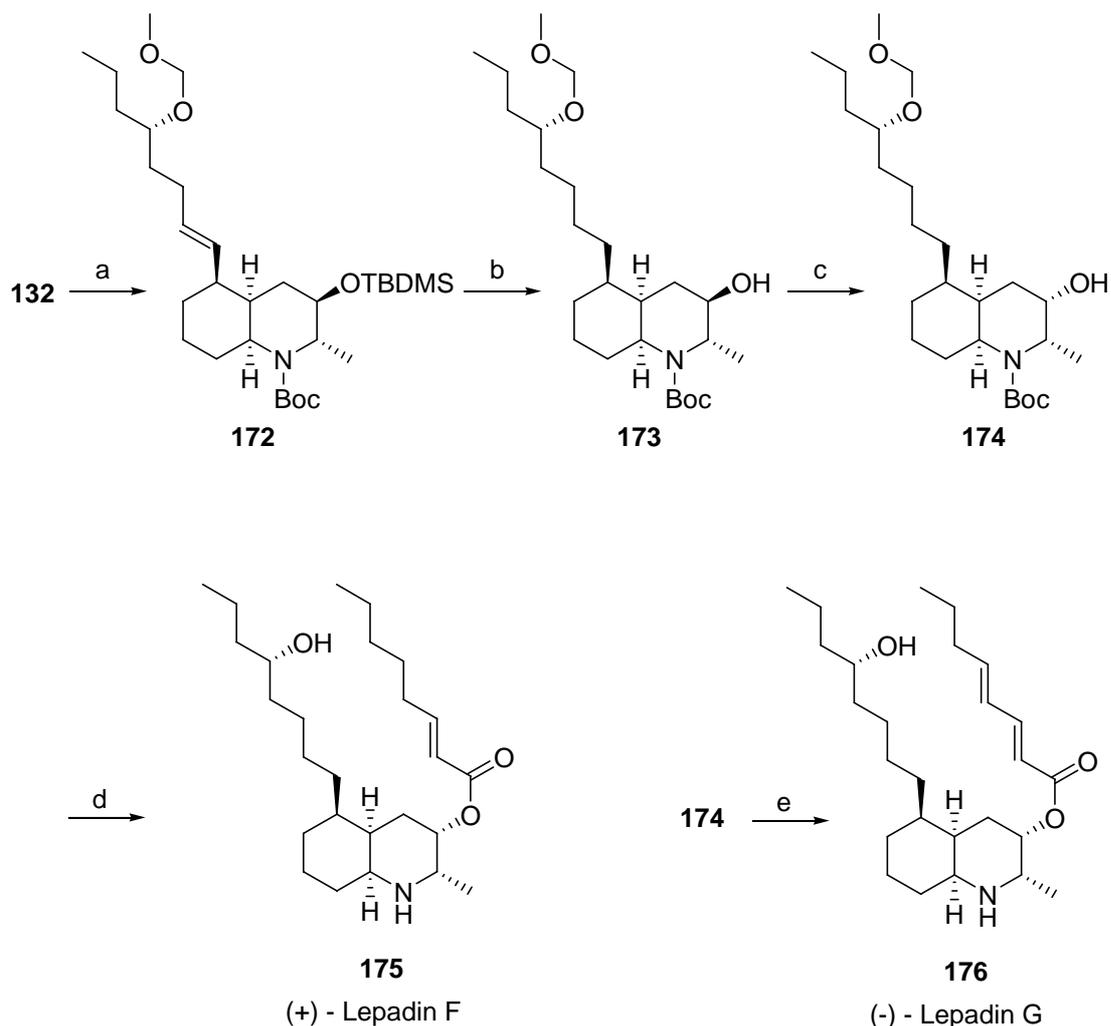
Schema 38: Julia-Kocienski Olefinierung, Bedingungen: a) Oxallylchlorid, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, 92 %; b) **161**, KHMDS, THF, -78 °C, 66 %.

2.3.5 Fertigstellung der Lepadine F und G

Zur vollständigen Synthese der Lepadine F und G musste nun Aldehyd **132** mit der enantiomerenreinen Verbindung **170** umgesetzt werden. Anschließend sollte dann der Silylether gespalten werden, der resultierende sekundäre Alkohol an C-3 invertiert und über Veresterung die letzte Seitenkette eingebracht werden. Saure Spaltung der Boc- und MOM-Schutzgruppe würden die fertigen Naturstoffe liefern.

Entsprechend der Reaktion mit dem racemischen Sulfon **161** wurde **170** mit KHMDS und Aldehyd **132** in THF bei -78 °C umgesetzt und lieferte **172** in 66 % Ausbeute (Schema 39). Die Doppelbindung in **172** wurde dann mittels Hydrierung über Pd/C in Methanol entfernt und die TBDMS-Schutzgruppe mit TBAF*2 H₂O in THF bei 60 °C entfernt. Die höhere Temperatur war an dieser Stelle essentiell zur vollständigen Spaltung des Silylethers und ergab **173** in 79 % Ausbeute. Die Inversion der Hydroxyfunktion war bereits in der Synthese der Lepadine D, E und H von Ma und Mitarbeitern über Dess-Martin Oxidation und anschließender NaBH₄-Reduktion beschrieben. Dieser Methode folgend wurde **173** in

Dichlormethan mit dem Dess-Martin-Periodinan versetzt und das resultierende Keton mit NaBH_4 in Methanol bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ quantitativ in das invertierte Produkt **174** überführt.



Schema 39: Fertigstellung der Synthese von Lepadin F und G, Bedingungen: a) **170**, KHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 66 %; b) i) H_2 , Pd/C, Methanol, ii) TBAF, THF, $60\text{ }^\circ\text{C}$, 79 % über 2 Stufen; c) i) DMP, CH_2Cl_2 , 2 h, RT, ii) NaBH_4 , $-55\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -40\text{ }^\circ\text{C}$, 100 % über 2 Stufen; d) i) 2-E-Octensäure, Trichlorbenzoylchlorid, DMAP, Toluol, RT, ii) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 50 % über 2 Stufen; e) i) 2E,4E-Octadiensäure, Trichlorbenzoylchlorid, DMAP, Toluol, RT, ii) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 50 % über 2 Stufen.

Bei der nun folgenden Veresterung mit 2E-Octensäure wurde ebenfalls von Ma die Beobachtung beschrieben, dass bei der Veresterung unter Verwendung von Carbodiimiden (DCC, EDCI) die Doppelbindung aus der Konjugation heraus wandern kann und Gemische der α,β - und β,γ -ungesättigten Ester gebildet werden. Die Veresterung nach Yamaguchi-Bedingungen^[84] (Trichlorbenzoylchlorid, DMAP) half, dieses Problem zu verhindern. Somit wurde auch **174** unter diesen Bedingungen mit 2E-Octensäure in Toluol umgesetzt. Anschließende Spaltung des MOM-Ethers und der Boc-Gruppe in TFA/ CH_2Cl_2 und chromatographische Aufreinigung ergab schließlich 9 mg (50%) Lepadin F **175**. Gleiches

Vorgehen unter Verwendung von 2E,4E-Octadiensäure resultierte in 9 mg (50%) Lepadin G **176**. 2E,4E-Octadiensäure wurde zuvor mittels Wittig-Horner Reaktion aus *trans*-2-Hexenal und Diethylphosphonoessigsäure nach einer Vorschrift von Coutrot^[85] dargestellt.

2.3.6 Vergleich der analytischen Daten mit den Naturstoffen

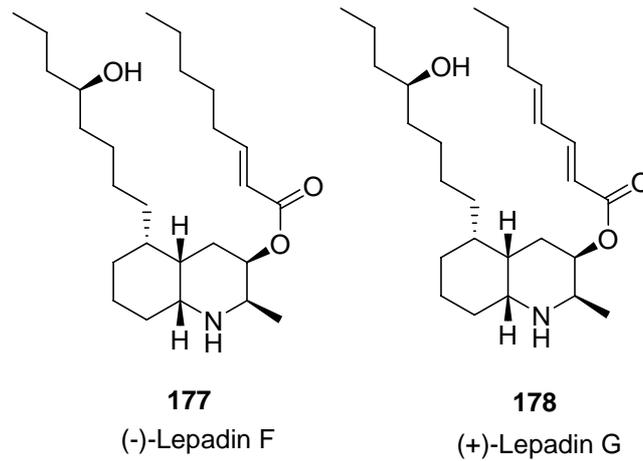
Vergleiche der ¹H-NMR und ¹³C-NMR Spektren mit den veröffentlichten Naturstoffen zeigte eine exakte Übereinstimmung der Daten. Der Drehwert von **176** besaß mit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.5^{\circ}$ (c=0.27, CH₂Cl₂) den entgegengesetzten Drehsinn des Naturstoffes ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.5^{\circ}$ (c=0.31, CH₂Cl₂)). Damit kann **176** als Enantiomer des Naturstoffes mit (-)-Lepadin G bezeichnet werden. Die absolute Konfiguration des Naturstoffes (+)-Lepadin G ist damit bewiesen (Abbildung 13).

Die Drehwert-Vergleiche (Tabelle 4) für **175** zeigten dagegen Unstimmigkeiten gegenüber den veröffentlichten Werten und diesen untereinander. Lepadin F wurde gleichzeitig von König und Davis charakterisiert und die Drehwerte in jeweils unterschiedlichen Lösungsmitteln vermessen. Davis erhielt $+5.5^{\circ}$ (c = 0.12, CH₂Cl₂) gegenüber dem von König ermittelten Wert von -1.5° (c = 0.1, CHCl₃). Für Verbindung **175** wurden in beiden Lösungsmitteln positive Werte erhalten.

Die verschiedenen Vorzeichen der ermittelten Drehwerte lassen auf Anhub keine eindeutige Zuordnung des Drehsinns des Naturstoffes zu. Gegen Null tendierende Drehwertbeträge können des Weiteren durch geringe Messungenauigkeiten oder Verunreinigungen Abweichungen in den hier vorliegenden Maßstäben besitzen. Obwohl eine exakte Zuordnung des Drehsinns nur durch direkten Vergleich mit dem Naturstoff möglich wäre, können aber Argumente gefunden werden, welche Verbindung **175** ebenfalls als Enantiomer des natürlichen Lepadin F darstellen: ¹³C-NMR sowie ¹H-NMR Daten stimmen genau mit den Angaben des Naturstoffes überein. Da **175** und **176** aus dem gemeinsamen Vorläufer **174** dargestellt wurden und **174** eindeutig als Enantiomer des Naturstoffes identifiziert werden konnte, sollte auch **175** das Enantiomer des Naturstoffes Lepadin F sein.

Eine Deklaration des Drehsinns von Naturstoff und Enantiomer soll an dieser Stelle aufgrund der Übereinstimmung der Messwerte für Verbindung **175** erfolgen. Daraus ergibt sich für **175** als Enantiomer die Bezeichnung (+)-Lepadin F und für den Naturstoff (-)-Lepadin F (Abbildung 13).

Lösungsmittel	Drehwert $[\alpha]_D^{20}$		
	Davis	König	175
CH ₂ Cl ₂	+5.5° (c = 0.12)	--	+1.5° (c = 0.27)
CHCl ₃	--	-1.5° (c = 0.1)	+8.8° (c = 0.25)

Tabelle 4: Drehwertvergleich für Lepadin F.**Abbildung 13:** Konfiguration der Naturstoffe (-)-Lepadin F und (+)-Lepadin G.

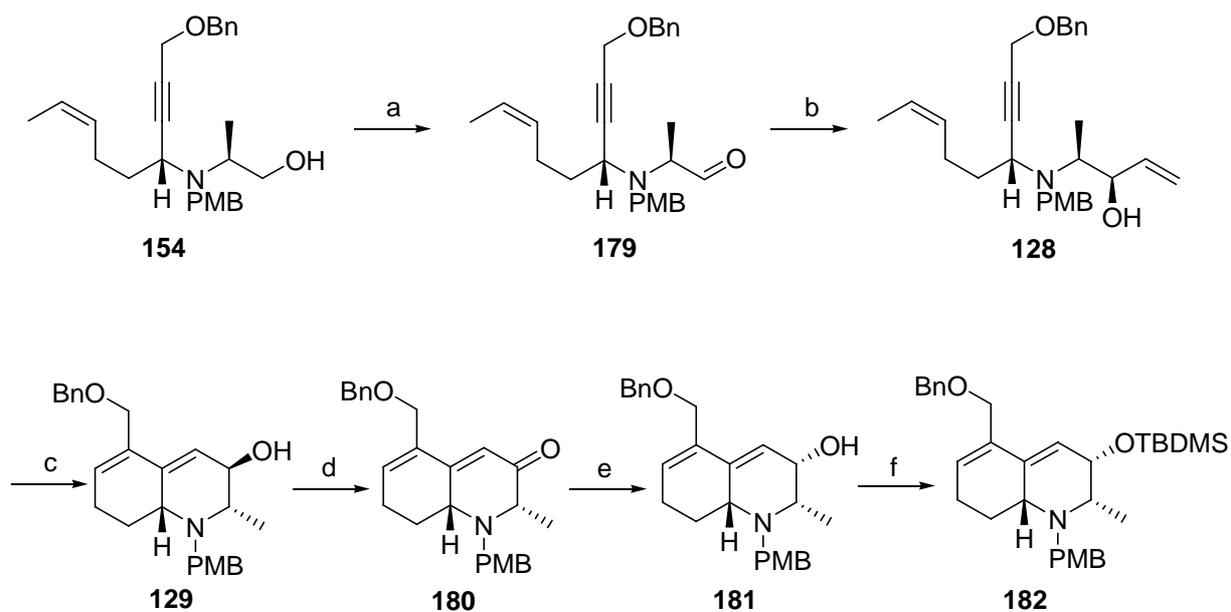
2.4 Synthese von Lepadin B

2.4.1 Darstellung des Hydriervorläufers 182

Für die Weiterführung der von Fischer begonnenen Synthese von Lepadin B^[78] wurde **154** (Schema 40) nach von ihm beschriebenen Methoden mittels Swern-Oxidation in den Aldehyd **179** überführt, welcher nach Vinylgrignard-Addition den Allylalkohol **128** bildete. Die Tandem-Ringschlussmetathese von **128** konnte nach den in der Synthese der Lepadine F und G optimierten Bedingungen (**Ru-1**, Dichlorethan, 60 °C) durchgeführt werden. **129** konnte somit in verbesserten 90 % gegenüber der beschriebenen Ausbeute von 62 % erhalten werden. Für die richtige stereochemische Lenkung der Hydrierung in das *cis*-Decahydroquinolin-Gerüst war es notwendig, die Unterseite des Moleküls sterisch abzuschirmen. Als geeignete Gruppe sollte auch hier ein TBDMS-Ether eingesetzt werden. Die Alkoholfunktion an C-3 musste somit vor der Hydrierung invertiert werden. Fischer nutzte an dieser Stelle ebenfalls die Methode der Oxidation gefolgt von einer Reduktion des resultierenden Ketons. Die räumliche Anordnung der Methylgruppe an C-2 sollte den Angriff eines Reduktionsmittels selektiv von der entgegengesetzten Seite ermöglichen, so dass der entstehende Alkohol anschließend die gleiche Orientierung wie die Methylgruppe besäße.

Wie Fischer bereits berichtete waren Methoden wie Swern-Oxidation, Dess-Martin-Oxidation und Mitsunobu-Reaktion erfolglos. Als Alternative zu der von Fischer angewendeten Ley-Oxidation wurde weiterhin eine TEMPO-Oxidation durchgeführt, welche allerdings ebenfalls keinen Umsatz erzielen konnte, sodass letztlich das Keton **180** mittels Ley-Oxidation (TPAP, NMO) in 68 % Ausbeute generiert wurde.

Bei der anschließenden stereoselektiven Reduktion in den Alkohol **181** zeigte sich unter Verwendung von L-Selectride, dass sich hierbei Gemische aus **181** und vermutlich den Produkten aus 1,4- und 1,6-Reduktion des ungesättigten Ketons **180** bildeten. Die Zusammensetzung dieser Gemische konnte durch hohe Verdünnung geringfügig zugunsten von **181** erhöht werden. Eine selektive Umsetzung war allerdings nicht möglich. Schließlich konnte ein Wechsel des Reduktionsmittels auf RedAl Abhilfe schaffen und **181** selektiv in 78 % Ausbeute bilden. Die nachfolgende Reaktion von **181** mit TBDMSCl und Imidazol in siedendem Dichlormethan erbrachte schließlich den Hydriervorläufer **182** mit der erfordernten Abschirmung der Molekülunterseite.



Scheme 40: Darstellung des Hydriervorläufers **182**, Bedingungen: a) Oxallylchlorid, DMSO, Et₃N, -78 °C, 99 %; b) VinylMgCl, THF, -78 °C, 82 %; c) 10 mol% **Ru-1**, Dichlorethan, 60 °C, 90 %; d), TPAP, NMO, Molsieb, Toluol, RT, 68 %; e) RedAl, THF, -78 °C, 78 %; f) TBDMSCl, Imidazol, CH₂Cl₂, 40 °C, 100 %.

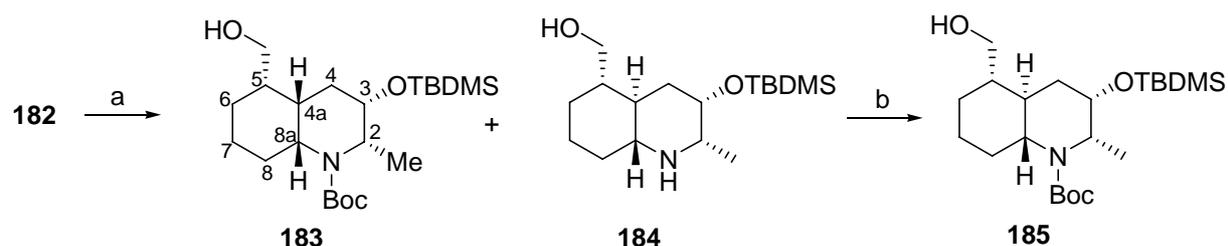
2.4.2 Hydrierung von **182**

Die ersten Versuche zur Hydrierung von **182** sollten analog der Hydrierung des Lepadin F und G Vorläufers **157** erfolgen. Die Erwartung war, dass zunächst die Hydrierung der Doppelbindungen selektiv von der Oberseite statt findet und die PMB-Schutzgruppe abgespalten wird. Dann könnte das freie Amin Boc geschützt und durch erneute Hydrierung der Benzylether gespalten werden. Der freigesetzte Alkohol würde im nächsten Schritt zu dem Aldehyd oxidiert werden können.

Im Gegensatz zu der Hydrierung von **157** erbrachte die Hydrierung von **182** bei 15 bar H₂-Druck nach 3 d ein Produktgemisch, dessen ¹H-NMR keine aromatischen Signale mehr aufwies. Es fand somit eine komplette Abspaltung der PMB- und der Benzyl-Schutzgruppe statt. Das Rohprodukt der Hydrierung wurde dann mit Boc₂O, in wenig Dichlormethan angelöst, versetzt und bei RT und 60 °C insgesamt 2 d gerührt. Die Säulenchromatographische Aufreinigung der Reaktionsmischung ergab 24 % eines Boc-geschützten Derivates **183** und 57 % ungeschütztes **184** (Schema 41). Zu dieser Zeit war die Stereochemie der Verbindungen **183** und **184** noch unklar und wurde hier nur zum besseren Verständnis vorweggenommen. Die ungeschützte Verbindung **184** wurde erneut mit Boc₂O versetzt und weitere 2 d bei 80 °C gerührt. Diese harscheren Reaktionsbedingungen erwirkten

zum einen die Überführung des Amins in das erwünschte tert-Butylcarbamat, zusätzlich allerdings wurde die Hydroxyfunktion ebenfalls als tert-Butylcarbonat geschützt. Da Carbonate leicht basisch wieder zu spalten sind, wurde diese Verbindung bis zur vollständigen Spaltung mit K_2CO_3 in siedendem Methanol gerührt. Das Produkt **185** dieser Reaktion sollte identisch mit **183** sein.

Erstaunlicherweise zeigten die NMR-Spektren der Verbindungen **183** und **185** unterschiedliche Signale. Vor allem die Tieffeld verschobenen Signale für H-8a, H-2 und H-3 (Abbildung 14) lagen in **183** im Verhältnis 1:1 aufgespalten vor und deuteten auf das Vorhandensein zweier Konformationen des Moleküls hin, wohingegen das Spektrum von **185** auf nur eine vorliegende Konformation hinwies. Eine solche Aufspaltung in Rotamerensignalsätze konnte auch von Kibayashi^[73] für ähnliche *cis*-verknüpfte Decahydroquinolin-Gerüste beobachtet werden und ließ so die Vermutung aufkommen, dass **183** die erhoffte Stereochemie besaß. NOE-Messungen waren an dieser Stelle noch erfolglos, da die interessanten Signale für H-4a und H-5 von anderen Signalen überlagert wurden.



Schema 41: Hydrierung von **182**, Bedingungen: a) i) 15 bar H_2 , Pd/C, Methanol, ii) Boc_2O , CH_2Cl_2 , 60 °C, 24 % (**183**), 57 % (**184**); b) i) Boc_2O , CH_2Cl_2 , 80 °C, ii) K_2CO_3 , Methanol, 70 °C, 16 %.

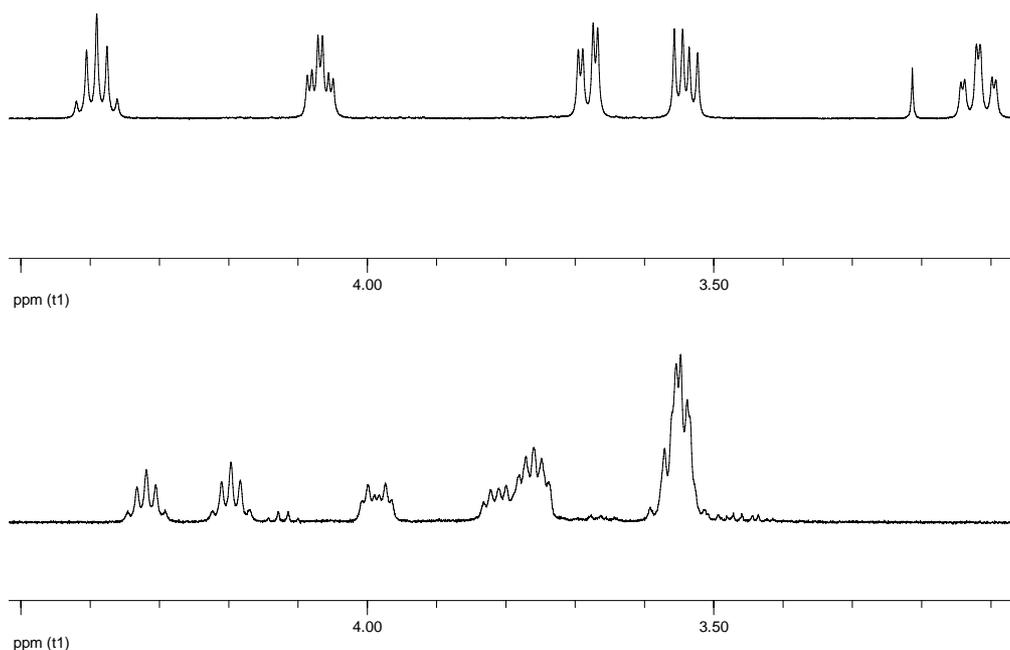
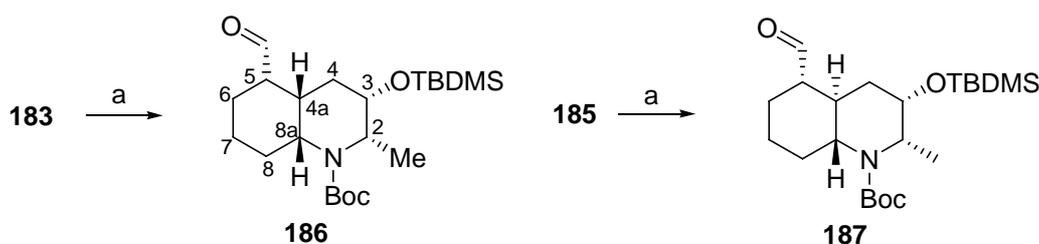


Abbildung 14: ¹H-NMR Ausschnitt von **183** (unten) und **185** (oben).

Eine bessere Charakterisierung der Verbindungen sollte nach Oxidation des Alkohols in den Aldehyd möglich sein, da der elektronenziehende Effekt der Carbonylgruppe die Signale für H-4a und H-5 ebenfalls weiter in den Tieffeld-Bereich und damit aus den übrigen aliphatischen Signalen heraus verschieben müsste. **183** und **185** wurden somit mittels Swern-Oxidation in die entsprechenden Aldehyde **186** und **187** (Schema 42) überführt. Wie erwartet konnten nun die Signale im ¹H-NMR eindeutig zugeordnet werden. NOE-Messungen bestätigten schließlich die vermutete Stereochemie der Verbindungen (Tabelle 5): NOEs zwischen H-4a und H-8a (0.9 % NOE) bzw. H-4a und H-3 (1.6 % NOE) sowie H-5 und H-8a (0.4 % NOE) in **186** sind eindeutige Indizien für die angenommene Stereochemie des *cis*-Decahydroquinolins. In **187** kann zu H-4a entsprechend seiner *anti*-Stellung zu H-2, H-3 H-5 und H-8a kein NOE gemessen werden. Das Stereozentrum an C-5 ist weiterhin über einen NOE zwischen H-5 und H-8a (0.3 % NOE) verifiziert. Somit konnte auch das ¹H-NMR Spektrum von **185** erklärt werden: Das *trans*-verknüpfte Decahydroquinolin kann nur in einer Konformation vorliegen und nicht zu Rotamerenmischungen führen.



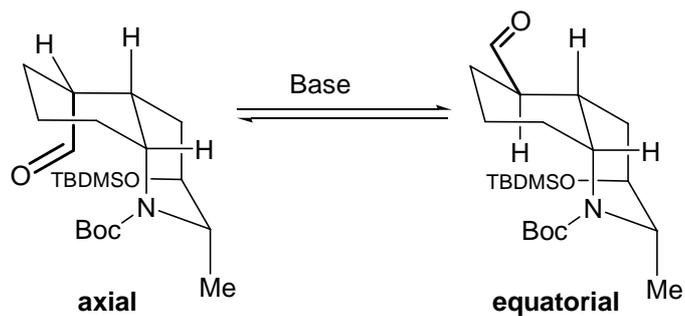
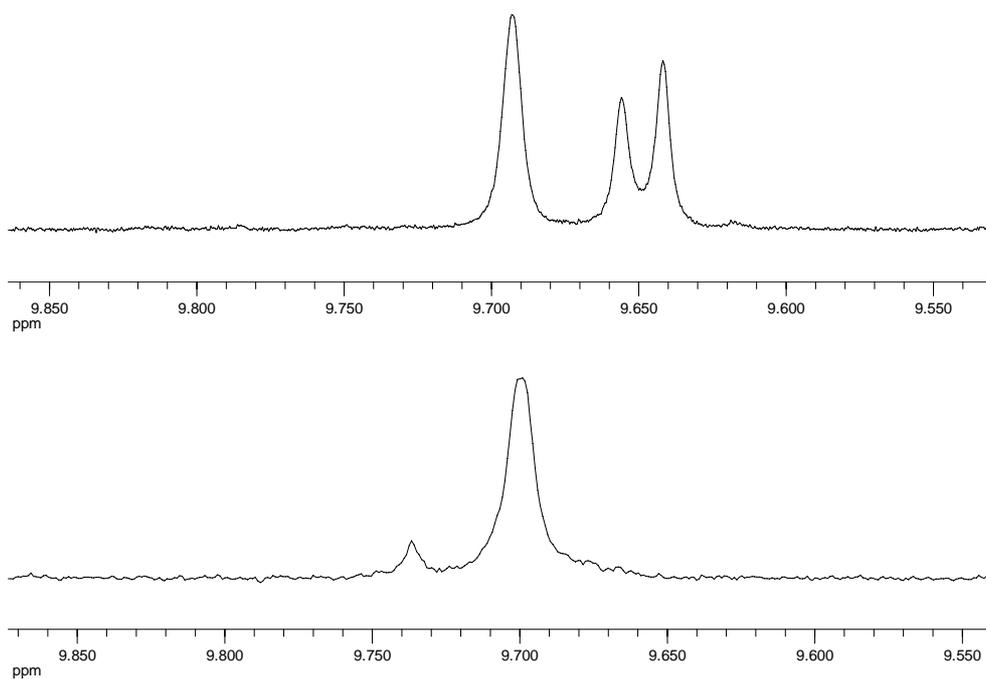
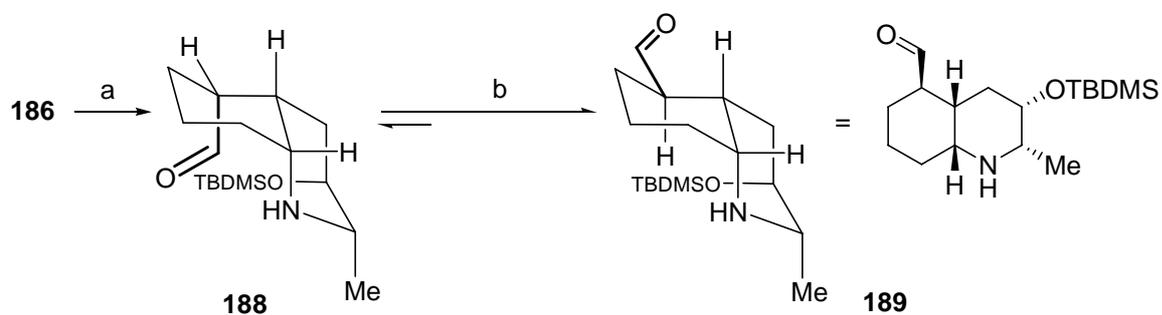
Schema 42: Swern-Oxidation von **183** und **185**, Bedingungen: a) Oxallylchlorid, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, 77 % (**186**), 91 % (**187**).

Proton	186	187
H-4a – H-8a	0.9 % NOE	--
H-4a – H-3	1.6 % NOE	--
H-5 – H-8a	0.4 % NOE	0.3 % NOE

Tabelle 5: NOEs der Verbindungen **186** und **187**.

2.4.3 Epimerisierung des Aldehyds **186**

Als nächster Schritt sollte die basenkatalysierte Epimerisierung des C-5 Stereozentrums in **186** erfolgen. Die energetisch ungünstigere axiale Position des Aldehyds müsste durch Enolat-Generierung und Reprotonierung in die equatoriale Position verschoben werden können (Abbildung 15). Hierzu wurde **186** in Methanol gelöst und mit K₂CO₃ bei RT gerührt. Die Epimerisierung konnte anhand der chemischen Verschiebung der Aldehydsignale im ¹H-NMR verfolgt werden (Abbildung 16). Allerdings zeigte sich, dass sich ein Gleichgewicht zwischen beiden Konfigurationen einstellte und die Epimerisierung nicht vollständig verlief. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Ma^[75] beschrieben. Dort konnte das Gleichgewicht in die gewünschte Richtung gedrängt werden, nachdem die Boc-Gruppe entfernt worden war. Somit wurde **186** mit TFA in Dichlormethan versetzt und 30 Minuten bei RT gerührt (Schema 43). Nach Einengen der Reaktionslösung wurde der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit K₂CO₃ versetzt. Bereits nach wenigen Minuten konnte mittels ¹H-NMR die vollständige Inversion des Aldehyds zu **189** nachgewiesen werden (Abbildung 16). Leider zersetzte sich ein Großteil der Verbindung bei dieser Reaktion, so dass am Ende nur analytische Mengen gewonnen werden konnten.

Abbildung 15: Epimerisierung von **186**.Abbildung 16: ^1H -NMR der Aldehyd-Protonen in **186** (oben) und **189** (unten).

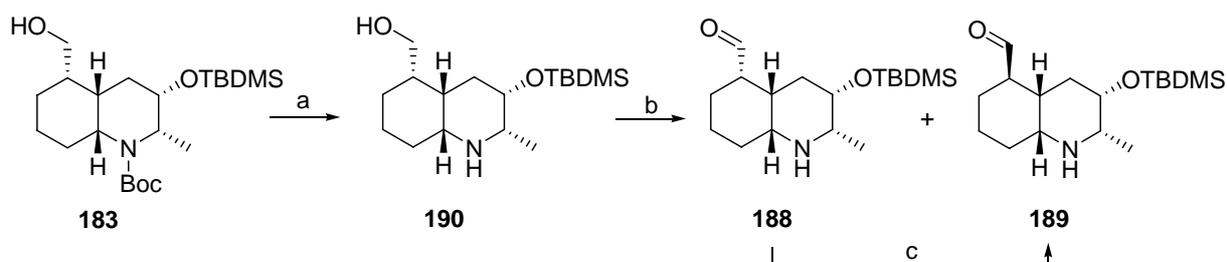
Schema 43: Epimerisierung nach Boc-Abspaltung, Bedingungen: a) TFA, CH_2Cl_2 , RT; b) K_2CO_3 , Methanol, RT.

2.4.4 Versuche zur Schutzgruppeneinsparung

Für eine erneute Synthese stellte sich als Schlussfolgerung dieser Beobachtungen die Frage, ob die Einführung der Boc-Schutzgruppe nicht umgangen werden könnte. Da sich die Einführung der Boc-Gruppe an das Amin bereits als langsam ablaufende Reaktion erwies, könnte das Amin sterisch soweit abgeschirmt sein, dass es in den noch folgenden Reaktionsschritten (Swern-Oxidation und Wittig-Horner Reaktion) auch ungeschützt eingesetzt werden könnte. Neben der Schutzgruppeneinführung würden mit der zur Epimerisierung erforderlichen Spaltung der Schutzgruppe zwei Syntheseschritte eingespart werden können.

Zum Testen dieser Strategie wurde **183** (Schema 44) mit TFA in Dichlormethan in das freie Amin **190** überführt. Die Swern-Oxidation von **190** resultierte in einer Mischung des Aldehyds **188** und des epimerisierten Aldehyds **189**. Das in der Swern-Oxidation eingesetzte Triethylamin konnte hier bereits eine teilweise Epimerisierung erwirken. Durch Behandeln mit K_2CO_3 in Methanol wurde **188** schließlich vollständig in **189** überführt. Wie zuvor bereits erwähnt wurde bei der Epimerisierung unter anderem die Zersetzung des Aldehyds beobachtet. Die Neigung zur Zersetzung verbot an dieser Stelle eine säulenchromatographische Aufreinigung, sodass **189** in der weiterführenden Synthese unmittelbar weiter umgesetzt und erst im folgenden Syntheseschritt aufgereinigt werden sollte.

Es konnte jedoch bewiesen werden, dass auf eine zusätzliche Schutzgruppeneinführung und Wiederabspaltung in der Darstellung des Aldehyds **189** verzichtet werden könnte. Für die Synthese von Lepadin B müsste nun die Hydrierung des Silylethers **182** in das Decahydroquinolin **190** und unmittelbar anschließende Swern-Oxidation erfolgen. Zunächst sollen allerdings in weiteren Versuchen Optimierungsmöglichkeiten für die Hydrierung untersucht werden.



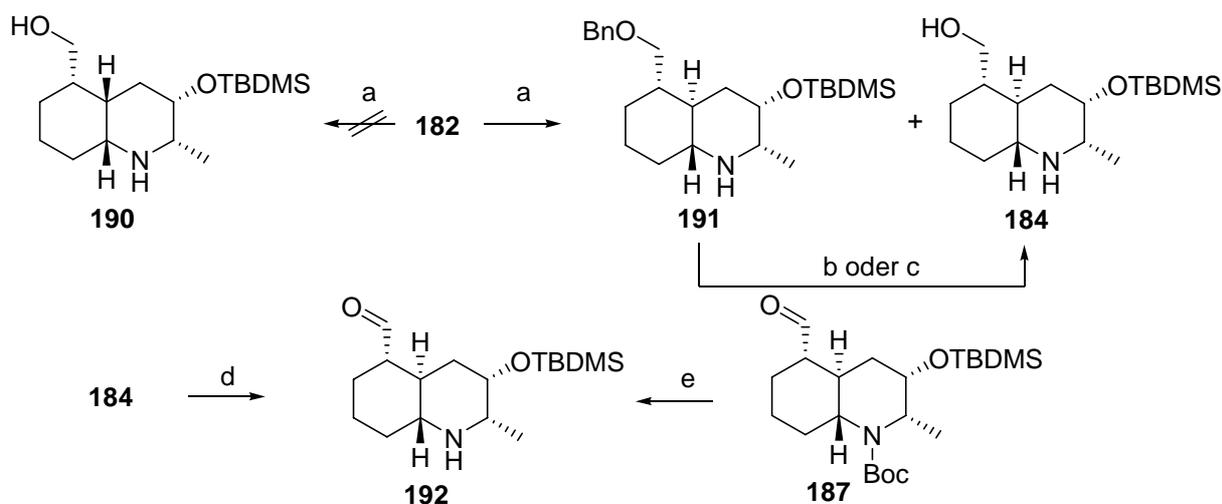
Schema 44: Swern-Oxidation ohne Boc-Schutzgruppe, Bedingungen: a) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 100 %; b) Oxallylchlorid, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$; c) K_2CO_3 , Methanol, RT.

2.4.5 Versuche zur Optimierung der heterogenen Hydrierung

Nach einigen Hydrierexperimenten zeigte sich, dass die Bildung der erwünschten Struktur **190** nur unter erhöhtem Druck zu ermöglichen war. Die Hydrierung von **182** bei Normaldruck (Schema 45) mit Pd/C in Methanol resultierte ausschließlich in der Isolierung der *trans*-verknüpften Decahydroquinoline **191** und **184**.

191 konnte in **184** durch Hydrierung unter erhöhtem Druck (10-20 bar) nach einigen Tagen Reaktionszeit überführt werden. Nach weiteren Optimierungsversuchen stellte sich heraus, dass die Zugabe von 1 eq. HCl in die Hydriermischung von **191** die Spaltung des Benzylethers auch bei Ballon-Überdruck nach 1 d ermöglichte. Die Zugabe von HCl zur Hydrierung von **182** resultierte dahingegen in der erhöhten Bildung von Zersetzungsprodukten. Die geplante Hydrierung von **182** zu **190** müsste damit in zwei Schritten erfolgen, bei denen zuerst die Doppelbindungen und die PMB-Schutzgruppe reduziert werden und anschließend nach Zugabe von HCl der Benzylether abgespalten wird.

Die Stereochemie der Hydrierprodukte **191** und **184** konnte wiederum nach Swern-Oxidation von **184** in den Aldehyd **192** aus $^1\text{H-NMR}$ und NOE Experimenten ermittelt werden. An dieser Stelle erhielt man auch den Beweis für die Annahme, dass das freie Amin in diesem Reaktionsschritt nicht stören würde. Eine zusätzliche Schutzgruppeneinführung am Stickstoff war damit nicht mehr notwendig. Eine letzter Nachweis der Konfiguration dieser Verbindung erfolgte nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in **187**. Die NMR Daten der resultierenden Verbindung stimmten mit denen der Verbindung **192** überein.



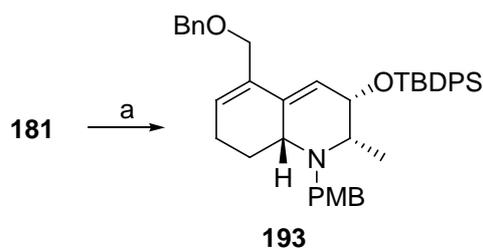
Schema 45: Hydrierung bei Normaldruck, Bedingungen: a) H_2 (Ballon), Pd/C, Methanol, RT, 41 % (**191**), 27 % (**184**); b) H_2 (10-20 bar), Pd/C, Methanol, RT; c) H_2 (Ballon), 1 eq. HCl, Pd/C, Methanol, RT, 73 %; d) Oxallylchlorid, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 76 %; e) TFA, CH_2Cl_2 , RT.

Kinetische Untersuchungen des Reaktionsablaufes mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie zeigten deutliche Reaktivitätsunterschiede der einzelnen zu hydrierenden Gruppen im Molekül. Während die PMB-Schutzgruppe innerhalb einiger Stunden und der Benzylether erst nach Tagen abgespalten wird, findet die Hydrierung der Doppelbindungen schnell innerhalb von ein bis zwei Stunden statt. Dabei wird die Doppelbindung an C-5 zuerst wie geplant selektiv von der Oberseite reduziert, anschließend die zweite Doppelbindung an C-4 unter bevorzugter Ausbildung der erwähnten *trans*-Verknüpfung. Die fehlende Stereokontrolle in diesem Schritt ist so gesehen unverständlich, da die sterische Abschirmung des Moleküls scheinbar bei der Hydrierung an C-5 eine ausreichende Kontrolle ermöglicht. Bei diesem ersten Schritt wird außerdem die Konfiguration an C-5 so gebildet, dass die Abschirmung der Molekülunterseite noch verstärkt werden sollte. Die Erklärung dieses Phänomens muss in der energetischen Bevorzugung der *trans*-Verbindung zu suchen sein. Für diesen Aspekt würde die Notwendigkeit hoher Drücke zur Bildung der *cis*-Verbindung **190** sprechen, da dies einer kinetischen Reaktionsführung entspricht, also das kinetisch bevorzugte, energetisch ungünstigere Produkt liefert.

Eine Steigerung der Selektivität sollte durch noch verbesserte sterische Abschirmung der Unterseite des Moleküls möglich sein.

Zur Veränderung der sterischen Umgebung sollte die TBDMS-Schutzgruppe gegen TBDPS oder TIPS ausgetauscht werden. Reaktion von **181** mit TBDPSCl und Imidazol in Dichlormethan ergab den Silylether **193** (Schema 46). Die Hydrierung von **193** fand allerdings unter Bildung zahlreicher Nebenprodukte statt, so dass keine Identifizierung der erhofften Komponenten möglich war.

Die Reaktion von **181** mit TIPSCl und Imidazol in Dichlormethan ergab keinen Umsatz in den gewünschten Silylether. Auch wiederholte Reaktion in DMF bei 80 °C und Zusatz von DMAP konnte keine Produktbildung ermöglichen. Der sterische Anspruch der TIPS-Schutzgruppe schien bereits für deren Einführung zu groß zu sein.



Schema 46: TBDPS-Schützen, Bedingungen: a) TBDPSCl, Imidazol, CH_2Cl_2 , 40 °C.

Als letzte heterogene Alternative sollte noch ein Wechsel des Katalysators untersucht werden. Weitere Hydrierungen wurden mit Rhodium auf Al_2O_3 und mit PtO_2 durchgeführt. Bei der Hydrierung bei 30 bar H_2 -Druck über $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ zeigte sich zwar bereits nach einem Tag eine vollständige Spaltung beider Schutzgruppen, es überwiegte allerdings die Bildung zahlreicher Nebenprodukte. Das erhoffte Produkt konnte nicht nachgewiesen werden.

Eine Hydrierung unter gleichen Bedingungen mit PtO_2 erlaubte die selektive Reduktion der Doppelbindungen ohne Spaltung der Schutzgruppen. Eine anschließende Hydrierung über Pd/C zur Entfernung der PMB- und Benzyl-Schutzgruppe verlief allerdings wiederum unter Zersetzung der Verbindung.

2.4.6 Versuche zur homogenen Hydrierung

Eine weitere Möglichkeit, erhöhte Selektivitäten in der Hydrierung zu realisieren besteht in der Verwendung homogener Katalysatoren.^[86] Die in Lösung einsetzbaren homogenen Katalysatoren bringen meist durch ihre Ligandensphäre eigenen sterischen Anspruch mit. Die Wechselwirkung der gelösten Substrat- mit den gelösten Katalysatormolekülen ist damit viel besser durch sterische Effekte beeinflussbar.

Ein gängiger und oft bewährter homogener Hydrierkatalysator ist der Wilkinson-Katalysator $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$.^[86] Die Hydrierung von **182** mit $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ ergab allerdings bei unterschiedlichen Temperaturen, Lösungsmitteln sowie bei hohem Druck keinen Umsatz. Es konnte ausschließlich Edukt isoliert werden.

Der Wechsel auf den viel reaktiveren Crabtree-Katalysator $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PCy}_3)(\text{Py})]\text{PF}_6$ ^[86] sollte auf verschiedene Weise Abhilfe schaffen. Neben der zu erwartenden höheren Reaktivität bei der Hydrierung von **182** sollten weiterhin die stark koordinierenden Eigenschaften des Katalysators gegenüber polaren funktionellen Gruppen genutzt werden. Anstelle der sterischen Abschirmung in **182** könnte die Hydrierung durch Koordination des Katalysators an die Hydroxygruppe in **129** von der Oberseite erfolgen (Abbildung 17). Die Umsetzung der Verbindungen **182** und **129** in Dichlormethan mit $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PCy}_3)(\text{Py})]\text{PF}_6$ unter H_2 -(Ballon)-Atmosphäre resultierten allerdings ebenfalls in keinem Umsatz.

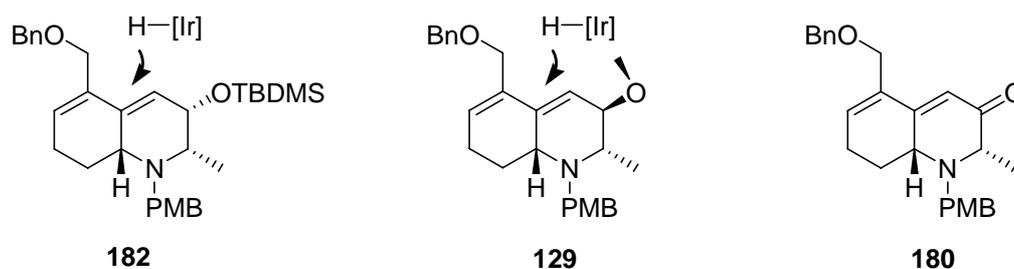


Abbildung 17: Hydrierung mit dem Crabtree Katalysator.

Dennoch wurde die Strategie der koordinativ gelenkten Hydrierung weiter verfolgt. Das mittels Ley-Oxidation aus **129** erzeugte ungesättigte Keton **180** müsste die Möglichkeit der 1,4 Reduktion bieten so wie sie unter Verwendung des Stryker Katalysators in Kapitel 1 angewendet wurde. Die Methylgruppe in **180** sollte die Unterseite des Moleküls ausreichend abschirmen, um eine Wasserstoffübertragung von der Oberseite des planaren π -Systems zu ermöglichen.

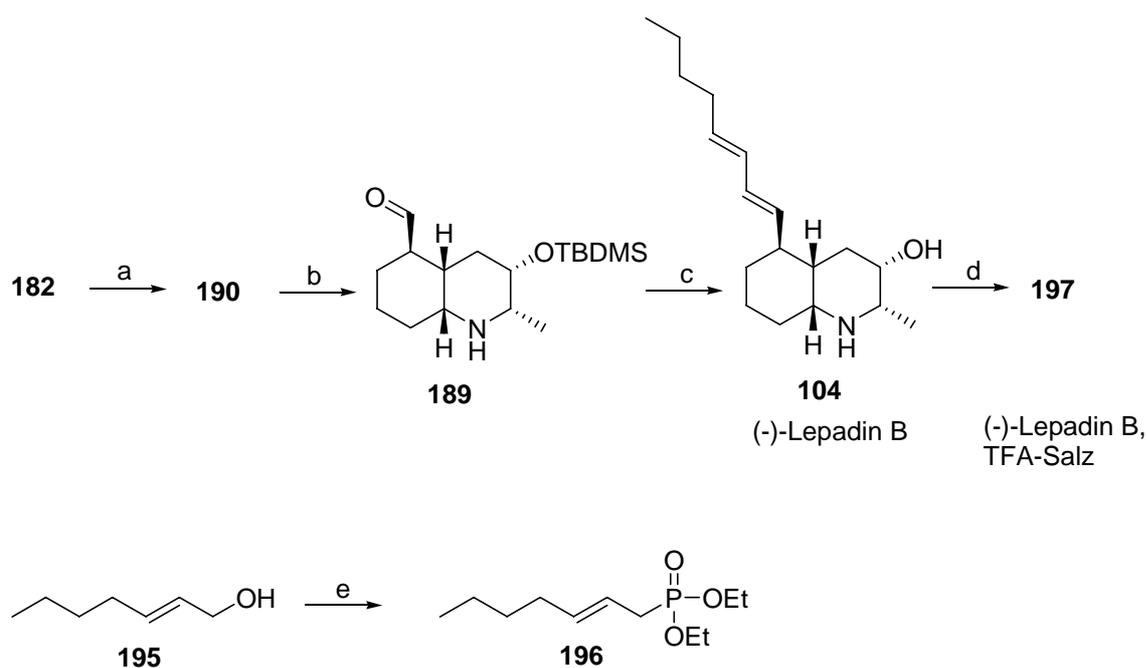
180 wurde in Toluol mit Tris(triphenylphosphin)-kupferhydrid-Hexamer versetzt. Als Hydridquelle diente zum einen erneut PMHS und in einem weiteren Versuch molekularer Wasserstoff. Auch hier konnte keine Reaktion realisiert werden.

Da bisher keine Reaktion der homogenen Hydrierungen erfolgsversprechende Ergebnisse geliefert hat, wurden weitere Versuche mit anderen homogenen Katalysatoren vorerst aufgeben und zunächst die Synthese von Lepadin B ausgehend von **190** weitergeführt. Da sich gezeigt hat, dass **190** durch hohe Drücke unter Verwendung von Pd/C als Katalysator gebildet werden kann, soll eine Hydrierung bei möglichst hohem Druck ausreichende Mengen dieser Komponente zur Verfügung stellen.

2.4.7 Fertigstellung von Lepadin B

Zur Vollendung der Synthese von Lepadin B (Schema 47) wurde **182** bei 50 bar H_2 -Druck mit Pd/C in Methanol 3 h hydriert, bis mittels 1H -NMR Spektroskopie die Reduktion der Doppelbindungen und die Abspaltung der PMB-Gruppe detektiert werden konnte. Dann wurde 1 eq. HCl der Reaktionsmischung zugefügt und weitere 16 h bei 2 bar H_2 -Druck hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators und Einengen der Reaktionslösung wurde eine Mischung der Isomere **190** und **184** im Verhältnis 1:2 erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigung ergab **190** in 23 % Ausbeute und wurde mittels Swern-Oxidation und anschließender Epimerisierung in Methanol/ K_2CO_3 in den Aldehyd **189** überführt. **189** wurde

dann in einer Wittig-Horner Reaktion mit dem Phosphonat **196**, welches in zwei Stufen aus Heptenol **195** dargestellt wurde, umgesetzt und das Rohprodukt dieser Reaktion mit TBAF in siedendem THF zur Spaltung des Silylethers versetzt. Es resultierten 2 mg (-)-Lepadin B **104** in Form eines farblosen Öls. Zum Vergleich mit den Daten des isolierten Naturstoffes wurde **104** mit TFA in Dichlormethan in das Trifluoracetat **197** überführt. Drehwert und NMR-Daten dieser Verbindung stimmten mit den veröffentlichten Angaben des isolierten Naturstoffes überein.



Schema 47: Fertigstellung von (-)-Lepadin B **104**, Bedingungen: a) H₂ (50 bar), Pd/C, Methanol, RT, 23 %; b) i) Oxallylchlorid, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, ii) K₂CO₃, Methanol, 50 %; c) i) **196**, KHMDs, THF, -78 °C, ii) TBAF, THF, 70 °C, 50 % über 2 Stufen; d) CH₂Cl₂, TFA, RT, 99 %; e) i) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 73 %, ii) P(OEt)₃, 110 °C, 67 %.

2.5 Zusammenfassung

Es wurde die erste Totalsynthese der Lepadine F und G und eine weitere Synthese von Lepadin B beschrieben.

Die drei-Komponenten-Kupplung zwischen *cis*-4-Hexenal, geschütztem Propargylalkohol und geschütztem L-Alanin ergab die diastereomeren Propargylamine **139** und **140**. Anschließende Reduktion, Swern-Oxidation und Vinyl-Grignard Addition bildete die Allylalkohole **128** und **135**, welche mittels Tandem En-In-En Ringschlussmetathese in die Hexahydroquinoline **129** und **134** überführt wurden.

Ausgehend von **134** wurde das Decahydroquinolin **133** als Vorläufer für die Lepadine F und G mittels stereoselektiver Hydrierung dargestellt. Die gemeinsame Hydroxy-Seitenkette der Lepadine F und G konnte enantioselektiv aus S-(+)-Epichlorhydrin aufgebaut und mittels Julia-Kocienski Olefinierung eingeführt werden. Nach Inversion der Alkoholfunktion konnte durch Yamaguchi-Veresterung mit 2E-Octensäure (+)-Lepadin F und mittels Veresterung mit 2E,4E-Octadiensäure (-)-Lepadin G dargestellt werden. Vergleich der NMR-Daten und Drehwerte identifizierten diese als Enantiomere der Naturstoffe. Die absolute Konfiguration der Naturstoffe konnte damit erstmals aufgeklärt werden.

Ausgehend von **129** wurde mittels Ley-Oxidation und stereoselektiver Reduktion der Alkohol an C-3 invertiert. Die Abschirmung der Molekülunterseite durch Überführung des Alkohols in den TBDMS-Ether **182** sollte in anschließender stereoselektiver Hydrierung das Decahydroquinolin **190** liefern. Die Hydrierung bei 50 bar H₂-Druck lieferte ein Gemisch der Decahydroquinoline **190** und **184** in der Zusammensetzung 1:2. Nach säulenchromatographischer Trennung des Gemisches wurde **190** weiterhin mittels Swern-Oxidation und basenkatalysierter Epimerisierung in den Aldehyd **189** überführt. Einführung der Seitenkette mittels Wittig-Horner Reaktion und Spaltung des Silylethers ergab (-)-Lepadin B.

Zusammenfassend konnte ein Konzept entwickelt werden, das den Aufbau verschiedener Decahydroquinoline über Tandem-En-In-En-Ringschlussmetathese und stereoselektiver Hydrierung erlaubt. Es konnte gezeigt werden, dass hierüber der Zugang zu *cis*-verknüpften sowie *trans*-verknüpften Decahydroquinolinen möglich ist. (+)-Lepadin F und (-)-Lepadin G konnten über 19 Stufen in 2 % Gesamtausbeute und (-)-Lepadin B über 13 Stufen in 1 % Gesamtausbeute dargestellt werden.

Kapitel 3: Experimenteller Teil

3.1 Allgemeine Angaben

^1H -NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer DRX 500 (500.1 MHz) und AM 400 (400 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Lösungsmittel sind für die jeweiligen Substanzen vermerkt. Die chemischen Verschiebungen sind als dimensionslose δ -Werte in ppm angegeben. Als externer Standard diente der jeweilige Lösungsmittelpeak. Die Anzahl der Protonen wurde durch Integration der Signale bestimmt. Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, br = breites Signal.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer DRX 500 (125.8 MHz) und AM 400 (100.6 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Lösungsmittel sind für die jeweiligen Substanzen vermerkt. Die chemischen Verschiebungen sind als dimensionslose δ -Werte in ppm angegeben. Als externer Standard diente der jeweilige Lösungsmittelpeak. Die Anzahl der direkt gebundenen Protonen wurde durch DEPT-Messungen ermittelt.

2D-NMR-Spektren (COSY, HMBC, HMQC) wurden mit dem Spektrometer DRX 500 (500.1 MHz) und AM 400 (400 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. COSY und HMBC wurden mit Gradientenfeld, HMQC Spektren ohne Gradienten aufgenommen.

IR-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer* Spektrometer 881 als ATR (*Attenuated Total Reflectance*) gemessen. Die Banden sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Bandenintensitäten sind wie folgt abgekürzt: s = stark, m = mittelstark, w = schwach, br = breite Bande.

MS- und HR-MS-Spektren wurden auf einem *Finnigan* MAT 95 SQ oder *Varian* MAT 711 aufgenommen. Die Proben wurden über einen Direkteinlass gemessen und bei einem Ionisierungspotential von 70 eV durch Elektronenstoß ionisiert. Die Verdampfungstemperatur wurde jeweils vermerkt. Die relativen Signalintensitäten sind als Prozentwerte in runden Klammern angegeben.

Drehwerte wurden an einem Polarimeter 341 der Firma *Perkin-Elmer* bei RT und der Wellenlänge von 589 nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Das verwendete Lösungsmittel ist entsprechend vermerkt. Die Konzentrationen der vermessenen Lösungen sind in g/100 ml angegeben.

Elementaranalysen wurden mit einem Elementar Vario El der Firma *Analytik Jena* durchgeführt.

Diethylether wurde über Kaliumhydroxid vorgetrocknet, über Natriumdraht/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre bis zur Blaufärbung unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.

Tetrahydrofuran wurde über Kaliumhydroxid und CuI vorgetrocknet, über Natrium/Benzophenon in einer Stickstoffatmosphäre bis zur Blaufärbung unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.

Methanol wurde in einer Stickstoffatmosphäre über Magnesium getrocknet, unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid in einer Stickstoffatmosphäre getrocknet, unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert.

DMSO und **DMF** wurden in p. a., bzw. absolut Qualität bezogen.

Deuteriertes Chloroform (CDCl₃) (Merck, 99.5 %), **deuteriertes Methanol (d₄-MeOD)** (Deutero, 99.5 %), **deuteriertes Dimethylsulfoxid (d₆-DMSO)** und **Deuterowasser (D₂O)** (Deutero, 99.5 %) wurden ohne weitere Behandlung eingesetzt.

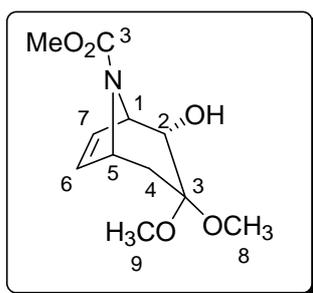
Dünnschichtchromatogramme wurden auf Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator 254 der Firma *Merck* (Kieselgel 60 F 254, Schichtdicke 0.2 mm) entwickelt. Zur Detektion wurden UV-Licht der Wellenlänge 254 nm oder Sprühreagenzien (Kaliumpermanganat-Lösung in Wasser, Molybdätosphorsäure-Lösung in Essigsäure) verwendet.

Säulenchromatographien wurden mit Flash-Kieselgel (Korngröße 0.040-0.063 mm) und LiChroprep® RP-18 (0.040 – 0.063 mm) der Firma *Merck* bei 0.8 - 1.0 bar Überdruck durchgeführt.

Chemische Namen für die synthetisierten Verbindungen wurden mit dem *BEILSTEIN* AutoNom Programm Version 4.0 erstellt und entsprechen der Beilstein Nomenklatur. In einigen Fällen wurde zum besseren Verständnis von dieser Nomenklatur abgewichen. Die Nummerierung der Atome in den Abbildungen dient ausschließlich der Signalzuordnung der NMR-Spektren und entspricht nicht der Nummerierung im Namen.

3.2 Experimentelle Daten zu Kapitel 1

2-Hydroxy-3,3-dimethoxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carbonsäuremethylester (67)



1.85 g (33.0 mmol) KOH wurden in 33 ml Methanol gelöst und bei 0 °C eine Lösung von 1.99 g (11.0 mmol) **66** in 11 ml Methanol zugetropft. Anschließend wurde 30 Minuten gerührt und dann 3.90 g (12.1 mmol) Iodbenzoldiacetat portionsweise innerhalb 20 Minuten bei 0 °C zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Das Methanol wurde weitgehend im Vakuum entfernt,

der schwarze Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen. Die Mischung wurde mit festem NH₄Cl gesättigt und mit Dichlormethan extrahiert (1*100 ml, 3* 50 ml). Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der schwarze ölige Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie in Hx/MTB 6:4 aufgereinigt. Es wurden 1.1 g (41 %) eines bräunlichen Öls erhalten.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.20

FP = 110.2 °C

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ (ppm) = 1.54-1.62 (m, 1H, H-4), 2.15-2.18 (d, J = 15 Hz, 1H, H-4), 3.13 (s, 3H, OCH₃), 3.23 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, CO₂Me), 3.80-3.85 (m, 1H, H-2), 4.42 (br s, 1H, H-5), 4.49 (br s, 1H, H-1), 6.16 (br s, 2H, H-6, H-7).

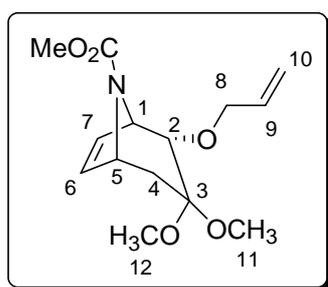
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 32.13, 32.87 (CH₂, C-4), 48.10 (CH, OCH₃), 50.44 (CH, OCH₃), 53.31 (CH, CO₂Me), 58.31, 58.40 (CH, C-5), 62.47 (CH, C-1), 74.65, 75.22 (CH, C-2), 100.14 (C, C-3), 132.20 (CH, C-6 oder C-7), 134.12 (CH, C-6 oder C-7), 154.99 (C, C=O).

IR (ATR): $\nu = 3471$ (br m), 3088 (w), 2954 (m), 2925 (m), 2851 (w), 2836 (w), 1697 (s), 1451 (s), 1390 (m), 1295 (m), 1190 (m), 1108 (s), 1045 (s), 1033 (s), 1001 (m), 915 (m).

MS (EI, 80 °C): m/z (%) = 243 (M^+ , 8), 212 (20), 155 (8), 138 (30), 125 (100), 105 (16), 94 (12), 89 (20), 80 (20), 67 (12).

HR-MS ($C_{11}H_{17}NO_5$, M^+): ber. 243.1106, gef. 243.1110.

2-Allyloxy-3,3-dimethoxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carbonsäuremethylester (68)



Zu einer Suspension aus 88 mg (2.20 mmol) NaH in 10 ml THF wurde bei RT eine Lösung aus 487 mg (2.00 mmol) **67** in 5 ml THF zugetropft und anschließend 30 Minuten gerührt. Dann wurden 0.35 ml (4.00 mmol) Allylbromid in 5 ml THF zugetropft und 16 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit 10 ml Wasser

versetzt und mit EE extrahiert (4*20 ml). Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Säulenchromatographie in Hx/MTB 1:1 wurden 561 mg (99 %) farbloses Öl erhalten.

RF (Hx/EE 6:4) = 0.34

1H -NMR (500 MHz, DMSO, 50 °C): δ (ppm) = 1.56-1.59 (br d, $J = 14$ Hz, 1H, H-4 eq), 1.92-1.95 (d, $J = 14$ Hz, 1H, H-4 ax), 3.06 (s, 3H, H-11 oder H-12), 3.08 (s, 3H, H-11 oder H-12), 3.52 (s, 1H, H-2), 3.59 (s, 3H, CO_2Me), 4.04-4.15 (m, 2H, H-8), 4.41 (br s, 1H, H-5), 4.50 (br s, 1H, H-1), 5.12-5.14 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-10 cis), 5.24-5.28 (d, $J = 17$ Hz, 1H, H-10 trans), 5.88-5.89 (ddt, $J = 16, 11, 5$ Hz, 1H, H-9), 6.06-6.11 (br d, 2H, H-6, H-7).

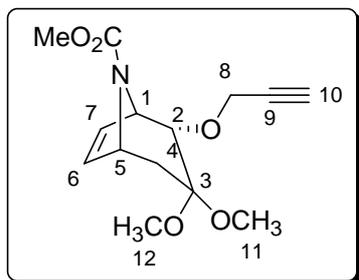
^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO, 50 °C): δ (ppm) = 32.99, 33.98 (CH_2 , C-4), 48.27 (CH, C-11 oder C-12), 48.67 (CH, C-11 oder C-12), 52.04 (CH, CO_2Me), 56.40 (CH, C-5), 57.69 (CH, C-1), 70.59 (CH_2 , C-8), 82.10 (CH, C-2), 99.45 (C, C-3), 116.63 (CH_2 , C-10), 130.53 (CH, C-6 oder C-7), 133.11 (CH, C-6 oder C-7), 135.12 (CH, C-9), 152.44 (C, C=O).

IR (ATR): $\nu = 3081$ (w), 2954 (m), 2855 (m), 2833 (m), 1707 (s), 1647 (w), 1599 (w), 1453 (s), 1397 (m), 1350 (m), 1298 (m), 1191 (m), 1131 (s), 1109 (s), 1093 (s), 1047 (s), 995 (m).

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 283 (M^+ , <1), 242 (20), 212 (16), 195 (60), 182 (6), 154 (10), 138 (44), 126 (100), 103 (24), 94 (16), 89 (24), 67 (20).

HR-MS ($C_{14}H_{21}NO_5$, M^+): ber. 283.1419, gef. 283.1422.

3,3-Dimethoxy-2-prop-2-ynyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carbonsäuremethylester (69)



Zu einer Suspension aus 20 mg (0.48 mmol) NaH in 6 ml THF wurde bei RT eine Lösung aus 108 mg (0.44 mmol) **67** in 2 ml THF zugetropft und anschließend 30 Minuten gerührt. Dann wurden 0.10 ml (0.88 mmol) Propargylbromid zugetropft und 18 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit 5 ml Wasser versetzt und mit

EE extrahiert (4*10 ml). Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Säulenchromatographie in Hx/MTB 6:4 wurden 119 mg (96 %) farbloses Öl erhalten.

RF (Hx/EE 6:4) = 0.29

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ (ppm) = 1.63-1.72 (m, 1H, H-4), 2.08-2.11 (br d, $J = 15$ Hz, 1H, H-4), 2.94-2.98 (br d, 1H, H-10), 3.14 (s, 3H, H-11 oder H-12), 3.23 (s, 3H, H-11 oder H-12), 3.62 (br s, 3H, CO₂Me), 3.86-3.87 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-2), 4.34-4.39 (m, 2H, H-8), 4.51-4.53 (br d, $J = 11$ Hz, 1H, H-5), 4.57 (br s, 0.5H, H-5), 4.78-4.79 (m, 1H, H-1), 6.12-6.18 (m, 2H, H-6, H-7).

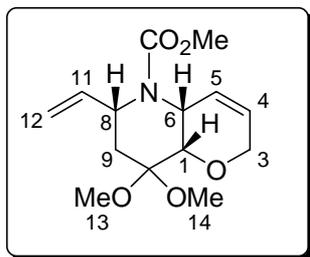
¹³C-NMR (125 MHz, MeOD): δ (ppm) = 33.67, 34.37 (CH₂, C-4), 49.71 (CH, C-11 oder C-12), 50.05 (CH, C-11 oder C-12), 53.35 (CH, CO₂Me), 58.05 (CH₂, C-8), 58.05, 58.22 (CH, C-5), 58.90, 59.01 (CH, C-1), 77.13 (C, C-9), 80.49, 80.63 (CH, C-10), 82.74, 82.92 (CH, C-2), 101.15 (C, C-3), 131.85, 131.96 (CH, C-6 oder C-7), 134.28 (CH, C-6 oder C-7), 154.98 (C, C=O).

IR (ATR): $\nu = 3285$ (w), 3241 (w), 3087 (w), 2954 (m), 2926 (m), 2855 (m), 2835 (m), 2115 (w), 1702 (s), 1599 (w), 1452 (s), 1397 (m), 1298 (m), 1191 (m), 1131 (m), 1108 (s), 1093 (s), 1050 (m), 915 (w).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 281 (M⁺, <1), 242 (20), 210 (8), 195 (16), 165 (10), 154 (10), 138 (20), 126 (100), 103 (12), 94 (10), 89 (24), 80 (12).

HR-MS (C₁₄H₁₉NO₅, M⁺): ber. 281.1263, gef. 281.1279.

8,8-Dimethoxy-6-vinyl-2,4a,6,7,8,8a-hexahydro-pyrano[3,2-b]pyridin-5-carbonsäuremethylester (70)



28 mg (0.10 mmol) **67** wurden in 10 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung im Eisbad abgekühlt und mit Ethylen gesättigt. Anschließend wurden 6 mg (0.01 mmol) **Ru-4** zugefügt und 20 h bei 40°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch in Hx/MTB 6:4 aufgereinigt.

Es wurden 25 mg (88 %) farbloses Öl erhalten.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.37

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 2.03-2.07 (dd, *J* = 14, 6 Hz, 1H, H-9), 2.19-2.25 (dd, *J* = 14, 10 Hz, 1H, H-9), 2.97 (s, 3H, H-13 oder H-14), 3.05 (s, 3H, H-13 oder H-14), 3.47 (s, 3H, CO₂Me), 3.62-3.66 (dd, *J* = 16, 3 Hz, 1H, H-3), 3.78-3.79 (d, *J* = 6 Hz, 1H, H-1), 3.90-3.94 (dd, *J* = 16, 3 Hz, 1H, H-3), 4.68-4.69 (m, 1H, H-6), 4.92-4.94 (m, 2H, H-8, H-12), 4.13-4.17 (d, *J* = 17 Hz, 1H, H-12 trans), 5.42-5.45 (m, 1H, H-4), 6.06-6.13 (m, 2H, H-11, H-5).

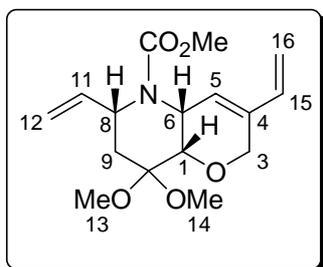
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 30.67 (CH₂, C-9), 47.99 (CH, C-6), 48.08 (CH, OCH₃), 48.62 (CH, OCH₃), 52.13 (CH, C-8), 52.43 (CH, CO₂Me), 63.77 (CH₂, C-3), 70.97 (CH, C-1), 100.08 (C, C-10), 114.07 (CH₂, C-12), 126.76 (CH, C-5), 127.87 (CH, C-4), 140.99 (CH, C-11), 156.34 (C, C=O).

IR (ATR): ν = 3079 (w), 2954 (s), 2924 (s), 2853 (s), 1698 (s), 1601 (w), 1540 (w), 1446 (s), 1398 (m), 1315 (m), 1192 (m), 1119 (s), 1098 (s), 1061 (s), 920 (m).

MS (EI, 90 °C): *m/z* (%) = 283 (M⁺, 10), 268 (12), 251 (40), 238 (12), 224 (16), 220 (20), 202 (14), 195 (100), 180 (16), 166 (30), 155 (12), 149 (30), 138 (16), 127 (60), 114 (56), 101 (28), 88 (100), 82 (70), 71 (18).

HR-MS (C₁₄H₂₁NO₅, M⁺): ber. 283.1419, gef. 283.1422.

8,8-Dimethoxy-3,6-divinyl-2,4a,6,7,8,8a-hexahydro-pyrano[3,2-b]pyridin-5-carbonsäuremethylester (71)



46 mg (0.16 mmol) **69** wurden in 16 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung im Eisbad abgekühlt und mit Ethylen gesättigt. Anschließend wurden 10 mg (0.016 mmol) **Ru-4** zugefügt und 1 d bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und der

Rückstand säulenchromatographisch in Hx/MTB 7:3 aufgereinigt. Es resultierten 8 mg (16 %) farbloses Öl.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.83-1.88 (dd, *J* = 14, 6 Hz, 1H, H-9), 2.31-2.36 (dd, *J* = 14, 12 Hz, 1H, H-9), 3.25 (s, 3H, H-13 oder H-14), 3.29 (s, 3H, H-13 oder H-14), 3.73 (s, 3H, CO₂Me), 3.89-3.91 (m, 1H, H-1), 4.18-4.21 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-3), 4.51-4.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-3), 4.57 (br s, 1H, H-6), 4.72-4.77 (m, 1H, H-8), 4.92-4.94 (d, *J* = 10 Hz, 1H, H-16 cis), 5.02-5.08 (m, 3H, H-16 trans, H-12), 5.82-5.92 (ddd, *J* = 17, 10, 7 Hz, 1H, H-11), 5.97-5.98 (d, *J* = 4 Hz, H-5), 6.24-6.29 (dd, *J* = 18, 11 Hz, 1H, H-15).

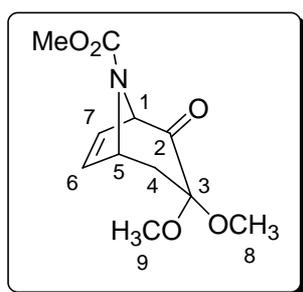
¹³C-NMR (125 MHz, MeOD): δ (ppm) = 30.50 (CH₂, C-9), 48.09 (CH, C-6), 48.31 (CH, C-13 oder C-14), 48.72 (CH, C-13 oder C-14), 51.53 (CH, C-8), 52.81 (CH₂ CO₂Me), 63.73 (CH₂, C-3), 70.46 (CH, C-1), 99.63 (C, C-10), 113.31 (CH₂, C-12 oder C-16), 114.40 (CH₂, C-12 oder C-16), 125.99 (C-5), 135.36 (C, C-4), 136.03 (CH, C-11 oder C-15), 139.95 (CH, C-11 oder C-15), 156.36 (C, C=O).

IR (ATR): ν = 3448 (br w), 3083 (w), 2953 (m), 2927 (m), 2853 (m), 2833 (m), 1696 (s), 1608 (w), 1445 (s), 1396 (m), 1315 (m), 1192 (m), 1118 (s), 1062 (s), 919 (m).

MS (EI, 90 °C): *m/z* (%) = 309 (M⁺, 16), 277 (40), 262 (10), 246 (24), 232 (44), 221 (16), 214 (8), 202 (16), 192 (28), 174 (8), 170 (16), 140 (16), 127 (64), 114 (50), 108 (100), 101 (36), 88 (100), 79 (30), 71 (40).

HR-MS (C₁₆H₂₃NO₅, M⁺): ber. 309.1576, gef. 309.1577.

3,3-Dimethoxy-2-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carbonsäuremethylester (72)



49 mg (0.20 mmol) **67** wurden in 3 ml Dichlormethan gelöst, bei RT mit 93 mg (0.22 mmol) Dess-Martin-Periodinan versetzt und 4 h gerührt. Anschließend wurden 5 ml Ethylacetat und 2.5 ml 1 N NaOH zugefügt, fünf Minuten gerührt und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die organische Phase wurde mit 1 N NaOH und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeignet.

Nach Säulenchromatographie in Hx/MTB 1:1 wurden 37 mg (77 %) eines farblosen Öls erhalten.

RF (Hx/EE 7:3) = 0.21

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.85-1.92 (m, 1H, H-4), 2.57-2.67 (m, 1H, H-4), 3.14 (s, 3H, H-8 oder H-9), 3.16 (s, 3H, H-8 oder H-9), 3.72 (br s, 3H, CO₂Me), 4.75 (br s, 1H, H-1 oder H-5), 4.90 (br s, 1H, H-1 oder H-5), 6.07 (br s, 1H, H-6), 6.43 (br s, 1H, H-7).

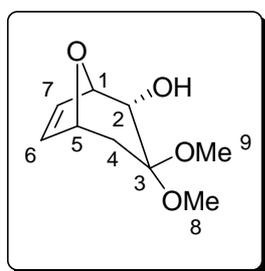
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , Rotamerenmischung): δ (ppm) = 37.88, 38.64 (CH_2 , C-4), 49.25 (CH , C-8 oder C-9), 49.43 (CH , C-8 oder C-9), 52.68 (CH , CO_2Me), 56.21, 56.43 (CH , C-5), 66.93 (CH , C-1), 98.87, 99.20 (C, C-3), 127.27 (CH , C-6), 138.31 (CH , C-7), 153.99 (C, $\text{C}=\text{O}$).

IR (ATR): ν = 3089 (w), 2954 (m), 2836 (w), 1735 (s), 1707 (s), 1597 (w), 1449 (s), 1389 (s), 1331 (m), 1294 (s), 1193 (m), 1109 (s), 1081 (s), 1045 (s), 999 (m), 910 (m).

MS (EI, 80 °C): m/z (%) = 210 (M^+ , 4), 125 (10), 94 (4), 88 (100), 80 (12), 69 (6).

HR-MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$, M^+): ber. 210.0766, gef. 210.0769.

3,3-Dimethoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-ol (77)



25.42 g (453 mmol) KOH wurden in 450 ml Methanol gelöst und bei 0 °C eine Lösung von 18.80 g (151 mmol) **75** in 150 ml Methanol zugetropft. Anschließend wurde 30 Minuten gerührt und dann 53.50 g (166 mmol) Iodbenzoldiacetat portionsweise innerhalb 20 Minuten bei 0 °C zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Das Methanol wurde weitgehend im Vakuum entfernt, der schwarze Rückstand in 200 ml

Wasser aufgenommen. Die Mischung wurde mit festem NH_4Cl gesättigt und mit Dichlormethan extrahiert (1* 200 ml, 3* 100 ml). Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der schwarze ölige Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie in Hx/MTB 6:4 aufgereinigt. Es wurden 6.15 g (22 %) eines gelblichen Öls erhalten.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.31

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.62-1.65 (d, J = 15 Hz, 1H, H-4 eq), 1.71-1.75 (dd, J = 15, 4 Hz, 1H, H-4 ax), 2.72 (s, 3H, OCH_3), 2.87-2.89 (d, J = 10 Hz, 1H, OH), 3.15 (s, 3H, OCH_3), 4.03-4.06 (dd, J = 10, 5 Hz, 1H, H-2), 4.37-4.38 (m, 1H, H-5), 4.68-4.69 (dd, J = 5, 1 Hz, 1H, H-1), 5.71-5.72 (dd, J = 6, 1 Hz, 1H, H-6), 6.00-6.01 (dd, J = 6, 1 Hz, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 32.36 (CH_2 , C-4), 46.90 (CH , OCH_3), 49.80 (CH , OCH_3), 73.54 (CH , C-5), 77.73 (CH , C-1), 80.28 (CH , C-2), 98.13 (C, C-3), 133.28 (CH , C-6), 133.81 (CH , C-7).

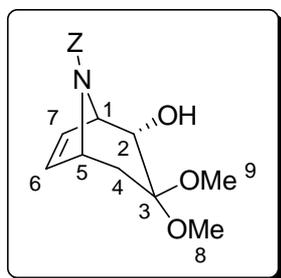
IR (ATR): ν = 2962 (m), 2925 (w), 2853 (w), 1260 (s), 1087 (s), 1062 (s), 1025 (s), 799 (s).

MS (EI, 25 °C): m/z (%) = 186 (M^+ , 1), 173 (4), 154 (30), 139 (3), 125 (3), 109 (4), 97 (28), 87 (100), 81 (36), 77 (4), 68 (88).

HR-MS ($\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$, M^+): ber. 186.0892, gef. 186.0899.

EA: ber. C 58.05 %, H 7.58 gef. C 57.87 %, H 7.57 %.

2-Hydroxy-3,3-dimethoxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carbonsäurebenzylester (78)



18.16 g (324 mmol) KOH wurden in 300 ml Methanol gelöst und bei 0 °C eine Lösung von 27.78 g (108 mmol) **76** in 100 ml Methanol zugetropft. Anschließend wurde 30 Minuten gerührt und dann 38.33 g (119 mmol) Iodbenzoldiacetat portionsweise innerhalb 20 Minuten bei 0 °C zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Das Methanol wurde weitgehend im Vakuum entfernt, der schwarze Rückstand in 200 ml

Wasser aufgenommen. Die Mischung wurde mit festem NH₄Cl gesättigt und mit Dichlormethan extrahiert (1* 200 ml, 3* 100 ml). Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der schwarze ölige Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie in Hx/MTB 6:4 aufgereinigt. Es wurden 11.64 g (34 %) eines bräunlichen Öls erhalten.

RF (Hx/EE 6:4) = 0.17

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 1.67-1.71 (m, 1.5H, H-4), 1.90-1.93 (m, 0.5H, H-4), 2.66 (s, 3H, OCH₃), 3.05 (s, 3H, OCH₃), 3.10-3.12 (m, 1H, H-2), 4.04-4.05 (br d, 0.5H, H-5), 4.27 (br s, 1H, OH), 4.56 (br s, 0.5H, H-5), 4.70 (br s, 0.5H, H-1), 4.92 (br s, 0.5H, H-1), 5.00-5.10 (m, 2H, CH₂Z), 5.56-5.60 (m, 1H, H-6), 5.85-5.90 (m, 1H, H-7), 7.03-7.08 (m, 3H, Aromat), 7.15-7.18 (m, 2H, Aromat).

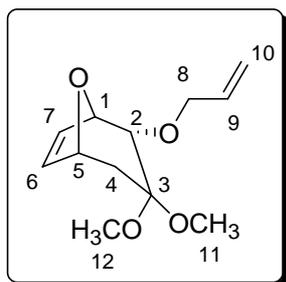
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 31.07, 32.02 (CH₂, C-4), 47.03 (CH, OCH₃), 49.70 (CH, OCH₃), 57.09, 57.17 (CH, C-5), 61.37 (CH, C-1), 66.92, 67.04 (CH₂, CH₂Z), 72.94, 73.59 (CH, C-2), 98.58 (C, C-3), 127.88-128.82 (CH, Aromat), 131.18, 131.72 (CH, C-6 oder C-7), 132.92, 133.50 (CH, C-6 oder C-7), 137.40 (C, Aromat), 152.99 (C, C=O).

IR (ATR): ν = 3516 (br m), 3089 (w), 3066 (w), 3032 (w), 2965 (m), 2945 (m), 2834 (w), 1702 (s), 1420 (s), 1294 (s), 1103 (s), 1076 (s), 1036 (s).

MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 319 (M⁺, <1), 201 (4), 157 (8), 124 (4), 105 (12), 91 (100), 88 (8), 65 (10).

HR-MS (C₁₇H₂₁NO₅, M⁺): ber. 319.1419, gef. 319.1427.

EA: ber. C 63.94%, H 6.63 %, N 4.39 % gef. C 63.53 %, H 6.64 %, N 4.17 %.

2-Allyloxy-3,3-dimethoxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en (79)

Zu einer Suspension aus 0.68 g (16.90 mmol) NaH in 30 ml THF wurde bei RT eine Lösung aus 2.86 g (15.36 mmol) **77** in 20 ml THF zugetropft und anschließend 30 Minuten gerührt. Dann wurden 2.66 ml (30.72 mmol) Allylbromid zugetropft und 16 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit Wasser versetzt und mit EE extrahiert (3*50 ml). Die

vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Säulenchromatographie in Hx/MTB 7:3 wurden 2.40 g (69 %) gelbliches Öl erhalten.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.45

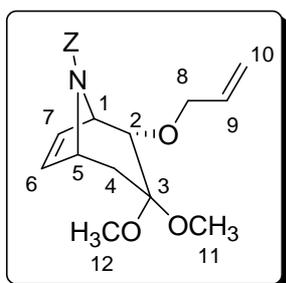
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 1.64-1.67 (dd, *J* = 14, 1 Hz, 1H, H-4 eq), 1.77-1.81 (dd, *J* = 14, 4 Hz, 1H, H-4 ax), 3.08 (s, 3H, H-11 oder H-12), 3.20 (s, 3H, H-11 oder H-12), 3.81-3.82 (d, *J* = 4 Hz, 1H, H-2), 3.85-3.89 (dd, *J* = 13, 5 Hz, 1H, H-8), 3.95-3.98 (dd, *J* = 13, 5 Hz, 1H, H-8), 4.49-4.50 (m, 1H, H-5), 4.66-4.67 (dd, *J* = 4, 1 Hz, 1H, H-1), 4.95-4.97 (dd, *J* = 10, 2 Hz, 1H, H-10 cis), 5.15-5.18 (dd, *J* = 17, 2 Hz, 1H, H-10 trans), 5.72-5.77 (ddt, *J* = 17, 10, 5 Hz, 1H, H-9), 5.92-5.93 (dd, *J* = 6, 1 Hz, 1H, H-6), 6.21-6.23 (dd, *J* = 6, 1 Hz, 1H, H-7).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 36.19 (CH₂, C-4), 48.10 (CH, OCH₃), 49.77 (CH, OCH₃), 72.13 (CH₂, C-8), 78.09 (CH, C-5), 78.24 (CH, C-1), 84.02 (CH, C-2), 99.95 (C, C-3), 116.09 (CH₂, C-10), 130.87 (CH, C-9), 133.61 (CH, C-6), 135.61 (CH, C-7).

IR (ATR): ν = 3080 (w), 2946 (s), 2832 (m), 1137 (s), 1103 (s), 1080 (s), 1047 (s).

MS (EI, 25 °C): *m/z* (%) = 226 (M⁺, 1), 197 (4), 185 (100), 155 (24), 138 (10), 127 (28), 110 (20), 103 (30), 97 (50), 88 (68), 69 (80).

HR-MS (C₁₂H₁₈O₄, M⁺): ber. 226.1205, gef. 226.1210.

2-Allyloxy-3,3-dimethoxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carbonsäurebenzylester (80)

Zu einer Suspension aus 0.98 g (24.67 mmol) NaH in 70 ml THF wurde bei RT eine Lösung aus 7.16 g (22.43 mmol) **78** in 30 ml THF zugetropft und anschließend 30 Minuten gerührt. Dann wurden 3.88 ml (44.86 mmol) Allylbromid zugetropft und 16 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit Wasser versetzt und mit EE extrahiert (3*100 ml). Die

vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Säulenchromatographie in Hx/MTB 7:3 wurden 5.48 g (68 %) gelbliches Öl erhalten.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.34

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 1.65-1.70 (m, 1H, H-4 eq), 1.74-1.77 (dd, *J* = 14, 2 Hz, 0.5H, H-4 ax), 2.00-2.03 (dd, *J* = 14, 2 Hz, 0.5H, H-4 ax), 3.00-3.04 (br d, 3H, H-11 oder H-12), 3.11-3.14 (br d, 3H, H-11 oder H-12), 3.75 (s, 0.5H, H-2), 3.92-4.02 (m, 2.5H, H-2, H-8), 4.37 (s, 0.5H, H-5), 4.65 (br s, 1H, H-5, H-1), 4.91-4.94 (m, 1H, H-1, H-10), 4.98-5.24 (m, 3.5H, H-10, CH₂Z), 5.70-5.81 (m, 2H, H-6, H-9), 6.05-6.12 (m, 1H, H-7), 7.02-7.19 (m, 5H, Aromat).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 34.58, 35.29 (CH₂, C-4), 48.27, 48.46 (CH, C-11 oder C-12), 49.50, 49.78 (CH, C-11 oder C-12), 57.25, 57.28 (CH, C-1), 58.77, 58.92 (CH, C-5), 66.91, 66.94 (CH₂, CH₂Z), 71.59, 71.73 (CH₂, C-8), 82.97, 83.56 (CH, C-2), 100.20, 100.29 (C, C-3), 116.34, 116.51 (CH₂, C-10), 127.88-128.69 (CH, Aromat), 130.59, 131.32 (CH, C-6 oder C-7), 133.10, 133.78 (CH, C-6 oder C-7), 135.31, 135.37 (CH, C-9), 137.44 (C, Aromat), 152.59, 152.80 (C, C=O).

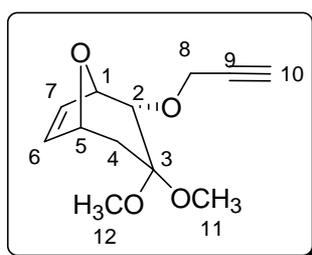
IR (ATR): ν = 3067 (w), 3032 (w), 2959 (m), 2942 (m), 2901 (w), 2832 (w), 1705 (s), 1421 (m), 1296 (m), 1132 (m), 1104 (s), 1092 (s), 1047 (m), 995 (m).

MS (EI, 160 °C): *m/z* (%) = 359 (M⁺, <1), 271 (8), 158 (8), 145 (4), 103 (4), 91 (100), 89 (4), 65 (4).

HR-MS (C₂₀H₂₅NO₅, M⁺): ber. 359.1732, gef. 359.1730.

EA: ber. C 66.84 %, H 7.01 %, N 3.90 % gef. C 66.73 %, H 7.03 %, N 3.81 %.

3,3-Dimethoxy-2-prop-2-ynyloxy-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en (81)



Zu einer Suspension aus 132 mg (3.30 mmol) NaH in 7 ml THF wurde bei RT eine Lösung aus 559 mg (3.00 mmol) **77** in 3 ml THF zugetropft und anschließend 30 Minuten gerührt. Dann wurden 0.66 ml (6.00 mmol) Propargylbromid zugetropft und 16 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit Wasser versetzt und mit EE extrahiert (3*10 ml). Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Säulenchromatographie in Hx/MTB 7:3 wurden 547 mg (81 %) gelbliches Öl erhalten.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.38

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 1.59-1.62 (dd, *J* = 14, 1 Hz, 1H, H-4), 1.74-1.78 (dd, *J* = 14, 4 Hz, 1H, H-4), 1.93-1.94 (m, 1H, H-10), 3.05 (s, 3H, H-11 oder H-12), 3.13 (s, 3H, H-11 oder H-12), 3.97-4.02 (m, 3H, H-8, H-2), 4.45-4.46 (m, 1H, H-5), 4.77-4.78 (dd, *J* = 4,

2 Hz, 1H, H-1), 5.88-5.89 (dd, $J = 6, 2$ Hz, 1H, H-6 oder H-7), 6.18-6.19 (dd, $J = 6, 2$ Hz, 1H, H-6 oder H-7).

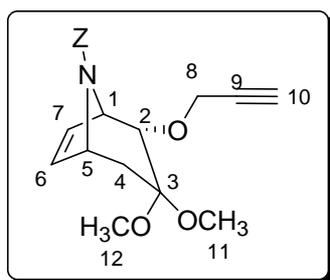
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 35.85 (CH_2 , C-4), 48.27 (CH, C-11 oder C-12), 49.46 (CH, C-11 oder C-12), 58.19 (CH_2 , C-8), 75.11 (C, C-9), 77.99 (CH, C-1 oder C-5), 78.12 (CH, C-1 oder C-5), 80.43 (CH, C-10), 83.28 (CH, C-2), 99.89 (C, C-3), 130.78 (CH, C-6 oder C-7), 133.59 (CH, C-6 oder C-7).

IR (ATR): $\nu = 3290$ (w), 3244 (w), 3085 (w), 2946 (m), 2832 (w), 2114 (w), 1712 (w), 1461 (w), 1347 (m), 1272 (m), 1134 (s), 1102 (s), 1082 (s), 1048 (s), 983 (m), 912 (m).

MS (EI, 60 °C): m/z (%) = 224 (M^+ , 1), 195 (6), 185 (100), 155 (8), 143 (10), 125 (70), 110 (8), 103 (24), 97 (40), 89 (60), 81 (40), 75 (36), 69 (74).

HR-MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$, M^+): ber. 224.1048, gef. 224.1050.

3,3-Dimethoxy-2-prop-2-ynyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-8-carbonsäurebenzylester (82)



Zu einer Suspension aus 132 mg (3.30 mmol) NaH in 7 ml THF wurde bei RT eine Lösung aus 958 mg (3.00 mmol) **78** in 3 ml THF zugetropft und anschließend 30 Minuten gerührt. Dann wurden 0.66 ml (6.00 mmol) Propargylbromid zugetropft und 16 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit Wasser versetzt und mit EE

extrahiert (3*10 ml). Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Säulenchromatographie in Hx/MTB 7:3 wurden 782 mg (73 %) gelbliches Öl erhalten.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.38

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 1.66-1.69 (m, 1.5H, H-4), 1.90-1.93 (m, 0.5H, H-4), 2.11 (br s, 0.5H, H-10), 2.32 (br s, 0.5 H, H-10), 2.98 (br s, 3H, H-11 oder H-12), 3.03 (br s, 3H, H-11 oder H-12), 3.87-3.88 (d, $J = 1$ Hz, 0.5 H, H-8), 3.99-4.08 (m, 2.5H, H-8, H-2), 4.32 (br s, 0.5 H, H-5), 4.57 (br s, 0.5H, H-5), 4.71 (br s, 0.5H, H-1), 4.91 (br s, 0.5 H, H-1), 5.01-5.11 (m, 2H, CH_2Z), 5.74-5.82 (m, 1H, H-6 oder H-7), 6.00-6.07 (m, 1H, H-6 oder H-7), 7.03-7.10 (m, 3H, Aromat), 7.15-7.21 (m, 2H, Aromat).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 34.32, 35.03 (CH_2 , C-4), 48.47, 48.65 (CH, C-11 oder C-12), 49.24, 49.48 (CH, C-11 oder C-12), 57.17 (CH, C-5), 57.83 (CH_2 , C-8), 58.71, 58.81 (CH, C-1), 66.99 (CH_2 , CH_2Z), 75.37, 75.52 (C, C-9), 80.16, 80.24 (CH, C-10), 82.33, 82.86 (CH, C-2), 100.22, 100.33 (C, C-3), 127.89-128.67 (CH, Aromat), 130.56, 131.33 (CH,

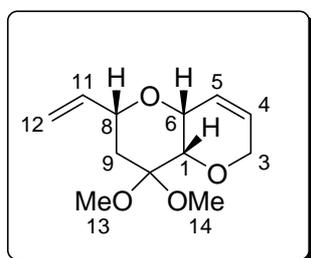
C-6 oder C-7), 133.15, 133.83 (CH, C-6 oder C-7), 137.40 (C, Aromat), 1152.58, 152.78 (C, C=O).

IR (ATR): $\nu = 3288$ (w), 3243 (w), 3089 (w), 3066 (w), 3032 (w), 2944 (m), 2899 (m), 2831 (w), 2114 (w), 1701 (s), 1599 (w), 1419 (m), 1295 (s), 1131 (s), 1103 (s), 1091 (s), 1050 (s), 914 (m).

MS (EI, 160 °C): m/z (%) = 357 (M^+ , <1), 318 (10), 271 (4), 241 (8), 228 (4), 202 (4), 158 (20), 143 (8), 125 (16), 103 (8), 91 (100), 65 (16).

HR-MS ($C_{20}H_{23}NO_5$, M^+): ber. 357.1576, gef. 357.1580.

4,4-Dimethoxy-2-vinyl-2,3,4,4a,6,8a-hexahydro-pyrano[3,2-b]pyran (83)



1.86 g (8.22 mmol) **79** wurden in 500 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung im Eisbad abgekühlt und mit Ethylen gesättigt. Anschließend wurden 338 mg (0.41 mmol) **Ru-1** zugefügt und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch in Hx/MTB 6:4 aufgereinigt.

Das resultierende gelbliche Öl wurde erneut in Dichlormethan gelöst, mit 4 g Aktivkohle versetzt und weitere 24 h gerührt. Nach Filtration über Celite und Einengen der Lösung im Vakuum wurden 1.75 g (94 %) farbloses Öl erhalten.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.45

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 1.88-1.91 (d, $J = 14$ Hz, 1H, H-9), 2.06-2.11 (dd, $J = 14, 12$ Hz, 1H, H-9), 2.96 (s, 3H, OCH_3), 3.14 (s, 3H, OCH_3), 3.34 (s, 1H, H-1), 3.71-3.75 (dd, $J = 17, 2$ Hz, 1H, H-3), 3.95-3.96 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-6), 3.99-4.05 (m, 2H, H-3, H-8), 4.94-4.97 (dd, $J = 10, 1$ Hz, 1H, H-12 $_{cis}$), 5.28-5.31 (dd, $J = 17, 1$ Hz, 1H, H-12 $_{trans}$), 5.43-5.46 (m, 1H, H-4), 5.84-5.92 (m, 2H, H-5, H-11).

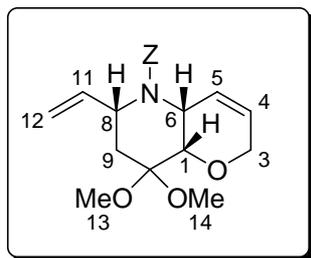
^{13}C -NMR (125 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 34.47 (CH_2 , C-9), 46.77 (CH, OCH_3), 47.35 (CH, OCH_3), 66.10 (CH_2 , C-3), 67.81 (CH, C-6), 72.64 (CH, C-1 oder C-8), 74.32 (CH, C-1 oder C-8), 99.16 (C, C-10), 114.81 (CH_2 , C-12), 124.96 (CH, C-5), 131.00 (CH, C-4), 139.07 (CH, C-11).

IR (ATR): $\nu = 3078$ (w), 3040 (w), 2962 (m), 2942 (m), 2873 (m), 2830 (m), 2708 (w), 1098 (s), 1076 (s).

MS (EI, 25 °C): m/z (%) = 211 (M^+ , 2), 195 (6), 145 (24), 139 (16), 127 (6), 117 (10), 103 (30), 97 (8), 88 (70), 82 (100), 75 (20).

HR-MS ($C_{11}H_{15}O_4$, M^+): ber. 211.0970, gef. 211.0971.

8,8-Dimethoxy-6-vinyl-2,4a,6,7,8,8a-hexahydro-pyrano[3,2-b]pyridin-5-carbonsäurebenzylester (**84**)



3.24 g (9.00 mmol) **80** wurden in 500 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung im Eisbad abgekühlt und mit Ethylen gesättigt. Anschließend wurden 369 mg (0.45 mmol) **Ru-1** zugefügt und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch in Hx/MTB 6:4 aufgereinigt.

Das resultierende gelbliche Öl wurde erneut in Dichlormethan gelöst, mit 6 g Aktivkohle versetzt und weitere 24 h gerührt. Nach Filtration über Celite und Einengen der Lösung im Vakuum wurden 2.98 g (92 %) farbloses Öl erhalten.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.34

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.86-1.90 (dd, *J* = 14, 5 Hz, 1H, H-9), 2.31-2.36 (dd, *J* = 14, 12 Hz, 1H, H-9), 3.20 (s, 3H, H-13 oder H-14), 3.25 (s, 3H, H-13 oder H-14), 3.91-3.93 (d, *J* = 6 Hz, 1H, H-1), 4.07-4.10 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-3), 4.25-4.28 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-3), 4.48 (br s, 1H, H-6), 4.80-4.85 (m, 1H, H-8), 4.92-4.94 (d, *J* = 10 Hz, 1H, H-12 cis), 5.02-5.06 (d, *J* = 17 Hz, 1H, H-12 trans), 5.12-5.19 (m, 2H, CH₂Z), 5.88-5.90 (m, 1H, H-4 oder H-5), 5.93-5.98 (m, 1H, H-11), 6.00-6.03 (m, 1H, H-4 oder H-5), 7.25-7.33 (m, 5H, Aromat).

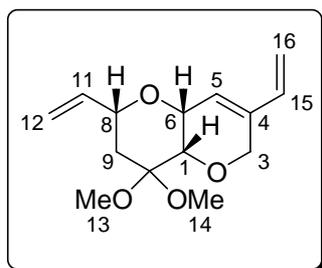
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 30.38 (CH₂, C-9), 47.55 (CH, C-6), 48.22 (CH, OCH₃), 48.62 (CH, OCH₃), 51.60 (CH, C-8), 64.16 (CH₂, C-3), 67.20 (CH₂, CH₂Z), 70.50 (CH, C-1), 99.72 (C, C-10), 114.44 (CH₂, C-12), 125.96 (CH, C-4 oder C-5), 127.65, 127.74, 127.90, 128.49 (CH, C-4 oder C-5, Aromat), 136.95 (C, Aromat), 140.00 (CH, C-11), 155.68 (C, C=O).

IR (ATR): ν = 3248 (w), 3067 (w), 3033 (w), 2961 (m), 2898 (w), 2830 (w), 1692 (s), 1407 (m), 1294 (m), 1097 (s), 1057 (s), 1028 (s).

MS (EI, 120 °C): *m/z* (%) = 359 (M⁺, 2), 271 (8), 236 (8), 224 (8), 180 (12), 146 (4), 136 (10), 127 (12), 91 (100), 88 (16), 65 (4).

HR-MS (C₂₀H₂₅NO₅, M⁺): ber. 359.1732, gef. 359.1740.

EA: ber. C 66.84 %, H 7.01 %, N 3.90 % gef. C 66.15 %, H 6.96 %, N 3.50 %.

4,4-Dimethoxy-2,7-divinyl-2,3,4,4a,6,8a-hexahydro-pyrano[3,2-b]pyran (85)

62 mg (0.28 mmol) **81** wurden in 28 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung im Eisbad abgekühlt und mit Ethylen gesättigt. Anschließend wurden 12 mg (0.014 mmol) **Ru-1** zugefügt und 1 d bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch in Hx/MTB 7:3 aufgereinigt. Es resultierten 68 mg (96 %) farbloses Öl. Die NMR Lösung

polymerisierte während der Aufbewahrung bei -20 °C nach 3 d.

RF (Hx/MTB 1:1) = 0.39

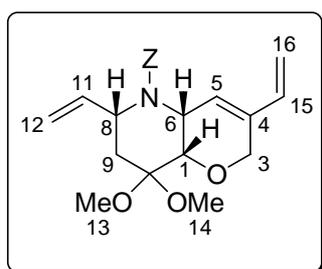
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 1.89-1.92 (d, *J* = 14 Hz, 1H, H-9), 2.06-2.11 (dd, *J* = 14, 12 Hz, 1H, H-9), 2.97 (s, 3H, H-13 oder H-14), 3.17 (s, 3H, H-13 oder H-14), 3.26 (s, 1H, H-1), 3.93-3.96 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-3), 4.02-4.08 (m, 2H, H-8, H-6), 4.40-4.43 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-3), 4.68-4.72 (d, *J* = 18 Hz, 1H, H-16 trans), 4.74-4.77 (d, *J* = 11 Hz, 1H, H-16 cis), 4.95-4.97 (d, *J* = 11 Hz, 1H, H-12 cis), 5.28-5.32 (d, *J* = 17 Hz, 1H, H-12 trans), 5.83-5.90 (m, 2H, H-11, H-5), 6.00-6.06 (dd, *J* = 18, 11 Hz, 1H, H-15).

¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 34.40 (CH₂, C-9), 46.83 (CH₃, C-13 oder C-14), 47.44 (CH₃, C-13 oder C-14), 65.81 (CH₂, C-3), 68.08 (CH, C-8 oder C-6), 72.69 (CH, C-1), 74.30 (CH, C-8 oder C-6), 99.11 (C, C-10), 113.78 (CH₂, C-16), 114.91 (CH₂, C-12), 125.37 (CH, C-11 oder C-5), 135.72 (CH, C-15), 138.87 (C, C-4), 138.96 (CH, C-11 oder C-5).

IR (ATR): ν = 3087 (w), 3047 (w), 2970 (m), 2942 (m), 2872 (m), 2829 (m), 1648 (w), 1608 (w), 1425 (w), 1306 (m), 1192 (m), 1136 (s), 1125 (s), 1096 (s), 1075 (s), 1055 (m), 1019 (m), 989 (m), 923 (m), 867 (m).

MS (EI, 25 °C): *m/z* (%) = 252 (M⁺, <1), 165 (6), 135 (4), 117 (4), 108 (100), 103 (24), 97 (10), 88 (18), 80 (30), 75 (24), 67 (12).

HR-MS (C₁₄H₂₀O₄, M⁺): ber. 252.1361, gef. 252.1367.

8,8-Dimethoxy-3,6-divinyl-2,4a,6,7,8,8a-hexahydro-pyrano[3,2-b]pyridin-5-carbonsäurebenzyl ester (86)

100 mg (0.28 mmol) **82** wurden in 28 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung im Eisbad abgekühlt und mit Ethylen gesättigt. Anschließend wurden 12 mg (0.014 mmol) **Ru-1** zugefügt und 1 d bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch in Hx/MTB 7:3 aufgereinigt. Es resultierten 18 mg (17 %) farbloses Öl.

RF (Hx/MTB 1:1) = 0.41

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 1.99-2.03 (dd, *J* = 14, 6 Hz, 1H, H-9), 2.17-2.21 (dd, *J* = 14, 11 Hz, 1H, H-9), 2.96 (s, 3H, H-13 oder H-14), 3.07 (s, 3H, H-13 oder H-14), 3.69-3.70 (d, *J* = 5 Hz, 1H, H-1), 3.81-3.84 (d, *J* = 15 Hz, 1H, H-3), 4.33-4.36 (d, *J* = 15 Hz, 1H, H-3), 4.69-4.72 (d, *J* = 18 Hz, 1H, H-12 oder H-16 trans), 4.74-4.77 (d, *J* = 11 Hz, 1H, H-12 oder H-16 cis), 4.85-4.88 (m, 2H, H-6, H-12 oder H-16), 4.95-5.00 (m, 1H, H-8), 5.09-5.12 (d, *J* = 17 Hz, H-12 oder H-16 trans), 5.13-5.21 (m, 2H, CH₂Z), 5.99-6.07 (m, 3H, H-13, H-11, H-5), 7.02-7.05 (m, 1H, Aromat), 7.08-7.11 (m, 2H, Aromat), 7.21-7.23 (m, 2H, Aromat).

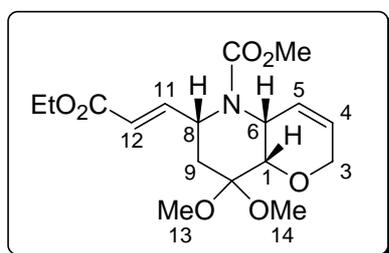
¹³C-NMR (125 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 30.53 (CH₂, C-9), 48.04 (CH₃, C-13 oder C-14), 48.21 (CH₃, C-13 oder C-14), 48.82 (CH, C-6), 52.09 (CH, C-8), 63.52 (CH₂, C-3), 67.36 (CH₂, CH₂Z), 70.74 (CH, C-1), 100.05 (C, C-10), 112.80 (CH₂, C-12 oder C-16), 114.32 (CH₂, C-12 oder C-16), 127.14 (CH, C-5, C-11 oder C-15), 127.87-128.63 (CH, Aromat), 135.79 (CH, C-5, C-11 oder C-15), 136.47 (C, C-4 oder Aromat), 137.74 (C, C-4 oder Aromat), 140.72 (CH, C-5, C-11 oder C-15), 155.81 (C, C=O).

IR (ATR): ν = 3086 (w), 3070 (w), 3033 (w), 2945 (m), 2898 (w), 2831 (w), 1694 (s), 1607 (w), 1455 (w), 1408 (s), 1299 (m), 1135 (m), 1117 (m), 1085 (m), 1061 (m), 989 (m), 916 (m).

MS (EI, 40 °C): *m/z* (%) = 385 (M⁺, 8), 353 (8), 308 (4), 278 (4), 262 (16), 250 (6), 224 (4), 218 (6), 206 (6), 162 (6), 146 (4), 127 (20), 108 (22), 91 (100), 79 (8), 65 (6).

HR-MS (C₂₂H₂₇NO₅, M⁺): ber. 385.1889, gef. 385.1890.

6-(2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-8,8-dimethoxy-2,4a,6,7,8,8a-hexahydro-pyrano[3,2-b]-pyridin-5-carbonsäuremethylester (**87**)



56.7 mg (0.20 mmol) **68** wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst, mit 0.04 ml (0.40 mmol) Acrylsäureethylester und 6.3 mg (0.01 mmol) **Ru-3** versetzt und 3 d bei 40 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie in Hx/MTB 6:4 gereinigt. Es

wurden 22 mg (31 %) **87** und 15 mg (32 %) **70** erhalten.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.30

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ (ppm) = 1.23-1.29 (t, 3H, CH₃ Ester), 1.82-1.86 (dd, *J* = 14, 5 Hz, 1H, H-9), 2.43-2.48 (dd, *J* = 14, 12 Hz, 1H, H-9), 3.24 (s, 6H, H-13 oder H-14), 3.70 (s, 3H, CO₂Me), 3.97-3.98 (d, *J* = 5 Hz, 1H, H-1), 4.09-4.21 (m, 4H, H-3, CH₂-Ester), 4.35

(br s, 1H, H-6), 4.93-4.97 (m, 1H, H-8), 5.75-5.79 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-12), 5.99-6.03 (m, 2H, H-4, H-5), 6.93-6.97 (dd, $J = 16, 10$ Hz, 1H, H-11).

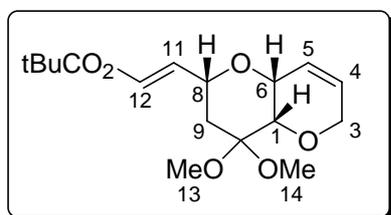
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 14.28 (CH, Ester), 29.76 (CH_2 , C-9), 47.47 (CH, C-6), 48.29 (CH, C-13 oder C-14), 48.70 (CH, C-13 oder C-14), 49.70 (CH, C-8), 53.01 (CH, CO_2Me), 60.30 (CH_2 , Ester), 64.34 (CH_2 , C-3), 70.35 (CH, C-1), 99.50 (C, C-10), 120.42 (CH, C-12), 125.36 (CH, C-4 oder C-5), 128.25 (CH, C-4 oder C-5), 149.53 (CH, C-11), 156.32 (C, $\text{C}=\text{O}$), 166.64 (C, $\text{C}=\text{O}$).

IR (ATR): $\nu = 3347$ (br w), 2954 (m), 2924 (s), 2853 (m), 1701 (s), 1658 (m), 1446 (m), 1306 (m), 1268 (m), 1175 (m), 1122 (m), 1098 (m), 1061 (m), 979 (w).

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 355 (M^+ , 6), 340 (10), 322 (24), 308 (10), 278 (18), 273 (20), 268 (60), 264 (16), 249 (14), 228 (16), 221 (50), 199 (38), 192 (49), 188 (80), 168 (49), 149 (22), 125 (20), 111 (24), 88 (84), 81 (100), 71 (36).

HR-MS ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_7$, M^+): ber. 355.1631, gef. 355.1639.

3-(4,4-Dimethoxy-2,3,4,4a,6,8a-hexahydro-pyrano[3,2-b]pyran-2-yl)-acrylsäure-tert-butyl ester (**88**)



1.75 g (7.73 mmol) **83** wurden in 80 ml Dichlormethan gelöst, mit 4.53 ml (30.93 mmol) Acrylsäure-tert-butylester und 242 mg (0.39 mmol) **Ru-3** versetzt und 2 d bei 40 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie in Hx/MTB 7:3

gereinigt. Das aufgereinigte schwach bräunliche Produkt wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit 4 g Aktivkohle versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde über Celite abgesaugt und das Filtrat eingengt. Es resultierten 2.50 g (99 %) farbloses Öl.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.48

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, tert-Butyl), 1.71-1.74 (d, $J = 14$ Hz, 1H, H-9), 1.87-1.92 (dd, $J = 14, 12$ Hz, 1H, H-9), 2.86 (s, 3H, OCH_3), 3.08 (s, 3H, OCH_3), 3.27 (s, 1H, H-1), 3.69-3.72 (dd, $J = 17, 2$ Hz, 1H, H-3), 3.82-3.84 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-6), 3.97-4.01 (m, 2H, H-3, H-8), 5.45-5.47 (dd, $J = 10, 2$ Hz, 1H, H-4), 5.82-5.85 (m, 1H, H-5), 6.31-6.35 (dd, $J = 16, 2$ Hz, 1H, H-12), 6.97-7.01 (dd $J = 16, 4$ Hz, 1H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 28.14 (CH, tert-Butyl), 33.73 (CH_2 , C-9), 46.79 (CH, OCH_3), 47.40 (CH, OCH_3), 66.05 (CH_2 , C-3), 67.76 (CH, C-6), 72.22 (CH, C-1 oder C-8),

72.59 (CH, C-1 oder C-8), 79.69 (C, tert-Butyl), 98.94 (C, C-10), 122.89 (CH, C-12), 124.55 (CH, C-5), 131.23 (CH, C-4), 146.13 (CH, C-11), 165.61 (C, C=O).

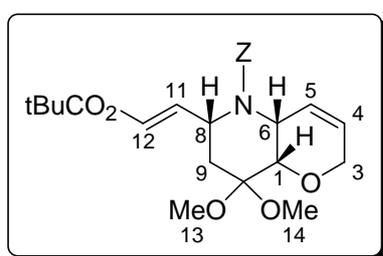
IR (ATR): $\nu = 3041$ (w), 2975 (m), 2941 (m), 2877 (m), 2830 (m), 2711 (w), 1713 (s), 1660 (m), 1368 (m), 1156 (s), 1137 (s), 1098 (s), 1074 (s).

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 326 (M^+ , <1), 295 (4), 269 (4), 253 (4), 237 (8), 221 (8), 182 (30), 171 (30), 139 (24), 117 (20), 103 (36), 88 (40), 82 (100).

HR-MS ($C_{17}H_{26}O_6$, M^+): ber. 326.1729, gef. 326.1725.

EA: ber. C 62.56 %, H 8.03 % gef. C 62.09 %, H 8.13 %.

6-(2-tert-Butoxycarbonyl-vinyl)-8,8-dimethoxy-2,4a,6,7,8,8a-hexahydro-pyrano[3,2-b]-pyridin-5-carbonsäurebenzylester (**89**)



2.93 g (8.15 mmol) **84** wurden in 80 ml Dichlormethan gelöst, mit 4.78 ml (32.61 mmol) Acrylsäure-tert-butylester und 257 mg (0.41 mmol) **Ru-3** versetzt und 2 d bei 40 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie in Hx/MTB 7:3 gereinigt. Das

aufgereinigte schwach bräunliche Produkt wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit 6 g Aktivkohle versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde über Celite abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Es resultierten 3.60 g (96 %) farbloses Öl.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.48

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 1.38 (s, 9H, tBu), 1.93-1.97 (dd, $J = 14$, 6 Hz, 1H, H-9), 2.06-2.11 (dd, $J = 14$, 11 Hz, 1H, H-9), 2.88 (s, 3H, OCH₃), 2.98 (s, 3H, OCH₃), 3.56-3.59 (dd, $J = 16$, 2 Hz, 1H, H-3), 3.67-3.68 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-1), 3.90-3.93 (dd, $J = 16$, 2 Hz, 1H, H-3), 4.60 (br s, 1H, H-6), 5.05-5.08 (m, 3H, H-8, CH₂Z), 5.38-5.41 (m, 1H, H-4), 6.00-6.07 (m, 2H, H-5, H-12), 6.99-7.17 (m, 5H, Aromat), 7.25-7.30 (dd, $J = 16$, 7 Hz, 1H, H-11).

^{13}C -NMR (125 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 28.18 (CH, tBu), 30.29 (CH₂, C-9), 47.97, 48.07, 48.14 (CH, C-13, C-14, C-6), 50.39 (CH, C-8), 63.92 (CH₂, C-3), 67.48 (CH₂, CH₂Z), 70.61 (CH, C-1), 79.67 (C, tBu), 99.88 (C, C-10), 122.63 (CH, C-5 oder C-12), 126.00 (CH, C-5 oder C-12), 127.87-128.68 (CH, Aromat), 137.48 (C, Aromat), 148.80 (CH, C-11), 155.73 (C, C=O), 165.80 (C, C=O).

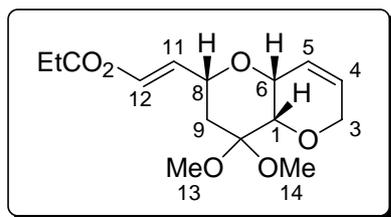
IR (ATR): $\nu = 3090$ (w), 3064 (w), 3035 (w), 2975 (m), 2940 (m), 2902 (m), 2832 (m), 2715 (w), 1699 (s), 1410 (s), 1292 (s), 1152 (s), 1057 (s), 1029 (m).

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 459 (M^+ , 4), 402 (4), 358 (4), 324 (10), 315 (20), 280 (8), 268 (10), 256 (8), 236 (10), 224 (16), 180 (16), 91 (100), 81 (16).

HR-MS ($C_{25}H_{33}NO_7$, M^+): ber. 459.2257, gef. 459.2260.

EA: ber. C 65.34 %, H 7.24 %, N 3.05 % gef. C 65.62 %, H 7.40 %, N 2.73 %.

3-(4,4-Dimethoxy-2,3,4,4a,6,8a-hexahydro-pyrano[3,2-b]pyran-2-yl)-acrylsäureethyl-ester (90)



116 mg (0.51 mmol) **83** wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst, mit 0.22 ml (2.04 mmol) Acrylsäureethylester und 16 mg (0.03 mmol) **Ru-3** versetzt und 2 d bei 40 °C gerührt.

Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie in Hx/MTB 7:3 gereinigt. Das aufgereinigte schwach bräunliche Produkt wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit 200 mg Aktivkohle versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde über Celite abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Es resultierten 108 mg (71 %) farbloses Öl.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.45

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 1.25-1.29 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3 Ester), 1.72-1.77 (dd, J = 14, 12 Hz, 1H, H-9), 1.94-1.97 (d, J = 14 Hz, 1H, H-9), 3.24 (s, 3H, OCH_3), 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.46 (s, 1H, H-1), 3.94-3.95 (dd, J = 3, 1 Hz, 1H, H-6), 4.15-4.22 (m, 4H, H-3, H-8, CH_2 Ester), 6.00-6.05 (m, 2H, H-4, H-5), 6.06-6.09 (dd, J = 16, 2 Hz, 1H, H-12), 6.88-6.92 (dd J = 16, 5 Hz, 1H, H-11).

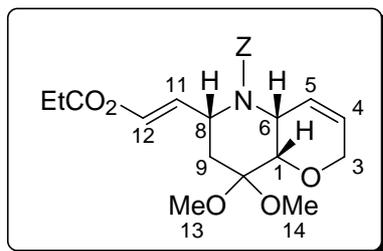
^{13}C -NMR (125 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 14.25 (CH, CH_3 , Ester), 33.33 (CH_2 , C-9), 47.38 (CH, OCH_3), 47.74 (CH, OCH_3), 60.41 (CH_2 , CH_2 Ester), 66.49 (CH_2 , C-3), 67.50 (CH, C-6), 72.01 (CH, C-1 oder C-8), 72.19 (CH, C-1 oder C-8), 98.49 (C, C-10), 121.39 (CH, C-12), 123.90 (CH, C-4 oder C-5), 131.62 (CH, C-4 oder C-5), 146.31 (CH, C-11), 166.33 (C, C=O).

IR (ATR): ν = 3369 (br w), 3043 (w), 2978 (m), 2942 (m), 2904 (m), 2832 (m), 1717 (s), 1661 (m), 1446 (m), 1368 (m), 1300 (m), 1277 (s), 1178 (m), 1137 (s), 1097 (s), 1073 (s), 988 (m), 860 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 298 (M^+ , 10), 283 (12), 267 (50), 253 (20), 221 (24), 217 (38), 210 (95), 199 (30), 185 (24), 171 (90), 164 (20), 157 (8), 143 (48), 139 (50), 123 (28), 117 (30), 103 (50), 88 (50), 82 (100).

HR-MS ($C_{15}H_{22}O_6$, M^+): ber. 298.1416, gef. 298.1420.

6-(2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-8,8-dimethoxy-2,4a,6,7,8,8a-hexahydro-pyrano[3,2-b]-pyridin-5-carbonsäurebenzylester (91)



156 mg (0.43 mmol) **84** wurden in 4 ml Dichlormethan gelöst, mit 0.19 ml (1.74 mmol) Acrylsäureethylester und 13.6 mg (0.02 mmol) **Ru-3** versetzt und 2 d bei 40 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie in Hx/MTB 7:3 gereinigt. Das aufgereinigte schwach bräunliche Produkt wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit 200 mg Aktivkohle versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde über Celite abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Es resultierten 155 mg (84 %) farbloses Öl.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.40

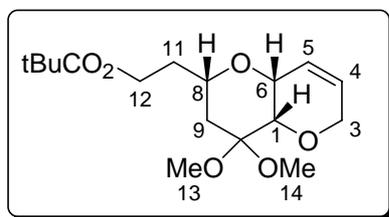
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.24-1.27 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₃ Ester), 1.90-1.94 (dd, *J* = 14, 5 Hz, 1H, H-9), 2.37-2.42 (dd, *J* = 14, 11 Hz, 1H, H-9), 3.21 (s, 3H, OCH₃), 3.27 (s, 3H, OCH₃), , 3.92-3.93 (d, *J* = 5 Hz, 1H, H-1), 4.09-4.17 (m, 3H, H-3, CH₂ Ester), 4.24-4.27 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-3), 4.45 (br s, 1H, H-6), 5.00-5.05 (m, 1H, H-8), 5.14-5.20 (m, 2H, CH₂Z), 5.76-5.80 (dd, *J* = 16, 1 Hz, 1H, H-12), 5.92-5.95 (m, 1H, H-4), 6.05-6.08 (m, 11H, H-5), 6.69-7.00 (dd, *J* = 16, 6 Hz, 1H, H-11), 7.29-7.37 (m, 5H, Aromat).

IR (ATR): ν = 2962 (m), 2929 (w), 2906 (w), 2854 (w), 2830 (w), 1717 (m), 1697 (m), 1658 (w), 1410 (w), 1260 (s), 1172 (w), 1094 (s), 1026 (s).

MS (EI, 120 °C): *m/z* (%) = 431 (M⁺, 1), 343 (8), 296 (10), 264 (6), 252 (10), 221 (2), 218 (4), 208 (10), 199 (69), 134 (49), 91 (100), 81 (12), 65 (8).

HR-MS (C₂₃H₂₉NO₇, M⁺): ber. 431.1944, gef. 431.1950.

3-(4,4-Dimethoxy-2,3,4,4a,6,8a-hexahydro-pyrano[3,2-b]pyran-2-yl)-propansäuretert-butylester (94)



Eine Lösung von 2.42 g (7.41 mmol) **88** in 74 ml Toluol wurde mit 0.78 ml (8.15 mmol) tert-Butanol, 1.94 ml (29.64 mmol) Polymethylhydrosiloxan und 121 mg (5 mol% H) Tris(triphenylphosphin)kupferhydrid-Hexamer versetzt und 2 d bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt

und der Rückstand mittels Säulenchromatographie in Hx/MTB 7:3 aufgereinigt. Es resultierten 2.21 g (91 %) weißer Feststoff.

RF (Hx/EE 6:4) = 0.31

FP = 73 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.43 (s, 9H, tert-Butyl), 1.60-1.65 (d, *J* = 11 Hz, 1H, H-9), 1.74-1.88 (m, 3H, H-9, H-11), 2.30-2.35 (m, 1H, H-12), 2.39-2.44 (m, 1H, H-12), 3.21 (s, 3H, OMe), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.41 (s, 1H, H-1), 3.45-3.48 (m, 1H, H-8), 3.83 (s, 1H, H-6), 4.18-4.21 (d, *J* = 17 Hz, 1H, H-3), 4.40-4.43 (d, *J* = 17 Hz, 1H, H-3), 6.00 (br s, 2H, H-4, H-5).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.15 (CH₃, tert-Butyl), 30.86 (CH₂, C-11), 31.77 (CH₂, C-12), 34.03 (CH₂, C-9), 47.29 (CH₃, OMe), 47.57 (CH₃, OMe), 66.52 (CH₂, C-3), 67.51 (CH, C-6), 72.36 (CH, C-1 oder C-8), 72.45 (CH, C-1 oder C-8), 80.12 (C, tert-Butyl), 98.75 (C, C-10), 124.26 (CH, C-4 oder C-5), 131.40 (CH, C-4 oder C-5), 172.83 (C, C=O).

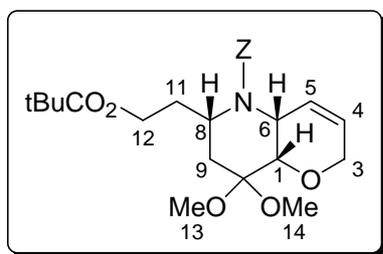
IR (ATR): ν = 3040 (w), 2974 (m), 2939 (m), 2872 (w), 2829 (w), 2711 (w), 1728 (s), 1367 (m), 1154 (m), 1098 (s), 1075 (m).

MS (EI, 140 °C): *m/z* (%) = 328 (M⁺, <1), 278 (6), 255 (8), 241 (12), 223 (12), 173 (68), 159 (12), 139 (10), 117 (76), 103 (16), 88 (40), 82 (100).

HR-MS (C₁₇H₂₈O₆, M⁺): ber. 328.1885, gef. 328.1887.

EA: ber. C 62.18 %, H 8.59 %, gef. C 61.87 %, H 8.33 %.

6-(2-tert-Butoxycarbonyl-ethyl)-8,8-dimethoxy-2,4a,6,7,8,8a-hexahydro-pyrano[3,2-b]-pyridin-5-carbonsäurebenzylester (95)



Eine Lösung von 3.52 g (7.65 mmol) **89** in 76 ml Toluol wurde mit 0.81 ml (8.42 mmol) tert-Butanol, 2.00 ml (30.60 mmol) Polymethylhydrosiloxan und 125 mg (5 mol% H) Tris(triphenylphosphin)-kupferhydrid-Hexamer versetzt und 2 d bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung

wurde eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie in Hx/MTB 7:3 aufgereinigt. Es resultierten 3.453 g (98 %) eines farblosen Öls.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.40

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.40 (s, 9H, tert-Butyl), 1.68-1.71 (dd, *J* = 14, 4 Hz, 1H, H-9), 1.74-1.78 (m, 1H, H-11 oder H-12), 2.07-2.17 (m, 3H, H-11, H-12), 2.30-2.35 (dd, *J* = 14, 12 Hz, 1H, H-9), 3.15 (s, 3H, OMe), 3.25 (s, 3H, OMe), 3.91-3.93 (d, *J* = 6 Hz, 1H, H-1), 4.08-4.11 (br d, *J* = 16 Hz, 1H, H-3), 4.28-4.33 (dd, *J* = 16, 3 Hz, 1H, H-3), 4.41-4.44 (m, 1H, H-8), 4.49 (br s, 1H, H-6), 5.12-5.21 (m, 2H, CH₂-Z), 5.92-5.95 (br d, *J* = 10 Hz, 1H, H-4), 5.98-6.00 (br d, *J* = 10 Hz, 1H, H-5), 7.30-7.37 (m, 5H, Aromat).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.14 (CH₃, tert-Butyl), 29.90 (CH₂, C-11), 31.75 (CH₂, C-12), 32.37 (CH₂, C-9), 47.41 (CH, C-6), 47.98 (CH, C-8), 48.25 (CH₃, OMe), 48.44

(CH₃, OMe), 64.30 (CH₂, C-3), 67.20 (CH₂, CH₂-Z), 70.36 (CH, C-1), 80.01 (C, tert-Butyl), 99.98 (C, C-10), 125.77 (CH, C-4 oder C-5), 127.69 (CH, C-4 oder C-5 oder Aromat), 127.75 (CH, C-4 oder C-5 oder Aromat), 127.92 (CH, Aromat), 128.50 (CH, Aromat), 137.02 (C, Aromat), 156.09 (C, C=O), 172.70 (C, C=O).

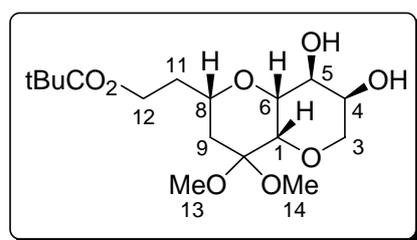
IR (ATR): ν = 3088 (w), 3068 (w), 3034 (w), 2976 (m), 2940 (m), 2894 (w), 2830 (w), 1727 (s), 1695 (s), 1415 (m), 1151 (m), 1119 (m), 1099 (m), 1069 (m), 1054 (m).

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 461 (M⁺, <1), 429 (4), 380 (4), 332 (12), 288 (12), 256 (6), 236 (12), 192 (10), 173 (12), 156 (4), 103 (6), 91 (100), 69 (12).

HR-MS (C₂₅H₃₅NO₇, M⁺): ber. 461.2413, gef. 461.2419.

EA: ber. C 65.06%, H 7.64 %, N 3.03 % gef. C 64.76 %, H 7.52 %, N 2.78 %.

3-(7,8-Dihydroxy-4,4-dimethoxy-octahydro-pyrano[3,2-b]pyran-2-yl)-propansäure-tert-butylester (**96**)



2.14 g (6.52 mmol) **94** wurden in 66 ml tert-Butanol/H₂O 1:1 gelöst, mit 2.70 mg (19.56 mmol) K₂CO₃, 6.44 g (19.56 mmol) K₃[Fe(CN)₆] und 165 mg (0.65 mmol) OsO₄ versetzt und 2 d bei RT gerührt. Die bräunliche Suspension wurde mit Wasser und festem Na₂SO₃ versetzt und mit Ethylacetat

(5*50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Nach Säulenchromatographie in MTB wurden 2.08 g (88 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

RF (MTB) = 0.30

FP = 116.1 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.42 (s, 9H, tert-Butyl), 1.56 (d, J = 12 Hz, 1H, H-9_{ax}), 1.71-1.77 (m, 3H, H-9_{eq}, H-11), 2.24-2.38 (m, 2H, H-12), 2.62 (br s, 1H, OH), 2.79 (br s, 1H, OH), 3.16 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (s, 3H, OCH₃), 3.38-3.42 (ddd, J = 12, 6, 6 Hz, 1H, H-8), 3.49 (d, J = 10 Hz, 1H, H-3_{ax}), 3.60 (s, 1H, H-1), 3.70 (s, 1H, H-6), 3.79-3.81 (dd, J = 10, 5 Hz, 1H, H-3_{eq}), 4.00 (br s, 2H, H-4, H-5).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.15 (CH₃, tert-Butyl), 30.67 (CH₂, C-11), 31.62 (CH₂, C-12), 33.71 (CH₂, C-9), 47.40 (CH₃, OMe), 47.52 (CH₃, OMe), 64.57 (CH, C-4 oder C-5), 65.65 (CH₂, C-3), 68.71 (CH, C-4 oder C-5), 68.83 (CH, C-1), 72.74 (CH, C-8), 74.91 (CH, C-6), 80.45 (C, tert-Butyl), 98.70 (C, C-10), 173.18 (C, C=O).

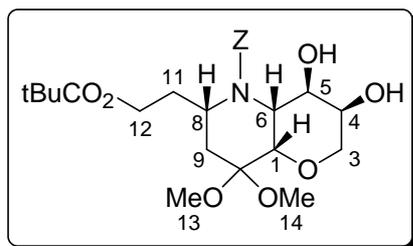
IR (ATR): ν = 3438 (br m), 2971 (m), 2938 (m), 2907 (m), 2832 (w), 1728 (s), 1368 (m), 1257 (m), 1155 (s), 1103 (s), 1093 (s), 1049 (m).

MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 362 (M^+ , <1), 289 (6), 275 (10), 257 (8), 239 (10), 233 (20), 189 (10), 172 (16), 117 (100), 88 (60), 85 (12), 73 (12).

HR-MS ($C_{17}H_{30}O_8$, M^+): ber. 362.1940, gef. 362.1946.

EA: ber. C 56.34 %, H 8.34 %, gef. C 56.38 %, H 8.24 %.

6-(2-tert-Butoxycarbonyl-ethyl)-3,4-dihydroxy-8,8-dimethoxy-octahydro-pyrano[3,2-b]-pyridin-5-carbonsäurebenzylester (97)



3.04 g (6.58 mmol) **95** wurden in 66 ml tert-Butanol/H₂O 1:1 gelöst, mit 2.73 g (19.74 mmol) K₂CO₃, 6.50 g (19.74 mmol) K₃[Fe(CN)₆] und 168 mg (0.66 mmol) OsO₄ versetzt und 5 d bei RT gerührt. Die bräunliche Suspension wurde mit Wasser und festem Na₂SO₃ versetzt und mit Ethylacetat

(5*50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Nach Säulenchromatographie in Hx/MTB 1:1 wurden 2.46 g (75 %) weißer Feststoff erhalten.

RF (MTB) = 0.27

FP = 45.7 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.41 (s, 9H, tert-Butyl), 1.75-1.83 (m, 2H, H-11, H-9), 2.04-2.11 (m, 2H, H-9, H-11), 2.24-2.27 (m, 2H, H-12), 3.22 (s, 6H, OCH₃), 3.66-3.70 (dd, J = 12, 5 Hz, 1H, H-3), 4.02-4.05 (m, 2H, H-1, H-4), 4.08-4.10 (dd, J = 7, 3 Hz, 1H, H-5), 4.14-4.18 (dd, J = 12, 5 Hz, 1H, H-3), 4.25-4.30 (ddd, J = 15, 8, 7 Hz, 1H, H-8), 4.47 (d, J = 7 Hz, 1H, H-6), 5.11-5.19 (m, 2H, CH₂Z), 7.25-7.36 (m, 5H, Aromat).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.14 (CH₃, tert-Butyl), 30.78 (CH₂, C-11), 32.43 (CH₂, C-12), 32.69 (CH₂, C-9), 48.14 (CH, C-8), 49.25 (CH₃, OMe), 49.71 (CH₃, OMe), 55.26 (CH, C-6), 67.11 (CH, C-1 oder C-4), 67.81 (CH₂, CH₂-Z), 68.06 (CH₂, C-3), 70.41 (CH, C-5), 71.02 (CH, C-1 oder C-4), 80.59 (C, tert-Butyl), 99.37 (C, C-10), 127.77 (CH, Aromat), 128.15 (CH, Aromat), 128.61 (CH, Aromat), 136.42 (C, Aromat), 157.80 (C, C=O), 172.77 (C, C=O).

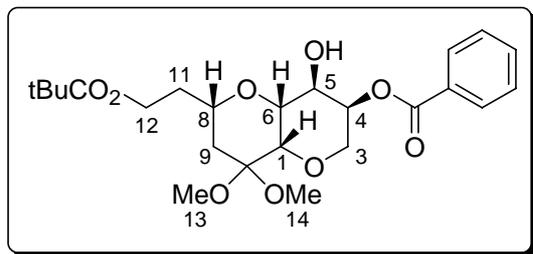
IR (ATR): ν = 3438 (br m), 3091 (w), 3065 (w), 3033 (w), 2974 (m), 2940 (m), 2833 (m), 1727 (s), 1695 (s), 1299 (s), 1152 (s), 1118 (s), 1070 (s), 1054 (s).

MS (EI, 180 °C): m/z (%) = 495 (M^+ , <1), 480 (1), 408 (2), 380 (6), 372 (10), 366 (16), 322 (12), 304 (8), 272 (30), 236 (6), 216 (6), 173 (12), 91 (100), 73 (4).

HR-MS ($C_{25}H_{37}NO_9$, M^+): ber. 495.2468, gef. 495.2477.

EA: ber. C 60.59 %, H 7.53 %, N 2.83 % gef. C 60.41 %, H 7.55 %, N 3.05 %.

Benzoessäure-6-(2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-4-hydroxy-8,8-dimethoxy-octahydro-pyrano[3,2-b]pyran-3-yl-ester (98)



Zu einer Lösung aus 50 mg (0.14 mmol) **96** in 1.4 ml Dichlormethan wurden 0.016 ml (0.14 mmol) Benzoylchlorid, 0.029 ml (0.21 mmol) Triethylamin und 17 mg (0.07 mmol) DMAP zugefügt und 1.5 h bei RT gerührt.

Anschließend wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie in Hx/MTB 7:3 aufgereinigt. Es resultierten 58 mg (89 %) **98** als weißer Feststoff.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.43

FP = 167 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.45 (s, 9H, tert-Butyl), 1.63-1.68 (dd, *J* = 14, 12 Hz, 1H, H-9), 1.76-1.82 (m, 3H, H-11, H-9), 2.00 (s, 1H, OH), 2.29-2.35 (m, 1H, H-12), 2.38-2.44 (m, 1H, H-12), 3.20 (s, 3H, OCH₃), 3.27 (s, 3H, OCH₃), 3.45-3.50 (m, 1H, H-8), 3.74 (s, 1H, H-1), 3.79-3.83 (m, 2H, H-3, H-6), 4.00-4.03 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1H, H-3), 4.29-4.30 (d, *J* = 2 Hz, 1H, H-5), 5.37-5.41 (ddd, *J* = 11, 5, 3 Hz, 1H, H-4), 7.43-7.47 (m, 2H, Aromat), 7.57-7.60 (m, 1H, Aromat), 8.00-8.02 (m, 2H, Aromat).

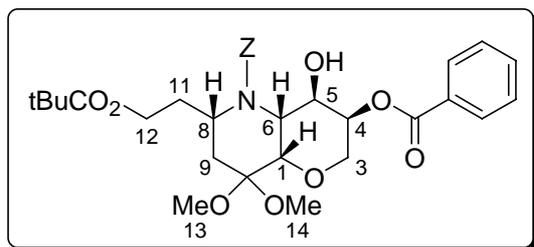
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.16 (CH, tert-Butyl), 30.67 (CH₂, C-11), 31.54 (CH₂, C-12), 33.83 (CH₂, C-9), 47.40 (CH, OCH₃), 47.54 (CH, OCH₃), 62.57 (CH₂, C-3), 67.36 (CH, C-5), 68.64 (CH, C-4), 68.97 (CH, C-1), 72.88 (CH, C-8), 74.92 (CH, C-6), 80.23 (C, tert-Butyl), 98.63 (C, C-10), 128.52 (CH, Aromat), 129.73 (CH, Aromat), 133.38 (CH, Aromat), 165.32 (C, C=O), 172.96 (C, C=O).

IR (ATR): ν = 3485 (br m), 3064 (w), 2974 (m), 2939 (m), 2907 (m), 2875 (m), 2831 (m), 1723 (s), 1602 (w), 1452 (m), 1367 (m), 1320 (m), 1269 (m), 1099 (s), 1000 (m).

MS (EI, 160 °C): *m/z* (%) = 409 (M- C₄H₉), 393 (24), 379 (20), 344 (60), 239 (40), 221 (16), 207 (12), 189 (20), 183 (30), 173 (44), 137 (189), 117 (100), 88 (100), 69 (38).

HR-MS (C₂₀H₂₅O₉, M-C₄H₉): ber. 409.1498, gef. 409.1503.

3-Benzoyloxy-6-(2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-4-hydroxy-8,8-dimethoxy-octahydro-pyrano[3,2-b]pyridin-5-carbonsäurebenzylester (99)



Zu einer Lösung aus 69 mg (0.14 mmol) **97** in 1.4 ml Dichlormethan wurden 0.016 ml (0.14 mmol) Benzoylchlorid, 0.029 ml (0.21 mmol) Triethylamin und 17 mg (0.07 mmol) DMAP zugefügt und 4 h bei RT gerührt.

Anschließend wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie in Hx/MTB 7:3 aufgereinigt. Es resultierten 41 mg (49 %) **99** als farbloses Öl.

RF (Hx/EE 1:1) = 0.29

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.42 (s, 9H, tert-Butyl), 1.84-2.00 (m, 3H, H-11, H-9), 2.16-2.20 (m, 1H, H-9), 2.31-2.40 (m, 2H, H-12), 3.04 (br s, 1H, OH), 3.24 (s, 3H, OCH₃), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.87-3.90 (dd, *J* = 13, 4 Hz, 1H, H-3), 4.06-4.08 (d, *J* = 7 Hz, 1H, H-1), 4.36-4.41 (m, 2H, H-8, H-5), 4.45-4.48 (dd, *J* = 13, 4 Hz, 1H, H-3), 4.86-4.89 (dd, *J* = 10, 7 Hz, 1H, H-6), 5.13-5.23 (m, 2H, CH₂Z), 5.40-5.42 (m, 1H, H-4), 7.25-7.35 (m, 5H, Aromat), 7.37-7.42 (m, 2H, Aromat), 7.54-7.57 (m, 1H, Aromat), 8.01-8.03 (m, 2H, Aromat).

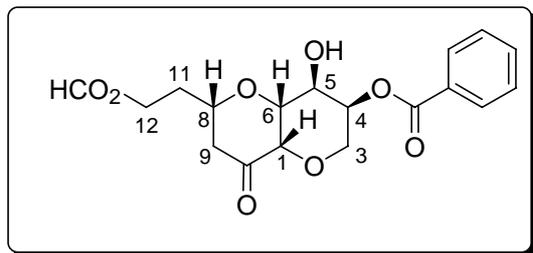
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.16 (CH, tert-Butyl), 31.52, 31.63 (CH₂, C-9, C-11), 32.68 (CH₂, C-12), 48.19 (CH, OCH₃), 49.88, 50.01 (CH, OCH₃, C-8), 54.17 (CH, C-6), 67.19 (CH₂, C-3), 67.90 (CH₂, CH₂Z), 68.83 (CH, C-5), 71.84 (CH, C-4), 73.46 (CH, C-1), 80.53 (C, tert-Butyl), 99.81 (C, C-10), 127.80, 128.19, 128.56, 128.65, 129.79, 129.87, 133.27, 136.33 (C, Aromat), 157.61 (C, C=O), 166.11 (C, C=O).

IR (ATR): ν = 3477 (br w), 3090 (w), 3065 (w), 3033 (w), 2972 (m), 2939 (m), 2834 (w), 1721 (s), 1696 (s), 1392 (m), 1269 (s), 1151 (s), 1106 (s), 1070 (m), 1051 (m), 1027 (m).

MS (EI, 150 °C): *m/z* (%) = 574 (40), 530 (40), 512 (44), 494 (M-C₇H₅O, 30), 470 (90), 464 (60), 426 (100), 408 (50), 376 (100), 316 (30), 272 (249), 236 (20), 173 (40), 105 (40), 91 (100).

HR-MS (C₂₅H₃₆NO₉, M-C₇H₅O): ber. 494.2390, gef. 494.2399.

Benzoessäure-6-(2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-4-hydroxy-8-oxo-octahydro-pyrano[3,2-b]-pyran-3-yl-ester (100)



10 mg (0.020 mmol) **98** wurden mit 0.2 ml Dichlormethan/TFA 1:1 versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingengt. Es wurden 7 mg (96 %) eines farblosen Öls erhalten.

RF (MTB) = 0.26

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.97-2.10 (m, 2H, H-11), 2.29-2.33 (dd, *J* = 13, 1 Hz, 1H, H-9), 2.51-2.64 (m, 2H, H-12), 2.88-2.94 (dd, *J* = 13, 12 Hz, 1H, H-9), 3.64-3.74 (m, 1H, H-8), 3.79-3.80 (d, *J* = 4 Hz, 1H, H-6), 3.84-3.90 (t, *J* = 11 Hz, 1H, H-3), 3.97-4.01 (dd, *J* = 11, 5 Hz, 1H, H-3), 4.03 (br s, 1H, H-1), 4.38-4.39 (m, 1H, H-5), 5.45-5.50 (m, 1H, H-4), 7.42-7.48 (m, 2H, Aromat), 7.58-7.62 (m, 1H, Aromat), 8.00-8.04 (m, 2H, Aromat).

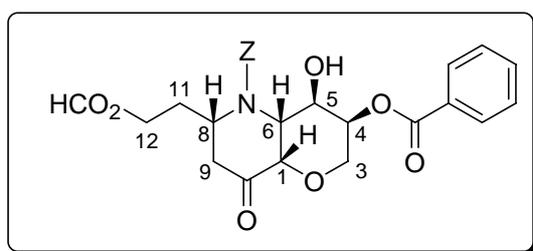
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO): δ (ppm) = 29.54 (CH₂, C-11 oder C-12), 30.73 (CH₂, C-11 oder C-12), 44.66 (CH₂, C-9), 46.87, 62.03, 64.82, 68.11 (CH, C-4), 76.17, 76.26, 78.24, 128.73 (CH, Aromat), 129.60 (CH, Aromat), 133.60 (CH, Aromat), 165.17 (C, C=O), 174.13 (C, C=O), 203.79 (C, CO₂H).

IR (ATR): ν = 3066(w), 3035 (w), 2971 (m), 2929 (m), 2880 (m), 1719 (s), 1602 (w), 1452 (m), 1319 (m), 1271 (s), 1098 (s), 1028 (m), 1001 (w).

MS (EI, 200 °C): m/z (%) = 347 (M-OH, <1), 224 (6), 207 (3), 183 (69, 171 (49, 117 (6), 105 (100), 77 (30).

HR-MS (C₁₈H₁₉O₇, M-OH): ber. 347.1130, gef. 347.1156.

3-Benzoyloxy-6-(2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-4-hydroxy-8-oxo-octahydro-pyrano[3,2-b]pyridin-5-carbonsäurebenzylester (101)



10 mg (0.017 mmol) **99** wurden mit 0.2 ml Dichlormethan/TFA 1:1 versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingengt. Es wurden 7 mg (83 %) farbloses Öl erhalten.

RF (MTB) = 0.34

¹H-NMR (500 MHz, 60 °C, CDCl₃): δ (ppm) = 1.91-1.97 (m, 1H, H-11), 2.03-2.07 (m, 1H, H-11), 2.39-2.42 (dd, *J* = 14, 1 Hz, 1H, H-9), 2.48-2.59 (m, 2H, H-12), 2.84-2.88 (dd, *J* =

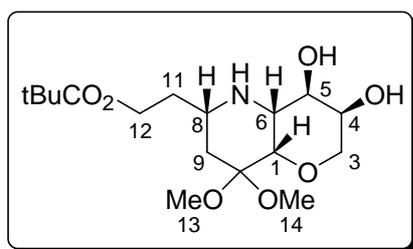
14, 9 Hz, 1H, H-9), 3.89-3.93 (dd, $J = 12, 3$ Hz, 1H, H-5), 4.05-4.08 (dd, $J = 14, 2$ Hz, 1H, H-3), 4.25-4.29 (d, $J = 14$ Hz, 1H, H-3), 4.65-4.66 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6), 4.89-4.94 (m, 1H, H-8), 5.15-5.28 (m, 2H, CH₂Z), 5.33 (s, 1H, H-1), 5.42-5.45 (m, 1H, H-4), 7.25-7.28 (m, 3H, Aromat), 7.31-7.33 (m, 2H, Aromat), 7.38-7.40 (m, 2H, Aromat), 7.56-7.59 (m, 1H, Aromat), 8.03-8.07 (m, 2H, Aromat).

IR (ATR): $\nu = 3063$ (w), 3035 (w), 2964 (m), 2927 (m), 2854 (w), 1721 (s), 1703 (s), 1601 (w), 1452 (m), 1420 (m), 1272 (s), 1113 (m), 1070 (m), 1025 (m), 982 (w).

MS (EI, 200 °C): m/z (%) = 497 (M^+ , <1), 392 (10), 301 (10), 181 (16), 167 (4), 105 (10), 91 (100), 69 (10).

HR-MS (C₂₆H₂₇NO₉, M^+): ber. 497.1685, gef. 497.1693.

3-(3,4-Dihydroxy-8,8-dimethoxy-octahydro-pyrano[3,2-b]pyridin-6-yl)-propansäure-tert-butylester (102)



26 mg (0.05 mmol) **97** wurden in 1 ml MeOD gelöst, mit 3 mg Pd/C versetzt und unter H₂-Atmosphäre 1 d gerührt. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und die Lösung eingengt. Es wurden 18 mg (98 %) farbloses Öl erhalten, welches nicht weiter aufgereinigt wurde.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.25-1.31 (dd, $J = 14, 12$ Hz, 1H, H-9), 1.43 (s, 9H, tert-Butyl), 1.58-1.72 (m, 2H, H-11), 1.84-1.87 (d, $J = 14$ Hz, 1H, H-9), 2.27-2.36 (m, 2H, H-12), 2.56-2.63 (m, 1H, H-8), 3.06 (br s, 1H, H-6), 3.15 (s, 3H, H-13 oder H-14), 3.23 (s, 3H, H-13 oder H-14), 3.47-3.51 (t, $J = 11$ Hz, 1H, H-3), 3.67 (s, 1H, H-1), 3.83-3.91 (m, 2H, H-3, H-4), 3.97 (br s, 1H, H-5).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.06 (CH, tert-Butyl), 31.04 (CH₂, C-11), 32.12 (CH₂, C-12), 34.57 (CH₂, C-9), 47.22 (CH, C-13 oder C-14), 47.40 (CH, C-13 oder C-14), 52.11 (CH, C-8), 57.48 (CH, C-6), 64.17 (CH, C-4), 66.60 (CH₂, C-3), 69.07 (CH, C-1), 69.33 (CH, C-5), 80.47 (C, tert-Butyl), 99.17 (C, C-10), 172.99 (C, C=O).

IR (ATR): $\nu = 3407$ (br m), 2974 (m), 2935 (m), 2871 (m), 2831 (w), 1726 (s), 1458 (m), 1367 (m), 1154 (s), 1101 (s), 1087 (s), 1049 (s), 994 (m), 946 (m).

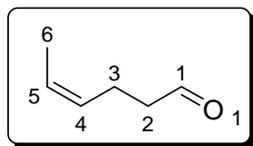
MS (EI, 160 °C): m/z (%) = 361 (M^+ , 4), 304 (12), 274 (40), 258 (30), 239 (54), 232 (100), 200 (36), 190 (20), 182 (30), 173 (16), 156 (20), 144 (12), 102 (50), 91 (24), 81 (30), 69 (58).

HR-MS (C₁₇H₃₁NO₇, M^+): ber. 361.2100, gef. 361.2124.

3.3 Experimentelle Daten zu Kapitel 2

3.3.1 gemeinsamer Syntheseweg

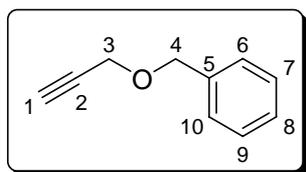
cis-4-Hexenal (136)



25.4 ml (300 mmol) Oxallylchlorid wurden in 400 ml Dichlormethan gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit einer Lösung aus 42.6 ml (600 mmol) DMSO in 50 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend wurde 45 Minuten gerührt und dann 25.04 g (250 mmol) *cis*-4-Hexenol in 50 ml Dichlormethan bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Die Lösung wurde weitere 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, mit 160 ml (1.15 mol) Et_3N tropfenweise versetzt und langsam über Nacht auf RT erwärmen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter überführt, mit Wasser, 1N HCl und gesättigter NaHCO_3 Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel über eine 20 cm Vigreux Kolonne bei Normaldruck weitestgehend abdestilliert. Es resultierten 47.70 g einer stark riechenden (!) 45 % igen Lösung aus *cis*-4-Hexenal (87 %) in Dichlormethan, die sofort weiter umgesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.62-1.64 (ddd, $J = 0.8, 1.7, 6.8$ Hz, 3H, H-6), 2.35-2.40 (m, 2H, H-2 oder H-3), 2.47-2.51 (m, 2H, H-2 oder H-3), 5.32-5.39 (m, 1H, H-5), 5.46-5.55 (m, 1H, H-4), 9.77 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1).

Prop-2-ynylmethyl-benzol (137)



Zu einer Suspension aus 15.6 g (0.39 mol) NaH in THF wurden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 21.0 ml (0.36 mol) Propargylalkohol zugetropft und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 35.7 ml (0.30 mol) Benzylbromid zugetropft und 16 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf RT wurden 100 ml Wasser zugefügt, die Mischung in einen Scheidetrichter überführt und mit MTB (1*100ml, 2*50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Vakuumdestillation (19 mbar, $103\text{ }^{\circ}\text{C}$) ergab 37.93 g (86 %) einer farblosen Flüssigkeit.

RF ($\text{Hx}/\text{MTB} = 9:1$) = 0.39

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.48-2.49 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-1), 4.18-4.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, H-3), 4.63 (s, 2H, H-4), 7.31-7.38 (m, 5H, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10).

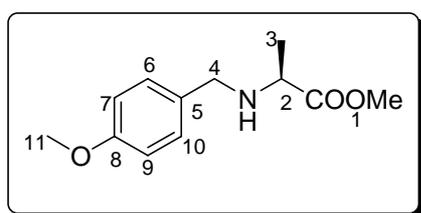
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 57.0 (CH_2 , C-3), 71.5 (CH_2 , C-4), 76.7 (CH , C-1), 79.6 (C, C-2), 127.9 (CH , C-8), 128.1 (CH , C-6, C-10), 128.4 (CH , C-7, C-9), 137.3 (C, C-5).

IR (ATR): ν = 3292 (m), 3088 (w), 3065 (w), 3032 (w), 2944 (w), 2928 (w), 2889 (w), 2856 (w), 2746 (w), 2116 (w), 1721 (w), 1496 (m), 1454 (m), 1355 (m), 1088 (s), 1074 (s).

MS (EI, 50 °C): m/z (%) = 145 (M^+ , 16), 116 (52), 105 (52), 107 (30), 91 (100), 79 (60), 77 (54).

HR-MS ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}$): ber. 145.0653, gef. 145.0653.

2S-2-(4-Methoxy-benzylamino)-propionsäuremethyl ester (138)



26.73 g (0.30 mol) L- Alanin wurden in 300 ml Methanol suspendiert und bei 0 °C tropfenweise mit 32.64 ml (0.45 mol) Thionylchlorid versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 1.5 h am Rückfluß erhitzt, abkühlen gelassen und im Vakuum eingengt. Der resultierende

weiße Feststoff wurde erneut in 300 ml Methanol gelöst, bei 0 °C mit 46 ml (9.33 mmol) Et_3N versetzt und 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 54.8 ml (0.45 mol) Anisaldehyd und portionsweise 22.62 g (0.36 mol) NaCNBH_3 zugefügt und 16 h bei RT gerührt. Dann wurde das Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 200 ml MTB und 200 ml Wasser aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTB (2* 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 1 N HCl extrahiert, die das Produkt enthaltende saure Wasserphase mit MTB (2*50 ml) gewaschen, anschließend mit 1 N NaOH alkalisch gestellt und erneut mit MTB (1* 100 ml, 2* 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Vakuumdestillation (0.8 mbar, 115 °C) ergab 41.15 g (62 %) einer farblosen Flüssigkeit.

RF (MTB) = 0.38

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.30-1.32 (d, J = 7 Hz, 3H, H-3), 1.88 (br s, 1H, NH), 3.36-3.40 (q, J = 7 Hz, 1H, H-2), 3.60-3.62 (d, J = 12 Hz, 1H, H-4), 3.72-3.74 (d, J = 12 Hz, 1H, H-4), 3.72 (s, 3H, H-11), 3.79 (s, 3H, H-1), 6.84-6.86 (d, J = 8 Hz, 2 H, H-9, H-7), 7.23-7.25 (d, J = 8 Hz, H-10, H-6).

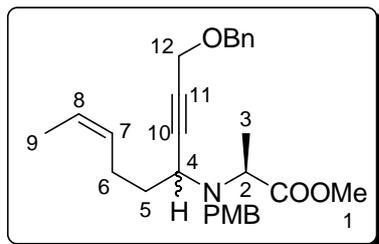
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 19.12 (CH_3 , C-3), 51.37 (CH_2 , C-1), 51.76 (CH , C-4), 55.24 (CH , C-11), 55.76 (CH , C-2), 113.79 (CH , C-9, C-7), 129.43 (CH , C-6, C-10), 131.85 (C, C-4), 158.72 (C, C-8), 176.25 (C, C=O).

IR (ATR): $\nu = 3328$ (w), 3030 (w), 2993 (w), 2974 (w), 2952 (w), 2936 (w), 2908 (w), 2835 (w), 1733 (s), 1611 (m), 1512 (s), 1442 (m), 1245 (s), 1197 (s), 1174 (s), 1150 (s), 1034 (s).

MS (EI, 50 °C): m/z (%) = 222 (M^+ , <1), 164 (24), 136 (22), 121 (100), 78 (8).

HR-MS ($C_{10}H_{14}NO$, M^+ -COOMe): ber. 164.1075, gef. 164.1073.

2S-2-[[1-(3-Benzyloxy-prop-1-ynyl)-hex-4-enyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-propion-säuremethylester (139 und 140)



21.49 g (219 mmol) *cis*-4-Hexenal **136**, 29.09 g (199 mmol) Alkin **137** und 48.90 g (219 mmol) Amin **138** wurden in 600 ml Toluol gelöst, mit 50 g gepulvertem Molsieb und 2.87 g (20 mmol) CuBr versetzt und 3 d bei RT gerührt. Anschließend wurde die braun grüne Suspension über Celite

filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in 400 ml MTB aufgenommen, mit 100 ml Wasser, 100 ml 1N HCl und 100 ml gesättigter $NaHCO_3$ Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 400 ml Hexan versetzt und die resultierende Suspension über Kieselgel filtriert. Die nun gelblich klare Lösung wurde zur Trockene eingengt. Man erhielt 84.13 g (94 %) einer Mischung der Diastereomere **139** und **140** im Verhältnis 2:1 (2S,4R:2S,4S) als gelbliches Öl.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.22-1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-3), 1.39-1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-3), 1.58-1.74 (m, 5H), 2.02-2.25 (m, 2H), 3.44-3.46 (m, 0.4 H), 3.58-3.61 (m, 0.6 H), 3.64-3.70 (m, 4H), 3.72-3.96 (m, 5H), 4.21 (d, $J = 1.6$ Hz, 0.7 H), 4.24 (d, $J = 1.6$ Hz, 1.3 H), 4.61 (s, 0.7 H), 4.62 (s, 1.3 H), 5.26-5.48 (m, 2H), 6.83-6.86 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 4 H).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 12.86 (CH), 12.95 (CH), 13.41 (CH), 16.71 (CH), 23.88 (CH_2), 23.92 (CH_2), 34.75 (CH_2), 34.96 (CH_2), 49.26 (CH), 50.70 (CH_2), 50.99 (CH_2), 51.15 (CH), 51.25 (CH), 51.66 (CH), 54.78 (CH), 55.31 (CH), 57.10 (CH), 57.55 (CH_2), 57.64 (CH_2), 71.37 (CH_2), 71.42 (CH_2), 80.24 (C), 80.57 (C), 85.67 (C), 86.99 (C), 113.66 (CH), 113.71 (CH), 124.56 (CH), 124.76 (CH), 128.13 (CH), 128.19 (CH), 128.50 (CH), 128.53 (CH), 129.59 (CH), 129.68 (CH), 129.92 (CH), 131.89 (CH), 132.10 (CH), 137.65 (C), 137.68 (C), 158.69 (C), 158.72 (C), 173.68 (C), 174.69 (C).

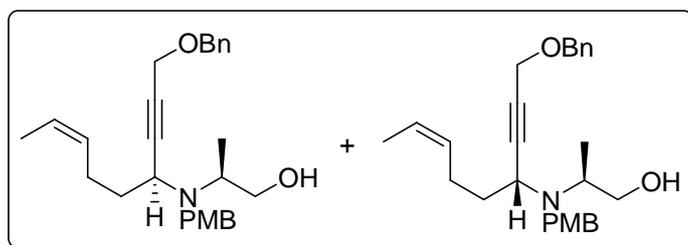
IR (ATR): $\nu = 3065$ (w), 3029 (w), 3009 (w), 2976 (w), 2948 (m), 2938 (m), 2855 (m), 2837 (m), 1734 (s), 1611 (m), 1511 (s), 1454 (m), 1244 (s).

MS (EI, 130): m/z (%) = 449, M^+ , <1), 116 (52), 390 (30), 380 (40), 121 (100), 91 (22).

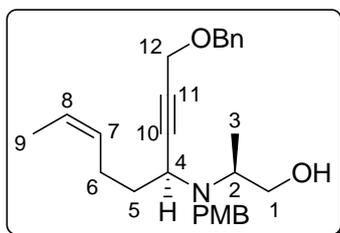
HR-MS ($C_{28}H_{35}NO_4$): ber. 449.2566, gef. 449.2567.

EA: ber. C 74.80 %, H 7.85 %, N 3.12 %; gef. C 74.64 %, H 7.54 %, N 2.97 %.

2S,4S-2-[[1-(3-Benzyloxy-prop-1-ynyl)-hex-4-enyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-propionsäuremethylester (155) und 2S,4R-2-[[1-(3-Benzyloxy-prop-1-ynyl)-hex-4-enyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-propionsäuremethylester (154)



83.87 g (186 mmol) **139/140** wurden in 500 ml THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt, portionsweise mit 4.96 g (130 mmol) LiAlH₄ versetzt und dann langsam über Nacht auf RT erwärmen gelassen. Anschließend wurde unter Eisbadkühlung vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und die gebildete Suspension über Celite filtriert. Das zweiphasige Filtrat wurde in einen Scheidetrichter überführt, die Phasen getrennt und die Wasserphase mit MTB extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie in Hx/MTB = 8:2 ergab die getrennten Diastereomere **154** und **155** als farbloses Öl.



Ausbeute: 20.89 g (27 %)

RF (Hx/MTB = 1:1) = 0.29

Drehwert [α]²⁰_D = + 19.9 ° (c=1.30, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.10-1.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-3), 1.59-1.61 (m, 4H, H-5, H-9), 1.67-1.76 (m, 1H, H-5), 2.11-2.20 (m, 2H, H-6), 2.83 (br s, 1H, OH), 3.14-3.22 (m, 1H, H-2), 3.32-3.45 (m, 2H, H-1), 3.59-3.63 (m, 1H, H-4), 3.73-3.74 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, CH₂-PMB), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.25 (s, 2H, H-12), 4.63 (s, 2H, CH₂-Bn), 5.28-5.35 (m, 1H, H-7), 5.42-5.51 (m, 1H, H-8), 6.84-6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, PMB), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.86 (CH₃, C-9), 13.86 (CH₃, C-3), 24.10 (CH₂, C-6), 33.92 (CH₂, C-5), 48.16 (CH₂, PMB), 53.29 (CH, C-4), 55.25 (CH₃, OMe), 57.55 (CH₂, C-

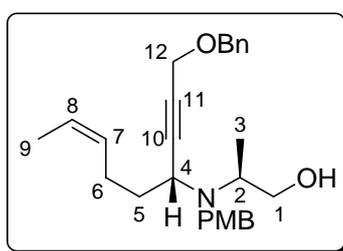
12), 57.91 (CH, C-2), 63.94 (CH₂, C-1), 71.50 (CH₂, Bn), 80.75 (C, C-10), 87.29 (C, C-11), 113.94 (CH, PMB), 124.93 (CH, C-8), 127.86 (CH, Bn), 128.04 (CH, Bn), 128.30 (CH, Bn), 128.45 (CH, Bn), 129.28 (CH, C-7), 129.66 (CH, PMB), 132.30 (C, Bn), 137.54 (C, PMB), 158.69 (C, C=O).

IR (ATR): ν = 3457 (br m), 3010 (w), 2962 (m), 2934 (m), 2857 (m), 1611 (m), 1511 (s), 1454 (m), 1244 (s), 1072 (s), 1036 (s).

MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 420 (M⁺, <1), 390 (100), 352 (12), 121 (100), 91 (30).

HR-MS (C₂₆H₃₂NO₂, M-C₃H₅O): ber. 390.2433, gef. 390.2433.

EA: ber. C 76.92 %, H 8.37 %, N 3.32 %; gef. C 76.54 %, H 8.56 %, N 3.41 %.



Ausbeute: 45.53 g (59 %)

RF (H_x/MTB = 1:1) = 0.40

Drehwert [α]²⁰_D = + 128.5 ° (c=1.23, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.14-1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-3), 1.57-1.58 (m, 3H, H-9), 1.61-1.67 (m, 1H, H-5), 1.75-1.84 (m, 1H, H-5), 2.11-2.18 (m, 2H, H-6), 2.91 (br s, 1H, OH), 3.08-3.15 (m, 1H, H-2), 3.32-3.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-1), 3.48-3.53 (dddd, J = 1.7, 1.7, 6.2, 8.1 Hz, 1H, H-4), 3.57-3.60 (d, J = 13.6 Hz, 1H, CH₂-PMB), 3.77-3.81 (d, J = 13.6 Hz, 1H, CH₂-PMB), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.26 (s, 2H, H-12), 4.64 (s, 2H, CH₂-Bn), 5.25-5.32 (m, 1H, H-7), 5.39-5.47 (m, 1H, H-8), 6.85-6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, PMB), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.49 (CH₃, C-3), 12.85 (CH₃, C-9), 23.98 (CH₂, C-6), 35.32 (CH₂, C-5), 48.40 (CH, C-4), 49.95 (CH₂, PMB), 54.09 (CH, C-2), 55.25 (CH₃, OMe), 57.60 (CH₂, C-12), 63.10 (CH₂, C-1), 71.40 (CH₂, Bn), 80.75 (C, C-10), 87.29 (C, C-11), 113.93 (CH, PMB), 124.93 (CH, C-8), 127.89 (CH, Bn), 128.01 (CH, Bn), 128.30 (CH, Bn), 128.47 (CH, Bn), 129.09 (CH, C-7), 130.10 (CH, PMB), 131.30 (C, Bn), 137.54 (C, PMB), 158.69 (C, C=O).

IR (ATR): ν = 3458 (br m), 3010 (w), 2959 (m), 2934 (m), 2855 (m), 1611 (m), 1512 (s), 1245 (s), 1036 (s).

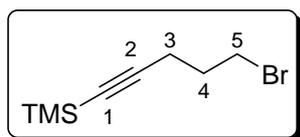
MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 421 (M⁺, <1), 390 (80), 352 (12), 121 (100), 91 (28).

HR-MS (C₂₆H₃₂NO₂): ber. 421.2616, gef. 421.2623.

EA: ber. C 76.92 %, H 8.37 %, N 3.32 %; gef. C 76.83 %, H 8.23 %, N 3.00 %.

3.3.2 Synthese von Lepadin F und G

(5-Bromo-pent-1-ynyl)-trimethyl-silane (150)



1.84 ml (20 mmol) 4-Pentin-1-ol wurden in 40 ml THF gelöst und bei - 78 °C mit 16.8 ml (42 mmol) n-BuLi (2.5 M in Hexan) tropfenweise versetzt. Die Lösung wurde 20 Minuten gerührt, anschließend 5.33 ml (42 mmol) TMSCl zugetropft und 16 h bei RT gerührt. Dann wurden 24 ml 3 N HCl zugefügt und 5 h bei RT gerührt, das zweiphasige Gemisch in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃ Lösung und gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Es resultierten 3.53 g gelbliche Flüssigkeit, die in 24 ml Et₂O/Actonitril = 1:1 aufgenommen wurde, mit 10.49 g (40 mmol) Triphenylphosphin versetzt und nach vollständiger Auflösung auf 0 °C abgekühlt wurde. Dann wurden 7.12 g (40 mmol) NBS portionsweise zugefügt und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Suspension mit Hexan versetzt, über Celite filtriert und das Filtrat eingeeengt. Kugelrohrdestillation (75 °C, 0.3 mbar) ergab 3.56 g (81 %) einer farblosen Flüssigkeit.

RF (H_x/MTB = 7:3) = 0.66

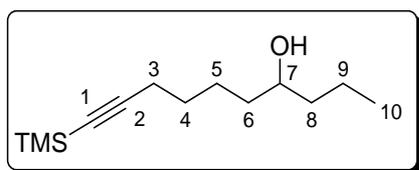
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.14 (s, 9H, TMS), 2.00-2.06 (m, 2H, H-4), 2.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-3), 3.50 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-5).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.06 (CH₃, TMS), 18.56 (CH₂, C-3), 31.40 (CH₂, C-5), 32.25 (CH₂, C-4), 85.73 (C, C-1), 104.98 (C, C-2).

IR (ATR): ν = 2960 (m), 2900 (w), 2841 (w), 2177 (m), 1716 (w), 1249 (s), 841 (s).

MS (EI, RT): *m/z* (%) = 218 (M⁺, <1), 205 (40), 139 (100), 123 (36).

HR-MS (C₈H₁₅BrSi): ber. 218.0126, gef. 218.0122.

10-Trimethylsilanyl-dec-9-yn-4-ol (146)

166 mg (6.84 mmol) Mg wurden in 6 ml THF suspendiert und nach Zugabe eines Jod Kristalls zur Aktivierung wurden 1.00 g (4.56 mmol) **150** in 4 ml THF zugetropft. Anschließend wurde 45 Minuten bei 50 °C gerührt. Die so

hergestellte Grignard-Lösung wurde dann zu einer Lösung aus 88 mg (0.46 mmol) CuI in 5 ml THF bei -78 °C zugetropft und anschließend mit einer Lösung aus 0.43 ml (5.47 mmol) Epichlorhydrin langsam tropfenweise versetzt. Die Reaktionslösung wurde innerhalb 2 h auf 0 °C erwärmen gelassen, mit 10 ml 1 N HCl versetzt und mit Et₂O (3x 10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt.

Der Rückstand wurde in 10 ml Et₂O aufgenommen, mit 0.91 g (22.80 mmol) gepulvertem NaOH versetzt und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 10 ml Wasser zugefügt und mit Et₂O (3x 10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt.

Der Rückstand wurde in 4 ml THF gelöst und bei -78 °C zu einer Lösung aus 6.34 ml (6.34 mmol) Ethylmagnesiumbromid zugetropft, welche zuvor mit 80 mg (0.42 mmol) CuI versetzt worden ist. Die Reaktionslösung wurde dann innerhalb 3.5 h auf -10 °C erwärmen gelassen, anschließend mit 10 ml 1 N HCl versetzt und mit Et₂O (4x 10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Säulechromatographie in Hx/MTB = 95:5 und 7:3 ergab 711 mg (74 %) einer farblosen Flüssigkeit.

RF (Hx/MTB = 8:2) = 0.35

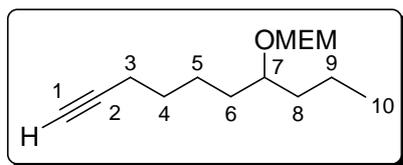
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.12 (s, 9H, TMS), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-10), 1.32-1.51 (m, 8H), 1.51-1.60 (m, 3H), 2.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-3), 3.62 (m, 1H, H-7).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.17 (CH₃, TMS), 14.13 (CH₃, C-10), 18.56 (CH₂, C-3), 19.82, 24.81, 28.59, 29.71, 36.86, 39.63 (CH₂, C-4 bis C-6, C-8 bis C-9), 71.53 (CH, C-7), 84.52 (C, C-1), 107.41 (C, C-2).

IR (ATR): ν = 3354 (br m), 2958 (m), 2934 (w), 2871 (w), 2175 (m), 1713 (w), 1249 (m), 841 (s).

MS (EI, 50 °C): *m/z* (%) = 211 (M⁺-CH₃, <1), 193 (10), 139 (20), 109 (12), 75 (100).

HR-MS (C₁₂H₂₃SiO, M⁺-CH₃): ber. 211.1518, gef. 211.1514.

[7-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-dec-1-ynyl]-trimethyl-silane (145)

597 mg (2.64 mmol) **146** wurden in 2.5 ml Dichlormethan und 2.5 ml DIPEA gelöst, bei 0 °C mit 0.60 ml (5.28 mmol) MEMCl versetzt und anschließend 20 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand in 10 ml Et₂O und 10 ml 1 N HCl aufgenommen. Dann wurde mit Et₂O (3x 10 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit 10 ml 1 N HCl und 10 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde in 24 ml THF aufgenommen, mit 0.90 g (2.82 mmol) TBAF versetzt und 30 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurden 20 ml gesättigte NH₄Cl Lösung zugefügt und mit Et₂O (1x 20 ml, 3x 10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie in Hx/MTB = 9:1 ergab 526 mg (91 %) einer farblosen Flüssigkeit.

RF (Hx/EE = 8:2) = 0.29

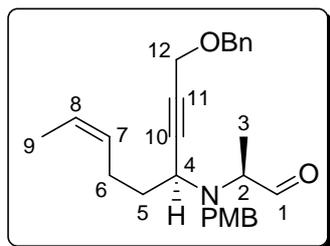
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-10), 1.33-1.54 (m, 10H), 1.93 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-1), 2.17-2.20 (dt, *J* = 2.7, 6.7 Hz, 2H, H-3), 3.39 (s, 3H, CH₃-MEM), 3.55-3.60 (m, 3H, H-7, CH₂-MEM), 3.69-3.74 (m, 2H, CH₂-MEM), 4.74 (s, 2H, CH₂-MEM).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.27 (CH₃, C-10), 18.41 (CH₂, C-3), 18.54, 24.44, 28.64, 33.75, 36.54 (CH₂, C-4 bis C-6, C-8 bis C-9), 59.04 (CH₃), 67.02 (CH₂), 68.29 (C, C-2), 71.86 (CH₂), 77.13 (CH, C-7), 84.48 (CH, C-1), 94.35 (CH₂).

IR (ATR): ν = 3309 (w), 3295 (w), 2934 (s), 2873 (m), 2118 (w), 1457 (w), 1043 (s).

MS (EI, 50 °C): *m/z* (%) = 241 (M⁺, <1), 95 (10), 89 (20), 81 (16).

HR-MS (C₁₄H₂₅O₃, M⁺): ber. 241.1803, gef. 241.1833.

2S,4S-2-[[1-(3-Benzoyloxy-prop-1-ynyl)-hex-4-enyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-propionaldehyd (156)

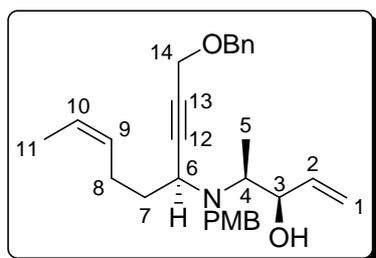
4.75 ml (56.17 mmol) Oxallylchlorid wurden in 500 ml Dichlormethan gelöst und bei -78 °C mit einer Lösung aus 7.98 ml (112.34 mmol) DMSO in 20 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt. Die Lösung wurde 30 Minuten bei -78 °C gerührt und dann 19.73 g (46.81 mmol) **155** in 50 ml Dichlormethan gelöst zugetropft. Nach Zugabeende wurden noch 2.5 h bei -78 °C gerührt, anschließend 30.01 ml (215.33 mmol) Et₃N zugetropft und über Nacht langsam auf RT erwärmen gelassen. Die

Reaktionslösung wurde im Scheidetrichter mit 100 ml Wasser, 100 ml 2.5 N HCl und 100 ml gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Es resultierten 19.52 g (99 %) eines gelben Öls, das sofort weiter umgesetzt wurde.

RF (Hx/MTB = 1:1) = 0.56

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.24-1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-3), 1.59-1.61 (m, 3H, H-9), 1.67-1.79 (m, 2H, H-5), 2.16-2.21 (dt, *J* = 7.4, 7.6 Hz, 2H, H-6), 3.39-3.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-2), 3.60-3.64 (m, 1H, H-4), 3.78-3.82 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH₂-PMB), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.84-3.87 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH₂-PMB), 4.22 (s, 2H, H-12), 4.60 (s, 2H, CH₂-Bn), 5.29-5.36 (m, 1H, H-7), 5.42-5.50 (m, 1H, H-8), 6.82-6.86 (m, 2H, PMB), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 4H), 9.84 (d, *J* = 1 Hz, 1H, H-1).

3R,4S,6S-4-[[1-(3-Benzyloxy-prop-1-ynyl)-hex-4-enyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-pent-1-en-3-ol (135)



19.52 g (46.64 mmol) **156** wurden in 500 ml THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur langsam mit 41.34 ml (70.00 mmol) Vinylmagnesiumchlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde langsam über Nacht auf RT erwärmen gelassen, mit Wasser versetzt und mit MTB (3*50 ml)

extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie in Hx/MTB = 7:3 ergab 13.07 g (63 %) farbloses Öl.

RF (Hx/MTB = 1:1) = 0.46

Drehwert [α]²⁰_D = - 30.7 ° (c=0.94, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.08-1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-5), 1.59-1.62 (m, 4H, H-11, H-7), 1.66-1.75 (m, 1H, H-7), 2.13-2.18 (dt, *J* = 7.4, 7.1 Hz, 2H, H-8), 2.76 (br s, 1H, OH), 3.00-3.06 (dq, *J* = 3.3, 6.9 Hz, 1H, H-4), 3.75-3.84 (m, 4H, H-6, OMe, CH₂PMB), 4.26 (s, 2H, H-14), 4.44-4.48 (m, 1H, H-3), 4.63 (s, 2H, CH₂Bn), 5.08-5.12 (dt, *J* = 10.6, 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.25-5.31 (dt, *J* = 17.2, 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.31-5.37 (m, 1H, H-9), 5.42-5.50 (m, 1H, H-10), 5.79-5.88 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 4.9 Hz, 1H, H-2), 6.84-6.86 (m, 2H, PMB), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.35-7.46 (m, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.52 (CH₃, C-5), 12.87 (CH₃, C-11), 24.09 (CH₂, C-8), 33.80 (CH₂, C-7), 50.38 (CH₂, CH₂PMB), 51.19 (CH, C-6 oder OMe), 55.25 (CH, C-6 oder OMe), 57.54 (CH₂, C-14), 58.44 (CH, C-4), 71.51 (CH₂, CH₂Bn), 71.66 (CH, C-3), 80.54 (C, C-12), 87.15 (C, C-13), 113.77 (CH, PMB), 114.62 (CH₂, C-1), 124.83 (CH),

127.87 (CH), 128.05 (CH), 128.46 (CH), 129.34 (CH), 129.40 (CH), 132.39 (C), 137.51 (C), 139.01 (CH, C-2), 158.60 (C).

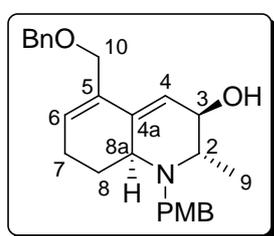
IR (ATR): $\nu = 3549$ (br m), 3463 (br m), 3010 (m), 2934 (m), 2856 (m), 1611 (m), 1511 (s), 1244 (s), 1072 (s).

MS (EI, 200 °C): m/z (%) = 446 (M^+ , 4), 390 (100), 121 (100), 91 (70).

HR-MS ($C_{26}H_{36}NO_3$, M^+): ber. 446.2695, gef. 446.3694.

EA: ber. C 77.82 %, H 8.33 %, N 3.13 %; gef. C 77.58 %, H 8.33 %, N 3.13 %.

2S,3R,8aS-5-Benzyloxymethyl-1-(4-methoxy-benzyl)-2-methyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydroquinolin-3-ol (134)



6.71 g (15.00 mmol) **135** wurden in 500 ml Dichlorethan gelöst und bei 60 °C mit einer Lösung aus 1.23 g (1.50 mmol) **Ru-1** versetzt. Anschließend wurde 6 h bei 60 °C gerührt, der Katalysator durch Zugabe von Ethylvinylether inaktiviert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie in Hx/EE = 8:2 ergab 5.49 g (90 %) braunes Öl.

RF (Hx/EE = 6:4) = 0.30

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -81.43^\circ$ ($c=1.02$, $CHCl_3$)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.88-0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-9), 1.38-1.46 (m, 1H, H-8), 2.25-2.30 (m, 3H, H-7, H-8), 2.41-2.44 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, OH), 2.94-2.99 (dq, $J = 1.7, 6.7$ Hz, 1H, H-2), 3.08-3.11 (br d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-8a), 3.40-3.43 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, CH_2 -PMB), 3.67-3.71 (m, 1H, H-3), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.99-4.03 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, CH_2 -PMB), 4.08-4.11 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.16-4.19 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-10), 4.51 (s, 2H, CH_2 -Bn), 5.89-5.90 (m, 1H, H-4), 5.94-5.96 (m, 1H, H-6), 6.83-6.87 (m, 2H, PMB), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.32-7.36 (m, 4H).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.87 (CH_3 , C-9), 25.29 (CH_2 , C-7), 27.99 (CH_2 , C-8), 53.24 (CH_2 , CH_2 -PMB), 55.26 (CH_3 , OMe), 55.48, 55.62 (CH, C-8a, C-2), 67.93 (CH, C-3), 70.94 (CH_2 , C-10), 72.12 (CH_2 , CH_2 -Bn), 113.82 (CH, PMB), 119.04 (CH, C-4), 127.59 (CH), 127.81 (CH), 128.36 (CH), 129.38 (CH), 129.80 (CH, C-6), 131.99 (C), 132.23 (C), 138.07 (C), 138.34 (C), 158.61 (C).

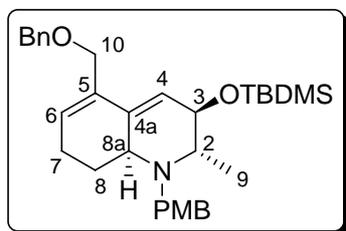
IR (ATR): $\nu = 3422$ (br m), 2961 (m), 2930 (m), 2860 (m), 2833 (m), 1611 (m), 1511 (s), 1453 (m), 1244 (s), 1029 (s).

MS (EI, 200 °C): m/z (%) = 405 (M^+ , <1), 164 (32), 134 (10), 121 (100), 91 (44).

HR-MS ($C_{26}H_{31}NO_3$): ber. 405.2303, gef. 405.2310.

EA: ber. C 77.01 %, H 7.70 %, N 3.45 %; gef. C 76.91 %, H 7.76 %, N 3.47 %.

2S,3R,8aS-5-Benzyloxymethyl-3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-methoxy-benzyl)-2-methyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-quinoline (157)

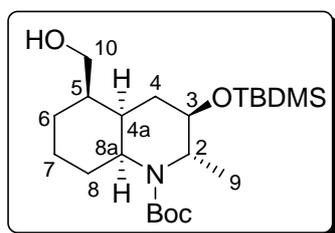


1.01 g (2.50 mmol) **134** wurden in 25 ml Dichlormethan gelöst, mit 338 mg (5.00 mmol) Imidazol und 563 mg (3.75 mmol) TBDMSCl versetzt und 18 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde über Celite abfiltriert und das Filtrat mit 1N HCl, Wasser und gesättigter NaHCO₃ Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Es resultierten 1.34 g (100 %) braunes Öl, welches ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wurde.

RF (Hx/EE = 6:4) = 0.66

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.01 (s, 3H, TBDMS), 0.06 (s, 3H, TBDMS), 0.87 (s, 9H, TBDMS), 0.93-0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-9), 1.52-1.57 (m, 1H, H-8), 1.98-2.04 (m, 1H, H-8), 2.18-2.24 (m, 2H, H-7), 2.88-2.94 (dq, *J* = 2.8, 6.7 Hz, 1H, H-2), 3.08-3.11 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-8a), 3.55-3.58 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, CH₂-PMB), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.87-3.91 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, CH₂-PMB), 3.89-3.92 (m, 1H, H-3), 4.08-4.11 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-10), 4.17-4.20 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-10), 4.49 (s, 2H, CH₂-Bn), 5.74-5.75 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-4), 5.85-5.88 (m, 1H, H-6), 6.81-6.83 (m, 2H, PMB), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 6H).

2S,3R,4aR,5R,8aS-3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-hydroxymethyl-2-methyl-octahydro-quinoline-1-carbonsäure-tert-butyl ester (133)



1.34 g (2.50 mmol) **157** wurden in 25 ml Methanol gelöst, mit 266 mg (0.25 mmol) Pd/C (10 %) versetzt und bei 10 bar H₂ Druck 2 d hydriert. Anschließend wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mit einer Lösung aus 1.09 g (5.00 mmol) Boc₂O in 2.5 ml Dichlormethan versetzt und 3 d bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in MTB aufgenommen und mit Wasser und gesättigter NaHCO₃ Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde über SiO₂ filtriert (Hx/EE = 6:4) und das Filtrat erneut eingengt. Zur Abspaltung der verbliebenen Benzyl-Schutzgruppe wurde erneut in 25 ml Methanol gelöst, mit 266 mg (0.25 mmol) Pd/C (10 %) versetzt und weitere 2 d bei 15 bar H₂ Druck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen des

Filtrates wurde mittels Säulenchromatographie in Hx/EE = 9:1 und 8:2 aufgereinigt. Es resultierten 517 mg (50 % über 3 Stufen) weiße Kristalle.

RF (Hx/EE = 6:4) = 0.31

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +0.65^\circ$ ($c=0.76$, CHCl_3)

FP = 122 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.04 (s, 3H, TBDMS), 0.05 (s, 3H, TBDMS), 0.86 (s, 9H, TBDMS), 1.05-1.13 (dq, $J = 3.4, 12.9$ Hz, 1H, H-6), 1.19-1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-9), 1.24-1.35 (m, 2H, H-7), 1.41-1.52 (m, 2H, H-4, H-6), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.70-1.79 (m, 3H, H-5, H-8, OH), 1.83-1.88 (ddd, $J = 7.3, 7.3, 14.6$ Hz, 1H, H-4), 1.97-2.05 (m, 1H, H-8), 2.33-2.39 (dddd, $J = 4.4, 4.4, 4.4, 4.4, 8.0$ Hz, 1H, H-4a), 3.42-3.49 (m, 2H, H-10), 3.74-3.80 (m, 2H, H-2, H-8a), 3.80-3.84 (m, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -4.87 (CH_3 , TBDMS), -4.72 (CH_3 , TBDMS), 18.01 (C, TBDMS), 19.53 (CH_3 , C-9), 22.85, 24.49 (CH_2 , C-6, C-7), 25.78 (CH_3 , TBDMS), 26.02, 26.05 (CH_2 , C-4, C-8), 28.58 (CH_3 , Boc), 31.60 (CH, C-4a), 42.97 (CH, C-5), 53.55, 55.09 (CH, C-2, C-8a), 65.05 (CH_2 , C-10), 70.43 (CH, C-3), 79.01 (C, Boc), 155.61 (C, C=O).

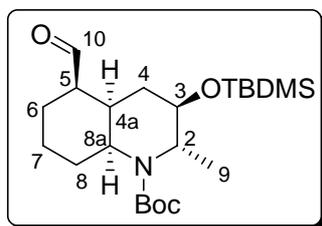
IR (ATR): $\nu = 3441$ (br m), 2953 (s), 2928 (s), 2857 (m), 1688 (s), 1666 (s), 1400 (s), 1365 (s), 1255 (s), 1080 (s).

MS (EI, 180 °C): m/z (%) = 413 (M^+ , <1), 300 (100), 282 (24), 256 (16), 182 (10), 91 (22).

HR-MS ($\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$): ber. 413.2961, gef. 413.2969.

EA: ber. C 63.88 %, H 10.48 %, N 3.39 %; gef. C 63.87 %, H 10.45 %, N 3.40 %.

2S,3R,4aR,5R,8aS-3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-formyl-2-methyl-octahydroquinoline-1-carbonsäure-tert-butyl ester (132)



0.06 ml (0.72 mmol) Oxallylchlorid wurden in 4 ml Dichlormethan gelöst und bei -78 °C mit einer Lösung aus 0.10 ml (1.44 mmol) DMSO in 1 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde 30 Minuten gerührt und dann eine Lösung aus 150 mg (0.36 mmol) **133** in 1 ml Dichlormethan zugegeben. Die Lösung wurde weitere 3 h bei -78 °C gerührt, mit 0.3 ml (2.16 mmol) Et_3N versetzt und langsam über Nacht auf RT erwärmen gelassen. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit 1 N HCl, Wasser und gesättigter NaHCO_3 Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Es resultierten 137 mg (92 %) weiße Kristalle. Eine weitere Aufreinigung war nicht nötig.

RF (Hx/EE = 8:2) = 0.53

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -18.2^\circ$ ($c=0.83$, CHCl_3)

FP = 75°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.03 (s, 6H, TBDMS), 0.86 (s, 9H, TBDMS), 1.21-1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9), 1.24-1.33 (m, 1H, H-7), 1.43-1.50 (m, 2H, H-4, H-6), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.74-1.83 (m, 3H, H-6, H-7, H-8), 1.85-1.91 (ddd, $J = 7.3, 7.3, 14.6$ Hz, 1H, H-4), 1.99-2.08 (m, 1H, H-8), 2.42-2.47 (dt, $J = 3.7, 12.5$ Hz, 1H, H-5), 2.70-2.77 (dddd, $J = 4.5, 4.5, 4.4, 8.0$ Hz, 1H, H-4a), 3.74-3.79 (m, 1H, H-2), 3.79-3.83 (m, 1H, H-3), 3.83-3.88 (m, 1H, H-8a).

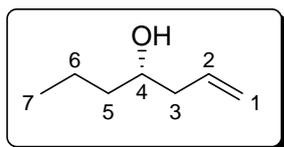
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -4.93 (CH_3 , TBDMS), -4.78 (CH_3 , TBDMS), 17.98 (C, TBDMS), 19.55 (CH_3 , C-9), 19.72 (CH_2 , C-7), 23.78 (CH_2 , C-6), 25.65 (CH_2 , C-8), 25.73 (CH_3 , TBDMS), 27.21 (CH_2 , C-4), 28.56 (CH_3 , Boc), 30.83 (CH, C-4a), 53.35, 53.43 (CH, C-2, C-5), 54.37 (CH, C-8a), 70.21 (CH, C-3), 79.34 (C, Boc), 155.52 (C, C=O), 203.67 (CH, C-10).

IR (ATR): $\nu = 2954$ (s), 2930 (s), 2857 (m), 1725 (m), 1686 (s), 1395 (s), 1365 (s), 1254 (m), 1172 (m), 1079 (m).

MS (EI, 140°C): m/z (%) = 412 (M-H^+ , 16), 356 (20), 312 (70), 298 (40), 224 (55), 180 (40).

HR-MS ($\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{NO}_4\text{Si}$, M-H^+): ber. 412.2883, gef. 412.2882.

4S-Hept-1-en-4-ol (166) und rac-Hept-1-en-4-ol (158)



2.00 g (21.6 mmol) S-(+)-Epichlorhydrin wurden in 25 ml THF gelöst und bei -78°C mit 194 mg (2.16 mmol) CuCN versetzt. Anschließend wurden innerhalb 1 h 32.5 ml (32.5 mmol) EthylMgBr (1 M in THF) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die

Reaktionslösung innerhalb 4.5 h auf -20°C erwärmen gelassen und dann mit 25 ml gesättigter NH_4Cl Lösung versetzt. Die gebildeten Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt, die Wasserphase mit Et_2O (3*20 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.

Der Rückstand wurde in 25 ml Et_2O aufgenommen, mit 4.32 g gepulvertem NaOH versetzt und 16 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde anschließend über Celite filtriert, das Filtrat mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und dann das Lösungsmittel bei Normaldruck über eine 10 cm Vigreux Kolonne abdestilliert.

Das leicht flüchtige Rohprodukt wurde in 40 ml THF gelöst, bei -78°C mit 194 mg (2.16 mmol) CuCN versetzt und dann 40 ml (28.08 mmol) VinylMgBr (0.7 M in THF) innerhalb

einer Stunde zugetropft. Die Reaktionslösung wurde innerhalb 4 h auf 0 °C erwärmen gelassen und dann mit 25 ml gesättigter NH₄Cl Lösung versetzt. Die gebildeten Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt, die Wasserphase mit Et₂O (3*20 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie in Hx/MTB = 8:2 ergab 1.1 g (45 %) einer rötlichen Flüssigkeit.

Nach analogem Vorgehen wurden 1.41 g (57 %) **158** erhalten. Enantiomerenreines **166** und racemisches **158** zeigten identische analytische Daten.

RF (Hx/EE = 8:2) = 0.23

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -10.6^\circ$ (c=1.16, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-7), 1.32-1.39 (m, 1H, H-6 oder H-5), 1.40-1.50 (m, 3H, H-6, H-7), 1.65 (br s, 1H, OH), 2.10-2.15 (m, 1H, H-3), 2.26-2.31 (m, 1H, H-3), 3.62-3.67 (ddt, $J = 4.9, 7.7, 7.4$ Hz, 1H, H-4), 5.11-5.13 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, H-1), 5.11-5.14 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, H-1), 5.78-5.86 (ddt, $J = 11.8, 16.2, 6.7$ Hz, 1H, H-2).

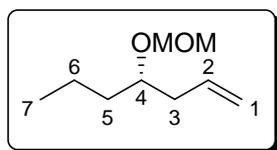
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.14 (CH₃, C-7), 18.92 (CH₂, C-6), 39.03 (CH₂, C-5), 42.02 (CH₂, C-3), 70.45 (CH, C-4), 118.11 (CH₂, C-1), 135.00 (CH, C-2).

IR (ATR): $\nu = 3369$ (br m), 2958 (s), 2930 (s), 2872 (m), 1707 (m), 1642 (w), 1512 (m), 1457 (m), 1365 (m), 1234 (m), 1019 (m).

MS (EI, RT °C): m/z (%) = 114 (M⁺, <1), 73 (60), 55 (100), 43 (60).

HR-MS (C₇H₁₄O): ber. 114.1044, gef. 114.1056.

4S-4-Methoxymethoxy-hept-1-en (**167**) und rac-4-Methoxymethoxy-hept-1-en (**162**)



989 mg (8.66 mmol) **166** wurden in 9 ml Dichlormethan gelöst, bei 0 °C mit 9 ml DIPEA und 1.32 ml (17.32 mmol) MOMCl versetzt, anschließend 30 Minuten bei 0 °C und 16 h bei RT gerührt. Dann wurden 15 ml 1 N NaOH zugefügt, 10 Minuten gerührt, mit Dichlormethan verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl, Wasser und gesättigter NaHCO₃ Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Es resultierten 1.21 g (89 %) farblose Flüssigkeit, welche nicht weiter aufgereinigt werden musste.

Nach analogem Vorgehen wurden 443 mg (93 %) **162** erhalten. Enantiomerenreine und racemische Verbindung zeigten identische analytische Daten.

RF (Hx/EE = 8:2) = 0.43

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -32.8^\circ$ (c=1.18, CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-7), 1.27-1.50 (m, 4H, H-6, H-7), 2.25-2.28 (dd, $J = 5.9, 6.9$ Hz, 2H, H-3), 3.36 (s, 3H, MOM), 3.57-3.62 (m, 1H, H-4), 4.61-4.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-MOM}$), 4.66-4.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-MOM}$), 5.02-5.04 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-1), 5.04-5.08 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H-1), 5.76-5.85 (ddt, $J = 10.1, 17.2, 7.1$ Hz, 1H, H-2).

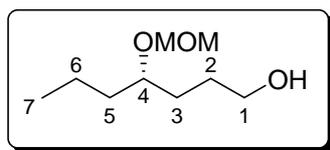
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.19 (CH_3 , C-7), 18.64 (CH_2 , C-6), 36.45 (CH_2 , C-5), 38.97 (CH_2 , C-3), 55.52 (CH_3 , MOM), 76.62 (CH, C-4), 95.41 (CH_2 , MOM), 117.05 (CH_2 , C-1), 134.92 (CH, C-2).

IR (ATR): $\nu = 2960$ (m), 2928 (m), 2872 (m), 1715 (w), 1642 (w), 1458 (w), 1365 (w), 1260 (m), 1096 (s), 1040 (s).

MS (EI, RT $^\circ\text{C}$): m/z (%) = 127 ($\text{M}^+\text{-OCH}_3$, 4), 117 (96), 97 (16), 71 (40), 55 (100).

HR-MS ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$, $\text{M}^+\text{-OCH}_3$): ber. 127.1122, gef. 127.1131.

4S-4-Methoxymethoxy-heptan-1-ol (**168**) und rac-4-Methoxymethoxy-heptan-1-ol (**163**)



1.21 g (7.65 mmol) **167** wurden in 40 ml THF gelöst und bei -20 $^\circ\text{C}$ mit 76.5 ml (76.5 mmol) BH_3xTHF (1 M in THF) tropfenweise versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung über Nacht langsam auf RT erwärmen gelassen, anschließend auf 0 $^\circ\text{C}$ abgekühlt und vorsichtig mit 20 ml H_2O_2 (30 %) und 40 ml 3 N NaOH versetzt und 1 h bei RT gerührt. Dann wurde bei 0 $^\circ\text{C}$ überschüssiges Boran durch tropfenweise Zugabe einer Lösung aus 25 g Na_2SO_3 in 25 ml Wasser zerstört (Vorsicht Wärmeentwicklung), die Phasen getrennt und die Wasserphase mit MTB extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographie in Hx/MTB = 7:3 und 6:4 ergab 787 mg (58 %) gelbliche Flüssigkeit.

Nach analogem Vorgehen wurden 267 mg (54 %) **163** erhalten. Enantiomerenreine und racemische Verbindung zeigten identische analytische Daten.

RF (Hx/EE = 8:2) = 0.37

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 6.3$ $^\circ$ ($c=1.97$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-7), 1.27-1.39 (m, 2H, H-6), 1.40-1.66 (m, 6H, H-2, H-3, H-5), 2.06 (br s, 1H, OH), 3.36 (s, 3H, MOM), 3.55-3.59 (m, 1H, H-4), 3.40-3.66 (m, 2H, H-1), 4.64 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-MOM}$).

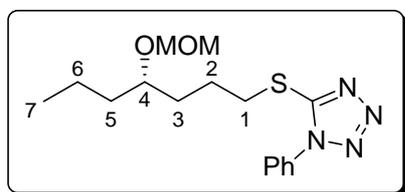
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.27 (CH_3 , C-7), 18.62 (CH_2 , C-6), 28.36, 30.65, 36.45 (CH_2 , C-2, C-3, C-5), 55.64 (CH_3 , MOM), 63.03 (CH_2 , C-1), 77.11 (CH , C-4), 95.41 (CH_2 , MOM).

IR (ATR): ν = 4321 (br m), 2956 (m), 2934 (m), 2874 (m), 1454 (w), 1379 (w), 1152 (m), 1096 (m), 1039 (s).

MS (EI, RT $^\circ\text{C}$): m/z (%) = 133 (M-H^+ -MOM, <1), 117 (24), 101 (14), 97 (10), 71 (100), 55 (36).

HR-MS ($\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3$, M-H^+ -MOM): ber. 133.0864, gef. 133.0855.

4S-5-(4-Methoxymethoxy-heptylsulfanyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (169) und rac-5-(4-Methoxymethoxy-heptylsulfanyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (164)



568 mg (3.22 mmol) **168**, 632 mg (3.54 mmol) 1-Phenyl-1H-tetrazole-5-thiol und 1.10 g (4.19 mmol) Triphenylphosphin wurden in 30 ml THF gelöst und bei 0°C langsam 0.76 ml (3.86 mmol) DIAD in 10 ml THF

zugetropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmen gelassen, anschließend der gebildete weiße Feststoff über Celite abfiltriert und das Filtrat eingengt. Säulenchromatographie in Hx/EE = 9:1 ergab 969 mg (89 %) eines schwach gelblichen Öls.

Nach analogem Vorgehen wurden 88 mg (80 %) **164** erhalten. Enantiomerenreine und racemische Verbindung zeigten identische analytische Daten.

RF (Hx/EE = 8:2) = 0.22

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 3.4^\circ$ ($c=1.27$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-7), 1.25-1.38 (m, 2H, H-6), 1.38-1.54 (m, 2H, H-5 oder H-3), 1.58-1.69 (m, 2H, H-5 oder H-3), 1.83-1.98 (m, 2H, H-2), 3.35 (s, 3H, MOM), 3.37-3.45 (m, 2H, H-1), 3.53-3.58 (m, 1H, H-4), 3.40-3.66 (m, 2H, H-1), 4.60-4.64 (m, 2H, CH_2 -MOM), 7.51-7.58 (m, 5H, Aromat).

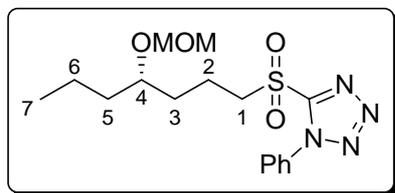
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.28 (CH_3 , C-7), 18.57 (CH_2 , C-6), 25.06 (CH_2 , C-2), 33.28 (CH_2 , C-3), , 33.53 (CH_2 , C-1), 36.45 (CH_2 , C-5), 55.68 (CH_3 , MOM), 76.73 (CH , C-4), 95.57 (CH_2 , MOM), 123.91, 129.85, 130.16 (CH , Aromat), 133.77 (C, Aromat), 154.42 (C, C=N).

IR (ATR): ν = 2955 (m), 2932 (m), 2873 (m), 1597 (w), 1500 (s), 1387 (w), 1146 (m), 1095 (m), 1039 (s).

MS (EI, 140°C): m/z (%) = 336 (M^+ , 4), 293 (90), 275 (44), 217 (40), 193 (40), 161 (70), 118 (100), 87 (76), 77 (90).

HR-MS ($C_{16}H_{24}N_4SO_2$): ber. 336.1619, gef. 336.1622.

4S-5-(4-Methoxymethoxy-heptane-1-sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (170) und rac-5-(4-Methoxymethoxy-heptane-1-sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazole (161)



932 mg (2.77 mmol) **169** wurden in 60 ml Dichlormethan gelöst, mit 3.19 g (13.85 mmol) mCPBA versetzt und 3 d bei RT gerührt. Anschließend wurden unter Eisbadkühlung 40 ml wässrige Na_2SO_3 Lösung (15 mmol) Lösung

hinzugefügt (exotherme Reaktion!) und 10 Minuten gerührt. Dann wurden die Phasen im Scheidetrichter getrennt, die Wasserphase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit 1 N NaOH, Wasser und gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Es resultierten 970 mg (95 %) gelbliches Öl, welches nicht weiter aufgereinigt werden musste.

Nach analogem Vorgehen wurden 83 mg (98 %) **161** erhalten. Enantiomerenreine und racemische Verbindung zeigten identische analytische Daten.

RF ($H_x/EE = 8:2$) = 0.30

Drehwert $[a]_D^{20} = 9.5^\circ$ ($c=1.19$, $CHCl_3$)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-7), 1.29-1.38 (m, 2H, H-6), 1.39-1.47 (m, 1H, H-5 oder H-3), 1.50-1.57 (m, 1H, H-5 oder H-3), 1.62-1.76 (m, 2H, H-5 oder H-3), 1.98-2.12 (m, 2H, H-2), 3.36 (s, 3H, MOM), 3.55-3.60 (m, 1H, H-4), 3.37-3.45 (m, 2H, H-1), 3.72-3.83 (m, 2H, H-1), 4.60-4.65 (m, 2H, CH_2 -MOM), 7.57-7.64 (m, 3H, Aromat), 7.68-7.70 (m, 2H, Aromat).

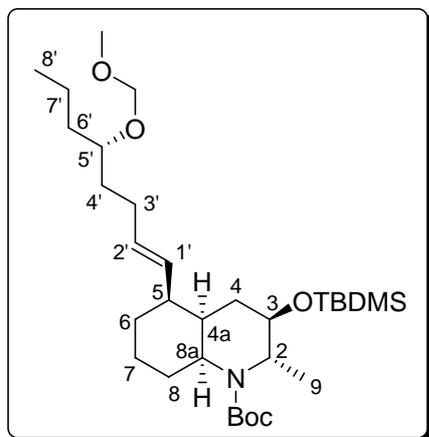
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 14.24 (CH_3 , C-7), 18.18 (CH_2 , C-2), 18.55 (CH_2 , C-6), 32.61 (CH_2 , C-3), 36.42 (CH_2 , C-5), 55.80 (CH_3 , MOM), 56.10 (CH_2 , C-1), 76.52 (CH , C-4), 95.69 (CH_2 , MOM), 125.13, 129.79, 131.54 (CH , Aromat), 133.10 (C, Aromat), 153.52 (C, C=N).

IR (ATR): $\nu = 2957$ (m), 2934 (m), 2874 (w), 1769 (w), 1720 (w), 1595 (w), 1498 (m), 1340 (s), 1151 (s), 1096 (m), 1035 (s).

MS (EI, 130 °C): m/z (%) = 367 (M^+ , <1), 325 (100), 307 (12), 204 (12), 132 (30), 118 (100), 97 (20), 77 (36), 65 (40), 55 (48).

HR-MS ($C_{16}H_{23}N_4SO_4$): ber. 367.1440, gef. 367.1449.

2S,3R,4aR,5R,8aS,5'S-3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(5-methoxymethoxy-oct-1-enyl)-2-methyl-octahydro-quinoline-1-carbonsäure-tert-butyl ester (172)



243 mg (0.66 mmol) **170** wurden in 7 ml THF gelöst und bei -78 °C eine Lösung aus 1.32 ml (0.66 mmol) KHMDS (0.5 M in Toluol) in 1 ml THF zugetropft. Anschließend wurde 45 Minuten gerührt und 134 mg (0.33 mmol) **132** in 3 ml THF gelöst zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde langsam über Nacht auf RT erwärmen gelassen. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter NaCl Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und

eingengt. Säulenchromatographie in Hx/MTB = 9:1 ergab 120 mg (66 %) eines gelblichen Öls.

RF (Hx/EE = 8:2) = 0.33

Drehwert [α]_D²⁰ = - 7.0 ° (c=0.80, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.03 (s, 3H, TBDMS), 0.05 (s, 3H, TBDMS), 0.86 (s, 9H, TBDMS), 0.89-0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H-8'), 1.18-1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H, H-9), 1.24-1.41 (m, 7H), 1.44 (s, 9H, Boc), 1.49-1.57 (m, 3H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.78-1.85 (ddd, J = 7.0, 7.0, 14.3 Hz, 1H, H-4), 1.91-2.10 (m, 3H), 2.11-2.23 (m, 2H), 3.38 (s, 3H, MOM), 3.50-3.56 (m, 1H, H-5'), 3.69-3.74 (m, 1H, H-2), 3.75-3.79 (m, 1H, H-3), 3.79-3.84 (m, 1H, H-8a), 4.64 (s, 2H, MOM), 5.29-5.42 (m, 2H, H-1', H-2').

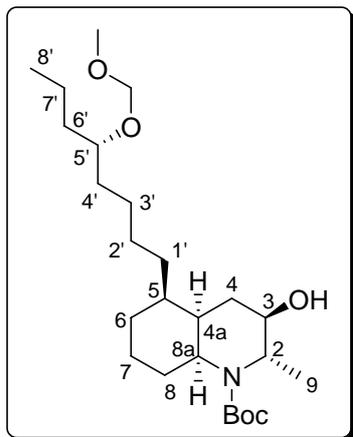
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -4.87 (CH₃, TBDMS), -4.70 (CH₃, TBDMS), 14.32 (CH₃, C-8'), 18.03 (C, TBDMS), 18.57 (CH₂), 19.47 (CH₃, C-9), 24.60 (CH₂), 25.33 (CH₂), 25.79 (CH₃, TBDMS), 26.83 (CH₂), 26.98 (CH₂), 28.56 (CH₂), 28.59 (CH₃, Boc), 34.35 (CH₂), 35.84 (CH, C-4a), 36.61 (CH₂), 43.22 (CH), 53.57 (CH, C-2), 55.25 (CH, C-8a), 55.58 (CH₃, MOM), 70.73 (CH, C-3), 76.86 (CH, C-5'), 78.97 (C, Boc), 95.44 (CH₂, MOM), 129.18, 133.30 (CH, C-1', C-2'), 155.69 (C, C=O).

IR (ATR): ν = 2955 (s), 2929 (s), 2857 (m), 1688 (s), 1394 (m), 1365 (m), 1254 (m), 1042 (s).

MS (EI, 230 °C): m/z (%) = 453 (M⁺-Boc, 16), 408 (100), 396 (60), 378 (72), 364 (44), 334 (44), 290 (20), 260 (16).

HR-MS (C₂₆H₅₁NO₃Si, M⁺-Boc): ber. 453.3638, gef. 453.3636.

2S,3R,4aR,5R,8aS,5'S-3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-5-(5-methoxymethoxy-oct-1-enyl)-2-methyl-octahydro-quinoline-1-carbonsäure-tert-butyl ester (173)



115 mg (0.21 mmol) **172** wurden in 5 ml Methanol gelöst, mit 11 mg (0.01 mmol) Pd/C (10 %) versetzt und 18 h unter H₂-Atmosphäre (Ballon) gerührt. Anschließend wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in 10 ml THF aufgenommen, mit 332 mg (1.05 mmol) TBAF*2 H₂O versetzt und 16 h bei 60 °C gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung mit MTB verdünnt und mit Wasser und gesättigter NaCl Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie in Hx/EE =

9:1 ergab 73 mg (79 %) farbloses Öl.

RF (Hx/EE = 6:4) = 0.44

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +5.2^\circ$ (c=0.30, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.90-0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-8'), 1.05-1.14 (m, 1H), 1.15-1.21 (m, 2H), 1.23-1.31 (m, 2), 1.27-1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-9), 1.31-1.39 (m, 3H), 1.39-1.44 (m, 3H), 1.44-1.52 (m, 14 H), 1.61 (br s, 1H, OH), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H, H-4, H-8), 2.11-2.18 (ddd, *J* = 4.6, 11.1, 11.3 Hz, 1H, H-4a), 3.38 (s, 3H, MOM), 3.50-3.54 (dddd, *J* = 5.8, 5.8, 5.9, 5.9 Hz, 1H, H-5'), 3.74-3.82 (m, 2H, H-2, H-8a), 3.85-3.89 (ddd, *J* = 3.8, 3.8, 7.4 Hz, 1H, H-3), 4.65 (s, 2H, MOM).

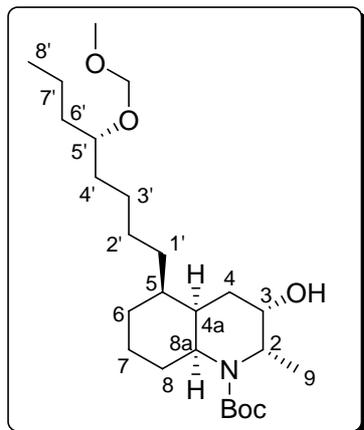
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.32 (CH), 18.59 (CH₂), 19.62 (CH), 24.88 (CH₂), 25.02 (CH₂), 25.62 (CH₂), 26.22 (CH₂), 26.39 (CH₂), 26.96 (CH₂), 27.37 (CH₂), 28.59 (CH), 33.31 (CH₂), 34.11 (CH, C-4a), 34.38 (CH₂), 36.63 (CH₂), 40.01 (CH), 53.68 (CH, C-8a oder C-2), 55.54 (CH₃, MOM), 55.77 (CH, C-8a oder C-2), 70.38 (CH, C-3), 77.36 (CH, C-5'), 79.34 (C, Boc), 155.90 (C, C=O).

IR (ATR): ν = 3447 (br m), 2930 (s), 2857 (m), 1686 (m), 1664 (m), 1399 (m), 1365 (m), 1173 (m), 1041 (s).

MS (EI, 180 °C): *m/z* (%) = 441 (M⁺, <1), 341 (12), 298 (36), 280 (18), 236 (16), 212 (20), 196 (14), 168 (100).

HR-MS (C₂₅H₄₇NO₅): ber. 441.3454, gef. 441.3463.

2S,3S,4aR,5R,8aS,5'S-3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-5-(5-methoxymethoxy-oct-1-enyl)-2-methyl-octahydro-quinoline-1-carbonsäure-tert-butyl ester (174)



63 mg (0.14 mmol) **173** wurden in 10 ml Dichlormethan gelöst, mit 89 mg (0.21 mmol) Dess-Martin Periodinan versetzt und 2 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in wenig Dichlormethan aufgenommen, über ein Kieselgelpad filtriert (Hx/EE = 8:2) und das Filtrat erneut eingengt. Anschließend wurde der Rückstand in 2 ml Methanol aufgenommen und bei -55 °C mit 11 mg (0.28 mmol) NaBH₄ versetzt. Dann wurde 3 h bei -55 bis -40 °C gerührt, ungelöstes NaBH₄ abfiltriert und das Filtrat

eingengt. Säulechromatographie in Hx/EE = 8:2 ergab 63 mg (100 %) farbloses Öl.

RF (Hx/EE = 6:4) = 0.47

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +13.5^\circ$ (c=0.91, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.90-0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-8'), 0.97-1.12 (m, 2H), 1.17-1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H-9), 1.21-1.43 (m, 16H), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.64-1.66 (m, 1H), 1.76 (br s, 1H, OH), 1.81-1.89 (m, 2H, H-4, H-8), 2.27-2.33 (m, 1H, H-4a), 3.37 (s, 3H, MOM), 3.49-3.54 (m, 1H, H-5'), 3.62-3.67 (m, 1H, H-8a), 3.95-4.00 (m, 1H, H-2), 4.18-4.23 (dd, $J = 8.3, 13.2$ Hz, 1H, H-3), 4.64 (s, 2H, MOM).

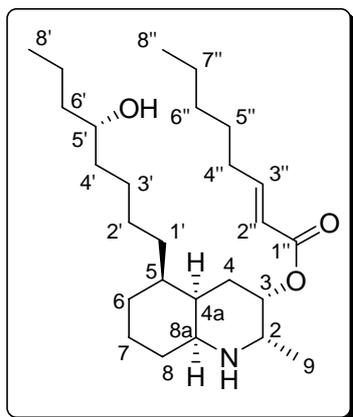
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.33 (CH), 18.62 (CH₂), 24.48 (CH₂), 24.55 (CH₂), 25.59 (CH₂), 26.43 (CH₂), 26.97 (CH₂), 27.32 (CH₂), 28.58 (CH), 30.17 (CH₂), 33.05 (CH₂), 33.44 (CH, C-4a), 34.36 (CH₂), 36.63 (CH₂), 39.95 (CH), 51.72 (CH, C-2), 54.89 (CH, C-8a), 55.55 (CH₃, MOM), 66.84 (CH, C-3), 77.29 (CH, C-5'), 79.34 (C, Boc), 155.94 (C, C=O).

IR (ATR): $\nu = 3452$ (br, m), 2932 (s), 2857 (m), 1688 (s), 1665 (s), 1455 (m), 1398 (s), 1377 (s), 1365 (s), 1320 (m), 1040 (s).

MS (EI, 250 °C): m/z (%) = 411 (M⁺-OCH₃, <1), 325 (30), 307 (30), 299 (28), 281 (30), 263 (24), 168 (100).

HR-MS (C₂₄H₄₅NO₄, M⁺-OCH₃): ber. 411.3348, gef. 441.3377.

2S,3S,4aR,5R,8aS,5'S-Oct-2-ensäure-5-(5-hydroxy-octyl)-2-methyl-decahydro-quinolin-3-yl ester (175)



0.013 ml (0.090 mmol) 2E-Octensäure, 0.022 ml (0.136 mmol) iPr_2NEt und 0.021 ml (0.136 mmol) Trichlorbenzoylchlorid wurden in 1 ml Toluol gelöst, eine Lösung aus 20 mg (0.045 mmol) **174** in 1 ml Toluol zugefügt und 45 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus 14 mg (0.113 mmol) DMAP in 1 ml Toluol innerhalb 45 Minuten zugetropft und die Reaktionslösung 18 h bei RT gerührt. Die gebildete Suspension wurde über Celite filtriert und das Filtrat eingengt.

Der Rückstand wurde in 2 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 0.2 ml TFA versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 0.05 ml 5 % NH_3 aq. Zugefügt weitere 10 Minuten gerührt. Dann wurde festes Na_2SO_4 zugefügt, 5 Minuten gerührt, filtriert und das Filtrat eingengt. Säulenchromatographie in DCM/MeOH/konz. NH_3 = 15:1:0.1 ergab 9 mg (50 %) Lepadin F (**175**) als farbloses Öl.

RF (DCM/MeOH/konz. NH_3 = 15:1:0.1) = 0.13

Drehwert $[a]_D^{20} = +8.8^\circ$ (c=0.25, $CHCl_3$)

$[a]_D^{20} = +1.5^\circ$ (c=0.27, CH_2Cl_2)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8' oder H-8''), 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8' oder H-8''), 0.87-0.93 (m, 1H, H-6), 1.01-1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-9), 1.11-1.50 (m, 22H), 1.60-1.71 (m, 3H), 1.73-1.88 (m, 3H), 2.06-2.13 (m, 1H, H-4a), 2.17-2.23 (m, 2H, H-4''), 2.88-2.94 (m, 1H, H-8a), 3.07-3.13 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-2), 3.53-3.59 (m, 1H, H-5'), 4.94 (br s, 1H, H-3), 5.88-5.92 (dt, $J = 15.6, 1.6$ Hz, 1H, 2''), 6.98-7.05 (dt, $J = 15.5, 7.1$ Hz, 1H, H-3'').

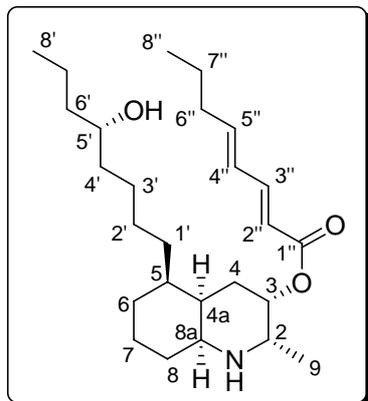
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 14.01 (CH), 14.17 (CH), 18.34 (CH), 18.88 (CH_2), 22.48 (CH_2), 23.77 (CH_2), 25.38 (CH_2), 25.77 (CH_2), 26.57 (CH_2), 27.03 (CH_2), 27.71 (CH_2), 29.75 (CH_2), 31.43 (CH_2), 32.25 (CH_2), 32.91 (CH_2), 33.06 (CH_2), 37.52 (CH_2), 39.50 (CH), 39.80 (CH_2), 47.25 (CH), 55.52 (CH), 71.12 (CH), 71.67 (CH), 121.24 (CH), 150.02 (CH), 166.51 (C).

IR (ATR): $\nu = 3313$ (br w), 2954 (m), 2927 (s), 2856 (m), 1717 (m), 1653 (m), 1464 (m), 1264 (m), 1172 (m).

MS (EI, 170 $^\circ C$): m/z (%) = 421 (M^+ , 2), 279 (70), 264 (50), 236 (60), 206 (22), 178 (100), 164 (28), 150 (48), 108 (40).

HR-MS ($C_{26}H_{47}NO_3$): ber. 421.3555, gef. 421.3557.

2S,3S,4aR,5R,8aS,5'S-Octa-2,4-diensäure-5-(5-hydroxy-octyl)-2-methyl-decahydro-quinolin-3-yl ester (176)



13 mg (0.090 mmol) 2E,4E-Octadiensäure, 0.022 ml (0.136 mmol) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ und 0.021 ml (0.136 mmol) Trichlorbenzoylchlorid wurden in 1 ml Toluol gelöst, eine Lösung aus 20 mg (0.045 mmol) **174** in 1 ml Toluol zugefügt und 45 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus 14 mg (0.113 mmol) DMAP in 1 ml Toluol innerhalb 45 Minuten zugetropft und die Reaktionslösung 18 h bei RT gerührt. Die gebildete Suspension wurde über Celite

filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde in 2 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 0.2 ml TFA versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 0.05 ml 5 % NH_3 aq. Zugefügt weitere 10 Minuten gerührt. Dann wurde festes Na_2SO_4 zugefügt, 5 Minuten gerührt, filtriert und das Filtrat eingengt. Säulenchromatographie in DCM/MeOH/konz. NH_3 = 15:1:0.1 ergab 9 mg (50 %) Lepadin G als farbloses Öl.

RF (DCM/MeOH/konz. NH_3 = 15:1:0.1) = 0.21

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -14.5^\circ$ ($c=0.27$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 0.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-8''), 0.77-0.86 (m, 1H, H-6), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8'), 1.06-1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, H-9), 1.10-1.19 (m, 5H), 1.22-1.36 (m, 12H), 1.38-1.48 (m, 3H), 1.54-1.68 (m, 3H), 1.73-1.85 (m, 3H), 2.12-2.19 (m, 1H, H-4a), 2.75-2.86 (m, 2H, H-2, H-8a), 3.38-3.43 (m, 1H, H-5'), 5.02-5.05 (m, 1H, H-3), 5.64-5.64-5.72 (dt, $J = 14.3, 7.0$ Hz, 1H, 5''), 5.90-5.97 (dd, $J = 15.2, 11.0$ Hz, 1H, H-4''), 5.95-5.99 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-2''), 7.53-7.59 (dd, $J = 15.2, 11.0$ Hz, 1H, H-3'').

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 14.28 (CH), 15.01 (CH), 19.18 (CH), 19.84 (CH_2), 22.67 (CH_2), 24.63 (CH_2), 26.06 (CH_2), 26.46 (CH_2), 26.69 (CH_2), 27.61 (CH_2), 27.93 (CH_2), 30.77 (CH_2), 33.91 (CH_2), 34.04 (CH_2), 35.66 (CH_2), 38.65 (CH_2), 40.41 (CH), 40.88 (CH_2), 48.16 (CH), 56.36 (CH), 71.72 (CH), 72.05 (CH), 120.82 (CH), 144.68 (CH), 145.85 (CH), 167.18 (C).

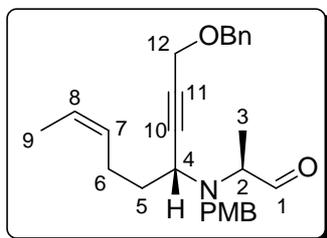
IR (ATR): $\nu = 3313$ (br w), 2955 (m), 2929 (s), 2857 (m), 1710 (m), 1642 (m), 1464 (m), 1247 (m), 1137 (m), 1000 (m).

MS (EI, 170 $^\circ\text{C}$): m/z (%) = 419 (M^+ , <1), 376 (10), 279 (100), 264 (44), 236 (48), 206 (20), 178 (44), 164 (12), 150 (22), 123 (20).

HR-MS ($\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_3$): ber. 419.3399, gef. 419.3419.

3.3.2 Synthese von Lepadin B

2S,4R-2-[[1-(3-Benzyloxy-prop-1-ynyl)-hex-4-enyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-propionaldehyd (179)

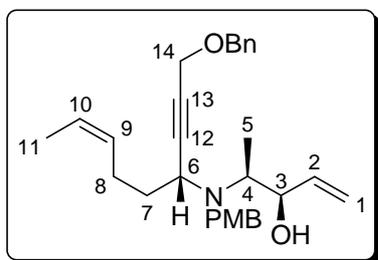


Analog der Synthese von **156** wurden 19.53 g (99 %) gelbes Öl erhalten, das sofort weiter umgesetzt wurde.

RF (Hx/MTB = 1:1) = 0.56

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.28-1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-3), 1.59-1.61 (m, 3H, H-9), 1.73-1.79 (m, 2H, H-5), 2.10-2.29 (m, 2H, H-6), 3.38-3.43 (m, 2H, H-2, H-4), 3.67-3.70 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH₂-PMB), 3.75-3.78 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH₂-PMB), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.24 (s, 2H, H-12), 4.62 (s, 2H, CH₂-Bn), 5.27-5.34 (m, 1H, H-7), 5.41-5.50 (m, 1H, H-8), 6.83-6.87 (m, 2H, PMB), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.35-7.38 (m, 4H), 9.60 (s, 1H, H-1).

3R,4S,6R-4-[[1-(3-Benzyloxy-prop-1-ynyl)-hex-4-enyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-pent-1-en-3-ol (128)



Analog der Synthese von **135** wurden 17.17 g (82 %) farbloses Öl erhalten.

RF (Hx/MTB = 1:1) = 0.46

Drehwert [α]_D²⁰ = + 107.1 ° (c=0.98, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.28-1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-5), 1.57-1.59 (m, 2H, H-11), 1.60-1.65 (m, 1H, H-7), 1.71-1.81 (m, 1H, H-7), 2.08-2.14 (q, *J* = 7.3, 2H, H-8), 2.98 (br s, 1H, OH), 3.09-3.12 (m, 1H, H-4), 3.52-3.55 (m, 1H, H-6), 3.55-3.59 (d, 1H, *J* = 13.8 Hz, CH₂PMB), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.81-3.85 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH₂-PMB), 3.90-3.94 (m, 1H, H-3), 4.26 (s, 2H, H-14), 4.64 (s, 2H, CH₂Bn), 5.14-5.17 (dt, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.23-5.31 (m, 1H, H-9), 5.32-5.38 (dt, *J* = 17.1, 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.39-5.47 (m, 1H, H-10), 5.92-5.60 (ddd, *J* = 17.1, 10.5, 5.1 Hz, 1H, H-2), 6.84-6.87 (m, 2H, PMB), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 11.46 (CH_3 , C-5), 12.82 (CH_3 , C-11), 23.96 (CH_2 , C-8), 35.33 (CH_2 , C-7), 50.47 (CH , C-6), 52.40 (CH_2 , CH_2 -PMB), 55.25 (CH , OMe), 57.26 (CH , C-4), 57.61 (CH_2 , C-14), 71.42 (CH_2 , CH_2 Bn), 73.93 (CH , C-3), 80.76 (C, C-12), 86.74 (C, C-13), 113.86 (CH , PMB), 115.25 (CH_2 , C-1), 124.75 (CH), 127.88 (CH), 128.03 (CH), 128.47 (CH), 129.30 (CH), 129.83 (CH), 131.73 (C), 137.55 (C), 138.41 (CH , C-2), 158.79 (C).

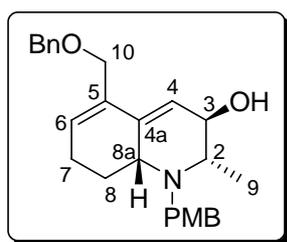
IR (ATR): ν = 3451 (br m), 3010 (m), 2934 (m), 2856 (m), 1611 (m), 1511 (s), 1246 (s), 1072 (s).

MS (EI, 250 °C): m/z (%) = 447 (M^+ , <1), 391 (48), 121 (100), 91 (16).

HR-MS ($\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_3$): ber. 447.2773, gef. 447.2780.

EA: ber. C 77.82 %, H 8.33 %, N 3.13 %; gef. C 77.71 %, H 8.36 %, N 3.32 %.

2S,3R,8aR-5-Benzyloxymethyl-1-(4-methoxy-benzyl)-2-methyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-quinolin-3-ol (129)



2.69 g (6.00 mmol) **128** wurden in 200 ml Dichlorethan gelöst und bei 60 °C mit einer Lösung aus 0.50 g (0.60 mmol) **Ru-1** versetzt. Anschließend wurde 6 h bei 60 °C gerührt, der Katalysator durch Zugabe von Ethylvinylether inaktiviert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie in Hx/EE = 8:2 ergab 2.19 g (90 %) braunes Öl. Weitere Umkristallisation aus MTB ergab 1.79 g weiße Kristalle. Öl und Feststoff zeigten identische spektroskopische Daten.

RF (Hx/EE = 6:4) = 0.14

FP = 102 °C

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +69.61^\circ$ (c=1.02, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.14-1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H-9), 1.40-1.49 (m, 1H, H-8), 1.79-1.84 (d, J = 9.4 Hz, 1H, OH), 2.03-2.13 (m, 2H, H-7, H-8), 2.19-2.25 (m, 1H, H-7), 2.74-2.80 (q, J = 6.3 Hz, 1H, H-2), 3.24-3.27 (br d, J = 12.4 Hz, 1H, H-8a), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.84-3.92 (m, 3H, H-3, CH_2 -PMB), 4.11 (s, 2H, H-10), 4.51 (s, 2H, CH_2 -Bn), 5.83-5.84 (m, 1H, H-4), 5.87-5.88 (m, 1H, H-6), 6.83-6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H, PMB), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 16.20 (CH_3 , C-9), 25.81 (CH_2 , C-7), 27.56 (CH_2 , C-8), 52.20 (CH_2 , CH_2 -PMB), 55.24 (CH_3 , OMe), 58.53 (CH , C-8a), 59.20 (CH , C-2), 70.04 (CH , C-3), 70.89 (CH_2 , C-10), 72.27 (CH_2 , CH_2 -Bn), 113.65 (CH , PMB), 120.29 (CH , C-4),

127.61 (CH), 127.89 (CH), 128.38 (CH), 129.19 (CH), 129.88 (CH, C-6), 132.36 (C), 132.55 (C), 137.41 (C), 138.32 (C), 158.42 (C).

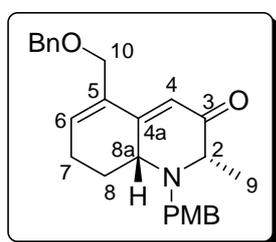
IR (ATR): ν = 3407 (br m), 2930 (m), 2860 (m), 2833 (m), 1610 (m), 1511 (s), 1453 (m), 1244 (s), 1033 (s).

MS (EI, 250 °C): m/z (%) = 405 (M^+ , 4), 164 (88), 134 (24), 121 (100), 91 (76).

HR-MS ($C_{26}H_{31}NO_3$): ber. 405.2303, gef. 405.2302.

EA: ber. C 77.01 %, H 7.70 %, N 3.45 %; gef. C 76.63 %, H 7.70 %, N 3.36 %.

2S,8aR-5-Benzyloxymethyl-1-(4-methoxy-benzyl)-2-methyl-1,7,8,8a-tetrahydro-2H-quinolin-3-one (180)



1.20 g (2.97 mmol) **129** wurden in 60 ml Dichlormethan gelöst und nacheinander mit 3 g gepulvertem Molsieb, 0.52 g (4.45 mmol) NMO und 105 mg (0.30 mmol) TPAP versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 6 d bei RT gerührt, über Celite filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mittels

Säulenchromatographie in Hx/EE = 8:2 aufgereinigt. Man erhielt 0.82 g (68 %) eines gelblichen Feststoffes.

RF (Hx/EE = 6:4) = 0.36

FP = 65 °C

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +181^\circ$ (c=1.02, $CHCl_3$)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.32-1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-9), 1.54-1.65 (ddd, J = 5.3, 12.7, 24.7 Hz, 1H, H-8), 2.00-2.07 (m, 1H, H-8), 2.19-2.39 (m, 2H, H-7), 2.19-2.25 (m, 1H, H-7), 3.46-3.52 (dq, J = 1.0, 6.3 Hz, 1H, H-2), 3.63-3.67 (br d, J = 13.1 Hz, 1H, H-8a), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.72-3.76 (d, J = 16.1 Hz, 1H, CH_2 -PMB), 3.81-3.85 (d, J = 16.1 Hz, 1H, CH_2 -PMB), 4.14 (s, 2H, H-10), 4.54 (s, 2H, CH_2 -Bn), 6.09 (br s, 1H, H-4), 6.31-6.35 (m, 1H, H-6), 6.82-6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H, PMB), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 4H).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 15.46 (CH_3 , C-9), 25.94 (CH_2 , C-7), 28.50 (CH_2 , C-8), 52.18 (CH_2 , CH_2 -PMB), 55.25 (CH_3 , OMe), 60.45 (CH, C-8a), 64.08 (CH, C-2), 70.06 (CH_2 , C-10), 72.75 (CH_2 , CH_2 -Bn), 113.65 (CH, PMB), 119.09 (CH, C-4), 127.79 (CH), 127.88 (CH), 128.27 (CH), 128.46 (CH), 128.63 (CH), 132.74 (C), 132.76 (C), 137.82 (C), 138.04 (CH, C-6), 153.72 (C), 158.42 (C).

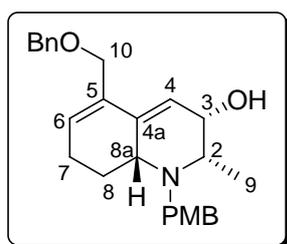
IR (ATR): ν = 3030 (w), 2933 (m), 2859 (m), 2834 (m), 1667 (s), 1610 (m), 1511 (s), 1453 (m), 1511 (s), 1244 (s), 1034 (m).

MS (EI, 195 °C): m/z (%) = 403 (M^+ , 12), 282 (10), 240 (14), 195 (10), 121 (100), 91 (50).

HR-MS ($C_{26}H_{31}NO_3$): ber. 403.2147, gef. 403.2152.

EA: ber. C 77.39 %, H 7.24 %, N 3.47 %; gef. C 76.20 %, H 7.33 %, N 3.36 %.

2S,3S,8aR-5-Benzyloxymethyl-1-(4-methoxy-benzyl)-2-methyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-quinolin-3-ol (181)



0.45 g (1.12 mmol) **180** wurden in 120 ml THF gelöst und bei -78 °C mit 0.68 ml (2.24 mmol) Red-Al (65 % in THF), verdünnt in 20 ml THF, tropfenweise versetzt. Nach Zugabe wurde die Reaktionslösung langsam über Nacht auf RT erwärmen gelassen, mit gesättigter NaCl Lösung versetzt und mit EE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie

in Hx/EE = 6:4 ergab 0.36 g (78 %) gelbliches Öl.

RF (Hx/EE = 6:4) = 0.10

Drehwert $[a]_D^{20} = +155^\circ$ ($c=1.03$, $CHCl_3$)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.21-1.23 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-9), 1.41-1.50 (m, 1H, H-8), 1.91 (br s, 1H, OH), 2.12-2.26 (m, 3H, H-7, H-8), 2.92-2.98 (dq, $J = 2.3, 6.6$ Hz, 1H, H-2), 3.04-3.07 (br d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H-8a), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.84 (br s, 1H, H-3), 3.88 (s, 2H, H-10), 4.06-4.09 (dd, $J = 11.7, 0.8$ Hz, 1H, CH_2 -PMB), 4.15-4.18 (dd, $J = 11.7, 0.8$ Hz, 1H, CH_2 -PMB), 4.52 (s, 2H, CH_2 -Bn), 5.91-5.95 (m, 1H, H-4), 5.98-6.00 (dd, $J = 5.4, 1.6$ Hz, 1H, H-6), 6.85-6.87 (m, 2H, PMB), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 4H).

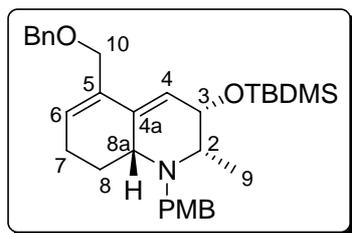
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 17.20 (CH_3 , C-9), 25.40 (CH_2 , C-7), 29.11 (CH_2 , C-8), 52.97 (CH_2 , CH_2 -PMB), 55.26 (CH_3 , OMe), 57.75 (CH, C-8a), 60.94 (CH, C-2), 68.28 (CH, C-3), 70.92 (CH_2 , C-10), 72.26 (CH_2 , CH_2 -Bn), 113.64 (CH, PMB), 120.98 (CH, C-4), 127.63 (CH), 127.90 (CH), 128.39 (CH), 128.75 (CH), 130.28 (CH, C-6), 132.29 (C), 133.16 (C), 137.90 (C), 138.30 (C), 158.26 (C).

IR (ATR): $\nu = 3418$ (br m), 2930 (m), 2858 (m), 2833 (m), 1611 (m), 1511 (s), 1453 (m), 1245 (s), 1030 (s).

MS (EI, 200 °C): m/z (%) = 405 (M^+ , <1), 164 (32), 134 (8), 121 (100), 91 (20).

HR-MS ($C_{26}H_{29}NO_3$): ber. 405.2303, gef. 405.2312.

2S,3S,8aR-5-Benzyloxymethyl-3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-(4-methoxy-benzyl)-2-methyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-quinoline (182)



500 mg (1.23 mmol) **181** wurden in 10 ml Dichlormethan gelöst, mit 160 mg (2.46 mmol) Imidazol versetzt und 30 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurden 360 mg (2.46 mmol) TBDMSCl zugefügt und weitere 16 h gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde über Celite abfiltriert und das Filtrat mit

1N HCl, Wasser und gesättigter NaHCO₃ Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Es resultierten 649 mg (100 %) braunes Öl, welches nicht weiter aufgereinigt werden musste.

RF (Hx/EE = 6:4) = 0.55

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +153^{\circ}$ (c=0.95, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.02 (s, 3H, TBDMS), 0.06 (s, 3H, TBDMS), 0.88 (s, 9H, TBDMS), 0.98-1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-9), 1.47-1.54 (m, 1H, H-8), 1.88-1.94 (m, 1H, H-8), 2.02-2.20 (m, 2H, H-7), 2.97-3.02 (m, 1H, H-2), 3.19-3.21 (br d, $J = 12.6$ Hz, 1H, H-8a), 3.76-3.79 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, CH₂-PMB), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.85-3.88 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, CH₂-PMB), 4.07-4.10 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.20-4.22 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10), 4.35 (br s, 1H, H-3), 4.51 (s, 2H, H-10), 5.72 (br s, 1H, H-4), 5.82-5.83 (br d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-6), 6.82-6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, PMB), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.32-7.36 (m, 4H).

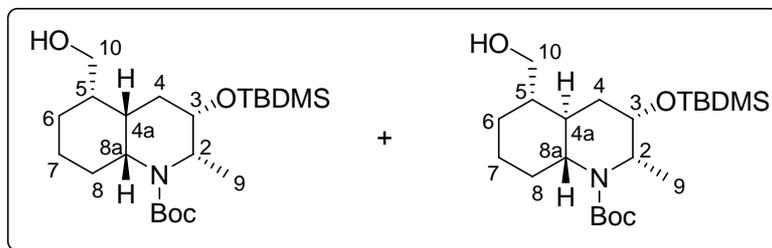
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -4.62 (CH₃, TBDMS), -4.35 (CH₃, TBDMS), 14.27 (CH₃, C-9), 18.27 (C, TBDMS), 26.02 (CH₂, C-7), 26.24 (CH₃, TBDMS), 29.21 (CH₂, C-8), 54.70 (CH₂, CH₂-PMB), 55.32 (CH₃, OMe), 56.07 (CH, C-8a), 58.27 (CH, C-2), 67.88 (CH, C-3), 71.24 (CH₂, C-10), 72.32 (CH₂, CH₂-Bn), 113.52 (CH, PMB), 122.52 (CH, C-4), 127.62 (CH), 127.97 (CH), 128.42 (CH), 129.22 (CH), 129.59 (CH, C-6), 132.97 (C), 133.59 (C), 135.00 (C), 138.48 (C), 158.35 (C).

IR (ATR): $\nu = 2953$ (m), 2929 (m), 2855 (m), 2833 (m), 1611 (m), 1511 (s), 1463 (m), 1248 (s), 1097 (s), 1072 (s).

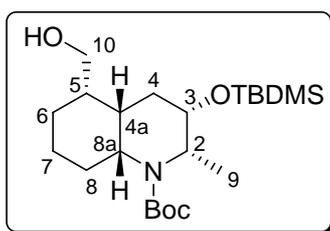
MS (EI, 160 °C): m/z (%) = 504 (M⁺-CH₃, <1), 356 (44), 193 (32), 121 (100), 91 (48)

HR-MS (C₃₁H₄₂NO₃Si, M-CH₃): ber. 504.2933, gef. 504.2927.

2S,3S,4aS,5S,8aR 3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-5-hydroxymethyl-2-methyloctahydro-quinoline-1-carbonsäure-tert-butyl ester (183) und **2S,3S,4aR,5S,8aR 3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-5-hydroxymethyl-2-methyloctahydro-quinoline-1-carbonsäure-tert-butyl ester (185)**



1.00 g (1.93 mmol) **182** wurden in 25 ml Methanol gelöst, mit 206 mg Pd/C versetzt und 3 d bei 15 bar H₂ hydriert. Anschließend wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der zurückbleibende braune Feststoff wurde mit 843 mg (3.86 mmol) Boc₂O und 2 ml Dichlormethan versetzt und 1 d bei RT und 1 d bei 60 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann in Ethylacetat und Wasser aufgenommen, mit Ethylacetat extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie in Hx/EE = 8:2 ergab 188 mg (24 %) der *cis*-verknüpften Verbindung **183**. Anschließendes Eluieren mit Methanol erbrachte 360 mg (59 %) der ungeschützten *trans*-verknüpften Verbindung **184**. Diese wurde erneut mit 502 mg (2.30 mmol) Boc₂O versetzt und 2 d bei 80 °C gerührt. Hierbei wurde das Carbamat und das Carbonat an der Hydroxyfunktion gebildet. In siedendem Methanol unter Zusatz von K₂CO₃ konnte nach 3 d 80 mg (16 %) **185** nach Säulenchromatographie in Hx/EE = 9:1 erhalten werden.



RF (Hx/EE = 6:4) = 0.30

Drehwert [α]_D²⁰ = - 6.4 ° (c = 0.78, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): (Rotamerenmischung) δ (ppm) = 0.05-0.06 (m, 6H, TBDMS), 0.87 (s, 4.5 H, TBDMS), 0.89 (s, 4.5 H, TBDMS), 0.94-1.03 (m, 1H, H-6), 1.10-1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H, H-9), 1.11-1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.5H, H-9), 1.16-1.28 (m, 1.5H, H-7, H-6), 1.30-1.38 (m, 1.5H, H-4, H-7, H-6), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.50-1.63 (m, 3H, H-4, H-7, H-8), 1.69-1.79 (m, 3H, H-5, H-8, OH), 1.97-2.03 (m, 1H, H-4a), 3.53-3.57 (m, 2H, H-10), 3.73-3.78 (m, 1H,

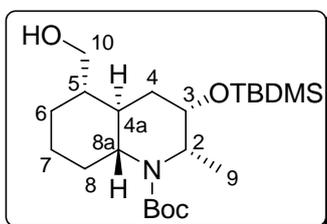
H-3), 3.79-3.83 (m, 0.5 H, H-8a), 3.96-4.00 (ddd, $J = 4.2, 4.2, 8.9$ Hz, 0.5H, H-8a), 4.16-4.22 (m, 0.5 H, H-2), 4.29-4.34 (m, 0.5H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): (Rotamerenmischung) δ (ppm) = -4.66, -4.59 (CH_3 , TBDMS), 15.09, 15.37 (CH_3 , C-9), 18.06, 18.14 (C, TBDMS), 23.70, 23.82, 23.93, 25.10, 25.24 (5x CH_2), 25.81, 25.83 (CH_3 , TBDMS), 28.08 (CH_2), 28.45, 28.49 (CH_3 , Boc), 28.70 (CH_2), 35.87 (CH, C-4a), 42.66 (CH, C-5), 50.63, 51.49 (CH, C-2), 52.62, 53.70 (CH, C-8a), 65.28, 65.37 (CH_2 , C-10), 70.76, 71.00 (CH, C-3), 79.33 (C, Boc), 155.07 (C, C=O).

IR (ATR): $\nu = 3444$ (br m), 2953 (s), 2929 (s), 2858 (s), 1690 (s), 1666 (s), 1472 (m), 1366 (s), 1315 (s), 1173 (s), 1105 (s), 1083 (s), 1038 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 413 (M^+ , 4), 300 (100), 282 (32), 212 (10).

HR-MS ($\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$): ber. 413.2961, gef. 413.2959.



RF ($\text{H}_x/\text{E}_y = 6:4$) = 0.37

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.7^\circ$ ($c = 0.78$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.01 (s, 3H, TBDMS), 0.02 (s, 3H, TBDMS), 0.88 (s, 9H, TBDMS), 1.05-1.13 (m, 1H, H-8), 1.18-1.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9), 1.23-1.29 (m, 1H, H-5), 1.34-1.40 (m, 1H, H-6), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.43-1.57 (m, 3H, H-4, H-7, OH), 1.68-1.72 (m, 1H, H-4), 1.77-1.88 (m, 3H, H-4a, H-6, H-7), 2.33-2.36 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-8), 3.09-3.14 (dt, $J = 2.6, 11.2$ Hz, 1h, H-8a), 3.52-3.55 (dd, $J = 6.2, 10.8$ Hz, 1H, H-10), 3.66-3.69 (dd, $J = 3.3, 10.8$ Hz, 1H, H-10), 4.05-4.08 (dt, $J = 3.3, 7.6$ Hz, 1H, H-3), 4.35-4.42 (m, 1H, H-2).

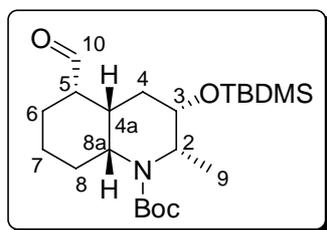
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = -4.85 (CH_3 , TBDMS), -4.77 (CH_3 , TBDMS), 18.15 (C, TBDMS), 24.59 (CH_2 , C-6 oder C-7), 25.88 (CH_3 , TBDMS), 27.01 (CH_3 , C-9), 28.52 (CH_3 , Boc), 29.68 (CH_2 , C-6 oder C-7), 33.87 (CH_2 , C-4), 36.74 (CH_2 , C-8), 36.74 (CH, C-4a), 45.25 (CH, C-5), 50.04 (CH, C-2), 58.77 (CH, C-8a), 64.90 (CH_2 , C-10), 67.42 (CH, C-3), 79.30 (C, Boc), 155.66 (C, C=O).

IR (ATR): $\nu = 3455$ (br m), 2928 (s), 2857 (s), 1690 (s), 1666 (s), 1462 (m), 1365 (s), 1253 (s), 1075 (s), 1081 (m), 1031 (s).

MS (EI, 110 °C): m/z (%) = 413 (M^+ , <1), 300 (100), 256 (10).

HR-MS ($\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{Si}$): ber. 413.2961, gef. 413.2977.

2S,3S,4aS,5S,8aR-3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-5-formyl-2-methyl-octahydro-quinoline-1-carbonsäure-tert-butyl ester (186)



0.02 ml (0.24 mmol) Oxallylchlorid wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst und bei -78 °C mit einer Lösung aus 0.03 ml (0.48 mmol) DMSO in 1 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt. Die Lösung wurde 30 Minuten bei -78 °C gerührt und dann 35 mg (0.08 mmol) **183** in 1 ml Dichlormethan gelöst zugetropft. Nach

Zugabe wurde noch 3 h bei -78 °C gerührt, anschließend 0.10 ml (0.72 mmol) Et₃N zugetropft und über Nacht auf RT erwärmen gelassen. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 1 N HCl, Wasser und gesättigter NaHCO₃ Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Es resultierten 38 mg (77 %) farbloses Öl. Eine weitere Aufreinigung war nicht notwendig.

RF (H_x/EE = 8:2) = 0.29

Drehwert [α]_D²⁰ = + 16.9 ° (c = 0.52, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): (Rotamerenmischung) δ (ppm) = 0.03-0.05 (m, 6H, TBDMS), 0.85 (s, 4.5 H, TBDMS), 0.87 (s, 4.5 H, TBDMS), 1.10-1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H, H-9), 1.11-1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H, H-9), 1.17-1.29 (m, 2H, H-4, H-7 oder H-6), 1.31-1.39 (m, 1H, H-7 oder H-6), 1.46 (s, 9H, Boc), 1.54-1.70 (m, 3H, H-4, H-8, H-7 oder H-6), 1.74-1.87 (m, 3H, H-8, H-7 oder H-6, OH), 2.38-2.46 (m, 2H, H-4a, H-5), 3.77-3.82 (m, 1H, H-3), 3.86-3.91 (m, 0.5H, H-8a), 4.05-4.09 (ddd, *J* = 4.2, 4.2, 12.1 Hz, 0.5H, H-8a), 4.17-4.23 (m, 0.5 H, H-2), 4.30-4.35 (m, 0.5H, H-2), 9.64-9.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-10).

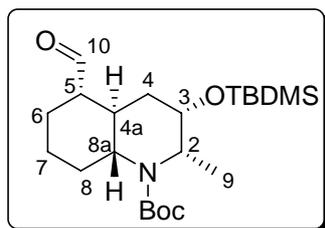
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): (Rotamerenmischung) δ (ppm) = -4.67, -4.61 (CH₃, TBDMS), 15.17, 15.47 (CH₃, C-9), 18.05, 18.13 (C, TBDMS), 20.27, 20.35 (CH₂, C-8), 24.37, 24.47, 25.25, 25.21 (4x CH₂), 25.79, 25.82 (CH₃, TBDMS), 27.61, 28.23 (CH₂), 28.47, 28.52 (CH₃, Boc), 20.77 (CH₂), 34.63, 34.75 (CH, C-4a oder C-5), 50.43, 51.32 (CH, C-2), 52.00, 53.10 (CH, C-8a), 53.17 (CH, C-4a oder C-5), 70.23, 70.47 (CH, C-3), 79.67, 79.72 (C, Boc), 155.07 (C, C=O), 203.61, 203.68 (CH, C-10).

IR (ATR): ν = 2954 (m), 2930 (s), 2857 (m), 1726 (m), 1690 (s), 1471 (m), 1366 (m), 1315 (m), 1173 (s), 1106 (m), 1039 (m).

MS (EI, 100 °C): *m/z* (%) = 412 (M-H⁺, <1), 298 (60), 280 (50), 254 (50), 180 (60), 162 (54), 150 (20).

HR-MS (C₂₂H₄₂NO₄Si, M-H⁺): ber. 412.2883, gef. 412.2880.

2S,3S,4aR,5S,8aR-3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-5-formyl-2-methyl-octahydro-quinoline-1-carbonsäure-tert-butyl ester (187)



0.01 ml (0.16 mmol) Oxallylchlorid wurden in 2 ml Dichlormethan gelöst und bei -78 °C mit einer Lösung aus 0.02 ml (0.32 mmol) DMSO in 1 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt. Die Lösung wurde 30 Minuten bei -78 °C gerührt und dann 35 mg (0.08 mmol) **185** in 1 ml Dichlormethan gelöst zugetropft. Nach

Zugabeende wurde noch 3 h bei -78 °C gerührt, anschließend 0.09 ml (0.64 mmol) Et₃N zugetropft und innerhalb 45 Minuten auf RT erwärmen gelassen. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 1 N HCl, Wasser und gesättigter NaHCO₃ Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Es resultierten 30 mg (91 %) farbloses Öl. Eine weitere Aufreinigung war nicht notwendig.

RF (H_x/EE = 8:2) = 0.30.

Drehwert [α]_D²⁰ = + 13.7 ° (c = 0.16, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.01 (s, 3H, TBDMS), 0.02 (s, 3H, TBDMS), 0.86 (s, 9H, TBDMS), 1.10-1.18 (m, 1H, H-8), 1.23-1.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-9), 1.32-1.44 (m, 2H, H-6, H-7), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.50-1.55 (dd, *J* = 4.7, 7.6, 13.7 Hz, 1H, H-4), 1.58-1.63 (dt, *J* = 13.7, 3.6 Hz, 1H, H-4), 1.77-1.79 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H-6 oder H-7), 1.85-1.89 (m, 1H, H-6 oder H-7), 2.04-2.08 (m, 1H, H-5), 2.18-2.26 (dq, *J* = 4.5, 11.7 Hz, 1H, H-4a), 2.37-2.39 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H, H-8), 3.09-3.14 (dt, *J* = 2.6, 11.4 Hz, 1H, H-8a), 4.04-4.08 (dt, *J* = 3.2, 7.6 Hz, 1H, H-3), 4.38-4.44 (m, 1H, H-2), 9.53-9.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-10).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -4.91 (CH₃, TBDMS), -4.79 (CH₃, TBDMS), 17.73 (CH₃, C-9), 18.12 (C, TBDMS), 24.15 (CH₂, C-6 oder C-7), 25.84 (CH₃, TBDMS), 26.44 (CH₂, C-6 oder C-7), 28.51 (CH₃, Boc), 33.27 (CH₂, C8), 35.01 (CH₂, C-4), 35.08 (CH, C-4a), , 50.20 (CH, C-2), 56.08 (CH, C-5), 57.90 (CH, C-8a), 66.90 (CH, C-3), 79.61 (C, Boc), 155.50 (C, C=O), 203.26 (CH, C-10).

IR (ATR): ν = 2952 (m), 2931 (s), 2858 (m), 2709 (w), 1730 (m), 1690 (s), 1366 (m), 1254 (m), 1175 (m), 1031 (m).

MS (EI, 300 °C): *m/z* (%) = 411 (M⁺, <1), 298 (90), 270 (24), 254 (40), 224 (12).

HR-MS (C₂₂H₄₁NO₄Si, M-H⁺): ber. 411.2804, gef. 411.2827.

2S,3S,4aR,5S,8aR-5-Benzyloxymethyl-3-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-2-methyl-decahydro-quinoline (191) und **2S,3S,4aR,5S,8aR-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-2-methyl-decahydro-quinolin-5-yl]-methanol (184)**

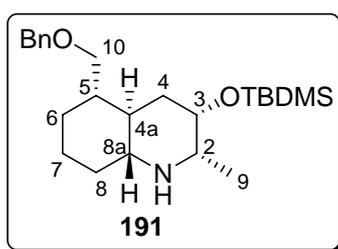


A:

619 mg (1.19 mmol) **182** wurden in 20 ml Methanol gelöst. Anschließend wurden 127 mg (0.12 mmol) Pd/C (10 %) zugefügt und die Reaktionsmischung 18 h unter H₂-Atmosphäre (Ballon) bei RT gerührt. Anschließend wurde der Katalysator über Celite abfiltriert, das Filtrat eingengt und der feste braune Rückstand mittels Säulenchromatographie in DCM/MeOH/konz. NH₃ = 15:1:0.1 aufgereinigt. Es resultierten 195 mg (41 %) **191** als farbloses Öl und 100 mg (27 %) **192** als weißen Feststoff.

B:

59 mg (0.14 mmol) **191** wurden in 2 ml Methanol gelöst, mit 0.14 ml 1N HCl und 15 mg (0.014 mmol) Pd/C (10%) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 18 h unter H₂-Atmosphäre (Ballon) bei RT gerührt. Dann wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat eingengt. Säulenchromatographie in DCM/MeOH/konz. NH₃ = 15:1:0.1 und 5:1:0.1 ergab 32 mg **192** (73 %) als weißen Feststoffes.



RF (DCM/MeOH/konz. NH₃ = 15:1:0.1) = 0.25

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.03 (s, 6H, TBDMS), 0.88 (s, 9H, TBDMS), 1.00-1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-9), 1.04-1.13 (m, 1H, H-8), 1.14-1.25 (m, 2H, H-5, H-7 oder H-6), 1.26-1.32 (m, 2H, H-4a, H-5), 1.32-1.40 (m, 1H, H-6 oder H-7), 1.76-1.87 (m, 3H, H-6, H-7, H-8), 2.02-2.04 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H-4), 2.17-2.23 (m, 1H, H-8a), 2.67-2.72 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-2), 3.25-3.28 (dd, *J* = 9.0, 5.3 Hz, 1H, H-10), 3.42-3.44 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H,

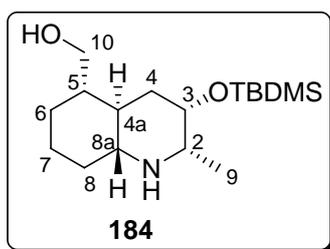
H-10), 3.64 (br s, 1H, H-3), 4.42-4.48 (m, 2H, CH₂-Bn), 7.24-7.28 (m, 1H, Bn), 7.29-7.35 (m, 4H, Bn).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -4.82 (CH₃, TBDMS), -4.35 (CH₃, TBDMS), 18.24 (C, TBDMS), 19.20 (CH₃, C-9), 25.07 (CH₂, C-6 oder C-7), 25.98 (CH₃, TBDMS), 30.61 (CH₂, C-6 oder C-7), 33.80 (CH₂, C-8), 36.81 (CH₂, C-4), 38.80 (CH, C-5 oder C-4a), 41.92 (CH, C-5 oder C-4a), 55.32 (CH, C-2), 60.82 (CH, C-8a), 69.45 (CH, C-3), 73.15 (CH₂, C-10 oder CH₂-Bn), 73.18 (CH₂, C-10 oder CH₂-Bn), 127.44, 127.53, 128.33 (CH, Bn), 138.75 (C, Bn).

IR (ATR): ν = 2928 (s), 2855 (s), 1462 (m), 1251 (s), 1103 (s), 1081 (s), 1029 (s).

MS (EI, RT): m/z (%) = 402 (M⁺, 8), 388 (12), 346 (100), 312 (30), 282 (25), 201 (16), 91 (90).

HR-MS (C₂₄H₄₁NO₂Si): ber. 403.2906, gef. 403.2910.



RF (DCM/MeOH/konz. NH₃ = 5:1:0.1) = 0.26

FP = 109 °C

Drehwert [α]_D²⁰ = + 31.6 ° (c = 0.33, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.03 (s, 3H, TBDMS), 0.05 (s, 3H, TBDMS), 0.88 (s, 9H, TBDMS), 1.00-1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-9), 1.04-1.13 (m, 1H, H-8), 1.14-1.19 (m, 1H, H-4a oder H-5), 1.19-1.26 (m, 2H, H-4, H-4a oder H-5), 1.30-1.41 (m, 1H, H-6 oder H-7), 1.78-1.89 (m, 3H, H-6, H-7, H-8), 1.99-2.03 (dd, *J* = 10.7, 3.5 Hz, 1H, H-4), 2.18-2.24 (m, 1H, H-8a), 2.67-2.72 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-2), 3.40-3.43 (dd, *J* = 10.5, 6.3 Hz, 1H, H-10), 3.63-3.67 (dd, *J* = 10.5, 3.2 Hz, 1H, H-10), 3.64 (br s, 1H, H-3).

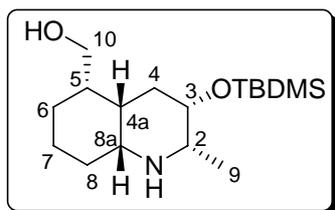
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -4.89 (CH₃, TBDMS), -4.42 (CH₃, TBDMS), 18.17 (C, TBDMS), 19.04 (CH₃, C-9), 24.86 (CH₂, C-6 oder C-7), 25.90 (CH₃, TBDMS), 29.84 (CH₂, C-6 oder C-7), 33.63 (CH₂, C-8), 36.53 (CH₂, C-4), 38.07 (CH, C-5 oder C-4a), 43.65 (CH, C-5 oder C-4a), 55.15 (CH, C-2), 60.56 (CH, C-8a), 64.85 (CH₂, C-10), 69.30 (CH, C-3).

IR (ATR): $\nu = 3145$ (br m), 2928 (s), 2855 (s), 1464 (m), 1368 (m), 1252 (m), 1095 (s), 1081 (m), 1039 (s).

MS (EI, 70 °C): m/z (%) = 313 (M^+ , 4), 298 (12), 282 (20), 256 (100), 201 (30).

HR-MS ($C_{17}H_{35}NO_2Si$): ber. 313.2437, gef. 313.2437.

2S,3S,4aS,5S,8aR-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-decahydro-quinolin-5-yl]-methanol (190)



104 mg (0.2 mmol) **182** wurden in 10 ml Methanol gelöst. Anschließend wurden 22 mg (0.02 mmol) Pd/C (10 %) zugefügt und die Reaktionsmischung 3 h bei 50 bar H_2 -Überdruck gerührt. Anschließend wurden 0.2 ml 1 N HCl zugefügt und weitere 18 h bei 2 bar hydriert. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert,

das Filtrat eingengt und der feste braune Rückstand mittels Säulenchromatographie in DCM/MeOH/konz. $NH_3 = 15:1:0.1$ aufgereinigt. Es resultierten 14 mg (23 %) **190** als weißer Feststoff.

RF (DCM/MeOH/konz. $NH_3 = 5:1:0.1$) = 0.24

FP = 107 °C

Drehwert $[a]_D^{20} = -6.1^\circ$ ($c = 0.11$, $CHCl_3$)

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.03 (s, 3H, TBDMS), 0.05 (s, 3H, TBDMS), 0.88 (s, 9H, TBDMS), 1.00-1.08 (m, 1H, H-8), 1.10-1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-9), 1.15-1.20 (m, 1H, H-4a oder H-5), 1.47-1.52 (m, 3H), 1.54-1.60 (m, 2H), 1.64-1.70 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H, H-4a), 2.75-2.79 (m, 1H, H-8a), 3.08-3.13 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-2), 3.50-3.57 (m, 2H, H-10), 3.80-3.83 (m, 1H, H-3).

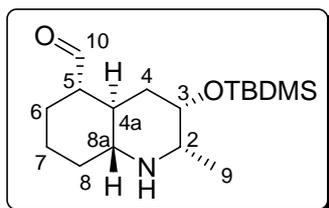
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = -4.78 (CH_3 , TBDMS), -4.43 (CH_3 , TBDMS), 18.19 (C, TBDMS), 18.65 (CH_3 , C-9), 24.52 (CH_2 , C-6 oder C-7), 24.91 (CH_2 , C-6 oder C-7), 25.88 (CH_2 , C-8), 25.93 (CH_3 , TBDMS), 31.73 (CH_2 , C-4), 36.52 (CH_2 , C-4a), 42.42 (CH, C-5), 52.00 (CH, C-2), 54.34 (CH, C-8a), 65.42 (CH_2 , C-10), 71.77 (CH, C-3).

IR (ATR): $\nu = 3099$ (br w), 2952 (s), 2926 (s), 2856 (s), 1675 (w), 1471 (m), 1257 (m), 1096 (s), 1083 (s).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 313 (M^+ , 6), 282 (100), 266 (28), 256 (40), 201 (16), 181 (16), 101 (30).

HR-MS ($C_{17}H_{35}NO_2Si$): ber. 313.2437, gef. 313.2429.

2S,3S,4aR,5S,8aR-3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-decahydro-quinoline-5-carbaldehyd (192)



0.03 ml (0.38 mmol) Oxallylchlorid wurden in 2 ml Dichlormethan gelöst und bei -78 °C mit einer Lösung aus 0.05 ml (0.76 mmol) DMSO in 1 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt. Die Lösung wurde 30 Minuten bei -78 °C gerührt und dann 60 mg (0.19 mmol) **184** in 1 ml Dichlormethan gelöst zugetropft. Nach

Zugabeende wurde noch 3 h bei -78 °C gerührt, anschließend 0.21 ml (1.52 mmol) Et₃N zugetropft und innerhalb 45 Minuten auf RT erwärmen gelassen. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographie in DCM/MeOH/konz. NH₃ = 10:1:0.1 ergab 45 mg (76 %) gelbliches Öl.

RF (DCM/MeOH/konz. NH₃ = 10:1:0.1) = 0.30

Drehwert [α]_D²⁰ = + 4.3 ° (c = 0.32, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.03 (s, 3H, TBDMS), 0.04 (s, 3H, TBDMS), 0.91 (s, 9H, TBDMS), 1.00-1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H-9), 1.08-1.16 (m, 1H, H-8), 1.24-1.45 (m, 4H, H-4, H-6, H-7, NH), 1.62-1.68 (ddd, *J* = 3.2, 12.9, 13.8 Hz, 1H, H-4a), 1.75-1.77 (m, 1H, H-6), 1.83-1.86 (dt, *J* = 13.5, 3.4 Hz, 1H, H-4), 1.85-1.96 (m, 3H, H-5, H-7, H-8), 2.21-2.26 (ddd, *J* = 3.2, 11.2, 11.4 Hz, 1H, H-8a), 2.70-2.74 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-2), 3.62 (br s, 1H, H-3), 9.45-9.46 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-10).

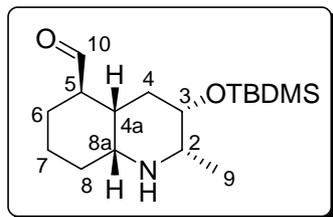
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -4.89 (CH₃, TBDMS), -4.47 (CH₃, TBDMS), 18.20 (C, TBDMS), 19.12 (CH₃, C-9), 24.33 (CH₂, C-7), 25.94 (CH₃, TBDMS), 26.47 (CH₂, C-6), 33.07 (CH₂, C-8), 36.32 (CH, C-4a), 37.62 (CH₂, C-4), 54.89 (CH, C-5), 55.57 (CH, C-2), 59.75 (CH, C-8a), 69.08 (CH, C-3), 203.95 (CH, C-10).

IR (ATR): ν = 2929 (s), 2856 (s), 2700 (w), 1726 (s), 1463 (m), 1364 (w), 1252 (m), 1080 (m), 1034 (s).

MS (EI, 70 °C): *m/z* (%) = 311 (M⁺, <1), 254 (100), 224 (10), 180 (10), 124 (28).

HR-MS (C₁₇H₃₃NO₂Si): ber. 311.2280, gef. 311.2286.

2S,3S,4aS,5R,8aR-3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-decahydro-quinoline-5-carbaldehyd (189)



0.01 ml (0.18 mmol) Oxallylchlorid wurden in 2 ml Dichlormethan gelöst und bei -78 °C mit einer Lösung aus 0.02 ml (0.36 mmol) DMSO in 1 ml Dichlormethan tropfenweise versetzt. Die Lösung wurde 30 Minuten bei -78 °C gerührt und dann 24 mg (0.09 mmol) **190** in 1 ml Dichlormethan gelöst

zutropft. Nach Zugabeende wurde noch 3 h bei -78 °C gerührt, anschließend 0.10 ml (0.72 mmol) Et₃N zutropft und innerhalb 45 Minuten auf RT erwärmen gelassen. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde in 2 ml Methanol aufgenommen, mit K₂CO₃ versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, über Celite filtriert und eingengt. Es resultierten 14 mg (50 %) gelbliches Öl, welches sofort weiter umgesetzt wurde.

RF (DCM/MeOH/konz. NH₃ = 10:1:0.1) = 0.57

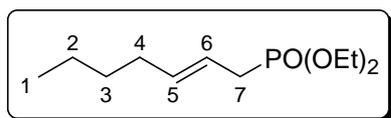
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.01 (s, 3H, TBDMS), 0.02 (s, 3H, TBDMS), 0.91 (s, 9H, TBDMS), 0.96-1.02 (m, 1H, H-6), 1.03-1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-9), 1.47-1.55 (m, 3H, H-7, H-8), 1.61-1.69 (m, 3H, H-4, H-7, H-8), 1.73-1.78 (m, 1H, H-4a), 1.73-1.78 (m, 1H, H-8), 1.88-1.93 (m, 1H, H-6), 1.98-2.02 (m, 1H, H-4), 2.74-2.78 (dq, *J* = 1.8, 6.7 Hz, 1H, H-2), 2.94-2.95 (m, 1H, H-8a), 3.24-3.28 (m, 1H, H-5), 3.57-3.58 (m, 1H, H-3), 9.70-9.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-10).

IR (ATR): ν = 2928 (s), 2856 (s), 1724 (m), 1463 (m), 1253 (m), 1093 (s), 1021 (m).

MS (EI, 80 °C): *m/z* (%) = 311 (M⁺, 4), 296 (10), 282 (30), 254 (100), 180 (10), 124 (16), 101 (20).

HR-MS (C₁₇H₃₃NO₂Si): ber. 311.2280, gef. 311.2280.

Hept-2-enyl-phosphorigsäure-diethylester (196)



0.50 g (4.40 mmol) trans-2-Hepten-1-ol wurden in 20 ml Dichlormethan bei 0 °C mit 1.90 g (5.72 mmol) CBr₄ und 1.73 g (6.60 mmol) PPh₃ versetzt und 45 Minuten bei 0 °C

gerührt. Anschließend wurde der ausgefallene Feststoff über Celite abfiltriert und das Filtrat vorsichtig weitestgehend im Vakuum eingengt. Kugelrohrdestillation (5 mbar, 110 °C) ergab 983 mg einer 58 %igen Lösung des resultierenden Bromids in CHBr₃.

918 mg (3.00 mmol) dieser Lösung wurden mit 0.80 ml (4.50 mmol) P(OEt)₃ vereint und 3 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Toluol versetzt und eingengt. Säulenchromatographie in Hx/EE = 1:1 ergab 470 mg (67 %) farblose Flüssigkeit.

RF (Hx/EE = 6:4) = 0.09

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-1), 1.31-1.36 (m, 10H, H-2, H-3, CH₃-OEt), 2.02-2.08 (m, 1H, H-4), 2.52-2.54 (dd, *J* = 1.0, 7.2 Hz, 1H, H-7), 2.57-2.59 (dd, *J* = 1.0, 7.2 Hz, 1H, H-7), 4.06-4.15 (m, 4H, CH₂-OEt), 5.36-5.45 (m, 1H, H-5), 5.57-5.66 (m, 1H, H-6).

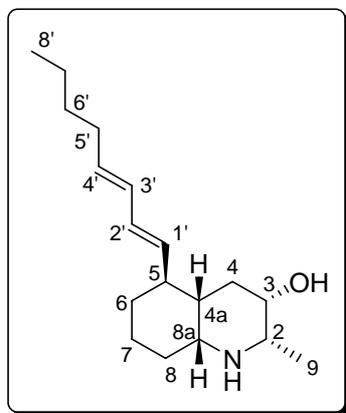
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13.92 (CH₃, C-1), 16.49, 16.50 (CH₃, OEt), 22.16 (CH₂, C-2), 29.95, 31.06, 31.33, 31.36, 32.30, 32.31 (4x CH₂), 61.80, 61.85 (CH₂, OEt), 118.36, 118.44 (CH, C-6), 136.22, 136.33 (CH, C-5).

IR (ATR): ν = 3525 (br w), 3470 (br w), 2980 (m), 2958 (m), 2929 (m), 2860 (m), 1392 (w), 1253 (m), 1029 (s), 965 (s).

MS (EI, RT): *m/z* (%) = 235 (M-H⁺, 100), 205 (30), 152 (12), 138 (20), 111 (24).

HR-MS (C₁₁H₂₄PO₃, M-H⁺): ber. 235.1463, gef. 235.1467.

2S,3S,4aS,5R,8aR-2-Methyl-5-octa-1,3-dienyl-decahydro-quinolin-3-ol (104)



21 mg (0.088 mmol) **196** wurden in 2 ml THF gelöst und bei -78 °C eine Lösung aus 0.2 ml (0.097 mmol) KHMDS (0.5 M in Toluol) in 0.5 ml THF zugetropft. Anschließend wurde 30 Minuten gerührt und 7 mg (0.022 mmol) **189** in 0.5 ml THF gelöst zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde langsam über Nacht auf RT erwärmen gelassen. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter NaCl Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über

Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde in THF aufgenommen, mit 63 mg (0.20 mmol) TBAF·3H₂O versetzt und 18 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser zugegeben und mit EE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie in DCM/MeOH/konz. NH₃ = 7:1:0.1 ergab 2.1 mg (34 %) eines farblosen Öls.

RF (DCM/MeOH/konz. NH₃ = 5:1:0.1) = 0.28

Drehwert [α]_D²⁰ = -78.2 ° (c = 0.21, MeOH)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-8'), 0.98-1.06 (m, 1H), 1.17-1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-9), 1.28-1.39 (m, 6H), 1.43-1.54 (m, 3H), 1.56-1.62 (m, 2H),

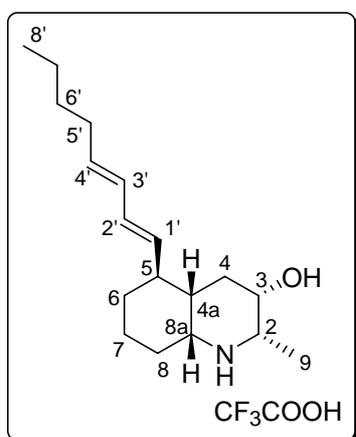
1.65-1.68 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.78-1.81 (br d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.03-2.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.12-2.15 (br d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.60-2.67 (q, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.84-2.88 (m, 1H), 3.02 (br s, 1H), 3.58 (br s, 1H), 5.33-5.38 (dd, $J = 8.9, 14.9$ Hz, 1H, H-1'), 5.56-5.62 (dt, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H, H-4'), 5.97-6.02 (dd, $J = 10.3, 14.8$ Hz, 1H, H-3'), 6.06-6.11 (dd, $J = 10.3, 14.8$ Hz, 1H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.03 (CH), 18.03 (CH), 20.71 (CH_2), 22.36 (CH_2), 31.61 (CH_2), 32.40 (CH_2), 34.03 (CH_2), 34.06 (CH_2), 38.55 (CH), 40.99 (CH), 56.26 (CH), 56.83 (CH), 68.63 (CH), 130.35 (CH), 131.13 (CH), 133.01 (CH), 136.83 (CH).

IR (ATR): $\nu = 3143$ (br m), 2954 (m), 2921 (s), 2872 (m), 2857 (m), 1601 (w), 1451 (m), 986 (s).

MS (EI, 80 °C): m/z (%) = 277 (M^+ , 56), 234 (32), 166 (10), 100 (100), 91 (20).

HR-MS ($\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}$): ber. 277.2405, gef. 277.2410.



2S,3S,4aS,5R,8aR-2-Methyl-5-octa-1,3-dienyl-decahydroquinolin-3-ol, Trifluoroacetat (197)

2,1 mg (0.008 mmol) **104** wurden in 1 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 0.6 μl (0.009 mmol) TFA versetzt. Anschließend wurde 10 Minuten gerührt und die Lösung eingeeengt. Es resultierten 2.9 mg (99 %) farbloses Öl.

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -95.3^\circ$ ($c = 0.29$, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H-8'), 1.00-1.10 (m, 1H), 1.25 (br m, 1H), 1.28-1.38 (m, 5H), 1.41-1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H-9), 1.57-1.67 (m, 4H), 1.73-1.76 (br d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.03-2.07 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.11-2.15 (m, 1H), 2.29-2.32 (br d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.74-2.81 (q, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 5.27-5.31 (dd, $J = 8.7, 14.7$ Hz, 1H, H-1'), 5.62-5.68 (dt, $J = 14.9, 7.2$ Hz, 1H, H-4'), 5.96-6.01 (dd, $J = 10.3, 14.8$ Hz, 1H, H-3'), 6.10-6.15 (dd, $J = 10.3, 14.8$ Hz, 1H, H-2'), 7.30 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 13.98 (CH), 15.00 (CH), 19.68 (CH_2), 22.34 (CH_2), 29.00 (CH_2), 31.51 (CH_2), 32.38 (CH_2), 33.16 (CH_2), 37.00 (CH), 39.92 (CH), 56.78 (CH), 57.39 (CH), 66.74 (CH), 129.90 (CH), 132.49 (CH), 134.19 (CH), 134.29 (CH).

IR (ATR): $\nu = 3404$ (br m), 3150 (br m), 2954 (m), 2927 (s), 2873 (m), 2853 (m), 1666 (s), 1435 (m), 1201 (s), 1178 (s), 1139 (s), 992 (m).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 277 (M^+ , 60), 234 (40), 166 (16), 100 (100), 91 (96).

HR-MS ($\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}$): ber. 277.2405, gef. 277.2401.

3.3.3 Röntgenstrukturanalyse von 133

Kristalldaten und Strukturverfeinerung für 133

Strukturkennzeichen	133	
Summenformel	C ₂₂ H ₄₃ N O ₄ Si	
Molmasse	413.66	
Temperatur	150(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoclinic	
Raumgruppe	P21	
Zelldimension	a = 16.097(4) Å	α = 90°.
	b = 9.730(3) Å	β = 108.51(2)°.
	c = 16.781(4) Å	ψ = 90°.
Zellvolumen	2492.4(11) Å ³	
Z	4	
Berechnete Dichte	1.102 Mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.119 mm ⁻¹	
F(000)	912	
Kristallgröße	0.55 x 0.29 x 0.17 mm ³	
Gemessener theta-Bereich	2.98 to 25.00°.	
Indexgrenzen	-19 ≤ h ≤ 19, -11 ≤ k ≤ 11, -15 ≤ l ≤ 19	
Anzahl der gemessenen Reflexe	11440	
Unabhängige Reflexe	7574 [R(int) = 0.0280]	
Vollständigkeit bis theta = 25.00°	98.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. und min. Transmission	0.982 and 0.951	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Restraints / Parameter	7574 / 1 / 523	
Goodness-of-fit on F ²	1.090	
Endgültige R-Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0544, wR2 = 0.1117	
R-Wert (sämtliche Daten)	R1 = 0.0645, wR2 = 0.1164	
Absolute structure parameter	0.11(13)	
Largest diff. peak and hole	0.394 and -0.276 e.Å ⁻³	

Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für
133. $U(\text{eq})$ wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} -Tensors.

x	y	z	U(eq)	
Si(1)	2658(1)	9022(1)	2295(1)	22(1)
Si(2)	7349(1)	8233(1)	1831(1)	26(1)
N(1)	1921(2)	5145(3)	3135(2)	23(1)
N(2)	6822(2)	4978(3)	3061(2)	24(1)
O(1)	2826(1)	7712(2)	2944(1)	27(1)
O(2)	3148(2)	5847(3)	6301(2)	36(1)
O(3)	1659(2)	3041(2)	2542(1)	32(1)
O(4)	829(1)	4865(2)	1948(1)	34(1)
O(5)	7661(1)	7475(2)	2753(1)	28(1)
O(6)	8207(2)	6066(3)	6184(2)	36(1)
O(7)	6651(1)	2840(2)	2499(1)	30(1)
O(8)	5650(1)	4508(2)	1967(1)	30(1)
C(1)	3026(2)	8400(4)	1402(2)	29(1)
C(2)	4022(2)	8125(5)	1715(2)	40(1)
C(3)	2552(2)	7072(4)	1045(2)	43(1)
C(4)	2832(3)	9488(5)	715(2)	50(1)
C(5)	3300(2)	10513(4)	2843(2)	33(1)
C(6)	1477(2)	9493(4)	1897(2)	30(1)
C(7)	2362(2)	7537(3)	3539(2)	24(1)
C(8)	2995(2)	7056(3)	4381(2)	26(1)
C(9)	2904(2)	5523(3)	4569(2)	24(1)
C(10)	3707(2)	4951(4)	5253(2)	28(1)
C(11)	3915(2)	5770(4)	6053(2)	32(1)
C(12)	4492(2)	4793(4)	4940(2)	33(1)
C(13)	4271(2)	3912(4)	4153(2)	34(1)
C(14)	3491(2)	4519(4)	3463(2)	28(1)
C(15)	2704(2)	4646(3)	3791(2)	24(1)
C(16)	1608(2)	6561(3)	3170(2)	24(1)
C(17)	908(2)	6631(4)	3617(2)	33(1)
C(18)	1486(2)	4253(3)	2542(2)	24(1)
C(19)	355(2)	4146(4)	1169(2)	39(1)
C(20)	-204(3)	5283(5)	664(3)	65(1)
C(21)	995(3)	3628(4)	743(2)	51(1)
C(22)	-187(3)	3007(5)	1353(3)	59(1)

C(23)	8264(2)	9402(4)	1812(2)	36(1)
C(24)	9083(3)	8572(6)	1885(4)	74(2)
C(25)	8001(3)	10189(6)	978(3)	68(2)
C(26)	8448(3)	10423(5)	2539(3)	59(1)
C(27)	7172(3)	6860(4)	1026(3)	52(1)
C(28)	6329(2)	9231(4)	1670(2)	33(1)
C(29)	7205(2)	7407(3)	3355(2)	24(1)
C(30)	7862(2)	7042(3)	4208(2)	26(1)
C(31)	7856(2)	5532(3)	4445(2)	23(1)
C(32)	8708(2)	5076(4)	5122(2)	28(1)
C(33)	8934(2)	5993(4)	5879(2)	35(1)
C(34)	9466(2)	4926(4)	4768(2)	36(1)
C(35)	9235(2)	3977(4)	4016(2)	37(1)
C(36)	8414(2)	4465(4)	3333(2)	28(1)
C(37)	7658(2)	4577(3)	3699(2)	24(1)
C(38)	6468(2)	6369(3)	3062(2)	22(1)
C(39)	5820(2)	6453(4)	3563(2)	28(1)
C(40)	6402(2)	4011(4)	2515(2)	23(1)
C(41)	5075(2)	3611(3)	1328(2)	32(1)
C(42)	4754(3)	2435(4)	1734(3)	46(1)
C(43)	4328(2)	4563(4)	905(3)	50(1)
C(44)	5528(3)	3142(5)	718(2)	47(1)

Bindungslängen [\AA] and -winkel [$^\circ$] für **133**.

Si(1)-O(1)	1.642(2)	N(2)-C(37)	1.482(4)
Si(1)-C(5)	1.847(4)	O(1)-C(7)	1.434(4)
Si(1)-C(6)	1.862(3)	O(2)-C(11)	1.424(4)
Si(1)-C(1)	1.877(3)	O(3)-C(18)	1.212(4)
Si(2)-O(5)	1.642(2)	O(4)-C(18)	1.342(4)
Si(2)-C(28)	1.851(3)	O(4)-C(19)	1.464(4)
Si(2)-C(27)	1.857(4)	O(5)-C(29)	1.426(4)
Si(2)-C(23)	1.870(3)	O(6)-C(33)	1.421(4)
N(1)-C(18)	1.338(4)	O(7)-C(40)	1.212(4)
N(1)-C(15)	1.467(4)	O(8)-C(40)	1.355(4)
N(1)-C(16)	1.475(4)	O(8)-C(41)	1.461(4)
N(2)-C(40)	1.337(4)	C(1)-C(3)	1.524(5)
N(2)-C(38)	1.469(4)	C(1)-C(4)	1.524(5)

C(1)-C(2)	1.545(4)	O(5)-Si(2)-C(27)	107.04(17)
C(7)-C(16)	1.510(4)	C(28)-Si(2)-C(27)	110.32(18)
C(7)-C(8)	1.530(4)	O(5)-Si(2)-C(23)	106.39(14)
C(8)-C(9)	1.541(4)	C(28)-Si(2)-C(23)	110.20(17)
C(9)-C(15)	1.507(4)	C(27)-Si(2)-C(23)	111.3(2)
C(9)-C(10)	1.534(4)	C(18)-N(1)-C(15)	117.7(3)
C(10)-C(11)	1.504(5)	C(18)-N(1)-C(16)	122.0(3)
C(10)-C(12)	1.522(4)	C(15)-N(1)-C(16)	120.2(3)
C(12)-C(13)	1.519(5)	C(40)-N(2)-C(38)	122.5(3)
C(13)-C(14)	1.531(5)	C(40)-N(2)-C(37)	117.2(3)
C(14)-C(15)	1.539(4)	C(38)-N(2)-C(37)	120.3(3)
C(16)-C(17)	1.540(4)	C(7)-O(1)-Si(1)	122.75(19)
C(19)-C(22)	1.502(6)	C(18)-O(4)-C(19)	121.1(3)
C(19)-C(20)	1.506(6)	C(29)-O(5)-Si(2)	127.96(19)
C(19)-C(21)	1.515(6)	C(40)-O(8)-C(41)	120.4(3)
C(23)-C(24)	1.517(5)	C(3)-C(1)-C(4)	109.6(3)
C(23)-C(26)	1.528(6)	C(3)-C(1)-C(2)	108.9(3)
C(23)-C(25)	1.531(5)	C(4)-C(1)-C(2)	108.5(3)
C(29)-C(38)	1.516(4)	C(3)-C(1)-Si(1)	110.1(2)
C(29)-C(30)	1.528(4)	C(4)-C(1)-Si(1)	109.9(3)
C(30)-C(31)	1.523(4)	C(2)-C(1)-Si(1)	109.9(2)
C(31)-C(37)	1.509(4)	O(1)-C(7)-C(16)	108.6(3)
C(31)-C(32)	1.542(4)	O(1)-C(7)-C(8)	109.7(2)
C(32)-C(33)	1.501(5)	C(16)-C(7)-C(8)	113.6(3)
C(32)-C(34)	1.525(5)	C(7)-C(8)-C(9)	114.0(3)
C(34)-C(35)	1.512(5)	C(15)-C(9)-C(10)	109.9(3)
C(35)-C(36)	1.524(4)	C(15)-C(9)-C(8)	112.3(3)
C(36)-C(37)	1.531(4)	C(10)-C(9)-C(8)	113.1(3)
C(38)-C(39)	1.535(4)	C(11)-C(10)-C(12)	112.8(3)
C(41)-C(44)	1.504(5)	C(11)-C(10)-C(9)	111.8(3)
C(41)-C(42)	1.504(5)	C(12)-C(10)-C(9)	111.9(3)
C(41)-C(43)	1.506(5)	O(2)-C(11)-C(10)	108.7(3)
O(1)-Si(1)-C(5)	109.34(15)	C(13)-C(12)-C(10)	111.5(3)
O(1)-Si(1)-C(6)	111.32(14)	C(12)-C(13)-C(14)	110.4(3)
C(5)-Si(1)-C(6)	109.34(16)	C(13)-C(14)-C(15)	109.3(3)
O(1)-Si(1)-C(1)	104.55(14)	N(1)-C(15)-C(9)	111.1(3)
C(5)-Si(1)-C(1)	112.47(16)	N(1)-C(15)-C(14)	111.5(3)
C(6)-Si(1)-C(1)	109.77(15)	C(9)-C(15)-C(14)	112.4(3)
O(5)-Si(2)-C(28)	111.46(14)	N(1)-C(16)-C(7)	111.2(3)

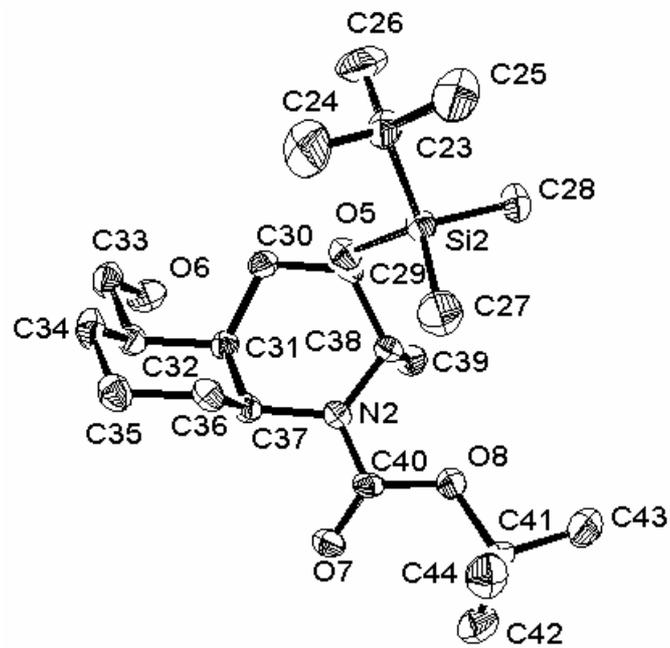
N(1)-C(16)-C(17)	111.9(3)	C(30)-C(31)-C(32)	113.1(3)
C(7)-C(16)-C(17)	112.9(3)	C(33)-C(32)-C(34)	112.2(3)
O(3)-C(18)-N(1)	124.4(3)	C(33)-C(32)-C(31)	111.9(3)
O(3)-C(18)-O(4)	123.9(3)	C(34)-C(32)-C(31)	112.0(3)
N(1)-C(18)-O(4)	111.6(3)	O(6)-C(33)-C(32)	109.1(3)
O(4)-C(19)-C(22)	109.9(3)	C(35)-C(34)-C(32)	111.6(3)
O(4)-C(19)-C(20)	101.5(3)	C(34)-C(35)-C(36)	111.2(3)
C(22)-C(19)-C(20)	112.0(3)	C(35)-C(36)-C(37)	109.3(3)
O(4)-C(19)-C(21)	109.9(3)	N(2)-C(37)-C(31)	110.0(3)
C(22)-C(19)-C(21)	112.2(4)	N(2)-C(37)-C(36)	112.5(3)
C(20)-C(19)-C(21)	110.7(4)	C(31)-C(37)-C(36)	113.0(3)
C(24)-C(23)-C(26)	109.8(3)	N(2)-C(38)-C(29)	110.5(3)
C(24)-C(23)-C(25)	108.8(4)	N(2)-C(38)-C(39)	112.4(3)
C(26)-C(23)-C(25)	109.4(4)	C(29)-C(38)-C(39)	112.6(3)
C(24)-C(23)-Si(2)	110.1(3)	O(7)-C(40)-N(2)	125.3(3)
C(26)-C(23)-Si(2)	109.6(3)	O(7)-C(40)-O(8)	123.4(3)
C(25)-C(23)-Si(2)	109.2(2)	N(2)-C(40)-O(8)	111.3(3)
O(5)-C(29)-C(38)	109.1(3)	O(8)-C(41)-C(44)	110.5(3)
O(5)-C(29)-C(30)	108.4(2)	O(8)-C(41)-C(42)	110.6(3)
C(38)-C(29)-C(30)	112.7(3)	C(44)-C(41)-C(42)	112.8(3)
C(31)-C(30)-C(29)	114.1(3)	O(8)-C(41)-C(43)	101.7(3)
C(37)-C(31)-C(30)	113.3(3)	C(44)-C(41)-C(43)	110.7(3)
C(37)-C(31)-C(32)	109.8(3)	C(42)-C(41)-C(43)	110.0(3)

Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **133**. Der Anisotrope Auslenkungsfaktor exponent hat die Form: $-2\pi^2 [h^2 a^* 2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Si(1)	18(1)	23(1)	27(1)	2(1)	9(1)	0(1)
Si(2)	24(1)	27(1)	27(1)	3(1)	10(1)	1(1)
N(1)	26(1)	21(1)	22(1)	3(1)	9(1)	2(1)
N(2)	25(1)	22(1)	24(2)	2(1)	7(1)	2(1)
O(1)	26(1)	29(1)	29(1)	1(1)	14(1)	2(1)
O(2)	44(2)	37(2)	27(1)	-9(1)	14(1)	-9(1)
O(3)	42(1)	19(1)	30(1)	-2(1)	4(1)	-1(1)
O(4)	35(1)	30(1)	27(1)	-2(1)	-2(1)	2(1)
O(5)	29(1)	26(1)	31(1)	5(1)	14(1)	4(1)
O(6)	41(1)	38(2)	31(1)	-8(1)	15(1)	-9(1)

O(7)	36(1)	20(1)	32(1)	0(1)	7(1)	1(1)
O(8)	31(1)	25(1)	29(1)	-1(1)	2(1)	4(1)
C(1)	27(2)	35(2)	26(2)	-2(2)	11(1)	-1(2)
C(2)	24(2)	56(3)	44(2)	-9(2)	16(2)	0(2)
C(3)	38(2)	51(3)	39(2)	-14(2)	12(2)	-1(2)
C(4)	47(2)	67(3)	40(2)	12(2)	23(2)	4(2)
C(5)	28(2)	28(2)	44(2)	-8(2)	13(2)	-1(2)
C(6)	23(2)	33(2)	34(2)	2(2)	10(1)	4(2)
C(7)	31(2)	21(2)	25(2)	0(2)	15(1)	1(1)
C(8)	29(2)	25(2)	24(2)	-4(2)	8(1)	-2(1)
C(9)	24(2)	24(2)	25(2)	2(2)	10(1)	0(1)
C(10)	27(2)	26(2)	29(2)	7(2)	6(1)	-1(2)
C(11)	33(2)	33(2)	25(2)	2(2)	4(2)	-2(2)
C(12)	25(2)	34(2)	38(2)	4(2)	9(2)	1(2)
C(13)	30(2)	32(2)	40(2)	5(2)	13(2)	7(2)
C(14)	32(2)	27(2)	26(2)	-3(2)	13(1)	2(2)
C(15)	27(2)	19(2)	26(2)	4(2)	9(1)	1(1)
C(16)	26(2)	24(2)	23(2)	0(2)	7(1)	4(1)
C(17)	26(2)	34(2)	41(2)	-3(2)	14(2)	-3(2)
C(18)	29(2)	21(2)	24(2)	1(2)	9(1)	-6(1)
C(19)	44(2)	32(2)	31(2)	-1(2)	-4(2)	-8(2)
C(20)	62(3)	56(3)	48(3)	0(2)	-22(2)	-1(2)
C(21)	71(3)	49(3)	33(2)	-6(2)	16(2)	-10(2)
C(22)	46(2)	59(3)	62(3)	-2(3)	3(2)	-21(2)
C(23)	25(2)	45(2)	40(2)	14(2)	11(2)	-4(2)
C(24)	29(2)	92(4)	108(4)	17(4)	32(2)	6(2)
C(25)	50(3)	93(4)	60(3)	37(3)	17(2)	-22(3)
C(26)	54(3)	49(3)	70(3)	-7(3)	17(2)	-26(2)
C(27)	63(3)	49(3)	41(2)	-13(2)	11(2)	6(2)
C(28)	28(2)	38(2)	32(2)	7(2)	9(1)	7(2)
C(29)	27(2)	20(2)	26(2)	6(2)	11(1)	3(1)
C(30)	24(2)	24(2)	30(2)	-1(2)	9(1)	-4(1)
C(31)	20(2)	26(2)	25(2)	1(2)	9(1)	-2(1)
C(32)	28(2)	28(2)	25(2)	8(2)	6(1)	-3(2)
C(33)	29(2)	40(2)	31(2)	8(2)	3(2)	-3(2)
C(34)	21(2)	46(2)	38(2)	5(2)	6(2)	6(2)
C(35)	30(2)	37(2)	45(2)	7(2)	15(2)	7(2)
C(36)	31(2)	27(2)	29(2)	2(2)	14(1)	5(2)
C(37)	23(2)	23(2)	26(2)	7(2)	8(1)	-1(1)

C(38)	26(2)	19(2)	23(2)	1(2)	8(1)	0(1)
C(39)	25(2)	28(2)	32(2)	-4(2)	11(2)	0(2)
C(40)	30(2)	19(2)	22(2)	3(2)	11(1)	-5(2)
C(41)	31(2)	26(2)	33(2)	-8(2)	2(2)	-4(1)
C(42)	36(2)	46(2)	53(2)	-2(2)	11(2)	-12(2)
C(43)	40(2)	45(2)	51(3)	-12(2)	-5(2)	2(2)
C(44)	51(2)	54(3)	34(2)	-9(2)	12(2)	6(2)



4 Anhang

4.1 Literaturverzeichnis

- [1] Wöhler, F., *Ann. Chim. Phys.* **1828**, 37, 330.
- [2] Balkenhohl, F.; Bussche-Hünnefeld, C.; Lansky, A.; Zechel, C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2288-2337.
- [3] Gordon, E. M.; Gallop, M. A.; Patel, D. V., *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 144-154.
- [4] Li, J.; Murray, C. W.; Waszkowskycz, B.; Young, S. C., *Drug Disc. Today* **1998**, 3, 105-112; Willard, X.; Pop, I.; Bourel, L.; Horvath, D.; Baudelle, R.; Melnyk, P.; Deprez, B.; Tartar, A., *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, 31, 87-98.
- [5] Gallop, M. A.; Barrett, R. W.; Dower, W. J.; Fodor, S. P. A.; Gordon, W. M., *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1233-1251; Terret, N. K.; Gardner, M.; Gordon, D. W.; Kobylecki, R. J.; Steele, J., *Tetrahedron* **1995**, 51, 8135-8173.
- [6] Merrifield, R. B., *Science* **1986**, 232, 341-347.
- [7] Boger, D. L.; Chai, W.; Jiu, Q., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7220-7225; Boger, D. L.; Tarby, C. M.; Myers, P. L.; Caporale, L. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2109-2110; Warmus, J. S.; daSilva, M. L., *Org. Lett.* **2000**, 2, 1807-1809.
- [8] Breinbauer, R.; Vetter, I. R.; Waldmann, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2878-2890.
- [9] Milne, G. W. A.; Wang, S.; Nicklaus, M. C., *J. Chem. Inf. Model* **1996**, 36, 726-730; Sykes, M. J.; Sorich, M. J.; Miners, J. O., *J. Chem. Inf. Model* **2006**, 46, 2661-2673.
- [10] Bäurle, S.; Blume, T.; Leroy, E.; Mengel, A.; Parchmann, C.; Schmidt, K.; Skuballa, W., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9569-9571; Hall, D. G.; Manku, S.; Wang, F., *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 125-150.
- [11] Diederich, F.; Stang, P. J., *Templated Organic Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, 2000; p 410pp; Katritzky, A. F.; Kiely, J. S.; Herbert, N.; Chassaing, C., *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 2-5.
- [12] Yokoyama, A.; Murata, M.; Oshima, Y.; Iwashita, T.; Yasumoto, T., *J. Biochem.* **1988**, 104, 184-187.
- [13] Murata, M.; Naoki, H.; Matsunaga, S.; Satake, M.; Yasumoto, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7098.
- [14] Murata, M.; Yasumoto, T., *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 293-314.

- [15] Alvarez, E.; Candenias, M.; Perez, R.; Ravelo, J. L.; Martin, J. D., *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1953-1980; Nikolaou, K. C.; Postema, M. H. D.; Yue, W.; Nadin, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10335-10336; Evans, P. A.; Roseman, J. D.; Garber, L. T., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4880-4881.
- [16] Hirata, Y.; Uemura, D., *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701-710; Uemura, D.; Takahashi, K.; Yamamoto, T.; Katayama, C.; Tanaka, J.; Okumura, Y.; Hirata, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4796-4798.
- [17] Uemura, D.; Takahashi, K.; Yamamoto, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4796-4798.
- [18] Wright, A. D.; König, G. M.; Nys, R. D.; Sticher, O., *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 394-401.
- [19] Kozikowski, A. P.; Lee, J., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 863-870.
- [20] Lee, E.; Park, C. M.; Yun, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8017-8018.
- [21] Hall, J. G.; Reiss, J. A., *Aust. J. Chem.* **1986**, *39*, 1401.
- [22] Kim, S.; Salomon, R. G., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6279-6282.
- [23] Betancort, J. M.; Martin, V. S.; Padron, J. M.; Palazon, J. M.; Ramirez, M. A.; Soler, M. A., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, (4570-4583).
- [24] Tenaglia, A.; Karl, F., *Synlett* **1996**, 327-329.
- [25] Grotenbreg, G. M.; Tuin, A. W.; Witte, M. D.; Leeuwenburgh, M. A.; Boom, J. H. v., *Synlett* **2004**, 904-906; Leeuwenburgh, M. A.; Overkleeft, H. S.; Marel, G. A. v. d.; Boom, J. H. v., *Synlett* **1997**, 1263-1264.
- [26] Betancor, C.; Dorta, R. L.; Freire, R.; Prange, T.; Suarez, E., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8822-8825.
- [27] Sheldrake, H. M.; Jamieson, C.; Burton, J. W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7199-7202.
- [28] Giorgio, E.; Maddau, L.; Spanu, E.; Evidente, A.; Rosini, C., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7-13; Evidente, A.; Maddau, L.; Spanu, E.; Franceschini, A.; Lazzaroni, S.; Motta, A., *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 313-315.
- [29] Murao, S.; Miyata, S., *Agric. Mol. Chem.* **1980**, *44*, 219-221; Paulsen, H.; Sangster, I.; Heyns, K., *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 802-811.
- [30] Legler, G., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319-384.
- [31] Anzeveno, P. B.; Creemer, L. J.; Daniel, J. K.; King, C.; Liu, P., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2539.
- [32] Ratner, L.; Heyden, N. V.; Dederá, D., *Virology* **1991**, *181*, 180.
- [33] Reddy, B. G.; Vankar, Y. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2001-2004.

- [34] Botman, P. N. M.; Dommerholt, F. J.; Gelder, R. d.; Broxterman, Q. B.; Schoemaker, H. E.; Rutjes, F. P.; Blaauw, R. H., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4941-4944.
- [35] Martin, S. F.; Chen, H.; Lynch, V. M., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 276-278.
- [36] Jones, W.; Kiselyov, A. S., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2309-2312; Nagarajan, R.; Magesh, C. J.; Perumal, P. T., *Synthesis* **2004**, *1*, 69-74.
- [37] Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.
- [38] Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
- [39] Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168; Gessler, S.; Blechert, S., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973.
- [40] Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973-9976.
- [41] Holub, N.; Neidhöfer, J.; Blechert, S., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1227-1229.
- [42] Schaudt, M.; Blechert, S., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2913-2920.
- [43] Zaja, M.; Blechert, S., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9629-9634.
- [44] Chandler, C. L.; Phillips, A. J., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3493-3495.
- [45] Harmata, M.; Wacharasindhu, S., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2563-2565.
- [46] Zuercher, W. J.; Hashimoto, M.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634-6640.
- [47] Ohm, R. F., *Chemtech* **1980**, 198.
- [48] Mori, M.; Sakakibara, N.; Kinoshita, A., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082-6083.
- [49] Diver, S. T.; Giessert, A. J., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382.
- [50] Kim, S. H.; Bowden, N.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10801-10802.
- [51] Imhof, S. Synthese des geschützten Nonenolids Herbarumin I durch Kreuzmetathese, Darstellung tricyclischer Synthesebausteine durch Metathesekaskaden und Diels-Alder Reaktion. Thesis, Technical University Berlin, 2004.
- [52] Mann, J.; Barbosa, L. C. d. A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 787-790.
- [53] Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Vavilikolanu, P. R.; Vaid, R. K.; Freeman, W. A., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4008-4010.
- [54] Hayakawa, Y.; Baba, Y.; Makino, S.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1786.
- [55] LeGoff, E., *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2048-2050.
- [56] Harrity, J. P. A.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Visser, M. S.; Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2343-2351.
- [57] Burk, R. M.; Gac, T. S.; Roof, M. B., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8111-8112.

- [58] Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Shah, R. D.; Maryanoff, C. A., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862; Niethé, A. Heterocyclen durch Ringumlagerungsmetathese. Diplomarbeit, Technische Universität Berlin, 2004.
- [59] Kim, H.; Hoffmann, H. M. R., *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2195-2201.
- [60] Connon, S. J.; Blechert, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *17*, 1900-1923; Dewi, D.; Randl, S.; Blechert, S., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 577-580.
- [61] Cho, J. H.; Kim, B. M., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 531-533.
- [62] Evans, D. A.; Fu, G. C.; Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6917-6918.
- [63] Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291-293; Mahoney, W. S.; Stryker, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818-8823.
- [64] Lipschutz, B. H.; Servesko, J. M.; Taft, B. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352-8353.
- [65] Brown, H. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2791.
- [66] Plietker, B.; Niggemann, M., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2402-2405.
- [67] Beligny, S.; Eibauer, S.; Maechling, S.; Blechert, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1900-1903.
- [68] Steffan, B., *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8729.
- [69] Kubanek, J.; Williams, D. E.; Silva, E. D. d.; Allen, T.; Anderson, R. J., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6189-6192.
- [70] Wright, A. D.; Goclik, E.; König, G. M.; Kaminsky, R., *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3067-3072.
- [71] Davis, R. A.; Carroll, A. R.; Quinn, R. J., *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 454-457.
- [72] Toyooka, N.; Okumura, M.; Takahata, H., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2182-2183.
- [73] Ozawa, T.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2955-2958; Ozawa, T.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3338-3347.
- [74] Pu, X.; Ma, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4222-4225.
- [75] Pu, X.; Ma, D., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6562-6572.
- [76] Kalai, C.; Tate, E.; Zard, S. Z., *Chem. Commun.* **2002**, 1430-1431.
- [77] Mena, M.; Bonjoch, J., *Tetrahedron* **2005**, 8264-8270; Mena, M.; Valls, N.; Borregan, M.; Bonjoch, J., *Tetrahedron* **2006**, (9166-9173).
- [78] Fischer, D. Entwicklung von neuen Metathesekatalysatoren des Hoveyda-Typs und Synthese von Lepadin B durch Tandem-Enin-Ringschlußmetathese. Dissertation, TU-Berlin, 2005.

- [79] Dube, H.; Gommermann, N.; Knochel, P., *Synthesis* **2004**, *12*, 2015-2025; Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763-5766.
- [80] Dewi-Wülfing, P.; Gebauer, J.; Blechert, S., *Synlett* **2006**, *3*, 587-489.
- [81] Schaus, S. E.; Branalt, J.; Jacobsen, E. N., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4876-4877.
- [82] Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099-10100; Netherton, M. R.; Fu, G. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910-3912.
- [83] Frisch, A. C.; Beller, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674-688.
- [84] Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
- [85] Coutrot, P.; Snoussi, M.; Savignac, P., *Synthesis* **1978**, 133-134.
- [86] Vries, J. G. d.; Elsevier, C. J., *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2007.

4.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prinzip der Kombinatorischen Chemie	2
Abbildung 2: Pyranopyrane a und Pyranopyridine b	5
Abbildung 3: Ausschnitt aus der Struktur des Maitotoxins.	5
Abbildung 4: Weitere marine Polyether.....	6
Abbildung 5: (+)-Diplopyrone.	8
Abbildung 6: 1-Deoxynojirimycin 24 und 1,2,5-Trideoxy-2,5-imino-D-mannitol 25	9
Abbildung 7: Kommerziell erhältliche Metathese Katalysatoren.	11
Abbildung 8: RRM unterschiedlich substituierter Tropan-Derivate.....	15
Abbildung 9: Regiochemische Betrachtung der Hydroborierung.....	27
Abbildung 10: ¹ H-NMR und NOE Messungen der Diole 96 und 97	30
Abbildung 11: Bisher bekannte Lepadine.....	34
Abbildung 12: Röntgenstruktur von 133	45
Abbildung 13: Konfiguration der Naturstoffe (-)-Lepadin F und (+)-Lepadin G.....	51
Abbildung 14: ¹ H-NMR Ausschnitt von 183 (unten) und 185 (oben).....	55
Abbildung 15: Epimerisierung von 186	57
Abbildung 16: ¹ H-NMR der Aldehyd-Protonen in 186 (oben) und 189 (unten).	57

Abbildung 17: Hydrierung mit dem Crabtree Katalysator.....	62
--	----

4.3 Schemata

Schema 1: Cyclisierungen zu <i>cis</i> -verknüpften Pyranopyranen.....	7
Schema 2: Umlagerungen zu <i>cis</i> -verknüpften Pyranopyranen.	8
Schema 3: Cyclisierungen zu <i>cis</i> -verknüpften Pyranopyridinen.	10
Schema 4: Synthese von (+)- <i>trans</i> -195A.....	12
Schema 5: Synthese von (-)-Lasubin II und (+)-Astrophyllin	12
Schema 6: RRM in der Synthese von (+/-)- <i>trans</i> -Kumausyne (a) und Tricycloclavulone (b). 12	
Schema 7: ROMP von Norbornen (Norsorex-Prozess).	13
Schema 8: En-In Tandemmetathesen.....	14
Schema 9: Retrosynthese linear verknüpfter Systeme	17
Schema 10: Retrosynthese von Pyrano[3,2- <i>b</i>]pyranen und Pyrano[3,2- <i>b</i>]pyridinen.....	17
Schema 11: Darstellung des Alkohols 67 und Alkylierung zu 68 und 69	18
Schema 12: Erste Versuche zur RRM von 68 und 69	19
Schema 13: Dess-Martin Oxidation von 67	21
Schema 14: Darstellung der Ether 79/80 und 81/82	22
Schema 15: RRM der Allylether 79/80 und der Propargylether 81/82	23
Schema 16: RRM-CM Kaskade von 68	24
Schema 17: Separate RRM und CM von 17 und 18	26
Schema 18: Spaltung des Ketals	28
Schema 19: Reduktion der konjugierten Doppelbindungen	28
Schema 20: Dihydroxylierung der Pyranopyrane/-pyridine 94 und 95	30
Schema 21: Veresterung und Schutzgruppenabspaltung	31
Schema 22: Lepadin B Synthese nach Toyooka.	35
Schema 23: Synthese von Lepadin A- C nach Kibayashi.....	35
Schema 24: Synthese von Lepadin A – C, D, E und H nach Pu und Ma.....	36
Schema 25: Epimerisierungen in den Synthesen von Kibayashi (a) und Ma (b).....	36
Schema 26: En-In-En Ringschlussmetathese zu Decahydroquinolinen.	37
Schema 27: Retrosynthese der Lepadine F und G.	38
Schema 28: Drei Komponenten Reaktion in der Synthese von D. Fischer.....	39
Schema 29: Testreaktion mit längerkettigen Alkinen	40
Schema 30: Retrosynthese des Alkins 145	40

Schema 31: Weg 1 zu 146	41
Schema 32: Weg 2 zu 146	41
Schema 33: Konvergenter Syntheseansatz.....	42
Schema 34: Synthese des Allylkohols 135	43
Schema 35: Hydrierung zu Decahydroquinolin 133	44
Schema 36: Synthesebaustein 158	46
Schema 37: Synthese der Hydroxy-Seitenkette.....	47
Schema 38: Julia-Kocienski Olefinierung.....	48
Schema 39: Fertigstellung der Synthese von Lepadin F und G.....	49
Schema 40: Darstellung des Hydriervorläufers 182	53
Schema 41: Hydrierung von 182	54
Schema 42: Swern-Oxidation von 183 und 185	56
Schema 43: Epimerisierung nach Boc-Abspaltung.....	57
Schema 44: Swern-Oxidation ohne Boc-Schutzgruppe.....	58
Schema 45: Hydrierung bei Normaldruck.....	59
Schema 46: TBDPS Schützen.....	60
Schema 47: Fertigstellung von (-)-Lepadin B 104	63

4.4 Abkürzungen

ax	axial	EDCI	Ethyldimethylaminopropyl-carbodiimid
BBN	Borabicyclononan	EE	Ethylacetat
ber.	berechnet	ent	enantiomerenrein
Boc	Tertiärbutyloxycarbonyl	eq.	Äquivalente
Boc ₂ O	Ditertiärbutyldicarbonat	et al.	und Mitarbeiter
br	breit	Et ₂ O	Diethylether
Bu	Butyl	FP	Schmelzpunkt
c	Konzentration	g	Gramm
CM	Kreuzmetathese	gef.	gefunden
COD	Cyclooctadien	h	Stunden
d	Tage	Hx	Hexan
d	Duplett	iPr	Isopropyl
DC	Dünnschichtchromatographie	IR	Infrarot
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	<i>J</i>	Kopplungskonstante
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat	KHMDS	Kaliumhexamethylen-disilazid
DIPEA	Diisopropylethylamin	M	molare Lösung
DMAP	Dimethylaminopyridin	m	Multipllett
DMF	Dimethylformamid	mCPBA	Metachlorperbenzoesäure
DMP	Dess-Martin-Periodinan	MEM	Methoxyethoxymethyl
DMS	Dimethylsulfid	MOM	Methoxymethyl
DMSO	Dimethylsulfoxid		
EA	Elementaranalyse		

MS	Massenspektrometrie
MTB	Tertiärbutylmethylether
N	Normale Lösung
NBS	N-Bromsuccinimid
NMO	N-Methylmorpholin-N-Oxid
NMR	Kernresonanz
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Nos	Nitrobenzylsulfonyl
OTf	Trifluormethylsulfonat
PEG	Polyethylenglycol
PMB	Paramethoxybenzyl
PMHS	Polymethylhydrosiloxan
Py	Pyridin
q	Quartett
rac	racemisch
RCM	Ringschlußmetathese
RF	Retentionsfaktor
ROM	Ringöffnungsmetathese
ROMP	Ringöffnungsmetathese- polymerisation
RRM	Ringumlagerungsmetathese
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	Triplett
TBAF	Tertabutylammoniumfluorid
TBDMS	tertiärbutyldimethylsilyl
TBDPS	Tertiärbutyldiphenylsilyl
tBu	tertiärButyl
TEMPO	Tetramethylpiperidinyloxy
tert	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammonium- perruthenat
Z	Benzyloxycarbonyl