

# **„3-Chlorpiperidine als Reagenzien zur Spaltung von DNA“**

Vom Fachbereich für Biologie und Chemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Justus Liebig-Universität Giessen zur  
Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften  
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

**Rolf Roesmann**

aus  
Münster

**-2008-**



Die vorliegende Dissertation wurde im Zeitraum von September 2004 bis Mai 2005 am Organisch-Chemischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und von Juni 2005 bis Juni 2008 am Institut für Organische Chemie der Justus Liebig-Universität unter der Leitung von Professor Dr. Richard Göttlich angefertigt.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Richard Göttlich, danke ich für die interessante Themenstellung dieser Arbeit, den gewährten Freiraum bei der Durchführung, zahlreiche fruchtbare Diskussionen und seinen ansteckenden Enthusiasmus.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Erster Gutachter: Prof. Dr. Richard Göttlich  
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Maison  
Tag der mündlichen Prüfung:



*Für meine Familie*



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b> .....	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>Theoretischer Teil: 3-Chlorpiperidine als Reagenzien zur Spaltung von DNA</b> .....	<b>12</b>
3.1	Precursor für die Darstellung von ungesättigten <i>N</i> -Chloraminen .....	13
3.1.1	Reformatsky Reaktionen als erstes Synthesekonzept .....	15
3.1.2	Darstellung des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters 3 und Michael-Addition einer Aminogruppe.....	17
3.1.3	Reformatsky Reaktionen mit Iminen für die Darstellung von $\beta$ -Aminoestern..	18
3.1.4	Darstellung von $\beta$ -Aminoesterderivaten über Mannich-Artige Reaktionen .....	22
3.1.5	Allylgrignard und TMSCN Reagenzien: Addition an Imine .....	23
3.1.6	Darstellung am N - funktionalisierter ungesättigter Amine .....	25
3.1.7	Fazit .....	27
3.2	Darstellung ungesättigter <i>N</i> -Chloramine und Iodid-katalysierte Cyclisierung.....	29
3.2.1	Einleitung: Methoden zur Generierung von <i>N</i> -Chloraminen und deren Cyclisierungsmöglichkeiten .....	29
3.2.2	Ergebnisse der Darstellung von funktionalisierten 3-Chlorpiperidinen .....	31
3.2.3	Funktionalisierung der Allyl-3-Chlorpiperidinderivate 19 und 23 .....	35
3.2.4	Fazit .....	37
3.3	Neuartiger Zugang zu <i>bis</i> -3-Chlorpiperidinen.....	39
3.3.1	Darstellung von esterverbrückten <i>bis</i> -3-Chlorpiperidinen.....	40
3.3.2	Neuartige Iodid-Katalysierte doppelte Cyclisierung von ungesättigten <i>N</i> -Chloraminen .....	43
3.3.3	Fazit .....	47
3.4	Biochemische Resultate und Messungen .....	48
3.4.1	Aktivität von 3-Chlorpiperidinen auf vorlinearisierte DNA.....	49
3.4.2	Bestimmung des Konzentrationsbereichs und des Puffer-systems.....	51
3.4.3	Aktivität von <i>bis</i> -3-Chlorpiperidine auf DNA .....	54
3.4.4	Vergleich der <i>bis</i> -3-Chlorpiperidine 27 und 39.....	57
3.4.5	Vergleich der <i>bis</i> -3-Chlorpiperidine 46 und 67.....	60
3.4.6	Zusammenfassung der biochemischen Messungen.....	66
<b>4</b>	<b>Darstellung von polyhydroxylierten 3-Chlorpiperidinen: Potentieller Zugang zu biologisch aktiven Azazuckern</b> .....	<b>69</b>
<b>5</b>	<b>Darstellung von 593A und vereinfachte Modelle</b> .....	<b>80</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	<b>86</b>
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil</b> .....	<b>94</b>

7.1	Allgemeines .....	94
7.2	Synthese von in 6-Position verknüpfbare 3-Chlorpiperidine und ihre Vorläufer .....	99
7.2.1	Darstellung von 2,2-Dimethyl-4-pentenal (1) .....	99
7.2.2	Darstellung von <i>N,N</i> -(2,2-dimethylpent-4-enyl)diacetamid (2) .....	100
7.2.3	Darstellung von ( <i>E</i> )-Ethyl 4,4-dimethylhepta-2,6-dienoat (3) .....	101
7.2.4	Darstellung von Ethyl-3-hydroxy-4,4-dimethylhept-6-enoat (4) .....	102
7.2.5	Darstellung von 4,4-Dimethylhept-6-en-1,3-diol (5) .....	103
7.2.6	Darstellung von 4,4-Dimethylhept-6-ene-1- <sup>t</sup> butyldimethyl-silylether-3-ol (6) ..	104
7.2.7	Darstellung von 1- <sup>t</sup> Butyldimethylsilylether-4,4-dimethylhept-6-en-3-on (7) ....	105
7.2.8	Darstellung von <i>N</i> -Butyl-(2,2-dimethyl-pent-4-enyliden)-amin (8) .....	106
7.2.9	Darstellung von <sup>t</sup> Butyl[(1-ethoxyvinyl)oxy]dimethylsilan (9).....	107
7.2.10	Darstellung von 1-Butyl-4-(2-methylpent-4-en-2-yl)azetidin-2-on (10).....	108
7.2.11	Darstellung von Benzyl-3-(butylamino)-4,4-dimethylhept-6-enoat (11) .....	109
7.2.12	Darstellung von ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2,2-Dimethylpent-4-enylidene)-(phenyl)methanamin (12) .....	110
7.2.13	Darstellung von ( <i>E</i> )- <i>N</i> -(2,2-Dimethylpent-4-enylidene)-2-phenylethanamin .... (13) .....	111
7.2.14	Darstellung von 2,2-Dimethyl- <i>N</i> -phenethylpent-4-en-1-amin (14) .....	112
7.2.15	Darstellung von <i>N</i> -Chlor-2,2-dimethyl- <i>N</i> -phenethylpent-4-en-1-amin (15) ...	113
7.2.16	Darstellung von 5-Chlor-3,3-dimethyl-1-phenethylpiperidin (16) .....	114
7.2.17	Darstellung von <i>N</i> -Butyl-5,5-dimethylocta-1,7-dien-4-amin (17).....	115
7.2.18	Darstellung von <i>N</i> -Butyl- <i>N</i> -chlor-5,5-dimethylocta-1,7-dien-4-amin (18) .....	116
7.2.19	Darstellung von 2-Allyl-1-butyl-5-chlor-3,3-dimethylpiperidin (19) .....	117
7.2.20	Darstellung von 1-Butyl-5-chlor-3,3-dimethyl-2-(( <i>E</i> )-prop-1-enyl)piperidin .....	
	(20) .....	118
7.2.21	Darstellung von <i>N</i> -Benzyl-5,5-dimethylocta-1,7-dien-4-amin (21).....	119
7.2.22	Darstellung von <i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -chlor-5,5-dimethylocta-1,7-dien-4-amin (22) ...	120
7.2.23	Darstellung von 2-Allyl-1-benzyl-5-chlor-3,3-dimethylpiperidin (23) .....	121
7.2.24	Darstellung von (3 <i>S</i> <sup>*</sup> ,6 <i>R</i> <sup>*</sup> )-6-Allyl-1-benzyl-5,5-dimethylpiperidin-3-ol (24) ..	122
7.3	Synthese von aliphatisch und aromatisch verknüpfte <i>bis</i> -3-Chlorpiperidine und ihre Ausgangssubstanzen .....	123
7.3.1	Darstellung von <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> - <i>bis</i> (2,2-Dimethylpent-4-enyl)propan-1,3-diamin (25)	123
7.3.2	Darstellung von <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -Dichlor- <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> - <i>bis</i> (2,2-Dimethylpent-4-enyl)propan-1,3- diamin (26) .....	124
7.3.3	Darstellung von 5-Chlor-1-(3-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propyl)-3,3- dimethylpiperidin (27) .....	125
7.3.4	Darstellung von <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>4</sup> - <i>bis</i> (2,2-Dimethylpent-4-enyl)butan-1,4-diamin (28)...	126

7.3.5	Darstellung von $N^1, N^4$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)butan-1,4-diamin dihydrochlorid (29) .....	127
7.3.6	Darstellung von $N^1, N^4$ -Dichlor- $N^1, N^4$ -bis(2,2-dimethylpent-4-enyl)butan-1,4-diamin (30) .....	128
7.3.7	Darstellung von 5-Chlor-1-(4-(5-chloro-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)butyl)-3,3-dimethylpiperidin (31) .....	129
7.3.8	Darstellung von $N^1, N^5$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)pentane-1,5-diamin (32) .....	130
7.3.9	Darstellung von $N^1, N^5$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)pentan-1,5-diamin dihydrochlorid (33) .....	131
7.3.10	Darstellung von $N^1, N^5$ -Dichlor- $N^1, N^5$ -bis(2,2-dimethylpent-4-enyl)pentan-1,5-diamin (34) .....	132
7.3.11	Darstellung von 5-Chlor-1-(5-(5-chloro-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)pentyl)-3,3-dimethylpiperidin (35) .....	133
7.3.12	Darstellung von $N^1, N^6$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)hexan-1,6-diamin (36) ..	134
7.3.13	Darstellung von $N^1, N^6$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)hexan-1,6-diamin dihydrochlorid (37) .....	135
7.3.14	Darstellung von $N^1, N^6$ -Dichlor- $N^1, N^6$ -bis(2,2-dimethylpent-4-enyl)hexan-1,6-diamin (38) .....	136
7.3.15	Darstellung von 5-Chlor-1-(6-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)hexyl)-3,3-dimethylpiperidin (39) .....	137
7.3.16	Darstellung von <i>trans</i> - $N^1, N^4$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyliden)cyclohexan-1,4-diamin (40) .....	138
7.3.17	Darstellung von <i>trans</i> - $N^1, N^4$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)cyclohexan-1,4-diamin (41) .....	139
7.3.18	Darstellung von <i>trans</i> - $N^1, N^4$ -Dichlor- $N^1, N^4$ -bis(2,2-dimethylpent-4-enyl)cyclohexan-1,4-diamin (42) .....	140
7.3.19	Darstellung von 5-Chlor-1-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )-4-(5-chlor-3,3-dimethyl-piperidin-1-yl)cyclohexyl)-3,3-dimethylpiperidin (43).....	141
7.3.20	Darstellung von <i>N</i> -(4-((2,2-Dimethylpent-4-enylamino)methyl)benzyl)-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin (44) .....	142
7.3.21	Darstellung von <i>N</i> -(4-((2,2-Dimethylpent-4-enyl-chloramin)-methyl)benzyl)-2,2-dimethylpent-4-en-1-chloramin (45).....	143
7.3.22	Darstellung von 1-(4-((5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)-methyl)benzyl)-5-chloro-3,3-dimethylpiperidin (46) .....	144
7.4	Synthese von esterverbrückten <i>bis</i> -3-Chlorpiperidinen und ihren Ausgangssubstanzen.. .....	145

7.4.1	Darstellung von Methyl-2-(2,2-dimethylpent-4-enylamino)-acetat (47).....	145
7.4.2	Darstellung von Methyl-2-( <i>N</i> -chlor- <i>N</i> -(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)acetat (48) .....	146
7.4.3	Darstellung von Methyl-2-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)acetat (49) .....	147
7.4.4	Darstellung von Ethyl-2-(2,2-dimethylpent-4-enylamino)acetat (50) .....	148
7.4.5	Darstellung von Ethyl-2-( <i>N</i> -chlor- <i>N</i> -(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)acetat .....	
	(51) .....	149
7.4.6	Darstellung von Ethyl-2-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)acetat (52).....	150
7.4.7	Darstellung von Methyl-3-(2,2-dimethylpent-4-enylamino)propanoat (53)....	151
7.4.8	Darstellung von Methyl-3-( <i>N</i> -chlor- <i>N</i> -(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)-propanoat (54).....	152
7.4.9	Darstellung von Methyl-3-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propanoat .....	
	(55) .....	153
7.4.10	Darstellung von 2-(2,2-Dimethylpent-4-enylamino)ethanol (56).....	154
7.4.11	Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-pent-4-enyl-chloramino)-ethanol (57).....	155
7.4.12	Darstellung von 2-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)ethanol (58).....	156
7.4.13	Darstellung von 2-(2-Methylpent-4-en-2-yl)-1,3-oxazinan (59).....	157
7.4.14	Darstellung von <i>N</i> -(3-Chlorpropyl)-2,2-dimethylpent-4-enamid (60).....	158
7.4.15	Darstellung von 3-(2,2-Dimethylpent-4-enylamino)propan-1-ol (61) .....	159
7.4.16	Darstellung von 3-( <i>N</i> -Chlor- <i>N</i> -(2,2-dimethylpent-4-enyl)-amino)propan-1-ol (62) .....	160
7.4.17	Darstellung von 3-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propan-1-ol (63) .....	161
7.4.18	Darstellung von 2-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)ethyl-3-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propanoat (64) .....	162
7.4.19	Darstellung von 3-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propyl-3-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propanoat (65) .....	163
7.4.20	Darstellung von 2-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)ethyl-2-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)acetat (66) .....	164
7.4.21	Darstellung von 3-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propyl 2-(5-chloro-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)acetat (67) .....	165
7.5	Synthese von „Lysin“ – verbrückte <i>bis</i> -3-Chlorpiperidine und ihre Derivate.....	166
7.5.1	Darstellung von <i>L</i> -Lysinmethylester Dihydrochlorid (68).....	166
7.5.2	Darstellung von ( <i>S</i> )-Methyl 2,6- <i>bis</i> (2,2-dimethylpent-4-enylamino)hexanoat (69) .....	167
7.5.3	Darstellung von ( <i>S</i> )-Methyl-2,6- <i>bis</i> ( <i>N</i> -chlor- <i>N</i> -(2,2-dimethyl-pent-4-enyl)amino)-hexanoat (70) .....	168

7.5.4	Darstellung von ( <i>S</i> )-Methyl 2,6- <i>bis</i> (5-chlor-3,3-dimethyl-piperidin-1-yl)hexanoat (71) .....	169
7.6	Synthesen für Darstellung von komplexeren 3-Chlorpiperidinen .....	170
7.6.1	Darstellung von Methyl- $\alpha$ -D-xylofuranosid (72a) und Methyl- $\beta$ -D-xylofuranosid (72b).....	170
7.6.2	Darstellung von Methyl-5-deoxy-5-iodo-D-xylofuranosid (73) .....	171
7.6.3	Darstellung von Methyl-2,3- <i>bis</i> -O- <sup>t</sup> butyldimethylsilyl-5-deoxy-5-iodo-D-xylofuranosid (74).....	172
7.6.4	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,3- <i>bis</i> ( <sup>t</sup> Butyldimethylsilyloxy)-4-pentenal (75) .....	173
7.6.5	Darstellung von (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-4,5- <i>bis</i> ( <sup>t</sup> Butyldimethylsilyloxy)-ethyl-3-hydroxyhept-6-enoat (76).....	174
7.6.6	Darstellung von (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3,4- <i>bis</i> ( <sup>t</sup> Butyldimethylsilyloxy)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)hex-5-en-2ol (77) .....	175
7.6.7	Darstellung von (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3,4- <i>bis</i> ( <sup>t</sup> Butyldimethylsilyloxy)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)hex-5-en-2on (78).....	176
7.6.8	Darstellung von <i>E</i> -(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-Ethyl-4,5- <i>bis</i> ( <sup>t</sup> butyldimethyl-silyloxy)-hepta-2,6-dienoat (79).....	177
7.6.9	Darstellung von <i>N</i> -Butyl-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,3- <i>bis</i> ( <sup>t</sup> butyldimethyl-silyloxy)-4-penten-1-imin (80) .....	178
7.6.10	Darstellung von (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,4- <i>bis</i> ( <sup>t</sup> Butyldimethylsilyloxy)-5-(butylamino)octa-1,7-dien (81).....	179
7.6.11	Darstellung von (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2-Allyl-1-butyl-3,4- <i>bis</i> ( <sup>t</sup> butyldimethyl-silyloxy)-5-chloropiperidin (82).....	180
7.6.12	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,3- <i>bis</i> ( <sup>t</sup> Butyldimethylsilyloxy)-4-penten- <i>N</i> -butylamin (83) .....	181
7.6.13	Darstellung von (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,3- <i>bis</i> ( <sup>t</sup> Butyldimethylsilyloxy)-4-pentenyl- <i>N</i> -chlor- <i>N</i> -butylamin (84) .....	182
7.6.14	Darstellung von (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-1-Butyl-3,4- <i>bis</i> ( <sup>t</sup> butyldimethyl-silyloxy)-5-chloropiperidin (85) .....	183
7.6.15	Darstellung von <i>N</i> -Benzyl-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-2,3- <i>bis</i> ( <sup>t</sup> butyl-dimethyl-silyloxy)-4-penten-1-imin (86).....	184
7.6.16	Darstellung von (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,4- <i>bis</i> ( <sup>t</sup> Butyl-dimethylsilyloxy)-5-(benzylamino)octa-1,7-diene-3,4-diol (87) .....	185
7.7	Synthesen für die Darstellung von 593A sowie dessen Analoga .....	186
7.7.1	Darstellung von <i>N</i> -(4-((Butylamino)methyl)benzyl)butan-1-amin (88) .....	186
7.7.2	Darstellung von <i>trans</i> -Cyclohexan-1,4-dicarbaldehyd (89) .....	187
7.7.3	Darstellung von 1-(4-(Pent-4-enyl-1-ol)cyclohexyl)pent-4-en-1-ol (90).....	188

7.7.4	Darstellung von 1-(4-(Pent-4-enyl-1-mesylat)cyclohexyl)pent-4-en-1-mesylat (91) .....	189
7.7.5	Darstellung von 1-(4-(Pent-4-enyl-1-tosylat)cyclohexyl)pent-4-en-1-tosylat ..... (92) .....	190
7.7.6	Darstellung von <i>L</i> -Serinmethylester hydrochlorid (93) .....	191
7.7.7	Darstellung von <i>L</i> -Serinanhydrid (94) .....	192
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>193</b>
<b>9</b>	<b>Datenanhang: Kristallstrukturen .....</b>	<b>197</b>

# Abkürzungsverzeichnis

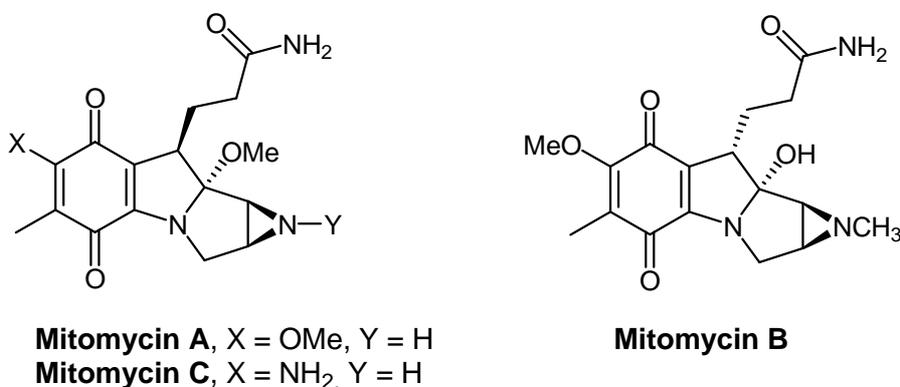
Å	Ångström
$\Delta$	Temperatur
Ac	Acetat
AcOH	Essigsäure
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bu	n-Butyl
BuLi	n-Butyllithium
ca.	circa
d	Dublett
DCM	Dichlormethan
de	Diastereomerenüberschuss
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Ether/Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EI	Elektronenionisation
eq.	Äquivalente
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoic acid
J	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LG	Abgangsgruppe
m	Multiplett
M	Molgewicht
Me	Methyl

min	Minute(n)
Ms	Methylsulfonyl
MS	Massenspektrometrie
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernmagnetresonanzspektroskopie
Nu	Nucleophil
Ox.	Oxidation
PCC	Pyridinium Chlorochromat
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
q	Quartett
R	allgemeiner Kohlenwasserstoff-Rest
Red.	Reduktion
RT	Raumtemperatur
s	singulett
S <sub>N</sub> <sup>2</sup>	Bimolekulare nukleophile Substitution
t	Triplett
TBDMS	Tributyldimethylsilyl
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
Tos	Toluolsulfonyl
TPAP	Tetrapropylammonium perruthenat
triflat	Trifluormethansulfonat
Ar	aryl
X	Halogenatom
ÖPV	Ölpumpenvakuum

# 1 Einleitung

Die Entwicklung und Modifizierung neuer Syntheserouten für die Darstellung von biologisch aktiven Naturstoffen, welche sich z.B. aus Pflanzen, Bakterien oder anderen natürlichen Ressourcen isolieren lassen, stehen und standen in den vergangenen Jahren im Fokus der weltweiten chemischen Forschung.

In Kontrast zu der enormen Anzahl an Naturstoffen sowie Metabolite mit Epoxidfunktionalitäten ist nur eine sehr geringe Anzahl von natürlichen Verbindungen bekannt, welche einen Aziridinring oder ein Aziridiniumion aufweisen. Die zum jetzigen Zeitpunkt am weitesten erforschten Vertreter dieser Substanzklasse sind die Mitomycin Antitumor - Antibiotika. Erstmals wurde die enthaltene Aziridinstruktur der Mitomycine in den 60er Jahren entdeckt. Isoliert aus *Streptomyces caespitosus* durch die Arbeitsgruppe *Hata et al* am Kitasato Institut in Japan zeigen die Mitomycine A und B (vgl. Abbildung 1-1) potente Aktivitäten für antibiotische- und antitumor Anwendungen<sup>[1, 2]</sup>. 1958 fand die Familie der Mitomycine ihren Weg in die pharmazeutische Industrie, so wurde Mitomycin C, welches eine besonders breite Wirkung in der Antikrebs - Therapie zeigt, aus den gleichen Organismen wie die Mitomycine A und B isoliert.



**Abbildung 1-1: Familie der Mitomycine**

Demzufolge ist nach der Entdeckung der chemischen Struktur sowie der Aufklärung der absoluten und relativen Konfiguration der Stereozentren über Kristallstrukturanalysen<sup>[3-5]</sup> auch die Totalsynthese der Mitomycine<sup>[6, 7]</sup> ein breit untersuchtes Gebiet.

Die Wirkungsweise<sup>[8]</sup> dieser Verbindungen durch Alkylierung sowie Quervernetzung<sup>[9]</sup> von DNA wurde im Detail studiert, wobei die elektrophile Natur des Aziridinrings im Wirkmechanismus eine entscheidende Rolle spielt. Die Frage, wie in natürlichen biochemischen Prozessen das aktive elektrophile Aziridin aufgebaut wird, ist bis zum heutigen Zeitpunkt ein Mysterium. So werden z.B. in der Natur viele enzymatisch dargestellte Epoxide durch Insertion von einem Sauerstoffatom aus O<sub>2</sub> in Alkene erhalten. Es scheint

aber recht unwahrscheinlich, dass Aziridine in einer vergleichbaren Reaktionsfolge aus  $N_2$ , wegen der extrem geringen Reaktivität von Stickstoff auf Elektrophile, gewonnen werden können.

Das Erkennen und die Entwicklung neuer Wirkstoffe für die gezielte DNA - Alkylierung ist, wie bei der Familie der Mitomycine zu beobachten, einer der bedeutendsten Schwerpunkte der chemischen und medizinischen Forschung zur Tumorthherapie. Dabei werden unterschiedliche Wirkmechanismen<sup>[10-12]</sup> untersucht. Einer der wichtigsten ist die gezielte Schädigung des Erbgutes, der DNA, die durch rasch wachsende Tumorzellen nicht mehr behoben werden kann, was zum Absterben der Zellen und damit des Tumors führt.

Als Modell für eine DNA - Spaltung durch Alkylierung mit Elektrophilen, wie Aziridine, sowie intermediär gebildeten Aziridiniumionen wäre das häufig verwendete Maxam-Gilbert-Verfahren<sup>[13]</sup> denkbar. Diese auch in der DNA - Sequenzierung<sup>[14]</sup> angewandte Reaktion beruht auf der so genannten „G-Reaktion“, bei der die DNA am N7 des Guanins mit Dimethylsulfat alkyliert wird, was im Alkalischen zu einer Ringöffnung führt. Dies hat, Piperidin katalysiert, eine Beta-Eliminierung und damit eine Freisetzung des Zuckers, also DNA - Spaltung, zur Folge (vgl. Abbildung 1-2).

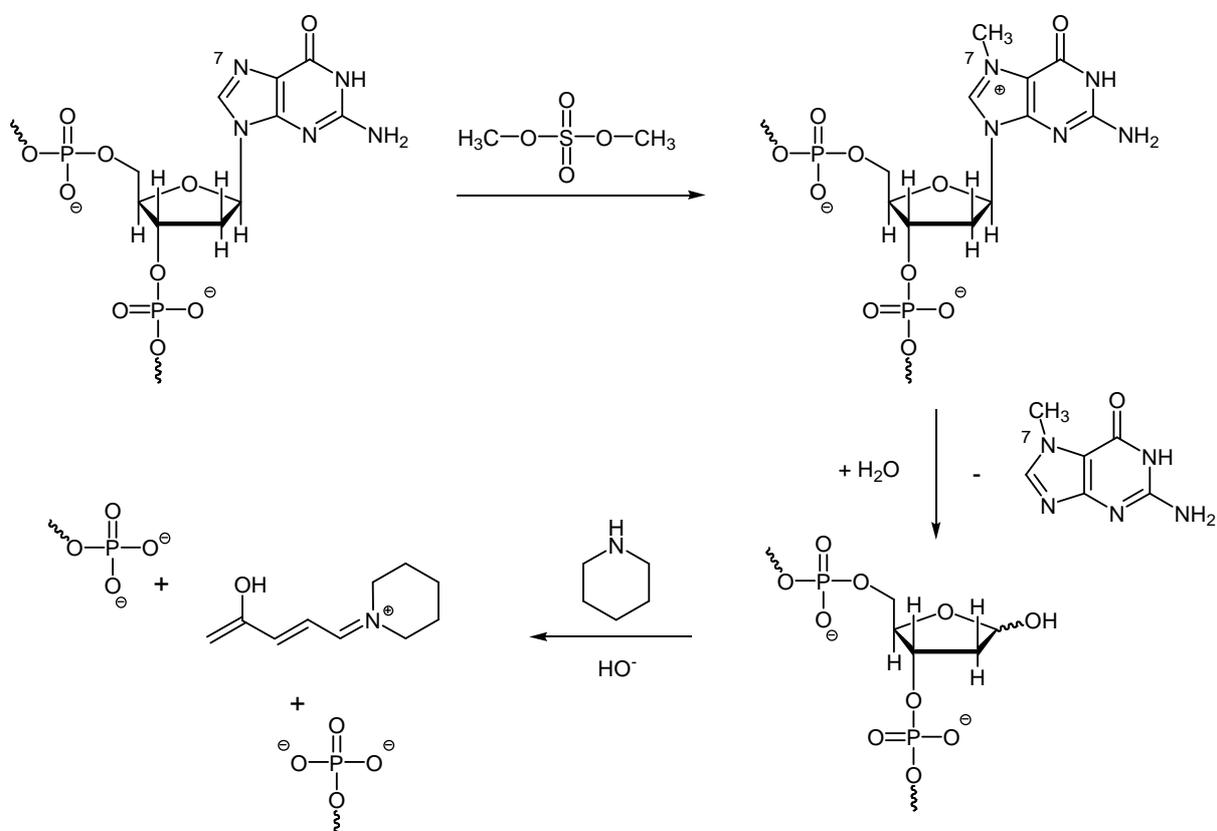
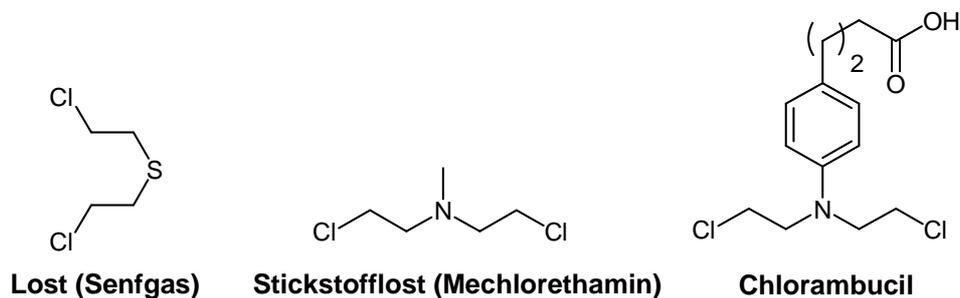


Abbildung 1-2: Maxam-Gilbert-Sequenzierung

So führen z.B. neben den Mitomycinen eine Reihe von Wirkstoffen zu einem Strangbruch der DNA. Die Historisch am meist erforschten Alkylantien<sup>[9]</sup> aus der Gruppe der pharmazeutischen Zytostatika, welche als Medikamente in der Chemotherapie für die Behandlung von Krebs eingesetzt werden, sind z.B. Mechlorethamin (Mustargen<sup>®</sup>) oder Chlorambucil (vgl. Abbildung 1-3). So wurde die Leitstruktur von Lost oder Senfgas<sup>[15]</sup> während der dreißiger Jahre in klinischen Tests untersucht und gezeigt, dass der systematische Einsatz von Senfgas als Antitumormittel am Menschen zu toxisch ist. Der Austausch von Schwefel gegen Stickstoff hingegen ergab Derivate, die aufgrund einer deutlich niedrigeren Toxizität klinische Bedeutung<sup>[16]</sup> erlangt haben.

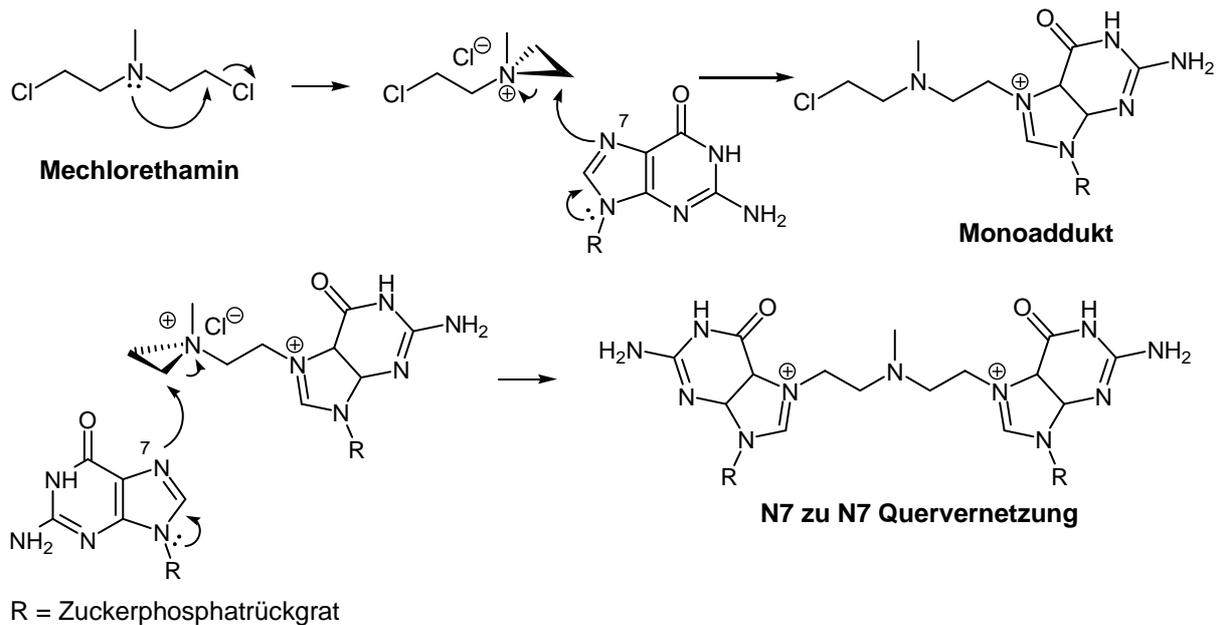


**Abbildung 1-3: DNA - Alkylierende Wirkstoffe**

Der einfachste Vertreter dieser Substanzklasse, das Stickstofflost, ist sehr hydrolyseempfindlich und wird bei der Applikation in der Blutbahn leicht inaktiv. Das weiterentwickelte Chlorambucil hingegen weist mit seinem Aromaten und den drei Methylengruppen zwischen Benzolring und Carbonsäure ein optimales Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Wasserlöslichkeit auf (vgl. Abbildung 1-3). Es wird heute noch zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie, bei Morbus Hodgkin sowie bei Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt.

Als bifunktionale Alkylantien sind die Stickstofflostderivate nicht nur in der Lage einzelne nukleophile Gruppen der DNA zu alkylieren, sie können auch eine Quervernetzung (*engl. crosslinking*) benachbarter DNA-Stränge hervorrufen.

Die Alkylierungsreaktion verläuft in zwei Schritten: Zuerst über die Bildung eines intermediären Aziridiniumkations mit anschließender nukleophiler Ringöffnungsreaktion (vgl. Abbildung 1-4). Bevorzugt wird das aus Mechlorethanamin erzeugte Aziridiniumion nukleophil von der N7 Position der Deoxyguanosinpurinbasen angegriffen, woraus eine stabile kovalente Verknüpfung resultiert. Aufgrund des bifunktionellen Charakters des Stickstofflostderivats verläuft die Reaktionssequenz bei Vorhandensein geeigneter Nukleophile ein weiteres Mal ab und führt schließlich über die Maxam-Gilbert-Sequenzierung<sup>[14]</sup> (vgl. Abbildung 1-2) zum Doppelstrangbruch und Zelltod.



**Abbildung 1-4: Mechanismus der Stickstofflost / Guanin Alkylierung**

Einige vorgeschlagene Alkylierungsmechanismen vom Stickstofflost gingen von einer Dimerisierung<sup>[17]</sup> des Monoaddukts (vgl. Abbildung 1-4) mit einem weiteren Mechlorethanamin - Molekül aufgrund des geringen Abstands der elektrophilen Zentren und dem möglichen nicht Erreichen des gegenüberliegenden Basenpaars (Interstrand Cross-Link) in einer 5'-d(GNC) duplex Sequenz aus. Allerdings wurde diese Theorie aufgrund wiederholter experimenteller Isolierung des aus einfacher Quervernetzung erhaltenen Produkts verworfen<sup>[18]</sup>. Mit Hilfe computergestützter Modelle konnte der in Abbildung 1-4 gezeigte Alkylierungsmechanismus belegt werden. Diese berechneten Modelle demonstrieren ebenfalls, zum Erreichen der N7 - N7 Distanz, eine statische Krümmung des B-Form DNA-Substrats. Die erhaltenen Ergebnisse unterstreichen auch, dass durch Variation/Optimierung des Abstands der intermediär gebildeten Aziridiniumkationen eine Verbesserung der Quervernetzung von DNA mit anschließendem Doppelstrangbruch denkbar wäre.

Die denkbaren Interaktionen von *bis*-Elektrophilen mit DNA-Strängen beschränken sich nicht nur auf eine Alkylierung der antiparallel verlaufenden gegenüberliegenden Stränge (Interstrand Cross-Link) eines DNA - Moleküls (vgl. Abbildung 1-5). Es sind durchaus auch Verknüpfungen an einem Strang (Intrastrand Cross-Link) sowie Quervernetzungen von zwei voneinander unabhängigen DNA-Molekülen (Interhelical Cross-Link) denkbar (vgl. Abbildung 1-5). Neben den Alkylierungsreaktionen kann es auch zur Hydrolyse des Elektrophils sowie zu einer Verknüpfung mit Proteinen kommen.

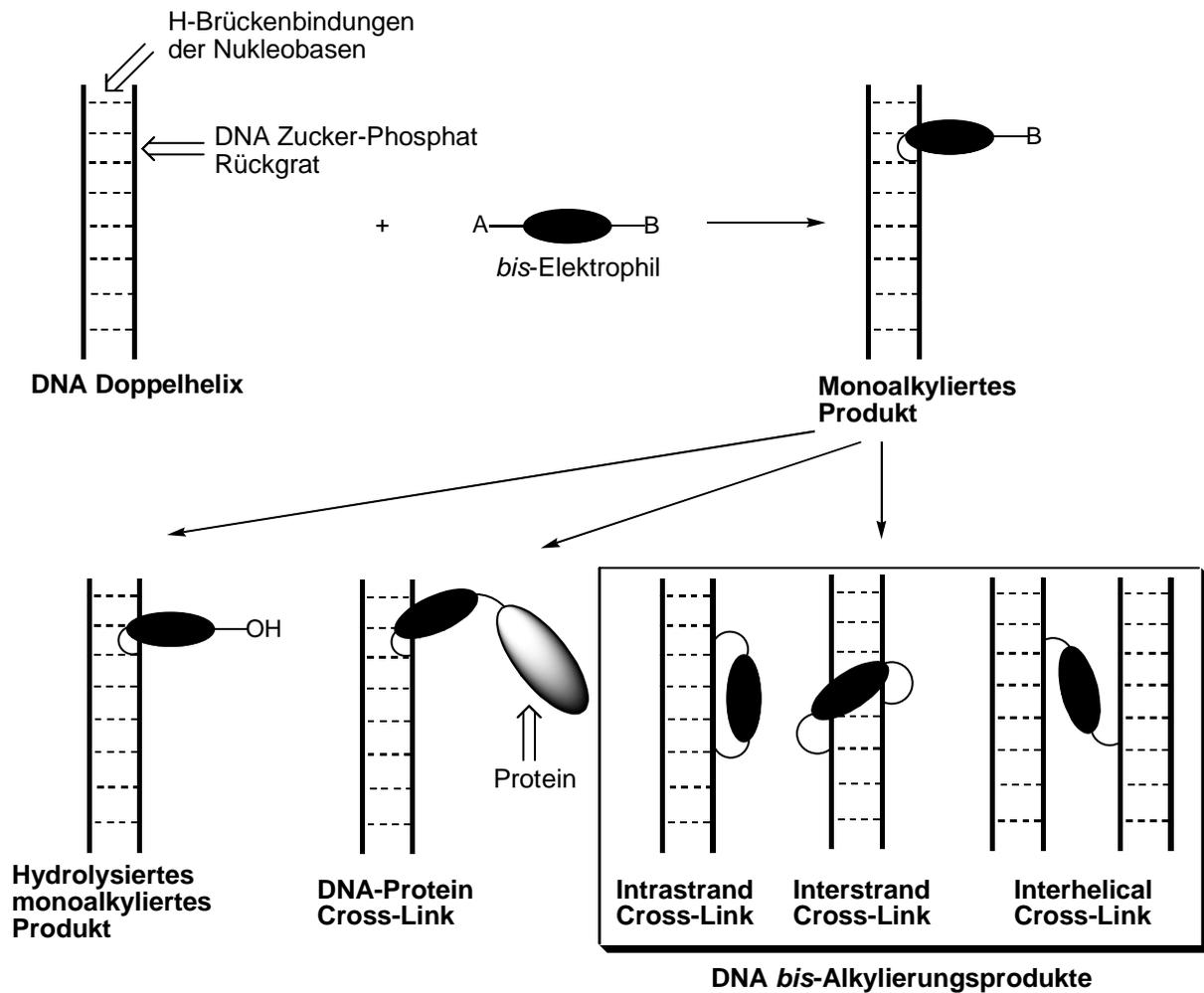


Abbildung 1-5: Mögliche Alkylierungsposition der DNA-Doppelhelix

Weitere natürlich vorkommende prominente Vertreter der Gruppe der bifunktionellen Alkylantien sind die Azinomycine A und B<sup>[19]</sup>, welche durch alkylierende Quervernetzung<sup>[9]</sup> wie eine DNA-Schere wirken und zu einem Doppelstrangbruch führen (vgl. Abbildung 1-6).

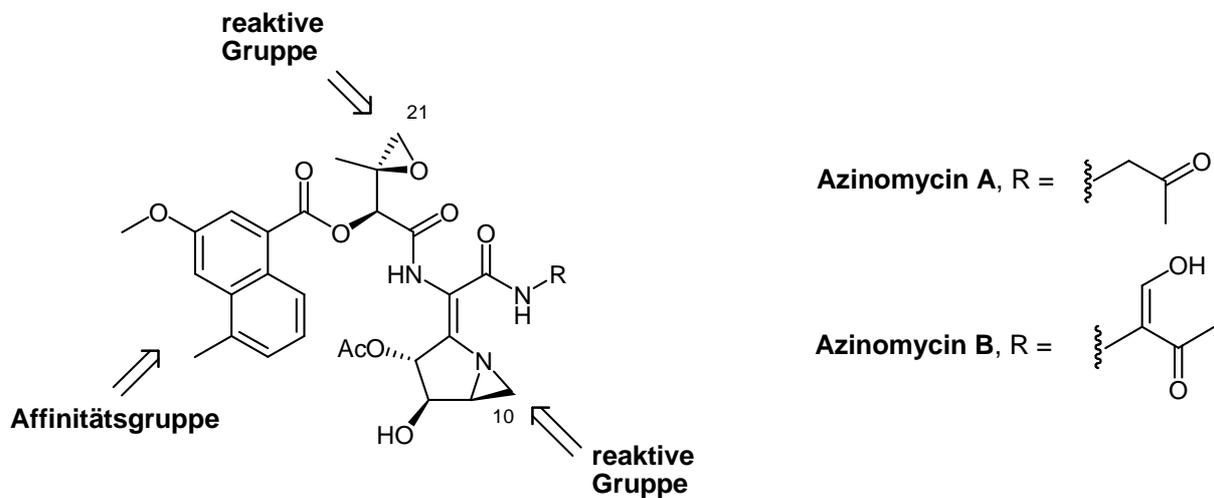


Abbildung 1-6: Familie der Azinomycine

Die Azinomycine verfügen über zwei elektrophile Zentren, ein Epoxid und ein Aziridin, die jeweils DNA alkylieren können. Die geeignete Anordnung dieser Zentren führt dazu, dass beide Stränge in einem DNA-Molekül alkyliert und gebrochen werden. Über den aromatischen Rest sowie polare Funktionalitäten wird neben der Affinität für die Bindung des Wirkstoffs an DNA auch die Wasserlöslichkeit verbessert.

Erstmals wurden die Azinomycine<sup>[i]</sup> im Jahre 1986 aus *Streptomyces griseofuscus* isoliert und zeigten sowohl gute *in vitro* Cytotoxizitäten<sup>[20]</sup> wie auch signifikante *in vivo* antitumorale Aktivitäten<sup>[21]</sup> in Mäusen, vergleichbar mit denen von Mitomycin C (vgl. Abbildung 1-1). Diese pharmazeutischen Aktivitäten sowie die hohe Dichte an unterschiedlichsten funktionellen Gruppen und die enthaltenen Stereoinformationen machen diese Substanzklasse zu einem höchst interessanten Synthesziel in der organischen Chemie. Im Jahre 2000 gelang der Arbeitsgruppe um *Coleman*<sup>[22]</sup> die erste stereoselektive Totalsynthese von Azinomycin A (vgl. Abbildung 1-6).

Der Wirkungsmechanismus der Azinomycine für die Quervernetzung der komplementären DNA-Stränge (interstrand crosslinks) wurde allerdings schon früher von Arbeitsgruppen wie *Armstrong*<sup>[23-25]</sup> und *Saito*<sup>[26]</sup> im Detail studiert. *Coleman et al.*<sup>[27]</sup> unterstrich die Ergebnisse von *Armstrong* in der Azinomycin B/DNA Quervernetzung an den bevorzugten (meist reaktivsten) N7 Positionen des Guanins in einer 5'-GCC-3'/3'-CGG-5' DNA-Sequenz durch das Epoxid sowie des Aziridins. Mit Hilfe der Darstellung von Azinomycin - Analoga, in denen die Aziridin- bzw. Epoxidfunktionalitäten derivatisiert wurden, konnte *Shipman*<sup>[28]</sup> die enorm wichtige Rolle in der Funktion als alkylierende Spezies bestätigen.

Neben den Untersuchungen der Alkylierungsreaktionen der biselektrophilen Wirkstoffe wurden ausführliche Studien über die Affinität der nichtkovalenten Interaktionen zwischen DNA und des aromatischen Naphthoatfragments von vereinfachten Azinomycin - Analoga von *Shipman*<sup>[29]</sup> und *Coleman*<sup>[30]</sup> durchgeführt. *Coleman* gelangt zu dem Schluss, dass die Entfernung der Naphthoatgruppe zu einer dramatischen Reduzierung der Ausbeute einer DNA-Alkylierung führt.

*Searcey et al.*<sup>[31, 32]</sup> nutzen diese positiven Eigenschaften der „linken Hälfte“ des Azinomycins als Leitstruktur und entwickelte eine „Prodrug“ mit einer Lostpiperidineinheit sowie eines Epoxids als reaktive Gruppen (vgl. Abbildung 1-7).

---

<sup>i</sup> Azinomycin B ist anscheinend identisch zu Carzinophilin A, einem antitumor Reagenz isoliert in 1954 aus *Streptomyces sahachiroi*

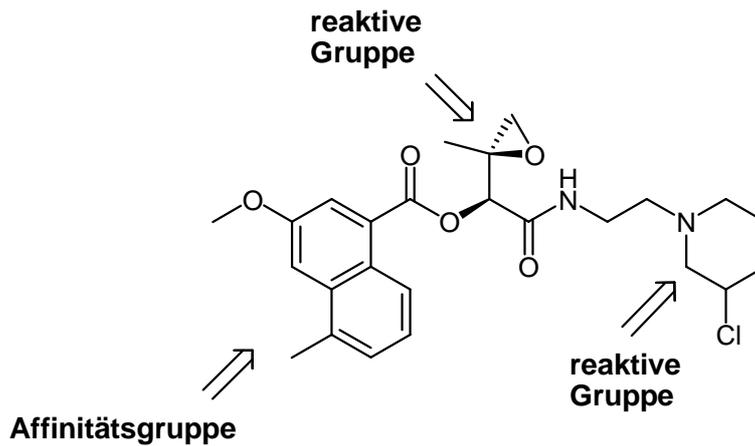


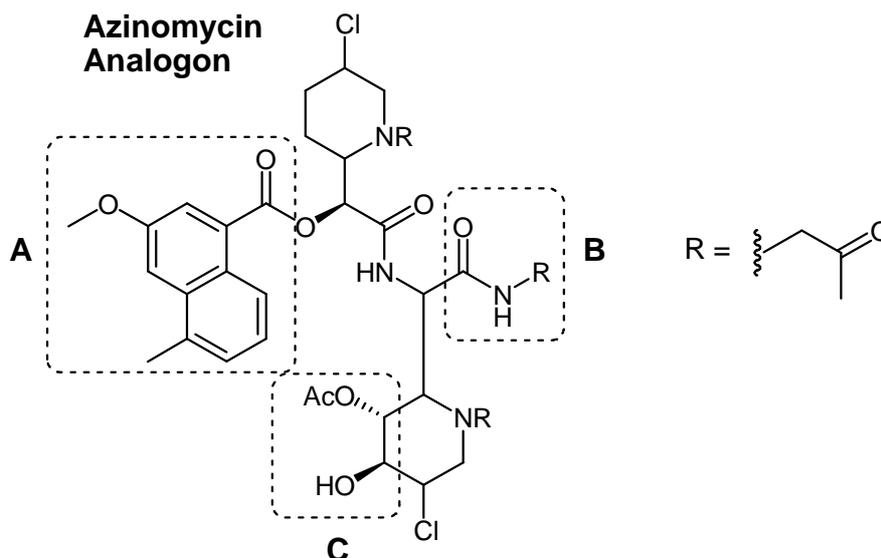
Abbildung 1-7: Azinomycinderivat von *Searcy*

Das 3-Chlorpiperidinderivat von *Searcy* kann neben dem elektrophilen Epoxid, ähnlich den Stickstofflostverbindungen (vgl. Abbildung 1-1 und Abbildung 1-4), ein intermediäres Aziridiniumion bilden. Dieses bifunktionale Elektrophil *bis*-alkyliert über eine Quervernetzung die DNA, was zu einem Doppelstrangbruch führt.

Die Azinomycine A und B (vgl. Abbildung 1-6) sind relativ instabile Verbindungen. Dies ist ein Grund, weshalb bis zum heutigen Zeitpunkt nur sehr wenig über ihre therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten bekannt ist. Trotzdem besteht die Möglichkeit diese potenten Antitumor - Wirkstoffe als Leitstrukturen für zukünftige Zytostatika zu verwenden.

Der Hauptfokus der hier vorliegenden Arbeit sollte also demnach auf der Synthese eines Azinomycin - Analogons liegen.

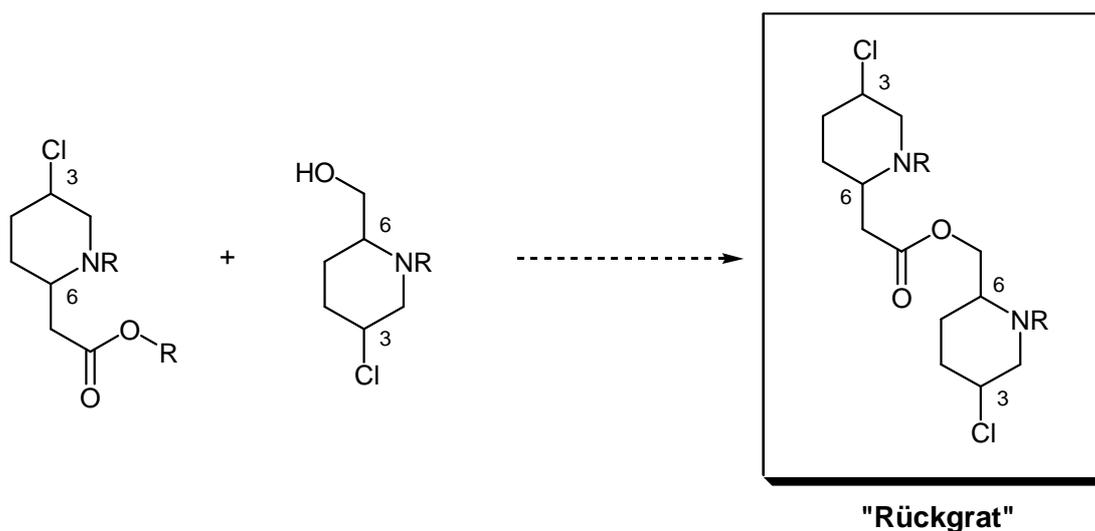
Hierfür orientiert sich diese Arbeit zunächst bei der Wahl der elektrophilen Zentren auf einfache Derivate der 3-Chlorpiperidine, welche in einer ähnlichen räumlichen Anordnung wie die elektrophilen Zentren im Azinomycin zusammengefügt werden sollten. In Kombination mit diesen bifunktionellen Elektrophilen, basierend auf den Eigenschaften der Stickstofflostderivate (vgl. Abbildung 1-1 und Abbildung 1-4), sollten alkylierende Quervernetzungen von DNA möglich sein. Die direkt vom Azinomycin A abgeleitete Verbindung ist in Abbildung 1-8 zu finden.



**Abbildung 1-8: Azinomycin-Analoga mit 3-Chlorpiperidinen als alkylierende Spezies**

Dabei ist jedoch nicht klar, ob tatsächlich alle Reste am Azinomycin (vgl. Abbildung 1-6) und die gesamte stereochemische Information des Naturstoffs für die effiziente Spaltung von DNA nach der Modifizierung benötigt werden.

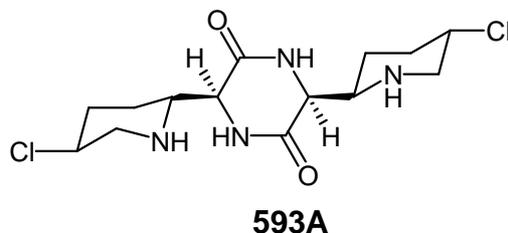
So wird zuerst sowohl auf den aromatischen Rest **A**, der peptidisch gebundene Rest **B** als auch die Stereozentren **C** verzichtet und nur das „Rückgrat“ des Wirkstoffes mit 3-Chlorpiperidinen als elektrophile Zentren als Synthesziel gewählt. Die Verknüpfung der beiden 3-Chlorpiperidine erfolgt dabei, im Gegensatz zum Azinomycin, über einen Ester (vgl. Abbildung 1-9).



**Abbildung 1-9: Vereinfachtes Azinomycin-Analogon**

Die Darstellung des *bis*-3-Chlorpiperidins sollte dann leicht aus den beiden monomeren Vorläufern durch Umesterung erfolgen. Letztere werden mit den im Arbeitskreis *Göttlich*<sup>[33-38]</sup> entwickelten Methoden zur Cyclisierung ungesättigter *N*-Chloroamine hergestellt. Dass sich

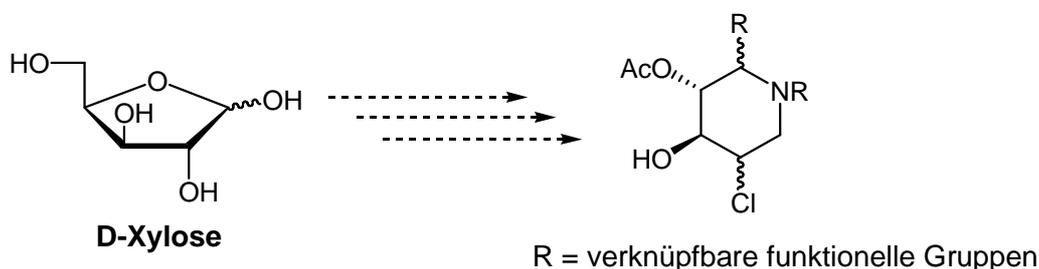
diese strukturell einfachen bifunktionellen Alkylantien für eine Quervernetzung von DNA eignen, zeigt ein einfacherer Vertreter der Antitumormittel. Die Verbindung 593A (vgl. Abbildung 1-10), die bereits seit den 70er Jahren bekannt ist und aus Bakterien<sup>[39]</sup> isoliert wurde, enthält mit den 3-Chlorpiperidinen zwei elektrophile Zentren in ähnlichem Abstand wie die des Azinomycins.



**Abbildung 1-10: Wirkstoff 593A mit seinen zwei alkylierenden 3-Chlorpiperidinen**

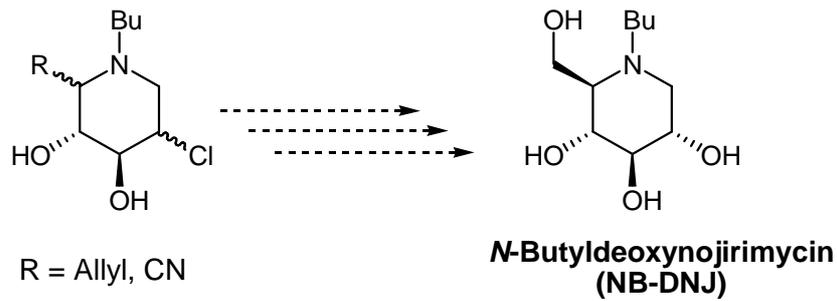
Aufgrund nur wenig bekannter Totalsynthesen<sup>[40, 41]</sup> dieser bioaktiven Verbindung<sup>[42]</sup> werden in dieser Arbeit auch erste Syntheseansätze für 593A sowie Analoga beschrieben.

In Anbetracht der vielfältigen Aktivitäten der 3-Chlorpiperidine liegt es nahe, ihre Alkylierungseffektivität möglicherweise durch weitere asymmetrische Funktionalisierung am Ringsystem zu verbessern. Erneut werden die Azinomycine als Leitstruktur gewählt. Abbildung 1-8 zeigt in Fragment **C** mit der freien Hydroxylfunktion sowie der acetylierten Alkoholgruppe einen ersten Ansatz für eine asymmetrische Synthesesequenz eines zuerst monomeren höher funktionalisierten 3-Chlorpiperidins. Ausgehend von *D*-Xylofuranose als Vermittler der Stereoinformationen, sollten hydroxylierte 3-Chlorpiperidine durch Cyclisierung von ungesättigten *N*-Chloraminen in hohen Diastereoselektivitäten dargestellt werden (vgl. Abbildung 1-11).



**Abbildung 1-11: Darstellung von komplexeren 3-Chlorpiperidinen**

Neben der Verknüpfung zu bifunktionellen elektrophilen Azinomycin - Analoga (vgl. Abbildung 1-8) sollten diese asymmetrischen höher funktionalisierten 3-Chlorpiperidine auch exzellente Vorläufer für die Synthese von Azazuckern<sup>[43]</sup> sein (vgl. Abbildung 1-12).

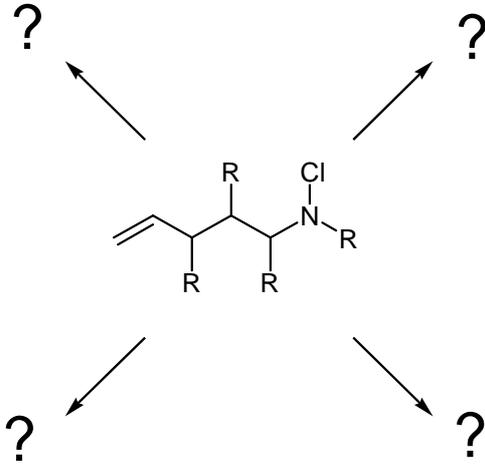


**Abbildung 1-12: Darstellung von alkaloiden Azazuckern**

Die Substanzklasse der Azazucker, polyhydroxylierte Alkaloide, findet eine breite Anwendung als potentielle Inhibitoren von Enzymen in wichtigen biologischen Prozessen. Im Jahre 1966 war das Nojirimycin das erste erforschte Alkaloid welches einen Zucker imitiert. Bis zum heutigen Zeitpunkt sind mehr als hundert verschiedene polyhydroxylierte Alkaloide aus Pflanzen und Mikroorganismen isoliert worden. Ein besonders interessanter und pharmakologisch aktiver Vertreter<sup>[44]</sup> hierunter, ist das *N*-Butyldeoxynojirimycin (NB-DNJ) (vgl. Abbildung 1-12).

## 2 Zielsetzung

Die Vielzahl in der Einleitung beschriebenen Arbeiten über monomere 3-Chlorpiperidinderivate und bifunktionelle Elektrophile macht ihr enormes Anwendungspotential bezüglich der pharmakologischen Wirkung deutlich. Vor diesem Hintergrund und aufgrund der Suche nach neuen, bisher kaum genutzten Cyclisierungen von ungesättigten *N*-Chloraminen zu 3-Chlorpiperidinen standen wir vor der Herausforderung neue Darstellungsvarianten zu *bis*-3-Chlorpiperidinen sowie die weitere Umsetzung zu Azazuckern zu untersuchen.



Dabei stellen sich folgende Fragen:

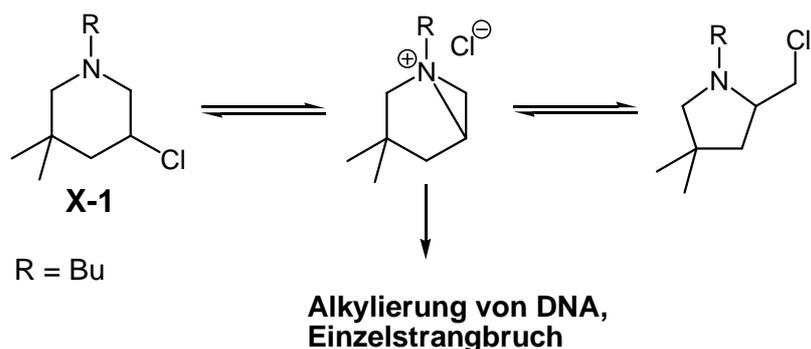
- ⇒ Auf welche Weise lassen sich geeignete ungesättigte *N*-Chloramine für eine spätere Verknüpfung von zwei 3-Chlorpiperidinderivaten zu vereinfachten *bis*-3-Chlorpiperidinen mit Azinomycin als Leitstruktur darstellen? (Kapitel 3)
- ⇒ Zeigen die dargestellten *bis*-3-Chlorpiperidine ein höheres Alkylierungspotential als ihre monomeren Verwandten? Welcher Abstand zwischen den beiden intermediär gebildeten Aziridiniumionen zeigt bei einer alkylierenden Quervernetzung die höchsten Aktivitäten? Kommt es zu einem Doppelstrangbruch? (Kapitel 3.4)
- ⇒ Können komplexere asymmetrische 3-Chlorpiperidine für Verknüpfungsreaktionen sowie zur Darstellung von Azazuckern synthetisiert werden? (Kapitel 4)
- ⇒ Führt die Cyclisierung von ungesättigten *N*-Chloraminen zum Naturstoff 593A? (Kapitel 5)

Diese Fragen werden in der nun folgenden Arbeit beantwortet.

### 3 Theoretischer Teil: 3-Chlorpiperidine als Reagenzien zur Spaltung von DNA

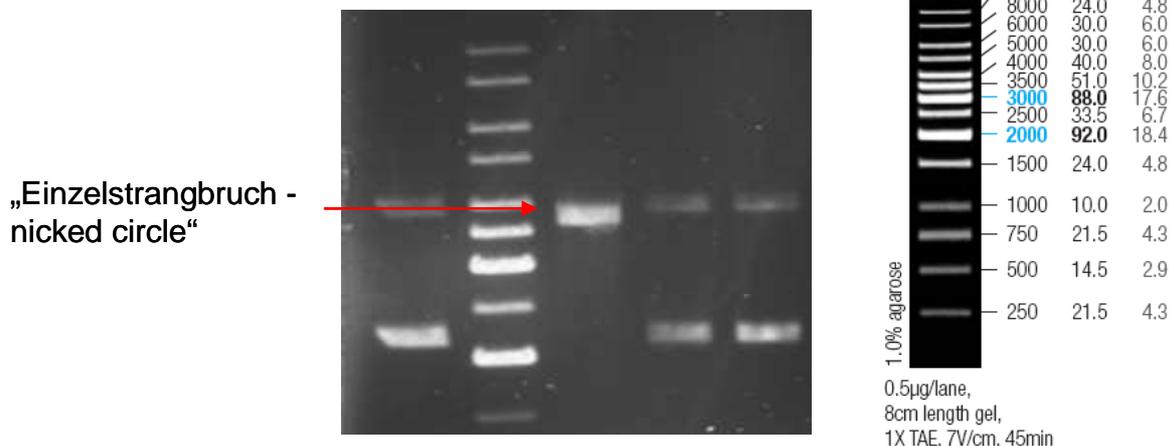
Unter den Verbindungen die DNA spalten sind besonders solche mit elektrophilen Zentren, wie z.B. Azinomycin, eingehend studiert worden. Die elektrophilen Zentren bewirken eine Alkylierung von DNA-Basen, was nach dem Mechanismus der Maxam-Gilbert-Sequenzierung (vgl. Abbildung 1-2) zum Strangbruch führt.

In der Arbeitsgruppe *Göttlich* wurde in den vergangenen Jahren die Chemie von 3-Chlorpiperidinen und 2-Chloromethylpyrrolidinen intensiv untersucht<sup>[33-38]</sup>. Beide Verbindungsklassen stehen unter neutralen Bedingungen über ein Aziridiniumion miteinander im Gleichgewicht. Da dieses Aziridiniumion gut mit Nucleophilen reagieren sollte, also ein Elektrophil ist, lag es nahe zu prüfen, ob diese Verbindungsklassen bei DNA einen Strangbruch bewirken können (vgl. Abbildung 3-1).



**Abbildung 3-1: Monomere 3-Chlorpiperidine als Reagenzien für die Alkylierung von DNA**

In ersten Experimenten ist dies mit dem 3-Chlorpiperidin **X-1** (vgl. Abbildung 3-1) an einem supercoiled Plasmid gelungen. Auch dieses einfache Elektrophil ist also dazu in der Lage, bei DNA einen Einzelstrangbruch herbeizuführen (vgl. Abbildung 3-2).



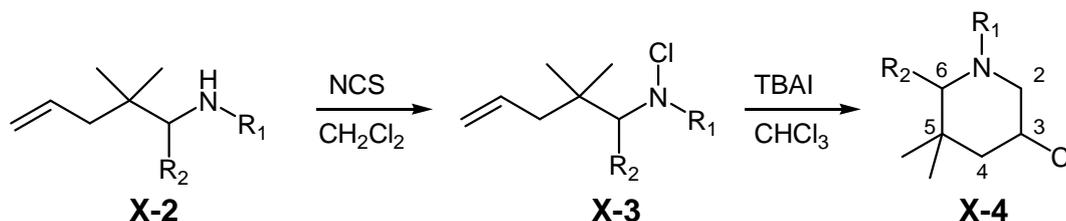
**Abbildung 3-2: Einfache Alkylierung von DNA durch X-1 sowie der Analysemarker**

Für die Analyse der erhaltenen DNA - Fragmente nach der Gelelektrophorese dient als Marker der Längenstandard Gene Ruler 1kB Ladder (vgl. Abbildung 3-2).

Die nun folgenden Abschnitte beschäftigen sich mit der Frage, ob sich *bis*-3-Chlorpiperidine und ihre Ausgangsverbindungen erfolgreich darstellen lassen und diese ebenfalls als elektrophile Agenzien für die Spaltung von DNA insbesondere für die Generierung eines Doppelstrangbruchs eignen.

### 3.1 Precursor für die Darstellung von ungesättigten *N*-Chloraminen

Der nun folgende Abschnitt beschäftigt sich zunächst mit der Suche nach einem geeigneten Synthesekonzept eines Precursors **X-2** für die Darstellung von 3-Chlorpiperidinen **X-4** mit derivatisierbaren funktionellen Gruppen an der R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> Position (vgl. Abbildung 3-3). Ziel ist eine Verknüpfung von zwei 3-Chlorpiperidinen **X-4** über die eingeführten funktionellen Gruppen. Mit der Darstellung und Cyclisierung der ungesättigten *N*-Chloramine **X-3** beschäftigt sich das Kapitel 3.2.



R<sub>1</sub> = Butyl, Benzyl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et  
 R<sub>2</sub> = H, Allyl, Vinyl, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, 2-Methyl-1,3-dioxolan

**Abbildung 3-3: 3-Chlorpiperidin X-4 und seine Vorläufer X-2 und X-3**

Für die Darstellung des ungesättigten Amins **X-2** (vgl. Abbildung 3-3) mit funktionellen Gruppen in der R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> Position, welche sich für eine mögliche spätere Verknüpfung von **X-4** zu den gesuchten *bis*-3-Chlorpiperidinen eignen, sind verschiedene 4-Pentenal essentielle Startmaterialien. Diese könnten durch nukleophile Addition von z.B. Reformatskyreagenzien an die Aldehydgruppe zur Alkoholfunktion führen, die sich in gute Abgangsgruppen und weiter über Substitutionsreaktion in die gesuchten ungesättigten Amine **X-2** (vgl. Abbildung 3-3) überführen lassen sollten. Eine weitere Syntheseroute ist über Kondensationsreaktionen mit Aminen zu Iminen zu gelangen. Durch anschließende nukleophile Addition von z.B. Grignardreagenzien können die Funktionalitäten an R<sub>2</sub> variieren. Des weiteren können über reduktive Aminierungen<sup>[45]</sup>, mit den 4-Pentalen<sup>[46]</sup> als Ausgangsverbindungen, leicht die an R<sub>1</sub> sowie möglicherweise auch an R<sub>2</sub> funktionalisierten Verbindungen erhalten werden (vgl. Abbildung 3-3).

Bei der Suche nach einem geeigneten 4-Pentalen wird als Ausgangsverbindungen für die Darstellung von ungesättigten *N*-Chloraminen als Startmaterial 2,2-Dimethyl-4-pentalen **1** in Ausbeuten von 73% synthetisiert (vgl. Abbildung 3-4).

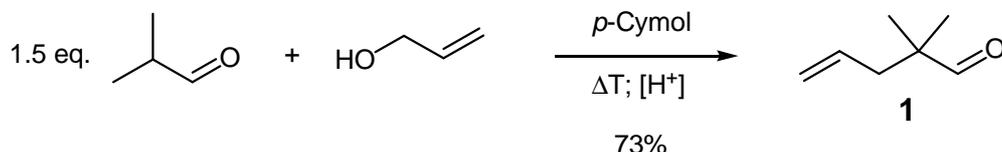


Abbildung 3-4: Darstellung von **1**

Verbindung **1** und weitere Derivate der 4-Pentene wurden von *Brannock*<sup>[46]</sup> in einer Eintopfreaktion dargestellt. Säurekatalysiert kommt es zu einem nukleophilen Angriff von Allylalkohol **A** an Isobutyraldehyd **B**, wobei das gebildete Halbacetal **C** schnell unter Wasserabspaltung weiter zum Diallylvollacetal **D** reagiert. Durch steigende Reaktionstemperaturen folgt eine Eliminierung von Allylalkohol und Bildung einer reaktiven Vinylallyletherspezies **E** die über eine Claisenumlagerung zum gewünschten Produkt **1** in guten Ausbeuten führt (vgl. Abbildung 3-5).

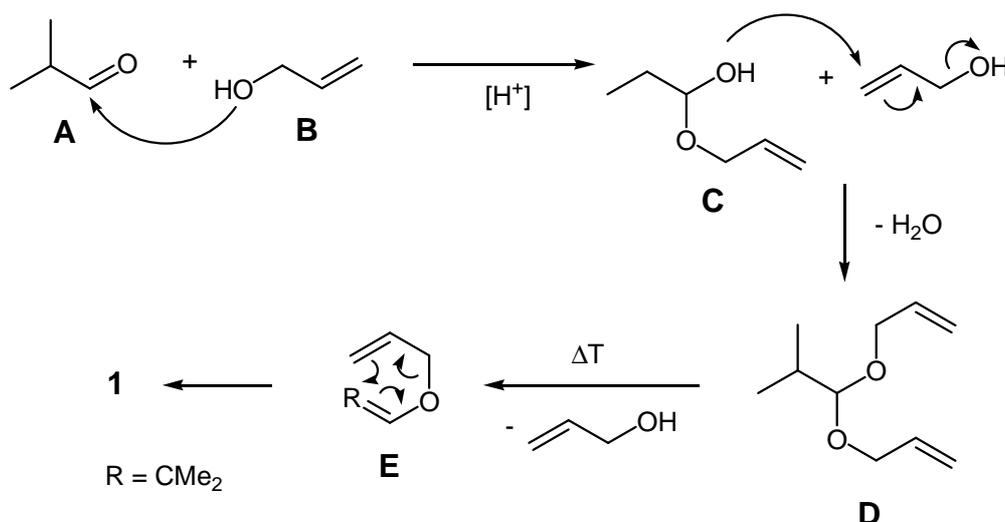


Abbildung 3-5: Mechanismus der Darstellung von **1**

In der Arbeitsgruppe *Göttlich*<sup>[33-38, 47, 48]</sup> wurde **1** für eine Vielzahl von unterschiedlichen Cyclisierungsmethoden als hervorragende und einfach zugängliche Ausgangssubstanz eingesetzt. Die teilweise sehr guten Ausbeuten der unterschiedlich induzierten Cyclisierungen in denen **1** als Ausgangssubstanz zur Darstellung der benötigten ungesättigten *N*-Chloraminen genutzt wird, sind möglicherweise auf die geminalen Dialkylgruppen und die damit verbundene Distribution der Rotamere (*gem* Dialkyleffekt<sup>[49]</sup>) oder der Bindungswinkel (Thorpe-Ingold-Effekt<sup>[50]</sup>) zurückzuführen.

### 3.1.1 Reformatsky Reaktionen als erstes Synthesekonzept

Um die in  $\alpha$  - Position ( $R_2$ ) funktionalisierten ungesättigte Amine **X-2** (vgl. Abbildung 3-3) zu synthetisieren sollte zuerst das Kohlenstoffgrundgerüst aufgebaut und anschließend die Aminfunktion eingeführt werden. Durch Überführung des Aldehyds **1** in z.B.  $\beta$  - Hydroxyester mit anschließender Transferierung der Hydroxylfunktion in eine gute Abgangsgruppe und abschließender nukleophiler Substitution mit primären Aminen sollte diese Synthesesequenz gelingen.

Bei der Umsetzung von Aldehyd **1** in einer Reformatskyreaktion<sup>[51-55]</sup> mit Bromessigsäureethylester wird der  $\beta$  - Hydroxyesters **4** in Ausbeuten von 79% erhalten. Die Deprotonierung von Ethylacetat mit LDA und anschließender Umsetzung mit **1** bei  $-78^\circ\text{C}$  ergibt Ausbeuten des  $\beta$  - Hydroxyesters **4** von lediglich 40% (vgl. Abbildung 3-6).

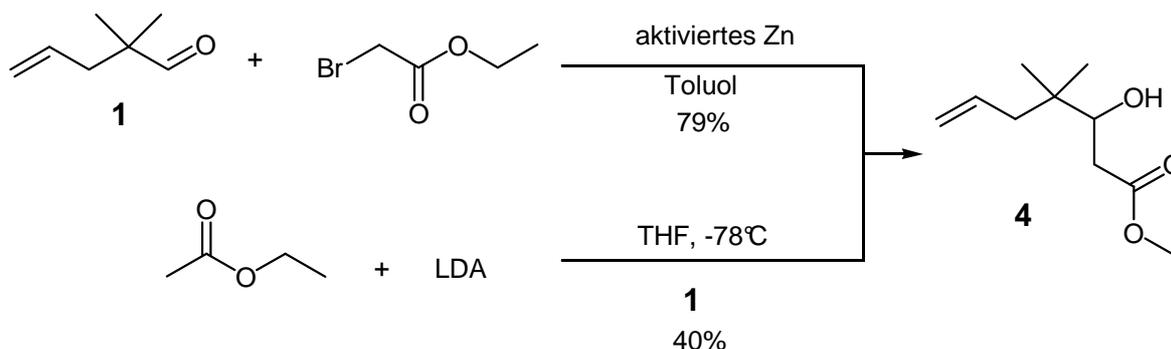
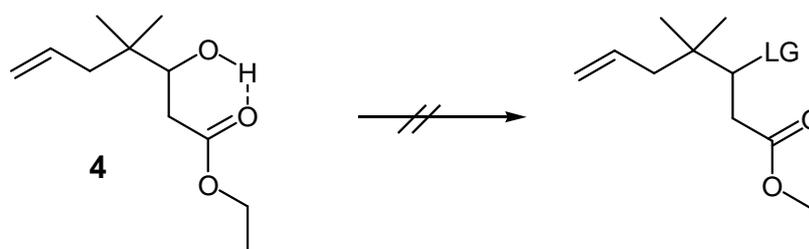


Abbildung 3-6: Darstellung von **4**

Im nächsten Schritt soll die Alkoholgruppe des  $\beta$  - Hydroxyesters **4** in eine gute Abgangsgruppe überführt werden um später über  $\text{S}_\text{N}^2$  - Reaktionen eine breite Anzahl von Nukleophilen wie z.B. Amine, einführen zu können (vgl. Abbildung 3-7). Hierzu werden eine Vielzahl von Möglichkeiten, wie z.B. die von *Peterson*<sup>[56]</sup> beschriebenen Mitsunobu - Bedingungen<sup>[57]</sup>, experimentell getestet, allerdings ohne Erfolg.



LG = Triflat, Tosylat, Mesylat, Halogenid

Abbildung 3-7: Überführung des Hydroxyesters **4** in eine gute Abgangsgruppe

Durch die Esterfunktion in  $\beta$  - Stellung sorgen H-Brückenbindungen sowie der sterisch anspruchsvolle quartäre Kohlenstoff in  $\alpha$  - Position zur Hydroxylgruppe für eine hohe Stabilität und geringe Reaktivität des  $\beta$  - Hydroxyesters.

Das Problem der stabilisierenden Wirkung der Wasserstoffbrückenbindung wird umgangen, indem **4** in Ausbeuten von 84% zum Diol **5** reduziert und anschließend der primäre Alkohol in 89% mit TBDMS zu **6** geschützt wird (vgl. Abbildung 3-8). Leider ist die darauf folgende Umsetzung von **6** mit Tosylchlorid nicht erfolgreich und das Synthesekonzept über eine Substitutionsreaktion mittels Abgangsgruppe zum Ziel zu kommen wird nicht weiter verfolgt.

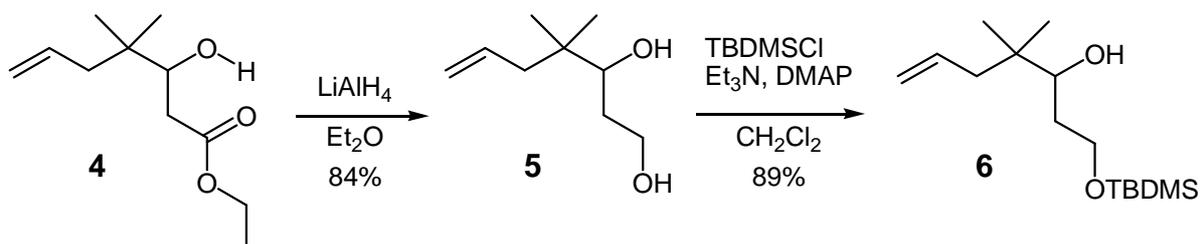
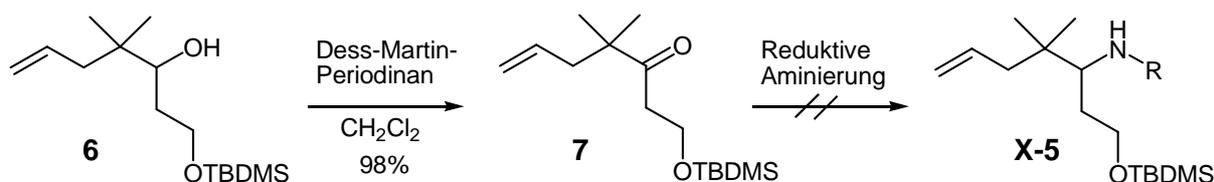


Abbildung 3-8: Reduktion und Schützung von **4**

Ein weiterer Syntheseansatz ist die Oxidation der sekundären Hydroxylgruppe von **6** mit Dess-Martin-Periodinan<sup>[58]</sup> zum Keton **7** in exzellenten Ausbeuten. Die folgende reduktive Aminierung<sup>[45]</sup> zeigt allerdings keine Bildung des gewünschten geschützten Aminoalkohols **X-5** (vgl. Abbildung 3-9).



R = Benzyl, Butyl

Abbildung 3-9: Oxidation von **6**

Der sterische Anspruch der Dimethylgruppe am quartären Kohlenstoff scheint einen stärkeren Einfluss auf die Reaktivität zu haben als zuerst erwartet. Daher wird der Versuch über **4** zum Aminoalkohol **X-5** (vgl. Abbildung 3-9) und  $\beta$ -Aminoester sowie ihren Derivaten zu gelangen nicht weiter verfolgt.

### 3.1.2 Darstellung des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters **3** und Michael-Addition einer Aminogruppe

Neben dem Versuch Amine über nukleophile Substitutionen (vgl. Abschnitt 3.2) einzuführen, um zu den gewünschten ungesättigten  $\alpha$ -funktionalisierten Aminoverbindungen **X-2** (vgl. Abbildung 3-3) zu gelangen, sollte eine Michael-Addition von Aminen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester das gewünschte Produkt liefern. Zuerst wird, vergleichbar mit den Reformatskyreaktionen, eine für nukleophile Amine angreifbare Position in Form eines an  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters generiert (vgl. Abbildung 3-10).

*Nicotra*<sup>[59]</sup> beschreibt in seinem Artikel zur Synthese von natürlichen Azazuckern einen einfachen Zugang zu  $\beta$ -Aminoesterderivaten über eine simple Michael-Addition. Um ein vergleichbares Modell zu erhalten, wird **1** in einer Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion<sup>[60-62]</sup> mit Phosphonoessigsäure-Triethylester zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **3** in mäßigen Ausbeuten umgesetzt (vgl. Abbildung 3-10).

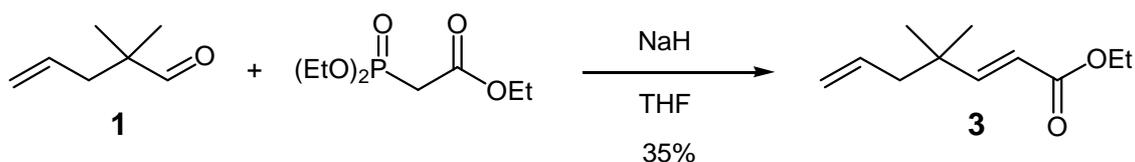
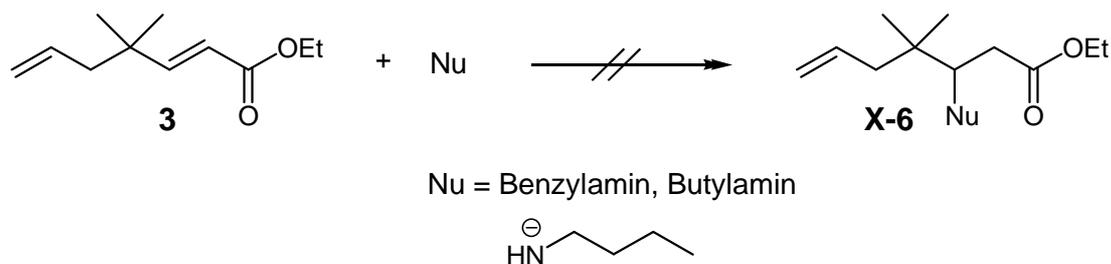


Abbildung 3-10: Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion

Das Protokoll von *Nicotra*<sup>[59]</sup> der 1,4-Addition von Butyl-, Benzyl- und Allylamin an den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters beschreibt Ausbeuten zwischen 33% bis 84% bei Reaktionszeiten bis zu 7 Tagen.

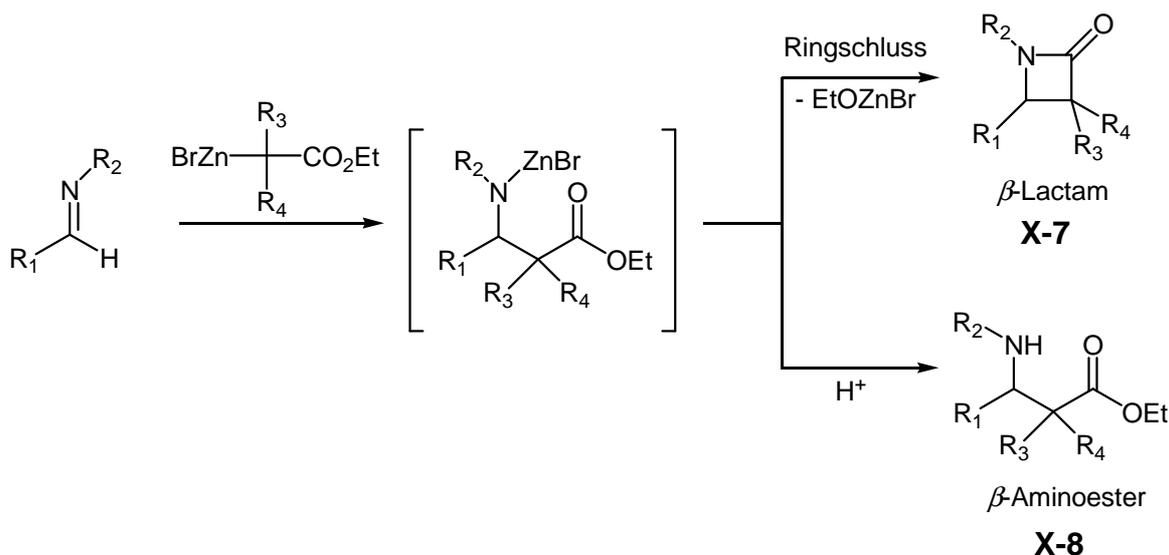
Allerdings wird bei der Reaktion von **1** mit Butyl- sowie Benzylamin bei Raumtemperatur keine Umsetzung beobachtet. Selbst bei Reaktionstemperaturen, welche bei den Siedepunkten der eingesetzten Amine liegen, kommt es zu keiner Umsetzung zum gewünschten  $\beta$ -Aminoester **X-6** (vgl. Abbildung 3-11). Um die Basizität der Amine und somit die Nukleophilie zu erhöhen, werden vor Zugabe von **1** die Amine mit *n*-Butyllithium bei  $-78^\circ\text{C}$  deprotoniert. Aber auch diese drastischen Reaktionsbedingungen lassen keine Additionsreaktion zum gewünschten  $\beta$ -Aminoester **X-6** erkennen (vgl. Abbildung 3-11).

Abbildung 3-11: Versuch der Michael-Addition an den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester 3

### 3.1.3 Reformatsky Reaktionen mit Iminen für die Darstellung von $\beta$ -Aminoestern

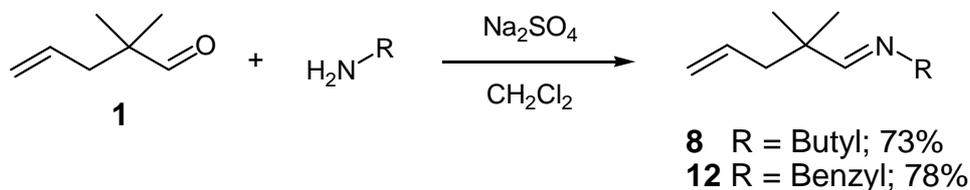
Der Versuch funktionelle Gruppen ( $R_2$ ; vgl. Abbildung 3-3), welche für die spätere Verknüpfung von zwei 3-Chlorpiperidinen einsetzbar sind, vorzulegen und im Anschluss die Aminfunktion einzuführen ( $R_1$ , vgl. Abbildung 3-3) zeigt, wie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2, keinen Erfolg. Aus diesem Grund wird die Abfolge der Synthesesequenz vertauscht. So wird zunächst erst der ungesättigte Aldehyd **1** mit Aminen in einer Kondensationsreaktion zu den korrespondierenden Iminen umgesetzt. Anschließend sollte das elektrophile Imin mit nukleophilen Reformatskyreagenzien zu den gesuchten  $\beta$ -Aminoestern umgesetzt werden.

Die Reformatskyreaktion<sup>[51-55]</sup> ist nicht nur limitiert auf Aldehyde und Ketone als Akzeptoren sondern auch Imine gehen Additionsreaktionen mit den Reformatskyreagenzien ein. *Gilman* und *Speter*<sup>[63]</sup> beschreiben als erste die Bildung von  $\beta$ -Lactamen aus Iminen. In der Funktion als Elektrophil in Reformatskyreaktionen mit  $\alpha$ -Haloestern können aus Iminen nicht nur  $\beta$ -Lactame **X-7**, sondern auch die  $\beta$ -Aminoester **X-8** oder ein Gemisch aus beidem erhalten werden (vgl. Abbildung 3-12). In einem Bericht von *Kapoor*<sup>[64]</sup> wird die Verteilung der beiden zu erhaltenden Produkte in Abhängigkeit von dem Rest  $R_2$  am Imin beschrieben. *Dardoize*<sup>[65]</sup> fand zusätzlich, dass die Temperatur in etherischen Lösungsmitteln für die relative Mengenverteilung von  $\beta$ -Lactam und  $\beta$ -Aminoester verantwortlich ist.



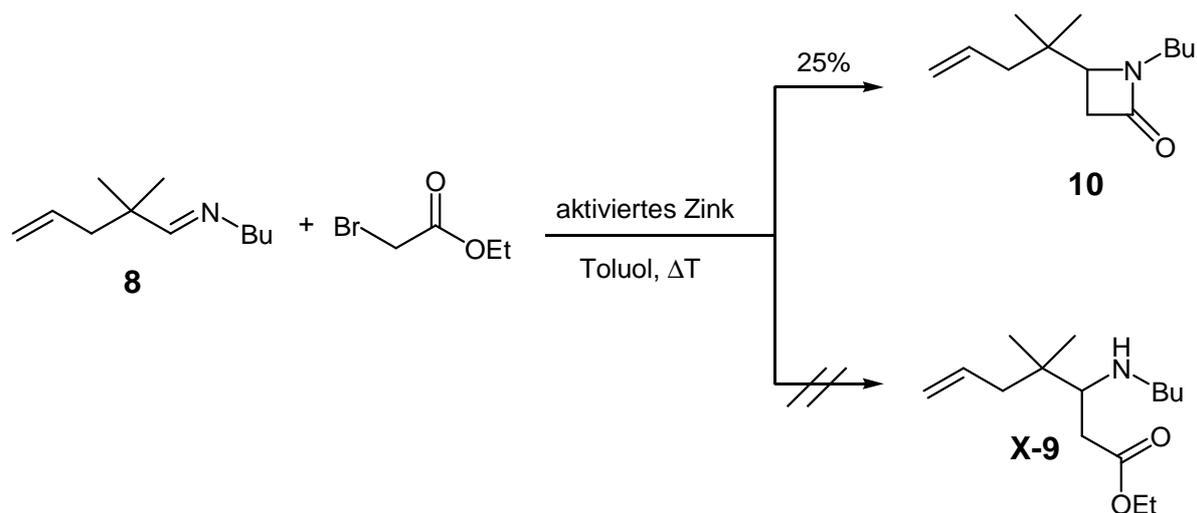
**Abbildung 3-12: Potentielle Produkte einer Reformatskyreaktion von Iminen und  $\alpha$ -Bromestern**

Es liegt daher nahe, dass die Möglichkeit der Darstellung von  $\beta$ -Aminoester aus Iminen zur Synthese eines 3-Chlorpiperidin-Vorläufers (vgl. Abbildung 3-3) genutzt wird. Die eingesetzten Imine **8** und **12** werden in guten Ausbeuten aus **1** und *n*-Butylamin bzw. Benzylamin gewonnen (vgl. Abbildung 3-13). Im Gegensatz zu aufwendigen Synthesemethoden<sup>[66, 67]</sup> werden bei Verwendungen von **1** lediglich die Edukte in der Kälte zusammengegeben und über Nacht mit einem wasserziehenden Trocknungsmittel stehen gelassen.



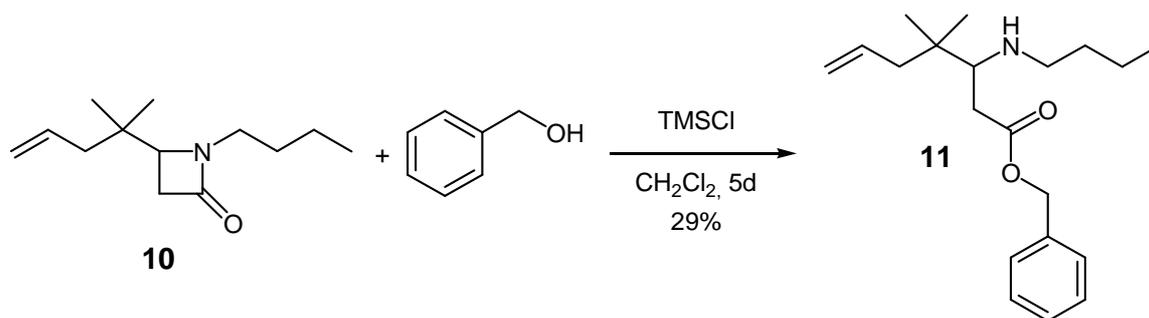
**Abbildung 3-13: Darstellung von **8** und **12****

Erste Umsetzungen der Imine **8** und **12** mit  $\alpha$ -Bromestern und aktiviertem Zink<sup>[51, 52]</sup> in Toluol und thermischem Reaktionsstart zeigen eine Reaktion von **8** zum  $\beta$ -Lactam **10** in mäßigen Ausbeuten. Beim benzyliischen Imin **12** ist keine  $\beta$ -Lactam oder  $\beta$ -Aminoester Bildung zu erkennen. Der Versuch, **8** direkt in den  $\beta$ -Aminoester **X-9** (vgl. Abbildung 3-14) zu überführen, schlägt fehl.

Abbildung 3-14: Darstellung von **10** in siedendem Toluol

Bei Variation des Lösungsmittels zu polaren niedersiedenden Flüssigkeiten wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran ist keine Entstehung der gewünschten Produkte **X-9** oder **10** zu beobachten.

Allerdings ist es möglich den synthetisierten  $\beta$ -Lactamring **10** zu öffnen. *Perlmutter*<sup>[68]</sup> beschreibt eine  $\beta$ -Lactamringöffnung in der Anwesenheit von Chlortrimethylsilan und Benzylalkohol. So kann der  $\beta$ -Aminoester **11** in einer Ausbeute von 29% dargestellt werden (vgl. Abbildung 3-15). Leider schlägt die Umsetzung von **11** mit *N*-Chlorsuccinimid zur Darstellung des Chloramins fehl. Da auch die Ausbeuten für die Synthese von **11** relativ gering sind, werden keine weiteren Experimente zur Syntheseroute über  $\beta$ -Lactame zum Ziel zu gelangen mehr durchgeführt.

Abbildung 3-15:  $\beta$ -Lactamringöffnung mit TMSCl

Die thermisch induzierte Reaktion bietet wahrscheinlich keine ausreichende Aktivierung des Zinks und somit nur geringe Bildung des nukleophilen Metallorganyls. Aus diesem Grund wird ein Protokoll von *Bartsch*<sup>[69]</sup> getestet. Hier werden Reformatskyreaktionen mit Iminen und  $\alpha$ -Bromestern in Gegenwart von katalytischen Mengen Iod unter „high intensity ultrasound“ (HIU) ausgeführt. Durch den Einsatz eines Ultraschallfingers können neben der höheren Zinkaktivierung auch die Reaktionsbedingungen gesteuert werden. So wird bei

niedrigeren Temperaturen wie von *Bartsch* postuliert<sup>[69]</sup> eine höhere Ausbeute an  $\beta$ -Aminoester erhalten.

Allerdings können für die Substrate **8** und **12** bei der Reaktion mit Bromessigsäureethylacetat nach der Vorschrift von *Bartsch*<sup>[69]</sup> keine Umsetzung beobachtet werden. Die Veränderung der Reaktionsbedingungen wie Temperatur, Lösungsmittel oder Intensität des Ultraschalls<sup>[ii]</sup> zeigen keine positiven Einflüsse.

Der Versuch der Umsetzung von **1** und Acetamid im Verhältnis 1 : 1 zur Darstellung von Iminen mit höherer Elektrophilie, liefert nicht wie zuerst erwartet Verbindung **X-10** (vgl. Abbildung 3-16), sondern das ungesättigte Amidal **2** als kristallinen Feststoff (vgl. Grafik 3-1) in guten Ausbeuten von 84% (bezogen auf das eingesetzte Acetamid).

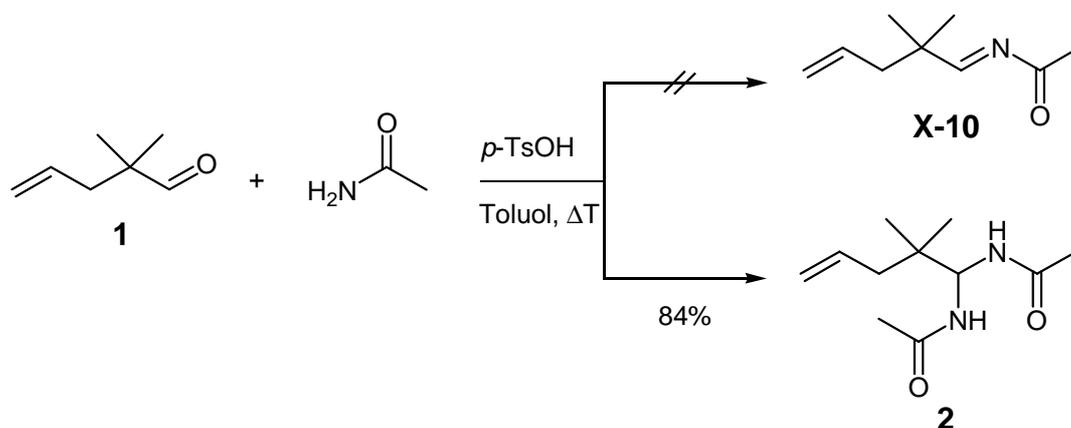
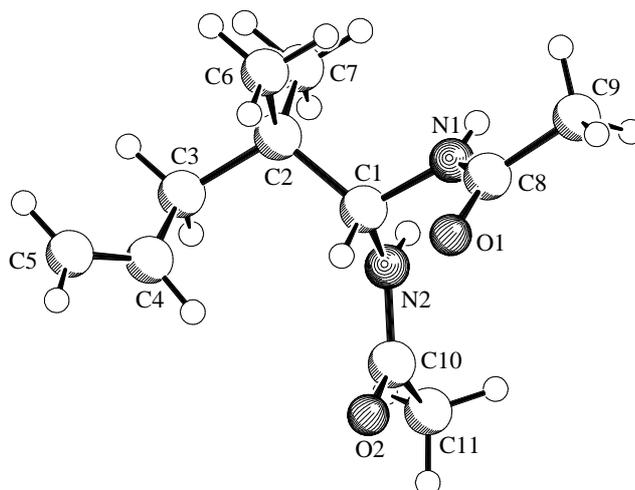


Abbildung 3-16: Darstellung von **2**



SCHAKAL

Grafik 3-1: Molekülstruktur von **2**

<sup>ii</sup> Bandelin Sonoplus UW 2200 Ultraschallfinger

Verbindung **2** ist für eine Umsetzung bei Reformatskybedingungen nicht geeignet. Auch die Umsetzung von **2** mit *N*-Chlorosuccinimid gestaltet sich durch die Amidfunktionalitäten als schwierig und zeigt keinen Erfolg. Daher wird der Versuch, die Imine **8** und **12** über Reformatskyreaktionen in  $\beta$ -Aminoestern zu überführen, verworfen.

Eine weitere Möglichkeit der Darstellung von  $\beta$ -Aminoestern sind Mannich-Artige Reaktionen.

### 3.1.4 Darstellung von $\beta$ -Aminoesterderivaten über Mannich-Artige Reaktionen

Die Mannich-Artige Reaktion<sup>[70, 71]</sup> von Enolaten sowie äquivalenten Enolatanionen mit Iminen ist eine wichtige Methode zur Darstellung von  $\beta$ -Aminocarbonylverbindungen. Diese sollten nach erfolgreicher *N*-Chloraminbildung und Iodid-katalysierter Cyclisierung zu den gesuchten in 6 - Position substituierten 3-Chlorpiperidinen führen. Diese Vorläufer sind z.B. durch Umesterung<sup>[72]</sup> essentiell für die Darstellung der in  $\alpha$ -Position verbrückten *bis*-3-Chlorpiperidine (vgl. Abbildung 3-3).

Imine sind meistens deutlich weniger elektrophil als die entsprechenden Aldehyde. Dieses Manko lässt sich häufig durch Aktivierung mit Lewis-Säuren überwinden. Zusätzlich können durch Einsatz von chiralen Brønsted Säuren<sup>[73]</sup>, Metall basierenden chiralen Katalysatoren<sup>[74-76]</sup> oder Dialkylhydrazonen<sup>[77]</sup> enantio- bzw. diastereomerenreine Synthesen gelingen. Bei Verwendung dieser Syntheseroute wird das ungesättigte Imin **8** Lewis-Säure katalysiert mit dem Silylenolester **9** umgesetzt (vgl. Abbildung 1-1).

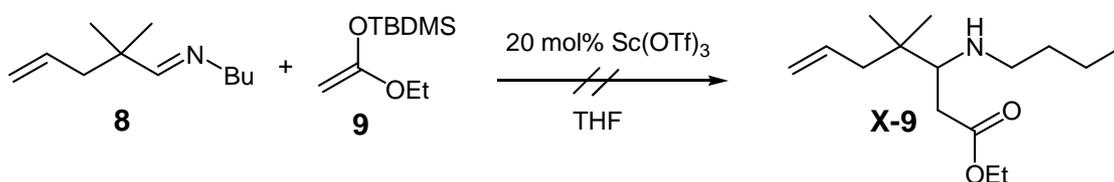


Abbildung 3-17: Mannich-Artige Reaktion

Leider zeigen erste Versuche nur geringe Spuren an  $\beta$ -Aminoester **X-9**. Somit werden vorerst keine stereoselektiven Reaktionsbedingungen induziert durch z.B. chirale Liganden<sup>[74-76]</sup> durchgeführt. In zukünftigen Arbeiten sollte diese Syntheseroute aber erfolgreich zu angereicherten enantiomeren  $\beta$ -Aminoestern führen.

### 3.1.5 Allylgrignard und TMSCN Reagenzien: Addition an Imine

Die Reaktion von Organometallverbindungen mit Iminen nach z.B. Reformatsky-Bedingungen stellt sich wie in Abschnitt 3.1.3 und Abschnitt 3.1.4 beschrieben zur Darstellung von  $\beta$ -Aminoestern als schwierig und uneffektiv raus. Somit wurde bisher noch keine zufriedenstellende Methode zur Darstellung von  $R_2$ -substituierten ungesättigten Aminen gefunden (vgl. Abbildung 3-3). Aus diesem Grund wird weiter nach einer Syntheseroute gesucht, welche die benötigten Amine für eine Umsetzung mit NCS und abschließender Cyclisierung zu den in 6-Position funktionalisierten, verknüpfbaren 3-Chlorpiperidinen liefert.

Weitere häufig verwendete Methoden sind die Addition von Vinyl- und Allylmagnesiumhalogenide<sup>[78, 79]</sup> oder Trimethylsilylcyanid<sup>[80-83]</sup> in Strecker Synthesen<sup>[84]</sup> an Imine zur Darstellung von sekundären Aminen. Die so erhaltenen Allylamine, Homoallylamine oder  $\alpha$ -Aminonitrile könnten später z.B. über Ozonolyse sowie saure Hydrolyse in verschiedene biologisch aktive Moleküle wie  $\beta$ -Aminoalkohole oder  $\beta$ - und  $\gamma$ -Aminosäuren<sup>[43, 85, 86]</sup> überführt werden.

So beschreibt z.B. *Hira*<sup>[86]</sup> in einem Teil seiner Totalsynthese des Azazuckers 1-Deoxymannojirimycin die Ozonolyse eines Allylaminderivats **X-10** mit reduktiver Aufarbeitung zum primären Alkohol in einer Ausbeute von 92% (vgl. Abbildung 3-18).

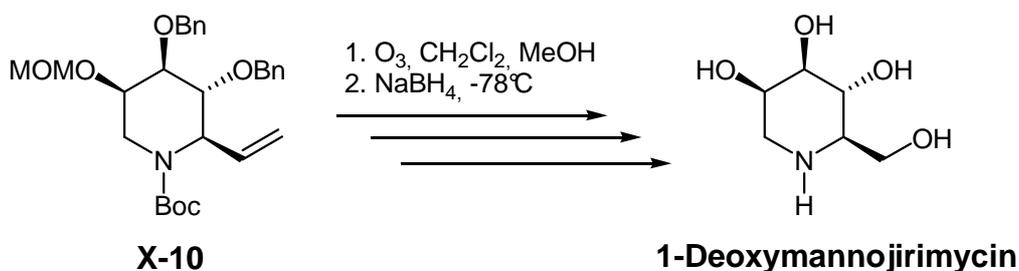


Abbildung 3-18: 1-Deoxymannojirimycin

Für die Grignardreaktion werden sowohl **8** als auch **12** unter analogen Reaktionsbedingungen mit einem Überschuss Allylmagnesiumbromid bei 0°C in Diethylether miteinander umgesetzt (vgl. Abbildung 3-19). Nach Erwärmung der Reaktionslösungen und basischer Aufarbeitung werden die Homoallylamine **17** und **21** erhalten.

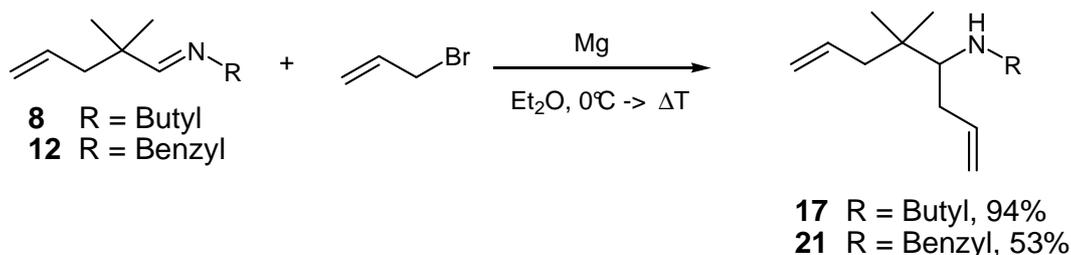


Abbildung 3-19: Allylgrignard Reaktion

Erste Versuche für die Addition von Vinylgruppen an **8** sowie **12** unter Grignardbedingungen schlugen fehl und führten zur Reduktion des Imins zum Amin **X-11**. Die Verwendung von  $\text{MgBr}_2$  zur Aktivierung des Imins zeigte keine Erhöhung der Reaktivität (vgl. Abbildung 3-20).

Bei der Reaktion von Phenylmagnesiumbromid mit **8** sowie **12** konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Phenyllithium hingegen zeigt bei der Umsetzung mit den Verbindungen **8** und **12** Spuren an Additionsprodukt **X-12** (vgl. Abbildung 3-20).

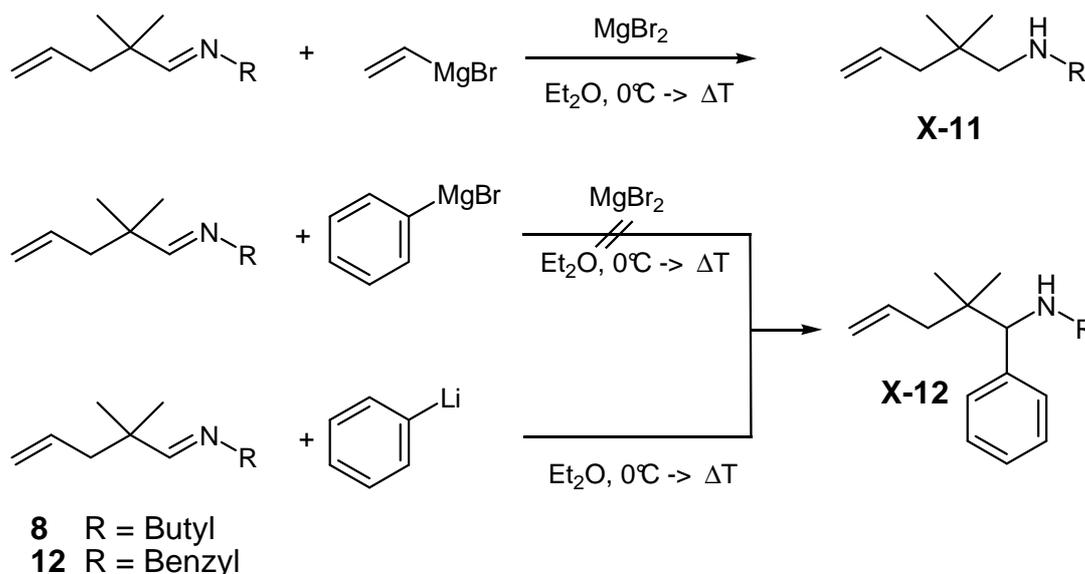
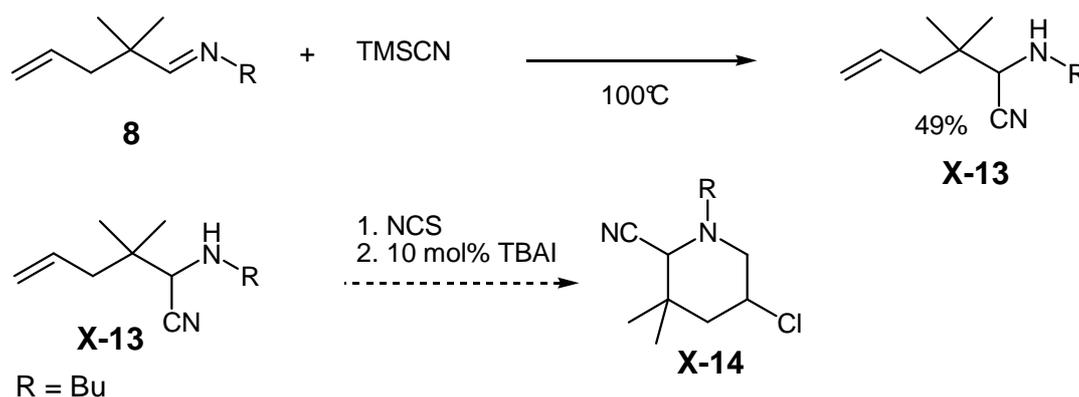


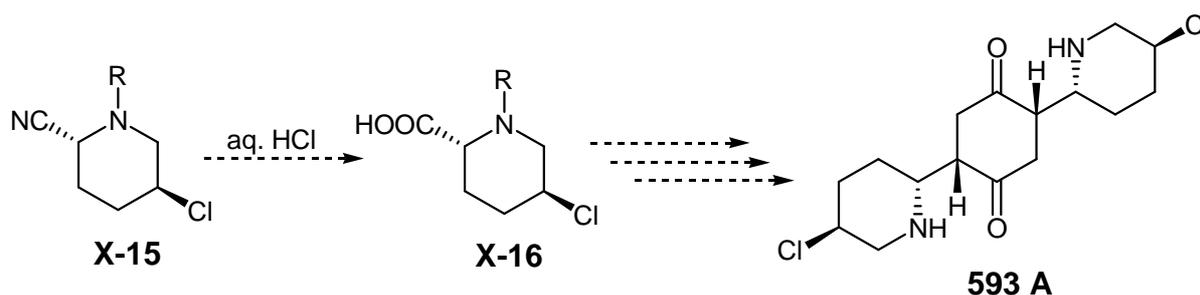
Abbildung 3-20: Organometall-Reaktionen

Erste Experimente ausgehend vom ungesättigten Imin **8** in Gegenwart von  $\text{TMSCN}$  bei  $100^\circ\text{C}$  <sup>[80, 82, 83]</sup> ergeben das racemische  $\alpha$ -Aminonitrile **X-13** schnell und einfach in moderaten Ausbeuten von 49%. Bessere Ausbeuten sollten durch Verwendung von katalytischen Mengen Lewis-Säure wie Zinkiodid erhalten werden. Zukünftige Versuche sollen klären, ob sich die ungesättigten  $\alpha$ -Aminonitrile **X-13** als Ausgangsverbindungen für Iodid-katalysierte Cyclisierungen von ungesättigten *N*-Chloraminen zu funktionalisierten 3-Chlorpiperidinderivaten **X-14** eignen (vgl. Abbildung 3-21).



**Abbildung 3-21: Darstellung von ungesättigten  $\alpha$ -Aminonitrilen und mögliche spätere Cyclisierung zu nitrilfunktionalisierten 3-Chlorpiperidinen**

Bei erfolgreicher Darstellung der cyclischen  $\alpha$ -Aminonitrile **X-14** sollte, basierend auf den Arbeiten von *Shibasaki*<sup>[76, 87-90]</sup>, eine enantioselektive Addition von Cyanid an Imine möglich sein. So könnten nicht nur durch saure Hydrolyse des Nitrils **X-15** bioaktive Homoprolinderivate<sup>[81]</sup> **X-16** erhalten werden, sondern möglicherweise auch ein neuartiger Zugang zum antitumor Wirkstoff 593A<sup>[39, 40, 91]</sup> (vgl. Abbildung 3-22) gefunden werden.



**Abbildung 3-22: Hypothetischer Syntheseweg zu 593A**

### 3.1.6 Darstellung am N - funktionalisierter ungesättigter Amine

In den vorherigen Abschnitten wurden die unterschiedlichsten Syntheserouten für die Darstellung von in  $\alpha$  - Stellung ( $R_2$ ) zum N funktionalisierte ungesättigte Amine beschrieben. Es wurde gezeigt, dass allein die Addition von Allylgrignardreagenzien in Abschnitt 3.1.5 an Imine gute Ergebnisse in der Darstellung von Homoallylaminen liefert.

Somit stellt sich die Frage, ob sich die gesuchten *bis*-3-Chlorpiperidine nicht einfacher mit über den N ( $R_1$ , vgl. Abb. Abbildung 3-3) eingeführte Ester- sowie Hydroxyfunktionalitäten durch Umesterung<sup>[72]</sup> synthetisieren lassen.

In den Arbeiten von *Noack*<sup>[35]</sup> werden verschiedene Cyclisierungen von ester- und hydroxyfunktionalisierten *N*-Chloraminen **X-17** zu den funktionalisierten 3-Chlorpiperidinen **X-18** mit dem ungesättigten Aldehyd **1** als Startmaterial publiziert (vgl. Abbildung 3-23).

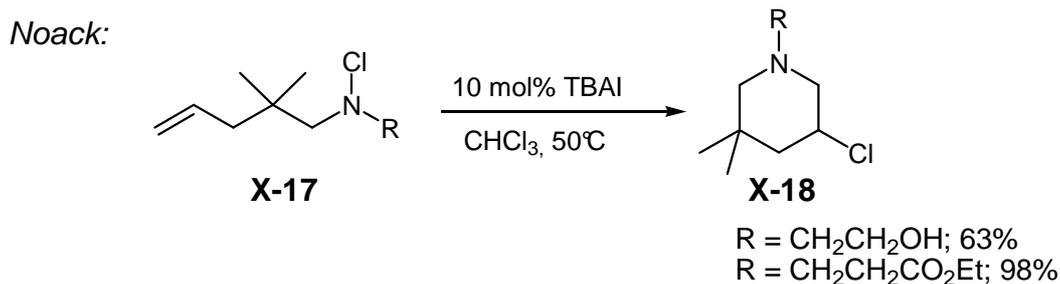
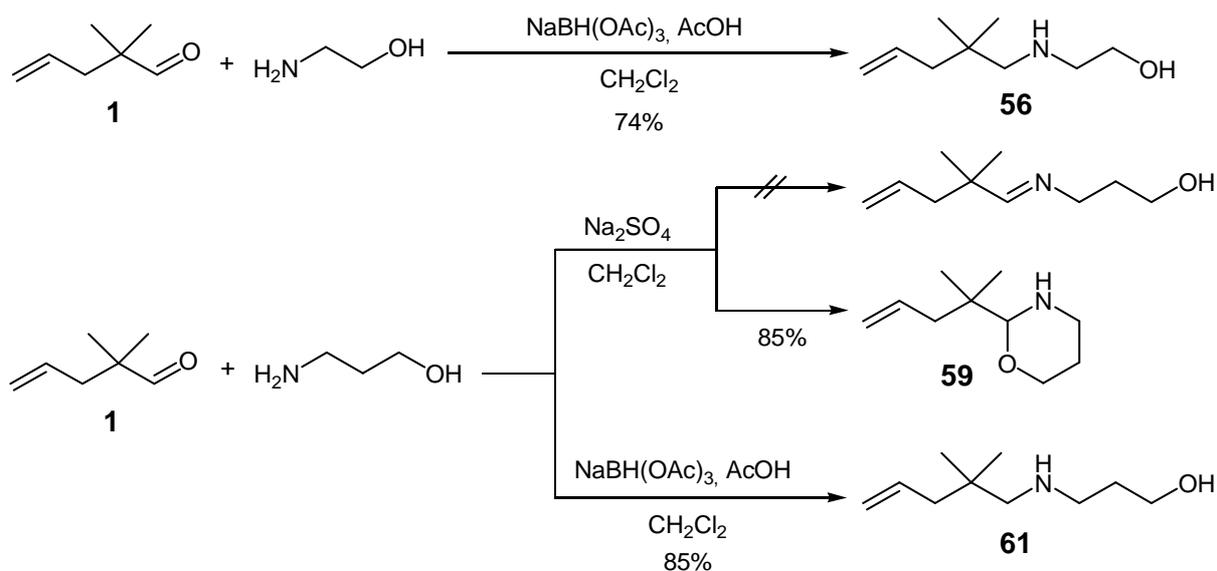


Abbildung 3-23: Darstellung von X-18 aus X-17

Die Synthese der Aminoalkohole **56** und **61** verläuft ähnlich wie von Noack<sup>[35]</sup> beschrieben (vgl. Abbildung 3-24). Im Fall von **61** ist keine Reduktion mit Natriumborhydrid und vorausgegangener Iminbildung wegen Oxazinanbildung von **59** möglich. Daher wird **61** über eine reduktiven Aminierungen<sup>[45]</sup> mit Natriumtriacetoxyborhydrid im sauren Milieu in guten Ausbeuten dargestellt (vgl. Abbildung 3-24).

Abbildung 3-24: Darstellung von ungesättigten Aminoalkoholen mit **1** als Ausgangssubstanz

Bei der Darstellung der estersubstituierten Amine **47**, **50** und **53** wird der umständliche Weg von Noack über das Oxim **X-19**, mit anschließender Reduktion zum primären Amin **X-20** und Umsetzung mit z.B. Halogenesterderivaten zu den Aminoestern **X-21** (vgl. Abbildung 3-25) umgangen.

Noack:

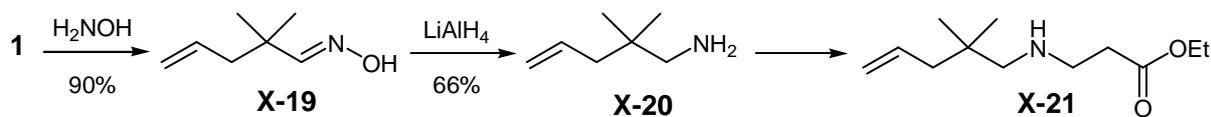


Abbildung 3-25: Darstellung von ungesättigten Aminoestern nach Noack

Ein einfacher Weg zu den gewünschten Produkten ist die Umsetzung von **1** mit  $\beta$ -Alaninmethylester Hydrochlorid sowie Glycinmethylester bzw. -ethylester Hydrochlorid über eine reduktiven Aminierung<sup>[45]</sup>.

Bei den gewählten milden Reaktionsbedingungen mit Natriumtriacetoxyborhydrid ist keine Esterhydrolyse zu beobachten. Auf diese Weise können die estersubstituierten Amine leicht und in sehr guten Ausbeuten in einer Einstufenreaktion synthetisiert werden (vgl. Abbildung 3-26).

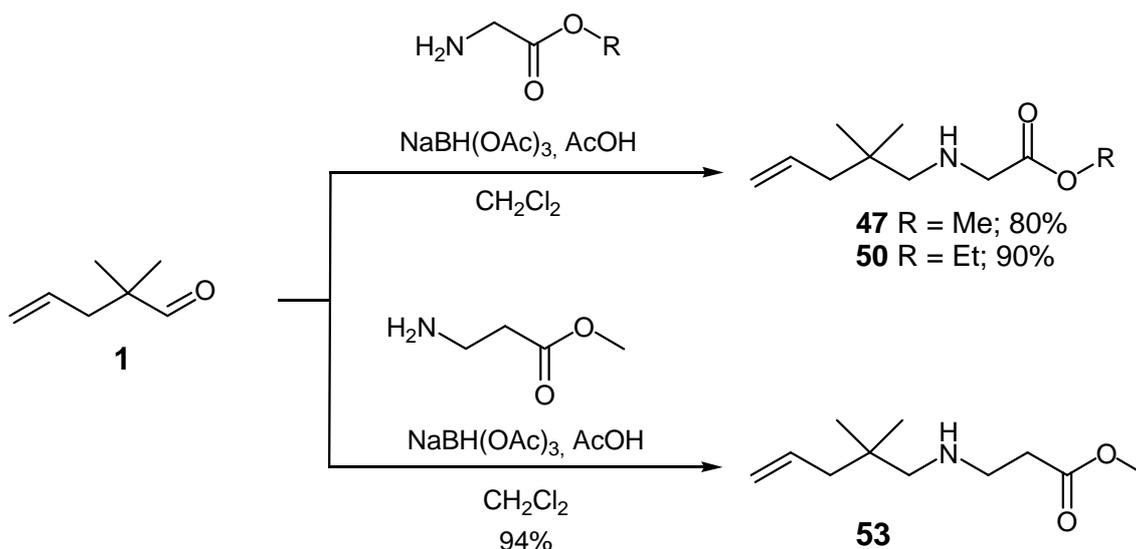


Abbildung 3-26: Synthese von ungesättigten Aminoestern durch einstufige reduktive Aminierung

### 3.1.7 Fazit

Die Ergebnisse dieses Abschnitts zeigen, dass sich die direkte Darstellung von  $\beta$ -Aminoestern ausgehend vom sterisch anspruchsvollen Precursor **1** als schwierig heraus stellt. Zwar konnte **1** in guten Ausbeuten zum  $\beta$ -Hydroxyester **4** umgesetzt werden, allerdings ist es nicht möglich die Alkoholfunktionalität in eine gute Abgangsgruppe zu transferieren um anschließend eine nukleophile Substitution mit Aminen durchzuführen, welche zu den gewünschten Aminoestern oder -alkoholen führt.

Bei der Umsetzung von Bromessigsäureethylester und Imin **8** in Reformatskyreaktionen wird das  $\beta$ -Lactam **10** in mäßigen Ausbeuten erhalten. Die Öffnung mit Benzylalkohol und TMSCl zu **11** ist möglich, allerdings zeigt eine anschließende Reaktion mit NCS keine *N*-Chloraminbildung. Der Versuch  $\beta$ -Aminoester über Reformatskyreaktionen darzustellen wird daher eingestellt.

Die Syntheseroute der Michaeladdition von Aminen an den  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **3** sowie die Mannich-artige Umsetzung von Imin **8** und Silylenolether **9** zeigten keine ausreichenden Erfolge und werden in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt. Zukünftige Arbeiten müssen klären, ob Veränderungen der Reaktionsbedingungen der Mannichreaktion, wie z.B. die Verwendung chiraler Ligandensysteme nicht doch zum gewünschten Produkt führen. Hintergrund ist die mögliche Synthese eines enantiomer bzw. diastereomer angereicherten  $\beta$ -Aminoesters für die spätere *N*-Chloraminbildung bzw. Cyclisierung.

Sehr gute Resultate werden bei der Verwendung von Allylgrignardreagenzien beobachtet. Durch die hohe Nukleophilie des Organyls können die Homoallylamine **17** und **21** in teilweise nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten werden. Die Darstellung der *N*-Chloramine ausgehend von **17** und **21** und die anschließende Cyclisierung zum 3-Chlorpiperidin stellt, wie im nächsten Abschnitt 3.2 beschrieben, kein Problem dar.

Beispielhaft wurde gezeigt, dass nicht alle Grignardsysteme mit **8** und **12** die gewünschten Reaktionsziele liefern. Weitere Versuche, besonders die möglichen Addition von Vinylgruppen sowie die Cyclisierung von ungesättigten  $\alpha$ -Aminonitrilen, wären ein großer Fortschritt z.B. für die Entwicklung einer Syntheseroute für die Darstellung von 1-Deoxymannojirimycin (vgl. Abbildung 3-18) oder 593A (vgl. Abbildung 3-22).

Zum Ende des Abschnitts ist eine ausgezeichnete Synthesemethode zur Generierung von ester- und hydroxyfunktionalisierten Aminen in einer Einstufenreaktion beschrieben. So können die Vorläufer **47**, **50**, **53**, **56** und **61** für die Umsetzung mit NCS und anschließender Cyclisierung zu den gewünschten 3-Chlorpiperidinen in sehr guten Ausbeuten und ausreichenden Mengen synthetisiert werden.

## 3.2 Darstellung ungesättigter *N*-Chloramine und Iodid-katalysierte Cyclisierung

In Abschnitt 3.1 wurde entsprechend dem aufgestellten Synthesekonzept der Zugang zu potentiellen Precusoren für die Darstellung von ungesättigten *N*-Chloraminen entwickelt. In dem nun folgenden Abschnitt soll geprüft werden, ob sich aus den ungesättigten Aminen durch Umsetzung mit *N*-Chlorosuccinimid (NCS) die gewünschten *N*-Chloramine darstellen lassen. Des Weiteren wird das Hauptaugenmerk auf die Iodid-katalysierte Cyclisierung zu den 3-Chlorpiperidinen geworfen. Der letzte Teil dieses Abschnitts beschreibt die weitere Funktionalisierung der dargestellten Allyl-3-Chlorpiperidinderivate **19** und **23**.

Somit können nicht nur erstere über den *N*-funktionalisierte 3-Chlorpiperidine für eine anschließende Verknüpfung zu den *bis*-3-Chlorpiperidine synthetisiert werden, sondern auch erste Ansätze für die Darstellung von in  $\alpha$ -Stellung zum *N*-funktionalisierte 3-Chlorpiperidine ( $R_2$ , vgl. Abbildung 3-3) für eine spätere Verknüpfung erhalten werden.

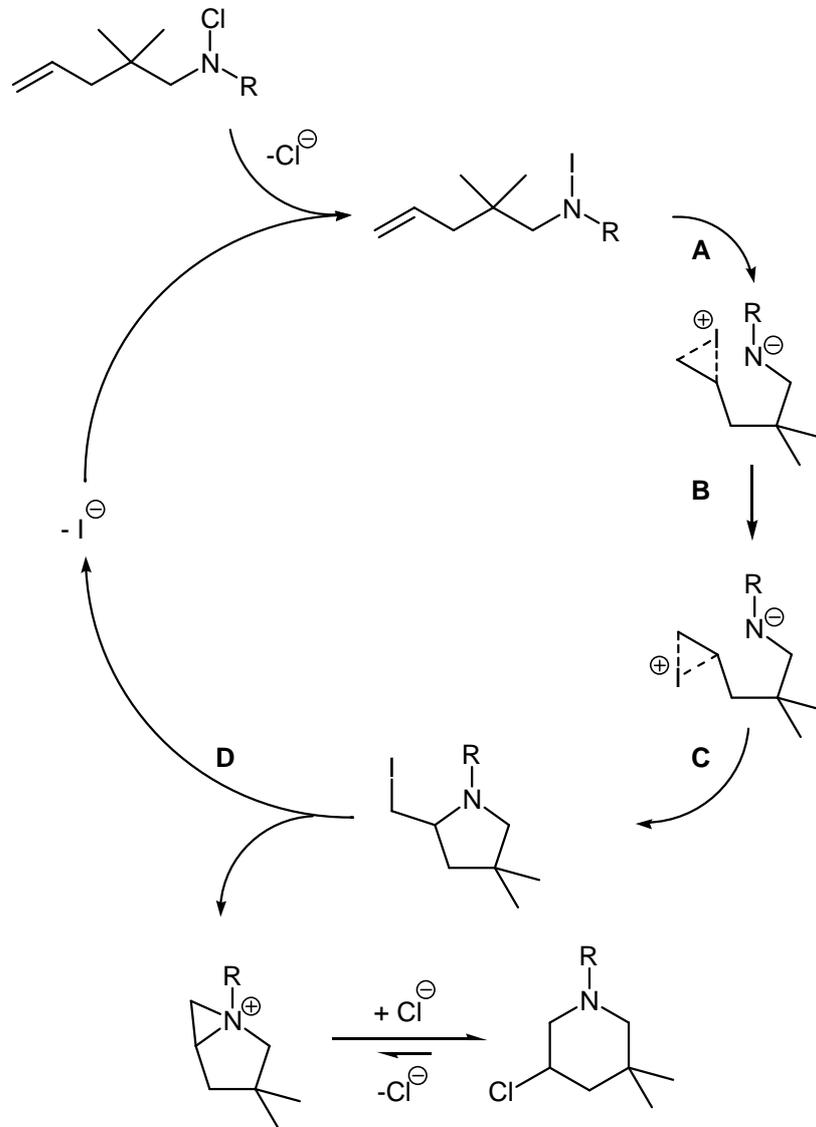
### 3.2.1 Einleitung: Methoden zur Generierung von *N*-Chloraminen und deren Cyclisierungsmöglichkeiten

Die Entwicklung von Strategien für den Einsatz einer aktiven Katalysatorspezies in der stereoselektiven intramolekularen Addition von Stickstoff-Heteroatombindungen an Doppelbindungen zur Darstellung von Pyrrolidinen und Piperidinen ist eins der Hauptziele in der Arbeitsgruppe *Göttlich*. Pyrrolidine und Piperidine sind wichtige Teilstrukturen in vielen biologisch aktiven Verbindungen<sup>[43]</sup> und konnten in den letzten Jahren durch verschiedene Methoden dargestellt werden.

Eine Möglichkeit der Addition von *N*-Chloramine an Doppelbindungen ist die Reaktion über Aminyl-Radikale. Diese radikalische Addition wurde ab den 60er Jahren von *Minisci*<sup>[92, 93]</sup>, *Stella*<sup>[94]</sup>, *Surzur*<sup>[95]</sup> und *Neale*<sup>[96]</sup> untersucht und in der Arbeitsgruppe *Göttlich* weiterentwickelt. So wurden hochselektive Cu(I)-katalysierte Reaktionen<sup>[37, 38, 47, 48]</sup> erforscht und die Ergebnisse auf neue Systeme wie Samarium(II)-Iodid<sup>[33]</sup> oder säurekatalysierte<sup>[36]</sup> Methoden, sowie Heck-Artige<sup>[34]</sup> Varianten übertragen.

Die einfachsten Reaktionsbedingungen und die aussichtsreichsten Ergebnisse liefert allerdings die Iodid-katalysierte Cyclisierung<sup>[35]</sup> von ungesättigten *N*-Chloraminen. In der Arbeitsgruppe *Göttlich* wurden unterschiedlichste Studien für den Reaktionsmechanismus durchgeführt. Der plausibelste Modellmechanismus ist die Generierung von *N*-Iodaminen.

*N*-Iodamine können durch Umsetzung von *N*-Chloraminen mit der Iodidquelle Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) in einer Finkelsteinreaktion (vgl. Abbildung 3-27) dargestellt werden.



**Abbildung 3-27: Mechanismus der Iodid-katalysierten Cyclisierung von ungesättigten *N*-Chloraminen**

Erste Untersuchungen über gesättigte *N*-Iodamine wurden von Jander<sup>[97, 98]</sup> in den 70er Jahren durchgeführt. Er beschreibt sie als hochreaktive instabile Verbindungen und konnte sie nur bei tiefen Temperaturen handhaben.

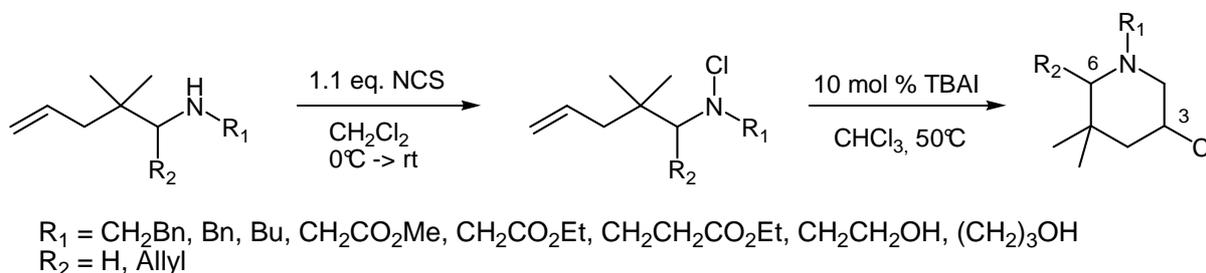
Das gebildete *N*-Iodamin überträgt intramolekular ein Iodonium-Ion zur terminalen Doppelbindung und reagiert zum cyclischen Iodonium-Ion **A** ab. Nach Rotation der Einfachbindung **B** kann das cyclische Iodonium-Ion  $\text{S}_{\text{N}}^2$ -Artig vom nukleophilen Stickstoff geöffnet **C** werden. Der Katalysator wird durch nukleophile Substitution regeneriert **D**, wobei sich kurzzeitig ein Aziridiniumion bildet, welches direkt nukleophil mit Chlorid zum

gewünschten thermodynamisch günstigeren 3-Chlorpiperidin<sup>[99, 100]</sup> abreagiert (vgl. Abbildung 3-27).

### 3.2.2 Ergebnisse der Darstellung von funktionalisierten 3-Chlorpiperidinen

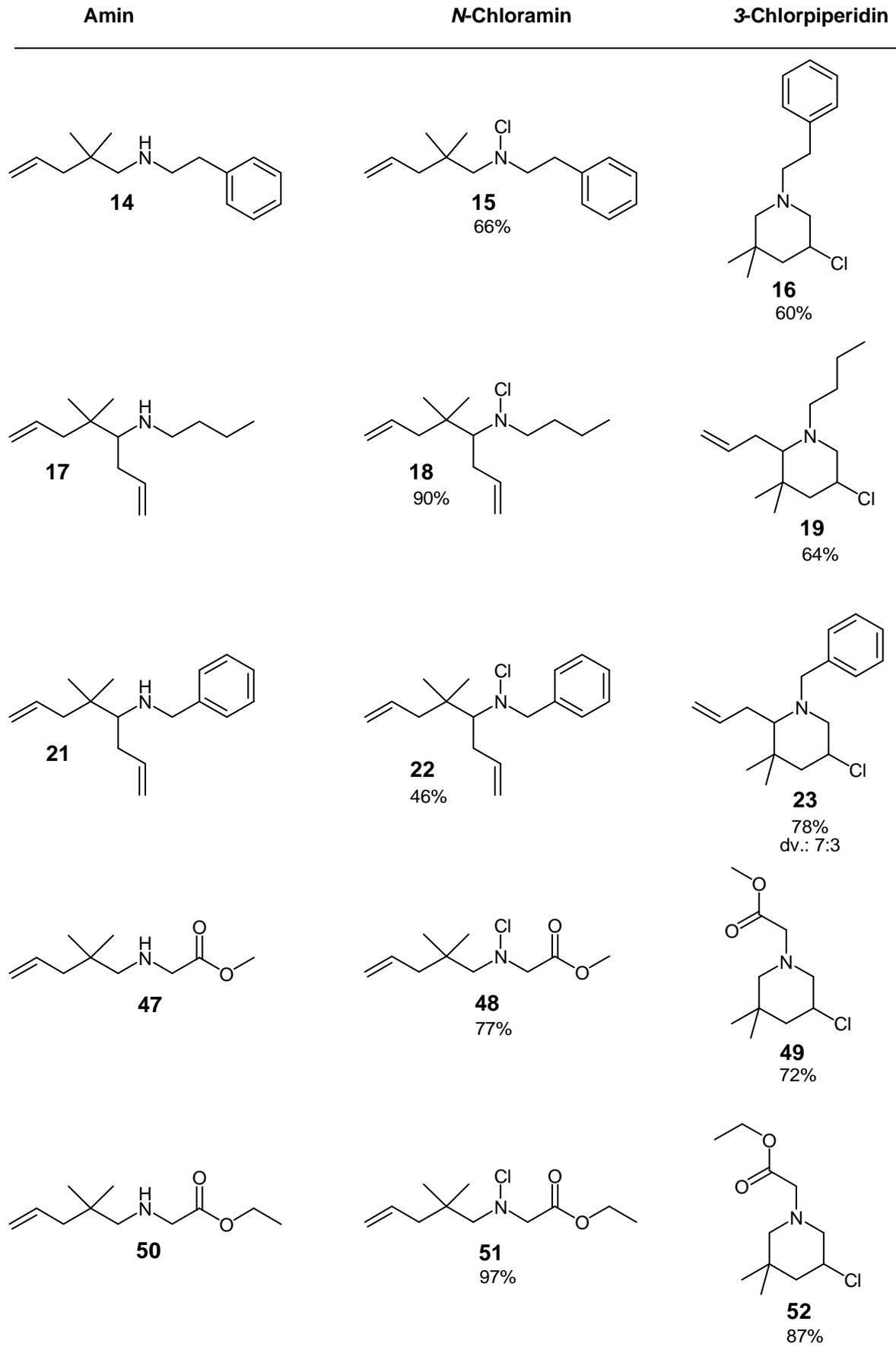
Die in Abschnitt 3.1 dargestellten funktionalisierten ungesättigten Amine werden im nächsten Schritt mit 1.1 äquivalenten *N*-Chlorosuccinimid (NCS) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0°C umgesetzt und im Allgemeinen für ca. 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei kleineren bis mittleren Reaktionsgrößen wird das Lösungsmittel nach Zugabe von Kieselgel vorsichtig abgezogen und anschließend eine säulenchromatografische Reinigung durchgeführt. Das polare Succinimid bleibt auf der Säule zurück, wobei das relativ unpolare *N*-Chloramin einfach und sauber isoliert werden kann.

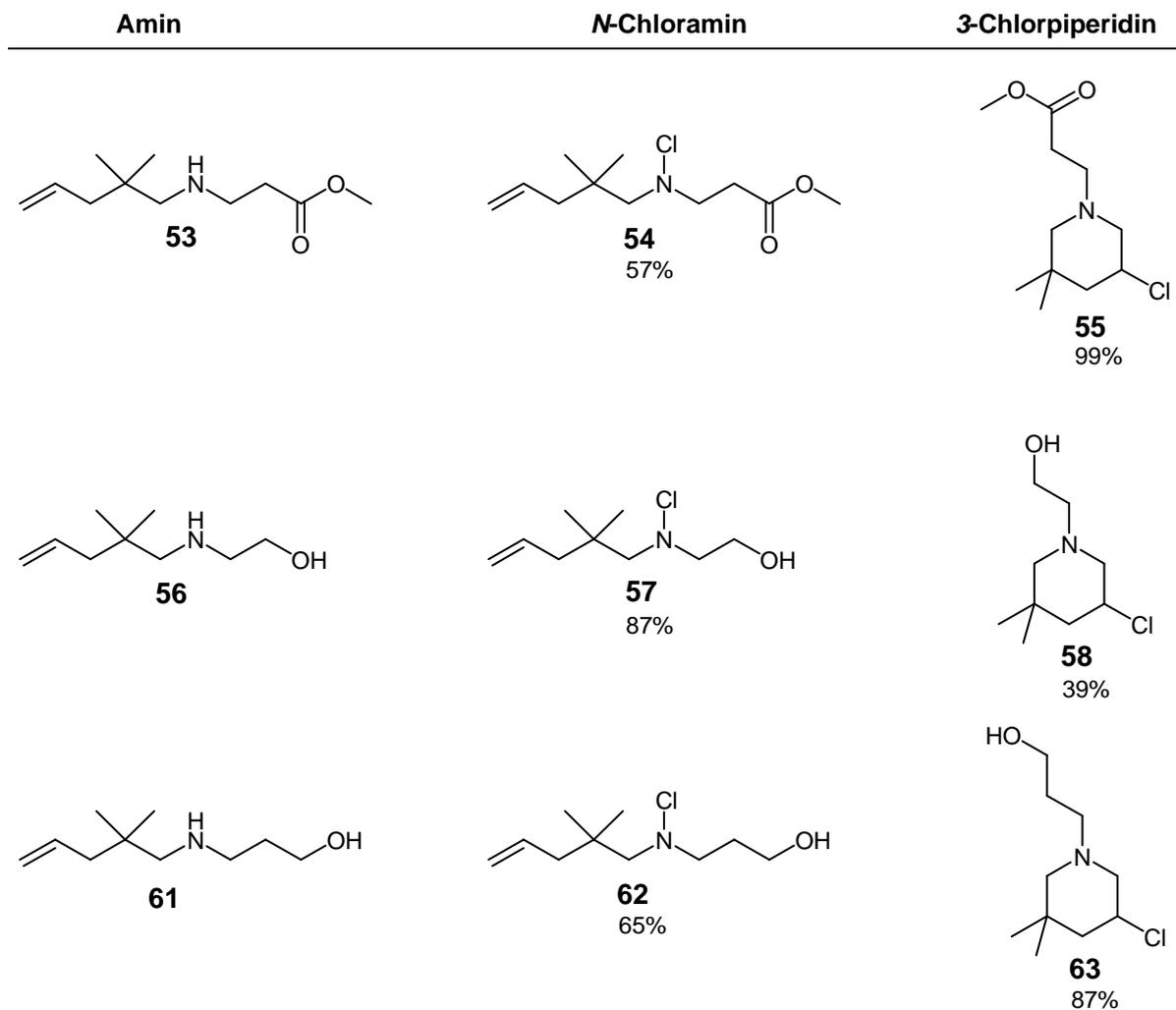
Die abschließende Cyclisierung wird in trockenem Chloroform bei 50°C unter Verwendung von 10 mol% TBAI (Tetrabutylammoniumiodid) durchgeführt und der Reaktionsverlauf per DC-Kontrolle verfolgt. Die cyclisierten 3-Chlorpiperidine können erneut auf Kieselgel gezogen und säulenchromatografisch gereinigt werden (vgl. Abbildung 3-28).



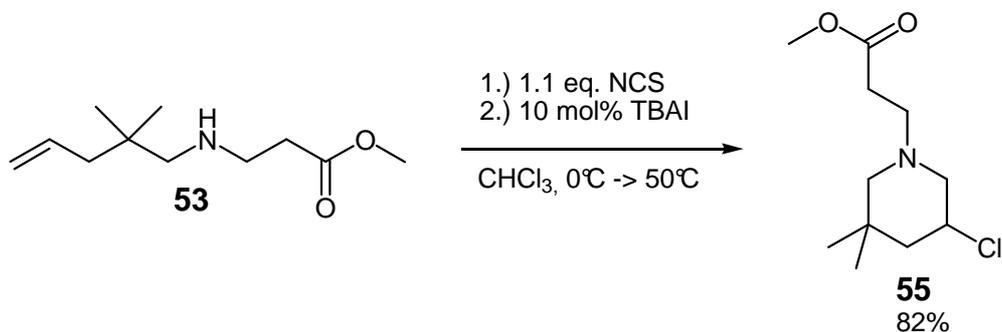
**Abbildung 3-28: Darstellung und Cyclisierung von unterschiedlich funktionalisierten *N*-Chloraminen zu 3-Chlorpiperidinen**

Abbildung 3-29 zeigt die dargestellten *N*-Chloramine und die cyclisierten funktionalisierten 3-Chlorpiperidine in guten bis teilweise sehr guten Ausbeuten.



Abbildung 3-29: *N*-Chloramine und 3-Chlorpiperidine

Für die esterfunktionalisierten Systeme kann auch eine neuartige Eintopfsynthese der 3-Chlorpiperidine angewendet werden. Hierzu wird Amin **53** mit NCS in  $\text{CHCl}_3$  bei  $0^\circ\text{C}$  umgesetzt und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Abbildung 3-30: Eintopfsynthese von **55**

Anschließend werden dem Reaktionsgemisch 10 mol% TBAI zugegeben und für 1 Stunde bei 50°C gerührt. Nach säulenchromatografischer Reinigung wird **55** direkt in eine Ausbeute von 82% isoliert (vgl. Abbildung 3-30). Bei den anderen Derivaten konnten in ersten Versuchen keine ausreichend guten Ergebnisse erzielt werden und weitere Untersuchungen zu dieser Eintopf - Reaktionsführung werden in der Arbeitsgruppe *Göttlich* durchgeführt.

Versuchsweise wird **59** mit NCS umgesetzt, allerdings gelingt keine *N*-Chloraminbildung. Interessanterweise kommt es zu einer Oxidation mit Öffnung des 1,3-Oxazins **59** (vgl. Abbildung 3-31).

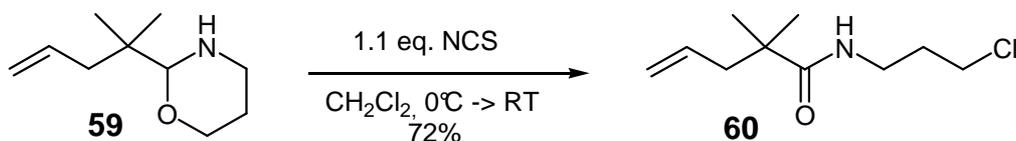


Abbildung 3-31: Darstellung von **60**

Amid **60** kann somit elegant in einer neuen Oxidationsmethode in guten Ausbeuten von 72% erhalten werden. Weitere Arbeiten sollten klären, ob **60** sich als geeigneter Vorläufer für radikalisch induzierte Cyclisierungen von ungesättigten *N*-Chloramiden **X-22** zu Lactamen **X-23** eignet. In der Arbeitsgruppe *Göttlich*<sup>[48]</sup> wurden hierzu erste Ergebnisse publiziert (vgl. Abbildung 3-32).

*Göttlich:*

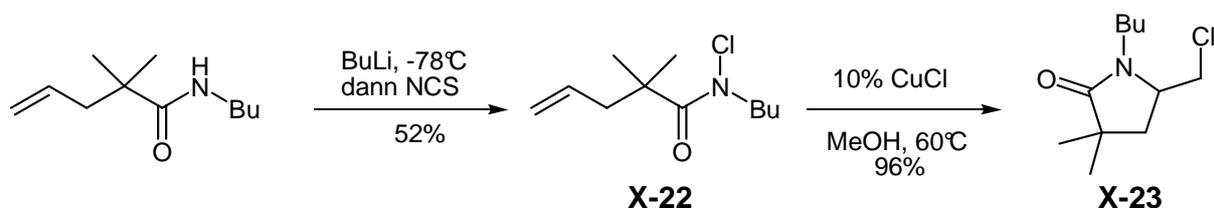


Abbildung 3-32: Darstellung und Cyclisierung eines ungesättigten *N*-Chloramids

### 3.2.3 Funktionalisierung der Allyl-3-Chlorpiperidinderivate **19** und **23**

Die in guten Ausbeuten darstellbaren 6-Allyl-3-Chlorpiperidine **19** und **23** sollen durch weitere Funktionalisierung oder direkte Verknüpfung der Doppelbindung zu *bis*-3-Chlorpiperidinen umgesetzt werden (vgl. Abbildung 3-33). Für eine direkte Verknüpfung von zwei 6-Allylpiperidinen liegt die katalytische intermolekulare Olefin-Metathese nahe. Hierfür wird das mit dem Nobelpreis von 2005 ausgezeichnete System der Chemiker Yves Chauvin<sup>[101]</sup>, Robert H. Grubbs<sup>[102, 103]</sup> und Richard R. Schrock<sup>[104]</sup> angewendet. Die sogenannten Grubbs - Katalysatoren sollen zu einem einfachen und schnellen Weg zur Darstellung der gewünschten *bis*-3-Chlorpiperidine **X-24** führen (vgl. Abbildung 3-33).

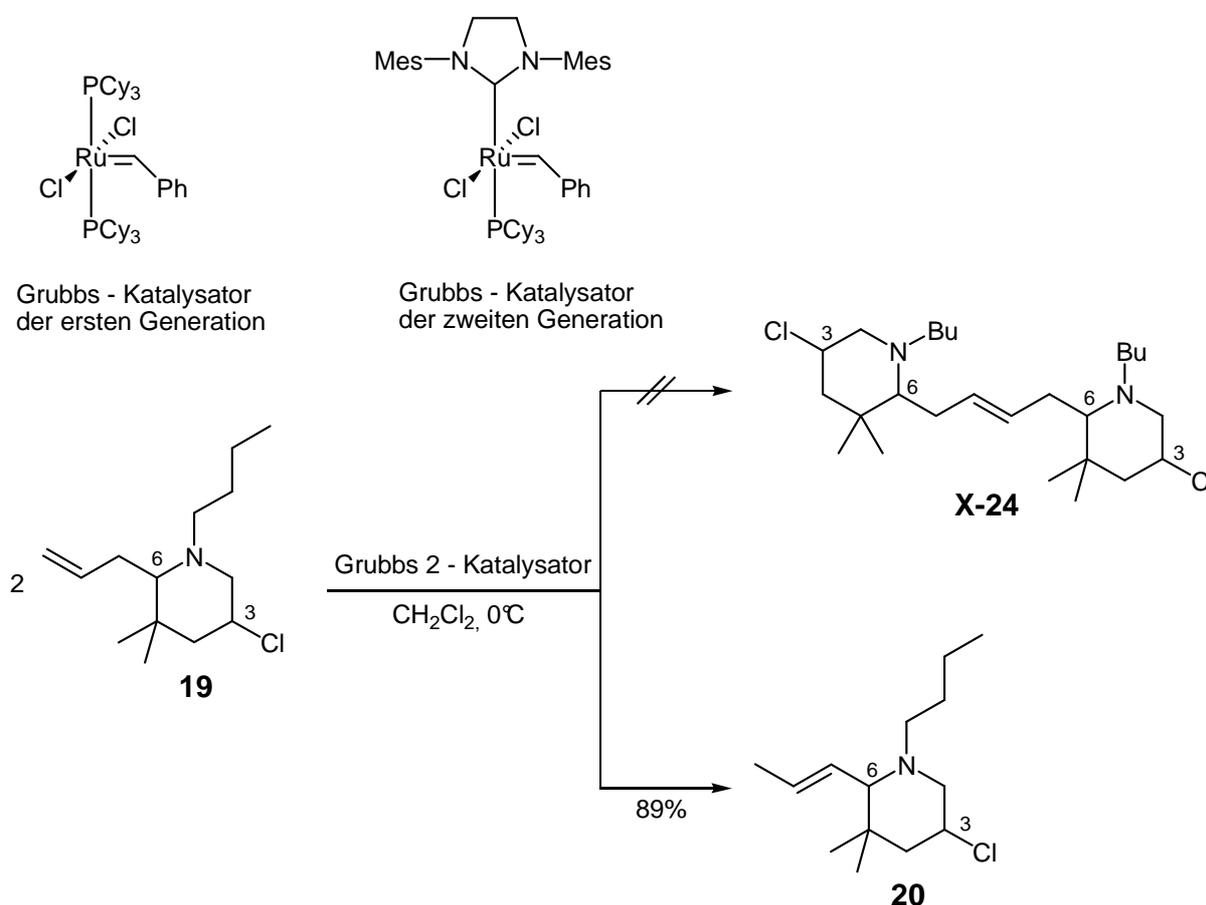


Abbildung 3-33: Olefin Metathese mit Grubbs - Katalysatoren

Bei der Umsetzung von **19** in Gegenwart des Grubbs - Katalysators der zweiten Generation ist jedoch keine Metathese zu beobachten, sondern eine rasche Isomerisierung der terminalen Doppelbindung zum *trans* - Allylamin **20**. Auch die Verwendung vom Grubbs 1 - Katalysator liefert nicht das gewünschte Produkt **X-24** (vgl. Abbildung 3-33).

Weitere häufig verwendete Möglichkeiten der Derivatisierung von Doppelbindungen ist die Hydroborierung<sup>[105]</sup> oder Ozonolyse<sup>[86, 106-108]</sup>. Die resultierenden Aminoalkohole **X-25**, sowie Aldehyde **X-26** können sowohl als Ausgangsmaterialien für die Synthese von Aminosäuren eingesetzt werden, als auch durch z.B. Umesterungen<sup>[72]</sup> oder andere Verknüpfungsmethoden zu den gesuchten *bis*-3-Chlorpiperidinderivaten führen (vgl. Abbildung 3-34).

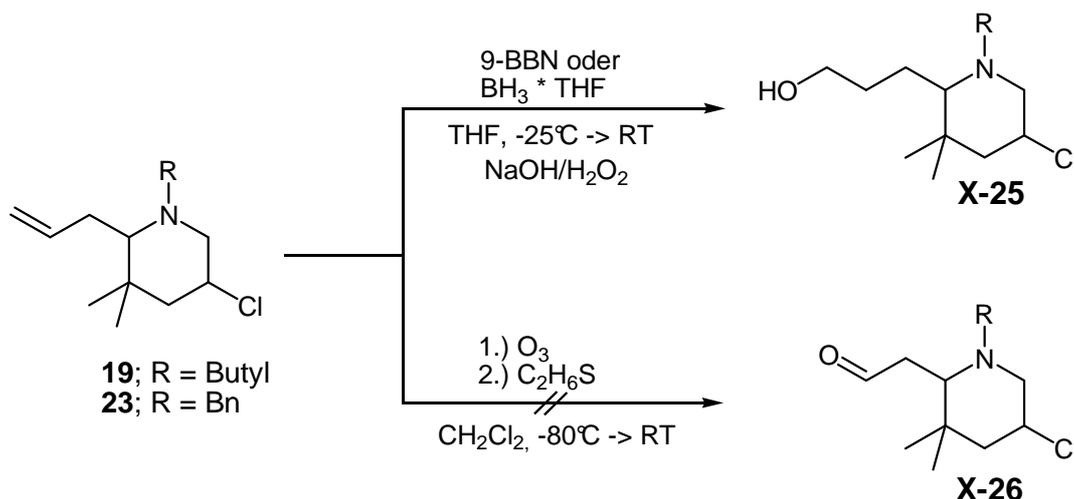


Abbildung 3-34: Versuch der Darstellung von X-25 und X-26

Erste Versuche der Hydroborierung mit 9-BBN sowie einem  $\text{BH}_3\text{-THF}$  Komplex zeigen Spuren an gewünschtem Aminoalkohol **X-25**. Die oxidative Funktionalisierung der Doppelbindung ist im  $^1\text{H-NMR}$  und massenspektrometrisch zu beobachten, allerdings ist keine ausreichende Strukturaufklärung für eine erfolgreiche Darstellung der umfunktionalisierten 3-Chlorpiperidine **X-25** möglich.

Ein erster Versuch der Ozonolyse führt zu undefinierbaren Produkten. Das gewünschte Produkt **X-26** (vgl. Abbildung 3-34) konnte hierbei nicht erhalten werden.

Bei dem Versuch zur Reinigung und Trennung der Diastereomere von **23** per HPLC über eine RP18-Säule mit einem Wasser/Acetonitril Gemisch als Eluent ist erstaunlicherweise eine quantitative Substitutionsreaktion mit  $\text{H}_2\text{O}$  zum Aminoalkohol **24** zu beobachten (vgl. Abbildung 3-35). In der Literatur<sup>[99]</sup> wird der Angriff von Nucleophilen an 3-Chlorpiperidine, insbesondere von  $\text{OH}^-$ , bisher nur bei drastischen Reaktionsbedingungen wie durch Zugabe von NaOH bei höheren Temperaturen beschrieben. Zum einen werden bei diesen Reaktionsbedingungen Produktgemische von Piperidin und Pyrollidin erhalten und zum anderen Funktionalitäten wie z.B. Ester nicht toleriert. Verbindung **23** wird bei der Iodid-katalysierten Cyclisierung in einem Diastereomerenverhältnis von 7:3 erhalten. Die anschließende Substitutionsreaktion ergibt Verbindung **24** in einem

Diastereomerenverhältnis von 10:1 und einer relativen *cis*-Konfiguration (vgl. Abbildung 3-35) in einer Ausbeute von 78%.

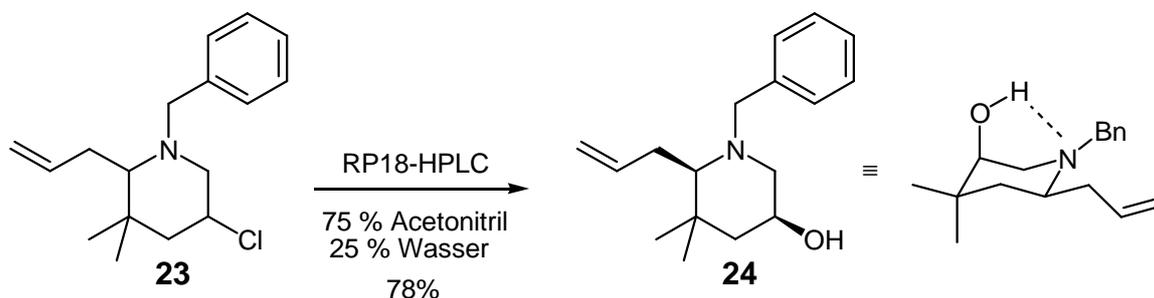


Abbildung 3-35: Darstellung von 24 auf einer RP-Säule

Die favorisierte 6-Ring Bildung und die gute Diastereoselektivität ist auf die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen Hydroxylgruppe und *tert.* Amin zurückzuführen. Über NMR-Spektroskopische 2-D Methoden kann die Kopplung der Wasserstoffbrücke über das Amin sowie die axiale Stellung der OH-Gruppe bestätigt werden.

Diese neue, milde Darstellung von Aminoalkohole durch Substitution des Alkylchlorids ist ein einfacher und effektiver Zugang für zukünftige Synthesen von Azazuckern<sup>[43]</sup> wie z.B. das 1-Deoxymannojirimycin (vgl. Abbildung 3-18).

### 3.2.4 Fazit

Die Ergebnisse aus dem ersten Teil dieses Abschnitts zeigen, dass die für die Iodid-katalysierte Cyclisierung benötigten ungesättigten *N*-Chloramine in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden können. Die weitere Iodid-katalysierte Cyclisierung liefert nicht nur über den Stickstoff funktionalisierte 3-Chlorpiperidine, sondern auch der in 6-Position (vgl. Abbildung 3-29) allylisch substituierte Piperidine in sehr guten Ausbeuten.

So wurde im zweiten Teil des Abschnitts nach einer Methode zur Generierung von ersten *bis*-3-Chlorpiperidinen z.B. durch Verknüpfung von zwei 6-Allyl-3-chlorpiperidinen **19** (vgl. Abbildung 3-33) über die Olefinmetathese mittels Grubbs-Katalysatoren experimentell getestet. Die Reaktion liefert allerdings nicht das gewünschte Verknüpfungsprodukt, sondern die Isomerisierung der Doppelbindung zu **20**. Bei der Suche nach weiteren Varianten zur Funktionalisierung der terminalen Doppelbindung von **19** und **23**, welche für eine Verknüpfung prädestiniert sind, können erste Ergebnisse durch Anwendung der Hydroborierung (vgl. Abbildung 3-34) erhalten werden.

Das Anwendungspotential für eine Verknüpfung über die 6 - Position durch Umfunktionalisierung ist noch nicht ausgereift und muss in zukünftigen Experimenten verbessert werden. Allerdings wurden über die getesteten Syntheserouten neue Darstellungstechniken für ungesättigte Amide wie **60** (vgl. Abbildung 3-31) sowie eine milde Substitutionsreaktion am 3-Chlorpiperidin durch H<sub>2</sub>O zu **24** (vgl. Abbildung 3-35) entwickelt.

Die neuartige Eintopfreaktion zur Darstellung von **55** (vgl. Abbildung 3-30) sowie die über 2 Stufen verlaufende Darstellung der übrigen ester- bzw. hydroxyfunktionalisierten 3-Chlorpiperidine **49**, **52**, **58** und **63** bietet einen exzellenten Zugang um über eine Umesterung zu den gewünschten *bis*-3-Chlorpiperidinen zu gelangen. Die Synthese der über den Stickstoff verknüpfte *bis*-3-Chlorpiperidine, sowie eine neuartige, sehr elegante doppelte Cyclisierung von ungesättigten *N*-Chloraminen wird im folgenden Kapitel 3.3 beschrieben.

### 3.3 Neuartiger Zugang zu *bis*-3-Chlorpiperidinen

In Abschnitt 3.2 wurde die Darstellung von monomeren 3-Chlorpiperidinen mit derivatisierbaren Funktionalitäten am Stickstoff sowie in 6 - Position des Piperidinrings beschrieben. Das Ziel, eine Verknüpfung von zwei 3-Chlorpiperidinen in den jeweiligen 6 Positionen **X-27** zu erreichen, wurde auf Grund von besseren Ausbeuten und einem einfacheren Zugang auf ein über die Stickstoffe verbrücktes Modell **X-28** modifiziert (vgl. Abbildung 3-36).

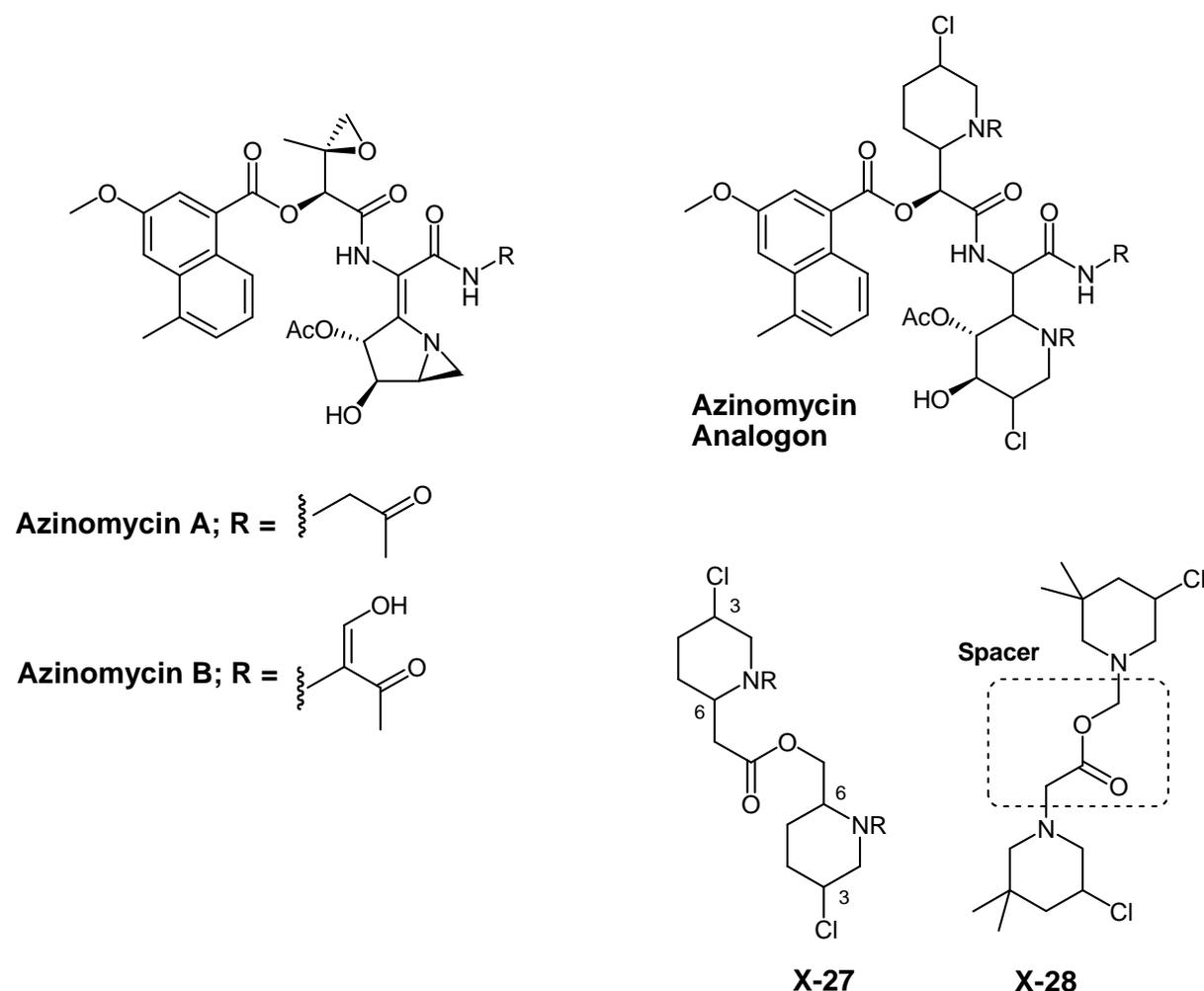


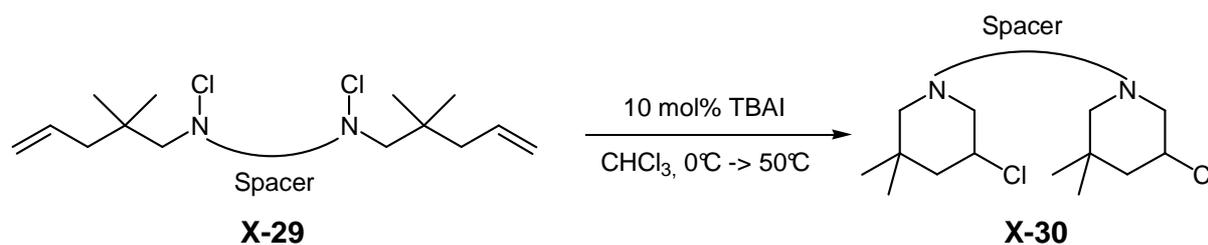
Abbildung 3-36: Unterschiedlich verbrückte vereinfachte Azinomycin-Analoga

Die Azinomycinreihe enthält eine Vielzahl von Gruppen, welche auf ihre Interaktion innerhalb der DNA-Helix von den Arbeitsgruppen *Patterson*<sup>[109]</sup>, *Coleman*<sup>[22, 27, 110-113]</sup>, *Watanabe*<sup>[114, 115]</sup>, *Armstrong*<sup>[23-25]</sup>, *Searcey*<sup>[31, 32, 116]</sup>, *Gates*<sup>[117]</sup> und *Shipman*<sup>[118]</sup> genauer untersucht wurden. Zusammenfassend kann man sagen, dass ein entscheidender Faktor für einen Doppelstrangbruch der Abstand der elektrophilen Zentren ist. Aus diesem Grund wird sowohl auf die Naphthoatfunktion sowie auch auf den peptidisch gebundenen Rest und die

Stereozentren verzichtet und nur das „Rückgrat“ **X-28** des Wirkstoffes mit 3-Chlorpiperidinen als elektrophile Zentren als Synthesziel gewählt (vgl. Abbildung 3-36).

Um einen optimalen Abstand, ähnlich wie im Azinomycin Modell, der elektrophilen *bis*-3-Chlorpiperidine im „Rückgrat“ zu erhalten, wird in diesem Abschnitt die Darstellung esterverbrückter Moleküle mit unterschiedlichen Spacergrößen beschrieben.

Neben der Darstellung der esterverbrückten Modellen, führt eine neuartige Iodid-katalysierte doppelte Cyclisierung von ungesättigten *N*-Chloraminen **X-29** zu einem einfachen Zugang zu aliphatisch sowie aromatisch verknüpften *bis*-3-Chlorpiperidinen **X-30** (vgl. Abbildung 3-37).



Spacer = Aliphaten, Aromaten, Ester

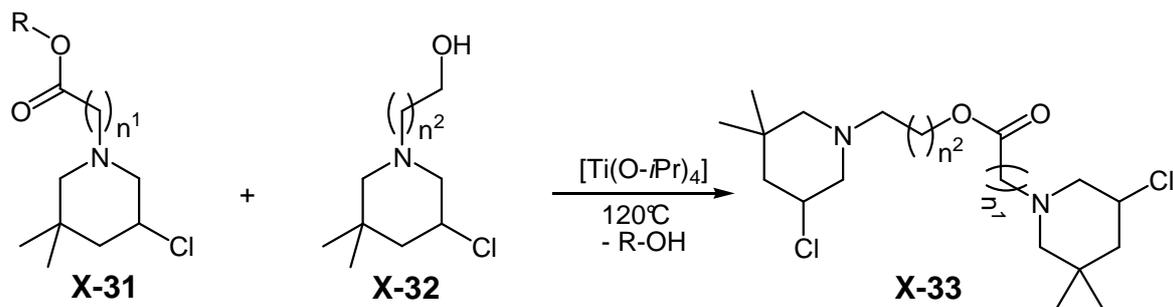
**Abbildung 3-37: Neuartige doppelte Cyclisierung von ungesättigten *N*-Chloraminen zu *bis*-3-Chlorpiperidinen**

### 3.3.1 Darstellung von esterverbrückten *bis*-3-Chlorpiperidinen

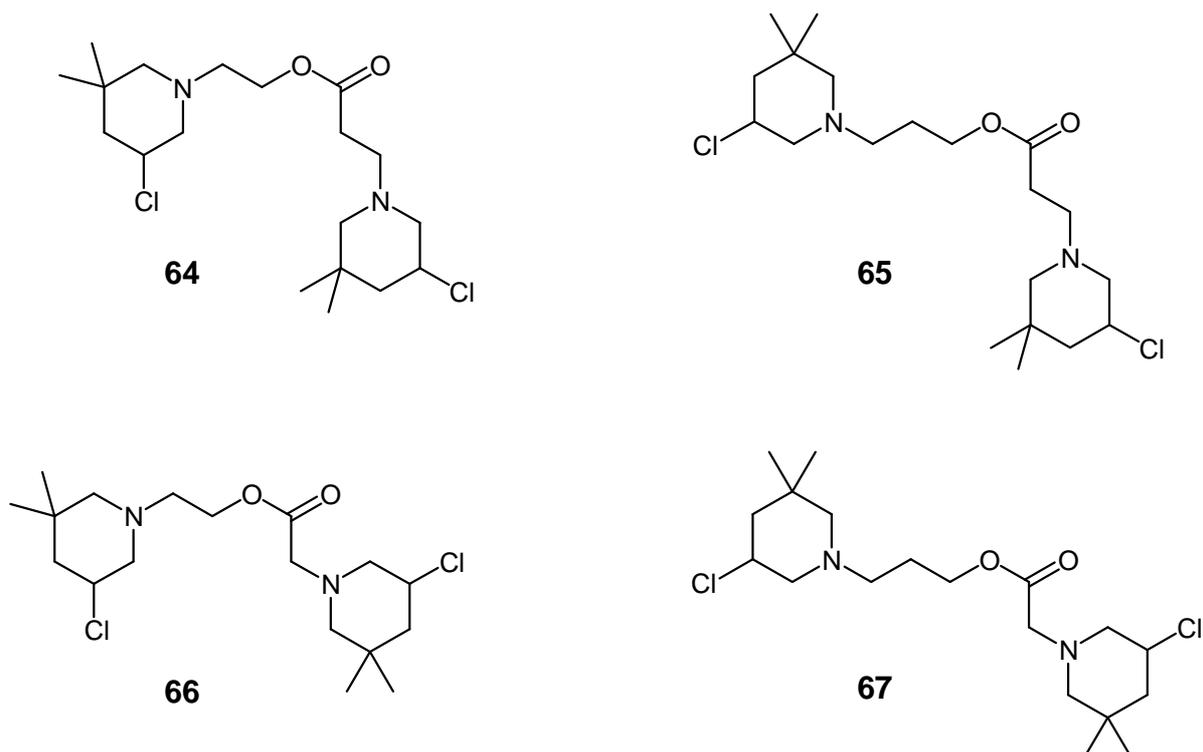
Die dargestellten über den Stickstoff hydroxyl- oder esterfunktionalisierten 3-Chlorpiperidine sollten durch Verknüpfung in *bis*-3-Chlorpiperidine überführt werden können. Diese müssten ein höheres Potential für eine DNA - Alkylierung aufweisen als ihre monomeren Verwandten. Zusätzlich sollten sie möglicherweise einen Doppelstrangbruch der DNA generieren.

Die Methode der Umesterung<sup>[72]</sup> mit katalytischen Mengen Titan-tetraisopropoxid ist eine einfache und effektive Variante zur Darstellung von *bis*-3-Chlorpiperidinen **X-33** (vgl. Abbildung 3-38 und Abbildung 3-39).

Edukte wie die esterfunktionalisierten 3-Chlorpiperidine **X-31**, sowie die im Überschuss eingesetzten hydroxylfunktionalisierten Reaktionspartner **X-32**, werden ohne Lösungsmittel bei 120°C für 24 Stunden erwärmt. Kurzzeitiges Anlegen von Vakuum verschiebt das Reaktionsgleichgewicht der Umesterung durch Entfernen von entstandenem Methanol bzw. Ethanol zur Produktseite **X-33**. Die Synthese der *bis*-3-Chlorpiperidine **64**, **65**, **66** und **67** verläuft somit in guten Ausbeuten (vgl. Tabelle 3.3.1).

Abbildung 3-38: Titantetraisopropoxid katalysierte Darstellung von *bis*-3-Chlorpiperidinen X-33

X-26			X-27			X-28	
Ester	R	n <sup>1</sup>	Alkohol	n <sup>2</sup>	Überschuss (eq.)	Substanz	Ausbeute
55	CH <sub>3</sub>	2	58	1	2	64	40%
55	CH <sub>3</sub>	2	63	2	2.4	65	68%
52	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	58	1	2	66	64%
52	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	58	1	10	66	60%
52	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	63	2	2	67	45%

Tabelle 3.3.1: Ausbeuten der esterverbrückten *bis*-3-ChlorpiperidineAbbildung 3-39: Molekülstrukturen der unterschiedlichen esterfunktionalisierten *bis*-3-Chlorpiperidine

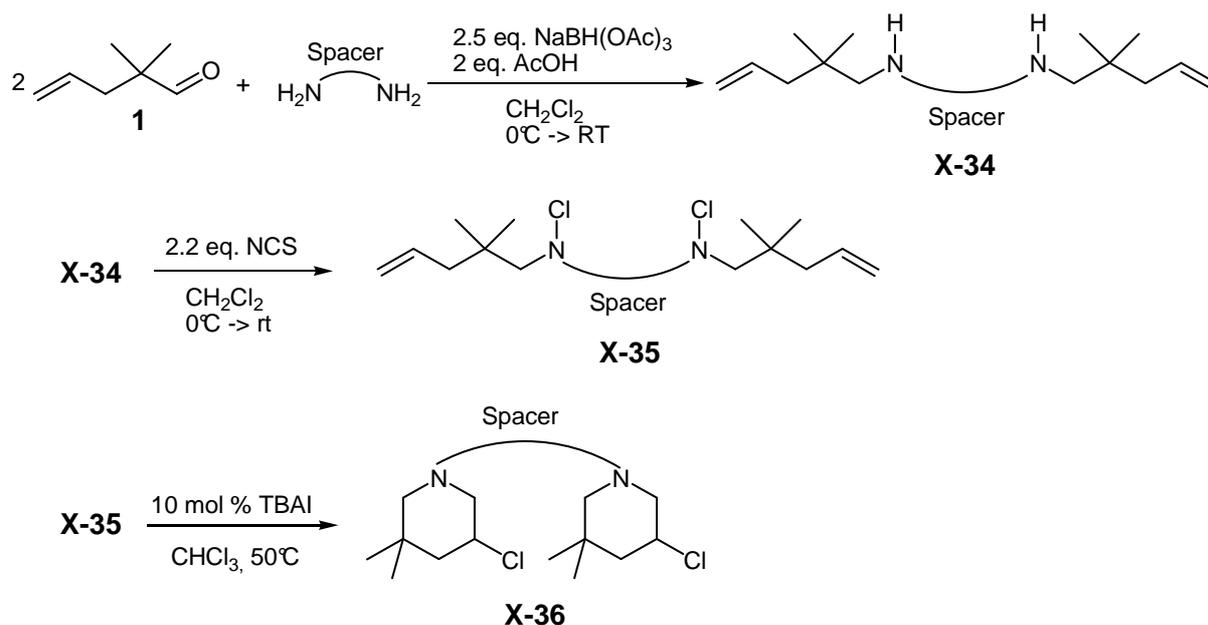
Die Verwendung von katalytischen Mengen Titantetraisopropoxid toleriert die 3-Chlorpiperidinfunktionalität, so sind z.B. keine Eliminierungen des Chlorids oder andere Nebenreaktionen zu beobachten. Die dargestellten *bis*-3-Chlorpiperidine besitzen nicht nur unterschiedliche Abstände zwischen den elektrophilen Zentren, sondern können möglicherweise über die Esterfunktion mit der DNA-Helix in Wechselwirkung treten.

Experimentelle Versuche über die Reaktivitäten der esterverbrückten Systeme **X-33** (vgl. Abbildung 3-38 und Abbildung 3-39) mit DNA - Molekülen sind im biochemischen Kapitel 3.4 ausführlich beschrieben.

Versuche der Umesterung<sup>[72]</sup> mit katalytische Mengen Säure wie *p*-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäureanhydrid in Dichlormethan bei Raumtemperatur zeigen keinen Erfolg. Erste Versuche über eine Syntheseroute die monomeren Ester **49**, **52** und **55** in ihre Säurechloride und später mit den hydroxyfunktionalisierten 3-Chlorpiperidinen zu den gewünschten *bis*-3-Chlorpiperidine zu überführen schlagen ebenfalls fehl.

### 3.3.2 Neuartige Iodid-Katalysierte doppelte Cyclisierung von ungesättigten *N*-Chloraminen

Neben der im Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Darstellung von esterverbrückten *bis*-3-Chlorpiperidinen werden durch eine neuartige doppelte Cyclisierung von ungesättigten *N*-Chloraminen aliphatische, aromatisch und über Aminosäurederivate verbrückte *bis*-3-Chlorpiperidine **X-36** in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten (vgl. Abbildung 3-40 und Abbildung 3-41). Mechanistisch kann die Cyclisierung der ungesättigten *bis*-*N*-Chloramine **X-35** wie in Abschnitt 3.2.1 gezeigt beschrieben werden. Die Darstellung der ungesättigten Diamine **X-34** läuft zum größten Teil über Methoden der reduktiven Aminierung mit Natriumtriacetoxyborhydrid<sup>[45]</sup>. Die Diamine **X-34** können direkt mit 2.2 Äquivalenten NCS zu den jeweiligen *bis*-*N*-Chloraminen **X-35** umgesetzt, gereinigt und anschließend mit 10 mol% TBAI in Chloroform bei 50°C zu den *bis*-3-Chlorpiperidinen **X-36** cyclisiert werden (vgl. Abbildung 3-40 und Abbildung 3-41).



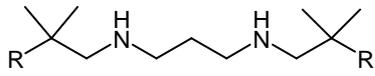
Spacer = C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>; C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>; C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>; C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>; Cyclo C<sub>6</sub>H<sub>10</sub> (1,4); 1,4-*bis*(Methyl)benzol, "Lysin"

Abbildung 3-40: Reaktionsabfolge für die neuartige Darstellung von *bis*-3-Chlorpiperidinen

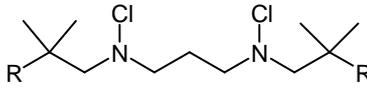
Diamin

bis-N-Chloramin

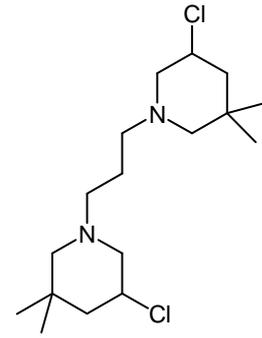
bis-3-Chlorpiperidin



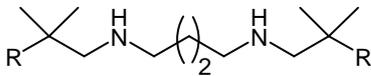
**25**  
95%



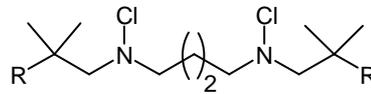
**26**  
94%



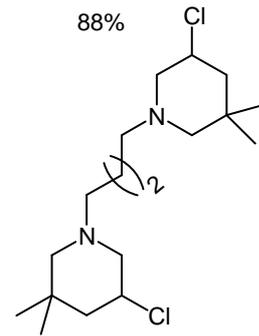
**27**  
88%



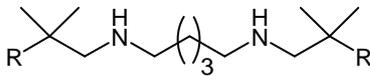
**28**  
91%



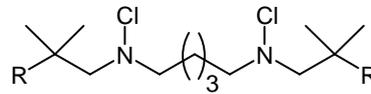
**30**  
87%



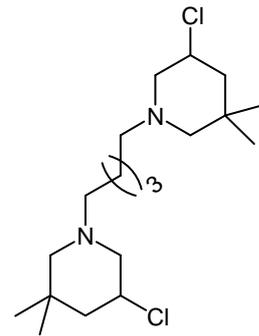
**31**  
88%



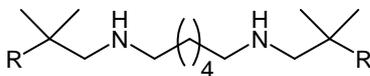
**32**  
92%



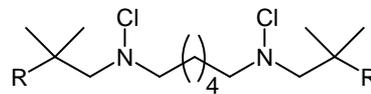
**34**  
77%



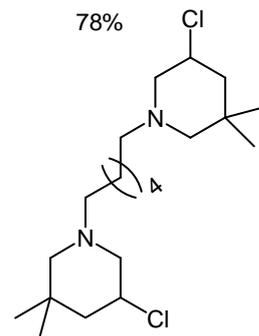
**35**  
78%



**36**  
95%

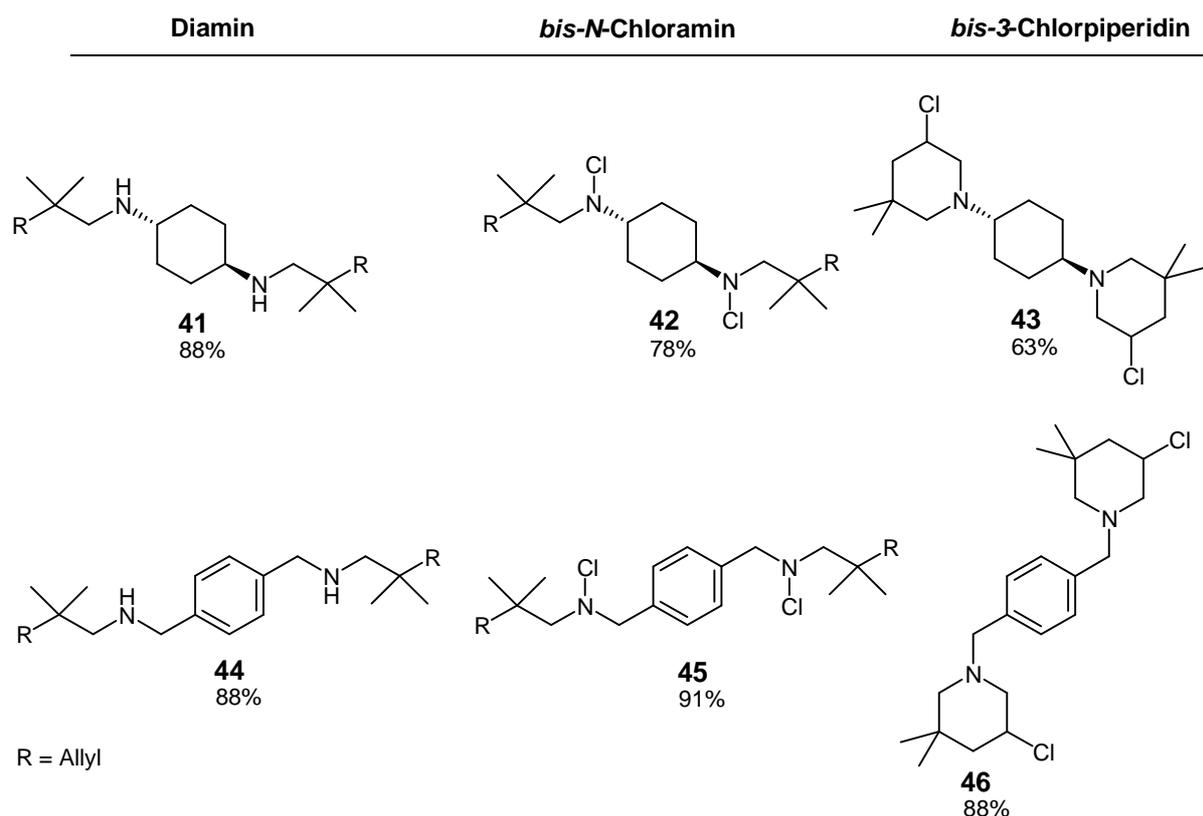


**38**  
80%



**39**  
77%

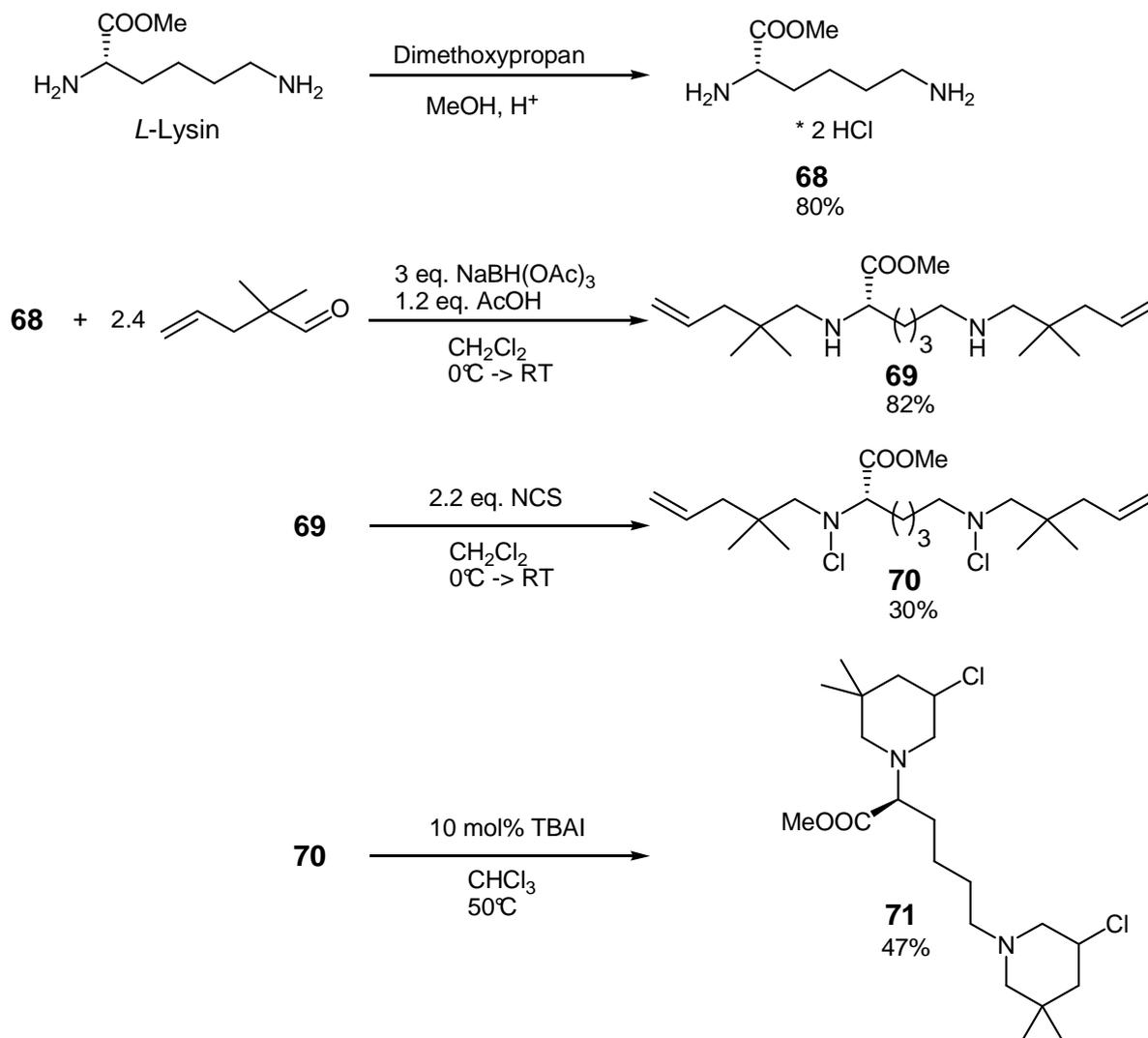
R = Allyl



**Abbildung 3-41: Dargestellte *bis-3*-Chlorpiperidine durch doppelte Iodid-katalysierte Cyclisierung von ungesättigten *bis-N*-Chloramine**

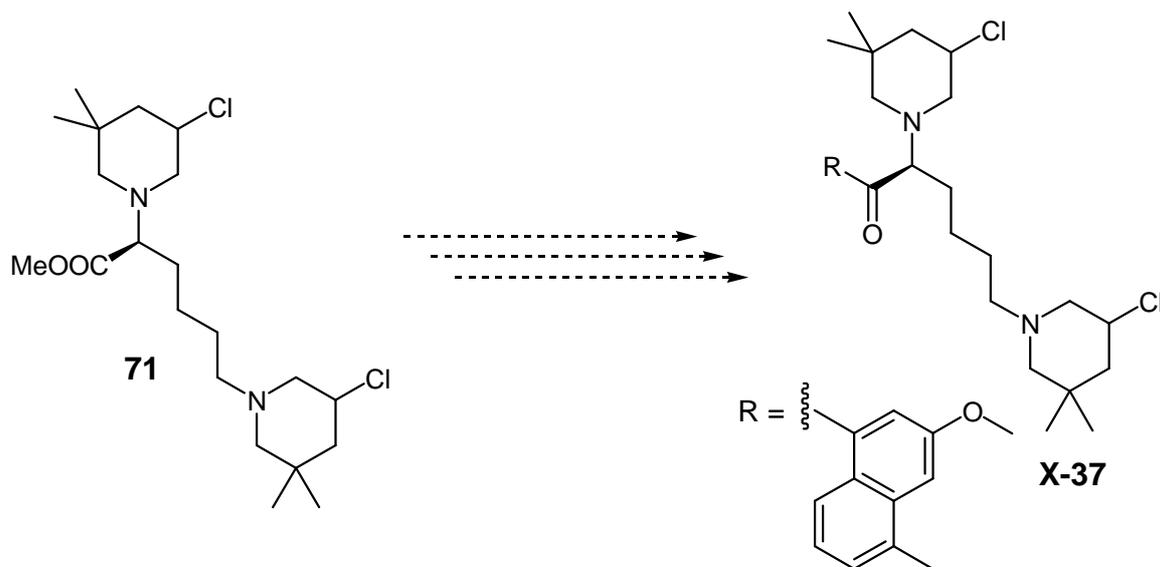
Abbildung 3-41 zeigt, dass die aliphatisch verbrückten *bis-3*-Chlorpiperidine **27**, **31**, **35**, **39** und **43**, sowie das aromatisch verknüpfte Produkt **46** in sehr guten Ausbeuten schnell und einfach synthetisiert werden können. Es ist somit ein hervorragender Zugang zu *bis-3*-Chlorpiperidinen mit unterschiedlichen Abständen der elektrophilen Zentren gefunden. In einer biochemischen Testreihe (vgl. Abschnitt 3.4) wird der Einfluss des Abstands der intermediär gebildeten Aziridiniumionen der *bis-3*-Chlorpiperidine auf die Alkylierung/Quervernetzung der DNA-Doppelhelix und dem daraus resultierenden Doppelstrangbruch beschrieben.

Die weitere Derivatisierung der bisher gezeigten *bis-3*-Chlorpiperidine z.B. am Spacer stellt sich auf Grund von fehlenden funktionalisierbaren Gruppen als schwierig dar. Um dieses Problem zu umgehen ist die Verwendung der Aminosäure *L*-Lysin als Ausgangssubstanz ein eleganter Weg. *L*-Lysin wird zuerst im sauren Medium mit Dimethoxypropan verestert<sup>[119]</sup> und das erhaltene Dihydrochlorid **68** über eine reduktive Aminierung<sup>[45]</sup> mit 2.4 eq. **1** zum gewünschten Diamin **69** in sehr guten Ausbeuten umgesetzt (vgl. Abbildung 3-42).

Abbildung 3-42: "Lysin" verbrücktes *bis*-3-Chlorpiperidin **71**

Die Darstellung des ungesättigten *bis*-*N*-Chloramins **70** und die anschließende Iodid-katalysierte Cyclisierung zu **71** verlaufen in mäßigen Ausbeuten. Das aus *L*-Lysin gewonnene *bis*-3-Chlorpiperidin **71** kann an der Estergruppe der Seitenkette weiter funktionalisiert werden. Insbesondere die Modifizierung der Esterfunktion mit aromatischen Gruppen, wie z.B. eine Naphthoatfunktion, sollte ein „Rückgrat“ **X-37** (vgl. Abbildung 3-43), welches dem Azinomycinmodell (vgl. Abbildung 3-36) ähnelt, liefern.

Die von Shipman<sup>[29]</sup> beschriebenen nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen Naphthoatgruppe und der DNA-Doppelhelix sollte in Bezug auf das beschriebene *bis*-3-Chlorpiperidin **71** einen positiven Effekt auf eine DNA-Alkylierung und Quervernetzung der Guaninbasen zeigen.

Abbildung 3-43: Naphthoatfunktionalisiertes *bis*-3-Chlorpiperidin X-37

### 3.3.3 Fazit

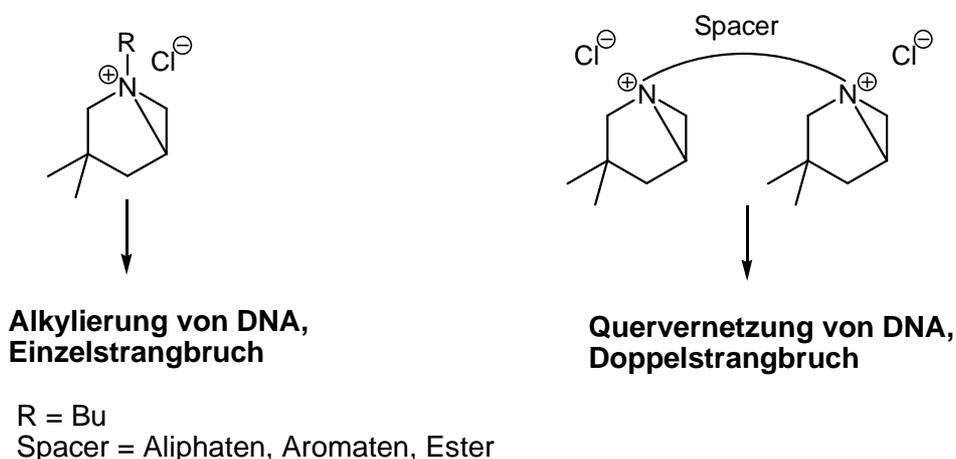
Im Rahmen der bisherigen Arbeiten ist eine Reihe von interessanten, z.T. neuartigen Synthesemethoden beschrieben. So können eine breite Vielzahl von *bis*-3-Chlorpiperidinen über die Varianten der Umesterung sowie der doppelten Cyclisierung von ungesättigten *bis*-*N*-Chloraminen schnell, einfach und in exzellenten Ausbeuten synthetisiert werden. Neben der Charakterisierung der *bis*-3-Chlorpiperidine über NMR-Spektroskopische Methoden können von den Verbindungen **31** und **46** mittels Röntgenstrukturanalyse Molekülstrukturen (vgl. Grafik 3-2) erhalten werden. So kann neben dem mechanistischen Hintergrund der Iodid-katalysierten Cyclisierung zu aliphatisch sowie aromatisch funktionalisierten *bis*-3-Chlorpiperidinen auch die bevorzugte äquatoriale Konfiguration des Chlorids am Heterocyclus bestätigt werden.

Im folgenden Abschnitt werden die synthetisierten *bis*-3-Chlorpiperidine auf Ihre Aktivität für die Erzielung eines Doppelstrangbruchs eines Plasmids biochemisch getestet. Durch die beiden elektrophilen Zentren sollte nicht nur eine erhöhte Reaktivität gegenüber monomeren 3-Chlorpiperidinen zu beobachten sein, sondern auch der optimale Abstand der elektrophilen Zentren bestimmt werden können.

### 3.4 Biochemische Resultate und Messungen

Die hier gezeigten Resultate wurden mit Hilfe der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Pingoud des Biochemischen Instituts der JLU - Giessen angefertigt.

In der Arbeitsgruppe *Göttlich* wurde in den vergangenen Jahren die Chemie von 3-Chlorpiperidinen und 2-Chloromethylpyrrolidinen intensiv untersucht<sup>[33-38]</sup>. Beide Verbindungsklassen stehen unter neutralen Bedingungen über ein Aziridiniumion miteinander im Gleichgewicht. Da dieses Aziridiniumion gut mit Nucleophilen sowie DNA-Molekülen reagiert, also ein Elektrophil ist, und zu einem Einzelstrangbruch der DNA führt, liegt es nahe zu prüfen, ob die Verbindungsklassen der bifunktionalisierten Aziridiniumionen bei DNA einen Doppelstrangbruch bewirken können (vgl. Abbildung 3-44).



**Abbildung 3-44: Monomere und bifunktionelle Aziridiniumionen**

Das nun folgende Kapitel beschäftigt sich mit der Frage, ob sich die dargestellten *bis*-3-Chlorpiperidine ebenfalls als elektrophile Agenzien für die Spaltung von DNA insbesondere für die Generierung eines Doppelstrangbruchs eignen. Dazu wird neben einer Konzentrations- und Inkubationsreihe sowie unterschiedlichen Reaktionsbedingungen, wie z.B. pH - Wert des Puffers, die Aktivität der Spaltsysteme auf schon vorlinearisierte DNA getestet. Als DNA - Äquivalent wird das Plasmid pAT 153 Triple verwendet.

### 3.4.1 Aktivität von 3-Chlorpiperidinen auf vorlinearisierte DNA

Um den Mechanismus und die Reaktivität der 3-Chlorpiperidine näher verstehen zu können, wird das Plasmid pAT 153 Triple in eine linearisierte Form überführt. Das Plasmid pAT 153 Triple kann an drei möglichen Positionen durch die Type II Restriktionsendonuklease EcoRV („eco R five“)<sup>[120]</sup> spezifisch geschnitten werden.

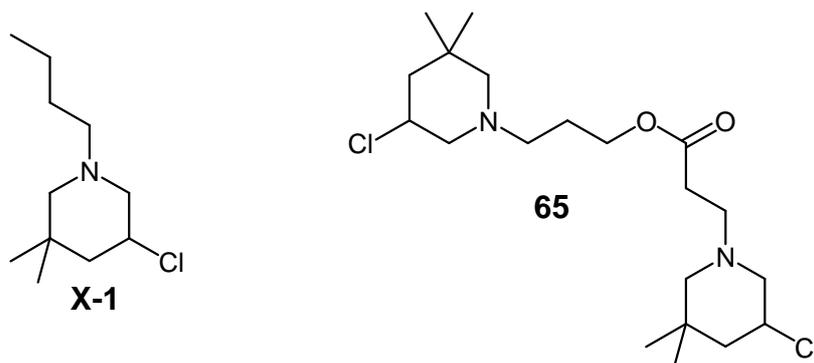


Abbildung 3-45: Monomeres Elektrophil sowie das esterverbrückte *bis*-3-Chlorpiperidin 31

Bei der Inkubation des Plasmids mit dem Enzym wird das Plasmid in den linearisierten Zustand überführt, d. h. es kommt zu einem Doppelstrangbruch. Anhand der durchgeführten Linearisierung wird die Aktivität von dem monomeren Elektrophil **X-1**<sup>[35]</sup> und dem esterverbrückten *bis*-3-Chlorpiperidin **65** (vgl. Abbildung 3-45) in Bezug auf die veränderten räumlichen und chemischen Eigenschaften getestet (vgl. Abbildung 3-46).

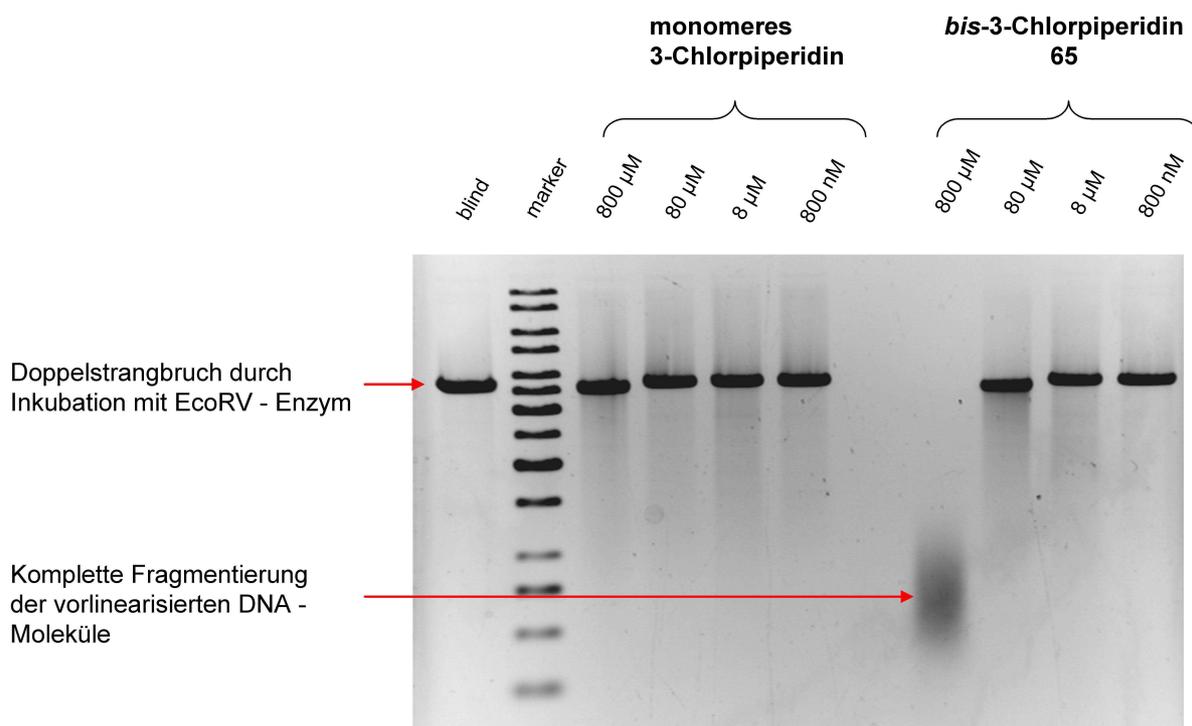


Abbildung 3-46: Gelelektrophorese nach einer Inkubationszeit von 6 Tagen

Anders als in Absatz 3.4.2 und 3.4.3 beschrieben, werden hier Agenskonzentrationen in einem Bereich von 800  $\mu\text{M}$  bis 0.8  $\mu\text{M}$  in einem Puffersystem von *Coleman*<sup>[111]</sup> (vgl. Tabelle 7.1.2) getestet.

Abbildung 3-46 zeigt die sechstägige Interaktion zwischen dem monomeren 3-Chlorpiperidin **X-1** (links) im Vergleich zum esterverbrückten *bis*-3-Chlorpiperidin **65** (rechts) mit 2 elektrophilen Zentren und der zuvor linearisierten DNA.

Zieht man einen Vergleich zwischen der Monomereinheit **X-1** und **65**, ist eine signifikant höhere Aktivität für die Fragmentierung der DNA - Moleküle bei einer Agenskonzentration von 800  $\mu\text{M}$  bei **65** zu erkennen.

Wie aus den Abbildung 3-47 und Abbildung 3-48 ersichtlich, scheinen schon vorlinearisierte DNA - Moleküle im Gegensatz zu ungeschädigten DNA - Molekülen eine wesentlich geringere Aktivität für eine komplette Fragmentierung aufzuweisen. Möglicherweise spielt hier die räumliche Struktur der DNA für die Alkylierung eine wesentliche Funktion. Unwahrscheinlich, jedoch nicht vollständig ausgeschlossen ist, dass das EcoRV - Enzym schon die vom Elektrophil bevorzugten Basensequenzen geschnitten haben könnte.

Die Untersuchungen von kürzeren Inkubationszeiten (1 Stunde, 5 sowie 24 Stunden), ergeben keine detektierbare Fragmentierungen und sind daher nicht abgebildet.

### 3.4.2 Bestimmung des Konzentrationsbereichs und des Puffer-systems

Um für den später beschriebenen kompletten Test der *bis*-3-Chlorpiperidin - Derivate (vgl. Abbildung 3-51) in Bezug auf den Abstand der zwei elektrophilen Zentren und der daraus unterschiedlich möglichen Interaktion mit den Basenpaaren der DNA einen experimentellen Rahmen abstecken zu können, wird die Reaktivität von **31** gegenüber dem Plasmid PAT 153 Triple bei verschiedenen Konzentrationen gemessen (vgl. Tabelle 3.4.1).

Hierzu wird das *bis*-3-Chlorpiperidin **31** in Konzentrationen von 800  $\mu\text{M}$  bis 0.08 nM mit dem Plasmid pAT 153 Triple (12 nM pro Spaltansatz) inkubiert. Die ausgewählten Inkubationszeiten betragen 1 Stunde (vgl. Abbildung 3-47) bzw. 6 Tage (vgl. Abbildung 3-48).

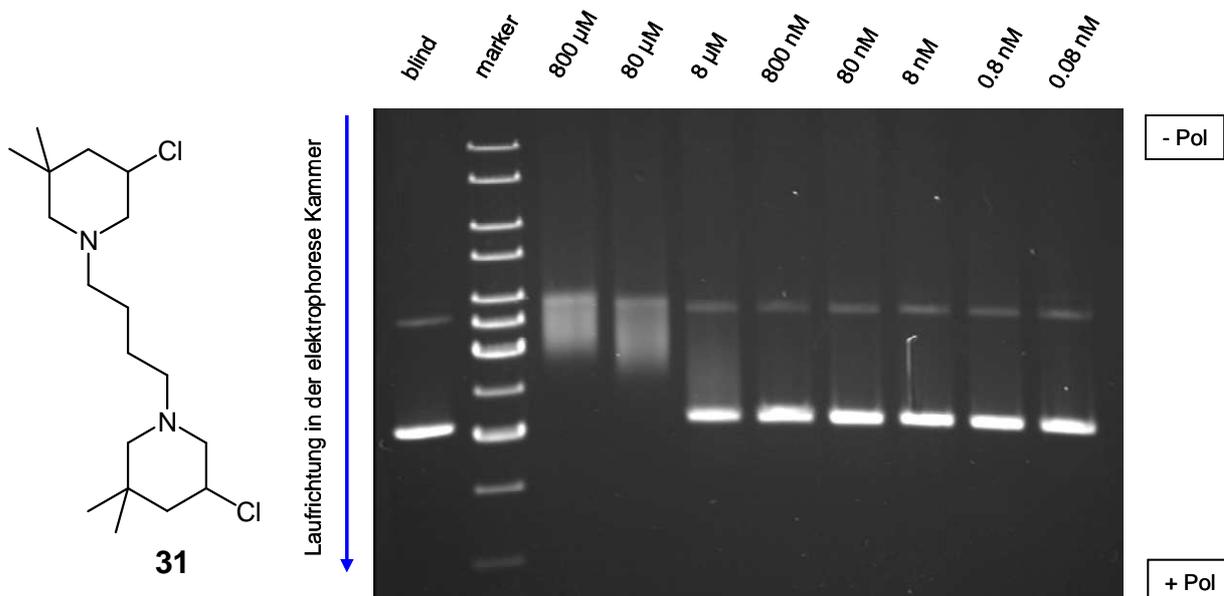


Abbildung 3-47: Gelelektrophorese nach einer Inkubationszeit von 1 Stunde mit dem *bis*-Elektrophil **31**

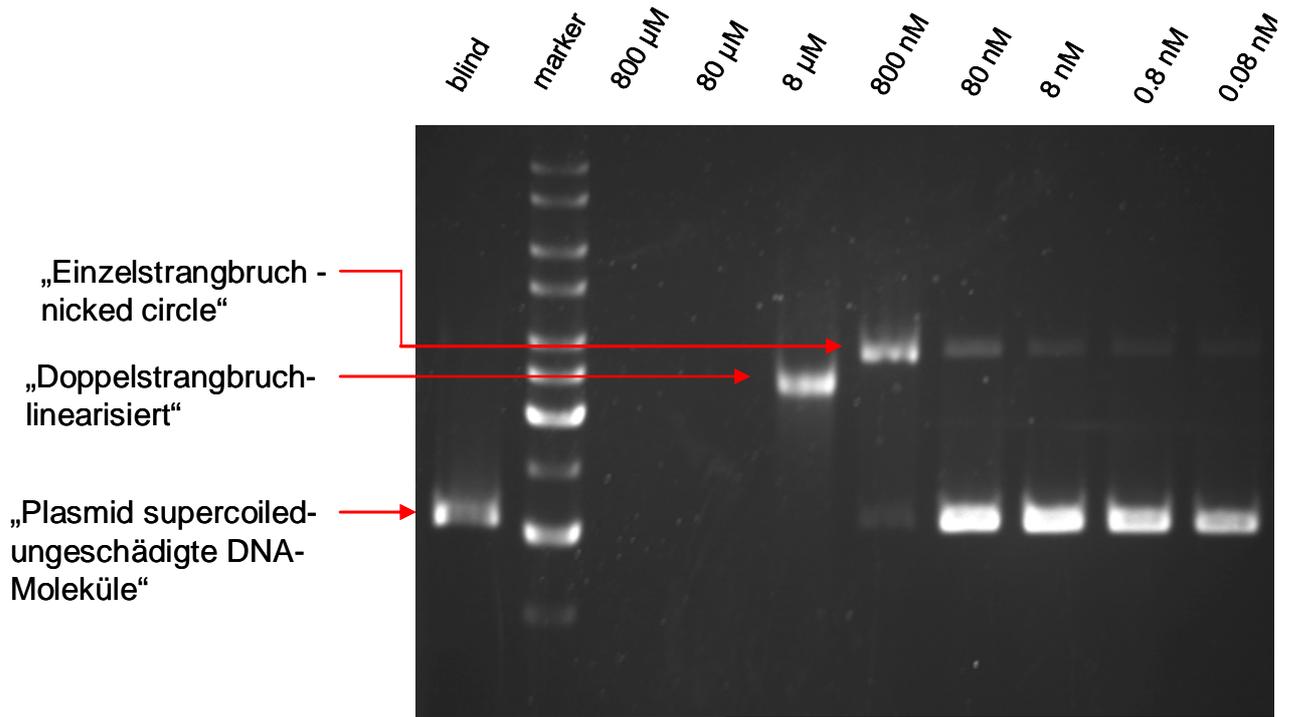


Abbildung 3-48: Gelelektrophorese nach einer Inkubationszeit von 6 Tagen mit dem *bis-3-Chlorpiperidin 31*

In einem ungepufferten System (vgl. Abbildung 3-48) scheint die Aktivität der intermediär gebildeten Aziridiniumionen für einen Doppel- bzw. einen teilweisen Einzelstrangbruch am höchsten zu sein. Dieses Resultat geht aus dem Vergleich unterschiedlicher Puffersysteme pH = 8.9 bzw. pH = 7.0 (vgl. Abbildung 3-49) hervor.

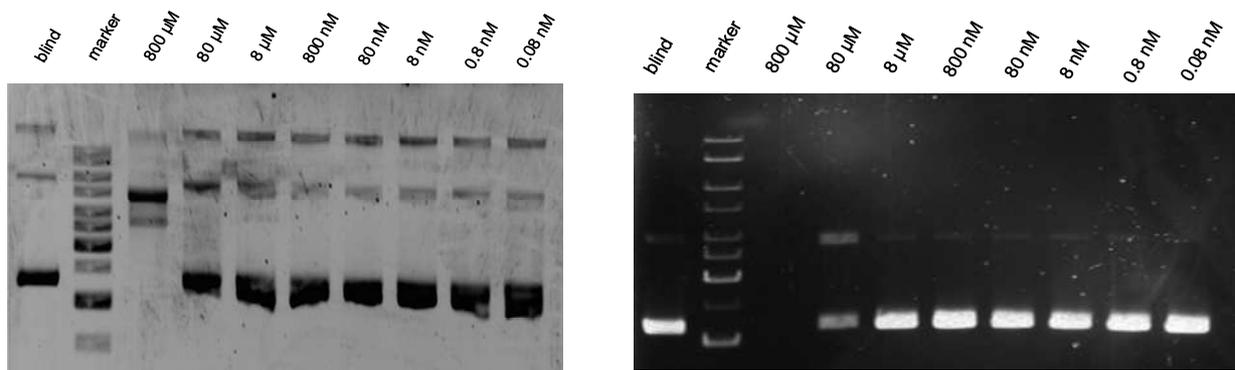


Abbildung 3-49: links - Puffer pH = 8.9 nach einer Inkubationszeit von 6 Tagen; rechts - Puffer pH = 7.0 nach einer Inkubationszeit von 6 Tagen

Es ist gut zu beobachten, dass sich bei einem pH = 8.9 Puffer (vgl. Abbildung 3-49) und einer Konzentration von 800 µM eine Bande für einen Doppelstrangbruch bildet. Etwas überraschend ist die zweite, etwas schwächere Bande. Möglicherweise wird sie durch einen spezifischen zweiten Schnitt des Plasmids hervorgerufen (vgl. Abbildung 3-49).

Allerdings ist dieses Resultat nicht in den anderen Versuchen zu beobachten. Auch ist die Aktivität in einem pH = 8.9 Puffer relativ gering und nur eine Umsetzung im höchsten Konzentrationsbereich zu beobachten.

Verlässt man den basischen Bereich und setzt einen pH = 7.0 Puffer ein (vgl. Abbildung 3-49), ist eine Zersetzung der DNA bei einer Konzentration von 800 µM zu beobachten. Diese Zersetzung lässt sich durch den hohen Überschuss an Agens im Vergleich zur DNA - Konzentration und dem daraus resultierenden Verhältnis von Reagenz zu Basenpaaren erklären (vgl. Tabelle 3.4.1). Vermutlich kommt es zu einem Angriff der elektrophilen Zentren an mehreren Stellen, wodurch es zu einer unselektiven Fragmentierung der DNA - Moleküle kommt.

	nM Agenz 31	Faktor (rel. zur DNA)	nM Agenz pro Basenpaar
<b>Ansatz 1</b>	800000	66667	217
<b>Ansatz 2</b>	80000	6667	22
<b>Ansatz 3</b>	8000	667	2
<b>Ansatz 4</b>	800	67	$2.2 \cdot 10^{-1}$
<b>Ansatz 5</b>	80	7	$2.2 \cdot 10^{-2}$
<b>Ansatz 6</b>	8	0,7	$2.2 \cdot 10^{-3}$
<b>Ansatz 7</b>	0,8	0,1	$2.2 \cdot 10^{-4}$
<b>Ansatz 8</b>	0,08	0,01	$2.2 \cdot 10^{-5}$

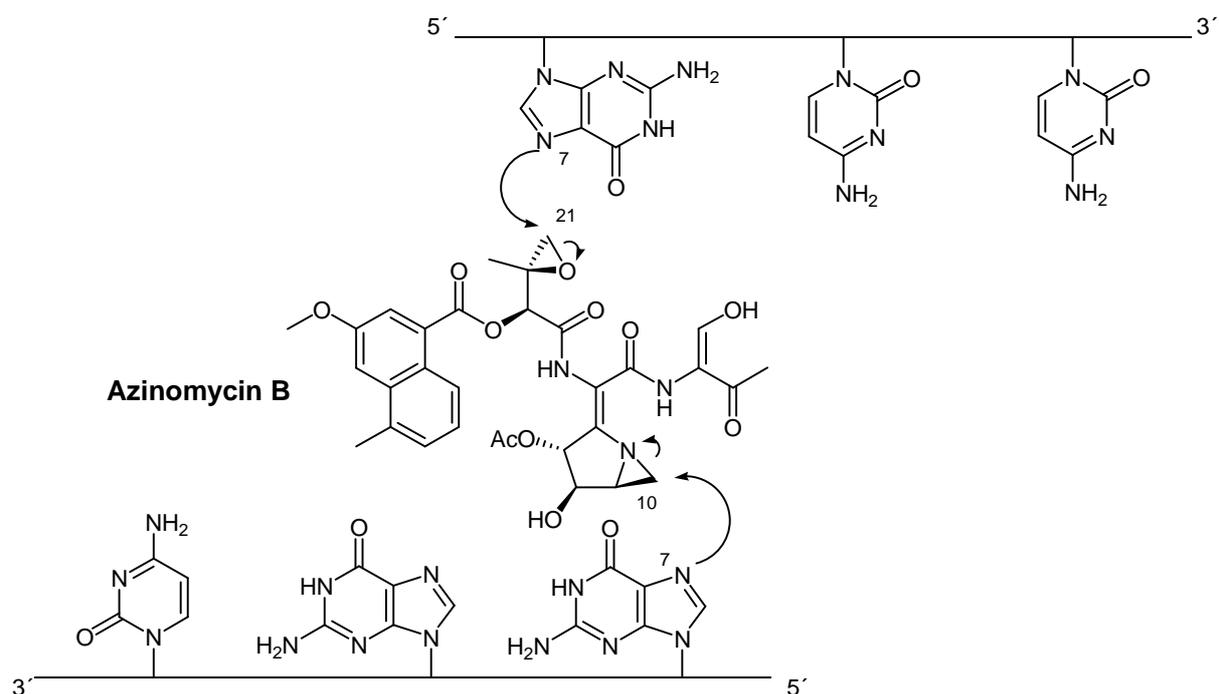
**Tabelle 3.4.1: Konzentrationen und Überschussfaktoren von Agens 31**

Die Abbildung 3-49 lässt erkennen, dass bei Agenskonzentrationen unter 8 µM (Ansatz 3, vgl. Tabelle 3.4.1) keine Fragmentierungen der DNA - Moleküle zu beobachten ist. In einem wässrigen Puffersystem (vgl. Abbildung 3-48) ist noch bei einer Konzentration von 800 nM ein „nicking“ zu beobachten, allerdings kann dies auch durch Neben- oder Folgereaktionen erfolgen. Aus diesem Grund werden die folgenden Tests, in dem im experimentellen Teil beschriebenen Puffersystem (vgl. Tabelle 7.1.2) ausgeführt. Somit können die erhaltenen Ergebnisse mit den Arbeitsgruppen *Patterson*<sup>[109]</sup>, *Coleman*<sup>[22, 27, 110-113]</sup>, *Watanabe*<sup>[114, 115]</sup>, *Armstrong*<sup>[23-25]</sup>, *Searcey*<sup>[31, 32, 116]</sup>, *Gates*<sup>[117]</sup> und *Shipman*<sup>[118]</sup> verglichen werden. Besonderes Augenmerk erhält das Puffersystem aus den Arbeiten von *Coleman*<sup>[111]</sup>. So können mögliche Nebenreaktion von z.B. störenden Metallen oder geringe Veränderungen des pH - Werts unterbunden werden.

Wie schon in diesem Kapitel beschrieben, soll nicht nur das Puffersystem ausgewählt werden, sondern auch der Konzentrationsbereich. Um den experimentellen Aufwand in einem sinnvollen Rahmen zu halten, werden für die folgenden Versuche Agenskonzentration von 800 µM bis 8 µM getestet.

### 3.4.3 Aktivität von *bis*-3-Chlorpiperidine auf DNA

In diesem Teil der Arbeit werden die gesammelten Ergebnisse aus den zuvor beschriebenen Experimenten auf eine vollständige Messreihe der synthetisierten *bis*-3-Chlorpiperidine angewendet. Wie schon von *Coleman*<sup>[27]</sup> experimentell und *Alcaro*<sup>[112]</sup> über *ab initio* Berechnungen beschrieben (vgl. Abbildung 3-50), scheint der richtige Abstand der elektrophilen Zentren, wie z.B. im Azinomycin B, essentiell für eine Alkylierung und einen daraus resultierenden Doppelstrangbruch zu sein.



**Abbildung 3-50: Generierung eines Doppelstrangbruchs in einem 5'-d(GCC)-3' / 3'-(CGG)-5' triplet Paar**

Das von *Coleman*<sup>[27]</sup> beschriebene Modell bezieht sich bei der Alkylierung des Guanins auf die hohe Nucleophilie der Purinbase. Wie in Abbildung 3-50 zu beobachten, wird das Epoxid an C21 und das Aziridin an C10 nucleophil geöffnet.

Um für spätere Forschungsarbeiten Grundlagen für den optimalen Abstand der zwei elektrophilen Zentren zu erhalten, werden die in Abbildung 3-51 gezeigten *bis*-3-Chlorpiperidine als vereinfachte Azinomycin Analoga eingesetzt.

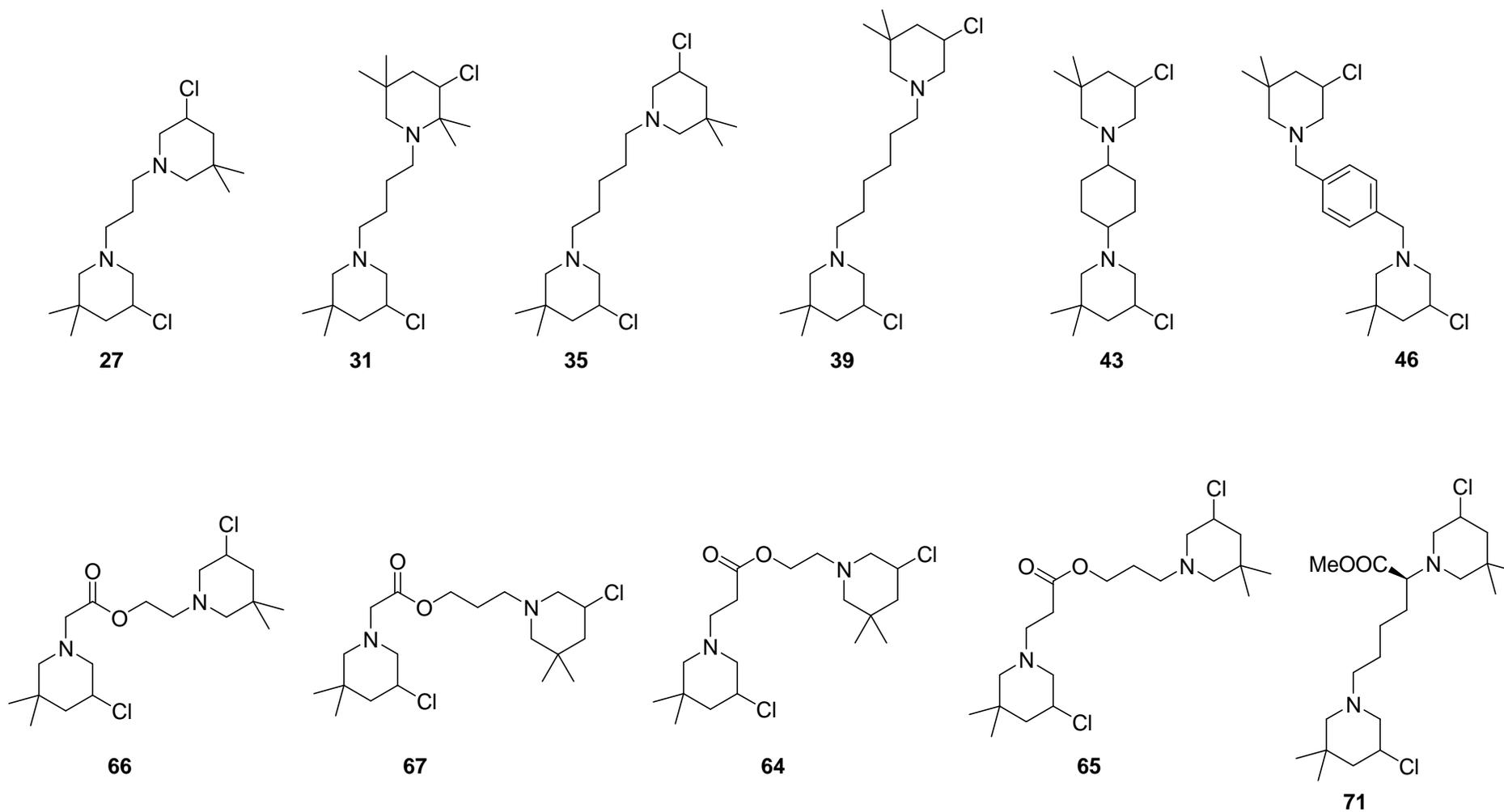


Abbildung 3-51: bis-3-Chlorpiperidin als vereinfachtes Azinomycin „Rückgrat“

Um den Überblick der insgesamt 132 ausgeführten Experimente dieser Testreihe nicht zu verlieren, werden nur einige *bis*-3-Chlorpiperidine (vgl. Abbildung 3-51) miteinander verglichen. Die Auswahl fällt auf die besonders reaktiven **39**, bzw. unreaktiven **27** Verbindungen sowie auf Derivate, welche aromatische **46** Eigenschaften oder eine Esterfunktion **67** aufweisen. Wie schon in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.2 sowie im experimentellen Teil dieser Arbeit beschrieben, werden erneut Inkubationszeiten von 1, 5 und 24 Stunden sowie 6 Tagen gewählt. Die Plasmidkonzentration von pAT 153 triple pro Spaltansatz beträgt 10 nM wodurch sich, wie in Tabelle 3.4.2 zu erkennen, folgende Überschussfaktoren ergeben.

	nM Agenz	Faktor (rel. zur DNA	nM Agens pro Basenpaar
<b>Ansatz 1</b>	800000	80000	217
<b>Ansatz 2</b>	80000	8000	22
<b>Ansatz 3</b>	8000	800	2

**Tabelle 3.4.2: Konzentration und Überschussfaktor der eingesetzten *bis*-3-Chlorpiperidine**

Am Ende des Kapitels wird die komplette Messreihe bildlich dargestellt.

### 3.4.4 Vergleich der *bis*-3-Chlorpiperidine **27** und **39**

In Abbildung 3-52 werden die beiden *bis*-3-Chlorpiperidine **27** und **39** miteinander verglichen. Verbindung **27** besitzt mit seiner dreigliedrigen Kohlenstoffkette in dieser Testreihe den kleinsten Spacer zwischen den beiden elektrophilen Zentren. Im Vergleich dazu besitzt **39** mit seinen sechs Kohlenstoffen einen flexiblen Spacer, welcher von seiner Länge her schon eher mit dem Azinomycin Modell (vgl. Abbildung 3-36) zu vergleichen ist.

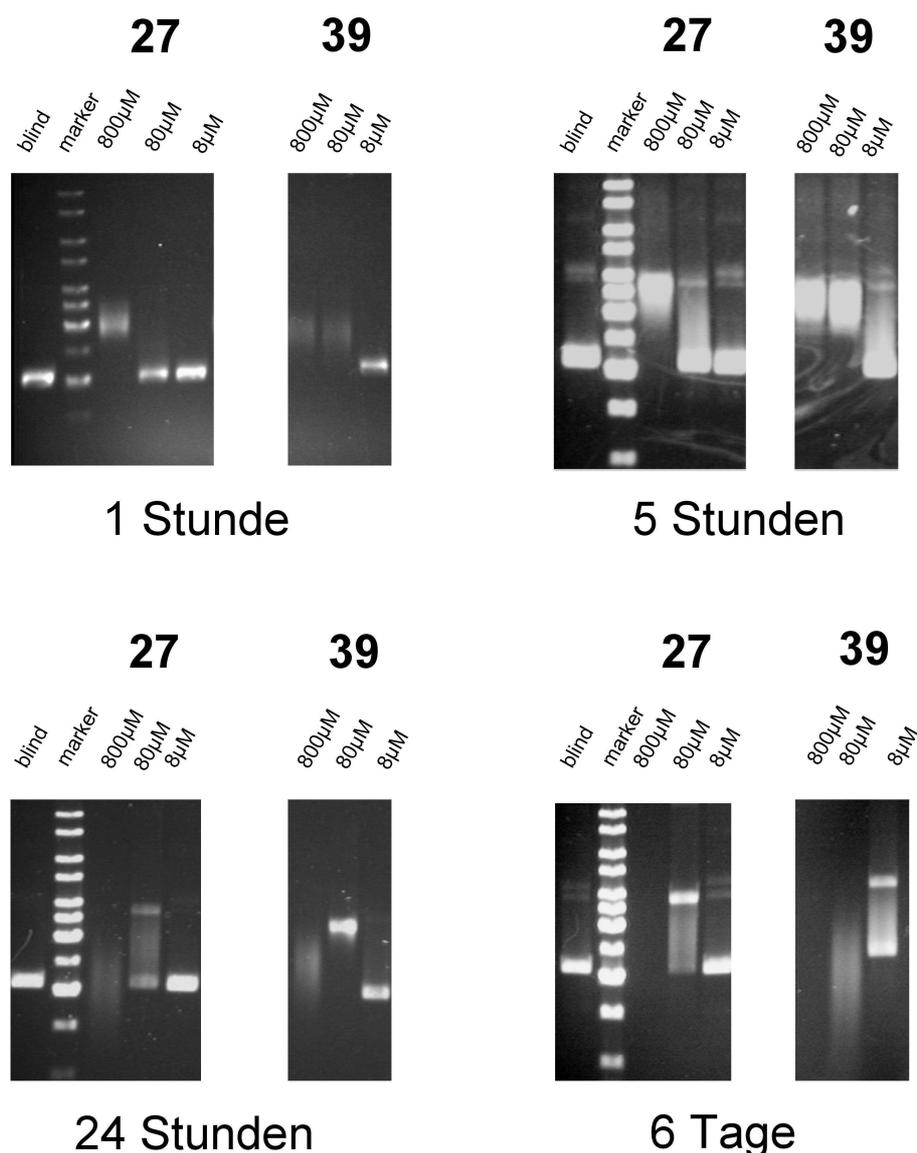


Abbildung 3-52: Vergleich von **27** und **39**

Beim Betrachten der Photos nach der Gelelektrophorese (vgl. Abbildung 3-52) ist durchgehend eine höhere Aktivität von **39** bei der DNA – Alkylierung/Quervernetzung zu erkennen. Für eine grafische Darstellung (vgl. Abbildung 3-54) der Ergebnisse, werden die Lichtbandenstärken mit dem Programm TotalLab ausgewertet. Hierbei werden nur die

Banden, welche einen Doppelstrangbruch zeigen mit einbezogen. Neben den Verbindungen **27** und **39** werden die Verbindungen **31** und **35** (vgl. Abbildung 3-53) in die grafische Darstellung und Auswertung mit einbezogen (vgl. Abbildung 3-54).

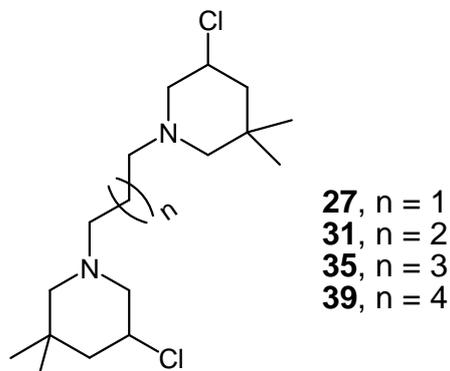


Abbildung 3-53: Aliphatisch verbrückte *bis*-3-Chlorpiperidine

Die Aduktbildung sowie die Zersetzung der DNA - Moleküle ist hierbei nicht berücksichtigt. Die Resultate nach einer Inkubationszeit von einer Stunde werden nicht aufgeführt, da es hier oftmals zu unsauberen Banden kommt (vgl. Abbildung 3-52).

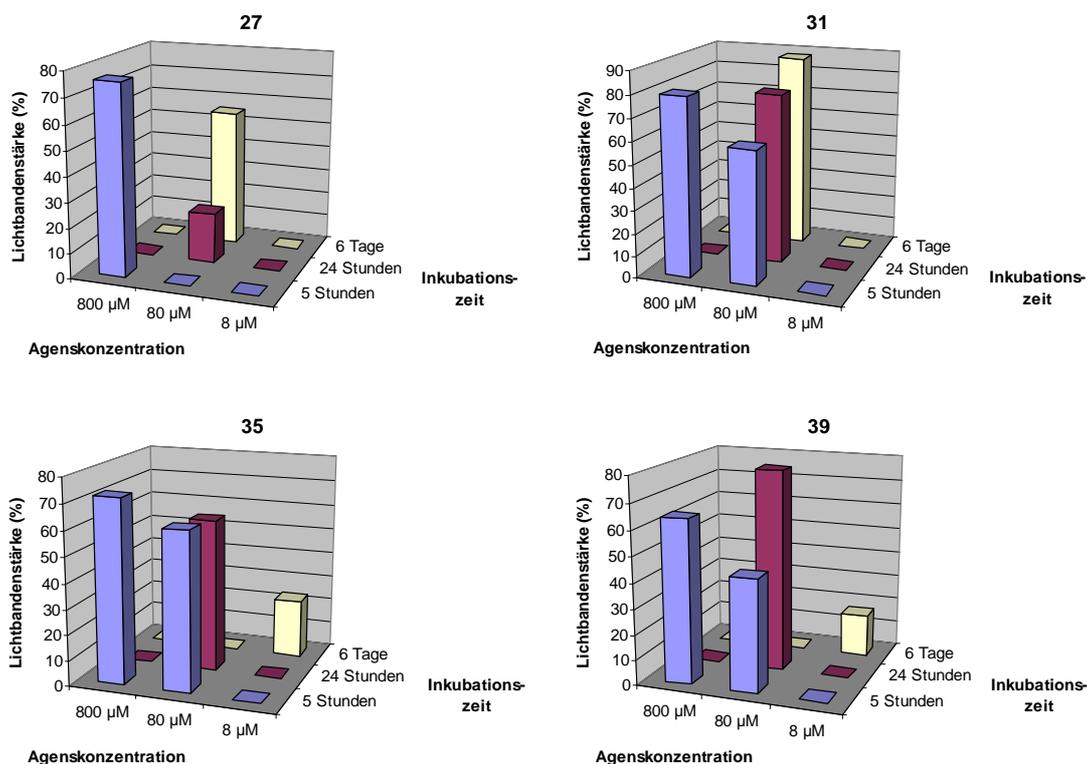


Abbildung 3-54: Grafischer Vergleich von **27**, **31**, **35** und **39**

Die nach 6 Tagen zum Teil nicht mehr messbaren Doppelstrangbrüche von **35** und **39** sind auf weitere Strangbrüche und Zersetzung der DNA zurück zu führen!

Die Ergebnisse zeigen **27**, auch in Bezug auf die komplette Messreihe, als die am wenigsten geeignete Verbindung für eine DNA - Alkylierung. Im Gegensatz hierzu stehen die Verbindungen **35** und **39**, welche selbst bei Agenskonzentrationen von 8  $\mu\text{M}$  und Inkubationszeiten von 6 Tagen einen teilweisen Übergang der DNA - Moleküle in die lineare Form bewirken. Auch die Interaktionen zwischen den DNA - Molekülen und **35** sowie **39** sind im Vergleich zu **27** und **31** signifikant schneller. Nach 24 Stunden ist z.B. bei **39** ein 79%iger Doppelstrangbruch bei 80  $\mu\text{M}$  zu beobachten. Bei dem kürzeren *bis*-3-Chlorpiperidin **27** hingegen nur eine 20%ige Umsetzung.

Eine ähnlich hohe Quervernetzungsaktivität wie bei **39** ist bei Verbindung **35** zu erkennen. Somit zeigt eine Spacerlänge zwischen 5 bis 6 Kohlenstoffen die vielversprechendsten Ergebnisse und es ist nicht notwendig höhere Homologe zu synthetisieren und ihre Aktivität zu testen.

### 3.4.5 Vergleich der *bis*-3-Chlorpiperidine 46 und 67

Um die Reaktivität der funktionalisierten *bis*-3-Chlorpiperidine näher zu untersuchen, werden die Verbindungen **46** und **67** miteinander verglichen. Bei **46** wurde als Spacer ein aromatisches System gewählt. Dieses sollte über  $\pi$ -Stacking die elektrophilen Zentren in die nähere Umgebung der Basenpaare führen und somit die Alkylierung/Quervernetzung verbessern. In den Arbeitsgruppen von *Shipman*<sup>[118]</sup> und *Coleman*<sup>[30]</sup> wurden hierzu Azinomycin Analoga mit unterschiedlichen aromatischen Gruppen oder ohne aromatische Eigenschaften dargestellt (vgl. Abbildung 3-55) und getestet.

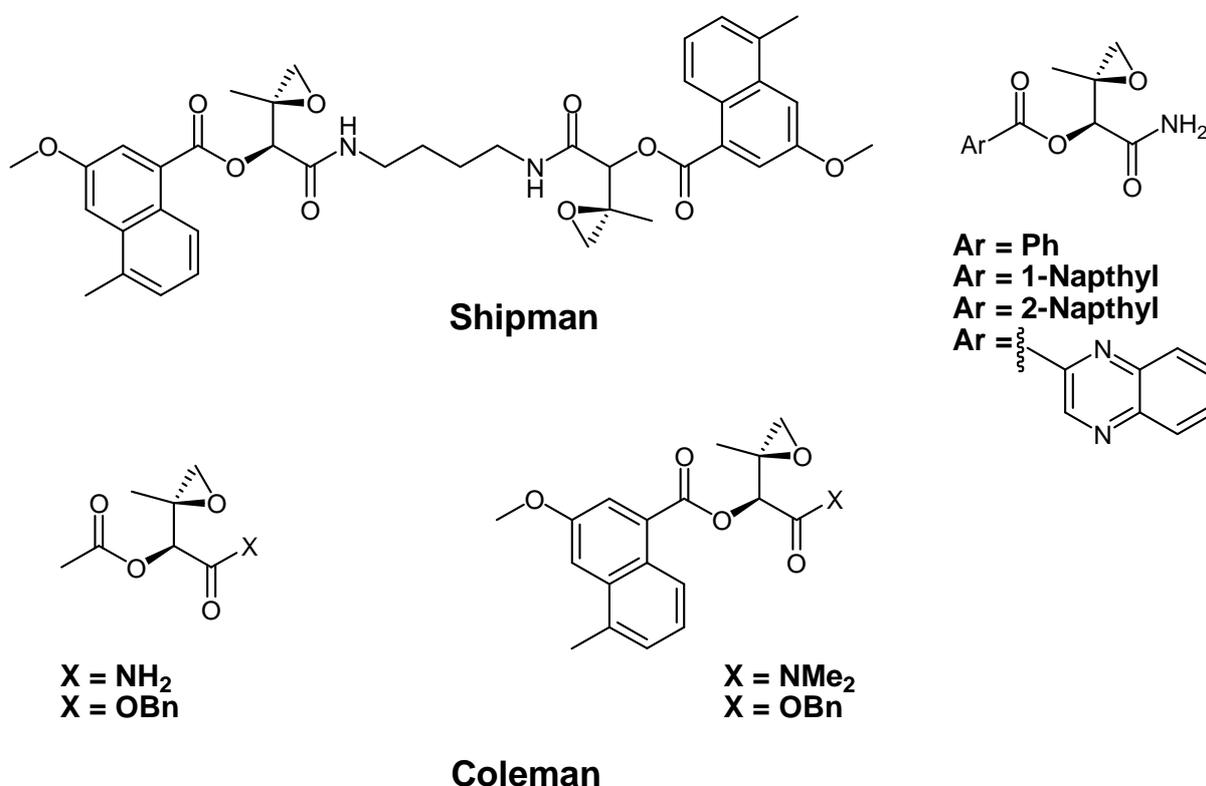


Abbildung 3-55: Azinomycin ähnliche Verbindungen

Einen besonders positiven Einfluss auf einen Doppelstrangbruch zeigt, wie *Shipman*<sup>[28]</sup> beschreibt, eine Dimere Naphthoat - Funktionalität.

*Shipman*<sup>[29]</sup> untersuchte diese Naphthoat Funktionalität in ihrem Struktur/Aktivitätsprofil für die nichtkovalente Wechselwirkung zwischen Azinomycin B und DNA näher. Hierzu wurde ein vereinfachtes Azinomycin Modell mit einem Epoxid und einem Azirdin als alkylierende Funktionalitäten synthetisiert und das Naphthoatfragment derivatisiert (vgl. Abbildung 3-56).

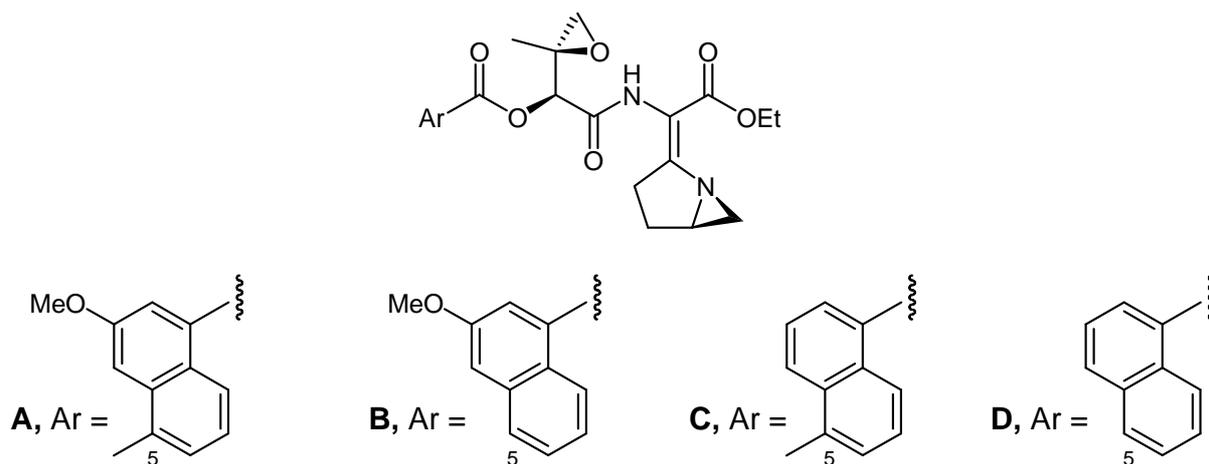
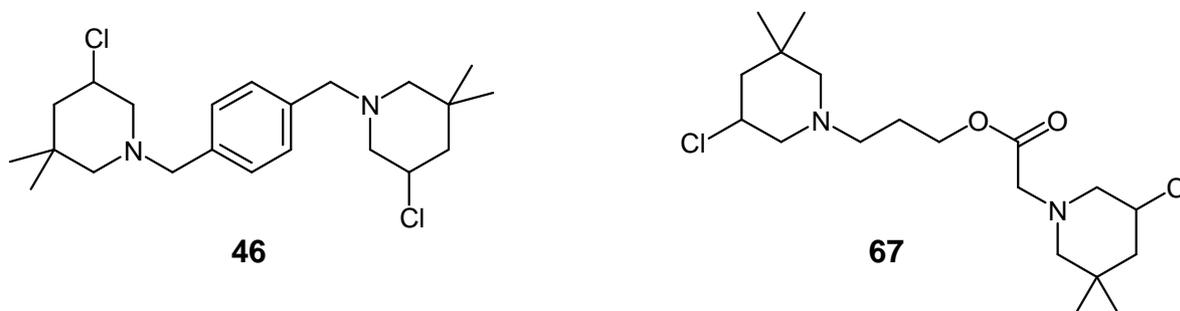


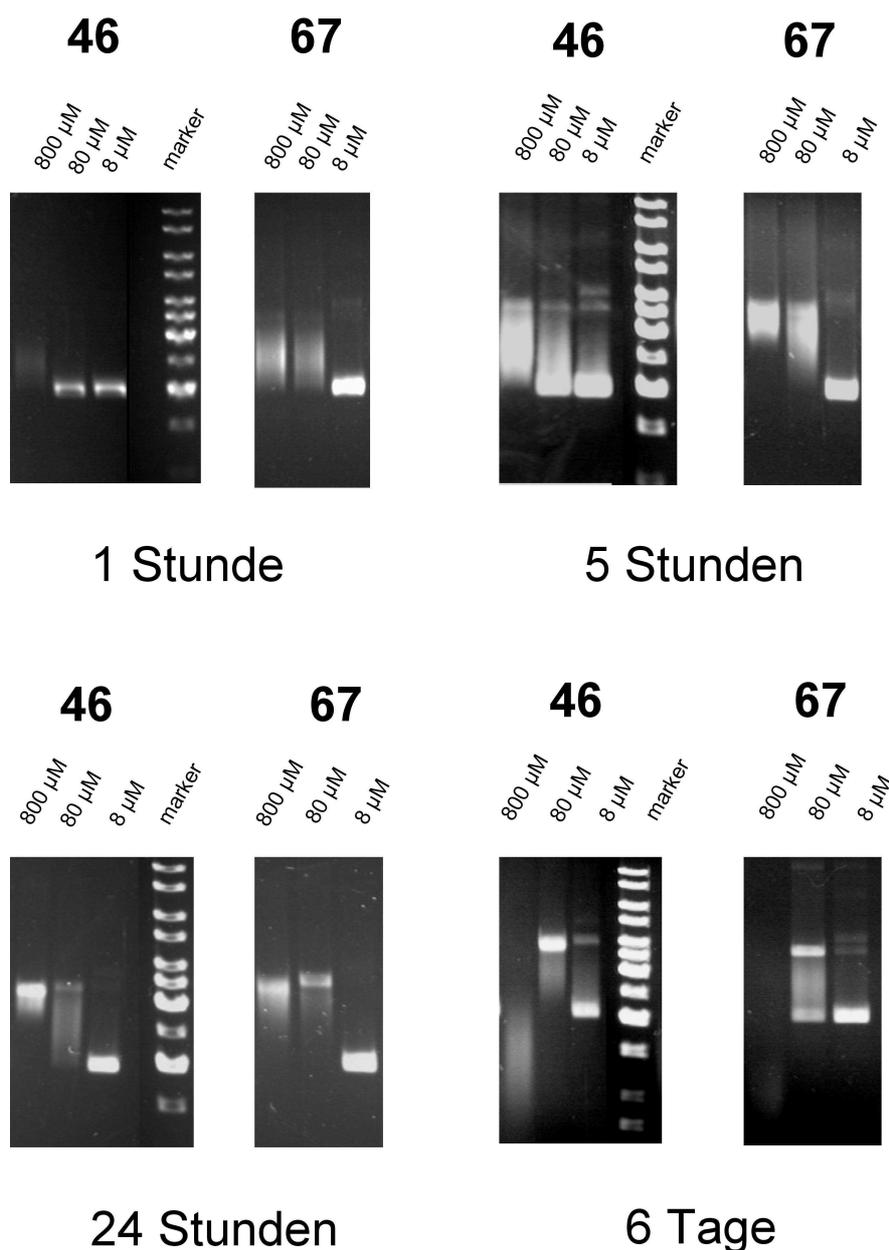
Abbildung 3-56: Derivatisierte Naphthoatfragmente

Der Trend für einen Doppelstrangbruch  $A \sim C > B > D$  demonstriert, dass die Methoxygruppe sowie die Methylgruppe in C5' Position am Naphthoat eine wichtige Rolle spielen.

Verbindung **67** könnte hingegen über mögliche Wasserstoffbrückenbindungen und polare Wechselwirkungen mit der DNA eine höhere Bindungsneigung an DNA und eine daraus resultierende erhöhte Reaktivität aufweisen als Verbindungen ohne Estergruppen. Neben diesen Eigenschaften ist das System flexibel und die elektrophilen Zentren befinden sich in einem Abstand der dem des Azinomycin Modells sehr ähnelt.

Die erhaltenen Ergebnisse (vgl. Abbildung 3-57 und Abbildung 3-58) zeigen allerdings für **46** im Vergleich zu **67** und den anderen synthetisierten *bis*-3-Chlorpiperidinen lediglich eine relativ langsame, und in Bezug auf die Konzentration, schwache Affinität für eine DNA - Alkylierung.

Abbildung 3-57: Vergleich der *bis*-3-Chlorpiperidine **46** und **67** in Bezug auf ihre DNA-Alkylierungseffektivität

Abbildung 3-58: Biochemischen Ergebnisse von **46** und **67**

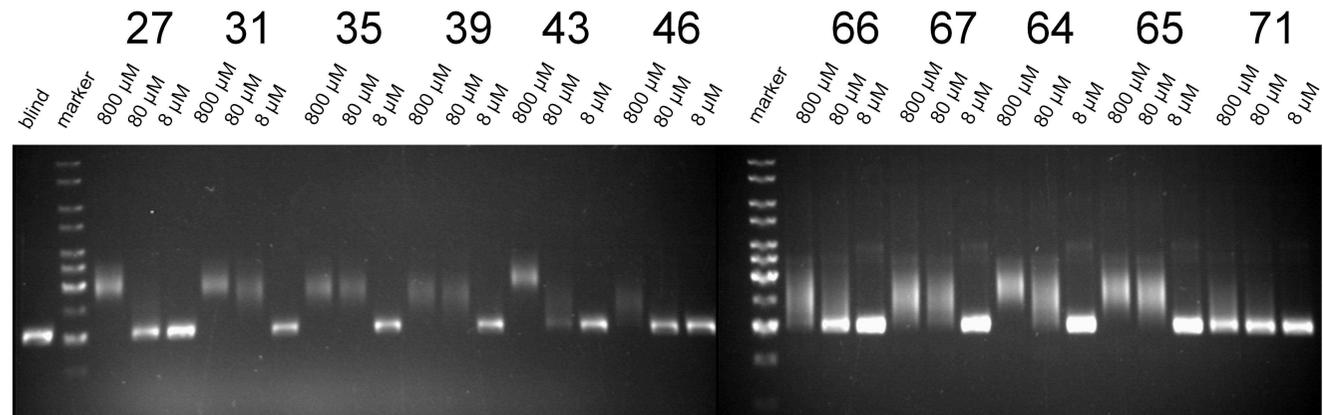
Nach einer Inkubationszeit von 6 Tagen und einer Konzentration von 80  $\mu\text{M}$  können aber auch für **46** und **67** klare Banden für einen Doppelstrangbruch erkannt werden (vgl. Abbildung 3-58). Bei der nächst höheren Agenskonzentration kommt es zur vollständigen Zersetzung des Plasmids. Zusammenfassend kann man sagen, dass der aromatische Rest von **46** in dieser Position und/oder mit dem Abstand der elektrophilen Zentren von **46** keine Erhöhung der Reaktivität gegenüber DNA zeigt.

Verbindung **67** hingegen weist, wie auch die anderen esterverbrückten Analoga (**64**, **65**, **66**), eine hohe Alkylierungsrate auf. Die jeweilige Position der Esterfunktion im Spacer zeigt keinen messbaren Einfluss hierauf. Im Kontrast zu den aliphatisch verbrückten Verbindungen **35** und **39** sind die Reaktivitäten der esterverbrückten Systeme weitgehend

vergleichbar. Allerdings sind keine Lichtbanden für Doppelstrangbrüche bei Agenskonzentrationen von 8  $\mu\text{M}$  zu beobachten.

In Abbildung 3-59 und Abbildung 3-60 sind zur vollständigen Übersicht, die kompletten Messreihen der synthetisierten *bis*-3-Chlorpiperidine dargestellt.

1 Stunde



5 Stunden

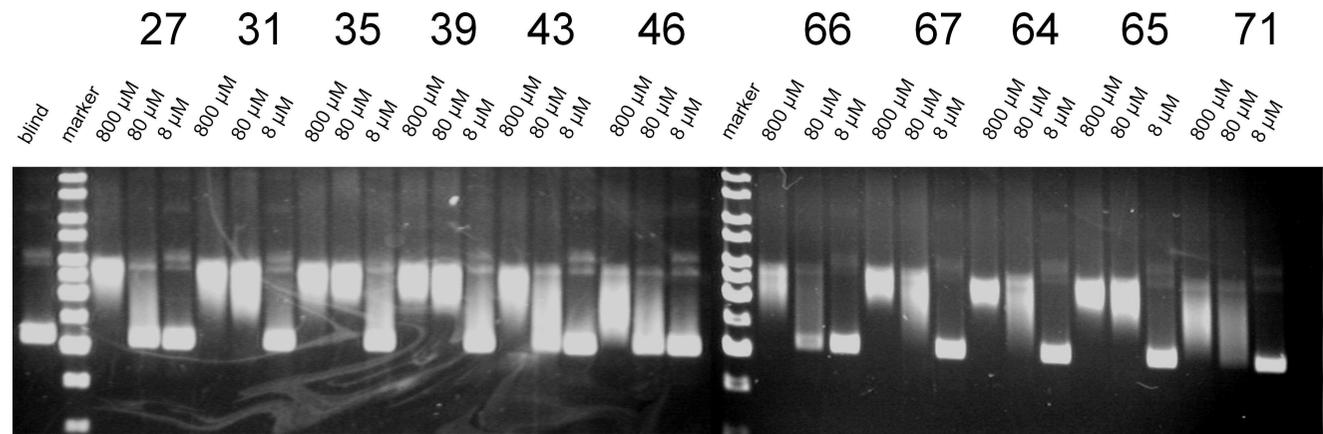


Abbildung 3-59: Vollständige Messreihe nach 1 bzw. 5 Stunden der synthetisierten *bis*-3-Chlorpiperidine



### 3.4.6 Zusammenfassung der biochemischen Messungen

Die synthetisierten *bis*-3-Chlorpiperidine zeigen gute bis sehr gute Aktivitäten in den DNA – Alkylierungsexperimenten (Quervernetzung) und sind alle geeignet einen Doppelstrangbruch der DNA - Doppelhelixstruktur bzw. der Zersetzung zu bewirken.

Besonders gute Ergebnisse werden durch die *bis*-3-Chlorpiperidine **35** und **39** erhalten. Vergleichbare Alkylierungsaktivitäten gelingen mit den esterverbrückten Derivaten **64**, **65**, **66** und **67**. Somit konnten keine messbaren Einflüsse durch die Esterfunktionalität oder deren Position im Molekül gezeigt werden. Auch das aromatische System **46** erweist sich nicht als bahnbrechend.

Allerdings scheint der Abstand der elektrophilen Zentren essentiell für einen Doppelstrangbruch zu sein. *Shipman*<sup>[29]</sup> kristallisierte eine Azinomycin ähnlichen Verbindung (vgl. Abbildung 3-61) und konnte über die Molekülstruktur einen Abstand der elektrophilen Zentren (C10 und C21) von 8.70 Å bestimmen.

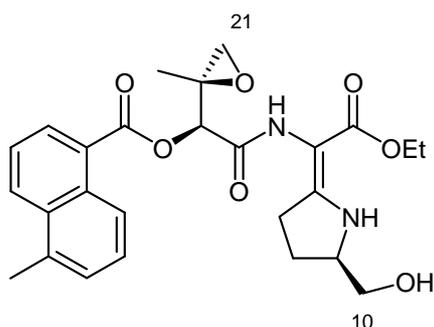
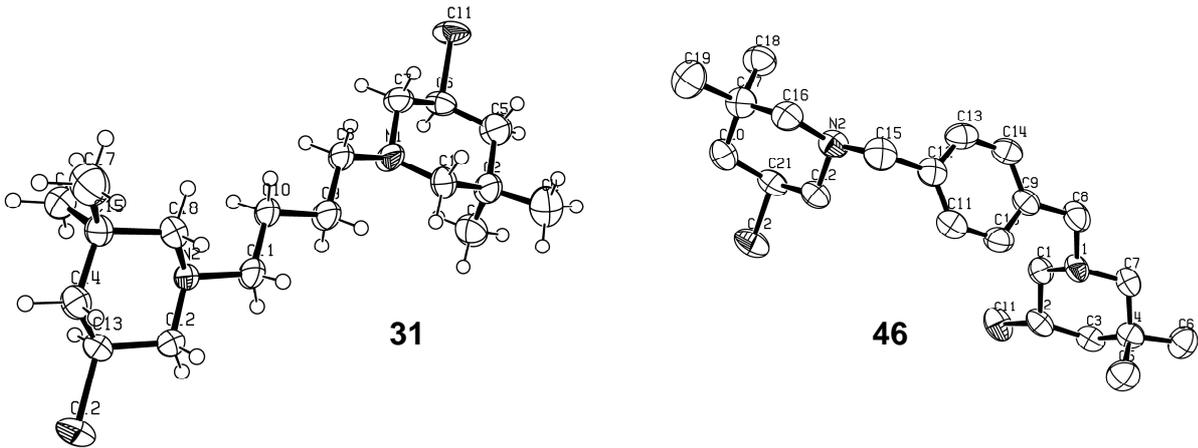


Abbildung 3-61: Azinomycin-Derivat

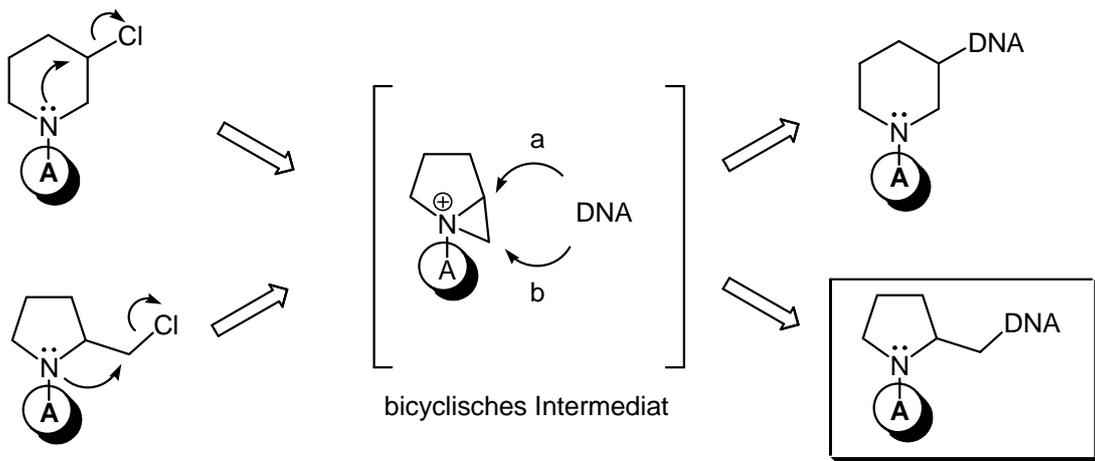
*Coleman*<sup>[112, 121]</sup> gibt in seinen Arbeiten einen Abstand von 8.5 Å zwischen den beiden N7 Positionen der beiden zu alkylierenden Guaninbasen in einer B-Form DNA an.

Es gelang von den *bis*-3-Chlorpiperidinen **31** und **46** (vgl. Grafik 3-2) Molekülstrukturen zu erhalten und die Abstände der elektrophilen Zentren zu bestimmen.



Grafik 3-2: Molekülstruktur von 31 (links) und 46 (rechts)

*Patterson*<sup>[109]</sup> beschreibt, auch durch computergestützte Modelle, einen Mechanismus, wo sich aus dem 3-Chlorpyrrolidin intermediär das bicyclische Aziridiniumion bildet und der favorisierte Angriff der DNA auf die weniger sterisch gehinderte Position **b** erfolgt (vgl. Abbildung 3-62).



A = Anthraquinon

Abbildung 3-62: Intermediäre Aziridiniumion Bildung

Als bevorzugtes Alkylierungsprodukt wird das DNA - Pyrrolidin Addukt erhalten. Anschließend kommt es wie in Abbildung 1-2 beschrieben zur Maxam-Gilbert-Sequenzierung.

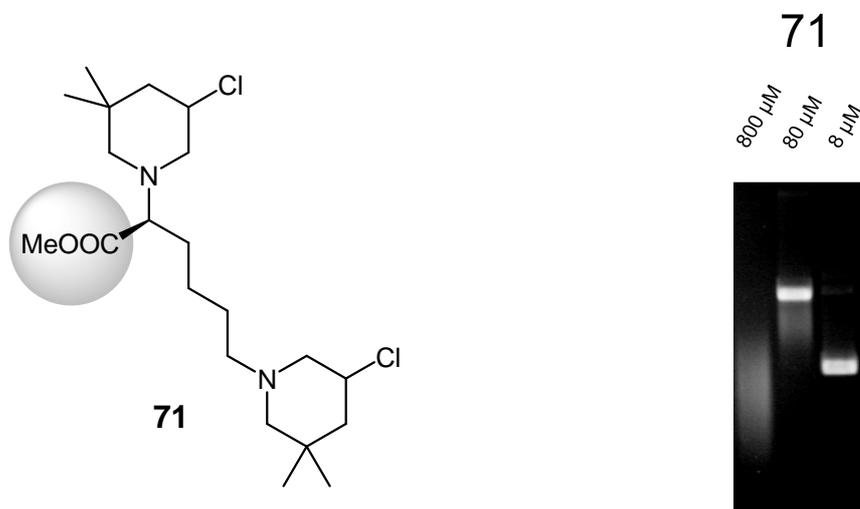
Bezüglich des Modells von *Patterson*<sup>[109]</sup> wird auch bei den Verbindungen **31** und **46** von einem Angriff an der weniger gehinderten Position **b** ausgegangen. Daraus ergeben sich folgende Abstände (vgl. Tabelle 3.4.3).

bis-3-Chlorpiperidin	Kohlenstoffposition	Abstand
<b>31</b>	<b>C1 – C12</b>	<b>8.59 Å</b>
<b>46</b>	<b>C7 – C12</b>	<b>6.81 Å</b>

Tabelle 3.4.3: Abstände der elektrophilen Zentren

Wegen der Flexibilität von **31** oder dem Aromaten in **46** können die berechneten Abstände der intermediären Aziridiniumionen nicht eins zu eins auf das Modell des Azinomycins mit z.B. einer konformativ fixierten Amidfunktionalität (vgl. Abbildung 1-6) übertragen werden. Allerdings zeigen die ermittelten Abstände im Vergleich mit den biochemischen Experimenten eine gute Übereinstimmung. So ist bei **46** eine viel geringere Aktivität gegenüber DNA als bei **31** zu beobachten. Dies kann an dem nicht Erreichen der beiden Guaninbasenpaare in einer B-Form DNA und eines Mindestabstands von 8.5 Å<sup>[112, 121]</sup> liegen. **31** hingegen erfüllt mit 8.59 Å diesen Mindestabstand, belegt aber auch, dass bei längeren Kohlenstoffspacern wie bei **35** und **39** sowie den esterverbrückten *bis*-3-Chlorpiperidinen noch höhere Aktivitäten erreicht werden können.

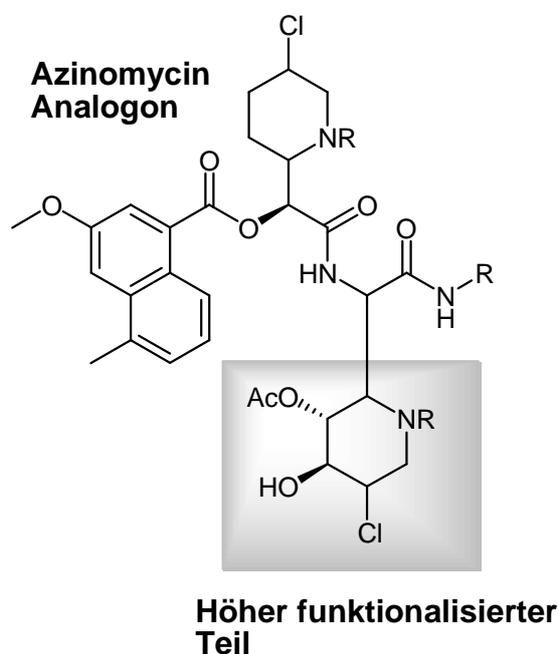
Die Ergebnisse der biochemischen Experimente belegen auch, dass selbst das über einen Cyclohexangerüst verbrückte relativ starre *bis*-3-Chlorpiperidin **43** Aktivitäten in einem Konzentrationsbereich von 80 µM zeigt. Im Vergleich zu den anderen Verbindungen wird eine ähnliche plasmidschädigende Wirkung wie bei **27** beobachtet.

Abbildung 3-63: Aktivität von **71** nach einer Inkubationszeit von 6 Tagen

Ein für zukünftige Forschungsarbeiten interessantes Resultat, ist die gute Reaktivität von **71** nach einer Inkubationszeit von 6 Tagen für einen DNA - Doppelstrangbruch (vgl. Abbildung 3-63). Das aus *L*-Lysin gewonnene *bis*-3-Chlorpiperidin **71** verfügt am Spacer über eine Esterfunktionalität. So sollte durch Derivatisierung mit aromatischen Gruppen am Ester eine mögliche Steigerung der Wechselwirkungen von Verbindung **71** innerhalb der DNA - Helix und somit eine höhere Reaktivität für die Erzeugung eines Doppelstrangbruchs möglich sein (vgl. Abbildung 3-63).

## 4 Darstellung von polyhydroxylierten 3-Chlorpiperidinen: Potentieller Zugang zu biologisch aktiven Azazuckern

Im Rahmen der bisherigen Arbeiten konnten eine Reihe von neuen, z.T. hochdiastereoselektiven Synthesemethoden entwickelt werden. Neben der Darstellung der 6-Allyl-3-Chlorpiperidinen **19** und **23** sollte die Methode der Iodid-katalysierten Cyclisierung nicht nur an einfachen Grundstrukturen erprobt werden, sondern sich auch im Rahmen komplexer Synthesen, wie z.B. einen höher funktionalisierten Teil des Azinomycinrückgratmodells (vgl. Abbildung 4-1) oder der eines Azazucker Naturstoffs (vgl. Abbildung 4-2), etablieren.



**Abbildung 4-1: Höher funktionalisierten Teil des Azinomycinrückgratmodells**

Durch Variation der unterschiedlichen Restgruppen am 3-Chlorpiperidin sollte es möglich sein, die Effektivität dieser Verbindungen zu erhöhen und somit zu hochreaktiven Elektrophilen zu gelangen. Durch Anfügen von polaren Gruppen müsste eine verbesserte Wasserlöslichkeit der 3-Chlorpiperidine erreicht werden, welche eine essentielle Voraussetzung für potentielle Wirkstoffe ist.

1966 wurde das erste Alkaloid, Nojirimycin<sup>[122]</sup>, mit einem strukturellen zuckerähnlichen Grundgerüst entdeckt und erforscht. Mehr als 40 Jahre später sind einige hundert polyhydroxylierte Alkaloide aus Pflanzen und Mikroorganismen isoliert und charakterisiert worden. Der Focus der jahrelangen und aktuellen Studien von Azazucker<sup>[43, 122, 123]</sup> (vgl. Abbildung 4-2) liegt in den bioaktiven Eigenschaften. Besonderes Interesse ruht bei dieser

Substanzklasse im Einsatz als therapeutische Agenzien sowie auf dem Forschungsgebiet der zellularen Mechanismen aber auch in der Wirkung als Antibiotikum<sup>[124, 125]</sup> oder gegen HIV<sup>[44]</sup>.



Abbildung 4-2: Bioaktive Azazucker

Eine Möglichkeit den Stickstoff-Heterocyclus sowohl für den Einsatz als verbessertes 3-Chlorpiperidinderivat für Azinomycin Analoga (vgl. Abbildung 4-1) als auch für Azazucker aufzubauen besteht in der in dieser Arbeit beschriebenen Methode der Chloraminierung von Alkenen.

In der Arbeitsgruppe *Göttlich* wurden erste erfolgreiche Synthesen zur Darstellung dieser Azazucker, wie z.B. von *epi*-1-Deoxynojirimycin<sup>[43, 122, 123, 126]</sup> über eine Iodid-katalysierte Cyclisierung von ungesättigten *N*-Chloraminen durchgeführt (vgl. Abbildung 4-3).

*Göttlich*:

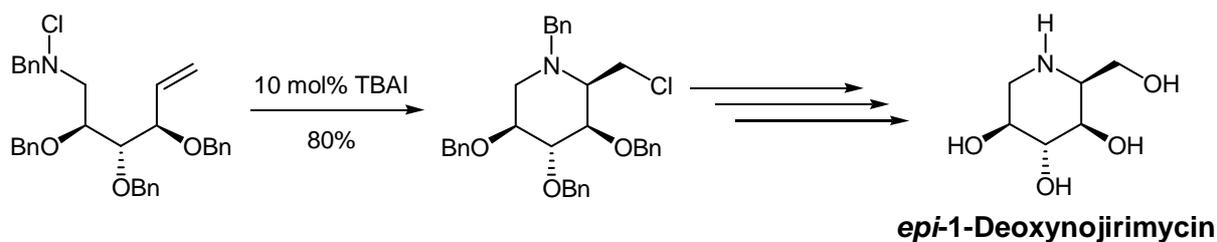
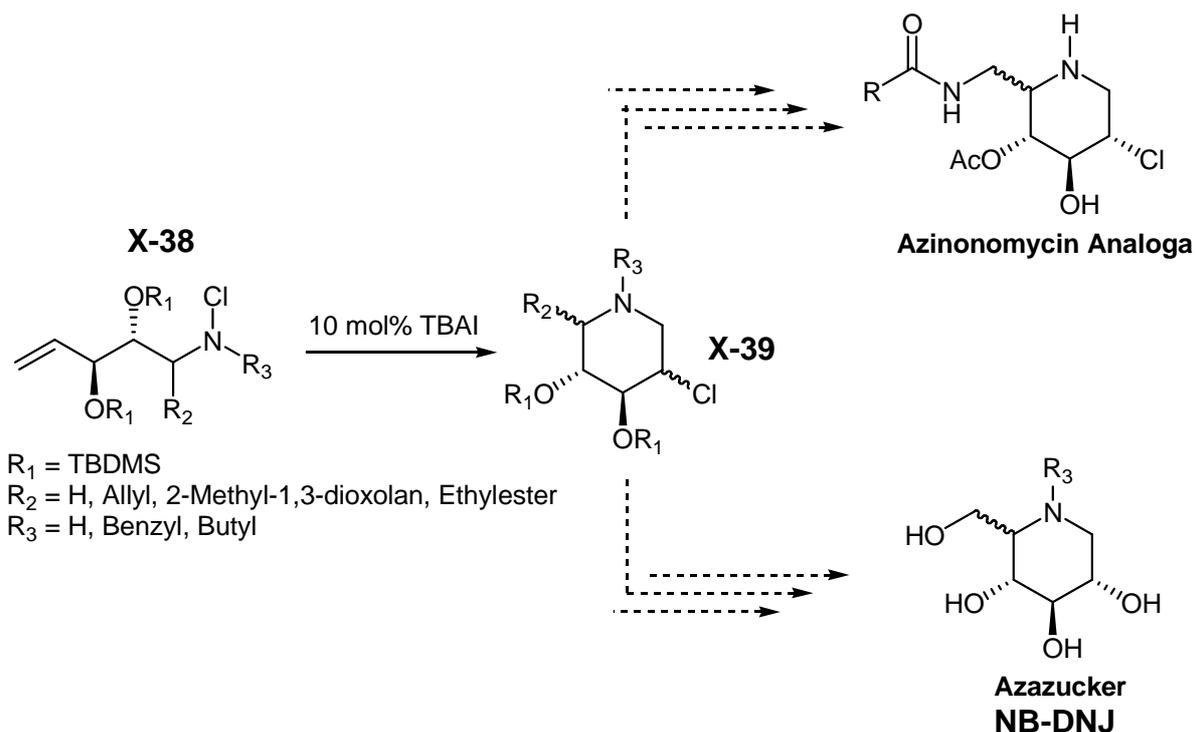


Abbildung 4-3: Darstellung von *epi*-1-Deoxynojirimycin durch Cyclisierung von ungesättigten *N*-Chloraminen

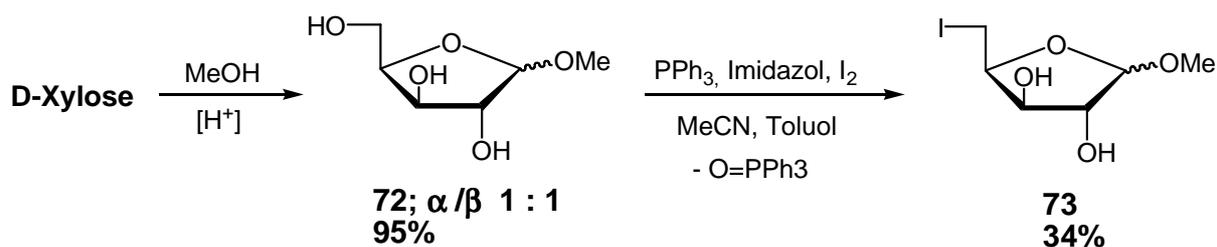
Anders als in der Syntheseroute von *Göttlich* (vgl. Abbildung 4-3) beschrieben ist eine Cyclisierung zum 3-Chlorpiperidin **X-38** geplant (vgl. Abbildung 4-4). So sollten nach anschließender Modifizierung neben den Azinomycin Analoga (vgl. Abbildung 4-1 u. Abbildung 4-4) auch Zugänge zu den z.B. HIV-Wirksamen Azazuckern<sup>[44]</sup> ( $R_3$  = Butyl) NB-DNJ gefunden werden (vgl. Abbildung 4-4).



**Abbildung 4-4:** Darstellung von komplexeren Azinomycin-Analoga sowie Azazuckern wie z.B. NB-DNJ

Für erste experimentellen Versuche wird getestet, ob sich die einfachen funktionalisierten ungesättigten *N*-Chloramine **X-38** mit  $R_2 = \text{H}$  darstellen (vgl. Abbildung 4-4) und in moderaten Ausbeuten selektiv zum 3-Chlorpiperidin **X-39** cyclisieren lassen. Später werden dann komplexere Systeme ( $R_2 = \text{Allyl}$ ) dargestellt und zu den gewünschten 3-Chlorpiperidinderivaten umgesetzt.

Die enthaltenen Stereokonfigurationen der Hydroxyfunktionen in  $\omega$ -Alkenylaldehyde **X-38** (vgl. Abbildung 4-4) werden ausgehend von *D*-Xylose in einer zinkinduzierten reduktiven Eliminierung von  $\omega$ -Iodglykosiden erhalten. Erstmals wurde diese Variante der Darstellung von Substanzen mit einer terminalen Doppelbindung sowie Aldehydfunktion von *Bernett* und *Vasella* 1979<sup>[127-129]</sup> entwickelt und ist in einer Vielzahl von Anwendungen der Kohlenhydratchemie zu finden. Abbildung 4-5 zeigt den Syntheseweg für die Darstellung vom Methyl-5-deoxy-5-iod-D-xylofuranosid **73**.

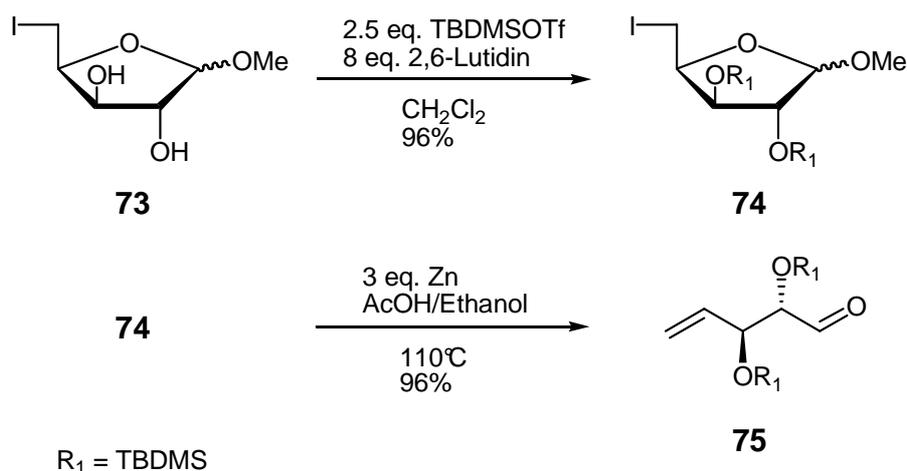


**Abbildung 4-5:** Darstellung von Methyl-5-deoxy-5-iod-D-xylofuranosid **73**

Wie in den Arbeiten von *Kalsow* beschrieben, stellt die Darstellung des benötigten  $\omega$ -Iodoglykosids **73** in der Aufarbeitung und Reinigung des polaren Zuckermoleküls die größte Schwierigkeit dar. So ist es sehr aufwendig das bei der Reaktion entstehende Triphenylphosphinoxid vom  $\omega$ -Iodoglykosid abzutrennen (vgl. Abbildung 4-5). Neben der Variation der Reaktionsbedingungen auf ein von *Madsen*<sup>[130, 131]</sup> sowie *Uenishi*<sup>[132]</sup> beschriebenes Protokoll können auch durch die Verwendung von RP-chromatografischen Methoden keine verbesserten Ausbeuten erhalten werden.

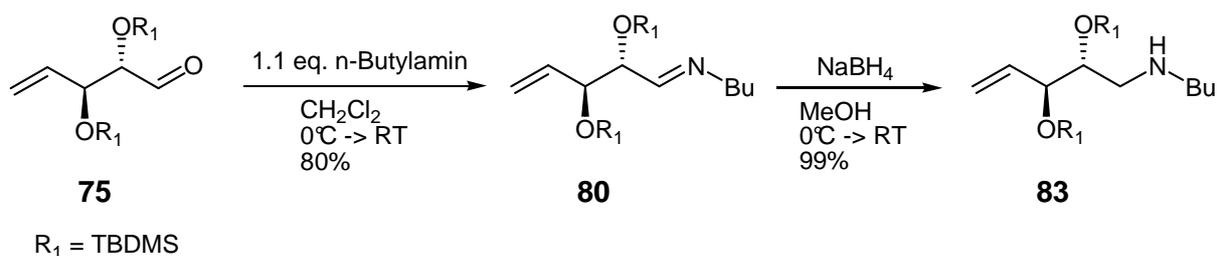
Allerdings wird **73** durch mehrmaliges Auskristallisieren des Triphenylphosphinoxids in Ethylacetat und anschließender flashchromatografischer Reinigung des ungeschützten  $\omega$ -Iodoglykosid in moderaten Ausbeuten isoliert.

Für die anschließende reduktive Eliminierung werden die freien Hydroxylgruppen von **73** zuerst über Silylierung mit TBDMSOTf in Gegenwart von 2,6-Lutidin zum Silylether **74** in einer Ausbeute von 96% geschützt (vgl. Abbildung 4-6). Die Behandlung von **74** mit aktiviertem Zinkpulver<sup>[52]</sup> in einem Gemisch aus Essigsäure und Ethanol unter Rückfluss ergibt das 4-Pentalenal **75** (vgl. Abbildung 4-6) in exzellenten Ausbeuten von 96%.

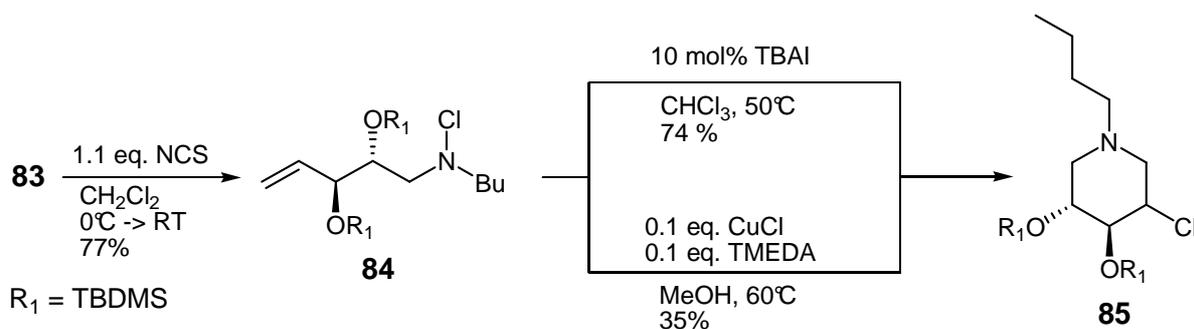


**Abbildung 4-6: Zinkinduzierte reduktive Eliminierung des geschützten Iodoglycosids **74** zum asymmetrischen ungesättigten Aldehyd **75****

Verbindung **75** ist der Vorläufer, ähnlich wie der ungesättigte Aldehyd **1** in Kapitel 3, für eine reduktive Aminierung zum ungesättigten silylgeschützten Aminoalkohol **83**, welche nahezu in quantitativen Ausbeuten gelingt (vgl. Abbildung 4-7).

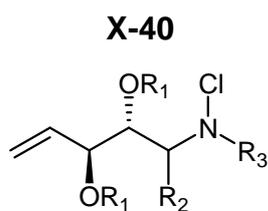
Abbildung 4-7: Synthese des ungesättigten silylgeschützten Aminoalkohols **83**

Die Überführung des Amins **83** in das ungesättigte *N*-Chloramin **84** mit NCS wird erfolgreich in Ausbeuten von bis zu 77% durchgeführt. Die abschließende Cyclisierung von **84** zum 3-Chlorpiperidin **85** kann neben der in dieser Arbeit ausführlich beschriebenen Iodid-katalysierten Umsetzung auch über eine radikalisch induzierte Cyclisierung<sup>[38]</sup> mit Cu[I]Cl zum gewünschten Produkt **85** führen (vgl. Abbildung 4-8).

Abbildung 4-8: Darstellung von **85**

Die relative Stereokonfiguration des Chlorids am Piperidingrundgerüst, erhalten durch die beiden unterschiedlichen Cyclisierungsmethoden, müssen in zukünftigen Arbeiten über Röntgenstrukturanalysen sowie NMR-Spektroskopische Methoden noch genauer untersucht und charakterisiert werden.

Damit kann erfolgreich gezeigt werden, dass die entwickelte Methode für die stereoselektive Synthese von Azazuckern geeignet ist. Nun sollte im nächsten Schritt eine Cyclisierung von



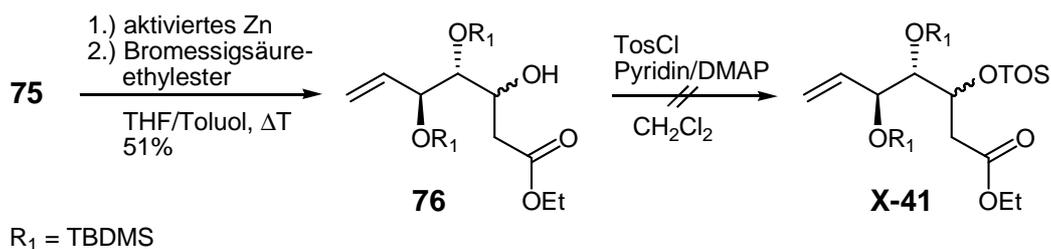
$R_1 = \text{TBDMS}$   
 $R_2 = \text{H, Allyl, 2-Methyl-1,3-dioxolan, Ethylester}$   
 $R_3 = \text{H, Benzyl, Butyl}$

Abbildung 4-9: Komplexere ungesättigte *N*-Chloramine

komplexeren Azazuckern ausgehend von **75** möglich sein. Hierzu werden, ähnlich wie in Kapitel 3 beschrieben, verschiedene Zugänge experimentell getestet.

Zuerst sollte es möglich sein, mit **X-40**  $R_2 =$  Estergruppen (vgl. Abbildung 4-9) zu potentiellen Verknüpfungsprodukten für die Azinomycin - Analoga zu gelangen. Wie in

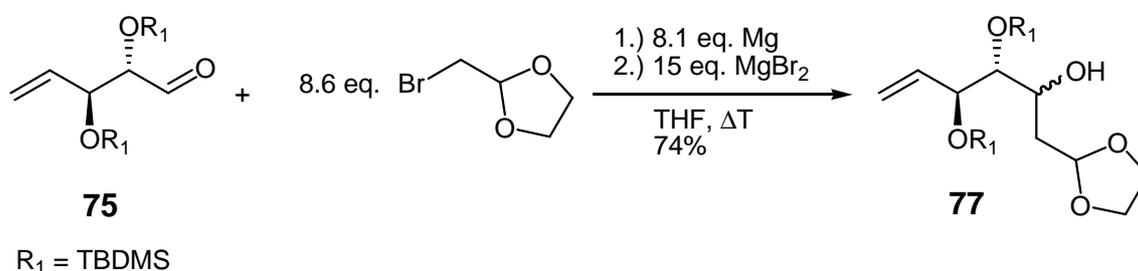
Kapitel 3.1.1 beschrieben, kann der Syntheseweg über Reformatskyreaktionen<sup>[51-55]</sup> zum  $\beta$ -Hydroxyester **76** zu gelangen auch für **75** als Startmolekül angewendet werden. Leider sind bei dieser Syntheseroute ebenfalls vergleichbare Probleme in der weiteren Überführung des sekundären Alkohols von **76** mit Tosylchlorid in eine Verbindung mit guter Abgangsgruppe **X-41** (vgl. Abbildung 4-10) zu beobachten. Eine weitere Umsetzung mit nukleophilen Aminen über eine Substitutionsreaktion zu den gewünschten  $\beta$ -Aminoestern ist daher nicht realisierbar.



**Abbildung 4-10: Versuch der Überführung von 76 in sein Tosylat X-41**

Der stabilisierende Effekt der Wasserstoffbrückenbindungen scheint, wie schon in Abschnitt 3.1.1 beschrieben, auch bei der polyhydroxylierte Verbindung **76** ausschlaggebend für die geringe Reaktivität der Hydroxylgruppe zu sein.

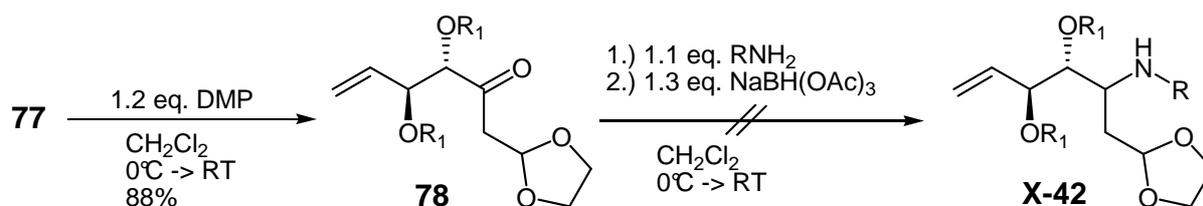
Um dieses Problem zu umgehen, sowie eine größere Vielfalt an Carbonylfunktionalitäten zu testen, wird **75** in einer Grignardreaktion mit dem  $d^2$ -Synthon 2-Brommethyl-1,3-dioxolan und dem mit Magnesium erhaltenen korrespondierenden Grignardreagenz<sup>[133]</sup> zu **77** (vgl. Abbildung 4-11) umgesetzt. Um eine Verkürzung der Reaktionszeit sowie verbesserte Ausbeuten von **77** zu erhalten, ist es notwendig dem Reaktionsgemisch 15 eq. trockenes MgBr<sub>2</sub> zuzusetzen. Auf diesem Weg kann die 2-Methyl-1,3-dioxolanfunktion, welche eine wertvolle Aldehydgruppe in geschützter Form enthält, in Ausbeuten von 74% eingeführt werden (vgl. Abbildung 4-11).



**Abbildung 4-11: Umsetzung von 75 mit 2-Brommethyl-1,3-dioxolan in der Gegenwart von Mg**

Wie schon bei dem  $\beta$ -Hydroxyester **76** zu beobachten, stellt sich auch bei **77** die Überführung der sekundären Hydroxylgruppe mit Tosylchlorid in eine gute Abgangsgruppe als nicht möglich heraus.

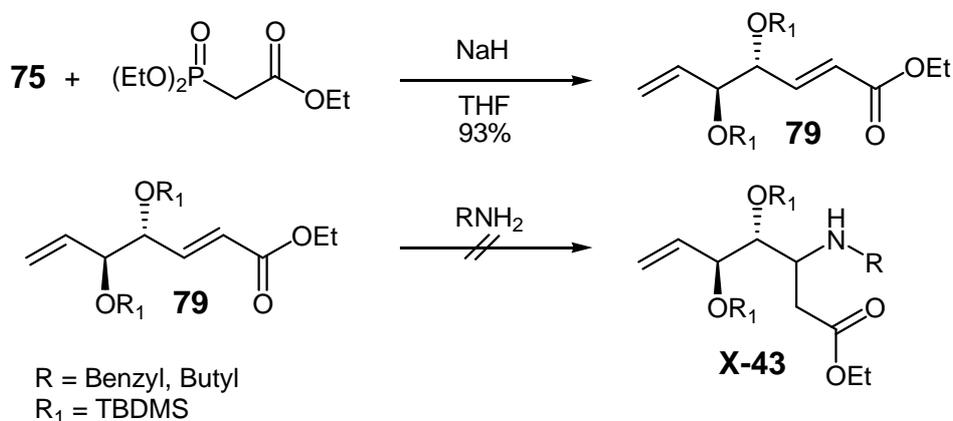
Ein weiterer Zugang zu den gewünschten Aminderivaten könnte über die Oxidation des sekundären Alkohols von **77** zum Keton **78** mit anschließender reduktiver Aminierung verlaufen. Abbildung 4-12 zeigt die einfache Oxidation von **77** mit Dess-Martin-Periodinan<sup>[58]</sup> in einer Ausbeute von 88% zum Keton **78**. Die weiteren reduktiven Aminierungen<sup>[45]</sup> des Ketons **78** mit n-Butylamin sowie Benzylamin zeigen keine erfolgreiche Umsetzungen zu den gewünschten Produkten **X-42** (vgl. Abbildung 4-12).



R = Benzyl, Butyl  
 R<sub>1</sub> = TBDMS

Abbildung 4-12: Oxidation von **77** mit Dess-Martin-Periodinan

Wie auch schon ausgehend von 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, ist die Michael-Addition<sup>[59]</sup> von nukleophilen Aminen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester eine häufig angewendete Methode zur Darstellung von  $\beta$ -Aminoestern. Bei Gebrauch dieser Syntheseroute, angewendet auf Ausgangsverbindung **75**, wird im ersten Schritt der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **79** in einer Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion<sup>[60-62]</sup> aus **75** und Phosponoessigsäure-Triethylester in sehr guten Ausbeuten dargestellt. Die anschließende nukleophile 1,4-Addition von Benzyl- bzw. Butylamin an **79** zum Aminoester **X-43** (vgl. Abbildung 4-11) schlägt wie schon bei Verbindung **3** (vgl. Abbildung 3-11) zu beobachten fehl.



R = Benzyl, Butyl  
 R<sub>1</sub> = TBDMS

Abbildung 4-13: Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion für die Darstellung von **79**

In Anlehnung an die in Kapitel 3.1.5 beschriebene, erfolgreiche Syntheseroute zur Darstellung von Homoallylaminen durch die Umsetzung von ungesättigten Iminen mit

Allylgrignardreagenzien wird diese Methode auf Verbindung **75** als Ausgangssubstanz angewendet.

Hierzu wird **75** zuerst mit Benzyl- bzw. Butylamin in seine Iminderivate **80** sowie **86** in sehr guten Ausbeuten überführt (vgl. Abbildung 4-14).

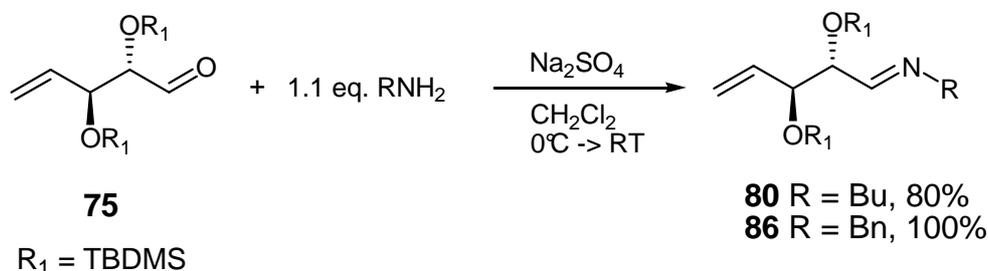


Abbildung 4-14: Synthese der Imine **80** und **86**

Der Verlust der Stereoinformation durch mögliche basisch induzierte Enolisierung während der Iminbildung ist nicht zu beobachten. Zudem zeigt die anschließende Umsetzung von **80** und **86** mit Allylgrignardreagenzien hohe Diastereoselektivitäten bei der Darstellung der Homoallylamine **81** und **87** (vgl. Abbildung 4-15).

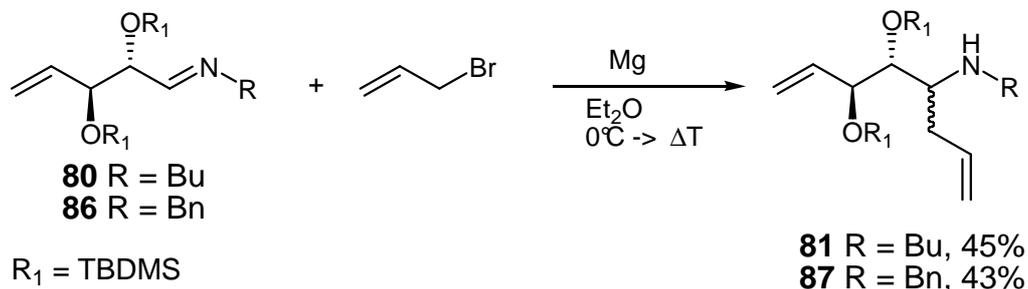


Abbildung 4-15: Darstellung der Homoallylamine **81** und **87**

Die stereoselektive Addition der Grignardreagenzien an **80** sowie **86** lässt sich möglicherweise wegen des hohen sterischen Anspruch der OTBDMS - Gruppe in  $\alpha$  - Position<sup>[78, 134]</sup> erklären. Aber auch chelatisierende Wechselwirkungen zwischen Imin, -OTBMS - Gruppe und dem Grignardreagenz sind nicht vollkommen ausgeschlossen. Nähere Untersuchungen, sowie die Bestimmung der absoluten Stereokonfiguration über Röntgenstrukturanalysen sind in zukünftigen Arbeiten von Nöten.

In ersten Experimenten stellt sich die Umsetzung der Homoallylamine **81** sowie **87** in ihre *N*-Chloraminderivate, insbesondere in der Charakterisierung der NMR-Spektren, wegen ihrer Komplexität als schwierig heraus. Eine temporäre Bildung der gewünschten *N*-Chloramine kann aber durch In-situ Umsetzungen mit TBAI zu den gewünschten 3-Chlorpiperidinverbindungen bestätigt werden (vgl. Abbildung 4-16).

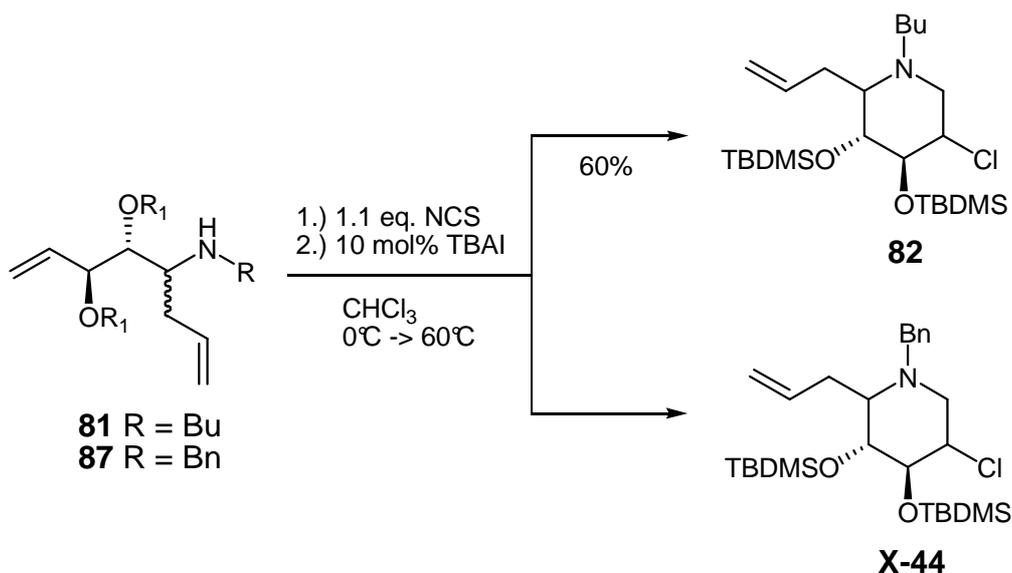


Abbildung 4-16: Komplexere 6-Allyl-3-Chlorpiperidine

Das n-Butyl-3-Chlorpiperidinderivat **82** wird über diesen Reaktionsweg in Ausbeuten von 60% als Diastereomengemisch isoliert und NMR-Spektroskopisch charakterisiert. Eine abschließende Bestimmung der Stereokonfiguration der Allylgruppe bzw. des Chlorids kann noch nicht mit Sicherheit belegt werden. Weitere analytische Charakterisierung über Röntgenstrukturanalysen oder mögliche Derivatisierungen, wie z.B. die Entschützung der sekundären Hydroxygruppen am Piperidingerüst sollten in Zukunft genauere Ergebnisse liefern.

Von der Benzylverbindung **87** ist im NMR-Spektrum sowie über GC-MS Methoden eine erfolgreiche Umsetzung zum Cyclisierungsprodukt zu beobachten, allerdings können zum jetzigen Zeitpunkt die NMR-Signale nicht ausreichend zugeordnet werden. Möglicherweise handelt es sich um ein Gemisch aus 3-Chlorpyrrolidin und 3-Chlorpiperidin **X-44** (vgl. Abbildung 4-16).

Von großem Interesse ist eine mögliche Hydrierung und Entfernung der benzylichen Schutzgruppe von **X-44** zum freien sekundären Amin. Ein erster Versuch der Entschützung des tertiärenamins **X-44** mit Pd/C und Wasserstoff zeigt nicht das gewünschte Resultat, sondern lediglich die ebenfalls erwartete Reduktion des terminalen Alkens zu **X-45** (vgl. Abbildung 4-17).

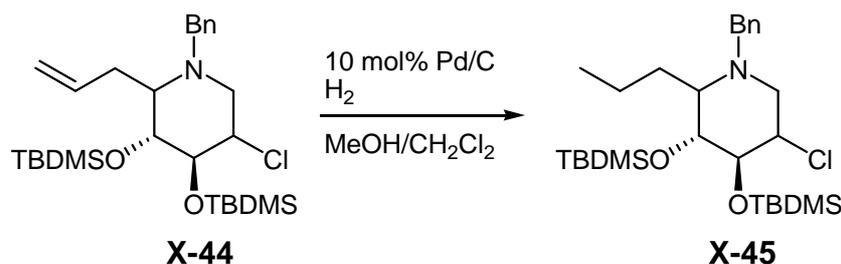
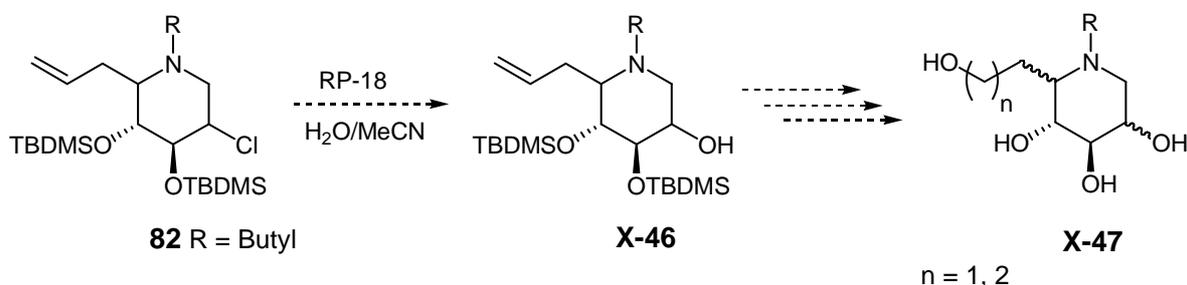


Abbildung 4-17: Reduktion des terminal Alkens X-44

Weitere Versuche und eine Modifizierung der Reaktionsbedingungen, sowie der Synthesesequenz sollten aber das gewünschte am Amin entschützte Produkt liefern.

Zukünftige Experimente sollten zeigen, ob **82** sich an der Allylposition möglicherweise durch Ozonolyse<sup>[86, 106-108]</sup> oder Hydroborierung<sup>[105]</sup> in ein für die Darstellung der Azinomycin Analoga (vgl. Abbildung 4-1) interessantes Verknüpfungsprodukt überführen lässt.

Neben der Derivatisierung der Allylgruppe sollte es möglich sein, wie in Kapitel 3.2.3 beschrieben, das Alkylchlorid **82** über die sehr milden HPLC - Methoden mit einer RP-18 Säule und H<sub>2</sub>O/Acetonitril als Eluent in die Hydroxyverbindung **X-46** (vgl. Abbildung 4-18) zu überführen.

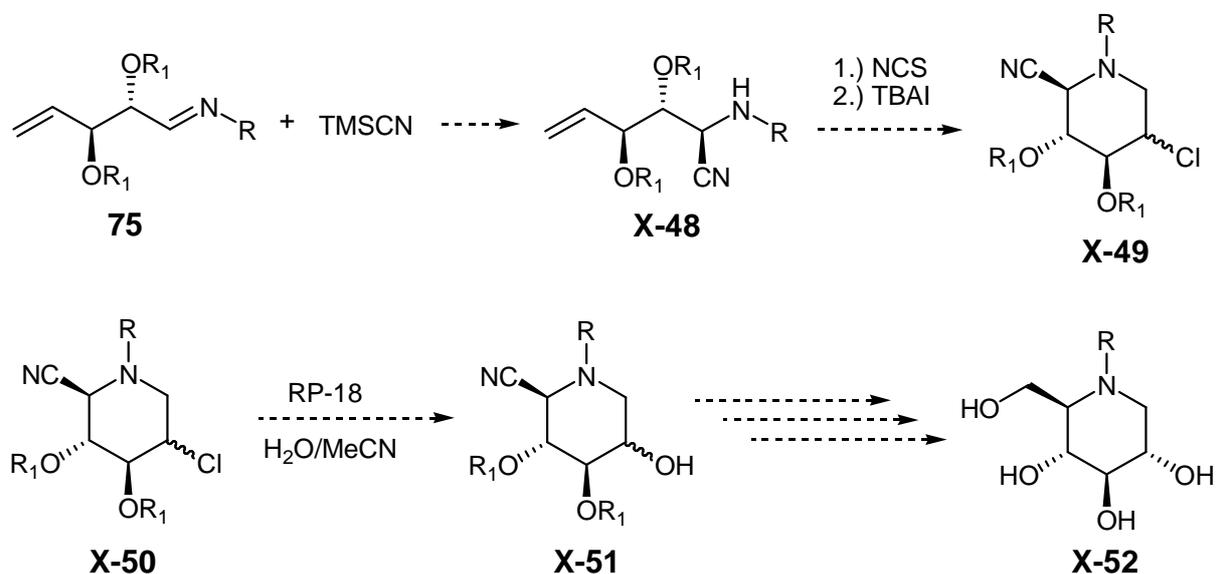
Abbildung 4-18: Mögliche Synthese von derivatisierten Azazuckern aus **82**

Nach Entschützung der Hydroxygruppen sowie Derivatisierung des terminalen Alkens könnte ein neuartiger stereoselektiver Zugang zum 1-Deoxynojirimycin<sup>[43, 122, 123, 126]</sup> ähnlichen Azazucker **X-47** gefunden sein.

Damit kann gezeigt werden, dass die entwickelte Methode der Eintopf ausgeführten Iodid-katalysierten Cyclisierung komplexerer in-situ dargestellter ungesättigter *N*-Chloramine für die Synthese geschützter Azazuckervorläufer, ähnlich dem 1-Deoxynojirimycin<sup>[43, 122, 123, 126]</sup>, geeignet ist.

Um die in diesem Kapitel beschriebenen Syntheserouten zu verfeinern, ist die in Abbildung 4-19 gezeigte Reaktionssequenz in Vorbereitung. Diese sollte zu Azazuckern führen, die in der Molekülstruktur, sowie den Stereoinformationen mit der des HIV-Aktiven NB-DNJ<sup>[43, 44]</sup>

sowie des Hepatitis B Virus inhibierenden *N*-Nonyl-DNJ<sup>[43, 135]</sup> (vgl. Abbildung 4-19) übereinstimmt.



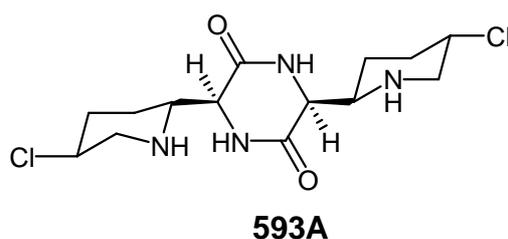
**NB-DNJ** R = Bu  
**N-Nonyl-DNJ** R = Nonyl  
 R<sub>1</sub> = TBDMS

**Abbildung 4-19: Asymetrische Synthesesequenz für die Darstellung von NB-DNJ sowie N-Nonyl-DNJ mit 75 aus Startverbindung**

Für die Darstellung von *N*-Butyl-1-Deoxynojirimycin (NB-DNJ) wird das Imin **75** mit TMSCN zum sekundären Amin **X-48** umgesetzt. Durch den hohen sterischen Anspruch der benachbarten OTBDMS - Gruppe sollte es zu einer *anti*-Stereokonfiguration kommen. Ist dies nicht der Fall, könnten möglicherweise chirale Ligandensysteme<sup>[76, 87, 89, 90]</sup> die Stereoinformation des Cyanidangriffs steuern. Eine Überführung des Amins in sein ungesättigtes *N*-Chloramin und die anschließende radikalisch oder wie in Abbildung 4-19 beschriebene Iodid-katalysierte Cyclisierung sollte das Cyanid funktionalisierte 3-Chlorpiperidin **X-49** in hohen Diastereoselektivitäten liefern. Der Alkylchlorid - Austausch in einen sekundären Alkohol **X-50** auf einer RP-18 Säule mit H<sub>2</sub>O/MeCN als Eluent sowie die saure Hydrolyse des Nitrils mit anschließender Reduktion zum primären Alkohol könnte nach Entschützung die Zielverbindung **X-51** (vgl. Abbildung 4-19) liefern.

## 5 Darstellung von 593A und vereinfachte Modelle

Neben der Darstellung von DNA-Alkylierenden vereinfachten Azinomycin Analoga über die Cyclisierung ungesättigter *N*-Chloramine ist mir im Verlauf der Arbeit der Naturstoff 593A aufgefallen, der ebenfalls DNA alkyliert und einen Doppelstrangbruch bewirkt. Ich habe daher damit begonnen, Syntheserouten zu 593A sowie strukturell ähnlichen Verbindungen zu erproben (vgl. Abbildung 5-1).



**Abbildung 5-1: Das mit zwei 3-Chlorpiperidinen funktionalisierte 593A**

Die Verbindung 593A wurde erstmals 1970 aus den Erdmikroorganismen *Streptomyces griseoluteus*<sup>[39]</sup> isoliert und seine Molekülstruktur 1973<sup>[91]</sup> vorgeschlagen sowie 1976<sup>[136, 137]</sup> endgültig über Röntgenstrukturanalysen bestätigt.

Aufgrund der beiden 3-Chlorpiperidine des 593A's zeigt auch diese Verbindung hohe Alkylierungsreaktivitäten/Quervernetzungen mit DNA - Molekülen. So wurden in den 70'er und 80'er Jahren eine Vielzahl von unterschiedlichen Aktivitäten wie z.B. die Unterdrückung des Wachstums von Krebszelllinien sowie eine positive Behandlung gegen Leukämie<sup>[42]</sup> bei der Anwendung von 593A entdeckt. Auffallend ist, dass in den letzten Jahren keine weiteren klinischen Tests durchgeführt wurden, was womöglich an dem schwierigen synthetischen Zugang zu 593A liegt. So sind bis zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige erfolgreiche Syntheserouten<sup>[40, 41]</sup> bekannt.

Über die in der Arbeitsgruppe *Göttlich* und dieser Arbeit weiter entwickelte Methode der doppelten Iodid-katalysierten Cyclisierung von ungesättigten *N*-Chloraminen zu *bis*-3-Chlorpiperidinen wie in 593A enthalten, soll ein neuartiger Syntheseweg des biologisch aktiven Naturstoffs (vgl. Abbildung 5-2) gefunden werden.

Ausgehend von *L*-Serin als preiswertes Startmaterial sollte sich ein *N*-geschütztes Piperazin-2,5-dion **X-53**<sup>[138]</sup> darstellen lassen (vgl. Abbildung 5-2). Nach Oxidation der Hydroxylgruppen zum Dialdehyd werden mittels Grignard-Reaktion oder stereoselektiver Addition von Organo-Zink-Reagenzien die Butenylketten eingeführt und schließlich die Hydroxylgruppen gegen Aminderivate zu **X-54** ausgetauscht. Die Aminierung kann dabei sowohl über eine Substitution als auch eine Oxidation gefolgt von einer reduktiven Aminierung<sup>[45]</sup> erfolgen, so

dass genügend Möglichkeiten existieren, die Stereochemie an den neu gebildeten Stereozentren zu steuern.

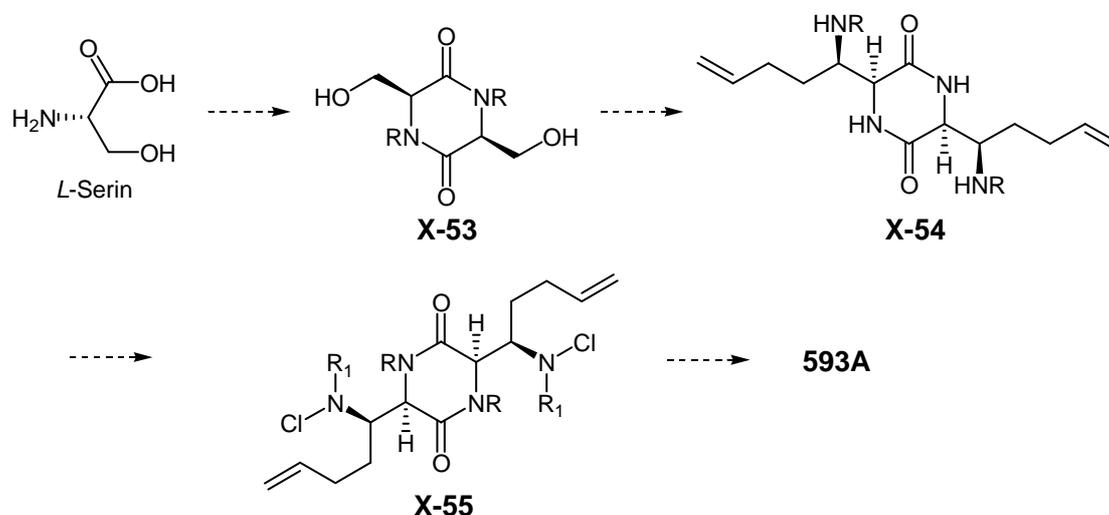


Abbildung 5-2: Reaktionsweg für die Darstellung von 593A ausgehend von L-Serin

Aus dem Diamin sollte sich einfach das ungesättigte *bis-N*-Chloramin **X-55** als Cyclisierungsvorläufer darstellen lassen. Die abschließende radikalisch induzierte oder Iodid-katalysierte Cyclisierung sollte stereoselektiv zum geschützten *bis*-3-Chlorpiperidinderivat führen und nach Entfernung der Schutzgruppen der die gewünschte Synthese des Naturstoff 593A gelingen (vgl. Abbildung 5-2).

Um das aufgestellte Konzept zu testen, wird zuerst das enantiomerenreine L-Serinanhydrid **94** für eine anschließende Oxidation benötigt. Für die Darstellung von **94** wird L-Serin zunächst mit Methanol im sauren Medium zum Hydrochlorid **93** in Ausbeuten von 71% verestert. Zugabe von Natriummethylat in Methanol überführt das Hydrochlorid **93** in den freien L-Serinmethylester. Nach Zugabe von Et<sub>2</sub>O und Filtration, wird das Lösungsmittel entfernt, wobei mit der Zeit das L-Serinanhydrid **94** als farbloser Feststoff auskristallisiert (vgl. Abbildung 5-3).

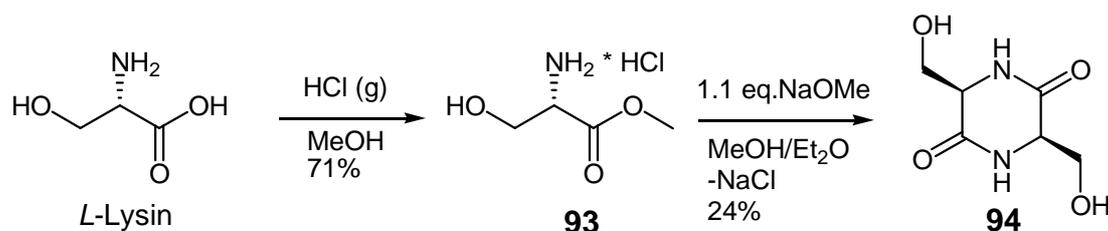
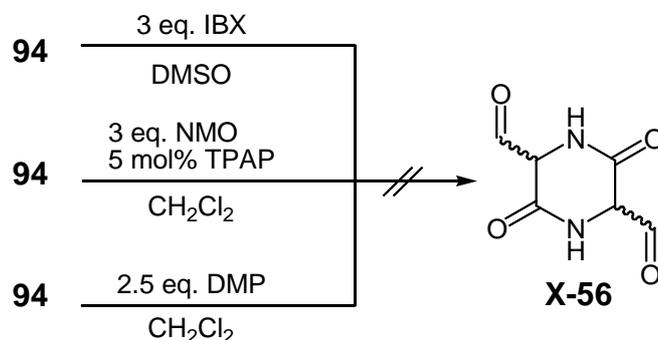


Abbildung 5-3: Darstellung des Piperazin-2,5-dions **94**

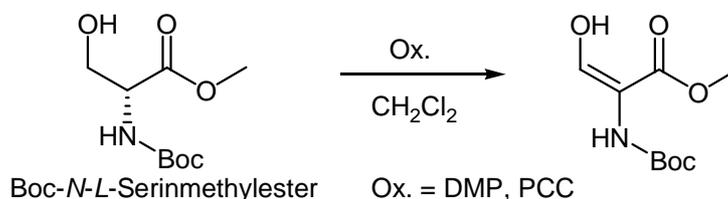
Das enantiomerenreine Diol **94** sollte im nächsten Schritt zum *bis*-Aldehyd **X-56** oxidiert werden, um anschließend direkt mit zwei Äquivalenten Homoallylgrignard abzureagieren.

Leider zeigen die verschiedensten Oxidationsmethoden<sup>[58, 139]</sup> keinen Erfolg, sondern teilweise eine Enolbildung und somit Epimerisierung der für die Darstellung von 593A essentiellen Stereoinformationen (vgl. Abbildung 5-4).



**Abbildung 5-4: Unterschiedliche Oxidationsmethoden für die Synthese eines *bis*-Aldehyds**

Möglicherweise sind die ungeschützten Amidgruppen von **94** ausschlaggebend für die fehlgeschlagene Oxidation. Allerdings ist der experimentelle Aufwand relativ langwierig und schwierig das Amid selektiv zu schützen und die für die Oxidation benötigten primären Hydroxylgruppen zu erhalten. Würde z.B. eine selektive Boc-Schätzung der Amidfunktionen möglich sein, wäre die nächste Frage, ob während der Oxidation keine Epimerisierung auftritt. Zur Klärung wird eine Oxidation mit PCC sowie DMP an einem kommerziell erhältlichen geschützten *L*-Lysin-derivat durchgeführt (vgl. Abbildung 5-5).

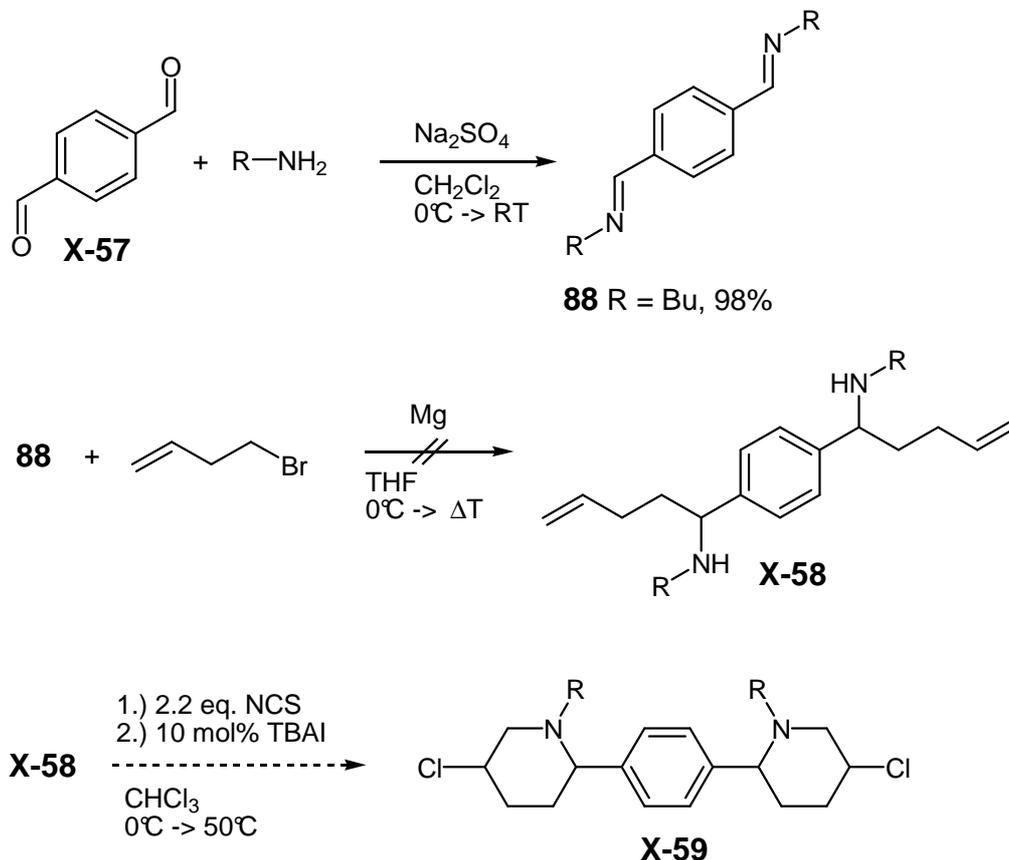


**Abbildung 5-5: Oxidation von Boc-*N-L*-Serinmethylester**

Die Oxidation von Boc-*N-L*-Serinmethylester zum gewünschten Aldehyd schlägt sowohl bei der toxischen Cr(VI) - Variante mit Pyridinium Chlororomat (PCC) wie auch über die hypervalenten Iodspezies mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) fehl. Es ist allein eine Oxidation zum Enol zu beobachten, wobei das gewünschte Stereozentrum racemisiert. Wird dieses Ergebnis auf ein *N*-Boc geschütztes Modell von **94** übertragen, sollten vergleichbare Ergebnisse wie in Abbildung 5-5 und somit ein Scheitern dieser Syntheseroute das Resultat sein.

Um die Syntheseroute nicht komplett zu verwerfen und weitere Erfahrungen im Aufbau von *bis*-3-Chlorpiperidinen zu sammeln, werden in dieser Arbeit 593A ähnliche Modelle, mit einem zentralen 6 gliedrigen Ringsystem versucht darzustellen.

Zuerst sollte ein aromatisches System ausgehend von Terephthalaldehyd **X-57** mit einem primären Amin zum *bis*-Imin führen (vgl. Abbildung 5-6). Eine darauffolgende Umsetzung des Imins mit einem Überschuss an Homoallylgrignard sollte zum sekundären ungesättigten Diamin **X-58** führen, welches sich leicht in sein *bis*-*N*-Chloramin überführt und zum gesuchten *bis*-3-Chlorpiperidin **X-59** cyclisieren lassen sollte (vgl. Abbildung 5-6).



**Abbildung 5-6: Versuch der Darstellung des über die 6 - Position verbrückten *bis*-3-Chlorpiperidins X-59**

Die Darstellung des *bis*-Imins **88** verläuft nahezu in quantitativen Ausbeuten. Leider schlägt schon die anschließende zweifache Einführung der Butenylketten über eine Grignardreaktion zu **X-58** fehl. Möglicherweise ist selbst die Elektrophilie des benzylichen Butylimins **88** nicht ausreichend um mit dem nukleophilen Homoallylgrignard eine Additionsreaktion einzugehen (vgl. Abbildung 5-6).

Um zum gewünschten Ziel der Addition von zwei Homoallylgrignardreagenzien zu gelangen, wird die Reaktionssequenz nicht nur bei der Wahl von einem aromatischen Modell auf ein zentrales Cyclohexangerüst geändert, sondern die Grignardreagenzien greifen nun jeweils an einem reaktiveren Aldehyd an. Anschließend sollen die entstandenen sekundären Alkohole in gute Abgangsgruppen überführt und über nukleophile Substitutionen in Amine

überführt werden. Die Darstellung der *bis*-*N*-Chloramine und die abschließende Cyclisierung soll analog, wie in Abbildung 5-6 beschrieben, durchgeführt werden.

Als Ausgangsverbindung wird *trans*-1,4-Cyclohexandimethanol **X-60** durch verschiedene Oxidationsmethoden in den *bis*-Aldehyd **89** überführt. Die besten Ergebnisse in Hinsicht auf Ausbeute und Erhalt der Stereoinformationen werden über eine Swernartige-Oxidation<sup>[140-142]</sup> mit einem SO<sub>3</sub> \* Pyridin - Komplex in Gegenwart von Et<sub>3</sub>N und DMSO in Dichlormethan bei Raumtemperatur erhalten (vgl. Abbildung 5-7)

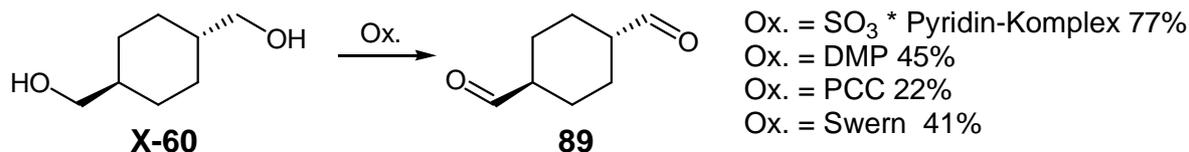


Abbildung 5-7: Zweifache Oxidation von *trans*-1,4-Cyclohexandimethanol

Die Addition von Homoallylbromid an **89** in der Gegenwart von Mg-Spänen liefert das ungesättigte Diol **90** als Diastereomerenmischung in Form eines farblosen Feststoffs (vgl. Abbildung 5-8) in sehr gute Ausbeuten von 89%.

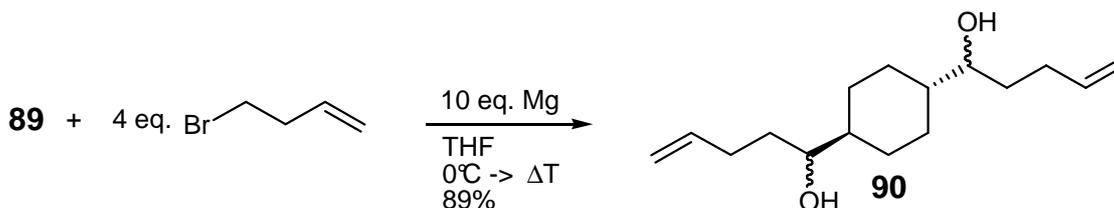


Abbildung 5-8: Umsetzung von **89** mit einem Überschuss an Homoallylgrignard

Die Diastereomere lassen sich durch Umkristallisation teilweise trennen, wobei in zukünftigen Experimenten die Diastereomerenanreicherung sowie Charakterisierung optimiert werden muss. Hier wäre eine Addition von Zink - Reagenzien<sup>[143]</sup> denkbar.

Mit Tosylchlorid sowie Mesylchlorid wird das Diol **90** in das jeweilige *bis*-Tosylat **92** oder *bis*-Mesylat **91** überführt (vgl. Abbildung 5-9).

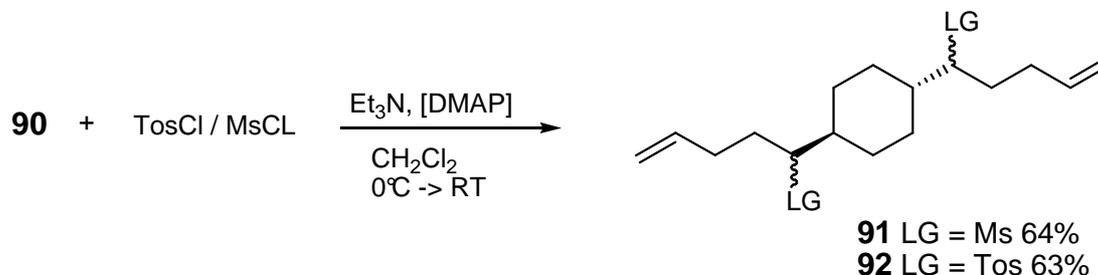


Abbildung 5-9: Überführung der Hydroxylfunktionen von **90** in gute Abgangsgruppen

Diese guten Abgangsgruppen sollen im nächsten Syntheseschritt gegen ein primäres Amin sowie Ammoniak ausgetauscht werden. Die Umsetzung vom *bis*-Tosylat **92** mit *n*-Butylamin

als Lösungsmittel bei 60°C zeigt eine teilweise Umsetzung zum *bis*-Amin **X-61** (vgl. Abbildung 5-10), allerdings stellt sich die Reinigung und analytische Charakterisierung des Produktes als schwierig heraus. Leider zeigt auch die direkte Umsetzung des ungereinigten *bis*-Amins **X-61** mit NCS zum gewünschten unpolaren ungesättigten *bis*-*N*-Chloramin **X-62** in ersten Versuchen keinen Erfolg.

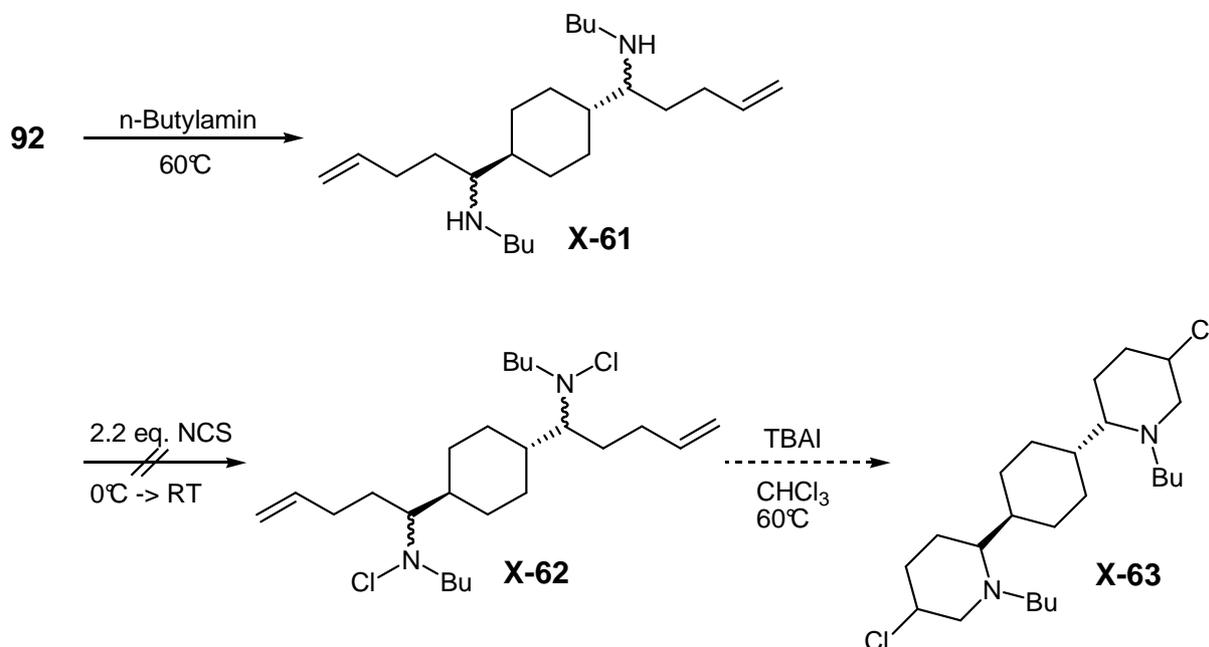


Abbildung 5-10: Umsetzung von **92** mit *n*-Butylamin

Weitere Versuche, unter optimierten Reaktionsbedingungen, sollten zum gewünschten Cyclisierungsvorläufer **X-62** und später zum *bis*-3-Chlorpiperidin **X-63** führen.

Bei der Überführung des *bis*-Mesylats **91** mit Ammoniak ins primäre Diamin **X-64** könnten nach erfolgreicher Transformierung eine größere Variationsvielfalt, wie z.B. unterschiedliche abspaltbare Schutzgruppen am primären Diamin **X-64** eingeführt werden (vgl. Abbildung 5-11).

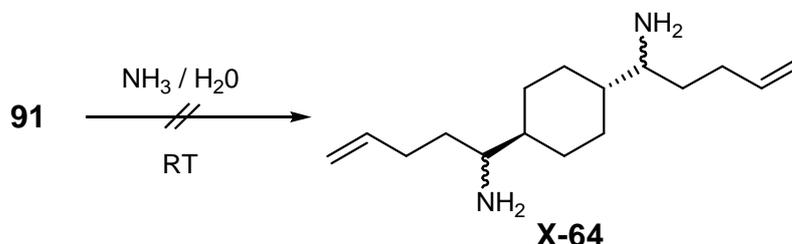


Abbildung 5-11: Versuch der Überführung von **91** ins Diamin **X-64** mit wässriger Ammoniak-Lösung

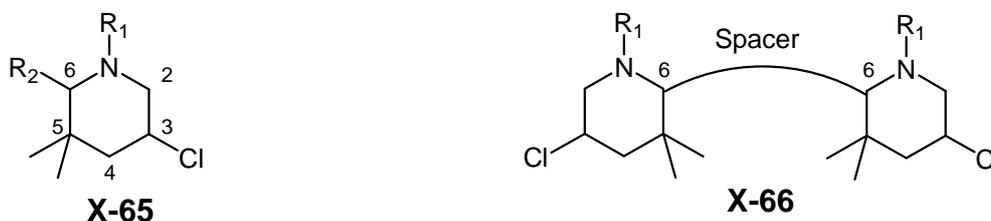
Aber auch hier zeigen die gewählten Reaktionsbedingungen für die Synthese des gewünschten Diamins **X-64** aus **91** keinen Erfolg.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war die Darstellung neuartiger *bis*-3-Chlorpiperidine durch Cyclisierung von ungesättigten *N*-Chloraminen, sowie die Untersuchung ihrer Anwendungspotentiale in der Alkylierung/Quervernetzung von DNA und der Erzeugung eines Doppelstrangbruchs. Vor allem sollte ein auf Azinomycin basierendes vergleichbares System mit zwei elektrophilen Zentren (3-Chlorpiperidine) in optimalen Positionen und Abständen gefunden werden.

Neben der Darstellung sowie den biochemischen Versuchen für die Alkylierungseffektivitäten dieser „DNA-Scheren“ können auch erste Ansätze zur Darstellung von Azazuckern, insbesondere NB-DNJ (vgl. Abbildung 4-18) ähnliche Verbindungen erfolgreich beschrieben werden.

Ein großer Unterschied ist bereits bei der Synthese der verbrückten *bis*-3-Chlorpiperidine **X-66** festzustellen, denn die Darstellungsverfahren für Verknüpfungsvorläufer welche in 6-Position am Piperidinheterocyclus **X-65** funktionalisiert sind, stellen sich als schwierig heraus (vgl. Abbildung 6-1).



R<sub>1</sub> = Butyl, Benzyl

R<sub>2</sub> = Allyl, Vinyl, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, 2-Methyl-1,3-dioxolan

**Abbildung 6-1: Über die 6-Position verbrückte *bis*-3-Chlorpiperidine X-66 und ihre Vorläufer X-65**

Allein die Allylderivate **19** sowie **23** (vgl. Abbildung 6-2) zeigen, zukünftige potente Möglichkeiten für weitere Umfunktionalisierungen zu **X-25** und **X-26** mit möglicher abschließender Verknüpfung zu den gewünschten *bis*-Elektrophilen **X-65** (vgl. Abbildung 6-1).

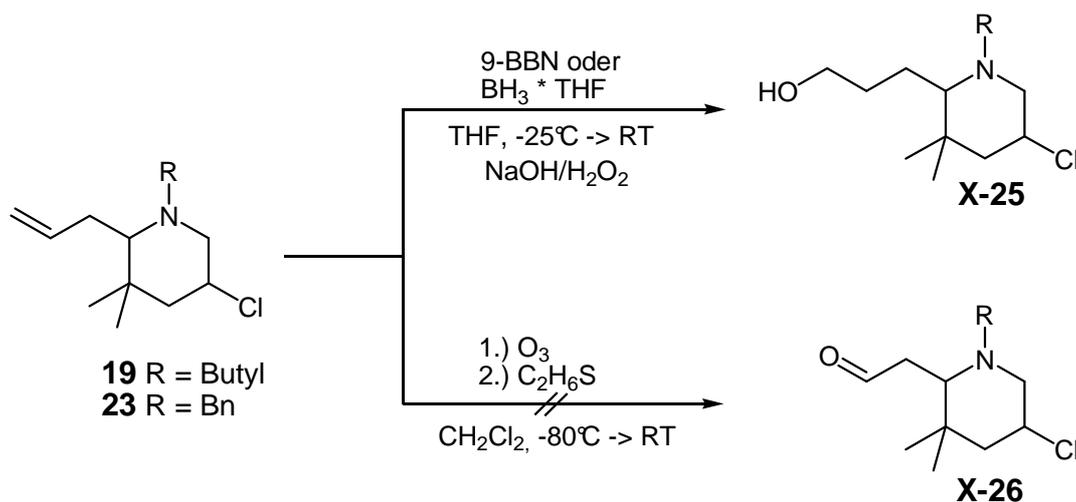
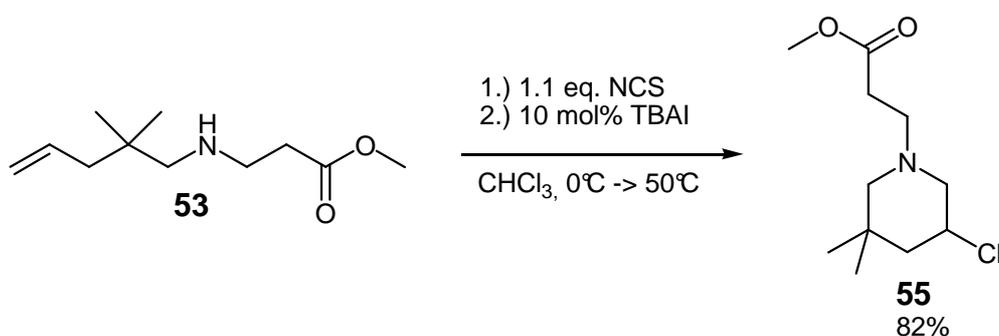


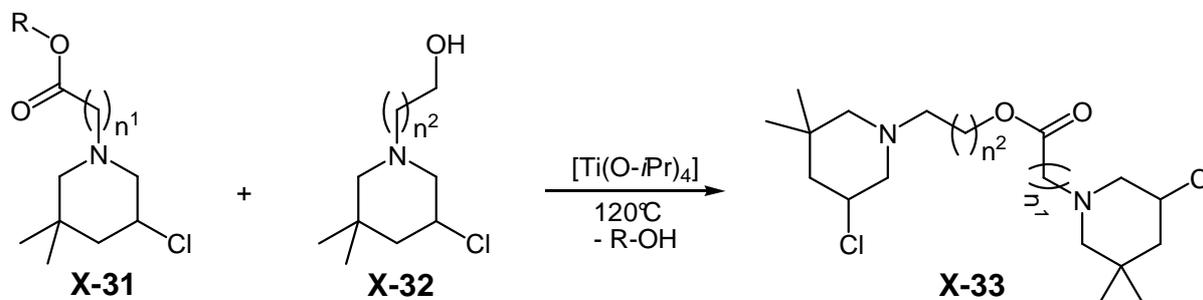
Abbildung 6-2: Mögliche Verknüpfungsvorläufer X-25 und X-26

Folglich mussten neue Synthesekonzepte entwickelt werden.

Das erste Konzept sieht ausgehend vom ungesättigten Aldehyd **1** eine jeweils dreistufige Synthese vor. Im ersten Schritt wird **1** durch reduktive Aminierung mit Natriumtriacetoxyborhydrid in die jeweiligen ungesättigten Aminoalkohole **56**, **61** (vgl. Abbildung 3-24) bzw. -ester **47**, **50**, **53** (vgl. Abbildung 3-25) mit unterschiedlichen Abständen zwischen den Funktionalitäten in sehr guten Ausbeuten überführt. Bei der Umsetzung dieser ungesättigten Amine mit 1.1 Äquivalenten NCS werden die *N*-Chloramine als Cyclisierungsvorläufer erhalten. Im dritten Schritt werden die Verknüpfungsvorläufer, die über den *N*-funktionalisierten 3-Chlorpiperidine, durch Iodid-katalysierte Cyclisierung von ungesättigten *N*-Chloraminen mit TBAI dargestellt. Für die Esterderivate kann die Synthesesequenz durch eine neuartige in-situ Umsetzung um eine Stufe reduziert werden. Das mit NCS generierte *N*-Chloramin **53** wird hierzu ohne Aufarbeitung direkt mit 10 mol% TBAI als Katalysator in Chloroform in das esterfunktionalisierte 3-Chlorpiperidin **55** überführt (vgl. Abbildung 6-3).

Abbildung 6-3: in-situ Umsetzung des ungesättigten Amins **53** zum esterfunktionalisierten 3-Chlorpiperidines **55**

Die Verknüpfung von zwei über die Stickstoffposition funktionalisierte 3-Chlorpiperidine verläuft durch Umsetzung der Esterderivate **X-31** mit einem Überschuss an mit primären Hydroxylgruppen versehenen 3-Chlorpiperidinen **X-32** durch Umesterung in Gegenwart von Titan-tetraisopropoxid (vgl. Abbildung 6-4).



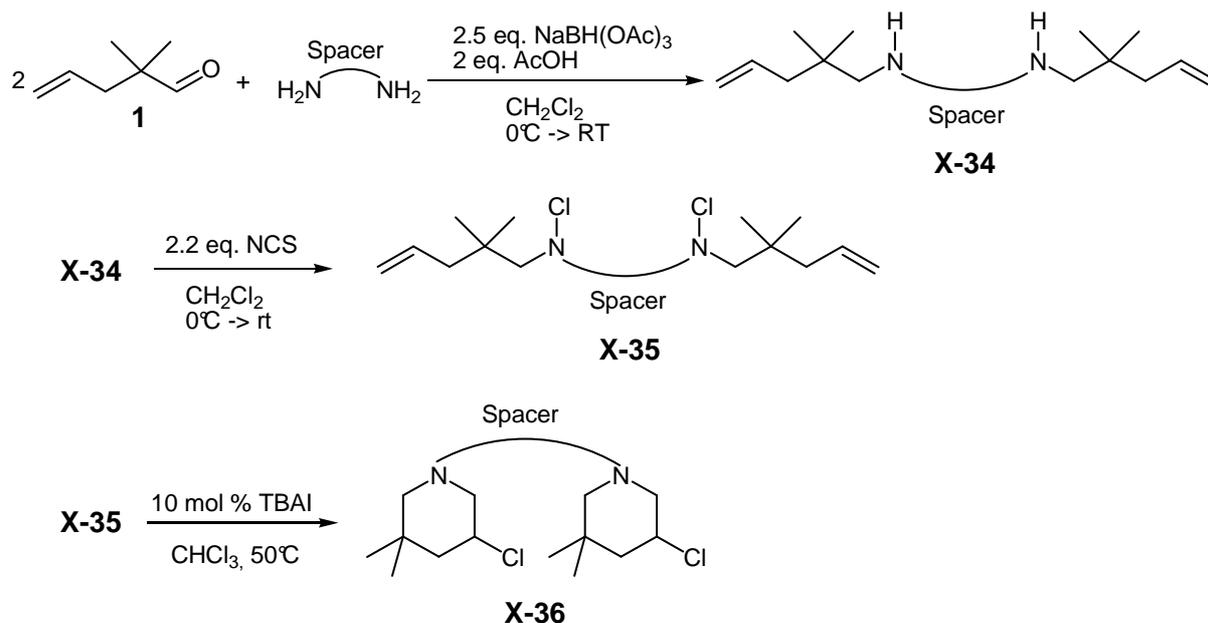
**Abbildung 6-4: Darstellung von esterverbrückten bis-3-Chlorpiperidinen durch Umesterung**

So kann eine neue Substanzklasse von esterverbrückten bis-3-Chlorpiperidine **X-33** mit unterschiedlichen Spacerlängen, ähnlich dem Azinomycin, zwischen den intermediären elektrophilen Aziridiniumionen für die Quervernetzung durch Alkylierung von DNA in guten Ausbeuten synthetisiert werden.

Das zweite, besonders hervorzuhebende Konzept, bezieht sich auf einen völlig neuen, sehr einfach zugänglichen und eleganten Weg für die Darstellung von über den Stickstoff verknüpfter bis-3-Chlorpiperidine.

Durch die Umsetzung von unterschiedlichen primären Diaminen mit zwei Äquivalenten **1** in einer reduktiven Aminierung werden bis-ungesättigte Amine **X-34** unterschiedlicher Kettenlängen sowie der Art der Kohlenstoffspacer zwischen den beiden Aminfunktionen in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten (vgl. Abbildung 6-5).

Die anschließende Umsetzung dieser bis-ungesättigten Diamine **X-34** mit 2.2 Äquivalenten NCS ergibt die relativ stabilen und isolierbaren bis-N-Chloramine **X-35** in guten Ausbeuten. Bei der abschließenden neuartigen doppelten Iodid-katalysierten Cyclisierung dieser ungesättigten bis-N-Chloramine zu den gesuchten bis-3-Chlorpiperidinen **X-36**, zeigt die Verwendung von 10 mol% TBAI als Katalysator die besten Resultate (vgl. Abbildung 6-5).



Spacer = C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>; C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>; C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>; C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>; Cyclo C<sub>6</sub>H<sub>10</sub> (1,4); 1,4-*bis*(Methyl)benzol, "Lysin"

#### Abbildung 6-5: Neuartige Iodid-katalysierte Cyclisierung von ungesättigten *bis-N*-Chloraminen

Auf diese Weise können eine Vielzahl von bifunktionellen Elektrophilen **X-36** mit unterschiedlichen Abständen zwischen diesen alkylierenden Zentren dargestellt werden. Neben der Variation des Abstands, können auch aromatische Gruppen sowie ein Cyclohexangerüst als Spacer eingeführt werden.

Durch diese Darstellungsmethode konnte in Verbindung mit den esterverbrückten *bis*-3-Chlorpiperidinen wurde eine wichtige Versuchsreihe für die durchgeführten biochemischen Messungen in Bezug auf die doppelte alkylierende Wirkung der unterschiedlich substituierten Aziridiniumionen auf DNA erarbeitet. So zeigen die dargestellten *bis*-3-Chlorpiperidine eine signifikant messbare höhere einfache Alkylierungseffektivität als ihre monomeren Verwandten. Neben der Eigenschaft der Monomere DNA einfach zu alkylieren, zeigen die *bis*-3-Chlorpiperidine auch die angestrebte Generierung eines Doppelstrangbruchs, also eine Quervernetzung der DNA durch intermediär gebildeten Aziridiniumionen. Die biochemischen Messungen belegen, dass der Abstand zwischen den beiden elektrophilen 3-Chlorpiperidinen einen erheblichen Einfluss auf die Effektivität dieser Quervernetzung hat. So ist bei den Verbindungen **27** sowie **31** mit den kürzeren Abständen zwischen den intermediär gebildeten Aziridiniumionen eine geringere Quervernetzungsrate als bei den längeren Homologen **35** und **39** (vgl. Abbildung 6-6) sowie den esterverbrückten Derivaten **64**, **65**, **66** und **67** (vgl. Abbildung 6-4) zu beobachten. Die geringen Effektivitäten für die Erzeugung eines Doppelstrangbruchs der Verbindungen **39** und insbesondere **35** liegt womöglich an dem nicht Erreichen der nukleophilen N7-Positionen der Guaninbasenpaare der korrespondierenden DNA-Stränge der Doppelhelix.

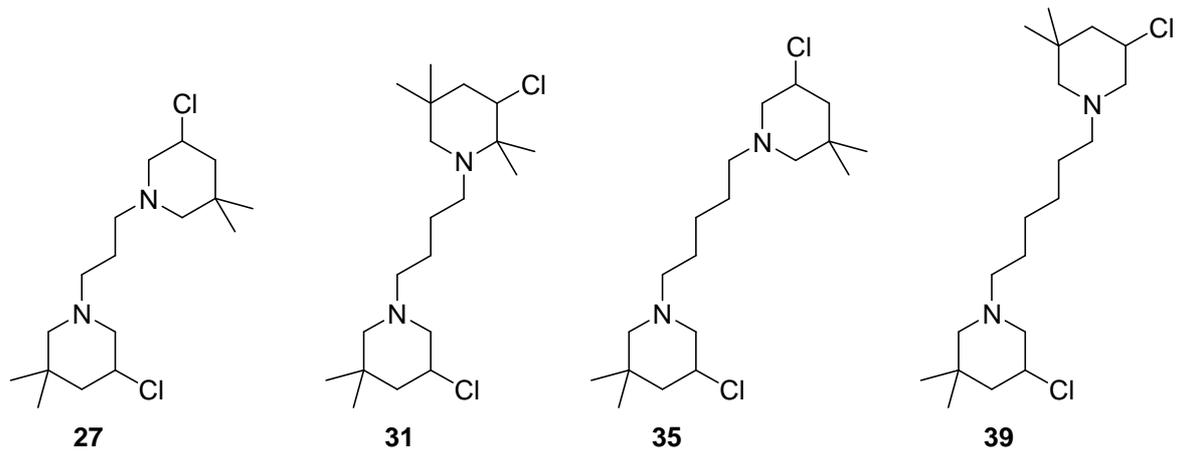


Abbildung 6-6: Aliphatisch verbrückte *bis*-3-Chlorpiperidine

Sehr gute Resultate hingegen liefern die Verbindungen **35** und **39**. Der Abstand zwischen den beiden 3-Chlorpiperidinen scheint im Vergleich mit der Azinomycin-Leitstruktur, optimal für eine Quervernetzung. Diese Ergebnisse können nicht nur aus den biochemischen Versuchen gewonnen werden, sondern es konnte von dem butylverbrückten *bis*-3-Chlorpiperidin **39** über Röntgenstrukturanalysen eine Molekülstruktur erhalten werden (vgl.

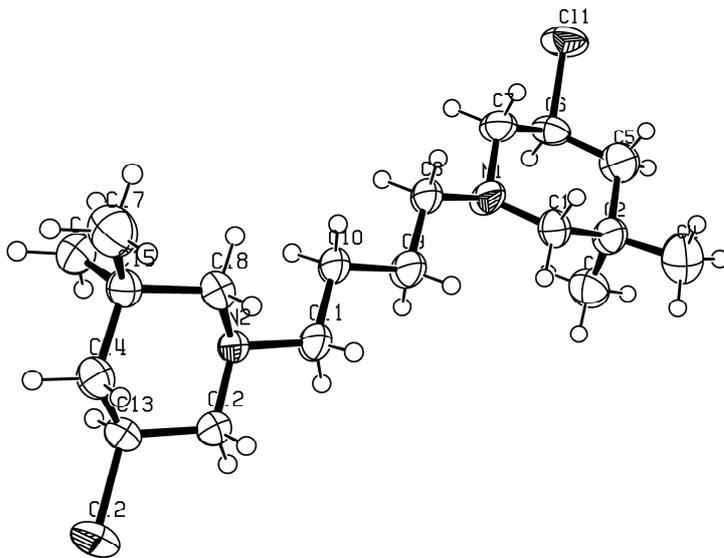


Abbildung 6-7: Molekülstruktur von **39**

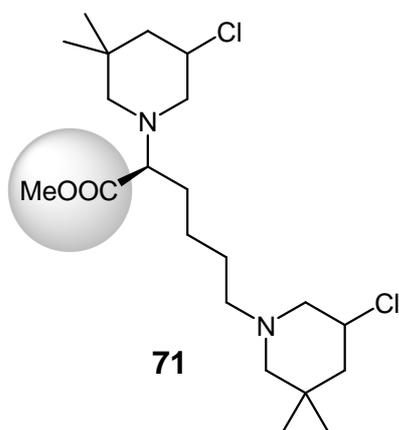
Abbildung 6-7). Über diese Struktur von **39** wurde ein Abstand zwischen den beiden elektrophilen Zentren von 8.59 Å bestimmt, wodurch der von Coleman und Alcaro<sup>[112, 121]</sup> beschriebene Mindestabstand der Guaninbasenpaare in einer B-Form DNA von 8.5 Å so gerade überschritten wird. Der Abstand der elektrophilen Zentren der Azinomycin-Leitstruktur (vgl. Abbildung 3-61) wurde durch Shipman<sup>[29]</sup> über die

Molekülstruktur auf einen Abstand der elektrophilen Zentren von 8.70 Å bestimmt. Dieser Abstand sollte mit denen der Verbindungen **35** sowie **39** übereinstimmen, was die höheren Aktivitäten dieser einfachen *bis*-3-Chlorpiperidine für eine Quervernetzung erklärt. Nähere Untersuchungen, insbesondere Röntgenstrukturanalysen von **35** und **39**, sollten diese These in zukünftigen Arbeiten unterstreichen. Neben den Abständen der elektrophilen Zentren durch die Molekülstruktur der *bis*-3-Chlorpiperidine kann nicht nur eine Selektivität in der äquatorialen Ausrichtung des Cl bei der Iodid-katalysierten Cyclisierung von ungesättigten *N*-

Chloraminen belegt werden, sondern auch die bevorzugte Bildung des Piperidinrings im Gegensatz zum Pyrrolidin-Isomer.

Im Fall der esterverbrückten *bis*-3-Chlorpiperidine **64**, **65**, **66** und **67** (vgl. Abbildung 6-4) kann eine nahezu ähnliche Quervernetzungseffizienz wie für **35** und **39** (vgl. Abbildung 6-6) beobachtet werden, somit scheinen die enthaltenen Esterverbrückungen keinen messbaren Einfluss auf die Effektivität der Quervernetzung zu haben. Vergleichbares ist bei dem aromatisch verbrückten *bis*-3-Chlorpiperidin **46** zu erkennen, wobei hier die geringe Alkylierungsrate wahrscheinlich an dem geringen Abstand der intermediären Aziridiniumionen von 6.81 Å und dem nicht Erreichen der Guaninbasenpaare innerhalb der DNA-Doppelhelix liegt.

Ein weiterer sehr interessanter Ansatz ist die Darstellung des über „Lysin“ verbrückten *bis*-3-Chlorpiperidins **71** (vgl. Abbildung 6-8). Mit seiner Esterfunktionalität im Spacer zeigt **71**



**Abbildung 6-8: "Lysin" verbrücktes *bis*-3-Chlorpiperidin **71****

neben seiner guten Aktivität für die Generierung eines Doppelstrangbruchs ein enormes Potential für zukünftige weitere Funktionalisierungen der Estergruppe.

So sollten z.B. Naphthoatgruppen, vergleichbar mit denen des Azinomycins, mit den DNA-Molekülen in Wechselwirkung treten und zu einer verbesserten Alkylierungsrate führen. Dies wäre eine gelungene Kombination von einem optimalen/reaktivsten Abstand der elektrophilen Einheiten und einer Affinitätserhöhung des Wirkstoffs an DNA, was zugleich zu einer enormen Verbesserung der Quervernetzungseffektivität und einem darauffolgenden Doppelstrangbruch führen sollte.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden erste erfolgreiche Darstellungsmöglichkeiten von höher funktionalisierten, komplexeren, polyhydroxylierten, asymmetrischen 3-Chlorpiperidinen untersucht. Ausgehend von D-Xylose wurden zunächst einfachere in 6 - Position unsubstituierte 3-Chlorpiperidine **85** durch Iodid-katalysierte sowie radikalisch induzierte<sup>[38]</sup> Cyclisierungen von ungesättigten asymmetrischen *N*-Chloraminen **84** synthetisiert (vgl. Abbildung 6-9).

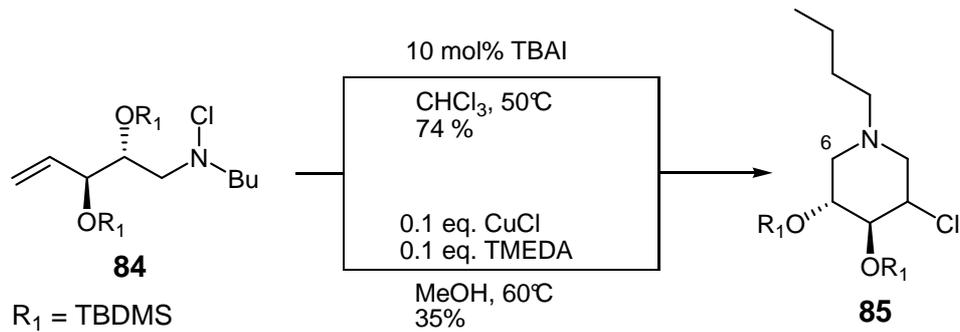


Abbildung 6-9: Darstellungsmethoden für komplexere 3-Chlorpiperidine

Aufbauend auf diesen Ergebnissen konnten durch Umsetzung der ungesättigten Imine **80** und **86** mit Allylmagnesiumbromid die Homoallylamine **81** und **87** in mäßigen Ausbeuten aber hohen Diastereoselektivitäten dargestellt werden (vgl. Abbildung 6-10).

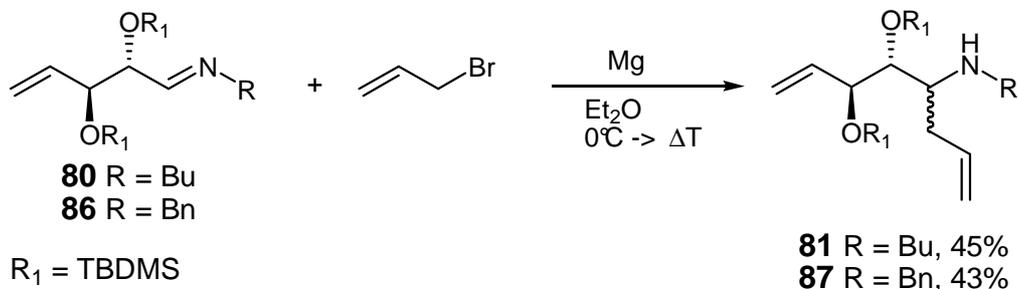


Abbildung 6-10: Darstellung von komplexen polyhydroxlierten Homoallylaminen

Die abschließende Iodid-katalysierte Cyclisierung zu den in dieser Arbeit gesuchten höherfunktionalisierten 3-Chlorpiperidinen verläuft ähnlich wie bei Verbindung **55** (vgl. Abbildung 6-3) mit 1.1 Äquivalenten NCS und 10 mol% TBAI in einer Eintopfreaktion. Verbindung **82** (vgl. Abbildung 6-11) wird auf diese Weise in einer guten Ausbeute von 60% gewonnen.

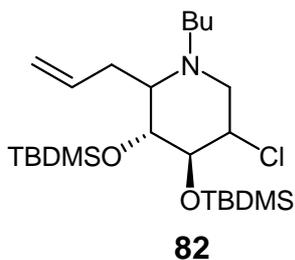


Abbildung 6-11:  
Komplexes 3-  
Chlorpiperidin **82**

Von Interesse sind diese Derivate nicht nur für die Verknüpfung über die Allylposition zu komplexeren *bis*-3-Chlorpiperidinen (ähnlich dem Azinomycin) wo ihre elektrophilen Eigenschaften zu möglichen verbesserten DNA-Scheren führen könnten. Zusätzlich ist Verbindung **82** ein exzellenter Vorläufer für die Synthese von pharmazeutisch interessanten Azazuckern<sup>[43]</sup>. In dieser Arbeit wurden erste sehr milde Reaktionswege für die Überführung des Alkylchlorids in einen sekundären Alkohol entwickelt, sowie Ansätze zur Derivatisierung der Allylposition. Nach Entschützung der Silylether sind prinzipiell NB-DNJ vergleichbare Azazucker (vgl. Abbildung 6-12) sowie weitere Derivate mit dieser Methode darstellbar.

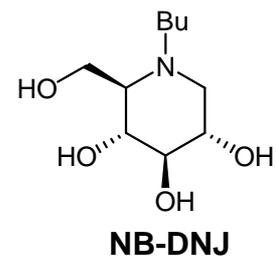


Abbildung 6-12:  
Bioaktiver  
Azazucker

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen somit eindrucksvoll, dass *bis*-3-Chlorpiperidine über den hier entwickelten Syntheseweg elegant zugänglich sind. Sie besitzen ein großes Anwendungspotential in der Erzielung eines Doppelstrangbruchs von DNA. Ihre weitere Funktionalisierbarkeit zu komplexeren *bis*-3-Chlorpiperidinderivaten, sowie in der Funktion als Vorläufer für die Synthese von Azazuckern dürfte sich diese neuartige Substanzklasse im Bereich der organischen Synthese und medizinischen Forschung etablieren.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeines

In Versuchen bei denen unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet wurde, wurden die Reaktionen grundsätzlich in ausgeheizten Reaktionsgefäßen unter Argon durchgeführt. Hierbei wurde Argon 4.8 der Firmen Air Liquide (JLU - Giessen) und Messer - Griesheim (WWU - Münster) verwendet.

### Lösungsmittel

Pentan, <sup>1</sup>Butylmethylether, Diethylether, Tetrahydrofuran und Dichlormethan wurden mittels einfacher Destillation gereinigt. Alle anderen Lösungsmittel wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Die luft- und feuchtigkeitsfreien Lösungsmittel wurden durch Erhitzen unter Rückfluss in Gegenwart eines geeigneten Trocknungsmittels und anschließender Destillation in Argon-Atmosphäre erhalten. Folgende Lösungs- und Trocknungsmittel wurden verwendet:

Diethylether:	Lithiumaluminiumhydrid
Tetrahydrofuran:	Lithiumaluminiumhydrid / Kalium
Dichlormethan:	Calciumhydrid
Toluol:	Lithiumaluminiumhydrid

### Chromatographie

Zur säulenchromatographischen Aufreinigung von Substanzen wurde Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.065 mm der Firma Merck verwendet.

Bei dünnenschichtchromatographischen Untersuchungen wurden DC-Platten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Firma Merck genutzt. Die Detektion erfolgte hierbei mittels UV - Licht ( $\lambda = 254/366$  nm) oder der Anfärbreagenzien:

- Permanganat - Lösung ( $\text{KMnO}_4$  und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in  $\text{H}_2\text{O}$ )
- Molybdätophosphorsäure - Lösung ( $\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$  in Ethanol)
- Vanillin - Lösung (Vanillin und konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in Ethanol)
- Ninhydrin - Lösung (Lösung von Ninhydrin in Ethanol)

## Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im Organisch - Chemischen Institut der JLU - Giessen mittels eines Carlo - Erba 1106 CHN durch Herrn R. Meurer ausgeführt, am Organisch - Chemischen Institut der WWU - Münster durch Frau Wingbermhöle an einem Foss - Heraeus CHN-O-Rapid.

## Massenspektrometrie

Alle hochaufgelösten massenspektrometrischen Untersuchungen erfolgten an einem Finnigan MAT95 Sektorfeld Spektrometer durch Herrn Dr. P. Reisenauer und Herrn Dr. E. Röcker, alle Electron-Spray-Ionisation-Messungen an einem Finnigan LCQDuo an der JLU - Giessen. Im Organisch-Chemischen Institut der WWU - Münster wurden die massenspektrometrischen Untersuchungen durch Herrn Dr. H. Luftmann und Frau B. Wippich an einem Quadrupolmassenspektrometer Quattro LC der Firma Micromass vorgenommen

Massenspektren mit GC - Einlass und Elektronenstoßionisation wurden an einem Gaschromatographen Hewlett Packard 6890, verbunden mit einem HP MSD5973, durchgeführt. Die dabei verwendete Säule „Zebron ZB 5“ hat die Maße 30 m \* 250 µm \* 0.25 µm.

## NMR-Spektroskopie

An der JLU - Giessen wurden sämtliche Kernmagnetresonanz-Spektren mit den Geräten AV200 und AV400 der Firma Bruker durch Frau A. Pospiech und Frau G. Stammeler bzw. auf einem AV600 durch Frau Dr. H. Hausmann aufgenommen.

Die an der WWU-Münster durchgeführten Messungen erfolgten an den Geräten AC200, AV300, AV400 der Firma Bruker bzw. auf einem UNITY plus 600 der Firma Varian durch Frau K. Voß, Herrn I. Gutowski, Herrn Dr. K. Bergander oder selbständig.

Die Angaben der chemischen Verschiebung ( $\delta$  - Skala) erfolgt in ppm. Als interne Referenz dienten bei der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie die Signale der Restprotonen der eingesetzten deuterierten Lösungsmittel.

[D <sub>1</sub> ]-Chloroform:	$\delta = 7.23$ ppm
[D <sub>6</sub> ]-Dimethylsulfoxid	$\delta = 2.50$ ppm
[D <sub>4</sub> ]-Methanol	$\delta = 3.31$ ppm
[D <sub>2</sub> ]-Wasser	$\delta = 4.63$ ppm

Bei den <sup>13</sup>C-NMR-Spektren beziehen sich die Verschiebungen auf die Resonanzlage der Kohlenstoffatome der deuterierten Lösungsmittel.

[D <sub>1</sub> ]-Chloroform:	$\delta = 77.0$ ppm
[D <sub>6</sub> ]-Dimethylsulfoxid	$\delta = 39.5$ ppm
[D <sub>4</sub> ]-Methanol	$\delta = 49.0$ ppm

Die Spektren wurden bei einer Temperatur von 298 K aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe des Programms MestReC Nova, wobei die Signale für die Protonenspektren in der Reihenfolge: Wert der chemischen Verschiebung (Multiplizität, gegebenenfalls die Kopplungskonstante(n) in Hertz, Integral, Zuordnung) angegeben werden. Die Beschreibung der Signalförmigkeiten erfolgt mit den üblichen Abkürzungen (s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett und m: Multipllett) und deren Kombinationen. Weiterhin wird das Aussehen der Signale gegebenenfalls durch ein Präfix br (breit) beschrieben. Die Verhältnisse von Diastereomergemischen werden anhand der Integration der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren angegeben. Bei der Interpretation der Spektren und insbesondere der Integrale wird so verfahren, als lägen die Isomere im Verhältnis 1 : 1 vor.

## Kristallstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturanalysen der dargestellten kristallinen Feststoffe wurden teilweise durch Herrn Dr. R. Fröhlich, Herrn F. Däbritz und Frau Bärbel Wippich an einem Nonius Kappa CCD Diffraktometer im Organisch-Chemischen Institut der WWU-Münster durchgeführt. Zur Auswertung der Daten wurden die folgenden Programme herangezogen: Datenerfassung mit COLLECT; Datenreduktion mit Denzo - SMN; Absorptionskorrektur mit SORTAV und Denzo; Strukturlösung mit SHELXS-97; Strukturverfeinerung mit SHELXL-97; Grafik mit SCHAKAL. Die an der JLU - Giessen durchgeführten Messungen wurden im Anorganisch-Chemischen Institut von Herrn G. Koch an einem STOE - IPDS - Diffraktometer angefertigt. Die Auswertung wurde von Herrn C. Würtele aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. S. Schindler durchgeführt.

## Biochemische Messungen

Die biochemischen Versuche wurden im Biochemischen Institut der JLU - Giessen in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. A. Pingoud durchgeführt.

Um eine Aktivität der *bis*-3-Chlorpiperidine in Bezug auf einen DNA - Einzel- bzw. Doppelstrangbruch nachzuweisen, wird das Plasmid pAT 153 Triple (gewonnen aus einem Midikit von Quiagen) mit ca. 3680 Basenpaaren und einem Molekulargewicht von ca. 2428800 g / mol verwendet. Das Plasmid wird in Konzentrationen von 25 ng /  $\mu$ l (10 nM) pro Spaltansatz eingesetzt.

Die elf im Hauptversuch getesteten *bis*-3-Chlorpiperidine werden in 3 Konzentrationsreihen (800  $\mu$ M, 80  $\mu$ M, 8  $\mu$ M) in Zeiträumen von 1, 5, 24 Stunden und 6 Tagen auf ihre Aktivität getestet.

Um für die Versuchsreihe vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wird ein „Mastermix“ vorbereitet, welcher sich aus Plasmid, einem Puffersystem (vgl. Tabelle 7.1.1) und Wasser zusammensetzt. Das Agens (*bis*-3-Chlorpiperidin) wird zu einem späteren Zeitpunkt zugegeben, muss aber für die korrekte Konzentrationsberechnung berücksichtigt werden.

Ansatz Mastermix:	
	$\mu$ l
Plasmid	300
Puffer	150
"Agens" (spätere Zugabe)	150
H <sub>2</sub> O	900

Puffer:	
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	60 mM
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	20 mM
Na <sub>2</sub> EDTA	10 mM

<b>Total</b>	1500
--------------	------

Tabelle 7.1.1: "Mastermix"

Anschließend werden jeweils 9  $\mu$ l Mastermix in Eppendorf-Reaktionsgefäßen vorgelegt und mit 1  $\mu$ l Agens, der jeweiligen Konzentration, versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Minute gevortext und für die gewünschte Inkubationszeit, unter Lichtausschluss, bei Raumtemperatur gelagert.

Nach beendeter Inkubationszeit, werden in die Eppendorf-Reaktionsgefäße 15  $\mu$ l Agarosegel - Auftragspuffer (vgl. Tabelle 7.1.2) gegeben und das komplette Gemisch in die vorbereiteten Kammern des Agarosegels (0.8% Agarose in 1 x TPE) pipettiert. Für die Charakterisierung der erhaltenen DNA - Fragmente dient als Marker der Längenstandard Gene Ruler 1kB Ladder (vgl. Abbildung 3-2).

Agarosegel - Auftragspuffer 5 x	
	<b>für 50 ml</b>
EDTA 250 mM	25 ml 0.5 M
Sucrose 25%	12.5 g
SDS 1.2 %	6 ml 10 %
Bromphenolblau	0.05 g
Xylencyanol 0.1 %	0.05 g

mit NaOH auf pH 8.0 einstellen

TPE - Puffer 10 x	
	<b>für 2 l</b>
Tris	218 g
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (konz.)	ca. 30 ml
EDTA 20 mM	14.9 g

mit H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> auf pH 8.2 einstellen

**Tabelle 7.1.2: Auftragspuffer und TPE - Lösung**

Als Stromversorgungseinheit (Power Supply) wird eine Elektrophorese - Einheit der Firma Pharmacia Biotech in Verbindung mit einer Agarosekammer der Firma Serva verwendet. In der mit TPE - Puffer 10 x befüllten Agarosekammer wird das Gel für ca. 90 Minuten einer Spannung von 120 V ausgesetzt. Die durch die Spannung aufgetrennten DNA - Fragmente werden in einem Ethidiumbromidbad (5 µg / ml Ethidiumbromid in TPE - Puffer 1 x) für 15 Minuten angefärbt. Die DNA - Fragmente werden mittels einer Biometra Geldokumentations UV - Lichtanlage sichtbar gemacht und zur Auswertung fotografiert.

Die mathematische Erfassung der Lichtbandenstärke wurde mit dem Programm TotalLab ausgeführt.

## 7.2 Synthese von in 6-Position verknüpfbare 3-Chlorpiperidine und ihre Vorläufer

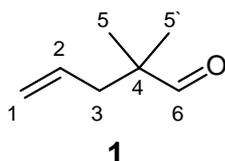
### 7.2.1 Darstellung von 2,2-Dimethyl-4-pentenal (1)

108 g (1.50 mol) destillierter Isobutyraldehyd und 58.0 g (1.00 mol) destillierter Allylalkohol werden in einem 1 L Dreihalskolben, versehen mit Thermometer, 50 cm Vigreuxkolonne, Wasserabscheider und aufgesetztem Rückflusskühler zu 200 g *p*-Cymol und 0.25 g *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für ca. 32 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion ist beendet, sobald die Sumpftemperatur ca. 140°C beträgt und sich kein Wasser mehr abscheidet.

Anschließend wird der Wasserabscheider durch eine Destillationsbrücke ersetzt und im Vakuum bei 200 mbar und 76°C Kopftemperatur destilliert. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O, M = 112.17]

**Ausbeute:** 81.42 g (0.73 mol, 73%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200.1 MHz): δ = 9.41 (s, 1H 6-H), 5.63 (m, 1H, 2-H), 5.01 (m, 2H, 1-H), 2.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 0.99 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ = 205.3 (C6), 132.9 (C2), 118.2 (C1), 45.5 (C3), 41.3 (C4), 21.0 (C5 u. C5') ppm.

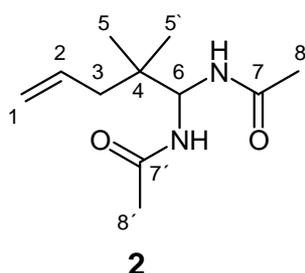
Die Daten stimmen mit denen aus der Arbeitsgruppe *Göttlich*<sup>[35, 46]</sup> überein.

## 7.2.2 Darstellung von *N,N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)diacetamid (**2**)

10.00 g (0.09 mol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** werden in 150 mL Toluol mit 5.25 g (0.09 mol) Acetamid und einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und am Wasserabscheider über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene farblose Feststoff aus Acetonitril umkristallisiert. Das Produkt wird in Form von farblosen Kristallen erhalten.

[C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 212.29]

**Ausbeute:** 8.03 g (37.8 mmol, 42%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 8.17 (s, 1H, NH), 8.15 (s, 1H, NH), 5.84 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H, 6-H), 5.77 (m, 1H, 2-H), 4.96 (dd, *J* = 9.2 Hz, *J* = 7.2 Hz, 2H, 1-H), 2.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 2.00 (s, 6H, 8-H u. 8'-H), 0.91 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**2**

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 170.5 (C7 u. C7'), 134.7 (C2), 117.5 (C1), 61.0 (C6), 42.8 (C4), 38.3 (C3), 22.9 (C8 u. C8'), 22.1 (C5 u. C5') ppm.

### Elementaranalyse:

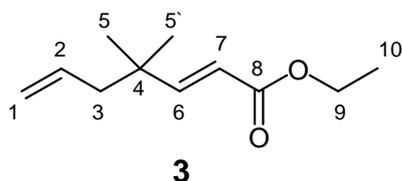
berechnet:	C: 62.23%	H: 9.50%	N: 13.20%
gefunden:	C: 62.40%	H: 9.53%	N: 13.30%

### 7.2.3 Darstellung von (*E*)-Ethyl 4,4-dimethylhepta-2,6-dienoat (**3**)

1.96 g (49.0 mmol) 60%iges NaH in Mineralöl werden in 150 ml trockenem THF unter Schutzgasatmosphäre suspendiert. Innerhalb von 10 min werden 9.80 ml (49.0 mmol) Phosphonoessigsäure-Triethylester gelöst in 15 ml trockenem THF bei 0°C zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit 5.00 g (45.0 mmol) 2,2-Dimethyl-4-pentalenal **1**, gelöst in 15 ml trockenem THF, versetzt und 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und die gelbliche Flüssigkeit flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>, M = 182.26]

**Ausbeute:** 2.88 g (15.8 mmol, 35%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 6.88 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 6-H), 5.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, 7-H), 5.65 (m, 1H, 2-H), 4.97 (m, 2H, 1-H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, 9-H), 2.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 3-H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 10-H),

1.00 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 167.0 (C8), 157.5 (C6), 134.2 (C2), 117.9 (C1 oder C7), 117.7 (C1 oder C7), 60.1 (C9), 46.3 (C3), 36.7 (C4), 26.0 (C5 u. C5'), 14.2 C10) ppm.

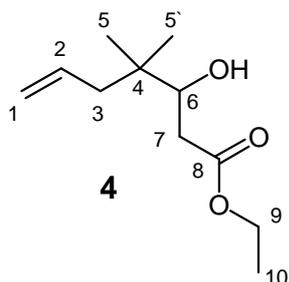
Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[60-62]</sup> gewählt.

## 7.2.4 Darstellung von Ethyl-3-hydroxy-4,4-dimethylhept-6-enoat (4)

31.40 g (0.48 mol) frisch aktiviertes Zink werden in einem ausgeheizten Dreihalskolben, welcher mit Tropftrichter und Rückflusskühler versehen ist, in 250 ml trockenem Diethylether und 34.98 g (0.31 mol) 2,2-Dimethyl-4-pentalal **1** suspendiert. Vorsichtig werden 36.50 ml (0.33 mol) Bromessigsäureethylester unter starkem Rühren über den Tropftrichter zugegeben. Der Start der exothermen Reaktion ist durch eine Grünfärbung der Suspension zu beobachten. Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch weitere 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch langsam mit 200 ml 10 %iger  $H_2SO_4$  hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung und  $H_2O$  gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird im ÖPV bei 64°C destillativ gereinigt und als farblose Flüssigkeit erhalten.

[ $C_{11}H_{20}O_3$ ,  $M = 200.28$ ]

**Ausbeute:** 49.05 g (0.25 mol, 79%)



**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400.1 MHz):  $\delta = 5.79$  (dddd,  $J = 14.9$  Hz,  $J = 12.4$  Hz,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 1-H), 4.98 (m, 2H, 2-H), 4.11 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H, 9-H), 3.72 (dd,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H 6-H), 2.91 (bs, 1H, OH), 2.45 (dd,  $J = 16.2$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1H, 7-H), 2.32 (dd,  $J = 16.2$  Hz,  $J = 10.6$  Hz, 1H, 7-H), 2.11 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 3-H), 1.92 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 3-H), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, 10-H), 0.84 (s, 3H, 5-H oder 5'-H), 0.81 (s, 3H, 5-H oder 5'-H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz):  $\delta = 173.7$  (C8), 134.9 (C2), 117.4 (C1), 73.9 (C6), 60.7 (C9), 43.3 (C3), 37.1 (C4), 36.3 (C7), 23.0 (C5 oder C5'), 22.3 (C5 oder C5'), 14.1 C10) ppm.

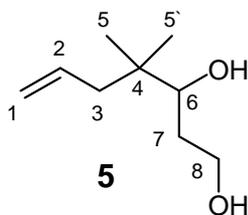
Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[51, 52]</sup> gewählt.

## 7.2.5 Darstellung von 4,4-Dimethylhept-6-en-1,3-diol (5)

574 mg (15.1 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  werden bei  $0^\circ\text{C}$  in 100 ml trockenem Diethylether suspendiert. Unter Rühren werden langsam 3.03 g (15.1 mmol) Ethyl-3-hydroxy-4,4-dimethylhept-6-enoat **4** tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit 20%iger  $\text{NaOH}$ -Lsg. hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. und  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und anschließend über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

$[\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2, M = 158.24]$

**Ausbeute:** 2.01 g (12.7 mmol, 84%)



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200.1 MHz):  $\delta = 5.81$  (ddt,  $J = 13.7$  Hz,  $J = 9.3$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 2-H), 4.99 (m, 2H, 1-H), 3.78 (m, 2H, 8-H), 3.50 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, 6-H), 3.23 (bs, 1H, OH), 2.93 (bs, 1H, OH), 2.08 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 3-H), 1.93 (dd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 3-H), 1.60 (m, 2H, 7-H), 0.84 (s, 3H, 5-H oder 5'-H), 0.82 (s, 3H, 5-H oder 5'-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta = 135.3$  (C2), 117.2 (C1), 78.7 (C6), 62.3 (C8), 43.4 (C3), 37.7 (C4), 32.4 (C7), 23.0 (C5 oder C5'), 22.4 (C5 oder C5') ppm.

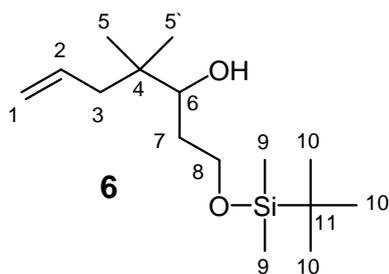
**HRMS (Schubstange):**  $m/z = 140.1210$  [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 140.1201 berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ ].

## 7.2.6 Darstellung von 4,4-Dimethylhept-6-ene-1-<sup>t</sup>butyldimethylsilylether-3-ol (6)

370 mg (2.34 mmol) 4,4-Dimethylhept-6-en-1,3-diol **5** werden in 2 ml DMF, 710 mg (7.01 mmol, 3 eq.) Et<sub>3</sub>N und einer Spatelspitze DMAP [kat.] gelöst. Bei 0°C werden portionsweise 388 mg (2.57 mmol, 1.1 eq.) TBDMSCI zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 20 ml dest. H<sub>2</sub>O zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung und dest. H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si, M = 272.50]

**Ausbeute:** 570 mg (12.7 mmol, 89%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.82 (m, 1H, 2-H), 4.98 (m, 2H, 1-H), 3.88 (dt, *J* = 9.8 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, 8-H), 3.76 (td, *J* = 9.9 Hz, *J* = 9.6 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H, 8-H), 3.48 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 6-H), 3.25 (bs, 1H, OH), 2.10 (dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, 3-H), 1.94 (dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 3-H), 1.58 (m, 2H, 7-H), 0.86 (s, 9-H, 10-H), 0.84 (s, 3H, 5-H oder 5'-H), 0.81 (s, 3H, 5-H oder 5'-H), 0.04 (s, 6H, 9-H) ppm.

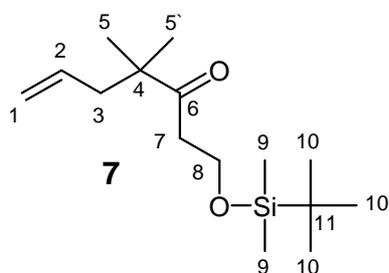
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 135.6 (C2), 116.9 (C1), 78.6 (C8), 63.6 (C6), 43.3 (C3), 37.4 (C4), 32.8 (C7), 25.9 (C10), 23.0 (C5 oder C5'), 22.5 (C5 oder C5'), 18.1 (C11), -5.5 (C9) ppm.

## 7.2.7 Darstellung von 1-<sup>t</sup>Butyldimethylsilylether-4,4-dimethylhept-6-en-3-on (7)

337 mg (1.24 mmol) 4,4-Dimethylhept-6-ene-1-<sup>t</sup>butyldimethylsilylether-3-ol **6** werden in 5 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portions weise mit 577 mg (1.36 mmol, 1.1 eq.) Dess-Martin-Periodinan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Pentan zugegeben, die Suspension über eine kleine Kieselgelsäule filtriert und mit Pentan nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si, M = 270.48]

**Ausbeute:** 329 mg (1.22 mmol, 98%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200.1 MHz): δ = 5.65 (m, 1H, 2-H), 4.97 (m, 2H, 1-H), 3.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 8-H), 2.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 7-H), 2.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 3-H), 1.07 (s, 6H, 5-H u. 5'-H), 0.83 (s, 9H, 10-H), 0.01 (s, 6H, 9-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ = 213.5 (C6), 134.1 (C2), 117.8 (C1), 58.8 (C8), 47.5 (C4), 43.7 (C3), 40.1 (C7), 25.9 (C10), 23.7 (C5 u. C5'), 18.3 (C11), -5.5 (C9) ppm.

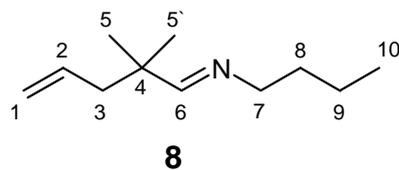
Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[58]</sup> gewählt.

## 7.2.8 Darstellung von *N*-Butyl-(2,2-dimethyl-pent-4-enyliden)-amin (8)

14.63 g (0.20 mol) *n*-Butylamin werden in 300 ml trockenem Dichlormethan vorgelegt und unter Rühren werden bei 0°C über einen Tropftrichter 22.42 g (0.20 mol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** zugetropft. Anschließend werden einige Spatel Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Filtration vom Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> befreit und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die erhaltene Flüssigkeit wird im Vakuum bei 100 mbar und 108°C destilliert. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N, M = 167.29]

**Ausbeute:** 25.69 g (0.73 mol, 73%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200.1 MHz): δ = 7.43 (s, 1H, 7-H), 5.71 (m, 1H, 2-H), 4.96 (m, 2H, 1-H), 3.31 (dt, *J* = 7.02 Hz, *J* = 1.2 Hz, 2H, 7-H), 2.10 (dt, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2H, 3-H), 1.51 (m, 2H, 8-H), 1.25 (m, 2H, 9-H), 0.99 (s, 6H, 5-H u. 5'-H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 10-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ = 170.9 (C6), 134.6 (C2), 117.3 (C1), 61.1 (C7), 44.7 (C3), 38.8 (C4), 32.9 (C8), 24.6 (C5 u. C5'), 20.2 (C9), 13.8 (C10) ppm.

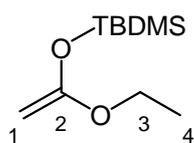
Die Daten stimmen mit denen aus der Arbeitsgruppe *Göttlich* überein.

## 7.2.9 Darstellung von <sup>t</sup>Butyl[(1-ethoxyvinyl)oxy]dimethylsilan (9)

40.1 ml (~ 80.2 mmol, 1.05 eq.) ~ 2 M LDA in THF werden in einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Schutzgas vorgelegt. Bei -78°C werden tropfenweise 6.60 g (74.9 mmol) Ethylacetat, gefolgt von 12.43 g (84.46 mmol, 1.1 eq.) TBDMSCl gelöst in 30 ml trockenem Pentan zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 200 ml Pentan und 30 ml ges. NaHCO<sub>3</sub> - Lösung aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit ges. NaCl - Lösung, sowie dest. H<sub>2</sub>O gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird erneut am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt destillativ im Vakuum bei 40 mbar und 175 - 180°C gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si, M = 202.37]

**Ausbeute:** 6.40 g (31.6 mmol, 42%)



**9**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 3.71 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, 3-H), 3.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 1-H), 3.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 1-H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, 4-H), 0.90 (s, 9H, <sup>t</sup>Butyl-*H*), 0.15 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 161.2 (C2), 63.3 (C1), 60.4 (C3), 25.6 (C-<sup>t</sup>Butyl), 18.1 (C-<sup>q</sup>-<sup>t</sup>Butyl), 14.3 (C4), -4.6 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

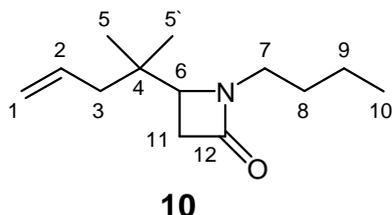
Die Daten stimmen mit den Literaturangaben<sup>[144, 145]</sup> überein.

## 7.2.10 Darstellung von 1-Butyl-4-(2-methylpent-4-en-2-yl)azetidin-2-on (10)

8.70 g (0.13 mol, 1.5 eq.) aktiviertes Zink <sup>[52]</sup> werden in ca. 200 ml trockenem Toluol suspendiert. Über zwei Tropftrichter werden unter starkem Rühren jeweils 14.23 g (85.6 mmol) *N*-Butyl-(2,2-dimethyl-pent-4-enyliden)-amin **8** und 15.74 g (94.3 mmol, 1.1 eq.) Bromessigsäureethylester zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 3 Stunden auf 90°C erwärmt, wobei eine Farbänderung nach grün-orange zu beobachten ist. Nach dem Abkühlen wird mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (1:1) gereinigt.

[C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO, M = 209.33]

**Ausbeute:** 4.48 g (21.4 mmol, 25%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.74 (ddt, *J* = 14.9 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H 2-H), 5.00 (m, 2H, 1-H), 3.47 (m, 1H, 7-H), 3.41 (dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H 6-H), 2.88 (dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7.7 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H, 7-H), 2.70 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H, 11-H), 2.57 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, 11-H), 1.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, 3-H), 1.49 (m, 2H, 8-H), 1.25 (m, 2-H, 9-H), 0.89 (s, 3H, 5-H oder 5'-H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 10-H), 0.83 (s, 3H, 5-H oder 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 167.9 (C12), 133.7 (C2), 118.0 (C1), 59.4 (C6), 43.9 (C3), 42.0 (C7), 37.7 (C11), 35.5 (C4), 29.6 (C8), 23.4 (C5 oder C5'), 22.0 (C5 oder C5'), 20.1 (C9), 13.6 (C10) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* = 210.1853 [M + H<sup>+</sup>, 210.1853 berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO + H<sup>+</sup>].

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[51, 52]</sup> gewählt.

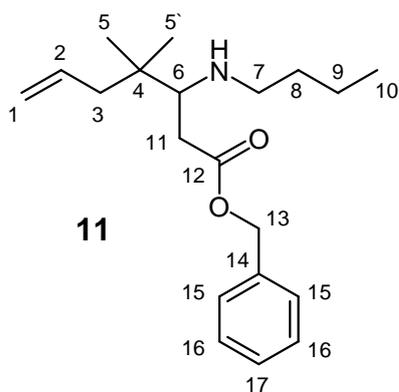
## 7.2.11 Darstellung von Benzyl-3-(butylamino)-4,4-dimethylhept-6-enoat (11)

1.00 g (4.78 mmol) 1-Butyl-4-(2-methylpent-4-en-2-yl)azetid-2-on **10** werden in 50 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 1.55 g (14.3 mmol, 3 eq.) Benzylalkohol versetzt. Unter Rühren werden tropfenweise 1.10 ml (8.60 mmol) TMSCl zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt und per GC-Kontrolle die vollständige Umsetzung beobachtet.

Anschließend werden 20 ml Ethylacetat zugegeben und die organische Phase mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit 20 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl - Lösung sowie H<sub>2</sub>O gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>, M = 317.47]

**Ausbeute:** 437 mg (1.38 mol, 29%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 7.25 (m, 5H, 15-H, 16-H, 17-H), 5.74 (ddt, *J* = 17.7 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, 2-H), 5.04 (s, 2H, 13-H), 4.94 (m, 2H, 1-H), 2.67 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H, 6-H), 2.54 (m, 1H, 7-H), 2.52 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H, 11-H), 2.40 (ddd, *J* = 17.6 Hz, *J* = 8.7 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H, 7-H), 2.18 (dd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, 11-H), 2.02 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, 3-H), 1.91 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, 3-H), 1.23 (m, 4H, 8-H, 9-H), 0.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 10-H), 0.77 (s, 3H, 5-H oder 5'-H), 0.76 (s, 3H, 5-H oder 5'-H) ppm.

H, 9-H), 0.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 10-H), 0.77 (s, 3H, 5-H oder 5'-H), 0.76 (s, 3H, 5-H oder 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 173.4 (C12), 135.9 (C14), 135.3 (C2), 128.5 (C15 oder C16), 128.3 (C15 oder C16), 128.2 (C17), 117.1 (C1), 66.3 (C13), 63.1 (C6), 49.5 (C7), 44.0 (C3), 38.2 (C4), 36.9 (C11), 32.9 (C8), 23.8 (C5 oder C5'), 23.3 (C5 oder C5'), 20.4 (C9), 14.0 (C10) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* = 318.2428 [M + H<sup>+</sup>, 318.2428 berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>].

**Elementaranalyse:**

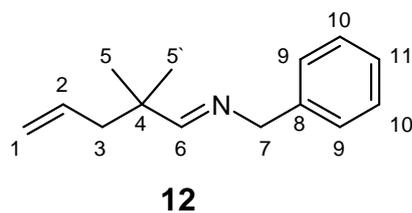
berechnet:	C: 75.67%	H: 9.84%	N: 4.41%
gefunden:	C: 75.38%	H: 9.80%	N: 4.68%

**7.2.12 Darstellung von (*E*)-*N*-(2,2-Dimethylpent-4-enylidene)-(phenyl)methanamin (12)**

Zu 10.00 g (0.09 mol) 2,2-Dimethyl-4-pental 1 in 300 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 10.50 g (0.10 mol, 1.1 eq.) Benzylamin sowie einige Spatel Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Filtration vom Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> befreit und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Überschüssiges Benzylamin wird im ÖPV entfernt. Das Produkt wird sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N, M = 201.31]

**Ausbeute:** 13.40 g (0.07 mol, 78%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200.1 MHz): δ = 7.55 (s, 1H, 6-H), 7.21 (m, 5H, 9-H u. 10-H u. 11-H), 5.70 (m, 1H, 2-H), 4.92 (m, 2H, 1-H), 4.49 (s, 2H, 7-H), 2.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 3-H), 1.01 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ = 172.5 (C6), 139.5 (C8), 134.5 (C2), 128.2 (C10), 127.5 (C9), 126.6 (C11), 117.4 (C1), 64.5 (C7), 44.6 (C3), 39.2 (C4), 24.6 (C5 u. C5') ppm.

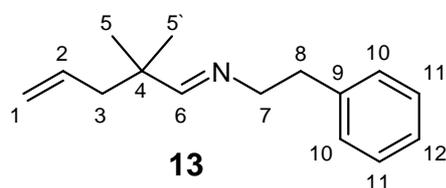
Die Daten stimmen mit denen aus der Arbeitsgruppe *Göttlich* überein.

### 7.2.13 Darstellung von (E)-N-(2,2-Dimethylpent-4-enylidene)-2-phenylethanamin (13)

Zu 6.32 g (56.3 mmol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** in 150 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 6.83 g (56.3 mmol, 1 eq.) 2-Phenylethylamin sowie einige Spatel  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Filtration vom  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  befreit und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

$[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}, M = 215.33]$

**Ausbeute:** 11.53 g (53.52 mmol, 95%)



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200.1 MHz):  $\delta = 7.15$  (m, 6H, 6-H u. 10-H u. 11-H u. 12-H), 5.54 (m, 1H, 2-H), 4.87 (m, 2H, 1-H), 3.54 (td,  $J = 7.16$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 2H, 7-H), 2.81 (t,  $J = 7.16$  Hz, 2H, 8-H), 1.98 (td,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 2H,

3-H), 0.89 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta = 172.0$  (C6), 139.7 (C9), 134.5 (C2), 129.1 (C11), 128.1 (C10), 125.9 (C12), 117.3 (C1), 62.6 (C7), 44.5 (C3), 38.7 (C4), 37.2 (C8), 24.4 (C5 u. C5') ppm.

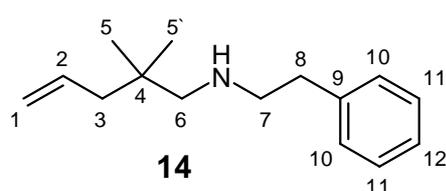
## 7.2.14 Darstellung von 2,2-Dimethyl-N-phenethylpent-4-en-1-amin (14)

Zu einer Mischung von 2.02 g (18.0 mmol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** und 2.18 g (18.0 mmol) 2-Phenylethylamin in 50 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 5.72 g (27.1 mmol, 1.5 eq.) NaBH(OAc)<sub>3</sub> gegeben. Anschließend werden 1.00 ml konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die farblose Suspension wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. und dest. H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt wird sauber als klare, leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N, M = 217.35]

**Ausbeute:** 2.92 g (13.4 mmol, 75%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200.1 MHz): δ = 7.17 (m, 5H, 10-H u. 11-H u. 12-H), 5.70 (ddt, *J* = 16.7 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 4.87 (m, 2H, 1-H), 2.75 (m, 4H, 7-H u. 8-H), 2.30 (s, 2H, 6-H), 1.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-H),

0.79 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ = 140.3 (C9), 135.4 (C2), 128.7 (C10), 128.3 (C11), 126.0 (C12), 116.7 (C1), 60.2 (C7), 52.2 (C6), 44.7 (C3), 36.3 (C8), 34.3 (C4), 25.5 (C5 u. C5') ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 217.1835 [M<sup>+</sup>, 217.1831 berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 217 (1) [M<sup>+</sup>], 202 (4) [C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sup>+</sup>], 176 (7) [C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sup>+</sup>], 134 (100) [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sup>+</sup>], 126 (97) [C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>], 105 (91) [C<sub>8</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>], 91 (7) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 83 (1) [C<sub>6</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>], 77 (7) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 55 (20) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[45]</sup> gewählt.

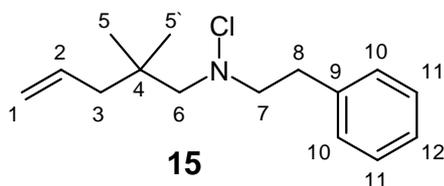
## 7.2.15 Darstellung von *N*-Chlor-2,2-dimethyl-*N*-phenethylpent-4-en-1-amin (**15**)

360 mg (1.66 mmol) 2,2-Dimethyl-*N*-phenethylpent-4-en-1-amin **14** werden in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portions weise mit 243 mg (1.82 mmol, 1.1 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClN, M = 251.79]

**Ausbeute:** 277 mg (1.10 mmol, 66%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 7.17 (m, 5H, 10-H u. 11-H u. 12-H), 5.69 (ddt, *J* = 17.6 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 4.90 (m, 2H, 1-H), 3.08 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 6.2 Hz, 2H, 7-H), 2.88 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 6.1 Hz, 2H, 8-H), 2.80 (s, 2H, 6-H), 1.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H 3-H), 0.83 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

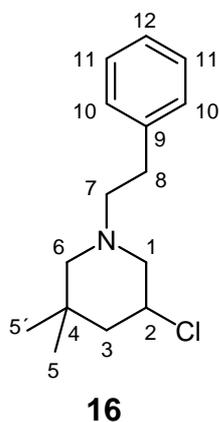
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 139.3 (C9), 135.2 (C2), 128.9 (C11), 128.3 (C10), 126.2 (C12), 117.3 (C1), 74.7 (C6), 68.1 (C7), 44.7 (C3), 35.7 (C4), 34.5 (C8), 26.6 (C5 u. C5') ppm.

## 7.2.16 Darstellung von 5-Chlor-3,3-dimethyl-1-phenethylpiperidin (16)

277 mg (1.10 mmol) *N*-Chlor-2,2-dimethyl-*N*-phenethylpent-4-en-1-amin **15** werden in 10 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 41 mg (10 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1, 3:1) gereinigt.

[C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClN, M = 251.79]

**Ausbeute:** 164 mg (0.65 mmol, 60%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 7.19 (m, 2H, 11-H), 7.10 (m, 3H, 10-H u. 12-H), 3.99 (ddt, *J* = 11.9 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, 2-H), 3.13 (m, 1H, 1-H), 2.66 (m, 2H, 8-H), 2.51 (m, 2H, 7-H), 2.39 (dt, *J* = 10.9 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 6-H), 1.94 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H, 1-H), 1.85 (m, 1H, 3-H), 1.72 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, 6-H), 1.25 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H, 3-H), 0.94 (s, 3H, 5'-H), 0.84 (s, 3H, 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 140.4 (C9), 128.7 (C11), 128.3 (C10), 126.0 (C12), 64.6 (C6), 62.1 (C1), 59.7 (7), 54.2 (C2), 48.3 (C3), 33.5

(C8), 33.3 (C4), 29.4 (C5'), 25.2 (C5) ppm.

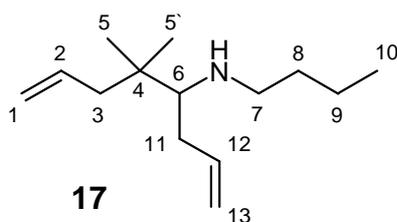
## 7.2.17 Darstellung von *N*-Butyl-5,5-dimethylocta-1,7-dien-4-amin (**17**)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden 3.06 g (18.3 mmol) *N*-Butyl-(2,2-dimethylpent-4-enyliden)-amin **8** gelöst in 25 ml trockenem Et<sub>2</sub>O vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Anschließend werden 15 ml (25.5 mmol, 1.4 eq.) ~ 1.7 M Allylmagnesiumbromid in Et<sub>2</sub>O zugetropft und das Reaktionsgemisch für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 20 ml 20%iger NaOH hydrolysiert und dreimal mit je 20 ml Diethylether ausgeschüttelt. Zur Auflösung des viskosen Niederschlags wird Weinsäure zugegeben.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl - Lösung sowie H<sub>2</sub>O gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt im ÖPV bei 75°C fraktioniert destilliert.

[C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>N, M = 209.37]

**Ausbeute:** 3.60 g (17.2 mmol, 94%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.82 (m, 2H, 2-H u. 12H), 4.98 (m, 4H, 1-H u. 13-H), 2.63 (dt, *J* = 11.1 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, 7-H), 2.46 (dt, *J* = 11.1 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1H, 7-H), 2.37 (dddd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 3.3 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 11-H), 2.12 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H, 6-H), 2.06 (dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, 3-H), 1.98 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, 3-H), 1.88 (dt, *J* = 14.4 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H, 11-H), 1.32 (m, 4H, 8-H u. 9-H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 10H), 0.79 (s, 3H, 5-H oder 5'-H), 0.78 (s, 3H, 5-H oder 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 138.0 (C2 oder C12), 135.9 (C2 oder C12), 116.6 (C1 oder C13), 115.9 (C1 oder C13), 65.6 (C6), 50.9 (C7), 44.2 (C3), 38.3 (C4), 36.1 (C11), 32.9 (C8), 24.0 (C5 oder C5'), 23.7 (C5 oder C5'), 20.5 (C9), 14.0 (C10) ppm.

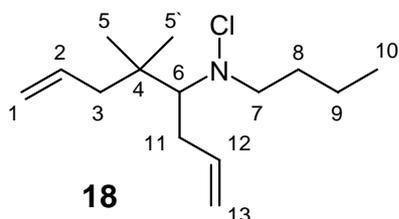
## 7.2.18 Darstellung von *N*-Butyl-*N*-chlor-5,5-dimethylocta-1,7-dien-4-amin (**18**)

468 mg (2.24 mmol) *N*-Butyl-5,5-dimethylocta-1,7-dien-4-amin **17** werden in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 333 mg (2.46 mmol, 1.1 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>ClN, M = 243.82]

**Ausbeute:** 492 mg (2.02 mmol, 90%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.91 (m, 1H, 12-H), 5.77 (m, 1H, 2-H), 5.09 (ddd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 3.3 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 13-H), 4.99 (m, 3H, 1-H u. 3-H), 3.15 (ddd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 7.3 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H, 7-H), 2.79 (dt, *J* = 13.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, 7-H), 2.71 (m, 1H, 11-H), 2.64 (dd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H, 6-H), 2.32 (m, 1H, 11-H), 2.20 (dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, 3-H), 2.02 (dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H, 3-H), 1.56 (m, 2H, 8-H), 1.32 (m, 2H, 9-H), 0.95 (s, 3H, 5-H oder 5'-H), 0.88 (m, 6H, 5-H oder 5'-H, 10-H) ppm.

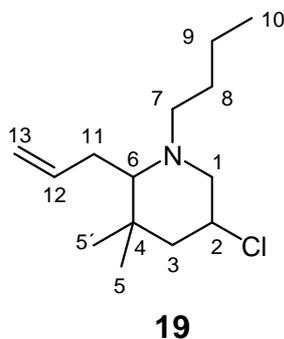
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 138.8 (C12), 135.6 (C2), 117.3 (C1 oder C13), 115.9 (C1 oder C13), 75.5 (C6), 63.8 (C7), 45.3 (C3), 39.5 (C4), 31.2 (C11), 30.7 (C8), 25.5 (C5 oder C5'), 24.2 (C5 oder C5'), 19.8 (C9), 14.0 (C10) ppm.

## 7.2.19 Darstellung von 2-Allyl-1-butyl-5-chlor-3,3-dimethylpiperidin (19)

1.01 g (4.14 mmol) *N*-Butyl-*N*-chlor-5,5-dimethylocta-1,7-dien-4-amin **18** werden in 30 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 76 mg (5 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>ClN, M = 243.82]

**Ausbeute:** 650 mg (2.67 mmol, 64%) (Diasteromerengemisch)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.82 (m, 1H, 12-H), 5.00 (m, 2H, 13-H), 4.03 (ddt, *J* = 11.9 Hz, *J* = 10.9 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, 2-H), 3.20 (ddd, *J* = 11.2 Hz, *J* = 4.2 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, 1-H), 2.68 (tdt, *J* = 11.5 Hz, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H 11-H), 2.26 (m, 2H, 6-H u. 11-H), 2.16 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H, 1-H), 2.05 (m, 2H, 7-H), 1.89 (m, 1H, 3-H), 1.29 (m, 5H, 3-H, 8-H, 9-H), 0.89 (m, 9H, 5-H u 5'-H, 10-H) ppm.

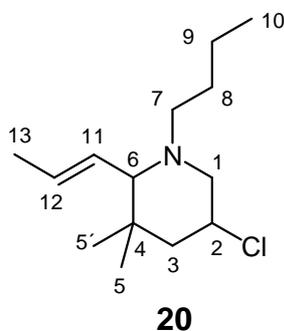
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 139.0 (C12), 114.9 (C13), 68.9 (C6), 60.8 (C1), 53.7 (C7), 52.1 (C2), 51.0 (C3), 37.4 (C4), 32.8 (C11), 29.2 (C5'), 28.6 (C8), 21.1 (C9), 20.4 (C5), 14.1 (C10) ppm.

## 7.2.20 Darstellung von 1-Butyl-5-chlor-3,3-dimethyl-2-((E)-prop-1-enyl)piperidin (**20**)

105 mg (0.43 mmol) 2-Allyl-1-butyl-5-chlor-3,3-dimethylpiperidin **19** werden in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit 12 mg (5 mol %) Grubbs 2 - Katalysator versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Flashgel wird zugegeben und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wird flashchromatografisch mit Pentan / Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>ClN, M = 243.82]

**Ausbeute:** 93 mg (0.4 mmol, 89%) (Diastereomergemisch)



**20**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  = 5.46 (dq,  $J$  = 15.2 Hz,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, 12-H), 5.11 (ddd,  $J$  = 15.4 Hz,  $J$  = 9.3 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, 11-H), 4.02 (ddt,  $J$  = 12.2 Hz,  $J$  = 11.0 Hz,  $J$  = 4.4 Hz, 1H, 2-H), 3.20 (ddd,  $J$  = 10.8 Hz,  $J$  = 4.4 Hz,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, 1-H), 2.63 (ddd,  $J$  = 13.2 Hz,  $J$  = 8.9 Hz,  $J$  = 7.0 Hz, 1H, 7-H), 2.23 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H, 6-H), 2.13 (ddd,  $J$  = 13.3 Hz,  $J$  = 8.5 Hz,  $J$  = 4.9 Hz, 1H, 7-H), 2.05 (t,  $J$  = 10.9 Hz, 1H, 1-H), 1.90 (ddd,  $J$  = 12.5 Hz,  $J$  = 4.2 Hz,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, 3-H), 1.66 (dd,  $J$  = 6.4 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 3H, 13-H), 1.36 (t,  $J$  = 12.5 Hz, 1H, 3-H), 1.27 (m, 4H, 8-H, 9-H), 0.88 (s, 3H, 5'-H), 0.83 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, 10-H), 0.77 (s, 3H, 5-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  = 129.9 (C11), 128.7 (C12), 73.6 (C6), 60.9 (C1), 54.1 (C2), 54.0 (C7), 50.6 (C3), 36.3 (C4), 29.2 (C5), 27.3 (C8), 21.2 (C5'), 20.5 (C9), 17.8 (C13), 14.0 (C10) ppm.

**HRMS (Schubstange):**  $m/z$  = 243.1747 [M<sup>+</sup>, 243.1754 berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>ClN]

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):**  $m/z$  (%) = 243 (12) [M<sup>+</sup>], 228 (6) [C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>ClN<sup>+</sup>], 208 (65) [C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sup>+</sup>], 202 (18) [C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NCI<sup>+</sup>], 200 (48) [C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>ClN<sup>+</sup>], 194 (38) [C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sup>+</sup>], 192 (10) [C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sup>+</sup>], 172 (21) [C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>ClN<sup>+</sup>], 152 (100) [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sup>+</sup>], 150 (11) [C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>], 138 (47) [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>], 110 (28) [C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sup>+</sup>].

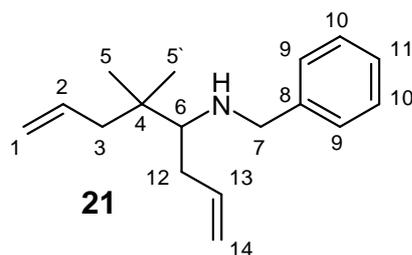
## 7.2.21 Darstellung von *N*-Benzyl-5,5-dimethylocta-1,7-dien-4-amin (21)

In einem ausgeheizten Schlenkcolben werden 2.00 g (9.93 mmol) (*E*)-*N*-(2,2-Dimethylpent-4-enylidene)(phenyl)methanamin **12** in 20 ml trockenem Diethylether gelöst. Bei 0°C werden 15.0 ml (~ 22.5 mmol, 2.3 eq) ~ 1.5 M Allylmagnesiumbromid in Et<sub>2</sub>O zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert und dreimal mit je 20 ml Diethylether ausgeschüttelt. Zur Auflösung des viskosen Niederschlags wird Weinsäure zugegeben.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung sowie H<sub>2</sub>O gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (3:1) gereinigt.

[C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N, M = 243.39]

**Ausbeute:** 1.28 g (5.26 mmol, 53%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200.1 MHz): δ = 7.17 (m, 5H, 9-H, 10-H, 11-H), 5.76 (m, 2H, 2-H, 13-H), 4.92 (m, 4H, 1-H, 14-H), 3.77 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, 7-H), 3.59 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, 7-H), 2.35 (m, 1H, 12-H), 2.29 (m, 1H, 6-H), 1.96 (m, 3H, 3-H, 12-H), 0.82 (s, 3H, 5-H oder 5'-H), 0.80 (s, 3H, 5-H oder 5'-H) ppm.

5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ = 141.2 (C8), 137.7 (C13), 135.8 (C2), 128.2 (C9 u. C10), 126.7 (C11), 116.7 (C1 oder C14), 116.3 (C1 oder C14), 64.8 (C6), 55.0 (C7), 44.2 (C3), 38.6 (C4), 36.1 (C12), 24.0 (C5 oder C5'), 23.8 (C5 oder C5') ppm.

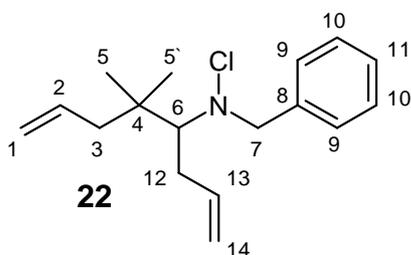
## 7.2.22 Darstellung von *N*-Benzyl-*N*-chlor-5,5-dimethylocta-1,7-dien-4-amin (**22**)

1.28 g (5.26 mmol) *N*-Benzyl-5,5-dimethylocta-1,7-dien-4-amin **21** werden in 30 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 770 mg (5.77 mmol, 1.1 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClN, M = 277.83]

**Ausbeute:** 492 mg (2.39 mmol, 46%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 7.23 (m, 5H, 9-H, 10-H, 11-H), 5.95 (ddt, *J* = 17.0 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, 13H), 5.70 (m, 1H, 2-H), 5.14 (dd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, 14-H), 5.02 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, 14-H), 4.96 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, 2H, 1-H), 4.21 (d, *J* = 13.9

Hz, 1H, 7-H), 4.06 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, 7-H), 2.78 (m, 2H, 6-H, 12-H), 2.37 (m, 1H, 12-H), 2.19 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H, 3-H), 2.02 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H, 3-H), 0.95 (s, 3H, 5-H), 0.86 (s, 3H, 5'-H) ppm.

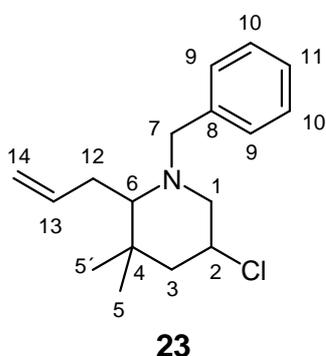
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 138.6 (C13), 138.1 (C8), 135.4 (C2), 128.8 (C10), 128.2 (C9), 127.5 (C11), 117.4 (C1), 116.4 (C14), 74.0 (C6), 67.6 (C7), 45.3 (C3), 39.6 (C4), 31.3 (C12), 25.4 (C5'), 24.2 (C5) ppm.

## 7.2.23 Darstellung von 2-Allyl-1-benzyl-5-chlor-3,3-dimethylpiperidin (23)

665 mg (2.39 mmol) *N*-Benzyl-*N*-chloro-5,5-dimethylocta-1,7-dien-4-amin **22** werden in 10 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 88 mg (10 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClN, M = 277.83]

**Ausbeute:** 522 mg (0.92 mmol, 78%) (Diasteromerengemisch)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 7.21 (m, 5H, 9-H, 10-H, 11-H), 5.86 (m, 1H, 13-H), 4.94 (m, 2H, 14-H), 4.09 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, 7-H), 3.93 (ddt, *J* = 11.9 Hz, *J* = 10.9 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, 2-H), 3.00 (m, 1H, 1-H), 2.98 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, 7-H), 2.37 (m, 1H, 12-H), 2.13 (m, 1H, 12-H), 2.08 (m, 1H, 6-H), 1.98 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H, 1-H), 1.89 (ddd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 4.2 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, 3-H), 1.44 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H, 3-H), 0.97 (s, 3H, 5'-H), 0.92 (s, 3H, 5-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 140.2 (C8), 138.8 (C12), 128.2 (C9 u. C10), 126.8 (C11), 115.3 (C13), 69.7 (C6), 60.8 (C1), 57.1 (C7), 53.4 (C2), 51.0 (C3), 37.5 (C4), 32.8 (C11), 29.1 (C5), 21.1 (C5') ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 236.1215 [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, 236.1201 berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ClN].

## 7.2.24 Darstellung von (3*S*\*,6*R*\*)-6-Allyl-1-benzyl-5,5-dimethylpiperidin-3-ol (**24**)

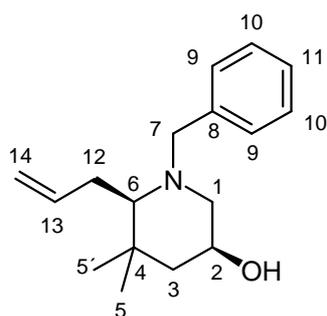
500 mg (1.80 mmol) 2-Allyl-1-benzyl-5-chlor-3,3-dimethylpiperidin **23** werden auf der HPLC zum gewünschten Produkt umgesetzt.

Stationäre Phase: RP-18  
 Mobile Phase: 75 % Acetonitril / 25 % Wasser  
 Durchfluss: 5 ml / min

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

[C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO, M = 259.39]

**Ausbeute:** 373 mg (1.43 mmol, 78%)



**24**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600.2 MHz): δ = 11.27 (bs, 1H, OH), 7.54 (m, 2H, 10-H), 7.34 (m, 3H, 9-H, 11-H), 5.91 (ddd, *J* = 17.7 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, 13-H), 5.24 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, 14-H), 5.18 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, 14-H), 4.59 (dd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H, 7-H), 4.06 (m, *J* = 11.3 Hz, 1H, 2-H), 3.93 (dd, *J* = 13.3 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H, 7-H), 3.17 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, 1-H<sub>ax</sub>), 2.86 (dt, *J* = 13.4 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, 12-H), 2.69 (m, 2H, 6-H, 12-H), 2.19 (q, *J* = 11.1 Hz, 1H, 1-H<sub>eq</sub>), 1.85 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, 3-H<sub>eq</sub>), 1.25 (s, 3H, 5-H<sub>ax</sub>), 1.20 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H, 3-H<sub>ax</sub>), 1.01 (s, 3H, 5'-H<sub>eq</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 150.9 MHz): δ = 135.9 (C12), 132.3 (C10), 130.0 (C11), 129.1 (C9), 128.0 (C8), 118.5 (C13), 71.4 (C6), 60.4 (C2), 59.2 (C7), 56.6 (C1), 47.1 (C3), 36.1 (C4), 31.6 (C11), 29.9 (C5'), 21.8 (C5) ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 259.1879 [M<sup>+</sup>, 259.1936 berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 259 (1) [M<sup>+</sup>], 228 (2) [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sup>+</sup>], 218 (100) [C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sup>+</sup>], 91 (79) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

## 7.3 Synthese von aliphatisch und aromatisch verknüpfte *bis*-3-Chlorpiperidine und ihre Ausgangssubstanzen

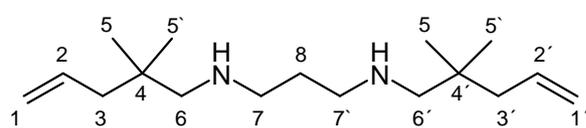
### 7.3.1 Darstellung von *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>-*bis*(2,2-Dimethylpent-4-enyl)propan-1,3-diamin (**25**)

Zu einer Mischung von 1.96 g (17.5 mmol, 2 eq.) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** und 647 mg (8.74 mmol, 1 eq.) 1,3-Diaminopropan in 30 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 9.20 g (43.7 mmol, 2.5 eq.) NaBH(OAc)<sub>3</sub> gegeben. Anschließend werden 2.00 g (17.5 mmol) konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die farblose Suspension wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. sowie dest. H<sub>2</sub>O gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das gewünschte Produkt sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>, M = 266.47]

**Ausbeute:** 2.22 g (8.32 mmol, 95%)



**25**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.78 (ddt, *J* = 15.8 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 4.96 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 2.61 (t, *J* = 6.8, 4H, 7-H u. 7'-H), 2.30 (s, 4H, 6-8 u. 6'-H), 1.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 1.62 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H, 8-H), 0.86 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 135.6 (C2 u. C2'), 116.7 (C1 u. C1'), 60.7 (C7 u. C7'), 49.7 (C6 u. C6'), 44.8 (C3 u. C3'), 34.2 (C4 u. C4'), 30.2 (C8), 25.5 (C5 u. C5') ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 266.2714 [M<sup>+</sup>, 266.2722 berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 267 (1) [M<sup>+</sup>], 183 (48) [C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 140 (35) [C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sup>+</sup>], 126 (100) [C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>], 112 (15) [C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>], 70 (18) [C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 58 (22) [C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>N<sup>+</sup>], 44 (33) [C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sup>+</sup>].

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[45]</sup> gewählt.

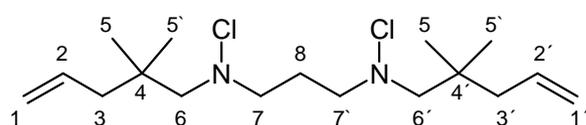
### 7.3.2 Darstellung von $N^1,N^3$ -Dichlor- $N^1,N^3$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)propan-1,3-diamin (**26**)

300 mg (1.13 mmol)  $N^1,N^3$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)propan-1,3-diamin **25** werden in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 331 mg (2.47 mmol, 2.2 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, M = 335.36]

**Ausbeute:** 354 mg (1.06 mmol, 94%)



**26**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.78 (ddt, *J* = 16.7 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 5.00 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 2.98 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H, 7-H u. 7'-H), 2.82 (s, 4H, 6-H u. 6'-H), 2.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 1.95 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H, 8-H), 0.89 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

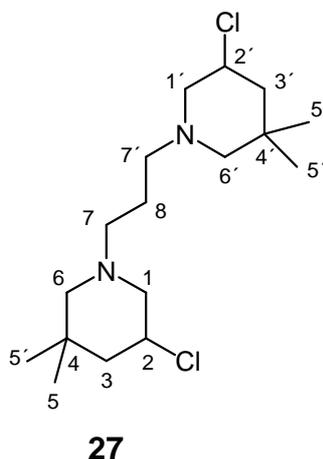
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 135.2 (C2 u. C2'), 117.3 (C1 u. C1'), 74.8 (C6 u. C6'), 63.7 (C7 u. C7'), 44.9 (C3 u. C3'), 35.6 (C4 u. C4'), 26.7 (C8), 25.8 (C5 u. C5') ppm.

### 7.3.3 Darstellung von 5-Chlor-1-(3-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propyl)-3,3-dimethylpiperidin (27)

354 mg (1.06 mmol)  $N^l, N^{\beta}$ -Dichloro- $N^l, N^{\beta}$ -bis(2,2-dimethylpent-4-enyl)propan-1,3-diamin **26** werden in 10 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 39 mg (10 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashge I zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt Flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, M = 335.36]

**Ausbeute:** 310 mg (0.92 mmol, 88%) (Diastereomergemisch)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  = 4.03 (tt,  $J$  = 8.9 Hz,  $J$  = 4.4 Hz,  $J$  = 1.0 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 3.10 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 4.3 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 2.40 – 2.23 (m, 6H, 6-H u. 6'-H, 7-H u. 7'-H), 1.94 – 1.85 (m, 4H, 1-H u. 1'-H, 3-H u. 3'-H), 1.67 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 2H, 6-H u. 6'-H), 1.55 (p,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, 8-H), 1.29 (t,  $J$  = 12.3 Hz, 2H, 3-H u. 3'-H), 0.99 (s, 6H, 5H), 0.88 (s, 6H, H-5') ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  = 64.8 (C6 oder C6'), 62.3 (C1 oder C1'), 62.2 (C1 oder C1'), 57.7 (C7 oder C7'), 57.6 (C7 oder C7'), 54.3 (C2 und C2'), 48.3 (C3 und C3'), 33.3 (C4 und C4'), 29.4 (C5'), 25.2 (C5), 24.3 (C8) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  = 335.2015 [ $M + H^+$ , 335.2015 berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):**  $m/z$  (%) = 335 (1) [ $M^+$ ], 298 (7) [C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>2</sub><sup>+</sup>], 247 (27) [C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 174 (20) [C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>ClN<sup>+</sup>], 172 (42) [C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>ClN<sup>+</sup>], 160 (70) [C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>ClN<sup>+</sup>], 152 (100) [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sup>+</sup>], 146 (10) [C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>ClN<sup>+</sup>], 138 (65) [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>], 136 (19) [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>], 126 (64) [C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>], 124 (24) [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>].

#### Elementaranalyse:

berechnet:	C: 60.89%	H: 9.62%	N: 8.35%
gefunden:	C: 60.91%	H: 9.70%	N: 8.95%

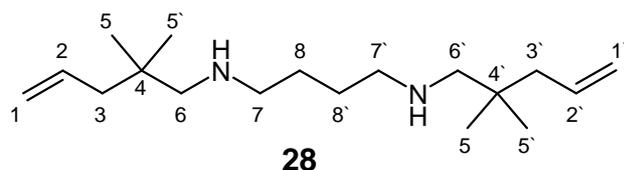
### 7.3.4 Darstellung von $N^1, N^4$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)butan-1,4-diamin (**28**)

Zu einer Mischung von 5.17 g (46.1 mmol, 2 eq.) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** und 2.03 g (23.0 mmol, 1 eq.) 1,4-Diaminobutan in 150 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 12.17 g (57.55 mmol, 2.5 eq.)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  gegeben. Anschließend werden 2.76 g (23.0 mmol) konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die farblose Suspension wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl - Lsg. sowie dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt wird sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

$[\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_2, M = 280.49]$

**Ausbeute:** 5.84 g (20.8 mmol, 91%)



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta = 5.76$  (ddt,  $J = 16.1$  Hz,  $J = 11.9$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 4.95 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 2.54 (t,  $J = 6.3$  Hz, 4H, 7-H u. 7'-H), 2.30

(s, 4H, 6-H u. 6'-H), 1.95 (d,  $J = 7.5$  Hz, 4H, 6-H u. 6'-H), 1.44 (m, 4H, 8-H u. 8'-H), 0.83 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta = 135.2$  (C2 u. C2'), 116.7 (C1 u. C1'), 60.4 (C7 u. C7'), 50.8 (C6 u. C6'), 44.7 (C3 u. C3'), 34.2 (C4 u. C4'), 27.8 (C8 u. C8'), 25.5 (C5 u. C5') ppm.

**HRMS (Schubstange):**  $m/z = 280.2847$  [ $\text{M}^+$ , 280.2878 berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_2$ ].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):**  $m/z$  (%) = 281 (1) [ $\text{M}^+$ ], 239 (3)

$[\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{N}_2^+]$ , 197 (100) [ $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2^+$ ], 168 (15) [ $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}^+$ ], 166 (26) [ $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}^+$ ], 152 (5)

$[\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}^+]$ , 126 (18) [ $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}^+$ ], 86 (21) [ $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_2^+$ ], 84 (91) [ $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$ ], 70 (14) [ $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}^+$ ], 55 (17) [ $\text{C}_4\text{H}_7^+$ ].

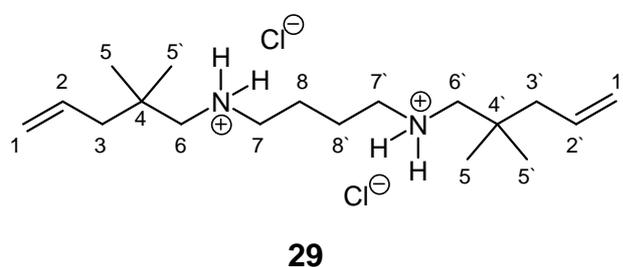
Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[45]</sup> gewählt.

### 7.3.5 Darstellung von $N^1, N^4$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)butan-1,4-diamin dihydro-chlorid (**29**)

289 mg (1.03 mmol)  $N^1, N^4$ -bis(2,2-dimethylpent-4-enyl)butan-1,4-diamin **28** werden in einem ausgeheizten Schlenkkolben in trockenem Pentan gelöst und mit 1 ml (~ 2 mmol) 2M Salzsäure in Diethylether versetzt. Das entstandene farblose Dihydrochlorid wird über eine Schutzgasfritte filtriert und im ÖPV getrocknet.

[ $C_{18}H_{38}N_2Cl_2$ ,  $M = 353.41$ ]

**Ausbeute:** 345 mg (0.98 mmol, 95%)



**$^1H$ -NMR** ( $D_2O$ , 400.1 MHz):  $\delta = 5.88$  (m, 2H, 2-H u. 2'-H), 5.16 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 3.09 (bs, 4H, 7-H u. 7'-H), 2.93 (s, 4H, 6-H u. 6'-H), 2.11 (d,  $J = 7.4$  Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 1.79 (bs, 4H, 8-H u. 8'-H), 1.02 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** ( $D_2O$ , 100.6 MHz):  $\delta = 133.7$  (C2 u. C2'), 118.6 (C1 u. C1'), 57.5 (C7 u. C7'), 48.0 (C6 u. C6'), 43.8 (C3 u. C3'), 32.5 (C4 u. C4'), 23.8 (C5 u. C5'), 22.4 (C8 u. C8') ppm.

#### Elementaranalyse:

berechnet:	C: 61.17%	H: 10.84%	N: 7.93%
gefunden:	C: 60.98%	H: 10.95%	N: 7.98%

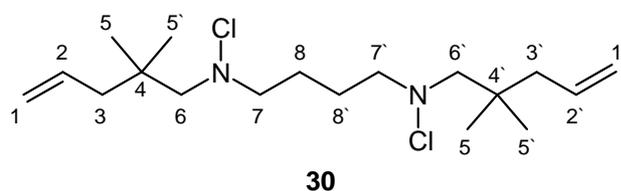
### 7.3.6 Darstellung von $N^1, N^4$ -Dichlor- $N^1, N^4$ -bis(2,2-dimethylpent-4-enyl)butan-1,4-diamin (**30**)

1.60 g (5.70 mmol)  $N^1, N^4$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)butan-1,4-diamin **28** werden in 50 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 1.66 g (12.6 mmol, 2.2 eq.)  $N$ -Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan /  $^1$ Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[ $C_{18}H_{34}N_2Cl_2$ ,  $M = 349.38$ ]

**Ausbeute:** 1.73 g (4.94 mmol, 87%)



**$^1$ H-NMR** ( $CDCl_3$ , 400.1 MHz):  $\delta = 5.78$  (ddt,  $J = 16.7$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 4.99 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 2.92 (t,  $J = 6.5$  Hz, 4H, 7-H u. 7'-H), 2.81

(s, 4H, 6-H u. 6'-H), 2.03 (d,  $J = 7.5$  Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 1.66 (m, 4H, 8-H u. 8'-H), 0.91 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

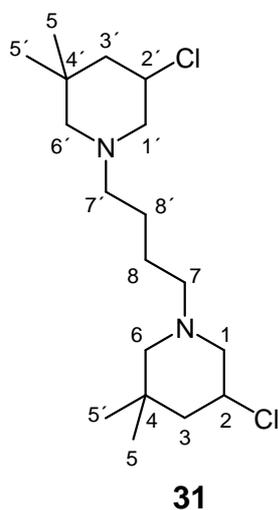
**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz):  $\delta = 135.2$  ( $C_2$  u.  $C_2'$ ), 117.3 ( $C_1$  u.  $C_1'$ ), 74.8 ( $C_6$  u.  $C_6'$ ), 66.4 ( $C_7$  u.  $C_7'$ ), 44.9 ( $C_3$  u.  $C_3'$ ), 35.6 ( $C_4$  u.  $C_4'$ ), 25.7 ( $C_5$  u.  $C_5'$ ), 25.2 ( $C_8$  u.  $C_8'$ ) ppm.

### 7.3.7 Darstellung von 5-Chlor-1-(4-(5-chloro-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)butyl)-3,3-dimethylpiperidin (31)

1.73 g (4.94 mmol) *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Dichlor-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-bis(2,2-dimethylpent-4-enyl)butan-1,4-diamin **30** werden in 40 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 182 mg (10 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashge I zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, M = 349.38]

**Ausbeute:** 1.51 g (4.33 mmol, 88%) (Diasteromerengemisch)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 4.03 (ttt, *J* = 11.8 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2H, 2'-H u. 2'-H), 3.10 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 4.3 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 2.35 (d, *J* = 11.0, 2H, 6-H u. 6'-H), 2.27 (m, 4H, 7-H u. 7'-H), 1.89 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H, 3-H u. 3'-H), 1.86 (m, 2H, 1-H u. 1'-H), 1.65 (dd, *J* = 11.1 Hz, *J* = 2.7 Hz, 2H, 6-H u. 6'-H), 1.42 (m, 4H, 8-H u. 8'-H), 1.29 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H, 3-H u. 3'-H), 0.99 (s, 6H, 5-H), 0.86 (s, 6H, 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 64.8 (C6 oder C6'), 64.7 (C6 oder C6'), 62.3 (C1 oder C1'), 62.2 (C1 oder C1'), 57.7 (C7 oder C7'), 57.6 (C7 oder C7'), 54.3 (C2 und C2'), 48.4 (C3 und C3'), 33.3 (C4 und C4'), 29.4 (C5'), 25.2 (C5), 24.5 (C8 und C8') ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* = 349.2172 [M + H<sup>+</sup>, 349.2172 berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>].

**MS (Sektorfeld; EI – Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 349 (1) [M<sup>+</sup>]; 312 (4) [M – Cl<sup>+</sup>]; 276 (22) [M – 2 HCl<sup>+</sup>]; 202 (26) [M – C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>CIN<sup>+</sup>]; 188 (5) [M – C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>CIN<sup>+</sup>]; 160 (86) [C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>CIN<sup>+</sup>]; 126 (100) [C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>]; 124 (47) [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>]; 98 (11) [C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sup>+</sup>]; 84 (11) [C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N<sup>+</sup>].

#### Elementaranalyse:

berechnet:	C: 61.88%	H: 9.81%	N: 8.02%
gefunden:	C: 61.82%	H: 9.83%	N: 7.72%

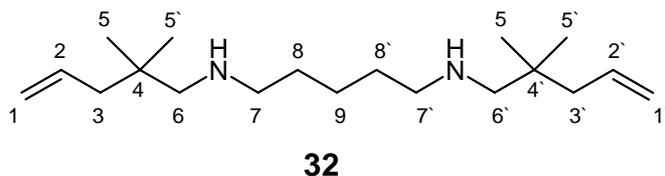
### 7.3.8 Darstellung von $N^1, N^5$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)pentane-1,5-diamin (**32**)

Zu einer Mischung von 3.16 g (28.2 mmol, 2 eq.) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** und 1.44 g (14.1 mmol, 1 eq.) 1,5-Diaminopentan in 150 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 7.45 g (35.2 mmol, 2.5 eq.)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  gegeben. Anschließend werden 1.70 g (28.3 mmol) konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die farblose Suspension wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. sowie dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das gewünschte Produkt sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

$[\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_2, M = 294.52]$

**Ausbeute:** 3.81 g (12.9 mmol, 92%)



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta = 5.75$  (m, 2H, 2-H u. 2'-H), 4.93 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 2.52 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H, 7-H u. 7'-H), 2.28 (s, 4H, 6-H u. 6'-H), 1.94 (d,

$J = 7.5$  Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 1.43 (dt,  $J = 14.7$  Hz,  $J = 7.4$  Hz, 4H, 8-H u. 8'-H), 1.28 (ddd,  $J = 12.1$  Hz,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 2H, 9-H), 0.82 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta = 135.5$  (C2 u. C2'), 116.2 (C1 u. C1'), 60.4 (C7 u. C7'), 50.9 (C6 u. C6'), 44.7 (C3 u. C3'), 34.2 (C4 u. C4'), 30.0 (C8 u. C8'), 25.5 (C5 u. C5'), 25.0 (C9) ppm.

**HRMS (Schubstange):**  $m/z = 294.3015$  [ $\text{M}^+$ , 294.3035 berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_2$ ].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):**  $m/z$  (%) = 295 (1) [ $\text{M}^+$ ], 253 (3) [ $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}_2^+$ ], 211 (44) [ $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_2^+$ ], 168 (2) [ $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}^+$ ], 140 (7) [ $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}^+$ ], 126 (5) [ $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}^+$ ], 98 (100) [ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}^+$ ], 84 (11) [ $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$ ], 70 (5) [ $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}^+$ ], 55 (16) [ $\text{C}_4\text{H}_7^+$ ].

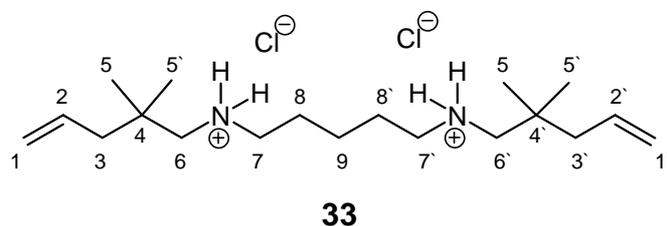
Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[45]</sup> gewählt.

### 7.3.9 Darstellung von $N^1, N^5$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)pentan-1,5-diamin dihydro-chlorid (**33**)

492 mg (1.67 mmol)  $N^1, N^5$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)pentan-1,5-diamin **32** werden in einem ausgeheizten Schlenkcolben in trockenem Pentan gelöst und mit 1.5 ml (~ 3 mmol) 2M Salzsäure in Diethylether versetzt. Das entstandene farblose Dihydrochlorid wird über eine Schutzgasfritte filtriert und im ÖPV getrocknet.

[ $C_{19}H_{40}N_2Cl_2$ ,  $M = 367.44$ ]

**Ausbeute:** 600 mg (1.63 mmol, 98%)



**$^1H$ -NMR** ( $D_2O$ , 400.1 MHz):  $\delta = 5.87$  (ddt,  $J = 17.9$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 5.15 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 3.05 (dd,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 6.9$  Hz, 4H, 7-H u. 7'-H), 2.91 (s, 4H, 6-H

u. 6'-H), 2.10 (d,  $J = 7.5$  Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 1.75 (m, 4H, 8-H u. 8'-H), 1.42 (m, 2H, 9-H), 1.01 (s, 12H, H-5 u. H-5') ppm.

**$^{13}C$ -NMR** ( $D_2O$ , 100.6 MHz):  $\delta = 133.8$  (C2 u. C2'), 118.6 (C1 u. C1'), 57.3 (C7 u. C7'), 48.5 (C6 u. C6'), 43.8 (C3 u. C3'), 32.5 (C4 u. C4'), 24.6 (C8 u. C8'), 23.9 (C5 u. C5'), 23.0 (C9)

#### Elementaranalyse:

berechnet:	C: 62.11%	H: 10.97%	N: 7.62%
gefunden:	C: 61.44%	H: 10.87%	N: 7.65%

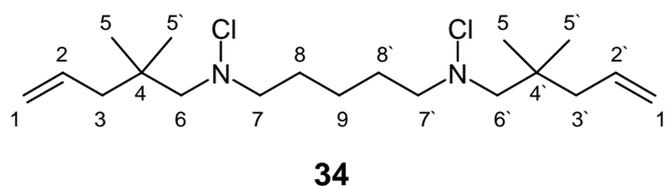
### 7.3.10 Darstellung von $N^1, N^5$ -Dichlor- $N^1, N^5$ -bis(2,2-dimethylpent-4-enyl)pentan-1,5-diamin (**34**)

1.52 g (5.17 mmol)  $N^1, N^5$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)pentan-1,5-diamin **32** werden in 40 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 1.52 g (11.4 mmol, 2.2 eq.)  $N$ -Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan /  $^1$ Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[ $C_{19}H_{36}N_2Cl_2$ ,  $M = 363.41$ ]

**Ausbeute:** 1.45 g (3.99 mmol, 77%)



**$^1$ H-NMR** ( $CDCl_3$ , 400.1 MHz):  $\delta = 5.76$  (ddt,  $J = 16.7$  Hz,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 4.97 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 2.88 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H, 7-H u.

7-H'), 2.79 (s, 4H, 6-H u. 6'-H), 2.01 (d,  $J = 7.5$ , 4H, 3-H u. 3'-H), 1.61 (q,  $J = 7.3$  Hz, 4H, 8-H u. 8'-H), 1.35 (m, 2H, 9-H), 0.89 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

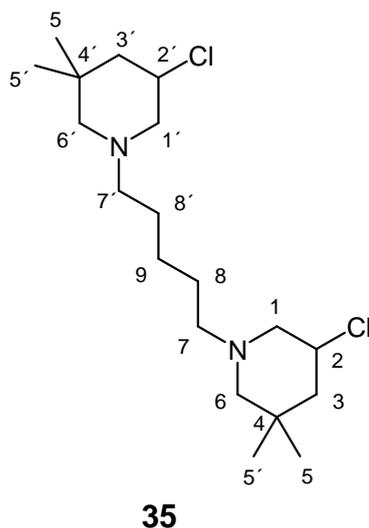
**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz):  $\delta = 135.2$  (C2 u. C2'), 117.3 (C1 u. C1'), 74.8 (C6 u. C6'), 66.6 (C7 u. C7'), 44.8 (C3 u. C3'), 35.6 (C4 u. C4'), 27.9 (C8 u. C8'), 25.7 (C5 u. C5'), 23.8 (C9) ppm.

### 7.3.11 Darstellung von 5-Chlor-1-(5-(5-chloro-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)pentyl)-3,3-dimethylpiperidin (35)

1.58 g (4.35 mmol)  $N^1, N^6$ -Dichlor- $N^1, N^6$ -bis(2,2-dimethylpent-4-enyl)butan-1,5-diamin **34** werden in 40 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 161 mg (10 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashge I zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan /  $t$ -Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[ $C_{19}H_{36}N_2Cl_2$ ,  $M = 363.41$ ]

**Ausbeute:** 1.24 g (3.40 mmol, 78%) (Diastereomergemisch)



**$^1H$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 400.1 MHz):  $\delta = 4.03$  (tt,  $J = 11.3$  Hz, 4.4 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 3.11 (dd,  $J = , 10.6$  Hz, 4.4 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 2.36 (d,  $J = 11.1$  Hz, 2H, 6-H u. 6'-H), 2.27 (m, 4H, 7-H u. 7'-H), 1.88 (t,  $J = 10.6$  Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 1.87 (m, 2H, 3-H u. 3'-H), 1.64 (d,  $J = 11.1$  Hz, 2H, 6-H u. 6'-H), 1.41 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H, 8-H u. 8'-H), 1.29 (t,  $J = 12.2$  Hz, 2H, 3-H u. 3'-H), 1.25 (m, 2H, 9-H), 1.01 (s, 6H, 5-H), 0.85 (s, 6H, 5'-H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** ( $CDCl_3$ , 100.6 MHz):  $\delta = 64.7$  (C6 u. C6'), 62.3 (C1 u. C1'), 57.9 (C7 u. C7'), 54.4 (C2 u. C2'), 48.4 (C3 u. C3'), 33.2 (C4 u. C4'), 29.4 (C5'), 26.8 (C8 u. C8'), 25.2 (C5), 25.1 (C9) ppm.

(C9) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z = 363.2328$  [ $M + H^+$ , 363.2328 berechnet für  $C_{19}H_{36}N_2Cl_2 + H^+$ ].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):**  $m/z$  (%) = 290 (21) [ $C_{19}H_{34}N_2^+$ ], 275 (10) [ $C_{18}H_{31}N_2^+$ ], 216 (4) [ $C_{12}H_{23}ClN^+$ ], 188 (5) [ $C_{10}H_{19}ClN^+$ ], 186 (15) [ $C_{10}H_{17}ClN^+$ ], 182 (7) [ $C_{18}H_{24}N^+$ ], 180 (12) [ $C_{12}H_{22}N^+$ ], 166 (13) [ $C_{11}H_{20}N^+$ ], 160 (100) [ $C_8H_{15}ClN^+$ ], 152 (9) [ $C_{10}H_{18}N^+$ ], 138 (9) [ $C_9H_{16}N^+$ ], 126 (24) [ $C_8H_{16}N^+$ ], 124 (17) [ $C_8H_{14}N^+$ ], 112 (8) [ $C_7H_{14}N^+$ ], 110 (4) [ $C_7H_{12}N^+$ ], 98 (8) [ $C_6H_{12}N^+$ ].

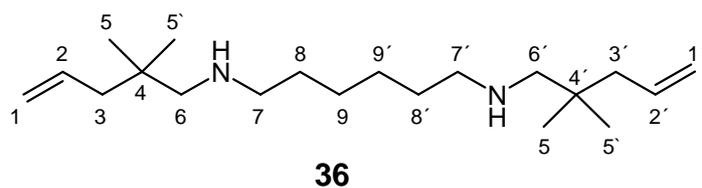
### 7.3.12 Darstellung von *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>6</sup>-bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)hexan-1,6-diamin (**36**)

Zu einer Mischung von 6.43 g (57.3 mmol, 2 eq.) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** und 3.33 g (28.7 mmol, 1 eq.) 1,6-Hexandiamin in 150 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 13.15 g (71.65 mmol, 2.5 eq.) NaBH(OAc)<sub>3</sub> gegeben. Anschließend werden 3.43 g (57.3 mmol) konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die farblose Suspension wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. und dest. H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt wird sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>, M = 308.54]

**Ausbeute:** 8.43 g (27.3 mmol, 95%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.77 (m, 2H, 2-H u. 2'-H), 4.96 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 2.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, 7-H u. 7'-H), 2.30 (s, 4H, 6-H u.

6'-H), 1.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 1.42 (m, 4H, 8-H u. 8'-H), 1.27 (m, 4H, 9-H u. 9'-H), 0.84 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 135.6 (C2 u. C2'), 116.7 (C1 u. C1'), 60.4 (C7 u. C7'), 50.9 (C6 u. C6'), 44.8 (C3 u. C3'), 34.2 (C4 u. C4'), 30.0 (C8 u. C8'), 27.3 (C9 u. C9'), 25.5 (C5 u. C5') ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 308.3195 [M<sup>+</sup>, 308.3191 berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 309 (1) [M<sup>+</sup>], 293 (3) [C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 267 (9) [C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 225 (100) [C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 196 (4) [C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sup>+</sup>], 154 (4) [C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sup>+</sup>], 126 (10) [C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>], 112 (76) [C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>].

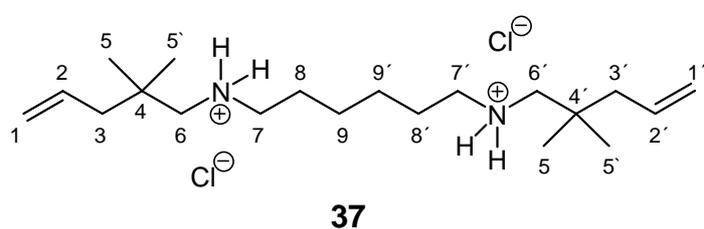
Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[45]</sup> gewählt.

### 7.3.13 Darstellung von $N^1, N^6$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)hexan-1,6-diamin dihydro-chlorid (**37**)

284 mg (0.92 mmol)  $N^1, N^6$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)hexan-1,6-diamin **36** werden in einem ausgeheizten Schlenkcolben in trockenem Pentan gelöst und mit 0.5 ml (~ 2 mmol ) 2M Salzsäure in Diethylether versetzt. Das entstandene farblose Dihydrochlorid wird über eine Schutzgasfritte filtriert und im ÖPV getrocknet.

[ $C_{20}H_{42}Cl_2N_2$ , M = 381.47]

**Ausbeute:** 316 mg (0.83 mmol, 90%)



**37**

$^1\text{H-NMR}$  ( $D_2O$ , 400.1 MHz):  $\delta$  = 5.89 (ddt,  $J$  = 17.9 Hz,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 5.16 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 3.05 (m, 4H, 7-H u. 7'-H), 2.92 (s, 4H, 6-H u. 6'-H), 2.12

(d,  $J$  = 7.5 Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 1.72 (m, 4H, 8-H u. 8'-H), 1.40 (m, 4H, 9-H u. 9'-H), 1.02 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $D_2O$ , 100.6 MHz):  $\delta$  = 133.8 (C2 u. C2'), 118.6 (C1 u. C1'), 57.2 (C7 u. C7'), 48.7 (C6 u. C6'), 43.7 (C3 u. C3'), 32.5 (C4 u. C4'), 25.3 (C8 u. C8'), 24.8 (C9 u. C9'), 23.8 (C5 u. C5') ppm.

#### Elementaranalyse:

berechnet:	C: 62.97%	H: 11.10%	N: 7.34%
gefunden:	C: 62.09%	H: 10.97%	N: 7.16%

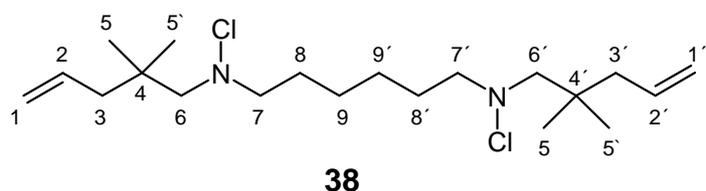
### 7.3.14 Darstellung von $N^1, N^6$ -Dichlor- $N^1, N^6$ -bis(2,2-dimethylpent-4-enyl)hexan-1,6-diamin (**38**)

1.54 g (4.99 mmol)  $N^1, N^6$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)hexan-1,6-diamin **37** werden in 50 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 1.47 g (11.0 mmol, 2.2 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, M = 377.44]

**Ausbeute:** 1.51 g (3.99 mmol, 80%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.78 (ddt, *J* = 16.7 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 4.99 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 2.89 (t, *J* = 6.9 Hz,

4H, 7-H u. 7'-H), 2.80 (s, 4H, 6-H u. 6'-H), 2.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 1.61 (m, 4H, 8-H u. 8'-H), 1.33 (m, 4H, 9-H u. 9'-H), 0.91 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

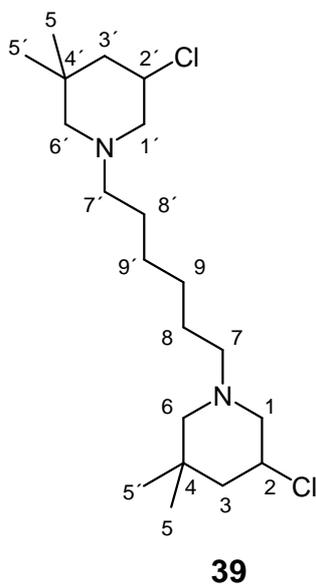
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 135.2 (C2 u. C2'), 117.2 (C1 u. C1'), 74.7 (C6 u. C6'), 66.7 (C7 u. C7'), 44.8 (C3 u. C3'), 35.6 (C4 u. C4'), 28.0 (C8 u. C8'), 26.5 (C9 u. C9'), 25.7 (C5 u. C5') ppm.

### 7.3.15 Darstellung von 5-Chlor-1-(6-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)hexyl)-3,3-dimethylpiperidin (39)

1.51 g (3.99 mmol) *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>6</sup>-Dichloro-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>6</sup>-bis(2,2-dimethylpent-4-enyl)hexan-1,6-diamin **38** werden in 40 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 147 mg (10 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashge I zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, M = 377.44]

**Ausbeute:** 1.16 g (3.07 mmol, 77%) (Diastereomergemisch)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 4.04 (ddt, *J* = 11.9 Hz, *J* = 10.8 Hz, *J* = 4.4 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H'), 3.11 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 4.4 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 2.36 (d, *J* = 11.0, 2H, 6-H u. 6'-H), 2.26 (m, 4H, 7-H u. 7'-H), 1.89 (m, 2H, 3-H u. 3'-H), 1.88 (t, *J* = 10.6 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 1.65 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H, 6-H u. 6'-H), 1.39 (m, 4H, 8-H u. 8'-H), 1.27 (m, 6H, 3-H u. 3'-H, 9-H u. 9'-H), 0.99 (s, 6H, 5-H), 0.88 (s, 6H, 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 64.8 (C6 u. C6'), 62.4 (C1 und C1'), 57.9 (C7 und C7'), 54.4 (C2 und C2'), 48.6 (C3 und C3'), 33.3 (C4 und C4'), 29.5 (C5'), 27.2 (C9 u. C9'), 26.9 (C8 u. C8'), 25.3 (C5) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* = 377.2485 [M + H<sup>+</sup>, 377.2485 berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>].

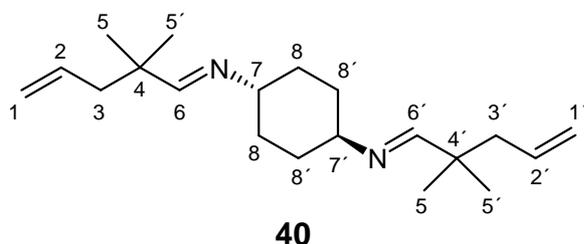
**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 377 (1) [M<sup>+</sup>], 341 (2) [C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>2</sub><sup>+</sup>], 304 (17), [C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 289 (5) [C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 216 (5) [C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>ClN<sup>+</sup>], 194 (4) [C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sup>+</sup>], 178 (5) [C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sup>+</sup>], 160 (100) [C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>ClN<sup>+</sup>], 152 (6) [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sup>+</sup>], 124 (8) [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>].

### 7.3.16 Darstellung von *trans*- $N^1, N^4$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyliden)cyclohexan-1,4-diamin (**40**)

Zu einer Lösung von 2.94 g (26.2 mmol; 2eq.) 2,2-Dimethyl-4-pentalal **1** in 20 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 1.50 g (13.1 mmol; 1 eq.) *trans*-1,4-Cyclohexandiamin zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit einem Spatel  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

$[\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2, M = 302.50]$

**Ausbeute:** 3.69 g (12.2 mmol, 93%)



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta = 7.51$  (s, 2H, 6-H u. 6'-H), 5.69 (m, 2H, 2-H u. 2'-H), 4.95 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 2.90 (m, 2H, 7-H u. 7'-H), 2.10 (d,  $J = 7.4$  Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 1.57 (m, 8H, 8-H u. 8'-H), 0.98 (s, 12H, 5-H u.

5'-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta = 169.3$  (C6 u. C6'), 134.7 (C2 u. C2'), 117.2 (C1 u. C1'), 69.1 (C7 u. C7'), 44.7 (C3 u. C3'), 38.6 (C4 u. C4'), 32.6 (C8 u. C8'), 24.7 (C5 u. C5') ppm.

**HRMS (Schubstange):**  $m/z = 302.2649$  [ $\text{M}^+$ , 302.2722 berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2$ ].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):**  $m/z$  (%) = 303 (1) [ $\text{M}^+$ ], 262 (20) [ $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2^+$ ], 192 (59) [ $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}^+$ ], 150 (71) [ $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}^+$ ], 112 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}^+$ ], 81 (20) [ $\text{C}_6\text{H}_9^+$ ], 41 (10) [ $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ].

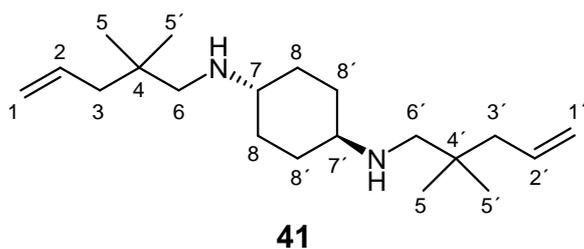
### 7.3.17 Darstellung von *trans*-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)cyclohexan-1,4-diamin (41)

3.69 g (12.2 mmol) *trans*-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-bis(2,2-Dimethylpent-4-enyliden)cyclohexan-1,4-diamin **40** werden in einem Gemisch aus 30 ml *iso*-Propanol und 5 ml Methanol gelöst und bei 0°C portionsweise 462 mg (12.2 mmol; 1 eq.) NaBH<sub>4</sub> zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 20 %iger NaOH - Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit 20 ml Et<sub>2</sub>O gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl - Lösung nachgewaschen und anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>, M = 306.54]

**Ausbeute:** 3.27 g (10.7 mmol, 88%)

Einstufige reduktive Aminierung mit NaBH(OAc)<sub>3</sub>; **Ausbeute:** 37 %



**41**

**H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.76 (m, 2H, 2-H u. 2'-H), 4.95 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 2.31 (s, 4H, 6-H u. 6'-H), 2.27 (m, 2H, 7-H u. 7'-H), 1.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 1.85 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H, 8-H u. 8'-H),

1.05 (m, 4H, 8-H u. 8'-H), 0.82 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 135.6 (C2 u. C2'), 116.6 (C1 u. C1'), 57.7 (C6 u. C6'), 57.7 (C7 u. C7'), 44.6 (C3 u. C3'), 34.1 (C4 u. C4'), 32.3 (C8 u. C8'), 25.5 (C5 u. C5') ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 306.3021 [M<sup>+</sup>, 306.3035 berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 306 (2) [M<sup>+</sup>], 291 (1) [C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 265 (4) [C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 223 (65) [C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 194 (100) [C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sup>+</sup>], 192 (60) [C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sup>+</sup>], 154 (11) [C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sup>+</sup>], 152 (12) [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sup>+</sup>], 150 (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>), 112 (17) [C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>], 110 (33) [C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sup>+</sup>], 81 (20) [C<sub>6</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>].

### 7.3.18 Darstellung von *trans*- $N^1, N^4$ -Dichlor- $N^1, N^4$ -bis(2,2-dimethylpent-4-enyl)cyclohexan-1,4-diamin (**42**)

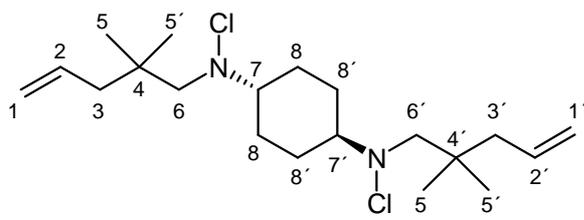
3.27 g (10.9 mmol) *trans*- $N^1, N^4$ -bis(2,2-Dimethylpent-4-enyl)cyclohexan-1,4-diamin **41** werden in 100 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 3.13 g (23.5 mmol, 2 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur g erührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

Das Produkt wird als viskoses farbloses Öl erhalten.

[C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, M = 375.42]

**Ausbeute:** 3.13 g (8.34 mmol, 78%)



**42**

4H, 8-H u. 8'-H), 0.89 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.78 (m, 2H, 2-H u. 2'-H), 4.99 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 2.76 (s, 4H, 6-H u. 6'-H), 2.60 (m, 2H, 7-H u. 7'-H), 2.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 1.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H, 8-H u. 8'-H), 1.52 (m,

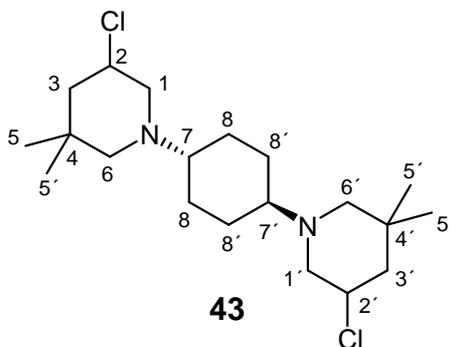
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 135.3 (C2 u. C2'), 117.1 (C1 u. C1'), 71.2 (C6 u. C6'), 70.5 (C7 u. C7), 44.7 (C3 u. C3'), 35.4 (C4 u. C4'), 27.3 (C8 u. C8'), 25.5 (C5 u. C5') ppm.

### 7.3.19 Darstellung von 5-Chlor-1-((1*r*,4*r*)-4-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)cyclohexyl)-3,3-dimethylpiperidin (43)

280 mg (0.75 mmol) *trans*-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Dichlor-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-bis(2,2-dimethylpent-4-enyl)cyclohexan-1,4-diamin **42** werden in 4 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 55 mg (20 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

[C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, M = 375.42]

**Ausbeute:** 176 mg (0.47 mmol, 63%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600.2 MHz): δ = 3.99 (ddd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 4.4 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 3.06 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 4.1 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 2.27 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H, 6-H u. 6'-H), 2.23 (m, 2H, 7-H u. 7'-H), 2.17 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 1.97 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H, 6-H u. 6'-H), 1.88 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 4.0 Hz, 2H, 3-H u. 3'-H), 1.77 (dd, *J* = 23.1 Hz, *J* =

7.5 Hz, 4H, 8-H<sub>ax</sub> u. 8'-H<sub>ax</sub>), 1.26 (t, 2H, 3-H u. 3'-H), 1.19 (m, 4H, 8-H<sub>eq</sub> u. 8'-H<sub>eq</sub>), 0.96 (s, 6H, 5-H), 0.86 (s, 6H, 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 150.9 MHz): δ = 63.5 (C7 u. C7'), 60.5 (C6 u. C6'), 58.8 (C1 u. C1'), 55.2 (C2 u. C2'), 48.9 (C3 u. C3'), 33.3 (C4 u. C4'), 29.4 (C5'), 27.9 (C8 oder C8'), 27.8 (C8 oder C8'), 27.2 (C8 oder C8'), 27.1 (C8 oder C8'), 25.0 (C5) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* = 375.2328 [M + H<sup>+</sup>, 375.2328 berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>].

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 374.2266 [M<sup>+</sup>, 374.2245 berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 375 (4) [M<sup>+</sup>], 339 (4) [C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>2</sub><sup>+</sup>], 325 (3) [C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>2</sub><sup>+</sup>], 228 (34) [C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>ClN<sup>+</sup>], 227 (100) [C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>ClN<sup>+</sup>], 192 (73) [C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sup>+</sup>], 188 (45) [C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>ClN<sup>+</sup>], 186 (13) [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>ClN<sup>+</sup>], 178 (11) [C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sup>+</sup>], 152 (13) [C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sup>+</sup>], 138 (11) [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>], 81 (12) [C<sub>6</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>].

**Elementaranalyse:**

berechnet:	C: 63.99%	H: 9.67%	N: 7.46%
gefunden:	C: 61.88%	H: 9.32%	N: 7.06%

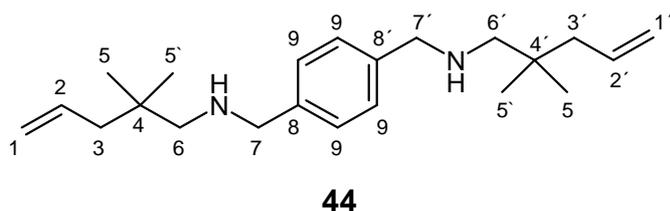
**7.3.20 Darstellung von *N*-(4-((2,2-Dimethylpent-4-enylamino)methyl)benzyl)-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin (44)**

Zu einer Mischung von 3.23 g (28.8 mmol, 2 eq.) 2,2-Dimethyl-4-pentenal (1) und 1.96 g (14.9 mmol, 1 eq.) 1,4-*bis*(Aminomethyl)-benzol in 150 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 7.60 g (35.9 mmol, 2.5 eq.) NaBH(OAc)<sub>3</sub> gegeben. Anschließend werden 1.80 g (28.8 mmol; 2 eq.) konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die farblose Suspension wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. und dest. H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt wird sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>, M = 328.53]

**Ausbeute:** 4.18 g (12.7 mmol, 88%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 7.20 (s, 4H, 9-H), 5.72 (m, 2H, 2-H u. 2'-H), 4.92 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 3.69 (s, 4H, 7-H u. 7'-H), 2.29 (s, 4H, 6-H u. 6'-H),

1.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 0.80 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 139.4 (C8 u. C8'), 135.6 (C2 u. C2'), 127.9 (C9), 116.7 (C1 u. C1'), 59.7 (C7 u. C7'), 54.5 (C6 u. C6'), 44.6 (C3 u. C3'), 34.3 (C4 u. C4'), 25.5 (C5 u. C5') ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 328.2888 [M<sup>+</sup>, 328.2878 berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 328 (2) [M<sup>+</sup>], 313 (3) [C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 287 (2) [C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 245 (31) [C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 216 (100) [C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sup>+</sup>], 135 (5) [C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 120 (14) [C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sup>+</sup>], 106 (26) [C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sup>+</sup>], 91 (15) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[45]</sup> gewählt.

### 7.3.21 Darstellung von *N*-(4-((2,2-Dimethylpent-4-enyl-chloramin)-methyl)benzyl)-2,2-dimethylpent-4-en-1-chloramin (45)

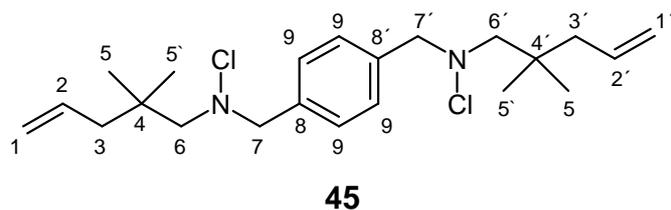
1.47 g (4.48 mmol) *N*-(4-((2,2-Dimethylpent-4-enylamino)methyl)benzyl)-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin **44** werden in 100 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 1.32 g (9.86 mmol, 2.2 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

[C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, M = 397.42]

**Ausbeute:** 1.61 g (4.06 mmol, 91%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 7.27 (s, 4H, 9-H), 5.69 (ddt, *J* = 15.3 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 4.93 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 4.03 (s, 4H,

7-H u. 7'-H), 2.85 (s, 4H, 6-H u. 6'-H), 1.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 0.86 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

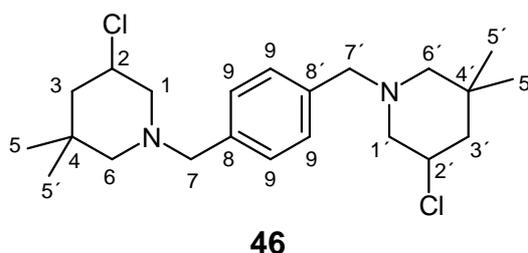
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 137.2 (C8 u. C8'), 135.2 (C2 u. C2'), 129.1 (C9), 117.3 (C1 u. C1'), 73.4 (C6 u. C6'), 70.2 (C7 u. C7'), 44.9 (C3 u. C3'), 35.6 (C4 u. C4'), 25.8 (C5 u. C5') ppm.

### 7.3.22 Darstellung von 1-(4-((5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)-methyl)benzyl)-5-chloro-3,3-dimethylpiperidin (46)

1.61 g (7.06 mmol) *N*-(4-((2,2-Dimethylpent-4-enyl-chloramin)methyl)benzyl)-2,2-dimethylpent-4-en-1-chloramin **45** werden in 30 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 150 mg (10 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt wird als Feststoff erhalten.

[C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, M = 397.42]

**Ausbeute:** 1.41 g (3.55 mmol, 88%)



**46**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 7.15 (s, 4H, 9-H), 4.04 (ddd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 11.3 Hz, *J* = 4.4 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 3.42 (q, *J* = 13.4 Hz, 4H, 7-H u. 7'-H), 3.09 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 2.33 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H, 6-H u. 6'-H),

1.92 (dd, *J* = 10.6 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 1.86 (m, 2H, 3-H u. 3'-H), 1.69 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H, 6-H u. 6'-H), 1.28 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H, 3-H u. 3'-H), 0.99 (s, 6H, 5-H), 0.82 (s, 6H, 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 137.3 (C8 u. C8'), 128.5 (C9), 64.6 (C6 u. C6'), 62.0 (C7 u. C7'), 61.8 (C1 u. C1'), 54.3 (C2 u. C2'), 48.4 (C3 u. C3'), 33.4 (C4 u. C4'), 29.3 (C5'), 25.1 (C5) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* = 397.2172 [*M* + H<sup>+</sup>, 397.2172 berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>].

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 396.2083 [*M*<sup>+</sup>, 396.2099 berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 397 (22) [*M*<sup>+</sup>], 361 (16) [C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>CIN<sup>+</sup>], 347 (54) [C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>CIN<sub>2</sub><sup>+</sup>], 311 (25) [C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 250 (100) [C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>CIN<sup>+</sup>], 214 (20) [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sup>+</sup>], 200 (8) [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sup>+</sup>], 160 (26) [C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>CIN<sup>+</sup>], 146 (60) [C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>CIN<sup>+</sup>], 132 (25) [C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>CIN<sup>+</sup>], 104 (66) [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub><sup>+</sup>], 91 (22) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>].

## 7.4 Synthese von esterverbrückten *bis*-3-Chlorpiperidinen und ihren Ausgangssubstanzen

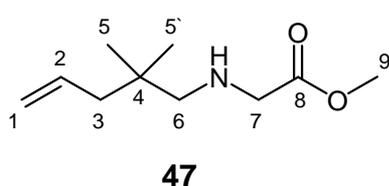
### 7.4.1 Darstellung von Methyl-2-(2,2-dimethylpent-4-enylamino)-acetat (47)

Zu einer Mischung von 5.00 g (44.6 mmol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** und 5.59 g (44.6 mmol) Glycinmethylester-hydrochlorid in 50 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 14.15 g (66.9 mmol, 1.5 eq.) NaBH(OAc)<sub>3</sub> gegeben. Anschließend werden 2.60 g (44.6 mmol; 1 eq.) konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die farblose Suspension wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl - Lsg. und dest. H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt wird sauber als farblose klare Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>, M = 185.26]

**Ausbeute:** 8.10 g (43.7 mmol, 80%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200.1 MHz): δ = 5.75 (m, 1H, 2-H), 4.92 (m, 2H, 1-H), 3.64 (s, 3H, 9-H), 3.29 (s, 2H, 7-H), 2.25 (s, 2H, 6-H), 1.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, 3-H), 0.82 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ = 173.0 (C8), 135.1 (C2), 116.8 (C1), 59.8 (C6), 51.5 (C7), 51.4 (C9), 44.3 (C3), 34.1 (C4), 25.1 (C5 u. C5') ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 185.1439 [M<sup>+</sup>, 185.1416 berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 185 (1) [M<sup>+</sup>], 170 (3) [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 144 (6) [C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 126 (25) [C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>], 102 (100) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 83 (2) [C<sub>6</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>].

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[45]</sup> gewählt.

## 7.4.2 Darstellung von Methyl-2-(*N*-chlor-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)acetat (**48**)

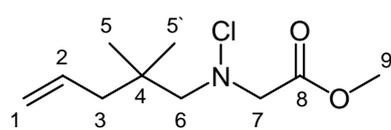
506 mg (2.73 mmol) Methyl-2-(2,2-dimethylpent-4-enylamino)acetat **47** werden in 25 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portions weise mit 403 mg (3.02 mmol, 1.1 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

[C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>, M = 219.71]

**Ausbeute:** 459 mg (2.09 mmol, 77%)



**48**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.77 (ddt, *J* = 16.5 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 4.99 (m, 2H, 1-H), 3.75 (s, 2H, 6-H), 3.72 (s, 3H, 9-H), 2.96 (s, 2H, 6-H), 2.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 0.92 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

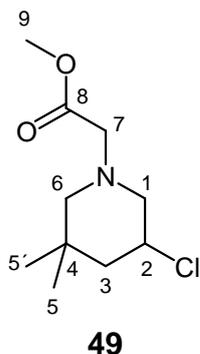
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 169.2 (C8), 135.1 (C2), 117.4 (C1), 73.8 (C6), 66.2 (C7), 51.8 (C9), 44.5 (C3), 35.8 (C4), 25.4 (C5 u. C5') ppm.

### 7.4.3 Darstellung von Methyl-2-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)acetat (49)

500 mg (2.70 mmol) Methyl-2-(2,2-dimethylpent-4-enylamino)acetat **48** werden in 50 ml trockenem Chloroform bei 0°C unter Rühren mit 396 mg (2.97 mmol, 1.1 eq.) NCS versetzt. Nach 10 Minuten werden 107 mg (10 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben, das Reaktionsgemisch für 2 Stunden bei 50°C gerührt und anschließend Flashgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>, M = 219.71]

**Ausbeute:** 427 mg (1.94 mmol, 72%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 4.06 (ddt, *J* = 11.9 Hz, *J* = 10.8 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, 2-H), 3.66 (s, 3H, 9-H), 3.22 (m, 2H, 7-H), 3.12 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, 1-H), 2.36 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, 6-H), 2.27 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H, 1-H), 2.03 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, 6-H), 1.89 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, 3-H), 1.29 (t, *J* = 12.4 Hz, 3-H), 1.02 (s, 3H, 5-H), 0.87 (s, 3H, 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 170.8 (C8), 63.9 (C6), 61.0 (C1), 58.6 (C7), 53.6 (C2), 51.5 (C9), 47.8 (C3), 33.3 (C4), 29.2 (C5'), 24.9 (C5) ppm.

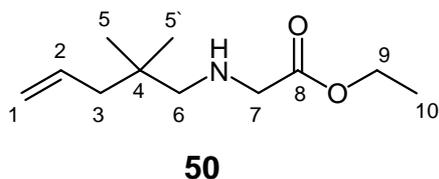
### 7.4.4 Darstellung von Ethyl-2-(2,2-dimethylpent-4-enylamino)acetat (50)

Zu einer Mischung von 1.00 g (8.92 mmol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** und 1.24 g (8.92 mmol) Glycinethylester-hydrochlorid in 20 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 3.00 g (14.3 mmol, 1.6 eq.) NaBH(OAc)<sub>3</sub> gegeben. Anschließend werden 855 mg (14.3 mmol; 1.6 eq.) konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die farblose Suspension wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. und dest. H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt wird sauber als klare, leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>, M = 199.29]

**Ausbeute:** 1.60 g (8.03 mmol, 90%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.75 (m, 1H, 2-H), 4.94 (m, 2H, 1-H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 9-H), 3.31 (s, 2H, 7-H), 2.28 (s, 2H, 6-H), 1.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 1.39 (bs, 1H, NH), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 10-H),

0.83 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 172.7 (C8), 135.2 (C2), 116.9 (C1), 60.5 (C9), 60.0 (C6), 51.8 (C7), 44.5 (C3), 34.3 (C4), 25.3 (C5 u. C5'), 14.2 (C10) ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 199.1587 [M<sup>+</sup>, 199.1572 berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 199 (1) [M<sup>+</sup>], 184 (2) [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 170 (3) [C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 158 (5) [C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 126 (26) [C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>], 116 (100) [C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>].

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[45]</sup> gewählt.

### 7.4.5 Darstellung von Ethyl-2-(*N*-chlor-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)acetat (**51**)

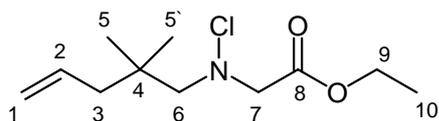
672 mg (3.37 mmol) Ethyl-2-(2,2-dimethylpent-4-enylamino)acetat **50** werden in 25 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 495 mg (3.70 mmol, 1.1 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

[C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>, M = 233.74]

**Ausbeute:** 764 mg (3.27 mmol, 97%)



**51**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200.1 MHz): δ = 5.74 (ddt, *J* = 15.3 Hz, *J* = 11.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 4.95 (m, 2H, 1-H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, 9-H), 3.7 (s, 2H, 7-H), 2.93 (s, 2H, 6-H), 2.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H,

10-H), 0.89 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

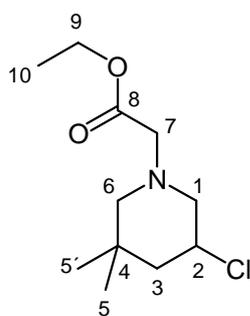
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ = 168.5 (C8), 135.0 (C2), 117.3 (C1), 73.7 (C6), 65.2 (C7), 60.7 (C9), 44.5 (C3), 35.7 (C4), 25.4 (C5 u. C5'), 14.1 (C10) ppm.

### 7.4.6 Darstellung von Ethyl-2-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)acetat (52)

650 mg (2.78 mmol) Ethyl-2-(*N*-chlor-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)acetat **51** werden in 5 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 103 mg (10 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1, 3:1) gereinigt. Das Produkt wird als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>, M = 233.74]

**Ausbeute:** 566 mg (2.42 mmol, 87%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 4.08 (m, 3H, 2-H u. 9-H), 3.19 (q, *J* = 16.6 Hz, 2H, 7-H), 3.14 (m, 1H, 1-H), 2.37 (dt, *J* = 11.0 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, 6-H), 2.26 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H, 1-H), 2.02 (d, *J* = 11 Hz, 1H, 6-H), 1.88 (m, 1H, 3-H), 1.21 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H, 3-H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 10-H), 1.02 (s, 3H, 5-H), 0.87 (s, 3H, 5'-H) ppm.

**52**

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 170.3 (C8), 63.9 (C6), 61.1 (C1), 60.4 (C9), 58.8 (C7), 53.6 (C2), 47.8 (C3), 33.3 (C4), 29.2 (C5'), 24.9 (C5), 14.2 (C10) ppm.

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 233 (1) [M<sup>+</sup>], 198 (2) [C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 160 (100) [C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>ClN<sup>+</sup>], 124 (11) [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>].

Für die Elementaranalyse wird ein Teil der Substanz mit HCl \* Et<sub>2</sub>O versetzt. Das Hydrochlorid wird aus Cyclohexan/EtOAc umkristallisiert und im ÖPV getrocknet.

#### Elementaranalyse:

berechnet:	C: 48.90%	H: 7.83%	N: 5.18%
gefunden:	C: 48.22%	H: 7.75%	N: 5.11%

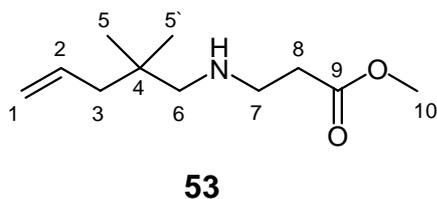
### 7.4.7 Darstellung von Methyl-3-(2,2-dimethylpent-4-enylamino)propanoat (53)

Zu einer Mischung von 5.60 g (0.05 mol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** und 6.98 g (0.05 mol)  $\beta$ -Alanin-methylester-hydrochlorid in 175 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 16.96 g (0.08 mol, 1.6 eq.)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  gegeben. Anschließend werden 3.60 g (0.08 mol; 1.6 eq.) konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die farblose Suspension wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. und dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt wird sauber als klare, leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

$[\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2, M = 199.29]$

**Ausbeute:** 9.39 g (47.1 mmol, 94%)



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200.1 MHz):  $\delta = 5.72$  (m, 1H, 2-H), 4.90 (m, 2H, 1-H), 3.58 (s, 3H, H-10), 2.78 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, 7-H), 2.40 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, 8-H), 2.27 (s, 2H, 6-H), 1.91 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, 3-H), 0.79 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz):  $\delta = 172.7$  (C9), 135.0 (C2), 116.3 (C1), 59.4 (C7), 50.9 (C10), 45.7 (C6), 44.1 (C3), 34.0 (C8), 33.8 (C4), 25.0 (C5 u. C5') ppm.

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[45]</sup> gewählt.

### 7.4.8 Darstellung von Methyl-3-(*N*-chlor-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)-propanoat (**54**)

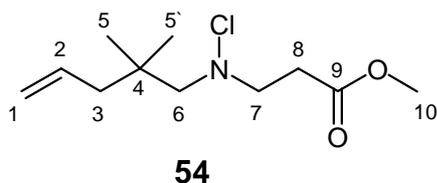
9.14 g (48.9 mmol) Methyl-3-(2,2-dimethylpent-4-enylamino)propanoat **53** werden in 150 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 7.18 g (53.8 mmol, 1.1 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der farblose Rückstand mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gründlich gewaschen und das Lösungsmittel erneut entfernt.

Das Produkt wird flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt und sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>, M = 233.74]

**Ausbeute:** 6.49 g (27.8 mmol, 57%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200.1 MHz): δ = 5.76 (m, 1H, 2-H), 4.96 (m, 2H, 1-H), 3.65 (s, 3H, 10-H), 3.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, 7-H), 2.83 (s, 2H, 6-H), 2.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, 8-H), 2.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 0.89 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

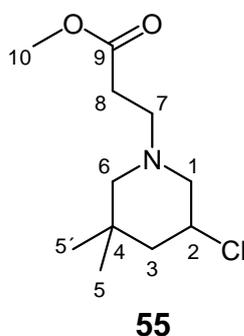
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ = 172.2 (C9), 135.0 (C2), 117.4 (C1), 74.8 (C6), 61.7 (C7), 51.7 (C10), 44.7 (C3), 35.7 (C4), 33.2 (C8), 25.6 (C5 u. C5') ppm.

### 7.4.9 Darstellung von Methyl-3-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propanoat (55)

4.87 g (20.8 mmol) Methyl-3-(*N*-chlor-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)propanoat **54** werden in 100 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 776 mg (10 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashge I zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1; 3:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

[C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>, M = 233.74]

**Ausbeute:** 4.80 g (20.5 mmol, 99%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 3.98 (ddt, *J* = 11.9 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, 2-H), 3.62 (s, 3H, 10-H), 3.10 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, 1-H), 2.65 (m, 2H, 7-H), 2.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 8-H), 2.34 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, 6-H), 1.96 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H, 1-H), 1.86 (m, 1H, 3-H), 1.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, 6-H), 1.27 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H, 3-H), 0.94 (s, 3H, 5'-H), 0.86 (s, 3H, 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 172.8 (C9), 64.3 (C6), 61.7 (C1), 54.0 (C2), 53.1 (C7), 51.5 (C10), 48.2 (C3), 33.2 (C4), 32.4 (C8), 29.2 (C5'), 24.9 (C5) ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 233.1177 [M<sup>+</sup>, 233.1177 berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 233 (1) [M<sup>+</sup>], 218 (2) [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 198 (10) [C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 182 (2) [C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 160 (100) [C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>ClN<sup>+</sup>], 124 (16) [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>], 110 (3) [C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sup>+</sup>], 87 (3) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>].

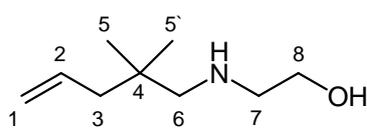
### 7.4.10 Darstellung von 2-(2,2-Dimethylpent-4-enylamino)ethanol (**56**)

Zu einer Mischung von 5.00 g (44.6 mmol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** und 2.72 g (44.6 mmol, 1 eq.) Aminoethanol in 100 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 14.17 g (67.00 mmol, 1.5 eq.) NaBH(OAc)<sub>3</sub> gegeben. Anschließend werden 2.67 g (44.5 mmol; 1 eq.) konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die farblose Suspension wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl - Lsg. sowie dest. H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im ÖPV bei 55°C destilliert und das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO, M = 157.25]

**Ausbeute:** 5.16 g (32.8 mmol, 74%)



**56**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200.1 MHz): δ = 5.76 (m, 1H, 2-H), 4.95 (m, 2H, 1-H), 3.55 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, 8-H), 2.71 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, 7-H), 2.32 (s, 2H, 6-H), 1.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 0.85 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ = 135.3 (C2), 116.9 (C1), 60.4 (C6 oder C8), 59.5 (C6 oder C8), 51.5 (C7), 44.6 (C3), 34.2 (C4), 25.4 (C5 u. C5') ppm.

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[45]</sup> gewählt. Die NMR-Daten stimmen mit denen von Noack<sup>[35]</sup> überein.

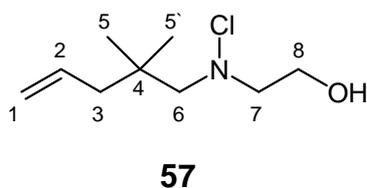
### 7.4.11 Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-pent-4-enyl-chloramino)-ethanol (57)

512 mg (3.26 mmol) 2-(2,2-Dimethylpent-4-enylamino)ethanol **56** werden in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 481 mg (3.60 mmol, 1.1 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (3:1; 1:1) gereinigt. Das Produkt wird als viskoses, farbloses Öl erhalten.

[C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>ClNO, M = 191.70]

**Ausbeute:** 514 mg (2.68 mmol, 82%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.77 (ddt, *J* = 16.7 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 5.01 (m, 2H, 1-H), 3.75 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H, 8-H), 3.06 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H, 7-H), 2.90 (s, 2H, 6-H), 2.20 (bs, 1H, OH), 2.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 0.93 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

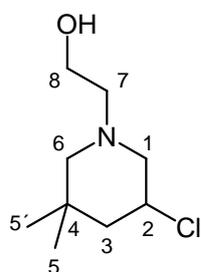
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 134.9 (C2), 117.6 (C1), 75.0 (C6), 67.9 (C7), 59.9 (C8), 44.8 (C3), 35.7 (C4), 25.8 (C5 u. C5') ppm.

## 7.4.12 Darstellung von 2-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)ethanol (58)

491 mg (2.56 mmol) 2-(2,2-Dimethyl-pent-4-enyl-chloramino)ethanol **57** werden in 10 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 96 mg (10 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (3:1; 1:1) gereinigt. Das Produkt wird als viskoses Öl erhalten.

[C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>ClNO, M = 191.70]

**Ausbeute:** 189 mg (0.99 mmol, 39%)



**58**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200.1 MHz): δ = 4.02 (ddt, *J* = 11.8 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, 2-H), 3.54 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, 8-H), 3.11 (m, 1H, 1-H), 2.50 (m, 2H, 7-H), 2.38 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, 6-H), 2.04 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H, 1-H), 1.91 (m, 1H, 3-H), 1.82 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, 6-H), 1.32 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H, 3-H), 0.99 (s, 3H, 5-H), 0.88 (s, 3H, 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ = 64.3 (C6), 61.7 (C1), 58.7 (C7), 57.8 (C8), 53.6 (C2), 45.0 (C3), 33.2 (C4), 29.2 (C5), 25.0 (C5')

Die NMR-Daten stimmen mit denen von Noack<sup>[35]</sup> überein.



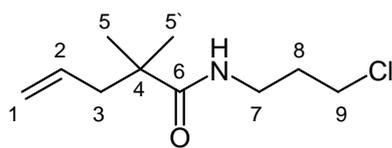
### 7.4.14 Darstellung von *N*-(3-Chlorpropyl)-2,2-dimethylpent-4-enamid (60)

3.09 g (18.2 mmol) 2-(2-Methylpent-4-en-2-yl)-1,3-oxazinan **59** werden in 50 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 2.68 g (20.1 mmol, 1.1 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (1:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

[C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>ClNO, M = 203.71]

**Ausbeute:** 2.67 g (8.51 mmol, 72%)



**60**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.87 (bs, 1H, NH), 5.68 (ddt, *J* = 21.0 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H, 2-H), 5.01 (m, 2H, 1-H), 3.52 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 9-H), 3.35 (dd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 6.5 Hz, 2H, 7-H), 2.21 (dt, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.1 Hz,

2H, 3-H), 1.94 (p, *J* = 6.3 Hz, 2H, 8-H), 1.12 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 177.4 (C6), 134.3 (C2), 117.9 (C1), 45.1 (C3), 42.7 (C9), 42.0 (C4), 37.1 (C7), 32.0 (C8), 25.1 (C5 u. C5') ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 203.1068 [M<sup>+</sup>, 203.1077 berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>ClNO].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 203 (22) [M<sup>+</sup>], 188 (100) [C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sup>+</sup>], 168 (55) [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NO<sup>+</sup>], 169 (20) [C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sup>+</sup>], 154 (7) [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO<sup>+</sup>], 126 (14) [C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO<sup>+</sup>], 120 (24) [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>ClNO<sup>+</sup>], 83 (59) [C<sub>6</sub>H<sub>11</sub><sup>+</sup>], 77 (32) [C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Cl<sup>+</sup>], 69 (73) [C<sub>5</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>], 41 (69) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>].

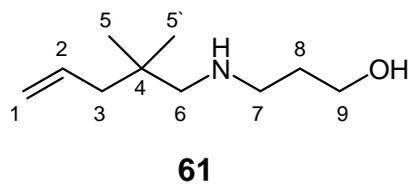
### 7.4.15 Darstellung von 3-(2,2-Dimethylpent-4-enylamino)propan-1-ol (61)

Zu einer Mischung von 2.28 g (20.4 mmol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** und 1.84 g (24.4 mmol, 1.2 eq.) 3-Amino-1-propanol in 50 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 6.49 g (30.5 mmol, 1.5 eq.) NaBH(OAc)<sub>3</sub> gegeben. Anschließend werden 1.22 g (20.4 mmol; 1 eq.) konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die farblose Suspension wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl - Lsg. und dest. H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt wird sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO, M = 171.28]

**Ausbeute:** 2.97 g (17.4 mmol, 85%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.74 (m, 1H, 2-H), 4.94 (m, 2H, 1-H), 3.75 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, 9-H), 2.80 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, 7-H), 2.30 (s, 2H, 6-H), 1.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 6-H), 1.62 (p, *J* = 5.4 Hz, 2H, 8-H), 0.82 (s, 6H, 5-H u. 5'-H)

ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 135.0 (C2), 117.1 (C1), 64.7 (C9), 60.4 (C7), 51.2 (C6), 44.7 (C3), 33.9 (C4), 30.4 (C8), 25.4 (C5 u. C5') ppm.

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[45]</sup> gewählt.

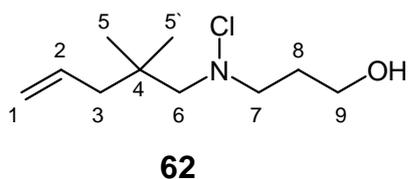
### 7.4.16 Darstellung von 3-(*N*-Chlor-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)-amino)propan-1-ol (**62**)

2.97 g (17.4 mmol) 3-(2,2-dimethylpent-4-enylamino)propan-1-ol **61** werden in 50 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 2.55 g (19.1 mmol, 1.1 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (3:1; 1:1) gereinigt. Das Produkt wird als viskoses farbloses Öl erhalten.

[C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>ClNO, M = 205.73]

**Ausbeute:** 2.32 g (11.3 mmol, 65%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.76 (ddt, *J* = 16.7 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 4.99 (m, 2H, 1-H), 3.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-9), 3.06 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 7-H), 2.85 (s, 2H, 6-H), 2.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 1.85 (p, *J* = 5.7 Hz,

2H, 8-H), 0.90 (s, 6H, 5-H u. 5'-H) ppm.

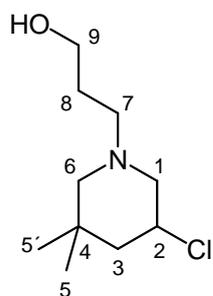
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 134.9 (C2), 117.5 (C1), 75.2 (C6), 65.1 (C9), 61.7 (C7), 44.9 (C3), 35.5 (C4), 30.2 (C8), 25.7 (C5 u. C5') ppm.

### 7.4.17 Darstellung von 3-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propan-1-ol (63)

1.26 g (6.11 mmol) 3-(*N*-Chlor-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)propan-1-ol **62** werden in 10 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 225 mg (10 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (3:1; 1:1) gereinigt. Das Produkt wird als viskoses Öl erhalten.

[C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>ClNO, M = 205.73]

**Ausbeute:** 1.10 g (5.35 mmol, 87%)



**63**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 4.60 (bs, 1H, OH), 3.99 (ddt, *J* = 11.8 Hz, *J* = 10.9 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, 2-H), 3.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, 9-H), 3.26 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, 1-H), 2.53 (m, 1H, 6-H), 2.53 (m, 2H, 7-H), 2.07 (m, 2H, 1-H u. 3-H), 1.66 (m, 3H, 6-H u. 8-H), 1.30 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H, 3-H), 0.95 (s, 3H, 5-H), 0.89 (s, 3H, 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 65.2 (C6), 64.2 (C9), 61.9 (C1), 58.4 (C7), 53.3 (C2), 47.9 (C3), 33.0 (C4), 29.3 (C5'), 27.3 (C8), 25.0 (C5) ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 205.1224 [M<sup>+</sup>, 205.1228 berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>ClNO].

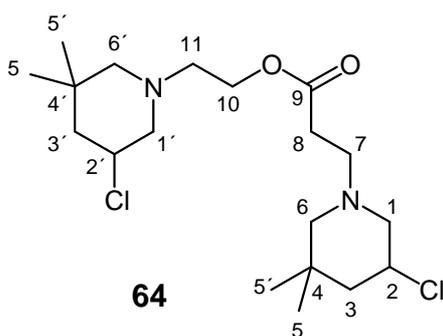
**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 205 (3) [M<sup>+</sup>], 190 (1) [C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sup>+</sup>], 170 (2) [C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sup>+</sup>], 160 (100) [C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>CIN<sup>+</sup>], 156 (4) [C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO<sup>+</sup>], 146 (2) [C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>CIN<sup>+</sup>], 126 (3) [C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>], 124 (7) [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>], 112 (2) [C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>].

### 7.4.18 Darstellung von 2-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)ethyl-3-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propanoat (64)

244 mg (1.27 mmol, 2 eq.) 2-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)ethanol **58** werden in einem 25 ml Spitzkolben mit 149 mg (0.64 mmol) Methyl-3-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propanoat (**55**) und 0.1 ml Ti(iOPr)<sub>4</sub> [kat.] bei 120 °C für 24 Stunden gerührt. Um entstehendes Methanol zu entfernen wird zwischendurch vorsichtig Vakuum angelegt. Anschließend wird das dunkle Reaktionsgemisch in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und Flashgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / Butylmethylether (10:1) gereinigt. Für die Analyse wird das Produkt auf der HPLC über eine Diol-Phase 2% TBME / 98% Hexan gesäult.

[C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 393.39]

**Ausbeute:** 100 mg (0.25 mmol, 40%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 4.09 (m, 2H, 10-H), 3.96 (dddt, *J* = 12.1 Hz, *J* = 8.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 4.5 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 3.09 (ddd, *J* = 12.8 Hz, *J* = 11.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 2.57 (m, 4H, H7 u. H11), 2.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, 8-H), 2.33 (m, 2H, 6-H u. 6'-H), 2.00 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H, 1-H oder 1'-H), 1.93 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H, 1-H oder 1'-H), 1.85 (m, 2H, 3-H u.

3'-H), 1.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, 6-H oder 6'-H), 1.72 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, 6-H oder 6'-H), 1.25 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H, 3-H u. 3'-H), 0.95 (s, 3H, 5-H), 0.92 (s, 3H, 5-H), 0.85 (s, 6H, 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 172.2 (C9), 64.8 (C6 oder C6'), 64.4 (C6 oder C6'), 62.1 (C1 oder C1'), 61.7 (C1 oder C1'), 61.6 (C10), 56.0 (C11), 53.9 (C2 u. C2'), 53.1 (C7), 48.2 (C3 oder C3'), 48.1 (C3 oder C3'), 33.3 (C4 oder C4'), 33.2 (C4 oder C4'), 32.6 (C8), 29.3 (C5'), 25.0 (C5) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* = 393.2070 [M + H<sup>+</sup>, 393.2070 berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>]

#### Elementaranalyse:

berechnet:	C: 58.01%	H: 8.71%	N: 7.12%
gefunden:	C: 57.86%	H: 8.71%	N: 6.88%

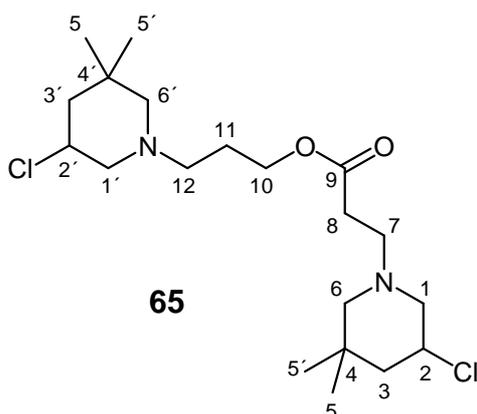
Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[72]</sup> gewählt.

### 7.4.19 Darstellung von 3-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propyl-3-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propanoat (65)

415 mg (2.02 mmol, 2.4 eq.) 3-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propan-1-ol **63** werden in einem 25 ml Spitzkolben mit 193 mg (0.83 mmol) Methyl-3-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propanoat (**55**) und 0.1 ml Ti(iOPr)<sub>4</sub> [kat.] bei 120 °C für 24 Stunden gerührt. Um entstehendes Methanol zu entfernen wird zwischendurch vorsichtig Vakuum angelegt. Anschließend wird das dunkle Reaktionsgemisch in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und Flashgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / Butylmethylether (10:1) gereinigt. Für die Analyse wird das Produkt auf der HPLC über eine Diol-Phase 2% TBME / 98% Hexan gesäult.

[C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 407.42]

**Ausbeute:** 227 mg (0.56 mmol, 68%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600.2 MHz): δ = 4.09 (m, 2H, 10-H), 4.00 (m, 2H, 2-H u. 2'-H), 3.10 (td, *J* = 10.6 Hz, *J* = 4.2 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 2.65 (tdt, *J* = 19.5 Hz, *J* = 12.8 Hz, *J* = 7.0 Hz, 2H, 7-H), 2.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 8-H), 2.34 (m, 4H, 6-H u. 6'-H, 12-H), 1.97 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H, 1-H oder 1'-H), 1.92 (m, 1H, 1-H oder 1'-H), 1.88 (m, 2H, 3-H u. 3'-H), 1.72 (m, 4H, 6-H u. 6'-H u. 11-H), 1.28 (td, *J* = 12.3 Hz, *J* = 7.4

Hz, 2H, 3-H u. 3'-H), 0.98 (s, 3H, 5-H), 0.95 (s, 3H, 5-H), 0.88 (s, 3H, 5'-H), 0.87 (s, 3H, 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 150.9 MHz): δ = 172.4 (C9), 64.7 (C6 oder C6'), 64.4 (C6 oder C6'), 62.6 (C10), 62.2 (C1 oder C1'), 61.8 (C1 oder C1'), 54.2 (C12), 51.1 (C2 oder C2'), 54.0 (C2 oder C2'), 53.2 (C7), 48.3 (C3 oder C3'), 48.2 (C3 oder C3'), 33.3 (C4 u. C4'), 32.7 (C8), 29.3 (C5'), 26.2 (C11), 25.1 (C5) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* = 407.2227 [M + H<sup>+</sup>, 407.2227 berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>].

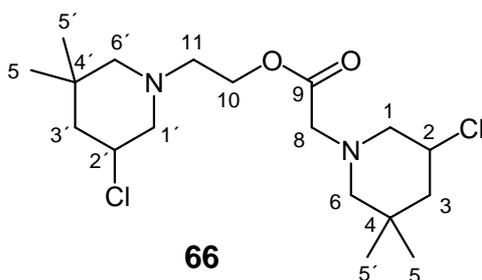
Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[72]</sup> gewählt.

### 7.4.20 Darstellung von 2-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)ethyl-2-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)acetat (66)

541 mg (2.82 mmol, 2 eq.) 2-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)ethanol **58** werden in einem 25 ml Spitzkolben mit 66 mg (0.3 mmol) Ethyl-2-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)acetat **52** und 0.1 ml  $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$  [kat.] bei 120 °C für 24 Stunden gerührt. Um entstehendes Methanol zu entfernen wird zwischendurch vorsichtig Vakuum angelegt. Anschließend wird das dunkle Reaktionsgemisch in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und Flashgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt. Für die Analyse wird das Produkt auf der HPLC über eine Diol-Phase 2% TBME / 98% Hexan gesäult.

$[\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2, M = 379.37]$

**Ausbeute:** 68 mg (0.2 mmol, 64%)



**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400.1 MHz):  $\delta = 4.17$  (m, 2H, 10-H), 4.05 (m, 2H, 2-H u. 2'-H), 3.23 (dd,  $J = 4.2$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 2H, 8-H), 3.13 (m, 2H, 1-H u. 1'-H), 2.59 (m, 2H, 11-H), 2.38 (m, 2H, 6-H u. 6'-H), 2.29 (t,  $J = 10.6$  Hz, 1H, 1-H oder 1'-H), 2.03 (m, 2H, 1-

H oder 1'-H, 6-H oder 6'H), 1.89 (dt,  $J = 12.3$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 2H, 3-H u. 3'-H), 1.81 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H, 6-H oder 6'H), 1.27 (m, 2H, 3-H u. 3'-H), 1.03 (s, 3H, 5-H), 0.97 (s, 3H, 5-H), 0.88 (s, 6H, 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 100.6 MHz):  $\delta = 170.3$  (C9), 64.7 (C6 oder C6'), 64.0 (C6 oder C6'), 62.2 (C1 oder C1'), 61.5 (C10), 61.1 (C1 oder C1'), 58.9 (C8), 56.1 (C11), 53.9 (C2 oder C2'), 53.6 (C2 oder C2'), 48.1 (C3 oder C3'), 47.9 (C3 oder C3'), 33.3 (C4 und C4'), 29.3 (C5'), 29.2 (C5'), 25.1 (C5), 24.1 (C5) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z = 379.1914$  [ $M + \text{H}^+$ , 379.1914 berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ ]

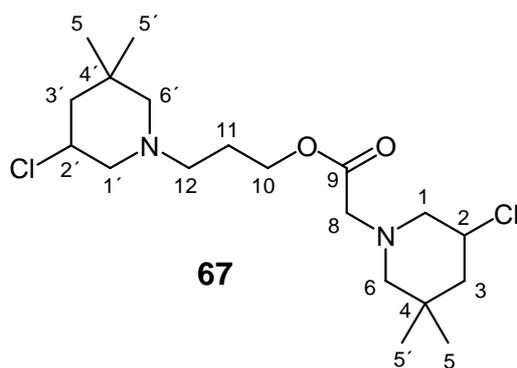
Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[72]</sup> gewählt.

### 7.4.21 Darstellung von 3-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propyl 2-(5-chloro-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)acetat (67)

229 mg (1.11 mmol, 2 eq.) 3-(5-Chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)propan-1-ol **63** werden in einem 25 ml Spitzkolben mit 122 mg (0.56 mmol) Methyl-2-(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)acetat (**52**) und 0.1 ml Ti(iOPr)<sub>4</sub> [kat.] bei 120 °C für 24 Stunden gerührt. Um entstehendes Methanol zu entfernen wird zwischendurch vorsichtig Vakuum angelegt. Anschließend wird das dunkle Reaktionsgemisch in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und Flashgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt. Für die Analyse wird das Produkt auf der HPLC über eine Diol-Phase 2% TBME / 98% Hexan gesäult.

[C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 393.39]

**Ausbeute:** 100 mg (0.25 mmol, 45%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 4.13 (m, 2H, 10-H), 4.02 (ddt, *J* = 11.9 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 5.2 Hz, 2-H oder 2'-H), 3.21 (m, 2H, 8-H), 3.11 (m, 2H, 1-H u. 1'-H), 2.38 (m, 4H, 6-H u. 6'-H, 12-H), 2.27 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H, 1-H oder 1'-H), 2.03 (dd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H, 6-H oder 6'-H), 1.89 (m, 3H, 1-H oder 1'-H, 3-H u. 3'-H), 1.75 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H, 11-H), 1.69 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, 6-H oder 6'-H), 1.29 (td, *J* = 12.3 Hz, *J* = 3.6 Hz, 2H, 3-H u. 3'-H), 1.03 (s, 3H, 5-H), 0.98 (s, 3H, 5-H), 0.88 (s, 6H, 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 170.4 (C9), 64.7 (C6 oder C6'), 64.0 (C6 oder C6'), 62.7 (C10), 62.2 (C1 oder C1'), 61.2 (C1 oder C1'), 58.9 (C8), 54.1 (C12), 54.0 (C2 oder C2'), 53.6 (C2 oder C2'), 48.3 (C3 oder C3'), 47.9 (C3 oder C3'), 33.3 (C4 u. C4'), 29.3 (C5'), 29.2 (C5'), 26.1 (C11), 25.1 (C5), 24.9 (C5) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* = 393.2070 [*M* + H<sup>+</sup>, 393.2070 berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>].

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[72]</sup> gewählt.

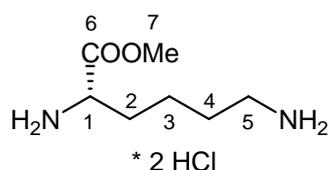
## 7.5 Synthese von „Lysin“ – verbrückte *bis*-3-Chlorpiperidine und ihre Derivate

### 7.5.1 Darstellung von *L*-Lysinmethylester Dihydrochlorid (68)

5.00 g (27.4 mmol) *L*-Lysin Dihydrochlorid werden in 75.0 ml (0.86 mol) 2,2-Dimethoxypropan, 2 ml Methanol und 42 ml konz. HCl suspendiert und das Reaktionsgemisch für 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene farblose Feststoff aus Methanol / <sup>t</sup>Butylmethylether umkristallisiert. Der farblose Feststoff wird filtriert, mit Pentan gewaschen und im ÖPV getrocknet.

[C<sub>7</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 233.14

**Ausbeute:** 5.10 g (21.9 mmol, 80%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (D<sub>2</sub>O, 400.1 MHz): δ = 4.17 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, 1-H), 3.85 (s, 3H, 7-H), 3.01 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, 5-H), 1.98 (m, 2H, 2-H), 1.72 (dt, *J* = 15.5 Hz, *J* = 7.7 Hz, 2H, 4-H), 1.50 (m, 2H, 3-H) ppm.

#### 68

**<sup>13</sup>C-NMR** (D<sub>2</sub>O, 100.6 MHz): δ = 171.0 (C6), 54.0 (C1), 53.0 (C7), 39.4 (C5), 29.7 (C2), 26.7 (C4), 21.9 (C3) ppm.

Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[19]</sup> gewählt.

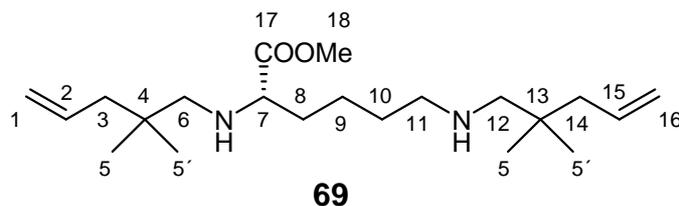
## 7.5.2 Darstellung von (S)-Methyl 2,6-bis(2,2-dimethylpent-4-enylamino)hexanoat (69)

Zu einer Mischung von 7.01 g (62.5 mmol, 2.4 eq.) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** und 6.15 g (26.4 mmol, 1 eq.) *L*-Lysinmethylester Dihydrochlorid **68** in 150 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C portionsweise 16.57 g (78.18 mmol, 3 eq.) NaBH(OAc)<sub>3</sub> gegeben. Anschließend werden 1.88 g (31.3 mmol; 1.2 eq.) konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die farblose Suspension wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. und dest. H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt wird sauber als gelbe Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 352.55]

**Ausbeute:** 7.76 g (22.0 mmol, 82%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.75 (m, 2H, 2-H u. 5-H), 4.96 (m, 4, 1-H u. 16-H), 3.65 (s, 3H, 18-H), 3.07 (t, *J* = 6.75, 1H 7-H), 2.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, 11-H), 2.34 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, 6-H),

2.28 (s, 2H, 12-H), 2.03 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, 6-H), 1.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H, 3-H u. 14-H), 1.47 (m, 6H, 8-H, 9-H, 10-H), 0.81 (m, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 176.4 (C18), 135.5 (C2 u. C15), 116.7 (C1 u. 116), 62.4 (C7), 60.3 (C12), 58.2 (C6), 51.4 (C18), 50.7 (C11), 44.7 (C3 oder C14), 44.3 (C3 oder C14), 34.4 (C4 oder C13), 34.2 (C4 oder C13), 33.5 (C8), 29.8 (C10), 25.5 (C5 u. C5'), 25.3 (C5 oder C5'), 25.2 (C5 oder C5'), 23.5 (C9) ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 352.3075 [M<sup>+</sup>, 352.3089 berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 352 (21) [M<sup>+</sup>], 337 (4) [C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>], 269 (100) [C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>], 238 (22) [C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 198 (10) [C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 166 (13) [C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sup>+</sup>], 126 (21) [C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>].

Elementaranalyse:

berechnet:	C: 71.54%	H: 11.44%	N: 7.95%
gefunden:	C: 71.16%	H: 11.53%	N: 7.82%

### 7.5.3 Darstellung von (S)-Methyl-2,6-bis(*N*-chlor-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)-hexanoat (70)

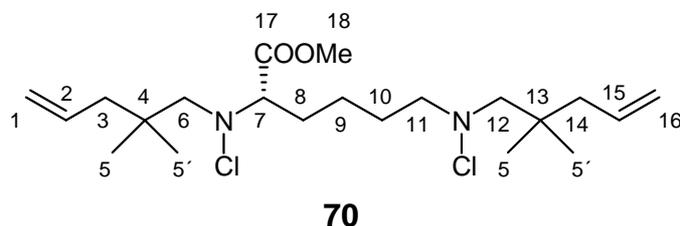
3.00 g (8.51 mmol) (S)-Methyl-2,6-bis(2,2-dimethylpent-4-enylamino)hexanoat **69** werden in 100 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 2.50 g (18.7 mmol, 2.2 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

Das Produkt wird als viskoses farbloses Öl erhalten.

[C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 421.44]

**Ausbeute:** 1.06 g (2.52 mmol, 30%)



**70**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.76 (m, 2H, 2-H, 15-H), 4.97 (m, 4H, 1-H, 16-H), 3.71 (s, 3H, 18-H), 3.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 7-H), 3.12 (m, 1H, 6-H),

2.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, 11-H, 6-H), 2.79 (s, 3H, 12-H), 2.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, 3-H, 14-H), 1.78 (p, *J* = 7.8 Hz, 10-H), 1.61 (m, 2H, 8-H), 1.39 (m, 2H, 9-H), 0.89 (s, 12H, 5-H u. 5'-H) ppm.

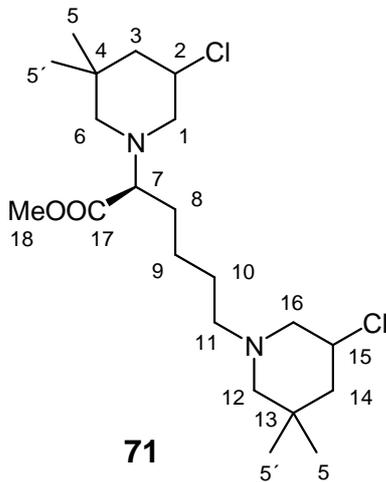
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 171.3 (C17), 135.2 (C2 oder C15), 135.1 (C2 oder C15), 117.3 (C1 oder C16), 117.2 (C1 oder C16), 74.8 (C6 oder C12), 73.2 (C6 oder C12), 72.2 (C7), 66.4 (C11), 44.8 (C3 oder C14), 44.6 (C3 oder C14), 35.8 (C4 oder C13), 35.6 (C4 oder C13), 30.3 (C8), 27.7 (C10), 25.7 (C5 oder C5'), 25.5 (C5 oder C5'), 25.4 (C5 oder C5'), 23.3 (C9) ppm.

### 7.5.4 Darstellung von (S)-Methyl 2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)hexanoat (71)

600 mg (1.42 mmol) (S)-Methyl 2,6-bis(*N*-chlor-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)hexanoat **70** werden in 10 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 52 mg (10 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashge I zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (3:1; 1:1) gereinigt. Das Produkt wird als viskoses Öl erhalten.

[C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 421.44]

**Ausbeute:** 284 mg (0.67 mmol, 47%) (Diastereomerengemisch)



#### Hauptisomer:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600.2 MHz): δ = 4.01 (tt, *J* = 11.8 Hz, *J* = 4.4 Hz, 2H, 2-H u. 15-H), 3.65 (s, 3H, 18-H), 3.15 (dt, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, 7-H), 3.08 (m, 2H, 1-H u. 16-H), 2.35 (t, *J* = 11.5 Hz, 2H, 6-H u. 12-H), 2.24 (m, 2H, 11-H), 1.88 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 3.5 Hz, 4H, 1-H u. 16-H, 3-H u. 14-H), 1.64 (m, 2H, 6-H u. 12-H), 1.37 (m, 6H, 8-H, 9-H, 10-H), 1.28 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 6.8 Hz, 2H, 3-H u. 14-H), 0.98 (s, 6H, 0.87 (s, 6-H, 5'-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150.9 MHz): δ = 172.4 (C17), 66.8 (C7), 64.7 (C6 u. C12), 61.5 (C1 u. C1'), 57.5 (C11), 54.1 (C2 u. C15), 51.0 (C18), 48.5 (C3 oder C14), 48.4 (C3 oder C14), 33.2 (C4 u. C13), 29.2 (C5'), 26.6 (C10), 25.2 (C5), 23.8 (C9) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* = 421.2383 [M + H<sup>+</sup>, 421.2383 berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>].

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 420.2308 [M<sup>+</sup>, 420.2310 berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 421 (3) [M<sup>+</sup>], 385 (6) [C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>], 361 (70) [C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>], 349 (5) [C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>], 325 (17) [C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>2</sub><sup>+</sup>], 274 (6) [C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>ClNO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 238 (30) [C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 224 (9) [C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 218 (15) [C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>ClNO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 202 (5) [C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>ClN<sup>+</sup>], 188 (16) [C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>ClN<sup>+</sup>], 160 (100) [C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>ClN<sup>+</sup>], 152 (15) [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>ClN<sup>+</sup>], 126 (61) [C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>], 124 (11) [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sup>+</sup>].

**Elementaranalyse:**

berechnet:	C: 59.85%	H: 9.09%	N: 6.65%
gefunden:	C: 59.65%	H: 9.09%	N: 6.31%

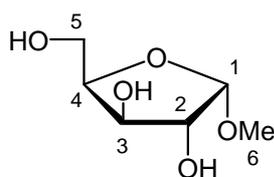
## 7.6 Synthesen für Darstellung von komplexeren 3-Chlorpiperidinen

### 7.6.1 Darstellung von Methyl- $\alpha$ -D-xylofuranosid (72a) und Methyl- $\beta$ -D-xylofuranosid (72b)

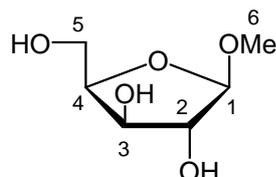
6.00 ml (84.1 mmol) Acetylchlorid werden in 500 ml Methanol gelöst und 20 Minuten gerührt. 25.00 g (0.17 mol), D-(+)-Xylose werden portionsweise zugegeben und das Reaktionsgemisch solange bei Raumtemperatur gerührt bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachzuweisen ist. Anschließend werden zur Neutralisation 7.22 g (86 mmol) Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Es wird 30 Minuten nachgerührt, das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene farblose Sirup wird flashchromatografisch mit Ethylacetat / Methanol (4:1) gereinigt. Die Anomere können über HPLC-Methoden getrennt werden.

[C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>, M = 164.16]

**Ausbeute:** 25.96 g (0.16 mol, 95%) (Anomerenverhältnis  $\alpha$  :  $\beta$  ~ 1 : 1)



**72a**



**72b**

**$\beta$  - Isomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub> + TMS, 400.1 MHz):  $\delta$  = 5.29 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, OH-2), 4.71 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H, OH-3), 4.60 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, 1-H), 4.41 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H, OH-5), 4.02 (dt,

$J$  = 6.7 Hz,  $J$  = 5.1 Hz, 1H, 4-H), 3.88 (td,  $J$  = 4.8 Hz,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, 3-H), 3.80 (s, 1H, 2-H), 3.61 (m, 1H; 5-H), 3.47 (ddd,  $J$  = 11.3 Hz,  $J$  = 6.4 Hz,  $J$  = 4.7 Hz, 1H, 5-H), 3.24 (s, 3H, 6-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub> + TMS, 100.6 MHz):  $\delta$  = 109.5 (C1), 82.6 (C4), 80.9 (C2), 75.6 (C3), 60.7 (C5), 54.6 (C6) ppm.

**Ausgewählte Signale  $\alpha$  - Isomer:**

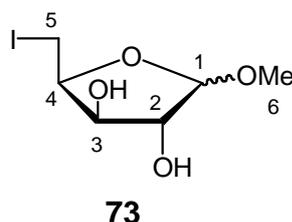
**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub> + TMS, 100.6 MHz):  $\delta$  = 102.5 (C1), 79.2 (C4), 77.8 (C2), 75.4 (C3), 61.0 (C5), 55.2 (C6) ppm.

## 7.6.2 Darstellung von Methyl-5-deoxy-5-iodo-D-xylofuranosid (73)

9.25 g (56.4 mmol) Methyl-D-xylofuranosid **72** werden in 180 ml Toluol und 40 ml Acetonitril gelöst. Der Lösung werden 19.22 g (73.28 mmol, 1.3 eq.) Triphenylphosphin und 5.75 g (84.5 mmol, 1.5 eq.) Imidazol zugesetzt. Anschließend werden unter starkem Rühren 18.60 g (73.28 mmol, 1.3 eq.) Iod zugegeben und das Reaktionsgemisch für 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 150 ml <sup>1</sup>Butylmethylether zugegeben und die organische Phase mehrmals mit ges. Natriumthiosulfat-Lsg. ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl - Lsg, sowie dest. H<sub>2</sub>O nachgewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und ein viskoser, gelblicher Rückstand mit einem großen Anteil Triphenylphosphinoxidkristallen erhalten. Zum Teil wird das Triphenylphosphinoxid durch auskristallisieren aus Ethylacetat entfernt. Abschließend wird das Rohprodukt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (1:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

[C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>IO<sub>4</sub>, M = 274.05]

**Ausbeute:** 5.29 g (19.3 mmol, 34%) (Anomerenverhältnis  $\alpha$  :  $\beta$  ~ 1 : 1)



**$\beta$  - Isomer:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  = 4.86 (s, 1H, 1-H), 4.53 (td,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 4.1 Hz, 1H, 4-H), 4.23 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 1H, 2-H), 4.12 (m, 1H, 3-H), 3.33 (s, 3H, 6-H), 3.27 (m, 2H, 5-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  = 108.9 (C1), 83.4 (C4), 79.5 (C2), 75.9 (C3), 55.2 (C6), 2.1 (C5) ppm.

**Ausgewählte Signale  $\alpha$  - Isomer:**

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  = 102.0 (C1), 79.0 (C4), 78.2 (C2), 76.6 (C3), 56.0 (C6), 1.8 (C5) ppm.

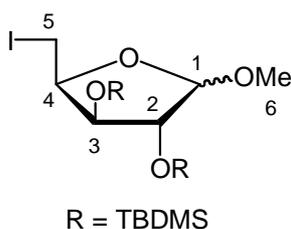
Die Daten stimmen mit denen aus der Arbeitsgruppe *Madsen*<sup>[130]</sup> überein.

### 7.6.3 Darstellung von Methyl-2,3-*bis*-O-<sup>t</sup>butyldimethylsilyl-5-deoxy-5-iodo-D-xylofuranosid (**74**)

2.40 g (8.76 mmol) Methyl-5-deoxy-5-iodo-D-xylofuranosid **73** werden in 10 ml trockenem Dichlormethan und 7.51 g (70.1 mmol, 8 eq.) 2,6-Lutidin gelöst. Bei 0°C werden tropfenweise 5.92 g (22.4 mmol, 2.5 eq.) <sup>t</sup>Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat zugegeben und das Reaktionsgemisch für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit dest. H<sub>2</sub>O hydrolysiert, die organische Phase abgelassen und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

[C<sub>18</sub>H<sub>39</sub>I<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>, M = 502.58]

**Ausbeute:** 4.23 g (8.42 mmol, 96%) (Anomerenverhältnis 3 : 4)



**74**

#### **β - Hauptisomer (ausgewählte Signale)**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 4.69 (s, 1H, 1-H), 4.34 (m, 1H, 4-H), 4.03 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 2.0 Hz, 2H, 2-H, 3-H), 3.35 (s, 3H, 6-H), 3.29 (m, 2H, 5-H), 0.87 (m, 18H, <sup>t</sup>Butyl-*H*), 0.07 (m, 12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 110.3 (C1), 83.1 (C4), 77.9 (C2), 77.2 (C3), 55.6 (C6), 25.7 (C-<sup>t</sup>Butyl), 17.9 (Cq), 4.9 (C5), -4.7 (CH<sub>3</sub>Si), -4.8 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

#### **α - Minderisomer (ausgewählte Signale)**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 4.83 (dd, *J* = 3.8 Hz, 1H, 1-H), 4.34 (m, 1H, 4-H), 4.17 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, 3-H), 4.03 (m, 1H, 2-H), 3.41 (s, 3H, 6-H), 3.24 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, 5-H), 3.15 (m, 1H, 5-H), 0.87 (m, 18H, <sup>t</sup>Butyl-*H*), 0.07 (m, 12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 103.3 (C1), 82.3 (C4), 78.7 (C2), 78.4 (C3), 56.0 (C6), 25.8 (C-<sup>t</sup>Butyl), 4.3 (C5), -4.4 (CH<sub>3</sub>Si), -4.5 (CH<sub>3</sub>Si), -4.6 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

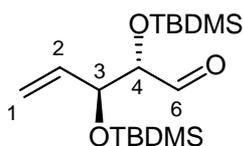
Die Daten stimmen mit denen aus der Arbeitsgruppe Uenishi<sup>[132]</sup> überein.

### 7.6.4 Darstellung von (2*R*,3*S*)-2,3-bis(<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy)-4-pentalen (75)

Eine Suspension von 220 mg (3.37 mmol, 3 eq.) aktiviertem Zinkpulver <sup>[52]</sup>, 564 mg (1.12 mmol) Methyl-2,3-bis-O-<sup>t</sup>butyldimethylsilyl-5-deoxy-5-iodo-D-xylofuranosid **74** in 10 ml Ethanol und 571 mg (9.52 mmol, 8.5 eq.) konz. Essigsäure wird für 30 Minuten bei 110°C unter Rühren erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand filtriert, mit Diethylether nachgewaschen und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt und über NaSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>17</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>, M = 344.64]

**Ausbeute:** 370 mg (1.07 mmol, 96%)



**75**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 9.61 (s, 1H, 6-H), 5.93 (ddd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, 2-H), 5.26 (dt, *J* = 17.2 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, 1-H), 5.15 (dt, *J* = 10.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 1-H), 4.34 (tt, *J* = 5.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, 3-H), 3.95 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, 4-H), 0.86 (m, 18H, <sup>t</sup>Butyl-*H*), 0.03 (m, 12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 202.9 (C6), 136.4 (C2), 116.3 (C1), 80.3 (C4), 74.9 (C3), 25.8 (C-<sup>t</sup>Butyl), 18.2 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Butyl), -4.6 (CH<sub>3</sub>Si), -4.7 (CH<sub>3</sub>Si), -5.0 (CH<sub>3</sub>Si), -5.1 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

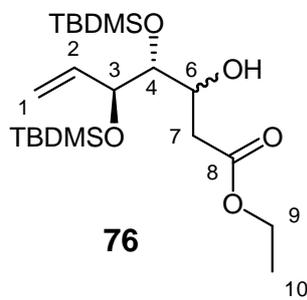
Die Daten stimmen mit denen aus der Arbeitsgruppe Uenishi<sup>[132]</sup> überein.

### 7.6.5 Darstellung von (4*R*,5*S*)-4,5-bis(<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy)-ethyl-3-hydroxyhept-6-enoat (76)

284 mg (4.34 mmol, 5 eq.) aktiviertes Zink <sup>[52]</sup> werden in einem ausgeheizten Schlenkcolben in 10 ml trockenem THF und 10 ml trockenem Toluol suspendiert. Dem Reaktionsgemisch werden 363 mg (2.17 mmol, 2.5 eq.) Bromessigsäureethylester zugesetzt und das Reaktionsgemisch erwärmt. Der Beginn der Bildung des Reformatsky-Reagenzes ist durch eine Grünfärbung der Lösung zu beobachten. Anschließend werden tropfenweise 300 mg (0.87 mmol) (2*R*,3*S*)-2,3-bis(<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy)-4-pentenal **75** zugegeben und für 2 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung und dest. H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>21</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>, M = 432.74]

**Ausbeute:** 193 mg (0.45 mmol, 51%) (Diastereomerenverhältnis 1 : 1)



**76**

#### Ausgewählte Signale:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.99 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H, 2-H), 5.20 (m, 2H, 1-H), 4.28 (ddd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, 3-H), 4.10 (m, 3H, 4-H, 9-H), 3.55 (dt, *J* = 4.5 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, 6-H), 2.55 (m, 1H, 7-H), 2.37 (m, 1H, 7-H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, 10-H), 0.84 (m, 18H, <sup>t</sup>Butyl-H), 0.03 (m,

12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 172.2 (C8), 135.2 (C2), 116.1 (C1), 76.2 (C4), 74.5 (C3), 69.6 (C6), 60.3 (C9), 38.9 (C7), 25.7 (C-<sup>t</sup>Butyl), 18.2 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Butyl), 14.1 (C10), - 4.4 (CH<sub>3</sub>Si), - 4.8 (CH<sub>3</sub>Si), -5.0 (CH<sub>3</sub>Si), - 5.2 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

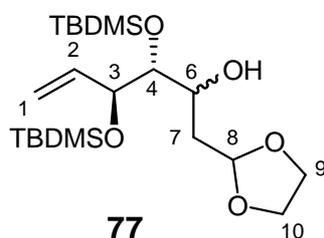
Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[51, 52]</sup> gewählt.

### 7.6.6 Darstellung von (3*R*,4*S*)-3,4-*bis*(<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)hex-5-en-2ol (**77**)

Das Grignardreagenz wird synthetisiert durch Erhitzen einer Suspension von 160 mg (6.58 mmol, 8.1 eq.) Magnesium und 1.16 g (6.95 mmol, 8.6 eq.) 2-Brommethyl-1,3-dioxolan in 7 ml trockenem THF unter Schutzgas für 30 Minuten. Anschließend werden 2.24 g (12.2 mmol, 15 eq.) trockenes MgBr<sub>2</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch erneut für 10 Minuten unter Rückfluss erhitzt. 280 mg (0.81 mmol) (2*R*,3*S*)-2,3-*bis*(<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy)-4-pentenal **75** werden in 5 ml trockenem THF gelöst und in die Suspension getropft. Es wird eine Stunde unter Rückfluss erhitzt und anschließend mit ges. wässriger NH<sub>4</sub>Cl hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung und dest. H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>21</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>, M = 432.74]

**Ausbeute:** 260 mg (0.60 mmol, 74%) (Diastereomergemisch)



#### Hauptisomer (ausgewählte Signale):

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 6.03 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H, 2-H), 5.31 (dt, *J* = 19.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, 1-H), 5.10 (m, 2H, 1-H, 8-H), 4.23 (m, 1H, 3-H), 3.89 (m, 6H, 4-H, 8-H, 9-H, 10-H), 3.51 (m, 1H, 6-H), 1.78 (m, 2H, 7-H), 0.88 (m, 18H,

<sup>t</sup>Butyl-H), 0.05 (m, 12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 137.1 (C2), 115.0 (C1), 103.0 (C8), 75.5 (C4), 74.9 (C3), 67.2 (C6), 64.7 (C9 oder C10), 64.6 (C9 oder C6), 38.8 (C7), 25.8 (C-<sup>t</sup>Butyl), 18.2 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Butyl), -4.2 (CH<sub>3</sub>Si), -4.6 (CH<sub>3</sub>Si), -4.9 (CH<sub>3</sub>Si), -5.1 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

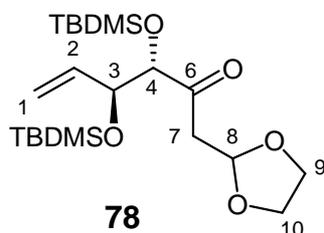
Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[133]</sup> gewählt.

### 7.6.7 Darstellung von (3*R*,4*S*)-3,4-*bis*(<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)hex-5-en-2-on (**78**)

109 mg (0.25 mmol) (3*R*, 4*S*)-3,4-*bis*(<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy)-1-(1,3-dioxolan-2-yl)hex-5-en-2-ol (**77**) werden in 2 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 123 mg (0.30 mmol, 1.2 eq.) Dess-Martin-Periodinan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über eine kleine Flashgelsäule filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>, M = 430.73]

**Ausbeute:** 95 mg (0.22 mmol, 88%)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.83 (ddd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1H, 2-H), 5.21 (dt, *J* = 17.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, 1-H), 5.18 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, 8-H), 5.10 (dt, *J* = 15.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, 1-H), 4.30 (m, 1H, 3-H), 4.02 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, 4-H), 3.84 (m, 4H, 9-H, 10-H), 2.90 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 3.6 Hz, 2H, 7-

H), 0.87 (m, 18H, <sup>t</sup>Butyl-*H*), 0.00 (m, 12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 208.1 (C6), 137.2 (C2), 116.1 (C1), 100.8 (C8), 82.1 (C4), 75.9 (C3), 64.8 (C9 u. C10), 44.8 (C7), 25.8 (C-<sup>t</sup>Butyl), 18.1 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Butyl), -4.6 (CH<sub>3</sub>Si), -4.8 (CH<sub>3</sub>Si), -5.0 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

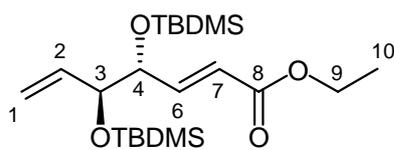
Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[58]</sup> gewählt.

### 7.6.8 Darstellung von *E*-(4*R*,5*S*)-Ethyl-4,5-*bis*(<sup>t</sup>butyldimethylsilyloxy)-hepta-2,6-dienoat (**79**)

37 mg (0.9 mmol) 60%iges NaH in Mineralöl werden in einem ausgeheizten Schlenkkolben in 5 ml trockenem THF unter Schutzgasatmosphäre suspendiert. Innerhalb von 10 min werden 197 mg (0.88 mmol) Phosphonoessigsäure-Triethylester gelöst in 1 ml trockenem THF bei 0°C zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, mit 300 mg (0.87 mmol) (2*R*,3*S*)-2,3-*bis*(<sup>t</sup>butyldimethylsilyloxy)-4-pentenal (**75**), gelöst in 1 ml trockenem THF, versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über eine kleine Flashgelsäule filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Verunreinigungen werden im ÖPV entfernt. Das Produkt wird sauber als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>, M = 414.73]

**Ausbeute:** 335 mg (0.81 mmol, 93%)



**79**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 7.00 (dd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 3.7 Hz, 1H, 6-H), 5.94 (dd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, 7-H), 5.75 (ddd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, 2-H), 5.12 (ddt, *J* = 12.1 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 1.9 Hz, 2H, 1-H), 4.27 (ddd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 3.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, 4-H), 4.16

(m, 3H, 3-H, 9-H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, 10-H), 0.85 (m, 18H, <sup>t</sup>Butyl-H), 0.03 (m, 12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 166.6 (C8), 147.5 (C6), 136.2 (C2), 121.4 (C7), 116.1 (C1), 75.8 (C3 oder C4), 74.6 (C3 oder C4), 60.2 (C9), 25.8 (C-<sup>t</sup>Butyl), 18.1 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Butyl), 14.2 (C10), -4.7 (CH<sub>3</sub>Si), -4.8 (CH<sub>3</sub>Si), -4.9 (CH<sub>3</sub>Si), -5.0 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

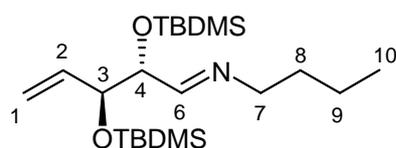
Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[60-62]</sup> gewählt.

### 7.6.9 Darstellung von *N*-Butyl-(2*R*,3*S*)-2,3-*bis*(<sup>t</sup>butyldimethylsilyloxy)-4-penten-1-imin (**80**)

370 mg (1.07 mmol) (2*R*,3*S*)-2,3-*bis*(<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy)-4-pentenal **75** werden in 10 ml trockenem Dichlormethan bei 0°C mit 86 mg (1.17 mmol, 1.1 eq.) *n*-Butylamin versetzt. Anschließend wird eine Spatelspitze MgSO<sub>4</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das MgSO<sub>4</sub> wird filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>21</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, M = 399.76]

**Ausbeute:** 342 mg (0.86 mmol, 80%)



**80**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 7.41 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, 6-H), 5.96 (ddd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, 2-H), 5.20 (dt, *J* = 17.3 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, 1-H), 5.10 (dt, *J* = 10.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, 1-H), 4.18 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, 3-H), 4.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, 4-H), 3.39 (m, 1H, 7-H), 3.28 (m, 1H, 7-H), 1.52 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H, 8-H), 1.28 (m, 2H, 9-H), 0.86 (m, 21H, 10-H, <sup>t</sup>Butyl-*H*), 0.01 (m, 12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 163.4 (C6), 136.5 (C2), 114.5 (C1), 76.3 (C4), 74.8 (C3), 59.8 (C7), 31.5 (C8), 24.8 (C-<sup>t</sup>Butyl), 19.2 (C9), 18.1 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Butyl), 12.7 (C10), -5.4 (CH<sub>3</sub>Si), -5.6 (CH<sub>3</sub>Si), -5.8 (CH<sub>3</sub>Si), -5.9 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

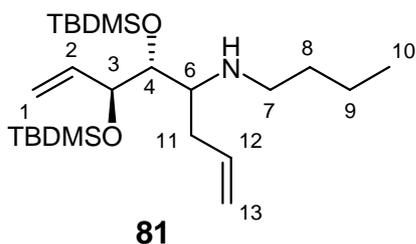
### 7.6.10 Darstellung von (3*S*,4*R*)-3,4-bis(<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy)-5-(butylamino)octa-1,7-dien (81)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden 547 mg (1.37 mmol) *N*-Butyl-(2*R*,3*S*)-2,3-bis(<sup>t</sup>butyldimethylsilyloxy)-4-penten-1-imin **80** in 5 ml trockenem Diethylether gelöst. Bei 0°C werden 1.10 ml (~ 1.64 mmol, 1.2 eq) ~ 1.5 M Allylmagnesiumchlorid in Et<sub>2</sub>O zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert und dreimal mit je 20 ml Diethylether ausgeschüttelt. Zur Auflösung des viskosen Niederschlags wird Weinsäure zugegeben.

Die organische Phase wird mit ges. NaCl - Lösung sowie dest. H<sub>2</sub>O gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>24</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, M = 441.84]

**Ausbeute:** 271 mg (0.61 mmol, 45%) (Diastereomerenmischung)



#### Hauptisomer:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 6.06 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, 2-H), 5.77 (m, 1H, 12-H), 5.23 (dt, *J* = 17.3 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, 1-H), 5.06 (dt, *J* = 10.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, 1-H), 4.98 (m, 2H, 13-H), 4.15 (ddd, *J* = 6.3

Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, 3-H), 3.61 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H, 4-H), 2.63 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, 6-H), 2.40 (m, 2H, 7-H), 2.23 (dd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 2H, 11-H), 1.31 (m, 4H, 8-H, 9-H), 0.86 (m, 21H, 10-H, <sup>t</sup>Butyl-H), 0.04 (m, 12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

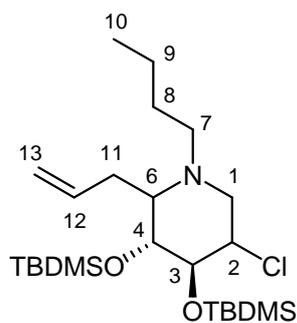
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 137.3 (C2 u. C12), 115.9 (C1 oder C13), 114.0 C1 oder C13), 76.1 (C3 oder C4), 75.1 (C3 oder C4), 57.6 (6), 47.5 (C7), 36.7 (C11), 32.7 (C8), 25.9 (C-<sup>t</sup>Butyl), 20.6 (C9), 18.2 (C<sub>q</sub>- <sup>t</sup>Butyl), 18.1 (C<sub>q</sub>- <sup>t</sup>Butyl), 14.1 (C10), ), -4.1 (CH<sub>3</sub>Si), -4.5 (CH<sub>3</sub>Si), -4.7 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

### 7.6.11 Darstellung von (3*R*,4*S*)-2-Allyl-1-butyl-3,4-bis(<sup>t</sup>butyldimethylsilyloxy)-5-chloropiperidin (**82**)

220 mg (0.50 mmol) (3*S*,4*R*)-3,4-bis(<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy)-5-(butylamino)octa-1,7-dien **81** werden bei 0°C in 2 ml trockenem Chloroform gelöst und mit 80 mg (0.6 mmol, 1.2 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit einer Spatelspitze Tetrabutylammoniumiodid umgesetzt. Es wird für 2 Stunden bei 60°C gerührt, etwas Flashgel zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt und das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>24</sub>H<sub>50</sub>ClNO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, M = 476.28]

**Ausbeute:** 144 mg (0.30 mmol, 60%) (Diastereomergemisch)



**82**

#### Ausgewählte Signale:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600.1 MHz): δ = 5.72 (ddt, *J* = 17.0 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, 12-H), 5.04 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 14.0 Hz, 2H, 13-H), 4.40 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, 2-H), 3.86 (m, 1H, 3-H), 3.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, 4-H), 3.10 (m, 2H, 1-H u. 6-H), 2.88 (dd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H, 1-H), 2.64 (m, 2H, 7-H), 2.22 (m, 2H, 11-H), 1.39 (m, 1H, 8-H), 1.22 (m, 3H, 8-H, 9-H), 0.86 (m, 21H, 10-H, <sup>t</sup>Butyl-*H*), 0.05 (m, 12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150.9 MHz): δ = 136.1 (C12), 116.6 (C13), 74.8 (C4), 73.5 (C3), 56.3 (C6), 54.0 (C2), 51.4 (C1), 48.4 (C7), 33.5 (C11), 31.1 (C8), 25.8 (C-<sup>t</sup>Butyl), 20.4 (C9), 18.1 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Butyl), 17.9 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Butyl), 14.0 (C10), , -4.2 (CH<sub>3</sub>Si), -4.6 (CH<sub>3</sub>Si), -4.7 (CH<sub>3</sub>Si), -4.9 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 475.3029 [M<sup>+</sup>, 475.3069 berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>50</sub>ClNO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>].

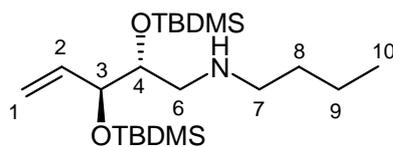
**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 476 (1) [M<sup>+</sup>], 460 (2) [C<sub>23</sub>H<sub>47</sub>ClNO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>], 434 (100) [C<sub>21</sub>H<sub>45</sub>ClNO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>], 418 (7) [C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>ClNO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>].

### 7.6.12 Darstellung von (2*R*,3*S*)-2,3-bis(<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy)-4-penten-*N*-butylamin (**83**)

310 mg (0.78 mmol) *N*-Butyl-(2*R*,3*S*)-2,3-bis(<sup>t</sup>butyldimethylsilyloxy)-4-penten-1-imin **80** werden in 10 ml trockenem Methanol bei 0°C mit 30 mg (0.8 mmol) NaBH<sub>4</sub> versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 20%iger NaOH hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung sowie dest. H<sub>2</sub>O gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>21</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, M = 401.77]

**Ausbeute:** 310 mg (0.77 mmol, 99%)



**83**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.95 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, 2-H), 5.23 (dt, *J* = 17.3 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, 1-H), 5.11 (dt, *J* = 10.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, 1-H), 4.15 (ddd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 4.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, 3-H),

3.79 (dt, *J* = 8.6 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, 4-H), 2.69 (dd, *J* = 11.9 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H, 6-H), 2.50 (m, 3H, 6-H, 7-H), 1.41 (m, 2H, 8-H), 1.28 (m, 2H, 9-H), 0.87 (m, 21H, 10-H, <sup>t</sup>Butyl-*H*), 0.03 (m, 12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 136.7 (C2), 114.7 (C1), 74.9 (C3 oder C4), 74.0 (C3 oder C4), 51.1 (C6 oder C7), 49.8 (C6 oder C7), 32.3 (C8), 25.8 (C-<sup>t</sup>Butyl), 20.5 (C9), 18.1 (C9 oder C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Butyl), 18.0 (C9 oder C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Butyl), 14.0 (C10), -4.4 (CH<sub>3</sub>Si), -4.6 (CH<sub>3</sub>Si), -4.9 (CH<sub>3</sub>Si), -5.0 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

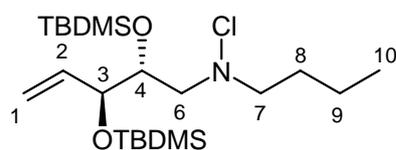
### 7.6.13 Darstellung von (2*R*,3*S*)-2,3-bis(<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy)-4-penten-*N*-butylamin (84)

347 mg (0.86 mmol) (2*R*,3*S*)-2,3-bis(<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy)-4-penten-*N*-butylamin **83** werden in 5 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 127 mg (0.95 mmol, 1.1 eq.) *N*-Chlorsuccinimid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ½ Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Flashgel wird hinzugefügt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>21</sub>H<sub>46</sub>ClNO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, M = 436.22]

**Ausbeute:** 286 mg (0.66 mmol, 77%)



**84**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.96 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, 2-H), 5.24 (dt, *J* = 17.3 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, 1-H), 5.09 (dt, *J* = 10.6 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, 1-H), 4.15 (ddd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 4.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, 3-H), 3.95 (ddd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 4.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 3.06 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 2.86 (m, 2H, 7-H), 2.65 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, 6-H), 1.59 (m, 2H, 8-H), 1.28 (m, 2H, 9-H), 0.87 (m, 21H, 10-H, <sup>t</sup>Butyl-*H*), 0.05 (m, 12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

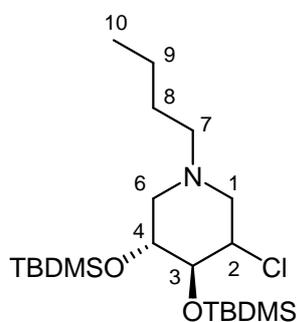
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 136.9 (C2), 114.7 (C1), 74.0 (C3 oder C4), 72.8 (C3 oder C4), 66.7 (C6), 64.9 (C7), 30.1 (C8), 25.8 (C-<sup>t</sup>Butyl), 19.9 (C9), 18.2 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Butyl), 14.0 (C10), -4.4 (CH<sub>3</sub>Si), -4.8 (CH<sub>3</sub>Si), -4.9 (CH<sub>3</sub>Si), - 5.0 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

### 7.6.14 Darstellung von (3*R*,4*S*)-1-Butyl-3,4-bis(<sup>t</sup>butyldimethylsilyloxy)-5-chloro-piperidin (85)

282 mg (0.65 mmol) (2*R*,3*S*)-2,3-bis(<sup>t</sup>Butyldimethylsilyloxy)-4-pentenyl-*N*-chlor-*N*-butylamin **84** werden in 5 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur werden 24 mg (10 mol%) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden auf 50°C erwärmt und anschließend Flashge I zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>21</sub>H<sub>46</sub>ClNO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, M = 436.22]

**Ausbeute:** 210 mg (0.48 mmol, 74%) (Diastereomerengemisch)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600.1 MHz): δ = 4.30 (m, 1H, 2-H), 3.70 (m, 2H, 3-H u. 4-H), 2.62 (m, 2H, 1-H), 2.42 (m, 3H, 6-H u. 7-H), 2.30 (m, 1H, 6-H), 1.39 (m, 2H, 8-H), 1.28 (m, 2H, 9-H), 0.86 (m, 21H, 10-H, <sup>t</sup>Butyl-*H*), 0.06 (m, 12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 150.9 MHz): δ = 73.1 (C3 oder C4), 71.8 (C3 oder C4), 60.0 (C2), 57.5 (C6), 56.8 (C1), 54.8 (C7), 29.2 (C8), 25.8 (C-<sup>t</sup>Butyl), 20.4 (C9), 18.1 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Butyl), 18.1 (C<sub>q</sub>-<sup>t</sup>Butyl), 14.0 (C10), , -4.2 (CH<sub>3</sub>Si), -4.6 (CH<sub>3</sub>Si), -4.7 (CH<sub>3</sub>Si), -4.9 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

**HRMS (Schubstange):** m/z = 435.2727 [M<sup>+</sup>, 435.2756 berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>46</sub>ClNO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>].

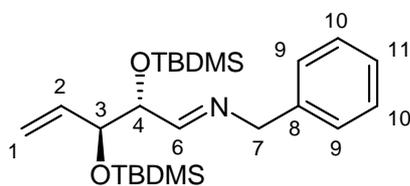
**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** m/z (%) = 436 (1) [M<sup>+</sup>], 420 (4) [C<sub>20</sub>H<sub>43</sub>ClNO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>], 400 (2) [C<sub>21</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>], 392 (100) [C<sub>18</sub>H<sub>39</sub>ClNO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>], 378 (29) [C<sub>17</sub>H<sub>37</sub>ClNO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub><sup>+</sup>].

### 7.6.15 Darstellung von *N*-Benzyl-(2*R*,3*S*)-2,3-*bis*-(*t*butyl-dimethylsilyloxy)-4-penten-1-imin (**86**)

593 mg (1.72 mmol) (2*R*,3*S*)-2,3-Bis(*t*butyldimethylsilyloxy)-4-pentenal **75** werden in 10 ml trockenem Dichlormethan bei 0°C mit 202 mg (1.89 mmol, 1.1 eq.) Benzylamin versetzt. Anschließend wird eine Spatelspitze Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Überschüssiges Benzylamin wird im ÖPV entfernt und das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>24</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, M = 433.77]

**Ausbeute:** 746 mg (1.72 mmol, 100%)



**86**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 7.56 (dt, *J* = 6.1 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, 6-H), 7.25 (m, 5H, 9-H, 10-H, 11-H), 5.99 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H, 2-H), 5.22 (dt, *J* = 17.3 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, 1-H), 5.12 (dt, *J* = 10.6 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, 1-H), 4.54 (dd, *J* = 38.7 Hz, *J* = 13.6 Hz, 2H, 7-H),

4.23 (tt, *J* = 5.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, 3-H), 4.11 (m, 1H, 4-H), 0.88 (m, 18H, *t*Butyl-*H*), 0.04 (m, 12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 165.9 (C6), 138.7 (C8), 137.3 (C2), 128.3 (C10), 128.1 (C9), 126.6 (C11), 115.7 (C1), 77.2 (C4), 75.7 (C3), 64.8 (C7), 25.8 (C-*t*Butyl), 18.2 (C-*q*-*t*Butyl), -4.4 (CH<sub>3</sub>Si), -4.6 (CH<sub>3</sub>Si), -4.8 (CH<sub>3</sub>Si), -4.9 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

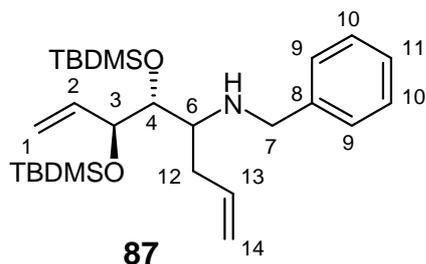
### 7.6.16 Darstellung von (3S,4R)-3,4-bis-(<sup>t</sup>Butyl-dimethylsilyloxy)-5-(benzylamino)octa-1,7-diene-3,4-diol (87)

In einem ausgeheizten Schlenkcolben werden 742 mg (1.71 mmol) *N*-Benzyl-(2*R*,3*S*)-2,3-bis(<sup>t</sup>butyl-dimethylsilyloxy)-4-penten-1-imin **86** in 5 ml trockenem Diethylether gelöst. Bei 0°C werden 3 ml (~ 4.5 mmol, 2.6 eq) ~ 1.5 M Allylmagnesiumbromid in Et<sub>2</sub>O zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit 20%iger NaOH hydrolysiert und dreimal mit je 20 ml Diethylether ausgeschüttelt. Zur Auflösung des viskosen Niederschlags wird Weinsäure zugegeben.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl - Lösung sowie H<sub>2</sub>O gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>t</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>27</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>, M = 475.75]

**Ausbeute:** 351 mg (0.74 mmol, 43%) (Diastereomergemisch)



#### Hauptisomer:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 7.18 (m, 5H, 9-H, 10-H, 11-H), 6.07 (ddd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.6 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H, 2-H), 5.74 (m, 1H, 13-H), 5.19 (dt, *J* = 17.3 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H, 1-H), 4.99 (m, 3-H, 1-H, 14-H), 4.14 (ddd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, 3-H), 3.73 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, 7-H), 3.61 (m, 2H, 4-H, 7-H), 2.74 (td, *J* = 6.3 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H, 6-H), 2.23 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 6.5 Hz, 2H, 12-H), 0.82 (m, 18H, <sup>t</sup>Butyl-*H*), 0.00 (m, 12H, CH<sub>3</sub>Si) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 141.4 (C8), 137.6 (C2), 137.1 (C13), 128.1 (C9 u. C10), 126.5 (C11), 116.1 (C14), 113.9 (C1), 76.1 (C4), 75.0 (C3), 56.7 (C6), 51.7 (C7), 36.6 (C12), 25.9 (C-<sup>t</sup>Butyl), 18.1 (C-<sup>t</sup>Butyl), 1.0 (CH<sub>3</sub>Si), -4.0 (CH<sub>3</sub>Si), -4.5 (CH<sub>3</sub>Si), -4.7 (CH<sub>3</sub>Si) ppm.

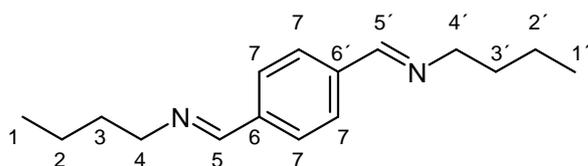
## 7.7 Synthesen für die Darstellung von 593A sowie dessen Analoga

### 7.7.1 Darstellung von *N*-(4-((Butylamino)methyl)benzyl)butan-1-amin (88)

9.90 g (73.8 mmol) Terephthalaldehyd werden in 100 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 10.78 g (0.15 mol) *n*-Butylamin versetzt. Es werden einige Spatel Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Spuren an *n*-Butylamin werden im ÖPV entfernt. Das Produkt wird sauber als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>, M = 244.38

**Ausbeute:** 17.67 g (72.3 mmol, 98%)



**88**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200.1 MHz): δ = 8.22 (s, 2H, 5-H u. 5'-H), 7.70 (s, 4H, 7-H), 3.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H, 4-H u. 4'-H), 1.64 (p, *J* = 7.0 Hz, 4H, 3-H u. 3'-H), 1.34 (sx, *J* = 7.2

Hz, 4H, 2-H u. 2'-H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, 1-H u. 1'-H) ppm.

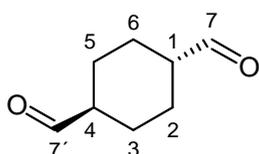
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz): δ = 160.0 (C5 u. C5'), 138.0 (C6 u. C6'), 128.1 (C7), 61.5 (C4 u. C4'), 32.9 (C3 u. C3'), 20.4 (C2 u. C2'), 13.8 (C1 u. C1') ppm.

## 7.7.2 Darstellung von *trans*-Cyclohexan-1,4-dicarbaldehyd (**89**)

17.60 g (0.11 mol, 8. eq.) SO<sub>3</sub> - Pyridin Komplex werden portionsweise innerhalb von 5 Minuten bei 0°C zu einer Lösung von 10 ml DMSO, 13.94 g (0.14 mol, 10 eq.) Triethylamin und 2.00 g (13.9 mmol) *trans*-1,4-Cyclohexandimethanol gegeben. Nach 2 Stunden werden 200 ml Diethylether zu dem dunkel braunen Reaktionsgemisch gegeben und die organische Phase dreimal mit je 100 ml dest. H<sub>2</sub>O und ges. NaCl - Lösung gewaschen. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird Flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (1:1) gereinigt und das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>, M = 140.18]

**Ausbeute:** 1.49 g (10.6 mmol, 77%)



**89**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 9.58 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H, 7-H u. 7'-H), 2.17 (m, 2H, 1-H u. 4-H), 2.05 (m, 4H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H), 1.30 (m, 4H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 203.6 (C7 u. C7'), 49.3 (C1 u. C4), 24.6 (C2 u. C3 u. C5 u. C6) ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 140.0827 [M<sup>+</sup>, 140.0837 berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>].

**MS (Sektorfeld; EI - Ionisation; 70 eV; Schubstange):** *m/z* (%) = 140 (1) [M<sup>+</sup>], 111 (2) [C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>O<sup>+</sup>], 84 (100) [C<sub>6</sub>H<sub>12</sub><sup>+</sup>].

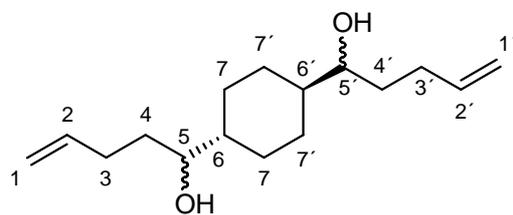
Die Reaktionsbedingungen werden analog den Literaturangaben<sup>[140-142]</sup> gewählt.

### 7.7.3 Darstellung von 1-(4-(Pent-4-enyl-1-ol)cyclohexyl)pent-4-en-1-ol (90)

3.88 g (0.16 mol, 10 eq.) Magnesium-Späne werden in einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Schutzgas in 50 ml trockenem THF suspendiert. Bei 0°C werden 8.63 g (63.9 mmol, 4 eq.) Homoallylbromid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Anschließend werden bei Raumtemperatur 2.24 g (15.9 mmol) *trans*-Cyclohexan-1,4-dicarbaldehyd **89** zugegeben und das Gemisch erneut für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Eis hydrolysiert und die organische Phase mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung sowie verd. HCl ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 40 ml Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. H<sub>2</sub>O sowie ges. NaCl - Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird als Feststoff erhalten, welcher aus <sup>t</sup>Butylmethylether umkristallisiert wird. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

[C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>, M = 252.39]

**Ausbeute:** 3.58 g (14.2 mmol, 89%) (Diastereomerenmischung)



**90**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 600.2 MHz): δ = 5.80 (td, *J* = 16.6 Hz, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 5.01 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 4.93 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 3.32 (ddd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 5.3 Hz, *J* = 3.4 Hz, 2H, 5-H u. 5'-H), 2.20 (td, *J* = 14.2 Hz, *J* = 6.7

Hz, 2H, 3-H u. 3'-H), 2.08 (td, *J* = 14.9 Hz, *J* = 7.3 Hz, 2H, 3-H u. 3'-H), 1.86 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H, 7-H oder 7'-H), 1.71 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H, 7-H oder 7'-H), 1.55 (m, 2H, 4-H oder 4'-H), 1.45 (m, 2H, 4-H oder 4'-H), 1.24 (m, 2H, 6-H u. 6'-H), 1.04 (tt, *J* = 25.1 Hz, *J* = 12.6 Hz, 4H, 7-H u. 7'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 150.9 MHz): δ = 138.7 (C2 u. C2'), 114.7 (C1 u. C1'), 75.5 (C5 u. C5'), 43.5 (C6 u. C6'), 33.4 (C4 u. C4'), 30.3 (C3), 28.7 (C7 oder C7'), 27.3 (C7 oder C7') ppm.

**HRMS (Schubstange):** *m/z* = 252.2046 [M<sup>+</sup>, 252.2089 berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>].

#### Elementaranalyse:

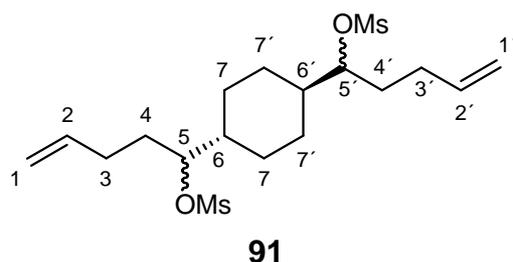
berechnet:	C: 76.14%	H: 11.18%
gefunden:	C: 74.55%	H: 11.22%

### 7.7.4 Darstellung von 1-(4-(Pent-4-enyl-1-mesylat)cyclohexyl)pent-4-en-1-mesylat (91)

323 mg (1.28 mmol) 1-(4-(Pent-4-enyl-1-ol)cyclohexyl)pent-4-en-1-ol **90** in 20 ml trockenem Dichlormethan, 777 mg (7.68 mmol, 3 eq.) Triethylamin und einer Spatelspitze DMAP [kat.] werden bei 0°C mit 586 mg (5.12 mmol, 4 eq.) Mesylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit dest. H<sub>2</sub>O und verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. H<sub>2</sub>O sowie ges. NaCl - Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashchromatografisch mit Pentan / <sup>1</sup>Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>, M = 408.57]

**Ausbeute:** 333 mg (0.82 mmol, 64%) (Diastereomergemisch)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 5.76 (ddt, *J* = 16.8 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 6.5 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 5.03 (ddd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 3.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 4.98 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H, 1-H u. 1'-H), 4.55 (dt, *J* = 7.3 Hz, *J* = 4.9 Hz, 2H, 5-H u. 5'-H), 2.98 (s, 6H, Ms-CH<sub>3</sub>), 2.12 (m, 4H, 3-H

u. 3'-H), 1.77 (m, 8H, 4-H u. 4-H', 7-H u. 7'-H), 1.62 (m, 2H, 6-H u. 6'-H), 1.11 (m, 4H, 7-H u. 7'-H) ppm.

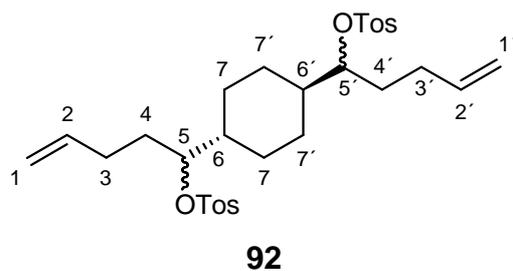
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 137.0 (C2 u. C2'), 115.6 (C1 u. C1'), 86.5 (C5 u. C5'), 40.9 (C6 u. C6'), 38.7 (Ms-C), 30.5 (C4 u. C4'), 29.2 (C3 u. C3'), 27.7 (C7 oder C7'), 27.1 (C7 oder C7') ppm.

### 7.7.5 Darstellung von 1-(4-(Pent-4-enyl-1-tosylat)cyclohexyl)pent-4-en-1-tosylat (92)

187 mg (0.74 mmol) 1-(4-(Pent-4-enyl-1-ol)cyclohexyl)pent-4-en-1-ol **90** in 10 ml trockenem Pyridin und einer Spatelspitze DMAP [kat.] werden bei 0°C mit 1.41 g (7.40 mmol, 10 eq.) Tosylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit dest. H<sub>2</sub>O und verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hydrolysiert. Es wird dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. H<sub>2</sub>O sowie ges. NaCl - Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashchromatografisch mit Pentan / Butylmethylether (10:1) gereinigt.

[C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>, M = 560.77]

**Ausbeute:** 260 mg (0.46 mmol, 63%) (Diastereomerengemisch)



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz): δ = 7.75 (m, 4H, Ar-H), 7.30 (m, 4H, Ar-H), 5.62 (ddt, *J* = 17.4 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 4.88 (m, 4H, 1-H u. 1'-H), 4.40 (dd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 5.9 Hz, 2-H, 5-H u. 5'-H), 2.41 (s, 6H, Tos-CH<sub>3</sub>), 1.90 (m, 4H, 3-H u. 3'-H), 1.60 (m, 10H, 4-H u. 4'-H, 6-H u. 6'-H, 7-H u. 7'-H), 0.93 (m, 4H, 7-H u. 7'-H) ppm.

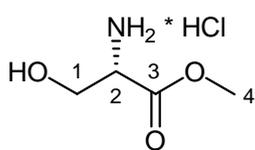
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 144.5 (Ar-C), 137.2 (C2 u. C2'), 134.6 (Ar-C), 129.7 (Ar-C), 127.6 (Ar-C), 115.3 (C1 u. C1'), 87.0 (C5 u. C5'), 40.6 (C6 u. C6'), 30.1 (C4 u. C4'), 28.9 (C3 u. C3'), 27.4 (C7 oder C7'), 27.2 (C7 oder C7'), 21.6 (Ar-CH<sub>3</sub>) ppm.

### 7.7.6 Darstellung von *L*-Serinmethylester hydrochlorid (93)

Zu einer Suspension von 20.00 g (0.19 mol) *L*-Serin in 200 ml Methanol wird bei Raumtemperatur, über einen Zeitraum von 8 Stunden, HCl - Gas eingeleitet. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 100 ml Methanol aufgenommen und mit ca. 70 ml Diethylether versetzt. Man lässt über Nacht im Kühlschrank auskristallisieren, ehe das Hydrochlorid filtriert und mit Diethylether gewaschen wird. Die Mutterlauge wird erneut eingeeengt und die oben beschriebene Prozedur wiederholt. Das vereinigte Produkt wird mit Pentan gewaschen und im ÖPV getrocknet. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

[C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub>, M = 155.58]

**Ausbeute:** 21.05 g (0.14 mol, 71%)



**93**

**<sup>1</sup>H-NMR** (D<sub>2</sub>O, 200.1 MHz): δ = 4.17 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, 2-H), 3.93 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 3.8 Hz, 2H, 1-H), 3.73 (s, 3H, 4-H) ppm.

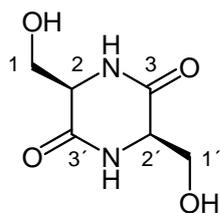
**<sup>13</sup>C-NMR** (D<sub>2</sub>O, 50.3 MHz): δ = 168.8 (C3), 59.1 (C1), 54.6 (C2 oder C4), 53.6 (C2 oder C4) ppm.

### 7.7.7 Darstellung von *L*-Serinanhydrid (**94**)

20.00 g (0.13 mol) *L*-Serinmethylester Hydrochlorid **93** werden in 150 ml trockenem Methanol gelöst und unter Rühren bei 0°C mit 7.72 g (0.14 mol, 1.1 eq.) Natriummethylat portionsweise versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen, anschließend werden langsam 150 ml Diethylether zugegeben, wobei entstandenes NaCl ausfällt. Das NaCl wird über eine Glasfritte filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Restliche Lösungsmittelspuren werden im ÖPV entfernt. Der freie Serinmethylester wird für 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei das Anhydrid als farbloses Rohprodukt auskristallisiert. Es wird aus Methanol umkristallisiert und das Produkt als farblose Nadeln erhalten.

[C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, M = 174.15]

**Ausbeute:** 5.35 g (30.7 mmol, 24%)



**94**

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 200.1 MHz): δ = 8.02 (s, 2H, NH), 5.01 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, 2-H u. 2'-H), 3.64 (m, 4H, 1-H u. 1'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 50.3 MHz): δ = 166.0 (C3 u. C3'), 63.4 (C1 u. C1' oder C2 u. C2'), 57.2 (C1 u. C1' oder C2 u. C2') ppm.

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] T. Hata, R. Sugawara, *Journal of Antibiotics* **1956**, 9, 147.
- [2] T. Hata, Y. Sano, R. Sugawara, A. Matsumae, K. Kanamori, T. Shima, T. Hoshi, *Journal of Antibiotics* **1956**, 9, 141.
- [3] K. Shirahata, N. Hirayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7199.
- [4] A. Tulinsky, J. H. Van den Hende, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2905.
- [5] R. Yahashi, I. Matsubara, *Journal of Antibiotics* **1976**, 29, 104.
- [6] T. Fukuyama, L. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8303.
- [7] T. Fukuyama, L. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7881.
- [8] S. E. Wolkenberg, D. L. Boger, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2477.
- [9] S. R. Rajski, R. M. Williams, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2723.
- [10] W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban&Fischer Verlag München-Jena, **2001**.
- [11] A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substances*, Thieme Verlag Stuttgart-New-York, **1999**.
- [12] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Verlag Heidelberg-Berlin-Oxford, **1996**.
- [13] A. M. Maxam, W. Gilbert, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1977**, 74, 560.
- [14] L. Bonetta, *Nature Methods* **2006**, 3, 141.
- [15] E. B. Krumbhaar, H. D. Krumbhaar, *Journal of Medical Research* **1919**, 40, 497.
- [16] G. A. R. Kon, W. C. J. Ross, *Nature* **1948**, 162, 824.
- [17] S. M. Rink, M. S. Solomon, M. J. Taylor, S. B. Rajur, L. W. McLaughlin, P. B. Hopkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2551.
- [18] S. M. Rink, P. B. Hopkins, *Biochemistry* **1995**, 34, 1439.
- [19] T. J. Hodgkinson, M. Shipman, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4467.
- [20] K. Nagaoka, M. Matsumoto, J. Ono, K. Yokoi, S. Ishizeki, T. Nakashima, *Journal of Antibiotics* **1986**, 39, 1527.
- [21] S. Ishizeki, M. Ohtsuka, K. Irinoda, K. Kukita, K. Nagaoka, T. Nakashima, *Journal of Antibiotics* **1987**, 40, 60.
- [22] R. S. Coleman, J. Li, A. Navarro, *Angewandte Chemie* **2001**, 113, 1786.
- [23] M. E. Salvati, E. J. Moran, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Letters* **1992**, 33, 3711.
- [24] R. W. Armstrong, M. E. Salvati, M. Nguyen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3144.
- [25] R. W. Armstrong, E. J. Moran, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 371.
- [26] T. Fujiwara, I. Saito, H. Sugiyama, *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 315.
- [27] R. S. Coleman, R. J. Perez, C. H. Burk, A. Navarro, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13008.
- [28] J. A. Hartley, A. Hazrati, R. Khanim, T. J. Hodgkinson, M. Shipman, F. Suzenet, L. R. Kelland, *Chem. Commun.* **2000**, 2325.
- [29] C. A. S. Landreau, R. C. LePla, M. Shipman, A. M. Z. Slawin, J. A. Hartley, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3505.
- [30] R. S. Coleman, C. H. Burk, A. Navarro, R. W. Brueggemeier, E. S. Diaz-Cruz, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3545.
- [31] M. A. Casely-Hayford, K. Pors, L. H. Patterson, C. Gerner, S. Neidle, M. Searcey, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, 15, 653.
- [32] M. A. Casely-Hayford, K. Pors, C. H. James, L. H. Patterson, J. A. Hartley, M. Searcey, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2005**, 3, 3585.
- [33] R. Göttlich, M. Noack, *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 7771.
- [34] J. Helaja, R. Göttlich, *Chem. Commun.* **2002**, 720.
- [35] M. Noack, R. Göttlich, *European Journal of Organic Chemistry* **2002**, 3171.
- [36] M. Noack, S. Kalsow, R. Göttlich, *Synlett* **2004**, 1110.
- [37] R. Göttlich\*, *Synthesis* **2000**, 1561.

- [38] G. Heuger, S. Kalsow, R. Göttlich, *European Journal of Organic Chemistry* **2002**, 1848.
- [39] C. O. Gitterman, E. L. Rickes, D. E. Wolf, J. Madas, S. B. Zimmerman, T. H. Stoudt, T. C. Demny, *Journal of Antibiotics* **1970**, 23, 305.
- [40] T. Fukuyama, R. K. Frank, C. F. Jewell, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2122.
- [41] M. T. Edgar, G. R. Pettit, T. S. Krupa, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 396.
- [42] M. A. Dimopoulos, J. C. Yau, S. D. Huan, S. Jagannath, G. Spitzer, J. A. Spinolo, G. K. Zagars, C. F. Lemaistre, K. A. Dicke, A. R. Zander, *American Journal of Hematology* **1994**, 46, 82.
- [43] M. S. M. Pearson, M. Mathé-Allainmat, V. Fargeas, J. Lebreton, *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, 2005, 2159.
- [44] G. W. J. Fleet, A. Karpas, R. A. Dwek, L. E. Fellows, A. S. Tyms, S. Petursson, S. K. Namgoong, N. G. Ramsden, P. W. Smith, J. C. Son, F. Wilson, D. R. Witty, G. S. Jacob, T. W. Rademacher, *FEBS Letters* **1988**, 237, 128.
- [45] A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849.
- [46] K. C. Brannock, *Journal of the American Chemical Society* **1959**, 81, 3379.
- [47] M. Noack, R. Goettlich, *Chem. Commun.* **2002**, 536.
- [48] I. A. Schulte-Wülwer, J. Helaja, R. Göttlich, *Synthesis* **2003**.
- [49] M. E. Jung\*, *Synlett* **1999**, 843.
- [50] R. M. Besley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1915**, 1080.
- [51] K. Nützel, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)* **1973**, Vol. 13/2a, 553.
- [52] M. Schlosser, N. Eiichi, *Organometallics in Synthesis: A Manual; Organozinc Chemistry*, **2004**.
- [53] R. Sergius, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1887**, 20, 1210.
- [54] A. Fürstner\*, *Synthesis* **1989**, 571.
- [55] R. Ocampo, J. W. R. Dolbier, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9325.
- [56] M. L. Peterson, R. Vince, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2787.
- [57] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.
- [58] J. Podlech, *Science of Synthesis* **2006**, 25, 38.
- [59] B. La Ferla, P. Bugada, L. Cipolla, F. Peri, F. Nicotra, *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, 2004, 2451.
- [60] S. P. Marsden, *Science of Synthesis* **2004**, 26, 1082.
- [61] K. Mori, M. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, 42, 435.
- [62] J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87.
- [63] H. Gilman, M. Speeter, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2255.
- [64] S. Mohan, P. S. Sethi, A. L. Kapoor, *J. Indian Chem. Soc.* **1971**, 48, 685.
- [65] F. Dardoize, J. L. Moreau, M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 3841.
- [66] R. W. Layer, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 489.
- [67] K. N. Campbell, A. H. Sommers, B. K. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 82.
- [68] P. Perlmutter, M. Rose, F. Vounatsos, *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 756.
- [69] N. A. Ross, R. R. MacGregor, R. A. Bartsch, *Tetrahedron* **2004**, 60, 2035.
- [70] S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069.
- [71] M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angewandte Chemie* **1998**, 110, 1096.
- [72] D. Seebach, E. Hungerbuehler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, M. Zueger, *Synthesis* **1982**, 138.
- [73] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43, 1566.
- [74] S. Matsunaga, N. Kumagai, S. Harada, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4712.
- [75] H. Tye, P. J. Comina, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1729.
- [76] M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angewandte Chemie* **1997**, 109, 1290.
- [77] E. Díez, A. Prieto, M. Simon, J. Vázquez, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Synthesis* **2006**, 540.
- [78] Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207.

- [79] A. Yanagisawa, *Science of Synthesis* **2004**, 7, 563.
- [80] K. Mai, G. Patil, *Synthetic Communications* **1985**, 15, 157.
- [81] O. Westerhoff, A. Lutzen, W. Maison, M. Kosten, J. Martens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 508.
- [82] Y. Arakawa, S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 2219.
- [83] M. Yasuda, S. Saito, Y. Arakawa, S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1318.
- [84] S. Adolph, *Annalen der Chemie und Pharmacie* **1850**, 75, 27.
- [85] D. H. Hua, S. W. Miao, J. S. Chen, S. Iguchi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4.
- [86] H. Yokoyama, K. Otaya, H. Kobayashi, M. Miyazawa, S. Yamaguchi, Y. Hirai, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2427.
- [87] H. Nogami, S. Matsunaga, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 279.
- [88] Y. Tanaka, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6072.
- [89] J. Tian, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angewandte Chemie* **2002**, 114, 3788.
- [90] M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angewandte Chemie* **2000**, 112, 1716.
- [91] B. H. Arison, J. L. Beck, *Tetrahedron* **1973**, 29, 2743.
- [92] F. Minisci\*, *Synthesis* **1973**, 1.
- [93] F. Minisci, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 165.
- [94] S. Lucien, *Angewandte Chemie* **1983**, 95, 368.
- [95] J.-L. Bougeois, L. Stella, J.-M. Surzur, *Tetrahedron Letters* **1981**, 22, 61.
- [96] R. S. Neale, N. L. Marcus, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3273.
- [97] J. Jander, K. Knuth, K. U. Trommsdorff, *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **1972**, 394, 225.
- [98] J. Jander, K. Knuth, W. Renz, *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* **1972**, 392, 143.
- [99] C. F. Hammer, S. R. Heller, J. H. Craig, *Tetrahedron* **1972**, 28, 239.
- [100] J. Cossy, C. Dumas, D. G. Pardo, *European Journal of Organic Chemistry* **1999**, 1693.
- [101] C. Yves, *Angewandte Chemie* **2006**, 118, 3824.
- [102] R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7117.
- [103] H. G. Robert, *Angewandte Chemie* **2006**, 118, 3845.
- [104] R. S. Richard, *Angewandte Chemie* **2006**, 118, 3832.
- [105] M. Zaidlewicz, M. Krzeminski, *Science of Synthesis* **2004**, 6, 1142.
- [106] C. Rudolf, *Angewandte Chemie* **1975**, 87, 765.
- [107] S. G. VanOrnum, R. M. Champeau, R. Pariza, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2990.
- [108] S. Caron, R. W. Dugger, S. G. Ruggeri, J. A. Ragan, D. H. B. Ripin, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2943.
- [109] K. Pors, S. D. Shnyder, P. H. Teesdale-Spittle, J. A. Hartley, M. Zloh, M. Searcey, L. H. Patterson, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7013.
- [110] R. S. Coleman, R. L. Woodward, A. M. Hayes, E. A. Crane, A. Artese, F. Ortuso, S. Alcaro, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1891.
- [111] R. S. Coleman\*, *Synlett* **1998**, 1031.
- [112] S. Alcaro, F. Ortuso, R. S. Coleman, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 861.
- [113] S. Alcaro, F. Ortuso, R. S. Coleman, *J. Chem. Inf. Model.* **2005**, 45, 602.
- [114] G. T. Kelly, C. Liu, R. Smith Iii, R. S. Coleman, C. M. H. Watanabe, *Chemistry & Biology* **2006**, 13, 485.
- [115] C. Liu, G. T. Kelly, C. M. H. Watanabe, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1065.
- [116] M.-H. David-Cordonnier, M. Casely-Hayford, M. Kouach, G. Briand, L. H. Patterson, C. Bailly, M. Searcey, *ChemBioChem* **2006**, 7, 1658.
- [117] H. Zang, K. S. Gates, *Biochemistry* **2000**, 39, 14968.
- [118] T. J. Hodgkinson, L. R. Kelland, M. Shipman, F. Suzenet, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2000**, 10, 239.
- [119] J. R. Rachele, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2898.

- [120] A. Pingoud, M. Fuxreiter, V. Pingoud, W. Wende, *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)* **2005**, *62*, 685.
- [121] S. Alcaro, R. S. Coleman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4620.
- [122] N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645.
- [123] R. C. Bernotas, G. Papandreou, J. Urbach, B. Ganem, *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 3393.
- [124] T. W. Miller, B. H. Arison, G. Albers-Schonberg, *Biotechnology and Bioengineering* **1973**, *15*, 1075.
- [125] T. Iwasa, H. Yamamoto, M. Shibata, *Journal of Antibiotics* **1970**, *23*, 595.
- [126] P. A. Fowler, A. H. Haines, R. J. K. Taylor, E. J. T. Chrystal, M. B. Gravestock, *Carbohydrate Research* **1993**, *246*, 377.
- [127] A. V. Bruno Bernet, *Helvetica Chimica Acta* **1979**, *62*, 2411.
- [128] A. V. Bruno Bernet, *Helvetica Chimica Acta* **1979**, *62*, 2400.
- [129] A. V. Bruno Bernet, *Helvetica Chimica Acta* **1979**, *62*, 1990.
- [130] P. Skaanderup, C. S. Poulsen, L. Hyltoft, M. Jørgensen, R. Madsen, *Synthesis* **2002**.
- [131] L. Hyltoft, R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8444.
- [132] J. Uenishi, H. Ohmiya, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7011.
- [133] M. Schmeichel, H. Redlich, *Synthesis* **1996**, 1002.
- [134] G. Cainelli, D. Giacomini, E. Mezzina, M. Panunzio, P. Zarantonello, *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 2967.
- [135] A. Mehta, N. Zitzmann, P. M. Rudd, T. M. Block, R. A. Dwek, *FEBS Letters* **1998**, *430*, 17.
- [136] G. R. Pettit, R. B. Von Dreele, D. L. Herald, M. T. Edgar, H. B. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6742.
- [137] R. Von, *Acta Crystallographica Section B* **1981**, *37*, 93.
- [138] F. Emil, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1907**, *40*, 1501.
- [139] S. Ley\*, J. Norman, W. Griffith, S. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639.
- [140] J. Podlech, *Science of Synthesis* **2006**, *25*, 28.
- [141] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651.
- [142] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C. K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6676.
- [143] P. Knochel, *Science of Synthesis* **2003**, *3*, 72.
- [144] E. W. Colvin, *Silicon Reagents in Organic Synthesis*, Academic: London, **1988**.
- [145] S. Kobayashi, K. Manabe, H. Ishitani, J.-I. Matsuo, *Science of Synthesis* **2001**, *4*, 336.

## 9 Datenanhang: Kristallstrukturen

Table 1. Crystal Data and Details of Data Collection

## Name of the Compound

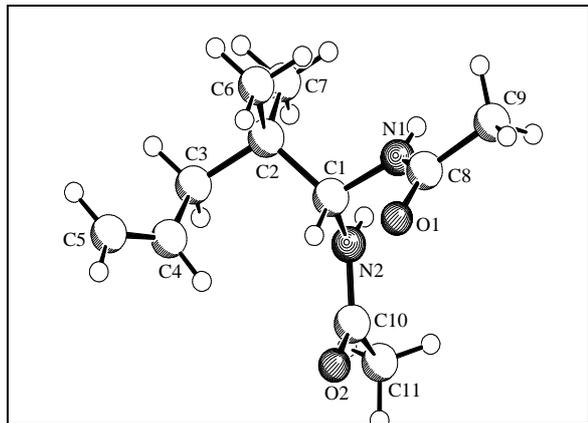
3654.GOT

[ROE 2]

## Structure solved by

Roland Fröhlich

## Structural Formula



SCHAKAL

## Chemical Formula

 $C_{11}H_{20}N_2O_2$ 

## Cell Constants with Standard Deviations

$a$  [Å] = 9.312(1)  
 $b$  [Å] = 10.790(1)  
 $c$  [Å] = 12.658(1)  
 $\alpha$  [°] = 90.00  
 $\beta$  [°] = 90.00  
 $\gamma$  [°] = 90.00  
 $V$  [Å<sup>3</sup>] = 1271.8(2)  
 $T$  [°C] = -75

## Molecular Weight

 $M_r = 212.29$  g/mol

## Crystal Colour

colourless

## Crystal Size

0.40 x 0.10 x 0.08 mm

## Molecules per Unit Cell

 $Z = 4$ 

## Calculated

 $D_{\text{calcd}} = 1.109$  g/cm<sup>3</sup>

## Density

 $F(000) = 464$  e

## Crystal System

orthorhombic

## Space

Pna2<sub>1</sub> (No. 33)

## GroupReflections Used for Cell Param.

CCD data collection

## Wavelength

 $\lambda = 0.71073$  Å

## Monochromator/Filter

graphite

 $[(\sin\theta)/\lambda]_{\text{max}} = 0.67$  Å<sup>-1</sup>

## Absorption Coefficient

 $\mu = 0.76$  cm<sup>-1</sup>

## Method of Absorption Correction

SORTAV

## Absorption Correction

min: 97.0 % max: 99.4 %

## Total No. of Reflections Collected

8143

## Data Measured

±h ±k ±l

## No. of Independent Reflections

2737

## Internal Consistency

 $R_{\text{av}} = 0.042$ 

## No. of Observed Reflections

2162

## No. of Refined Parameters

144

 $R = 0.058$  $R_w^2 = 0.156$ 

## Error of Fit

1.042

## Final Maximum Shift/Error

0.000

## Final Difference Fourier

 $\rho = 0.29$  (-0.28) eÅ<sup>-3</sup>

## Enantiopol Parameter

-1(2)

## Datenanhang

---

**Table 1.** Crystal data and structure refinement for GOT3654.

Identification code	GOT3654
Empirical formula	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Formula weight	212.29
Temperature	198(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, Pna2 <sub>1</sub> (No.33)
Unit cell dimensions	a = 9.312(1) Å b = 10.790(1) Å c = 12.658(1) Å
Volume	1271.8(2) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.109 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.076 mm <sup>-1</sup>
F(000)	464
Crystal size	0.40 x 0.10 x 0.08 mm
Theta range for data collection	2.89 to 28.23°.
Limiting indices	-9<=h<=12, -14<=k<=12, -13<=l<=16
Reflections collected / unique	8143 / 2737 [R(int) = 0.0420]
Completeness to theta = 28.23	97.6 %
Max. and min. transmission	0.9939 and 0.9701
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2737 / 1 / 144
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.042
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0584, wR <sup>2</sup> = 0.1558
R indices (all data)	R1 = 0.0801, wR <sup>2</sup> = 0.1709
Absolute structure parameter	-1(2)
Largest diff. peak and hole	0.286 and -0.280 eÅ <sup>-3</sup>

## Datenanhang

---

**Table 2.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for GOT3654. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	9186(2)	8164(2)	2768(2)	48(1)
O(2)	9067(2)	8066(2)	5809(2)	50(1)
N(1)	11233(3)	7326(2)	3414(2)	33(1)
N(2)	11083(2)	7092(2)	5284(2)	31(1)
C(1)	10534(2)	6659(2)	4269(2)	28(1)
C(2)	10665(3)	5238(2)	4143(2)	36(1)
C(3)	9682(5)	4587(3)	4956(3)	60(1)
C(4)	8129(5)	4887(4)	4863(4)	81(2)
C(5)	7101(6)	4138(5)	4643(6)	112(2)
C(6)	10201(4)	4880(3)	3019(3)	48(1)
C(7)	12230(3)	4800(3)	4298(4)	53(1)
C(8)	10489(3)	8014(3)	2715(2)	33(1)
C(9)	11352(3)	8600(3)	1846(3)	48(1)
C(10)	10331(3)	7802(2)	5944(2)	32(1)
C(11)	11118(3)	8284(3)	6900(2)	40(1)

**Table 3.** Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ] for GOT3654.

O(1)-C(8)	1.226(3)
O(2)-C(10)	1.223(3)
N(1)-C(8)	1.347(4)
N(1)-C(1)	1.454(4)
N(2)-C(10)	1.333(4)
N(2)-C(1)	1.460(4)
C(1)-C(2)	1.546(3)
C(2)-C(6)	1.537(4)
C(2)-C(7)	1.544(4)
C(2)-C(3)	1.546(4)
C(3)-C(4)	1.486(7)
C(4)-C(5)	1.284(6)
C(8)-C(9)	1.502(4)
C(10)-C(11)	1.507(4)
C(8)-N(1)-C(1)	122.1(2)
C(10)-N(2)-C(1)	123.5(2)
N(1)-C(1)-N(2)	109.90(19)
N(1)-C(1)-C(2)	112.3(2)
N(2)-C(1)-C(2)	112.3(2)
C(6)-C(2)-C(7)	107.8(3)
C(6)-C(2)-C(3)	109.6(3)
C(7)-C(2)-C(3)	109.6(3)
C(6)-C(2)-C(1)	108.8(2)
C(7)-C(2)-C(1)	111.4(2)
C(3)-C(2)-C(1)	109.6(2)
C(4)-C(3)-C(2)	115.1(3)
C(5)-C(4)-C(3)	127.3(4)
O(1)-C(8)-N(1)	123.1(3)
O(1)-C(8)-C(9)	121.0(3)
N(1)-C(8)-C(9)	116.0(2)
O(2)-C(10)-N(2)	123.5(3)
O(2)-C(10)-C(11)	120.1(2)
N(2)-C(10)-C(11)	116.5(2)

## Datenanhang

**Table 4.** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for GOT3654. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  
 $-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	28(1)	69(1)	46(1)	19(1)	2(1)	4(1)
O(2)	28(1)	71(2)	52(2)	-20(1)	-3(1)	5(1)
N(1)	22(1)	42(1)	34(1)	7(1)	5(1)	-1(1)
N(2)	25(1)	41(1)	26(1)	-4(1)	-4(1)	1(1)
C(1)	25(1)	38(1)	22(1)	3(1)	1(1)	-2(1)
C(2)	45(1)	35(1)	28(2)	-1(1)	1(1)	-1(1)
C(3)	98(3)	42(2)	39(2)	1(2)	18(2)	-18(2)
C(4)	88(3)	44(2)	111(4)	-7(2)	64(3)	-19(2)
C(5)	83(3)	64(3)	189(8)	-6(3)	29(4)	-18(2)
C(6)	57(2)	49(2)	38(2)	-11(2)	-4(1)	-1(1)
C(7)	65(2)	40(2)	53(2)	4(2)	-8(2)	15(1)
C(8)	27(1)	42(1)	31(1)	4(1)	0(1)	-2(1)
C(9)	36(1)	65(2)	43(2)	21(2)	4(1)	-3(1)
C(10)	29(1)	36(1)	29(1)	-3(1)	0(1)	-5(1)
C(11)	39(2)	48(2)	33(2)	-9(1)	-4(1)	-5(1)

**Table 5.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for GOT3654.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	11980(50)	7270(30)	3290(30)	45(10)
H(2A)	12020(40)	6950(30)	5420(30)	40(8)
H(1B)	9489	6870	4242	34
H(3A)	9803	3680	4879	71
H(3B)	10009	4815	5675	71
H(4A)	7869	5727	4980	97
H(5A)	7299	3286	4519	135
H(5B)	6142	4435	4605	135
H(6A)	10283	3981	2930	72
H(6B)	10822	5298	2505	72
H(6C)	9202	5133	2905	72
H(7A)	12279	3899	4210	79
H(7B)	12555	5022	5010	79
H(7C)	12848	5201	3773	79
H(9A)	10714	9077	1384	71
H(9B)	11832	7953	1434	71
H(9C)	12074	9154	2154	71
H(11A)	10463	8782	7332	60
H(11B)	11929	8797	6672	60
H(11C)	11475	7584	7319	60

## Molekülstruktur von 31

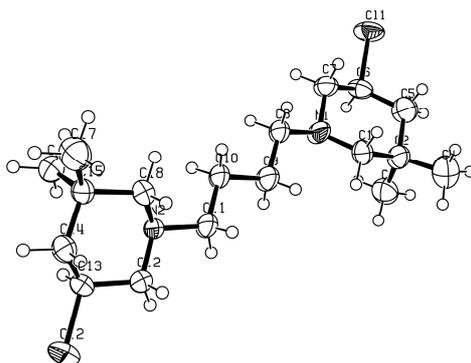


Table 1. Crystal data and structure refinement for goet013t.

Identification code	goet013t
Empirical formula	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>
Formula weight	349.37
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P2(1)/n
Unit cell dimensions	a = 13.509(3) Å    alpha = 90 deg. b = 8.0947(16) Å    beta = 100.02(3) deg. c = 18.739(4) Å    gamma = 90 deg.
Volume	2017.9(7) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.150 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.322 mm <sup>-1</sup>
F(000)	760
Crystal size	0.28 x 0.20 x 0.12 mm
Theta range for data collection	2.75 to 26.00 deg.
Limiting indices	-16<=h<=15, -9<=k<=9, -23<=l<=22
Reflections collected / unique	14396 / 3797 [R(int) = 0.0781]
Completeness to theta = 26.00	96.0 %
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.9624 and 0.9153
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3797 / 0 / 234
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.989
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0574, wR2 = 0.1422
R indices (all data)	R1 = 0.0972, wR2 = 0.1605
Largest diff. peak and hole	0.422 and -0.276 e.Å <sup>-3</sup>

## Datenanhang

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for goet013t.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	11816(2)	6146(4)	1578(2)	42(1)
C(111)	11824(9)	5735(14)	1032(9)	26(4)
C(2)	12881(2)	6619(3)	1447(2)	51(1)
C(3)	13243(3)	5633(4)	876(2)	65(1)
C(4)	13566(3)	6313(5)	2167(2)	74(1)
C(5)	12874(2)	8477(4)	1281(2)	65(1)
C(6)	12043(3)	8950(4)	697(3)	45(1)
C(666)	12058(14)	9171(17)	1189(12)	37(4)
C(7)	11032(2)	8357(3)	855(2)	48(1)
C(8)	10054(2)	6004(3)	1041(2)	42(1)
C(9)	9959(2)	4191(3)	1199(2)	55(1)
C(10)	8873(2)	3667(3)	1155(2)	47(1)
C(11)	8773(2)	1872(3)	1353(2)	49(1)
C(12)	7731(2)	-542(3)	1291(2)	47(1)
C(13)	6682(2)	-1172(3)	1017(2)	46(1)
C(14)	5928(2)	-389(3)	1415(2)	49(1)
C(15)	5974(2)	1503(3)	1382(2)	40(1)
C(16)	5564(2)	2137(4)	629(2)	55(1)
C(17)	5371(3)	2243(4)	1923(2)	67(1)
C(18)	7080(2)	2032(3)	1617(2)	41(1)
Cl(1)	11965(3)	11207(3)	601(2)	63(1)
Cl(11)	12115(17)	11120(20)	853(13)	105(7)
Cl(2)	6657(1)	-3382(1)	1135(1)	83(1)
N(1)	11059(2)	6582(3)	989(2)	54(1)
N(2)	7741(1)	1245(2)	1189(1)	39(1)

Table 3. Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [deg] for goet013t.

C(1)-N(1)	1.413(4)
C(1)-C(2)	1.548(4)
C(111)-N(1)	1.231(13)
C(111)-C(2)	1.664(12)
C(2)-C(3)	1.484(5)
C(2)-C(4)	1.518(5)
C(2)-C(5)	1.535(4)
C(5)-C(666)	1.223(18)
C(5)-C(6)	1.475(5)
C(6)-C(7)	1.524(5)
C(6)-Cl(1)	1.837(4)
C(666)-C(7)	1.563(19)
C(666)-Cl(11)	1.70(2)
C(7)-N(1)	1.458(3)
C(8)-N(1)	1.455(3)
C(8)-C(9)	1.507(4)
C(9)-C(10)	1.516(4)
C(10)-C(11)	1.511(4)
C(11)-N(2)	1.466(3)
C(12)-N(2)	1.459(3)

## Datenanhang

---

C(12)-C(13)	1.510(4)
C(13)-C(14)	1.503(4)
C(13)-Cl(2)	1.804(3)
C(14)-C(15)	1.534(3)
C(15)-C(16)	1.514(4)
C(15)-C(17)	1.529(5)
C(15)-C(18)	1.543(3)
C(18)-N(2)	1.446(4)
N(1)-C(1)-C(2)	112.4(3)
N(1)-C(111)-C(2)	115.7(9)
C(3)-C(2)-C(4)	109.1(3)
C(3)-C(2)-C(5)	111.8(3)
C(4)-C(2)-C(5)	108.7(3)
C(3)-C(2)-C(1)	114.3(3)
C(4)-C(2)-C(1)	105.0(3)
C(5)-C(2)-C(1)	107.5(2)
C(3)-C(2)-C(111)	78.2(6)
C(4)-C(2)-C(111)	133.3(6)
C(5)-C(2)-C(111)	110.6(5)
C(1)-C(2)-C(111)	39.0(6)
C(666)-C(5)-C(6)	39.2(9)
C(666)-C(5)-C(2)	116.9(7)
C(6)-C(5)-C(2)	112.5(3)
C(5)-C(6)-C(7)	111.5(4)
C(5)-C(6)-Cl(1)	110.8(3)
C(7)-C(6)-Cl(1)	107.1(3)
C(5)-C(666)-C(7)	125.2(12)
C(5)-C(666)-Cl(11)	112.3(13)
C(7)-C(666)-Cl(11)	109.6(13)
N(1)-C(7)-C(6)	110.3(2)
N(1)-C(7)-C(666)	110.6(6)
C(6)-C(7)-C(666)	35.3(7)
N(1)-C(8)-C(9)	116.0(2)
C(8)-C(9)-C(10)	112.1(2)
C(11)-C(10)-C(9)	112.5(2)
N(2)-C(11)-C(10)	113.8(2)
N(2)-C(12)-C(13)	108.6(2)
C(14)-C(13)-C(12)	111.5(2)
C(14)-C(13)-Cl(2)	109.2(2)
C(12)-C(13)-Cl(2)	109.27(18)
C(13)-C(14)-C(15)	111.4(2)
C(16)-C(15)-C(17)	109.6(3)
C(16)-C(15)-C(14)	111.4(2)
C(17)-C(15)-C(14)	109.5(3)
C(16)-C(15)-C(18)	110.6(2)
C(17)-C(15)-C(18)	107.7(2)
C(14)-C(15)-C(18)	108.0(2)
N(2)-C(18)-C(15)	112.3(2)
C(111)-N(1)-C(1)	47.5(8)
C(111)-N(1)-C(8)	126.8(6)
C(1)-N(1)-C(8)	115.1(3)
C(111)-N(1)-C(7)	123.8(6)
C(1)-N(1)-C(7)	111.9(2)
C(8)-N(1)-C(7)	109.5(2)
C(18)-N(2)-C(12)	110.1(2)
C(18)-N(2)-C(11)	112.8(2)
C(12)-N(2)-C(11)	110.21(19)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

## Datenanhang

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for goet013t.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	37(2)	48(2)	40(2)	1(2)	7(2)	-8(1)
C(111)	20(6)	21(6)	39(11)	-8(5)	12(6)	-8(4)
C(2)	33(1)	45(2)	75(2)	7(1)	5(1)	-7(1)
C(3)	73(2)	50(2)	70(2)	6(2)	2(2)	-9(2)
C(4)	67(2)	84(3)	69(2)	2(2)	4(2)	-12(2)
C(5)	41(2)	51(2)	104(3)	5(2)	11(2)	-14(1)
C(6)	49(2)	30(2)	60(3)	-1(2)	20(2)	-3(1)
C(666)	63(11)	25(7)	35(12)	4(7)	38(9)	-8(6)
C(7)	39(1)	34(1)	70(2)	4(1)	11(1)	1(1)
C(8)	29(1)	41(1)	54(2)	2(1)	5(1)	-3(1)
C(9)	29(1)	44(2)	89(3)	9(2)	6(2)	-4(1)
C(10)	28(1)	40(1)	69(2)	4(1)	-1(1)	-4(1)
C(11)	27(1)	41(1)	74(2)	7(1)	0(1)	-3(1)
C(12)	37(1)	33(1)	66(2)	4(1)	-5(1)	0(1)
C(13)	41(1)	28(1)	66(2)	3(1)	1(1)	-5(1)
C(14)	37(1)	42(2)	67(2)	6(1)	9(1)	-11(1)
C(15)	31(1)	39(1)	52(2)	-2(1)	9(1)	-4(1)
C(16)	47(2)	46(2)	67(2)	4(1)	-4(2)	1(1)
C(17)	56(2)	69(2)	81(3)	-15(2)	25(2)	-9(2)
C(18)	37(1)	38(1)	48(2)	-3(1)	4(1)	-7(1)
Cl(1)	70(1)	28(1)	97(1)	6(1)	26(1)	-1(1)
Cl(11)	81(8)	42(4)	195(19)	52(8)	34(10)	-1(4)
Cl(2)	72(1)	28(1)	143(1)	2(1)	-1(1)	-8(1)
N(1)	26(1)	39(1)	94(2)	13(1)	4(1)	-3(1)
N(2)	25(1)	29(1)	60(2)	0(1)	2(1)	-2(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for goet013t.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	11790	4940	1660	50
H(1B)	11683	6709	2020	50
H(11C)	11911	5425	536	31
H(11D)	11721	4702	1293	31
H(3A)	13950	5892	873	98
H(3B)	12841	5902	403	98
H(3C)	13175	4454	976	98
H(4A)	13589	5127	2273	111
H(4B)	13307	6906	2552	111
H(4C)	14244	6709	2141	111
H(5A)	12813	9100	1726	78
H(5B)	13521	8785	1138	78
H(6)	12161	8455	230	54
H(666)	11960(130)	9400(200)	1700(100)	45
H(7A)	10873	8944	1284	57
H(7B)	10498	8613	437	57

## Datenanhang

H(8A)	9603	6257	578	50
H(8B)	9810	6641	1426	50
H(9A)	10335	3948	1690	65
H(9B)	10266	3539	847	65
H(10A)	8556	4364	1487	56
H(10B)	8507	3854	656	56
H(11A)	9201	1198	1087	58
H(11B)	9028	1733	1877	58
H(12A)	7934	-813	1811	56
H(12B)	8213	-1072	1020	56
H(13)	6495	-910	489	55
H(14A)	6062	-750	1927	58
H(14B)	5244	-765	1198	58
H(16A)	5946	1653	282	82
H(16B)	5624	3343	621	82
H(16C)	4854	1825	496	82
H(17A)	5414	3451	1910	101
H(17B)	5646	1849	2412	101
H(17C)	4666	1903	1794	101
H(18A)	7130	3245	1569	50
H(18B)	7302	1746	2134	50

## Molekülstruktur von 46

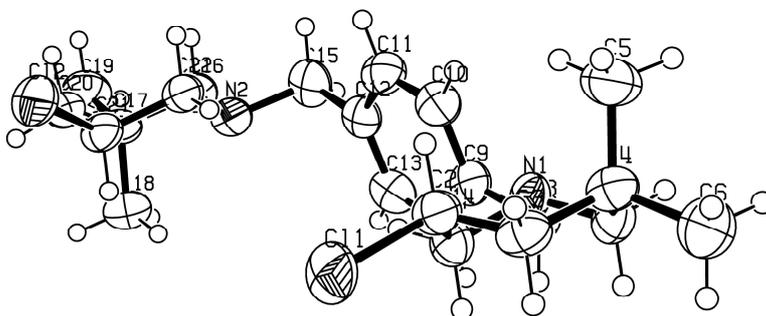


Table 1. Crystal data and structure refinement for goet010r.

Identification code	goet010r	
Empirical formula	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	
Formula weight	397.41	
Temperature	193(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system, space group	monoclinic, P2(1)/c	
Unit cell dimensions	a = 14.636(3) Å	alpha = 90 deg.
	b = 18.411(4) Å	beta = 96.77(3) deg.
	c = 8.4770(17) Å	gamma = 90 deg.
Volume	2268.4(8) Å <sup>3</sup>	

## Datenanhang

---

Z, Calculated density	4, 1.164 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.294 mm <sup>-1</sup>
F(000)	856
Crystal size	0.60 x 0.24 x 0.12 mm
Theta range for data collection	2.62 to 26.13 deg.
Limiting indices	-17<=h<=17, -22<=k<=20, -10<=l<=10
Reflections collected / unique	16106 / 4163 [R(int) = 0.0759]
Completeness to theta = 26.13	92.1 %
Max. and min. transmission	0.9655 and 0.8432
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4163 / 0 / 239
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.096
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0631, wR2 = 0.1884
R indices (all data)	R1 = 0.1024, wR2 = 0.2037
Largest diff. peak and hole	0.219 and -0.285 e.A <sup>-3</sup>

Table 2. Atomic coordinates ( x 10<sup>4</sup>) and equivalent isotropic displacement parameters (A<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) for goet010r. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	5734(3)	11246(2)	8751(4)	49(1)
C(2)	5067(3)	11189(2)	9972(4)	50(1)
C(3)	4194(3)	11606(2)	9466(5)	52(1)
C(4)	3748(3)	11353(2)	7845(5)	51(1)
C(5)	3352(4)	10586(2)	7907(6)	68(1)
C(6)	2976(4)	11885(3)	7233(7)	72(1)
C(7)	4479(3)	11380(2)	6688(4)	51(1)
C(8)	5937(4)	10946(3)	6058(5)	58(1)
C(9)	6700(3)	10395(2)	6373(4)	48(1)
C(10)	6532(3)	9714(2)	6989(5)	53(1)
C(11)	7222(3)	9195(2)	7154(5)	54(1)
C(12)	8088(3)	9331(2)	6722(4)	48(1)
C(13)	8246(3)	10011(2)	6111(5)	55(1)
C(14)	7569(3)	10534(2)	5939(5)	52(1)
C(15)	8822(4)	8752(3)	6844(5)	59(1)
C(16)	10335(3)	8385(2)	7953(5)	52(1)
C(17)	11157(3)	8513(2)	9156(5)	51(1)
C(18)	11613(4)	9245(2)	8879(6)	63(1)
C(19)	11863(4)	7906(3)	9045(7)	72(1)
C(20)	10850(3)	8479(2)	10832(5)	54(1)
C(21)	10025(3)	8975(2)	10949(4)	50(1)
C(22)	9246(3)	8800(2)	9668(4)	48(1)

## Datenanhang

---

Cl(1)	5619(1)	11543(1)	11848(1)	71(1)
Cl(2)	9609(1)	8844(1)	12852(1)	70(1)
N(1)	5291(3)	10956(2)	7247(3)	48(1)
N(2)	9582(3)	8887(2)	8117(4)	48(1)

---

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for goet010r.

---

C(1)-N(1)	1.461(5)
C(1)-C(2)	1.508(6)
C(2)-C(3)	1.508(6)
C(2)-Cl(1)	1.818(4)
C(3)-C(4)	1.523(6)
C(4)-C(5)	1.528(6)
C(4)-C(7)	1.535(6)
C(4)-C(6)	1.538(7)
C(7)-N(1)	1.454(5)
C(8)-N(1)	1.461(5)
C(8)-C(9)	1.509(6)
C(9)-C(14)	1.390(6)
C(9)-C(10)	1.392(6)
C(10)-C(11)	1.386(6)
C(11)-C(12)	1.383(6)
C(12)-C(13)	1.384(6)
C(12)-C(15)	1.509(6)
C(13)-C(14)	1.377(6)
C(15)-N(2)	1.477(6)
C(16)-N(2)	1.457(5)
C(16)-C(17)	1.502(6)
C(17)-C(19)	1.533(6)
C(17)-C(18)	1.533(6)
C(17)-C(20)	1.541(6)
C(20)-C(21)	1.526(6)
C(21)-C(22)	1.514(6)
C(21)-Cl(2)	1.807(4)
C(22)-N(2)	1.466(5)
N(1)-C(1)-C(2)	108.5(4)
C(3)-C(2)-C(1)	111.4(3)
C(3)-C(2)-Cl(1)	110.0(3)
C(1)-C(2)-Cl(1)	108.6(3)
C(2)-C(3)-C(4)	111.1(3)
C(3)-C(4)-C(5)	112.0(4)
C(3)-C(4)-C(7)	108.0(4)
C(5)-C(4)-C(7)	110.3(4)
C(3)-C(4)-C(6)	109.2(4)
C(5)-C(4)-C(6)	109.5(4)
C(7)-C(4)-C(6)	107.7(4)
N(1)-C(7)-C(4)	112.3(3)
N(1)-C(8)-C(9)	114.3(3)
C(14)-C(9)-C(10)	118.2(4)
C(14)-C(9)-C(8)	120.7(4)
C(10)-C(9)-C(8)	120.9(4)
C(11)-C(10)-C(9)	120.0(4)
C(12)-C(11)-C(10)	121.9(4)
C(11)-C(12)-C(13)	117.5(4)
C(11)-C(12)-C(15)	121.4(4)
C(13)-C(12)-C(15)	121.0(4)
C(14)-C(13)-C(12)	121.5(4)
C(13)-C(14)-C(9)	120.9(4)

## Datenanhang

N(2)-C(15)-C(12)	113.6(3)
N(2)-C(16)-C(17)	112.9(3)
C(16)-C(17)-C(19)	109.6(4)
C(16)-C(17)-C(18)	111.3(4)
C(19)-C(17)-C(18)	108.8(4)
C(16)-C(17)-C(20)	108.8(4)
C(19)-C(17)-C(20)	107.4(4)
C(18)-C(17)-C(20)	110.9(3)
C(21)-C(20)-C(17)	110.8(3)
C(22)-C(21)-C(20)	111.2(3)
C(22)-C(21)-Cl(2)	107.9(3)
C(20)-C(21)-Cl(2)	109.3(3)
N(2)-C(22)-C(21)	108.4(3)
C(7)-N(1)-C(8)	110.7(3)
C(7)-N(1)-C(1)	110.5(3)
C(8)-N(1)-C(1)	110.5(4)
C(16)-N(2)-C(22)	110.7(3)
C(16)-N(2)-C(15)	109.7(3)
C(22)-N(2)-C(15)	109.5(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for goet010r.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	56(3)	50(2)	40(2)	-2(2)	2(2)	1(2)
C(2)	76(3)	42(2)	33(2)	-3(2)	6(2)	-5(2)
C(3)	68(3)	41(2)	49(2)	-3(2)	15(2)	1(2)
C(4)	59(3)	41(2)	54(2)	0(2)	9(2)	0(2)
C(5)	69(4)	54(3)	82(3)	-4(2)	7(3)	-11(2)
C(6)	62(4)	70(3)	85(3)	0(3)	5(3)	11(3)
C(7)	62(3)	50(2)	39(2)	3(2)	2(2)	5(2)
C(8)	71(4)	66(3)	38(2)	5(2)	9(2)	13(2)
C(9)	59(3)	55(2)	30(2)	-2(2)	8(2)	0(2)
C(10)	53(3)	63(3)	43(2)	2(2)	13(2)	-5(2)
C(11)	65(3)	53(2)	45(2)	3(2)	11(2)	-3(2)
C(12)	57(3)	54(2)	32(2)	-10(2)	7(2)	1(2)
C(13)	55(3)	65(3)	47(2)	-10(2)	16(2)	-11(2)
C(14)	65(3)	52(2)	42(2)	-3(2)	13(2)	-6(2)
C(15)	72(4)	67(3)	40(2)	-14(2)	10(2)	7(2)
C(16)	61(3)	47(2)	48(2)	-7(2)	14(2)	4(2)
C(17)	60(3)	39(2)	57(2)	-7(2)	12(2)	0(2)
C(18)	67(4)	52(3)	72(3)	4(2)	18(3)	-5(2)
C(19)	73(4)	55(3)	88(3)	-12(2)	9(3)	8(3)
C(20)	67(3)	41(2)	53(2)	3(2)	1(2)	-1(2)
C(21)	70(3)	45(2)	37(2)	2(2)	14(2)	-4(2)
C(22)	64(3)	41(2)	39(2)	-2(2)	10(2)	-1(2)
Cl(1)	103(1)	74(1)	35(1)	-8(1)	1(1)	7(1)
Cl(2)	93(1)	81(1)	38(1)	6(1)	17(1)	-8(1)
N(1)	59(3)	55(2)	31(2)	2(1)	2(2)	5(2)
N(2)	58(3)	45(2)	41(2)	-6(1)	13(2)	3(2)

## Datenanhang

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for goet010r.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	5909	11759	8616	59
H(1B)	6299	10965	9103	59
H(2)	4910	10666	10113	61
H(3A)	4336	12130	9419	62
H(3B)	3758	11536	10261	62
H(5A)	3856	10237	8130	102
H(5B)	2999	10470	6883	102
H(5C)	2948	10561	8748	102
H(6A)	2492	11872	7939	108
H(6B)	2717	11744	6158	108
H(6C)	3227	12377	7212	108
H(7A)	4209	11191	5641	61
H(7B)	4661	11891	6543	61
H(8A)	6214	11435	6007	70
H(8B)	5592	10844	5006	70
H(10)	5944	9604	7296	63
H(11)	7097	8732	7576	65
H(13)	8835	10119	5804	66
H(14)	7699	10996	5518	63
H(15A)	8536	8278	7039	71
H(15B)	9078	8719	5816	71
H(16A)	10522	8433	6874	62
H(16B)	10114	7881	8069	62
H(18A)	11925	9216	7920	95
H(18B)	12062	9361	9794	95
H(18C)	11142	9626	8745	95
H(19A)	11592	7439	9293	108
H(19B)	12409	8000	9803	108
H(19C)	12040	7890	7965	108
H(20A)	10683	7973	11072	65
H(20B)	11366	8630	11626	65
H(21)	10216	9493	10843	60
H(22A)	9034	8295	9795	57
H(22B)	8721	9131	9752	57

## Danksagung

Allen Freunden, Mannschaftskollegen und Mitarbeitern die mich auf dem Weg bei der Erstellung dieser Arbeit begleitet haben, möchte ich herzlich danken. Ein besonderer Dank gilt dabei meine Kollegen (Magda, Franka, Samuel, Gawas, Max, Udo, Steffen, Ivo, Meikel und natürlich Kai) aus der Arbeitsgruppe Göttlich die neben der tollen Atmosphäre im Laboralltag auch in der Freizeit zu einem wichtigen Punkt meines Lebens geworden sind. Ganz besonders danken möchte ich hierbei meinem langjährigen Laborkollegen Kai, mit dem ich nicht nur in Süddeutschland den Biber jagte, sondern auch bei fachlichen Gesprächen und sportlichen Wettbewerben einen „ebenbürtigen Gegner“ sowie Freund gefunden habe.

Den beiden auszubildenden Chemielaboranten Steffen (wo kein Schnee liegt, kann gelaufen werden) und Meikel gilt ein großes Dankeschön, sie haben mich bei meinen Forschungsarbeiten tatkräftig unterstützt und mir hat es dabei sehr viel Freude gemacht ihnen den Laboralltag im theoretischen wie auch in der praktisch chemischen Arbeit zu vermitteln. In diesem Sinne möchte ich auch den Menschen danken, die mir während meines chemischen Werdeganges viele Kniffe und sehr nützliche Tipps gaben; Steve, Klaus, Christian und ganz besonders meinem Ausbilder Herbert Niewind, vielen vielen Dank.

Natürlich gilt mein Dank auch den analytischen Serviceabteilungen in Giessen und in Münster. Vor allem den NMR-Abteilungen von Herrn Dr. Bergander (und natürlich der lieben Karin) und Frau Dr. Hausmann, sowie den Abteilungen von Dr. Röcker und Dr. Luftmann. Für die Messungen der Röntgenstrukturanalysen danke ich Herrn Dr. Fröhlich und Herrn Koch sowie Christian für Lösung der Strukturdaten. Prof. Pingoud und seiner Arbeitsgruppe, insbesondere Jeanette Naumann und Wolfgang Wende danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der biochemischen Messungen.

Für den herzlichen Empfang bei meinem Forschungsaufenthalt in Tokyo danke ich Prof. Shibasaki und meiner Laborkollegin Makino san sowie dem Rest des Arbeitskreises.

Nicht zu vergessen sind die Personen, die die rechtzeitige Fertigstellung dieser Arbeit durch unermüdliches Korrekturlesen möglich machten: Ina, Andre', Udo, Kai und meine Mutter kennt nun auch detailliert meine Chemie...vielen Dank!

Ein ganz besonderer Dank geht an meinem Chef, Prof. Dr. Richard Göttlich. Er machte es möglich, dass ich überhaupt an einem Promotionsstudiengang teilnehmen konnte. Zudem möchte ich ihm für das interessante Thema dieser Arbeit und seine hervorragende Unterstützung, sowohl finanziell als auch während meines Japanaufenthalts danken.

Abschließend ein großer Dank an meine Familie, insbesondere meinen Eltern die mich während des ganzen Studiums unterstützten und motivierten.