Anwendung der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese in der Synthese von 2,6-disubstituierten Piperidinderivaten

vorgelegt von

Diplom-Chemikerin

Johanna Tornatzky

aus Filderstadt

von der Fakultät II – Mathematik und Naturwissenschaften

der Technischen Universität Berlin

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuss:

Vorsitzender: Prof. Dr. rer. nat. Arne Thomas

Erster Berichter: Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Blechert

Zweiter Berichter: Jun.-Prof. Dr. rer. nat. Carl Christoph Tzschucke

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 10. Dezember 2012

Berlin 2013

D 83

Zusammenfassung

Die in der Arbeit gezeigten Beispiele untermauern das große Potential der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese (*d*RRM) als Methode zum Aufbau hochsubstituierter chiraler Piperidinderivate. Die *d*RRM wurde als Schlüsselschritt in der Totalsynthese von 2,6-disubstituierten Piperidinen, wie der für Aspertin D postulierten Struktur **27**, eingesetzt. Dabei konnte der Aufbau des *N*-verbrückten Metathese-Vorläufers über eine Pd-vermittelte Kupplung realisiert werden. Durch die Modifikation des Substrats konnte die erreichte Ausbeute von bisher 34% auf 58% optimiert werden. In der anschließenden Ringumlagerungsmetathese unter Desymmetrisierung der prochiralen Cyclopentenyl-Einheit wurde das Produkt **28** mit einem ausgezeichneten Diastereomerenverhältnis von 11:1 erhalten. Das Stereozentrum an 2´-Position wurde ausgehend von Aldehyd **30** in einer asymmetrischen Allylierung durch die Umsetzung mit dem von *Duthaler* entwickelten chiralen Titan-Reagenz (*S*,*S*)-**53** aufgebaut. Anschließende Reduktion der Doppelbindungen und Entfernung der Schutzgruppen setzte das Produkt **27** frei. Durch den Vergleich der spektroskopischen Daten stellte sich heraus, dass es sich nicht um die Struktur des Naturstoffs handelt, woraufhin die Verbindung **61** als neue Zielstruktur vorgeschlagen und synthetisiert wurde. Schlüsselschritt war erneut die asymmetrische Allylierung nach *Duthaler*, die einen effizienten Zugang zum sekundären Alkohol aus Aldehyd **63** erlaubte. Doch auch dieses Isomer **61** ist mit dem isolierten Naturstoff nicht identisch.

Des Weiteren wurden die für Aspertin A postulierte Struktur **67** und das mit den Aspertinen strukturell eng verwandte Alkaloid Andrachcin (**24**) als Syntheseziele bearbeitet. Ausgehend von einer Zwischenstufe der vorhergehenden Synthese wurde **67** durch eine chemoselektive Hydrierung nach einem Protokoll von *Noyori* und anschließende Spaltung der Schutzgruppen erhalten; der Vergleich der spektroskopischen Daten mit denen des isolierten Naturstoffs lieferte keine Übereinstimmung. Die darauffolgende Methylierung lieferte das Rohprodukt, das durch den Vergleich der analytischen Daten eindeutig als der Naturstoff Andrachcin (**24**) identifiziert werden konnte. Eine Isolierung des Produkts konnte nicht realisiert werden, da es sich während der Aufreinigung zersetzte. Die hier durchgeführte Synthese stellt die erste Totalsynthese von Andrachcin (**24**) dar.

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt wurde. Alle Hilfsmittel und Quellen habe ich angegeben, insbesondere habe ich die wörtlich oder dem Sinne nach anderen Veröffentlichungen entnommenen Stellen kenntlich gemacht.

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Siegfried Blechert am Institut für Chemie der Fakultät II der Technischen Universität Berlin im Zeitraum April 2008 bis Dezember 2012 angefertigt.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Siegfried Blechert danke ich sehr für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Möglichkeit unter hervorragenden Arbeitsbedingungen und in einem angenehmen Arbeitsklima eine interessante Themenstellung zu bearbeiten, sowie für die engagierte Betreuung und das in mich gesetzte Vertrauen bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Jun.-Prof. Dr. Carl Christoph Tzschucke danke ich für die freundliche Übernahme der zweiten Berichterstattung.

Herrn Prof. Dr. Arne Thomas danke ich für die Bereitschaft, den Vorsitz im Promotionsausschuss zu übernehmen.

Vielen gegenwärtigen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Blechert danke ich für die gute Zusammenarbeit und die schöne Zeit. Hervorzuheben sind hier Steffen, Marta, Axel, Lenard, Lennart, Jens, Dominik, Jochen, Timm und Peter.

Für die Durchsicht und Unterstützung bei der Korrektur dieser Arbeit danke ich Steffen Kreß, Lenard Hussein, Lennart Möhlmann, Axel Kannenberg und Jens Döbler.

Allen Angestellten des Instituts für Chemie danke ich herzlich für die hervorragende Zusammenarbeit und Unterstützung. Marianne Lehmann und Roswitha Hentschel danke ich besonders für die Hilfe in allen organisatorischen Angelegenheiten. Joana Krone, Michael Grenz und Dr. Rainer Zeisberg seien ebenfalls dankend erwähnt.

Besonders dankbar bin ich meiner Familie und meinen Freunden, speziell Verena, Steffen und Marta, für die unermüdliche Unterstützung und ihre Geduld.

Nicht was er mit seiner Arbeit erwirbt, ist der eigentliche Lohn des Menschen,
sondern was er durch sie wird.

John Ruskin

Inhalt

1 Einführung 1
1.1 Grundbegriffe der Olefin-Metathese 2
1.2 Metathese-Katalysatoren 4
1.3 Entwicklung und Anwendung der Ringumlagerungsmetathese 7
1.4 RRM-Reaktionen unter Aufbau neuer Stereozentren 10
1.5 Chirale 2,6-disubstituierte Piperidin-Alkaloide als herausfordernde Syntheseziele 13
1.6 Die diastereoselektive RRM als Schlüsselschritt im Aufbau chiraler 2,6-disubstituierter Piperidine 15

2 Motivation und Zielsetzung 21

3 Ergebnisdiskussion 27
3.1 Aspertin D 28
3.1.1 Retrosynthese der postulierten Struktur 27 für Aspertin D 28
3.1.2 Synthese des Metathese-Substrats 29
3.1.2.1 Kupplungen 30
3.1.2.2 Acetalspaltung 35
3.1.3 *d*RRM und Synthese des Allylierungssubstrats 41
3.1.4 Darstellung von 27 46
3.1.5 Retrosynthese eines weiteren Isomers von Aspertin D 52
3.1.6 Synthese eines weiteren Isomers des Aspertin D 53
3.2 Andrachcin und Aspertin A 55
3.2.1 Retrosynthese 56
3.2.2 Selektive Hydrierung 57
3.2.3 Darstellung von Andrachcin (24) und der für Aspertin A vorgeschlagenen Struktur 67 59

4 Zusammenfassung 65

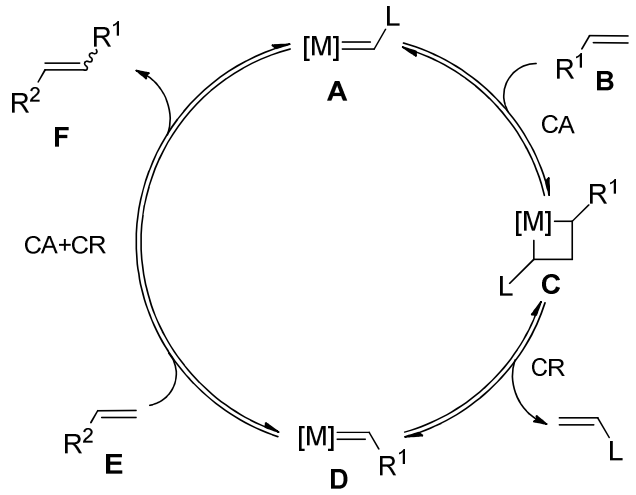
5 Experimentalteil 71
5.1 Allgemeines 72
5.2 Synthesevorschriften 75

6 Anhang 107
6.1 Abkürzungsverzeichnis 108
6.2 Abbildungs-, Schema- und Tabellenverzeichnis 111
6.3 Literaturverzeichnis 116

Einführung

1.1 Grundbegriffe der Olefin-Metathese

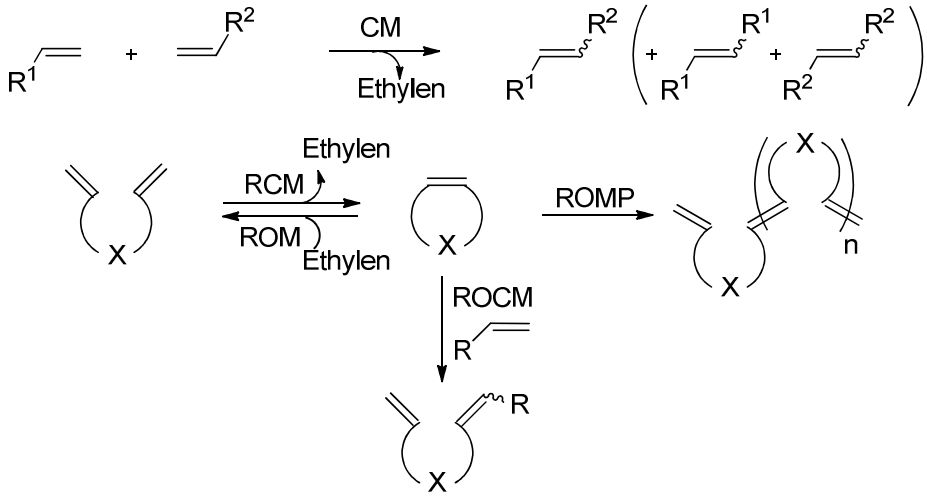
Die Olefin-Metathese hat sich seit ihrer Entdeckung 1964 zu einer der bedeutendsten C–C-Verknüpfungsreaktionen entwickelt.[1] Der „Partnertausch“ zweier Olefine folgt dem 1971 von *Chauvin* postulierten Mechanismus (*Schema 1*).[2] Dabei reagiert ein Metall-Carben-Komplex **A** mit einem Olefin **B** in einer [2+2]-Zykloaddition (CA) zu einem Metallacyclobutan **C**, das durch [2+2]-Zykloreversion (CR) eine Metall-Alkyliden-Spezies **D** bildet. Dieser Substrat-Katalysator-Komplex reagiert mit einem zweiten Olefin **E** in einer weiteren Sequenz aus CA und CR unter Regeneration des katalytisch aktiven Metallkomplexes **A** zum Metatheseprodukt **F**. Während der eingesetzte Präkatalysator eine substituierte Carben-Einheit trägt (L = z. B. Phenyl), handelt es sich bei der propagierenden Katalysator-Spezies **A** in den meisten Fällen um eine Metall-Methyliden-Spezies (L = H).[3] Auf die Katalysator-Systeme wird in *Abschnitt 1.2* näher eingegangen.



Schema 1: *Chauvin*-Mechanismus der Olefin-Metathese; M = Mo, Ru, W.

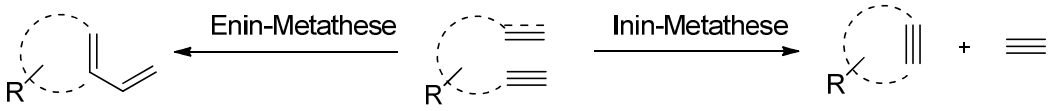
Der Erfolg der Olefin-Metathese beruht unter anderem auf der großen Zahl der möglichen inter- und intramolekularen Varianten der Reaktion, die vor allem von der Architektur der Substrate abhängt (*Schema 2*). Bei der Kreuzmetathese (CM) tauschen zwei Olefine intermolekular ihre Reste aus.[4] Zu den intramolekularen Varianten gehören unter anderem die Ringschlussmetathese (RCM), bei der aus

Dienen Carbo- und Heterozyklen aufgebaut werden können, und die Ringöffnungsmetathese (ROM) als formale Rückreaktion.[5] Bei dieser Reaktion ist die Zugabe von Ethylen als externes Olefin notwendig, um die katalytisch aktive Spezies zurückzuerhalten und das Gleichgewicht zur Seite des Produkts zu verschieben. Die Ringöffnungskreuzmetathese (ROCM) unterscheidet sich von der ROM durch den Einsatz von substituierten Olefinen anstelle von Ethylen als Kreuzpartner.[6] Wird kein zusätzlicher Kreuzpartner zur Verfügung gestellt, kommt es zur Ringöffnungsmetathese-Polymerisation (ROMP), die einen wichtigen industriellen Prozess darstellt.[7]



Schema 2: Varianten der Olefin-Metathese.

Während die Olefin-Metathese die am häufigsten angewandte Metathese-Art darstellt, können auch Alkine in sogenannten Enin-[8] oder Inin-Metathesen[9] umgesetzt werden (*Schema 3*). Beide Reaktionstypen können sowohl inter- als auch intramolekular durchgeführt werden. Die Enin-Metathese unterscheidet sich von den anderen Metathese-Varianten dadurch, dass sich im Produkt andere funktionelle Gruppen befinden, als im Substrat. Zusätzlich können die so aufgebauten 1,3-Butadien-Einheiten in Folgereaktionen wie z. B. der *Diels-Alder*-Reaktion weiter umgesetzt werden.[10] Durch ihre Atomökonomie stellt die Enin-Metathese ein effektives Konzept zur C-C-Bindungsbildung dar. Für die Inin-Metathese werden im Gegensatz zu den bisher vorgestellten Metathese-Arten Carbin-, anstelle von Carben-Komplexen eingesetzt, um die neuen Alkine aufzubauen.[9]

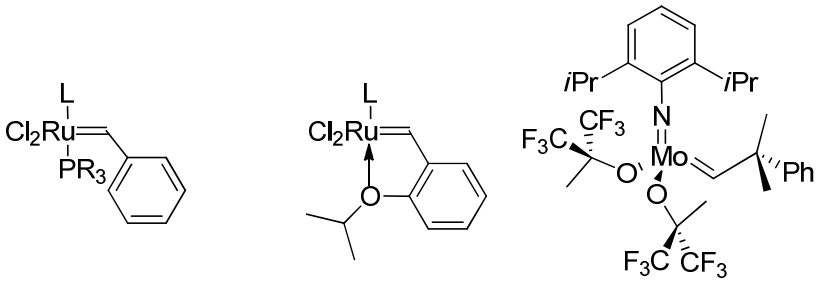


Schema 3: Metathese-Reaktionen von Alkinen.

1.2 Metathese-Katalysatoren

Die ersten Katalysatoren, die in die Olefin-Metathese eingesetzt wurden, waren undefinierte heterogene Gemische von Metallsalzen und organometallischen Verbindungen, mit denen nur geringe Selektivitäten erzielt werden konnten.[11] Mit den ersten wohldefinierten Wolfram-Carben-Systemen von *Katz* für die homogene Katalyse begann die Entwicklung zahlreicher Katalysatoren mit den verschiedensten Designs, die eine gesteigerte Metathese-Aktivität und steuerbare Selektivität aufwiesen.[12] Während die frühen Systeme harsche Reaktionsbedingungen benötigten und nur wenige funktionelle Gruppen toleriert wurden, können die Metathese-Reaktionen mit den weiterentwickelten, vor allem auf Ruthenium und Molybdän basierenden Carben-Komplexen (*Abbildung 1*) häufig unter milden Bedingungen an hochfunktionalisierten Substraten durchgeführt werden. Dies führte dazu, dass sich die Olefin-Metathese zu einem beliebten Werkzeug in der Synthesechemie etabliert hat.[13]

Bei den vorgestellten Systemen handelt es sich um Präkatalysatoren, also Katalysator-Vorläufer, aus denen durch Abdissoziation eines Liganden eine 14-VE-Spezies als katalytisch aktiver Komplex gebildet wird.[14] Die Verbindungen unterscheiden sich durch die verschiedenen Liganden-Systeme in ihrer Stabilität (vor allem in Lösung), Aktivität und Selektivität gegenüber unterschiedlichen Substrat-Typen, so dass es nicht einen universellen Katalysator gibt, sondern bestimmte Metathese-Arten besser katalysiert werden als andere.



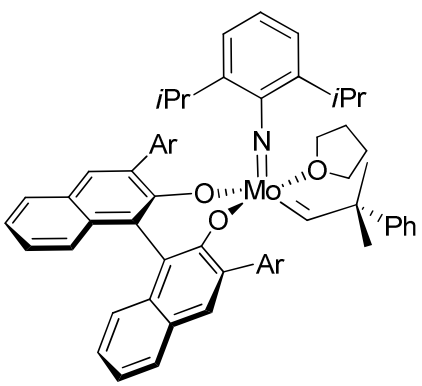
Grubbs I: L = PR_3 **Hoveyda I:** L = PR_3
Grubbs II: L = NHC **H.-Blechert:** L = NHC **Mo-1**: Schrock-Typ

Abbildung 1: Vertreter von Metathese-Präkatalysatoren; R = Cy, Ph.

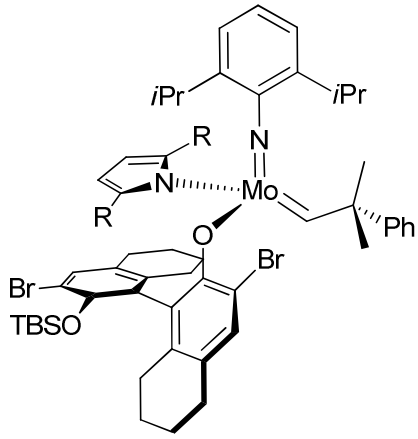
Die Ruthenium-basierten Systeme können leicht dissoziierende Phosphin-Liganden tragen, wie zum Beispiel im **Grubbs I**.[15] Dieser Präkatalysator zeichnet sich durch eine hohe Toleranz gegenüber Luft, Feuchtigkeit und funktionellen Gruppen aus. Diese Robustheit erlaubt es, dass der Katalysator über lange Reaktionszeiten verwendet werden kann. Der Austausch eines dieser Phosphine durch ein stärker elektronenschiebendes *N*-heterozyklisches Carben (NHC) führt zu Präkatalysatoren vom Typ **Grubbs II**.[16] Durch die erhöhte Elektronendichte am Metall kommt es zur Stabilisierung der 14-VE-Spezies und einer schnelleren Initiierung, die in einer erhöhten Aktivität resultiert. Der Unterschied im sterischen Anspruch der Phosphin- gegenüber den NHC-Liganden hat ebenfalls einen Einfluss.[17] Dabei schirmt das NHC das reaktive Metall-Zentrum durch seine Geometrie stärker ab, was die Stabilität der Komplexe erhöht. Die Phosphin-Gruppen sind zwar ebenfalls sterisch anspruchsvoll, da sie aber weniger in die Koordinationssphäre hineinragen, ist der stabilisierende Effekt geringer. Wird eines der Phosphine durch eine komplexierende Ether-Funktionalität am Styren ersetzt, spricht man von Komplexen vom **Hoveyda I**- (L = PR_3),[18] beziehungsweise vom **H.-Blechert**-Typ (L = NHC).[19] Diese sind in Lösung stabiler als die Grubbs-Systeme und besonders in der anspruchsvollen Kreuzmetathese angewandt bewirken sie hohe Selektivitäten.

Weniger tolerant gegenüber funktionellen Gruppen und größtenteils nur unter Schutzgas handhabbar, aber überragend in ihrer Metathese-Aktivität sind Molybdän-basierte Präkatalysatoren vom Typ **Mo-1**.[20] Dies zeigt sich vor allem bei der Umsetzung von sterisch anspruchsvolleren Substraten oder dem Aufbau von

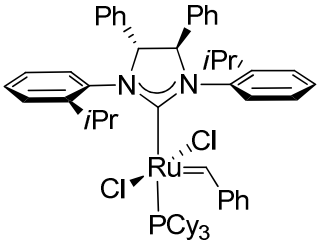
tetrasubstituierten Doppelbindungen, was mit Ruthenium-Komplexen nicht oder nur schwer bewerkstelligt werden kann.



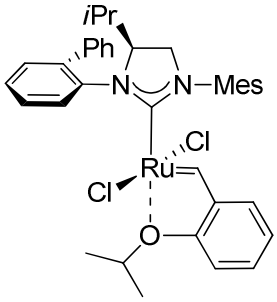
Mo-2: Ar = dipp



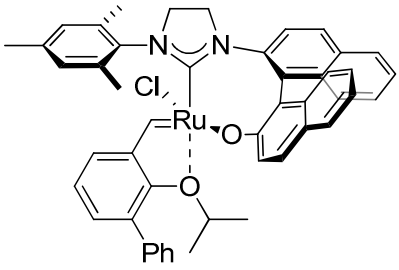
Mo-3: R = H, Me



Ru-1



Ru-2



Ru-3

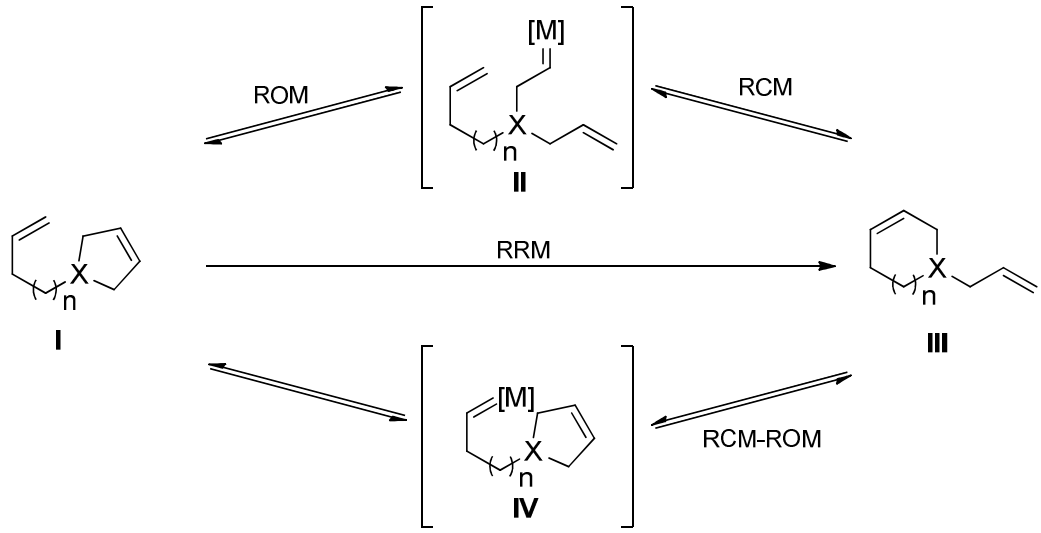
Abbildung 2: Vertreter unterschiedlicher chiraler Metathese-Präkatalysatoren.

Durch die Einführung von chiralen Liganden lassen sich Systeme generieren, die in der asymmetrischen Katalyse aktiv sind (*Abbildung 2*). Häufig werden zweizähnige Liganden wie Biphenolate[13c] zum Aufbau chiraler Mo-Diolat-Komplexe wie **Mo-2** genutzt und durch den Austausch nur eines der Alkoxy-Liganden gegen Stickstoff-Donoren werden sogenannte *stereogenic-at-Mo*-Komplexe **Mo-3** (auch MAPs genannt) generiert.[21] In Ruthenium-basierten Systemen wird die Stereoinformation in Form von chiralen NHCs eingebracht. Diese können C_2-symmetrisch wie in **Ru-1**,[22] oder im Rückgrat nur einfach substituiert wie in **Ru-2**[23] sein. Die Stereoinformation wird dort durch die Rotation des *N*-Substituenten um die *N*–Aryl-Bindung auf die Koordinationssphäre des Rutheniums übertragen. Ein direkter Transfer auf das Ruthenium ist durch eine Verbrückung unter Substitution

eines Cl-Liganden wie in **Ru-3** (*stereogenic-at-Ru*) möglich.[24] Diese Chelate sind sehr stabil und weniger reaktiv; häufig sind sie nach der Reaktion reisolier- und damit wiederverwendbar.

1.3 Entwicklung und Anwendung der Ringumlagerungsmetathese

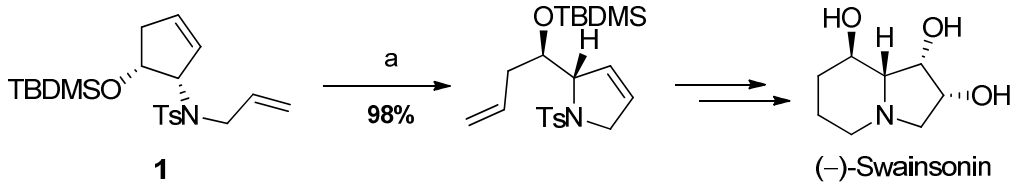
Betrachtet man den Mechanismus einer ROM genauer, entsteht nach der Ringöffnung ein Intermediat, das mit einem externen Olefin zum ROM-Produkt und einer aktiven Katalysator-Spezies reagieren kann. Steht im Substrat wie in **I** (*Schema 4*) jedoch ein weiteres Olefin zur Verfügung, kann das Intermediat **II** intramolekular in einer RCM-Reaktion zu **III** weiterreagieren. Zusätzlich ist es möglich, dass als erstes am azyklischen Olefin angreifen wird und aus **IV** in einer RCM-ROM-Sequenz das Produkt gebildet wird. Diese Kombination mehrerer intramolekularer Metathese-Schritte in einem Domino-Prozess wurde als Ringumlagerungsmetathese (RRM) definiert.[25] Mit diesem flexiblen Konzept können schnell und effizient komplexe carbo- und heterozyklische Strukturen aufgebaut werden.[26]



Schema 4: Prinzip einer Ringumlagerungsmetathese als ROM-RCM- bzw. RCM-ROM-Sequenz; X = CH, N.

Wie bei den vorhergenannten Metathese-Arten handelt es sich bei den Schritten der RRM um reversible Prozesse, so dass das Gleichgewicht durch die Variation der Substrateigenschaften beeinflusst werden kann. So können etwa die Änderung des Substitutionsmusters oder der Abbau von Ringspannung in zyklischen Olefinen, die in der Reihe 7-, 5-, 6-Ring abnimmt,[27] einen Einfluss auf die Lage dieser Gleichgewichtsreaktion haben. Häufig findet die Reaktion unter Ethylen-Atmosphäre statt. Dadurch kann die katalytisch aktive Spezies regeneriert und zusätzlich die unerwünschte Bildung von Oligomeren unterdrückt werden.[28]

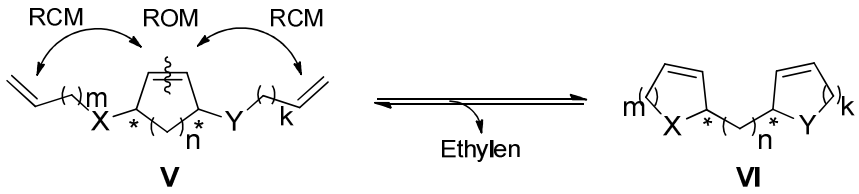
Durch ihre Flexibilität im Aufbau funktionalisierter Heterozyklen mit unterschiedlichen Ringgrößen und Substitutionsmustern stellt die RRM ein wichtiges Werkzeug zur Darstellung einer Vielzahl von Naturstoffen dar.[26] 2002 fand dieses Prinzip beispielsweise Anwendung in der Totalsynthese von (–)-Swainsonin (*Schema 5*).[29] Essentiell für die effektive Produktbildung ist dabei die sterisch anspruchsvolle Silyl-Schutzgruppe, da die sterische Wechselwirkung der Gruppen im Substrat **1** sehr groß ist und somit die Ringöffnung stark begünstigt wird. Außerdem wurde eine Verminderung der Dimerisierung als Nebenreaktion bei Verwendung dieser sperrigen Schutzgruppe beobachtet. Generell wird während der RRM eine im Substrat vorhandene Stereoinformation konserviert.



Schema 5: Die RRM als Schlüsselschritt in der Darstellung von (–)-Swainsonin; Reaktionsbedingungen: a: **Grubbs I** (5 mol%), Ethylen, DCM, 40 °C, 1 h.

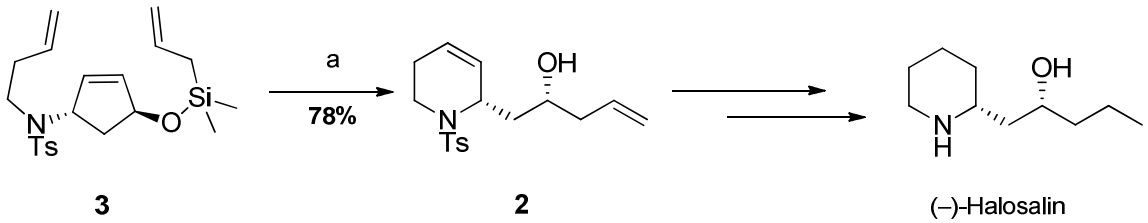
Eine Erweiterung der ROM-RCM-Sequenz um einen zusätzlichen Metathese-Schritt wurde erstmals 1996 von *Grubbs* berichtet.[30] Dabei wurden Substrate des Typs **V** in einer RCM-ROM-RCM-Sequenz zu verbrückten Bizyklen des Typs **VI** umgesetzt (*Schema 6*). Dem initialen Angriff an einer der azyklischen Doppelbindungen folgt eine RCM mit dem zyklischen Olefin unter ROM des selbigen. Anschließend reagiert das Intermediat in einer RCM mit dem zweiten nicht zyklischen Olefin. Vor allem bei stark gespannten zyklischen Olefinen ist alternativ

auch eine initiale ROM mit zwei anschließenden RCM-Schritten möglich. Durch die Bildung eines flüchtigen Olefins wie Ethylen, das aus dem Gleichgewicht entfernt werden kann, ist die Reaktion zusätzlich entropisch begünstigt.



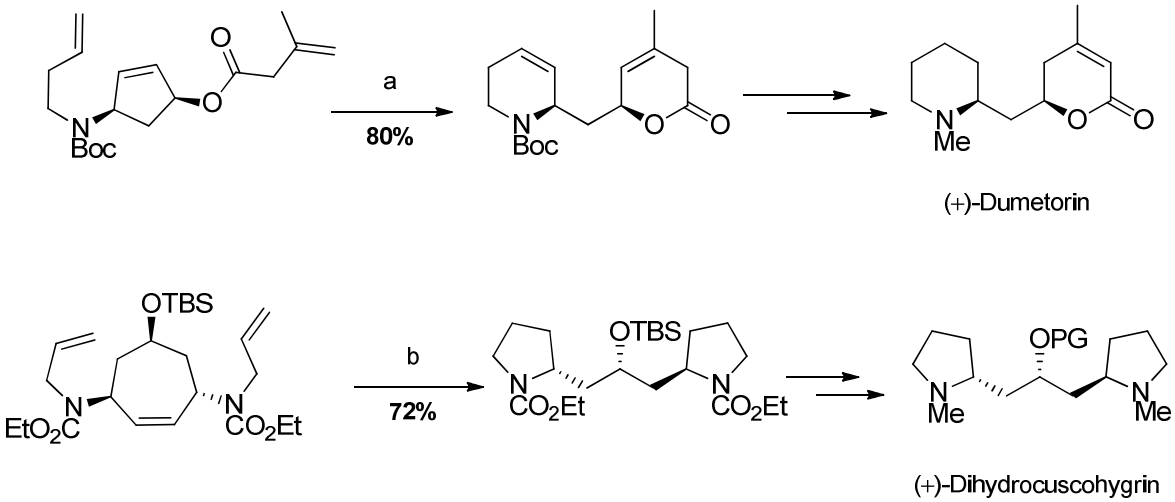
Schema 6: Prinzip der RCM-ROM-RCM-Kaskade nach *Grubbs*; X, Y = CH_2, NR, O.

Dieses Prinzip wurde 1999 erstmals als Schlüsselschritt in der Synthese eines Naturstoffs eingesetzt (*Schema 7*).[31] Dabei wurde das 1,2,5,6-Tetrahydropyridin **2** als Vorläufer von (–)-Halosalin aus dem disubstituierten Cyclopenten **3** unter Verwendung des **Grubbs I** mit anschließender Silyletherspaltung in 78% Ausbeute gebildet. Triebkraft war vornehmlich der Entropiegewinn und die Abnahme von Ringspannung.



Schema 7: Darstellung von (–)-Halosalin mittels RCM-ROM-RCM-Sequenz; Reaktionsbedingungen: a: **Grubbs I** (5 mol%), DCM, RT, 4h, dann 3 Äq. TBAF, DCM, -78 °C-RT.

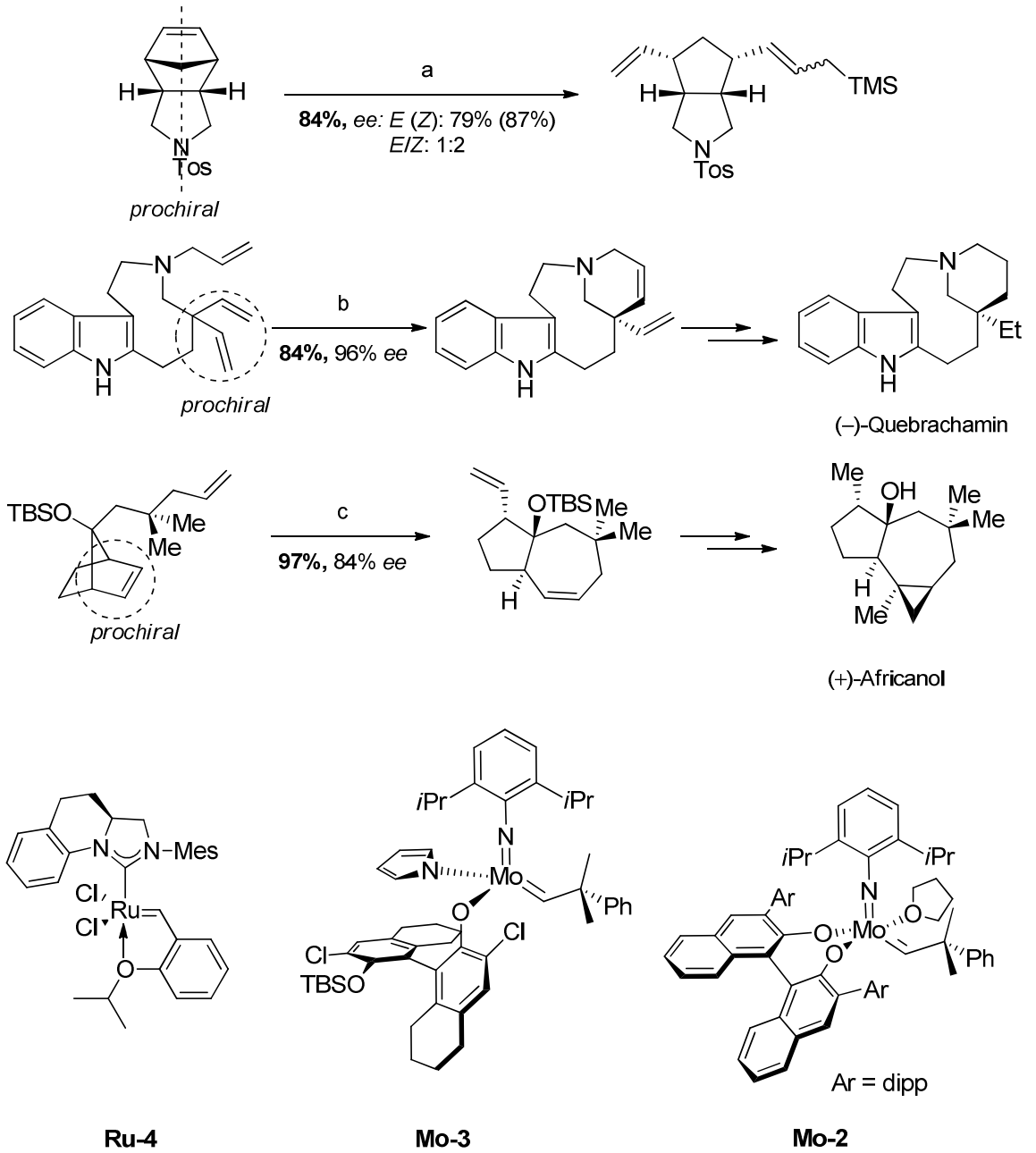
Weitere Naturstoffe, die auf diesem Wege zugänglich waren, sind unter anderem (+)-Dumetorin[32] und (+)-Dihydrocuscohygrin (*Schema 8*).[33]



Schema 8: Anwendung der RCM-ROM-RCM-Kaskade in der Alkaloid-Synthese; Reaktionsbedingungen: a: Ti(O*i*Pr)$_4$ (30 mol%), **Grubbs I** (5 mol%), DCM, 40 °C, 36 h; b: **Grubbs I** (5 mol%), DCM, 40 °C, 36 h, dann 10% Pd/C, H_2, MeOH, RT, 12 h.

1.4 RRM-Reaktionen unter Aufbau neuer Stereozentren

Wie bereits erwähnt, wird eine im Substrat vorhandene Stereoinformation während der RRM konserviert. Zum Aufbau neuer Stereozentren im Zuge einer Metathese-Reaktion gibt es zwei Möglichkeiten: Die Stereoinduktion kann dabei durch die Verwendung von chiralen Katalysatoren enantioselektiv oder durch ein bereits im Substrat bestehendes Stereozentrum diastereoselektiv erfolgen. Wird ein prochirales Metathese-Substrat mit einem chiralen Katalysator umgesetzt, so kann die Stereoinformation aus dem Katalysator auf das Produkt übertragen werden (*Schema 9*).[13a] Diese Art der Reaktionsführung hat den Vorteil, dass mit den chiralen Katalysator-Systemen eine Vielzahl an prochiralen Ausgangsverbindungen selektiv, kostengünstig und effizient desymmetrisiert werden kann, da die Stereoinformation nicht stöchiometrisch sondern nur katalytisch zur Verfügung gestellt werden muss.



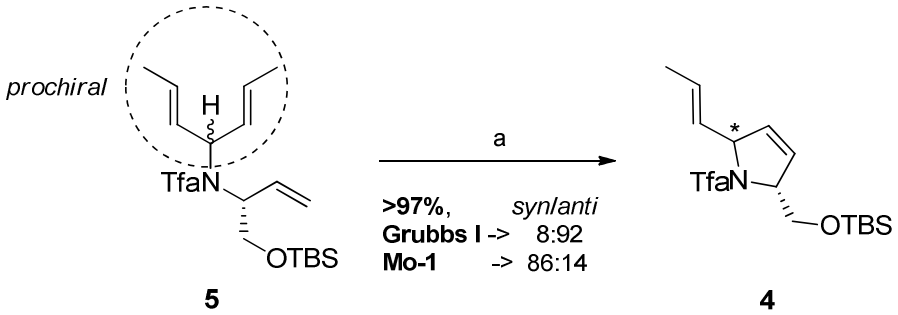
Ru-4 **Mo-3** **Mo-2**

Schema 9: Beispiele für enantioselektive ROCM-, RCM- und RRM-Reaktionen; Reaktionsbedingungen: a: **Ru-4** (3 mol%), 2 Äq. Allyltrimethylsilan, DCM, RT, 48 h; b: **Mo-3** (1 mol%), C_6D_6, 22 °C, 1 h; c: **Mo-2** (3 mol%), Pentan, 23 °C, 12 h.

Dadurch ist diese Methode der diastereoselektiven Olefin-Metathese überlegen. Die bisher entwickelten Komplexe konnten bis jetzt allerdings hauptsächlich in der enantioselektiven ROCM[23,34] und RCM[35] verwendet werden. Für die enantioselektive RRM sind erst wenige Beispiele bekannt, wobei bisher nur chirale Mo-Diolat-Komplexe zum Einsatz kamen.[36]

Weitaus etablierter sind diastereoselektive intramolekulare Olefin-Metathese-Reaktionen, bei denen im chiralen Startmaterial eine prochirale Einheit

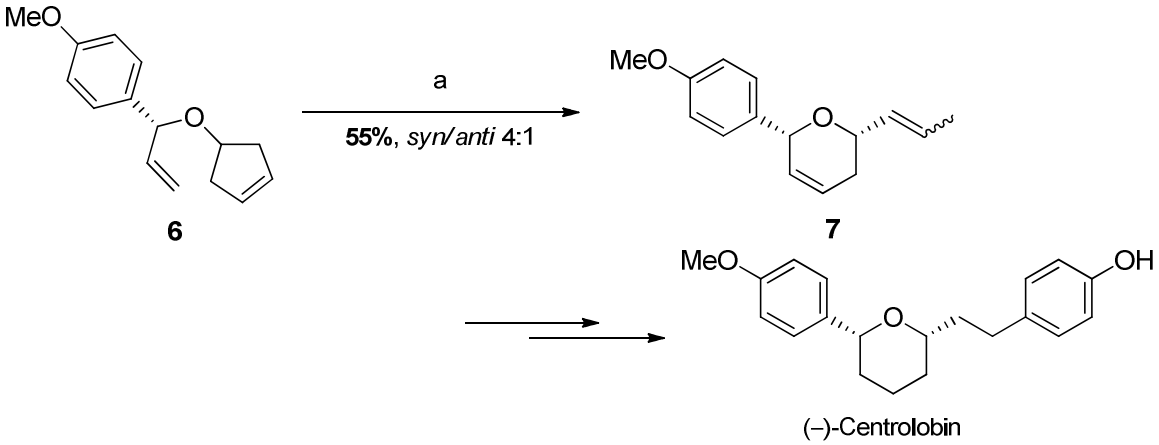
desymmetrisiert wird (*Schema 10*). *Blechert* publizierte 1996 die erste diastereoselektive Variante der RCM (*d*RCM) zum Aufbau von 2,5-disubstituierten Dihydropyrrolen wie **4** aus Trienen des Typs **5**.[37] Dabei wird das prochirale 1,4-Dien desymmetrisiert. Durch die Verwendung verschiedener Katalysatoren konnte gezielt die Bildung des *syn*- oder *anti*-Isomers gesteuert werden. Dies kann auf die unterschiedliche Geometrie der Liganden (*vide supra*) der verschiedenen aktiven Spezies zurückgeführt werden. Für eine effiziente Stereoinduktion ist ein geringer Abstand des aufzubauenden Stereozentrums zum bereits Bestehenden von Vorteil und der initiale Metathese-Schritt sollte dazu generell am Olefin neben dem chiralen Zentrum stattfinden.



5 **4**

Schema 10: Desymmetrisierung eines prochiralen Diens in der *d*RCM; Reaktionsbedingungen: a: **Kat**. (10 mol%), Benzol, 80°C, >3 d.

Durch die Verwendung eines zyklischen Olefins als prochirale Einheit konnte *Blechert* die *d*RCM zur *d*RRM erweitern. Dieses Konzept wurde als Schlüsselschritt in der Totalsynthese vom (–)-Centrolobin eingesetzt (*Schema 11*).[38] Nach der diastereoselektiven Metathese-Reaktion des Substrats **6**, bei der das thermodynamisch bevorzugte *syn*-Produkt als Haupt-Isomer gebildet wurde, konnte der Metathese-aktive Komplex mit $NaBH_4$ *in situ* in eine Ru-Hydrid-Spezies überführt werden, mit der die Isomerisierung der Doppelbindung zum Allylether **7** durchgeführt wurde. Die anschließende Kreuzmetathese mit einem Styrenderivat und Hydrierung der Olefine lieferte den Naturstoff als Produkt.



Schema 11: Die erste Anwendung der *d*RRM als Schlüsselschritt in der Naturstoffsynthese; Reaktionsbedingungen: a: **Grubbs II** (2x5 mol%), Ethylen, Benzol, 50 °C, 6 h, dann 0.4 Äq. $NaBH_4$, 100 °C, 30 h.

1.5 Chirale 2,6-disubstituierte Piperidin-Alkaloide als herausfordernde Syntheseziele

Piperidin-Alkaloide stellen eine der größten Gruppen der heterozyklischen Naturstoffe dar.[39] Viele von ihnen zeigen pharmakologische Aktivität und stellen somit Ziele für die organische Synthesechemie, insbesondere die pharmazeutische Industrie, dar. Häufig findet man ein 2,6-disubstituiertes Piperidin als Grundkörper, von denen einige Beispiele in der folgenden *Abbildung 3* gezeigt sind.[40]

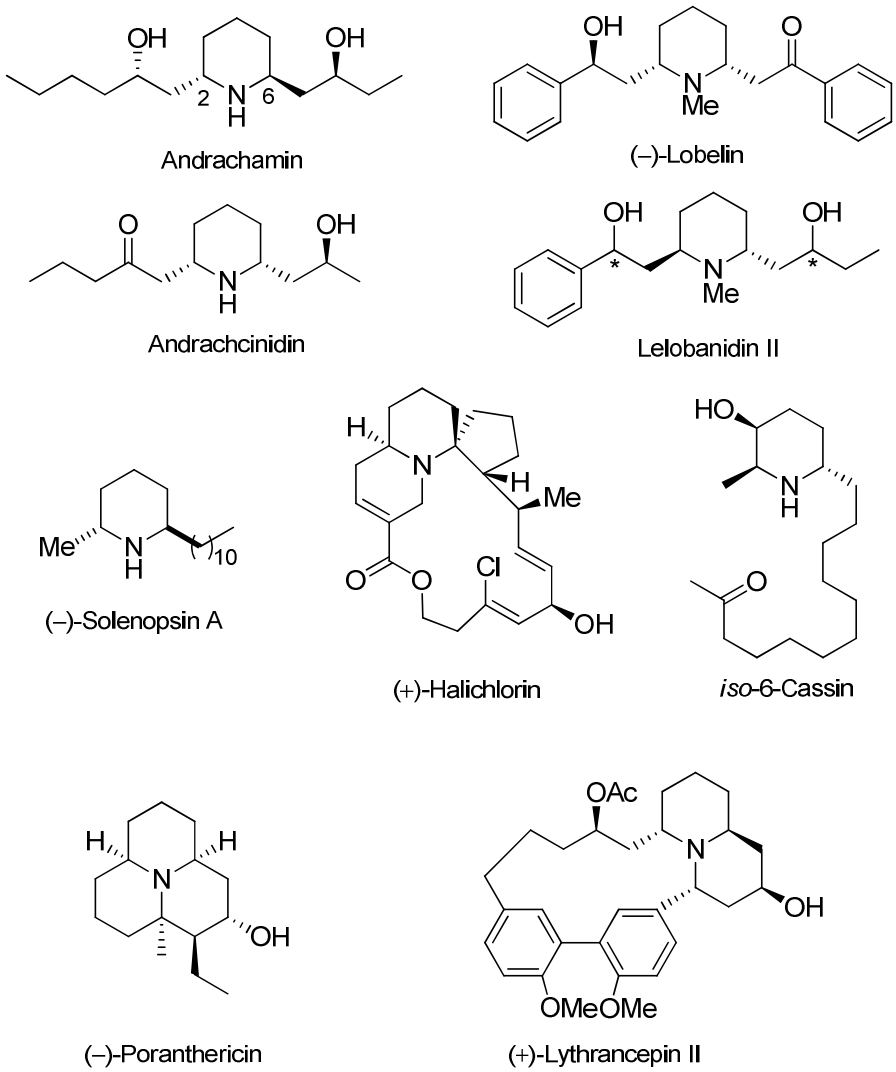


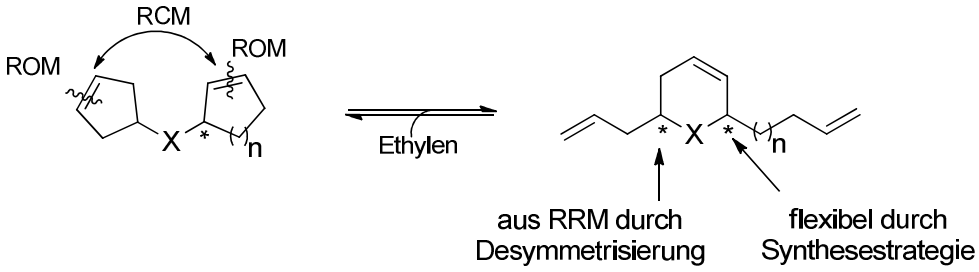
Abbildung 3: Einige Naturstoffe mit 2,6-disubstituierten Piperidinen als Strukturmotiv.

Betrachtet man die publizierten Verfahren zur Herstellung von 2,6-disubstituierten Piperidinen, verlaufen die Reaktionen, bei denen ein Substituent in 6-Position eines bestehenden Heterozyklus eingebracht wird, der bereits einen Rest in 2-Position trägt, meist *syn*-selektiv.[40a,41] Der Grund dafür ist häufig eine konformelle Begünstigung eines Übergangszustands durch einen dirigierenden Effekt des 2-Substituenten.[41k,l,42] Die Zahl der Zyklisierungsmethoden, bei denen selektiv der *syn*-substituierte Heterozyklus aufgebaut wird,[41a,41d,43] ist ebenfalls größer, als die für *anti*-selektive Reaktionen.[40b,41k,44] Es gibt einige wenige Fälle, in denen gezielt eines der beiden Isomere hergestellt werden konnte. Dies gelingt entweder durch Reagenzkontrolle,[45] oder den Einsatz Substraten, in denen die Stereoinformation bereits vorinstalliert ist, wie bei der zyklisierenden Aminierung von 1,5-*syn*- bzw. *anti*-Diolen.[46]

Wie bereits in einigen oben gegebenen Synthese-Beispielen gezeigt, können ungesättigte Tetrahydropyridine als Vorstufen für Piperidine dienen.[47] Die Darstellung solcher Strukturen gelingt beispielsweise über perizyklische Reaktionen[48] oder kationische Zyklisierungen,[49] wobei auch hier die bevorzugte Bildung der *syn*-Produkte beobachtet wird.

1.6 Die diastereoselektive RRM als Schlüsselschritt im Aufbau chiraler 2,6-disubstituierter Piperidine

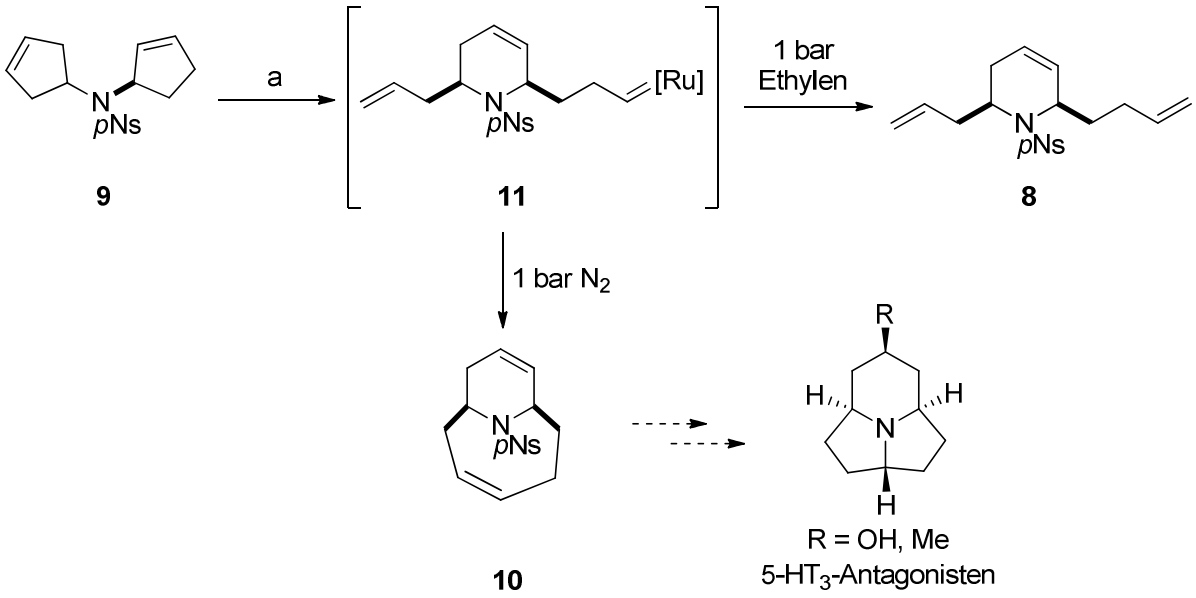
Der Aufbau von 2,6-disubstituierten Piperidinen mit steuerbarer Stereochemie der Ringsubstituenten ist für die Synthese von Alkaloiden von Interesse. Die im Folgenden beschriebene ROM-RCM-ROM-Sequenz zum diastereoselektiven Aufbau der ungesättigten Vorläufer dieser Zielstrukturen wurde in unserem Arbeitskreis entwickelt und ist bisher nicht veröffentlicht (*Schema 12*). Die leicht zugänglichen Substrate enthalten neben dem chiralen zyklischen Olefin eine prochirale zyklische Einheit, die substratkontrolliert desymmetrisiert werden kann.



Schema 12: Prinzip der neuentwickelten diastereoselektiven ROM-RCM-ROM-Sequenz; X = NR, O.

Untersuchungen von *S. Schmitt* befassten sich mit *N*- und *O*-verbrückten Systemen verschiedener Ringgröße zum Aufbau von Pyran- und Piperidin-Derivaten (z. B. **8** aus **9**, *Schema 13*).[50] Dabei zeigte sich, dass sich bei der Umsetzung von 5- oder 6-Ringsystemen das kinetische *anti*-Produkt in das thermodynamisch günstigere *syn*-Produkt umwandeln kann. Begünstigt wird die Reaktion durch den

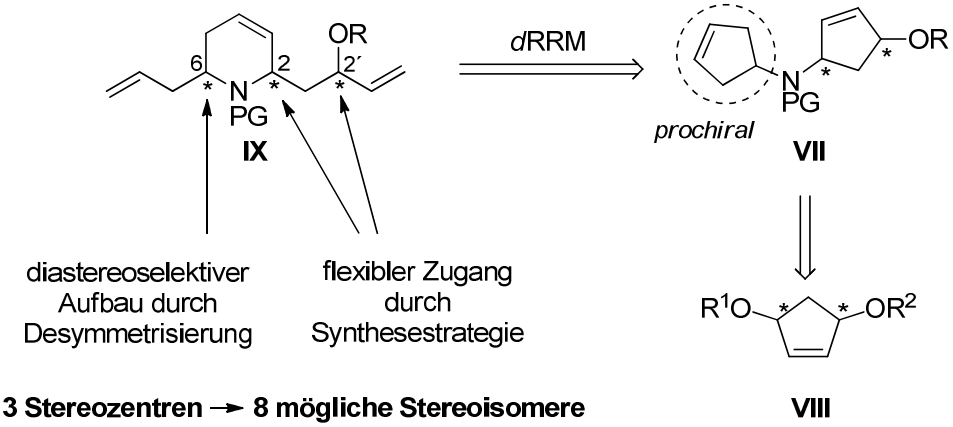
Abbau von Ringspannung beim Aufbau von Heterozyklen aus Carbozyklen. Durch Zugabe von Ethylen kann die Produktbildung und die Regeneration der katalytisch aktiven Spezies zusätzlich begünstigt werden. Bei der Umsetzung des Amids **9** in einer *d*RRM ohne Zugabe von Ethylen als Kreuzpartner wurde als einziges das bizyklische Produkt **10** beobachtet. Es resultiert aus einer RCM des *syn*-Intermediats **11** und kann als Zwischenstufe zur Synthese trizyklischer Aminderivate genutzt werden, die zum Beispiel in 5-HT_3-Antagonisten (Serotonin-Inhibitoren) vorkommen.[51]



Schema 13: Mögliche Nutzung des Bizyklus **10** als Zwischenstufe in der Wirkstoffsynthese; Reaktionsbedingungen: a: **Grubbs II** (5 mol%), DCM, RT; mit Ethylen *syn*/*anti* 79:21.

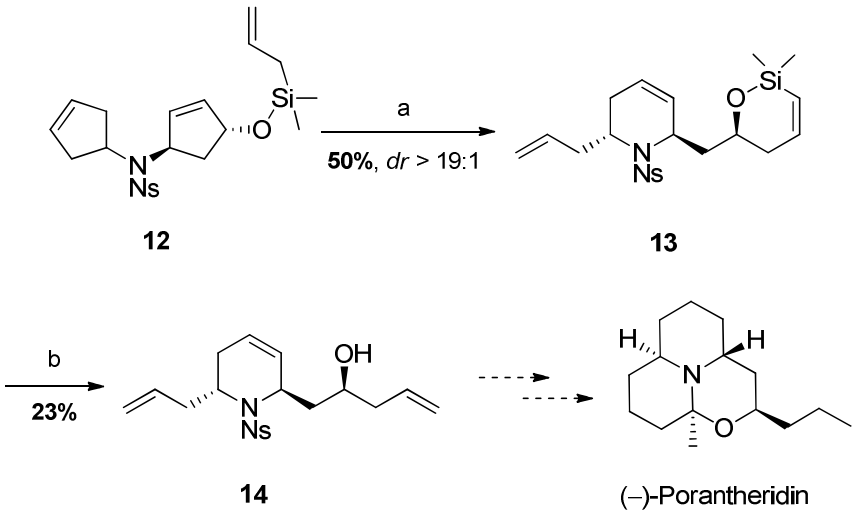
Es wurde ein zweites Stereozentrum in das Startmaterial eingebracht, was die Variabilität der *d*RRM als Schlüsselschritt in der Synthese potentiell wirksamer Naturstoffe weiter erhöht (*Schema 14*).[52] Dabei wird das Metathese-Substrat **VII** aus chiralen Diol-Derivaten **VIII** generiert, in denen eine beliebige Konfiguration der Stereozentren eingestellt werden kann. Durch die Desymmetrisierung der prochiralen Einheit in **VII** während der RRM-Reaktion wird diastereoselektiv ein drittes Stereozentrum an Position 6 im Produkt **IX** aufgebaut. Dabei hängt die Diastereoselektivität vorrangig von der Gruppe R auf dem Alkohol ab. Bei freien Alkoholen (R = H) wird die bevorzugte Bildung von 2,6-*anti*-disubstituierten Produkten beobachtet. Die Verwendung von sterisch anspruchsvollen

Schutzgruppen (R ≠ H) führt zur verstärkten Bildung des *syn*-Produkts. Auch der Einsatz von Katalysatorsystemen der zweiten Generation, sowie höheren Konzentrationen des externen Olefins können die Reaktion zum thermodynamisch stabileren *syn*-Produkt begünstigen. Durch die strategische Wahl der Substratkonfiguration, die verwendeten Schutzgruppen und Reaktionsbedingungen kann so die Selektivität gesteuert und stereokontrolliert jedes der acht möglichen Stereoisomeren **IX** hergestellt werden. Diese Methode erlaubt den Zugang zu einer Vielzahl von Piperidin-Alkaloiden und bildet den Schlüsselschritt in den in dieser Arbeit durchgeführten Totalsynthesen.



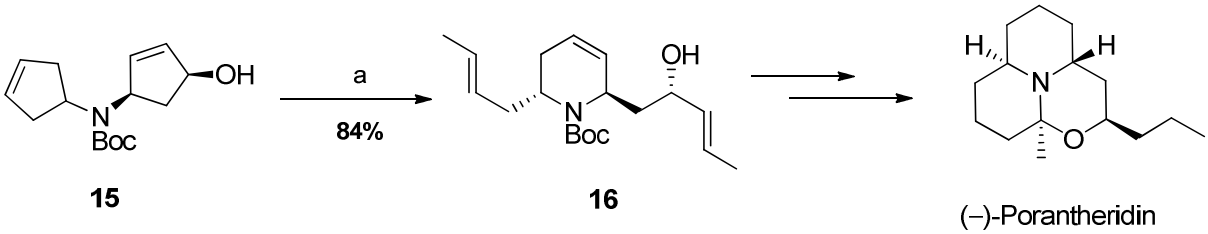
Schema 14: Hochflexibles Konzept zum Aufbau chiraler 2,6-disubstituierter 1,2,5,6-Tetrahydropyridine **IX** aus Diol-Derivaten **VIII** mittels diastereoselektiver ROM-RCM-ROM-Sequenz als Schlüsselschritt.

Dieses Prinzip wurde in unserem Arbeitskreis zur Synthese des Naturstoffs (–)-Porantheridin eingesetzt. *J. Neidhöfer*[25,53] setzte dazu das Siloxan **12** als Substrat in der RCM-ROM-RCM-ROM-Sequenz ein (*Schema 15*).[25,53] Die dabei erreichte ausgezeichnete Diastereoselektivität mit Bevorzugung des 2,6-*anti*-disubstituierten Metathese-Produkts **13** wurde hauptsächlich durch den sterischen Anspruch der Siloxan-Gruppe im Tether erklärt.



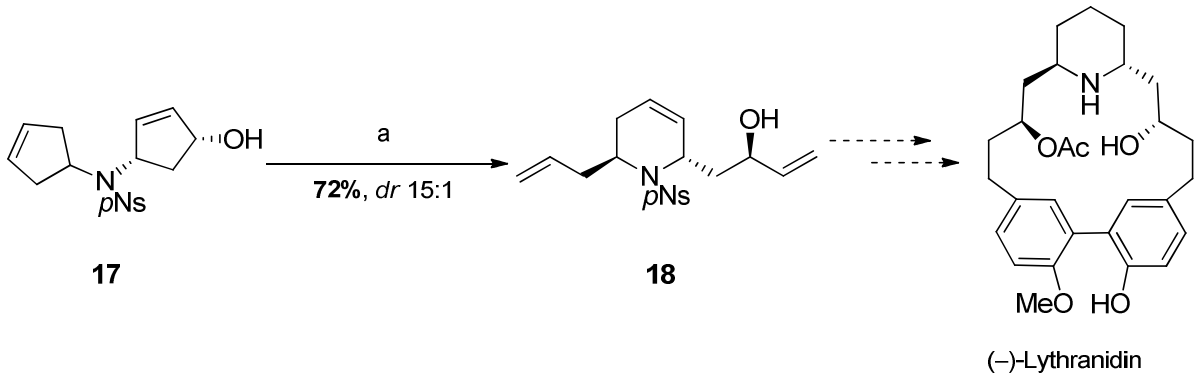
Schema 15: Diastereoselektive RCM-ROM-RCM-ROM-Kaskade eines Allylsiloxans; Reaktionsbedingungen: a: **Grubbs I** (10 mol%), Ethylenatmosphäre, DCM, 50 °C, 20 h, b: TBAF, THF, RT, 20 h.

Dieser wurde im Anschluss an die Metathese abgespalten und der Homoallylalkohol **14** wurde freigesetzt. Da jedoch dieser und auch andere Schritte der Synthese mit ungenügenden Ausbeuten verliefen, wurde die in *Schema 16* gezeigte Route von *P. Brüchner* ausgearbeitet. Dabei wurde das (1*R*,4*S*)-konfigurierte Substrat **15** mit einem Überschuss an 2-Buten als externes Olefin selektiv zum 2,6-*anti*-disubstituierten 1,2,5,6-Tetrahydropyridin **16** umgesetzt. Die Darstellung des Naturstoffs gelang mit 15% Gesamtausbeute über sieben Stufen.



Schema 16: Die *d*RRM als Schlüsselschritt in der Totalsynthese von (–)-Porantheridin; Reaktionsbedingungen: a: **H.-Blechert** (10 mol%), 2-Buten (*E*/*Z*-Gemisch, einkondensiert), DCM, RT, 19 h.

Eine weiteres Syntheseziel stellt das Alkaloid (–)-Lythranidin dar, mit dem sich in unserem Arbeitskreis *W. Lin* befasste (*Schema 17*).[54] Die *d*RRM des (1*S*,4*R*)-konfigurierten Substrats **17** verlief mit einer hervorragenden Diastereoselektivität von 15:1 zu Gunsten des gewünschten *anti*-Produkts **18**; es konnten jedoch noch keine geeigneten Bedingungen für den Aufbau des 13-gliedrigen Ringsystems der Zielstruktur gefunden werden.



17 **18**

Schema 17: Die *d*RRM von **17** als Schlüsselschritt in der geplanten Totalsynthese von (–)-Lythranidin; Reaktionsbedingungen: a: **Grubbs I** (10 mol%), Ethylen (5 bar), DCM, RT, 24 h.

Motivation und Zielsetzung

Im Jahr 2002 isolierte die Gruppe um *Ahmad* einige Alkaloide aus der Pflanze *Andrachne aspera*, denen die Strukturen **19** - **22** in *Abbildung 4* zugewiesen wurden.[55] Die Grundstruktur ist jeweils ein 2,6-disubstituiertes Piperidin (bzw. 1,2,5,6-Tetrahydropyridin) mit sekundären Alkoholen an 2´- und 2´´-Position in den gesättigten Alkyl-Seitenketten.

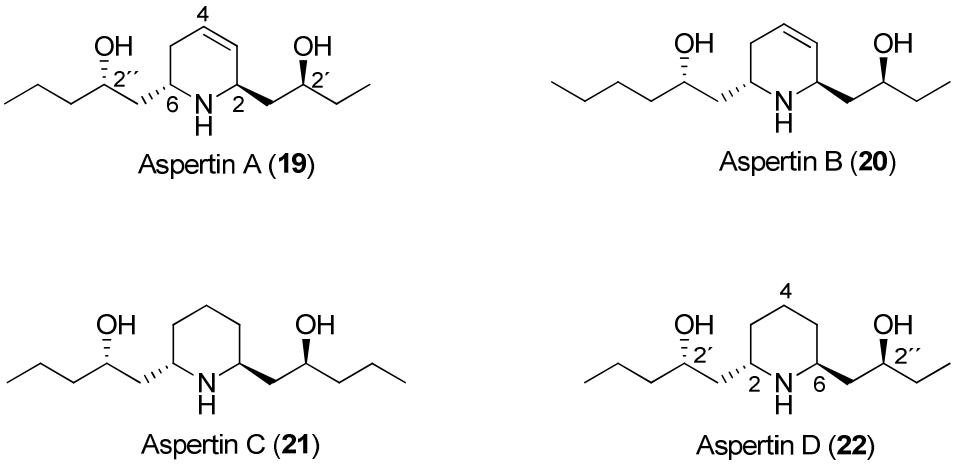
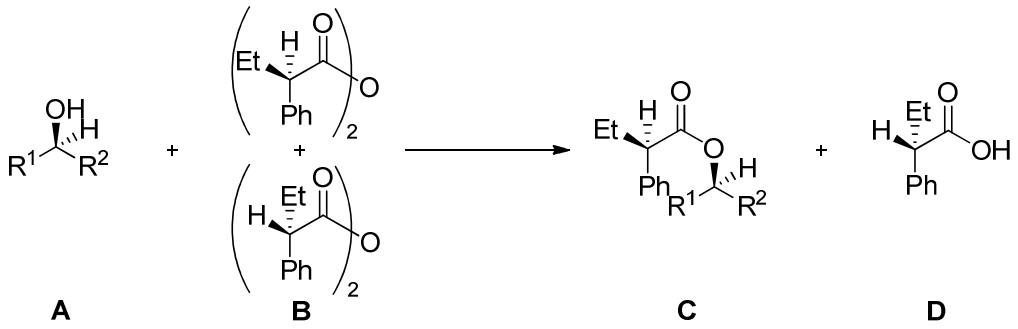


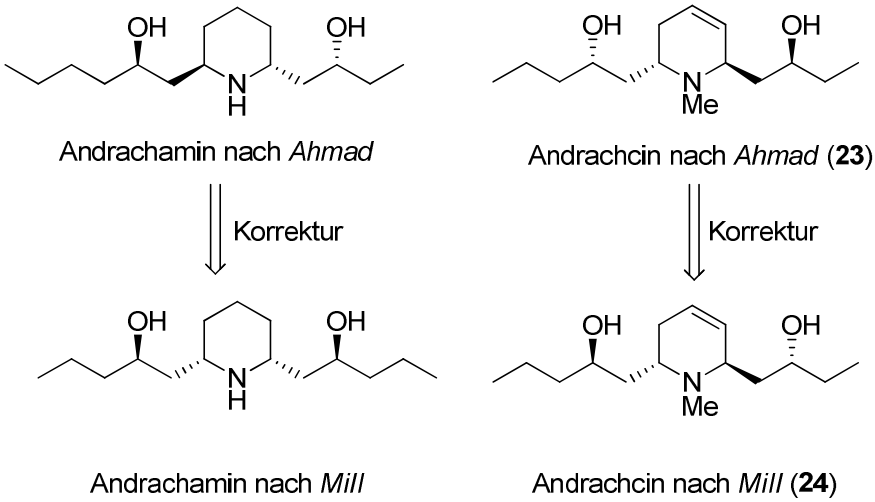
Abbildung 4: Von *Ahmad* postulierte Strukturen **19** - **22** für die Aspertine A-D.

Für die Substituenten in 2- und 6-Position am Ring wurde basierend auf der charakteristischen Verschiebung des C-4-Signals im ^{13}C-NMR-Spektrum[56] eine relative *anti*-Stellung für jede der vier Verbindungen festgelegt. Zur Bestimmung der Konfiguration der chiralen sekundären Alkohole wurde nach einer Methode von *Horeau* vorgegangen.[57] Generell wird bei diesem Verfahren ein sekundärer Alkohol **A** mit einem racemischen Gemisch von 2-Phenylbuttersäureanhydrid **B** in Pyridin verestert (*Schema 18*). Bei dieser kinetischen Racematspaltung wird bevorzugt ein Diastereomer **C** gebildet und anhand der optischen Aktivität der verbleibenden 2-Phenylbuttersäure **D** soll auf die Stereochemie des sekundären Alkohols geschlossen werden können.



Schema 18: Kinetische Racematspaltung zur Konfigurationsbestimmung chiraler sekundärer Alkohole nach *Horeau*.

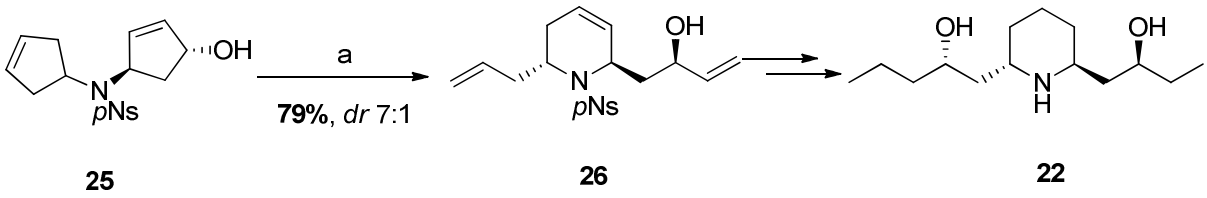
Die Zuverlässigkeit dieser Methode kann unter anderem durch das Auftreten von chiralen Nebenprodukten und Schwierigkeiten bei der Isolation und Messung der optischen Rotation der verbleibenden 2-Phenylbuttersäure **D** bei kleinen Mengen des sekundären Alkohols beeinträchtigt werden. Zusätzlich kann diese Methode für die Konfigurationsbestimmung von sekundären Aminen verwendet werden.[58] Eine Verfälschung der Ergebnisse durch die freien Amine mit Chiralitätszentren in α- und α´-Position, wie sie in den Aspertinen vorkommen, ist nicht auszuschließen. So überrascht es nicht, dass bereits andere von *Ahmad* nach dieser Methode postulierte Strukturen einiger Naturstoffe revidiert werden mussten (*Schema 19*).[42a,59]



Schema 19: Postulierte und korrigierte Strukturen von Andrachamin und Andrachcin.

Wie bereits beschrieben, existieren noch wenige Methoden zur gezielten Darstellung hochfunktionalisierter 2,6-*anti*-disubstituierter Piperidin-Alkaloide und

daher wählte *P. Brüchner* die von *Ahmad* für Aspertin D postulierte Struktur **22** als Syntheseziel für eine Totalsynthese mit der *d*RRM als Schlüsselschritt (*Schema 20)*.[52] Um die benötigte Konfiguration der Stereozentren in 2-, 6- und 2´´-Position zu erhalten, wurde das *anti*-Substrat **25** in der Metathese-Reaktion umgesetzt. Das 2,6-*anti*-disubstituierte Produkt **26** wurde mit einer Diastereoselektivität von 7:1 erhalten. Der (*R*)-konfigurierte Alkohol an 2´-Position wurde in einer asymmetrischen Allylierungs-Reaktion selektiv aufgebaut.[60]

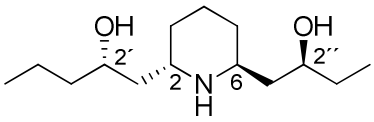


25 **26** **22**

Schema 20: Die *d*RRM als Schlüsselschritt in der Synthese von **22**; Reaktionsbedingungen: a: **Grubbs I** (2 mol%), Ethylen (1 bar), DCM, 40 °C, 5 h.

Die spektroskopischen Daten der synthetisierten Struktur **22** stimmten allerdings nicht mit denen der isolierten Verbindung überein (*Tabelle 1*). Dies deutet darauf hin, dass die von *Ahmad* postulierte Struktur nicht der des Naturstoffs entspricht.

Tabelle 1: Vergleich einiger chemischer Verschiebungen von Aspertin D und **22** in ppm.



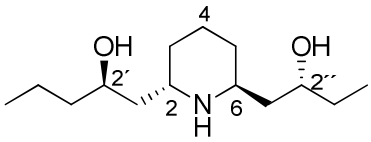
22

Verbindung	H-2´	H-2´´	H-2	H-6
Aspertin D[55]	4.10	3.85	3.02	3.02
22[52]	3.83	3.73	3.30	3.30

[1]H-NMR-Spektren aufgenommen bei 400 MHz (500 MHz in Literatur).

Sind in einem Molekül vier Stereozentren enthalten, gibt es 16 mögliche Stereoisomere. Da die relative Konfiguration der Ringsubstituenten für Aspertin D als

trans festgelegt wurde, wird diese Zahl auf acht (genauer 4 Enantiomerenpaare) verringert. Der Vergleich mit strukturell ähnlichen Naturstoffen (wie in *Abbildung 3*) zeigt, dass bevorzugt eine relative *anti*-Anordnung der sekundären Alkohole zum zugehörigen Ring-Substituenten (C2/C2´ und C6/C2´´) auftritt. So wurde für Aspertin D die Struktur **27** mit einer geänderten Stereochemie vorgeschlagen, deren Synthese hier basierend auf den Vorarbeiten von *P. Brüchner* zu Ende zu führen war (*Abbildung 5*).



27

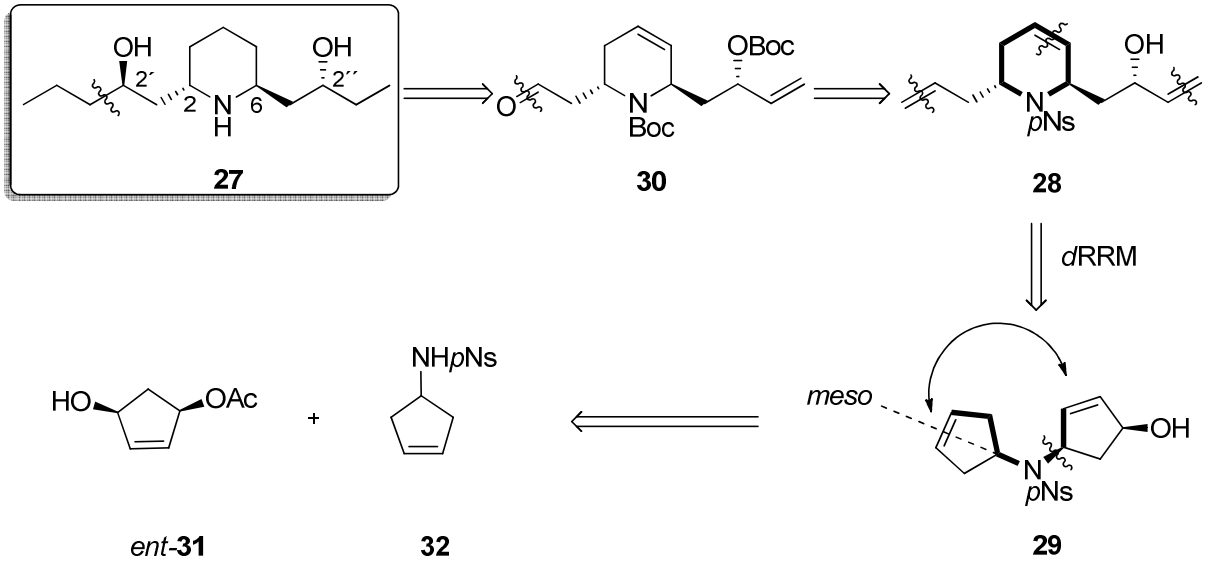
Abbildung 5: Korrekturvorschlag für die Struktur von Aspertin D.

Ergebnisdiskussion

3.1 Aspertin D

3.1.1 Retrosynthese der postulierten Struktur 27 für Aspertin D

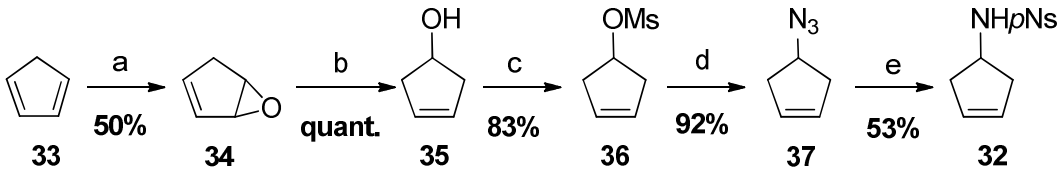
Ein Schlüsselschritt der Totalsynthese von **27** ist der Aufbau des 2,6-*anti*-disubstituierten 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-Grundgerüsts **28** durch die *d*RRM von **29** unter Desymmetrisierung des prochiralen zyklischen Olefins (*Schema 21*). Eine anschließende selektive oxidative C-C-Bindungsspaltung ermöglicht den Zugang zu Aldehyd **30**, aus dem durch eine asymmetrische Allylierungsreaktion der chirale sekundäre Alkohol an der 2´-Position und damit die Zielverbindung **27** aufgebaut werden kann. Der Metathese-Vorläufer **29** mit der benötigten Konfiguration für die anschließende *d*RRM ist durch eine Pd-katalysierte *Tsuji-Trost*-Reaktion aus den Bausteinen *ent*-**31** und **32** zugänglich.



Schema 21: Retrosynthese der von *P. Brüchner* postulierten Struktur **27** für Aspertin D.

3.1.2 Synthese des Metathese-Substrats

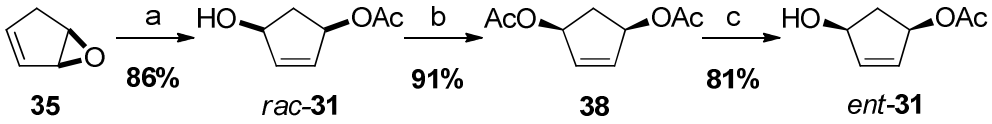
Die Synthese des Nosylamids **32** ausgehend von Cyclopentadien **33** gelang in einer sechsstufigen Sequenz aus (a) Epoxidierung zu 6-Oxabicyclo[3.1.0]hex-2-en (**34**), (b) Reduktion mit LAH, (c) Mesylatbildung, (d) Substitution mit einem Azid und (e) Reduktion zum Amin mit anschließender Schützung mit *p*NsCl mit 20% Gesamtausbeute (*Schema 22*).[52,61] Der Aufbau von 4-substituierten Cyclopenten-Derivaten wie dem Alkohol **35** gelingt zwar durch eine Ringschlussmetathese der entsprechenden Dihomoallylverbindungen in besseren Ausbeuten;[62] die Oxidation zum Oxiran **34** erwies sich trotz der mäßigen Ausbeute jedoch als vorteilhaft, da dabei ein kostengünstigeres Substrat und ebensolche Reagenzien verwendet werden und auf teure metallhaltige Katalysatoren verzichtet werden kann. Zusätzlich kann das Produkt als Substrat in der Synthese von *ent*-**31** eingesetzt werden. Da bis auf das Produkt **32** alle Stufen leicht flüchtig sind und sich Mesylat **36** und Azid **37** bei zu hoher Konzentration explosionsartig zersetzten können, wurden die Zwischenprodukte zusammen mit dem Lösungsmittel destilliert und jeweils als Lösung in der Folgereaktion eingesetzt. Die Konzentrationen der Lösungen konnten mittels ^{1}H-NMR-Messungen bestimmt werden. Die Nosyl-Gruppe wurde angebracht, um die Azidität des Amins zu erhöhen, die für die Pd-vermittelte allylische Substitution notwendig ist.



Schema 22: Synthese von **32**; Reaktionsbedingungen: a: AcOOH, NaOAc, Na_2CO_3, DCM, -10 °C-RT, 12 h; b: LAH, DCM, 0 °C-RT, 3 d; c: MsCl, NEt_3, DCM, 0 °C, 4.5 h; d: NaN_3, DMSO, 50 °C, 20 h; e: LAH, Et_2O, 0 °C, 2 h; dann *p*NsCl, K_2CO_3, DCM, 0 °C-RT, 12 h.

Das enantiomerenreine Acetat *ent*-**31** wurde in 4 Stufen aus dem Oxiran **34** durch (a) Öffnung zum racemischen, *syn*-substituierten Acetat *rac*-**31**, (b) Veresterung zum Diacetat **38** und (c) enzymatische Desymmetrisierung mit einer Gesamtausbeute von 63% synthetisiert (*Schema 23*).[61a] Der für die Öffnung des

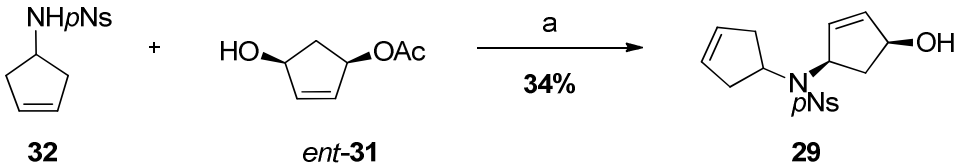
Oxirans **34** und im Folgenden beschriebene allylische Substitution benötigte Katalysator $Pd(PPh_3)_4$ wurde nach einer Literaturvorschrift aus $PdCl_2$ und PPh_3 unter Verwendung von Hydrazin als Reduktionsmittel mit einer quantitativen Ausbeute hergestellt.[63]



Schema 23: Synthese von *ent*-**31**; Reaktionsbedingungen: a: $Pd(PPh_3)_4$, AcOH, THF, 0 °C-RT, 10 min; b: Ac_2O, Pyridin, DMAP, DCM, RT, 4 h; c: CALB, Phosphat-Puffer pH 7.4, 40 °C, 3 h.

3.1.2.1 Kupplungen

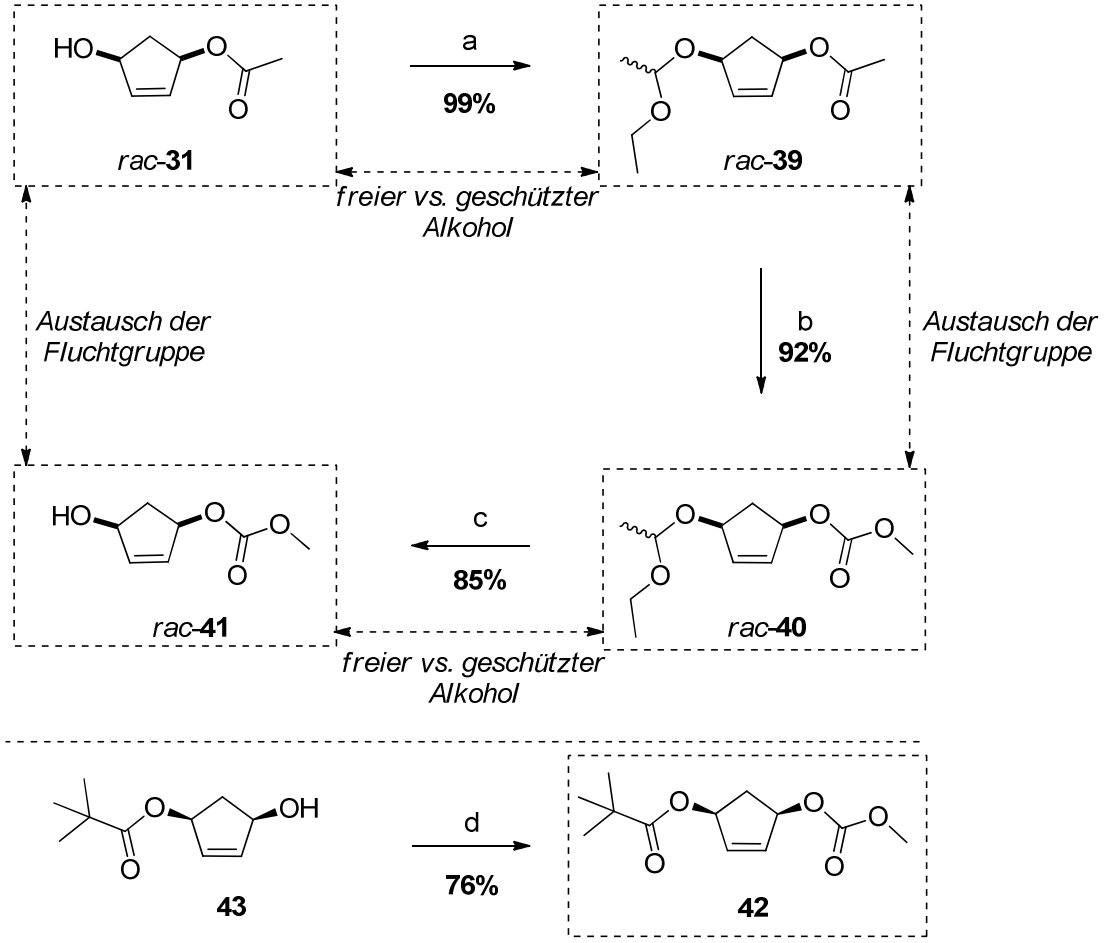
Die Pd-vermittelte Kupplung dieser beiden Cyclopentenderivate **32** und *ent*-**31** zu **29** wurde in unserem Arbeitskreis bereits durchgeführt und gelingt mit 34% Ausbeute (*Schema 24*).[64] Dabei fungiert das Acetat in *ent*-**31** als Abgangsgruppe und es bildet sich ein kationischer Allyl-Komplex mit dem Palladium-Katalysator. Dieser wird vom deprotonierten Amid nukleophil angegriffen. Als ein Grund für die niedrige Ausbeute wird der hohe sterische Anspruch des α-verzweigten Nosylamids **32** genannt.



Schema 24: Pd-vermittelte Darstellung von **29**, Reaktionsbedingungen: a: $Pd(PPh_3)_4$ (15 mol%), 1.95 Äq. NaH, THF, RT, 3 d.

Bei der Reaktion kann zwar das im Überschuss eingesetzte Nosylamid **32** zurückgewonnen werden, das Acetat *ent*-**31** jedoch nicht. Ziel der folgenden

Reaktivitätsstudie war daher, durch Modifikation der Schutzgruppen und Abgangsgruppen im Allylalkoholderivat eine effizientere Darstellung des Metathesesubstrats **29** zu finden. Zum einen ist interessant, wie sich freie Alkohole im Gegensatz zu geschützten auf die Reaktion auswirken. Zum anderen kann auch die Qualität der Abgangsgruppe einen Einfluss auf die Reaktivität des Substrats haben.



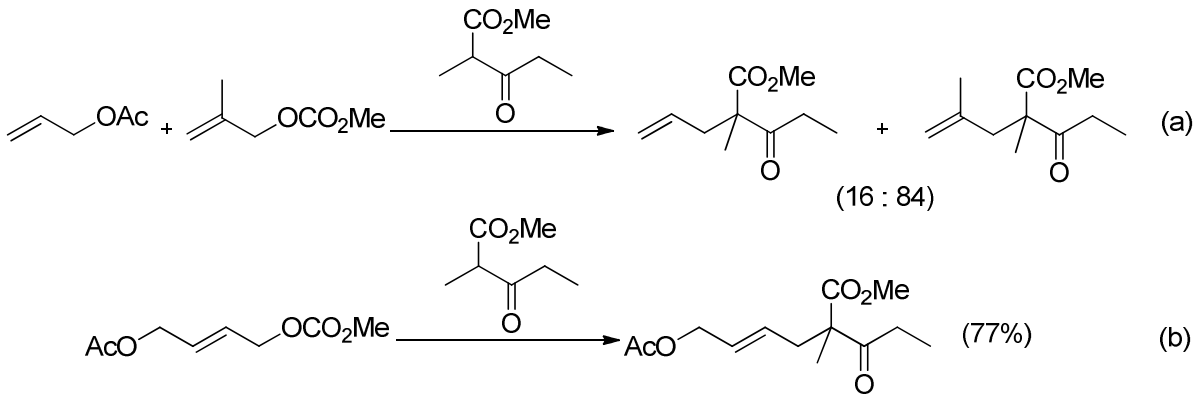
Schema 25: Darstellung der Substrate **39**-**42** ausgehend von *rac*-**31** bzw. **43**; Reaktionsbedingungen: a: EVE, PPTS, DCM, RT, 12 h; b: K_2CO_3, MeOH/H_2O, RT, 3 h, dann MeOCOCl, Py, DMAP, DCM, RT, 12 h; c: HCl, MeOH, RT, 15 min; d: MeOCOCl, Py, DMAP, DCM, RT, 2 h.

Die Studien zur Reaktivität der modifizierten Cyclopenten-Derivate in der Kupplungsreaktion wurden zunächst unter Verwendung der racemischen Substrate *rac*-**39**–*rac*-**41** vorgenommen, die ausgehend von *rac*-**31** synthetisiert wurden (*Schema 25*), da diese Vorstufe leichter zugänglich ist. Die Synthesen der

entsprechenden enantiomerenreinen Verbindungen erfolgten im Anschluss analog aus *ent*-**31**. Das Pivalat *ent*-**42** wurde nur enantiomerenrein hergestellt.

Um zunächst den Einfluss freier Alkohole auf den Umsatz zum entsprechenden Produkt zu untersuchen, wurde Substrat *rac*-**39** synthetisiert. Hierzu wurde der freie Alkohol in *rac*-**31** mit Ethylvinylether zum entsprechenden Acetal in 99% Ausbeute umgesetzt.[65] Die Acetal-Schutzgruppe wurde gewählt, weil sie sowohl leicht aufzubringen, als auch wiederabzuspalten ist. Durch den geringen sterischen Anspruch und die Flexibilität wird angenommen, dass die Gruppe den Angriff des Nukleophils an den kationischen Pd-Allyl-Komplex nicht behindern und durch die schlechte Abgangsgruppenqualität unter den gewählten Kupplungsbedingungen keine Nebenreaktionen eingehen wird.

Des Weiteren war interessant, ob durch Variation der Abgangsgruppe eine verbesserte Reaktivität erreicht werden kann. Bereits 1982 wurden von *Tsuji* in einem Experiment ein Allylacetat und ein -carbonat konkurrierend mit einem C-Nukleophil umgesetzt (*Schema 26*).[66] Dabei wurden die funktionellen Gruppen sowohl nebeneinander in zwei Substraten (Gleichung (a)), als auch im selben Molekül (Gleichung (b)) eingesetzt. Unter basenfreien Bedingungen reagierte das Carbonat in beiden Fällen mindestens fünfmal schneller als das Acetat. Zurückzuführen war dies auf die bessere Abgangsgruppenqualität und die aus der Fluchtgruppe durch Decarboxylierung entstehende stärkere Base (Methanolat vs. Acetat), die auch im hier vorliegenden Fall die Verwendung einer zusätzlichen, externen Base in der Reaktionsmischung zur Deprotonierung des Amids **32** überflüssig machen sollte.[67] Zusätzlich ist die Entropie der Umsetzung erhöht. Aus diesen Gründen ist die Verwendung von Carbonaten in der Kupplung mit dem Nosylamid **32** besonders interessant und wurde durch die Synthese der entsprechenden Substrate **40**-**42** ermöglicht.

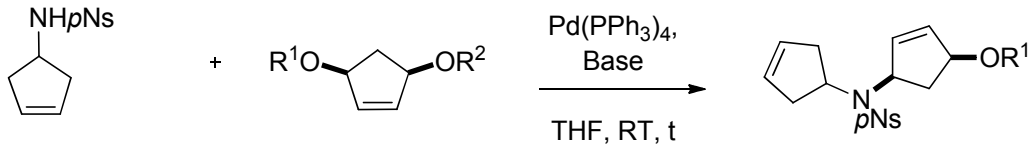


Schema 26: Reaktivitätsunterschiede von Allylestern und –carbonaten in der *Tsuji*-*Trost*-Reaktion mit einem C-Nucleophil; Reaktionsbedingungen: $Pd_2(dba)_3$ (2.5 mol%), PPh_3 (10-20 mol%), THF, 20 min.

Aufgrund der Orthogonalität der Gruppen konnte ausgehend von *rac*-**39** durch basische Verseifung selektiv die Abgangsgruppe variiert werden. Dazu wurde die Acetat-Gruppe in *rac*-**39** unter Bildung von *rac*-**40** gegen ein Carbonat ausgetauscht. Durch die anschließende Spaltung des Acetals war *rac*-**41** mit einem freien Alkohol zugänglich. Als weiteres Substrat wurde *ent*-**42** mit zwei verschiedenen Abgangsgruppen hergestellt. Dabei wird angenommen, dass der Ester wie in den Untersuchungen von *Tsuji* als schlechtere Abgangsgruppe viel langsamer abgespalten wird, als das Carbonat. Zusätzlich wird, wie bereits in Arbeiten von *J. Neidhöfer* gezeigt, durch die Schützung des freien Alkohols eine Ausbeutesteigerung gegenüber der Umsetzung von *rac*-**41** vermutet.[53]

Die wichtigsten Ergebnisse der Kupplungsversuche sind in *Tabelle 2* aufgeführt. Die Blockierung des Alkohols in Acetat *rac*-**39** (*Eintrag 2*) lieferte das erwartete Produkt, die erreichte Ausbeute lag jedoch bei der Verwendung von verschiedenen Basen wie NaH oder K-Amylat und bei Temperaturen von RT bis 50 °C nie über der des Vergleichsexperiments (*Eintrag 1*).

Tabelle 2: Auswahl der Ergebnisse der Kupplungsversuche von **32** mit den Substraten **31, 39**-**42**.



32 **31, 39-42** **29, 44-45**

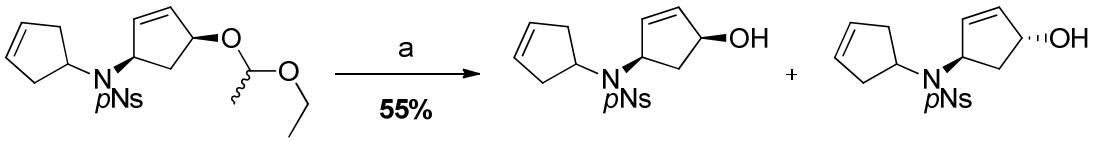
#	**32** (Äq.)	Allyl-Substrat	R^1	R^2	$Pd(PPh_3)_4$ (mol%)	Base (Äq.)	t	Ausbeute
1	2.5	*ent*-**31**	H	Ac	15	NaH (1.95)	72 h	34% **29**
2	1	*rac*-**39**	EE	Ac	5	K-Amylat (1)	39 h	18% **44**
3	**1**	***ent*-40**	**EE**	**CO_2Me**	5	**-**	**24 h**	**98% 44**
4	1	*rac*-**41**	H	CO_2Me	15	-	72 h	0% **29**
5	1	*ent*-**42**	Piv	CO_2Me	5	-	17 h	40% **45**

EE: Ethoxyethyl.

Das racemische Acetal-geschützte Carbonat *rac*-**40** konnte erfolgreich in der Kupplungsreaktion eingesetzt werden. Dabei konnte durch das aus der Abgangsgruppe *in situ* gebildete Methanolat auf den Einsatz einer externen Base verzichtet werden. Zusätzlich wurde eine kürzere Reaktionszeit benötigt und es musste kein Überschuss des Nosylamids **32** eingesetzt werden, so dass die säulenchromatographische Aufreinigung stark erleichtert werden konnte. Zudem konnte eine deutliche Steigerung der Effizienz realisiert werden; die Katalysator-Beladung konnte von 15 mol% auf 5 mol% erniedrigt werden. Auch das gewünschte enantiomerenreine Produkt **44** wurde so reproduzierbar aus *ent*-**40** mit einer hervorragenden Ausbeute von 98% hergestellt (*Eintrag 3*). Die Reaktion des Substrats *rac*-**41** führte auch nach verlängerten Reaktionszeiten nicht zur Bildung des gewünschten Produkts (*Eintrag 4*). Durch die erneute Schützung des Alkohols konnte *ent*-**42** mit 40% zu **45** umgesetzt werden (*Eintrag 5*). Die Ergebnisse der letzten beiden Versuche bestätigen die Beobachtungen von *J. Neidhöfer*,[53] dass unter Verwendung von geschützten gegenüber freien Alkoholen eine deutliche Steigerung der Ausbeute (bzw. des Umsatzes) erreicht werden kann.

3.1.2.2 Acetalspaltung

Um mit der Ringumlagerungsmetathese das gewünschte *anti*-disubstituierte Produkt zu erhalten, wird das Metathesesubstrat **29** mit einem freien Alkohol benötigt (Näheres dazu in *Abschnitt 3.1.3*). Die Acetalspaltung an **44** mit 2 N HCl in MeOH lieferte das gewünschte Produkt **29** zusammen mit einem Nebenprodukt mit 55% Ausbeute im Verhältnis 2:1 (*Schema 27*).[68] In THF verlief die Reaktion ebenfalls unter Bildung dieses Nebenprodukts mit 74% Ausbeute in einer kürzeren Reaktionszeit.[69]



44 **29** **25**

Schema 27: Spaltung des Acetals **44** unter Bildung der Epimere **29** und **25**; Reaktionsbedingungen: a: 2 N HCl, MeOH, RT, 1 h.

Die beiden Produkte konnten mittels Rotationschromatographie getrennt werden, wodurch das Nebenprodukt isoliert und analytisch untersucht werden konnte. Massenspektroskopische Untersuchungen zeigten, dass die molare Masse beider Verbindungen identisch ist. Im ^{1}H-NMR-Spektrum wurden neben einem *p*-substituierten Aromaten Signale im Doppelbindungsbereich detektiert, die vier Protonen entsprechen. Im Bereich von 5.2-4.1 ppm befinden sich drei Signale, die Methylen-Protonen zuzuordnen sind (*Abbildung 6*).

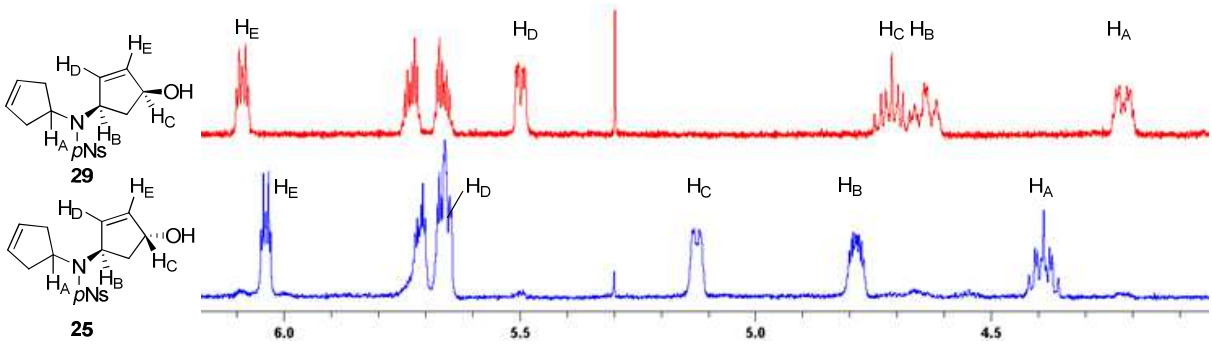
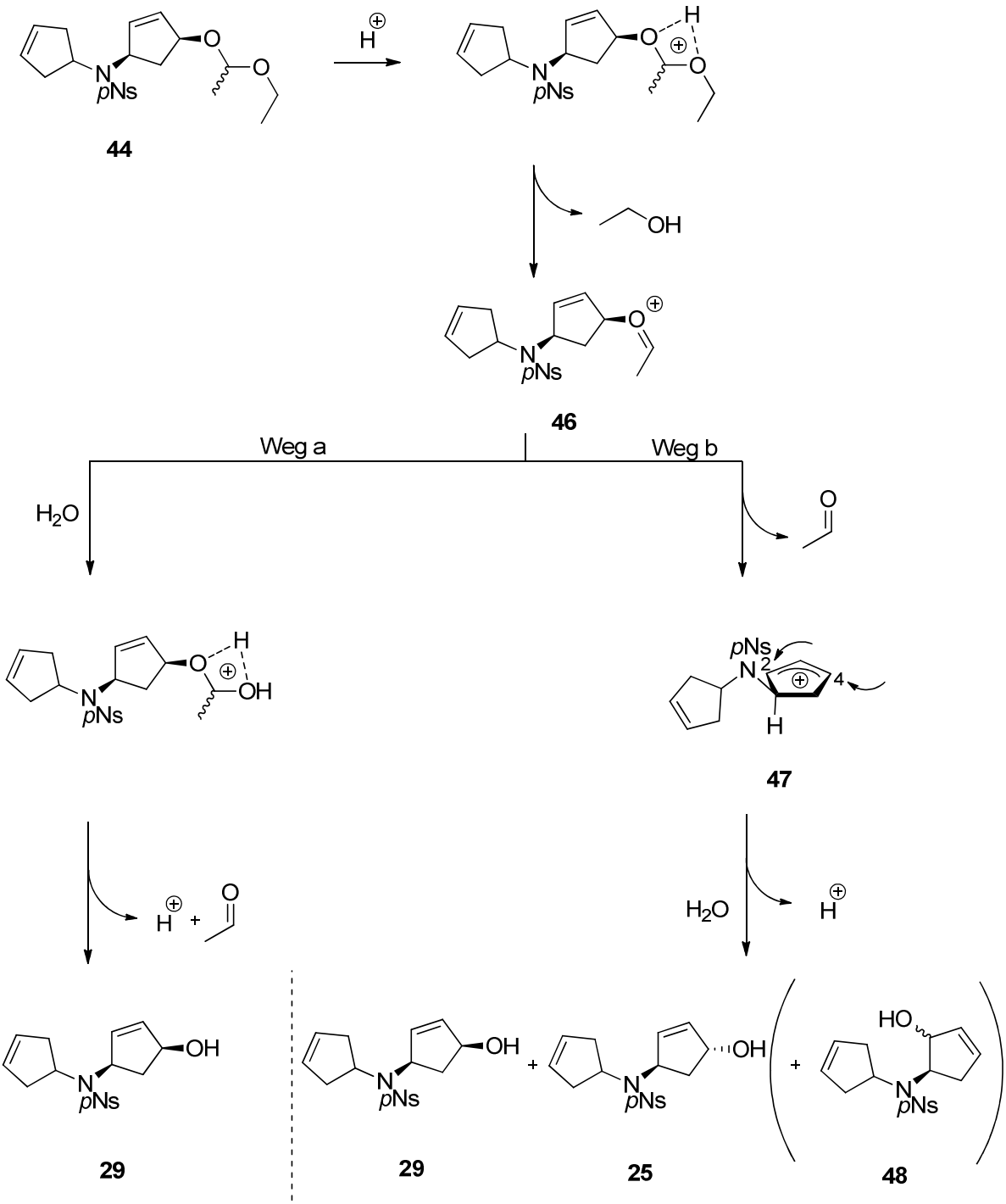


Abbildung 6: Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren der getrennten Epimere **29** und **25**; ^{1}H-NMR-Spektren aufgenommen bei 400 MHz.

Es sind keine Signale für die Ethoxyethyl-Gruppe vorhanden und im ^{13}C-NMR-Spektrum sind die Verschiebungen aller Signale denen von **29** sehr ähnlich, woraufhin ein Diastereomer vermutet wurde. Über den Vergleich mit den analytischen Daten der von *P. Brüchner* synthetisierten Verbindung **25**[52] konnte das Nebenprodukt eindeutig als diese identifiziert werden. Bei der ablaufenden Nebenreaktion handelt es sich um die Epimerisierung der Alkoholfunktionalität. Betrachtet man den säurekatalysierten Mechanismus der Acetalspaltung an **44**, lässt sich die Epimerisierung leicht erklären (*Schema 28*). Durch die Protonierung des Acetals wird Ethanol abgespalten und es bildet sich ein Oxoniumion **46**. Im Anschluss sind nun zwei Folgereaktionen denkbar: Zum einen kann Wasser als Nukleophil an das Oxoniumion angreifen (Weg a) und unter Abspaltung von Acetaldehyd das gewünschte Produkt **29** ausbilden.



Schema 28: Postulierter Verlauf der Epimerisierung während der Acetalspaltung an **44**.

Dabei würde die Reaktion ohne Verlust der Stereoinformation verlaufen. Da das Oxoniumion **46** jedoch eine sehr gute Abgangsgruppe enthält, kann sich zum anderen über Weg b das planare Carbokation **47** bilden, welches durch das Allylsystem stabilisiert wird. Wasser kann nun von beiden Seiten des Moleküls an Position 2 oder 4 angreifen. Durch den erhöhten sterischen Anspruch an Position 2 ist der Angriff dort weniger bevorzugt. Entsprechende Produkte **48** wurden während

der Acetalspaltung auch nicht beobachtet. Durch den Angriff an Position 4 können sich beide isomere Produkte **25** und **29** bilden. Das erhaltene Verhältnis sollte hauptsächlich vom Substrat durch die sterische Abschirmung des Amids beeinflusst sein, die die Bildung von **28** fördert. Die bevorzugte Bildung des *syn*-substituierten Produkts ergibt sich aus der Konformation des Cyclopentens, da in diesem Fall beide Reste in einer günstigeren äquatorialen Position stehen. Um eine Epimerisierung des bereits entschützten Alkohols ausschließen zu können, wurde **29** in einem Kontrollexperiment in HCl-saurer MeOH gerührt. Dabei konnte auch nach längerer Reaktionszeit keine Bildung von **25** beobachtet werden. Dies ist ein weiteres Indiz für den in *Schema 28* vorgeschlagen Epimerisierungsmechanismus. Bei der Suche nach geeigneten Bedingungen für die Acetalspaltung unter Unterdrückung einer Epimerisierung mussten mehrere Aspekte untersucht werden.

Zum einen kann die Wahl des Lösungsmittels entscheidend sein, da die Bildung des Carbokations **47**, das zur Epimerisierung führt, in unpolaren Lösungsmitteln durch mangelnde Stabilisierung weniger begünstigt ist. Bei niedrigen Temperaturen könnte die Acetaldehyd-Abspaltung bis nach der Addition von Wasser an das Oxoniumion verzögert werden. Die Wahl der H^+-Quelle kann einen zusätzlichen Einfluss auf den Reaktionsverlauf haben. Mineralsäuren werden in wässrigen Lösungen verwendet, während organische Säuren auch in weniger polaren Lösungsmitteln verwendet werden können. Daneben kommen auch Ionentauscher und Lewissäuren in Frage. So wurden nicht nur Spaltungsmethoden explizit für Ethoxyethyl-, sondern auch die für andere Acetale in Erwägung gezogen.[70] Der Umsatz der Reaktionen wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Da die spektroskopischen Daten für die zuvor getrennten Isomere aufgenommen wurden, konnten die Produktverhältnisse aus den ^{1}H-NMR-Spektren der Rohlösungen anhand charakteristischer Signale der einzelnen Verbindungen bestimmt werden.

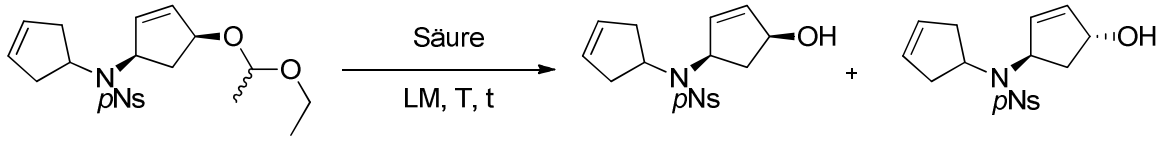
Da es keine nachträgliche Umwandlung der freigesetzten Alkohole ineinander gibt, wurden Experimente bei einer Einstellung des 2:1-Verhältnisses von **29** zu **25** abgebrochen. Des Weiteren sollte die Entschützungsreaktion vollständig ablaufen, um die Aufreinigung zu erleichtern. Die Ergebnisse einiger ausgewählter Experimente sind in *Tabelle 3* aufgeführt. Die Relation der eingesetzten Stoffmenge an Säure zum Substrat **44** hatte dabei in keinem der untersuchten Fälle Einfluss auf den Grad der Epimerisierung.

Da erste Entschützungsversuche mit 2 N HCl gemacht wurden, wurden zunächst hier die Reaktionsparameter Temperatur und Lösungsmittel variiert.[68,71] In einem THF/Wasser-Gemisch zeigte sich keine Temperaturabhängigkeit des Epimerisierungsgrades. Sowohl bei RT, als auch bei 0 °C bildeten sich die Diastereomere im Verhältnis 2:1 (*Einträge 1 und 2*). In MeOH setzte sich das Substrat schon bei 0 °C vollständig um (*Eintrag 3*). Eine höhere Verdünnung führte zur Verlangsamung der Reaktion ohne Änderung des Verhältnisses (*Eintrag 4*).

Anschließend wurden Reagenzien getestet, die *in situ* HCl bilden. Mit NH_4Cl fand keine Reaktion statt (*Eintrag 5*). Mit TMSCl (*Eintrag 6*) und dem stark sauren Ionentauscher Amberlyst® (*Eintrag 7*) betrug das Verhältnis der Epimere weiterhin 2:1.[72] Lewissäuren wie LiCl, $ZnCl_2$, $CeCl_3$ und $AgNO_3$ führten auch bei teilweise verlängerten Reaktionszeiten nicht zur Produktbildung (*Einträge 8-11*).[73] Die Methode mit $FeCl_3/SiO_2$ wurde speziell für die Anwendung in komplexen Molekülen entwickelt, in denen andere säurelabile Gruppen vorhanden sind.[74] Angewandt auf **44** lieferte diese milde Methode keine zufriedenstellenden Ergebnisse (Eintrag 12). Dabei konnten keine klaren Trends bezüglich der Katalysator-Beladung aufgedeckt werden. Beim Arbeiten in verdünnter Lösung gab es keine Reaktion. Die Verringerung der Lösungsmittelmenge führte in kurzer Zeit zu vollständigem Umsatz, allerdings betrug das Verhältnis der Epimere wieder 2:1.

Die von *Trost* zur Spaltung eines PMBOM-Acetals (*p*-Methoxybenzyloxymethyl) verwendete Methode mit DDQ in DCM führte zusätzlich zur Bildung eines weiteren nicht charakterisierten Nebenprodukts (*Eintrag 13*).[75] Mit dem schwach sauren Imidazol in MeOH wurde nach 1 h kein Umsatz beobachtet (*Eintrag 14*). Die Verwendung von Imidazolium-Hydrochlorid, PPTS[76], TFA[77] oder *p*TSA[78] führte in verschiedenen Lösungsmittelsystemen und bei verschiedenen Temperaturen zum 2:1-Diastereomerengemisch (*Einträge 15-18*).

Tabelle 3: Versuche zur Acetalspaltung an Substrat **44** zur Darstellung des Metathesevorläufers **29**.



44 **29** **25**

#	Säure	c (H^+)	LM	T	t	Umsatz[a]	**29**:**25**
1	HCl	1.5 mM	THF/H_2O 9:1	RT	1 h	nv	2:1
2	HCl	1.5 mM	THF/H_2O 9:1	0 °C	1 h	nv	2:1
3	HCl	1.5 mM	MeOH	0 °C	1 h	v	2:1
4	HCl	0.7 mM	MeOH	0 °C	1 h	nv	2:1
5	NH_4Cl-Lsg.	-	THF oder Aceton	RT	15 h	nv	-
6	TMSCl	-	MeCN/H_2O 1:1	0 °C	1 h	nv	2:1
7	Amberlyst	-	MeOH	RT-45 °C	1 h	v	2:1
8	LiCl	-	THF	RT	18 h	nv	-
9	$ZnCl_2$	-	MeOH	RT	18 h	nv	-
10	$CeCl_3$	-	MeOH	RT	6 h	nv	-
11	$AgNO_3$	-	MeOH	RT	1 h	nv	-
12	$FeCl_3/SiO_2$	-	Aceton	RT	5 min	v	2:1
13	DDQ	-	DCM	RT	18 h	v	2:1[b]
14	Imidazol	0.9 M	MeOH	RT	1 h	nv	-
15	Imidazol*HCl	0.9 M	THF/H_2O 2:3	RT	1 h	nv	2:1
16	PPTS	0.36 M	MeOH	RT	1 h	nv	2:1
17	TFA	0.16 M	MeOH	RT	3 h	v	2:1
18	*p*TSA	3 mM	THF/H_2O 1:1	RT	12 h	v	2:1
19	AcOH	0.2 M	MeOH	0 °C-RT	18 h	nv	-
20	AcOH	0.5 M	MeOH	RT	3 d	nv	3:1
21	AcOH	1.0 M	MeOH	RT	3 d	nv	6:1
22	**AcOH**	**1.2 M**	**MeOH**	**RT**	**3 d**	**v**	**5:1**
23	AcOH	1.7 M	MeOH	RT	15 h	nv	2:1

[a]: v = vollständig, nv = nicht vollständig; [b]: zusätzliches, nicht identifiziertes Nebenprodukt entstanden.

Erste Erfolge zeigten sich bei der Verwendung von Eisessig in MeOH.[79] Während bei einer Konzentration von 0.2 M bei verschiedenen Temperaturen kein Umsatz beobachtet wurde (*Eintrag 19*), wurde bei 0.5 M ein Diastereomerenverhältnis von 3:1 erhalten (*Eintrag 20*). Zwar war der Umsatz hier und auch bei der 1.0 molaren Lösung (*Eintrag 21*) nicht vollständig, doch das Diastereomerenverhältnis stieg deutlich gegenüber dem sonstigen Wert an. Eine Erhöhung der Säure-Konzentration auf 1.2 M führte zu vollständigem Umsatz und einem guten Verhältnis von 5:1 zu Gunsten des *syn*-Produkts **29** (*Eintrag 22*). Die Reaktion mit einer 1.7 molaren Lösung führte dagegen wieder zu stärkeren Bildung des isomerisierten Produkts (*Eintrag 23*).

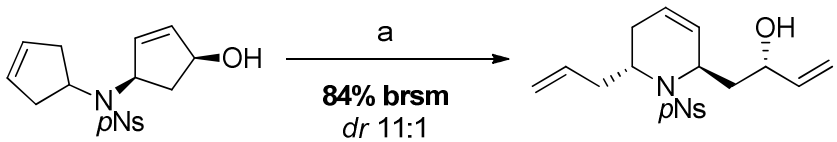
Somit konnte die Epimerisierung durch die Verwendung von AcOH als mittelstarke Säure auf ein praktikables Maß verringert werden. Dabei wurde die Säure-Konzentration von 1.2 M als optimal gefunden, bei der die Acetalspaltung zwar langsam abläuft, die Bildung des unerwünschten Epimers aber unterdrückt wird.

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen ist die Konzentration somit die einzige Variable, die einen Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis hat. Durch die mögliche Trennung der beiden Isomere kann der Metathese-Vorläufer **29** sauber mit 65% Ausbeute ausgehend von **44** isoliert werden und das Nebenprodukt **25** kann durch erneute Schützung und Entschützung, bzw. durch *Mitsunobu*-Reaktion in das gewünschte *syn*-Isomer **29** überführt werden.

Durch die abgeänderte Synthese konnte für das Metathesesubstrat **29** ausgehend von *ent*-**31** eine Ausbeutesteigerung von 34% auf 58% erreicht werden.

3.1.3 *d*RRM und Synthese des Allyierungssubstrats

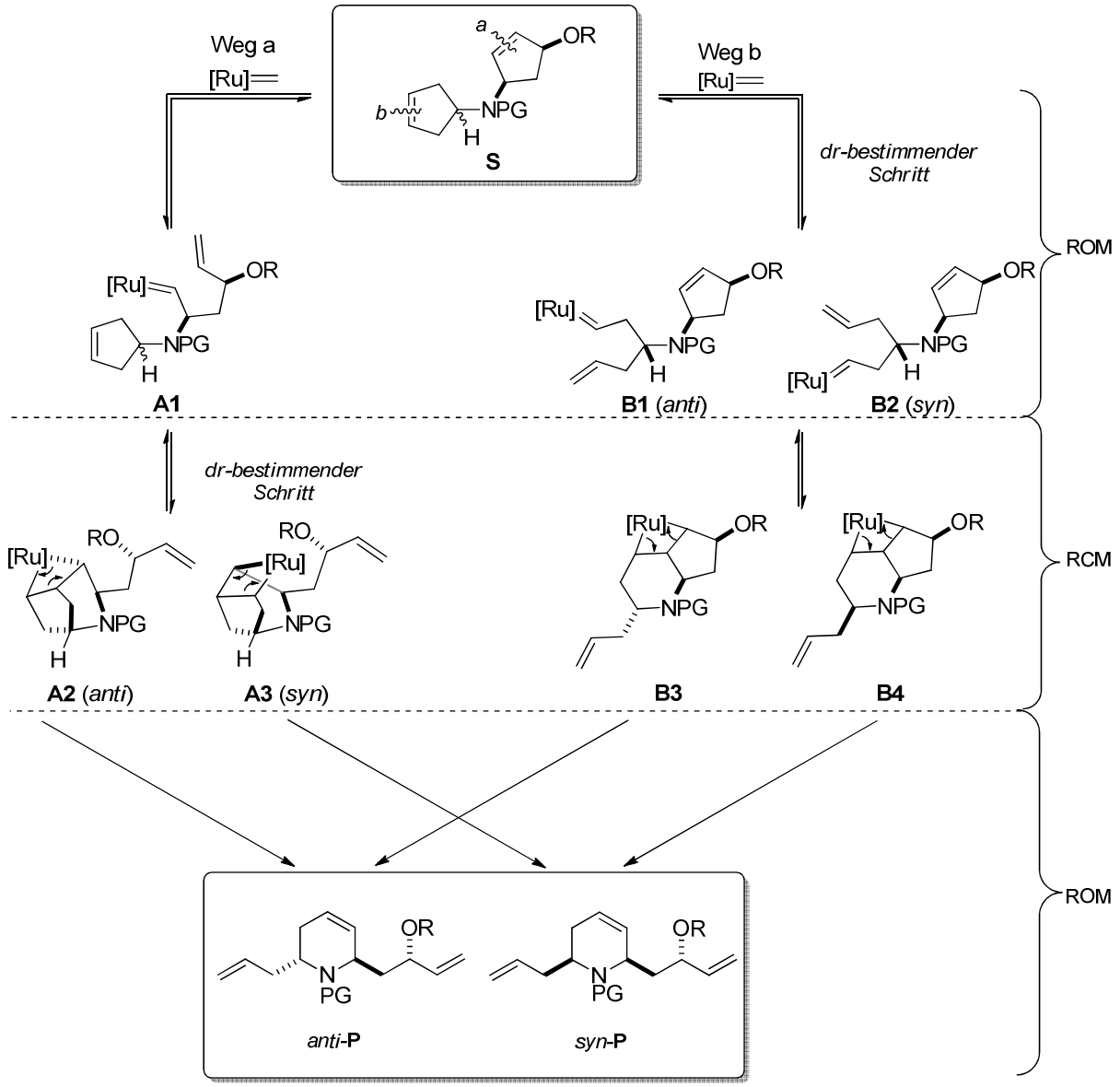
Der so erhaltene Alkohol **29** wurde nun in der *d*RRM nach einer Vorschrift von *P. Brüchner* eingesetzt (*Schema 29*). In DCM unter einem Ethylen-Druck von 5 bar bei RT mit dem **Grubbs I**-Katalysator lieferte die Reaktion das Trien **28** reproduzierbar mit einer Ausbeute von 44% (84% brsm) und einem ausgezeichneten Diastereomerenverhältnis von 11:1.



29 **28**

Schema 29: *d*RRM des *syn*-substituierten Substrats **29**; Reaktionsbedingungen: a: **Grubbs I** (20 mol%), Ethylen (5 bar), DCM, RT, 24 h.

Die bevorzugte Bildung des *anti*-Produkts **28** könnte basierend auf den Arbeiten von *P. Brüchner* anhand des in *Schema 30* gezeigten postulierten mechanistischen Verlaufs der diastereoselektiven ROM-RCM-ROM-Sequenz (hier am Beispiel eines *syn*-substituierten Substrats **S**) erklärt werden. Generell wird bei der *d*RRM dieses Substrattyps zunächst in einer ROM einer der beiden Ringe geöffnet. In der anschließenden RCM-ROM-Sequenz wird das 1,2,5,6-Tetrahydropyridin aufgebaut und das zweite terminale Olefin im Produkt freigesetzt. Dabei sind zwei Wege denkbar: Weg a beschreibt die initiale Öffnung des chiralen disubstituierten Cyclopentens zu **A1**, wobei das Diastereomerenverhältnis in der anschließenden RCM zu **A2** und **A3** festgelegt wird. Die darauffolgende [2+2]-CR öffnet den ehemals prochiralen Ring und die Kreuzmetathese mit einem externen Olefin (hier Ethylen) setzt das Produkt und die aktive Spezies frei. Auf Weg b wird das Diastereomerenverhältnis im Gegensatz dazu bereits bei der ersten ROM festgelegt, in der das prochirale Olefin geöffnet wird und sich die Strukturen **B1** und **B2** bilden.



Schema 30: Mögliche Mechanismen der *d*RRM am Beispiel eines *syn*-substituierten Substrats **S**.

Die strategische Wahl von Schutzgruppen und Reaktionsbedingungen erwies sich dabei als entscheidend für die diastereoselektive Bildung des gewünschten Produkts und ihr beobachteter Einfluss kann Hinweise auf den mechanistischen Verlauf der Reaktion geben.

Sind freie Alkohole (R = H) enthalten, wird bevorzugt das *anti*-Produkt gebildet, was auf eine Präkoordination des Metalls zurückgeführt werden kann. Diese könnte einerseits zunächst die Reaktion der Ruthenium-Spezies mit der elektronenreicheren Doppelbindung des disubstituierten Rings erleichtern (Weg a). Zudem begünstigt sie dabei die Bildung der Struktur **A2**, aus der im anschließenden RCM-Schritt das *anti*-Produkt gebildet wird. Bei der Verwendung von protischen

Lösungsmitteln wie Methanol wird dagegen die verstärkte Bildung des *syn*-Produkts beobachtet, wobei die Ausbildung von H-Brückenbindungen angenommen wird, die die Koordination des Alkohols an das Metall unterdrückt. Die dabei bevorzugte Konformation **A3** wird auch bei geschützten Alkoholen (R ≠ H) vermutet, die durch die sterischen Wechselwirkungen zwischen den Liganden am Ruthenium und der Gruppe R begünstigt wird.

Bei Verwendung sterisch anspruchsvoller Gruppen R am Sauerstoff wird zudem der disubstituierte Ring stark abgeschirmt und daher ist anzunehmen, dass die Initiation bevorzugt am prochiralen Cyclopentenyl-Rest stattfindet kann (Weg b). Durch die größere Entfernung zur chiralen Gruppe ist dabei kein induzierender Effekt zu erwarten. Die zunächst gebildeten Diastereomere **B1** und **B2** können sich durch die Reversibilität der ROM über **S** ineinander umwandeln. Da sie unterschiedlich schnell in der RCM zu **B3** bzw. **B4** weiterreagieren, bildet sich eines der Diastereomere *anti*- oder *syn*-**P** bevorzugt.

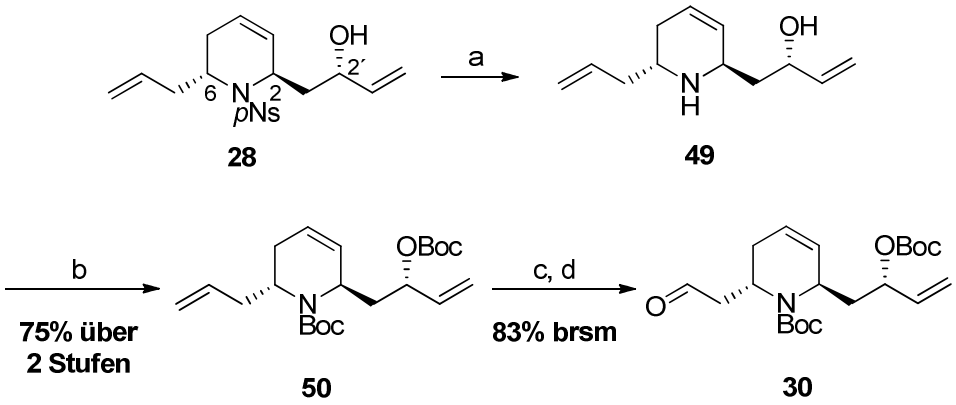
Die relative Konfiguration der beiden Stereozentren im Substrat schien in den durchgeführten Versuchen keinen Einfluss auf die Diastereoselektivität zu haben. Sowohl das *syn*-, als auch das *anti*-Substrat bilden in Anwesenheit eines freien Alkohols mit Katalysatoren der ersten Generation bevorzugt das 2,6-*anti*-disubstituierte 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, die geschützten Alkohole lieferten vornehmlich das jeweilige *syn*-Produkt.

Bezüglich des Katalysatoreinflusses zeigten die Untersuchungen, dass die Typen der ersten Generation bevorzugt *anti* liefern, die der zweiten Generation in verstärktem Maße *syn*. Bei der Umlagerung von *syn*-Substraten wurde mit Katalysatoren der zweiten Generation generell geringere Diastereomerenverhältnisse erreicht.

Die Steigerung der Ethylen-Konzentration begünstigt die Bildung des thermodynamisch begünstigten *syn*-Produkts, was eine Senkung des Diastereomerenüberschusses bei der Umlagerung des freien Alkohols zur Folge hat. Drücke von 1 bar für *anti*-Substrate und 5 bar für *syn*-Substrate haben sich als ideal erwiesen.

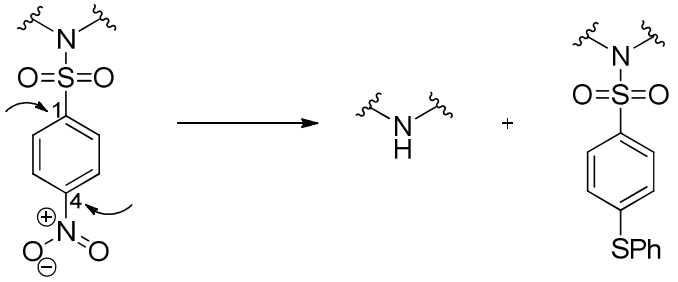
Im Anschluss an die diastereoselektive Ringumlagerungsmetathese musste nun für die geplante asymmetrische Allylierung zur Einführung des Propenyl-Rests

und zum Aufbau des vierten Stereozentrums selektiv die terminalen Doppelbindung im 6-Substituenten zum Aldehyd oxidativ gespalten werden (*Schema 31*). Dazu wurden die anderen Doppelbindungen durch sterisch anspruchsvolle Gruppen abgeschirmt. Im Hinblick auf die geplante spätere Hydrierung wurde die *p*-Nosylgruppe bereits an dieser Stelle abgespalten, da sie mit den dort verwendeten Reaktionsbedingungen für die Reduktion nicht kompatibel ist.



Schema 31: Synthese des Substrats **30** für die asymmetrische Allylierung aus dem *d*RRM-Produkt **28**; Reaktionsbedingungen: a: PhSH, Cs_2CO_3, MeCN, 50 °C, 2 h; b: 10 Äq. Boc_2O, DMAP (10 mol%), 35 °C, 3 d; c: $K_2OsO_4(OH)_2$*$2H_2O$ (0.4 mol%), 1.06 Äq. NMO, Aceton/H_2O 4:1, RT, 4 h; d: $NaIO_4/SiO_2$, DCM, RT, 2 h.

In ersten Versuchen zur Spaltung der *p*-Nosyl-Gruppe mit PhSH und K_2CO_3 als Base in DMF wurde das gewünschte Produkt in 68% Ausbeute erhalten. Unter diesen Bedingungen wurde in großem Maße ein Nebenprodukt erhalten (*Schema 32*), bei dem der nukleophile Angriff nicht an 1-, sondern an 4-Position stattfand und so die *p*-NO_2-Gruppe durch das Thiophenolat substituiert wurde.[64] Durch die Verwendung der stärkeren Base Cs_2CO_3 und die Durchführung der Reaktion in MeCN konnte die Ausbeute des gewünschten Produkts auf 86% gesteigert werden.



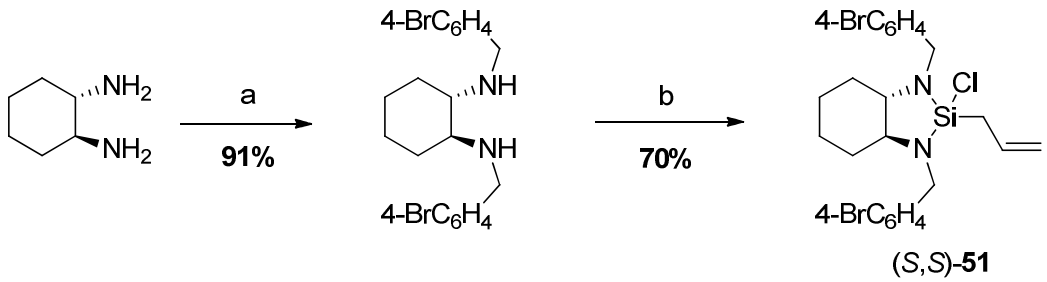
Schema 32: Nebenreaktion bei der *p*-Nosyl-Entschützung mit PhSH, K_2CO_3 in DMF.

Der entstandene Aminoalkohol **49** wurde anschließend an beiden Heteroatomen mit einer Boc-Gruppe geschützt. Die Reaktion mit Boc_2O und DMAP lieferte **50** mit 87% Ausbeute. Für die folgende Bishydroxylierung kommen verschiedene Systeme in Frage. Verfahren wie die Ozonolyse oder Oxidation mit RuO_4 führten durch die hohe Aktivität der Reagenzien oft zu Produktgemischen.[52] Weitaus selektiver ist OsO_4. Dieses Verbindung ist allerdings hochgiftig und wird daher in den meisten Fällen durch $K_2OsO_4(OH)_2*2H_2O$ ersetzt. Angewandt auf Substrat **50** erwies sich die Kombination des Osmats mit NMO als Ko-Oxidant in einem Aceton/Wasser-Gemisch von 4:1 als optimal.[52] Die Komponenten wurden bei 0 °C vereinigt und auf RT erwärmt. Die Bishydroxylierung unter diesen Bedingungen verlief selektiv am 6-Substituendten und die anschließende Glykolspaltung mit auf Kieselgel geträgertem $NaIO_4$[80] ergab Aldehyd **30** in 83% Ausbeute über 2 Stufen. Im letzten Schritt war nach einer einfachen Filtration keine weitere Aufreinigung nötig.

3.1.4 Darstellung von 27

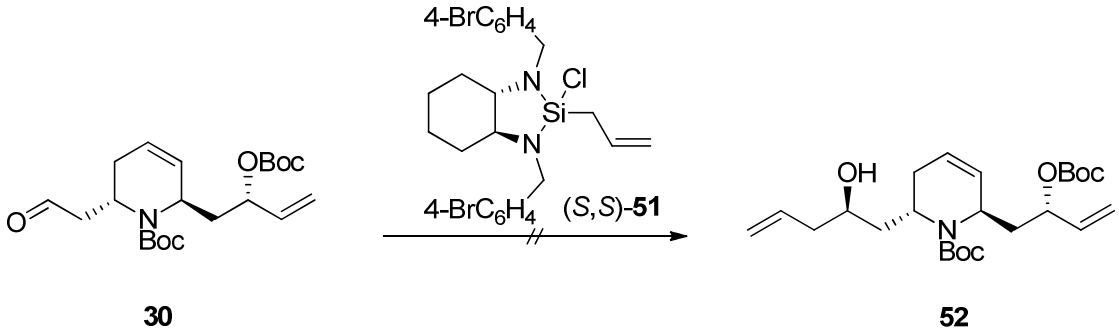
Zur Einführung der Propyl-Einheit unter Aufbau des vierten Stereozentrums war nun eine enantioselektive Allylierung des Aldehyds **30** geplant. In der vorhergehenden Synthese der postulierten Struktur **22** wurde die asymmetrische Allylierung mit dem Silizium-basierten *Leighton*-Reagenz (*R*,*R*)-**51** durchgeführt, so dass hier die Reaktion von Aldehyd **30** mit Reagenz (*S*,*S*)-**51** angestrebt wurde.[60] Das Reagenz ist auf einfachem Wege herzustellen (*Schema 33*) und leicht handhabbar und wurde schon in vielen Naturstoffsynthesen zur Darstellung

enantiomerenreiner Zwischenstufen eingesetzt.[81] Es ist in zwei Stufen aus dem kommerziell erhältlichen enantiomerenreinen (*S*,*S*)-Cyclohexyl-1,2-diamin, *p*-Brombenzaldehyd und Allyltrichlorosilan mit einer Gesamtausbeute von 64% zugänglich.



Schema 33: Synthese das *Leighton*-Reagenzes (*S*,*S*)-**51**; Reaktionsbedingungen: a: 2 Äq. 4-Brombenzaldehyd, Molsieb (4 Å), DCM. RT, 20 h; dann 2.4 Äq. $NaBH_4$, MeOH, RT, 18 h; b: 1.2 Äq. Allyltrichlorosilan, 2.4 Äq. DBU, DCM, RT, 14 h.

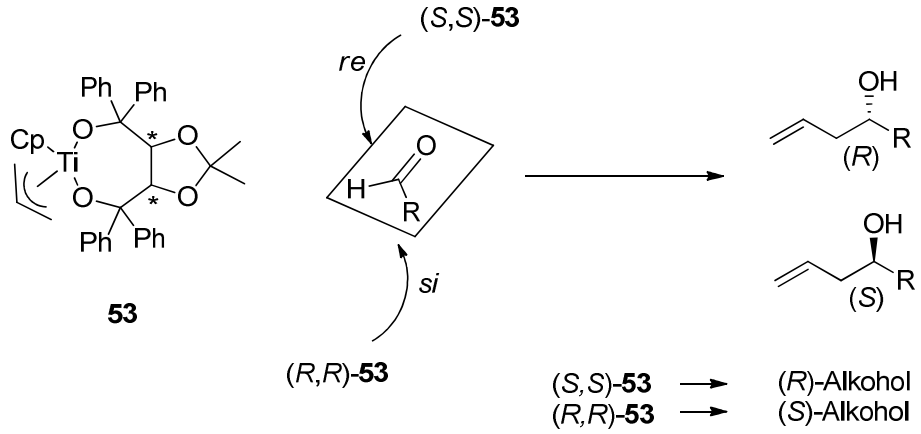
Das Reagenz wurde in der Glovebox zu einer Lösung des Substrats **30** in DCM gegeben und wie in der Literatur beschrieben über 48 h bei -20 °C zur Reaktion gebracht (*Schema 34*). Nach der Aufarbeitung wurde neben dem reisolierten Diamin als Hydrolyseprodukt des Reagenzes ein komplexes Produktgemisch mit diversen Aldehyd-Signalen im ^{1}H-Spektrum erhalten. Keine der nach der säulenchromatographischen Trennung erhaltenen Fraktionen enthielt das gewünschte Allylierungsprodukt **52**.



30 **52**

Schema 34: Allylierungsversuch mit dem *Leighton*-Reagenz (*S*,*S*)-**51**.

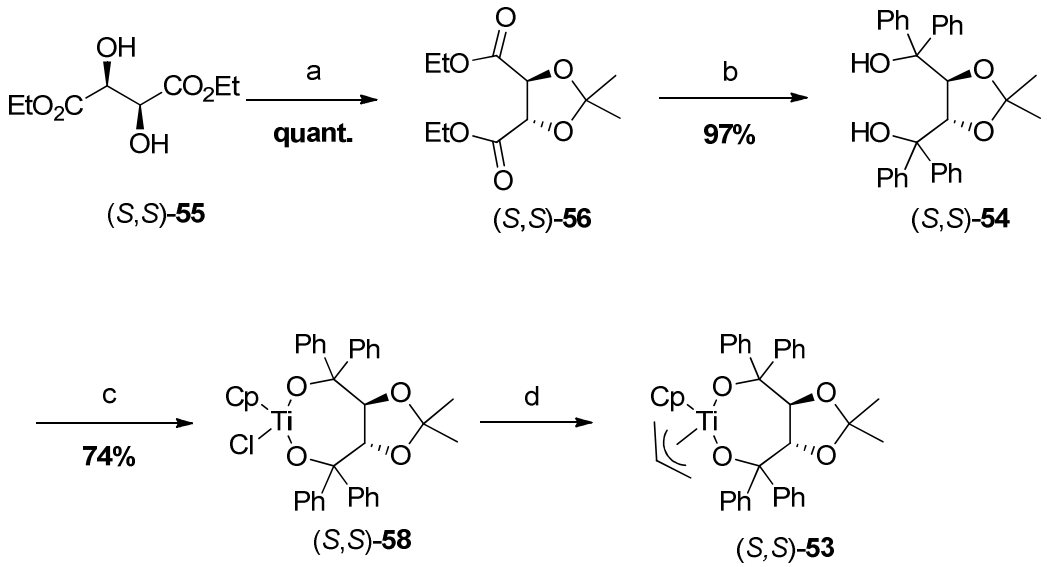
Als vielversprechende Alternative boten sich die von *Duthaler*[82] eingeführten Allyltitankomplexe vom Typ **53** an (*Schema 35*), die schon im Zuge vieler Naturstoffsynthesen zur Allylierung von Aldehyden eingesetzt wurden und dort exzellente Enantiomerenüberschüsse lieferten.[83] In diesen Komplexen werden Liganden direkt aus dem *chiral pool* verwendet oder daraus hergestellt. So können die hier gezeigten bidentaten Taddole oder Zuckerderivate als Chiralitätsquelle in das Reagenz eingebracht werden. Während der Reaktion greift das (*R,R*)-Reagenz bevorzugt von der *si*-Seite das Aldehyds an, das (*S,S*)-Reagenz von der *re*-Seite. So kann vorausgesagt werden, dass mit dem (*S*,*S*)-konfigurierten Komplex zuverlässig der (*R*)-konfigurierte Homoallylalkohol und mit dem (*R*,*R*)-konfigurierten Komplex der (*S*)-konfigurierte Homoallylalkohol gebildet wird. Dies gilt nur unter der Voraussetzung, dass der Rest R eine höhere Priorität als die eingeführte Allyl-Gruppe hat. Experimente mit α-chiralen Aldehyden zeigten, dass die Reaktion einer vollständigen Reagenzkontrolle unterliegt; unabhängig von der Konfiguration des Substrats erhielt man das Produkt des *re*-Seiten-Angriffs mit dem (*S*,*S*)-Komplex und das Produkt des *si*-Seiten-Angriffs mit dem (*R*,*R*)-Komplex. Dadurch ist der Einsatz dieses Reagenzes hochflexibel bezüglich der gewünschten Produkt-Konfiguration.



Schema 35: Asymmetrische Darstellung von Homoallylalkoholen aus Aldehyden.

Die Synthese des Allyltitanreagenzes (*S*,*S*)-**53** begann mit der Darstellung des Taddol-Liganden (*S*,*S*)-**54** (*Schema 36*). Dazu wurde der entsprechende Weinsäurediethylester (*S*,*S*)-**55** quantitativ als Acetal (*S*,*S*)-**56** geschützt[84] und mit Phenylmagnesiumbromid in einer *Grignard*-Reaktion das Produkt (*S*,*S*)-**54** mit einer exzellenten Ausbeute von 97% erhalten.[85] Die Darstellung von $CpTiCl_3$ (**57**) wurde

zunächst aus $CpSiMe_3$ und $TiCl_4$ in Toluol versucht, wobei das gewünschte Produkt wie bei der Umsetzung von Cp_2TiCl_2 mit $TiCl_4$ allerdings nur in Spuren ^{1}H-NMR-Spektroskopie detektiert wurde.[86] Durch die kontinuierliche Begasung der Reaktionsmischung mit HCl-Gas während der Reaktion und der Aufarbeitung gelang es schließlich, das Produkt **57** nach der Sublimation bei 100 °C und $2x10^{-4}$ bar in 84% Ausbeute zu isolieren.[87] Zur Chelatisierung des Metalls mit dem Taddol-Liganden (*S*,*S*)-**54** wurden zwei von *Duthaler* vorgeschlagene Methoden probiert.[88] Zunächst wurde versucht, das entstehende HCl-Gas durch die Zugabe von NEt_3 als Salz zu fällen, was in einem nicht näher charakterisierten Produktgemisch resultierte. Als effektiver erwies sich die Variante, bei der das entstehende HCl über eine Soxhlet-Apparatur mit MgO abgefangen wurde und das Produkt (*S*,*S*)-**58** mit einer Ausbeute von 74% erhalten werden konnte. Dieser Chloro-Komplex (*S*,*S*)-**58** wurde jeweils unmittelbar vor der Allylierungsreaktion in der benötigten Ansatzgröße mit Allylmagnesiumchlorid in den entsprechenden Allyltitankomplex (*S,S*)-**53** überführt.

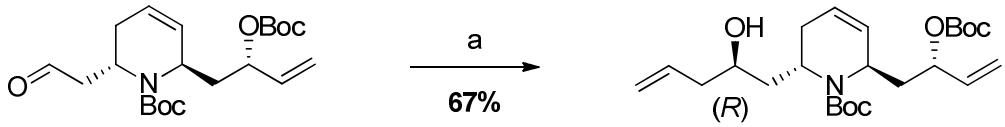


Schema 36: Darstellung des Allyltitanreagenzes (*S*,*S*)-**53**; Reaktionsbedingungen: a: $Me_2C(OMe)_2$, *p*TSA, Toluol, 110 °C, 5 h, dann $NaHCO_3$, RT, 10 min; b: 8 Äq. PhMgBr, THF, reflux, 36 h; c: 1.06 Äq. $CpTiCl_3$ (**57**), Soxhlet (MgO), *c*-Hexan, 115 °C, 1 h; d: 0.9 Äq. AllylMgCl, Et_2O, 0 °C, 2 h.

Dies war aufgrund der hohen Empfindlichkeit des Komplexes nötig, der sich bei längerer Lagerung zersetzte. Bei der Darstellung der Allylkomplexe musste auf die vollständige Abtrennung der entstehenden Magnesium-Salze geachtet werden, da sonst eine Verringerung des Umsatzes in der Allylierungsreaktion beobachtet

wurde. Dies gelang durch eine Filtration über getrocknetem Celite® und eine Pore 4-Fritte unter Schutzgas (N_2).

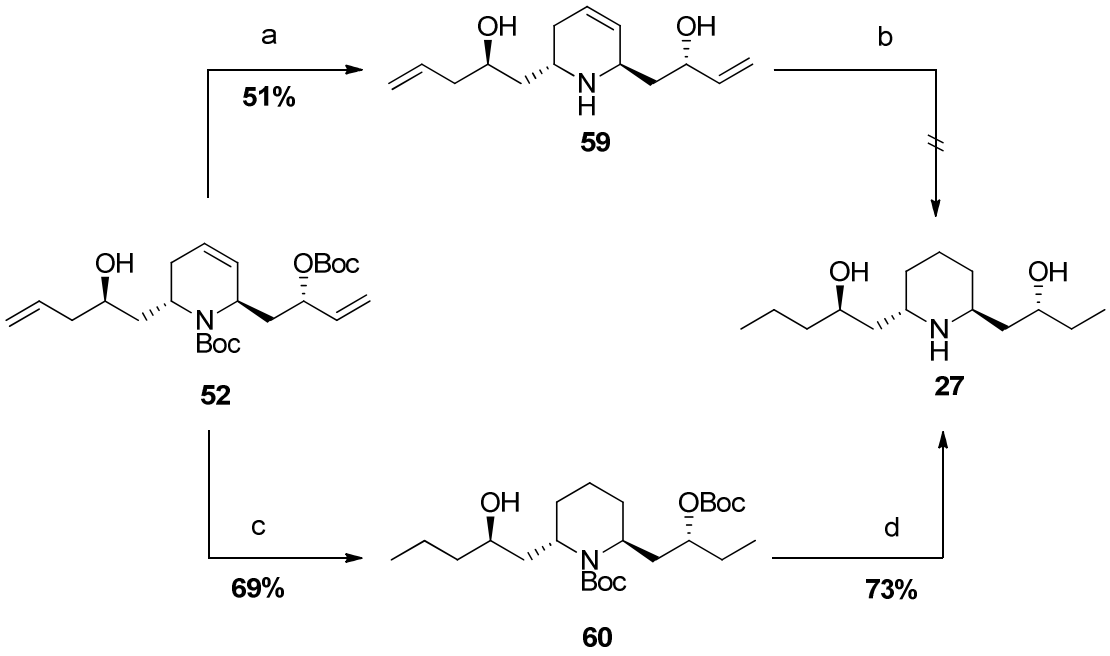
Die Umsetzung von Aldehyd **30** mit Ti-Komplex (*S*,*S*)-**53** wurde bei -78 °C durchgeführt und lieferte nach der Behandlung mit NH_4F ein einziges allyliertes Produkt (*Schema 37*). Da die Reaktion unter vollständiger Reagenzkontrolle verläuft, handelt es sich dabei um den Homoallylalkohol **52**. Hierbei war eine mehrfache säulenchromatographische Reinigung notwendig, da sich das Taddol (*S*,*S*)-**54** schwer abtrennen ließ. Die isolierte Ausbeute des Produkts lag daher bei 67%.



30 **52**

Schema 37: Allylierung von Aldehyd **30**; Reaktionsbedingungen: a: 1 Äq. (*S*,*S*)-**53**, Et_2O, -78 °C, 4 h.

Um zum Syntheseziel zu gelangen, mussten in den letzten Schritten die Boc-Schutzgruppen abgespalten und die Doppelbindungen in Aminodiol **59** reduziert werden (*Schema 38, oben*).[52] Diese Reihenfolge wurde von *P. Brüchner* vorgeschlagen, um Nebenreaktionen der Boc-Gruppen während der Reduktion zu vermeiden. Unter Verwendung einer 28 %igen Lösung von TFA in DCM gelang die Spaltung der Schutzgruppen mit 51% Ausbeute.[89] Die anschließende Hydrierung des Aminodiols **59** führte allerdings nicht zum gewünschten Produkt. Vermutlich führt die Koordination des freien Amins zur Deaktivierung des Katalysators, so dass die Reaktion inhibiert wird. Durch den Einsatz des Substrats als Salz könnte dies zwar unterbunden werden, unter sauren Bedingungen wird allerdings die Eliminierung der Alkohole befürchtet, die durch die Ausbildung von konjugierten Doppelbindungssystemen begünstigt ist.



Schema 38: Synthese von **27** aus **52**; Reaktionsbedingungen: a: TFA, DCM, RT; b: H_2 (1 bar), Pd/C (10 mol%), MeOH, RT, 20 h; c: H_2 (1 bar), Pd/C (10 mol%), MeOH, RT, 20 h; d: TFA, DCM, RT, 40 min, dann MP-Carbonat, DCM, RT, 40 min.

Daher wurde die Durchführung der Reaktionen in umgekehrter Reihenfolge versucht (*Schema 38, unten*). Dies hätte den Vorteil der leichteren chromatographischen Trennung der letzten Stufen. Die Hydrierung von **52** verlief unter Verwendung von 10 mol% Pd/C bei einem H_2-Druck von 1 bar in MeOH mit 69% isolierter Ausbeute. Die anschließende Spaltung der Schutzgruppen in **60** unter Benutzung von TFA in DCM lieferte nach 40 min das TFA-Salz des Produkts **27***TFA. Alternative Versuche, die Boc-Gruppen in **60** mit CAN[90] oder HCl in EE[91] zu spalten, schlugen fehl. Durch die Behandlung von **27***TFA mit einem Anionentauscher (MP-Carbonat, *Macroporous triethylammonium methylpolystyrene carbonate*)[92] in DCM wurde das freie Amin **27** nach 40 min mit 73% Ausbeute isoliert. Andere Ionentauscher wie z.B. Lewatit® führten zur Zersetzung. Die anschließende säulenchromatographische Aufreinigung des Rohprodukts wurde an Kieselgel durchgeführt und musste zügig erfolgen, da sich das Produkt zersetzte.

Das Syntheseziel **27** wurde mit einer Gesamtausbeute von 5% in der längsten Sequenz von 17 Stufen erhalten. Der Vergleich der spektroskopischen Daten von **27** lieferte keine Übereinstimmung mit dem aus der Pflanze isolierten Naturstoff Aspertin D (*Tabelle 4*). Die postulierte Struktur konnte somit nicht bestätigt werden.

Tabelle 4: Vergleich einiger chemischer Verschiebungen von Aspertin D und **27** in ppm.

Verbindung	H-2´	H-2´´	H-2	H-6
Aspertin D[55]	4.10	3.85	3.02	3.02
27	3.82	3.73	3.28	3.28

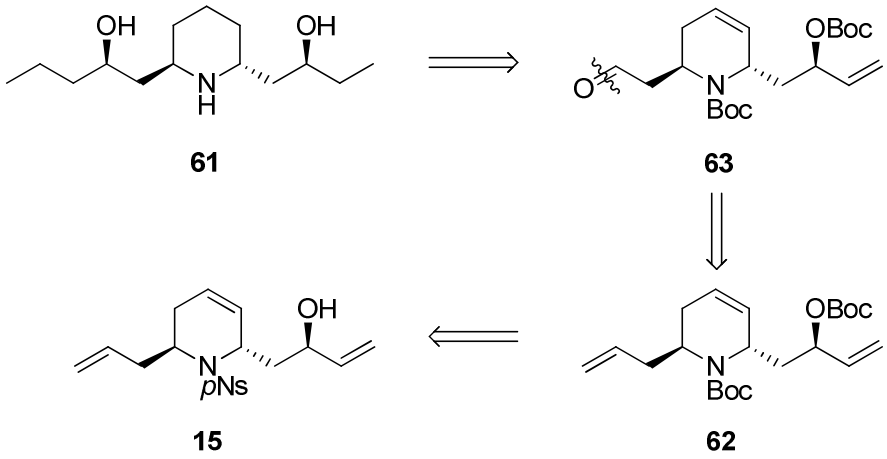
[1]H-NMR-Spektren aufgenommen bei 400 MHz (500 MHz in Literatur).

3.1.5 Retrosynthese eines weiteren Isomers von Aspertin D

Um die korrekte Stereochemie des Alkaloids möglichst doch noch aufzuklären, wurde an dieser Stelle eine weitere Struktur **61** für Aspertin D vorgeschlagen (*Schema 39*). Diese beinhaltet ein 2,6-*anti*-disubstituiertes Piperidin als Grundkörper, da dies eindeutig aus der Verschiebung des C-4-Signals im ^{13}C-NMR-Spektrum des isolierten Naturstoffs hervorgeht. Dabei wurde die Konfiguration gegenüber den bisher hergestellten Stereoisomeren **22**[52] und **27** an den Positionen 2 und 6 umgekehrt, da dort die Verschiebungen der ^{1}H-NMR-Signale von denen des Naturstoffs stark abweichen.

Aus den Arbeiten von *W. Lin* zur Darstellung des Alkaloids (–)-Lythranidin (*Schema 17*) ging das Trien **62** hervor, das aus der *d*RRM von Verbindung **14** und anschließender Schutzgruppenmanipulation an **15** erhalten wurde.[54]

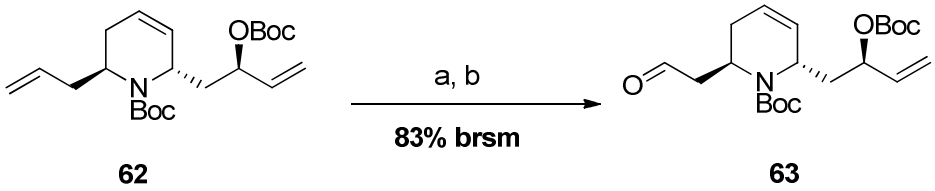
Aldehyd **63** kann durch die selektive oxidative Spaltung der Doppelbindung im 6-Substituenten in Trien **62** erhalten werden, das durch Schutzgruppenmanipulation aus **15** zugänglich ist. Durch eine asymmetrische Allylierungsreaktion an **63** kann, wie in *Abschnitt 3.1.4* bereits beschrieben, selektiv das Stereozentrum an 2´-Position aufgebaut werden.



Schema 39: Retrosynthese von **61**.

3.1.6 Synthese eines weiteren Isomers des Aspertin D

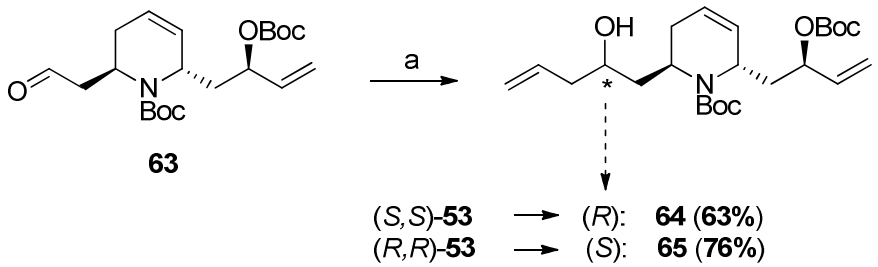
Der Aldehyd **63** konnte durch eine selektive Bishydroxylierung der Allylgruppe mit $K_2OsO_4(OH)_2$*$2H_2O$ mit 83% Ausbeute und anschließender quantitativer Glycolspaltung mit $NaIO_4/SiO_2$ dargestellt werden (*Schema 40*).



Schema 40: Zweistufige oxidative C-C-Bindungsspaltung von **62** zu Aldehyd **63**; Reaktionsbedingungen: a: $K_2OsO_4(OH)_2$*$2H_2O$ (0.4 mol%), 1.06 Äq. NMO, Aceton/H_2O 4:1, RT, 4 h; b: $NaIO_4/SiO_2$, DCM, RT, 2 h.

Die Umsetzung von **63** mit (*S*,*S*)-**52** lieferte ein einziges Allylierungsprodukt **64** mit 63% isolierter Ausbeute (*Schema 41*). Die Reagenzienkontrolle dieser Reaktion konnte durch die Verwendung das (*R*,*R*)-Ti-Komplexes (*R*,*R*)-**53**, der analog zu (*S*,*S*)-**53** (*Schema 36*) hergestellt wurde, belegt werden, mit dem selektiv Homoallylalkohol **65** mit 76% isolierter Ausbeute generiert werden konnte. Erneut

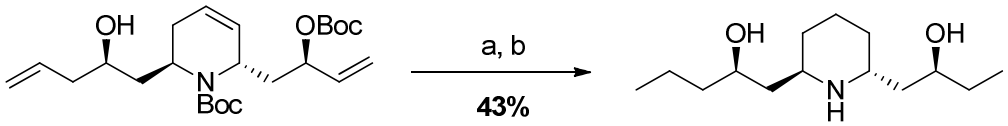
war nach den Allylierungsreaktionen eine zweifache säulenchromatographische Reinigung der Produkte nötig.



63

Schema 41: Ergebnisse der Allylierung von Aldehyd **63**; Reaktionsbedingungen: a: 1 Äq. (*S*,*S*)-**53** bzw. (*R*,*R*)-**53**, Et_2O, -78 °C, 4 h.

Durch die Hydrierung der C-C-Doppelbindungen in **64**, die darauffolgende Entschützung und Behandlung mit MP-Carbonat wurde **61** in 43% erhalten (*Schema 43*). Die Ausbeuteverluste sind erneut der Zersetzung bei der Aufreinigung geschuldet.



64 **61**

Schema 42: Freisetzung von **61** durch Hydrierung und Entschützung; Reaktionsbedingungen: a: H-Cube, H_2 (1 bar), $Pd(OH)_2$/C (10 mol%), MeOH, RT; b: TFA, DCM, RT, 15 min, dann MP-Carbonat, DCM, RT, 3 h.

Das Stereoisomer **61** konnten somit in 5 Stufen ausgehend von Trien **62** mit 22% Ausbeute hergestellt werden. Im Vergleich mit dem Naturstoff konnte keine Übereinstimmung der NMR-Daten gefunden werden (*Tabelle 5*). Die chemischen Verschiebungen der Protonen-Signale an den Stereozentren weichen erneut stark voneinander ab. Daher kann es sich bei der synthetisierten Verbindung nicht um die Struktur des Alkaloids Aspertin D handeln.

Tabelle 5: Vergleich einiger chemischer Verschiebungen von Aspertin D und **61** in ppm.

Verbindung	H-2´	H-2´´	H-2	H-6
Aspertin D[55]	4.10	3.85	3.02	3.02
61	3.91	3.91	3.67	3.67

[1]H-NMR-Spektren aufgenommen bei 400 MHz (500 MHz in Literatur).

Von den vier möglichen Enantiomerenpaaren des Aspertin D mit einem 2,6-*anti*-disubstituierten Piperidin als Grundkörper wurden durch die Synthese von **22**, **27** und **61** somit drei ausgeschlossen. Basierend auf diesen Ergebnissen ist zu schließen, dass eines der Stereoisomere aus dem verbleibenden Enantiomerenpaar die korrekte Stereochemie des Alkaloids aufweist (*Abbildung 7*).

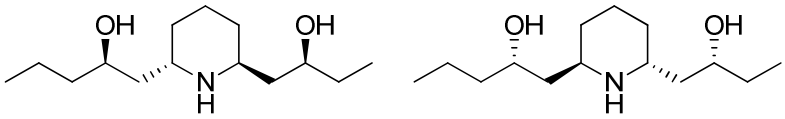
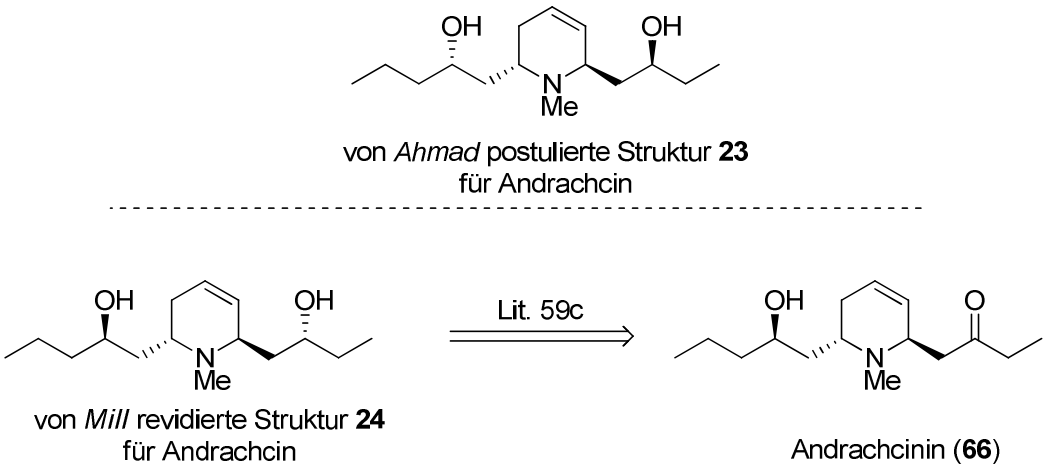


Abbildung 7: Verbleibende mögliche Strukturen von Aspertin D.

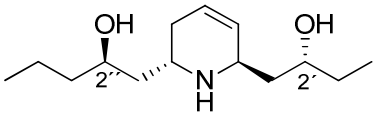
3.2 Andrachcin und Aspertin A

Das Alkaloid Andrachcin ist strukturell eng mit den Aspertinen verwandt. 1987 wurde das 2,6-*anti*-disubstituierte 1,2,5,6-Tetrahydropyridin von *Ahmad* aus der Pflanze *Andrachne aspera* isoliert und die in *Schema 43* gezeigte Stereochemie **23** postuliert.[59a] Zur Bestimmung der Konfiguration der sekundären Alkohole wurde wie bei den Aspertinen nach der Methode von *Horeau* vorgegangen.[57a] 2000 wurde **24** von *Mill* aus Andrachcinin (**66**), dessen Struktur bereits eindeutig belegt worden ist, in einer Stufe durch die Reduktion der darin enthaltenen Carbonylgruppe hergestellt (*Schema 43*).[59c] Aus der Übereinstimmung der spektroskopischen Daten des Naturstoffs mit denen des synthetisierten Materials folgte, dass die von *Ahmad* postulierte Stereochemie für Andrachcin revidiert werden musste.



Schema 43: Synthese von Andrachcin (**24**) aus Andrachcinin **66**.

Durch die Anwendung der *d*RRM in der ausgearbeiteten Synthesestrategie für 2,6-*anti*-disubstituierte Piperidin-Derivate ist nun die erste enantioselektive Totalsynthese von Andrachcin möglich. Auf diesem Weg ist auch Verbindung **67** zugänglich, die eine von *P. Brüchner* vorgeschlagene Struktur für Aspertin A darstellt (*Abbildung 8*). Diese basiert ebenfalls auf dem Vergleich der Stereochemie verwandter Naturstoffe (s. *Schema 19*) und enthält ein 2,6-*anti*-disubstituiertes 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, das in den Seitenketten eine jeweils *R*-konfigurierte Hydroxygruppe trägt.



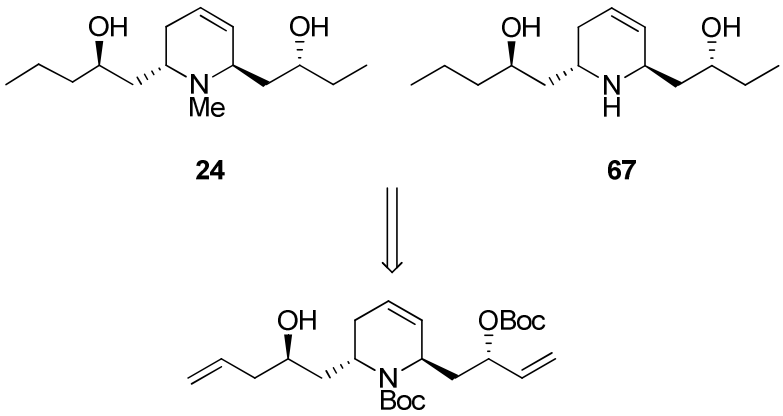
67

Abbildung 8: Postulierte Struktur **67** für Aspertin A.

3.2.1 Retrosynthese

Eine retrosynthetische Betrachtung erlaubt es, Andrachcin (**24**) auf die Verbindung **52** zurückzuführen (*Schema 44*), die bereits während der Synthese der

für Aspertin D vorgeschlagenen Struktur **27** hergestellt wurde. Ein effektiver Zugang zu **24** sollte durch eine Sequenz aus selektiver Hydrierung der terminalen Olefine und *N*-Methylierung realisiert werden. Auch die für Aspertin A postulierte Struktur **67** ist aus **52** zugänglich. Dabei folgt der Hydrierung die Entschützung zum freien Amin.



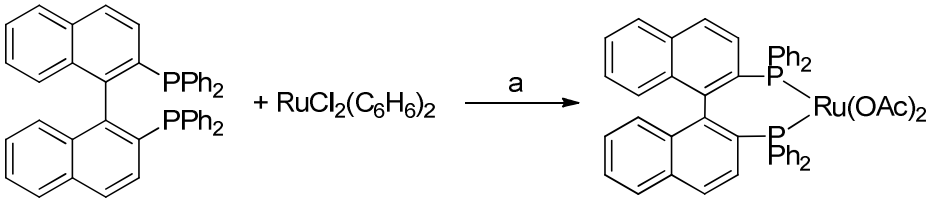
24 **67** **52**

Schema 44: Darstellung von **24** und **67** aus **52**.

3.2.2 Selektive Hydrierung

Für die selektive Hydrierung der Verbindung **52** muss eine Differenzierung zwischen der internen und den terminalen Doppelbindungen stattfinden. Da bei heterogenen Katalysatoren die Isomerisierung von Doppelbindungen auftreten kann,[93] was im vorliegenden Fall zur Epimerisierung eines der Stereozentren führen könnte, wurde nach einer geeigneten Lösung unter den homogenen Systemen gesucht. Einige homogene Katalysatorsysteme wie $[Ir(cod)(PMePh_2)_2]PF_6$,[94] $Rh_2(OAc)_4$[95] und $RuCl(PPh_3)_3$[96] zeigen eine erhöhte Aktivität gegenüber terminalen Olefinen. Von *P. Brüchner* wurde bei der Reduktion eines disubstituierten 1,2,5,6-Tetrahydropyridins mit dem *Wilkinson*-Katalysator $RuCl(PPh_3)_3$ allerdings das vollständig hydrierte Produkt erhalten, was auf eine nicht ausreichende Differenzierung hindeutet.[52] Andere Katalysator-Systeme wurden für terminale, jedoch nicht für interne Olefine verwendet, so dass eine Aussage über die Selektivität nicht getroffen werden kann.[97] Da im vorliegenden Fall die

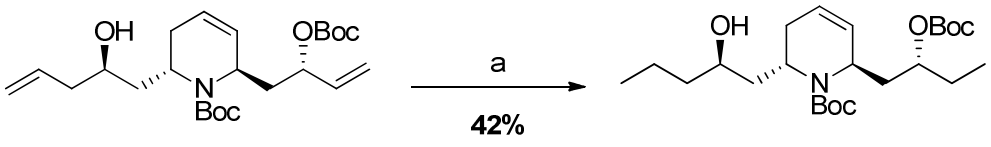
Doppelbindungen eines geschützten Allyl- als auch eines Homoallyl-Alkohols reduziert werden sollen, scheinen dagegen Katalysatoren vielversprechend, die ein Heteroatom benötigen, an das sie vorkoordinieren können. Die von *Noyori* entwickelten Ru-BINAP-Komplexe mit Carboxylat-Liganden vom Typ **68** (*Schema 45*) sind vor allem als Katalysatoren für die enantio- und chemoselektive Reduktion von Allyl- und Homoallylalkoholen bekannt und dieses Verfahren findet angesichts seiner Effizienz breite Anwendung im Labor- und industriellen Maßstab. Damit stellt **68** eine vielversprechende Wahl für die Hydrierung des Substrats **52** dar.[98] In diesem Fall kann der racemische Komplex verwendet werden, da keine neuen Stereozentren aufgebaut werden. Der Katalysator *rac*-**68** ließ sich in einer Stufe aus $RuCl_2(C_6H_6)_2$, *rac*-BINAP *rac*-**69** und NaOAc herstellen (*Schema 45*).[99]



rac-**69** *rac*-**68**

Schema 45: Darstellung von *rac*-**68**; Reaktionsbedingungen: a: DMF, 100 °C, 10 min; dann NaOAc, MeOH, RT, 5 min.

Bei der Vorbereitung der Reaktion und währenddessen war unter absolutem Ausschluss von Luft-Sauerstoff zu arbeiten, da der Komplex sehr empfindlich ist. So wurde die entgaste Reaktionslösung in der Glovebox in den Autoklaven gefüllt und auch die Gaszuleitungen mussten zunächst mit Argon und dann mit Wasserstoff gespült werden, um die Zersetzung des Katalysators zu vermeiden. Die selektive Hydrierung der terminalen Doppelbindungen mit 7 mol% *rac*-**68** unter einem H_2-Druck von 50 bar lieferte **70** als einziges Produkt mit 42% isolierter Ausbeute (*Schema 46*).

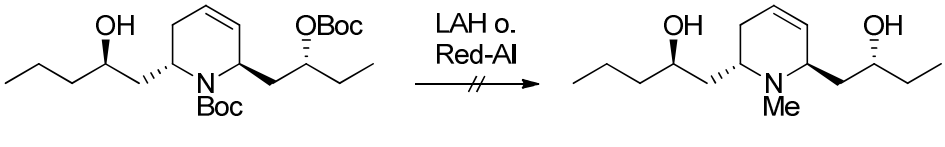


52 **70**

Schema 46: Selektive Hydrierung von **52**; Reaktionsbedingungen: a: *rac*-**68** (7 mol%), H_2 (50 bar), MeOH, RT, 20 h.

3.2.3 Darstellung von Andrachcin (24) und der für Aspertin A vorgeschlagenen Struktur 67

Die folgende Methylierung von **70** ist prinzipiell auf zwei Wegen möglich. Entweder wird die vorhandene Boc-Gruppe am Stickstoff in einer Stufe reduktiv zur Methyl-Gruppe umgewandelt, oder es wird eine Entschützung durchgeführt und anschließend das freie Amin methyliert oder in ein Imin umgewandelt, das dann reduziert werden kann. Die Reduktion der Boc-Gruppe fand bereits Anwendung in Totalsynthesen von anderen *N*-methylierten Heterozyklen wie z. B. (+)-Cepharamin[100] und (–)-Codonopsinin[101] und hat den Vorteil, dass es sich dabei um einen einstufigen Prozess zur Darstellung des gewünschten Produkts handelt. Angewandt auf das Substrat **70** konnte auf diesem Weg jedoch sowohl mit Red-Al, als auch mit LAH nicht selektiv reduziert werden (*Schema 47*). Eine Zuordnung der beobachteten Signale in den Massenspektren der Produktmischung war dabei nicht möglich.

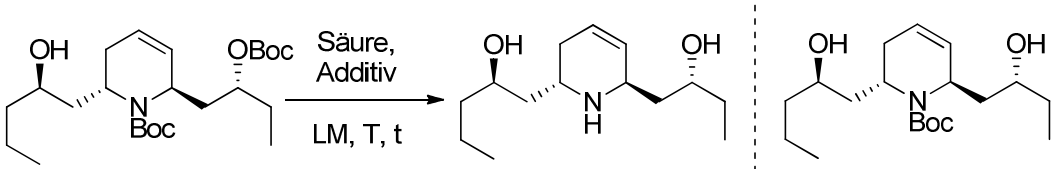


70 **24**

Schema 47: Versuche der reduktiven Methylierung des Boc-geschützten Amins **70**.

Somit wurde die Methylierung des freien Amins (Vorschlag **67** für Aspertin A) angestrebt. Dazu mussten zunächst die Boc-Gruppen entfernt werden. Die bereits in der Synthese der Aspertin-Isomere verwendete Methode mit TFA in DCM lieferte angewandt auf **70** im ersten Versuch das gewünschte Produkt **67** (*Tabelle 6, Eintrag 1*), doch in Wiederholungsversuchen ließ sich das Ergebnis nicht reproduzieren. Durch die kleinen Ansatzgrößen war das genaue Einhalten der einzusetzenden Äquivalente des Reagenzes erschwert. Als eine vielversprechende Alternative bot sich die Umsetzung mit TMSCl in MeOH an (*Eintrag 2*).[102] Dabei wird *in situ* HCl gebildet, das die Schutzgruppen abspalten kann. Unter Verwendung von einem Überschuss TMSCl wurde **70** chemoselektiv zum Alkohol **71** entschützt, der sich auch bei längeren Reaktionszeiten nicht weiter umsetzte; das stabilere Carbamat blieb dabei bestehen. Eine Variation dieser Vorschrift sieht den Zusatz von Phenol und die Durchführung in DCM vor.[103] Dabei fungiert Phenol anstelle von Methanol als Nukleophil und durch die Ausbildung einer starken Si-O-Bindung bei der Komplexierung mit TMSCl bildet sich leicht HCl. Da Eliminierungsreaktionen entropisch begünstigt sind, konnte die Reaktion nicht bei erhöhten Temperaturen durchgeführt werden, um die Entschützung zu beschleunigen. Bei Raumtemperatur wurde diese Nebenreaktion in geringem Maße beobachtet; dennoch konnte das gewünschte freie Amin **67** mit dieser Methode in 77% isolierter Ausbeute erhalten werden (*Tabelle 6, Eintrag 3*).

Tabelle 6: Entschützungsversuche an Substrat **70**.



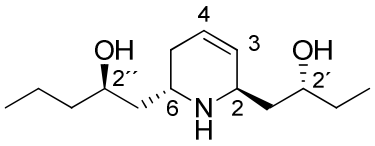
70 **67** **71**

#	Säure	Additiv	LM	T	t	Ausbeute (%) **67**	**71**
1	TFA	-	DCM	RT	1 h	91[a]	0
2	TMSCl	-	MeOH	RT	18 h	0	nb
3	TMSCl	PhOH	DCM	RT	19 h	77	0

[a]*: nicht reproduzierbar, nb: nicht bestimmt.*

Diese von *P. Brüchner* für Aspertin A vorgeschlagene Struktur konnte so ausgehend von Cyclopentadien in 17 Stufen mit 3% Gesamtausbeute aufgebaut werden. Es wurde jedoch keine Übereinstimmung der NMR-Daten mit denen des Naturstoffs gefunden (*Tabelle 7*). Während die Doppelbindungs-Signale denen des isolierten Materials sehr ähnlich sind, weichen die für die Protonen an den stereogenen Zentren deutlich ab. Daher kann es sich bei der dargestellten Struktur nicht um die des Alkaloids Aspertin A handeln. Durch die Flexibilität der *d*RRM und der asymmetrischen Allylierung ist die Darstellung jedes anderen Isomers möglich, um die Stereochemie des Naturstoffs aufzuklären, was im Rahmen dieser Arbeit jedoch zeitlich nicht mehr möglich war.

Tabelle 7: Vergleich ausgewählter chemischer Verschiebungen von Aspertin A und **67** in ppm.



67

Verbindung	H-2´	H-2´´	H-2	H-6	H-3	H-4
Aspertin A[55]	3.89	3.89	2.89	4.12	5.67	5.88
67	4.03	4.03	3.59	3.91	5.62	5.85

^{1}H-NMR-Spektren aufgenommen bei 400 MHz (500 MHz in Literatur).

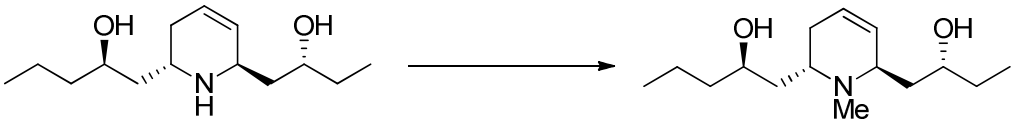
Erste Versuche, das freie Amin **67** mit MeI zu methylieren, führten weder in DMF, noch in THF zur Bildung des gewünschten Produkts **24** (*Tabelle 8, Eintrag 1*).[41i,104] Bei diesem Reaktions-Typ werden häufig Nebenreaktionen wie die Überalkylierung zum Ammoniumion beobachtet, was auch im vorliegenden Fall der Grund sein könnte.

Tabelle 8: Methylierung des freien Amins **67**.

#	Methylierungsreagenz	Reduktionsmittel	Umsatz zu **24**[a]
1	MeI	-	0
2	CH_2O	$NaBH_4$ in EtOH	0
3	CH_2O	$NaBH_4$, HOAc in MeOH	0
4	CH_2O	$NaCNBH_3$ in MeCN	0
5	CH_2O	Zn, HOAc in H_2O	0
6	CH_2Br_2	LAH in THF	96%

[a]*: relativ zum Substrat, bestimmt über HPLC-ESI.*

Die reduktive Aminierung eines sekundären Amins durch die Umsetzung mit CH_2O und anschließender Reaktion mit einer Hydrid-Quelle führt zum entsprechenden tertiären Methylamin (*Schema 48*).[105]



67 Andrachcin (**24**)

Schema 48: Darstellung von Andrachcin (**24**) durch reduktive Aminierung von Aminodiol **67**.

Für die Methylierung von Verbindung **67** wurden zunächst verschiedene Reduktionsmittel in Kombination mit einer 37%igen wässrigen CH_2O-Lösung im Eintopf-Verfahren getestet, wobei der Umsatz per Dünnschichtchromatographie kontrolliert wurde. Nach der Umsetzung des Substrats mit CH_2O und der Extraktion aus der wässrigen Reaktionslösung wurde das erhaltene Rohprodukt direkt mit der Hydrid-Quelle umgesetzt. Auch der Einsatz von größeren Überschüssen $NaBH_4$ führte jedoch nicht zum Erfolg (*Tabelle 8, Eintrag 2*).[105] Die Kombination mit AcOH[54] oder der Wechsel der Hydrid-Quelle zu $NaCNBH_3$ oder Zn/AcOH resultierte nicht in der Bildung des Methylamins (*Einträge 3 bis 5*).[106] Das Reaktionsgemisch wurde zusätzlich durch die sich aus CH_2O bildenden Oligomere verunreinigt. Diese können auch ein Grund für die schlechten Ergebnisse der folgenden Reduktionen sein, da

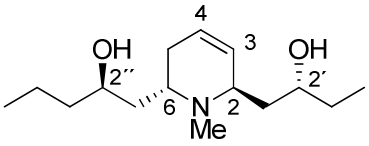
sie die Reinheit herabsetzten. Um die Reaktion des Formaldehyds mit sich selbst zu inhibieren, kann Methanol als Stabilisator zugesetzt werden. Unter Verwendung entsprechender Lösungen kam es allerdings zu keiner Verbesserung der Ergebnisse.

Einen alternativen Weg stellt die Umsetzung mit Dibrommethan in einem Zweiphasen-System mit 50%iger NaOH-Lösung bei 40 °C dar (*Tabelle 8, Eintrag 6*).[107] Als Phasentransfer-Katalysator wurde dabei Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) verwendet. Die Reaktion wurde mittels HPLC-ESI verfolgt. Da das Iminiumion intramolekular von jedem der beiden Alkohole angegriffen werden kann, können sich zwei Aminale bilden, die durch je zwei protonierte Spezies insgesamt vier Signale mit m/z 254 in der HPLC-ESI-Analyse liefern. Nach der Detektion des vollständigen Umsatzes des Substrats wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt mit LAH in trockenem THF umgesetzt. Bei einem Umsatz von 96% wurde die Reaktion beendet und aufgearbeitet, da sich bei fortschreitender Reaktionszeit Zersetzungsprodukte bildeten.

Erste Versuche, das Produkt über SiO_2 zu reinigen, führten zur Zersetzung des Produkts. Daher wurde eine säulenchromatographische Reinigung an RP-Kieselgel (*Details s. Experimentalteil*) mit H_2O/MeCN als Eluent durchgeführt. Die Produktfraktion wurde mit DCM reextrahiert. Bei der Lagerung unter Schutzgas bei -20 °C zersetzte sich das Produkt vollständig. Da die verbleibende Substratmenge nicht ausreichte, konnte der Versuch nicht wiederholt werden. In den NMR-Spektren des Rohprodukts vor der säulenchromatographischen Aufreinigung war das Produkt **24** jedoch eindeutig zu sehen: Die chemischen Verschiebungen der Protonensignale im ^{1}H-NMR-Spektrum, als auch die der zugehörigen Kohlenstoffe im ^{13}C-NMR-Spektrum stimmen mit denen des von *Mill* aus Andrachcinin (**66**) synthetisierten Andrachcin (**24**) überein (*Tabelle 9*). Aufgrund der geringen Menge konnten nicht alle Signale detektiert werden. Wie in der Literatur angegeben, zeigte die Aufnahme des Massenspektrums die protonierte Molekülmasse bei m/z 256 und ein Ion bei m/z 130, welches aus der Fragmentierung durch eine *retro-Diels-Alder*-Reaktion des Heterozyklus resultiert.[59a] Auch der gemessene Drehwert von –76° (c = ca. 0.8 in MeOH)[108] zeigt die richtige Tendenz (Literaturwert:[59c] –84°, c = 0.9 in MeOH); aufgrund der Verunreinigungen ist die angegebene Konzentration allerdings verfälscht und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere optisch aktive Verbindungen enthalten waren. Aufgrund der guten Übereinstimmung der erhaltenen

spektroskopischen Daten für die synthetisierte Struktur **24** kann davon ausgegangen werden, dass es sich dabei um den Naturstoff Andrachcin handelt. Damit wurde hier die erste Totalsynthese dieses Alkaloids beschrieben.

Tabelle 9: Vergleich ausgewählter chemischer Verschiebungen von Andrachcin (**24**).



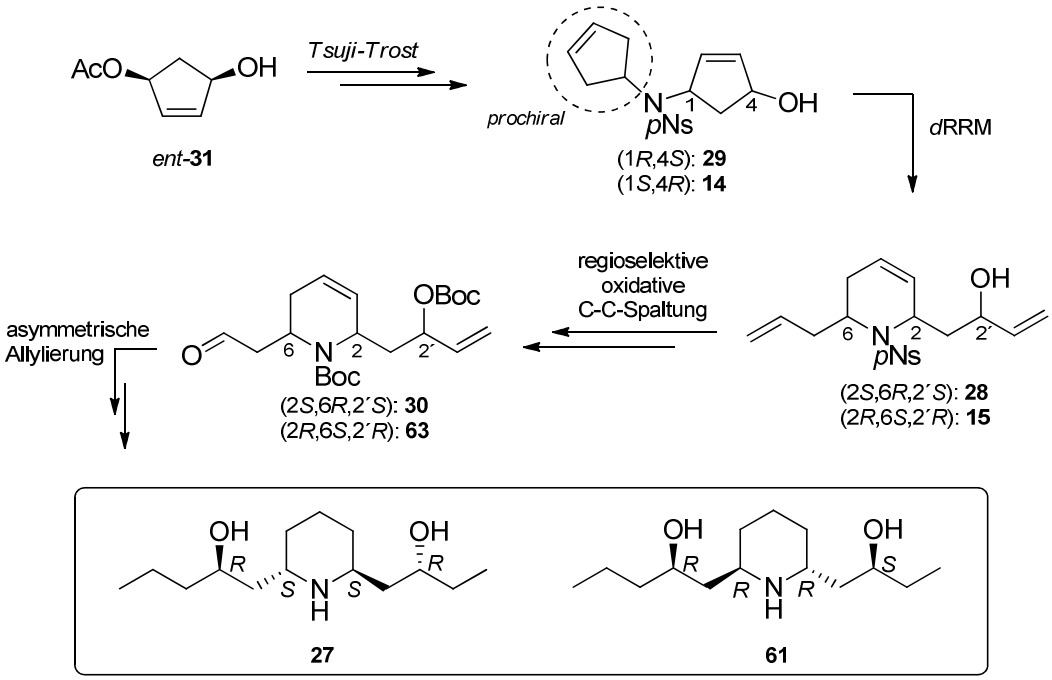
Andrachcin (**24**)

Verbindung	H-2'	H-2''	C-2''	H-2	H-6	H-3	C-3	H-4	H-NMe	C-NMe
Andrachcin[59c]	3.69	3.69	74.1	3.16	3.31	5.57	125.5	5.79	2.32	34.8
24	3.68	3.68	73.8	3.14	3.29	5.57	124.8	5.79	2.32	34.7

Chemische Verschiebungen im ^{1}H- bzw. ^{13}C-NMR-Spektrum in ppm; *^{1}H-NMR-Spektren aufgenommen bei 400 MHz; ^{13}C-NMR-Spektren bei 125 MHz (250 bzw. 62.8 MHz in Literatur).*

Zusammenfassung

Die in der Arbeit gezeigten Beispiele untermauern das große Potential der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese als Methode zum Aufbau hochsubstituierter chiraler Piperidinderivate. In der vorliegenden Arbeit wurde die *d*RRM als Schlüsselschritt in der Totalsynthese von 2,6-disubstituierten Piperidinen, wie der für Aspertin D postulierten Struktur **27**, eingesetzt. *Schema 49* zeigt die Schlüsselschritte der ausgearbeiteten hochflexiblen Syntheseroute.



Schema 49: Hochflexibles Konzept zur Synthese der Zielstrukturen **27** und **61**.

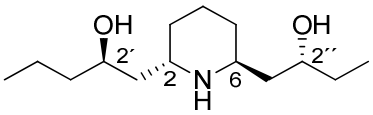
Ausgehend von *ent*-**31** wird der Aufbau des *N*-verbrückten Metathese-Vorläufers mit variabler Stereochemie ermöglicht. Die dazu verwendete Pd-vermittelte Kupplung konnte durch Modifikation des Substrats mit einer optimierten Ausbeute von 98% (vorher maximal 34%) durchgeführt werden; das Metathesesubstrat **29** konnte ausgehend von *ent*-**31** nun mit 58% anstelle der bisher erreichten 34% Ausbeute hergestellt werden. In der anschließenden Ringumlagerungsmetathese unter Desymmetrisierung der prochiralen Cyclopentenyl-Einheit konnte das Produkt **28** mit einem ausgezeichneten Diastereostereomerenverhältnis von 11:1 erhalten werden. Das Stereozentrum an 2´-Position wurde ausgehend von Aldehyd **30** in einer asymmetrischen Allylierung durch die Umsetzung mit dem von *Duthaler* entwickelten chiralen Titan-

Reagenz (*S*,*S*)-**53** aufgebaut. Anschließende Entfernung der Schutzgruppen und Reduktion der Doppelbindungen setzte das Produkt **27** frei.

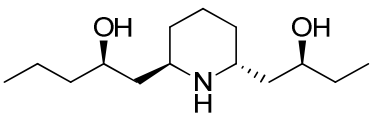
Die Synthese von **27** konnte mit einer Gesamtausbeute von 5% in der längsten Sequenz von 17 Stufen (Gesamtzahl aller Stufen: 22) realisiert werden. Da sich dabei herausstellte, dass es sich nicht um die Struktur des Naturstoffs handelt (*Tabelle 10)*, wurde, basierend auf Vergleichen mit strukturell ähnlichen Alkaloiden, die Verbindung **61** als neue Zielstruktur vorgeschlagen und synthetisiert. Schlüsselschritt war dabei die asymmetrische Allylierung nach *Duthaler*, die einen effizienten Zugang zum sekundären Alkohol aus Aldehyd **63** erlaubte.

Die Darstellung des Stereoisomers **61** gelang ausgehend von Trien **62** mit 22% Ausbeute über 5 Stufen. Durch den Vergleich der spektroskopischen Daten konnte jedoch keine Übereinstimmung der erhaltenen Stereoisomere mit dem isolierten Naturstoff gefunden werden.

Tabelle 10: Vergleich einiger chemischer Verschiebungen von Aspertin D und der Isomere **27** und **61** in ppm.



27



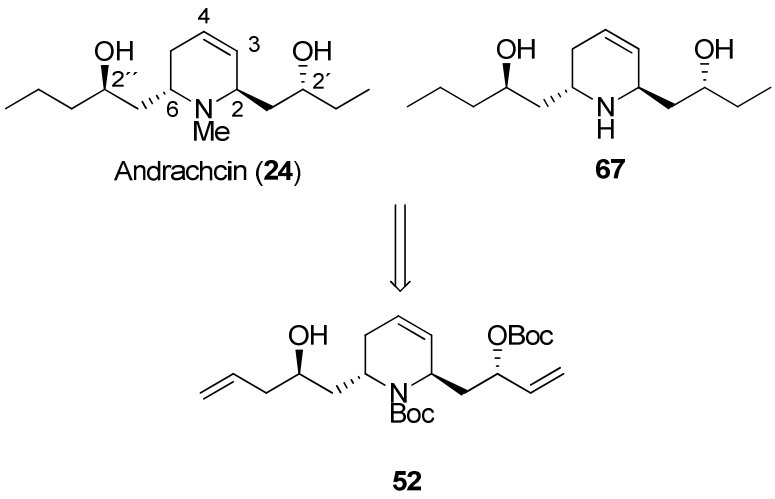
61

Verbindung	H-2´	H-2´´	H-2	H-6
Aspertin D[55]	4.10	3.85	3.02	3.02
27	3.82	3.73	3.28	3.28
61	3.91	3.91	3.67	3.67

[1]H-NMR-Spektren aufgenommen bei 400 MHz (500 MHz in Literatur).

Zusammen mit dem von *P. Brüchner* synthetisierten Isomer **22** wurden somit drei der acht möglichen Stereoisomere des Aspertin D mit einem 2,6-*anti*-disubstituierten Piperidin als Grundkörper dargestellt, die nicht mit dem Naturstoff übereinstimmen. Demzufolge bleiben noch die zwei Isomere eines Enantiomerenpaars (*Abbildung 7*), von denen eines die korrekte Stereochemie des Alkaloids aufweist.

Als weitere Syntheseziele wurden in der vorliegenden Arbeit die für Aspertin A postulierte Struktur **67** und das mit den Aspertinen strukturell eng verwandte Alkaloid Andrachcin (**24**) bearbeitet (*Schema 50*). Ausgangspunkt war die bereits in der Synthese von **27** als Zwischenprodukt erhaltene Struktur **52**.



Schema 50: Syntheseziele **24** und **67** ausgehend von Trien **52**.

Durch eine chemoselektive Reduktion der terminalen Doppelbindungen in **52** nach einem Protokoll von *Noyori* und Entfernung der Schutzgruppen wurde die postulierte Struktur **67** für Aspertin A mit 32% Ausbeute über zwei Stufen erhalten. Verantwortlich für die niedrigen Ausbeuten waren Substanzverluste bei der Aufreinigung der Reaktionsprodukte. Der Vergleich der spektroskopischen Daten von **67** mit denen des isolierten Naturstoffs lieferte keine Übereinstimmung. Daher handelt es sich bei Verbindung **67** nicht um die Struktur des Alkaloids Aspertin A.

Die darauffolgende Methylierung von **67** gelang mit CH_2Br_2 unter Phasen-Transfer-Bedingungen und anschließender Reduktion des Iminiumions mit LAH. Mit den vom Rohprodukt aufgenommen analytischen Daten aus den ^{1}H-NMR-, ^{13}C-NMR- und Massenspektren konnte die synthetisierte Verbindung **24** eindeutig als der Naturstoff Andrachcin identifiziert werden (*Tabelle 11*). Eine Reinigung des Produkts konnte nicht realisiert werden, da es sich zersetzte.

Die hier durchgeführte Synthese stellt die erste Totalsynthese von Andrachcin (**24**) dar.

Tabelle 11: Vergleich ausgewählter chemischer Verschiebungen in ppm.

Verbindung	H-2'	H-2''	C-2''	H-2	H-6	H-3	C-3	H-4	H-NMe	C-NMe
Andrachcin[59c]	3.69	3.69	74.1	3.16	3.31	5.57	125.5	5.79	2.32	34.8
24	3.68	3.68	73.8	3.14	3.29	5.57	124.8	5.79	2.32	34.7

^{1}H-NMR-Spektren aufgenommen bei 400 MHz; ^{13}C-NMR-Spektren bei 400 MHz (250 bzw. 62.8 MHz in Literatur).

Experimentalteil

5.1 Allgemeines

^{1}H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DRX 400 oder DRX 500 der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur aufgenommen. Die Lösungsmittel sind für die jeweiligen Substanzen vermerkt. Die chemische Verschiebungen sind als dimensionslose δ-Werte in ppm relativ zum internen Lösungsmittelpeak angegeben. In Klammern sind die durch elektronische Integration ermittelte Protonenzahl, die Signalmultiplizität und die Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben. Die Multiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet: s (Singulett), d (Duplett), t (Triplett), q (Quartett), pq (Pseudo Quintett), quin (Quintett), m (Multiplett), br (breites Singulett).

^{13}C-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DRX 400 (100 Hz) und DRX500 (125 Hz) der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur aufgenommen. Die Lösungsmittel sind für die jeweiligen Substanzen vermerkt. Die chemischen Verschiebungen sind als dimensionslose δ-Werte in ppm angegeben. Die Anzahl der direkt gebundenen Protonen ist in Klammern angeführt, quartäre Kohlenstoffatome werden als C_q abgekürzt.

IR-Spektren wurden mit einem FTIR-Spektrometer *Nicolet* Magna 750 als ATR (Attenuated Total Reflectance) aufgenommen. Die Lage der Banden ist in Wellenzahlen ν (cm^{-1}) angegeben. Die Intensitäten wurden relativ zum stärksten Peak (100%) wie folgt gekennzeichnet: vs (sehr stark), s (stark), m (mittel), w (schwach), br (breit). Die Messungen wurden von Angestellten der TU Berlin durchgeführt.

Massenspektren (**EI-MS**) sowie hochaufgelöste Massenspektren (**HR-MS**) wurden auf den Spektrometern *Finnigan* MAT 95 SQ oder *Varian* MAT 711 aufgenommen. Die Ionisierung der Proben erfolgte durch Elektronenstoß (EI) bei 70 °C und einem Ionisierungspotential von 70 eV. Die relativen Signalintensitäten

sind in Prozent bezogen auf das intensivste Signal (100%) angegeben. Die Messungen wurden von Angestellten der TU Berlin durchgeführt.

ESI-MS-Spektren wurden auf einem LTQ XL FTMS von *Thermo Scientific* aufgenommen. Die Ionisierung erfolgte bei 5 kV durch Elektronenspray-Ionisierung. Die Proben wurden i. A. in Aceton gelöst. Bei Messungen über den Autosampler galten folgende Bedingungen: MeOH + 0.1% HCOOH, Flussrate 200 µL/min. Bei Messungen mittels Direkteinspritzung betrug die Flussrate 5 µL/min. Die Messungen wurden von Angestellten der TU Berlin durchgeführt.

Dünnschichtchromatogramme wurden auf beschichteten Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator 254 der Firma *Merck* (Kieselgel, Merck 60 F254 Platten, Schichtdicke 0.2 mm) oder der Firma *Macherey-Nagel* (Kieselgel 60 mit Fluoreszenz-Indikator UV254, Schichtdicke 0.2 mm) erstellt. Zur Auswertung erfolgte nach UV-Detektion (λ = 254 nm) das Anfärben mit Kaliumpermanganat.

Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel der Firma *Merck* (Korngröße 0.03-0.06 mm) durchgeführt. Als Eluenten wurden die jeweils angegebenen Lösungsmittel verwendet.

Rotationschromatographie wurde auf Platten mit 1.5 mm Schichtdicke Kieselgel der Firma *Merck* (Korngröße 0.03-0.06 mm) durchgeführt. Als Eluenten wurden die jeweils angegebenen Lösungsmittel verwendet.

HPLC-Trennungen und -Analysen wurden an einer Anlage der Firma *Agilent* des Typs Agilent Technologies 1200 Series (G1312A Bin Pump; Autosampler G1329A ALS; UV/Vis-Detektor G1315D DAD, Massenspektrometer Agilent Technologies 6130 Quadrupole LC/MS) durchgeführt. Als Säulen wurden eine *Grace* GromSaphir 110, C18, 10 µm, 4.6x125 mm oder eine *Waters* Symmetry C18, 5 µm,

4.6x25 mm verwendet. HPLC-grade Eluenten wurden von der Firma *Fluka* bezogen und mit 0.1 Vol% HCOOH versetzt.

Metathesereaktionen wurden in einem Autoklaven des Typs 30 S der Firma *Roth* durchgeführt.

Hydrierungen wurden entweder in Autoklaven des Typs 30 S der Firma *Roth* oder der Firma *Parr Instrument*, oder einem H-Cube der Firma *Thales Nanotechnologies* unter den angegebenen Bedingungen durchgeführt.

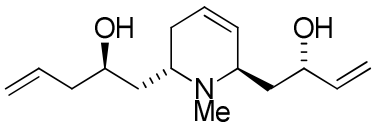
Luft- und Feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter Stickstoffatmosphäre mit getrockneten und entgasten Lösungsmitteln entweder mittels Schlenktechnik oder in einer Glovebox MB 120 BG der Firma *MBraun* durchgeführt.

Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und gegebenenfalls getrocknet. Als Trockenmittel für Diethylether, Tetrahydrofuran und Toluol diente Natrium. Dichlormethan wurde über Sicapent® oder CaH_2 getrocknet. DMF und Pyridin wurden über CaH_2 destilliert und anschließend über Molekularsieb 4 Å gelagert. Benzol-*d6* wurde über Natrium- Kaliumlegierung gelagert und vor Gebrauch filtriert. Alle übrigen kommerziell erhältlichen Chemikalien wurden soweit nicht angegeben ohne weitere Reinigung verwendet.

Chemische Namen wurden mit Hilfe von ChemDraw V.12.0 erstellt.

5.2 Synthesevorschriften

(*R*)-1-((2*S*,6*R*)-6-((*R*)-2-Hydroxybutyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pentan-2-ol (Andrachcin)



Darstellung der Verbindung **24**:

Das Substrat **67** (5 mg, 20 µmol, 1 Äq.) wurde in 2 mL CH_2Br_2 (59.7 mmol) gelöst und mit 1 mg (3 µmol, 15 mol%) NBu_4Br und 2 mL 50 %iger NaOH-Lösung bei 40 °C gerührt. Nach 1.5 h wurden 2 mg NBu_4Br und nach 18 h weitere 10 mg NBu_4Br zugegeben. Anschließend wurde weitere 24 h gerührt, die Reaktionsmischung mit 10 mL DCM verdünnt, die organische Phase mit H_2O neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und am HV getrocknet. Das Rohprodukt (6.6 mg) wurde in 3 mL THF gelöst und in einen ausgeheizten Schlenkfinger überführt, in einem *freeze-thaw*-Zyklus getrocknet und in 7 mL THF auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurden portionsweise 15 mg (0.397 mmol, 20 Äq.) LAH zugegeben. Die graue Suspension wurde nach Abklingen der Gasbildung auf RT erwärmt und anschließend 7 h gerührt. Bei 0 °C wurden 3 Tropfen H_2O zugegeben und der entstandene graue Feststoff über Watte abfiltriert. Die Lösung wurde mit je 1 mL Rochelle-Salz-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt und am HV getrocknet. Nach der Trennung an der HPLC (*Grace* GromSaphir 110, C18, 10 µm, 125x4.6 mm, H_2O/MeCN 80:20) und der Extraktion mit DCM wurde das Produkt mit einer nicht identifizierten Verunreinigung erhalten und musste anschließend drei Monate bei -20 °C gelagert werden. Danach konnte das Produkt **24** nicht mehr detektiert werden.

Rohprodukt:

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.79-5.73 (m, 1H, DB-CH), 5.59-5.53 (m, 1H, DB-CH), 3.73-3.65 (m, 2H, CH), 3.32-3.25 (m, 1H, CH), 3.19-3.11 (m, 1H, CH), 2.31

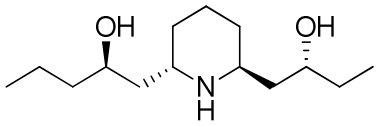
(s, 3H, NCH_3), 1.95-1.87 (m, 2H, CH_2), 1.68-1.23 (serie von m, 10H, CH_2), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH_3), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3);

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 124.8 (DB-CH), 73.8 (CH), 40.7 (CH_2), 40.1 (CH_2), 38.6 (CH_2), 34.7 (CH_3), 30.9 (CH_2), 29.8 (CH_2), 18.9 (CH_2), 14.3 (CH_3), 9.7 (CH_3), es konnten nicht alle Signale detektiert werden;

HR-MS: *m/z* berechnet für $C_{15}H_{26}NO_2$ [MH^+]: 256.2277; gefunden: 256.2268; für das RDA-Produkt berechnet: 130.1232; gefunden: 130.1224.

α_D^{20} = -76° (c = ca. 0.8, MeOH).

(*R*)-1-((2*S*,6*S*)-6-((*R*)-2-Hydroxybutyl)piperidin-2-yl)pentan-2-ol[89]



Darstellung der Verbindung **27**:

10 mg Substrat **60** (0.023 mmol, 1 Äq.) wurde mit 1 mL einer 28 %igen Lösung TFA in DCM 40 min gerührt. Das eingeengte TFA-Salz wurde in 0.2 mL DCM aufgenommen und mit 22 mg MP-Carbonat geschüttelt. Nach 40 min wurde filtriert, mit DCM und MeOH nachgewaschen und die Lösung eingeengt. Das zurückbleibende gelbliche Wachs wurde mit *n*-Hexan gewaschen und das freie Amin **27** wurde als weißes Wachs erhalten (4 mg, 73%, 0.017 mmol).

TFA-Salz:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.85 (br, 1H, NH), 3.90-3.82 (m, 1H, CH), 3.82-3.73 (m, 1H, CH), 3.67-3.55 (m, 2H, CH), 2.02-1.93 (m, 2H, CH_2), 1.93-1.85 (m, 2H, CH_2), 1.64 (br, 2H, 2OH), 1.70-1.59 (m, 3H, CH_2), 1.56-1.44 (m, 5H, CH_2), 1.43-1.26 (m, 5H, CH_2), 0.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH_3), 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH_3);

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 73.1 (CH), 71.4 (CH), 52.7 (2CH), 41.1 (CH_2), 37.6 (CH_2), 31.8 (CH_2), 28.7 (CH_2), 18.6 (CH_2), 18.0 (CH_2), 14.0 (CH_3), 9.8 (CH_3).

freies Amin:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.86-3.77 (m, 1H, CH), 3.77-3.68 (m, 1H, CH), 3.35-3.20 (m, 2H, 2CH), 2.04 (br, 1H, NH), 1.81-1.69 (m, 4H, CH_2), 1.69-1.61 (m, 3H, CH_2), 1.54-1.31 (m, 9H, CH_2), 0.92 (t, *J* = 4.8 Hz, 3H, CH_3), 0.91 (t, *J* = 4.4 Hz, 3H, CH_3);

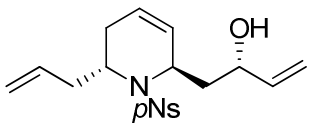
^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 72.9 (CH), 71.3 (CH), 51.2 (2CH), 40.8 (CH_2), 39.6 (CH_2), 39.0 (CH_2), 31.2 ($2CH_2$), 29.8 (CH_2), 19.2 (CH_2), 18.7 (CH_2), 14.2 (CH_3), 9.8 (CH_3);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3325 (br) 3290 (w), 2956 (m), 2926 (s), 2871 (m), 2854 (m), 1674 (w), 1565 (w), 1458 (w), 1377 (w).

EI-MS (CID, 70°C): m/z (%) = 244 (37, MH^+), 226 (98), 208 (44), 170 (60), 156 (100), 152 (37), 138 (41), 184 (17).

HR-MS *m/z* berechnet für $C_{14}H_{30}NO_2$ [MH^+]: 244.2271; gefunden: 244.2272.

(*R*)-1-((2*S*,6*S*)-6-Allyl-1-(((*Z*)-5-nitropenta-1,3-dien-2-yl)sulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-2-yl)but-3-en-2-ol[52]



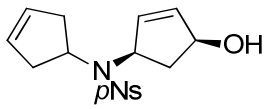
Darstellung der Verbindung **28**:

Eine Lösung von Amid **29** (262 mg, 0.744 mmol) in 164 mL DCM wurde mit Ethylen gesättigt. **Grubbs I** (114 mg, 0.139 mmol, 19 mol%) wurde zur Lösung gegeben und diese im Anschluss 20 Stunden bei Raumtemperatur unter 5 bar Ethylendruck gerührt. Die resultierende braune Lösung wurde bei Raumtemperatur vom Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2, *c*-Hexan/EE 5:1 - 2:1). Neben 125 mg Edukt konnte das Produkt **28** konnte als braune Flüssigkeit isoliert werden (126 mg, 0.33 mmol, 84% brsm). Das Diastereomerenverhältnis wurde aus dem ^{1}H-NMR mit 11:1 zugunsten des *trans*-Diastereomers bestimmt.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.32-8.29 (m, 2H, 2Ar-CH), 8.06-8.03 (m, 2H, 2Ar-CH), 5.96-5.88 (m, 1H, DB-CH), 5.73-5.68 (m, 2H, DB-CH), 5.60-5.59 (m, 1H, DB-CH), 5.34 (dt, *J* = 1.3 Hz, 17.1 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.17 (dt, *J* = 1.3 Hz, 10.4 Hz, 2H, DB-CH_2), 5.09-5.07 (m, 1H, DB-CH_2), 4.77-4.76 (m, 1H, CH), 4.26-4.33 (m, 1H, CH), 3.58-3.55 (m, 1H, CH), 2.93-2.44 (m, 2H. CH_2), 1.99 (s, 1H, OH), 1.98-1.92 (m, 2H, CH_2), 1.84-1.76 (m, 2H, CH_2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

_N_-(Cyclopent-3-en-1-yl)-_N_-((1_R_,4_S_)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamid



Darstellung der Verbindung **29** (und **25**) :

Das Acetal **44** (367 mg, 0.87 mmol) wurde in 73 mL MeOH gelöst und mit 14.7 mL (0.26 mmol, 30 mol%) AcOH versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 d bei RT gerührt, anschließend mit ges. $NaHCO_3$-Lösung neutralisiert und mit 3x100 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Die Reinigung mittels Rotationschromatographie (SiO_2, *n*-Hexan/EE 4:1) lieferte 170 mg **29** (63%, 0.49 mmol) und 34 mg **25** (13%, 0.01 mmol).

Alternative Darstellung von **29**:

Unter Stickstoffatmosphäre wurden Nosylamid **32** (2,41 g, 9.00 mmol, 2.50 Äq.) und NaH (187 mg, 7.80 mmol, 1.95 Äq.) in 7 mL THF zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter Lichtausschluss wurde $Pd(PPh_3)_4$ (693 mg, 0.60 mmol, 15 mol%) zugegeben und nach zehn Minuten die Hälfte einer Lösung des Acetats *ent*-**31** (565 mg, 4.00 mmol) in 7 mL THF langsam zugegeben. Nach 18 h bei

Raumtemperatur wurde die zweite Hälfte der Lösung zugetropft. Nach 48 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 400 mL MTBE verdünnt und dreimal mit je 100 mL H_2O gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen wurden mit NaCl gesättigt und zweimal mit 100 mL MTBE extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 100 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2, *c*-Hexan/MTBE 2:1) gereinigt. Neben 2.05 g reisoliertem **32** konnte das Produkt **29** mit einer Ausbeute von 34% (475 mg, 1.35 mmol) erhalten werden.

_N_-(Cyclopent-3-en-1-yl)-_N_-((1_R_,4_S_)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamid 29

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.35 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, Ar-CH), 8.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, Ar-CH), 6.08 (ddd, *J* = 2.3, 2.7, 5.4 Hz, 1H, DB-CH), 5.76-5.63 (m, 2H, DB-CH), 5.52-5.74 (1H, DB-CH), 4.78-4.56 (m, 2H, CH), 4.26-4.17 (m, 1H, CH), 2.88-2.85 (m, 1H, CH_2), 2.81-2.73 (m, 2H, CH_2), 2.59-2.51 (m, 2H, CH_2), 2.28-2.23 (m, 1H, CH_2), 2.05 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, OH);

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 134.1 (DB-CH), 129.4 (DB-CH), 128.8 (DB-CH), 128.5 (2Ar-CH), 127.3 (DB-CH), 124.2 (Ar-CH), 77.9 (CH), 72.5 (CH), 57.0 (CH), 40.7 (CH_2), 39.2 (CH_2), 37.5 (CH_2);

IR ν [cm^{-1}] = 3534 (br), 3390 (br), 3104 (w), 3063 (w), 2925 (w), 2857 (w), 1736 (w), 1700 (w), 1653 (w), 1606 (m), 1587 (w), 1527 (s), 1477 (w), 1439 (m), 1400 (m), 1348 (s), 1307 (s), 1266 (m), 1211 (m), 1157 (s), 1107 (s), 1090 (s), 1067 (s), 1042 (m), 1011 (m), 987 (m), 948 (m), 903 (m), 854 (s), 830 (m), 787 (m), 775 (m), 745 (s), 733 (s), 684 (s);

EI-MS (EI, 160 °C, 70 eV): 350 (M, 1), 332 (7), 267 (24), 164 8 (8), 122 (13), 83 (63), 66 (100), 55 (40);

HR-MS (ESI) *m/z* berechnet für $C_{16}H_{19}N_2O_5S$ [MH^+]: 351.1015; gefunden: 351.4070.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

_N_-(Cyclopent-3-en-1-yl)-_N_-((1_R_,4_R_)-4-hydroxycyclopent-2-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamid 25

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.34 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, Ar-CH), 8.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, Ar-CH), 6.03 (ddd, *J* = 2.1, 2.4, 5.4 Hz, 1H, DB-CH), 5.77-5.69 (m, 1H, DB-CH), 5.69-5.62 (2H, DB-CH), 5.16-5.09 (m, 1H, CH), 4.83-4.75 (m, 1H, CH), 4.45-4.35 (m, 1H, CH), 2.75-2.60 (m, 2H, CH_2), 2.58-2.49 (m, 1H, CH_2), 2.48-2.36 (m, 2H, CH_2), 2.14-2.03 (m, 1H, CH_2);

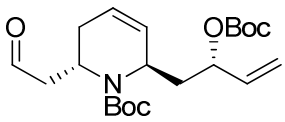
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 137.7 (DB-CH), 134.0 (DB-CH), 129.4 (DB-CH), 129.2 (DB-CH), 128.6 (Ar-CH), 124.4 (Ar-CH), 76.2 (CH), 62.8 (CH), 56.7 (CH), 40.9 (CH_2), 38.6 (CH_2), 38.2 (CH_2);

IR ν [cm^{-1}] =3521 (br), 3388 (br), 3105 (w), 3062 (w), 2926 (m), 2860 (w), 1936 (w), 1717 (w), 1700 (w), 1606 (m), 1588 (w), 1528 (vs), 1478 (w), 1439 (m), 1400 (m), 1349 (vs), 1308 (s), 1212 (m), 1159 (vs), 1108 (s), 1091 (s), 1066 (s), 1021 (s), 1013 (s), 998 (m), 948 (m), 904 (m), 854 (s), 792 (m), 746 (s), 737 (s), 713 (w), 686 (s);

HR-MS (ESI) *m/z* berechnet für $C_{16}H_{19}N_2O_5S$ [MH^+]: 351.1015; gefunden: 351.1884.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

(2_R_,6_S_)-_tert_-Butyl 2-((_S_)-2-((_tert_-butoxycarbonyl)oxy)but-3-en-1-yl)-6-(2-oxoethyl)-5,6-dihydropyridin-1(_2H_)-carboxylat[52]



Darstellung der Verbindung **30**:

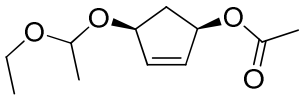
165 mg (0.419 mmol, 1 Äq.) Substrat **50** wurden bei 0 °C mit 0.6 mg (0.002 mmol, 0.4 mol%) $K_2OsO_4(OH)_2$ und 57 mg (0.419 mmol, 1 Äq.) NMO in 9.7 mL Aceton/H_2O 4:1 versetzt und bei RT für 11 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und säulenchromatographisch (SiO_2, *n*-Hexan/EE

4:1 - EE) gereinigt. Neben 101 mg Edukt wurden 41 mg Diol isoliert. Dieses wurde mit 256 mg $NaIO_4/SiO_2$ in 10 mL DCM 1 h gerührt, filtriert und eingeengt. Der Aldehyd **30** wurde in 83% brsm über 2 Stufen (40 mg, 0.095 mmol) erhalten.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.75 (s, 1H, CHO), 5.98-5.91 (m, 1H, DB-CH), 5.91-5.71 (m, 2H, DB-CH). 5.28 (dt, *J* = 1.08 Hz, 16.17 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.17 (dt, *J* = 1.08 Hz, 10.51 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.13-4.91 (m, H, CH), 4.45-4.37 (m, 1H, CH), 4.37-4.26 (m, 1H, CH), 2.91-2.73 (m, 1H, CH_2), 2.73-2.58 (m, 1H, CH_2), 2.40-2.12 (m, 3H, CH_2), 1.94-1.81 (m, 1H, CH_2), 1.47 (s, 9H, *t*Bu), 1.46 (s, 9H, *t*Bu).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

(1*R*,4*S*)-4-(1-Ethoxyethoxy)cyclopent-2-en-1-ylacetat[65,76]



Darstellung der Verbindung **39**:

Das Acetat *ent*-**31** (3.6 g, 25.88 mmol, 1 Äq.) wurde mit PPTS (65 mg, 1 mol%, 0.26 mmol) und 24.8 mL (258.8 mmol, 10 Äq.) EVE in 32 mL DCM 12 h bei RT gerührt. Es wurde auf 100 mL ges. $NaHCO_3$-Lösung gegeben und mit 3x100 mL MTBE extrahiert. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ wurde eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Allox, *c*-Hexan/EE 5:1) gereinigt. Das Produkt **39** wurde als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten (9.118 g, 99%, 25.62 mmol).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 6.07-6.6 (m, 1H, DB-CH), 5.97-5.95 (m, 1H, DB-CH), 5.52-5.48 (m, 1H, CH), 4.80 (dq, *J* = 5.2 Hz, 8.6 Hz, 1H, CH), 4.69-4.62 (m, 1H, CH), 3.66-3.61 (m, 1H, CH_2), 3.53-3.49 (m, 1H, CH_2), 2.81-2.77 (m, 1H, CH_2),

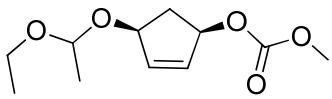
2.04 (s, 3H, CH_3), 1.75-1.65 (m, 1H, CH_2), 1.33 (d, J = 5.0 Hz, 3H, CH_3), 1.22 (dt, J = 1.0 Hz, 6.8 Hz, 3H, CH_3);

^{13}C-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 206.9 (C_q), 137.3 (DB-CH), 132.2 (DB-CH), 99.0 (CH), 77.0 (2CH), 60.7 (CH_2), 0.5 (CH_2), 20.9 (CH_3), 20.4 (CH_3), 15.2 (CH_3);

IR ν [cm^{-1}] = 3354 (br), 2954 (s), 2924 (vs), 2954 (s), 1712 (m), 1669 (m), 1605 (w), 1457 (m), 1377 (m), 1260 (m), 1189 (m), 1133 (m), 1093 (m), 1054 (m), 1046 (m), 1016 (m), 946 (w), 815 (m), 800 (m), 722 (w), 694 (m).

HR-MS (ESI) *m/z* berechnet für $C_{11}H_{19}O_4$ [MH^+]: 215.1283; gefunden: 215.0848.

(1R,4S)-4-(1-Ethoxyethoxy)cyclopent-2-en-1-ylmethylcarbonat[109]



Darstellung der Verbindung **40**:

Acetat **39** (2.576 g, 12.02 mmol, 1 Äq.) und 0.997 g (7.21 mmol, 0.6 Äq.) K_2CO_3 wurden 3 h bei RT in 30 mL MeOH/H_2O 9:1 gerührt und anschließend filtriert und die Lösung eingeengt. Es wurde über SiO_2 filtriert, mit MeOH nachgewaschen und das eingeengte Rohprodukt unter Inertbedingungen mit Pyridin (2.9 mL, 36.06 mmol, 3 Äq.) und DMAP (15 mg, 0.12 mmol, 1 mol%) in 30 mL DCM auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit Methylchloroformiat (2.8 mL, 36.06 mmol, 3 Äq.) versetzt. Nach dem Rühren bei RT für 12 h wurde die Mischung auf 300 mL DCM gegeben und mit 3x200 mL ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen wurden mit 200 mL DCM extrahiert und die gesammelten org. Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographie (SiO_2, *c*-Hexan/EE 10:1) lieferte das Produkt **40** als gelbliche Flüssigkeit (2.548 g, 92%, 11.06 mmol).

Acetatspaltung: (1*R*,4*S*)-4-(1-Ethoxyethoxy)cyclopent-2-enol

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 6.02 (dd, J = 8.8 Hz, 3.3 Hz, 1H, DB-CH), 5.98 (dd, J = 7.1 Hz, 3.3 Hz, 1H, DB-CH), 4.81 (q, J = 5.4 Hz, 1H, CH), 4.69-4.52 (m, 2H,

CH), 3.70-3.45 (m, 2H, CH), 2.69 (ddd, *J* = 25.2 Hz, 14.2 Hz, 7.2 Hz, 1H, CH_2), 1.60 (ddd, *J* = 18.1 Hz, 8.4 Hz, 4.2 Hz, 1H, CH_2), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3);

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 136.9 (DB-CH), 135.1 (DB-CH), 99.1 (CH), 77.9 (CH_2), 75.2 (CH), 60.4 (CH), 42.3 (CH_2), 20.7 (CH_3), 15.4 (CH_3);

IR ν [cm^{-1}] = 3408 (m, br (-OH)), 3061 (w), 2977 (s (-C=C-)), 2934 (s), 2896 (s (-OCH2O-), 2884 (S), 1734 (w), 1616 (w), 1582 (w), 1506 (w), 1483 (w), 1444 (m), 1376 (s), 1367 (s), 1350 (s), 1320 (m), 1129 (s), 1093 (vs), 1058 (vs), 1026 (s), 1012 (s), 949 (m), 934 (m), 895 (m), 876 (w), 846 (w), 764 (m).

HR-MS (ESI) *m/z* berechnet für $C_9H_{16}NaO_3$ [MNa^+]: 195.0997; gefunden: 195.0989.

Produkt:

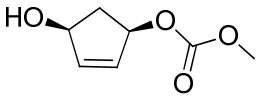
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 6.10 (dd, *J* = 12.3 Hz, 1.3 Hz, 1H, DB-CH), 6.00 (dd, *J* = 5.4 Hz, 0.8 Hz, 1H, DB-CH), 5.46-5.35 (m, 1H, CH), 4.80 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH), 4.66 (ddd, *J* = 8.7 Hz, 5.8 Hz, 0.8 Hz, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, CH_3), 3.71-3.39 (m, 2H, CH_2), 2.83 (ddd, *J* = 8.8 Hz, 7.3 Hz, 1.7 Hz, 1H, CH_2), 1.78 (ddd, *J* = 18.6 Hz, 9.5 Hz, 4.8 Hz, 1H, CH_2), 1.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H, CH_3), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3);

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 155.6 (C_q), 138.0 (DB-CH), 137.5, (DB-CH) 131.9 (CH), 99.1 (CH), 80.5 (CH_2), 60.7 (CH), 54.8 (CH_3), 38.7 (CH_2), 20.6 (CH_3), 15.5 (CH_3);

IR ν [cm^{-1}] = 3069 (w), 2981 (m), 2958 (m), 2936 (m), 2900 (m), 2198 (w), 1745 (vs), 1646 (w), 1617 (w), 1589 (w), 1484 (w), 1443 (s), 1375 (m), 1343 (s), 1265 (vs), 1128 (s), 1096 (s), 1083 (s), 1057 (s), 1032 (s), 975 (s), 952 (s), 935 (s), 899 (m), 847 (w), 794 (s), 772 (m), 711 (w);

HR-MS (ESI) *m/z* berechnet für $C_{11}H_{18}NaO_5$ [MNa^+]: 253.2474; gefunden: 253.1042.

(1*R*,4*S*)-4-Hydroxycyclopent-2-en-1-yl methylcarbonat[109b]

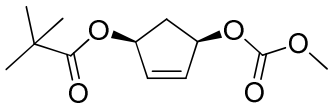


Darstellung der Verbindung **41**:

Carbonat **40** (188 mg, 0.772 mmol, 1 Äq.) und 0.3 mL (3.62 mmol, 5 Äq.) HCl wurden in 6 mL MeOH 15 min bei RT gerührt, anschließend auf 100 mL halbkonzentrierte $NaHCO_3$-Lösung gegeben und mit 3x100 mL EE extrahiert. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ wurde das Produkt **41** als gelbe Flüssigkeit erhalten (85 mg, 70%, 0.545 mmol).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 6.19-6.13 (m, 1H, CH-DB), 6.09-5.99 (m, 1H, CH-DB), 5.47-5.39 (m, 1H, CH), 4.78-4.60 (m, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, CH_3), 2.82 (pq, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH_2), 1.77-1.72 (m, 1H, CH_2).

(1*S*,4*R*)-4-((Methoxycarbonyl)oxy)cyclopent-2-en-1-ylpivalat[109b]

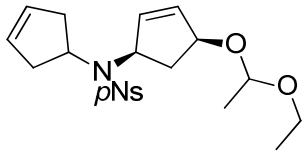


Darstellung der Verbindung **42**:

Das Substrat **43** (10 mg, 0.054 mmol, 1 Äq.) wurde mit Pyridin (0.2 mL, 0.271 mmol, 5 Äq.) in 1 mL DCM auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit Methylchloroformiat (0.01 mL, 0.109 mmol, 2 Äq.) versetzt. Nach dem Rühren bei RT für 2 h wurde die Mischung auf 2 mL gesättigte $NaHCO_3$-Lösung und 2 mL DCM gegeben und mit 4x2 mL ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das Produkt **42** wurde als gelbes Öl erhalten (10 mg, 76%, 0.041 mmol).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 6.12-6.09 (m, 2H, DB-CH), 5.53-5.47 (m, 2H, 2CH), 3.79 (s, 3H, CH_3), 2.93 (pq, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH_2), 1.79-1.75 (m, 1H, CH_2), 1.17 (s, 9H, CH_3).

_N_-(Cyclopent-3-en-1-yl)-_N_-((1_R_,4_S_)-4-(1-ethoxyethoxy)cyclopent-2-en-1-yl)-4-nitrobenzenesulfonamid[110]



Darstellung der Verbindung **44**:

Amid **32** (1.662 g, 6.20 mmol, 1 Äq.) und $Pd(PPh_3)_4$ (0.358 g, 0.31 mmol, 5 mol%) wurden unter Inertbedingungen und Lichtausschluss in 30 mL THF gelöst und tropfenweise mit dem Carbonat **40** (1.428 g, 6.20 mmol, 1 Äq.) in 7 mL THF versetzt. Nach 24 h bei RT wurde die Lösung auf 400 mL MTBE gegeben und mit 3x400 mL H_2O gewaschen. Das getrocknete und eingeengte Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO_2, *c*-Hexan/EE 8:1) gereinigt. Das Produkt **44** wurde in 98% Ausbeute (2.488 g, 6.076 mmol) erhalten.

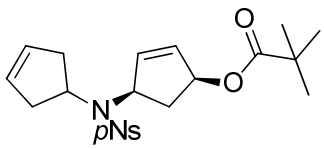
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-CH), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar-CH), 6.11-5.91 (m, 1H, DB-CH), 5.83-5.51 (m, 3H, 3DB-CH), 4.77 (q, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH), 4.69-4.47 (m, 2H, 2CH), 4,28-4.19 (m, 1H, CH), 3.72-3.34 (m, 2H, CH_2), 2.96-2.11 (m, 5H, CH_2), 1.78-1.55 (m, 1H, CH_2) ,1.30 (dd, *J* = 7.3 Hz, 3.0 Hz, 3H, CH_3), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3);

^{13}C-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 136.6 (DB-CH), 135.9 (DB-CH), 132.9 (DB-CH), 129.1 (DB-CH), 128.9 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 124.3 (2Ar-CH), 99.2 (CH), 77.3 (C_q), 76.6 (C_q), 70.5 (CH_2), 62.2 (CH), 60.8 (CH_2), 60.2 (CH_2), 55.8 (CH), 38.5 (CH_2), 20.5 (CH_3), 15.3 (CH_3);

IR ν [cm^{-1}] = 3104 (w), 3061 (w), 3037 (w), 2974 (s), 2928 (s), 2897 (s), 2870 (s), 1942 (w), 1724 (w), 1662 (w), 1649 (w), 1606 (m), 1588 (w), 1531 (vs), 1479 (m), 1443 (m), 1399 (s), 1374 (s), 1349 (vs), 1308 (s), 1291 (m), 1249 (m), 1211 (m), 1161 (vs), 1122 (vs), 1108 (vs), 1091 (vs), 1031 (s), 1012 (s), 1000 (s), 948 (s), 935 (m), 900 (m), 854 (s), 790 (m), 770 (m), 746 (s), 734 (s), 685 (s);

HR-MS (ESI) *m/z* berechnet für $C_{20}H_{26}N_2O_6SNa$ [MNa^+]: 445.1409; gefunden: 445.1396.

(1*S*,4*R*)-4-(*N*-(Cyclopent-3-en-1-yl)-4-nitrophenylsulfonamido)cyclopent-2-en-1-ylpivalat[110]



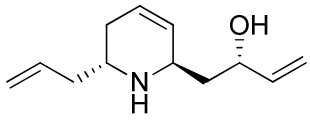
Darstellung der Verbindung **45**:

Das Amid **32** (12 mg, 0.045 mmol, 1 Äq.) wurde unter Inertbedingungen mit $Pd(PPh_3)_4$ (3 mg, 0.002 mmol, 5 mol%) in 0.25 mL THF gelöst und mit dem Carbonat **42** (11 mg, 0.045 mmol, 1 Äq.) in 0.75 mL THF versetzt. Nach 18 h bei RT wurden weitere 3 mg Amid **32** zugegeben und bei RT gerührt, bis das Carbonat vollständig umgesetzt war. Die Lösung wurde auf 10 mL MTBE gegeben und mit 5x10 mL H_2O gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet und das eingeengte Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, *c*-Hexan/EE 8:1) gereinigt. Das Produkt **45** konnte in 40% Ausbeute (8 mg, 0.018 mmol) erhalten werden.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-CH), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-CH), 6.05-5.95 (m, 1H, DB-CH), 5.87-5.79 (m, 1H, DB-CH), 5.72-5.62 (m, 2H, DB-CH), 5.51-5.40 (m, 1H, CH), 4.73-4.60 (m, 1H, CH), 4.27-4.14 (m, 1H, CH), 2.88-2.60 (m, 3H, CH_2), 2.60-2.41 (m, 2H, CH_2), 1.80-167 (m, 1H, CH_2), 1.17 (s, 9H, CH_3);

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 148.2 (Ar-C_q), 135.2 (DB-CH), 133.6 (DB-CH), 129.1 (DB-CH), 129.0 (DB-CH), 128.2 (Ar-CH), 124.4 (Ar-CH), 76.5 (CH), 61.9 (CH), 56.1 (CH), 38.4 (CH_2), 38.1 (CH_2), 36.5 (CH_2), 27.1 (CH_3).

(*R*)-1-((2*S*,6*S*)-6-Allyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-2-yl)but-3-en-2-ol[52]



Darstellung der Verbindung **49**:

Das Amid **28** (530 mg, 1.4 mmol, 1 Äq.) wurde unter N_2 in 20 mL HPLC-Grade MeCN gelöst und mit Cs_2CO_3 (2.737 g, 8.4 mmol, 6 Äq.) und PhSH (0.93 mL, 8.40 mmol, 6 Äq.) versetzt. Die gelbe Suspension wurde unter N_2 2 h bei 50 °C gerührt, anschließend filtriert, eingeengt und säulenchromatographisch (SiO_2, *c*-Hexan/EE 1:3 - DCM/MeOH 10:1) gereinigt. Das Produkt **49** konnte als bräunliche Flüssigkeit gewonnen werden (234 mg, 86%, 1.204 mmol).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.98-5.71 (m, 3H), 5.71-5.45 (m, 1H), 5.24 (dt, *J* = 1.5 Hz, 17.0 Hz, 1 H), 5.11-4.96 (m, 3H), 4.49-4.31 (m, 1H), 3.82-3.60 (m, 1H), 3.08-2.91 (m, 1H), 2.41-2.21 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.72-1.52 (m, 2H).

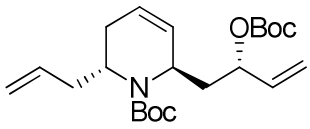
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 140.7 (DB-CH), 133.9 (DB-CH), 128.8 (DB-CH), 125.6 (DB-CH), 118.6 (DB-CH_2), 114.1 (DB-CH_2), 73.7 (CH), 54.0 (CH), 46.4 (CH), 40.0 (CH_2), 38.1 (CH_2), 29.7 (CH_2).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3292 (m), 3076 (s), 3024 (s), 3007 (s), 2977 (s), 2914 (s), 2830 (s), 1641 (m), 1427 (s), 1314 (s), 992 (vs), 918 (vs), 722 (s).

MS (EI, 70 °C): m/z (%) = 194 (1, MH^+), 153 (9), 152 (68), 134 (10), 122 (20), 94 (8), 81 (10), 80 (100), 70 (15), 57 (10).

HR-MS *m/z* berechnet für $C_{12}H_{18}ON$ [MH^+]: 194.1545; gefunden: 194.1542.

(2*R*,6*R*)-*tert*-Butyl 6-allyl-2-((*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)but-3-en-1-yl)-5,6-dihydropyridin-1(*2H*)-carboxylat[52]



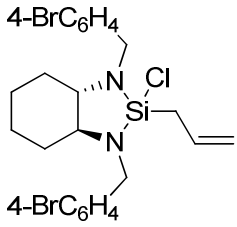
Darstellung der Verbindung **50**:

Der Aminoalkohol **49** (47.0 mg, 0.24 mmol) wurde mit DMAP (4 mg, 0.02 mmol, 10 mol%) und Boc_2O (530 mg, 2.43 mmol, 10.0 Äq.) 72 Stunden bei 35 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch gereinigt (*c*-Hexan/EE 10:1 - 2:1, SiO_2). Das Produkt **50** konnte als nicht analysenreine braune Flüssigkeit erhalten werden (83.0 mg, 0.21 mmol, 87%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.95-5.68 (m, 4H, DB-CH), 5.28-5.13 (m, 4H, DB-CH_2), 4.30-4.20 (m, 1H, CH), 4.04-3.95 (m, 1H, CH), 2.42-2.32 (m, 1H, CH) 2.32-2.11 (m, 5H, CH_2), 2.03-1.86 (m, 1H, CH_2), 1.47 (s, 18H, 2*t*Bu).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

(1*S*,2*S*)-*N*,*N´*-Bis(4-brombenzyl)cyclohexyl-1,2-diaminoallylchlorsilan[60]



Darstellung der Verbindung (*S*,*S*)-**51**:

Unter Stickstoffatmosphäre wurden (1*S*,2*S*)-Cyclohexyldiamin (0.31 g, 2.70 mmol) und 4-Brombenzaldehyd (1.00 g, 5.40 mmol, 2.0 Äq.) in 6 mL DCM gelöst und mit Molsieb (2.60 g, 4 Å) 20 h bei RT gerührt, wobei sich eine wässrige Phase bildete. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und die wässrige Phase dreimal mit 2 mL DCM extrahiert Die vereinigten org. Phasen wurden vom Lösungsmittel befreit und der

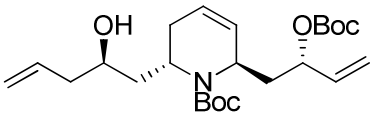
resultierende blassgelbe Feststoff in 9.5 mL MeOH aufgenommen. Bei 0 °C wurde $NaBH_4$ (242 mg, 6.39 mmol, 2.40 Äq.) portionsweise zugegeben, wobei sich der Feststoff vollständig löste. Nach 18 h bei RT wurde die gelbe trübe Lösung mit 15 mL H_2O versetzt, wobei eine weiße Trübung auftrat. Es wurde dreimal mit 15 mL DCM extrahiert, die vereinigten org. Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Das Diamin konnte in Form eines gelblichen Öls erhalten werden (1.10 g, 2.46 mmol, 91%).

Unter Stickstoffatmosphäre wurde DBU (0.72 mL, 4.81 mmol, 2.40 Äq.) in 22 mL DCM gelöst und bei 0 °C langsam mit Allyltrichlorosilan (0.35 mL, 2.38 mmol, 1.20 Äq.) versetzt. Nach 18 h bei RT war die Lösung grünlich. 909 mg Diamin (2.01 mmol, 1 Äq.) wurde in 4 mL DCM gelöst und bei 0 °C innerhalb von 2 h zur Reaktionslösung getropft. Nach 14 h bei RT hatte sich ein brauner Feststoff gebildet. Die Suspension wurde aufkonzentriert und mit 15 mLEt_2O versetzt. Es wurde eineinhalb Stunden stark gerührt, wobei sich der braune Feststoff teilweise löste und sich die Lösung weiß trübte. Anschließend wurde unter N_2-Atmosphäre filtriert und zweimal mit 5 mL Et_2O gewaschen. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (*S*,*S*)-**51** wurde als farbloses Öl erhalten (725 mg, 1.42 mmol, 70%).

^{1}H-NMR (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 7.36-7.34 (m, 4H, Ar-CH), 7.12-7.09 (m, 4H, Ar-CH), 5.62-5.56 (m, 1H, DB-CH), 4.95-4.85 (m, 2H, DB-CH_2), 3.95-3.85 (m, 2H, CH_2), 3.59-3.53 (m, 2H, 2CH), 2.62-2.52 (m, 2H, CH_2), 1.76-1.26 (m, 6H, CH_2), 1.02-0.68 (m, 4H, CH_2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

(2*R*,6*S*)-*tert*-Butyl-2-((*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)but-3-en-1-yl)-6-((*R*)-2-hydroxypent-4-en-1-yl)-5,6-dihydropyridin-1(*2H*)-carboxylat[88]



Darstellung der Verbindung **52**:

Zur dunkelgrünen etherischen Lösung des Allylierungsreagenzes (*S*,*S*)-**53** (1 Äq.) wurden bei -78 °C unter Inertbedingungen 40 mg (0.101 mmol, 1 Äq.) Aldehyd **30** in 2 mL Et_2O zugetropft. Nach 3 h war der Umsatz komplett und es wurden 4 mL einer 30 %igen NH_4F-Lösung zugegeben und unter starkem Rühren über 12 h auf RT erwärmt. Die orangefarbene zweiphasige Suspension wurde über Celite® filtriert, mit Et_2O nachgespült und über Na_2SO_4 getrocknet. Das eingeengte Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO_2, *n*-Hexan/EE 20:1) gereinigt. Das Produkt **52** konnte in einer Ausbeute von 67% (30 mg, 0.068 mmol) isoliert werden.

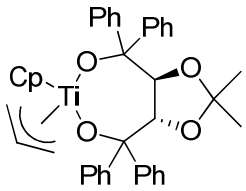
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.13-5.59 (m, 4H, DB-CH), 5.28 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.17 (d, *J* = 10.42 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.08 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.08 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.07-5.06 (m, 1H, CH), 4.33-4.24 (m, 1H, CH), 4.08-3.99 (m, 1H, CH), 3.66-3.55 (m, 1H, CH), 2.28-2.10 (m, 4H, CH_2), 1.92-1.77 (m, 2H, CH_2), 1.70-1.53 (m, 2H, CH_2), 1.47 (2s, je 9H, 2*t*Bu);

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 155.5 (C_q), 153.4 (C_q), 136.1 (DB-CH), 134.9 (DB-CH), 129.9 (DB-CH), 125.1 (DB-CH), 117.5 (DB-CH_2), 116.9 (DB-CH_2), 81.9 (C_q), 80.4 (C_q), 75.2 (CH), 69.3 (CH), 50.2 (CH), 48.9 (CH), 30.4 (CH_2), 29.7 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.5 (*t*Bu), 27.9 (CH_2), 27.8 (*t*Bu);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3426 (br), 3075 (w), 2978 (m), 2931 (m), 2872 (w), 2858 (w), 1739 (vs), 1691 (s), 1665 (s), 1591 (w), 1477 (m), 1456 (m), 1430 (m), 1395 (s), 1368 (vs), 1340 (s), 1277 (vs), 1254 (vs), 1166 (vs), 1113 (s), 1040 (m), 994 (m), 917 (m), 857 (m), 792 (w), 775 (w), 759 (w), 716 (w), 703 (w);

HR-MS *m/z* berechnet für $C_{24}H_{39}NO_6Na$ [MNa^+]: 460.2675; gefunden: 460.2667; berechnet für $C_{24}H_{40}NO_6$ [MH^+]: 438.2856; gefunden: 438.2850.

Cyclopentadienyl[(4*S*,*trans*)-2,2-dimethyl-α,α,α´,α´-tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanolato-*O*,*O*]-2-propenyltitan[82]

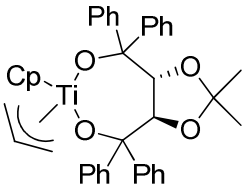


Darstellung der Verbindung (*S*,*S*)-**53**:

Eine Lösung von (*S*,*S*)-**58** wurde unter N_2 bei 0 °C innerhalb von 20 min mit 0.21 mL Allylmagnesiumchlorid-Lösung (2 M in THF, 0.41 mmol, 0.9 Äq.) versetzt und bei 0 °C 1.5 h gerührt. Die Suspension wurde über Celite® filtriert, mit 2x2 ml Et_2O nachgewaschen und die Lösung direkt in der Allylierungsreaktion eingesetzt.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

Cyclopentadienyl[(4*R*,*trans*)-2,2-dimethyl-α,α,α´,α´-tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanolato-*O*,*O*]-2-propenyltitan[82]

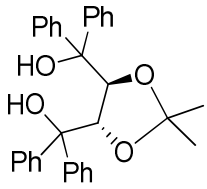


Darstellung der Verbindung (*R*,*R*)-**53**:

Der [Ti]-Komplex (*R*,*R*)-**58** (86 mg, 0.141 mmol, 1 Äq.) wurde unter N_2 in 1.5 mL Et_2O gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit 0.06 mL Allylmagnesiumchlorid-Lösung (2 M in THF, 0.11 mmol, 0.9 Äq.) versetzt und bei 0 °C 2 h gerührt. Die Suspension wurde über Celite® filtriert, mit 2x2 mL Et_2O gewaschen und die Lösung direkt in der Allylierungsreaktion eingesetzt.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

((4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)bis(diphenylmethanol) [85]



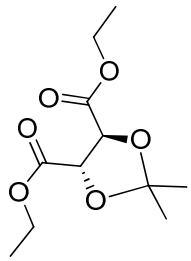
Darstellung der Verbindung (*S*,*S*)-**54**:

Phenylmagnesiumbromid (23.5 mL, 130.2 mmol, 8 Äq.) wurde in 130 mL THF gelöst und tropfenweise mit einer Lösung des Esters (*S*,*S*)-**56** (4 g, 16.28 mmol, 1 Äq.) in 81 mL THF versetzt. Nach 30 min bei RT wurde die grüne Lösung 36 h refluxiert. Die nun rotorange Reaktionsmischung wurde bei RT mit 50 mL ges. NH_4Cl-Lösung versetzt, wobei zunächst ein gelber Feststoff ausfiel der sich mit der Zeit wieder löste. Die wässrige Phase wurde mit 3x50 mL Et_2O extrahiert und die vereinigten org. Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Das eingeengte Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO_2, *c*-Hexan – *c*-Hexan/MTBE 10:1) gereinigt. Neben 2.8 g Edukt wurden 5.165 g (11.07 mmol, 97% brsm) Produkt (*S*,*S*)-**54** erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.43-7.17 (serie von m, 20H, Ar-CH), 4.60 (s, 2H, 2CH), 3.88 (s, 2H, 2OH), 1.04 (s, 6H, $2CH_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

(4*S*,5*S*)-Diethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxylat[85]



Darstellung der Verbindung (*S*,*S*)-**56**:

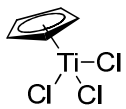
L-Weinsäureethylester (*S*,*S*)-**55** (8.91 g, 43.2 mmol) wurde unter Inertbedingungen mit 125 mg (0.66 mmol, 2 mol%) *p*TsOH-Hydrat und Dimethoxypropan (7.9 mL, 64.2 mmol, 1.5 Äq.) in 150 mL Toluol für 5 h refluxiert. Die Mischung wurde auf RT abgekühlt und 10 min mit 1.6 g $NaHCO_3$ gerührt. Das Gemisch wurde auf 100 mL H_2O gegeben und mit 2x50 mL EE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Das Produkt (*S*,*S*)-**56** wurde in quantitativer Ausbeute in Form eines gelben Öls erhalten (10.6 g, 43.2 mmol).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 4.77 (s, 2H, 2CH), 4.27 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H, $2CH_2$), 1.50 (s, 6H, $2CH_3$), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, $2CH_3$);

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 169.7 (C_q), 77.2 (CH), 61.9 (CH_2), 26.4 (CH_3), 14.1 (CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

Cyclopenta-1,3-dien-1-yltitanium(IV)chlorid[87]



Darstellung der Verbindung **57**:

Cp_2TiCl_2 (173 mg, 0.692 mmol, 1 Äq.) wurde in einem 10 mL-Schlenkrohr in 1.3 mL frisch absolutiertem *o*-Xylol gelöst und mit HCl begast. Nach der Zugabe von 1.93 mL (1.938 mmol, 2.8 Äq.) $TiCl_4$, wurde die tiefrote Lösung braun. Es wurde

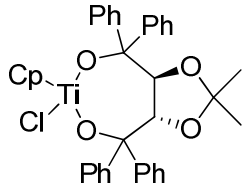
unter HCl-Atmosphäre auf 140 °C erhitzt, woraufhin sich die Lösung über rot nach gelbbraun färbte. Nach 2 h wurde ohne Rühren unter N_2 auf RT abkühlen gelassen und die braune Lösung mit einer Spritze vom entstandenen Feststoff getrennt, der anschließend mit 5 mL *n*-Hexan in 2 Portionen gewaschen wurde. Der Feststoff wurde in 4 mL Benzol gelöst und unter HCl-Atmosphäre mit Aktivkohle aufgekocht. Nach 15 min wurde heiß filtriert und mit 8 mL Benzol nachgespült. Die gelbe Lösung wurde im HCl/N_2-Strom eingeengt und der Rückstand bei 100 °C und $2x10^{-4}$ bar sublimiert. Das Produkt **57** wurde als orangegelber Feststoff erhalten (128 mg, 0.582 mmol, 84%).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.09 (s, 3H), 6.93 (s, 2H);

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 124.2 (Ar-CH), 122.5 (Ar-CH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

Cyclopentadienyl[(4*S*,*trans*)-2,2-dimethyl-α,α,α´,α´-tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanolato-*O*,*O*]titaniumchlorid[82]



Darstellung der Verbindung (*S*,*S*)-**58**:

$CpTiCl_3$ **57** (134 mg, 0.611 mmol, 1.05 Äq.) und (*S*,*S*)-Taddol (*S*,*S*)-**54** (271 mg, 0.582 mmol, 1 Äq.) wurden unter N_2 in frisch destilliertem *c*-Hexan gelöst. Eine getrocknete Soxhlet-Apparatur gefüllt mit aktiviertem MgO wurde aufgesetzt und die Mischung 1 h bei 115 °C gerührt. Die gelbe Lösung wurde abgekühlt, wobei sich ein gelber Feststoff bildete. Nach dem Einengen wurde der Rückstand mit 2x5 mL Et_2O gewaschen und am HV getrocknet. Das Produkt (*S*,*S*)-**58** (74%, 0.431 mmol, 264

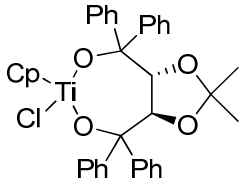
mg) konnte in Form eines hellgelben Schaums erhalten werden und wurde in der Glovebox gelagert.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.63-7.05 (serie von m, 20H, Ar-CH), 5.77 (s, 5H, Cp-CH), 4.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH), 4.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH), 0.53 (s, 3H, CH_3), 0.45 (s, 3H, CH_3);

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 129.6 (C_q), 128.8 (Ar-CH), 128.4 (Ar-CH), 128.4 (Ar-CH), 128.0 (Ar-CH), 127.7 (Ar-CH), 127.3 (Ar-CH), 127.2 (Ar-CH), 114.9 (CH), 66.1 (C_q), 15.5 (CH_3), 8.7 (CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

Cyclopentadienyl[(4*R*,*trans*)-2,2-dimethyl-α,α,α´,α´-tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanolato-*O*,*O*]titaniumchlorid[82]

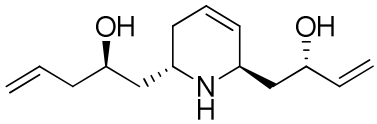


Darstellung der Verbindung (*R*,*R*)-**58**:

(*R*,*R*)-Taddol (*R*,*R*)-**54** (280 mg, 0.429 mmol, 1.0 Äq.) und $CpTiCl_3$ **57** (130 mg, 0.454 mmol, 1.06 Äq.) wurden in der Glovebox in ein ausgeheiztes Schlenkrohr gefüllt und unter N_2 in frisch destilliertem *c*-Hexan gelöst. Eine getrocknete Soxlett-Apparatur gefüllt mit aktiviertem MgO wurde aufgesetzt und die Mischung 1 h bei 115 °C gerührt. Die gelbe Lösung wurde abgekühlt, wobei sich ein gelber Feststoff bildete. Nach dem Einengen wurde der Rückstand mit 2x5 mL Et_2O gewaschen und am HV getrocknet. Das Produkt (*R*,*R*)-**58** (69%, 0.296 mmol, 181 mg) konnte in Form eines hellgelben Schaums erhalten werden und wurde in der Glovebox gelagert.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

(*R*)-1-((2*S*,6*R*)-6-((*S*)-2-Hydroxybut-3-en-1-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pent-4-en-2-ol[52]



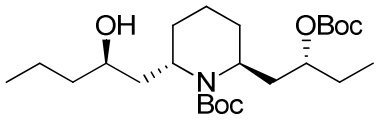
Darstellung der Verbindung **59**:

Das Substrat **52** (4 mg, 17 µmol, 1 Äq.) wurde in 1 mL DCM gelöst und mit 0.08 mL (100 Äq., 1.7 mmol) TFA bei RT gerührt bis der Umsatz (DC) vollständig war. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO_2, *n*-Hexan/EE 4:1 - MeOH) gereinigt. Es wurden 1.1 mg (51%, 9 µmol) Produkt **59** erhalten.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.92-5.76 (m, 3H, DB-CH), 5.72-5.62 (m, 1H, DB-CH), 5.26 (dt, *J* = 1.5 Hz, 17.2 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.15-5.05 (serie von m, 3H, DB-CH_2), 4.37-4.29 (m, 1H, CH), 3.94-3.81 (m, 1H, CH), 3.66-3.57 (m, 1H, CH), 3.20-3.10 (m, 1H, CH), 2.31-2.20 (m, 2H, CH_2), 2.19-2.09 (m, 1H, CH_2), 1.90-1.80 (m, 1H, CH_2), 1.80-1.66 (m, 1H, CH_2), 1.67-1.52 (m, 3H, CH_2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

(2*S*,6*S*)-*tert*-Butyl-2-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)butyl)-6-((*R*)-2-hydroxypentyl)piperidin-1-carboxylat



Darstellung der Verbindung **60**:

Das Substrat **52** (10 mg, 0.023 mmol, 1 Äq.) wurde in 8 mL MeOH gelöst, die Lösung mit N_2 und anschließend mit H_2 gesättigt. 5 mg Pd/C (0.1 Äq., 10 %ig) wurden zugegeben und die Suspension 20 h bei RT unter 1 bar H_2 gerührt. Es wurde über Celite® filtriert, mit MeOH und Aceton nachgewaschen und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, *n*-Hexan/EE 7:1) gereinigt. Das Produkt **60** konnte in 69% Ausbeute (7 mg, 0.016 mmol) erhalten werden.

^{1}H-NMR (500 MHz, CDCl3): δ (ppm) = 4.63-4.53 (m, 1H, CH), 3.92-3.81 (m, 2H, CH), 3.62-3.49 (m, 1H, CH), 2.03-1.91 (m, 1H, CH_2), 1.89-1.81 (m, 1H, CH_2), 1.80-1.67 (m, 4H, CH_2), 1.67-1.52 (m, 7H, CH_2), 1.47 (s, 18H, 2*t*Bu), 1.40-1.29 (m, 3H, CH_2), 0.92 (t, *J* = 7.14 Hz, 3H, CH_3), 0.91 (t, *J* = 6.86 Hz, 3H, CH_3)

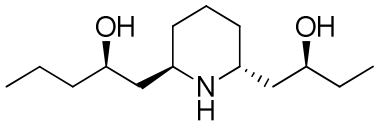
^{13}C-NMR (125 MHz, CDCl3): δ (ppm) = 155.9 (C_q), 153.9 (C_q), 81.5 (Cq), 80.0 (Cq), 76.3 (CH), 69.7 (CH), 49.6 (CH), 49.0 (CH), 44.2 (CH_2), 40.2 (CH_2), 37.4 (CH_2), 28.6 (*t*Bu), 27.8 (*t*Bu), 27.4 (CH_2), 25.8 (CH_2), 24.3 (CH_2), 18.9 (CH_2), 14.6 (CH_2), 14.1 (CH_3), 9.7 (CH_3);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3418 (br), 2960 (s), 2931 (s), 2872 (m), 1736 (s), 1686 (m), 1662 (s), 1457 (m), 1403 (m), 1393 (s), 1367 (s), 1279 (s), 1255 (s), 1171 (s), 1115 (m), 876 (w), 851 (w), 793 (w), 775 (w), 745 (w), 701 (w);

EI-MS (CID, 70°C): m/z (%) = 444 (100, MH^+), 400 (16), 388 (20), 371 (7), 366 (14), 344 (12);

HR-MS *m/z* berechnet für $C_{24}H_{46}NO_6$ [MH^+]: 444.3320; gefunden: 444.3308.

(*R*)-1-((2*R*,6*R*)-6-((*S*)-2-Hydroxybutyl)piperidin-2-yl)pentan-2-ol[89]



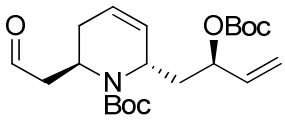
Darstellung der Verbindung **61**:

Das Substrat **64** (31.5 mg, 0.072 mmol, 1 Äq.) wurde in 1 mL MeOH gelöst und in zwei Zyklen durch den H-Cube geleitet (10% $Pd(OH)_2$/C, 1 mL/min, full H_2). Die Lösung wurde eingeengt und das Rohprodukt in 0.5 mL DCM gelöst und mit 0.2 mL einer 28 %igen TFA-Lösung in DCM 20 min bei RT gerührt. Dis Lösung wurde eingeengt, der Rückstand in 2 mL DCM aufgenommen und 3 h mit 28 mg MP-Carbonat geschüttelt. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurden 3.2 mg Produkt **61** (43% über 3 Stufen, 0.013 mmol) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 4.03-3.79 (m, 2H, 2CH), 3.78-3.55 (m, 2H, 2CH), 2.11-1.83 (m, 4H, CH_2), 1.83-1.19 (serie von m, 12H, CH_2), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH_3), 0.92 (t, *J* = 5.3 Hz, 3H, CH_3);

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 81.1 (CH), 74.8 (CH), 52.7 (CH), 45.8 (CH), 40.6 (CH_2), 39.9 (CH_2), 30.7 (CH_2), 29.7 (CH_2), 20.1 (CH_2), 19.1 (CH_2), 14.2 (CH_3), 9.8 (CH_3).

(2*S*,6*R*)-*tert*-Butyl 2-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)but-3-en-1-yl)-6-(2-oxoethyl)-5,6-dihydropyridin-1(*2H*)-carboxylat[52]



Darstellung der Verbindung **63**:

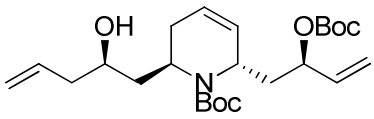
57 mg (0.145 mmol, 1 Äq.) Substrat **62** wurden bei 0 °C mit 0.5 mg (0.002 mmol, 1 mol%) $K_2OsO_4(OH)_2$ und 21 mg (0.154 mmol, 1.06 Äq.) NMO in 3.34 mL Aceton/H_2O 4:1 versetzt und bei RT für 4 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde

am Rotationsverdampfer eingeengt und säulenchromatographisch (SiO_2, *n*-Hexan/MTBE 4:1 - MTBE) gereinigt. Neben 45 mg reisoliertem Edukt wurden 13 mg Diol isoliert, die in 1 mL DCM gelöst und mit 20 mg $NaIO_4/SiO_2$ 2 h bei 27 °C gerührt. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurden 10 mg Aldehyd **63** (83% brsm über 2 Stufen, 0.025 mmol) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9.75 (s, 1H, CHO), 6.00-5.90 (m, 1H, DB-CH), 5.90-5.70 (m, 2H, DB-CH), 5.28 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.17 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.12-5.04 (m, 1H, CH), 4.45-4.37 (m, 1H, CH), 4.37-4.30 (m, 1H, CH), 2.90-2.71 (m, 1H, CH_2), 2.74-2.93 (m, 1H, CH_2), 2.41-2.27 (m, 1H, CH_2), 2.27-2.13 (m, 2H, CH_2), 1.92-1.81 (m, 1H, CH_2), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.46 (s, 3H, CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

(2*S*,6*R*)-*tert*-Butyl-2-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)but-3-en-1-yl)-6-((*R*)-2-hydroxypent-4-en-1-yl)-5,6-dihydropyridin-1(*2H*)-carboxylat[88]



Darstellung der Verbindung **64**:

Zur dunkelgrünen etherischen Lösung des Allylierungsreagenzes (*S*,*S*)-**53** (1 Äq.) wurden bei -78 °C unter Inertbedingungen 40 mg (0.101 mmol) Aldehyd **63** in 2 mL Et_2O zugetropft. Nach 8 h war der Umsatz komplett und es wurden 4 mL einer 30 %igen NH_4F-Lösung zugegeben und unter starkem Rühren über 12 h auf RT erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit 2x10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Säulenchromatographie (SiO_2, DCM - DCM/EE 1:1 - MeOH) lieferte 23 mg Produkt **64** (63%, 0.052 mmol).

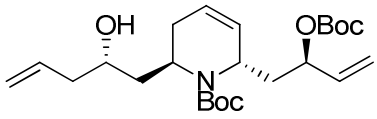
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.92-5.67 (m, 4H, DB-CH), 5.30 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.19 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.12-4.97 (m, 3H, 2DB-CH_2, CH), 4.38-4.22 (m, 1H, CH), 4.17-4.08 (m, 1H, CH), 3.64-3.54 (m, 1H, CH), 2.37-2.11 (m, 4H, CH_2), 2.10-2.00 (m, 1H, CH_2), 1.85-1.54 (m, 3H, CH_2), 1.47 (s, 9H, *t*Bu), 1.46 (s, 9H, *t*Bu);

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 156.6 (C_q), 153.2 (C_q), 136.0 (DB-CH), 135.5 (DB-CH), 129.1 (DB-CH), 126.1 (DB-CH), 117.1 (DB-CH_2), 116.8 (DB-CH_2), 82.2 (C_q), 80.9 (C_q), 80.6 (CH), 67.2 (CH), 48.2 (CH), 41.8 (CH), 29.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 28.5 (CH_2), 27.8 (*t*Bu), 27.7 (*t*Bu), 27.1 (CH_2);

IR ν [cm^{-1}] = 3425 (br), 3346 (br), 3075 (w), 2978 (s), 2927 (s), 2871 (m), 2855 (m), 1739 (vs), 1692 (s), 1666 (s), 1600 (w), 1495 (w), 1477 (m), 1456 (m), 1433 (m), 1395 (s), 1368 (vs), 1337 (s), 1277 (vs), 1254 (vs), 1166 (vs), 1115 (s), 1085 (s), 1052 (m), 993 (m), 918 (m), 856 (m), (m), 775 (m), 762 (m), 743 (m), 717 (w), 701 (m), 666 (w);

HR-MS (ESI) *m/z* berechnet für $C_{24}H_{40}NO_6$ [MH^+]: 438.2856; gefunden: 438.2387.

(2*S*,6*R*)-*tert*-Butyl-2-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)but-3-en-1-yl)-6-((*S*)-2-hydroxypent-4-en-1-yl)-5,6-dihydropyridin-1(*2H*)-carboxylat[88]



Darstellung der Verbindung **65**:

Zur dunkelgrünen etherischen Lösung des Allylierungsreagenzes (*R*,*R*)-**53** (1 Äq.) wurden bei -78 °C unter Inertbedingungen 12 mg (0.035 mmol, 1 Äq.) Aldehyd **63** in 0.5 mL Et_2O zugetropft. Nach 4 h war der Umsatz komplett und es wurde 1 mL einer 30 %igen NH_4F-Lösung zugegeben und unter starkem Rühren langsam auf RT erwärmt. Nach 12 h wurde die orangefarbene zweiphasige Suspension mit 3x10 mL Et_2O extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Säulenchromatographie (SiO_2, DCM - DCM/EE 1:1) lieferte das Produkt **65** (31.5 mg, 76%, 0.072 mmol).

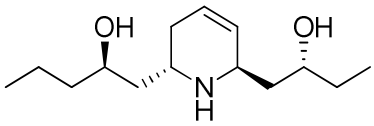
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 6.14-5.62 (m, 4H, DB-CH), 5.29 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.19 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.08 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.08 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, DB-CH_2), 5.09-5.07 (m, 1H, CH), 4.33-4.22 (m, 1H, CH), 4.11-3.97 (m, 1H, CH), 3.66-3.55 (m, 1H, CH), 2.28-2.11 (m, 4H, CH_2), 1.92-1.77 (m, 1H, CH_2), 1.64-1.52 (m, 3H, CH_2), 1.47 (2s, je 9H, 2*t*Bu);

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 156.6 (C_q), 153.2 (C_q) 136.0 (DB-CH), 135.6 (DB-CH), 129.1 (DB-CH), 126.1 (DB-CH), 117.1 (DB-CH_2), 116.8 (DB-CH_2), 82.2 (C_q), 80.6 (C_q), 75.4 (CH), 67.2 (CH), 50.9 (CH), 48.2 (CH), 29.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 28.8 (*t*Bu), 27.8 (*t*Bu), 27.1 (CH_2);

IR ν [cm^{-1}] = 3442 (br), 3075 (w), 2978 (m), 2930 (m), 2871 (w), 2856 (w), 1739 (vs), 1692 (s), 1666 (s), 1600 (w), 1583 (w), 1495 (w), 1477 (m), 1456 (m), 1448 (m), 1432 (m), 1395 (s), 1368 (vs), 1337 (s), 1277 (vs), 1255 (vs), 1167 (vs), 1112 (s), 1094 (s), 1050 (m), 1038 (m), 998 (m), 918 (m), 856 (m), 793 (m), 774 (m), 761 (m), 743 (w), 718 (m), 702 (m), 666 (w);

HR-MS (ESI) *m/z* berechnet für $C_{24}H_{40}NO_6$ [MH^+]: 438.2856; gefunden: 438.2386.

(*R*)-1-((2*S*,6*R*)-6-((*R*)-2-Hydroxybutyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)pentan-2-ol[103]



Darstellung der Verbindung **67**:

Das Substrat **70** (9.5 mg, 21.7 µmol, 1 Äq.) wurde in 9.5 mL DCM gelöst, mit 0.19 mL (1.497 mmol, 69 Äq.) TMSCl und 38 mg (0.404 mmol, 19 Äq.) PhOH versetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von zusätzlichen 0.2 mL TMSCl und 50 mg PhOH und weiteren 6 h bei RT wurde die Lösung eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, *n*-Hexan/EE 1:1 - EtOH) gereinigt. Das Produkt **67** konnte als Hydrochlorid in 77% Ausbeute (4 mg, 14.5 µmol) erhalten werden.

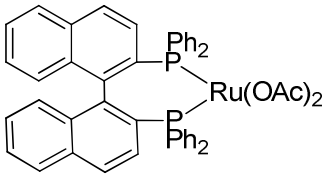
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9.59 (br, 1H, NH), 9.02 (br, 1H, NH), 5.92-5.79 (m, 1H, DB-CH), 5.67-5.57 (m, 1H, DB-CH), 5.19 (br, 1H, OH), 4.84 (br, 1H, OH), 4.12-3.95 (m, 2H, CH), 3.95-3.85 (m, 1H, CH), 3.63-3.42 (m, 1H, CH), 2.58-2.40 (m, 1H, CH_2), 2.40-2.25 (m, 1H, CH_2), 1.84-1.34 (serie von m, 10H, CH_2), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH_3), 0.91 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH_3);

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 124.8 (DB-CH), 124.6 (DB-CH), 72.4 (CH), 70.45 (CH), 52.6 (CH), 49.3 (CH), 41.4 (CH_2), 38.3 (CH_2), 37.1 (CH_2), 31.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 18.7 (CH_2), 14.1 (CH_3), 9.9 (CH_3);

IR ν [cm^{-1}] = 3304 (br), 3039 (m), 3026 (m), 2957 (s), 2925 (vs), 2872 (s), 2854 (s), 1798 (w), 1737 (w), 1668 (w), 1601 (w), 1561 (w), 1464 (m), 1435 (m), 1378 (m), 1343 (w), 1318 (w), 1261 (m), 1202 (w), 1176 (w), 1127 (m), 1087 (m), 1026 (m), 977 (w), 926 (w), 846 (w), 800 (w), 753 (w), 715 (w);

HR-MS (ESI) *m/z* berechnet für $C_{14}H_{28}NO_2$ [MH^+]: 242.2120; gefunden: 242.2114; berechnet für das RDA-Produkt: 116.1075; gefunden: 116.1069.

rac-[2,2´-Bis(diphenylphosphino)-1-1´-binaphthyl]rutheniumdiacetat[99]



Darstellung der Verbindung **68**:

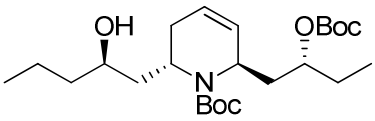
In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden in der Glovebox 16 mg (48.8 µmol, 1 Äq.) $RuCl_2(C_6H_6)_2$ und 38 mg (60.7 µmol, 1.3 Äq.) *rac*-BINAP **69** zusammengegeben und anschließend unter N_2 in 0.6 mL frisch destilliertem DMF gelöst. Die Lösung wurde 10 min bei 100 °C gerührt und die nun rotbraune Lösung auf RT abgekühlt. In einem zweiten ausgeheizen Schlenkgefäß wurden 104 mg (1.27 mmol, 25 Äq.) NaOAc in 1 mL MeOH mit drei *freeze-thaw* Zyklen entgast. Das Gemisch wurde zur ersten Lösung gegeben, wobei sich eine orangefarbene Suspension bildete. Nach 5 min bei RT wurden 1 mL entgastes H_2O und 0.5 mL Toluol zugegeben und kräftig gerührt. Nach Phasentrennung wurde die organische

Phase in ein weiteres Schlenkrohr überführt und die wässrige Phase weitere zwei Mal mit je 0.5 mL Toluol extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 4x0.25 mL H_2O gewaschen und anschließend bei 40 °C unter starkem Rühren am HV vom Lösungsmittel befreit. Nach dem Trocknen über Nacht am HV bei RT wurde der *Noyori*-Katalysator **68** als gelbes Pulver erhalten und in der Glovebox gelagert.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.90-7.77 (m, 3H, Ar-CH), 7.60-7.30 (m, 11H, Ar-CH), 7.25-7.15 (m, 5H, Ar-CH), 7.15-7.00 (m, 4H, Ar-CH), 7.00-6.76 (m, 2H, Ar-CH), 6.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-CH), 6.59-6.29 (m, 5H, Ar-CH), 1.80 (s, 6H, $2CH_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

(2*R*,6*S*)-*tert*-Butyl-2-((*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)oxy)butyl)-6-(*R*)-2-hydroxypentyl)-5,6-dihydropyridin-1(*2H*)carboxylat[99]



Darstellung der Verbindung **70**:

36.7 mg (0.084 mmol, 1 Äq.) **52** wurden in 17 mL MeOH (HPLC-Grade) gelöst und im ausgeheizten Schlenkrohr mit 5 *freeze-thaw*-Zyklen entgast. In der Glovebox wurde die Substratlösung zu 4.6 mg (5.5 µmol, 7 mol%) des *Noyori*-Katalysators **68** in einen Glaszylinder (d = 4 cm, h = 20 cm) gegeben und in einem Autoklaven platziert, der dann fest verschlossen wurde. Eine H_2-Druckflasche wurde angeschlossen und der Schlauch fünfmal gespült. Nach dreimaligem Spülen des Autoklaven mit H_2 wurde das Reaktionsgemisch unter 50 bar H_2-Druck 20 h bei RT gerührt. Nach dem vorsichtigen Druckablass wurde die Reaktionslösung eingeengt, das NMR zeigte keine Signale für terminale Doppelbindungen. Das gelbe Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2, DCM -> DCM/EE 35:1).

Es konnten 15.5 mg (0.035 mmol, 42%) Produkt **70** als schwach gelbes Öl erhalten werden.

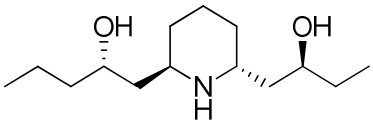
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.03-5.90 (m, 1H, DB-CH), 5.90-5.79 (m, 1H, DB-CH), 4.66-4.55 (m, 1H, CH), 4.30-4.18 (m, 1H, CH), 4.08-3.98 (m, 1H, CH), 3.57-3.47 (m, 1H, CH), 2.36-2.08 (m, 4H, CH_2), 1.88-1.78 (m, 1H, CH_2), 1.78-1.67 (m, 1H, CH_2), 1.67-1.51 (m, 4H, CH_2), 1.47 (s, 9H, CH_3), 1.46 (s, 9H, CH_3), 1.40-1.29 (m, 4H, CH_2), 0.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH_3), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3);

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 155.5 (C_q), 153.8 (C_q), 130.1 (DB-CH), 125.0 (DB-CH), 81.6 (C_q), 80.3(C_q), 76.3(CH), 69.6 (CH), 50.5 (CH), 49.1 (CH), 43.8 (CH_2), 40.5 (CH_2), 29.7 (CH_2), 28.5 (*t*Bu), 28.0 (CH_2), 27.9 (*t*Bu), 27.7 (CH_2), 18.8 (CH_2), 14.1 (CH_3), 9.6 (CH_3);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3432 (br) 3040 (w), 2964 (s), 2930 (s), 2872 (m), 2858 (m), 1735 (s), 1692 (m), 1666 (m), 1457 (m), 1400 (m), 1367 (s), 1279 (s), 1254 (s), 1170 (s), 1113 (m), 1284 (m), 1028 (w), 857 (w), 792 (w), 720 (w);

HR-MS (ESI) *m/z* berechnet für $C_{24}H_{44}O_6N$ [MH^+]: 442.3169; gefunden: 442.3146.

(*S*)-1-((2*R*,6*R*)-6-((*S*)-2-Hydroxybutyl)piperidin-2-yl)pentan-2-ol[89]



Darstellung:

23 mg (0.052 mmol, 1 Äq.) Trien **65** wurde in 5 mL MeOH gelöst und mit 8 mg (10 %ig, 4 μmol, 0.07 Äq.) Pd/C 48 h bei RT unter 15 bar H_2-Druck gerührt. Es wurde über Celite® filtriert, mit DCM nachgewaschen und eingeengt. Das Rohprodukt wurde in 1 mL DCM gelöst und mit 0.1 mL einer 28 %igen TFA-Lösung in DCM 15 min bei RT gerührt. Das Edukt war vollständig umgesetzt, die Lösung wurde eingeengt und Säulenchromatographie (SiO_2, DCM/MeOH – MeOH) lieferte das Produkt (4 mg, 0.016 mmol, 31% über 2 Stufen).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.85-3.75 (m, 1H, CH), 3.75-3.67 (m, 1H, CH), 3.26-3.16 (m, 2H, 2CH), 1.80-1.32 (serie von m, 16H, CH_2), 0.96-0.83 (m, 6H, $2CH_3$).

Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalent(e)
ATR	Attenuated Total Reflectance
BINAP	2,2'–Bis(diphenylphosphino)–1,1'–binaphthyl
Brine	gesättigte NaCl-Lösung
brsm	basierend auf reisoliertem Startmaterial
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
c	*cyclo*
CA	Zykloaddition
ca.	zirka
CALB	*Candida antarctica* Lipase B
CM	Kreuzmetathese, *cross metathesis*
conv	*conversion*, Umsatz
Cp	Cyclopentadienyl
CR	Zykloreversion
Cy	Cyclohexyl
d	Tag(e), dublett, diastereoselektiv
DB	Doppelbindung
dba	Dibenzylidenaceton
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
de	Diastereomerenüberschuss
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dr	Diastereomerenverhältnis, *diastereomeric ratio*

EE	Essigsäureethylester oder Ethoxyethyl
ee	Enantiomerenüberschuss, *enantiomeric excess*
EtOH	Ethylalkohol
EVE	Ethylvinylether
g	Gramm
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HPLC	High performance liquid chromatography
HV	Hochvakuum (Öldiffusionspumpe)
Hz	Hertz
i	*iso*
isol.	isoliert
Kat.	Katalysator
L	Liter
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
m	multiplett
MAPs	*monoaryloxides monopyrrolides*
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methylalkohol
Min	Minute(n)
MP-Carbonat	*Macroporous triethylammonium methylpolystyrene carbonate*
Ms	Methylsulfonyl
MTBE	*tert*-Butylmethylether
NHC	*N*-Heterozyklisches Carben
NMO	*N*-Methylmorpholin-*N*-oxid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
org.	organisch
PG	*protecting group*, Schutzgruppe
Ph	Phenyl

PMBOM	*p*−Methoxybenzyloxymethyl
*p*Ns	*p*-Nitrophenylsulfonyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium-*p*-toluolsulfonat
psq	pseudo-Quintett
*p*TSA	*p*-Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
q	quartett
RCM	Ringschlussmetathese, *ring closing metathesis*
RDA	*retro-Diels-Alder*
ROM	Ringöffnungsmetathese, *ring opening metathesis*
ROMP	Ringöffnungsmetathese-Polymerisation, *ring opening metathesis polymerisation*
RRM	Ringumlagerungsmetathese, *ring rearrangement metathesis*
RT	Raumtemperatur
s	singulett
t	*tert*-,
t	triplett
TADDOL	α,α,α´,α´-Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBDMS	*tert*-Butyldimethylsilyl
tfa	Trifluoroacetyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
VE	Valenzelektronen
Vol%	Volumenprozent

6.2 Abbildungs-, Schema- und Tabellenverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Vertreter von Metathese-Präkatalysatoren. 5

Abbildung 2: Vertreter unterschiedlicher chiraler Metathese-Präkatalysatoren. 6

Abbildung 3: Einige Naturstoffe mit 2,6-disubstituierten Piperidinen als Strukturmotiv. 14

Abbildung 4: Von *Ahmad* postulierte Strukturen **19** - **22** für die Aspertine A-D. 22

Abbildung 5: Korrekturvorschlag für die Struktur von Aspertin D. 25

Abbildung 6: Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren der getrennten Epimere **29** und **25**. 36

Abbildung 7: Verbleibende mögliche Strukturen von Aspertin D. 55

Abbildung 8: Postulierte Struktur **67** für Aspertin A. 56

Schema 1: *Chauvin*-Mechanismus der Olefin-Metathese. 2

Schema 2: Varianten der Olefin-Metathese. 3

Schema 3: Metathese-Reaktionen von Alkinen. 4

Schema 4: Prinzip einer Ringumlagerungsmetathese als ROM-RCM- bzw. RCM-ROM-Sequenz. 7

Schema 5: Die RRM als Schlüsselschritt in der Darstellung von (–)-Swainsonin. 8

Schema 6: Prinzip der RCM-ROM-RCM-Kaskade nach *Grubbs*. 9

Schema 7: Darstellung von (–)-Halosalin mittels RCM-ROM-RCM-Sequenz. 9

Schema 8: Anwendung der RCM-ROM-RCM-Kaskade in der Alkaloid-Synthese. 10

Schema 9: Beispiele für enantioselektive ROCM-, RCM- und RRM-Reaktionen. 11

Schema 10: Desymmetrisierung eines prochiralen Diens in der *d*RCM. 12

Schema 11: Die erste Anwendung der *d*RRM als Schlüsselschritt in der Naturstoffsynthese**.** 13

Schema 12: Prinzip der neuentwickelten diastereoselektiven ROM-RCM-ROM-Sequenz. 15

Schema 13: Mögliche Nutzung des Bizyklus **10** als Zwischenstufe in der Wirkstoffsynthese. 16

Schema 14: Hochflexibles Konzept zum Aufbau chiraler 2,6-disubstituierter 1,2,5,6-Tetrahydropyridine **IX** aus Diol-Derivaten **VIII** mittels diastereoselektiver ROM-RCM-ROM-Sequenz als Schlüsselschritt. 17

Schema 15: Diastereoselektive RCM-ROM-RCM-ROM-Kaskade eines Allylsiloxans. 18

Schema 16: Die *d*RRM als Schlüsselschritt in der Totalsynthese von (–)-Porantheridin. 18

Schema 17: Die *d*RRM von **17** als Schlüsselschritt in der geplanten Totalsynthese von (–)-Lythranidin. 19

Schema 18: Kinetische Racematspaltung zur Konfigurationsbestimmung chiraler sekundärer Alkohole nach *Horeau*. 23

Schema 19: Postulierte und korrigierte Strukturen von Andrachamin und Andrachcin. 23

Schema 20: Die *d*RRM als Schlüsselschritt in der Synthese von **22**. 24

Schema 21: Retrosynthese der von *P. Brüchner* postulierten Struktur **27** für Aspertin D. 28

Schema 22: Synthese von **32**. 29

Schema 23: Synthese von *ent*-**31.** 30

Schema 24: Pd-vermittelte Darstellung von **29**. 30

Schema 25: Darstellung der Substrate **39**-**42** ausgehend von *rac*-**31** bzw. **43.** 31

Schema 26: Reaktivitätsunterschiede von Allylestern und –carbonaten in der *Tsuji-Trost*-Reaktion mit einem C-Nucleophil. 33

Schema 27: Spaltung des Acetals **44** unter Bildung der Epimere **29** und **25**. 35

Schema 28: Postulierter Verlauf der Epimerisierung während der Acetalspaltung an **44**. 37

Schema 29: *d*RRM des *syn*-substituierten Substrats **29**. 42

Schema 30: Mögliche Mechanismen der *d*RRM am Beispiel eines *syn*-substituierten Substrats **S**. 43

Schema 31: Synthese des Substrats **30** für die asymmetrische Allylierung aus dem *d*RRM-Produkt **28.** 45

Schema 32: Nebenreaktion bei der *p*-Nosyl-Entschützung mit PhSH, K_2CO_3 in DMF 46

Schema 33: Synthese das Leighton-Reagenzes (*S*,*S*)-**51.** 47

Schema 34: Allylierungsversuch mit dem Leighton-Reagenz (*S*,*S*)-**51**. 47

Schema 35: Asymmetrische Darstellung von Homoallylalkoholen aus Aldehyden. 48

Schema 36: Darstellung des Allyltitanreagenzes (*S*,*S*)-**53**. 49

Schema 37: Allylierung von Aldehyd **30**. 50

Schema 38: Synthese von **27** aus **52**. 51

Schema 39: Retrosynthese von **61**. 53

Schema 40: Zweistufige oxidative C-C-Bindungsspaltung von **62** zu Aldehyd **63**. 53

Schema 41: Ergebnisse der Allylierung von Aldehyd **63**. 54

Schema 42: Freisetzung von **61** durch Hydrierung und Entschützung. 54

Schema 43: Synthese von Andrachcin (**24**) aus Andrachcinin **66**. 56

Schema 44: Darstellung von **24** und **67** aus **52**. 57

Schema 45: Darstellung von *rac*-**68**. 58

Schema 46: Selektive Hydrierung von **52**. 59

Schema 47: Versuche der reduktiven Methylierung des Boc-geschützten Amins **70**. 59

Schema 48: Darstellung von Andrachcin (**24**) durch reduktive Aminierung von Aminodiol **67**. 62

Schema 49: Hochflexibles Konzept zur Synthese der Zielstrukturen **27** und **61**. 66

Schema 50: Syntheseziele **24** und **67** ausgehend von Trien **52**. 68

Tabelle 1: Vergleich einiger chemischer Verschiebungen von Aspertin D und **22** in ppm. 24

Tabelle 2: Auswahl der Ergebnisse der Kupplungsversuche von **32** mit den Substraten **31, 39**-**42**. 34

Tabelle 3: Versuche zur Acetalspaltung an Substrat **44** zur Darstellung des Metathesevorläufers **29**. 40

Tabelle 4: Vergleich einiger chemischer Verschiebungen von Aspertin D und **27** in ppm. 52

Tabelle 5: Vergleich einiger chemischer Verschiebungen von Aspertin D und **61** in ppm. 55

Tabelle 6: Entschützungsversuche an Substrat **70**. 60

Tabelle 7: Vergleich ausgewählter chemischer Verschiebungen von Aspertin A und **67** in ppm 61

Tabelle 8: Methylierung des freien Amins **67**. 62

Tabelle 9: Vergleich ausgewählter chemischer Verschiebungen von Andrachcin (**24**). 64

Tabelle 10: Vergleich einiger chemischer Verschiebungen von Aspertin D und 67

der Isomere **27** und **61** in ppm.

Tabelle 11: Vergleich ausgewählter chemischer Verschiebungen in ppm. 69

6.3 Literaturverzeichnis

1. (a) R. H. Grubbs; *Handbook of Metathesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH **2008**; (b) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490; (c) A. Fürstner; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012; (d) P. H. Deshmukh, S. Blechert; *Dalton Trans.* **2007**, 2479.
2. J.-L. P. Hérisson, Y. Chauvin; *Die Makromolekulare Chemie* **1971**, *141*, 161.
3. Handelt es sich bei **E** um ein internes Olefin, ist die propagierende eine Metall-Alkyliden-Spezies; z.B.: S. Schürer; *Beiträge zur Weiterentwicklung der Olefinmetathese: Kombinatorische Synthese und neue Katalysatoren*, PhD Thesis, TU Berlin, **2000**.
4. (a) S. J. Connon, S. Blechert; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900; (b) A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.
5. R. H. Grubbs, S. Chang; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.
6. M. F. Schneider, S. Blechert; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 411.
7. A. Song, J. C. Lee, K. A. Parker, N. S. Sampson; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10513.
8. S. T. Diver, A. J. Giessert; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317.
9. X. Wu, M. Tamm; *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 82.
10. M. Rosillo, G. Domínguez, L. Casarrubios, U. Amador, J. Pérez-Castells; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2084.
11. (a) N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott; *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327; (b) N. Calderon, E. A. Ofstead, J. P. Ward, W. A. Judy, K. W. Scott; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4133; (c) J.-L. Wang, H. R. Menapace; *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3794.
12. J. McGinnis, T. J. Katz, S. Hurwitz; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 605.
13. (a) S. Kreß, S. Blechert; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4389; (b) T. M. Trnka, R. H. Grubbs; *Acc. Chem. Res.* **2000**, *34*, 18; (c) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592.
14. E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887.
15. P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039.
16. M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.

17. (a) Hintergründe zum Tolman-Winkel bei Phosphin-Liganden: C. A. Tolman; *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313; (b) Hintergründe zum "Buried Volume" von NHC-Liganden: A. Poater, B. Cosenza, A. Correa, S. Giudice, F. Ragone, V. Scarano, L. Cavallo; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *2009*, 1759.

18. J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791.

19. S. Gessler, S. Randl, S. Blechert; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973.

20. (a) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875; (b) J. H. Oskam, H. H. Fox, K. B. Yap, D. H. McConville, R. O´Dell, B. J. Lichtenstein, R. R. Schrock; *J. Organomet. Chem.* **1993**, *459*, 185; (c) Eine luftstabile Variante des Schrock-Typs wird hier beschrieben: J. Heppekausen, A. Fürstner; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7829.

21. R. Singh, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12654.

22. T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225.

23. S. Tiede, A. Berger, D. Schlesiger, D. Rost, A. Lühl, S. Blechert; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3972.

24. J. J. Van Veldhuizen, D. G. Gillingham, S. B. Garber, O. Kataoka, A. H. Hoveyda; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502.

25. N. Holub, S. Blechert; *Chem.--Asian J.* **2007**, *2*, 1064.

26. M. Porta, S. Blechert; Cascade Metathesis in Natural Product Synthesis in *Metathesis in Natural Product Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA **2010**; pp 313.

27. Caltech-Group *Chapter 5: The Importance of Molecular Weight Control for Cyclic Polymers Prepared via Ring Expansion Metathesis Polymerization*.

28. J. P. A. Harrity, D. S. La, D. R. Cefalo, M. S. Visser, A. H. Hoveyda; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2343.

29. N. Buschmann, A. Rückert, S. Blechert; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4325.

30. W. J. Zuercher, M. Hashimoto, R. H. Grubbs; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634.

31. R. Stragies, S. Blechert; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8179.

32. A. Rückert, P. H. Deshmukh, S. Blechert; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7977.

33. C. Stapper, S. Blechert; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6456.

34. A. Kannenberg, D. Rost, S. Eibauer, S. Tiede, S. Blechert; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3299.

35. (a) O. Fujimura, R. H. Grubbs; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2499; (b) E. S. Sattely, S. J. Meek, S. J. Malcolmson, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 943.

36. (a) X. Teng, D. R. Cefalo, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10779; (b) G. S. Weatherhead, G. A. Cortez, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda; *PNAS* **2004**, *101*, 5805.

37. C. M. Huwe, J. Velder, S. Blechert; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2376.

38. (a) V. Böhrsch, J. Neidhöfer, S. Blechert; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1302; (b) V. Böhrsch, S. Blechert; *Chemical Commun.* **2006**, 1968.

39. (a) G. Habermehl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, W. Ternes; *Naturstoffchemie: Eine Einführung*, Springer Verlag Heidelberg **2008**; Vol. 3; (b) S. W. Pelletier; Volume 15: Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives, 1st Edition in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Elsevier **2001**.

40. (a) F.-X. Felpin, J. Lebreton; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10127; (b) A. P. Dobbs, S. J. J. Guesné; *Synlett* **2005**, *13*, 2101.

41. (a) P. D. Bailey, P. A. Millwood, P. D. Smith; *Chemical Commun.* **1998**, 633; (b) C. Shu, L. S. Liebeskind; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2878; (c) D. M. Ryckman, R. V. Stevens; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4274; (d) R.-C. Liu, J.-H. Wei, B.-G. Wei, G.-Q. Lin; *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 2731; (e) H. Liu, D. Su, G. Cheng, J. Xu, X. Wang, Y. Hu; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1899; (f) H. P. Acharya, D. L. J. Clive; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5223; (g) T. Momose, N. Toyooka, Y. Hirai; *Chem. Lett.* **1990**, 1319; (h) H. Poerwono, K. Higashiyama, T. Yamauchi, H. Kubo, S. Ohmiya, H. Takahashi; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13955; (i) K. A. Miller, C. S. Shanahan, S. F. Martin; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6884; (j) A. P. Vartak, L. P. Dwoskin, P. A. Crooks; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6330; (k) S. Leclercq, D. Daloze, J.-C. Braekman; *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 501; (l) S. Fréville, P. Delbecq, V. M. Thuy, H. Petit, J. P. Célérier, G. Lhommet; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4609.

42. (a) S. Mill, C. Hootelé; *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2434; (b) M. David, H. Dhimane, C. Vanucci-Bacque, G. Lhommet; *Synlett* **1998**, *2*, 206; (c) A. Lemire, A. B. Charette; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2747; (d) E. Goessinger; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2229.

43. (a) P. D. Bailey, P. D. Smith, K. M. Morgan, G. M. Rosair; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1071; (b) P. Dewi-Wülfing, J. Gebauer, S. Blechert; *Synlett* **2006**, *3*, 487; (c) S. Raghavan, S. Mustafa; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5169; (d) G. A. Molander,

E. D. Dowdy, S. K. Pack; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4344; (e) T.-K. Yang, T.-F. Teng, T. J. Lin, Y.-Y. Lay; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3581; (f) M. Atobe, N. Yamazaki, C. Kibayashi; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2669; (g) A. Varlamov, V. Kouznetsov, F. Zubkov, A. Chernyshev, O. Shurupova, L. Y. V. Mendez, A. P. Rodriguez, J. R. Castro, A. J. Rosas-Romero; *Synthesis* **2002**, *6*, 771; (h) B. B. Toure, D. G. Hall; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2001; (i) W. H. Pearson, H. Suga; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9910; (j) J. Monfray, Y. Gelas-Mialhe, J.-C. Gramain, R. Remuson; *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 1025.

44. (a) D. R. Williams, M. H. Osterhout, G. S. Amato; *Heterocycles* **2004**, *64*, 45; (b) K. Leijondahl, L. Borén, R. Braun, J.-E. Bäckvall; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2027; (c) P. Sancibrao, D. Karila, C. Kouklovsky, G. Vincent; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4333; (d) F. A. Davis, H. Xu, J. Zhang; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2046; (e) C. A. Guerrero, E. J. Sorensen; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5164.

45. (a) T. J. Wilkinson, N. W. Stehle, P. Beak; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 155; (b) P. Beak, W. K. Lee; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1109.

46. (a) H. Takahata, Y. Saito, M. Ichinose; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1587; (b) H. Takahata, Y. Yotsui, T. Momose; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13505.

47. F.-X. Felpin, J. Lebreton; *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 83.

48. (a) S. R. Angle, J. G. Breitenbucher, D. O. Arnaiz; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5947; (b) S. R. Angle, J. G. Breitenbucher; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3985; (c) S. R. Angle, R. M. Henry; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8549; (d) S. R. Angle, R. M. Henry; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7490; (e) T. R. Bailey, R. S. Garigipati, J. A. Morton, S. M. Weinreb; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3240; (f) T. Hamada, T. Zenkoh, H. Sato, O. Yonemitsu; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1649; (g) T. Hamada, H. Sato, M. Hikota, O. Yonemitsu; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6405; (h) J. Åhman, P. Somfai; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9781; (i) D. E. Thurston, D. S. Bose, A. S. Thompson, P. W. Howard, A. Leoni, S. J. Croker, T. C. Jenkins, S. Neidle, J. A. Hartley, L. H. Hurley; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8141; (j) J. Åhman, P. Somfai; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 303; (k) J. Åhman, P. Somfai; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9747; (l) Y. N. Bubnov, E. V. Klimkina, A. V. Ignatenko, I. D. Gridnev; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1317; (m) Y. N. Bubnov, E. V. Klimkina, A. V. Ignatenko, I. D. Gridnev; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4631.

49. (a) P. Castro, L. E. Overman, X. Zhang, P. S. Mariano; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5243; (b) M. A. Sparks, J. S. Panek; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3431; (c) H. Huang, T. F. Spande, J. S. Panek; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *125*, 626; (d) C. Agami, S. Comesse, C. Kadouri-Puchot; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2424; (e) P. G. M. Wuts, Y.

W. Jung; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1957; (f) L. E. Overman, T. C. Malone, G. P. Meier; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6993.

50. S. Schmitt; *Synthesis of 2,6-substituted 6-membered heterocycles via diastereoselective RRM and enyne RRM*, PhD Thesis, TU Berlin, **2008**.

51. (a) M. Langlois, J. L. Soulier, D. Yang, B. Bremont, C. Florac, V. Rampillon, A. Giudice; *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 869; (b) M. G. N. Russell, V. G. Matassa, R. R. Pengilley, M. B. van Niel, B. Sohal, A. P. Watt, L. Hitzel, M. S. Beer, J. A. Stanton, H. B. Broughton, J. L. Castro; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4981.

52. P. Brüchner; *Neue Ringumlagerungsmetathesen und deren Anwendung in der Naturstoffsynthese*, PhD Thesis, TU Berlin, **2007**.

53. J. Neidhöfer; *Synthese 2,6-disubstituierter 1,2,5,6-Tetrahydropyridine mittels Olefinmetathese und Anwendung in der Naturstoffsynthese*, PhD Thesis, TU Berlin, **2004**.

54. W. Lin; *unpublished work*.

55. V. U. Ahmad, A. Kamal, M. S. Ali; *Turk. J. Chem.* **2002**, *26*, 245.

56. (a) P. Rüedi, C. H. Eugster; *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 899; (b) N. K. Wilson, J. B. Stothers; Stereochemical Aspects of 13C-NMR Spectroscopy in *Top. Stereochem.*, John Wiley & Sons, Inc. **2007**; pp 1.

57. (a) A. Horeau, H. B. Kagan; *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2431; (b) R. Weidmann, A. Horeau; *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2979.

58. G. Helmchen; *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1527.

59. (a) V. U. Ahmad, M. A. Nasir; *Phytochemistry* **1987**, *26*, 585; (b) V. U. Ahmad, M. A. Nasir; *Heterocycles* **1986**, *24*, 2841; (c) S. Mill, C. Hootelé; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 762.

60. K. Kubota, J. L. Leighton; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 946.

61. (a) S. K. Basra, M. G. B. Drew, J. Mann, P. D. Kane; *J . Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3592; (b) J. K. Crandall, D. B. Banks, R. A. Colyer, R. J. Watkins, J. P. Arrington; *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 423; (c) S. Barrett, P. O´Brien, H. C. Steffens, T. D. Towers, M. Voith; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9633.

62. Einen effizienteren Zugang zu 4-substituierten Cyclopentenen liefert folgende RCM: S. J. Connon, M. Rivard, M. Zaja, S. Blechert; *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 572.

63. D. R. Coulson, L. C. Satek, S. O. Grim; *Inorg. Synth.* **2007**, 121.

64. J. Tornatzky; *Beiträge zur Aspertin Synthese*, Diplomarbeit, TU Berlin, **2008**.

65. A. Fukuzawa, H. Sato, T. Masamune; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4303.

66. J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4809.

67. (a) L. Kürti, B. Czako; *Strategic Applications Of Named Reactions In Organic Synthesis: Premium Hardcover Edition* Elsevier Academic Press **2005**; ; (b) J. Tsuji, I. Minami; *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140.

68. S.-i. Furuhata, Y. Hattori, M. Okajima, H. Konno, M. Abe, H. Miyoshi, T. Goto, H. Makabe; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7695.

69. A. I. Meyers, D. M. Roland, D. L. Comins, R. Henning, M. P. Fleming, K. Shimizu; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4732.

70. P. G. M. Wuts, T. W. Greene; *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Ed.*, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey **2007**;

71. T. H. Al-Tel, R. A. Al-Qawasmeh, S. S. Sabri, W. Voelter; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4690.

72. A. Bongini, G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri; *Synthesis* **1979**, *8*, 618.

73. (a) P. K. Mandal, P. Dutta, S. C. Roy; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7271; (b) H. C. Kolb, H. Martin, R. Hoffmann; *Tetrahedron: Asymm.* **1990**, *1*, 237; (c) G. Sabitha, R. S. Babu, M. Rajkumar, R. Srividya, J. S. Yadav; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1149; (d) E. J. Corey, M. G. Bock; *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3269.

74. K. S. Kim, Y. H. Song, B. H. Lee, C. S. Hahn; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 404.

75. B. M. Trost, C. D. Haffner, D. J. Jebaratnam, M. J. Krische, A. P. Thomas; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6183.

76. M. A. Tius, A. H. Fauq; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1035.

77. J. H. Rigby, J. A. Z. Wilson; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 34.

78. G. B. Jones, R. S. Huber, J. E. Mathews, A. Li; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3643.

79. S. Chladek, J. Smrt; *Chem. Ind. (London, U. K.)* **1964**, *41*, 171.

80. Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing; *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 2622.

81. (a) S. Roesner, J. M. Casatejada, T. G. Elford, R. P. Sonawane, V. K. Aggarwal; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5740; (b) B. Dhotare, A. Chattopadhyay; *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, *20*, 2007; (c) J. Gallon, S. Reymond, J. Cossy; *C. R. Chim.* **2008**, *11*, 1463.

82. R. O. Duthaler, A. Hafner, P. L. Alsters, G. Bold, G. Rihs, P. Rothe-Streita, B. Wyssa; *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*, 95.

83. (a) S. BouzBouz, J. Cossy; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3363; (b) S. BouzBouz, J. Cossy; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1451; (c) S. BouzBouz, J. Cossy; *Org. Lett.*

2003, *5*, 1995; (d) C. W. Wullschleger, J. Gertsch, K.-H. Altmann; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1120.

84. P. P. Waanders, L. Thijs, B. Zwanenburg; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2409.

85. D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelzied, S. Roggo, A. Wonnacott; *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954.

86. (a) G. H. Llinás, M. Mena, F. Palacios, P. Royo, R. Serrano; *J. Organomet. Chem.* **1988**, *340*, 37; (b) I. M. M. Fussing, D. Pletcher, R. J. Whitby; *J. Organomet. Chem.* **1994**, *470*, 109.

87. R. D. Gorsich; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4211.

88. A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321.

89. J. H. Seo, P. Liu, S. M. Weinreb; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2667.

90. J. R. Hwu, M. L. Jain, T. Shwu-Chen, G. H. Hakimelahi; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2035.

91. G. L. Stahl, R. Walter, C. W. Smith; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2285.

92. Argonaut Technical Note MP-Carbonate Resin-Bound Base, www.argonaut.com.

93. (a) Einige Beispiele zur Isomerisierung während der Hydierung von Olefinen: A. Parvulescu, D. D. Vos, P. Jacobs; *Chemical Commun.* **2005**, 5307; (b) G. Acklin, W. Graf; *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2732; (c) M. G. Musolino, P. De Maio, A. Donato, R. Pietropaolo; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *208*, 219.

94. R. Crabtree; *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331.

95. B. C. Y. Hui, W. K. Teo, G. L. Rempel; *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 757.

96. P. S. Hallman, D. Evans, J. A. Osborn, G. Wilkinson; *Chemical Commun.* **1967**, 305.

97. (a) Y.-H. Fan, S.-J. Liao, J. Xu, F.-D. Wang, Y.-L. Qian, J.-L. Huang; *J. Catal.* **2002**, *205*, 294; (b) E. C. H. Sykes, M. S. Tikhov, R. M. Lambert; *Catal. Lett.* **2002**, *78*, 7.

98. H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inoue, I. Kasahara, R. Noyori; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596.

99. H. Takaya, T. Ohta, S.-i. Inoue, M. Tokunaga, M. Kitamura, R. Noyori; *Organic Synthesis* **1995**, *72*, 74.

100. A. G. Schultz, A. Wang; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8259.

101. D. Uraguchi, S. Nakamura, T. Ooi; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7562.

102. (a) B.-C. Chen, A. P. Skoumbourdis, P. Guo, M. S. Bednarz, O. R. Kocy, J. E. Sundeen, G. D. Vite; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9294; (b) G. A. Olah, S. C. Narang; *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2225.

103. S. E. Kaiser, J. P. Tam, T. M. Kubiak, R. B. Merrifield; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 303.

104. F. I. Carroll, A. Z. Muresan, B. E. Blough, H. A. Navarro, S. W. Mascarella, J. B. Eaton, X. Huang, M. I. Damaj, R. J. Lukas; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1441.

105. G. Palmieri; *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 3361.

106. R. F. Borch, A. I. Hassid; *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1673.

107. (a) J. M. Vega-Pérez, J. L. Espartero, F. Alcudia; *Carbohydr. Res.* **1992**, *235*, C5; (b) K. S. Kim, W. A. Szarek; *Synthesis* **1987**, *1*, 49.

108. *Die Konzentration c für den Drehwert wird in g/100 mL angegeben*.

109. (a) J. J. Plattner, R. D. Gless, H. Rapoport; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8613; (b) A. I. Meyers, K. Tomioka, D. M. Roland, D. Comins; *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1375.

110. M. Zaja, S. Blechert; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9629.