

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**2-Azabicyclo[5.3.0]decane
und weitere Azasteroidanaloga
als neuartige Antimykotika**

Joachim C. Burbiel

aus

Straubing

2001

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Prof. Dr. F. Bracher betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, am 14. Mai 2001

.....
(Unterschrift des Autors)

Dissertation eingereicht am 14. Mai 2001

1. Gutachter Prof. Dr. F. Bracher

2. Gutachter Prof. Dr. E. Reimann

Mündliche Prüfung am 22.6. 2001

Die vorliegende Arbeit entstand in Zeit von April 1998 bis Mai 2001 am Institut für Pharmazie - Zentrum für Pharmaforschung der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. F. Bracher, dem hiermit für seine wohlwollende Förderung herzlich gedankt sei.

Ich danke Herrn Prof. Dr. E. Reimann für
die Übernahme des Korreferats.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei folgenden Personen bedanken, die mich während der Zeit dieser Arbeit unterstützt haben:

Allen Mitarbeitern des Arbeitskreises, besonders Herrn Dr. H. Poschenrieder für zahlreiche Anregungen und praktische Ratschläge und Herrn Apotheker A. Puzik, der mir 18 Monate lang ein angenehmer Laborkollege war.

Besonderen Dank auch an Frau S. Sproll, die als studentische Hilfskraft an dieser Arbeit mitgearbeitet hat und an Frau M. Klimt, »meiner TA«, deren eifriges Wirken im Labor die Erstellung dieser Arbeit deutlich beschleunigte.

Mein Dank geht auch an Herrn Dr. H. Lerche und sein Team für Hilfe und Anregungen, die weit über das bloße Anfertigen von NMR- und Massenspektren hinausging.

Herrn Dr. K. Polborn danke ich für die Anfertigung der Röntgenstruktur-Untersuchungen und Herrn Prof. Dr. W. Künkel und seinen Mitarbeitern vom Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung in Jena für die Durchführung der biologischen Prüfung.

Nicht unerwähnt bleiben soll mein lieber Freund und Kollege Herr Apotheker M. Faust, mit dem ich nun schon seit 9 Jahren gemeinsam den Untiefen der Pharmazie trotze.

Vielen Dank auch an alle meine Freunde und Verwandten, die mich in vielfältiger Weise unterstützt haben, besonders an meine liebe Freundin, Verlobte und Ehefrau Anja.

Meiner Frau Anja gewidmet

»Verstehst Du auch, was du liest?«
(Apostelgeschichte 8, 30b)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Pilzerkrankungen.....	1
1.2 Die Ergosterolbiosynthese und deren Inhibitoren.....	2
1.3 Azasteroide als Fungistatika.....	6
2. Themenstellung und Übersicht.....	11
2.1 Themenstellung	11
2.2 Die Ergostan-Reihe.....	12
2.3 Die Cholestan-Reihe.....	13
2.3.1 Grundlagen.....	13
2.3.2 Die Yamamoto-Umlagerung.....	13
2.3.3 Die Amidine.....	14
2.3.4 Die N-Alkylamine und Amide.....	15
2.3.5 exo-N-Derivate.....	15
2.3.6 Die Oximether.....	15
2.3.7 Sonstige Derivate.....	16
3. NMR-Analytik ausgewählter Produkte.....	17
3.1 Problemstellung.....	17
3.2 Eindimensionale Experimente.....	18
3.2.1 Übersicht.....	18
3.2.2 Das ¹ H-NMR-Spektrum des N-Methylamin-Derivats 15.....	22
3.2.3 Das ¹ H-NMR-Spektrum des Methylallylamin-Derivats 16.....	25
3.2.4 Das ¹ H-NMR-Spektrum von Windaus Oxim 7.....	27
3.2.5 Das ¹ H-NMR-Spektrum von Grundmanns Oxim 3.....	29
3.3 Zweidimensionale Experimente.....	32
3.3.1 Übersicht.....	32
3.3.2 2D-NMR-Spektroskopie des N-Methylamin-Derivats 15.....	32
3.3.3 2D-NMR-Spektroskopie des Methylallylamin-Derivats 16.....	40
3.3.4 2D-NMR-Spektroskopie von Windaus Oxim 7.....	46
3.3.5 2D-NMR-Spektroskopie von Grundmanns Oxim 3.....	51
4. Die Ergostan-Reihe.....	55
4.1 Die oxidative Spaltung von Vitamin D ₂	55
4.2 Die Darstellung von Grundmanns Oxim 3 und Lactam 4.....	58
5. Die Cholestan-Reihe.....	59
5.1 Die oxidative Spaltung von Vitamin D ₃	59
5.2 Die Darstellung von Windaus Oxim 7 und Windaus Lactam 8.....	62
5.3 Das unsubstituierte Amin 10.....	66
5.4 An der 3-Position substituierte Amine.....	68
5.4.1 Die Yamamoto-Reaktion.....	68
5.4.2 Das Oximmesylat.....	70
5.4.3 3-Methylderivate in der Cholestanreihe.....	71
5.4.4 Andere 3-monosubst. Verbindungen in der Cholestanreihe.....	75
5.4.5 Andere 3,3-disubstituierte Verbindungen in der Cholestanreihe.....	79
5.5 Amidine und deren Derivate.....	81
5.5.1 Grundlagen.....	81
5.5.2 Die synthetisierten Amidine.....	82
5.5.3 Das Benzimidazol 67 als Derivat des 3-Fluorphenylamidins 57.....	85
5.5.4 Die Umsetzung mit Benzhydrazid.....	87
5.5.5 Das Tetrazol-Derivat 72.....	88
5.6 Am Stickstoff substituierte Amine.....	89
5.6.1 Grundlagen.....	89

Inhaltsverzeichnis

5.6.2 Reaktionen und Produkte.....	91
5.7 Der Lactimether 27 und seine Derivate.....	95
6. 7-Amino-des-A,B-cholestan-Derivate.....	98
6.1 Übersicht.....	98
6.2 Oximether und ihre Derivate.....	98
6.2.1 Grundlagen.....	98
6.2.2 Synthesemöglichkeiten für Oximether.....	99
6.2.3 Die Darstellung und weitere Umsetzung einiger Oximether.....	100
6.3 Produkte, die durch die red. Amin. des Ketons 6 entstehen.....	102
6.4 Das Produkt der Friedländer-Kondensation.....	103
7. Testung auf biologische Aktivität.....	104
7.1 Thesen zu den Struktur-Wirkungs-Beziehungen.....	104
7.2 Die antimykotische Aktivität von 2-Azabicyclo[5.3.0]decanen.....	105
7.3 Der Einfluß der Position des Stickstoffs.....	105
7.4 Der Einfluß der Basizität des Stickstoffs.....	106
7.5 Der Einfluß von Substituenten.....	106
7.6 Die Testung auf antiproliferative Aktivität.....	108
8. Zusammenfassung.....	111
Experimenteller Teil.....	119
Allgemeine Angaben.....	119
Grundmanns Keton 2.....	120
Cetyltrimethylammoniumpermanganat (CTAP).....	121
Grundmanns Oxim 3.....	121
Grundmanns Lactam 4.....	123
Windaus Keton 6.....	124
Windaus Oxim 7.....	125
Windaus Lactam 8.....	127
Windaus Oximmesylat 9.....	128
Amin 10 aus Oxim 7.....	129
Amin 10 aus Lactam 8.....	130
4-Brombenzamid 11.....	131
4-Chlorbenzamid 12.....	133
BOC-Amin 13.....	134
N-Ethyllactam 14.....	135
N-Methylamin 15.....	136
Methylallylamin 16 mit Methylgrignard.....	137
Methylallylamin 16 mit Trimethylaluminium.....	138
Methylallylamin 16 mit Methylcerchlorid.....	138
β-Keton 20.....	140
2-(des-A,B-Cholestan-8-yliden)-ethanaloxim (22).....	141
(E)-2-(des-A,B-Cholestan-8-yliden)-ethannitril (23).....	142
Ethyliminoether 27.....	143
Methylamin 28 mit Trimethylaluminium.....	144
Methylamin 28 mit Methylgrignard.....	145
Methylimin 29.....	145
Homoallylamin 32.....	146
Ethylamin 36.....	147
Isopropylamin 37.....	149
Cyclohexylamin 38.....	150
Phenylethylamin 39.....	151
Amin-Cyanoborat-Komplex 46.....	152
(8S)-N-Methyl-8-amino-des-A,B-cholestan (47).....	153
(8S)-N-(2-Methylpropyl)-8-amino-des-A,B-cholestan (48).....	155
Benzylamin 49.....	156

Inhaltsverzeichnis

Diallylamin 50 mit Allylgrignard.....	157
Diallylamin 50 mit Triallylboran.....	158
Triallylboran.....	158
Allyl-Homoallylamin 53.....	159
Amidin 55.....	160
Phenylamidin 56.....	161
3-Fluorphenylamidin 57.....	162
4-Chlorphenylamidin 58.....	163
tert.-Butylamidin 59.....	164
Pyrrolidin-Amidin 60.....	165
Piperidin-Amidin 61.....	166
Dimethylpiperidin-Amidin 62.....	167
N-Methylpiperazin-Amidin 63.....	169
Morpholin-Amidin 64.....	170
cis-2,6-Dimethylmorpholin-Amidin 65.....	171
Benzylamidin 66.....	172
Benzimidazol-Derivat 67.....	173
tert.-Butylphenylamidin 68.....	175
Benzoylamidrazon 69.....	176
Triazol-Derivat 70.....	177
N''-Benzoylbendamidrazon (71).....	178
Tetrazol-Derivat 72/73.....	179
N-Ethylamin 74.....	181
N-Allylamin 75.....	182
N-Homoallylamin 76.....	183
N-Cyclohexylamin 77.....	184
N-Cyclohexylethylamin 78.....	185
N-Benzylamin 79.....	186
N-Phenylethylamin 80.....	187
N,N-Dimethylammonium-Iodid 82.....	188
Anthranilsäure-Derivat 83.....	189
Friedländer-Produkt 84.....	191
ortho-Aminobenzaldehyd.....	192
O-Ethylloxim 85.....	193
O-Allyloxim 86.....	194
O-Allylhydroxylamin-HCl (OAHA).....	195
Pyridin-Derivat 87.....	195
O-Pentenylloxim 88.....	196
O-Pentenylhydroxylamin-HCl (OPHA).....	197
(8S)-8-Phenylamino-des-A,B-cholestan 93.....	198
(8R)-N-Phenyl-8-amino-des-A,B-cholestan 94.....	199
Verzeichnis der Abkürzungen.....	201
Literaturverzeichnis.....	202
Anhang.....	207
Anhang A: Standard Operating Procedures (SOP).....	207
SOP: Windaus Oxim 7.....	207
SOP: Windaus Oximmesylat 9.....	208
Anhang B: Röntgenstrukturdaten.....	210

1. Einleitung

1.1 Pilzerkrankungen

Erkrankungen, die durch Pilze verursacht werden, sind weltweit auf dem Vormarsch. Grund dafür ist vor allem eine Bevölkerung, in der Risikogruppen mit geschwächtem Immunsystem verstärkt vertreten sind. Die drei bedeutensten Risikogruppen für lebensgefährliche Pilzinfektionen sind HIV-positive Personen, Senioren sowie Patienten, deren Immunsystem wegen einer Organtransplantation künstlich unterdrückt werden muß.

Bei Pilzerkrankungen unterscheidet man generell zwischen oberflächlichen, lokalisierten und generalisierten Pilzerkrankungen. Während die ersteren auch bei ansonsten gesunden Patienten vorkommen, meist mehr unangenehm als gefährlich und im Allgemeinen gut therapierbar sind, führen lokalisierte und generalisierte Pilzerkrankungen häufig zum Tod des Erkrankten. Als »lokalisiert« bezeichnet man Pilzerkrankungen, die den Gastrointestinaltrakt, das genitourinäre System oder die Atemwege befallen. Bei »generalisierten« (»tiefen«) Pilzerkrankungen sind auch innere Organe und/oder das Nervensystem betroffen.¹

Betrachtet man die Erreger der lebensbedrohlichen Pilzinfektionen, so stößt man dabei auf die »üblichen Verdächtigen«: Pilze, die in unserer Umwelt häufig vorkommen und die Immunschwäche der betroffenen Patienten zur Besiedelung nutzen (»opportunistische Infektion«). Ganz oben auf der Liste stehen dabei die Hefen *Candida* und *Cryptococcus*, gefolgt von den mycelialen Pilzen *Aspergillus*, *Coccidioidis*, *Histoplasma* und *Fusarium*.

Cryptococcus neoformans führt z.B. bei AIDS-Patienten zu einer Meningitis, die tödlich ist, wenn sie unbehandelt bleibt. Bei idealer Therapie besteht eine 50%ige Überlebenschance.¹

Während dem Therapeuten derzeit ein Vielzahl an leistungsfähigen antibakteriellen Wirkstoffen zur Verfügung steht, gibt es kaum eine Handvoll antimykotischer Stoffe, die systemisch angewandt werden können. Die aktuellen Standardantimykotika zeichnen sich zudem durch eine geringe therapeutische Breite aus, so daß mit schweren Nebenwirkungen gerechnet werden muß. Andere Probleme der bekannten Arzneistoffe liegen in ihrer nur fungistatischen Wirkungsweise, Resistenzentwicklung, schlechter Pharmakokinetik und ungünstigen physikochemischen Eigenschaften (z.B. Photolabilität).

Diese Faktoren zeigen einen Bedarf an neuartigen antimykotisch wirkenden Substanzen auf, der in Zukunft eher noch steigen wird. Ein Weg zu potenten Wirkstoffen ist die Synthese und Variation von Naturstoffen, deren fungistatische Wirkung bereits bekannt ist. Weitere Möglichkeiten liegen in der Derivatisierung bekannter Substanzen oder in der Synthese von Analoga. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch ein anderes Konzept gewählt: Ausgehend von den bekannten Wirkmechanismen kommerzieller Substanzen wurde versucht, ähnlich wirkende, jedoch chemisch andersartige Stoffe zu synthetisieren und auf ihre Wirksamkeit zu testen.

1.2 Die Ergosterolbiosynthese und deren Inhibitoren

Das große Problem bei der Bekämpfung von pathogenen Pilzen im menschlichen Körper ist die große Ähnlichkeit zwischen dem Metabolismus der Pilz- und der menschlichen Zelle. Dies hat zur Folge, daß die meisten Substanzen, die sich für die Bekämpfung von Pilzen eignen, auch für den menschlichen Körper schädlich (giftig) sind.

Da Ergosterol für das Wachstum und die Vermehrung von Pilzzellen essentiell ist, die Hemmung der (sehr ähnlichen) Cholesterolbiosynthese beim Menschen jedoch kaum negative Auswirkungen hat, bietet es sich an, auf diese Achillesferse des Pilzes zu zielen. Der Eingriff in die Ergosterolbiosynthese ist deshalb der klassische Wirkmechanismus von Fungistatika.

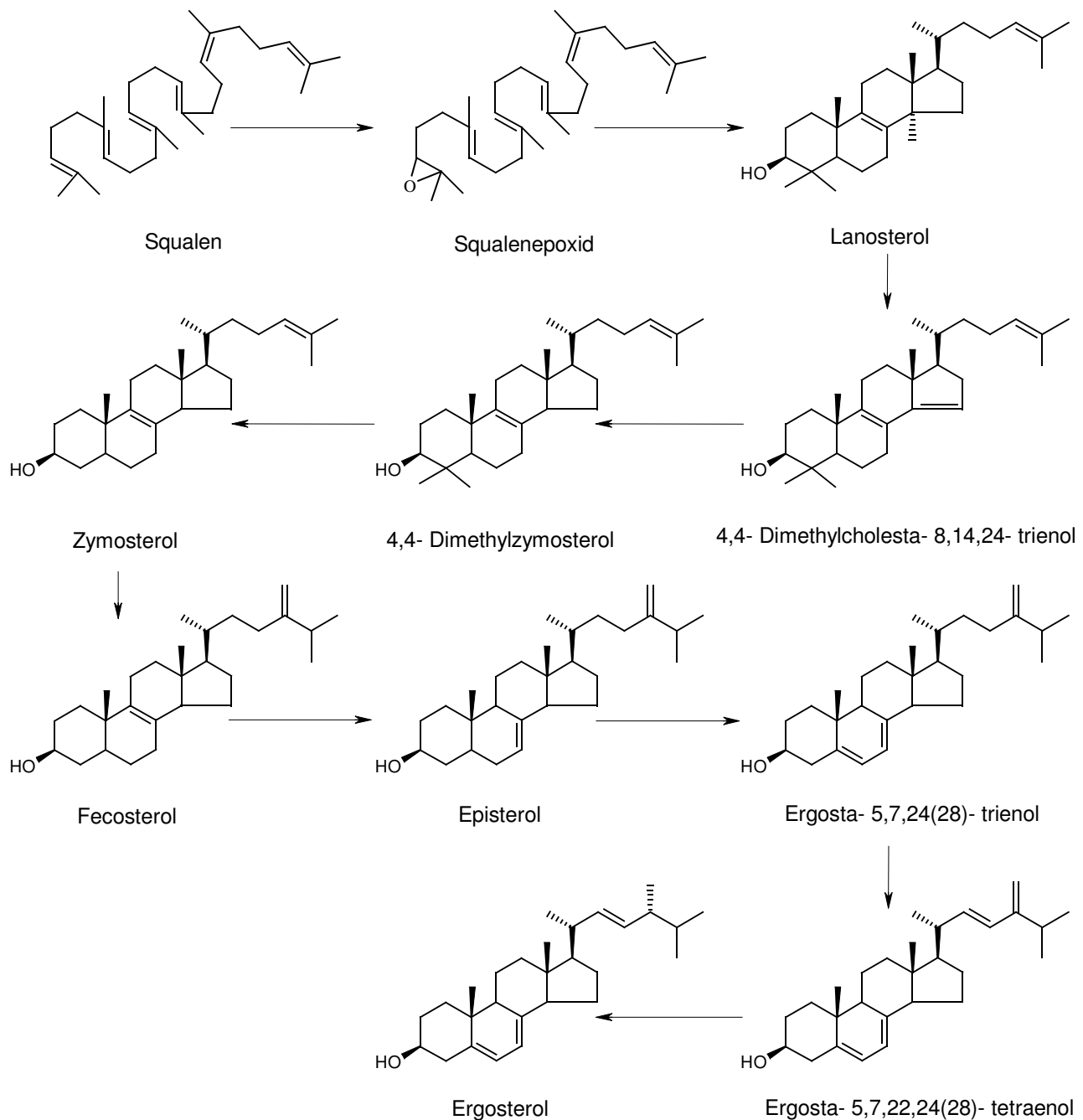


Abbildung 1: Die Ergosterolbiosynthese bei *Saccharomyces cerevisiae*

Die Ergosterolbiosynthese selbst ist ein komplexer biochemischer Vorgang, an dem, ausgehend von Squalen, mindestens acht Enzyme beteiligt sind. Ein idealisiertes Schema ist in Abbildung 1 wiedergegeben.² Dabei darf nicht außer Acht gelassen werden, daß die beschriebenen Schritte nicht unbedingt in dieser Reihenfolge beschriftet werden müssen, sondern daß auch Schritte vertauscht oder ausgelassen werden können. Dies führt zu mehreren Dutzend möglichen Zwischen- oder Nebenprodukten.

Welche Bedeutung hat nun Ergosterol für das Wohlbefinden der Pilzzelle und wie läßt sich dieses durch mehr oder weniger spezifische Enzyminhibitoren stören?

Die Wirkung von Ergosterolbiosyntheseinhibitoren wird klassischerweise darauf zurückgeführt, daß Ergosterol wichtige Funktionen wie die Modulation der Membranfluidität der Pilzzellwand bzw. -membran erfüllt.³ Diese Erklärung ist allerdings nicht ausreichend, da einerseits viele der Nebenprodukte, die bei der Inhibition einzelner Synthesenzyme entstehen, diese Funktion erfüllen können, andererseits Pilzzellen durchaus fähig sind, Sterole aus ihrer Umgebung aufzunehmen und in die eigenen Zellwand einzubauen.

Neben dieser »bulk«-Funktion muß es also noch andere Funktionen von Ergosterol im Pilzmetabolismus geben. Nach Parks et. al. gibt es derer drei: Zum einen die »sparking«-, zum zweiten die »critical domain«- und zum dritten die »domain«-Funktion.

Diese Funktionen manifestieren sich in unterschiedlichem Wachstumsverhalten ergosteroluxotropher Pilze in Nährmedien mit verschiedenen hohen Ergosterolkonzentrationen. Unter 10 ng/ml findet kein Wachstum statt, selbst wenn andere Sterole wie Lanosterol oder Cholesterol zur Verfügung stehen. Offensichtlich werden bestimmte genetische Funktionen durch Ergosterol »gezündet« (»sparking«). Bei einer Ergosterolkonzentration von 100 ng/ml findet Wachstum für zwei bis drei Generationen statt. Gibt man zu diesen 100 ng/ml Ergosterol noch 5 µg/ml Lanosterol als alternatives Sterol für die Membranfluidität, so findet unbegrenztes Wachstum statt. Mit 5 µg/ml Lanosterol alleine findet kein Wachstum statt. Diese Beobachtung wird so interpretiert, daß diese 100 ng/ml Ergosterol an einigen Stellen der Membran (»critical domains«) unabkömmlich und dort nicht durch Lanosterol zu ersetzen ist. Bei Konzentrationen zwischen 0,1 und 5 µg/ml Ergosterol findet zwar Wachstum statt, die Wachstumsausbeute ist jedoch geringer als bei höheren Konzentrationen. Es gibt ein bestimmtes Verhältnis zwischen freien Sterolen und dem Trockengewicht der Pilzkultur, das nicht unterschritten werden darf (»domain«). Ab Konzentrationen von 5 µg/ml Ergosterol im Nährmedium gibt es keine morphologischen Unterschiede zwischen ergosteroluxotrophen Pilzen und Wildstämmen mehr. Es erfolgt zwar noch eine Wachstumsbeschleunigung bis zu einer Konzentration von 15 µg/ml, dann aber ist die Membran mit Steroiden gesättigt (»bulk«).³

Bei einem so komplexen Vorgang wie der Ergosterolbiosynthese gibt es diverse Möglichkeiten einzugreifen. Tatsächlich greifen kommerziell erhältliche Fungistatika an verschiedenen Stellen ein.⁴

Squalenepoxidase (1.14.99.7), das Enzym, das am Anfang der Biosynthese steht, wird von den sogenannten »Allylaminen«, wie Naftifin (Exoderil®), Terbinafin (Lamisil®) und Tolnaftat (Tonoftal®) gehemmt.

1.2 Die Ergosterolbiosynthese und deren Inhibitoren

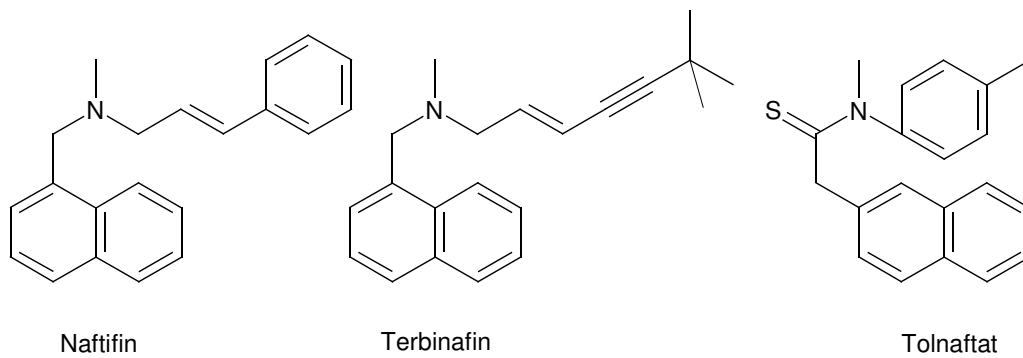


Abbildung 2: Antimykotika der Allylaminklasse

Die große und arzneilich wichtige Klasse der »Azole« greift auf der Ebene der cytochrom- P_{450} -abhängigen $C_{14}\alpha$ -Demethylase in die Ergosterolbiosynthese ein. Ihre fungistatische Wirkung soll auf die Störung der Membranfunktion durch akkumuliertes Lanosterol zurückzuführen sein. Bei höherer Dosierung wirken sie durch direkte Einlagerung in die Zellmembran fungizid.⁵ Diese Konzentrationen werden bei der systemischen Therapie jedoch nicht erreicht. Zu dieser, weltweit am häufigsten therapeutisch angewandten Klasse gehören z.B. Clotrimazol (Canesten®), Ketoconazol (Nizoral®), Miconazol (Daktar®) und die systemisch anwendbaren Triazole Fluconazol (Diflucan®) und Itraconazol (Sempera®).

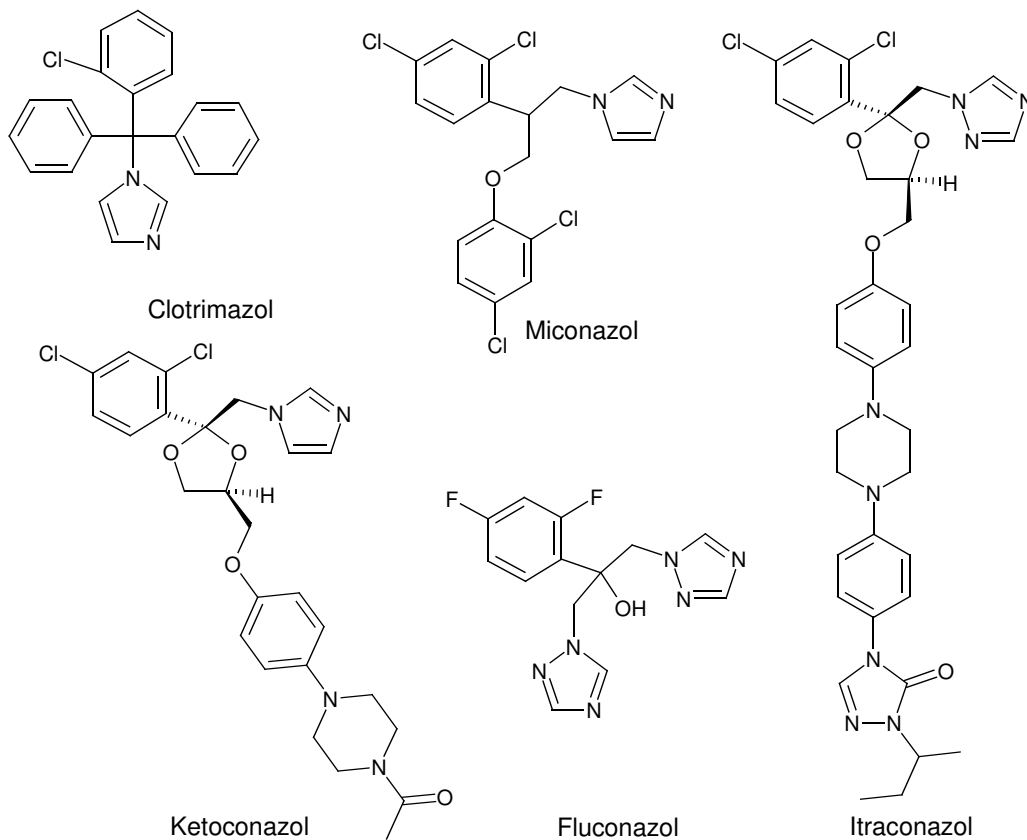


Abbildung 3: Antimykotika der Azolklasse

1.2 Die Ergosterolbiosynthese und deren Inhibitoren

Vorbild für die in dieser Arbeit hergestellten Substanzen sind die Antimykotika der Morpholinklasse. Dazu gehören die älteren Agrofungizide Dodemorph (1967), Tridemorph (1969) und Aldimorph, die neueren Agrofungizide Fenpropimorph (1979) und Fenpropidin, sowie das als Arzneistoff zugelassene Amorolfen (Loceryl®). Sie wirken sowohl auf die $\Delta^{8,14}$ -Sterol- Δ^{14} -Reduktase als auch auf die $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -Sterolisomerase inhibitorisch.⁴ Die Wirkung dieser Stoffe scheint darin begründet zu sein, daß aktivierte, positiv geladene Zwischenstufen (»high energy intermediates«) der Ergosterolbiosynthese durch Substanzen mit Ammoniumgruppen imitiert werden (s.a. Kapitel 1.3).⁶

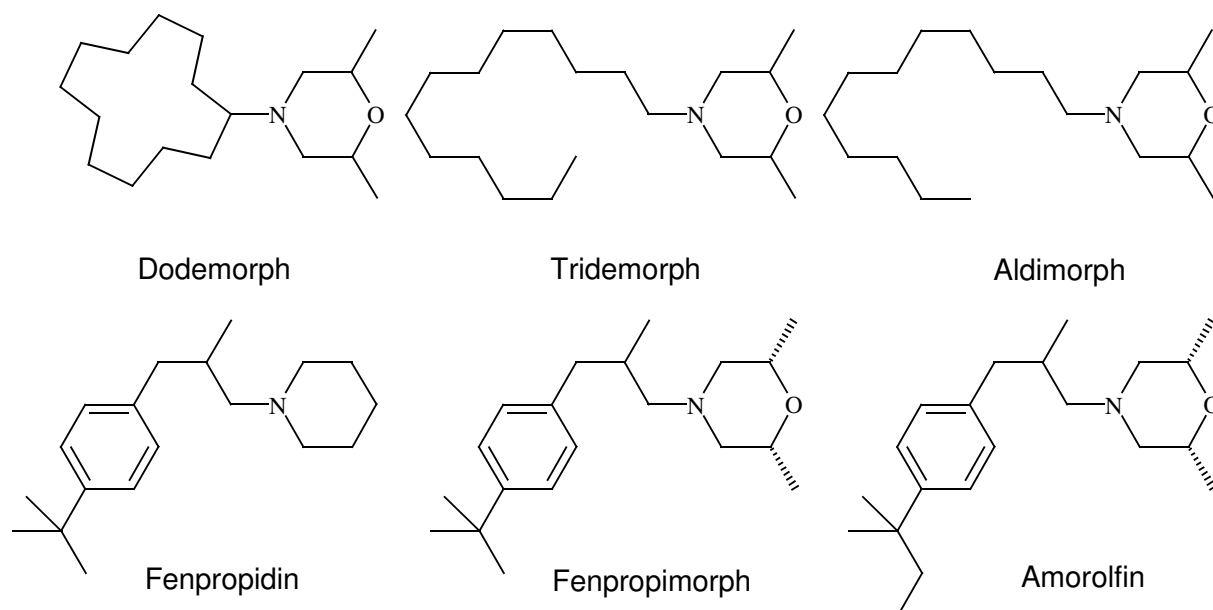


Abbildung 4: Antimykotika der Morpholinklasse

Ein anderer Angriffspunkt ist die C_{24} -Methyltransferase (2.1.1.41). An dieser Stelle greifen zum Beispiel Sinefungin und seine Derivate ein (Abbildung 5).

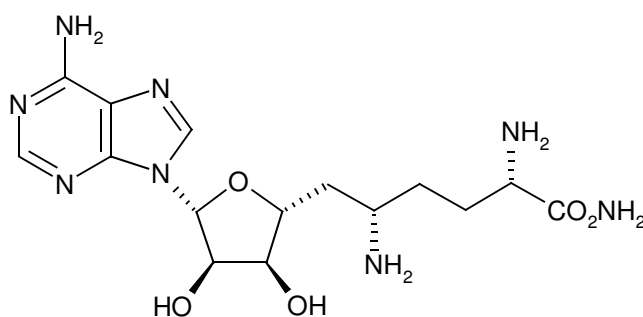


Abbildung 5: Sinefungin

1.3 Azasteroide als Fungistatika

Wenn bei einem Steroid eines oder mehrere Kohlenstoffatome durch Heteroatome ersetzt werden, so verändern sich die chemischen Eigenschaften und oft auch die biologischen Aktivitäten deutlich. Besonders Azasteroide zeigen ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten. Als Beispiele dafür seien der 5α -Reduktasehemmer Finasterid,⁷ der GABA-Rezeptorantagonist RU-5135,⁷ sowie Muskelrelaxantien wie Pancuronium und Chandonium⁸ genannt. Obwohl Azasteroide seit langer Zeit als Fungistatika bekannt sind,⁹ blieben die Befunde vereinzelt, da die meisten Arbeitsgruppen an verschiedenen biochemischen Zielen interessiert waren. Hier sollen nur die wichtigsten erwähnt werden.

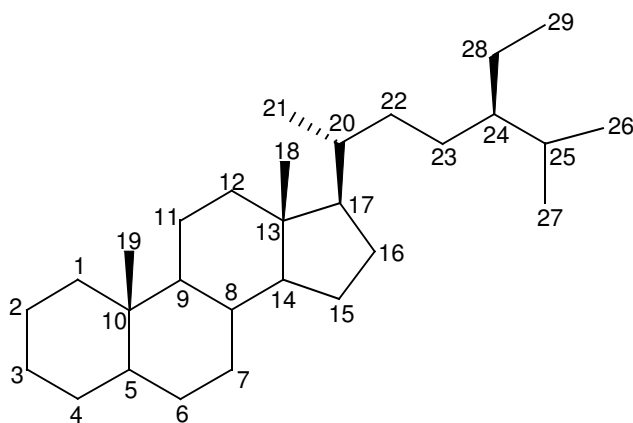
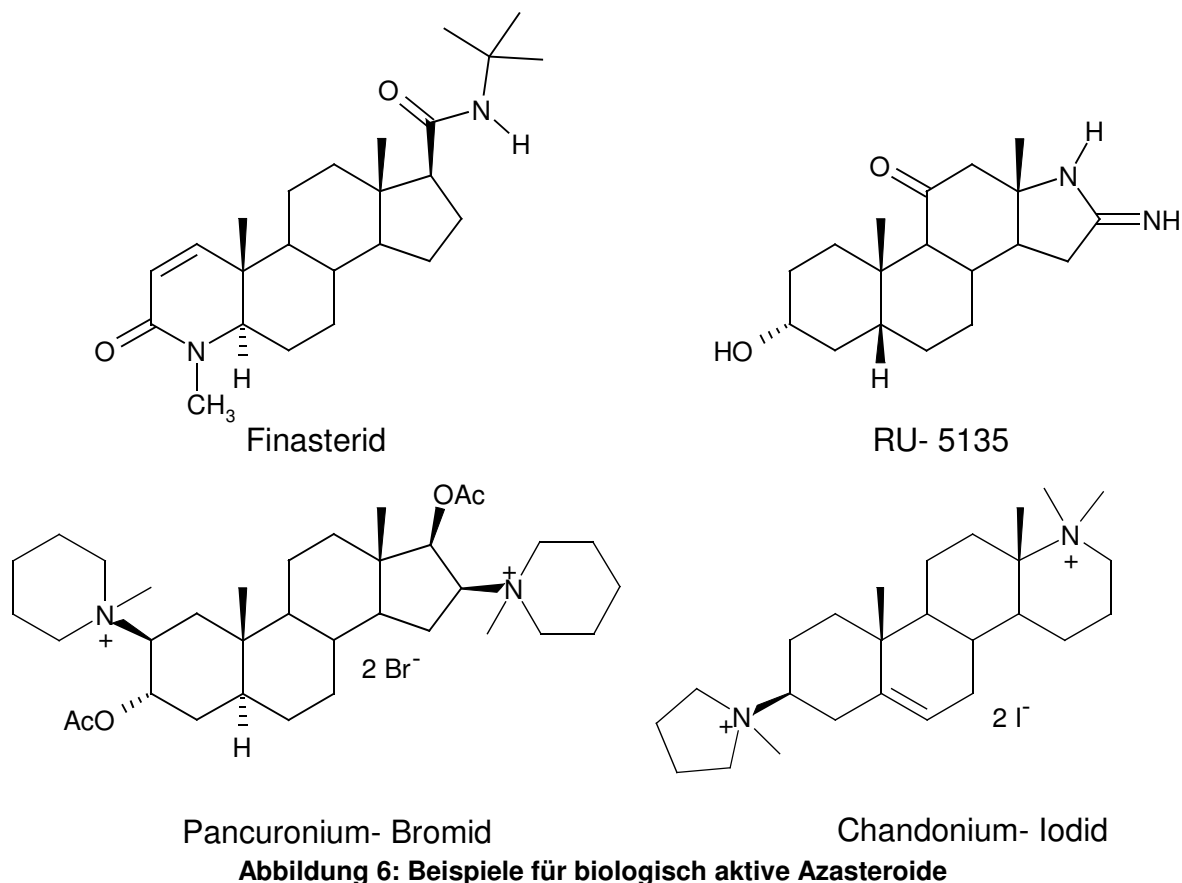


Abbildung 7: Die Nummerierung von Steroiden

4-Azasteroide haben schon früh das Interesse auf sich gezogen, da einige Lactame aus dieser Klasse die humane 5α -Reduktase hemmen und damit potentielle Arzneimittel zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie darstellen. Die beiden kommerziellen Arzneimittel Finasterid (Proscar®) und Turosterid zählen zu dieser Klasse.

In den sechziger Jahren waren *Doorenbos* et al. auf diesem Gebiet aktiv. Schon 1963 präsentierten sie die drei wirksamsten Substanzen: ND-307, ND-326 und ND-354. Die antimikrobielle Wirkung war bei gram-positiven Bakterien am größten, gefolgt von Hefen und Schimmelpilzen. Es wurde keine Wirkung gegen gram-negative Bakterien festgestellt.¹⁰ Die Gruppe konnte nachweisen, daß der Effekt nicht nur auf den oberflächenaktiven Eigenschaften der Substanzen beruht, sondern von spezifischerer Natur ist.¹¹ Wo sie aber genau wirken, wurde nie aufgeklärt.

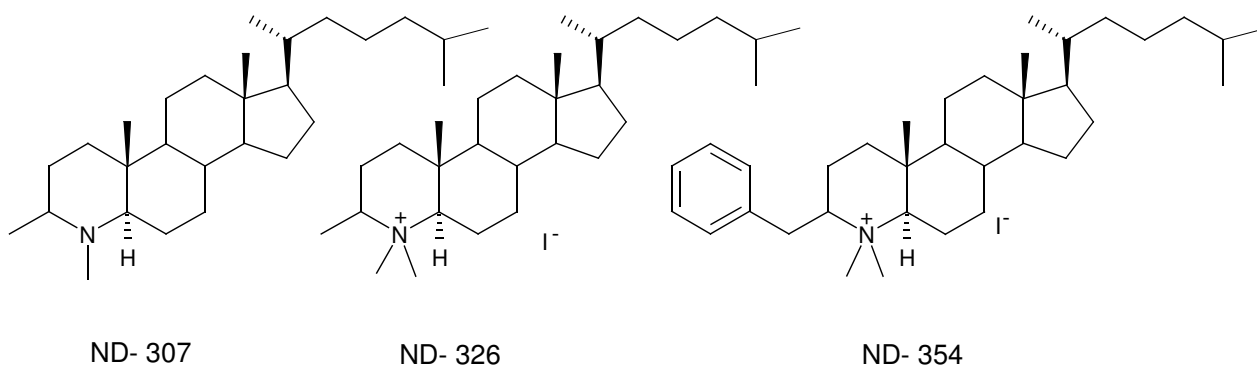


Abbildung 8: Beispiele aus den Arbeiten von *Doorenbos* et al.

Die ausführliche Bearbeitung des Themas offenbarte, daß der fungizide Effekt in hohem Maße von der Struktur des Azasteroids abhängig ist. So sind ein basischer Stickstoff oder eine Ammoniumgruppe und eine lipophile Seitenkette absolut essentiell. Obwohl eine große Breite an Seitenketten möglich ist, können schon kleine Variationen großen Einfluß auf die Wirksamkeit haben.^{12,13}

Bei den 6-Aminosterolen wurde bisher nur beim 6-Amincholestanol eine antimykotische Wirkung nachgewiesen.¹⁴

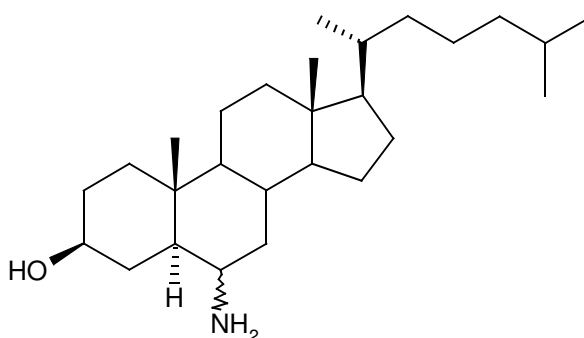


Abbildung 9: 6-Amincholestanol

8-Azasteroide waren schon öfter im Fadenkreuz der pharmazeutischen Chemie: Mindestens zwei Schritte der Ergosterolbiosynthese haben ein carbokationisches »high energy intermediate« (HEI) an der (pre-)8-Position. Zum einen die hochkomplexe Cyclisierung des Squalenepoxids zum Lanosterol durch die 2,3-Oxidosqualencyclase (OSC), zum anderen die Isomerisierung des Fecosterols zum Episterol durch die $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -Sterol-

isomerase (vgl. Abbildung 1).

Die aktivste Gruppe auf diesem Gebiet war die von *Taton*, *Benviste* und *Rahier*. Ausgehend von A25833B (s.u.), entwickelten sie 2-Azadecaline, die das AB-Ringsystem von Steroiden simulieren sollen. Viele davon wurden an den isolierten Enzymen und an zellulären Systemen getestet. Die Ergebnisse dieser Tests bewiesen eine hohe Spezifität für die $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -Sterolisomerase, obwohl auch die pflanzliche Cycloeucalenol-Obtusifoliol-Isomerase gehemmt wird. Wiederum zeigte sich, daß ein basischer Stickstoff und lange lipophile Seitenketten für die Wirkung essentiell sind.¹⁵ Die Untersuchungen dieser Gruppe legen nahe, daß das tetraedrische, sp^3 -hybridisierte Ammoniumion den Platz von planaren, sp^2 -hybridisierten carbokationischen Zentren im HEI einnehmen kann.¹⁶

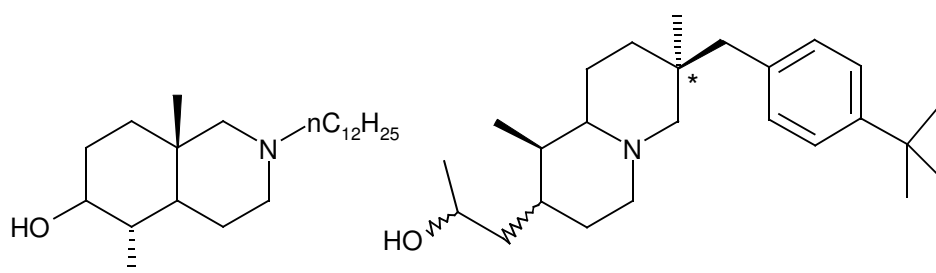


Abbildung 10: Ein 2-Azadecalin und ein Chinolizidin mit fungistatischer Wirkung

Später wurden diese Verbindungen auf die Hemmung von microsomal $\Delta^{8,14}$ -Sterol- Δ^{14} -Reduktase getestet. Die Ergebnisse stimmten mit den Trends für die Isomerase überein.⁶

1996 wurden von *Schuber* et al. Studien über die Hemmung von Säugetier-OSC publiziert. Diese Gruppe hatte viele neue 2-Azadecaline synthetisiert und an microsomal Ratten-OSC getestet. Ihre Ergebnisse unterstützen die These, daß eine hohe Hemmwirkung auftritt, wenn der Inhibitor dem HEI strukturell ähnlich ist.¹⁷

Die Gruppe um *Quéguiner* wandte eine andere Methode an, um HEIs mit einer carbokationischen 8-Position nachzubilden. Durch die Synthese von substituierten Chinolizidinen, sollte der BC-Teil des Steroidgrundgerüsts simuliert werden. Es konnte eine deutliche Wirkung auf ein zellfreies Testsystem für $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -Sterolisomerase nachgewiesen werden, die für das »richtige« Isomer (Abbildung 10) etwas besser war, als für das an der markierten Stelle (*) isomerisierte.¹⁸

In einer groß angelegten Untersuchung versuchte die Firma BASF in den achtziger Jahren, ein auf Fenpropimorph basierendes, höher wirksames Fungizid zu entwickeln. Diese Arbeit wurde 1991 von *Zipplies* et al. veröffentlicht. Durch Testung von 15000 Aminen konnte zwar die Struktur-Wirkungs-Beziehung (»structure activity relationship« / SAR) detailliert ermittelt werden, es wurde jedoch kein besser *in vivo* wirkendes Fungizid gefunden. Dieser Befund wurde dahingehend interpretiert, daß Fenpropimorph bereits das beste fungizide Ergebnis erbringt, das über die Hemmung der Δ^{14} -Reduktase erreicht werden kann.¹⁹

Auch die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Substanzen simulieren HEIs mit einer carbokationischen 8-Position. Anders als bei den bisher vorgestellten Substanzen werden allerdings die Ringe C und D des Steroids nachgebildet. Dies wurde bisher noch nie versucht.

Auch 15-Azasterole haben schon reges Interesse als Fungistatika hervorgerufen. Dies ist auf die Entdeckung des fungiziden Naturstoffs A25822B in Kulturen von *Geotrichum flavo-brunneum* zurückzuführen. Die entscheidenden Untersuchungen wurden in den La-

boratorien von Eli Lilly durchgeführt und 1974 von den dortigen Mitarbeitern publiziert.^{9,20,21} A25822B und die anderen Mitglieder der A25822-Klasse sind Vertreter der sehr seltenen natürlichen Azasteroide, bei denen sich der Stickstoff im Steroidgrundgerüst befindet.

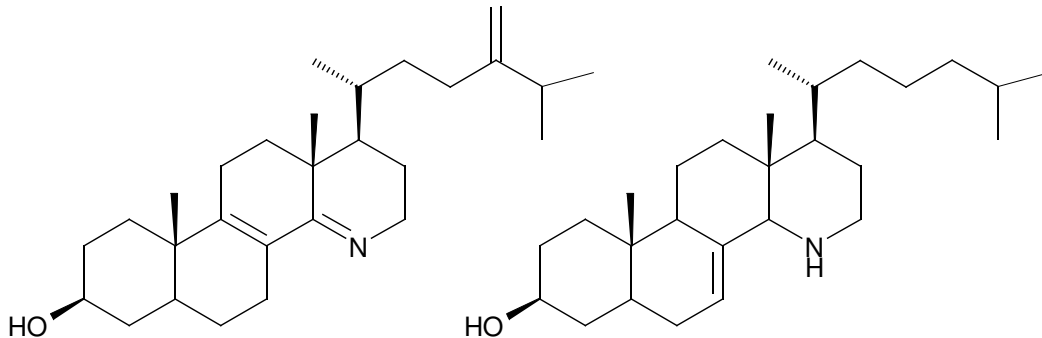


Abbildung 11: A25822B und eines der 15-Azasteroide von Dolle et al.

Die Arbeiten anderer Forscher haben Licht in das Wirkprinzip von A25822B gebracht. So inhibiert A25822B die $\Delta^{8,14}$ -Sterol- Δ^{14} -Reduktase in *Saccaromyces cerevisiae*²² und führt auch bei pflanzlichen Zellkulturen zu der Akkumulation von $\Delta^{8,14}$ -Sterolen.²³

Die ausführlichste Arbeit zur Wirkung von A25822B auf Hefezellen wurde 1983 von Parks und Rodriguez vorgestellt. Sie zeigten, daß A25822B drei Enzyme der Ergosterolbiosynthese hemmt. Am stärksten ist die Δ^{14} -Reduktase betroffen (nicht-kompetitiver $K_i = 0,2$ nM), aber es zeigte sich auch eine deutliche Hemmung der Δ^{24} -Methyltransferase und der 24-Methylensterol- $\Delta^{24(28)}$ -Reduktase (kompetitiver $K_i = 43$ μ M bzw. 17 μ M).²⁴

Eine therapeutische Anwendung von A25822B verbot sich jedoch wegen der hohen Toxizität im Tierexperiment⁹ und auch die Suche nach Analoga brachte keinen Erfolg.²⁵

Die letzten Resultate aus dem Gebiet der 15-Azasterole stammen von Dolle, Allaudeen und Kruse, die 1990 fünf neue 15-Azasterole vorstellten. Es wurden zwar umfangreiche *in vitro* und *in vivo* Studien durchgeführt, trotz guter Hemmwirkungen wurde diese Entwicklungsreihe jedoch ebenfalls aufgegeben.²⁶

Obwohl 17-Azasterole schon recht intensiv erforscht wurden, konzentrierte sich das Interesse bisher auf deren Wirkung als neuromuskuläre Blocker⁸, 5α -Reduktasehemmer und antiproliferative Mittel.²⁷ Die einzigen positiven Ergebnisse zu 17-Azasteroiden als Fungistatika stammen von Patrick und Kinsman, die 1996 einige Aza-D-homosteroide mit eher mäßiger Aktivität vorstellten.²⁸

Sehr viel mehr Ergebnisse liegen aus dem Bereich der Seitenkettenazasteroide vor. Auf diesem Feld gibt es auch einige Naturstoffe mit fungistatischer Aktivität. Am längsten ist davon das Tomatidin bekannt.²⁹ Die besten Wirkungen gegen Pilze entfalten jedoch drei andere Solanaceen-Alkaloide, nämlich Solacongestidin, Solafloridin und Verazin.³⁰

1.3 Azasteroide als Fungistatika

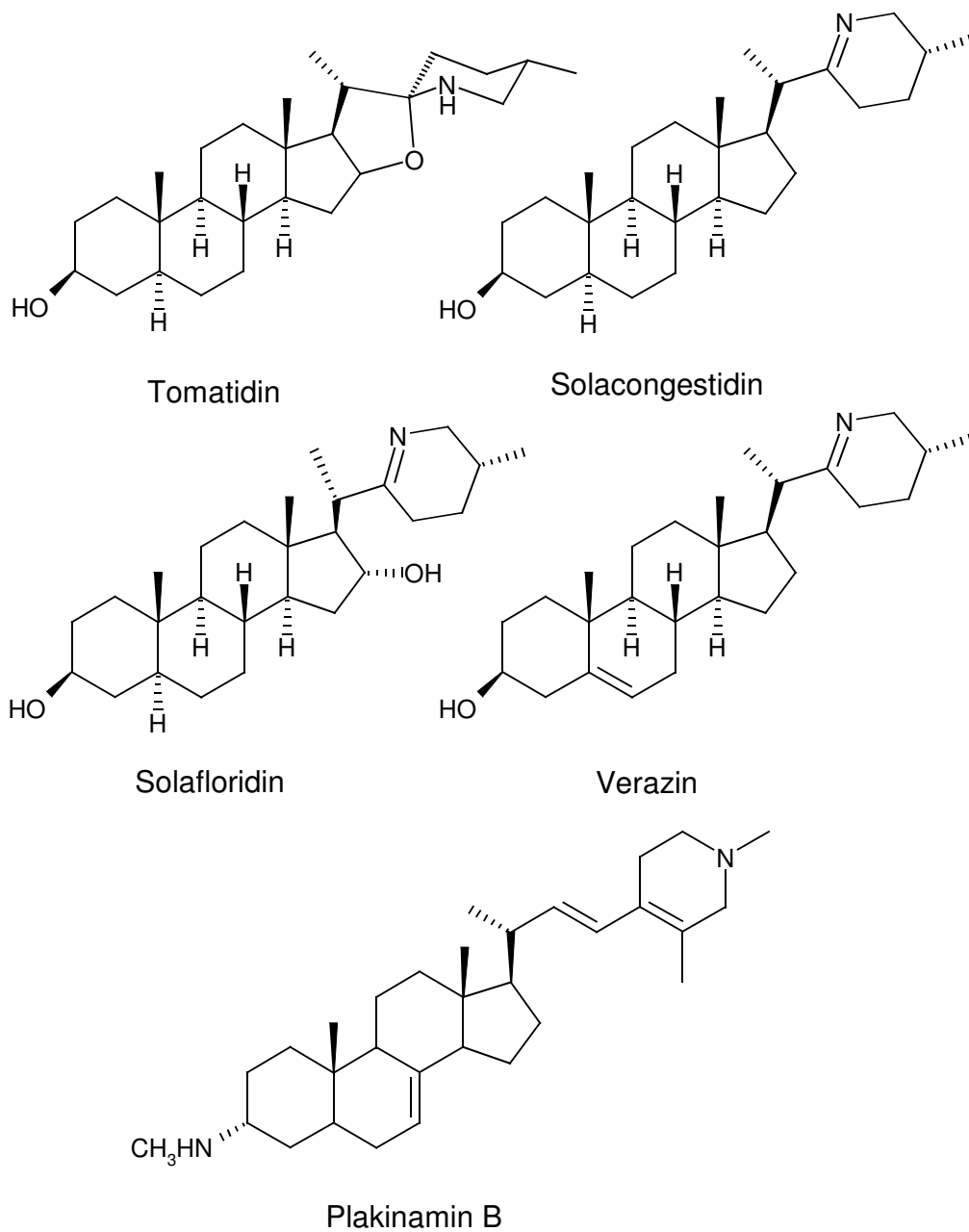


Abbildung 12: Naturstoffe mit fungistatischer Wirkung

Ein weiteres vielversprechendes natürliches Azasteroid wurde 1984 aus dem marinen Schwamm *Plakina sp.* isoliert. Plakinamin B zeigt deutliche Wirkung gegen *S. aureus* und *C. albicans*.³¹

Wie bereits erwähnt, wurde das Gebiet der Seitenkettenazasterole als Fungistatika bereits gut erforscht. So liegen z.B. detaillierte SAR-Studien und Erwägungen zur Kombination von solchen Azasteroiden mit anderen Fungistatika vor.³²

2. Themenstellung und Übersicht

2.1 Themenstellung

Wie in der Einleitung skizziert, gibt es einen erheblichen Bedarf an neuartigen Antimykotika. Ziel ist es, Substanzen zu finden, die ein hohes antimykotisches Potential mit einer niedrigen Toxizität verbinden. Des weiteren ist eine hohe biochemische Stabilität wünschenswert, damit beim arzneilichen Gebrauch, neben der systemischen Anwendbarkeit, auch bei geringer Dosierung eine lange Wirkung erreicht werden kann.

Neben der Möglichkeit, Naturstoffe mit bekannter antimykotischer Wirkung chemisch zu synthetisieren und/oder zu variieren, können auch theoretische Überlegungen zu neuen Strukturen mit bestimmten erwünschten Eigenschaften führen.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die bisherigen Erkenntnisse über die Wirkungsweise von Antimykotika, v.a. der Morpholinklasse, mit denen über antimykotische Azasterole (s. Kapitel 1.3) kombiniert. Sowohl die Antimykotika der Morpholinklasse⁴ als auch die 2-Azadecaline von *Taton et al.*^{6,16} und die Chinolizidine von *Quéguiner et al.*¹⁸ simulieren carbokationische HEIs mit einer positiven Ladung an der 8-Position des Steroidgrundgerüsts. Gemäß dem Hammond-Postulat sind HEIs gute Annäherungen an den enzymgebundenen Übergangszustand (»transition state«), der eine hohe Affinität zum Enzym hat. Analoge dieses Übergangszustands sind in den allermeisten Fällen stärkere Enzyminhibitoren als Analoge der Substrate des jeweiligen Enzyms.¹⁶

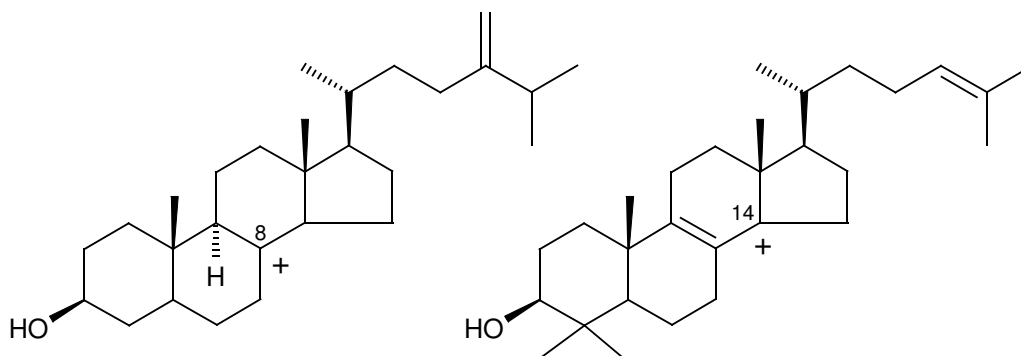


Abbildung 13: Postulierte HEIs der $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -Sterolisomerase und der $\Delta^{8,14}$ -Sterol- Δ^{14} -Reduktase nach *Taton et al.*^{6,16}

Durch Hemmung der $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -Sterolisomerase und der $\Delta^{8,14}$ -Sterol- Δ^{14} -Reduktase wird die Ergosterolbiosynthese wirksam unterbunden, mit all den gewünschten negativen Folgen für das Pilzwachstum.

Hieraus ergeben sich einige interessante Fragen: Kann dieser Effekt auch durch Steroidanaloga erreicht werden, die noch ein mehr oder weniger intaktes CD-Ringsystem haben? Wie wichtig ist diese »obere Hälfte« (bestehend aus C- und D-Ring, sowie der Seitenkette) für die Affinität zu den Enzymen? Kann die Affinität durch verschiedene Substituenten und andere Strukturvariationen verbessert werden? Oder praktischer: Wie kommt man ohne allzu großen Aufwand zu solchen Azasteroiden oder deren Partialstrukturen?

Der Schlüssel zur Antwort auf die letzte Frage wurde schon in den dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts gefunden: Auf der Suche nach der Struktur von Vitamin D₂ (**1**) spalteten *Windaus* und *Grundmann* das Vitamin mit Hilfe von Kaliumpermanganat und erhielten ein Keton, das sie als Oxim charakterisierten.³³ Dieses in der Literatur sowohl als *Windaus'* als auch als *Grundmanns Keton* (**2**) bezeichnete Produkt, besteht aus dem gewünschten CD-Ringsystem mit Seitenkette und ist zudem schon an der richtigen Stelle als Keton funktionalisiert. Es hat seit seiner Entdeckung schon oft als Zwischenstufe bei der Synthese von Vitamin D-Analoga gedient.^{34,35,36,37,38}

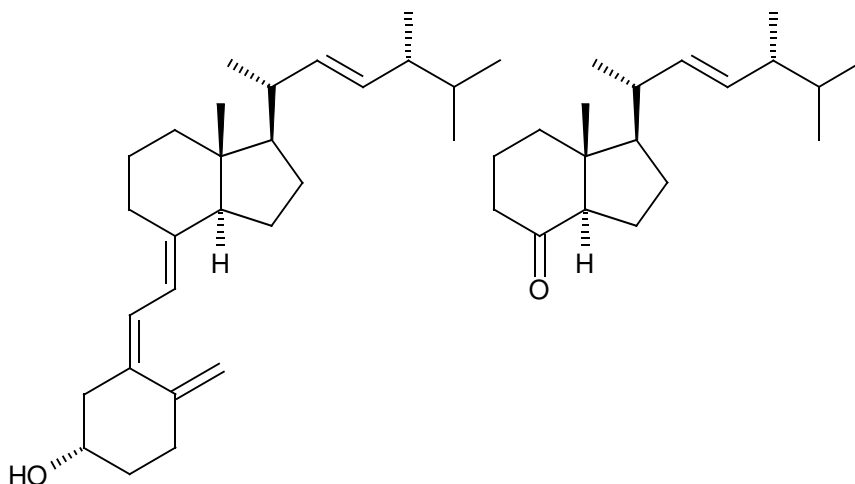


Abbildung 14: Vitamin D₂ (**1**) und Grundmanns Keton (**2**)

In der vorliegenden Arbeit sollten nun Vitamin D-Derivate synthetisiert werden, die sich durch ein Stickstoffatom in der »8«-Position auszeichnen. Außerdem sollte durch Testung ihrer antimykotischen Aktivität eine Abschätzung der Struktur-Wirkungs-Beziehung durchgeführt werden.

2.2 Die Ergostan-Reihe

Zunächst wurde versucht, analog zu den Studien von *Windaus* und *Grundmann* das im Folgenden als »Grundmanns Keton« bezeichnete, des-A,B-Ergostan-8-on (**2**) als Ausgangsstoff zu verwenden. Dabei war jedoch eine größere Klippe zu umschiffen: Bei der Oxidation zum Keton soll zwar das konjugierte Doppelbindungssystem, nicht aber die isolierte Doppelbindung in der Seitenkette gespalten werden. Trotz intensiver Bemühungen konnte die Ausbeute dieser Umsetzung nicht über 20% des Theoretischen hinaus gesteigert werden. Auf der »Ergostan-Schiene« wurde deshalb nur das Oxim (**3**) und das daraus via Beckmann-Umlagerung zugängliche Lactam (**4**) synthetisiert.

2.3 Die Cholestan-Reihe

2.3.1 Grundlagen

Neben dem schon länger bekannten Ergocalciferol (Vitamin D₂), hat in den letzten Jahrzehnten das für Menschen und Tiere typische Cholecalciferol (Vitamin D₃) an Bedeutung gewonnen. Heute wird es fast ausschließlich zur Herstellung Vitamin-D-haltiger Arzneimittel verwendet.

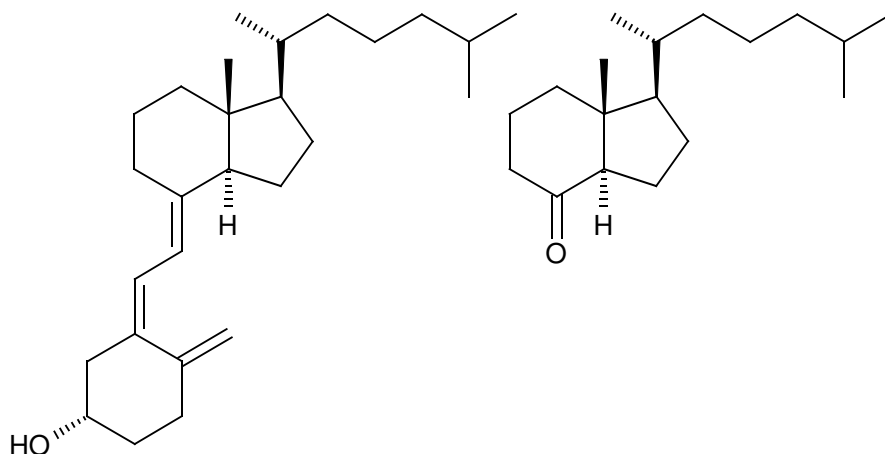


Abbildung 15: Vitamin D₃ (5) und Windaus Keton (6)

Für unsere Synthese hat Vitamin D₃ (5) drei Vorteile: Erstens ist die Oxidation zum des-A,B-Cholestan-8-on (im Folgenden als »Windaus Keton« (6) bezeichnet) sehr viel problemloser als beim Ergocalciferol, da keine Rücksicht auf isolierte Doppelbindungen genommen werden muß. Zweitens wirkt sich die Abwesenheit einer zusätzlichen Doppelbindung in der Seitenkette vereinfachend auf möglich Folgereaktionen aus (abwesende Doppelbindungen verursachen keine unerwünschten Reaktionen). Drittens ist Cholecalciferol um $\frac{3}{4}$ billiger als Ergocalciferol, was bei den eingesetzten Mengen durchaus wirtschaftlich relevant ist.

Als grundlegende Schritte wurden also durchgeführt: Ozonolyse von Vitamin D₃ (5) zum des-A,B-Cholestan-8-on (6), Umsetzung des Ketons 6 zum Oxim 7 oder zu O-Alkyl-oximderivaten, Beckmann-Umlagerung des Oxims zum Lactam 8 oder Aktivierung des Oxims als Oximmesylat 9.

2.3.2 Die Yamamoto-Umlagerung

Das als Mesylat aktivierte Oxim (9) wurde nach der Methode von Yamamoto mit Grignard-Reagenzien³⁹ oder anderen metallorganischen Verbindungen⁴⁰ zu substituierten Iminen umgesetzt und diese *in situ* zu substituierten Aminen reduziert. Neben dieser Reduktion kann das Imin auch mit Allylgrignard zum disubstituierten Amin umgesetzt werden (s. Abbildung 16).³⁹

2.3 Die Cholestan-Reihe

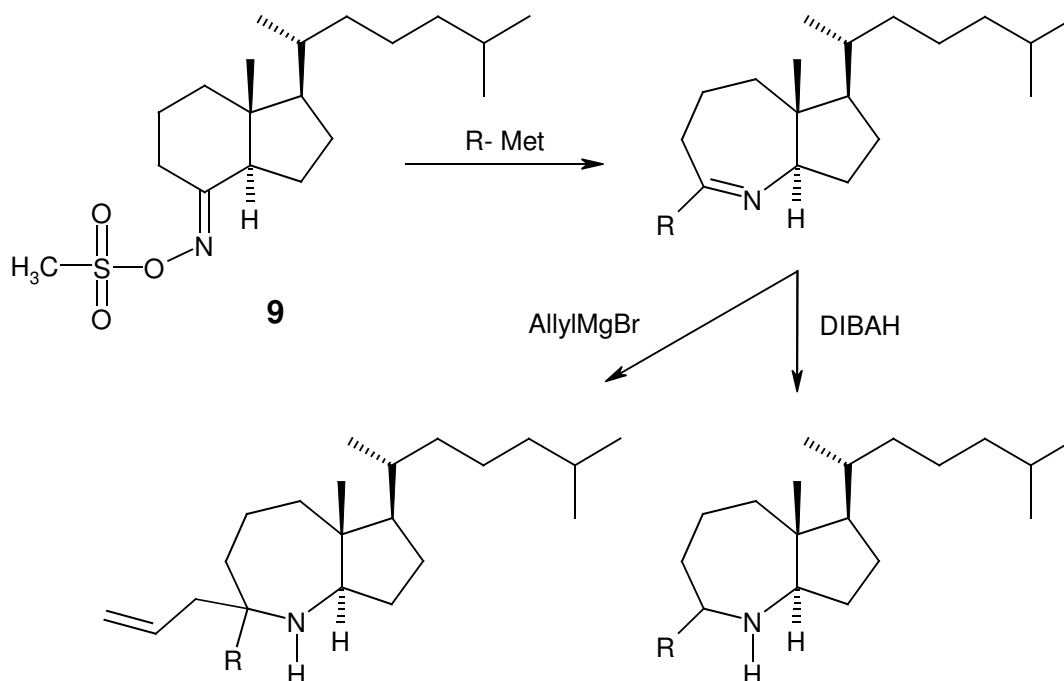


Abbildung 16: Die Yamamoto-Umlagerung und Folgereaktionen

2.3.3 Die Amidine

Gibt man auf das Oximesesylat **9** Ammoniak, primäre oder sekundäre Amine so erhält man Amidinderivate.⁴¹ Es wurden etwa ein Dutzend solcher Derivate hergestellt, identifiziert und getestet.

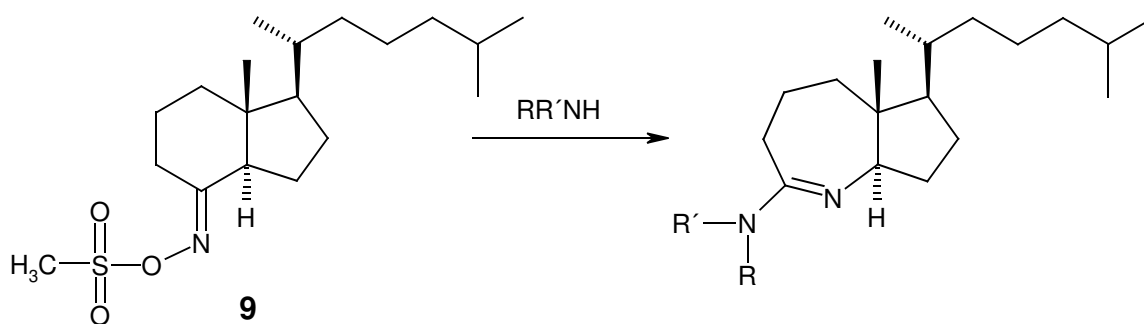


Abbildung 17: Die Amidine

2.3.4 Die N-Alkylamine und Amide

Durch die Reduktion des aus Windaus Keton gewonnenen Lactams **8** mit LiAlH_4 oder die direkte Umsetzung des Oxims mit DIBALH^{42} erhält man das Amin **10**. Es fällt auch als Nebenprodukt der Yamamoto-Umlagerung in größeren Mengen an. Dieses Amin kann entweder durch reduktive Aminierung oder durch Umsetzung mit Alkylhalogeniden zu N-Alkylaminderivaten umgesetzt werden.

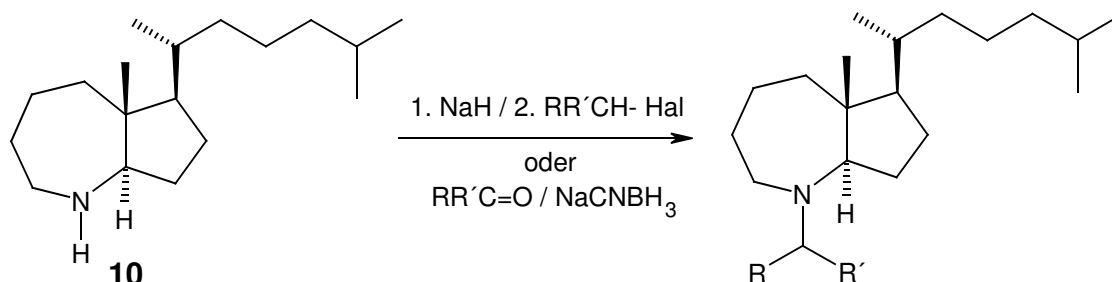


Abbildung 18: Die N-Alkylamine

Daneben kann das Amin auch mit Säurehalogeniden bzw. -anhydriden zu Amiden umgesetzt werden. So wurde das 4-Brombenzamid **11**, das 4-Chlorbenzamid **12** und das BOC-Derivat **13** hergestellt.

Auch N-alkylierte Derivate von Windaus Lactam **8** sind denkbar, als Beispiel dafür wurde das N-Ethyllactam **14** synthetisiert.

2.3.5 *exo-N-Derivate*

Die reduktive Aminierung läßt sich natürlich auch mit Windaus Keton **6** als Carbonylbestandteil durchführen. Auf diese und auf andere Art wurden einige 7-Amino-des-AB-cholestan-Derivate hergestellt (s. Kapitel 6).

2.3.6 Die Oximether

Die Oximether können auf verschiedene Weisen hergestellt werden: Zum einen kann man das Keton **6** mit O-substituierten Hydroxylaminen umsetzen, zum anderen kann das Oxim **7** deprotoniert und mit Alkylhalogeniden umgesetzt werden (s. Abbildung 19). Das O-Ethylloxim erhält man außerdem durch die Umsetzung des Oxims **7** mit dem »Meerwein-Salz« Triethyloxoniumtetrafluorborat. Die Oximether können auf verschiedene Weise weiter umgesetzt werden.

2.3 Die Cholestan-Reihe

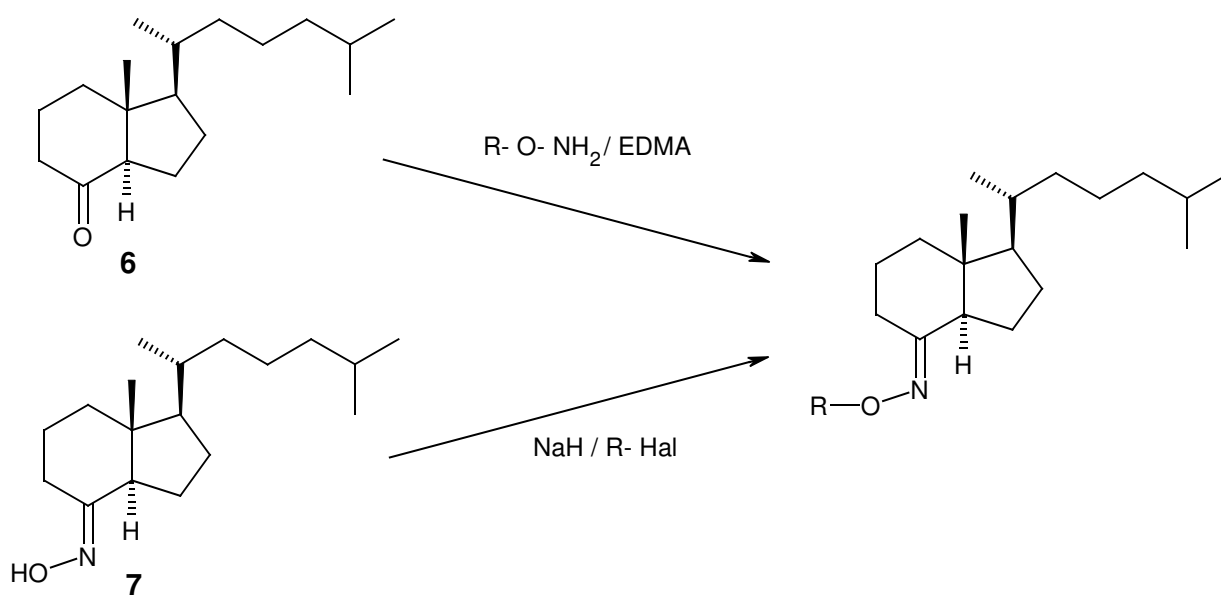


Abbildung 19: Die Oximether

2.3.7 Sonstige Derivate

Neben den hier beschriebenen Hauptrouten, wurden noch einige Nebenwege beschriftet, die andere, oft polycyclische Derivate lieferten. Diese sollen an späterer Stelle beschrieben werden.

3. NMR-Analytik ausgewählter Produkte

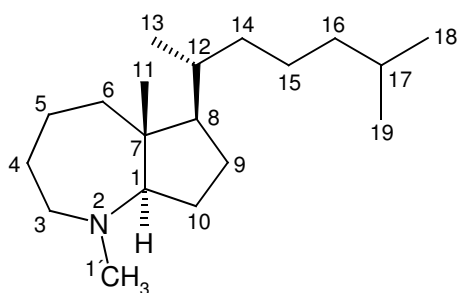
3.1 Problemstellung

Die in dieser Arbeit vorgestellten Synthesen gehen stets von relativ großen Molekülen aus. Dies hat Vor- und Nachteile. Der große Vorteil ist, daß der komplizierte chemosynthetische Aufbau des Ringsystems und der Seitenkette wegfällt. Außerdem ist die Stereochemie an drei Zentren fest vorgegeben und zweifelsfrei bekannt, an einem weiteren Zentrum, dem C-14 des Steroids, zumindest meistens, stabil.

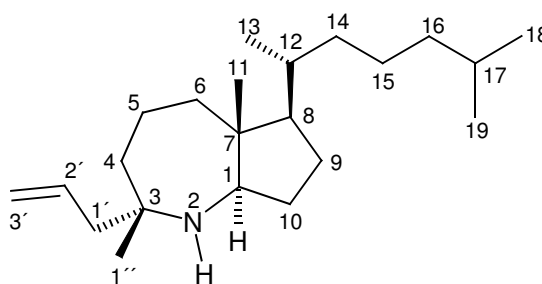
Andererseits ist es für die Analytik erschwerend, dieses wenig funktionalisierte C₁₈-Gerüst »mitzuschleifen«. So dominieren in den IR-Spektren stets CH-Banden, die elementare Zusammensetzung, wie sie in der Verbrennungsanalytik bestimmt wird, ändert sich bei den meisten Umsetzungen nur um wenige Prozent und bei der Massenspektroskopie zeigen sich häufig komplexe, kaum nachvollziehbare, Zerfallsmuster.

Auch beim Einsatz von »Nuclear Magnetic Resonance« (NMR) stören die vielen C- und H-Signale bei den eindimensionalen Experimenten, so daß auf den Einsatz komplizierter mehrdimensionaler Methoden nicht verzichtet werden konnte. Moderne NMR-Experimente sind die Grundlage des analytischen Teils dieser Arbeit.

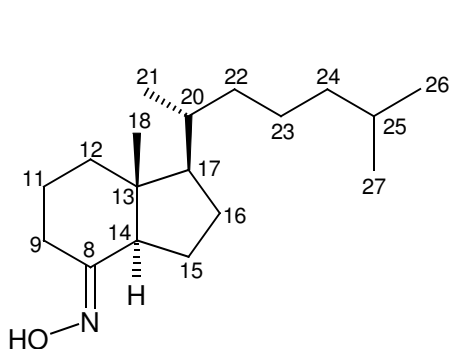
Anhand von vier Beispielen soll an dieser Stelle erläutert werden, welche NMR-Experimente zum Einsatz gekommen sind und wie die erhaltenen Spektren ausgewertet wurden. Auf Bereiche, die sich bei allen Verbindungen ähneln soll besonderes Gewicht gelegt werden.



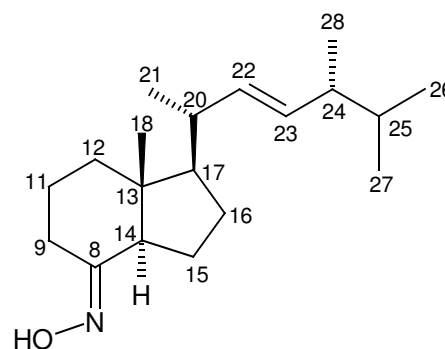
N- Methylamin **15**



Methylallylamin **16**



Windaus Oxim **7**



Grundmanns Oxim **3**

Abbildung 20: Exemplarische Substanzen für die Diskussion der NMR-Analytik

In Abbildung 20 sieht man die Substanzen, an denen die NMR-Analytik beispielhaft er-

3.1 Problemstellung

läutert werden soll. Zuvor noch eine Anmerkung zur Bezifferung, die für alle in dieser Arbeit vorgestellten Substanzen gilt. Bis auf wenige (polycyclische) Ausnahmen, handelt es sich bei diesen Substanzen um 5-6-Ring- und 5-7-Ringsysteme. Die 5-6-Ring-Substanzen wurden als des-A,B-Cholestan- bzw. des-A,B-Ergostan-Derivate benannt und wie bei Steroiden üblich nummeriert (z.B. die Oxime **3** und **7**). Die 5-7-Ringsysteme wurden nomenklatorisch als 2-Azabicyclo[5.3.0]decane behandelt und entsprechend nummeriert. Die Nummerierung der angulären Methylgruppe und der Seitenkette erfolgt in diesem Fall unsystematisch als Nr. 11 bis 19 um den Vergleich der analytischen Daten verschiedener Substanzen zu erleichtern.

3.2 Eindimensionale Experimente

3.2.1 Übersicht

Betrachtet man die ^1H - und die ^{13}C -Spektren der Beispielsubstanzen, so sieht man so gleich die große Ähnlichkeit. Die ^1H -Spektren weisen im Allgemeinen einige isolierte Multipletts über 2 ppm auf, dann folgt von 2 bis 1 ppm ein »Mittelgebirge« mit einer Integration von ca. 16 bis 20 H und unter 1 ppm noch einige große Peaks, die den jeweiligen Methylgruppen zuzuordnen sind.

Als Lösungsmittel wurde hier, wie bei allen anderen Experimenten (soweit nicht anders angegeben) Deuteriochloroform CDCl_3 verwendet.

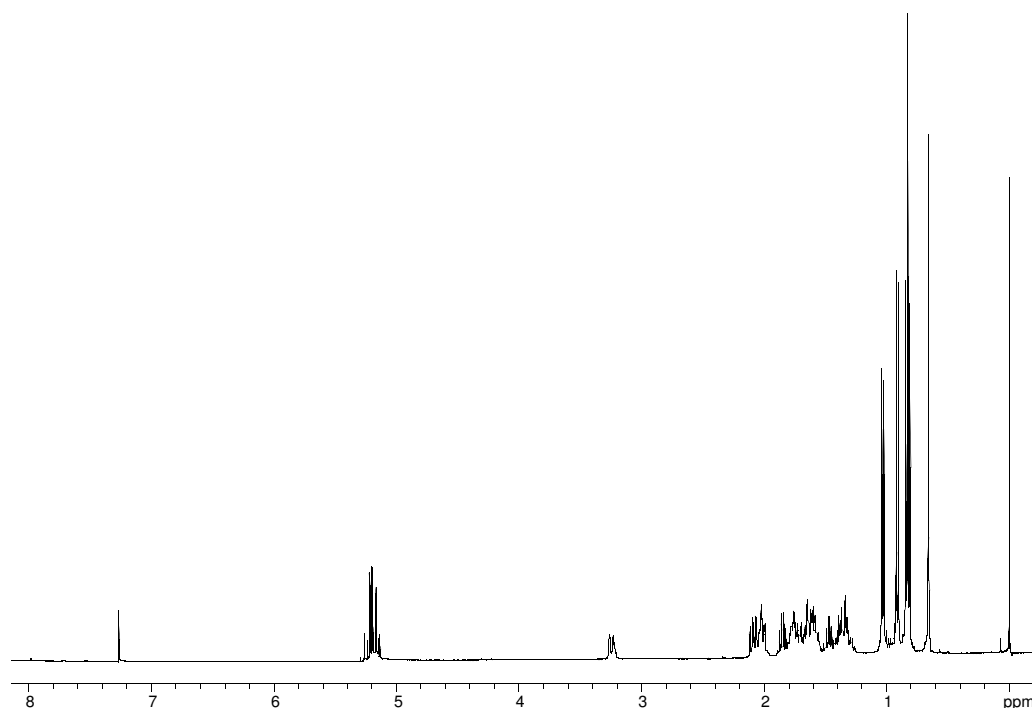


Abbildung 21: ^1H -NMR-Spektrum von Grundmanns Oxim **3**

3.2 Eindimensionale Experimente

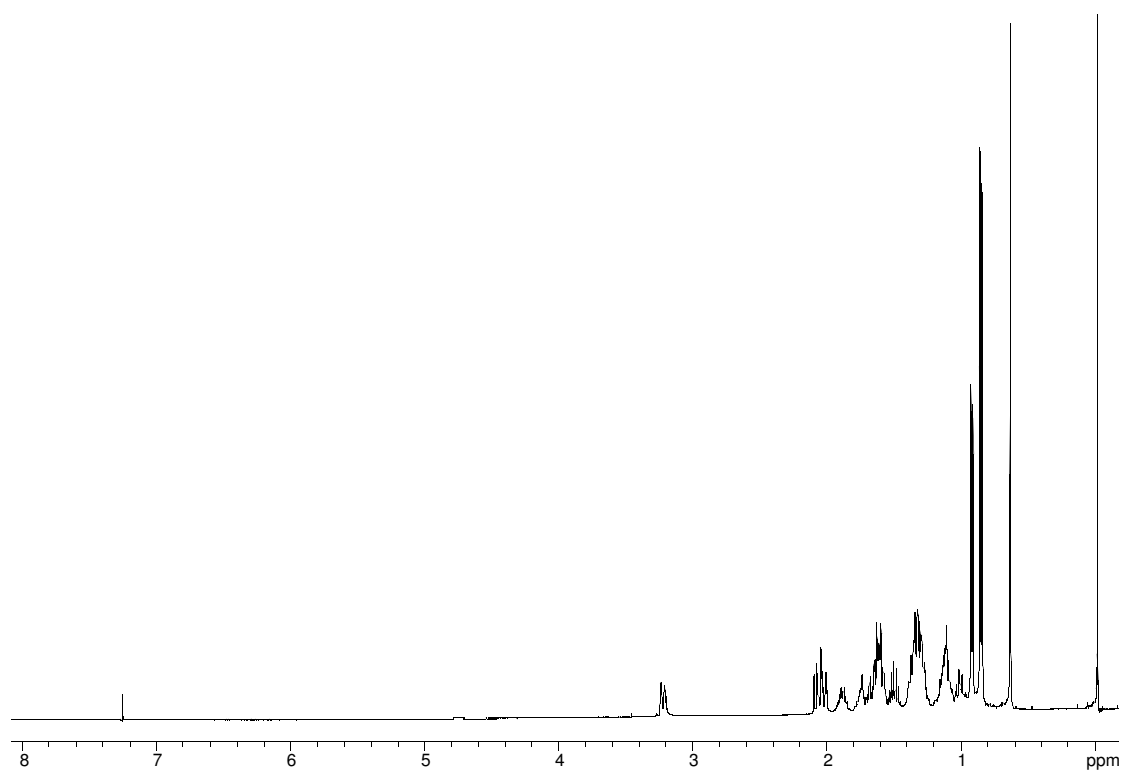


Abbildung 22: ¹H-NMR-Spektrum von Windaus Oxim 7

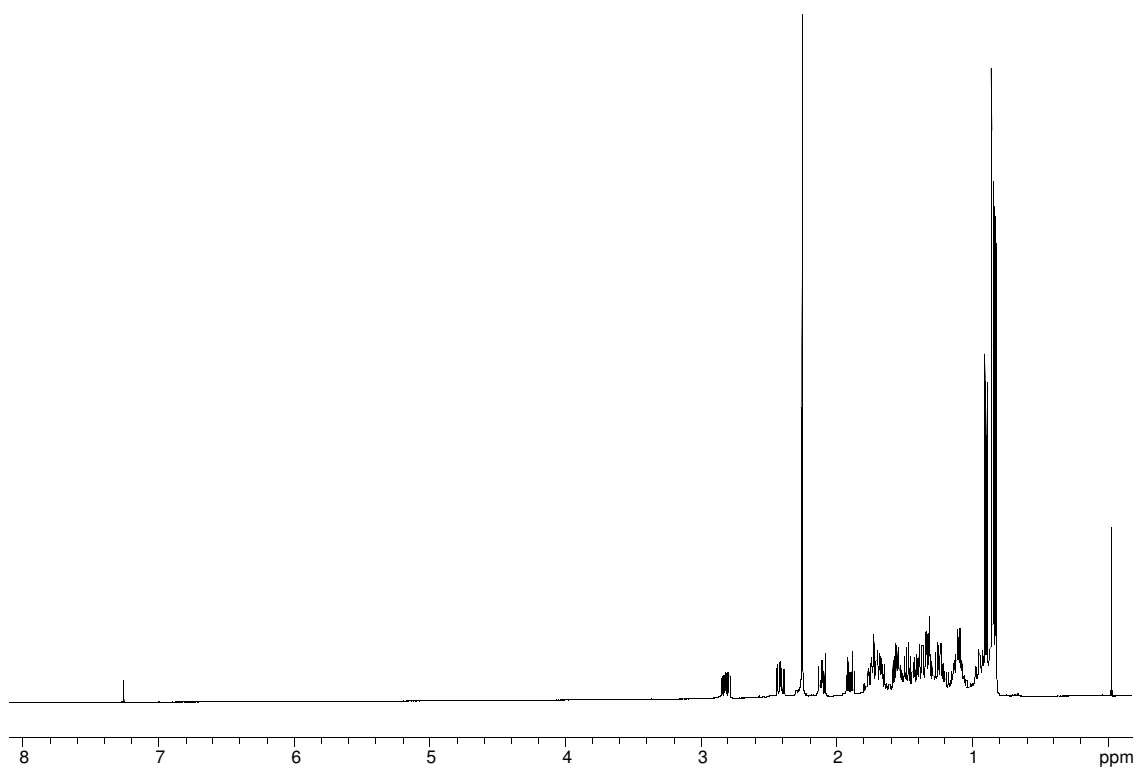


Abbildung 23: ¹H-NMR-Spektrum des N-Methylamin-Derivats 15

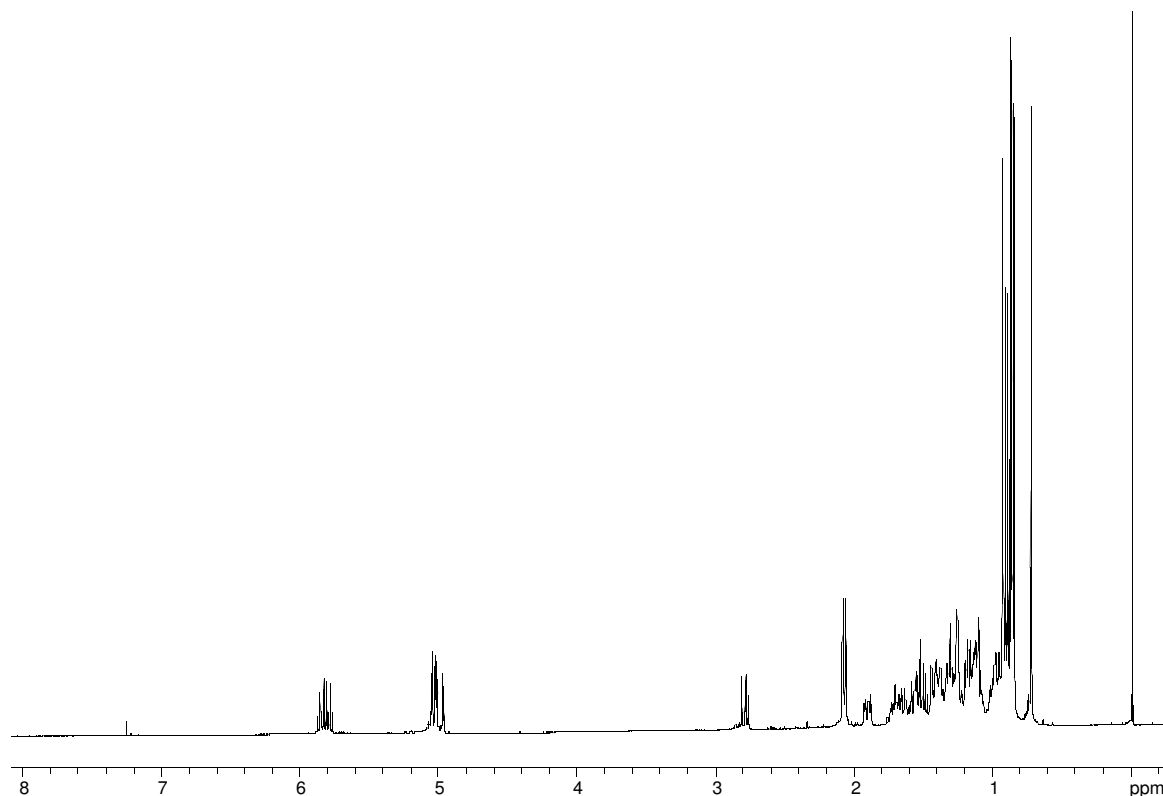


Abbildung 24: ^1H -NMR-Spektrum des Methylallylamin-Derivats 16

Bei der ^{13}C -NMR-Analytik wurden vor allem sogenannte APT-Spektren (Attached Proton Test) aufgenommen. Hierbei ergeben primäre und tertiäre Kohlenstoffatome positive, sekundäre und quarternäre Kohlenstoffatome negative Peaks. Durch diese »Vorsortierung« wird die Zuordnung erleichtert. Ein Nachteil der Methode ist die herabgesetzte Empfindlichkeit, besonders gegenüber quarternären Kohlenstoffatomen, im Vergleich zum klassischen ^{13}C -NMR-Experiment.

Im tiefen Feld kann man schnell erkennen, ob eine Carbonylgruppe oder ein Abwandlungsprodukt davon (Lactam, Oxim, Amidin, Imin) vorliegt. Abgesehen von diesen Signalen, die im Bereich von 160 - 180 ppm liegen, ist links vom CDCl_3 -Signal (77,3, 77,0 und 76,7 ppm) im Allgemeinen nur recht wenig zu sehen. Signale von Phenyl- oder Doppelbindungs-Kohlenstoffatomen stammen meist aus zusätzlich eingeführten Substituenten. Eine Ausnahme sind die Peaks bei 135 und 132 ppm, die von der Doppelbindung in der Seitenkette der Substanzen der Ergostan-Reihe stammen.

Im Bereich rechts der CDCl_3 -Signalen sieht man ca. 20 ^{13}C -Signale, deren Zuordnung oft recht schwierig ist, und nur mittels 2D-NMR-Spektroskopie getroffen werden kann (s. Kapitel 3.3).

3.2 Eindimensionale Experimente

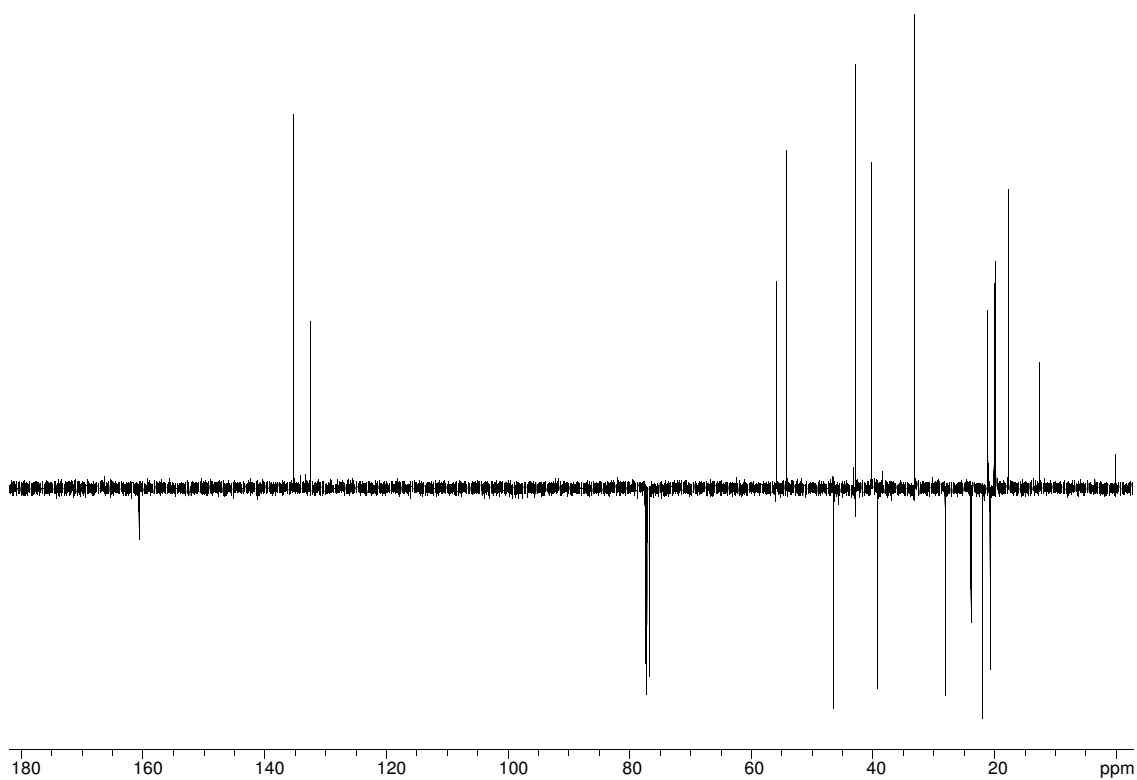


Abbildung 25: APT-Spektrum von Grundmanns Oxim 3

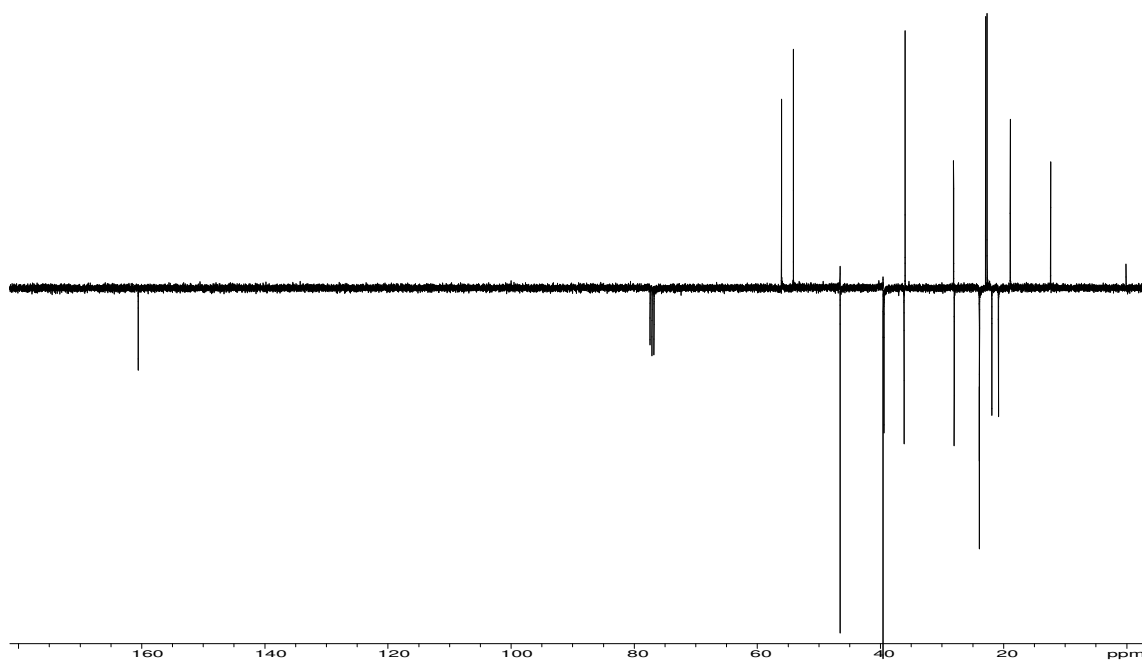


Abbildung 26: APT-Spektrum von Windaus Oxim 7

3.2 Eindimensionale Experimente

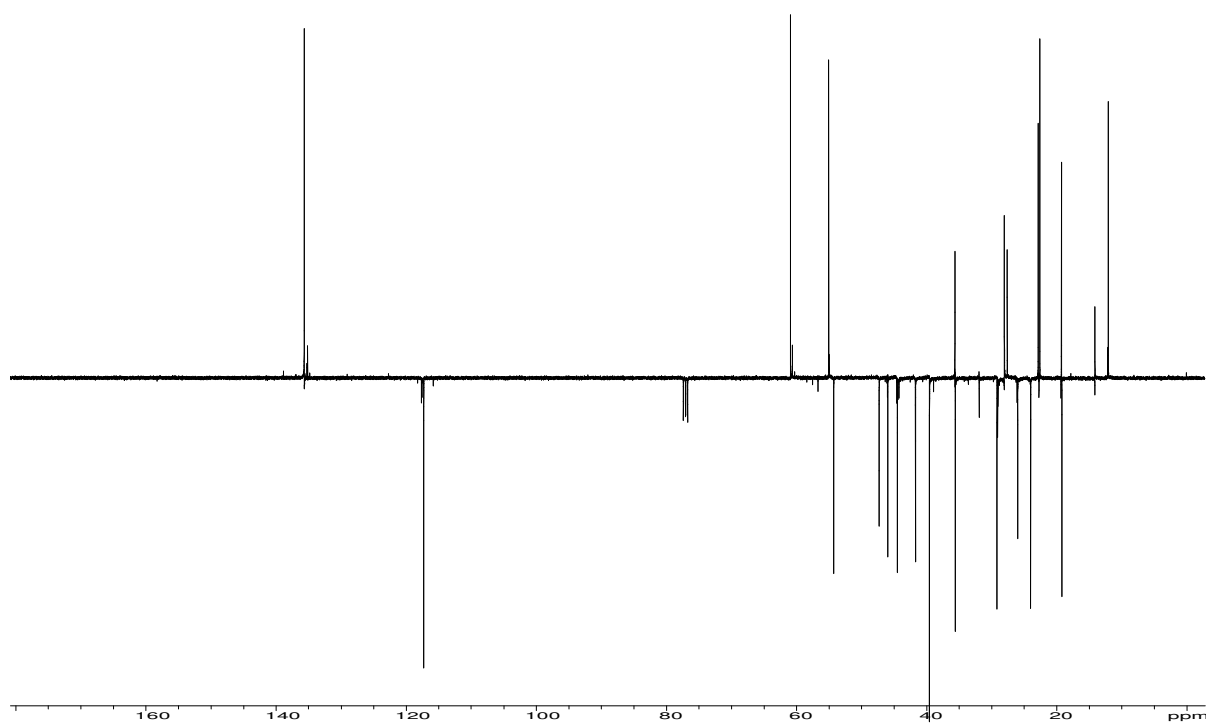


Abbildung 27: APT-Spektrum des Methylallylamin-Derivats 16

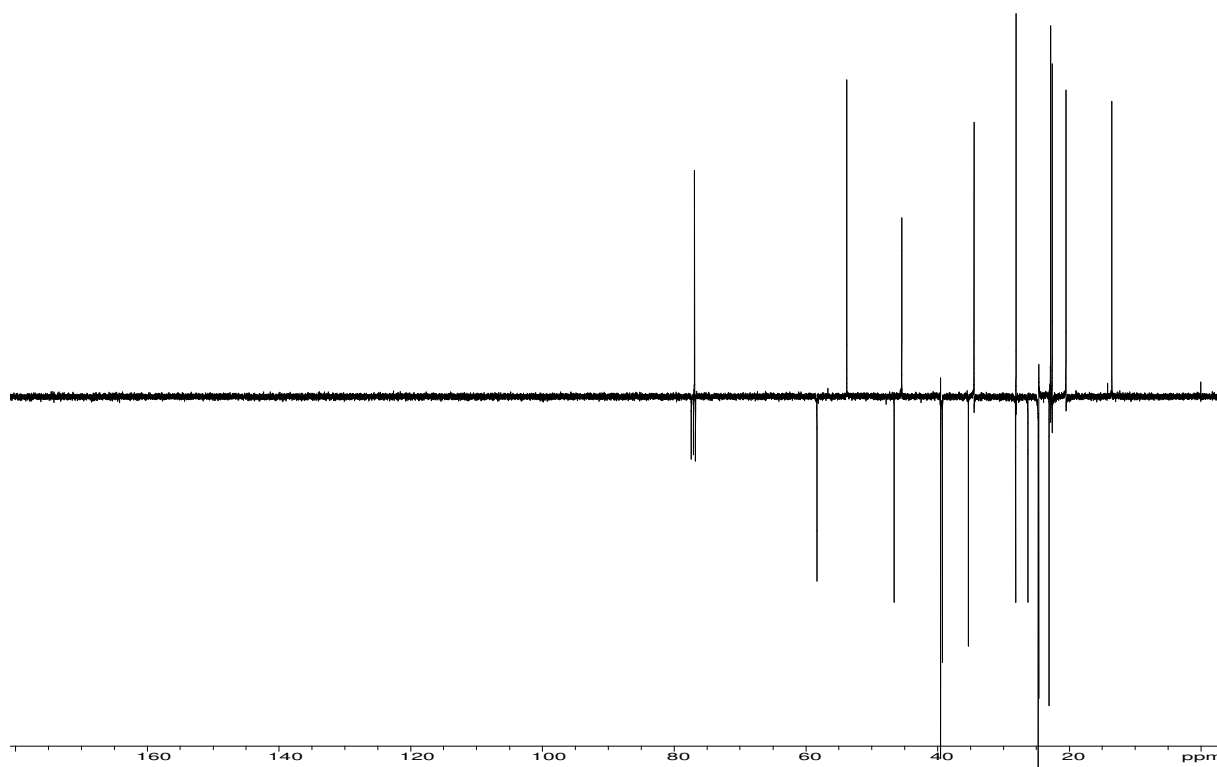


Abbildung 28: APT-Spektrum des N-Methylamin-Derivats 15

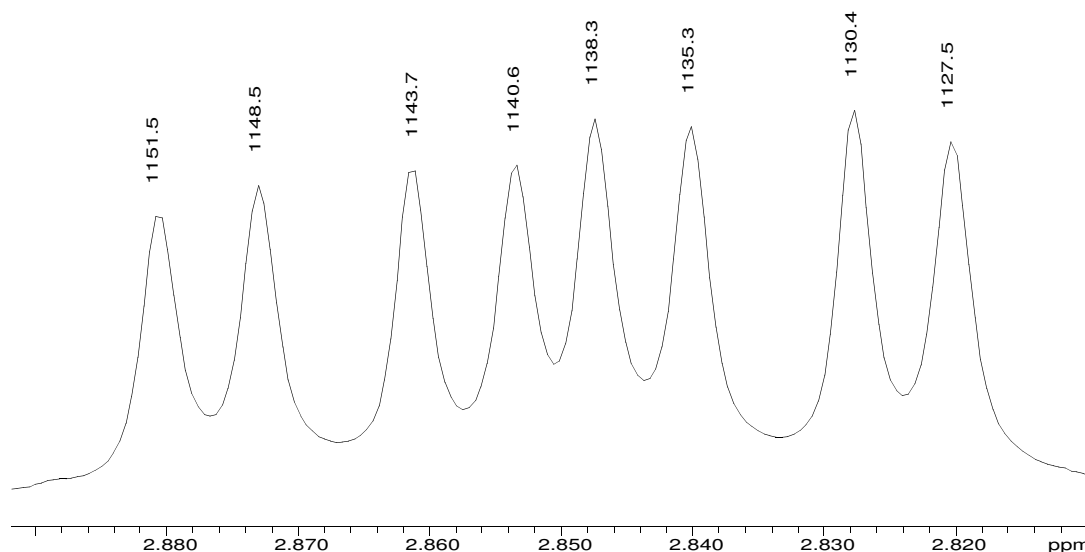
3.2.2 Das ^1H -NMR-Spektrum des N-Methylamin-Derivats 15

Abbildung 29: Das Signal eines der 3-Protonen im N-Methylamin-Derivat 15

In Abbildung 29 sieht man das Signal eines der beiden Protonen der Methylengruppe 3 bei 2,85 ppm. Es handelt sich dabei um ein Doppel-Doppel-Dublett mit Kopplungskonstanten von 13,2 Hz, 7,9 Hz und 3,0 Hz. Bei einer chemischen Verschiebung von 2,41 ppm erscheint das andere Proton der Methylengruppe 3 als ein Doppel-Doppel-Dublett mit Kopplungskonstanten von 13,2 Hz, 7,3 Hz und 2,7 Hz. Die Beobachtung, daß die Protonen einer Methylengruppe verschiedene Signale geben, ist für die in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen typisch. Sie ergibt sich aus der Tatsache, daß diese Protonen, deren räumliche Anordnung im Gesamtmolekül durch das Ringsystem und diverse Asymmetriezentren festgelegt ist, magnetisch nicht äquivalent sind. Zum Teil liegen die chemischen Verschiebungen zweier geminaler Protonen bis zu 2,5 ppm auseinander. Auf die Problematik, die sich daraus ergibt wird in Kapitel 3.3 noch genauer eingegangen werden.

Die Kopplungskonstanten im obigen Beispiel können folgendermaßen erklärt werden: Die Kopplungskonstante von 13,2 Hz (genauer gesagt von -13,2 Hz, aber auf die Vorzeichen wird im Weiteren nicht eingegangen werden, da diese aus dem ^1H -Spektrum nicht abgelesen werden können) entspricht einer geminalen Kopplung und ist für diese typisch. Die Kopplungskonstanten von 7,9 und 3,0 Hz bzw. 7,3 und 2,7 Hz gehören zu den 3J -Kopplungen zur Methylengruppe 4. Dabei koppelt das eine Proton der Methylengruppe 4 mit 7,9 und 2,7 Hz mit den Protonen der Methylengruppe 3, das andere mit 7,3 und 3,0 Hz. Daraus läßt sich ein Bindungswinkel von etwa 60° bzw. 180° ableiten, wie er bei einem Carbocyclus zu erwarten war. Eine Zuordnung der einzelnen Signale zu α - bzw. β -Protonen wurde nicht unternommen.

Bei 2,28 ppm sieht man ein Singulett mit einer Integration von 3 H (Abbildung 23). Dieses wird der mit dem Stickstoff verknüpften Methylgruppe zugeordnet.

Bei 2,14 ppm sieht man eine Doppeldublett mit Kopplungskonstanten von 10,9 und 7,3 Hz (Abbildung 30). Dieses Signal gehört zum angulären Methinproton 1. Das relativ einfache Kopplungsmuster ist typisch für eine Verbindung ohne N-H. Die Kopplungskonstanten

entsprechen den Kopplungen zur Methylengruppe 10. Sie deuten auf einen Bindungswinkel von ca. 30° und 150° hin.

Bei 1,92 ppm erscheint das Doppeltriplett eines der Protonen der Methylengruppe 6. Das andere Proton dieser Gruppe ist in dem großen Multiplett (»Mittelgebirge«) verborgen. Die Kopplungskonstanten sind 14,0 Hz und 4,5 Hz. Die Werte entsprechen der geminalen Kopplung zum anderen 6-H und der vicinalen Kopplung zur Methylengruppe 5. Dadurch, daß zwei Kopplungskonstanten zufällig den gleichen Betrag haben, erscheint statt des erwarteten Doppel-Doppel-Dubletts das beobachtete Doppeltriplett.

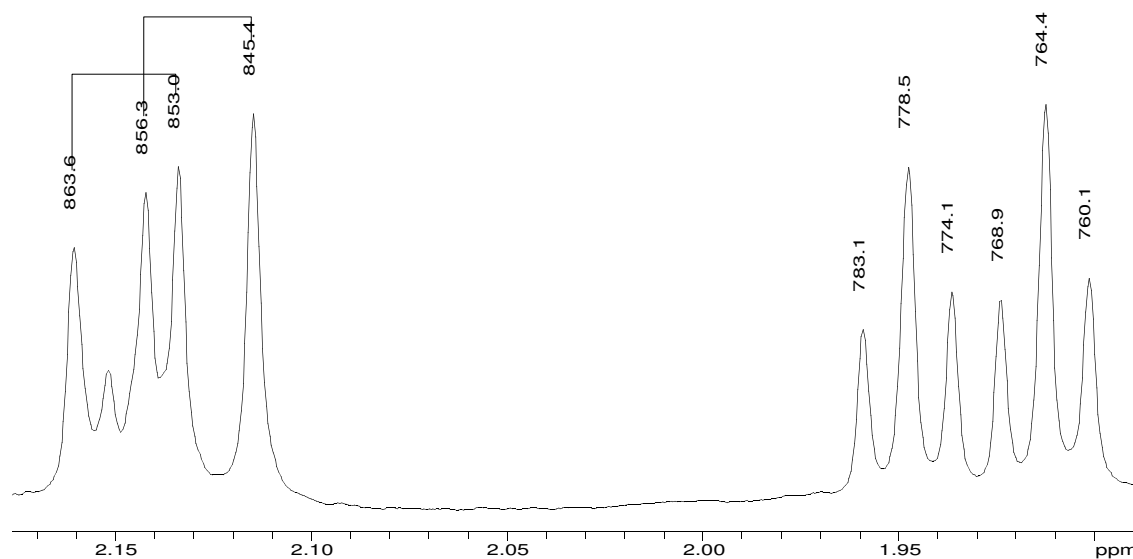


Abbildung 30: Die Signale von 1-H und 6-H im N-Methylamin-Derivat 15

Im Multiplett zwischen 1,84 und 1,05 lassen sich in diesem Fall keine spezifischen Signalgruppen ausmachen. Erst bei 0,98 sieht man ein undeutliches, in drei Peaks aufgeteiltes Multiplett mit der Integration von 1 H und einer Kopplungskonstante von 9,6 Hz, das zu einem Proton der Methylengruppe 14 gehört (Abbildung 31).

Deutlicher zu erkennen sind im Bereich unter 1 ppm die Signale der Methylgruppen: Bei 0,93 ppm das Dublett der Methylgruppe 13, das eine Kopplung mit der Methingruppe 12 mit einer Kopplungskonstante von 6,8 Hz aufweist.

Bei 0,89 ppm erscheint das Singulett der angulären Methylgruppe 11. Die Verschiebung dieses Signals ist sehr stark von der Konformation der Ringe abhängig. In diesem Fall liegt das Signal auffällig tief im Feld, was auf eine Konformation schließen läßt, bei der die Methylgruppe sehr wenig abgeschirmt ist.

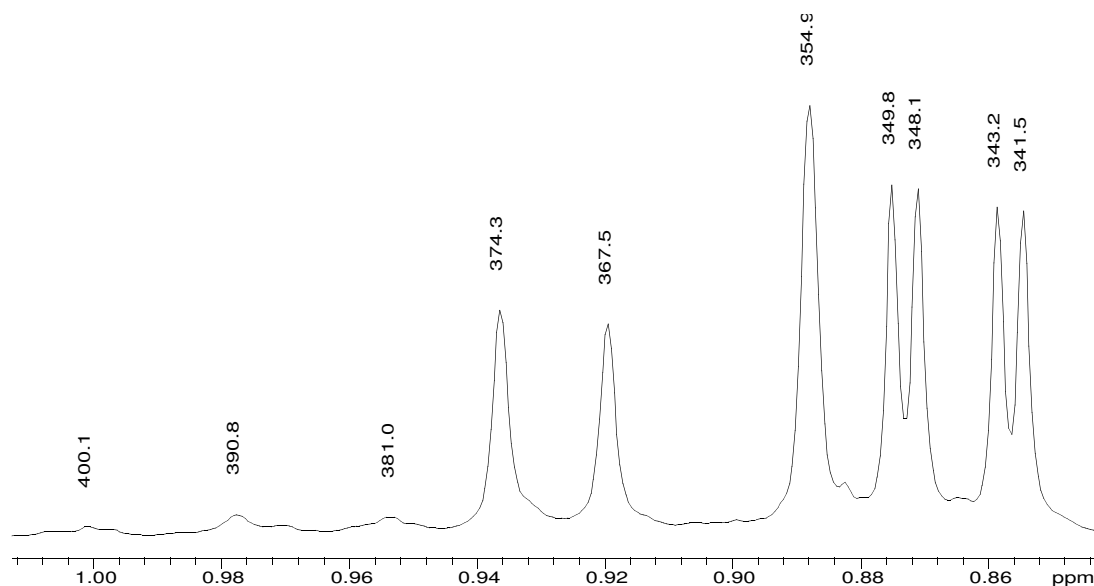


Abbildung 31: Die Signale eines 14-Protons und der Methylgruppen im N-Methylamin-Derivat 15

Das im höchsten Feld liegende Signal ist im Fall des N-Methylamin-Derivats **15** das Pseudo-Doppeldublett der beiden Methylgruppen 18 und 19. Es handelt sich dabei tatsächlich um zwei voneinander unabhängige Dubletts mit Kopplungskonstanten von je 6,6 Hz, die sich in ihrer Verschiebung nur so wenig unterscheiden, daß sie als Doppel-Dublett mit einer »Kopplungskonstante« von 1,7 Hz erscheinen. In diesem Doppel-Signal unterscheiden sich die einzelnen Cholestan-Derivate kaum.

3.2.3 Das ^1H -NMR-Spektrum des Methylallylamin-Derivats **16**

Vergleicht man das Spektrum des Methylallylamin-Derivats **16** (Abbildung 24) mit dem des N-Methyl-Derivats **15** (Abbildung 23), so sehen die beiden auf den ersten Blick recht ähnlich aus. Im Folgenden soll auf Übereinstimmungen und Unterschiede eingegangen werden.

Der erste große Unterschied ist die Anwesenheit von Signalen im Bereich über 3 ppm. Bei 5,82 ppm erscheint als tiefstes Signal das Doppel-Doppel-Triplett des Methinprotons 2' mit den Kopplungskonstanten 16,9 Hz, 10,0 Hz und 7,5 Hz (Abbildung 32). Dabei entsprechen 16,9 und 10,0 Hz den Kopplungen zu den beiden Methylenprotonen 3' ($3'\text{-H}_\text{E}$ bzw. $3'\text{-H}_\text{Z}$) und 7,5 Hz der zu den beiden Protonen der Methylengruppe 1'.

Die beiden Protonen der Methylengruppe 3' erscheinen als komplexes Multiplett bei 5,02 ppm (Abbildung 33). Es kann in zwei Doppel-Doppel-Triplets aufgelöst werden: Das des zum Methinproton 2' (*Z*)-ständigen Protons bei 5,04 ppm ($^2J = 10,2$ Hz, $^1J = 2,4$ Hz, $^3J = 0,8$ Hz) und das des zum Methinproton 2' (*E*)-ständigen Protons bei 4,99 ppm ($^2J = 17,1$ Hz, $^1J = 2,5$ Hz, $^3J = 1,3$ Hz).

3.2 Eindimensionale Experimente

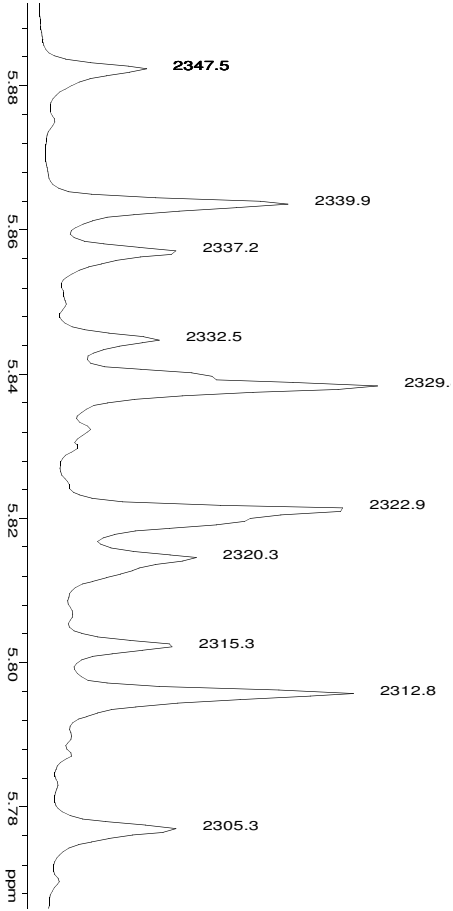


Abbildung 32: Das Signal des 2'-H im Methylallylamin-Derivat 16

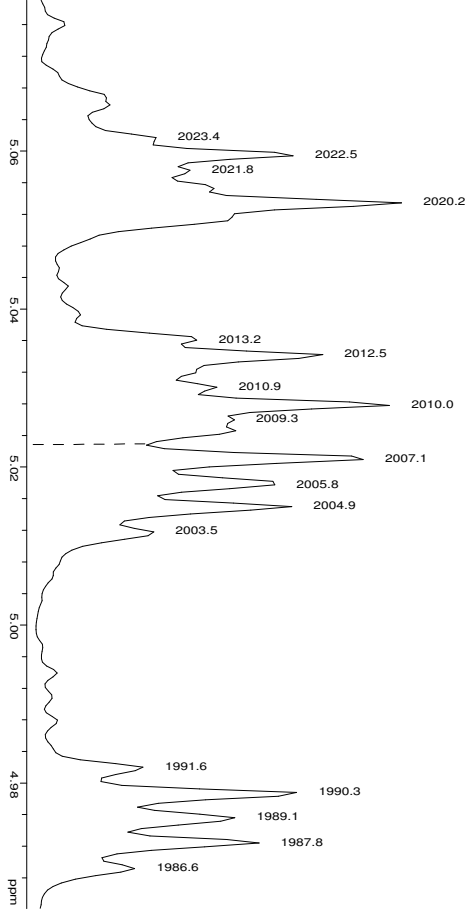


Abbildung 33: Die Signale der 3'-H im Methylallylamin-Derivat 16

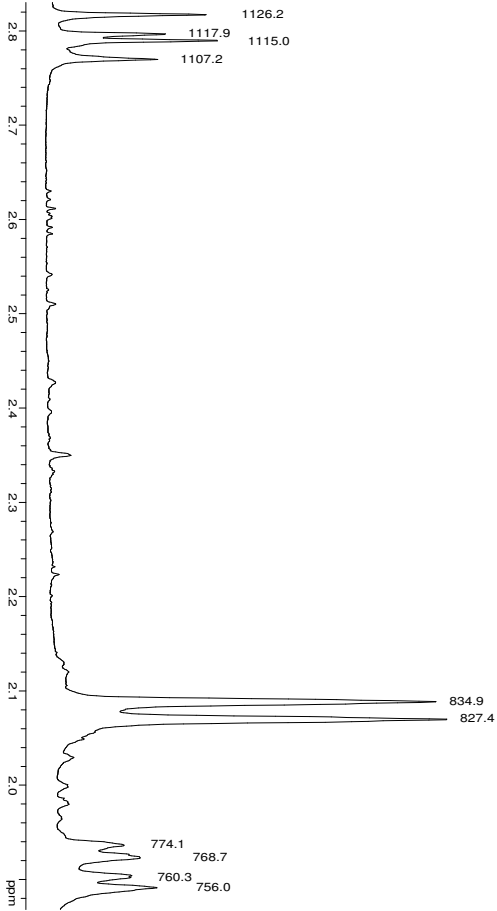


Abbildung 34: Signale von 16 im Bereich 2,9 bis 1,8 ppm

Bei 2,79 ppm sieht man das Signal des angulären Methinprotons 1 als Doppeldublett mit Kopplungskonstanten von 11,0 und 8,2 Hz (Abbildung 34). Die Kopplungen entsprechen denen des angulären Methinprotons 1 des N-Methylaminderivats **15**, auch wenn die chemische Verschiebung größer ist.

Das Signal der Protonen der Methylengruppe 1' erscheint bei 2,08 ppm als Dublett mit der selben Kopplungskonstante wie der beim Methinproton 2' beobachteten ($^2J_{1',2'} = ^2J_{2',1'} = 7,5$ Hz). Die Fernkopplung mit den Methylenprotonen 3' ist nur als Verbreiterung der Peaks sichtbar.

Bei 1,91 ppm tritt, wie beim N-Methylamin-Derivat **15**, das Signal von einem der Protonen der Methylengruppe 6 in Erscheinung. In diesem Fall handelt es sich jedoch um ein Doppeldublett mit Kopplungskonstanten von 12,7 und 5,4 Hz. Dieser Unterschied deutet auf eine andere Ringkonformation hin.

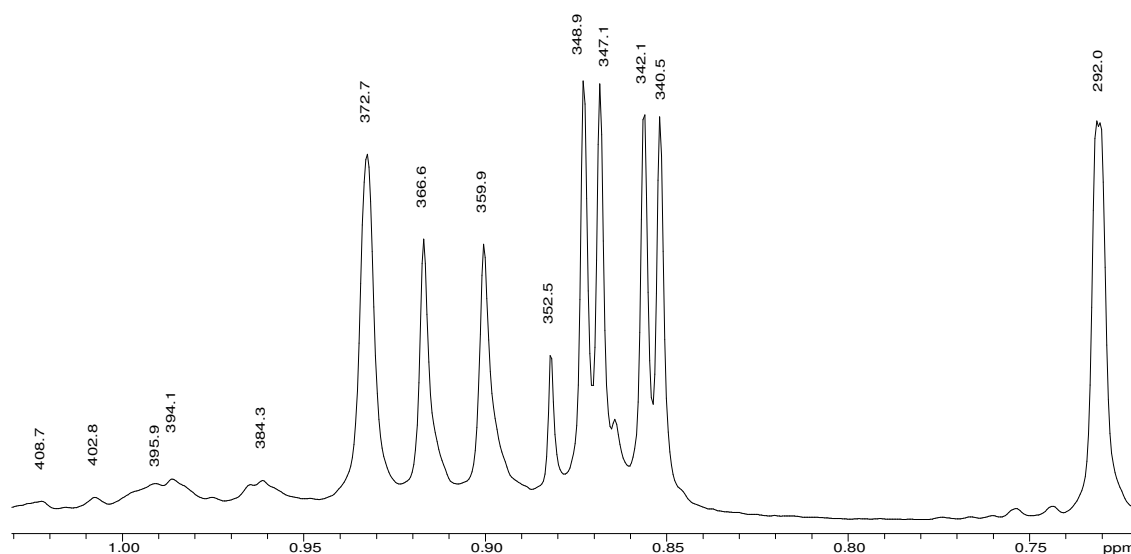


Abbildung 35: Der Bereich von 1,0 bis 0,7 ppm (**16**)

Rechts des »Mittelgebirges« erkennt man bei 0,99 ppm undeutlich das (Doppel)-Triplett eines der Protonen der Methylengruppe 14 ($J = 9,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz). Besser sichtbar ist das Singulett der Methylgruppe 1'' mit einer chemischen Verschiebung von 0,93 ppm und einer Integration von 3 H. Es folgt das bekannte Dublett der Methylgruppe 13 bei 0,91 ppm und das Pseudo-Doppel-Dublett der Methylgruppen 18 und 19 bei 0,86 ppm ($J = 6,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz). Das Singulett bei 0,88 ppm gehört zu einer Verunreinigung. Möglicherweise ist es die Methylgruppe 11 des 1-Epimeren (1-H in β -Stellung).

Bei 0,73 ppm sieht man schließlich noch das Singulett der Methylgruppe 11. Diese, für C-3-disubstituierte Aminderivate typische Verschiebung, deutet auf eine deutlich geringere Abschirmung hin, als es beim N-Methylaminderivat **15** der Fall ist.

3.2.4 Das ^1H -NMR-Spektrum von Windaus Oxim **7**

Als Beispiel für eine 5-6-Ring-Verbindung, also eines des-A,B-Cholestanderivats, sei Windaus Oxim **7** angeführt. Auf den ersten Blick ähnelt das Spektrum (Abbildung 22), den bereits behandelten Spektren. Allerdings ist es etwas übersichtlicher und lässt eine

bessere Zuordnung der Protonen im »Mittelgebirge« zu.

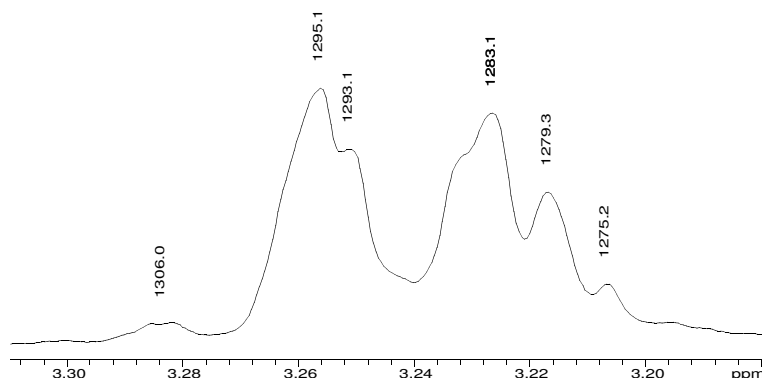


Abbildung 36: Das Signal eines 9-H's von Windaus Oxim 7

Bei 3,24 ppm sieht man ein Multipllett mit einer Integration von 1 H, das einem der Protonen der Methylengruppe 9 zuzuordnen ist (Abbildung 36). Das andere 9-Proton erscheint bei 1,62 ppm. Die hohe Verschiebung von über 3 ppm ist auf die räumliche Nähe zum Oxim-Sauerstoff zurückzuführen und deutet die (*E*)-Konfiguration des Oxims an, was auch den Angaben in der Literatur entspricht. Dort wird das stark tieffeldverschobene Signal dem β -Proton zugeordnet.⁴³

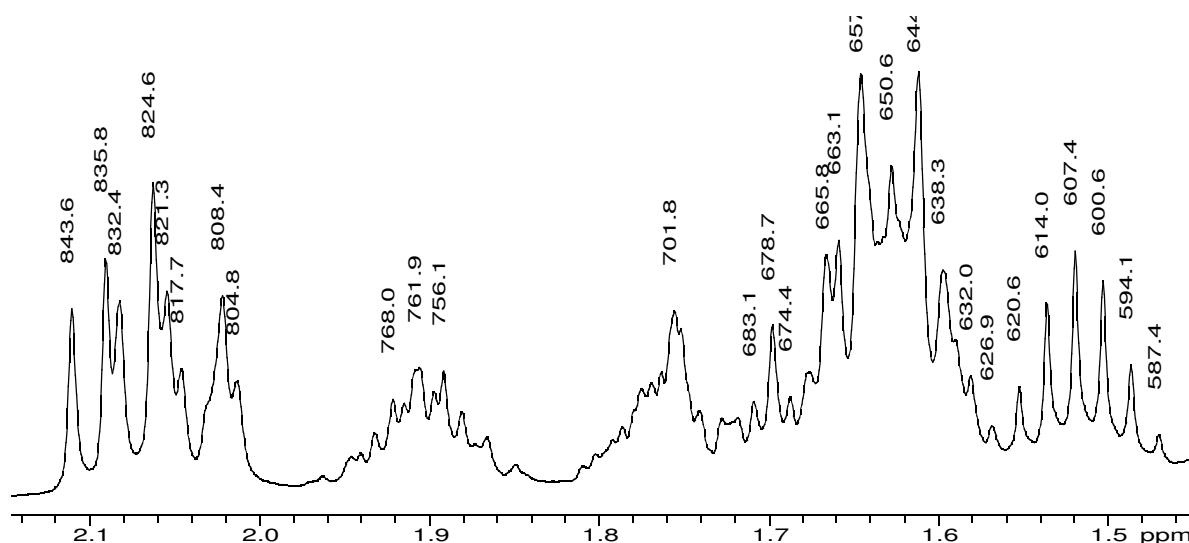


Abbildung 37: Der Bereich um 1,8 ppm im Spektrum von Windaus Oxim 7

Bei 2,09 ppm sieht man das Doppel-Dublett des angulären Methinprotons 14 ($J = 11,1$ und $8,0$ Hz), das von dem Multipllett eines der beiden Protonen der Methylengruppe 12 bei 2,04 ppm überlagert ist (Abbildung 37). Verschiebung und Kopplungskonstanten des ersteren entsprechen in etwa denen des N-Methylamin-Derivats **15** (Abbildung 30).

Eines der Protonen der Methylengruppe 16 erscheint bei 1,91 ppm als Multipllett, gefolgt von einem großen Multipllett (1,82 - 1,58 ppm), in dem sich die Signale der Protonen an der 9-, der 11- und der 15-Position vermengen (insgesamt 5 H).

Deutlicher erkennbar ist ein Signal, das als Heptett bei 1,52 ppm erscheint. Es gehört zum Methinproton 25. Da alle vicinalen Kopplungen dieses Protons eine Frequenz von $J = 6,6$ Hz haben, sieht man anstatt des erwarteten komplexen Multipletts (tq oder ddq) nur dieses einfache Signal.

Zwei weitere große Multipletts folgen bei 1,42 - 1,22 und 1,21 - 0,98 ppm (Abbildung 38). Das erste enthält die Signale von 6 Protonen (12-, 16-, 17-, 20-, 22-, und 23-H), das zweite das von drei (23-H und zweimal 24-H).

Bei 1,02 ppm sieht man das gewohnte Multiplett der Methylengruppe 22.

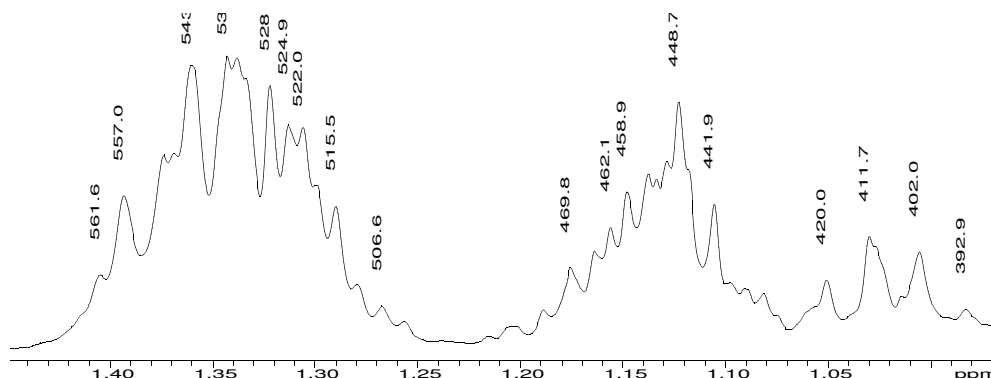


Abbildung 38: Der Bereich um 1,2 ppm im Spektrum von Windaus Oxim 7

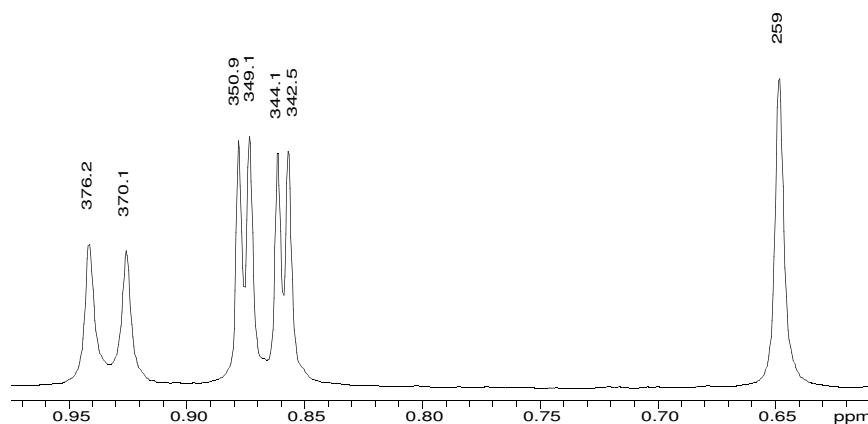


Abbildung 39: Die Methylsignale von Windaus Oxim 7

Der Bereich der Methylgruppen (Abbildung 39) ähnelt dem des Methylallylamin-Derivats **16** (Abbildung 35). Natürlich fehlt das dort vorhandene Signal der Methylgruppe 1''.

Vorhanden sind hingegen das Signal der Methylgruppe 21 bei 0,93 ppm (d, $J = 6,3$ Hz), sowie das Pseudo-Doppel-Dublett bei 0,87 ppm ($J = 6,6$ und 1,8 Hz). Die anguläre Methylgruppe 18 erscheint als Singulett bei 0,65 ppm.

3.2.5 Das ^1H -NMR-Spektrum von Grundmanns Oxim **3**

Am Beispiel von Grundmanns Oxim **3** sollen die Signale der Ergostan-Seitenkette erläutert werden. Hierin unterscheidet sich das ^1H -NMR-Spektrum von Grundmanns Oxim **3**

deutlich von dem von Windaus Oxim **7**, während die Protonen der Ringe weitgehend identische Signale geben.

Schon beim ersten Blick auf das Spektrum (Abbildung 21) fallen die Signale bei 5,18 ppm auf (Abbildung 40). Es handelt sich dabei um ein Pseudo-Doppel-Quartett, das aus dem Quartett des Methinprotons 23 bei 5,19 ppm ($J = 15,2$ Hz) und dem Quartett des Methinprotons 22 bei 5,17 ppm ($J = 15,2$ Hz) zusammengesetzt ist. Obwohl diese Signale als Quartetts erscheinen handelt es sich bei ihnen wahrscheinlich um komplexere Systeme, evtl. um Doppel-Doppel-Dubletts, bei denen allylische 4J -Kopplungen mitwirken.

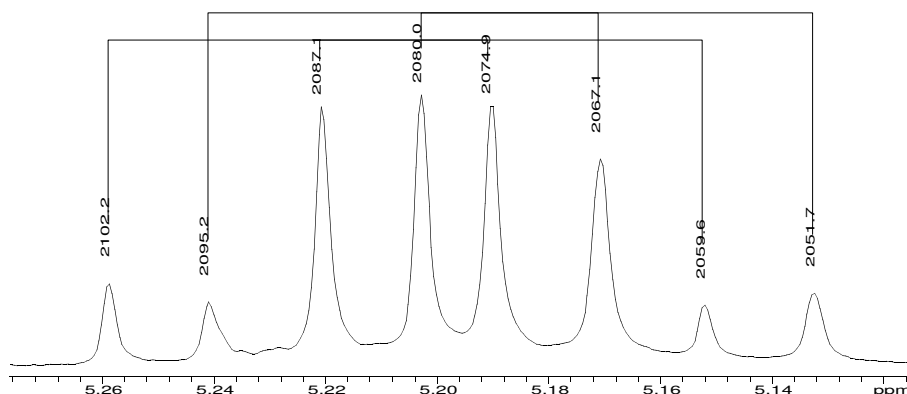


Abbildung 40: Die zwei Quartetts der Doppelbindung in Grundmanns Oxim 3

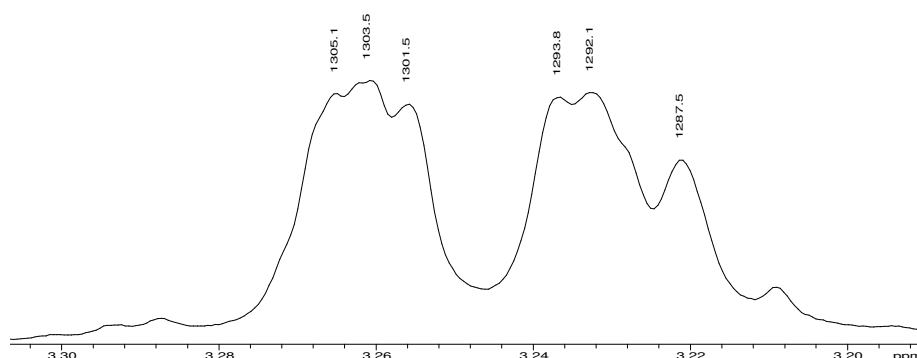


Abbildung 41: Das Signal eines 9-Protons in Grundmanns Oxim 3

Das Signal eines der Protonen der Methylengruppe 9 bei 3,24 ppm (Abbildung 41) ist ähnlich dem des entsprechenden Multipletts bei Windaus Oxim **7** (Abbildung 36).

Interessanter ist der Bereich um 1,9 ppm (Abbildung 42). Wie beim Cholestan-Derivat erscheint bei 2,09 ppm das Doppel-Dublett des angulären Methinprotons 14 ($J = 11,5$ und $7,7$ Hz). Das 12-H-Multiplett bei 2,01 ppm ist allerdings mit dem Signal des Methinprotons 20 überlagert.

Bei 1,84 ppm erscheint ein charakteristisches Sextett mit einer Kopplungskonstante von 6,5 Hz. Es ist das Signal des Methinprotons 24 (s.a. Abschnitt 3.2.4).

Zwischen 1,79 und 1,51 ppm sieht man ein Multiplett mit einer Integration von 6 H (Abbildung 42). In ihm verborgen sind die Signale des 9-, zweier 11- und 15- sowie eines 16-Protons.

Ein weiteres charakteristisches Signal kann man bei 1,46 ppm beobachten ($J = 6,7$ Hz). Es handelt sich dabei um das Doppel-Heptett des Methinprotons 25, das als »Sextett« er-

scheint. Es schließt sich ein weiteres Multiplett an (1,42 - 1,24 ppm) an, in dem die Signale je eines 12-, eines 16- und des 17-Protons enthalten sind.

Die Signale der Methylgruppen (Abbildung 44) unterscheiden sich stark von denen bei Windaus Oxim **7** (Abbildung 39). So erscheint das Dublett der Methylgruppe 21, etwas höher als gewohnt, bei 1,03 ppm mit einer Kopplungskonstante von 6,6 Hz. Die Methylgruppe 28 liegt bei 0,91 ppm, wo gewöhnlich die Methylgruppe 21 erscheint. Die Kopplungskonstante ist mit 7,0 Hz etwas größer als erwartet. Zur Zuordnung dieser Signale siehe Abschnitt 3.3.5. Die Methylgruppen 26 und 27 ergeben ein Pseudo-Triplett, der Unterschied in der Verschiebung der beiden Dubletts (bei 0,82 und 0,84 ppm) ist gerade so groß, daß zwei Signale übereinander liegen. Die Kopplung ist mit 6,6 Hz im gewohnten Bereich.

Schließlich sieht man noch das Singulett der Methylgruppe 18, das, wiederum wie erwartet, bei 0,67 ppm zu sehen ist.

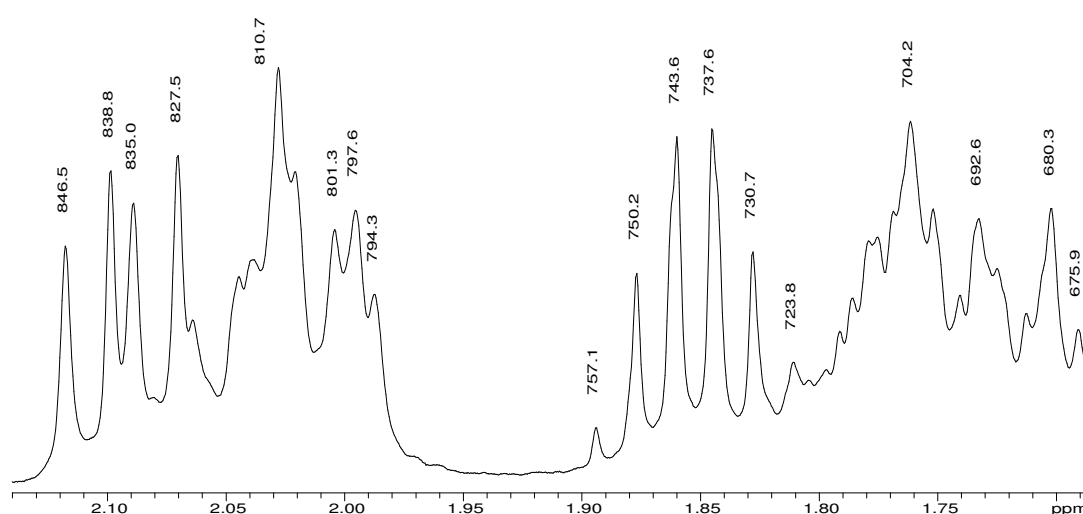


Abbildung 42: Der Bereich um 1,9 ppm im Spektrum von Grundmanns Oxim 3

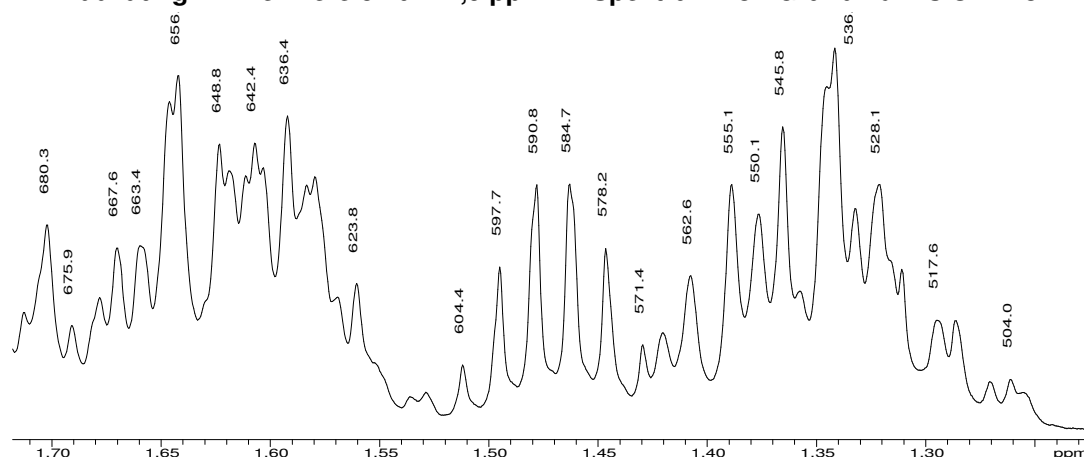


Abbildung 43: Der Bereich um 1,5 ppm im Spektrum von Grundmanns Oxim 3

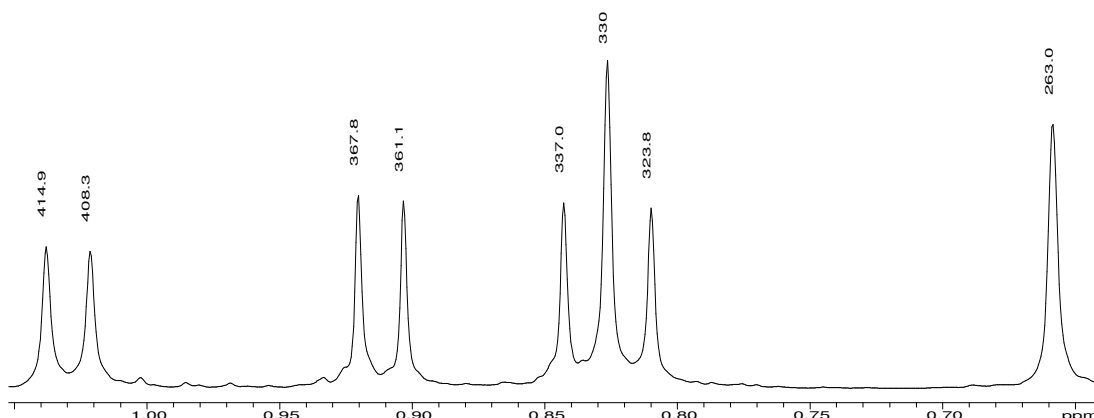


Abbildung 44: Die Methylgruppen im Spektrum von Grundmanns Oxim 3

3.3 Zweidimensionale Experimente

3.3.1 Übersicht

Die Zuordnung der Signale in den eindimensionalen Experimenten war aufgrund der Komplexität der Spektren meist nur fragmentarisch möglich. Um eine vollständige Signalzuordnung zu erreichen, war der Einsatz von zweidimensionalen Methoden notwendig. Die in dieser Arbeit verwendeten Methoden sollen in diesem Abschnitt erläutert werden.

Die einfachste zweidimensionale Methode, die in dieser Arbeit zur Anwendung kam, sind COSY-Spektren (COReLATED SpectroscopY). In diesen Spektren sind $^2J_{\text{H,H}}$ - und $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungen zu erkennen, geminale und vicinale Protonensignale geben also einen Kopplungspeak. Die Interpretation dieser Spektren war meist nur in den Randbereichen (links oder rechts vom »Mittelgebirge«) möglich, da sich die Signale im Bereich zwischen 1 und 2 ppm noch stärker überlagern als bei den ^1H -NMR-Spektren.

Die wichtigste zweidimensionale Methode lieferte CH-COSY-Spektren, die auch als HETCOR-Spektren (HETeronuclear COReLation) bezeichnet werden. In diesen Spektren sind $^1J_{\text{C,H}}$ -Kopplungen zu sehen. Durch CH-COSY-Spektren können die Kohlenstoffsignale den Protonensignalen zugeordnet werden. Wie bereits in Abschnitt 3.2 erwähnt, ergeben geminale Protonen häufig zwei unterschiedliche Signale. Auf einer »Kohlenstofflinie« liegen daher oft zwei Peaks. Als Faustregel gilt, daß geminale Protonensignale um so weiter voneinander entfernt sind, je näher das Kohlenstoffatom einem Asymmetriezentrum ist. CH-COSY-Spektren machen durch ihre charakteristischen Peakmuster die Spektren verschiedener Substanzen miteinander vergleichbar.

Da die Verknüpfung der einzelnen C-H-Verbindungen nicht mittels COSY-Spektren aufgeklärt werden konnte, wurden zunächst COLOC-, später HMBC-Spektren (COOrdinated LOng range COrrrelation bzw. Hetero-MultiBond COrrrelation) angefertigt. In diesen werden vor allem $^3J_{\text{C,H}}$ -Kopplungen angezeigt, je nach Ausführung erscheinen jedoch auch $^2J_{\text{C,H}}$ - und $^4J_{\text{C,H}}$ -Kopplungen. Diese Methode bewährte sich besonders bei der Aufklärung der »Nachbarschaftsverhältnisse« von quarternären Kohlenstoffatomen, die in den anderen 2D-Spektren keine Signale erzeugen. Außerdem kann man mit HMBC-Spektren über Heteroatome »hinüberschauen«, was im Siebenring immer wieder hilfreich war. Die Tatsache, daß eben nicht nur $^3J_{\text{C,H}}$ -Kopplungen zu sehen sind, erschwerte aber oft die

zweifelsfreie Strukturaufklärung.

Es wurde auch versucht, INADEQUATE-Experimente (Incredible Natural Abundance Double QUAntum Transfer Experiment) durchzuführen. Da diese $^1J_{C,C}$ -Kopplungen anzeigen, sollten sie die Strukturaufklärung weiter vereinfachen. Leider scheiterten diese Versuche an der nur unzureichend zur Verfügung stehenden Meßtechnik.

3.3.2 2D-NMR-Spektroskopie des N-Methylamin-Derivats **15**

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt erwähnt, bilden CH-COSY-Spektren das Rückgrat der 2D-NMR-Analytik der hier vorgestellten Verbindungen. In diesem Abschnitt soll das CH-COSY-Spektrum des N-Methylamin-Derivats **15** diskutiert werden. Bei der Interpretation dieses Spektrums soll auch auf die Ergebnisse der anderen zweidimensionalen Methoden eingegangen werden.

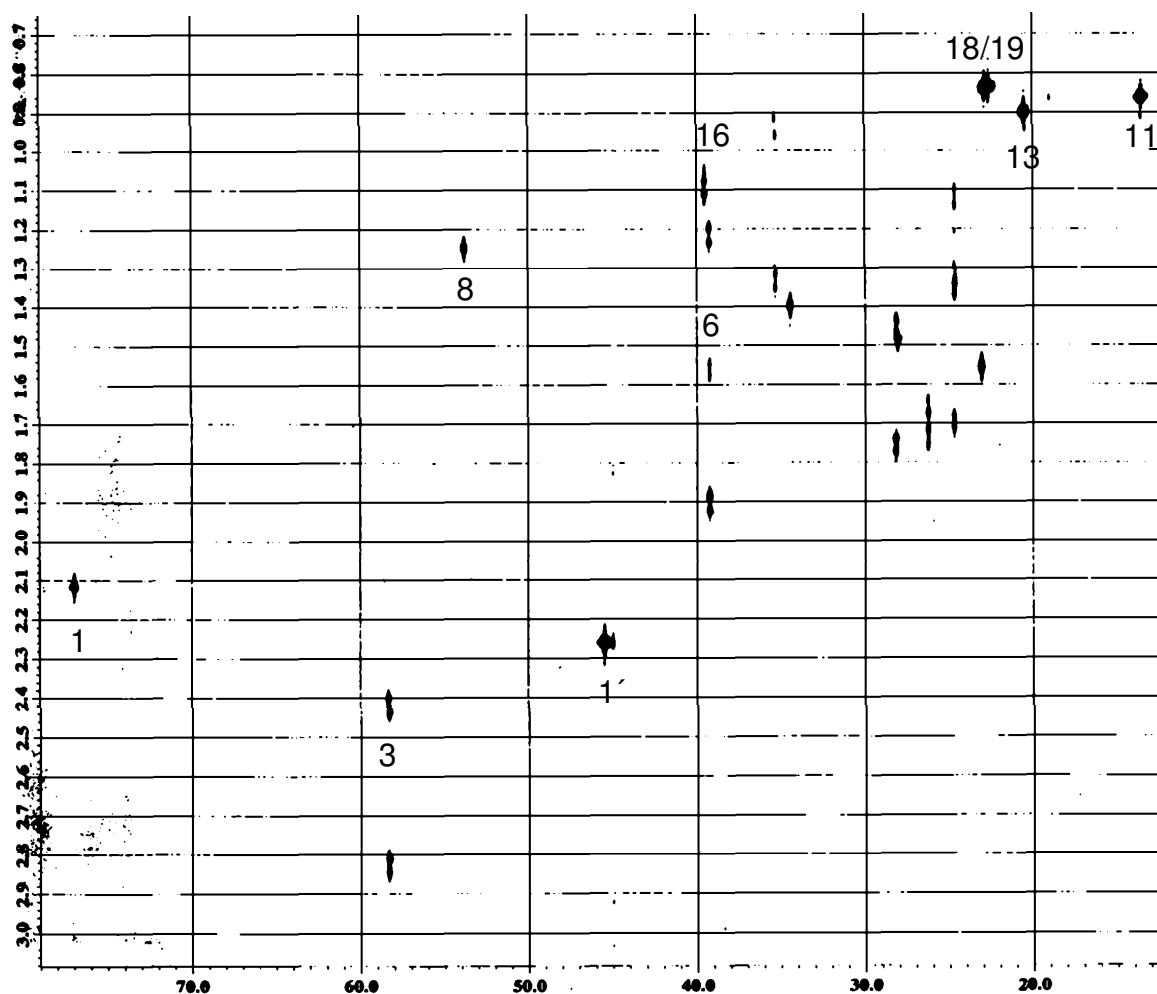


Abbildung 45: Übersicht des CH-COSY-Spektrums des N-Methylamin-Derivats **15**

Das CH-COSY-Spektrum des N-Methylamin-Derivats **15** teilt sich in drei Bereiche auf, die sich an der Skala der chemischen Verschiebung der Kohlenstoffatome orientieren: Über 40 ppm liegen die Signale der Gruppen, die in der Nachbarschaft des Stickstoffs liegen, sowie das Signal der Methingruppe 8. Im Bereich zwischen 40 und 23 ppm finden sich die zahlreichen Methylengruppen und im Bereich unter 23 ppm schließlich die vier Methylgruppen, die nicht an einen funktionalisierten Bereich grenzen.

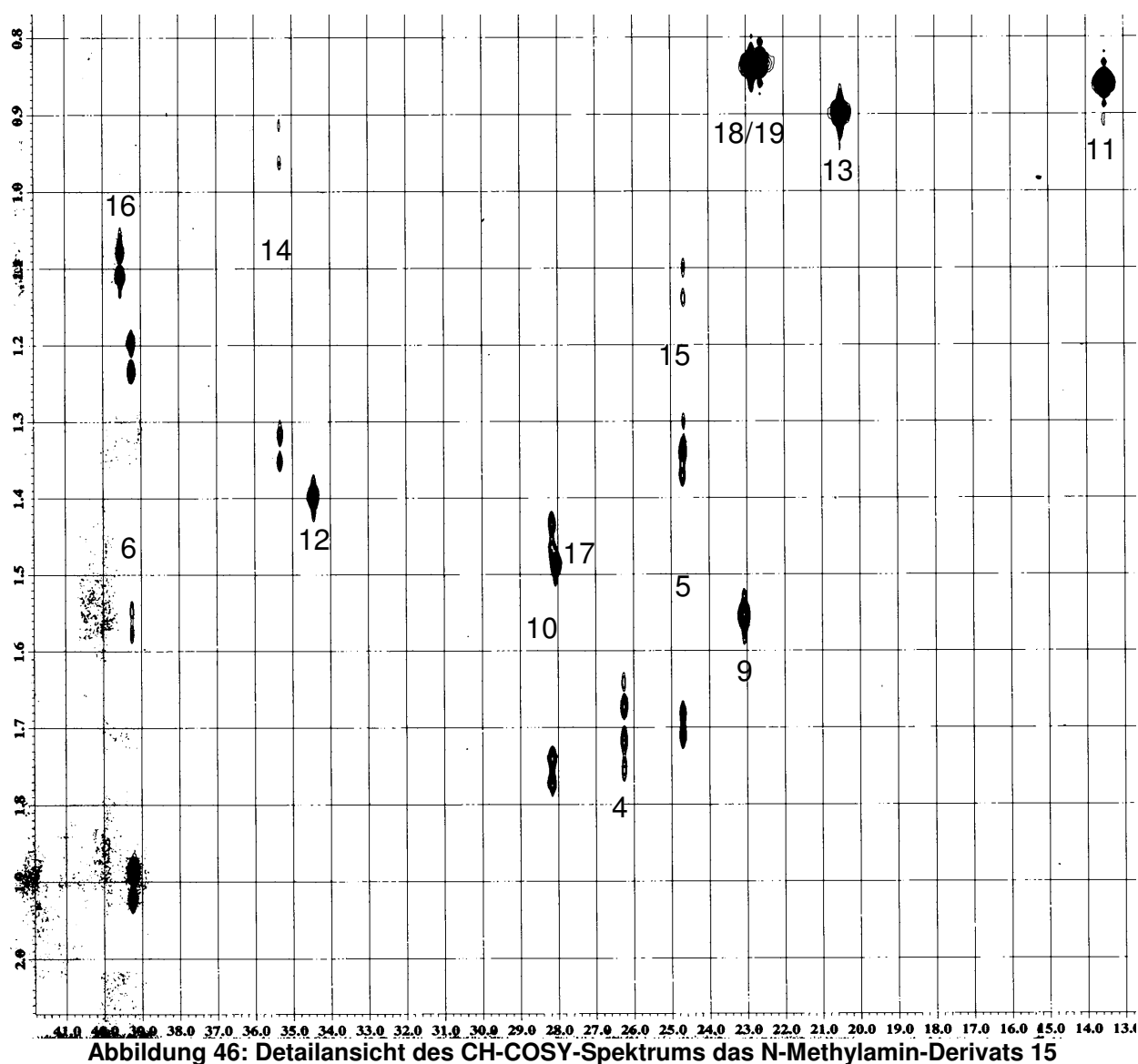


Abbildung 46: Detailansicht des CH-COSY-Spektrums des N-Methylamin-Derivats 15

Die Methingruppe 1: Das Signal der angulären Methingruppe 1 erscheint bei 76,9 / 2,14 ppm. Diese Position ist typisch für N-methylierte Produkte. Durch den Einfluß des Substituenten ist die chemische Verschiebung des Kohlenstoffs höher als bei N-unsubstituierten Derivaten, während die Protonen-Verschiebung in etwa gleich bleibt. Da sowohl das Protonen-, als auch das Kohlenstoffsignal außerhalb stark populierter Regionen liegen, bietet sich dieses Signal als Referenzpunkt für die Zuordnung anderer Signale an.

Das HMBC-Spektrum zeigt auf der Kohlenstofflinie bei 76,9 ppm fünf Kopplungen. Die zwei stärksten liegen bei 0,87 und 2,24 ppm. Sie entsprechen den $^3J_{C,H}$ -Kopplungen mit der angulären, bzw. der N-Methylgruppe. Des Weiteren sind $^4J_{C,H}$ -Kopplungen mit den beiden Protonen der Methylengruppe 6 bei 1,20 und 1,90 ppm zu erkennen. Bei dem Signal bei 1,44 ppm handelt es sich möglicherweise um eine $^2J_{C,H}$ -Kopplung mit einem der Protonen der Methylengruppe 10. Die Kopplungen mit der Methylengruppe 3 lassen sich lediglich erahnen.

3.3 Zweidimensionale Experimente

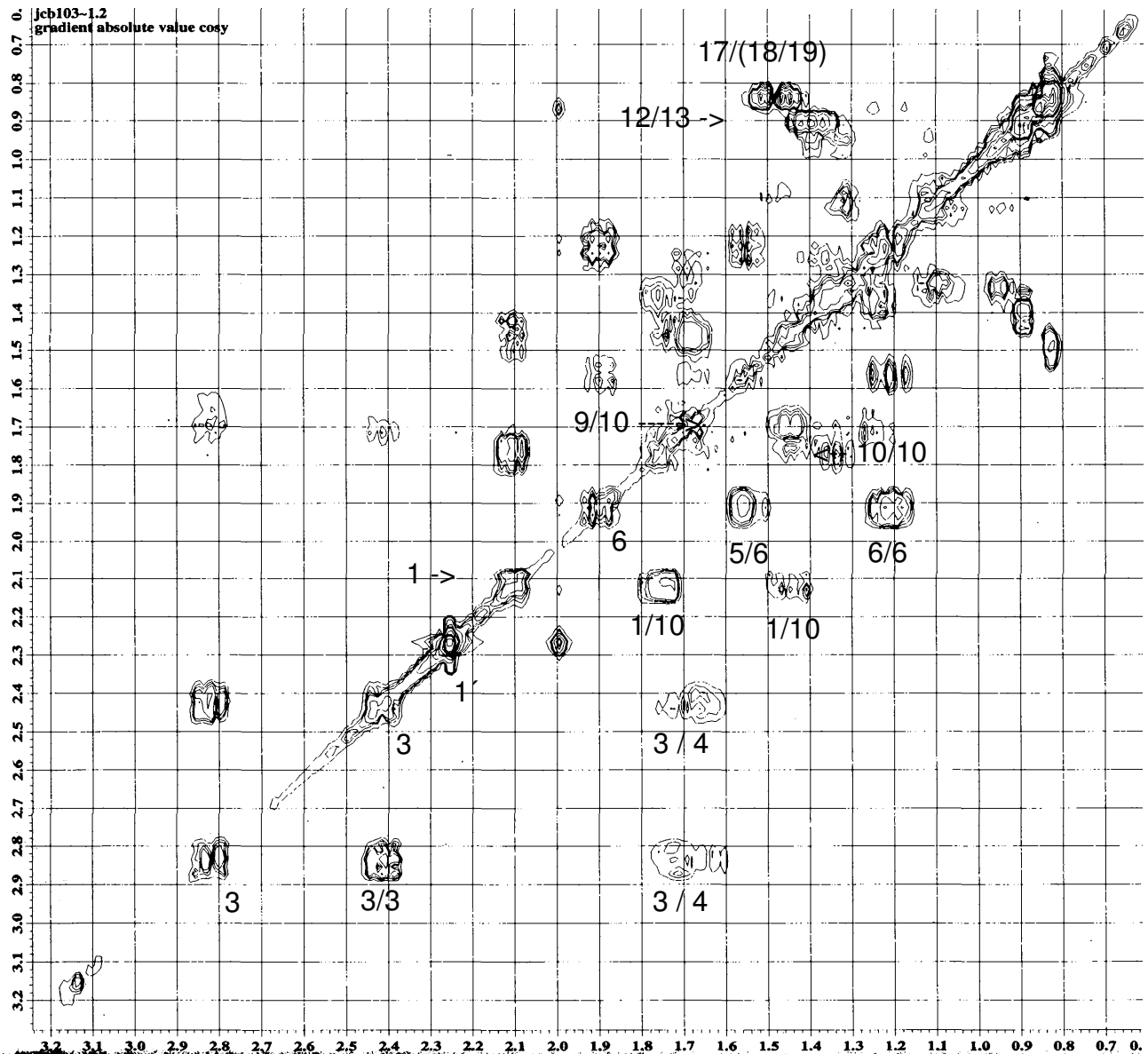


Abbildung 47: Das COSY-Spektrum des N-Methylamin-Derivats 15

Folgt man der Protonenlinie bei 2,14 ppm nach unten, so sind wiederum fünf Signale auszumachen: Bei 13,5 ppm das der $^3J_{C,H}$ -Kopplung mit der angulären Methylgruppe 11, bei 28,1 ppm das der $^2J_{C,H}$ -Kopplung mit der Methylengruppe 10, bei 39,2 ppm das der $^4J_{C,H}$ -Kopplung mit der Methylengruppe 6, bei 45,4 ppm das der $^3J_{C,H}$ -Kopplung mit der N-Methylgruppe, sowie bei 58,3 ppm das der $^3J_{C,H}$ -Kopplungen mit der Methylengruppe 3. Dieses letzte Signal ist ein Beispiel für das oben erwähnte »hinüberschauen« über ein Heteroatom.

Die Tatsache, daß man bestimmte Kopplungen sowohl vom Kohlenstoffsignal, als auch vom Protonensignal ausgehend sehen kann, wird in Abbildung 49 durch Doppelpfeile ausgedrückt.

Die Methylengruppe 3: Die Signale der Methylengruppe 3 erscheinen bei 58,3 und 2,42 bzw. 2,82 ppm. Wie schon im Abschnitt 3.2.2 erwähnt, ergeben die beiden Protonen zwei Signale mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung. Dies erkennt man im CH-COSY-Spektrum daran, daß auf einer Kohlenstofflinie (58,3 ppm) zwei Kopplungspeaks liegen.

3.3 Zweidimensionale Experimente

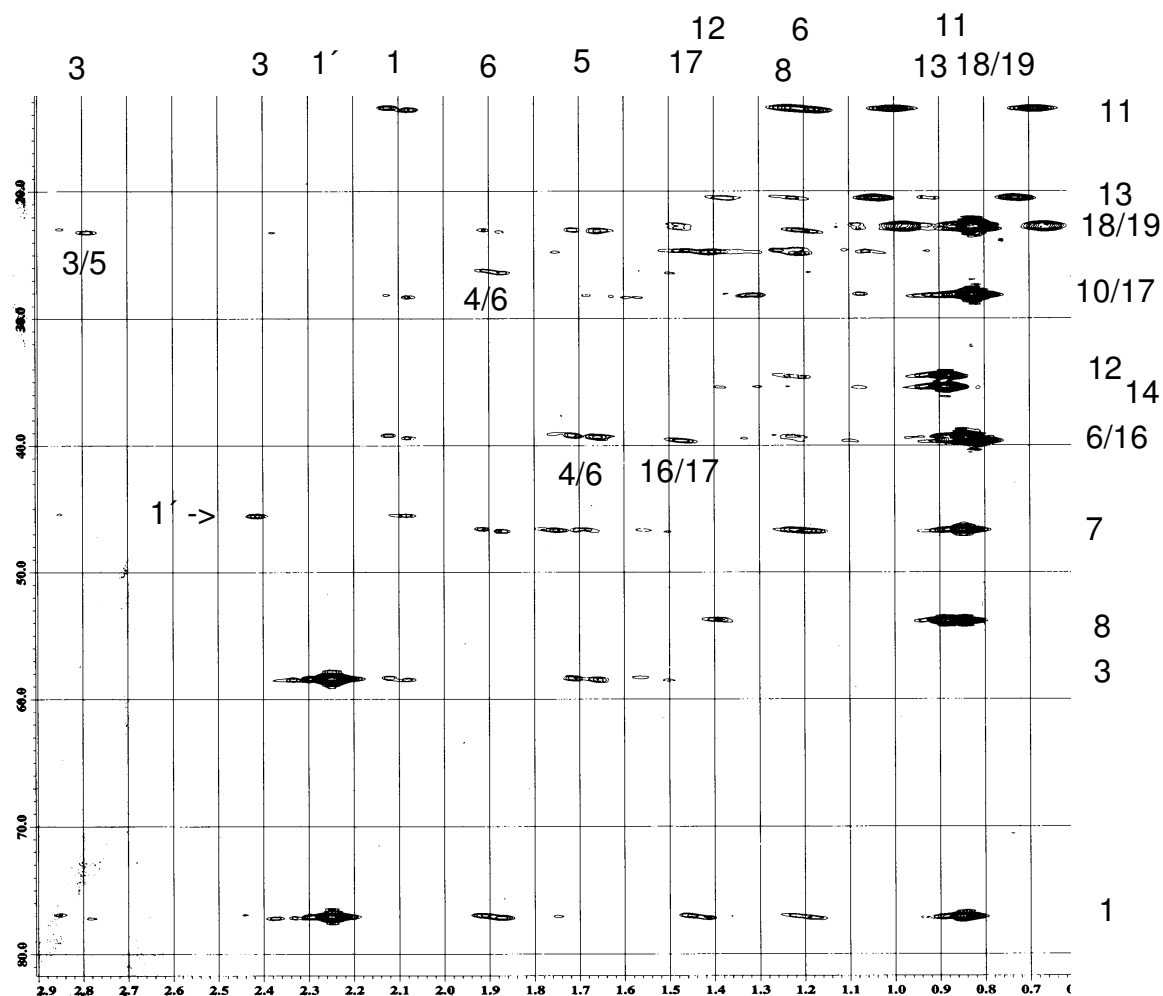


Abbildung 48: Das HMBC-Spektrum des N-Methylamin-Derivats 15

Im COSY-Spektrum erkennt man zunächst einmal eine geminale Kopplung der beiden Protonensignale. Das Signal bei 2,82 zeigt zudem eine deutliche Kopplung bei 1,68 ppm, das bei 2,42 eine schwächere bei 1,72 ppm. Diese Signale gehören zur Methylengruppe 4. Der Blick auf das CH-COSY-Spektrum deutet darauf hin, daß die genannten Protonensignale zum Kohlenstoffsignal bei 26,3 ppm gehören, allerdings ist eine eindeutige Zuordnung nicht möglich, da es im Bereich von 1,7 ppm noch zahlreiche andere Protonensignale gibt.

Im HMBC-Spektrum liegen auf der C-Ebene bei 58,3 ppm vier Signale. Am stärksten ist wiederum die $^3J_{C,H}$ -Kopplung mit der N-Methylgruppe. Etwas schwächer fällt die, oben schon erwähnte, $^3J_{C,H}$ -Kopplung mit dem angulären Proton 1 aus. Des weiteren ist bei 1,68 ppm ein Kopplungspeak erkennbar, der nach Form und Lage mit einem der 5-Protonen korreliert. Das sehr schwache Signal bei 1,54 ppm läßt sich nicht eindeutig zuordnen.

Im Bereich der Protonensignale sind im HMBC-Spektrum keine deutlichen Kopplungen zu erkennen. Neben den oben schon genannten $^3J_{C,H}$ -Kopplungen mit dem angulären Kohlenstoff 1, sind nur noch schwache Kopplungen bei 45,4 und 23,0 ppm zu erkennen. Die stärker verschobene entspricht der $^3J_{C,H}$ -Kopplung mit der N-Methylgruppe, die andere läßt sich der Methylengruppe 5 zuordnen.

3.3 Zweidimensionale Experimente

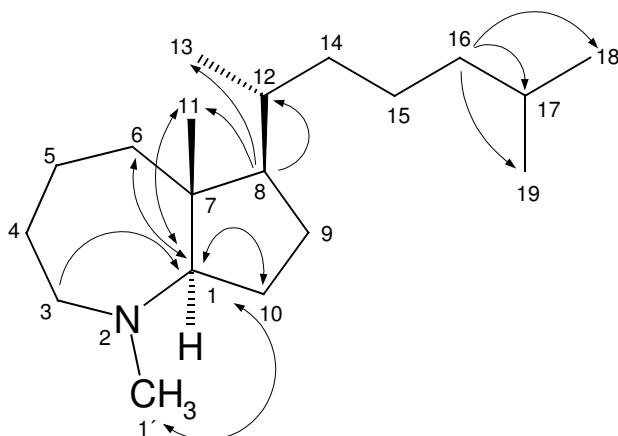


Abbildung 49: Beobachtete HMBC-Kopplungen der Gruppen 1, 8 und 16 im N-Methyl-Derivat 15 (Pfeile zeigen Kopplungen vom Kohlenstoff zum Wasserstoff)

Die Methingruppe 8: Das Signal der Methingruppe 8 hat bei allen in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen eine sehr hohe chemische Verschiebung von 53,8 ppm für das Kohlenstoffatom. Die Verschiebung des Wasserstoffs liegt mit 1,25 ppm hingegen im üblichen Bereich.

Diese geringe Verschiebung auf der Protonenskala hat zur Folge, daß sich aus dem COSY-Spektrum keine wertvollen Informationen entnehmen lassen: zwischen 1,2 und 1,8 ppm liegen so viele Signale, daß es zu untrennbaren Überlagerungen kommt.

Dies gilt ebenso für die Protonenlinie im HMBC-Spektrum. Dennoch ist das HMBC-Spektrum nicht völlig nutzlos: Die isolierte Kohlenstoffspur bei 53,8 ppm läßt sich durchaus verwerten. Sie ist jedoch relativ arm an Signalen: Neben den $^3J_{C,H}$ -Kopplungen mit den Methylgruppen 11 und 13, ist nur noch ein weiteres Signal bei 1,40 ppm zu erkennen. Dabei handelt es sich um eine $^2J_{C,H}$ -Kopplung mit dem Proton der Methingruppe 12.

Der quarternäre Kohlenstoff 7: Das quarternäre Kohlenstoffatom 7 bei 46,6 ppm gibt weder im COSY- noch im CH-COSY-Spektrum Signale. Wie schon in Abschnitt 3.3.1 erwähnt, lassen sich mit HMBC-Experimenten jedoch einige Informationen aus den Kopplungen quarternärer Kohlenstoffe gewinnen.

So sind auch in diesem Fall einige Kopplungspeaks erkennbar, etwa die $^2J_{C,H}$ -Kopplungen mit der Methylengruppe 6 (1,90 und 1,20 ppm) und der angulären Methylgruppe 11 (0,89 ppm). Des weiteren ist ein Signal bei 1,76 ppm erkennbar, das für eine $^3J_{C,H}$ -Kopplung mit einem Proton der Methylengruppe 10 stehen könnte. Die sehr schwache Kopplung bei 1,56 ppm entsteht möglicherweise mit der Protonen der Methylengruppe 9.

Die N-Methylgruppe: Die Signale der N-Methylgruppe halten keine Überraschungen bereit. Im CH-COSY-Spektrum erscheint es deutlich bei 45,4 / 2,3 ppm, im COSY gibt es natürlich keine Kopplungen (Singulett) und die Kopplungen im HMBC wurden bereits alle weiter oben beschrieben.

Die Methylengruppen 6 und 16: Unter 40 ppm liegen zwei Signale dicht beieinander: Bei 39,5 ppm das der Methylengruppe 16 (zwei Protonen bei 1,09 ppm) und bei 39,2 ppm das der Methylengruppe 6 (je ein Proton bei 1,92 und 1,23 ppm).

Im COSY-Spektrum sind nur die Signale der Methylengruppe 6 auswertbar. Sie zeigen, neben der geminalen Kopplung, eine Kopplung im Bereich von 1,52 bis 1,60 ppm. Es ist die Kopplung mit den Protonen der Methylengruppe 5, deren Kohlenstoffverschiebung sich deshalb als 23,0 ppm ergibt.

Im HMBC lassen sich die Kohlenstoffebenen der Methylengruppen 6 und 16, sowie eine

der Protonenlinien der Methylengruppe 6, auswerten.

Auf der Kohlenstoffebene der Methylengruppe 16 bei 39,5 ppm lassen sich Kopplungen mit den Methylgruppen 18 und 19, sowie eine weitere Kopplung bei 1,48 ppm erkennen. Letztere ist eine $^2J_{C,H}$ -Kopplung mit der Methingruppe 17.

Auf der Kohlenstofflinie der Methylengruppe 6 bei 39,2 ppm liegen Kopplungen mit der angulären Methylgruppe 11, dem angulären Proton 1, sowie eine breite Kopplung zwischen 1,62 und 1,76 ppm. Diese ist die $^3J_{C,H}$ -Kopplung mit den Protonen der Methylengruppe 4, deren Kohlenstoffverschiebung sich damit als 26,3 ppm ergibt.

Auf der Ebene des Protonensignals bei 1,92 ppm liegen, neben den bereits beschriebenen Kopplungen mit den angulären Kohlenstoffen 1 und 7, noch zwei weitere Signale. Das eine bei 26,3 ppm bestätigt dieses Kohlenstoffsignal als zur Methylengruppe 4 gehörig, das andere bei 23,0 ppm gehört zu der $^2J_{C,H}$ -Kopplung mit der Methylengruppe 5.

Die Methylengruppe 14: Im CH-COSY-Spektrum folgen als nächstes die Signale der Methylengruppe 14 bei 35,3 und 0,92 bzw. 1,34 ppm.

Im COSY-Spektrum ist bei den Protonensignalen nur die geminale Kopplung zu erkennen.

Auf der Protonenlinie bei 0,92 ppm ist im HMBC-Spektrum lediglich eine Kopplung mit der Methylgruppe 13 zu erkennen. Eventuell vorhandene weitere Signale werden von den weitaus stärkeren Kopplungssignalen der nahe stehenden Methylgruppen überdeckt.

Auf der Kohlenstofflinie bei 35,3 ppm sind, neben der sehr starken $^3J_{C,H}$ -Kopplung mit den Protonen der Methylgruppe 13, nur sehr schwache Signale zu erkennen. Diese können aufgrund ihrer sehr geringen Intensität nicht zugeordnet werden.

Die Methingruppe 12: Einen ebenso bescheidenen Signalsatz ergibt die Methingruppe 12, deren $^1J_{C,H}$ -Kopplungssignal bei 34,4 / 1,40 ppm erscheint.

Im COSY-Spektrum ist nur die Kopplung mit der Methylgruppe 13 zu erkennen.

Durch das HMBC-Spektrum sind lediglich die $^2J_{C,H}$ -Kopplungen mit der Methylgruppe 13 und der Methingruppe 8 eindeutig bestimmbar. Daneben scheint es noch eine $^4J_{C,H}$ -Kopplung mit einem Proton der Methylengruppe 6 zu geben.

Die Methylengruppe 10 und die Methingruppe 17: Die Kohlenstoffverschiebung der Methylengruppe 10 und der Methingruppe 17 sind fast identisch. Dank des APT-Experiments lassen sie sich jedoch eindeutig zuordnen: 28,1 ppm für die Methylengruppe und 28,0 ppm für die Methingruppe. Die chemische Verschiebung der Protonen ist bei den beiden Gruppen ebenfalls sehr ähnlich. So erscheinen die CH-COSY-Kopplungssignale der Methylengruppe 10 bei 1,45 und 1,76 ppm, das Signal der Methingruppe 17 bei 1,48 ppm.

Trotz dieser Überlagerungen und der relativ niedrigen chemischen Verschiebung, lassen sich einige Informationen aus dem COSY-Spektrum entnehmen. So zeigt das Methinprotonensignal eine deutliche Kopplung mit den Methylprotonen von 18 und 19. Dies bestätigt die Zuordnung als 17. Außerdem liegt das Signal des Protons bei 1,45 ppm relativ isoliert und zeigt neben der geminalen Kopplung bei 1,76 ppm noch Kopplungen bei 1,70 und 2,12 ppm. Während die Kopplung bei 2,12 ppm, die schon oben erwähnte, mit dem angulären Proton 1 ist, entsteht die andere aus dem Wechselspiel mit einem der Protonen der Methylengruppe 9.

Die Interpretation des HMBC-Spektrums bleibt etwas vage, da die Kopplungssignale auf der Kohlenstoffebene nicht einem der beiden betrachteten Gruppen zugeordnet werden können. Im Bezug auf die Protonenlinien zeigt die Methingruppe 17 Wechselwirkungen mit den Methylgruppen 18 und 19, sowie mit der Methylengruppe 16 (s.o.). Die Protonenlinie bei 1,45 ppm zeigt neben der Kopplung mit dem angulären Kohlenstoff 1 noch ein

Signal bei 24,7 ppm, das einer $^2J_{C,H}$ -Kopplungen mit der Methylengruppe 9 entspricht.

Die Methylengruppe 4: Das CH-COSY-Signal der Methylengruppe 4 ist ein langgestreckter Peak bei 26,3 und 1,66 bis 1,76 ppm. Das COSY-Spektrum ist in dieser Region wegen starker Überlagerungen nicht auswertbar, die HMBC-Kopplungen wurden bereits weiter oben besprochen.

Die Methylengruppen 9 und 15: Die Signale der Methylenkohlenstoffe 9 und 15 liegen wiederum fast bei der gleichen chemischen Verschiebung. Im APT-Spektrum sind beide Peaks negativ, eine Zuordnung kann nur aufgrund der geringfügig unterschiedlichen horizontalen Verschiebung der CH-COSY-Signale zueinander erfolgen (9: 24,8 ppm / 15: 24,6 ppm), bleibt aber uneindeutig. Insgesamt sind drei Signale im CH-COSY-Spektrum zu erkennen. Das bei 1,12 ppm entspricht einem der Protonen der Methylengruppe 15, das bei 1,34 ppm je einem der Protonen der beiden Gruppen und das bei 1,70 ppm einem der Protonen der Methylengruppe 9.

Die Auswertung des COSY-Spektrums ergibt in diesen Bereichen keine verwertbaren Aussagen. Bei der Auswertung des HMBC-Spektrums tritt auf der Kohlenstofflinie wiederum das Problem der fehlenden Eindeutigkeit auf. Auch in der Wasserstoffebene bleiben die Signale wegen Überlagerungen uninterpretierbar.

Die Methylengruppe 5: Als am wenigsten in der Kohlenstoffebene verschobene Methylengruppe bleibt nun noch die Methylengruppe 5. Sie hat ein Signal im CH-COSY-Spektrum und zwar bei 23,0 / 1,56 ppm.

Dieses Signal kann im COSY-Spektrum ausgewertet werden und zeigt, wie bereits weiter oben ausgeführt, Kopplungen mit der Protonen der Methylengruppe 6. Dies ist entscheidend für die Zuordnung dieser Gruppe.

Die HMBC-Signale wurden ebenfalls schon weiter oben besprochen, es sei hier nur noch einmal wiederholt, daß es Kopplungen mit den Gruppen 3, 4, 6 und 7 gibt.

Die Methylgruppen 18 und 19: Das Doppelsignal der Methylgruppen 18 und 19 liegt bei 22,8 bzw. 22,6 und 0,84 ppm. Es gibt nur ein COSY-Signal (Kopplung mit 17 bei 1,48 ppm), aber diverse Kopplungen im HMBC-Spektrum. Zum einen koppeln die beiden Gruppen miteinander. Des weiteren gibt es auf der Kohlenstoffebene zwei große Artefakte bei 0,68 und 1,00 ppm. Diese ergeben sich möglicherweise aus $^1J_{C,H}$ -Kopplungen und sind symmetrisch zum Kopplungspeak im CH-COSY-Spektrum ($0,68 + 0,16 = 0,84 = 1,00 - 0,16$). An echten Peaks gibt es nur die schon oben erläuterten Kopplungen mit den Gruppen 16 und 17.

Die Methylgruppe 13: Die Methylgruppe 13 zeigt einen CH-COSY-Peak bei 20,45 / 0,90 ppm. Im COSY ist lediglich die schon oben erwähnte Kopplung mit dem Proton an der 12-Position zu erkennen. Im HMBC sind, neben zwei Artefakten bei 0,74 und 1,06 ppm, Kopplungen mit den Gruppen 8, 12 und 14 zu erkennen (s.o.).

Die Methylgruppe 11: Den rechten Abschluß des Spektrums bildet die Methylgruppe 11 mit einem CH-COSY-Signal bei 13,5 / 0,86 ppm. Im HMBC-Spektrum liegen hier Artefakte bei 0,70 und 1,02 ppm. Echte Kopplungen sind mit den Gruppen 1, 6, 7 und 8 zu erkennen.

Diese Diskussion läßt sich auf die meisten anderen 5-7-Ringsysteme übertragen. Der schwierigste Punkt ist dabei zumeist die Zuordnung der Methylengruppen 5, 9 und 10. Nicht nur, daß deren chemische Verschiebungen stark von der Ringkonformation abhängig sind, nein, die Protonensignale liegen meist auch nahe beieinander oder übereinander. Zum Teil mußte die exakte Zuordnung offen gelassen werden.

3.3.3 2D-NMR-Spektroskopie des Methylallylamin-Derivats **16**

Das CH-COSY-Spektrum des Methylallylamin-Derivates **16** weist schon auf den ersten Blick eine große Ähnlichkeit mit dem des Methylamin-Derivats **15** auf. In diesem Abschnitt soll auf Parallelen und Unterschiede der 2D-NMR-Spektren der beiden Substanzen eingegangen werden.

Die drei Bereiche, die in Abschnitt 3.3.2 für das CH-COSY-Spektrum des N-Methylamin-Derivats **15** beschrieben wurden, lassen sich im hier vorliegenden Spektrum nicht so deutlich unterscheiden. Dafür kommen durch die Doppelbindung Signale mit einer sehr viel höheren chemischen Verschiebung als den beim N-Methylamin-Derivat **15** beobachteten hinzu.

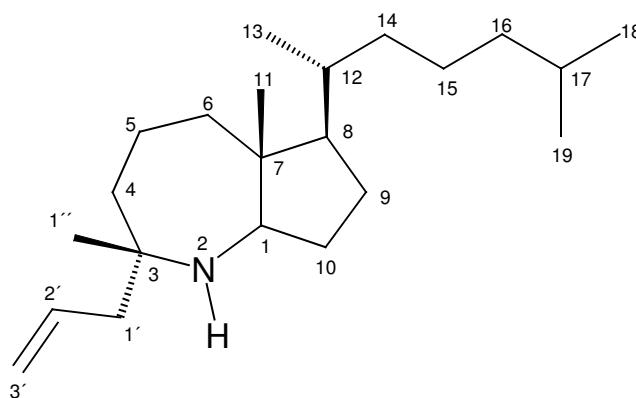


Abbildung 50: Strukturformel des Methylallylamin-Derivats 16

Die Methingruppe 2': Die höchste chemische Verschiebung weist die Methingruppe der Allylseitenkette mit 135,6 / 5,82 ppm auf (in Abbildung 51 nicht sichtbar). Sie zeigt im COSY-Spektrum, wie erwartet, Kopplungen mit den anderen Protonen der Allylgruppe bei 5,02 und 2,08 ppm. Im HMBC-Spektrum ist sowohl in der Kohlenstoff-Ebene (deutlich), als auch in der Wasserstoff-Ebene (schwach), eine $^2J_{C,H}$ -Kopplung mit der Gruppe 1' zu erkennen (bei 47,3 bzw. 2,08 ppm, nicht abgebildet).

3.3 Zweidimensionale Experimente

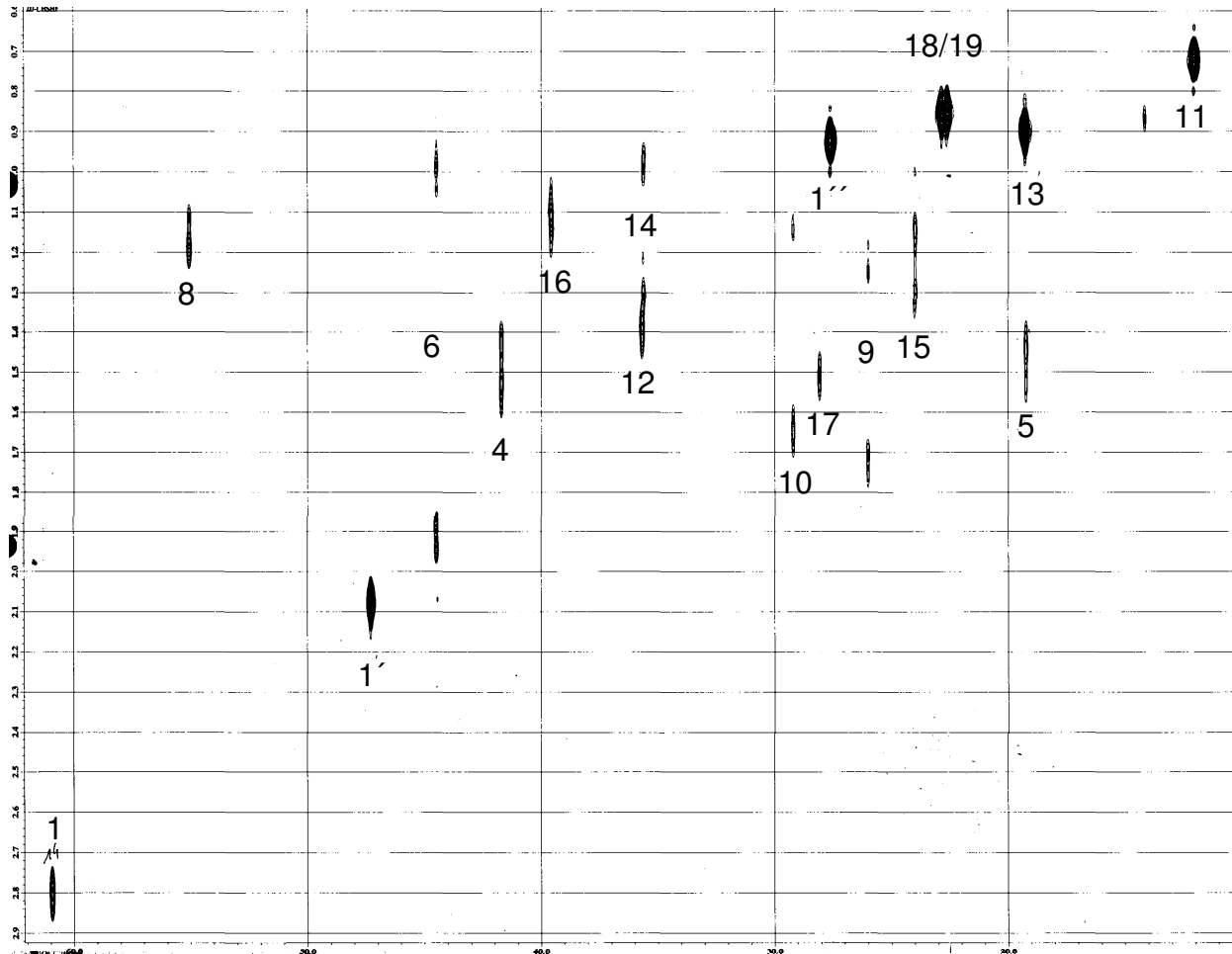


Abbildung 51: Das CH-COSY-Spektrum des Methylallylamin-Derivats 16

Die Methylengruppe 3': Die terminale Methylengruppe der Allylseitenkette ist ebenfalls im tiefen Feld angesiedelt (117,3 / 5,02 ppm). Im COSY-Spektrum sind, wie bei der Methingruppe 2', Kopplungen mit den anderen Protonen der Allylgruppe bei 5,82 und 2,08 ppm zu erkennen. Im HMBC-Spektrum ist, wie oben, sowohl in der Kohlenstoff-Ebene, als auch in der Wasserstoff-Ebene, eine deutliche $^2J_{C,H}$ -Kopplung mit der Gruppe 1' zu erkennen (nicht abgebildet).

Die Methingruppe 1: Das Signal der angulären Methingruppe 1 erscheint bei 60,9 / 2,79 ppm. Die chemische Verschiebung des Kohlenstoffsignals ist deutlich niedriger als beim N-Methylamin-Derivat 15, was auf den fehlenden entschirmenden Effekt der N-Methylgruppe zurückzuführen ist. Sie liegt mit ca. 60 ppm im typischen Bereich für N-unsubstituierte Amin-Derivate.

Im COSY-Spektrum sind Kopplungen bei 1,13 und 1,66 ppm zu erkennen. Es sind $^2J_{H,H}$ -Kopplungen mit den Protonen der Methylengruppe 10. Indirekt wird dieser Gruppe damit das Kohlenstoffsignal bei 29,2 ppm zugewiesen. Die chemische Verschiebung der beiden Signale, aber auch der große Verschiebungsunterschied weisen auf eine andere Ringkonformation als beim N-Methylamin-Derivat 15 hin.

Die Kopplungen im HMBC-Spektrum entsprechen in etwa denen, die beim N-Methylamin-Derivat 15 beobachtet wurden. In der Ebenen des Kohlenstoffsignals sind fünf Kopplungen erkennbar: Bei 0,73 ppm mit der angulären Methylgruppe 11, bei 1,91 (deutlich) und 0,98 ppm (schwach) mit den Protonen der Methylengruppe 6. Das Signal bei 1,18 ppm entstammt wahrscheinlich einer $^3J_{C,H}$ -Kopplung mit dem Proton der

3.3 Zweidimensionale Experimente

Methingruppe 8, das bei 1,66 ppm entstammt einer $^2J_{C,H}$ -Kopplung mit einem der Protonen der Methylengruppe 10.

Auf der Protonenlinie bei 2,79 ppm liegen vier Kopplungspeaks: Bei 12,0 ppm der mit der angulären Methylgruppe 11, bei 29,17 ppm dem mit der Methylengruppe 10, bei 44,5 ppm (schwach) mit der Methylengruppe 6 und bei 54,2 ppm mit dem quarternären Kohlenstoff 3.

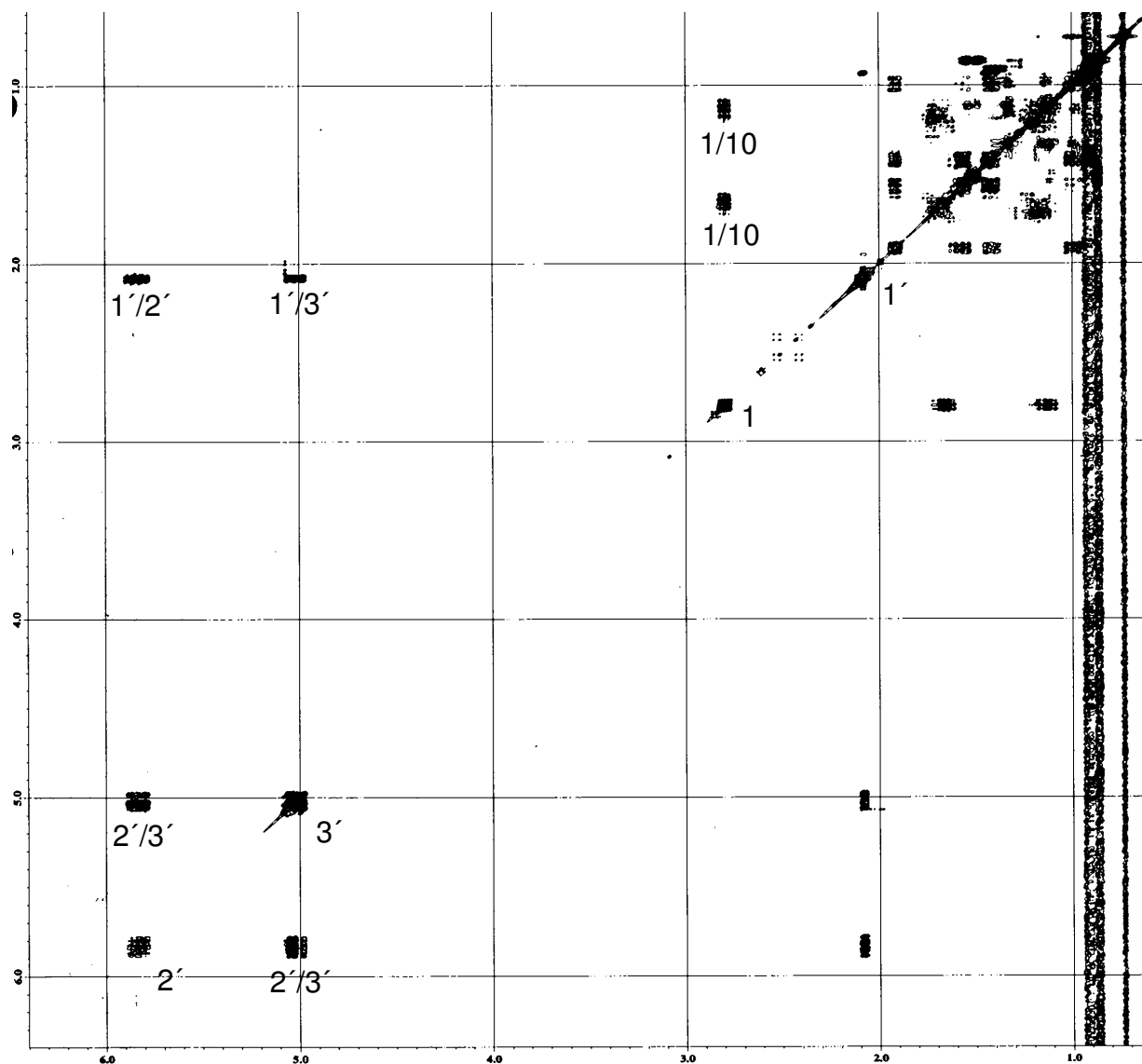


Abbildung 52: Das COSY-Spektrum des Methylallylamin-Derivats 16

Die Methingruppe 8: Das Signal der Methingruppe 8 erscheint im CH-COSY-Spektrum bei 55,0 / 1,18 ppm. Die chemischen Verschiebungen sind damit fast gleich wie beim N-Methylamin-Derivat **15** (53,8 / 1,25 ppm). Wie dort, liefert auch hier das COSY-Spektrum keine verwertbaren Informationen.

Auf der Kohlenstofflinie im HMBC-Spektrum sind Kopplungen mit den Methylgruppen 11 und 13. Eine Zuordnung der Signale im Bereich 1,2 bis 1,4 ppm ist nicht eindeutig möglich.

Der quarternäre Kohlenstoff 3: Das Kohlenstoffatom 3 ist beim Methylallylamin-Derivat **16**,

im Gegensatz zum N-Methylamin-Derivat **15**, quarternär. Es liegt bei 54,23 ppm. Im HMBC-Spektrum zeigen sich Kopplungen zur Methylgruppe 1'' (0,93 ppm), zur Methylen-Gruppe 1' (2,08 ppm) und zur Methingruppe 1 (2,79 ppm). Des weiteren sind Kopplungen bei 1,42 und 1,58 ppm zu erkennen. Es sind wahrscheinlich $^2J_{C,H}$ -Kopplungen mit den Protonen der Methylen-Gruppe 4.

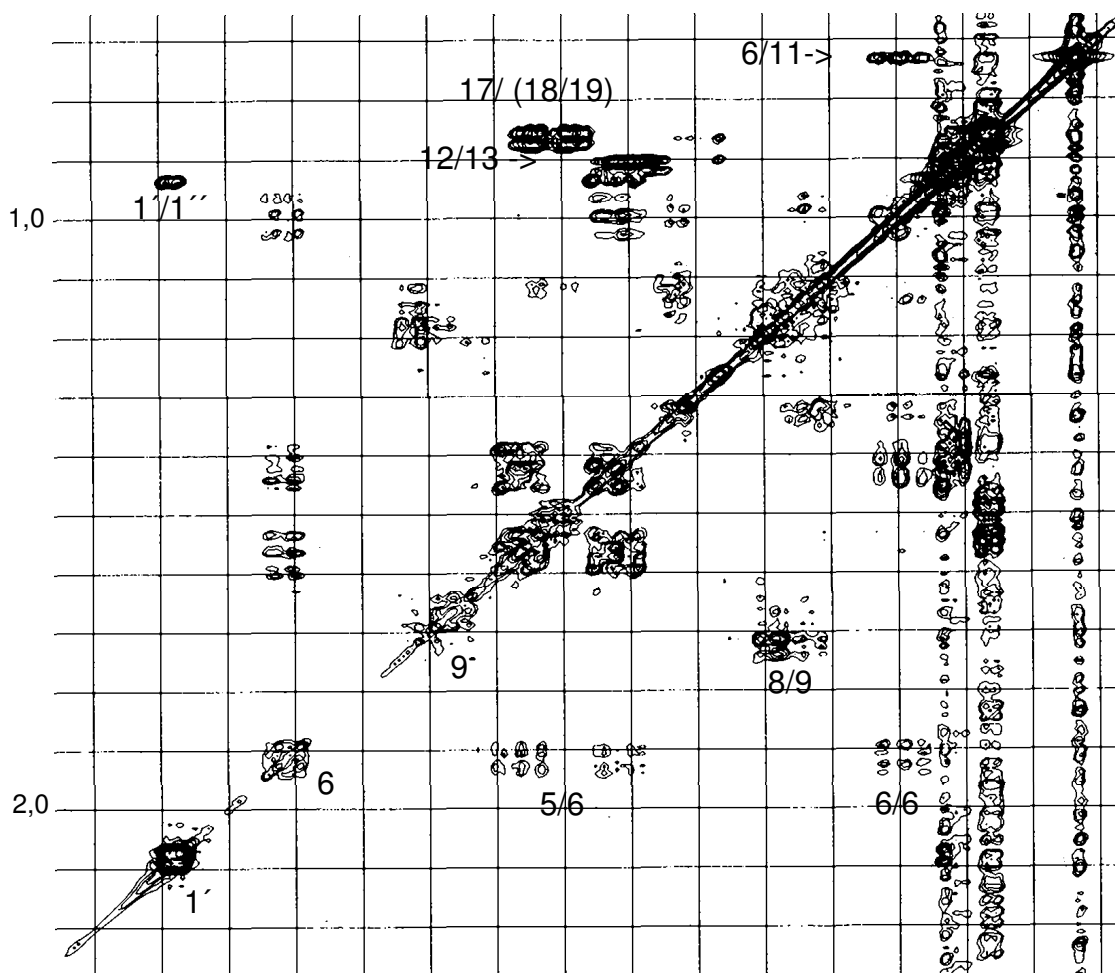


Abbildung 53: Ausschnitt des COSY-Spektrums des Methylallylamin-Derivats **16**

Die Methylen-Gruppe 1': Die Methylen-Gruppe 1' weist durch ihre Nachbarschaft zu der allylischen Doppelbindung eine hohe chemische Verschiebung von 47,3 / 2,08 ppm auf. Die Kopplung mit den anderen Protonen der Allylseitenkette wurde oben schon erwähnt, allerdings sieht man im COSY-Spektrum zusätzlich eine $^4J_{H,H}$ -Kopplung zu den Protonen der Methylgruppe 1'', was relativ ungewöhnlich ist.

Im HMBC-Spektrum sind, neben den schon oben erwähnten Kopplungen mit den C-H-Verbindungen der Doppelbindung, noch diverse andere Kopplungen zu erkennen. Auf der Ebene des Kohlenstoffs ist neben der Kopplung mit den Protonen der Methylgruppe 1'' bei 0,93 ppm noch eine Kopplung im Bereich von 1,38 bis 1,48 ppm zu erkennen. Ob diese auf die Protonen der Gruppen 4 oder 5 verweisen, kann nicht bestimmt werden. Des weiteren sieht man noch auffallend kegelförmige Artefakte bei 1,94 und 2,24 ppm.

Auf der Wasserstofflinie bei 2,08 ppm sind, wiederum neben den schon oben beschriebenen Kopplungen, noch drei Peaks zu erkennen. Bei 27,6 ppm mit dem Kohlenstoff der Methylgruppe 1'', bei 41,7 ppm mit der Methylen-Gruppe 4 und bei 55,0 ppm mit dem

quarternären Kohlenstoff 3.

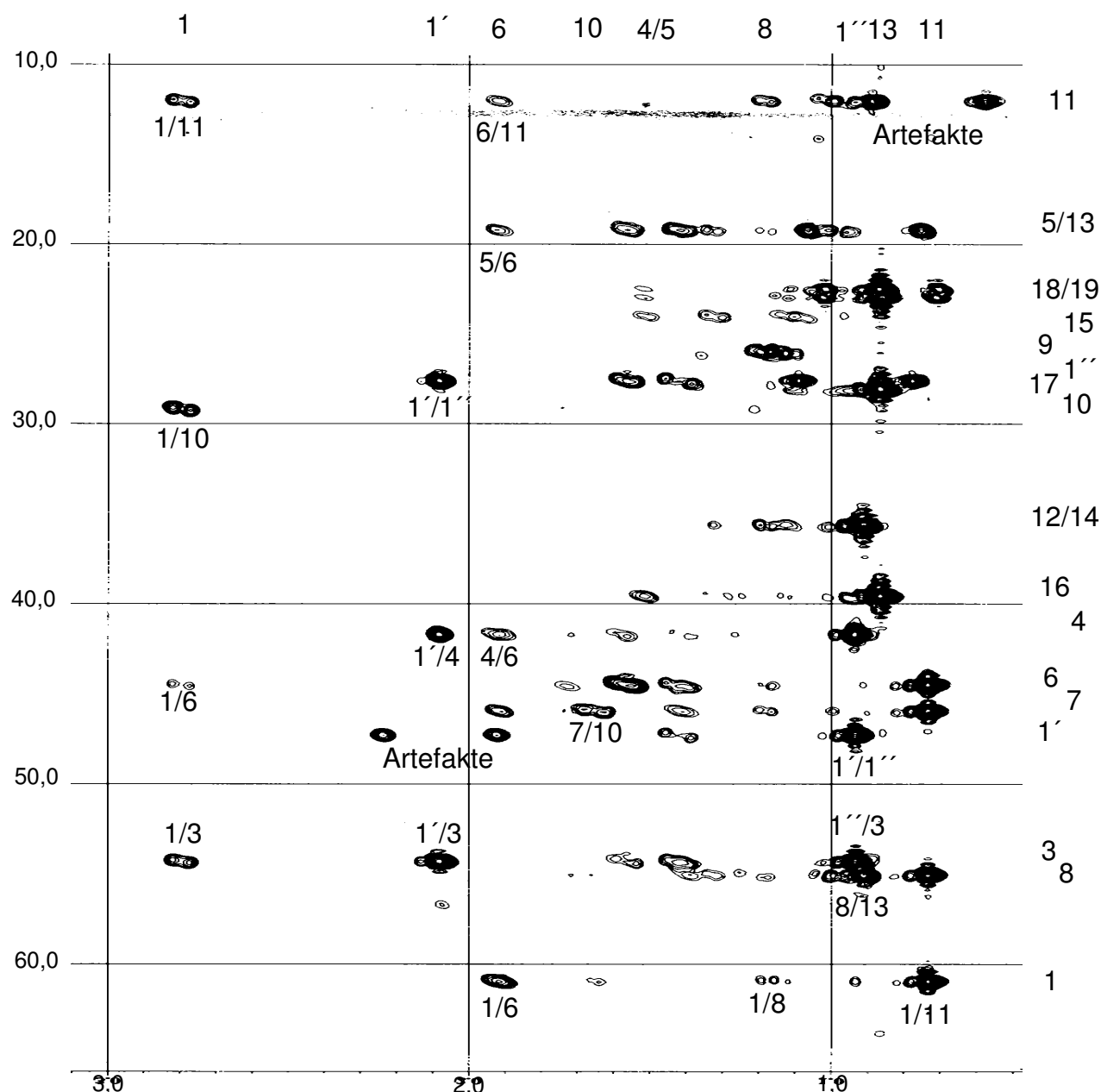


Abbildung 54: Das HMBC-Spektrum des Methylallylamin-Derivats 16

Der quarternäre Kohlenstoff 7: Die chemische Verschiebung des quarternären Kohlenstoffs 7 ist hier mit 47,91 ppm in etwa dieselbe wie beim N-Methylamin-Derivat **15** (46,6 ppm). Auch das Muster im HMBC-Spektrum ist ähnlich: Kopplungen mit der angularen Methylgruppe 11 (0,73 ppm), der Methylengruppe 6 (1,00 und 1,91 ppm), der Methylengruppe 10 (1,14 und 1,65 ppm) und entweder mit 5 oder 12 bei 1,45 ppm.

Die Methylengruppe 6: Auch beim Methylallylamin-Derivat **16** weist die Methylengruppe 6 einen sehr starken »split« zwischen den chemischen Verschiebungen der beiden Protonen auf. So liegen die Kopplungspeaks der Kohlenstofflinie bei 44,5 ppm bei 0,99 und 1,91 ppm.

Im COSY-Spektrum sind neben den geminalen Kopplungen noch Kopplungen mit den Protonen der Methylengruppe 5 bei 1,42 und 1,56 ppm zu erkennen.

Im HMBC-Spektrum sind sowohl die Peaks auf der Kohlenstoff- als auch auf der Wasserstofflinie bei 1,91 ppm auswertbar. Mit dem Kohlenstoff koppeln demnach die Protonen der angulären Methylgruppe 11 (0,73 ppm), die der Methylengruppe 4 (1,45 und 1,58 ppm), sowie das anguläre Proton 1 (2,79 ppm).

Bei 1,91 ppm sieht man Kopplungen mit der angulären Methylgruppe 11 (12,0 ppm), dem Kohlenstoffatom 5 (19,2 ppm), dem Kohlenstoffatom 4 (41,7 ppm) und den angulären Kohlenstoffatomen 1 und 7 (60,9 und 47,9 ppm).

Die Methylengruppe 4: Das Signal der Methylengruppe 4 (1,38 bis 1,62 ppm) sieht in diesem CH-COSY-Spektrum sehr ähnlich aus wie im Spektrum des N-Methylamin-Derivats **15**, ist in der Kohlenstoffebene jedoch deutlich ins tiefe Feld verschoben (41,7 statt 26,3 ppm). Das COSY-Spektrum ist in diesem Bereich nicht auswertbar, jedoch können der Kohlenstofflinie im HMBC-Spektrum einige Informationen entnommen werden. So sind, wie erwartet, $^3J_{C,H}$ -Kopplungen mit den Protonen der jeweils ersten Gruppen der Seitenketten, 1'' und 1', bei 0,93 und 2,08 ppm zu erkennen. Des weiteren sind Kopplungen mit den Protonen an der 6-Position sichtbar (1,00 und 1,91 ppm). Schwerer zuzuordnen sind die schwachen Kopplungssignale bei 1,42 und 1,58 ppm. Sie deuten wahrscheinlich $^2J_{C,H}$ -Kopplungen mit den Protonen der Methylengruppe 5 an.

Die Methylengruppe 16: Da sich die Seitenkette im Methylallylamin-Derivat **16** nicht von der im N-Methylamin-Derivat **15** unterscheidet, ist es wenig überraschend, daß sich auch die Signale der Methylengruppe 16 gleichen. Im CH-COSY-Spektrum liegt es bei 39,5 / 1,04 bis 1,20 ppm. Die Signale in den anderen Spektrentypen entsprechen den in Abschnitt 3.3.2 beschriebenen.

Die Methingruppe 12 und die Methylengruppe 14: Im ATP-Spektrum finden sich zwischen 35 und 36 ppm zwei dicht benachbarte Signale: Bei 35,62 ppm das positive der Methingruppe 12, bei 35,58 ppm das negative der Methylengruppe 14. Die zugehörigen Protonensignale finden sich bei 1,39 bzw. bei 0,98 und 1,32 ppm. All diese Befunde ähneln denen des Abschnitts 3.3.2 sehr. Auch bei den anderen NMR-Experimenten konnten keine über die schon beschriebenen Erkenntnisse hinausgehenden Informationen gewonnen werden.

Die Methylengruppe 10: Die chemischen Verschiebungen der Methylengruppe 10 sind etwas anders als beim N-Methylamin-Derivat **15**: Die Verschiebung des Kohlenstoffs ist mit 29,2 ppm etwas höher, die der Protonen mit 1,14 und 1,65 etwas niedriger. Die größere Differenz der Protonenverschiebungen (0,51 statt 0,31 ppm) deutet, wie oben schon erwähnt, auf eine andere Ringkonformation des Fünfrings hin.

Im COSY-Spektrum ist nur die Kopplung mit dem angulären Proton 1 zu erkennen.

Im HMBC-Spektrum ist auf der Ebene des Wasserstoffs bei 1,65 ppm nur die, ebenfalls schon erwähnte, Kopplung mit dem angulären Kohlenstoff 7 zu erkennen. Auf der Kohlenstofflinie bei 29,2 ppm sieht man lediglich eine $^2J_{C,H}$ -Kopplungen mit dem angulären Proton 1.

Die Methingruppe 17: Das Signal der Methingruppe 17 entspricht mit Verschiebungen von 28,0 bzw. 1,51 ppm dem dieser Gruppe im N-Methylamin-Derivat **15**. Im HMBC-Spektrum ist nur eine $^2J_{C,H}$ -Kopplungen mit den Protonen der Methylgruppen 18 und 19 zu sehen.

Die Methylgruppe 1'': Das im tiefstem Feld liegende Methylsignal im CH-COSY-Spektrum des Methylallylamin-Derivats **16** ist das der, mit dem Kohlenstoffatom 3 verknüpften, Methylgruppe 1'' bei 27,6 / 0,93 ppm. Es zeigt eine, für ein Singulett untypische, COSY-

Kopplungen mit den Protonen der Methylengruppe 1' (s.o.).

Auf der Kohlenstofflinie sind im HMBC, neben Artefakten bei 0,80 und 1,12 ppm, Kopplungen bei 1,40, 1,48 und 1,58 ppm zu sehen (Methylengruppen 4 und 5). Außerdem ist, wie bereits oben erwähnt, eine deutliche Kopplung mit der allylischen Methylengruppe 1' bei 2,08 zu erkennen.

Die Kopplungen auf der Ebene des Wasserstoffs bei 0,93 ppm wurden schon weiter oben diskutiert.

Die Methylengruppe 9: Die CH-COSY-Signale der Methylengruppe 9 liegen bei 26,0 / 1,25 / 1,73 ppm und damit ähnlich wie im Spektrum des N-Methylamin-Derivats **15**. Im COSY-Spektrum ist lediglich eine breite Kopplung im Bereich von 1,18 ppm zu erkennen. Es ist die schon erwähnte $^2J_{H,H}$ -Kopplung mit der Methingruppe 8.

Auch im HMBC-Spektrum erkennt man auf der Kohlenstofflinie lediglich die $^2J_{C,H}$ -Kopplung mit dieser Gruppe.

Kopplungen auf der Ebene des Wasserstoffs bei 1,73 ppm sind nicht zu erkennen.

Die Methylengruppe 15: Die Signale der Methylengruppe 15 entsprechen in Lage und Informationsgehalt denen, die schon im Abschnitt 3.3.2 diskutiert wurden. Das CH-COSY-Signal liegt bei 24,0 / 1,15 / 1,30 ppm.

Die Methylgruppen 18 und 19: Auch die Signale der Seitenkettenmethylgruppen 18 und 19 weisen diese Ähnlichkeit auf. Sie liegen im CH-COSY-Spektrum bei 22,8 bzw. 22,6 und 0,86 ppm.

Die Methylgruppe 13: Dies gilt ebenfalls für die Methylgruppe 13. Deren CH-COSY-Signale finden sich bei 19,2 / 0,91 ppm.

Die Methylengruppe 5: Etwas interessanter ist die Methylengruppe 5. Sie ist mit 19,2 ppm deutlich höher im Feld als die des N-Methylamin-Derivats **15** (23,0 ppm) und liegt damit rechts der Seitenkettenmethylsignale. Die Protonensignale liegen als breite Signalgruppe bei 1,38 und 1,56 ppm. Das COSY-Spektrum ist in diesem Bereich nicht auswertbar. Erschwerend kommt hinzu, daß die Signale der benachbarten Methylengruppe 4 bei fast der selben Verschiebung liegen. So bleibt nur noch die Kohlenstoffebene bei 19,2 ppm im HMBC-Spektrum, wobei hier auch die Kopplungen der Methylgruppe 13 liegen. Letzendlich kann aus allen 2D-Spektren lediglich eine $^2J_{C,H}$ -Kopplung mit der Methylengruppe 6 abgeleitet werden. Dies ist ein typisches Beispiel für die schon weiter oben beklagte Schwierigkeit der Zuordnung der Methylengruppe 5.

Die Methylgruppe 11: Das im höchsten Feld liegende Signal im CH-COSY-Spektrum ist das der angulären Methylgruppe 11. Es liegt bei 12,0 / 0,73 ppm und hat damit eine etwas niedrigere chemische Verschiebung als beim N-Methylamin-Derivat **15**.

Im COSY-Spektrum kann, wie bei der Methylgruppe 1', eine Fernkopplung mit einem der Protonen der Methylengruppe 6 beobachtet werden.

Die beobachteten HMBC-Kopplungen wurden schon weiter oben beschrieben.

3.3.4 2D-NMR-Spektroskopie von Windaus Oxim **7**

Die 2D-NMR-Spektren von Windaus Oxim **7** weisen sowohl Parallelen, als auch Unterschiede zu den bisher besprochenen Spektren auf. Die Parallelen liegen erwartungsgemäß im Bereich der aliphatischen Seitenkette, auf deren Signale in den 2D-NMR-Spektren nur noch sehr oberflächlich eingegangen werden soll. Der Schwerpunkt dieses Abschnitts liegt in der Diskussion der NMR-Eigenschaften des 5-6-Ringsystems.

Das CH-COSY-Spektrum von Windaus Oxim **7** sieht den bereits besprochenen recht

ähnlich. Es weist im Bereich über 50 ppm zwei Signale auf, die den Methingruppen 14 und 17 entsprechen. Unterhalb von 40 ppm finden sich alle anderen Signale, die der Methylengruppen im Bereich von 40 bis 20 ppm, die der Methylgruppen zwischen 23 und 12 ppm.

Das quarternäre Kohlenstoffatom 8: Die größte chemische Verschiebung weist jedoch das quarternäre Kohlenstoffatom 8 auf. Es liegt bei 160,6 ppm. Im HMBC sieht man $^2J_{C,H}$ -Kopplungen mit den Protonen der Methylengruppe 9 (3,26 und 1,63 ppm) und der Methingruppe 14 (2,09 ppm).

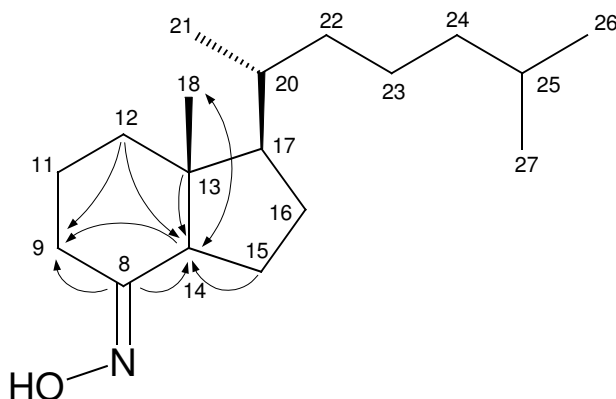


Abbildung 55: Beobachtete HMBC-Kopplungen der Gruppen 9 und 14 in Windaus Oxim 7 (Pfeile zeigen Kopplungen vom Kohlenstoff zum Wasserstoff)

Die Methingruppe 17: Die Methingruppe 17 liegt wie bei den bisher behandelten Spektren (dort als Methingruppe 8 bezeichnet) bei 56,01 / 1,32 ppm. Sie zeigt im COSY-Spektrum eine Kopplung mit einem der Protonen der Methylengruppe 16. Im HMBC-Spektrum sieht man Kopplungen mit den Methylgruppen 18 und 21.

Die Methingruppe 14: Da die Methingruppe 14 nicht an ein Stickstoffatom gebunden ist, wie das bei der Methingruppe 1 der bisher betrachteten Verbindungen der Fall ist, fällt die chemische Verschiebung des Kohlenstoffs mit 54,1 ppm deutlich niedriger aus. Die chemische Verschiebung des Protons ist mit 2,09 ppm in etwa die gleiche wie beim N-Methylamin-Derivat **15**.

Im COSY-Spektrum ist eine $^2J_{H,H}$ -Kopplung mit den Protonen der Methylengruppe 15 bei 1,62 ppm, sowie eine $^4J_{H,H}$ -Fernkopplung mit den Protonen der angulären Methylgruppe 18 zu erkennen.

Im HMBC-Spektrum sieht man einige Kopplungen: Auf der Kohlenstofflinie bei 54,1 ppm erkennt man, neben einigen nicht zuzuordnenden Signalen, Verknüpfungen mit der Methylgruppe 18 (0,65 ppm) und der Methylengruppe 9 (3,26 und 1,63 ppm).

Auf der Ebene des Protons bei 2,09 ppm sieht man Kopplungen mit den Gruppen 8, 12, 13, 15 und 18.

Das quarternäre Kohlenstoffatom 13: Das anguläre Kohlenstoffatom 13 erscheint bei 46,5 ppm und zeigt im HMBC-Spektrum Kopplungen mit der Methylgruppe 18 und dem angulären Proton 14.

3.3 Zweidimensionale Experimente

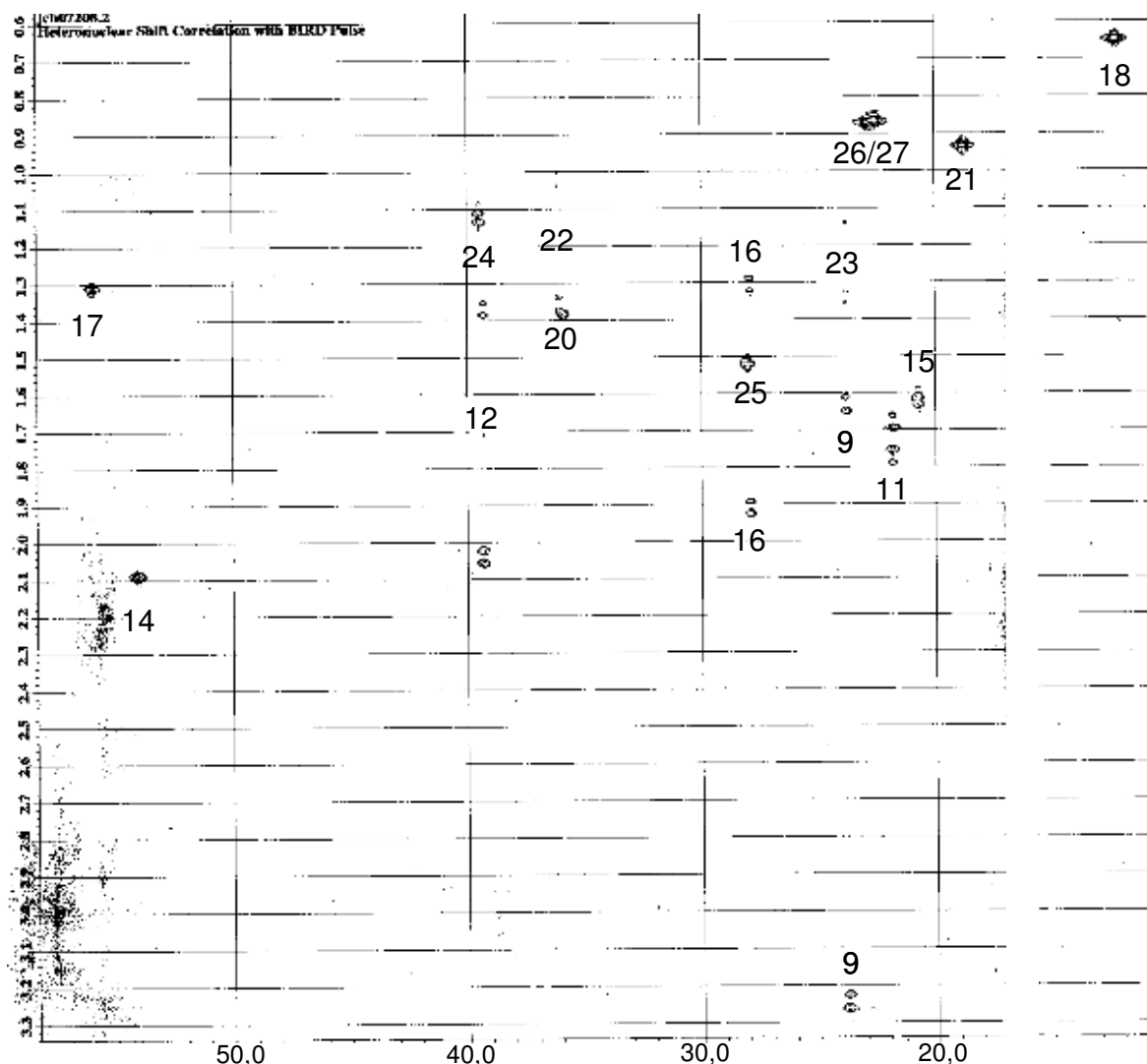


Abbildung 56: Das CH-COSY-Spektrum von Windaus Oxim 7

Die Methylengruppen 12 und 24: Die Methylengruppen 12 und 24 liegen im Spektrum von Windaus Oxim **7** sehr dicht beieinander. Das Signal des Kohlenstoffatoms 24 bei 39,5 ppm korreliert mit einem Protonensignal bei 1,12 ppm, das des Kohlenstoffatoms 12 mit Signalen bei 1,37 und 2,04 ppm.

Im COSY-Spektrum sind bei 2,04 ppm sowohl die geminale Kopplung bei 1,37 ppm, als auch die vicinale Kopplung mit den Protonen der Methylengruppe 11 im Bereich von 1,64 bis 1,80 ppm zu erkennen. Alle anderen Signale gehen in den Überlagerungen unter.

Im HMBC sind auf der Kohlenstofflinie der Methylengruppe 12 Kopplungen mit der Methylgruppe 18 und einem der Protonen der Methylengruppe 9 zu erkennen.

Die Methingruppe 20 und die Methylengruppe 22: Die beiden Seitenkettengruppen 20 und 22 liegen, wie bei den bereits besprochenen Substanzen, recht nahe beieinander: Der im APT-Spektrum negative Peak von 22 bei 36,2 ppm, der positive von 20 bei 36,0 ppm. Auch die chemischen Verschiebungen der Protonensignale entsprechen denen der anderen Produkte (20: 1,38 ppm, 22: 1,02 und 1,36 ppm).

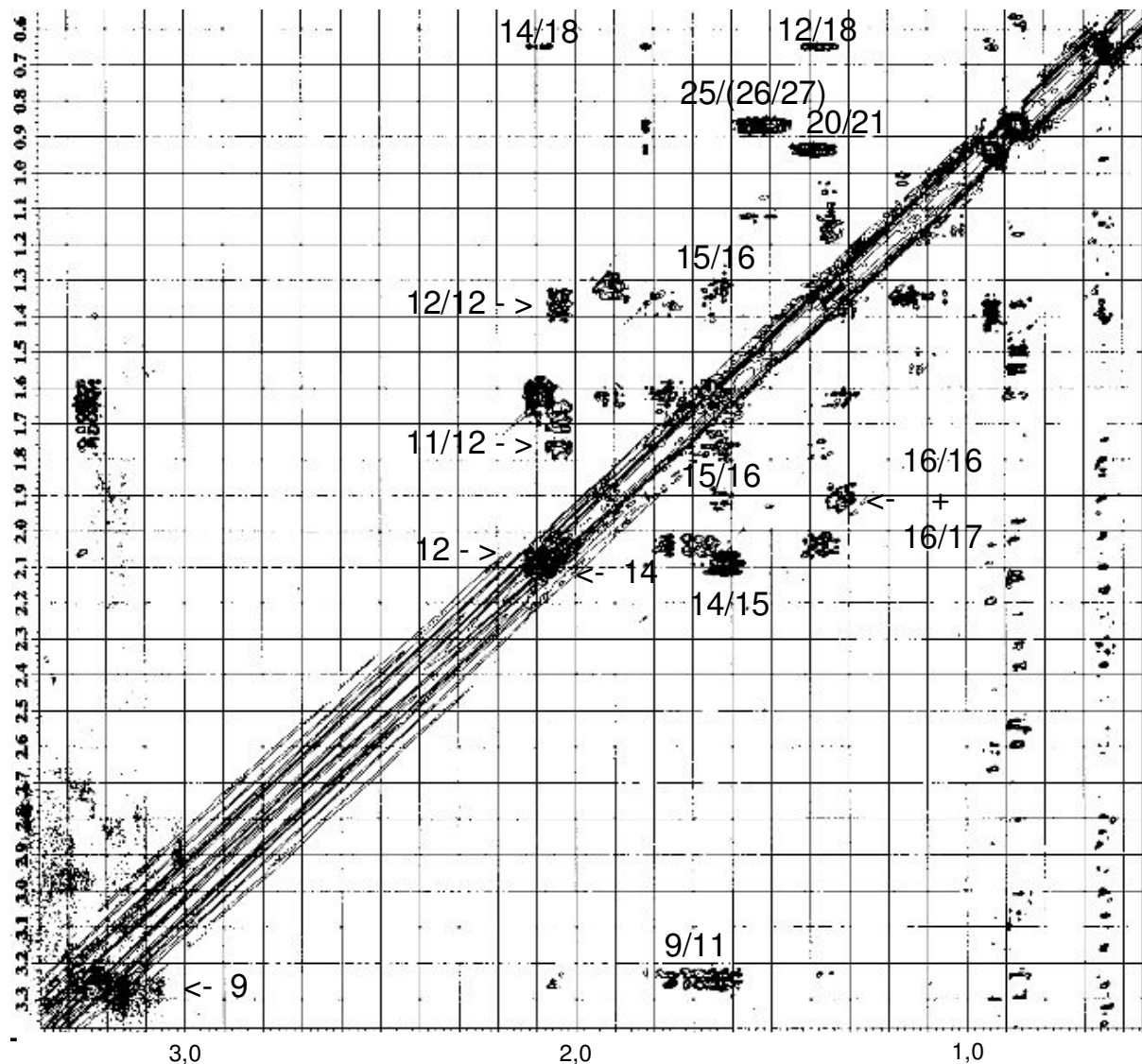


Abbildung 57: Das COSY-Spektrum von Windaus Oxim 7

Die Methingruppe 25 und die Methylengruppe 16: Während das Signal der Methingruppe 25, analog zu den anderen Substanzen, bei 28,1 / 1,53 ppm liegt, ist der Signalsatz der Methylengruppe 16 stärker auf der Kohlenstoffachse verschoben als die Signale der Methylengruppe 9 der in den Abschnitten 3.3.2 und 3.3.3 behandelten Stoffe. Die Signale liegen bei 28,0 / 1,31 und 1,91 ppm.

Im COSY-Spektrum sieht man bei 1,91 ppm Kopplungen mit den Protonen der Methylengruppe 15 bei 1,62 ppm und die, oben schon erwähnte, Kopplung mit dem Proton an der 17-Position, die bei 1,32 ppm mit der geminalen Kopplung zusammenfällt.

Im HMBC-Spektrum ist lediglich eine $^3J_{C,H}$ -Kopplung des Protons bei 1,91 ppm mit dem angulären Kohlenstoff 14 erkennbar.

3.3 Zweidimensionale Experimente

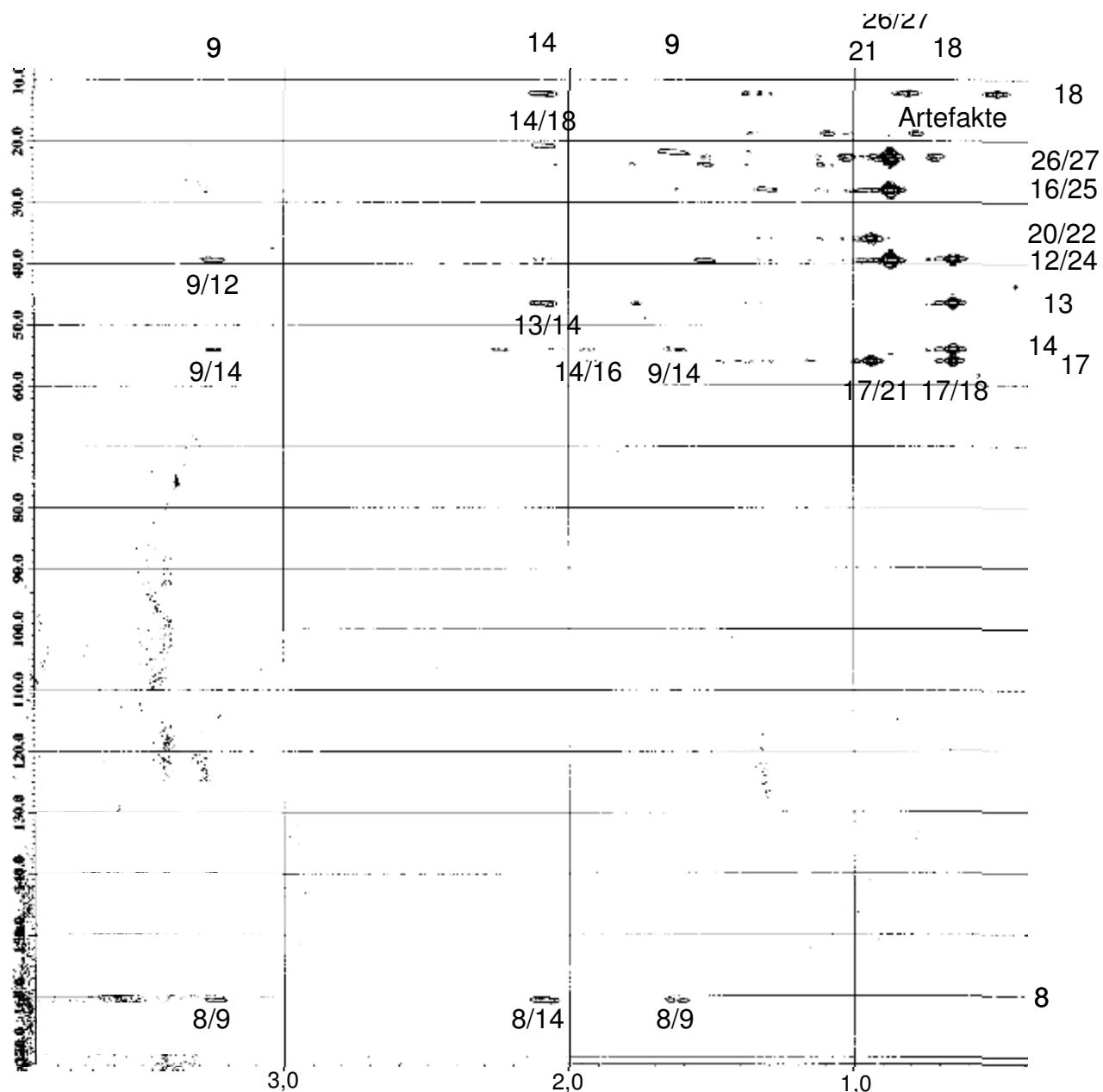


Abbildung 58: Das HMBC-Spektrum von Windaus Oxim 7

Die Methylengruppen 9 und 23: Im Fall der Methylengruppen 9 und 23 fallen zwei negative Signale im APT-Spektrum zusammen, es resultiert ein großer negativer Peak bei 23,9 ppm. Die Protonensignale liegen bei 1,14 und 1,34 ppm für die Seitenkettengruppe 23 und bei 1,63 ppm und 3,24 ppm für die Kerngruppe 9. Der extrem große »split« entsteht dadurch, daß eines der Protonen in Wechselwirkung mit dem Sauerstoff der Oximgruppe tritt (s.a. Abschnitt 3.2.4).

Im COSY-Spektrum ist lediglich eine Kopplung der Methylengruppen 9 und 11 (bei 1,68 / 3,24 ppm) zu sehen. Im HMBC-Spektrum sieht man auf der Protonenlinie bei 3,24 ppm Peaks auf der Höhe der Kohlenstoffsignale der Gruppen 8, 12 und 14. Die Kopplungen mit den Kohlenstoffatomen 8 und 14 ist auch auf der Wasserstofflinie bei 1,63 ppm zu erkennen.

Die Methylgruppen 21, 26 und 27: Die Signale der Methylgruppen 21, 26 und 27 ent-

sprechen in Form und Lage denen der Methylgruppen 13, 18 und 19 der in den Abschnitten 3.3.2 und 3.3.3 besprochenen Verbindungen.

Die Methylengruppe 11: Das langgestreckte Signal der Methylengruppe 11 liegt bei 21,9 / 1,66 bis 1,80 ppm. Es koppelt im COSY-Spektrum mit den Signalen der Gruppen 9 und 12 (s.o.). Im HMBC-Spektrum sind keine Kopplungen eindeutig zuzuordnen.

Die Methylengruppe 15: Das Kohlenstoffatom der Methylengruppe 15 liegt deutlich tiefer im Feld als die Kohlenstoffatome der Methylengruppen 10 der oben diskutierten Verbindungen. Ihr Signal liegt im CH-COSY-Spektrum bei 20,8 / 1,62 ppm. Die Zuordnung gelingt aufgrund der COSY-Kopplungen mit den Signalen von 14 und 16 (s.o.). Im HMBC-Spektrum sind wiederum keine Signale eindeutig zuzuordnen.

Die Methylgruppe 18: Bei der Methylgruppe 18 fällt vor allem auf, daß das Protonensignal eine geringere chemische Verschiebung hat als beim N-Methylamin-Derivat **15**. Es liegt bei 12,3 / 0,65 ppm. Wie schon beim Methylallyl-Derivat **16**, sind auch hier im COSY-Spektrum $^4J_{H,H}$ -Fernkopplungen zu den Protonen der Gruppen 12 und 14 zu sehen. Die Kopplungen im HMBC-Spektrum wurden bereits weiter oben besprochen.

3.3.5 2D-NMR-Spektroskopie von Grundmanns Oxim **3**

Die Signale der C-H-Verbindungen im 5-6-Ringkern von Grundmanns Oxim **3** gleichen weitgehend denen in Windaus Oxim **7**. Die relevanten Peaks sind zwar in den Abbildungen dieses Abschnitts beschriftet, werden allerdings im Text nicht mehr erläutert.

Der Schwerpunkt dieses Abschnitts liegt in der Diskussion der NMR-Signale der Ergostan-Seitenkette. Alle bisher in diesem Kapitel behandelten Substanzen hatten ja Cholestan-Seitenketten.

Die Methingruppen 22 und 23: Die auffälligste Veränderung gegenüber Windaus Oxim **7** sind die Methingruppen 22 und 23, die durch die zusätzliche Doppelbindung entstehen.

Die Methingruppe 22 hat eine chemische Verschiebung von 135,2 / 5,17 ppm. Im COSY-Spektrum sieht man, wie erwartet, Kopplungen mit den Methingruppen 20 (bei 2,03 ppm) und 23 (nicht abgebildet). Im HMBC-Spektrum sieht man Kopplungen mit den Gruppen 17, 20, 21, 23 und 24, alle sowohl auf der Ebene des Wasserstoffs als auch auf der des Kohlenstoffs. Dies ist in Abbildung 59 durch Doppelpfeile wiedergegeben.

3.3 Zweidimensionale Experimente

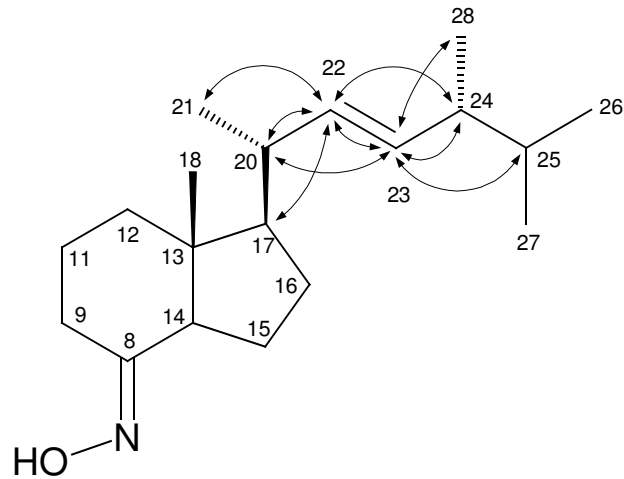


Abbildung 59: Beobachtete HMBC-Kopplungen der Gruppen 22 und 23 in Grundmanns Oxim 3 (Pfeile zeigen Kopplungen vom Kohlenstoff zum Wasserstoff)

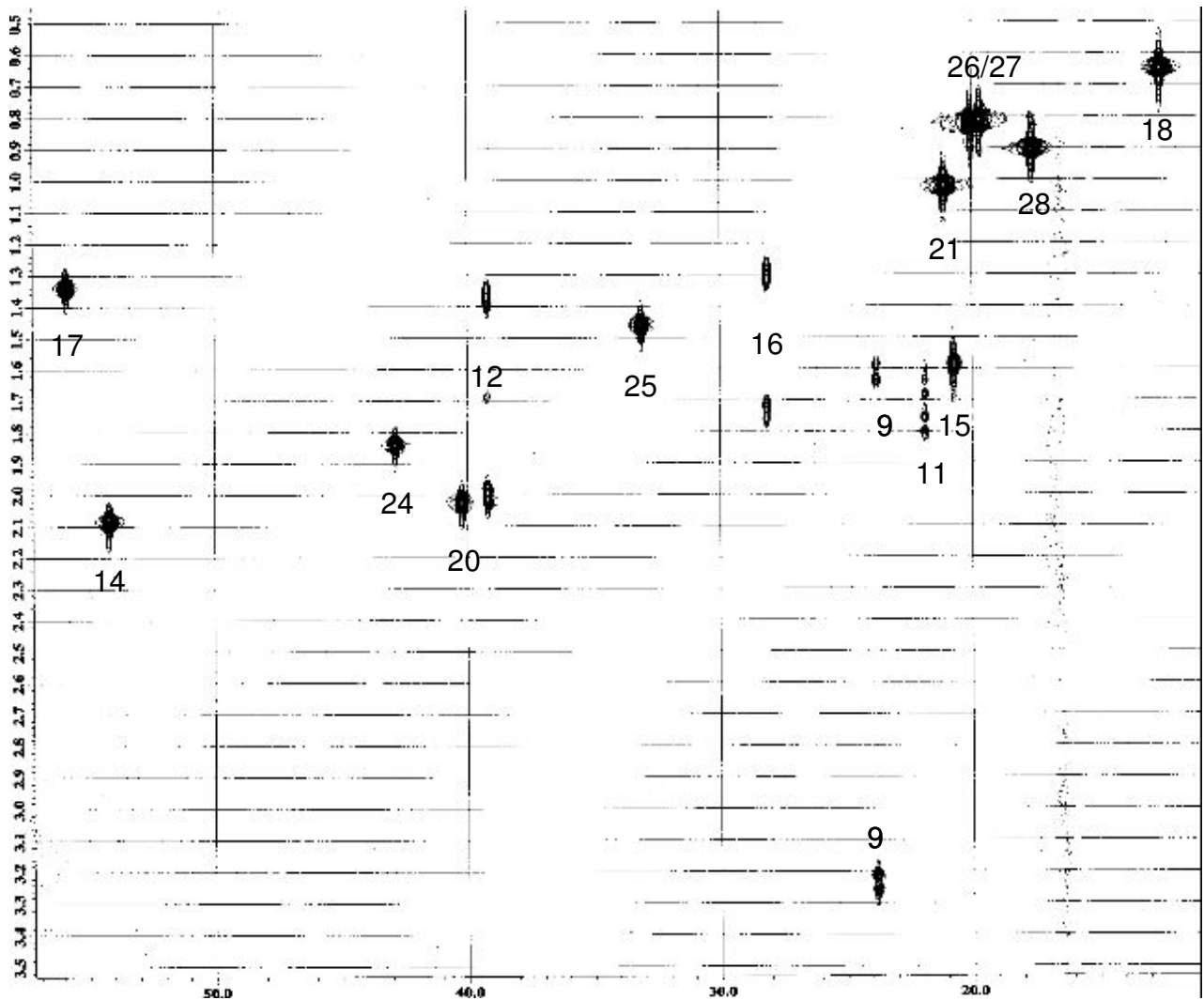


Abbildung 60: Das CH-COSY-Spektrum von Grundmanns Oxim 3

Die Signale der Methingruppe 23 sehen sehr ähnlich aus: Die chemische Verschiebung liegt hier bei 132,3 / 5,19 ppm, $^2J_{H,H}$ -Kopplungen sieht man mit 22 und 24 (nicht abgebildet) und im HMBC-Spektrum sind Kopplungen mit den Gruppen 20, 22, 24, 25 und 28 zu erkennen.

Die Methingruppen 20 und 24: Die Methingruppen 20 und 24 bilden den nächsten Abschnitt der Seitenkettengruppen. Sie liegen beide deutlich tiefer im Feld als die entsprechenden Gruppen in Windaus Oxim 7.

Die auf der Kohlenstoffachse im tiefsten Feld liegende Gruppe ist die Methingruppe 24. Ihr Signal liegt im CH-COSY-Spektrum bei 42,9 / 1,84 ppm. Im COSY-Spektrum sieht man lediglich die Kopplung mit der Methylgruppe 28 bei 0,91 ppm. Im HMBC-Spektrum sieht man, neben den bereits erwähnten Kopplungen mit den Methingruppen 22 und 23, noch Kopplungen mit den Methylgruppen 26, 27 und 28 sowie mit der Methingruppe 25.

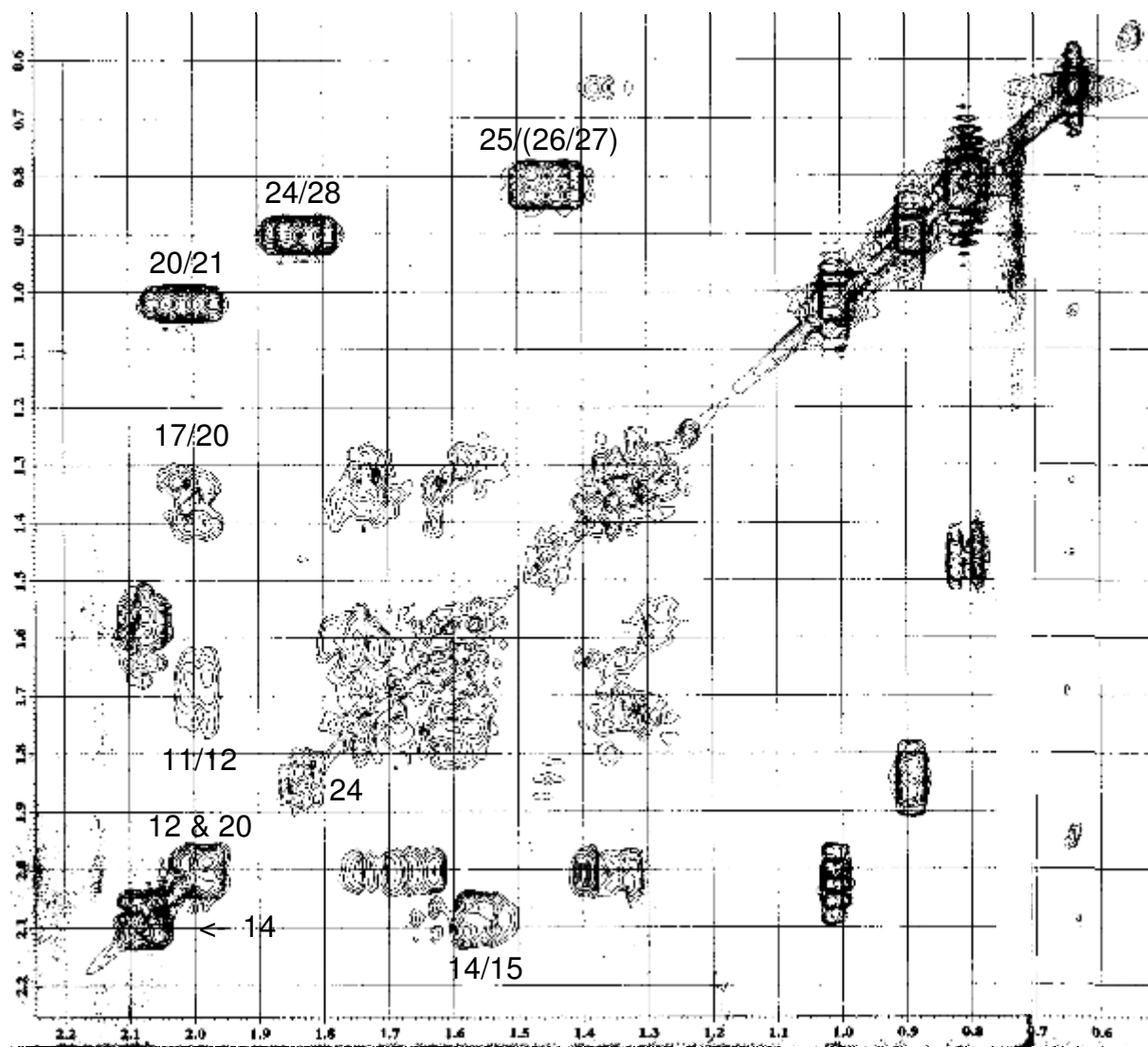


Abbildung 61: Das COSY-Spektrum von Grundmanns Oxim 3

Das Signal der Methingruppe 20 liegt bei 40,2 / 2,03 ppm. Im COSY-Spektrum sieht man neben den Kopplungspeaks mit den Gruppen 17 und 21 noch einen weiteren Peak bei 1,66 ppm, der das Kopplungssignal der Gruppen 11 und 12 darstellt, da das Signal eines

der 12-Protonen bei 2,00 ppm liegt. Im HMBC-Spektrum sieht man, neben den Kopplungen mit den Methingruppen 22 und 23, noch Kopplungen mit der Methylgruppe 21 sowie mit der Methingruppe 17.

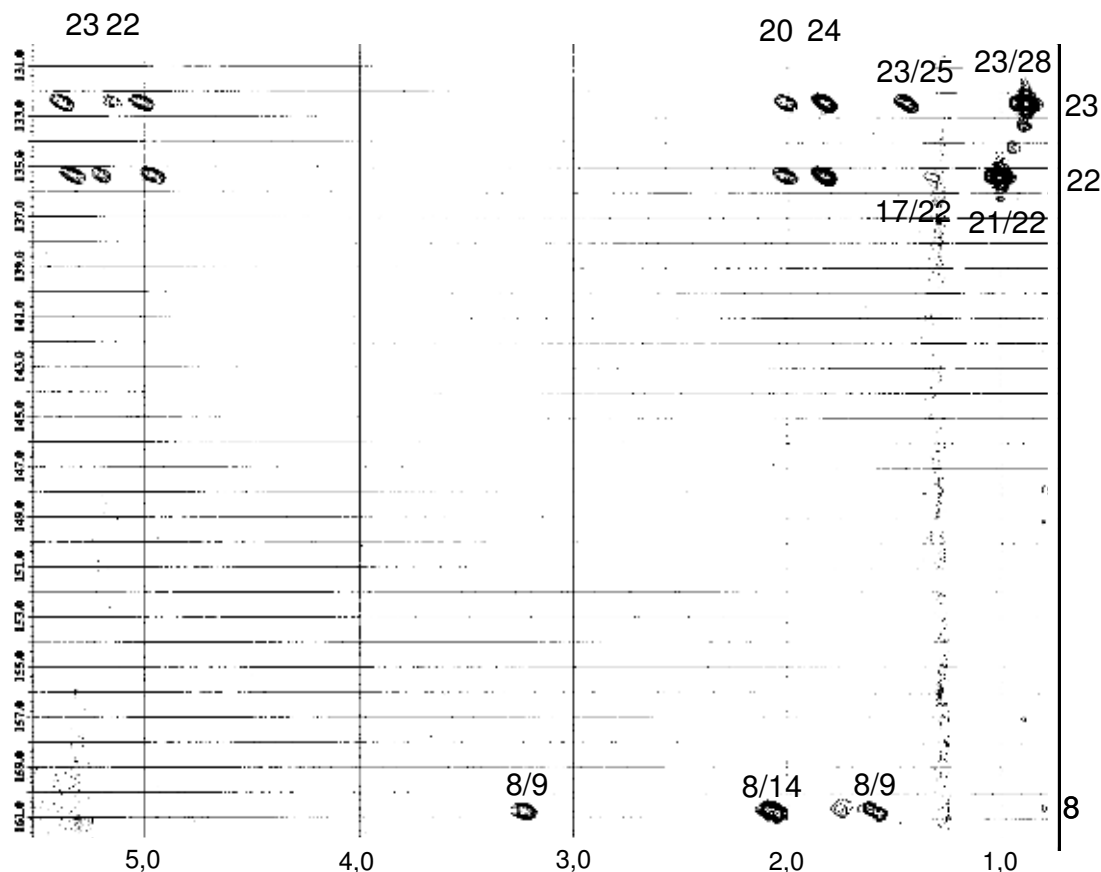


Abbildung 62: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum von Grundmanns Oxim 3

Die Methingruppe 25: Die Methingruppe 25 liegt relativ isoliert bei 33,1 / 1,46 ppm. Sie zeigt eine deutliche $^2J_{H,H}$ -Kopplung mit den Methylgruppen 26 und 27 sowie eine weniger deutlich ausgeprägte mit der Methingruppe 24.

Im HMBC-Spektrum zeigen sich Kopplungen mit den Methylgruppen 26, 27 und 28 sowie mit den Methingruppen 23 und 24. Außerdem sind auf der Kohlenstofflinie bei 33,1 ppm noch zwei Artefakte zu erkennen, wie sie eigentlich nur für Methylgruppen typisch sind.

Die Methylgruppen 21, 26 und 27: Während die Methylgruppen 26 und 27 nur wenig von der Einführung der Doppelbindung und der Methylgruppe 28 betroffen sind, ist die Methylgruppe 21 sowohl auf der Wasserstoff- als auch auf der Kohlenstoffachse deutlich stärker verschoben als das bei Windaus Oxim 7 der Fall ist. Das Signal liegt bei 21,1 / 1,03 ppm (Windaus Oxim 7: 18,9 / 0,93 ppm). Im COSY-Spektrum erscheint die erwartete Kopplung mit dem Methinproton 20.

Im HMBC-Spektrum sieht man Kopplungen mit den Gruppen 17, 20 und 22.

Die Methylgruppe 28: Ein echter Neuzugang ist die Methylgruppe 28, die im CH-COSY-Spektrum verwirrenderweise dort erscheint, wo bei Windaus Oxim 7 die Methylgruppe 21 liegt (17,61 / 0,91 ppm). Sie ist aber durch die anderen 2D-NMR-Experimente eindeutig zuzuordnen. So koppelt sie im COSY-Spektrum ausschließlich mit der Methingruppe 24,

3.3 Zweidimensionale Experimente

im HMBC-Spektrum sieht man Kopplungen mit den Gruppen 23, 24 und 25.

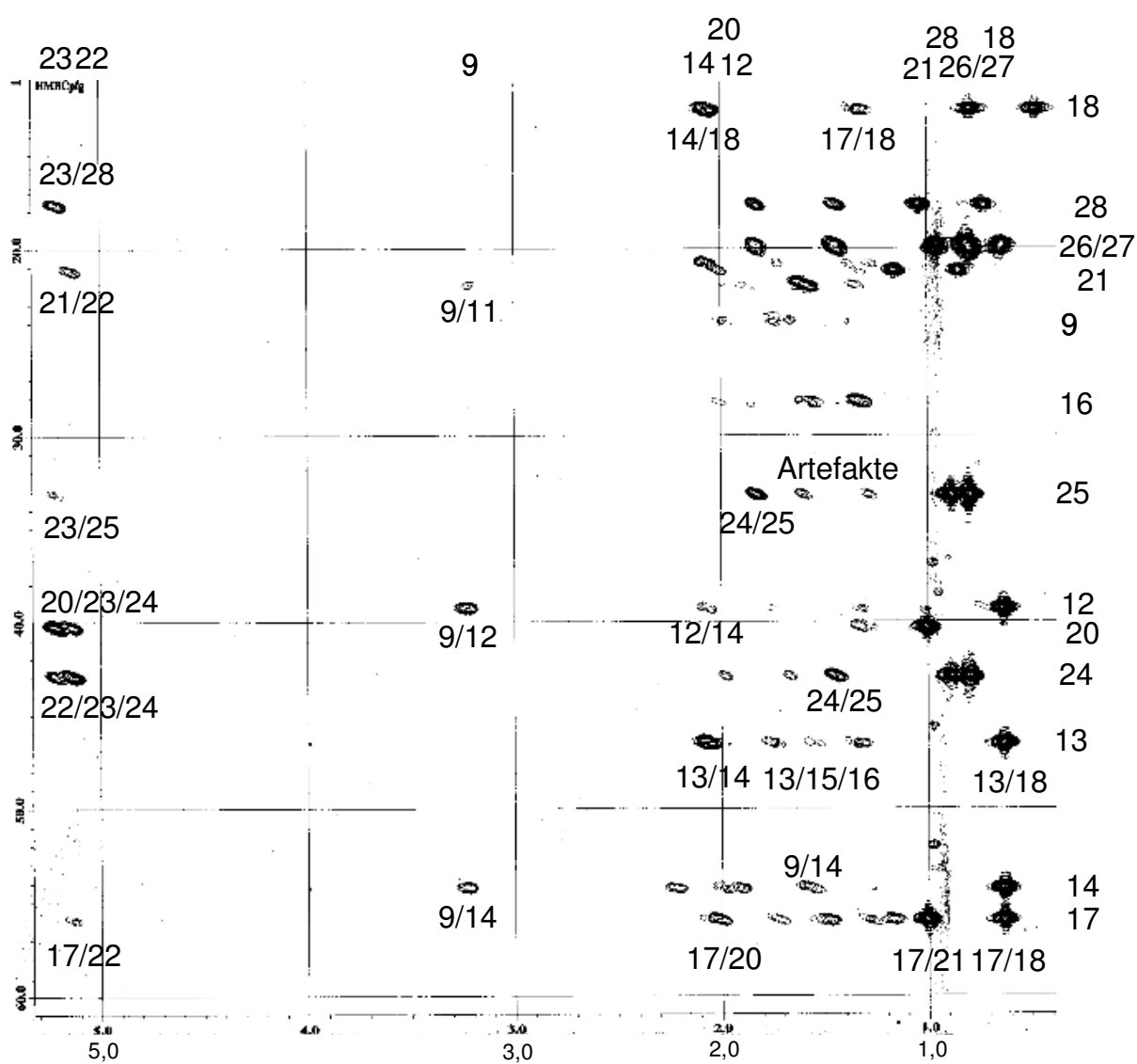


Abbildung 63: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum von Grundmanns Oxim 3

4. Die Ergostan-Reihe

4.1 Die oxidative Spaltung von Vitamin D₂

Wie bereits in der Themenstellung dargelegt, muß man, wenn man zu Ergosterolanaloga gelangen will, von Vitamin D₂ ausgehen. Dieses weist im Gegensatz zum Vitamin D₃ eine Ergostan-Seitenkette auf.

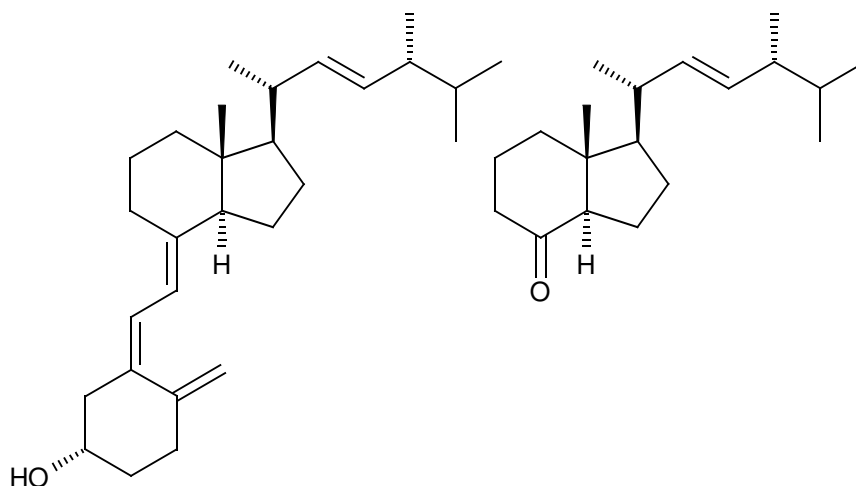


Abbildung 64: Vitamin D₂ (1) und Grundmanns Keton 2

Die chemischen Struktur dieser Seitenkette verursacht aber auch ein gravierendes Problem bei der oxidativen Spaltung zum Keton **2**: Die isolierte Doppelbindung in der Seitenkette muß erhalten bleiben, während die konjugierten Doppelbindungen, mehr oder weniger vollständig, gespalten werden sollen.

Um diese selektive Oxidation zu erreichen gibt es generell zwei Möglichkeiten: Einerseits kann man sich »sanfter« Oxidationsmittel bedienen, die nicht stark genug sind um die isolierte Doppelbindung anzugreifen, andererseits kann man versuchen, das konjugierte System zu aktivieren und dadurch angreifbarer zu machen. Letzteres kann z.B. durch die Bildung eines Tricarbonylisen-Komplexes erreicht werden.⁴⁴ In der vorliegenden Arbeit wurde auf solche Aktivierungsversuche verzichtet und ausschließlich versucht, Methoden zur schonenden Oxidation zu optimieren. Vorlage dazu war vor allem die Arbeit von *Mincione* et al., in der verschiedene Möglichkeiten zur Umwandlung von Vitamin D₂ (**1**) in Grundmanns Keton **2** diskutiert werden.⁴⁵

Als erstes Experiment wurde die Oxidation von Vitamin D₂ durch Kaliumpermanganat in Toluol/Essigsäure durchgeführt. Es handelt sich dabei um eine Phasentransfer-Reaktion, bei der Kronenether 18-Krone-6 als Hilfsreagenz dient. Die Literaturausbeute von 35%⁴⁵ konnte jedoch auch nicht annähernd erreicht werden.

Eine andere Methode erschien vielversprechender und wurde ausführlicher untersucht. Dabei handelt es sich um die Oxidation mit Cetyltrimethylammoniumpermanganat (CTAP).

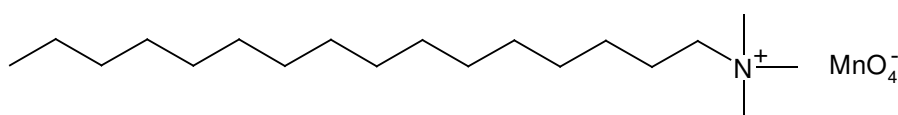


Abbildung 65: Cetyltrimethylammoniumpermanganat (CTAP)

CTAP ist ein in organischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan (DCM) oder tert.-Butanol lösliches Permanganat. Es sind diverse Reaktionen mit Mehrfachbindungen beschrieben, die je nach Reaktionsbedingungen und Substraten zu Diolen, Aldehyden oder Diketonen führen.⁴⁶

Bei den hier beschriebenen Versuchen wurde eine Lösung von CTAP in DCM langsam zu einer Lösung von Vitamin D₂ im selben Lösungsmittel getropft. Anschließend wurde bei Raumtemperatur (RT) gerührt. Da die anfängliche Ausbeute mit 17,3% deutlich unter der Literaturangabe von 37%⁴⁵ lag, wurden die Versuchsbedingungen systematisch variiert.

Dabei wurden folgende Beobachtungen gemacht:

1. Bei Raumtemperatur bilden sich andere Nebenprodukte als bei 0 °C. Während sich bei 0 °C das 7,8-cis-Dihydroxy-Derivat des Ergocalciferols (**17**) bildet, fallen bei RT mehr unspezifische, braune Nebenprodukte an.
2. Bei RT wird mehr CTAP verbraucht: Bei gleicher eingesetzter CTAP-Menge bleibt bei RT mehr Edukt übrig (39% gegenüber 14% bei 0 °C).
3. Langsames Zutropfen der CTAP-Lösung erhöht die Ausbeute an Grundmanns Keton. (½ h → 7,2%; 2 h → 20%). Es wurde deshalb mit Hilfe eines Perfusors gleichmäßig zugegeben (25 ml/h → 4 bis 8 h).
4. Grundmanns Keton **2** ist wärmeempfindlich. »Weniger« ist bei der Aufarbeitung mehr.
5. Die Reaktion ist bald nach dem Beenden des Zutropfens beendet. Weiteres Rühren verschlechtert die Ausbeute.
6. Die Isomerenreinheit bezüglich des 14-Wasserstoffs war stets recht gut.
7. Das CTA-Hydroxid, das aus dem CTAP entsteht, muß vor der Flash-Säulenchromatographie (FSC) entfernt werden, da es ansonsten die Säule verstopft. Es wird durch die Zugabe von Ether ausgefällt, abgenutscht und mit Heptan:EtOAc (9:1) nachgewaschen.
8. Die unspezifischen Nebenprodukte (braune Masse) müssen aus dem selben Grund entfernt werden. Dies geschieht dadurch, daß Kieselgel zu der nach 7. erhaltenen Lösung gegeben und gerührt wird. Die Nebenprodukte adsorbieren daran fest. Das, nun braune, Kieselgel wird abgenutscht und wie oben beschrieben nachgewaschen.

Trotz intensiver Bemühungen konnte die Ausbeute nicht über 20% des theoretischen Wertes gesteigert werden.

Die Struktur von 7,8-cis-Dihydroxyergocalciferol (**17**) wurde mittels Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt. Es ist schon seit 1958 bekannt⁴⁷ und tritt als Zwischenprodukt bei einem zweistufigen Prozeß zur Spaltung von Vitamin D₂ auf.³⁴

4.1 Die oxidative Spaltung von Vitamin D₂

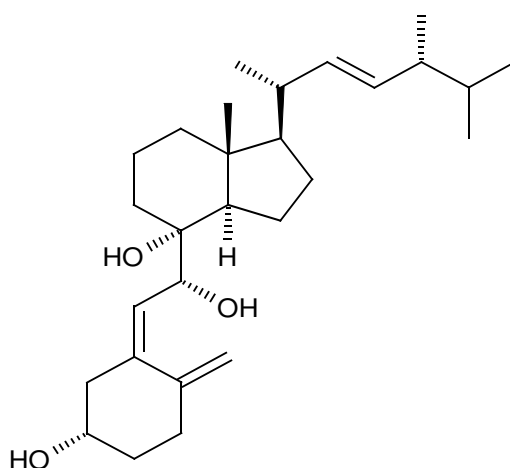


Abbildung 66: 7,8-cis-Dihydroxyergocalciferol (17)

Wie bereits angedeutet, stellt die Isomerenreinheit, bezogen auf den 14-Wasserstoff, ein Problem dar. Da dieses Proton im Keton **2** azide ist, besteht die Gefahr der Epimerisierung. Tatsächlich wurde diese Epimerisierung am Beispiel von Windaus Keton **6** schon 1957 beschrieben. Damals wurde beobachtet, daß diese Epimerisierung sowohl unter sauren, als auch unter alkalischen Bedingungen stattfindet und daß das Gleichgewicht deutlich auf der Seite des (unerwünschten) β -Ketons **20** liegt.⁴⁸

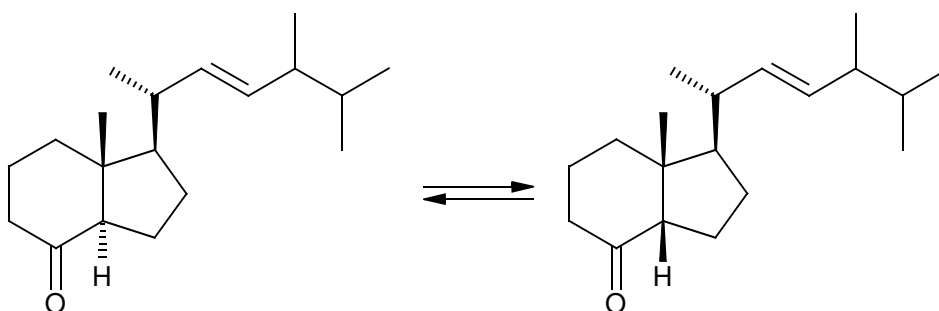


Abbildung 67: Das Gleichgewicht der Epimeren von Grundmanns Keton 2

Diese unerwünschte Umlagerung führte dazu, daß das Keton **2**, nachdem dieses Problem erkannt wurde, nicht mehr mittels FSC gereinigt, sondern direkt zum Oxim **3** umgesetzt wurde. Letzteres ist epimerenstabil und damit gut zu reinigen und zu lagern.

4.2 Die Darstellung von Grundmanns Oxim 3 und Grundmanns Lactam 4

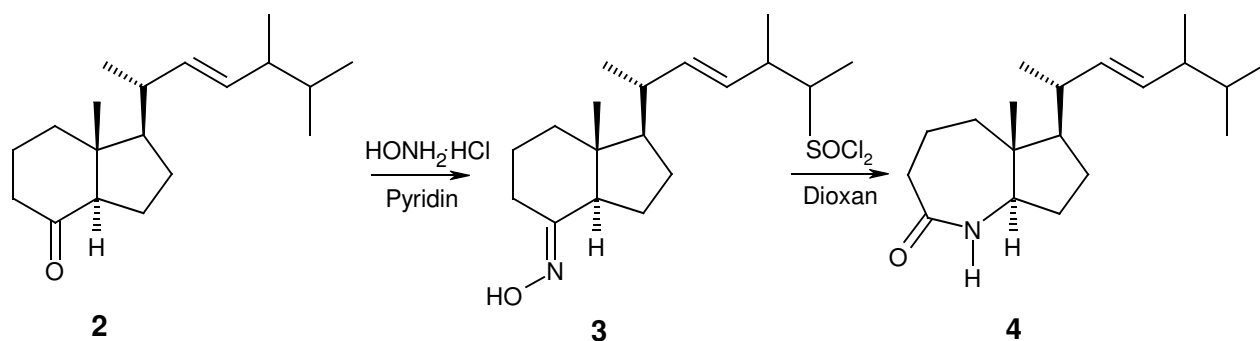


Abbildung 68: Die Reaktionsfolge Grundmanns Keton 2, Oxim 3, Lactam 4

Die erste Methode zur Darstellung Grundmanns Oxim beruhte darauf, daß zu in destilliertem Pyridin gelöstem Keton **2** Hydroxylamin-HCl gegeben und 24 h bei RT gerührt wurde.⁴⁹ Das Abtrennen des Pyridins stellte sich jedoch als Problem heraus. Obwohl mit Kupfersulfatlösung aufgearbeitet wurde, um das Pyridin als Pyridin-Kupfer-Komplex in die wässrige Phase zu überführen, blieb immer ein Rest des tiefblauen Komplexes in der organischen Phase.

Da die Ausbeute mit 83,9% jedoch erfreulich hoch war, wurde in der Ergostan-Reihe auf eine methodische Verbesserung verzichtet.

Mit der Beckmann-Umlagerung des Oxims **3** zum Lactam **4** wurde die Ergostan-Reihe abgeschlossen. Die Umlagerung wurde in Dioxan mit katalytischen Mengen an Thionylchlorid durchgeführt und erbrachte eine Ausbeute von 68%.

5. Die Cholestan-Reihe

5.1 Die oxidative Spaltung von Vitamin D₃

Aufgrund der beschriebenen Schwierigkeiten bei der Synthese von Grundmanns Keton **2**, wurden Überlegungen angestellt, wie man diesen aus dem Weg gehen könnte. Die naheliegendste Möglichkeit war, statt des Ergostan-Derivats Vitamin D₂ das Cholestan-Derivat Vitamin D₃ als Ausgangsstoff zu verwenden. Tatsächlich zeigen die Versuche, die bisher zu 8-Azasteroiden angestellt wurden (s. Kapitel 1.3), daß deren antimykotische Wirkung nur wenig von der exakten Struktur der Seitenkette abhängt. Wichtig scheint lediglich eine lipophile Seitenkette zu sein, welcher Struktur auch immer.¹⁵

Der entscheidende Vorteil von Vitamin D₃ ist die Abwesenheit von oxidierbaren Strukturen außerhalb des konjugierten Doppelbindungssystems. Dadurch sind hier auch Oxidationsmittel nutzbar, die bei Vitamin D₂ zur Zerstörung der Seitenkette führen würden.

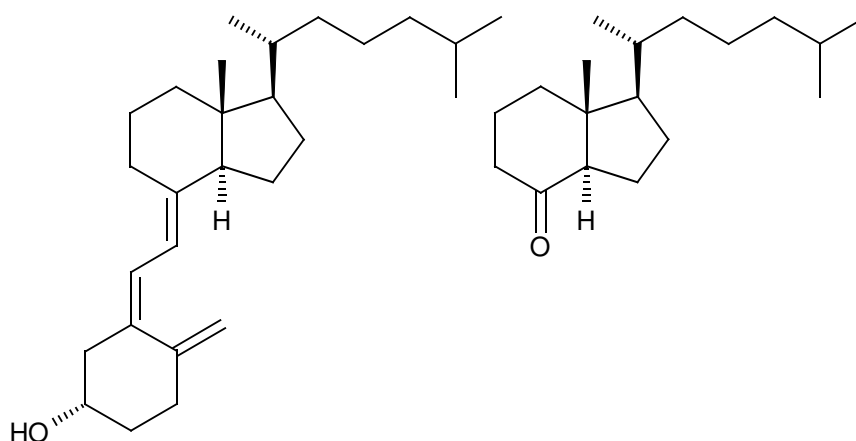


Abbildung 69: Vitamin D₃ (5) und Windaus Keton (6)

Die Methode der Wahl bei der Umsetzung von Vitamin D₃ (**5**) zu Windaus Keton **6** ist die Ozonolyse. Sie verbindet einfache Durchführbarkeit mit hohen Ausbeuten. Beim Einsatz von Vitamin D₂ (**1**) führt sie zu einer Ketosäure (**18**).³³ Der zugehörige Aldehyd wird als Inhoffen-Lythgoe-Aldehyd (**19**) bezeichnet und findet häufig Anwendung bei der Synthese von Vitamin-D-Analoga.^{50,51,52}

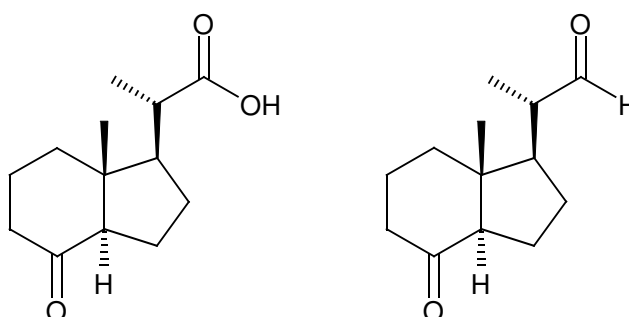


Abbildung 70: Die Ketosäure 18 und der Inhoffen-Lythgoe-Aldehyd (19)

5.1 Die oxidative Spaltung von Vitamin D3

Bevor die Ozonolyse zur Anwendung kam, wurden jedoch noch andere Methoden ausprobiert. Als erstes wurde die Methode von *de Riccardis* verwendet.³⁴ Hierbei wurde das Vitamin D₃ (**5**) zunächst in Ethanol mit KMnO₄ zum 7,8-cis-Dihydroxycholecalciferol und dann weiter in einem zweiten Schritt mit Bleitetraacetat in DCM zu Windaus Keton **6** oxidiert. Die Ausbeute war mit etwa 60% recht gut, allerdings fällt ein Gemisch aus den beiden 14-Epimeren **6** und **20** an.

Die Oxidation mit Cetyltrimethylammoniumpermanganat (CTAP) wurde ebenfalls auf das Vitamin D₃ übertragen. Hierbei wurde, wie bereits beim Vitamin D₂, eine hohe Epimerenreinheit erzielt, allerdings blieb die Ausbeute mit 25% auch hier recht niedrig.

Die Ozonolyse selbst wurde zunächst so durchgeführt, daß zuerst mit einem Überschuß an Ozon gespalten und die Produkte daraufhin mit Dimethylsulfid reduziert wurden.⁵³ Obwohl die Ausbeute dabei sehr gut war (>80%), gab es einen entscheidenden Nachteil: beim mehrstündigen Rühren des Ketons **6** in der sauren Lösung (die Säuren entstehen bei der Ozonolyse) lagerte dieses in der bereits beschriebenen Weise (s. Kapitel 4.1) an der 14-Position zum stabileren 14 β -Epimer **20** um.

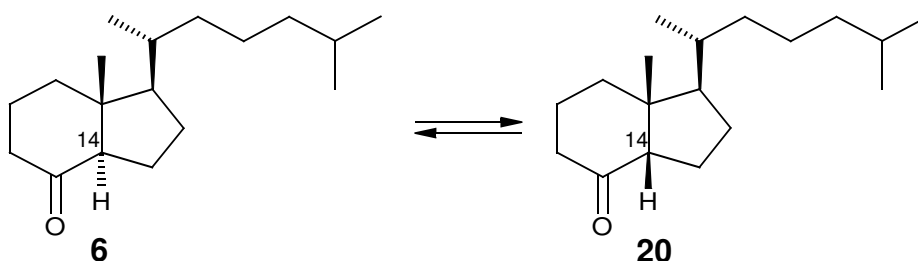


Abbildung 71: Die beiden Epimere **6** und **20**

Die beiden Epimere sind durch NMR-Spektroskopie unterscheidbar. Der deutlichste Unterschied zwischen den beiden ¹H-NMR-Spektren ist die chemische Verschiebung des Singuletts der angulären Methylgruppe. Beim 14 α -Keton **6** liegt die chemische Verschiebung bei 0,61 ppm, was in etwa der Verschiebung beim Oxim **7** (0,65 ppm) entspricht. Beim 14 β -Keton **20** ist diese Gruppe deutlich entschirmt, was sich in einer chemischen Verschiebung von 1,02 ppm niederschlägt.

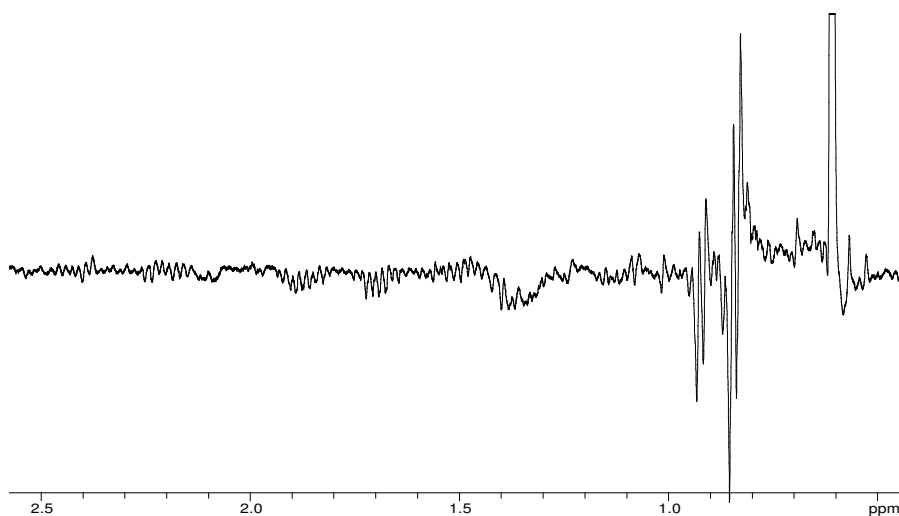


Abbildung 72: NOE-Differenz-Spektrum des 14 α -Ketons **6**

Die eindeutige Zuordnung der Konstitutionen zu den beiden isolierten Produkten, von denen vorher nur bekannt war, daß **20** einen etwas größeren R_f -Wert in Heptan / Ethylacetat 9:1 aufweist als **6**, erfolgte über NOE-Differenz-Spektroskopie.

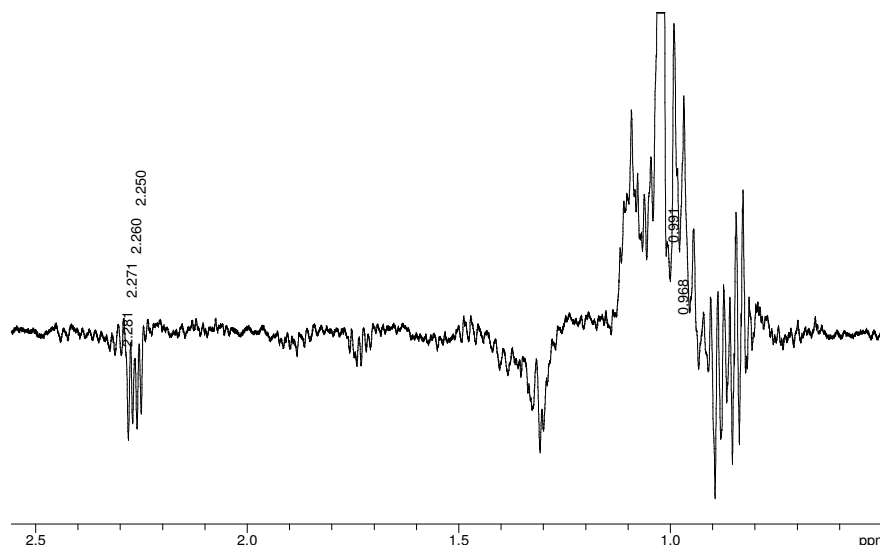


Abbildung 73: NOE-Differenz-Spektrum des 14 β -Ketons **20**

Bei den in den Abbildungen 72 und 73 dargestellten Spektren handelt es sich um NOE-Differenz-Spektren, bei denen jeweils auf die anguläre Methylgruppe eingestrahlt wurde. Während beim 14 α -Keton **6** keine Resonanz zu erkennen ist, zeigt sich im Fall des 14 β -Ketons **20** eine deutliche Resonanz bei 2,26 ppm. Letztere ist in Aussehen und Verschiebung eindeutig dem 14-Proton zuzuordnen. Dies ist der erwartete Befund: Nur wenn das 14-Proton β -ständig ist, ragt es in die selbe Richtung wie die anguläre Methylgruppe und ist dieser damit hinreichend nahe um einen beobachtbaren NOE-Effekt hervorzurufen.

Die oben beschriebene Epimerisierung wurde im Folgenden dadurch vermieden, daß nach der Ozonisierung nicht reduziert, sondern hydrolysiert wurde. Da die Hydrolyse nur wenige Minuten dauert, kann die Epimerisierung durch diese Maßnahme fast vollständig vermieden werden. Die Ausbeuten blieben hoch (>80%), auch wenn sie in der Folge kaum noch exakt bestimmt wurden, da das erhaltene Hydrolysat nach dem Ausschütteln aus der wässrigen Phase direkt weiterverwendet wurde (»Rohketon«). Lagerung, sowie weitere Aufbereitungsschritte des Ketons würden ihrerseits wieder zur Epimerisierung führen.

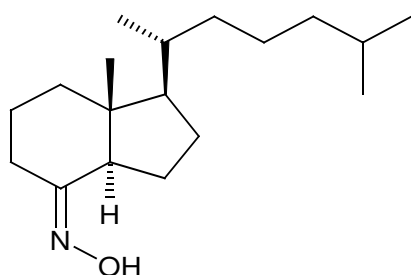
Die Ozonisierung in Methanol (30 min O_3 , -30 bis -40 °C) mit anschließender Hydrolyse und Extraktion mit Pentan führt mit hoher Ausbeute und Epimerenreinheit zum gewünschten Keton. Wählt man tiefere Temperaturen bei der Ozonbegasung, so treten Löslichkeitsprobleme auf.

5.2 Die Darstellung von Windaus Oxim 7 und Windaus Lactam 8

Über mehrere Schritte wurde ein System entwickelt, bei dem das Rohketon, wie es nach der Pentanextraktion als farbloses trübes Öl erhalten wird, in einer DCM/EDMA-Mischung gelöst, Hydroxylamin-HCl zugegeben und 15-20 h bei RT gerührt wird. Dann wird mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet, einrotiert und aus Methanol umkristallisiert. Dabei erhält man das Oxim in Form farbloser Kristalle. Die Gesamtausbeute der Ozonisierung/Oximierung liegt bei etwa 70% des theoretischen Wertes.

Die detaillierte Arbeitsvorschrift (SOP) findet sich im Anhang A der vorliegenden Arbeit.

Wie bereits in der NMR-Diskussion dargelegt, handelt es sich bei dem erhaltenen Produkt ausschließlich um das (*E*)-Oxim **7**. Das (*Z*)-Isomer **21** konnte nicht nachgewiesen werden, was im Einklang mit den Beobachtungen von *Suginome*⁵⁴ und *Abell*⁵⁵ an ähnlichen Systemen steht.



21

Abbildung 74: Das nicht nachweisbare (*Z*)-Oxim **21**

Neben dem Oxim konnte oft ein zweites Produkt (**22**) isoliert werden. Dieses Produkt ließ sich kristallisieren und wies im IR-Spektrum nur eine auffällige Bande (bei 1646 cm⁻¹) auf. Die Masse war mit 306 (Cl) um 26 Einheiten höher als die des Oxims **7**. Dies entspricht einer C₂H₂-Einheit. Es wurde versucht, mit **22** eine Beckmann-Umlagerung durchzuführen. Diese ergab ein Nitril (**23**) mit der charakteristischen IR-Bande bei 2217 cm⁻¹. Des weiteren war eine Bande bei 1670 cm⁻¹ zu beobachten. Die Tatsache, daß unter Beckmann-Bedingungen aus einem Oxim ein Nitril entsteht, deutete auf ein Aldoxim hin.

NMR-spektroskopische Untersuchungen ergaben, daß es sich bei **22** um 2-(des-A,B-Cholestan-8-yliden)-ethanaloxim und bei **23** um 2-(des-A,B-Cholestan-8-yliden)-ethannitril handelt.

Offensichtlich war durch unvollständige Ozonisierung der (nicht isolierte) Aldehyd **24** entstanden, der im Zuge der allgemeinen Prozedur sofort weiter zum Oxim **22** umgesetzt wurde. Der Aldehyd **24** ist literaturbekannt und wurde erstmals 1958 von *Inhoffen* als Zwischenprodukt bei der Totalsynthese von Vitamin D₃ beschrieben.⁵⁶ Es ist ebenfalls bekannt, daß er als Nebenprodukt der Ozonolyse von Vitamin D₃ anfallen kann.⁵⁷ Dabei ist es interessant, daß die entsprechende Carbonsäure **25** als starker cdc25A-Inhibitor wirkt (IC₅₀ = 7,7 µM).⁵⁷ Das Ergostan-Analogon des Aldehyds **24** ist ebenfalls bekannt und wird als »Heilbrons Aldehyd« bezeichnet.^{45,58}

Das Oxim **22** und das Nitril **23** sind bisher noch nicht beschrieben worden.

5.2 Die Darstellung von Windaus Oxim 7 und Windaus Lactam 8

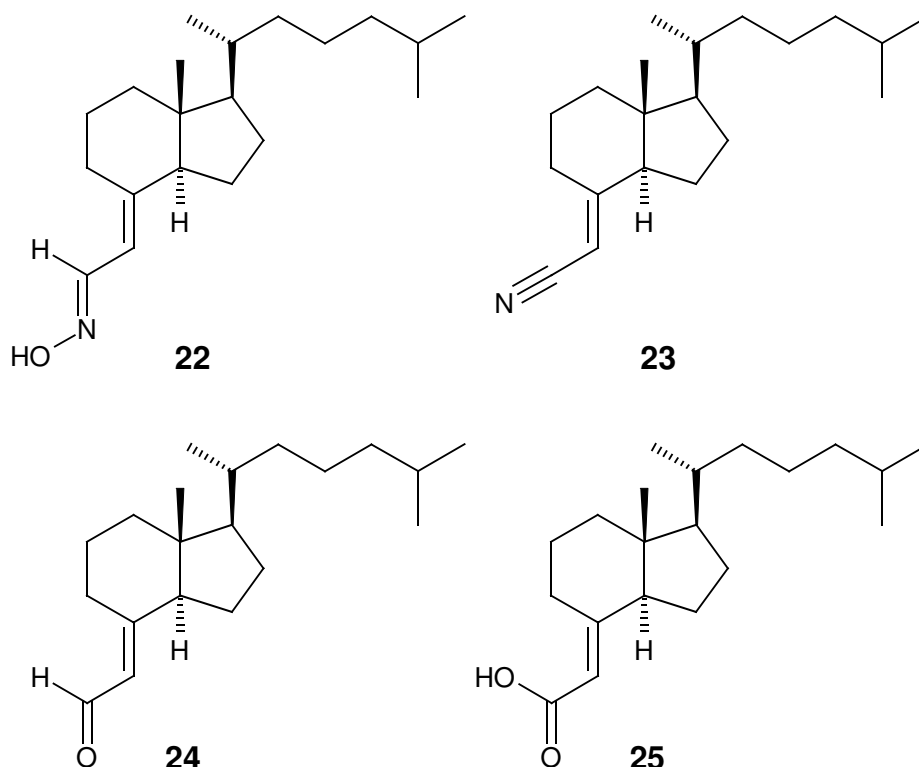


Abbildung 75: Produkte unzureichender Ozonisierung und deren Derivate

Ebenso wenig bekannt ist Windaus Lactam **8**. Es wird analog zu Grundmanns Lactam **4** durch die Umsetzung von Windaus Oxim **3** mit katalytischen Mengen Thionylchlorid in Dioxan erhalten.

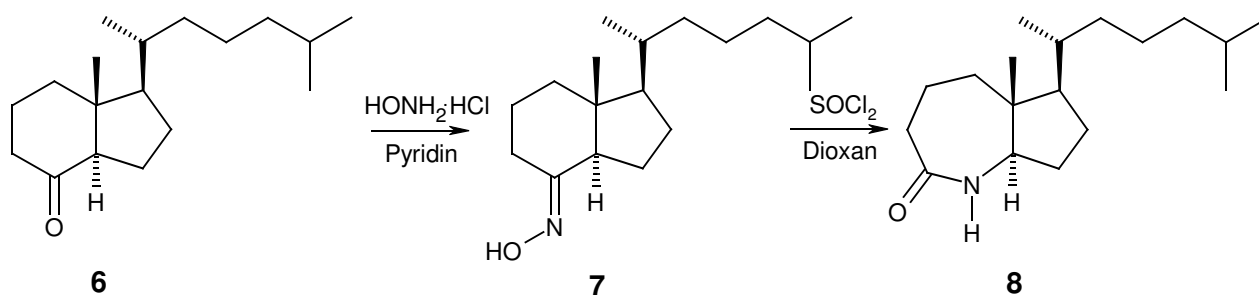


Abbildung 76: Die Umsetzung von Windaus Keton (6) zum Oxim (7) und weiter zum Lactam (8)

Wie erwartet, wird auch hier nur ein Produkt erhalten, da die Struktur des Oxims die Orientierung des Lactams vorgibt. Nach *Suginome* wäre es möglich das »inverse« Lactam **26** durch Bestrahlung des Oxims **3** mit dem Licht einer Quecksilberdampf Lampe zu erhalten. Bei Versuchen an Steroiden mit der Oximgruppe an der 4-Position, wurde durch eine solche Bestrahlung ein Gemisch aus den beiden möglichen Lactamen erhalten.⁵⁴

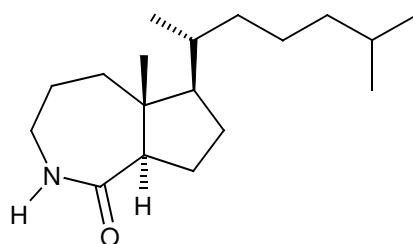


Abbildung 77: Das "inverse" Lactam 26

Da die Schritte Oximierung / Beckmann-Umlagerung als entscheidend für die Synthesen in der vorliegenden Arbeit angesehen wurden, sollten weitere Methoden für diese Umsetzungen untersucht werden, um einfachere und effektivere Möglichkeiten dafür zu finden.

Als Alternativen zum oben beschriebenen Weg wurden Reaktionen von **6** mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure (HOSA) untersucht. Zunächst wurde dabei nach einer Vorschrift von *Olah* vorgegangen, der bei der Umsetzung diverser Ketone mit HOSA eine direkte Umlagerung zum Lactam beobachtet hatte.⁵⁹ In den hier durchgeführten Versuchen wurde das Keton **6** in Ameisensäure gelöst, langsam die ebenfalls in Ameisensäure gelöste HOSA zugegeben und anschließend 2 h zum Sieden erhitzt. Es entstand ein komplexes Produktgemisch, das neben dem Lactam **8** (ca. 45% der theoretischen Ausbeute) noch Oxim **7** (ca. 5% der theoretischen Ausbeute) sowie einige nicht identifizierte Substanzen enthielt. Verzichtete man auf das Kochen, so stieg die Ausbeute an Oxim **7** auf ca. 35% des Theoretischen, dafür erhielt man kein Lactam **8**.

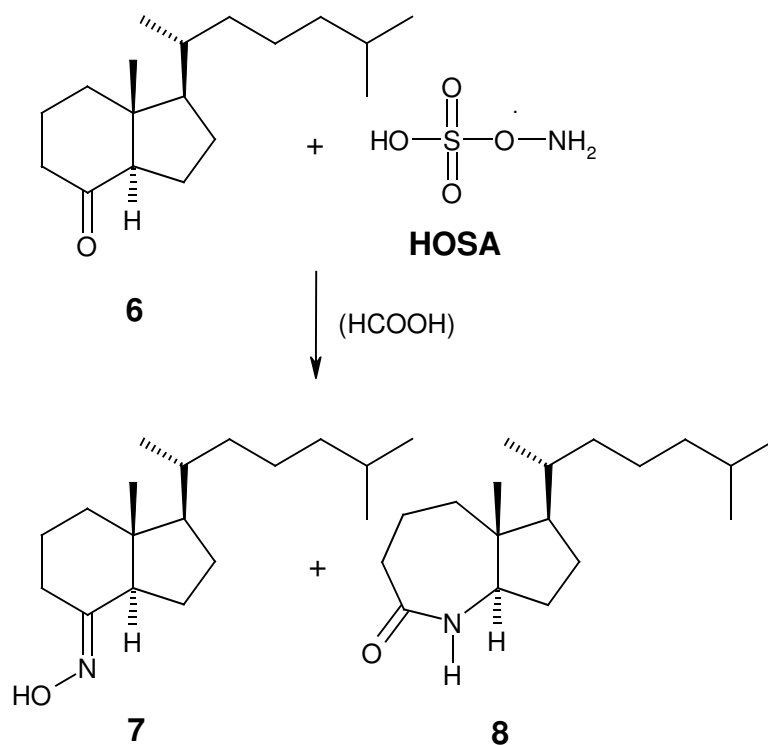


Abbildung 78: Die Umsetzung von Windaus Keton 6 mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure (HOSA)

Nach einigen weiteren Experimenten zur Optimierung der Methode wurde diese Variante aufgegeben, da immer ein schwierig zu trennendes Produktgemisch entstand. Durch geschickte Wahl der Bedingungen konnte man die Produktzusammensetzung zwar zugunsten der einen oder der anderen Komponente verschieben, das Problem der Trennung blieb jedoch bestehen.

In einem Artikel von 1945 beschreiben *Sanford* et al., daß HOSA auch zur Umsetzung von Ketonen zu Oximen genutzt werden kann.⁶⁰ Bei dieser Methode werden die Ketone ohne Lösungsmittel mit der HOSA vermischt und evtl. etwas erwärmt, bis die Reaktion anspringt. Die beschriebenen Ausbeuten waren recht vielversprechend, etwa 89% im Fall von Cyclohexanon.

Auf das Keton **6** angewandt waren die Versuche weniger erfolgreich. Schon Vorversuche mit Cyclohexanon stimmten vorsichtig. Vermischte man Cyclohexanon mit HOSA, so trat schon bei Raumtemperatur eine heftige, von übelriechenden weißen Dämpfen begleitete Reaktion ein, bei der eine schwarze, unlösliche Masse zurückblieb. Eine Wiederholung des Versuchs bei 0°C erbrachte das selbe Resultat. Bessere Ergebnisse wurden erzielt, wenn man die HOSA in kleinen Portionen über eine Stunde hinweg zum Cyclohexanon gab. Die Ausbeute an Cyclohexanonoxim war dabei 38% des theoretischen Werts. Bei den Versuchen mit Windaus Keton **6** wurde klar, daß dieses noch reaktiver als Cyclohexanon ist. Schon beim langsamen Zugeben der HOSA bei 0°C kam es zu einer heftigen Reaktion. Etwas bessere Ergebnisse wurden erhalten, wenn man die HOSA vorlegte und nach und nach mit Keton **6** anteigte. Hierbei wurden Ausbeuten an Oxim **7** von bis zu 32% des Theoretischen erhalten.

Da die Reaktion jedoch unangenehm durchzuführen ist und die Ausbeute weit unter der der Oximierung mit Hydroxylamin-HCl liegt, wurde auch dieser Ansatz aufgegeben und statt dessen der anfangs beschriebene optimiert.

Keine der bis zu diesem Punkt in diesem Kapitel beschriebenen Substanzen wies in der biologischen Testung eine antimykotische Wirkung auf.

5.3 Das unsubstituierte Amin **10**

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan (**10**) ist das strukturell einfachste der in dieser Arbeit vorgestellten Produkte, das über das geforderte basische Stickstoffatom an der »8«-Position verfügt.

Zu diesem Produkt führen verschiedene Wege, von denen drei beschritten wurden.

Die erste Möglichkeit ist die Reduktion des Lactams **8**. Diese wurde mit Hilfe von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) durchgeführt. Die Ausbeute an Amin **10** lag bei 20,9%.

Eine weitere Methode um zu Amin **10** zu gelangen, ist die Überführung des Lactams **8** in den korrespondierenden Lactimether **27** mit Hilfe des »Meerweinsalzes« Triethyloxoniumtetrafluorborat. Der Lactimether **27** kann dann durch Reduktion mit Natriumborhydrid zum Amin **10** umgesetzt werden.⁶¹ Bei dieser Methode wurde eine Ausbeute von 13,5% erzielt.

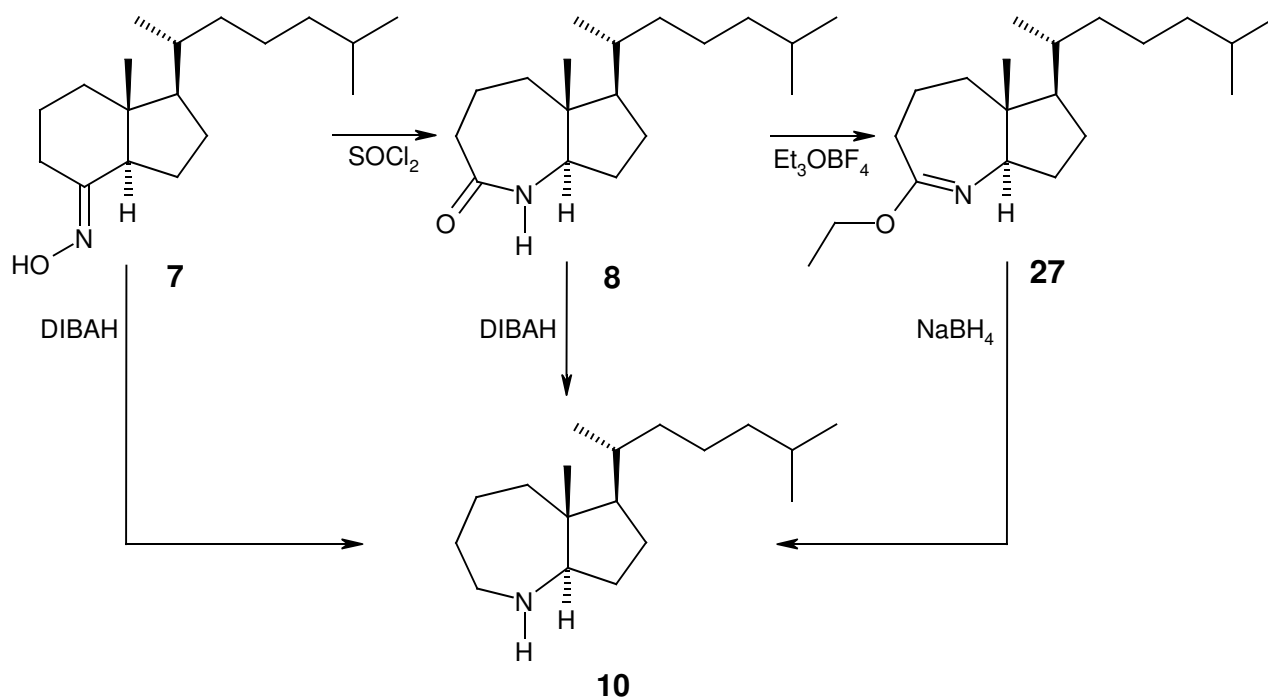


Abbildung 79: Synthesemöglichkeiten für das Amin 10

Etwas eleganter ist die Möglichkeit, die Beckmann-Umlagerung des Oxims und die Reduktion zum Amin in einem Schritt durchzuführen. Umsetzungen dieser Art wurden 1983 von *Yamamoto* et al. erstmals beschrieben.⁶² Zu einer Lösung von Windaus Oxim **7** in Dichlormethan (DCM) wurde bei 0°C langsam eine Lösung von DIBALH in Cyclohexan gegeben. Nach einstündigem Rühren bei RT wurde mit wenig Wasser gequench und die aluminiumhaltigen Nebenprodukte mit Natriumfluorid gefällt. Dabei entstehen wahrscheinlich dem Kryolith ($\text{Na}_3[\text{AlF}_6]$) ähnliche, in Wasser und organischen Lösungsmitteln unlösliche Produkte, die leicht abgetrennt werden können. Das Gemisch wurde auf Kieselgel aufgezogen und mittels FSC gereinigt. Es wurde eine Ausbeute von bis zu 53% an Amin **10** erreicht, wobei zu bemerken ist, daß dabei auch noch 44% des Oxims **7** zurückgewonnen werden konnten.

Falls nötig, kann man sich bei Ansätzen wie diesem zu Nutze machen, daß Amin **10**, wie alle in dieser Arbeit vorgestellten Produkte mit einem basischen »8«-Stickstoff, im Gegensatz zu den nicht-basischen Produkten, nicht mit einer Mischung aus Heptan und Ethylacetat 9:1 von Kieselgel eluierbar ist. Die neutralen Produkte können mit diesem Laufmittel von der Flash-Säule gewaschen werden, während die basischen Produkte auf der Säule zurückbleiben. Um letzteren die Passage über das Kieselgel zu ermöglichen, ist ein alkalischer Laufmittelzusatz nötig. Als basische Komponente wurde in der vorliegenden Arbeit Ethyldimethylamin (EDMA) verwendet. Dieses verbindet die hohe Basizität eines aliphatischen mit der geringen Reaktivität eines tertiärenamins. Der Siedepunkt von 35°C ist optimal, da EDMA einerseits bei RT gut handhabbar ist und andererseits bei der Destillation unter vermindertem Druck (»einrotieren«) leicht rückstandsfrei zu entfernen ist. Der unangenehme, durchdringende Geruch hat, neben den offensichtlichen Nachteilen, den Vorteil, daß organoleptisch auf Abwesenheit geprüft werden kann. Im Allgemeinen wurde ein 5%iger Zusatz von EDMA in den Laufmitteln gewählt.

Man kann die hier beschriebene Trennstrategie, die auch bei den an der 3-Position substituierten Aminen (s. Kapitel 5.4) angewandt wurde, als eine Art dreistufige Festpha-

senextraktion bezeichnen. Die feste Phase (»Kryolith«) wird durch Filtration oder durch die Tatsache, daß sie auf der chromatographischen Säule »liegenbleibt«, abgetrennt. Dabei ist es wichtig, daß schon vor dem Abdestillieren des Lösungsmittels etwas Kieselgel zugegeben wird, da der »Kryolith« ansonsten eine für Flüssigkeiten undurchlässige Schicht bildet. Die zweite Phase enthält Stoffe, die mit einem neutralen Laufmittel über die Säule transportiert werden können. Diese sind meist uninteressante Nebenprodukte, wenn es sich nicht, wie im Fall der oben beschriebenen Umsetzung, um Edukte handelt. Die dritte, meist interessanteste, Phase enthält die Substanzen, die nur mit Hilfe eines alkalischen Laufmittels die Säule passieren können. Dies beinhaltet alle Produkte mit einem basischen Stickstoffatom.

Letztendlich wurde in die Optimierung der drei beschriebenen Methoden nicht viel Arbeit investiert. Das lag daran, daß das Amin **10** zwar ein wichtiges (Zwischen-)Produkt ist, es aber immer wieder in beträchtlichen Mengen als Nebenprodukt anderer Reaktionen anfiel. Hierbei sind insbesondere die Yamamoto-Umlagerungen zu nennen, die im nächsten Abschnitt beschrieben werden.

Da es sich, wie bereits gesagt, beim Amin **10** um eine grundlegende Verbindung handelt, soll hier noch kurz auf das Infrarotspektrum der Substanz eingegangen werden. Allgemein läßt sich feststellen, daß die IR-Spektren der meisten in dieser Arbeit vorgestellten Substanzen sehr einfach strukturiert sind. Dies gilt insbesondere für das desamins **10**, das dadurch besonders als Beispiel geeignet ist.

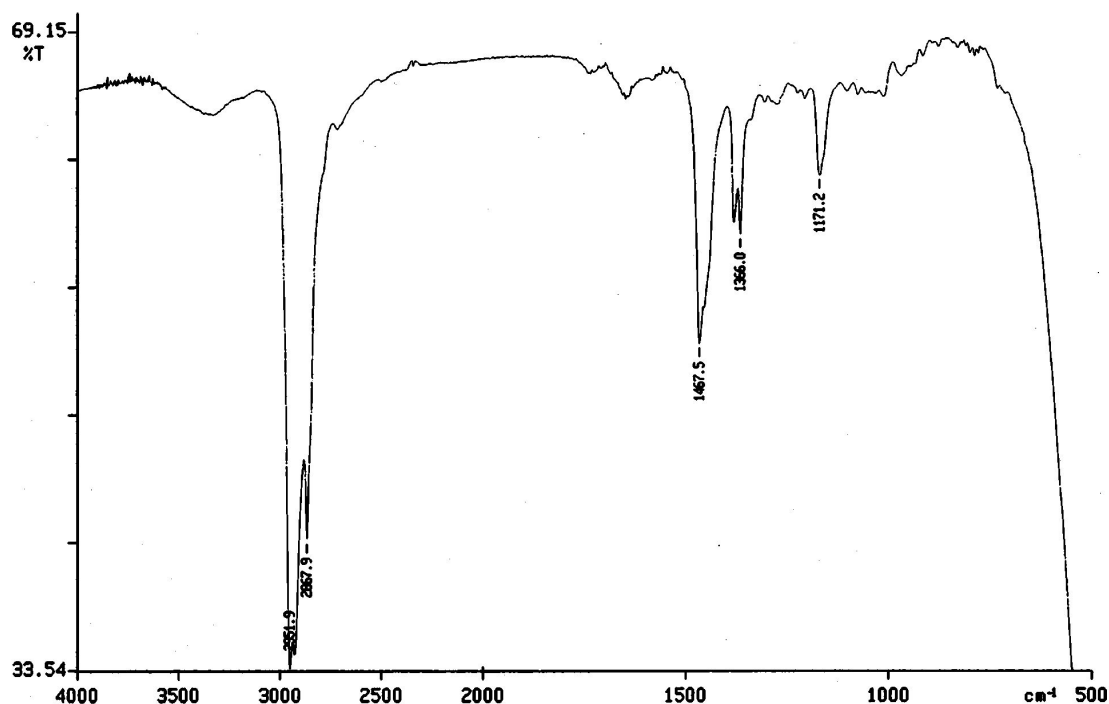


Abbildung 80: IR-Spektrum desamins 10

In Abbildung 80 sind die wenigen Banden deutlich sichtbar. Bei ca. 3300 cm^{-1} ist die breite Bande der N-H-Valenzschwingung zu erkennen. Die drei dominierenden Banden bei 2952 , 2928 und 2868 cm^{-1} entsprechen den aliphatischen C-H-Valenzschwingungen. Die Bande bei 1468 cm^{-1} repräsentiert die CH_2 -Deformationsschwingungen. Die beiden Ban-

den bei ca. 1370 cm^{-1} werden durch symmetrische Deformationsschwingungen der Methylgruppen ausgelöst. Die Bande bei 1171 cm^{-1} entsteht wohl aus den C-C-Valenzschwingungen.

Die IR-Spektren der meisten nur an der 3-Position substituierten Verbindungen unterscheiden sich nur minimal von dem hier abgebildeten Spektrum.

Bereits das unsubstituierte Amin **10** wies in der biologischen Testung eine deutliche antimykotische Aktivität auf, wie im Kapitel 7 noch genauer erläutert werden wird.

5.4 An der 3-Position substituierte Amine

5.4.1 Die Yamamoto-Reaktion

Auf der Suche nach Möglichkeiten, substituierte Derivate desamins **10** herzustellen, fiel der Blick schon früh auf die Arbeit von Yamamoto et al.

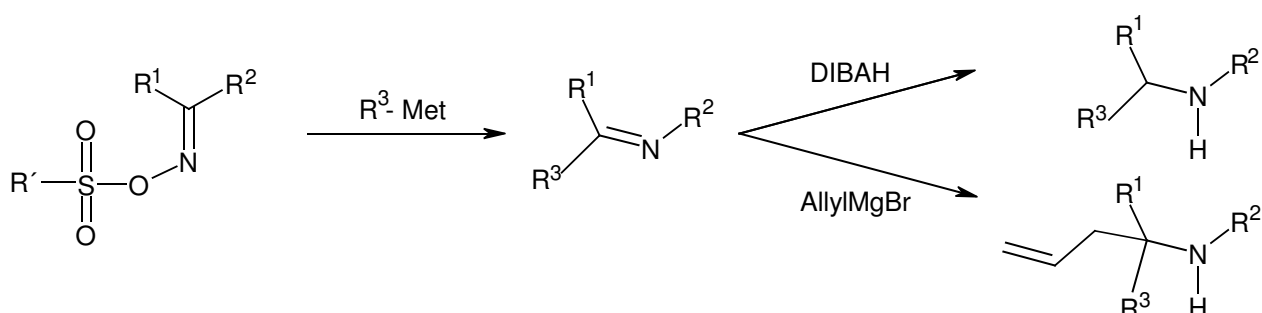


Abbildung 81: Die Yamamoto-Reaktion

Diese Arbeitsgruppe beschrieb 1981 erstmals, daß die Reaktion von Alkylaluminium-Reagenzien mit als Mesylat aktivierten Oximen zu substituierten Iminen führt, die *in situ* mit DIBALH zu Aminen reduziert werden können.⁴⁰ Diese Methode wurde zur Synthese von Solepsin A und B angewandt.⁶³

Ein Jahr später publizierte die selbe Gruppe, daß diese Umsetzung auch mit Alkylmagnesium-Reagenzien (Grignard-Reagenzien) durchgeführt werden kann, ja daß die Ausbeuten dabei sogar besser sind. Außerdem wurde beschrieben, daß, alternativ zur Reduktion mit DIBALH, allylische Grignard-Reagenzien an das intermediäre Imin addiert werden können, was zu disubstituierten Aminen führt.³⁹

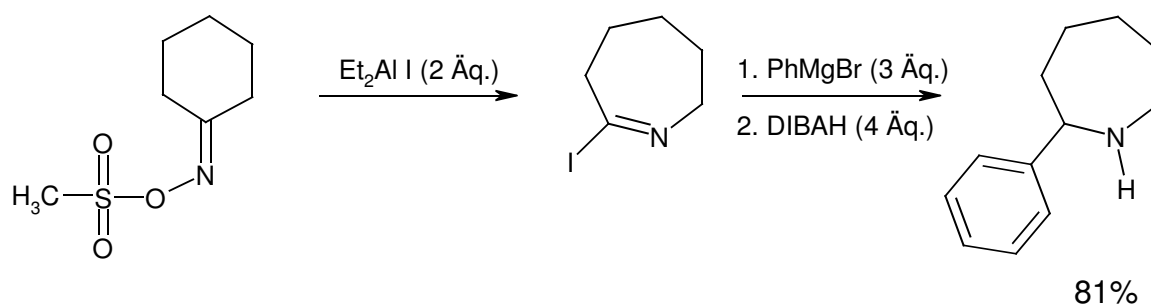


Abbildung 82: Beispiel für die Einführung einer Phenylgruppe

1983 wurde eine Methode beschrieben, mit der auch phenylsubstituierte Amine dar-

stellbar sind. Hierzu wird aus dem Oximmesylat zuerst mit Diethylaluminiumiodid ein Imidoyliodid hergestellt, das dann mit Phenylgrignard reagiert und, nach Reduktion mit DIBALH, das phenylsubstituierte Amin ergibt.⁶⁴

Über den Mechanismus herrscht noch Unklarheit. Bekannt ist nur, daß er dem der Beckmann-Umlagerung ähnlich ist, und daß es wohl eine Iminozwischenstufe mit einer positiven (Partial-)Ladung gibt. Diese ist das Elektrophil, an dem das metallorganische Reagenz angreifen kann. Allerdings kommt dem Metallatom eventuell selbst eine katalytische Rolle zu, besonders bei der Auslösung der Reaktion und bei der Beeinflussung der stereochemischen Eigenschaften des Produktes.⁶⁵

5.4.2 Das Oximmesylat

Die Herstellung des Oximmesylats war nicht so einfach wie in der Literatur beschrieben. Dort heißt es: »The anti-oxime was converted to the corresponding mesylate with methane sulfonylchloride (1.1 equiv.) - triethylamine (1.5 equiv.) in DCM at -20 °C for 40 min (95-100%).«⁶⁶

Bei den ersten durchgeführten Experimenten wurde versucht, das Produkt mittels FSC zu reinigen. Dabei konnte jedoch bestenfalls etwas Lactam **8** gewonnen werden. Auch ein Zusammenfassen der Oximierung mit der Mesylierung als Eintopfreaktion, erbrachte keine Fortschritte. Trocknung der ungereinigten Oximmesylatlösung mit Molsieb führte dazu, daß das gesamte eingesetzte Material irreversibel an das Molsieb gebunden wurde. Gelegentlich zersetzte sich bei der Vakuum-Destillation der organischen Phasen das erhaltene Produkt explosionsartig unter starker Rauchentwicklung. Einmal wurde beobachtet, daß sich das nach der Destillation erhaltene Öl bei RT spontan unter heftigem Qualmen zu einer schwarzen Masse zersetzte.

Den entscheidenden Fortschritt erbrachte die Lektüre eines Artikels in *Organic Syntheses*. Dort wird detailliert beschrieben, wie nach der Methode von Yamamoto 2-Propyl-1-azacycloheptan aus Cyclohexanon hergestellt wird. Auch die beobachtete Zersetzung des Oximmesylates wird dort als »serious decomposition« beschrieben.⁶⁷

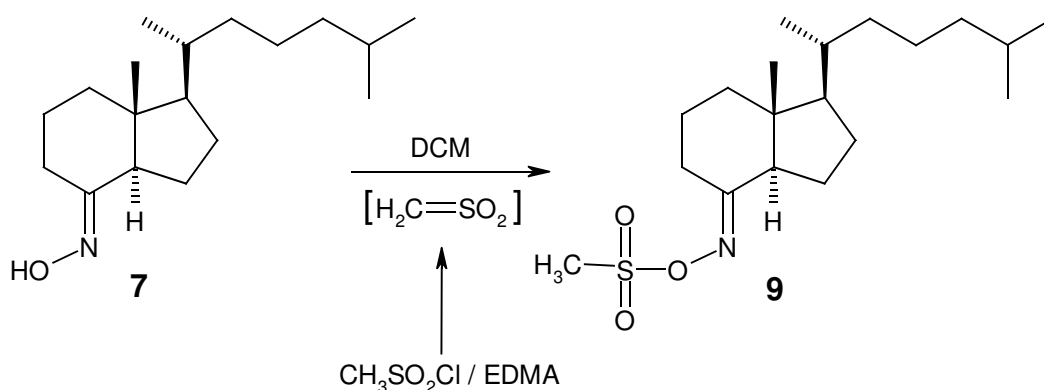


Abbildung 83: Die Darstellung von Windaus Oximmesylat **9**

Aus der dort beschriebenen Methode wurde eine eigene Arbeitsvorschrift entwickelt. Bei der Durchführung ist darauf zu achten, daß weitgehende Wasserfreiheit herrscht (Vortrocknen des Oxims, wasserfreie Lösungsmittel, Schutzbegasung). Statt des Triethylamins wurde Ethyldimethylamin (EDMA) verwendet. Die Reaktion wird bei -20 °C durchgeführt und auch bei der Aufarbeitung ist darauf zu achten, daß die Temperatur 20 °C nicht übersteigt. Da sich das Oximmesylat spontan zum Lactam zersetzt, wurde es nach kurzer

Trocknung im Feinvakuum direkt weiter umgesetzt.

Die detaillierte Arbeitsvorschrift (SOP) findet sich im Anhang der vorliegenden Arbeit.

Die Herstellung von Mesylaten dient meist der Aktivierung von Alkoholen oder Oximen. Die Methode mit Methansulfonsäurechlorid in DCM / Triethylamin wurde erstmals 1970 beschrieben. *Crossland* und *Servis* gehen von einer zweistufigen Reaktion aus, bei der zuerst durch Elimination von HCl ein Sulfen entsteht, das sich dann an den Alkohol addiert.⁶⁸

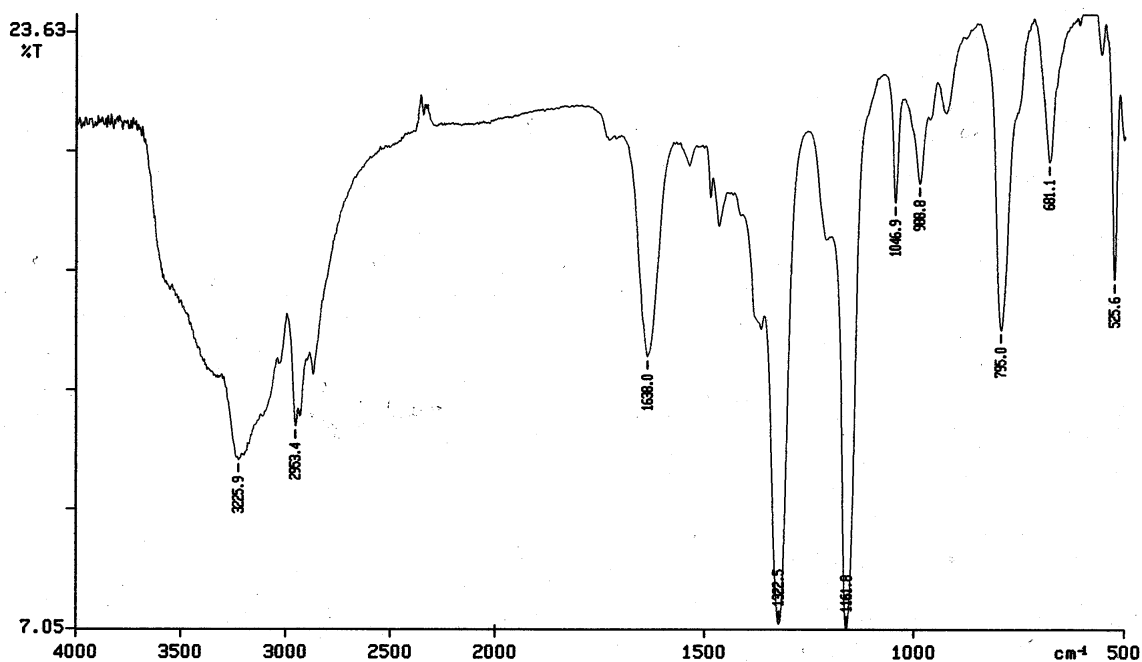


Abbildung 84: IR-Spektrum des Oximmesylats 9

Während bei der Massenspektroskopie nur Zerfallsprodukte zu erkennen waren, ließ sich ein sehr charakteristisches IR-Spektrum aufzeichnen. Dabei erkennt man neben den für das Amin **10** charakteristischen Banden (s.o.) noch die für das Mesylat typischen: der Bauch bei 3225 cm^{-1} , die Bande bei 1638 cm^{-1} und vor allem die prominenten »Vampirzähne« des Sulfonats bei 1323 und 1162 cm^{-1} .

Die NMR-spektroskopische Untersuchung von frisch hergestelltem Oximmesylat bestätigte die hohe Ausbeute: Obwohl das ungereinigte Produkt vermessen wurde, sind die Peaks des Oximmesylats **9** im ^{13}C -NMR-Spektrum absolut dominant. Die Reinheit, und damit indirekt die Ausbeute, wurde als mindestens 90% bestimmt.

Das Oximtosylat wurde ebenfalls hergestellt, bot jedoch keine erkennbaren Vorteile gegenüber dem Oximmesylat.

5.4.3 3-Methylderivate in der Cholestanreihe

Die strukturell einfachsten Derivate desamins **10** sind solche, die eine Methylgruppe an der 3-Position haben. Konkret wurden das 3-Methylamin **28**, das 3-Methyl-3-allylamin **16** und das 3-Methylimin **29** synthetisiert. Dabei wurden verschiedenen Methoden angewandt.

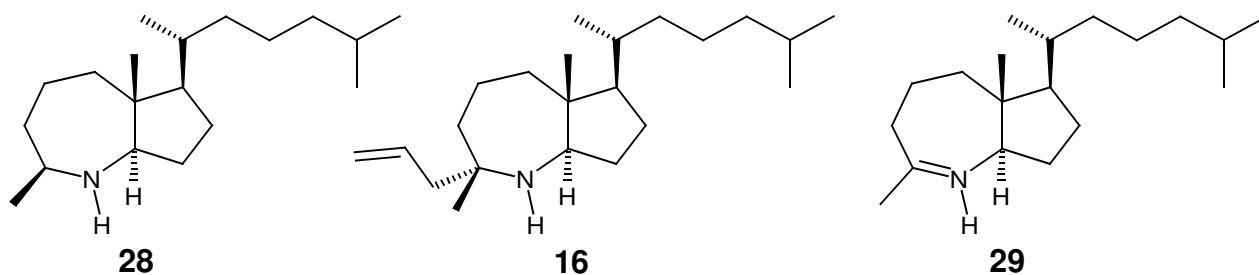


Abbildung 85: Das Methylderivat 28, das Methylallylderivat 16 und das Methyliminderivat 29

Anhand des 3-Methylamins **28** soll die allgemeine Arbeitsweise bei der Durchführung der Yamamoto-Umlagerungen erläutert werden: 6 mmol des nach der oben beschriebenen Methode hergestellten Oximesylats **9** wurden in 20 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Die Angabe »6 mmol« ergibt sich daraus, daß 1,68 g (6,0 mmol) Oxim **7** eingewogen wurden und das komplette Produkt der Mesylierung weiterverwendet wurde. Die Masse dieses Produktes wird nicht bestimmt. Bei -78°C wurden 4 ml (12 mmol) einer 3M-Methylmagnesiumbromid-Lösung in Diethylether zugetropft. Diese Lösung wurde von der Fa. Aldrich erworben. Die meisten anderen metallorganischen Reagenzien wurden selber synthetisiert. Dabei erwies sich Diethylether als besseres Lösungsmittel als Tetrahydrofuran. In handelsüblichen Diethylether wurde frisch aktiviertes Molsieb (4 Å) gegeben und einige Tage stehen gelassen. Der so hergestellte wasserfreie Diethylether enthielt nur noch wenige ppm Wasser (Karl-Fischer-Methode).

Der große Überschuß an Grignard-Reagenz hat sich als für die Ausbeute förderlich erwiesen. Im Allgemeinen wurde mit einem zwei- bis dreifachen Überschuß gearbeitet.

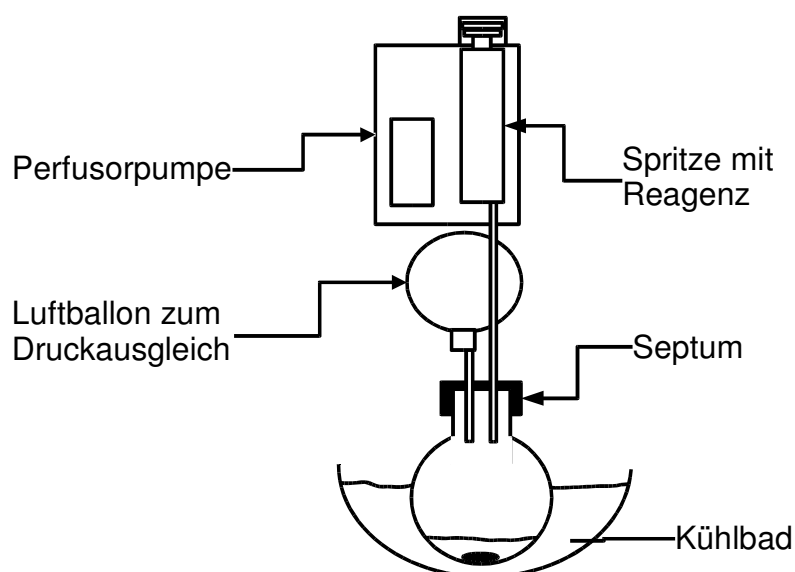


Abbildung 86: Versuchsaufbau zur Reduktion mit DIBALH

Nach einstündigem Rühren bei 0°C wurde die Reduktion mit DIBALH, ebenfalls bei 0°C , durchgeführt. Die DIBALH-Lösung muß langsam zugegeben werden. Bei schneller Zugabe wurden niedrigere Ausbeuten beobachtet. Hierzu wurde eine Perfusorpumpe verwendet, die eine langsame und gleichmäßige Zugabe erlaubt. Dabei ist darauf zu achten, daß eine Spritze mit einer dicken Kanüle eingesetzt wird, da ansonsten Zersetzungsprodukte des DIBALH schnell zu Verstopfungen führen. Man wählt die Zugabegeschwindigkeit so, daß die Zugabe der DIBALH-Lösung etwa eine Stunde dauert.

Auch beim DIBAH wurde mit einem großen Überschuß gearbeitet, hier hat sich das vier- bis fünffache der theoretisch notwendigen Menge bewährt.

Nach der Zugabe rührt man noch eine Stunde bei RT, um die Reaktion vollständig ablaufen zu lassen. Daraufhin wurde mit Wasser gequencht und mit NaF aufgearbeitet, wie bei der Herstellung von Amin **10** (s. Kapitel 5.3) beschrieben. Hierbei kommt es zu einer intensiven Gasentwicklung, die z.T. mit unangenehmem Geruch verbunden ist. Der Geruch ist wohl auf teilreduzierte Abbauprodukte der, als Nebenprodukt entstandenen, Methansulfonsäure und/oder auf Abbauprodukte der metallorganischen Reagenzien (Allyl!) zurückzuführen.

Die Reinigung erfolgte entweder mit der oben (Kapitel 5.3) beschriebenen Methode oder durch FSC mit einer Mischung aus Heptan / EDMA 20:1.

Vom 3-Methylamin-Derivat **28** wurden nach dieser Methode 22% der theoretischen Ausbeute des gewünschten Produktes gewonnen, daneben wurden 32% des unsubstituierten Amins **10** isoliert.

Die Reaktion mit Trimethylaluminium wurde prinzipiell genauso durchgeführt, nur daß Trimethylaluminium-Lösung in Toluol und zur Reduktion Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in Hexan verwendet wurden. Die Ausbeute war mit 60% des Theoretischen sehr gut. Daneben wurden 19% Amin **10** isoliert.

NMR-spektroskopische Untersuchungen ergaben, daß bei beiden Versuchen jeweils nur das 3 β -Methyl-Derivat entstanden ist. So ergaben NOE-Experimente, daß es zwar einen NOE-Effekt zwischen dem 1 α - und dem 3 α -Proton gibt, jedoch keine zwischen diesen und der angulären Methylgruppe.

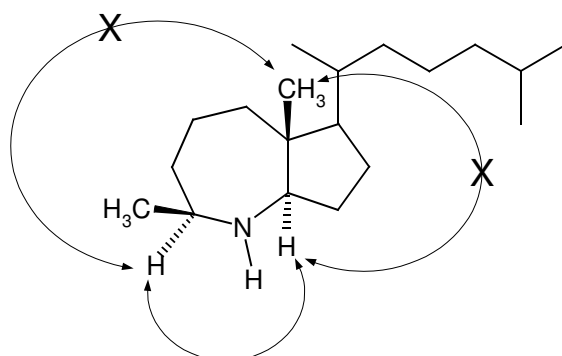


Abbildung 87: NOE-Effekte im Methyl-Derivat **28**

Diese Stereoselektivität ist in Übereinstimmung mit der von *Yamamoto* et al. bei der Synthese von Pumiliotoxin C beobachteten.⁴⁰

Allerdings ist die Stereoselektivität bei größeren Substituenten deutlich geringer und es wird meist ein Gemisch der beiden möglichen Epimere an der 3-Position erhalten (s. Abschnitt 5.4.4).

Wie bereits in Abschnitt 5.4.1 beschrieben, kann auf die Umsetzung mit dem metallorganischen Reagenz statt der Reduktion mit komplexen Metallhydriden auch die Addition von Allylgrignard folgen. Diese Möglichkeit wurde mit magnesium-, aluminium- und cerorganischen Reagenzien erprobt.

Die Reaktion wurde wie oben beschrieben durchgeführt, mit dem Unterschied, daß anstatt des Reduktionsmittels Allylmagnesiumbromid-Lösung zugegeben wurde. Die Aufarbeitung erfolgte mit zerkleinertem Eis im Säuren. Nach Extraktion mit Diethylether wurde

eingeeengt und mittels FSC gereinigt. Die Ausbeuten waren jeweils recht hoch: 71,1% für die Reaktion mit Methylmagnesiumbromid, 43,1% für die mit Trimethylaluminium und 54,7% für die mit Methylcerdichlorid.

Das Methylcer-Reagenz wurde durch Ummetallierung des Grignard-Reagenzes mit wasserfreiem Cer(III)chlorid hergestellt. Die Versuche mit Cer-Reagenzien wurden unternommen, um bessere Ausbeuten bei den Yamamoto-Umlagerungen zu erhalten und um Zugang zu Verbindungen zu bekommen, die mit Magnesium- und Aluminium-Reagenzien nur schwer oder nicht zugänglich sind. In der Literatur werden cerorganische Verbindungen als wenig basische Reagenzien mit hoher Oxophilie beschrieben,⁶⁹ die auch gut und (stereo-)selektiv mit Iminen reagieren.⁷⁰ Ein Einsatz bei der Yamamoto-Umlagerung ist bisher noch nie beschrieben worden. Insgesamt wurde jedoch beobachtet, daß die eingesetzten cerorganischen Reagenzien den anderen metallorganischen Reagenzien bei der Yamamoto-Umlagerung in etwa gleichwertig sind, den höheren Aufwand, der zu ihrer Darstellung nötig ist, aber nicht rechtfertigen.

Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen zum Methylallyl-Derivat **16** wurden bereits im Kapitel 3 vorgestellt. Weitergehende NOE-Experimente ergaben, daß die Methylgruppe β - und die Allylgruppe α -ständig ist, auch dies wieder mit hoher Epimerenreinheit: das andere Epimer konnte nicht nachgewiesen werden.

Ein überraschendes Nebenprodukt wurde aus dem Ansatz mit Methylcerdichlorid isoliert: Es handelt sich dabei um das Methylimin-Derivat **29**, das mit 17,9% Ausbeute anfällt. Dies ist um so erstaunlicher, als daß diese Iminozwischenstufen bei anderen Umsetzungen trotz intensiver Bemühungen nicht isoliert werden konnten. Möglicherweise liegt ein Cer-Imino-Komplex vor, der erst bei der Aufarbeitung zerstört wird.

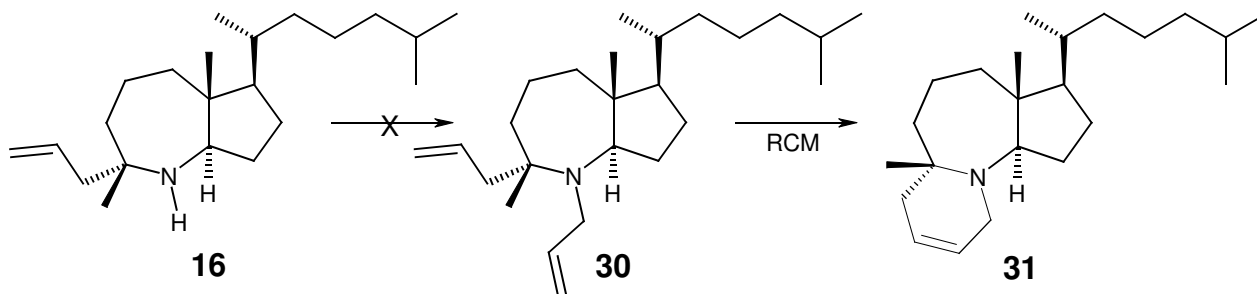


Abbildung 88: Die geplante Umsetzung zum cyclischen Derivat **31**

Das Methylallyl-Derivat **16** sollte weiter zum N-Allyl-Methylallyl-Derivat **30** umgesetzt werden. Dieses wäre ein geeignetes Edukt für eine Ringschluß-Metathese (RCM) gewesen, die ein Derivat mit »B-Ring« ergeben hätte (**31**). Leider gelang es nicht, die zusätzliche Allylgruppe einzuführen. Die Erfahrung, daß es nicht möglich ist, ein an der 3-Position derivatisiertes Amin-Derivat am Stickstoff zu substituieren, wurde später immer wieder bestätigt. Dies erwies sich als großes Hindernis beim versuchten Aufbau eines »B-Rings«.

Eine andere Möglichkeit, einen »B-Ring« aufzubauen ist, die terminale Doppelbindung der Allylgruppe in ein Bromid umzuwandeln und mit dem sekundären Stickstoff zur Reaktion zu bringen. Es wurden hierzu die selben Methoden angewandt, die in Abschnitt 5.4.4 für das Homoallyl-Derivat **32** beschrieben werden. Der Erfolg war sehr mäßig.

Bei der Flash-Chromatographie der Produkte einer solchen Hydroborierung / Bromierung entstand ein Produktgemisch, das unter anderem den Alkohol **33** enthielt. Ob **33** ein

Produkt der Hydroborierung ist oder erst auf der Säule aus dem Bromid entstanden ist (»on-column-Derivatisierung«), ließ sich nicht bestimmen.

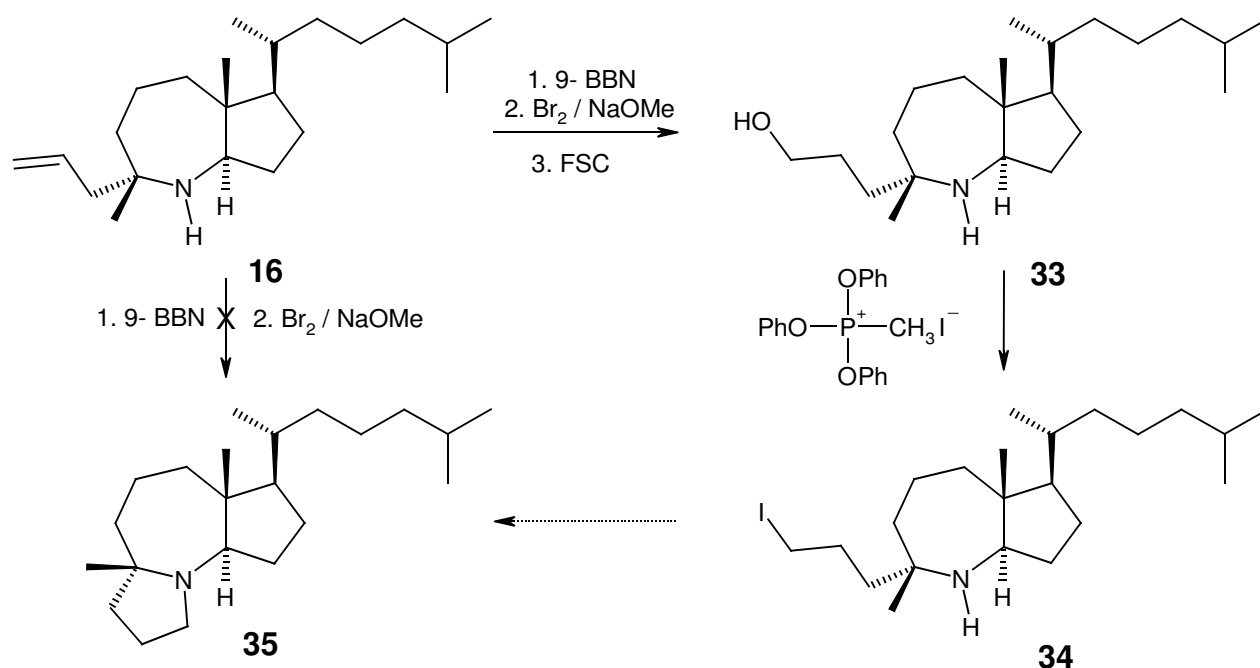


Abbildung 89: Zusammenfassung der Versuche, das cyclische Derivat **35** herzustellen

Bei der Hydroborierung von **16** zum Alkohol **33** und der direkten Umsetzung von diesem mit Methyltriphenoxyphosphoniumiodid (Michaelis Salz)⁷¹ entstanden nur Spuren des gewünschten Iodides **34**.⁷²

Die Synthese des cyclisierten Produktes **35** gelang also trotz intensiver Bemühungen nicht.

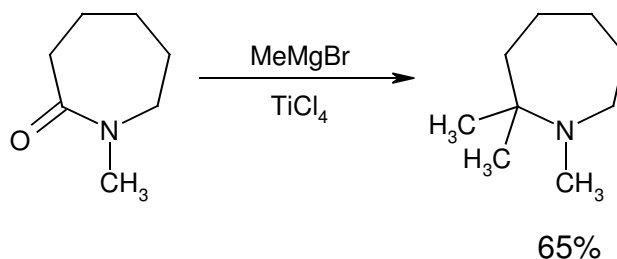


Abbildung 90: Beispiel für die modifizierte Bouveault-Reaktion (nach Lit. 73)

Eine weitere Möglichkeit, zu 3-disubstituierten Aminen zu gelangen ist die Bouveault-Reaktion. *Denton* und *Wood* beschrieben 1999 Reaktionen, bei denen Amide und Lactame mit einem großen Überschuß an Methylmagnesiumbromid unter Titan(IV)chlorid-Katalyse umgesetzt wurden. Sie erhielten dabei α,α-dimethylierte Amine.⁷³ Eigene Versuche mit Lactam **8** ergaben jedoch keine Umsetzung.

5.4.4 Andere 3-monosubstituierte Verbindungen in der Cholestanreihe

Im Interesse der Aufklärung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurden weitere 3-substituierte Derivate des Amins **10** hergestellt. Diese sind in Abbildung 91 dargestellt.

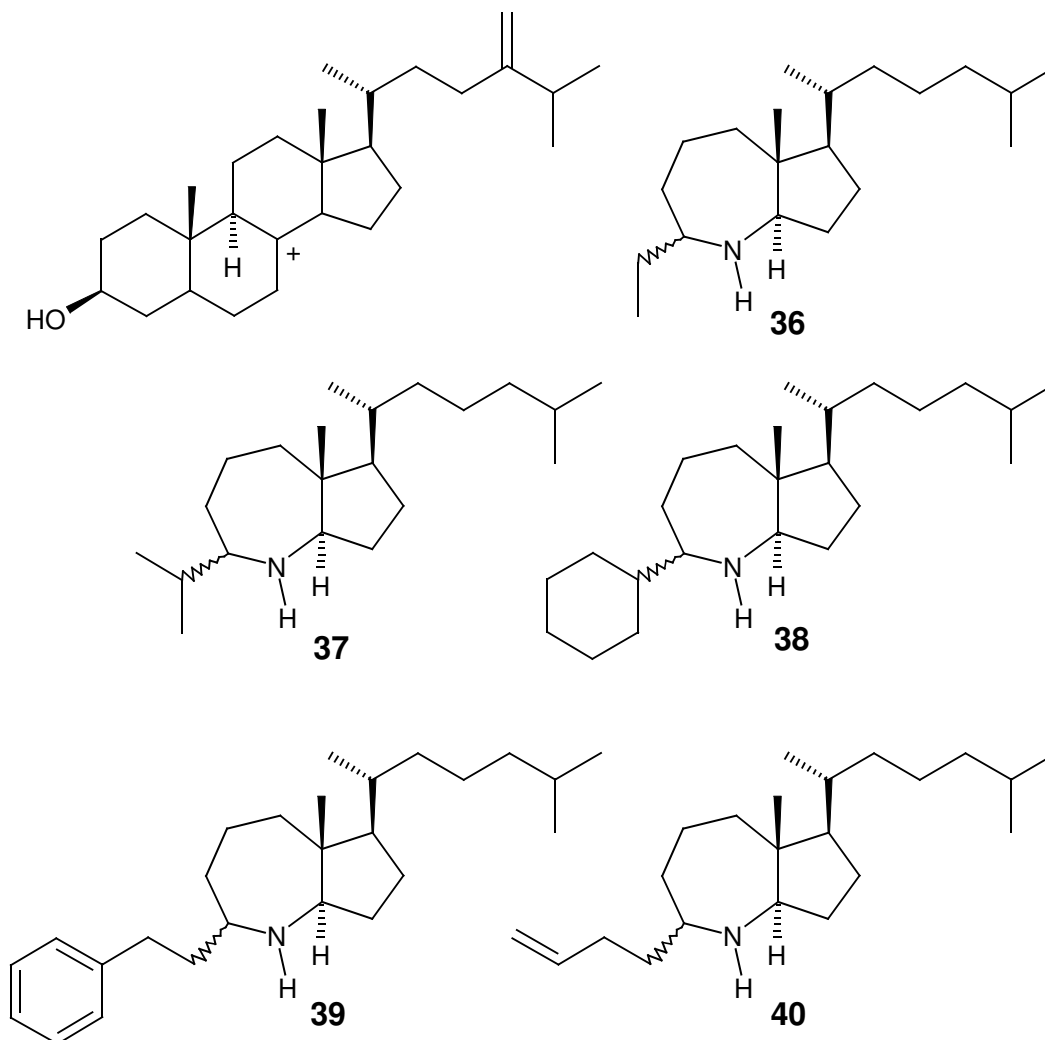


Abbildung 91: Das High-Energy-Intermediate der Isomerase-Reaktion und an der 3-Position substituierte Amin-Derivate

Die Herstellung dieser Substanzen erfolgte nach dem selben Prinzip wie beim Methyl-derivat **28**. Die erreichten Ausbeuten sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt:

	Ausbeute Derivat	Ausbeute Amin 10
Ethyl-Derivat 36	17,6%	24,2%
Isopropyl-Derivat 37	20,7%	31,3%
Cyclohexyl-Derivat 38	44,4%	44,3%
Phenylethyl-Derivat 39	18,3%	62,9%
Homoallyl-Derivat 40	23,5%	50,1%

Das Ethyl-Derivat **36** war als nächsthöheres Homologes zum Methyl-Derivat **28** interessant. Die gewählten Substituenten des Isopropylamin-Derivats **37** und des Cyclohexyl-Derivats **38** sollten den fehlenden A-Ring des HEI ersetzen. Das Phenylethyl-Derivat **39** wurde gewählt, da zunächst von einer anderen Geometrie des C-Ringes ausgegangen worden war.

Die vergleichsweise schlechte Ausbeute des Ethyl-Derivates **36** ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß die Versuche, die zu dieser Verbindung führen sollten, zu einem frühen Zeitpunkt der Arbeit durchgeführt wurden, als die Abläufe noch nicht optimiert waren.

Das Homoallyl-Derivat **40** sollte als Zwischenstufe für die Synthese des B-C-D-Ring-Analogons **41** dienen. Um den Ringschluß zu erreichen, sollte die Doppelbindung, entweder radikalisch mit HBr oder mittels Hydroborierung, in ein 4'-Bromid **42** umgewandelt werden. Dieses sollte dann über eine intramolekulare S_N-Reaktion mit dem Amin zum Produkt **41** reagieren.

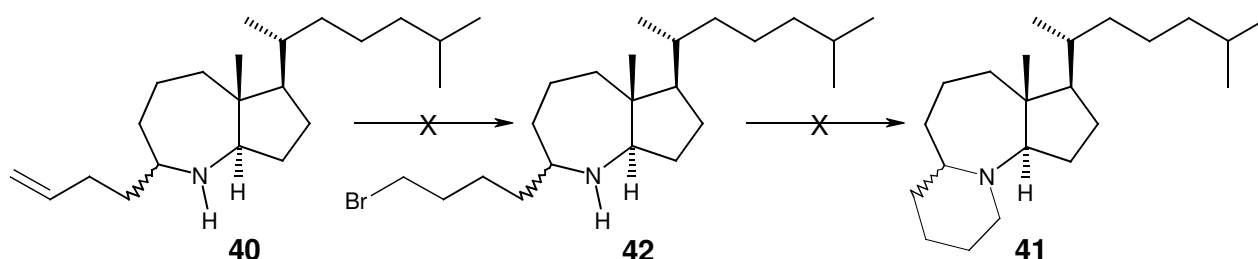


Abbildung 92: Der geplante Ringschluß ausgehend vom Homoallyl-Derivat **40**

Trotz intensiver Bemühungen gelang diese Umsetzung nicht. Setzte man **40** mit gasförmigem HBr und Dibenzoylperoxid als Radikalstarter um,⁷⁴ so erhielt man lediglich das Hydrobromid von **40**. Immerhin ließ sich aus der Röntgenstruktur dieses Salzes das Verhältnis des α - zum β -Homoallyl-Derivat **40** bestimmen (43,2 : 56,8).

Wie bereits weiter oben angedeutet, ergaben auch die anderen Yamamoto-Umsetzungen Epimerengemische in Bezug auf die Substitution an der 3-Position. Das Epimerenverhältnis konnte NMR-spektroskopisch bestimmt werden. Dazu wurde die Integration der Peaks der beiden angulären Methylgruppen verglichen. Dieser Vergleich ergab Epimerenverhältnisse von 32 : 68 für das Isopropyl-Derivat **37**, 48 : 52 für das Cyclohexyl-Derivat **38**, 46 : 54 für das Phenylethyl-Derivat **39** und 43 : 57 für das Homoallyl-Derivat **40**. Die Bestimmung des Epimerenverhältnisses beim Ethyl-Derivat **36** war schwierig, da die Zuordnung der einzelnen Methylpeaks nicht eindeutig möglich war. Es kann jedoch

vorsichtig auf 49 : 51 geschätzt werden.

Ebenfalls in die Kategorie der 3-monosubstituierten Derivate des Amins **10** fallen das Vinyl-Derivat **43**, das Phenyl-Derivat **44**, das tert.-Butylderivat **45**, sowie das Benzylderivat **49**.

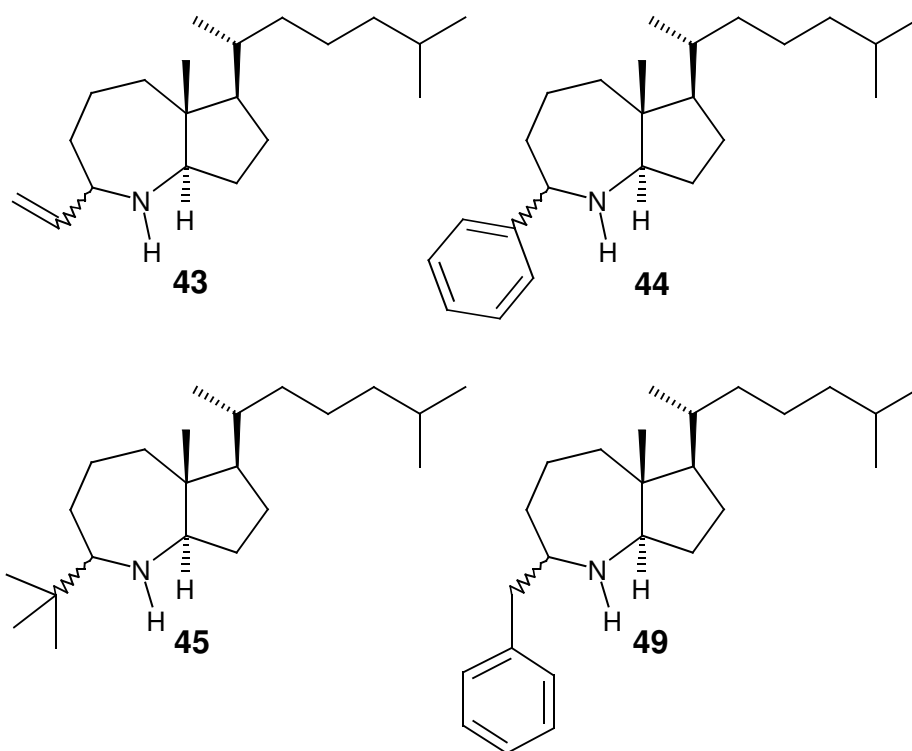


Abbildung 93: An der 3-Position derivatisierte Amine, deren Herstellung nicht oder nur mäßig gelang

Das Vinyl-Derivat **43** sollte als Vorstufe zu weiter derivatisierten Produkten dienen. Bei der Umsetzung des Oximesylats **9** mit Vinylmagnesiumbromid und anschließender Reduktion mit DIBAH, entstand ausschließlich das unsubstituierte Amin **10**. Also wurde versucht das Oximesylat **9** mit Vinylcerdichlorid umzusetzen. Als Reduktionsmittel wurden Lithiumaluminiumhydrid, DIBAH und Natriumcyanoborhydrid verwendet. Beim Einsatz von Lithiumaluminiumhydrid und DIBAH konnte wiederum nur Amin **10** isoliert werden.

Wurde mit Natriumcyanoborhydrid reduziert, so wurde neben Amin **10** noch eine weitere, kristalline, Substanz (**46**) gewonnen. Röntgenstrukturuntersuchungen ergaben, daß es sich dabei um einen Cyanoboran-Amino-Komplex handelt. Komplexe dieser Art wurden erstmals 1970 von Uppal und Kelly beschrieben.⁷⁵ Der Komplex ist so stabil, daß er die Elution über eine Flash-Säule mit einem basischen Laufmittel (Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5) problemlos übersteht.

Das Phenyl-Derivat **44** würde mit der Phenylgruppe den A-Ring des HEI simulieren. Bei der Synthese stieß man auf ähnliche Probleme wie beim Vinyl-Derivat **43**. Bei der Umsetzung des Oximesylats **9** mit Phenylmagnesiumbromid und anschließender Reduktion mit DIBAH entstand ausschließlich Amin **10**. Die Aktivierung mit Diethylaluminiumiodid, die nach Literaturangaben⁶⁴ zu Phenylderivaten führen soll, blieb ebenso erfolglos wie die Reaktion mit Phenylcerdichlorid.

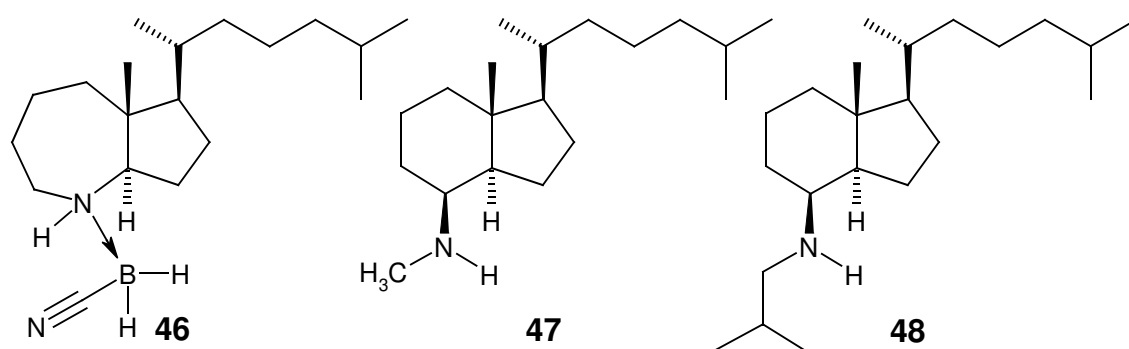


Abbildung 94: Substanzen, die unerwartet entstanden sind

Versuche mit tert.-Butylmagnesiumbromid führten ebenfalls nur zum unsubstituierten Amin **10**. Die Reaktion von Oximmesylat **9** mit tert.-Butyllithium und anschließende Reduktion mit DIBAH erbrachten neben Amin **10** noch ein weiteres Produkt. Intensive NMR-Untersuchungen ergaben schließlich, daß es sich bei dem Öl, daß in 29,1% Ausbeute entsteht um das (8*S*)-8-Methylamino-des-A,B-cholestan (**47**) handelt. Wie dieses entstanden ist, bleibt unklar.

Ein weiteres unerwartetes Produkt entstand bei dem Versuch, das Oximmesylat **9** mit 2-Propylmagnesiumbromid umzusetzen. Nach der Reduktion mit DIBAH wurde dabei, mit einer Ausbeute von 7,3% des Theoretischen, das (8*S*)-8-Isobutylamino-des-A,B-cholestan **48** isoliert. Auch hier ist die Herkunft unklar, die Isobutylgruppe entstammt möglicherweise dem DIBAH. Das erwartete Isopropyl-Derivat **37** wurde bei diesem Versuch nur in sehr geringen Mengen (3,1%) isoliert. Eventuell war das 2-Propylmagnesiumbromid-Reagenz, das in Tetrahydrofuran hergestellt worden war, minderwertig.

Ähnliche Probleme könnte es bei der Herstellung des Benzyl-Derivats **49** gegeben haben. Bei der Herstellung ließ sich lediglich eine Ausbeute von 2,2% erreichen. NMR-Untersuchungen ergaben, daß sich nur eines der beiden möglichen 3-Epimere gebildet hat, allerdings konnte nicht bestimmt werden welches. Bei der Wiederholung des Versuches konnte nur ein Isomer (gleiche Masse bei chemischer Ionisation) des Benzyl-Derivates **49** isoliert werden, die Aufklärung der genauen Struktur gelang jedoch nicht.

5.4.5 Andere 3,3-disubstituierte Verbindungen in der Cholestanreihe

Neben dem bereits beschriebenen Methylallyl-Derivat **16** (s. Abschnitt 5.4.3), wurden noch zwei weitere, an der 3-Position disubstituierte Derivate desamins **10** hergestellt.

Das am einfachsten zu gewinnende war das Diallyl-Derivat **50**. Es entsteht bei der Umsetzung von Oximmesylat **9** mit einem Überschuß Prop-2-enylmagnesiumbromid (Allylgrignard) in einer Ausbeute von 25,8%.

Eine weitere Möglichkeit, dieses Produkt zu erhalten ist die Umsetzung von Windaus Lactam **8** mit Triallylboran.^{72,73} Dabei erhält man das Diallyl-Derivat **50** in einer Ausbeute von 14,3%. Daneben wurden noch eine weitere Substanz isoliert (4,5%). Aufgrund der Massenspektren wird vermutet, daß es sich dabei um das Allylimin **51** handelt.

5.4 An der 3-Position substituierte Amine

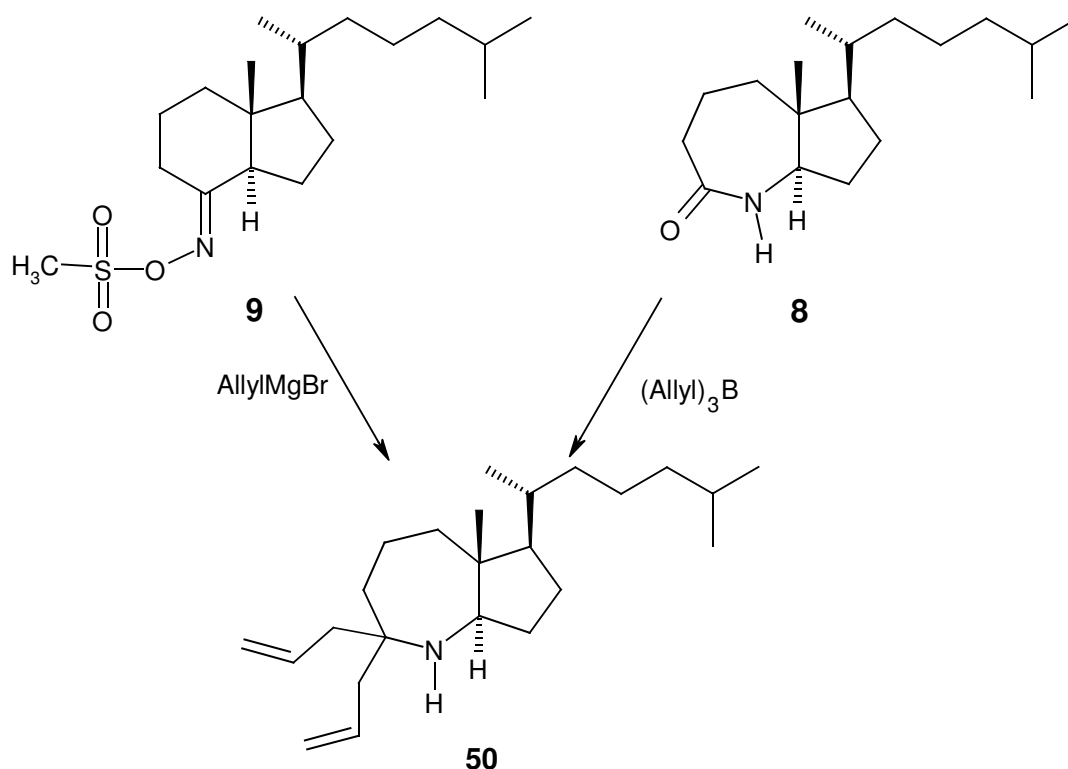


Abbildung 95: Zwei Möglichkeiten zur Herstellung des Diallyl-Derivates 50

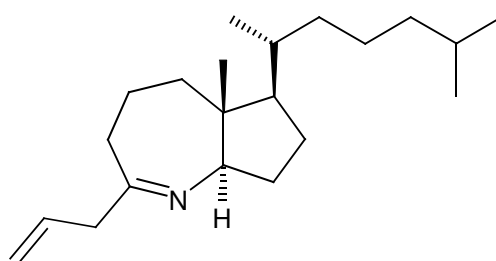


Abbildung 96: Das Allylimin 51

Aus dem Diallyl-Derivat **50** sollte durch Ringschluß-Metathese das 3-Spiropentenyl-Derivat **52** hergestellt werden. Dies gelang nicht. Wahrscheinlich wird das Bis(tricyclohexylphosphin)benzylidenrutheniumdichlorid (Grubbs Katalysator) vom sekundären Stickstoff komplexiert und damit inaktiviert. Setzte man statt des Diallyl-Derivats **50**, dessen Trifluoressigsäure-Salz ein, waren Spuren des gewünschten Produkts im Massenspektrum zu sehen.

Um die Deaktivierung des Katalysators zu vermeiden, sollte eine Stickstoff-Schutzgruppe eingeführt werden. Die Einführung einer p-Nitrophenyl-sulfonyl-Gruppe (Nosyl-Gruppe) scheiterte jedoch trotz mehrmaliger Versuche.

Das dritte an der 3-Position disubstituierte Derivat ist das Allyl-Homoallyl-Derivat **53**. Es wird durch die Umsetzung des Oximesylats **9** zuerst mit 3-Butenylmagnesiumbromid und dann mit 2-Propenylmagnesiumbromid in einer Ausbeute von 55,7% gewonnen.

5.4 An der 3-Position substituierte Amine

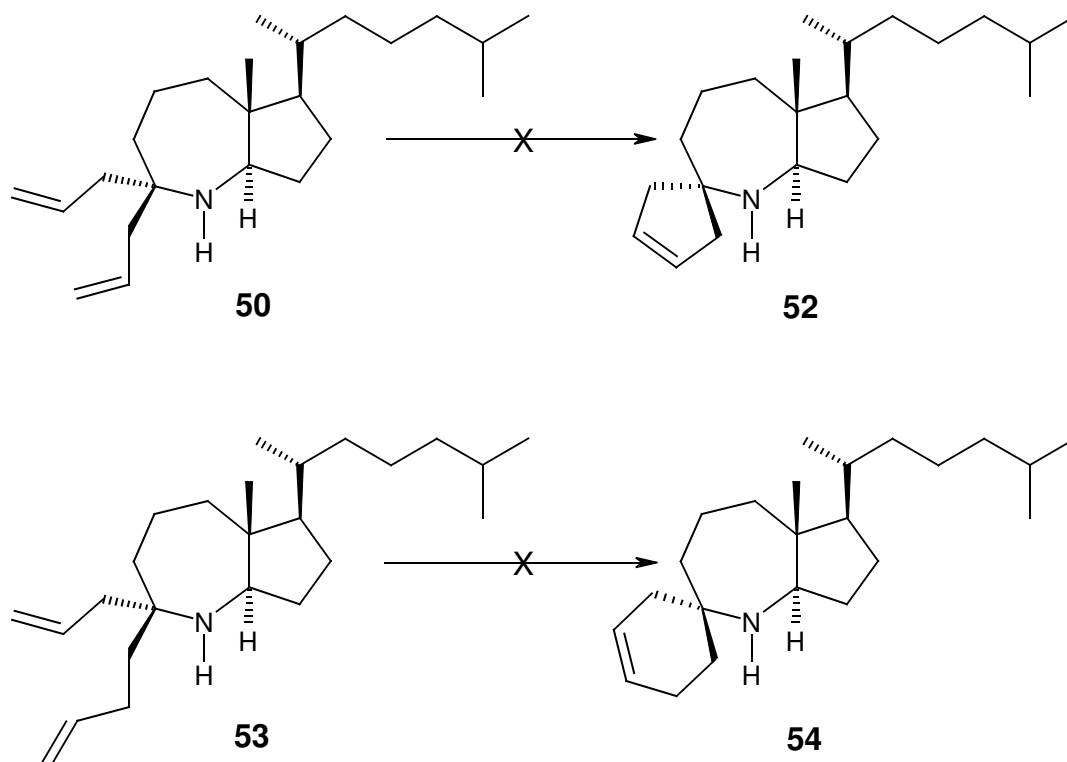


Abbildung 97: Geplante Metathesen, deren Durchführung scheiterte

Mit diesem relativ leicht zugänglichen Produkt sollten weitere Umsetzungen durchgeführt werden. So sollte, wie bereits beim Diallyl-Derivat **50**, eine Ringschluß-Metathese zum Spirohexenyl-Derivat **54** durchgeführt werden. Aber auch hier scheiterte dies an der Einführung einer Schutzgruppe für das sekundäre Amin, obwohl Versuche mit einigen möglichen Schutzgruppen durchgeführt wurden (Formyl, BOC, Acryl).

Versuche, ein oder zwei endständige Bromatome in die Seitenketten einzuführen, gelangen weder radikalisch noch durch Hydroborierung-Bromierung (vgl. Abschnitt 5.4.4).

5.5 Amidine und deren Derivate

5.5.1 Grundlagen

Das Oximmesylat **9** kann auch mit anderen Nukleophilen als den im Kapitel 5.4 beschriebenen metallorganischen Reagenzien reagieren. So führt etwa die Reaktion mit Wasser zum Lactam **8** und mit Ethanol zum Lactimether **30**. Die Reaktion mit Aminen führt schließlich zu Amidinen.⁴¹

Die Reaktion zum Lactam ist präparativ uninteressant, Lactam **8** ist auf anderen Wegen (s. Kapitel 5.2) leichter zugänglich.

Auf die Darstellung des Lactimethers **27** und die damit verbundenen Schwierigkeiten wird in Kapitel 5.7 eingegangen werden.

Von mehr Erfolg war die Umsetzung des Oximmesylats **9** mit diversen Aminen gekrönt. Auf diesem Wege konnte eine große Anzahl verschiedenartiger Amidine hergestellt werden, die zum Teil weiter umgesetzt wurden.

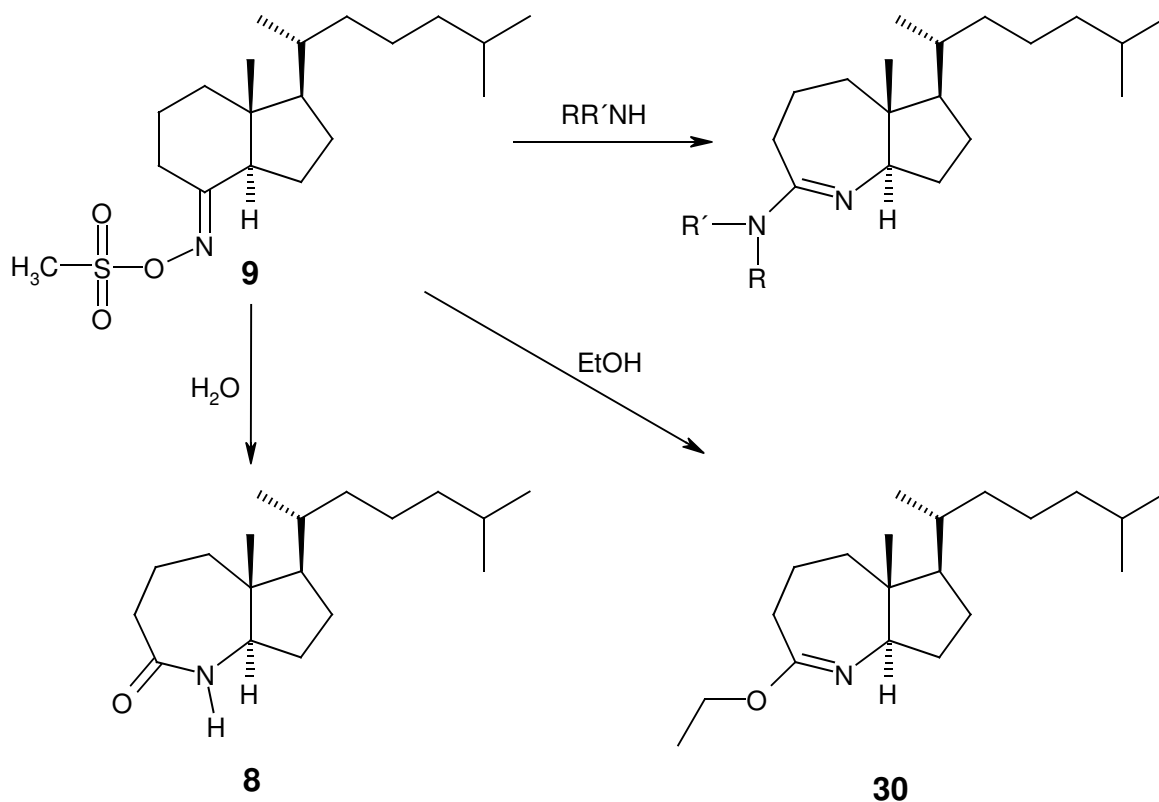


Abbildung 98: Weitere Reaktionsmöglichkeiten des Oximesylats 9

Über den Mechanismus herrscht Unklarheit. In der Literatur ist die Rede von Sulfonyl-lactimestern,⁴¹ Lactimchloriden⁷⁸ und positiv geladenen Iminozwischenstufen⁷⁹ als Intermediaten.

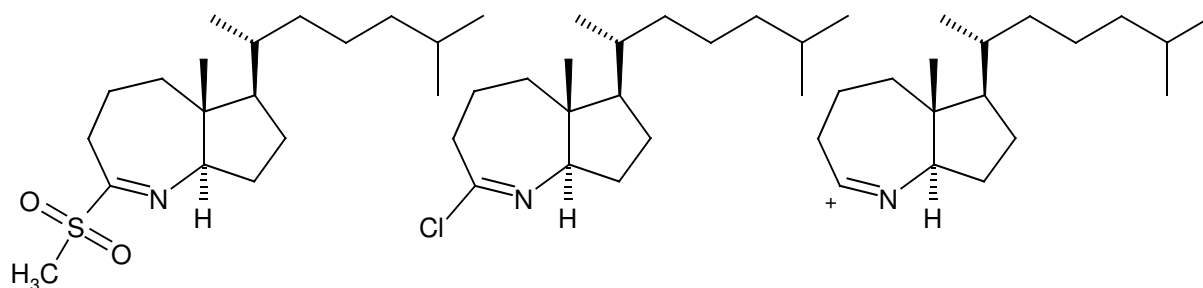
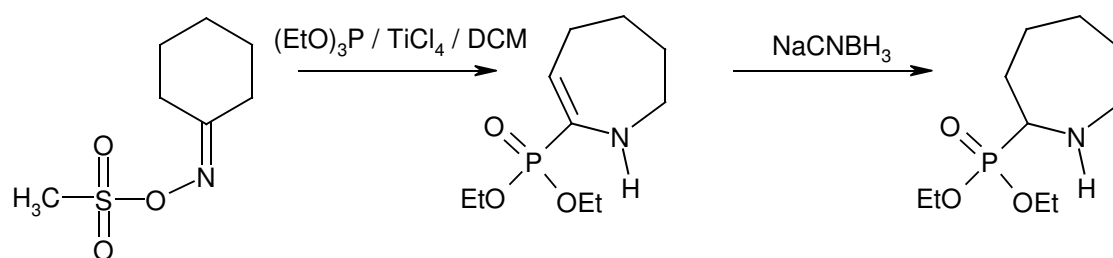


Abbildung 99: Mögliche Zwischenstufen der Umsetzungen des Oximesylats 9

Es sei noch erwähnt, daß die Synthese von substituierten Amidinen mit Sulfonylchloriden und Aminen auch vom Lactam ausgehend möglich ist.⁸⁰ Ein Versuch hierzu mit Lactam **8**, Mesylchlorid und Morpholin ergab jedoch keine Umsetzung des eingesetzten Lactams.

Diese und weitere mögliche Umsetzungen von Lactamen wurden 1970 in den *Advances of Heterocyclic Chemistry* zusammengefaßt.⁷⁸

Tokomatsu et al. berichteten des weiteren, daß eine Umsetzung von Oximesylaten mit Triethylphosphit $(\text{EtO})_3\text{P}$ in Anwesenheit von Titan(IV)chlorid zu 1,2-Dehydro-1-amino-phosphonaten führt.⁷⁹ Versuche in dieser Richtung wurden allerdings nicht durchgeführt.

Abbildung 100: Beispiel für die Reaktion eines Oximesulfates mit Triethylphosphit⁷⁹

5.5.2 Die synthetisierten Amidine

Die Synthese der Amidine ist prinzipiell einfacher als die der an der 3-Position derivatisierten Amine. Zum einen fällt der Reduktionsschritt weg, zum anderen muß nicht so streng auf Wasserfreiheit geachtet werden wie bei der Umsetzung mit metallorganischen Reagenzien. Die Reinigung der erhaltenen Produkte erwies sich dagegen zum Teil als problematisch, da einige der Produkte eine so hohe Affinität zu Kieselgel haben, daß die Elution nur mit sehr polaren Lösungsmitteln gelang (DCM / EtOH 9:1 oder reines EtOH).

Als Nebenprodukt entstand stets Windaus Lactam **8**, auch wenn es nicht immer isoliert wurde.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die erhaltenen Amidine:

	Ausbeute Derivat	Smp.	IR [cm ⁻¹]	Ausbeute Lactam 8
Amidin 55	29,3%	191 °C	1676	53,8%
Phenylamidin 56	53,3%	81 °C	1646	29,6%
3-Fluorphenylamidin 57	85,9%	88 °C	1649	-
4-Chlorphenylamidin 58	79,6%	73 °C	1634	-
t-Butylamidin 59	25,9%	Öl	1648	64,3%
Pyrrolidinamidin 60	24,1%	Öl	1643	-
Piperidinamidin 61	11,0%	Öl	1667	-
Dimethylpiperidinamidin 62	33,8%	Öl	1667	-
1-Methylpiperazinamidin 63	35,3%	Öl	1623	60,0%
Morpholinamidin 64	67,3%	Öl	1668	31,5%
Dimethylmorph.-amidin 65	19,5%	Öl	1670	-
Benzylamidin 66	20,3%	Öl	1655	-

Bei der Analytik ergaben sich einige Besonderheiten. Am auffälligsten ist die C=N-Valenzschwingung im IR-Spektrum, die bei ca. 1680 bis 1630 cm⁻¹ liegt. Im Massenspektrum war zumeist ein deutlicher Molekülpeak zu erkennen (CI und EI).

5.5 Amidine und deren Derivate

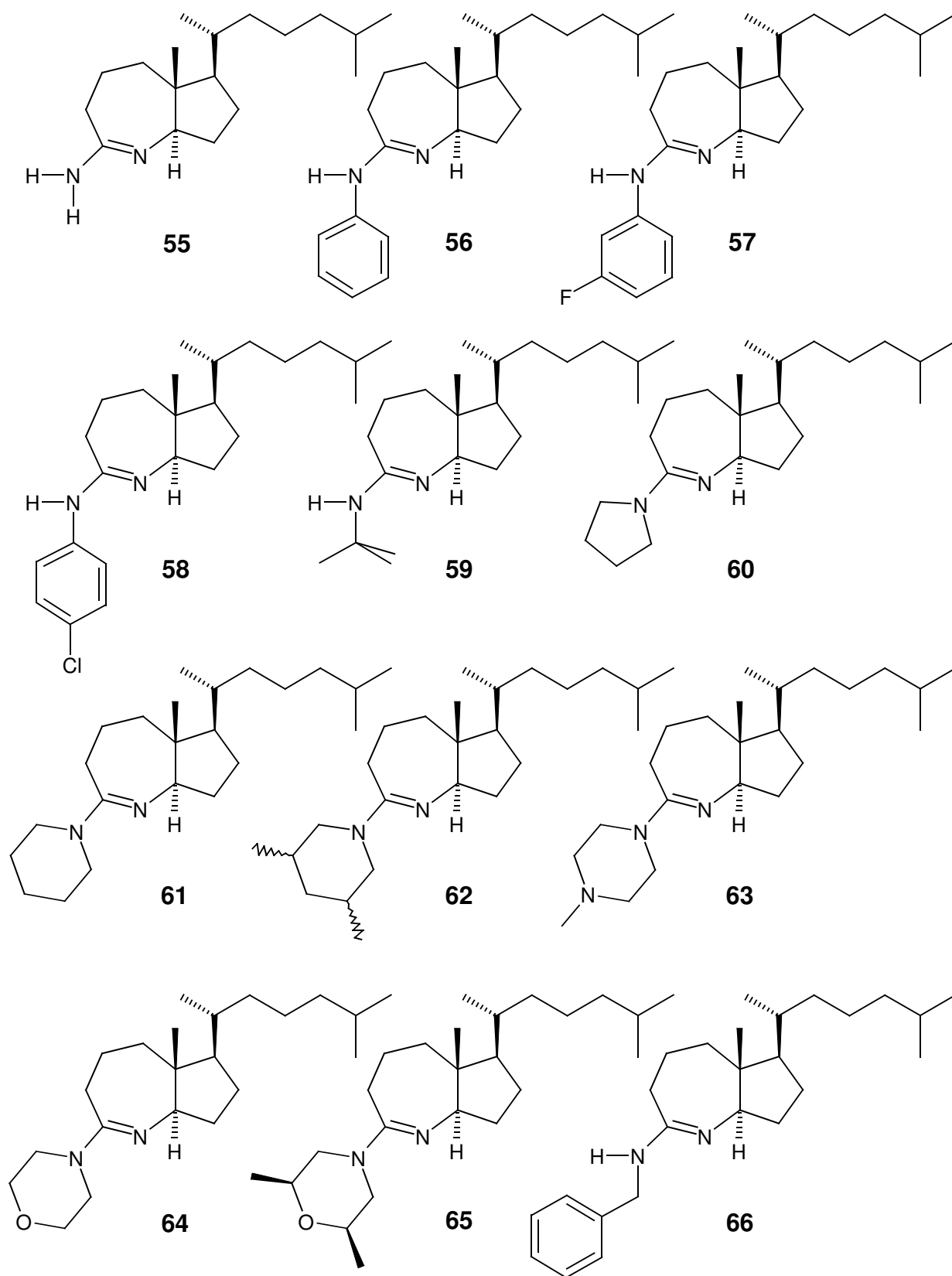


Abbildung 101: Die aus dem Oximmesylat 9 synthetisierten Amidine

Bei der NMR-Analytik ergab sich bei einigen der Produkte, die sich von primären Aminen ableiten, das Problem, daß zwei tautomere Formen möglich sind, die im Gleichgewicht miteinander vorliegen. Dies erschwerte die NMR-Analytik erheblich, da sich viele Peaks »verdoppeln«, ähnlich wie bei den an der 3-Position substituierten Aminen, wenn 3-Epimere vorliegen. Besonders das Benzylamidin-Derivat **66** ist von diesem Phänomen betroffen. Es konnte jedoch in diesem Fall nicht definitiv ausgeschlossen werden, daß beide beobachtete Produkte eine exocyclischen Doppelbindung aufweisen und es sich bei ihnen lediglich um *E/Z*-Isomere handelt.

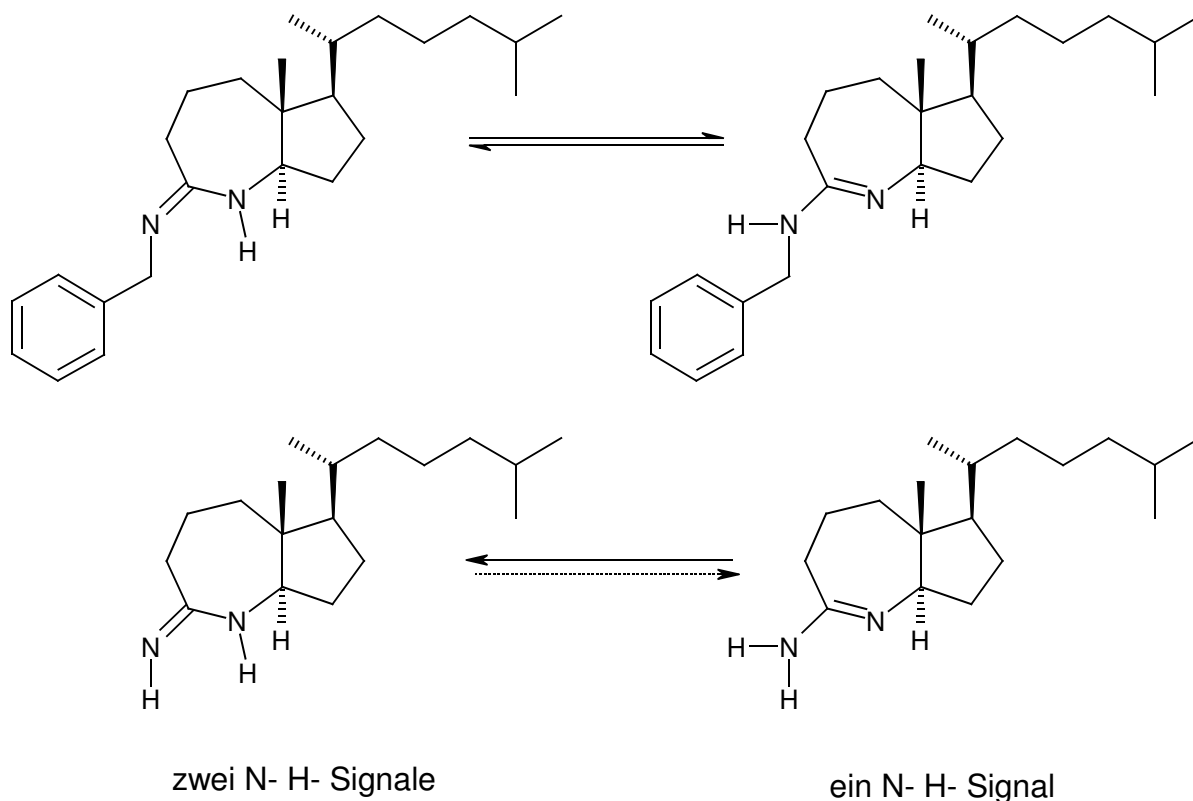


Abbildung 102: Beispiele für Tautomerenpaare

Bei anderen Amidinderivaten, etwa den Phenylderivaten oder dem unsubstituierten Amidderivat **55**, bei denen ebenfalls Tautomere möglich sind, wurde im NMR (CDCl_3) nur ein, oder zumindest ein stark dominantes, Tautomer beobachtet. Um welche tautomere Form es sich dabei handelt, konnte aufgrund der erhaltenen Daten nicht entschieden werden. Die Tatsache, daß beim Amidderivat **55** nur eine Form isoliert wurde, im NMR jedoch *zwei* N-H-Signale beobachtet wurden, deutet, zumindest hier, auf eine exocyclische Doppelbindung hin.

Wurde bei der Herstellung des Amidins ein sekundäres Amin (z.B. Pyrrolidin) verwendet ist nur eine ungeladene tautomere Form, nämlich die mit der Doppelbindung im Ring, möglich.

5.5.3 Das Benzimidazol **67** als Derivat des 3-Fluorphenylamidins **57**

Das 3-Fluorphenylamidin **57** wurde als Vorstufe zum Benzimidazol **67** hergestellt. Die Anregung zu dieser Reaktionsfolge geht auf einen Artikel von *Caroon* und *Fisher* zurück.

Diese beschrieben 1991, daß sich 3-Fluorphenyl-Amidine mit lithiumorganischen Reagenzien zu Arinen umsetzen lassen, die durch einen elektrophilen Angriff des unter diesen Bedingungen deprotonierten Stickstoffs sofort zum substituierten Benzimidazol weiterreagieren. Dabei entstehen lithiierte Derivate, die mit Elektrophilen gequenchet werden. Neben Wasser, das in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde und zu unsubstituierten Derivaten führt, kommen dafür auch Schwefel-, Sauerstoff- und Silizium-Verbindungen in Frage.⁸¹

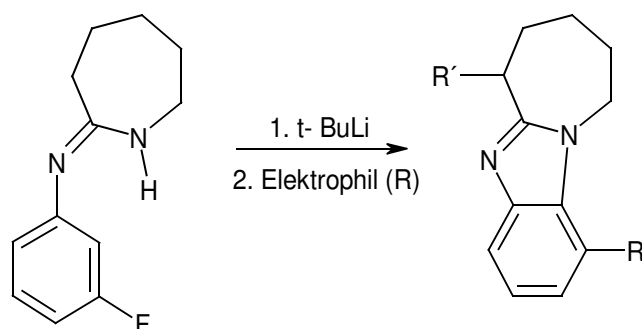


Abbildung 103: Benzimidazol-Synthese nach Caroon und Fisher⁸¹

Die in dieser Arbeit durchgeführte Umsetzung des 3-Fluorphenylamidin-Derivates **57** mit tert.-Butyllithium ergab das Benzimidazol **67** in mäßigen Ausbeuten (6,8%). Daneben konnten 17,9 % Lactam **8** sowie ein weiteres Produkt isoliert werden, das seine Identität nur sehr zögerlich preisgab. NMR-Untersuchungen zeigten, daß es sich um das 3-tert.-Butylphenylamidin-Derivat **68** handelt, das in einer Ausbeute von 28,2% entstanden war. Hierbei dient der tert.-Butylrest des tert.-Butyllithiums als Nucleophil, das eine *ipso*-Substitution des Fluors durchführt und damit in Konkurrenz zur erwünschten Arin-Reaktion tritt.

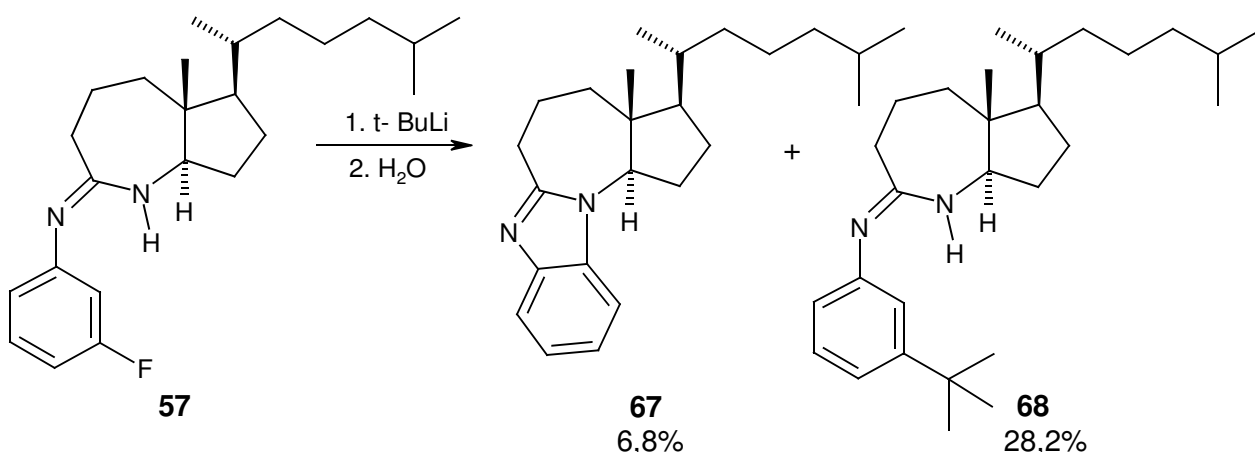


Abbildung 104: Produkte der Reaktion des 3-Fluorphenylamidin-Derivates **57** mit tert.-Butyllithium

5.5.4 Die Umsetzung mit Benzhydrazid

Das Oximmesylat **9** kann natürlich auch mit nukleophilen Aminderivaten, wie etwa dem

Benzhydrazid, umgesetzt werden. Bei dieser Reaktion ist es denkbar, daß das Benzhydrazidamidin **69** sofort zum Triazol **70** weiterreagiert.

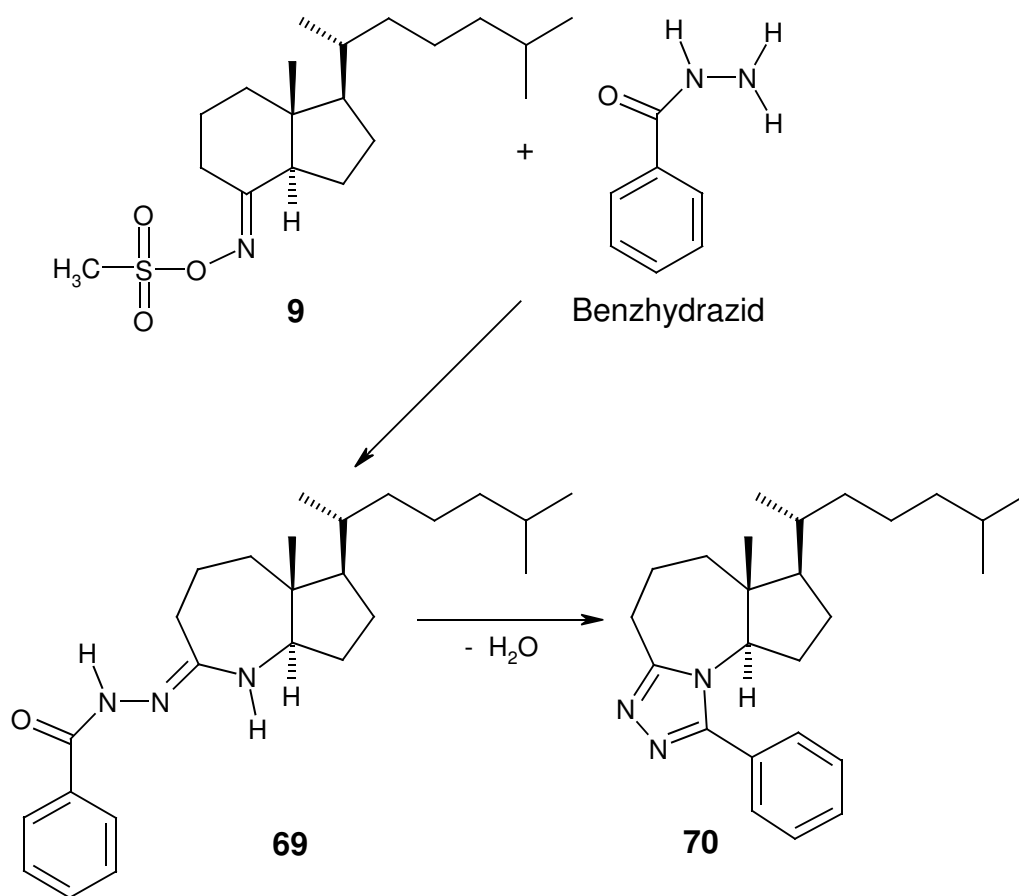


Abbildung 105: Reaktionen des Oximesylats **9** mit Benzhydrazid

Obwohl die Reaktionsfolge auf den ersten Blick nicht allzu komplex erscheint, ergaben sich doch einige Probleme. Das erste bestand darin, zu entscheiden, welches Produkt nun eigentlich entstanden war. Die Massenspektren zeigten den Molekülpeak des Triazols **70** oder Molekülpeaks beider Komponenten, jedoch war denkbar, daß die Dehydratisierung von **69** zu **70** erst im Zuge des Spektroskopierens vonstatten gegangen war. Tatsächlich ist bei Proben, die nur das NMR-Spektrum der ringoffenen Form **69** zeigen, der Molekülpeak des Triazols **70** absolut dominant (EI). Ein weiteres Problem bestand in der schlechten Chromatographierbarkeit der Produkte. Die beiden Produkte sind einerseits sehr hydrophil, sich andererseits recht ähnlich. Obwohl die Trennung auf DC mit Isopropanol als Laufmittel gelang, konnte eine 100%ige Reinheit mittels FSC nicht erreicht werden. Dabei ist es denkbar, daß auch auf der Säule eine Umwandlung der Produkte ineinander stattfindet.

Betrachtet man die NMR-Spektren dieser beiden Verbindungen, so fällt wiederum die große Ähnlichkeit ins Auge. Charakteristische Unterschiede zeigen sich nur bei dem Kohlenstoffatom, das den Phenylrest trägt. Bei der ringoffenen Form **69** ergibt sich eine chemische Verschiebung von 166,47 ppm (typisch für aromatische Amide), beim Triazol **70** von 155,01 ppm. Geringere Unterschiede sind an der 1- und der 4-Position im C-Ring und an dem quaternären Kohlenstoffatom des Phenyringes zu erkennen. HMBC-Experimente

bestätigten die Zuordnung, da im Spektrum von **70** eine $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung, vom Kohlenstoffatom das den Phenylrest trägt zum angulären Proton (1-Position), nachweisbar ist. Die Entfernung zwischen diesen beiden Atomen beträgt bei der ringoffenen Form **69** sechs Bindungen, eine Kopplung wäre hier nicht sichtbar.

Neben den beiden beschriebenen Produkten wurde ein weißer Niederschlag isoliert. Das Massen- und das IR-Spektrum sprechen dafür, daß es sich dabei um N''-Benzoylbenzamidrazon **71** handelt.

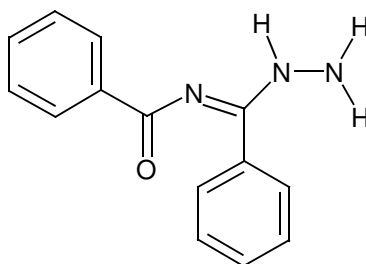


Abbildung 106: N''-Benzoylbenzamidrazon **71**

5.5.5 Das Tetrazol-Derivat **72**

Zu den Amidinen im weiteren Sinne gehört auch das Tetrazol-Derivat **72**. Obwohl die Synthese auf einem anderen Weg als dem zu den Amidinen verläuft, sind gewisse strukturelle und spektrale Ähnlichkeiten vorhanden.

Die Grundlagen für die hier verwendete Tetrazol-Synthese sind von *Nishiyama* und *Watanabe* 1984 beschrieben worden. Sie setzten Ketone mit Trimethylsilylazid (TMSA)

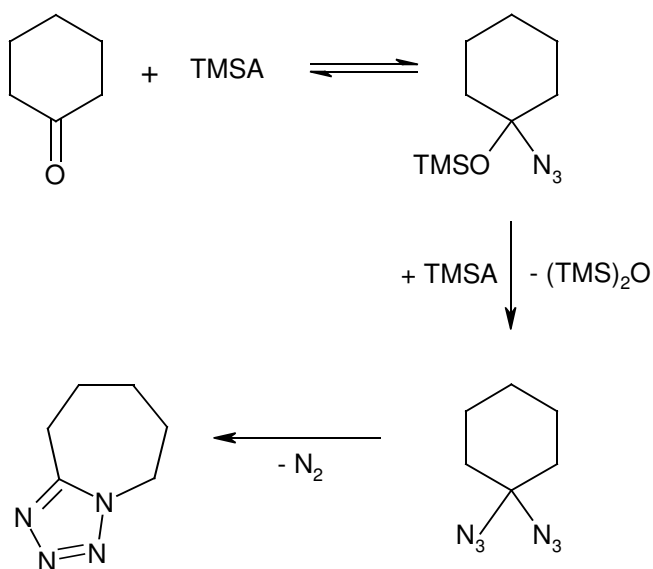


Abbildung 107: Der Mechanismus der Tetrazolbildung

um und erhielten, je nach den Reaktionsbedingungen, Azid-Addukte oder Tetrazole.⁸² Das Reagenz TMSA ist zum einen sicherer zu handhaben als die klassischerweise eingesetzte Stickstoffwasserstoffsäure (HN_3), zum anderen kann es in wasserfreiem Milieu eingesetzt werden. Letzteres verhindert, daß die Schmidt-Reaktion abläuft, deren Produkt ein Lactam wäre.

Als Reaktionsmechanismus schlagen die Autoren eine zweistufige Addition vor, an die sich der Ringschluß unter Stickstoffabspaltung anschließt (s. Abbildung 107). Zinnchlorid wird für diese Reaktion in katalytischen Mengen benötigt.

Die Umsetzung von Windaus Keton **6** mit einem großen Überschuß an TMSA in Acetonitril ergab das Tetrazol-Derivat **72**. Die Ausbeute von 25,2% bei einer Umsetzungsrate von 47% (d.h. effektive Ausbeute: 53,6%) war überaus erfreulich.

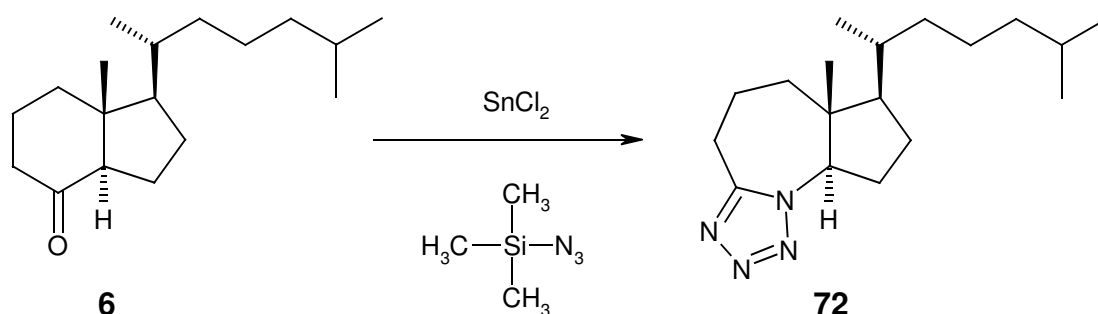


Abbildung 108: Die Herstellung des Tetrazolderivates **72**

Im IR-Spektrum waren die für Tetrazole typischen Banden im Bereich zwischen 1700 und 1300 cm^{-1} zu erkennen. Beim Betrachten der NMR-Spektren fällt auf, daß wiederum zwei Epimere vorhanden sind. Die spektroskopischen Daten des einen ähneln stark denen des Triazols **70**. Bei dem anderen handelt es sich wohl um das 1 β -Epimer **73**. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen tritt wohl die, schon in Kapitel 5.1 erwähnte, Epimerisierung an der aziden 1-Position des Ketons **6** ein. Das Verhältnis der beiden Epimere beträgt in der untersuchten Probe etwa 72 zu 28 (Vergleich der Integrationen der 1-Protonensignale), wobei das 1 α -Epimer **72** überwiegt.

5.6 Am Stickstoff substituierte Amine

5.6.1 Grundlagen

Die in dieser Arbeit vorgestellten Verbindungen zeichnen sich meist durch eine geringe Funktionalisierung aus. Dies vereinfacht die Chemie insofern, als ungewollte Reaktionen mit funktionellen Gruppen, die in der präparativen Chemie häufig Probleme bereiten, zu- meist ausbleiben. Der Nachteil liegt darin, daß einerseits die NMR-Analytik durch die vielen ähnlichen Strukturelemente erschwert wird, und daß andererseits die Bandbreite der möglichen Derivatisierungen eingeschränkt ist.

Eine zentrale Verbindung in dieser Arbeit ist das Amin **10** (s. Kapitel 5.3). Es handelt sich dabei um ein sekundäres aliphatisches Amin, das keine weitere Funktionalisierung aufweist. Typische Reaktionen sekundärer aliphatischer Amine sind Umsetzungen zu tertiären Aminen bzw. Amidinen. In diesem Kapitel sollen Reaktionen dieser Art vorgestellt werden.

Um tertiäre Amine aus Amin **10** herzustellen, wurden zwei verschiedene Wege beschritten: Zum einen kann Amin **10** mit Alkylhalogeniden umgesetzt werden (Methode A). Meist ist die vorherige Aktivierung mit einer starken Base notwendig. Als starke Base wurde in dieser Arbeit stets Natriumhydrid eingesetzt. Die andere Möglichkeit ist die reduktive Aminierung mit einer carbonylverbindung und Natriumcyanoborhydrid in schwach saurem Medium (Methode B). Die reduktive Aminierung beruht auf der Tatsache, daß das Cyanoborhydrid-Anion sehr viel schneller mit der Iminium-Zwischenstufe, die bei der Kondensation desamins mit einem Keton oder Aldehyd entsteht, reagiert, als mit der Carbonylverbindung. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Bildung dieser Iminium-Zwischenstufe. Das Gleichgewicht liegt bei den meisten Verbindungen sehr stark auf der linken Seite, da die Iminium-Zwischenstufe jedoch ständig durch Reduktion aus dem Gleichgewicht entfernt wird, kann es zu einer vollständigen Abreaktion der Edukte kommen.^{83,84} Zusätzlich wurde die Vollständigkeit der Reaktion dadurch unterstützt, daß mit einem großen Überschuß an Carbonylverbindung gearbeitet wurde. Dadurch erhöhte sich natürlich das Risiko, daß die Reduktion der Carbonylverbindung eintritt, was besonders bei sterisch gehinderten Edukten zu Problemen bei der Umsetzung führte.

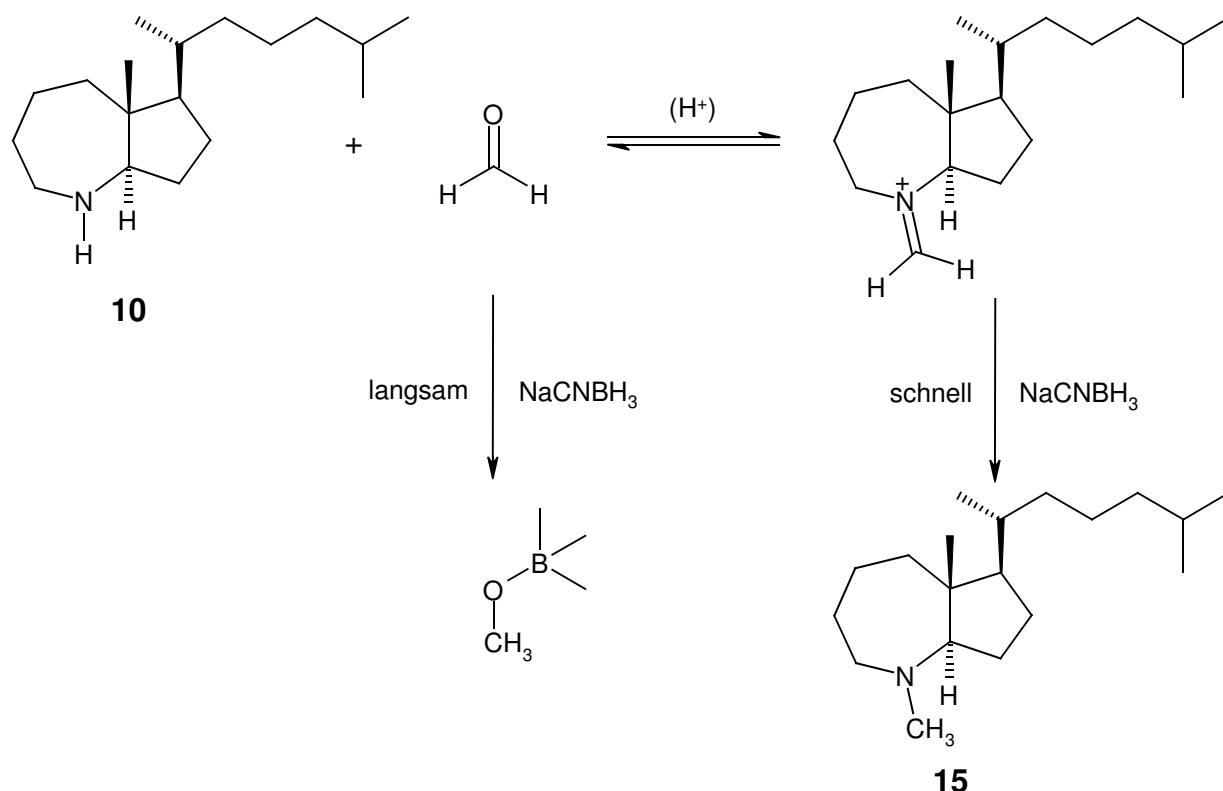


Abbildung 109: Der Mechanismus der reduktiven Aminierung am Beispiel von **15**

Zur Synthese von Amiden wurde das Amin **10** in Anwesenheit einer Hilfsbase mit Säurechloriden bzw. Anhydriden umgesetzt.

5.6 Am Stickstoff substituierte Amine

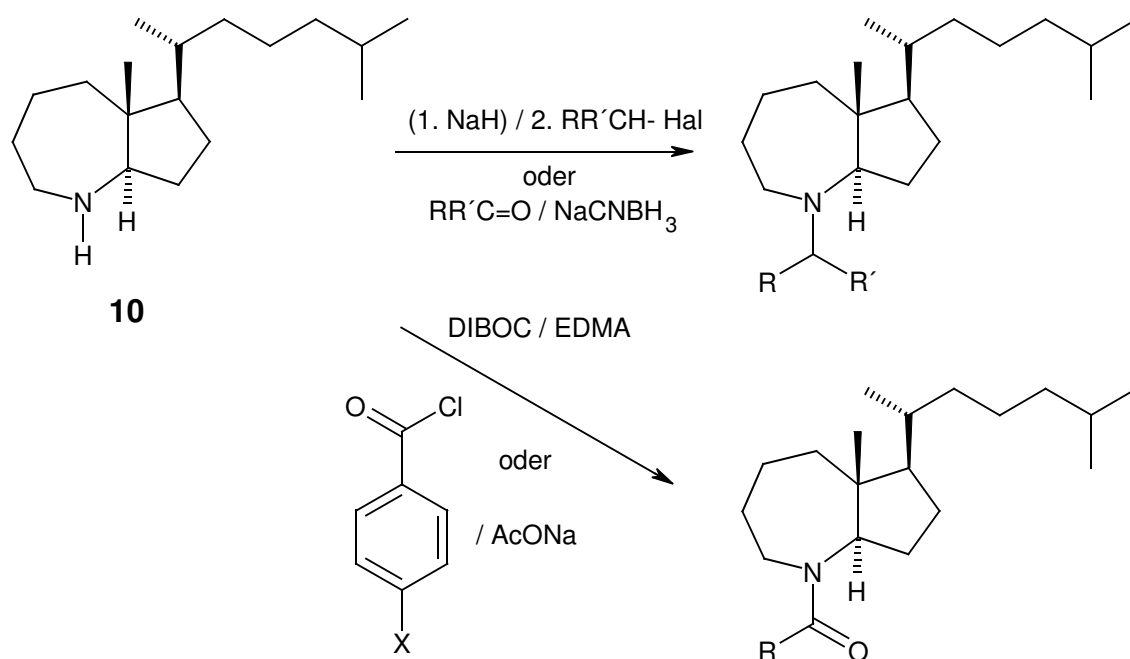


Abbildung 110: Synthesen von N-substituierten Derivaten des Amins 10

5.6.2 Reaktionen und Produkte

Eine Übersicht über die so hergestellten Aminderivate ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

	Meth.	Reagenz	Ausbeute Derivat	Ausbeute Edukt
N-Methylamin 15	B	Formaldehyd	54,7%	-
N-Ethylamin 74	A	Ethylbromid	36,4%	61,0%
N-Allylamin 75	A	Allylbromid	47,9%	31,4%
N-Homoallylamin 76	A	4-Brombut-1-en	37,1%	27,2%
N-Cyclohexylamin 77	B	Cyclohexanon	11,1%	77,1%
N-Cyclohexylethylamin 78	A	2-Cyclohexylethylbromid	50,9%	48,2%
N-Benzylamin 79	A	Benzylbromid	96,9%	-
N-Phenylethylamin 80	A	2-Phenylethylbromid	57,7%	42,0%
N-Isopropylamin 81	A	2-Brompropan	3,5%	77,0%
Dimethylammoniumiodid 82	A	Methyliodid	50,6%	-
N-(4-Brombenzoyl)-amid 11	A	4-Brombenzoylchlorid	36,5%	-
N-(4-Chlorbenzoyl)-amid 12	A	4-Chlorbenzoylchlorid	17,4%	-
BOC-Amid 13	A	DIBOC	74,3%	-

5.6 Am Stickstoff substituierte Amine

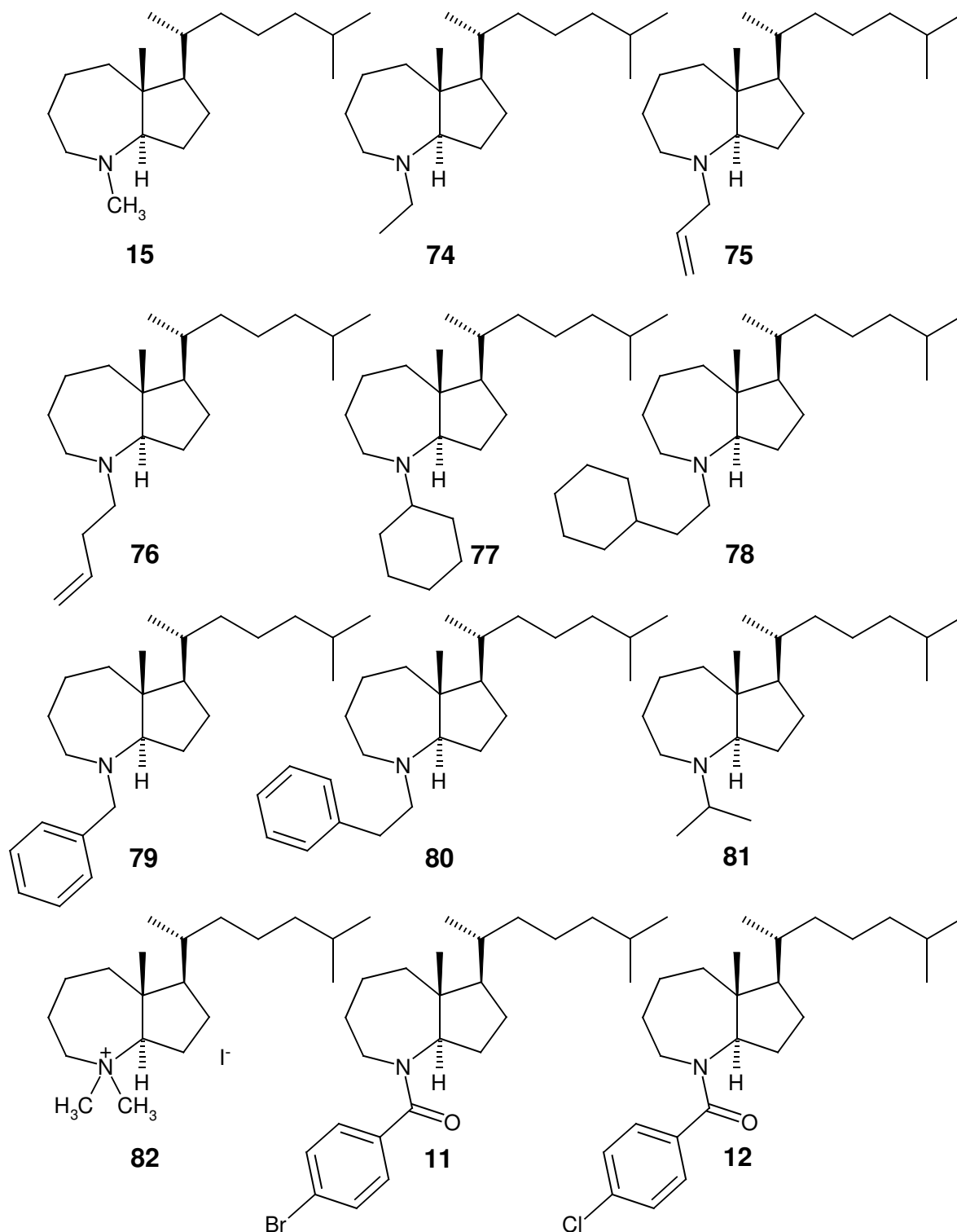
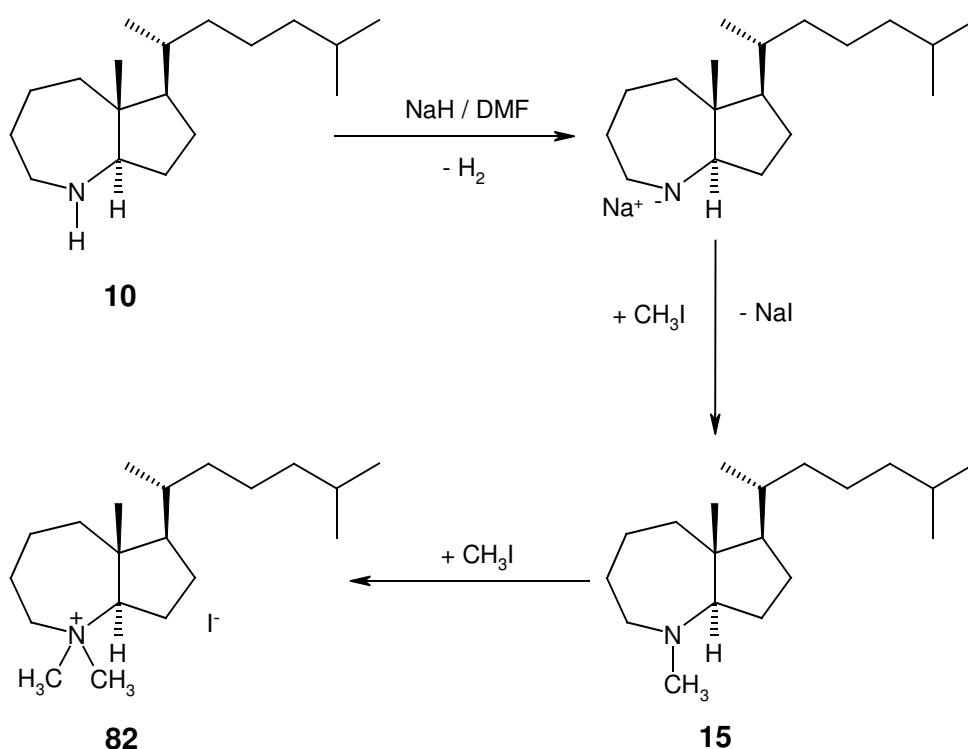
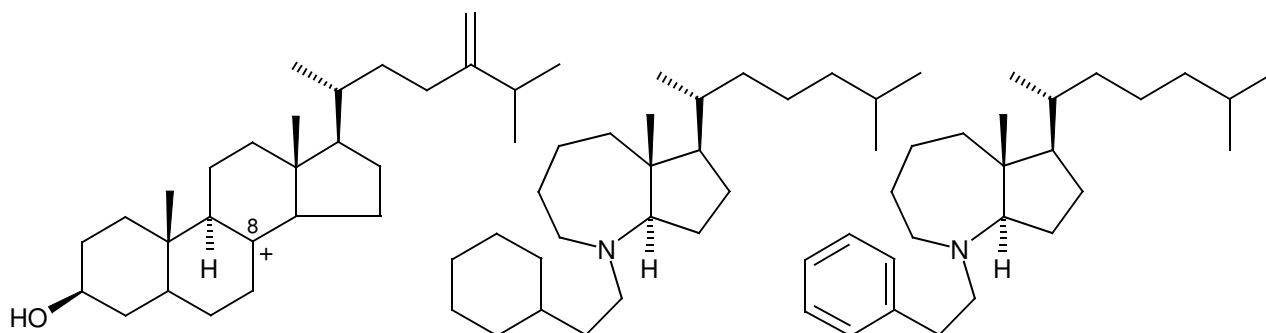


Abbildung 111: Am Stickstoff substituierte Derivate von Amin 10

Der Versuch, deprotoniertes Amin **10** mit Methyljodid umzusetzen, ergab nicht das erwünschte N-Methylamin **15**. Allerdings wurde ein anderes, nicht chromatographierbares, Produkt gewonnen, das sich als N,N-Dimethylammoniumiodid-Derivat **82** entpuppte. Methyljodid ist offensichtlich reaktiv genug um das primär gebildete tertiäre Amin **15** zum quartären Ammoniumsalz umzusetzen.

Abbildung 112: Die Reaktion von Amin **10** mit Methyljodid / NaH

Neben den »einfachen« N-Alkylaminen wurden die komplexeren Verbindungen N-Cyclohexylethylamin **78** und N-Phenylethylamin **80** hergestellt. Diese können theoretisch zusätzlich den A-Ring des HEI simulieren, wie in Abbildung 113 dargestellt.

Abbildung 113: Strukturen des HEI, sowie der Amine **78** und **80**

All diesen N-substituierten Produkten ist gemein, daß in ihren IR-Spektren, neben den für Amin **10** typischen Banden, lediglich Schwingungen, die durch die Seitenketten verursacht werden, zu erkennen sind. In den Massenspektren ist immer ein Molekülpeak zu erkennen. Daneben tritt ein, meist recht großer, Peak bei $m/z = 164$ auf. Er wird durch den Aminrest ohne Seitenkette verursacht. Die NMR-Spektren ähneln im Prinzip den des N-Methylderivats **15**, die in Kapitel 3 diskutiert wurden. Probleme mit Epimeren oder Tautomeren ergaben sich nicht, lediglich die Einführung weiterer CH₂-Gruppen, besonders bei den Derivaten, die Cyclohexylgruppen enthalten, erschwerten die Auswertung der Spektren.

Die Struktur des N-Cyclohexylamins **77** konnte aufgrund der großen Komplexität der NMR-Spektren nicht eindeutig bewiesen werden. Vieles in den Spektren deutet darauf hin, daß der Cyclohexylrest nicht mit dem Stickstoff, sondern mit dem Kohlenstoffatom 3 verbunden ist. Allerdings müßten die erhaltenen Spektren dann mit denen des Cyclohexylamins **38** übereinstimmen, was nicht der Fall ist.

Die Darstellung des N-Isopropylamins **81** gelang nur in sehr geringer Ausbeute. Die reduktive Aminierung von Amin **10** mit (oder sogar in) Aceton erbrachte keine Umsetzung. Die Deprotonierung von Amin **10** mit Natriumhydrid und das nachfolgende Erhitzen mit 2-Brompropan erbrachte lediglich eine Ausbeute von 3,5% des gewünschten Produktes. Die erhaltenen Menge reichte nicht für eine vollständige Charakterisierung aus.

Die beiden 4-Halogenbenzamide **11** und **12** wurden vor allem synthetisiert, um kristalline Derivate zu erhalten. Diese sollten die bisherigen, auf NMR-Spektroskopie basierenden, Strukturvorschläge durch Röntgenstrukturanalyse bestätigen. Dies gelang anhand des 4-Brombenzamids **11**. Andere Versuche, zu kristallinen Produkten zu gelangen, waren bis zu diesem Zeitpunkt fehlgeschlagen. Weder die Synthese von Hydrochloriden noch die von Pikraten hatte zu Kristallen geführt. Zu einem späteren Zeitpunkt stellte sich heraus, daß die Hydrobromide der hergestellten Amine und Amidine häufig kristallisierbar sind, wenn auch nicht immer in befriedigendem Maße. Die Kristalle waren laut Dr. Polborn, der die kristallographischen Untersuchungen durchführte, oft »butterweich«. Dies verwundert nicht, haben sie doch große strukturelle Ähnlichkeit mit »Invertseifen«, nämlich eine Ammoniumgruppe sowie einen großen lipophilen Rest.

Die Schwingungsellipsoide der aliphatischen Seitenkette (in ORTEP-Plot als C19 bis C24 bezeichnet), sind sehr viel größer als die des Ringsystems und der aromatischen Seitenkette. Dies deutet auf einen hohen Grad an Fehlordnung in diesem Bereich hin: Die

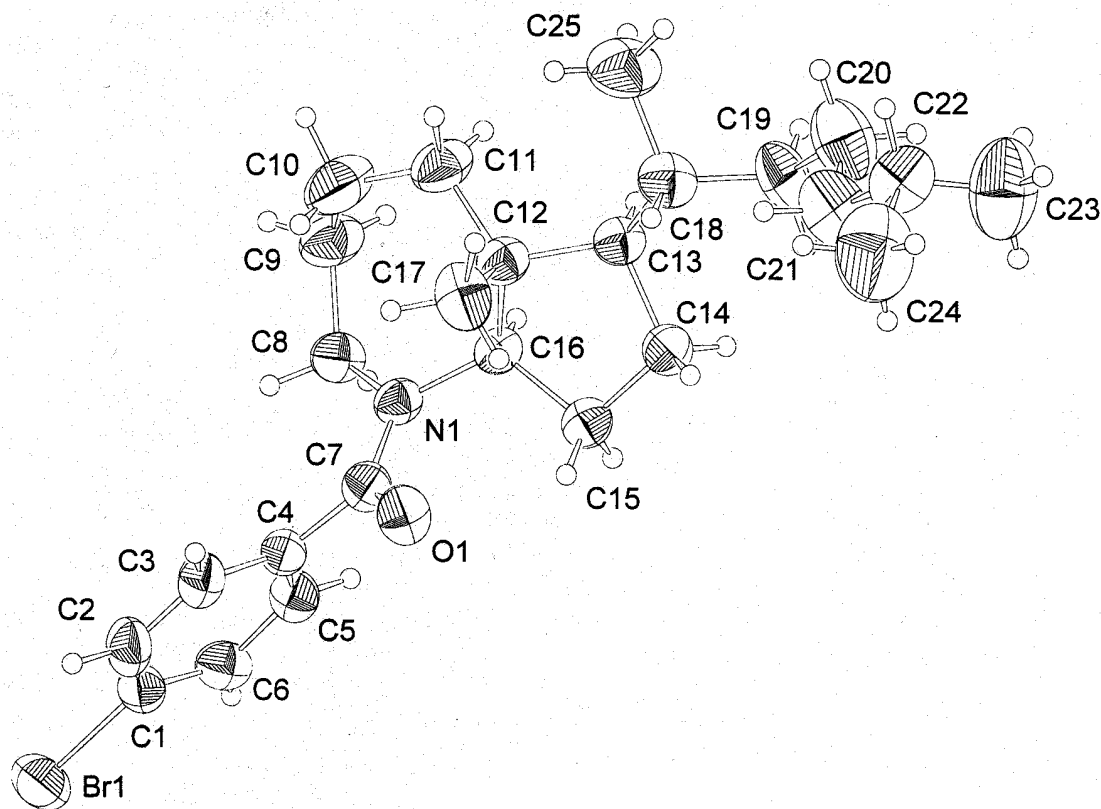


Abbildung 114: ORTEP-Plot des 4-Brombenzamids **11**

Seitenkette liegt in mehr als einer definierten Form im Kristall. Es kann nicht entschieden werden, ob es sich um zwei oder mehr stabile Anordnungen handelt.

Wie erwartet, hatten die 4-Halogenbenzamide **11** und **12** keine antifungale Wirkung, da ihnen ja der essentielle basische Stickstoff fehlt (s.a. Kapitel 7.4).

Das BOC-Derivat **13** wurde synthetisiert, um zu erproben, ob die Herstellung von BOC-geschützten Aminen möglich ist. Diese wären bei der Durchführung der Metathesen (s. Kapitel 5.4) interessant gewesen. Das BOC-Derivat **13** ließ sich auch problemlos darstellen, blieb jedoch der einzige Vertreter seiner Klasse. Keines der an der 3-Position substituierten Amine ergab unter diesen Bedingungen ein BOC-geschütztes Produkt.

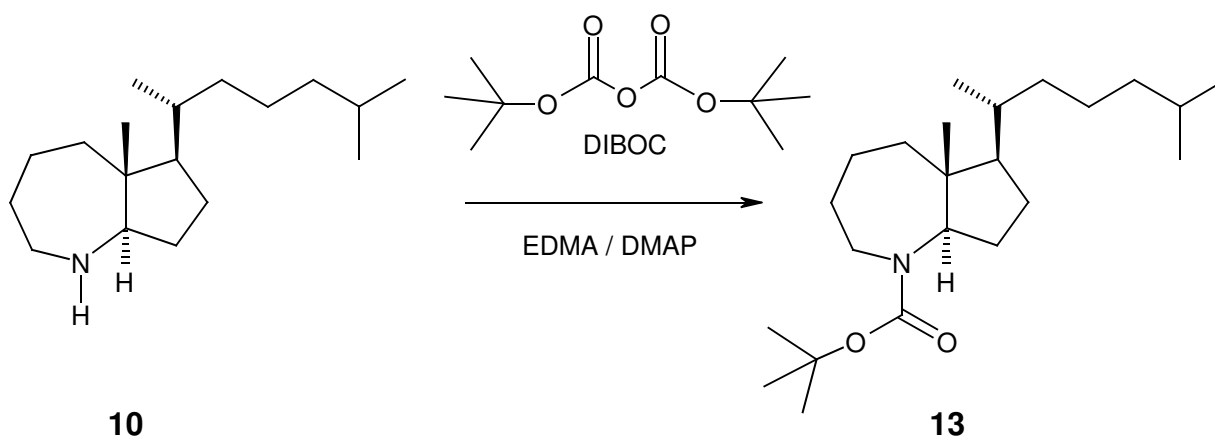


Abbildung 115: Die Reaktion zum BOC-Derivat **13**

5.7 Der Lactimether **27** und seine Derivate

Iminoether, wie der Lactimether **27**, sind wichtige aktivierte Zwischenstufen bei der Derivatisierung von Amidinen und Lactamen. Sie erfüllen damit einen ähnlichen Zweck wie die in dieser Arbeit häufig verwendeten Oximsulfonate. Allerdings gibt es auch Unterschiede, die es erstrebenswert erscheinen ließen, neben dem erfolgreichen Oximester-Weg diese alternative Route zu substituierten Aminen^{85,86} und Amidinen einzuschlagen. So erlauben z.B. Iminoether die Herstellung von Amidinen unter Einsatz der Hydrochloride bzw. Hydrobromide der Aminkomponente.^{87,88} Dies erwies sich auf dem Weg über das Oximesylat **9** als nur sehr schlecht möglich. Einige Aminkomponenten sind jedoch nur als Salze erhältlich oder als solche deutlich besser handhabbar (z.B. Ammoniak oder Methylamin). Des weiteren aktivieren Lactimether auch die N-Position, zum Beispiel für eine Acylierung mit Säurechloriden.⁷⁸ Auch die Herstellung von Heterocyclen aus Lactimethern ist ein sehr gut erforschtes Gebiet.^{89,90,91}

Lactimether werden im Allgemeinen durch Umsetzung eines Lactams mit Trialkyloxoniumtetrafluorboraten (»Meerwein-Salzen«)⁹² dargestellt. Diese Umsetzung gilt in der Literatur als unproblematisch, auch wenn das Reagenz durch seine hohe Reaktivität und seine Cancerogenität als problematisch einzustufen ist. Die Umsetzung von Windaus Lactam **8** erwies sich jedoch als nicht so trivial wie erwartet. Erste Versuche zur direkten Umsetzung von Windaus Lactam **8** mit Triethyloxoniumtetrafluorborat in Dichlormethan bei Raumtemperatur führten mit 30%iger Ausbeute zum N-ethylierten Lactam **14**, sowie mit ca. 15%iger Ausbeute zu einem Produkt mit einer Molekülmasse von 353 g/mol, das

anscheinend an zwei Stellen ethyliert ist. Das N-Ethyllactam **14** entsteht wohl durch eine Umlagerungsreaktion aus dem Lactimether **27**.⁷⁸

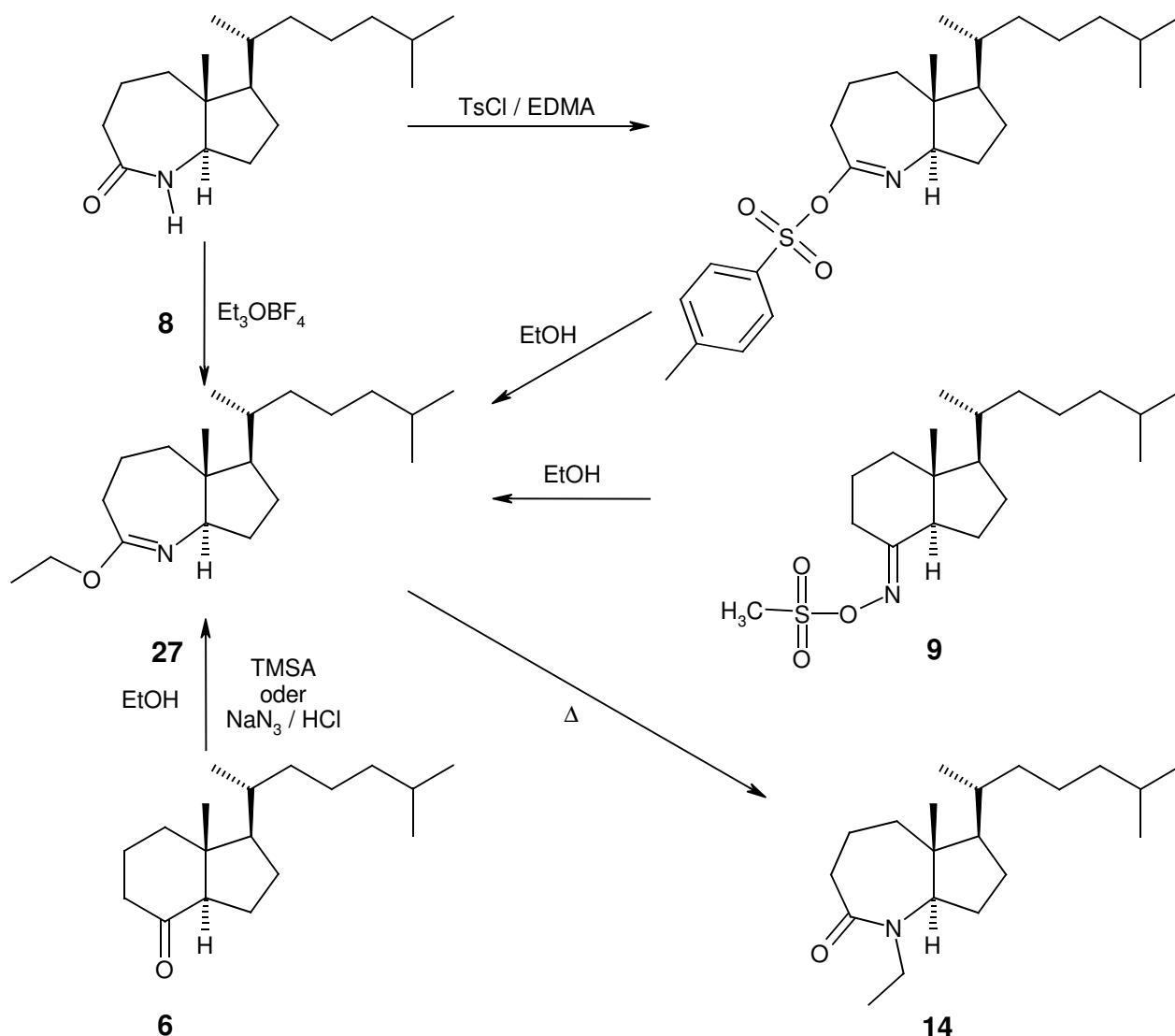


Abbildung 116: Wege zum Lactimether 27 und zum N-Ethyllactam 14

Da diese klassische Methode fehlschlug, wurde nach Alternativen gesucht. Eine Alternative ist die Reaktion von Ketonen mit Natriumazid in Ethanol.⁹³ Aus Sicherheitsgründen wurde zunächst versucht, das nicht explosive Trimethylsilylazid (TMSA) einzusetzen. Eine 8-tägige Reaktion bei Raumtemperatur unter Zinnchloridkatalyse brachte nur eine minimale Umsetzung, aber immerhin das gewünschte Produkt, wenn auch als Epimerengemisch (s.a. Kapitel 5.1). Der Ersatz von Zinnchlorid durch Chlorwasserstoffgas und Rückflußerhitzen erbrachten keine gesteigerte Ausbeute. Vielmehr wurde nun Lactam **8** gebildet. Die Umsetzung des Ketons **6** mit TMSA zum Tetrazolderivat **72** gelang dagegen sehr gut (s. Abschnitt 5.5.5).

Als weiterer Versuch wurde die Umsetzung des Ketons **6** mit Natriumazid durchgeführt. Amberlyst 15 als Säurekomponente versagte, HCl-Gas führte jedoch zu einer heftigen Reaktion, bei der das Lösungsmittel Ethanol zu sieden begann. Hierbei entstand das gewünschte Produkt **27** in etwa 5%iger Ausbeute, was immer noch als unbefriedigend

empfundener wurde. Bei sorgfältiger Wiederholung konnte die Ausbeute auf 10,5% gesteigert werden. Dabei ist anzumerken, daß das Produkt dieser Umsetzung ein Epimerengemisch ist. Wahrscheinlich kommt es unter den gewählten Bedingungen zu einer Epimerisierung des Ketons **6** am angulären Kohlenstoffatom. Das Epimerenverhältnis liegt etwa bei 60:40 (Integrationen der NMR-Signale der angulären Protonen), wobei unklar ist, welches Epimer überwiegt. Eine sehr schonende Zugabe bei -20°C und anschließende Reaktion unter Rühren bei RT führte allerdings zu keiner nennenswerten Umsetzung des Ketons.

Nach *Schmidt* können Lactimether auch durch die Umsetzung von Lactamen mit Tosylchlorid zu Tosyllactimestern, die dann *in situ* mit Ethanol zur Reaktion gebracht werden, entstehen.⁹³ Ein Versuch mit dem Lactam **8** erbrachte eine gewisse Umsetzung, bei der, neben nicht identifizierbaren Produkten, wieder das N-Ethyllactam **14** entstand.

Eine andere Methode geht von Oximsulfonaten aus, die mit Ethanol umgesetzt werden.⁹³ Diese erbrachte jedoch sowohl bei der Kombination Mesylat/Pyridin, als auch bei der Kombination Tosylat/EDMA nur Spuren von Iminoether **27**. Hauptprodukt war jeweils das Lactam **8**.

Nachdem, trotz all dieser Bemühungen, kein Weg gefunden werden konnte den Lactimether **27** in befriedigenden Ausbeuten darzustellen, wurde nur eine Substanz über diese Zwischenstufe hergestellt. Es handelt sich dabei um das tetracyclische Produkt **83**, das entsteht, wenn der Lactimether **27** mit Anthranilsäure umgesetzt wird.

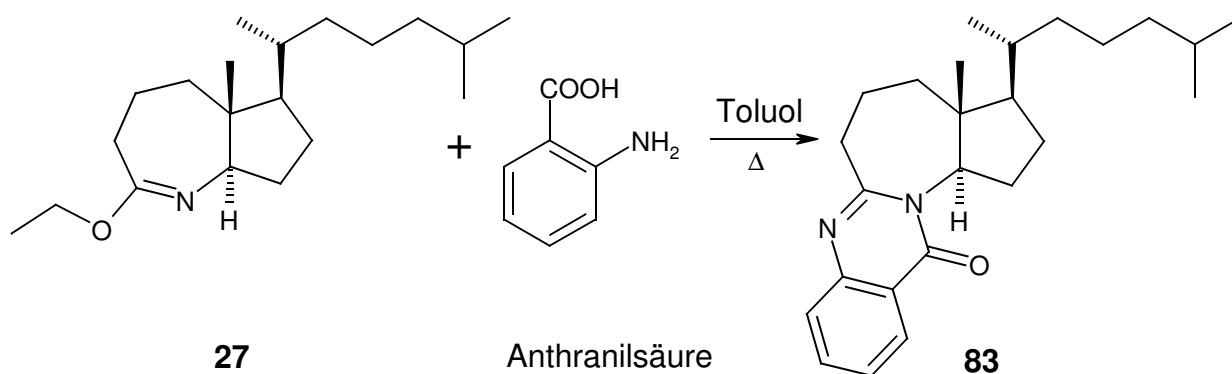


Abbildung 117: Die Umsetzung des Lactimethers 27 mit Anthranilsäure

6. 7-Amino-des-A,B-cholestan-Derivate

6.1 Übersicht

7-Amino-des-A,B-cholestan-Derivate haben keinen Stickstoff an der »8«-Position. Sie stehen damit nicht im Zentrum dieser Arbeit. Es handelt sich bei den 7-Amino-des-A,B-cholestan-Derivaten um Substanzen, die entweder aus dem Keton **6** oder dem Oxim **7** hervorgegangen sind, aber keine Umlagerung erfahren haben und denen deshalb ein steroidales CD-Ringsystem, sowie ein Stickstoffatom an der »7«-Position, gemein ist.

Eine Übersicht der Grundformen findet sich in Abbildung 118. Es handelt sich um Oximether (und deren Derivate), Produkte, die durch die reduktive Aminierung des Ketons **6** entstanden sind, sowie das Produkt **84** der Friedländer-Kondensation mit selbigem Keton.

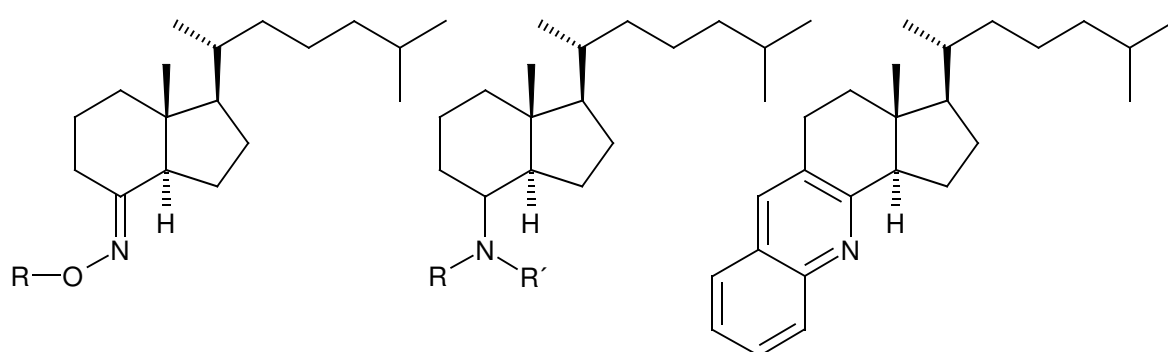


Abbildung 118: Stoffklassen mit Stickstoff an der »7«-Position

6.2 Oximether und ihre Derivate

6.2.1 Grundlagen

Angeregt durch die Beschäftigung mit dem Iminoether **27** (s. Kapitel 5.7), stellte sich die Frage, was wohl passieren würde, wenn man das »Meerwein-Salz« Triethyloxoniumtetrafluorborat mit Oxim **7** zur Reaktion brächte. Die Literatur zur Umsetzung von Oximen mit diesem Reagenz ist spärlich und zum Teil widersprüchlich.^{94,95} Das Ergebnis des Versuchs war im Nachhinein wenig überraschend: Neben dem Keton **6** wurde in guter Ausbeute (48,1%) O-Ethyl-des-A,B-cholestan-8-onoxim (**85**) erhalten.

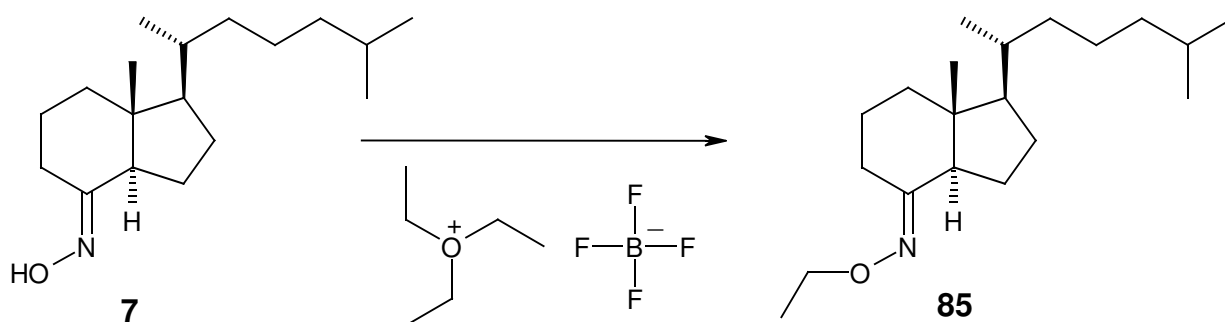


Abbildung 119: Die Darstellung des O-Ethyltoxims **85** mit Triethyloxoniumtetrafluorborat

Diese mehr zufällige Darstellung von **85** begründete die intensivere Beschäftigung mit der Chemie der Oximether.

Oximether sind wenig bearbeitete Verbindungen, die vermeintlich wenig praktischen Nutzen haben. Die Literatur zu den Oximethern beschäftigt sich eher mit exotischen Spezialfällen als mit einer breiten Behandlung. Im Zuge dieser Arbeit wurde versucht, einige dieser Spezialfälle auf das vorliegende Steroidsystem zu übertragen. Dazu war jedoch zunächst die Darstellung der Oximether notwendig.

6.2.2 Synthesemöglichkeiten für Oximether und die Herstellung der nötigen Reagenzien

Neben der schon erwähnten Methode mit Meerwein-Salz sind noch zwei weitere Methoden zur Darstellung von Oximethern bekannt. Die eine beruht auf der Deprotonierung des Oxims (z.B. mit Natriumhydrid) und einer anschließenden Umsetzung mit einem entsprechenden Alkylhalogenid, die andere auf der Umsetzung des Ketons mit O-substituierten Hydroxylamin-Derivaten. In der vorliegenden Arbeit wurden beide Methoden eingesetzt.

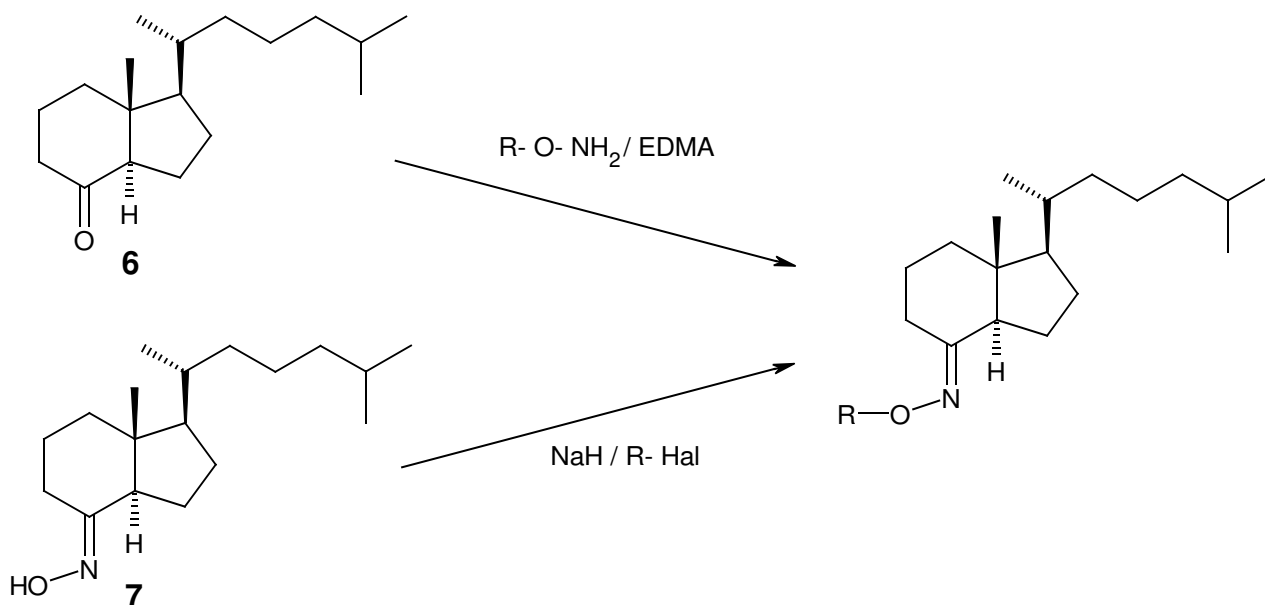


Abbildung 120: Synthesen von Oximethern

Der Nachteil der zweiten Methode ist die aufwendige Herstellung der O-Alkylhydroxylamine, da, außer dem O-Allylhydroxylamin-HCl, kein Vertreter dieser Stoffklasse kommerziell erhältlich ist.

Bei der Darstellung der O-Alkylhydroxylamine wurde auf die Methode von *Rougny* und *Daudon* zurückgegriffen.⁹⁶ Dabei wird N-Hydroxylphthalimid mit den entsprechenden Alkylhalogeniden und Kaliumcarbonat umgesetzt und das erhaltene N-Alkoxyphthalimid hydrazinolytisch zu Phthalylhydrazid und dem O-Alkylhydroxylamin gespalten. Die verschiedenen O-Alkylhydroxylamine wurden als Hydrochloride gewonnen und stellen als solche gelbliche bis gelbe schuppige Kristalle dar.

6.1 Übersicht

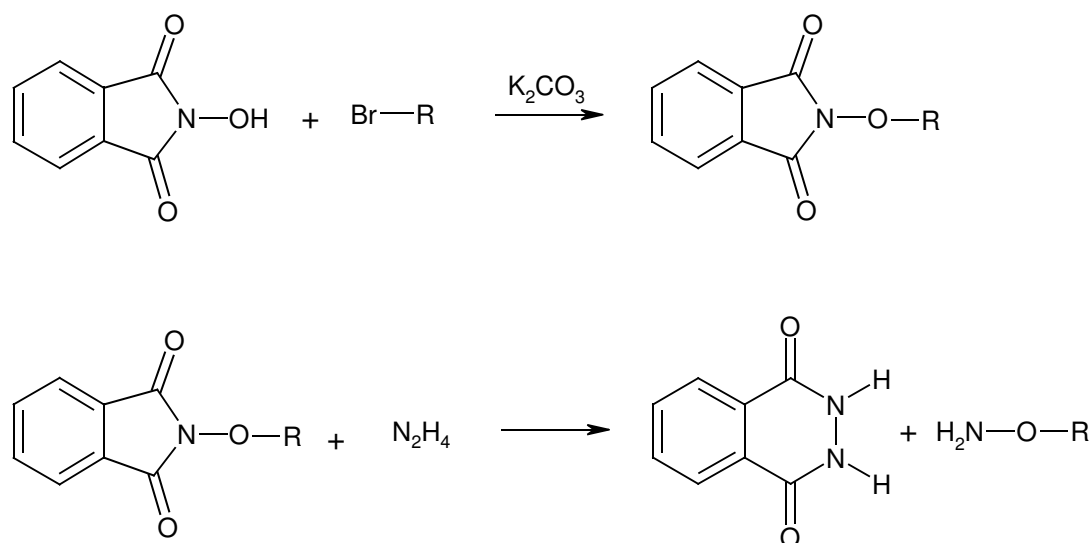


Abbildung 121: Die Herstellug von O-Alkylhydroxylaminen nach Lit. 96

Es wurden vier verschiedene O-Alkylhydroxylamin-Hydrochloride hergestellt: O-Allylhydroxylamin-HCl (OAHA), O-4-Pentenylhydroxylamin-HCl (OPHA), O-(2-Hydroxyethyl)-hydroxylamin-HCl (OHEHA) sowie O-(3-Aminopropyl)-hydroxylamin-HCl (OAPHA). Die Darstellung von OAHA und OHEHA⁹⁷ ist in der Literatur beschrieben.

Es ist noch anzumerken, daß sich O-Alkylhydroxylamine, die außer Doppelbindungen keine weiteren funktionelle Gruppen aufweisen, deutlich leichter herstellen lassen, als darüber hinaus funktionalisierte.

6.2.3 Die Darstellung und weitere Umsetzung einiger Oximether

Das zweite, nach dem O-Ethylloxim **85**, hergestellte O-Alkylloxim war das gut zugängliche O-Allyloxim **86**. Es wurde mit OAHA aus dem Keton **6** hergestellt.

Koyama et al. beschrieben 1983 die Thermolyse von O-Allyloximen sowohl unter Argon als auch unter Luft.⁹⁸ Bei Anwesenheit von Sauerstoff erhielten sie mit ca. 50%iger Ausbeute ein anelliertes Pyridin. Dieses Verfahren wurde auch zur Synthese des Alkaloids Onychin eingesetzt.⁹⁹ Kernschritt ist dabei eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung des Allylrests. Diese Umlagerung wurde auch von Grigg und Markandu im Rahmen einer Palladium(II)-katalysierten Tandem [2,3]-sigmatropen Umlagerung - 1,3-dipolaren Cycloaddition genutzt.¹⁰⁰

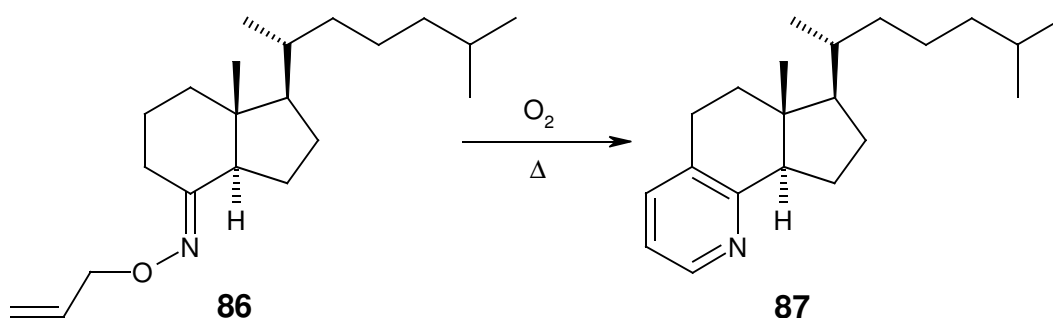


Abbildung 122: Die Umlagerung des O-Allyloxims **86** zum Pyridinderivat **87**

Die analoge Umsetzung gelang zwar, jedoch in so schlechten Ausbeuten, daß das entstandene Pyridinderivat **87** nur über das Massenspektrum identifiziert werden konnte.

Kitigawa et al. beschäftigten sich 1997 mit der Frage, wie man eine Beckmann-Umlagerung unter neutralen und schonenden Bedingungen durchführen könnte.¹⁰¹ Sie erreichten dies, indem sie O-4-Pentenylketoxime in Anwesenheit von Wasser mit N-Bromsuccinimid (NBS) umsetzten. Dabei wird die Doppelbindung bromiert, es kommt zum Ringschluß am Sauerstoff und es entsteht ein kationisches Tetrahydrofuraniumderivat, das eine hervorragende Abgangsgruppe darstellt. Diese wird als Brommethyltetrahydrofuran eliminiert und es kommt zur Umlagerung. Das dabei entstehende Kation wird bei *Kitigawa* mit Wasser abgefangen. Es stellte sich jedoch die Frage, ob es nicht möglich wäre, das Kation mit einem anderen Nukleophil reagieren zu lassen. Damit wäre eine Alternative zu den Reaktionswegen über das Oximesylat **9** bzw. über den Lactiminoether **27** gegeben, die ja beide nur limitiert einsetzbar sind.

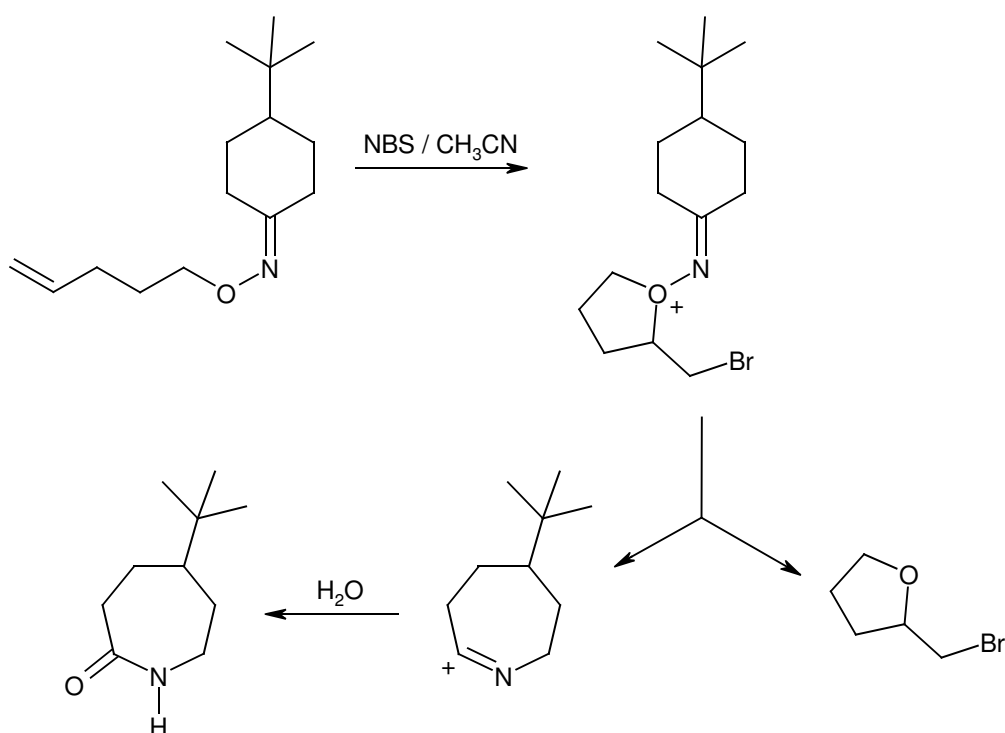


Abbildung 123: Die Reaktionsfolge nach *Kitigawa*¹⁰¹

Die Herstellung des O-Pentenylloxims **88** gelang relativ problemlos, sowohl mit OPHA als auch über das Oximanion. Alle Versuche, **88** weiter nach der oben skizzierten Methode

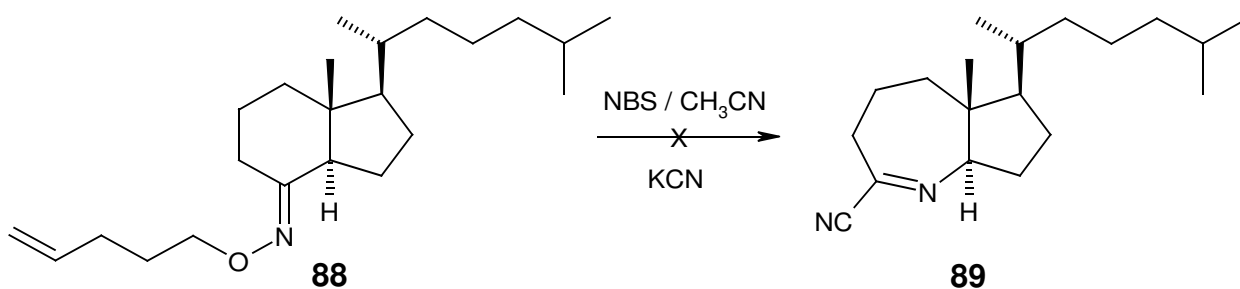
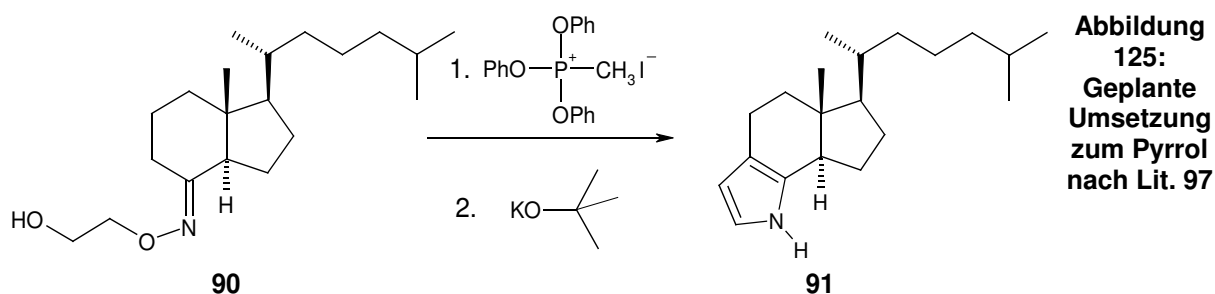


Abbildung 124: Theoretische Reaktionsmöglichkeit des O-Pentenylloxims **88**

mit Nukleophilen reagieren zu lassen, schlugen jedoch fehl. So reagierte das als C₁-Körper begehrte Cyanid schon mit dem NBS und ergab nicht das erwünschte Produkt **89**. Auch eine Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid scheiterte.

Die Reaktion des Ketons **6** mit OHEHA ergab nur eine sehr geringe Umsetzung. Dadurch unterblieb die anvisierte weitere Umsetzung des O-(2-Hydroxyethyl)-oxims **90** zum Pyrrolderivat **91** nach Lit. 97. Eventuell wäre die Umsetzung des Oximanions mit Oxiran eine erfolgsversprechende Alternative gewesen.



Das O-(3-Aminopropyl)-hydroxylamin-HCl (OAPHA) war so schlecht zu reinigen, daß Umsetzungsversuche mit dem Keton **6** unterlassen werden mußten.

6.3 Produkte, die durch die reduktive Aminierung des Ketons **6** entstehen

Die reduktive Aminierung, die, wie in Kapitel 5.6 beschrieben, zur Darstellung N-substituierter Amine aus dem Amin **10** und Carbonylverbindungen verwendet werden kann, kann natürlich ebenso auf das Keton **6** angewandt werden. Reduktive Aminierungen dieser Art wurden mit Piperidin und Anilin als Aminkomponenten durchgeführt.

Die Umsetzung von **6** mit Piperidin zu **92** gelang nur einmal unter extremen Reaktionsbedingungen und in schlechter Ausbeute. Sie ließ sich nicht reproduzieren.

Bei der Umsetzung mit Anilin konnten zwei epimere Produkte isoliert werden.

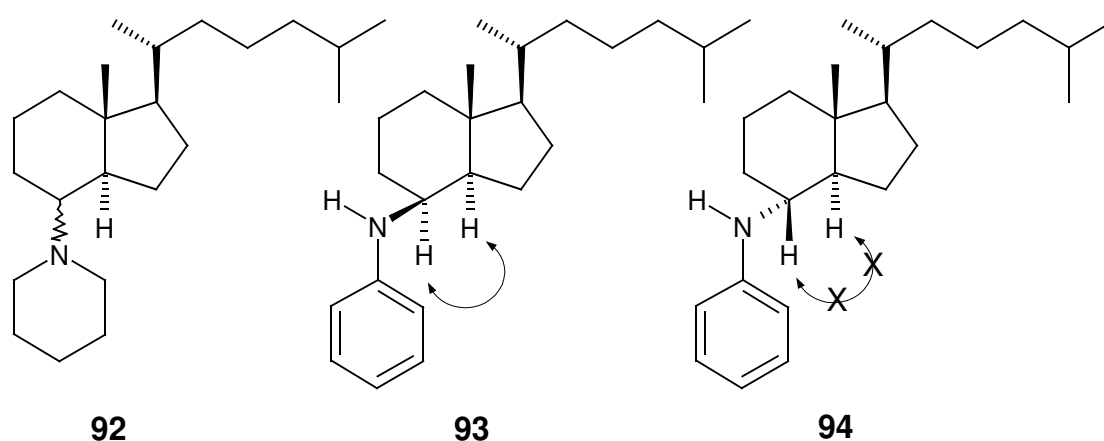


Abbildung 126: Produkte der reduktiven Aminierung von Keton **6** (incl. NOE-Effekte)

Die Identifikation der beiden Produkte **93** und **94** als (8*S*)- bzw. (8*R*)-8-Phenylamino-des-A,B-cholestan erfolgte durch NOE-Spektroskopie: Nur bei der 8*S*-Form **93** ist ein NOE-Effekt zwischen dem 8- und dem 14-Proton zu erkennen.

Wie bereits in Kapitel 5.4 beschrieben, gelang auch die Synthese von (8*S*)-8-Methylamino- (**47**) und (8*S*)-8-Isobutylamino-des-A,B-cholestans (**48**), die den hier beschriebenen Verbindungen sehr ähnlich sind.

6.4 Das Produkt der Friedländer-Kondensation

Als sich *Friedländer* 1882 mit den Eigenschaften von 2-Aminobenzaldehyd beschäftigte, entdeckte er, daß, bei der Umsetzung dieser Verbindung mit Acetaldehyd, ein Produkt mit dem typischen Geruch nach Chinolin entsteht.¹⁰² Tatsächlich hatte er damit eine der wichtigsten Methoden zur Darstellung von Chinolinen entdeckt. Angeregt durch die Arbeit von *Link* und *Kunick*,¹⁰³ wurde auch in der vorliegenden Arbeit versucht, ein Chinolinderivat herzustellen.

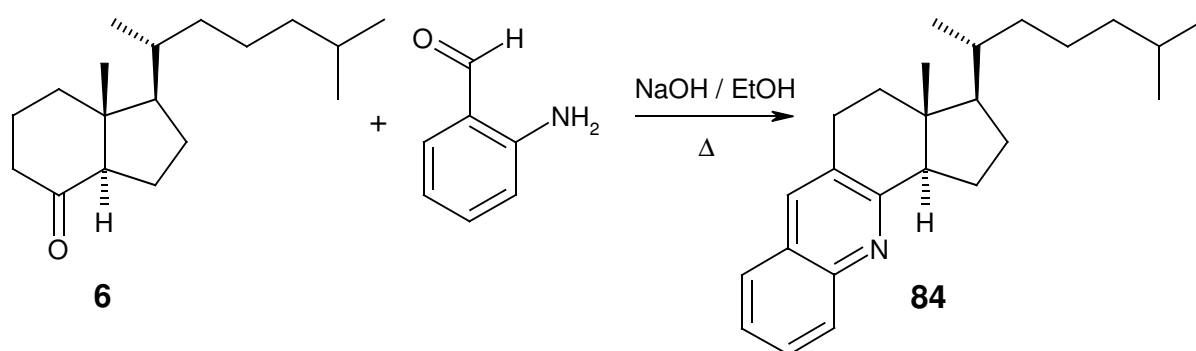


Abbildung 127: Die Friedländer-Reaktion mit Keton 6

Bei der Umsetzung des Ketons **6** mit 2-Aminobenzaldehyd entstand das erwartete Produkt **84** in befriedigender Ausbeute (26,3%). Der 2-Aminobenzaldehyd wurde nach der Methode von *Mann* und *Wilkinson* durch Reduktion von 2-Nitrobenzaldehyd mit Eisen(II) sulfat hergestellt.¹⁰⁴ Er ist nur begrenzt lagerfähig, da er zu Polymerisation neigt.

7. Testung auf biologische Aktivität

7.1 Thesen zu den Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Ausgehend von der Annahme, daß potente Inhibitoren dem mit dem Enzym assoziierten Übergangszustand (»transition state«) ähnlich sind (Hammond-Postulat, s.a. Kapitel 2.1), wurden vier Thesen zur Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) aufgestellt.

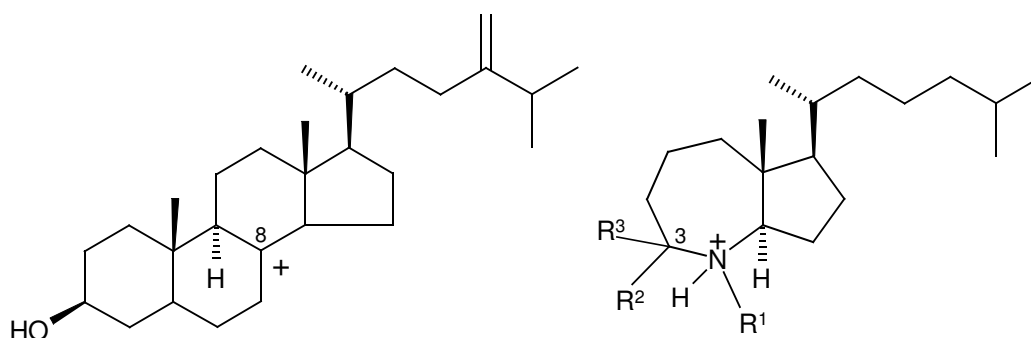


Abbildung 128: Das postulierte HEI und der 2-Azabicyclo[5.3.0]decan-Grundkörper

These 1:

Das 5-7-Ringsystem der in dieser Arbeit vorgestellten 2-Azabicyclo[5.3.0]decane kann das 5-6-Ringsystem des HEI imitieren.

These 2:

Damit eine Substanz antimykotisch wirkt, ist es essentiell, daß ein Stickstoff an der »8«-Position vorhanden ist.

These 3:

Damit eine Substanz antimykotisch wirkt, ist es essentiell, daß dieser Stickstoff basisch ist.

These 4:

Substituenten am oder neben dem Stickstoff erhöhen die antimykotische Aktivität, wenn sie eine ähnliche räumliche Anordnung wie die Ringe A und/oder B des HEI einnehmen können.

Anhand der biologischen Testung, die von Dr. W. Künkel am Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung in Jena durchgeführt wurden, wurden diese Thesen überprüft. Das Ergebnis dieser Untersuchungen soll in diesem Kapitel vorgestellt werden.

Zuvor noch eine Bemerkung zu den Tabellen dieses Kapitels:

Sie geben jeweils die Minimale Hemm-Konzentration (MIC) der untersuchten Substanzen für vier ausgewählte Pilzstämmen an (in µg/ml). Hierbei handelt es sich um *Saccharomyces cerevisiae* BY4743 (*S.c.*), *Candida albicans* SC5314 (*C.a.*), *Candida glabrata* (*C.g.*) sowie um *Candida parapsilosis* (*C.p.*).

Um die Ergebnisse einordnen zu können wurden auch die MIC-Werte zweier kommerziell erhältlicher Antimykotika bestimmt:

	S.c.	C.a.	C.g.	C.p.
Amphotericin B	0,6	0,6	2,5	0,05
Clotrimazol	2,5	0,05	0,6	0,05

7.2 Die antimykotische Aktivität von 2-Azabicyclo[5.3.0]decanen

Die Richtigkeit der ersten These (s. Kapitel 7.1) war essentiell für die Wirkung der meisten in dieser Arbeit vorgestellten Substanzen. Sollte sie sich als falsch erweisen, der 2-Azabicyclo[5.3.0]decan-Grundkörper also nicht an die Stelle des »transition state« im Enzym »passen«, so wären die vielversprechendsten Substanzen dieser Arbeit zur Wirkungslosigkeit verdammt gewesen, zumindest was die angepeilte Ergosterolbiosynthese-Hemmung betrifft.

Schon die ersten Testergebnisse, die noch aus den Labors unseres Arbeitskreises an der TU Braunschweig stammten, zeigten jedoch, daß 2-Azabicyclo[5.3.0]decane eine Hemmwirkung auf das Pilzwachstum haben können. Diese Ergebnisse haben sich in der Folge immer wieder bestätigt.

Im Zuge dieser Testreihe wurde auch die Wirkung auf Bakterien der Arten *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia coli* getestet. Dabei zeigte sich, daß Substanzen, die eine signifikante Wirkung auf Pilze haben, wie etwa das Amin **10**, das Wachstum von Bakterien nicht beeinflussen. Eine unspezifische antimikrobielle Aktivität, z.B. durch grenzflächenaktive Eigenschaften der protonierten Testsubstanzen, erscheint daher unwahrscheinlich.

7.3 Der Einfluß der Position des Stickstoffs

Ausgehend von der Struktur des HEIs wurde postuliert, daß die Position des Stickstoffs, und damit der positiven Ladung, auf die »8«-Position festgeschrieben ist, und daß Substanzen bei denen der Stickstoff nicht an dieser Position liegt, weniger oder überhaupt nicht wirksam sein sollten.

Um diese These zu überprüfen, wurde die Wirkung von 7-Amino-des-A,B-cholestan-Derivaten (s. Kapitel 6) untersucht.

Daß das Oxim **7** und seine Derivate (**85**, **86**, **88** und **90**) keinerlei Wirkung zeigten, war nicht verwunderlich: Nicht nur, daß der Stickstoff an der falschen Position liegt, nein, er ist auch nicht basisch, was der dritten These (s. Kapitel 7.4) widerspricht.

Als einziges Umsetzungsprodukt eines Oximderivats wurde das Pyridinderivat **87** getestet. Auch dieses zeigte keinerlei Wirkung auf das Wachstum von Pilzen und Bakterien.

Das dem Pyridinderivat **87** strukturell ähnliche Produkt der Friedländer-Kondensation (**84**) (s. Kapitel 6.4) erwies sich ebenfalls als unwirksam.

Eine weitere Bestätigung fand die zweite These in der sehr mäßigen Wirksamkeit des (8*S*)-Phenylamino-des-A,B-cholestans (**93**), das lediglich das Wachstum von *Candida parapsilosis* hemmt.

Abweichend von den Vorhersagen der These zeigten aber sowohl das (8*S*)-Isobutylamino-des-A,B-cholestan (**48**) als auch das (8*S*)-Methylamino-des-A,B-cholestan (**47**) eine Hemmwirkung auf das Wachstum diverser Pilze.

7.3 Der Einfluß der Position des Stickstoffs

	S.c.	C.a.	C.g.	C.p.
Methylamino-des-A,B-cholestan 47	6,3	3,1	0,8	1,6
Isobutylamino-des-A,B-cholestan 48	0,8	6,3	1,6	1,6
Phenylamino-des-A,B-cholestan 93	>25	>25	>25	0,2

7.4 Der Einfluß der Basizität des Stickstoffs

Gemäß der in den Kapiteln 1.3 und 2.1 dargestellten Theorie zur Simulation von »transition states«, muß das Stickstoffatom unter physiologischen Bedingungen eine positive Ladung tragen, um effektiv den Platz des carbokationischen Zentrums im HEI einnehmen zu können.¹⁶ Daraus folgt, daß Verbindungen, deren Stickstoffatom zwar an der »richtigen« Position sitzt, aber nicht basisch ist, keine Wirkung haben sollten.

Die einfachste Verbindung mit einem nicht basischen Stickstoff an der »8«-Position ist das Lactam **8**. Wie erwartet zeigt es keinerlei antimykotische Wirkung. Dies gilt auch für andere Amide, wie das 4-Brombenzamid **11** und das Anthranilsäure-Derivat **83**.

Das Triazol **70** und das Tetrazol **72** sind zwar basisch und besitzen auch ein Stickstoffatom an der »8«-Position. Ihre fehlende Wirkung auf das Pilzwachstum läßt sich möglicherweise dadurch erklären, daß diese Verbindungen bevorzugt an einem anderen Stickstoffatom protoniert werden.

7.5 Der Einfluß von Substituenten

Allgemein läßt sich feststellen, daß 2-Azabicyclo[5.3.0]decane, die einen basischen Stickstoff besitzen, eine antimykotische Wirkung haben. Diese ist zu einem gewissen Grade von der Substitution abhängig.

Die wirksamsten Substanzen gehören zu der Klasse der an der 3-Position substituierten Amine (s. Kapitel 5.4). Die MIC-Werte einiger Verbindungen dieser Klasse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt:

	S.c.	C.a.	C.g.	C.p.
Amin 10	6,3	3,1	1,6	0,8
Methylallylamin 16	0,2	0,8	0,2	0,05
Methylamin 28	3,1	3,1	3,1	0,8
Methylimin 29	0,4	1,6	1,6	0,8
Homoallylamin 32	0,02	0,2	0,1	0,05
Ethylamin 36	25	6,3	3,1	3,1
Cyclohexylamin 38	<0,01	0,05	0,1	0,05
Phenylethylamin 39	>25	>25	25	25
Diallylamin 50	3,1	12,5	25	>25

Die Substanzen, die dabei am besten abschneiden (**16**, **32** und **38**) müssen den Vergleich

mit kommerziellen Substanzen nicht scheuen (s. Kapitel 7.1). Das vergleichsweise schlechte Abschneiden der Substanzen **10**, **36** und **39** ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß sie zu einem frühen Zeitpunkt getestet wurden und es dabei Reinheitsprobleme gegeben haben könnte. Diese Testungen wurden deshalb wiederholt, leider erreichten uns die Ergebnisse dieser Wiederholung jedoch nicht vor der Fertigstellung der Arbeit.

Dies ist auch der Grund, warum die MIC-Werte der anderen an der 3-Position substituierten Amine nicht in der Tabelle zu finden sind.

Eine grundsätzliche Diskussion der SAR ist deshalb schwierig. Der Einfluß der Substituenten an der 3-Position ist offensichtlich komplexer Natur und läßt sich nicht mit wenigen Substanzen ergründen. Für die vierte These spricht, daß das Cyclohexylamin **38**, das mit seinem Cyclohexylring den A-Ring des HEI nachbildet, sehr gut wirkt. Zur Erklärung, warum die Derivate mit einer Doppelbindung im Substituenten (**16** und **32**) so gut wirken, läßt sie sich jedoch nicht heranziehen. Auch ob es wirklich die Doppelbindung ist, die die verbesserte Wirkung hervorruft, oder einfach die Tatsache, daß eine lineare lipophile Seitenkette mit der richtigen Länge vorliegt, läßt sich nicht entscheiden.

Die zweite Gruppe von Substanzen, bei denen ein basischer Stickstoff an der »8«-Position vorliegt, ist die der am Stickstoff substituierten Amine (s. Kapitel 5.6). Die MIC-Werte der aus dieser Gruppe untersuchten Substanzen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt:

	S.c.	C.a.	C.g.	C.p.
N-Methylamin 15	0,2	1,6	0,8	0,8
N-Ethylamin 74	0,1	0,4	0,1	0,1
N-Allylamin 75	0,05	0,2	0,1	0,05
N-Cyclohexylamin 77	0,4	0,8	0,8	0,8
N-Benzylamin 79	0,4	12,5	6,3	1,6

Bis auf das N-Benzylamin **79** zeigen alle untersuchten Substanzen dieser Klasse gute bis sehr gute Hemmwirkung auf das Pilzwachstum. Auch hier ist es wieder die Substanz mit der Doppelbindung in der Seitenkette (**75**), die am besten wirkt. Der Cyclohexylring von **77** kann aus sterischen Gründen den Platz des B-Rings des HEI nicht einnehmen, der positive Effekt der Einführung dieser Gruppe fällt dementsprechend geringer aus als beim Cyclohexylamin **38**.

Allgemein läßt sich bei den unverzweigten Substituenten beobachten, daß die Wirkung mit der Länge ansteigt (Methyl<Ethyl<Allyl). Der Benzylsubstituent scheint jedoch nur sehr schlecht zum aktiven Zentrum des zu hemmenden Enzyms zu passen.

Die letzte große untersuchte Klasse mit einem basischen Stickstoff an der »8«-Position ist die der Amidine (s. Kapitel 5.5). Die, recht uneinheitlichen, MIC-Werte sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

	S.c.	C.a.	C.g.	C.p.
Amidin 55	6,3	3,1	6,3	3,1

7.5 Der Einfluß von Substituenten

	S.c.	C.a.	C.g.	C.p.
Phenylamidin 56	12,5	12,5	3,1	3,1
3-Fluorphenylamidin 57	12,5	12,5	6,3	3,1
4-Chlorphenylamidin 58	0,8	0,8	0,8	0,4
<i>tert</i> -Butylamidin 59	25	12,5	12,5	12,5
Pyrrolidinamidin 60	3,1	1,6	1,6	3,1
Piperidinamidin 61	25	12,5	3,1	3,1
Dimethylpiperidinamidin 62	12,5	1,6	1,6	0,8
Methylpiperazinamidin 63	>25	12,5	3,1	3,1
Morpholinamidin 64	>25	>25	>25	>25
Benzylamidin 66	6,3	1,6	1,6	1,6
Benzimidazol 67	12,5	3,1	1,6	1,6

Insgesamt läßt sich sagen, daß die Amidine eine geringere antimykotische Aktivität als die zuvor in diesem Abschnitt besprochenen Substanzen zeigen. Es ist dabei schwierig, aus den erhaltenen Daten Tendenzen aufzuzeigen. Zum Teil haben Substanzen, die sich ähneln sehr verschiedene MIC-Werte (z.B. **57** und **58** oder **61** und **64**). Abgesehen davon gab es, wie schon in Kapitel 5.5 erwähnt, Probleme bei der Reinigung der Amidine, was dazu führen könnte, daß einige der in der Tabelle angeführten Werte falsch zu hoch sind. Sie wurden deshalb mit nochmals gereinigten Substanzen überprüft, leider erreichten uns die Ergebnisse jedoch nicht mehr rechtzeitig.

7.6 Die Testung auf antiproliferative Aktivität

Da sich einige der getesteten Substanzen bei einem antiproliferativen Screening als potentielle Krebsmittel hervortaten, wurden fünf Proben an das National Cancer Institute (NCI) in Bethesda/USA, versandt. Alle Substanzen erwiesen sich als aktiv. In der nachfolgenden Tabelle ist angegeben, wie stark Krebszellen in 48 Stunden in einer 0,1 millimolaren Lösung der Testsubstanzen wuchsen. Dabei wurde mit Krebszellen in einer Testlösung zum Zeitpunkt 0 (0%) und nach 48 Stunden (100%) verglichen. Es wurden Tumorzellen aus der Lunge (NCI-H460), aus der Brust (MCF7) und aus dem zentralen Nervensystem (SF-268) verwendet.

	NCI-H460	MCF7	SF-268
Amin 10	-66%	-68%	-65%
Phenylamidin 56	-77%	-63%	-72%
Benzylamidin 66	-41%	-41%	-56%
Benzimidazol 67	-53%	-61%	-80%
Triazol 70	-66%	-64%	-71%

7.6 Die Testung auf antiproliferative Aktivität

Die negativen Prozentwerte bedeuten, daß das Wachstum der Zellen nicht nur gehemmt wurde, sondern daß die Zahl der Zellen sogar unter den Ausgangswert zurückgegangen war. Bei Konzentrationen von 10^{-4} mol/Liter waren also alle Substanzen zytotoxisch.

Da dieses Vorscreening so erfolgreich war (bereits *ein* Wert unter +32% wird als Treffer angesehen), wurden alle fünf Substanzen vom NCI an 60 Zelllinien getestet und die IC_{50} -, sowie die »total growth inhibition«-Werte festgestellt. Die Logarithmen der Mittelwerte (in mol/l) sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

	log₁₀ (IC₅₀)	log₁₀ (TGI)
Amin 10	-5,32	-4,85
Phenylamidin 56	-5,70	-5,18
Benzylamidin 66	-5,70	-5,32
Benzimidazol 67	-4,77	-4,43
Triazol 70	-5,04	-4,56

8. Zusammenfassung

Ausgehend von einem theoretischen Modell zur Inhibition von Enzymen der Ergosterolbiosynthese, sollten Substanzen mit definierten Eigenschaften hergestellt werden, um zu neuartigen Antimykotika zu gelangen.

Enzyme können häufig wirksam durch Substanzen inhibiert werden, die dem enzymgebundenen Übergangszustand des natürlichen Substrats (»transition state«) ähnlich, jedoch chemisch stabil sind. Gemäß dem Hammond-Postulat sind hochenergetische Zwischenstufen (»high energy intermediates«), wie sie bei nichtenzymatischen Reaktionen vorkommen, gute Annäherungen an diese enzymgebundenen Übergangszustände.

Das »high energy intermediate«, das durch die Substanzen, die in dieser Arbeit beschrieben werden, imitiert werden sollte, ist in Abbildung 129 dargestellt. Es ähnelt dem »transition state« der $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -Sterolisomerase, einem entscheidenden Enzym der Ergosterolbiosynthese. Der »transition state« der $\Delta^{8,14}$ -Sterol- Δ^{14} -Reduktase ist dem dargestellten ähnlich und wird häufig von denselben Substanzen imitiert.

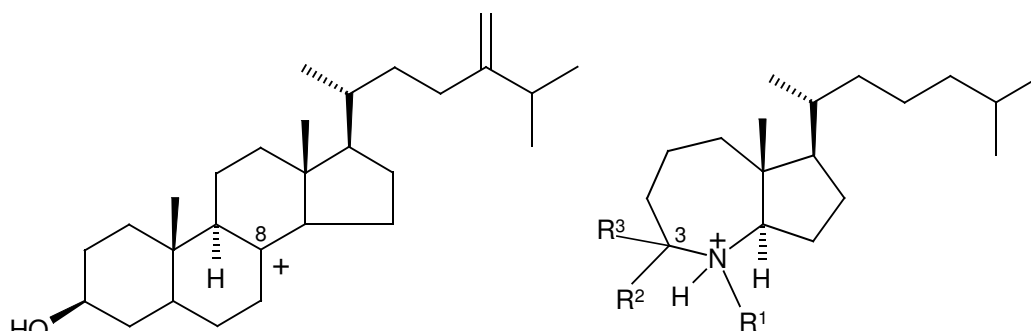


Abbildung 129: Das postulierte HEI und der 2-Azabicyclo[5.3.0]decan-Grundkörper

Die Substanzklasse, die als Inhibitor für diese Enzyme dienen sollte ist ebenfalls in Abbildung 129 dargestellt. Es handelt sich dabei um 2-Azabicyclo[5.3.0]decane, die sich chemosynthetisch von dem Secosteroid Cholecalciferol (Vitamin D₃) ableiten und auch als des-A,B-C-Azahomosteroide bezeichnet werden können.

Cholecalciferol bietet sich als Edukt an, da es als industrielles Produkt in beliebigen Mengen erhältlich ist, eine definierte Stereochemie besitzt, die der des »high energy intermediate« entspricht, und einfach zu 2-Azabicyclo[5.3.0]decanen umgesetzt werden kann.

Der Schlüsselschritt ist die Ozonolyse des Cholecalciferols, die nach anschließender Hydrolyse das Keton **6** ergibt. Dieses Keton wurde zumeist sofort weiter zum Oxim **7** umgesetzt, da ansonsten eine Epimerisierung an der angulären Position neben der Carbonylgruppe droht. Das Oxim **7** konnte nun zu Lactam **8** umgelagert (Hofmann-Umlagerung), mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) zum Amin **10** reduziert oder als Oximmesylat **9** für weitere Reaktionen aktiviert werden.

8. Zusammenfassung

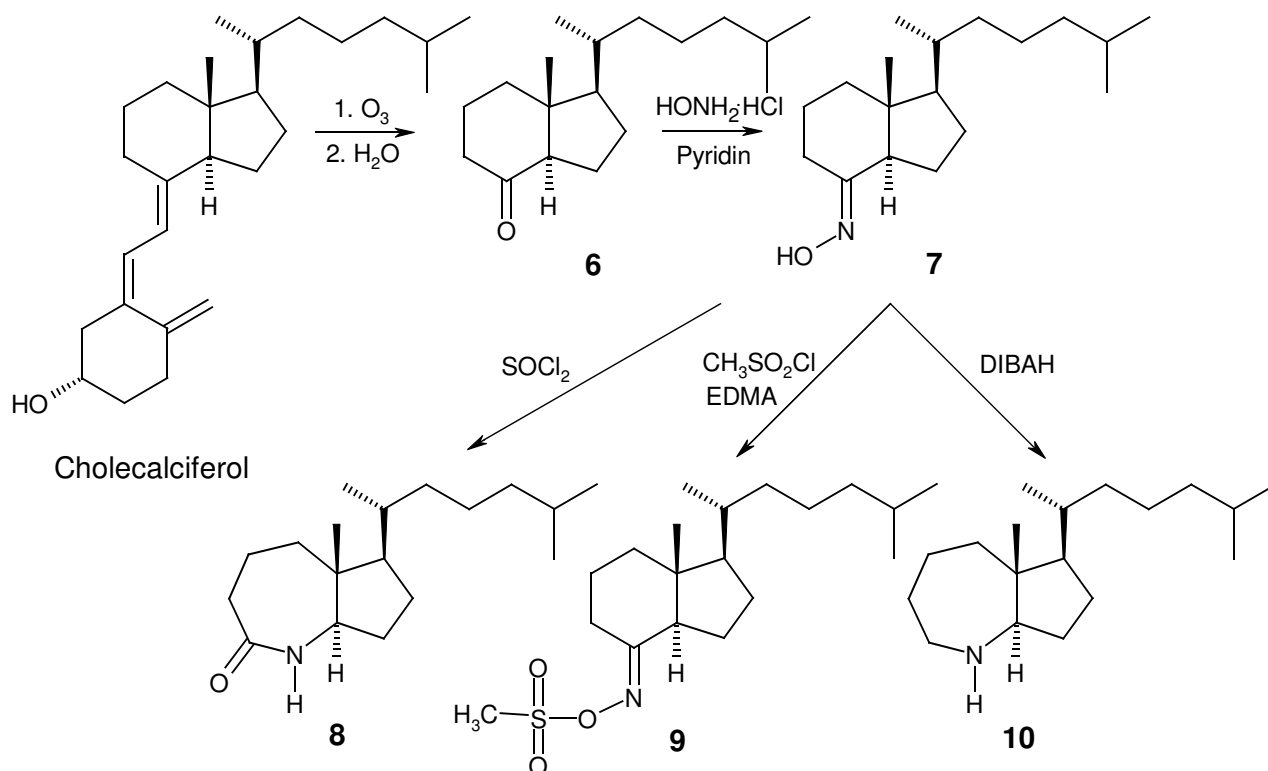


Abbildung 130: Grundlegende Schritte ausgehend von Vitamin D_3

Außerdem wurde versucht, die analogen Ergostan-Derivate aus Ergocalciferol (Vitamin D_2) herzustellen. Diese unterscheiden sich von den in Abbildung 129 abgebildeten Cholestan-Derivaten durch eine Doppelbindung und eine zusätzliche Methylgruppe in der Seitenkette und besitzen damit eine Seitenkette, die der Seitenkette des in Abbildung 129 dargestellten »high energy intermediate« noch ähnlicher ist.

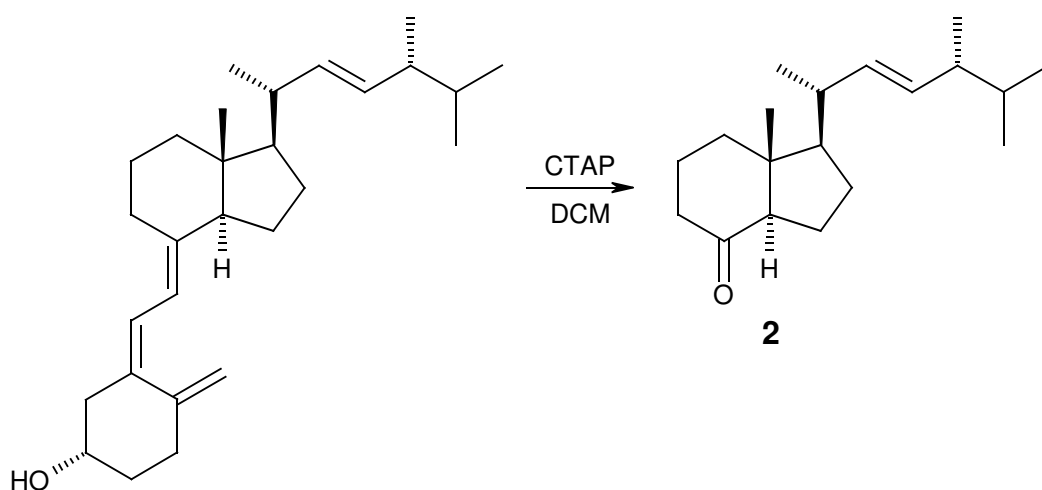


Abbildung 131: Die Spaltung von Vitamin D_2

Diese Richtung mußte jedoch aufgegeben werden, da die Spaltung des Ergocalciferols zum Keton **2** nur mit mäßigen Ausbeuten gelang. Durch die Doppelbindung in der Seitenkette verbietet sich nämlich die Ozonolyse als Spaltungsreaktion. Sie würde auch diese Doppelbindung oxidieren und zu einem unerwünschten Produkt führen. Es wurden diverse Möglichkeiten angewandt um die selektive Spaltung des konjugierten Doppelbindungssystems zu erreichen, aber auch die Optimierung der Methoden führte nicht zu Ausbeuten über 20% des Theoretischen. Die beste Ausbeute wurde durch die vorsichtige Oxidation mit Cetyltrimethylammoniumpermanganat (CTAP) erreicht.

Bereits das Amin **10** wies eine gute Hemmwirkung gegen verschiedene *Candida*- und *Saccharomyces*-Arten auf. Um diese Wirkung einerseits zu verbessern und andererseits die Struktur-Wirkungs-Beziehung (SAR) zu erforschen, sollten Derivate desamins **10** hergestellt und getestet werden, die entweder am Stickstoff (R^1) oder an der 3-Position (R^2 und/oder R^3) substituiert sind (s. Abbildung 129).

Die Herstellung von am Stickstoff substituierten Derivaten gelang relativ einfach durch die Umsetzung desamins **10** (oder dessen Anions) mit Alkylhalogeniden oder durch die reduktive Aminierung desamins **10** mit einer Carbonylverbindung und Natriumcyanoborhydrid.

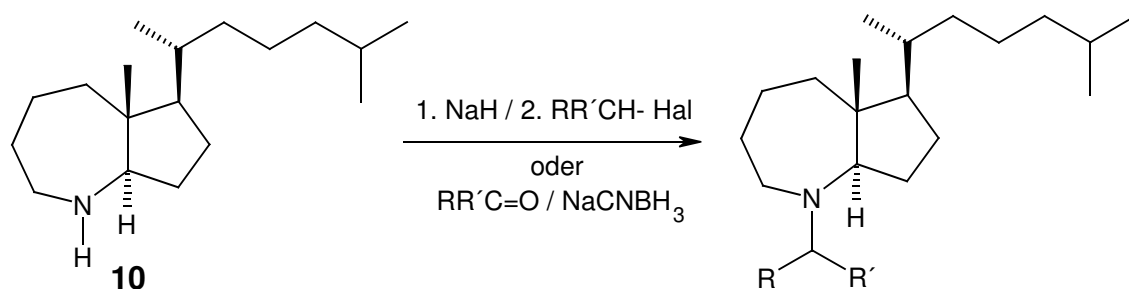


Abbildung 132: Wege zu N-substituierten 2-Azabicyclo[5.3.0]decanen

Auf diese Art wurden dreizehn N-substituierte 2-Azabicyclo[5.3.0]decane hergestellt. Die drei Derivate (Amide), bei denen der Stickstoff durch eine benachbarte Carbonylgruppe nicht mehr basisch ist, zeigten keine Wirkung auf das Pilzwachstum. Dies steht in Einklang mit den am Anfang dieses Kapitels beschriebenen theoretischen Überlegungen: Ohne unter physiologischen Bedingungen positiv geladenen Stickstoff kann das »high energy intermediate« nicht simuliert werden. Dieser Grundsatz bestätigte sich immer wieder, so sind z.B. auch das Lactam **8** und sein N-Ethyl-Derivat **14** nicht biologisch aktiv.

Leider konnten durch terminliche Probleme beim Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung in Jena, das die Testung der biologischen Wirkung durchführte, nicht alle N-substituierte 2-Azabicyclo[5.3.0]decane in ihrer Wirkung verglichen werden. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch bei allen Aminen dieser Klasse gute bis sehr gute Hemmwirkung auf das Pilzwachstum. Beim N-Ethylamin **74** und beim N-Allylamin **75** waren die Hemmwirkungen zum Teil deutlich besser als bei den kommerziellen Vergleichssubstanzen.

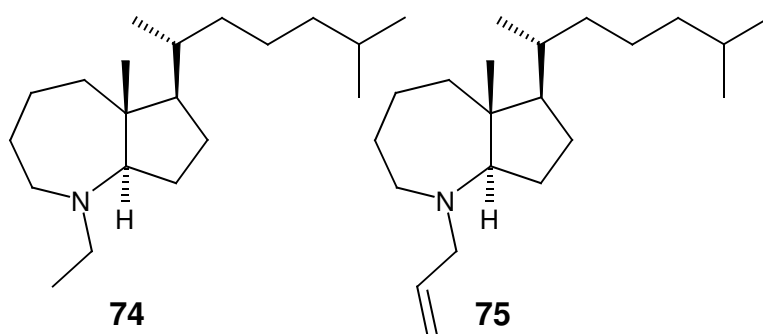


Abbildung 133: Die wirksamsten N-substituierten Amine

Die an der 3-Position (R^2 und/oder R^3 in Abbildung 129) substituierten 2-Azabicyclo[5.3.0]decane können in zwei Gruppen unterteilt werden: Zum einen die Amine, bei denen R^2 und/oder R^3 Kohlenwasserstoffreste sind, zum anderen die Amidine, die an der 3-Position mit Stickstoffderivaten substituiert sind.

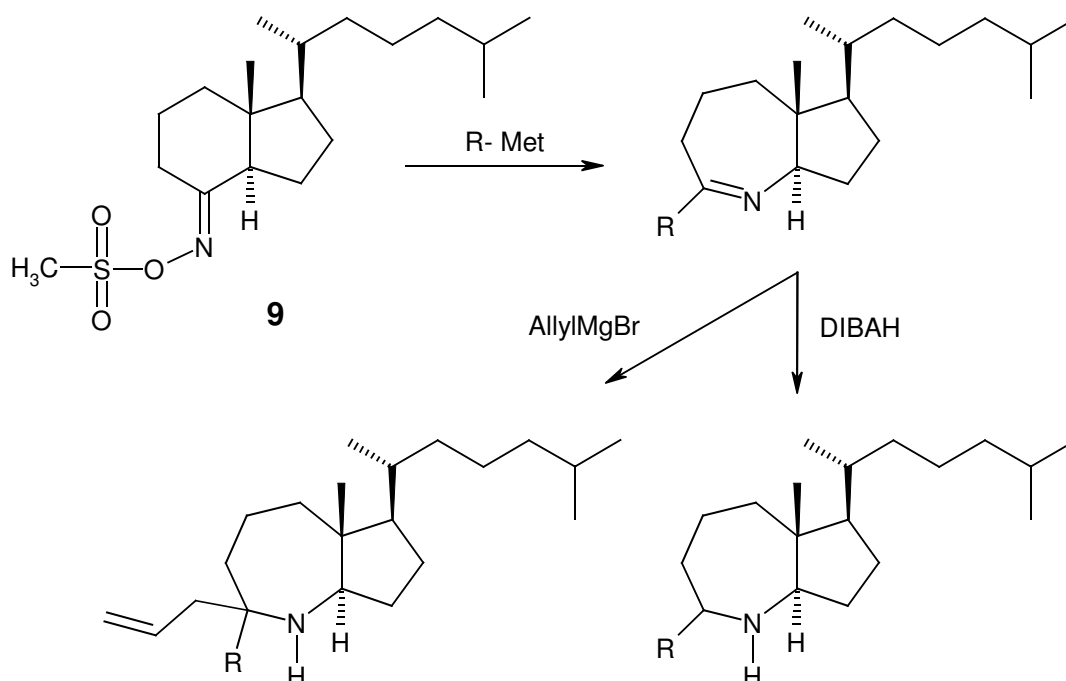


Abbildung 134: Die Yamamoto-Umlagerung und Folgereaktionen

Das als Mesylat aktivierte Oxim (**9**) wurde nach der Methode von *Yamamoto* mit Grignard-Reagenzien oder anderen metallorganischen Verbindungen zu substituierten Iminen

umgesetzt und diese *in situ* zu substituierten Aminen reduziert. Neben dieser Reduktion kann das Imin auch mit Allylmagnesiumbromid zu disubstituierten Aminen umgesetzt werden.

Insgesamt wurden auf diesem Weg zehn an der 3-Position substituierte 2-Azabicyclo[5.3.0]decane hergestellt. Die meisten von ihnen zeigten eine gute bis sehr gute Hemmwirkung auf das Pilzwachstum. Die beiden Substanzen mit der besten Wirkung waren das Homoallyl-Derivat **32** und das Cyclohexyl-Derivat **38**. Diese beiden Substanzen waren wiederum stärker wirksam als die kommerziellen Vergleichssubstanzen. Besonders interessant ist hierbei **38**: Durch den Cyclohexylrest kann ein weiterer Ring (der A-Ring) des »high energy intermediate« abgedeckt werden. Dies spricht (neben anderen Ergebnissen) für das Postulat, daß Substituenten die Wirkung der 2-Azabicyclo[5.3.0]decane fördern, wenn sie diese dem »high energy intermediate« stereo-chemisch ähnlicher machen.

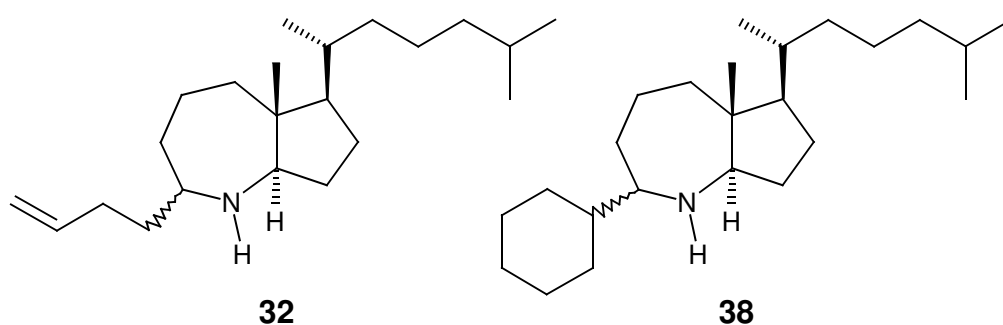


Abbildung 135: Die wirksamsten an der 3-Position substituierten Amine

Neben den bereits bekannten Umsetzungen von Oximmesylaten mit magnesium- und aluminiumorganischen Verbindungen, wurde die Yamamoto-Umlagerung im Zuge dieser Arbeit erstmals mit cerorganischen Reagenzien durchgeführt. Die Resultate waren den bereits bekannten vergleichbar.

Das Prinzip der Umsetzung des Oximmesylats **9** mit Aminen zu Amidin-Derivaten ist in Abbildung 136 dargestellt.

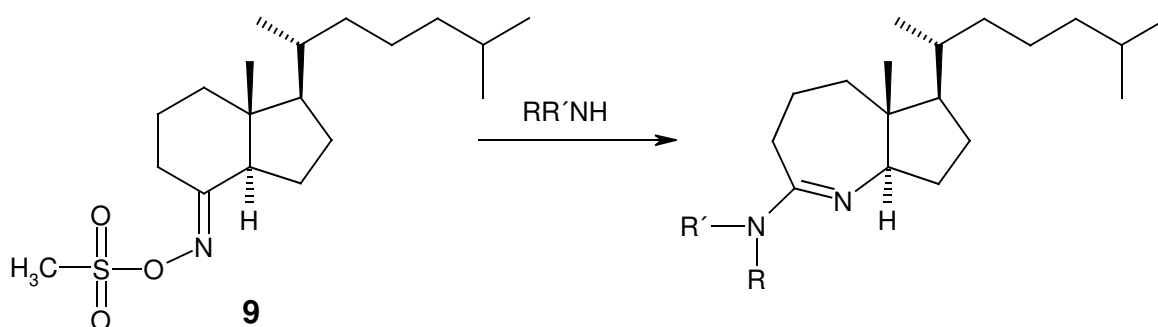


Abbildung 136: Die Synthese der Amidine

8. Zusammenfassung

Es wurden dreizehn Amidin-Derivate hergestellt. Die Wirkung auf das Pilzwachstum war von Derivat zu Derivat unterschiedlich und insgesamt schlechter als bei den bisher vorgestellten Gruppen. Am besten schnitten das 4-Chlorphenylamidin **58** und das Pyrrolidinamidin **60** ab. Aber auch sie waren um etwa den Faktor 50 weniger wirksam als die besten Substanzen dieser Arbeit.

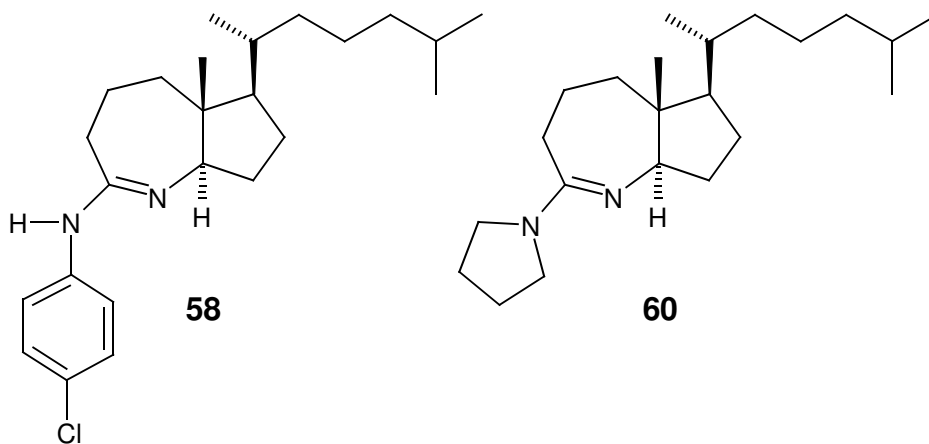


Abbildung 137: Die wirksamsten Amidine

Zum Teil wurden die Derivate der Amidin-Gruppe weiter umgesetzt oder andere Derivate auf ähnlichem Wege erzeugt. Dabei entstanden das Benzimidazol **67**, das Triazol **70** und das Tetrazol **72**. Von diesen zeigte lediglich das Benzimidazol **67** eine Hemmwirkung auf das Pilzwachstum, allerdings wirken sowohl diese Verbindung als auch das Triazol **70** zytostatisch bzw. zytotoxisch und wurden vom National Cancer Institute (NCI) in Bethesda/USA untersucht. Dabei zeigte sich zytostatische Aktivität ab Konzentrationen in der Größenordnung von 10^{-5} mol/l.

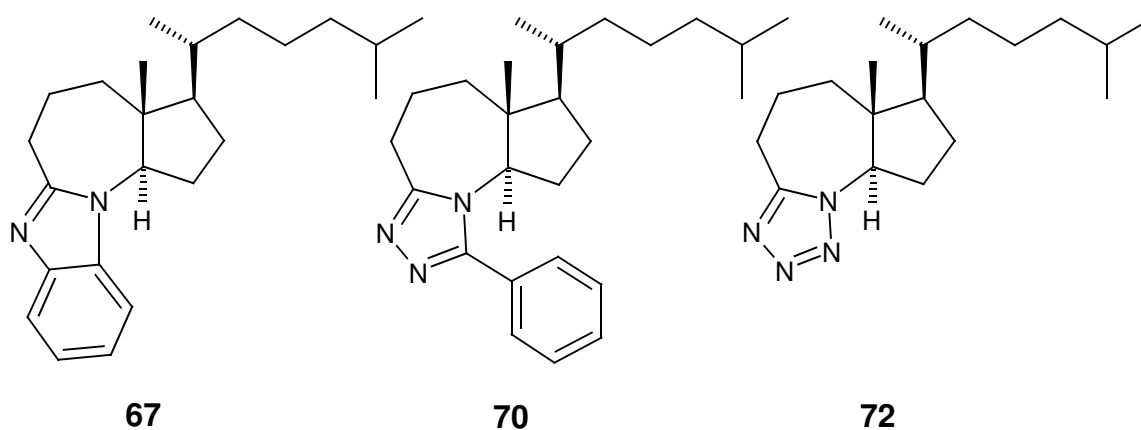


Abbildung 138: Untypische Amidine

Neben den bisher beschriebenen 2-Azabicyclo[5.3.0]decanen, konnten aus dem Keton **6** bzw. dem Oxim **7** Derivate des Cholestans hergestellt werden, bei denen sich der Stickstoff nicht an der »8«- sondern an der »7«-Position des Sterolgrundgerüsts befindet. Die drei Grundtypen dieser Klasse, die im Zuge dieser Arbeit hergestellt wurden, sind in Abbildung 139 wiedergegeben.

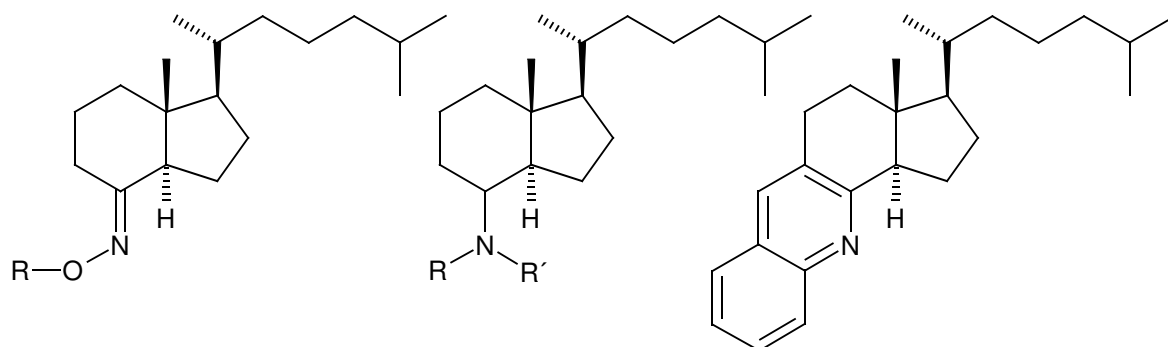


Abbildung 139: Grundtypen mit Stickstoff an der »7«-Position

Die Oximether sollten als Zwischenstufen für weitere Produkte dienen, allerdings verliefen die weiteren Umsetzungen wenig erfolgreich. Alle vier Oximether waren ebenso unwirksam wie das Oxim **7** selbst.

Von den 7-Amino-des-A,B-cholestan-Derivaten wurden ebenfalls vier Varianten hergestellt. Wider Erwarten zeigten alle eine Inhibition des Pilzwachstums. Die Hemmwirkung des Methylamino-des-A,B-cholestans (**47**) und des Isobutylamino-des-A,B-cholestans (**48**) waren sogar recht gut, nur etwa um den Faktor 10 schlechter als die besten in dieser Arbeit getesteten Substanzen. Es wird vermutet, daß diese Stoffe auf einer anderen Ebene in die Ergosterolbiosynthese eingreifen als die 2-Azabicyclo[5.3.0]decane, auch wenn dies mit Hilfe des verwendeten Testsystems nicht zu belegen ist.

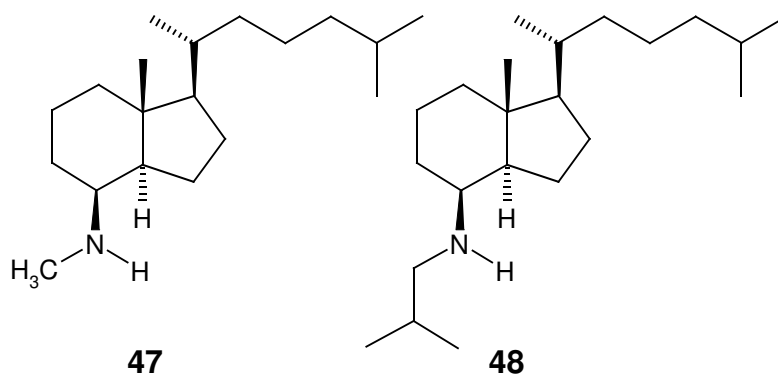


Abbildung 140: Wirksame Amino-des-AB-cholestan-Derivate

Das in Abbildung 139 dargestellte Chinolinderivat wurde mit Hilfe einer Friedländer-Kondensation aus dem Keton **6** und 2-Aminobenzaldehyd hergestellt. Es zeigt keine Hemmungswirkung auf das Pilzwachstum.

Das Ziel dieser Arbeit, antimykotisch wirksame Substanzen auf der Basis eines neuartigen Grundkörpers herzustellen, wurde erreicht. Wesentliche Postulate, die Struktur-Wirkungs-

8. Zusammenfassung

Beziehungen betreffend, konnten experimentell bestätigt werden. Die neuartigen Substanzen sind relativ einfach herzustellen und in ihrer Wirkung hochpotent. Neben der Anwendung bekannter Reaktionstypen auf neue Strukturen wurden auch neuartige Reaktionsabläufe untersucht. Durch die Herstellung untypischer Derivate wurde das Spektrum dieser Untersuchung weit über die 2-Azabicyclo[5.3.0]decane hinaus erweitert.

Diese Arbeit kann als Grundlage für weitere Untersuchungen dienen. Es sind viele weitere Derivate der gut zugänglichen Substanzen **6**, **7** und **8** (Keton, Oxim und Lactam) denkbar. So wäre es etwa erstrebenswert den Ring von der 3-Position zum Stickstoff hin zu schließen, was in dieser Arbeit trotz vielfältiger Bemühungen nicht gelang. Auch eine Optimierung der Wirkung durch die Variation der Substituenten konnte in der vorliegenden Arbeit nur ansatzweise erfolgen. Letztendlich wären biologische Untersuchungen wünschenswert, etwa zu der Frage, wo genau die Testsubstanzen in die Ergosterolbiosynthese eingreifen. Der Aufbau eines Testsystems zur Abklärung dieser Frage steht in unserer Arbeitsgruppe kurz vor der Vollendung, konnte aber für die hier beschriebenen Substanzen noch nicht genutzt werden. Des weiteren wäre es interessant zu erkunden, wie toxisch die vorgestellten Substanzen für Säuger sind und ob sie sich durch ihr gesamtes physikalisch-chemisches und pharmakologisches Profil als Arzneistoffe eignen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Es wurden handelsübliche Lösungsmittel verwendet. Die Reinigung und Trocknung erfolgte, falls erforderlich, nach Standardverfahren.

Feuchtigkeitsempfindliche Reagenzien wurden mittels Einmalspritzen über Septen zugegeben.

Als Inertgas diente Stickstoff in handelsüblicher Qualität ohne weitere Behandlung.

Die Angaben zur Ausbeute beziehen sich auf die durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie gereinigte Substanz.

Schmelzpunkte:

Büchi Schmelzpunktbestimmungsapparat 510, nicht korrigiert

Elementaranalysen:

CHN-Elementaranalysator Rapid (Fa. Heraeus)

Massenspektren:

Massenspektrometer Hewlett Packard 59827A; Elektronenstrahl-Ionisation mit 70 eV Anregungsenergie (EI) oder Chemische Ionisation mit Methan (CI)

IR-Spektren:

Perkin Elmer FT-IR Spectrometer PARAGON 1000; Öle wurden auf NaCl-Platten aufgetragen und als Filme, Feststoffe mit KBr verrieben und als Preßlinge vermessen.

NMR-Spektren:

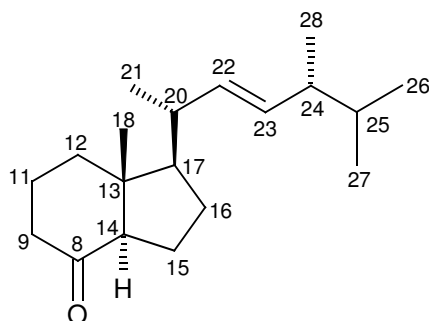
Kernresonanzspektrometer Joel JNM-GX 400 und JNM-ECP 400 (400 MHz), sowie Jeol JNM-ECP 500 (500 MHz); interner Standard: Tetramethylsilan

Flash-Säulenchromatographie:

Kieselgel 60, Korngröße 0,040-0,063 mm, Firma Merck; bei den angegebenen Mischungsverhältnissen handelt es sich um Volumenanteile

Grundmanns Keton 2

des-A,B-Ergostan-8-on



1,0 g (2,5 mmol) Vitamin D₂ werden in 25 ml DCM gelöst. Bei 0 °C werden mit einer Perfusion-Pumpe 12 g (30 mmol) CTAP, die in 300 ml DCM gelöst sind, zugetropft (50 ml/h). Nach dem Zutropfen werden 250 ml Diethylether zugegeben. Der Niederschlag (wahrscheinlich Cetyltrimethylammoniumhydroxid) wird abgesaugt. Das Filtrat wird zweimal für 5 min mit je 25 g Kieselgel gerührt. Dazwischen und danach wird das Kieselgel, an das sich dunkel gefärbte Nebenprodukte angelagert haben, abfiltriert. Die vereinigten Kieselgelphasen werden mit 100 ml einer Mischung aus Heptan und EtOAc (10:1) extrahiert. Der Extrakt wird mit dem Filtrat zusammengegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es bleibt ein gelbliches Öl, das mittels FSC gereinigt wird (Heptan / EtOAc 10:1).

Ausbeute: 136 mg (19,5%)

farbloses Öl

Elementaranalyse: C₁₉H₃₂O (276,47)

Ber.: C: 82,55 H: 11,67

Gef.: C: 79,60 H: 12,70

MS (70 eV):

m/z (%) = 278 (21); 277 (100, M⁺+1); 275 (73); 257 (27); 249 (68); 231 (35);
179 (28); 151 (33); 135 (26); 125 (91); 113 (28) (CI)

m/z (%) = 276 (5, M⁺); 249 (11); 231 (11); 179 (12); 169 (13); 161 (17); 151 (37);
150 (19); 149 (30); 147 (13); 135 (22); 133 (40); 124 (20); 123 (20); 111
(21); 109 (31); 107 (35); 98 (57); 95 (41); 81 (73); 69 (84); 55 (100) (EI)

IR (NaCl-Film): ν (cm⁻¹) = 2957, 2922, 2871, 1716, 1440, 1372, 971**¹H-NMR (CDCl₃)**

δ (ppm) = 5,21 (dq, J = 15,2 Hz, J = 7,7 Hz, 2 H, 22/23-H); 2,47 (dd, J = 11,2 Hz, J = 7,9 Hz, 1 H, 14-H); 1,27 - 2,29 (m); 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3 H, 28-H); 0,924 (d, J = 7,0 Hz, 3 H, 21-H); 0,84 (pseudo-t, J = 6,7 Hz, 6 H, 26/27-H); 0,66 (s, 3 H, 18-H)

^{13}C -NMR (CDCl_3)

δ (ppm) = 211,93 (C-8); 134,94 (C-22); 132,57 (C-23); 62,10 (C-14); 56,62 (C-17); 49,78 (C-13); 42,88 (C-24); 40,99 (C-9); 39,87 (C-20); 38,91 (C-12); 33,08 (C-25); 27,75 (C-16); 24,10 (C-11); 21,05 (C-21); 19,97/19,66 (C-26 und C-27); 19,09 (C-15); 17,61 (C-28); 12,74 (C-18)

Anmerkung: Bei der Interpretation der NMR-Spektren wurde die Steroid-Nummerierung zugrunde gelegt.

Cetyltrimethylammoniumpermanganat (CTAP)

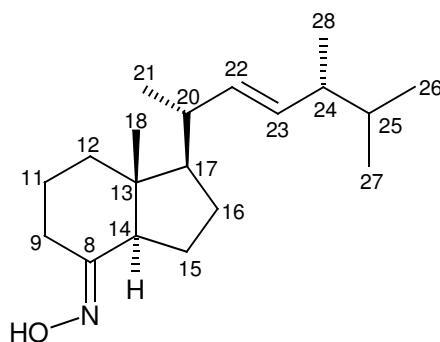
32,1 g (88,0 mmol) Cetyltrimethylammoniumbromid werden in 500 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung wird mit Hilfe eines Tropftrichters innerhalb von 40 min eine Lösung von 12,7 g (80,4 mmol) Kaliumpermanganat in 100 ml Wasser getropft. Es wird weitere 20 min bei RT gerührt. Dann wird abgenutscht und mit Wasser nachgewaschen bis das Waschwasser farblos bleibt. Der Rückstand wird im Exsikkator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 31,91 g (98,9%) tiefviolette, schmierige Nadeln
Das Produkt kann praktisch unbegrenzt im Kühlschrank gelagert werden

Grundmanns Oxim 3

des-A,B-Ergostan-8-onoxim

(8E)-Hydroxyimino-des-A,B-ergostan



0,14 g (0,49 mmol) Grundmanns Keton **2** werden in 3 ml wasserfreiem Pyridin gelöst. Es werden 0,13 g (1,9 mmol) fein verriebenes Hydroxylamin-HCl zugegeben und 19 h bei RT gerührt. Die Mischung wird in einen Scheidetrichter überführt und mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit je 10 ml EtOAc gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml gesättigter CuSO_4 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Es erfolgt Reinigung mittels FSC (Heptan / EtOAc 9:1).

Ausbeute: 0,12 g (83,9%)

farblose Kristalle

Smp.: 94 °C

Elementaranalyse: C₁₉H₃₃NO (291,48)

Ber.: C: 78,29 H: 11,41 N: 4,81

Gef.: C: 78,22 H: 11,80 N: 4,61

MS (70 eV):

m/z (%) = 293 (21); 292 (100, M⁺+1); 276 (25); 274 (15); 204 (40) (CI)

m/z (%) = 291 (4, M⁺); 276 (10); 274 (23); 248 (24); 232 (18); 166 (31); 148 (27); 133 (33); 123 (25); 107 (35); 83 (33); 69 (100); 55 (92) (EI)

IR (NaCl-Film): ν (cm⁻¹) = 3284, 2957, 2871, 1459, 1371, 1261, 972, 940, 861, 696

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 5,19 (q, J = 15,2 Hz, 1 H, 23-H); 5,17 (q, J = 15,2 Hz, 1 H, 22-H); 3,23 (m, 1 H, 9-H); 2,09 (dd, J = 11,5 Hz, J = 7,7 Hz, 1 H, 14-H); 2,01 (m, 2 H, 12-H und 20-H); 1,84 (sex, J = 6,5 Hz, 1 H, 24-H); 1,79 - 1,51 (m, 6 H, 9-H, 11-H (2 H), 15-H (2 H) und 16-H); 1,46 (sex, J = 6,7 Hz, 1 H, 25-H); 1,42 - 1,24 (m, 3 H, 12-H, 16-H und 17-H); 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, 21-H); 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3 H, 28-H); 0,83 (t, J = 6,6 Hz, 6 H, 26-H und 27-H); 0,67 (s, 3 H, 18-H)

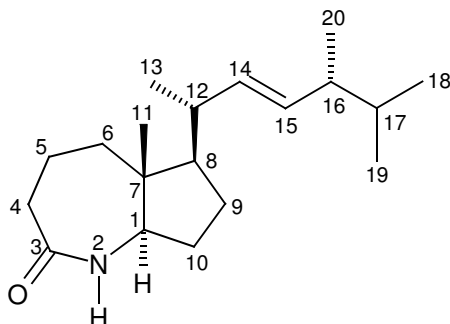
¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 160,61 (C-8); 135,23 (C-22); 132,34 (C-23); 55,87 (C-17); 54,17 (C-14); 46,42 (C-13); 42,85 (C-24); 40,19 (C-20); 39,22 (C-12); 33,11 (C-25); 28,11 (C-16); 23,80 (C-9); 21,86 (C-11); 21,11 (C-21); 20,73 (C-15); 20,00 und 19,69 (C-26 und C-27); 17,61 (C-28); 12,52 (C-18)

Anmerkung: Bei der Interpretation der NMR-Spektren wurde die Steroid-Nummerierung zugrunde gelegt.

Grundmanns Lactam 4

(1*R*,7*R*,8*R*)-7-Methyl-8-((1*R*,4*R*)-1,4,5-trimethylhex-2-*trans*-enyl)-2-azabicyclo[5.3.0]decan-3-on



69 mg (0,24 mmol) Grundmanns Oxim **3** werden in 1,4 ml Dioxan gelöst. Es werden zwei Tropfen frisch destilliertes Thionylchlorid zugegeben und 5 min bei RT gerührt. Dabei beobachtet man eine Gelbfärbung.

Danach werden 10 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 10 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phase werden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält ein gelbes Öl, das mittels FSC gereinigt wird (erst Heptan / EtOAc 9:1, dann DCM, dann DCM / EtOH 9:1).

Ausbeute: 47 mg (68,0 %)

farbloses Öl

Elementaranalyse: C₁₉H₃₃NO (291,49)

Ber.: C: 78,29 H: 11,41 N: 4,81

Gef.: C: 78,49 H: 11,28 N: 4,73

MS (70 eV):

m/z (%) = 293 (22); 292 (100, M⁺+1); 263 (4) (Cl)

m/z (%) = 291 (11, M⁺); 248 (12); 220 (29); 166 (18); 123 (15); 55 (100) (EI)

IR (NaCl-Film): ν (cm⁻¹) = 3214, 2966, 2924, 2870, 1676, 1614, 1450, 1417, 1366, 968

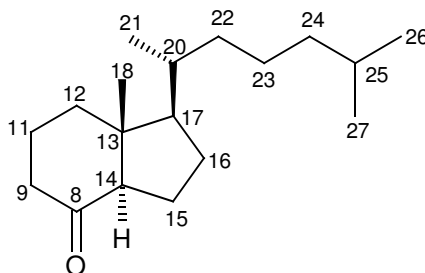
¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 5,25 (m, 2 H, 14-H und 15-H); 4,82 (s, 1 H, N-H); 3,58 (t, *J* = 9,7 Hz, 1 H, 1-H); 2,56 (dt, *J* = 12,4 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1 H, 4-H); 2,56 (dt, *J* = 12,4 Hz, *J* = 6,8 Hz, 1 H, 4-H); 2,18 (m, 2 H, 6-H und 12-H); 1,69 (m, 2 H, 10-H und 16-H); 1,48 (m, 7 H, 5-H (2 H), 8-H, 9-H (2 H), 10-H und 17-H,); 1,36 (dt, *J* = 13,2 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1 H, 6-H); 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H, C-16-CH₃); 0,93 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H, 13-H); 0,85 (dd, *J* = 6,8 Hz, *J* = 8,1 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂); 0,76 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 180,10 (C-3); 135,87 (C-14); 134,11 (C-15); 62,63 (C-1); 55,75 (C-8); 45,68 (C-7); 44,39 (C-16); 43,96 (C-6); 40,08 (C-12); 37,62 (C-4); 34,31 (C-17); 27,57 (C-10); 26,04 (C-9); 22,58 (C-16-CH₃); 20,51 und 20,14 (C-17-(CH₃)₂); 20,20 (C-5); 18,16 (C-13); 11,94 (C-11)

Windaus Keton 6
des-A,B-Cholestan-8-on



5,0 g (13 mmol) Vitamin D₃ werden in 100 ml Methanol gelöst. In einer Waschflasche mit Glasfritte wird diese Lösung auf -30 bis -40 °C gekühlt und unter ständigem Rühren (250 U/min) 30 min lang Ozon eingeleitet (Gasfluß: 60 l/h). Dabei wird darauf geachtet, daß die Temperatur nicht unter -45 °C fällt, da ansonsten Vitamin D₃ ausfällt, was die Ausbeute verschlechtert.

Die Lösung wird anschließend in einen 500 ml-Rundkolben überführt, mit 50 ml Wasser versetzt und bei verringertem Druck auf ca. 80 ml eingeeengt. Da sich in dem Gemisch Peroxide befinden darf niemals zur Trockne eingeeengt werden.

Die resultierende Lösung wird dreimal mit je 100 ml Pentan ausgeschüttelt. Die vereinigten Pentanphasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man 2 bis 5 g eines trüben Öls. Dieses Öl kann direkt zur Herstellung des Oxims verwendet werden. Dies sollte sofort geschehen, da das Keton **6** sehr wenig (epimeren-)stabil ist und zum 14 β -Keton **20** umlagert.

Das reine Keton kann mittels FSC gewonnen werden (Heptan / EtOAc 10:1).

Rohausbeute: 3,4 g (99,1%)

farbloses Öl

Elementaranalyse: C₁₈H₃₂O (264,45)

Ber.: C: 81,81 H: 12,12

Gef.: C: 81,81 H: 12,13

MS (70 eV):

m/z (%) = 266 (19); 265 (100, M⁺+1); 247 (95) (CI)

m/z (%) = 264 (13, M⁺); 221 (10); 111 (39); 55 (100) (EI)

IR (NaCl-Film): ν (cm⁻¹) = 2955, 2870, 1716, 1468, 1383

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 2,38 (dd, $J = 11,7$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1 H, 14-H); 2,19 (m, 2 H, 9-H); 2,06 (m, 1 H, 12-H); 1,90 (m, 3 H, 15-H (1 H) und 11-H (2 H)); 1,64 (m, 1 H, 16-H); 1,56 - 1,18 (m, 8 H, 12-H, 15-H, 16-H, 17-H, 20-H, 22-H, 24-H und 25-H); 1,14 - 0,95 (m, 4 H, 22-H, 23-H (2 H) und 24-H); 0,88 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H, 21-H); 0,80 (dd, $J = 6,6$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 6 H, 26-H und 27-H); 0,57 (s, 3 H, 18-H)

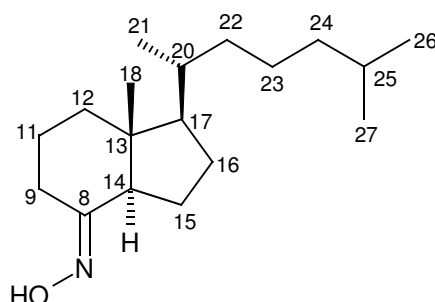
¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 211,90 (C-8); 62,02 (C-14); 56,80 (C-17); 49,91 (C-13); 40,96 (C-9); 39,43 (C-24); 39,04 (C-12); 36,01 (C-22); 35,50 (C-20); 27,98 (C-25); 27,50 (C-15); 24,06 (C-11); 23,80 (C-23); 22,75 und 22,51 (C-26 und C-27); 19,09 (C-16); 18,74 (C-21); 12,48 (C-18)

Anmerkung: Bei der Interpretation der NMR-Spektren wurde die Steroid-Nummerierung zugrunde gelegt.

Windaus Oxim 7

des-A,B-Cholestan-8-onoxim
(8E)-Hydroxyimino-des-A,B-cholestan



Das bei der Ozonisierung und Hydrolyse von Vitamin D₃ erhaltene Öl (ca. 13 mmol Keton **6**) wird in 80 ml DCM gelöst. Nach der Zugabe von 20 ml EDMA und 2,0 g (28,8 mmol, 2,2 Äq.) fein verriebenem Hydroxylamin-HCl wird 18 - 22 h lang bei RT gerührt. Dabei scheidet sich weißes, flockiges EDMA-HCl ab.

Die Mischung wird in einen Scheidetrichter überführt und mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und die Wasserphase zweimal mit je 50 ml DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über wenig MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält ein farbloses Öl. Durch Umkristallisieren aus MeOH erhält man farblose Kristalle.

Ausbeute: 2,49 g (68,5%, bezogen auf Vitamin D₃)

farblose Kristalle
Smp.: 97 °C

Elementaranalyse: C₁₈H₃₃NO (279,47)

Ber.: C: 77,36 H: 11,90 N: 5,01

Gef.: C: 77,41 H: 11,62 N: 4,96

MS (70 eV):

m/z (%) = 280 (7, M⁺+1); 265 (21); 264 (100); 262 (45); 248 (17); 123 (14) (CI)

m/z (%) = 263 (12); 249 (13); 248 (62); 220 (22); 178 (13); 150 (27); 124 (43); 123 (100); 110 (28); 81 (19); 69 (22); 57 (30); 55 (28) (EI)

IR (NaCl-Film): ν (cm⁻¹) = 3276, 2953, 2868, 1467, 1382, 975, 938, 860, 697

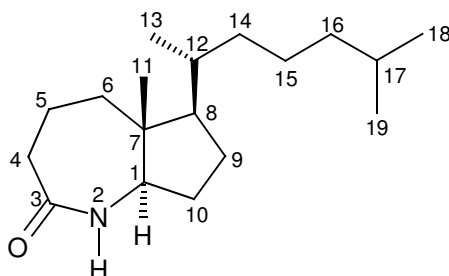
¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 3,26 (m, 2 H, 9-H); 2,09 (dd, J = 11,1 Hz, J = 8,0 Hz, 1 H, 14-H); 2,04 (m, 1 H, 12-H); 1,91 (m, 1 H, 16-H); 1,82 - 1,58 (m, 5 H, 9-H, 11-H (2 H) und 15-H (2 H)); 1,52 (hept, J = 6,6 Hz, 1 H, 25-H); 1,42 - 1,22 (m, 6 H, 12-H, 16-H, 17-H, 20-H, 22-H und 23-H); 1,21 - 0,98 (m, 3 H, 23-H und 24-H (2 H)); 1,02 (m, 1 H, 22-H); 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H, 21-H); 0,87 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz, 6 H, 26-H und 27-H); 0,65 (s, 3 H, 18-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 160,59 (C-8); 56,05 (C-17); 54,13 (C-14); 46,54 (C-13); 39,53 (C-24); 39,39 (C-12); 36,16 (C-22); 35,98 (C-20); 28,08 (C-25); 28,02 (C-16); 23,89 (C-9 und C-23); 22,88 und 22,62 (C-26 und C-27); 21,88 (C-11); 20,79 (C-15); 18,87 (C-21); 12,33 (C-18)

Anmerkung: Bei der Interpretation der NMR-Spektren wurde die Steroid-Nummerierung zugrunde gelegt. Für die Ozonolyse / Oximierung befindet sich eine detaillierte Arbeitsvorschrift (SOP) in Anhang A.

Windaus Lactam 8(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan-3-on

0,23 g (0,82 mmol) Windaus Oxim **7** werden in 14,5 ml Dioxan gelöst. Es werden zwei Tropfen frisch destilliertes Thionylchlorid zugegeben und 5 min bei RT gerührt. Dabei beobachtet man eine Gelbfärbung, die langsam nach rot übergeht.

Es werden 10 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 10 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält ein gelbes Öl, das mittels FSC gereinigt wird (erst Heptan / EtOAc 9:1, dann DCM, dann DCM / EtOH 9:1).

Ausbeute: 0,17 g (75,0 %)

farblose Kristalle
Smp.: 65 °C

Elementaranalyse: C₁₈H₃₃NO (279,47)

Ber.: C: 77,36 H: 11,90 N: 5,01

Gef.: C: 77,53 H: 11,95 N: 5,05

MS (70 eV):

m/z (%) = 281 (20); 280 (100, M⁺+1); 251 (4); 166 (2) (CI)

m/z (%) = 280 (8); 279 (13, M⁺); 252 (16); 251 (76); 236 (16); 208 (38); 180 (13); 167 (22); 166 (100); 149 (41); 138 (58); 110 (80); 97 (79) (EI)

IR (NaCl-Film): ν (cm⁻¹) = 3218, 3086, 2954, 2870, 1669, 1468, 1408, 1383, 1342, 1223, 978, 822, 526

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 6,26 (s, 1 H, N-H); 3,48 (hex, *J* = 4,8 Hz, 1 H, 1-H); 2,44 (m, 2 H, 4-H); 2,18 (dt, *J* = 13,6 Hz, *J* = 3,5 Hz, 1 H, 6-H); 1,98 (m, 1 H, 10-H); 1,82 (m, 1 H, 9-H); 1,58 (m, 2 H, 5-H); 1,52 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1 H, 17-H); 1,44 - 1,22 (m, 7 H, 6-H, 8-H, 9-H, 10-H, 12-H, 14-H und 15-H); 1,14 (m, 3 H, 15-H und 16-H (2 H)); 1,02 (m, 1 H, 14-H); 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,87 (dd, *J* = 6,8 Hz, *J* = 1,6 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂); 0,76 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 177,50 (C-3); 61,56 (C-1); 54,50 (C-8); 44,70 (C-7); 43,05 (C-6); 39,35 (C-16); 37,09 (C-4); 35,42 (C-14); 34,77 (C-12); 27,90 (C-17); 27,51 (C-10); 25,25 (C-9); 24,00 (C-15); 22,67 und 22,46 (C-17-(CH₃)₂); 19,58 (C-13); 19,30 (C-5); 10,91 (C-11)

Windaus Oximmesylat 9

des-A,B-Cholestan-8-on-oximmesylat
(8E)-Hydroxyimino-des-A,B-cholestanyl-methansulfonat

0,84 g (3,0 mmol) Windaus Oxim **7** werden zusammen mit einem kleinen Rührfisch in einen 25 ml-Weithalskolben gegeben. Der Kolbeninhalt wird einige h am Hochvakuum getrocknet. Der Kolben wird mit einem Gummiseptum verschlossen und mit Stickstoff gespült. Nach der Zugabe von 6 ml wasserfreies DCM sowie 0,4 ml (3,6 mmol) wasserfreies EDMA werden bei -20°C 0,26 ml (3,3 mmol) Methansulfonylchlorid zugetropft. Es wird 15 min bei -20°C gerührt. Dabei tritt eine Trübung auf. Die Reaktionsmischung wird in einem Scheidetrichter in 5 ml eiskaltes Wasser eingegossen. Der Kolben wird dreimal mit je 2 ml DCM nachgewaschen. Es wird ausgeschüttelt, getrennt und die wässrige Phase mit 5 ml DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über wenig MgSO₄ getrocknet und durch Watte in einen 50 ml-Rundkolben filtriert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 5 ml DCM gewaschen. Diese DCM-Phase wird wie oben behandelt und mit der anderen vereinigt. Es wird unter Vakuum eingeeengt. Dabei ist darauf zu achten, daß die Temperatur des Kolbeninhalts unter 20°C bleibt. Der Kolben wird zur Trocknung ca. 30 min ans Hochvakuum gehängt. Das erhaltene gelbliche Öl muß sofort weiterverarbeitet werden.

Ausbeute: ca. 98 % gelbliches Öl
CAVE! Die Substanz neigt schon bei RT zu Zersetzung unter heftiger Rauchentwicklung

Elementaranalyse: aus Stabilitätsgründen nicht möglich (C₁₉H₃₅NO₃S (357,56))

MS (70 eV):

m/z (%) = 308 (10); 280 (100, Oxim+1); 264 (10); 112 (30); 96 (100)
(CI/Schubstange)

m/z (%) = 251 (30); 208 (20); 166 (50); 95 (55); 80 (100) (EI/Schubstange)

IR (NaCl-Film): ν (cm⁻¹) = 3226; 2953; 2868; 1638; 1323; 1162, 795, 526

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 3,14 (m, 1 H, 9-H); 3,14 (s, 3 H, Sulfon-CH₃); 2,22 (dd, J = 11,8 Hz, J = 7,0 Hz, 1 H, 14-H); 2,06 (m, 1 H, 12-H); 1,85 (m, 1 H, 15-H); 1,84 - 1,58 (m, 4 H, 11-H, 16-H und 23-H); 1,52 (hept, J = 6,6 Hz, 1 H, 25-H); 1,44 - 1,22 (m, 6 H, 15-H, 17-H, 20-H, 22-H und 24-H); 1,21 - 0,98 (m, 3 H, 12-H, 22-H und 23-H); 0,93 (d, J = 5,9 Hz, 3 H, 21-H); 0,87 (dd, J = 6,5 Hz, J = 1,8 Hz, 6 H, 26-H und 27-H); 0,67 (s, 3 H, 18-H)

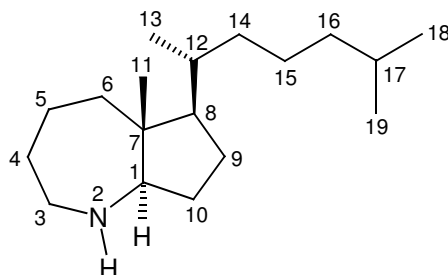
¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 170,41 (C-8); 55,82 (C-17); 54,28 (C-14); 47,51 (C-13); 39,37 (C-24); 38,68 (C-12); 36,18 (Sulfon-CH₃); 35,94 (C-22); 35,72 (C-20); 27,94 (C-25); 27,69 (C-15); 26,28 (C-9); 23,71 (C-23); 22,74 und 22,49 (C-26 und C-27); 22,12 (C-11); 20,12 (C-16); 18,69 (C-21); 12,16 (C-18)

Anmerkung: Bei der Interpretation der NMR-Spektren wurde die Steroid-Nummerierung zugrunde gelegt. Für die Mesylierung befindet sich eine detaillierte Arbeitsvorschrift (SOP) in Anhang A.

Amin 10 aus Oxim 7

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan



1,7 g (6,0 mmol) Oxim **7** werden in einem 250 ml-Rundkolben in 20 ml wasserfreiem DCM gelöst. Bei 0°C werden langsam 15 ml (15 mmol) einer 1 M-Lösung von DIBAL in Cyclohexan zugetropft (Perfusor: 20 ml/h). Es wird 1 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren werden nach und nach 50 ml DCM, 1,5 g NaF und 1 ml Wasser zugegeben. Die Suspension wird noch 30 min bei RT gerührt. Dann werden 5 g Kieselgel zugegeben und einrotiert. Die erhaltene Mischung wird mittels FSC gereinigt (erst Heptan / EtOAc 9:1, danach Heptan / EDMA 20:1).

Ausbeute: 845 mg (53,1%)

farbloses Öl

daneben wurden 0,74 g (44%) des Edukts zurückgewonnen

Elementaranalyse: C₁₈H₃₈N (265,49)

Ber.: C: 81,44 H: 13,29 N: 5,28

Gef.: C: 80,90 H: 13,40 N: 4,87

MS (70 eV):

m/z (%) = 267 (21); 266 (100, M⁺+1); 264 (23); 250 (7); 125 (20); 99 (18) (CI)

m/z (%) = 265 (18, M⁺); 264 (14); 250 (40); 180 (32); 152 (100); 126 (85); 110 (67) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2953, 2869, 2788, 1738, 1652, 1468, 1456, 1382, 1366, 1157, 997, 976, 937, 861

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 2,91 (m, 3 H, 1-H und 3-H (2 H)); 2,15 (N-H); 1,94 - 1,04 (m); 0,98 (m, 1 H, 14-H); 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3 H, 13-H); 0,86 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,7 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂); 0,75 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 65,61 (C-1); 54,89 (C-8); 47,35 (C-3); 46,88 (C-7); 42,24 (C-6); 39,46 (C-16); 35,39 (C-14); 35,24 (C-12); 29,68 (C-4); 29,33 (C-10); 27,96 (C-17); 25,65 (C-9); 24,20 (C-5); 24,12 (C-15); 22,73 und 22,51 (C-17-(CH₃)₂); 19,56 (C-13); 12,88 (C-11)

Amin 10 aus Lactam 8

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

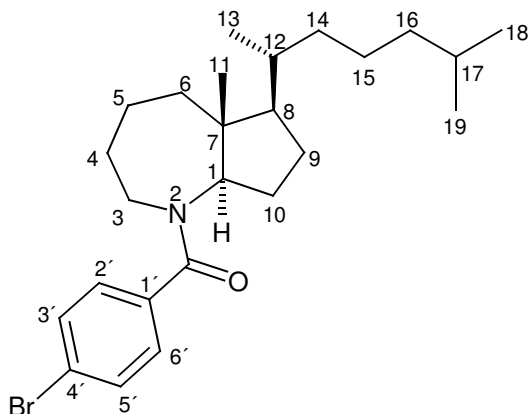
2,2 g (7,9 mmol) rohen Lactams **8** werden in einem 250 ml-Rundkolben in 10 ml wasserfreiem DCM gelöst. Bei 0°C werden langsam 24 ml (24 mmol) einer 1 M-Lösung von DIBAL in Cyclohexan zugetropft (Perfusor: 50 ml/h) und 1 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren werden nach und nach 50 ml DCM, 3 g NaF und 1 ml Wasser zugegeben. Die Suspension wird 30 min bei RT gerührt, dann abgesaugt und mit DCM nachgewaschen. Nach Einrotieren wird das erhaltene gelbe Öl mittels FSC gereinigt (Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 437 mg (20,9%)

farbloses Öl

4-Brombenzamid 11

(1*R*,7*R*,8*R*)-*N*-(4-Brombenzoyl)-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan



Zu 0,20 g (0,74 mmol) Amin **10**, die in 10 ml Diisopropylether gelöst sind, werden 325 mg (1,5 mmol) 4-Brombenzoylchlorid gegeben. Es wird 18 h bei RT gerührt. Danach wird ein NaOH-Plätzchen zugegeben und 4½ h bei 80 °C unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird in 50%ige Na₂CO₃-Lösung eingegossen und zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Die erhaltenen 286 mg orangefarbener Masse werden aus MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 121 mg (36,5 %)

farblose Kristalle
Smp.: 83 °C

Elementaranalyse: C₂₅H₃₈NOBr (448,49)

Ber.: C: 66,95 H: 8,54 N: 3,12

Gef.: C: 66,95 H: 8,49 N: 2,49

MS (70 eV):

m/z (%) = 451 (26); 450 (100, M⁺+1, ⁸¹Br); 449 (34); 448 (100, M⁺+1, ⁷⁹Br); 346 (10); 264 (15) (Cl)

m/z (%) = 449 (27, M⁺, ⁸¹Br); 448 (22); 447 (27, M⁺, ⁷⁹Br); 446 (18); 434 (31); 432 (30); 336 (44); 334 (43); 185 (97); 182 (100); 135 (32); 81 (28); 55 (29) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2952, 2868, 1786, 1721, 1639, 1589, 1456, 1365, 1272, 1174, 1069, 1012, 837, 756, 738

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 7,50 (dt, $J = 8,1$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 2 H, 3'-H und 5'-H); 7,24 (dt, $J = 8,5$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 2 H, 2'-H und 6'-H); 3,47 (t, $J = 9,6$ Hz, 1 H, 1-H), 3,36 (m, 2 H, 3-H); 2,69 (dq, $J = 11,6$ Hz, $J = 4,6$ Hz, 1 H, 10-H); 2,02 - 1,00 (m); 1,01 (s, 3 H, 11-H); 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H, 13-H); 0,87 (dd, $J = 6,8$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 171,82 (C=O); 138,05 (C-1'); 131,60 (C-3' und C-5'); 128,37 (C-2' und C-6'); 123,11 (C-4'); 68,40 (C-1); 53,74 (C-8); 51,43 (C-3); 47,94 (C-7); 42,84 (C-6); 39,54 (C-16); 35,44 (C-14); 34,62 (C-12); 29,40 (C-4); 28,07 (C-17); 26,15 (C-9); 24,28 (C-15); 23,10 (C-10); 22,87 und 22,66 (C-17-(CH₃)₂); 22,61 (C-5); 19,98 (C-13); 15,61 (C-11)

4-Chlorbenzamid 12

(1*R*,7*R*,8*R*)-*N*-(4-Chlorbenzoyl)-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

0,30 g (1,14 mmol) Amin **10** werden in 10 ml Diisopropylether gelöst. Es werden 0,29 ml (2,28 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid und 0,16 g (2,3 mmol) Natriumacetat zugegeben und 1½ h bei RT gerührt. Dabei entsteht eine weiße Suspension. Die Mischung wird in 50%ige Na₂CO₃-Lösung eingegossen und zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Die erhaltenen 286 mg orangefarbene Masse wird mittels FSC gereinigt (Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 80 mg (17,4 %)

farblose Kristalle
Smp.: 98 °C

Elementaranalyse: C₂₅H₃₈NOCl (404,04)

Ber.: C: 74,33 H: 9,48 N: 3,47 Cl: 8,78

Gef.: C: 74,13 H: 9,64 N: 3,31 Cl: 8,38

MS (70 eV):

m/z (%) = 407 (8); 406 (32, M⁺+1, ³⁷Cl); 405 (27); 404 (100, M⁺+1, ³⁵Cl); 138 (14) (Cl)

m/z (%) = 405 (8, M⁺, ³⁷Cl); 404 (12); 403 (22, M⁺, ³⁵Cl); 402 (14); 388 (26); 318 (12); 290 (36); 336 (44); 141 (34); 139 (100); 55 (28) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2952, 2924, 2868, 1776, 1730, 1682, 1627, 1591, 1437, 1282, 1203, 1172, 1091, 1015, 876, 847, 760, 722

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 7,34 (m, 2 H, 3'-H und 5'-H); 7,29 (m, 2 H, 2'-H und 6'-H); 3,47 (t, *J* = 9,5 Hz, 1 H, 1-H), 3,37 (m, 2 H, 3-H); 2,68 (dq, *J* = 11,9 Hz, *J* = 4,5 Hz, 1 H, 10-H); 2,02 - 1,72 (m, 4 H, 4-H, 6-H, 9-H und 10-H); 1,68 - 1,02 (m); 1,01 (s, 3 H, 11-H); 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H, 13-H); 0,87 (dd, *J* = 6,8 Hz, *J* = 1,6 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 171,81 (C=O); 137,57 (C-1'); 134,90 (C-4'); 128,64 (C-3' und C-5'); 128,16 (C-2' und C-6'); 68,38 (C-1); 53,75 (C-8); 51,45 (C-3); 47,93 (C-7); 42,85 (C-6); 39,54 (C-16); 35,44 (C-14); 34,61 (C-12); 29,41 (C-4); 28,07 (C-17); 26,14 (C-9); 24,28 (C-15); 23,12 (C-10); 22,87 und 22,66 (C-17-(CH₃)₂); 22,58 (C-5); 19,99 (C-13); 15,61 (C-11)

BOC-Amin 13

(1*R*,7*R*,8*R*)-*N*-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-

azabicyclo[5.3.0]decan

0,25 mg (0,95 mmol) Amin **10** werden in 4 ml wasserfreiem DCM gelöst. Unter Stickstoff werden 35 mg (0,29 mmol) DMAP, sowie 0,1 ml (1 mmol) EDMA zugegeben. Es wird 24 h bei RT gerührt. Die Mischung wird mit Et₂O verdünnt und mit verdünnter wässriger Salzsäure, gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Die erhaltenen 377 mg gelben Öls werden mittels FSC gereinigt (Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 258 mg (74,3%)

gelbes Öl

Elementaranalyse: C₂₃H₄₃N (365,60)

Ber.: C: 75,56 H: 11,86 N: 3,83

Gef.: C: 75,49 H: 11,55 N: 3,83

MS (70 eV):

m/z (%) = 366 (5, M⁺+1); 324 (7); 311 (20); 310 (100, M-Butyl); 292 (10, M-Butoxy); 266 (11, M-BOC) (CI)

m/z (%) = 309 (14); 294 (7); 292 (8); 278 (5); 264 (12); 196 (45); 154 (39); 135 (25); 57 (100) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2953, 2869, 1698, 1469, 1365, 1337, 1252, 1159, 938, 768

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 3,79 (dt, J = 13,7 Hz, J = 7,1 Hz, 1 H, 3-H), 3,19 (t, J = 9,7 Hz, 1 H, 1-H); 3,02 (dt, J = 13,7 Hz, J = 5,1 Hz, 1 H, 3-H); 1,94 - 0,96 (m); 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3 H, 13-H); 0,84 (dd, J = 6,6 Hz, J = 0,8 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂), 0,82 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 158,53 und 152,21 (C=O); 81,04 und 79,04 (C_q im tBu-Rest); 66,87 (C-1); 53,70 (C-8); 46,91 (C-3); 47,62 (C-7); 43,09 (C-6); 39,51 (C-16); 35,43 (C-14); 34,70 (C-12); 31,30 und 29,04 (C-4 und C-5); 28,58 und 27,89 (dreimal C-Methyl im tBu-Rest); 28,02 (C-17); 26,39 (C-9); 24,11 (C-15); 22,70 (C-10); 22,80 und 22,58 (C-17-(CH₃)₂); 19,69 (C-13); 15,21 (C-11)

N-Ethyllactam 14

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-2-ethyl-7-methyl-
2-azabicyclo[5.3.0]decan-3-on

0,37 g (1,3 mmol) Windaus Lactam **8** werden in 2 ml DCM gelöst. Bei RT wird vorsichtig eine Lösung von 0,28 g (1,5 mmol) Triethyloxoniumtetrafluoroborat in 2 ml DCM zugegeben und 26 h bei RT gerührt. Es werden 10 ml 50%ige Na₂CO₃-Lösung zugegeben und zweimal mit je 10 ml DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Man erhält ein gelbes Öl, das mittels FSC gereinigt wird (Heptan / EDMA 20:1).

Ausbeute: 121 mg (29,8 %)

gelbes Öl

daneben werden 62 mg eines anderen Produkts isoliert.

Elementaranalyse: C₂₀H₃₇NO (307,52)

Ber.: C: 78,12 H: 12,13 N: 4,55

Gef.: C: 77,67 H: 11,90 N: 4,39

MS (70 eV):

m/z (%) = 309 (22); 308 (100, M⁺+1); 306 (21); 262 (19) (Cl)

m/z (%) = 307 (11, M⁺); 279 (20); 278 (100, M⁺-Ethyl); 166 (16); 55 (16) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2955, 2870, 1671, 1468, 1445, 1370, 1337, 1256, 1203, 1191, 1058, 1030, 843

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 4,01 (ddq, *J* = 34,3 Hz, *J* = 10,7 Hz, *J* = 7,1 Hz, 2 H, 1'-H); 3,43 (t, *J* = 9,6 Hz, 1 H, 1-H); 2,44 (m, 1 H, 4-H); 2,26 (m, 1 H, 4-H); 2,14 (dt, *J* = 13,4 Hz, *J* = 3,1 Hz, 1 H, 6-H); 1,93 (m, 1 H, 10-H); 1,75 (m, 2 H, 9-H und 10-H); 1,56 - 1,21 (m, 10 H, 5-H (2 H), 6-H, 8-H, 9-H, 12-H, 14-H, 15-H (2 H) und 17-H); 1,24 (t, *J* = 10,6 Hz, 3 H, 2'-H); 1,13 (m, 2 H, 16-H (2 H)); 1,02 (m, 1 H, 14-H); 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,87 (dd, *J* = 6,8 Hz, *J* = 1,6 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂); 0,68 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 166,11 (C-3); 66,65 (C-1); 60,42 (C-1'); 55,82 (C-8); 44,30 (C-7); 43,93 (C-6); 39,52 (C-16); 35,53 (C-14); 34,51 (C-12); 32,51 (C-4); 30,90 (C-10); 28,01 (C-17); 25,56 (C-9); 24,33 (C-15); 22,77 und 22,57 (C-17-(CH₃)₂); 20,09 (C-13); 19,12 (C-5); 14,31 (C-2'); 11,50 (C-11)

N-Methylamin 15(1*R*,7*R*,8*R*)-2,7-Dimethyl-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-2-azabicyclo[5.3.0]decan

635 mg (1,00 mmol) Amin **10** werden in 5 ml Methanol gelöst. Mit Hilfe von methanolischer HCl wird der pH-Wert auf ca. 2 abgesenkt. Es werden 0,2 ml 36,5%ige wässrige Formaldehyd-Lösung, sowie 0,19 g (3,0 mmol) NaCNBH₄ zugegeben und 22 h bei RT gerührt. Danach wird einrotiert und die erhaltene Masse mittels FSC gereinigt (Heptan / EDMA 20:1).

Ausbeute: 153 mg (54,7%)

gelbliches Öl

Elementaranalyse: C₁₉H₃₇N (279,48)

Ber.: C: 81,65 H: 13,34 N: 5,01

Gef.: C: 81,13 H: 13,22 N: 4,78

MS (70 eV):m/z (%) = 281 (22); 280 (100, M⁺+1); 264 (8); 166 (22); 124 (20) (CI)m/z (%) = 279 (21, M⁺); 264 (24); 166 (100); 124 (91) (EI)**IR (Film):** ν (cm⁻¹) = 2953, 2869, 2788, 1738, 1652, 1468, 1456, 1382, 1366, 1157, 997, 976, 937, 861**¹H-NMR (CDCl₃)**

δ (ppm) = 2,81 (ddd, J = 13,2 Hz, J = 7,9 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H, 3-H); 2,41 (ddd, J = 13,2 Hz, J = 7,3 Hz, J = 2,7 Hz, 1 H, 3-H); 2,28 (s, 3 H, 1'-H); 2,14 (dd, J = 10,9 Hz, J = 7,3 Hz, 1 H, 1-H); 1,92 (dt, J = 14,0 Hz, J = 4,5 Hz, 1 H, 6-H); 1,84 - 0,95 (m); 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3 H, 13-H); 0,89 (s, 3 H, 11-H); 0,86 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,7 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 76,86 (C-1); 58,29 (C-3); 53,76 (C-8); 46,58 (C-7); 45,41 (C-1'); 39,50 (C-16); 39,24 (C-6); 35,30 (C-14); 34,41 (C-12); 28,12 (C-10); 28,02 (C-17); 26,25 (C-4); 24,80 und 24,63 (C-9 und C-15); 23,03 (C-5); 22,79 und 22,57 (C-17-(CH₃)₂); 20,45 (C-13); 13,47 (C-11)

Methylallylamin 16 mit Methylgrignard(1*R*,3*S*,7*R*,8*R*)-3-Allyl-3,7-dimethyl-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-2-azabicyclo[5.3.0]decan

3 mmol Oximesylat **9** werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -78 °C werden 2 ml (6 mmol) einer 3M-Methylmagnesiumbromid-Lösung in Et₂O zugetropft. Es wird 5 min bei -78 °C und anschließend 1 h bei 0 °C gerührt. Bei -50 °C werden 15 mmol einer Prop-2-enylmagnesiumbromid-Lösung zugetropft. Diese Lösung wurde aus 1,3 ml (15 mmol) Allylbromid und 0,37 g Magnesiumspänen in 10 ml wasserfreiem Diethylether hergestellt. Der Ansatz wird 2 h bei 0 °C gerührt. Es wird zerkleinertes Eis zugegeben und mit HCl angesäuert. Dieses Gemisch wird dreimal mit je 20 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 1,5 g eines gelben, unangenehm riechenden Öls. Dieses wird mittels FSC getrennt und gereinigt (Heptan / EDMA 10:0,5). Der dabei anfallende, im LM unlösliche Rückstand wird verworfen.

Ausbeute: 682 mg (71,1%)

leicht gelbliches Öl

Elementaranalyse: C₂₂H₄₁N (319,57)

Ber.: C: 82,69 H: 12,93 N: 4,38

Gef.: C: 82,07 H: 12,63 N: 4,06

MS (70 eV):m/z (%) = 321 (27); 320 (100, M⁺+1); 304 (16); 279 (22); 278 (96); 167 (18) (CI)m/z (%) = 304 (14); 279 (18); 278 (100, M⁺-Allyl) (EI)**IR (Film):** ν (cm⁻¹) = 3065, 2927, 2867, 1628, 1467, 1375, 1160, 911**¹H-NMR (CDCl₃)**

δ (ppm) = 5,82 (ddt, *J* = 16,9 Hz, *J* = 10,0 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1 H, 2'-H); 5,04 (ddt, *J* = 10,2 Hz, *J* = 2,5 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1 H, 3'-H); 4,99 (ddt, *J* = 17,1 Hz, *J* = 2,5 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1 H, 3'-H); 2,79 (dd, *J* = 11,0 Hz, *J* = 8,2 Hz, 1 H, 1-H); 2,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 2 H, 1'-H); 1,91 (dd, *J* = 12,7 Hz, *J* = 5,3 Hz, 1 H, 6-H); 1,76 - 0,94 (m); 0,93 (s, 3 H, 1''-H); 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,86 (dd, *J* = 6,8 Hz, *J* = 1,8 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂); 0,73 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 135,62 (C-2'); 117,26 (C-3'); 60,89 (C-1); 55,01 (C-8); 54,23 (C-3); 47,25 (C-1'); 47,91 (C-7); 44,46 (C-6); 41,68 (C-4); 39,54 (C-16); 35,62 (C-12); 35,58 (C-14); 29,17 (C-10); 28,03 (C-17); 27,59 (C-1''); 25,96 (C-9); 23,97 (C-15); 22,80 und 22,57 (C-17-(CH₃)₂); 19,24 (C-13); 19,20 (C-5); 12,03 (C-11)

Methylallylamin 16 mit Trimethylaluminium(1*R*,3*S*,7*R*,8*R*)-3-Allyl-3,7-dimethyl-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-2-azabicyclo[5.3.0]decan

3 mmol Oximmesylat **9** werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -50 °C werden 5 ml (10 mmol) einer 2M-Trimethylaluminium-Lösung in Toluol zugetropft. Es wird 5 min bei -78 °C und anschließend 1 h bei 0 °C gerührt. Bei -50 °C werden 15 mmol einer Prop-2-enylmagnesiumbromid-Lösung zugetropft. Diese Lösung wurde aus 1,3 ml (15 mmol) Allylbromid und 0,37 g Magnesiumspänen in 10 ml wasserfreiem Diethylether hergestellt. Der Ansatz wird 2 h bei 0 °C gerührt. Es wird zerkleinertes Eis zugegeben und mit HCl angesäuert. Dieses Gemisch wird dreimal mit je 20 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 0,71 g eines gelben, unangenehm riechenden Öls. Dieses wird mittels FSC getrennt und gereinigt (Heptan / EDMA 10:0,5). Der dabei anfallende, im LM unlösliche Rückstand wird verworfen.

Ausbeute: 413 mg (43,1%)

leicht gelbliches Öl

Elementaranalyse: C₂₂H₄₁N (319,57)

Ber.: C: 82,69 H: 12,93 N: 4,38

Gef.: C: 82,73 H: 12,85 N: 4,12

Um die Identität zu bestätigen wurde ein NMR-Spektrum angefertigt. Das NMR war mit dem des mit Methylgrignard hergestellten Amins identisch. Mittels NOE-Studien wurde festgestellt, daß sich der Allylrest auf der α-Seite des Systems befindet.

Methylallylamin 16 mit Methylcerchlorid(1*R*,3*S*,7*R*,8*R*)-3-Allyl-3,7-dimethyl-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-2-azabicyclo[5.3.0]decan

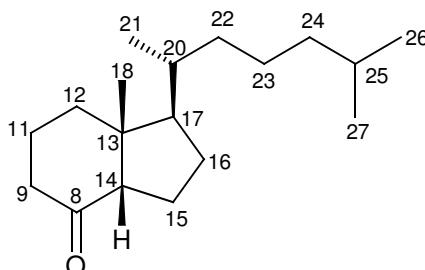
3,7 g (15 mmol) wasserfreies Cer(III)chlorid werden eine 1 h lang bei 140 °C in HV getrocknet. Unter Stickstoff werden nach dem Abkühlen 20 ml wasserfreies Et₂O zugegeben. Es wird über Nacht gerührt. Bei -20 °C werden 5 ml (15 mmol) einer 3M- Methylmagnesiumbromid-Lösung in Et₂O zugetropft und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Bei -50 °C werden zu dieser Suspension eine Lösung von 3 mmol Oximmesylat **9** in 10 ml wasserfreiem Toluol getropft. Es wird 5 min bei -5 °C und anschließend 2½ h bei 0 °C gerührt. Bei -50 °C werden 9 mmol einer Prop-2-enylmagnesiumbromid-Lösung zugetropft. Diese Lösung wurde aus 0,78 ml (9 mmol) Allylbromid und 0,22 g Magnesiumspänen in 10 ml wasserfreiem Diethylether hergestellt. Der Ansatz wird 1½ h bei 0 °C gerührt. Es wird zerkleinertes Eis zugegeben und so lange mit HCl angesäuert bis sich der Niederschlag löst. Dieses Gemisch wird dreimal mit je 20 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält ein gelbes, unangenehm riechendes Öl. Dieses wird mittels FSC getrennt und gereinigt (Heptan / EDMA 10:0,5). Der dabei anfallende, im LM unlösliche Rückstand wird verworfen.

Ausbeute: 524 mg (54,7%) leicht gelbliches Öl
daneben wurden 149 mg (17,9%) Methylimin **29** isoliert.

Um die Identität zu bestätigen wurde ein NMR-Spektrum angefertigt. Das NMR war mit dem des mit Methylgrignard hergestellten Produkts identisch.

β -Keton **20**

(1*S*,6*R*,7*R*)-7-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-6-methyl-bicyclo[4.3.0]nonan-2-on



Das β -Keton **20** entsteht spontan durch Epimerisierung von Windaus Keton **6** an der 14-Position (s. Kapitel 4.1 und 5.1).

Ausbeute: s.o.

farbloses Öl

Elementaranalyse: C₁₈H₃₂O (264,45)

Ber.: C: 81,81 H: 12,12

Gef.: C: 81,81 H: 12,13

MS (70 eV):

m/z (%) = 266 (19); 265 (100, M⁺+1); 247 (95) (CI)

m/z (%) = 264 (13, M⁺); 221 (10); 111 (39); 55 (100) (EI)

IR (NaCl-Film): ν (cm⁻¹) = 2955, 2870, 1716, 1468, 1383

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 2,29 (m, 2 H, 9-H); 2,15 (m, 1 H, 14-H); 1,96 - 1,08 (m); 1,04 (s, 3 H, 18-H); 1,02 (m, 1 H, 22-H); 0,90 (d, J = 6,2 Hz, 3 H, 21-H); 0,85 (dd, J = 6,6 Hz, J = 2,0 Hz, 6 H, 26-H und 27-H)

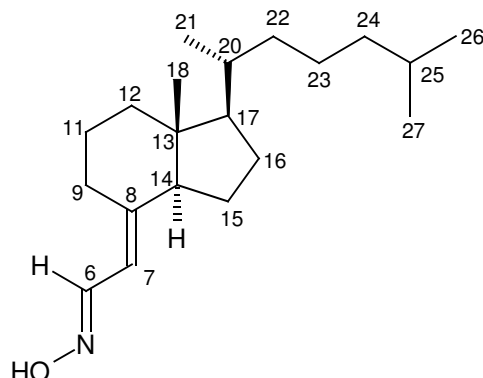
¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 213,59 (C-8); 61,45 (C-14); 50,61 (C-17); 48,70 (C-13); 40,20 (C-9); 39,46 (C-24); 36,48 (C-12); 35,82 (C-22); 34,35 (C-20); 28,00 (C-25); 27,75 (C-16); 23,10 (C-23); 22,79 (C-18); 22,79 und 22,55 (C-26 und C-27); 21,30 (C-11); 20,98 (C-15); 19,17 (C-21)

Anmerkung:

Bei der Interpretation der NMR-Spektren wurde die Steroid-Nummerierung zugrunde gelegt.

2-(des-A,B-Cholestan-8-yliden)-ethanaloxim (**22**)



Als Nebenprodukt der Reaktionsfolge Ozonolyse-(Reduktion-)Oximierung erhält man 2-(des-A,B-Cholestan-8-yliden)-ethanaloxim (**22**) als farblose Kristalle.

Ausbeute: variabel (bis zu 13 %)

farblose Kristalle
Smp.: 96 °C

Elementaranalyse: C₂₀H₃₅NO (305,51)

Ber.: C: 78,63 H: 11,55 N: 4,58

Gef.: C: 78,03 H: 11,85 N: 4,32

MS (70 eV):

m/z (%) = 307 (18); 306 (84, M⁺+1); 290 (57); 289 (29); 288 (100); 174 (17) (CI)

m/z (%) = 305 (2, M⁺); 289 (15); 288 (21); 274 (9); 245 (10); 175 (25); 174 (100); 133 (39); 107 (19); 96 (52); 94 (38); 83 (28); 55 (32) (EI)

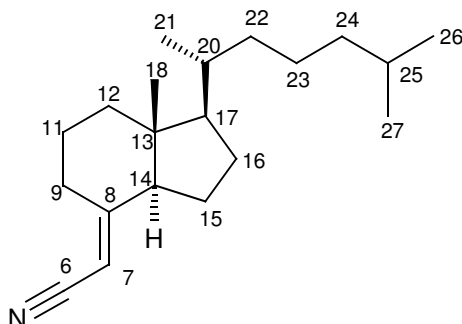
IR (NaCl-Film): ν (cm⁻¹) = 3260, 2952, 2869, 1646, 1467, 1381, 910, 734

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 8,16 (d, J = 10,4 Hz, 1 H, 6-H); 5,76 (d, J = 10,4 Hz, 1 H, 7-H); 2,75 (m, 2 H, 9-H); 2,05 (m, 2 H, 12-H und 14-H); 1,91 (m, 1 H, 15-H); 1,79 - 0,96 (m); 0,93 (d, J = 6,2 Hz, 3 H, 21-H); 0,88 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz, 6 H, 26-H und 27-H); 0,57 (s, 3 H, 18-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 151,88 (C-8); 148,46 (C-6); 113,93 (C-7); 56,74 (C-17); 56,46 (C-14); 46,40 (C-13); 40,25 (C-12); 39,50 (C-24); 36,11 (C-22); 36,02 (C-20); 29,53 (C-9); 28,00 (C-25); 27,53 (C-15); 23,87 und 23,71 (C-11 und C-23); 22,77 und 22,53 (C-26 und C-27); 22,08 (C-16); 18,82 (C-21); 11,98 (C-18)

(E)-2-(des-A,B-Cholestan-8-yliden)-ethannitril (23)

0,20 g (0,65 mmol) 2-(des-A,B-Cholestan-8-yliden)-ethanaloxim (**22**) werden in 4 ml Dioxan gelöst. Es werden 2 Tropfen SOCl_2 zugesetzt. Es wird 10 min bei RT gerührt. Die anfangs gelbe Lösung wird dabei rot. Es werden 10 ml Wasser zugesetzt und dreimal mit je 10 ml Et_2O ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, im Vakuum eingeeengt und mittels FSC gereinigt (Heptan / EtOAc 9:1).

Ausbeute: 67 mg (35,6 %)

farbloses Öl

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}$ (287,49)

Ber.: C: 83,49 H: 11,57 N: 4,87

Gef.: C: 83,12 H: 10,95 N: 4,68

MS (70 eV):

m/z (%) = 289 (23); 288 (100, $\text{M}^+ + 1$); 216 (6); 174 (25) (Cl)

m/z (%) = 175 (14); 174 (100); 157 (7); 133 (13); 94 (29) (EI)

IR (NaCl-Film): ν (cm^{-1}) = 2953, 2871, 2217, 1670, 1628, 1467, 1382, 819

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

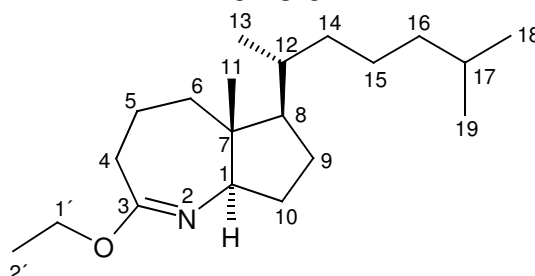
δ (ppm) = 4,89 (t, J = 1,8 Hz, 1 H, 7-H); 2,92 (ddt, J = 14,0 Hz, J = 4,3 Hz, J = 1,4 Hz, 1 H, 9-H); 2,12 (ddd, J = 13,4 Hz, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz, 1 H, 14-H); 2,05 (dt, J = 13,0 Hz, J = 2,9 Hz, 1 H, 12-H); 1,95 (m, 2 H, 9-H und 15-H); 1,82 (m, 1 H, 16-H (?)); 1,68 (tq, J = 13,6 Hz, J = 4,5 Hz, 1 H, 11-H); 1,68 - 0,96 (m); 0,93 (d, J = 6,2 Hz, 3 H, 21-H); 0,86 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz, 6 H, 26-H und 27-H); 0,56 (s, 3 H, 18-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)

δ (ppm) = 168,57 (C-8); 117,10 (C-6); 90,68 (C-7); 56,48 (C-17); 55,99 (C-14); 47,02 (C-13); 39,49 (C-12); 39,38 (C-24); 35,95 (C-22); 35,79 (C-20); 32,90 (C-9); 27,92 (C-25); 27,29 (C-15); 23,75 und 23,61 (C-11 und C-23); 22,70 und 22,46 (C-26 und C-27); 21,70 (C-16); 18,67 (C-21); 11,84 (C-18)

Ethyliminoether 27

(1*RS*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-3-ethoxy-2-ethyl-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en-3-on



0,81 g (3,0 mmol) Windaus Keton **6** werden in 10 ml wasserfreiem Ethanol gelöst. Es werden 0,22 g (3,3 mmol) Natriumazid zugegeben und 3 min Chlorwasserstoff-Gas eingeleitet. Dabei beginnt die Lösung zu sieden und färbt sich grau. 30 min später wird 10 ml 50%ige NaOH-Lösung zugegeben bis die Lösung alkalisch reagiert. Dabei entsteht ein farbloser Niederschlag. Die Suspension wird dreimal mit je 20 ml Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phase werden über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält ein gelbbraunes Öl, das mittels FSC gereinigt wird (Toluol / Diethylether 7:3).

Ausbeute: 97 mg (10,5 %)

gelbes Öl

Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}$ (307,52)

MS (70 eV):

m/z (%) = 309 (23); 308 (100, $\text{M}^+ + 1$); 264 (31); 262 (75) (Cl)

m/z (%) = 307 (24, M^+); 293 (23); 292 (100); 254 (61); 194 (66); 55 (100) (EI)

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 2955, 2930, 2869, 1734, 1664, 1651, 1467, 1382, 1366, 1289, 1270, 1243, 1039

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ (ppm) = 4,01 (m, 4 H, 1'-H); 3,56 (m, 2 H, 4-H); 3,24 (m, 2 H, 4-H); 2,94 (t, $J = 9,4$ Hz, 1 H, 1-H); 2,71 (dd, $J = 9,2$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 1 H, 1-H); 2,14 (m, 4 H, 12-H (2 H) und 15-H (2 H)); 1,88 - 0,98 (m); 0,93 (m, 6 H, 13-H); 0,87 (dd, $J = 6,8$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 12 H, C-17-(CH_3)₂); 0,73 (s, 3 H, 11-H); 0,63 (s, 3 H, 11-H)

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)

δ (ppm) = 167,67 und 167,51 (C-3); 66,78 und 60,46 (C-1'); 54,67 und 57,49 (C-8); 52,57 und 51,59 (C-1); 48,48 und 43,48 (C-4); 44,41 und 44,03 (C-6); 43,54 und 43,48 (C-6); 38,54 (C-16); 35,80 und 34,34 (C-14); 34,38 und 33,15 (C-12); 27,54 (C-17); 27,54 und 26,29 (C-10); 24,62 und 24,39 (C-15); 23,62 und 22,25 (C-10); 22,93 und 20,93 (C-5); 22,79 und 22,60 (C-17-(CH_3)₂); 20,93 und 20,18 (C-13); 14,37 (C-2'); 13,49 (C-11)

Methylamin 28 mit Trimethylaluminium(1*R*,3*S*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-3,7-dimethyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

3 mmol Oximmesylat **9** werden in 15 ml wasserfreiem DCM gelöst. Bei -78 °C werden 10,5 ml (21 mmol) einer 2M-Trimethylaluminium-Lösung in Toluol zugetropft, 5 min bei -78 °C und anschließend 1 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung werden mit Hilfe einer Perfusorpumpe 6,0 ml (6,0 mmol) einer 1M-Lösung von LiAlH₄ in Hexan zugegeben (20 ml/h). Anschließend läßt man die Temperatur der Mischung auf RT ansteigen und rührt eine weitere Stunde. Unter kräftigem Rühren werden bei 0 °C nach und nach 50 ml DCM, 2 g NaF und 1 ml Wasser zugegeben. Dabei kommt es zu starker Gas- und Geruchsentwicklung. Nach 30 min Rühren wird das DCM vorsichtig abrotiert.

In einen großen Scheidetrichter werden Watte, etwas Sand sowie 20 g in Heptan / EtOAc 9:1 suspendiertes Kieselgel gegeben. Auf diese »Säule« wird der im gleichen Lösungsmittel suspendierte Rückstand aufgegeben. Unter Anlegen von Überdruck werden 0,3 l des Lösungsmittels durch die Apparatur geleitet um neutrale Nebenprodukte zu entfernen. Mit 0,3 l des Lösungsmittelgemisches Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5 werden anschließend die basischen Produkte eluiert. Diese werden mittels FSC getrennt und gereinigt (Heptan / EDMA 10:0,5).

Ausbeute: 503 mg (60,1%) farblores Öl
daneben wurden 151 mg (19,0%) Amin **10** isoliert

Elementaranalyse: C₂₃H₄₃N (279,51)

Ber.: C: 81,65 H: 13,34 N: 5,01

Gef.: C: 81,41 H: 12,83 N: 4,33

MS (70 eV):

m/z (%) = 281 (21); 280 (100, M⁺+1); 264 (8) (Cl)

m/z (%) = 279 (23, M⁺); 265 (18); 264 (87); 250 (35); 236 (31); 194 (33); 166 (100); 140 (64); 124 (61); 70 (75); 57 (81); 55 (79) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2954, 2868, 2641 1470, 1455, 1374, 1366, 1329, 1178, 734

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 3,09 (m, 1 H, 3-H), 2,92 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H, 1-H); 1,77 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 6-H und 10-H); 1,62 - 1,08 (m); 1,07 (d, *J* = 5,9 Hz, 3 H, 1'-H); 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,86 (dd, *J* = 6,8 Hz, *J* = 1,6 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂); 0,81 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 65,27 (C-1); 54,94 (C-8); 51,94 (C-3); 46,52 (C-7); 42,51 (C-6); 39,56 (C-16); 37,19 (C-4); 35,64 (C-12); 35,60 (C-14); 29,26 (C-10); 28,05 (C-17); 26,06 (C-9); 24,10 (C-15); 23,46 (C-1'); 22,83 und 22,60 (C-17-(CH₃)₂); 20,67 (C-5); 19,40 (C-13); 13,94 (C-11)

Methylamin 28 mit Methylgrignard(1*R*,3*S*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-3,7-dimethyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

6 mmol Oximmesylat **9** werden in 20 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -78 °C werden 4 ml (12 mmol) einer 3M-Methylmagnesiumbromid-Lösung in Et₂O zugetropft. Es wird 5 min bei -78 °C und anschließend 1 h bei 0 °C gerührt. Unter Eiskühlung werden mit Hilfe einer Perfusorpumpe 30 ml einer 1M-Lösung von DIBAH in Hexan zugegeben (50 ml/h). Anschließend läßt man die Temperatur der Mischung auf RT ansteigen und rührt eine weitere Stunde. Unter kräftigem Rühren werden bei 0 °C nach und nach 100 ml DCM, 2,5 g NaF und 2 ml Wasser zugegeben. Dabei kommt es zu starker Gas- und Geruchsentwicklung. Nach 30 min Rühren wird das DCM abgenutscht. Der Rückstand wird noch zweimal mit einer Mischung aus Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5 extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 1,7 g eines gelben Öls. Dieses wird mittels FSC getrennt und gereinigt (Heptan / EDMA 10:0,5).

Ausbeute: 373 mg (22,3%)

farbloses Öl

daneben wurden 513 mg (32,3%) Amin **10** isoliert

Die analytischen Daten entsprechen denen des mit Trimethylaluminium erhaltenen Produkts.

Methylimin 29(1*R*,7*R*,8*R*)-3,7-Dimethyl-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en

3,7 g (15 mmol) wasserfreies Cer(III)chlorid werden eine 1 h bei 140 °C in HV getrocknet. Unter Stickstoff werden nach dem Abkühlen 20 ml wasserfreier Et₂O zugegeben und über Nacht gerührt. Bei -20 °C werden 5 ml einer 3M Methylmagnesiumbromid-Lösung in Et₂O zugetropft und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Bei -50 °C werden zu dieser Suspension eine Lösung von 3 mmol Oximmesylat **9** in 10 ml wasserfreiem Toluol getropft. Es wird 5 min bei -5 °C und anschließend 2½ h bei 0 °C gerührt. Bei -50 °C werden 9 mmol einer Prop-2-enylmagnesiumbromid-Lösung zugetropft. Diese Lösung wurde aus 0,78 ml (9 mmol) Allylbromid und 0,22 g Magnesiumspänen in 10 ml wasserfreiem Et₂O hergestellt. Der Ansatz wird 1½ h bei 0 °C gerührt. Es wird zerkleinertes Eis zugegeben und so lange mit HCl angesäuert bis sich der Niederschlag löst. Dieses Gemisch wird dreimal mit je 20 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält ein gelbes, unangenehm riechendes Öl. Dieses wird mittels FSC getrennt und gereinigt (Heptan / EDMA 10:0,5). Der beim Lösen im Laufmittel anfallende Rückstand bleibt auf der Säule liegen und wird nicht weiter beachtet.

Ausbeute: 149 mg (17,9%)

leicht gelbliches Öl

daneben wurden 524 mg (54,7%) Methylallylamin **16** isoliert.**Elementaranalyse:** C₁₉H₃₅N (277,50)

Experimenteller Teil

Ber.: C: 82,24 H: 12,71 N: 5,05
Gef.: C: 80,14 H: 12,39 N: 4,20

MS (70 eV):

m/z (%) = 279 (23); 278 (100, $M^{+}+1$); 276 (14) (CI)

m/z (%) = 278 (11); 277 (12, M^{+}); 262 (27); 193 (13); 292 (38); 165 (58); 164 (100);
150 (38); 136 (40); 122 (35); 109 (11); 81 (28) (EI)

IR (Pressling): ν (cm^{-1}) = 2953, 2868, 1660, 1467, 1447, 1367, 1336, 1244, 975

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ (ppm) = 3,46 (dt, $J = 9,5$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1 H, 1-H), 2,34 (m, 1 H, 4-H); 2,23 (m, 1 H, 4-H); 2,08 (m, 1 H, 6-H); 1,99 (s, 3 H, 1'-H); 1,93 (m, 2 H, 10-H); 1,73 (m, 1 H, 9-H); 1,50 - 1,18 (m, 9 H, 5-H (2 H), 6-H, 8-H, 9-H, 12-H, 14-H, 15-H und 17-H); 1,13 - 1,00 (m, 3 H, 15-H und 16-H (2 H)); 0,95 (m, 1 H, 14-H); 0,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H, 13-H); 0,80 (dd, $J = 6,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 6 H, C-17-(CH_3)₂), 0,62 (s, 3 H, 11-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)

δ (ppm) = 174,39 (C-3); 69,26 (C-1); 56,17 (C-8); 40,09 (C-6); 43,91 (C-7); 39,44 (C-16); 35,48 (C-14); 34,83 (C-4); 34,32 (C-12); 30,46 (C-10); 29,06 (C-1'); 27,97 (C-17); 25,69 (C-9); 24,26 (C-15); 22,74 und 22,52 (C-17-(CH_3)₂); 20,01 (C-13); 18,23 (C-5); 11,84 (C-11)

Homoallylamin 32

(1*R*,3*RS*,7*R*,8*R*)-3-But-3-enyl-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

6 mmol Oximmesylat **9** werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -78°C werden 12 mmol einer But-3-enylmagnesiumbromid-Lösung zugetropft. Diese Lösung wurde aus 1,22 ml (12,0 mmol) 4-Brom-1-buten und 0,29 g Magnesiumspänen in 5 ml wasserfreiem Et₂O hergestellt. Es wird 1 h bei RT gerührt. Die Lösung wird dabei gelb und trüb. Danach werden bei 0°C mit Hilfe einer Perfusorpumpe 20 ml (20 mmol) einer 1M-Lösung von DIBAH in Hexan zugegeben (20 ml/h). Anschließend läßt man die Temperatur der Mischung auf RT ansteigen und rührt eine weitere Stunde. Unter kräftigem Rühren werden unter Eiskühlung nach und nach 100 ml DCM, 3 g NaF und 1 ml Wasser zugegeben. Dabei kommt es zu starker Gas- und Geruchsentwicklung. Nach 30 min Rühren werden 5 g Kieselgel zugegeben und das DCM vorsichtig abrotiert.

Die Reinigung erfolgt mittels FSC (Heptan / EDMA 20:1).

Ausbeute: 450 mg (23,5%)

gelbliches Öl

daneben wurden 797 mg (50,1%) Amin **10** isoliert

Elementaranalyse: C₂₂H₄₁N (319,58)

Experimenteller Teil

Ber.: C: 82,68 H: 12,93 N: 4,38
Gef.: C: 81,89 H: 12,69 N: 4,11

MS (70 eV):

m/z (%) = 321 (26); 320 (100, M⁺+1); 319 (16); 318 (18); 264 (25) (CI)

m/z (%) = 319 (5, M⁺); 278 (11); 265 (20); 264 (100) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3076, 2952, 2868, 1714, 1640, 1467, 1382, 1168, 909

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 5,81 (dddt, J = 10,3 Hz, J = 6,8 Hz, J = 6,6 Hz, J = 1,7 Hz, 1 H, 3'-H); 5,00 (ddq, J = 17,4 Hz, J = 1,6 Hz, J = 0,3 Hz, 1 H, 4'-H_E); 4,92 (m, 1 H, 4'-H_E); 2,87 (m, 3 H, 1-H (2 H) und 3-H (1 H)); 2,79 (dhept, J = 6,0 Hz, J = 1,4 Hz, 1 H, 3-H); 2,06 (m, 4 H, 2'-H); 1,96 (ddd, J = 13,1 Hz, J = 4,5 Hz, J = 2,3 Hz, 1 H, 6-H); 1,81 - 0,96 (m); 0,92 (pseudo-dd, J = 6,6 Hz, J = 1,1 Hz, 6 H, 13-H); 0,87 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz, 12 H, C-17-(CH₃)₂); 0,78 (s, 3 H, 11-H); 0,74 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 139,29 und 138,94 (C-3'); 114,29 und 114,12 (C-4'); 65,29 und 61,33 (C-1); 56,13 und 55,36 (C-3); 55,34 und 54,94 (C-8); 46,49 (C-7); 44,05 und 42,70 (C-6); 39,59 (zweimal C-16); 37,58 und 35,62 (C-1'); 36,60 und 35,56 (C-14); 35,72 und 35,35 (C-12); 35,08 und 34,81 (C-4); 31,03 und 30,97 (C-2'); 29,98 und 29,27 (C-10); 28,08 (zweimal C-17); 26,20 und 25,70 (C-9); 24,17 und 24,12 (C-15); 23,29 und 20,87 (C-5); 22,84 und 22,62 (C-17-(CH₃)₂); 19,46 und 19,62 (C-13); 13,94 und 11,89 (C-11)

Die Röntgenstrukturdaten des Hydrobromids (Smp.: 188 °C) befinden sich in Anhang B

Ethylamin 36

(1*R*,3*RS*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-3-ethyl-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

1,75 mmol Oximmesylat **9** werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -78 °C werden 3 mmol einer Ethylmagnesiumbromid-Lösung zugetropft. Diese Lösung wurde aus 0,23 ml (3,0 mmol) Ethylbromid und 0,08 g Magnesiumspänen in 5 ml wasserfreiem Et₂O hergestellt. Es wird 1 h bei 0 °C gerührt. Danach werden bei 0 °C mit Hilfe einer Perfusorpumpe 5 ml (5 mmol) einer 1M-Lösung von DIBAH in Hexan zugegeben (10 ml/h). Anschließend läßt man die Temperatur der Mischung auf RT ansteigen und rührt eine weitere Stunde. Unter kräftigem Rühren werden unter Eiskühlung nach und nach 20 ml DCM, 0,84 g NaF und 0,3 ml Wasser zugegeben. Dabei kommt es zu Gas- und Geruchsentwicklung. Nach 30 min Rühren wird abgenutscht. Der Rückstand wird mit DCM gespült und die vereinigten Filtrate einrotiert.

Die Reinigung des erhaltenen Öls erfolgt mittels FSC (Heptan / EDMA 20:1).

Ausbeute: 90 mg (17,6%)

gelbliches Öl

daneben wurden 112 mg (24,2%) Amin **10** isoliert

Elementaranalyse: C₂₀H₃₉N (293,54)

Ber.: C: 82,40 H: 12,79 N: 4,81

Gef.: C: 76,61 H: 12,02 N: 1,96

MS (70 eV):

m/z (%) = 295 (23); 294 (100, M⁺+1); 264 (18) (Cl)

m/z (%) = 293 (3, M⁺); 265 (22); 264 (100); 250 (6); 180 (8) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2954, 2869, 1466, 1381, 1366, 1170

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 2,94 (m, 1 H, 3-H (α)); 2,89 (m, 1 H, 3-H (β)); 2,75 (m, 2 H, 1-H ($\alpha+\beta$)); 1,96 (m, 1 H, 6-H (β)); 1,84 - 0,95 (m); 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 1 H, 13-H); 0,86 (m, 18 H, 11-H und C-17-(CH₃)₂); 0,77 und 0,76 (2 s, je 3 H, 2'-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 65,17 (C-1 (β)); 61,49 (C-1 (α)); 58,19 und 57,69 (C-3); 55,26 und 54,89 (C-8); 46,50 und 46,43 (C-7); 43,83 (C-6 (β)); 52,61 (C-6 (α)); 39,60 (C-16 (beide Epimere)); 35,60 (C-12 (β)); 35,53 und 35,48 (C-14); 35,16 (C-12 (α)); 34,15 und 34,06 (C-4); 30,93, 29,88, 29,75 und 29,16 (C-1' und C-10); 27,99 (C-17 (beide Epimere)); 26,06 und 22,59 (C-5); 24,13 und 24,04 (C-15); 23,39 (C-5 (α)); 22,76 und 22,54 (C-17-(CH₃)₂ (beide Epimere)); 20,72 (C-5 (β)); 19,56 und 19,33 (C-13); 13,80, 11,91, 11,05 und 10,92 (C-2' und C-11)

Anmerkung: » α « bezieht sich auf das 3*R*-, » β « auf das 3*S*-Epimer.

Isopropylamin 37

(1*R*,3*RS*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-3-(1-methylethyl)-2-azabicyclo[5.3.0]decan

3 mmol Oximmesylat **9** werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -78°C werden 9 mmol einer Isopropylmagnesiumbromid-Lösung zugetropft. Diese Lösung wurde aus 0,75 ml (9,0 mmol) 2-Brompropan und 0,22 g Magnesiumspänen in 5 ml wasserfreiem THF hergestellt. Es wird 2 h bei RT gerührt. Danach werden bei 0°C mit Hilfe einer Perfusorpumpe 15 ml (15 mmol) einer 1M-Lösung von DIBAH in Hexan zugegeben (20 ml/h). Anschließend läßt man die Temperatur der Mischung auf RT ansteigen und rührt eine weitere Stunde. Unter kräftigem Rühren werden unter Eiskühlung nach und nach 50 ml DCM, 1,5 g NaF und 1 ml Wasser zugegeben. Dabei kommt es zu starker Gas- und Geruchsentwicklung. Nach 30 min Rühren werden 5 g Kieselgel zugegeben und das DCM vorsichtig abrotiert.

Die Reinigung erfolgt mittels FSC (erst Heptan / EtOAc 8:2, dann Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 191 mg (20,7%)

gelbliches Öl

daneben wurden 249 mg (31,3%) Amin **10** isoliert

Elementaranalyse: C₂₁H₄₁N (307,57)

Ber.: C: 82,02 H: 13,44 N: 4,55

Gef.: C: 81,66 H: 13,27 N: 4,25

MS (70 eV):

m/z (%) = 309 (27); 308 (100, M⁺+1); 264 (40) (CI)

m/z (%) = 292 (12); 265 (18); 264 (100) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2953, 2868, 1467, 1379, 1170, 738

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 2,89 (m, 1 H, 3-H); 2,83 (m, 1 H, 3-H); 2,69 (quint, J = 6,2 Hz, 1 H, 1'-H); 2,62 (quart, J = 5,1 Hz, 1 H, 1-H); 1,94 (d, J = 12,6 Hz, 3 H, 6-H (beide Epimere)); 1,88 - 0,95 (m); dazwischen ragen auf: 1,01 und 0,98 (d, J = 6,2 Hz, je 3 H, C-1'-(CH₃)); 1,07 (d, J = 5,9 Hz, 3 H, 1'-H); 0,91 und 0,89 (d, 13-H); 0,86 (dd, J = 6,8 Hz, J = 1,6 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂); 0,80 und 0,73 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 62,40 (C-1); 53,77 (C-3); 52,77 und 52,43 (C-8); 48,26 (C-1'); 43,90 und 42,11 (C-7); 41,18 und 40,90 (C-6); 39,55 (C-16); 35,72 und 35,22 (C-12); 36,03 und 35,58 (C-14); 32,28 und 30,67 (C-4); 29,14 (C-10); 28,02 (C-17); 26,36 und 22,95 (C-5); 24,03 (C-1'-(CH₃)); 22,83 und 22,60 (C-17-(CH₃)₂ und C-1'-(CH₃)); 17,88 und 17,86 (C-9); 19,56 und 19,29 (C-13); 14,20 und 11,77 (C-11)

Cyclohexylamin 38

(1*R*,3*RS*,7*R*,8*R*)-3-Cyclohexyl-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

3 mmol Oximesylat **9** werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -78 °C werden 15 mmol einer Cyclohexylmagnesiumbromid-Lösung zugetropft. Diese Lösung wurde aus 1,85 ml (15,0 mmol) Cyclohexylbromid und 0,37 g Magnesiumspänen in 10 ml wasserfreiem Et₂O hergestellt. Es wird 1 h bei RT gerührt. Danach werden bei 0 °C mit Hilfe einer Perfusorpumpe 15 ml (15 mmol) einer 1M-Lösung von DIBAH in Hexan zugegeben (20 ml/h). Anschließend läßt man die Temperatur der Mischung auf RT ansteigen und rührt eine weitere Stunde. Unter kräftigem Rühren werden unter Eiskühlung nach und nach 50 ml DCM, 1,5 g NaF und 1 ml Wasser zugegeben. Dabei kommt es zu starker Gas- und Geruchsentwicklung. Nach 30 min Rühren werden 5 g Kieselgel zugegeben und das DCM vorsichtig abrotiert.

Die Reinigung erfolgt mittels FSC (erst Heptan / EtOAc 9:1, dann Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 462 mg (44,4%)

gelbliches Öl

daneben wurden 352 mg (44,3%) Amin **10** isoliert

Elementaranalyse: C₂₄H₄₅N (347,62)

Ber.: C: 82,92 H: 13,05 N: 4,03

Gef.: C: 82,75 H: 12,69 N: 4,01

MS (70 eV):

m/z (%) = 349 (17); 348 (64, M⁺+1); 347 (11); 346 (39); 265 (24); 264 (100) (CI)

m/z (%) = 304 (8); 265 (20); 264 (100) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2925, 2851, 1467, 1449, 1381, 1163

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 2,87 (m, 2 H, 1-H und 3-H); 2,62 (q, J = 5,0 Hz, 1 H, 1-H); 2,53 (dt, J = 11,5 Hz, J = 5,5 Hz, 1 H, 3-H); 1,94 (dq, J = 13,2 Hz, J = 2,3 Hz, 1 H, 6-H); 1,82 - 0,88 (m); deutlich sichtbar: 0,91 (pseudo-dd, J = 6,6 Hz, J = 0,8 Hz, 6-H, 13-H); 0,86 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,6 Hz, 12 H, C-17-(CH₃)₂), 0,79 und 0,72 (s, je 3 H, 11-H)

^{13}C -NMR (CDCl_3)

δ (ppm) = 65,82 (C-3); 62,09 und 61,91 (C-1); 61,04 (C-3); 55,24 und 54,94 (C-8); 46,42 und 46,37 (C-7); 45,24 und 44,74 (C-1'); 44,11 und 42,95 (C-6); 39,55 (C-16); 35,80 und 35,42 (C-12); 36,67 und 35,59 (C-14); 32,09 und 30,13 (C-2' und C-6'); 31,74 und 30,26 (C-4); 29,76, 29,62, 29,36, 29,30 und 29,21 (C_{sec}); 28,09 (C-17); 26,97, 26,88, 26,85, 26,81, 26,78, 26,70, 26,42 und 25,74 (C_{sec}); 24,10 und 24,07 (C-5); 22,80 und 22,58 (C-17-(CH_3)₂); 23,50 und 22,16 (C-9); 19,49 und 19,31 (C-13); 14,17 und 11,79 (C-11)

Phenylethylamin 39

(1*R*,3*RS*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-3-(2-phenylethyl)-2-azabicyclo[5.3.0]decan

3 mmol Oximesylat **9** werden in 5 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -78°C werden 7,5 mmol einer 2-Phenylethylmagnesiumbromid-Lösung zugetropft. Diese Lösung wurde aus 1,0 ml (7,5 mmol) 2-Phenylethylbromid und 0,18 g Magnesiumspänen in 5 ml wasserfreiem Et_2O hergestellt. Es wird 1 h bei RT gerührt. Danach werden bei 0°C mit Hilfe einer Perfusorpumpe 15 ml (15 mmol) einer 1M-Lösung von DIBAH in Hexan zugegeben (20 ml/h). Anschließend läßt man die Temperatur der Mischung auf RT ansteigen und rührt eine weitere Stunde. Unter kräftigem Rühren werden unter Eiskühlung nach und nach 50 ml DCM, 1 g NaF und 0,5 ml Wasser zugegeben. Dabei kommt es zu starker Gas- und Geruchsentwicklung. Nach 30 min Rühren werden 5 g Kieselgel zugegeben und das DCM vorsichtig einrotiert.

Die Reinigung erfolgt mittels FSC (Heptan / EDMA 20:1).

Ausbeute: 203 mg (18,3%)

gelbliches Öl

daneben wurden 502 mg (62,9%) Amin **10** isoliert

Elementaranalyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{N}$ (369,64)

Ber.: C: 84,48 H: 11,73 N: 3,79

Gef.: C: 82,49 H: 11,84 N: 3,20

MS (70 eV):

m/z (%) = 371 (32); 370 (100, $\text{M}^+ + 1$); 264 (31); 149 (21); 113 (19) (CI)

m/z (%) = 265 (20); 264 (100, M^+ -Ethylphenyl); 149 (17); 91 (15, Benzyl⁺); 57 (20) (EI)

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3063, 3027, 2952, 2868, 1496, 1467, 1378, 747, 699

 ^1H -NMR (CDCl_3)

δ (ppm) = 7,71 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 3,5$ Hz, 1 H, 4'-H oder 8'-H); 7,52 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1 H, 4'-H oder 8'-H); 7,34 - 7,12 (m, Phenyl-H); 2,92 (m, 3 H, 1-H (2 H) und 3-H (1 H)); 2,79 (sex, $J = 6,0$ Hz, 1 H, 3-H); 2,62 (m, 4 H, 2'-H); 1,96 (ddd, $J =$

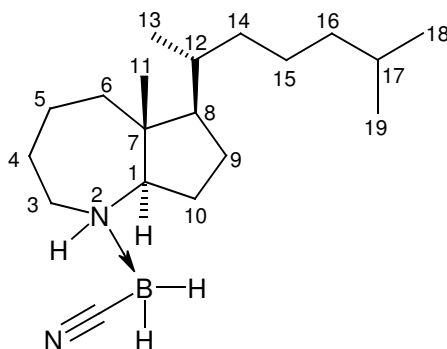
13,4 Hz, $J = 5,2$ Hz, $J = 2,6$ Hz, 1 H, 6-H); 1,86 - 0,96 (m); 0,91 (pseudo-dd, $J = 6,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 6 H, 13-H); 0,86 (dd, $J = 6,6$ Hz, $J = 1,8$ Hz, 12 H, C-17-(CH₃)₂), 0,77 (s, 3 H, 11-H); 0,73 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 142,93 und 142,53 (C-3'); 130,84, 128,77, 128,85 und 128,47 (C-4' und C-8'); 128,36, 128,34, 128,26 und 128,23 (C-5' und C-7'); 125,61 und 125,49 (C-6'); 65,10 und 61,15 (C-1); 55,98 und 55,26 (C-3); 55,15 und 54,80 (C-8); 46,40 und 46,30 (C-7); 43,97 und 42,61 (C-6); 40,03 und 39,10 (C-1'); 39,49 (zweimal C-16); 35,63 und 35,31 (C-12); 35,51 und 35,46 (C-14); 35,07 und 34,73 (C-4); 33,06 und 33,01 (C-2'); 29,93 und 29,20 (C-10); 27,99 (zweimal C-17); 26,10 und 25,65 (C-9); 24,04 und 24,00 (C-15); 23,02 und 20,69 (C-5); 22,79 und 22,56 (C-17-(CH₃)₂); 19,46 und 19,31 (C-13); 13,73 und 11,78 (C-11)

Amin-Cyanoborat-Komplex 46

(1*R*,3*S*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan-cyanoboran-Addukt



0,54 (1,8 mmol) wasserfreies Cer(III)chlorid werden eine 1 h lang bei 140°C in HV getrocknet. Unter Stickstoff werden nach dem Abkühlen 2,5 ml wasserfreies THF zugegeben. Es wird 1 h bei RT ultrabeschallt. Bei -40°C werden 1,8 ml (1,8 mmol) einer 1*M*-Vinylmagnesiumbromid-Lösung in THF zugetropft und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Bei -78°C werden zu dieser Suspension eine Lösung von 1,5 mmol Oximesylat **9** in 10 ml wasserfreiem Toluol getropft. Es wird 4½ h bei 0°C gerührt. Danach werden 0,63 g (10 mmol) NaCNBH₃ zugegeben und weitere 2½ h bei RT gerührt. Nach Zugabe von einigen Tropfen Wasser und 5 g Kieselgel wird einrotiert. Die Reinigung erfolgt mittels FSC (Heptan / EDMA 10:0,5).

Ausbeute: 260 mg (45,2 %) farblose Kristalle
 daneben wurden 222 mg (55,8 %) Amin **10** isoliert. Smp.: 111 °C

Elementaranalyse: C₁₉H₃₇BN₂ (304,32)

Ber.: C: 74,99 H: 12,26 N: 9,21

Gef.: C: 74,78 H: 12,55 N: 9,15

MS (70 eV):

m/z (%) = 307 (4); 306 (19); 305 (85, M⁺+1); 304 (23); 278 (24); 277 (27); 276 (100, M⁺-CN); 275 (26); 266 (17); 164 (11); 122 (7) (Cl)

m/z (%) = 305 (2); 304 (4, M⁺); 303 (4); 302 (2); 265 (12); 250 (16); 165 (16); 164 (100); 163(32); 162 (15); 152 (29); 150 (21); 136 (21); 126 (56); 122 (64); 110 (33); 55 (34) (EI)

IR (Pressling): ν (cm⁻¹) = 3113, 2954, 2866, 2429, 2361, 2200, 1467, 1383, 1277, 1128, 1080, 1010, 942

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 4,57 (N-H); 3,27 (m, 2 H, 3-H), 2,90 (q, J = 9,7 Hz, 1 H, 1-H); 2,29 (ddt, J = 13,4 Hz, J = 9,7 Hz, J = 4,4 Hz, 1 H, 10-H); 2,04 (dt, J = 14,2 Hz, J = 4,1 Hz, 1 H, 6-H); 1,88 - 1,25 (m, 12 H, 4-H (2 H), 5-H (2 H), 8-H, 9-H (2 H), 10-H, 12-H, 14-H, 15-H und 17-H); 1,23 - 1,06 (m, 4 H, 6-H, 15-H und 16-H (2 H)); 0,98 (m, 1 H, 14-H); 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3 H, 13-H); 0,90 (s, 3 H, 11-H); 0,86 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,5 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 71,70 (C-1); 54,50 (C-3); 54,49 (C-3); 46,90 (C-7); 39,93 (C-6); 39,42 (C-16); 34,96 (C-14); 33,64 (C-12); 28,35 (C-10); 28,02 (C-17); 24,68 (C-15); 24,22 (C-4); 24,14 (C-5); 23,75 (C-9); 22,81 und 22,61 (C-17-(CH₃)₂); 20,66 (C-13); 12,67 (C-11)

Die Röntgenstrukturdaten dieser Verbindung befinden sich im Anhang B

(8*S*)-*N*-Methyl-8-amino-des-A,B-cholestan (47)

5,5 mmol Oximmesylat **9** werden in 20 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -78 °C werden vorsichtig 9,70 ml (16,5 mmol) einer 1,7-molaren Lösung von tert.-Butyllithium in Pentan zugetropft. Es wird noch 5 min bei -78 °C gerührt, dann läßt man die Temperatur auf 0 °C ansteigen und rührt eine weitere Stunde. Bei 0 °C werden 30 ml (30 mmol) einer 1-molaren Lösung von DIBAL in Hexan zugegeben (Perfusor: 20 ml/h). Anschließend wird 1 h bei RT gerührt. Es wird in einem 250 ml-Kolben überführt und mit 80 ml DCM nachgespült. Unter kräftigem Rühren werden 2,5 NaF und 2,0 ml Wasser zugegeben. Die Suspension wird 30 min kräftig gerührt und dann abgenutscht. Der Rückstand wird noch

zweimal mit je 50 ml Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und einrotiert. Das erhaltene Öl wird mittels FSC gereinigt (Heptan /EDMA 20:1).

Ausbeute: 448 mg (29,1%) farblores Öl
daneben wurden 78 mg (5,3%) des Edukts zurückgewonnen

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{N}$ (279,48)

Ber.: C: 81,65 H: 13,34 N: 5,01

Gef.: C: 81,05 H: 13,38 N: 4,42

MS (70 eV):

m/z (%) = 281 (19); 280 (100, $\text{M}^+ + 1$); 279 (38); 278 (67); 236 (82); 194 (7) (Cl)

m/z (%) = 264 (12); 267 (14); 236 (100); 70 (65) (EI)

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3419, 2947, 2867, 1467, 1372, 740

^1H -NMR (CDCl_3)

δ (ppm) = 2,75 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, 8-H); 2,39 (s, 3-H, N- CH_3); 1,96 (dt, J = 12,8 Hz, J = 3,1 Hz, 1 H, 12-H); 1,85 (m, 2 H, 9-H und 16-H); 1,69 (tq, J = 13,7 Hz, J = 3,7 Hz, 1 H, 11-H); 1,55 - 0,96 (m); 0,86 (m, 12 H, 18-H, 21-H und C-25-(CH_3)₂)

^{13}C -NMR (CDCl_3)

δ (ppm) = 58,91 (C-8); 56,94 (C-17); 52,62 (C-14); 42,08 (C-13); 40,97 (C-12); 39,59 (C-24); 36,29 (C-1'); 36,06 (C-22); 35,56 (C-20); 29,35 (C-9); 28,09 (C-25); 27,27 (C-16); 23,88 (C-23); 22,95 (C-15); 22,92 und 22,63 (C-25-(CH_3)₂); 18,64 (C-21); 17,77 (C-11); 13, 91 (C-18)

Anmerkung: Bei der Zuordnung der NMR-Signale wurde die Steroid-Nummerierung zugrunde gelegt.

(8S)-N-(2-Methylpropyl)-8-amino-des-A,B-cholestan (48)

6,0 mmol Oximesylat **9** werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -78 °C werden vorsichtig 18 mmol Isopropylmagnesiumbromid in THF zugetropft. Es wird noch 5 min bei -78 °C gerührt, dann läßt man die Temperatur auf 0 °C ansteigen und rührt weitere 2 h. Bei 0 °C werden 30 ml (30 mmol) einer 1-molaren Lösung von DIBAL in Hexan zugegeben (Perfusor: 20 ml/h). Anschließend wird 1 h bei RT gerührt. Es wird in einen 250 ml-Kolben überführt und mit 80 ml DCM nachgespült. Unter kräftigem Rühren werden 3,0 g NaF und 1,0 ml Wasser zugegeben. Die Suspension wird 30 min kräftig gerührt und nach Zugabe von 2 g Kieselgel im Vakuum eingengt. Die erhaltene Masse wird mittels FSC gereinigt (Heptan /EDMA 20:1).

Ausbeute: 141 mg (7,3%)

farbloses Öl

daneben wurden 754 mg (47,4%) Amin **10** isoliert**Elementaranalyse:** C₂₂H₄₃N (321,59)

Ber.: C: 82,17 H: 13,48 N: 4,36

Gef.: C: 81,07 H: 12,90 N: 4,01

MS (70 eV):m/z (%) = 323 (24); 322 (100, M⁺+1); 320 (20); 272 (17); 91 (25) (Cl)m/z (%) = 279 (25); 278 (100, M⁺-Isopropyl); 112 (22); 109 (11) (EI)**IR (Film):** ν (cm⁻¹) = 3333, 2952, 2868, 1712, 1467, 1382, 1170, 1098, 738**¹H-NMR (CDCl₃)**

δ (ppm) = 2,77 (d, J = 2,2 Hz, 1 H, 8-H); 2,30 (dd, J = 11,4 Hz, J = 7,5 Hz, 1-H, 1'-H); 2,19 (dd, J = 11,4 Hz, J = 6,0 Hz, 1-H, 1'-H); 1,94 (dt, J = 12,8 Hz, J = 3,1 Hz, 1 H, 12-H); 1,84 - 0,84 (m); 0,82 (m, 18 H, 3'-H, 4'-H, 18-H, 21-H und C-25-(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 57,47 (C-1'); 57,01 (C-17); 56,19 (C-8); 52,83 (C-14); 42,15 (C-13); 41,25 (C-12); 39,62 (C-24); 36,10 (C-22); 35,57 (C-20); 30,73 (C-9); 28,78 (C-2'); 28,09 (C-25); 27,36 (C-16); 23,89 (C-23); 22,96 (C-15); 22,89 und 22,63 (C-25-(CH₃)₂); 20,88 und 20,80 (C-3' und C-4'); 18,68 (C-21); 17,79 (C-11); 13, 99 (C-18)

Anmerkung:

Bei der Zuordnung der NMR-Signale wurde die Steroid-Nummerierung zugrunde gelegt.

Benzylamin 49(1*R*,7*R*,8*R*)-3-Benzyl-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

6 mmol Oximmesylat **9** werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -78 °C werden 1 mmol einer Benzylmagnesiumchlorid-Lösung zugetropft. Diese Lösung wurde aus 1,73 ml (15,0 mmol) Benzylchlorid und 0,37 g Magnesiumspänen in 10 ml wasserfreiem THF hergestellt. Es wird 1 h bei RT gerührt. Danach werden bei 0 °C mit Hilfe einer Perfusorpumpe 30 ml (30 mmol) einer 1M-Lösung von DIBAH in Hexan zugegeben (20 ml/h). Anschließend läßt man die Temperatur der Mischung auf RT ansteigen und rührt eine weitere Stunde. Unter kräftigem Rühren werden unter Eiskühlung nach und nach 100 ml DCM, 3 g NaF und 1 ml Wasser zugegeben. Dabei kommt es zu starker Gas- und Geruchsentwicklung. Nach 30 min Rühren werden 5 g Kieselgel zugegeben und das DCM vorsichtig abrotiert.

Die Reinigung erfolgt mittels FSC (Heptan / EDMA 20:1).

Ausbeute: 46 mg (2,2%)

gelbliches Öl

Elementaranalyse: C₂₅H₄₁N (355,61)

Ber.: C: 84,44 H: 11,62 N: 3,94

Gef.: C: 84,52 H: 10,77 N: 3,12

MS (70 eV):

m/z (%) = 357 (25); 356 (100, M⁺+1); 312 (16); 195 (23); 91 (12, C₇H₇⁺) (CI)

m/z (%) = 355 (5, M⁺); 313 (24); 312 (100); 181 (10); 146 (24); 91 (62) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3085, 3063, 3027, 1932, 2867, 2428, 1668, 1584, 1495, 1462, 1453, 1374, 1168, 1029, 752, 732, 698, 457

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 7,25 (m, 5 H, Phenyl-H); 3,86 (d, *J* = 13,6 Hz, 1 H, 1'-H); 3,60 (d, *J* = 13,7 Hz, 1 H, 1'-H); 2,92 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H, 1-H); 1,97 (dt, *J* = 12,6 Hz, *J* = 3,0 Hz, 1 H, 6-H); 1,81 (m, 3 H); 1,56 - 0,96 (m); 0,95 (s, 3 H, 11-H); 0,89 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H, 13-H); 0,86 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 2,2 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 141,83 (C-2'); 128,17, 128,03 und 1126,56 (C_{arom}); 56,90 (C-8); 55,53 (C-1); 52,97 (C-1'); 52,61 (C-3); 42,08 (C-7); 41,08 (C-6); 39,53 (C-16); 36,01 (C-14); 35,49 (C-12); 30,19 (C_{sec}); 28,02 (C-17); 27,25 (C_{sec}); 23,82 (C-15); 22,89 (C_{sec}); 22,82 und 22,57 (C-17-(CH₃)₂); 18,61 (C-13); 17,76 (C_{sec}); 14,00 (C-11)

Es entstand nur ein 3-Epimer. Welches, konnte nicht bestimmt werden.

Diallylamin 50 mit Allylgrignard

(1*R*,3*RS*,7*R*,8*R*)-3,3-Diprop-2-enyl-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

6 mmol Oximesylat **9** werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -78 °C werden 24 mmol einer Prop-2-enylmagnesiumbromid-Lösung zugetropft. Diese Lösung wurde aus 2,1 ml (24 mmol) Allylbromid und 0,59 g Magnesiumspänen in 5 ml wasserfreiem Diethylether hergestellt. Es wird 2 h bei RT gerührt. Dabei färbt sich die Lösung tiefrot. Danach werden unter kräftigem Rühren und Eiskühlung nach und nach 0,5 g NaF und 0,5 ml Wasser zugegeben. Dabei kommt es zu starker Gas- und Geruchsentwicklung. Nach 30 min Rühren werden 5 g Kieselgel zugegeben und das DCM vorsichtig abrotiert.

Die Reinigung erfolgt mittels FSC (erst Heptan / EDMA 20:1, dann Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 535 mg (25,8%)

hellgelbes Öl

daneben wurden 505 mg (30,3%) des Lactams **8** isoliert

Elementaranalyse: C₂₁H₄₁N (345,61)

Ber.: C: 83,41 H: 12,54 N: 4,05

Gef.: C: 79,44 H: 11,87 N: 3,27

MS (70 eV):

m/z (%) = 347 (19); 346 (68, M⁺+1); 305 (24); 304 (100; M⁺-Allyl) (Cl)

m/z (%) = 305 (24); 304 (100); 149 (20) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3074, 2953, 2868, 1637, 1466, 1381, 1365, 1317, 1165, 977, 912

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 5,82 (m, 2 H, 2'-H und 2''-H); 5,04 (m, 4 H, 3'-H und 3''-H); 2,84 (dd, J = 11,2 Hz, J = 8,2 Hz, 1 H, 1-H); 2,10-1,85 (m, 5 H, 6-H, 1'-H und 1''-H); 1,75 - 0,95 (m); 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,86 (dd, J = 6,8 Hz, J = 1,8 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂), 0,73 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 135,29 und 135,14 (C-2' und C-2''); 117,62 und 117,55 (C-3' und C-3''); 60,66 (C-1); 56,71 (C-3); 54,99 (C-8); 46,02 (C-7); 44,56 und 44,26 (C-1' und C-1''); 44,45 (C-6); 39,55 (C-16); 38,88 (C-4); 35,63 (C-12); 35,62 (C-14); 29,02 (C-10); 28,04 (C-17); 26,04 (C-5); 23,99 (C-15); 22,81 und 22,58 (C-17-(CH₃)₂); 19,32 (C-9); 19,27 (C-13); 12,11 (C-11)

Diallylamin 50 mit Triallylboran

(1*R*,3*RS*,7*R*,8*R*)-3,3-Diprop-2-enyl-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

505 mg (1,8 mmol) Lactam **8** werden in 10 ml wasserfreiem THF gelöst. Es werden langsam 0,47 ml (2,7 mmol) Triallylboran zugetropft. Es wird 1½ h unter Rückfluß erhitzt, dann werden 5 ml MeOH zugesetzt und nochmals 1 h unter Rückfluß erhitzt. Danach werden 5 ml 30%ige KOH zugesetzt und intensiv gerührt, bis die organische Phase borfrei ist (Flammenfärbung!). Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit 10 ml EtO₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Das erhaltene gelbe Öl wird mittels FSC gereinigt (Heptan / EDMA 20:1).

Ausbeute: 89 mg (14,3%) hellgelbes Öl
daneben wurden 25 mg (4,5%) des Allylimins **51** isoliert

Elementaranalyse: C₂₁H₄₁N (345,61)

Ber.: C: 83,41 H: 12,54 N: 4,05

Gef.: C: 83,90 H: 12,82 N: 1,44

weitere Analytik: siehe »Diallylamin **50** mit Allylgrignard«

Triallylboran

Triprop-2-enylboran

4,87 g (200 mmol) Magnesiumspäne und ein Rührfisch, werden bei 140°C in einem 100 ml-Zweihalskolben getrocknet. Nach Abkühlen unter Stickstoff werden ein Iodkristall, 6,3 ml (50 mmol) frisch destilliertes Bortrifluorid-Etherat sowie 50 ml wasserfreier Ether zugegeben. Über 1 h hinweg werden 12,7 ml (150 mmol) Allylbromid zugetropft und danach weitere 2 h bei RT gerührt. Der Ether wird dekantiert und der Rückstand noch zweimal mit je 20 ml wasserfreiem Ether gewaschen. Der Ether wird abrotiert und die verbliebene Flüssigkeit bei 25 mbar destilliert (Sdp = 65°C).

Ausbeute: 2,78 g (42,4%) farblose Flüssigkeit
Das Produkt ist wasserempfindlich und raucht im Kontakt mit Luft

Allyl-Homoallylamin 53

(1*R*,3*S*,7*R*,8*R*)-3-But-3-enyl-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-3-prop-2-enyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

6 mmol Oximesylat **9** werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -70 °C werden 12 mmol Homoallylgrignard in Diethylether zugetropft. Der Ansatz wird aus dem Kühlbad genommen und 2 h bei RT gerührt. Danach werden bei -20 °C 12 mmol Allylgrignard in Diethylether zugetropft. Nach weiteren 2 h Rühren bei RT werden nach und nach 0,5 g Natriumfluorid und 0,5 ml Wasser zugegeben und weitere 30 min bei RT gerührt. Danach werden 10 g Kieselgel zugegeben und einrotiert. Es wird über FSC gereinigt (Heptan / EDMA 10:0,5).

Ausbeute: 1,20 g (55,7%)

gelbes Öl

daneben wurden 150 mg (9,0%) des Lactams **8** isoliert

Elementaranalyse: C₂₅H₄₅N (359,64)

Ber.: C: 83,49 H: 12,61 N: 3,89

Gef.: C: 81,85 H: 12,02 N: 3,93

MS (70 eV):

m/z (%) = 361 (29); 360 (100, M⁺+1); 346 (25); 319 (17); 318 (67); 304 (37) (CI)

m/z (%) = 319 (25); 318 (100, M⁺); 304 (25) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3075, 2953, 2868, 1824, 1762, 1668, 1640, 1610, 1468, 1456, 1381, 1366, 1260, 1160, 995, 910, 733, 700, 524

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 5,79 (m, 2 H, 2'-H und 3''-H); 5,05 (m, 2 H, 3'-H und 4''-H); 4,99 (m 1 H, 3'-H); 4,91 (ddt, *J* = 10,2 Hz, *J* = 2,1 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1 H, 4''-H); 2,83 (dd, *J* = 11,0 Hz, *J* = 8,1 Hz, 1 H, 1-H); 2,08 (d, 2 H, 1'-H); 2,04 (m, 2 H, 2''-H); 1,81 (ddd, *J* = 13,6 Hz, *J* = 6,0 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1 H, 6-H); 1,72 - 0,94 (m); 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,80 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,8 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂); 0,73 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 139,32 (C-3''); 135,25 (C-2'); 117,56 (C-3'); 113,91 (C-4''); 60,57 (C-1); 56,37 (C-3); 54,96 (C-8); 45,94 (C-7); 44,64 (C-6); 43,90 (C-1'); 39,53 (C-16); 38,93 (C-4); 38,82 (C-1''); 35,65 (C-12); 35,62 (C-14); 29,03 (C-10); 28,41 (C-2''); 28,09 (C-17); 26,12 (C-9); 24,95 (C-15); 22,82 und 22,59 (C-17-(CH₃)₂); 19,39 (C-5); 19,23 (C-13); 12,16 (C-11)

Amidin 55(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en-3-amin

3,0 mol Oximmesylat **9** werden in 5 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -20 °C wird 30 min lang NH₃ eingeleitet. Anschließend wird 21 h bei RT gerührt. Nach Aufziehen auf Kieselgel wird mittels FSC gereinigt (erst Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5, dann EtOH).

Ausbeute: 244 mg (29,3%) farbloser Feststoff
 daneben wurden 450 mg (53,8%) Lactam **8** isoliert Smp.: 191 °C (Zers.)

Summenformel: C₁₈H₃₄N₂ (278,48)

MS (70 eV):

m/z (%) = 280 (21); 279 (100, M⁺+1); 262 (6) (Cl)

m/z (%) = 279 (9); 278 (29, M⁺); 264 (11); 263 (51, M⁺ - CH₃); 235 (14); 221 (13); 207 (14); 194 (16); 193 (52); 169 (17); 166 (71); 165 (100); 151 (24); 149 (20); 148 (28); 137 (23); 126 (36); 123 (30); 111 (27); 97 (50); 96 (37); 95 (22); 81 (35); 69 (34); 58 (66) (EI)

IR (Pressling): ν (cm⁻¹) = 2957, 2932, 2869, 1676, 1466, 1349, 1315, 1060

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 9,06 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H, 2-H); 8,66 (s, 1 H, N-H); 8,58 (s, 1 H, N-H); 3,54 (dt, *J* = 13,7 Hz, *J* = 4,8 Hz, 1 H, 1-H); 2,83 (m, 1 H, 4-H); 2,49 (t, *J* = 13,5 Hz, 1 H, 4-H); 2,21 (dt, *J* = 14,2 Hz, *J* = 3,6 Hz, 1 H, 6-H); 2,03 (m, 1 H, 10-H); 1,84 (m, 2 H, 5-H und 9-H); 1,70 (m, 2 H, 5-H und 10-H); 1,46 (m, 3 H, 9-H, 12-H und 17-H); 1,32 (m, 4 H, 6-H, 8-H, 14-H und 15-H); 1,13 (m, 3 H, 15-H (1 H) und 16-H (2 H)); 1,01 (q, *J* = 9,7 Hz, 1 H, 14-H); 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,86 (dd, *J* = 6,5 Hz, *J* = 1,8 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂), 0,77 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 171,33 (C-3); 63,43 (C-1); 54,37 (C-8); 44,54 (C-7); 42,40 (C-6); 39,43 (C-16); 35,48 (C-14); 34,77 (C-12); 32,38 (C-4); 28,04 (C-17); 26,21 (C-10); 25,27 (C-9); 24,08 (C-15); 22,81 und 22,60 (C-17-(CH₃)₂); 19,68 (C-13); 19,16 (C-5); 11,68 (C-11)

Phenylamidin 56

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en-3-phenylamin

3,0 mmol Oximmesylat **9** werden in 5 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -20 °C werden 1,37 ml (15 mmol) Anilin zugetropft. Anschließend wird 16 h bei RT gerührt und 15 min auf 70 °C erhitzt. Nach der Zugabe von 10 ml EtOAc wird auf 0 °C abgekühlt und der entstandene weiße Niederschlag (Smp.: 219 °C) abgenutscht. Das Filtrat wird einrotiert und die erhaltene Masse mittels FSC gereinigt (Heptan / EtOAc 8:2, dann Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 567 mg (53,3 %) farblose Kristalle
 daneben wurden 248 mg (29,6%) des Lactams **8** isoliert. Smp.: 81 °C

Elementaranalyse: C₂₄H₃₈N₂ (354,58)

Ber.: C: 81,30 H: 10,80 N: 7,90

Gef.: C: 79,72 H: 10,83 N: 7,76

MS (70 eV):

m/z (%) = 356 (27); 355 (100, M⁺+1); 280 (7); 172 (8) (CI)

m/z (%) = 355 (30); 354 (72, M⁺); 339 (15); 269 (17); 241 (23); 173 (22); 130 (39);
 77 (22) (EI)

IR (Preßling): ν (cm⁻¹) = 3196, 3064, 2959, 2868, 1646, 1590, 1468, 1444, 1406, 1384,
 1342, 1229, 1153, 1069, 972, 900, 785, 756, 698

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 7,13 (m); 7,09 (m); 6,99 (t, J = 7,3 Hz, 1 H, arom. H); 6,86 (m), 7,18 (m);
 3,50 (t, J = 9,5 Hz, 1 H, 1-H); 2,53 (dt, J = 13,7 Hz, J = 3,5 Hz, 1 H, 6-H); 1,90-1,60
 (m, 4 H, 4-H, 5-H (2 H) und 9-H); 1,51 (hept, J = 6,6 Hz, 1 H, 17-H); 1,45 - 0,96 (m);
 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,86 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,5 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂);
 0,71 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 149,11 (C-3); 129,43, 129,30, 124,55, 122,37, 122,05, 120,86 (C_t arom.);
 62,18 (C-1); 54,60 (C-8); 45,45 (C-7); 42,94 (C-6); 39,41 (C-16); 35,43 (C-14); 34,81
 (C-12); 28,17 (C-4); 27,93 (C-17); 25,13 (C-9 oder C-10); 24,09 (C-15 und C-9 oder
 C-10); 22,70 und 22,50 (C-17-(CH₃)₂); 21,49 (C-5); 19,69 (C-13); 11,04 (C-11)

3-Fluorphenylamidin 57

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en-3-(3-fluorphenyl)-amin

4,0 mmol Oximmesylat **9** werden in 5 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -20 °C werden 0,96 ml (10 mmol) 3-Fluoranilin zugetropft und 22 h bei RT gerührt. Nach der Zugabe von 10 ml EtOAc wird auf 0 °C abgekühlt und der entstandene weiße Niederschlag (3-Fluoraniliniummesylat / Smp.: 233 °C) abgenutscht. Es wird einrotiert. Die erhaltene Masse wird mittels FSC gereinigt (Heptan / EtOAc 9:1, dann Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 1,28 g (85,9 %)

farblose Kristalle
Smp.: 88 °C

Elementaranalyse: C₂₄H₃₇N₂F (372,57)

Ber.: C: 77,37 H: 10,01 N: 7,52

Gef.: C: 77,12 H: 10,26 N: 7,37

MS (70 eV):

m/z (%) = 374 (28); 373 (100, M⁺+1); 280 (8) (Cl)

m/z (%) = 373 (27); 372 (100, M⁺); 371 (14); 357 (14); 287 (14); 259 (18); 191 (11); 148 (20) (EI)

IR (Preßling): ν (cm⁻¹) = 3197, 2961, 2870, 1649, 1602, 1577, 1471, 1436, 1407, 1344, 1258, 1134, 1116, 956, 867, 780

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 7,23 (m); 6,68 (dt, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H, arom. H); 6,57 (m); 4,28 (s, N-H); 3,50 (m, 1 H, 1-H); 2,50 (m, 2 H, 4-H); 2,16 (dt, J = 13,8 Hz, J = 3,3 Hz, 1 H, 6-H); 1,80 - 1,60 (m, 4 H, 5-H (2 H), 9-H und 10-H); 1,52 (hept, J = 6,6 Hz, 1 H, 17-H); 1,45 - 0,96 (m), darin erkennbar: 1,20 (dt, J = 13,4 Hz, J = 3,8 Hz, 1 H, 6-H); 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,86 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,3 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂), 0,69 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 162,20, 160,85 und 161,24 (C_q arom.); 151,70 (C-3); 130,62, 130,53, 117,59, 109,28, 109,09, 108,90 (C_i arom.); 62,18 (C-1); 54,50 (C-8); 45,33 (C-7); 42,79 (C-6); 39,37 (C-16); 36,43 (C-4); 35,40 (C-14); 34,80 (C-12); 28,09 (C-9 oder C-10); 27,92 (C-17); 25,11 (C-9 oder C-10); 24,02 (C-15); 22,70 und 22,49 (C-17-(CH₃)₂); 21,32 (C-5); 19,64 (C-13); 10,99 (C-11)

4-Chlorphenylamidin 58

(1*R*,7*R*,8*R*)-*N*-(4-Chlorphenyl)-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en-3-amin

4,0 mmol Oximmesylat **9** werden in 5 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -20 °C werden 1,3 g (10 mmol) 4-Chloranilin zugetropft. Es wird 20 h bei RT gerührt. Dann werden 10 ml EtOAc zugegeben, auf 0 °C abgekühlt und der entstandene weiße Niederschlag abgenußt und verworfen. Das Filtrat wird einrotiert. Die erhaltene Masse wird mittels FSC gereinigt (erst Heptan / EtOAc 9:1, dann Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 1,24 g (79,6 %)

farblose Masse
Smp.: 73 °C

Elementaranalyse: C₂₄H₃₇N₂Cl (389,03)

Ber.: C: 74,10 H: 9,59 N: 7,20

Gef.: C: 73,84 H: 10,05 N: 6,92

MS (70 eV):

m/z (%) = 392 (9); 391 (36); 390 (34); 389 (100, M⁺+1); 388 (18); 280 (27) (Cl)

m/z (%) = 391 (9); 390 (35); 389 (37); 388 (100, M⁺); 387 (34); 373 (13); 303 (11); 275 (18); 207 (10); 164 (19); 138 (10); 111 (17); 57 (16); 55 (17) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2954, 2869, 2360, 1634, 1587, 1485, 1468, 1447, 1383, 1341, 1238, 1157, 1088, 1010, 858, 832

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 7,26 (m, 2 H, 3'-H und 5'-H); 6,80 (m, 2 H, 2'-H und 6'-H); 4,20 (N-H); 3,49 (ddd, *J* = 10,5 Hz, *J* = 8,6 Hz, *J* = 5,4 Hz, 1 H, 1-H); 2,51 (m, 2 H, 4-H); 2,16 (dt, *J* = 13,8 Hz, *J* = 3,3 Hz, 1 H, 6-H); 1,90-1,64 (m, 3 H, 5-H (2 H), 9-H und 10-H); 1,52 (q, *J* = 6,7 Hz, 1 H, 17-H); 1,45 - 0,96 (m); 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,86 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂), 0,67 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 161,39 (C-3); 148,46 (C-1'); 129,69 (3'-C und 5'-C); 127,57 (C-4'); 123,35 (C-2' und C-6'); 62,29 (C-1); 54,62 (C-8); 45,46 (C-7); 42,88 (C-6); 39,47 (C-16); 36,56 (C-4); 35,49 (C-14); 34,88 (C-12); 28,17 (C-9 oder C-10); 28,02 (C-17); 25,18 (C-9 oder C-10); 24,14 (C-15); 22,80 und 22,58 (C-17-(CH₃)₂); 21,49 (C-5); 19,75 (C-13); 11,04 (C-11)

tert.-Butylamidin 59

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en-3-(1,1-dimethylethyl)-amin

1,5 mmol Oximmesylat **9** werden in 3 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -20 °C werden 0,79 ml (7,5 mmol) tert.-Butylamin zugetropft und 22 h bei RT gerührt. Es werden 10 ml EtOAc zugegeben, auf 0 °C abgekühlt und der entstandene weiße Niederschlag (tert.-Butylammoniummesylat / Smp.: 158 °C) abgenutscht. Das Filtrat wird einrotiert. Die erhaltene Masse wird mittels FSC gereinigt (Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 130 mg (25,9 %)

gelbes Öl

daneben wurden 269 mg (64,3%) Lactam **8** isoliert

Elementaranalyse: C₂₂H₄₂N₂ (334,59)

Ber.: C: 78,97 H: 12,65 N: 8,37

Gef.: C: 74,01 H: 11,48 N: 5,85

MS (70 eV):

m/z (%) = 336 (6); 335 (13, M⁺+1); 281 (20); 280 (100) (CI)

m/z (%) = 335 (7); 334 (11, M⁺); 320 (10); 319 (19); 211 (20); 251 (49); 208 (36); 166 (91); 149 (37); 138 (55); 110 (75); 97 (83); 55 (100) (EI)

IR (Preßling): ν (cm⁻¹) = 3284, 2955, 2870, 1648, 1466, 1365, 1312, 1200, 1142, 1000, 913, 744, 528

¹H-NMR (CDCl₃)

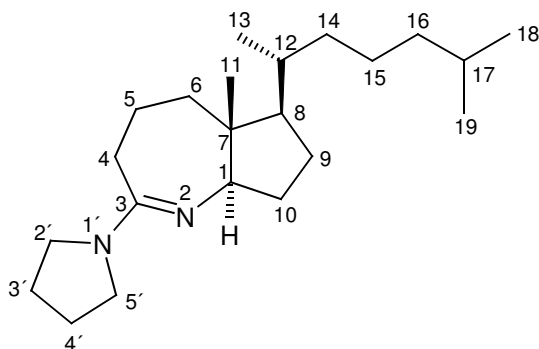
δ (ppm) = 3,50 (m, 1 H, 1-H); 2,42 (m, 2 H, 4-H); 2,18 (dd, *J* = 13,7 Hz, *J* = 3,6 Hz, 1 H, 6-H); 2,00 (m, 1 H, 10-H); 1,84 (m, 1 H, 9-H); 1,70 (m, 2 H, 5-H); 1,51 (m, 1 H, 17-H); 1,44 (m, 2 H, 9-H und 12-H); 1,38 (s, 9 H, butyl-H); 1,38 - 1,20 (m, 5 H, 6-H, 8-H, 10-H, 14-H und 15-H); 1,12 (m, 3 H, 15-H und 16-H); 1,02 (m, 1 H, 14-H); 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H, 13-H); 0,87 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂); 0,76 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 177,54 (C-3); 61,60 (C-1); 54,52 (C-8 und C_q-butyl); 44,74 (C-7); 43,05 (C-6); 39,41 (C-16); 37,10 (C-4); 35,48 (C-14); 34,86 (C-12); 30,21 (drei C_p-butyl); 27,98 (C-17); 27,72 (C-10); 25,33 (C-9); 24,06 (C-15); 22,77 und 22,55 (C-17-(CH₃)₂); 19,64 (C-13); 19,31 (C-5); 10,98 (C-11)

Pyrrolidin-Amidin 60

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-3-pyrrolidino-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en
N-((1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en-3-yl)-
 pyrrolidin



1,5 mmol Oximmesylat **9** werden in 3 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -20°C werden 0,62 ml (7,5 mmol) Pyrrolidin zugetropft und anschließend 22 h bei RT gerührt. Danach werden 10 ml EtOAc zugegeben, auf 0°C abgekühlt und der entstandene weiße Feststoff (Pyrrolidiniummesylat / Smp.: 115°C) abgenutscht. Es wird einrotiert und das erhaltene Öl mittels FSC gereinigt (erst Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5, dann DCM / EtOH 9:1).

Ausbeute: 120 mg (24,1 %)

farbloses Öl

daneben wurden 113 mg (27,0%) Lactam **8** isoliert

Summenformel: C₂₂H₄₀N₂ (332,57)

MS (70 eV):

m/z (%) = 334 (21); 333 (100, M⁺+1); 123 (9); 88 (19); 86 (30) (CI)

m/z (%) = 333 (20); 332 (75, M⁺); 318 (16); 317 (68, M - CH₃); 289 (30); 262 (22); 247 (60); 220 (36); 219 (100); 207 (68); 193 (78); 177 (27); 165 (29); 150 (85); 137 (35); 96 (30); 81 (38); 70 (69, Pyrrolidin-Radikal); 55 (56) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2954, 2932, 2868, 1643, 1457, 1365, 1189, 1107, 1042, 947, 874, 771, 553

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 3,78 (oct, *J* = 6,6 Hz, 2 H, 2'-H oder 5'-H); 3,64 (m, 3 H, 1-H und 2'-H oder 5'-H); 2,82 (dd, *J* = 15,1 Hz, *J* = 7,0 Hz, 1 H, 4-H); 2,57 (t, *J* = 13,9 Hz, 1 H, 4-H); 2,35 (ddd, *J* = 23,3 Hz, *J* = 12,6 Hz, *J* = 5,7 Hz, 1 H, 10-H); 2,11 (dt, *J* = 14,0 Hz, *J* = 3,0 Hz, 1 H, 6-H); 1,97 (m, 5 H, 10-H, 3'-H und 4'-H); 1,76 (m, 2 H, 5-H und 9-H); 1,58 - 1,12 (m, 8 H, 5-H, 6-H, 12-H, 14-H, 15-H und 17-H); 1,07 (m, 3 H, 15-H und 16-H); 0,92 (m, 1 H, 14-H); 0,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,78 (dd, *J* = 6,7 Hz, *J* = 1,6 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂), 0,73 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 165,54 (C-3); 67,52 (C-1); 54,44 (C-8); 50,89 und 50,20 (C-2' und C-5'); 44,20 (C-7); 42,35 (C-6); 39,15 (C-16); 35,18 (C-14); 34,41 (C-12); 30,46 (C-4); 27,73 (C-17); 25,64 (C-10); 24,94 (C-9); 24,85 und 24,86 (C-3' und C-4'); 23,31 (C-15); 22,51 und 22,31 (C-17-(CH₃)₂); 19,46 (C-13); 18,44 (C-5); 11,47 (C-11)

Piperidin-Amidin 61

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-3-piperidino-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en
N-((1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en-3-yl)-
 piperidin

3,0 mmol Oximmesylat **9** werden in 5 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -20 °C werden 1,5 ml (15 mmol) Piperidin zugetropft. Es wird 21 h bei RT gerührt und anschließend für 15 min auf 70 °C erhitzt. Danach werden 10 ml EtOAc zugegeben, auf 0 °C abgekühlt und der entstandene weiße Feststoff (Piperidiniummesylat / Smp.: 120 °C) abgenutscht. Das Filtrat wird einrotiert und das erhaltene braune Öl mittels FSC gereinigt (erst Heptan / EtOAc 5:1, dann Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 114 mg (11,0 %)

farbloses Öl

Elementaranalyse: C₂₃H₄₂N₂ (346,54)

Ber.: C: 79,72 H: 12,22 N: 8,08

Gef.: C: 73,02 H: 10,42 N: 6,49

MS (70 eV):

m/z (%) = 348 (37); 347 (100, M⁺+1); 281 (67); 280 (58); 165 (26); 153 (36) (Cl)

m/z (%) = 347 (32); 346 (86, M⁺); 332 (36); 331 (97, M - CH₃); 303 (22); 261 (72); 233 (84); 207 (68); 205 (59); 150 (68); 111 (43); 84 (100, Piperidin-Radikal); 55 (81) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2954, 2932, 2868, 1667, 1614, 1467, 1454, 1383, 1337, 1252, 1204, 1120, 1023, 853

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 3,50 (dd, J = 18,7 Hz, J = 9,2 Hz, 1 H, 1-H); 3,23 (m, 4 H, 2'-H und 6'-H); 2,56 (dd, J = 14,6 Hz, J = 7,0 Hz, 1 H, 4-H); 2,30 (m, 1 H, 4-H); 2,09 (dd, J = 13,9 Hz, J = 3,7 Hz, 1 H, 6-H); 1,93 (m, 1 H, 10-H); 1,77 (m, 2 H, 9-H und 10-H); 1,58 - 1,24 (m, 14 H, 5-H, 6-H, 9-H, 12-H, 14-H, 15-H, 17-H, 3'-H, 4'-H und 5'-H); 1,11 (m, 3 H, 15-H und 16-H); 1,01 (m, 1 H, 14-H); 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,86 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,5 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂); 0,65 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 165,44 (C-3); 67,30 (C-1); 56,15 (C-8); 47,28 (C-2' und C-6'); 44,47 (C-7); 44,14 (C-6); 39,53 (C-16); 35,57 (C-14); 34,58 (C-12); 31,32 (C-10); 28,33 (C-4); 27,99 (C-17); 26,04 (C-3' und C-5'); 25,74 (C-9); 25,04 (C-4'); 24,30 (C-15); 22,76 und 22,56 (C-17-(CH₃)₂); 20,05 (C-13); 19,62 (C-5); 11,84 (C-11)

Dimethylpiperidin-Amidin 62

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-3-(3,5-dimethylpiperidino)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en

N-((1*R*,7*R*,8*R*)-3,5-Dimethyl-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en-3-yl)-piperidin

1,5 mmol Oximmesylat **9** werden in 3 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -20°C werden 1,0 ml (7,5 mmol) 3,5-Dimethylpiperidin zugetropft und anschließend 22 h bei RT gerührt. Danach wird einrotiert und die erhaltene braune Masse mittels FSC gereinigt (Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 190 mg (33,8%)

farbloses Öl

Elementaranalyse: C₂₅H₄₆N₂ (374,66)

Ber.: C: 80,15 H: 12,38 N: 7,48

Gef.: C: 76,75 H: 12,15 N: 6,08

MS (70 eV):

m/z (%) = 377 (12); 376 (37); 375 (43, M⁺+1); 282 (42); 281 (100); 280 (66) (CI)

m/z (%) = 376 (16); 375 (41); 374 (46, M⁺); 360 (53); 359 (62, M - CH₃); 290 (32); 289 (31); 262 (42); 261 (39); 235 (41); 208 (34); 167 (45); 166 (34); 150 (34); 112 (64, Dimethylpiperidin-Radikal); 111 (48); 81 (46); 69 (42); 55 (100) (EI)

IR (Pressling): ν (cm⁻¹) = 3215, 3095, 2954, 2932, 2870, 1670, 1467, 1407, 1384, 1340, 1252, 1223, 1142, 780, 520

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 3,91 (dt, J = 12,3 Hz, J = 1,8 Hz, 2 H, 2'-H oder 6'-H); 3,82 (dt, J = 13,0 Hz, J = 1,9 Hz, 2 H, 2'-H oder 6'-H); 3,50 (t, J = 9,3 Hz, 1 H, 1-H); 2,54 (d, J = 6,7 Hz, 1 H, 4-H); 2,30 (m, 1 H, 4-H); 2,09 (m, 3 H, 6-H, 3'-H und 5'-H); 1,96 - 1,10 (m); 1,13 (m, 3 H, 15-H und 16-H); 1,01 (m, 1 H, 14-H); 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,86 (m, 12 H, C-17-(CH₃)₂, C-3'-CH₃ und C-5'-CH₃); 0,67 (q, J = 12,3 Hz, 1 H, 4'-H); 0,63 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 165,01 (C-3); 67,29 (C-1); 56,16 (C-8); 53,65 und 53,64 (C-2' und C-6');

Experimenteller Teil

44,71 (C-7); 44,29 (C-6); 43,03 (C-4'); 39,68 (C-16); 35,63 (C-14); 34,65 (C-12); 31,65 und 30,93 (C-3' und C-5'); 31,31 (C-10); 28,28 (C-4); 28,08 (C-17); 25,82 (C-9); 24,36 (C-15); 22,85 und 22,69 (C-17-(CH₃)₂); 20,14 (C-13); 19,59 (C-5); 19,51 (C-3'-CH₃ und C-5'-CH₃); 11,86 (C-11)

N-Methylpiperazin-Amidin 63

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-3-(*N*'-methylpiperazin-*N*-yl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en

N-((1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en-3-yl)-*N*'-methyl-piperazin

1,5 mmol Oximesylat **9** werden in 3 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -20 °C werden 0,8 ml (7,5 mmol) 1-Methylpiperazin zugetropft und anschließend 22 h bei RT gerührt. Es werden 10 ml EtOAc zugegeben, auf 0 °C abgekühlt und der entstandene weiße Feststoff abgenutscht. Es wird einrotiert und das erhaltene Öl mittels FSC gereinigt (Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 191 mg (35,3%)

hellgelbes Öl

daneben wurden 260 mg (60,0 %) Lactam **8** isoliert

Elementaranalyse: C₂₃H₄₃N₃ (361,61)

Ber.: C: 76,39 H: 11,99 N: 11,62

Gef.: C: 75,99 H: 11,85 N: 6,70

MS (70 eV):

m/z (%) = 363 (30); 362 (78, M⁺+1); 291 (14); 281 (40); 280 (100); 279 (33) (CI)

m/z (%) = 361 (4, M⁺); 304 (11); 292 (76); 291 (100); 280 (68); 279 (92); 166 (14); 110 (15); 97 (22); 83 (60); 55 (24) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2954, 2932, 2868, 1623, 1455, 1383, 1337, 1288, 1253, 1143, 1005, 788

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 3,52 (t, *J* = 9,3 Hz, 1 H, 1-H); 3,29 (m, 4 H, 2'-H und 6'-H); 2,55 (dd, *J* = 14,6 Hz, *J* = 7,0 Hz, 1 H, 4-H); 2,37 (m, 4 H, 3'-H und 5'-H); 2,32 (m, 1 H, 4-H); 2,29 (s, 3 H, N'-CH₃); 2,10 (m, 1 H, 6-H); 1,92 (m, 1 H, 10-H); 1,88 - 1,66 (m, 2 H, 9-H und 10-H); 1,58 - 1,22 (m, 8 H, 5-H, 6-H, 12-H, 14-H, 15-H und 17-H); 1,13 (m, 3 H, 15-H und 16-H); 1,02 (m, 1 H, 14-H); 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,86 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂), 0,64 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 164,78 (C-3); 67,23 (C-1); 56,12 (C-8); 55,17 (C-3' und C-5'); 46,15 (N'-CH₃); 46,08 (C-2' und C-6'); 44,34 (C-7); 44,06 (C-6); 39,49 (C-16); 35,37 (C-14); 34,44 (C-12); 31,12 (C-10); 27,92 (C-4 und C-17); 25,74 (C-9); 24,28 (C-15); 22,72 und 22,52 (C-17-(CH₃)₂); 20,02 (C-13); 19,43 (C-5); 11,75 (C-11)

Morpholin-Amidin 64

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-3-morpholino-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en
N-((1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en-3-yl)-
 morpholin

2,0 mmol Oximmesylat **9** werden in 5 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -20 °C werden 0,87 ml (10 mmol) Morpholin zugetropft und anschließend 17 h bei RT gerührt. Die Mischung wird auf Kieselgel aufgezogen und das erhaltene Pulver wird FSC gereinigt (erst EtOH, dann EtOH / EDMA 20:1).

Ausbeute: 469 mg (67,3%)
 daneben wurden 176 mg (31,5%) Lactam **8** isoliert

farbloses Öl

Elementaranalyse: C₂₂H₄₀N₂O (348,55)

Ber.: C: 75,81 H: 11,57 N: 8,04

Gef.: C: 74,21 H: 11,53 N: 5,39

MS (70 eV):

m/z (%) = 350 (27); 349 (100, M⁺+1); 280 (16) (CI)

m/z (%) = 349 (25); 348 (100, M⁺); 347 (38); 333 (59); 318 (34); 317 (39); 305 (22);
 291 (10); 264 (20); 263 (65); 235 (64); 209 (53); 150 (66); 81 (36); 69
 (31); 55 (48) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3216, 3085, 2955, 2869, 1668, 1629, 1467, 1383, 1246, 1121

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 3,66 (m, 4 H, 3'-H und 5'-H); 3,53 (t, *J* = 9,6 Hz, 1 H, 1-H); 3,42 (m, 4 H, 2'-H und 6'-H); 2,58 (dd, *J* = 14,7 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1 H, 4-H); 2,34 (m, 1 H, 4-H); 2,08 (m, 1 H, 6-H); 1,92 (m, 2 H, 10-H); 1,72 (m, 1 H, 9-H); 1,60 (m, 1 H, 5-H); 1,44 (oct, *J* = 6,6 Hz, 1 H, 17-H); 1,40 - 1,20 (m, 7 H, 5-H, 6-H, 8-H, 9-H, 12-H, 14-H und 15-H); 1,06 (m, 3 H, ein 15-H und zwei 16-H); 0,97 (m, 1 H, 14-H); 0,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,79 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂), 0,63 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 165,91 (C-3); 66,86 (C-3' und C-5'); 66,52 (C-1); 55,64 (C-8); 47,64 (C-2' und C-6'); 44,38 (C-7); 43,59 (C-6); 39,49 (C-16); 35,53 (C-14); 34,63 (C-12); 29,03 (C-10); 28,02 (C-17); 28,00 (C-4); 25,59 (C-9); 24,24 (C-15); 22,81 und 22,60 (C-17-(CH₃)₂); 19,97 (C-13); 19,19 (C-5); 11,83 (C-11)

cis-2,6-Dimethylmorpholin-Amidin 65

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-3-(*cis*-3,5-dimethylmorpholino)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en

cis-2,5-Dimethyl-4-((1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en-3-yl)-morpholin

3,0 mmol Oximesylat werden in 6 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -20°C werden 1,8 ml (15 mmol) *cis*-3,5-Dimethylmorpholin zugetropft. Es wird 22 h bei RT gerührt, dann einrotiert. Der erhaltene Rückstand wird mittels FSC gereinigt (erst Heptan / EDMA 20:1, dann Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 220 mg (19,5%)

farbloses Öl

Elementaranalyse: C₂₄H₄₄N₂O (376,63)

Ber.: C: 76,54 H: 11,78 N: 7,44

Gef.: C: 76,33 H: 11,89 N: 6,05

MS (70 eV):

m/z (%) = 378 (27); 377 (100, M⁺+1); 280 (7); 149 (4) (CI)

m/z (%) = 377 (22); 376 (72, M⁺); 362 (26); 361 (100, M - CH₃); 317 (54); 291 (64); 263 (60); 237 (39); 150 (43); 81 (30); 55 (40) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2954, 2932, 2869, 1734, 1670, 1622, 1467, 1450, 1376, 1337, 1322, 1250, 1233, 1174, 1146, 1086, 1043, 977, 846,

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 3,76 und 3,68 (je dd, *J* = 12,9 Hz, *J* = 2,1 Hz, je 1 H, 2'-H und 6'-H); 3,64 und 3,58 (m, je 1 H, 3'-H und 5'-H); 3,52 (t, *J* = 9,4 Hz, 1 H, 1-H); 2,53 (dd, *J* = 14,7 Hz, *J* = 7,1 Hz, 1 H, 4-H); 2,34 (m, 3 H, 4-H, 2'-H und 6'-H); 2,11 (m, 1 H, 6-H); 1,93 (m, 1 H, 10-H); 1,77 (m, 2 H, 9-H und 10-H); 1,58 - 0,96 (m), darin erkennbar: 1,19 (pseudo-dd, *J* = 6,3 Hz, *J* = 4,7 Hz, 6 H, 7'-H und 8'-H); 0,92 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H, 13-H); 0,87 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,6 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂), 0,64 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 164,71 (C-3); 71,83 und 71,56 (C-3' und C-5'); 67,24 (C-1); 56,03 (C-8); 52,07 und 51,83 (C-2' und C-6'); 44,32 (C-7); 44,01 (C-6); 39,48 (C-16); 35,53 (C-14); 34,54 (C-12); 31,17 (C-10); 28,08 (C-4 und C-17); 25,76 (C-9); 24,23 (C-15); 22,77 und 22,56 (C-17-(CH₃)₂); 20,01 (C-13); 19,37 (C-5); 18,97 (C-7' und C-8'); 11,77 (C-11)

Benzylamidin 66

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-3-benzylamino-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en

N-((1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en-3-yl)-benzylamin

1,5 mmol Oximmesylat **9** werden in 3 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Bei -20 °C werden 0,82 ml (7,5 mmol) Benzylamin zugetropft. Und anschließend 22 h bei RT gerührt. Es werden 10 ml EtOAc zugegeben, auf 0 °C abgekühlt und der entstandene weiße Feststoff (Benzylammoniummesylat / Smp.: 111 °C) abgenutscht. Es wird einrotiert und das erhaltene Öl mittels FSC gereinigt (erst Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5, dann EtOH).

Ausbeute: 112 mg (20,3%)

farbloses Öl

Summenformel: C₂₅H₄₀N₂ (368,61)

MS (70 eV):

m/z (%) = 370 (26); 369 (100, M⁺+1); 280 (4) (Cl)

m/z (%) = 369 (14); 368 (59, M⁺); 367 (20); 353 (30, M⁺ - CH₃); 283 (24); 277 (35); 255 (34); 229 (19); 91 (100, C₇H₇⁺) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2953, 2932, 2868, 1655, 1456, 1365, 1043, 741, 699

¹H-NMR (CDCl₃)

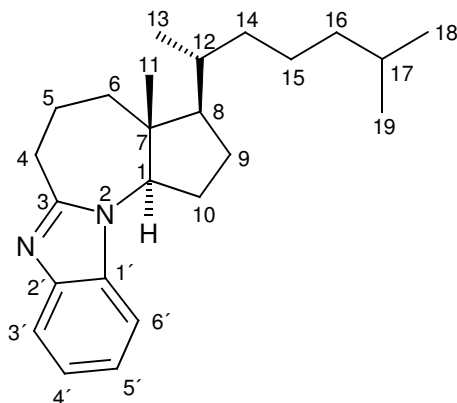
δ (ppm) = 11,14, 10,54 und 10,09 (N-H); 7,54 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H, arom. H); 7,31 (m, 10 H, arom. H); 4,76 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H, CH₂-Benzyl); 4,51 (d, *J* = 6,2 Hz, 2 H, CH₂-Benzyl); 3,56 (m, 2 H, 1-H); 3,27 (dd, *J* = 14,2 Hz, *J* = 6,4 Hz, 1 H, 4-H); 2,75 (dd, *J* = 14,9 Hz, *J* = 7,0 Hz, 1 H, 4-H); 2,40 (t, *J* = 13,4 Hz, 1 H, 4-H); 2,29 (t, *J* = 13,3 Hz, 1 H, 4-H); 2,18 -0,90 (m); 0,89 (d, *J* = 6,5 Hz, 6 H, 13-H); 0,86 (m, 12 H, C-17-(CH₃)₂); 0,76 (s, 3 H, 11-H); 0,40 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 171,17 und 167,76 (C-3); 136,46 und 134,68 (C_q arom.); 129,12, 128,99, 128,18, 126,75 (C_i arom.); 63,77 und 63,46 (C-1); 54,23 (C-8); 46,82 und 45,50 (CH₂-Benzyl); 44,30 und 44,24 (C-7); 42,23 und 42,08 (C-6); 39,28 (C-16); 35,35 und 35,28 (C-14); 34,68 und 34,57 (C-12); 32,29 und 27,23 (C-4); 27,92 (C-17); 26,80, 26,27, 25,25 und 25,03 (C-9 und C-10); 23,97 und 23,91 (C-15); 22,70 und 22,47 (C-17-(CH₃)₂); 19,50 und 19,47 (C-13); 19,08 und 17,96 (C-5); 11,32 und 10,62 (C-11)

Benzimidazol-Derivat 67

(2*R*,3*R*,13*R*)-13-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-3-methyl-benzo[*c*]-1,8-diazatricyclo[5.3.3^{2,3}.0]trideca-7,9-dien



745 mg (2,0 mmol) des 3-Fluorphenylamidinderivates **57** werden am FV getrocknet und anschließend in 10 ml wasserfreiem THF gelöst. Bei -78 °C werden 2,9 ml (5 mmol) 1,7 M-tert.-Butyllithiumlösung in Pentan (Alrich) zugetropft. Die Lösung färbt sich gelb. Es wird 1 h bei RT gerührt. Die Lösung färbt sich dabei schwarz. Bei -70 °C wird 1 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wird gelb, es bildet sich ein weißer Niederschlag. Bei RT wird mit 20 ml Et₂O verdünnt, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen, über Mg₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Die erhaltenen 702 mg gelben Öls werden mittels FSC gereinigt (Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 48 mg (6,8%) gelbes Öl
daneben wurden 232 mg (28,2%) des tert.-Butylphenylamidin-Derivats **68** isoliert

Elementaranalyse: C₂₄H₃₆N₂ (352,57)

Ber.: C: 81,76 H: 10,29 N: 7,95

Gef.: C: 76,75 H: 9,68 N: 6,69

MS (70 eV):

m/z (%) = 354 (26); 353 (100, M⁺+1); 79 (22) (CI)

m/z (%) = 353 (24); 352 (100, M⁺); 239 (12); 132 (18) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2955, 2870, 2200, 1634 (5 Banden), 1526, 1454, 1384, 1341, 1289, 1021, 909, 735

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 7,67 (dd, *J* = 8,7 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1 H, 3'-H oder 6'-H); 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H, 3'-H oder 6'-H); 7,17 (dt, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,1 Hz, 1 H, 4'-H oder 5'-H); 7,11 (dt, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1 H, 4'-H oder 5'-H); 4,44 (dd, *J* = 11,9 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1 H, 1-H); 3,34 (dd, *J* = 14,6 Hz, *J* = 6,4 Hz, 1 H, 4-H); 3,00 (m, 1 H, 10-H); 2,77 (dt, *J* = 13,7

Hz, $J = 2,0$ Hz, 1 H, 4-H); 2,51 (m, 1 H, 10-H); 2,29 (dd, $J = 13,6$ Hz, $J = 3,8$ Hz, 1 H, 6-H); 2,15 - 1,04 (m); 0,99 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H, 13-H); 0,88 (dd, $J = 6,6$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂), 0,58 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 158,19 (C-3); 143,65 (C-1' oder C-2'); 137,18 (C-1' oder C-2'); 121,84 und 121,25 (C-4' und C-5'); 119,63 und 112,37 (C-3' und C-6'); 67,99 (C-1); 53,74 (C-8); 46,64 (C-7); 44,50 (C-6); 39,50 (C-16); 35,41 (C-14); 34,67 (C-12); 30,71 (C-4); 28,06 (C-17); 26,62 (C-10); 24,98 (C-9); 24,66 (C-15); 22,83 und 22,63 (C-17-(CH₃)₂); 21,49 (C-5); 20,50 (C-13); 12,01 (C-11)

Anmerkung: Bei der Bearbeitung der NMR-Daten wurde unsystematisch nummeriert. Die Atome des 5-7-Ringkerns und der aliphatischen Seitenkette erhielten die in dieser Arbeit üblichen Nummern. Der Aromat wurde mit 1' bis 6' nummeriert, wobei 1' das Kohlenstoffatom ist, der mit dem Stickstoffatom 2 verbunden ist. 2' ist das benachbarte Kohlenstoffatom, das an das Stickstoffatom des Fünfrings grenzt.

tert.-Butylphenylamidin 68

(1*R*,7*R*,8*R*)-3-(3-(1,1-Dimethylethyl)-phenylimino)-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

745 mg (2,0 mmol) des 3-Fluorphenylamidins **57** werden am Feinvakuum getrocknet und anschließend in 10 ml wasserfreiem THF gelöst. Bei -78°C werden 2,9 ml (5,0 mmol) 1,7 M-tert.-Butyllithiumlösung in Pentan (Alrich) zugetropft. Dabei tritt eine Gelbfärbung auf. Es wird 1 h bei RT gerührt. Die Lösung färbt sich dabei schwarz. Bei -70°C wird 1 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wird gelb, es bildet sich ein weißer Niederschlag. Bei RT wird mit 20 ml Diethylether verdünnt, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen, über Mg₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Die erhaltenen 702 mg gelben Öls werden mittels FSC gereinigt (Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 432 mg (28,2%) beiger Feststoff / Smp.: 75°C
 daneben wurden 48 mg (6,8%) des Benzimidazol-Derivats **67**, sowie
 100 mg (17,9%) des Lactams **8** isoliert

Elementaranalyse: C₂₈H₄₆N (410,69)

Ber.: C: 81,89 H: 11,29 N: 6,82

Gef.: C: 80,03 H: 11,32 N: 6,58

MS (70 eV):

m/z (%) = 412 (30); 411 (100, M⁺+1); 395 (4, M-CH₃); 373 (12); 280 (5) (CI)

m/z (%) = 411 (33); 410 (100, M⁺); 395 (16); 325 (11); 297 (18) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3403, 3066, 2962, 2871, 1634 (5 Banden), 1593, 1558, 1469, 1455, 1384, 1366, 1341, 1268, 1226, 1131, 1112, 955, 789, 704

¹H-NMR (CDCl₃)

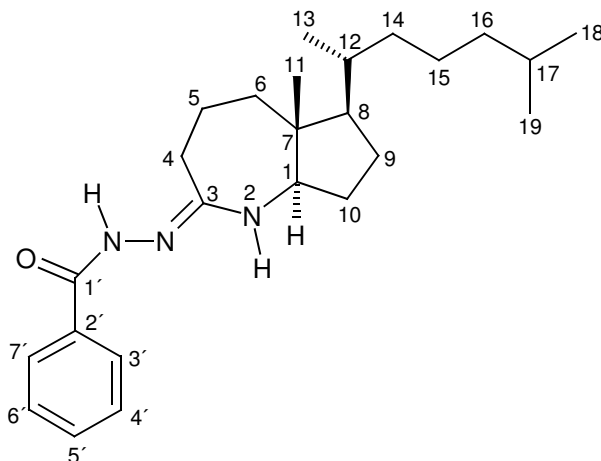
δ (ppm) = 7,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H, 5'-H); 6,95 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H, 4'-H); 6,86 (t, *J* = 1,8 Hz, 1 H, 2'-H); 6,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H, 6'-H); 4,32 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H, N-H); 3,42 (m, 1 H, 1-H); 2,53 (m, 2 H, 4-H); 2,16 (dt, *J* = 13,8 Hz, *J* = 3,3 Hz, 1 H, 6-H); 1,74 (m, 4 H, 5-H (2 H), 9-H und 10-H); 1,43 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1 H, 17-H); 1,34 - 0,94 (m), darin erkennbar: 1,22 (s, 9 H, butyl-CH₃); 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,79 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,3 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂); 0,63 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 160,93 (C-3); 152,57 (C-3'); 149,39 (C-1'); 129,05 (C-5'); 119,30 (C-2' und C-4'); 118,87 (C-6'); 62,20 (C-1); 54,57 (C-8); 45,49 (C-7); 42,91 (C-6); 39,41 (C-16); 36,61 (C-4); 35,45 (C-14); 34,85 (C-12); 31,86 (C_q-butyl); 31,31 (drei C_p-butyl); 28,13 (C-10); 27,96 (C-17); 25,13 (C-9); 24,10 (C-15); 22,74 und 22,52 (C-17-(CH₃)₂); 21,57 (C-5); 19,69 (C-13); 10,98 (C-11)

Benzoylamidrazon 69

(1*R*,7*R*,8*R*)-3-(*N*-Benzoylhydrazino)-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]dec-2-en



3 mmol Oximmesylat **9** werden in 5 ml Toluol gelöst. Bei -20°C werden 2,04 g (15 mmol) Benzhydrazid zugegeben. Es wird 20 h bei RT gerührt. Danach wird im Vakuum eingengt. Die erhaltene pastöse Masse wird mittels FSC gereinigt (Isopropanol).

Ausbeute: 370 mg (31,1%)

farbloser Feststoff
Smp.: 201 °C

Elementaranalyse: C₂₅H₃₉N₃O (397,60)

Ber.: C: 75,52 H: 9,89 N: 10,57

Gef.: C: 74,19 H: 9,94 N: 8,97

MS (70 eV):

m/z (%) = 399 (28); 398 (99, M⁺+1); 380 (77, Triazol **70**); 288 (100); 280 (54); 137 (78); 122 (79); 104 (53) (Cl)

m/z (%) = 397 (3, M⁺); 380 (24); 379 (80, Triazol **70**); 266 (29); 174 (100) (EI)

IR (Preßling): ν (cm⁻¹) = 3173, 3049, 2951, 1654, 1606, 1576, 1538, 1437, 1307, 1026, 932, 698

¹H-NMR (CDCl₃)

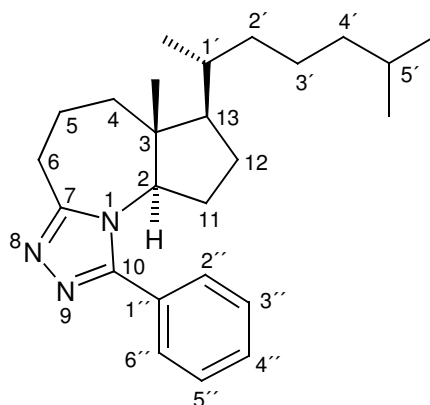
δ (ppm) = 8,05 (m, 2 H, 3'- und 7'-H); 7,33 (m, 3 H, 4'-, 5'- und 6'-H); 3,58 (t, *J* = 9,7 Hz, 1 H, 1-H); 3,28 (dd, *J* = 20,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1 H, 4-H); 2,40 (t, *J* = 13,4 Hz, 1 H, 4-H); 2,10 (m, 2 H, 6- und 10-H); 1,81 (m, 3 H, 5- und 9-H); 1,64 - 0,98 (m); 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,84 (dd, *J* = 6,8 Hz, *J* = 1,5 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂); 0,74 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 166,47 (C-1'); 156,76 (C-3); 137,59 (C-2'); 129,18 (C-5'); 127,52 und 127,49 (C_{arom.}); 62,50 (C-1); 54,29 (C-8); 44,98 (C-7); 42,47 (C-6); 39,34 (C-16); 35,38 (C-14); 34,73 (C-12); 30,07 (C-4); 27,91 (C-17); 27,66 (C-10); 25,20 (C-9); 24,03 (C-15); 22,68 und 22,47 (C-17-(CH₃)₂); 20,37 (C-5); 19,61 (C-13); 11,06 (C-11)

Triazol-Derivat 70

(2*R*,3*R*,13*R*)-13-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-3-methyl-10-phenyl-1,8,9- triazatricyclo[5.3.3^{2,3}.0] trideca-7,9-dien



3 mmol Oximesylat **9** werden in 5 ml Toluol gelöst. Bei -20 °C werden 1,2 g (9,0 mmol) Benzhydrazid zugegeben. Es wird 1 h bei RT und 1 h unter Rückfluß gerührt. Danach werden 5 ml Wasser zugegeben und zweimal mit Et₂O ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingedunstet. Die erhaltene pastöse Masse wird mittels FSC gereinigt (Isopropanol).

Ausbeute: 497 mg (43,7%) farbloser Feststoff
 daneben wurden 208 mg (9,7%) *N*'-Benzoylbenzamidrazon **71** isoliert

Elementaranalyse: C₂₅H₃₇N₃ (379,59)

Ber.: C: 79,11 H: 9,82 N: 11,07

Gef.: C: 76,56 H: 9,40 N: 11,04

MS (70 eV):

m/z (%) = 380 (100, M⁺+1); 177 (8) (Cl)

m/z (%) = 380 (31); 379 (100, M⁺); 378 (54); 266 (23); 159 (46) (EI)

IR (Preßling): ν (cm⁻¹) = 3062, 2954, 2931, 2868, 1686, 1664, 1648, 1618, 1534, 1467, 1454, 1382, 1365, 1339, 1072, 1026, 762, 698

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 7,54 - 7,28 (m, 5 H, arom. H); 4,17 (dd, J = 11,2 Hz, J = 8,2 Hz, 1 H, 2-H);

3,40 (dd, $J = 15,1$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 1 H, 6-H); 2,59 (dt, $J = 12,9$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1 H, 6-H); 2,26 (d, $J = 14,3$ Hz, 1 H, 4-H); 1,86 (m, 1 H, 5-H); 1,64 - 1,07 (m); 0,93 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H, C-1'-(CH₃)); 0,84 (dd, $J = 6,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 6 H, C-5'-(CH₃)₂); 0,61 (s, 3 H, C-3-(CH₃))

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 157,34 (C-7); 155,01 (C-10); 131,24 (C-1''); 130,16 (C-2'' und C6''); 129,54 (C-4'); 128,08 (C-3' und C-5'); 67,00 (C-2); 53,73 (C-13); 46,13 (C-3); 43,79 (C-4); 39,36 (C-4'); 35,10 (C-2'); 34,20 (C-1'); 27,95 (C-5'); 27,00 (C-6); 26,26 (C-11); 24,54 und 24,40 (C-12 und C-3'); 22,73 und 22,51 (C-5'-(CH₃)₂); 21,18 (C-5); 20,38 (C-1'-(CH₃)); 11,75 (C-3-(CH₃))

***N*'-Benzoylbenzamidrazon (71)**

Bei der Herstellung des Triazol-Derivates **70** entstand *N*'-Benzoylbenzamidrazon (**71**) als farbloser Feststoff.

Ausbeute: 208 mg (9,7%)

farbloser Feststoff
Smp.: 237 °C

Summenformel: C₁₄H₁₃N₃O (239,28)

MS (70 eV):

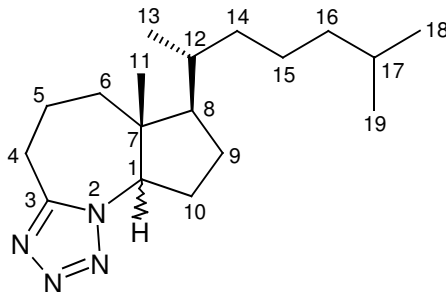
m/z (%) = 241 (100); 105 (35) (Cl)

m/z (%) = 240 (10); 105 (100); 77 (37); 51 (10) (El)

IR (Preßling): ν (cm⁻¹) = 3336, 3202, 3052, 3006, 2961, 1668, 1632, 1579, 1535, 1488, 1306, 1288, 1155, 870, 707, 688

Tetrazol-Derivat 72/73

(2*RS*,3*R*,13*R*)-13-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-3-methyl-1,8,9,10-tetraazatricyclo[5.3.3^{2,3}.0]trideca-7,9-dien



Ca. 5 mmol nativen Ketons **6** wird in 10 ml Acetonitril gelöst. Es werden 0,11 g (0,5 mmol) $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ zugegeben. Vorsichtig werden 2,0 ml (15 mmol) Trimethylsilylazid zuge-
tropft. Es wird 35 h bei 60 °C gerührt. Die erhaltene Lösung wird filtriert, mit Et_2O nachge-
waschen und das Filtrat auf Kieselgel aufgezogen. Die Mischung wird mittels FSC ge-
trennt und gereinigt (erst Heptan / EtOAc 10:1, danach Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 384 mg (25,2%)

farbloses Öl

daneben wurden 0,70 g (53,0%) des Edukts isoliert

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_4$ (304,48)

Ber.: C: 71,01 H: 10,59 N: 18,40

Gef.: C: 70,36 H: 10,63 N: 17,08

MS (70 eV):

m/z (%) = 306 (21); 305 (100, $M+1$); 79 (19) (Cl)

m/z (%) = 305 (10); 289 (16); 261 (22); 208 (36); 191 (50); 163 (56); 136 (51);
83 (100); 55 (84) (EI)

IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3347, 2954, 2924, 2868, 1779, 1666, 1613, 1526, 1454, 1382, 1290,
1170, 1086, 750

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ (ppm) = 4,58 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H, 1-H (β)); 4,28 (dd, $J = 11,4$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1 H, 1-H (α)); 3,41 (ddt, $J = 15,2$ Hz, $J = 4,9$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1 H, 4-H (α)); 2,64 (m, 2 H, 4-H ($\alpha+\beta$)); 2,08 - 1,04 (m); 1,06 (s, 3 H, 11-H (β)); 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 13-H (α)); 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H, 13-H (β)); 0,87 (dd, $J = 6,6$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 12 H, C-17-(CH_3)₂); 0,45 (s, 3 H, 11-H (α))

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)

Experimenteller Teil

δ (ppm) = 155,79 (C-3 (α)); 153,86 (C-3 (β)); 68,85 (C-1 (β)); 67,88 (C-1 (α)); 53,55 (C-8 (α)); 52,46 (C-8 (β)); 45,86 (C-7 (β)); 44,90 (C-7 (α)); 42,27 (C-6); 39,39 (C-16); 35,38 (C-14 (α)); 35,16 (C-14 (β)); 34,60 (C-12 (α)); 33,76 (C-12 (β)); 27,99 (C-17); 27,14 (C-10 (β)); 26,11 (C-10 (α)); 24,79 (C-9 (α)); 24,51 (C-9 (β)); 24,28 (C-15); 24,06 (C-4 (α)); 23,78 (C-4 (β)); 22,76 und 22,54 (C-17-(CH₃)₂); 20,05 (C-5 (α)); 19,98 (C-13 (α)); 19,88 (C-11 (β)); 19,27 (C-13 (β)); 18,17 (C-5 (β)); 10,78 (C-11 (α))

Anmerkung: Es wurde die in dieser Arbeit übliche Nummerierung für 2-Azabicyclo[5.3.0]decane verwendet. » α « bezieht sich auf das 1*R*-, » β « auf das 1*S*-Epimer.

***N*-Ethylamin 74**

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-2-ethyl-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

0,74 g (2,8 mmol) Amin 3 werden in 10 ml Diisopropylether gelöst. Es werden 0,31 ml (4,2 mmol) Ethylbromid zugegeben. Es wird 9 Tage bei RT gerührt. Nach Einrotieren wird das erhaltene gelbe Öl mittels FSC gereinigt (Heptan / EDMA 20:1).

Ausbeute: 299 mg (36,4%) gelbliches Öl
daneben wurden 457 mg (61,8%) des Edukts zurückgewonnen

Elementaranalyse: C₂₀H₃₉N (293,54)

Ber.: C: 81,84 H: 13,39 N: 4,77

Gef.: C: 81,91 H: 13,54 N: 4,53

MS (70 eV):

m/z (%) = 295 (22); 294 (100, M⁺+1); 293 (27); 292 (35); 278 (11) (CI)

m/z (%) = 293 (21, M⁺); 278 (89); 264 (12); 180 (81); 138 (100) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2954, 2869, 2802, 1467, 1366, 1194, 1145

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 2,74 (m, 1 H, 3-H); 2,61 (m, 3 H, 1'-H und 3-H); 2,61 (dd, *J* = 10,9 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1 H, 1-H); 1,86 (dt, *J* = 13,9 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1 H, 6-H); 1,75 - 1,01 (m); 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H, 2'-H); 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H, 13-H); 0,80 (dd, *J* = 6,5 Hz, *J* = 1,7 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂), 0,78 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 72,62 (C-1); 53,70 (C-8); 53,30 (C-3); 49,36 (C-1'); 46,83 (C-7); 39,59 und 39,58 (C-6 und C-16); 35,36 (C-14); 34,48 (C-12); 28,09 (C-17); 27,72 (C-10); 27,28 (C-4); 24,74 und 24,72 (C-5 und C-9); 23,39 (C-15); 22,85 und 22,64 (C-17-(CH₃)₂); 20,58 (C-13); 13,23 (C-11); 10,11 (C-2')

N-Allylamin 75

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-N-2-propenyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

0,64 g (2,4 mmol) Amin **10** werden in 10 ml Diisopropylether gelöst. Es werden 0,42 g (3,0 mmol) Kaliumcarbonat und 0,22 ml (2,5 mmol) Allylbromid zugegeben. Es wird 19½ h bei RT gerührt, dann einrotiert. Die erhaltene Masse wird mittels FSC gereinigt (Heptan / EDMA 20:1).

Ausbeute: 350 mg (47,9 %) gelbliches Öl
daneben wurden 275 mg (31,4%) des Edukts zurückgewonnen

Elementaranalyse: C₂₁H₃₈N (304,54)

Ber.: C: 82,83 H: 12,57 N: 4,60

Gef.: C: 82,59 H: 13,10 N: 4,57

MS (70 eV):

m/z (%) = 307 (28); 306 (100, M⁺+1); 85(30) (Cl)

m/z (%) = 305 (11, M⁺); 290 (17); 264 (18); 192 (47); 150 (100) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3074, 2953, 2869, 2793, 1739, 1642, 1467, 1415, 1382, 1366, 1169, 1073, 996, 913

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 5,91 (m, 1 H, 2'-H); 5,10 (t, *J* = 15,2 Hz, 2 H, 3'-H); 3,28 (ddt, *J* = 14,7 Hz, *J* = 5,2 Hz, *J* = 1,7 Hz, 1 H, 1'-H); 3,10 (dd, *J* = 14,5 Hz, *J* = 7,4 Hz, 1 H, 1'-H); 2,84 (m, 1 H, 3-H); 2,59 (m, 1 H, und 3-H); 2,48 (dd, *J* = 10,7 Hz, *J* = 7,3 Hz, 1 H, 1-H); 1,91 (dt, *J* = 13,8 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1 H, 6-H); 1,86 - 0,95 (m); 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,87 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,6 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂); 0,86 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 136,42 (C-2'); 116,36 (C-3'); 73,21 (C-1); 58,68 (C-1'); 53,75 (C-3); 53,72 (C-8); 46,90 (C-7); 39,91 (C-6); 39,54 (C-16); 35,33 (C-14); 34,48 (C-12); 28,06 (C-17); 27,62 (C-10); 27,09 (C-4); 24,74 (C-9); 24,66 (C-15); 23,34 (C-5); 22,82 und 22,60 (C-17-(CH₃)₂); 20,50 (C-13); 13,28 (C-11)

N-Homoallylamin 76(1*R*,7*R*,8*R*)-*N*-But-3-enyl-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

60 mg (1,5 mmol) 60%ige NaH-Suspension in Paraffin werden unter Stickstoff in 5 ml wasserfreiem DMF suspendiert. Bei RT wird eine Lösung von 360 mg (1,36 mmol) Amin **10** in 5 ml DMF zugetropft. Es wird 1 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT werden 0,28 ml (2,72 mmol) 4-Brom-1-buten zugegeben. Es wird weitere 2 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 5 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 20 ml DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 10 ml Wasser gewaschen, über Mg₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Die erhaltenen 537 mg dunkelgelben Öls werden mittels FSC gereinigt (erst Heptan / EtOAc 9:1, dann Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 161 mg (37,1%) gelbes Öl
 daneben wurden 98 mg (27,2%) des Edukts zurückgewonnen

Elementaranalyse: C₂₂H₄₁N (319,58)

Ber.: C: 82,69 H: 12,93 N: 4,38

Gef.: C: 82,54 H: 12,47 N: 4,23

MS (70 eV):m/z (%) = 320 (74, M⁺+1); 278 (100) (CI)

m/z (%) = 278 (100) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3076, 2951, 2869, 2803, 1640, 1468, 1455, 1383, 1366, 1171,
 1144, 1074, 992, 909

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 5,75 (ddt, *J* = 6,9 Hz, *J* = 10,2 Hz, *J* = 13,7 Hz, 1 H, 3'-H); 5,00 (dq, *J* = 17,2 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1 H, 4'-H_E); 4,94 (dq, *J* = 10,2 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1 H, 4'-H_E); 2,84 (m, 1 H, 3-H); 2,66 (m, 2 H, 3 H, 1'-H und 3-H); 2,52 (dd, *J* = 11,2 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1 H, 1-H); 1,91 (dt, *J* = 13,9 Hz, *J* = 4,4 Hz, 1 H, 6-H); 1,79 - 1,03 (m); 0,97 (q, *J* = 9,3 Hz, 1 H, 14-H); 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,86 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂); 0,83 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 137,40 (C-3'); 115,18 (C-4'); 72,59 (C-1); 55,17 (C-1'); 54,05 (C-3); 53,70 (C-8); 47,02 (C-7); 40,05 (C-6); 39,57 (C-16); 35,38 (C-14); 34,61 (C-12); 30,39 (C-2'); 28,09 (C-17); 27,51 (C-4 und C-10); 24,82 (C-9); 24,68 (C-15); 23,26 (C-5); 22,86 und 22,64 (C-17-(CH₃)₂); 20,50 (C-13); 13,26 (C-11)

N-Cyclohexylamin 77(1*R*,7*R*,8*R*)-3-Cyclohexyl-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

0,72 g (2,7 mmol) Amin **10** werden in 10 ml MeOH gelöst. Es wird so lange methanolische HCl zugegeben bis der pH bei ca. 6 liegt. Danach werden 0,53 g (5,4 mmol) Cyclohexanon und 0,23 g (3,6 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 141 h bei RT gerührt. Es wird einrotiert und der Rst. mittels FSC gereinigt (Heptan / EDMA 20:1).

Ausbeute: 104 mg (11,1%) farbloses Öl
 daneben wurden 556 mg (77,1%) des Edukts zurückgewonnen

Elementaranalyse: C₂₄H₄₅N (347,63)

Ber.: C: 82,92 H: 13,05 N: 4,03

Gef.: C: 82,29 H: 13,42 N: 4,26

MS (70 eV):

m/z (%) = 348 (27); 348 (100, M⁺+1); 322 (16); 304 (22); 278 (12) (CI)

m/z (%) = 347 (4, M⁺); 332 (7); 305 (22); 304 (100); 278 (10); 138 (23) (EI)

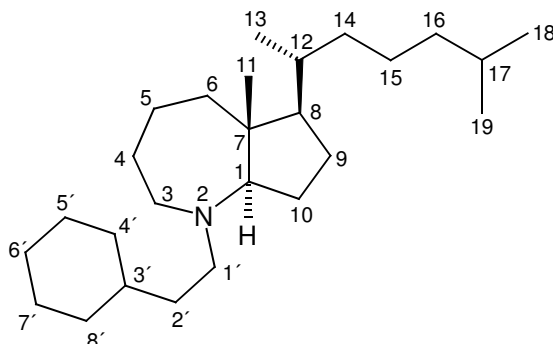
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2928, 2867, 2853, 2788, 1466, 1450, 1374, 1366, 1118

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 2,93 (m, 1 H, 1-H); 2,27 (tt, J = 10,3 Hz, J = 3,8 Hz, 1 H, 1-H); 1,93 (dt, J = 12,7 Hz, J = 3,0 Hz, 1 H, 6-H); 1,84 - 0,94 (m); 0,87 (m, 12 H, 11-H, 13-H und C-17-(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 56,92 (C-1'); 56,42 (C-3); 53,31 (C-1); 52,50 (C-8); 42,07 (C-7); 40,94 (C-6); 39,53 (C-16); 36,01 (C-14); 35,44 (C-12); 35,06, 33,53 und 32,53 (C-4, C-2' und C-6'); 28,01 (C-17); 27,26 (C-10); 26,24, 25,32, 25,24, 23,79 und 22,97 (C-9, C-15, C-3', C-4' und C-5'); 22,82 und 22,56 (C-17-(CH₃)₂); 18,57 (C-13); 17,85 (C-5); 13,82 (C-11)

N-Cyclohexylethylamin 78(1*R*,7*R*,8*R*)-*N*-(2-Cyclohexylethyl)-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

0,10 g (2,5 mmol) 60%ige NaH-Suspension in Paraffin werden unter Stickstoff in 5 ml wasserfreiem DMF suspendiert. Bei RT wird eine Lösung von 0,53 mg (2,0 mmol) Amin **10** in 5 ml DMF zugetropft. Es wird 1 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT werden 0,63 ml (4,0 mmol) 2-Bromethylcyclohexan zugegeben. Es wird weitere 2 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 10 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 20 ml DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 10 ml Wasser gewaschen, über Mg₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Die erhaltenen 806 mg gelben Öls werden mittels FSC gereinigt (Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 382 mg (50,9%) farblores Öl
 daneben wurden 246 mg (46,4%) des Edukts zurückgewonnen

Elementaranalyse: C₂₂H₄₁N (375,69)

Ber.: C: 83,12 H: 13,15 N: 3,73

Gef.: C: 83,24 H: 13,37 N: 3,34

MS (70 eV):

m/z (%) = 377 (26); 376 (100, M⁺+1); 374 (31); 278 (82) (CI)

m/z (%) = 279 (21); 278 (100) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2923, 2852, 2803, 1464, 1448, 1377, 1366, 1145, 1074

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 2,82 (m, 1 H, 3-H); 2,48 (dd, *J* = 10,8 Hz, *J* = 7,4 Hz, 1 H, 1-H); 2,60 (m, 2 H, 3 H, 1'-H und 3-H); 1,91 (dt, *J* = 14,0 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1 H, 6-H); 1,72 - 0,94 (m); 0,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H, 13-H); 0,86 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 2,0 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂), 0,84 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 73,01 (C-1); 53,94 (C-3); 53,71 (C-8); 53,41 (C-1'); 46,95 (C-7); 39,84 (C-6); 39,58 (C-16); 36,25 (C-3'); 35,37 (C-14); 34,52 (C-12); 33,85 und 33,47 (C-4' und C-8'); 32,74 (C-2'); 29,79 (C-4); 28,09 (C-17); 27,64 (C-10); 26,79 (C-6'); 26,50 und 26,44 (C-5' und C-7'); 24,75 und 24,71 (C-9 und C-15); 23,33 (C-5); 22,86 und 22,65 (C-17-(CH₃)₂); 20,55 (C-13); 13,29 (C-11)

N-Benzylamin 79

(1*R*,7*R*,8*R*)-*N*-Benzyl-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]decan

0,43 g (1,6 mmol) Amin **10** werden in 10 ml Diisopropylether gelöst. Nach der Zugabe von 0,29 ml (2,4 mmol) Benzylbromid wird 2 h bei 80°C gerührt und danach einrotiert. Das erhaltene rote Öl wird mittels FSC gereinigt (Heptan / EDMA 20:1).

Ausbeute: 551 mg (96,9%)

farbloses Öl

Elementaranalyse: C₂₅H₄₁N (355,61)

Ber.: C: 84,45 H: 11,62 N: 3,94

Gef.: C: 84,21 H: 11,78 N: 4,08

MS (70 eV):

m/z (%) = 357 (22); 356 (100, M⁺+1); 200(19); 91 (12) (CI)

m/z (%) = 355 (19, M⁺); 340 (14); 312 (15); 264 (27); 242 (70); 200 (100); 91 (98) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2953, 2925, 2867, 1602, 1494, 1467, 1452, 1382, 1365, 1144, 1068, 1026, 733, 697

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 7,22 (m, 5 H, Phenyl-H); 3,87 (d, J = 14,3 Hz, 1 H, 1'-H); 3,27 (d, J = 14,1 Hz, 1 H, 1'-H); 2,64 (m, 1 H, 3-H); 2,53 (dd, J = 11,2 Hz, J = 7,5 Hz, 1 H, 1-H); 2,33 (m, 3-H); 1,85 (dt, J = 14,1 Hz, J = 4,2 Hz, 1 H, 6-H); 1,80 - 0,95 (m); 0,87 (s, 3 H, 11-H); 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, 13-H); 0,80 (dd, J = 6,8 Hz, J = 1,5 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 142,01 (C-2'); 128,41 und 128,11 (C_{tert.}); 126,37 (C-5'); 73,74 (C-1); 58,91 (C-1'); 53,92 (C-3 und C-8); 47,33 (C-7); 40,63 (C-6); 39,62 (C-16); 35,47 (C-14); 34,83 (C-12); 28,11 (C-17); 27,83 (C-10); 27,17 (C-4); 25,04 (C-9); 24,69 (C-15); 23,19 (C-5); 22,87 und 22,66 (C-17-(CH₃)₂); 20,47 (C-13); 13,67 (C-11)

N-Phenylethylamin 80

(1*R*,7*R*,8*R*)-8-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-7-methyl-*N*-(2-phenylethyl)-2-azabicyclo[5.3.0]decan

54 mg (1,4 mmol) 60%ige NaH-Suspension in Paraffin werden unter Stickstoff in 5 ml wasserfreiem DMF suspendiert. Bei RT wird eine Lösung von 305 mg (1,15 mmol) Amin **10** in 5 ml DMF zugetropft. Es wird 2 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT werden 0,31 ml (2,3 mmol) 2-Bromethylbenzol zugegeben. Es wird weitere 2½ h bei 60 °C gerührt. Die Lösung wird dabei zunehmend klarer. Nach dem Abkühlen werden 10 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 20 ml DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 10 ml Wasser gewaschen, über Mg₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Die erhaltenen 552 mg gelben Öls werden mittels FSC gereinigt (Heptan / EDMA 10:0,5).

Ausbeute: 245 mg (57,7%) gelbes Öl
 daneben wurden 107 mg (35,1%) des Edukts zurückgewonnen

Elementaranalyse: C₂₆H₄₃N (369,64)

Ber.: C: 84,48 H: 11,73 N: 3,79

Gef.: C: 84,27 H: 11,89 N: 3,72

MS (70 eV):

m/z (%) = 370 (55, M⁺+1); 278 (100) (CI)

m/z (%) = 278 (100) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3085, 3062, 3025, 2952, 2868, 2804, 2361, 1937, 1735, 1603, 1496, 1467, 1454, 1382, 1366, 1352, 1140, 1075, 1030, 988, 745, 698

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 7,23 - 7,14 (m, 5 H, aromat. H); 2,96 - 2,72 (m, 6 H, 3-H, 1'-H und 2'-H); 2,62 (dd, *J* = 11,1 Hz, *J* = 7,7 Hz, 1 H, 1-H); 1,93 (dt, *J* = 14,0 Hz, *J* = 4,1 Hz, 1 H, 6-H); 1,86 - 1,06 (m); 0,98 (t, *J* = 9,3 Hz, 1 H, 14-H); 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H, 13-H); 0,87 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,9 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂), 0,83 (s, 3 H, 11-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 141,09 (C-3'); 128,69 (C-4' und C-8'); 126,87 (C-5' und C-7'); 125,66 (C-6'); 72,30 (C-1); 57,76 (C-1'); 54,13 (C-3); 53,61 (C-8); 46,95 (C-7); 39,99 (C-6); 39,47 (C-16); 35,27 (C-14); 34,48 (C-12); 32,29 (C-2'); 27,99 (C-17); 27,43 (C-4 und C-10); 24,74 (C-9); 24,57 (C-15); 23,22 (C-5); 22,77 und 22,55 (C-17-(CH₃)₂); 20,40 (C-13); 13,14 (C-11)

***N,N*-Dimethylammonium-Iodid 82**

(1*R*,7*R*,8*R*)-*N,N*-Dimethyl-8-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-7-methyl-2-azabicyclo[5.3.0]
decanium-iodid

100 mg (2,5 mmol) 60%ige NaH-Suspension in Paraffin werden unter Stickstoff in 5 ml wasserfreiem DMF suspendiert. Bei RT wird eine Lösung von 0,5 g (1,89 mmol) Amin **10** in 5 ml DMF zugetropft und 1 h bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT werden 0,25 ml (4,0 mmol) Methyljodid zugegeben. Es wird weitere 1½ h bei 60°C gerührt. Dann werden einige Tropfen Wasser zugegeben und im HV bei 60°C einrotiert. Der Rückstand wird mit 20 ml Heptan aufgekocht und nach dem Abkühlen dekantiert. Der Rückstand wird mit 20 ml Wasser auf 80°C erhitzt und nach dem Abkühlen dekantiert. Es wird etwas Toluol zugegeben und im HV einrotiert. Es wird mit 20 ml EtOAc aufgekocht und nach dem Abkühlen auf RT abgenutscht. Der erhaltene farblose Feststoff wird im HV getrocknet.

Ausbeute: 405 mg (50,6%)

farbloser Feststoff
Smp.: 187°C

Elementaranalyse: C₂₀H₄₀NI (421,45)

Ber.:	C: 57,00	H: 9,57	N: 3,32	I: 30,11
Gef.:	C: 56,70	H: 9,76	N: 3,36	I: 30,09

MS (70 eV):

m/z (%) = 294 (3, M); 281 (24); 280 (100); 279 (22); 278 (34); 264 (9); 166 (11); 143 (10); 142 (10); 124 (11) (CI)

m/z (%) = 294 (3, M); 279 (18); 264 (17); 166 (100); 142 (21); 124 (90); 84 (31); 70 (27) (EI)

IR (Pressling): ν (cm⁻¹) = 3440, 3425, 2954, 2927, 2868, 1636, 1466, 1383, 1376, 1344, 906

¹H-NMR (CDCl₃)

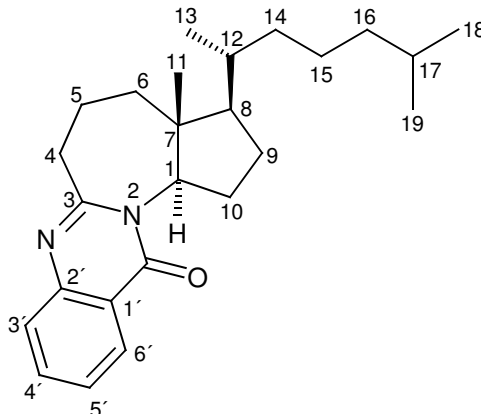
δ (ppm) = 4,17 (m, 1H, 3-H); 3,82 (t, J = 9,6 Hz, 1 H, 1-H); 3,68 (t, J = 11,9 Hz, 1 H, 3-H); 3,47 (s, 3 H, 1'-H); 3,30 (s, 3 H, 1''-H); 2,24 - 1,32 (m); 1,12 (s, 3 H, 11-H); 0,95 (s, 3 H, 13-H); 0,87 (s, C-17-(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 80,22 (C-1); 63,35 (C-3); 57,29 (C-1'); 53,70 (C-8); 50,19 (C-1''); 47,65 (C-7); 39,31 (C-16); 38,90 (C-6); 34,65 (C-14); 32,89 (C-12); 27,97 (C-17); 24,90 (C-15); 23,32 (C-9); 22,76 und 22,56 (C-17-(CH₃)₂); 22,62 (C-4); 22,24 (C-10); 20,81 (C-13); 15,32 (C-11)

Anthranilsäure-Derivat 83

(3*R*,3*aR*,12*bR*)-3-((*R*)-1,5-Dimethylhexyl)-3*a*-methyl-7,12*a*-diazatetracyclo[5.4.4^{9,10}.3^{2,3}.0]octadeca-6*a*(7),7*a*(11),8,10-tetraen-12-on



1,2 g (3,8 mmol) des Ethyliminoethers **27** und 0,55 g (4,0 mmol) 2-Aminobenzoessäure werden in 12 ml Toluol gelöst und 90 min unter Rückfluß erhitzt. Es wird zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in 20 ml DCM aufgenommen. Diese Lösung wird mit 10 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Mg₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Die erhaltenen 1,2 g gelben Öls werden mittels FSC gereinigt (Heptan / EtOAc / EDMA 7:3:0,5).

Ausbeute: 231 mg (16,0%)

farbloses Öl

Elementaranalyse: C₂₅H₃₆N₂O (380,58)

Ber.: C: 78,90 H: 9,53 N: 7,36

Gef.: C: 78,92 H: 9,55 N: 7,13

MS (70 eV):

m/z (%) = 382 (24); 381 (100, M⁺+1); 280 (8); 160 (9) (CI)

m/z (%) = 381 (13); 380 (52, M⁺); 226 (68); 160 (100); 81 (73) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3368, 2924, 2855, 1682, 1592, 1455, 1292, 1243, 1159, 1101, 772, 749, 698

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 8,17 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1 H, 6'-H); 7,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H, 4'-H); 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H, 3'-H); 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H, 5'-H); 4,51 (dd, *J* = 11,4 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1 H, 1-H); 3,20 (t, *J* = 13,5 Hz, 1 H, 4-H); 3,08 (m, 2 H, 4-H und 10-H); 2,12 (dd, *J* = 13,4 Hz, *J* = 3,4 Hz, 1 H, 6-H); 2,00 (m, 1 H, 5-H); 1,94 - 1,68 (m, 4 H, 5-H, 9-H (2 H) und 10-H); 1,60 - 1,32 (m, 5 H, 6-H, 12-H, 14-H, 15-H und 17-H); 1,26 - 1,08 (m, 5 H, 8-H, 14-H, 15-H und 16-H (2 H)); 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H, 13-H); 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H, C-17-(CH₃)₂), 0,81 (s, 3 H, 11-H)

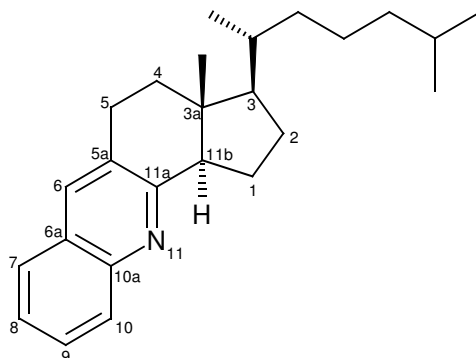
¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 162,63 (C=O); 160,10 (C-3); 146,69 (C-2'); 133,74 (C-4'); 126,37 (C-6'); 126,29 (C-3'); 126,24 (C-5'); 122,00 (C-1'); 68,05 (C-1); 56,33 (C-8); 46,92 (C-7); 43,61 (C-6); 39,36 (C-16); 38,39 (C-4); 35,63 (C-14); 33,26 (C-12); 27,92 (C-17); 27,66 (C-9); 24,15 (C-10); 24,08 (C-15); 22,73 und 22,53 (C-17-(CH₃)₂); 21,87 (C-5); 19,91 (C-13); 14,13 (C-11)

Anmerkung: Bei der Bearbeitung der NMR-Daten wurde unsystematisch nummeriert. Die Atome des 5-7-Ringkerns und der aliphatischen Seitenkette erhielten die in dieser Arbeit üblichen Nummern. Der Aromat wurde mit 1' bis 6' nummeriert, wobei 1' das Kohlenstoffatom ist, der mit der Carbonylgruppe verbunden ist. 2' ist das benachbarte Kohlenstoffatom, das an das Stickstoffatom des Sechsrings grenzt.

Friedländer-Produkt 84

Benzo[b]-des-A-7-azacholesta-7,9-dien

(3*R*,3*aR*,11*bR*)-[11*bH*]-1,2,3,3*a*,4,5-Hexahydro-3-((*R*)-1,5-dimethylhexyl)-3*a*-methylcyclopentano[c]acridin

Eine halbe Charge Rohketon (3 mmol) werden in 20 ml EtOH 99% gelöst. Es werden 0,34 g 2-Aminobenzaldehyd zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von einem Plätzchen KOH wird 2 h rückflußerhitzt. Nach dem Erkalten werden 10 ml Wasser zuge-
setzt und dreimal mit je 20 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wer-
den mit 10 ml Wasser gewaschen, über Mg₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung
des Produkts erfolgt mittels FSC (Heptan / EtOAc 9:1).

Eine chromatographische Auftrennung von Produkt und Keton ist mit einem sauren Lauf-
mittelsystem (Heptan / EtOAc / AcOH 9:1:0,1) möglich.

Ausbeute: 276 mg (26,3%)

gelbes Öl

Elementaranalyse: C₂₅H₃₅N (349,56)

Ber.: C: 85,90 H: 10,09 N: 4,01

Gef.: C: 84,75 H: 10,05 N: 4,01

MS (70 eV):m/z (%) = 351 (29); 350 (100, M⁺+1); 187 (18); 159 (23); 73 (64) (CI)m/z (%) = 349 (49, M⁺); 334 (93); 264 (50); 236 (55); 209 (100); 196 (64) (EI)**IR (Film):** ν (cm⁻¹) = 3058, 2999, 2953, 2868, 1622, 1605, 1493, 1467, 750**¹H-NMR (CDCl₃)**

δ (ppm) = 8,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H, 10-H); 7,80 (s, 1 H, 6-H); 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H, 7-H); 7,60 (dt, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1-H, 9-H); 7,42 (dt, *J* = 8,1 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1-H, 8-H); 3,06 (dd, *J* = 10,2 Hz, *J* = 8,3 Hz, 1 H, 11*b*-H); 2,86 (m, 2 H, 4-H); 2,31 (dddd, *J* = 13,1 Hz, *J* = 8,1 Hz, *J* = 6,1 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1 H, 1-H); 1,92 (m, 2 H, 2-H und 4-H); 1,38 - 1,64 (m); 1,08 - 1,26 (m), darin erkennbar: 1,11 (s, 3 H, C-3*a*-CH₃); 1,01 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H, 13^{*}-H); 0,88 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 0,9 Hz, 6 H, C-17^{*}-(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 163,43 (C-11a); 147,08 (C-10a); 133,45 (C-6); 131,24 (C-6a); 128,54 (C-10); 128,18 (C-9); 127,03 (C-5a); 126,86 (C-7); 125,40 (C-8); 56,20 (C-11b); 53,67 (C-3); 42,81 (C-3a); 39,49 (C-16*); 36,64 (C-4); 35,82 (C-14*); 33,67 (C-12*); 32,67 (C-1); 29,01 (C-2); 27,98 (C-17*); 26,35 (C-5); 24,59 (C-3a-CH₃); 24,29 (C-15*); 22,77 und 22,54 (C-17*-(CH₃)₂); 19,70 (C-13*)

Anmerkung: Bei den NMR-Daten wurde die Nummerierung als Acridin-Derivat zugrundegelegt. Die Seitenkette behält die übliche Nummerierung (12-17), ist jedoch mit einem Sternchen gekennzeichnet.

ortho-Aminobenzaldehyd

2-Aminobenzaldehyd

In einem 1 l-Rundkolben werden bei 90 °C 105 g Eisen(II)sulfat-Heptahydrat, 0,5 ml konz. HCl und 6 g 2-Nitrobenzaldehyd in 175 ml Wasser suspendiert. Es werden zügig 25 ml konzentrierte wässrige Ammoniaklösung zugegeben und kräftig gerührt. In Abständen von je 2 min werden 3 weitere 10 ml-Portionen des Ammoniaks zugegeben. Nach insgesamt 8 min wird die Suspension so schnell wie möglich einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Die Destillationsvorlage wird dabei mit Eiswasser gekühlt. Nach 20 min wird das Destillat mit 140 g NaCl versetzt und 1 h bei 0 °C gerührt. Das nun ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mit Eiswasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: ca. 20% fast farblose, schimmernde Plättchen
Das Produkt kann einige Wochen im Kühlschrank aufbewahrt werden.

O-Ethylloxim 85

O-Ethyl-des-A,B-cholestan-8-onoxim
(8E)-Ethoxyimino-des-A,B-cholestan

0,56 g (2,0 mmol) Oxim **7** werden in 5 ml DCM gelöst. Es werden 0,38 g (2,0 mmol) Triethyloxoniumbortetrafluorat zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Danach werden 10 ml 50%ige Na₂CO₃-Lösung zugegeben. Es entsteht ein weißes Gel. Es wird dreimal mit je 10 ml DCM extrahiert. [CAVE! Die DCM-Phasen sind oben!] Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Das erhaltene leicht gelbliche Öl wird mittels FSC gereinigt (Heptan).

Ausbeute: 296 mg (48,1%) dünnflüssiges, farbloses Öl
daneben wurden 48 mg (9,1%) des Ketons **6** erhalten

Elementaranalyse: C₂₀H₃₇NO (307,52)

Ber.: C: 78,12 H: 12,13 N: 4,55

Gef.: C: 77,98 H: 12,03 N: 4,74

MS (70 eV):

m/z (%) = 309 (22); 308 (100, M⁺+1); 262 (49, M⁺-(O-Ethyl)); 206 (11) (Cl)

m/z (%) = 307 (2, M⁺); 292 (9); 262 (53); 245 (19); 219 (18); 194 (44); 148 (37); 133 (49); 107 (52); 56 (100) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2955, 2932, 2870, 1467, 1382, 1092, 1054, 929, 927, 854

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 4,05 (t, J = 7,0 Hz, 2 H, 1'-H); 3,18 (m, 1 H, 9-H); 2,03 (m, 2 H, 12-H und 14-H); 1,89 (m, 1 H, 15-H oder 16-H); 1,76 - 0,96 (m); darunter: 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 2'-H); 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, 21-H); 0,87 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz, 6 H, C-25-(CH₃)₂); 0,63 (s, 3 H, 18-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 159,87 (C-8); 68,58 (C-1'); 56,13 (C-17); 54,19 (C-14); 46,52 (C-13); 39,56 (C-12 und C-24); 36,19 (C-22); 36,00 (C-20); 28,08 (C-25); 28,02 (C-15 oder C-16); 24,74 (C-9); 23,90 (C-23); 22,88 und 22,63 (C-25-(CH₃)₂); 22,07 (C-11); 20,77 (C-15 oder C-16); 18,89 (C-21); 14,68 (C-2'); 12,27 (C-18)

Anmerkung: Bei der Interpretation der NMR-Spektren wurde die Steroid-Nummerierung zugrunde gelegt.

O-Allyloxim 86

O-Prop-2-enyl-des-A,B-cholestan-8-onoxim
(8E)-Prop-2-enoximino-des-A,B-cholestan

Nach der SOP »Windaus Oxim« werden 6 mmol Keton **6** hergestellt. Diese werden in 10 ml EtOH gelöst. Es werden 0,79 g (7,2 mmol) O-Allylhydroxylamin-HCl, 0,6 g (7,3 mmol) wasserfreies NaOAc und 0,75 g (7,1 mmol) wasserfreies Na₂CO₃ zugegeben, 2 h rückflußerhitzt und anschließend einrotiert. Der Rückstand wird in Wasser angelöst und dreimal mit je 10 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Das erhaltene braune Öl wird mittels FSC gereinigt (Heptan / EtOAc 9:1).

Ausbeute: 394 mg (20,6%)

dünflüssiges, fast farbloses Öl

Elementaranalyse: C₂₃H₄₁NO (319,53)

Ber.: C: 78,94 H: 11,67 N: 4,38

Gef.: C: 78,92 H: 11,37 N: 3,39

MS (70 eV):

m/z (%) = 321 (23); 320 (100, M⁺+1); 262 (42, M - (O-Allyl)); 206 (15) (Cl)

m/z (%) = 319 (34, M⁺); 304 (59); 302 (41); 278 (47); 262 (43); 247 (83); 206 (57); 166 (95); 55 (100) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3080, 2954, 2869, 1645, 1468, 1381, 1366, 1034, 1002, 924, 858, 822

¹H-NMR (CDCl₃)

(ppm) = 5,98 (ddt, J = 17,1 Hz, J = 10,5 Hz, J = 5,5 Hz, 1 H, 2'-H); 5,27 (m, 1-H, 3'-H); 5,17 (m, 1-H, 3'-H); 4,54 (dt, J = 5,5 Hz, J = 1,5 Hz, 2 H, 1'-H); 2,64 (dt, J = 17,0 Hz, J = 6,1 Hz, 1 H, 9 β -H); 2,28 (m, 2 H, 9-H und 14-H); 1,89 (m, 1 H, 15-H); 1,82 - 0,96 (m); 0,98 (2, 3 H, 18-H); 0,89 (d, J = 7,4 Hz, 3 H, 21-H); 0,87 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,8 Hz, 6 H, C-25-(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 162,10 (C-8); 134,79 (C-2'); 116,84 (C-3'); 74,21 (C-1'); 53,51 (C-17); 52,70 (C-14); 45,02 (C-13); 39,58 (C-24); 37,68 (C-12); 35,24 (C-22); 34,01 (C-20); 28,46 (C-11 (?)); 28,28 (C-15); 28,14 (C-25); 24,65 (C-23); 23,22 (C-9); 23,00 (C-21); 22,93 und 22,66 (C-25-(CH₃)₂); 19,67 (C-18); 19,60 (C-16)

Anmerkung: Bei der Interpretation der NMR-Spektren wurde die Steroid-Nummerierung zugrunde gelegt.

O-Allylhydroxylamin-HCl (OAHA)

8,6 g (62 mmol) wasserfreies K_2CO_3 und 10 g (62 mmol) N-Hydroxylphthalimid werden in 100 ml DMSO gelöst. Die Lösung weist eine intensive rote Farbe auf. Langsam werden 5,4 ml (62 mmol) Allylbromid zugetropft und anschließend 3 h bei RT gerührt. Dabei kommt es zu einer allmählichen Entfärbung. Die Mischung wird in 500 ml Eiswasser eingegossen. Innerhalb von 20 min scheidet sich N-Allylphthalimid als beige Flocken ab. Es wird abgenutscht und mit kaltem Wasser nachgewaschen. Man erhält eine goldbraune, feinkristalline Masse. Diese kann aus Isopropanol umkristallisiert werden, man erhält dann gelbliche Nadeln. Dieser Schritt ist allerdings nicht unbedingt nötig, es reicht aus im Exsikkator zu trocknen. Rohausbeute: 12,0 g (95,2 %) Smp.: 58 °C (Lit.:⁹⁸ 56-57 °C)

5,0 g (25 mmol) N-Allyloxyphthalimid, 1,0 g (25 mmol) 80%ige Hydrazin-Lösung und 50 ml EtOH 99% werden 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Phthalylhydrazid wird abfiltriert (weißes amorphes Pulver). In das Filtrat wird bei RT HCl-Gas eingeleitet und nochmals 15 min unter Rückfluß erhitzt. Es wird unter Vakuum bis zur Trockene eingeeengt und aus EtOAc umkristallisiert.

Ausbeute: 1,81 g (66,1%)

silbrig glänzendes Pulver

Smp.: 176 °C (Zersetzung unter Gasentwicklung) (Lit.:⁹⁸ 175 °C (Zers.))

MS (70 eV): N-Allyloxyphthalimid

m/z (%) = 205 (12); 204 (100, $M^+ + 1$); 148 (42) (Cl)

m/z (%) = 203 (8, M^+); 163 (30); 147 (48); 104 (67); 76 (64); 57 (100) (EI)

Pyridin-Derivat 87

des-A-7-Azacholesta-5,7,9-trien

300 mg (0,94 mmol) O-Allyloxim **86** werden in einem unverschlossenen Reagenzglas 6 h auf 180 °C erhitzt. Das entstandene Gemisch wird mittels FSC gereinigt. (Heptan / EtOAc 9:1).

Ausbeute: 11 mg (3,9%)

farbloses Öl

Summenformel: $C_{21}H_{33}N$ (299,48)

MS (70 eV):

m/z (%) = 301 (21); 300 (100, $M^+ + 1$); 298 (21) (Cl)

O-Pentenyloxim 88

O-Pent-4-enyl-des-A,B-cholestan-8-onoxim
(8E)-Pent-4-enoxyimino-des-A,B-cholestan

580 mg (14,4 mmol) 60%ige NaH-Suspension in Paraffin werden in einer Mischung aus 60 ml THF und 6 ml DMF suspendiert. Bei 0°C wird langsam eine Lösung von 12 mmol Rohoxim **7** in 25 ml THF zugegeben und anschließend 30 min bei RT gerührt. Danach werden 1,42 ml (12,0 mmol) 5-Brom-1-penten zugegeben und 4½ h unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird im Vakuum eingeeengt, in 40 ml Wasser eingegossen und dreimal mit je 30 ml DCM extrahiert. Zur besseren Phasentrennung werden einige ml EtOH zugesetzt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Das erhaltene hellbraune Öl wird mittels FSC gereinigt (erst Heptan / THF 40:1, danach Heptan / EtOAc 9:1).

Ausbeute: 1,52 g (ca. 95%) dünnflüssiges, fast farbloses Öl
36,4% Ausbeute ausgehend von Vitamin D₃

Elementaranalyse: C₂₃H₄₁NO (347,57)

Ber.: C: 79,48 H: 11,89 N: 4,03

Gef.: C: 79,62 H: 11,73 N: 4,21

MS (70 eV):

m/z (%) = 349 (25); 348 (100, M⁺+1); 192 (8) (Cl)

m/z (%) = 347 (22, M⁺); 332 (84); 302 (48); 262 (50); 247 (60); 107 (72); 81 (76); 69 (82); 55 (100) (El)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3076, 2955, 2868, 1717, 1641, 1468, 1381, 1058, 926, 910, 858, 821

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 5,84 (ddt, *J* = 17,4 Hz, *J* = 10,4 Hz, *J* = 6,7 Hz, 1 H, 4'-H); 5,02 (dq, *J* = 16,9 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1-H, 5'-H); 4,95 (ddt, *J* = 9,9 Hz, *J* = 2,1 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1-H, 5'-H); 4,02 (tt, *J* = 10,4 Hz, *J* = 6,6 Hz, 2 H, 1'-H); 3,20 (m, 1 H, 9β-H); 2,08 (m, 4 H, 3'-H, 12-H und 14-H); 1,89 (m, 1 H, 15-H); 1,76 - 0,98 (m); 0,93 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H, 21-H); 0,87 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,8 Hz, 6 H, C-25-(CH₃)₂); 0,62 (s, 3 H, 18-H)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 159,94 (C-8); 138,46 (C-4'); 114,55 (C-5'); 72,43 (C-1'); 56,09 (C-17); 54,12 (C-14); 46,49 (C-13); 39,48 (C-12 und C-24); 36,13 (C-22); 35,93 (C-20); 30,28 (C-3'); 28,48 (C-2'); 28,01 (C-25); 27,97 (C-15); 24,68 (C-9); 23,85 (C-23); 22,81 und 22,57 (C-25-(CH₃)₂); 22,05 (C-11); 20,70 (C-16); 18,83 (C-21); 12,21 (C-18)

Anmerkung: Bei der Interpretation der NMR-Spektren wurde die Steroid-

Nummerierung zugrunde gelegt.

O-Pentenylhydroxylamin-HCl (OPHA)

4,7 g (34 mmol) wasserfreies K_2CO_3 und 5,46 g (33,5 mmol) N-Hydroxylphthalimid werden in 60 ml DMSO gelöst. Die Lösung weist eine intensive rote Farbe auf. Bei 80 °C werden langsam 3,97 ml (33,5 mmol) 5-Brom-1-penten zugetropft. Es wird 30 min bei 80 °C gerührt. Dabei kommt es zu einer allmählichen Entfärbung. In einem Scheidetrichter werden zu der abgekühlten Mischung 100 ml Wasser und 100 ml DCM gegeben. Es wird ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 50 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert. Man erhält 11,0 g eines gelben Öls.

Das gesamte erhaltene N-(4-Pentenyl-oxy)-phthalimid, 1,31 ml (33,5 mmol) 80%ige Hydrazin-Lösung und 50 ml EtOH 99% werden 2 h rückflußerhitzt. Das ausgefallene Phthalylhydrazid wird abfiltriert (weißes amorphes Pulver). In das Filtrat wird bei RT HCl-Gas eingeleitet und nochmals 15 min rückflußerhitzt. Es wird unter Vakuum bis zur Trockene eingeeengt und aus EtOAc umkristallisiert.

Ausbeute: 2,85 g (61,8%)

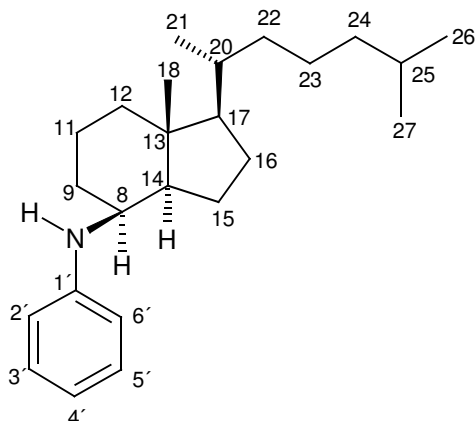
silbrig glänzendes Pulver

MS (70 eV):

m/z (%) = 163 (40, Phthalylhydrazid); 102 (100, $M^{+}+1$) (Cl)

m/z (%) = 162 (72, Phthalylhydrazid); 138 (48); 104 (54); 69 (100, Homoallyl) (El)

IR (Pressling): ν (cm^{-1}) = 2963, 2923, 2686, 2346, 2008, 1654, 1645, 1602, 1560, 1509, 1498, 1330, 1188, 1082, 1025, 912, 791, 628, 493

(8S)-8-Phenylamino-des-A,B-cholestan 93

Zu 1,64 ml (18,0 mmol) Anilin wird so lange methanolische HCl gegeben bis der pH bei 6 liegt. Es werden 6 mmol Rohketon **6** und 0,38 g (6,0 mmol) NaCNBH₃ zugegeben. Es wird 71 h bei RT gerührt. Mit methanolischer HCl wird der pH auf 2 gebracht und filtriert. Das Filtrat wird mit 20 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 20 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Das erhaltene Öl wird mittels FSC gereinigt (Heptan / EDMA 20:1).

Ausbeute: 320 mg (15,6%)

farbloses Öl

Elementaranalyse: C₂₄H₃₉N (341,58)

Ber.: C: 84,39 H: 11,51 N: 4,10

Gef.: C: 84,26 H: 11,74 N: 3,89

MS (70 eV):

m/z (%) = 343 (26); 342 (100, M⁺+1); 298 (12); 279 (8); 159 (11); 132 (10) (CI)

m/z (%) = 342 (10); 241 (39, M⁺); 299 (25); 298 (100); 132 (33) (EI)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2924, 2863, 1600, 1502, 1466, 1309, 744, 690

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 7,14 (m, 2 H, 3'-H und 5'-H); 6,63 (t, J = 7,2 Hz, 1 H, 4'-H); 6,55 (d, J = 7,5 Hz, 2 H, 2'-H und 6'-H); 3,71 (breites s, 1 H, 8-H); 1,98 (m, 2 H, 9-H und 12-H); 1,85 (m, 1 H, 16-H); 1,67 (dt, J = 13,5 Hz, J = 3,5 Hz, 1 H, 11-H); 1,68 - 0,96 (m); 0,94 (s, 3 H, 18-H); 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H, 21-H); 0,87 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,6 Hz, 6 H, C-25-(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 148,45 (C-1'); 129,17 (C-3' und C-5'); 116,35 (C-4'); 112,47 (C-2' und C-6'); 56,84 (C-17); 51,71 (C-14); 51,11 (C-8); 42,19 (C-13); 40,24 (C-12); 39,49 (C-24); 35,92 (C-22); 35,37 (C-20); 30,53 (C-9); 28,00 (C-25); 27,11 (C-16); 23,77 (C-23); 23,20 (C-15); 22,81 und 22,55 (C-25-(CH₃)₂); 18,50 (C-21); 17,88 (C-11); 13,62 (C-18)

Aus dem selben Ansatz wurde isoliert:

(8*R*)-N-Phenyl-8-amino-des-A,B-cholestan 94

Elution nach der 8*S*-Variante.

Ausbeute: 260 mg (12,7%)

farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 7,18 (m, 2 H, 3'-H und 5'-H); 6,73 (t, J = 7,2 Hz, 1 H, 4'-H); 6,67 (d, J = 7,5 Hz, 2 H, 2'-H und 6'-H); 4,07 (d, J = 5,6 Hz, 1 H, 8-H); 1,98 (dt, 1 H, J = 13,0 Hz, J = 3,0 Hz, 12-H); 1,88 - 1,70 (m, 4 H, 9-H, 11-H, 15-H und 16-H); 1,68 - 0,96 (m); 0,93 (s, 3 H, 18-H); 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 3 H, 21-H); 0,86 (dd, J = 6,6 Hz, J = 1,6 Hz, 6 H, C-25-(CH₃)₂)

¹³C-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) = 147,97 (C-1'); 129,34 (C-3' und C-5'); 117,93 (C-4'); 113,13 (C-2' und C-6'); 69,50 (C-8); 56,80 (C-17); 52,71 (C-14); 41,84 (C-13); 40,40 (C-12); 39,60 (C-24); 35,98 (C-22); 35,58 (C-20); 33,69 (C-9); 28,10 (C-25); 27,27 (C-16); 23,90 (C-23); 22,91 und 22,65 (C-25-(CH₃)₂); 22,63 (C-15); 18,65 (C-21); 17,55 (C-11); 13,61 (C-18)

Verzeichnis der Abkürzungen

α	bei der üblichen Steroiddarstellung unter der Papierebene
β	bei der üblichen Steroiddarstellung über der Papierebene
APT	Attached Proton Test
BOC	tert.-Butoxycarbonyl
ca.	circa
CH-COSY	Carbon-Hydrogene Correlated Spectroscopy
CI	Chemische Ionisation
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Dublett
DCM	Dichlormethan
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIBOC	Di-tert.-butyl-di-carbonat
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethyl)-aminopyridin
EBS	Ergosterolbiosynthese
EDMA	Ethyl dimethylamin
EI	Elektronenstoßionisation
EtOAc	Ethylacetat
FSC	Flash-Säulenchromatographie
h	Stunde(n)
hep	Heptett
HEI	High Energy Intermediate
HMBC	Heteronuclear Multibond Correlation
HOSA	Hydroxylamin-O-sulfonsäure
IR	Infrarot
m	Multiplett
MIC	Minimal Inhibitory Concentration
NCI	National Cancer Institute
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
OSC	2,3-Oxidosqualencyclase
q	Quartett
Rst.	Rückstand
RT	Raumtemperatur
SAR	Structure Activity Relationship
sex	Sextett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TMSA	Trimethylsilylazid

Literaturverzeichnis

- [1] A. Clark in *New approaches for antifungal drugs* (Hrsg.: P. Fernandes), Birkhäuser, Boston, **1992**, 1-19
- [2] N. Lees, M. Bard, D. Kirsch in *Biochemistry and function of steroids* (Hrsg.: E. Parish, W. Nes), CRC Press, Boca Raton, **1997**, 85-99
- [3] R. Rodriguez, C. Low, C. Bottema, L. Parks, *Biochim. Biophys. Acta* **1985**, 837, 336-343
- [4] P.G. Hartman, D. Sanglar, *Curr. Pharm. Design* **1997**, 3, 177-208
- [5] K.-A. Kovar, *Pharmazeutische Praxis*, 5. Aufl, WVG, Stuttgart, **1994**
- [6] M. Taton, P. Benviste, A. Rahier, *Eur. J. Biochem.* **1989**, 185, 605-614
- [7] H. Singh, D. Jindal, M. Yadav, M. Kumar, *Progress in Medicinal Chemistry* **1991**, 28, 233-300
- [8] H. Singh, T. Raj Bharwaj, N. Kumar Ahuja, D. Paul, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 305-307
- [9] R. Gordee, T. Butler, *J. Antibiot.* **1975**, 28, 112-117
- [10] R. Smith, D. Shay, N. Doorenbos, *J. Bacteriol.* **1963**, 85, 1295-1299
- [11] N. Doorenbos, J. Brown, *J. Pharm. Sci.* **1971**, 60, 1234-1235
- [12] H. Aboul-Enein, N. Doorenbos, *Pharm. Acta Helv.* **1974**, 49, 320-324
- [13] N. Doorenbos, W. Solomons, *J. Pharm. Sci.* **1973**, 62, 638-640
- [14] P. Beuchet, L. El kihal, M. Dherbomez, G. Charles, Y. Letourneux, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3627-3630
- [15] A. Rahier, M. Taton, P. Schmitt, P. Benviste, P. Place, C. Anding, *Phytochemistry* **1985**, 24, 1223-1232
- [16] M. Taton, P. Benviste, A. Rahier, *Pure & Appl. Chem.* **1987**, 59, 287-294
- [17] M. Barth, J. Binet, D. Thomas, D. deFornel, S. Samreth, F. Schuber, P. Renaut, *J. Med. Chem.* **1996**, 38, 2302-2312
- [18] A. Godart, P. Lamour, P. Ribereau, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **1995**, 51, 3247-3264
- [19] A. Akers, E. Ammermann, E. Buschmann, N. Götz, W. Himmele, G. Lorenz, E.-H. Pommer, C. Rentzen, F. Röhl, H. Siegel, B. Zipperer, H. Sauter, M. Zipplies, *Pestic. Sci.* **1991**, 31, 521-538
- [20] L. Boeck, M. Hoehn, J. Westhead, R. Wolter, D. Thomas, *J. Antibiot.* **1975**, 28, 95-101
- [21] K. Michel, R. Hamill, S. Larsen, R. Williams, *J. Antibiot.* **1975**, 28, 102-111
- [22] P. Hays, L. Parks, H. Pierce, A. Oehlschlager, *Lipids* **1977**, 12, 666-668
- [23] P. Schmitt, F. Scheid, P. Benviste, *Phytochemistry* **1980**, 19, 525-530
- [24] L. Parks, R. Rodriguez, *Biochem. Soc. Trans.* **1983**, 11, 656
- [25] R. Chesnut, N. Durham, R. Brown, E. Mawdsley, K. Berlin, *Steroids* **1976**, 27, 525-541
- [26] R. Dolle, H. Allaudeen, L. Kruse, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 877-880
- [27] C. Xenos, C. Camoutis, *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1343-1344
- [28] G. Patrick, O. Kinsman, *J. Med. Chem.* **1996**, 31, 615-624

- [29] T. Fontaine, G. Irving, R. Ma, J. Poole, S. Doolittle, *Arch. Biochem.* **1948**, *18*, 467-675
- [30] G. Kusano, A. Takahashi, K. Sugiyama, S. Nozoe, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4862-4867
- [31] R. Rosser, D. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5157-5160
- [32] K. Barrett-Bee, G. Dixon, *Acta Biochim. Polon.* **1995**, *42*, 465-480
- [33] A. Windaus, W. Grundmann, *L. Ann.* **1936**, *524*, 295-299
- [34] F. de Riccardis, I. Izzo, M. di Filippo, G. Sodano, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10871-10882
- [35] F. De Riccardis, A. Spinella, I. Izzo, A. Giordano, G. Sodano, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4303-4306
- [36] J. Mascarenas, A. Mourino, L. Castedo, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1269-1272
- [37] P. Jankowski, S. Marczak, J. Wicha, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12071-12150
- [38] P. Peterson, R. Breedlove Leffew, B. Jensen, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1948-1954
- [39] K. Hattori, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3395-3396
- [40] K. Hattori, Y. Matsumura, T. Miyazaki, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7368-7370
- [41] P. Oxley, W. Short, *J. Chem. Soc.* **1948**, 1514-1527
- [42] Y. Fall, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4909-4912
- [43] R. Sicinski, K. Perlman, J. Prahl, C. Smith, H. De Luca, *J. Med. Chem* **1996**, *39*, 4497-4506
- [44] D. Barton, H. Patin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 829-831
- [45] E. Mincione, P. Bovicelli, M.L. Forcellese, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 723-735
- [46] V. Bhushan, R. Rathore, S. Chandrasekaran, *Synthesis* **1984**, 431-433
- [47] Y. Wang, *Huaxue-Xuebac* **1958**, *24*, 126-133
- [48] H. Inhoffen, G. Quinckert, S. Schütz, D. Kampe, G. Domagk, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 664-673
- [49] R. Sicinski, K. Perlman, J. Prahl, C. Smith, H. De Luca, *J. Med. Chem* **1996**, *39*, 4497-4506
- [50] W. Salmond, M. Barta, J. Havens, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 790-792
- [51] W. Salmond, M. Sobala, K. Maisto, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1237-1238
- [52] W. Salmond, M. Sobala, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1695-1698
- [53] G. Solladié, J. Hutt, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3560-3567
- [54] H. Suginome, F. Yagihashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 2488-2496
- [55] A. Abell, A. Phillips, S. Budhia, A. McNutty, B. Neubaur, *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 389-396
- [56] H. Inhoffen, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 576
- [57] K. Dodo, M. Takahashi, Y. Yamada, Y. Sugimoto, Y. Hashimoto, R. Shirai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 615-617
- [58] K. Konno, S. Maki, H. Takayama, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 711-712
- [59] G. Olah, A. Fung, *Synthesis* **1979**, 537-538
- [60] J. Sanford, F. Blair, J. Arroya, K. Sherk, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1941-1943
- [61] R. Borch, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 61-65

- [62] S. Sasatani, T. Miyazaki, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4711-4712
- [63] Y. Matsumura, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1929-1932
- [64] Y. Ishida, S. Sasatani, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3255-3258
- [65] K. Maruoka, T. Miyazaki, M. Ando, Y. Matsumura, S. Sakane, K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2831-2843
- [66] Y. Matsumura, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1929-1932
- [67] K. Maruoka, S. Nakai, H. Yamamoto in *Organic Syntheses* (Hrsg.: Clayton H. Heathcock), John Wiley & Sons, **1988**, *66*, 185-193
- [68] R. Crossland, K. Servis, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3195-3196
- [69] T. Imamoto, Y. Sugiura, N. Takiyama, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4233-4236
- [70] T. Matsumoto, Y. Kobayashi, Y. Takemoto, Y. Ito, T. Kamijo, H. Harada, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4175-4176
- [71] A. Michaelis, R. Kaehne, *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 1048-1055
- [72] G. Ellames, D. Johnston, D. Smith, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1091-1093
- [73] S. Denton, A. Wood, *Synlett* **1999**, 55-56
- [74] H. Walborski, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2941
- [75] S. Uppal, H. Kelly, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1619
- [76] Y. Bubnov, F. Pastukhov, I. Yampolsky, A. Ignatenko, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1503-1505
- [77] H. Brown, U. Racherla, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 427-432
- [78] R. Glushkov, V. Granik, *Adv. Heterocyclic Chem.* **1970**, *12*, 185-212
- [79] T. Yokomatsu, T. Minowa, Y. Yoshida, S. Shibuya, *Heterocycles* **1997**, *44*, 111-116
- [80] P. Oxley, D. Peak, W. Short, *J. Chem. Soc.* **1948**, 1618-1619
- [81] J. Caroon, L. Fisher, *Heterocycles* **1991**, *32*, 459-467
- [82] K. Nishiyama, A. Watanabe, *Chem. Lett.* **1984**, 455-458
- [83] C. Lane, *Synthesis* **1975**, 135
- [84] R. Borch, M. Bernstein, H. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904
- [85] W. Oppolzer, C. Fehr, J. Warneke, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 48-60
- [86] O. Cervinka, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 1146-1150
- [87] R. Benson, T. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2115-2118
- [88] A. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1917**, *50*, 229-236
- [89] R. Stollé, *Chem. Ber.* **1930**, *63*, 1032-1037
- [90] R. Stollé, M. Merckle, F. Hanusch, *J. prakt. Chem.* **1934**, *248*, 59-64
- [91] E. Profft, F. Becker, *J. prakt. Chem.* **1965**, *30*, 18-38
- [92] H. Meerwein, W. Florian, N. Schön, G. Stopp, *Liebigs Ann.* **1961**, *641*, 1-39
- [93] K. Schmidt, P. Zutavern, *Fortschr. Teerfarbenfabrikation* **1930**, *18,2*, 3048-3052
- [94] J. Oh, J. Choi, J. Cha, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6664-6667
- [95] G. L'abbé, L. Bastin, W. Dehaen, P. Delbeke, S. Toppet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1755-1758

- [96] A. Rougny, M. Daudon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 5-6, 833-838
- [97] D. Dhanak, C. Reese, S. Romana, G. Zappia, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 903-904
- [98] J. Koyama, T. Sugita, Y. Suzuta, H. Irie, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 2601-2606
- [99] H. Irie, J. Koyama, T. Sugita, Y. Suzuta, *Heterocycles* **1984**, 21, 644
- [100] R. Grigg, J. Markandu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 279-282
- [101] O. Kitagawa, M. Fujita, M. Okada, T. Taguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 32-35
- [102] P. Friedländer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 2572-2575
- [103] A. Link, C. Kunick, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1299-1305
- [104] F. Mann, A. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3346-3352

Anhang

Anhang A: Standard Operating Procedures (SOP)

SOP: Windaus Oxim 7

Zweck: Dieses Dokument soll Schritt für Schritt die Herstellung von Windaus Oxim aus Vitamin D₃ darstellen.

Autor: Joachim C. Burbiel

Stand: 21.12. 98

Durchführung:

1. 5 g Vitamin D₃ werden in eine Waschflasche eingewogen. Es wird ein dünner Rührfisch zugegeben.

2. Es werden 100 ml Methanol zugesetzt und mit einem Fritten-Einsatz verschlossen.

Anmerkung: Es wird der nicht weiter gereinigte vergällte Methanol 99% der Chemikalienausgabe eingesetzt. Auch die anderen Lösungsmittel bei dieser Methode wurden in nativem Zustand eingesetzt.

3. Die Waschflasche wird so auf einem Rührer montiert, daß sie in einem schmalen, hohen Plastikgefäß steht (abgeschnittene Chemikalienflasche). Das Plastikgefäß wird etwa zur Hälfte mit Aceton gefüllt. Mit Trockeneis wird auf etwa -30 bis -40 °C gekühlt. Dabei wird mit 250 U/min gerührt.

Anmerkung:

Wird unter etwa -45 °C gekühlt, fällt das Vitamin D₃ aus, was als Trübung sichtbar wird. Diese löst sich jedoch schnell wieder auf, sobald Ozon eingeleitet wird. Kühlt man weiter, so scheidet sich das Vitamin an den Gefäßwänden ab, was zu mangelhafter Umsetzung und Ausbeuteeinbußen führt.

4. Es wird für 30 min Ozon eingeleitet. Gasfluß: 60 l/h.

5. Die methanolische Lösung wird in einen 250 ml-Rundkolben überführt. Es wird mit etwas Methanol nachgespült.

6. Zu der Lösung werden ca. 50 ml Wasser gegeben.

Anmerkung: Die Ozonide werden zu Keto-Gruppen und Peroxiden gespalten. Man beobachtet eine starke Trübung.

7. Man engt vorsichtig auf ca. 100 ml ein.

Anmerkungen: CAVE! Nie zur Trockne einrotieren → Peroxide! Die Lösung neigt zum Siedeverzug! Wasserbadtemperatur ca. 50 °C. Das Verfahren kann als beendet angesehen werden, wenn sich ölige Tröpfchen auf der Wasserphase abscheiden. Das Abrotieren sollte nicht länger als 20 min dauern, da es schon hier zu Umlagerungen zum β -Keton kommt.

8. Es wird in einen Scheidetrichter überführt und dreimal mit je 100 ml Pentan ausgeschüttelt. Die Pentanphasen werden über MgSO₄ getrocknet und einrotiert.

Anmerkungen: Die Pentanphasen sind trüb. Abrotieren mit nur wenig abgesenktem Druck. Wasserbadtemperatur ca. 40 °C. Man erhält 2 bis 5 g eines farblosen trüben Öls. Die erhaltene Menge läßt keine Rückschlüsse auf die Ausbeute zu. Das erhaltene

Keton sollte sofort zum Oxim weiterverarbeitet werden (Umlagerung!).

9. In den Kolben wird ein Rührfisch, 80 ml Dichlormethan (DCM) und 20 ml Ethyldimethylamin (EDMA) gegeben. Das Keton wird durch Rühren gelöst.

10. Es werden 2 g Hydroxylamin-Hydrochlorid zugegeben.

Anmerkung: Das Hydroxylamin-HCl löst sich nicht in der Mischung, reagiert aber trotzdem ab. Große Konglomerate sollten jedoch vor der Zugabe verrieben werden.

11. Es wird 18 bis 22 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt.

Anmerkung: Es scheidet sich weißes, flockiges EDMA-Hydrochlorid ab. Dieses löst sich jedoch bei Wasserzugabe.

12. Es wird in einen Scheidetrichter überführt und mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt.

13. Die organische Phase (unten) wird abgetrennt und die Wasserphase noch zweimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert.

14. Die organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und abrotiert.

Anmerkung: Es ist nur wenig MgSO_4 nötig.

15. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie getrennt: 6 cm-Säule, 120 g Kieselgel 60 (Merck), Laufmittel: Heptan:EtOAc = 8:2

Anmerkungen: Das Produkt kommt nach etwa 100 ml Lösungsmitteldurchlauf. Nach dem Abrotieren erhält man ca. 2 bis 3 g öliges Oxim, das bei Lagerung weiß kristallisiert. Ausbeute: bis zu 70%.

Anmerkung: Das Oxim ist bei 4°C im Kühlschrank gut lagerfähig, zersetzt sich jedoch bei Raumtemperatur langsam unter Gelbfärbung.

Anmerkung: Es stellte sich im weiteren Verlauf der Arbeit heraus, daß es möglich ist, Punkt 15 durch Umkristallisieren des bei Punkt 14 erhaltenen Rohoxims in wenig Methanol bei 4°C zu ersetzen.

SOP: Windaus Oximmesylat 9

Zweck: Dieses Dokument soll Schritt für Schritt die Herstellung von Windaus Oximmesylat aus Windaus Oxim darstellen.

Autor: Joachim C. Burbiel

Stand: 30.3. 2000

Durchführung:

1. 840 mg (= 3 mmol) Windaus Oxim 7 werden zusammen mit einem kleinen Rührfisch in einen 25 ml-Weihalskolben gegeben. Der Kolben wird einige Stunden lang am Hochvakuum getrocknet.

2. Der Kolben wird mit einem Gummiseptum verschlossen und mit Stickstoff gespült.

3. Es werden 6 ml trockenes Dichlormethan (DCM) sowie 0,4 ml (= 1,2 Äq.) trockenes Ethyldimethylamin (EDMA) zugespritzt.

Anmerkungen: Es werden ca. 2 ml DCM pro mmol Oxim verwendet. Pro Gramm Oxim (=3,58 mmol) werden 0,46 ml (=315 mg = 4,3 mmol = 1,2 Äq.) EDMA eingesetzt. Um einen Druckausgleich zu ermöglichen wird ein stickstoffgefüllter Luftballon, der an einer abgeschnittenen Spritze mit Kanüle befestigt ist, durch Durchstehen des Septums mit letzterer am Kolben befestigt. Das Dichlormethan wurde über CaH destilliert und über Molsieb 4Å gelagert. Das EDMA wird über KOH gelagert.

4. In einem Aceton-Bad wird auf -20°C gekühlt.

5. Langsam werden 0,26 ml (= 1,1 Äq.) Methylsulfonylchlorid zugetropft.

Anmerkung: Pro Gramm Oxim (= 3,58 mmol) werden 0,30 ml (= 451 mg = 3,94 mmol = 1,1 Äq.) Methylsulfonylchlorid verwendet.

6. Es wird 15 min bei -20°C gerührt.

Anmerkung: Es tritt eine Trübung auf.

7. Die Mischung wird in einem Scheidetrichter in 5 ml eiskaltes Wasser eingegossen, der Kolben wird mit dreimal 2 ml DCM nachgewaschen.

Anmerkung: Beide Phasen sind trübe.

8. Die untere (organische) Schicht wird abgetrennt und die wässrige Phase mit 5 ml DCM gewaschen.

Anmerkung: Die zweite DCM-Phase bleibt klar, die Wasserphase trüb.

9. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über wenig MgSO₄ getrocknet und durch Watte in einen 50 ml-Kolben überfiltriert.

Anmerkung: Die Lösung ist klar und evtl. leicht gelblich.

10. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 5 ml DCM gewaschen. Diese Portion DCM wird über dem selben MgSO₄ getrocknet wie die anderen DCM-Portionen. Danach wird sie ebenfalls durch Watte in den Kolben filtriert.

11. Es wird vorsichtig abrotiert (Wasserbadtemperatur < 20°C!).

Anmerkung: Man erhält ein klares, leicht gelbliches Öl. CAVE! Das Oximmesylat neigt zur spontanen Zersetzung unter heftigem Qualmen. Zu dieser Zersetzung kann es schon bei Lagerung bei Raumtemperatur kommen.

12. Der Kolben wird zur Trockung noch ca. 30 min ans Hochvakuum gehängt.

Anmerkungen: Das Oximmesylat, das auf diese Weise praktisch quantitativ aus dem Oxim hergestellt wurde, sollte nach einigen Stunden im Exsikkator oder am Hochvakuum weiterverarbeitet werden. Schon nach einer Lagerung über Nacht zeigt sich tiefe Gelbfärbung und Aktivitätseinbuße. Von weiteren Reinigungsschritten ist wegen der instabilen Natur der Verbindung abzusehen.

Molare Masse Oxim: 279 g/mol

Molare Masse Oximmesylat: 357 g/mol

Das Verfahren kann durchaus in größerem Maßstab durchgeführt werden, die Menge von 3 mmol hat sich jedoch als gut handhabbar für die Folgereaktionen erwiesen.

Anhang B: Röntgenstrukturdaten der Verbindungen 11, 32 und 46**p-Brombenzoylamid 11:**

Empirical formula	C ₂₅ H ₃₈ BrNO
Formula weight	448.47
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 8.235(2) Å alpha = 90 deg. b = 10.2980(13) Å beta = 90 deg. c = 28.822(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	2444.2(8) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.219 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.696 mm ⁻¹
F(000)	952
Crystal size	0.47 x 0.33 x 0.27 mm
Theta range for data collection	2.43 to 23.98 deg.
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -11 ≤ k ≤ 11, -32 ≤ l ≤ 32
Reflections collected	4442
Independent reflections	3836 [R(int) = 0.0291]
Absorption correction	Semi-empirical from psi-scans
Max. and min. transmission	0.9899 and 0.9769
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3836 / 32 / 276
Goodness-of-fit on F ²	1.159
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0666, wR2 = 0.1213
R indices (all data)	R1 = 0.1134, wR2 = 0.1395
Absolute structure parameter	0.01(2)
Largest diff. peak and hole	0.292 and -0.263 e.Å ⁻³

Table 1. Atomic coordinates (× 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² × 10³). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U (eq)
N(1)	417(6)	7648(5)	9367(2)	67(1)
O(1)	3172(6)	7702(4)	9430(2)	88(1)
Br(1)	2047(1)	13104(1)	10705(1)	119(1)
C(1)	1943(9)	11586(6)	10331(3)	79(2)
C(2)	2808(9)	11556(6)	9927(3)	87(2)
C(3)	2729(9)	10455(7)	9661(2)	81(2)
C(4)	1770(8)	9417(6)	9785(2)	68(2)
C(5)	911(8)	9476(7)	10197(3)	76(2)
C(6)	991(8)	10561(8)	10479(2)	82(2)
C(7)	1842(9)	8181(7)	9505(2)	73(2)
C(8)	-1118(7)	8384(6)	9374(2)	80(2)
C(9)	-2169(10)	8197(8)	8953(2)	108(2)

Anhang B: Röntgenstrukturdaten der Verbindungen 11, 32 und 46

C(10)	-1363(13)	7879(9)	8506(3)	140(4)
C(11)	-897(10)	6517(7)	8416(2)	102(3)
C(12)	501(8)	5937(7)	8707(2)	74(2)
C(13)	415(8)	4445(6)	8734(2)	72(2)
C(14)	1258(8)	4104(6)	9194(2)	77(2)
C(15)	1274(8)	5318(6)	9499(2)	73(2)
C(16)	234(8)	6279(6)	9232(2)	64(2)
C(17)	2141(10)	6407(6)	8533(2)	103(3)
C(18)	1072(10)	3621(7)	8331(2)	89(2)
C(19)	981(11)	2172(7)	8442(3)	109(3)
C(20)	1923(16)	1247(9)	8125(4)	150(4)
C(21)	3675(15)	1427(10)	8137(4)	147(4)
C(25)	178(12)	3903(9)	7872(3)	134(3)
C(22)	4711(15)	438(14)	7843(5)	95(8)
C(23)	4588(27)	-767(20)	8014(8)	193(13)
C(24)	6233(20)	868(12)	7902(4)	222(7)
C(22A)	4085(74)	179(38)	7834(19)	358(32)
C(23A)	4453(24)	309(22)	7382(7)	211(13)
C(24A)	6233(20)	868(12)	7902(4)	222(7)

Table 2. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(2)	3433(9)	12263(6)	9834(3)	104
H(3)	3337(9)	10407(7)	9389(2)	97
H(5)	270(8)	8776(7)	10286(3)	91
H(6)	425(8)	10600(8)	10757(2)	98
H(8A)	-868(7)	9300(6)	9404(2)	97
H(8B)	-1732(7)	8129(6)	9647(2)	97
H(9A)	-2935(10)	7508(8)	9022(2)	130
H(9B)	-2793(10)	8986(8)	8909(2)	130
H(10A)	-2082(13)	8152(9)	8258(3)	168
H(10B)	-389(13)	8406(9)	8484(3)	168
H(11A)	-600(10)	6445(7)	8092(2)	123
H(11B)	-1850(10)	5979(7)	8463(2)	123
H(13)	-733(8)	4217(6)	8771(2)	86
H(14A)	677(8)	3409(6)	9348(2)	93
H(14B)	2361(8)	3815(6)	9135(2)	93
H(15A)	812(8)	5138(6)	9802(2)	88
H(15B)	2370(8)	5644(6)	9538(2)	88
H(16)	-896(8)	6050(6)	9301(2)	76
H(17A)	2319(25)	6092(35)	8224(6)	123
H(17B)	2982(11)	6088(34)	8734(9)	123
H(17C)	2159(21)	7339(6)	8532(14)	123
H(18)	2218(10)	3846(7)	8287(2)	107
H(19A)	-152(11)	1917(7)	8437(3)	131
H(19B)	1370(11)	2048(7)	8756(3)	131
H(20A)	1676(16)	361(9)	8214(4)	180
H(20B)	1549(16)	1368(9)	7808(4)	180
H(21A)	4028(15)	1373(10)	8458(4)	177
H(21B)	3917(15)	2297(10)	8029(4)	177
H(25A)	454(52)	4759(23)	7766(10)	160
H(25B)	-972(12)	3850(52)	7922(5)	160
H(25C)	496(52)	3276(34)	7643(6)	160
H(22)	4398(15)	463(14)	7515(5)	114
H(23A)	3490(27)	-1066(20)	7982(8)	231
H(23B)	4884(27)	-764(20)	8336(8)	231
H(23C)	5303(27)	-1334(20)	7846(8)	231

Anhang B: Röntgenstrukturdaten der Verbindungen 11, 32 und 46

H (24A)	6331 (20)	1724 (12)	7773 (4)	266
H (24B)	6976 (20)	293 (12)	7748 (4)	266
H (24C)	6484 (20)	896 (12)	8227 (4)	266
H (22A)	3839 (74)	-685 (38)	7957 (19)	430
H (23D)	4676 (24)	-529 (22)	7252 (7)	253
H (23E)	5394 (24)	853 (22)	7350 (7)	253
H (23F)	3554 (24)	698 (22)	7222 (7)	253
H (24D)	6485 (20)	954 (12)	8226 (4)	266
H (24E)	6292 (20)	1705 (12)	7756 (4)	266
H (24F)	7000 (20)	292 (12)	7758 (4)	266

Homoallylamin-Hydrobromid 32:

Empirical formula	C ₂₂ H ₄₂ BrN
Formula weight	400.48
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 7.5998(12) Å alpha = 90 deg. b = 8.544(3) Å beta = 90 deg. c = 36.163(9) Å gamma = 90 deg.
Volume	2348.3(10) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.133 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.754 mm ⁻¹
F(000)	864
Crystal size	0.53 x 0.47 x 0.13 mm
Theta range for data collection	2.91 to 23.97 deg.
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -9 ≤ k ≤ 9, -41 ≤ l ≤ 41
Reflections collected	3240
Independent reflections	2735 [R(int) = 0.0233]
Absorption correction	Semi-empirical
Max. and min. transmission	0.9993 and 0.6464
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	735 / 30 / 242
Goodness-of-fit on F ²	1.148
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0787, wR2 = 0.1308
R indices (all data)	R1 = 0.1435, wR2 = 0.1551
Absolute structure parameter	0.00(3)
Largest diff. peak and hole	0.256 and -0.255 e.Å ⁻³

Table 1. Atomic coordinates (× 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² × 10³). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U (eq)
Br (1)	8852 (2)	985 (2)	9724 (1)	85 (1)

Anhang B: Röntgenstrukturdaten der Verbindungen 11, 32 und 46

N(1)	13180 (10)	1229 (12)	9644 (3)	73 (3)
C(1)	14102 (38)	-200 (26)	9811 (5)	97 (16)
C(2)	13221 (44)	-1432 (37)	9566 (9)	79 (13)
C(1A)	13328 (45)	-490 (26)	9764 (5)	102 (11)
C(2A)	14583 (35)	-1548 (29)	9550 (8)	88 (11)
C(3)	14235 (24)	-1856 (15)	9172 (4)	121 (6)
C(4)	14846 (17)	-541 (16)	8919 (4)	115 (5)
C(5)	13822 (16)	1001 (15)	8941 (3)	69 (3)
C(6)	14651 (17)	2277 (15)	8679 (4)	90 (4)
C(7)	13962 (21)	3786 (14)	8831 (4)	99 (4)
C(8)	13627 (22)	3519 (13)	9242 (4)	97 (4)
C(9)	14095 (16)	1817 (13)	9314 (3)	67 (3)
C(10)	13246 (27)	-486 (21)	10190 (5)	166 (8)
C(11)	14369 (20)	-976 (28)	10430 (7)	200 (10)
C(12)	14069 (33)	-1154 (30)	10841 (6)	175 (10)
C(13)	13834 (26)	99 (20)	11039 (5)	132 (6)
C(14)	11867 (14)	721 (15)	8857 (3)	93 (4)
C(15)	14546 (22)	2059 (21)	8252 (4)	112 (5)
C(16)	12893 (24)	2582 (21)	8061 (5)	138 (7)
C(17)	12718 (27)	2126 (23)	7663 (5)	150 (7)
C(18)	11021 (33)	2542 (21)	7497 (5)	169 (8)
C(19)	10752 (33)	2175 (26)	7104 (6)	164 (8)
C(20)	8871 (37)	2367 (23)	6990 (5)	210 (10)
C(21)	11877 (35)	3166 (29)	6865 (5)	297 (18)
C(22)	16111 (26)	2750 (21)	8078 (4)	189 (8)

Table 2. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	12069 (10)	970 (12)	9583 (3)	88
H(1B)	13130 (10)	1995 (12)	9815 (3)	88
H(1)	15391 (38)	-182 (26)	9807 (5)	117
H(2A)	12042 (44)	-1074 (37)	9508 (9)	95
H(2B)	13107 (44)	-2389 (37)	9708 (9)	95
H(1A1)	12173 (45)	-912 (26)	9697 (5)	123
H(2A1)	15749 (35)	-1090 (29)	9566 (8)	105
H(2A2)	14630 (35)	-2545 (29)	9678 (8)	105
H(3A)	15259 (24)	-2482 (15)	9233 (4)	145
H(3B)	13451 (24)	-2520 (15)	9030 (4)	145
H(4A)	14790 (17)	-916 (16)	8666 (4)	138
H(4B)	16071 (17)	-323 (16)	8974 (4)	138
H(6)	15911 (17)	2278 (15)	8737 (4)	108
H(7A)	12879 (21)	4078 (14)	8706 (4)	119
H(7B)	14816 (21)	4617 (14)	8796 (4)	119
H(8A)	14357 (22)	4208 (13)	9390 (4)	117
H(8B)	12402 (22)	3715 (13)	9301 (4)	117
H(9)	15358 (16)	1782 (13)	9367 (3)	80
H(10A)	12723 (27)	481 (21)	10278 (5)	199
H(10B)	12314 (27)	-1253 (21)	10164 (5)	199
H(11A)	15384 (20)	-296 (28)	10405 (7)	240
H(11B)	14742 (20)	-1999 (28)	10343 (7)	240
H(12)	14053 (33)	-2139 (30)	10951 (6)	210
H(13A)	13853 (26)	1079 (20)	10926 (5)	159
H(13B)	13648 (26)	17 (20)	11292 (5)	159
H(14A)	11756 (14)	130 (61)	8633 (9)	112
H(14B)	11279 (21)	1709 (15)	8830 (16)	112
H(14C)	11341 (23)	149 (61)	9057 (8)	112
H(15)	14630 (22)	929 (21)	8208 (4)	135

Anhang B: Röntgenstrukturdaten der Verbindungen 11, 32 und 46

H(16A)	11895(24)	2159(21)	8195(5)	165
H(16B)	12824(24)	3714(21)	8077(5)	165
H(17A)	13649(27)	2629(23)	7523(5)	180
H(17B)	12883(27)	1004(23)	7642(5)	180
H(18A)	10105(33)	2019(21)	7637(5)	202
H(18B)	10851(33)	3659(21)	7529(5)	202
H(19)	11085(33)	1080(26)	7064(6)	197
H(20A)	8240(52)	1415(53)	7038(31)	253
H(20B)	8818(38)	2603(138)	6730(8)	253
H(20C)	8348(57)	3207(95)	7128(24)	253
H(21A)	11670(207)	2906(175)	6611(6)	356
H(21B)	13091(34)	2986(176)	6924(40)	356
H(21C)	11596(187)	4248(32)	6906(42)	356
H(22A)	17151(26)	2335(106)	8192(23)	227
H(22B)	16086(81)	3866(24)	8108(28)	227
H(22C)	16118(88)	2501(120)	7819(8)	227

Cyanoboran-Komplex 46:

Empirical formula	C ₁₉ H ₃₇ BN ₂
Formula weight	304.32
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 6.2255(7) Å alpha = 90 deg. b = 12.187(3) Å beta = 90 deg. c = 26.630(5) Å gamma = 90 deg.
Volume	2020.5(7) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.000 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.057 mm ⁻¹
F(000)	680
Crystal size	0.47 x 0.33 x 0.17 mm
Theta range for data collection	2.84 to 23.98 deg.
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -13 ≤ k ≤ 13, -30 ≤ l ≤ 30
Reflections collected	3704
Independent reflections	3153 [R(int) = 0.0289]
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3153 / 30 / 223
Goodness-of-fit on F ²	1.014
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0947, wR2 = 0.2857
R indices (all data)	R1 = 0.1949, wR2 = 0.3948
Absolute structure parameter	7(10)
Largest diff. peak and hole	0.248 and -0.192 e.Å ⁻³

Table 1. Atomic coordinates (× 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² × 10³). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

Anhang B: Röntgenstrukturdaten der Verbindungen 11, 32 und 46

	x	y	z	U (eq)
N(1)	5519 (7)	-10456 (4)	9760 (2)	89 (2)
N(2)	11003 (10)	-10565 (6)	10140 (3)	119 (2)
C(1)	6165 (10)	-9503 (5)	9463 (2)	82 (2)
C(2)	5026 (10)	-9204 (5)	8971 (2)	83 (2)
C(3)	5701 (20)	-10009 (7)	8558 (3)	142 (4)
C(4)	4917 (35)	-11135 (9)	8588 (4)	257 (11)
C(5)	4685 (45)	-11711 (9)	9048 (5)	289 (13)
C(6)	5723 (17)	-11525 (6)	9487 (4)	135 (3)
C(7)	6107 (22)	-8464 (6)	9765 (3)	149 (3)
C(8)	6164 (29)	-7516 (7)	9376 (3)	192 (6)
C(9)	5943 (14)	-8045 (5)	8858 (3)	107 (2)
C(10)	4902 (19)	-7254 (8)	8488 (3)	146 (4)
C(11)	4514 (23)	-7683 (10)	7978 (4)	190 (5)
C(12)	6506 (35)	-6274 (13)	8448 (9)	112 (8)
C(13)	5959 (42)	-5304 (19)	8108 (12)	200 (14)
C(12A)	5173 (27)	-6030 (11)	8515 (8)	149 (8)
C(13A)	7495 (30)	-5890 (13)	8348 (8)	139 (8)
C(14)	7846 (26)	-4630 (13)	8289 (5)	210 (6)
C(15)	9911 (20)	-4425 (10)	8106 (5)	162 (4)
C(16)	10280 (23)	-4801 (10)	7576 (4)	189 (5)
C(17)	10865 (26)	-3295 (9)	8183 (4)	203 (6)
C(18)	2586 (10)	-9126 (11)	9053 (4)	168 (5)
C(19)	9254 (11)	-10558 (6)	10203 (2)	93 (2)
B(1)	6728 (11)	-10552 (8)	10287 (3)	95 (2)

Table 2. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U (eq)
H(1)	4099 (7)	-10367 (4)	9831 (2)	107
H(1)	7675 (10)	-9622 (5)	9375 (2)	98
H(3A)	5240 (20)	-9707 (7)	8239 (3)	171
H(3B)	7258 (20)	-10034 (7)	8553 (3)	171
H(4A)	3519 (35)	-11142 (9)	8428 (4)	309
H(4B)	5859 (35)	-11573 (9)	8379 (4)	309
H(5A)	3168 (45)	-11671 (9)	9129 (5)	347
H(5B)	4970 (45)	-12474 (9)	8968 (5)	347
H(6A)	7241 (17)	-11638 (6)	9424 (4)	162
H(6B)	5276 (17)	-12095 (6)	9718 (4)	162
H(7A)	7338 (22)	-8423 (6)	9987 (3)	179
H(7B)	4807 (22)	-8428 (6)	9965 (3)	179
H(8A)	7509 (29)	-7117 (7)	9400 (3)	231
H(8B)	4991 (29)	-7008 (7)	9436 (3)	231
H(9)	7411 (14)	-8161 (5)	8736 (3)	129
H(10)	3543 (19)	-6990 (8)	8629 (3)	175
H(11A)	3704 (110)	-8352 (38)	7999 (4)	228
H(11B)	5864 (23)	-7825 (59)	7817 (11)	228
H(11C)	3722 (112)	-7152 (31)	7787 (10)	228
H(12A)	6722 (35)	-5988 (13)	8784 (9)	134
H(12B)	7874 (35)	-6567 (13)	8337 (9)	134
H(13A)	6041 (42)	-5482 (19)	7753 (12)	240
H(13B)	4583 (42)	-4972 (19)	8186 (12)	240
H(12C)	4959 (27)	-5762 (11)	8854 (8)	179
H(12D)	4191 (27)	-5657 (11)	8290 (8)	179
H(13C)	7740 (30)	-6262 (13)	8031 (8)	167

Anhang B: Röntgenstrukturdaten der Verbindungen 11, 32 und 46

H(13D)	8469(30)	-6189(13)	8597(8)	167
H(14A)	7244(26)	-3903(13)	8334(5)	252
H(14B)	8100(26)	-4904(13)	8626(5)	252
H(15)	10833(20)	-4906(10)	8307(5)	195
H(16A)	9498(109)	-5468(39)	7517(10)	227
H(16B)	11785(29)	-4930(62)	7524(10)	227
H(16C)	9792(120)	-4246(32)	7347(4)	227
H(17A)	10859(131)	-3120(31)	8534(6)	243
H(17B)	10025(81)	-2763(13)	8003(27)	243
H(17C)	12314(50)	-3285(21)	8060(29)	243
H(18A)	1965(18)	-9845(14)	9031(24)	201
H(18B)	1967(18)	-8662(46)	8800(16)	201
H(18C)	2303(10)	-8822(51)	9379(11)	201
H(1A)	6334(11)	-9937(8)	10499(3)	114
H(1B)	6295(11)	-11223(8)	10455(3)	114
