3-Alkylpyridinalkaloide aus dem Schwamm *Haliclona viscosa*

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich für
Biochemie, Chemie und Pharmazie (FB14)
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
in Frankfurt am Main

von
Christoph Timm
aus
Hamburg

Frankfurt 2007
(D30)

Vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der
Johann Wolfgang Goethe-Universität als Dissertation angenommen

Dekan: Prof. Dr. H. Schwalbe
Gutachter: Prof. Dr. M. W. Göbel
PD Dr. M. Köck
Datum der Disputation 13.12.2007

Quidquid id est, timeo Danaos et dona ferentes.

Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater PD Dr. Matthias Köck für die Überlassung des vielseitigen Themas, die Betreuung sowie die anregenden Diskussionen während dieser Arbeit danken.
Herrn Prof. Dr. M. W. Göbel danke ich für die Zurverfügungstellung des Laborplatzes, die herzliche Aufnahme in seiner Arbeitsgruppe und die Unterstützung mit Rat und Tat.
Am Institut für Organische Chemie in Frankfurt möchte ich Dr. Gerd Dürner und Gabriele Stracke für die HPLC-Trennungen, Dr. Gottfried Zimmermann und Reinhard Olbrich aus dem NMR-Service für die Messungen und die Antworten auf meine Fragen, Ilona Prieß und Hannelore Brill für die MS-Messung, Marianne Christof für die Durchführung der Elementaranalysen sowie Dr. Jan Bats für die Röntgenstrukturanalyse danken.
Vielen Dank den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Köck am AWI in Bremerhaven für die gute Zusammenarbeit. Ellen Lichte für die Durchführung der präparativen und analytischen HPLC, Dr. Sven Meyer für die Messung von NMR-Spektren, Gesine Schmidt für MS-Messungen und Dr. Achim Grube für die HPLC-MS- und MS^n-Messungen, die Diskussion der Ergebnisse sowie die Gastfreundschaft während meiner Aufenthalte in Bremerhaven. Dr. Christian Volk möchte ich für die geleisteten Vorarbeiten danken.
Für die Durführung der biologischen Experimente danke ich Dr. Florenz Sasse und Bettina Hinkelmann am Helmholtz Institut für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig.
Ein besonderer Dank gilt meinen „Labormitbewohnern“ Dr. Markus Hey, Hans Walther und Kathrin Dörr, ohne die ich das ein oder andere Mal vielleicht wirklich in die Laborbank gebissen hätte, sowie allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreis Göbel, die ich während meiner Doktorarbeit erleben durfte. Vielen Dank auch an Theodora Ruppenthal, die sich stets hervorragend um die Formalitäten gekümmert hat.
Guido Wagner danke ich für die MOMO- und Gaussian-Rechnungen.
Ein Genuß -unabhängig vom Essen- waren auch die Meetwoch-Treffen mit Jan, Ivonne, Moni, Jochen und Martin.

Jose und Frank, auch wenn es Euch schon viel zu früh in die Ferne gezogen hat, schön das wir in Kontakt geblieben sind und uns immer noch was zu sagen haben.
Tito, Jojo und Hans möchte ich für die schönen Momente neben dem Studium danken.
Meiner Familie möchte ich für die Unterstützung während des Studiums sowie der Promotion danken.
Angi, Khira und Noah möchte ich einfach nur dafür danken dass sie da sind. Ich liebe Euch !

1 EINFÜHRUNG 1

1.1 Naturstoffe 1
1.2 Schwämme 2
1.3 *Haliclona viscosa* 4

2 VORARBEITEN 5

2.1 3-Alkylpyridinalkaloide aus marinen Schwämmen 6
2.2 Lineare 3-Alkylpyridinalkaloide 7
2.2.1 Lineare monomere 3-Alkylpyridinalkaloide 7
2.2.2 Lineare oligo- und polymere 3-Alkylpyridinalkaloide 11
2.3 Zyklische 3-Alkylpyridinalkaloide 14
2.3.1 Dimere 3-Alkylpyridinalkaloide 14
2.3.2 Trimere und höhere Oligomere 16
2.4 Biologische Aktivitäten der 3-Alkylpyridinalkaloide 17
2.5 Biosynthese, Rolle als Vorläufer für Manzamine 18

3 EIGENE ARBEITEN 22

3.1 Vergleich von Rohextrakten aus *Haliclona* Schwämmen 22
3.1.1 Vergleich von *Haliclona viscosa* Extrakten von 1999 bis 2003 22
3.1.2 Vergleich von *Haliclona viscosa* und *Haliclona rosea* aus Spitzbergen und den Orkney Inseln 24
3.2 Identifikation weiterer Metaboliten 27
3.2.1 Fragmentierungsmechanismen 28
3.2.1.1 Fragmentierungsmechanismen in Haliclaminen 28
3.2.1.2 Fragmentierungsmechanismen in Cyclostellettaminen und Viscosamin 31
3.2.1.3 Fragmentierungsmechanismen in Viscosalin C 35
3.2.2 HPLC-Fraktionen des *n*-Butanolextrakts von *Haliclona viscosa* Spitzbergen 2000 38
3.2.2.1 X9, ein zyklisches oder lineares 3-Alkylpyridin ? 39
3.2.2.2 X7, ein neues Viscosamin und ein Dehydromonozyklus !? 41
3.2.2.3 X2 und X4, zwei neue Viscosaline 42
3.2.3 HPLC-HRMS-Screening der Extrakte von *Haliclona viscosa* aus den Jahren 1999 bis 2003 48
3.2.3.1 Die neuen Haliclamine 53
3.3 Synthese 56

3.3.1 Monomersynthese 58
3.3.2 Synthese von Cyclostellettaminen und Haliclaminen 59
3.3.3 Synthese der zyklischen Monomere 64 und 92 61
3.3.4 Synthese von Isocyclostellettamin und einem entsprechenden 3,3-verknüpften Vorläufer 62
3.3.5 Synthese von Viscosamin[65] und einem Analogon mit Heptylkette 65
3.3.6 Synthese einer Bibliothek linearer Monomere für biologische Tests 68
3.3.7 Viscosalin Synthese 70
3.4 Biologische Aktivitäten und Struktur-Aktivitäts Beziehungen 75
3.4.1 Generelle Aktivitäten 75
3.4.2 Aktivitäten der Monomere 76
3.4.3 Vergleich Monomer-Dimer-Trimer 77
3.4.4 Aktivitäten der Cyclostellettamine 78
3.4.5 Vergleich von Cyclostellettaminen und Haliclaminen 82
3.4.6 Zusammenfassung der Aktivitäten der getesteten Verbindungen 83
3.5 Bemerkungen zu den NMR-Spektren der dimeren Makrozyklen 84
3.5.1 Cyclostellettamine und Isocyclostellettamine 84
3.5.2 Die Haliclamine 87
3.6 Zusammenfassung 95
3.7 Ausblick 97

4 EXPERIMENTELLER TEIL 98

4.1 Allgemeine Experimentelle Bedingungen 98
4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Herstellung eines Rohextraktes aus gefriergetrocknetem Schwammgewebe 100
4.2.1 Extraktion ORK 3022 101
4.2.2 Extraktion ORK 3018 101
4.2.3 Extraktion ORK 3019 101
4.2.4 Extraktion ORK 3032 101
4.2.5 Extraktion MAK 301 101
4.2.6 Extraktion MAK 302 101
4.2.7 Extraktion MAK 02/20 101
4.2.8 Extraktion MAK 02/20 102
4.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reduktion von Dicarbonsäuren mit $BH_3 \cdot SMe_2$ 102
4.3.1 Synthese von Heptandiol (**78g**) 102
4.3.2 Synthese von Tridecandiol (**78a**) 103

4.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Monobromierung von α,ω-Diolen[73] 103
4.4.1 Synthese von 1-Bromtridecanol (**79a**) 103
4.4.2 Synthese von 1-Bromdodecanol (**79b**) 104
4.4.3 Synthese von 1-Bromdecanol (**79d**) 104
4.4.4 Synthese von 1-Bromnonanol (**79e**) 105
4.4.5 Synthese von 1-Bromoctanol (**79f**) 105
4.4.6 Synthese von 1-Bromheptanol (**79g**) 105
4.4.7 Synthese von 1-Brompentanol (**79i**) 106
4.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift für das THP-Schützen von 1-Bromalkoholen 106
4.5.1 Synthese von 2-(13-Bromtridecyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80a**) 107
4.5.2 Synthese von 2-(12-Bromdodecyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80b**) 107
4.5.3 Synthese von 2-(11-Bromundecyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80c**) 107
4.5.4 Synthese von 2-(10-Bromdecyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80d**) 108
4.5.5 Synthese von 2-(9-Bromnonyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80e**) 108
4.5.6 Synthese von 2-(8-Bromoctyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80f**) 109
4.5.7 Synthese von 2-(7-Bromheptyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80g**) 109
4.5.8 Synthese von 2-(5-Brompentyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80i**) 109
4.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 3-[ω-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)alkyl]pyridinen 110
4.6.1 Synthese von 3-[14-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)tetradecyl]pyridin (**81a**) 111
4.6.2 Synthese von 3-[13-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)tridecyl]pyridin (**81b**) 111
4.6.3 Synthese von 3-[12-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)dodecyl]pyridin (**81c**) 112
4.6.4 Synthese von 3-[11-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)undecyl]pyridin (**81d**) 112
4.6.5 Synthese von 3-[10-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)decyl]pyridin (**81e**) 113
4.6.6 Synthese von 3-[9-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)nonyl]pyridin (**81f**) 114
4.6.7 Synthese von 3-[8-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)octyl]pyridin (**81g**) 114
4.6.8 Synthese von 3-[7-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)heptyl]pyridin (**81h**) 115
4.6.9 Synthese von 3-[6-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)hexyl]pyridin (**81i**) 115
4.7 Synthese von 3-Tetradecylpyridin (134) 116
4.8 Synthese von DNP-Pyridylalkoholen 117
4.8.1 Synthese von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(13-hydroxytridecyl)pyridinium Chlorid (**109a**) 117
4.8.2 Synthese von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(7-hydroxyheptyl)pyridinium Chlorid (**109b**) .. 118
4.9 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung der THP-Schutzgruppe bei 3-[ω-Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)alkyl]pyridinen 119
4.9.1 Synthese von 14-(Pyridin-3-yl)tetradecanol (**82a**) 119
4.9.2 Synthese von 13-(Pyridin-3-yl)tridecanol (**82b**): 120

4.9.3 Synthese von 12-(Pyridin-3-yl)dodecanol (**82c**) 120
4.9.4 Synthese von 11-(Pyridin-3-yl)undecanol (**82d**) 121
4.9.5 Synthese von 10-(Pyridin-3-yl)decanol (**82e**) 121
4.9.6 Synthese von 9-(Pyridin-3-yl)nonanol (**82f**) 122
4.9.7 Synthese von 8-(Pyridin-3-yl)octanol (**82g**) 122
4.9.8 Synthese von 7-(Pyridin-3-yl)heptanol (**82h**) 123
4.9.9 Synthese von 6-(Pyridin-3-yl)hexanol (**82i**) 123
4.10 *N*-Methylierung von Pyridylalkoholen 124
4.10.1 Synthese von 3-(13-Hydroxytridecyl)-1-methylpyridinium Iodid (**112b**) 124
4.10.2 Synthese von 3-(10-Hydroxydecyl)-1-methylpyridinium Iodid (**112e**) 125
4.10.3 Synthese von 3-(7-Hydroxyheptyl)-1-methylpyridinium Iodid (**112h**) 125
4.11 Synthese von 13-Pyridin-3-yl-tridecanal (113) 126
4.12 Synthese von 3-Tetradec-13-enyl-pyridin (65) 127
4.13 Allgemein Arbeitsvorschrift für die Synthese von 3-(ω-Chloralkyl)pyridinen .. 128
4.13.1 Synthese von 3-(13-Chlortridecyl)pyridin (**83b**) 128
4.13.2 Synthese von 3-(12-Chlordodecyl)pyridin (**83c**) 128
4.13.3 Synthese von 3-(11-Chlorundecyl)pyridin (**83d**) 129
4.13.4 Synthese von 3-(10-Chlordecyl)pyridin (**83e**) 129
4.13.5 Synthese von 3-(9-Chlornonyl)pyridin (**83f**) 130
4.13.6 Synthese von 3-(8-Chloroctyl)pyridin (**83g**) 130
4.13.7 Synthese von 3-(7-Chlorheptyl)pyridin (**83h**) 131
4.13.8 Synthese von 3-(6-Chlorhexyl)pyridin (**83i**) 131
4.14 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 3-(ω-Bromalkyl)pyridinen 132
4.14.1 Synthese von 3-(14-Bromtetradecyl)pyridinium Bromid (**84a**) 132
4.14.2 Synthese von 3-(13-Bromtridecyl)pyridinium Bromid (**84b**) 133
4.14.3 Synthese von 3-(12-Bromdodecyl)pyridinium Bromid (**84c**) 133
4.14.4 Synthese von 3-(10-Bromdecyl)pyridinium Bromid (**84e**) 134
4.14.5 Synthese von 3-(7-Bromheptyl)pyridinium Bromid (**84h**) 135
4.15 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 3-(ω-Halogenalkyl)pyridin-*N*-oxiden 135
4.15.1 Synthese von 3-(13-Bromtridecyl)pyridin-*N*-oxid (**86b**) 136
4.15.2 Synthese von 3-(13-Chlortridecyl)pyridin-*N*-oxid (**85b**) 136
4.15.3 Synthese von 3-(12-Chlordodecyl)pyridin-*N*-oxid (**85c**) 137
4.15.4 Synthese von 3-(11-Chlorundecyl)pyridin-*N*-oxid (**85d**) 137
4.15.5 Synthese von 3-(10-Chlortridecyl)pyridin-*N*-oxid (**85e**) 138
4.15.6 Synthese von 3-(9-Chlornonyl)pyridin-*N*-oxid (**85f**) 138
4.15.7 Synthese von 3-(8-Chloroctyl)pyridin-*N*-oxid (**85g**) 139

4.15.8 Synthese von 3-(7-Chlorheptyl)pyridin-*N*-oxid (**85h**) 139
4.15.9 Synthese von 3-(6-Chlorhexyl)pyridin-*N*-oxid (**85i**) 140
4.16 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Di-*tert*-butyl(ω-pyridin-3-ylalkyl)iminodicarbonaten 140
4.16.1 Synthese von Di-*tert*-butyl(14-pyridin-3-yltetradecyl)iminodicarbonat (**105a**) 141
4.16.2 Synthese von Di-*tert*-butyl(13-pyridin-3-yltridecyl)iminodicarbonat (**105b**) 141
4.16.3 Synthese von Di-*tert*-butyl(12-pyridin-3-yldodecyl)iminodicarbonat (**105c**) 142
4.16.4 Synthese von Di-*tert*-butyl(10-pyridin-3-yldecyl)iminodicarbonat (**105e**) 143
4.16.5 Synthese von Di-*tert*-butyl(7-pyridin-3-ylheptyl)iminodicarbonat (**105h**) 143
4.17 *N*-Methylierung von Di-*tert*-butyl(ω-pyridin-3-ylalkyl)iminodicarbonaten 144
4.17.1 Synthese von 3-(13-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminotridecyl)-1-methylpyridinium Iodid (**113b**) 144
4.17.2 Synthese von 3-(10-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminodecyl)-1-methylpyridinium Iodid (**113e**) 145
4.17.3 Synthese von 3-(7-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminoheptyl)-1-methylpyridinium Iodid (**113h**) 145
4.18 Allgemeine Arbeitsvorschrift für das Abspalten der Boc-Schutzgruppen in ω-Aminoalkylpyridinen 146
4.18.1 Synthese von 3-(13-Ammoniumtridecyl)-1-methylpyridinium Dichlorid (**115b**) 147
4.18.2 Synthese von 3-(10-Ammoniumdecyl)-1-methylpyridinium Dichlorid (**115e**) 147
4.18.3 Synthese von 3-(7-Ammoniumheptyl)-1-methylpyridinium Dichlorid (**115h**) 148
4.18.4 Synthese von 3-(14-Ammoniumtetradecyl)pyridinium Dichlorid (**114a**) 149
4.18.5 Synthese von 3-(13-Ammoniumtridecyl)pyridinium Dichlorid (**114b**) 149
4.18.6 Synthese von 3-(12-Ammoniumdodecyl)pyridinium Dichlorid (**114c**) 150
4.18.7 Synthese von 3-(10-Ammoniumdecyl)pyridinium Dichlorid (**114e**) 151
4.18.8 Synthese von 3-(7-Ammoniumheptyl)pyridinium Dichlorid (**114h**) 151
4.19 Synthese von (2-Cyanoethyl)-(ω-pyridin-3-ylalkyl)-carbamatsäure-*tert*-butylestern 152
4.19.1 Synthese von (2-Cyanoethyl)-(14-pyridin-3-yltetradecyl)-carbamatsäure-*tert*-butylester (**125a**) 152
4.19.2 Synthese von (2-Cyanoethyl)-(13-pyridin-3-yltridecyl)-carbamatsäure-*tert*-butylester (**125b**) 153
4.19.3 Synthese von (2-Cyanoethyl)-(12-pyridin-3-yldodecyl)-carbamatsäure-*tert*-butylester (**125c**) 154
4.20 Synthese der 3-{ω-[*tert*-Butoxycarbonyl-(2-cyanoethyl)-amino]-alkyl}-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium Chloride 154

4.20.1 Synthese von 3-{14-[*tert*-Butoxycarbonyl-(2-cyanoethyl)-amino]-tetradecyl}-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium Chlorid (**126a**) 154
4.20.2 Synthese von 3-{13-[*tert*-Butoxycarbonyl-(2-cyanoethyl)-amino]-tridecyl}-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium Chlorid (**126b**) 155
4.20.3 Synthese von 3-{12-[*tert*-Butoxycarbonyl-(2-cyanoethyl)-amino]-dodecyl}-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium Chlorid (**126c**) 156
4.21 Synthese der Pyridiniummonozyklen 157
4.21.1 Synthese von 1-Azonia-bicyclo[14.3.1]icosa-1(20),16,18-triene; Iodid (**64**, Mono14) 157
4.21.2 Synthese von 1-Azonia-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),15,17-triene Iodid (**92**, Mono13) 157
4.22 Synthese von 1,3-Dimethyltetrahydropyridin (137) 158
4.23 Synthese von 11-Aminoundecan-1-ol Hydrochlorid (103) 159
4.24 Synthese von 11-Bromundecan-1-amin Hydrobromid (104) 160
4.25 Synthese von *tert*-Butyl-11-bromundecylcarbamat (105) 160
4.26 Synthese von Di-*tert*-butyl(13-bromtridecyl)iminodicarbonat (94) 161
4.27 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Dimerisierung von 3-(ω-Hydroxyalkyl)pyridinen und 3-(ω-Halogenalkyl)pyridin-*N*-oxiden 162
4.27.1 Synthese von 3-(13-Hydroxytridecyl)-1-[13-(*N*-oxidopyridin-3-yl)tridecyl]pyridinium Iodid (**87a**) 162
4.27.2 Synthese von 3-(12-Hydroxydodecyl)-1-[12-(*N*-oxidopyridin-3-yl)dodecyl]pyridinium Iodid (**87b**) 163
4.27.3 Synthese von 3-(14-Hydroxytetradecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl] pyridinium Iodid (**87c**) 164
4.27.4 Synthese von 3-(13-Hydroxytridecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl] pyridinium Iodid (**87d**) 164
4.27.5 Synthese von 3-(12-Hydroxydodecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl] pyridinium Iodid (**87e**) 165
4.27.6 Synthese von 3-(11-Hydroxyundecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl] pyridinium Iodid (**87f**) 166
4.27.7 Synthese von 3-(14-Hydroxytetradecyl)-1-[10-(*N*-oxidopyridin-3-yl)decyl]pyridinium Iodid (**87g**) 167
4.27.8 Synthese von 3-(10-Hydroxydecyl)-1-[13-(*N*-oxidopyridin-3-yl)tridecyl]pyridinium Iodid (**87h**) 167
4.27.9 Synthese von 3-(12-Hydroxydodecyl)-1-[10-(*N*-oxidopyridin-3-yl)decyl]pyridinium Iodid (**87i**) 168

4.27.10 Synthese von 3-(10-Hydroxydecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl] pyridinium Iodid (**87j**) 169
4.27.11 Synthese von 3-(9-Hydroxynonyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl]pyridinium Iodid (**87k**) 170
4.27.12 Synthese von 3-(10-Hydroxydecyl)-1-[9-(*N*-oxidopyridin-3-yl)nonyl]pyridinium Iodid (**87l**) 170
4.27.13 Synthese von 3-(8-Hydroxyoctyl)-1-[8-(*N*-oxidopyridin-3-yl)octyl] pyridinium Iodid (**87m**) 171
4.27.14 Synthese von 3-(8-Hydroxyoctyl)-1-[6-(*N*-oxidopyridin-3-yl)hexyl]pyridinium Iodid (**87n**) 172
4.27.15 Synthese von 3-(6-Hydroxyhexyl)-1-[6-(*N*-oxidopyridin-3-yl)hexyl]pyridinium Iodid (**87o**) 172
4.28 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Cyclostellettaminen aus *N*-Oxid-Dimeren 173
4.28.1 Synthese von Cyclostellettamin C (**4**, 13/13) 174
4.28.2 Synthese von Cyclostellettamin A (**41**, 12/12) 174
4.28.3 Synthese von Cyclostellettamin L (**138**, 11/14) 175
4.28.4 Synthese von Cyclostellettamin J (**139**, 11/13) 176
4.28.5 Synthese von Cyclostellettamin G (**140**, 11/12) 177
4.28.6 Synthese von Cyclostellettamin R (**141**, 11/11) 177
4.28.7 Synthese von Cyclostellettamin K (**142**, 10/14) 178
4.28.8 Synthese von Cyclostellettamin I (**143**, 10/13) 179
4.28.9 Synthese von Cyclostellettamin H (**144**, 10/12) 179
4.28.10 Synthese von Cyclostellettamin Q (**61**, 10/11) 180
4.28.11 Synthese von Cyclostellettamin O (**145**, 9/11) 181
4.28.12 Synthese von Cyclostellettamin N (**146**, 9/10) 182
4.28.13 Synthese von Cyclostellettamin M (**89**, 9/9) 182
4.28.14 Synthese von Cyclostellettamin X (**147**, 8/8) 183
4.28.15 Synthese von Cyclostellettamin U (**148**, 6/8) 184
4.28.16 Synthese von Cyclostellettamin S (**149**, 6/6) 184
4.29 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Haliclaminen aus Cyclostellettaminen 185
4.29.1 Synthese von Haliclamin (**150**, 13/13) 185
4.29.2 Synthese von Haliclamin (**151**, 12/12) 186
4.29.3 Synthese von Haliclamin (**152**, 11/14) 187
4.29.4 Synthese von Haliclamin (**153**, 11/11) 187
4.29.5 Synthese von Haliclamine D (**3**, 10/11) 188

4.29.6 Synthese von Haliclamin C (**2**, 9/11) 188
4.29.7 Synthese von Haliclamin (**154**, 9/10) 189
4.30 Synthese von 3-(ω-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminoalkyl)-1-[ω-(*N*-oxidopyridin-3-yl)alkyl]pyridinium Iodiden 190
4.30.1 Synthese von 3-(13-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminotridecyl)-1-[13-(*N*-oxidopyridin-3-yl)tridecyl]pyridinium Iodid (**107a**) 190
4.30.2 Synthese von 3-(7-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminoheptyl)-1-[7-(*N*-oxidopyridin-3-yl)heptyl]pyridinium Iodid (**107b**) 191
4.31 Synthese von 3-(ω-Aminoalkyl)-1-[ω-(*N*-oxidopyridin-3-yl)alkyl] pyridinium Chloriden 191
4.31.1 Synthese von 3-(13-Aminotridecyl)-1-[13-(*N*-oxidopyridin-3-yl)tridecyl]pyridinium Chlorid (**108a**). 191
4.31.2 Synthese von 3-(7-Aminoheptyl)-1-[7-(*N*-oxidopyridin-3-yl)heptyl]pyridinium Chlorid (**108b**). 192
4.32 Synthese der linearen trimeren *N*-Oxidalkohole 193
4.32.1 Synthese von 13/13/13-Trimer (**110a**) 193
4.32.2 Synthese von 7/7/7-Trimer (**110b**) 194
4.33 Zyklisierung der Trimere 195
4.33.1 Synthese von Viscosamin (**5**) 195
4.33.2 Synthese des Heptyltrimers (**136**) 196
4.34 Synthese von 3-(ω-(Pyridin-3-yl)alkyl)pyridinen 196
4.34.1 Synthese von 3-(14-(Pyridin-3-yl)tetradecyl)pyridin (**96b**) 196
4.34.2 Synthese von 3-(13-(Pyridin-3-yl)tridecyl)pyridin (**96c**) 197
4.34.3 Synthese von 3-(10-(Pyridin-3-yl)decyl)pyridin (**96a**) 197
4.35 Alkylierung der 3,3-Pyridindimere 198
4.35.1 Synthese von 1-(11-*tert*-Butoxycarbonylaminoundecyl)-3-(14-pyridin-3-yl-tetradecyl)pyridinium Iodid (**97b**) 198
4.35.2 Synthese von 1-(11-*tert*-Butoxycarbonylaminoundecyl)-3-(10-pyridin-3-yl-decyl)pyridinium Iodid (**97a**) 199
4.35.3 Synthese von 1-(13-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminotridecyl)-3-(13-pyridin-3-yl-tridecyl)pyridinium Iodid (**95**) 200
4.36 Synthese von 1-(13-Ammoniumtridecyl)-3-(13-pyridin-3-yl-tridecyl)-pyridinium Dichlorid (63) 201
4.37 Synthese von 3-(13-Aminotridecyl)-1-(13-pyridin-3-yl-tridecyl) pyridinium Chlorid (62) 201
4.38 Synthese der Isocyclostellettaminvorläufer Variante B 202

4.38.1 Synthese von 1-(11-Hydroxyundecyl)-3-(14-pyridin-3-yl-tetradecyl)pyridinium Bromid (**99b**) 202
4.38.2 Synthese von 1-(11-Hydroxyundecyl)-3-(10-pyridin-3-yl-decyl) pyridinium Bromid(**99a**) 203
4.39 Synthese der Isocyclostellettaminvörläufer Variante A 204
4.39.1 Synthese DNP-Salz von 14/11 Kopf/Kopf (**155**) 204
4.39.2 Synthese DNP-Salz von 10/11 Kopf/Kopf (**156**) 205
4.40 Synthese der Isocyclostellettamine 205
4.40.1 Synthese von Isocyclostellettamin L (**101b**) Variante A 205
4.40.2 Synthese von Isocyclostellettamin L (**101d**) Variante B 206
4.40.3 Synthese von Isocyclostellettamin Q (**101a**) Variante A 207
4.40.4 Synthese von Isocyclostellettamin Q (**101c**) Variante B 208
4.41 Synthese der dimeren Viscosalin-Vorläufer 208
4.41.1 Synthese von Dimer 12/13 (**127**) 208
4.41.2 Synthese von Dimer 13/12 (**128**) 209
4.41.3 Synthese von Dimer 13/13 (**129**) 210
4.41.4 Synthese von Dimer 13/14 (**130**) 211
4.41.5 Dimer 14/13 (**131**) 211
4.42 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung der Boc-Gruppe und Hydrolyse des Nitrils in den Dimeren 212
4.42.1 Synthese von Viscosalin-B-Methylester (**132a**, 12/13) 212
4.42.2 Synthese von Viscosalin-B-Methylester (**133a**, 13/12) 213
4.42.3 Synthese von Viscosalin C (**1**) 214
4.42.4 Synthese von Viscosalin-E-Methylester (**134a**, 13/14) 214
4.42.5 Synthese von Viscosalin-E-Methylester (**68a**, 14/13) 215
4.43 Vorschrift zur Derivatisierung der Viscosalin-Methylester sowie der Fraktionen X2 und X4 der *n*-BuOH-Fraktion von *Haliclona viscosa* 2000 216

5 ANHANG 217

5.1 Literaturverzeichnis 217
5.2 Abkürzungsverzeichnis 221
5.3 Kristallstrukturdaten 223
5.3.1 Kristallstruktur von 1,3-Dimethyltetrahydropyridinpikrat (**137**) 223
5.3.2 Kristallstruktur von C_{13}-Monomer (**92**) 230
5.3.3 Kristallstruktur von Cyclostellettamin M (**89**, 9/9) 235
5.3.4 Kristallstruktur von Cyclostellettamin Q (**61**, 10/11) 240
5.3.5 Kristallstruktur von Cyclostellettamin A (**41**, 12/12) als Iodid 245

5.3.6 Kristallstruktur von Cyclostellettamin A (**41**, 12/12) als PF_6-Salz.....250
5.4 RP-HPLC Chromatogramm von Verbindung 64 und 65.....255
5.5 Ergebnisse der biologischen Untersuchungen.....256
5.5.1 Durchführung der Agar-Diffusions-Tests.....256
5.5.2 Zellproliferationsansatz.....256
5.5.3 Tabellen mit den einzelnen Testergebnissen.....257
5.6 NMR und MS-Spektren des zyklisierten *N*-Oxidalkylpyridinium Bromids.....261
5.7 Publikationsverzeichnis.....262
5.8 Lebenslauf.....263

1 Einführung

1.1 Naturstoffe

Naturstoffe spielen seit Anbeginn der Menschheit eine Rolle, sei es zu Heilungszwecken oder bei der Durchführung von Ritualen. Zunächst wurden hierbei nur Extrakte aus Pflanzen und Tieren verwendet. Mit dem Aufkommen der Naturwissenschaften erkannte man jedoch immer mehr die eigentlichen Wirkstoffe und begann, diese auch in Reinform herzustellen und anzuwenden. Den Grundstein für diese Entwicklung legte Wöhler mit seiner Harnstoffsynthese, mit der er beweisen konnte, dass man aus „toter" Materie organische („lebendige") Verbindungen herstellen kann.[1] Seitdem wurden und werden unzählige Naturstoffe als Medikament oder als Leitstruktur für die Entwicklung von Pharmaka verwendet. Prominente Beispiele sind das Aspirin® bzw. die Acetylsalicylsäure, welche eines der bekanntesten und meistverkauften Medikamente überhaupt ist, sowie das Penicillin, welches einen Quantensprung bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen darstellt. Die Bedeutung von Naturstoffen wird auch durch die folgende Tatsache betont: von allen im Zeitraum 1981-2002 neu vorgestellten Medikamenten können 61% auf einen Naturstoff[1] zurückgeführt werden.[2]

Anfang der 1990er Jahre glaubte man jedoch, dass sich die Ära der Naturstoffe mit dem Aufkommen der kombinatorischen Chemie ihrem Ende zuneigen würde. Nun sollte der langwierige und teure Prozess der Isolation, des Testens, der Strukturaufklärung sowie letztendlich der Synthese durch automatisierte Synthesen und „high throughput screening" von kleinen Molekülen ersetzt werden. Es zeigte sich, dass zwar einige natürliche Leitstrukturen mittels Methoden der kombinatorischen Chemie optimiert werden konnten, dass jedoch keine *de novo*-Struktur als Medikament zugelassen werden konnte, weshalb man am Beginn des neuen Jahrtausends bei der Identifikation von Leitstrukturen wieder zunehmend zur klassischen Naturstoffchemie zurückkehrt.[2]

Als Quelle für Naturstoffe bieten sich auf Grund ihrer Verfügbarkeit zuerst terrestrische Pflanzen und Tiere an, und so ist es kein Wunder, dass die meisten bekannten Naturstoffe hier ihren Ursprung haben. Die Erde ist jedoch zu mehr als

[1] Es handelt sich dabei um 6% Naturstoffe, 27% Naturstoffderivate, 5% synthetische Verbindungen mit einem Naturstoff-Pharmacophor und 23% Naturstoffmimetica.

zwei Dritteln mit Wasser bedeckt, und liegt es nahe, die Suche nach neuen Naturstoffen, genauso wie die Rohstoffsuche, auf das marine Habitat auszudehnen. Bis 2006 stammten jedoch erst 15% der bekannten Naturstoffe aus dem marinen Umfeld.[2] Hier stechen die Schwämme als Quelle für Naturstoffe deutlich heraus, da die Hälfte der aus marinen Organismen gewonnenen Naturstoffe aus Schwämmen stammt.[3]

1.2 Schwämme

Die ersten Schwämme (Porifera) entstanden wahrscheinlich schon vor 1.6 Milliarden Jahren.[4] Sie stellen die einfachsten Vertreter des Tierreichs dar und bilden einen eigenen Stamm innerhalb der Stammgruppe der Gewebelosen (Parazoa), der ausschließlich im Wasser vorkommt. Es gibt über 5000 Arten mit Größen von wenigen Millimetern bis über drei Meter Höhe.

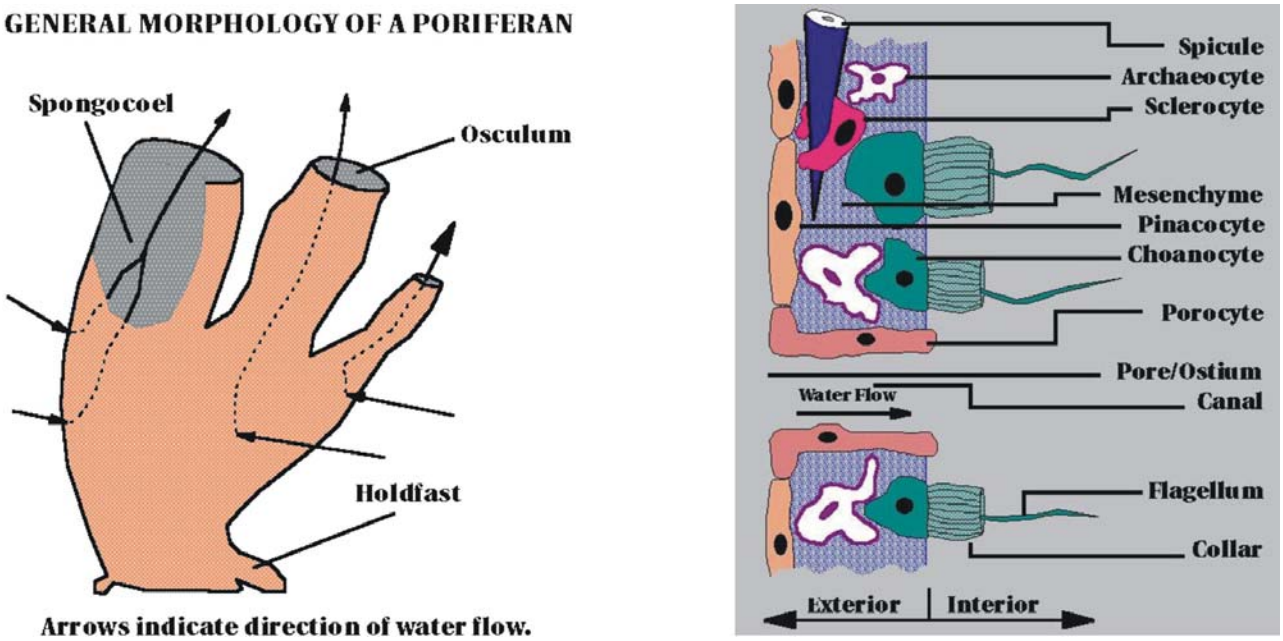


Abb. 1: Schematische Darstellung eines Schwammes und der Schwammwand.[5]

Wie der Name Gewebelose besagt, besitzen sie keine definierten Organe, sondern bestehen aus mehr oder weniger differenzierten Zellen, die innerhalb des Schwammes frei beweglich sind. Die makroskopische Struktur der Schwämme wird durch Mineralnadeln (spiculi) und/oder Spongin, ein kollagenartiges Protein,

[2] Zur Zeit werden in der Datenbank MarinLit™ etwa 18000 verschieden Stoffe aufgelistet, was bei einer Gesamtzahl von ca. 120000 Naturstoffen 15% entspricht.

aufrechterhalten. Je nach dem verwendeten Gerüststoff unterscheidet man zwischen Glasschwämmen (SiO_2), Kalkschwämmen ($CaCO_3$) und Hornkieselschwämmen (SiO_2 und Spongin). Die größte Gruppe bilden hierbei die Hornkieselschwämme (Demospongiae), die etwa 95% aller bekannten Schwämme stellen. Der allgemein bekannte Badeschwamm ist das Spongingerüst des Hornschwammes *Spongia officinalis.*[6]

Schwämme leben sessil, d. h. sie sind immobil. Ihr Körper ist durchsetzt mit einer großen Anzahl von Poren (Porifera = Porenträger), durch die Wasser den Schwamm in Richtung des Osculums durchströmt. An der Innenseite des Schwammes sitzen die Kragengeißelzellen (Chanocyten). Mittels dieser Kragengeißelzellen wird der Wasserstrom erzeugt, aus dem die Nahrung aufgenommen wird. (s. Abb. 1) Hierbei können sie pro Tag bis zu der 20000-fachen Wassermenge ihres eigenen Körpervolumens umwälzen. Die Nahrung wird dabei aus dem Wasser direkt in einzelne Zellen mittels Pino- und Phagocytose aufgenommen.

Schwämme sind Quelle für eine Vielzahl von Naturstoffen. Da sie oft in enger Gemeinschaft mit Mikroorganismen leben, ist in den meisten Fällen nicht bekannt, ob die produzierten Sekundärmetaboliten von z.B. assoziierten Bakterien oder dem Schwamm selbst gebildet werden. Auch die Bedeutung dieser Stoffe für den Schwamm ist noch nicht abschließend geklärt. Da den Schwämmen jedoch physische Verteidigungsmechanismen wie z.B. die Möglichkeit zur Flucht oder ein Panzer fehlen, ist anzunehmen, dass sie Naturstoffe zur Abwehr von Fraßfeinden und/oder zur Abwehr der Besiedelung durch Mikroorganismen (anti-fouling) einsetzen.

1.3 *Haliclona viscosa*

Die Mehrzahl der zur Naturstoffisolation gewonnenen Schwämme entstammt tropischen Gewässern. Schwämme aus der Nordsee oder aus arktischen Gewässern sind im Gegensatz dazu bisher wenig bearbeitet worden.[7] Im Rahmen des BMBF-Projekts 03F0254A wurden Extrakte aus arktischen und Nordseeschwämmen untersucht. Die BASF-AG testet die Extrakte gegen pathogene Pilze und am Alfred Wegener-Institut in Bremerhaven testeten Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Köck ihre antibakteriellen Eigenschaften in Agar-Diffusions-Experimenten, sowie ihre fraßhemmende Wirkung gegenüber dem Seestern *Asterias rubens* und der Amphipode *Anonyx nugax*. Der Schwamm *Haliclona viscosa* erwies sich dabei als besonders aktiv, weshalb die enthaltenen Sekundärmetaboliten isoliert und charakterisiert wurden.[8, 9] Der Hornkieselschwamm *Haliclona viscosa* gehört zur Gattung *Haliclona*, zur Ordnung *Haplosclerida* und ist im europäischen Raum vor allem um die britischen Inseln verbreitet.[10]

Abb. 2: *Haliclona viscosa* in natürlicher Umgebung.[11]

2 Vorarbeiten

Im Rahmen der Dissertation von C. Volk in der Arbeitsgruppe Köck wurden vor Spitzbergen gesammelte Proben von *Haliclona viscosa* aus den Jahren 1999 bis 2001 untersucht. Die Rohextrakte wurden mittels Lösungsmittelpartitionierung in vier unterschiedlich polare Fraktionen aufgeteilt, die dann wiederum auf ihre biologische Aktivität getestet wurden. Die *n*-Butanolextrakte zeigten die jeweils höchsten Aktivitäten. Aus diesen Extrakten konnten vier bis dahin unbekannte Verbindungen (s. Abb. 3) isoliert und charakterisiert werden. Das Viscosalin C (**1**) ist ein lineares Alkylpyridindimer, an das kovalent ein β-Alanin gebunden ist. Die Verbindung von Aminosäure und Alkylpyridin wurde hierbei in diesem Zusammenhang erstmals beobachtet. Die Haliclamine C und D (**2** und **3**) sind zyklische Dimere in denen die Sechsringe als Tetrahydropyridin vorliegen. Im Unterschied zu den von Fusetani *et al.* isolierten Haliclaminen[12] sind die Alkylketten vollständig gesättigt. Mit dem Viscosamin (**5**) wurde der erste trimere zyklische 3-Alkylpyridinnaturstoff isoliert.

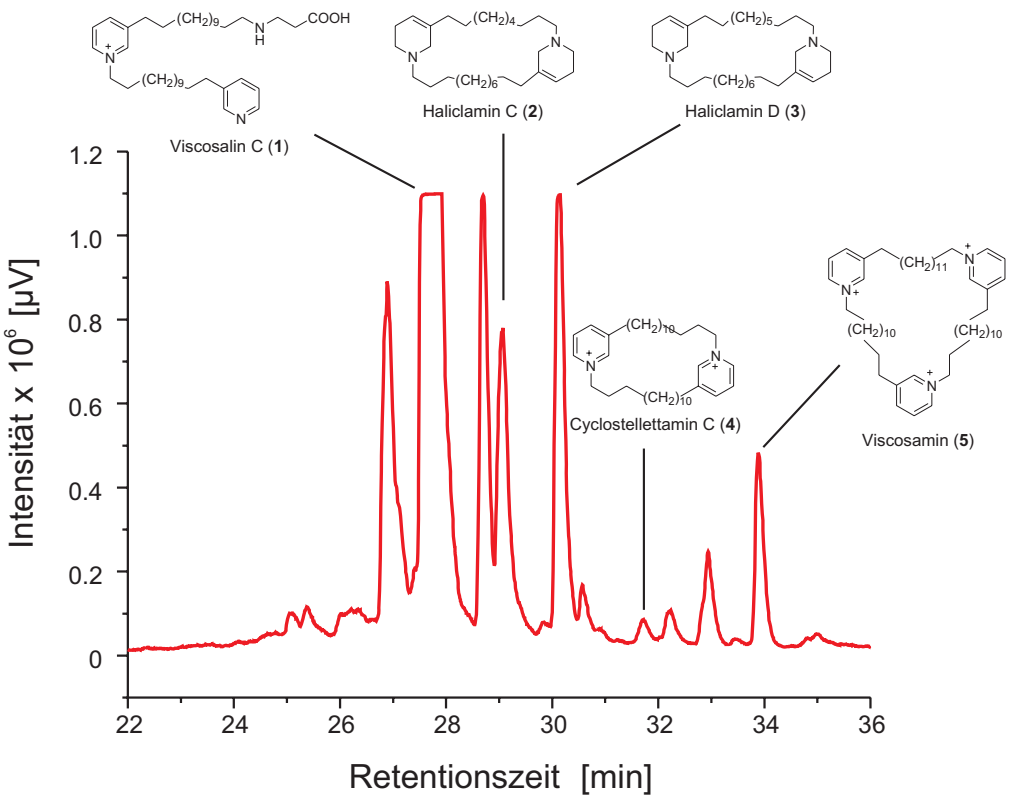


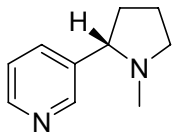
Abb. 3: RP-HPLC-Chromatogramm des *n*-BuOH-Extraktes aus *Haliclona viscosa* von 2000 und die Strukturen der isolierten Verbindungen.

Neben den neuen Verbindungen und dem bekannten Cyclostellettamin C (**4**) enthält der Extrakt weitere Verbindungen, deren Struktur im Verlauf dieser Arbeit aufgeklärt werden sollte.

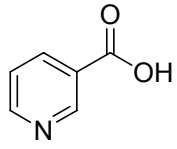
Alle oben beschriebenen Verbindungen beinhalten stickstoffhaltige Sechsringe, die über unterschiedlich lange Alkylketten miteinander verbunden sind. Im Allgemeinen bezeichnet man diese als 3-Alkylpyridine bzw. 3-Alkylpiperidine, wobei jeweils alle Oxidationsstufen des Rings beinhaltet sind. Hier wird der Begriff 3-Alkylpyridine verwendet.

2.1 3-Alkylpyridinalkaloide aus marinen Schwämmen

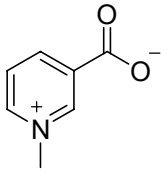
Der Pyridinring ist in Naturstoffen weit verbreitet. Einer der wohl bekanntesten 3-substituierten Pyridinalkaloide dürfte wohl das Nikotin (**6**), ein Inhaltsstoff der Tabakpflanze, sein. Die Nikotinsäure (**7**) ist ein für den Menschen essentielles Vitamin. Das Trigonellin (**8**) ist, als letztes Beispiel, unter anderem Inhaltsstoff des Kaffees und verhindert die Anhaftung von Kariesbakterien.[13]



Nikotin (**6**)



Nikotinsäure (**7**)
Vitamin B_3



Trigonellin (**8**)

Abb. 4: Beispiele für Naturstoffe mit 3-substituierten Pyridinen.

Im marinen Habitat sind 3-Alkylpyridinalkaloide vor allem in Schwämmen der Ordnung *Haplosclerida* weit verbreitet. Sie lassen sich anhand ihrer Strukturen in lineare und zyklische Verbindungen einteilen. In diesen beiden Gruppen kann weiter nach Anzahl der enthaltenen Sechsringe differenziert werden, wobei dann von Mono-, Di-, Tri- usw. und Polymeren gesprochen wird.

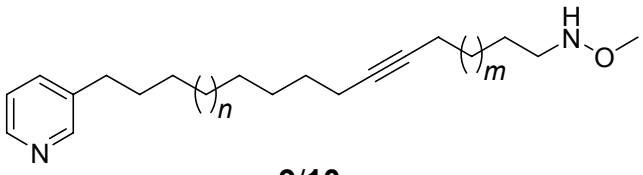
2.2 Lineare 3-Alkylpyridinalkaloide

In der Gruppe der linearen 3-Alkylpyridinalkaloide dominieren die monomeren Verbindungen, die jeweils eine Pyridin- bzw. Pyridiniumeinheit beinhalten.

2.2.1 Lineare monomere 3-Alkylpyridinalkaloide

Die monomeren Verbindungen sind aus einem Pyridinring, welcher *N*-methyliert sein kann, einer aus zwölf bis 18 Methylengruppen aufgebauten Alkylkette, die eine Doppel- und/oder Dreifachbindung enthalten kann und einer stickstoffhaltigen endständigen funktionellen Gruppe aufgebaut.

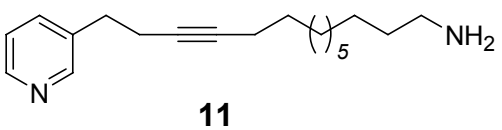
Die ersten monomeren Pyridinalkaloide wurden 1987 von Quinoa *et. al.* aus einem *Niphates* sp. Schwamm isoliert.[14] Die Niphatyne A (**9**) und B (**10**) tragen eine Dreifachbindung in der Kette und eine terminale Methoxyamin-Funktionalität.



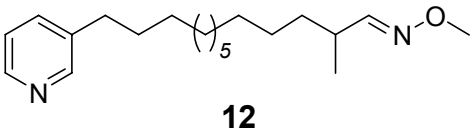
9/**10**

Abb. 5: Strukturformeln von Niphatyn A (**9**, *n* = 1, *m* = 3) und Niphatyn B (**10**, *n* = 3, *m* = 1).

Ebenfalls aus *Niphates* sp. wurden von Kobayashi *et. al.* die Niphatesine A-H isoliert.[15, 16] Die Niphatesine A-D besitzen eine Amino-Funktionalität, während E-G einen Oximmethylether also eine oxidierte Methoxyamin-Funktionalität tragen. Dementsprechend kann man Niphatesin F als oxidiertes Niphatyn A (**9**) und Niphatesin E als oxidiertes Niphatesin H ansehen. In den Verbindungen C, D und G ist die Alkylkette vollständig gesättigt und trägt in α-, β- oder γ-Position zum Stickstoff eine Methylverzweigung.



11



12

Abb. 6: Strukturformeln von Niphatesin A (**11**) und G (**12**).

Die Ikimine A-D wurden von Carroll und Scheuer aus einem nicht identifizierten Schwamm isoliert.[17] Ikimin A (**13**) und B sind die Oximmethylether-Analoga von Niphatesin C und D (nicht gezeigt). Die Ikimine C und D (**14**) tragen eine Methoxyamin-Funktion am Ende einer unverzweigten Alkylkette, wobei diese in C vollständig gesättigt ist und in D eine Dreifachbindung in γ-Position zum Stickstoff trägt.

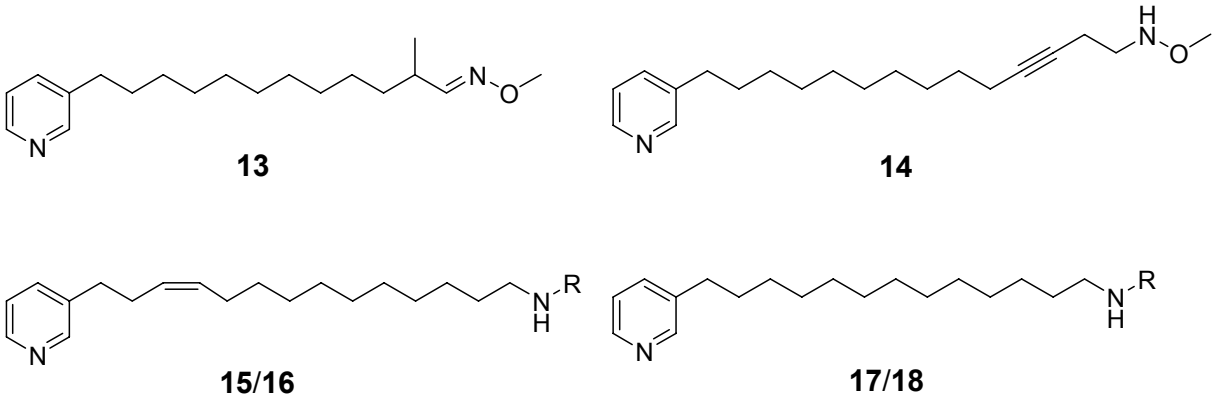
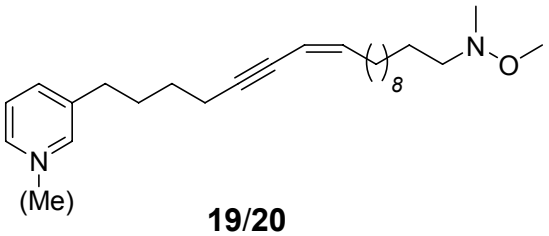


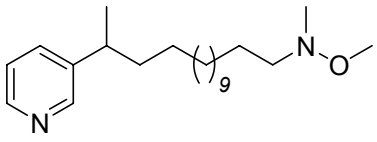
Abb. 7: Strukturformeln von Ikimine A (**13**) und Ikimine D (**14**) sowie Theonelladin A (**15**, R = H), Theonelladin B (**16**, R = Me), Theonelladin C (**17**, R = H) und Theonelladin D (**18**, R = Me).

1989 wurden die Theonelladine A-D aus dem Schwamm *Theonella swinhoei* von Kobayashi *et. al.* publiziert.[18] In Theonelladin A (**15**) ist das Alkin aus Niphatesine A (**11**) durch eine *Z*-konfigurierte Doppelbindung ersetzt. Verbindung B (**16**) ist zusätzlich am terminalen Stickstoff methyliert. Die Theonelladine C (**17**) und D (**18**) sind die Amino- bzw. Methylamino-Analoga von Ikimin C. Neben ihren cytotoxischen Eigenschaften besitzen die Theonelladine auch die Fähigkeit, die Freisetzung von Ca^{2+}-Ionen aus dem endoplasmatischen Retikulum zu induzieren. Dies tun sie 20-mal stärker als Koffein.

Die von Sakemi *et al.*[19] und Stierle und Faulkner[20] isolierten Xestamine A-H tragen alle eine *N*-Methyl-*N*-methoxyamin-Funktion. Die Verbindungen A und F beinhalten sowohl eine *Z*-konfigurierte Doppelbindung als auch ein Alkin.



19/**20**

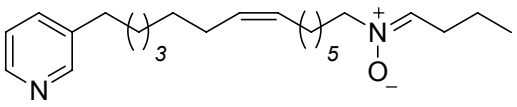


21

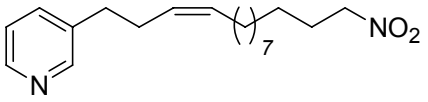
Abb. 8: Strukturformeln von Xestamin A (**19**), F (**20**) und C (**21**).

Xestamin C (**21**) trägt die Verzweigung der Alkylkette im Gegensatz zu den Niphatesinen und den Ikiminen in α-Position zum Pyridinring und nicht in der Nähe der terminalen Funktionalität. Mit den Xestaminen F-H, welche ringmethylierte Analoga von A (**19**), D und E darstellen, wurden auch erstmalig monomere 3-Alkyl-*N*-methylpyridiniumalkaloide beschrieben. Interessant hierbei ist die Tatsache, dass die *N*-methylierten Verbindungen eine im Vergleich zu den analogen nicht methylierten Verbindungen um den Faktor 100 erhöhte antibakterielle Aktivität besitzen, während die Cytotoxizität im *brine shrimp assay* um den Faktor 100 niedriger ist.[20]

Mit einer Azomethin-*N*-oxid-Gruppe besitzen die Cribrochalinamine, die aus *Cribrochalina* sp. von Matsunaga *et al.* isoliert wurden, eine eher seltene Funktionalität.[21]



22



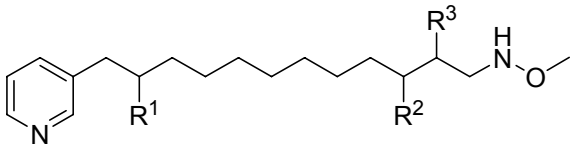
23

Abb. 9: Strukturformeln von Cribrochalinaminoxid B (**22**) und Utenin A (**23**).

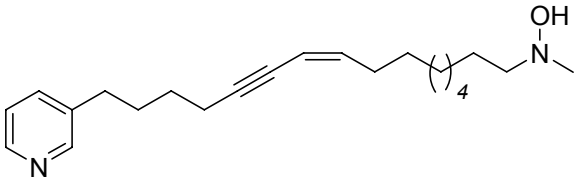
Die Utenine A-C wurden von Wang *et al.* aus *Callyspongia* sp. isoliert.[22] Die Utenine A (**23**) und C stellen die Nitro-Analoga von Theonelladin A (**15**) und Niphatesin A (**11**) dar, während Utenin B eine gesättigte C_{12}-Kette mit terminaler Nitro-Funktion trägt. Diese Verbindungen besitzen die Eigenschaft, die Besiedelung einer Oberfläche mit Bakterien, das sog. Microfouling, zu verhindern. Sie unterbinden die Ansiedelung des marinen Bakteriums *Phosphospirillum salexigens* mit IC_{100}-Werten von 3.0 bis 6.1 mg/cm^2.

Im Jahre 2000 wurden von Tsukamoto *et al.* die Hachijodine A-G publiziert.[23] Sie tragen terminale Hydroxymethylamin- und Methoxyamin-Funktionalitäten.

Die Verbindungen A-D unterscheiden sich dabei nur durch eine Methylverzweigung bzw. deren Position.



24 -**27**

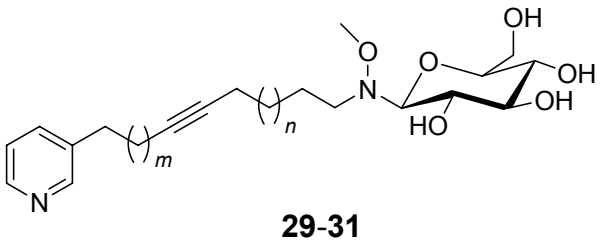


28

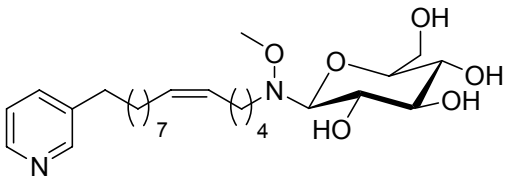
Abb. 10: Strukturformeln von Hachijodin A (**24**, $R^1 = R^2 = R^3 = H$), Hachijodin B (**25**, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = Me$), Hachijodin C (**26**, $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Me$), Hachijodin D (**27**, $R^1 = Me$; $R^2 = R^3 = H$) und Hachijodin G (**28**).

Hachijodin E ist das Hydroxymethyl-Analogon von Theonelladin C (**17**), während F eine Dreifach- und G eine Dreifach- und eine Doppelbindung in der Alkylkette tragen. Ebenfalls 2000 wurden von Nicholas *et al.*[24] die Cribochaline A und B aus *Cribochalina* sp. isoliert, wobei Cribochalin A identisch mit Hachijodin C (**26**) ist, und Cribochalin B lediglich eine um eine Methyleneinheit verlängerte Alkylkette besitzt. Das Cribochalin A bzw. Hachijodin C (**26**) zeigte in einem Agar-Diffussions Test fungizide Aktivität.[24]

Aus einem *Amphimedon* sp. Schwamm isolierten Hirano *et al.* vier lineare Vorläufermoleküle der Pyrinodemine (s. Kapitel 2.2.2).[25] Zwei dieser Verbindungen entsprechen den Oxim-Analoga von Theonelladin A (**15**) und C (**17**), und die anderen unterscheiden sich von den erstgenannten durch die Position der Doppelbindung bzw. die Alkylkettenlänge. Hierbei ist zu bemerken, dass die monomeren Verbindungen moderat antimikrobiell sind, die dimeren Pyrinodemine dagegen nicht antimikrobiell aktiv sind, jedoch cytotoxische Eigenschaften zeigen.



29-**31**



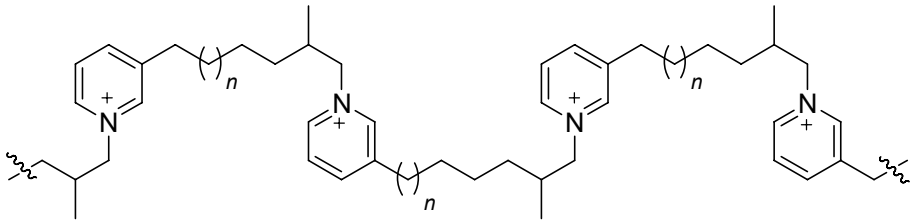
32

Abb. 11: Strukturformeln von Amphimedosid A (**29**, *m* = 3, *n* = 7), Amphimedosid B (**30**, *m* = 3, *n* = 5), Amphimedosid C (**31**, *m* = 1, *n* = 7) und Amphimedosid E (**32**).

2006 gelang es Takekawa *et al.* aus *Amphimedon* sp. die ersten glykosilierten 3-Alkylpyridin-Metaboliten zu isolieren.[26] Auch die Amphimedosine weisen bekannte Substitutionsmuster der Alkylketten auf. Das nicht gezeigte Amphimedosin D ist eine *N*-glykosilierte Version von Hachijodin C (**26**) bzw. Cribochalin A.

2.2.2 Lineare oligo- und polymere 3-Alkylpyridinalkaloide

Die ersten 3-Alkylpyridinalkaloide aus Schwämmen wurden 1978 von Schmitz *et al.*[27] aus verschiedenen *Haliclona*-Spezies isoliert.[3] Die Halitoxine (**33**) sind polymere 3-Alkylpyridinmakromoleküle mit Molekülgewichten zwischen 500 und mehr als 25000 Da.



33

Abb. 12: Strukturformel von Halitoxin (**33**, *n* = 2-5).

Das Fehlen von NMR-Signalen einer endständigen Methylgruppe und eines nicht *N*-alkylierten Pyridinrings ließ die Autoren eine makrozyklische Struktur der Halitoxine postulieren. Die Halitoxine erwiesen sich als toxisch für Mäuse (LD_{50} 2-5 mg/kg) und Goldfische, sowie cytotoxisch gegen KB-Zellen.[4] Sie besitzen jedoch kaum antimikrobielle Aktivität. In einem “crustacean nerve assay“ zeigten sie des Weiteren Neurotoxizität.[29]

Davies-Coleman *et al.* isolierten 1993 aus *Callyspongia fibrosa* dem Halitoxin (**33**) sehr ähnliche 3-Alkylpyridiniumpolymere, in denen die Ringe mit unverzweigten Octylketten verknüpft sind.[30] Als Hauptkomponente dieser EGF-aktiven Verbindungen, wurde zunächst auf Grund von MS-Daten und dem Fehlen von NMR-Signalen für terminale Methylgruppen und nicht alkylierte Pyridine ein zyklisches

[3] Der Name Halitoxin geht auf Baselow *et al.*[28] zurück, die die biologische Aktivität von Extrakten aus *Haliclona*-Schwämmen beschrieben, jedoch nicht die Reinsubstanz isolierten bzw. ihre Struktur aufklärten.
[4] KB-Zellen sind humane Hautkrebszellen.

Dimer angenommen. Der Vergleich von MS-, DC- und HPLC-Eigenschaften der natürlichen Probe und synthetischen Di-, Tri- und Tetrameren zeigte jedoch, dass es sich um große Polymere handeln muss. In Anbetracht dieser Ergebnisse handelt es sich bei den Halitoxinen (**33**) wahrscheinlich auch um große lineare Polymere. Wie der Name EGF-aktive Verbindungen bereits andeutet, fungieren sie als Antagonist für den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor.[5]

Mit den polymeren Alkylpyridiniumsalzen (Poly-APS) wurden 1997 von Sepčić *et al.* aus dem Schwamm *Reniera sarai* weitere Polymere mit einer identischen Untereinheit wie in den EGF-aktiven Verbindungen isoliert.[31] Die Poly-APS setzen sich hauptsächlich aus zwei Komponenten mit Molekülgewichten von 5520 und 18900 Da zusammen, was 29 und 99-100 Octylpyridinuntereinheiten entspricht. Diese Verbindungen weisen eine Reihe von interessanten Eigenschaften auf: sie sind moderat cytotoxisch und hämolytisch[32] sowie Inhibitoren der Acetylcholin-esterase[31]. Sie induzieren die Bildung von Poren in Zellmembranen[33], was es möglich machte, Plasmide in Zellen einzuschleusen[34], des Weiteren besitzen sie anti-fouling-Eigenschaften.[35]

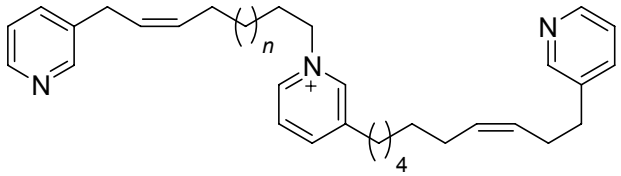
Weitere Polymere wurden 1995 von Albrizio *et al.* aus dem Schwamm *Amphimedon compressa* isoliert.[36] Das Amphitoxin besteht aus zwei verschiedenen Untereinheiten, die in einem ungefähren Verhältnis von 1:1 in den Verbindungen vorkommen. Eine Untereinheit enthält eine Doppelbindung, die im Gegensatz zu den Doppelbindungen in monomeren linearen Alkylpyridinen *E*-konfiguriert ist.

Abb. 13: Untereinheiten der Amphitoxinpolymere.

Diese Verbindungen besitzen ab einer Konzentration von 1 mg/ml eine fraßab-schreckende Wirkung auf den Fisch *Thalassoma bifasiatum*, was etwa einem Sechstel der natürlichen Konzentration im Schwammgewebe entspricht.

[5] Die Aktivierung des EGF resultiert in vermehrter DNA-Synthese und Zellteilung. In einigen Tumorzellen wird dieser Faktor vermehrt ausgebildet.[4]

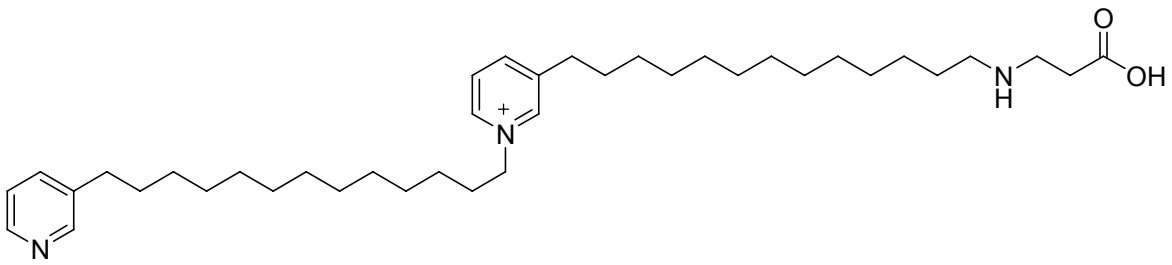
Mit den Niphatoxinen A (**34**) und B (**35**) wurden 1992 von Talpir *et al.* erstmals 3-Alkylpyridinalkaloide publiziert, in denen die Pyridinringe nicht nur 1,3- bzw. Kopf/ Schwanz verknüpft sind, sondern auch 3,3- bzw. Kopf/Kopf.[37]



34/**35**

Abb. 14: Strukturformeln von Niphatoxin A (**34**, *n* = 1) und B (**35**, *n* = 2).

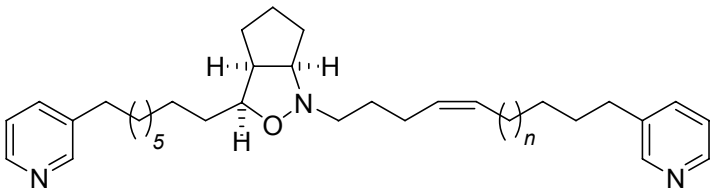
Das Viscosalin (**1**), welches 2004 vorgestellt wurde, stellt das erste Konjugat zwischen einer Aminosäure und einem 3-Alkylpyridin dar.[38] Es hat abschreckende Wirkung auf Flohkrebse sowie antibiotische Wirkung auf Fäulnisorganismen.[39]



1

Abb. 15: Strukturformel von Viscosalin (**1**), dem ersten Konjugat zwischen einer Aminosäure und einem 3-Alkylpyridin.

Eine weitere Verknüpfungsform für zwei Alkylpyridineinheiten weisen die Pyrinodemine A-D[25, 40] und die Pyrinadine A-G[41, 42] auf. Hier sind die beiden Monomere über eine zentrale funktionelle Gruppe verbunden.

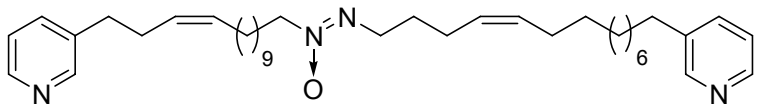


36/**37**

Abb. 16: Strukturformeln der Pyrinodemine A (**36**, *n* = 6) und C (**37**, *n* = 5).

In den von Hirano *et al.* aus *Amphimedon* sp. isolierten Pyrinodeminen ist dies ein *cis*-Cyclopentyl[*c*]isoxazolidin. Während auf der linken Seite (s. Abb. 16) in den Verbindungen A-D immer ein 3-Octylpyridin-Rest angebunden ist, ist die Struktur der rechten Alkylkette variabel. In A (**36**) und C (**37**) trägt die Kette eine *Z*-konfigurierte Doppelbindung und bei B und D ist die Tri- bzw. Dodecylkette vollständig gesättigt.

Die zwei Alkylpyridineinheiten in den von Kariya *et al.* publizierten Pyrinadinen A-G sind durch eine Azoxy-Gruppe verbunden, in der die Position des Sauerstoffs noch nicht bestimmt ist. Die Alkylketten können hier zwischen zwölf und 14 Methyleneinheiten lang sein und jeweils bis zu eine *Z*-konfigurierte Doppelbindung tragen.



38

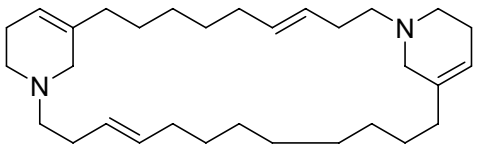
Abb. 17: Strukturformel von Pyrinadin F (**38**).

2.3 Zyklische 3-Alkylpyridinalkaloide

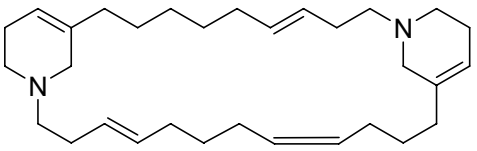
In der Gruppe der zyklischen 3-Alkylpyridine dominieren die dimeren Strukturen, das heißt Makrozyklen welche zwei Pyridinium- bzw. Tetrahydropyridinringe beinhalten. Monomere 3-Alkylpyridiniummakrozyklen sind bis dato noch nicht aus Schwämmen isoliert worden, sondern nur als unerwünschtes Nebenprodukt in der Synthese von Cyclostellettaminen aufgetreten.[43, 44]

2.3.1 Dimere 3-Alkylpyridinalkaloide

Die ersten dimeren Pyridinalkaloide, die Haliclamine A und B, wurden 1989 von Fusetani *et al.* aus einem *Haliclona* Schwamm isoliert. [12]



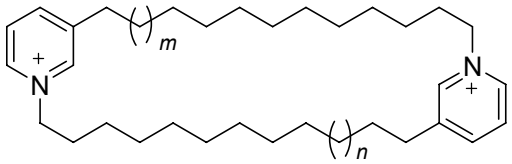
39



40

Abb. 18: Strukturformeln der Haliclamine A (**39**) und B (**40**).

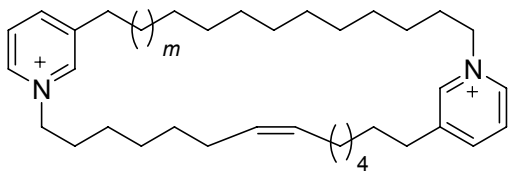
Die ebenfalls von Fusetani *et al.* 1994 aus *Stelletta maxima* isolierten Cyclostellettamine A-F stellen die gesättigten Pyridinium-Analoga zu den Haliclaminen dar.[45] Sie besitzen gesättigte Alkylketten mit zwölf bis 14 Methyleneinheiten.



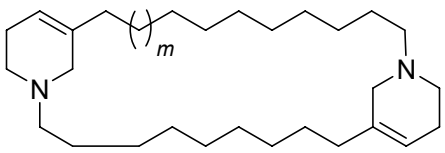
41-**45**, **4**

Abb. 19: Strukturformeln von Cyclostellettamin A (**41**, *m,n* = 1), Cyclostellettamin B (**42**, *m* = 1, *n* = 2), Cyclostellettamin C (**4**, *m,n* = 2), Cyclostellettamin D (**43**, *m* = 1, *n* = 3), Cyclostellettamin E (**44**, *m* = 2, *n* = 3) und Cyclostellettamin F (**45**, *m*,*n* = 3).

Im Jahre 2004 wurden vier weitere Cyclostellettamine (C_{10}/C_{12}, C_{10}/C_{13}, C_{10}/C_{14}, C_{11}/C_{14}) von Olivera *et al.*[46] aus *Pachychalina* sp isoliert, die Kettenlängen von zehn bis 14 Methyleneinheiten aufweisen. Oku *et al.* isolierten aus einem Schwamm der Gattung *Xestospongia* Cyclostellettamin G (C_{11}/C_{12}) und die Dehydro-Analoga von Cyclostellettamin D (**43**) und E (**44**).[47] Die Cyclostellettamine sind Antagonisten für muscarinische Rezeptoren,[45] Histon-Deacylase-Inhibitoren[47, 48] und besitzen moderate antimikrobielle Aktivität.[46, 49]



46/**47**



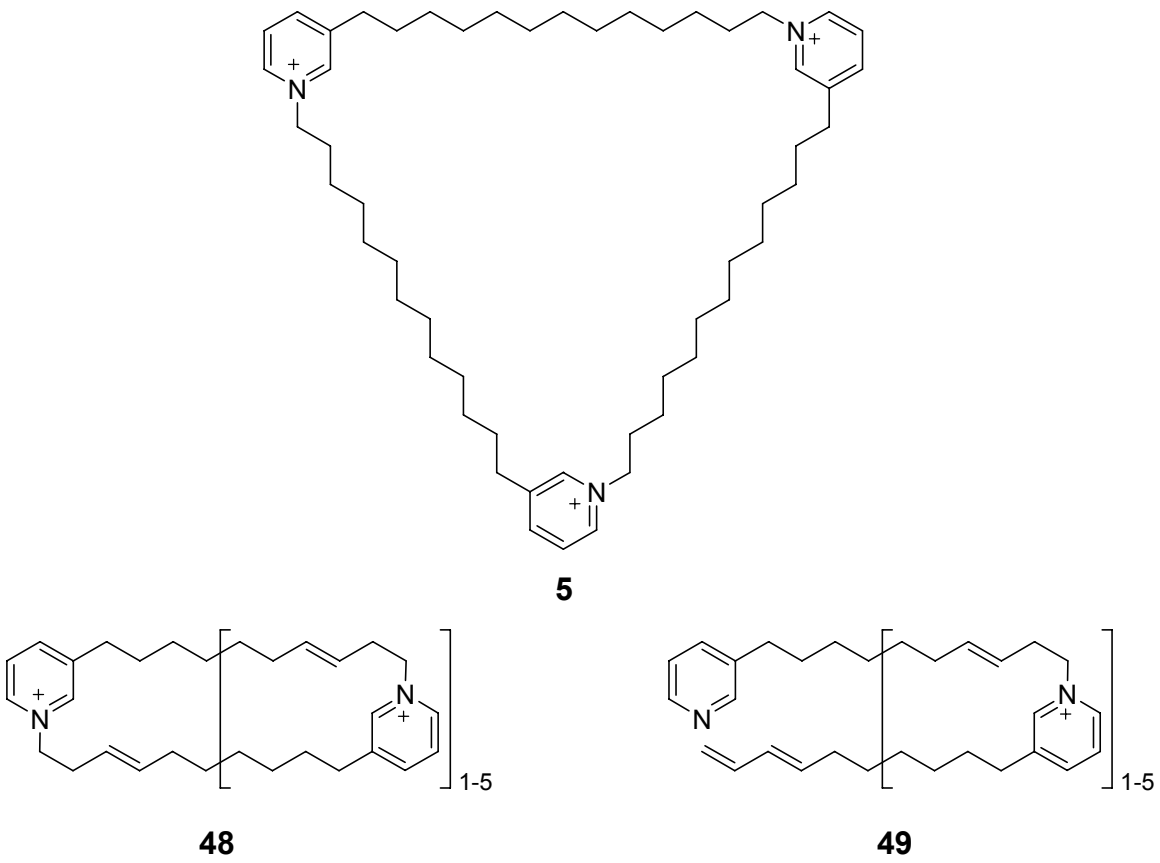
2/**3**

Abb. 20: Strukturformeln der Dehydrocyclostellettamine D (**46**, *m* = 1) und E (**47**, *m* = 2) sowie Haliclamin C (**2**, *m* = 1) und D (**3**, *m* = 2).

Ebenfalls im Jahr 2004 wurden zwei neue antibiotisch auf Fäulnisorganismen wirkende Haliclamine von Volk *et al.*[7] aus *Haliclona viscosa* isoliert. Im Gegensatz zu den Haliclaminen A und B (s. Abb. 18) besitzen sie jedoch gesättigte Alkylketten.

2.3.2 Trimere und höhere Oligomere

Das erste zyklische Trimer wurde von Volk und Köck aus demselben Schwamm wie Haliclamin C und D isoliert.[50] Das Viscosamin (**5**) (s. Abb. 21) besteht aus drei Tridecylpyridiniumeinheiten, die jeweils 1,3-verknüpft sind. Die einzigen höheren zyklischen 3-Alkylpyridinoligomere wurden 2005 ebenfalls aus einem *Haliclona* sp. Schwamm von Teruya *et al.* als eine Mischung von Di-, Tri-, Tetra-, Penta- und Hexameren isoliert. [51]



5 **48** **49**

Abb. 21: Strukturformel von Viscosamin **(5**) sowie postulierte Strukturen (**48**) und gemessene Fragmente (**49**) der Cyclohaliclonamine.

Da die Autoren jedoch nur einfach bis fünffach geladene Hofmann-Fragmente der Cyclohaliclonamine nachweisen konnten, jedoch keine Addukte von Molekül- und Gegenionen, könnte es sich auch um Fragmente von höheren Polymeren handeln.

2.4 Biologische Aktivitäten der 3-Alkylpyridinalkaloide

Neben den in Kapitel 2.2 bis 2.3 genannten biologischen Aktivitäten zeigen viele der oben erwähnten Verbindungen moderate Cytotoxizität im Bereich von einigen mg/ml. Eine Zusammenfassung der berichteten cytotoxischen Aktivitäten gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Cytotoxizität der bekannten 3-Alkylpyridinalkaloide [µg/ml]

Verbindung	L1210	KB	P388	Verbindung	L1210	KB	P388
Niphatyn A			0.5	Ikimin C		5	
Niphatesin A	3.0			Hachijodine A-D			2.2
Niphatesin B	0.72			Hachijodin E			2.3
Niphatesin C	4.5			Hachijodin F			1.0
Niphatesin D	0.95			Hachijodin G			1.0
Niphatesin E	>10			Amphimedosin A+B			11
Niphatesin F	>10			Amphimedosin C			5.0
Niphatesin G	7.9			Amphimedosin D			0.45
Niphatesin H	1.9			Amphimedosin E			2.2
Theonelladin A	4.7	10		Halitoxin		5-7	
Theonelladin B	1.0	3.6		Niphatoxin A + B			0.1
Theonelladin C	3.6	10		Pyrinodemin A	0.058	0.5	
Theonelladin D	1.6	5.2		Pyrinodemin B	0.07	0.5	
Ikimin A	5.4	5*		Pyrinodemin C	0.06	0.5	
Ikimin B		7		Pyrinodemin D	0.08	0.5	
Pyrinadin A	2	1		Haliclamin A	1.5		0.75
Pyrinadin B	13	>20		Haliclamin B	0.9		0.39
Pyrinadin C	10	>20		Cyclostellettamin A			2.1(µM)
Pyrinadin D	10	>20		Cyclostellettamin G			2.7(µM)
Pyrinadin E	9	>20		Dehydrocyclostellettamin D			1.3(µM)
Pyrinadin F	7	>20		Dehydrocyclostellettamin E			1.3(µM)
Pyrinadin G	7	>20					

L1210: Lymphomzellen aus Mäusen; KB: Humane Hautkrebszellen; P388: Leukämiezellen der Maus

Monomere wie auch dimere und polymere 3-Alkylpyridinalkaloide besitzen IC_{50}-Werte zwischen 0.05 und 10 µg/ml. Eine generelle Tendenz für die Cytotoxizität lässt sich aus diesen Daten nicht herauslesen. Auffällig ist, dass die Xestamine A (**19**) und

C (**21**) keine cytotoxische Wirkung auf P388-Zellen haben[19], während die sehr ähnlichen Hachijodine und das Niphatyn A (**9**) diese Eigenschaft besitzen.

Antibakterielle Eigenschaften werden sowohl für monomere wie für dimere Verbindungen berichtet. Da eine systematische Untersuchung bis dato noch nicht durchgeführt wurde, kann nicht auf einen Zusammenhang von Aktivität und Kettenlänge, funktioneller Gruppe oder Molekülform geschlossen werden.

2.5 Biosynthese, Rolle als Vorläufer für Manzamine

Die Biosynthese von 3-Alkylpyridinen ist bislang hauptsächlich unter dem Gesichtspunkt ihrer Funktion als Vorläufer von komplexeren Molekülen untersucht worden. Cimino *et al.* lieferten hierzu die ersten Beiträge indem sie Piperidinmakrozyklen, welche aus 3-Alkylpyridinen hervorgehen könnten, als Vorläufer für Petrosine, Xestospongine und Saraine vorschlugen.[52] Baldwin und Marazano untersuchten detailliert die Biosynthese von Manzaminen und Halicyclaminen.

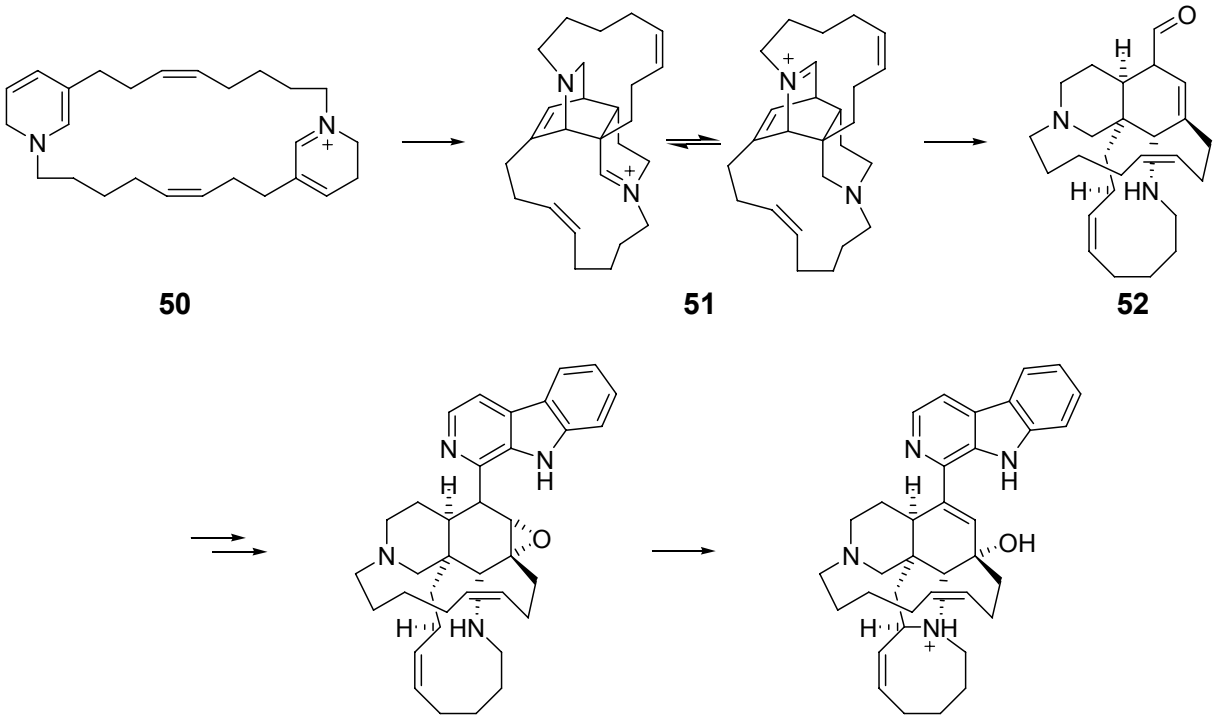
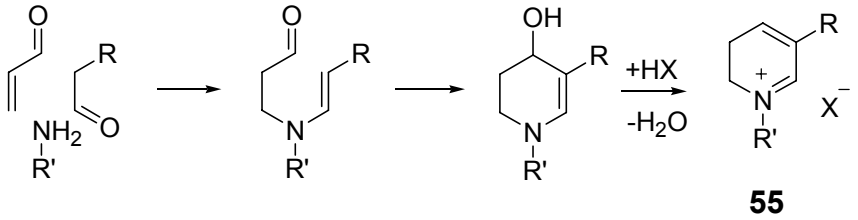


Abb. 22: Baldwins Hypothese zur Biosynthese der Manzamine.

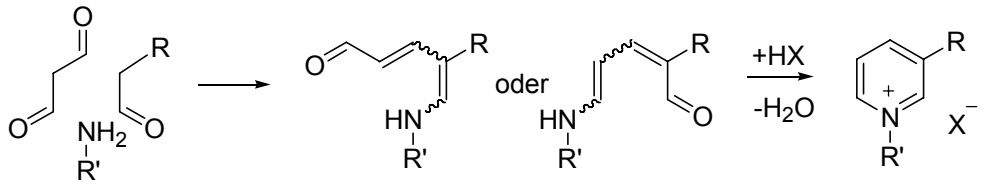
Baldwins und Whiteheads Hypothese zur Biosynthese der Manzamine geht davon aus, dass aus einem Bis-Dihydropyridin (**50**) in einer intramolekularen Diels-

Alder-Reaktion ein Pentazyklus (**51**) gebildet wird, der dann nach Disproportionierung und reduktiver Ringöffnung weiter zum Manzamin-Grundgerüst (**52**) reagiert.[53] Das zentrale Dihydropyridin wird hierbei aus je einem Äquivalent Ammoniak und Akrolein und zwei Aldehyden aufgebaut. Marazano und Mitarbeiter erweiterten das Modell, indem sie Pentadienal-Intermediate vorschlugen.[43, 54]



55

Abb. 23: Bildung des Dihydropyridin-Intermediats (**55**) nach Baldwin *et al.*.



56 **57**

Abb. 24: Bildung der Pentadienal-Intermediate (**56**) nach Marazano *et al*..

Die Pentadienale können analog zur Zincke-Reaktion zu Pyridiniumsalzen zyklisieren (s. Abb. 24). Sie können jedoch auch, je nachdem, welches Regioisomer gebildet wird, mit Dihydropyridien in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zum Manzamin-Grundgerüst (**52**) und weiter zu Keramaphidin B (**51**) (s. Abb. 25), oder zu bipyridinartigen Strukturen (**58**) und schließlich zu Halicyclaminen (**59**) reagieren (s. Abb. 26)

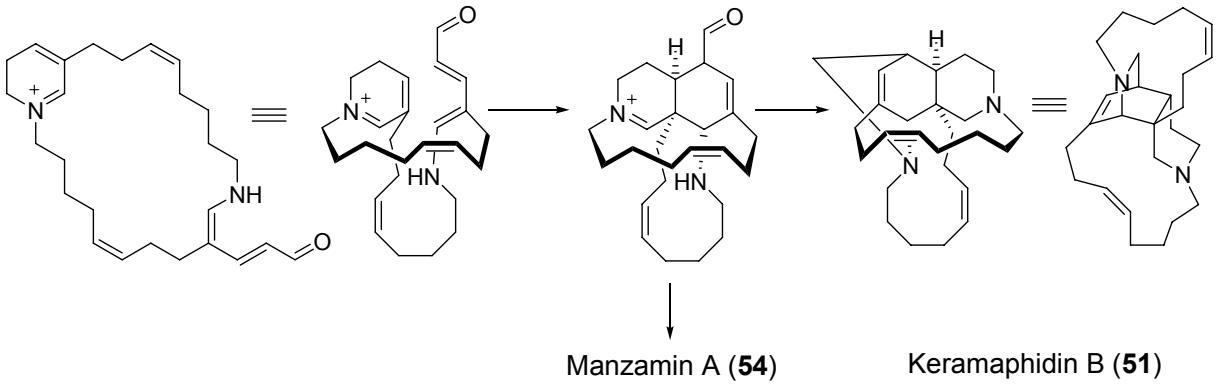


Abb. 25: Marazanos Hypothese zur Biosynthese der Manzamine.

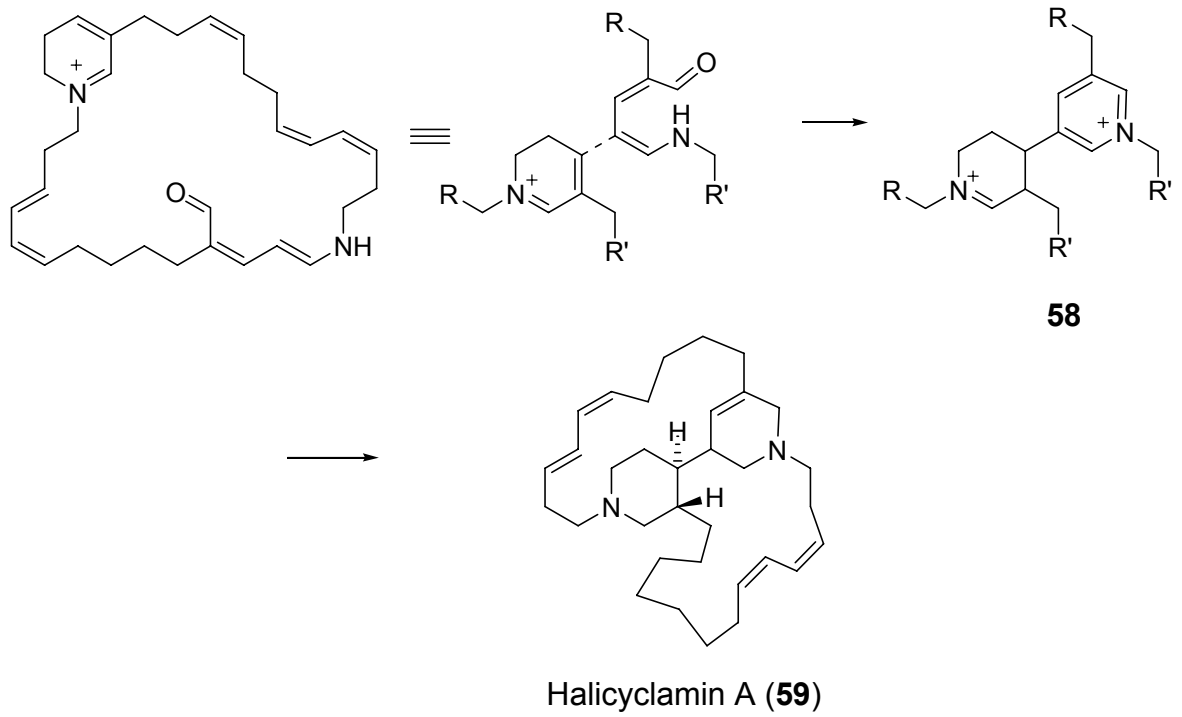
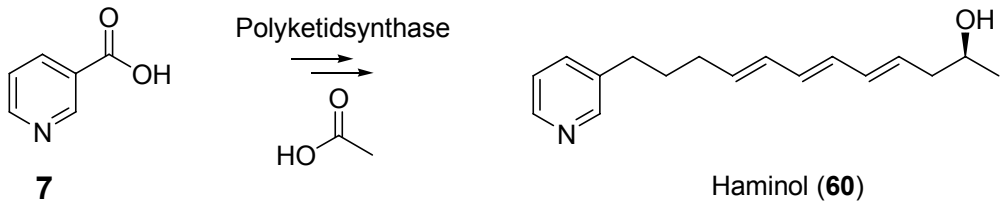


Abb. 26: Marazano's Hypothese zur Biosynthese der Halicylamine.

Diese Hypothesen wurden einerseits durch biomimetische Synthesen[54, 55] untermauert, andererseits auch durch die „nachträgliche" Isolierung von Keramaphidin B (**51**) aus *Amphimedon* sp. in dem auch Manzamine gefunden wurden.[56]

Eine *in vivo*-Untersuchung, die sich mit der Biosynthese von 3-Alkylpyridinen befasst, wurde 2003 von Cutignano *et al.* vorgestellt.[57, 58] Die Autoren untersuchten die Biosynthese von Haminol in der Seeschnecke *Haminoea orbignyana*. Durch Fütterungsexperimente mit isotopenmarkiertem Acetat und Nikotinsäure mit anschließender NMR- und massenspektroskopischer sowie radiochemischer Untersuchung des gebildeten Haminols konnten sie zeigen, dass es ausgehend von

einem Nikotinsäurebaustein und Acetat- oder den metabolisch äquivalenten Malonat-einheiten mittels der Polyketidsynthase aufgebaut wird.



7 Haminol (**60**)

Abb. 27: Biosyntheseweg von Haminol (**60**) in *Haminoea orbignyana.*

Diese Ergebnisse stehen natürlich im Gegensatz zu den von Baldwin und Marazano aufgestellten Hypothesen. Es kann sich, da die untersuchten Organismen sehr unterschiedlich sind (Schnecke-Schwamm), durchaus um verschiedene Biosynthesewege handeln. Leider ist es ungleich schwieriger, vergleichbare Experimente mit Schwämmen durchzuführen[6], so dass eine direkte Überprüfung der Hypothesen kaum möglich ist. Einen besseren Einblick in das wahre Geschehen könnte eine mikrobiologische Untersuchung der Schwamm-DNS bzw. der DNS der assoziierten Mikroorganismen geben.

[6] Probleme mit dem Hältern, sowie die geringen Mengen an isolierbaren Metaboliten

3 Eigene Arbeiten

3.1 Vergleich von Rohextrakten aus *Haliclona* Schwämmen

Der Schwamm *Haliclona viscosa* ist Quelle einer Reihe von 3-Alkylpyridinalkaloiden. Wenn man davon ausgeht, dass diese als Reaktion auf äußere Reize bzw. Umwelteinflüsse produziert werden, ist es interessant zu fragen, inwieweit der Schwamm hierbei flexibel ist bzw. ob je nach Ort und Zeit verschiedene Metaboliten produziert werden. In der Arbeitsgruppe Köck am Alfred Wegener Institut (AWI) in Bremerhaven bestand die Möglichkeit verschiedene Rohextrakte von *Haliclona viscosa* und von *Haliclona rosea* anhand ihrer HPLC-Chromatogramme zu vergleichen. Es konnte einerseits die Variation der Metaboliten mit der Zeit (1999-2001 und 2003), sowie andererseits die Veränderung der Metaboliten in Abhängigkeit vom Herkunftsort (Orkney Inseln/Spitzbergen) der Schwammproben untersucht werden.

3.1.1 Vergleich von *Haliclona viscosa* Extrakten von 1999 bis 2003

In Rohextrakten des Schwammes *Haliclona viscosa* aus den Jahren 1999 bis 2001 und 2003 lassen sich mittels HPLC-MS insgesamt 15 verschiedene Verbindungen identifizieren. In einem einzelnen Extrakt sind maximal zehn verschiedene Metaboliten enthalten. Die Metaboliten lassen sich in zwei Gruppen einteilen: 1. aromatische Pyridiniumsalze und 2. Haliclamine.[7]

Das Verhältnis der beiden Gruppen ist je nach dem Jahr der Sammlung unterschiedlich. Im Extrakt aus dem Jahr 1999 finden sich vier Haliclamine (I-III und V) und sechs Pyridiniumsalze (IV und VI bis X). Der Hauptmetabolit ist Haliclamin D (**3**, III). Ein Jahr später ist Viscosalin C (**1**, IV) der Hauptmetabolit und die Haliclamine C (**2**, I) und D (**3**, III) kommen neben sechs Pyridiniumsalzen als Minderkomponenten vor. Im Extrakt aus dem Folgejahr lassen sich keine Haliclamine mehr nachweisen, sondern ausschließlich Pyridiniumsalze. Der Hauptmetabolit ist hierbei wieder Viscosalin C (**1**, IV). Im 2003er Extrakt fehlen dann wiederum die Pyridiniumsalze gänzlich, und es finden sich acht verschiedene Haliclamine, wobei die Haliclamine C (**2**, III) und D (**3**, IV) die Hauptkomponenten sind.

[7] Die Ergebnisse des MS-Screenings, die zur Zuordnung der Peaks in den HPLC-Chromatogrammen führten sind in Kapitel 3.2.3 in tabellarischer Form dargestellt.

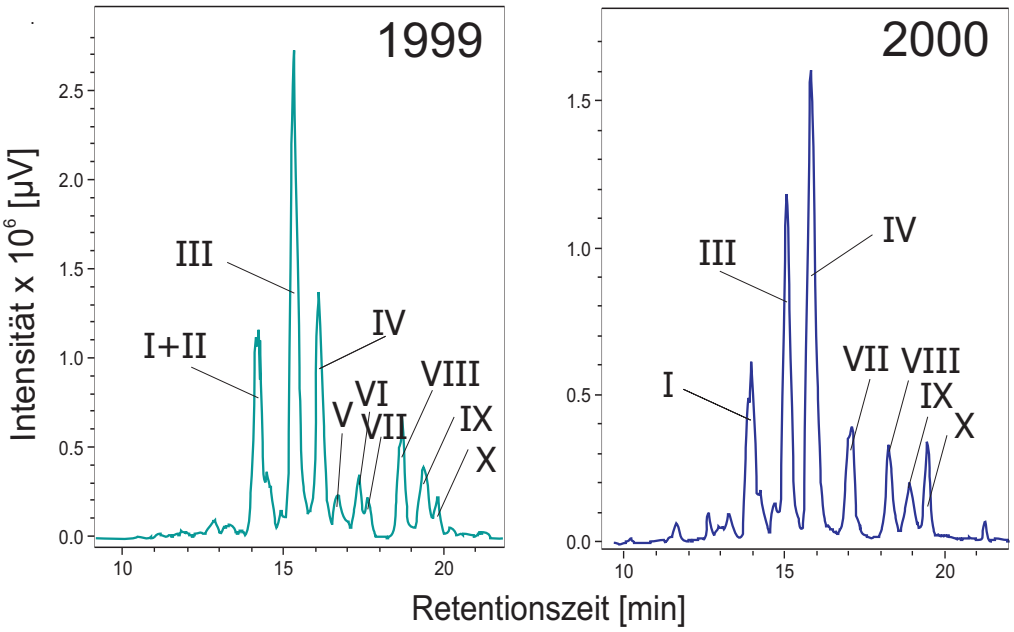


Abb. 28: RP-HPLC-Chromatogramme der Spitzbergener *Haliclona viscosa* Rohextrakte aus den Jahren 1999 und 2000.

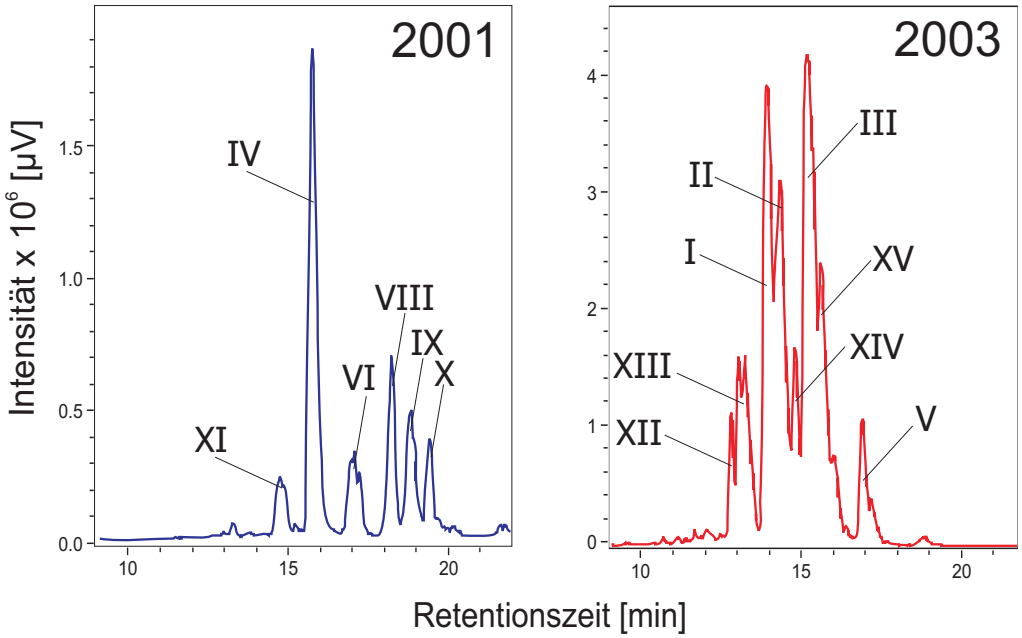


Abb. 29: RP-HPLC-Chromatogramme der Spitzbergener *Haliclona viscosa* Rohextrakte aus den Jahren 2001 und 2003.

Es gibt also deutliche Veränderungen bei den Metaboliten zwischen den einzelnen Jahren. Es stellt sich natürlich die Frage, aus welchem Grund diese variieren. Da der Schwamm diese Verbindungen höchstwahrscheinlich zu seiner Verteidigung verwendet, könnte ihre Variation auf ein neues Bedrohungsszenario in der Umgebung des Schwammes hinweisen. Die biologischen Untersuchungen der Meta-

boliten (s. Kapitel 3.4) zeigen, dass die aromatischen Verbindungen eher antibakteriell wirken, während die Haliclamine eher cytotoxische Eigenschaften besitzen. Den Übergang von nur aromatischen Sekundärmetaboliten zu nicht aromatischen könnte man als Wechsel in der Verteidigungsstrategie des Schwammes deuten. Da jedoch keine Daten über die Veränderungen (z. B. neue oder vermehrte Fraßfeinde und Bakterien) in der direkten Umgebung des Schwammes vorliegen bleiben diese Aussagen rein spekulativ.

3.1.2 Vergleich von *Haliclona viscosa* und *Haliclona rosea* aus Spitzbergen und den Orkney Inseln

Im Jahr 2000 wurden von Wissenschaftlern des AWI sowohl vor Spitzbergen als auch in Gewässern vor den schottischen Orkney Inseln Proben der Schwämme *Haliclona viscosa* und *Haliclona rosea* gesammelt. Ein Vergleich der Rohextrakte mittels HPLC zeigt bei den *Haliclona viscosa*-Proben deutliche Unterschiede bei den Inhaltsstoffen. Somit ließe sich folgern, dass eine starke Abhängigkeit zwischen dem Lebensort des Schwammes und den von ihm produzierten Sekundärmetaboliten besteht.

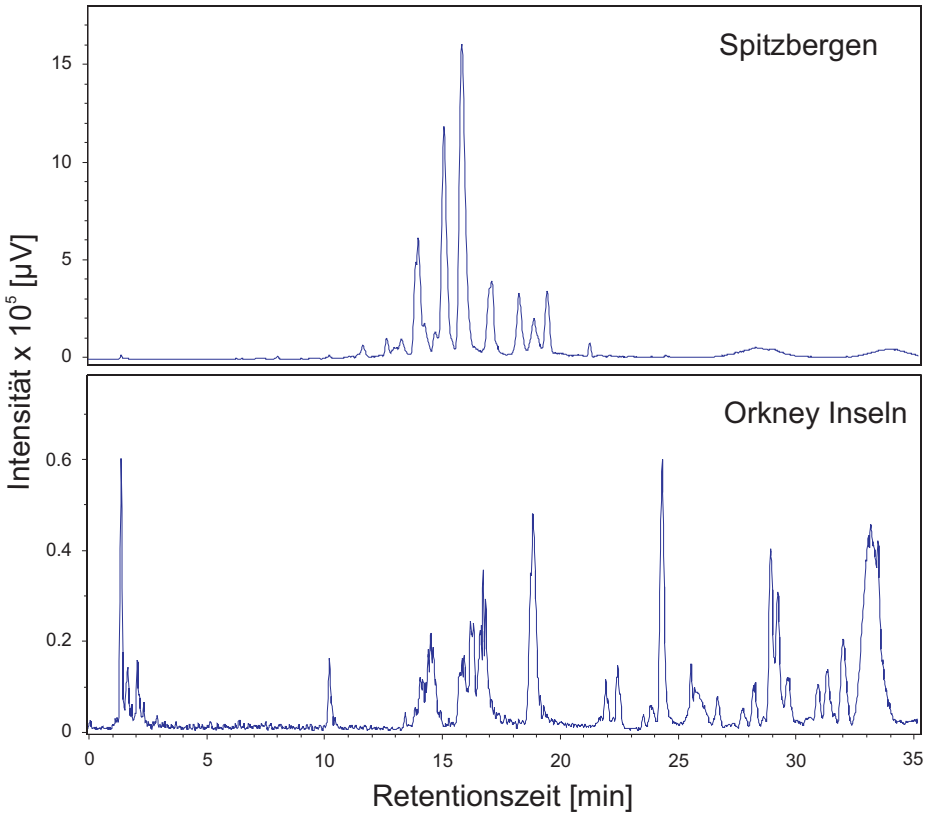


Abb. 30: RP-HPLC-Chromatogramme von *Haliclona viscosa*-Rohextrakten von 2000.

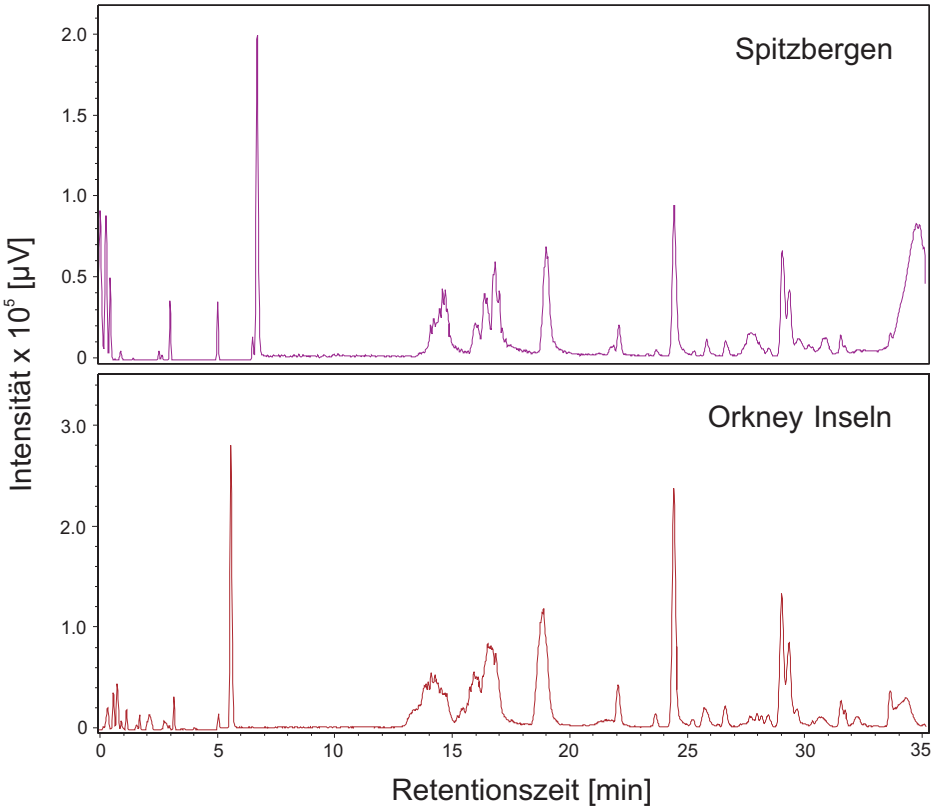


Abb.31: RP-HPLC-Chromatogramme der Rohextrakte aus *Haliclona rosea* aus dem Jahr 2000.

Bei der Betrachtung der HPLC-Chromatogramme von *Haliclona rosea* ergibt sich ein gegensätzliches Bild. Zwischen den Proben aus Spitzbergen und von den Orkney Inseln besteht eine große Ähnlichkeit. Hieraus lässt sich der Schluss ziehen, dass die Bildung der Sekundärmetaboliten in *Haliclona rosea* weitgehend unabhängig vom Standort ist. Ist dies der Fall, so wäre es hier möglich, die Art des Schwammes relativ einfach über die von ihm gebildeten Sekundärmetaboliten zu bestimmen. Die große Ähnlichkeit der Chromatogramme von *Haliclona viscosa* und *Haliclona rosea* von den Orkney Inseln widerspricht dieser These, da unterschiedliche Spezies ja nicht die gleichen Sekundärmetaboliten bilden sollten. Sie verdeutlicht jedoch auch nochmals die Schwierigkeiten und die Bedeutung der taxonomischen Bestimmung der Schwammproben. Wäre die Probe irrtümlicherweise als *Haliclona viscosa* bezeichnet worden, aber eigentlich ein *Haliclona rosea*, so würde die Möglichkeit einer „chemischen Taxierung“ anhand der HPLC-Chromatogramme weiter fortbestehen. Da eine endgültige Bestimmung der Spezies der Schwämme durch die Experten am Zoologischen Institut Amsterdam noch nicht vorliegt, sondern diese nur von den Wissenschaftlern vor Ort durchgeführt wurde, kann jedoch zu diesem Zeitpunkt keine abschließende Aussage getroffen werden.

3.2 Identifikation weiterer Metaboliten

Um einen neuen Naturstoff zu identifizieren, wird dieser in der Regel aus den Extrakten des Quellorganismus mittels diverser Chromatographie-Techniken isoliert. Die Strukturaufklärung erfolgt dann hauptsächlich mittels MS- und NMR-Experimenten. Schwierigkeiten bereiten hierbei oft die sehr kleine Substanzmenge sowie das Vorliegen von Mischungen, die nicht weiter präparativ aufgetrennt werden können. Ein schönes Beispiel, wie diese Probleme zu lösen sind, ist die Identifizierung vier neuer Cyclostellettamine[46, 59] im Jahre 2004.[8] Hierbei wurden HPLC-Bedingungen gefunden, unter denen es möglich ist, eine Basislinientrennung von Verbindungen, die sich nur durch eine CH_2-Einheit in einer linearen Alkylkette unterscheiden, herzustellen. Es gelang ferner, die Cyclostellettamine ohne nachgeschaltete Ionenfalle im LC-MS zu fragmentieren, so dass die einzelnen Kettenlängen bestimmt werden konnten.

Mit dem Wissen um die chromatographischen Eigenschaften der bekannten Verbindungen sowie ihren Fragmentierungsmechanismen in MS^n-Experimenten konnte man in den Rohextrakten aus *Haliclona viscosa* der Jahre 1999 bis 2003 durch HPLC-HRMS-Screening und anschließende MS^n-Experimente neue Verbindungen identifizieren. Die HPLC-HRMS-Experimente liefern hierbei einen Vorschlag für die Summenformel und damit die Verbindungsklasse, und die Fragmentierungsreaktionen geben weitere Hinweise auf vorhandene Strukturelemente. Somit konnte man soviel über ihre Struktur erfahren, dass eine Synthese der Strukturvorschläge sinnvoll erschien. Abschließend konnten die Eigenschaften von synthetischer Verbindung und Naturstoff verglichen und der Strukturvorschlag validiert werden. Damit gelang es, ohne das Vorliegen von Reinsubstanzen, drei neue 3-Alkylpyridinmetaboliten aus *Haliclona viscosa* zu identifizieren. Dies wurde natürlich auch durch die wenig komplexen Strukturen der Verbindungen begünstigt.

[8] Auf dem Gebiet der Cyclostellettamine wurde insbesondere mit A.Grube am AWI in Bremerhaven zusammengearbeitet

3.2.1 Fragmentierungsmechanismen

Da die Fragmentierungsmechanismen eine zentrale Rolle bei der Strukturaufklärung neuer Metaboliten spielen, sollen sie hier für die vier zuvor aus *Haliclona viscosa* isolierten und im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen sowie für die Klasse der Cyclostellettamine dargestellt werden.

3.2.1.1 Fragmentierungsmechanismen in Haliclaminen

Die Fragmentierung von Haliclaminen unter ESI-MS^n-Bedingungen soll hier am Beispiel von Haliclamin D (**3**) dargestellt werden. Bei der ursprünglichen Strukturaufklärung im Rahmen seiner Dissertation beobachtete C. Volk vier Tochterionen, die auf Retro-Diels-Alder-Reaktionen und α- bzw. Allyl-Spaltung zurückzuführen sind.[39]

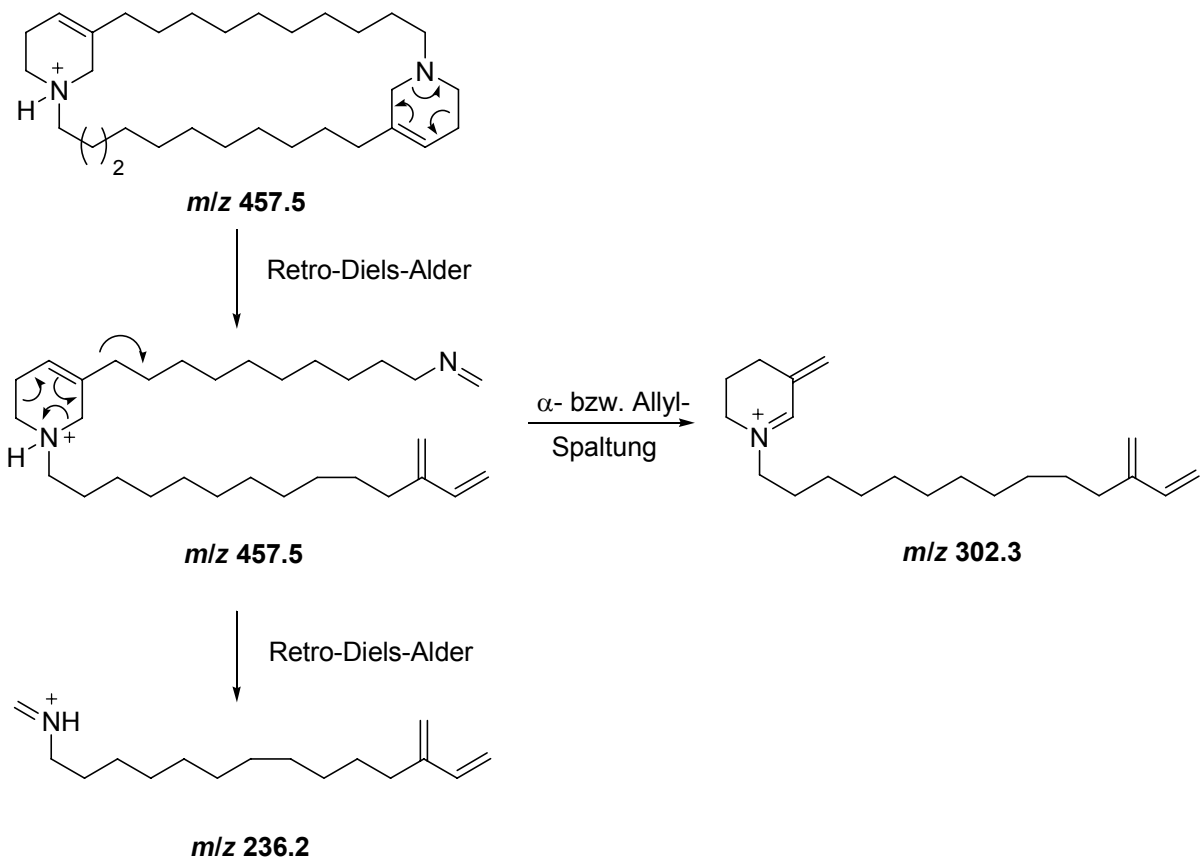


Abb. 32: Postulierte Fragmentierungswege im ESI-MS von Haliclamin D (**3**).

Es wurden folgende Fragmentierungswege postuliert: ein Tetrahydropyridinring des einfach geladenen Mutterions wird in einer Retro-Diels-Alder-Reaktion geöffnet.

Dieses nicht beobachtbare Tochterion fragmentiert dann über zwei Wege weiter: erstens in einer weiteren Retro-Diels-Alder-Reaktion zu einem Fragment mit *m*/*z* 236.2 und zweitens durch eine Allyl-Spaltung mit anschließendem Ladungstransfer zu einem Fragment mit *m*/*z* 302.3. In dem Fall, dass der an 3-Position mit der C_{10}-Alkylkette substituierte Ring zuerst mittels Retro-Diels-Alder geöffnet wird, beobachtet man die Tochterionen mit *m*/*z* 222.2 und *m*/*z* 288.3.

Bei weiteren MS^n-Experimenten im Rahmen dieser Arbeit wurde ergänzend dazu noch ein Fragment mit *m*/*z* 414.4 beobachtet, welches aus dem doppelt geladenen Molekülion mit *m*/*z* 229.2 hervorgeht. Dieses Ion könnte einer α-Spaltung eines doppelt geladenen Retro-Diels-Alder-Produktes mit *m*/*z* 229.2 entstammen und kann dann in oben beschriebener Weise zu den Tochterionen mit *m*/*z* 236.2 und *m*/*z* 302.3 weiterfragmentieren.

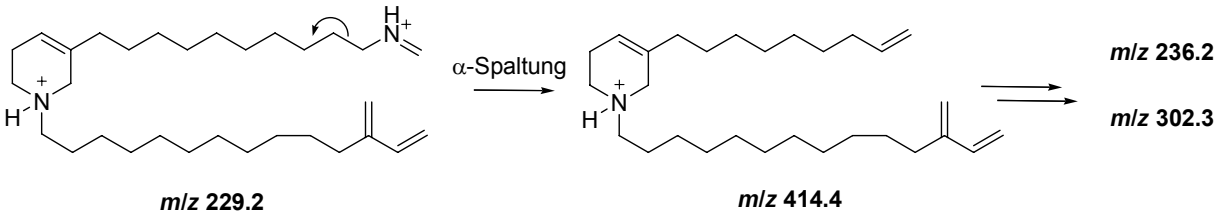


Abb. 33: Mögliche Bildung des Tochterions mit *m*/*z* 414.4 aus einen doppelt geladenen Retro-Diels-Alder-Produkt.

Interessanterweise wurden bei diesen Messungen an einem ESI-MS mit Ionenfalle die Tochterionen mit *m*/*z* 306.8 und 288.8 nicht beobachtet, während sie bei Messungen an einem Triple Quadrupol-MS deutlich zu sehen waren. Mit dem Quadrupol ließ sich wiederum das doppelt geladene Molekülion mit *m*/*z* 229.7 nicht beobachten.

Aus den so gewonnenen Daten lässt sich noch ein weiteres Fragmentierungsmuster für Haliclamine ableiten. Aus dem einfach geladenen Molekülion mit *m*/*z* 457.5 geht ein Ion mit *m*/*z* 455.4 hervor, aus dem wiederum Ionen mit *m*/*z* 453.4 und *m*/*z*: 451.4 entstehen.

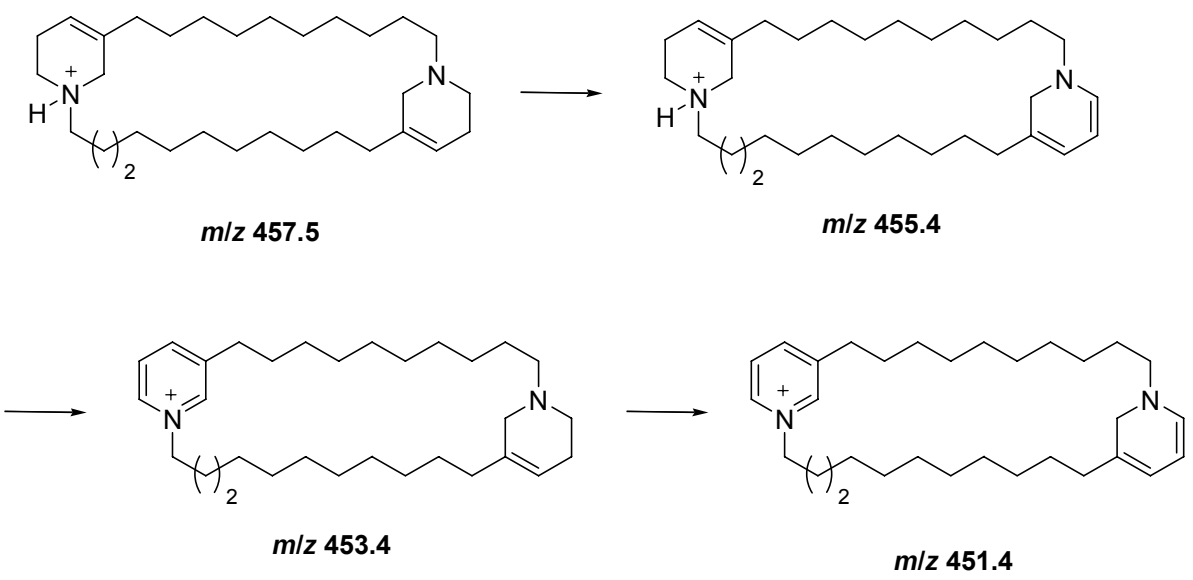


Abb. 34: Schrittweise Oxidation bzw. Rearomatisierung von Haliclaminen unter ESI-MS-Bedingungen.

Es kann sich dabei um eine schrittweise Oxidation bzw. Rearomatisierung[9] der Tetrahydropyridinringe handeln, wobei jeder der beiden Ringe oxidiert werden kann. Dafür spricht auch, dass aus den Fragmenten mit *m*/*z* 455.4 und *m*/*z* 453.4 Ionen mit *m*/*z* 232.2 und *m*/*z* 218.2 hervorgehen, wie sie bei den entsprechenden Cyclostellettaminen zu beobachten sind. (s. Abb. 39)

.

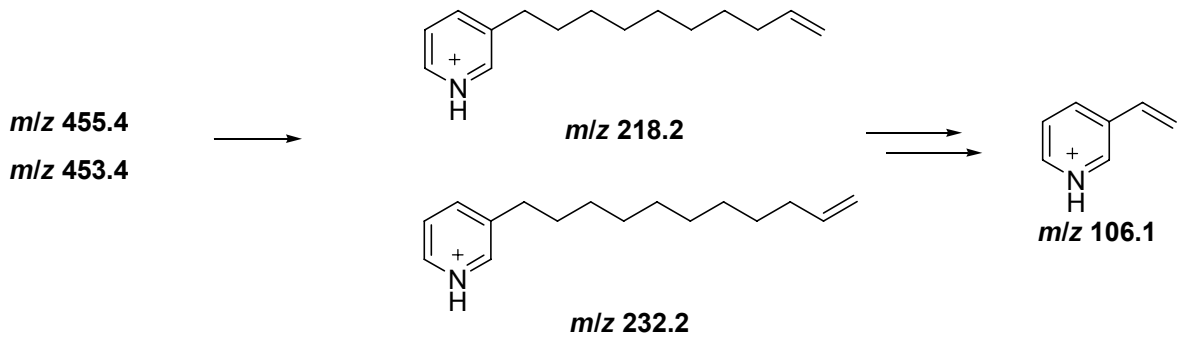


Abb. 35: Fragmentierung der monomeren Alkylpyridiniumionen mit *m*/*z* 218.2 und 232.2.

Diese zerfallen dann weiter in Fragmente bis *m*/*z* 106.1, wobei die beim Abbau linearer Alkylketten charakteristischen Abstände von *m*/*z* 14 zu beobachten sind.[60]

[9] Die Rearomatisierung von Tetrahydropyridinen wurde auch bei NMR-Hochtemperaturmessungen beobachtet (s. Kapitel 3.5.2).

3.2.1.2 Fragmentierungsmechanismen in Cyclostellettaminen und Viscosamin

Die MS^n-Spektren von Cyclostellettaminen und analogen Verbindungen wurden bislang hauptsächlich als Resultat von Hofmann-Fragmentierungen gedeutet.[45, 51] Daneben gibt es jedoch noch zwei weitere Möglichkeiten für zyklische gesättigte 3-Alkylpyridine zu fragmentieren. Somit ergeben sich drei unterschiedliche Wege:

a) Onium-Reaktion

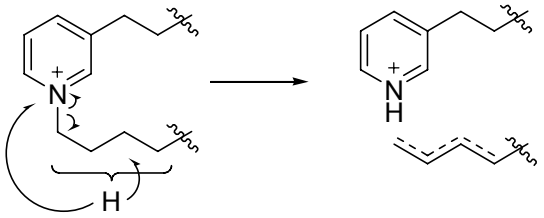


Abb. 36: Mechanismus der Onium-Reaktion.

In der Onium-Reaktion erfolgt der Bindungsbruch direkt am geladenen Stickstoff (Oniumion), gleichzeitig wird aus der Alkylkette ein Wasserstoffatom abstrahiert. Die Wasserstoffabspaltung kann am α-, β-, oder γ-Kohlenstoffatom erfolgen und dementsprechend ist die Position der resultierenden Doppelbindung auch nicht festgelegt.[61, 62]

b) Hofmann-Fragmentierung

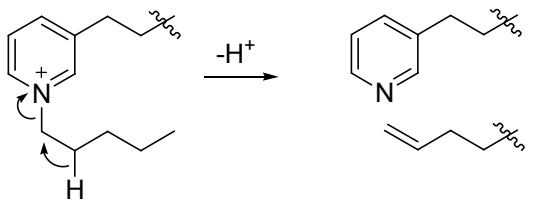


Abb. 37: Mechanismus der Hofmann-Eliminierung.

Diese Zerfallsreaktion ist analog zur Hofmann-Eliminierung von quartären Aminen in Gegenwart von Base. Unter Eliminierung eines Protons wird aus dem 1-Alkylpyridinium ein Alken und ein neutrales Pyridin gebildet.

c) McLafferty-Umlagerung

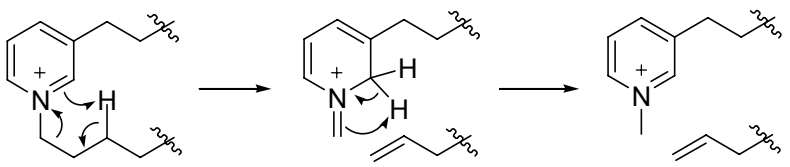


Abb. 38: Postulierter Mechanismus der McLafferty-Umlagerung.

Die McLafferty-Umlagerung verläuft über einen sechsgliedrigen Übergangszustand, aus dem nach Wanderung eines Protons und α-Bindungsbruch ein Methyliminiumion und ein Alken gebildet werden. Das Iminiumion rearomatisiert anschließend wieder und man erhält ein 1-Methylpyridiniumion.[63, 64]

In einer detaillierten Untersuchung zur Fragmentierung von Cyclostellettamin Q (**61**), dem zu Haliclamin D (**3**) analogen Cyclostellettamin, wurden alle diese Fragmentierungswege nachgewiesen.[59]

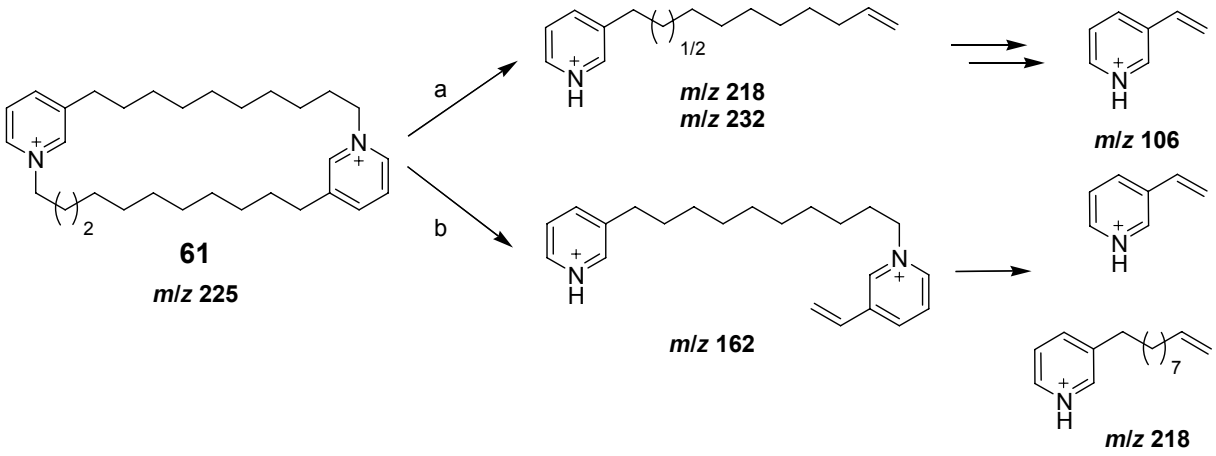


Abb. 39: Fragmentierung von Cyclostellettamin Q (**61**) über die Onium-Reaktion.

Aus dem doppelt geladenen Molekülion mit *m*/*z* 225 werden (siehe a in Abb. 39) über zwei Onium-Reaktionen die beiden Tochterionen mit *m*/*z* 218 und *m*/*z* 232 gebildet, aus denen sich auf die Länge der Alkylketten schließen lässt. In weiteren Fragmentierungsschritten werden diese dann bis zu einem Tochterion mit *m*/*z* 106 abgebaut, wobei die für den Abbau von Alkylketten charakteristischen Abstände von *m*/*z* 14 beobachtet werden.

Es wird auch ein doppelt geladenes Tochterion mit *m*/*z* 162 beobachtet (siehe b in Abb. 39), welches aus einer Onium-Reaktion und anschließendem Alkylkettenabbau (z.B. über Allyl-Spaltung) hervorgeht. Dieses zerfällt dann über eine weitere Onium-Reaktion zu den bekannten Fragmenten mit *m*/*z* 106 und *m*/*z* 218.

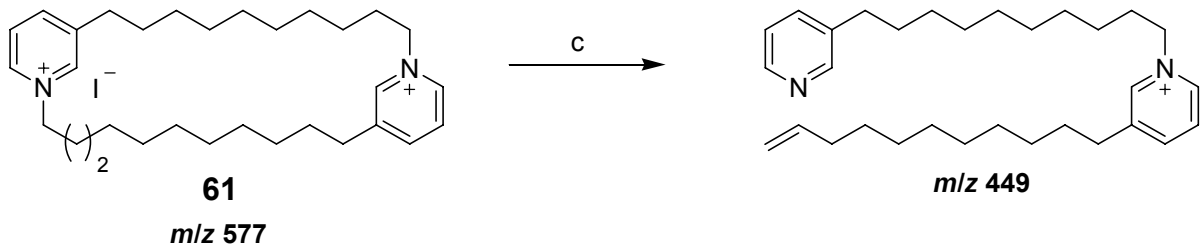


Abb. 40: Fragmentierung via Hofmann-Eliminierung.

Aus dem einfach geladenen Mono-Iod-Addukt wird via Hofmann-Fragmentierung ein einfach geladenes Tochterion mit *m*/*z* 449 gebildet (s. Abb. 40), welches dann weiter zu Fragmenten mit *m*/*z* 232 und 218 zerfällt. Diese Fragmente, die auch aus dem doppelt geladenen Molekülion mit *m*/*z* 225 (s. Abb. 39) hervorgehen, werden wahrscheinlich über eine Onium-Reaktion gebildet.

Wiederum aus dem doppelt geladenen Molekülion mit *m*/*z* 225 geht ein doppelt geladenes Tochterion mit *m*/*z* 169 hervor. Hierbei kann es sich entweder um das Produkt einer Onium-Reaktion mit anschließendem Alkylkettenabbau der C_{10}-Kette handeln, wobei die C_{11}-Kette intakt bleibt, oder um das Produkt einer McLafferty-Umlagerung mit anschließendem Alkylkettenabbau der C_{11}-Kette.

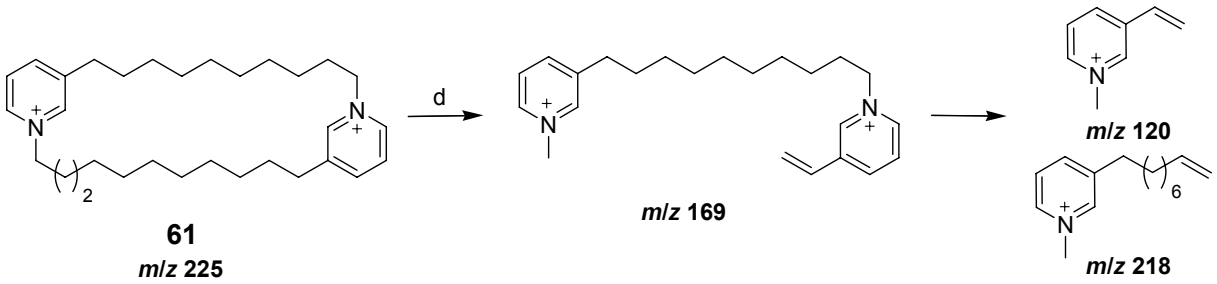


Abb. 41: Fragmentierung von Cyclostellettamin Q (**61**) via McLafferty-Umlagerung.

In einem weiteren Fragmentierungsschritt zerfällt dieses zu Tochterionen mit *m*/*z* 232, 218, 120 und 106, die alle Produkt von Onium-Reaktionen und Alkylkettenabbau sein können. Die Ionen mit *m*/*z* 218 und *m*/*z* 120 können jedoch auch die

Abbauprodukte des McLafferty-Tochterions (s. Abb. 41) sein. Dafür spricht die im Vergleich zur Fragmentierung des Onium Produktes mit *m*/*z* 162 höhere Intensität des Peaks bei *m*/*z* 120.

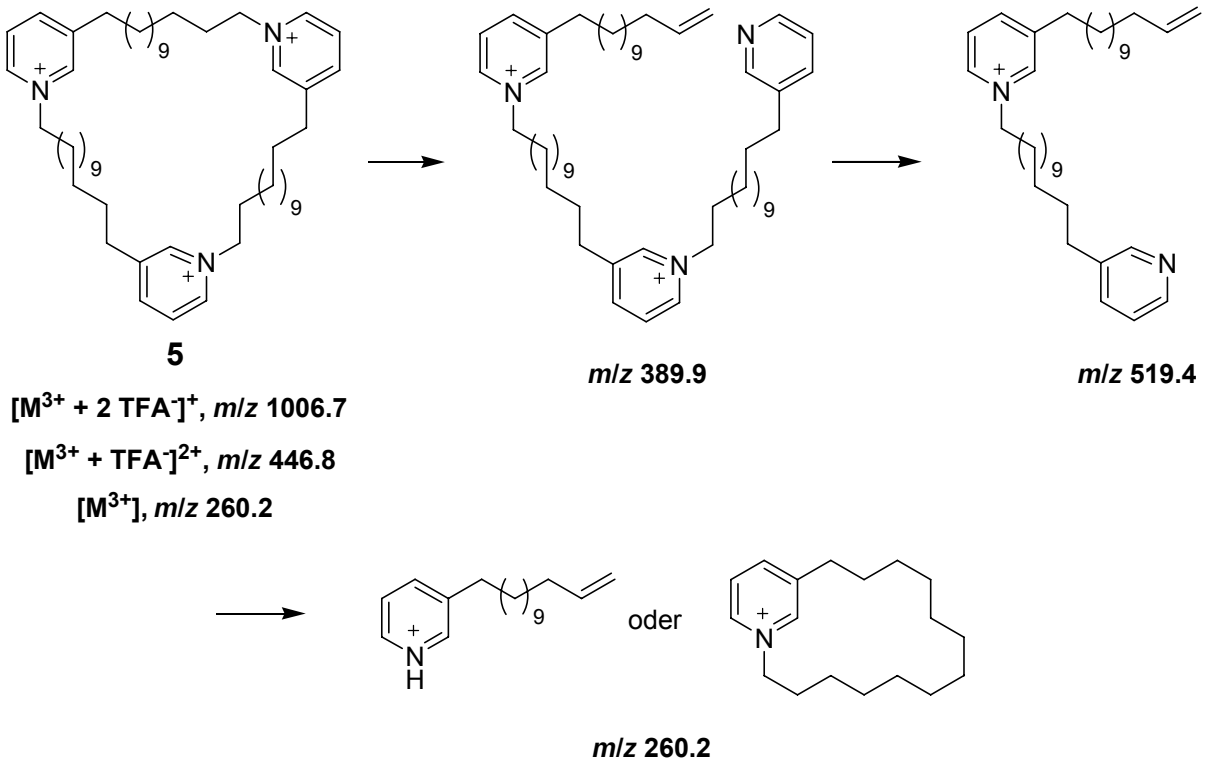


Abb. 42: Mutterionen von Viscosamin und daraus hervorgehende Tochterionen.

Für das trimere Viscosamin (**5**) konnten hauptsächlich Hofmann-Fragmente nachgewiesen werden.[39, 50, 65] Aus dem Molekülion, welches sowohl dreifach als auch einfach und doppelt geladen als TFA-Addukt gefunden wird,[10] gehen Ionen mit *m*/*z* 519.4, 389.9 und 260.2 hervor. Aus dem Tochterion mit *m*/*z* 389.9, das auch in einfachen MS-Messungen gefunden wird, gehen nach Fragmentierung zwei Ionen mit *m*/*z* 519.4 und *m*/*z* 260.2 hervor. Diese drei Tochterionen entsprechen den tri-, di- und monomeren Hofmann-Fragmenten (s. Abb. 42). Ob es sich bei dem Fragment mit *m*/*z* 260.2 um ein lineares oder zyklisches Molekül, wie es von C. Volk postuliert wurde, lässt sich an Hand der MS-Daten nicht feststellen.

[10] Die Ladung des Mutterions lässt sich bei Hochauflösung durch die Abstände zwischen den Isotopenpeaks bestimmen. TFA stammt aus dem bei der HPLC verwendeten Laufmittel.

3.2.1.3 Fragmentierungsmechanismen in Viscosalin C

Aus dem Mutterion von Viscosalin C (**1**) mit *m*/*z* 608.5 gehen zwei Tochterionen mit *m*/*z* 536.5 und *m*/*z* 260.2 hervor (s. Abb. 43). Das Ion mit *m*/*z* 536.5 erhält man nach formeller Abspaltung von CO_2 und Ethen. Bei dem Ion mit *m*/*z* 260.2 handelt es sich um das bekannte Onium-Produkt.[38]

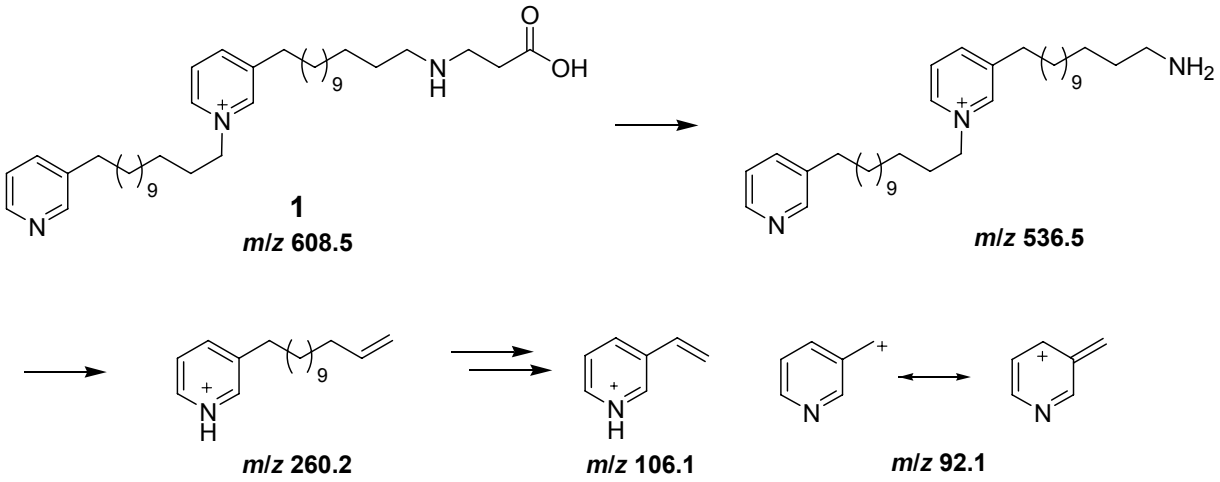


Abb. 43: Fragmentierung von Viscosalin C (**1**) unter ESI-MS-Bedingungen.

Aus dem Fragment mit *m*/*z* 536.5 geht wieder das Ion mit *m*/*z* 260.2 hervor. Ein Aminoalkylpyridinmonomer mit *m*/*z* 276.3 lässt sich nicht beobachten, dass heißt, die Aminogruppe und die am Ringstickstoff gebundene Alkylkette werden gleichzeitig abgespalten. Das monomere Fragment zerfällt dann weiter mit den charakteristischen 14er-Abständen bis zu Fragmenten mit *m*/*z* 106.1 und *m*/*z* 92.1.

Im Zuge der Strukturaufklärung von Viscosalin C (**1**) stellte sich die Frage, ob die beiden Ringe 1,3- (Kopf/Schwanz) oder 3,3- (Kopf/Kopf) verknüpft sind. Aus den vorhandenen NMR-Daten konnte dies zunächst nicht abgeleitet werden. Diese Frage konnte schließlich mit einem TOCSY-NMR-Experiment beantwortet werden, indem eine Korrelation zwischen dem α zum Amin stehenden Proton und dem α zur 3-Position des Ringes stehenden Proton gemessen werden konnte.[38] Um dieses Ergebnis per MS^n-Messungen zu untermauern, wurden zwei Aminopyridiniumdimere (**62** und **63**) hergestellt und die Fragmentierungsmuster dieser konstitutionsisomeren Verbindungen verglichen.

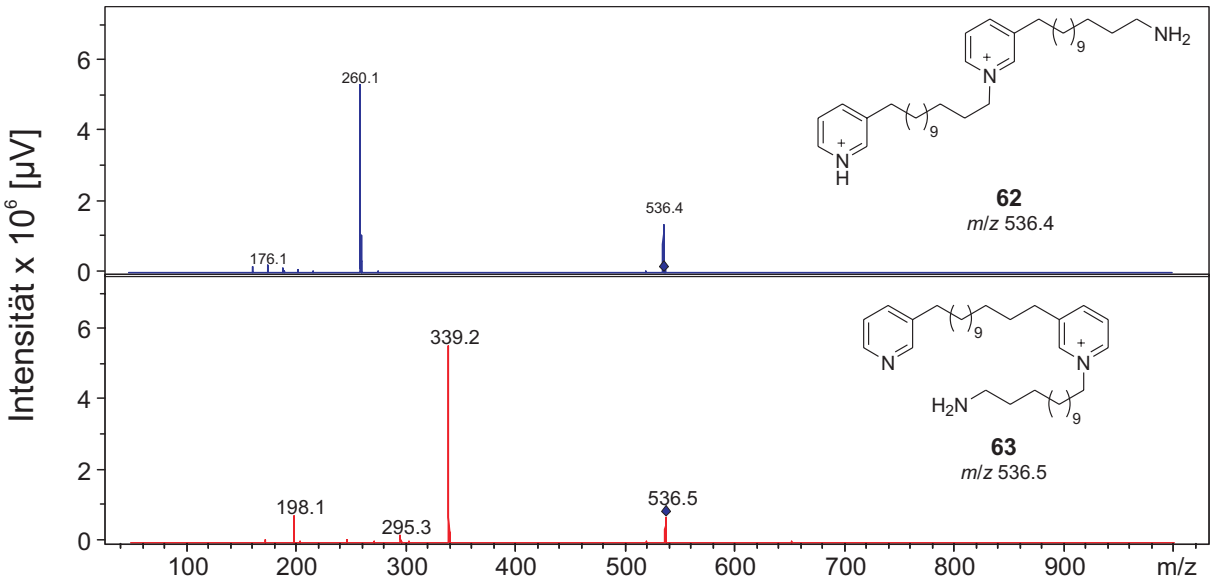


Abb. 44: MS^2-Spektren der synthetischen Kopf/Schwanz (**62**) und Kopf/Kopf (**63**) Fragmente von Viscosalin C (**1**).

Die Kopf/Schwanz verknüpfte Verbindung **62** fragmentiert in der für Viscosalin C (**1**) bzw. das Fragment mit *m*/*z* 536.5 oben beschriebenen Weise (s. Abb. 44). Verbindung **63** lässt sich sowohl als einfach wie auch als doppelt geladenes Molekülion nachweisen. Das einfach geladene Molekülion fragmentiert zu Ionen mit *m*/*z* 339.2 und *m*/*z* 198.1, was einer Bindungsspaltung zwischen der Aminoalkylkette und dem Pyridinium entspricht.

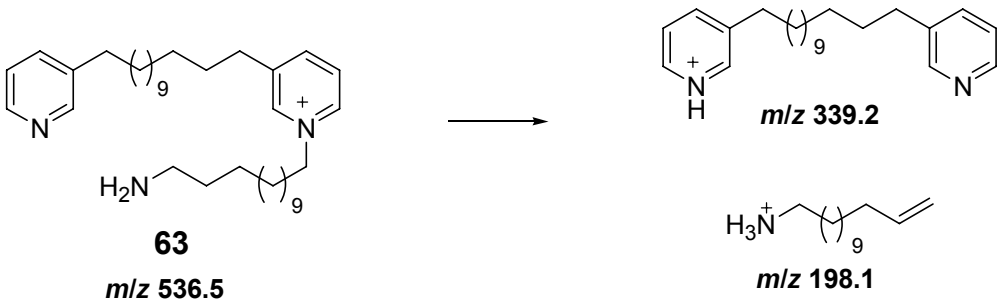


Abb. 45: Fragmentierung des einfach geladenen Molekülions von **63**.

Das doppelt geladene Molekülion bildet die bekannten Tochterionen mit *m*/*z* 339.2 und *m*/*z* 198.1 sowie Ionen mit *m*/*z* 170.1 und *m*/*z* 260.2. Bei *m*/*z* 170.1 handelt es sich um das protonierte und damit doppelt geladene Fragment mit *m*/*z* 339.2. Das Ion mit *m*/*z* 260.2 könnte durch die Abspaltung von NH_3 entstanden sein.

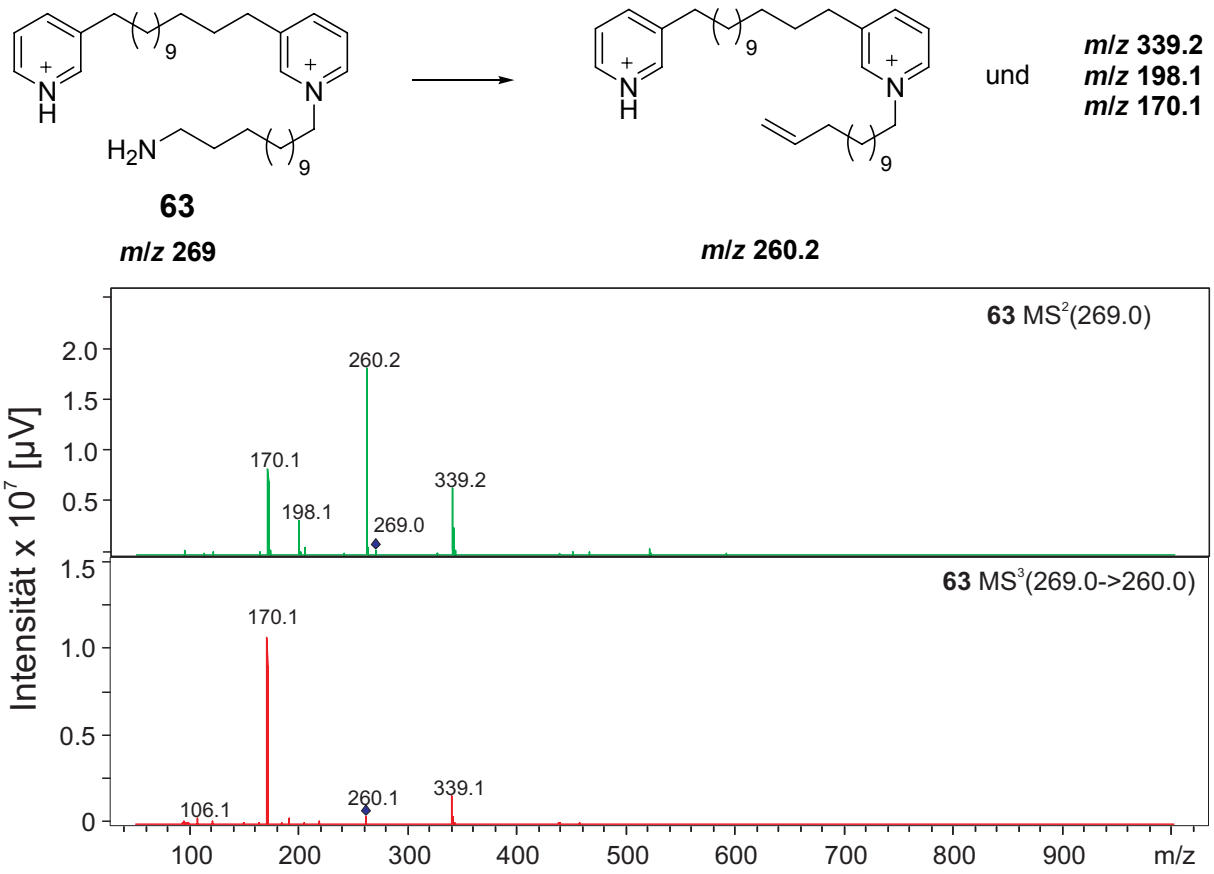


Abb. 46: Fragmentierung des doppelt geladenen Molekülions von **63**.

Ob dieses Ion, wie behauptet, doppelt geladen ist, lässt sich ohne hochauflösende Messung nicht definitiv klären. Es zerfällt jedoch weiter zu Ionen mit *m*/*z* 170.1 und *m*/*z* 339.2, was für eine doppelte Ladung spricht (s. Abb. 46). Das aus dem Molekülion hervorgegangene Ion mit *m*/*z* 339.2 zeigt bei weiterer Fragmentierung das für Alkylketten typische Zerfallsmuster mit 14er-Abständen bis zu einem Fragment mit *m*/*z* 106.

Die Analyse zeigt, dass ein 3,3-verknüpftes Molekül wie **63** ein charakteristisches Fragment mit *m*/*z* 339.2 bildet, welches von 1,3-verknüpften Verbindungen wie Viscosalin C (**1**) und **62** nicht gebildet wird. Anhand dieses Fragments lässt sich also eindeutig klären ob ein 3-Alkylpyridindimer 1,3- bzw. Kopf/Schwanz oder 3,3- bzw. Kopf/Kopf verknüpft ist. Im Falle des Viscosalin C (**1**) bestätigen diese Ergebnisse, die bei der Strukturaufklärung aus TOCSY-NMR- und MS^n-Daten gezogenen Schlüsse.[38]

3.2.2 HPLC-Fraktionen des *n*-Butanolextrakts von *Haliclona viscosa* Spitzbergen 2000

Unter Berücksichtigung der durch die oben beschriebenen Messungen gewonnenen Erkenntnisse wurden die Fraktionen der präparativen HPLC-Trennung der *n*-BuOH Extrakte von *Haliclona viscosa* aus dem Jahr 2000 erneut mittels HRMS- und MS^n-Messungen untersucht.

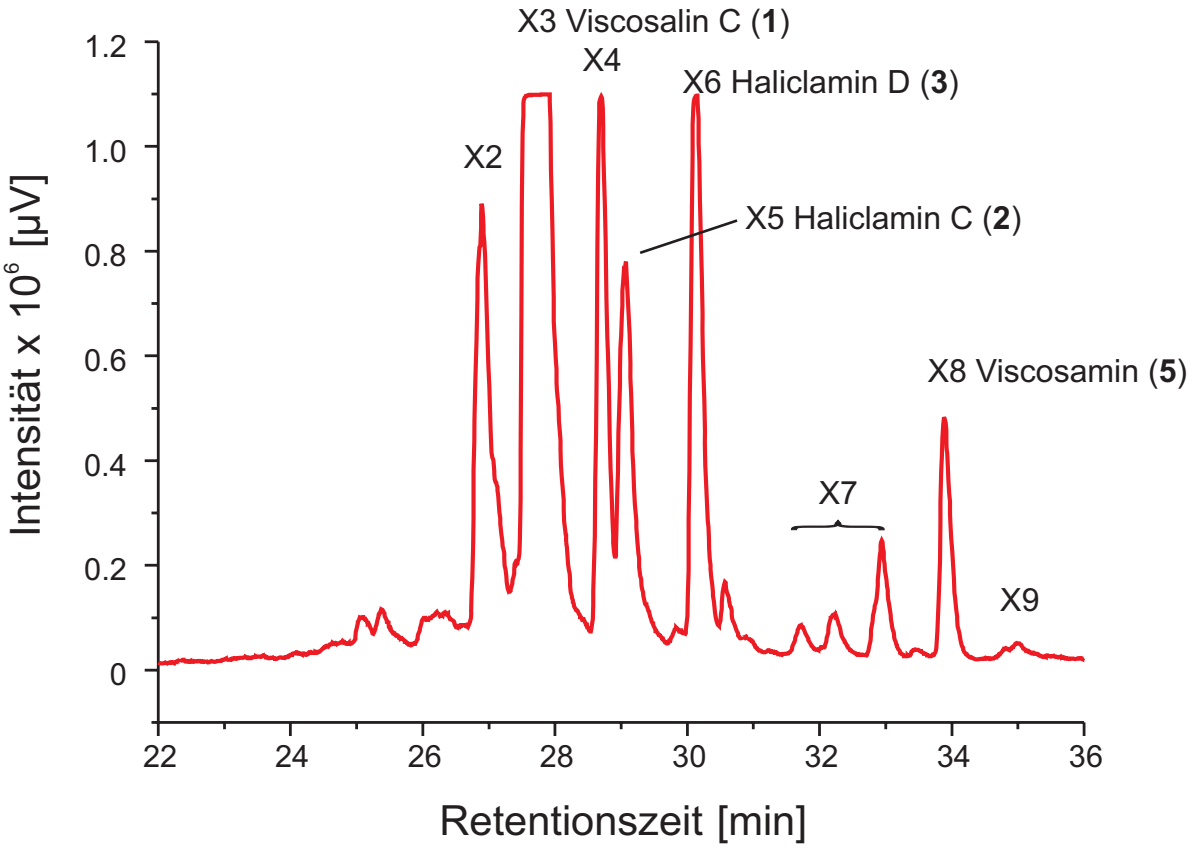
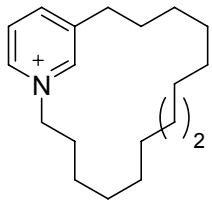


Abb. 47: Analytisches RP-HPLC-Chromatogramm des *n*-BuOH Extrakts von *Haliclona viscosa* 2000 mit der von C. Volk verwendeten Kennzeichnung für die Fraktionen der präparativen Trennung.

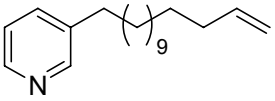
Die Fraktionen X3, X5, X6 und X8 enthalten die aus der Dissertation von C. Volk bekannten Verbindungen (s. Abb. 47). Die Fraktionen X2, X4, X7 und X9 enthalten sechs Verbindungen, deren Struktur bisher nicht aufgeklärt wurde.

3.2.2.1 X9, ein zyklisches oder lineares 3-Alkylpyridin ?

Fraktion X9 enthält eine Verbindung mit *m*/*z* 274.2506. Diese Masse korrespondiert mit der Summenformel $C_{19}H_{32}N$. In der Gruppe der Alkylpyridine kommen für diese Summenformel zwei Strukturen in Frage: erstens ein zyklisches Alkylpyridinium-monomer (**64**) mit vollständig gesättigter Alkylkette oder zweitens ein lineares Alkyl-pyridin (**65**), welches in der Alkylkette eine Doppelbindung trägt.



64



65

Abb. 48: Anhand der HRMS-Daten ermittelte Strukturvorschläge für X9.

Die Frage, welche der beiden Strukturen vorliegt, ließe sich einfach durch ein ^{1}H-NMR-Spektrum beantworten. Leider lag von X9 keine Reinsubstanz vor, so dass dies nicht möglich war und sich die Strukturaufklärung auf die Analyse der MS-Daten sowie der Laufeigenschaften in der RP-HPLC beschränken musste. Bei der Analyse der MS-Daten stellte sich jedoch folgendes Problem: Verbindung **65** ist das Produkt der Onium-Fragmentierung von Verbindung **64** (s. Kapitel 3.2.1.2), womit eine Unterscheidung zwischen beiden durch MS^n-Messungen nicht möglich ist. (s. Abb. 49) Es verblieben also nur die Laufeigenschaften in der RP-HPLC, um eine Entscheidung zwischen beiden Vorschlägen zu treffen. Die mit Cyclostellettamin C (**4**) und Viscosamin (**5**) vergleichbare Retentionszeit von X9 spricht für Struktur **64**. Für die vergleichsweise unpolare Verbindung **65** würde man eine längere Retentionszeit erwarten. Um dies zu überprüfen, wurden beide Verbindungen synthetisiert und ihre Retentionszeit mit der von X9 im *n*-BuOH-Extrakt verglichen. Wie sich zeigte, besitzt **65** eine um etwa acht Minuten längere Retentionszeit als **64** (s. Kapitel 5.4). Die Retentionszeit von **64** entspricht der von X9, womit die zyklische Struktur von X9 bewiesen ist (s. Abb. 50).

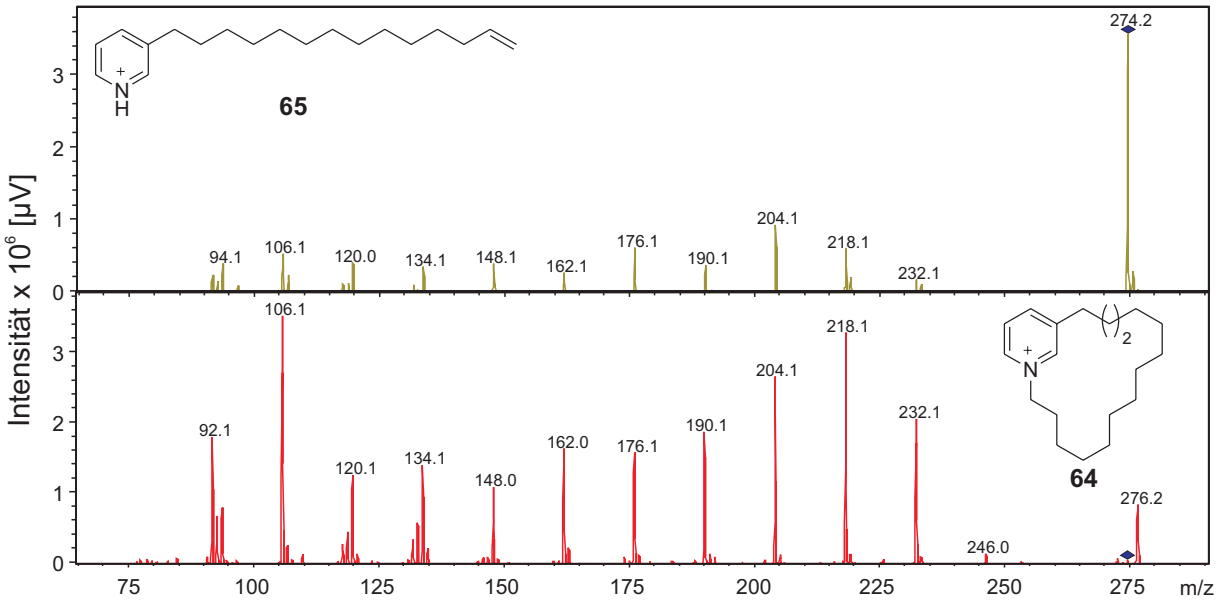


Abb. 49: MS^2-Spektren der beiden Mutterionen mit *m/z* 274.2 der möglichen Strukturen von X9 **64** und **65**.

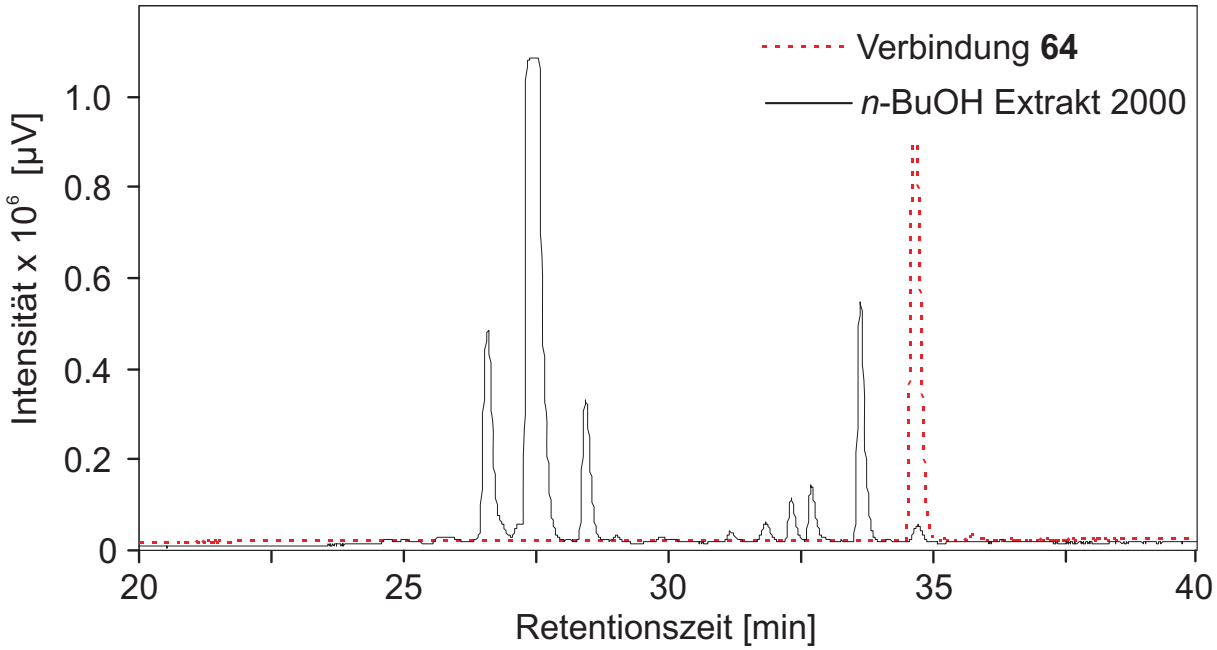
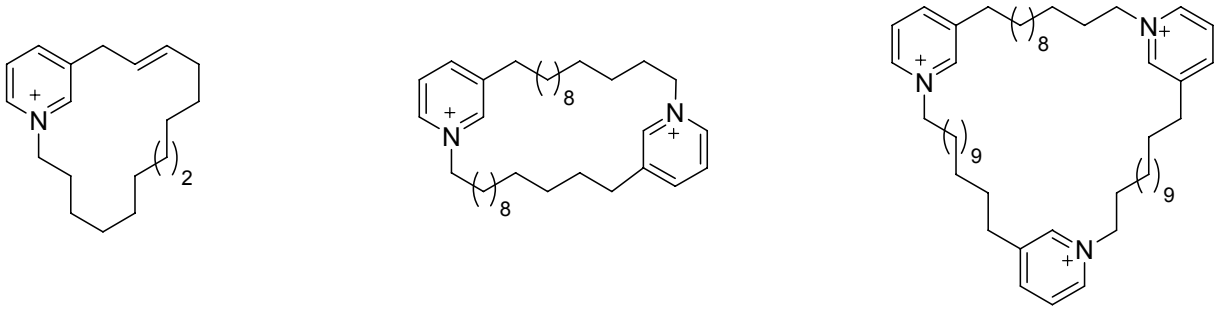


Abb. 50: RP-HPLC-Lauf von Verbindung **64** und dem *n*-BuOH-Extrakt aus *Haliclona viscosa* (Jahr 2000).

3.2.2.2 X7, ein neues Viscosamin und ein Dehydromonozyklus !?

Bei der Fraktion X7 handelt es sich um ein Gemisch aus drei verschiedenen Verbindungen (s. Abb. 47), die präparativ nicht getrennt werden konnten. Eine HRMS-Analyse der Mischung zeigt drei Hauptpeaks mit *m*/*z* 272.2343 (einfach geladen), *m*/*z* 260.2350 (doppelt geladen) und *m*/*z* 255.5636 (dreifach geladen).

Die Masse 272.2343 entspricht einer Summenformel von $C_{19}H_{30}N$ (Δm = 10.8 ppm). Dies würde unter Einbeziehung der bei der Untersuchung von X9 gewonnenen Erkenntnisse über die Retentionszeiten für ein monomeres zyklisches 3-Alkylpyridin-alkaloid sprechen, das in der Alkylkette eine Doppelbindung trägt. Das doppelt geladene Ion mit *m*/*z* 260.2350 kann man der Summenformel $C_{36}H_{60}N_2^{2+}$ (Δm = 11.0 ppm) und somit dem bekannten Cyclostellettamin C (**4**) zuordnen.



66
***m*/*z* 272.2343**

4
***m*/*z* 260.2350**

67
***m*/*z* 255.5636**

Abb. 51: Postulierte Strukturen für die in X7 enthaltenen Metaboliten (die Position der Doppelbindung in **66** ist willkürlich gewählt ebenso die einzelnen Kettenlängen in **67**).

Für das dreifach geladene Ion mit *m*/*z* 255.5636 lässt sich ein Viscosamin-Analogon mit der Summenformel $C_{53}H_{88}N_3^{3+}$ (Δm = 9.3 ppm) postulieren. Dieses Viscosamin-Analogon **67** würde drei Alkylketten mit insgesamt 38 Methylengruppen beinhalten. Über die Länge der einzelnen Ketten lässt sich ohne MS^n-Messungen jedoch keine Aussage treffen. Für ein Viscosamin-Analogon sprechen auch die mit geringerer Intensität vorhandenen Peaks mit *m*/*z* 439.8458 und *m*/*z* 382.8476. Diese entsprechen dem doppelt geladenen TFA-Addukt des Molekülpeaks (Δm = 11.9 ppm) und dem doppelt geladenen Hofmann-Fragment mit der Summenformel

$C_{53}H_{87}N_3^{2+}$ (Δm = 8.2 ppm). Entsprechende Fragmente werden auch für das Viscosamin (**5**) beobachtet (s. Kapitel 3.2.1.2 und Kapitel 3.2.3).

3.2.2.3 X2 und X4, zwei neue Viscosaline

Die in den Fraktionen X2 und X4 enthaltenen Verbindungen besitzen Massen von 594.50 und 622.53. Diese Massen liegen um 14 Da über bzw. unter der Masse von Viscosalin C (**1**). In HRMS-Messungen wurden jeweils einfach, doppelt und dreifach geladene Ionen gefunden, aus denen die Summenformeln $C_{38}H_{64}N_3O_2^+$ und $C_{40}H_{68}N_3O_2^+$ abgeleitet werden konnten (s. auch Tabelle 4, Kapitel 3.2.3). Dies entspricht Viscosalinen, die jeweils eine Methylengruppe mehr bzw. weniger als das bekannte Viscosalin C (**1**) besitzen.

In MS^n-Experimenten fragmentierten die Verbindungen in der für Viscosalin C (**1**) beschriebenen Art und Weise (s. Kapitel 3.2.1.3). Zuerst erfolgt eine Abspaltung von einem Fragment mit *m*/*z* 72, welche als formelle Abspaltung von CO_2 und Ethen gedeutet wird. Aus dem verbleibenden Ion gehen aus X2 bei weiterer Fragmentierung Ionen mit *m*/*z* 260.2 und *m*/*z* 246.2 und aus X4 Ionen mit *m*/*z* 260.2 und *m*/*z* 274.3 hervor. Diese Ionen entsprechen Alkylpyridinfragmenten mit Kettenlängen von 12 und 13 (X2) sowie 13 und 14 (X4). Unter den gewählten Messbedingungen ist es nicht möglich, zu bestimmen welche der unterschiedlich langen Alkylketten die Aminosäure trägt, da kein Fragment messbar ist, welches nur einen Pyridinrest und die Aminosäure oder Teile davon beinhaltet. Es ist somit nicht möglich festzustellen, welches der beiden möglichen Isomere vorliegt, oder ob es sich eventuell um eine Mischung handelt (s. Abb. 52 Abb. 53).

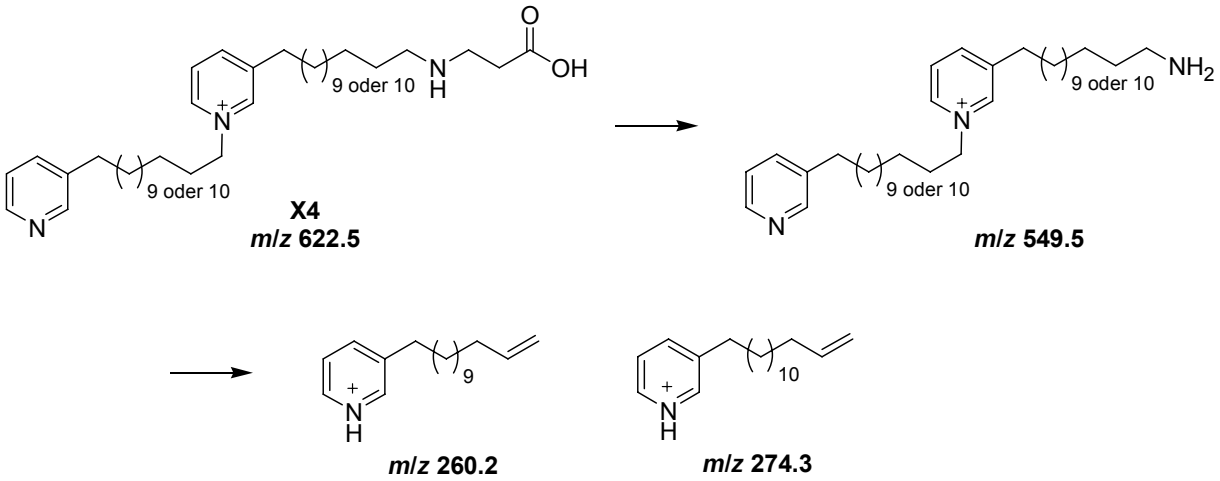


Abb. 52: Fragmentierungsmuster für X4 (Viscosalin E).

Ein Vergleich der Fragmentierungsmuster von synthetischen Proben der beiden möglichen Isomere von Viscosalin E zeigt, dass aus dem Ion mit *m*/*z* 549.5 in beiden Fällen Ionen mit *m*/*z* 274.3 und *m*/*z* 260.2 hervorgehen. Die Intesitäten für das vormals an das Pyridiniumion gebundene Fragment sind zwar höher, aber da beide möglichen Fragmente messbar sind ist keine definitive Aussage möglich (s. Abb. 53).

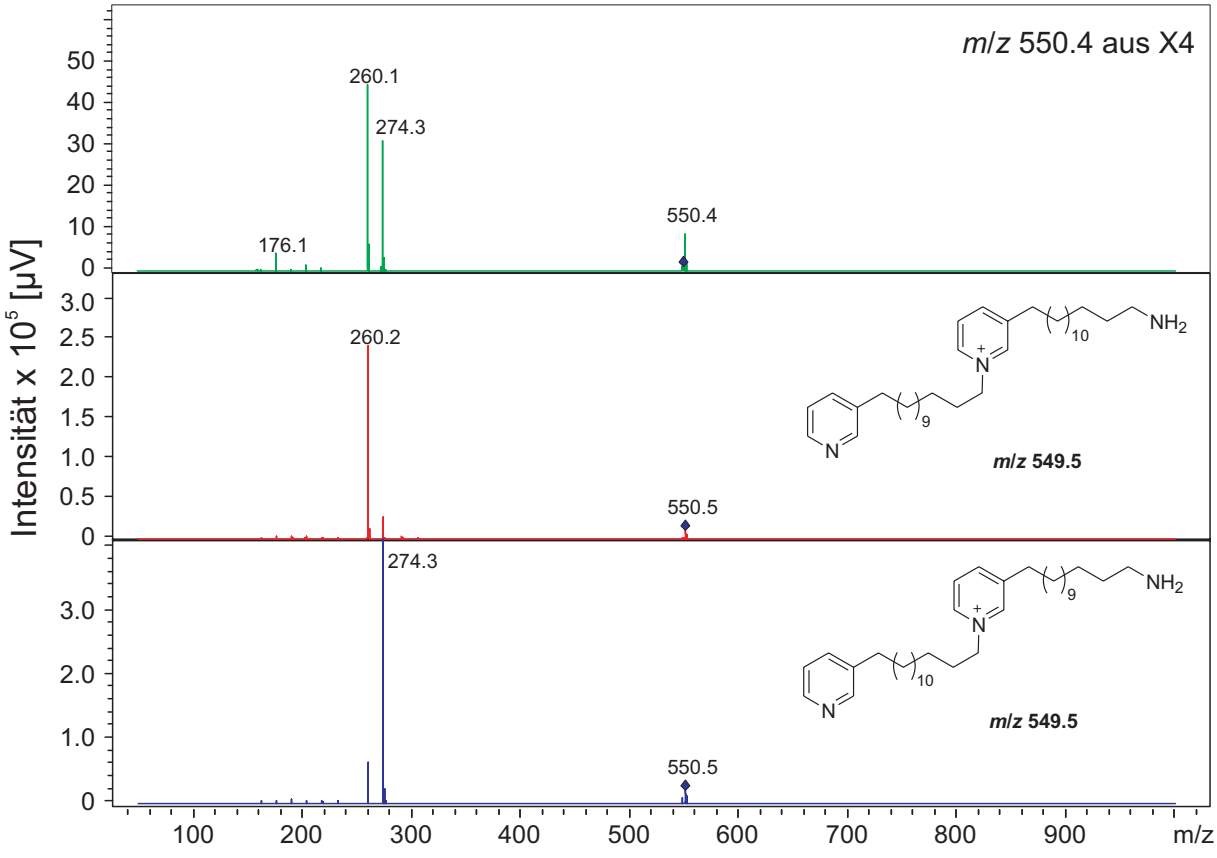


Abb. 53: MS^3-Spektren des Fragments mit *m*/*z* 549.5 der beiden möglichen Isomere von Viscosalin E sowie des Naturstoffes X4

Um diese Frage zu klären, ergeben sich zwei Möglichkeiten: erstens Unterscheidung zwischen den Isomeren durch unterschiedliche Retentionszeiten in der HPLC oder zweitens eine Derivatisierung oder Fragmentierung vor einer MS-Analyse. In beiden Fällen müssen jeweils beide möglichen Isomere vorliegen, um die Unterschiede nachweisen zu können.

In einem Vergleich der Laufeigenschaften von synthetischen Proben der 4 möglichen Verbindungen zeigte sich, dass die Retentionszeiten in der RP-HPLC für beide Isomere identisch sind und somit keine Unterscheidung möglich ist.

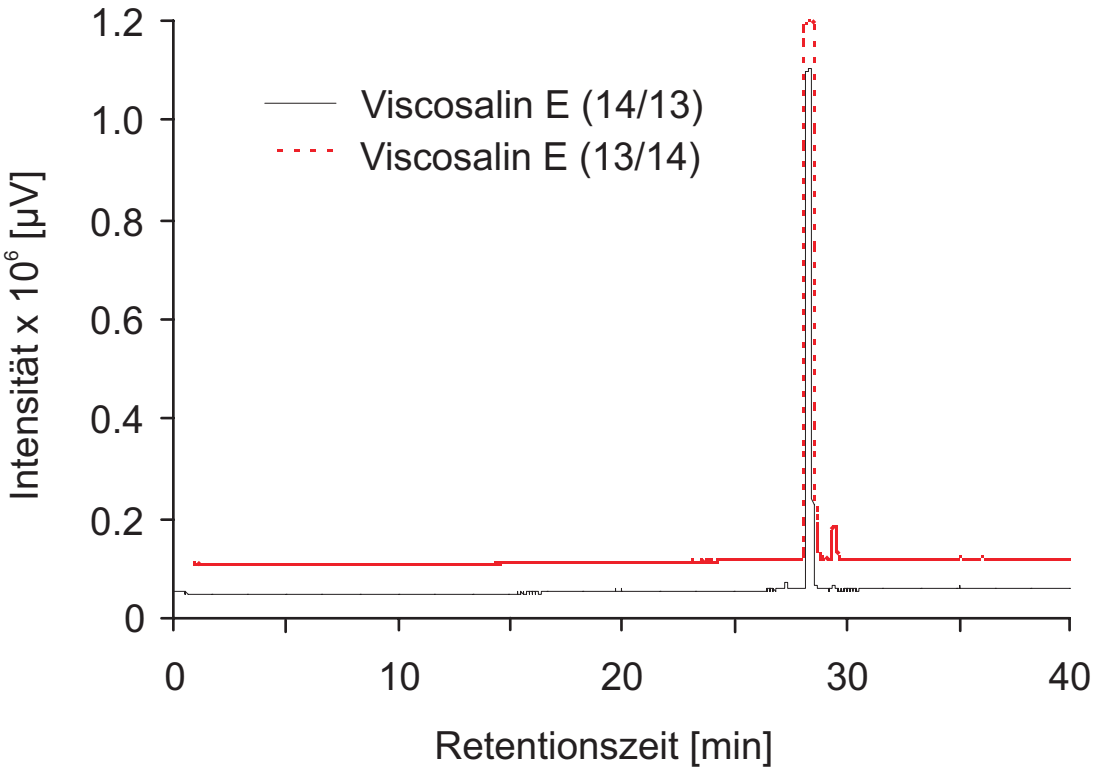


Abb. 54: Analytisches RP-HPLC-Profil der beiden möglichen Isomere von X4 (Viscosalin E).

Die präparative Eliminierung des Molekülteils, der das Pyridinium und die Aminosäure trägt, sollte es ermöglichen, per MS-Messung zu klären welches Isomer vorliegt. Hofmann-Eliminierungen von Pyridiniumionen bei moderaten Temperaturen sind vor allem für in γ-Position zum Pyridin Akzeptor-substituierte Substrate bekannt.[66, 67] Für unsubstituierte Verbindungen werden hierfür Temperaturen um die 250 °C genannt.[68, 69] Die Umsetzung synthetischer Viscosalin-Methylester mit

verschiedenen Basen führte leider nicht zu dem gewünschten Ergebnis. Bei niedrigen Temperaturen war in der Regel kein Eliminierungsprodukt detektierbar und bei höheren Temperaturen zersetzte sich das Substrat, so dass man komplexe Mischungen erhielt. Die Versuche einer „präparativen Hofmann-Fragmentierung“ vor einer MS^n-Analyse der Proben führten also zu keiner Antwort.

Durch die Umsetzung des Viscosalin E-Methylesters (**68**) mit einem Überschuss Methyliodid wurde schließlich ein Derivat erhalten, in dem die Substituenten der einzelnen Alkylketten über die Fragmentierung im Massenspektrometer bestimmt werden konnten.

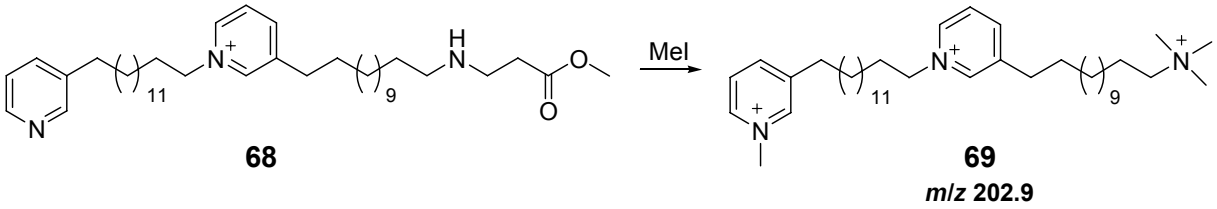


Abb. 55: Nach Umsetzung von Viscosalin E-Methylester (**68**) mit MeI erhaltenes Derivat **69**.

Im Verlauf der Umsetzung mit MeI wird der Propionsäurerest abgespalten und man erhält schließlich das quartäre Amin **69**. Dieses erscheint im Massenspektrometer als dreifach geladenes Ion, das Tochterionen mit *m*/*z* 319.3, 288.3, 274.3, 260.2 und 160.1 bildet.

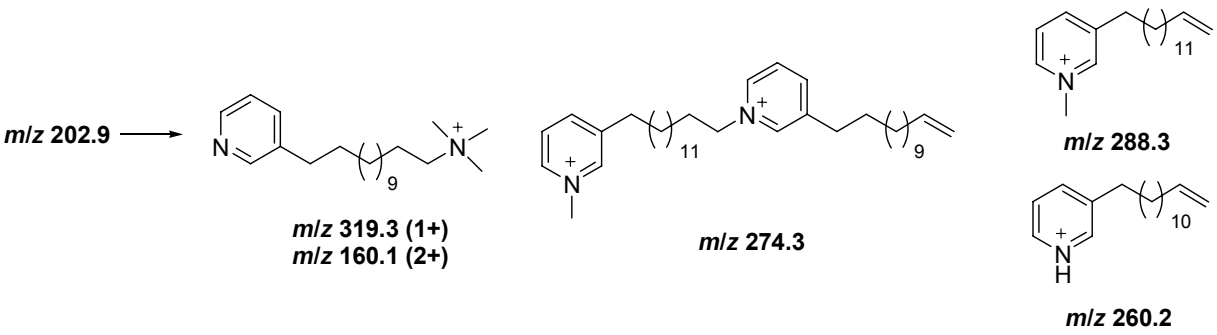
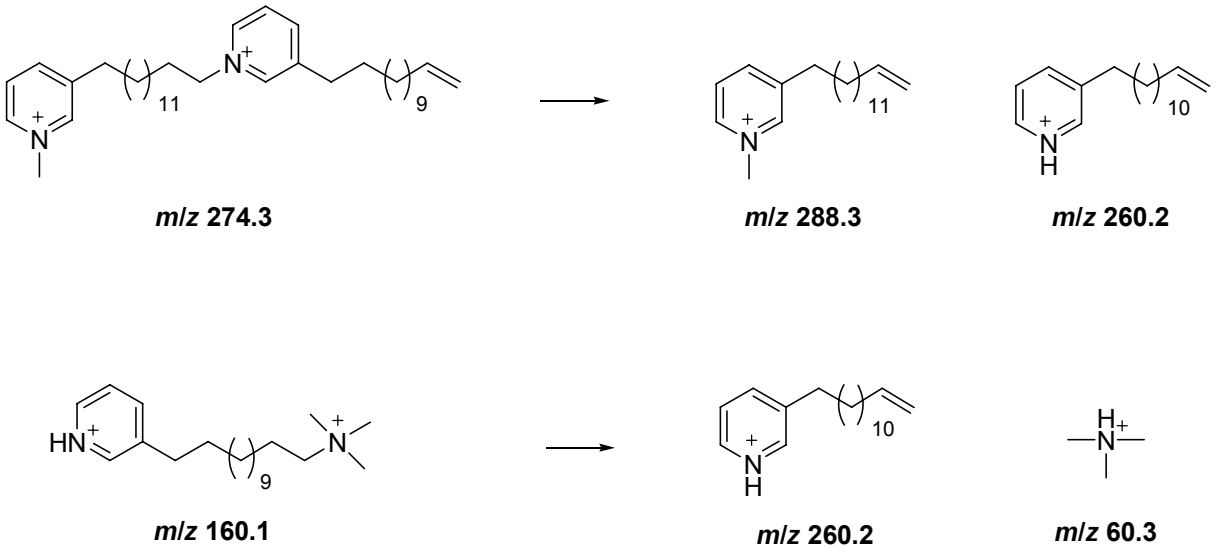


Abb. 56: Aus *m*/*z* 202.9 gebildete Tochterionen.

Aus den doppelt geladenen Tochterionen mit *m*/*z* 160.1 und *m*/*z* 274.3 gehen die jeweils einfach geladenen Fragmente mit *m*/*z* 288.3, *m*/*z* 260.2 und *m*/*z* 60.1 hervor, wobei diese mit geringerer Intensität auch schon bei der Fragmentierung des

Mutterions mit *m*/*z* 202.9 beobachtet werden können. Die Bildung der Tochterionen verläuft hierbei über eine Onium-Fragmentierung, in deren Verlauf entweder der Pyridiniumrest oder das Amin abgespalten wird. Bei weiterer Fragmentierung der einfach geladenen Ionen mit *m*/*z* 288.3 und *m*/*z* 260.2 erhält man Massenspektren mit den typischen Abständen von *m*/*z* 14 zwischen den einzelnen Peaks, wie sie beim Alkylkettenabbau generell beobachtet werden.



***m*/*z* 274.3** ***m*/*z* 288.3** ***m*/*z* 260.2**

***m*/*z* 160.1** ***m*/*z* 260.2** ***m*/*z* 60.3**

Abb. 57: Tochterionen der doppelt geladenen Fragmente mit *m*/*z* 274.3 und 160.1.

Die Frage nach dem Substitutionsmuster der beiden Alkylketten lässt sich über die Fragmente mit *m*/*z* 288.3, *m*/*z* 260.2 sowie *m*/*z* 160.2 eindeutig bestimmen. Ein Derivat des isomeren Viscosalin E-Methylesters (**131**) zeigte ein analoges Fragmentierungsmuster mit einfach geladenen Ionen mit *m*/*z* 274 (entsprechend den Ionen mit *m*/*z* 288 und *m*/*z* 260) sowie einem doppelt geladenen Ion mit *m*/*z* 167.2 (analog zu *m*/*z* 160.2).

Die Analyse der nach Umsetzung der Naturstoffe X2 und X4 mit einem Überschuss MeI unter identischen Bedingungen erhaltenen Derivate ergab für X4 zunächst das gezeigte Fragmentierungsmuster (s. Abb. 58). Bei genauerer Betrachtung der Spektren zeigt sich jedoch das aus *m*/*z* 202.9 mit geringerer Intensität auch Fragmente mit *m*/*z* 319.3, *m*/*z* 288.2 und *m*/*z* 160.1 hervorgehen (s. Abb. 59). Das bedeutet, dass X4 eine Mischung der beiden möglichen Isomere ist.

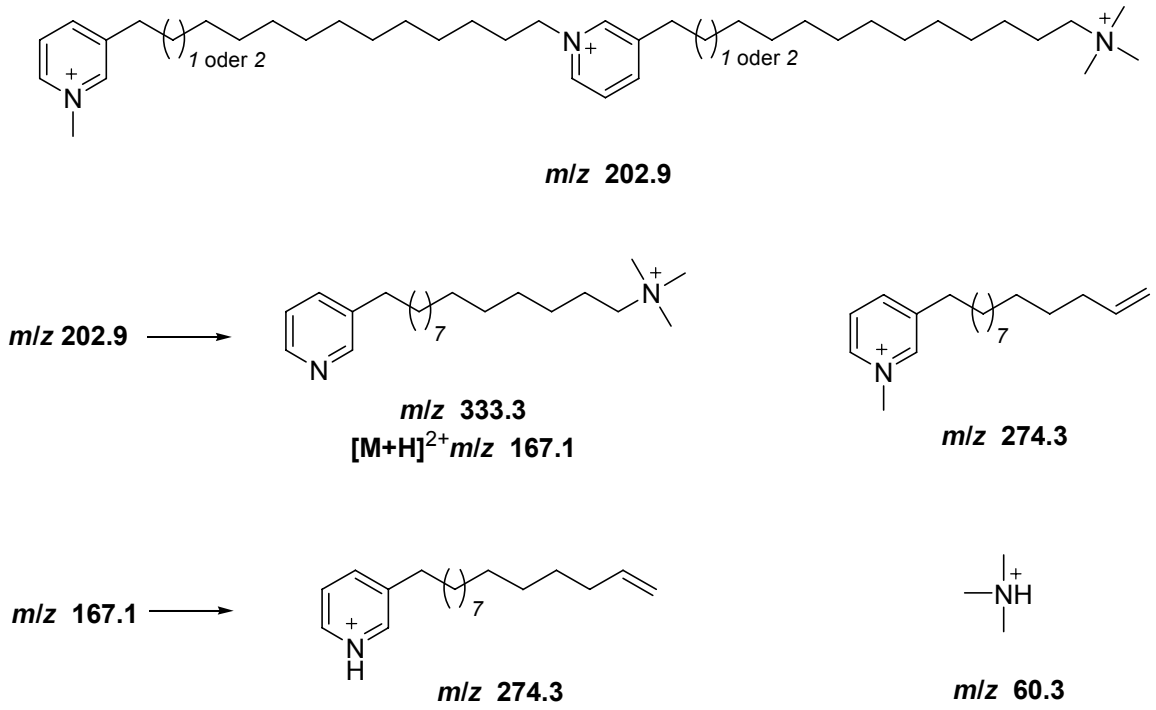


Abb. 58: Hauptfragmentierungsmuster des nach Umsetzung von X4 mit MeI erhaltenen Derivates mit *m/z* 202.9.

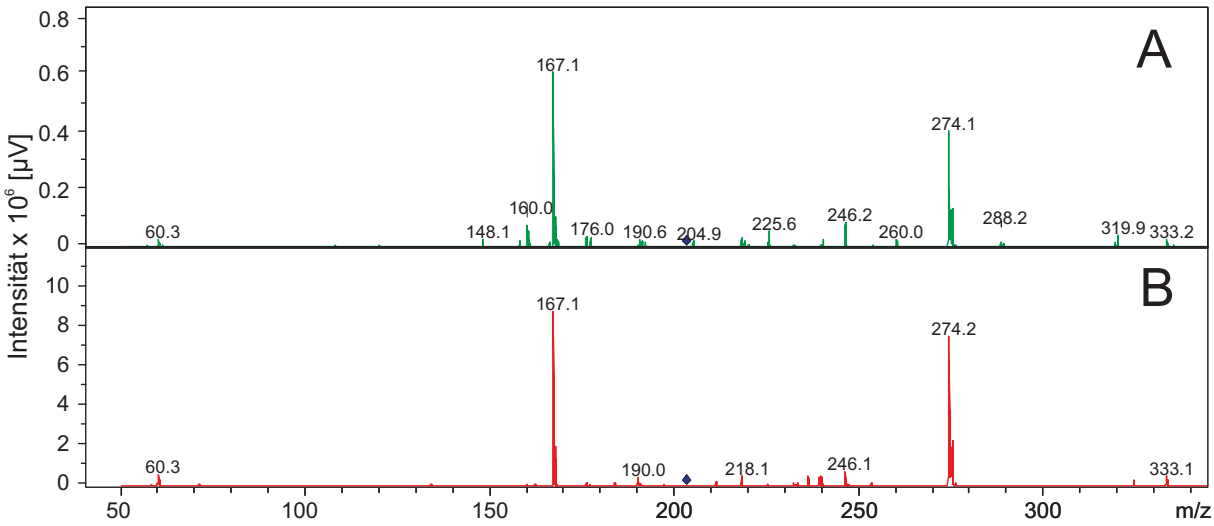


Abb. 59: Vergleich der MS^2-Spektren des Mutterions mit *m/z* 202.9 aus dem X4 Derivat (A) und dem Derivat des synthetischen Viscosalin E-Methylesters (13/14) (B).

Für X2 ergibt sich ein ähnliches Bild. Das Derivat mit *m/z* 193.5 fragmentiert in erster Linie zu *m/z* 260.2 und *m/z* 160.1, was dem Isomer entspricht, welches das ß-Alanin an der C_{13}-Kette trägt. Mit geringerer Intensität wird jedoch auch ein Fragment mit *m/z* 153.1 gebildet, das wiederum zu einem Fragment mit *m/z* 246.0 zerfällt. X2 ist also auch eine Mischung aus beiden möglichen Isomeren. Nach den Intensitäten

der Massenpeaks nach zu urteilen, scheint sowohl in X4 als auch in X2 das Isomer, welches die Aminosäure an der längeren Kette trägt, zu überwiegen.

Der Schwamm oder der die Viscosaline produzierende Organismus scheint also nicht eindeutig zwischen den Alkylketten zu differenzieren. Es wäre daher interessant zu erfahren, ob die beiden Isomere unterschiedliche biologische Eigenschaften besitzen oder ob es hierbei keinen Unterschied macht über welche Alkylketten die beiden Molekülteile verbunden sind.

3.2.3 HPLC-HRMS-Screening der Extrakte von *Haliclona viscosa* aus den Jahren 1999 bis 2003

Eine Untersuchung der Rohextrakte von *Haliclona viscosa* aus den Jahren 1999, 2000, 2001 und 2003 mittels HPLC-HRMS ermöglichte es, weitere Strukturen für die in den Extrakten vorhandenen Verbindungen vorzuschlagen. Die so gewonnenen Daten und die daraus resultierenden Strukturvorschläge sind im Folgenden tabellarisch dargestellt:

Die aus der Dissertation von C. Volk bekannten Verbindungen sind durch **fettgedruckte** Namen gekennzeichnet. Die Strukturvorschläge werden folgendermaßen beschrieben: Verbindungsart / Anzahl Methylengruppen in den Alkylketten / Anzahl der Doppelbindungen in den Alkylketten. Haliclamin C wird also durch Haliclamin/C_{20}/0 beschrieben bzw. da es sich um eine bekannte Verbindung handelt, durch **Haliclamin C**/C_{20}/0

Tabelle 2: Identifizierte 3-Alkylpyridinalkaloide aus dem Rohextrakt des Schwammes *Haliclona viscosa* Spitzbergen 1999

Retentionszeit [min]	*m*/*z*	ber. Summenformel	Δm [ppm]	Strukturvorschlag
13.8-14.0	557.4291	$C_{30}H_{56}N_2^{2+} \times C_2F_3O_2^-$	1.4	**Haliclamin C**/C_{20}/0
	443.4362	$C_{30}H_{55}N_2^+$	0.6	
	222.2224	$C_{30}H_{56}N_2^{2+}$	3.3	
14.5-14.7	569.4280	$C_{31}H_{56}N_2^{2+} \times C_2F_3O_2^-$	0.5	Haliclamin/C_{21}/1
	455.4349	$C_{31}H_{55}N_2^+$	2.4	
	228.2212	$C_{31}H_{56}N_2^{2+}$	1.9	
15.2-15.5	571.4426	$C_{31}H_{58}N_2^{2+} \times C_2F_3O_2^-$	2.3	**Haliclamin D**/C_{21}/0
	457.4503	$C_{31}H_{57}N_2^+$	2.8	
	229.2288	$C_{31}H_{58}N_2^{2+}$	2.8	
16.0-16.2	608.5125	$C_{39}H_{66}N_3O_2^+$	4.1	**Viscosalin C**/C_{26}/0
	304.7574	$C_{39}H_{67}N_3O_2^{2+}$	12.2	
	260.2344	$C_{18}H_{30}N^+$	11.2	
16.6-16.8	585.4583	$C_{32}H_{60}N_2^{2+} \times C_2F_3O_2^-$	2.2	Haliclamin/C_{22}/0
	471.4669	$C_{32}H_{59}N_2^{2+}$	0.8	
	236.2363	$C_{32}H_{60}N_2^{2+}$	4.2	
17.3-17.4	622.5271	$C_{40}H_{68}N_3O_2^+$	5.6	Viscosalin E/C_{27}/0
	311.7659	$C_{40}H_{69}N_3O_2^{2+}$	9.6	
	272.2347	$C_{19}H_{30}N^+$	9.4	3-APA/C_{14}/1
18.5-18.8	260.2353	$C_{36}H_{60}N_{22}^{2+}$	7.5	**Cyclostellettamin C**
19.3-19.4	446.8491	$C_{54}H_{90}N_3^{3+} \times C_2F_3O_2^-$	1.5	**Viscosamin**
	389.8572	$C_{54}H_{89}N_3^{2+}$	12.6	
	260.2360	$C_{54}H_{90}N_3^{3+}$	4.9	
19.8-19.9	274.2511	$C_{19}H_{32}N^+$	6.6	3-APA/C_{14}/0

Im Rohextrakt aus dem Jahr 1999 finden sich neben den Massen der bekannten Verbindungen noch fünf weitere Signale bzw. Signalgruppen, die sich neuen Verbindungen zuordnen lassen (s. Tabelle 2). Bei Retentionszeiten von 14.5-14.7 min und 16.6-16.8 min findet man jeweils eine Gruppe von drei Signalen, die sich Haliclaminen zuordnen lassen. Es handelt sich dabei um jeweils ein TFA-Addukt des Molekülpeaks, einen einfach geladenen und einen doppelt geladenen Molekülpeak. Die bei der Retentionszeit von 14.5-14.7 min gefundenen Massen sprechen für ein Haliclamin mit 21 azyklischen Methylengruppen und einer azyklischen Doppelbindung. Es könnte sich hierbei also z.B. um ein Dehydro-Haliclamin D handeln. Es

sind jedoch auch andere Kettenlängen möglich. Bei einer Retentionszeit von 16.0-16.2 min lässt sich an Hand der gefundenen Massen ein Haliclamin mit zwei gesättigten Alkylketten und einer Gesamtlänge von 22 Methylengruppen postulieren. Bei den Retentionszeiten von 15.7-15.9 min und 19.3-19.4 min finden sich die aus den *n*-BuOH-Extrakten bekannten zyklischen Monomere (s. Kapitel 3.2.2.1 und 3.2.2.2) und bei 17.3-17.4 min ein neues Viscosalin (s. Kapitel 3.2.2.3).

Tabelle 3: Identifizierte 3-Alkylpyridinalkaloide aus dem Rohextrakt des Schwammes *Haliclona viscosa* Spitzbergen 2000

Retentionszeit [min]	*m*/*z*	ber. Summenformel	Δm [ppm]	Strukturvorschlag
13.8-14.0	443.4348	$C_{30}H_{55}N_2^+$	2.7	**Haliclamin C**/C_{20}/0
	222.2218	$C_{30}H_{56}N_2^{2+}$	0.9	
15.0-15.1	457.4509	$C_{31}H_{57}N_2^+$	1.6	**Haliclamin D**/C_{21}/0
	414.4089	$C_{29}H_{52}N^+$	1.2	
	236.2370	$C_{16}H_{30}N^+$	1.2	
15.7-15.9	608.5148	$C_{39}H_{66}N_3O_2^+$	0.3	**Viscosalin C**/C_{26}/0
	519.4677	$C_{36}H_{59}N_2^+$	0.7	
	260.2355	$C_{18}H_{30}N^+$	6.7	
16.9-17.1	272.2354	$C_{19}H_{30}N^+$	6.8	3-APA/C_{14}/1
18.1-18.4	260.2359	$C_{36}H_{60}N_{22}^{2+}$	5.1	**Cyclostellettamin C**
18.7-19.0	389.8513	$C_{54}H_{89}N_3^{2+}$	2.6	**Viscosamin**
	260.2358	$C_{54}H_{90}N_3^{3+}$	5.6	
19.3-19.5	274.2511	$C_{19}H_{32}N^+$	6.8	3-APA/C_{14}/0

Bei der Analyse des Rohextrakts aus dem Jahr 2000 finden sich nur zwei bis dato unbekannte Verbindungen. Bei Retentionszeiten von 16.9-17.1 min und 19.3-19.5 min finden sich die oben erwähnten zyklischen Monomere wieder.

Tabelle 4: Identifizierte 3-Alkylpyridinalkaloide aus dem Rohextrakt des Schwammes *Haliclona viscosa* Spitzbergen 2001

Retentionszeit [min]	*m*/*z*	ber. Summenformel	Δm [ppm]	Strukturvorschlag
14.7-15.0	594.4987	$C_{38}H_{64}N_3O_2^+$	1.1	Viscosalin B/C_{25}/0
	297.7512	$C_{38}H_{65}N_3O_2^{2+}$	7.0	
	198.8400	$C_{38}H_{66}N_3O_2^{3+}$	10.4	
15.7-16.1	608.5153	$C_{39}H_{66}N_3O_2^+$	0.5	**Viscosalin C**/C_{26}/0
	304.7591	$C_{39}H_{67}N_3O_2^{2+}$	6.6	
	203.5118	$C_{39}H_{68}N_3O_2^{3+}$	9.7	
	260.2361	$C_{18}H_{30}N^+$	4.6	
16.9-17.3	622.5315	$C_{40}H_{68}N_3O_2^+$	1.4	Viscosalin E/C_{27}/0
	311.7596	$C_{40}H_{69}N_3O_2^{2+}$	30.1	
	208.1837	$C_{40}H_{70}N_3O_2^{3+}$	9.4	
	272.2359	$C_{19}H_{30}N^+$	5.0	3-APA/C_{14}/1
18.1-18.4	260.2358	$C_{36}H_{60}N_{22}^{2+}$	5.8	**Cyclostellettamin C**
18.7-19.0	446.8493	$C_{54}H_{90}N_3^{3+} \times C_2F_3O_2^-$	2.0	**Viscosamin**
	389.8530	$C_{54}H_{89}N_3^{2+}$	2.0	
	260.2358	$C_{54}H_{90}N_3^{3+}$	5.7	
19.4-19.5	274.2502	$C_{19}H_{32}N^+$	9.9	3-APA/C_{14}/0

Im Rohextrakt aus dem Jahr 2001 finden sich neben den zwei neuen zyklischen Monomeren (s. Tabelle 2) bei einer Retentionzeit von 14.7-15.0 min und 16.9-17.3 min noch die ebenfalls aus der Analyse der *n*-BuOH-Extrakte bekannten Viscosaline (s. Kapitel 3.2.2.3).

Tabelle 5: Identifizierte 3-Alkylpyridinalkaloide aus dem Rohextrakt des Schwammes *Haliclona viscosa* Spitzbergen 2003

Retentionszeit [min]	*m*/*z*	ber. Summenformel	Δm [ppm]	Strukturvorschlag
12.8-12.9	543.4123	$C_{29}H_{54}N_2^{2+} \times C_2F_3O_2^-$	0.7	Haliclamin/C_{19}/0
	429.4186	$C_{29}H_{53}N_2^+$	4.0	
	215.2141	$C_{29}H_{54}N_2^{2+}$	1.5	
13.0-13.1	555.4115	$C_{30}H_{54}N_2^{2+} \times C_2F_3O_2^-$	2.0	Haliclamin/C_{20}/1
	441.4184	$C_{30}H_{53}N_2^+$	4.4	
	221.2135	$C_{30}H_{54}N_2^{2+}$	1.2	
13.9-14.0	557.4278	$C_{30}H_{56}N_2^{2+} \times C_2F_3O_2^-$	0.9	**Haliclamin C**/C_{20}/0
	443.4345	$C_{29}H_{55}N_2^+$	3.4	
	222.2224	$C_{29}H_{54}N_2^{2+}$	3.4	
14.4	569.4272	$C_{31}H_{56}N_2^{2+} \times C_2F_3O_2^-$	2.0	Haliclamin/C_{21}/1
	455.4340	$C_{31}H_{56}N_2^+$	4.2	
	228.2213	$C_{31}H_{56}N_2^{2+}$	1.6	
14.8	581.4278	$C_{32}H_{56}N_2^{2+} \times C_2F_3O_2^-$	0.8	Haliclamin/C_{22}/2
	467.4348	$C_{32}H_{56}N_2^+$	2.5	
	234.2210	$C_{32}H_{56}N_2^{2+}$	2.7	
15.1-15.3	571.4432	$C_{31}H_{58}N_2^{2+} \times C_2F_3O_2^-$	1.4	**Haliclamin D**/C_{21}/0
	457.4502	$C_{31}H_{58}N_2^+$	3.1	
	229.2300	$C_{31}H_{58}N_2^{2+}$	2.5	
15.7	583.4438	$C_{32}H_{58}N_2^{2+} \times C_2F_3O_2^-$	0.2	Haliclamin/C_{22}/1
	469.4506	$C_{32}H_{58}N_2^+$	2.2	
	235.2289	$C_{32}H_{58}N_2^{2+}$	2.2	
16.9-17.0	585.4610	$C_{32}H_{60}N_2^{2+} \times C_2F_3O_2^-$	2.4	Haliclamin/C_{22}/0
	471.4678	$C_{32}H_{59}N_2^+$	1.2	
	236.2371	$C_{32}H_{60}N_2^{2+}$	0.8	
18.7-18.9	599.4756	$C_{33}H_{62}N_2^{2+} \times C_2F_3O_2^-$	0.6	Haliclamin/C_{23}/0
	485.4805	$C_{33}H_{61}N_2^+$	4.9	
	243.2431	$C_{33}H_{62}N_2^{2+}$	8.3	

Der Rohextrakt aus dem Jahr 2003 enthält nur noch Verbindungen aus der Gruppe der Haliclamine. Insgesamt können neun verschiedene Strukturen postuliert werden. Die Gesamtkettenlänge des azyklischen Teils beträgt hierbei 19 bis 23 Methylengruppen. Bei einer Retentionszeit von 12.8-12.9 min eluiert eine Verbindung mit vollständig gesättigten Alkylketten in einer Gesamtlänge von 19 Methylen-

gruppen. Bei 13.0-13.1 min und 13.9-14.0 min folgen Verbindungen mit einer Gesamtkettenlänge von 20, wobei die erste eine Doppelbindung beinhaltet. Es handelt sich hierbei um „Dehydro-Haliclamin C“ (s. Tabelle 2) und Haliclamin C (**2**). Analog dazu folgen zwei Verbindungen mit je 21 Methylengruppen, bei 14.4 min das auch im Extrakt aus dem Jahr 1999 enthaltene „Dehydro-Haliclamin D“ und bei 15.1-15.3 min Haliclamin D (**3**). In Abständen von ca. 1.1 min werden nacheinander drei Verbindungen mit Kettenlängen von insgesamt 22 eluiert, die zwei (14.8 min), eine (15.7 min) und keine Doppelbindung (16.9-17.0 min) enthalten. Mit einer Retentionszeit von 18.7-18.9 min wird schließlich ein Haliclamin mit vollständig gesättigten Ketten mit einer Gesamtlänge von 23 Methylengruppen eluiert.

3.2.3.1 Die neuen Haliclamine

In den untersuchten Rohextrakten wurden mittels HRMS-Messungen ingesamt sieben verschiedene bis dato unbekannte Haliclamine identifiziert. Vier dieser neuen Metaboliten enthalten eine oder mehrere Doppelbindungen, deren Position per MS^n-Experimenten ohne Derivatisierung der Reinsubstanz nicht ohne weiteres zu bestimmen ist. Die Bestimmung der Doppelbindungsposition mittels eines HMBC-NMR-Experiments ist bei Vorliegen von Reinsubstanz auch nur dann möglich, wenn sich die Doppelbindung nahe genug am Ring befindet, so dass die benachbarten Methylengruppen noch getrennte Signale geben und ihre Signale nicht alle zusammenfallen.[11]

Bei den verbleibenden drei Haliclaminen mit gesättigter Alkylkette stellt sich nun die Frage nach der Länge der einzelnen Alkylketten. Diese lässt sich mit MS^n-Messungen bzw. Fragmentierung eindeutig klären, wie die Strukturaufklärung der Haliclamine C (**2**) und D (**3**) gezeigt hat.[7, 39] Mit den im Rohextrakt enthaltenen Haliclaminen 19/0 und 22/0 wurden daher MS^n-Messungen durchgeführt. Für das Haliclamin 19/0 lassen sich vier Hauptfragmente nachweisen, und zwar *m*/*z* 427.2, *m*/*z* 425.2, *m*/*z* 218.1 und *m*/*z* 204.1. Bei Fragmentierung des Molekülpeaks mit *m*/*z* 429.2 erscheint zunächst ein Signal mit *m*/*z* 427.2, das sich als Oxidation bzw. Elimination von zwei Protonen deuten lässt. Aus *m*/*z* 427.2 gehen als Hauptpeaks ein Peak mit *m*/*z* 425.2, was eine weitere Oxidation darstellen könnte, und Peaks mit 218.1 und 204.1 hervor (s. Abb. 60). Letztere sind die Onium-Fragmentierungs-

[11] In den ^{1}H-NMR-Spektren der Haliclamine sowie der Cyclostellettamine fallen alle Methylensignale die mehr als zwei CH_2-Gruppen von den Ringen entfernt sind zu einem großen Multiplett zwischen 1.0 und 1.5 ppm zusammen (s. Experimenteller Teil)

produkte des analogen Cyclostellettamins mit Kettenlängen von neun und zehn Methylengruppen. Diese rearomatisierten Fragmente wurden auch bei der Analyse der Fragmentierung von Haliclamin C und D beobachtet (s. Kapitel 3.2.1.1) Die Kettenlängen betragen demnach im Haliclamin 19/0 also neun und zehn Methylengruppen.

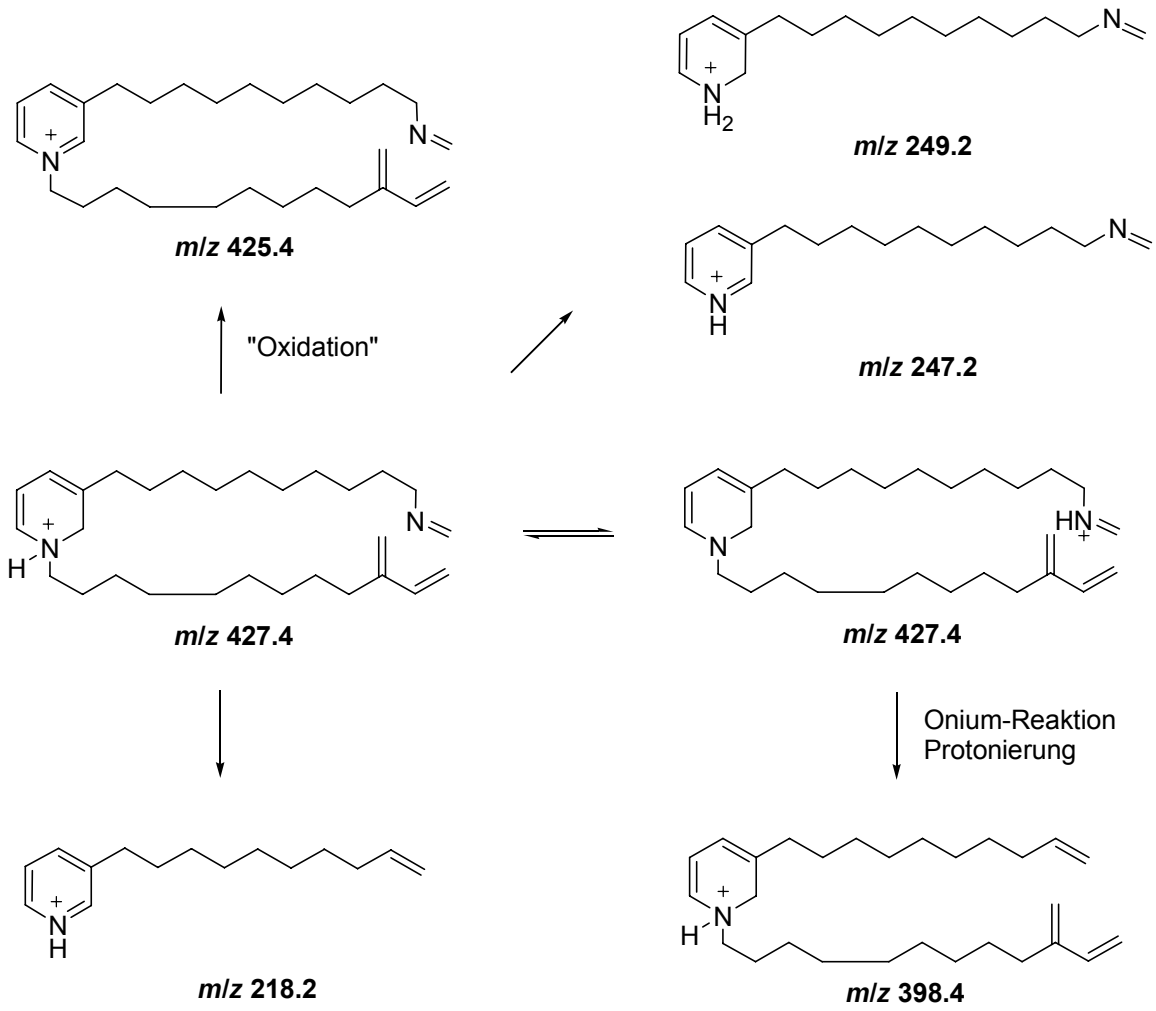


Abb. 60: Fragmentierung von Haliclamin 19/0. Die monozyklischen Fragmente sind nur für den zehn Methylengruppen tragenden Teil gezeigt.

Neben den Hauptfragmenten werden in geringer Intensität auch noch Fragmente beobachtet, die aus einer Onium-Reaktionen eines oxidierten Retro-Diels-Alder-Fragments (*m*/*z* 427.4) hervorgehen könnten. Diese kann entweder am Ring (*m*/*z* 249.2) oder am azyklischen Imin erfolgen (*m*/*z* 398.4, s. Abb. 60). Zu diesen Fragmenten werden auch die entsprechend vollständig rearomatisierten Signale beobachtet.

Für das Haliclamin 22/0 werden analoge Fragmentierungsmuster beobachtet. Die Hauptfragmente sind hierbei *m*/*z* 469.2, *m*/*z* 467.2, was oxidierten Verbindungen entspricht und *m*/*z* 232.1, das Onium-Fragment eines 11/11 Cyclostellettamines. Das bedeutet, die Kettenlängen betragen jeweils elf Methylengruppen.

Zur endgültigen Bestätigung der Struktur wurden Haliclamine mit Kettenlängen von neun und zehn sowie elf und elf Methylengruppen synthetisiert. Ein Vergleich der Retentionszeiten in der RP-HPLC zeigt, dass die im Extrakt aus dem Jahr 2003 gefundenen Haliclamine und die synthetischen identisch sind (s. Abb. 61).

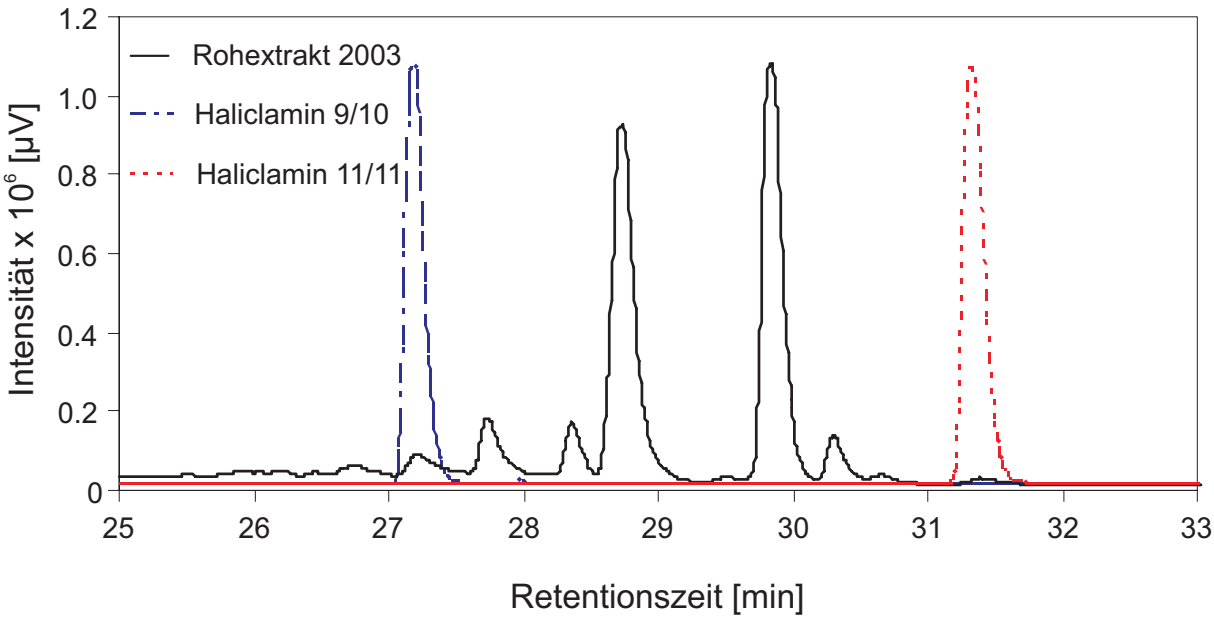


Abb. 61: Vergleich der Laufeigenschaften in der RP-HPLC von den synthetischen Haliclaminen 9/10 und 11/11 mit den Haliclaminen 19/0 und 22/0 im Rohextrakt aus 2003.

3.3 Synthese

Im Verlauf dieser Arbeit wurden die aus *Haliclona viscosa* isolierten bzw. identifizierten Verbindungen, eine Reihe von Cyclostellettaminen mit Kettenlängen von sechs bis 14 Methylengruppen und einige monomere 3-Alkylpyridine dargestellt. Die Synthese der 3-Alkylpyridinalkaloide erfolgte dabei in drei Abschnitten:

1. Synthese eines monomeren 3-Alkylpyridingrundbausteins
2. Funktionalisierung der monomeren 3-Alkylpyridine
3. Di- bzw. Oligomerisierung und Zyklisierung

Als monomere Grundbausteine wurden 3-ω-Hydroxyalkylpyridine hergestellt. Die weitere Funktionalisierung der monomeren Bausteine erfolgte daraufhin in Abhängigkeit von der für Abschnitt 3 gewählten Methode zur Oligomerisierung bzw. Zyklisierung. In der Synthese von Alkylpyridinoligomeren finden zwei Möglichkeiten zur Verknüpfung der monomeren Bausteine Anwendung. Zum einen kann der Stickstoff direkt von einem Elektrophil wie z. B. einem ω–Halogenalkylpyridin alkyliert werden, auf der anderen Seite kann man mittels der Zincke-Reaktion über ein nukleophiles Amin einen Alkylpyridinbaustein alkylieren.

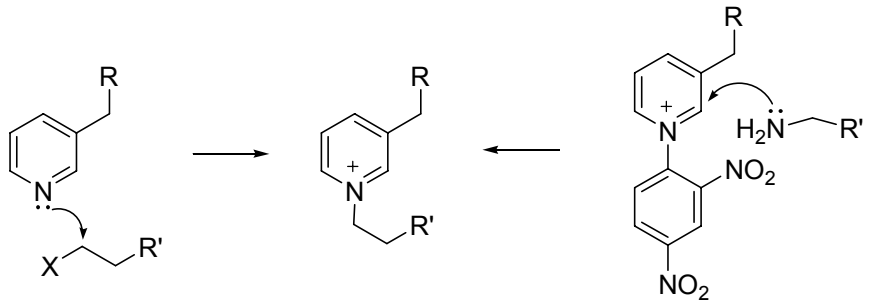


Abb. 62: Möglichkeiten zur Oligomerisierung von Alkylpyridinen.

Der Mechanismus der Zincke-Reaktion soll hier kurz dargestellt werden: Das aus Chlordinitrobenzol und dem entsprechenden Alkylpyridin hergestellte Zincke-Salz **70** wird in *ortho*-Position zum Stickstoff nukleophil angegriffen. Die Reaktivität des Pyridiniums entspricht hierbei mehr einem Iminiumkation, als einem Aromaten. Nach

Umprotonierung erfolgt die Ringöffnung. Das gebildete Pentadieniminium-Derivat **73** ist tief rot gefärbt, so dass sich die Reaktion auch anhand des Farbwechsels der Reaktionslösung verfolgen lässt. Aus diesem Grund dient die Zincke-König-Spaltung in der pharmazeutischen Analytik als qualitativer Nachweis für Amine.[70]

Im nächsten Schritt wird der Ring durch einen intramolekularen Angriff am Iminium-Kation wieder geschlossen und nach erneuter Umprotonierung rearomatisiert das System unter Abspaltung von Dinitroanilin zum Pyridiniumsalz **76** (s. Abb. 63).

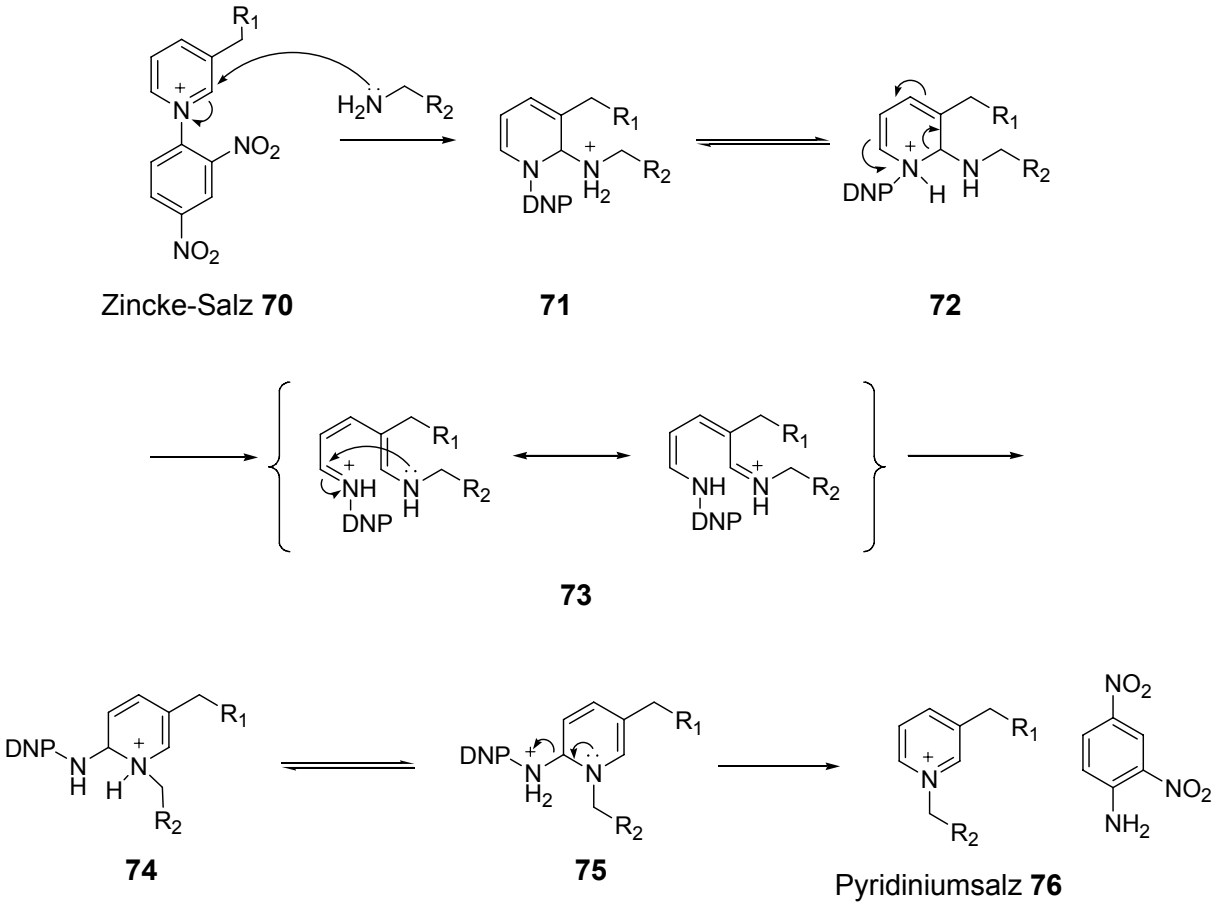
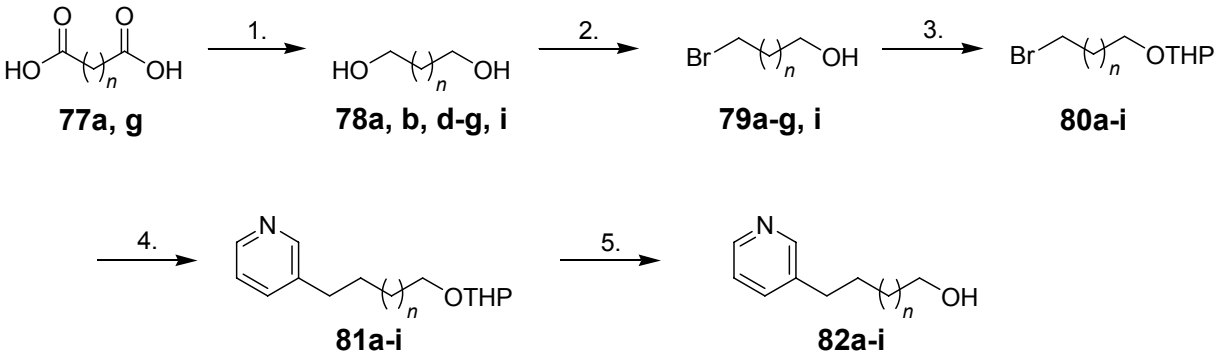


Abb. 63: Mechanismus der Zincke-Reaktion (DNP = Dinitrophenyl).[71]

Die gebildeten Pentadieniminium-Derivate sind die Stickstoff-Analoga zu den von Marazano *et al.* postulierten Pentadienal-Zwischenstufen in der Biosynthese von Manzamin (s. Abb. 25, Kapitel 2.5). Die Arbeitsgruppe von Marazano bediente sich wohl aus diesem Grund, im Gegensatz zu anderen Gruppen die Pyridiniumoligomere herstellten, als einzige dieser Variante zu ihrer Herstellung.

3.3.1 Monomersynthese

Als monomere Bausteine wurden 3-ω-Hydroxyalkylpyridine **82** hergestellt. Die Synthese beginnt je nach kommerzieller Verfügbarkeit der Ausgangsverbindungen mit dem Bromalkohol **79**, dem Diol **78** oder der Dicarbonsäure **77**.



a: *n* = 11; **b**: *n* = 10; **c**: *n* = 9; **d**: *n* = 8; **e**: *n* = 7; **f**: *n* = 6; **g**: *n* = 5; **h**: *n* = 4; **i**: *n* = 3;

Abb. 64: Synthese der ω-Hydroxyalkylpyridine **82**: 1. $BH_3 \cdot SMe_2$, THF, 0 °C→Δ, a: 83% g:100%; 2. HBr, Toluol, $-H_2O$, 60-89%; 3. DHP, PPTS, CH_2Cl_2, RT, ~90%; 4. 3-Picolin, LDA, THF, -70° C→RT, ~70%; 5. HCl, MeOH, RT, ~90%.

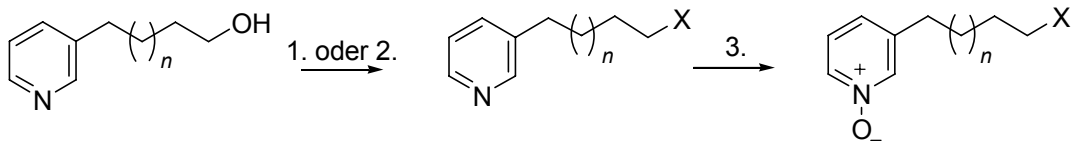
Die Dicarbonsäuren **77** ließen sich durch Umsetzen mit Boran-Dimethylsufid Komplex in guten bis sehr guten Ausbeuten zum Diol reduzieren.[72] Gegenüber der Reduktion mit $LiAlH_4$ ist vor allem das Fehlen von amorphen Aluminiumhydroxid-niederschlägen zu bemerken, die bei analogen Versuchen zu erheblichen Ausbeute-verlusten während der Aufarbeitung führten. Die Monobromierung der Diole erfolgte nach einer Vorschrift von Kang *et al.*[73] Das Rohprodukt enthielt noch etwas Edukt und doppelt bromiertes Produkt, welche aber durch Kugelrohrdestillation entfernt werden können. In der Regel konnte man das Rohprodukt jedoch direkt zum THP-Ether umsetzen. Dieser Reaktionsschritt erfolgte nach Standardmethode durch Rühren mit DHP in CH_2Cl_2 unter PPTS-Katalyse. Nach Chromatographie erhielt man die geschützten Bromalkohole **80** in Ausbeuten zwischen 50 und 85 %, ausgehend vom Diol.

Das Einführen des Pyridinrestes erfolgte durch Alkylieren mit lithiiertem 3-Picolin. Die Verwendung einer aus BuLi und Isopropylamin frisch hergestellten LDA-Lösung ist hierbei dem Benutzen einer kommerziellen LDA-Lösung vorzuziehen, da letztere, besonders nach längerer Lagerzeit zu verminderten Ausbeuten führt. Im Allgemeinen

lassen sich mit frischer LDA-Lösung 10-15% höhere Ausbeuten erzielen. Das Abspalten der THP-Schutzgruppe erfolgte durch Rühren mit HCl aq. in MeOH. Ausgehend vom geschützten Bromalkohol **80** erhielt man die 3-ω-Hydroxyalkylpyridine **82** in Ausbeuten um 60%.

3.3.2 Synthese von Cyclostellettaminen und Haliclaminen

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Cyclostellettamine wurden nach der von Baldwin *et al.* publizierten Methode hergestellt.[74] Die Dimerisierung erfolgte dabei durch direktes Alkylieren des Pyridinstickstoffs mit Halogenalkylpyridinen. Die 3-ω-Hydroxyalkylpyridine **82** wurden zunächst durch Umsetzung mit Thionylchlorid in das entsprechende ω-Chloralkylpyridin **83** überführt. Dies verlief mit Ausbeuten um 70%. Die in der Publikation von Baldwin *et al.* genannten 99% konnten in keinem Fall erreicht werden. Alternativ zur Chlorierung mit $SOCl_2$ wurde der Alkohol durch Erhitzen in wässriger HBr in das Bromid **84** überführt.[43] Dies hat den Vorteil, dass das Produkt bei Zugabe von Eiswasser ab einer Alkylkettenlänge von zehn Methylengruppen ausfällt und nach einfachem Abfiltrieren und kurzem Nachwaschen mit Eiswasser ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt werden kann.[12] Die höheren Ausbeuten (~85%) sprechen ebenfalls für diese Variante. Im nächsten Schritt wurde der Stickstoff des Halogenalkylpyridins mit *m*-CPBA zum *N*-Oxid oxidiert, was mit Ausbeuten um 95% verläuft. Dies geschieht, um eine Zyklisierung oder Polymerisation während der Dimerisierung zu vermeiden.



82 **83** X = Cl, **84** X = Br **85** X = Cl, **86** X = Br

Abb. 65: Fuktionalisierung der Monomere in der Cyclostellettaminsynthese. 1. $SOCl_2$, Dioxan, 0 °C→Δ, ~70%; 2. HBr aq., 110 °C, ~85%; 3. *m*-CPBA, CH_2Cl_2, 0 °C→RT, ~95%.

Zur Dimerisierung wurden die Halogen-*N*-oxide **85** und **86** mit den entsprechenden 3-ω-Hydroxyalkylpyridinen **82** in 2-Butanon in Gegenwart von NaI refluxiert.

[12] Das Produkt ist in den meisten Fällen elementaranalysenrein. Unter Umständen muss es für die Elementaranalyse noch umkristallisiert werden.

Hierbei kommt es zunächst zu einer Finkelstein-Substitution des Chlors bzw. Broms durch die bessere Abgangsgruppe Iod. Das iodierte Monomer dimerisiert dann mit dem Alkohol (s. Abb. 66). Die Dimere **87** erhielt man nach Säulenchromatographie an Kieselgel oder bei Kettenlängen unter neun Methylengruppen an neutralem Aluminiumoxid mit Ausbeuten zwischen 60 und 80%.

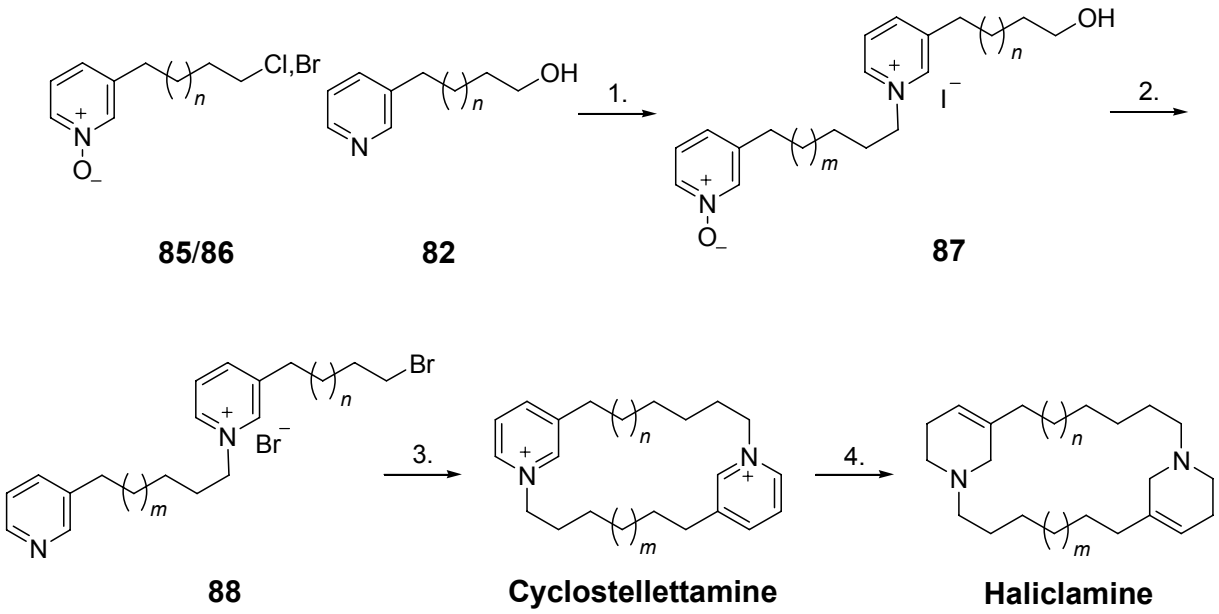


Abb. 66: Dimerisierung und Zyklisierung zu Cyclostellettaminen und anschließende Reduktion zu Haliclaminen. 1. NaI, 2-Butanon, Δ, 60-80%; 2. PBr_3, $CHCl_3$, 0 °C→Δ; 3. NaI, 2-Butanon, Δ, 50-70% (2.Schritte); 4. $NaBH_4$, CH_2Cl_2/MeOH, 20-35%.

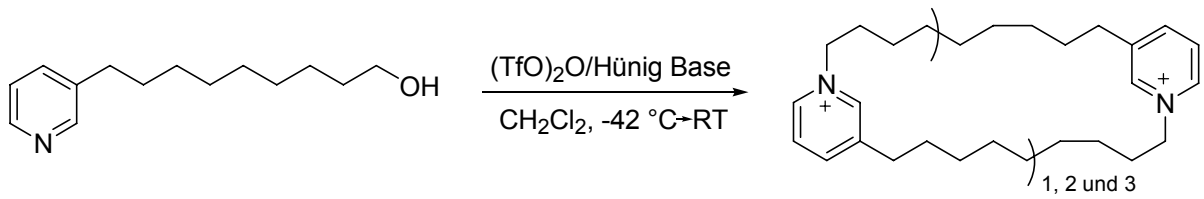
Für die Zyklisierung muss nun der Alkohol in eine gute Abgangsgruppe umgewandelt und das *N*-Oxid reduziert werden. Durch Umsetzung des *N*-Oxid-Alkohols **87** mit PBr_3 ist diese Aktivierung und Entschützung in einem Schritt möglich. Das resultierende Bromid-Dimer **88** wurde in der Regel sofort nach Neutralisation zyklisiert, da es bei längerer Lagerung zur Polymerisation neigte.

Die Zyklisierung erfolgte unter Pseudo-Hochverdünnung. Eine Lösung des Bromids wurde mittels einer Spritzenpumpe langsam zu einer refluxierenden Lösung von NaI in 2-Butanon getropft. Die Cyclostellettamine wurden so nach Refluxieren über vier Tage in Ausbeuten zwischen 50 und 70% erhalten. Bei Alkylkettenlängen über neun konnten teilweise analysenreine Proben durch Umkristallisation aus H_2O erhalten werden.

Die Haliclamine wurden durch Reduktion der entsprechenden Cyclostellettamine mit $NaBH_4$ in $MeOH/CH_2Cl_2$ erhalten. Nach präparativer HPLC betrug die Reinausbeute zwischen 20 und 35 %.

Auf die oben beschriebene Weise wurden insgesamt 15 unterschiedliche Cyclostellettamine mit Kettenlängen von sechs bis 14 Methylengruppen dargestellt. Sieben dieser Cyclostellettamine wurden zum Haliclamin reduziert.

Alternativ zu der Synthese von Baldwin wurde auch eine von Davis-Coleman *et al*. beschriebene Variante zur Synthese von 3-Alkylpyridinmakrozyklen durchgeführt.[30] 9-Hydroxynonylpyridin (**82f**) wurde hierzu in CH_2Cl_2 gelöst und bei -42 °C mit Triflourmethansulfonsäureanhydrid und Hünig Base versetzt. Danach ließ man die Reaktionsmischung langsam über Nacht auf Raumtemperatur auftauen.



82f **89, 90** und **91**

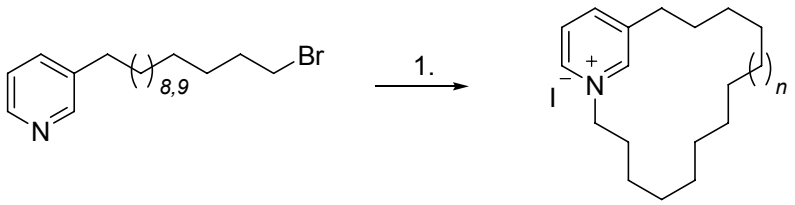
Abb. 67: Ein-Topf-Variante der Synthese von 3-Alkylpyridinmakrozyklen nach Davies-Coleman.[30]

Dem Bericht von Davis-Coleman *et al.* zufolge bildet sich eine Mischung aus Dimeren, Trimeren und Tetrameren im Verhältnis von 4:2:1 sowie höheren Oligomeren, die man mittels Chromatographie präparativ trennen kann. In dem analog ausgeführten Versuch konnte zwar nach einer Vortrennung durch Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid das zyklische Dimer isoliert und kristallisiert werden, höhere Oligomere konnten jedoch auch nach einer präparativen HPLC-Trennung nicht isoliert werden. Es ließen sich hierbei lediglich Mischungen von Di- und Trimeren mittels HRMS nachweisen. Als Methode zur Darstellung von 3-Alkylpyridinmakrozyklen in einem größeren Maßstab schied diese Methode daher aus.

3.3.3 Synthese der zyklischen Monomere 64 und 92

Die Monozyklen **64** und **92** wurden unter den in Abschnitt 3.3.2 für die Cyclostellettamine beschriebenen Bedingungen zyklisiert. Als Edukte fanden die ent-

sprechenden Bromide Verwendung. Die Monozyklen (**92**) und (**64**) wurden so mit Ausbeuten von 60% bzw. 53% erhalten.



84a,b **64** *n* = 2
92 *n* = 1

Abb. 68: Synthese der Monozyklen **64** und **92**: 1. NaI, 2-Butanon, Δ, 60 und 53%.

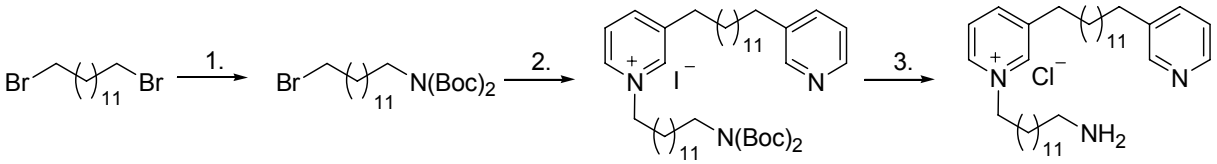
3.3.4 Synthese von Isocyclostellettamin und einem entsprechenden 3,3-verknüpften Vorläufer

Als Isocyclostellettamine werden hier, im Gegensatz zu den 1,3-verknüpften Cyclostellettaminen, die 3,3-verknüpften zyklischen 3-Alkylpyridindimere bezeichnet. Das Interesse an diesen in der Natur bis jetzt nicht gefundenen Verbindungen begründete sich zunächst in der Fragestellung nach der Verknüpfung der einzelnen Alkylpyridine in Viscosalin C (**1**) (s. Kapitel 3.2.1.3) sowie der Frage nach der fehlenden Aufspaltung der NMR-Signale in Cyclostellettaminen mit unterschiedlich langen Alkylketten (s. Kapitel 3.5.1). Des Weiteren stellte sich die Frage, ob das „Umdrehen“ eines Pyridins eine Veränderung der biologischen Aktivität verursacht.

Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte ausgehend von 3,3-verknüpften Alkylpyridindimeren **96**, welche analog zu den THP-geschützten ω-Hydroxypyridinen **81** durch Alkylierung von lithiertem 3-Picolin mit den entsprechenden Dibromalkylen in Ausbeuten von 38% (C_{13}), 58% (C_{10}) und 60% (C_{14}) erhalten wurden.

Zunächst wurde zur Klärung der Frage der Verknüpfung in Viscosalin C (**1**) ein offenes 3,3-verknüpftes Amino-Dimer **63** hergestellt, welches im Massenspektrometer mit dem, durch Abspaltung des *N*-Oxids in dem Viscosaminvorläufer (**108a**) erhaltenen, 1,3-verknüpften Dimer **62** verglichen werden sollte. Das C_{13}-Pyridindimer wurde hierzu mit Bis-Boc geschützten 13-Bromtridecylamin (**94**) monoalkyliert. Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhielt man Dimer **63** mit 45% Ausbeute über zwei

Schritte. Das geschützte Bromamin **94** wurde durch Monofunktionalisierung von 1,13-Dibromtridecan (**93**) mit Di-*tert*-butyliminodicarboxylat erhalten.[75]

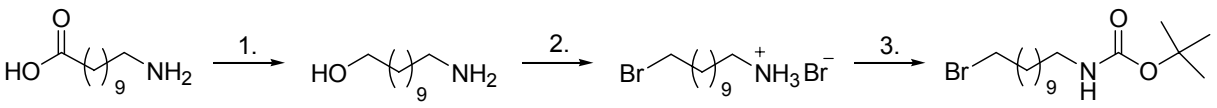


93 **94** **95** **63**

Abb. 69: Darstellung des offenen 3,3-verknüpften Dimers **63**: 1. $NH(Boc)_2$, NaH, DMF/THF, 80 °C, 73%; 2. Dimer **96c**, NaI, 2-Butanon, Δ, 49%; 3. AcCl, MeOH, 92%.

Die Synthese der Isocyclostellettamine erfolgte auf zwei unterschiedlichen Wegen. In Variante A erfolgte die abschließende Zyklisierung mittels der Zincke-Reaktion. Die Zwischenstufen sind hierbei analog zur Synthese des offenen Dimers **63**. In Variante B wird analog zur Cyclostellettaminsynthese nach Baldwin durch nukleophile Substitution an einem Halogenalkylrest zyklisiert.

In Variante A wurde die Dimere **96** zunächst mit Boc-geschütztem 11-Bromundecylamin (**105**) monoalkyliert. Als Nebenprodukt wurde hierbei auch das doppelt alkylierte Produkt gebildet, so dass das gewünschte Produkt nur mit 46% (**97b**) und 50% (**97a**) Ausbeute erhalten wurde. Am verbliebenen freien Pyridinstickstoff wurde dann mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol aryliert. Das resultierende Zincke-Salz konnte man nach Chromatographie mit Ausbeuten von 40% (11/14) und 52% (11/10) isolieren. Die Zyklisierung erfolgte durch Zutropfen des nach Abspaltung der Schutzgruppe erhaltenen Hydrochlorids **98** und Triethylamin in refluxierendes *n*-BuOH. Nach Chromatographie an Al_2O_3 erhielt man die Isocyclostellettamine mit 58% (**101b**) und 40% (**101a**) Ausbeute. Das für die erste Alkylierung verwendete Boc-geschützte Bromamin **105** ist in 3 Schritten aus Aminoundecansäure (**102**) in 74% Gesamtausbeute zugänglich.



102 **103** **104** **105**

Abb. 70: Synthese des Bromaminbausteins **105**: 1. $BH_3 \cdot SMe_2$, THF, 0 °C→Δ, 82%; 2. HBr, 110 °C, 91%; 3. Boc_2O, CH_2Cl_2/NaOH aq., US, 99%.

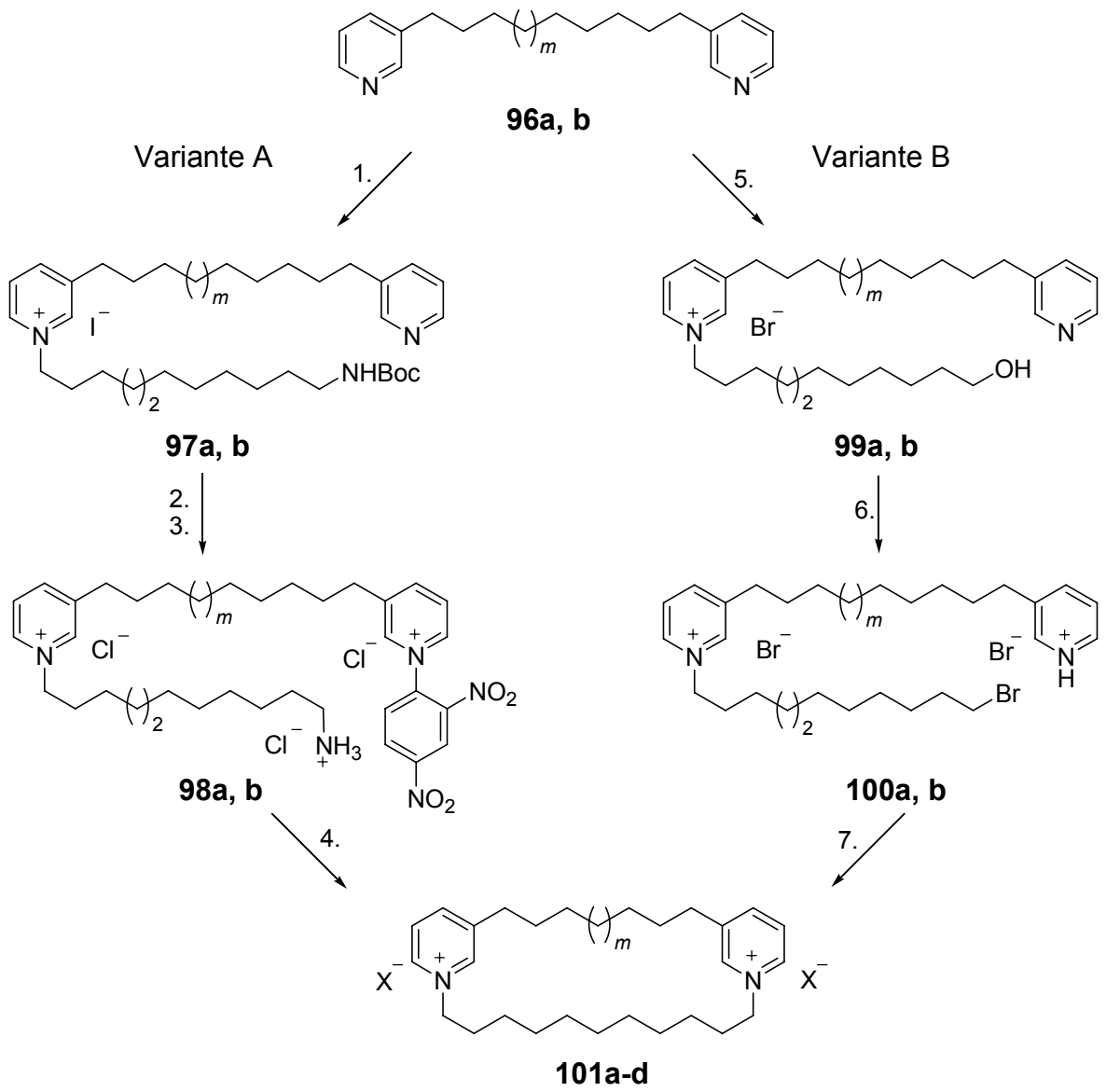


Abb. 71: Synthesewege der Isocyclostellettamine **101** (**a**: *m* = 4, X = Cl; **b**: *m* = 8, X = Cl; **c**: *m* = 4, X = I; **d**: *m* = 8, X = I): 1. **105**, NaI, 2-Butanon, ∆, 50% (**97a**), 46% (**97b**); 2. 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol, MeOH, ∆, 42% (b) und 52% (a); 3. AcCl, MeOH, 0 °C→RT; 4. Et_3N, *n*-BuOH, ∆, 58% (**101a**) und 40% (**101b**); 5. **79c**, EtOH, ∆, 40% (**99a**), 62% (**99b**); 6. PBr_3, $CHCl_3$, 0 °C→∆; 7. NaI, 2-Butanon, ∆, 49% (**101c**), 25% (**101d**).

Die Synthese nach Variante B besitzt gegenüber Variante A zwei Vorteile. Sie ist mit drei Schritten ausgehend vom Dimer einen Schritt kürzer als Variante A und der für die erste Alkylierung verwendete Bromalkohol (**79c**) ist kommerziell erhältlich. Im Falle einer anderen Kettenlänge als elf Methylengruppen wäre der entsprechende Bromalkohol in einem Schritt ausgehend vom Diol **78** (s. Kapitel 3.3.1) zugänglich.

Die erste Alkylierung erfolgte durch Refluxieren von 0.5 Äquivalenten Bromalkohol **79c** mit dem Pyridindimer in EtOH. Man erhielt 40% (**99a**) bzw. 62% (**99b**)

des gewünschten Produkts nach Chromatographie, wobei die Reaktionszeiten mit 4 h (**99a**) und 16 h (**99b**) jedoch sehr unterschiedlich waren. Durch Umsetzung mit PBr_3 wurde das Bromid **100** dargestellt, welches nach Neutralisation direkt zyklisiert wurde. Die Zyklisierung erfolgte, wie für die Cyclostellettamine beschrieben, unter Pseudo-Hochverdünnung in refluxierendem 2-Butanon. Nach chromatographischer Reinigung der Rohprodukte an Al_2O_3 erhielt man 49% (**101c**) und 25% (**101d**) der Isocyclostellettamine als Iodsalze.

3.3.5 Synthese von Viscosamin[65] und einem Analogon mit Heptylkette

In der Synthese eines Trimers ist die Methodik aus der Cyclostellettaminsynthese von Baldwin[74] und Morimoto[76, 77] nicht ohne weiteres anwendbar, da das Entfernen der Schutzgruppe und Einführen einer guten Abgangsgruppe in einem Schritt erfolgt und somit das Addieren eines dritten Monomers immer auch mit Zyklisierung bzw. Polymerisation des Dimers verbunden wäre. Alternativ dazu bot sich die Verwendung einer anderen Schutzgruppe für den Pyridin-Stickstoff, wie z.B. *para*-Methoxybenzyl[78, 79]an, die unter den Aktivierungsbedingungen stabil ist. Eine weitere Möglichkeit stellte die Verknüpfung der einzelnen Bausteine über die Zincke-Reaktion dar, wie sie von Marazano *et al*. angewandt wurde.[43]

Sowohl die, in Bezug auf das Pyridin, nukleophile als auch die elektrophile Variante zur Verknüpfung der einzelnen Bausteine erfordert getrennte Schritte zur Aktivierung und Entschützung. Da in beiden Varianten jedoch unterschiedliche Positionen geschützt werden müssen, lässt sich bei einer Kombination beider Varianten der Vorteil der Aktivierung und Entschützung in einem Schritt aus Baldwins bzw. Morimotos Synthese beibehalten. Hierzu wurde ein Dimer aus einem *N*-Oxid-Bromid **86** und einem BisBoc-Aminoalkylpyridin **106** aufgebaut. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe konnte das Dimer **107** mit dem in einem Schritt aus dem THP-geschützten Monomer **81** zugänglichen Zincke-Salz des Hydroxyalkylpyridins zum Trimer **110** umgesetzt werden. Der nächste Schritt erfolgte wieder analog zur baldwinschen Reaktionssequenz: mit PBr_3 wurde die *N*-Oxid Schutzgruppe abgespalten sowie der terminale Alkohol in ein Bromid umgewandelt (s. Abb. 72).

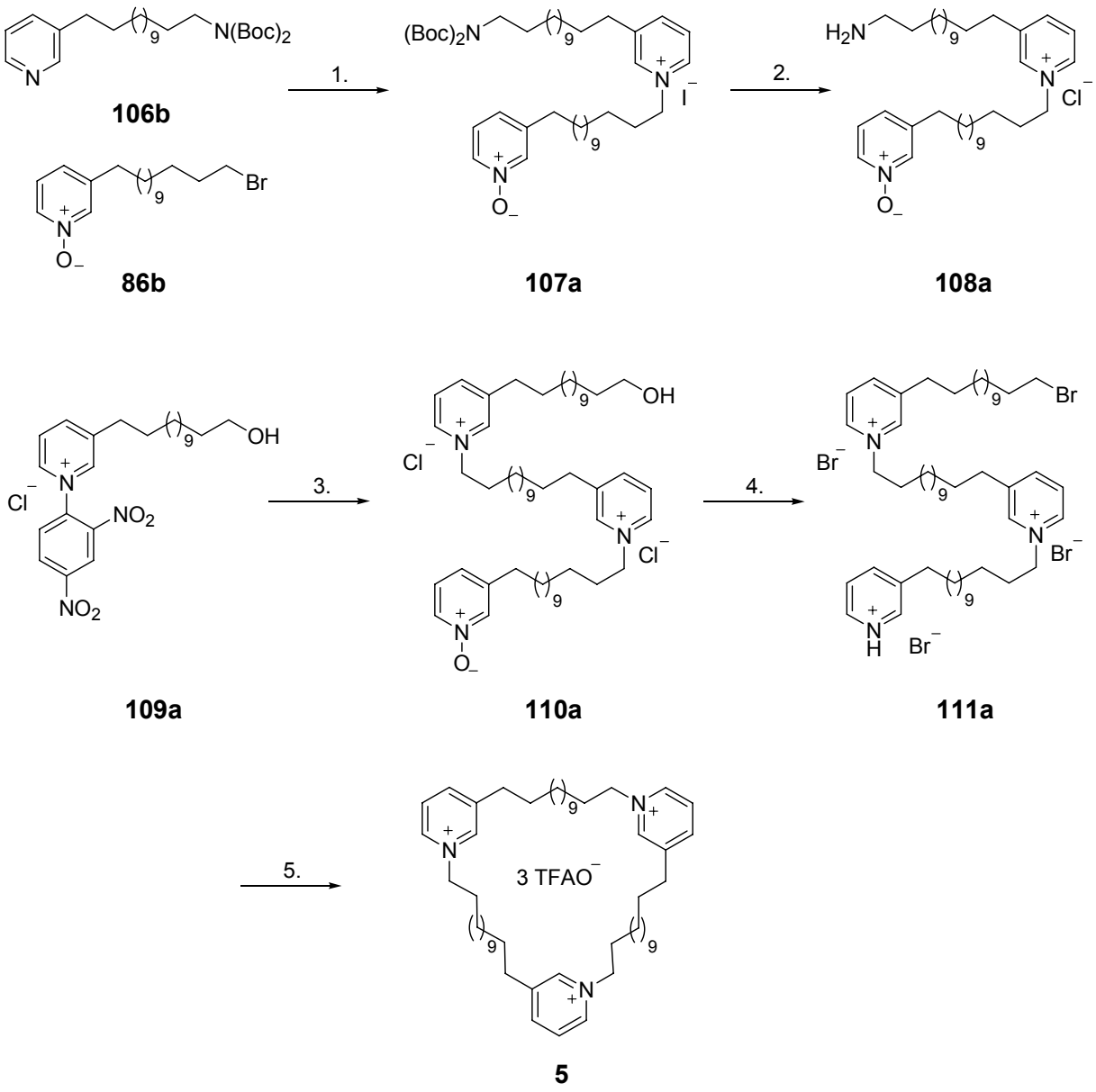


Abb. 72: Viscosamin Synthese: 1. NaI, 2-Butanon, Δ, 64%; 2. AcCl, MeOH, RT, 98%; 3. **108a**, *n*-BuOH/Toluol, Et_3N, Δ, 69%; 4. PBr_3, $CHCl_3$, 0 °C→Δ; 5. NaI, 2-Butanon, Δ, HPLC-Trennung, 36%;.

Der Ringschluss wurde durch langsames Zugeben des offenen Trimers zu einer Lösung von NaI in refluxierendem 2-Butanon erreicht. Nach HPLC erhielt man 29 bzw. 43% Viscosamin (**5**) ausgehend vom offenen Hydroxytrimer. Das entspricht einer durchschnittlichen Gesamtausbeute von 10% über neun Schritte beginnend mit dem THP-geschützten Monomer.

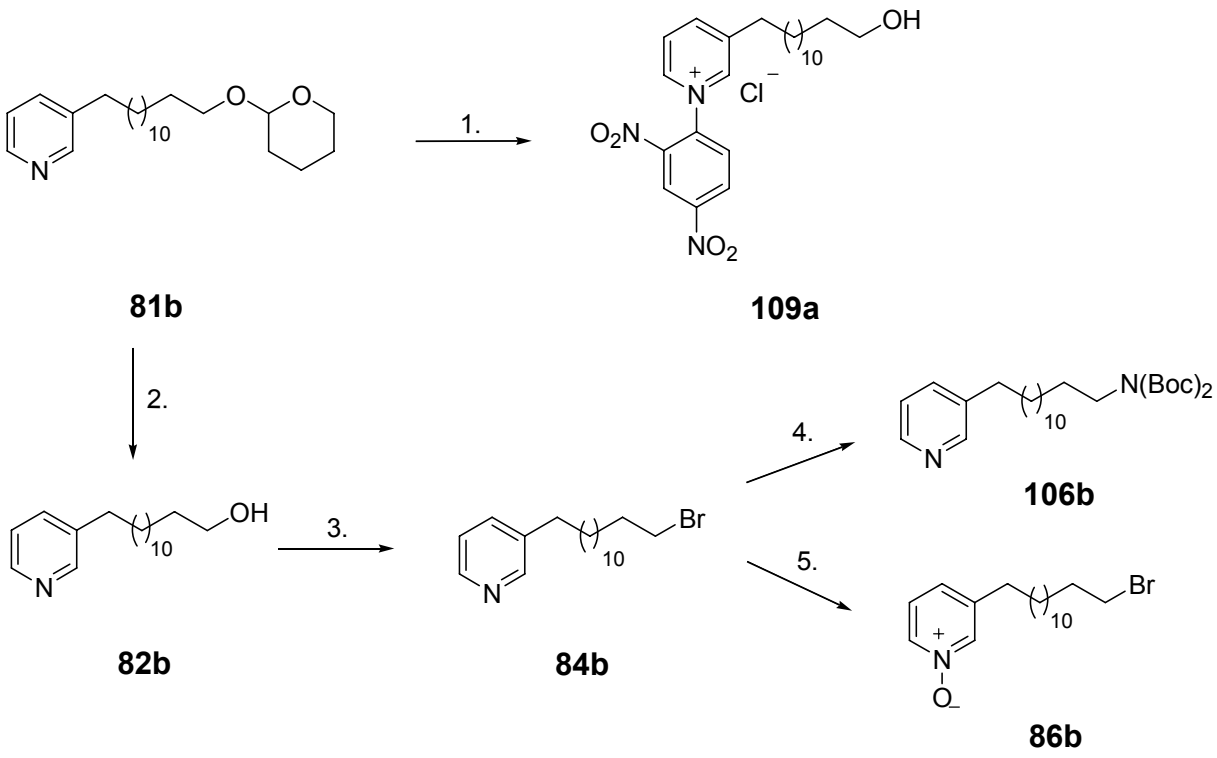


Abb. 73: Synthese der Monomere für die Viscosaminsynthese: 1. 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol, MeOH, Δ, 92%; 2. HCl aq., MeOH, RT, 80%; 3. HBr aq., 110 °C, 85%; 4. *m*-CPBA, CH_2Cl_2, 0 °C→RT, 92%; 5. NaH, $NH(Boc)_2$, THF/DMF, 80 °C, 85%;.

Die erforderlichen monomeren Bausteine wurden ausgehend von THP-geschützten 13-Hydroxytridecylpyridin (**81b**) wie in AbbildungAbb. 73 gezeigt hergestellt. Bei der Umsetzung des THP-Alkohols **81b** mit zwei Äquivalenten 1-Chor-2,4-dinitrobenzol in MeOH wurde auch die Schutzgruppe abgespalten, so dass die saure Hydrolyse des Acetals in diesem Fall entfallen konnte und der Zincke-Alkohol **109a** mit 92% Ausbeute erhalten wurde. Warum dies hier der Fall war und bei dem analogen Heptylalkohol unter gleichen Bedingungen die Schutzgruppe nur teilweise abgespalten wurde, müsste noch weiter untersucht werden. *N*-Oxid-Bromid **86b** wurde wie in Kapitel 3.3.2 beschrieben hergestellt. Das Boc-geschützte Amin **106b** konnte durch alkylieren von Di-*tert*-butylcarbonyldiimid mit Bromid **84b** mit 85% Ausbeute erhalten werden.

Die Darstellung eines zum Viscosamin analogen Trimers mit Heptylketten erfolgte nach dem obigen Schema (siehe Abb. 72 und Abb. 73). Es traten jedoch folgende Unterschiede auf:

Erstens, wie bereits erwähnt, wurde bei sonst analogen Bedingungen die THP-Schutzgruppe des Alkohols nur teilweise abgespalten, so dass das Rohprodukt der

N-Arylierung nochmals mit HCl in MeOH gerührt wurde. Danach erhielt man den entschützten Alkohol mit 89% Ausbeute.

Zweitens ist das *N*-Oxid-Bromid **86h** nicht stabil, sondern scheint zu zyklisieren, weshalb das entsprechende *N*-Oxid-Chlorid **85h** verwendet wurde, was zumindest einige Tage lang stabil ist.[13]

Drittens ist das Bromtrimer in 2-Butanon sehr schlecht löslich. Es fiel nach der Zugabe aus und man erhielt nach Beendigung der Zyklisierung einen harzartigen Rückstand, der nur in viel MeOH löslich war. Wohl aus diesem Grund konnten nach HPLC-Trennung des Rohprodukts nur 7% an Heptyl-Trimer isoliert werden.

Insgesamt ergibt sich daraus eine Ausbeute von 2% über sieben lineare Stufen ausgehend vom THP-geschützten Alkohol **81h**. Da sich die Verbindung in biologischen Tests als inaktiv erwies, wurde darauf verzichtet die Synthese zu wiederholen und zu optimieren.

3.3.6 Synthese einer Bibliothek linearer Monomere für biologische Tests

Da bisher noch keine systematischen Untersuchungen zu einem eventuell vorhandenen Zusammenhang zwischen der Länge der Alkylkette, der funktionellen Gruppe und dem Vorhandensein von Ladung mit der biologischen Aktivität von 3-Alkylpyridinalkaloiden angestellt wurden, sollte dies in Versuchen mit verschiedenen Mikroorganismen durchgeführt werden (Ergebnisse s. Kapitel 3.4). Ergänzend zu den isolierten und/oder hergestellten Dimeren und Trimeren wurde hierzu noch eine Reihe von linearen Monomeren synthetisiert. Die Kettenlänge betrug hierbei jeweils sieben, zehn oder 13 CH_2-Gruppen und als funktionelle Gruppen wurden Alkohole und Amine verwendet. Um den Einfluss von permanenter Ladung im Molekül zu evaluieren, wurden auch die entsprechenden am Pyridinstickstoff methylierten Verbindungen hergestellt.

[13] siehe NMR und MS-Spektrum im Anhang

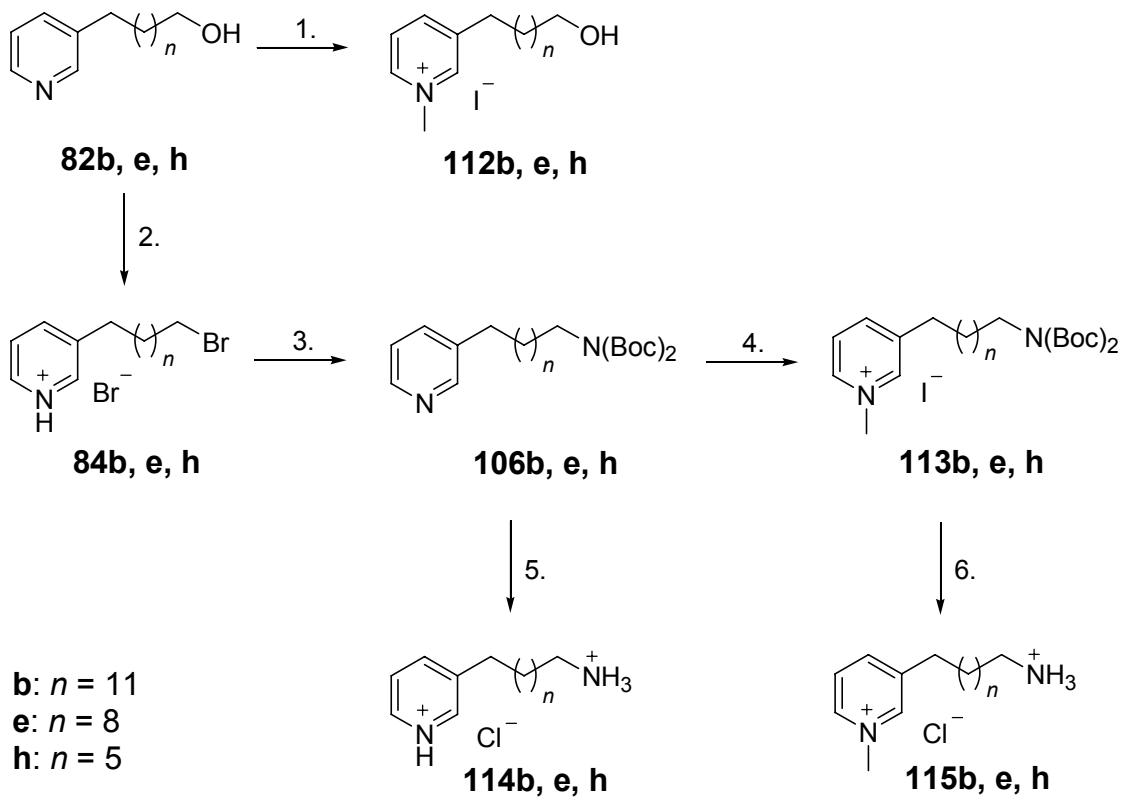


Abb. 74: Synthese der Monomerbibliothek - 1. MeI, Aceton, RT (**b**: 64%, **e**: 73%, **h**: 98%); 2. HBr aq., 110 °C (**b**: 88%, **e**: 85%, **h**: 85%); 3. NaH, $NH(Boc)_2$, THF/DMF, 80 °C (**b**: 85%, **e**: 70%, **h**: 69%); 4. MeI, Et_2O, RT (**b**: 98%, **e**: 90%, **h**: 73%); 5. AcCl, MeOH, 0 °C→RT (**b**: 97%, **e**: 82%, **h**: 97%); 6. AcCl, MeOH, 0 °C→RT (**b**: 61%, **e**: 87%, **h**: 65%).

Die Umsetzung der Alkohole zu ihren *N*-Methyl-Analoga erfolgte durch Rühren mit MeI in Aceton bzw. ohne Lösungsmittel bei flüssigem Edukt (**82f**). Man erhielt die *N*-Methylalkohole **112** mit Ausbeuten zwischen 64 und 98%. Die Synthese der Aminoverbindungen erfolge in der aus der Viscosaminsynthese (s. Kapitel 3.3.5) bekannten Weise. Die Alkohole wurden hierbei zunächst durch Erhitzen mit wässriger HBr in die entsprechenden Bromide **84** überführt und durch Umsetzung mit Di-*tert*-butyliminodicarboxylat wurde dann die Amino-Funktionalität eingeführt. Gegenüber dem von Marazano *et al*. gewählten Weg über das Azid[43] stellt diese Route eine deutliche Verkürzung der Synthese dar, da sowohl der Reduktionsschritt als auch das Einführen einer Schutzgruppe entfallen. Um den Ringstickstoff zu methylieren, wurden die geschützten Amine **106** mit MeI in Et_2O bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionszeiten betrugen hierbei bis zu zehn Tagen. Das Abspalten der Boc-Gruppen erfolgte durch Versetzen einer methanolischen Lösung der Amine mit Acetylchlorid, wobei *in situ* HCl gebildet wird. Man erhält die entschützten Amine **114** und **115** in Ausbeuten von 61-97%.

3.3.7 Viscosalin Synthese

Die Viscosaline – lineare Dimere – sollten aus den bekannten monomeren Bausteinen hergestellt werden, wobei der terminale Baustein mit der Aminosäure ß-Alanin funktionalisiert sein sollte. Die Verknüpfung der beiden Monomere (Schnitt 1) kann dabei über einen der beiden oben diskutierten (s. Abb. 62) und in den anderen Synthesen angewandten Wege erfolgen. Es stellte sich jetzt nur noch die Frage des Einführens der Aminosäure. Dies kann prinzipiell vor oder nach der Dimerisierung erfolgen. Hier wurde entschieden, die Funktionalisierung vor der Dimerisierung durchzuführen, um die Anzahl der Schritte mit geladenen Molekülen in der Reaktionssequenz zu minimieren.

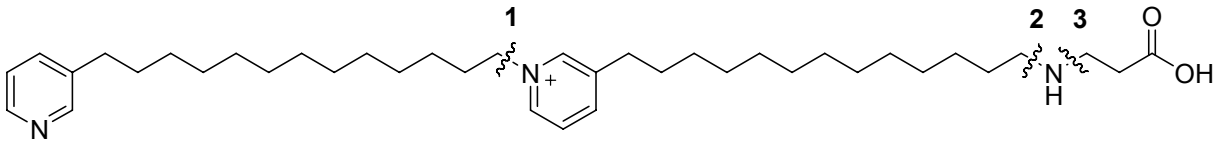


Abb. 75: Struktur von Viscosalin C (**1**) mit retrosynthetischen Schnitten

Um zu einem späteren Zeitpunkt eventuell Derivate mit anderen Aminosäuren auf demselben Weg herzustellen, wurde zunächst versucht, ß-Alanin am Stickstoff mit einem Alkylpyridin zu alkylieren (Schnitt 2). Hierzu wurden Methyl und Benzylester des ß-Alanins (**117a, b**) mit ω-Bromalkylpyridin **84b** und dem Pyridylaldehyd **116** unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt.

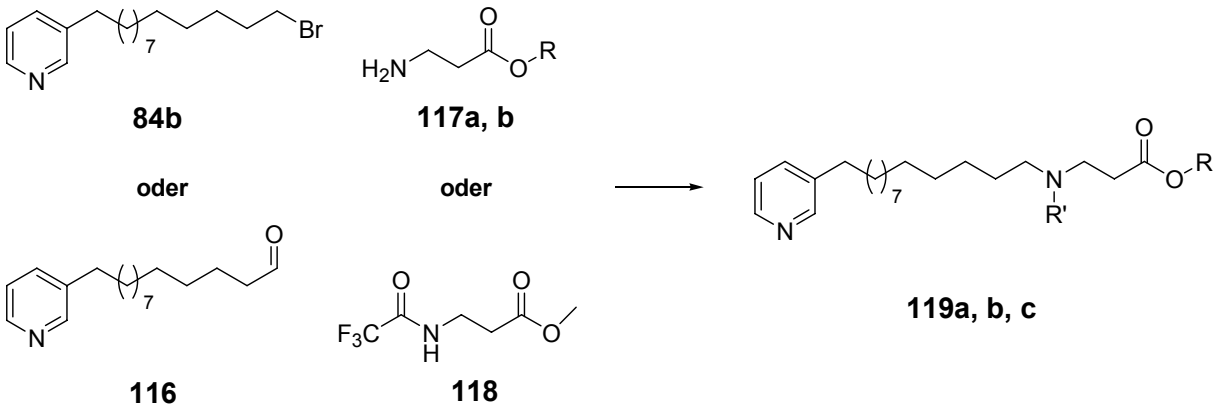
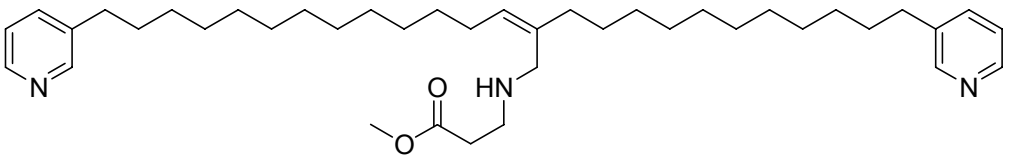


Abb. 76: Edukte für die Alkylierungsversuche von ß-Alanin (**a**: R = Me, R' = H, **b**: R = Bn, R' = H, **c**: R = Me, R' = TFA) (s. Tabelle 6).

Erste Versuche den Methyl- oder Benzylester des ß-Alanins mit Bromtridecylpyridin zu alkylieren schlugen fehl. Es wurde kein Produkt erhalten bzw. kein Umsatz beobachtet. Durch Verwendung von NaI neben der Base K_2CO_3 in einer Mischung aus CH_2Cl_2 und Acetonitril wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Mori *et al.*[80] das gewünschte Produkt mit Ausbeuten von 30-40% erhalten. Das erhaltene Rohprodukt ließ sich jedoch schlecht aufreinigen, so dass auch nach Chromatographie keine analysenreinen Produkte erhalten wurden. Der Einsatz von DMF als Lösungsmittel brachte keine nennenswerte Verbesserung der Ausbeuten. Bei der Reaktion von Methyliodid mit triflouroacetyliertem ß-Alaninmethylester in DMF erhalten Cachoux *et al.* 91% *N*-methyliertes Produkt.[81] Bei analogen Versuchen mit Bromalkylpyridin **84b** kam es jedoch zu keinem Umsatz. Die Substitution von Brom durch Iod brachte auch keine Verbesserung. Durch Zusatz von stöchiometrischen Mengen an Silberacetat bei einer Reaktionszeit von zehn Tagen konnten schließlich in einem Fall 43% Produkt nach chromatographischer Aufreinigung isoliert werden. Die Verwendung von anderen Lösungsmitteln oder Basen (s. Tabelle 6) führte bei der Reaktion von **84b** mit **118** in keinem Fall zu nennenswerten Mengen an Produkt. Auch die bei der Alkylierung von Di-*tert*-butyliminodicarbonat bewährte Methode der Deprotonierung mit NaH in einem DMF/THF-Gemisch (s. Tabelle 6, #12) brachte keinen Erfolg. Die Reduktive Aminierung von **116** erwies sich als leichte Verbesserung gegenüber der Alkylierung von **84b**. Aldehyd **116** wurde hierzu durch Swern Oxidation des Alkohols **82b** nach einer Vorschrift von Dubowchik *et al.* mit 74% Ausbeute dargestellt.[82] In den meisten Fällen konnte Produkt **119a** oder **119b** isoliert werden. Die Ausbeuten waren jedoch mit höchstens 43% nicht zufriedenstellend. Bei der Verwendung von CH_2Cl_2 als Lösungsmittel bildete sich interessanterweise die dimere Verbindung **120** (s. Abb. 77). Hier scheint also neben der Aminierungsreaktion noch eine Aldolkondensation abzulaufen.



120

Abb. 77: Bei der Verwendung von CH_2Cl_2 als Lösungsmittel bei der reduktiven Aminierung von **116** entstandenes Dimer **120**.

Tabelle 6: Versuche zur Alkylierung von ß-Ala-Estern

#	Edukte	Reagenzien	Lösungsmittel	Ausbeute
1	**84b**, **117a**	NaI, K_2CO_3	CH_2Cl_2, MeCN	35%
2		Hünig Base	Toluol	x
3		NaI, K_2CO_3	DMF	38%
4	**84b**, **117b**	K_2CO_3	CH_2Cl_2	x
5		K_2CO_3	MeCN	x
6		NaH	THF	x
7		NaH	DMF	x
8		$(Me)_2NEt$	CH_2Cl_2	x
9	**84b**, **118**	K_2CO_3	DMF	x
10		K_2CO_3	CH_2Cl_2	x
11		K_2CO_3	CH_2Cl_2, MeCN	x
12		NaH	THF/DMF	x
13		LDA	THF	x
14		K_2CO_3, AgOAc	DMF	43%
15	**116**, **117b**	$NaBH(OAc)_3$, Na_2SO_4, Et_3N*	THF	43%
16		Molsieb 3Å	MeOH	21% Me-Ester
17		1. Na_2SO_4, Et_3N* 2. H_2, Pd/C	1.CH_2Cl_2 2. EtOH	Aldolprodukt isoliert
18		1. Et_3N*, -H_2O 2. $NaBH_4$	$CHCl_3$	x
19	**113**, **117a**	Na_2SO_4, Et_3N*, $NaBH_4$	CH_2Cl_2	Aldolprodukt isoliert
20		1. Et_3N*, -H_2O 2. H_2, Pd/C	1.Toluol 2. EtOH	10%
21		$NaBH(OAc)_3$, Et_3N*	CH_2Cl_2	26%

* Der ß-Ala-Ester wurde als HCl-Salz eingesetzt und durch den Zusatz von Et_3N in die freie Base überführt.

Da die Versuche der Alkylierung von ß-Alaninestern nicht zum gewünschten Erfolg führten, wurde versucht die Aminosäure über eine Aza-Michael-Reaktion mit einem Acrylsäurederivat und einem Aminoalkylpyridin aufzubauen (Schnitt 3).

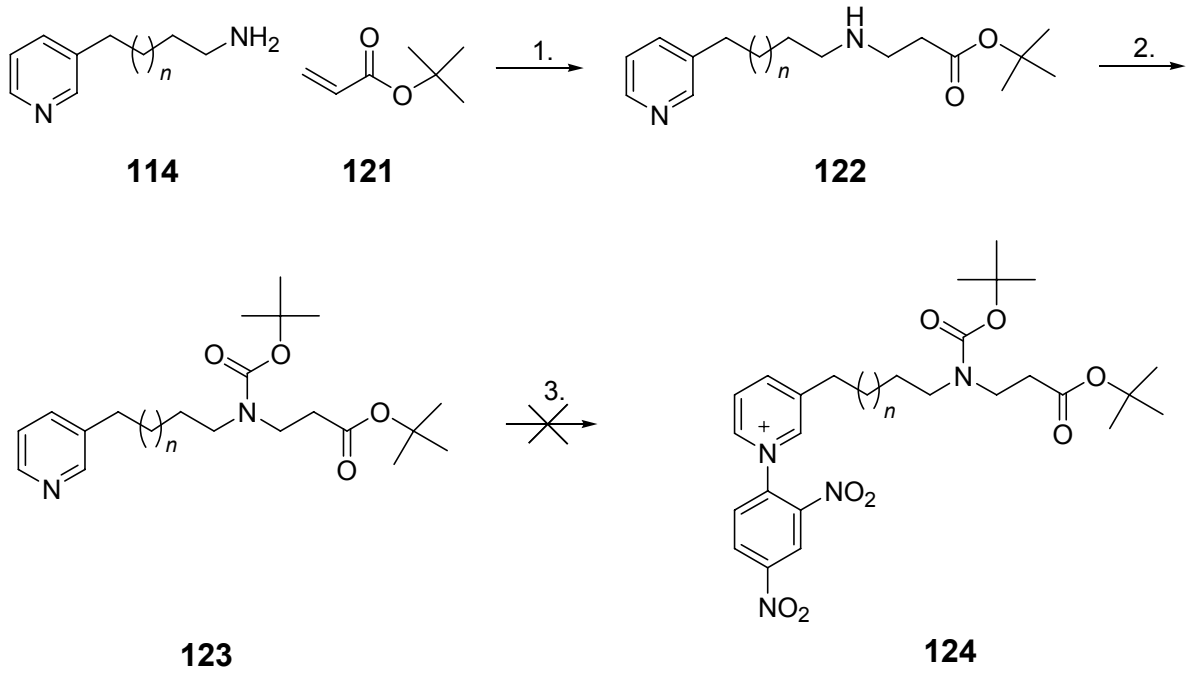


Abb. 78: Aza-Michael-Reaktion mit *tert*-Bu-Acrylat: 1. $LiClO_4$, CH_2Cl_2, RT, 70%; 2. Boc_2O, CH_2Cl_2/NaOH aq., US, 95%; 3. 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol, MeOH, Δ; Zersetzung.

Die vor der Kupplung zum Dimer einzuführende Schutzgruppe sollte möglichst unter den gleichen Bedingungen wie die Schutzgruppe für die Säurefunktion abspaltbar sein. Hier wurden daher zuerst die Boc-Schutzgruppe und ein *tert*-Bu-Ester gewählt. Die Reaktion von *tert*-Bu-Acrylat **121** mit Pyridinaminen **114** verlief mit Ausbeuten von etwa 70% und stellte somit eine deutliche Verbesserung zu den Alkylierungsversuchen des ß-Alanins dar. Durch die direkte Umsetzung des Rohproduktes mit Boc_2O konnte bei der anschließenden Chromatographie auch ein Teil des nicht umgesetzten Amins zurückgewonnen werden. Es zeigte sich jedoch, dass die Verbindung **123** bei der Umsetzung zum Zincke-Salz **124** nicht stabil war. Daher wurde die Esterfunktion durch ein Nitril ersetzt, welches sich durch saure Hydrolyse in die Säure überführen lässt. Für die Synthese der Viscosaline ergab sich damit folgendes Schema:

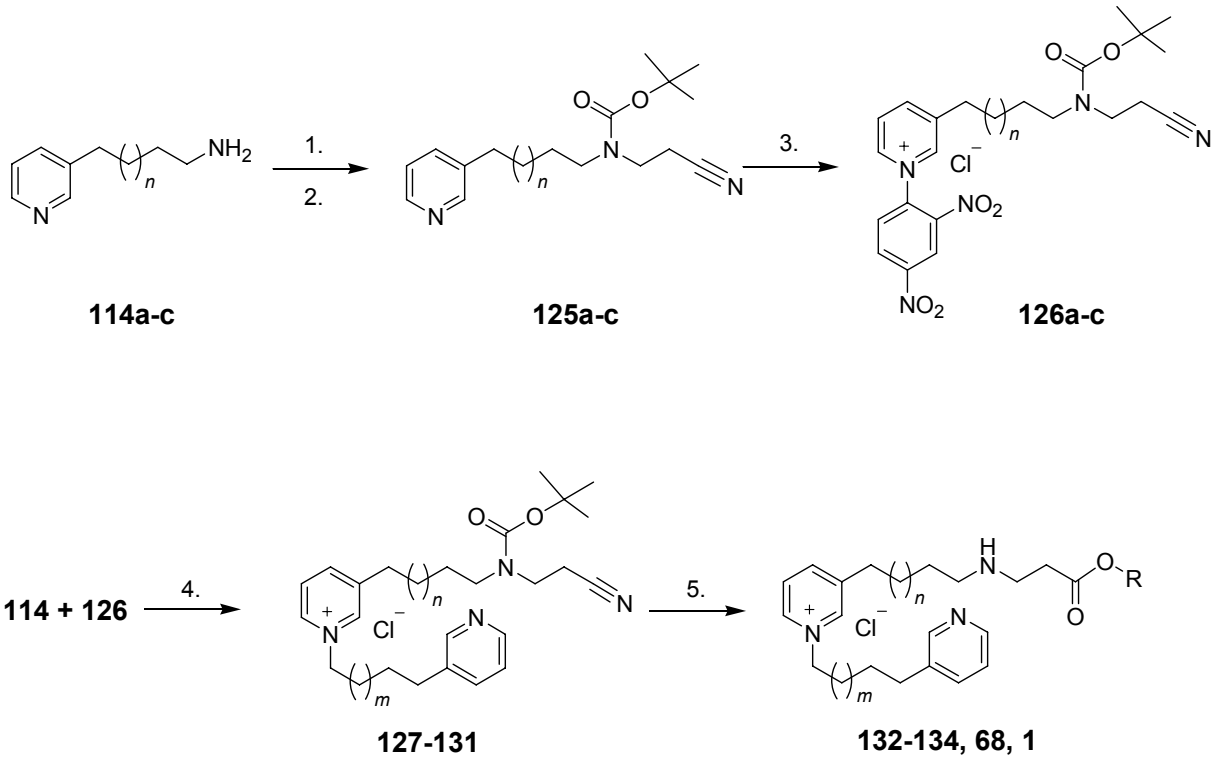


Abb. 79: Synthese der Viscosaline - 1. Acrylnitril, Hünig Base, MeOH, RT, 3 d; 2. Boc_2O, CH_2Cl_2/ges. $NaHCO_3$, US, 15 min, 65% über 2 Schritte; 3. 1-Chlor-2,4-Dinitribenzol, MeOH, Δ, 4 d, 75%; 4. Et_3N, *n*-BuOH, Δ, 40-70%; 5. 3 M HCl, Δ; **132:** *n* = 10, *m* = 9, **a**: R = Me, 75%, **b**: R = H; **133**: *n* = 9, *m* = 10, **a**: R = Me, 56% **b**: R = H; **134:** *n* = 11, *m* = 10, **a**: R = Me, 48%, **b**: R = H; **68:** *n* = 10, *m* = 11, **a**: R = Me, 66%, **b**: R = H; **1:** *n,m* = 10, R = H, 96%

Die Amine **114** wurden wie in Kapitel 3.3.6 beschrieben hergestellt. Als Methode zur Verknüpfung der beiden Molekülteile wurde die Zincke-Reaktion gewählt, da so das Zielmolekül in nur einem Schritt nach der Dimerisierung erhalten werden konnte. Leider wurden die so erhaltenen Viscosaline B und E beim Entfernen von Methanol, in dem sie beim Überführen in Eppendorfcaps zur Versendung nach Bremerhaven gelöst worden waren, verestert. In den Proben der Viscosaline befanden sich offenbar noch Spuren von Säure, was unter den Bedingungen in der verwendeten SpeedVac ausreichte, um die Verbindungen fast quantitativ zu verestern. Für die durchgeführten Messungen waren jedoch die kleinen Mengen an freier Säure, die erhalten wurden, ausreichend.

3.4 Biologische Aktivitäten und Struktur-Aktivitäts Beziehungen

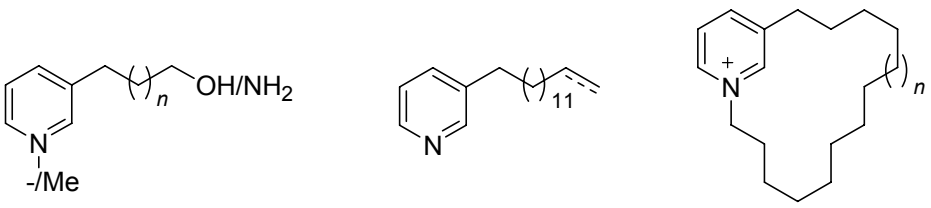
Im Verlauf dieser Arbeit wurden insgesamt 48 verschiedene 3-Alkylpyridine mit vollständig gesättigten Ketten hergestellt, und zwar 14 lineare Monomere, zwei zyklische Monomere, 16 Cyclostellettamine, zwei Isocyclostellettamine, sieben Haliclamine, zwei cyclische Trimere und fünf Viscosaline bzw. ihre Methylester. Die einzelnen Verbindungen unterscheiden sich oft nur durch die Anzahl der Methylengruppen in den Alkylketten bzw. durch die Oxidationsstufe des Pyridinringes, so dass es möglich erschien einen eventuell vorhandenen Zusammenhang zwischen diesen einfachen Strukturunterschieden und den biologischen Aktivitäten aufzuzeigen.

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) testete man zu diesem Zweck Proben von 42 der synthetisierten Verbindungen gegen eine Reihe von Mikroorganismen. Jeweils drei Gram-negative und Gram-positive Bakterien, drei Hefen, zwei Hyphenpilze sowie Maus-Fibroblasten L929 kamen hierbei zum Einsatz. Die Aktivität gegen Bakterien und Pilze wurde über die Größe der Hemmhöfe in Agar-Diffusions-Tests gemessen, während die Cytotoxizität gegenüber den Mäusezellen im MTT-Assay bestimmt wurde. Diese Tests wurden von Dr. Florenz Sasse und Frau Bettina Hinkelmann durchgeführt. In den folgenden Abschnitten werden meist nur die Aktivitäten gegenüber *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* tol C sowie den Maus-Fibroblasten L929 erwähnt, die jedoch die allgemeinen Tendenzen wiedergeben. Eine Zusammenstellung der kompletten Messergebnisse befindet sich im Anhang.

3.4.1 Generelle Aktivitäten

In den durchgeführten Tests erwiesen sich alle Verbindungen mit Kettenlängen von weniger als neun Methylengruppen als inaktiv. Die einzige Ausnahme hierbei bildet das Viscosamin mit Heptylketten, welches geringe Aktivität (Hemmhöfe 7-11 mm) gegenüber Gram-positiven Bakterien zeigt. Die getesteten Verbindungen mit längeren Alkylketten zeigten Aktivität gegen Gram-positive sowie Gram-negative Bakterien und/oder erwiesen sich als cytotoxisch für die verwendeten Zellen. Gegenüber den Hefen und den Hyphenpilzen erwiesen sich die meisten Verbindungen als inaktiv.

3.4.2 Aktivitäten der Monomere



n = 5, 8, 11 **65** / **135** **64** *n* = 2
92 *n* = 1

Abb. 80: Strukturen der getesteten monomeren Verbindungen.

In der Gruppe der linearen Monomere waren die Verbindungen mit *n* = 5 inaktiv. Die beiden getesteten rein aliphatischen Verbindungen **65** und **135** zeigten moderate antimikrobielle Aktivität gegen das Gram-positive Bakterium *Micrococcus luteus* (12 bzw. 13 mm Hemmhof). Desweiteren besitzen sie IC_{50}-Werte von 12 bzw. 13 µg/ml. Gegenüber den anderen Testorganismen erwiesen sie sich jedoch als inaktiv.

Die Monomere mit endständigen Aminen und Hydroxygruppen zeigten ab einer Kettenlänge von zehn Methylengruppen wachstumshemmende Effekte gegen Gram-positive Bakterien und *Escherichia coli* tol C. Die unmethylierten Alkohole zeigten zusätzlich als einzige Aktivität gegen die getesteten Hyphenpilze und besitzen die für ihre Kettenlänge jeweils niedrigsten IC_{50}-Werte mit 8 µg/ml (C_{10}) und 1.5 µg/ml (C_{13}). Beim Vergleich einer methylierten Verbindung mit der analogen unmethylierten steigt der IC_{50}-Wert, mit Ausnahme des C_{13}-Amins, deutlich an. Diese Beobachtungen sind von der Tendenz her im Einklang mit den für die Xestamine berichteten Werten.[20] Das starke Ansteigen der antimikrobiellen Aktivität konnte jedoch nicht in gleicher Weise beobachtet werden. Die Verbindungen mit Decylketten zeigten sogar einen gegenläufigen Effekt. Während die unmethylierten Verbindungen Aktivität gegen Gram-positive Bakterien aufweisen, sind die methylierten Analoga inaktiv. Bei den Tridecylalkoholen lässt sich dagegen ein leichter Anstieg der Aktivität gegenüber *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium phlei* und *Escherichia coli* tol C beobachten.

Das zyklische Monomer **64** weist mit 0.3 µg/ml den niedrigsten IC_{50}-Wert und die in dieser Gruppe insgesamt höchste antimikrobielle Aktivität gegen Gram-positive Bakterien sowie gegen *Escherichia coli* tol C auf. Das Tridecyl-Analogon **92** besitzt einen IC_{50}-Wert von 1.2 µg/ml und eine deutlich niedrigere antimikrobielle Aktivität.

Diese ist, mit Ausnahme des Wertes für *Staphylococcus aureus*, auch niedriger als die Aktivität des linearen Amins mit Tridecylkette.

Tabelle 7: Aktiviäten der monomeren 3-Alkylpyridine

	Decyl Pyridine				Tridecyl Pyridine				Monozyklus	
	OH/-	OH/Me	NH_2/-	NH_2/Me	OH/-	OH/Me	NH_2/-	NH_2/Me	C_{13}	C_{14}
IC_{50}	8	36	20	35	1.5	5	6	6	1.2	0.3
St. a.	<7	<7	<7	<7	7	11	8	11	16	22
Mc. l.	10	<7	16	<7	13	<7	17	13	9	13
My. p.	11	<7	26	<7	10	15	23	10	16	27
E. coli	11	<7	<7	<7	10	15	12	15	19	23

IC_{50}-Werte in µg/ml; *St. a.*: *Staphylococcus aureus*; *Mc l*: *Micrococcus luteus; My p.*: *Mycobacterium phlei*; *E. coli*: *Escherichia coli* tol C; die Werte der antimikrobiellen Aktivitäten entsprechen dem Hemmhofdurchmesser in mm

3.4.3 Vergleich Monomer-Dimer-Trimer

Ein Vergleich des zylischen C_{13}-Monomers **92** mit dem dimeren Cylostellettamin C (**4**) und dem trimeren Viscosamin (**5**) zeigt, dass die antimikrobielle Aktivität mit steigender Molekülgröße bzw. Oligomerisationsgrad absinkt.

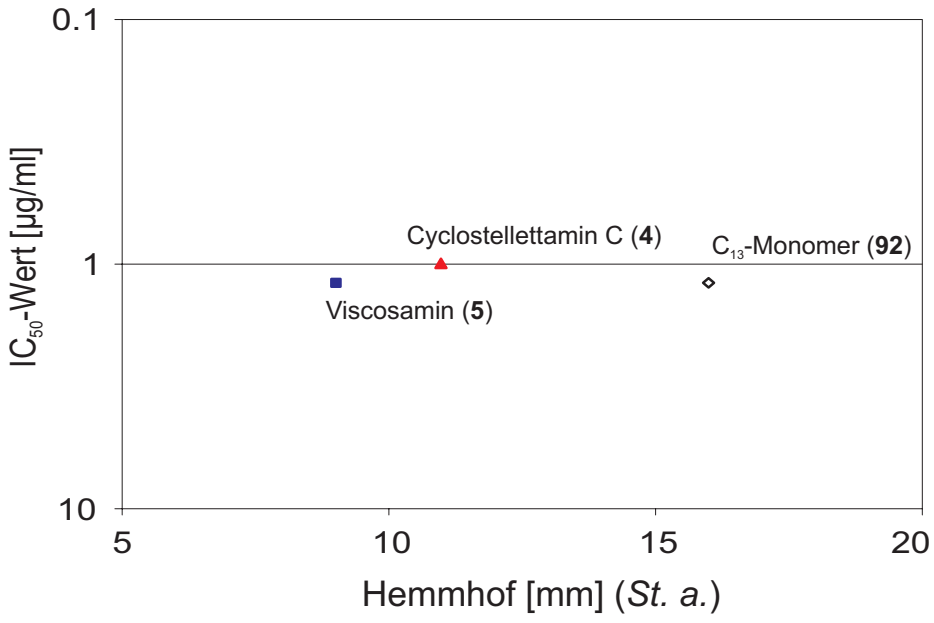
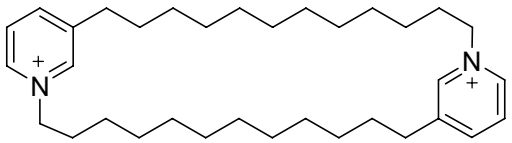
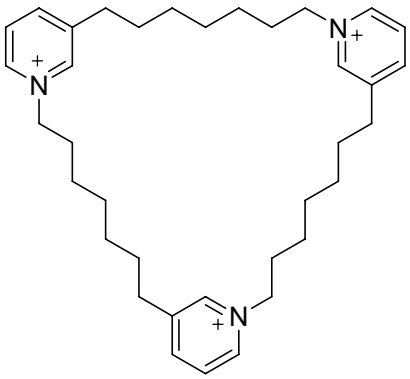


Abb. 81: Antimikrobielle und cytotoxische Aktivitäten von C_{13}-Monomer **92**, Cyclostellettamin C (**4**) und Viscosamin (**5**).

Die Cytotoxizität bleibt dabei nahezu unverändert. Der von Sepčić für die poly-APS geschlussfolgerte Anstieg der Cytotoxizität mit dem Polymerisationsgrad kann auf diesem niedrigen Niveau nicht beobachtet werden.[83] Für die antimikrobielle Aktivität scheint die Größe des Moleküls bzw. die Anzahl der vorhandenen Ladungen relevant zu sein. Der Vergleich des zyklischen C_{13}-Monomers mit dem C_{14}-Analogon (s. Tabelle 7) deutet darauf hin, dass für die Cytotoxizität das Verhältnis von Größe und Ladung bzw. die Kettenlänge eine Rolle spielt. Die Veränderung der Anzahl der Ladungen im Molekül zeigt, bei gleich bleibendem Verhältnis von Größe zu Ladung, keinen Effekt (s. Abb. 81).



Cyclostellettamin A (**41**)
E.coli tol C: 21 mm
St. a.: 20 mm
IC_{50}: 1.8 µg/ml



136
E.coli tol C: < 7 mm
St. a.: 7 mm
IC_{50}: >> 40 µg/ml

Abb. 82: Vergleich der biologischen Aktivitäten von Cyclostellettamin A (**41**) und Trimer **136** mit Heptylketten.

Der Vergleich zwei gleich großer Makrozyklen (30-Ring), eines Trimers mit Heptylketten (**136**) und des Dimers Cyclostellettamin A (**41**) bestätigt diese Tendenz. Cyclostellettamin A (**41**) zeigt hohe antimikrobielle und cytotoxische Aktivität, während das trimere **136** so gut wie inaktiv ist. Die “kurze“ Alkylkette ist anscheinend ein Ausschlusskriterium für biologische Aktivität.

3.4.4 Aktivitäten der Cyclostellettamine

Die hergestellten Cyclostellettamine unterscheiden sich nur durch die unterschiedlich langen Alkylketten. Falls ein direkter Zusammenhang zwischen der Länge der Ketten und der biologischen Aktivität besteht, sollte er sich bei einem Vergleich zeigen.

Die drei synthestisierten Cyclostellettamine mit Kettenlängen von 6/6, 6/8 und 8/8 besitzen keine biologische Aktivität, weshalb sie in Tabelle 8 auch nicht aufgeführt sind. Wie bereits bei den Monomeren und dem Trimer **136** beobachtet, gilt auch bei den Cyclostellettaminen eine bestimmte Mindestkettenlänge als Voraussetzung für biologische Aktivität. Ab einer Gesamtkettenlänge von 19 CH_2-Gruppen wird biologische Aktivität beobachtet. Hierbei lassen sich zwei Trends erkennen: erstens erreicht die antimikrobielle Aktivität bei einer Gesamtkettenlänge von 21-24 Methylengruppen ein Maximum (s. Abb. 83) und zweitens steigt die Cytotoxizität mit der Gesamtkettenlänge (s. Abb. 84).

Tabelle 8: Biologische Aktivitäten der Cyclostellettamine mit den angegebenen Kettenlängen

	9/9	9/10	9/11	10/11	11/11	10/12	10/13	10/14	11/12	11/13	11/14	12/12	13/13
E.coli	9	16	19	20	20	24	22	18	23	20	16	21	12
St. a.	<7	11	19	20	19	23	20	17	22	16	15	20	11
IC_{50}	>40	20	15	4	2	6	2	2	2	1	1.5	1.8	1

Antimikrobielle Aktivitäten entsprechen dem Durchmesser [mm] der Hemmhöfe in Agar-Diffusions Versuchen; IC_{50}-Werte sind in µg/ml angegeben

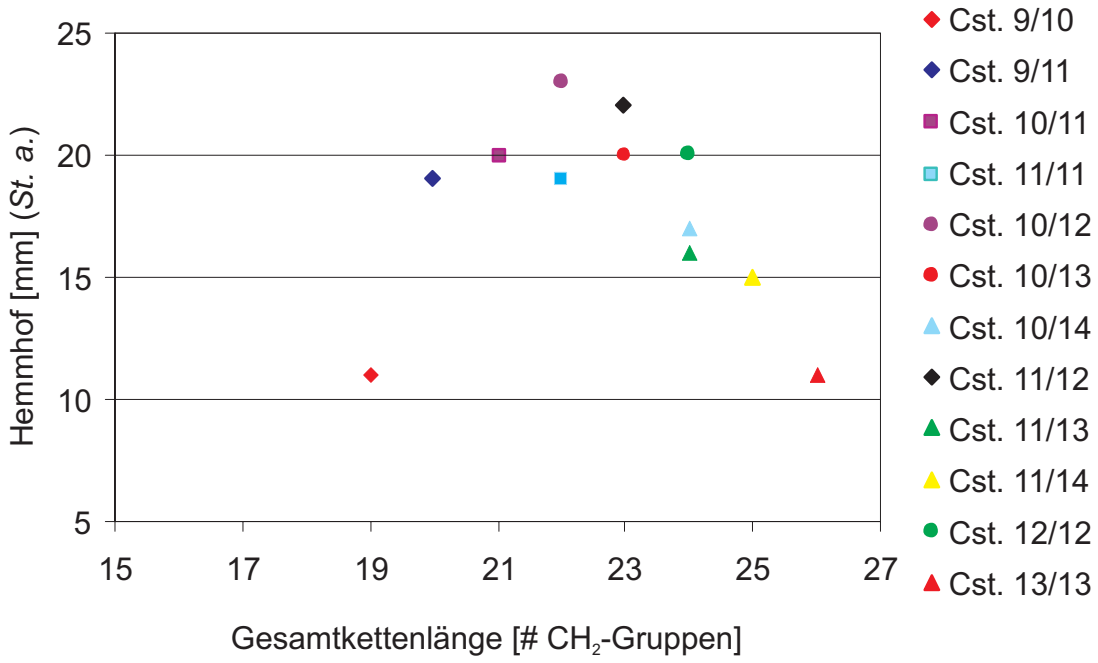


Abb. 83: Hemmhofgröße in Abhängigkeit von der Gesamtkettenlänge gegenüber *Staphylococcus aureus.*

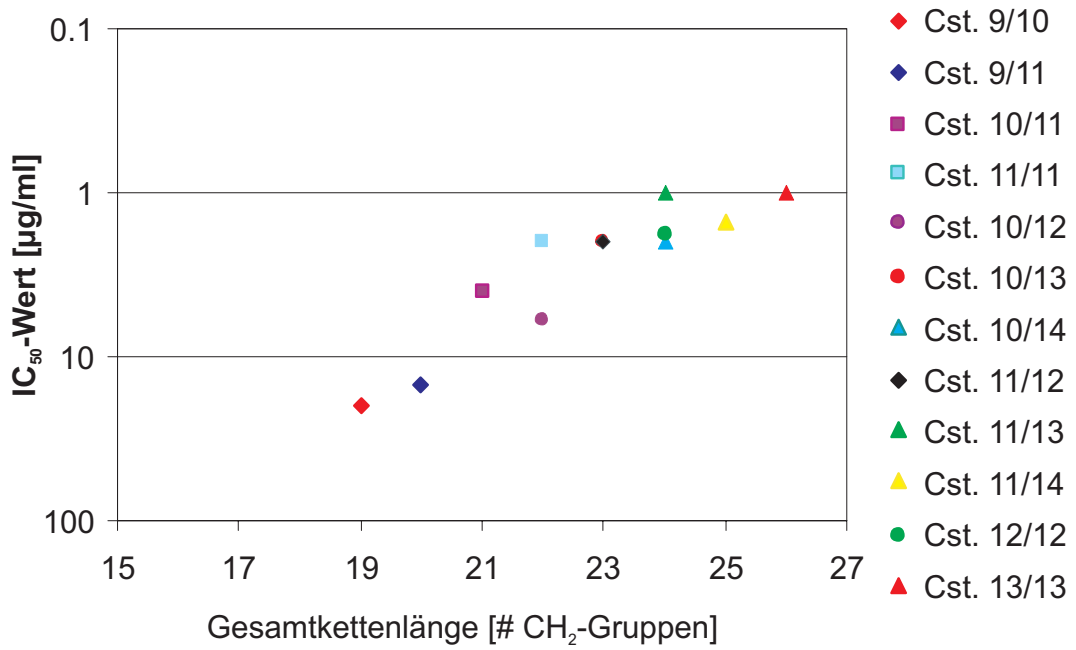


Abb. 84: Abhängigkeit der IC_{50}-Werte von der Gesamtkettenlänge.

Bei einer gegebenen Gesamtkettenlänge unterscheidet sich die antimikrobielle Aktivität teilweise deutlich. Hierbei lässt sich jedoch keine einheitliche Tendenz feststellen. Im Fall der Gesamtlänge von 22 CH_2-Gruppen ist die Verbindung mit gleichlangen Ketten (11/11) weniger aktiv als die mit unterschiedlich langen Ketten (10/12). Bei 24 Methylengruppen ist die symmetrische Verbindung deutlich aktiver als die beiden unsymmetrischen Varianten (10/14 und 11/13). Ob hierbei die Länge der einzelnen Ketten bzw. ihr Unterschied oder die Gesamtkettenlänge ausschlaggebend ist, kann man aus den vorhandenen Werten nicht ableiten. Hierzu müssten noch mehr Werte von Verbindungen mit einer gegebenen Gesamtkettenlänge vorliegen.

Bei der Variation von nur einer der beiden Alkylketten liegt bei einer Undecylkette das Maximum der antimikrobiellen Aktivität bei einer Gesamtlänge von 23. Bei kürzeren und längeren Ketten sinken die Werte wieder ab, wobei zu bemerken ist, dass sich die symmetrische Verbindung mit 22 CH_2-Gruppen mit einer niedrigeren Aktivität gegen *Staphylococcus aureus* als die Verbindung mit 21 Methyleneinheiten, entgegen dem Trend bewegt. (s. Abb. 85). Die allgemeine Tendenz für das Steigen der Cytotoxizität mit der Gesamtkettenlänge bestätigt sich mit Ausnahme der Vertauschung von 11/13 und 11/14. Hierbei wird noch einmal deutlich, dass schon das Einfügen einer einzelnen Methylengruppe eine Veränderung der biologischen Aktivitäten bewirkt.

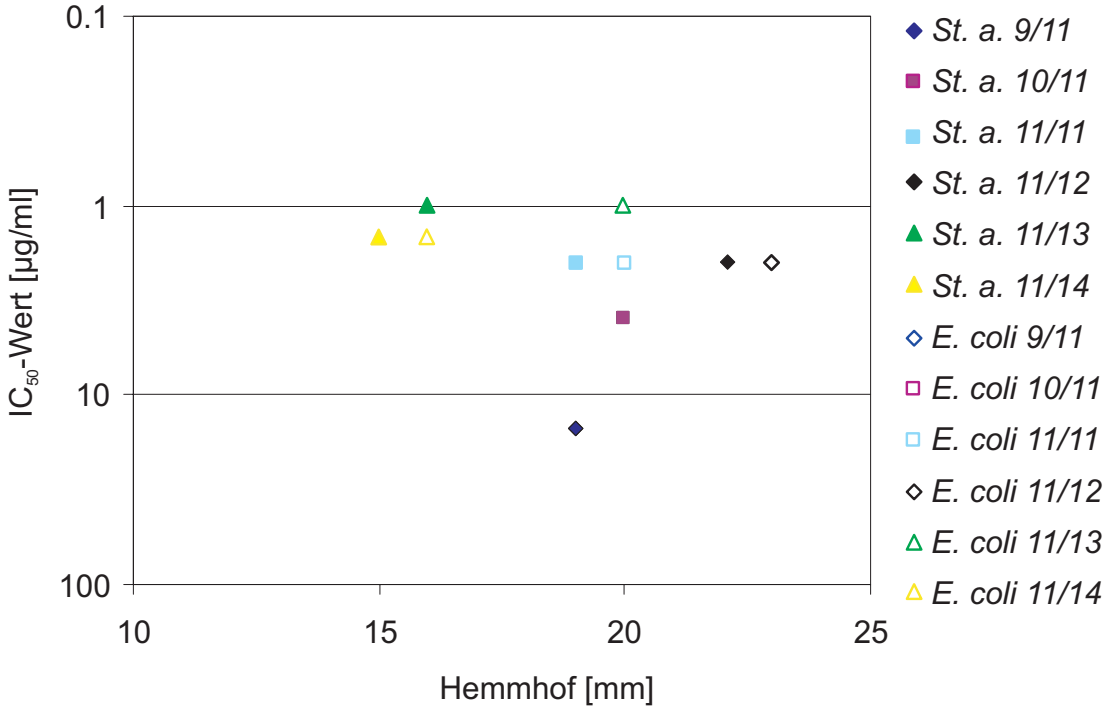
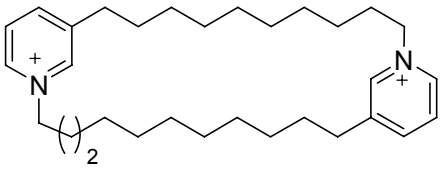


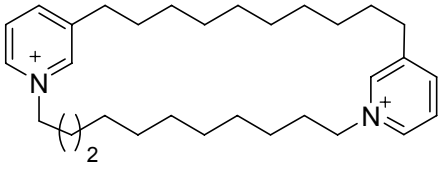
Abb. 85: Aktivitäten der Cyclostellettamine mit Undecylketten gegenüber *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* tol C (Hemmhof) und Maus-Fibroblasten (IC_{50}-Werte).

Der Vergleich der Werte für Cyclostellettamin Q (**61**) und Isocyclostellettamin Q (**101a**), welches 3,3-verknüpft ist, zeigt keine wesentlichen Unterschiede bei den biologischen Aktivitäten auf. Ob die Verbindung symmetrisch ist oder nicht scheint also in den hier durchgeführten Tests keinen Unterschied zu machen.



Cyclostellettamin Q (**61**)

E.coli tol C: 20 mm
St. a.: 20 mm
IC_{50}: 4.0 µg/ml



Isocyclostellettamin Q (**101a**)

E.coli tol C: 22 mm
St. a.: 21 mm
IC_{50}: 4.0 µg/ml

Abb. 86: Aktivitäten von 1,3- und 3,3-verknüpftem Cyclostellettamin Q (**61**/**101a**)

Falls sich eine Anwendung für die Cyclostellettamine findet und die Wirkung in diesem Fall auch unabhängig von der Verknüpfung ist, würden sich die Isocyclostellettamine als einfacher zu synthetisierende Alternative anbieten (siehe Abb. 66 und Abb. 71).

3.4.5 Vergleich von Cyclostellettaminen und Haliclaminen

Die Haliclamine sind formell eine reduzierte Form der Cyclostellettamine. Diese Form ist bei gleicher Kettenlänge deutlich weniger antimikrobiell aktiv als die entsprechenden Cyclostellettamine. Die Cytotoxizität steigt jedoch beim Übergang von einem Cyclostellettamin zu einem Haliclamin deutlich an.

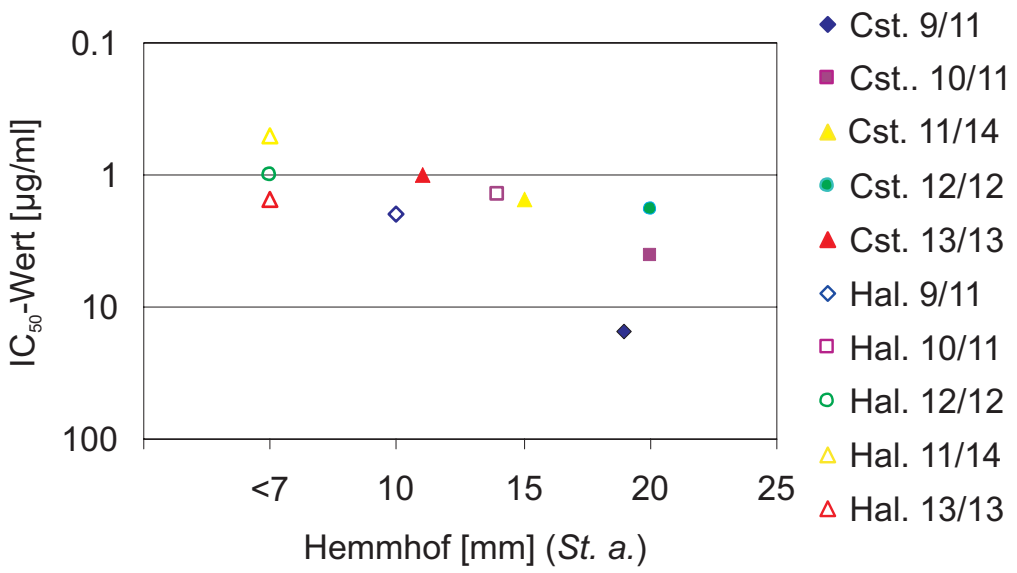


Abb. 87: Aktivität von Cyclostellettaminen und den analogen Haliclaminen gegenüber *Staphylococcus aureus* und Maus-Fibroblasten L929.

Dieses Verhalten entspricht den bei den Xestaminen[20] gemachten Beobachtungen, wonach die Cytotoxizität bei ungeladenen Verbindungen höher ist, die antimikrobielle Aktivität jedoch niedriger. Das Vorhandensein von permanenter Ladung verstärkt demnach die antimikrobielle Aktivität der Verbindungen. Beim internen Vergleich der Haliclamine lassen sich ähnliche Tendenzen beobachten wie bei den Cyclostellettaminen. Das Maximum der antimikrobiellen Aktivität liegt bei Haliclamin D (**3**), welches 21 azyklische Methylengruppen besitzt. Die Cytotoxizität nimmt mit steigender Anzahl der Methylengruppen zu. Da jedoch nur fünf verschiedene Haliclamine getestet wurden lässt sich keine abschließende Aussage treffen.

3.4.6 Zusammenfassung der Aktivitäten der getesteten Verbindungen

Die Ergebnisse der Tests mit Mikroorganismen lassen sich in folgenden Punkten zusammenfassen:

1. Lineare Verbindungen mit weniger als zehn Methylengruppen sind inaktiv.
2. Das Vorhandensein von permanenter Ladung steigert die antimikrobielle Aktivität.
3. In der Gruppe der Cyclostellettamine erreicht die antimikrobielle Aktivität bei einer Gesamtkettenlänge von 21-24 Methylengruppen ein Maximum. Die Cytotoxizität nimmt mit wachsender Gesamtkettenlänge zu.
4. Die Länge der einzelnen Alkylketten und nicht die Ringgröße sind ausschlag gebend für die biologische Aktivität.
5. Für die Cytotoxizität ist das Verhältnis von Größe zu Ladung ausschlaggebend, die Gesamtgröße hat bei gegebenem Verhältnis von Größe zu Ladung keinen Effekt.
6. Die Art der Verknüpfung 1,3 oder 3,3 hat keinen Einfluss auf die Aktivität von Cyclostellettamin Q
7. Beim Vergleich des zyklischen C_{13}-Monomers (**92**) mit Cyclostellettamin C (**4**) und Viscosamin (**5**) sinkt die antimikrobielle Aktivität mit zunehmender Größe des Moleküls.
8. Der Übergang von einem Cyclostellettamin zu dem entsprechenden Haliclamin resultiert in einer verminderten antimikrobiellen Aktivität und einer gesteigerten Cytotoxizität.

3.5 Bemerkungen zu den NMR-Spektren der dimeren Makrozyklen

3.5.1 Cyclostellettamine und Isocyclostellettamine

Ein Cyclostellettamin mit identischen Alkylketten besitzt eine C_2-Symmetrieachse. Die durch diese Symmetrieoperation ineinander überführbaren Kerne sind demnach homotop zueinander und ergeben im NMR-Spektrum nur ein einziges Signal. Bei Cyclostellettaminen mit ungleich langen Alkylketten ist dieses Symmetrieelement nicht vorhanden, und dementsprechend sollte auch keine Signalreduktion zu beobachten sein. Bei der Betrachtung der ^{1}H-NMR-Spektren der Cyclostellettamine fällt jedoch auf, dass unabhängig von den vorliegenden Kettenlängen nur der halbe Signalsatz vorliegt. Da die chemische Umgebung im Grunde identisch ist, kann es sich um zufällige Entartung der Signale handeln bzw. um mangelndes Auflösungsvermögen des Spektrometers oder die Cyclostellettamine nehmen eine symmetrische Konformation an.

In einer Kristallstruktur von Cyclostellettamin Q (**61**) (zehn und elf Methylengruppen in der Kette) sind die beiden Pyridinringe so angeordnet, dass sie durch Inversion ineinander überführt werden können. In einem Festkörper-NMR würden sie also nur den halben Signalsatz für die aromatischen Protonen zeigen.

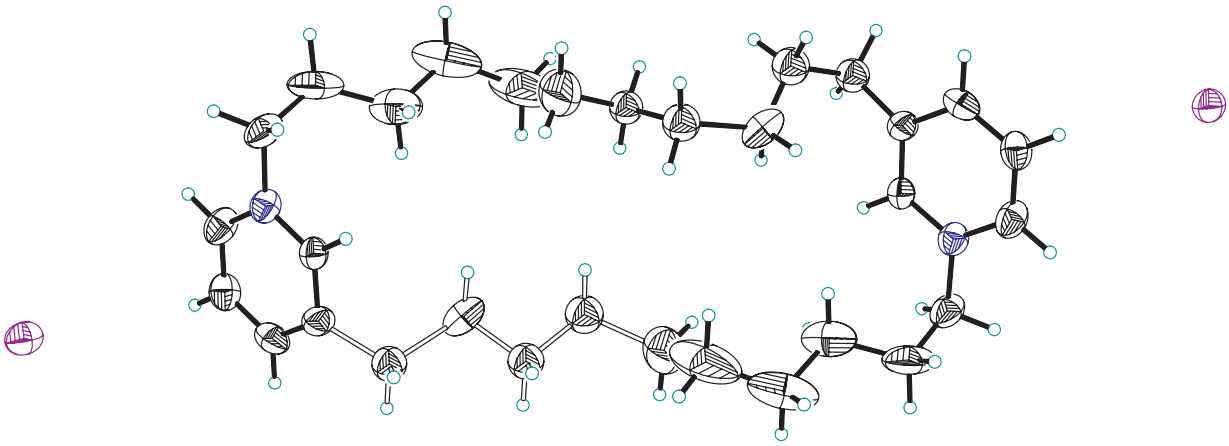


Abb. 88: Kristallstruktur von Cyclostellettamin Q (**61**).

In Lösung ist eine solche starre Anordnung jedoch unwahrscheinlich und somit keine plausible Erklärung für die Signalreduktion. Ein Vergleich der ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren von Cyclostellettamin Q (**61**) und dem symmetrischen 3,3-verknüpften Isocyclostellettamin Q (**101a**) sollte die Frage nach dem Grund für die

Signalreduktion beantworten. Die Messungen hierzu wurden an einem 600 MHz Spektrometer mit Cryoplattform am AWI in Bremerhaven durchgeführt, welches eine höhere Empfindlichkeit und ein besseres Auflösungsvermögen besitzt als die im Frankfurter NMR-Service verfügbaren 250 und 400 MHz Spektrometer. Der Vergleich der ^{1}H-Spektren zeigt sowohl für die unsymmetrische als auch für die symmetrische Verbindung jeweils nur den halben Signalsatz. Der Unterschied der Verschiebung bei dem Signal von H2 bei ca. 9 ppm ist wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Gegenionen zurückzuführen.

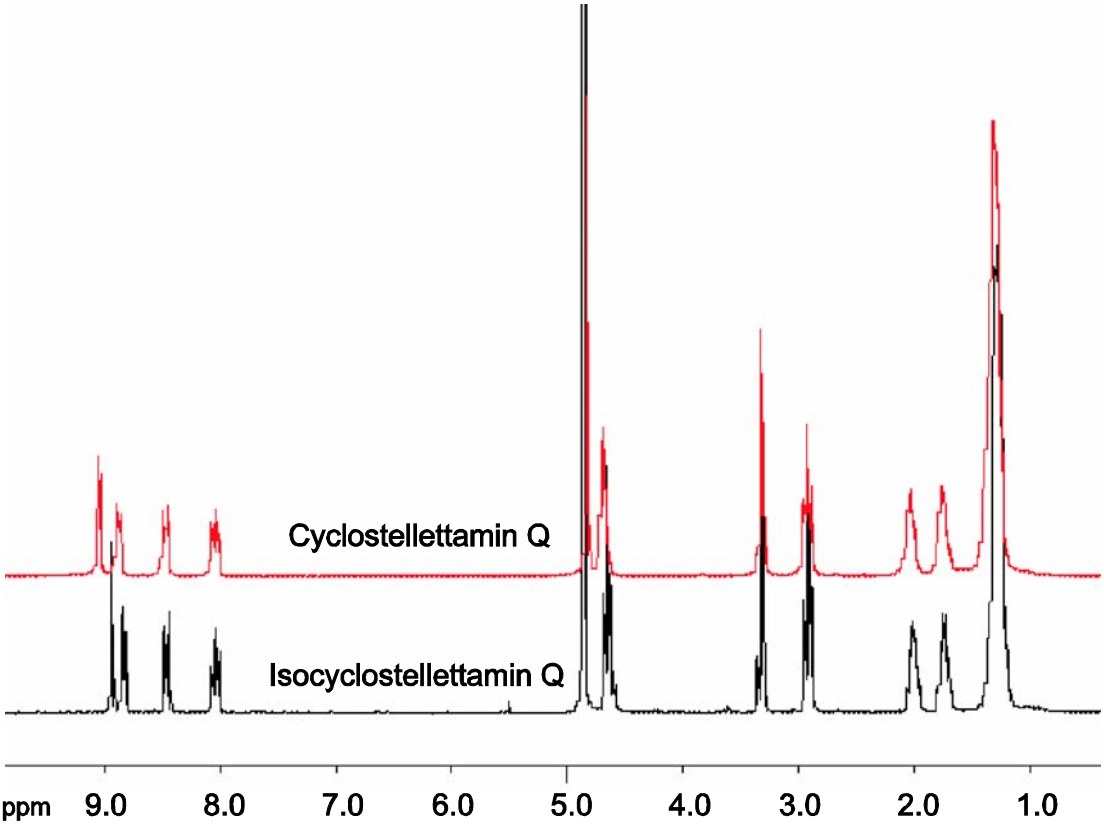


Abb. 89: ^{1}H-NMR-Spektren von Cyclostellettamin Q (rot) und Isocyclostellettamin Q (schwarz) in [d_4]MeOD.

Die ^{13}C-Spektren der beiden Verbindungen weisen jedoch deutliche Unterschiede auf. Im Spektrum des unsymmetrischen Cyclostellettamines erscheinen jeweils 2 um ca. 0.1 ppm versetzte Signale, während im Spektrum des symmetrischen Isocyclostellettamins nur ein Signal zu beobachten ist. Die Signalreduktion im ^{1}H-Spektrum des unsymmetrischen Cyclostellettamins ist also auf zufällige Entartung bzw. mangelnde Auflösung zurückzuführen. Auffallend ist das Signal von C2 bei 145.6 ppm, welches im Gegensatz zu den anderen Signalen im Spektrum des Cyclostellettamin Q nicht doppelt erscheint.

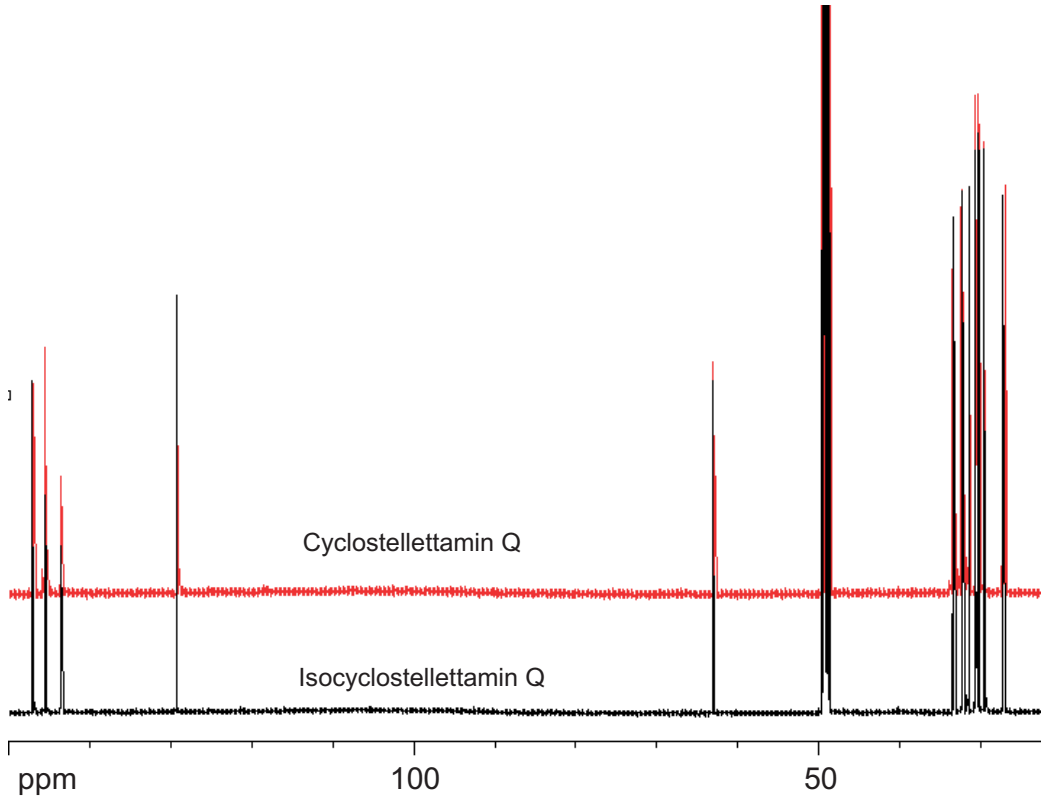


Abb. 90: ^{13}C-NMR-Spektrum von Isocyclostellettamin Q (schwarz) und Cyclostellettamin Q (rot) in [d_4]MeOD.

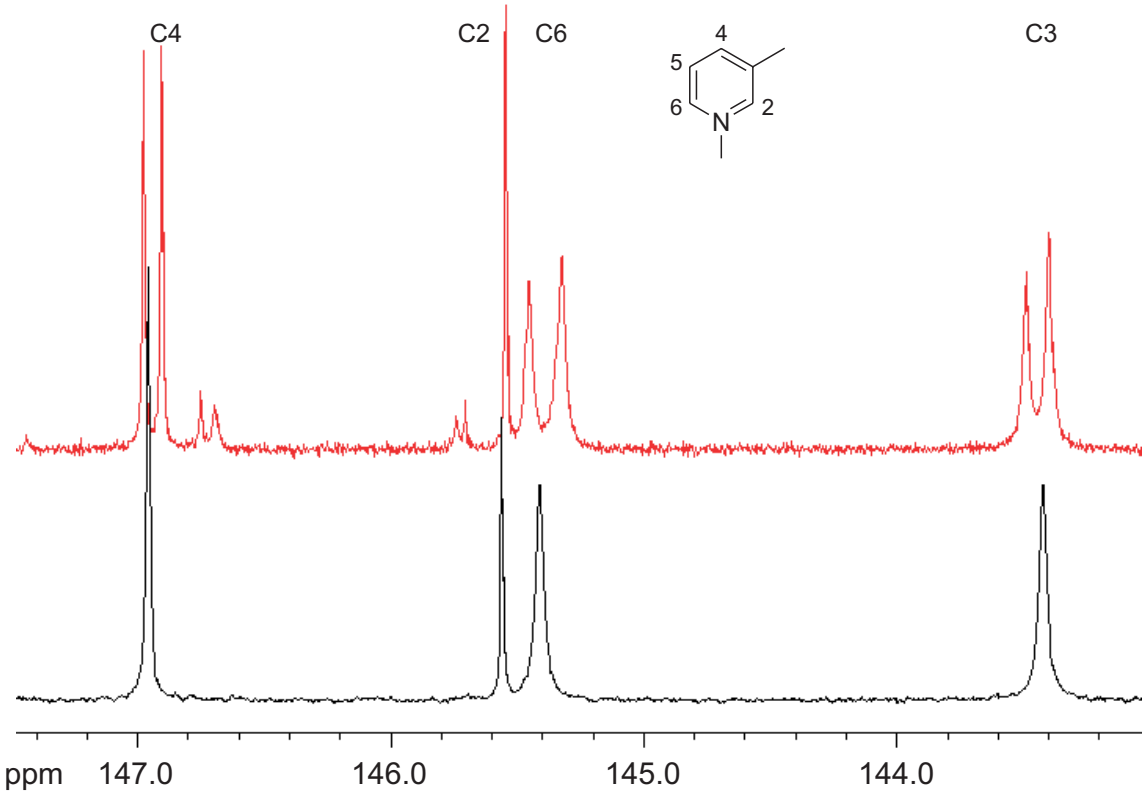


Abb. 91: Vergleich der Signale von C4, C2, C6 und C3 im Pyridinring aus Cyclostellettamin Q (rot) und Isocyclostellettamin Q (schwarz) in [d_4]MeOD.

3.5.2 Die Haliclamine

In den Spektren der Haliclamine konnte man zunächst wie bei den Cyclostellettaminen nur den halben Signalsatz beobachten. Die Signale der CH_2-Gruppen des Ringes waren zudem recht breit und es ließ sich keine Feinstruktur beobachten. Einen Erklärungsansatz für diese “unscharfen“ Signale könnte die erhöhte Flexibilität des Tetrahydropyridins gegenüber dem Pyridin bieten. Auf der einen Seite kann der Stickstoff im Ring invertieren und auf der anderen Seite sind nur zwei Kohlenstoffe durch eine Doppelbindung fixiert. Der Ring kann also verschiedene Konformationen annehmen. Geschieht dies relativ langsam im Vergleich zu der NMR-Zeitskala, so wird eine Mischung der zu den möglichen Konformationen gehörenden Signale detektiert und man erhält breite unscharfe Signale. Durch eine Messung bei niedriger Temperatur kann man versuchen, eine bestimmte Konformation einzufrieren, so dass man nur noch Signale einer Konformation erhält. Durch eine Erhöhung der Temperatur kann man versuchen, den Übergang zwischen den einzelnen Konformationen zu beschleunigen und somit ein scharfes gemischtes Signal zu erhalten.

Im Falle einer Probe von synthetischem Haliclamin C (**2**) führten jedoch weder eine Tieftemperaturmessung (-40 °C) noch Messungen bei bis zu 100 °C zu schärferen Signalen. Die Tieftemperaturmessung lieferte sogar noch unschärfere Signale bzw. nur einen Signalhaufen an Stelle der verschiedenen Signale für die dem Stickstoff und der Doppelbindung benachbarten Methylengruppen.

Bei den Hochtemperaturmessungen ließ sich ein anderes Phänomen beobachten. In den zwei Tage nach der ersten Messung gemessenen Spektren erscheinen deutlich vier Signale im Bereich zwischen 8.0 und 9.5 ppm sowie ein Signal bei 4.6 ppm. Diese Signale entsprechen von der Multiplizität und der chemischen Verschiebung her den bei Cyclostellettaminen beobachtbaren Signalen der aromatischen Protonen sowie dem Signal der zum Pyridinstickstoff benachbarten Methylengruppe (s. Abb. 92). Das Haliclamin wird hier also zum Cyclostellettamin oxidiert, wobei der Anteil an Cyclostellettamin bei höhereren Temperaturen zunimmt. Diese Oxidation bzw. Rearomatisierung lässt sich auch bei MS-Messungen beobachten (s. Kapitel 3.2.1.1), wobei sie schrittweise unter Bildung von Dihydropyridinen abläuft. Es ist bekannt, dass Dihydropyridine beim Erwärmen an der Luft zu Pyridinen und Tetrahydropyridinen disproportionieren.[84-86] In diesem Fall scheint es

sich jedoch um eine direkte Oxidation vom Tetrahydropyridin zum Pyridin zu handeln, da in den Spektren keine Signale erscheinen, die sich Dihydropyridinen zuzuordnen lassen.[14] Der Luftsauerstoff wiederum scheint eine Rolle zu spielen, da in einer Probe in DMSO unter Vakuum auch nach eineinhalb Jahren keine aromatischen Signale zu detektieren waren.

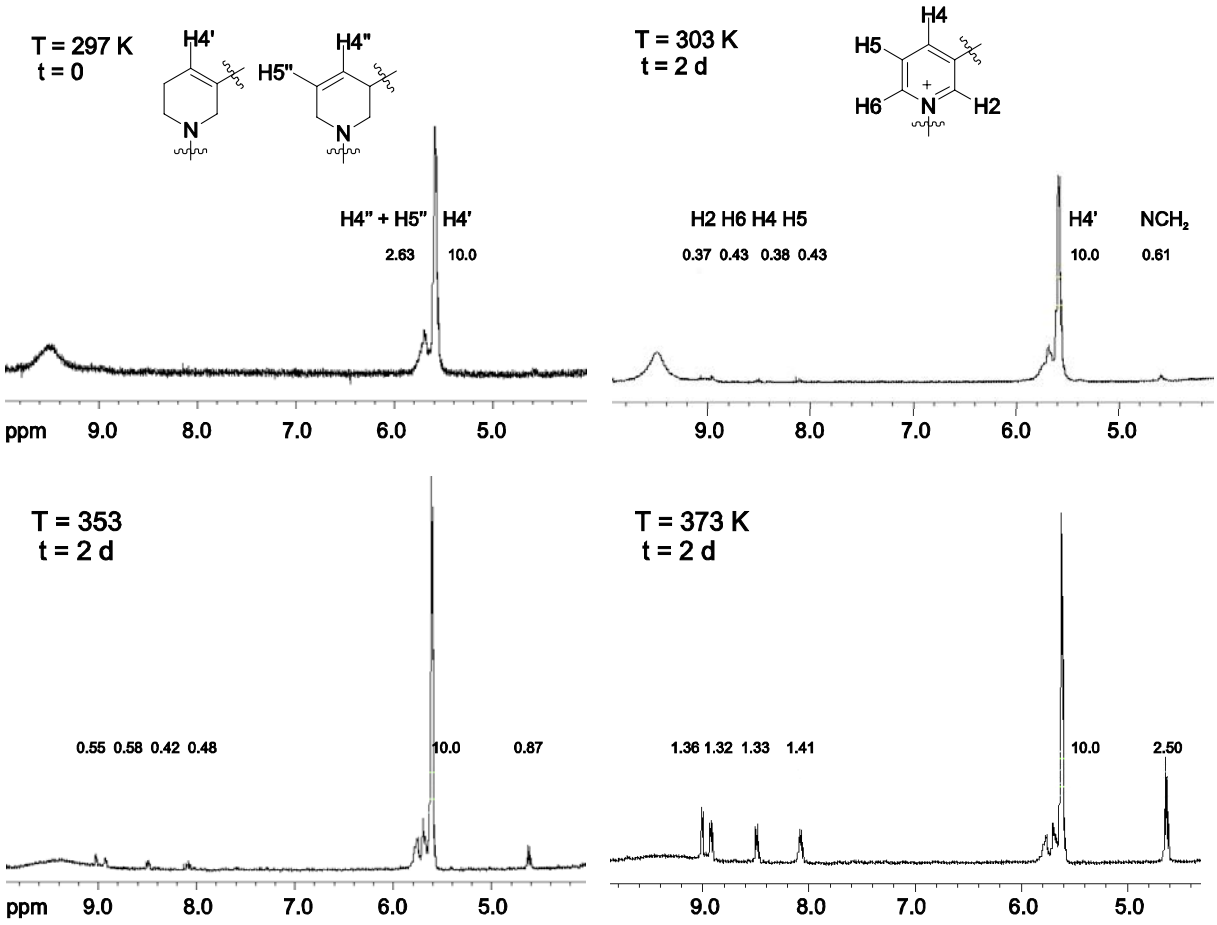


Abb. 92: Ausschnitte aus ^{1}H-NMR-Spektren von Haliclamin C (**2**) bei verschiedenen Temperaturen und zu unterschiedlichen Zeiten. Die Zahlen über den jeweiligen Signalen entsprechen den Werten der Integrale.

Durch die Variation der Messtemperatur lassen sich also keine scharfen Signale erhalten. Eine andere Möglichkeit, die Flexibilität des Ringes in den Haliclaminen zu beschränken, besteht in der Quartärnisierung des Stickstoffs, so dass dieser nicht mehr invertieren kann. In diesem Fall sind vier der fünf Kohlenstoffe des Ringes fixiert. Der einfachste Weg, dies zu erreichen, ist die Protonierung des Stickstoffes.

[14] Berechnungen nach der Inkrementmethode ergeben für H4 der beiden Isomeren des Dihydropyridins Verschiebungen von 5.95 bzw. 6.17 ppm, während für die Tetrahydropyridine Werte von 5.50 bzw. 5.72 ppm errechnet werden.

Im Fall des protonierten 1,3-methylierten Tetrahydropyridins (**137**) zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum in DMSO zwei Signale mit Integral 1, drei Signale mit Integralen von 2 und zwei Signale mit Integral 3. Die erstgenannten sind den Protonen am Stickstoff sowie denen an der Doppelbindung zuzuordnen. Die drei Signale mit Integral 2 lassen sich den Methylengruppen zuordnen und die letztgenannten stammen von den beiden Methylgruppen. Wechselt man das Lösungsmittel so verändert sich das Spektrum stark (s. Abb. 93). In den unpolareren aprotischen Lösungsmitteln $CDCl_3$ bzw. $C_2D_2Cl_4$ erscheinen anstelle der drei Signale mit Intensität 2 nun sechs Signale mit Integralen von 1.

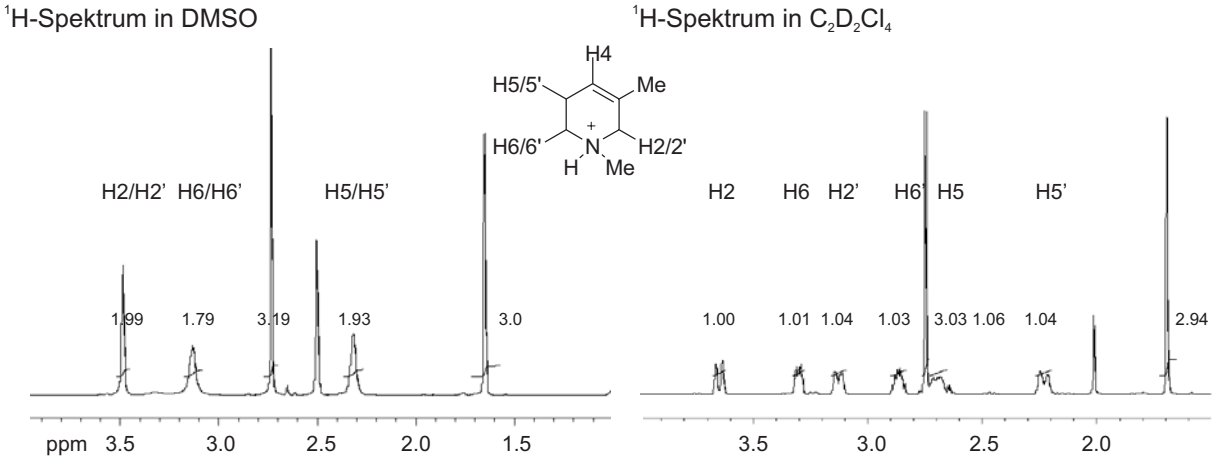


Abb. 93: Ausschnitte aus den ^{1}H-Spektren von 1,3-Dimethyltetrahydropyridin (**137**) in DMSO und $C_2D_2Cl_4$. Die Zahlen über den jeweiligen Signalen entsprechen den Werten der Integrale.

Während in DMSO der Ring noch eine gewisse Flexibilität besitzt, geht diese in $C_2D_2Cl_4$ verloren. In DMSO kommt es anscheinend noch zu einem Austausch des Protons am Stickstoff, so dass dieser teilweise unprotoniert vorliegt und der Ring invertieren kann. Man detektiert in diesem Fall ein gemitteltes Signal für die Protonen der Methylengruppen. Die Protonen sind hier also isochron.

In $C_2D_2Cl_4$ kommt es zu keinem Austausch mehr und man erhält getrennte Signale für die jetzt diastereotopen geminalen Protonen der Methylengruppen, die ca. 0.5 ppm auseinander liegen.[15] Die Voraussetzung für diastereotope Protonen in einem Molekül ist das Vorhandensein eines Chiralitätszentrums. In diesem Fall ist dies der protonierte Stickstoff. Die Kristallstruktur zeigt, dass die Methylgruppe

[15] Die Korrelation zwischen den Protonensignalen und den ^{13}C Signalen in einem HSQC-Experiment zeigt, dass es sich um geminale Protonen handelt.

äquatorial angeordnet ist, wie man es in Analogie zu einem Cyclohexenring auch erwarten würde (s. Abb. 94). Da die Protonierung unselektiv erfolgte, handelt es sich um ein Racemat und im ^{13}C-NMR Spektrum wird bei Verwendung eines achiralen Lösungsmittels nur je ein Signal für die Kohlenstoffatome der beiden Enantiomere beobachtet.

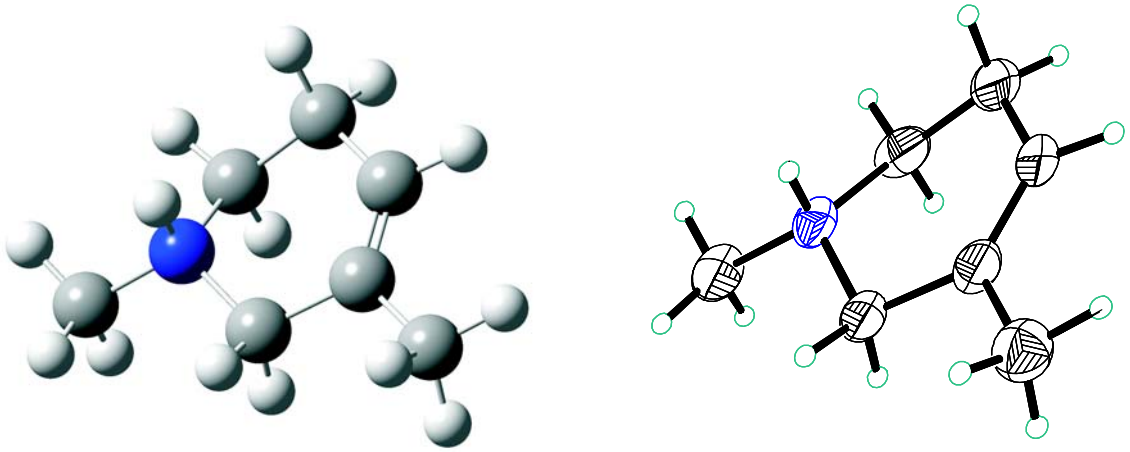


Abb. 94: Berechnete Struktur[16] (links) und mittels Röntgendiffraktometrie bestimmte Struktur (rechts) des 1,3-Dimethyltetrahydropyridins (**137**).

In den Spektren der protonierten Haliclamine beobachtet man die oben diskutierte Aufspaltung der Protonensignale sowie im Falle der unsymmetrischen Verbindungen eine Verdoppelung der ^{13}C-Signale. Neben diesen Aufspaltungen bzw. Signaldopplungen wird jedoch in den ^{13}C-Spektren aller Haliclamine bei entsprechender Auflösung eine weitere Signalaufspaltung beobachtet. Für jedes Kohlenstoffatom erscheinen zwei Signale mit einem Intensitätsverhältnis von ungefähr zwei zu eins (s. Abb. 95). Dies bedeutet, dass zwei per NMR-Spektroskopie unterscheidbare Isomere vorliegen.

[16] Die Rechnung wurde mit dem Programm MOMO 2.0 durchgeführt.

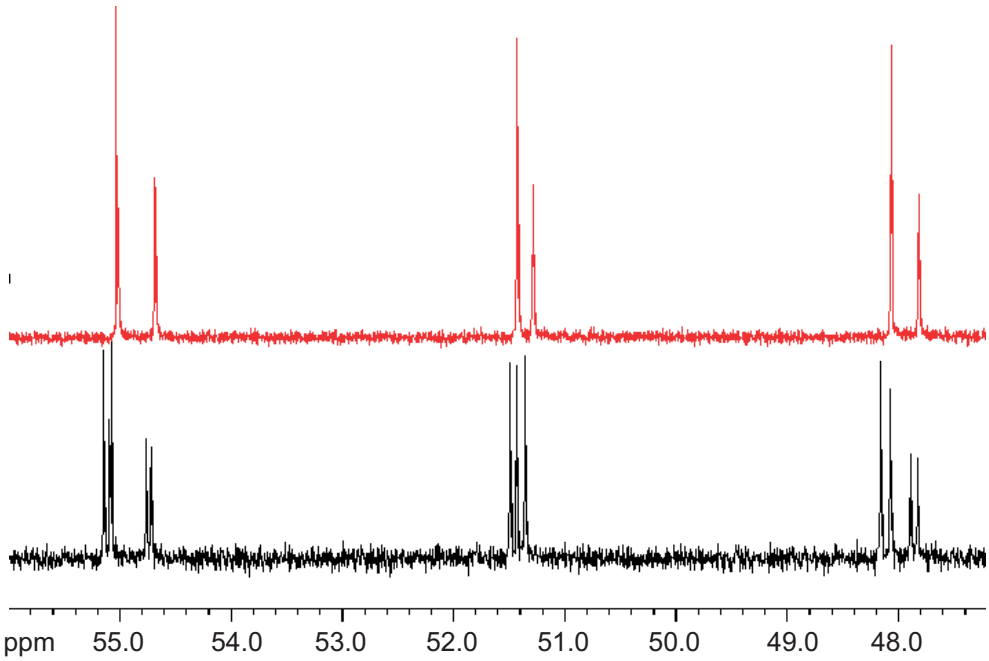


Abb. 95: Ausschnitt aus dem ^{13}C-Spektrum von Haliclamin 12/12 (rot) und Haliclamin 11/14 (schwarz) in $CDCl_3$. Es handelt sich um die drei dem Stickstoff benachbarten Atome C2 (48 ppm), C6 (52 ppm) und CH_2N (55 ppm).

Die protonierten Haliclamine besitzen zwei stereogene Zentren. Theoretisch sind damit vier verschiedene Stereoisomere möglich: *RR*, *SS*, *RS* und *SR*, wobei *RR*/*SS* und *RS*/*SR* jeweils Enantiomerenpaare bilden, die zueinander diastereomer sind. Auf Grund der vorhandenen Symmetrie im Molekül handelt es sich jedoch bei gleicher Kettenlänge bei den *RS* und *SR* konfigurierten Molekülen um identische bzw. um *meso*-Verbindungen (s. Abb. 96).

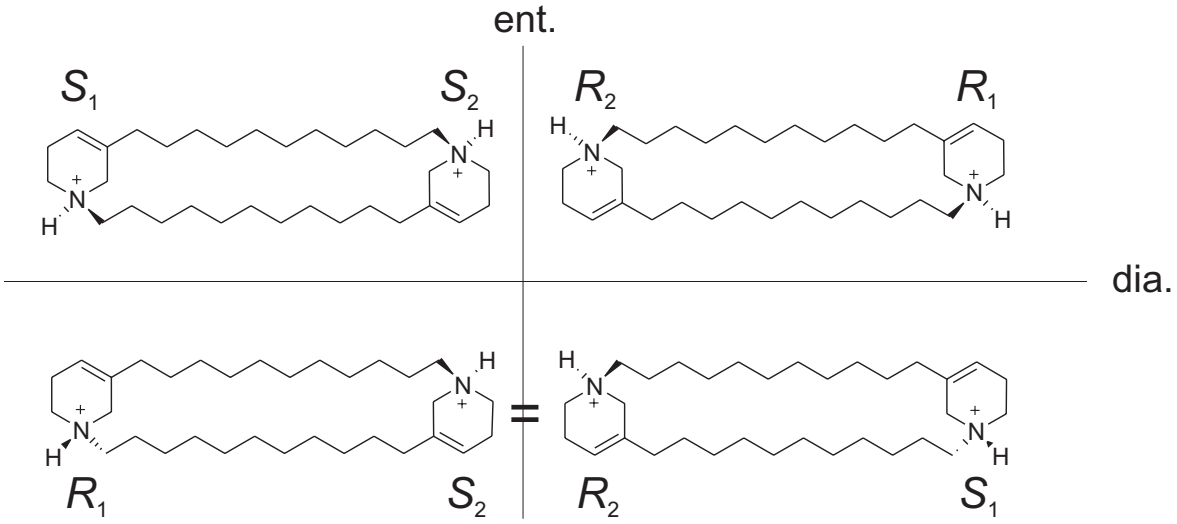
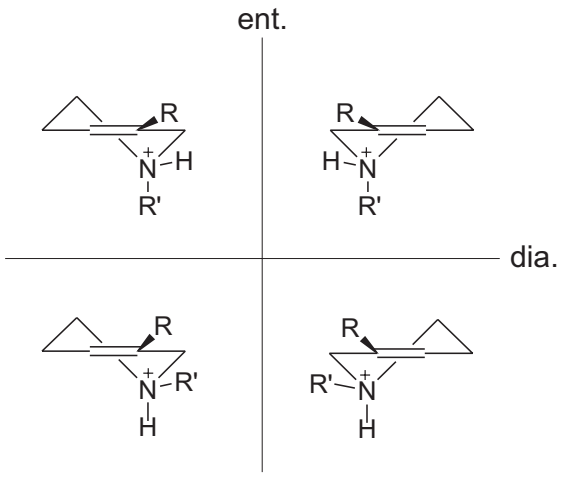


Abb. 96: Mögliche Stereoisomere eines protonierten Haliclamins mit gleich langen Alkylketten.

Da die jeweiligen Enantiomere in einem achiralen Lösungsmittel jeweils ein gemeinsames Signal ergeben, reduziert sich die Anzahl der Signale weiter von drei auf zwei. Unabhängig von der Reduktion der Anzahl der möglichen Stereoisomere sollten bei unspezifischer Protonierung alle möglichen Isomere mit gleicher Wahrscheinlichkeit gebildet werden und man würde zwei Signale mit gleicher Intensität bzw. Integralen erwarten. Das bedeutet, dass die verschiedenen Stereoisomere nicht Grund der in dieser Form beobachteten Signalverdopplung sein können.

Da bei den protonierten Ringen die Konformation fixiert ist, was man an Hand der Aufspaltung der ^{1}H-Signale belegen kann, sind für jedes der vier Stereoisomere auch jeweils vier verschiedene Konformationen möglich. Theoretisch ergeben sich also 16 verschiedene Isomere. Sind die Alkylketten des Moleküls identisch reduziert sich die Anzahl der möglichen Isomere jedoch wieder auf neun, da neben RS und SR auch die Kombination äquatorial/axial und axial/äquatorial identisch ist (s. Abb. 97).



	e_1e_2	e_1a_2	e_2a_1	a_1a_2
R_1R_2			X	
R_1S_2			X	
S_1R_2	X	X	X	X
S_1S_2			X	

e_1: Ring 1 äquatorial a_2: Ring 2 axial

Abb. 97: Die vier möglichen Konfigurationen/Konformationen eines protonierten Tetrahydropyridinrings, sowie eine Tabelle mit den 16 theoretischen Kombinationsmöglichkeiten der verschiedenen Konfigurationen und Konformationen in einem Dimer. Jeweils eine von zwei im NMR aus Symmetriegründen identischen Konformationen bzw. Konfigurationen ist ausgekreuzt.

Von den neun möglichen Kombinationen ergeben die *RR* und *SS* konfigurierten in einem achiralen Lösungsmittel jeweils nur ein Signal, da sie enantiomer zueinander sind. Es verbleiben also sechs theoretische Signale. Wenn man davon ausgeht, dass die axial/axial-Anordnungen energetisch so ungünstig sind, dass sie nur in sehr geringem Ausmaß populiert sind kann man die Signale vernachlässigen.

	e_1e_2	e_1a_2	e_2a_1	a_1a_2
R_1R_2	II	II	X	n.b.
R_1S_2			X	n.b.
S_1R_2	X	X	X	X
S_1S_2	O	O	X	O

Abb. 98: Tabelle mit den möglichen Isomeren eines protonierten Haliclamins. x: aus Symmetriegründen, o: in einem achiralen Lösungsmittel, n.b.: wegen zu geringer Population im NMR nicht beobachtbare Isomere. II: wegen geringer Energiedifferenz im NMR identisch

Es verbleiben somit vier theoretisch mögliche Signale und es werden zwei beobachtet. Da die Intensitäten unterschiedlich sind kann es sich nicht um die *RS* bzw. *RR* und *SS* Signale handeln, sondern die unterschiedlich starken Signale müssen von den axial/äquatorial-Isomeren stammen. Im Rückschluss bedeutet das, dass der Energieunterschied zwischen beiden Diastereomerenpaaren *RR* und *SS* auf der einen und *RS* und *SR* auf der anderen Seite so gering wird, dass er nicht mehr messbar ist. Ein Grund hierfür könnte die Entfernung der beiden stereogenen Zentren voneinander sein.

Die unterschiedlich starken Signale sollten also auf die äquatorial/äquatorial- und die äquatorial/axial-Anordnung der Alkylketten zum jeweiligen Ring zurückzuführen sein. Wenn die Energiedifferenz zwischen der axialen und der äquatorialen Konformation bekannt ist, kann man über die Boltzmann-Verteilung das Verhältnis der beiden Konformationen und somit auch das Verhältnis der Signale zueinander berechnen. Zu diesem Zweck wurde mittels MOMO v2.00 eine Konformationsanalyse von 1,3-Dimethyltetrahydropyridin durchgeführt. Als Ergebnis dieser Berechnungen erhielt man drei mögliche Konformationen mit relativen sterischen Energiewerten von 203 kJ/mol, 213 kJ/mol und 228 kJ/mol (s. Abb. 99).

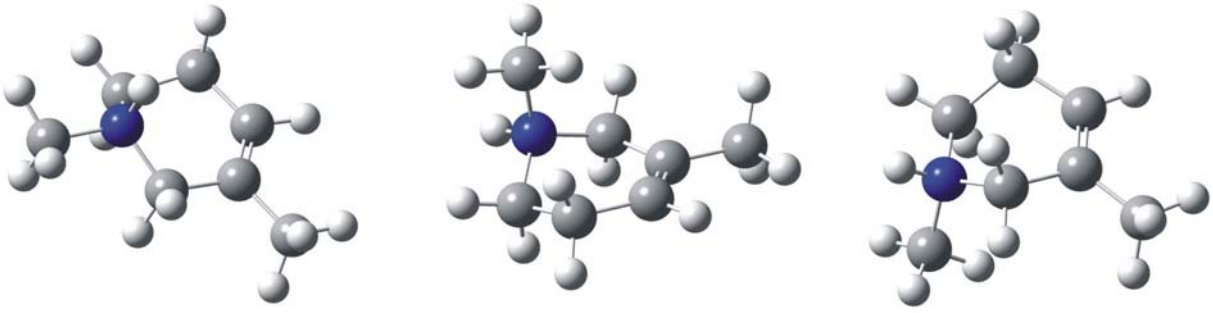


Abb. 99: Errechnete Konformationen für protoniertes 1,3-Dimethyltetrahydropyridin (**137**) mit Angabe der relativen sterischen Energiewerte

Die Energiedifferenz zwischen äquatorialer und axialer Methylgruppe beträgt hierbei 10 kJ/mol, was einem Anteil von ca. 1.7% mit axialer Konformation entsprechen würde. Auf die dimere Struktur übertragen bedeutet das: 0.02% mit axial/axial-Konformation, 3.3% axial/äquatorial-Konformation und 96.5% äquatorial /äquatorial-Anordnung. Mit diesen Werten ließe sich das beobachtete Signalverhältnis also nicht erklären. Weitere Berechnungen mit ab initio Methoden unter Einbeziehung des Lösungsmittels ($CHCl_3$) mit dem Programm Gaussian 03 Revision C02 [17] ergeben jedoch eine Energiedifferenz von nur 4.57 kJ/mol zwischen der äquatorialen und der axialen Konformation des Monomers. Auf die dimere Struktur übertragen ergibt das 2% (0.14^2) axial/axial, 24% axial/äquatorial (2×0.86×0.14) und 74% äquatorial/äquatorial (0.86^2). Diese Verteilung würde, bei Vernachlässigung des axial/axial Anteils, einem Signalverhältnis von ca. 3:1 entsprechen und liegt somit recht nah an den beobachteten Intensitätsverhältnissen von 2:1, die einer Energiedifferenz von ca. 3.5 kJ/mol entsprechen.

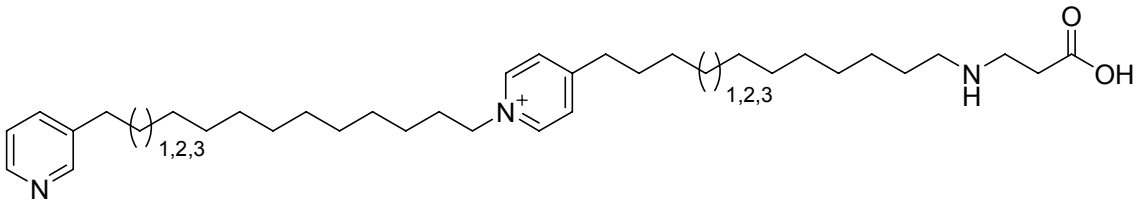
$$\frac{N_a}{N_e} = e^{-\frac{E}{RT}} \qquad \frac{N_a}{N_e} = e^{-\frac{4570\,Jmol K}{8.314\,Jmol 298\,K}} = e^{-1.844} = 0.158 \hat{=} 14\%\ \text{axial und 86 \% äquatorial}$$

Abb. 100: Berechnung des Anteils von Ringen mit axialer und äquatorialer Konformation mittels der Bolzmann-Verteilung unter Verwendung der errechneten Energiedifferenz ΔE. $N_{a/e}$: Anzahl der Ringe mit axialer (a) und äquatorialer (e) Konformation; R: allgemeine Gaskonstante; T: Temperatur

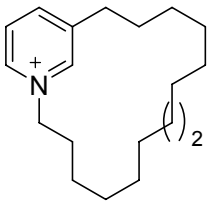
[17] Die Rechnungen wurden ausgehend von dem Basissatz hf/6-31g(d,p) unter Einbeziehung eines PC (Polarizable Continuum) Modells für den Effekt des Lösungsmittels durchgeführt.

3.6 Zusammenfassung

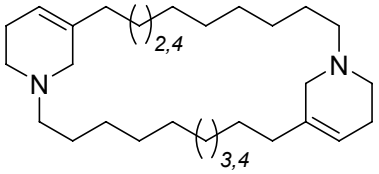
Den Startpunkt dieser Arbeit bildete die Synthese der von C. Volk[39] während seiner Promotion isolierten und charakterisierten 3-Alkylpyridinalkaloide aus *Haliclona viscosa*. Lineare sowie zyklische 3-Alkylpyridinalkaloide sind vor allem in Schwämmen der Ordnung *Haplosclerida*, zu der auch *Haliclona viscosa* zählt, weit verbreitet. Die Synthese der Haliclamine C (**2**) und D (**3**), des Viscosamins (**5**) und des Viscosalin C (**1**) erfolgte ausgehend von den bekannten Synthesen der Cyclostellettamine und Haliclamine. Sie gliedert sich in drei Abschnitte: erstens Synthese eines ω-Hydroxyalkylpyridins aus einem Bromalkohol, zweitens Funktionalisierung der Monomere in Abhängigkeit der gewählten Methode zur Di- bzw. Trimerisierung und drittens Verknüpfung und gegebenenfalls Zyklisierung. Durch Anwendung und Weiterentwicklung der bekannten Synthesewege wurden so insgesamt 14 lineare Monomere, zwei zyklische Monomere, 16 Cyclostellettamine, zwei Isocyclostellettamine, sieben Haliclamine, fünf Viscosaline sowie Viscosamin (**5**) und ein Analogon mit Heptylkette (**136**) hergestellt.



Viscosalin B (**132b**, 12/13) und (**133b**, 13/12)
sowie Viscosalin E (**134b,** 13/14) und (**68b,** 14/13)



C_{14}-Monocyclus (**64**)



Haliclamin 9/10 und 11/11

Abb. 101: Im Verlauf dieser Arbeit erstmals beschriebene 3-Alkylpyridinalkaloide.

Dieser synthetische Zugang ermöglichte es, sowohl den finalen Strukturbeweis für die zuvor isolierten Verbindungen zu erbringen, als auch durch die Analyse der Fragmentierungsmuster von synthetischen und natürlichen Verbindungen mehr über das Verhalten dieser Verbindungen unter MS-Bedingungen zu erfahren. Die so

gewonnenen Erkenntnisse führten dazu, dass drei unbekannte Verbindungen ohne Isolierung der Reinsubstanz mit einer Kombination von MS- und HPLC-Daten identifiziert werden konnten.

Des Weiteren gelang es, für die von C. Volk isolierten, jedoch nicht identifizierten Verbindungen Strukturen zu ermitteln bzw. auf Grund der MS-Daten Strukturvorschläge zu machen. So konnten das erste monozyklische 3-Alkylpyridinalkaloid (**64**) marinen Ursprungs und zwei neue Haliclamine identifiziert und synthetisiert werden (s. Abb. 101). Im Verlauf der Strukturaufklärung der Viscosaline B und E stieß diese Methode jedoch an ihre Grenzen, da es nicht möglich war über das Fragmentierungsmuster und die Laufeigenschaften der Verbindung in der HPLC die Struktur eindeutig zu klären. Um dies zu erreichen, wurden beide möglichen Isomere synthetisiert. Mit den synthetischen Proben wurde eine Derivatisierung entwickelt, die es ermöglichte, die Struktur der Naturstoffe durch MS^n-Messungen zu ermitteln. Es stellte sich heraus, dass die Viscosaline B und E als eine Mischung von jeweils beiden möglichen Isomeren vorliegen.

Die durch den synthetischen Zugang recht große Anzahl verfügbarer 3-Alkylpyridinalkaloide ermöglichte außerdem eine systematische Untersuchung über den Zusammenhang von biologischer Aktivität und Struktur. Die Ergebnisse der am Helmholtz Institut für Infektionsforschung durchgeführten Experimente zu den antibakteriellen sowie cytotoxischen Eigenschaften von natürlichen wie auch rein synthetischen 3-Alkylpyridinalkaloiden zeigten, dass die Aktivität sich schon beim Addieren bzw. Subtrahieren einer Methylengruppe in einer Alkylkette signifikant ändert. Die beobachtete Untergrenze für Aktivität liegt bei einer Einzelkettenlänge von neun und Gesamtkettenlänge von 19 Methylengruppen. In der Gruppe der Cyclostellettamine sowie der Haliclamine zeigte sich ein Maximum der antibakteriellen Aktivität bei einer Gesamtalkylkettenlänge um 22 Methylengruppen. Die Cytotoxizität nimmt mit wachsender Kettenlänge zu. Beim Übergang von Cyclostellettaminen zu den analogen Haliclaminen sinkt die antibakterielle Aktivität ab, während die Cytotoxizität zunimmt. Im Vergleich der monomeren, dimeren und trimeren C_{13}-Makrozyklen zeigte sich, dass die antimikrobielle Aktivität mit wachsender Größe des Moleküls abnimmt, wenngleich die Cytotoxizität konstant bleibt.

Die Analyse der NMR-Spektren von Cyclostellettaminen und Haliclaminen ergab, dass die Entartung der Protonensignale bei unsymmetrischen Molekülen zufälliger Natur ist. Im Fall der protonierten Haliclamine konnte gezeigt werden, dass der protonierte Tetrahydropyridinring in einem wasserfreien aprotischen Lösungsmittel wie $CDCl_3$ oder $C_2D_2Cl_4$ eine starre Konformation besitzt. Die dabei zu beobachtende Signalaufspaltung ist auf das Vorhandensein von äquatorial/äquatorial- und axial/äquatorial-Konformationen der Tetrahydropyridinringe zurückzuführen, was durch *ab initio*-Berechnungen an einem Dimethyltetrahydropyridin bestätigt wurde.

3.7 Ausblick

Die gesammelten Erkenntnisse über die Eigenschaften, insbesondere in Bezug auf RP-HPLC und die Fragmentierung in MS-Experimenten, sollten es ermöglichen in Zukunft schnell und auf einfache Weise sinnvolle Strukturvorschläge für 3-Alkylpyridinalkaloide auch ohne das Vorhandensein von Reinsubstanz zu machen. Im Fall weiterer gesättigter Haliclamine und Cyclostellettamine kann die Struktur sogar abschließend geklärt werden.

Die Synthese und Strukturaufklärung der Viscosaline B und E eröffnet die Möglichkeit, ihre biologische Aktivität zu untersuchen. Hierdurch können weitere Erkenntnisse über den Einfluss der Kettenlänge auf die Aktivität gesammelt werden. Insbesondere ein möglicher Unterschied in den Aktivitäten der Isomere ist dabei von Interesse. Die Frage nach der Bedeutung der Aminosäure für die Aktivität sollte in diesem Zusammenhang auch geklärt werden. Hierzu können Analoga mit verschiedenen Aminosäuren synthetiseiert und getestet werden.

Untersuchungen mit weiteren Cyclostellettaminen und Haliclaminen können die noch offenen Fragen beantworten und so das Verständnis der Zusammenhänge vertiefen. Weitere, spezifischere Tests sollten es ermöglichen, eventuelle Anwendungsmöglichkeit für diese Verbindungen zu finden.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Experimentelle Bedingungen

Dünnschichtchromatographie:

Als stationäre Phase wurden mit Kieselgel 60 F_{254} oder Aluminiumoxid 60 F_{254} neutral der Firma *Merck* beschichtete Aluminiumfolien verwendet. Die Verbindungen wurden durch Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlängen 254 und 366 nm sichtbar gemacht. R_f-Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt.

Färbereagenzien für die Dünnschichtchromatographie:

Zum Anfärben der DC-Spots wurden Ninhydrin- und $KMnO_4$-Lösungen (Ninhydrin Lösung: 3.75 g Ninhydrin in 50 ml *n*-Butanol/Aceton (v:v); $KMnO_4$-Lösung: 3.00 g $KMnO_4$, 20.00 g K_2CO_3 in 300 ml dest. H_2O + 5 ml 5 %-iger NaOH-Lösung) verwendet.

Präparative Säulenchromatographie:

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.04-0.063 mm) der Firma *Merck* und neutrales Aluminiumoxid (*ICN* Alumina N-Super I) der Firma *ICN Biomedicals* verwendet.

Hochdruck Flüssigkeits Chromatographie (HPLC):

Präparative und analytische HPLC wurde am Alfred Wegener-Institut in Bremerhaven an Geräten der Firma *Jasco* (Pumpe PU 1580, Säulenofen CO-1560, Autosampler AS 1555, Degaser DG 1580-55, Gradientenformer LG 1580 04) durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit einem Diodenarray-Detektor MD 1510 der Firma *Jasco* sowie einem Sedex 75 Streulicht-Detektor der Firma *ERC*

Am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie der Universität Frankfurt wurde die analytische HPLC mit Geräten der Firmen *Jasco* (Pumpe PU 980, Degaser DG 980-50, UV/VIS-Detektor UV 975), *Merck/Hitachi* (Integrator D-2500) und *Polymer Laboratories* (ELSD-Detektor PL-ELS 1000) durchgeführt.
Semipräparative HPLC wurde mit Geräten der Firmen *Waters* (Pumpe 590 mit Einspritzautomat Perfusor VI, Peakseparator 2150, Differentialrefraktometer R 401),

BBC (Zweikanal-Potentiometerschreiber Metrawatt Servogor 220) und *Isco* (Fraktionssammler Foxy) durchgeführt.

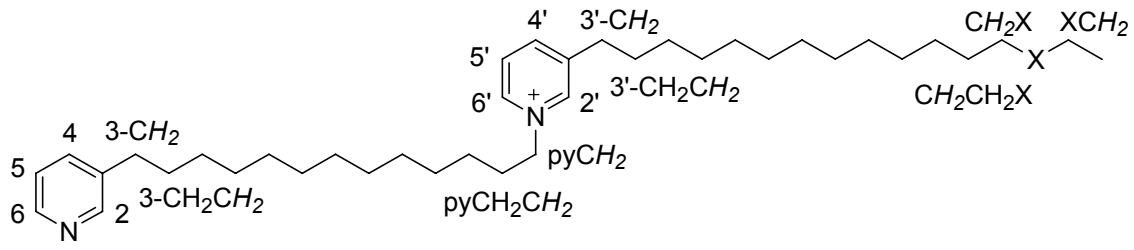
Wasserfreie Lösungsmittel:

Tetrahydrofuran (THF) wurde über Aluminiumoxid (*ICN* Aluminia N-Super I) vorgetrocknet und von Natrium/Benzophenon unter Argonatmosphäre abdestilliert. Alle anderen verwendeten Lösungsmittel wurden, wenn nicht anders erwähnt, durch Destillation über den üblichen Trockenmitteln erhalten.

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

Aufnahmen von NMR-Spektren erfolgten an folgenden Spektrometern der Firma *Bruker* AM 250, AV 300, AV 400 im NMR-Service des Instituts für Organische Chemie und Chemische Biologie der Universität Frankfurt sowie an einem AV 600 mit Cryoplattform der Firma *Bruker* am Alfred Wegener-Institut in Bremerhaven. Die chemische Verschiebung δ wurde in ppm angegeben und auf das jeweilige deuterierte Lösungsmittel bezogen: [d_6]DMSO = 2.49 ppm; $CDCl_3$ = 7.26 ppm, [d_4]MeOD = 3.31 ppm. Die Kopplungskonstanten *J* wurden in Hz angegeben. Die Feinstruktur wurde mit s für Singulett, br. s für breites Singulett, d für Dublett, dd für Dublett von Dubletts, t für Triplett, q für Quartett, qui für Quintett sowie m für Multiplett bezeichnet. Alle Messunge erfolgten wenn nicht anders angegeben bei 300 K.

Die Zuordnung der Signale wurde nach folgendem Schema vorgenommen:



Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie (FT-IR):

Alle FT-IR-Spektren wurden mit Hilfe eines 1600 Series der Firma *Perkin Elmer* aufgezeichnet. Die Banden wurden auf ganze Wellenzahlen gerundet. Die Intensitäten der Banden wurden mit s für stark, m für mittel und w für schwach bezeichnet. Feststoffe wurden mit Hilfe eines KBr-Presslings, Flüssigkeiten zwischen zwei NaCl-Fenstern gemessen.

Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden mit einem CHN Rapid der Firma *Heraeus* am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie der Universität Frankfurt am Main angefertigt.

Massenspektrometrie:

Die Massenspektren wurden am Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie der Universität in Frankfurt am Main an einem *Fisons* VG Plattform II (ESI) sowie an einem *Fisons* TOF SPEC (MALDI-TOF) gemessen.

Hochaufgelöste Massenspektren wurden am Alfred Wegener-Institut (AWI) in Bremerhaven an einem micrOTOF$_{LC}$ Massenspektrometer mit ESI-Quelle der Firma *Bruker Daltonik* aufgenommen

MS^n-Massenspektren wurden ebenfalls am AWI mit einem Esquire 3000plus ion trap Massenspektrometer mit ESI-Quelle der Firma *Bruker Daltonik* aufgenommen.

Schmelzpunkte:

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte an einem Heiztisch nach *Kofler*. Die Werte sind unkorrigiert.

Kristallstrukturanalysen:

Die Kristallstrukturen wurden im Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie der Universität Frankfurt an einem *Siemens* Smart Diffraktometer gemessen.

4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Herstellung eines Rohextraktes aus gefriergetrocknetem Schwammgewebe

Das Schwammgewebe wird in einem Mörser pulverisiert und das erhaltene Pulver in je 100 ml MeOH und CH_2Cl_2 pro 10 g Schwammgewebe für 20 min gerührt. Nach Filtration wird der Filterkuchen mit derselben Menge MeOH/CH_2Cl_2 für 20 min mit Ultraschall behandelt. Nach erneuter Filtration wird der Filterkuchen für 20 min mit MeOH/CH_2Cl_2 gerührt und nach weiterer Filtration erneut mit dieser Menge MeOH/CH_2Cl_2 für 8-10 h gerührt. Die Filtrate werden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man den Rohextrakt.

Nach der obigen Vorschrift wurden folgende Proben extrahiert:

4.2.1 Extraktion ORK 3022

Haliclona species

Datum der Sammlung: 22.05.03 Ort: Bay of Tuquoy (Orkney Inseln) Tiefe: 9 m

Trockenmasse Schwammgewebe: 64.7 g erhaltener Rohextrakt: 14.5 g

4.2.2 Extraktion ORK 3018

*Haliclona viscosa**

Datum der Sammlung: 20.05.03 Ort: Saviskaill Bay (Orkney Inseln) Tiefe: 20 m

Trockenmasse Schwammgewebe: 7.7 g erhaltener Rohextrakt: 1.55 g

4.2.3 Extraktion ORK 3019

*Haliclona viscosa**

Datum der Sammlung: 21.05.03 Ort: Bay of Tuquoy (Orkney Inseln) Tiefe: 10 m

Trockenmasse Schwammgewebe: 14.5 g erhaltener Rohextrakt: 3.8 g

4.2.4 Extraktion ORK 3032

Haliclona species

Datum der Sammlung: 26.05.03 Ort: Fair Isle (Orkney Inseln) Tiefe: 19 m

Trockenmasse Schwammgewebe: 100 g erhaltener Rohextrakt: 16.1 g

4.2.5 Extraktion MAK 301

Haliclona viscosa

Datum der Sammlung: 20.06.03 Ort: Kongsfjordneset (Spitzbergen) Tiefe: 21 m

Trockenmasse Schwammgewebe: 4.2 g erhaltener Rohextrakt: 1.2 g

4.2.6 Extraktion MAK 302

Haliclona species

Datum der Sammlung: 30.06.03 Ort: Hansneset (Spitzbergen) Tiefe: 19 m

Trockenmasse Schwammgewebe: 40.8 g erhaltener Rohextrakt: 8.9 g

4.2.7 Extraktion MAK 02/20

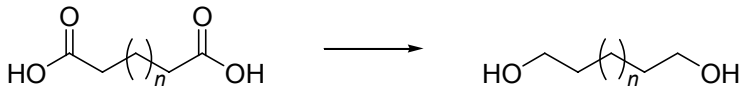
Trockenmasse Schwammgewebe: 13.8 g erhaltener Rohextrakt: 4.0 g

4.2.8 Extraktion MAK 02/20

Trockenmasse Schwammgewebe: 7.1 g erhaltener Rohextrakt: 1.8 g

* Die endgültige taxonomische Bestimmung steht noch aus.

4.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Reduktion von Dicarbonsäuren mit $BH_3 \cdot SMe_2$



In einem ausgeheiztem 3-Halskolben mit aufgesetztem Tropftrichter und Vigreuxdestillationsbrücke unter Argon werden 12.3 mmol Dicarbonsäure in 40 ml THF vorgelegt. Unter Eiskühlung tropft man eine Lösung von 3 eq $BH_3 \cdot SMe_2$ in 5 ml THF zu. Nachdem die Zugabe beendet ist und fast keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist, wird zum Rückfluss erhitzt und SMe_2 abdestilliert. Wenn die Temperatur im Kolonnenkopf 66 °C erreicht hat wird noch 30 Minuten refluxiert, abkühlen gelassen und vorsichtig eine 10 %ige Lösung von AcOH in MeOH zugegeben (starke Gasentwicklung!). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand dreimal mit MeOH koevaporiert und im Vakuum getrocknet.

4.3.1 Synthese von Heptandiol (**78g**)

Pimelinsäure (3 g, 18.7 mmol) wurde mit $BH_3 \cdot SMe_2$ (5.75 ml, 4.54 g 94%, 56.2 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Man erhielt 2.47 g (100%) eines farblosen Öls.

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): $\delta =$ 1.21-1.47 (m, 10 H, 5 × CH_2), 3.37 (dt, *J* = 6.4 Hz, *J* = 5.2 Hz, 4 H, C*H*$_2$OH), 4.31 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H, OH, austauschbar mit D_2O)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3330 s, 2931 s, 2858 s, 1459 m, 1437 w, 1376 w, 1154 w, 1056 s, 942 w, 725 w

EA ber. für $C_7H_{16}O_2$ (132.20): C, 63.60; H, 12.20
ber. für $C_7H_{16}O_2$ × 0.1 H_2O: C, 62.74; H, 12.19;
gef.: C, 62.76; H, 12.27

4.3.2 Synthese von Tridecandiol (**78a**)

Undecandicarbonsäure (3 g, 12.27 mmol) wurde mit $BH_3 \cdot SMe_2$ (3.76 ml, 2.97 g 94% Lsg., 36.8 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Man erhielt 2.62 g (98%) eines weißen Feststoffs. Nach Umkristallisation in viel Hexan verblieben 2.2 g (83%) reines Produkt.

DC R_f: 0.4 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH ($KMnO_4$))

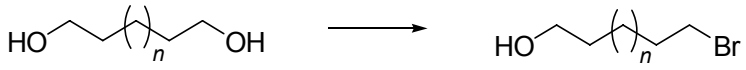
Smp.: 77 °C (lit.: 76-77 °C)[87]

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.18-1.25 (br. s, 18 H, 9 × CH_2), 1.36-1.41 (m, 4 H, C*H*$_2$CH$_2$OH), 3.36 (m und t, *J* = 6.5 Hz, 4H, C*H*$_2$OH), 4.32 (t, *J* = 5.0 Hz, 2 H, OH; austauschbar mit D_2O)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3299 s, 2917 s, 2849 s, 1462 s, 1407 m, 1344 m, 1296 w, 1257 w, 1187 w, 1123 s, 1058 s, 1036 m, 1002 w, 958 m, 919 m, 831 w, 732 m.

EA ber. für $C_{13}H_{28}O_2$ (216.36): C, 72.17; H, 13.04; gef.: C, 72.31; H, 13.26

4.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Monobromierung von α,ω-Diolen[73]



In einem Rundkolben mit Wasserabscheider werden 50 mmol Diol mit 1.1-1.5 eq HBr in 150 ml Toluol für 16 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion und Erkalten wäscht man die Lösung mit dreimal 25 ml 2 M Na_2CO_3, trocknet über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Kugelrohrdestillation aufgereinigt.

4.4.1 Synthese von 1-Bromtridecanol (**79a**)

Tridecandiol (2.20 g, 10.16 mmol) wurde in der oben beschriebenen Weise mit HBr (1.7 ml 48 % Lsg. 15.25 mmol) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde duch Chromatographieren an Kieselgel (4:1 Hexan/EtOAc) gereinigt und man erhielt 1.61 g (57%) weißen Feststoff.

DC R_f: 0.7 (1:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

Smp.: 56 °C (lit.: 56-57 °C)[87]

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.16-1.41 (m, 18 H, 9 × CH2), 1.42-1.58 (m, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$OH), 1.72-1.84 (m, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$Br), 3.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, C*H*$_2$OH), 3.57 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, C*H*$_2$Br)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3425 s, 2920 s, 2850 s, 1467 s, 1355 m, 1252 w, 1229 w, 1204 w, 1058 s, 970 w, 722 m, 645 s

EA ber. für $C_{13}H_{27}BrO$ (279.26): C, 55.91; H, 9.75; gef.: C, 56.03; H, 9.90

4.4.2 Synthese von 1-Bromdodecanol (**79b**)

Dodecandiol (5.00 g, 24.70 mmol) wurde in der oben beschriebenen Weise mit HBr (3.1 ml 48 % Lsg., 27.50 mmol) umgesetzt. Kugelrohrdestillation des Rohprodukts (150 °C/0.4 mbar) ergab 4.00 g (60%) eines farblosen Öls, welches bei längerem Stehen in der Kälte erstarrte.

DC R_f: 0.55 (1:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.22-1.48 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.80 (pseudo quin, *J* = 7.0 Hz, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$OH), 3.36 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, C*H*$_2$Br), 3.52 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, C*H*$_2$OH), 4.31 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H, O*H*; austauschbar mit D_2O)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3298 s, 2918 s, 2849 s, 1462 s, 1334 w, 1206 m, 1072 s, 1030 s, 938 m, 729 m, 651 s

EA ber. für $C_{12}H_{25}BrO$ (265.23): C, 54.34; H, 9.50; gef.: C, 54.48; H, 9.60

4.4.3 Synthese von 1-Bromdecanol (**79d**)

Decandiol (5.00 g, 28.70 mmol) wurde in der oben beschriebenen Weise mit HBr (3.6 ml 48 % Lsg., 31.60 mmol) umgesetzt. Kugelrohrdestillation des Rohprodukts (120 °C/0.5 mbar) ergab 6.05 g (89%) eines farblosen Öls.

DC R_f: 0.53 (1:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.26-1.48 (m, 14 H, 7 × CH_2), 1.80 (pseudo quin, *J* = 6.9 Hz, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$OH), 3.38 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, C*H*$_2$Br), 3.52 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, C*H*$_2$OH), 3.68 (br. s, 1 H, O*H*; austauschbar mit D_2O)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3332 s, 2926 s, 2853 s, 1464 s, 1370 w, 1256 m, 1056 s, 722 w, 644 w

EA ber. für $C_{10}H_{21}BrO$ (237.18): C, 50.64; H, 8.92; gef.: C, 50.39; H, 8.85

4.4.4 Synthese von 1-Bromnonanol (**79e**)

Nonandiol (5.00 g, 31.20 mmol) wurde in der oben beschriebenen Weise mit HBr (3.9 ml 48 % Lsg., 34.30 mmol) umgesetzt. Kugelrohrdestillation des Rohprodukts (120 °C/0.7 mbar) ergab 5.98 g (86%) eines farblosen Öls.

DC R_f: 0.57 (2:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.23-1.45 (m, 12 H, 6 × CH_2,), 1.80 (qui, *J* = 6.9 Hz, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$OH), 3.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, C*H*$_2$-Br), 3.53 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, C*H*$_2$OH), 3.80 (br. s, 1 H, OH, austauschbar mit D_2O)

IR (KBr, cm^{-1}): 3364 m, 2929 s, 2854 s, 1465 m, 1348 w, 1253 w, 1216 w, 1056 m, 1013 w, 726 w, 646 m, 562 w

EA ber. für $C_9H_{19}BrO$ (223.16): C, 48.44; H, 8.58; gef.: C, 48.59; H, 8.67

4.4.5 Synthese von 1-Bromoctanol (**79f**)

Octandiol (5.00 g, 34.20 mmol) wurde in der oben beschriebenen Weise mit HBr (4.3 ml 48 % Lsg., 37.60 mmol) umgesetzt. Kugelrohrdestillation des Rohprodukts (110 °C/0.6 mbar) ergab 5.73 g (80%) eines farblosen Öls.

DC R_f: 0.38 (2:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.16-1.47 (m, 10 H, 5 × CH_2), 1.83 (qui, *J* = 6.8 Hz, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$OH), 3.32-3.39 (m, 2 H, C*H*$_2$Br), 3.83 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, C*H*$_2$OH), 4.31 (t, *J* = 5.5 Hz, 1 H, OH)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3331 s, 2929 s, 2855 s, 1464 m, 1438 m, 1370 w, 1246 m, 1222 w, 1056 s, 878 w, 723 m, 643 w

EA ber. für $C_8H_{17}BrO$ (209.12): C, 45.95; H, 8.19; gef.: C, 45.72; H, 8.22

4.4.6 Synthese von 1-Bromheptanol (**79g**)

Heptandiol (2.25 g, 17.00 mmol) wurde in der oben beschriebenen Weise mit HBr (2.1 ml 48 % Lsg., 18.70 mmol) umgesetzt. Kugelrohrdestillation des Rohprodukts (104 °C/0.7 mbar) ergab 2.64 g (80%) eines farblosen Öls.

DC R_f: 0.5 (1:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29-1.64 (m, 8 H, 4 × CH_2),. 1.79-1.92 (m, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$OH), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, C*H*$_2$Br), 3.65 (t, *J* = 6.6 Hz, C*H*$_2$OH)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): 25.5, 28.1 und 28.5 (3 × CH_2), 32.3 (CH_2CH_2OH), 32.7 (CH_2CH_2Br), 33.9 (CH_2Br), 62.9 (CH_2OH)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3332 s, 2933 s, 2857 s, 1462 m, 1438 m, 1370 w, 1252 m, 1054 s, 725 m, 643 m

ESI$^+$-MS ber. für $C_7H_{16}BrO^+$× $C_2HF_3O_2$: 309.0 und 311.0 gef.: 308.9 und 311.0

4.4.7 Synthese von 1-Brompentanol (**79i**)

Pentandiol (5.00 g, 48.00 mmol) wurde in der oben beschriebenen Weise mit HBr (6.0 ml 48 % Lsg., 53.00 mmol) umgesetzt. Kugelrohrdestillation des Rohprodukts (70 °C/0.4 mbar) ergab 6.01 g (75%) eines farblosen Öls.

DC R_f: 0.64 (1:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.33-1.54 (m, 4 H, 2 × CH_2), 1.73-1.89 (m, 2 H, CH_2CH_2OH), 3.38 (t, J = 6.1 Hz, 2 H, CH_2Br), 3.52 (t, J = 6.7 Hz, 2 H, CH_2OH), 3.99 (s, 1 H, OH)

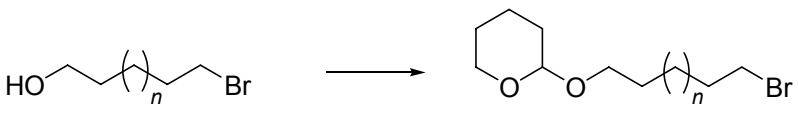
^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.1 (CH_2), 31.5 (CH_2CH_2OH), 32.1 (CH_2CH_2Br), 35.1 (CH_2Br), 60.4 (CH_2OH)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3331 s, 2937 s, 2864 s, 1457 m, 1438 m, 1247m, 1058 s, 734 m

ESI$^+$-MS ber. für $C_5H_{10}Br^+$: 149.0 und 151.0; gef.: 148.6 und 150.7

ber. für $C_{10}H_{22}BrO_2^+$: 253.1 und 255.1; gef.: 252.8 und 254.8

4.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift für das THP-Schützen von 1-Bromalkoholen



Zu einer Lösung von 20.0 mmol Bromalkohol in 50 ml CH_2Cl_2 werden 1.5 eq 3,4-Dihydro-*2H*-Pyran (DHP) und 0.01 eq Pyridiniumparatoluonsulfonat (PPTS) gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird dreimal mit je 20 ml 2 M Na_2CO_3 gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographieren an Kieselgel gereinigt.

4.5.1 Synthese von 2-(13-Bromtridecyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80a**)

1-Bromtridecanol (1.50 g, 5.37 mmol) wurde wie oben beschrieben mit DHP (0.74 ml, 8.05 mmol) und PPTS (13.5 mg, 0.05 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (19:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 1.52 g (78%) eines farblosen Öls.

DC R_f: 0.88 (2:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.15-1.85 (m, 28 H, 14 × CH_2), 3.26-3.48 (m, 4 H, C*H*$_2$Br, C*H*H'O), 3.61-3.86 (m, 2 H, CH*H*'O), 4.50 (pseudo t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, C*H*)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2926 s, 2853 s, 1465 m, 1352 m, 1260 w, 1200 m, 1136 m, 1120 m, 1078 m, 1034 s, 987 w, 905 w, 869 m, 815 w, 722 w, 645 w

EA ber. für $C_{18}H_{35}BrO_2$ (363.37): C, 59.50; H, 9.71; gef.: C, 59.67; H, 9.88

4.5.2 Synthese von 2-(12-Bromdodecyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80b**)

1-Bromdodecanol (3.00 g, 11.30 mmol) wurde wie oben beschrieben mit DHP (1.54 ml, 17.00 mmol) und PPTS (30 mg, 0.11 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (19:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 3.50 g (90%) eines farblosen Öls.

DC R_f: 0.75 (2:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25-1.96 (m, 26 H, 13 × CH_2), 3.36-3.57 (m, 4 H, C*H*$_2$Br, C*H*H'O), 3.70-3.96 (m, 2 H, CH*H*'O), 4.60 (pseudo t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, C*H*)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2926 s, 2854 s, 1465 m, 1352 m, 1260 w, 1200 m, 1120 m, 1078 m, 1034 s, 986 w, 905 w, 869 w, 815 w, 722 w

EA ber. für $C_{17}H_{33}BrO_2$ (349.35): C, 58.45; H, 9.52; gef.: C, 58.60; H, 9.43

4.5.3 Synthese von 2-(11-Bromundecyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80c**)

1-Bromundecanol (2.00 g, 7.96 mmol) wurde wie oben beschrieben mit DHP (1.1 ml, 11.90 mmol) und PPTS (20 mg, 0.08 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (19:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 2.50 g (93%) eines farblosen Öls.

DC R_f: 0.84 (2:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25-1.91 (m, 24 H, 12 × CH_2), 3.33-3.56 (m, 4 H, C*H*$_2$Br, C*H*H'O), 3.68-3.93 (m, 2 H, CH*H*'O), 4.57 (pseudo t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, C*H*)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2925 s, 2853 s, 1465 m, 1440 m, 1352 m, 1260 w, 1200 m, 1120 s, 1078 s, 1033 s, 988 w, 905 m, 869 m, 815 m, 722 w, 646 w

EA ber. für $C_{16}H_{31}BrO_2$ (335.32): C, 57.31; H, 9.32; gef.: C, 57.50; H, 9.13

4.5.4 Synthese von 2-(10-Bromdecyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80d**)

1-Bromdecanol (4.00 g, 17.00 mmol) wurde wie oben beschrieben mit DHP (2.32 ml, 25.5 mmol) und PPTS (40 mg, 0.17 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (19:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 4.37 g (80%) eines farblosen Öls.

DC R_f: 0.72 (2:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.25-1.86 (m, 22 H, 11 × CH_2), 3.27-3.79 (m, 6H, C*H*$_2$Br, 2 × C*H*$_2$O), 4.51-4.56 (m, 1H, C*H*)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2927 s, 2854 s, 1465 m, 1440 m, 1352 m, 1260 m, 1200 m, 1120 m, 1078 m, 1033 s, 988 m, 905 w, 869 w, 815 w, 722 w

EA ber. für $C_{15}H_{29}BrO_2$ (321.29): C, 56.07; H, 9.10; gef.: C, 56.18; H, 9.18

4.5.5 Synthese von 2-(9-Bromnonyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80e**)

1-Bromnonanol (4.00 g, 17.90 mmol) wurde wie oben beschrieben mit DHP (2.46 ml, 26.9 mmol) und PPTS (45 mg, 0.18 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (19:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 4.42 g (80%) eines farblosen Öls.

DC R_f: 0.74 (2:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.28-1.93 (m, 20 H, 10 × CH_2), 3.36-3.94 (m, 6H, C*H*$_2$Br, 2 × C*H*$_2$O), 4.58-4.61 (m, 1H, C*H*)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2932 s, 2855 s, 1781 w, 1458 m, 1352 m, 1260 m, 1200 m, 1120 m, 1078 m, 1033 s, 989 w, 905 w, 869 w, 815 w

EA ber. für $C_{14}H_{27}BrO_2$ (307.27): C, 54.72; H, 8.86; gef.: C, 54.82; H: 8.88

4.5.6 Synthese von 2-(8-Bromoctyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80f**)

1-Bromoctanol (3.00 g, 14.30 mmol) wurde wie oben beschrieben mit DHP (1.97 ml, 21.50 mmol) und PPTS (36 mg, 0.14 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (19:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 3.35 g (80%) eines farblosen Öls.

DC R_f: 0.7 (2:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26-1.91 (m, 18 H, 9 × CH_2), 3.33-3.92 (m, 6 H, 2 × C*H*$_2$O und C*H*$_2$Br), 4.54-4.59 (m, 1 H, C*H*)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2934 s, 2856 s, 1454 m, 1352 m, 1260 m, 1200 m, 1120 s, 1078 s, 1034 s, 987 w, 905 w, 869 w, 814 w, 724 w, 645 w

EA ber. für $C_{13}H_{25}BrO_2$ (293.24): C, 53.25; H, 8.59; gef.: C, 53.38; H, 8.60

4.5.7 Synthese von 2-(7-Bromheptyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80g**)

1-Bromheptanol (2.00 g, 10.30 mmol) wurde wie oben beschrieben mit DHP (1.4 ml, 15.40 mmol) und PPTS (25 mg, 0.10 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (19:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 2.51 g (87%) eines farblosen Öls.

DC R_f: 0.68 (1:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30-1.93 (m, 16 H, 8 × CH_2), 3.31-3.55 (m, 2 H, OC*H*H'), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, C*H*$_2$Br), 3.67-3.97 (m, 2 H, OCH*H'*), 4.57 (pseudo t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, CH)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2936 s, 2857 s, 1439 m, 1352 m, 1259 m, 1200 m, 1136 s, 1120 s, 1078 s, 1035 s, 983 w, 905 w, 869 w, 815 w, 725 w, 643 w

EA ber. für $C_{12}H_{23}BrO_2$ (279.21): C, 51.62; H, 8.30; gef.: C, 51.58; H, 8.21

4.5.8 Synthese von 2-(5-Brompentyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80i**)

1-Brompentanol (3.00 g, 17.90 mmol) wurde wie oben beschrieben mit DHP (2.45 ml, 27.0 mmol) und PPTS (45 mg, 0.17 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (19:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 3.39 g (75%) eines farblosen Öls.

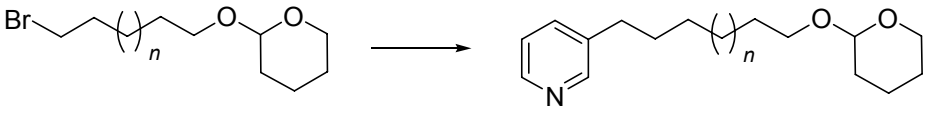
DC R_f: 0.65 (2:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45-1.97 (m, 12 H, 6 × CH_2), 3.33-3.58 (m, 2 H, OC*H*H'), 3.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, C*H*$_2$Br), 3.70-3.93 (m, 2 H, OCH*H'*), 4.57 (pseudo t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, CH)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2938 s, 2868 s, 1453 s, 1440 s, 1383 w, 1352 s, 1322 m, 1275 m, 1359 m, 1201 s, 1136 s, 1078 s, 1035 s, 972 m, 905 s, 870 s, 815 s, 735 m, 643 m

EA ber. für $C_{10}H_{19}BrO_2$ (251.56): C, 47.82; H, 7.62 gef.: C, 47.89; H, 7.69

4.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 3-[ω-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)alkyl]pyridinen



In einem 3-Halskolben mit Tropftrichter unter Argon werden 10 mmol 3-Picolin in 15 ml THF vorgelegt und die Mischung im Isopropanol/N_2 Bad auf -78 °C abgekühlt. Eine LDA-Lösung* wird langsam zugegeben und nach Beendigung der Zugabe wird noch 30 min bei -78° C gerührt. Nun tropft man eine Lösung von 5 mmol 2-(ω-Bromalkyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran in 15-25 ml THF (je nach Löslichkeit) hinzu und rührt für 12 h, wobei die Lösung langsam Raumtemperatur erreicht. Die Reaktionsmischung wird mit je 25 ml gesättigter NH_4Cl Lösung und Wasser versetzt. Nach Phasentrennung extrahiert man die wässrige Phase noch dreimal mit je 15 ml EtOAc, trocknet die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

*Herstellung der Lithiumdiisopropylamid-Lösung: Zu einer Lösung von 8 mmol Diisopropylamin in 10 ml THF bei 0° C unter Argon werden langsam 9 mmol einer Buthyllithiumlösung zugetropft und die Mischung wird für 15 min bei 0° C gerührt.
Alternativ können auch 2 eq kommerziell erhältliche LDA-Lösung verwendet werden.

4.6.1 Synthese von 3-[14-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)tetradecyl]-pyridin (**81a**)

2-(13-Bromtridecyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80a**) (2.00 g, 5.50 mmol) wurde mit 3-Picolin (1.07 ml, 11 mmol), (*i*-Pr)$_2$NH (1.24 ml, 8.80 mmol) und BuLi (3.96 ml 2.5 M, 9.90 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographieren an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) gereinigt und man erhielt 1.74 g (84%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.26 (2:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.22-1.39 (m, 22 H, 11 × CH_2), 1.47-1.92 (m, 8 H, 3-CH_2CH_2, CH_2CH_2O und $OCHCH_2CH_2CH_2$), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.34-3.54 (m, 2 H, OC*H*H'), 3.67-3.92 (m, 2 H, OCH*H*'), 4.57 (pseudo t, *J* = 3.5 Hz, OC*H*O), 7.19 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.46 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H4), 8.40-8.46 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2925 s, 2853 s, 1576 w, 1466 m, 1421 m, 1352 w, 1322 w, 1260 w, 1200 w, 1121 m, 1078 m, 1033 s, 989 w, 905 w, 869 w, 814 w, 714 m

EA ber. für $C_{24}H_{41}NO_2$ (375.59): C, 76.75; H, 11.00; N, 3.73; gef.: C, 76.71; H, 11.21; N, 3.84

4.6.2 Synthese von 3-[13-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)tridecyl]-pyridin (**81b**)

2-(12-Bromdodecyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80b**) (5.00 g, 14.30 mmol) wurde mit 3-Picolin (2.7 ml, 27.50 mmol), (*i*-Pr)$_2$NH (2.7 ml, 22.00 mmol) und BuLi (9.9 ml 2.5 M, 24.75 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographieren an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) gereinigt und man erhielt 3.96 g (77%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.44 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24-1.40 (m, 20 H, 10 × CH_2), 1.48-1.89 (m, 8 H, 3-CH_2CH_2, CH_2CH_2O und $OCHCH_2CH_2CH_2$), 2.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.35-3.56 (m, 2 H, OC*H*H'), 3.70-3.94 (m, 2 H, OCH*H*'), 4.60 (pseudo t, *J* = 3.5 Hz, OC*H*O), 7.21 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1 H, H5), 7.51 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H4), 8.42–8.48 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2922 s, 2853 s, 1574 m, 1465 m, 1422 m, 1352 m, 1260 w, 1200 m, 1135 s, 1078 s, 1033 s, 987 w, 905 w, 869 w, 815 w, 714 s

EA ber. für $C_{23}H_{39}NO_2$ (361.56): C, 76.40; H, 10.87; N, 3.87; gef.: C, 76.41; H, 10.93; N, 3.89

4.6.3 Synthese von 3-[12-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)dodecyl]-pyridin (**81c**)

2-(11-Bromundecyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80c**) (2.50 g, 7.45 mmol) wurde mit 3-Picolin (1.5 ml, 14.90 mmol) und LDA-Lösung (7.45 ml 2.0 M, 14.90 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographieren an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) gereinigt und man erhielt 1.44 g (59%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.37 (2:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.21-1.40 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.45-1.90 (m, 8 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$, $C\mathit{H}_2CH_2O$ und $OCHC\mathit{H}_2CH_2C\mathit{H}_2$), 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 3.33-3.54 (m, 2 H, OC*H*H'), 3.68-3.92 (m, 2 H, OCH*H*'), 4.57 (pseudo t, *J* = 3.5 Hz, OC*H*O), 7.19 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.48 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H4), 8.40-8.45 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2926 s, 2854 s, 1576 w, 1466 w, 1421 w, 1352 w, 1200 w, 1136 m, 1120 m, 1078 m, 1034 m, 869 w, 815 w, 714 m

EA ber. für $C_{22}H_{37}NO_2$ (347.53): C, 76.03; H, 10.73; N, 4.03; gef.: C, 75.66; H; 10.96; N, 4.40

4.6.4 Synthese von 3-[11-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)undecyl]-pyridin (**81d**)

2-(10-Bromdecyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80d**) (5.00 g, 15.60 mmol) wurde mit 3-Picolin (3.05 ml, 31.10 mmol), $(i\text{-Pr})_2NH$ (3.5 ml, 24.90 mmol) und BuLi (11.2 ml 2.5 M, 28.00 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographieren an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) gereinigt und man erhielt 3.95 g (76%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.62 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (br. s, 16 H, 8 × CH_2), 1.48-1.89 (m, 8 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$, $C\mathit{H}_2CH_2O$ und $OCHC\mathit{H}_2CH_2C\mathit{H}_2$), 2.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 3.35-3.56 (m, 2 H, OC*H*H'), 3.70-3.94 (m, 2 H, OCH*H*'), 4.59 (pseudo t, *J* = 3.5 Hz, OC*H*O), 7.21 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H5) 7.51 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* =1.9 Hz, 1 H, H4), 8.43-8.47 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2926 s, 2853 s, 1574 m, 1465 m, 1421 m, 1352 m, 1260 w, 1200 w, 1120 m, 1078 m, 1033 s, 986 w, 905 m, 869 m, 815 m, 713 s

EA ber. für $C_{21}H_{35}NO_2$ (333.51): C, 75.63; H, 10.58; N, 4.20; gef.: C, 75.78; H, 10.67; N, 4.37

4.6.5 Synthese von 3-[10-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)decyl]pyridin (**81e**)

2-(9-Bromnonyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80e**) (3.00 g, 9.76 mmol) wurde mit 3-Picolin (1.9 ml, 19.50 mmol), (*i*-Pr)$_2$NH (2.2 ml, 15.60 mmol) und BuLi (7.1 ml 2.5 M, 17.60 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographieren an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) gereinigt und man erhielt 2.19 g (70%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.48 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.28 (br. s, 14 H, 7 × CH_2), 1.47-1.87 (m, 8 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$, $C\mathit{H}_2CH_2O$ und $OCHC\mathit{H}_2CH_2C\mathit{H}_2$), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 3.32-3.53 (m, 2 H, OC*H*H'), 3.67-3.91 (m, 2 H, OCH*H*'), 4.56 (pseudo t, *J* = 3.5 Hz, OC*H*O), 7.19 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.47 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 8.40-8.43 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2927 s, 2854 s, 1575 w, 1465 m, 1422 m, 1352 m, 1260 w, 1200 m, 1120 m, 1078 m, 1033 s, 905 w, 869 w, 814 w, 714 m

EA ber. für $C_{20}H_{33}NO_2$ (319.48): C, 75.19; H, 10.41; N 4.38; gef.: C, 74.93; H, 10.28; N, 4.58

4.6.6 Synthese von 3-[9-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)nonyl]pyridin (**81f**)

2-(8-Bromoctyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (X) (2 g, 6.8 mmol) wurde mit 3-Picolin (2 ml, 20.5 mmol) und LDA-Lösung (10.25 ml 2.0 M, 20.5 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographieren an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) gereinigt und man erhielt 1.26 g (61%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.43 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29 (br. s, 10 H, 5 × CH_2), 1.45-1.93 (m, 10 H, 5 × CH_2), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$) , 3.55-3.30 (m, 2 H, OC*H*H') , 3.92-3.67 (m, 2 H, OCH*H'*), 4.57 (pseudo t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, OC*H*O), 7.19 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.48 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H4), 8.40-8.45 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2926 s, 2854 s, 1574 m, 1465 s, 1422 s, 1352 m, 1260 w, 1200 m, 1136 s, 1121 s, 1078 s, 1032 s, 988 w, 905 m, 869 m, 814 m, 714s

EA ber. für $C_{19}H_{31}NO_2$ (305.45): C, 74.71; H, 10.23; N, 4.59; gef.: C, 74.46; H, 10.32; N, 4.88

4.6.7 Synthese von 3-[8-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)octyl]pyridin (**81g**)

2-(7-Bromheptyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80g**) (3.00 g, 10.70 mmol) wurde mit 3-Picolin (2.1 ml, 21.50 mmol) und LDA-Lösung (10.74 ml 2.0 M, 21.49 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Das Rohprodukt wurd durch Chromatographieren an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) gereinigt und man erhielt 1.79 g (57%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.45 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (br. s, 8 H, 4 × CH_2), 1.43-1.93 (m, 10 H, 5 × CH_2), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.32-3.54 (m, 2 H, OC*H*H'), 3.68-3.93 (m, 2 H, OCH*H'*), 4.56 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H, CH), 7.19 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H, H5), 7.47 (dt, *J* = 7.8 Hz, 2.0 Hz, 1H, H4), 8.41-8.46 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2930 s, 2855 s, 1575 w, 1478 w, 1421 m, 1352 m, 1260 w, 1200 m, 1139 s, 1120 s, 1078 s, 1032 s, 989 w, 906 w, 896 w, 814 w, 714 s

EA ber. für $C_{18}H_{29}NO_2$ (291.43): C, 74.18, H, 10.03; N, 4.81; gef.: C, 74.00; H, 10.24; N, 4.92

4.6.8 Synthese von 3-[7-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)heptyl]pyridin (**81h**)

2-(6-Bromhexyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80h**) (10.00 g, 37.70 mmol) wurde mit 3-Picolin (7.35 ml, 75.40 mmol) und LDA-Lösung (37.7 ml 2.0 M, 75.40 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographieren an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) gereinigt und man erhielt 6.20 g (59%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.38 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34 (br. s, 6 H, 3 × CH_2), 1.43-1.88 (m, 10 H, 5 × CH_2), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.31-3.55 (m, 2 H, OC*H*H'), 3.67-3.91 (m, 2 H, OCH*H'*), 4.56 (pseudo t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, C*H*), 7.19 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H, H5), 7.48 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, H4), 8.40-8.44 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3027 w, 2933 s, 2856 s, 1712 w, 1574 m, 1478 s, 1440 m, 1422 s, 1352 m, 1322 w, 1260 w, 1200 m, 1136 s, 1120 s, 1077 s, 1034 s, 985 m, 905 m, 869 m, 844 w, 814 m, 794 w, 714 s

EA ber. für $C_{17}H_{27}NO_2$ (277.40): C, 73.61; H, 9.81; N, 5.05; gef.: C, 73.80; H, 10.04; N, 5.24

4.6.9 Synthese von 3-[6-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)hexyl]pyridin (**81i**)

2-(5-Brompentyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**80i**) (3.00 g, 11.94 mmol) wurde mit 3-Picolin (2.33 ml, 23.90 mmol) und LDA-Lösung (11.95 ml 2.0 M, 23.90 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographieren an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) gereinigt und man erhielt 1.70 g (54%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.36 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.29-1.91 (m, 14 H, 7 × CH_2), 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.31-3.54 (m, 2 H, OC*H*H'), 3.66-3.93 (m, 2 H, OCH*H'*), 4.56 (t, *J* = 3.5 Hz, 1 H, CH), 7.19 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1 H, H5), 7.47 (dt, *J* = 7.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H, H4), 8.41-8.46 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3026 w, 2935 s, 2857 s, 1574 m, 1478 m, 1422 m, 1352 m, 1260 w, 1200 m, 1136 s, 1120 s, 1077 s, 1033 s, 989 m, 904 w, 867 w, 814 w, 714 s

EA ber. für $C_{16}H_{25}NO_2$ (263.38): C, 72.96, H, 9.57; N, 5.32; gef.: C, 72.96; H, 9.81; N, 5.53

4.7 Synthese von 3-Tetradecylpyridin (134)

Nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Synthese von 3-[ω-Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)alkyl]pyridinen wurden 1-Bromtridecan (4.00 g, 15.20 mmol), Picolin (2.96 ml, 30.40 mmol) und LDA-Lösung (15.2 ml, 30.40 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (5:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 2.39 g (57%) 3-Tetradecylpyridin als gelbes Öl.

DC R_f: 0.4 (5:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 3 H, C*H*$_3$), 1.18-1.37 (m, 22 H, 11 × CH_2), 1.54-1.68 (m, 2 H, 3-CH_2C*H*$_2$), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 7.19 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.48 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H4), 8.41-8.46 (m, 2 H, H2 und H6)

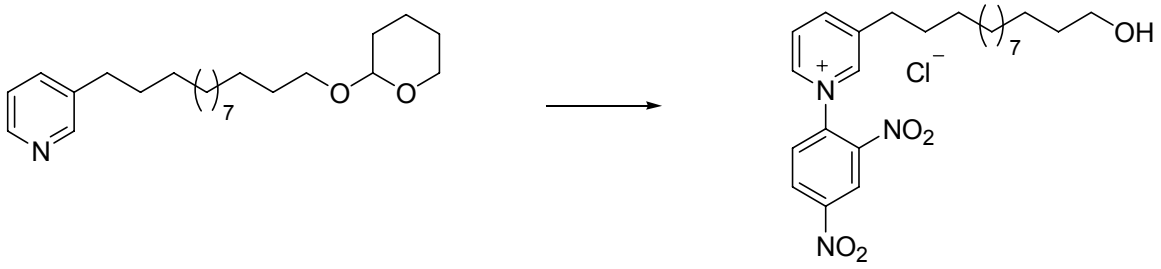
^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.1 (*C*H_3), 22.7 (*C*$H_2$$CH_3$), 29.1-29.6 und 31.1 (10 × CH_2), 31.9 (3-CH_2*C*H_2), 33.0 (3-*C*H2), 123.2 (C5), 135.7 (C4), 137.9 (C3), 147.2 (C6), 150.0 (C2)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3026 w, 2925 s, 2853 s, 1474 m, 1466 m, 1422 m, 1377 w, 1189 w, 1127 w, 1026 m, 792 w, 713 s

EA ber. für $C_{19}H_{33}N$ (275,47): C, 82,84; H, 12,07; N, 5,08; gef.: C, 82.65; H, 12.24; N, 5.08

4.8 Synthese von DNP-Pyridylalkoholen

4.8.1 Synthese von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(13-hydroxytridecyl)-pyridinium Chlorid (**109a**)



Eine Lösung aus 3-(13-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)tridecyl)pyridin (**81b**) (2.00 g; 5.53 mmol) und 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (2.24 g; 11.06 mmol) in 50.00 ml MeOH wurde für 2 Tage zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur, entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und verrieb den Rückstand mit Et_2O. Nach Filtration erhielt man 2.45 g (92%) **109a** als gelben Feststoff.

DC R_f: 0.05 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 65 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.13-1.50 (m, 20 H, 10 × CH_2), 1.55-1.80 (m, 2 H, CH_2CH$_2$OH), 2.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.35 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH_2OH), 8.36 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1 H, H5), 8.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, H6'), 8.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4), 8.99 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H5'), 9.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H3'), 9.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6), 9.44 (s, 1 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 28.0, 28.6, 28,8-29.0 (9 × CH_2), 29.5 (3-CH$_2$CH_2), 31.6 (CH_2CH$_2$OH), 32.4 (3-CH_2), 60.6 (CH_2OH), 121.3 (C3'), 127.4 (C5), 130.1 (C5'), 131.9 (C6'), 138.6 (C1'), 142.9 und 143.0 (C3 + C2'), 143.5 (C6), 145.0 (C2), 148.3 (C4), 148.9 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3357 s, 2918 s, 2849 s, 1612 s, 1543 s, 1496 w, 1468 m, 1345 s, 1212 w, 1124 w, 1058 m, 909 w, 837 m, 755 w, 739 w, 668 m

HRMS ber. für $C_{24}H_{34}N_3O_5^+$: 444.2493; gef.: 444.2497

4.8.2 Synthese von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(7-hydroxyheptyl)pyridinium Chlorid (**109b**)

Eine Lösung aus 3-(7-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)heptyl)pyridin (**81h**) (1.00 g; 3.60 mmol) und 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (1.16 g; 7.21 mmol) in 30 ml MeOH wurde für 2 Tage zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und löste den Rückstand in 25.00 ml MeOH. Die Lösung wurde mit HCl (1.2 ml, 6 M Lsg.) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Einengen im Vakuum partitionierte man zwischen 20.00 ml H_2O und 10.00 ml Et_2O. Die wässrige Phase wurde zur Entfernung von überschüssigem Edukt dreimal mit je 10.00 ml Et_2O gewaschen und schließlich das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es verblieben 1.27 g (89%) **109b** als braunes Öl.

DC R_f: 0.05 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

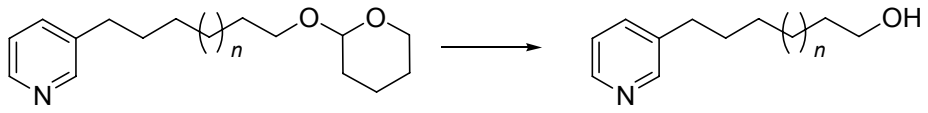
^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.19-1.47 (m, 8 H, 4 × CH_2), 1.62-1.75 (m, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$OH), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.36 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, C*H*$_2$OH), 8.36 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H5), 8.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, H6'), 8.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H4), 8.98 (dd, *J* = 8.7, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H5'), 9.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H3'), 9.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H6), 9.40 (s, 1 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.3, 28.1, 28.5 (3 × CH_2), 29.5 (3-CH_2*C*H$_2$), 31.6 (*C*H$_2$CH$_2$OH), 32.3 (3-*C*H$_2$), 60.5 (*C*H$_2$OH), 121.4 (C3'), 127.5 (C5), 130.1 (C5'), 131.9 (C6'), 138.6 (C1'), 142.9 und 143.0 (C3 + C2'), 143.5 (C6), 145.0 (C2), 148.3 (C4), 149.0 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3374 s, 3008 m, 2930 s, 2856 s, 1612 s, 1543 s, 1494 m, 1458 m, 1314 s, 1290 m, 1215 w, 1127 w, 1078 m, 1056 w, 1026 w, 909 m, 837 m, 753 w, 739 w, 686 m, 650 w

HRMS ber. für $C_{18}H_{22}N_3O_5^+$: 360,1554; gef.: 360.1515

4.9 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung der THP-Schutzgruppe bei 3-[ω-Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)alkyl]pyridinen



Zu einer Lösung von 5 mmol 3-[ω-Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)alkyl]pyridin in 25 ml MeOH werden 2 eq einer HCl Lösung gegeben und es wird für 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen von ca. 90 % des Lösungsmittels im Vakuum stellt man den pH-Wert durch Zugabe von 1 M NaOH Lösung auf 10 ein und extrahiert dreimal mit je 10 ml EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

4.9.1 Synthese von 14-(Pyridin-3-yl)tetradecanol (**82a**)

3-[14-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)tetradecyl]pyridin (**81a**) (1.30 g, 3.44 mmol) wurde wie oben beschrieben mit HCl-Lösung (6.9 ml 1 M, 6.90 mmol) umgesetzt. Man erhielt 0.96 g (96%) eines leicht gelben Feststoffes.

DC R_f: 0.37 (1:1 Hexan/EtOAc)

Smp.: 61 °C (lit.: 61-62 °C)[74]

^{1}H NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.18-1.46 (m, 22 H, 11 × CH_2), 1.48-1.64 (m, 2 H, CH_2CH_2OH), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.37 (dt und t, *J* = 6.2 Hz, *J* = 5.1 Hz, 2 H, CH_2OH), 4.31 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H, OH; austauschbar mit D_2O), 7.28 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz,1 H, H5), 7.60 (dt, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1 H, H4), 8.38 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H6), 8.40 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H2)

IR (KBr, cm^{-1}): 3334 s, 2917 s, 2849 s, 1578 m, 1472 s, 1423 s, 1338 m, 1228 w, 1186 w, 1114 w, 1070 m, 1029 w, 1011 w, 964 w, 928 m, 888 w, 831 w, 802 m, 716 s, 640 m

EA ber. für $C_{19}H_{33}NO$ (291.47): C, 78.29; H, 11.41; N, 4.81; gef.: C, 78.03; H, 11.39; N, 4.77

4.9.2 Synthese von 13-(Pyridin-3-yl)tridecanol (**82b**):

3-[13-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)tridecyl]pyridin (**81b**) (1.45 g, 4.00 mmol) wurde wie oben beschrieben mit HCl-Lösung (8.0 ml 1 M, 8.00 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus 1:1 Hexan/EtOAc erhielt man 0.84 g (76%) eines leicht gelben Feststoffs.

DC R_f: 0.2 (1:1 Hexan/EtOAc)

Smp.: 48 °C (lit.: 48-50 °C)[74]

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.14-1.33 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.33-1.48 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.48-1.64 (m, 2 H, CH_2CH_2OH), 2.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.36-3.42 (m, 2 H, CH_2OH), 4.32 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H, OH; austauschbar mit D_2O), 7.29 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1 H, H5), 7.61 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 8.39 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H6), 8.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H2)

IR (KBr, cm^{-1}): 3241 m, 2923 s, 2848 s, 1574 m, 1470 m, 1420 m, 1378 w, 1186 w, 1078 s, 1025 m, 908 w, 802 m, 707 m, 634 w

EA ber. für $C_{18}H_{31}NO$ (277.44): C, 77.92; H, 11.26; N, 5.05; gef.: C, 77.66; H, 11.33; N, 4.86

4.9.3 Synthese von 12-(Pyridin-3-yl)dodecanol (**82c**)

3-[12-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)dodecyl]pyridin (**81c**) (2.16 g, 6.63 mmol) wurde wie oben beschrieben mit HCl-Lösung (13.3 ml 1 M, 13.30 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus 1:1 Hexan/EtOAc erhielt man 1.36 g (78%) eines leicht gelben Feststoffes.

DC R_f: 0.55 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 48-49 °C (lit.: 48-50 °C)[74]

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.21-1.39 (m, 16 H, 8 × CH_2), 1.50-1.68 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2, CH_2CH_2OH), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.36 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH_2OH), 7.19 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H5), 7.48 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H4), 8.40-8.45 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (KBr, cm^{-1}): 3334 s, 2918 s, 2850 s, 1578 m, 1472 m, 1423 m, 1335 w, 1186 w, 1113 w, 1071 m, 1027 w, 990 w, 947 w, 903 w, 830 w, 803 m, 715 s, 639 m

EA ber. für $C_{17}H_{29}NO$ (263.42): C, 77.51; H, 11.10; N, 5.32; gef.: C, 77.54; H, 11.27; N, 5.46

4.9.4 Synthese von 11-(Pyridin-3-yl)undecanol (**82d**)

3-[11-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)undecyl]pyridin (**81d**) (1.49 g, 4.47 mmol) wurde wie oben beschrieben mit HCl-Lösung (8.94 ml 1 M, 8.94 mmol) umgesetzt. Man erhielt 0.88 g (79%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.2 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.14-1.46 (m, 16 H, 8 × CH_2), 1.50-1.63 (m, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$OH), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.34–3.41 (m, 2 H, C*H*$_2$OH), 4.33 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H, OH; austauschbar mit D_2O), 7.30 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.62 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 8.39 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H6), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz,1 H, H2)

IR (KBr, cm^{-1}): 3245 m, 2926 s, 2852 s, 1576 m, 1466 m, 1420 s, 1376 w, 1188 m, 1078 s, 1019 m, 934 w, 801 m, 709 s, 635 m

EA ber. für $C_{16}H_{27}NO$ (249.39): C, 77.06; H, 10.91; N, 5.62; gef.: C, 76.88; H, 10.91; N, 5.85

4.9.5 Synthese von 10-(Pyridin-3-yl)decanol (**82e**)

3-[10-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy) decyl]pyridin (**81e**) (2.78 g, 8.7 mmol) wurde wie oben beschrieben mit HCl-Lösung (17.5 ml 1 M, 17.50 mmol) umgesetzt. Man erhielt 2.01 g (98 %) eines gelben Öls, welches rein genug für die weitere Umsetzung war. Nach Chromatographieren an Kieselgel (19:1 CH_2Cl_2/MeOH) verblieben 1.89 g (94%) analysenreines Produkt.

DC R_f: 0.35 (19:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.22-1.40 (m, 12 H, 6 × CH_2), 1.49-1.67 (m, 4 H, C*H*$_2$CH$_2$OH und 3-CH$_2$C*H*$_2$), 1.90 (br. s, 1 H, O*H*), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, C*H*$_2$OH), 7.19 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.48 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 8.39-8.44 (m, 2 H, H6 und H2)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3331 s, 2925 s, 2853 s, 1576 m, 1465 s, 1423 s, 1369 w, 1190 w, 1058 s, 1028 s, 924 w, 794 m, 713 s

EA ber. für $C_{15}H_{25}NO$ (235.37): C, 76.55; H, 10.71; N, 5.95; gef: C, 76.62; H, 10.89; N, 6.16

4.9.6 Synthese von 9-(Pyridin-3-yl)nonanol (**82f**)

3-[9-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)nonyl]pyridin (**81f**) (1.25 g, 4.10 mmol) wurde wie oben beschrieben mit HCl-Lösung (8.2 ml 1 M, 8.20 mmol) umgesetzt. Man erhielt 0.85 g (93%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.26 (2:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): 1.18-1.30 (m, 10 H, 5 × CH_2), 1.31-1.44 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.46-1.63 (m, 2 H, CH_2CH_2OH), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-CH_2) , 3.34 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH_2OH), 4.31 (t, *J* = 4.9 Hz, OH), 7.29 (dd, *J* = 7.8, *J* = 4.8 Hz, 1H, H5), 7.60 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H, H4), 8.50-8.26 (m, 2 H, H6 und H2)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3331 s, 2926 s, 2854 s, 1577 m, 1466 m, 1424 s, 1364 w, 1189 w, 1058 s, 1029 s, 795 w, 713 s

EA ber. für $C_{14}H_{23}NO$ (221.18): C, 75.97; H, 10.47; N; 6.33
ber. für $C_{14}H_{23}NO$ × 0.2 H_2O: C, 74.75; H, 10.49; N, 6.23; gef.: C, 74.78; H, 10.80; N, 6.28

4.9.7 Synthese von 8-(Pyridin-3-yl)octanol (**82g**)

3-[8-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)octyl]pyridin (**81g**) (1.30 g, 4.46 mmol) wurde wie oben beschrieben mit HCl-Lösung (9.0 ml 1 M, 9.00 mmol) umgesetzt. Man erhielt 0.81 g (88%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.18 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): 1.18-1.63 (m, 12 H, 6 × CH_2), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.33 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH_2OH), 4.32 (br. s, 1 H, OH, austauschbar mit D_2O), 7.29 (ddd, *J* = 7.8 Hz, 4.8 Hz, 0.8 Hz, 1 H, H5), 7.61 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, H4), 8.38 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H6), 8.41 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H2)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3320 s, 3031 m, 2926 s, 2853 s, 1708 w, 1654 w, 1577 s, 1464 s, 1423 s,. 1370 m, 1190 m, 1128 w, 1058 s, 1028 s, 794 s, 713 s, 637 m

EA: ber. für $C_{13}H_{21}NO$ (207.16): C, 75.32; H, 10.21; N, 6.76;
ber. für $C_{13}H_{21}NO \times 0.15\ H_2O$: C, 74.35; H, 10.22; N, 6.67; gef.: C, 74.41;
H, 10.25; N, 6.65;

4.9.8 Synthese von 7-(Pyridin-3-yl)heptanol (**82h**)

3-[7-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)heptyl]pyridin (**81h**) (3.00 g, 10.80 mmol) wurde wie oben beschrieben mit HCl-Lösung (3.6 ml 6 M, 21.60 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographieren an Kieselgel (3:1 EtOAc/Hexan) erhielt man 1.65 g (79%) eines gelben Öls, welches laut Elementaranalyse 0.15 eq H_2O enthält.

DC R_f: 0.1 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 1.32 (br. s, 6 H, 3 × CH_2), 1.48-1.66 (m, 4 H, 2 × CH_2), 2.45 (br. s, 1 H, O*H*), 2.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, C*H*$_2$OH), 7.17 (dd, *J* = 7.7 Hz, J = 4.9 Hz, 1 H, H5), 7.46 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H4), 8.36-8.42 (m, 2 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 25.7, 29.1, 29.2, 31.0, 32.7 und 33.0 (6 × CH_2), 62.7 (*C*H_2OH), 123.3 (C5), 135.9 (C4), 138.0 (C3), 147.0 (C6), 149.8 (C2)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3320 s, 3030 w, 2926 s, 2855 s, 1921 w, 1711 w, 1594 m, 1576 s, 1479 s, 1423 s, 1370 m, 1222 w, 1190 m, 1128 w, 1058 s, 1028 s, 925 w, 795 m, 713 s, 637 m

EA: ber. für $C_{12}H_{19}NO$ (193.29): C, 74.57; H, 9.91; N, 7.25;
ber. für $C_{12}H_{19}NO \times 0.15\ H_2O$: C, 73.54; H, 9.93; N, 7.15 gef.: C, 73.54;
H, 10.06; N, 7.06

4.9.9 Synthese von 6-(Pyridin-3-yl)hexanol (**82i**)

3-[6-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)hexyl]pyridin (**81i**) (1.30 g, 4.46 mmol) wurde wie oben beschrieben mit HCl-Lösung (9.0 ml 1 M, 9.00 mmol) umgesetzt. Man erhielt 0.81 g (88%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.18 (1:1 Hexan/EtOAc)

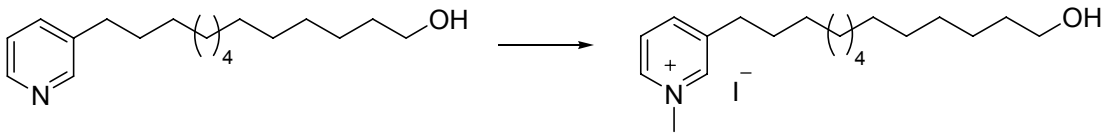
^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): 1.11-1.66 (m, 8 H, 4 × CH_2), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.34 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, C*H*$_2$OH), 4.32 (t, *J* = 4.7 Hz, 1 H, OH, austauschbar mit D_2O), 7.29 (ddd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H, H5), 7.60 (dt, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1 H, H4), 8.32-8.44 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3316 s, 3031 w, 2930 s, 2857 s, 1577 m, 1479 m, 1423 s, 1364 w, 1190 w, 1056 s, 1028 s, 793 w, 713 s, 634 w

EA ber. für $C_{11}H_{17}NO$ (179.13): C, 73.70; H, 9.56; N, 7.81; gef.: C, 73.47; H, 9.80; N, 7.79;

4.10 *N*-Methylierung von Pyridylalkoholen

4.10.1 Synthese von 3-(13-Hydroxytridecyl)-1-methylpyridinium Iodid (**112b**)



Zu einer Lösung von 13-(Pyridin-3-yl)tridecanol (**82b**) (0.50 g; 1.80 mmol) in 50.0 ml Aceton wurde MeI (0.12 ml; 2.00 mmol) gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum verblieb ein gelber Feststoff, der aus Isopropanol umkristallisiert wurde. Man erhielt 483 mg (64%) eines leicht gelben Feststoffes.

DC R_f: 0.22 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 101 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.18-1.44 (m, 20 H, 10 × CH_2), 1.56-1.70 (m, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$OH), 2.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.42-3.33 (m, 2 H, C*H*$_2$OH), 4.33-4.27 (m, 4 H, OH und pyC*H*$_3$), 8.04 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H5), 8.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H4), 8.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6), 8.92 (s, 1 H, H2)

IR (KBr, cm^{-1}): 3305 s, 3047 m, 2916 s, 2848 s, 1630 w, 1587 w, 1508 m, 1471 s, 1425 w, 1296 w, 1230 w, 1167 m, 1058 m, 1029 m, 906 w, 821 m, 799 w, 717 m, 678 s, 626 w

EA ber für $C_{19}H_{34}INO$ (419,38): C, 54.41; H, 8.17; N, 3.34; gef.: C, 54.62; H, 8.19; N, 3.27

4.10.2 Synthese von 3-(10-Hydroxydecyl)-1-methylpyridinium Iodid (**112e**)

Zu einer Lösung von 10-(Pyridin-3-yl)decanol (**82e**) (0.50 g; 2.12 mmol) in 50 ml Aceton wurde MeI (0.15 ml; 2.34 mmol) gegeben und für 5 d bei RT gerührt. Nach Zugabe von Et_2O fiel ein weisser Feststoff aus. Nach Absaugen und Trocknen im Vakuum erhielt man 583 mg (73%) 1-Methyl-3-(10-hydroxydecyl)pyridinium Iodid.

DC R_f: 0.33 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 69 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.19-1.45 (m, 14 H, 7 × CH_2), 1.57-1.70 (m, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$OH), 2.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.33-3.41 (m, 2 H, C*H*$_2$OH), 4.28-4.34 (m, 4 H, OH und pyC*H*$_3$), 8.04 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H5), 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4), 8.83 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, H6), 8.93 (s, 1 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.4, 28.2, 28.6, 28.7, 28.8 und 28.9 (6 × CH_2), 29.7 (3-CH_2*C*H_2), 31.5 (*C*H_2CH$_2$OH), 32.4 (3-CH_2), 47.7 (py*C*H_3), 60.6 (*C*H_2OH), 127.1 (C5), 142.5 (C3), 142.9 (C6), 144.6 (C2), 144.7 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3307 s, 3046 m, 2916 s, 2849 s, 1633 w, 1508 m, 1470 s, 1424 w, 1343 w, 1294 m, 1240 w, 1210 w, 1166 m, 1048 m, 1021 m, 908 w, 816 m, 779 w, 718 w, 678 m

EA ber für $C_{16}H_{28}INO$ (377.30): C, 50.93; H, 7.48; N, 3.71; gef.: C, 51.12; H, 7.49; N, 3.89;

4.10.3 Synthese von 3-(7-Hydroxyheptyl)-1-methylpyridinium Iodid (**112h**)

Zu 7-(Pyridin-3-yl)heptanol (**82h**) (0.50 g; 2.50 mmol) wurde MeI (0.31 ml; 5.00 mmol) gegeben und für 2 d bei RT gerührt. Nach Zugabe von Et_2O bildete sich kein Feststoff, weshalb das Lösungsmittel entfernt und das resultierende gelbe Öl im Vakuum getrocknet wurde. Es verblieben 806 mg (96%) gelbes Öl.

DC R_f: 0.1 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

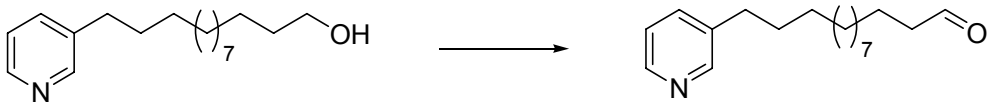
^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.17-1.48 (m, 8 H, 4 × CH_2), 1.54-1.72 (m, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$OH), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.33-3.41 (m, 2 H, C*H*$_2$OH), 4.34-4.28 (m, 4 H, OH und pyC*H*$_3$), 8.04 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H5), 8.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4), 8.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6), 8.94 (s, 1 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.4, 28.5, 28.7 und 29.8 (4 × CH_2), 31.7 (CH_2CH_2OH), 32.4 (3-CH_2), 47.9 (pyCH_3), 60.7 (CH_2OH), 127.3 (C5), 142.9 (C3), 143.0 (C6), 144.8 (C2 und C4)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3395 s, 3031 w, 2928 s, 2855 s, 1636 m, 1507 m, 1466 m, 1301 m, 1246 w, 1162 w, 1055 m, 811 w, 723 w, 680 s

EA ber. für $C_{13}H_{22}INO$ (335,22): C, 46.58; H, 6.61; N, 4.18; gef.: C, 46.79; H, 6.67; N, 4.16

4.11 Synthese von 13-Pyridin-3-yl-tridecanal (113)



Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (0.61 ml, 7.20 mmol) in 30 ml CH_2Cl_2 bei -70 °C unter Argonatmosphäre gab man nacheinander Dimethylsulfoxid (0.64 ml, 9.00 mmol) und Alkohol **82b** (1.00 g, 3.60 mmol) in 5 ml CH_2Cl_2. Die Mischung wurde bei -70 °C für 45 min gerührt. Nach der Zugabe von Et_3N (1.00 ml, 7.20 mmol), ließ man auf RT erwärmen und verdünnte mit 30 ml Et_2O. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Et_2O (3 × 10 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographieren an Kieselgel (1:1 Hexan/EtOAc) gereinigt. Man erhielt 0.81 g (82%) des Aldehyds als leicht gelbes Öl.

DC R_f: 0.5 (2:1 Hexan/EtOAc)

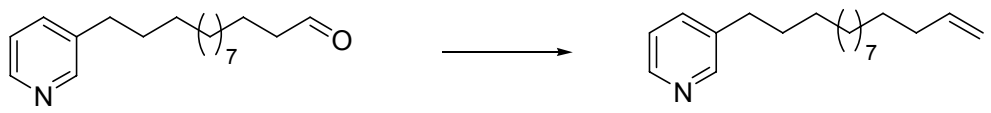
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.20-1.37 (18 H, br s, 9 × CH_2), 1.53-1.68 (m, 4 H, CH_2CH_2CHO und 3-CH_2CH_2), 2.41 (td, *J* = 7.3 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2 H, CH_2CHO), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 7.19 (dt, *J* = 4.8 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1 H, H5), 7.48 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H, H4), 8.40-8.45 (m, 2 H, H2 und H6), 9.76 (t, *J* = 1.8 Hz, 1 H, CHO)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.1 (CH_2CH_2CHO), 29.1, 29.3, 29.4, 29.5 (10 × CH_2), 31.1 (3-CH_2CH_2), 33.0 (3-CH_2), 43.9 (CH_2CHO), 123.2 (C5), 135.8 (C4), 138.0 (C3), 147.0 (C6), 149.8 (C2), 202.9 (CHO)

IR (KBr, cm^{-1}): 2926 s, 2854 s, 2718 m, 1725 s, 1575 m, 1478 m, 1466 m, 1422 s, 1189 w, 1128 w, 1026 m, , 794 m 714 s, 630 w

EA ber. für $C_{18}H_{29}NO$ (275.43):C, 78.49; H, 10.61; N, 5.09 gef.: C, 78.55; H, 10.69; N, 5.17;

4.12 Synthese von 3-Tetradec-13-enyl-pyridin (65)



Zu einer Suspension aus Ph_3PMeBr (0.68 g, 1.90 mmol) in 30 ml THF bei -30 °C unter Argonatmosphäre gab man 2M LDA-Lösung (0.9 ml, 1.80 mmol) und ließ die Mischung für 30 min rühren. Es wurde auf -60 °C abgekühlt und eine Lösung von Aldehyd **113** in 5 ml THF langsam zugetropft. Nach 30 min entfernte man die Kühlung und rührte für eine weitere Stunde bei RT. Die Reaktionsmischung wurde dann auf 50 ml Wasser gegeben, mit HCl auf pH 2 gebracht und mit Et_2O (3 × 20 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Na_2CO_3 basisch gestellt und mit Et_2O (3 × 20 ml) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (4:1 Hexan/EtOAc) aufgereinigt, und man erhielt 0.21 g (43%) **65** als gelbes Öl.

DC R_f: 0.57 (2:1 Hexan/EtOAc)

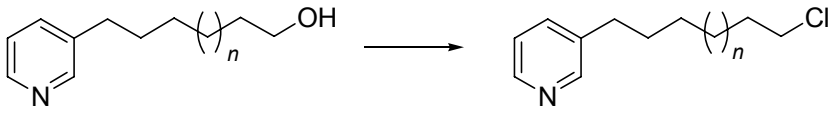
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.19-1.42 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.52-1.69 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.98-2.10 (m, 2 H, CH_2CHCH_2), 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 4.88-5.04 (m, 2 H, $CHCH_2$), 5.73-5.90 (m, 1 H, CH), 7.19 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1 H, H5), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz,1 H, H6), 8.40-8.47 (m, 2 H, H3 und H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 28.9, 29.1, 29.4, 29.5, 29.6 (9 × CH_2), 31.1 (3-CH_2CH_2), 33.0 (CH_2CHCH_2), 33.8 (3-CH_2), 114.0 ($CHCH_2$), 123.2 (C5), 135.7 (C4), 138.0 (C3), 139.2 (CH), 147.2 (C6), 150.0 (C2)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3077 w, 2925 s, 2854 s, 1640 m, 1575 m, 1465 m, 1422 m, 1352 w, 1189 w, 1127 w, 1026 m, 994 w, 909 m, 792 w, 713 s

EA ber. für $C_{19}H_{31}N$ (273.45): C, 83.45; H, 11.43; N, 5.12 gef.: C, 83.19; H, 11.48; N, 5.15

4.13 Allgemein Arbeitsvorschrift für die Synthese von 3-(ω-Chloralkyl)pyridinen



In einer ausgeheizten Apparatur unter Argon werden 3.0 mmol $SOCl_2$ bei 0 °C vorgelegt und langsam eine Lösung von 2.5 mmol Pyridylalkohol in 10 ml Dioxan zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird das Eisbad entfernt, 1 h bei Raumtemperatur gerührt, 10 ml EtOH zugegeben und die Mischung für 10 min zum Rückfluss erhitzt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, löst den Rückstand in 15 ml CH_2Cl_2, wäscht dreimal mit je 5 ml 2 M Na_2CO_3, trocknet über $MgSO_4$ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

4.13.1 Synthese von 3-(13-Chlortridecyl)pyridin (**83b**)

In der oben beschriebenen Weise wurde 13-(Pyridin-3-yl)tridecanol (**82b**) (1.00 g, 3.60 mmol) mit Thionylchlorid (0.32 ml, 4.32 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (3:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 0.75 g (71%) gelbliches Öl.

DC R_f: 0.24 (3:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25-1.50 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.55-1.85 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2 und CH_2CH_2Cl), 2.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.55 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH_2Cl), 7.23 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1 H, H5), 7.51 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 8.43–8.49 (m, 2 H, H6 und H2)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2926 s, 2853 s, 2365 w, 1574 m, 1465 m, 1421 m, 1308 w, 1189 w, 1127 w, 1026 m, 793 w, 714 m

EA ber. für $C_{18}H_{30}ClN$ (295.89): C, 73.07; H, 10.22; N, 4.73; gef.: C, 73.24; H, 10.32; N, 4.70

4.13.2 Synthese von 3-(12-Chlordodecyl)pyridin (**83c**)

In der oben beschriebenen Weise wurde 12-(Pyridin-3-yl)dodecanol (**82c**) (2.05 g, 7.39 mmol) mit Thionylchlorid (0.65 ml, 8.67 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (3:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 1.46 g (70%) gelbliches Öl.

DC R_f: 0.45 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.20-1.49 (m, 16 H, 8 × CH_2), 1.55-1.68 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.70-1.83 (m, 2 H, CH_2CH_2Cl), 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 3-CH_2), 3.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, CH_2Cl), 7.20 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1 H, H5), 7.48 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H4), 8.41-8.45 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3027 w, 2926 s, 2854 s, 1574 m, 1478 m, 1465 m, 1421 s, 1352 w, 1309 w, 1189 w, 1127 w, 1109 w, 1025 m, 910 w, 792 m, 713 s, 650 w, 628 w

EA ber. für $C_{17}H_{28}ClN$ (281.86): C, 72.62; H, 10.01; N, 4.97; gef.: C, 72.62; H, 10.14; N, 4.84

4.13.3 Synthese von 3-(11-Chlorundecyl)pyridin (**83d**)

In der oben beschriebenen Weise wurde 11-(Pyridin-3-yl)undecanol (**82d**) (0.80 g, 3.21 mmol) mit Thionylchlorid (0.28 ml, 3.85 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 0.75 g (75%) leicht bräunliches Öl.

DC R_f: 0.33 (2:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.23-1.47 (m, 14 H, 7 × CH_2), 1.55-1.67 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.76 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH_2CH_2Cl), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.53 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH_2Cl), 7.20 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.49 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 8.41-8.45 (m, 2 H, H6 und H2)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2926 s, 2853 s, 1710 w, 1574 s, 1465 s, 1422 s, 1308 m, 1189 w, 1128 w, 1026 s, 793 m, 714 s, 651 m

EA ber. für $C_{16}H_{26}ClN$ (267.84): C, 71.75; H, 9.78; N, 5.23; gef.: C, 71.83; H, 9.86; N, 5.35

4.13.4 Synthese von 3-(10-Chlordecyl)pyridin (**83e**)

In der oben beschriebenen Weise wurde 10-(Pyridin-3-yl)decanol (**82e**) (1.56 g, 6.62 mmol) mit Thionylchlorid (0.72 ml, 9.93 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 1.32 g (79%) oranges Öl.

DC R_f: 0.45 (2:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18-1.41 (m, 12 H, 6 × CH_2), 1.46-1.61 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.63-1.79 (m, 2 H, CH_2CH_2Cl), 2.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.46 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH_2Cl), 7.13 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* =7.8 Hz,1 H, H5), 7.41 (dt, *J* = 1.7 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H4), 8.34-8.39 (m, 2 H, H6 und H2)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2926 s, 2853 s, 2216 m, 1734 w, 1574 s, 1464 s, 1422 s, 1308 m, 1189 m, 1128 w, 1107 w, 1026 s, 910 s, 793 m, 732 s, 713 s, 649 m

EA ber. für $C_{15}H_{24}ClN$ (253.81): C, 70.98; H, 9.53; N, 5.52; gef.: C, 70.89; H, 9.54; N 5.63

4.13.5 Synthese von 3-(9-Chlornonyl)pyridin (**83f**)

In der oben beschriebenen Weise wurde 9-(Pyridin-3-yl)nonanol (**82f**) (2.00 g, 9.04 mmol) mit Thionylchlorid (0.79 ml, 10.80 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 1.68 g (78%) oranges Öl.

DC R_f: 0.71 (1:2 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18-1.49 (m, 10 H, 5 × CH_2), 1.52-1.68 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.68-1.82 (m, 2 H, CH_2CH_2Cl), 2.59 (t, *J* = Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.52 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH_2Cl), 7.19 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.47 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 8.39-8.45 (m, 2 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.9, 28.9, 29.3, 29.4, 31.1, 32.6, 33.0 (8 × CH_2), 45.17 (CH_2Cl), 123.2 (C5), 135.8 (C4), 137.9 (C3), 147.2 (C6), 150.2 (C2)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3027 m, 2993 m, 2926 s, 2855 s, 1727 w, 1574 s, 1477 s, 1421 s, 1351 w, 1309 m, 1189 w, 1128 w, 1026 s, 924 w, 793 m, 714 s, 650 m, 629 w

HRMS ber. für $C_{14}H_{23}ClN$: 240.1514; gef.: 240.1499

EA ber. für $C_{14}H_{22}ClN$ (239.78): C; 70.13; H, 9.25; N, 5.84; gef.: C, 69.95; H, 9.24; N, 5.71

4.13.6 Synthese von 3-(8-Chloroctyl)pyridin (**83g**)

In der oben beschriebenen Weise wurde 8-(Pyridin-3-yl)octanol (**82g**) (0.82 g, 3.95 mmol) mit Thionylchlorid (0.35 ml, 4.74 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 0.65 g (73%) oranges Öl.

DC R_f: 0.7 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 1.24-1.50 (m, 8 H, 4 × CH_2), 1.53-1.68 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.69-1.83 (m, 2 H, CH_2CH_2Cl), 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.52 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH_2Cl), 7.19 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.48 (dt, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1 H, H4), 8.41-8.46 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3027 w, 2930 s, 2856 s, 1574 m, 1478 m, 1421 s, 1352 w, 1309 w, 1188 w, 1128 w, 1106 w, 1026 m, 792 w, 714 s

EA ber. für $C_{13}H_{20}ClN$ (225.76): C; 69.16; H, 8.93; N, 6.20 gef.: C, 68.97; H, 8.99; N, 6.30

4.13.7 Synthese von 3-(7-Chlorheptyl)pyridin (**83h**)

In der oben beschriebenen Weise wurde 7-(Pyridin-3-yl)heptanol (**82h**) (2.00 g, 10.35 mmol) mit Thionylchlorid (0.91 ml, 12.42 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 1.55 g (71%) oranges Öl.

DC R_f: 0.46 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26-1.51 (m, 6 H, 3 × CH_2), 1.54-1.69 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.69-1.84 (m, 2 H, CH_2CH_2Cl), 2.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.53 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH_2Cl), 7.21 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1 H, H5), 7.50 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H4), 8.42-8.47 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3027 w, 2931 s, 2856 s, 1574 s, 1478 s, 1422 s, 1307 m, 1188 w, 1128 w, 1106 w, 1026 s, 795 m, 714 s, 650 m

EA ber. für $C_{12}H_{18}ClN$ (211,73): C, 68.07; H, 8.57; N, 6.62; gef.: C, 67.88; H, 8.31; N, 6.74

4.13.8 Synthese von 3-(6-Chlorhexyl)pyridin (**83i**)

In der oben beschriebenen Weise wurde 6-(Pyridin-3-yl)hexanol (**82i**) (1.08 g, 6.03 mmol) mit Thionylchlorid (0.95 ml, 7.20 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 0.89 g (75%) oranges Öl.

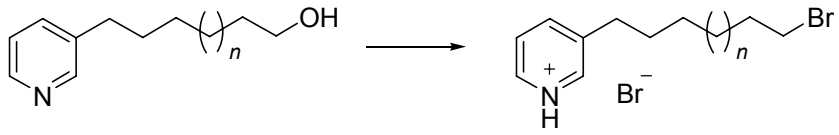
DC R_f: 0.41 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 1.24-1.83 (m, 8 H, 4 × CH_2), 2.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.52 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, C*H*$_2$Cl), 7.19 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1 H, H5), 7.48 (dt, *J* = 7.7 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H4), 8.41-8.45 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3027 w, 2934 s, 2858 s, 1575 m, 1478 m, 1422 s, 1351 w, 1308 w, 1189 w, 1129 w, 1105 w, 1026 m, 926 w, 793 w, 714 s

EA ber. für $C_{11}H_{216}ClN$ (197.7): C; 66.83; H, 8.16; N, 7.08; gef.: C, 66.66; H, 8.42; N, 7.11

4.14 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 3-(ω-Bromalkyl)pyridinen



Der Pyridylalkohol (16.0 mmol) wird in 50.0 ml konz. HBr für 8 h bei 110° C gerührt. Nach Erkalten gießt man die Reaktionsmischung auf 100 ml Eiswasser und filtriert das Produkt ab (Variante A). Falls das Produkt nicht ausfällt, wird die wässrige Phase mit dreimal 20 ml CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt (Variante B).

4.14.1 Synthese von 3-(14-Bromtetradecyl)pyridinium Bromid (**84a**)

Eine Mischung aus 14-(Pyridin-3-yl)tetradecanol (**82a**) (0.94 g; 3.23 mmol) und 15.0 ml HBr (48%) wurde wie oben beschrieben umgesetzt (Variante A). Man erhielt 1.31 g (93%) eines grauen Feststoffs.

DC R_f: 0.4 (freie Base, 1:1 Hexan/EtOAc)

Smp.: 121 °C

^{1}H-NMR (250 MHz; $CDCl_3$): δ = 1.19-1.47 (m, 20 H, 10 × CH_2), 1.62-1.75 (m, 2 H, 3-CH_2C*H*$_2$), 1.76-1.90 (m, 2 H, C*H*$_2$$CH_2$Br), 2.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.38 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, C*H*$_2$Br), 7.91 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1 H, H5), 8.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4), 8.67 (s, 1 H, H2), 8.72 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz; $CDCl_3$): δ = 28.1, 28.6, 28.9, 29.1, 29.3, 29.5 (10 × CH_2), 30.3 (3-CH_2*C*H_2), 32.7 (*C*H_2CH_2Br),. 32.8 (*C*H_2Br), 34.1 (3-*C*H_2), 126.6 (C5), 138.1 (C3), 140.0 (C6), 143.3 (C2), 145.8 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3050 w, 2919 s, 2850 s, 2611 s, 2040 w, 1626 w, 1605 w, 1549 s, 1466 s, 1366 w, 1318 w, 1260 w, 1225 w, 1023 w, 895 w, 838 m, 809 m, 722 w, 690 m, 647 m, 628 w, 608 w

EA ber. für $C_{19}H_{33}Br_2N$ (435.28): C, 52.43; H, 7.64; N, 3.22; gef.: C, 52.50; H, 7.63; N, 3.21

4.14.2 Synthese von 3-(13-Bromtridecyl)pyridinium Bromid (**84b**)

Eine Mischung aus 13-(Pyridin-3-yl)tridecanol (**82b**) (4.46 g; 16.08 mmol) und 50.0 ml HBr (48%) wurde wie oben beschrieben umgesetzt (Variante A). Nach Umkristallisation aus *i*-PrOH erhielt man 5.75 g (85%) weiße Kristalle.

DC R_f: 0.79 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 97-99 °C (lit.: 98 °C)[43]

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.21-1.48 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.62-1.78 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.85 (quin, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH_2CH_2Br), 2.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.38 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, CH_2Br), 7.90 (dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H5), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4), 8.64-8.72 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (KBr, cm^{-1}): 2922 s, 2850 s, 2575 s, 2040 w, 1962 w, 1609 w, 1552 s, 1462 s, 1340 w, 1254 w, 1200 w, 1169 w, 1117 w, 1018 w, 900 w, 814 m, 723 w, 682 m, 648 w

EA ber. für $C_{18}H_{31}Br_2N$ (421.25): C, 51.32; H, 7.42; N, 3.33; gef.: C, 51.61; H, 7.60 N, 3.12.

4.14.3 Synthese von 3-(12-Bromdodecyl)pyridinium Bromid (**84c**)

Eine Mischung aus 12-(Pyridin-3-yl)dodecanol (**82c**) (3.39 g; 12.87 mmol) und 40.0 ml HBr (48%) wurde wie oben beschrieben umgesetzt (Variante A). Man erhielt 4.71 g (90%) eines grauen Feststoffs.

DC R_f: 0.49 (freie Base, 1:1 Hexan/EtOAc)

Smp.: 116°-118°C (lit.: 118° C)[43]

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.11-1.49 (m, 16 H, 8 × CH_2), 1.61-1.77 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.84 (qui, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH_2CH_2Br), 2.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, CH_2Br), 7.92 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H5), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4), 8.77-8.62 (m, 2 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 28.1, 28.7, 28.9, 29.1, 29.3-29.5, 30.3, 32.7, 32.8 und 34.0 (12 × CH_2), 126.6 (C5), 138.0 (C6), 140.0 (C3), 143.3 (C2), 145.8 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3160 w, 3054 w, 2919 s, 2850 s, 2606 s, 2040 m, 1965 w, 1921 w, 1702 w, 1626 m, 1608 m, 1550 s, 1466 w, 1361 m, 1312 m, 1286 w, 1260 m, 1208 w, 1122 m, 1021 w, 949 w, 894 m, 839 m, 812 m, 722 m, 689 s, 646 s, 609 m

EA ber. für $C_{17}H_{29}Br_2N$ (407.23): C, 50.14; H, 7.18; N, 3.44; gef.: C, 50.39; H, 7.05; N, 3.25

4.14.4 Synthese von 3-(10-Bromdecyl)pyridinium Bromid (**84e**)

Eine Mischung aus 10-(Pyridin-3-yl)decanol (**82e**) (1.48 g; 6.29 mmol) und 25.0 ml HBr (48%) wurde wie oben beschrieben umgesetzt (Variante A). Man erhielt 2.04 g (85%) eines grauen Feststoffs.

DC R_f: 0.42 (freie Base, 1:1 Hexan/EtOAc)

Smp.: 110 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.17-1.48 (m, 12 H, 6 × CH_2), 1.63-1.76 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.91-1.77 (m, 2 H, CH_2CH_2Br), 2.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, CH_2Br), 7.97-7.87 (m, 1 H, H5), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4), 8.70 (m, 2 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 28.1, 28.7, 28.9, 29.1, 29.2, 29.3, 30.4, 32.8, 32.9 und 34.1 (10 × CH_2), 126.7 (C5), 138.1 (C6), 140.1 (C3), 143.4 (C2), 145.9 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3042 w, 2920 s, 2850 s, 2606 s, 2040 w, 1968 w, 1702 w, 1654 w, 1626 m, 1608 m, 1551 s, 1467 s, 1366 m, 1319 m, 1263 w, 1216 w, 1122 m, 1021 w, 896 w, 839 m, 810 m, 723 w, 689 m, 645 m, 608 w

EA ber. für $C_{15}H_{25}Br_2N$ (379.17): C, 47.51; H, 6.65; N, 3.69; gef.: C, 47.76; H, 6.67; N, 3.57

4.14.5 Synthese von 3-(7-Bromheptyl)pyridinium Bromid (**84h**)

Eine Mischung aus 7-(Pyridin-3-yl)heptanol (**82h**) (1.57 g; 8.12 mmol) und 30.0 ml HBr (48%) wurde wie oben beschrieben umgesetzt (Variante B). Man erhielt 2.39 g (88%) eines grauen Feststoffs. Für analytische Zwecke wurde eine Probe aus EtOAc umkristallisiert und man erhielt weiße Kristalle.

DC R_f: 0.8 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

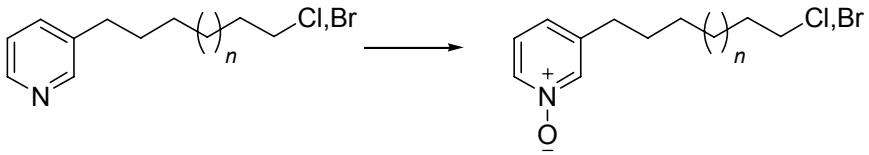
Smp.: 81 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.28-1.51 (m, 6 H, 3 × CH_2), 1.62-1.91 (m, 4 H, C*H*$_2$CH$_2$Br und 3-CH$_2$C*H*$_2$), 2.80-2.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, C*H*$_2$Br), 7.93 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1 H, H5), 8.27 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* =2.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1 H, H4), 8.78-8.68 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (KBr, cm^{-1}): 3009 w, 2932 s, 2857 s, 2560 s, 2042 m, 1967 w, 1926 w, 1624 m, 1605 m, 1550 s, 1460 m, 1419 w, 1362 m, 1341 w, 1310 m, 1236 m, 1205 w, 1168 w, 1110 w, 1019 w, 904 w, 822 m, 790 m, 737 w, 682 s, 645 m, 598 w

EA ber. für $C_{12}H_{19}Br_2N$ (337.09): C, 42.76; H, 5.68; N, 4.16; gef.: C, 42.94; H, 5.79; N, 4.09

4.15 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 3-(ω-Halogenalkyl)pyridin-*N*-oxiden



Das Pyridylhalogenid (5.0 mmol) wird in 35 ml CH_2Cl_2 gelöst und bei 0 °C mit 1.1 eq. *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) versetzt. Nach 1 h Rühren wird die Lösung auf ca. 5 ml eingeengt und auf eine Säule aus je einer 20 g Schicht Al_2O_3 (zur Zersetzung von überschüssigem Peroxid) und Kieselgel pro g zu erwartendes Produkt gegeben und mit 19:1 CH_2Cl_2/MeOH eluiert.

4.15.1 Synthese von 3-(13-Bromtridecyl)pyridin-*N*-oxid (**86b**)

Nach Neutralisation durch dreimaliges Waschen mit je 10 ml 2 M Na_2CO_3 und Trocknen über $MgSO_4$ wurde 3-(13-Bromtridecyl)pyridinium Bromid (**84b**) (2.00 g, 4.75 mmol) in der oben beschriebenen Weise mit *m*-CPBA (1.17 g, 77% aktiv, 5.22 mmol) umgesetzt. Man erhielt 1.55 g (92%) eines weißen Feststoffes.

DC R_f: 0.22 (19:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 59-60 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.19-1.68 (m, 20 H, 10 × CH_2), 1.84 (quin, *J* = 7.0 Hz, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$Br), 2.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, C*H*$_2$Br), 7.11-7.25 (m, 2 H, H4 und H5), 8.08-8.12 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (KBr, cm^{-1}): 3084 w, 2918 s, 2849 s, 1599 m, 1560 m, 1471 s, 1430 s, 1326 w, 1269 s, 1202 m, 1151 s, 1112 w, 1092 w, 1014 s, 941 m, 890 w, 854 w, 807 m, 760 m, 717 m, 679 m, 643 m

EA ber. für $C_{18}H_{30}BrNO$ (356.34): C, 60.67; H, 8.49; N, 3.93; gef.: C, 60.55; H, 8.58; N, 4.08

4.15.2 Synthese von 3-(13-Chlortridecyl)pyridin-*N*-oxid (**85b**)

In der oben beschrieben Weise wurde 3-(13-Chlortridecyl)pyridin (**83b**) (0.75 g, 2.53 mmol) mit *m*-CPBA (0.71 g, 2.78 mmol, 77% aktiv) umgesetzt. Nach Chromatographie erhielt man 739 mg (93%) eines farblosen Feststoffs.

DC R_f: 0.26 (19:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 63 °C (lit.:62–63 °C)[74]

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.22-1.50 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.57-1.68 (m, 2 H, 3-CH_2C*H*$_2$), 1.79 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$Cl), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.55 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, C*H*$_2$Cl), 7.10-7.25 (m, 2 H, H5 und H4), 8.08-8.12 (m, 2 H, H6 und H2)

IR (KBr, cm^{-1}): 3084 m, 2918 s, 2850 s, 1599 m, 1560 m, 1472 s, 1420 s, 1329 w, 1262 s, 1207 w, 1151 s, 1014 s, 939 s, 856 m, 793 m, 718 s, 678 s

EA ber. für $C_{18}H_{30}ClNO$ (311.89): C, 69.32; H, 9.70; N, 4.39; gef.: C, 69.31; H, 9.77; N, 4.39

4.15.3 Synthese von 3-(12-Chlordodecyl)pyridin-*N*-oxid (**85c**)

In der oben beschrieben Weise wurde 3-(12-Chlordodecyl)pyridin (**83c**) (1.75 g, 6.21 mmol) mit *m*-CPBA (1.68 g, 6.82 mmol, 70 % aktiv) umgesetzt. Nach Chromatographie erhielt man 1.66 g (90%) eines farblosen Feststoffs.

DC R_f: 0.16 (19:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 49 °C

^{1}H-NMR (250 MHz,$CDCl_3$): δ = 1.14-1.49 (m, 16 H, 8 × CH_2), 1.50-1.67 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.68-1.81 (m, 2 H, CH_2CH_2Cl), 2.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 3-CH_2), 3.51 (t, *J* = 6.7 Hz, CH_2Cl), 7.04-7.22 (m, 2 H, H4 und H5), 8.01-8.09 (m, 2 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.8, 28.8, 28.9, 29.2, 29.3-29.5 und 30.2 (9 × CH_2), 32.6 und 32.7 (3-CH_2 und CH_2CH_2Cl), 45.1 (CH_2Cl), 125.4 (C5), 126.4 (C4), 136.7 (C6), 139.0 (C2), 141.7 (C3)

IR (KBr, cm^{-1}): 2989 w, 2917 s, 2848 s, 1604 m, 1565 m, 1471 s, 1438 s, 1315 s, 1268 s, 1172 s, 1012 s, 968 m, 913 m, 881 w, 784 s, 759 s, 719 m, 677 s, 651 s, 568 m

EA ber. für $C_{17}H_{28}ClNO$ (297.86): C, 68.55; H, 9.47; N, 4.70; gef.: C, 68.27; H, 9.20; N, 4.96

4.15.4 Synthese von 3-(11-Chlorundecyl)pyridin-*N*-oxid (**85d**)

In der oben beschrieben Weise wurde 3-(11-Chlorundecyl)pyridin (**83d**) (0.47 g, 1.76 mmol) mit *m*-CPBA (0.43 g, 1.94 mmol, 77 % aktiv) umgesetzt. Nach Chromatographie erhielt man 404 mg (81%) eines farblosen Feststoffs.

DC R_f: 0.3 (19:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 49-50 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.23-1.47 (m, 14 H, 7 × CH_2), 1.59-1.67 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.79 (quin, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH_2CH_2Cl), 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.56 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH_2Cl), 7.10-7.25 (m, 2 H, H5 und H4), 8.05-8.13 (m, 2 H, H6 und H2)

IR (KBr, cm^{-1}): 3084 m, 2982 s, 2851 s, 1599 m, 1560 m, 1472 s, 1420 s, 1309 m, 1268 s, 1213 m, 1151 s, 1010 s, 940 s, 862 m, 794 m, 718 s, 677 s

EA ber. für $C_{16}H_{26}ClNO$ (283.84): C, 67.70; H, 9.23; N, 4.93; gef.: C, 67.70; H, 8.97; N, 4.77

4.15.5 Synthese von 3-(10-Chlortridecyl)pyridin-*N*-oxid (**85e**)

In der oben beschrieben Weise wurde 3-(10-Chlordecyl)pyridin (**83e**) (1.28 g, 5.03 mmol) mit *m*-CPBA (1.68 g, 7.50 mmol, 77 % aktiv) umgesetzt. Nach Chromatographie erhielt man 1.14 g (83%) eines leicht gelben Öls.

DC R_f: 0.36 (19:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.23-1.48 (m, 12 H, 6 × CH_2), 1.51-1.68 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.70-1.83 (m, 2 H, CH_2CH_2Cl), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.52 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH_2Cl), 7.05-7.21 (m, 2 H, H5 und H4), 8.03-8.10 (m, 2 H, H6 und H2)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3064 w, 2227 s, 2854 s, 1602 m, 1506 m, 1480 w, 1436 s, 1273 s, 1159 s, 1014 s, 966 w, 862 w, 793 w, 761 w, 722 w, 681 m

EA ber. für $C_{15}H_{24}ClNO$ (269.81): C, 66.77; H, 8.97; N, 5.19;
ber. für $C_{15}H_{24}ClNO \times 0.25\ H_2O$: C, 65.68; H, 9.00; N, 5.11;
gef.: C, 65.69; H, 9.15; N, 5.13

4.15.6 Synthese von 3-(9-Chlornonyl)pyridin-*N*-oxid (**85f**)

In der oben beschrieben Weise wurde 3-(9-Chlornonyl)pyridin (**83f**) (1.50 g, 5.43 mmol) mit *m*-CPBA (1.47 g, 5.97 mmol, 70 % aktiv) umgesetzt. Nach Chromatographie erhielt man 1.03 g (74%) eines leicht gelben Öls.

DC R_f: 0.3 (19:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz,$CDCl_3$): δ = 1.22-1.49 (m, 10 H, 5 × CH_2), 1.50-1.67 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.67-1.81 (m, 2 H, CH_2CH_2Cl), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH_2Cl), 7.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H4), 7.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, H5), 8.03-8.09 (m, 2 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.8, 28.7, 28.8, 29.1, 29.2 und 30.2 (6 × CH_2), 32.5 und 32.6 (3-CH_2 und CH_2CH_2Cl), 45.1 (CH_2Cl), 125.4 (C5), 126.4 (C4), 136.7 (C6), 139.0 (C2), 141.6 (C3)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3062 m, 2927 s, 2855 s, 1602 s, 1562 m, 1480 s, 1465 s, 1434 s, 1274 s, 1160 s, 1080 w, 1014 s, 966 w, 865 w, 793 m, 761 w, 723 w, 682 m, 648 w

HRMS ber. für $C_{14}H_{23}ClNO^+$: 256.1463 gef.: 256.1446

4.15.7 Synthese von 3-(8-Chloroctyl)pyridin-*N*-oxid (**85g**)

In der oben beschrieben Weise wurde 3-(8-Chloroctyl)pyridin (**83g**) (0.65 g, 2.87 mmol) mit *m*-CPBA (0.78 g, 3.18 mmol, 70 % aktiv) umgesetzt. Nach Chromatographie erhielt man 0.64 g (91%) eines farblosen Öls.

DC R_f: 0.14 (19:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.19-1.49 (m, 8 H, 4 × CH_2), 1.49-1.67 (m, 2H, 3-CH_2CH_2), 1.68-1.82 (m, 2 H, CH_2CH_2Cl), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.52 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH_2Cl), 7.05-7.22 (m, 2 H, H4 und H5), 8.03-8.09 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2928 s, 2856 s, 1718 w, 1602 m, 1563 w, 1481 m, 1435 s, 1271 s, 1160 s, 1015 m, 962 w, 797 w, 761 w, 724 w, 681 m

EA ber. für $C_{13}H_{20}ClNO$ (241.76): C, 64.59; H, 8.34; N, 5.79
ber. für $C_{13}H_{20}ClNO \times 0.15\ H_2O$: C, 63.87; H, 8.37; N, 5.73
gef.: C, 63.83; H, 8.50; N, 5.55

HRMS ber. für: $C_{13}H_{21}ClNO^+$: 242.1306 gef.: 242.1296

4.15.8 Synthese von 3-(7-Chlorheptyl)pyridin-*N*-oxid (**85h**)

In der oben beschrieben Weise wurde 3-(7-Chlorheptyl)pyridin (**83h**) (1.08 g, 5.10 mmol) mit *m*-CPBA (1.38 g, 5.60 mmol, 70 % aktiv) umgesetzt. Nach Chromatographie erhielt man 1.03 g (87%) eines farblosen Öls.

DC R_f: 0.56 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.23-1.47 (m, 6 H, 3 × CH_2), 1.52-1.80 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2 und CH_2CH_2Cl), 2.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.50 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH_2Cl), 7.04-7.21 (m, 2 H, H4 und H5), 8.01-8.09 (m, 2 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.6, 28.5, 28.7, 30.1, 32.4 und 32.6 (6 × CH_2), 45.0 (CH_2Cl), 125.5 (C5), 126.7 (C4), 136.7 (C6), 138.9 (C2), 141.6 (C3)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3060 w, 2931 s, 2857 s, 1602 m, 1562 w, 1481 m, 1435 s, 1270 s, 1160 s, 1075 w, 1015 m, 968 w, 865 w, 795 w, 761 w, 724 w, 682 m

HRMS ber. für $C_{12}H_{19}ClNO^+$: 228.1150 gef.: 228.1174

4.15.9 Synthese von 3-(6-Chlorhexyl)pyridin-*N*-oxid (**85i**)

In der oben beschrieben Weise wurde 3-(6-Chlorhexyl)pyridin (**83i**) (0.88 g, 4.45 mmol) mit *m*-CPBA (1.21 g, 4.89 mmol, 70 % aktiv) umgesetzt. Nach Chromatographie erhielt man 0.88 g (93%) eines orangenen Öls.

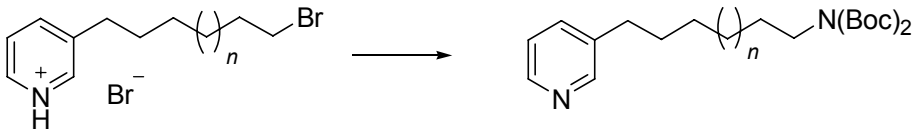
DC R_f: 0.2 (19:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.28-1.83 (m, 8 H, 4 × CH_2), 2.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 3.52 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, C*H*$_2$Cl), 7.06-7.22 (m, 2 H, H4 und H5), 8.04-8.09 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3062 w, 2933 s, 2858 s, 1602 s, 1562 m, 1480 s, 1435 s, 1273 s, 1160 s, 1091 w, 1015 s, 966 w, 912 w, 870 w, 795 m, 762 w, 727 w, 682 s, 646 m

EA ber. für $C_{11}H_{16}ClNO$ (213.69): C, 61.82; H, 7.55; N, 6.55; gef.: C, 61.57; H, 7.81; N, 6.63

4.16 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Di-*tert*-butyl(ω-pyridin-3-ylalkyl)iminodicarbonaten



Zu einer Lösung von Di-*tert*-butyliminodicarboxylat (1.19 g; 5.5 mmol) in je 20 ml THF und DMF unter Argon wird NaH (0.24 g 60%ige Suspension in Mineralöl; 6.0 mmol) gegeben und die Mischung für 2 h auf 80 °C erhitzt. Das Bromid (5.0 mmol) wird in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst und durch dreimaliges Waschen mit je 10 ml 2 M Na_2CO_3 neutralisiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 10 ml THF gelöst und zu der Reaktionsmischung gegeben, die danach weitere 3 h bei 80 °C gerührt wird. Nach Abkühlen wird sie auf 50 ml Wasser gegeben und dreimal mit je 15 ml Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

4.16.1 Synthese von Di-*tert*-butyl(14-pyridin-3-yltetradecyl)iminodicarbonat (**105a**)

In der oben beschriebenen Weise wurden Di-*tert*-butyliminodicarboxylat (0.41 g; 1.89 mmol), NaH (83 mg 60%ige Suspension in Mineralöl; 2.08 mmol) und 3-(14-Bromtetradecyl)pyridinium Bromid (**84a**) (0.75 g; 1.72 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (3:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 0.70 g (83%) farbloses Öl.

DC R_f: 0.45 (2:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18-1.37 (m, 20 H, 10 × CH_2), 1.50 (s, 18 H, Boc CH_3), 1.51-1.66 (m, 4 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$ und $C\mathit{H}_2CH_2N$), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 3.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, $C\mathit{H}_2N$), 7.24-7.13 (m,1 H, H5), 7.48 (dt, *J* = 7.8, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H4), 8.40-8.47 (m, 2 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 28.1 (Boc CH_3), 26.8, 29.0, 29.1, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6 und 31.1 (12 × CH_2), 33.0 (3-$\mathit{C}H_2$), 46.5 ($\mathit{C}H_2N$), 81.9 ($\mathit{C}(CH_3)_3$), 123.2 (C5), 135.7 (C4), 138.0 (C3), 147.1 (C6), 149.9 (C2), 152.7 (CO)

IR: (NaCl, cm^{-1}): 2979 m, 2926 s, 2854 s, 1789 w, 1746 s, 1697 s, 1575 w, 1478 w, 1458 m, 1422 w, 1393 m, 1367 s, 1299 m, 1257 m, 1176 s, 1130 s, 1026 w, 888 w, 856 m, 781 w, 714 m

EA ber. für $C_{29}H_{50}N_2O_4$ (490.72): C, 70.98; H, 10.27; N, 5.71; gef.: C, 71.19; H, 10.27; N, 5.52

4.16.2 Synthese von Di-*tert*-butyl(13-pyridin-3-yltridecyl)iminodicarbonat (**105b**)

In der oben beschriebenen Weise wurden Di-*tert*-butyliminodicarboxylat (1.70 g; 7.84 mmol), NaH (0.34 g 60%ige Suspension in Mineralöl; 8.55 mmol) und 3-(13-Bromtridecyl)pyridinium Bromid (**84b**) (3.00 g; 7.13 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 2.89 g (85%) leicht gelbes Öl.

DC R_f: 0.34 (2:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.20-1.35 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.49 (s, 18 H, Boc CH_3), 1.45-1.65 (m, 4 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$ und $NCH_2C\mathit{H}_2$), 2.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, N-CH_2), 7.19-7.26 (m, 1 H, H5), 7.49-7.56 (m, 1 H, H4), 8.41-8.46 (m, 2 H, H2 und H6)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2979 m, 2927 s, 2854 s, 1746 s, 1697 s, 1575 w, 1458 m, 1393 m, 1367 s, 1299 w, 1257 w, 1176 m, 1131 s, 1026 w, 858 m, 782 w, 714 m

EA ber. für $C_{28}H_{48}N_2O_4$ (476.69): C, 70.55; H, 10.15; N, 5.88; gef.: C, 70.29; H, 10.18; N, 5.73.

4.16.3 Synthese von Di-*tert*-butyl(12-pyridin-3-yldodecyl)iminodicarbonat (**105c**)

In der oben beschriebenen Weise wurden Di-*tert*-butyliminodicarboxylat (1.17 g; 5.4 mmol), NaH (0.24 g 60%ige Suspension in Mineralöl; 6.00 mmol) und 3-(12-Bromdodecyl)pyridinium Bromid (**84c**) (2.00 g; 4.91 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (3:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 1.57 g (69%) leicht gelbes Öl.

DC R_f: 0.27 (5:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18-1.37 (m, 16 H, 8 × CH_2), 1.50 (s, 18 H, BocCH_3) 1.51-1.67 (m, 4 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$ und $C\mathit{H}_2CH_2N$), 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 3.54 (t, *J* = 7.5 Hz 2 H, $C\mathit{H}_2N$), 7.20 (ddd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 0.6 Hz,1 H, H5), 7.49 (dt, *J* = 7.8, *J* = 2.0 Hz,1 H, H4), 8.41-8.46 (m, 2 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 28.1 (Boc CH_3), 26.8, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6 und 31.1 (10 × CH_2), 33.0 (3-$C\mathit{H}_2$), 46.5 ($C\mathit{H}_2N$), 81.9 ($C(CH_3)_3$), 123.2 (C5), 135.8 (C4), 138.0 (C3), 147.1 (C6), 149.9 (C2), 152.7 (CO)

IR: (NaCl, cm^{-1}): 2927 s, 2855 s, 2289 w, 2104 w, 1786 m, 1696 s, 1575 w, 1458 m, 1393 m, 1367 s, 1258 w, 1127 s, 1026 w, 888 w, 857 m, 782 m, 714 m

EA ber für $C_{27}H_{46}N_2O_4$ (462.67): C, 70.09; H, 10.02; N, 6.05; gef.: C, 69.87; H, 10.05; N, 5.95

4.16.4 Synthese von Di-*tert*-butyl(10-pyridin-3-yldecyl)iminodicarbonat (**105e**)

In der oben beschriebenen Weise wurden Di-*tert*-butyliminodicarboxylat (0.63 g; 2.90 mmol), NaH (0.13 g 60%ige Suspension in Mineralöl; 3.16 mmol) und 3-(10-Bromdecyl)pyridinium Bromid (**84e**) (1.00 g; 2.64 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (3:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 0.787 g (70%) leicht gelbes Öl.

DC R_f: 0.6 (2:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.23-1.35 (m, 12 H, 6 × CH_2), 1.49 (s, 18 H, BocCH_3) 1.50-1.66 (m, 4 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$ und $NCH_2C\mathit{H}_2$), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, NCH_2), 7.19 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.48 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 8.40-8.45 (m, 2 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.8, 29.0, 29.1, 29.3-29.4 (7 × CH_2), 28.1 (Boc CH_3) 31.1 (3-$CH_2\mathit{C}H_2$), 33.0 (3-$\mathit{C}H_2$), 46.5 ($\mathit{C}H_2N$), 81.9 ($\mathit{C}(CH_3)_3$), 123.2 (C5), 135.7 (C4), 137.9 (C3), 147.1 (C6), 149.9 (C2), 152.7 (CO)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2979 m, 2929 s, 2855 s, 1787 w, 1745 s, 1697 s, 1575 w, 1478 m, 1458 m, 1393 m, 1367 s, 1299 m, 1257 m, 1176 m, 1132 s, 1026 w, 888w, 856 m, 782 m, 714 m

EA ber für $C_{25}H_{42}N_2O_4$ (434.61): C, 69.09; H, 9.74; N, 6.45; gef.: C, 69.14; H, 9.68; N, 6.60

4.16.5 Synthese von Di-*tert*-butyl(7-pyridin-3-ylheptyl)iminodicarbonat (**105h**)

In der oben beschriebenen Weise wurden Di-*tert*-butyliminodicarboxylat (1.42 g; 6.53 mmol), NaH (0.29 g 60%ige Suspension in Mineralöl; 7.25 mmol) und 3-(7-bromheptyl)pyridinium Bromid (**84h**) (2.00 g; 5.93 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (2:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 1.55 g (69%) leicht gelbes Öl.

DC R_f: 0.7 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.20-1.38 (m, 6 H, 3 × CH_2), 1.49 (s, 18 H, BocCH_3), 1.43-1.65 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2 und NCH_2CH_2), 2.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH_2N), 7.18 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.46 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H4), 8.40-8.44 (m, 2 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.7, 28.9, 29.0 und 29.1 (4 × CH_2), 28.1 (BocCH_3), 31.0 (3-CH_2CH_2), 33.0 (3-CH_2), 46.4 (CH_2N), 82.0 ($C(CH_3)_3$), 123.2 (C5), 135.7 (C4), 137.8 (C3), 147.2 (C6), 149.9 (C2), 152.7 (CO)

IR: (NaCl, cm^{-1}): 2979 s, 2932 s, 2857 s, 1787 m, 1744 s, 1697 s, 1575 w, 1478 m, 1457 m, 1422 m, 1393 m, 1367 s, 1299 m, 1257 m, 1175 s, 1134 s, 1027 w, 887 w, 857 m, 782 m, 715 m

EA ber für $C_{22}H_{36}N_2O_4$ (392.53): C, 67.32; H, 9.24; N, 7.14; gef.: C, 67.12; H, 9.20; N, 7.06

4.17 *N*-Methylierung von Di-*tert*-butyl(ω-pyridin-3-ylalkyl)iminodicarbonaten

4.17.1 Synthese von 3-(13-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminotridecyl)-1-methylpyridinium Iodid (**113b**)

Zu einer Lösung von Di-*tert*-butyl(13-pyridin-3-yltridecyl)iminodicarbonat (**105b)** (0.50 g; 1.05 mmol) 30 ml Et_2O wurde MeI (0.16 ml; 2.50 mmol) gegeben und 1 Woche bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt, im Vakuum getrocknet und man erhielt 638 mg (98%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.45 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.20-1.40 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.46-1.58 (m, 2 H, CH_2CH_2N), 1.49 (s, 18 H, BocCH_3), 1.65-1.79 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 2.88 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH_2N), 4.68 (s, 3 H, pyCH_3), 8.00 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H5), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H4), 9.09 (s, 1 H, H2), 9.13 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.8, 29.0, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4-29.5 (10 × CH_2), 30.3 (3-CH_2CH_2), 32.7 (3-CH_2), 46.5 (CH_2N), 49.4 (pyCH_3), 81.9 ($C(CH_3)_3$), 127.7 (C5), 143.0 (C3 und C6), 144.1 (C2), 144.8 (C4), 152.7 (CO)

IR: (NaCl, cm^{-1}): 2979 m, 2925 s, 2853 s, 1784 m, 1744 s, 1697 s, 1636 w, 1507 w, 1458 m, 1393 m, 1367 s, 1300 m, 1256 m, 1130 s, 888 w, 857 m, 782 w, 722 w, 678 m

EA ber für $C_{29}H_{51}IN_2O_4$ (618.63): C, 56.30; H, 8.31; N, 4.53 gef.: C, 56.04; H, 8.40; N, 4.35

4.17.2 Synthese von 3-(10-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminodecyl)-1-methylpyridinium Iodid (**113e**)

Zu einer Lösung von Di-*tert*-butyl(10-pyridin-3-yldecyl)iminodicarbonat (**105e**) (0.30 g; 0.69 mmol) in 30 ml Et_2O wurde MeI (0.16 ml; 2.50 mmol) gegeben und 1 Woche bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt, das Produkt im Vakuum getrocknet und man erhielt 363 mg (90%) eines gelben Öls.

DC R_f: 0.63 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.19-1.40 (m, 12 H, 6 × CH_2), 1.48 (s, 18 H, BocCH_3),1.42-1.60 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.64-1.79 (m, 2 H, CH_2CH_2N), 2.87 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.52 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, CH_2N), 4.68 (s, 3 H, pyCH_3), 8.00 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H5), 8.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4), 9.12 (s, 1H, H2), 9.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.7, 29.1-29.2, 29.3 und 29.4 (7 × CH_2), 28.1 (BocCH_3), 30.3 (3-CH_2CH_2), 32.7 (3-CH_2), 46.5 (CH_2N), 49.3 (pyCH_3), 82.0 ($C(CH_3)_3$), 127.7 (C5), 143.0 (C3 und C6), 144.1 (C2), 144.8 (C4), 152.7 (CO)

IR: (NaCl, cm^{-1}): 2978 m, 2927 s, 2855 m, 1775 m, 1744 s, 1697 s, 1636 w, 1507 w, 1458 m, 1394 m, 1368 s, 1299 m, 1256 m, 1174 m, 1131 s, 888 w, 856 w, 783 w, 679 m

EA ber für $C_{26}H_{45}IN_2O_4$ (576.24): C, 54.16; H, 7.87; N, 4.86; gef.: C, 54.42; H, 7.95; N, 4.76

4.17.3 Synthese von 3-(7-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminoheptyl)-1-methylpyridinium Iodid (**113h**)

Zu einer Lösung von Di-*tert*-butyl(7-pyridin-3-ylheptyl)iminodicarbonat (**105h**) (0.50 g; 1.27 mmol) in 30 ml Et_2O wurde MeI (0.16 ml; 2.5 mmol) gegeben und 10 Tage bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum

entfernt und man erhielt einen gelben Feststoff. Nach Umkristallisation aus EtOH/Et_2O erhielt man 495 mg (73%) leicht gelben Feststoff.

DC R_f: 0.38 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 140 °C

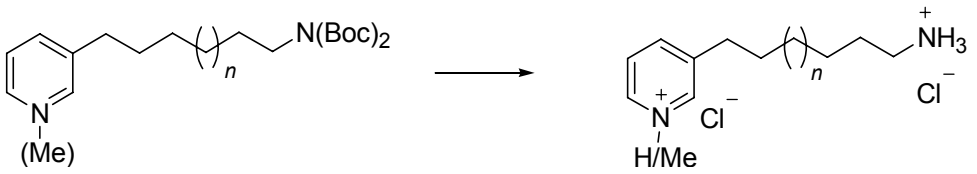
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.21-1.40 (m, 6 H, 3 × CH_2), 1.42-1.60 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.48 (s, 18 H, BocCH_3), 1.63-1.80 (m, 2 H, CH_2CH_2N), 2.87 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 3-CH_2), 3.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CH_2N), 4.67 (s, 3 H, pyCH_3), 8.01 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H5), 8.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4), 9.14 (s, 1 H, H2), 9.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.6, 28.9-29.1 (4 × CH_2), 28.1 (BocCH_3), 30.2 (3-CH_2CH_2), 32.7 (3-CH_2), 46.4 (CH_2N), 49.4 (pyCH_3), 82.1 ($C(CH_3)_3$), 127.8 (C5), 143.0 (C3 und C6), 144.1 (C2), 144.8 (C4), 152.8 (CO)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3023 w, 2976 s, 2935 s, 2855 s, 2010 w, 1726 s, 1692 s, 1630 w, 1505 m, 1458 m, 1437 m, 1401 s, 1367 s, 1348 s, 1276 s, 1242 m, 1208 w, 1171 s, 1136 s, 1131 w, 922 w, 885 w, 861 m, 820 w, 788 m, 758 m, 681 s

EA ber für $C_{23}H_{39}IN_2O_4$ (534.47): C, 51.69; H, 7.35; N, 5.24 gef.: C, 51.77; H, 7.49; N, 5.12;

4.18 Allgemeine Arbeitsvorschrift für das Abspalten der Boc-Schutzgruppen in ω-Aminoalkylpyridinen



Zu einer Lösung von 1.0 mmol Boc-geschütztem Amin in 20 ml MeOH wird unter Eiskühlung Acetylchlorid (0.7 ml, 10.0 mmol) gegeben. Die Mischung rührt bei Raumtemperatur über Nacht. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das ω-Aminoalkylpyridin als Dihydrochlorid. Weitere Aufreinigung erfolgt gegebenenfalls durch Umkristallisation.

4.18.1 Synthese von 3-(13-Ammoniumtridecyl)-1-methylpyridinium Dichlorid (**115b**)

3-(13-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminotridecyl)-1-methyl)pyridinium Iodid (**113b**) (0.59 g, 0.95 mmol) wurde mit Acetylchlorid (0.68 ml, 9.5 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Nach zweimaliger Umkristallisation aus EtOH/Aceton erhielt man 0.21 g (61%) weißen Feststoff.

DC R_f: 0.24 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 198 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.13-1.42 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.46-1.70 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2 und CH_2CH_2N), 2.66-2.81 (m, 4 H, 3-CH_2 und CH_2N), 4.32 (s, 3 H, $pyCH_3$), 8.00 (br. s, 3 H, NH_3), 8.04 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H5), 8.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4), 8.85 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, H6), 8.96 (s, 1 H, H2)

IR (KBr, cm^{-1}): 3425 m, 3023 m, 2916 s, 2850 s, 1637 w, 1508 w, 1470 m, 1302 w, 1159 m, 821 w, 720 w, 687 m

EA ber. für $C_{19}H_{36}Cl_2N_2$ (363.41): C, 62.80; H, 9.98; N, 7.71
ber. für $C_{19}H_{36}Cl_2N_2$ × 0.25 H_2O: C, 62.03; H, 10.00; N, 7.61
gef.: C, 62.05; H, 9.69; N, 7.49

HRMS ber. für $C_{19}H_{35}N_2^+$: 291.2795 gef.: 291.2761

4.18.2 Synthese von 3-(10-Ammoniumdecyl)-1-methylpyridinium Dichlorid (**115e**)

3-(10-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminodecyl)-1-methyl)pyridinium Iodid (**113e**) (0.36 g, 0.62 mmol) wurde mit Acetylchlorid (0.45 ml, 6.20 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Nach Umkristallisation aus EtOAc/EtOH erhielt man 174 mg (87%) eines weißen Feststoffs.

DC R_f: 0.17 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 186 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.22-1.35 (m, 12 H, 6 × CH_2), 1.49-1.70 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2 und CH_2CH_2N), 2.64-2.81 (m, 4 H, 3-CH_2 und CH_2N), 4.33 (s, 3 H, $pyCH_3$), 8.05 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H5), 8.13 (s, 3 H, NH_3), 8.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4), 8.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6), 8.99 (s, 1 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.8, 26.8, 28.2, 28.4, 28.5, 28.6 und 29.7 (8 × CH_2), 31.5 (3-*C*H_2), 38.5 (*C*H_2N), 47.6 (pyCH_3), 127.1 (C5), 142.5 (C6), 143.0 (C3), 144.5 (C2), 144.8 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3039 s, 2911 s, 2848 s, 1636 m, 1591 w, 1540 w, 1513 m, 14770 s, 1391 w, 1346 w, 1294 w, 1230 m, 1157 m, 1137 w, 1045 w, 1006 w, 949 w, 890 w, 818 m, 720 w, 678 s

EA ber. für $C_{16}H_{28}Cl_2N_2$ (321.33): C, 58.81; H, 9.41; N, 8.72; gef.: C, 59.59; H, 9.32; N, 8.56

4.18.3 Synthese von 3-(7-Ammoniumheptyl)-1-methylpyridinium Dichlorid (**115h**)

3-(7-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminoheptyl)-1-methyl)pyridinium Iodid (**113h**) (0.41 g, 0.77 mmol) wurde mit Acetylchlorid (0.55 ml, 7.70 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Nach Kristallisation aus EtOH/Aceton erhielt man 140mg (65%) eines gelben Feststoffs.

DC R_f: 0.13 (3:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.31 (br. s, 6 H, 3 × CH_2), 1.47-1.73 (m, 4 H, 3-CH_2C*H*$_2$ und C*H*$_2$$CH_2$N), 2.65-2.83 (m, 4 H, 3-C*H*$_2$ und C*H*$_2$N), 4.34 (s, 3 H, pyCH_3), 8.05 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H5), 8.17 (br. s, 3 H, NH_3), 8.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4), 8.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6), 9.02 (s, 1 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.5, 26.7, 27.9, 28.0 und 29.5 (5 × CH_2), 31.4 (3-CH_2), 38.5 (CH_2N), 47.6 (pyCH_3), 127.0 (C5), 142.4 (C6), 143.0 (C3), 144.6 (C2), 144.7 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 2927 s, 2761 s, 2667 m, 2550 m, 2462 w, 2064 m, 1701 w, 1629 w, 1608 m, 1512 s, 1473 m, 1436 w, 1395 w, 1355 w, 1295 m, 1220 m, 1154 w, 1132 w, 1046 w, 1011 w, 949 w, 893 w, 833 w, 807 m, 743 w, 725 w, 682 s

HRMS ber. für $C_{13}H_{23}N_2^+$: 207.1856; gef.: 207.1865

4.18.4 Synthese von 3-(14-Ammoniumtetradecyl)pyridinium Dichlorid (**114a**)

Di-*tert*-butyl(14-pyridin-3-yltetradecyl)iminodicarbonat (**106a**) (0.70 g, 1.43 mmol) wurde mit Acetylchlorid (1.0 ml, 14.3 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 0.45 g (87%) weißen Feststoff.

DC R_f: 0.23 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.24 (br. s, 20 H, 10 × CH_2), 1.42-1.73 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2 und CH_2CH_2N), 2.64-2.82 (m, 4 H, 3-CH_2 und CH_2N), 7.91-8.09 (m, 4 H, NH_3 und H5), 8.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4), 8.75 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, H6), 8.81 (s, 1 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.8, 26.8, 28.3, 28.5, 28.6, 28.7-28.9 und 29.9 (12 × CH_2), 31.5 (3-CH_2), 38.6 (CH_2N), 126.5 (C5), 139.7 (C6), 141.4 (C3), 141.8 (C2), 145.0 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3422 w, 3033 m, 2924 s, 2847 s, 2092 w, 1627 w, 1603 w, 1543 s, 1464 s, 1394 w, 1359 w, 1310 w, 1250 w, 1123 w, 1053 w, 1028 w, 932 w, 824 m, 796 m, 723 m, 689 m, 630 w, 602 w

HRMS ber. für $C_{19}H_{35}N_2^+$: 291.2795 gef.: 291.2755

4.18.5 Synthese von 3-(13-Ammoniumtridecyl)pyridinium Dichlorid (**114b**)

Di-*tert*-butyl(13-pyridin-3-yltridecyl)iminodicarbonat (**106b**) (3.80 g, 7.97 mmol) wurde mit Acetylchlorid (5.7 ml, 80.00 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 2.69 g (97%) weißen Feststoff.

DC R_f: 0.22 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 150-152 °C (lit.: 152 °C)[43]

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.23 (br. s, 18 H, 9 × CH_2), 1.43-1.70 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2 und CH_2CH_2N), 2.63-2.82 (m, 4 H, 3-CH_2 und CH_2N), 7.99 (dd, *J* = 8.0 Hz, 5.7 Hz, 1 H, H5), 8.09 (br. s, 3 H, NH_3 austauschbar mit D_2O), 8.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4), 8.77 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, H6), 8.83 (s, 1 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.7, 26.8, 28.3, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8-28.9 und 29.9 (11 × CH_2), 31.5 (3-CH_2), 38.6 (CH_2N), 126.6 (C5), 139.5 (C6), 141.2 (C3), 141.9 (C2), 145.2 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3051 s, 2916 s, 2850 s, 1628 m, 1601 m, 1542 s, 1472 s, 1460 s, 1389 w, 1317 w, 1251 m, 1184 w, 1155 w, 1123 m, 1047 w, 1018 w, 949 w, 876 w, 812 s, 790 m, 720 m, 689 s

EA ber. für $C_{18}H_{34}N_2Cl_2$ (349.38): C, 61.88; H, 9.81; N, 8.02; gef.: C, 61.64; H, 10.04; N, 7.86;

4.18.6 Synthese von 3-(12-Ammoniumdodecyl)pyridinium Dichlorid (**114c**)

Di-*tert*-butyl(12-pyridin-3-yldodecyl)iminodicarbonat (**106c**) (3.75 g, 8.12 mmol) wurde mit Acetylchlorid (5.8 ml, 81.20 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 2.57 g (94%) weißen Feststoff.

DC R_f: 0.15 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (400 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.21-1.31 (m, 16 H, 8 × CH_2), 1.50-1.66 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2 und C$H_2$$CH_2$N), 2.66-2.75 (m, 2 H, C$H_2$N), 2.78 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 7.99 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1 H, H5), 8.14 (br. s, 3 H, NH_3), 8.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4), 8.77 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, H6), 8.83 (s, 1 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.8, 26.8, 28.2, 28.4, 28.6, 28.7, 28.8-28.9 und 29.9 (10 × CH_2), 31.5 (3-CH_2), 38.5 (CH_2N), 126.7 (C5), 139.1 (C6), 140.8 (C3), 142.1 (C2), 145.5 (C4)

IR: (KBr,cm^{-1}): 3034 s, 2924 s, 2849 s, 2074 w, 1627 w, 1602 m, 1542 s, 1463 s, 1395 w, 1356 m, 1308 w, 1277 w, 1248 m, 1229 w, 1193 w, 1162 w, 1124 m, 1095 w, 1050 w, 1000 w, 913 m, 824 m, 796 s, 723 m, 689 s, 630 w, 601 w

HRMS ber. für $C_{17}H_{31}N_2^+$: 263.2482 gef.: 263.2457

4.18.7 Synthese von 3-(10-Ammoniumdecyl)pyridinium Dichlorid (**114e**)

Di-*tert*-butyl(10-pyridin-3-yldecyl)iminodicarbonat (**106e**) (0.20 g, 0.46 mmol) wurde mit Acetylchlorid (0.33 ml, 4.60 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisation aus EtOH/Aceton erhielt man 116 mg (82%) weißen Feststoff.

DC R_f: 0.12 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 102-104 °C

^{1}H-NMR (250MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.25 (br. s, 12 H, 6 × CH_2), 1.46-1.70 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2 und CH_2CH_2N), 2.65-2.83 (m, 4 H, 3-CH_2 und CH_2N), 7.98 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1 H, H5), 8.07 (br. s, 3 H, NH_3), 8.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4), 8.77 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, H6), 8.84 (s, 1 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.8, 26.8, 28.3, 28.4, 28.6, 28.7 und 29.9 (8 × CH_2), 31.5 (3-CH_2), 38.6 (CH_2N), 126.7 (C5), 139.3 (C6), 141.0 (C3), 142.1 (C2), 145.5 (C4)

IR: (KBr,cm^{-1}): 3120 m, 3033 s, 2922 s, 2850 s, 2067 w, 1710 w, 1609 m, 1547 m, 1467 s, 1403 w, 1363 w, 1314 w, 1260 w, 1221 w, 1184 w, 1154 w, 1125 w, 1089 w, 1034 w, 994 w, 941 w, 887 w, 826 w, 809 m, 790 w, 725 w, 686 s, 629 w, 600 w

EA ber. für $C_{15}H_{28}Cl_2N_2$ (306.16): C, 58.63; H, 9.18; N, 9.12
ber. für $C_{15}H_{28}Cl_2N_2$ × 0.25 H_2O: C, 57.78; H, 9.21; N, 8.98
gef.: C, 57.58; H, 9.37; N, 8.77

HRMS ber. für $C_{15}H_{27}N_2$: 235.2169 gef.: 235.2157

4.18.8 Synthese von 3-(7-Ammoniumheptyl)pyridinium Dichlorid (**114h**)

Di-*tert*-butyl(7-pyridin-3-ylheptyl)iminodicarbonat (**106h**) (0.50 g, 1.27 mmol) wurde mit Acetylchlorid (0.9 ml, 12.70 mmol) in der oben beschriebenen Weise umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 329 mg (97%) leicht gelben Feststoff.

DC R_f: 0.07 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 140 °C

^{1}H-NMR (250MHz, [d_4]MeOD): δ = 1.42 (br. s, 6 H, 3 × CH_2), 1.59-1.82 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2 und CH_2CH_2N), 2.85-2.95 (m, 4 H, 3-CH_2 und CH_2N), 8.04 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 5.9 Hz, 1 H, H5), 8.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4), 8.71 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, H6), 8.78 (s, 1 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_4]MeOD): δ = 27.3, 28.4, 29.8, 31.4 (5 × CH_2), 33.4 (3-CH_2), 40.7 (CH_2N), 128.4 (C5), 140.2 (C6), 142.0 (C3), 144.9 (C2), 148.2 (C4)

IR (KBr,cm^{-1}): 3448 w, 2933 s, 2631 s, 2085 w, 1612 m, 1560 m, 1508 w, 1467 m, 1385 w, 1330 w, 1265 w, 1187 w, 1128 w, 1046 w, 925 w, 826 w, 804 m, 725 w, 691 m, 633 w, 599 w

EA ber. für $C_{12}H_{22}Cl_2N_2$ (265.22): C, 54.34; H, 8.36; N, 10.56; gef.: C, 54.09; H, 8.40; N, 10.37;

4.19 Synthese von (2-Cyanoethyl)-(ω-pyridin-3-ylalkyl)-carbamatsäure-*tert*-butylestern

4.19.1 Synthese von (2-Cyanoethyl)-(14-pyridin-3-yltetradecyl)-carbamatsäure-*tert*-butylester (**125a**)

Zu einer Lösung von 3-(14-Ammoniumtetradecyl)pyridinium Dichlorid (**114a**) (0.50 g, 1.38 mmol) in 10 ml MeOH wurde Hünigbase (0.48 ml, 2.80 mmol) gegeben und für 10 min gerührt. Nach der Zugabe von Acrylnitril (82.3 µL, 1.25 mmol) rührte man weitere 3 Tage bei Raumtemperatur und entfernte danach das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst, die Lösung mit Boc_2O (0.36 g, 1.65 mmol) versetzt und mit 10 ml 2M Na_2CO_3 Lösung überschichtet. Nach 15 min im Ultraschallbad wurde die Mischung auf 20 ml H_2O gegeben, die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel entfernte man in Vakuum und reinigte den Rückstand durch Chromatographieren an Kieselgel (3:1 Hexan/EtOAc). Man erhielt 0.375 g (68%) **125a** als farbloses Öl.

DC Cyanoethylamin R_f: 0.69 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Boc-Cyanoethylamin R_f: 0.64 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.14-1.37 (m, 20 H, 10 × CH_2), 1.45 (s, 9 H, BocCH_3), 1.41-1.67 (m, 4 H, CH_2CH_2N und 3-CH_2CH_2), 2.60 (pseudo t, *J* = 7.7 Hz, 4 H, 3-CH_2 und CH_2CN), 3.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CH_2N), 3.44 (t, *J* = 6.8

Hz, 2 H, NC*H*$_2$), 7.19 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1 H, H5), 7.47 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H4), 8.39-8.44 (m, 2 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.7,29.1 und 29.3-29.6 (11 × CH_2), 28.3 (Boc CH_3), 31.1 (*C*H_2CH$_2$N), 33.0 (3-*C*H_2), 123.2 (C5), 135.7 (C3), 137.9 (C4), 147.1 (C6), 149.9 (C2)

IR: (NaCl, cm^{-1}): 2926 s, 2854 s, 2249 w, 1694 s, 1575 w, 1478 s, 1415 s, 1366s, 1306 m, 1250 m, 1170 s, 1026 m, 933 w, 880 w, 774 m, 714 s

EA ber. für $C_{27}H_{45}N_3O_2$ (443.67): C, 73.09; H, 10.22; N, 9.47; gef.: C, 72.93; H, 10.03; H, 9.39

4.19.2 Synthese von (2-Cyanoethyl)-(13-pyridin-3-yltridecyl)-carbamatsäure-*tert*-butylester (**125b**)

In der für **125a** beschriebenen Weise wurden 3-(13-Ammoniumtridecyl)pyridinium Dichlorid (**114b**) (1.00 g, 2.86 mmol), Hünig Base (0.98 ml, 5.72 mmol), Acrylnitril (0.17 ml, 2.57 mmol) und Boc_2O (0.69 g, 3.15 mmol) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (3:1 Hexane/EtOAc) erhielt man 799 mg (65%) **125b** als farbloses Öl.

DC Cyanoethylamin R_f: 0.63 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Boc-Cyanoethylamin R_f: 0.64 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$):δ = 1.18-1.36 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.46 (s, 9 H, Boc CH_3), 1.65-1.47 (m, 4 H, C*H*$_2$CH$_2$N und 3-CH$_2$C*H*$_2$), 2.60 (pseudo t, *J* = 7.7 Hz, 4 H, 3-C*H*$_2$ und C*H*$_2$CN), 3.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, C*H*$_2$N), 3.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, NC*H*$_2$), 7.19 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1 H, H5), 7.48 (td, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H4), 8.40-8.43 (m, 2 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.7,29.1 und 29.3-29.6 (10 × CH_2), 28.3 (BocCH_3) 31.1 (*C*H_2CH$_2$N), 33.0 (3-*C*H_2), 123.2 (C5), 135.8 (C3), 138.0 (C4), 147.1 (C6), 149.9 (C2)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2926 s, 2854 s, 2249 w, 1690 s, 1575 w, 1478 s, 1414 s, 1366 s, 1305 m, 1250 m, 1170 s, 1026 m, 933 w, 881 w, 774 w, 714 m

EA ber. für $C_{26}H_{43}N_3O_2$ (429.64): C, 72.68; H, 10.09; N, 9.78 gef.: C, 72.66; H, 9.97; N, 9.73;

4.19.3 Synthese von (2-Cyanoethyl)-(12-pyridin-3-yldodecyl)-carbamatsäure-*tert*-butylester (**125c**)

In der für **125a** beschriebenen Weise wurden 3-(12-Ammoniumdodecyl)pyridinium Dichlorid (**114c**)(1.00 g, 2.98 mmol), Hünig Base (1.03 ml, 5.96 mmol), Acrylnitril (0.18 ml, 2.57 mmol) und Boc_2O (0.72 g, 3.28 mmol) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (3:1 Hexane/EtOAc) erhielt man 830 mg (67%) **125c** als farbloses Öl.

DC Cyanoethylamin R_f: 0.63 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Boc-Cyanoethylamin R_f: 0.72 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18-1.36 (m, 16 H, 8 × CH_2), 1.45 (s, 9 H, BocCH_3), 1.41-1.65 (m, 4 H, C$H_2$$CH_2$N und 3-$CH_2CH_2$), 2.59 (pseudo t, *J* = 7.7 Hz, 4 H, 3-CH_2 und CH_2CN), 3.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CH_2N), 3.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, NCH_2), 7.19 (ddd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1 H, H5), 7.47 (td, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 8.40-8.44 (m, 2 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.9 (*C*H_2CN),. 26.7,29.1 und 29.3-29.6 (9 × CH_2), 28.3 (BocCH_3), 31.1 (*C*$H_2$$CH_2$N), 32.9 (3-*C*$H_2$), 43.8 (N*C*$H_2$), 48.6 (*C*$H_2$N), 118.3 (CN), 123.2 (C5), 135.7 (C3), 137.9 (C4), 147.1 (C6), 149.9 (C2), 155.3 (CO)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2926 s, 2854 s, 2249 w, 1695 s, 1575 w, 1478 s, 1415 s, 1366 s, 1305 w, 1250 m, 1170s, 1026 w, 933 w, 880w, 774 w, 714 m

EA ber. für $C_{25}H_{41}N_3O_2$ (415.62): C, 72.25; H, 9.94; N, 10.11; gef.: C, 72.46; H, 9.97; N, 9.97;

4.20 Synthese der 3-{ω-[*tert*-Butoxycarbonyl-(2-cyanoethyl)-amino]-alkyl}-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium Chloride

4.20.1 Synthese von 3-{14-[*tert*-Butoxycarbonyl-(2-cyanoethyl)-amino]-tetradecyl}-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium Chlorid (**126a**)

Eine Lösung aus Boc-Nitril **125a** (0.35 g, 0.79 mmol) und 2,4-Dinitrochlorbenzol (0.48 g, 2.37 mmol) in 5.0 ml MeOH wurde 5 Tage refluxiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) chromatographiert und man erhielt 377 mg (74%) orangenes Öl.

DC R_f: 0.27 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18-1.57 (m, 22 H, 11 × CH_2), 1.45 (s, 9 H, BocCH_3) 1.68-1.82 (m, 2 H, CH_2CH_2N), 2.51-2.66 (m, 2 H, CH_2CN), 2.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, CH_2N), 3.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH_2N), 3.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, NCH_2), 8.24 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H5), 8.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H4), 8.78-8.88 (m, 2 H, H5' und H6'), 9.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, H3'), 9.19 (s,1 H, H2), 9.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6)

^{13}C-NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.9 (*C*H_2CN), 26.7, 29.0, 29.1, 29.2, 29.3 und 29.4-29.5 (11 × CH_2), 28.3 (*C*H_3), 30.1 (*C*H_2CH_2N), 32.9 (3-*C*H_2), 80.2 (*C*$(CH_3)_3$), 121.7 (C3'), 128.1 (C5), 130.5 (C5'), 132.9 (C6'), 138.5 (C1'), 143.1 (C3), 143.7 (C6), 144.5 (C2), 144.6 (C2'), 147.8 (C4), 149.3 (C4')

IR: (NaCl, cm^{-1}): 3378 s, 2923 s, 2854 s, 2248 w, 1694 s, 1614 s 1538 s, 1464 s, 1416 s, 1344 s, 1251 w, 1170s, 1079 m, 1026 m, 910 m, 837 m, 774 w, 740 w, 687 m

HRMS ber. für $C_{33}H_{48}N_5O_6^+$: 610.3599 gef.: 610.3553

4.20.2 Synthese von 3-{13-[*tert*-Butoxycarbonyl-(2-cyanoethyl)-amino]-tridecyl}-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium Chlorid (**126b**)

Eine Lösung aus Boc-Nitril **125b** (0.72 g, 1.68 mmol) und 2,4-Dinitrochlorbenzol (1.02 g, 1.02 mmol) in 10.0 ml MeOH wurde 4 Tage refluxiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) chromatographiert und man erhielt 840 mg (79%) orangenes Öl.

DC R_f: 0.13 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.15-1.58 (m, 20 H, 10 × CH_2), 1.46 (s, 9 H, BocCH_3), 1.69-1.85 (m, 2 H, CH_2CH_2N), 2.50-2.67 (m, 2 H, CH_2CN), 2.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, CH_2N), 3.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CH_2N), 3.45 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, NCH_2), 8.23 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H5), 8.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H4), 8.81 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H5'), 9.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, H6'), 9.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H3'), 9.22 (s,1 H, H2), 9.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.1 (*C*H_2CN), 26.7, 28.2, 29.0 und 29.1-29.5 (10 × CH_2), 28.3 (*C*H_3), 30.1 (*C*H_2CH_2N), 32.7 (3-*C*H_2), 43.7 (N*C*H_2), 48.3 (*C*H_2N), 80.5 (*C*$(CH_3)_3$), 118.3 (*C*N), 121.6 (C3'), 127.9 (C5), 130.3 (C5'), 132.8 (C6'),

138.5 (C1'), 143.1 (C3), 143.6 (C6), 144.6 (C2), 144.8 (C2'), 147.7 (C4), 149.4 (C4'), 155.5 (CO)

IR: (NaCl, cm^{-1}): 3371 s, 2926 s, 2855 s, 2249 w, 1693 s, 1614 s, 1579 w, 1546 s, 1480 m, 1467 m, 1415 s, 1366 s, 1346 s,1290 w, 1251 w, 1170 s, 1080 w, 1036 w, 910 w, 837 m, 740 w, 688 m

HRMS ber. für $C_{32}H_{46}N_5O_6^+$: 596.3443 gef.: 596.3392

4.20.3 Synthese von 3-{12-[*tert*-Butoxycarbonyl-(2-cyanoethyl)-amino]-dodecyl}-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium Chlorid (**126c**)

Eine Lösung aus Boc-Nitril **125c** (0.49 g, 1.18 mmol) und 2,4-Dinitrochlorbenzol (0.72 g, 3.53 mmol) in 10.0 ml MeOH wurde 4 Tage refluxiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) chromatographiert und man erhielt 583 mg (80%) orangenes Öl.

DC R_f: 0.21 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.17-1.57 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.44 (s, 9 H, BocCH_3), 1.67-1.80 (m, 2 H, C$H_2$$CH_2$N), 2.50-2.67 (m, 2 H, C$H_2$CN), 2.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, CH_2N), 3.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH_2N), 3.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, NCH_2), 8.23 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H5), 8.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H4), 8.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, H6'), 8.76 (d, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1 H, H5'), 9.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, H3'), 9.38 (s,1 H, H2), 9.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6)

^{13}C-NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.6 und 29.0-29.5 (9 × CH_2), 28.3 (CH_3), 30.1 (CH_2CH_2N), 32.7 (3-CH_2), 121.7 (C3'), 128.0 (C5), 130.4 (C5'), 132.7 (C6'), 138.4 (C1'), 143.1 (C3), 143.8 (C6), 144.3 (C2), 144.8 (C2'), 147.7 (C4), 149.4 (C4')

IR (NaCl, cm^{-1}): 3374 m, 2924 s, 2855 s, 2249 w, 1694 s, 1614 s, 1539 s, 1464 s, 1415 s, 1347 s, 1251 w, 1170 s, 1079 w, 1026 w, 911 w, 837 m, 740 w, 687 m

HRMS ber. für $C_{31}H_{44}N_5O_6^+$: 582.3286 gef.: 582.3242

4.21 Synthese der Pyridiniummonozyklen

4.21.1 Synthese von 1-Azonia-bicyclo[14.3.1]icosa-1(20),16,18-triene; Iodid (**64**, Mono14)

3-(14-Bromtetradecyl)pyridinium Bromid (**84a**) (0.50 g, 1.15 mmol) wurde in 25 ml CH_2Cl_2 gelöst und durch Waschen mit 2 M Na_2CO_3 (3 × 10 ml) neutralisiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und auf ungefähr 1 ml Volumen eingeengt. Den Rückstand verdünnte man mit 10 ml 2-Butanon und gab ihn über eine Spritzenpumpe langsam (0.5 ml/h) zu einer refluxierenden Lösung aus NaI (0.21 g, 1.38 mmol) in 200 ml 2-Butanon. Nach 4 Tagen Refluxieren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Et_2O verrieben. Man erhielt **64** als gelben Feststoff. Nach Umkristallisation aus Wasser verblieben 0.24 g (53%) **64** als blass gelbes Pulver.

DC R_f: 0.27 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 147-149 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.02-1.34 (m, 20 H, 10 × CH_2), 1.61-1.74 (m, 2 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$), 1.84-1.98 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H}_2$), 2.84 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, 3-CH_2), 4.61 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H, pyCH_2), 8.12 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1 H, H5), 8.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4), 8.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6), 9.09 (s, 1 H, H2);

^{13}C-NMR (62.5 MHz; [d_6]DMSO): δ = 24.0, 25.3, 25.4, 26.3, 26.4, 27.1, 27.3, 27.6 (10 × CH_2), 29.1 (3-$CH_2\mathit{C}H_2$), 30.0 (py$CH_2\mathit{C}H_2$), 31.4 (3-CH_2), 60.9 (py$\mathit{C}H_2$), 127.9 (C5), 142.4 (C6), 142.6 (C3), 144.2 (C2), 145.5 (C4)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3013 s, 2925 s, 2854 s, 1627 m, 1578 w, 1501 m, 1459 m, 1441 m, 1364 w, 1241 w, 1207 w, 1156 w, 829 w, 698 m;

EA ber. für $C_{19}H_{32}NI$ (401.37): C, 56.86; H, 8.04; N, 3.49; gef.: C, 56.64; H, 8.00; N, 3.32;

4.21.2 Synthese von 1-Azonia-bicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),15,17-triene Iodid (**92**, Mono13)

In der für **64** beschriebenen Weise wurde 3-(13-Bromtridecyl)pyridinium Bromid (**84b**) (0.54 g, 1.28 mmol) mit NaI (0.23 g, 1.54 mmol) umgesetzt. Nach Verreiben mit Et_2O erhielt man 298 mg (60%) **92** als gelben Feststoff. Durch Umkristallisation aus Wasser konnte eine Probe für die Kristallstrukturanalyse erhalten werden.

DC R_f: 0.25 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 151 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 0.97-1.34 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.67-1.82 (m, 2 H, 3-CH_2CH_2), 1.90-2.06 (m, 2 H, pyCH_2CH_2), 2.87 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, 3-CH_2), 4.64 (t, J = 6.0 Hz, 2 H, pyCH_2), 8.12 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H5), 8.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4), 8.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6), 9.14 (s, 1 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz; [d_6]DMSO) δ = 23.4, 25.5, 25.6, 25.8, 25.9, 26.2, 26.4, 26.6, 28.1, 28.8 (10 × CH_2), 29.3 (3-CH_2CH_2), 30.5 (3-CH_2), 60.3 (CH_2N), 127.6 (C5), 142.3 (C6), 142.6 (C3), 143.8 (C2), 145.5 (C4)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3018 m, 2927 s, 2857 s, 1624 m, 1508 m, 1463 m, 1442 m, 1383 w, 1229 w, 1154 w, 931 w, 842 w, 814 w, 793 w, 717 w, 690 w

HRMS ber. für $C_{18}H_{30}N^+$: 260.2373; gef.: 260.2332

4.22 Synthese von 1,3-Dimethyltetrahydropyridin (137)

Zu einer Lösung aus Picolin (2.10 ml, 21.42 mmol) in 50 ml Et_2O gab man MeI (1.47 ml, 23.56 mmol) und rührte fünf Tage bei Raumtemperatur. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, mit Et_2O nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 3.90 g (78%) *N*-Methylpicolin als farblosen Feststoff. Von diesem Feststoff wurden 0.50 g (2.13 mmol) in 25 ml H_2O gelöst und unter Eiskühlung mit $NaBH_4$ (0.30 g, 7.79 mmol) versetzt. Nach einer Stunde wurde die Reaktionsmischung mit NaCl gesättigt (Vorsicht Gasentwicklung!), mit Et_2O (3 × 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Die etherische Lösung wurde mit AcCl (0.3 ml, 4.22 mmol) in 0.5 ml MeOH versetzt. Es bildete sich ein weisser Niederschlag des Hydrochlorids, von dem nach Absaugen und Umkristallisation aus *i*-PrOH/EtOAc 208 mg (67%) als farbloser Feststoff erhalten wurden. Eine analytische Probe wurde in MeOH gelöst mit 1.1 eq Pikrinsäure versetzt und aus MeOH/H_2O umkristallisiert. Man erhielt gelbe Kristallnadeln, die mittels Röntgendiffraktometrie vermessen werden konnten.

DC *N*-Methylpicolin R_f: 0.0 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

1,3-Dimethyltetrahydropyridin R_f: 0.31 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 167 °C (lit: 163-165 °C)[88] HCl-Salz

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.73 (s, 3 H, 3-CH_3), 2.28-2.40 (m, 1 H, H5), 2.51-2.64 (m, 1 H, H5'), 2.95 (d, *J* = 5.1 Hz, 3 H, N-CH_3), 2.96-3.05 (m, 1 H, H6), 3.29 (dd, *J* = 16.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1 H, H2), 3.54-3.63 (m, 1 H, H6'), 3.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, H2), 5.66 (s, 1 H, H4), 10.05 (br. s, 1 H, NH)

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.4 (3-CH_3), 22.1 (C5), 43.1 (N-CH_3), 50.7 (C6), 55.7 (C2), 119.0 (C4), 127.2 (C3)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3032 w, 2936 s, 2597 s, 1474 s, 1448 s, 1430 s, 1377 m, 1323 m, 1266 w, 1202 m, 1176 m, 1140 m, 1090 w, 1068 m, 1028 m, 1004 s, 961 m, 925 m, 827 s, 777 s, 732 w, 686 w, 635 w

EA ber. für $C_7H_{14}ClN$ (147.64): C, 56.94; H, 9.56; N, 9.49; gef.: C, 56.68; H, 9.52; N, 9.47

4.23 Synthese von 11-Aminoundecan-1-ol Hydrochlorid (103)

In etwa 150 ml THF wurde Aminoundecansäure (10.00 g, 49.67 mmol) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Bei Eiskühlung tropfte man langsam eine Lösung aus BH_3·SMe_2-Komplex (15.2 ml 94%; 149.02 mmol) in 20 ml THF zu (Vorsicht Gasentwicklung!). Nach Beendigung der Zugabe wurde 30 min bei RT gerührt und schließlich im Ölbad erhitzt. Über eine aufgesetzte Vigreuxkolonne wurde SMe_2 abdestilliert (Kopftemperatur ca. 40 °C). Als die Temperatur im Kolonnenkopf bei 62 °C angelangt war, ließ man abkühlen und gab langsam und vorsichtig eine 10%ige Lösung von Essigsäure in MeOH hinzu. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt, der Rückstand dreimal mit MeOH koevaporiert und schließlich mit 150 ml 6 N HCl zwei Tage gerührt. Nach dieser Zeit hatte sich ein weisser Niederschlag gebildet, welcher abfiltriert und mit wenig Wasser nachgewaschen wurde. Nach Trocknen im Vakuum erhielt man 9.23 g (81%) des Hydrochlorids als weißen Feststoff.

DC R_f: 0.18 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH ($KMnO_4$))

Smp.: 144-145 °C (lit.: 145 °C)[89]

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.23 (br. s, 16 H, 7 × CH_2), 1.31-1.61 (m, 4 H, C*H*$_2$$CH_2OH$ und C*H*$_2$$CH_2NH_3$), 2.63.2.79 (m, 2 H, C*H*$_2$$NH_3$), 3.35 (t, *J* = 6.4 Hz, C*H*$_2$OH), 4.10 (br. s, 1 H, OH), 8.08 (br. s, 3 H, NH_3)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.4, 25.8, 26.8, 28.8-29.0 (8 × CH_2), 32.5 (*C*$H_2$$CH_2OH$), 38.6 (*C*$H_2$$NH_3$), 60.6 (*C*$H_2$OH)

IR (KBr, cm^{-1}): 3348 s, 3005 s, 2917 s, 2850 s, 2019 m, 1725 w, 1626 m, 1592 m, 1470 s, 1390 m, 1287 m, 1231 m, 1154 s, 1099 w, 1046 s, 996 m, 970 m, 940 m, 904 m, 856 w, 808 w, 773 w, 719 m, 604 m

EA ber. für $C_{11}H_{26}ClNO$ (223.78): C, 59.04; H, 11.71; N, 6.26; gef.: C, 58.76; H, 11.85; N, 6.12

4.24 Synthese von 11-Bromundecan-1-amin Hydrobromid (104)

11-Aminoundecanol Hydrochlorid (**103**) (3.00 g, 13.16 mmol) wurde in 50 ml 48% HBr gelöst und die Mischung für 3 h auf 110 °C erhitzt. Beim Erkalten fiel ein Feststoff aus, der abfiltriert und mit wenig Wasser nachgewaschen wurde. Man erhielt 3.98 g (91%) des Bromids als perlmutfarbigen Feststoff.

DC R_f: 0.55 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH ($KMnO_4$))

Smp.: 154-155 °C (lit.: 155 °C)[89]

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.21-1.49 (m, 14 H, 7 × CH_2), 1.74-1.91 (m, 4 H, C*H*$_2$$CH_2Br$ und C*H*$_2$$CH_2NH_3$), 2.96-3.12 (m, 2 H, C*H*$_2$$NH_3$), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, C*H*$_2$Br), 7.95 (br. s, 3 H, NH_3)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.5, 27.4, 28.1, 28.7, 28.9, 29.3-29.5 (8 × CH_2), 32.8 (*C*H_2CH_2Br), 34.0 (*C*H_2Br), 40.2 (*C*H_2NH_3)

IR (KBr, cm^{-1}): 2996 s, 2919 s, 2853 s, 2508 w, 1994 m, 1602 s, 1513 s, 1470 s, 1402 m, 1325 w, 1304 w, 1255 m, 1220 m, 1193 m, 1138 w, 1014 w, 976 w, 774 w, 720 m, 642 s

EA ber. für $C_{11}H_{25}Br_2N$ (331.13): C, 39.90; H, 7.61; N, 4.23; gef.: C, 40.08; H, 7.78; N, 4.04;

4.25 Synthese von *tert*-Butyl-11-bromundecylcarbamat (105)

Eine Lösung aus Aminobromid **104** (3.10 g, 9.36 mmol) und Boc_2O (2.25 g; 10.30 mmol) in 30 ml CH_2Cl_2 wurde mit 10 ml 2 M NaOH überschichtet und für 30 min ins Ultraschallbad gehängt. Nach Beendigung der Reaktion trennte man die Pasen und extrahierte die wässrige dreimal mit je 5 ml CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt 3.26 g (99%) weissen Feststoff.

DC R_f: 0.95 (1:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

Smp.: 60 °C (lit.: 60-62 °C)[90]

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24-1.34 (m, 14 H, 7 × CH_2), 1.44 (br. s, 11 H, BocCH_3 und CH_2CH_2N), 1.77-1.91 (m, 2 H, CH_2CH_2Br), 3.09 (q, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH_2NH), 3.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, CH_2Br), 4.49 (br. s, 1 H, NH)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.8, 27.4, 28.2, 29.2, 29.4-29.5 (7 × CH_2), 28.4 (CH_3), 30.1 (*C*H_2CH_2NH), 32.8 (*C*H_2CH_2Br), 34.0 (*C*H_2Br), 40.6 (*C*H_2NH), 85.1 (*C*CH3), 155.9 (CO)

IR (KBr, cm^{-1}): 3379 s, 2983 s, 2922 s, 2841 s, 1689 s, 1521 s, 1465 m, 1440 m, 1389 w, 1358 m, 1328 w, 1277 m, 1231 m, 1170 s, 1055 w, 1042 m, 1028 m, 1000 m, 870 m, 782 m, 766 w, 734 w, 720 m, 643 s

EA ber. für $C_{16}H_{32}BrNO_2$ (350.33): C, 54.85; H, 9.21; N, 4.00; gef.: C, 54.81; H, 9.12; N, 3.82:

4.26 Synthese von Di-*tert*-butyl(13-bromtridecyl)iminodicarbonat (94)

Zu einer Lösung von Di-*tert*-butyliminodicarboxylat (0.26 g, 1.20 mmol) in je 10 ml THF und DMF wurde NaH (57 mg 60% Dispersion, 1.43 mmol) gegeben und für 2 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 1,13-Dibromtridecan (1.64 g, 4.78 mmol) erhitzte man für weitere 3 h zum Rückfluß. Die Reaktionsmischung wurde auf 15 ml H_2O gegeben und dreimal mit je 10 ml Et_2O extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$, enfernte man das Lösungsmittel im Vakkum und reinigte den öligen Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (19:1 Hexan/EtOAc). Man erhielt 420 mg (73%) **94** als farbloses Öl.

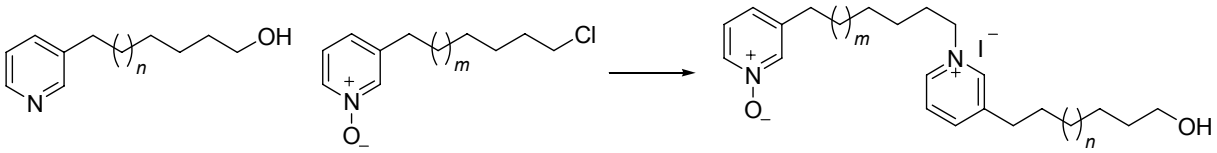
DC R_f: 0.66 (5:1 Hexan/EtOAc ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.21-1.46 (m, 22 H, 11 × CH_2), 1.50 (s, 18 H, Boc CH_3), 1.79-1.92 (m, 2 H, CH_2CH_2N), 3.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, CH_2Br), 3.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH_2N)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2979 s, 2927 s, 2855 s, 1790 w, 1747 s, 1698 s, 1457 m, 1393 m, 1367 s, 1300 m, 1257 m, 1177 m, 1130 s, 1034 w, 888 w, 858 m, 780 w, 722 w

EA ber. für $C_{23}H_{44}BrNO_4$ (478.50): C, 57.73; H, 9.27; N, 2.93; gef.: C, 57.51; H, 9.56; N, 3.12

4.27 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Dimerisierung von 3-(ω-Hydroxyalkyl)pyridinen und 3-(ω-Halogenalkyl)pyridin-*N*-oxiden



Eine Mischung aus je 1.0 mmol Alkohol und *N*-Oxid und 1.2 mmol NaI in 25 ml 2-Butanon wird für 48 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand an Kieselgel adsorbiert und durch Säulenchromatographie gereinigt.

4.27.1 Synthese von 3-(13-Hydroxytridecyl)-1-[13-(*N*-oxidopyridin-3-yl)tridecyl]pyridinium Iodid (**87a**)

In der oben beschriebenen Weise wurde 3-(13-Hydroxytridecyl)pyridin (**82b**) (0.30 g, 1.08 mmol) mit 3-(13-Chlortridecyl)pyridin-*N*-oxid (**85b**) (0.34 g, 1.08 mmol) und NaI (0.19 g, 1.30 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 475 mg (65%) Dimer als blass gelben Feststoff.

DC R_f: 0.44 (5:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 116-118 °C (lit.: 108-110 °C)[74]

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_4]MeOD) 1.13-1.83 (m, 42 H, 21 × CH_2), 1.96-2.11 (m, 2 H, C*H*$_2$CH$_2$N), 2.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3'-C*H*$_2$), 3.53 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, C*H*$_2$OH), 4.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, pyC*H*$_2$), 7.44-7.58 (m, 2 H, H4 und H5), 8.03 (dd, J = 7.4 Hz, J = 6.3 Hz 1 H, H5'), 8.15-8.27 (m, 2 H, H2 und H6), 8.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H4'), 8.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, H6'), 8.98 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_4]MeOD): 27.0, 27.2, 30.1 und 30.4-30.8 (18 × CH_2), 31.6 (3'-CH2*C*H$_2$), 31.7 (3-CH$_2$*C*H$_2$), 32.5 (pyCH$_2$*C*H$_2$), 33.5 (3'-*C*H$_2$) 33.6 (3-*C*H$_2$), 33.7 (*C*H$_2$CH$_2$OH), 63.0 (*C*H$_2$OH und py*C*H$_2$), 127.7 (C4), 129.0 (C5), 131.6 (C5'), 137.9 (C6), 140.0 (C2), 143.4 (C3'), 144.4 (C6'), 145.3 (C3), 145.8 (C2'), 146.7 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3396 s, 3075 m, 2919 s, 2848 s, 1702 w, 1627 m, 1601 m, 1560 m, 1498 w, 1469 s, 1436 s, 1371 w, 1298 m, 1269 s, 1217 m, 1155 s, 1052 s, 1013 s, 962 s, 905 w, 865 w, 810 m, 793 m, 759 m, 718 s, 682 s

HRMS ber. für $C_{36}H_{61}N_2O_2^+$: 553.4728; gef.: 553.4711

4.27.2 Synthese von 3-(12-Hydroxydodecyl)-1-[12-(*N*-oxidopyridin-3-yl)dodecyl]pyridinium Iodid (**87b**)

3-(12-Hydroxytridecyl)pyridin (**82c**) (0.89 g, 3.35 mmol), 3-(12-Chlordodecyl)pyridin-*N*-oxid (**85c**) (1.00 g, 3.35 mmol) und NaI (0.60 g, 4.00 mmol) wurden für 48 h in 60 ml 2-Butanon refluxiert. Nach Abkühlen filtrierte man den Niederschlag ab, wusch mit 2-Butanon nach (2 × 10 ml) und engte das Filtrat zur Trockene ein. Der Rückstand wurde an Kieselgel adsorbiert und durch Chromatographie (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) gereinigt. Man erhielt insgesamt 1.99 g (91%) Dimer als blass gelben Feststoff.

DC R_f: 0.34 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): 1.13-1.72 (m, 38 H, 19 × CH_2), 1.82-2.00 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H}_2$), 2.50-2.56 (m, 2 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 2.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 3'-$C\mathit{H}_2$), 3.33-3.40 (m, , 2 H, $C\mathit{H}_2$OH), 4.37 (t, *J* = 5.0 Hz, 1 H, OH), 4.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, py$C\mathit{H}_2$), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H4), 7.29-7.37 (m, 1 H, H5), 8.02-8.14 (m, 3 H, H2, H6, H5'), 8.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H4'), 8.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.10 (s, 1H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): 25.3, 25.5 und 28.2-29.1 (16 × CH_2), 29.7 (3'-$CH_2C\mathit{H}_2$), 29.9 (3-$CH_2C\mathit{H}_2$), 30.6 (py$CH_2C\mathit{H}_2$), 31.5 (3'-$C\mathit{H}_2$ + 3-$C\mathit{H}_2$), 32.5 ($C\mathit{H}_2CH_2$OH), 60.6 ($C\mathit{H}_2$OH und py$C\mathit{H}_2$), 125.5 (C4), 126.1 (C5), 127.6 (C5'), 136.3 (C6), 138.1 (C2), 141.5 (C3'), 142.1 (C6'), 143.0 (C3), 143.9 (C2'), 145.1 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3346 s, 3041 m, 2916 s, 2850 s, 1654 w, 1630 w, 1599 w, 1560 w, 1501 w, 1481 w, 1470 s, 1438 m, 1325 w, 1270 s, 1203 w, 1157 s, 1048 m, 1014 m, 940 w, 885 w, 855 w, 811 m, 760 w, 716 w, 680 m

HRMS ber. für $C_{34}H_{57}N_2O_2^+$: 525.4415; gef.: 525.4368

4.27.3 Synthese von 3-(14-Hydroxytetradecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl]pyridinium Iodid (**87c**)

3-(14-Hydroxytetradecyl)pyridin (**82a**) (0.70 g, 2.40 mmol), 3-(11-Chlorundecyl) pyridin-*N*-oxid (**85d**) (0.68 g, 2.40 mmol) und NaI (0.43 g, 2.88 mmol) wurden wie oben beschrieben ungesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/ MeOH) erhielt man 0.85 g (53%) des Dimers als gelben Feststoff.

DC R_f: 0.3 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.15-1.72 (m, 40 H, 20 × CH_2), 1.82-1.98 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H}_2$), 2.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 2.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 3'-CH_2), 3.32–3.40 (m, 2 H, CH_2OH), 4.38 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H, OH; austauschbar mit D_2O), 4.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, py$C\mathit{H}_2$), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4), 7.32 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H5), 8.02-8.13 (m, 3 H, H2, H6 und H5'), 8.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 8.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.04 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.2, 25.4, 28.1-28.3, 28.6-28.9 und 29.0 (13 × CH_2), 29.6 (3'-$CH_2\mathit{C}H_2$), 29.8 (3-$CH_2\mathit{C}H_2$), 30.5 (py$CH_2\mathit{C}H_2$), 31.5 (3'-$\mathit{C}H_2$ +3-$\mathit{C}H_2$), 32.4 ($\mathit{C}H_2CH_2OH$), 60.5 ($\mathit{C}H_2OH$ + py$\mathit{C}H_2$), 125.4 (C4), 125.9 (C5), 127.5 (C5'), 136.2 (C6), 138.1 (C2), 141.3 (C3'), 142.1 (C6'), 142.9 (C3), 143.8 (C2'), 145.0 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3405 s, 3048 w, 2918 s, 2850 s, 1629 w, 1604 w, 1560 w, 1507 w, 1466 m, 1438 w, 1351 w, 1263 s, 1161 s, 1054 m, 1019 w, 961 w, 800 w, 762 w, 721 w, 683 m

HRMS ber. für $C_{35}H_{59}N_2O_2^+$: 539.4571; gef.: 539.4519

4.27.4 Synthese von 3-(13-Hydroxytridecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl]pyridinium Iodid (**87d**)

3-(13-Hydroxytridecyl)pyridin (**82b**) (0.88 g, 3.17 mmol), 3-(11-Chlorundecyl)pyridin-*N*-oxid (**85d**) (0.90 g, 3.17 mmol) und NaI (0.57 g, 3.80 mmol) wurden wie oben beschrieben umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 0.72 g (35 %) des Dimers als gelben Feststoff. Von der Säule liessen sich noch je 300 mg der Edukte isolieren, was eine effektive Ausbeute von 52% ergibt.

DC R_f: 0.35 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.12-1.43 (m, 34 H, 17 × CH_2), 1.46-1.71 (m, 4 H, 2 × CH_2), 1.84-1.98 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H}_2$), 2.49-2.56 (m, 2 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3'-$C\mathit{H}_2$), 3.36 (dt, *J* = 6.3 Hz, *J* = 5.1 Hz, 2 H, $C\mathit{H}_2$OH), 4.31 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H, OH), 4.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, py$C\mathit{H}_2$), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H4), 7.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H, H5), 8.01-8.13 (m, 3 H, H2, H6 + H5'), 8.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 8.94 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H6'), 9.03 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.2, 25.4, 28.1-28.3, 28.6-28.9 (16 × CH_2), 29.6 (3'-$CH_2C\mathit{H}_2$), 29.8 (3-$CH_2C\mathit{H}_2$), 30.5 (py$CH_2C\mathit{H}_2$), 31.5 (3'-$C\mathit{H}_2$ +3-$C\mathit{H}_2$), 32.4 ($C\mathit{H}_2CH_2OH$), 60.5 und 60.6 ($C\mathit{H}_2$OH + py$C\mathit{H}_2$), 125.3 (C4), 125.9 (C5), 127.5 (C5'), 136.2 (C6), 138.1 (C2), 141.4 (C3'), 142.1 (C6'), 142.9 (C3), 143.8 (C2'), 145.0 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3348 s, 3036 w, 2917 s, 2848 s, 1731 w, 1631 m, 1600 w, 1503 m, 1468 s, 1435 m, 1302 m, 1272 m, 1213 w, 1152 s, 1071 m, 1012 m, 964 m, 801 m, 758 m, 720 m, 683 s

HRMS ber. für $C_{34}H_{57}N_2O_2^+$: 525.4415; gef.: 525.4373

4.27.5 Synthese von 3-(12-Hydroxydodecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl]pyridinium Iodid (**87e**)

3-(12-Hydroxydodecyl)pyridin (**82c**) (0.74 g, 2.81 mmol), 3-(11-Chlorundecyl)pyridin-*N*-oxid (**85d**) (0.80 g, 2.82 mmol) und NaI (0.51 g, 3.40 mmol) wurden wie oben beschrieben umgesetzt. Filtration des Niederschlags ergab 1.53 g (85%) des Dimers als weißen Feststoff.

DC R_f: 0.36 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.15-1.71 (m, 36 H, 18 × CH_2), 1.83-1.98 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H}_2$), 2.51 (t, *J* = 8.2 Hz, 2 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 2.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 3'-$C\mathit{H}_2$), 3.34-3.40 (m, 2 H, $C\mathit{H}_2$OH), 4.38 (t, *J* = 4.5 Hz, 1 H, OH; austauschbar mit D_2O), 4.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, py$C\mathit{H}_2$), 7.19 (dt, *J* = 8.1, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H4), 7.32 (dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1 H, H5), 8.02-8.12 (m, 3 H, H2, H6 + H5'), 8.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 9.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.10 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.2, 25.4, 28.2, 28.3, 28.5-28.9 und 29.0 (14 × CH_2), 29.6 (3'-$CH_2C\mathit{H}_2$), 29.8 (3-$CH_2C\mathit{H}_2$), 30.5 (py$CH_2C\mathit{H}_2$), 31.5 (3'-$C\mathit{H}_2$ + 3-$C\mathit{H}_2$), 32.4 ($C\mathit{H}_2CH_2OH$), 60.5 ($C\mathit{H}_2$OH + py$C\mathit{H}_2$), 125.4 (C4), 125.9 (C5),

127.5 (C5'), 136.2 (C6), 138.1 (C2), 141.3 (C3'), 142.2 (C6'), 142.9 (C3), 143.9 (C2'), 145.0 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3256 m, 3067 w, 2917 s, 2848 s, 1630 w, 1603 w, 1560 w, 1492 w, 1468 m, 1431 m, 1330 w, 1269 m, 1215 m, 1156 s, 1079 m, 1016 w, 965 m, 906 w, 817 w, 801 w, 760 w, 720 w, 682 m

HRMS ber. für $C_{33}H_{55}N_2O_2^+$: 511.4258; gef.: 511.4254.

4.27.6 Synthese von 3-(11-Hydroxyundecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl]pyridinium Iodid (**87f**)

3-(11-Hydroxyundecyl)pyridin (**82d**) (0.79 g, 3.17 mmol), 3-(11-Chlorundecyl)pyridin-*N*-oxid (**85d**) (0.90 g, 3.17 mmol) und NaI (0.57 g, 3.80 mmol) wurden wie oben beschrieben umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 1.38 g (70%) des Dimers als gelben Feststoff.

DC R_f: 0.42 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): 1.11-1.73 (m, 34 H, 17 × CH_2), 1.82-2.03 (m, 2 H, py CH_2CH_2), 2.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 3-CH_2), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3'-CH_2), 3.36 (dt, *J* = 6.6 Hz, *J* = 5.4 Hz, 2 H, CH_2OH), 4.30 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H, OH), 4.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, pyCH_2), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H4), 7.31 (dd, *J* = 7.3 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1 H, H5), 8.02-8.12 (m, 3 H, H2, H6, H5'), 8.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4'), 8.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.02 (s, 1H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): 25.2, 25.4 und 28.1-28.9 (14 × CH_2), 29.6 (3'-CH2CH_2), 29.8 (3-CH_2CH_2)30.5 (pyCH_2CH_2), 31.4 (3'-CH_2), 31.5 (3-CH_2), 32.4 (CH_2CH_2OH), 60.6 (CH_2OH und pyCH_2), 125.3 (C4), 125.9 (C5), 127.4 (C5'), 136.1 (C6), 138.1 (C2), 141.3 (C3'), 142.1 (C6'), 142.9 (C3), 143.8 (C2'), 145.0 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3405 m, 3059 w, 2922 s, 2849 s, 1735 w, 1628 w, 1600 w, 1560 w, 1468 m, 1430 w, 1268 w, 1156 m, 1049 w, 1014 w, 963 w, 802 w, 758 w, 720 w, 682 m

HRMS ber. für $C_{32}H_{53}N_2O_2^+$: 497.4102; gef.: 497.4065

4.27.7 Synthese von 3-(14-Hydroxytetradecyl)-1-[10-(*N*-oxidopyridin-3-yl)decyl]pyridinium Iodid (**87g**)

3-(14-Hydroxytetradecyl)pyridin (**82a**) (0.90 g, 3.09 mmol), 3-(10-Chlordecyl)pyridin-*N*-oxid (**85e**) (0.83 g, 3.08 mmol) und NaI (0.55 g, 3.67 mmol) wurden wie oben beschrieben umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 1.57 g (78%) des Dimers als gelben Feststoff.

DC R_f: 0.25 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6] DMSO): δ = 1.18-1.72 (m, 38 H, 19 × CH_2), 1.83-1.98 (m, 2 H, pyCH_2CH_2), 2.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, 3-CH_2), 2.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 3'-CH_2), 3.31-3.40 (m, 2 H, CH_2OH), 4.32 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H, OH; austauschbar mit D_2O), 4.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, pyCH_2), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4), 7.32 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1 H, H5), 8.02-8.13 (m, 3 H, H2, H6 + H5'), 8.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H4'), 8.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.05 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.2, 25.4, 28.1-28.3, 28.5-28.9 und 29.0 (13 × CH_2), 29.6 (3'-CH_2CH_2), 29.8 (3-CH_2CH_2), 30.5 (pyCH_2CH_2), 31.5 (3'-CH_2 +3-CH_2), 32.4 (CH_2CH_2OH), 60.5 (CH_2OH + pyCH_2), 125.4 (C4), 125.9 (C5), 127.5 (C5'), 136.2 (C6), 138.0 (C2), 141.3 (C3'), 142.1 (C6'), 142.9 (C3), 143.8 (C2'), 145.0 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3384 s, 3046 m, 2918 s, 2850 s, 1734 w, 1630 m, 1604 m, 1570 w, 1505 w, 1466 s, 1438 m, 1364 w, 1314 w, 1263 s, 1161 s, 1054 m, 1019 w, 964 w, 917 w, 804 m, 761 w, 721 m, 683 s

HRMS ber. für $C_{34}H_{57}N_2O_2^+$: 525.4415; gef.: 525.4381

4.27.8 Synthese von 3-(10-Hydroxydecyl)-1-[13-(*N*-oxidopyridin-3-yl)tridecyl]pyridinium Iodid (**87h**)

3-(10-Hydroxydecyl)pyridin (**82e**) (0.67 g, 2.86 mmol), 3-(13-Bromtridecyl)pyridin-*N*-oxid (**86b**) (1.02 g, 2.86 mmol) und NaI (0.51 g, 3.40 mmol) wurden wie oben beschrieben umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 1.10 g (60 %) des Dimers als orangenen Feststoff.

DC R_f: 0.21 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.11-1.45 (m, 32 H, 16 × CH_2), 1.46-1.71 (m, 4 H, 3'-CH_2CH_2 + 3-CH_2CH_2), 1.83-1.98 (m, 2 H, pyCH_2CH_2), 2.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 3-CH_2), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3'-CH_2), 3.32–3.40 (m, 2 H, CH_2OH), 4.30 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H, OH; austauschbar mit D_2O), 4.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, pyCH_2), 7.19 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H4), 7.34 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1 H, H5), 8.02-8.12 (m, 3 H, H2, H6 + H5'), 8.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H4'), 8.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.03 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.2, 25.4, 28.1, 28.2, 28.3, 28.6-28.8 und 28.9 (10 × CH_2), 29.6 (3'-CH_2CH_2), 29.8 (3-CH_2CH_2), 30.5 (pyCH_2CH_2), 31.5 (3'-CH_2 + 3-CH_2), 32.4 (CH_2CH_2OH), 60.6 (CH_2OH + pyCH_2), 125.4 (C4), 125.9 (C5), 127.5 (C5'), 136.5 (C6), 138.0 (C2), 141.3 (C3'), 142.1(C6'), 142.9 (C3), 143.8 (C2'), 145.5 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3422 s, 2922 s, 2851 s, 1629 w, 1560 w, 1507 w, 1468 m, 1438 w, 1260 m, 1160 m, 1063 w, 1020 w, 962 w, 791 w, 760 w, 719 w, 678 m

HRMS ber. für $C_{33}H_{55}N_2O_2^+$: 511.4258; gef.: 511.4262

4.27.9 Synthese von 3-(12-Hydroxydodecyl)-1-[10-(*N*-oxidopyridin-3-yl)decyl]pyridinium Iodid (**87i**)

3-(12-Hydroxydodecyl)pyridin (**82b**) (0.81 g, 3.07 mmol), 3-(10-Chlordecyl)pyridin-*N*-oxid (**85e**) (0.83 g, 3.07 mmol) und NaI (0.55 g, 3.67 mmol) wurden wie oben beschrieben umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 1.27 g (66 %) des Dimers als gelben Schaum.

DC R_f: 0.54 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6] DMSO): δ = 1.11-1.71 (m, 34 H, 17 × CH_2), 1.84-1.99 (m, 2 H, pyCH_2CH_2), 2.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 3-CH_2), 2.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3'-CH_2), 3.32-3.40 (m, 2 H, CH_2OH), 4.33 (t, *J* = 5.0 Hz, 1 H, OH; austauschbar mit D_2O), 4.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, pyCH_2), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H4), 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H, H5), 8.03-8.14 (m, 3 H, H2, H6 + H5'), 8.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4'), 8.95 (d, *J* =6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.05 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.3, 25.4, 28.1-28.3, 28.5-28.9 und 29.0 (12 × CH_2), 29.6 (3'-CH_2CH_2), 29.8 (3-CH_2CH_2), 30.5 (pyCH_2CH_2), 31.5 (3'-CH_2 + 3-CH_2), 32.4 (CH_2CH_2OH), 60.6 (CH_2OH + pyCH_2), 125.4 (C4), 125.9 (C5),

127.5 (C5'), 136.1 (C6), 138.0 (C2), 141.3 (C3'), 142.1 (C6'), 142.9 (C3), 143.8 (C2'), 145.0 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3422 s, 3029 w, 2924 s, 2849 s, 1630 w, 1570 w, 1500 m, 1459 m, 1353 w, 1259 m, 1166 s, 1107 w, 1060 m, 1023 w, 953 w, 810 m, 761 m, 725 w, 689 m

HRMS ber. für $C_{32}H_{53}N_2O_2$: 497.4102; gef.: 497.4108

4.27.10 Synthese von 3-(10-Hydroxydecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl]pyridinium Iodid (**87j**)

3-(10-Hydroxydecyl)pyridin (**82e**) (1.24 g; 5.28 mmol), 3-(11-Chlorundecyl)pyridin-*N*-oxid (**85d**) (1.50 g, 5.28 mmol) und NaI (0.95 g, 6.34 mmol) wurden wie oben beschrieben umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 1.70 g (53%) des Dimers als braunen Feststoff.

DC R_f: 0.39 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.14-1.72 (m, 32 H, 16 × CH_2), 1.84-1.97 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H}_2$), 2.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 2.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 3'-$C\mathit{H}_2$), 3.32−3.40 (m, 2 H, $C\mathit{H}_2$OH), 4.32 (br. s, 1 H, OH, austauschbar mit D_2O), 4.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, py$C\mathit{H}_2$), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H4), 7.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, H5), 8.04−8.12 (m, 3 H, H2, H6, H5'), 8.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4'), 8.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.08 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.3, 25.5, 28.3-28.4, 28.7-28.9 und 29.0 (13 × CH_2), 29.7 (3'-$CH_2C\mathit{H}_2$), 29.9 (3-$CH_2C\mathit{H}_2$), 30.6 (py$CH_2C\mathit{H}_2$), 31.6 (3'-$C\mathit{H}_2$ + 3-$C\mathit{H}_2$), 32.51 ($C\mathit{H}_2CH_2OH$), 60.7 ($C\mathit{H}_2$OH + py$C\mathit{H}_2$), 125.6 (C4), 126 (C5), 127.5 (C5'), 136.2 (C6), 138.0 (C2), 141.5 (C3'), 142.2(C6'), 143 (C3), 143.9 (C2'), 145.1 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3451 s, 3219 s, 2922 s, 2850 s, 1602 m, 1563 w, 1466 m, 1437 m, 1343 w, 1268 m, 1154 s, 1058 m, 1027 m, 965 m, 874 w, 812 m, 759 m, 721 w, 681 m

HRMS ber. für $C_{31}H_{51}N_2O_2^+$: 483.3945; gef.: 483.3939

4.27.11 Synthese von 3-(9-Hydroxynonyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl]pyridinium Iodid (**87k**)

3-(9-Hydroxynonyl)pyridin (**82f**) (1.17 g, 5.28 mmol), 3-(11-Chlorundecyl)pyridin-*N*-oxid (**85d**) (1.50 g, 5.28 mmol) und NaI (0.95 g, 6.34 mmol) wurden wie oben beschrieben umgesetzt. Nach Chromatographie erhielt man 1.83 g (58%) des Dimers als gelben Feststoff.

DC R_f: 0.3 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.09-1.73 (m, 30 H, 15 × CH_2), 1.93 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H_2}$), 2.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 3-$C\mathit{H_2}$), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3'-$C\mathit{H_2}$), 3.36 (dt, *J* = 6.1 Hz, *J* = 4.8 Hz, 2 H, $C\mathit{H_2}$OH), 4.30 (t, *J* = 4.9 Hz, 1 H, OH), 4.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, py$C\mathit{H_2}$), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H4), 7.32 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.4 Hz, 1 H, H5), 7.99-8.18 (m, 3 H, H2, H6 + H5'), 8.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 8.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.05 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.2, 25.4, 28.2-28.8 (12 × CH_2), 29.6 (3'-$CH_2\mathit{C}H_2$), 29.8 (3-$CH_2\mathit{C}H_2$), 31.4 (3'-$\mathit{C}H_2$), 31.5 (3-$\mathit{C}H_2$), 32.4 ($\mathit{C}H_2CH_2OH$), 60.5 (py$\mathit{C}H_2$), 60.6 ($\mathit{C}H_2$OH), 125.3 (C4), 125.9 (C5), 127.4 (C5'), 136.1 (C6), 138.1 (C2), 141.3 (C3'), 142.1 (C6'), 142.9 (C3) 143.8 (C2') 145.0 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3416 s, 3096 m, 2924 s, 2851 s, 1630 w, 1604 w, 1568 w, 1505 m, 1467 s, 1438 m, 1370 w, 1308 w, 1266 s, 1159 s, 1063 m, 1019 m, 962 m, 793 m, 760 m, 719 w, 679 s

HRMS ber. für $C_{30}H_{49}N_2O_2^+$: 469.3789 gef.: 469.3761

4.27.12 Synthese von 3-(10-Hydroxydecyl)-1-[9-(*N*-oxidopyridin-3-yl)nonyl]pyridinium Iodid (**87l**)

3-(10-Hydroxydecyl)pyridin (**82e**) (0.74 g, 3.13 mmol), 3-(9-Chlornonyl)pyridin-*N*-oxid (**85f**) (0.80 g, 3.13 mmol) und NaI (0.56 g, 3.76 mmol) wurden wie oben beschrieben umgesetzt. Nach Chromatographie erhielt man 0.59 g (33%) des Dimers als braunen Feststoff.

DC R_f: 0.22 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.07-1.72 (m, 28 H, 14 × CH_2), 1.83-1.98 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H_2}$), 2.45-2.59 (m, 2 H, 3-$C\mathit{H_2}$), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3'-$C\mathit{H_2}$), 3.29-3.44 (m,2 H, $C\mathit{H_2}$OH), 4.33 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H, OH), 4.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2

H, pyC*H*$_2$), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4), 7.32 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1 H, H5), 8.02-8.13 (m, 3 H, H2, H6 + H5'), 8.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 8.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.04 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d$_6$]DMSO): δ = 25.3, 25.4, 28.2, 28.5-28.9 und 29.0 (11 × CH_2), 29.7 (3'-CH_2*C*H_2), 29.9 (3-CH_2*C*H_2), 30.5 (pyCH_2*C*H_2), 31.5 (3'-*C*H_2 + 3-*C*H_2), 32.4 *C*$H_2$$CH_2$OH), 60.6 (py*C*$H_2$), 62.7 (*C*$H_2$OH), 125.5 (C4), 126.0 (C5), 127.5 (C5'), 136.2 (C6), 138.1 (C2), 141.4 (C3'), 142.1 (C6'), 143.0 (C3), 143.9 (C2'), 145.0 (C4')

IR (NaCl, cm^{-1}): 3416 s, 3027 w, 2926 s, 2854 s, 1734 w, 1630 m, 1503 m, 1443 s, 1355 w, 1260 m, 1163 s, 1052 w, 965 w, 802 w, 762 w, 722 w, 685 s

HRMS ber. für $C_{29}H_{47}N_2O_2^+$: 455.3632 gef.: 455.3591

4.27.13 Synthese von 3-(8-Hydroxyoctyl)-1-[8-(*N*-oxidopyridin-3-yl)octyl] pyridinium Iodid (**87m**)

3-(8-Hydroxyoctyl)pyridin (**82g**) (0.39 g, 1.86 mmol), 3-(8-Chloroctyl)pyridin-*N*-oxid (**85g**) (0.45 g, 1.86 mmol) und NaI (0.34 g, 2.23 mmol) wurden wie oben beschrieben umgesetzt. Nach Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid (Aktivität II 4% H_2O; 19:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 605 mg (60%) des Dimers als braunen Feststoff.

DC R_f: 0.52 (Al_2O_3; 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d$_6$]DMSO): δ = 1.19-1.44 (m, 20 H, 10 × CH_2), 1.47-1.70 (m, 4 H, 3-CH_2C*H*$_2$ und 3'-CH_2C*H*$_2$), 1.83-1.98 (m, 2 H, pyCH_2C*H*$_2$), 2.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3'-C*H*$_2$), 3.32-3.40 (m, 2 H, C*H*$_2$OH), 4.33 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H, OH), 4.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, pyC*H*$_2$), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H4), 7.32 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1 H, H5), 8.03-8.13 (m, 3 H, H2, H6 und H5'), 8.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 8.94 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H6'), 9.04 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d$_6$]DMSO): δ = 25.2, 25.4, 28.1, 28.2, 28.4, 28.6 und 28.7 (8 × CH_2), 29.7 (3'-CH_2*C*H_2), 29.8 (3-CH_2*C*H_2), 30.5 (pyCH_2*C*H_2), 31.5 (3'-*C*H_2), 31.6 (3-*C*H_2), 32.4 (*C*$H_2$$CH_2$OH), 60.6 (*C*$H_2$OH und py*C*$H_2$), 125.5 (C4), 126.0 (C5), 127.5 (C5'), 136.2 (C6), 138.1 (C2), 141.4 (C3'), 142.1 (C6'), 143.0 (C3), 143.8 (C2'), 145.0 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3401 s, 3030 w, 2927 s, 2854 s, 1630 w, 1603 w, 1567 w, 1504 m, 1482 m, 1437 m, 1263 m, 1160 s, 1054 w, 1017 w, 803 m, 761 w, 724 w, 686 s

HRMS ber. für $C_{26}H_{41}N_2O_2^+$: 413.3163 gef.: 413.3126

4.27.14 Synthese von 3-(8-Hydroxyoctyl)-1-[6-(*N*-oxidopyridin-3-yl)-hexyl]pyridinium Iodid (**87n**)

3-(8-Hydroxyoctyl)pyridin (**82g**) (0.43 g, 2.06 mmol), 3-(6-Chlorhexyl)pyridin-*N*-oxid (**85i**) (0.44 g, 2.06 mmol) und NaI (0.37 g, 2.47 mmol) wurden wie oben beschrieben umgesetzt. Nach Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid (Aktivität II 4% H_2O; 19:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 700 mg (67%) des Dimers als braunen Feststoff.

DC R_f: 0.54 (Al_2O_3; 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.12-1.73 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.84-1.99 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H_2}$), 2.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 3-$C\mathit{H_2}$), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3'-$C\mathit{H_2}$), 3.32-3.42 (m, 2 H, $C\mathit{H_2}$OH), 4.34 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H, OH), 4.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, py$C\mathit{H_2}$), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H4), 7.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, H5), 8.02-8.15 (m, 3 H, H2, H6 und H5'), 8.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4'), 8.93 (d, *J* = 5.9 Hz, 1 H, H6'), 9.03 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.0, 25.4, 28.2, 28.6, und 28.7 (6 × CH_2), 29.5 (3'-$CH_2C\mathit{H_2}$), 29.7 (3-$CH_2C\mathit{H_2}$), 30.4 (py$CH_2C\mathit{H_2}$), 31.3 (3'-$C\mathit{H_2}$), 31.6 (3-$C\mathit{H_2}$), 32.4 ($C\mathit{H_2}CH_2OH$), 60.6 ($C\mathit{H_2}$OH und N$C\mathit{H_2}$), 125.4 (C4), 126.0 (C5), 127.4 (C5'), 136.2 (C6), 138.1 (C2), 141.2 (C3'), 142.1 (C6'), 143.0 (C3), 143.9 (C2'), 145.0 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3404 s, 3023 m, 2928 s, 2855 s, 1631 m, 1602 m, 1566 w, 1504 s, 1481 s, 1436 s, 1352 w, 1263 s, 1160 s, 1054 w, 1017 m, 959 w, 801 m, 762 w, 728 w, 686 s

HRMS: ber. für $C_{24}H_{37}N_2O_2^+$: 385.2850; gef.: 385.2812

4.27.15 Synthese von 3-(6-Hydroxyhexyl)-1-[6-(*N*-oxidopyridin-3-yl)hexyl]pyridinium Iodid (**87o**)

3-(6-Hydroxyhexyl)pyridin (**82i**) (0.38 g, 2.12 mmol), 3-(6-Chlorhexyl)pyridin-*N*-oxid (**85i**) (0.45 g, 2.11 mmol) und NaI (0.38 g, 2.54 mmol) wurden wie oben beschrieben umgesetzt. Nach Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid (Aktivität II 4% H_2O; 19:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 664 mg (65%) des Dimers als braunen Feststoff.

DC R_f: 0.36 (Al_2O_3; 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

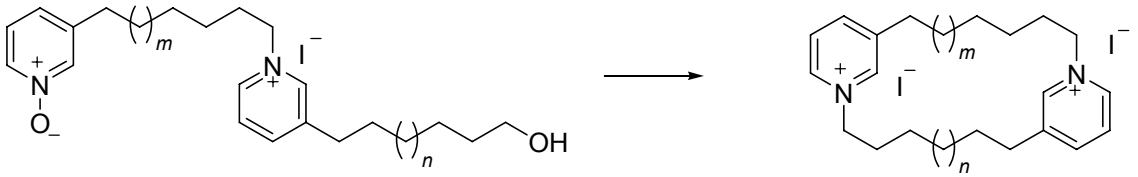
^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.21-1.731 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.84-1.99 (m, 2 H, pyCH_2CH_2), 2.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 3-CH_2), 2.79 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3'-CH_2), 3.31-3.42 (m, 2 H, CH_2OH), 4.35 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H, OH), 4.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, pyCH_2), 7.20 (dt, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1 H, H4), 7.33 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1 H, H5), 8.03-8.13 (m, 3 H, H2, H6 und H5'), 8.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 8.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.02 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.0, 25.1, 27.6 und 28.1 (4 × CH_2), 29.5 (3'-CH_2CH_2), 29.7 (3-CH_2CH_2), 30.4 (pyCH_2CH_2), 31.3 (3'-CH_2), 31.6 (3-CH_2), 32.2 (CH_2CH_2OH), 60.5 (CH_2OH und pyCH_2), 125.4 (C4), 126.0 (C5), 127.4 (C5'), 136.2 (C6), 138.1 (C2), 141.2 (C3'), 142.1 (C6'), 143.0 (C3), 143.8 (C2'), 145.0 (C4')

IR (NaCl, cm^{-1}): 3417 s, 3048 m, 2931 s, 2857 s, 1632 m, 1604 m, 1569 w, 1545 w, 1504 s, 1482 s, 1439 s, 1353 w, 1260 s, 1161 s, 1076 w, 1055 w, 1019 w, 961 w, 803 w, 761 w, 727 w, 685 s

HRMS ber. für $C_{22}H_{33}N_2O_2^+$: 357.2537; gef.: 357.2842

4.28 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Cyclostellettaminen aus *N*-Oxid-Dimeren



Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension des *N*-Oxid-Dimers (1.0 mmol) in 15 ml $CHCl_3$ unter Argon-Atmosphäre gibt man innerhalb von 10 min PBr_3 (0.39 ml, 4.0 mmol) hinzu. Die Mischung wird für 15 min gerührt und dann für 60 min zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen gibt man die Reaktionsmischung auf 50 ml Eiswasser und rührt bis das Eis geschmolzen ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige mit CH_2Cl_2 (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2M Na_2CO_3 (3 × 15 ml) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel bis auf ca. 1 ml im Vakuum entfernt. Die verbleibende Lösung wird mit 10 ml 2-Butanon verdünnt und über eine Spritze langsam (0.5 ml/h) zu einer refluxierenden Lösung aus 200 ml 2-Butanon und NaI (0.33 g, 2.2 mmol) gegeben.

Nach 4 Tagen refluxieren wird abkühlen gelassen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird beim Verreiben mit Et_2O fest. Das nach Entfernen des überschüssigen Ethers erhaltene Rohprodukt kann durch Umkristallisation weiter aufgereinigt werden.

4.28.1 Synthese von Cyclostellettamin C (**4**, 13/13)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(13-Hydroxytridecyl)-1-[13-(*N*-oxidopyridin-3-yl)tridecyl]pyridinium Iodid (**87a**) (0.68 g, 1.00 mmol), PBr_3 (0.39 ml, 4.00 mmol) und NaI (0.33 g, 2.20 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus H_2O erhielt man 519 mg (67%) Cyclostellettamin C als gelben Feststoff.

DC Bromid: R_f: 0.71 (freie Base, 3:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Cst. C: R_f: 0.51 (3:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.14 (br. s, 36 H, 18 × CH_2), 1.49-1.74 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2), 1.79-2.01 (m, 4 H, pyCH_2CH_2), 2.81 (t, *J* = 6.5 Hz, 4 H, 3-CH_2), 4.63 (t, *J* = 5.9 Hz, 4 H, pyCH_2), 8.10 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, H5), 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H4), 9.05 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H, H6), 9.17 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.9, 27.6, 28.7-29.0 und 29.3 (20 × CH_2), 30.2 (3-CH_2CH_2), 31.2 (3-CH_2), 60.4 (pyCH_2), 127.6 (C5), 142.3 (C6), 142.6 (C3), 144.0 (C2), 145.3 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3015 m, 2921 s, 2850 s, 1627 m, 1583 w, 1501 m, 1469 m, 1440 w, 1363 w, 1320 w, 1232 w, 1202 w, 1155 w, 1113 w, 916 w, 833 w, 793 w, 720 w, 698 m, 621 w

HRMS ber. für $C_{36}H_{60}N_2^{2+}$: 260.2373 gef.: 260.2379

4.28.2 Synthese von Cyclostellettamin A (**41**, 12/12)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(12-Hydroxydodecyl)-1-[12-(*N*-oxidopyridin-3-yl)dodecyl]pyridinium Iodid (**87b**) (1.20 g, 1.84 mmol), PBr_3 (0.71 ml, 7.35 mmol) und NaI (0.61 g, 4.07 mmol) umgesetzt. Man erhielt 1.23 g (89%) Rohprodukt. Für analytische Zwecke wurden 0.1 g aus H_2O umkristallisiert und man erhielt 72 mg gelbe Kristalle. Weitere 0.1 g wurden mit $AgPF_6$ (74 mg; 0.29 mmol) versetzt und so in das PF_6-Salz überführt, von dem nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2 eine Probe für die Kristallstrukturanalyse erhalten werden konnte.

DC Bromid R_f: 0.39 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Cst. A R_f: 0.21 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.03-1.32 (m, 32 H, 16 × CH_2), 1.56-1.72 (m, 4 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$), 1.82-1.98 (m, 4 H, py$CH_2C\mathit{H}_2$), 2.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 4 H, 3-CH_2), 4.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 4 H, py$C\mathit{H}_2$), 8.10 (dd, *J* = 7.8 Hz, J = 6.1 Hz, 2 H, H5), 8.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H4), 9.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H6),), 9.17 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (75.0 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.8, 27.5, 28.0, 28.5-28.8 und 29.3 (18 × CH_2), 30.2 (3-$CH_2C\mathit{H}_2$), 31.2 (3-$C\mathit{H}_2$), 60.3 (py$C\mathit{H}_2$), 127.6 (C5), 142.3 (C6), 142.7 (C3), 143.9 (C2), 145.2 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3022 w, 2991 w, 2923 s, 2851 s, 1625 m, 1584 w, 1504 s, 1464 s, 1433 w, 1364 m, 1250 w, 1226 w, 1210 w, 1193 w, 1151 w, 1107 w, 1013 w, 933 w, 907 w, 849 w, 818 m, 768 w, 723 w, 691 s

HRMS ber. für $C_{34}H_{56}N_2^{2+}$: 246.2217; gef.: 246.2187
ber. für $C_{34}H_{56}N_2I^+$: 619.3483; gef.: 619.3433

Kristallstrukturdaten s. Anhang

4.28.3 Synthese von Cyclostellettamin L (**138**, 11/14)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(14-Hydroxytetradecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl]pyridinium Iodid (**87c**) (0.80 g, 1.20 mmol), PBr_3 (0.45 ml, 4.80 mmol) und NaI (0.40 g, 2.64 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus MeOH/Et_2O erhielt man 0.65 g (66%) gelben Feststoff.

DC Bromid R_f: 0.5 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Cst. A R_f: 0.28 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.02-1.37 (m, 34 H, 17 × CH_2), 1.56-1.74 (m, 4 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$), 1.82-1.99(m ,4 H, py$CH_2C\mathit{H}_2$), 2.73-2.88 (m, 4 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 4.59 (t, *J* = 6.3 Hz, 4 H, py$C\mathit{H}_2$), 8.11 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H5), 8.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H, H4), 8.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H, H6), 9.08 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.7, 25.0, 27.3, 27.7, 28.0, 28.3, 28.4, 28.5, 28.6-28.9, 29.1 und 29.4 (15 × CH_2), 29.9 und 30.2 (3-$CH_2C\mathit{H}_2$), 31.2 und 31.3 (3-$C\mathit{H}_2$), 60.4 (py$C\mathit{H}_2$), 127.6 (C5), 142.2 (C6), 142.6 (C3), 143.8 (C2), 145.3 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3016 m, 2921 s, 2851 s, 1727 w, 1627 m, 1502 s, 1466 s, 1362 w, 1320 w, 1237 w, 1204 w, 1152 w, 1111 w, 1030 w, 927 w, 818 m, 720 m, 693 s

HRMS ber. für $C_{35}H_{58}N_2^{2+}$: 253.2295; gef.: 253.2264
ber. für: $C_{19}H_{32}N^+$: 274.2529; gef.: 274.2499
ber. für: $C_{16}H_{26}N^+$: 232.2060; gef.: 232.2049

4.28.4 Synthese von Cyclostellettamin J (**139**, 11/13)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(13-Hydroxytridecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl]pyridinium Iodid (**87d**) (0.6 g, 0.92 mmol), PBr_3 (0.35 ml, 3.67 mmol) und NaI (0.30 g, 2.02 mmol) umgesetzt. Man erhält 0.62 g Rohprodukt. Nach Umkristallisation von 0.1 g aus H_2O erhielt man 53 mg gelben Feststoff, was einer Reinausbeute von 48% entspricht.

DC Bromid R_f: 0.47 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Cst. J R_f: 0.19 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.06-1.30 (m, 32 H, 16 × CH_2), 1.57-1.72 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2), 1.84-1.98 (m, 4 H, pyCH_2CH_2), 2.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 4 H, 3-CH_2), 4.59 (t, *J* = 6.5 Hz, 4 H, pyCH_2), 8.10 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H5), 8.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H4), 8.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H6), 9.05 (s,1 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.8, 25.0, 27.4, 27.8, 27.9, 28.3, 28.4, 28.5, 28.6, 28.7, 28.9, 29.0, 29.1 und 29.4 (18 × CH_2), 30.0 (3-CH_2CH_2), 31.1 und 31.3 (3-CH_2), 60.5 (pyCH_2), 127.7 (C5), 142.2 (C6), 142.7 (C3), 143.8 (C2), 145.3 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3017 m, 2922 s, 2850 s, 1718 w, 1628 m, 1560 w, 1501 m, 1466 m, 1364 w, 1213 w, 1143 w, 1111 w, 693 m

EA ber. für $C_{34}H_{56}N_2I_2$ (746.63): C, 54.69; H, 7.56; N, 3.75; gef.: C, 54.47; H, 7.62; N, 3.54;

HRMS ber. für $C_{34}H_{56}N_2^{2+}$: 246.2216 gef.: 246.2193

4.28.5 Synthese von Cyclostellettamin G (**140**, 11/12)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(12-Hydroxydodecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl]pyridinium Iodid (**87e**) (1.00 g, 1.56 mmol), PBr_3 (0.58 ml, 6.27 mmol) und NaI (0.47 g, 3.12 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus MeOH/Et_2O erhielt man 819 mg (72%) hell braunen Feststoff.

DC Bromid R_f: 0.54 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Cst. G R_f: 0.25 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.02-1.38 (m, 30 H, 15 × CH_2), 1.55-1.74 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2), 1.82-2.00 (m, 4 H, pyCH_2CH_2), 2.81 (t, *J* = 6.1 Hz, 4 H, 3-CH_2), 4.63 (t, *J* = 6.1 Hz, 4 H, pyCH_2), 8.1 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 7.7 Hz, 2 H, H5), 8.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, H4), 9.03 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H, H6), 9.10 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.7, 24.9, 27.3, 27.7, 28.0, 28.3, 28.4, 28.6, 28.7-28.8, 29.2 und 29.4 (13 × CH_2), 30.1 und 30.2 (3-CH_2CH_2), 31.1 und 31.4 (3-CH_2), 60.4 (pyCH_2), 127.6 (C5), 142.2 (C6), 142.6 (C3), 143.9 (C2), 145.2 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3013 m, 2921 s, 2851 s, 1719 w, 1626 m, 1501 s, 1467 s, 1444 m, 1364 w, 1314 w, 1238 w, 1206 w, 1153 w, 924 w, 816 m, 697 s

HRMS ber. für $C_{33}H_{54}IN_2^+$: 605.3363; gef.: 605.3317
ber. für $C_{33}H_{54}N_2^{2+}$: 239.2138; gef.: 239.2135
ber. für $C_{17}H_{28}N^+$: 246.2216; gef.: 246.2211
ber. für$C_{16}H_{26}N^+$: 232.2060; gef.: 232.2064

4.28.6 Synthese von Cyclostellettamin R (**141**, 11/11)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(11-Hydroxyundecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl]pyridinium Iodid (**87f**) (1.00 g, 1.60 mmol), PBr_3 (0.62 ml, 6.40 mmol) und NaI (0.53 g, 3.52 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus H_2O erhielt man 598 mg (52%) gelben Feststoff.

DC Bromid R_f: 0.6 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Cst.R R_f: 0.15 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 228 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 0.96-1.33 (m, 28 H, 14 × CH_2), 1.51-1.76 (m, 4 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$), 1.80-2.00 (m, 4 H, py$CH_2C\mathit{H}_2$), 2.81 (t, *J* = 6.7 Hz, 4 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 4.64 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H, py$C\mathit{H}_2$), 8.10 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.1 Hz, 2 H, H5), 8.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, H4), 9.05 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H, H6), 9.18 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (75.0 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.0, 27.5, 28.4, 28.7-29.0 und 29.3 (16 × CH_2), 30.1 (3-$CH_2\mathit{C}H_2$), 31.2 (3-CH_2), 60.4 (py$\mathit{C}H_2$), 127.7 (C5), 142.3 (C6), 142.5 (C3), 144.0 (C2), 145.3 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3012 s, 2921 s, 2852 s, 1627 m, 1582 w, 1502 s, 1469 s, 1445 m, 1371 w, 1241 w, 1207 w, 1171 w, 1152 w, 953 w, 924 w, 846 w, 820 m, 759 w, 697 s

EA ber. für $C_{32}H_{52}N_2I_2$ (718.58): C, 53.49; H, 7.29; N, 3.90; gef.: C, 53.34; H, 7.29; N, 3.73

HRMS ber. für $C_{32}H_{52}N_2^{2+}$: 232.2060; gef.: 232.2042

4.28.7 Synthese von Cyclostellettamin K (**142**, 10/14)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(14-Hydroxytetradecyl)-1-[10-(*N*-oxidopyridin-3-yl)decyl]pyridinium Iodid (**87g**) (1.00 g, 1.53 mmol), PBr_3 (0.58 ml, 6.12 mmol) und NaI (0.51 g, 3.36 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus MeOH/Et_2O erhielt man 0.81 g (71%) leicht gelben Feststoff.

DC Bromid R_f: 0.42 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Cst.K R_f: 0.18 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.01-1.32 (m, 32 H, 16 × CH_2), 1.55-1.74 (m, 4 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$), 1.83-1.99 (m, 4 H, py$CH_2C\mathit{H}_2$), 2.74-2.88 (m, 4 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 4.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 4 H, N$C\mathit{H}_2$), 8.10 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 7.9 Hz, 2 H, H5), 8.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H4), 8.99 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H, H6), 9.10 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.6, 25.1, 27.2, 27.9, 28.0, 28.3, 28.5, 28.6, 28.8, 28.9, 29.0 und 29.7 (18 × CH_2), 29.9 und 30.4 (3-$CH_2\mathit{C}H_2$), 31.0 und 31.4 (3-$\mathit{C}H_2$), 60.4 (py$\mathit{C}H_2$), 127.7 (C5), 142.2 (C6), 142.6 (C3), 143.8 (C2), 145.2 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3023 m, 2921 s, 2850 s, 1718 w, 1629 m, 1500 s, 1466 s, 1364 w, 1321 w, 1238 w, 1202 w, 1150 w, 1029 w, 905 w, 827 w, 721 w, 688 s

HRMS ber. für $C_{34}H_{56}N_2^{2+}$: 246.2216; gef.: 246.2195
ber. für $C_{19}H_{32}N^+$: 274.2529; gef.: 274.2503
ber. für $C_{15}H_{24}N^+$: 218.1903; gef.: 218.1912

4.28.8 Synthese von Cyclostellettamin I (**143**, 10/13)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(10-Hydroxydecyl)-1-[13-(*N*-oxidopyridin-3-yl)tridecyl]pyridinium Iodid (**87h**) (1.00 g, 1.56 mmol), PBr_3 (0.59 ml, 6.23 mmol) und NaI (0.51 g, 3.43 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus MeOH/Et_2O erhält man 0.75 g (66%) orangenen Feststoff.

DC Bromid R_f: 0.44 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Cst. I R_f: 0.12 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.04-1.31 (m, 30 H, 15 × CH_2), 1.57-1.70 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2), 1.82-1.99 (m, 4 H, pyCH_2CH_2), 2.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 4 H, 3-CH_2), 4.59 (t, *J* = 6.2 Hz, 4 H, pyCH_2), 8.09 (pseudo t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, H5), 8.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H, H4), 8.96 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H, H6), 9.08 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.9, 25.2, 27.6, 27.9, 28.3, 28.5, 28.7, 28.9, 29.3 und 29.8 (17 × CH_2), 30.1 und 30.5 (3-CH_2CH_2), 31.0 und 31.5 (3-*C*H2), 60.6 (pyCH_2), 127.7 (C5), 142.3 (C6), 142.8 (C3), 143.9 (C2), 145.4 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3011 m, 2921 s, 2851 s, 1625 m, 1583 w, 1500 s, 1467 m, 1439 w, 1364 w, 1326 w, 1240 w, 1208 w, 1152 w, 924 w, 835 m, 801 w, 722 w, 696 s

HRMS ber. für $C_{33}H_{54}IN_2^+$: 605.3363; gef.: 605.3308
ber. für $C_{33}H_{54}N_2^{2+}$: 239.2138; gef.: 239.2136
ber. für $C_{18}H_{30}N^+$: 260.2373; gef.: 260.2364
ber. für $C_{15}H_{24}N^+$: 218.1903; gef.: 218.1914

4.28.9 Synthese von Cyclostellettamin H (**144**, 10/12)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(12-Hydroxydodecyl)-1-[10-(*N*-oxidopyridin-3-yl)decyl]pyridinium Iodid (1.00 g, 1.60 mmol), PBr_3 (0.62 ml, 6.40 mmol) und NaI (0.53 g, 3.52 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus MeOH/Et_2O erhielt man 0.81 g (70%) orangenen Feststoff. Eine analytische Probe wurde durch Umkristallisation aus Wasser erhalten.

DC Bromid R_f: 0.54 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Cst. H R_f: 0.24 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.00-1.37 (m, 28 H, 14 × CH_2), 1.54-1.74 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2), 1.81-2.00 (m, 4 H, pyCH_2CH_2), 2.73-2.89 (m, 4 H, 3-CH_2), 4.59 (t, *J* = 6.3 Hz, 4 H, pyCH_2), 8.10 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 7.8 Hz, 2 H, H5), 8.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H4), 8.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H6), 9.09 (s, 2 H, H2)

^{13}C NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.8, 25.0, 27.4, 27.6, 28.0 28.3, 28.4, 28.5, 28.7, 28.9, 29.3 und 29.6 (16 × CH_2), 30.2 und 30.4 (3-CH_2CH_2), 31.2 und 31.3 (3-*C*H2), 60.4 (pyCH_2), 127.7 (C5), 142.4 (C6), 142.7 (C3), 144.0 (C2), 145.4 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3014 m, 2921 s, 2850 s, 1625 s, 1582 w, 1500 s, 1467 s, 1438 s, 1367 w, 1305 w, 1233 w, 1207 w, 1153 m, 1106 w, 1007 w, 926 w, 813 m, 765 w, 721 m, 696 s

EA ber. für $C_{32}H_{52}N_2I_2$ (718.58): C, 53.59; H, 7.29; N, 3.90; gef.: C, 53.21; H, 7.35; N, 3.77;

HRMS ber. für $C_{32}H_{52}IN_2^+$: 591.3170; gef.: 591.3155
ber. für $C_{32}H_{52}N_2^{2+}$: 232.2060; gef.: 232.2061
ber. für $C_{17}H_{28}N^+$: 246.2216; gef.: 246.2217
ber. für $C_{15}H_{24}N^+$: 218.1903; gef.: 218.1919

4.28.10 Synthese von Cyclostellettamin Q (**61**, 10/11)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(10-Hydroxydecyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl]pyridinium Iodid (**87j**) (1.00 g, 1.64 mmol), PBr_3 (0.62 ml, 6.55 mmol) und NaI (0.54 g, 3.61 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus MeOH/Et_2O erhielt man 0.78 g (67%) leicht gelben Feststoff. Eine analytische Probe wurde durch Umkristallisation aus H_2O erhalten.

DC Bromid R_f: 0.51 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Cst. I R_f: 0.26 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 0.99-1.30 (m, 26 H,13 × CH_2), 1.55-1.71 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2), 1.82-1.98 (m, 4 H, pyCH_2CH_2), 2.80 (t, *J* = 6.3 Hz, 4 H, 3-CH_2), 4.60 (t, *J* = 5.9 Hz, 4 H, pyCH_2), 8.10 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, H5), 8.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H4), 9.05 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H, H6), 9.20 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.9, 25.0, 27.5, 27.7, 28.0, 28.2, 28.4, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 29.4 und 29.6 (15 × CH_2), 30.2 und 30.4 (3-CH_2*C*H_2), 31.2 und 31.4 (3-*C*H_2), 60.4 (py*C*H_2), 127.7 (C5), 142.4 (C6), 142.7 (C3), 144.0 (C2), 145.3 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3013 m, 2923 s, 2852 s, 1627 m, 1583 w, 1500 s, 1467 m, 1439 w, 1368 w, 1321 w, 1241 w, 1205 w, 1154 w, 823 m, 758 w, 724 w, 697 m

EA ber. für $C_{31}H_{50}N_2I_2$ (704.55): C, 52.85; H, 7.15; N, 3.98; gef.: C, 52.61; H, 7.02; N, 3.75;

HRMS ber für $C_{31}H_{50}IN_2^+$: 577.3019; gef.: 577.3012

ber. für $C_{31}H_{50}N_2^{2+}$: 225.1982; gef.: 225.1991

Kristallstrukturdaten: s. Anhang

4.28.11 Synthese von Cyclostellettamin O (**145**, 9/11)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(9-Hydroxynonyl)-1-[11-(*N*-oxidopyridin-3-yl)undecyl]pyridinium Iodid (**87k**) (1.50 g, 2.51 mmol), PBr_3 (0.97 ml, 10.06 mmol) und NaI (0.83 g, 5.53 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus MeOH/Et_2O erhielt man 1.24 g (71%) bräunlichen Feststoff.

DC Bromid R_f: 0.55 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Cst. O R_f: 0.23 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 0.84-1.43 (m, 24 H, 12 × CH_2), 1.43-1.79 (m, 4 H, 3-CH_2C*H_2*), 1.84-1.97 (m, 4 H, pyCH_2C*H_2*), 2.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 4 H, 3-C*H_2*), 4.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 4 H, pyC*H_2*), 8.10 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H5), 8.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H4), 8.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H6), 9.09 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.6, 25.0, 27.2, 27.6, 27.7, 28.1-28.9 und 29.3 (14 × CH_2), 29.8 und 30.1 (3-CH_2*C*H_2), 31.1 und 31.2 (3-*C*H_2), 60.3 und 60.5 (py*C*H_2), 127.7 (C5), 142.1 (C6), 142.6 (C3), 143.8 (C2), 145.3 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3017 m, 2924 s, 2850 s, 1626 m, 1584 w, 1504 s, 1468 s, 1368 w, 1318 w, 1240 w, 1153 w, 920 w, 830 w, 807 w, 722 w, 694 m

EA ber. für $C_{30}H_{48}N_2I_2$ (690.52): C, 52.18; H, 7.01; N, 4.06;

ber. für $C_{30}H_{48}N_2I_2$ × 0.5 H_2O: C, 51.51; H, 7.06; N, 4.00;

gef.: C, 51.73; H, 7.04; N, 3.75

HRMS ber. für $C_{30}H_{48}N_2^{2+}$: 218.1904; gef.: 218.1903

4.28.12 Synthese von Cyclostellettamin N (**146**, 9/10)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(10-Hydroxydecyl)-1-[9-(*N*-oxidopyridin-3-yl)nonyl]pyridinium Iodid (**87I**) (0.50 g, 0.86 mmol), PBr_3 (0.32 ml, 3.44 mmol) und NaI (0.28 g, 1.19 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus MeOH/Et_2O erhielt man 0.39 g (67%) gelben Feststoff.

DC Bromid R_f: 0.65 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Cst. N R_f: 0.41 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 0.96-1.40 (m, 22 H, 11 × CH_2), 1.55-1.72 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2), 1.82-1.99 (m, 4 H, pyCH_2CH_2), 2.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 4 H, 3-CH_2), 4.60 (t, *J* = 6.1 Hz, 4 H, pyCH_2), 8.10 (dd, *J* = 7.8, *J* = 6.1 Hz, 2 H, H5), 8.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, H4), 8.97 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H, H6), 9.11 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.5, 24.9, 27.0, 27.5, 27.8, 28.1-28.6, 29.0 und 29.2 (13 × CH_2), 29.9 und 30.0 (3-CH_2CH_2), 31.0 und 31.3 (3-CH_2), 60.4 und 60.5 (pyCH_2), 127.7 (C5),142.3 (C6), 142.6 (C3), 143.9 (C2),145.3 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3011 s, 2922 s, 2851 s, 1624 m, 1501 s, 1467 m, 1444 m, 1364 w, 1238 w, 1205 w, 1153 w, 930 w, 828 w, 697 s, 618 w

HRMS ber. für $C_{29}H_{46}N_2^{2+}$: 211.1825; gef.: 211.1824
ber. für $C_{29}H_{46}N_2I^+$: 549.2700; gef.: 549.2682

4.28.13 Synthese von Cyclostellettamin M (**89**, 9/9)

Zu einer Lösung aus 3-(9-Hydroxynonyl)pyridin (**82f**) (0.50 g, 2.26 mmol) in 10 ml CH_2Cl_2 bei -50 °C unter Argon-Atmosphäre wurden nacheinander Trifloursulfonsäureanhydrid (0.41 ml, 2.50 mmol) und Hünig Base (0.43 ml, 2.50 mmol) gegeben. Die Mischung wurde über Nacht gerührt, wobei sie sich auf RT erwärmte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand an Al_2O_3 (Aktivität II, 4% H_2O; 19:1 CH_2Cl_2/MeOH) chromatographiert. Man erhielt 4 Fraktionen. Aus Fraktion 1 kristallisieren 80 mg Cyclostellettamin M (**89**) beim Entfernen des Lösungsmittels in Vakuum aus. Die restlichen drei Fraktionen enthielten eine Mischung aus dimeren und trimeren 3-Alkylpyridinen, die auch durch präparative HPLC nicht getrennt werden können.

DC R_f: 0.38 (Al_2O_3; 19:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 0.91-1.31 (m, 20 H, 10 × CH_2), 1.56-1.69 (m, 4 H, 3-$CH_2C\mathit{H_2}$), 1.80-1.96 (m, 4 H, py$CH_2C\mathit{H_2}$), 2.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 4 H, 3-CH_2), 4.56 (t, *J* = 6.3 Hz, 4 H, pyCH_2), 8.09 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H5), 8.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H4), 8.92 (d, J = 6.0 Hz, 2 H, H6), 8.97 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.1, 27.4, 28.6, 28.8, 29.0 und 29.2 (12 × CH_2), 30.1 (3-$CH_2\mathit{C}H_2$), 31.2 (3-$\mathit{C}H_2$), 60.8 (py$\mathit{C}H_2$), 127.9 (C5), 142.3 (C6), 142.6 (C3), 143.9 (C2), 145.4 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3060 m, 2936 m, 2860 m, 1630 w, 1509 m, 1459 m, 1240 s, 1162 s, 1027 m, 984 s, 830 m, 805 m, 757 m, 693 m, 637 s, 573 m

Kristallstrukturdaten: s. Anhang

4.28.14 Synthese von Cyclostellettamin X (**147**, 8/8)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(8-Hydroxyoctyl)-1-[8-(*N*-oxidopyridin-3-yl)octyl]pyridinium Iodid (**87m**) (0.49 g, 0.91 mmol), PBr_3 (0.34 ml, 3.63 mmol) und NaI (0.30 g, 1.98 mmol) umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels verblieben 529 mg gelber Feststoff. Eine HPLC-Trennung von 0.2 g Rohprodukt ergab 0.11 g sauberes Cyclostellettamin (8/8) als weissen Feststoff, was einer Gesamtausbeute von 51% bezogen auf das TFA-Salzes entspricht.

DC Bromid R_f: 0.75 (freie Base, Al_2O_3; 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Cst. X R_f: 0.47 (Al_2O_3; 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

HPLC: 72:28 H_2O/MeCN 0.1% TFA Reprosil AQ 250 × 20 mm

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 0.97-1.27 (m, 16 H, 8 × CH_2), 1.63 (qui, *J* = 6.9 Hz, 4 H, 3-$CH_2C\mathit{H_2}$), 1.91 (qui, *J* = 6.8 Hz, 4 H, py$CH_2C\mathit{H_2}$), 2.80 (t, *J* = 7.0 Hz, 4 H, 3-$C\mathit{H_2}$), 4.60 (t, *J* = 6.5 Hz, 4 H, py$C\mathit{H_2}$), 8.09 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H5), 8.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H4), 8.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H6), 9.08 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.4, 26.9, 27.5, 27.9, 29.2 und 30.0 (12 × CH_2), 31.0 (3-$\mathit{C}H_2$), 60.3 (py$\mathit{C}H_2$), 127.7 (C5), 142.4 (C6), 142.9 (C3), 143.8 (C2), 145.5 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3012 s, 2927 s, 2850 s, 1702 w, 1627 s, 1584 w, 1500 s, 1471 s, 1355 w, 1310 w, 1264 w, 1238 w,. 1204 m, 1152 m, 865 m, 826 m, 729 w, 696 s

HRMS ber. für $C_{26}H_{40}N_2^{2+}$: 190.1606; gef.: 190.1596
ber. für $C_{26}H_{40}IN_2^{+}$: 507.2231; gef.: 507.2193

4.28.15 Synthese von Cyclostellettamin U (**148**, 6/8)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(8-Hydroxyoctyl)-1-[6-(*N*-oxidopyridin-3-yl)hexyl]pyridinium Iodid (**87n**) (0.60 g, 1.17 mmol), PBr_3 (0.44 ml, 4.68 mmol) und NaI (0.39 g, 2.57 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus MeOH/Et_2O erhielt man 0.41 g (58%) braunen Feststoff.

DC Bromid R_f: 0.5 (freie Base, Al_2O_3; 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Cst. U R_f: 0.28 (Al_2O_3; 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 0.96-1.40 (m, 12 H, 6 × CH_2), 1.48-1.79 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2), 1.85-2.00 (m, 4 H, pyCH_2CH_2), 2.71-2.90 (m, 4 H, 3-CH_2), 4.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 4 H, pyCH_2), 8.11 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H, H5), 8.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, H4), 8.99 (s, 2 H, H6), 9.25 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.2, 26.4, 26.6, 27.7, 27.9, 28.6, 29.2, 29.7 und 30.1 (10 × CH_2), 30.7 und 30.8 (3-CH_2), 59.9 und 60.1 (pyCH_2), 127.6 und 127.7 (C5), 142.1 und 142.3 (C6), 142.6 und 142.7 (C3), 143.6 und 143.8 (C2), 145.3 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3018 s, 2926 s,2854 s, 1627 s, 1502 s, 1457 m, 1370 w, 1238 w, 1154 m, 812 w, 730 w, 694 s

HRMS: ber. für $C_{24}H_{36}IN_2^+$: 479.1918; gef.: 479.1885

4.28.16 Synthese von Cyclostellettamin S (**149**, 6/6)

In der oben beschriebenen Weise wurden 3-(6-Hydroxyhexyl)-1-[6-(*N*-oxidopyridin-3-yl)hexyl]pyridinium Iodid (0.60 g, 1.23 mmol), PBr_3 (0.46 ml, 4.93 mmol) und NaI (0.41 g, 2.73 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus MeOH/Et_2O erhielt man 0.52 g (73%) gelben Feststoff.

DC Bromid R_f: 0.53 (freie Base, Al_2O_3; 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Cst. S R_f: 0.22 (Al_2O_3; 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.18-1.38 (m, 8 H, 4 × CH_2), 1.64 (qui, *J* = 6.8 Hz, 4 H, 3-CH_2CH_2), 1.91 (qui, *J* = 6.9 Hz, 4 H, pyCH_2CH_2), 2.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 4 H, 3-CH_2), 4.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 4 H, pyCH_2), 8.07 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.1 Hz, 2 H, H5), 8.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H5), 9.01 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H, H6), 9.80 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 23.4, 25.8, 28.8 (6 × CH_2), 30.2 (3-CH_2CH_2), 30.4 (3-CH_2), 59.7 (pyCH_2), 127.6 (C5), 142.3 (C6), 142.9 (C3), 144.4 (C2), 145.2 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3023 s, 2925 s, 2857 s, 1628 s, 1501 s, 1458 s, 1370 w, 1322 w, 1289 w, 1251 w, 1223 w, 1206 w, 1150 m, 1030 w, 954 w, 900 w, 819 m, 778 m, 718 w, 684 s, 620 w

HRMS ber. für $C_{22}H_{32}N_2^{2+}$: 162.1277 gef.: 162.1301
ber. für $C_{22}H_{32}IN_2^{+}$: 451.1605 gef.: 451.1585

4.29 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Haliclaminen aus Cyclostellettaminen

Eine Lösung des Cyclostellettamins (0.13 mmol) in 10 ml 1:1 CH_2Cl_2/MeOH wird in einem N_2/Isopropanol Kältebad auf -40 °C gekühlt und mit $NaBH_4$ (0.10 g, 2.63 mmol) versetzt. Nach 2 h Rühren in der Kälte lässt man auf RT erwärmen, gibt 5 ml 2M NaOH hinzu, rührt weitere 15 min und gibt schließlich die Mischung auf 15 ml Wasser. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 (3 × 10 ml) und Trocknen der vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels HPLC (BHV) weiter gereinigt.

HPLC-Bed.	Säule:	Prontosil Eurobond RP_{18} (20 × 250 mm, 5 µm)
	Gradient:	30% MeCN (0.1% TFA)/H_2O (0.1% TFA) von Minute 0-5, 30-60% MeCN (0.1% TFA)/H_2O (0.1% TFA)MeCN (0.1% TFA) von Minute 6 bis 35, 60% MeCN (0.1% TFA)/H_2O (0.1% TFA) von Minute 36 bis 40 100% MeCN (0.1% TFA) von Minute 41 bis 50
	Flußgeschwindigkeit:	8.0 ml/min. T = 40 °C

4.29.1 Synthese von Haliclamin (**150**, 13/13)

In der oben beschriebenen Weise wurden 100 mg Cyclostellettamin C (**4**) und 100 mg $NaBH_4$ umgesetzt. Nach HPLC-Trennung von 44 mg Rohprodukt erhielt man 27.8 mg (29%) Haliclamin (13/13) als TFA-Salz.

DC R_f: 0.51 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz,$CDCl_3$): δ = 1.14-1.48 (m, 40 H, 20 × CH_2), 1.70-1.89 (m, 4 H, C*H*$_2$$CH_2$N), 2.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 4 H, 3-C*H*$_2$), 2.26 (d, *J* = 18.3 Hz, 2 H, H5'), 2.55-2.69 (m, 2 H, H5), 2.87-3.12 (m, 6 H, H6' und C*H*$_2$N), 3.23 (d, *J* = 16.0 Hz, 2 H, H2'), 3.43-3.56 (m, 2 H, H6), 3.89 (d, *J* = 15.8 Hz, 2 H, H2), 5.62 (s, 2 H, H4), 12.87 (s, 2 H, NH)

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.2 und 21.3 (C5), 23.8(*C*$H_2$$CH_2$N), 26.5, 27.0 und 27.2, 28.6, 28.8-29.1 und 29.2 (20 × CH_2), 34.6 (3-CH_2), 48.1 (C6), 51.3 (C2), 55.3 (CH_2N), 119.0 (C4), 131.1 (C3)

IR (KBr, cm^{-1}): 2929 s, 2855 m, 2593 w, 1735 w, 1670 s, 1467 m, 1420 w, 1194 s, 1175 s, 1149 s, 831 m, 799 m, 719 m

HRMS ber. für $C_{36}H_{68}N_2^{2+}$: 264.2686; gef.: 264.2676

4.29.2 Synthese von Haliclamin (**151**, 12/12)

In der oben beschriebenen Weise wurden 100 mg Cyclostellettamin A (**41**) und 100 mg $NaBH_4$ umgesetzt. Nach HPLC-Trennung von 45 mg Rohprodukt erhielt man 31.1 mg (32%) Haliclamin (12/12) als TFA-Salz.

DC R_f: 0.51 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz,$CDCl_3$): δ = 1.21-1.45 (m, 36 H, 18 × CH_2), 1.71-1.84 (m, 4 H, C*H*$_2$$CH_2$N), 2.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 4 H, 3-C*H*$_2$), 2.27 (d, *J* = 18.4 Hz, 2 H, H5'), 2.51-2.69 (m, 2 H, H5), 2.89-3.12 (m, 6 H, H6' and C*H*$_2$N), 3.24 (d, *J* = 16.3 Hz, 2 H, H2'), 3.44-3.56 (m, 2 H, H6), 3.90 (d, *J* = 16.1 Hz, 2 H, H2), 5.62 (s, 2 H, H4), 12.75 (s, 2 H, NH)

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.3 (C5), 23.9 (*C*$H_2$$CH_2$N), 26.3, 27.2, 28.6, 28.7-29.0, 29.1 (18 × CH_2), 34.5 (3-CH2), 48.1 (C6), 51.4 (C2), 55.0 (CH_2N),118.9 (C4), 131.1 (C3)

IR (KBr, cm^{-1}): 2928 s, 2854 s, 2579 w, 1671 s, 1467 m, 1414 w, 1196 s, 1173 s, 1143 s, 830 m, 800 w, 720 m

HRMS ber. für $C_{34}H_{64}N_2^{2+}$: 250.2530 gef.: 250.2519

4.29.3 Synthese von Haliclamin (**152**, 11/14)

In der oben beschriebenen Weise wurden 100 mg Cyclostellettamin L (**138**) und 100 mg $NaBH_4$ umgesetzt. Nach HPLC-Trennung von 67 mg Rohprodukt erhielt man 37 mg (39%) Haliclamin (11/14) als TFA-Salz.

DC R_f: 0.51 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (250 MHz,$CDCl_3$): δ = 1.21-1.48 (m, 38 H, 19 × CH_2), 1.69-1.88 (m, 4 H, C*H*$_2$$CH_2$N), 1.96-2.10 (m, 4 H, 3-C*H*$_2$), 2.27 (d, *J* = 18.1 Hz, 2 H, H5'), 2.51-2.70 (m, 2 H, H5), 2.88-3.11 (m, 6 H, H6' and C*H*$_2$N), 3.24 (d, *J* = 16.1 Hz, 2 H, H2'), 3.44-3.57 (m, 2 H, H6), 3.90 (d, *J* = 16.0 Hz, 2 H, H2), 5.62 (s, 2 H, H4), 12.73 (s, 2 H, NH)

^{13}C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.3 und 21.4 (C5), 23.7 und 23.8 (*C*$H_2$$CH_2$N), 26.4, 27.1, 28.6-29.1(19 × CH_2), 34.5 und 34.6 (3-*C*H_2), 48.1 und 48.2 (C6), 51.4 und 51.5 (C2), 55.0 und 55.1 (*C*H_2N), 118.9 und 119.0 (C4), 131.0 (C3)

IR (KBr, cm^{-1}): 2929 s, 2855 s, 2441 w, 1670 s, 1468 m, 1418 w, 1196 s, 1142 s, 830 m, 800 m, 720 s

HRMS ber. für $C_{35}H_{66}N_2^{2+}$: 257.2608; gef.: 257.2590

4.29.4 Synthese von Haliclamin (**153**, 11/11)

In der oben beschriebenen Weise wurden 100 mg Cyclostellettamin R (**141**) und 100 mg $NaBH_4$ umgesetzt. Nach HPLC-Trennung von 29 mg Rohprodukt erhielt man 20 mg (20%) Haliclamin (11/11) als TFA-Salz.

DC R_f: 0.43 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (300 MHz,$CDCl_3$): δ = 1.18-1.49 (m, 32 H, 16 × CH_2), 1.70-1.85 (m, 4 H, C*H*$_2$$CH_2$N), 2.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 4 H, 3-C*H*$_2$), 2.26 (d, *J* = 18.5 Hz, 2 H, H5'), 2.55-2.72 (m, 2 H, H5), 2.85-3.11 (m, 6 H, H6' and C*H*$_2$N), 3.25 (d, *J* = 16.0 Hz, 2 H, H2'), 3.46-3.58 (m, 2 H, H6), 3.89 (d, *J* = 15.8 Hz, 2 H, H2), 5.62 (s, 2 H, H4), 12.62 (s, 2 H, NH)

^{13}C-NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$): 21.5 und 21.6 (C5), 23.5 (*C*$H_2$$CH_2$N), 26.4, 27.0, 27.1, und 28.3-29.0 (16 × CH_2), 34.4 und 34.6 (3-*C*H_2), 48.1 und 48.3 (C6), 51.4 und 51.5 (C2), 55.2 und 55.5 (*C*H_2N), 119.1 (C4), 131.1 (C3)

IR (KBr, cm^{-1}): 2928 s, 2856 m, 1675 s, 1465 w, 1412 w, 1197 s, 1170 s, 1132 s, 828 w, 798 w, 720 m

HRMS ber. für $C_{32}H_{60}N_2^{2+}$: 236.2373; gef.: 236.2371

4.29.5 Synthese von Haliclamine D (**3**, 10/11)

In der oben beschriebenen Weise wurden 100 mg Cyclostellettamin Q (**61**) und 100 mg $NaBH_4$ umgesetzt. Nach HPLC-Trennung von 56 mg Rohprodukt erhielt man 31 mg (32%) Haliclamin D (**3**) als TFA-Salz.

DC R_f: 0.43 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (300 MHz,$CDCl_3$): δ = 1.18-1.50 (m, 30 H, 15 × CH_2), 1.71-1.88 (m, 4 H, C*H*$_2$CH$_2$N), 1.97-2.09 (m, 4 H, 3-C*H*$_2$), 2.29 (d, *J* = 18.6 Hz, 2 H, H5'), 2.54-2.73 (m, 2 H, H5), 2.85-3.17 (m, 6 H, H6' und C*H*$_2$N), 3.27 (d, *J* = 15.5 Hz, 2 H, H2'), 3.46-3.60 (m, 2 H, H6), 3.85-3.99 (m, 2 H, H2), 5.63 (s, 2 H, H4), 12.34 (s, 2 H, NH)

^{13}C-NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.5 und 21.7 (C5), 23.4 und 23.7 (*C*H$_2$CH$_2$N), 26.1, 26.3, 27.0, 27.1, 28.2, 28.3, 28.4, 28.6-28.8, 28.9 und 29.2 (15 × CH_2), 34.5 und 34.7 (3-*C*H$_2$), 48.4 und 48.8 (C6), 51.4 und 51.5 (C2), 55.4 und 55.9 (*C*H$_2$N), 119.2 (C4), 131.2 (C3)

IR (KBr, cm^{-1}): 2929 s, 2857 m, 1672 s, 1531 w, 1465 w, 1414 w, 1308 w, 1198 s, 1135 s, 828 w, 798 w, 720 m

HRMS ber. für $C_{31}H_{58}N_2^{2+}$: 229.2295; gef.: 229.2287
ber. für $C_{31}H_{57}N_2^{+}$: 457.4516; gef.: 457.4508

4.29.6 Synthese von Haliclamin C (**2**, 9/11)

In der oben beschriebenen Weise wurden 100 mg Cyclostellettamin O (**145**) und 100 mg $NaBH_4$ umgesetzt. Nach HPLC-Trennung von 58 mg Rohprodukt erhielt man 27 mg (29%) Haliclamine C (9/11) als TFA-Salz.

DC R_f: 0.43 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (400 MHz,$CDCl_3$): δ = 1.19-1.46 (m, 28 H, 14 × CH_2), 1.72-1.85 (m, 4 H, C*H*$_2$CH$_2$N), 2.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 4 H, 3-C*H*$_2$), 2.14-2.37 (m, 2 H, H5'), 2.56-2.76 (m, 2 H, H5), 2.83-3.17 (m, 6 H, H6' und C*H*$_2$N), 3.30 (d, *J* = 15.6 Hz, 2 H, H2'), 3.41-3.62 (m, 2 H, H6), 3.83-3.97 (m, 2 H, H2), 5.62 (s, 2 H, H4), 11.95-12.30 (m, 2 H, NH)

^{13}C-NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.5 und 21.8 (C5), 23.4 (*C*H_2CH$_2$N), 26.0, 26.2, 27.0, 27.1 und 28.0-29.0 (14 × CH_2), 34.5 und 34.6 (3-*C*H_2), 48.2 und 48.7 (C6), 51.4 und 51.8 (C2), 55.4 und 55.8 (*C*H_2N), 119.2 (C4), 131.1 (C3)

IR (KBr, cm^{-1}): 2931 s, 2858 m, 1735 w, 1671 s, 1560 w, 1466 m, 1199 s, 1137 s, 798 w, 720 m

HRMS ber. für $C_{30}H_{56}N_2^{2+}$: 222.2217; gef.: 222.2210
ber. für $C_{30}H_{55}N_2^{+}$: 443.4360; gef.: 443.4334

4.29.7 Synthese von Haliclamin (**154**, 9/10)

In der oben beschriebenen Weise werden 100 mg Cyclostellettamin N (**146**) und 100 mg $NaBH_4$ umgesetzt. Nach HPLC-Trennung von 47 mg Rohprodukt erhielt man 32 mg (35%) Haliclamin (9/10) als TFA-Salz.

DC R_f: 0.43 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH ($KMnO_4$))

^{1}H-NMR (300 MHz,$CDCl_3$): δ = 1.18-1.49 (m, 26 H, 13 × CH_2), 1.72-1.89 (m, 4 H, C*H*$_2$CH$_2$N), 2.20 (t, *J* = 6.6 Hz, 4 H, 3-C*H*$_2$), 2.27 (d, *J* = 17.3 Hz, 2 H, H5'), 2.51-2.69 (m, 2 H, H5), 2.87-3.16 (m, 6 H, C*H*$_2$N and H6), 3.21-3.37 (m, 2 H, H2'), 3.43-3.55 (m, 2 H, H6), 3.90 (d, *J* = 15.7 Hz, 2 H, H2), 5.62 (s, 2 H, H4), 12.69 (br. s, 2 H, NH)

^{13}C-NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.5 und 21.8 (C5), 23.5 und 23.8 (*C*H_2CH$_2$N), 26.0, 26.4, 27.0, 27.1, 27.2, 28.0-28.7 und 29.0 (13 × CH_2), 34.3 und 34.7 (3-*C*H_2), 47.9 und 48.7 (C6), 50.8 und 51.1 (C2), 54.8 und 55.5 (CH_2N), 119.1 (C4), 131.1 (C3)

IR (KBr, cm^{-1}): 2932 m, 2860 m, 2623 w, 1685 s, 1465 w, 1406 w, 1198 s, 1162 s, 1133 s, 828 m, 797 m, 719 m

HRMS ber. für $C_{29}H_{54}N_2^{2+}$: 215.2138; gef.: 215.2129
ber. für $C_{29}H_{54}N_2^{2+} \times C_2F_3O_2^{-}$: 543.4127; gef.: 543.4057
ber. für $C_{29}H_{53}N_2^{+}$: 429.4203; gef.: 429.4161

4.30 Synthese von 3-(ω-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminoalkyl)-1-[ω-(*N*-oxidopyridin-3-yl)alkyl]pyridinium Iodiden

4.30.1 Synthese von 3-(13-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminotridecyl)-1-[13-(*N*-oxidopyridin-3-yl)tridecyl]pyridinium Iodid (**107a**)

Eine Mischung aus Di-*tert*-butyl(13-Pyridin-3-yl-tridecyl)iminodicarbonat (**105b**) (1.76 g; 3.69 mmol), 3-(13-Bromtridecyl)pyridin-*N*-oxid (**86b**) (1.31 g; 3.68 mmol) und NaI (0.83 g; 5.55 mmol) in 50 ml 2-Butanon wurde für 2 Tage zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 30 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit dreimal 15 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über $MgSO_4$, wurde das Lösungsmittel entfernt und das verbleibende braune Öl durch Chromatographie an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) gereinigt. Man erhielt 2.08 g (63%) Dimer **107a** als gelbes Öl.

DC R_f: 0.37 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.21-1.83 (m, 42 H, 21 × CH_2), 1.52 (s, 18 H, Boc CH_3), 2.05 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H_2}$), 2.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-CH_2), 2.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 3'-CH_2), 3.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, $Boc_2NC\mathit{H_2}$), 4.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, py$C\mathit{H_2}$), 7.10-7.25 (m, 2 H, H4 + H5), 8.00-8.11 (m, 3 H, H2 + H6 und H5'), 8.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4'), 9.18 (s, 1 H, H2'), 9.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.9, 26.7, 27.9, 28.3, 28.7, 29.0, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4 und 29.5 (20 × CH_2 + BocCH_3), 31.7 (3- und 3'-$CH_2\mathit{C}H_2$), 32.6 (3- und 3'-$\mathit{C}H_2$), 46.4 ($Boc_2N\mathit{C}H_2$), 61.8 (py$\mathit{C}H_2$), 82.0 (2 × BocC), 125.5 (C4), 127.2 (C5), 127.9 (C5'), 136.5 (C6), 138.8 (C2), 141.8 (C3'), 142.2 (C6'), 143.6 (C3), 144.2 (C2'), 144.8 (C4'), 152.6 (2 × CO)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2925 s, 2853 s, 1774 m, 1734 m, 1696 s, 1630 w, 1602 w, 1560 w, 1458 m, 1393 w, 1367 s, 1266 m, 1160 m, 1130 s, 1016 w, 856 w, 786w, 684 m

EA ber. für $C_{46}H_{78}IN_3O_5$ (880.03): C, 62.78; H, 8.93; N, 4.77
ber. für $C_{46}H_{78}IN_3O_5$ × 0.8 H_2O: C, 61.77; H, 8.97; N, 4.71
gef.: C, 61.81; H, 8.99; N, 4.71

HRMS ber. für $C_{46}H_{78}N_3O_5^+$: 752.5936; gef.: 752.5879

4.30.2 Synthese von 3-(7-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminoheptyl)-1-[7-(*N*-oxidopyridin-3-yl)heptyl]pyridinium Iodid (**107b**)

In der für Verbindung **107a** beschriebenen Weise wurden Di-*tert*-butyl(7-pyridin-3-yl-heptyl)iminodicarbonat (**105h**) (0.74 g; 1.87 mmol), 3-(7-Chlorheptyl)pyridin-*N*-oxid (**85h**) (0.47 g; 2.06 mmol) und NaI (0.56 g; 3.45mmol) in 25 ml 2-Butanon umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 922 mg (69%) gelbes Öl.

DC R_f: 0.41 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (400 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.17-1.67 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.42 (s, 18 H, Boc CH_3), 1.86-1.95 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H}_2$), 2.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-CH_2), 2.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3'-CH_2), 3.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, BocNCH_2), 4.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, NCH_2), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H4), 7.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H, H5), 8.02-8.13 (m, 3 H, H2 und H6, H5'), 8.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4'), 8.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.03 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (400 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.2, 25.8, 27.5, 27.9, 28.0, 28.1, 28.2, 29.5, 29.6 (9 × CH_2 + BocCH_3), 30.5 (py$CH_2\mathit{C}H_2$), 31.4 und 31.5 (3-CH_2 und 3'-CH_2), 45.6 (Boc$_2$N$\mathit{C}H_2$), 60.5 (N$\mathit{C}H_2$), 81.5 (BocC), 125.3 (C4), 125.9 (C5), 127.5 (C5'), 136.2 (C6), 138.1 (C2), 141.3 (C3'), 142.1 (C6'), 142.9 (C3), 143.8 (C2'), 145.0 (C4'), 152.1 (CO)

IR (KBr, cm^{-1}): 2976 m, 2930 s, 2856 s, 1764 s, 1735 s, 1695 s, 1630 w, 1604 w, 1570 w, 1504 m, 1480 m, 1458 m, 1368 s, 1259 m, 1165 s, 1132 s, 1018 w, 963 w, 854 m, 800 m, 763 w, 685 s

HRMS ber. für $C_{34}H_{54}N_3O_5^+$: 584.4058; gef.: 584.4007

4.31 Synthese von 3-(ω-Aminoalkyl)-1-[ω-(*N*-oxidopyridin-3-yl)alkyl] pyridinium Chloriden

4.31.1 Synthese von 3-(13-Aminotridecyl)-1-[13-(*N*-oxidopyridin-3-yl)tridecyl]pyridinium Chlorid (**108a**).

3-(13-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminotridecyl)-1-[13-(*N*-oxidopyridin-3-yl)tridecyl] pyridinium Iodid (**107a**) (2.08 g, 2.36 mmol) wurde in 50 ml MeOH gelöst und es wurde unter Kühlung AcCl (1.68 ml, 23.60 mmol) hinzugegeben. Die Mischung wurde 8 h gerührt und danach auf ca. 10% des Ausgangsvolumens eingeengt. Der

Rüchstand wurde in 50 ml CH_2Cl_2 aufgenommen und es wurde dreimal mit je 20 ml 2M Na_2CO_3 gewaschen. Nach Trocknen über $MgSO_4$ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 1.36 g (98%) des freien Amins als gelben Feststoff.

DC R_f: 0.05 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.:103-105 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.07-1.77 (m, 42 H, 21 × CH_2), 1.93-2.08 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H_2}$), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-C$\mathit{H_2}$), 2.67 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, 3'-C$\mathit{H_2}$), 2.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, C$\mathit{H_2}NH_2$), 4.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, pyC$\mathit{H_2}$), 7.08-7.23 (m, 2 H, H4 + H5), 8.01-8.08 (m, 3 H, H2 + H6 und H5'), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4'), 9.18-9.26 (m, 2 H, H6' + H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.3, 26.8, 28.8, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 30.3, 30.4, 31.9, 32.7 (24 × CH_2), 41.3 ($\mathit{C}H_2NH_2$), 61.9 (py$\mathit{C}H_2$), 125.6 (C4), 125.9 (C5), 128.0 (C5'), 136.7 (C6), 138.9 (C2), 141.9 (C3'), 142.4 (C6'), 143.9 (C3), 144.3 (C2'), 144.9 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3059 m, 2918 s, 2848 s, 1628 w, 1601m, 1560 w, 1470 s, 1436 s, 1375 w, 1303 w, 1270 m, 1218 w, 1156 s, 1014 m, 963 m, 876 m, 794 m, 757 m, 718 m, 682 s, 551 m, 518 s

HRMS ber. für $C_{36}H_{62}N_3O^+$: 552.4887; gef.: 552.4855

4.31.2 Synthese von 3-(7-Aminoheptyl)-1-[7-(*N*-oxidopyridin-3-yl)heptyl]pyridinium Chlorid (**108b**).

Eine Lösung von Boc-Dimer (**107b**) (0.55 g, 0.77 mmol) in 20 ml MeOH wurde unter Kühlung mit AcCl (0.55 ml, 7.72 mmol) versetzt und über Nacht gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum verblieben 330 mg (94%) oranges Öl.

DC R_f: 0.45 (3:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (400 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.30 (br. s, 12 H, 6 × CH_2), 1.51-1.68 (m, 6 H, 3 × CH_2), 1.86-1.96 (m, 2 H, C$\mathit{H_2}CH_2$py), 2.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 3-C$\mathit{H_2}$), 2.68-2.83 (m, 4 H, 3'-C$\mathit{H_2}$ und C$\mathit{H_2}$N), 4.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, pyCH_2), 7.57 (m, 2 H, H4 und H5), 7.99-8.15 (m, 4 H, H5' und N$\mathit{H_3}$), 8.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 1 H, H6), 8.47-8.51 (m, 2 H, H2 und H4'), 8.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.10 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (100 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.2, 25.6, 26.8, 27.9-28.1 (7 × CH_2), 29.5 und 29.6 (3-CH_2*C*H_2), 30.6 (pyCH_2*C*H_2), 31.4 und 31.5 (3-*C*H_2), 38.6 (*C*H_2N), 60.5 (py*C*H_2), 126.8 (C5), 127.5 (C5'), 132.1 (C4), 136.8 (C6), 138.5 (C2), 142.2 (C3), 142.3 (C3'), 143.0 (C6'), 143.9 (C2'), 145.0 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 2931 s, 2857 s, 1630 m, 1502 m, 1459 m, 1230 w, 1158 w, 812 w, 687 m

HRMS ber. für: $C_{24}H_{39}N_3O^{2+}$: 192.6541; gef.: 192.6534
ber. für: $C_{24}H_{38}N_3O^{+}$: 384.3009; gef.: 384.2945

4.32 Synthese der linearen trimeren *N*-Oxidalkohole

4.32.1 Synthese von 13/13/13-Trimer (**110a**)

3-(13-Aminotridecyl)-1-[13-(*N*-oxidopyridin-3-yl)tridecyl]pyridinium Chlorid (**108a**) (425 mg, 0.72 mmol) wurde in 20 ml *n*-BuOH und 20 ml Toluol gelöst. 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(13-hydroxytridecyl)pyridinium Chlorid (**109a**) (347 mg, 0.72 mmol) und Et_3N (0.20 ml, 1.44 mmol) wurden zugegeben, woraufhin sich die Lösung dunkel rot färbte. Die Mischung wurde dann für 3 h zum Rückfluss erhitzt, wobei die Farbe sich zu einem dunkelgelb veränderte. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 50 ml Wasser und 50 ml EtOAc gegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 20 ml EtOAc gewaschen und nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wurde dreimal mit jeweils 10 ml Toluol koevaporiert. Man erhielt 445 mg (69%) **110a** als einen orangenen Schaum.

DC R_f: 0.16 (15:5:4:1 EtOAc/EtOH/H_2O/AcOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.15-1.33 (m, 54 H, 27 × CH_2), 1.34-1.42 (m, 2 H, C*H*$_2$$CH_2$OH), 1.50-1.57 (m, 2 H, 3-CH_2C*H*$_2$), 1.60-1.68 (m, 4 H, 3'-CH_2C*H*$_2$), 1.86-1.95 (m, 4 H, 2 × pyCH_2C*H*$_2$), 2.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-CH_2), 2.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 4 H, 3'-CH_2), 3.33-3.38 (m, 2 H, C*H*$_2$OH), 4.37 (t, 1 H, *J* = 4.9 Hz, OH), 4.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 4 H, 2 × pyCH_2), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H4), 7.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H, H5), 8.03-8.12 (m, 4 H, H2 + H6 und 2 × H5'), 8.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H4'), 9.01 (d, *J* = 5.4 Hz, 2 H, H6'), 9.12 (s, 2 H, H2')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.7-25.8, 28.6-28.7 und 29.0-29.4 (24 × CH_2), 30.0 (3'-CH_2*C*H_2), 30.2 (3-CH_2*C*H_2), 31.0 (2 × pyCH_2*C*H_2), 31.9 (3 × 3-*C*H_2), 32.9 (*C*$H_2$$CH_2$OH), 60.9 (2 × py*C*$H_2$), 61.0 (*C*$H_2$OH), 125.8 (C4), 126.3 (C5),

127.9 (2 × C5'), 136.6 (C6), 138.5 (C2), 141.8 (C3), 142.6 (2 × C6'), 143.3 (2 × C3'), 144.3 (2 × C2'), 145.4 (2 × C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3385 s, 3026 m, 2921 s, 2850 s, 2605 w, 2498 w, 1630 w, 1602 w, 1560 w, 1506 m, 1467 s, 1438 m, 1398 w, 1364 w, 1313 w, 1265 w, 1159 m, 1058 w, 1037 w, 1016 w, 963 w, 808 w, 762 w, 722 w, 687 m

HRMS ber. für $C_{54}H_{91}ClN_3O_2^+$: 848.6794; gef.: 848.6789
ber. für $C_{54}H_{91}N_3O_2^{2+}$: 406.8550; gef.: 406.8532

4.32.2 Synthese von 7/7/7-Trimer (**110b**)

Wie für **110a** beschrieben wurden 3-(7-Aminoheptyl)-1-[7-(*N*-oxidopyridin-3-yl)heptyl] pyridinium Chlorid (**108b**) (380 mg, 0.90 mmol) 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(7-hydroxyheptyl)pyridinium Chlorid (**109b**) (394 mg, 1.00 mmol) und Et_3N (0.25 ml, 1.90 mmol) umgesetzt. Nach Trocknen im Vakuum erhielt man 523 mg (92%) des Trimers als orange/braunen wachsartigen Feststoff.

DC R_f: 0.37 (Al_2O_3; 3:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (400 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.24-1.41 (m, 20 H, 10 × CH_2), 1.49-1.70 (m, 6 H, 3-CH_2CH_2), 1.87-1.96 (m, 4 H, pyCH_2CH_2), 2.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, 3-CH_2), 2.78 (t, *J* = 7.8 Hz, 4 H, 3'-CH_2), 3.35 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, CH_2OH), 4.55-4.63 (m, 4 H, pyCH_2), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H4), 7.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, H5), 8.05-8.10 (m, 3 H, H6 und 2 × H5'), 8.15 (s, 1 H, H2), 8.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, H4'), 9.01 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H, H6''), 9.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.19 (s, 2 H, 2 × H2')

^{13}C-NMR (75 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.1, 25.3, 27.8-28.0, 28.2, 28.5, 29.5, 29.6, 30.6 (13 × CH_2), 30.6 (3-CH_2CH_2), 31.3 (pyCH_2CH_2), 31.4 und 31.5 (2 × 3'-CH_2), 32.2 (3-CH_2), 34.6 (CH_2CH_2OH), 60.2 (pyCH_2), 60.5 (CH_2OH), 125.5 (C4), 126.0 (C5), 127.4 (C5'), 136.2 (C6), 138.1 (C2), 141.3 (C3), 142.2 (C6'), 142.8 und 142.9 (C3'), 144.0 (C2'), 145.0 (C4')

IR (KBr, cm^{-1}): 3406 s, 3024 w, 2929 s, 2856 s, 1631 m, 1570 m, 1506 m, 1439 s, 1263 m, 1161 m, 1017 w, 882 w, 806 w, 689 m

HRMS ber für $C_{36}H_{55}N_3O_2^{2+}$: 280.7142; gef.: 280.7101

4.33 Zyklisierung der Trimere

4.33.1 Synthese von Viscosamin (**5**)

Zu einer Lösung des offenen Trimers (**110a**) (391 mg, 0.44 mmol) in 20 ml $CHCl_3$ wurde unter Eiskühlung PBr_3 (0.25 ml, 2.66 mmol) gegeben. Die Mischung rührte man 10 min bei 0 °C, ließ auftauen und erhitzte schließlich für 1 h zum Rückfluss. Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung auf 50 ml Eiswasser gegossen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit dreimal 20 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden dreimal mit je 20 ml 2M Na_2CO_3 neutral gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bis auf ca. 1 ml im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 10 ml 2-Butanon verdünnt. Diese Lösung wurde langsam (0.5 ml/h) zu einer refluxierenden Lösung aus NaI (220 mg, 1.46 mmol) in 200 ml 2-Butanon gegeben und für 4 Tage refluxiert. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mittels semipräparativer HPLC (Ffm) aufgereinigt. Man erhielt 140 mg (29%) Viscosamin als TFA-Salz.

DC Bromid R_f: 0.45 (15:5:4:1 EtOAc/EtOH/H_2O/AcOH)

HPLC: H_2O/AcCN 42:58 0.1 % TFA, Reprosil AQ 250×20 Maisch

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.25 (br. s, 54 H, 27 × CH_2), 1.59-1.69 (m, 6 H, 3-CH_2CH_2), 1.85-1.97 (m, 6 H, pyCH_2CH_2), 2.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 6 H, 3-CH_2), 4.55 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H, pyCH_2), 8.10 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 3 H, H5), 8.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 3 H, H4), 8.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H, H5), 9.04 (s, 3 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.2, 28.1, 28.2, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.6, 30.5, 31.5 (36 × CH_2), 60.6 (pyCH_2), 127.6 (C5), 142.3 (C6), 143.0 (C3), 143.9 (C2), 145.2 (C4)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3061 m , 2928 s, 2856 s, 1735 s, 1686 s, 1636m, 1507 m, 1466 m, 1374 w, 1199 s, 800 m, 707 m

HRMS ber. für $C_{56}H_{90}F_3N_3O_2^{2+}$: 446.8487; gef.: 446.8408

ber. für $C_{54}H_{90}N_3^{3+}$: 260.2373; gef.: 260.2316.

4.33.2 Synthese des Heptyltrimers (**136**)

Wie für das Viscosamin (**5**) beschrieben wurden 7/7/7 Trimer (**110b**) (0.49 g, 0.77 mmol), PBr_3 (0.44 ml, 4.65 mmol) und NaI (0.38 g, 2.54 mmol) umgesetzt. Nach Aufreinigung des Rohprodukkts mittels semipräparativer HPLC (Ffm) erhielt man 46 mg (7%) des TFA-Salzes als leicht gelbes Öl.

DC Bromid R_f: 0.75 (freie Base, Al_2O_3, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH;)

HPLC: H_2O/AcCN 42:58 0.1 % TFA, Reprosil AQ 250×20 Maisch

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.13-1.38(m, 18 H, 9 × CH_2), 1.52-1.69 (m, 6 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$), 1.80-1.98 (m, 6 H, py$CH_2C\mathit{H}_2$), 2.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 6 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 4.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H, pyCH_2), 8.09 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.1 Hz, 3 H, H5), 8.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 3 H, H4), 8.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H, H6), 9.03 (s, 3 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_6]DMSO): δ = 24.9, 27.7, 27.8, 29.4, 30.4 (15 × CH_2), 31.4 (3-$C\mathit{H}_2$), 60.5 (pyCH_2), 127.6 (C5), 142.3 (C3), 142.8 (C6), 143.8 (C2), 145.1 (C4)

IR (NaCl, cm$^-$1): 3426 s, 3054 m, 2935 s, 2862 m, 1691 s, 1634 m, 1507 m, 1465 w, 1412 w, 1200 s, 1170 s, 1126 s, 825 m, 801 m, 719 m, 693 w

HRMS ber. für $C_{36}H_{53}N_3^{2+}$: 263.7114; gef.: 263.7093 (Hofmann Fragment)
ber. für $C_{36}H_{54}N_3^{3+}$: 176.1434; gef.: 176.1464

4.34 Synthese von 3-(ω-(Pyridin-3-yl)alkyl)pyridinen

4.34.1 Synthese von 3-(14-(Pyridin-3-yl)tetradecyl)pyridin (**96b**)

Zu einer im N_2/Isopropanol Kältebad auf -78 °C gekühlten Lösung aus 3-Picolin (3.56 ml, 36.57 mmol) in 20 ml THF unter Argon-Atmosphäre wurde über eine Spritze frisch hergestellte LDA-Lösung (4.13 ml, 29.30 mmol (*i*Pr)$_2$NH; 13.2 ml 2.5 M BuLi-Lsg.) gegeben. Nach 30 min bei -78 °C wurde 1,12-Dibromdodecan (3.00 g, 9.14 mmol) in 15 ml THF zugetropft und noch weitere 4 h in der Kälte gerührt. Über Nacht ließ man auftauen und versetzte die Raktionsmischung mit je 20 ml ges. NH_4Cl Lösung und Wasser. Nach Phasentrennung extrahierte man die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 15 ml), trocknete die vereinigten organischen Extrakte über $MgSO_4$ und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Nach Chromatographie des Rückstands an Kieselgel (1:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 1.93 g (60%) gelben Feststoff.

DC R_f: 0.34 (1:1 Hexan/EtOAc)

Smp.: 45 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.20-1.41 (m, 20 H, 10 × CH_2), 1.53-1.68 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 4 H, 3-CH_2), 7.18 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 2 H, H5), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H, H4), 8.39-8.45 (m, 4 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 29.1, 29.4, 29.5, 29.6 (10 × CH_2), 31.1 (3-CH_2*C*H_2), 33.0 (3-*C*H_2), 123.2 (C5), 135.7 (C4), 137.9 (C3), 147.2 (C6), 150.0 (C2)

IR (KBr, cm^{-1}): 3030 w, 2918 s, 2848 s, 1590 w, 1573 s, 1450 s, 1426 s, 1223 w, 1188 m, 1116 w, 1042 m, 1024 m, 830 w, 800 m, 717 s, 639 m, 602 m

EA ber. für $C_{24}H_{36}N_2$ (352.56): C, 81.76; H, 10.29; N, 7.95; gef.: C, 81.54; H, 10.35; N, 7.75

4.34.2 Synthese von 3-(13-(Pyridin-3-yl)tridecyl)pyridin (**96c**)

In der für 3-(14-(Pyridin-3-yl)tetradecyl)Pyridin (**96b**) beschriebenen Weise wurden Picolin (2.24 ml, 22.90 mmol), LDA (11.5 ml 2 M Lsg.) und 1,11-Dibromundecan (1.80 g, 5.73 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (1:1 Hexan/EtOAc) erhielt man 0.75 g (38%) gelben Feststoff.

DC R_f: 0.15 (1:1 Hexan/EtOAc)

Smp.: 38 °C

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.21-1.36 (m, 18 H, 9 × CH_2), 1.54-1.67 (m, 4 H, 3-*CH_2CH_2)*, 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 4 H, 3-CH_2), 7.19 (ddd, *J* = 7.8 Hz, J = 4.8 Hz, J = 0.8 Hz, 2 H, H5), 7.48 (ddd, *J* = 7.8 Hz, J = 2.3 Hz, J = 1.7 Hz, 2 H, H4), 8.41-8.45 (m, 4 H, H2 und H6)

IR (KBr, cm^{-1}): 3029 w, 2919 s, 2849 s, 1574 m, 1470 m, 1422 m, 1191 w, 1129 w, 1026 m, 793 m, 714 s, 638 w, 601 w

EA ber. für $C_{23}H_{34}N_2$ (338.53): C, 81.60; H, 10.12; N, 8.28 gef.: C, 81.80; H, 10.39; N, 8.40;

4.34.3 Synthese von 3-(10-(Pyridin-3-yl)decyl)pyridin (**96a**)

In der für 3-(14-(Pyridin-3-yl)tetradecyl)pyridin beschriebenen Weise wurden Picolin (4.28 ml, 44.10 mmol), (*i*Pr)$_2$NH (5.00 ml, 35.30 mmol), n-BuLi (15.9 ml 2.5 M Lsg.) und 1,8-Dibromoctan (3.00 g, 11.03 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (1:2 Hexan/EtOAc) erhielt man 1.90 g (58%) gelbes Öl.

DC R_f: 0.25 (1:1 Hexan/EtOAc)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.13-1.39 (m, 12 H, 6 × CH_2), 1.48-1.69 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 4 H, 3-CH_2), 7.19 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 4.8 Hz, 2 H, H5), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H, H4), 8.40-8.45 (m, 4 H, H2 und H6)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 29.1, 29.4, 29.5 (6 × CH_2), 31.1 (3-CH_2CH_2), 33.0 (3-CH_2), 123.2 (C5), 135.7 (C4), 137.9 (C3), 147.2 (C6), 150.0 (C2)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3026 m, 2992 w, 2926 s, 2853 s, 1574 s, 1465 m, 1421 s, 1352 w, 1189 w, 1128 w, 1108 w, 1026 s, 794 m, 713 s

EA ber. für $C_{20}H_{28}N_2$ (296.45): C, 81.03; H, 9.52; N, 9.45; gef.: C, 80.77; H, 9.61; N, 9.37

4.35 Alkylierung der 3,3-Pyridindimere

4.35.1 Synthese von 1-(11-*tert*-Butoxycarbonylaminoundecyl)-3-(14-pyridin-3-yl-tetradecyl)pyridinium Iodid (**97b**)

Eine Lösung aus 3-(14-(Pyridin-3-yl)tetradecyl)pyridin (**96b**) (1.00 g, 2.84 mmol), *tert*-Butyl-11-bromundecylcarbamat (**105**) (0.99 g, 2.84 mmol) und NaI (0.51 g, 3.41 mmol) in 25 ml 2-Butanon wurde für 18 h refluxiert. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel adsorbiert. Nach Chromatographie an Kieselgel (19:1-9:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 205 mg 3-(14-(Pyridin-3-yl)tetradecyl)pyridin (**96b**), 777 mg (46%) gewünschtes Produkt als gelben Feststoff und 402 mg doppelt alkyliertes Produkt.

DC R_f: 0.65 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 40 °C

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.20-1.48 (m, 36 H, 18 × CH_2), 1.43 (s, 9 H, BocCH_3), 1.56-1.77 (m, 4 H, 3- und 3'-CH_2CH_2), 1.97-2.07 (m, 2 H, pyCH_2CH_2), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 2.90 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H, 3'-CH_2), 3.08 (q, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH_2N), 4.54 (s, 1 H, NH), 4.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, pyCH_2), 7.19 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.48 (td, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 8.01 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H5'), 8.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 8.40-8.44 (m, 2 H, H2 und H6), 9.12 (s, 1 H, H2'), 9.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.9, 26.7, 28.9, 29.1-29.5 (17 × CH_2), 28.4 (BocCH_3), 30.0 (*C*$H_2$$CH_2$N), 30.4 (3'-$CH_2$*C*$H_2$), 31.1 (3-$CH_2$*C*$H_2$), 31.8 (py$CH_2$*C*$H_2$), 32.7 (3'-*C*$H_2$), 32.9 (3-*C*$H_2$), 40.5 (*C*$H_2$N), 61.9 (py*C*$H_2$), 78.9 (*C*$(CH_3)_3$), 123.2 (C5), 127.9 (C5'), 135.7 (C4), 137.9 (C3), 142.2 (C6'), 143.7 (C2'), 144.2 (C3'), 144.8 (C4'), 147.1 (C6), 149.9 (C2), 156.0 (CO)

IR (KBr, cm^{-1}): 3387 w, 2922 s, 2851 s, 1691 s, 1516 m, 1468 m, 1365 m, 1250 w, 1175 m, 806 w, 714 m, 688 m

EA ber. für $C_{40}H_{68}IN_3O_2$ (749.89): C, 64.07; H, 9.41; N, 5.60; gef.: C, 63.87; H, 9.16; N, 5.36;

4.35.2 Synthese von 1-(11-*tert*-Butoxycarbonylaminoundecyl)-3-(10-pyridin-3-yl-decyl)pyridinium Iodid (**97a)**

Wie für 1-(11-*tert*-Butoxycarbonylaminoundecyl)-3-(14-pyridin-3-yl-tetradecyl)pyridinium Iodid (**97b**) beschrieben wurden 3-(10-(Pyridin-3-yl)decyl)pyridin (**96a**) (1.00 g, 3.37 mmol), *tert*-Butyl-11-bromundecylcarbamat (**105**) (0.89 g, 2.53 mmol) und NaI (0.50 g, 3.37 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (19:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 0.33 g 3-(10-(Pyridin-3-yl)decyl)pyridin (**96a**) und 784 mg (50%) gewünschtes Produkt als orangenes Öl.

DC R_f: 0.48 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.12-1.50 (m, 28 H, 14 × CH_2), 1.43 (s, 9 H, BocCH_3), 1.52-1.79 (m, 4 H, 3- und 3'-CH_2C*H*$_2$), 1.95-2.09 (m, 2 H, pyCH_2C*H*$_2$), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-C*H*$_2$), 2.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 3'-C*H*$_2$), 3.08 (q, *J* = 6.6 Hz, 2 H, C*H*$_2$NH), 4.55 (s, 1 H, NH), 4.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, pyC*H*$_2$), 7.20 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1 H, H5), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H4), 8.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H, H5'), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4'), 8.39-8.45 (m, 2 H, H2 und H6), 9.14-9.20 (m, 2 H, H2' und H6')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.0, 26.7, 28.9, 29.0-29.5 (13 × CH_2), 28.4 (BocCH_3), 30.0 (*C*$H_2$$CH_2$N), 30.4 (3'-$CH_2$*C*$H_2$), 31.1 (3-$CH_2$*C*$H_2$), 31.9 (py$CH_2$*C*$H_2$), 32.7 (3'-*C*$H_2$), 32.9 (3-*C*$H_2$), 62.0 (py*C*$H_2$), 123.2 (C5), 127.9 (C5'), 135.8 (C4), 137.9 (C3), 142.2 (C6'), 143.8 (C2'), 144.3 (C3'), 144.8 (C4'), 147.1 (C6), 149.9 (C2), 155.9 (CO)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3335 m, 2926 s, 2854 s, 1698 s, 1631 w, 1575 w, 1505 s, 1463 m, 1422 w, 1365 m, 1270 m, 1250 m, 1172 s, 1028 m, 868 w, 784 w, 715 m, 689 m

HRMS ber. für $C_{36}H_{60}N_3O_2^+$: 566,4680; gef.: 566.4636

4.35.3 Synthese von 1-(13-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminotridecyl)-3-(13-pyridin-3-yl-tridecyl)pyridinium Iodid (**95**)

In der für 1-(11-*tert*-Butoxycarbonylaminoundecyl)-3-(14-pyridin-3-yl-tetradecyl) pyridinium Iodid (**97b**) beschriebenen Weise wurden 3-(13-(Pyridin-3-yl)tridecyl)pyridin (**96c**) (0.14 g, 0.041 mmol), 13-Brom-1-bis-*tert*-butoxycarbonyltridecylamin (**94**) (0.20 g, 0.041 mmol) und NaI (75 mg, 0.5 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel erhielt man 175 mg (49%) gelbes Öl.

DC R_f: 0.6 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.17-1.40 (m, 36 H, 18 × CH_2), 1.46-1.64 (m, 4 H, CH_2CH_2N und 3-CH_2CH_2), 1.48 (s, 18 H, BocCH_3), 1.65-1.76 (m, 2 H, 3'-CH_2CH_2), 1.95-2.09 (m, 2 H, pyCH_2CH_2), 2.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-CH_2), 2.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 3'-CH_2), 3.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, NCH_2), 4.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, pyCH_2), 7.18 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H4), 8.00-8.11 (m,1 H, H5'), 8.22-8.30 (m, 1 H, H4'), 8.38-8.43 (m, 2 H, H2 und H6), 9.14-9.23 (m, 2 H, H2' und H6')

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 26.0, 26.7, 29.0-29.1, 29.2, 29.3, 29.4-29.5 (18 × CH_2), 28.0 (CCH_3), 30.2 (CH_2CH_2N), 30.4 (3'-CH_2CH_2), 31.1 (3-CH_2CH_2), 31.9 (pyCH_2CH_2), 32.7 (3-CH_2), 32.9 (3'-CH_2), 46.5 (CH_2N), 61.9 (pyCH_2), 82.0 (CCH_3), 123.2 (C5), 127.9 (C5'), 135.7 (C4), 137.9 (C3), 142.2 (C6'), 143.8 (C2'), 144.2 (C3'), 144.8 (C4'), 147.1 (C6), 149.9 (C2), 152.6 (CO)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3423 w, 2978 w, 2926 s, 2854 s, 1774 m, 1741 m, 1695 s, 1630 w, 1576 w, 1503 w, 1459 m, 1393 w, 1368 s, 1299 w, 1257 w, 1127 s, 1027 w, 855 w, 785 w, 715 w, 688 w

HRMS ber. für $C_{46}H_{78}N_3O_4^+$: 736.5987; gef.: 736.5878

4.36 Synthese von 1-(13-Ammoniumtridecyl)-3-(13-pyridin-3-yl-tridecyl)pyridinium Dichlorid (63)

Zu einer Lösung aus 1-(13-Bis-*tert*-butoxycarbonylaminotridecyl)-3-(13-pyridin-3-yl-tridecyl)pyridinium Iodid (**95**) (67 mg, 0.08 mmol) in 10 ml MeOH wurde unter Eiskühlung AcCl (0.06 ml, 0.8 mmol) gegeben. Die Mischung wurde 8 h gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 48 mg (93%) **63** als rotes Öl.

DC R_f: 0.05 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (300 MHz, [d_4]MeOD): δ = 1.27-1.48 (m, 36 H, 18 × CH_2), 1.60-1.80 (m, 6 H, 3-$CH_2C\mathit{H_2}$ und $NCH_2C\mathit{H_2}$), 1.96-2.10 (m, 2 H, $pyCH_2C\mathit{H_2}$), 2.86-2.95 (m, 6 H, 3-$C\mathit{H_2}$ und $NC\mathit{H_2}$), 4.62 (t, *J* = 7.5 Hz, $pyC\mathit{H_2}$), 7.99-8.08 (m, 2 H, H5 und H5'), 8.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4), 8.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 8.72 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, H6), 8.78 (s, 1 H, H2), 8.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 8.95 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (75 MHz, [d_4]MeOD): 27.3, 27.5, 28.6, 30.1-30.3 und 30.5-30.8 (19 × CH_2), 31.6 (3 + 3'-$C\mathit{H_2}CH_2$), 32.6 ($C\mathit{H_2}CH_2NH_2$), 33.6 (3 + 3'-$C\mathit{H_2}$), 40.8 ($C\mathit{H_2}NH_2$), 63.0 ($pyC\mathit{H_2}$), 128.4 (C5), 129.0 (C5'), 140.3 (C6), 142.1 (C2), 143.4 (C6'), 145.1 (C3), 145.3 (C3'),145.8 (C2'), 146.7 (C4), 148.3 (C4')

IR (NaCl, cm^{-1}): 2923 s, 2826 s, 1630 m, 1552 m, 1503 m, 1466 s, 1368 w, 688 m

HRMS ber. für $C_{36}H_{62}N_3^+$: 536.4933; gef.: 536.4897

4.37 Synthese von 3-(13-Aminotridecyl)-1-(13-pyridin-3-yl-tridecyl) pyridinium Chlorid (62)

Eine Suspension aus *N*-Oxamin **108a** (150 mg, 0.25 mmol) in 2.0 ml $CHCl_3$ wurde unter Ar-Atmosphäre und Eiskühlung mit PCl_3 (0.45 ml, 0.50 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 10 min bei Eiskühlung gerührt, auf RT gebracht und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion gab man die Mischung auf 10 ml Eiswasser. Durch Zugabe von 15 ml 2 M Na_2CO_3 wurde basisch gestellt und dreimal mit je 5 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trochnen der vereinigten organischen Phasen über wenig $MgSO_4$, entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und erhielt 84 mg (60%) **62** als oranges Öl.

DC R_f: 0.15 (3:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_4]MeOD): δ = 1.15-1.76 (m, 34 H, 17 × CH_2), 1.91-2.03 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H_2}$), 2.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 4 H, 3-$C\mathit{H_2}$), 2.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, N$C\mathit{H_2}$), 4.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, py$C\mathit{H_2}$), 7.33 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1 H, H5), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H4), 7.99 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H5'), 8.30-8.35 (m, 2 H, H2 und H6), 8.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 8.81 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H6'), 8.91 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (75 MHz, [d_4]MeOD): δ = 27.2, 27.5, 27.6, 28.2, 28.6, 30.1-30.8, 31.6, 32.2, 32.5 (22 × CH_2), 33.6 und 33.8 (2 × 3-CH_2), 40.8 (CH_2N), 63.0 (pyCH_2), 125.5 (C5), 129.1 (C5'), 139.3 (C4), 140.8 (C3), 143.4 (C6'), 145.2 (C2'), 145.3 (C3'), 146.7 (C4' + C6), 149.2 (C2)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3405 w, 2923 s, 2853 s, 1633 m, 1575 w, 1505 m, 1465 m, 1368 w, 1239 w, 1157 w, 1049 w, 951 w, 796 w, 716 m, 692 m

HRMS ber. für $C_{36}H_{62}N_3^+$: 536.4933; gef.: 536.4913

4.38 Synthese der Isocyclostellettaminvorläufer Variante B

4.38.1 Synthese von 1-(11-Hydroxyundecyl)-3-(14-pyridin-3-yl-tetradecyl)pyridinium Bromid (**99b**)

11-Bromundecanol (**79d**) (178 mg, 0.71 mmol) und 3-(14-(Pyridin-3-yl)tetradecyl) pyridin (**96b**) (0.50 g, 1.42 mmol) wurden in 2.0 ml EtOH gelöst und für 16 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels, wurde der Rückstand an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) chromatographiert. Man erhielt 266 mg (62%) weißen Feststoff welcher weiter umgesetzt wurde. Eine 50 mg (0.083 mmol) Probe wurde in 1 ml EtOH gelöst und mit einer Lösung von $LiClO_4$ (88 mg, 0.83 mmol) in 1 ml EtOH versetzt. Nach Zugabe von etwas Wasser bildete sich ein analysenreiner farbloser Niederschlag.

DC R_f: 0.7 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 74 °C (Perchlorat-Salz)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.08-1.43 (m, 34 H, 17 × CH_2), 1.45-1.77 (m, 6 H, 3-$CH_2C\mathit{H_2}$ + $C\mathit{H_2}CH_2$OH), 1.93-2.09 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H_2}$), 2.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3-$C\mathit{H_2}$), 2.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 3'-$C\mathit{H_2}$), 3.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, $C\mathit{H_2}$OH), 4.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, py$C\mathit{H_2}$), 7.19 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 4.8 Hz,1 H, H5), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H4), 8.03 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.1 Hz,1 H, H5'), 8.22 (d, *J* =

8.0 Hz, 1 H, H4'), 8.41 (s, 2 H, H2 + H6), 9.24 (s, 1 H, H2'), 9.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.6, 25.9, 28.9-29.5, 30.4 und 31.0 (20 × CH_2), 32.0 (CH_2CH_2OH), 32.7 (3-CH_2), 32.9 (3'-CH_2), 61.8 (pyCH_2), 62.7 (CH_2OH), 123.2 (C5), 127.9 (C5'), 135.9 (C4), 138.0 (C3), 142.7 (C6'), 144.2 (C2' + C4'), 144.6 (C3'), 147.0 (C6), 149.7 (C4')

IR (KBr ,cm^{-1}): 3537 m, 2920 s, 2851 s, 1636 w, 1577 w, 1507 w, 1469 m, 1422 w, 1093 s, 818 w, 716 w, 694 w, 624 m

EA ber. für $C_{35}H_{59}ClN_2O_5$ (623.31): C, 67.44; H, 9.54; N, 4.49; gef.: C, 67.70; H, 9.57; N, 4.24;

4.38.2 Synthese von 1-(11-Hydroxyundecyl)-3-(10-pyridin-3-yl-decyl) pyridinium Bromid(**99a**)

11-Bromundecanol (**79d**) (212 mg, 0.84 mmol) und 3-(10-(Pyridin-3-yl)decyl)pyridin (**96a**) (0.50 g, 1.68 mmol) wurden in 2.0 ml EtOH gelöst und für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels, wurde der Rückstand an Kieselgel (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) chromatographiert. Man erhielt 184 mg (40%) weissen Feststoff welcher weiter umgesetzt wurde. Eine analytische Probe wurde wie für **99b** beschrieben mit $LiClO_4$ umgesetzt und man erhielt einen analysenreinen farblosen Feststoff.

DC R_f: 0.66 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

Smp.: 78 °C (Perchlorat-Salz)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.02-1.44 (m, 28 H, 14 × CH_2), 1.44-1.77 (m, 6 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$ + $C\mathit{H}_2CH_2OH$), 1.91-2.10 (m, 2 H, py$CH_2C\mathit{H}_2$), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 2.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 3'-$C\mathit{H}_2$), 3.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, $C\mathit{H}_2OH$), 4.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, py$C\mathit{H}_2$), 7.19 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.48 (td, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 8.03 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H5'), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4'), 8.34-8.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 2 H, H2 + H6), 9.25 (s,1 H, H2'), 9.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.7, 26.0, 28.9, 29.0-29.4, 30.4 und 31.1 (16 × CH_2), 32.0 (CH_2CH_2OH), 32.7 (3-CH_2), 33.0 (3'-CH_2), 61.8 (pyCH_2), 62.7 (CH_2OH), 123.3 (C5), 128.0 (C5'), 136.0 (C4), 138.0 (C3), 142.7 (C6'), 144.2 (C2' + C4'), 144.6 (C3'), 147.0 (C6), 149.7 (C4')

IR (KBr ,cm^{-1}): 3308 m, 3047 w, 2818 s, 2849 s, 1635 w, 1590 w, 1571 w, 1510 m, 1467 m, 1419 w, 1382 w, 1209 w, 1164 m, 1059 m, 1025 w, 825 m, 770 w, 712 m, 690 m, 598 w

HRMS ber. für. $C_{31}H_{52}N_2O^{2+}$: 234.2034; gef.: 234.2027
ber. für. $C_{31}H_{51}N_2O^{+}$: 467.3996; gef.: 467.3971

EA ber. für $C_{31}H_{51}ClN_2O_5$ (567.20): C, 65.64; H, 9.06; N, 4.94; gef.: C, 65.82; H, 9.07; N, 4.71;

4.39 Synthese der Isocyclostellettaminvörläufer Variante A

4.39.1 Synthese DNP-Salz von 14/11 Kopf/Kopf (**155**)

In 30 ml MeOH wurden 1-(11-*tert*-Butoxycarbonylaminoundecyl)-3-(14-pyridin-3-yl-tetradecyl)pyridinium Iodid (**97b**) (0.50 g, 0.66 mmol) und 2,4-Dinitrochlorbenzol (0.27 mg, 1.33 mmol) gelöst und für 3 Tage zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (9:1, 5:1, 3:1 CH_2Cl_2/MeOH) chromatographiert. Man erhielt 250 mg (40%) als rotes Öl.

DC R_f: 0.42 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (300 MHz, [d_4]MeOD): δ = 1.26-1.50 (m, 36 H, 18 × CH_2), 1.44 (s, 9 H, BocCH_3), 1.70-1.87 (m, 4 H, 3- und 3'-CH_2CH_2), 1.98-2.10 (m, 2 H, pyCH_2CH_2), 2.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, 3'-CH_2), 2.97-3.06 (m, 4 H, 3-CH_2 und NCH_2), 4.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, pyCH_2), 8.03 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H5'), 8.31 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H5) 8.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, DNP H6), 8.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H4'), 8.81-8.87 (m, 2 H, H4 und H6'), 8.89-8.98 (m, 2 H, H2' und DNP H5), 9.15 (d, J = 6.1 Hz, 1 H, H6), 9.25-9.31 (m, 2 H, H2 + DNP H3)

^{13}C-NMR (75 MHz, [d_4]MeOD): δ = 27.2, 27.9, 30.0-30.1, 30.4-30.8 (19 × CH_2), 28.9 (BocCH_3), 31.5 und 31.6 (3- und 3'-CH_2CH_2), 33.6 und 33.7 (3- + 3'-CH_2), 41.4 (CH_2N), 63.1 (pyCH_2), 123.2 (DNP-C3), 129.1 (C5' und C5), 131.2 (DNP-C5), 132.7 (DNP-C6), 140.1 (DNP-C1), 143.3 (C6'), 144.6 (C6), 145.3 (C2' + C3), 145.9 (C3'), 146.0 (DNP-C4), 146.4 (C4' + C2), 146.7 (DNP-C2), 150.1(C4), 151.2 (CO)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2926 s, 2854 s, 1696 m, 1611 m, 1545 m, 1506 w, 1458 w, 1344 m, 1266 m, 1070 m, 916 w, 836 w, 735 m, 686 w

HRMS ber. für $C_{46}H_{71}N_5O_6^{2+}$: 394.7697; gef.: 394.7654

4.39.2 Synthese DNP-Salz von 10/11 Kopf/Kopf (**156**)

In 25 ml MeOH wurden 1-(11-*tert*-Butoxycarbonylaminoundecyl)-3-(10-pyridin-3-yl-decyl)pyridinium Iodid (**97a**) (0.70 g, 1.01 mmol) und 2,4-Dinitrochlorbenzol (0.4 mg, 2.02 mmol) gelöst und für 3 Tage zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (5:1, 3:1 CH_2Cl_2/MeOH) chromatographiert. Man erhielt 476 mg (52%) als rotes Öl.

DC R_f: 0.36 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.20-1.38 (m, 28 H, 14 × CH_2), 1.40 (s, 9 H, BocCH_3), 1.66-1.84 (m, 4 H, 3- und 3'-CH_2CH_2), 1.96-2.02 (m, 2 H, pyCH_2CH_2), 2.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, 3'-CH_2), 2.95-3.07 (m, 4 H, 3-CH_2 und NCH_2), 4.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, pyCH_2), 8.00 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1 H, H5'), 8.22-8.30 (m, 2 H, H4' und H5), 8.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, H4), 8.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, DNP-H4) 8.78-8.83 (m, 2 H, DNP-H5 und H6'), 9.09 (s, 1 H, H2'), 9.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, DNP-H3), 9.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6), 9.53 (s, 1 H, H2)

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 25.8, 26.5, 28.3-28.8, 29.0-29.2 (14 × CH_2), 28.2 (*C*CH_3), 29.7 (3'-CH_2*C*H_2), 30.0 (3-CH_2*C*H_2), 31.6 (py*C*H_2CH_2), 32.4 (3'-*C*H_2), 32.5 (3-*C*H_2), 40.2 (N*C*H_2), 61.9 (py*C*H_2), 122.0 (DNP-C3), 127.9 (C5' und C5), 130.5 (DNP-C5), 132.2 (DNP-C6), 138.0 (DNP-C1), 141.1 (C6'), 142.8 (C6), 143.2 (C3'), 143.6 (C2'), 144.4 (C3), 144.5 (C2), 144.6 (C4'), 145.1 (DNP-C2), 148.2 (C4), 149.3 (DNP-C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3448 m, 2926 s, 2853 s, 1690 s, 1611 s, 1543 s, 1506 m, 1458 m, 1390 w, 1343 s, 1250 m, 1169 m, 1077 w, 908 w, 835 m, 752 w, 738 w, 686 m, 650 w

HRMS ber. für $C_{42}H_{63}N_5O_6^{2+}$: 366.7384; gef.: 366.7349

4.40 Synthese der Isocyclostellettamine

4.40.1 Synthese von Isocyclostellettamin L (**101b**) Variante A

Das Boc geschützte DNP-Dimer (**155**) (180 mg, 0.19 mmol) wurde in 10 ml MeOH gelöst und unter Eiskühlung mit AcCl (0.13 ml, 1.9 mmol) versetzt. Es wurde dann 8 h bei RT gerührt und nach Beendigung der Reaktion das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand löste man in 10 ml *n*-BuOH gelöst und tropfte die Lösung

gleichzeitig mit einer Lösung von Et_3N (0.26 ml, 1.9 mmol) in 10 ml *n*-BuOH innerhalb von einer Stunde zu 15 ml refluxierendem *n*-BuOH. Der Reaktionsfortschritt ließ sich hierbei an Hand der Rotfärbung der Lösung verfolgen. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 30 min refluxiert bis die Lösung nur noch leicht gelb gefärbt war und nach Abkühlen das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 10 ml Wasser und 10 ml EtOAc aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 5 ml EtOAc gewaschen. Der nach Einengen der wässrigen Phase erhaltene gelbe Feststoff, wurde durch Umkristallisation aus EtOH und Et_2O weiter gereinigt. Man erhielt 62 mg (58%) Isocyclostellettamin L als gelben Feststoff.

^{1}H-NMR (250 MHz, [d_4]MeOD): δ = 1.17-1.42 (m, 42 H, 21 × CH_2), 1.66-1.82 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2), 1.94-2.08 (m, 4 H, pyCH_2CH_2), 2.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 4 H, 3-CH_2), 4.63 (t, *J* = 7.0 Hz, 4 H, pyCH_2), 8.01 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.2 Hz, 2 H, H5), 8.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H4), 8.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H6), 8.97 (s,1 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_4]MeOD): δ = 26.9, 29.3, 30.1-30.6, 31.1, 32.3 (21 × CH_2), 33.3 (3-CH_2), 62.9 (pyCH_2), 129.2 (C5), 143.5 (C3), 145.4 (C6), 145.6 (C2), 146.9 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3022 m, 2921 s, 2850 m, 2738 w, 2677 m, 2493 m, 1629 m, 1500 m, 1466 m, 1398 w, 1364 w, 1150 w, 1036 w, 805 w, 722 w, 692 m

HRMS ber. für $C_{35}H_{58}N_2^{2+}$: 253.2295; gef.: 253.2269
ber. für: $C_{24}H_{37}N_2^{+}$: 353.2951; gef.: 353.2906

4.40.2 Synthese von Isocyclostellettamin L (**101d**) Variante B

Pyridiniumalkohol (**99b**) (0.20 g, 0.33 mmol) wurde in 2 ml $CHCl_3$ gelöst und unter Eiskühlung und Argonatmosphäre mit PBr_3 (0.1 ml, 1.00 mmol) versetzt. Nach 10 min bei 0 °C wurde für eine Stunde zum Rückfluss erhitzt und die Reaktionsmischung danach auf 15 ml Eiswasser gegeben. Nachdem das Eis geschmolzen war, extrahierte man die wässrige Phase dreimal mit je 5 ml CH_2Cl_2. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 10 ml 2M Na_2CO_3 gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und auf ca. 1 ml eingeengt. Die verbliebene Lösung wurde zusammen mit 10 ml 2-Butanon mittels einer Spritzenpumpe langsam (0.1 ml/h) zu einer refluxierenden Lösung von NaI (109 mg, 0.72 mmol) in 100 ml 2-Butanon getropft. Nach Beendigung der Zugabe refluxierte man noch vier Tage. Das Rohprodukt erhielt man nach Entfernen des Lösungsmittels als gelben Feststoff.

Nach Chromatographie an Aluminiumoxid (19:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 50 mg (25%) als leicht gelben Feststoff.

DC Bromid R_f: 0.59 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Isocyclostellettamin R_f: 0.1 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (300 MHz, [d$_4$]MeOD): δ = 1.21-1.43 (m, 42 H, 21 × CH_2), 1.71-1.83 (m, 4 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$), 1.97-2.10 (m, 4 H, py$CH_2C\mathit{H}_2$), 2.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 4 H, 3-$C\mathit{H}_2$), 4.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 4 H, py$C\mathit{H}_2$N), 8.03 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.2 Hz, 2 H, H5), 8.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H4), 8.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H6), 9.00 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (75 MHz, [d$_4$]MeOD): δ = 29.3, 30.1-30.5, 31.1, 32.3 (21 × CH_2), 33.3 (3-$C\mathit{H}_2$), 63.0 (py$C\mathit{H}_2$), 129.2 (C5), 143.4 (C3), 145.3 (C6), 145.6 (C2), 147.0 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3022 w, 2920 s, 2850 s, 1735 w, 1629 m, 1500 m, 1458 m, 1364 w, 1327 w, 1239 w, 1150 w, 1028 w, 804 w, 721 w, 692 m

HRMS ber. für $C_{35}H_{58}N_2^{2+}$: 253.2295; gef.: 253.2275
ber. für: $C_{24}H_{37}N_2^{+}$: 353.2951; gef.: 353.2901

4.40.3 Synthese von Isocyclostellettamin Q (**101a**) Variante A

In der für **101d** beschriebenen Weise wurden Boc-DNP-Salz (176 mg, 0.19 mmol), Acetylchlorid (0.14 ml, 2.00 mmol) und Et_3N (0.26 ml, 1.90 mmol) miteinander umgesetzt. Nach Chromatographie des Rohprodukts (150 mg) an 30 g Aluminiumoxid (9:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 40 mg (40%) Isocyclostellettamin Q als gelben Feststoff.

^{1}H-NMR (250 MHz, [d$_4$]MeOD): δ = 1.10-1.40 (m, 26 H, 13 × CH_2), 1.65-1.79 (m, 4 H, 3-$CH_2C\mathit{H}_2$), 1.90-2.06 (m, 4 H, CH_2CH_2N), 2.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 4 H, 3-CH_2), 4.62 (t, *J* = 6.7 Hz, 4 H, CH_2N), 8.01 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 6.2 Hz, 2 H, H5), 8.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, H4), 8.82 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H, H6), 8.91 (s, 2 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d$_4$]MeOD): δ = 27.0, 29.4, 30.1-30.7, 31.5, 32.1, (17 × CH_2) 33.3 (3-$C\mathit{H}_2$), 63.0 ($C\mathit{H}_2$N), 129.3 (C5), 143.4 (C3), 145.4 (C6), 145.6 (C2), 147.0 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3021 m, 2923 s, 2853 s, 1629 m, 1508 m, 1466 m, 1438 w, 1375 w, 1213 w, 1157 w, 826 w, 699 m, 638 w

HRMS ber. für $C_{31}H_{50}N_2^{2+}$: 225.1982; gef.: 225.1994

4.40.4 Synthese von Isocyclostellettamin Q (**101c**) Variante B

In der für **101d** beschriebenen Weise wurden Pyridiniumalkohol (0.13 g, 0.24 mmol), PBr_3 (0.07 ml, 0.71 mmol) und NaI (78 mg, 0.52 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Aluminiumoxid erhielt man 82 mg (49%) Isocyclostellettamin als gelbes Pulver.

DC Bromid R_f: 0.5 (freie Base, 9:1 CH_2Cl_2/MeOH)
Isocylostellettamin R_f: 0.12 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (300 MHz, [d_4]MeOD): δ = 1.12-1.46 (m, 26 H, 13 × CH_2), 1.70-1.81 (m, 4 H, 3-CH_2CH_2), 1.95-2.11 (m, 4 H, pyCH_2CH_2), 2.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, 3-CH_2), 4.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 4 H, pyCH_2), 8.02 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 6.3 Hz, 2 H, H5), 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, H4), 8.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H, H6), 9.06 (s,2 H, H2)

^{13}C-NMR (62.5 MHz, [d_4]MeOD): δ = 27.0, 29.4, 29.9-30.3, 31.4, 32.2 (17 × CH_2), 33.3 (3-CH_2), 63.0 (pyCH_2), 129.2 (C5), 143.4 (C3), 145.5 (C6), 145.7 (C2), 146.9 (C4)

IR (KBr, cm^{-1}): 3013 m, 2963 m, 2922 s, 2852 m, 1625 w, 1501 m, 1467 m, 1438 m, 1368 w, 1261 s, 1098 s, 1026 s, 800 s, 698 m

HRMS ber. für $C_{31}H_{50}N_2^{2+}$: 225.1982; gef.: 225.1987

4.41 Synthese der dimeren Viscosalin-Vorläufer

4.41.1 Synthese von Dimer 12/13 (**127**)

Zu einer Lösung des DNP-Salzes (**126b**) (0.20 g, 0.32 mmol) in etwa 1 ml *n*-BuOH wurde eine Lösung aus neutralem 12-Pyridin-3-yl-dodecylamin (**114c**) (127 mg HCl-Salz*, 0.38 mmol) in 1 ml *n*-BuOH gegeben, worauf sich die Mischung tiefrot färbte. Es wurde für eine Stunde zum Rückfluß erhitzt und nachdem sich die Lösung weitesgehend entfärbt hatte das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (19:1-9:1 CH_2Cl_2/MeOH) gereinigt. Man erhielt 134 mg (60%) des Dimers **127** als orangenes Öl

* Das HCl-Salz wurde durch dreimaliges Waschen einer Lösung in 10 ml CH_2Cl_2 mit je 5 ml 2M Na_2CO_3 Lsg. in die freie Base überführt. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in *n*-BuOH gelöst.

DC R_f: 0.49 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.13-1.80 (m, 40 H, 20 × CH_2), 1.45 (s, 9 H, Boc CH_3), 1.92-2.10 (m, 2 H, C*H*$_2$CH_2N), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 4 H, 3-C*H*$_2$ und C*H*$_2$CN), 2.87 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 3'-C*H*$_2$), 3.23 (t, *J* = 7.4 Hz, C*H*$_2$N), 3.45 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, NC*H*$_2$), 5.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, C*H*$_2$py), 7.19 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1 H, H5), 7.48 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 8.00 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H5'), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 8.39-8.44 (m, 2 H, H2 und H6), 9.16 (s, 1 H, H2'), 9.45 (s, 1 H, H6')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.1, 26.7, 29.0-29.5, 30.4 und 31.0 (21 × CH_2), 28.3 (CH_3), 32.1 (*C*H_2CH_2N), 32.8 (3'-*C*H_2), 33.0 (3-*C*H_2), 62.0 (*C*H_2py), 123.2 (C5), 127.8 (C5'), 135.8 (C4), 137.9 (C3), 144.2 (C4'), 144.4 (C3'), 147.1 (C6), 149.8 (C2),

IR (NaCl, cm^{-1}): 2919 s, 2851 s, 2250 w, 1703 s, 1636 w, 1576 w, 1508 w, 1472 m, 1415 m, 1368 m, 1304 w, 1256 w, 1221 w, 1169 m, 1150 m, 1093 w, 1027 w, 882 w, 834 w, 770 w, 711 m, 697m, 598 w

HRMS ber. für $C_{43}H_{71}N_{54}O_2^+$: 675.5572; gef.: 675.5529

4.41.2 Synthese von Dimer 13/12 (**128**)

In der für Dimer (**127**) beschriebenen Weise wurden DNP-Salz (**126c**) (0.20 g, 0.32 mmol) und neutrales 13-Pyridin-3-yl-tridecylamin (**114b**) (0.11 g, 0.38 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (19:1-9:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 97 mg (42%) Dimer **128** als gelbes Öl.

DC R_f: 0.49 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.12-1.80 (m, 40 H, 20 × CH_2), 1.45 (s, 9 H, Boc CH_3), 1.94-2.11 (m, 2 H, C*H*$_2$CH_2N), 2.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 4 H, 3-C*H*$_2$ und C*H*$_2$CN), 2.87 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 3'-C*H*$_2$), 3.23 (t, *J* = 7.4 Hz, C*H*$_2$N), 3.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, NC*H*$_2$), 5.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, C*H*$_2$py), 7.26 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1 H, H5), 7.55 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 8.01 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H5'), 8.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H4'), 8.39-8.51 (m, 2 H, H2 und H6), 9.19 (s, 1 H, H2'), 9.44 (s, 1 H, H6')

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.1, 26.7, 29.0, 29.3-29.5, 30.4 und 31.0 (21 × CH_2), 28.3 (CH_3), 32.0(CH_2CH_2N), 32.8 (3'-CH_2), 33.0 (3-CH_2), 62.0 (CH_2py), 123.5 (C5), 127.9 (C5'), 136.7 (C4), 138.4 (C3), 142.9 (C6'), 143.9 (C2'), 144.1 (C4'), 144.4 (C3'), 146.3 (C6), 149.0 (C2),

IR (NaCl, cm^{-1}): 2924 s, 2853 s, 2247 w, 1694 s, 1633 w, 1576 w, 1505 w, 1467 s, 1415 s, 1366 s, 1250 m, 1169 s, 1027 w, 934 w, 775 w, 716 m, 692 m

HRMS ber. für $C_{43}H_{71}N_4O_2^+$: 675.5572; gef.: 675.5515

4.41.3 Synthese von Dimer 13/13 (**129**)

Zu einer Lösung aus DNP-Salz (**126b**) (0.20 g, 0.32 mmol) in 1 ml Toluol wurde 13-Pyridin-3-yl-tridecylamin (**114b**) (133 mg HCl-Salz, 0.38 mmol) in 1 ml Toluol, welches durch Waschen mit 2 M Na_2CO_3 Lsg. in die freie Base überführt worden war, gegeben. Die Mischung verfärbte sich tiefrot und wurde dann für 1 h zum Rückfluß erhitzt, wobei sie sich langsam wieder entfärbte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (19:1-9:1 CH_2Cl_2/MeOH) gereinigt. Man erhielt 150 mg (64%) des Dimers **129** als orangenes Öl.

DC R_f: 0.4 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18-1.38 (m, 36 H, 18 × CH_2), 1.45 (s, 9 H, BocCH_3), 1.46-1.75 (m, 6 H, 3 × CH_2), 1.93-2.06 (m, 2 H, C$H_2$$CH_2$N), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 4 H, 3-CH_2 und CH_2CN), 2.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, 3'-CH_2), 3.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH_2N), 3.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, NCH_2), 4.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, pyCH_2), 7.21 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.50 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 8.00 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H5'), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 8.38-8.43 (m, 2 H, H2 und H6), 9.06 (s, 1 H, H2'), 9.32 (s, 1 H, H6')

^{13}C-NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.1, 26.7, 29.0, 29.2-29.5, 30.4 und 31.0 (22 × CH_2), 28.3 (CH_3), 32.0 (CH_2CH_2N), 32.9 (3'-CH_2), 33.0 (3-CH_2), 62.0 (CH_2py), 123.3 (C5), 127.9 (C5'), 136.1 (C4), 138.2 (C3), 142.9 (C6'), 143.8 (C2'), 144.2 (C4'), 144.4 (C3'), 146.7 (C6), 149.5 (C2),

IR (NaCl, cm^{-1}): 2925 s, 2854 s, 2247 w, 1694 s, 1632 w, 1575 w, 1505 m, 1478 s, 1467 s, 1415 s, 1366 s, 1309 w, 1250 m, 1170 s, 1097 w, 1027 m, 933 w, 863 w, 773 w

HRMS ber. für $C_{44}H_{73}N_4O_2^+$: 689,5728; gef.: 689.5742

4.41.4 Synthese von Dimer 13/14 (**130**)

In der für Dimer **127** beschriebenen Weise wurden DNP-Salz (**126a**) (0.20 g, 0.31 mmol) und 13-Pyridin-3-yl-tridecylamin (**114b**) (130 mg HCl-Salz, 0.37 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (19:1-9:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 107 mg (47%) Dimer **130** als orangenen Schaum.

DC R_f: 0.5 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.09-1.77 (m, 44 H, 22 × CH_2), 1.45 (s, 9 H, Boc CH_3), 1.92-2.08 (m, 2 H, C*H*$_2$$CH_2$N), 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 4 H, 3-C*H*$_2$ und C*H*$_2$CN), 2.82-2.91 (m, 3'-C*H*$_2$), 3.23 (t, *J* = 7.4 Hz, C*H*$_2$N), 3.45 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, NC*H*$_2$), 5.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, C*H*$_2$py), 7.19 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1 H, H5), 7.48 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1 H, H4), 7.99 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H5'), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, H4'), 8.36-8.45 (m, 2 H, H2 und H6), 9.16 (s, 1 H, H2'), 9.43 (s, 1 H, H6')

^{13}C-NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$): δ = 26.1, 26.7, 29.0-29.5, 30.4 und 31.1 (23 × CH_2), 28.3 (CH_3), 32.1 (*C*$H_2$$CH_2$N), 32.8 (3'-*C*$H_2$), 33.0 (3-*C*$H_2$), 62.0 (*C*$H_2$py), 123.2 (C5), 127.9 (C5'), 135.8 (C4), 143.9 (C2'), 144.2 (C4'), 144.4 (C3'), 147.0 (C6), 149.8 (C2),

IR: (NaCl, cm^{-1}): 2925 s, 2853 s, 2247 w, 1694 s, 1632 w, 1575 w, 1505 w, 1467 s, 1415 s, 1366 s, 1308 w,. 1250 m, 1170 s, 1027 w, 933 w, 774 w, 715 m, 693 w

HRMS ber. für $C_{45}H_{75}N_4O_2^+$: 703.5885 gef.: 703.5846

4.41.5 Dimer 14/13 (**131**)

Wie für Dimer **129** beschrieben wurden DNP-Salz (**126b**) (0.20 g, 0.32 mmol) und 14-Pyridin-3-yl-tetradecylamin (**114a**) (138 mg HCl-Salz, 0.38 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (19:1-9:1 CH_2Cl_2/MeOH) erhielt man 169 mg (72%) Dimer **131** als orangenes Öl.

DC R_f: 0.5 (9:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.17-1.76 (m, 44 H, 22 × CH_2), 1.45 (s, 9 H, Boc CH_3), 1.93-2.08 (m, 2 H, C*H*$_2$$CH_2$N), 2.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 4 H, 3-C*H*$_2$ und C*H*$_2$CN), 2.87 (t, *J* = 7.8 Hz, 3'-C*H*$_2$), 3.23 (t, *J* = 7.5 Hz, C*H*$_2$N), 3.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, NC*H*$_2$), 4.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, C*H*$_2$py), 7.22 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 4.8

Hz, 1 H, H5), 7.47 (dt, *J* = 7.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1 H, H4), 8.03 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H5'), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 8.36-8.49 (m, 2 H, H2 und H6), 9.15 (s, 1 H, H2'), 9.41 (s, 1 H, H6')

^{13}C-NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.6 (*C*H_2CN), 26.0, 26.6, 29.0, 29.2-29.5, 30.4 und 31.0 (23 × CH_2), 28.3 (CH_3), 32.0 (*C*H_2CH_2N), 32.7 (3'-*C*H_2), 32.9 (3-*C*H_2), 43.5 (*C*H_2N), 48.3 (N*C*H_2), 61.8 (*C*H_2py), 80.2 (*C*(CH_3)$_3$), 118.3 (*C*N), 123.3 (C5), 127.9 (C5'), 135.9 (C4), 138.0 (C3), 142.9 (C6'), 143.9 (C2'), 144.1 (C4'), 144.4 (C3'), 146.8 (C6), 149.6 (C2), 155.5 (CO)

IR (NaCl, cm^{-1}): 2925 s, 2853 s, 2248 w, 1694 s, 1632 w, 1576 w, 1506 w, 1467 s, 1416 s, 1366 s, 1309 w, 1170 s, 1027 w, 933 w, 774 w, 715 m, 692 w

HRMS ber. für $C_{45}H_{75}N_4O_2^+$:703.5885; gef.: 703.5826

4.42 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung der Boc-Gruppe und Hydrolyse des Nitrils in den Dimeren

Eine Suspension des Dimers (0.1 mmol) in 10 ml 6M HCl aq. wird für 8 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält das entsprechende Viscosalin als gelben Feststoff. Weitere Aufreinigung erfolgt mittels HPLC (BHV).

HPLC-Bed.	Säule:	Prontosil Eurobond RP_{18} (20 × 250 mm, 5 µm)
	Gradient:	20% MeCN (0.1% TFA)/H_2O (0.1% TFA) von Minute 0-5, 20-60% MeCN (0.1% TFA)/H_2O (0.1% TFA)MeCN (0.1% TFA) von Minute 6 bis 40,
	Flußgeschwindigkeit:	8.0 ml/min. T = 40 °C

4.42.1 Synthese von Viscosalin-B-Methylester (**132a**, 12/13)

Aus 123 mg (0.17 mmol) Dimer **127** erhielt man nach Umsetzung des Rohprodukts mit MeOH in der SpeedVac (s. Kapitel 3.3.7) und anschließender HPLC-Aufreinigung 123.3 mg (75%) Methylester (**132a**) sowie 3.3 mg (2%) freie Säure (**132b**) als TFA-Salze.

^{1}H-NMR (400 MHz, [d_6]DMSO): δ = 1.15-1.34 (m, 34 H, 17 × CH_2), 1.50-1.68 (m, 6 H, 3-, 3'-CH_2C*H*$_2$ und C*H*$_2$CH_2N), 1.85-1.95 (m, 2 H, pyCH_2C*H*$_2$), 2.68-2.82 (m, 6 H, 3-, 3'-C*H*$_2$ und C*H*$_2$COOMe), 2.83-2.95 (m, 2 H, C*H*$_2$N), 3.10-3.20 (m, 2 H,

NC*H*$_2$), 3.64 (s, 3 H, OC*H*$_3$), 4.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H, pyC*H*$_2$), 7.77 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1 H, H5), 8.07 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H5'), 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H4), 8.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 8.63-8.78 (m, 4 H, H2, H6 und NH_2), 8.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 9.03 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (100 MHz, [d_6]DMSO): δ = 25.3, 25.8, 28.2-28.3, 28.6-30.1 (21 × CH_2), 30.5 (pyCH_2*C*H_2), 31.6 und 31.7 (3- und 3'-*C*H_2), 42.1 (N*C*H_2), 46.7 (*C*H_2N), 51.7 (O*C*H_3), 60.6 (py*C*H2), 125.5 (C5), 127.5 (C5'), 140.4 (C3), 142.2 (C4, C6 und C6'), 143.0 (C2), 143.9 (C2), 144.1 (C2'), 145.0 (C4'), 170.4 (CO)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3059 w, 2928 s, 2856 s, 1739 m, 1682 s, 1506 w, 1468 w, 1418 w, 1201 s, 830 m, 799 m, 720 m, 707 w, 691 w

HRMS ber. für $C_{39}H_{66}N_3O_2^+$: 608.5150; gef.: 608.5082

ber. für $C_{39}H_{67}N_3O_2^{2+}$: 304.7611; gef.: 304.7571

4.42.2 Synthese von Viscosalin-B-Methylester (**133a**, 13/12)

Aus 80 mg (0.11 mmol) Dimer **128** erhielt man nach Umsetzung des Rohprodukts mit MeOH in der SpeedVac (s. Kapitel 3.3.7) und anschließender HPLC-Aufreinigung 59.8 mg (56%) Methylester (**133a**) sowie 11.4 mg (11%) freie Säure (**133b**) als TFA-Salze.

^{1}H-NMR (300 MHz, [d_4]MeOD): δ = 1.19-1.45 (m, 34 H, 17 × CH_2), 1.60-1.78 (m, 6 H, C*H*$_2$CH$_2$N, 3'- und 3-CH_2C*H*$_2$), 1.91-2.06 (m, 2 H, pyCH_2C*H*$_2$), 2.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, C*H*$_2$COOMe), 2.85 (dd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 8.0 Hz, 4 H, 3- und 3'-CH_2), 2.96-3.04 (m, 2 H, C*H*$_2$N), 3.26 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, NC*H*$_2$), 3.72 (s, 3 H, OC*H*$_3$), 4.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, pyC*H*$_2$), 7.90 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1 H, H5), 7.99 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H5'), 8.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, H4), 8.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, H4'), 8.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H, H6), 8.68 (s, 1 H, H2), 8.80 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, H6'), 8.89 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (75.0 MHz, [d_4]MeOD): δ = 27.2, 27.6, 30.1, 30.2, 30.3, 30.5-30.8 (18 × CH_2), 31.2 (*C*H_2COOMe), 31.6 + 31.8 (3- und 3'-CH_2*C*H_2) 32.5 (pyCH_2*C*H_2), 33.6 (3- und 3'-*C*H_2), 44.3 (N*C*H_2), 49.3 (*C*H_2N), 52.8 (O*C*H_3), 63.0 (py*C*H_2), 127.6 (C5), 129.0 (C5'), 141.9(C6), 143.3 (C6'), 144.0 (C2 und C2'), 145.2 (C3), 145.9 (C3'), 146.7(C4 und C4'), 172.4 (CO)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3054 w, 2928 s, 2856 s, 1739 m, 1682 s, 1507 w, 1467 w, 1415 w, 1200 s, 1132 s, 829 m, 798 m, 720 m, 692 w

HRMS ber. für $C_{39}H_{66}N_3O_2^+$: 608.5150; gef.: 608.5093
ber. für $C_{39}H_{67}N_3O_2^{2+}$: 304.7611; gef.: 304.7573

4.42.3 Synthese von Viscosalin C (**1**)

Eine Suspension aus 145 mg des geschützten Dimers **129** in 10 ml 6M HCl wurde für 6 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Trocknen erhielt man 138 mg (96%) Viscosalin C (**1**) Rohprodukt als gelb/braunen Feststoff.

DC R_f: 0.45 (3:1 CH_2Cl_2/MeOH)

^{1}H-NMR (400 MHz, [d_4]MeOD): δ = 1.20-1.43 (m, 32 H, 16 × CH_2), 1.61-1.75 (m, 6 H, C*H*$_2$CH$_2$N, 3'- und 3-CH$_2$C*H*$_2$), 1.90-2.04 (m, 2 H, pyCH$_2$C*H*$_2$), 2.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, C*H*$_2$COOH), 2.80-2.86 (m, 4 H, 3- und 3'-CH2), 2.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H, C*H*$_2$N) 3.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, NC*H*$_2$), 4.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, pyC*H*$_2$), 7.94-8.03 (m, 2 H, H5 und H5'), 8.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4), 8.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H4'), 8.68 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, H6'), 8.73 (s, 1 H, H2'), 8.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6), 8.90 (s, 1 H, H2)

^{13}C-NMR (75 MHz, [d_4]MeOD): δ = 27.2, 27.6, 30.1-30.7 (21 × CH_2), 31.2 (*C*H$_2$COOH), 31.6 (3-*C*H$_2$), 32.6 (pyCH$_2$*C*H$_2$), 33.5 (3'-*C*H$_2$), 44.3 (N*C*H$_2$), 50.0 (*C*H$_2$N), 63.0 (py*C*H$_2$), 128.4 (C5), 129.0 (C5'), 140.3 (C6'), 142.1 (C2'), 143.4 (C6), 145.1 (C2), 145.3 (C3), 145.8 (C3'), 146.6 (C4), 148.3 (C4'), 172.4 (*C*OOH)

IR (KBr, cm^{-1}): 2924 s, 2853 s, 2090 w, 1725 s, 1630 w, 1552 m, 1505 m, 1466 s, 1406 s, 1277 m, 1202 m, 800 w, 722 w, 686 m, 628 w

HRMS ber. für $C_{39}H_{66}N_3O_2^+$: 608.5150; gef.: 608.5061
ber. für $C_{39}H_{67}N_3O_2^{2+}$: 304.7611; gef.: 304.7549

4.42.4 Synthese von Viscosalin-E-Methylester (**134a**, 13/14)

Aus 155 mg (0.209 mmol) Dimer **130** erhielt man nach Umsetzung des Rohprodukts mit MeOH in der SpeedVac (s. Kapitel 3.3.7) und anschließender HPLC 96.9 mg (48%) Methylester (**134a**) sowie 2.9 mg (1%) freie Säure (**134b**) als TFA-Salze.

^{1}H-NMR (300 MHz, [d$_4$]MeOD): δ = 1.23-1.45 (m, 34 H, 17 × CH_2), 1.60-1.76 (m, 6 H, C*H*$_2$CH$_2$N, 3'- und 3-CH$_2$C*H*$_2$), 1.92-2.04 (m, 2 H, pyCH$_2$C*H*$_2$), 2.76 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, C*H*$_2$COOMe), 2.80-2.89 (m, 4 H, 3- und 3'-C*H*$_2$), 3.00 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H, C*H*$_2$N) 3.25 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, NC*H*$_2$), 3.71 (s, 3 H, OC*H*$_3$), 4.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, pyC*H*$_2$), 7.92-8.01 (m, 2 H, H5 und H5'), 8.40-8.47 (m, 2 H, H4 und H4'), 8.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, H6), 8.71 (s,1 H, H2), 8.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 8.88 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (75.0 MHz, [d$_4$]MeOD): δ = 27.1, 27.2, 27.6, 30.1, 30.2-30.3, 30.5-30.8 (20 × CH_2) 31.2 (CH_2COOMe), 31.6 + 31.7 (3- und 3'-CH$_2$*C*H$_2$), 32.5 (pyCH$_2$*C*H$_2$), 33.6 (3- und 3'-*C*H$_2$), 44.3 (N*C*H$_2$), 49.2 (*C*H$_2$N), 52.7 (O*C*H$_3$), 63.0 (py*C*H$_2$), 127.9 (C5), 129.0 (C5'), 141.3 (C6), 143.3 (C6' und C3), 144.4 (C3'), 145.3 (C2), 145.9 (C2'), 146.5 (C4), 146.7 (C4'), 172.4 (CO)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3056 w, 2927 s, 2856 s, 1740 m, 1684 s, 1507 w, 1467 m, 1417 w, 1200 s, 829 m, 798 m, 720 m, 691 w

HRMS ber. für $C_{41}H_{70}N_3O_2^+$: 636.5463; gef.: 636.5422
ber. für $C_{41}H_{71}N_3O_2^{2+}$: 318.7768; gef.: 318.7729

4.42.5 Synthese von Viscosalin-E-Methylester (**68a**, 14/13)

Aus 99 mg (0.134 mmol) Dimer **131** erhielt man nach Umsetzung des Rohprodukts mit MeOH in der SpeedVac (s. Kapitel 3.3.7) und anschließender HPLC 86.8 mg (66%) Methylester (**68a**) sowie 2.6 mg (2%) freie Säure (**68b**) als TFA-Salze.

^{1}H-NMR (300 MHz, [d$_4$]MeOD): δ = 1.22-1.45 (m, 34 H, 17 × CH_2), 1.60-1.77 (m, 6 H, C*H*$_2$CH$_2$N, 3'- und 3-CH$_2$C*H*$_2$), 1.93-2.05 (m, 2 H, pyCH$_2$C*H*$_2$), 2.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, C*H*$_2$COOH), 2.80-2.90 (m, 4 H, 3- und 3'-CH_2), 2.96-3.04 (m, 2H, C*H*$_2$N), 3.26 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H, NC*H*$_2$), 3.72 (s, 3 H, OC*H*$_3$), 4.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, pyC*H*$_2$), 7.91-8.02 (m, 2 H, H5 und H5'), 8.40-8.46 (m, 2 H, H4 und H4'), 8.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H6), 8.70 (s,1 H, H2), 8.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, H6'), 8.88 (s, 1 H, H2')

^{13}C-NMR (75.0 MHz, [d$_4$]MeOD): δ = 27.2, 27.2, 27.6, 30.1, 30.2-30.3, 30.5-30.8 (20 × CH_2), 31.2 (CH_2COOMe), 31.6 + 31.8 (3- und 3'-CH$_2$*C*H$_2$), 32.5 (pyCH$_2$*C*H$_2$), 33.6 (3- und 3'-*C*H$_2$), 44.3 (N*C*H$_2$), 49.2 (*C*H$_2$N), 52.7 (O*C*H$_3$), 63.0 (py*C*H$_2$), 127.8 (C5), 129.0 (C5'), 141.6 (C6), 143.3 (C6'), 143.5 (C3), 144.3 (C3'), 145.3 (C2), 145.9 (C2'), 146.4 (C4), 146.7 (C4') , 172.4 (CO)

IR (NaCl, cm^{-1}): 3055 w, 2927 s, 2856 s, 1739 m, 1688 s, 1506 w, 1468 m, 1440 w, 1415 w, 1200 s, 1132 s, 1048 w, 829 m, 799 m, 720 s, 692 m

HRMS ber. für $C_{41}H_{70}N_3O_2^+$: 636.5463; gef.: 636.5421

ber. für $C_{41}H_{71}N_3O_2^{2+}$: 318.7768; gef.: 318.7730

4.43 Vorschrift zur Derivatisierung der Viscosalin-Methylester sowie der Fraktionen X2 und X4 der *n*-BuOH-Fraktion von *Haliclona viscosa* 2000

Drei bis fünf Milligramm der zu derivatisierenden Substanz wurden in ein bis zwei Millilitern CH_2Cl_2 suspensiert/gelöst. Die Mischung wurde mit zwei Spatelsitzen Na_2CO_3 versetzt und für eine Stunde gerührt. Anschließend gab man einen Überschuß MeI hinzu und ließ bei RT für vier Tage rühren. Nach Filtration und Nachwaschen mit EtOH wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der so erhaltene Feststoff konnte nun mittels Massenspektroskopie untersucht werden.

5 Anhang

5.1 Literaturverzeichnis

[1] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253-256.
[2] M. A. Rouhi, *Chemical & Engeneering News* **2003**, *81*, 82-91.
[3] F. Brümmer, M. Nickel, in *Wechselwirkungen - Jahrbuch aus Lehre und Forschung der Universität Stuttgart*, Universität Stuttgart, Stuttgart, **2002**, pp. 20-32.
[4] K. Sepčić, *J. Toxicol., Tox. Rev.* **2000**, *19*, 139-160.
[5] www.ucmp.berkeley.edu/porifera/pororg.html, *Vol. 2007*, University of California Museum of Paleontology, **2007**.
[6] http://de.wikipedia.org/wiki/Schw%C3%A4mme, *Vol. 2007* (Ed.: Wikipedia), **2007**.
[7] C. A. Volk, H. Lippert, E. Lichte, M. Köck, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3154-3158.
[8] H. Lippert, R. Brinkmeyer, T. Mülhaupt, K. Iken, *Polar Biology* **2003**, *26*, 591-600.
[9] H. Lippert, K. Iken, C. Volk, M. Köck, E. Rachor, *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **2004**, *310*, 131-146.
[10] http://www.marbef.org/data/eurobissearch.php?aphia_id=132881, **2006**.
[11] www.habitas.org.uk/marinelife/species/asp?item=C8650, **2006**.
[12] N. Fusetani, K. Yasumuro, S. Matsunaga, H. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6891-6894.
[13] M. Daglia, R. Tarsi, A. Papetti, P. Grisoli, C. Dacarro, C. Pruzzo, G. Gazzani, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 1225-1229.
[14] E. Quinoa, P. Crews, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2467-2468.
[15] J. Kobayashi, T. Murayama, S. Kosuge, F. Kanda, M. Ishibashi, H. Kobayashi, Y. Ohizumi, T. Ohta, S. Nozoe, T. Sasaki, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1990**, 3301-3303.
[16] J. Kobayashi, C. M. Zeng, M. Ishibashi, H. Shigemori, T. Sasaki, Y. Mikami, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1992**, 1291-1294.
[17] A. R. Carroll, P. J. Scheuer, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6637-6644.
[18] J. Kobayashi, T. Murayama, Y. Ohizumi, T. Sasaki, T. Ohta, S. Nozoe, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4833-4836.
[19] S. Sakemi, L. E. Totton, H. H. Sun, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 995-999.
[20] D. B. Stierle, D. J. Faulkner, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1134-1136.
[21] S. Matsunaga, K. Shinoda, N. Fusetani, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5953-5954.
[22] G.-Y.-S. Wang, M. Kuramoto, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1813-1816.
[23] S. Tsukamoto, M. Takahashi, S. Matsunaga, N. Fusetani, R. W. M. Van Soest, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 682-684.
[24] G. M. Nicholas, T. F. Molinski, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2921-2927.
[25] K. Hirano, T. Kubota, M. Tsuda, Y. Mikami, J. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 974-977.
[26] Y. Takekawa, S. Matsunaga, R. W. M. van Soest, N. Fusetani, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1503-1505.
[27] F. J. Schmitz, K. H. Hollenbeak, D. C. Campbell, *J.Org. Chem.* **1978**, *43*, 3916-3922.

[28] M. H. Baslow, P. Turlapaty, *Proc. West. Pharmacol. Soc.* **1969**, *12*, 6-8.
[29] R. G. S. Berlinck, C. A. Ogawa, A. M. P. Almeida, M. A. A. Sanchez, E. L. A. Malpezzi, L. V. Costa, E. Hajdu, J. C. de Freitas, *Comp. Biochem. Physiol. C* **1996**, *115C*, 155-163.
[30] M. T. Davies-Coleman, D. J. Faulkner, G. M. Dubowchik, G. P. Roth, C. Polson, C. Fairchild, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5925-5930.
[31] K. Sepčić, G. Guella, I. Mancini, F. Pietra, M. Dalla Serra, G. Menestrina, K. Tubbs, P. Macek, T. Turk, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 991-996.
[32] K. Sepčić, U. Batista, J. Vacelet, P. Macek, T. Turk, *Comp. Biochem. Physiol. C* **1997**, *117C*, 47-53.
[33] D. McClelland, R. M. Evans, I. Abidin, S. Sharma, F. Z. Choudhry, M. Jaspars, K. Sepčić, R. H. Scott, *Brit. J. Pharmacol.* **2003**, *139*, 1399-1408.
[34] S. J. Tucker, D. McClelland, M. Jaspars, K. Sepčić, D. J. MacEwan, R. H. Scott, *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **2003**, *1614*, 171-181.
[35] M. Faimali, F. Garaventa, I. Mancini, A. Sicurelli, G. Guella, V. Piazza, G. Greco, *Biofouling* **2005**, *21*, 49-57.
[36] S. Albrizio, P. Ciminiello, E. Fattorusso, S. Magno, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 647-652.
[37] R. Talpir, A. Rudi, M. Ilan, Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3033-3034.
[38] C. A. Volk, M. Köck, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1827-1830.
[39] C. A. Volk, Dissertation, Johann Wolfgang Goethe Universität (Frankfurt am Main), **2004**.
[40] M. Tsuda, K. Hirano, T. Kubota, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4819-4820.
[41] Y. Kariya, T. Kubota, J. Fromont, J. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8415-8419.
[42] Y. Kariya, T. Kubota, J. Fromont, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 997-998.
[43] A. Kaiser, X. Billot, A. Gateau-Olesker, C. Marazano, B. C. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8026-8034.
[44] H. Anan, N. Seki, O. Noshiro, K. Honda, K. Yasumuro, T. Ozasa, N. Fusetani, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10849-10860.
[45] N. Fusetani, N. Asai, S. Matsunaga, K. Honda, K. Yasumuro, *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 3967-3970.
[46] J. H. H. L. de Oliveira, A. Grube, M. Köck, R. G. S. Berlinck, M. L. Macedo, A. G. Ferreira, E. Hajdu, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1685-1689.
[47] N. Oku, K. Nagai, N. Shindoh, Y. Terada, R. W. M. van Soest, S. Matsunaga, N. Fusetani, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2617-2620.
[48] C. Perez-Balado, A. Nebbioso, P. Rodriguez-Grana, A. Minichiello, M. Miceli, L. Altucci, A. R. de Lera, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2497-2505.
[49] J. H. H. L. de Oliveira, M. H. R. Seleghim, C. Timm, A. Grube, M. Köck, G. G. F. Nascimento, A. C. T. Martins, E. G. O. Silva, A. Olivia de Souza, P. R. R. Minarini, F. C. S. Galetti, C. L. Silva, E. Hajdu, R. G. S. Berlinck, *Marine Drugs* **2006**, *4*, 1-8.
[50] C. A. Volk, M. Köck, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3567-3569.
[51] T. Teruya, K. Kobayashi, K. Suenaga, H. Kigoshi, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 135-137.
[52] G. Cimino, S. de Stefano, G. Scognamiglio, G. Sodano, E. Trivellone, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 783-800.
[53] J. E. Baldwin, R. C. Whitehead, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059-2062.

[54] K. Jakubowicz, K. Ben Abdeljelil, M. Herdemann, M.-T. Martin, A. Gateau-Olesker, A. Al Mourabit, C. Marazano, B. C. Das, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7381-7387.
[55] J. E. Baldwin, T. D. W. Claridge, A. J. Culshaw, F. A. Heupel, V. Lee, D. R. Spring, R. C. Whitehead, R. J. Boughtflower, I. M. Mutton, R. J. Upton, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2661-2663.
[56] J. Kobayashi, M. Tsuda, N. Kawasaki, K. Matsumoto, T. Adachi, *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 4383-4386.
[57] A. Cutignano, G. Cimino, A. Giordano, G. d'Ippolito, A. Fontana, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2627-2629.
[58] A. Cutignano, A. Tramice, S. De Caro, G. Villani, G. Cimino, A. Fontana, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2633-2636.
[59] A. Grube, C. Timm, M. Köck, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1285-1295.
[60] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 6.Auflage ed., Thieme, Stuttgart, **2002**.
[61] H. J. Veith, J. H. Gross, *Org. Mass Spectrom.* **1991**, *26*, 1097-1108.
[62] H. J. Veith, J. H. Gross, *Org. Mass Spectrom.* **1991**, *26*, 1061-1064.
[63] A. M. Duffield, r. Beugelmans, H. Budzikiewicz, D. A. Lightner, D. H. Williams, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 805-810.
[64] G. Spiteller, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, *7*, 301-376.
[65] C. Timm, M. Köck, *Synthesis* **2006**, 2580-2584.
[66] B. R. Baker, M. V. Querry, *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 413-416.
[67] S. Hirooka, Y. Tanbo, K. Takemura, H. Nakahashi, T. Matsuoka, S. Kuroda, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1991**, *64*, 1431-1433.
[68] V. P. Aksenova, S. N. Khar'kov, V. D. Logovotovskaya, N. I. Belotserkovets, A. S. Chegolya, *Zhurnal Prikladnoi Khimii* **1982**, *55*, 1349-1356.
[69] R. E. Lyle, J. J. Gardikes, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1291-1292.
[70] H. J. Roth, K. Eger, R. Troschütz, *Pharmazeutische Chemie II, Arzneistoffanalyse: Reaktivität-Stabilität-Analytik*, 3.Auflage ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1990**.
[71] D. Schneider, PhD thesis, Universität Regensburg (Regensburg), **2002**.
[72] H. C. Brown, Y. M. Choi, S. Narasimhan, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3153-3163.
[73] S.-K. Kang, W.-S. Kim, B.-H. Moon, *Synthesis* **1985**, 1161-1162.
[74] J. E. Baldwin, D. R. Spring, C. E. Atkinson, V. Lee, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13655-13680.
[75] J. K. Dutton, J. H. Knox, X. Radisson, H. J. Ritchie, R. Ramage, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 1* **1995**, 2581-2587.
[76] Y. Morimoto, C. Yokoe, H. Kurihara, T. Kinoshita, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12197-12214.
[77] Y. Morimoto, C. Yokoe, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8981-8984.
[78] M. J. Wanner, G.-J. Koomen, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 889-895.
[79] I. Mancini, A. Sicurelli, G. Guella, T. Turk, P. Macek, K. Sepcic, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1368-1375.
[80] M. Mori, K. Chiba, M. Okita, I. Kayo, Y. Ban, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 375-386.
[81] F. Cachoux, F. Schaal, A. Teichert, T. Wagner, K.-H. Altmann, *Synlett* **2004**, 2709-2712.
[82] G. M. Dubowchik, V. M. Vrudhula, B. Dasgupta, J. Ditta, T. Chen, S. Sheriff, K. Sipman, M. Witmer, J. Tredup, D. M. Vyas, T. A. Verdoorn, S. Bollini, A. Vinitsky, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3987-3990.
[83] K. Sepčić, T. Turk, *Progress in Molecular and Subcellular Biology* **2006**, *42*, 105-124.

[84] R. F. Francis, C. D. Crews, B. S. Scott, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3227-3230.
[85] R. J. Sundberg, D. S. Grierson, H. P. Husson, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2400-2404.
[86] N. Naiman, H. Rollema, E. Johnson, N. Castagnoli, Jr., *Chem. Res. Toxicol.* **1990**, *3*, 133-138.
[87] K. Mori, N. P. Argade, *Liebigs Annalen der Chemie* **1994**, 695-700.
[88] A. Casini, B. Di Rienzo, F. Micheletti Moracci, S. Tortorella, F. Liberatore, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *24*, 2139-2142.
[89] Ruzicka, Salomon, Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 885.
[90] T. Belser, M. Stoehr, A. Pfalt, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8720-8731.

5.2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
aq.	wässrig
AWI	Alfred Wegener Institut
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	*tert*-Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
Cst.	Cyclostellettamin
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
DHP	3,4-Dihydro-*2H*-Pyran
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsufoxid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
E.coli	*Escherichia coli*
EA	Elementaranalyse
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
eq	Äquivalente
ESI	Elektrospray Ionisierung
et al.	et alteri
EtOAc	Ethylacetat
gef.	gefunden
h	Stunde
Hal.	Haliclamin
HPLC	Hochdruck Flüssig Chromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
IC_{50}	Inhibitionskonzentration 50%
i-Pr	Isopropyl
IR	Infrarotspektroskopie
LD_{50}	Lethale Dosis 50%

LDA	Lithiumdiisopropylamid
lit.	Literaturangabe
Lsg.	Lösung
m-CPBA	*meta*-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernmagnetische Resonanz
ppm	Parts per million
PPTS	Pyridinum-*para*-Toluolsulfonat
py	Pyridinium
R_f	Retentionsfaktor
RP	Umkehrphase
RT	Raumtemperatur
s.	siehe
Smp.	Schmelzpunkt
sog.	sogenannte
St.a.	*Staphylococcus aureus*
t	Zeit
tert	tertiär
TFA	Trifluoracethyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TOF	Flugzeit
US	Ultraschallbad
z.B.	zum Beispiel
Δ	Rückfluss

5.3 Kristallstrukturdaten

5.3.1 Kristallstruktur von 1,3-Dimethyltetrahydropyridinpikrat (**137**)

$C_7H_{14}N + C_6H_2N_3O_7$

Die Kristallisation erfolgte aus $MeOH/H_2O$. Es wurde ein gelber stabförmiger Kristall mit den Abmessungen 0.14 x 0.16 x 0.76 mm bei -111 °C vermessen. Die Struktur wurde mit direkten Methoden mit dem Programm SHELXS ermittelt. Verfeinerung der F^2-Werte erfolgte mit SHELXL-97.

Kristallsystem:	Orthorhombisch	
Raumgruppe:	P bca	
Elementarzelle:	a = 18.878(3)Å	α = 90°
	b = 13.723(3) Å	β = 90°
	c = 23.642(5) Å	γ = 90°
Volumen:	6125(2) $Å^3$	
Berechnete Dichte:	1.476 Mg/m^3	
Gemessene Reflexe:	45370	
Finale R-Indizes:	R_1 = 0.0777	wR_2 = 0.1362

Diskussion der Struktur

Die Struktur beinhaltet zwei unabhängige Moleküle. Die kationischen Sechsringe haben eine Twist (half chair) Konformation, einen C5,N1-Twist in Molekül 1 und einen C12,N2-Twist in Molekül 2. Die Methylgruppen an den Stickstoffen sind äquatorial angeordnet.

Die Pikratgruppen stapeln entlang der b-Richtung, wobei benachbarte Gruppen mit ihren π-Systemen überlappen.

Jedes Kation ist über eine N-H O Wasserstoffbrücke mit einem Pikrat verbunden. Die Kristallpackung beinhaltet des weiteren 12 intermolekulare C(Kation)-H O(Pikrat) Wechselwirkungen mit H-O Abständen von 2.44 Å und 2.60 Å.

Tabelle 9: Wasserstoffbrücken

N - H ...O	N-H [Å]	H...O [Å]	N...O [Å]	N-H-O [°]	Symmetrie
N1 - H1C.. O1	0.93	1.82	2.705(4)	159	1/2-x, y-1/2, z
N2 - H2A ... O8	0.93	1.85	2.757(4)	163	x, y, z

Tabelle 10: Atomkoordinaten ($x10^5$) und entsprechende isotropische Abweichungsparameter ($A^2 \times 10^4$). U_{eq} ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors

	x	y	z	$U_{(eq)}$
O(4)	7901(13)	57600(20)	13924(11)	504(8)
O(6)	33794(13)	59860(20)	-1655(11)	421(7)
O(1)	40719(12)	61792(19)	14680(10)	384(7)
C(19)	24440(17)	57740(20)	6744(14)	246(8)
N(5)	36280(16)	58590(20)	3086(13)	337(8)
C(20)	31538(17)	58730(30)	7933(14)	257(8)
C(18)	19605(17)	57850(30)	11151(14)	268(8)
O(5)	10270(13)	55180(20)	5094(12)	522(8)
O(7)	42592(13)	56940(20)	3810(11)	608(9)
C(17)	21779(18)	58900(20)	16704(15)	280(8)
N(4)	12123(16)	56790(20)	9969(14)	349(8)
C(16)	28837(18)	60060(30)	17870(14)	289(9)
C(15)	34386(18)	60230(30)	13572(14)	276(8)
N(3)	30671(19)	60980(30)	23850(14)	445(9)
O(2)	36289(18)	63670(30)	25299(13)	927(14)
O(3)	26220(20)	59900(50)	27237(14)	1430(20)
O(8)	18747(13)	32490(20)	3740(10)	428(7)
N(2)	10113(14)	34160(20)	-5613(12)	317(7)
O(10)	2475(14)	33940(20)	15454(12)	544(8)
O(11)	19454(15)	36530(20)	30156(11)	554(8)
N(1)	-4574(15)	8570(20)	12441(12)	326(8)
C(26)	26924(17)	33670(20)	11314(14)	260(8)
C(21)	19825(18)	33310(20)	8920(14)	269(8)
C(10)	21420(20)	45680(30)	-9166(14)	351(9)
N(6)	6944(16)	33270(20)	11775(14)	382(8)
C(22)	14417(17)	33940(30)	13285(14)	275(8)
O(9)	5329(15)	31810(30)	6876(13)	898(13)
C(23)	15854(18)	34790(20)	18943(14)	286(8)
C(24)	22825(18)	34940(30)	20797(14)	300(9)
C(25)	28384(18)	34340(30)	16975(14)	303(9)
N(8)	33004(16)	33010(20)	7518(14)	339(8)
C(6)	-7792(19)	11320(30)	6867(16)	413(10)
C(11)	22305(18)	34830(30)	-9305(15)	362(10)
N(7)	24394(19)	35340(30)	26816(14)	493(10)
C(8)	8674(18)	44670(30)	-6927(15)	350(9)
C(2)	-2437(19)	-4830(30)	19243(16)	349(9)
C(4)	-3980(20)	12200(30)	22647(16)	404(10)
C(3)	-2220(20)	1670(30)	23398(16)	400(10)
O(12)	30591(17)	34370(30)	28291(12)	935(14)
C(9)	15360(20)	50230(30)	-8093(14)	336(9)
C(1)	-4846(19)	-2160(30)	13385(15)	358(10)
C(14)	14530(20)	61070(30)	-8228(17)	459(11)
C(5)	-8020(20)	13960(30)	17230(16)	410(10)
C(13)	3376(18)	28530(30)	-5423(16)	414(10)
C(7)	-640(20)	-15360(30)	20095(17)	489(11)
C(12)	15186(19)	29970(30)	-9781(15)	377(10)
O(14)	32260(20)	36820(40)	2790(18)	472(18)
O(13)	38200(20)	29060(40)	9205(19)	528(19)

	x	y	z	$U_{(eq)}$
O(13')	38720(40)	37650(60)	8720(30)	430(20)
O(14')	32990(30)	27680(60)	3300(30)	450(20)

Tabelle 11: Bindungslängen und Bindungswinkel

Bindung	Länge [Å]	Bindungen	Winkel [°]
O(4)-N(4)	1.234(4)	C(20)-C(19)-C(18)	119.1(3)
O(6)-N(5)	1.228(4)	O(7)-N(5)-O(6)	121.7(3)
O(1)-C(15)	1.243(4)	O(7)-N(5)-C(20)	119.4(3)
C(19)-C(20)	1.376(4)	O(6)-N(5)-C(20)	118.8(3)
C(19)-C(18)	1.385(4)	C(19)-C(20)-C(15)	124.2(3)
N(5)-O(7)	1.225(4)	C(19)-C(20)-N(5)	115.9(3)
N(5)-C(20)	1.454(4)	C(15)-C(20)-N(5)	119.8(3)
C(20)-C(15)	1.452(5)	C(19)-C(18)-C(17)	121.3(3)
C(18)-C(17)	1.383(5)	C(19)-C(18)-N(4)	119.8(3)
C(18)-N(4)	1.447(4)	C(17)-C(18)-N(4)	118.9(3)
O(5)-N(4)	1.225(4)	C(16)-C(17)-C(18)	119.5(3)
C(17)-C(16)	1.370(5)	O(5)-N(4)-O(4)	123.0(3)
C(16)-C(15)	1.459(5)	O(5)-N(4)-C(18)	118.6(3)
C(16)-N(3)	1.461(5)	O(4)-N(4)-C(18)	118.4(3)
N(3)-O(3)	1.170(4)	C(17)-C(16)-C(15)	124.1(3)
N(3)-O(2)	1.174(4)	C(17)-C(16)-N(3)	115.8(3)
O(8)-C(21)	1.247(4)	C(15)-C(16)-N(3)	120.1(3)
N(2)-C(13)	1.488(4)	O(1)-C(15)-C(20)	125.0(3)
N(2)-C(12)	1.490(4)	O(1)-C(15)-C(16)	123.1(3)
N(2)-C(8)	1.501(4)	C(20)-C(15)-C(16)	111.8(3)
O(10)-N(6)	1.215(4)	O(3)-N(3)-O(2)	119.3(4)
O(11)-N(7)	1.233(4)	O(3)-N(3)-C(16)	118.8(4)
N(1)-C(1)	1.489(5)	O(2)-N(3)-C(16)	121.6(3)
N(1)-C(5)	1.500(4)	C(13)-N(2)-C(12)	111.7(3)
N(1)-C(6)	1.500(4)	C(13)-N(2)-C(8)	110.5(3)
C(26)-C(25)	1.370(5)	C(12)-N(2)-C(8)	110.5(3)
C(26)-C(21)	1.456(5)	C(1)-N(1)-C(5)	111.1(3)
C(26)-N(8)	1.460(4)	C(1)-N(1)-C(6)	111.5(3)
C(21)-C(22)	1.454(5)	C(5)-N(1)-C(6)	111.3(3)
C(10)-C(9)	1.328(5)	C(25)-C(26)-C(21)	124.6(3)
C(10)-C(11)	1.500(5)	C(25)-C(26)-N(8)	116.5(3)
N(6)-O(9)	1.215(4)	C(21)-C(26)-N(8)	118.9(3)
N(6)-C(22)	1.458(4)	O(8)-C(21)-C(22)	126.0(3)
C(22)-C(23)	1.370(5)	O(8)-C(21)-C(26)	122.4(3)
C(23)-C(24)	1.387(5)	C(22)-C(21)-C(26)	111.6(3)
C(24)-C(25)	1.387(5)	C(9)-C(10)-C(11)	124.6(4)
C(24)-N(7)	1.455(4)	O(10)-N(6)-O(9)	121.4(3)
N(8)-O(13)	1.189(5)	O(10)-N(6)-C(22)	119.5(3)
N(8)-O(14')	1.237(7)	O(9)-N(6)-C(22)	119.1(3)
N(8)-O(14)	1.242(5)	C(23)-C(22)-C(21)	124.0(3)
N(8)-O(13')	1.285(7)	C(23)-C(22)-N(6)	115.9(3)
C(11)-C(12)	1.504(5)	C(21)-C(22)-N(6)	120.1(3)
N(7)-O(12)	1.228(4)	C(22)-C(23)-C(24)	119.9(3)
C(8)-C(9)	1.500(5)	C(25)-C(24)-C(23)	120.7(3)

Bindung	Länge [Å]	Bindungen	Winkel [°]
C(2)-C(3)	1.328(5)	C(25)-C(24)-N(7)	119.0(3)
C(2)-C(7)	1.497(5)	C(23)-C(24)-N(7)	120.2(3)
C(2)-C(1)	1.503(5)	C(26)-C(25)-C(24)	119.2(3)
C(4)-C(3)	1.493(5)	O(13)-N(8)-O(14)	125.9(4)
C(4)-C(5)	1.509(5)	O(14')-N(8)-O(13')	118.3(5)
C(9)-C(14)	1.496(5)	O(13)-N(8)-C(26)	118.1(4)
		O(14')-N(8)-C(26)	122.0(4)
		O(14)-N(8)-C(26)	116.0(3)
		O(13')-N(8)-C(26)	119.6(4)
		C(10)-C(11)-C(12)	110.0(3)
		O(12)-N(7)-O(11)	123.6(3)
		O(12)-N(7)-C(24)	117.9(3)
		O(11)-N(7)-C(24)	118.5(3)
		C(9)-C(8)-N(2)	112.0(3)
		C(3)-C(2)-C(7)	122.8(4)
		C(3)-C(2)-C(1)	121.8(4)
		C(7)-C(2)-C(1)	115.3(3)
		C(3)-C(4)-C(5)	111.6(3)
		C(2)-C(3)-C(4)	123.7(4)
		C(10)-C(9)-C(14)	123.6(4)
		C(10)-C(9)-C(8)	121.4(4)
		C(14)-C(9)-C(8)	114.9(3)
		N(1)-C(1)-C(2)	111.6(3)
		N(1)-C(5)-C(4)	110.1(3)
		N(2)-C(12)-C(11)	110.7(3)

Tabelle 12: Anisotropische Abweichungsparameter (A^2 x 10^4). Der Exponent des anisotropischen Abweichungsfaktors hat die Form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + ... + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O(4)	286(14)	830(20)	399(17)	62(16)	63(13)	-17(15)
O(6)	444(15)	582(19)	236(15)	36(14)	30(13)	10(14)
O(1)	277(14)	542(18)	-333(15)	36(13)	-44(11)	-5(12)
C(19)	320(20)	190(20)	237(19)	1(16)	-20(16)	12(15)
N(5)	344(19)	370(20)	292(19)	-14(16)	33(15)	-58(15)
C(20)	281(19)	250(20)	240(20)	-1(17)	17(15)	-6(15)
C(18)	276(19)	260(20)	270(20)	18(17)	2(16)	-15(16)
O(5)	348(15)	810(20)	411(18)	-168(16)	-86(13)	-53(15)
O(7)	253(15)	1180(30)	391(18)	-52(17)	21(13)	14(17)
C(17)	320(20)	230(20)	290(20)	22(17)	72(16)	-7(16)
N(4)	280(17)	400(20)	370(20)	23(17)	3(15)	-15(15)
C(16)	380(20)	270(20)	220(20)	8(16)	-11(16)	-3(17)
C(15)	310(20)	240(20)	270(20)	34(17)	-10(17)	5(16)
N(3)	347(19)	680(30)	310(20)	38(18)	-16(17)	-37(18)
O(2)	580(20)	1810(40)	390(20)	-50(20)	-57(16)	-240(20)
O(3)	640(20)	3360(80)	300(20)	-170(30)	68(19)	-240(30)
O(8)	407(15)	670(20)	211(14)	-33(13)	-45(12)	92(14)
N(2)	328(17)	400(20)	227(16)	20(15)	-29(13)	-22(15)
O(10)	331(15)	880(20)	423(17)	-56(17)	38(14)	-3(15)
O(11)	570(19)	850(20)	239(15)	-76(15)	57(14)	-128(17)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
N(1)	293(16)	360(20)	329(18)	31(15)	32(13)	-24(14)
C(26)	306(19)	210(20)	270(20)	20(17)	64(15)	-8(16)
C(21)	360(20)	200(20)	250(20)	10(16)	-4(16)	13(16)
C(10)	380(20)	420(30)	260(20)	35(19)	13(17)	-70(20)
N(6)	403(19)	440(20)	300(20)	-7(17)	-13(16)	-65(16)
C(22)	315(19)	240(20)	270(20)	-21(17)	-27(16)	-43(16)
O(9)	429(18)	1940(40)	323(19)	-130(20)	-41(15)	-260(20)
C(23)	330(20)	280(20)	250(20)	-27(17)	53(16)	-67(17)
C(24)	390(20)	330(20)	179(19)	-29(17)	-7(16)	-23(18)
C(25)	297(19)	320(20)	290(20)	-6(18)	-33(16)	-45(17)
N(8)	364(19)	320(20)	331(19)	-21(18)	17(15)	-53(16)
C(6)	310(20)	510(30)	420(30)	90(20)	-82(18)	-31(19)
C(11)	330(20)	480(30)	270(20)	6(19)	-8(16)	23(19)
N(7)	470(20)	740(30)	270(19)	-69(19)	4(18)	-80(20)
C(8)	360(20)	400(30)	290(20)	-23(19)	-66(17)	21(19)
C(2)	370(20)	320(20)	350(20)	30(20)	46(17)	-10(18)
C(4)	450(20)	390(30)	370(20)	-50(20)	94(19)	-60(19)
C(3)	540(30)	380(30)	280(20)	10(20)	67(19)	-110(20)
O(12)	500(20)	1980(50)	326(18)	-70(20)	-128(15)	60(20)
C(9)	440(20)	330(20)	230(20)	7(17)	-39(17)	-42(19)
C(1)	410(20)	320(20)	340(20)	6(19)	63(18)	-38(18)
C(14)	560(30)	400(30)	420(30)	30(20)	-10(20)	-20(20)
C(5)	370(20)	330(20)	520(30)	-60(20)	110(20)	-14(18)
C(13)	350(20)	470(30)	420(20)	0(20)	-83(18)	-98(19)
C(7)	560(30)	460(30)	450(30)	-40(20)	30(20)	30(20)
C(12)	470(20)	400(30)	260(20)	9(19)	18(18)	58(19)
O(14)	410(30)	730(40)	280(30)	100(30)	90(20)	-20(20)
O(13)	290(30)	750(50)	540(30)	110(30)	50(20)	210(30)

Tabelle 13: Wasserstoffkoordinaten ($x10^4$) und isotropische Abweichungsparameter ($A^2 \times 10^3$)

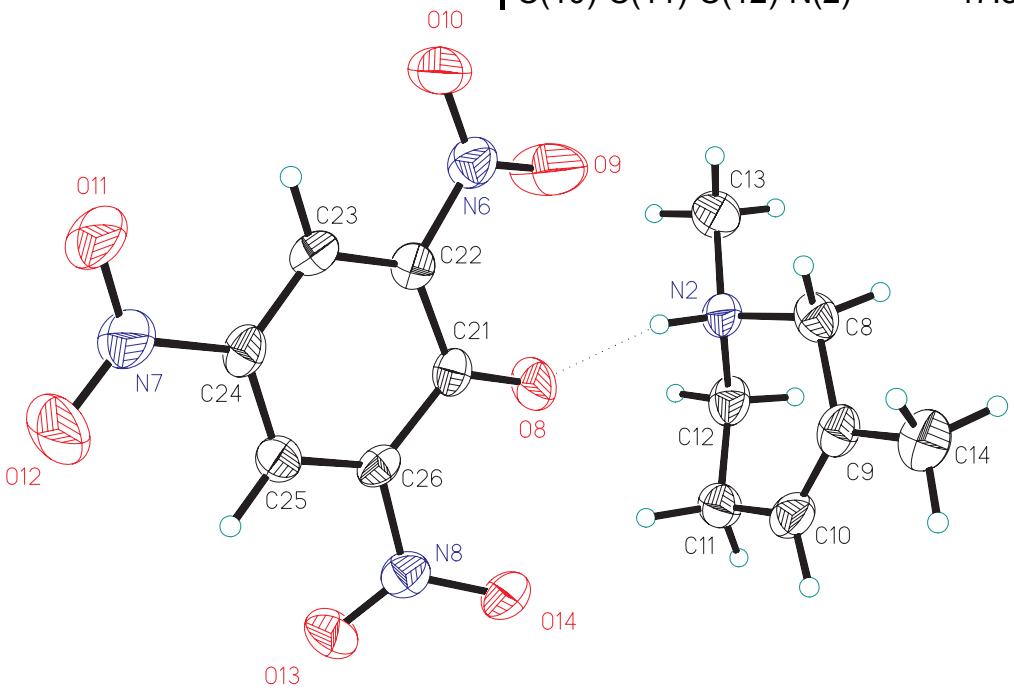
	x	y	z	$U_{(eq)}$
H(19A)	2288	5698	295	30
H(17A)	1841	5883	1969	34
H(2A)	1219	3384	-205	38
H(1C)	17	1039	1235	39
H(10A)	2547	4958	-990	42
H(23A)	1209	3528	2159	34
H(25A)	3315	3440	1827	36
H(6A)	-566	739	385	62
H(6B)	-691	1824	612	62
H(6C)	-1291	1014	698	62
H(11A)	2471	3262	-581	43
H(11B)	2529	3297	-1257	43
H(8A)	553	4509	-1027	42
H(8B)	618	4770	-369	42
H(4A)	45	1606	2260	48
H(4B)	-687	1444	2589	48
H(3A)	-87	-50	2706	48

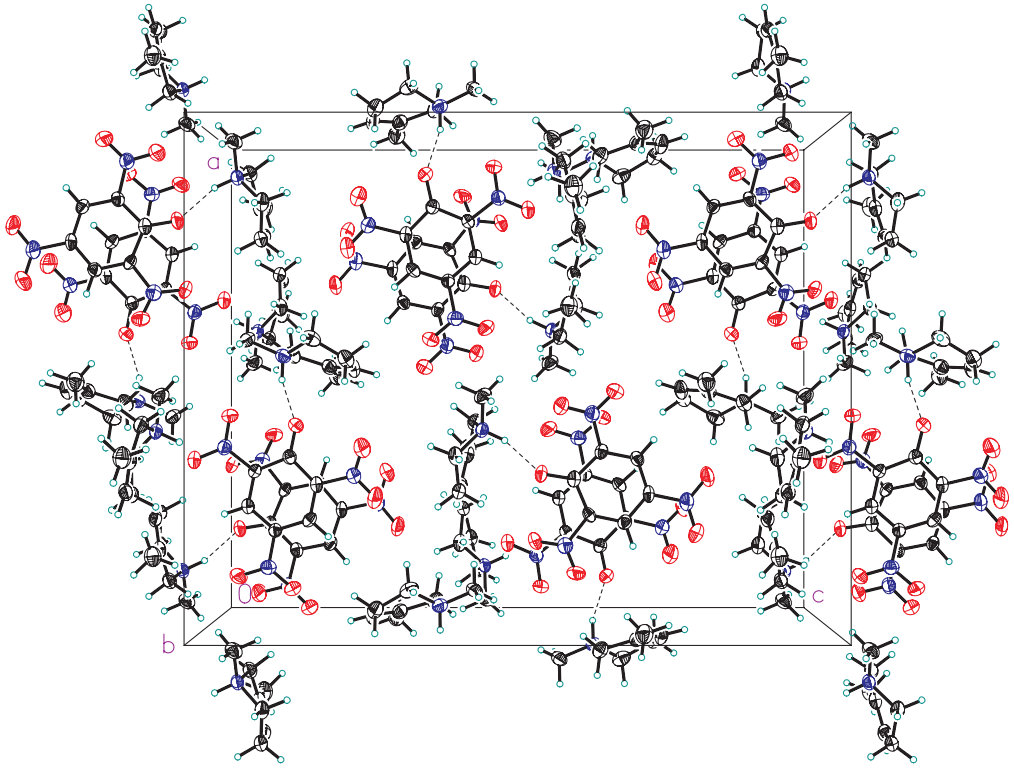
	x	y	z	$U_{(eq)}$
H(1A)	-178	-545	1057	43
H(1B)	-976	-448	1281	43
H(14A)	1908	6409	-916	69
H(14B)	1293	6337	-452	69
H(14C)	1101	6285	-1110	69
H(5A)	-1297	1172	1768	49
H(5B)	-809	2102	1638	49
H(13A)	127	2833	-921	62
H(13B)	8	3168	-280	62
H(13C)	435	2187	-414	62
H(7A)	108	-1634	2396	73
H(7B)	305	-1728	1740	73
H(7C)	-488	-1934	1948	73
H(12A)	1331	3087	-1366	45
H(12B)	1571		2289	-909

Tabelle 14: Torsionswinkel

Bindungen	Winkel [°]	Bindungen	Winkel [°]
C(18)-C(19)-C(20)-C(15)	-2.1(5)	O(9)-N(6)-C(22)-C(21)	2.9(5)
C(18)-C(19)-C(20)-N(5)	-179.7(3)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-1.1(5)
O(7)-N(5)-C(20)-C(19)	-161.5(3)	N(6)-C(22)-C(23)-C(24)	176.5(3)
O(6)-N(5)-C(20)-C(19)	16.5(5)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	0.7(5)
O(7)-N(5)-C(20)-C(15)	20.8(5)	C(22)-C(23)-C(24)-N(7)	-176.8(3)
O(6)-N(5)-C(20)-C(15)	-161.3(3)	C(21)-C(26)-C(25)-C(24)	-1.4(5)
C(20)-C(19)-C(18)-C(17)	-0.2(5)	N(8)-C(26)-C(25)-C(24)	-179.7(3)
C(20)-C(19)-C(18)-N(4)	-179.9(3)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	0.5(5)
C(19)-C(18)-C(17)-C(16)	1.3(5)	N(7)-C(24)-C(25)-C(26)	178.0(3)
N(4)-C(18)-C(17)-C(16)	-179.0(3)	C(25)-C(26)-N(8)-O(13)	31.5(5)
C(19)-C(18)-N(4)-O(5)	4.7(5)	C(21)-C(26)-N(8)-O(13)	-146.9(4)
C(17)-C(18)-N(4)-O(5)	-175.0(3)	C(25)-C(26)-N(8)-O(14')	141.3(5)
C(19)-C(18)-N(4)-O(4)	-175.0(3)	C(21)-C(26)-N(8)-O(14')	-37.2(6)
C(17)-C(18)-N(4)-O(4)	5.3(5)	C(25)-C(26)-N(8)-O(14)	-147.5(4)
C(18)-C(17)-C(16)-C(15)	-0.2(5)	C(21)-C(26)-N(8)-O(14)	34.1(5)
C(18)-C(17)-C(16)-N(3)	-179.1(3)	C(25)-C(26)-N(8)-O(13')	-34.7(6)
C(19)-C(20)-C(15)-O(1)	-174.9(3)	C(21)-C(26)-N(8)-O(13')	146.8(5)
N(5)-C(20)-C(15)-O(1)	2.6(5)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	16.6(5)
C(19)-C(20)-C(15)-C(16)	2.9(5)	C(25)-C(24)-N(7)-O(12)	-5.5(6)
N(5)-C(20)-C(15)-C(16)	-179.5(3)	C(23)-C(24)-N(7)-O(12)	172.0(4)
C(17)-C(16)-C(15)-O(1)	176.1(3)	C(25)-C(24)-N(7)-O(11)	175.2(3)
N(3)-C(16)-C(15)-O(1)	-5.0(5)	C(23)-C(24)-N(7)-O(11)	-7.2(6)
C(17)-C(16)-C(15)-C(20)	-1.8(5)	C(13)-N(2)-C(8)-C(9)	-170.6(3)
N(3)-C(16)-C(15)-C(20)	177.1(3)	C(12)-N(2)-C(8)-C(9)	-46.5(4)
C(17)-C(16)-N(3)-O(3)	6.1(6)	C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	180.0(3)
C(15)-C(16)-N(3)-O(3)	-172.9(5)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-3.0(6)
C(17)-C(16)-N(3)-O(2)	-166.5(4)	C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	16.8(5)
C(15)-C(16)-N(3)-O(2)	14.5(6)	C(11)-C(10)-C(9)-C(14)	-177.2(3)
C(25)-C(26)-C(21)-O(8)	-178.5(3)	C(11)-C(10)-C(9)-C(8)	-0.4(6)
N(8)-C(26)-C(21)-O(8)	-0.2(5)	N(2)-C(8)-C(9)-C(10)	15.3(5)
C(25)-C(26)-C(21)-C(22)	1.0(5)	N(2)-C(8)-C(9)-C(14)	-167.7(3)

Bindungen	Winkel [°]	Bindungen	Winkel [°]
N(8)-C(26)-C(21)-C(22)	179.3(3)	C(5)-N(1)-C(1)-C(2)	-48.4(4)
O(8)-C(21)-C(22)-C(23)	179.7(4)	C(6)-N(1)-C(1)-C(2)	-173.1(3)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	0.3(5)	C(3)-C(2)-C(1)-N(1)	18.6(5)
O(8)-C(21)-C(22)-N(6)	2.2(5)	C(7)-C(2)-C(1)-N(1)	-164.1(3)
C(26)-C(21)-C(22)-N(6)	-177.3(3)	C(1)-N(1)-C(5)-C(4)	63.5(4)
O(10)-N(6)-C(22)-C(23)	3.3(5)	C(6)-N(1)-C(5)-C(4)	-171.6(3)
O(9)-N(6)-C(22)-C(23)	-174.8(4)	C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-45.7(4)
O(10)-N(6)-C(22)-C(21)	-179.0(3)	C(13)-N(2)-C(12)-C(11)	-171.8(3)
		C(8)-N(2)-C(12)-C(11)	64.8(4)
		C(10)-C(11)-C(12)-N(2)	-47.8(4)





5.3.2 Kristallstruktur von C_{13}-Monomer (**92**)

$C_{18}H_{30}NI$

Die Kristallisation erfolgte aus H_2O. Es wurde ein farbloser Kristallblock mit den Abmessungen 0.34 x 0.38 x 0.6 mm bei -111 °C vermessen. Die Struktur wurde mit direkten Methoden mit dem Programm SHELXS ermittelt. Verfeinerung der F^2-Werte erfolgte mit SHELXL-97.

Kristallsystem:	Triklin	
Raumgruppe:	P-1	
Elementarzelle:	a = 8.561(2) Å	α = 72.273(17)°
	b = 8.679(3) Å	β = 85.85(2)°
	c = 13.860(3) Å	γ = 68.299(16)°
Volumen:	910.4(4) $Å^3$	
Berechnete Dichte:	1.413 Mg/m^3	
Gemessene Reflexe:	15169	
Finale R-Indizes:	R_1 = 0.0263,	wR_2 = 0.0720

Diskussion der Struktur

Der Pyridinring ist planar. Die mittlere Abweichung von der Ebene beträgt 0.001 Å. Die Summe der drei Valenzwinkel um den Stickstoff beträgt 359.9°, was eine trigonalplanare Anordnung der Substituenten bedeutet.

In der Kristallpackung existieren sechs intermolekulare C-H I Kontakte mit H-I Abständen von 2.98 und 3.18 Å.

Tabelle 15: Atomkoordinaten (x10^5) und entsprechende isotropische Abweichungsparameter (A^2 x 10^4). U_{eq} ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors.

	x	y	z	U(eq)
I(1)	82260(1)	35640(1)	43095(1)	240(1)
N(1)	59670(20)	80480(20)	62974(12)	235(3)
C(4)	36340(20)	104660(20)	65249(13)	205(3)
C(5)	43050(20)	87990(20)	64439(14)	225(3)
C(3)	47040(30)	113560(20)	64571(15)	255(4)
C(16)	71420(30)	44800(30)	80589(16)	293(4)
C(1)	70190(20)	89180(30)	62284(15)	282(4)
C(7)	8090(20)	102410(20)	71962(15)	257(4)
C(18)	66320(30)	62790(20)	61600(15)	262(4)
C(6)	17630(30)	113750(30)	65996(19)	313(4)

	x	y	z	U(eq)
C(15)	58490(30)	36320(30)	81129(16)	296(4)
C(2)	64050(30)	105830(30)	63065(16)	294(4)
C(8)	11440(30)	96350(30)	83456(17)	327(4)
C(17)	78790(30)	49280(30)	70166(17)	298(4)
C(13)	38370(30)	24190(30)	92999(18)	356(5)
C(14)	54060(30)	29090(30)	92052(16)	331(4)
C(10)	2070(30)	70170(30)	87003(17)	338(4)
C(12)	22070(30)	39300(30)	88136(16)	311(4)
C(11)	19220(30)	55840(30)	90814(16)	314(4)
C(9)	-100(30)	87080(30)	89222(18)	390(5)

Tabelle 16: Bindungslängen und Bindungswinkel

Bindung	Länge [Å]	Bindungen	Winkel [°]
N(1)-C(1)	1.355(3)	C(1)-N(1)-C(5)	120.68(16)
N(1)-C(5)	1.358(2)	C(1)-N(1)-C(18)	119.47(17)
N(1)-C(18)	1.495(2)	C(5)-N(1)-C(18)	119.78(16)
C(4)-C(5)	1.382(2)	C(5)-C(4)-C(3)	118.21(17)
C(4)-C(3)	1.383(3)	C(5)-C(4)-C(6)	121.86(16)
C(4)-C(6)	1.513(3)	C(3)-C(4)-C(6)	119.75(16)
C(3)-C(2)	1.390(3)	N(1)-C(5)-C(4)	121.28(16)
C(16)-C(15)	1.526(3)	C(4)-C(3)-C(2)	120.33(17)
C(16)-C(17)	1.531(3)	C(15)-C(16)-C(17)	114.57(17)
C(1)-C(2)	1.379(3)	N(1)-C(1)-C(2)	120.05(18)
C(7)-C(6)	1.523(3)	C(6)-C(7)-C(8)	114.55(18)
C(7)-C(8)	1.530(3)	N(1)-C(18)-C(17)	112.56(16)
C(18)-C(17)	1.528(3)	C(4)-C(6)-C(7)	116.46(16)
C(15)-C(14)	1.531(3)	C(16)-C(15)-C(14)	112.05(18)
C(8)-C(9)	1.531(3)	C(1)-C(2)-C(3)	119.44(17)
C(13)-C(12)	1.538(3)	C(7)-C(8)-C(9)	112.70(19)
C(13)-C(14)	1.538(3)	C(18)-C(17)-C(16)	115.79(17)
C(10)-C(11)	1.531(3)	C(12)-C(13)-C(14)	114.70(18)
C(10)-C(9)	1.533(3)	C(15)-C(14)-C(13)	114.43(18)
C(12)-C(11)	1.521(3)	C(11)-C(10)-C(9)	112.8(2)
		C(11)-C(12)-C(13)	113.76(18)
		C(12)-C(11)-C(10)	113.70(19)
		C(8)-C(9)-C(10)	114.80(18)

Tabelle 17: Anisotropische Abweichungsparameter (A^2 x 10^4). Der Exponent des anisotropischen Abweichungsfaktors hat die Form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + ... + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
I(1)	219(1)	247(1)	283(1)	-108(1)	19(1)	-95(1)
N(1)	212(7)	236(7)	249(7)	-85(6)	11(6)	-62(6)
C(4)	172(8)	177(7)	249(8)	-53(6)	-3(6)	-51(6)
C(5)	187(8)	234(8)	276(8)	-89(6)	0(6)	-88(7)
C(3)	262(9)	214(8)	303(9)	-71(7)	-12(7)	-104(7)
C(16)	264(9)	270(9)	320(10)	-74(7)	-53(8)	-68(8)
C(1)	182(8)	336(10)	309(9)	-85(8)	38(7)	-90(8)

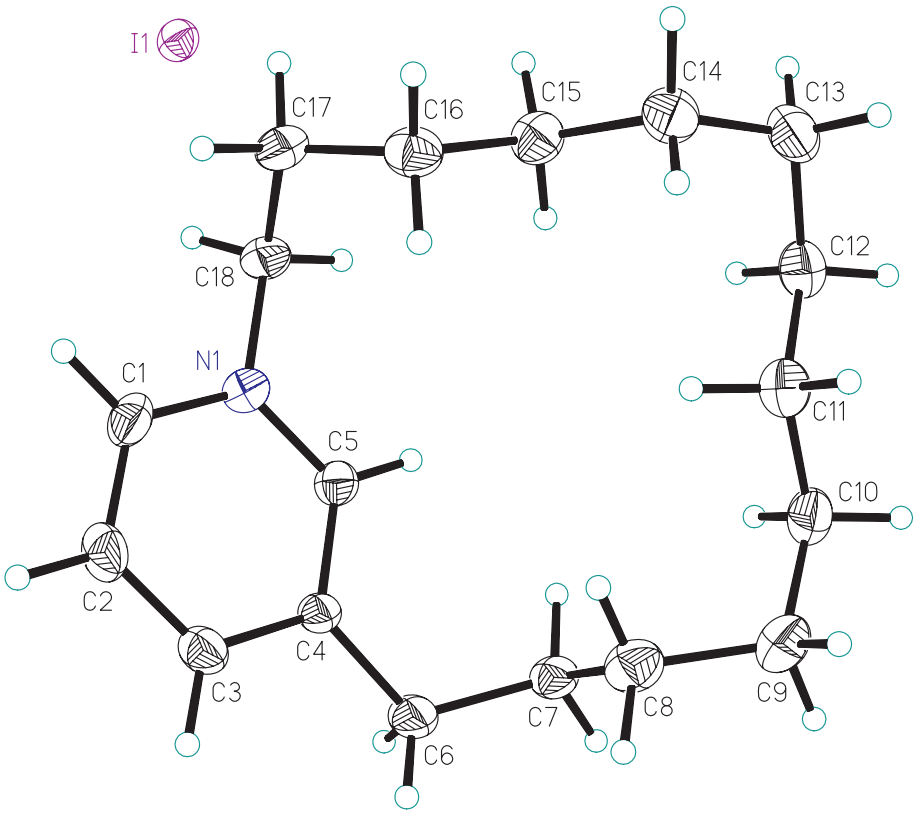
	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(7)	182(8)	229(8)	354(10)	-98(7)	-2(7)	-58(7)
C(18)	263(9)	231(8)	289(9)	-119(7)	31(7)	59(7)
C(6)	188(9)	208(9)	489(12)	-62(8)	9(8)	-46(7)
C(15)	266(10)	322(10)	295(9)	-94(8)	-3(8)	-100(8)
C(2)	254(9)	317(10)	361(10)	-76(8)	-11(8)	-174(8)
C(8)	327(11)	335(10)	354(10)	-171(8)	29(8)	-107(9)
C(17)	205(9)	261(9)	377(10)	-92(8)	10(8)	-33(7)
C(13)	402(12)	305(10)	343(11)	-29(8)	24(9)	-166(9)
C(14)	317(11)	331(10)	290(10)	-43(8)	-19(8)	-93(9)
C(10)	277(10)	367(11)	355(11)	-73(8)	80(8)	-140(9)
C(12)	332(11)	344(10)	299(9)	-91(8)	42(8)	-179(9)
C(11)	325(11)	352(10)	285(9)	-89(8)	21(8)	-153(9)
C(9)	388(12)	404(12)	362(11)	-158(9)	133(9)	-112(10)

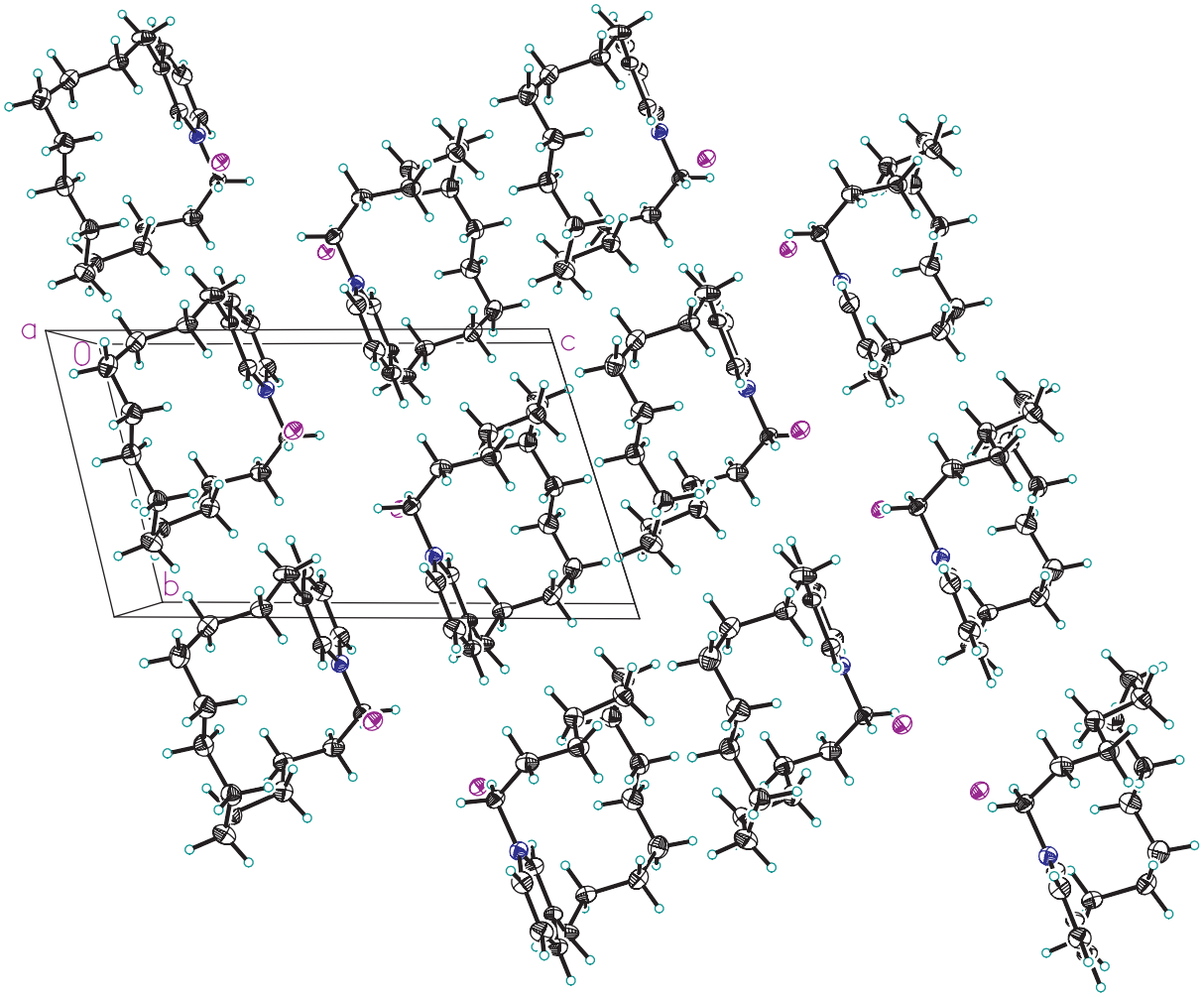
Tabelle 18: Wasserstoffkoordinaten ($x10^4$) und isotropische Abweichungsparameter ($A^2 \times 10^3$)

	x	y	z	$U_{(eq)}$
H(5A)	3589	8166	6492	27
H(3A)	4275	12501	6514	31
H(16A)	8074	3686	8562	35
H(16B)	6605	5560	8254	35
H(1A)	8180	8380	6126	34
H(7A)	1116	9205	6958	31
H(7B)	-412	10900	7045	31
H(18A)	7194	6336	5507	31
H(18B)	5679	5908	6127	31
H(6A)	1248	11946	5903	38
H(6B)	1598	12303	6915	38
H(15A)	6303	2675	7802	35
H(15B)	4814	4500	7716	35
H(2A)	7139	11197	6258	35
H(8A)	982	10655	8577	39
H(8B)	2331	8836	8509	39
H(17A)	8779	5357	7077	36
H(17B)	8411	3846	6824	36
H(13A)	4049	1487	8981	43
H(13B)	3668	1941	10028	43
H(14A)	5224	3788	9562	40
H(14B)	6378	1865	9553	40
H(10A)	-691	6601	9026	41
H(10B)	74	7255	7960	41
H(12A)	2242	4185	8068	37
H(12B)	1240	3561	9033	37
H(11A)	2817	6031	8789	38
H(11B)	2024	5300	9828	38
H(9A)	-1193	9512	8752	47
H(9B)	201	8444	9658	47

Tabelle 19: Torsionswinkel

Bindungen	Winkel [°]	Bindungen	Winkel [°]
C(1)-N(1)-C(5)-C(4)	0.1(3)	C(17)-C(16)-C(15)-C(14)	169.29(17)
C(18)-N(1)-C(5)-C(4)	-176.85(17)	N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	0.1(3)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-0.3(3)	C(4)-C(3)-C(2)-C(1)	-0.2(3)
C(6)-C(4)-C(5)-N(1)	174.76(18)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	172.36(17)
C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	0.3(3)	N(1)-C(18)-C(17)-C(16)	67.5(2)
C(6)-C(4)-C(3)-C(2)	-174.83(19)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	63.7(2)
C(5)-N(1)-C(1)-C(2)	0.0(3)	C(16)-C(15)-C(14)-C(13)	166.70(18)
C(18)-N(1)-C(1)-C(2)	176.97(18)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-59.7(3)
C(1)-N(1)-C(18)-C(17)	67.4(2)	C(14)-C(13)-C(12)-C(11)	-46.8(3)
C(5)-N(1)-C(18)-C(17)	-115.53(19)	C(13)-C(12)-C(11)-C(10)	-173.26(18)
C(5)-C(4)-C(6)-C(7)	36.0(3)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-176.50(18)
C(3)-C(4)-C(6)-C(7)	-149.06(19)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	63.3(3)
C(8)-C(7)-C(6)-C(4)	72.7(2)	C(11)-C(10)-C(9)-C(8	66.7(3)




a
0
b
c

5.3.3 Kristallstruktur von Cyclostellettamin M (**89**, 9/9)

$C_{28}H_{44}N_2 \times 2\ CF_3SO_3$

Die Kristallisation erfolgte aus CH_2Cl_2/MeOH 19:1. Es wurde ein farbloses Kristallplättchen mit den Abmessungen 0.06 x 0.3 x 0.4 mm bei -99 °C vermessen. Die Struktur wurde mit direkten Methoden mit dem Programm SHELXS ermittelt. Verfeinerung der F^2-Werte erfolgte mit SHELXL-97.

Kristallsystem:	Triklin	
Raumgruppe:	P-1	
Elementarzelle:	a = 7.966(2) Å	α = 79.68(2)°
	b = 8.9141(18) Å	β = 73.119(18)°
	c = 13.166(3) Å	γ = 69.537(19)°
Volumen:	835.0(4) $Å^3$	
Berechnete Dichte:	1.406 Mg/m^3	
Gemessene Reflexe:	11304	
Finale R-Indizes:	R_1 = 0.0495	wR_2 = 0.0896

Diskussion der Struktur

Das Molekül ist zentrosymmetrisch mit einem kristallographischen Inversionszentrum in seiner Mitte. Der Pyridinring ist planar, die mittlere Abweichung von der Ebene beträgt 0.004 Å. Die Summe der drei Valenzwinkel des Stickstoffs beträgt 359.9°, was eine trigonal planare Anordnung der Substituenten am Stickstoff anzeigt.

Die Pyridinringe sind mit zwei symmetriekorrelierten Nonangruppen verbunden. Der Torsionswinkel von C14-C15-C9'-C8' weicht mit -80.8(2)° deutlich von dem für eine gestaffellte Konformation erwartetem Wert ab.

Die Triflatgruppe zeigt beträchtliche thermische Schwingungsbewegungen. Die Wurzel der mittleren quadratischen Amplituden der Rotationsbewegung der Gruppe beträgt 8°, 6° und 4°. In der Kristallpackung existieren acht intermolekulare C-H O Kontakte mit O-H Abständen von 2.35 Å und 2.65 Å und C-H-O Winkeln zwischen 140° and 175°. Die F-Atome tragen nicht signifikant zur Kristallpackung bei

Tabelle 20: Atomkoordinaten ($x10^5$) und entsprechende isotropische Abweichungsparameter ($A^2 \times 10^4$). U_{eq} ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} tensors .

	x	y	z	U_{eq}
S(1)	44109(6)	15352(6)	19671(4)	267(1)
N	-16328(19)	44764(17)	17628(12)	215(3)
F(1)	49873(19)	-11347(15)	32249(12)	543(4)
O(1)	63497(18)	10124(18)	14510(12)	406(4)
C(6)	- 2190(20)	50950(20)	14913(14)	211(4)
C(4)	-20030(30)	74190(20)	6399(15)	260(4)
C(1)	42920(30)	4460(30)	32821(18)	368(5)
C(10)	12410(20)	72380(20)	6755(14)	244(4)
C(8)	-23220(30)	31590(20)	36034(15)	276(4)
C(12)	1930(30)	84550(20)	24756(15)	254(4)
C(5)	-3580(20)	65790(20)	9294(14)	209(4)
F(2)	52460(20)	8375(19)	38135(11)	674(5)
O(2)	32560(20)	10182(19)	15396(13)	448(4)
F(3)	25540(20)	7510(20)	38568(12)	676(5)
O(3)	36900(20)	31972(17)	21963(13)	424(4)
C(15)	23300(30)	57330(20)	47401(15)	311(5)
C(2)	-32470(20)	52940(20)	14887(15)	258(4)
C(7)	-14330(30)	29140(20)	24270(15)	251(4)
C(11)	7910(30)	87200(20)	12656(14)	250(4)
C(13)	16250(30)	71930(20)	29911(14)	250(4)
C(14)	10280(30)	71070(20)	42045(15)	265(4)
C(3)	-34410(30)	67640(20)	9140(16)	288(4)
C(9)	-17550(30)	43380(20)	40409(15)	304(5)

Tabelle 21: Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°]

Bindung	Länge [Å]	Bindung	Winkel [°]
S(1)-O(1)	1.4369(14)	O(1)-S(1)-O(2)	115.54(10)
S(1)-O(2)	1.4372(15)	O(1)-S(1)-O(3)	114.07(9)
S(1)-O(3)	1.4424(15)	O(2)-S(1)-O(3)	114.80(10)
S(1)-C(1)	1.821(2)	O(1)-S(1)-C(1)	103.49(10)
N-C(6)	1.353(2)	O(2)-S(1)-C(1)	103.35(10)
N-C(2)	1.354(2)	O(3)-S(1)-C(1)	103.33(10)
N-C(7)	1.490(2)	C(6)-N-C(2)	121.05(16)
F(1)-C(1)	1.329(3)	C(6)-N-C(7)	118.90(15)
C(6)-C(5)	1.380(2)	C(2)-N-C(7)	119.96(15)
C(4)-C(5)	1.388(3)	N-C(6)-C(5)	121.67(16)
C(4)-C(3)	1.391(3)	C(5)-C(4)-C(3)	120.26(17)
C(1)-F(3)	1.328(2)	F(3)-C(1)-F(1)	106.94(17)
C(1)-F(2)	1.331(2)	F(3)-C(1)-F(2)	108.39(19)
C(10)-C(5)	1.511(2)	F(1)-C(1)-F(2)	106.94(18)
C(10)-C(11)	1.534(3)	F(3)-C(1)-S(1)	111.20(16)
C(8)-C(7)	1.525(3)	F(1)-C(1)-S(1)	111.85(16)
C(8)-C(9)	1.530(3)	F(2)-C(1)-S(1)	111.30(15)
C(12)-C(13)	1.519(3)	C(5)-C(10)-C(11)	112.81(15)
C(12)-C(11)	1.524(3)	C(7)-C(8)-C(9)	114.69(15)
C(15)-C(14)	1.516(3)	C(13)-C(12)-C(11)	115.06(15)

Bindung	Länge [Å]	Bindung	Winkel [°]
C(15)-C(9)#1	1.532(3)	C(6)-C(5)-C(4)	117.57(16)
C(2)-C(3)	1.373(3)	C(6)-C(5)-C(10)	119.57(16)
C(13)-C(14)	1.525(3)	C(4)-C(5)-C(10)	122.85(16)
C(9)-C(15)#1	1.532(3)	C(14)-C(15)-C(9)#1	113.79(16)
		N-C(2)-C(3)	119.45(17)
		N-C(7)-C(8)	111.54(15)
		C(12)-C(11)-C(10)	114.71(15)
		C(12)-C(13)-C(14)	112.57(15)
		C(15)-C(14)-C(13)	113.64(16)
		C(2)-C(3)-C(4)	119.98(17)
		C(8)-C(9)-C(15)#1	112.63(16)

Symmetrietransformationen zur Generierung äquivalenter Atome: #1 -x,-y+1,-z+1

Tabelle 22: Anisotropische Abweichungsparameter (A^2 x 10^4). Der Exponent des anisotropischen Abweichungsfaktors hat die Form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + ... + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S(1)	232(2)	264(3)	327(3)	-21(2)	-84(2)	-94(2)
N	232(8)	221(8)	208(8)	-24(6)	-52(6)	-88(6)
F(1)	643(9)	341(8)	670(10)	135(7)	-248(8)	-205(7)
O(1)	260(7)	419(9)	477(10)	-63(7)	25(7)	-115(7)
C(6)	206(9)	231(9)	209(9)	-45(7)	-61(7)	-65(7)
C(4)	324(10)	214(10)	240(10)	19(8)	-98(8)	-77(8)
C(1)	383(12)	396(13)	382(13)	-20(10)	-94(10)	-198(10)
C(10)	276(10)	262(10)	209(9)	-1(8)	-53(8)	-120(8)
C(8)	319(10)	269(11)	264(10)	22(8)	-85(8)	-135(8)
C(12)	290(10)	223(10)	255(10)	-50(8)	-77(8)	-66(8)
C(5)	249(9)	218(9)	174(9)	-42(7)	-35(7)	-92(7)
F(2)	1051(12)	806(11)	498(9)	118(8)	-432(9)	-586(10)
O(2)	478(9)	554(10)	472(10)	-12(8)	-230(8)	-280(8)
F(3)	553(9)	815(11)	512(9)	-40(8)	174(7)	-294(8)
O(3)	401(8)	250(8)	605(11)	-46(7)	-154(8)	-56(7)
C(15)	391(11)	283(11)	270(11)	-13(8)	-109(9)	-103(9)
C(2)	220(9)	307(11)	273(10)	-35(8)	-72(8)	-102(8)
C(7)	296(10)	198(9)	285(10)	4(8)	-93(8)	-104(8)
C(11)	306(10)	212(10)	256(10)	5(8)	-91(8)	-104(8)
C(13)	276(9)	241(10)	244(10)	-42(8)	-72(8)	-80(8)
C(14)	292(10)	279(10)	235(10)	-29(8)	-70(8)	-97(8)
C(3)	245(10)	298(11)	325(11)	-13(8)	-130(8)	-49(8)
C(9)	424(12)	275(11)	244(10)	12(8)	-105(9)	-148(9)

Tabelle 23: Wasserstoffkoordinaten (x 10^4) und isotropische Abweichungsparameter (A^2 x 10^3)

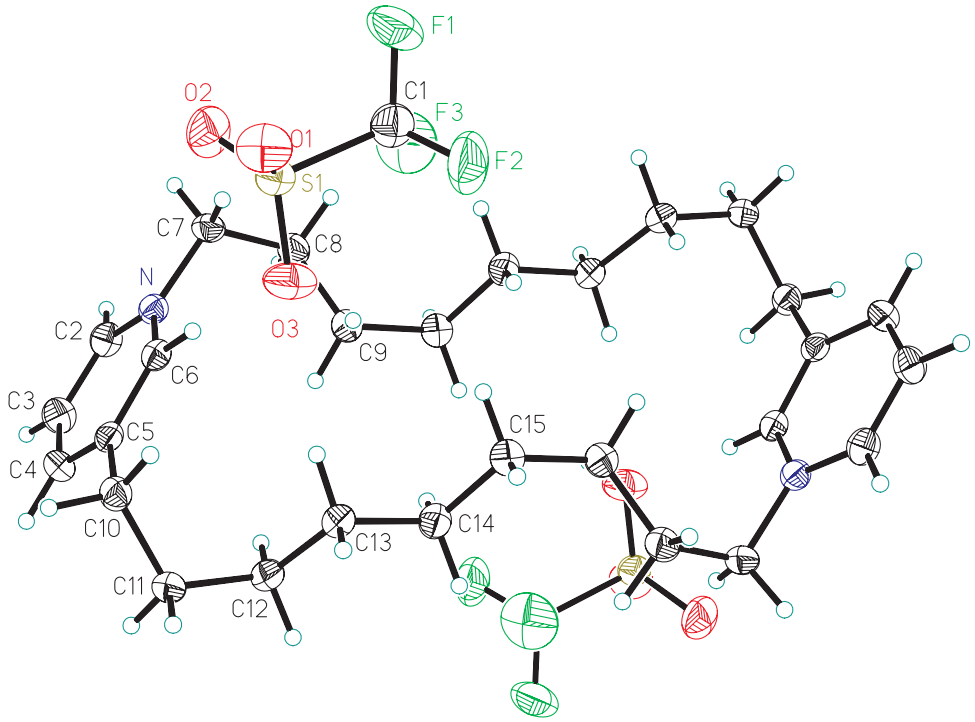
	x	y	z	$U_{(eq)}$
H(6A)	898	4492	1692	25
H(4A)	-2148	8444	253	31
H(10A)	1587	7527	-101	29

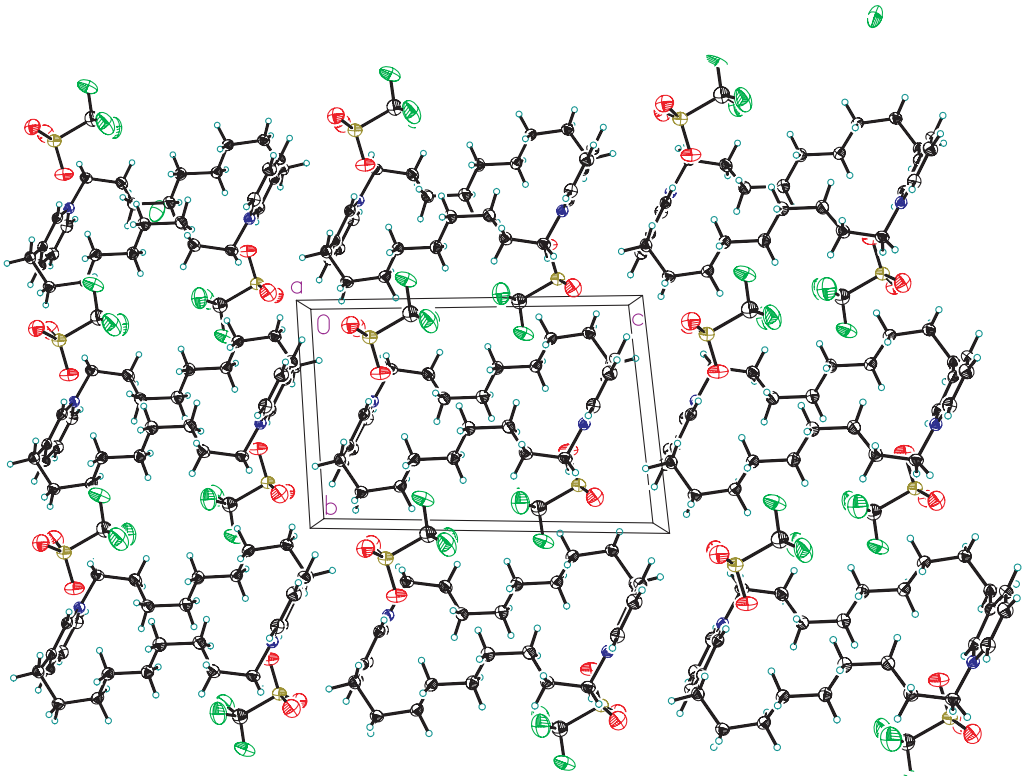
	x	y	z	$U_{(eq)}$
H(10B)	2320	6389	870	29
H(8A)	-1997	2105	4022	33
H(8B)	-3683	3551	3712	33
H(12A)	-129	9489	2778	30
H(12B)	-941	8138	2669	30
H(15A)	3584	5840	4490	37
H(15B)	2395	4707	4517	37
H(2A)	-4236	4854	1693	31
H(7A)	-104	2297	2334	30
H(7B)	-2020	2278	2183	30
H(11A)	1897	9077	1073	30
H(11B)	-208	9599	1015	30
H(13A)	2804	7443	2746	30
H(13B)	1848	6130	2757	30
H(14A)	944	8132	4438	32
H(14B)	-221	6989	4443	32
H(3A)	-4558	7334	704	35
H(9A)	-2329	5443	3747	36
H(9B)	-396	4092	3798	36

Tabelle 24: Torsionswinkel [°]

Bindungen	Winkel [°]	Bindungen	Winkel [°]
C(2)-N-C(6)-C(5)	0.2(3)	C(11)-C(10)-C(5)-C(6)	-112.61(18)
C(7)-N-C(6)-C(5)	-176.26(16)	C(11)-C(10)-C(5)-C(4)	66.1(2)
O(1)-S(1)-C(1)-F(3)	-177.51(15)	C(6)-N-C(2)-C(3)	0.9(3)
O(2)-S(1)-C(1)-F(3)	-56.67(18)	C(7)-N-C(2)-C(3)	177.31(17)
O(3)-S(1)-C(1)-F(3)	63.28(17)	C(6)-N-C(7)-C(8)	96.72(18)
O(1)-S(1)-C(1)-F(1)	-58.02(16)	C(2)-N-C(7)-C(8)	-79.8(2)
O(2)-S(1)-C(1)-F(1)	62.82(16)	C(9)-C(8)-C(7)-N	-50.0(2)
O(3)-S(1)-C(1)-F(1)	-177.23(14)	C(13)-C(12)-C(11)-C(10)	61.3(2)
O(1)-S(1)-C(1)-F(2)	61.53(18)	C(5)-C(10)-C(11)-C(12)	57.5(2)
O(2)-S(1)-C(1)-F(2)	-177.63(16)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	174.00(16)
O(3)-S(1)-C(1)-F(2)	-57.67(18)	C(9)#1-C(15)-C(14)-C(13)	178.89(16)
N-C(6)-C(5)-C(4)	-0.6(3)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	173.44(16)
N-C(6)-C(5)-C(10)	178.12(15)	N-C(2)-C(3)-C(4)	-1.5(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.0(3)	C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	-1.1(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	178.73(17)	C(7)-C(8)-C(9)-C(15)#1	-167.33(16)

Symmetrietransformationen zur Generierung äquivalenter Atome: #1 -x,-y+1,-z+1


F1
C1
O2
F3
O1
F2
S1
C7
C8
N
O3
C2
C9
C6
C3
C5
C15
C4
C10
C14
C13
C11
C12


a
O
c
b

5.3.4 Kristallstruktur von Cyclostellettamin Q (**61**, 10/11)

$C_{31}H_{50}N_2 \times 2\ I$

Die Kristallisation erfolgte aus H_2O. Es wurde ein farbloser Kristall mit den Abmessungen 0.22 x 0.34 x 0.40 mm bei -112 °C vermessen. Die Struktur wurde mit direkten Methoden mit dem Programm SHELXS ermittelt. Verfeinerung der F^2-Werte erfolgte mit SHELXL-97.

Kristallsystem:	Triklin	
Raumgruppe:	P-1	
Elementarzelle:	a = 8.4098(14) Å	α = 90.96(2)°
	b = 8.690(2) Å	β = 106.15(2)°
	c = 12.121(3) Å	γ = 109.731(18) °
Volumen:	794.9(3) $Å^3$	
Berechnete Dichte:	1.472 Mg/m^3	
Gemessene Reflexe:	11647	
Finale R-Indizes:	R_1 = 0.0461	wR_2 = 0.0918

Diskussion der Struktur

Das Molekül ist zentrosymmetrisch mit einem kristallographischen Inversionszentrum in seiner Mitte. Der Pyridinring ist planar, die mittlere Abweichung von der Ebene beträgt 0.005 Å. Die Summe der drei Valenzwinkel des Stickstoffs beträgt ca. 360.0°, was eine trigonal planare Anordnung der Substituenten am Stickstoff anzeigt.

Die Pyridinringe sind mit einer C_{10}- und einer C_{11}-Alkylkette verbunden. Die Kristallstruktur zeigt eine Superposition beider Ketten, weshalb die Bindungsabstände in der Kette nicht sehr genau sind.

In der Kristallpackung existieren vier intermolekulare C-H I Kontakte mit H-I Abständen zwischen 2.92 und 3.20 Å.

Tabelle 25: Atomkoordinaten (x10^5) und entsprechende isotropische Abweichungsparameter (A^2 x 10^4). U_{eq} ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors.

	x	y	z	$U_{(eq)}$
I(1)	22574(4)	34957(4)	9655(3)	474(2)
N(1)	56020(50)	9600(50)	-13560(30)	385(9)
C(1)	49490(60)	-7080(50)	-14610(40)	340(10)

	x	y	z	$U_{(eq)}$
C(5)	45170(60)	18370(60)	-13870(40)	454(12)
C(4)	27610(60)	10170(60)	-15320(40)	430(11)
C(2)	31830(60)	-15570(50)	-16220(40)	391(11)
C(3)	20890(60)	-6500(60)	-16600(40)	430(12)
C(6)	75230(60)	18180(60)	-12180(50)	500(13)
C(8)	73630(80)	3870(90)	-31710(50)	780(20)
C(7)	78370(70)	20420(80)	-23960(70)	790(20)
C(9)	79060(90)	5030(120)	-42270(70)	1050(30)
C(11)	80070(100)	-23860(100)	-45170(70)	890(20)
C(10)	72750(100)	-11990(150)	-49500(70)	1440(50)
C(14)	71060(70)	-62350(60)	-66130(50)	560(14)
C(12)	71470(130)	-34220(120)	-56760(80)	420(20)
C(16)	74000(130)	-66480(120)	-85040(110)	440(20)
C(15)	81730(140)	-57000(150)	-72870(100)	530(30)
C(13)	76110(140)	-49540(130)	-54350(100)	510(30)
C(14A)	71060(70)	-62350(60)	-66130(50)	560(14)
C(12')	73290(150)	-43120(150)	-51710(100)	560(30)
C(13')	78380(130)	-44400(130)	-62650(90)	490(20)
C(15')	75670(140)	-65710(130)	-78860(120)	450(30)

Tabelle 26: Bindungslängen und Bindungswinkel

Bindung	Länge [Å]	Bindungen	Winkel [°]
N(1)-C(1)	1.355(5)	C(1)-N(1)-C(5)	120.5(4)
N(1)-C(5)	1.366(5)	C(1)-N(1)-C(6)	118.8(4)
N(1)-C(6)	1.492(6)	C(5)-N(1)-C(6)	120.7(4)
C(1)-C(2)	1.372(6)	N(1)-C(1)-C(2)	121.1(4)
C(5)-C(4)	1.364(6)	C(4)-C(5)-N(1)	119.4(4)
C(4)-C(3)	1.354(6)	C(3)-C(4)-C(5)	120.5(4)
C(2)-C(3)	1.392(6)	C(1)-C(2)-C(3)	117.8(4)
C(2)-C(16)#1	1.493(11)	C(1)-C(2)-C(16)#1	118.6(5)
C(2)-C(15')#1	1.570(12)	C(3)-C(2)-C(16)#1	122.3(5)
C(6)-C(7)	1.526(8)	C(1)-C(2)-C(15')#1	117.3(5)
C(8)-C(9)	1.469(9)	C(3)-C(2)-C(15')#1	122.2(5)
C(8)-C(7)	1.571(10)	C(4)-C(3)-C(2)	120.7(4)
C(9)-C(10)	1.551(13)	N(1)-C(6)-C(7)	110.8(4)
C(11)-C(10)	1.409(13)	C(9)-C(8)-C(7)	117.3(6)
C(11)-C(12)	1.504(12)	C(6)-C(7)-C(8)	114.4(5)
C(11)-C(12')	1.677(14)	C(8)-C(9)-C(10)	112.4(7)
C(14)-C(15)	1.351(12)	C(10)-C(11)-C(12)	90.3(8)
C(14)-C(13)	1.658(13)	C(10)-C(11)-C(12')	124.2(8)
C(12)-C(13)	1.520(14)	C(11)-C(10)-C(9)	119.8(7)
C(16)-C(2)#1	1.493(11)	C(15)-C(14)-C(13)	114.5(8)
C(16)-C(15)	1.530(15)	C(11)-C(12)-C(13)	102.2(8)
C(12')-C(13')	1.515(15)	C(2)#1-C(16)-C(15)	107.6(9)
C(15')-C(2)#1	1.570(12)	C(14)-C(15)-C(16)	113.1(10)
		C(12)-C(13)-C(14)	113.8(8)

Bindung	Länge [Å]	Bindungen	Winkel [°]
		C(13')-C(12')-C(11)	114.6(9)

Symmetrietransformationen zur Generierung äquivalenter Atome: #1 -x+1,-y-1,-z-1

Tabelle 27: Anisotropische Abweichungsparameter (A^2 x 10^4). Der Exponent des anisotropischen Abweichungsfaktors hat die Form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + ... + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
I(1)	418(2)	371(2)	681(3)	106(2)	188(2)	180(2)
N(1)	370(20)	360(20)	390(20)	10(17)	67(17)	138(18)
C(1)	380(20)	320(30)	340(30)	32(19)	110(20)	150(20)
C(5)	430(30)	350(30)	540(30)	10(20)	40(20)	170(20)
C(4)	450(30)	450(30)	440(30)	40(20)	90(20)	250(20)
C(2)	390(30)	310(30)	520(30)	80(20)	190(20)	120(20)
C(3)	340(20)	590(30)	400(30)	70(20)	150(20)	170(20)
C(6)	320(30)	360(30)	730(40)	-10(20)	70(20)	90(20)
C(8)	580(40)	950(50)	600(40)	180(40)	170(30)	10(40)
C(7)	400(30)	760(50)	1230(60)	350(40)	390(40)	110(30)
C(9)	560(40)	1570(80)	1110(60)	690(60)	390(40)	340(50)
C(11)	760(50)	1010(60)	750(50)	-240(40)	220(40)	140(40)
C(10)	490(50)	2410(140)	790(60)	-330(80)	230(40)	-270(70)
C(14)	560(30)	360(30)	570(30)	70(20)	-10(30)	60(30)
C(14A)	560(30)	360(30)	570(30)	70(20)	-10(30)	60(30)

Tabelle 28: Wasserstoffkoordinaten (x 10^4) und isotropische Abweichungsparameter (A^2 x 10^3)

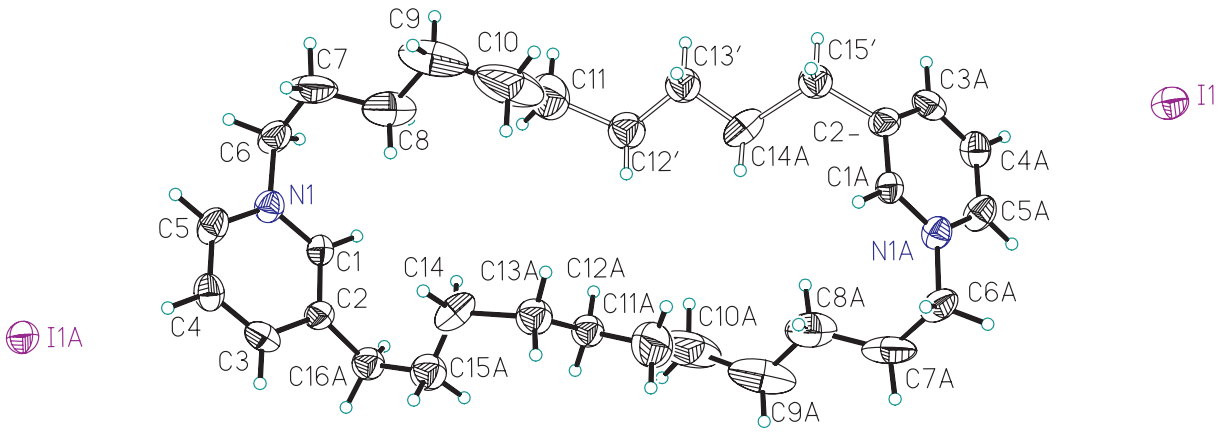
	x	y	z	$U_{(eq)}$
H(1A)	5726	-1298	-1424	41
H(5A)	4981	3006	-1308	54
H(4A)	2003	1621	-1543	52
H(3A)	859	-1206	-1778	52
H(6A)	8206	1167	-794	60
H(6B)	7947	2909	-758	60
H(8A)	7905	-320	-2689	94
H(8B)	6062	-185	-3398	94
H(7A)	9100	2710	-2273	95
H(7B)	7121	2668	-2819	95
H(9A)	9214	998	-4012	126
H(9B)	7413	1241	-4708	126
H(10A)	5977	-1701	-5102	173
H(10B)	7484	-997	-5708	173
H(14A)	7160	-7306	-6376	67
H(14B)	5871	-6426	-7080	67
H(12A)	7645	-2862	-6274	51
H(12B)	5849	-3691	-5928	51
H(16A)	6381	-6364	-8954	53
H(16B)	8308	-6361	-8915	53
H(15A)	9330	-5809	-6910	63
H(15B)	8386	-4517	-7349	63
H(13A)	6976	-5547	-4904	62
H(13B)	8897	-4613	-5035	62

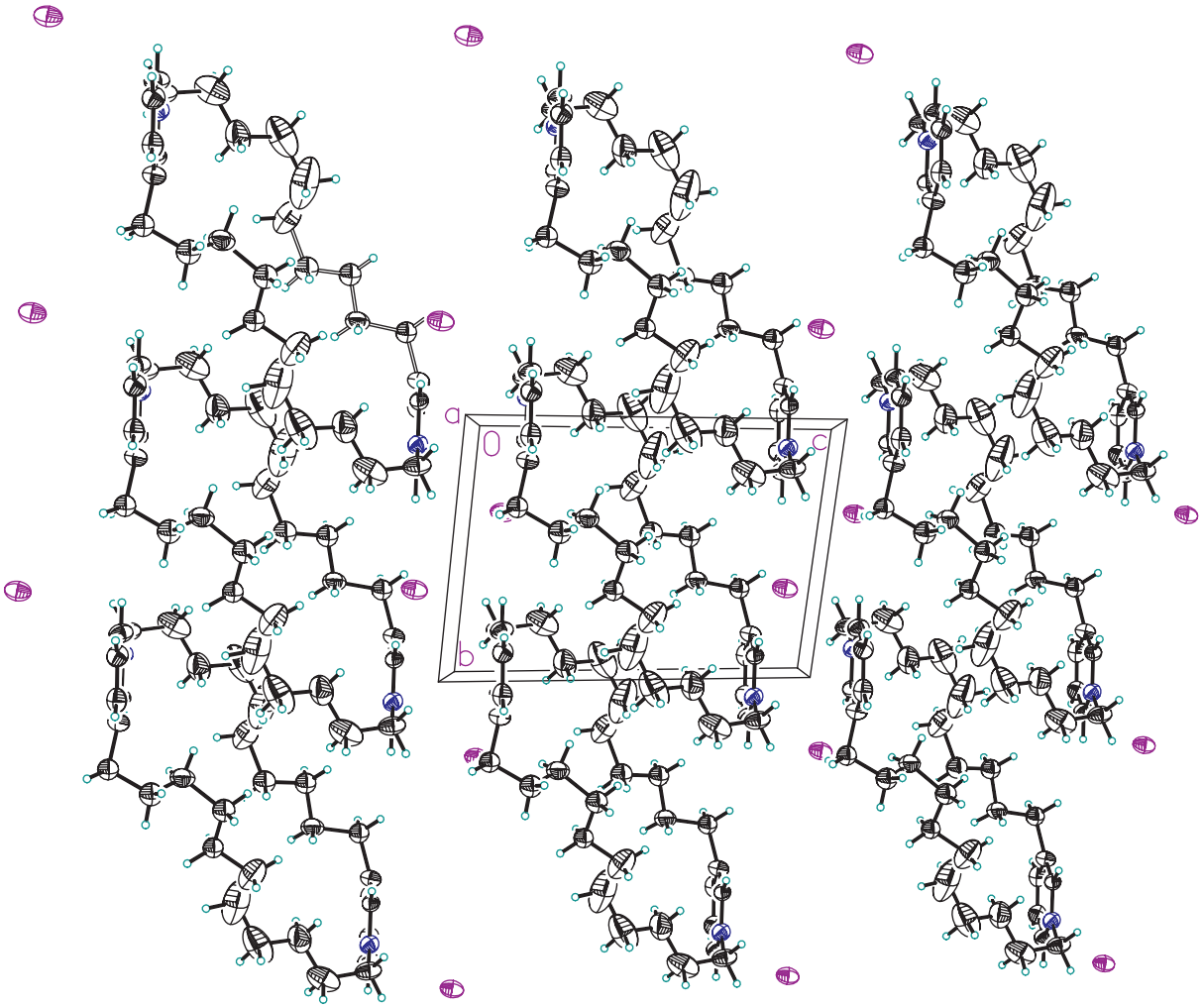
	x	y	z	$U_{(eq)}$
H(14C)	5811	-6666	-6740	67
H(14D)	7661	-6799	-6003	67
H(12D)	6023	-4801	-5364	67
H(12C)	7834	-4974	-4618	67
H(13C)	7292	-3856	-6864	59
H(13D)	9139	-3994	-6107	59
H(15E)	7049	-5955	-8474	54
H(15F)	8866	-6136	-7741	54

Tabelle 29: Torsionswinkel

Bindungen	Winkel [°]	Bindungen	Winkel [°]
C(5)-N(1)-C(1)-C(2)	1.2(6)	C(5)-N(1)-C(6)-C(7)	-90.4(5)
C(6)-N(1)-C(1)-C(2)	-178.2(4)	N(1)-C(6)-C(7)-C(8)	-64.0(6)
C(1)-N(1)-C(5)-C(4)	-0.4(7)	C(9)-C(8)-C(7)-C(6)	-170.0(5)
C(6)-N(1)-C(5)-C(4)	179.0(4)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-176.9(7)
N(1)-C(5)-C(4)-C(3)	-0.9(7)	C(12)-C(11)-C(10)-C(9)	-169.1(7)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.7(6)	C(12')-C(11)-C(10)-C(9)	175.3(7)
N(1)-C(1)-C(2)-C(16)#1	-167.9(6)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-68.1(9)
N(1)-C(1)-C(2)-C(15')#1	161.4(6)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-175.4(8)
C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	1.4(7)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-164.4(8)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.6(7)	C(2)#1-C(16)-C(15)-C(14)	-49.4(10)
C(16)#1-C(2)-C(3)-C(4)	166.1(7)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-170.9(7)
C(15')#1-C(2)-C(3)-C(4)	-161.8(7)	C(15)-C(14)-C(13)-C(12)	72.5(10)
C(1)-N(1)-C(6)-C(7)	89.0(5)	C(10)-C(11)-C(12')-C(13')	71.8(12)

Symmetrietransformationen zur Generierung äquivalenter Atome:: #1 -x+1,-y-1,-z-1




a
0
c
b

5.3.5 Kristallstruktur von Cyclostellettamin A (**41**, 12/12) als Iodid

$C_{34}H_{56}N_2I_2$

Die Kristallisation erfolgte aus H_2O. Es wurde ein farbloser Kristall mit den Abmessungen 0.04 x 0.18 x 0.20 mm bei -112 °C vermessen. Die Struktur wurde mit direkten Methoden mit dem Programm SHELXS ermittelt. Verfeinerung der F^2-Werte erfolgte mit SHELXL-97.

Kristallsystem:	Triklin	
Raumgruppe:	P-1	
Elementarzelle:	a = 7.5630(9) Å	α = 105.894(3)°
	b = 9.1567(12) Å	β = 90.421(3)°
	c = 13.6301(17) Å	γ = 107.807(4) °
Volumen:	860.05(19) $Å^3$	
Berechnete Dichte:	1.442 Mg/m^3	
Gemessene Reflexe:	2412	
Finale R-Indizes:	R_1 = 0.0600	wR_2 = 0.1261

Diskussion der Struktur

Das Molekül ist zentrosymmetrisch mit einem kristallographischen Inversionszentrum in der Mitte. Der Pyridinring ist planar. Die mittlere Abweichung aus der Ebene beträgt 0.005 Å. Die Summe der drei Valenzwinkel um den Stickstoff beträgt 359.9 °, was eine trigonal planare Anordnung der Substituenten anzeigt.

Die Pyridinringe sind über zwei symmetriekorrelierte Dodecyl-Gruppen verbunden.

Die C6-C7 und C7-C8 Bindungen haben eine gauche Konformation. Die anderen C-C-Bindungen nehmen trans-Konformationen ein.

Die Kristallpackung zeigt sechs intermolekulare C-H...I Kontakte mit H...I Abständen zwischen 2.95 und 3.20 Å und eine schwache C-H...π (Pyridin) Wechselwirkung.

Tabelle 30: Atomkoordinaten (x10^5) und entsprechende isotropische Abweichungsparameter (A^2 x 10^4). U_{eq} ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors.

	x	y	z	$U_{(eq)}$
I(1)	55283(9)	15900(7)	-13939(5)	388(3)
N(1)	5360(130)	9050(80)	15650(50)	300(20)
C(15)	81500(130)	52500(90)	24090(60)	320(30)

	x	y	z	$U_{(eq)}$
C(16)	62450(130)	39400(90)	21820(60)	320(30)
C(3)	16970(160)	33230(100)	6810(70)	370(30)
C(7)	-6560(130)	3370(90)	31660(60)	290(20)
C(2)	29850(140)	30560(90)	12570(60)	240(30)
C(1)	23620(130)	18140(100)	16850(60)	290(20)
C(13)	113190(150)	64940(100)	34530(70)	370(30)
C(6)	-510(140)	-3390(90)	21240(60)	330(30)
C(8)	8610(160)	16880(100)	39120(70)	370(30)
C(9)	24240(150)	12190(90)	43030(60)	350(30)
C(11)	144610(160)	76980(90)	45560(70)	370(30)
C(12)	127820(140)	62200(90)	40620(70)	360(30)
C(17)	49760(130)	41420(100)	14150(70)	360(30)
C(14)	95050(130)	50630(90)	31220(60)	310(30)
C(4)	-2090(140)	23720(100)	5380(60)	330(30)
C(5)	-7430(150)	11620(100)	10070(60)	300(30)
C(10)	40010(150)	26800(90)	49570(70)	370(30)

Tabelle 31: Bindungslängen und Bindungswinkel

Bindung	Länge [Å]	Bindungen	Winkel [°]
N(1)-C(5)	1.340(12)	C(5)-N(1)-C(1)	121.3(8)
N(1)-C(1)	1.358(11)	C(5)-N(1)-C(6)	120.1(8)
N(1)-C(6)	1.498(10)	C(1)-N(1)-C(6)	118.5(9)
C(15)-C(14)	1.486(13)	C(14)-C(15)-C(16)	114.8(7)
C(15)-C(16)	1.531(12)	C(17)-C(16)-C(15)	112.3(7)
C(16)-C(17)	1.500(13)	C(2)-C(3)-C(4)	121.4(9)
C(3)-C(2)	1.366(13)	C(8)-C(7)-C(6)	115.1(7)
C(3)-C(4)	1.417(13)	C(3)-C(2)-C(1)	117.4(8)
C(7)-C(8)	1.519(12)	C(3)-C(2)-C(17)	119.1(8)
C(7)-C(6)	1.521(10)	C(1)-C(2)-C(17)	123.6(10)
C(2)-C(1)	1.377(11)	N(1)-C(1)-C(2)	121.9(10)
C(2)-C(17)	1.505(13)	C(12)-C(13)-C(14)	114.2(7)
C(13)-C(12)	1.499(14)	N(1)-C(6)-C(7)	111.3(7)
C(13)-C(14)	1.539(12)	C(9)-C(8)-C(7)	115.7(8)
C(8)-C(9)	1.513(14)	C(8)-C(9)-C(10)	112.2(8)
C(9)-C(10)	1.537(12)	C(10)#1-C(11)-C(12)	113.4(8)
C(11)-C(10)#1	1.507(14)	C(13)-C(12)-C(11)	115.6(8)
C(11)-C(12)	1.528(12)	C(16)-C(17)-C(2)	116.1(7)
C(4)-C(5)	1.384(12)	C(15)-C(14)-C(13)	114.3(7)
C(10)-C(11)#1	1.507(14)	C(5)-C(4)-C(3)	118.2(10)
		N(1)-C(5)-C(4)	119.9(9)
		C(11)#1-C(10)-C(9)	115.4(8)

Symmetrieoperationen zur Generierung von äquivalenten Atomen: #1 -x+2,-y+1,-z+1

Tabelle 32: Anisotropische Abweichungsparameter (A^2 x 10^4). Der Exponent des anisotropischen Abweichungsfaktors hat die Form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + ... + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
I(1)	298(6)	427(3)	448(4)	136(2)	27(3)	120(3)
N(1)	230(70)	380(40)	270(40)	30(30)	-30(40)	130(40)
C(15)	310(80)	300(40)	270(40)	20(30)	0(50)	40(40)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(16)	250(70)	320(40)	330(50)	60(30)	0(50)	60(40)
C(3)	370(90)	390(50)	310(50)	80(40)	50(50)	100(50)
C(7)	170(70)	340(40)	300(40)	60(30)	-10(40)	50(40)
C(2)	180(80)	270(40)	240(40)	20(30)	-100(50)	70(40)
C(1)	220(70)	410(50)	250(40)	60(30)	-10(40)	140(40)
C(13)	390(80)	340(50)	360(50)	130(40)	30(50)	50(40)
C(6)	330(70)	370(40)	300(40)	110(30)	30(40)	110(40)
C(8)	450(90)	330(50)	310(50)	20(40)	-20(50)	140(50)
C(9)	380(90)	290(40)	280(40)	30(30)	-60(50)	40(40)
C(11)	380(90)	290(40)	380(50)	40(40)	-110(50)	60(40)
C(12)	390(80)	270(40)	340(50)	50(30)	0(50)	50(40)
C(17)	270(80)	350(40)	380(50)	100(40)	30(50)	20(40)
C(14)	290(80)	310(40)	350(50)	100(30)	-10(50)	110(40)
C(4)	280(70)	410(50)	300(40)	50(40)	-30(40)	160(40)
C(5)	170(80)	420(50)	250(40)	0(40)	-40(50)	80(40)
C(10)	390(90)	320(40)	350(50)	70(40)	-20(50)	50(40)

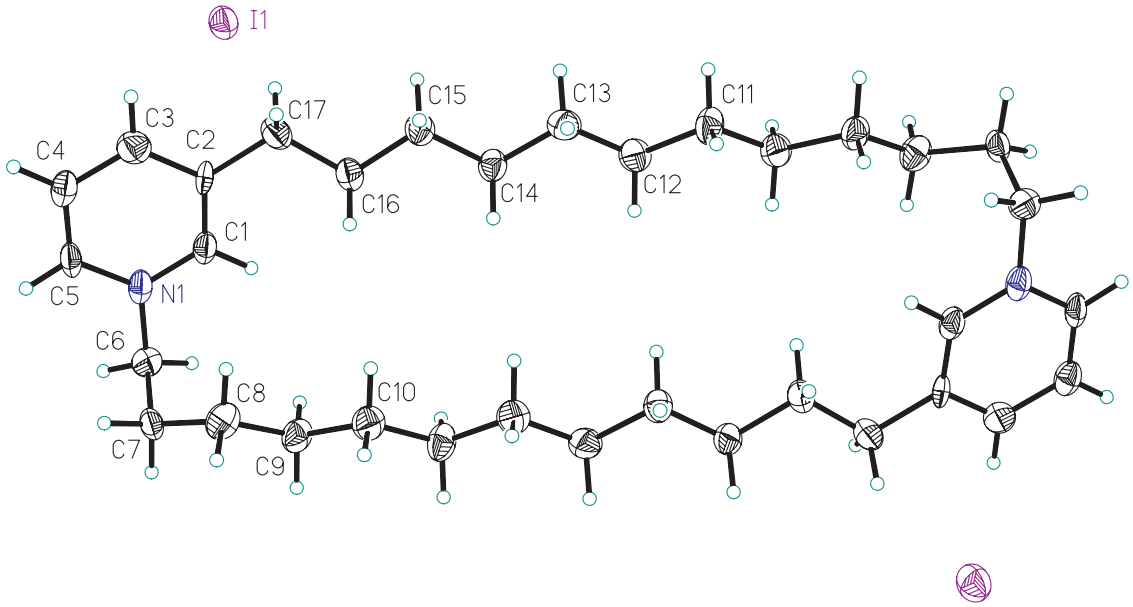
Tabelle 33: Wasserstoffkoordinaten (x 10^4) und isotropische Abweichungsparameter (A^2 x 10^3)

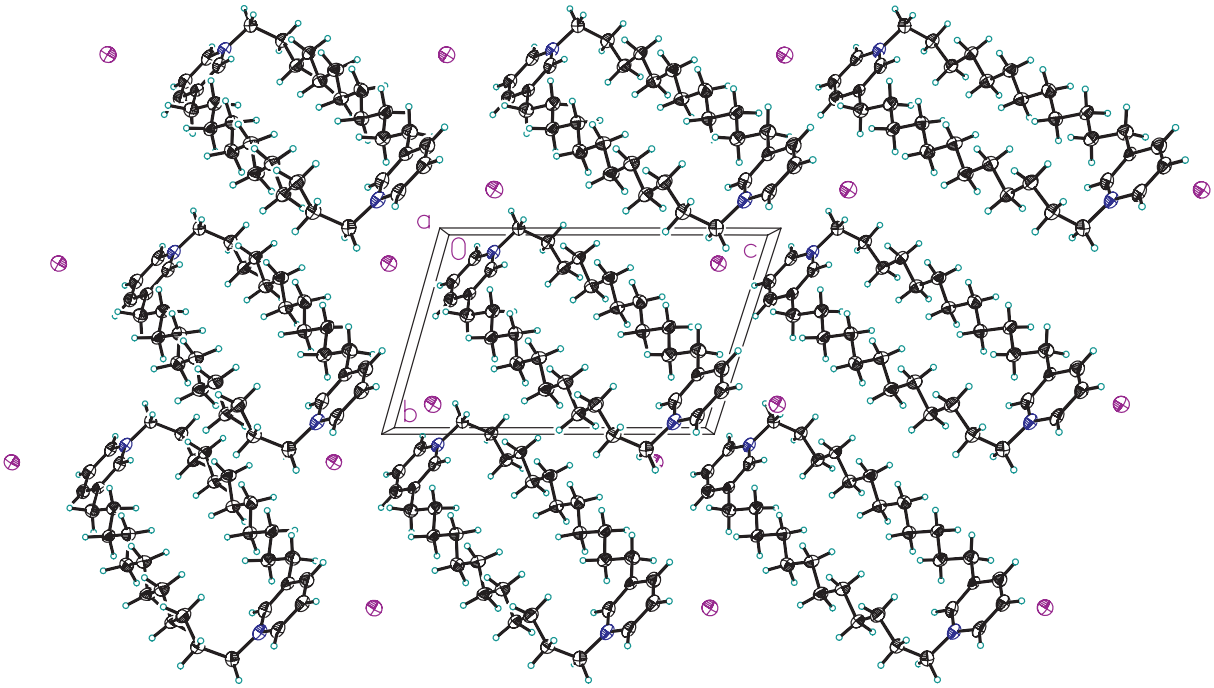
	x	y	z	$U_{(eq)}$
H(15A)	8701	5265	1753	38
H(15B)	7961	6300	2704	38
H(16A)	6426	2880	1918	38
H(16B)	5648	3963	2828	38
H(3A)	2086	4163	368	44
H(7A)	-1703	733	3063	35
H(7B)	-1132	-544	3481	35
H(1A)	3235	1586	2076	35
H(13A)	11841	6746	2832	45
H(13B)	11014	7441	3868	45
H(6A)	1002	-734	2216	40
H(6B)	-1099	-1258	1709	40
H(8A)	1412	2527	3573	45
H(8B)	275	2169	4509	45
H(9A)	2940	639	3712	42
H(9B)	1914	481	4719	42
H(11A)	14966	8225	4028	45
H(11B)	14039	8465	5086	45
H(12A)	13239	5397	3605	43
H(12B)	12190	5778	4609	43
H(17A)	5506	3968	747	43
H(17B)	4974	5266	1633	43
H(14A)	9828	4086	2787	37
H(14B)	8896	4904	3742	37
H(4A)	-1096	2560	133	39
H(5A)	-2014	515	933	36
H(10A)	4558	3371	4520	45
H(10B)	3449	3306	5508	45

Tabelle 34: Torsionswinkel

Bindungen	Winkel [°]	Bindungen	Winkel [°]
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-176.9(7)	C(14)-C(13)-C(12)-C(11)	-170.1(7)
C(4)-C(3)-C(2)-C(1)	0.8(11)	C(10)#1-C(11)-C(12)-C(13)	-172.6(7)
C(4)-C(3)-C(2)-C(17)	-177.7(8)	C(15)-C(16)-C(17)-C(2)	-171.5(7)
C(5)-N(1)-C(1)-C(2)	1.1(11)	C(3)-C(2)-C(17)-C(16)	171.0(8)
C(6)-N(1)-C(1)-C(2)	-175.2(7)	C(1)-C(2)-C(17)-C(16)	-7.4(12)
C(3)-C(2)-C(1)-N(1)	-1.5(11)	C(16)-C(15)-C(14)-C(13)	-172.5(7)
C(17)-C(2)-C(1)-N(1)	176.9(7)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-172.5(7)
C(5)-N(1)-C(6)-C(7)	-85.2(9)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.4(12)
C(1)-N(1)-C(6)-C(7)	91.2(9)	C(1)-N(1)-C(5)-C(4)	0.2(11)
C(8)-C(7)-C(6)-N(1)	-63.0(12)	C(6)-N(1)-C(5)-C(4)	176.4(7)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-68.5(10)	C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-0.9(11)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	173.7(7)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)#1	175.4(7)

Symmetrieoperationen zur Generierung von äquivalenten Atomen: #1 -x+2,-y+1,-z+1




a
0
c
b

5.3.6 Kristallstruktur von Cyclostellettamin A (**41**, 12/12) als PF_6-Salz

$C_{34}H_{56}N_2 \times 2\ PF_6 \times 2\ CH_2Cl_2$

Die Kristallisation erfolgte aus CH_2Cl_2. Es wurde ein farbloser Kristall mit den Abmessungen 0.03 x 0.4 x 0.9 mm bei -112 °C vermessen. Die Struktur wurde mit direkten Methoden mit dem Programm SHELXS ermittelt. Verfeinerung der F^2-Werte erfolgte mit SHELXL-97.

Kristallsystem:	Monoklin	
Raumgruppe:	C2/c	
Elementarzelle:	a = 36.105(6) Å	α = 90°
	b = 8.7132(15) Å	β = 99.731(19)°
	c = 14.498(4) Å	γ = 90°
Volumen:	4495.2(15) $Å^3$	
Berechnete Dichte:	1.408 Mg/m^3	
Gemessene Reflexe:	17771	
Finale R-Indizes:	R_1 = 0.0987	wR_2 = 0.1836

Diskussion der Struktur

Das Molekül ist zentrosymmetrisch mit einem kristallographischen Inversionszentrum in der Mitte. Der Pyridinring ist planar. Die mittlere Abweichung aus der Ebene beträgt 0.005 Å. Die Summe der drei Valenzwinkel um den Stickstoff beträgt 359.9 °, was eine trigonal planare Anordnung der Substituenten anzeigt.

Die Pyridinringe sind über zwei symmetriekorrelierte Dodecyl-Gruppen verbunden.

Die C14-C15 und C16-C17 Bindungen haben eine gauche Konformation. Die anderen C-C-Bindungen nehmen trans-Konformationen ein.

Die PF_6-Gruppe zeigt beträchtliche thermische Schwingungsbewegungen. Die Wurzel der mittleren quadratischen Amplituden der Rotationsbewegung der Gruppe beträgt 8°, 6° und 5°. Die Kristallpackung zeigt sieben intermolekulare C-H...F Kontakte mit Abständen zwischen 2.32 und 2.66 Å und C-H-F Winkeln zwischen 126° und 162°

Tabelle 35: Atomkoordinaten ($x10^5$) und entsprechende isotropische Abweichungsparameter ($A^2 \times 10^4$). U_{eq} ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} Tensors.

	x	y	z	$U_{(eq)}$
P(1)	18412(4)	30868(14)	20102(10)	360(4)
F(3)	21914(8)	22970(30)	26530(20)	531(9)
F(1)	20770(8)	46430(30)	20100(20)	580(9)
F(2)	16092(7)	15260(30)	20120(20)	489(8)
F(5)	20015(9)	25100(40)	11050(20)	592(9)
F(4)	14929(8)	38530(40)	13720(20)	683(10)
F(6)	16908(9)	36280(40)	29270(20)	658(10)
Cl(1)	7619(8)	16900(30)	30793(18)	1199(15)
Cl(2)	2733(9)	26130(40)	14310(20)	1060(16)
N(1)	20799(10)	96950(40)	41550(30)	316(10)
C(4)	21810(13)	115160(50)	57110(30)	346(12)
C(9)	5406(13)	118990(60)	58730(40)	427(13)
C(5)	18472(12)	116090(50)	50860(30)	267(11)
C(1)	18088(12)	106870(50)	43110(30)	309(11)
C(2)	24058(13)	96250(50)	47660(30)	343(12)
C(7)	12054(13)	117340(50)	55220(30)	360(12)
C(15)	15450(13)	69890(60)	39370(40)	399(13)
C(16)	16338(13)	79300(50)	31270(30)	369(12)
C(8)	8851(13)	127460(60)	56820(40)	403(13)
C(11)	-1434(13)	121540(60)	60900(40)	498(15)
C(3)	24590(13)	105320(60)	55500(30)	369(13)
C(10)	2181(14)	129600(60)	59850(40)	487(14)
C(14)	11518(13)	63140(50)	37920(40)	428(14)
C(6)	15316(13)	126300(50)	52270(40)	364(12)
C(17)	20212(13)	86890(50)	33030(30)	364(12)
C(13)	8419(13)	74730(60)	38240(40)	462(14)
C(12)	-4626(14)	132670(60)	61590(40)	499(15)
C(18)	6660(30)	26100(110)	20230(80)	1430(40)

Tabelle 36: Bindungslängen und Bindungswinkel

Bindung	Länge [Å]	Bindungen	Winkel [°]
P(1)-F(4)	1.578(3)	F(4)-P(1)-F(6)	90.8(2)
P(1)-F(6)	1.589(3)	F(4)-P(1)-F(3)	179.47(19)
P(1)-F(3)	1.594(3)	F(6)-P(1)-F(3)	89.37(19)
P(1)-F(2)	1.598(3)	F(4)-P(1)-F(2)	89.73(16)
P(1)-F(1)	1.601(3)	F(6)-P(1)-F(2)	89.88(17)
P(1)-F(5)	1.602(3)	F(3)-P(1)-F(2)	89.76(15)
Cl(1)-C(18)	1.712(10)	F(4)-P(1)-F(1)	90.74(17)
Cl(2)-C(18)	1.527(11)	F(6)-P(1)-F(1)	90.32(18)
N(1)-C(2)	1.349(5)	F(3)-P(1)-F(1)	89.78(16)
N(1)-C(1)	1.354(5)	F(2)-P(1)-F(1)	179.49(18)
N(1)-C(17)	1.500(6)	F(4)-P(1)-F(5)	90.87(19)
C(4)-C(3)	1.370(6)	F(6)-P(1)-F(5)	178.3(2)
C(4)-C(5)	1.383(6)	F(3)-P(1)-F(5)	89.00(17)
C(9)-C(8)	1.511(6)	F(2)-P(1)-F(5)	89.80(17)
C(9)-C(10)	1.517(7)	F(1)-P(1)-F(5)	89.99(17)

Bindung	Länge [Å]	Bindungen	Winkel [°]
C(5)-C(1)	1.369(6)	C(2)-N(1)-C(1)	119.6(4)
C(5)-C(6)	1.487(6)	C(2)-N(1)-C(17)	120.0(4)
C(2)-C(3)	1.372(6)	C(1)-N(1)-C(17)	120.3(4)
C(7)-C(8)	1.503(6)	C(3)-C(4)-C(5)	120.5(5)
C(7)-C(6)	1.533(6)	C(8)-C(9)-C(10)	113.1(4)
C(15)-C(16)	1.510(7)	C(1)-C(5)-C(4)	117.4(4)
C(15)-C(14)	1.518(6)	C(1)-C(5)-C(6)	119.4(4)
C(16)-C(17)	1.529(6)	C(4)-C(5)-C(6)	123.2(4)
C(11)-C(10)	1.512(7)	N(1)-C(1)-C(5)	122.4(4)
C(11)-C(12)	1.523(7)	N(1)-C(2)-C(3)	120.2(4)
C(14)-C(13)	1.514(6)	C(8)-C(7)-C(6)	113.1(4)
C(13)-C(12)#1	1.518(7)	C(16)-C(15)-C(14)	114.8(4)
C(12)-C(13)#1	1.518(7)	C(15)-C(16)-C(17)	114.4(4)
		C(7)-C(8)-C(9)	114.9(4)
		C(10)-C(11)-C(12)	112.7(4)
		C(4)-C(3)-C(2)	119.9(4)
		C(11)-C(10)-C(9)	114.8(4)
		C(13)-C(14)-C(15)	114.6(4)
		C(5)-C(6)-C(7)	112.2(4)
		N(1)-C(17)-C(16)	112.8(4)
		C(14)-C(13)-C(12)#1	113.0(4)
		C(13)#1-C(12)-C(11)	115.2(4)
		Cl(2)-C(18)-Cl(1)	122.1(7)

Symmetrieoperationen zur Generierung von äquivalenten Atomen: #1 -x,-y+2,-z+1

Tabelle 37: Anisotropische Abweichungsparameter (A^2 x 10^4). Der Exponent des anisotropischen Abweichungsfaktors hat die Form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + ... + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
P(1)	373(7)	263(7)	459(9)	20(6)	109(6)	-19(6)
F(3)	478(17)	411(18)	650(20)	38(15)	-71(15)	-7(14)
F(1)	588(19)	316(17)	850(20)	25(16)	171(17)	-140(15)
F(2)	460(17)	348(17)	650(20)	27(14)	56(15)	-122(14)
F(5)	660(20)	680(20)	470(20)	-95(17)	184(16)	-93(18)
F(4)	539(19)	520(20)	940(30)	263(19)	-15(18)	68(16)
F(6)	810(20)	550(20)	700(20)	-169(18)	358(19)	-96(18)
Cl(1)	1420(30)	1240(20)	840(20)	318(16)	-91(16)	-182(18)
Cl(2)	960(20)	1190(30)	920(20)	215(19)	-164(17)	19(19)
N(1)	360(20)	220(20)	400(20)	0(18)	119(19)	-23(18)
C(4)	470(30)	230(30)	360(30)	0(20)	130(20)	-80(20)
C(9)	440(30)	320(30)	540(40)	40(30)	140(30)	50(30)
C(5)	370(30)	60(20)	400(30)	10(20)	130(20)	-12(19)
C(1)	300(30)	210(30)	420(30)	40(20)	60(20)	30(20)
C(2)	330(30)	210(30)	500(30)	40(20)	100(20)	30(20)
C(7)	420(30)	280(30)	390(30)	-50(20)	100(20)	50(20)
C(15)	420(30)	280(30)	500(30)	10(30)	90(20)	70(20)
C(16)	430(30)	270(30)	410(30)	-60(20)	70(20)	20(20)
C(8)	420(30)	290(30)	500(30)	-50(20)	100(20)	10(20)
C(11)	420(30)	390(30)	710(40)	90(30)	160(30)	60(30)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(3)	300(30)	350(30)	460(30)	30(30)	50(20)	20(20)
C(10)	440(30)	380(30)	660(40)	-50(30)	140(30)	30(30)
C(14)	390(30)	270(30)	650(40)	30(30)	130(30)	0(20)
C(6)	410(30)	220(30)	480(30)	-50(20)	110(20)	20(20)
C(17)	450(30)	290(30)	390(30)	-30(20)	170(20)	40(20)
C(13)	450(30)	290(30)	670(40)	80(30)	160(30)	40(30)
C(12)	490(30)	380(30)	650(40)	-20(30)	160(30)	40(30)
C(18)	1810(110)	860(70)	1590(100)	160(70)	260(80)	-180(70)

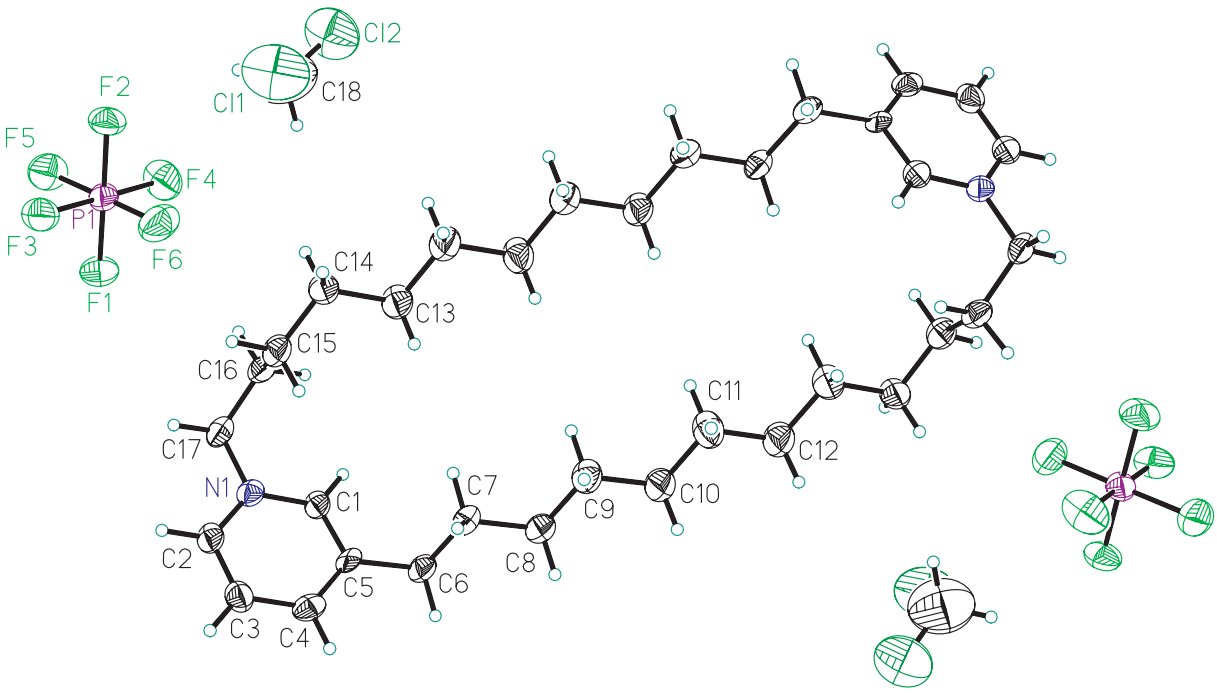
Tabelle 38: Wasserstoffkoordinaten (x 10^4) und isotropische Abweichungsparameter (A^2 x 10^3)

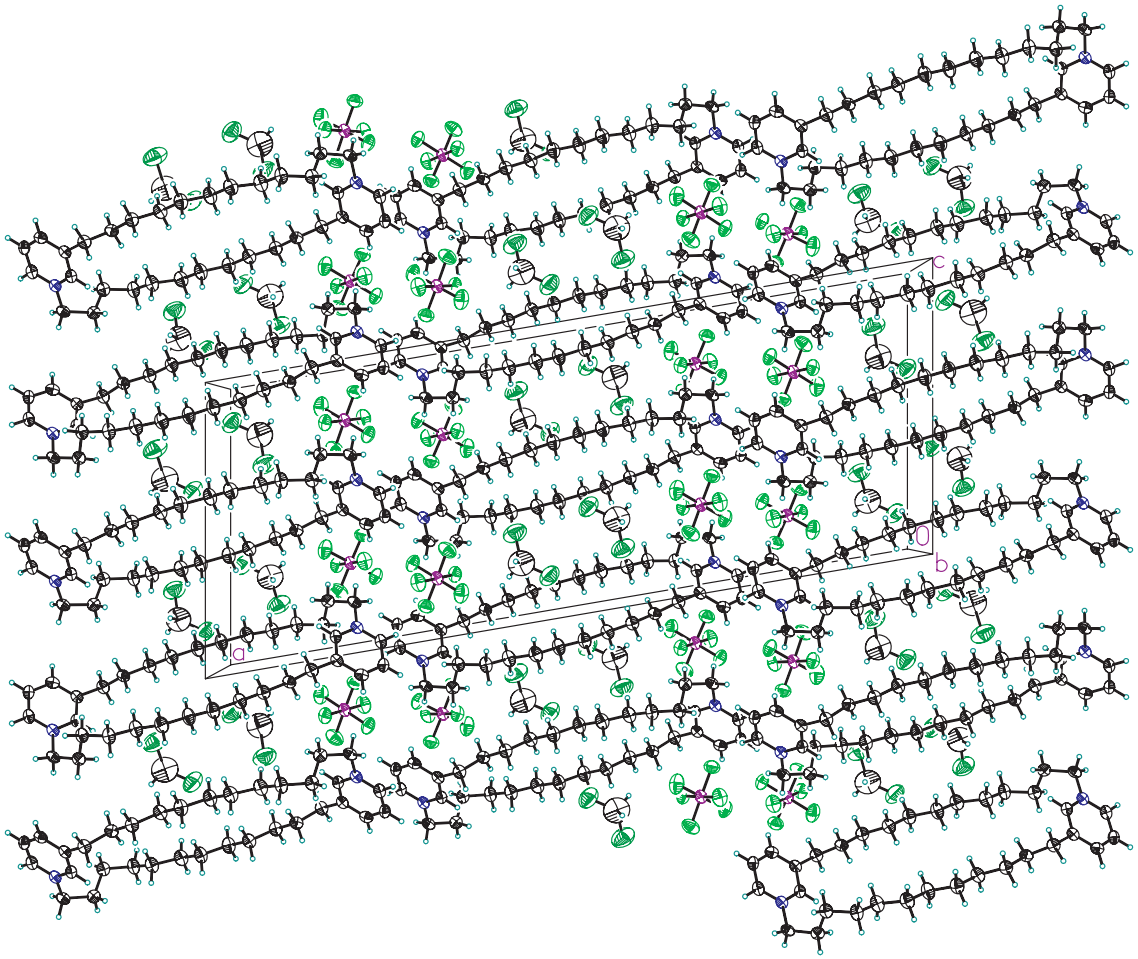
	x	y	z	$U_{(eq)}$
H(4A)	2218	12139	6257	41
H(9A)	609	11284	6451	51
H(9B)	456	11180	5351	51
H(1A)	1584	10746	3866	37
H(2A)	2599	8946	4652	41
H(7A)	1112	10974	5031	43
H(7B)	1300	11164	6106	43
H(15A)	1578	7645	4502	48
H(15B)	1729	6140	4057	48
H(16A)	1440	8739	2979	44
H(16B)	1617	7257	2571	44
H(8A)	812	13402	5123	48
H(8B)	974	13431	6218	48
H(11A)	-99	11508	6660	60
H(11B)	-219	11469	5546	60
H(3A)	2688	10478	5981	44
H(10A)	297	13613	6543	58
H(10B)	168	13644	5433	58
H(14A)	1104	5788	3178	51
H(14B)	1141	5529	4280	51
H(6A)	1439	13187	4638	44
H(6B)	1624	13399	5714	44
H(17A)	2217	7881	3378	44
H(17B)	2051	9313	2750	44
H(13A)	822	8150	3269	55
H(13B)	909	8121	4388	55
H(12A)	-394	13887	6735	60
H(12B)	-488	13979	5620	60
H(18A)	739	3697	2138	171
H(18B)	838	2177	1626	171

Tabelle 39: Torsionswinkel

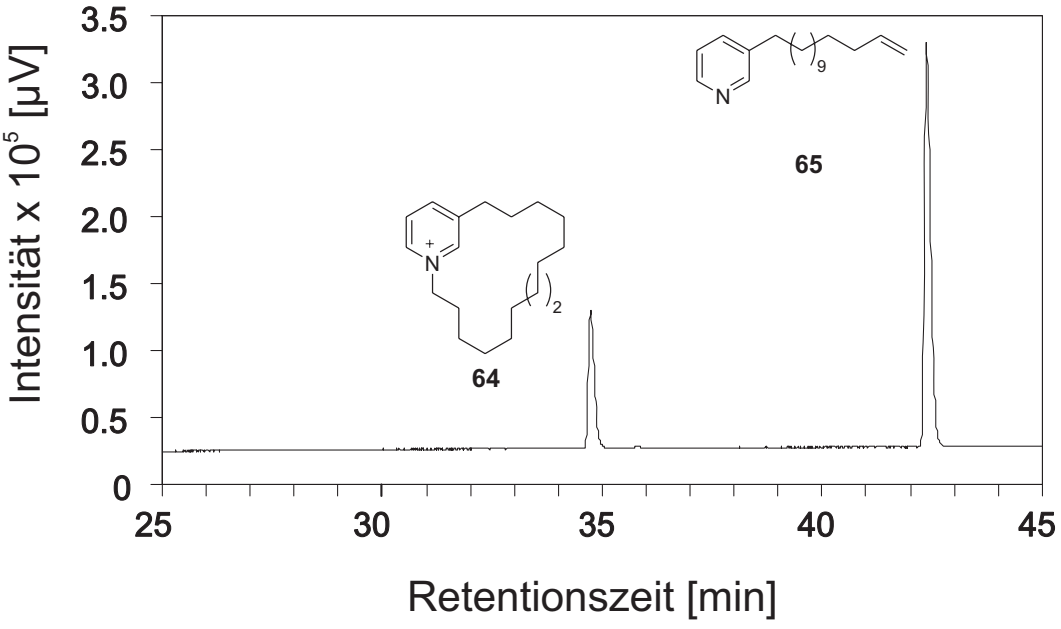
Bindungen	Winkel [°]	Bindungen	Winkel [°]
C(3)-C(4)-C(5)-C(1)	0.0(7)	N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.3(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	178.8(4)	C(12)-C(11)-C(10)-C(9)	-177.6(5)
C(2)-N(1)-C(1)-C(5)	-1.8(7)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	174.7(5)
C(17)-N(1)-C(1)-C(5)	178.9(4)	C(16)-C(15)-C(14)-C(13)	-71.8(6)
C(4)-C(5)-C(1)-N(1)	1.1(7)	C(1)-C(5)-C(6)-C(7)	73.4(6)
C(6)-C(5)-C(1)-N(1)	-177.8(4)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-105.4(5)
C(1)-N(1)-C(2)-C(3)	1.3(7)	C(8)-C(7)-C(6)-C(5)	179.2(4)
C(17)-N(1)-C(2)-C(3)	-179.3(4)	C(2)-N(1)-C(17)-C(16)	135.3(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	176.3(4)	C(1)-N(1)-C(17)-C(16)	-45.4(6)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	173.8(4)	C(15)-C(16)-C(17)-N(1)	-56.4(5)
C(10)-C(9)-C(8)-C(7)	-177.3(4)	C(15)-C(14)-C(13)-C(12)#1	-170.3(5)
C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	-0.4(7)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)#1	174.7(5)

Symmetrieoperationen zur Generierung äquivalenter Atome: #1 -x,-y+2,-z+1





5.4 RP-HPLC Chromatogramm von Verbindung 64 und 65



5.5 Ergebnisse der biologischen Untersuchungen

Die biologischen Untersuchungen wurden von Dr. Florenz Sasse und Bettina Hinkelmann am Helmholtz Institut für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig durchgeführt. Die getesteten Substanzen wurden vor den Tests per präparativer HPLC aufgereinigt oder lagen elementaranalysenrein vor.

5.5.1 Durchführung der Agar-Diffusions-Tests

Die Testsubstanzen wurden in MeOH gelöst (*c*: 1 mg/ml), Papierscheiben mit 6 mm Durchmesser mit 20 µl dieser Lösung getränkt und nach Entfernen des Lösungsmittels auf eine Agarscheibe gelegt, in der der entsprechende Mikroorganismus kultiviert worden war. Die Mikroorganismen entstammten der Sammlung am HZI und wurden in Standardmedium angezüchtet. Für die Tests wurde flüssiges Agarmedium mit den Organismen geimpft und bis zu einer optischen Dichte (O.D.) von 0.01 kultiviert. Die Agarplatten mit den Testsubstanzen wurden dann bei 30 °C inkubiert und nach einem Tag die Durchmesser der Hemmhöfe gemessen.

Abb. 102: Beispiele für Hemmhöfe von Cst. 10/11 (#6, oben), Cst. 10/12 (#7), Cst. 10/13 (#8) und Cst. 10/14 (#9 in der Mitte) mit *Micrococcus luteus.*

5.5.2 Zellproliferationsansatz

L929 Maus Fibroblasten stammen aus der Deutsche(n) Sammlung von Mikro-organismen und Zellkulturen (DSMZ) und wurden bei 37 °C und 10% CO_2 in DME Medium (high glucose) angereichert mit 10% fötalem Kälberserum kultiviert. Die Wachstumshemmung wurde in Mikrotiterplatten gemessen. Aliquote von 120 µl der

Zellsuspension (50000/ml) wurden zu jeweils 60 µl Lösung einer Verdünnungsreihe der Testsubstanzen gegeben. Nach fünf Tagen wurde das Zellwachstum im MTT-Assay bestimmt.

5.5.3 Tabellen mit den einzelnen Testergebnissen

Proben: **Pyridinmakrozyklen von Ch. Timm**	**6/6**	**6/8**	**8/8**	**9/9**	**Cyclo 9_10**	**10/11**	**9/11**	**Cyclo 10_11 Kopf-Schwanz**	**Cyclo 10/11 Kopf-Kopf**	**10/12**	**11/12**	**10/13**	**12/12**	**Cyclo 11/11**
Kettenglieder **Hemmhof [mm]**	12	14	16	18	19	21	20	21	21	22	23	23	24	22
Konz. für Agar-Test: 1 µg/ml														
Menge/Testblättchen: 20 µg														
Gram-negative Bakterien														
E. coli tolC	0	7	0	7	15	18	22	18	21	22	21	21	19	18
" (26.07.06)						14	16							
" (15.08.06)				11	17	18	20	22	23	25	24	22	22	22
Mittel	**<7**	**7**	**<7**	**9**	**16**	**17**	**19**	**20**	**22**	**24**	**23**	**22**	**21**	**20**
Klebsiella pneumoniae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0
						0	0							
Pseudomonas aeruginosa	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0
Gram-positive Bakterien														
Staphylococcus aureus	0	0	0	0	9	18	21	16	18	23	21	20	19	15
" (26.07.06)						14	15							
" (15.08.06)				7	13	18	20	23	23	23	23	20	20	22
Mittel	**<7**	**<7**	**<7**	**<7**	**11**	**17**	**19**	**20**	**21**	**23**	**22**	**20**	**20**	**19**
Micrococcus luteus	0	0	0	0	15	24	26	23	24	28	28	26	25	21
" (26.07.06)						19	23							
" (15.08.06)				7	16	21	23	25	26	24	22	21	22	23
Mittel	**<7**	**<7**	**<7**	**<7**	**16**	**21**	**24**	**24**	**25**	**26**	**25**	**24**	**24**	**22**
Mycobacterium phlei	0	7	0	7	10	25	25	26	25	31	30	28	29	23
" (26.07.06)						21	20							
" (15.08.06)				9	10	23	23	27	28	30	27	27	25	27
Mittel	**<7**	**7**	**<7**	**8**	**10**	**23**	**23**	**27**	**27**	**31**	**29**	**28**	**27**	**25**
Bac-Index	**<7**	**<7**	**<7**	**8**	**13**	**19**	**21**	**23**	**24**	**26**	**25**	**23**	**23**	**21**
Hefen														
Candida albicans 1577	0	0	0	0	n.d.	0	0	n.d.	n.d.	7i	7	7	7	n.d.
Hansenula anomala	0	0	0	0	n.d.	0	0	n.d.	n.d.	0	0	0	0	n.d.
Saccharomyces cerevisiae	0	0	0	0	0	0	0	7	7	8i	9	10	9	7
"						0	0							
Hyphenpilze														
Aspergillus fumigatus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"						0	0							
Pythium debaryanum	0	0	0	0	n.d.	0	0	n.d.	n.d.	0	0	0	0	n.d.
Zellkulturen IC-50 [µg/ml]														
Mausfibroblasten L929	>> 40	> 40	> 40	> 40 #########	20	12 #########	15 #########	4	4	6 #########	2 #########	2 #########	1,8 #########	2

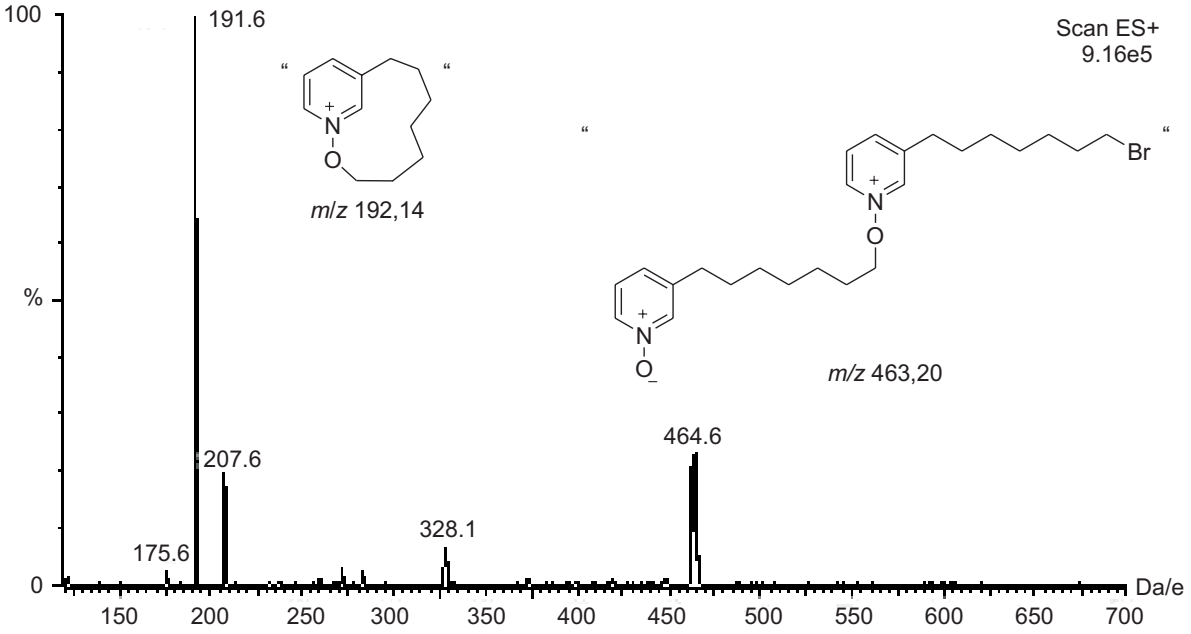
Proben: **Pyridinmakrozyklen von Ch. Timm**	**10/14**	**Cyclo 11/13**	**11/14**	**13/13**	**7/7/7**	**13/13/13**	**HalC 9/11**	**HalD 10/11**	**Hal 11/14**	**Hal 12/12**	**Hal 13/13**	**MHal**	**Mcyclo 13**	**Mcyclo 14**
Kettenglieder	24	24	25	26			20	21	25	24	26			
Hemmhof [mm]														
Konz. für Agar-Test: 1 µg/ml														
Menge/Testblättchen: 20 µg														
Gram-negative Bakterien														
E. coli tolC	16	18	14	10	0	7	14	14	0	0	0	0	18	20
" (26.07.06)														
" (15.08.06)	20	22	17	13	7	9	12	12					19	25
Mittel	**18**	**20**	**16**	**12**	**<7**	**8**	**13**	**13**	**0**	**0**	**0**	**0**	**19**	**23**
Klebsiella pneumoniae	7	9i	9	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pseudomonas aeruginosa	n.d.	0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	0	n.d.	0	0
Gram-positive Bakterien														
Staphylococcus aureus	16	13	15	10	7	9	9	14	0	0	0	0	15	19
" (26.07.06)														
" (15.08.06)	18	18	15	11	7	9	11	14					16	24
Mittel	**17**	**16**	**15**	**11**	**7**	**9**	**10**	**14**	**0**	**0**	**0**	**0**	**16**	**22**
Micrococcus luteus	22	17	19	13	0	9	13	17	0	0	0	0	8	13
" (26.07.06)														
" (15.08.06)	18	18	15	12	0	9	14	14					9	12
Mittel	**20**	**18**	**17**	**13**	**<7**	**9**	**14**	**16**	**0**	**0**	**0**	**0**	**9**	**13**
Mycobacterium phlei	24	21	20	15	10	18	21	22	0	0	0	0	16	26
" (26.07.06)														
" (15.08.06)	23	23	20	14	11	10	18	18					16	27
Mittel	**24**	**22**	**20**	**15**	**11**	**14**	**20**	**20**	**0**	**0**	**0**	**0**	**16**	**27**
Bac-Index	**20**	**19**	**17**	**12**	**ca.8**	**10**	**14**	**16**	**0**	**0**	**0**	**0**	**15**	**21**
Hefen														
Candida albicans 1577	7	n.d.	7	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	n.d.
Hansenula anomala	0	n.d.	0	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	n.d.
Saccharomyces cerevisiae	8	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"														
Hyphenpilze														
Aspergillus fumigatus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"														
Pythium debaryanum	0	n.d.	0	0	0	0	0	0	n.d.	n.d.	n.d.	0	0	n.d.
Zellkulturen IC-50 [µg/ml]														
Mausfibroblasten L929	2 ########	1	1,5 ########	1,0 ########	>> 40	1,2 19.01.2006	2 ########	1,4 ########	0,5	1	1,5	>> 40	1,2 16.02.2006	0,3

Biologisches Wirkspektrum										
Probe: **Pyridine**	erhalten: 31.01.2006									
von: **Ch. Timm, AWI**	aufgenommen in MeOH		**82h**	**112h**	**114h**	**115h**	**82e**	**112e**	**114e**	**114e fr.Base**
Konz. für Agar-Test:	1	mg/ml								
Menge/Testblättchen	20	µg	Hemmhof	Hemmhof	Hemmhof	Hemmhof	Hemmhof	Hemmhof	Hemmhof	Hemmhof
Gram-negative Bakterien	Code	Medium	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]
E. coli tolC	tolC	EBS	0	0	0	0	11	0	0	0
Klebsiella pneumoniae	Kb p	EBS	0	0	0	0	0	0	0	0
Pseudomonas aeruginosa	Ps a	EBS	0	0	0	0	0	0	0	0
Gram-positive Bakterien										
Staphylococcus aureus	St a	EBS	0	0	0	0	0	0	0	0
Micrococcus luteus	Mc l	EBS	0	0	0	0	10	0	16	14
Mycobacterium phlei	My p	EBS	0	0	0	0	11i	0	26i	25i
Hefen										
Candida albicans 1577	Ca a	90	0	0	0	0	0	0	0	0
Hansenula anomala	Hn a	90	0	0	0	0	0	0	0	0
Saccharomyces cerevisiae	Sc c	90	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyphenpilze										
Aspergillus fumigatus	As f	90	0	0	0	0	15	0	0	0
Botrytis cinerea	Bo c	90	0	0	0	0	0	0	0	0
Pythium debaryanum	Py d	90	0	0	0	0	13	0	0	0
Datum			14.02.2006	14.02.2006	14.02.2006	14.02.2006	14.02.2006	14.02.2006	14.02.2006	14.02.2006
Zellkulturen			**IC-50** [µg/ml]	**IC-50** [µg/ml]	**IC-50** [µg/ml]	**IC-50** [µg/ml]	**IC-50** [µg/ml]	**IC-50** [µg/ml]	**IC-50** [µg/ml]	**IC-50** [µg/ml]
Mausfibroblasten	L929	DME	40	> 40	25	> 40	8	36	20	22
Datum			10.02.2006	10.02.2006	10.02.2006	10.02.2006	10.02.2006	10.02.2006	10.02.2006	16.02.2006

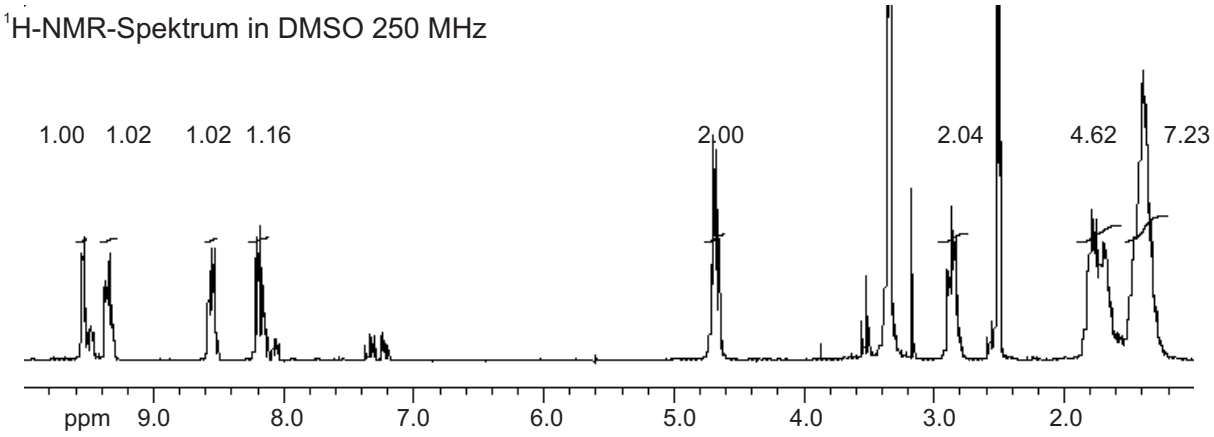
Biologisches Wirkspektrum										
Probe: **Pyridine**	erhalten:	31.01.2006						ViscosalinC		
von: **Ch. Timm, AWI**	aufgenommen in MeOH		**115e**	**82b**	**112b**	**114b**	**115b**	**(1)**	**65**	**135**
Konz. für Agar-Test:	1	mg/ml								
Menge/Testblättchen	20	µg	Hemmhof	Hemmhof	Hemmhof	Hemmhof	Hemmhof	Hemmhof	Hemmhof	Hemmhof
Gram-negative Bakterien	Code	Medium	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]
E. coli tolC	tolC	EBS	0	10	15	12	15	8	0	0
Klebsiella pneumoniae	Kb p	EBS	0	0	0	0	0	0	0	0
Pseudomonas aeruginosa	Ps a	EBS	0	0	0	0	0	0	0	0
Gram-positive Bakterien										
Staphylococcus aureus	St a	EBS	0	7	11	8	11	9	0	0
Micrococcus luteus	Mc l	EBS	0	13	0	17	13	10	13i	12i
Mycobacterium phlei	My p	EBS	0	10	15	23	10	12	0	0
Hefen										
Candida albicans 1577	Ca a	90	0	0	0	0	0	0	0	0
Hansenula anomala	Hn a	90	0	0	0	0	0	0	0	0
Saccharomyces cerevisiae	Sc c	90	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyphenpilze										
Aspergillus fumigatus	As f	90	0	10i	0	0	0	0	0	0
Botrytis cinerea	Bo c	90	0	12	0	0	0	0	0	0
Pythium debaryanum	Py d	90	0	11	0	0	0	0	0	0
Datum			14.02.2006	14.02.2006	14.02.2006	14.02.2006	14.02.2006	14.02.2006	14.02.2006	14.02.2006
Zellkulturen			**IC-50** [µg/ml]	**IC-50** [µg/ml]	**IC-50** [µg/ml]	**IC-50** [µg/ml]	**IC-50** [µg/ml]	**IC-50** [µg/ml]	**IC-50** [µg/ml]	**IC-50** [µg/ml]
Mausfibroblasten	L929	DME	35	1,5	5	6	6	3,5	13	12
Datum			10.02.2006	16.02.2006	16.02.2006	16.02.2006	16.02.2006	03.02.2006	03.02.2006	03.02.2006

5.6 NMR und MS-Spektren des zyklisierten *N*-Oxidalkylpyridinium Bromids

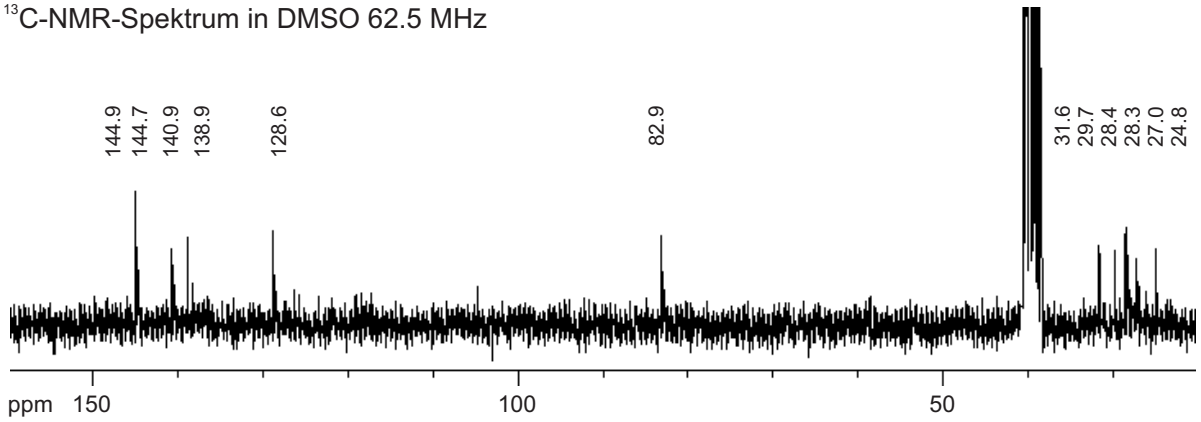
ESI$^+$-MS-Spektrum



^{1}H-NMR-Spektrum in DMSO 250 MHz



^{13}C-NMR-Spektrum in DMSO 62.5 MHz



5.7 Publikationsverzeichnis

Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Publikationen veröffentlicht:

J. H. H. L. de Oliveira, M. H. R. Seleghim, C. Timm, A. Grube, M. Köck, G. G. F. Nascimento, A. C. T. Martins, E. G. O. Silva, A. Olivia de Souza, P. R. R. Minarini, F. C. S. Galetti, C. L. Silva, E. Hajdu, R. G. S. Berlinck,
Antimicrobial and antimycobacterial activity of cyclostellettamine alkaloids from Sponge *Pachychalina* sp., *Marine Drugs* **2006**, *4*, 1-8.

A. Grube, C. Timm, M. Köck, Synthesis and mass spectrometric analysis of cyclostellettamines H, I, K and L, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1285-1295.

C. Timm, M. Köck, First total synthesis of the marine natural product Viscosamine, *Synthesis* **2006**, 2580-2584.

C.Timm, C.A. Volk, F.Sasse, M. Köck, The first cyclic monomeric 3-alkylpyridinium alkaloid from natural sources: identification, synthesis, and biological activity, *Org. Biomol. Chem.* Submitted **2007**

Posterbeiträge:

C. Timm, F. Sasse, M. Köck, Antibacterial and Cytotoxic Activities of 3-Alkylpyridine Alkaloids;
3rd Status Seminar Chemical Biology, Frankfurt am Main, Deutschland, 11. und 12.12.2006
und
12th International Symposium on Marine Natural Products; Queenstown, Neuseeland, 4.-8.2.2007

C. Timm, M. Köck, Synthesis of Viscosamine, Viscosaline and Haliclamines C and D, 4. European Conference on Marine Natural Products; Paris, Frankreich, 12.-16.9.2005

C. Timm, C. Volk, M. Köck, Synthesis of Pyridinium Alkaloids isolated from the Artic Sponge *Haliclona viscosa,* 2nd Mini-Symposium at the Alfred Wegener-Institut on Aspects of Marine Natural Products Chemistry; Bremerhaven, Deutschland, 1. und 2.9.2004

5.8 Lebenslauf

Name:	Christoph Timm
Geburtsdatum:	15. Juli 1971
Geburtsort:	Hamburg
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	unverheiratet, 2 Kinder

8/1977-6/1982	Holzhausenschule in Frankfurt
	Grundschule
08/1982-06/1992	Ernst Reuter Schule I in Frankfurt
	Gesamtschule mit gymnasialer Oberstufe
08/1989-07/1990	Lakewood High School
	St. Petersburg, Florida, USA
07/1992-09/1993	Zivildienst
	Arbeiterwohlfahrt Frankfurt
10/1993-09/1994	Tätigkeit als Kurierfahrer
10/1994-10/2002	Chemiestudium mit Diplom
	Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe Prof. Dr. M. Göbel
	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
	4/1998 Vordiplom
03/2003-2007	Promotion
	Arbeitsgruppe Prof. Dr. M. Göbel/PD Dr. M. Köck
	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/
	Alfred Wegener-Institut Bremerhaven