

# Neue Ringumlagerungsmetathesen und deren Anwendung in der Naturstoffsynthese

vorgelegt von Diplom-Chemiker  
Peter Brüchner  
aus Stollberg (Erzgeb.)

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. M. Lerch  
Erster Bericht: Prof. Dr. rer. nat. S. Blechert  
Zweiter Bericht: Prof. Dr. rer. nat. K. Rück-Braun

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 25. Juni 2007

Berlin 2007

D 83



## Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit neuen Formen der Ringumlagerungsmetathese und deren Anwendungsmöglichkeiten in der Naturstoffsynthese. So wurde erstmals eine Transformation beschrieben, bei der aus zwei Ringen mit endocyclischen Doppelbindungen unter Einbau von Ethen ein neuer Ring aufgebaut werden kann. Aus formalen Überlegungen heraus wurde dieser Umlagerungstyp als *inverse* Ringumlagerungsmetathese (inverse RRM) bezeichnet. Das Hauptprodukt der Umlagerung sind heterocyclische, hochfunktionalisierte Triene, die wertvolle Zwischenstufen für die Synthese von entsprechenden Naturstoffen darstellen.

Durch die Desymmetrisierung prochiraler Ringe im Zuge der inversen RRM konnte die Reaktion diastereoselektiv gestaltet werden. Die Wahl der Schutzgruppen, das Lösungsmittel, der Ethendruck und der verwendete Katalysatortyp wurden als besonders bedeutsam für die Richtung und die Höhe der Diastereoselektivität herausgearbeitet. So gelang es, durch Verwendung von Substraten mit geeigneten Schutzgruppen in Gegenwart verschiedener Katalysatoren sowohl *syn*- als auch *anti*-2,6-disubstituierte Piperidine darzustellen, mit guten Ausbeuten und Diastereomerenüberschüssen von 82-84%. Außerdem konnte an einem Beispiel eine Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektivität nachgewiesen werden. So sank der *de* von 84% bei 0 °C auf 67% bei 60 °C. Die Werte bei 20 und 40 °C verhielten sich dabei annähernd linear.

Auf der Basis dieser Erkenntnisse wurde eine Totalsynthese zu (–)-Aspertin D entworfen, die als Schlüsselschritt die inverse diastereoselektive Ringumlagerungsmetathese verwendet. Die publizierte Struktur dieses Naturstoffes konnte in 10 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 8% ausgehend von einem kommerziell erhältlichen, chiralen Alkohol dargestellt werden. Der Vergleich der spektroskopischen Daten mit denen des Naturstoffes zeigte, dass die angegebene Struktur für (–)-Aspertin D inkorrekt ist. In Anlehnung an die Korrekturen zweier strukturell zu dem Aspertin sehr ähnlichen Naturstoffe, wurde ein neuer Strukturvorschlag für (–)-Aspertin D erstellt. Die entsprechende Syntheseroute wurde so angelegt, dass auch das Piperidinalkaloid (–)-Andrachcin in seiner ersten Totalsynthese zugänglich sein sollte. Das gewünschte neue Zielmolekül konnte nur verunreinigt dargestellt werden. Aus Zeitgründen war es nicht mehr möglich diese Route und die Synthese von (–)-Andrachcin vollständig zu beenden.

Da bei der inversen RRM formal Ethen addiert wird, wurde die Rolle des Additionspartners näher untersucht und andere Kreuzpartner statt des Ethens eingesetzt. Auf diese Weise gelang es die Seitenketten der Produkte gezielt zu verlängern bzw. zu funktionalisieren. Die Reaktion verlief dabei immer noch mit guter Ausbeute und Diastereoselektivität. Mit dieser erweiterten Ringumlagerung als Schlüsselschritt gelang die Totalsynthese des tricyclischen Alkaloids (–)-Porantheridin über die längste lineare Sequenz in 7 Stufen in 15% Ausbeute ausgehend von dem chiralen Alkohol, der auch als Startmolekül bei der Syntheseroute zu (–)-Aspertin D verwendet wurde.



Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Siegfried Blechert in der Zeit von Juli 2003 bis Dezember 2006 angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Blechert danke ich für die hervorragenden Arbeitsbedingungen, für die große Unterstützung und vor allem für die gewährten Freiheiten und das in mich gesetzte Vertrauen bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau Prof. Dr. Karola Rück-Braun danke ich sehr für die bereitwillige Übernahme der zweiten Berichterstattung.

Bei allen gegenwärtigen und ehemaligen Arbeitskollegen möchte ich mich für das angenehme Arbeitsklima und die stete Hilfsbereitschaft bedanken. Besonders hervorzuheben sind hierbei meine Laborkollegen Nicole Holub, Martin Lichtenheldt, Mustafa Bikyal und natürlich Monika Ulrich.

Für das Korrekturlesen der Arbeit und die konstruktiven Diskussionen bedanke ich mich bei Nicole Holub, Martin Lichtenheldt und Jochen Weckesser.

Den Mitarbeitern des Institutes für Chemie danke ich für die gute Zusammenarbeit. Zu nennen sind vor allem Herr Dr. Höhne für die Aufnahme der Massenspektren, Frau Klose für die IR-Spektren sowie Herr Dr. Zeisberg, dem ich aufgrund seiner außerordentlichen Hilfsbereitschaft und der kompetenten Ratschläge zu NMR-Problemen besonderen Dank schulde. Herrn Hahn, Herrn Blender und Herrn Grimm danke ich für die raschen Reparaturen von Maschinen und Glasgeräten, Frau Lehmann für die organisatorische Unterstützung in der Lehre und Michael Grenz für seine Hilfsbereitschaft und seinen Einsatz zwischen den Jahren.

Roswitha Hentschel danke ich für die tatkräftige Hilfe bei „Papierkriegen“ aller Art.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinen Eltern, die mich in jeder Hinsicht vorbehaltlos unterstützten und dadurch die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglichten, sowie meinen Freunden.



# Inhaltsverzeichnis

Schemaverzeichnis . . . . .	9
Abbildungsverzeichnis . . . . .	10
Tabellenverzeichnis . . . . .	11
<b>1. Einführung in die Ringumlagerungsmetathese</b>	<b>12</b>
1.1. Grundbegriffe, Geschichte und Anwendungen der RRM . . . . .	12
1.2. Diastereoselektive RRM . . . . .	16
1.3. Das tricyclische Alkaloid (–)-Porantheridin als Synthesetarget . . . . .	19
1.3.1. Bisherige Totalsynthesen von (–)-Porantheridin . . . . .	19
1.3.2. Ein neues Synthesekonzept für (–)-Porantheridin . . . . .	21
<b>2. Modifikation und Anwendung der dRRM</b>	<b>26</b>
2.1. Zielstellung . . . . .	26
2.2. Erste geplante Synthese für (–)-Porantheridin . . . . .	26
2.2.1. Modifizierte Retrosynthese . . . . .	26
2.2.2. Durchführung der Synthese . . . . .	27
2.2.3. Fazit . . . . .	31
2.3. Inverse dRRM . . . . .	32
2.3.1. Umlagerung des <i>anti</i> -Diastereomers . . . . .	36
2.3.2. Umlagerung des <i>syn</i> -Diastereomers . . . . .	42
2.3.3. Ethensubstitute bei der inversen dRRM . . . . .	46
2.3.4. Die Steuerung der Diastereoselektivität . . . . .	51
2.4. Totalsynthese von (–)-Porantheridin . . . . .	53
2.5. Zusammenfassung . . . . .	59
<b>3. Inverse dRRM: Anwendungen</b>	<b>61</b>
3.1. Die Auswahl der Zielmoleküle . . . . .	61
3.2. Aspartin D: Synthesekonzept und -realisierung . . . . .	65
3.3. Route A . . . . .	68
3.4. Route B . . . . .	70
3.4.1. Asymmetrische Addition mit Dipropylzink . . . . .	74
3.4.2. Asymmetrische Allylierung nach Leighton . . . . .	76
3.5. Aspartin D: Syntheseplan zur neuen Zielstruktur <b>141</b> . . . . .	78
3.6. Realisierung der Syntheseroute . . . . .	80
3.7. Zusammenfassung . . . . .	82

---

<b>A. Anmerkungen zu weiteren Projekten</b>	<b>84</b>
<b>B. Experimentelle Daten zu Kapitel 2</b>	<b>85</b>
B.1. Verbindungen aus Abschnitt 2.2.2 . . . . .	87
B.2. Verbindungen aus Abschnitt 2.3.1 . . . . .	91
B.3. Verbindungen aus Abschnitt 2.3.2 . . . . .	101
B.4. Verbindungen aus Abschnitt 2.3.3 . . . . .	108
B.5. Verbindungen aus Abschnitt 2.3.4 . . . . .	110
B.6. Verbindungen aus Abschnitt 2.4 . . . . .	114
<b>C. Experimentelle Daten zu Kapitel 3</b>	<b>121</b>
C.1. Verbindungen aus Abschnitt 3.3 . . . . .	121
C.2. Verbindungen aus Abschnitt 3.4 . . . . .	124
C.3. Verbindungen aus Abschnitt 3.6 . . . . .	132
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>137</b>
<b>Glossar</b>	<b>147</b>
<b>Index</b>	<b>149</b>

# Schemata, Abbildungen und Tabellen

## Schemaverzeichnis

1.1. Ablauf einer Tandemmetathesesesequenz RCM-CM-RCM. <sup>8</sup> . . . . .	13
1.2. Tandemmetathese zur Synthese von Chromenderivaten nach Hoveyda. <sup>9</sup>	14
1.3. Die RRM als flexibles Synthesekonzept. . . . .	15
1.4. Die erste diastereoselektive RCM. . . . .	17
1.5. Das Konzept der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese mit Beispielen. <sup>25</sup> . . . . .	18
1.6. Die Totalsynthese von (–)-Centrolobin mit der dRRM als Schlüsselschritt. <sup>26</sup> . . . . .	18
1.7. Totalsynthese von (±)-Porantheridin <b>34</b> nach Gossinger . . . . .	19
1.8. Erste Totalsynthese von (–)-Porantheridin nach Comins und Hong . .	20
1.9. Totalsynthese von (–)-Porantheridin nach David <i>et. al.</i> . . . . .	21
1.10. Eine diastereoselektive doppelte Ringumlagerungsmetathese. . . . .	22
1.11. Ursprüngliche Retrosynthese von (–)-Porantheridin. . . . .	23
1.12. Herstellung des <i>syn</i> -substituierten Allylsilans <b>64</b> . . . . .	23
1.13. Herstellung des <i>anti</i> -substituierten Allylsilans <b>68</b> . . . . .	24
1.14. Diastereoselektive RRM des <i>anti</i> -substituierten Allylsilans <b>68</b> . . . . .	24
2.1. Modifizierte Retrosynthese von (–)-Porantheridin. . . . .	27
2.2. Umlagerung des Allylsilans <b>68</b> mit Katalysator <b>21</b> . . . . .	30
2.3. CM zwischen Silylether <b>71</b> und MVK . . . . .	31
2.4. Möglicher Mechanismus einer Ringumlagerung mit zwei endocyclischen Doppelbindungen. . . . .	33
2.5. Verlängerung einer Seitenkette durch RCM mit Allylsilylrest. . . . .	33
2.6. dRRM mit zwei endocyclischen Doppelbindungen . . . . .	33
2.7. Formale Betrachtung einer Ringumlagerung. . . . .	34
2.8. Synthese einiger <i>anti</i> -substituierter Substrate für die inverse dRRM . .	36
2.9. Equilibrierungsversuche von Diastereomeren-Gemischen . . . . .	41
2.10. Synthese einiger <i>syn</i> -substituierter Substrate für die inverse dRRM . .	43
2.11. Mögliche Produktgemische der inversen RRM in Gegenwart von 1 <i>eq</i> TMAS. . . . .	47

2.12. Kreuzmetathese mit Isobuten nach Grubbs <i>et al.</i> <sup>45</sup> . . . . .	48
2.13. Bestimmung des <i>dr</i> von <b>112</b> . . . . .	50
2.14. Steuerung der Diastereoselektivität in der inversen dRRM und Übertragung auf die dRRM. . . . .	51
2.15. Synthese von Substraten für die dRRM . . . . .	52
2.16. Ein neuer Zugang zu (–)-Porantheridin. . . . .	53
2.17. Route zu (–)-Porantheridin über Sulfonamid <b>127</b> . . . . .	54
2.18. Diiminreduktion an einem Michaelssystem. . . . .	55
2.19. Route zu (–)-Porantheridin über Carbamat <b>133</b> . . . . .	56
2.20. Regioselektive Kreuzmetathese zwischen MVK und Carbamat <b>133</b> . . . . .	57
2.21. Hydrierung eines Allylcarbonats. . . . .	57
2.22. Mögliche Nebenreaktionen bei der Kondensation zu (–)-Porantheridin. . . . .	58
2.23. Abschluss der Totalsynthese von (–)-Porantheridin . . . . .	58
3.1. Bestimmung der absoluten Konfiguration nach Horeaux. <sup>101</sup> . . . . .	64
3.2. Retrosynthese zu (–)-Aspertin D <b>142</b> . . . . .	65
3.3. Vorhersage der Stereoinduktion mit (–)-DBNE . . . . .	67
3.4. Chirale Allylierungsreagenzien . . . . .	68
3.5. Aspertin D: Route A . . . . .	68
3.6. Selektive Hydrierung eines Triens . . . . .	73
3.7. Synthese einiger Aldehyde mit verschiedenen Schutzgruppen . . . . .	75
3.8. Herstellung des Leighton-Reagenz . . . . .	76
3.9. Syntheseabschluss zu angeblichem (–)-Aspertine D . . . . .	77
3.10. Retrosynthese zu Zielstruktur <b>141</b> . . . . .	79
3.11. Erster Teil der Syntheseroute zu Zielstruktur <b>141</b> . . . . .	80
3.12. Zweiter Teil der Syntheseroute zu Zielstruktur <b>141</b> . . . . .	81
A.1. Weitere Projekte dieser Dissertation. . . . .	84

## Abbildungsverzeichnis

1.1. Häufig verwendete Metathesekatalysatoren. . . . .	16
2.1. Ausschnitt aus dem <sup>13</sup> C-Spektrum von <b>71</b> . . . . .	31
2.2. Die Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektivität. . . . .	39
3.1. Piperidinalkaloide verschiedener Pflanzen als potentielle Zielmoleküle. . . . .	62
3.2. Berichtete Strukturen für Aspertine A-D. <sup>59</sup> . . . . .	63
3.3. Irrtümer und Korrekturen bei verschiedenen Naturstoffen. . . . .	63
3.4. Vorhersage der Stereoinduktion bei der Sharpless AD . . . . .	66
B.1. NMR-Vergleich für (–)-Porantheridin . . . . .	120

C.1. NMR-Spektren zur Zielstruktur <b>142</b> . . . . .	133
---	-----

## Tabellenverzeichnis

2.1. Optimierung der Mitsunobureaktion zwischen <b>5</b> und <b>66</b> . . . . .	28
2.2. Umlagerung und Spaltung des Allylsilans <b>68</b> im Eintopfverfahren. . . . .	29
2.3. Inverse dRRM <i>anti</i> -substituierter Substrate. . . . .	38
2.4. Inverse dRRM <i>syn</i> -substituierter Substrate. . . . .	44
2.5. Inverse dRRM mit anderen Kreuzpartnern als Ethen. . . . .	49
2.6. Untersuchung zur Übertragbarkeit der schaltbaren Diastereoselektivität. . . . .	52
3.1. Regioselektive Oxidation von Trien <b>154</b> . . . . .	72
3.2. Vergleich ausgewählter NMR-Daten einiger Piperidine. . . . .	78
B.1. SELNOE (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) zur Bestimmung der relativen Konfiguration von Piperidinderivat <b>92A</b> . . . . .	96
B.2. SELNOE (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) zur Bestimmung der relativen Konfiguration von Piperidinderivat <b>92B</b> . . . . .	97

# 1. Einführung in die Ringumlagerungsmetathese

Dieses Kapitel dient zur kurzen Einführung in die wesentlichen Begriffe der Ringumlagerungsmetathese. Der folgende Abschnitt 1.1 behandelt neben wichtigen Grundbegriffen in einem knappen Überblick einige prinzipielle Entwicklungen zur Ringumlagerungsmetathese wobei insbesondere Resultate aus unserem Arbeitskreis vorgestellt werden. Auf diese Weise können die Ergebnisse dieser Arbeit leichter abgegrenzt und eingeordnet werden.

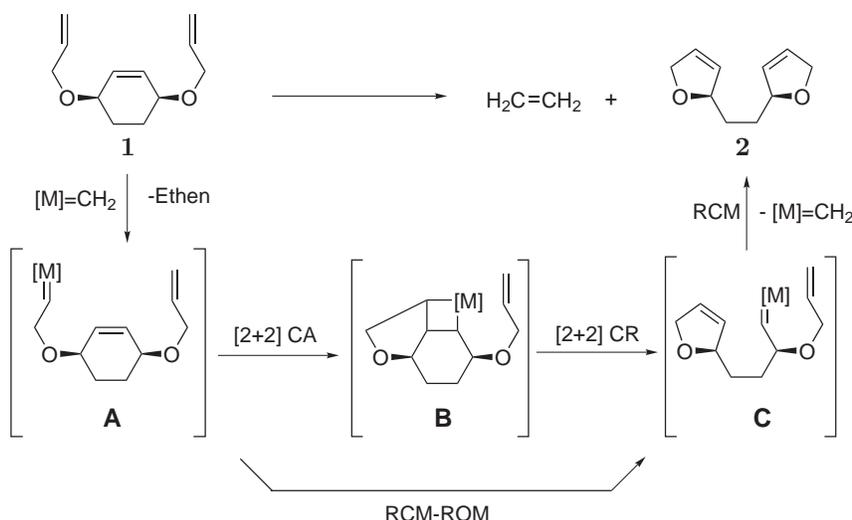
Abschnitt 1.2 greift mit der diastereostereoselektiven Ringumlagerungsmetathese eine sehr aktuelle Thematik dieser Metathesevariante auf.

Im Abschnitt 1.3 wird die engere Thematik dieser Arbeit vorgestellt, die Anwendung der diastereoselektiven RRM auf die Synthese des tricyclischen Alkaloids (–)-Porantheridin.

## 1.1. Einige Grundbegriffe und die Entwicklung der Ringumlagerungsmetathese

Die Olefinmetathese<sup>1</sup> entwickelte sich seit der Veröffentlichung der ersten definierten Metathesekatalysatoren durch Schrock und Grubbs sehr rasch zu einer der bedeutendsten Methoden in der organischen Synthese, um neue C,C-Bindungen aufzubauen. Die bekannten Varianten der Olefinmetathese, die in der organischen Synthese eine Rolle spielen, sind die Ringschlussmetathese (RCM), die Kreuzmetathese (CM) und die Ringöffnungsmetathese (ROM). Daneben gibt es noch Polymerisationsreaktionen von acyclischen Dienen und Cycloolefinen, die jedoch nicht in den Rahmen dieser Arbeit gehören. Aus diesem Grund werden RCM, CM und ROM auch nicht näher vorgestellt sondern auf die zahlreichen Reviews zur Metathese<sup>1–6,8</sup> verwiesen.

1996 veröffentlichten Grubbs und Mitarbeiter<sup>8</sup> eine besondere Form der Tandemmetathese. Als Beispiel ist die Reaktion des disubstituierten Cyclohexens **1** zu dem Heterocyclus **2** in Schema 1.1 mit dem in der Veröffentlichung angegebenen möglichen Mechanismus dargestellt. So wird angenommen, dass der Katalysator  $[M]=CH_2$  an einem der terminalen Alkene unter Ethenfreisetzung angreift und das Zwischenprodukt **A** bildet. Dann folgt eine formale [2+2]-Cycloaddition zu dem hochgespannten Tricyclus **B**. Die sich anschließende [2+2]-Cycloreversion bildet den endgültigen 5-Ring-



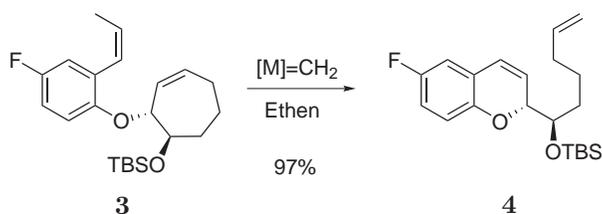
**Schema 1.1:** Ablauf einer Tandemetathesesequenz RCM-CM-RCM.<sup>8</sup>

Heterocyclus aus und öffnet den Cyclohexenring unter Bildung des Intermediates **C**. Danach wird auch der zweite 5-Ring mit einer RCM zu dem Produkt **2** geschlossen und der Katalysator dabei freigesetzt. Da bei den Reaktionsschritten von **A** zu **C** ein Ring geschlossen (RCM) und dafür ein anderer geöffnet (ROM) wird, werden solche Prozesse als RCM-ROM-Sequenz zusammengefasst. Die gesamte Reaktion entspricht daher einer RCM-ROM-RCM-Folge.

Es ist auch möglich, dass der Katalysator zuerst an der *Z*-substituierten Ringdoppelbindung des Cyclohexenderivates **1** angreift und danach die beiden Heterocyclen aufbaut. Jedoch wurde zum besseren Verständnis nur der Mechanismus explizit dargestellt, der mit dem Angriff auf die terminale Doppelbindung beginnt.

Da die Metathese eine Gleichgewichtsreaktion ist, ist jeder dargestellte Schritt in Schema 1.1 prinzipiell umkehrbar. Jedoch sorgen eine Reihe von Faktoren dafür, dass dieses Gleichgewicht auf die Produktseite verschoben wird. So besitzen Heterocyclen deutlich weniger Ringspannung als entsprechende Carbocyclen, die Freisetzung von Ethen begünstigt die Produktbildung entropisch und die Reaktion kann unter kinetischer Kontrolle verlaufen.

Die Tandemetathese wurde rasch von anderen Arbeitsgruppen aufgegriffen und in der Folgezeit berichteten Hoveyda und Mitarbeiter<sup>9</sup> über ähnliche Metathesereaktionen im Zusammenhang mit der Synthese von Chromenderivaten (Schema 1.2). So wurde beispielsweise das Styrenderivat **3** mit verschiedenen Metathesekatalysatoren durch eine RCM-ROM-Sequenz in die Verbindung **4** in hervorragender Ausbeute überführt. Bemerkenswert ist dabei die Auswirkung einer Ethenatmosphäre. In mechanistischen Untersuchungen zu der Tandemetathese stellten Hoveyda et al.<sup>10</sup> fest, dass in Abwesenheit von Ethen deutlich schlechtere Ausbeuten erhalten werden. Zu-



**Schema 1.2:** Tandemmetathese zur Synthese von Chromenderivaten nach Hoveyda.<sup>9</sup>

dem kam es zur Bildung von unerwünschten Dimeren als Folge von CM-Reaktionen. Zur Erklärung der positiven Wirkung einer Ethenatmosphäre bei diesen Reaktionen wurden verschiedene Gründe genannt: So führt die Anwesenheit von Ethen zur schnelleren Bildung und Regeneration der katalytisch aktiven Metallmethylidenspezies und es werden unerwünschte Kreuzmetathesereaktionen (Dimerisierung) vermieden. Die Gruppe von Mori<sup>11</sup> berichtete etwa zu derselben Zeit bei Enin-Tandemmetathesen von ähnlichen Effekten des Ethens.

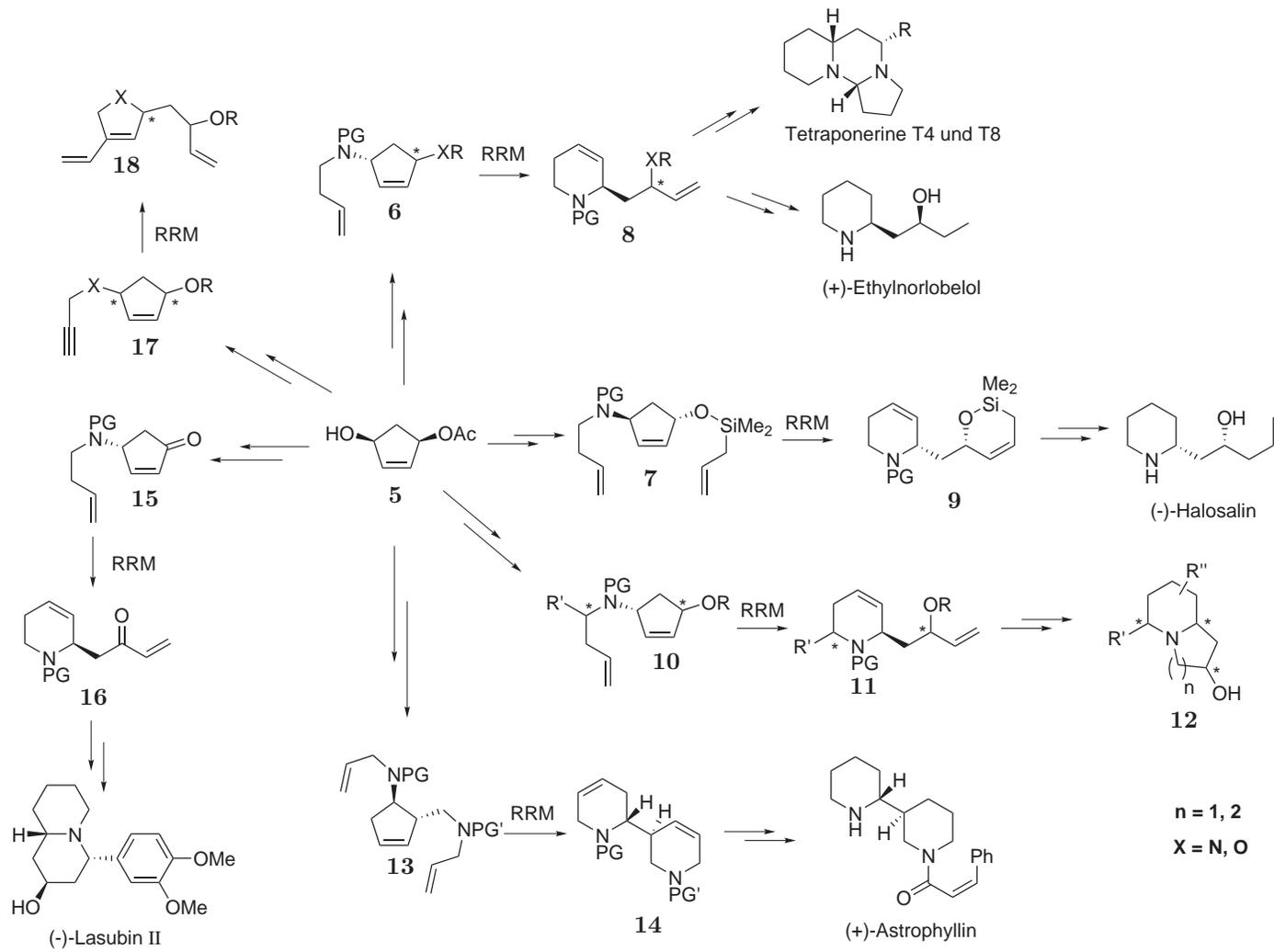
1998 berichtete R. Stragies<sup>40</sup> aus unserer Arbeitsgruppe über die Totalsynthese von (–)-Halosalin (Schema 1.3). Dies war die erste abgeschlossene Naturstoffsynthese unter Verwendung der Tandemmetathese als Schlüsselschritt. Dabei wurde erstmals der Begriff der Ringumlagerungsmetathese (RRM) für diese Reaktionen verwendet, da dabei aus einem Ring ein anderer Ring dargestellt wird.

Als Konzept kann die RRM in der Naturstoffsynthese sehr flexibel eingesetzt werden.<sup>4</sup> Insbesondere 5- und 6-Ring-Heterocyclen sind damit gut zugänglich.<sup>6,8,9,12</sup> Ein bedeutender Vorteil dieser Methode ist die Möglichkeit, Stereozentren aus Ringen, wo sie leichter aufgebaut werden können, auf Seitenketten zu übertragen. Um einen Eindruck von den vielseitigen Möglichkeiten zu vermitteln, die die RRM mit wenigen Bausteinen bietet, sind in Schema 1.3 einige Ringumlagerungen, die in unserem Arbeitskreis durchgeführt wurden, zusammengetragen. Die zahlreichen Naturstoffe wurden alle von dem chiralen Alkohol **5** ausgehend dargestellt.

R. Stragies modifizierte **5** zu den Metathesesubstraten **6** bzw. **7** und konnte damit die Produkte **8** bzw. **9** durch RRM erhalten. Piperidinderivat **8** wurde anschließend in die Tetraoponerine T4 und T8 sowie (+)-Ethylnorlobelol umgewandelt, während **9** in das schon erwähnte Alkaloid (–)-Halosalin überführt wurde.<sup>40</sup>

Das zu Grunde liegende Synthesekonzept wurde durch M. Voigtmann erweitert, die den Seitenarm zu Cyclopenten-Verbindungen des Typs **10** derivatisierte und damit, nach erfolgter Umlagerung, Zugang zu 2,6-disubstituierten Piperidinderivaten **11** erhielt. Die nachfolgende Funktionalisierung des terminalen Olefins in **11** erlaubte die Cyclisierung zu Chinolizidin- und Indolizidinderivaten **12**.<sup>13</sup>

C. Stapper konnte anstelle des Cyclopentens **5** erfolgreich Cycloheptenderivate umlagern und entsprechende funktionalisierte Pyrrolidin- und Piperidinringe synthetisieren.<sup>14</sup> Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden diese Derivate nicht in das Schema aufgenommen.



**Schema 1.3:** Die RRM als flexibles Synthesekonzept.

M. Schaudt modifizierte das Substitutionsmuster am Monoacetat **5** zu dem Baustein **13** und erhielt nach der ROM-RCM-ROM-Umlagerung den Bicyclus **14**, der nach weiteren Stufen schließlich in das Alkaloid (+)-Astrophyllin überführt werden konnte.<sup>15</sup>

Die Änderung der elektronischen Natur des endocyclischen Olefins im Cyclopenten wurde durch Oxidation des Alkohols in das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **15** erreicht. M. Zaja nutzte das nach erfolgreicher Umlagerung erhaltene Molekül **16** zur Synthese des Naturstoffes (-)-Lasubin II.<sup>16</sup>

S. Randl und S. Imhof erweiterten das Spektrum auf die Enin-Ringumlagerung unter Verwendung des Alkenins **17**. Die Umlagerung lieferte in diesem Fall den Heterocyclus **18**, der sowohl mittels Kreuzmetathese als auch durch Diels-Alder Reaktionen weiter funktionalisiert wurde.<sup>17,18</sup>

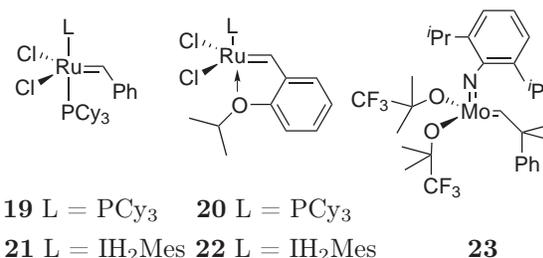
Die Ringumlagerungsmetathese wurde seit ihrer Einführung kontinuierlich zu einem zuverlässigen und vielseitigen Synthesewerkzeug weiterentwickelt. Die damit möglichen Gerüstumlagerungen erlauben den Aufbau komplexer Moleküle aus relativ einfachen Edukten im Eintopfverfahren. Das Potential dieser Reaktion konnte vor zwei Jahren durch die Einführung der diastereoselektiven RRM beträchtlich erweitert werden.

## 1.2. Diastereoselektive RRM

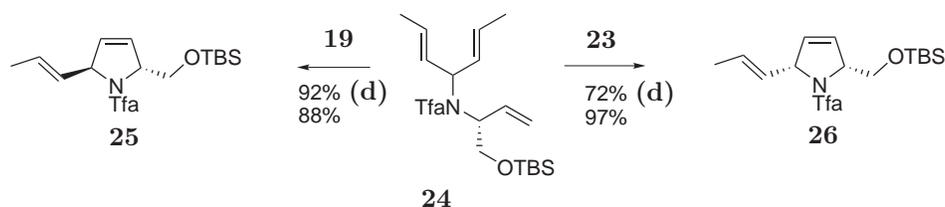
Der asymmetrische Aufbau von Stereozentren gehört zu den wichtigsten und umfangreichsten Forschungsgebieten in der organischen Synthese. Neue Methoden für die Darstellung chiraler Moleküle sind daher von großem Interesse.

Für die Metathese wurden viele Katalysatoren synthetisiert (Abbildung 1.1), von denen die mit Abstand am häufigsten verwendeten Komplexe der Grubbskatalysator **19** der ersten Generation, der Hoveyda-Katalysator **20**, der Grubbskatalysator **21** der zweiten Generation, der von Hoveyda und Blechert zeitgleich entwickelte Katalysator **22** und der Schrock'sche Molybdänkatalysator **23** sind.

Um die Metathese asymmetrisch zu gestalten, wurden zahlreiche chirale Katalysatoren entwickelt, so z. Bsp. modifizierte Schrockkatalysatoren, die statt der beiden Alkoxidliganden optisch aktive Dirole tragen.<sup>19</sup> Die erste Anwendung dieser chiralen Katalysatoren war die enantioselective RCM. Damit konnte die kinetische Racematspaltung von racemischen Dienen und die Desymmetrisierung von prochiralen oder *meso*-konfigurierten Di-, Tri- und Te-



**Abbildung 1.1.:** Häufig verwendete Metathesekatalysatoren.

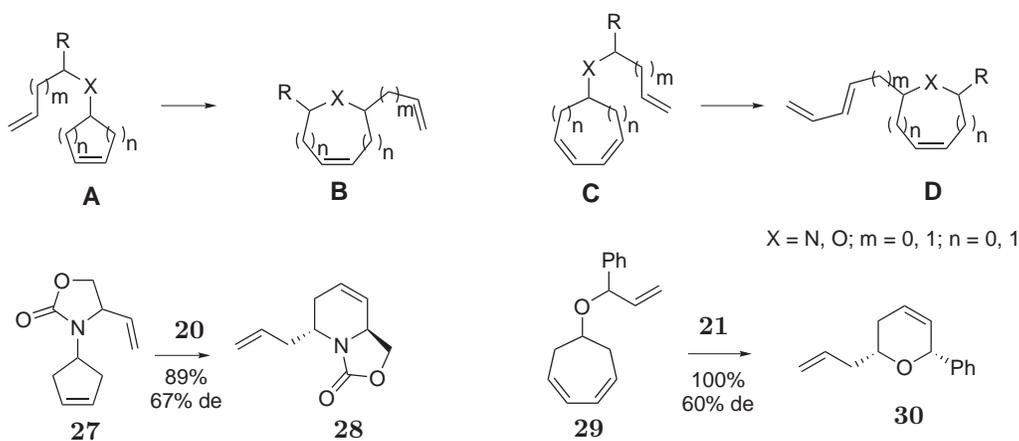


**Schema 1.4:** Die erste diastereoselektive RCM.

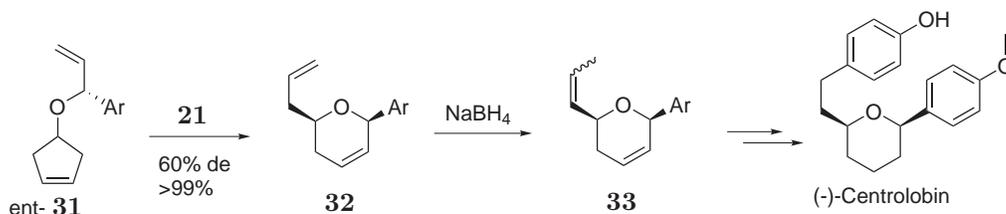
traenen durchgeführt werden. Insbesondere die Gruppen um Schrock und Hoveyda<sup>20</sup> nutzten enantioselektive ROM-CM-Sequenzen für die Reaktion von Norbornenderivaten mit Kreuzpartnern. Es zeigte sich, dass die Reaktionen sehr substratspezifisch ablaufen und geringfügige Änderungen der Edukte zu drastischen Veränderungen der Enantioselektivität führen. Zudem sind die chiralen Katalysatoren sehr teuer. Aus diesen Gründen ist in der Literatur, trotz des beträchtlichen Potentials, bisher nur eine Anwendung der enantioselektiven Metathese in der Naturstoffsynthese zu finden, die Totalsynthese von (+)-Africanol.<sup>22</sup>

Ein ganz anderer Ansatz zum Aufbau neuer Stereozentren durch Metathese ist die diastereoselektive Desymmetrisierung von prochiralen Dienen in Gegenwart eines schon vorhandenen Stereozentrums. Das erste Beispiel für ein solches Konzept wurde von C. Huwe<sup>23,70</sup> in unserem Arbeitskreis beschrieben (Schema 1.4). Das 1,3-Dien **24** enthält einen prochiralen Kohlenstoff in 1,3-Abstand zu einem Stereozentrum. Wurde nun eine RCM in Gegenwart des Grubbskatalysators **19** der ersten Generation durchgeführt, so erfolgte die diastereoselektive Desymmetrisierung bei der RCM zu dem disubstituierten *anti*-Pyrrolidinderivat **25**. Bei Verwendung des Schrockschen Katalysators **23** wurde die Diastereoselektivität fast vollständig umgekehrt und das entsprechende *syn*-Pyrrolidin **26** erhalten. Als Grund für den bemerkenswerten Einfluss der Katalysatoren auf die Diastereoselektivität wurde die unterschiedliche Geometrie der Liganden angeführt. In der Folgezeit wurde das Konzept der diastereoselektiven RCM rasch von anderen Gruppen aufgegriffen, weiter ausgearbeitet und in der Naturstoffsynthese eingesetzt.<sup>24</sup> Besonders attraktiv ist dabei der Aufbau quartärer Stereozentren, wie von Shishido *et al.*<sup>24d</sup> berichtet. Bei diesen zahlreichen Veröffentlichungen wurde deutlich, dass ein kleiner Abstand (1,2; 1,3; 1,4) des Stereozentrums zum prochiralen Kohlenstoff wichtig für eine gute Diastereoselektivität ist.

Da die RCM in Ringumlagerungsmetathesen als Zwischenschritt enthalten ist, entstand der Plan die diastereoselektive RCM in der RRM zu verwenden. Dazu wurden statt prochiraler Diene, prochirale Cycloalkene verwendet (Schema 1.5). So sollten prochirale Cyclopenten- und Cycloheptenderivate **A** und **C** zu den entsprechenden Produkten **B** und **D** mittels diastereoselektiver RRM (dRRM) umgelagert werden. Erste Arbeiten dazu wurden in unserem Arbeitskreis von J. Neidhöfer<sup>38</sup> und V. Böhrsch<sup>25</sup>



**Schema 1.5:** Das Konzept der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese mit Beispielen.<sup>25</sup>



**Schema 1.6:** Die Totalsynthese von (-)-Centrolobin mit der dRRM als Schlüsselschritt.<sup>26</sup>

durchgeführt. Als Beispiele sind die Umlagerungen des Carbamats **27** in das geschützte *anti*-substituierte Piperidinderivat **28** und die dRRM des substituierten Cycloheptadiens **29** zum 2,6-disubstituierten *syn*-Pyranderivat **30** angegeben. Alle Umlagerungen wurden unter 1 atm Ethen durchgeführt, aus den Gründen, die in Abschnitt 1.1 erläutert wurden. In dem letztgenannten Beispiel wurde formal Butadien abgespalten. Mechanistische Untersuchungen von V. Böhrsch<sup>25</sup> zeigten, dass der Cycloheptadienylring der Verbindung **29** in einer Ringverengung zu dem entsprechenden prochiralen Cyclopentenylring reagiert.

Die Resultate der Arbeiten von J. Neidhöfer<sup>38</sup> und V. Böhrsch<sup>25</sup> zeigten, dass analog zur diastereoselektiven RCM auch bei der dRRM der verwendete Katalysatortyp großen Einfluss auf die Diastereoselektivität hat. Der Einsatz von verschiedenen Schutzgruppen führte bei einigen Substraten ebenfalls zu Änderungen der Diastereoselektivität.

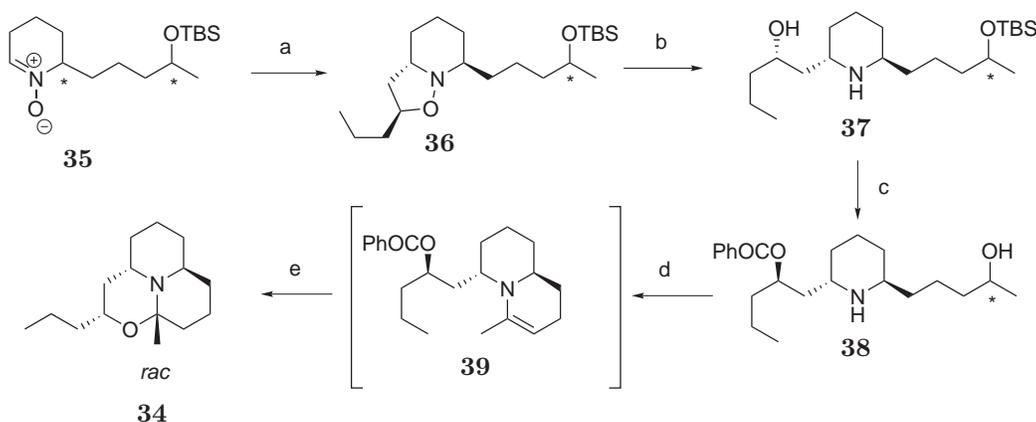
Die erste Anwendung der diastereoselektiven RRM in der Naturstoffsynthese wurde von V. Böhrsch<sup>26</sup> mit der Totalsynthese von (-)-Centrolobin beschrieben (Schema 1.6). Das enantiomerenreine Substrat **31** wurde mit 60% *de* zu dem *syn*-Pyranderivat **32** umgelagert. Anschließend konnte die terminale Doppelbindung durch Zugabe von  $\text{NaBH}_4$  zur Verbindung **33** isomerisiert werden. Dadurch war in den Folgeschritten die Kreuzmetathese mit einem Styrenderivat möglich, was letztlich zu dem gewünschten Naturstoff führte.

## 1.3. Das tricyclische Alkaloid (–)-Porantheridin als Synthesetarget

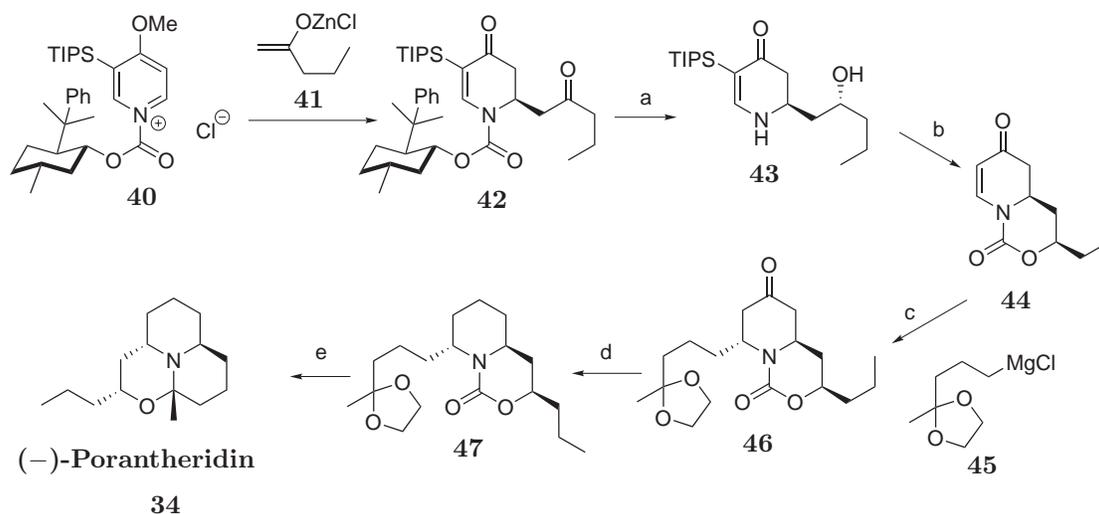
J. Neidhöfer begann in unserem Arbeitskreis mit ersten Untersuchungen zur Totalsynthese von (–)-Porantheridin. Im folgenden werden die bisher veröffentlichten Totalsynthesen des Naturstoffes (–)-Porantheridin beschrieben und anschließend ein neues Synthesekonzept vorgestellt, welches eine neuartige diastereoselektive doppelte RRM als Schlüsselschritt enthält.

### 1.3.1. Bisherige Totalsynthesen von (–)-Porantheridin

Das tricyclische Alkaloid (–)-Porantheridin **34** wurde von Lambertson *et al.* erstmals aus *Poranthera corymbosa* isoliert und in seiner Struktur aufgeklärt.<sup>30</sup> Die erste Totalsynthese des racemischen Naturstoffes wurde von Gössinger durchgeführt und basiert auf dem Konzept der diastereoselektiven Nitronaddition (Schema 1.7). Ausgehend von dem als Diastereomeregemisch vorliegenden Nitron **35** wurde 1-Penten in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition zu den Isoxazolidinen **36** umgesetzt. Die Cycloaddition lieferte zwar das gewünschte 2,6-disubstituierte *anti*-Piperidin, jedoch besitzt der so aufgebaute Alkohol die zum Naturstoff umgekehrte Konfiguration. Daher musste nach der Reduktion der N–O-Bindung mit Raney-Nickel der erhaltene Aminoalkohol **37** mittels Mitsunobureaktion<sup>33</sup> invertiert werden. Die dann folgende Spaltung des Silylethers unter sauren Bedingungen ergab den Benzoesäureester **38**. Die Oxidation des Alkohols nach Jones,<sup>32</sup> gefolgt von basischer Aufarbeitung führte zum Enamin **39** welches nach der Esterhydrolyse mit methanolischer KOH durch anschließende Destillation zu dem Naturstoff *rac*-**34** umgesetzt wurde. Das vierte Stereozentrum wird bei der Bildung des Aminals diastereoselektiv aufgebaut.



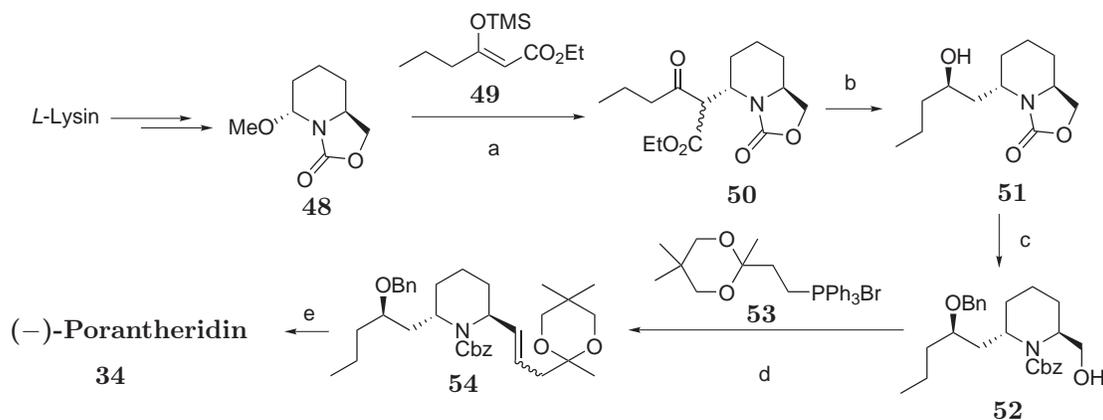
**Schema 1.7:** Bedingungen:<sup>31</sup> (a) 1-Penten, 135 h, 48 °C, keine Angabe zur Ausbeute (b) Raney-Ni, H<sub>2</sub>, 89% (c) (i) DEAD, PPh<sub>3</sub>, PhCOOH, 65% (ii) MeOH, HCl, 91% (d) (i) CrO<sub>3</sub>, aq. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Aceton, 0 °C (ii) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0 °C (e) (i) KOH, MeOH (ii) H<sub>2</sub>O, 68% (d-e).



**Schema 1.8:** Bedingungen:<sup>34</sup> (a) (i) K-Selektid, >96% *de* (ii) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 89% (i-ii) (b) (i) 1,1'-Carbonyldiimidazol, Et<sub>3</sub>N, THF, 60 °C, 91% (ii) HBr, DCM, 92% (c) CuBr, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, 81% (d) (i) LDA, THF (ii) *N*-(5-chloro-2-pyridyl)trifimid (iii) 5 Mol% Pd(OH)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, 77% (i-iii) (e) (i) KOH, EtOH, reflux, 85% (ii) *p*-TSA, Benzol, 80 °C, MS 4Å (iii) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 66% (ii-iii).

Die erste asymmetrische Totalsynthese von (-)-Porantheridin wurde von Comins und Hong durchgeführt (Schema 1.8).<sup>34</sup> Das substituierte Pyridiniumsalz **40** enthält (-)-8-Phenylmenthol als Chiralitätsquelle, für den Aufbau des ersten der vier Stereozentren des Naturstoffes. Dieses Auxiliar kontrolliert die diastereoselektive Addition des Zinkenolates **41** an **40**, was zu dem Diketon **42** in 89% Ausbeute und 92% *de* führt. Danach wurde das Keton in der Seitenkette regio- und diastereoselektiv mit K-Selektid zum Alkohol reduziert. Die sterische Differenzierung der Ketone erfolgte dabei durch die Triisopropylsilylgruppe im Ring, welche die benachbarte Carbonylgruppe abschirmt. Das chirale Auxiliar wurde dann unter basischen Bedingungen abgespalten, was den Aminoalkohol **43** lieferte. Die Entfernung der TIPS-Gruppe mit anschließender Schützung des Aminoalkohols ergab das Carbamat **44**. Das dritte Stereozentrum wurde durch die diastereoselektive Michaeladdition des Grignardreagenzes **45** an **44** in Gegenwart eines Kupfersalzes erhalten. Aus dem so dargestellten Vollacetal **46** wurde das verbliebene Keton in drei Schritten entfernt, die resultierende Verbindung **47** zunächst unter basischen Bedingungen von dem Carbamat befreit und schließlich mit *para*-Toluolsulfonsäure (*p*-TSA) in siedendem Benzol zu (-)-Porantheridin **34** kondensiert.

Über die zweite bekannte asymmetrische Totalsynthese von (-)-Porantheridin berichteten David *et. al.* (Schema 1.9).<sup>35</sup> Ausgangspunkt ist das bicyclische Carbamat **48**, welches in einigen Schritten aus dem *chiral pool* verfügbar ist. Die diastereoselektive Addition des Enolethers **49** ergab das 2,6-disubstituierte *anti*-Piperidinderivat **50**. Nach erfolgter Decarboxylierung der Estergruppe, wurde, ähnlich wie in der zuvor beschriebenen Synthese, das Keton diastereoselektiv durch K-Selektid zum Alkohol



**Schema 1.9:** Bedingungen:<sup>35</sup> (a) TMSOTf, DCM, 90% (b) (i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH/H<sub>2</sub>O, 91% (ii) K-Selektid, THF, -78 °C, 99%, 4:1 *dr* (c) (i) NaH, BnBr, DMF, 86% (ii) NaOH, H<sub>2</sub>O/MeOH, 91% (iii) ZCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DCM, 94% (d) (i) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N (ii) **53**, BuLi, THF, 85% (i-ii) (e) (i) 5 Mol% Pd(OH)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, 92% (ii) *p*-TSA, Benzol, 80 °C, MS 4Å (iii) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 51% (ii-iii).

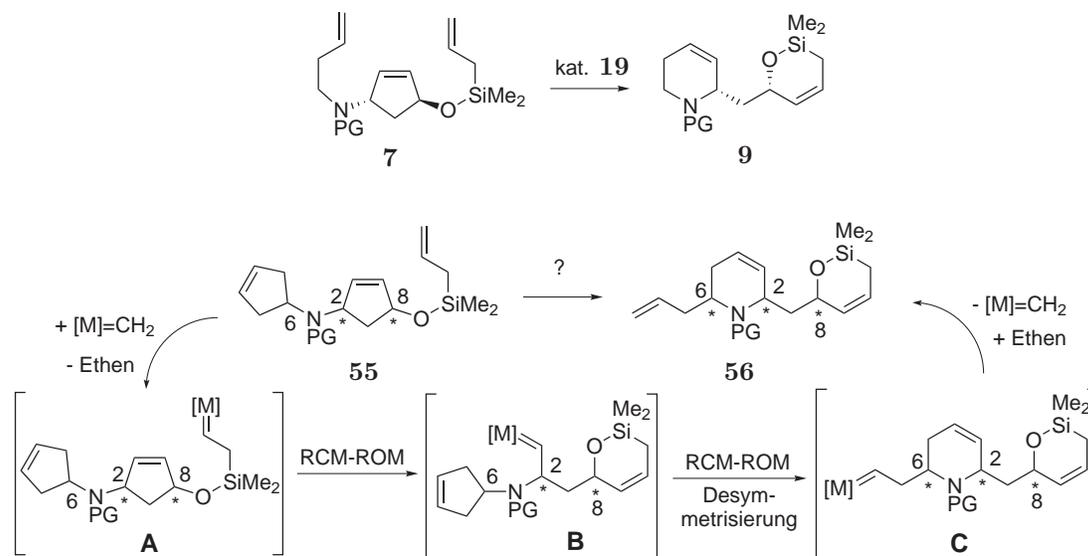
**51** mit 60% *de* reduziert. Anschließend wurde **51** benzyliert, das cyclische Carbamat unter basischen Bedingungen gespalten und das Amin in Gegenwart des primären Alkohols chemoselektiv Cbz-geschützt. Der so erhaltene primäre Alkohol **52** wurde nach Swern<sup>36</sup> zum Aldehyd oxidiert und daraufhin mittels Wittig-Horner-Reaktion unter Verwendung des Phosphoniumsalzes **53** in das Olefin **54** überführt. Durch die mit Palladiumhydroxid katalysierte Hydrierung wurde neben der Doppelbindung auch der Benzylether und das Benzylcarbamat gespalten. Der entstandene Aminoalkohol wurde analog zu der vorherigen Totalsynthese durch Behandlung mit *p*-TSA in siedendem Benzol und folgender basischer Aufarbeitung in den Naturstoff (-)-**34** überführt.

Neben diesen beiden asymmetrischen Totalsynthesen wurde von einer japanischen Gruppe noch eine formale Totalsynthese von (-)-Porantheridin veröffentlicht, die zu dem Intermediat **47** in mehr als 10 Schritten führt.<sup>37</sup> Ausgangspunkt ist dabei ein C<sub>2</sub>-symmetrisches 2,6-diallyl-*anti*-Piperidinderivat. Da die Route eine gewisse Verwandtschaft zur Synthese von Comins aufweist, wird sie hier nicht näher erläutert.

### 1.3.2. Ein neues Synthesekonzept für (-)-Porantheridin

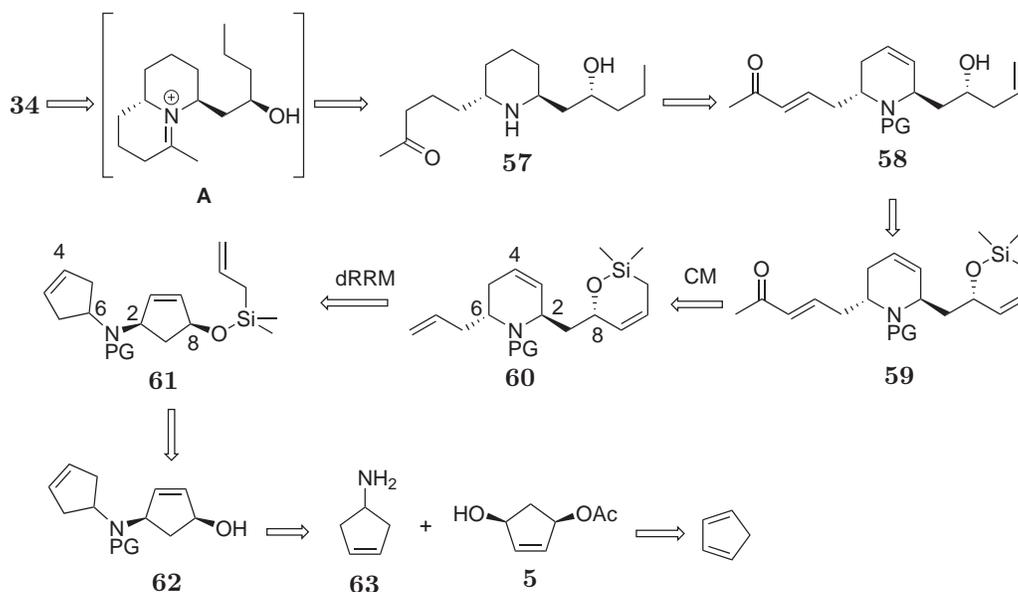
In unserem Arbeitskreis wurden erste Vorarbeiten zur Synthese des (-)-Porantheridins von J. Neidhöfer durchgeführt.<sup>38</sup> Diese werden im Folgenden vorgestellt.

In der Totalsynthese von (-)-Halosalin verwendete Stragies eine Tandem-Metathese aus RCM-ROM-RCM, um aus dem substituierten Cyclopenten **7** das Piperidinderivat **9** zu erhalten (Schema 1.10). Ersetzt man den Homoallylarm am Stickstoff durch einen prochiralen Cyclopentenylrest wie in Substrat **55** wäre ein Zugang zu 2,6-disubstituierten Stickstoffheterocyclen **56** möglich. Die Idee besteht darin, dass der Metathesekatalysator [M]=CH<sub>2</sub> das sterisch am wenigsten gehinderte termina-



**Schema 1.10:** Eine diastereoselektive doppelte Ringumlagerungsmetathese.

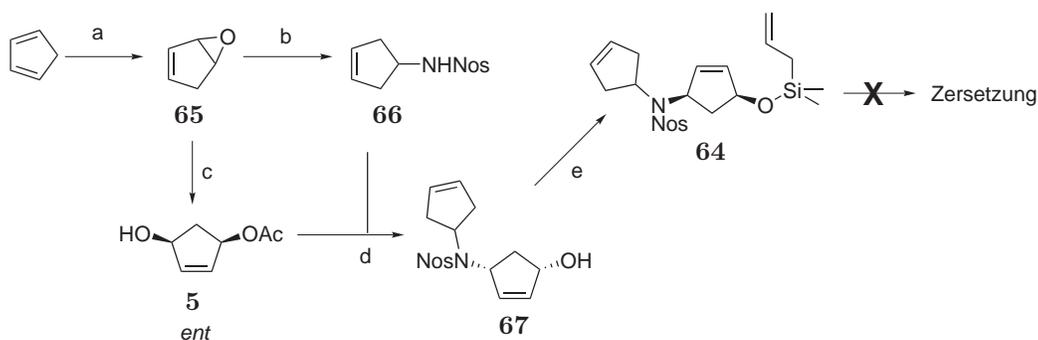
le Olefin angreift (Intermediat **A**), nach der ersten RCM-ROM-Sequenz durch die Nachbarschaft zum Stereozentrum C-2 (Intermediat **B**) den prochiralen Cyclopentenylring diastereoselektiv öffnet und nach erfolgter Desymmetrisierung das Intermediat **C** mit dem neuen Stereozentrum C-6 liefert. Die daraus folgende Verbindung **56** ist ein sehr interessanter Synthesebaustein mit drei verschiedenen Doppelbindungen, die aufgrund ihrer unterschiedlichen Umgebungen untereinander differenzierbar sein sollten. Weiterhin ist der darin enthaltene  $\gamma$ -Aminoalkohol ein sehr häufig auftretendes Strukturmotiv in zahlreichen Naturstoffen, von denen einige bereits erwähnt wurden (Vgl. Schema 1.3 auf Seite 15). Die folgende Retrosynthese zu (–)-Porantheridin verwendet dieses Synthesekonzept (Schema 1.11). Wie in den bereits beschriebenen Synthesen aus Abschnitt 1.3.1, sollte die Kondensation des Hydroxyaminoketons **57** über das Iminiumion **A** im finalen Schritt zu dem im Naturstoff **34** enthaltenen Aminoaldehyd führen. Durch Hydrierung und Entschützung könnte **57** aus **58** erhalten werden. Der Homoallylalkohol **58** soll in einem weiteren Retrosyntheseschritt durch Protodesilylierung dargestellt werden, was zu dem cyclischen Silylether **59** führt. Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton in **59** soll durch eine Kreuzmetathese zwischen Methylvinylketon und **60** eingeführt werden. Damit kommt man zu dem weiter oben beschriebenen Schlüsselschritt des Synthesekonzeptes, der Darstellung des Heterocyclus durch eine diastereoselektive doppelte RRM aus dem substituierten Cyclopenten **61**. Da sowohl die Umlagerung als auch die nachfolgende Reaktion mit Methylvinylketon Metathesereaktionen sind, ist hierbei sogar eine Eintopfreaktion für beide Transformationen von **61** zu **59** denkbar. Der Vorläufer **62** soll aus den kommerziell erhältlichen **63** und **5** synthetisiert werden. Diese beiden letzteren Cyclopentenderivate sind auch in wenigen Schritten im Gramm-Maßstab aus Cyclopentadien erhältlich.<sup>39</sup>



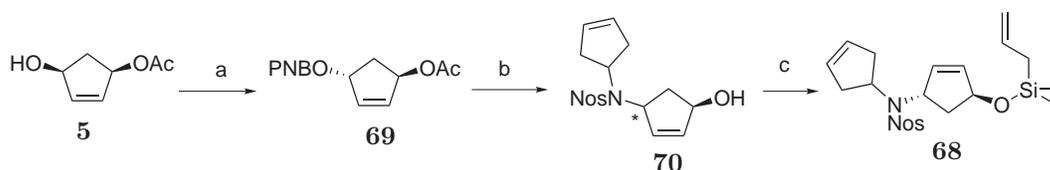
**Schema 1.11:** Ursprüngliche Retrosynthese von (-)-Porantheridin.

Die Darstellung des Substrates **64** für die geplante diastereoselektive Ringumlagerung wurde von J. Neidhöfer mit der Epoxidierung von Cyclopentadien zu dem Oxiran **65** begonnen (Schema 1.12).<sup>38</sup> Die Synthese des Monoacetats **5** aus **65** erfolgte nach Literaturvorschrift.<sup>39</sup> Die LAH-Reduktion des Epoxids **65** mit Überführung des resultierenden Alkohols in den Methylsulfonsäureester, nachfolgender Azid-Substitution und Reduktion sowie Schützung des primären Amins mit Nosylchlorid lieferte das Nosylamid **66**. Die dann folgende mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> katalysierte Allylsubstitution von **5** mit **66** ergab den Alkohol **67**, welcher mit Allyldimethylsilylchlorid (ADMSCl) zu der gewünschten Verbindung **64** umgesetzt wurde.

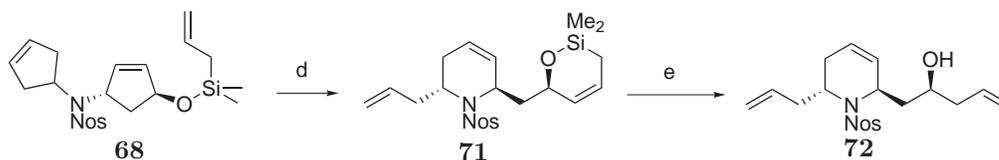
Die geplante diastereoselektive Ringumlagerungsmetathese erwies sich mit diesem



**Schema 1.12:** Bedingungen: (a) AcOOH, 50% (b) (i) LAH (ii) MsCl (iii) NaN<sub>3</sub> (iv) LAH (v) *o*-NosCl, 59% (i-v) (c) Referenz 39 (d) NaH, 5 Mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DMF, RT, 31% (e) ADMSCl, Et<sub>3</sub>N, 92%.



**Schema 1.13:** Bedingungen: (a) DIAD, PPh<sub>3</sub>, PNBOH, 20 h, RT, 90% (b) (i) NaH, **66**, 5 Mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DMF, RT, 56%, 1:1 Diastereomerenmischung (ii) MeOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 87% Trennung der Diastereomeren mit 46% des *anti*-Diastereomers (c) ADMSCl, Et<sub>3</sub>N, 86%.



**Schema 1.14:** Bedingungen: (a) 10 Mol% **19**, Ethenatmosphäre, 20 h, DCM, 40 °C, 50% Umsatz, 20% isolierte Ausbeute (b) TBAF, THF, RT, 20 h, 23%.

Substrat als nicht durchführbar. Weder der Schrock'sche Molybdänkatalysator **23** noch die Rutheniumkatalysatoren der ersten oder zweiten Generation führten zu der Ringumlagerung. Stattdessen wurde eine teilweise Zersetzung des empfindlichen Allylsilans beobachtet. Es ist zu vermuten, dass das disubstituierte Cyclopenten durch die *syn*-Stellung der beiden Substituenten dem Katalysator keine Möglichkeit bietet die endocyclische Doppelbindung anzugreifen, selbst wenn dieser schon am terminalen Olefin angegriffen hat. Bei dem zu **64** isomeren *anti*-Diastereomer **68** sollte die sterische Hinderung deutlich geringer sein, mit einer entsprechend größeren Chance, dass die gewünschte dRRM ablaufen kann. Um diese Überlegung zu überprüfen, wurde **68** synthetisiert (Schema 1.13). Der Mitsunobu-Inversion des Monoacetats **5** mit *para*-Nitrobenzoesäure (PNBOH) zu dem Diester **69** folgte die palladiumkatalysierte Allylsubstitution mit **66**, was zu einer Epimerisierung an der C-N-Bindung unter Bildung eines 1:1 Diastereomerenmischungs führte. Nach Spaltung des Acetats zu dem Alkohol **70** wurden die Diastereomeren getrennt und *anti*-**70** mit ADMSCl umgesetzt, was das *anti*-substituierte Substrat **68** lieferte. Tatsächlich konnte in der dann folgenden Ringumlagerungsmetathese, in Gegenwart des Grubbs-Katalysators **19**, der erwartete Heterocyclus **71** in 20% isolierter Ausbeute erhalten werden (Schema 1.14). Im Roh-NMR wurde ein Umsatz von etwa 50% beobachtet. Vermutlich ist die geringe Ausbeute der Instabilität des cyclischen Allylsilylethers zuzuschreiben. Ähnliche Siliziumverbindungen wurden von C. Stapper<sup>14</sup> und R. Stragies<sup>40</sup> nach durchgeführter Metathese stets im Eintopfverfahren mit wasserfreier TBAF-Lösung bei -78 °C gespalten. **71** wurde als einzelnes Diastereomer isoliert und daher auf eine Diastereoselektivität von >95:5 zugunsten des *anti*-Piperidinderivates geschlossen. Dieses Ergebnis untermauert die Überlegung, dass die sterische Beladung im *syn*-Diastereomer **64** eine Wechselwirkung des Katalysators mit der Doppelbindung im disubstituierten

Ring unterbindet.

Das cyclische Allylsilan **71** wurde anschließend in Gegenwart von TBAF zu dem Homoallylkohol **72** mit 23% Ausbeute desilyliert. Aus Zeitgründen konnten die Sequenz von **68** zu **72** nicht mehr optimiert werden.

Im Hinblick auf die geplante Synthese von (–)-Porantheridin, müsste das Stereozentrum am Alkohol (C-8) in einem späteren Stadium invertiert werden. Trotz dieses zusätzlichen Syntheseaufwandes und des moderaten Umsatzes bei der dRRM, ließ die offenbar extrem hohe Diastereoselektivität der Umlagerung eine mögliche Fortsetzung des Projektes lohnenswert erscheinen.

## 2. Modifikation und Anwendung der dRRM in der Naturstoffsynthese

### 2.1. Zielstellung

Die Synthese von (–)-Porantheridin soll, aufbauend auf den Vorarbeiten von J. Neidhöfer, zu Ende geführt werden. Als Schlüsselschritt war eine hoch diastereoselektive doppelte Ringumlagerungsmetathese geplant. Da der direkte Weg über das *syn*-substituierte Metathesesubstrat **64** nicht möglich ist, wurde die Route dahingehend geändert, dass stattdessen das entsprechende *anti*-Diastereomer **68** verwendet wird. Die damit verbundene „falsche“ Konfiguration des Alkohols sollte mittels Mitsunobu-Reaktion in einem späteren Stadium der Synthese korrigiert werden.

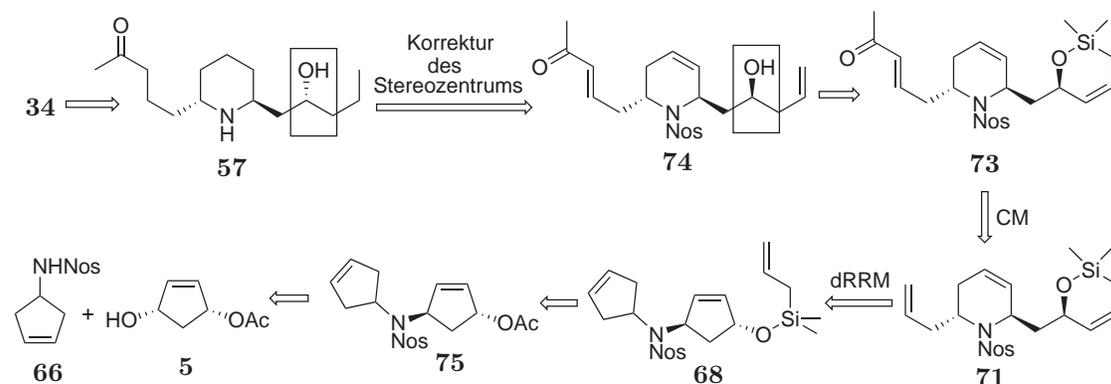
### 2.2. Erste geplante Synthese für (–)-Porantheridin

#### 2.2.1. Modifizierte Retrosynthese

Die Retrosynthese zu (–)-Porantheridin wurde im Detail bereits weiter oben beschrieben (Abschnitt 1.3.2, Schema 1.11 auf Seite 23). Daher wird im Folgenden nur auf geänderte Syntheseschritte eingegangen (Schema 2.1).

Die *anti*-substituierte Verbindung **75** soll aus den schon bekannten Cyclopenten-derivaten **5** und **66** durch Mitsunobureaktion mit der gewünschten relativen Stereokonfiguration direkt hergestellt werden. Dadurch wird die palladiumkatalysierte Allylsubstitution vermieden, die in der Arbeit von J. Neidhöfer, wegen einer auftretenden Epimerisierung zu Problemen führte, (Vgl. Schema 1.13 auf Seite 24).<sup>38</sup>

Die Spaltung des Esters und darauf folgende Einführung des Dimethylallylsilans sollte den gewünschten Allylsilylether **68** liefern, der zu dem Heterocyclus **71** umlagert, wie in Abschnitt 1.3.2 besprochen. Die Umlagerung soll vor allem hinsichtlich der Ausbeute optimiert werden. Darüber hinaus wurde in der Einführung der Einfluss der Katalysatorgeometrie auf die Diastereoselektivität bei RCM- und RRM-Reaktionen angesprochen (Vgl. Abschnitt 1.2). Daher sollen, neben dem schon von J. Neidhöfer verwendeten Rutheniumkomplex **19**, auch andere Katalysatoren getestet werden, um die Auswirkungen auf die Diastereoselektivität zu testen.



**Schema 2.1:** Modifizierte Retrosynthese von (-)-Porantheridin.

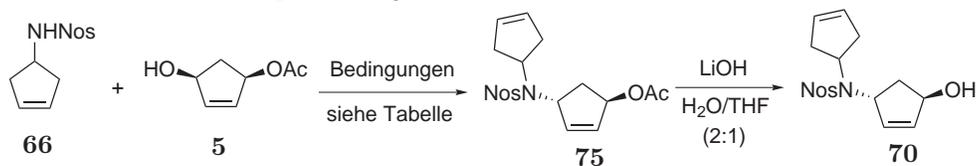
Die Kreuzmetathese von **71** mit Methylvinylketon soll, wie ursprünglich geplant, das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **73** liefern. Die Protodesilylierung des cyclischen Allylsilyl ethers **73** zu der Verbindung **74** soll nach Vorschriften von R. Stragies<sup>40</sup> und C. Stapper<sup>14</sup> durchgeführt werden, die ähnliche Substrate auf diese Weise zu den entsprechenden Homoallylalkoholen umsetzten (Vgl. Abschnitt 1.1). Bei diesem Reaktionstyp sind Schwierigkeiten zu erwarten, wie die geringe Ausbeute von J. Neidhöfer bei der Entschützung von **71** zeigt (Vgl. Schema 1.14 auf Seite 24).

Ausgehend von **74** ist an dieser Stelle die Korrektur der Konfiguration am Alkohol durch eine Mitsunobu-Inversion geplant. Nach Entschützung und Hydrierung sollte (-)-Porantheridin **34** über den schon bekannten Vorläufer **57** dargestellt werden.

### 2.2.2. Durchführung der Synthese

Die Darstellung der beiden Cyclopentenderivate **5** und **66** erfolgte nach den Protokollen von J. Neidhöfer<sup>38</sup> (Vgl. Abschnitt 1.3.2). Die Mitsunobu-Reaktion zur Verknüpfung dieser beiden Komponenten lieferte in ersten Versuchen nur Ausbeuten von 30-40% und wurde zunächst optimiert (Tabelle 2.1). Die Aufreinigung des Produktes erwies sich als sehr aufwendig, da die entstandenen Hydrazinderivate ebenso wie nicht abgereagte Edukte die chromatografische Trennung erschwerten. Daher wurde bei einer ersten Reinigung mittels Flash-Chromatografie das Acetat **75** so gut wie möglich abgetrennt und die restliche verunreinigte Fraktion einer basischen Esterspaltung unterworfen. Das auf diese Weise gewonnene Rohprodukt **70** war deutlich leichter aufzureinigen. Die Ausbeuten für beide Verbindungen können daher zu einer Gesamtausbeute addiert werden.

Die Stöchiometrie der Reaktionspartner hat deutlichen Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion. Wurden die Reaktanden im Verhältnis 1:1 eingesetzt, so konnten nach Aufarbeitung und Esterhydrolyse nur 34% des Alkohols **70** erhalten werden (Tabelle 2.1, Eintrag 1). Neben dem Produkt **70**, konnten auch 56% Nosylamid **66** reisoliert werden. Daher wurde in weiteren Reaktionen **5** zusammen mit dem Phosphin und

Tabelle 2.1.: Optimierung der Mitsunobureaktion zwischen **5** und **66**.

Eintrag <sup>a</sup>	Phosphin (eq)	Diazoverb. (eq)	eq <b>5</b>	Ausbeute	Ausbeute	Dauer [h]
				<b>75</b> [%]	<b>70</b> [%]	
1	<i>n</i> -Bu <sub>3</sub> P (1.1)	ADDP (1.1)	1.0	n. b. <sup>b</sup>	34	25
2	PPh <sub>3</sub> (2.0)	DIAD (2.0)	2.0	25	60	64
3	PPh <sub>3</sub> (2.0)	DEAD (2.0)	2.0	82	n. b.	89
4	PPh <sub>3</sub> (2.0)	DIAD (2.0)	2.0	n. b.	27	30
5	PPh <sub>3</sub> (2.4)	DIAD (2.1)	2.0	74	n. b.	89
6	PPh <sub>3</sub> (2.5)	DIAD (2.0)	2.0	n. b.	54	138
7	PPh <sub>3</sub> (2.5)	DIAD (2.0)	2.0	n. b.	80	136
8	PPh <sub>3</sub> (2.5)	DIAD (2.0)	2.0	n. b.	85	280

<sup>a</sup> Bedingungen: THF, RT, Schutzgas. Die Ausbeuten von **75** und **70** können zur Gesamtausbeute addiert werden.

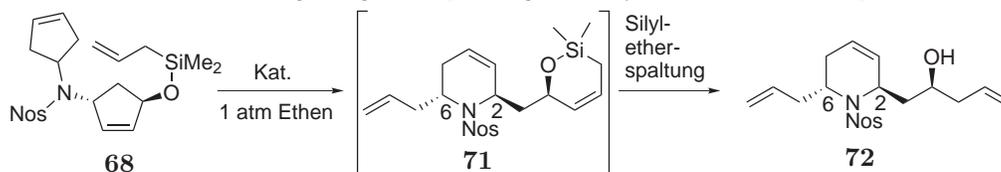
<sup>b</sup> nicht bestimmt.

der Diazoverbindung in größeren Mengen eingesetzt. So führte, bezogen auf **66**, die doppelte Menge der jeweiligen Reagenzien zu 25% isoliertem Produkt **75** und nach Hydrolyse der Restfraktion zu 60% des Alkohols **70**, also einer Gesamtausbeute von 85% (Eintrag 2). DEAD zeigte im Vergleich zu DIAD keine signifikanten Unterschiede in der Ausbeute, jedoch war die Reinigung des Produktes **75** deutlich einfacher (Einträge 2 und 3).

Die Reaktion läuft sehr langsam ab, wie der Eintrag 4 verdeutlicht. Unter den zu Eintrag 2 gleichen Bedingungen, wurde die Reaktion nach der Hälfte der Zeit beendet und es konnten nur 27% **70** isoliert werden. Die Einträge 5 bis 8 zeigen die Reproduzierbarkeit der Ausbeute bei langen Laufzeiten.

Die Synthese des Allylsilylethers **68** erfolgte nach dem Protokoll von J. Neidhöfer aus dem Alkohol **70** mit ADMSCl (Vgl. Schema 1.13 auf Seite 24) mit 86% isolierter Ausbeute. Hierbei zeigte sich, dass das Produkt bei längerer Lagerung zerfällt, insbesondere bei erhöhten Temperaturen.

Bei der Darstellung der Vorarbeiten von J. Neidhöfer wurde bereits auf die Instabilität des Allylsilans im Metathese-Umlagerungsprodukt **71** hingewiesen (Abschnitt 1.3.2). Daher wurde in den ersten Testreaktionen der Silylether nach der Vorschrift von R. Stragies<sup>40</sup> im Eintopfverfahren bei  $-78$  °C mit wasserfreier TBAF-Lösung, nach erfolgter Metathese gespalten und der entsprechende Alkohol **72** isoliert (Tabelle 2.2). Außerdem wurde zur Unterdrückung von unerwünschten Nebenreaktionen, wie etwa

**Tabelle 2.2.:** Umlagerung und Spaltung des Allylsilans **68** im Eintopfverfahren.

Eintrag <sup>a</sup>	Kat. [Mol%]	T[°C]	Silylether- spaltung	Ausbeute <b>72</b> [%] (2,6- <i>anti</i> : - <i>syn</i> )
1	<b>19</b> [10]	40	TBAF in THF -78 °C → RT	17 (5:1) <sup>b</sup>
2 <sup>c</sup>	<b>20</b> [10]	40	TBAF·3H <sub>2</sub> O, RT	n. b. <sup>d</sup>
3	<b>19</b> [18]	0	NH <sub>4</sub> Cl <sub>aq</sub> , RT	n. n. <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Bedingungen: 0.03-0.04 Molar, 15-24 h Dauer.

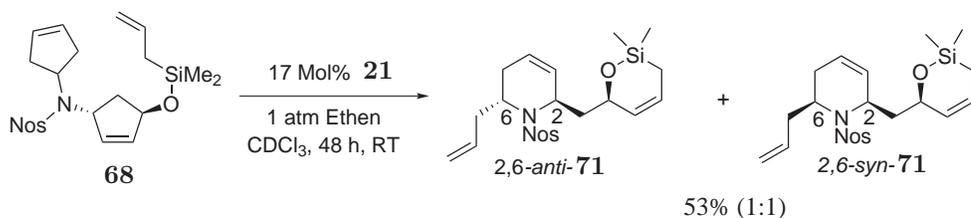
<sup>b</sup> Mit Vorbehalt. Die Unterschusskomponente konnte nicht vollständig charakterisiert werden.

<sup>c</sup> Dieser Versuch wurde zweimal durchgeführt.

<sup>d</sup> Nicht bestimmt. Komplexes Gemisch.

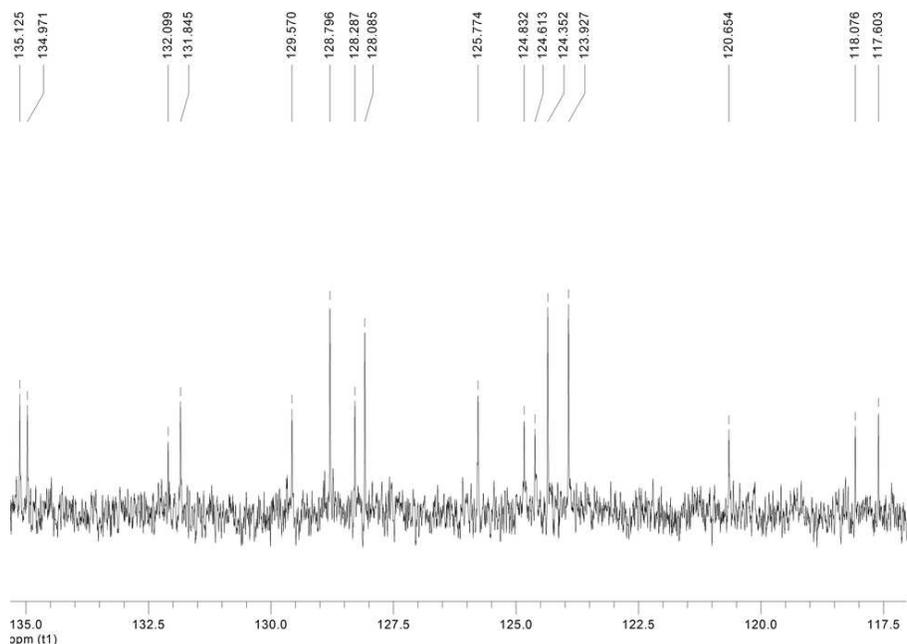
<sup>e</sup> Nicht nachgewiesen. 22% Edukt, 44% **71** (4:1; *anti:syn*)<sup>b</sup> wurden isoliert.

Kreuzmetathesen, die Umsetzung unter Ethenatmosphäre durchgeführt (Vgl. dazu auch Abschnitt 1.1). Der Versuch das Ergebnis von J. Neidhöfer aus den Vorarbeiten zu reproduzieren (vgl. Schema 1.12 auf Seite 23) ergab 17% des isolierten Homoallylalkohols **72** mit einem nicht abtrennbaren Nebenprodukt (Eintrag 1, Tabelle 2.2). Die NMR-Signalsätze der beiden Verbindungen lagen eng beieinander, die Unterschusskomponente konnte jedoch nicht vollständig charakterisiert werden. Aufgrund der Ähnlichkeit der chemischen Verschiebungen dieser beiden Substanzen wurde ein zweites Diastereomer vermutet. Die Hauptkomponente konnte durch Spektrenvergleich mit der von J. Neidhöfer charakterisierten Verbindung, als das *anti*-Diastereomer **72** identifiziert werden. Das Verhältnis der Signale von Haupt- und Nebenprodukt lag im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR zwischen 3:1 und 5:1. Da die Diastereoselektivität bei Ringumlagerungs- und Ringschlussmetathesen oft von den eingesetzten Katalysatoren abhängt (Vgl. Abschnitt 1.2), wurde zunächst statt des Grubbs-Katalysators **19** der reaktionsträgere, aber stabilere Katalysator **20** von Hoveyda eingesetzt, um mögliche Änderungen im Verhältnis von Haupt- zu Nebenprodukt zu erzeugen und auf diese Weise das Nebenprodukt eventuell charakterisieren zu können. Dies führte zu einem komplexen Produktgemisch in dem der Homoallylalkohol **72** zwar vorkam, aber nicht ausreichend von den zahlreichen Nebenprodukten getrennt werden konnte (Tabelle 2.2, Eintrag 2). Das TBAF-Protokoll zur Spaltung des Allylsilans im Eintopfverfahren sollte dazu dienen, die Aufreinigung des hydrolyseempfindlichen Silylethers zu vermeiden und dadurch die Ausbeute zu steigern. Da die bisherigen Versuche in dieser Hinsicht nicht erfolgreich waren, wurde ein alternatives Entschützungsverfahren getestet,

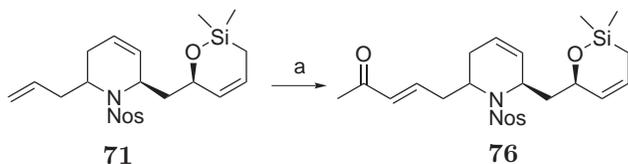


**Schema 2.2:** Umlagerung des Allylsilans **68** mit Katalysator **21**.

bei dem der Ansatz nach der Metathese mit verdünnter, wässriger Ammoniumchloridlösung (pH 5-6) versetzt und für 24 h bei RT gerührt wurde (Tabelle 2.2, Eintrag 3). Die RRM selbst wurde diesmal bei 0 °C durchgeführt, um die Reaktion unter noch milderen Bedingungen laufen zu lassen und thermischer Zersetzung des Allylsilans vorzubeugen. Das erwartete Hydrolyseprodukt **72** konnte nicht nachgewiesen werden, dafür jedoch wurde das Zwischenprodukt **71** in 44% Ausbeute neben 22% Edukt isoliert. Die Hydrolysebeständigkeit von **71** erscheint zunächst überraschend. Vermutlich sind die Ausbeuteverluste, die bei der Isolation von **71** mittels Säulenchromatografie auftreten durch die deutlich höhere Acidität des Kieselgels ( $pK_a$  3.5-3.0) bedingt. Die Fraktion mit isoliertem **71** zeigte im NMR-Spektrum wie schon **72** im Eintrag 1 einen zweiten Signalsatz. Haupt- und Nebenprodukt hatten hierbei ein Verhältnis von 4:1. Da die Ausbeute durch das Abspalten der Silylseitenkette im Eintopfverfahren nicht verbessert werden konnte, erschien es sinnvoller das Umlagerungsprodukt direkt zu isolieren. Um das Nebenprodukt identifizieren zu können, wurde der Grubbskatalysator **21** der zweiten Generation verwendet. Dessen katalytisch aktive Spezies besitzt eine deutlich andere Geometrie im Vergleich zu den Katalysatoren der ersten Generation, so dass für die folgende Reaktion eine Änderung des Verhältnisses von Haupt- zu Nebenprodukt erwartet wurde (Schema 2.2). Tatsächlich konnte die Verbindung **71** in 53% Ausbeute isoliert werden. Diesmal betrug das Verhältnis der beiden Produkte etwa 1:1! Zur Veranschaulichung ist in Abbildung 2.1 der besonders instruktive, olefinische Bereich des <sup>13</sup>C-NMRs der isolierten Fraktion dargestellt. Die paarweisen Signale für die einzelnen Kohlenstoffe der Doppelbindungen und für die Nosylgruppe sind gut erkennbar. Beide Signalsätze sind vollständig und können der Verbindung **71** zugeordnet werden. Die Vermutung, dass es sich um Diastereomere handelt, wurde damit bestätigt. Die berichtete Diastereoselektivität von >95:5 konnte daher nicht reproduziert werden. Im Hinblick auf die Naturstoffsynthese erscheint ein *dr* von 4:1 noch akzeptabel, angesichts des hohen Katalysatorbedarfs von 18 Mol% **19** und den schlechten Ausbeuten erscheint die Verwendung der Umlagerung in der geplanten Synthese jedoch fragwürdig. Das 1:1-Diastereomengemisch aus dem letzten Versuch wurde daher als nächstes in der Kreuzmetathese mit Methylvinylketon (MVK) verwendet, um erste Erkenntnisse für den nächsten Schritt in der Totalsynthese von (-)-Porantheridin zu gewinnen. Da in Kreuzmetathesen die Ausbeute gesteigert werden kann, indem man einen der beiden Kreuzpartner im Überschuss einsetzt wurden 5



**Abbildung 2.1.:**  $^{13}\text{C}$ -NMR: Ausschnitt des olefinischen Bereiches, 125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; Doppelter Signalsatz im Spektrum von **71**.



**Schema 2.3:** Bedingungen: (a) 5 Mol% **22**, 5 eq MVK, 40 °C, 36%.

*eq* MVK verwendet. Aufgrund seiner Stabilität und besonders guten Eignung für die CM mit elektronenarmen Alkenen<sup>18,41</sup> wurde Katalysator **22** für diese Reaktion genutzt. Nach 14 h Rühren bei 40 °C konnten nach Aufreinigung 36% des gewünschten Kreuzprodukts **76** isoliert werden (Schema 2.3). Denkbare Ursachen für die schlechte Ausbeute sind, neben der schon bekannten Instabilität des Silylethers, mögliche Polymerisationsreaktionen des  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketons.

### 2.2.3. Fazit

Der modifizierte Synthesepfad für die Totalsynthese von (–)-Porantheridin konnte nicht verwirklicht werden. Gründe dafür sind die schlechten bis moderaten Ausbeuten bei der Umlagerung, bei der Entschützung des Silylethers und bei der anschließenden Kreuzmetathese. Auch der Einsatz substöchiometrischer Mengen Katalysator (10-18 Mol%) für die RRM ist bedenklich. Die berichtete Diastereoselektivität von 95:5, die eines der wichtigsten Argumente für die Fortsetzung des Projektes war, konnte nicht

reproduziert werden. Angesichts dieser Fakten erschien eine Weiterführung des geplanten Syntheseweges sehr fragwürdig. Es wurde daher nach alternativen Synthesewegen gesucht. Das Konzept der diastereoselektiven RRM sollte jedoch beibehalten werden.

### 2.3. Die inverse RRM

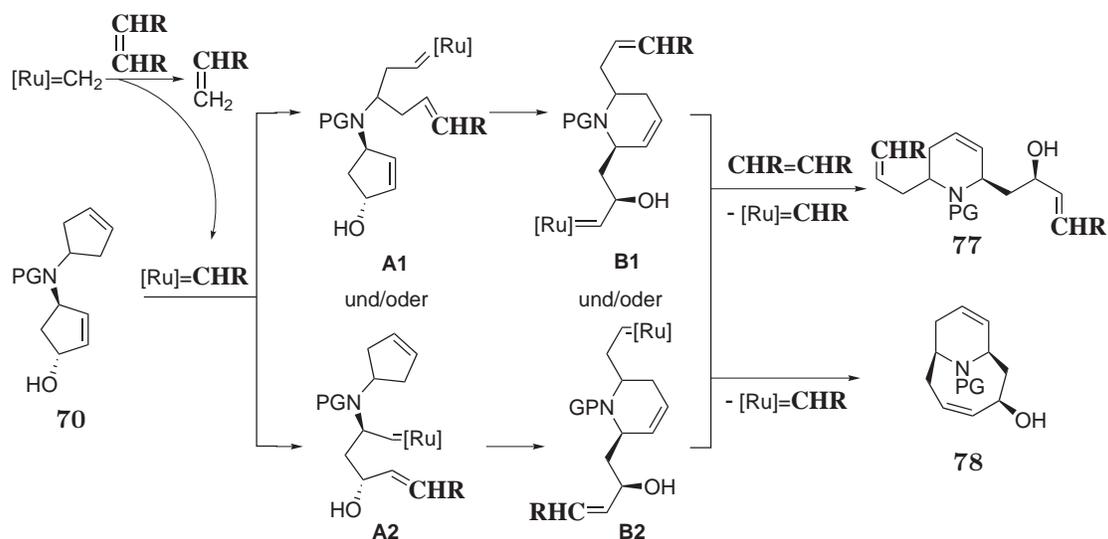
Bei der Suche nach den Ursachen für die vielfältigen Probleme, die bei der geplanten Porantheridinsynthese aus Abschnitt 2.2.2 auftraten, rückt vor allem der wenig stabile Allylsilylether in den Vordergrund. Formal gesehen, ist diese Funktion dazu da, die Seitenkette des bei der Umlagerung gebildeten Piperidinderivates um einen Kohlenstoff zu erweitern. Auf diese Weise erhält man später die *n*-Propylgruppe des Porantheridins. Ein weiterer Grund für die Einführung des Silans ist, dass man Ringumlagerungsmetathesen nur als Reaktionen kannte, bei denen ein zumeist terminales, acyclisches Alken mit einem endocyclischen Olefin reagiert.

Eine solider Weg um die Instabilität der Silylseitenkette anzugehen besteht darin, statt der Methylgruppen stärker stabilisierende Reste am Silizium zu verwenden, wie z. Bsp. *i*-Pr oder Ph. Eine prinzipiell andere Möglichkeit wäre der Verzicht auf diese Seitenkette. Dies führt zu Dienen mit zwei endocyclischen Doppelbindungen, wie etwa dem Alkohol **70**. Die Umlagerung solcher Systeme ist nie beschrieben worden, da man davon ausging, dass bei Ringumlagerungsmetathesen der Katalysator am terminalen Olefin angreift, um dann zur Doppelbindung im Ring weitergeführt zu werden.

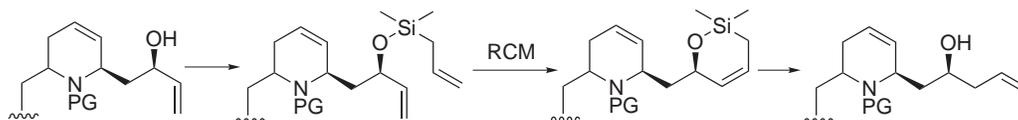
Dennoch ist es denkbar, dass der Katalysator die *Z*-substituierten Doppelbindungen im Ring selbst auch angreifen kann. Dies würde im Falle des Alkohols **70** zu einem Intermediat **A1** bzw. **A2** führen, welches entweder unter Ringschluss wieder zum Edukt **70** zurückreagiert oder aber in einer Ringumlagerungsmetathese den zweiten Ring attackiert (Schema 2.4). Die daraus folgenden heterocyclischen Intermediate **B1** und **B2** könnten dann entweder in einer Kreuzmetathese mit RHC=CHR zu dem 2,6-disubstituierten Piperidinderivat **77** oder aber in einem zweiten Ringschluss zum Bicyclus **78** reagieren. Die Bildung dieses bicyclischen Produktes erscheint jedoch angesichts der damit verbundenen Ringspannung nicht sehr wahrscheinlich. Um die Verbindung **77** zu erhalten, muss formal Ethen oder ein vergleichbarer Kreuzpartner addiert werden, so dass die Reaktion unter Ethenatmosphäre durchgeführt werden sollte. Außerdem werden damit unerwünschte Dimerisierungen vermieden.

Sollte die Umlagerung zu **77** in Gegenwart von Ethen gelingen, so wäre die Fortsetzung der Porantheridinsynthese dadurch möglich, dass mit Allyldimethylsilylchlorid das Allylsilan an geeigneter Stelle eingeführt und nach einer RCM mit der Protodesilylierung des Silans die richtige Länge der Seitenkette erreicht wird (Schema 2.5).

Um die in Schema 2.4 dargestellte Überlegung zu prüfen, wurde zunächst das Acetat **75** statt des Alkohols **70** für diese Reaktion eingesetzt, da Metathesekatalysatoren mit Allylalkoholen unter Umständen unerwünschte Nebenreaktionen eingehen können, wie



**Schema 2.4:** Möglicher Mechanismus einer Ringumlagerung mit zwei endocyclischen Doppelbindungen.

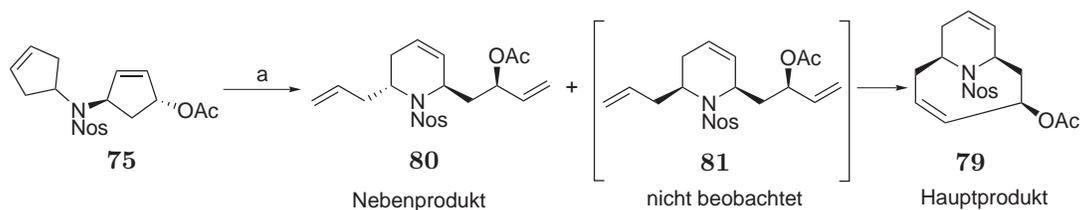


**Schema 2.5:** Verlängerung einer Seitenkette durch RCM mit Allylsilylrest.

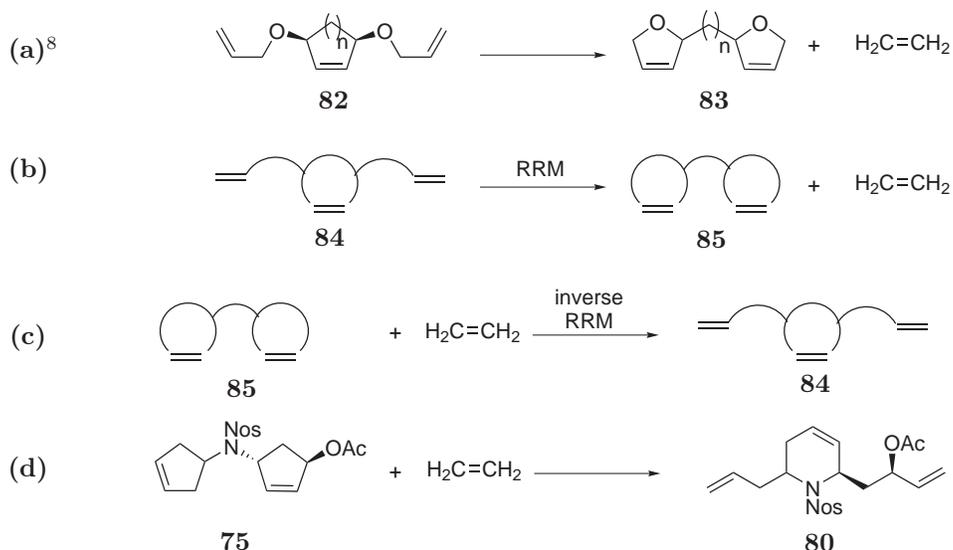
z. Bsp. Isomerisierung der Doppelbindung oder Desaktivierung des Katalysators.

In einer 0.03 molaren Lösung von **75** in  $\text{CDCl}_3$  wurde unter Ethenatmosphäre und in Gegenwart von 10 Mol% des hochaktiven, robusten Grubbskatalysators **21** der zweiten Generation der Ansatz bei  $40^\circ\text{C}$  für 28 h gerührt (Schema 2.6). Neben dem bicyclischen Hauptprodukt **79** konnte das 2,6-disubstituierte *anti*-Piperidinderivat **80** isoliert werden (Gesamtausbeute 78%, sowie 13% reisoliertes Edukt).

Zunächst ist die Bildung des Bicyclus **79** überraschend, da man aufgrund der Ringspannung von **79** dessen Bildung in einer Metathesereaktion nicht erwartet. Dies ist umso bemerkenswerter, da die Gegenwart von Ethen sehr leicht die Öffnung des 8-Ringes mit Bildung des *syn*-Piperidinderivates **81** ermöglichen könnte. Vermutlich



**Schema 2.6:** Bedingungen: (a) 10 Mol% **21**,  $40^\circ\text{C}$ , Ethen,  $\text{CDCl}_3$ , 78% (5 : 2 **79**:**80**).



**Schema 2.7:** Formale Betrachtung einer Ringumlagerung.

kommt es durch die *syn*-Stellung der Seitenketten zu einer Vorzugskonformation, die die RCM zu dem Bicyclus **79** energetisch begünstigt. Da **81** nicht isoliert werden konnte, unterliegt diese RCM möglicherweise einer kinetischen Kontrolle.

Weiterhin kann die Diastereoselektivität der Reaktion auf 5:2 zugunsten des *syn*-Diastereomers bestimmt werden, da dies dem Verhältnis von **79** zu **80** entspricht.

Um die Umlagerung von **75** einzuordnen, ist in Schema 2.7 die erste<sup>8</sup> publizierte Ringumlagerungsmetathese dargestellt, die die Umsetzung einiger Allylether **82** zu den Dicyclopentenylethern **83** beschreibt (Gleichung (a)). Formal wird bei dieser Reaktion aus dem monocyclischen Trien **84** mit zwei terminalen Olefinen das dicyclische Dien **85** unter Abspaltung von Ethen gebildet (Gleichung (b)). Der umgekehrte Prozess, die Bildung des Triens **84** aus der Verbindung **85** mit zwei endocyclischen Doppelbindungen unter Einbau von Ethen (Gleichung (c)), entspricht der Umlagerung aus Schema 2.6 (Gleichung (d)), welche das erste Beispiel für eine derartige Transformation darstellt. Da es sich hierbei formal um die Rückreaktion der Gleichung (b) handelt, wird die Umlagerung des Diens **85** zum Trien **84** in dieser Arbeit als *inverse* Ringumlagerungsmetathese (*inverse* RRM) bezeichnet.

Die Gerüstumlagerung zweier miteinander verknüpfter Ringe zu einem einzigen Ring ist auf Grund der guten Zugänglichkeit von funktionalisierten Cyclen ein interessantes Synthesekonzept. Hinzu kommt als Erweiterung die Desymmetrisierung des prochiralen Ringes in **75**, also die diastereoselektive Variante der inversen RRM. Da die oben beschriebene Testreaktion Bestandteil der Suche nach alternativen Synthesewegen zu (–)-Porantheridin ist, wurden weitere Untersuchungen geplant, um den Anteil des eigentlich benötigten Produktes **80** deutlich zu steigern. Da dies nur durch

eine Änderung der Diastereoselektivität zu erreichen ist, sollen verschiedene Parameter getestet werden, bei denen ein Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis zu erwarten ist:

1. *Schutzgruppenwechsel.* Durch Änderung der Substrateigenschaften mittels verschiedener Schutzgruppen, sowohl am Stickstoff als auch am Alkohol, sollte die Diastereoselektivität nachhaltig beeinflussbar sein (Vgl. dazu auch Abschnitt 1.2).
2. *Einfluss der Stereozentren.* Die Änderung der relativen Konfiguration der beiden Stereozentren im Substrat **75** sollte zu einer veränderten Molekülkonformation führen, die wiederum andere Diastereomerenverhältnisse hervorrufen könnte. Außerdem wäre die zu **75** *syn*-substituierte Verbindung für die Porantheridinsynthese der besser geeignete Vorläufer, da bei diesem die relative Stereokonfiguration der des Naturstoffes entspricht und im Gegensatz zu **75** später nicht korrigiert werden muss.
3. *Katalysatortypen.* Auf den Einfluss der Katalysatorgeometrie auf die Diastereoselektivität bei RCM und RRM wurde bereits hingewiesen (Vgl. Abschnitt 1.2).
4. *Reaktionsbedingungen* wie Ethendruck, Lösungsmittel, Temperatur. In enantioselektiven RCM-Reaktionen konnten durch Absenkung der Temperatur mitunter Verbesserungen in den Enantiomerenverhältnissen erzielt werden,<sup>19</sup> so dass man für die diastereoselektive RRM einen ähnlichen Effekt erwarten kann. Auch bei verschiedenen Lösungsmitteln oder Ethen-Konzentrationen sind entsprechende Änderungen der Diastereoselektivität denkbar.
5. *Mögliche Substitute von Ethen* (z. B. Propen, Buten). Die gezielte Verlängerung oder auch Funktionalisierung der Seitenketten durch einen entsprechenden Kreuzpartner würde die Möglichkeiten der Umlagerung beträchtlich erweitern und ist von großem synthetischen Interesse. Das dabei katalytisch aktive Rutheniumalkyliden könnte im Vergleich zu dem in Gegenwart von Ethen gebildeten Rutheniummethyliden durch den geänderten sterischen Anspruch des Carbens eine Änderung der Diastereoselektivität verursachen. Im Hinblick auf die Porantheridinsynthese ist dadurch auch eine alternative Kettenverlängerung mit 2-Buten oder Propen denkbar, die ohne den zusätzlichen mehrstufigen Prozess mit dem Allylsilan (Vgl. Schema 2.5) auskommt.
6. *Ringgröße und Wechsel des Heteroatoms* (C oder O statt N). Dieser Punkt zielt ebenfalls auf die Erweiterung der synthetischen Möglichkeiten der Umlagerung ab. Da die damit verbundenen Substrate im Rahmen der Porantheridinsynthese nicht relevant sind, wird er gegenwärtig von S. Schmidt<sup>42</sup> bearbeitet.

Die nächsten Abschnitte behandeln die ersten fünf Punkte dieser Liste.

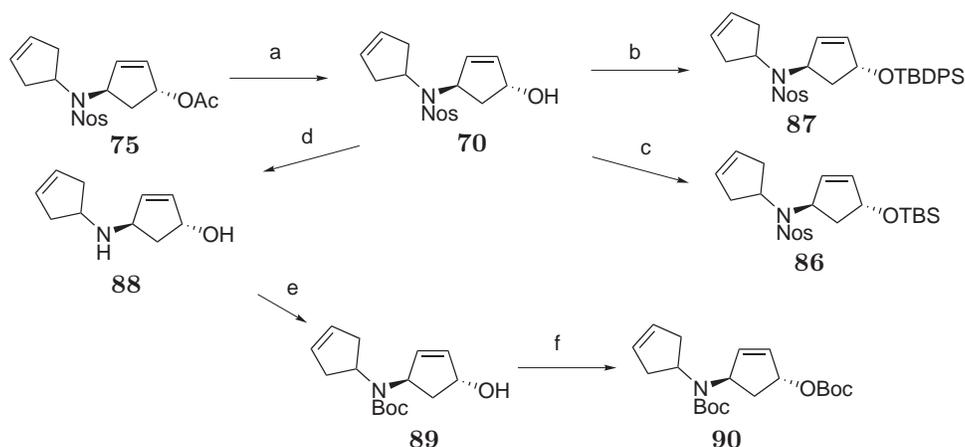
### 2.3.1. Umlagerung des *anti*-Diastereomers

Unter Beibehaltung der relativen Konfiguration sollten zunächst unterschiedlich geschützte, *anti*-substituierte Substrate hergestellt und die Wirkung der verschiedenen Schutzgruppen auf die Diastereoselektivität der inversen RRM untersucht werden. Für die Porantheridinsynthese ist eine möglichst selektive Umlagerung zu dem 2,6-disubstituierten *anti*-Piperidinderivates erwünscht.

TBS- und TBDPS-Ether sollten, als sich sterisch voneinander unterscheidende Reste, auf die Hydroxyfunktion aufgebracht werden. Die freie OH-Gruppe in dem schon bekannten Substrat **70** ist aufgrund möglicher Wechselwirkungen mit dem Katalysator interessant. Mit der Änderung der Schutzgruppe am Stickstoff vom Sulfonamid zum *tert*-Butyl-Carbamat sollten sich die Moleküleigenschaften und damit die Diastereoselektivität ebenfalls ändern. Die Synthese der Verbindungen ist in Schema 2.8 kurz skizziert. Der Alkohol **70** (vgl. Tabelle 2.1 auf Seite 28) kann durch Verseifung aus dem Acetat **75** erhalten werden und lieferte bei der Umsetzung mit den entsprechenden Silylierungsreagenzien die Silylether **86** und **87**. Die Entfernung der *para*-Nosylgruppe aus **70** durch Thiophenol, führte zum Aminoalkohol **88**, der hochselektiv in den *N*-Boc geschützten Alkohol **89** überführt wurde, welcher in Gegenwart von katalytischen Mengen DMAP schließlich zu dem Carbonat **90** umgesetzt werden konnte.

Die wichtigsten Ergebnisse zur Umlagerung dieser Substrate sind in Tabelle 2.3 auf Seite 38 zusammengefasst und werden im Folgenden besprochen.

Pro Substrat wurden in der Regel Katalysatoren der ersten und zweiten Generation getestet, da bei diesen am ehesten eine unterschiedliche Diastereoselektivität auftreten sollte (Vgl. dazu Abschnitt 1.2). Standardbedingungen waren dabei eine 0.03-0.05 molare CDCl<sub>3</sub>-Lösung bei 20-40 °C und einer Reaktionsdauer von 5-30 h. Die Verwen-

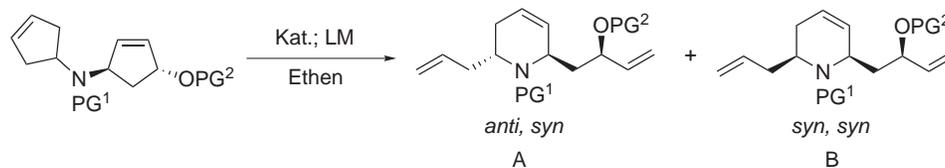


**Schema 2.8:** Bedingungen: (a) LiOH, THF/H<sub>2</sub>O (2:1), 72% (b) TBSCl, Et<sub>3</sub>N, 20h, 33% (c) TBDPSCl, Imidazol, 22h, 95% (d) PhSH, 70°C, 38% (e) Boc<sub>2</sub>O, DCM, 20h, quant. (f) Boc<sub>2</sub>O, cat. DMAP, 25h, 74%.

dung von Dichlormethan statt Chloroform hatte im Falle der Verbindung **70** keine nennenswerten Auswirkungen auf Ausbeute oder Diastereoselektivität. Daneben wurden bei diesem Substrat auch die Änderung von Temperatur und weiteren Lösungsmitteln sowie Lewissäurezusätze untersucht. Die Diastereomerenverhältnisse wurden durch NMR-Messungen und, wo es möglich war, durch Trennung und Isolation der Isomere bestimmt. Die Zuordnung der Diastereomere erfolgte durch NOE-Messungen oder Spektrenvergleich mit bekannten Verbindungen.

Die Ergebnisse der Umlagerung des Acetats **75** in Gegenwart des Grubbskatalysators **21** der zweiten Generation (Eintrag 2, Tabelle 2.3) wurden bereits im vorhergehenden Abschnitt erörtert. Bei Verwendung des Hoveydakatalysators **20**, der zur ersten Generation gehört, kam es zu einer Umkehr der Selektivität zugunsten des *anti*-Diastereomers **80**, die mit 2:1 jedoch nur schwach ausgeprägt war (Eintrag 1, Tabelle 2.3). Aus synthetischer Sicht ist dieses Isomerenverhältnis nicht brauchbar, jedoch ist die unterschiedliche Wirkung von Katalysatoren der ersten und zweiten Generation auf die Diastereoselektivität schon bei diesen ersten beiden Beispielen deutlich geworden. Als nächstes wurde der Alkohol **70** untersucht. Bei der Variation der Temperatur von 60 auf 0 °C (Einträge 3-6, Tabelle 2.3) zeigte sich in Gegenwart des Grubbskatalysators **19** eine deutliche Tendenz zu besserer *anti*-Selektivität bei fallender Temperatur. So konnte das gute Diastereomerenverhältnis von 7:1 bei 40 °C auf das bisher höchste Verhältnis von 11:1 bei 0 °C gesteigert werden, in beiden Fällen mit befriedigender Ausbeute (Abbildung 2.2). Die Auftragung der *de*-Werte gegen die zugehörige Temperatur verdeutlicht die annähernd lineare Abhängigkeit über dieses Temperaturintervall. Wurde die Temperatur weiter auf -20 °C abgesenkt, so kam es zur Bildung einer Reihe von nicht identifizierten Nebenprodukten bei sehr schlechten Umsätzen. Die hier erstmals demonstrierte Abhängigkeit der Diastereoselektivität der RRM von der Temperatur steht im Einklang mit der analogen Temperaturabhängigkeit der Enantioselektivität bei Verwendung chiraler Katalysatoren in der asymmetrischen Metathese.<sup>21</sup> Im Vergleich zu dem Acetat **75** (Eintrag 1) ist bei dem Alkohol **70** die *anti*-Diastereoselektivität deutlich stärker ausgeprägt. Offenbar spielt die Hydroxyfunktion eine wichtige Rolle bei der diastereoselektiven Desymmetrisierung des prochiralen Cyclopentenylringes.

Im Folgenden wurden für den Alkohol **70** noch drei weitere Metathesekatalysatoren getestet und miteinander verglichen. Der Hoveydakatalysator **20** zeigte in dieser Umlagerung bei 40 °C die gleiche Diastereoselektivität wie der Grubbskatalysator **19** (7:1, *anti:syn*), jedoch bei geringerer Aktivität (64 statt 79%, Einträge 7 und 4). Da man davon ausgeht, dass die Dissoziation des *iso*-Propoxystyrenliganden in **20** zu einer katalytisch aktiven Spezies führt, die auch für **19** postuliert wird, ist die ähnliche Diastereoselektivität für **19** und **20** nicht überraschend. Die Katalysatoren der zweiten Generation **21** und **22** liefern dagegen nur sehr schwach ausgeprägte *anti*-Selektivität (Einträge 8 und 9). Die höhere Aktivität und die andere Geometrie der Komplexe, die durch den NHC-Liganden in der katalytisch aktiven Spezies bedingt ist, verursacht

**Tabelle 2.3.:** Inverse dRRM *anti*-substituierter Substrate.

Eintrag	PG <sup>1</sup>	PG <sup>2</sup>	Edukt	Kat. [Mol%]	Lösungsmittel <sup>a</sup> , T [°C]	Zusätze	Ausbeute <sup>b</sup> [%] (A : B)	Produkt
1	<i>p</i> -Nos	Ac	<b>75</b>	<b>20</b> [10]	CDCl <sub>3</sub> , 40	-	55 (2 : 1)	<b>80</b>
2 <sup>c</sup>	<i>p</i> -Nos	Ac	<b>75</b>	<b>21</b> [10]	CDCl <sub>3</sub> , 40	-	78 (1 : 3) <sup>d</sup>	<b>80</b>
3	<i>p</i> -Nos	H	<b>70</b>	<b>19</b> [3]	CDCl <sub>3</sub> , 60	-	35 (5 : 1)	<b>91</b>
4	<i>p</i> -Nos	H	<b>70</b>	<b>19</b> [2]	CDCl <sub>3</sub> , 40	-	79 (7 : 1)	<b>91</b>
5	<i>p</i> -Nos	H	<b>70</b>	<b>19</b> [2]	CDCl <sub>3</sub> , RT	-	58 (9 : 1)	<b>91</b>
6 <sup>c</sup>	<i>p</i> -Nos	H	<b>70</b>	<b>19</b> [3]	CDCl <sub>3</sub> , 0	-	60 (11 : 1)	<b>91</b>
7	<i>p</i> -Nos	H	<b>70</b>	<b>20</b> [2]	CDCl <sub>3</sub> , 40	-	64 (7 : 1)	<b>91</b>
8	<i>p</i> -Nos	H	<b>70</b>	<b>21</b> [5]	CDCl <sub>3</sub> , 40	-	37 (2 : 1)	<b>91</b>
9 <sup>c</sup>	<i>p</i> -Nos	H	<b>70</b>	<b>22</b> [4]	CDCl <sub>3</sub> , 40	-	64 (3 : 2)	<b>91</b>
10	<i>p</i> -Nos	H	<b>70</b>	<b>19</b> [4]	CDCl <sub>3</sub> , 40	1 eq Ti(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>4</sub>	65 (7 : 1)	<b>91</b>
11	<i>p</i> -Nos	H	<b>70</b>	<b>19</b> [4]	CDCl <sub>3</sub> , 40	3 eq Ti(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>4</sub>	62 (5 : 1)	<b>91</b>
12	<i>p</i> -Nos	H	<b>70</b>	<b>22</b> [6]	MeOH, 40	2 eq CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	46 (1 : 3)	<b>91</b>
13	<i>p</i> -Nos	H	<b>70</b>	<b>22</b> [3]	MeOH, 40	-	39 (1 : 3)	<b>91</b>
14	<i>p</i> -Nos	TBS	<b>86</b>	<b>20</b> [12]	CDCl <sub>3</sub> , RT	-	71 (2 : 1)	<b>92</b>
15	<i>p</i> -Nos	TBS	<b>86</b>	<b>21</b> [6]	CDCl <sub>3</sub> , 40	-	70 (1 : 4) <sup>d</sup>	<b>92</b>
16 <sup>c</sup>	<i>p</i> -Nos	TBDPS	<b>87</b>	<b>22</b> [7]	CDCl <sub>3</sub> , RT	-	73 (1 : 10)	<b>93</b>
17	Boc	H	<b>89</b>	<b>19</b> [8]	CDCl <sub>3</sub> , RT	-	30 (5 : 1)	<b>94</b>
18	Boc	H	<b>89</b>	<b>21</b> [13]	CDCl <sub>3</sub> , RT	-	86 (5 : 1)	<b>94</b>
19	Boc	H	<b>89</b>	<b>22</b> [5]	CDCl <sub>3</sub> , RT	-	85 (5 : 1)	<b>94</b>
20	Boc	Boc	<b>90</b>	<b>22</b> [5]	CDCl <sub>3</sub> , RT	-	<10% (n. b.) <sup>e</sup>	<b>95</b>

<sup>a</sup> Dichlormethan lieferte vergleichbare Ergebnisse wie Chloroform.

<sup>b</sup> Beinhaltet beide Diastereomere. *dr* bestimmt mittels NMR, bzw durch Isolation der Diastereomere.

<sup>c</sup> Dieser Versuch wurde mehrfach wiederholt.

<sup>d</sup> Das *syn*-Isomer lag ganz oder teilweise als Bicyclus vor (Vgl. Schema 2.6 auf Seite 33).

<sup>e</sup> Nicht bestimmt.

vermutlich die deutliche Abweichung der Diastereomenverhältnisse von denen der Katalysatoren der ersten Generation.

Die als Ester geschützte OH-Gruppe in **75** zeigte keine ausgeprägte *anti*-Diastereoselektivität. Dagegen wurde für den ungeschützten Alkohol **70** eine sehr hohe *anti*-Selektivität festgestellt. Um die Rolle dieses Alkohols in der inversen dRRM besser zu verstehen, sollte er durch Zusatz von Lewissäuren komplexiert werden. Nach bisherigem Kenntnisstand müsste die Blockierung dieser Funktion zu einer Absenkung der Diastereoselektivität führen. Die Zugabe von einem Äquivalent Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> (Eintrag 10)

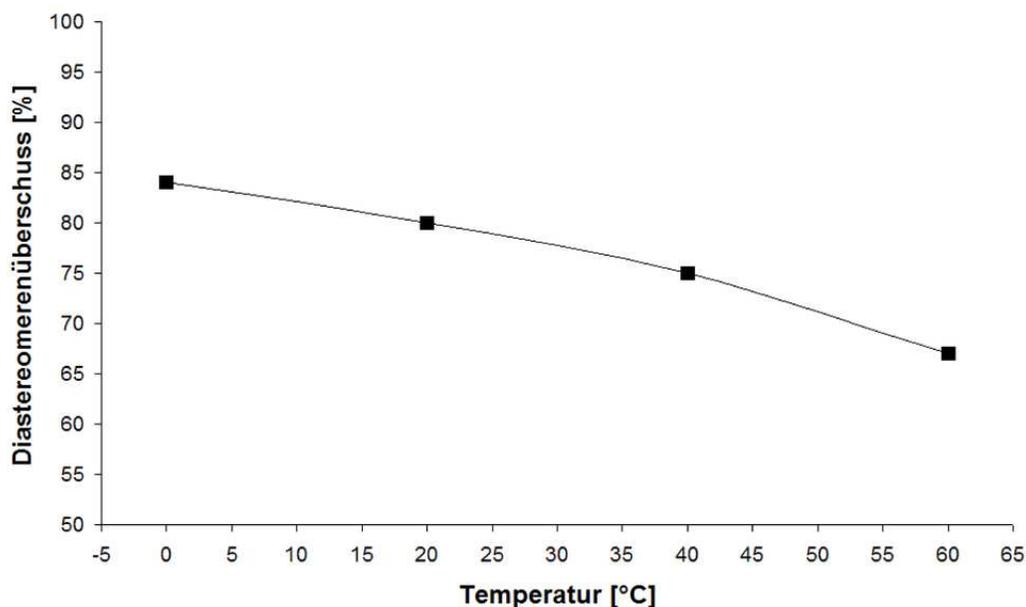


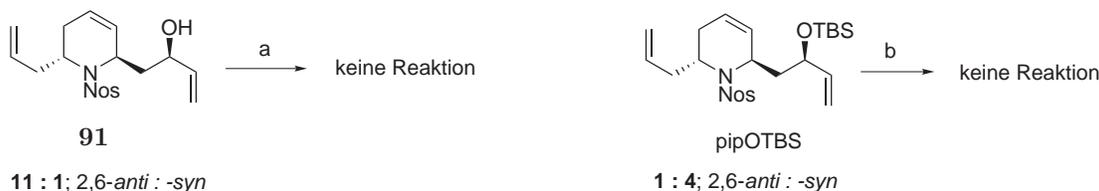
Abbildung 2.2.: Die Temperaturabhängigkeit der Diastereoselektivität.

lieferte bei 40 °C in Gegenwart des Katalysators **19** die gleiche Diastereoselektivität (7:1, *anti:syn*), bei etwas geringerer Ausbeute, wie in dem Versuch ohne Lewisäure (Eintrag 4). Bei Erhöhung auf 3 Äquivalente  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  (Eintrag 11) konnte eine leichte Senkung auf 5:1 (*anti:syn*) beobachtet werden. Da der erwartete Effekt sich nur relativ schwach zeigte, wurde eine Lewisäure ins Auge gefasst, die für die hoch diastereoselektive Luche-Reduktion von  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Carbonylgruppen mit  $\text{NaBH}_4$  eingesetzt wird:  $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ . Da dieses Salz in Dichlormethan bzw. Chloroform nur sehr schlecht löslich ist und die Luche-Reduktion standardmäßig in MeOH durchgeführt wird, wurde dieses protische Lösungsmittel eingesetzt. Metathesen in MeOH oder Wasser sind in der Literatur nur sporadisch zu finden, da die Lebensdauer der Katalysatoren in diesen Solventien nur kurz ist, mit entsprechend schlechten Umsätzen und hoher Katalysatorbeladung. Vor einigen Jahren wurde von unserer Gruppe über einige Kreuz- und Ringschlussmetathesen in protischen Lösungsmitteln berichtet.<sup>44</sup> Dabei wurde unter anderem der Katalysator **22** verwendet, welcher bekannt ist für seine hohe Stabilität gegenüber Luft und Feuchtigkeit. Daher wurde das Substrat **70** in MeOD/ $\text{CDCl}_3$  (1:1) bei 40 °C mit 2 Äquivalenten  $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  versetzt und in Gegenwart von 6 Mol% **22** für 3.5 h gerührt (Eintrag 12, Tabelle 2.3). Danach war im  $^1\text{H-NMR}$  keine Änderung mehr zu beobachten. Soweit bekannt, ist dies die erste RRM, die in einem polaren protischen Lösungsmittel durchgeführt wurde. Die Ausbeute war mit 46% wie erwartet unbefriedigend, die Diastereoselektivität jedoch wurde von 3:2 (*anti:syn*, Eintrag 9) auf 1:3 (Eintrag 12) nicht nur abgesenkt, son-

dem zugunsten des 2,6-disubstituierten *syn*-Piperidinderivates **91B** umgekehrt. Um den Lösungsmittelleffekt bei diesem Ergebnis zu bestimmen, wurde der Versuch ohne Lewisäurezusatz wiederholt. Erstaunlicherweise konnte das Resultat aus Eintrag 12 nahezu reproduziert werden (Eintrag 13). Auch andere Verhältnisse des Lösungsmittelgemisches (CDCl<sub>3</sub>/MeOD 3:1 und 0:100) lieferten ein Diastereomerenverhältnis von etwa 1:3 (*anti:syn*) bei Ausbeuten von etwa 40%. Das Ce-Salz hatte demnach gar keinen Anteil an der Änderung der Diastereoselektivität, die offenbar allein durch das Lösungsmittel verursacht wurde. Vermutlich ist das polar protische MeOD in der Lage durch Wasserstoffbrückenbindung mit der Hydroxyfunktion in **70**, die Koordination von Metathesekatalysatoren zu unterdrücken bzw. zu hemmen und damit Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion zu nehmen.

Die vollständige Blockierung der Hydroxyfunktion bei den Silylethern **86** und **87**, lässt mit Katalysatoren der zweiten Generation eine deutliche *syn*-Selektivität erwarten, wenn man die Erkenntnisse aus den Umlagerungen in MeOH berücksichtigt. Im Falle des TBS-Ethers **86** wurden in Chloroform bei 40 °C in Gegenwart des Grubbskatalysators **21** der zweiten Generation tatsächlich 70% des *syn*-Diastereomers **92B** mit befriedigenden 60% *de* (4:1, *syn:anti*) isoliert (Eintrag 15, Tabelle 2.3). Dagegen lieferte der Hoveydakatalysator **20** bei guten 71% Ausbeute nur ein schwach *anti*-selektives 2:1-Diastereomerenverhältnis (Eintrag 14). Wie schon bei dem Acetat **75** (Einträge 1 und 2) zeigen die verwendeten Katalysatoren der ersten Generation bei der als TBS-Ether blockierten Hydroxyfunktion keine deutlich ausgeprägte Diastereoselektivität. Dagegen liefern die Katalysatoren der zweiten Generation deutlich bevorzugt das *syn*-Diastereomer des entsprechenden 2,6-disubstituierten Piperidinringes. Die, im Vergleich zu TBS, sterisch noch anspruchsvollere TBDPS-Gruppe in Substrat **87** führte in Chloroform bei RT in Gegenwart von 7 Mol% **22** schließlich zu einer ausgezeichneten *syn*-Diastereoselektivität von 10:1 mit 73% isoliertem **93** (Eintrag 16). Im Hinblick auf die Porantheridinsynthese ist die Möglichkeit selektiv 2,6-disubstituierte *syn*-Piperidinderivate herzustellen nicht relevant, da das *anti*-substituierte Produkt benötigt wird, aber die hier ausgearbeiteten Reaktionsbedingungen zur Umschaltung der Diastereoselektivität (Einträge 6 und 16) sind im Allgemeinen von großem synthetischen Interesse, weil die Produkte als wertvolle Synthesebausteine für zahlreiche Naturstoffe verwendet werden können (Vgl. dazu Kapitel 3). Daher wurde, unabhängig von der Synthese des (–)-Porantheridins, die Übertragbarkeit der schaltbaren Diastereoselektivität auf verwandte Systeme untersucht, mit der Absicht ein breiter einsetzbares Verfahren zur selektiven Synthese von *syn*- und *anti*-Piperidinderivaten zu entwickeln. Details dazu finden sich in Abschnitt 2.3.4 auf Seite 51.

Bisher wurden nur Verbindungen mit Nosylschutzgruppe auf dem Stickstoff untersucht. Die Boc-Gruppe ist in Synthesen oftmals leichter und mit weniger Aufwand zu entfernen als das Sulfonamid, so dass es lohnenswert ist, alternative Schutzgruppen für den Stickstoff bei der inversen dRRM zur Verfügung zu haben. Das *N*-Boc geschützte Substrat **89** zeigte eine deutliche *anti*-Selektivität von 5:1 im Produkt **94**, welche unabhängig vom eingesetzten Katalysatortyp ist (Einträge 17, 18 und



**Schema 2.9:** Bedingungen: (a) 5 Mol% **22**, 40 °C, CDCl<sub>3</sub>, 15 h (b) 10 Mol% **19**, 40 °C, CDCl<sub>3</sub>, 72 h.

19). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Verwendung von Metathesekatalysatoren mit unterschiedlicher Komplexgeometrie nicht zwangsläufig zu unterschiedlichen Diastereomerenverhältnissen führt. Eine weitere Grenze wird durch das vollständig Boc-geschützte Substrat **90** aufgezeigt, welches im Kontrast zu den ebenfalls am Alkohol geschützten Substraten **75**, **86** und **87** in Gegenwart des Katalysators **22** der zweiten Generation weniger als 10% Umsatz zeigte. Möglicherweise verursachen die beiden Boc-Gruppen in **90** eine Faltung des Moleküls, die einen Angriff des Katalysators auf den disubstituierten Cyclopentenring verhindert.

Die im Folgenden beschriebenen Versuche sollen zeigen, ob die inverse dRRM zu den Produkten **91** und **92** unter kinetischer oder thermodynamischer Kontrolle verläuft. Sollte es möglich sein, isolierte Diastereomere durch erneutes Anwenden der Reaktionsbedingungen zu äquilibrieren, so könnte das unerwünschte Stereoisomer schrittweise in das benötigte Diastereomer überführt werden. Daher wurde das 11:1-Diastereomerenmischung (*anti:syn*) des Piperidinderivates **91** bei 40 °C in Gegenwart von 5 Mol% **22** in Chloroform für 15 h gerührt (Schema 2.9). Im Falle einer thermodynamischen Kontrolle würde dies zu einem Diastereomerenverhältnis von 3:2 führen, gemäß dem Ergebnis aus Eintrag 9 (Tabelle 2.3). Da jedoch überhaupt keine Änderung zu beobachten war, muss die Umlagerung von Edukt **70** zu **91** kinetisch kontrolliert und damit irreversibel sein. Der analoge Test wurde auch mit dem TBS-Ether **92** durchgeführt, der als 1:4-Diastereomerenmischung (*anti:syn*) vorlag. Unter sonst gleichen Bedingungen wie oben, wurde die Reaktion mit 10 Mol% Grubbskatalysator **19** durchgeführt, so dass bei einem thermodynamisch kontrollierten Reaktionsverlauf eine Selektivität von 2:1 erwartet wurde, ähnlich dem Ergebnis aus Eintrag 14 (Tabelle 2.3). Auch dieser Ansatz zeigte bei 40 °C über einen Zeitraum von 3 Tagen keine Änderung und somit auch keine thermodynamische Kontrolle. Aufgrund der engen strukturellen Verwandtschaft der Substrate in Tabelle 2.3 erscheint es plausibel, für die restlichen Umlagerungen ebenfalls eine kinetische Kontrolle zu vermuten.

Aufgrund der Länge dieses Abschnittes sind die wesentlichen Ergebnisse hier noch einmal zusammengefasst:

1. Die inverse dRRM mit *anti*-substituierten Substraten liefert moderate bis gute Ausbeuten bei 1 atm Ethen.

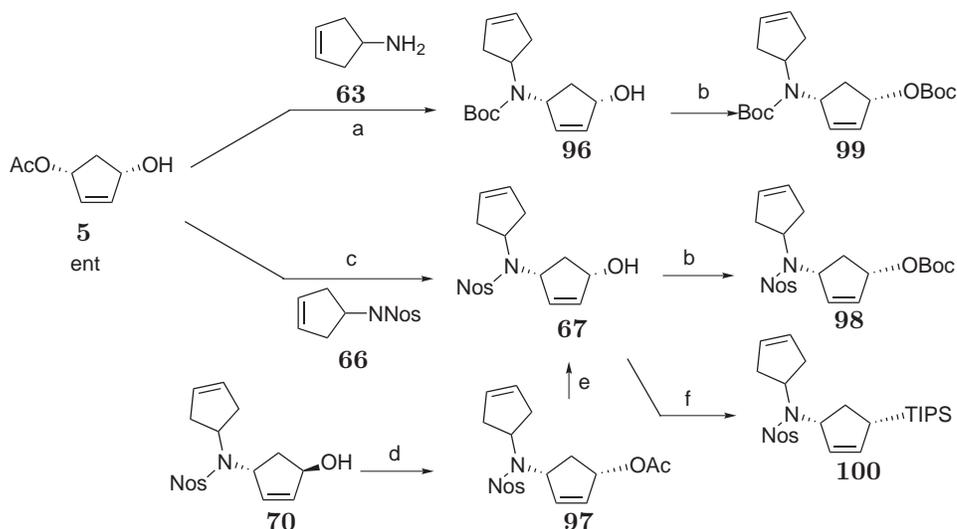
2. Die Reaktion verläuft mit den verwendeten Bedingungen nicht reversibel und unter kinetischer Kontrolle.
3. Tiefere Temperaturen können zu verbesserter Diastereoselektivität führen.
4. Die Diastereoselektivität ist vom Lösungsmittel abhängig.
5. In Abhängigkeit von gewissen Substrateigenschaften kann die Verwendung verschiedener Katalysatoren zur Umkehr der Diastereoselektivität führen. Damit können sowohl *syn*- als auch *anti*-2,6-disubstituierte Piperidinderivate mit jeweils 82-84% *de* dargestellt werden.

### 2.3.2. Umlagerung des *syn*-Diastereomers

Die bisherigen Ergebnisse, die mit den *anti*-substituierten Substraten in der inversen dRRM erzielt wurden, sind für die Porantheridinsynthese gut nutzbar, würden aber erhöhten Syntheseaufwand beinhalten, da die relative Stereokonfiguration von Alkohol und Amin nicht der des Naturstoffes entspricht und später korrigiert werden müsste. Die Verwendung eines entsprechenden *syn*-substituierten Cyclopentenderivates hätte dagegen die richtige relative Stereochemie und wäre insofern deutlich ökonomischer. In der ursprünglich geplanten Porantheridinsynthese scheiterte die Umlagerung des *syn*-Diastereomers **64** vermutlich an der sterischen Überladung des disubstituierten Cyclopentenringes (Vgl. Abschnitt 1.3.2). Da bei der inversen dRRM auf die Allylseitenkette verzichtet wird, kann die sterische Beladung in diesem System deutlich verringert werden, so dass die Erfolgsaussichten, für ein Gelingen der Umlagerung, hier größer sind.

Im Folgenden wurden 6 verschiedene *syn*-Substrate synthetisiert. Auf die Hydroxyfunktion sollten Schutzgruppen mit unterschiedlichem sterischen Anspruch aufgebracht werden (Ac, Boc, TIPS), um abschätzen zu können, ab wann die sterische Beladung so groß wird, dass keine Reaktion mehr stattfinden kann. Auch die Diastereoselektivität der Umlagerung könnte dadurch deutlich beeinflusst werden. Die Boc- statt der Nosylgruppe ist als Schutzgruppe auf dem Stickstoff eine interessante Alternative, um in der Naturstoffsynthese flexibler planen zu können. Wie schon im vorhergehenden Abschnitt erwähnt, ist das vorrangige Ziel, bei diesen Substraten Bedingungen zu finden, die die selektive Darstellung von 2,6-disubstituierten *anti*-Piperidinderivaten ermöglichen.

Nachstehend ist die Synthese der verschiedenen *syn*-Substrate für die inverse dRRM beschrieben (Schema 2.10). Die mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> katalysierte allylische Substitution des Monoacetats **5** mit dem primären Amin **63** lieferte nach Schützung des Stickstoffs durch Boc<sub>2</sub>O den Bicyclus **96**. Die analoge Allylsubstitution mit dem Sulfonamid **66** ergab das nosylgeschützte Produkt **67** unter den von J. Neidhöfer<sup>38</sup> beschriebenen Bedingungen. Alternativ dazu konnte **67** auch aus dem *anti*-Diastereomer **70** durch



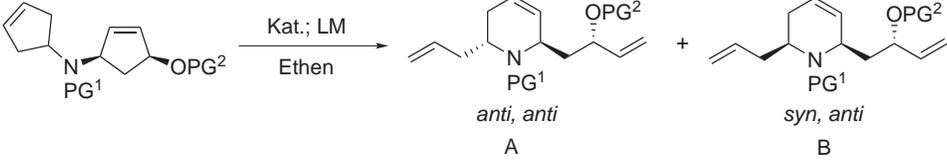
**Scheme 2.10:** Bedingungen: (a) (i) 10 Mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 22h, 40°C, 84% (ii) Boc<sub>2</sub>O, 62% (b) Boc<sub>2</sub>O, kat. DMAP, 90-93% (c) 4 Mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, NaH, DMF, 31% (d) (i) DIAD, PPh<sub>3</sub>, AcOH, 81% (e) LiOH, MeOH, 51% (f) TIPS-Cl, kat. DMAP, 78%.

Mitsunobureaktion mit Essigsäure über **97** und anschließender Verseifung hergestellt werden. Die Alkohole **67** und **96** wurden mit Boc<sub>2</sub>O in die entsprechenden Carbonate **98** und **99** überführt. Außerdem lieferte die Umsetzung von **67** mit Triisopropylsilylchlorid (TIPSCl) den Silylether **100**.

Die Zuordnung der Diastereomere bei den Produkten erfolgte durch Spektrenvergleich mit den strukturell eng verwandten Substanzen aus Abschnitt 2.3.1.

Der erste Umlagerungsversuch wurde unter einer Atmosphäre Ethen in CDCl<sub>3</sub> bei 40 °C mit dem *syn*-substituierten Alkohol **67** in Gegenwart von 8 Mol% des robusten Katalysators **22** durchgeführt (Eintrag 1, Tabelle 2.4). Nach 17 h wurde im Rohspektrum ein Umsatz von etwa 60% festgestellt, wobei sich mindestens zwei neue, nicht identifizierte Produkte gebildet hatten, die im Verhältnis von etwa 1:1 vorlagen. Ein weiterer Testansatz mit 6 Mol% **19** in Chloroform bei RT und unter Ethenatmosphäre zeigte im Rohspektrum nach 13 h etwa 50% Umsatz (Eintrag 2). Dabei wurde neben dem Edukt hauptsächlich ein Produkt gebildet, welches durch Spektrenvergleich später als das *anti*-Piperidinderivat **101A** identifiziert werden konnte. Die hier verwendeten Reaktionsbedingungen lieferten im Falle des *anti*-substituierten Alkohols **70** bessere Ausbeuten bei geringerer Katalysatorbeladung (Vgl. Abschnitt 2.3.1) verglichen mit den erzielten Resultaten für den *syn*-substituierten Alkohol **67**. Daher wurde nach Möglichkeiten gesucht, die inverse RRM effizienter zu gestalten.

Da bei der inversen dRRM formal Ethen addiert wird, wurde die Ethenkonzentration in den folgenden Versuchen gesteigert, um die eher moderaten Umsätze, die bei einer Atmosphäre Ethen erhalten wurden, eventuell erhöhen zu können. Die Druck-

Tabelle 2.4.: Inverse dRRM *syn*-substituierter Substrate.


Eintrag	PG <sup>1</sup>	PG <sup>2</sup>	Edukt	Kat. [Mol%]	Ethendruck [bar], T [°C] <sup>a</sup>	Ausbeute <sup>b</sup> [%] (A : B)	Produkt
1	<i>p</i> -Nos	H	<b>67</b>	<b>22</b> [8]	1, 40	n. b. <sup>c</sup>	-
2	<i>p</i> -Nos	H	<b>67</b>	<b>19</b> [6]	1, RT	n. b. <sup>c</sup>	-
3	<i>p</i> -Nos	H	<b>67</b>	<b>19</b> [12]	5, RT	90 (11 : 1)	<b>101</b>
4	<i>p</i> -Nos	H	<b>67</b>	<b>19</b> [9]	10, RT	90 (7 : 1)	<b>101</b>
5	<i>p</i> -Nos	H	<b>67</b>	<b>19</b> [5]	25, RT	60 (4 : 1)	<b>101</b>
6	<i>p</i> -Nos	H	<b>67</b>	<b>19</b> [10]	50, RT	n. b. <sup>c</sup>	-
7	<i>p</i> -Nos	H	<b>67</b>	<b>21</b> [10]	5, RT	>90 (2 : 1)	<b>101</b>
8	<i>p</i> -Nos	Ac	<b>97</b>	<b>19</b> [10]	5, RT	25 (n. b.) <sup>c</sup>	-
9	<i>p</i> -Nos	Boc	<b>98</b>	<b>22</b> [10]	5, RT	50 (10 : 1)	<b>102</b>
10	<i>p</i> -Nos	TIPS	<b>100</b>	<b>22</b> [10]	5, RT	20 (5 : 2)	<b>103</b>
11	Boc	H	<b>96</b>	<b>19</b> [8]	6, RT	37 (n. b.)	<b>104</b>
12	Boc	H	<b>96</b>	<b>22</b> [10]	6, RT	74 (7 : 1)	<b>104</b>
13	Boc	Boc	<b>99</b>	<b>22</b> [10]	6, RT	n. b. <sup>c</sup>	-

<sup>a</sup> Alle Reaktionen wurden in Chloroform durchgeführt.

<sup>b</sup> Beinhaltet beide Diastereomere. Verhältnis bestimmt durch NMR.

<sup>c</sup> Nicht bestimmt.

steigerung auf 5 bar Ethen im Autoklaven in Chloroform bei RT lieferte das Produkt **101**, nach 17 h, mit hervorragenden 90% Ausbeute und einer sehr guten *anti*-Diastereoselektivität von 11:1 (Eintrag 3, Tabelle 2.4). Interessanterweise hatte die schrittweise Erhöhung des Drucks auf 10, 25 und 50 bar einen deutlichen Einfluss auf die Diastereoselektivität, die mit Zunahme der Ethenkonzentration deutlich von 11:1 auf 4:1 abnahm (Einträge 3 bis 6). Außerdem traten mit steigendem Druck weitere nicht identifizierte Nebenprodukte in größerer Menge auf (Eintrag 6), welche die Ausbeute an gewünschtem **101A** verringerten. Die Änderung der Diastereoselektivität durch verschiedene Ethenkonzentrationen könnte durch Reversibilität der Umlagerung zustande kommen. Diese Vermutung setzt eine thermodynamische Kontrolle der inversen dRRM bei höheren Drücken voraus. Entsprechende Experimente zur Überprüfung dieser Annahme wurden aus Zeitgründen nicht mehr durchgeführt. Da mit einem Ethendruck von 5-8 bar bei dem Substrat **67** die besten Ergebnisse, hinsichtlich Ausbeute und Diastereoselektivität, erzielt werden konnten, wurde dieser Druck bei den übrigen Edukten im Folgenden ebenfalls angewendet.

Wurde statt **19** der Katalysator **21** der zweiten Generation eingesetzt, so fiel die *anti*-Diastereoselektivität von 11:1 auf 2:1 unter ansonsten gleichen Bedingungen (Einträge 3 und 7). Diese Ergebnisse unterstreichen einmal mehr die Bedeutung der Katalysatorgeometrie im Hinblick auf die Diastereomerenverhältnisse (Vgl. Abschnitte 1.2 und 2.3.1).

Das Acetat **97** lieferte in Gegenwart von 10 Mol% **19** einen Umsatz <25% (Eintrag 8). Der sterische Anspruch der Acetatgruppe ist nicht so groß, dass man eine so schwache Reaktivität erwartet hätte. Möglicherweise kann der Katalysator an dem Carbonylsauerstoff des Esters koordinieren und wird dadurch in eine Position gebracht, die keinen Angriff auf die Doppelbindung im disubstituierten Cyclopentenring erlaubt. Bei der Hydroxygruppe in Substrat **67** ist eine Koordination zwar auch gut möglich, jedoch ist dort der Abstand zur Ringdoppelbindung erheblich kürzer.

Bei den am Alkohol geschützten *anti*-Substraten aus dem Abschnitt 2.3.1 wurden in Gegenwart von Katalysatoren der zweiten Generation bevorzugt 2,6-disubstituierte *syn*-Piperidinderivate gebildet, während die Katalysatoren der ersten Generation nur schwach ausgeprägte Diastereoselektivität zeigten. Daher wurde der Boc-geschützte Alkohol **98** mit 10 Mol% **22** bei RT in Chloroform und bei 5 bar Ethen umgesetzt, um einen Vergleich zu ermöglichen. Es wurden nur 50% Umsatz im RohNMR beobachtet, allerdings mit einem guten *dr* von 10:1 zugunsten des *anti*-Piperidinderivates **102A** (Eintrag 9). Dieses Resultat verdeutlicht, dass man die Richtung der Diastereoselektivität aus den Umlagerungen der *anti*-Substrate nicht auf die *syn*-konfigurierten Verbindungen übertragen kann. Die Konfiguration des zweiten, vom prochiralen Kohlenstoff weiter entfernten Stereozentrum spielt demzufolge im stereochemischen Verlauf der Reaktion eine entscheidende Rolle. Diese Feststellung wird durch die inverse dRRM des TIPS-Ethers **100** unter den gleichen Bedingungen wie bei **98** untermauert (Eintrag 10), die bei 20% Umsatz ebenfalls *anti*-selektiv verlief (5:2, *anti:syn*). Die Steigerung des sterischen Anspruchs der Schutzgruppe auf der Hydroxyfunktion (von Boc zu TIPS) ergibt einen deutlich schlechteren Umsatz. Dies steht im Einklang mit der zu Anfang geäußerten Vermutung, dass die sterische Beladung des disubstituierten Cyclopentenringes entscheidend für die Reaktivität des Moleküls ist.

Die *N*-Boc-geschützte Verbindung **96** ergab bei 6 bar Ethen, in Chloroform, bei RT mit 8 Mol% **19** nur 37% Umsatz (Eintrag 11). Dagegen lieferten 10 Mol% des robusteren Katalysators **22** das Produkt **104** unter den gleichen Bedingungen mit einer guten Ausbeute von 74% und einem *dr* von 7:1 zugunsten des *anti*-Diastereomers **A** (Eintrag 12). Diese Resultate sind vergleichbar mit denen des *N*-Boc-geschützten *anti*-substituierten Eduktes **70** aus Abschnitt 2.3.1. Auch dort konnte mit dem Grubbskatalysator **19** der ersten Generation nur eine unbefriedigende Ausbeute von 30% erzielt werden, während die Katalysatoren **21** und **22** der zweiten Generation jeweils mehr als 80% Ausbeute ergaben (Tabelle 2.3 auf Seite 38, Einträge 17-19). Offenbar ist der Katalysator **19** in Gegenwart der Boc-Schutzgruppe bei diesen Substraten deutlich weniger effektiv als die Komplexe **21** und **22** der zweiten Generation. Die mit **22** erzielten 75% *de* bei guter Ausbeute sind dagegen im Hinblick auf die Porantheridinsynthese

völlig ausreichend, so dass die Boc-Funktion eine solide Alternative zur Nosylschutzgruppe auf dem Stickstoff darstellt.

Das vollständig Boc-geschützte Substrat **99** zeigte bei RT und 6 bar Ethen in Chloroform mit 10 Mol% **22** weniger als 10% Umsatz (Eintrag 13). Wie zuvor bei den Substraten **97**, **98** und **100** führt die Schützung der Hydroxyfunktion zu einem Einbruch der Reaktivität, vermutlich durch sterische Überladung des disubstituierten Cyclopentenrings.

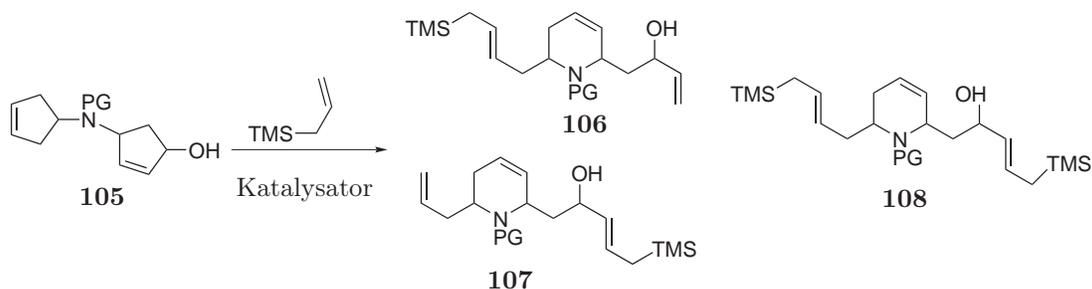
Zusammenfassend konnte in diesem Abschnitt gezeigt werden, dass die *syn*-substituierten Edukte in der inversen dRRM mit guten Ausbeuten und guter Diastereoselektivität umgelagert werden können, wenn die Ansätze bei etwa 5 bar Ethen durchgeführt werden und die Hydroxyfunktion in den Substraten ungeschützt bleibt. Dadurch ist, im Gegensatz zu der ursprünglich geplanten Synthese von (–)-Porantheridin (Abschnitt 2.2.2), der direkte Aufbau des Piperidingerüsts mit richtiger relativer Konfiguration der Stereozentren möglich. Bei einem Wechsel der Schutzgruppen am Stickstoff von Nosyl zu Boc konnte die gute *anti*-Diastereoselektivität aufrecht erhalten werden, so dass dadurch eine flexiblere Syntheseplanung möglich ist.

Eine weitere bemerkenswerte Beobachtung ist die Abhängigkeit der Diastereoselektivität von der Ethenkonzentration. Die dabei vermutete thermodynamische Kontrolle der inversen RRM bei erhöhten Ethendrücken wurde aus Zeitgründen nicht durch Experimente belegt. Es erscheint jedoch in jedem Fall lohnenswert, das Phänomen näher zu untersuchen, da damit die Kontrolle über die Richtung der Diastereoselektivität (*syn* oder *anti*) beträchtlich erhöht werden könnte.

### 2.3.3. Die inverse dRRM in Gegenwart anderer Kreuzpartner statt Ethen

Ein möglicher mechanistischer Verlauf der inversen RRM wurde bereits beschrieben (Schema 2.4 auf Seite 33). Im Verlaufe dieses Prozesses wird formal ein RHC=CHR addiert. Die Rolle dieses Kreuzpartners RHC=CHR blieb in den vorangegangenen Untersuchungen weitestgehend unberücksichtigt, da stets der einfachste Baustein Ethen verwendet wurde. Allerdings zeigte sich dessen Bedeutung im Hinblick auf Ausbeute und Diastereoselektivität bereits bei der Änderung des Ethendruckes (Abschnitt 2.3.2).

Zunächst sollte untersucht werden ob auch in Abwesenheit eines Kreuzpartners eine Reaktion stattfindet. Dazu wurde der *anti*-substituierte Alkohol **70** mit 10 Mol% **19** in Chloroform (0.01 molare Lösung) bei RT für 14 h unter Stickstoff gerührt. Diese gewählten Bedingungen entsprechen, bis auf das fehlende Ethen, den Parametern, die bei diesem Substrat gute Ergebnisse in der inversen RRM erbrachten. Das Rohspektrum zeigte, neben beträchtlichen Mengen an Edukt, im olefinischen Bereich und im



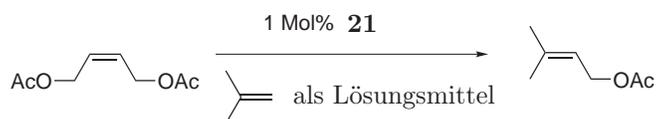
**Schema 2.11:** Mögliche Produktgemische der inversen RRM in Gegenwart von 1 *eq* TMAS.

Alkylbereich einige breitere Signale wie sie für Oligomere und Polymere typisch sind. Die Bildung von Oligomeren erscheint plausibel. Greift der Katalysator ein Molekül an, so besteht für ihn ohne Kreuzpartner nur die Möglichkeit einen Bicyclus wie **78** aus Schema 2.4 zu bilden. Da dies nur mit dem *syn*-konfigurierten 2,6-disubstituierten Piperidinderivat als Produkt möglich ist und das Edukt **70** unter den Umlagerungsbedingungen mit Ethen bevorzugt das *anti*-Piperidinderivat liefert, so bleibt als alternativer Reaktionsweg nur die Kreuzmetathese mit einem weiteren Eduktmolekül bei dem sich der eben beschriebene Gang der Dinge wiederholt.

Da die Umlagerung ohne Ethen offenbar keine für die Porantheridinsynthese relevanten Ergebnisse lieferte, wurde nun der Ersatz von Ethen durch andere Kreuzpartner untersucht. Hierbei sind besonders Bausteine interessant, die die Seitenketten um einen Kohlenstoff verlängern, also Propen, 2-Buten oder Trimethylallylsilan (TMAS), da dadurch die mehrstufige Kettenverlängerung mit Allyldimethylsilylchlorid mittels RCM und Protodesilylierung entfallen würde (Vgl. Schema 2.5 auf Seite 33).

TMAS bietet im Kontrast zu den Gasen Propen und Buten den Vorteil, dass die eingesetzte Menge einfach kontrolliert werden kann. Die Protodesilylierung des entsprechenden Kreuzproduktes sollte die um einen Kohlenstoff verlängerte Seitenkette liefern. Da TMAS ein unsymmetrischer Kreuzpartner ist, sind allerdings Produktgemische möglich (Schema 2.11). So könnten nach dem Mechanismus aus Schema 2.4 bei der Umsetzung von TMAS mit **105** die monosilylierten Produkte **106** und **107** ebenso entstehen, wie das zweifach silylierte **108**. Da zusätzlich noch Diastereomere und E/Z-Isomere auftreten, könnten mit unsymmetrischen Kreuzpartnern komplexe Produktgemische gebildet werden.

In der Literatur sind Olefinmetathesen mit den Gasen Propen oder 2-Buten in der Naturstoffsynthese bisher nicht bekannt. Die Gruppe um Grubbs berichtete jedoch über Kreuzmetathesen mit Isobuten<sup>45</sup> zum Aufbau von Isoprenderivaten, wie sie in der Naturstoffklasse der Terpene vorkommen (Schema 2.12). Isobuten wurde dabei nicht nur als Kreuzpartner sondern auch als Lösungsmittel in einem Druckgefäß verwendet. Die so aufgebauten trisubstituierten Doppelbindungen sind jedoch nur mit den Metathesekatalysatoren der zweiten Generation zugänglich, während der Grubbs-



**Schema 2.12:** Kreuzmetathese mit Isobuten nach Grubbs *et al.*<sup>45</sup>

katalysator **19** der ersten Generation keinen Umsatz zeigte. Da das Gas Isobuten isomer zu 2-Buten ist, sollten die Bedingungen für die CM mit Isobuten aus Referenz 45 auf die inverse RRM übertragen werden, um mit der besonderen Reaktionsführung im Druckgefäß, die durch das gasförmige Isobuten bedingt ist, vertraut zu werden. Anschließend war die Verwendung von 2-Buten in der RRM geplant.

Für die zu untersuchenden Kreuzpartner sollten die Verbindungen **70**, **67** und **96** als Edukte eingesetzt werden, die in den bisherigen Umlagerungen die besten Ergebnisse in Bezug auf die Porantheridinsynthese lieferten. Um aus der Vielzahl von möglichen Bedingungen rasch eine Auswahl von gut funktionierenden Umlagerungen zu erhalten, wurde eine Reihe von Versuchen mit TMAS durchgeführt, die, ohne Aufreinigung, mittels Rohspektrum bewertet wurden.

Der *anti*-substituierte Alkohol **70** lieferte in Gegenwart von 10 *eq* TMAS mit 10 Mol% **19** in Chloroform bei 40 °C nach 20 h ein nicht näher charakterisiertes Gemisch vieler Produkte (Eintrag 1, Tabelle 2.5).

Mit 7 Mol% **21** wurde die Reaktion unter sonst gleichen Bedingungen wiederholt (Eintrag 2). Im Rohspektrum wurde daraufhin ein Hauptprodukt identifiziert, welches im olefinischen Bereich bei 5.25 und 5.65 ppm Signale zeigte, die zu einer 1,2-disubstituierten Allylsilyldoppelbindung gehören könnten. Die typischen Signale für die *anti*-Piperidinprodukte hingegen waren nur sehr schwach vorhanden. Außerdem enthielt das Gemisch zu etwa 20% das Edukt **70**. Aus mangelnder Zeit konnte der Ansatz nicht aufgereinigt werden.

In einer weiteren Reaktion wurden 1.5 *eq* TMAS mit **70** unter Ethenatmosphäre bei 40 °C mit 14 Mol% **21** umgesetzt (Eintrag 3). Damit sollte festgestellt werden, ob in Gegenwart von Ethen die Ausbeute an Umlagerungsprodukt gesteigert werden kann. Jedoch wurde nur ein komplexes, nicht auswertbares Produktgemisch erhalten.

Die Kombination von Ethen und 10 *eq* TMAS führte auch mit 20 Mol% **19** nicht zum Erfolg sondern nur zu weniger als 20% Umsatz (Eintrag 4). Möglicherweise kommt es zwischen Ethen und TMAS zu unproduktiven Kreuzmetathesen, die zu einem raschen Verbrauch des Katalysators führen. Dies würde den schwachen Umsatz trotz der hohen Katalysatorbeladung erklären.

Die Reaktionen mit Isobuten und 2-Buten wurden in einem Druckgefäß durchgeführt. Das Gefäß wurde unter Stickstoffatmosphäre auf –100 bis –150 °C abgekühlt und zu dem Edukt und dem Katalysator das entsprechende Gas aus einem Ballon über ein Septum einkondensiert. Da die Edukte sich in reinem Buten nicht lösten, wurde, abweichend von der Literaturvorschrift, etwas Chloroform hinzugegeben. Nach Aus-

Tabelle 2.5.: Inverse dRRM mit anderen Kreuzpartnern als Ethen.

Eintrag	PG	Stereo an C*	Edukt	Kat. [Mol%]	Kreuz- partner	Umsatz <sup>a</sup> [%] (A : B)	Produkt
1	<i>p</i> -Nos	<i>R</i>	<b>70</b>	<b>19</b> [10]	10 eq TMAS <sup>b</sup>	n. b. <sup>c</sup>	n. b. <sup>c</sup>
2	<i>p</i> -Nos	<i>R</i>	<b>70</b>	<b>21</b> [7]	10 eq TMAS <sup>b</sup>	75 (n. b.) <sup>c</sup>	n. b. <sup>c</sup>
3	<i>p</i> -Nos	<i>R</i>	<b>70</b>	<b>21</b> [14]	1.5 eq TMAS <sup>b</sup> , 1 atm Ethen	n. b. <sup>c</sup>	n. b. <sup>c</sup>
4	<i>p</i> -Nos	<i>R</i>	<b>70</b>	<b>19</b> [7]	10 eq TMAS <sup>b</sup> , 1 atm Ethen	<20 (n. b.) <sup>c</sup>	n. b. <sup>c</sup>
5	<i>p</i> -Nos	<i>R</i>	<b>70</b>	<b>22</b> [10]	<i>iso</i> -Buten	67 (1 : 1)	<b>109</b> ; R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =Me
6	<i>p</i> -Nos	<i>R</i>	<b>70</b>	<b>22</b> [5]	2-Buten	60 (2 : 1)	<b>110</b> ; R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> =Me
7	<i>p</i> -Nos	<i>S</i>	<b>67</b>	<b>19</b> [15]	2-Buten	<b>91 (7 : 1)</b>	<b>111</b> ; R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> =Me
8	Boc	<i>S</i>	<b>96</b>	<b>22</b> [17]	2-Buten	84 (n. b.) <sup>d</sup>	<b>112</b> ; R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> =Me

<sup>a</sup> Beinhaltet beide Diastereomere. Verhältnis bestimmt durch NMR

<sup>b</sup> TMAS: Trimethylallylsilan, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>.

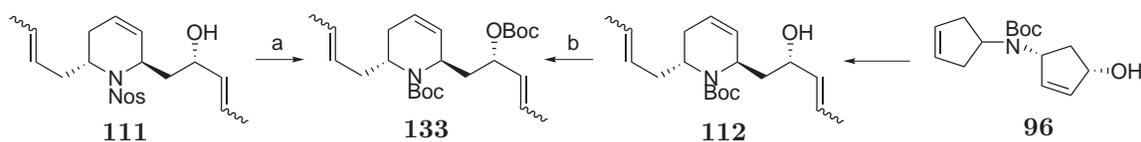
<sup>c</sup> Nicht bestimmt.

<sup>d</sup> E/Z- und Rotamerengemisch; Nach der Schützung der Hydroxyfunktion des Produkts mit Boc<sub>2</sub>O wurde nur das *anti*-Piperidinderivat gefunden.

tausch des Septums gegen einen Schraubverschluss wurde der Ansatz auf RT gebracht und für 12-20 h gerührt. Die Zuordnung der Diastereomere wurde durch Spektrenvergleich mit den Verbindungen aus den Umlagerungen in Gegenwart von Ethen erstellt.

Da Isobuten mit dem Grubbskatalysator **19** der ersten Generation keine Reaktion zeigt,<sup>45</sup> wurden für die Umlagerung 10 Mol% **22** verwendet und der Ansatz für 21 h bei 40 °C gerührt. Das umgelagerte Produkt **109** wurde als 1:1 Diastereomeregemisch mit 67% Ausbeute isoliert (Eintrag 5). Verglichen mit der Umlagerung des gleichen Edukts unter Ethenatmosphäre haben sich Diastereoselektivität und Ausbeute kaum geändert (64%, 3:2, Tabelle 2.3 auf Seite 38, Eintrag 9).

Die inverse RRM von **70** mit 2-Buten wurde zunächst wieder mit 5 Mol% des Komplexes **22** der zweiten Generation unter den gleichen Umlagerungsbedingungen wie bei der Reaktion mit Isobuten durchgeführt, um sicherzustellen, dass der Katalysator aktiv genug ist, um mit 2-Buten reagieren zu können. Im Rohspektrum wurden neben Eduktensignalen auch charakteristische Signale für Umlagerungsprodukte gefunden (Eintrag 6). Die Zuordnung erfolgte basierend auf Spektren des bekannten Produk-



**Schema 2.13:** Bedingungen: (a) (i) PhSH,  $K_2CO_3$ , DMF, 82% (ii)  $Boc_2O$ , kat. DMAP, 85% (b)  $Boc_2O$ , kat. DMAP, 69%.

tes **91**. Demnach handelt es sich um ein 2:1 Diastereomergemisch zugunsten des 2,6-disubstituierten *anti*-Piperidinderivates **110A** bei etwa 60% Umsatz.

Im Gegensatz zu den Kreuzmetathesen mit Isobuten kann die inverse RRM mit 2-Buten auch mit dem Grubbs-Katalysator **19** der ersten Generation durchgeführt werden. Das *syn*-substituierte Edukt **67** lieferte mit 15 Mol% **19** nach 15 h bei RT in sehr guter Ausbeute das Produkt **111** mit einer guten *anti*-Selektivität von 7:1 zugunsten des 2,6-disubstituierten *anti*-Piperidinderivates **111A** (Eintrag 7). Im Vergleich zu der Umlagerung mit Ethen (11:1) lag das Diastereomerenverhältnis hier etwas niedriger.

Das *N*-Boc-geschützte Substrat **96** zeigte bei der inversen RRM mit Ethen in Gegenwart des Katalysators **22** deutlich bessere Ausbeuten als mit dem Komplex **19**. Daher wurde Edukt **96** bei der Umlagerung mit 2-Buten mit 17 Mol% **22** für 19 h bei RT gerührt (Eintrag 8). Das danach isolierte Produkt **112** lag als Gemisch aus Rotameren und E/Z-Isomeren vor, so dass es nicht möglich war, das Diastereomerenverhältnis aus dem Spektrum direkt zu bestimmen. In Bezug auf die Porantheridinsynthese ist die Schützung der Hydroxygruppe nach der Umlagerung notwendig (Vgl. den Abschnitt 2.4). Daher wurde diese mit einer Boc-Gruppe geschützt. Das resultierende Carbonat wurde zum Vergleich auch aus dem umgelagerten *N*-Nosylgeschützten **111** durch Spaltung der Nosylgruppe und anschließende zweifache Boc-Schützung dargestellt (Schema 2.13). Der Spektrenvergleich des auf diesen zwei Wegen hergestellten **133** zeigte, dass es sich um das *anti*-Diastereomer handelt. Eine Aussage zum genauen *dr* der inversen RRM von **96** ist jedoch nicht möglich, da bei der Aufarbeitung im Zwischenschritt einige der Isomere teilweise abgetrennt worden sein könnten, was das Verhältnis verfälschen würde. Aus Zeitgründen konnte die Untersuchung der Diastereoselektivität nicht weiter vertieft werden.

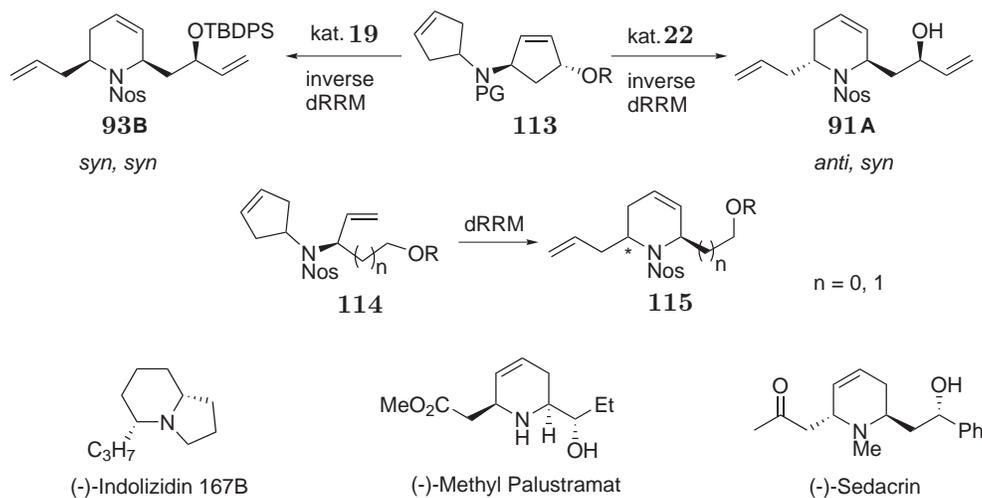
In diesem Abschnitt konnte gezeigt werden, dass der formale Additionspartner Ethen bei der inversen RRM gegen andere Kreuzpartner austauschbar ist. Die Diastereoselektivität fiel - soweit sie bestimmt werden konnte - in den Umlagerungen der getesteten Substrate etwas schlechter aus, die Ausbeuten waren jedoch besonders bei den Reaktionen mit 2-Buten zufriedenstellend bis sehr gut.

Die synthetischen Möglichkeiten dieser Transformation sind damit beträchtlich erweitert worden. Die gezielte Modifikation der Seitenketten erlaubt einen neuen Zugang zu Porantheridin, der in Abschnitt 2.4 vorgestellt wird.

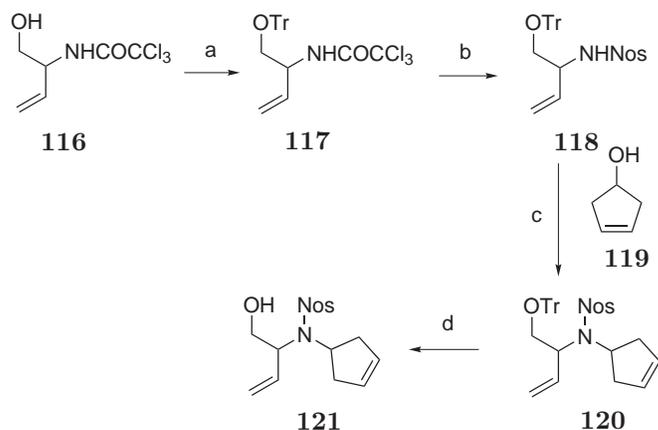
### 2.3.4. Die Steuerung der Diastereoselektivität

In Abschnitt 2.3.1 wurden für die inverse dRRM Bedingungen herausgearbeitet, die den wahlweisen Aufbau von 2,6-disubstituierten *syn*- oder *anti*-Piperidinderivaten erlauben. So führte die Blockierung der Hydroxygruppe in Substraten des Typs **113** mit sterisch anspruchsvollen Schutzgruppen in Verbindung mit Katalysatoren der zweiten Generation zu *syn*-Piperidinderivaten wie **93B**. blieb die Hydroxygruppe dagegen ungeschützt, lieferte die inverse dRRM von **113** mit Katalysatoren der ersten Generation bevorzugt *anti*-Piperidinderivaten wie **91A** (Schema 2.14). Aufgrund der Bedeutung dieser Strukturen als Motiv in zahlreichen Naturstoffen (Vgl. Abschnitt 3.1), erschien es lohnenswert zu versuchen die Anwendbarkeit dieser Bedingungen zu erweitern, um einen breiteren diastereoselektiven Zugang zu den entsprechenden wertvollen Synthesebausteinen zu erhalten. Die Grundidee bestand darin, zu den Edukten **113** strukturell verwandte, aber offenkettige Substrate **114** darzustellen, die in einer RRM zu modifizierten Produkten **115** führen könnten (Schema 2.14). Diese Produkte **115** bieten vielseitige Möglichkeiten. So sollte zwischen der terminalen und der endocyclischen Doppelbindung eine gute Differenzierung bei Funktionalisierung durch Oxidation, Reduktion oder Kreuzmetathese möglich sein. Die zweite Seitenkette mit der Hydroxy- bzw Etherfunktion erlaubt ebenfalls vielfältige synthetische Modifikationen. Vorausgesetzt, die Konfiguration des bei der dRRM gebildeten neuen Stereozentrums C\* ist gezielt einstellbar, dann bieten sich für diese Produkte **115** zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten in der Naturstoffsynthese, wie etwa für (-)-Indolizidin 167B, (-)-Methyl Palustramat oder (-)-Sedacrin.

Um rasch zu ersten Substraten zu gelangen, wurde die Synthese mit dem race-



**Schema 2.14:** Steuerung der Diastereoselektivität in der inversen dRRM und Übertragung auf die dRRM.



**Schema 2.15:** Bedingungen: (a) TrCl, DCM, Py, 85% (b) (i) KOH, *i*-PrOH (ii) *p*-NosCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 71% (i-ii) (c) **119**, DIAD, PPh<sub>3</sub>, 35% (d) HCOOH, Et<sub>2</sub>O, 31%.

mischen *N*-Trichloracetat-geschützten Vinylglycinolderivat **116** begonnen, das noch aus Arbeiten von S. Mix<sup>46</sup> verfügbar war und in zwei Schritten aus (*Z*)-2-Buten-1,4-diol dargestellt werden kann. Der Synthese des Tritylethers **117** mittels Tritylchlorid (TrCl) aus **116** folgte der anschließende Schutzgruppenwechsel zum Sulfonamid **118** (Schema 2.15). Die dadurch ermöglichte Mitsunobureaktion mit dem Alkohol **119** lieferte den resultierenden Tritylether **120**. Dieser wurde danach unter sauren Bedingungen zum Alkohol **121** hydrolysiert.

Die Ringumlagerungsmetathesen von **120** und **121** wurden unter Ethenatmosphäre in Chloroform bei RT und einer Reaktionsdauer von 15-20 h durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.6 zusammengefasst. Die ersten Tests mit **121** erfüllten die Erwartungen. 5 Mol% des Grubbskatalysators **19** der ersten Generation lieferten mit Alkohol **121** eine gute *anti*-Selektivität von 9:1 bei befriedigender Ausbeute (Eintrag 1), während der Katalysator **22** der zweiten Generation bei diesem Substrat nur geringfügig die Bildung des *anti*-Diastereomers bevorzugte (Eintrag 2). Jedoch

**Tabelle 2.6.:** Untersuchung zur Übertragbarkeit der schaltbaren Diastereoselektivität.

Eintrag	R	Edukt	Kat. [Mol%]	Ausbeute [%] ( <i>anti</i> : <i>syn</i> )	Produkt
1	H	<b>121</b>	<b>19</b> [5]	64 (9 : 1)	<b>122</b>
2	H	<b>121</b>	<b>22</b> [5]	95 (2 : 1)	<b>122</b>
3	Tr	<b>120</b>	<b>19</b> [5]	66 (9 : 1)	<b>123</b>
4	Tr	<b>120</b>	<b>22</b> [3]	52 (12 : 1)	<b>123</b>

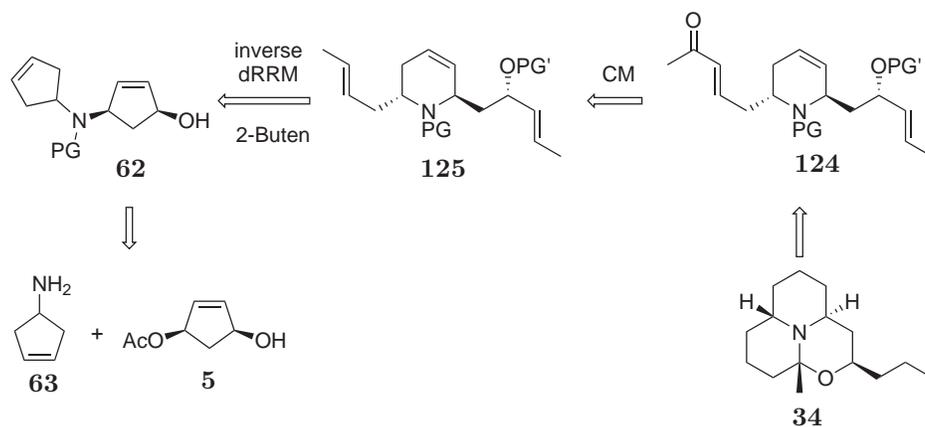
zeigte sich zwischen beiden Katalysatoren bei dem Tritylether **120** kein Unterschied in der Richtung der Selektivität. Beide zeigten eine starke Präferenz für das *anti*-Diastereomer; **22** mit 12:1 sogar noch einmal deutlich mehr als **19** (9:1) (Einträge 3 und 4). Da für die sehr große Tritylgruppe in Verbindung mit einem Katalysator der zweiten Generation eine Umkehr der Diastereoselektivität erwartet wurde, lässt sich nur die Schlussfolgerung ziehen, dass die Bedingungen der inversen dRRM zur Steuerbarkeit der Diastereoselektivität nicht auf die dRRM übertragbar sind. Dennoch ist die hoch diastereoselektive Darstellung der *anti*-substituierten Verbindungen **122** und **123** interessant, da es zahlreiche Piperidinalkaloide mit der gleichen relativen Konfiguration gibt, die aus diesen Bausteinen synthetisiert werden könnten.

## 2.4. Totalsynthese von (–)-Porantheridin

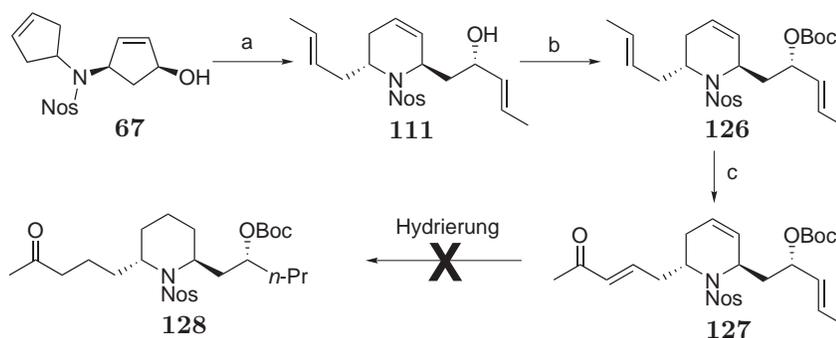
In den vorangegangenen Abschnitten wurde die inverse dRRM alternativ zur ursprünglichen geplanten dRRM als Schlüsselschritt in der Porantheridinsynthese untersucht. Mit den daraus gewonnenen Erkenntnissen sollte nun das bisherige Synthesekonzept angepasst werden.

In der Retrosynthese wird Porantheridin **34** zunächst auf das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **124** zurückgeführt (Schema 2.16). Dieser Schritt ist analog zur ursprünglich geplanten Route (Vgl. Schema 1.11 auf Seite 23). Das Keton **124** soll durch eine regioselektive Kreuzmetathese mit Methylvinylketon aus dem Piperidinderivat **125** erhalten werden. Geschützte Allylkohole sind bekannt dafür, in Kreuzmetathesen deutlich weniger reaktiv zu sein als Alkene, die in  $\alpha$ -Position unverzweigt sind.<sup>47</sup> Daher sollte spezifisch nur die andere Seitenkette, unter Freisetzung von Propen, an der Reaktion teilnehmen.

**125** ist durch die inverse dRRM mit 2-Buten aus **62** zugänglich. Die Erweiterung



Schema 2.16: Ein neuer Zugang zu (–)-Porantheridin.



**Schema 2.17:** Bedingungen: (a) kat. **19**, 2-Buten,  $-196\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 91%, 7:1 *anti:syn* (b)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP, 79% (c) kat. **22**, 15 eq MVK,  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 8 h, 74%.

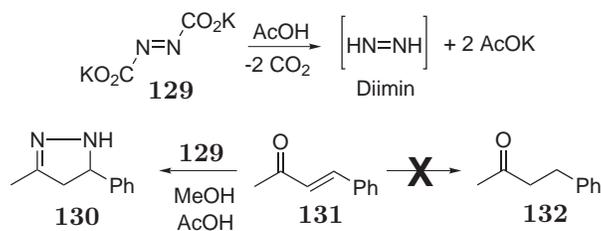
der Seitenkette um einen Kohlenstoff durch 2-Buten als Kreuzpartner, ist entscheidend, da damit die *n*-Propylgruppe im Naturstoff aufgebaut wird. Außerdem wird im Gegensatz zum früheren Synthesepan das Produkt direkt mit der richtigen relativen Stereochemie synthetisiert.

Die Darstellung von **62** aus **63** und **5** wurde bereits beschrieben (Vgl. Schema 2.10 auf Seite 43).

Die inverse dRRM mit 2-Buten lieferte für zwei Substrate gute Resultate hinsichtlich der Ausbeute und Diastereoselektivität: Für das *N*-Nosylgeschützte **67** und für das *N*-Boc-geschützte **96**. Da bei der Umlagerung von **67** der kostengünstigere Grubbs-katalysator **19** der ersten Generation verwendet wird, wurde die Synthese mit **67** begonnen (Schema 2.17). Die Umlagerung in einem Druckgefäß lieferte das gewünschte Piperidinderivat **111** in 91% isolierter Ausbeute *anti*-selektiv als 7:1-Diastereomeren-gemisch. Die darauf folgende Schützung mit  $\text{Boc}_2\text{O}$  durch 0.6 eq DMAP ergab nach 19 h bei RT das Carbonat **126** mit 79% Ausbeute. In der anschließenden Kreuz-metathese wurde **126** mit 3 eq MVK und 4 Mol% **22** bei RT für 16 h gerührt. Der Überschuss des elektronenarmen Kreuzpartners MVK sollte zu besserer Ausbeute führen, während der Katalysator **22** besonders gut für Kreuzmetathesen geeignet ist.<sup>18,41</sup> Im RohNMR war allerdings nach Aufarbeitung kein Umsatz zu erkennen. Daher wurden in einem neuen Ansatz 15 eq MVK mit 10 Mol% **22** bei  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  für 8 h gerührt. Die etwas drastischeren Bedingungen lieferten das gewünschte Kreuzprodukt **127** in 74% Ausbeute zusammen mit etwas Dimer des MVK.

Nun war die chemoselektive Hydrierung der Doppelbindungen in Gegenwart des Ketons und der Nitrofunktion der Nosylgruppe zum Keton **128** geplant.

Die „Standardbedingungen“ 5 Mol% Pd/C bei 1 atm  $\text{H}_2$  in MeOH wurden an dem *anti*-Piperidinderivat **91** getestet, um nicht den Verlust des synthetisierten Kreuzproduktes **127** riskieren zu müssen. Im Rohspektrums traten neben Eduktsignalen im aromatischen Bereich Verschiebungen auf, wie sie für *para*-substituierte Anilinderivate charakteristisch sind. Offenbar ist die aromatische Nitrogruppe zu an-

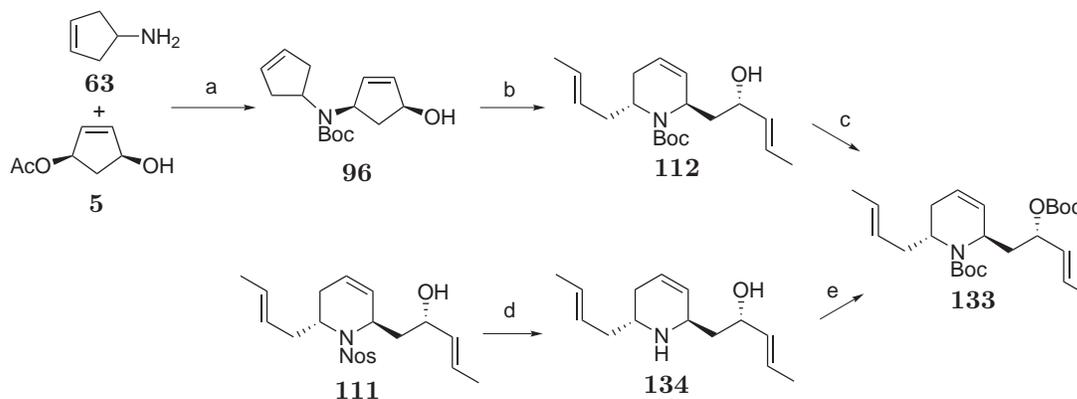


**Schema 2.18:** Diiminreduktion an einem Michaelssystem.

fällig für die Reduktion. Da für andere häufig verwendete heterogene Katalysatoren wie  $\text{PtO}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  oder  $\text{Pt}/\text{C}$  ebenfalls keine Chemo Selektivität erwartet werden kann, wurde der homogene, weniger reaktive, racemische Rutheniumkatalysator (*rac*-BINAP) $\text{Ru}(\text{OAc})_2$  **162** (Abschnitt 3.4 auf Seite 73) bei 10 bar Wasserstoffdruck getestet. Auch hier wurde nur ein Gemisch aus Edukt und Anilinderivaten gefunden.

Eine sehr interessante Alternative stellt die Hydrierung mit Diimin dar, die vor allem durch Hünig<sup>50</sup> und Corey<sup>51</sup> in der Synthesechemie populär wurde. Diimin transferiert Wasserstoff in einem cyclischen Übergangszustand bevorzugt auf unpolare C,C-Doppelbindungen unter Bildung von molekularem Stickstoff, wobei ansonsten reduktionsempfindliche funktionelle Gruppen wie  $\text{NO}_2$ , Aldehyde oder Disulfide nicht angegriffen werden. Da Diimin selbst unter Disproportionierung zu Hydrazin und  $\text{N}_2$  zerfällt, muss es für die Transferhydrierung *in situ* hergestellt werden. Eine der zuverlässigsten und mildesten Methoden dafür, ist die saure Decarboxylierung von Kaliumdiazodicarboxylat **129** (PADA) bei RT, welches nach einer Standardprozedur<sup>52</sup> hergestellt wurde (Schema 2.18). Die Disproportionierung des Diimins, führt zur Bildung einer beträchtlichen Menge an Hydrazin, welches als gutes Nucleophil das Michaelsystem eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons angreifen kann. Die Bildung des 1,4-Addukts **130** aus **131** durch Hydrazin in Ethanol ist literaturbekannt.<sup>54</sup> Da jedoch für  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester erfolgreiche Diiminreduktionen beschrieben worden sind,<sup>53</sup> wurde die Reduktion an dem konjugierten Olefin **131** nach Literaturvorschrift<sup>52</sup> getestet (Schema 2.18). **131** wurde in MeOH mit 10 *eq* PADA versetzt und danach AcOH langsam zugegeben, so dass die Lösung leicht siedete. Nach abgeschlossener Zugabe wurde die Lösung noch für 30 min bei RT gerührt und dann eingengt. Das gewünschte Produkte **132** konnte im Rohspektrum nicht nachgewiesen werden. Stattdessen wurde ein Substanzgemisch erhalten, welches nicht näher charakterisiert wurde. Da die Nucleophilie von Hydrazin durch Protonierung deutlich verringert werden kann, wurde die Essigsäure in einem zweiten Ansatz zusammen mit **131** in MeOH vorgelegt und PADA anschließend hinzugefügt. Auch hier wurde nur ein Vielzahl verschiedener Produkte erhalten von denen keines dem gewünschten Produktes **132** entsprach.

Die Resultate der Testverbindungen lieferten deutliche Hinweise, dass die chemo selektive Reduktion der Doppelbindungen je nach Bedingungen entweder an der reduktionsempfindlichen Nitrogruppe oder an dem Michaelsystem scheitern würde. Die Umsetzung des Ketons **127** mit PADA nach dem letztgenannten Protokoll führte

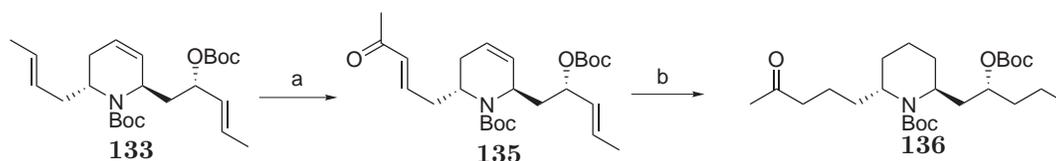


**Scheme 2.19:** Bedingungen: (a) (i) kat.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (ii)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DCM; 76% (i-ii) (b) kat. **22**, *exc.* 2-Buten (*E/Z*-Gemisch), 84% (c) kat. DMAP,  $\text{Boc}_2\text{O}$ , 69% (d) PhSH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 82% (e)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , kat. DMAP, 85%.

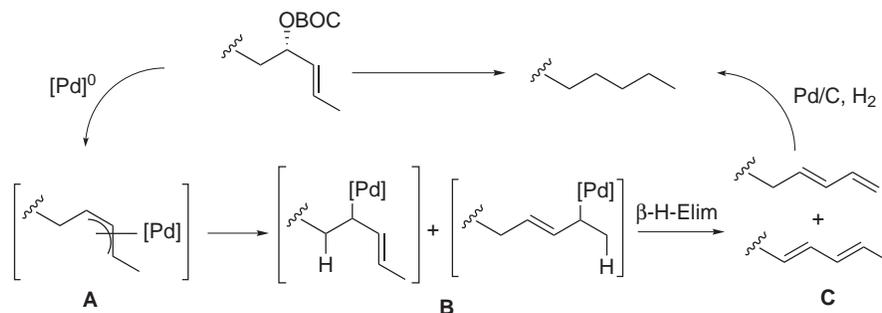
dementsprechend, wie bei der Testsubstanz **131**, nur zu einem komplexen Produktgemisch, so dass die Route aus Schema 2.17 an dieser Stelle abgebrochen wurde.

Da die Nosylgruppe in der vorangegangenen Route zu Selektivitätsproblemen führte, sollte stattdessen die Boc-Schutzgruppe verwendet werden. Neben der einfachen Entfernbarekeit dieser Funktion durch Säure, sollte sie bei der Hydrierung der Doppelbindungen keine Probleme bereiten. Für die Einführung von Boc an den Stickstoff sind zwei Möglichkeiten denkbar: Einmal nach der inversen dRRM durch Umschüttung des schon dargestellten *N*-Nosylgeschützten Umlagerungsproduktes **111** oder vor der inversen dRRM durch Verwendung des *N*-Boc-geschützten Substrates **96**. Beide Varianten wurden durchgeführt (Schema 2.19). Die mit  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  katalysierte Herstellung des *N*-Boc-geschützten Carbamats **96** aus dem Cyclopentylamin **63** und dem Monoacetat **5** ist bereits zuvor beschrieben worden (Vgl. Schema 2.10 auf Seite 43). Die anschließende inverse dRRM mit 2-Buten führte mit 84% isolierter Ausbeute zu dem 2,6-disubstituierten *anti*-Piperidinderivat **112** als Gemisch aus Rotameren und *E/Z*-Isomeren mit 14% reisoliertem Edukt **96** (Vgl. Tabelle 2.5 auf Seite 49). Danach wurde die Hydroxyfunktion mit 10 Mol% DMAP und 10 *eq*  $\text{Boc}_2\text{O}$  ebenfalls Boc-geschützt, was das Carbonat **133** lieferte. Die alternative Route ausgehend vom *N*-Nosylgeschützten Umlagerungsprodukt **111** führte nach Spaltung des Sulfonamids durch Thiophenol zu dem Aminoalkohol **134**, der nun ebenfalls mit DMAP und  $\text{Boc}_2\text{O}$  in das Carbonat **133** überführt wurde. Beide Wege führen zum gewünschten Produkt, wobei die zweite Variante den Vorteil hat, dass bei der inversen dRRM der billigere Katalysator **19** verwendet wird. Allerdings bedeutet der Wechsel der Schutzgruppe zusätzlichen Syntheseaufwand und das *N*-Boc-geschützte Edukt **96** für die Umlagerung ist in deutlich besserer Ausbeute darstellbar als der *N*-Nosyl-geschützte Vorläufer **67**.

Die regioselektive Kreuzmetathese bei 40 °C zwischen **133** und 6 *eq* Methylvinylketon lieferte mit 5 Mol% **22** das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **135** nach 14 h in 74%

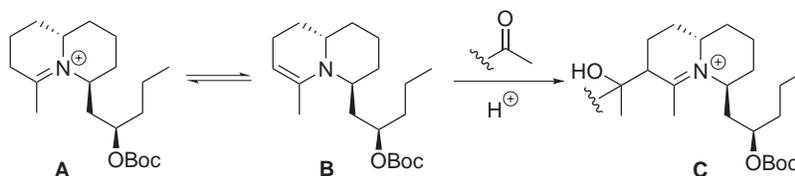


**Schema 2.20:** Bedingungen: (a) kat. **22**, 6 eq MVK, 74% (b) kat.  $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ , 30 atm  $\text{H}_2$ , Benzol, 24 h, quantitativ.

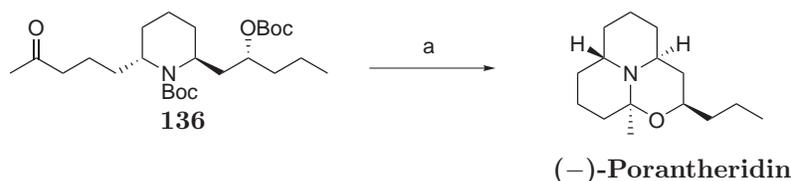


**Schema 2.21:** Hydrierung eines Allylcarbonats.

Ausbeute (Schema 2.20). Wider Erwarten erwies sich die Hydrierung der Doppelbindungen auch bei dem *N*-Boc-geschützten Substrat **135** als problematisch. Die Standardmethode, mit 10 Mol%  $\text{Pd/C}$  bei 1 atm Wasserstoff in  $\text{MeOH}$ , führte zur vollständigen Entfernung des Carbonats in der Seitenkette. Möglicherweise fand hierbei Allylpalladiumchemie statt, wie in Schema 2.21 angedeutet. Nach Bildung eines Allylpalladiumkomplexes **A** kann über die Intermediate **B** eine  $\beta$ -Hydrideliminierung stattfinden, die zu den Dienen **C** führt, welche danach zum gesättigten Kohlenwasserstoff hydriert werden. Daher wurden andere Hydrierungskatalysatoren getestet, die weniger zur Allylinserterion neigen.  $\text{Pt/C}$ ,  $\text{PtO}_2$  oder  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  lieferten bei 1 atm  $\text{H}_2$  jedoch nur partiell hydrierte Produktgemische. Auch die Erhöhung des Wasserstoffdruckes auf 12 bzw. 30 bar in Gegenwart von 5 Mol%  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  liefert nach jeweils 20 h keine vollständige Hydrierung. Während das zum Keton konjugierte elektronenarme Olefin zumeist vollständig und rasch hydriert wurde, zeigte sich vor allem das Alken des Allylcarbonats regelrecht inert gegenüber den verschiedenen Katalysatoren. Da ins Besondere bei den genannten heterogenen Katalysatoren Doppelbindungsisomerisierungen auftreten können,<sup>55</sup> bestand zudem die Gefahr der Epimerisierung an den benachbarten Stereozentren. Aus diesen Gründen wurde der homogene und hochaktive Wilkinson-Katalysator  $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ <sup>56</sup> getestet. In Gegenwart von 5 Mol% dieses Rh-Komplexes bei 1 atm  $\text{H}_2$  wurde das Substrat **135** wie bei den anderen Katalysatoren zuvor nur an der elektronenarmen Doppelbindung hydriert. Mit 20 Mol%  $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$  bei 30 bar Wasserstoffdruck in Benzol konnte nach 24 h das vollständig hydrierte Piperidinderivat **136** in quantitativer Ausbeute isoliert werden. Die verwendete Charge des Wilkinsonkatalysators war bereits sehr alt. Es ist daher gut möglich,



**Schema 2.22:** Mögliche Nebenreaktionen bei der Kondensation zu (–)-Porantheridin.



**Schema 2.23:** Bedingungen: (a) (i) TFA/DCM (1:10) (ii) 0.4 eq *p*-TSA, Benzol, 80 °C, 3 h (iii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 46% (i-iii).

dass die Reaktion mit frisch präpariertem ClRh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> erheblich weniger Katalysatorbeladung benötigt. Aus Zeitgründen konnte dies nicht mehr überprüft werden.

Der finale Schritt beinhaltet die saure Abspaltung der Boc-Schutzgruppen gefolgt von der Kondensation zu dem tricyclischen Aminal (–)-Porantheridin. Dabei wird das letzte Stereozentrum diastereoselektiv aufgebaut. In den bisherigen zwei asymmetrischen Totalsynthesen wurde die Kondensation mit *p*-TSA in siedendem Benzol durchgeführt (Vgl. Abschnitt 1.3.1). Die dabei erzielten Ausbeuten von 66%<sup>34</sup> und 51%<sup>35</sup> zeigen, dass der letzte Schritt nicht trivial ist.

Der Versuch, die Spaltung der Boc-Gruppen mit 20 Mol% TFA in DCM über Nacht durchzuführen ergab ein nicht näher charakterisiertes Gemisch verschiedener Produkte. Es ist denkbar, dass bei einer schrittweisen Spaltung der Boc-Gruppen, das als Intermediat gebildete Iminiumion **A** aus dem Gleichgewicht zu Enamin **B** heraus mit weiteren Ketonen zu Addukten wie **C** reagiert. Das dabei gebildete Iminiumion kann wieder ein Enamin ausbilden und bei weiterer Reaktion Oligomere bilden (Schema 2.22). Daher wurden die Boc-Gruppen innerhalb von 30 min in TFA/DCM (1:10) bei RT gespalten und das Rohprodukt anschließend den in der Literatur beschriebenen Bedingungen - Benzol in Gegenwart von *p*-TSA bei 80 °C für 3 h - ausgesetzt. Nach Aufreinigung konnte Porantheridin schließlich in 46% Ausbeute isoliert werden (Schema 2.23). Der Drehwert von –24 ° (*c* = 0.055, CHCl<sub>3</sub>) stimmte gut mit den in der Literatur berichteten Werten von –26.1 ° (*c* = 0.38, CHCl<sub>3</sub>)<sup>34</sup> und –25 ° (*c* = 0.5, CHCl<sub>3</sub>)<sup>35</sup> überein. Die Spektraldaten waren ebenfalls in sehr guter Übereinstimmung. Die Gesamtausbeute über die längste lineare Sequenz betrug ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Monoacetat **5** 15% über 7 Stufen (76% pro Stufe im Durchschnitt).

## 2.5. Zusammenfassung und Ausblick zu Kapitel 2

Die Fortsetzung einer von J. Neidhöfer in unserem Arbeitskreis begonnenen Totalsynthese von Porantheridin, erwies sich auf Grund von Schwierigkeiten mit einer Allylsilylfunktion als nicht durchführbar.

Bei der Suche nach alternativen Synthesewegen wurde eine neue Variante der Ringumlagerung, die *inverse* dRRM, entwickelt. Dabei handelt es sich um eine Metathesesequenz zwischen endocyclischen Doppelbindungen, bei der formal Ethen addiert wird. Verschiedene Parameter der Reaktion wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die Diastereoselektivität bei dieser Transformation untersucht. Insbesondere der Ethendruck, der Katalysatortyp und die Verwendung verschiedener Schutzgruppen konnten als besonders bedeutsame Faktoren für die Steuerung des Diastereomerenverhältnisses herausgearbeitet werden. Hierbei gelang es, diastereoselektiv sowohl *syn*- als auch *anti*-2,6-disubstituierte Piperidinringe aufzubauen. Diese Produkte könnten als vielseitige Zwischenstufen für die Synthese von zahlreichen Piperidinalkaloiden verwendet werden.

In einem weiteren Schritt wurde gezeigt, dass der formale Additionspartner Ethen durch andere Kreuzpartner ersetzt werden kann. Dadurch ist es möglich die Seitenketten der Produkte gezielt zu funktionalisieren bzw. zu verlängern, was das Anwendungspotential der Umlagerung enorm erweitert.

Unter Verwendung der inversen dRRM mit 2-Buten als formalem Additionspartner wurde das Synthesekonzept für (–)-Porantheridin modifiziert. Damit gelang die Darstellung des Naturstoffes in 7 Stufen (längste lineare Sequenz) in einer Gesamtausbeute von 15%. Schlüsselschritte waren hierbei die palladiumkatalysierte Allylsubstitution zur Verknüpfung der Cyclopentenderivate, die inverse dRRM zum Aufbau des Piperidingerüsts mit einem neuen Stereozentrum und eine regioselektive Kreuzmetathese, für die gezielte Funktionalisierung einer der beiden Seitenketten.

Weitere Untersuchungen zur inversen RRM werden derzeit von S. Schmidt<sup>42</sup> in unserem Arbeitskreis durchgeführt. Dabei sind vor allem andere Ringrößen, Heteroatome und der Einsatz von weiteren Kreuzpartnern wie z. B. 3-Hexen oder TMS von Interesse. Außerdem wäre es lohnenswert, Bedingungen zu finden, die auch für die *syn*-substituierten Substrate bei der inversen dRRM selektiv die Darstellung von 2,6-disubstituierten *syn*-Piperidinen erlauben. Damit wäre die vollständige Kontrolle über alle drei Stereozentren bei diesen Verbindungen möglich und die Methode in der Naturstoffsynthese noch breiter einsetzbar.

Die Länge der Verbindung zwischen den Ringen in den dicyclischen Edukten lag bisher bei einem Heteroatom. Auch dies könnte variiert werden, um eine größere Einsatzbreite der inversen RRM zu erhalten. Zudem sollten Substrate mit zwei oder mehr Atomen zwischen den Ringen aus sterischen Gründen leichter zugänglich sein. Damit ist auch der Aufbau von hochfunktionalisierten mittleren und großen Ringen vorstellbar.

Außerdem sollte die Reversibilität der Umlagerung bei höheren Ethendrücken untersucht werden. Dies könnte eine Erklärung für die Abhängigkeit der Diastereoselektivität von dem Ethendruck liefern. Weiterhin wäre dadurch eine gezielte Umwandlung der Diastereomere ineinander denkbar.

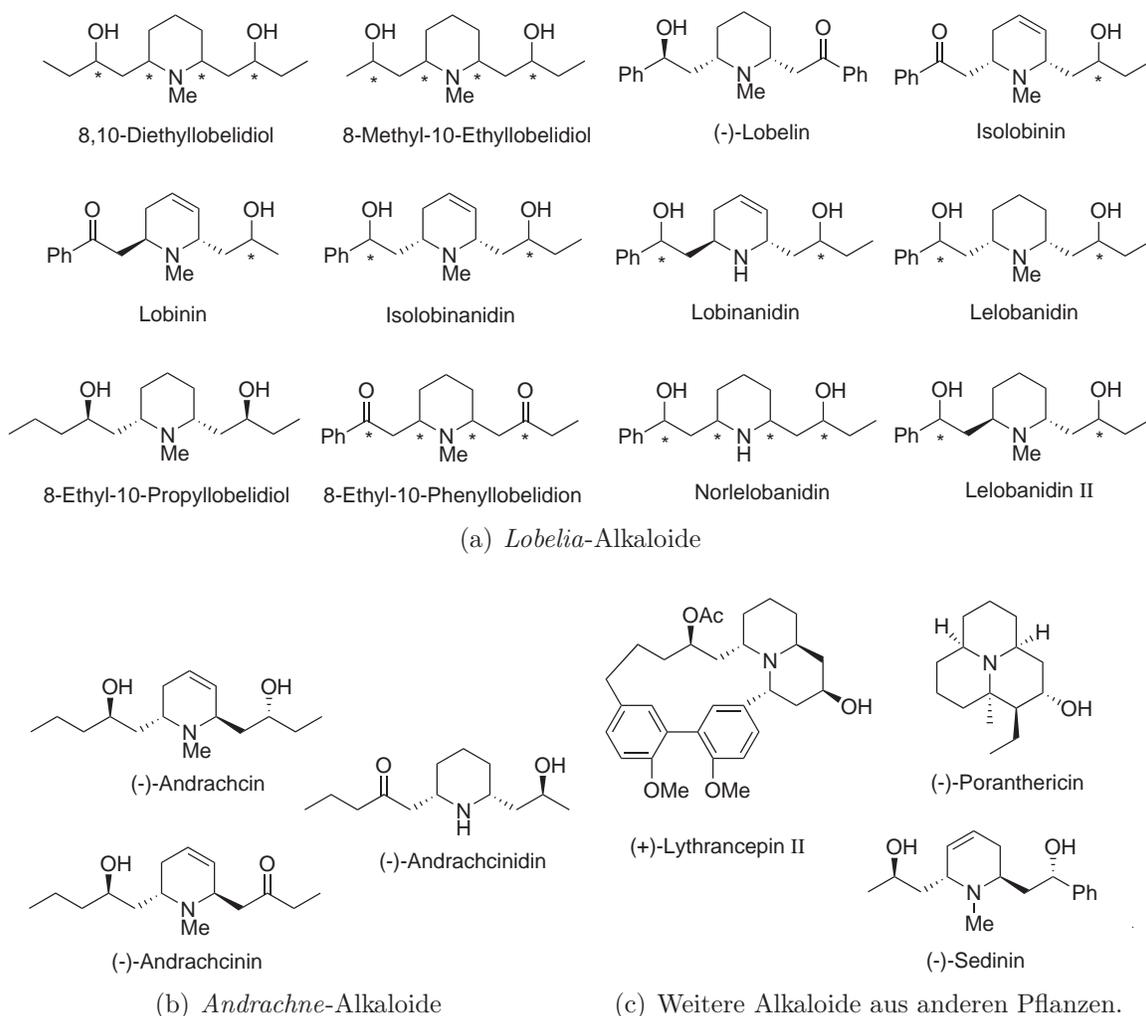
Eine weitere interessante Vertiefung der inversen RRM bestünde in der Hintereinanderschaltung von drei oder mehr Ringen. Durch die damit verbundenen Metathesekaskaden wäre der Aufbau komplexer Moleküle in einem Schritt möglich.

# 3. Die inverse dRRM mit weiteren Anwendungen in der Naturstoffsynthese

Im vorangegangenen Kapitel wurde die inverse RRM, eine neue Variante der Ringumlagerungsmetathese, beschrieben und in der Synthese von (–)-Porantheridin angewandt. Mit dieser Transformation ist es möglich, hochfunktionalisierte 2,6-disubstituierte *anti*- oder *syn*-Piperidine diastereoselektiv aufzubauen. Biologisch aktive Naturstoffe, die einen oder mehrere Piperidinringe enthalten, gibt es in großer Zahl. Deren vielfältige medizinische Verwendung hat in der Wirkstoffforschung ein großes Interesse an neuen Zugangsmöglichkeiten zu diesen Substanzen und ihren Derivaten zur Folge. Daher sollte die vielseitige Anwendbarkeit der inversen RRM durch die Synthese weiterer Piperidinalkaloide unter Beweis gestellt werden. Besonderes Augenmerk bei der Wahl der zu synthetisierenden Zielmoleküle soll dabei auf die flexible Konfiguration der Stereozentren gelegt werden, die durch die inverse RRM je nach Bedarf kontrolliert werden kann.

## 3.1. Die Auswahl der Zielmoleküle

Vor einigen Jahren berichteten Felpin und Lebreton<sup>57</sup> in einem Review über 20 strukturell eng verwandte Piperidinalkaloide, die allesamt aus *Lobelia inflata* isoliert wurden, einer Pflanze, die vor allem in Nordamerika vorkommt. Der Großteil dieser Alkaloide sind 2,6-disubstituierte Piperidinderivate, die in den Seitenketten in 1,3-Position zum Ring Ketone bzw. Hydroxygruppen tragen. Die Naturstoffe variieren vor allem hinsichtlich der relativen Konfiguration am Heterocyclus, der Art der Reste an den Seitenketten (Ph, Alkyl) und durch die zum Teil auftretende Doppelbindung im Piperidinring (Abbildung 3.1a). Die Konfiguration der Stereozentren in den Seitenketten ist teilweise noch nicht bestimmt worden, so dass sich hier ein reiches Betätigungsfeld für die Strukturaufklärung mittels Totalsynthesen bietet. Das Interesse an diesen verhältnismäßig einfachen Naturstoffen beruht auf der medizinischen Verwendung von Pflanzen aus der *Lobelia*-Familie seit Hunderten von Jahren. Neben der Anwendung bei Koliken, Rheuma und Asthma, ist die Wirkung auf das Zentralnervensystem ein interessanter Aspekt bei der Suche nach geeigneten Zielstrukturen für die Behandlung von Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson.<sup>57</sup>



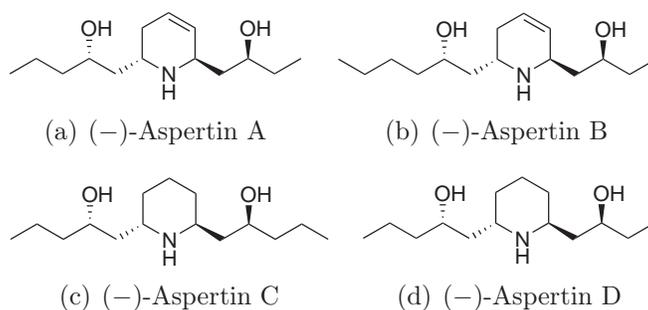
**Abbildung 3.1.:** Piperidinalkaloide verschiedener Pflanzen als potentielle Zielmoleküle.

*Andrachne aspera*, eine Pflanze aus dem mittleren Osten, deren Extrakte ebenfalls medizinisch verwendet werden, wurde als Quelle einiger Piperidinderivate mit sehr ähnlicher Struktur zu den *Lobelia*-Alkaloiden bestimmt (Abbildung 3.1b).<sup>58</sup>

Weitere Beispiele aus anderen Pflanzen, die die Strukturvielfalt unterstreichen mit der Piperidinalkaloide auftreten, sind das (–)-Poranthericin aus *Poranthera corymbosa*, das *Lythraeae*-Alkaloid (+)-Lythrancepin II sowie (–)-Sedinin aus *Sedum acre*.

Eine bemerkenswerte Eigenschaft all dieser 2,6-disubstituierten Piperidinderivate ist die durchgängig gleichbleibende relative Konfiguration zwischen den Stereozentren der Seitenkette und denen am Heterocyclus. Steht die Hydroxygruppe in der Seitenkette nach vorn, so geht die Kette selbst, vom Ring aus, nach hinten und umgekehrt.\*

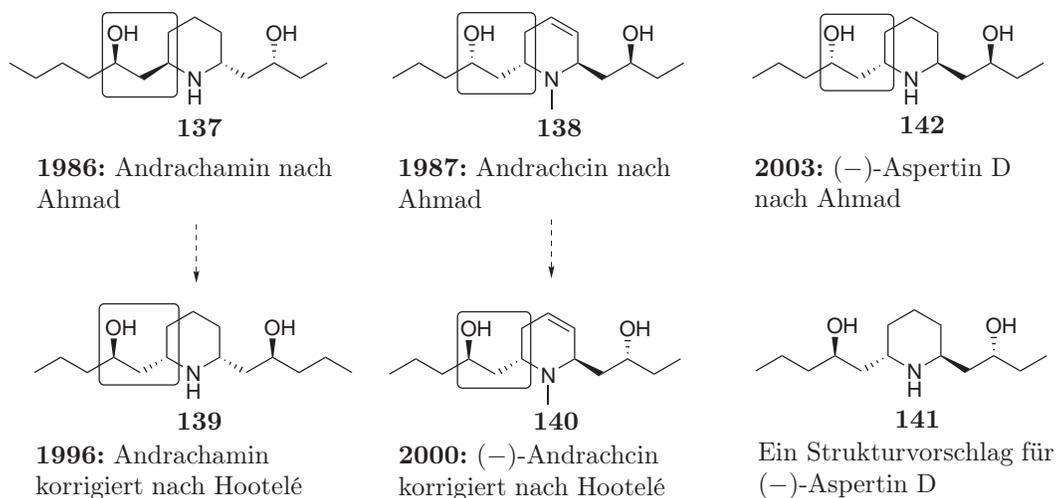
\* Die ungenauen Bezeichnungen „vorn“ und „hinten“ wurden für die konkrete Darstellung der Moleküle in der Abbildung 3.1 gewählt, da die Bezeichnung der relativen Konfiguration nach der CIP-Nomenklatur nicht für alle Beispiele die gleiche ist.



**Abbildung 3.2.:** Berichtete Strukturen für Aspertine A-D.<sup>59</sup>

Daher ist in diesem Kontext die Veröffentlichung vier weiterer Strukturen aus der Gruppe von Ahmad interessant, die den, aus *Andrachne aspera* isolierten, Aspertinen A-D zugeordnet wurden (Abbildung 3.2).<sup>59</sup> Alle vier sind demnach 2,6-disubstituierte *anti*-Piperidinderivate, die aber genau die umgekehrte relative Stereo- beziehung zwischen Hydroxyfunktion und Piperidinring besitzen. Keines dieser Moleküle wurde bisher durch eine Totalsynthese in seiner Struktur bestätigt. Auf Grund der Abweichung der relativen Stereokonfiguration zu den übrigen Naturstoffen erschien eine Totalsynthese, zumindest von einem dieser Alkaloide, lohnenswert.

Allerdings kommen Zweifel an der Korrektheit der Strukturvorschläge auf, wenn man die nachstehend erläuterten Korrekturen von zwei weiteren Naturstoffen berücksichtigt (Abbildung 3.3). 1986 isolierte die Gruppe um Ahmad das Aminodiol



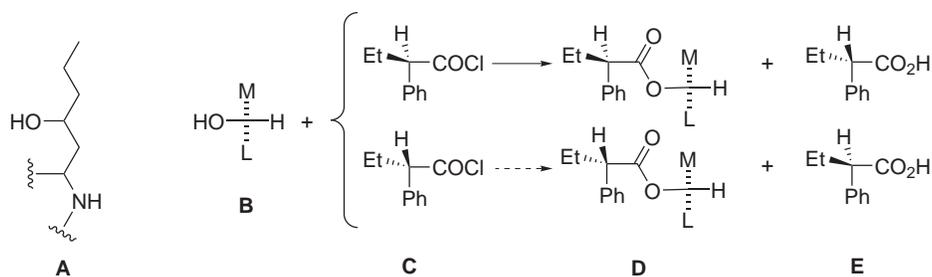
**Abbildung 3.3.:** Irrtümer und Korrekturen bei verschiedenen Naturstoffen.

Andrachamin und gab als zugehörige Struktur Verbindung **137** an.<sup>96</sup> Ein Jahr später charakterisierte die gleiche Gruppe erstmals den Naturstoff (-)-Andrachcin mit der Struktur **138**.<sup>99</sup> 1990 veröffentlichte die Gruppe von Carruthers eine angebliche

Totalsynthese von ( $\pm$ )-Andrachamin.<sup>97</sup> Sechs Jahre später korrigierten Hootelé und Mitarbeiter die Struktur von Andrachamin zu Verbindung **139** eindeutig mit Hilfe einer Röntgenstruktur.<sup>98</sup> Bald darauf wurde, wiederum von Hootelé und Mitarbeitern, auch die Struktur von (–)-Andrachcin zu Verbindung **140** korrigiert.<sup>100</sup>

Neben der Korrektur der Seitenkettenl nge und der *syn*-Konfiguration am Heterocyclus bei Andrachamin, fällt vor allem die wiederholte Änderung der relativen Stereochemie zwischen OH-Funktion und Piperidinring auf. In den entsprechenden Publikationen von Ahmad wurde die absolute Konfiguration an den Alkoholen, durch eine alte Methode nach Horeaux<sup>101</sup> bestimmt (Schema 3.1). Dieses Verfahren basiert auf der Veresterung des entsprechenden Alkohols **B** mit einer chiralen, aber racemischen Säure **C**. Bei der Umsetzung findet in gewissen Anteilen eine kinetische Racematspaltung statt, das heißt der chirale Alkohol reagiert mit einem der beiden S ureenantiomere schneller als mit dem anderen. Nach Abtrennung der Ester **D** erhält man die restliche Säure **E** mit einem kleinen Enantiomerenüberschuß. Das Vorzeichen bei der Drehwertbestimmung dieser Säure erlaubt den Rückschluss auf die absolute Konfiguration des Alkohols. Die Methode ist auf sekundäre Alkohole begrenzt. Eine wesentliche Voraussetzung für die Durchführbarkeit des Verfahrens ist ein deutlicher Unterschied im sterischen Anspruch der beiden Reste M und L an diesem Alkohol. Im Falle der Aspertin-Alkaloide **A** wurde angenommen, dass die chemische Umgebung der zwei Hydroxyfunktionen zueinander sehr ähnlich ist, mit der Konsequenz eines ähnlichen Verhaltens bei der kinetischen Racematspaltung.<sup>59,60</sup> Allerdings erscheint es mehr als fragwürdig, die Veresterung in Gegenwart der freien NH-Funktion von **A** durchzuführen, die jeweils in  $\alpha$ -Position ebenfalls Stereozentren besitzt. Genau das wurde aber in der Dissertation von Kamal,<sup>60</sup> dem Erstautor der Publikation über die Aspertine, beschrieben. Aus der wiederholten Anwendung der Methode bei Andrachamin, Andrachcin und bei den Aspertinen wurde immer wieder die gleiche Konfiguration abgeleitet - und im Falle von Andrachamin und (–)-Andrachcin widerlegt. Angesichts dieser Parallelen erscheint es plausibel, den alternativen Strukturvorschlag **141** zu (–)-Aspertin D zu machen.

Im Folgenden sollte der einfachste Vertreter (–)-Aspertin D dargestellt werden, um die Korrektheit der von Kamal *et al.* vorgeschlagenen Struktur **142** zu überprüfen.



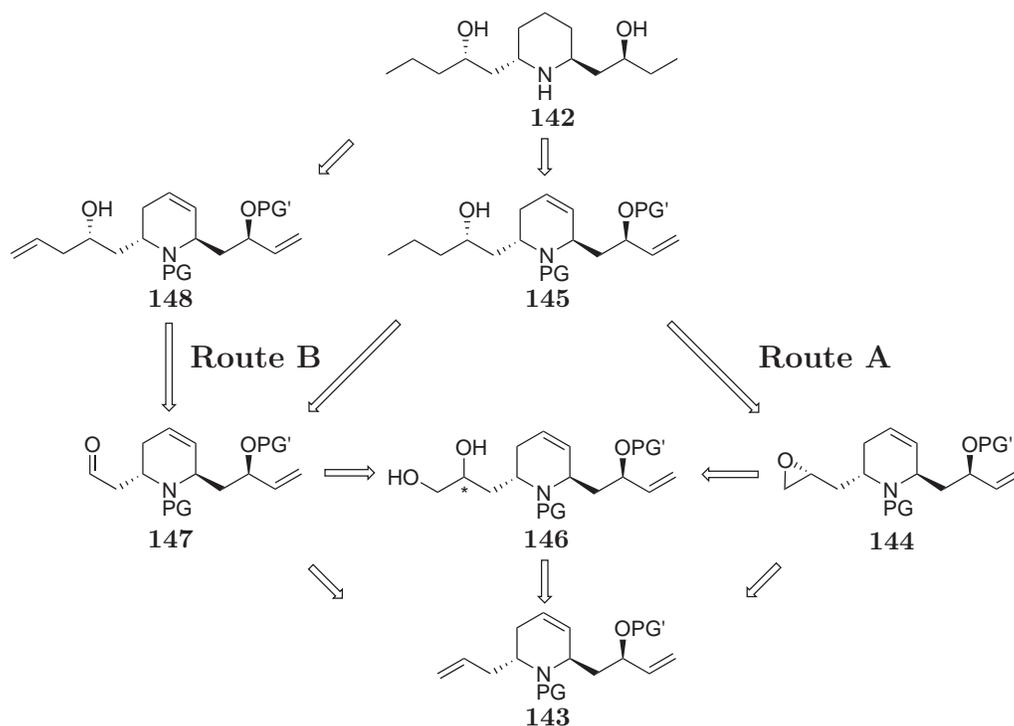
**Schema 3.1:** Bestimmung der absoluten Konfiguration nach Horeaux.<sup>101</sup>

Sollte diese sich als falsch erweisen, so war geplant, das Molekül **141** zu synthetisieren, welches an den Hydroxyfunktionen die umgekehrte Konfiguration besitzt. Beide relativen Stereokonfigurationen sind mit Hilfe der inversen dRRM zugänglich (Vgl. Abschnitte 2.3.1 und 2.3.2).

### 3.2. Aspertin D: Synthesekonzept und -realisierung

Ein Großteil des Kohlenstoffgerüsts von (–)-Aspertin D **142** kann durch die inverse dRRM als Trien **143** effizient aufgebaut werden (Abschnitt 2.3.1). In der weiteren Synthese muss nun das vierte Stereozentrum eingeführt und die Seitenkette verlängert werden (Schema 3.2). Um dies zu erreichen ist die regioselektive Oxidation des Allylseitenarms unter Erhaltung der übrigen beiden Alkene notwendig. Neben der Suche nach geeigneten selektiven Oxidationsmethoden, sind an dieser Stelle auch verschiedene Möglichkeiten zum Aufbau des letzten Stereozentrums denkbar.

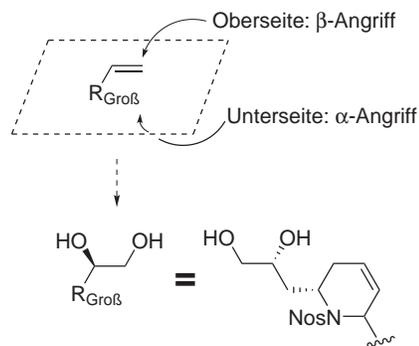
Die direkte enantioselektive Epoxidation des terminalen Alkens zu **144** würde den Sauerstoff und die Stereoinformation in einem Schritt einführen. Eine anschließende kupferkatalysierte, regioselektive Öffnung des Epoxids mit Ethylmagnesiumbromid<sup>85</sup> führt zu Alkohol **145**, welcher nach Hydrierung und Entschützung schließlich



**Schema 3.2:** Retrosynthese zu (–)-Aspertin D **142**.

Zielstruktur **142** liefern sollte. Die gezielte enantioselective Epoxidierung terminaler Olefine ist allerdings derzeit noch nicht ausgereift.<sup>63</sup> Die besten literaturbekanntesten Verfahren nach Jacobsen und Katsuki<sup>61</sup> bzw. nach Shi<sup>62</sup> ergeben für unfunktionalisierte, alkylsubstituierte, terminale Alkene in wenigen Fällen 60-70% *ee*, meist jedoch deutlich darunter. Zudem ist für beide Verfahren bekannt, dass ins Besondere *Z*-Olefine gut geeignete Substrate sind. Daher ist es fraglich, ob die gewünschte regioselective Umsetzung des terminalen Alkens mit diesen Methoden in Gegenwart der *Z*-Doppelbindung im Heterocyclus möglich ist.

Eine Alternative zur direkten Epoxidierung ist die asymmetrische Dihydroxylierung (AD) mit anschließender Überführung des Diols in das Epoxid. Die Sharpless-AD ist eine der am weitesten entwickelten, asymmetrischen Oxidationsreaktionen.<sup>64</sup> Für terminale, alkylsubstituierte Alkene können mit dieser Methode unter Standardbedingungen etwa 90% *ee* erzielt werden,<sup>65</sup> mit speziellen Ligandensystemen<sup>66</sup> auch noch bessere Ergebnisse. Für das Trien **143** sollte AD-mix  $\beta$ <sup>67</sup> in H<sub>2</sub>O/*tert*-BuOH eingesetzt werden, da der Angriff des Osmiumkatalysators von der  $\beta$ -Seite zur gewünschten Konfiguration des Alkohols führen sollte (Abbildung 3.4). Das resultierende vicinale Diol **146** kann durch Umwandlung des primären Alkohols in eine Fluchtgruppe und dessen folgende Substitution durch den benachbarten Alkohol in das Epoxid **144** überführt werden, ohne dass die Konfiguration am sekundären Alkohol davon betroffen ist. Ein sehr effizientes Protokoll für diese Reaktion ist von Hicks und Frasier-Reid<sup>68,69</sup> beschrieben worden. Dabei wird Tosylimidazol (TosIm) in Gegenwart von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mit dem Diol im Eintopfverfahren zu dem Epoxid umgesetzt.



**Abbildung 3.4.:** Stereoinduktion bei der AD.<sup>67</sup>

Der gesamte Synthesezweig über das Epoxid **144** wird als Route A untersucht.

Ein anderer Weg zum Aufbau des vierten Stereozentrums ist die asymmetrische Addition eines Metallorganyls an den entsprechenden Aldehyd **147**, was den Alkohol **145** als Produkt liefert (Vgl. Schema 3.2).

Der Aldehyd selbst könnte durch direkte oxidative Spaltung der entsprechenden Doppelbindung in **143** mittels selektiver Ozonolyse oder RuO<sub>4</sub>/NaIO<sub>4</sub>-Spaltung im Eintopfverfahren dargestellt werden. Eine entsprechende regioselective Ozonolyse wurde von C. Huwe<sup>70</sup> in seiner Dissertation an einem Pyrrolidinderivat mit einem 1,3-Dien durchgeführt. Die RuO<sub>4</sub>/NaIO<sub>4</sub>-Spaltung wurde von Yang und Zhang<sup>71</sup> für zahlreiche terminale Olefine beschrieben. Eine dritte Möglichkeit zur Synthese des Aldehyds **147** ist die Periodatspaltung des schon erwähnten Diols **146**. Da die Konfiguration des sekundären Alkohols dabei unerheblich ist, sollte das zuverlässige Upjohn-Protokoll<sup>87</sup> für die osmiumkatalysierte Dihydroxylierung mit *N*-Methyl-Morpholinoxid (NMO)

als Oxidationsmittel, Aceton/Wasser als Lösungsmittel und ohne chirale Liganden zur Darstellung des Diols angewandt werden.

Für die Spaltung des Diols **146** zum Aldehyd **147** bietet sich ein effizientes Verfahren von Zhong und Shing<sup>89</sup> an, bei dem mit NaIO<sub>4</sub> überzogenes Silicagel in DCM bei RT eingesetzt wird.

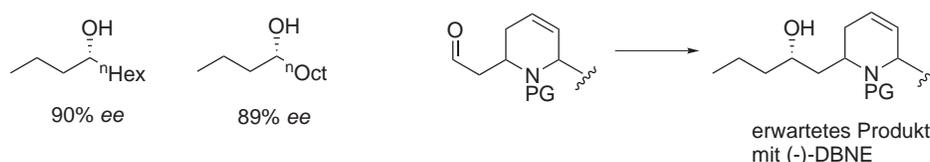
Die asymmetrische Addition von Metallorganen an Aldehyde beinhaltet zahlreiche Methoden. Bei der enantioselektiven Addition von Alkylresten zählt die Verwendung von Zinkorganen zu den aussichtsreichsten Verfahrenen.

Noyori beschrieb erstmals die asymmetrische Addition von Dialkylzink an Aldehyde, mit von Campher abgeleiteten, chiralen Aminoalkoholen, in brauchbaren Ausbeuten und sehr hohen Enantioselektivitäten.<sup>73</sup> Seitdem wurden, neben zahllosen weiteren chiralen Aminoalkoholen,<sup>72</sup> auch Titankomplexe<sup>74</sup> als Katalysatoren für diese Reaktion entwickelt. Dementsprechend rasch konnte sich die Methode etablieren. Für Verbindung **147** sollte Dipropylzink mit *N,N*-Dibutylnorephedrin (DBNE) als chiraalem Katalysator verwendet werden, da unter diesen Bedingungen für aliphatische Aldehyde gute Ausbeuten und etwa 90% *ee* berichtet wurden.<sup>76</sup> Die *S*-Konfiguration des Alkohols im Produkt **145** sollte gemäß den in der Literatur beschriebenen Beispielen mit (–)-DBNE erhalten werden können (Schema 3.3).

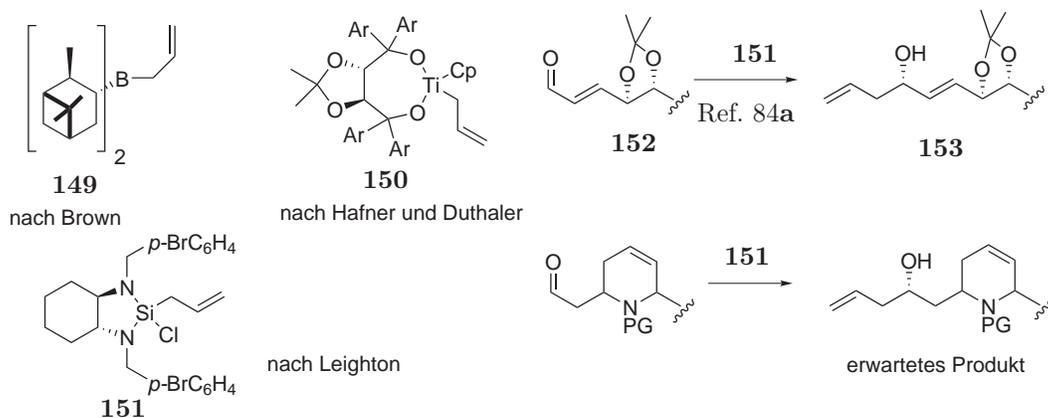
Die asymmetrische Allyladdition an Aldehyde ist eine weitere sehr gute Alternative. Der auf diese Weise aufgebaute Alkohol **148** könnte dann, ähnlich wie **145**, hydriert und entschützt in das gewünschte Zielmolekül **142** überführt werden (s. Schema 3.2). Mit dem klassischen Allyl-Borreagenz **149** nach Brown,<sup>77</sup> dem Allyltitankomplex **150** nach Duthaler und Hafner,<sup>78</sup> sowie den chiralen Allylsiliziumverbindungen **151** nach Leighton<sup>80</sup> stehen drei sehr zuverlässige Methoden zum Aufbau chiraler Homoallylalkohole zur Verfügung, die schon häufig in Naturstoffsynthesen<sup>82–84</sup> verwendet wurden (Schema 3.4). Aufgrund der einfachen Darstellung und Handhabbarkeit der Siliziumverbindung **151** war geplant, diese für eine eventuelle Allylierung zu verwenden. Anhand der Beispielverbindung **152** die in Gegenwart des Reagenzes **151** zum Produkt **153** mit dem *S*-konfigurierten Homoallylalkohol abreagierte, kann für den Aldehyd **147** die gleiche Stereoinduktion erwartet werden.

Der gesamte Synthesezweig über den Aldehyd **147** wird als Route B untersucht.

Sowohl der Weg über das Epoxid **144** (Route A) als auch über den Aldehyd **147**



**Schema 3.3:** Links sind die zwei Produkte aus der Addition von Dipropylzink in Gegenwart von (–)-DBNE an die aliphatische Aldehyde Heptanal und Nonanal dargestellt,<sup>76</sup> rechts das erwartete Produkt bei der Addition an **147**.

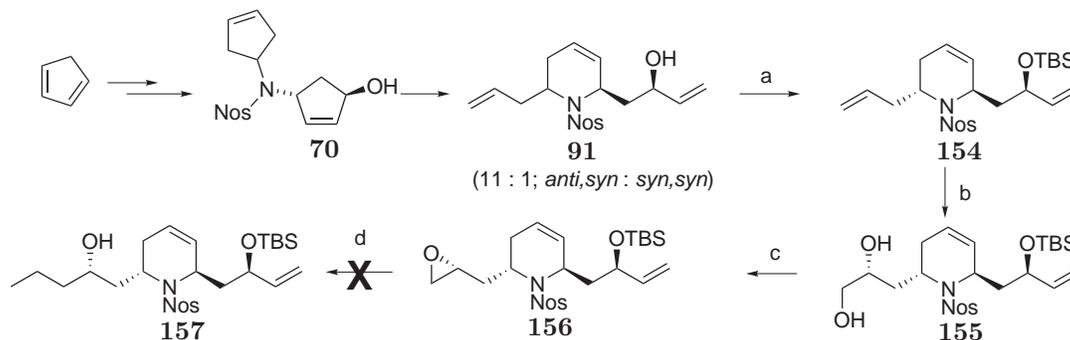


**Schema 3.4:** Chirale Allylierungsreagenzien nach Brown (**149**), Hafner/Duthaler (**150**) und Leighton (**151**). Für die Anwendung und die Stereoinduktion des Reagenz **151** ist die Umsetzung des Aldehyds **152** zu dem Alkohol **153** als Beispiel dargestellt, darunter der erwartete Verlauf mit dem Aldehyd **147**.

(Route B) wurde in dieser Arbeit besprochen. Beide Varianten sind bezüglich der Konfiguration der Stereozentren flexibel, so dass auch das alternative Zielmolekül **141** damit aufgebaut werden kann, falls Verbindung **142** sich als inkorrekt erweisen sollte.

### 3.3. Route A

Die Synthese des 2,6-disubstituierten *anti*-Piperidines **91**, ausgehend von Cyclopentadien, wurde bereits beschrieben (Abschnitt 2.3.1). Für die geplante Oxidation des



**Schema 3.5:** Bedingungen: (a) TBSCl, Imidazol, 48h, 97%, Trennung der Diastereomeren (b) AD-mix  $\beta$ ,  $t$ BuOH/ $H_2O$  (1:1), RT, 48h, 54% (c) TosIm,<sup>68</sup> NaH, 48% (d) kat. CuI, 1.2 *eq* EtMgBr, -60 °C  $\rightarrow$  RT, viele Produkte.

Allylseitenarms wurde der Alkohol zunächst mit TBSCl und Imidazol in DCM bei RT zum TBS-Ether **154** umgesetzt, um zwischen den beiden terminalen Doppelbin-

dungen eine sterische Differenzierung zu ermöglichen (Schema 3.5). Der Alkohol **91** lag nach der inversen dRRM als nicht trennbares 11:1 Diastereomergemisch vor. Die diastereomeren TBS-Ether sind jedoch chromatographisch gut voneinander abzutrennen, so dass für die nachfolgend geplante Sharpless-AD das diastereomerenreine *anti*-substituierte Piperidinderivat **154** eingesetzt werden konnte.

Der erste Versuch zur Dihydroxylierung von **154** wurde in einem 1:1-Gemisch H<sub>2</sub>O/*tert*-BuOH bei RT mit dem AD-mix  $\beta$  für 17 h gerührt. Es wurden neben 20% des gewünschten Produkts **155** noch knapp 80% Edukt **154** reisoliert. Aufgrund der geringen Menge an Diol konnte keine zuverlässige Angabe über die Stereoselektivität der Dihydroxylierung gemacht werden. Sharpless und Mitarbeiter<sup>88</sup> berichteten darüber, dass der pH-Wert signifikanten Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat. In stärker alkalischem Milieu soll die Hydrolyse des intermediären Osmiumglykolesters schneller ablaufen. Da die Dihydroxylierung von **154** offenbar sehr langsam verlief, wurden in einem weiteren Ansatz nach der Empfehlung von Sharpless unter den gleichen Bedingungen noch 5 *eq* NaHCO<sub>3</sub> hinzugefügt und die Reaktion für 7 Tage bei RT belassen. Die Verlängerung der Reaktionsdauer und die Erhöhung der Basizität führten nicht zum Erfolg. Erneut wurden nur schwache 26% Diol und 72% Edukt isoliert. Es wurde daher vermutet, dass der schlechte Umsatz durch nicht ausreichende Mengen an Osmiumkatalysator zustande kommt. In der kommerziell erhältlichen AD-mix  $\beta$  Mischung sind für die empfohlenen Mengen pro Olefin weniger als 0.02 Mol% [Os] enthalten. Daher wurden in einem dritten Versuch neben AD-mix  $\beta$  noch zusätzliche 2 Mol% K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> und 4 Mol% (DHQD)<sub>2</sub>PHAL hinzugefügt. Die erhöhte Menge an [Os] und chiraalem Ligand hatte die gewünschte Wirkung, so dass nach 48 h 45% Diol und 16% Edukt isoliert werden konnten (54% Ausbeute basierend auf reisolierendem Edukt). Allerdings wurde das Diol als 1:1-Diastereomergemisch isoliert und es fielen beträchtliche Mengen an überoxidierten Nebenprodukten an. Ein möglicher Grund ist die erhöhte Menge an Osmiumkatalysator, die zu einer Dihydroxylierung ohne chiralen Liganden führen könnte. Da die Dihydroxylierung nach Sharpless jedoch durch den chiralen Liganden (DHQD)<sub>2</sub>PHAL beschleunigt wird,<sup>64</sup> die asymmetrische Dihydroxylierung also schneller ablaufen sollte als die achirale Variante, liegt hier vermutlich eher ein „mismatched“ Fall vor. Die Reagenzkontrolle sollte also entgegengesetzt zur Substratkontrolle verlaufen. Bei der Durchführung der achiralen Dihydroxylierung im folgenden Abschnitt 3.4 wurde tatsächlich ein 3:1-Diastereomergemisch des Diols isoliert. Um ein für die Totalsynthese brauchbares Diastereomerenverhältnis zu erhalten, bliebe daher für Route A nur ein Schutzgruppenwechsel am Stickstoff, der die Substratkontrolle möglicherweise verringern könnte.

Auf eine weitere Optimierung wurde jedoch zunächst verzichtet und mit der Überführung des Diols **155** in das Epoxid **156** fortgesetzt, um Erkenntnisse für die weiteren geplanten Syntheseschritte zu gewinnen.

Für das im vorherigen Abschnitt angesprochene Eintopfverfahren nach Hicks und Frasier-Reid<sup>68</sup> wurde das benötigte Tosylimidazoliumsalz (TosIm) aus *p*-Toluolsulfonylchlorid und Imidazol hergestellt. Anschließend wurde das Diol **155** nach der erwähnten

Vorschrift mit 3 *eq* NaH bei 0 °C in THF deprotoniert und nach Zugabe von 1.05 *eq* TosIm für 3 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung konnten 48% Epoxid **156** isoliert werden. Auch an dieser Stelle wurde auf eine Optimierung zugunsten der Fortsetzung der Syntheseroute verzichtet.

Die regioselektive Öffnung des terminalen Epoxids sollte nun durch die kupferkatalysierte Addition von Ethylmagnesiumbromid zu dem Alkohol **157** führen. Die Prozedur ist für zahlreiche Beispiele in der Literatur beschrieben.<sup>85</sup> Üblicherweise wird die Grignardlösung mit dem Kupfersalz zu dem Epoxid bei –78 °C hinzugefügt und über Nacht auf RT erwärmt. Die Anwendung dieser Bedingungen mit 1.2 *eq* EtMgBr und 2 Mol% CuI führte jedoch einem komplexen Produktgemisch welches nicht näher charakterisiert wurde. Vermutlich ist die Addition nicht kompatibel zur Nitrofunktion in der Nosylschutzgruppe, welche ebenfalls mit Grignardreagenzien reagieren kann.<sup>86</sup>

Bei der Route A ergaben sich besondere Schwierigkeiten bei der regioselektiven asymmetrischen Dihydroxylierung des Triens **91** zu dem Diol **155**. Die geplante Öffnung des Epoxids **156** scheiterte an der Inkompatibilität der Nosylgruppe mit dem Grignardreagenz.

Es liegt nahe die Route mit anderen Schutzgruppen erneut durchzuführen. Da jedoch der Schlüsselschritt, die asymmetrische regioselektive Dihydroxylierung der Allylseitenkette, hinsichtlich der Ausbeute und Stereoselektivität unbefriedigend ist und es dazu keine gute Alternative gibt, die die Fortsetzung von Route A ermöglichen würde, wurde mit der Suche nach effizienteren Oxidationsmethoden begonnen, die für Route B verwendet werden könnten.

### 3.4. Route B

Route B wurde mit einer Untersuchung verschiedener oxidativer Spaltungsmethoden für Olefine begonnen.

Die in Abschnitt 3.2 angesprochene regioselektive Ozonolyse nach Huwe<sup>23,70</sup> wurde als erstes untersucht. Um die Menge an Ozon dosieren zu können, wurde der Ozonator\* zunächst kalibriert. Dazu wurde eine KI-Lösung mit bekannter Konzentration (1.36 Mol/l) für 4 min mit einem konstantem Zustrom an Ozon durchspült (50 ml/h; 0.3 bar Sauerstoffvordruck; Leistungsstufe: 0.5). Die erhaltene braune Lösung wurde nun mit einer Natriumthiosulfat-Maßlösung titriert. Die Rückrechnung ergab eine Ozonmenge von 0.156 mmol/min.

Danach wurde bei –78 °C das Trien **154** in DCM gelöst und die äquimolare Menge an Ozon eingeleitet. Die Mischung wurde dann noch 1 h bei –78 °C belassen. Die Auswertung des Rohspektrums ergab, dass neben mehr als 60% Edukt mindestens 3 verschiedene Aldehyde im Verhältnis 1:1:0.2 gebildet wurden. Da trotz der tiefen

---

\* Fischer Ozon Generator 500; OZ500M

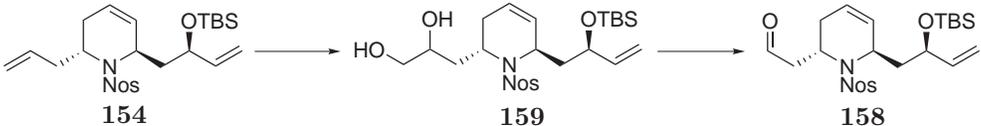
Temperatur offenbar nicht die benötigte Regioselektivität gegeben ist, wurde dieses Verfahren nicht weiter untersucht.

Die Rutheniumtetroxid-katalysierte Spaltung von terminalen Olefinen mit  $\text{NaIO}_4$  zu den entsprechenden Aldehyden wurde nach dem bereits angesprochenen Protokoll von Yang und Zhang<sup>71</sup> durchgeführt. Als Rutheniumquelle wurden 3.5 Mol%  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  in  $\text{H}_2\text{O}$  verwendet, die bei 0 °C zu **154** in MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (7:1) hinzugefügt wurden. Im Anschluß an die Zugabe von 1.6 *eq* Natriummetaperiodat konnte nach 48 h bei RT der gewünschte Aldehyd **158** in 13% Ausbeute neben 26% Edukt isoliert werden. Bei der Aufarbeitung fielen nicht näher charakterisierte, stark polare Verbindungen an, die vermutlich weiteroxidierte Produkte sind. Die Reaktion wurde unter Verwendung einer anderen Charge an  $\text{RuCl}_3$  wiederholt. Neben etwa 60% Edukt wurde ein komplexes Gemisch an Produkten erhalten, das nicht näher charakterisiert wurde. Die schlechte Ausbeute, die starke Neigung zur Überoxidation und die Abhängigkeit der Resultate von der verwendeten Rutheniumtrichloridquelle zeigen, dass diese Methode für die Synthese ungeeignet ist. Daher wurde versucht, die schon bei Route A angewandte Osmiumtetroxid-katalysierte Dihydroxylierung zu optimieren.

Osmiumtetroxid ist hochgiftig und sehr teuer. Jedoch wird es aufgrund seiner hohen Chemo- und Regioselektivität und den milden Reaktionsbedingungen sehr häufig als Dihydroxylierungskatalysator verwendet. Als Osmiumquelle wird üblicherweise Kaliumosmat  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$  wegen seiner geringeren Giftigkeit eingesetzt. Von den vielen in der Literatur beschriebenen Verfahren für die Dihydroxylierung von Alkenen mit Osmiumtetroxid zählt das Upjohn-Protokoll zu den zuverlässigsten und einfachsten. Das im Laufe der Reaktion aus dem Cooxidans NMO gebildete *N*-Methylmorpholin führt als Ligand am Osmium zu einer Beschleunigung der Reaktion.<sup>64</sup> Außerdem liegen für dieses Verfahren in unserem Arbeitskreis schon Erfahrungen vor. U. Voigtmann<sup>13</sup> führte damit zahlreiche Versuche zur regio- und diastereoselektiven Dihydroxylierung von Piperinderivaten des Typs **11** (Vgl. Schema 1.3 auf Seite 15) durch.

Zur Optimierung der Regioselektivität und Ausbeute der Oxidation wurden einige Parameter variiert. Die Menge des Oxidationsmittels ist wichtig im Hinblick auf das Verhältnis von gewünschtem Diol **159** zu mehrfach dihydroxylierten Produkten. Verschieden polare Lösungsmittelgemische können zu verschiedenen Konformationen des Substrats führen, die sich in ihrer spezifischen Wechselwirkung mit dem Katalysator unterscheiden könnten. Die schon erwähnte Bedeutung des pH-Wertes für die Geschwindigkeit der Sharpless-AD<sup>88</sup> könnte auch im Hinblick auf die Substratkonformation eine Rolle spielen. In saurem Milieu wäre, analog zu verschiedenen Lösungsmitteln, eine andere Konformation denkbar als im basischen Milieu. Daher wurde Zitronensäure als Reaktionszusatz ebenfalls getestet, um mögliche Auswirkungen der damit verbundenen pH-Änderung beobachten zu können.

Die Ergebnisse der Optimierung sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst. Zum Vergleich der bisher eingesetzten Methoden, ist das Ergebnis der Rutheniumtetroxid-katalysierten Olefinspaltung mit aufgenommen worden (Eintrag 1).

Tabelle 3.1.: Regioselektive Oxidation von Trien **154**.


Eintrag <sup>a</sup>	NMO [eq]	reisoliertes <b>154</b> [%]	Kat <sup>b</sup> [Mol%]	Zusatz	Solvent	Ausbeute
1	-	26	RuCl <sub>3</sub> [3]	NaIO <sub>4</sub>	MeCN/H <sub>2</sub> O (6:1)	13% <b>158</b>
2	2.3	n. b. <sup>c</sup>	[Os] [10]	-	Aceton/H <sub>2</sub> O (2:1)	24% <b>159</b>
3	2.0	n. b. <sup>c</sup>	[Os] [2]	-	Aceton/H <sub>2</sub> O (2:1)	48% <b>159</b>
4	1.7	34	[Os] [10]	-	Aceton/H <sub>2</sub> O (2:1)	44% <b>159</b>
5	1.6	n. b. <sup>c</sup>	[Os] [0.7]	-	Aceton/H <sub>2</sub> O (9:1)	42% <b>159</b>
6	1.5	11	[Os] [1]	-	Aceton/H <sub>2</sub> O (2:1)	52% <b>159</b>
7	1.0	<b>54</b>	[Os] [1]	-	Aceton/H <sub>2</sub> O (4:1)	<b>32%</b> <b>159</b>
8	2.0	n. b. <sup>c</sup>	[Os] [2]	0.25 eq ZS <sup>d</sup>	Aceton/H <sub>2</sub> O (2:1)	31% <b>159</b>
9	1.0	33	[Os] [0.6]	0.25 eq ZS	<sup>t</sup> BuOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	28% <b>159</b>
10	1.5	n.b.	[Os] [9]	-	Aceton/H <sub>2</sub> O (4:1)	33% <b>159</b>

<sup>a</sup> Dauer der Reaktionen: Eintrag 5: 48 h; alle anderen: 12-15 h.

<sup>b</sup> [Os] = K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>.

<sup>c</sup> Nicht bestimmt.

<sup>d</sup> ZS = Zitronensäure.

Die Variation der Menge an Oxidationsmittel zeigt, dass man mit 1.5 Äquivalenten NMO die - absolut gesehen - höchste Ausbeute von 52% erzielen kann (Einträge 2-6, Tabelle 3.1). Neben dem gewünschten Produkt fallen dann jedoch größere Mengen an mehrfach oxidierten Nebenprodukten an. Reduziert man das Oxidationsmittel dagegen auf 1 eq NMO, so lässt sich die relative Ausbeute basierend auf reisolierem Edukt auf etwa 70% steigern (Eintrag 7). Je mehr gewünschtes Produkt **159** gebildet wird, umso wahrscheinlicher ist die weitere Oxidation einer der beiden darin enthaltenen Alkene. Daher erscheint es am sinnvollsten die Reaktion mit einem Äquivalent NMO durchzuführen, das Edukt zu reisolieren und erneut den Reaktionsbedingungen zu unterwerfen. Durch mehrfache Wiederholung ist dadurch die Steigerung der Gesamtausbeute auf 60-70% möglich. In Abschnitt 3.6 wurde dieses Verfahren erfolgreich verwendet.

Die Änderung der Zusammensetzung des Lösungsmittelgemisches führt bei geringem Wasseranteil nur zu einer längeren Reaktionsdauer, hat jedoch sonst keine merklichen Auswirkungen (Eintrag 5). Der Versuch ein Gemisch mit höherem Wasseranteil zu verwenden, scheiterte an der Unlöslichkeit des Edukts.

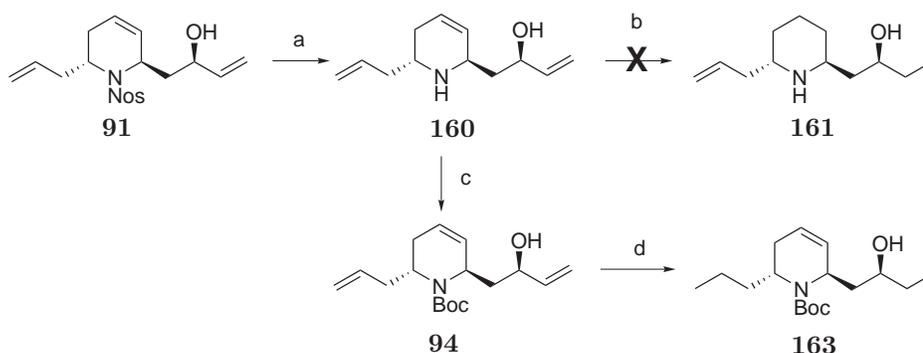
Der Zusatz von 0.25 Äquivalenten Zitronensäure<sup>88</sup> lieferte sowohl mit *t*-BuOH als auch mit Aceton eher schlechtere Resultate (Eintrag 8 und 9). Dabei scheint die Mehrfachoxidation des Triens stärker bevorzugt zu werden, als in Abwesenheit der Säure. So ist bei etwa gleicher Menge an reisolierem Edukt (33%) die Ausbeute an

Diol **159** deutlich geringer (Einträge 4, 8 und 9).

Der Wechsel der Osmiumquelle, von  $\text{K}_2\text{Os}(\text{O}_2)(\text{OH})_4$  zu  $\text{OsO}_4$  ergab ebenfalls ein etwas schlechteres Ergebnis, vermutlich auf Grund verstärkter Überoxidation (Eintrag 10) durch die erhöhte Konzentration an  $\text{OsO}_4$  in der Lösung.

Die Spaltung des Dioldiastereomergemisches **159** zum Aldehyd **158** wurde mit  $\text{NaIO}_4$  überzogenem Silicagel<sup>89</sup> in DCM bei RT durchgeführt und gelang ohne Probleme in quantitativer Ausbeute.

Die Optimierung der regioselektiven Dihydroxylierung führte zu einer Zeit- und Materialaufwendigen Prozedur, die das Diol in befriedigender Ausbeute liefert. Eine Alternative zur Oxidation des Triens ist die selektive Hydrierung. So sind Katalysatoren für die chemo- und stereoselektive Hydrierung von Allylalkoholen bekannt.<sup>48,90</sup> Daher ist es denkbar, das Trien **91** vollständig zu entschützen und daraufhin den Allylalkohol und das Allylamin in **160** zu hydrieren, was zu dem Homoallylamin **161** führen würde (Schema 3.6). Der von Noyori entwickelte Hydrierkatalysator (BINAP)Ru(OAc)<sub>2</sub> **162**



**Schema 3.6:** Bedingungen: (a) PhSH,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 40% (b) kat. **162**, diverse  $\text{H}_2$ -Drücke, Gemisch aus verschiedenen Hydrierprodukten, hauptsächlich der zu **163** analoge Aminoalkohol (c)  $\text{BOC}_2\text{O}$ , 66% (d) kat. **162**, MeOH, 50 bar  $\text{H}_2$ , 6h, quantitativ.

ist in seiner enantiomerenreinen Form unter anderem durch die chemo- und enantioselektive Hydrierung des Allylalkohols in dem Dien Geraniol bekannt geworden.<sup>49</sup> Daher lag es nahe, *rac*-**162** für die gewünschte chemoselektive Hydrierung von **160** zu verwenden. Die Darstellung des racemischen Katalysators erfolgte nach Literaturvorschrift aus  $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ .<sup>48</sup>

Die Hydrierung des Aminoalkohols **160**, in Gegenwart von 1 Mol% *rac*-**162**, wurde nach der Originalvorschrift von Noyori *et al.* bei verschiedenen Wasserstoffdrücken (1, 10, 20 und 50 bar) in 95%igem MeOH durchgeführt. Die Auswertung der Rohspektren ergab im besten Fall (20 bar, 20 h bei RT) das an beiden Seitenketten hydrierte Produkt mit 85% Ausbeute bei vollständigem Umsatz. Da der Katalysator *rac*-**162** Homoallylalkohole selektiv hydrieren kann, wäre es möglich, dass das Homoallylamin in **160** für die Hydrierung ebenfalls aktiviert ist und daher beide terminalen Olefine

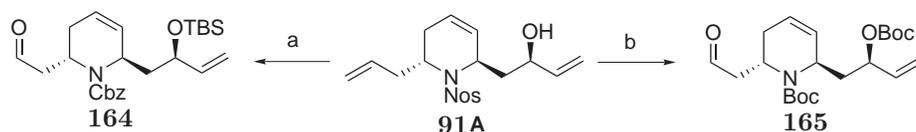
hydriert wurden. Durch Schützung desamins als *t*-Butylcarbammat **94** sollte eine mögliche Koordination des Katalysators am Amin verhindert werden. Jedoch war auch bei diesem Substrat keine nennenswerte Differenzierung zwischen den beiden terminalen Olefinen möglich. Die Reaktion verlief mit dem geschützten Amin zwar wesentlich rascher, aber man erhielt wiederum nur das an beiden Seitenketten hydrierte Produkt **163** bei verschiedenen getesteten Wasserstoffdrücken. Angesichts dieser Ergebnisse lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass Noyoris Katalysator **162** zwischen chemisch verschiedenen, sterisch gehinderten Alkenen zu differenzieren vermag, einfach substituierte Olefine jedoch auch ohne die Aktivierung einer allylischen OH-Funktion so reaktiv sind, dass sie unselektiv hydriert werden. Ungeachtet dessen, zeigt diese Untersuchung, dass bei einer Hydrierung die quantitative Differenzierung zwischen den terminalen und der endocyclischen Doppelbindung möglich ist. Dieses Resultat ist im Hinblick auf die Synthese weiterer Piperidinalkaloide bedeutsam, die einen ungesättigten Ring besitzen (z. B. Aspertine A und B, Abschnitt 3.1).

Die bisherigen Resultate zu Route B ermöglichen die regioselektive Darstellung des Aldehyds **158** in befriedigender Ausbeute durch Dihydroxylierung mit OsO<sub>4</sub>. Die nun geplante asymmetrische Addition an **158** zum Aufbau des vierten Stereozentrums sollte mit Dipropylzink durchgeführt werden, da diese Methode flexible Seitenkettenlängen durch Verwendung der entsprechenden Zinkorganyle (Et<sub>2</sub>Zn, Bu<sub>2</sub>Zn) ermöglichen würde. Auf diese Weise wären prinzipiell zahlreiche weitere Piperidinalkaloide zugänglich (Vgl. Schema 3.1 auf Seite 62).

### 3.4.1. Asymmetrische Addition mit Dipropylzink

Die Herstellung des Dipropylzinkreagenzes erfolgte nach einer Vorschrift von Schrock<sup>75</sup> durch Transmetallierung aus Propylmagnesiumchlorid und wasserfreiem ZnCl<sub>2</sub> mit anschließender Vakuumdestillation des Zinkorganyls. Das Produkt wurde zunächst als klares farbloses Öl erhalten, sonderte jedoch einige Stunden nach der Destillation einen grauen Niederschlag ab. Vermutlich handelte es sich dabei um Zinkstaub. Bei der Verwendung des Dipropylzinks wurde der Staub unmittelbar vor der Zugabe abfiltriert. Die <sup>1</sup>H-NMR-Daten des Öls stimmten gut mit den Literaturdaten überein. Es befanden sich allerdings noch 35 wt% Diethylether in der Produktfraktion. Für die Addition an Aldehyde wurde eine abgewogene Menge des Dipropylzinks in absolutem Hexan bzw. Toluol gelöst. Aufgrund der extremen Sauerstoffempfindlichkeit des Zinkorganyls wurden alle Reaktionen in einer Glovebox unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre angesetzt. Um mit der Reaktionsführung vertraut zu werden, wurde die literaturbekannte Addition von Et<sub>2</sub>Zn (2 eq) an Benzaldehyd in Gegenwart von 6 Mol% (–)-DBNE zweimal erfolgreich durchgeführt.

Die Umsetzung von Dipropylzink mit Aldehyd **158** in Gegenwart katalytischer Mengen (–)-DBNE lieferte jedoch ein nicht auswertbares Gemisch vieler Produkte. Im Aromatenbereich des Rohnspektrums wurden neue Signale gefunden, die, ähnlich wie



**Schema 3.7:** Bedingungen: (a) (i) TBSCl, Imidazol (ii) PhSH,  $K_2CO_3$  (iii) CbzCl (iv)  $K_2OsO_2(OH)_4$ , NMO (v)  $NaIO_4/SiO_2$ , 25% (i-v) (b) (i) PhSH,  $K_2CO_3$  (ii) kat. DMAP,  $Boc_2O$  (iii)  $K_2OsO_2(OH)_4$ , NMO (iv)  $NaIO_4/SiO_2$ , 56% (i-iv).

bei der Grignardreaktion in Route A, auf eine Reaktion der Nitrogruppe hindeuteten. Dazu kamen weitere Signale von anderen Aldehyden, die vermutlich zu den neuen Aromatensignalen gehörten. Auch mit kommerziell erworbenem Diethylzink in Hexan wurde unter gleichen Bedingungen die Reaktion an der Nosylgruppe im Rohspektrum beobachtet.

Dialkylzinkreagenzien sind im allgemeinen sehr tolerant gegenüber zahlreichen funktionellen Gruppen, selbst mit Aldehyden kommt eine Reaktion ohne Katalysator nur sehr langsam in Gang. Da die Nosylgruppe jedoch schon bei Route A Probleme bereitete (Vgl. Abschnitt 3.3), wurden zwei analoge Aldehyde mit Boc- bzw. Cbz-Schutzgruppen synthetisiert (Schema 3.7). Die Cbz-Gruppe ist durch Hydrogenolyse gut spaltbar. Da die zwei Alkene später ohnehin hydriert werden sollten, kann das Benzylcarbamat bei diesem Schritt mit entfernt werden. Die Boc-Gruppe ist unter sauren Bedingungen gut zu entfernen, so dass damit auf den letzten Stufen der Synthese keine Probleme zu erwarten sind.

Die Darstellung des *N*-Cbz-geschützten Aldehyds **164** erfolgte ausgehend von dem Trien **91A** mit der Silylierung des Alkohols zum TBS-Ether, anschließender Spaltung der Nosylgruppe durch Thiophenol, Schützung des resultierenden Amins mit Cbz-Chlorid und Dihydroxylierung sowie Spaltung des Diols mit  $NaIO_4$  nach dem weiter oben beschriebenen Verfahren. Für die Synthese des zweifach Boc-geschützten Aldehydes **165** wurde das Sulfonamid **91A** zunächst mit Thiophenol gespalten, der so gewonnene Aminoalkohol mit  $Boc_2O$  in Gegenwart von DMAP umgesetzt und analog zur Darstellung von **164** mittels Dihydroxylierung und Diolspaltung in den gewünschten Aldehyd überführt.

Die anschließende asymmetrische Dipropylzinkaddition wurde mit 2 eq des Zinkorganyls bei RT für 12-17 h durchgeführt. Dabei wurden 6-20 Mol% (–)-DBNE eingesetzt. Diese Bedingungen sind aus Literaturvorschriften entnommen. Bei allen drei Aldehyden wurden komplexe Substanzgemische erhalten, die teilweise noch Edukt in nicht unbeträchtlichen Mengen enthielten. Zum Vergleich wurden, statt des selbst hergestellten Dipropylzinks, 5 eq des kommerziell erworbenen Diethylzinks mit 14 Mol% (–)-DBNE in Hexan für die Addition an das Boc-geschützte Substrat **165** eingesetzt und nach 14 h bei RT aufgearbeitet. Hierbei wurden 45% Edukt und ein nicht näher charakterisiertes Produktgemisch isoliert, welches im Spektrum zu geringen Anteilen Signale für mindestens zwei verschiedene Ethylgruppen enthielt.

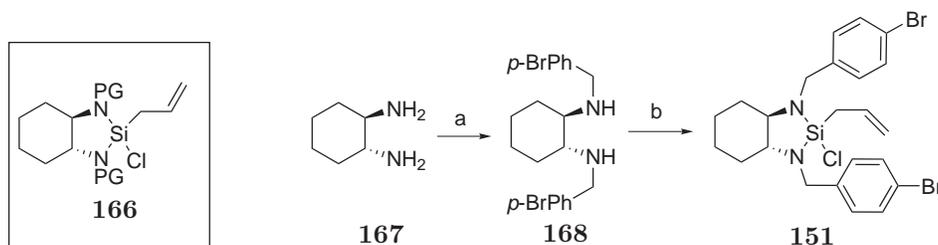
Diese Resultate zeigen, dass die Addition des Zinkorganyls trotz des Katalysators

sehr langsam verläuft. Über die Ursache(n) des unerwarteten Scheiterns mit einer etablierten Methode kann nur spekuliert werden. So ist, neben der literaturbekannten Hydridreduktion des Aldehyds zu dem primären Alkohol<sup>72</sup> auch eine Oxidation des gebildeten Alkohols nach Oppenauer<sup>93</sup> denkbar. Derartige Reaktionen wurden bei der Addition von Zirconocenorganylanen in Gegenwart von Zinksalzen<sup>94</sup> beschrieben.

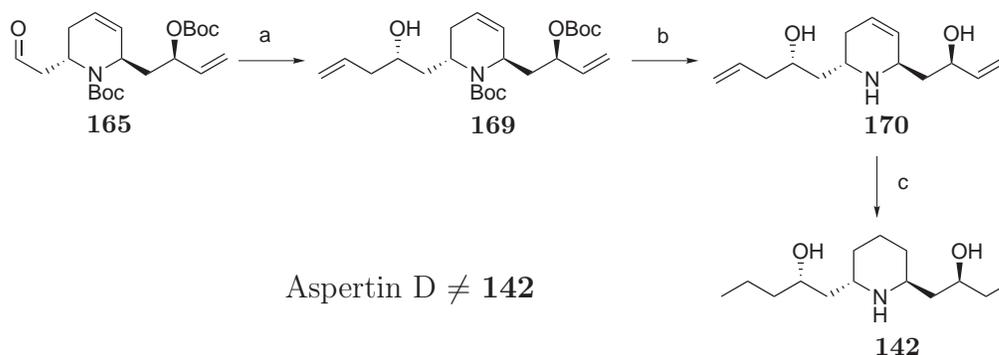
Aufgrund der Schwierigkeiten mit dieser Methode wurde Route B nun mit der asymmetrischen Allylierung des Aldehyds fortgesetzt.

### 3.4.2. Asymmetrische Allylierung nach Leighton

Im Rahmen der geplanten Synthese von Aspartin D dient die asymmetrische Addition an Aldehyde vom Typ **147** dazu, eine *n*-Propylgruppe einzuführen (Vgl. auch Retrosyntheschema 3.2 auf Seite 65). Da die Hydrierung der verbliebenen Alkene ohnehin als einer der finalen Schritte der Synthese durchgeführt wird, bietet sich mit der asymmetrischen Allylierung ein Verfahren an, welches nach Hydrieren der Doppelbindung ebenfalls zu einer Propylgruppe führt. Leighton und Mitarbeiter entwickelten vor einigen Jahren chirale Allylsiliumreagenzien **166**<sup>79–81</sup> für die Umsetzung mit Aldehyden und Ketonen, die eine rasche Verwendung in der Naturstoffsynthese fanden (Schema 3.8).<sup>84</sup> Die Darstellung des Reagenz **151** erfolgte ausgehend von kommerziell erhältlichem enantiomerenreinen Diamin **167**, welches durch reduktive Aminierung mit *p*-Brombenzaldehyd und NaBH<sub>4</sub> in das geschützte Diamin **168** überführt wurde. Danach erfolgte die Synthese von **151** durch Umsetzung von **168** mit Trichloroallylsilan und DBU in DCM, gemäß der Vorschrift von Leighton und Mitarbeitern.<sup>79</sup> Um das Reagenz zu prüfen und mit der Reaktionsführung vertraut zu werden, wurde ein Testansatz mit Benzaldehyd und **151** bei –20 °C über 20 h durchgeführt. Im Rohspektrum wurde der erwartete Allylbenzylalkohol mit mehr als 85% Umsatz identifiziert. Von den drei bisher dargestellten Aldehyden **158**, **164** und **165**, erschien die *N*-Nosylgeschützte Verbindung **158** am wenigsten geeignet, da die Nosylschutzgruppe in den bisherigen Additionsversuchen sowohl bei Route A, als auch bei der Zinkorganyladdition in Route B immer Probleme durch die Reaktivität der Nitrofunktion verursachte. Daher wurde das zweifach Boc-geschützte Substrat **165** eingesetzt. Die Boc-Gruppen



**Schema 3.8:** Bedingungen: (a) (i) *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO, MeOH (ii) NaBH<sub>4</sub>, 83%<sup>91</sup> (i-ii) (b) DBU, Allyltrimethylchlorosilan, DCM.<sup>79</sup>



**Schema 3.9:** Bedingungen: (a) (i) 1.6 eq. **151**, DCM,  $-10^{\circ}\text{C}$ , 22h (ii)  $\text{NaHCO}_3$ , 73% (i-ii) (b) (i) 3*N* HCl, EtOAc, 12h (ii)  $\text{NaHCO}_3$ , 45% (i-ii) (c) kat.  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , 1 atm  $\text{H}_2$ , quantitativ.

sind in einem Schritt entfernbare und gegenüber dem *N*-Z-geschützten Aldehyd **164** liegen aus der Porantheridinsynthese bereits gute Erfahrungen mit ähnlichen Boc-geschützten Verbindungen vor (Vgl. Abschnitt 2.4).

Die Darstellung von **165** wurde bereits weiter oben beschrieben (Schema 3.7 auf Seite 75). Der Aldehyd wurde nun mit 1.6 eq **151** in DCM bei  $-20^{\circ}\text{C}$  nach Literaturvorschrift<sup>79</sup> umgesetzt (Schema 3.9). Nach 24 h wurde zunächst ein Großteil der Siliziumverunreinigungen chromatographisch vom Produkt abgetrennt und man erhielt den vorgereinigten Homoallylalkohol **169** in 73% Ausbeute. Auf Grund der schon bekannten Schwierigkeiten bei der Hydrierung dieser zweifach Boc-geschützten Piperidine (Vgl. Abbildung 2.21 auf Seite 57), wurden die Schutzgruppen zunächst unter Säurehydrolyse entfernt. Das resultierende sehr polare Aminodiol **170** wurde in 45% nicht optimierter Ausbeute isoliert. Die abschließende Hydrierung wurde mit dem robusten Pearlman Katalysator  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ <sup>92</sup> in MeOH durchgeführt, welcher auch in Gegenwart von Aminen aktiv ist. Auf diese Weise erhielt man unter 1 atm Wasserstoff nach 24 h die gewünschte Zielstruktur **142** in quantitativer Ausbeute. Weder die NMR-Daten noch der Drehwert ( $+7^{\circ}$  statt  $-97^{\circ}$ ) stimmten mit denen des Naturstoffes überein. Die Substanz wurde daraufhin nochmals chromatografisch gereinigt. Sämtliche Spektroskopie-Daten inklusive des Drehwerts wurden bestätigt. Um die synthetisierte Zielstruktur abzusichern, wurde ein Vergleich von ausgewählten NMR-Daten zwischen **142** und dem um eine Methylgruppe längeren Piperidinderivat **171**<sup>98</sup> durchgeführt (Tabelle 3.2). Ergänzend wurden auch die berichteten Daten für (–)-Asperten D<sup>59</sup> und das zu **171** diastereomere **172**<sup>98</sup> hinzugefügt, um die Abweichung zu verdeutlichen, die durch Änderungen an der Konfiguration hervorgerufen werden.

Die hervorragende Übereinstimmung der  $^{13}\text{C}$ - und  $^1\text{H}$ -Daten zwischen den homologen **142** und **171** untermauert die korrekte Konfiguration aller Stereozentren in **142**. Hingegen treten bei den Werten des Naturstoffes deutliche Abweichungen an fast allen Positionen auf. Der mehrfach gemessene und bestätigte Drehwert des Zielmoleküls zeigt, dass die für (–)-Asperten D berichtete Struktur nicht korrekt ist.

**Tabelle 3.2.:** Vergleich ausgewählter NMR-Daten einiger Piperidine.

Substanz <sup>a</sup>	Protonen-NMR <sup>b</sup>				Kohlenstoff-NMR <sup>c</sup>					$[\alpha]_D^{20}$ ([c], CHCl <sub>3</sub> )
	2	6	8	10	2	4	6	8	10	
<b>142</b>	3.30	3.30	3.83	3.73	47.4	20.0	47.3	69.1	70.7	+ 7° [0.4]
<b>171<sup>d</sup></b>	3.27	3.27	3.83	3.73	47.7	20.4	47.6	69.6	70.9	<i>rac</i>
<b>172<sup>d</sup></b>	3.13	3.13	3.64	3.78	50.4	19.8	50.4	71.7	73.0	<i>rac</i>
(-)-Aspertin D <sup>e</sup>	3.02	3.02	4.10	3.85	52.4	18.9	53.0	71.2	71.8	- 97° [0.8]

<sup>a</sup> Alle Verschiebungen in ppm bezogen auf TMS, in CDCl<sub>3</sub>.

<sup>b</sup> **142** und Aspertin D wurden bei 500, **171** und **172** bei 400 MHz gemessen.

<sup>c</sup> Für die <sup>13</sup>C-Spektren gelten jeweils die zum <sup>1</sup>H-NMR geviertelten Frequenzen.

<sup>d</sup> Daten aus Referenz 98.

<sup>e</sup> Daten aus Referenz 59.

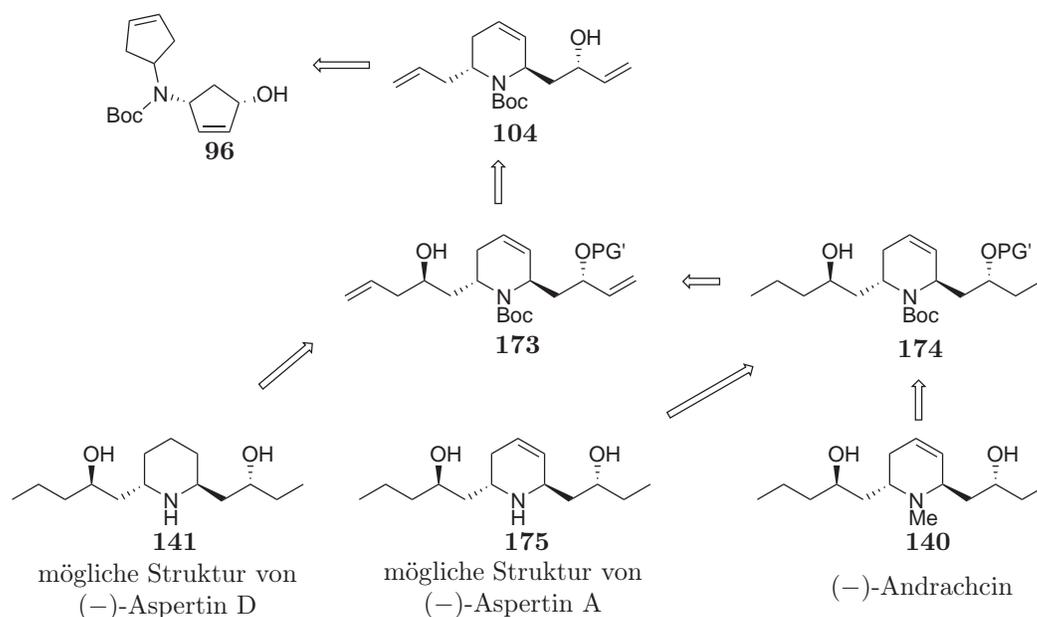
Der erfolgreiche Abschluss der Synthese zu Zielstruktur **142** gelang ausgehend von dem durch inverse dRRM dargestellten Trien **91** in 7 Stufen mit 18% Ausbeute (78% pro Stufe durchschnittlich). Die spektroskopischen Daten stimmten nicht mit denen des Naturstoffes überein. Die Vermutung, dass die in der Literatur vorgeschlagene Struktur für (-)-Aspertin D inkorrekt ist, wurde damit bestätigt. Wie in Abschnitt 3.2 erläutert, sollte nun ein weiterer Strukturvorschlag für den Naturstoff überprüft werden, der auf Korrekturen bei strukturell ähnlichen Piperidinalkaloiden beruht.

### 3.5. Aspertin D: Syntheseplan zur neuen Zielstruktur **141** und zu (-)-Andrachcin

Das Piperidinderivat **141** sollte als plausible Alternativstruktur für (-)-Aspertine D dargestellt werden (Vgl. Abschnitt 3.1). Da das Zielmolekül strukturell sehr ähnlich zu weiteren Naturstoffen ist, erschien es sinnvoll, die Synthese von **141** mit der Totalsynthese zu einem dieser strukturverwandten Alkaloide zu verbinden.

Aufgrund der gleichen absoluten und relativen Konfiguration der Stereozentren kann mit dem *N*-Boc-geschützten Substrat **96** begonnen werden, welches schon in der Porantheridinsynthese eingesetzt wurde (Vgl. Abschnitt 2.4). Die Boc-Schutzgruppe sollte für das Amin verwendet werden, da sie sich in den bisherigen Synthesen gut bewährt hat und auf bekannte Verbindungen zurückgegriffen werden kann (Schema 3.10).

Die bereits beschriebene inverse dRRM von **96** in Gegenwart von Ethen führt zu



**Schema 3.10:** Retrosynthese für Zielstrukturen **141**, **175** und (-)-Andrachcin **140** und weitere Piperidine.

dem Trien **104** (Abschnitt 2.3.2). Nach der Schützung des Alkohols sollte die Allylseitenkette regioselektiv dihydroxyliert und zum Aldehyd gespalten werden, wie in Abschnitt 3.4 beschrieben. Die dann folgende asymmetrische Addition sollte mit einer Leighton-Allylierung durchgeführt werden, da diese bereits erfolgreich bei der Synthese von **142** eingesetzt wurde. Allerdings muss dafür das andere Enantiomer des Leighton-Reagenz hergestellt werden, um die richtige absolute Konfiguration des Alkohols in dem Produkt **173** zu erhalten. Die dann folgende Entschützung und Hydrierung sollte analog zur Synthese von **142** durchgeführt werden (Abschnitt 3.4.2) und die Zielstruktur **141** liefern, von der vermutet wird, dass sie zu dem Naturstoff (-)-Aspertin D gehört.

In Abschnitt 3.4 wurden Bedingungen ausgearbeitet, die die selektive Hydrierung terminaler Doppelbindungen in quantitativer Ausbeute erlauben und das endocyclische Alken dabei intakt zu lassen (Schema 3.6 auf Seite 73). Damit sollte es möglich sein, den Homoallylalkohol **173** in die Verbindung **174** zu überführen. Durch die dann folgende Reduktion des Carbamats zum Methylamin und Entschützung des zweiten Alkohols wäre der Naturstoff (-)-Andrachcin **140** in seiner ersten Totalsynthese zugänglich.

Bei der Strukturaufklärung von (-)-Aspertin A wurde von Kamal *et al.*<sup>59</sup> die Konfiguration in den Seitenketten genauso bestimmt wie bei (-)-Aspertin D. Da die so festgelegte Konfiguration in **142** als inkorrekt nachgewiesen wurde, ist die vorgeschlagene Stereochemie für (-)-Aspertin A vermutlich ebenfalls falsch (Vgl. auch Abbildung 3.3 auf Seite 63). Daher sollte in Analogie zu (-)-Aspertin D auch für (-)-Aspertin A die

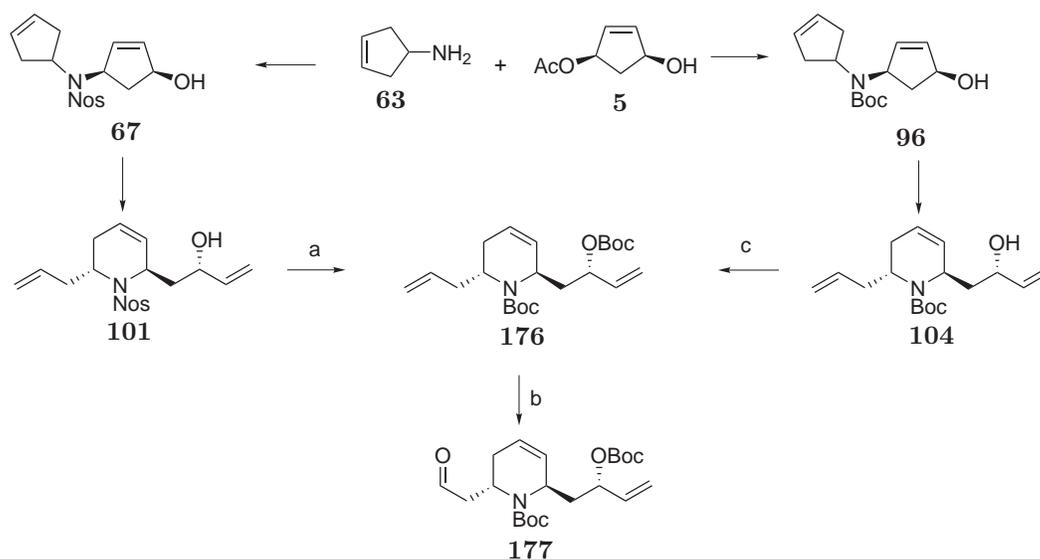
neue Struktur **175** überprüft werden. Diese unterscheidet sich von (–)-Andrachin nur durch die Abwesenheit der Methylgruppe auf dem Stickstoff und könnte aus **174** durch Entfernung der Schutzgruppen dargestellt werden.

### 3.6. Realisierung der Syntheseroute

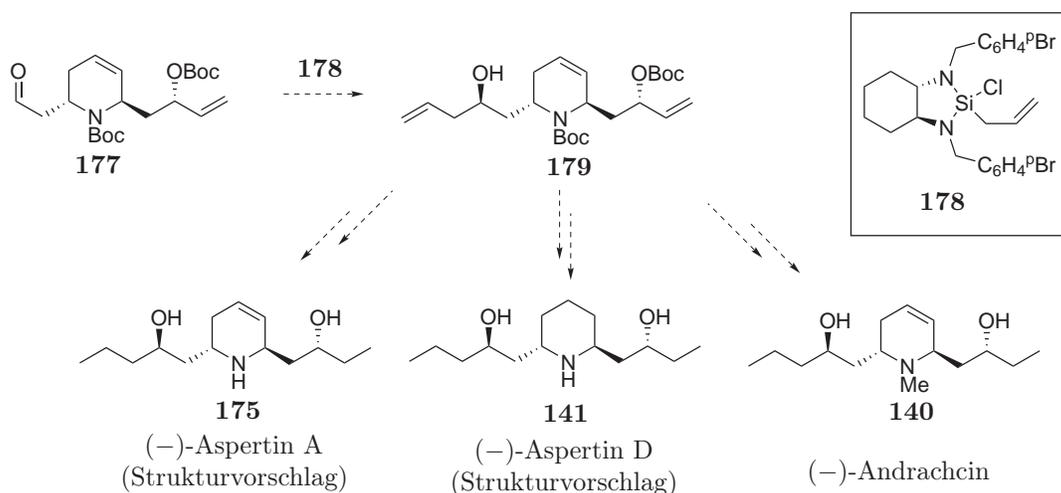
Die Synthese zu der neuen Zielstruktur **141** sollte sich möglichst nah an der Synthese zu dem ursprünglichen Zielmolekül **142** orientieren, um neue Probleme zu vermeiden und rasch zu **141** zu gelangen. Daher wurde für die Schutzgruppe auf dem Alkohol der Seitenkette ebenfalls die Boc-Gruppe gewählt, analog zur Synthese in Abschnitt 3.4.2

Die Darstellung des *N*-Boc-geschützten Triens **104** und der *N*-Nosylgeschützten Verbindung **101** aus **5** und **63** über **96** bzw. **67** wurde bereits in Abschnitt 2.3.2 besprochen. Die Schützung des Alkohols **104** zum Carbonat **176** wurde mit 16 Mol% DMAP und 6 *eq* Boc<sub>2</sub>O in DCM bei RT durchgeführt (Schema 3.11). Da noch größere Mengen des *N*-Nosylgeschützten Triens **101** vorhanden waren, konnte das Carbamat **176** auch durch die Spaltung der Nosylgruppe mit PhSH und anschließender Boc-Schützung des Aminoalkohols erhalten werden.

Nun folgte die regioselektive Dihydroxylierung des Triens **176** nach den in Abschnitt 3.4 ausgearbeiteten Bedingungen. Dazu wurde 1 Äquivalent an NMO als Oxidationsmittel in Gegenwart von 1 Mol% Kaliumosmat eingesetzt und über Nacht bei RT gerührt. Mit dem reisolierten Edukt **176** wurde die Reaktion unter den gleichen Bedingungen wiederholt. Dies führte nach drei Durchläufen zu einer Gesamtausbeute von



**Schema 3.11:** Bedingungen: (a) (i) PhSH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 85% (ii) 5 *eq* Boc<sub>2</sub>O, 10 Mol% DMAP, 84% (b) kat. K<sub>2</sub>Os(O<sub>2</sub>)(OH)<sub>4</sub>, 1.0 *eq* NMO, 15h, 61% (c) 6 *eq* Boc<sub>2</sub>O, 16 Mol% DMAP, 84%.



**Schema 3.12:** Die restliche geplante Route zu den Zielmolekülen **175**, **141** und (-)-Andrachcin **140**.

61% isoliertem Diol als Diastereomergemisch. Im Anschluß an die vierte Wiederholung wurde nach Vereinigung des Produktes mit der bis dahin gewonnenen Menge an Diol eine Zersetzung des Öls beobachtet. Die Ursache dafür blieb unklar. Die gesamte Fraktion wurde daraufhin sofort erneut chromatografisch gereinigt, jedoch konnte nur ein Bruchteil des Diols gerettet werden (11%). Durch diesen Rückschlag war es zeitlich nicht mehr möglich, die Synthese aller drei geplanten Zielmoleküle zu Ende zu bringen. Aufgrund der gewonnenen Erfahrungen aus der Synthese des ursprünglichen Zielmoleküls **142** wurde entschieden, die Restmenge des Diols für die Darstellung des dazu diastereomeren **141** einzusetzen. Die Diolspaltung erfolgte mit NaIO<sub>4</sub> auf Kieselgel in DCM bei RT nach dem schon bewährten Protokoll von Zhong und Shing<sup>89</sup> und lieferte den Aldehyd **177** in quantitativer Ausbeute innerhalb von 15 min.

Für die asymmetrische Allylierung war nun die Synthese des anderen Enantiomers **178** zum schon erwähnten Leighton-Reagenz **151** notwendig. Die Darstellung erfolgte analog zur Präparation von **151** aus dem zu **167** enantiomeren Diamin (Vgl. Schema 3.8 auf Seite 76).

Die Addition an den Aldehyd zur Synthese des Homoallylalkohols **179** wurde bei -20 °C in DCM mit 3 eq **178** durchgeführt, um möglichst vollständigen Umsatz zu erhalten (Schema 3.12). Nach 43 h wurde der Ansatz aufgearbeitet. Das RohNMR zeigte ein Gemisch verschiedener Substanzen an. Nach Aufreinigung wurde die Hauptfraktion in TFA/DCM (1:10) bei RT für 1 h gerührt, um die Boc-Gruppen abzuspalten. Nach Neutralisation der Lösung mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und erneuter chromatografischer Reinigung konnte eine Fraktion erhalten werden, die, den NMR-Daten nach, dem erwarteten Aminodiol **180** entsprach. Allerdings enthielt die Fraktion auch ein Nebenprodukt das nicht identifiziert werden konnte. Die Reduktion mit Pd(OH)<sub>2</sub> bei 20 bar H<sub>2</sub> ergab laut Rohspektrum das vollständig hydrierte Produkt, jedoch ebenfalls mit einem

Nebenprodukt, das nicht abtrennt und identifiziert werden konnte. Aufgrund der geringen Menge (<1mg) und der Verunreinigung konnte kein Drehwert gemessen werden. Die Multiplets der Protonen im  $^1\text{H-NMR}$ , die zu den vier Stereozentren gehören, lagen bei 3.90, 3.81, 2.89 und 2.78. Die Daten entsprechen denen des Naturstoffes (–)-Aspertin D mit 4.10, 3.85 und zweimal 3.02 deutlich besser verglichen mit der diastereomeren Struktur **142** (Vgl. Tabelle 3.2 auf Seite 78). Jedoch sind größere Mengen, bessere Reinheit und mehr spektroskopische Daten des Produktes notwendig, um eine ausreichend begründete Aussage zur Struktur von (–)-Aspertin D machen zu können.

Es ist denkbar, dass das Leightonreagenz **178** durch den großen Überschuss und die Reaktionsdauer auch mit den Boc-Gruppen reagiert hat oder durch Zersetzung weitere Nebenreaktionen eingegangen sein könnte. Dies wäre eine mögliche Erklärung für die Produktgemische.

Die Synthese des neuen Strukturvorschlags **141** zu (–)-Aspertin D konnte aus Zeitgründen nicht mehr zu Ende geführt werden. Hauptgrund dafür ist eine Zersetzung des Produktes bei der stufenweisen, regioselektiven Dihydroxylierung, deren Ursache nicht geklärt werden konnte. Mit der verbliebenen Menge gelang noch die Darstellung des Aldehyds **177**. Dessen asymmetrische Allylierung mit dem Leightonreagenz **178** lieferte ein Produktgemisch, welches nicht vollständig aufgetrennt werden konnte. Die Fortsetzung der Synthese mit diesem Gemisch ergab schließlich ein verunreinigtes Produkt, dessen  $^1\text{H-NMR}$  gute Übereinstimmung mit (–)-Aspertin D aufwies. Die spektroskopischen Daten reichen jedoch nicht für eine Strukturbestätigung aus.

### 3.7. Zusammenfassung und Ausblick zu Kapitel 3

In diesem Kapitel wurde die Anwendung der inversen dRRM in der Naturstoffsynthese demonstriert. Unter Verwendung der Umlagerung wurde die von Ahmad *et al.* veröffentlichte Struktur des Alkaloids (–)-Aspertin D synthetisiert. Durch Vergleich der spektroskopischen Daten mit denen des Naturstoffes wurde nachgewiesen, dass diese Struktur nicht korrekt ist. Die gleiche Arbeitsgruppe beschrieb zwei weitere, chemisch sehr ähnliche Aminodiole, (–)-Andrachcin und Andrachamin, die vor einigen Jahren von Hootelé korrigiert wurden. Auf der Basis dieser Korrekturen konnte nun ein neuer Strukturvorschlag für (–)-Aspertin D erstellt werden. Die modifizierte Syntheseroute sollte nicht nur den Zugang zu dieser vermuteten Struktur ermöglichen, sondern auch die erstmalige Totalsynthese von (–)-Andrachcin erlauben. Aus Zeitgründen konnte dieses Projekt jedoch nicht mehr fertiggestellt werden.

Ungeachtet dessen, erwies sich die inverse dRRM als zuverlässige und sehr flexible Methode, die einen neuen synthetischen Zugang zu einer ganzen Gruppe zahlreicher *Lobelia*- und *Andrachne*-Alkaloide eröffnet. Insbesondere die mögliche Variation sowohl der schon vorhandenen, als auch der diastereoselektiv aufgebauten Stereozentren

in den dargestellten Piperidinen, machen diese Umlagerung zu einem leistungsfähigen und attraktiven Werkzeug für die Strukturaufklärung weiterer Naturstoffe mit unbekannter Stereochemie.

Weiterhin ist der Nachweis der inkorrekten Struktur von (–)-Aspertin D ein weiteres Indiz für eine, von der Natur bevorzugte, festgelegte Form der relativen Stereochemie bei 2,6-disubstituierten Piperidinalkaloiden. Sollte diese Vermutung durch weitere Naturstoffsynthesen untermauert werden, könnten für die Strukturaufklärung neuer Alkaloide dieses Typs einige Stereoisomere von vornherein ausgeschlossen werden.

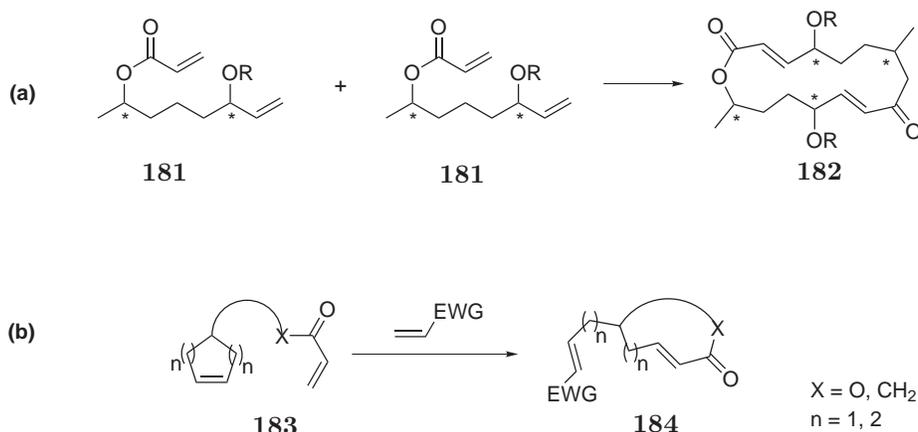
Die Fertigstellung der im vorhergehenden Abschnitt 3.6 vorgestellten Syntheseroute ist lohnenswert. Auf diese Weise könnten die vorgeschlagenen hypothetischen Strukturen von (–)-Aspertin A und (–)-Aspertin D überprüft werden. Außerdem wäre damit die erste Totalsynthese von (–)-Andrachcin möglich.

# A. Anmerkungen zu weiteren Projekten

Zwei weitere Projekte wurden im Rahmen dieser Dissertation durchgeführt, die hier kurz umrissen werden.

Durch die Cyclodimerisierung<sup>102</sup> von Hydroxyestern des Typs **181** mittels CM-RCM-Sequenz sollte das  $C_2$ -symmetrische 16-gliedrige Makrolakton **182** aufgebaut werden, welches in seiner Konstitution dem Naturstoff Pyrenophorol entspricht (Gleichung (a), Schema A.1). Bei dem geplanten Schlüsselschritt, der Cyclodimerisierung, wurden nur Produktgemische aus Oligomeren erhalten. Das gewünschte cyclische Dimer konnte nicht nachgewiesen werden.

In dem zweiten Projekt sollte die intermolekulare Öffnung von ungespannten Alkenen **183** mit elektronenarmen Olefinen<sup>103</sup> durch anschließende RCM die Synthese von Makrocyclen **184** ermöglichen. Es wurden zahlreiche Reaktionsbedingungen, Substrate und verschiedene Katalystoren untersucht. Statt des gewünschten Produktes wurden jedoch entweder Polymere oder Kreuzprodukte der elektronenarmen terminalen Doppelbindung isoliert. Auch die Anwendung zur Synthese von 5- und 6-Ringen statt Makrocyclen führte zu den gleichen Resultaten.



**Schema A.1:** Weitere Projekte dieser Dissertation.

# B. Experimentelle Daten zu

## Kapitel 2

**Lösungsmittel** wurden vor Gebrauch destilliert und gegebenenfalls getrocknet. Als Trocknungsmittel dient Natrium für Diethylether, Tetrahydrofuran und Toluol, Magnesium für Methanol und Calciumhydrid für Dichlormethan. Andere verwendete Lösungsmittel wurden bei Bedarf über Molekularsieb 4 Å getrocknet.

**Dünnschichtchromatogramme** (DC) wurden mit DC-Folien der Firma *Merck* (Kieselgel 60, F<sub>254</sub>, Schichtdicke 0.2 mm) angefertigt. Als Färbereagenzien wurden Kaliumpermanganat oder Vanilin verwendet.

**Säulenchromatographien** wurden mit Flash-Kieselgel (Korngröße 0.03-0.06 mm) der Firma *Merck* bei 0.8 - 1.0 bar Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel sind bei den jeweiligen Substanzen vermerkt.

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

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektren** wurden mit den Geräten DRX 500 (125.8 MHz) und AM 400 (100.6 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Lösungsmittel sind für die jeweiligen Substanzen vermerkt. Die chemischen Verschiebungen sind als dimensionslose Werte in ppm angegeben. Als externer Standard diente der jeweilige Lösungsmittel-

peak. Die Anzahl der direkt gebundenen Protonen wurde durch DEPT-Messungen ermittelt.

**2D-NMR-Spektren** (COSY, HMBC, HMQC) wurden mit den Geräten DRX 500 (500 MHz) und AM 400 (400 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen.

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

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

**Drehwerte** wurden an einem Polarimeter 341 der Firma *Perkin-Elmer* bei RT und der Wellenlänge von 589 nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Das verwendete Lösungsmittel ist mit der entsprechenden Konzentration *c* (in g pro 100 ml) bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

**Schmelzpunkte** wurden mit einem *Leica* Galen Heiztischmikroskop mit einer Steuereinheit von *Wagner-Munz* bestimmt und sind nicht korrigiert.

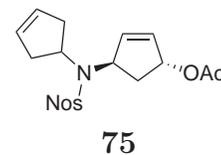
**Luft- und Feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen** wurden in einer Inertgasbox MB 120 BG der Firma *MBraun* unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

**Chemische Namen** wurden mit Beilstein Autonom Version 4.01.304 nach CAS-Nomenklatur erstellt. Bei Naturstoffen und einfachen Verbindungen wurde zugunsten größerer Klarheit davon abgewichen.

## B.1. Verbindungen aus Abschnitt 2.2.2

### Acetic acid (1R,4R)-4-[cyclopent-3-enyl-(4-nitro-benzenesulfonyl)-amino]-cyclopent-2-enyl ester

Zu einer Lösung von 430 mg (1.6 mmol) **66**, 455 mg (3.2 mmol, 2 *eq*) **5** und 842 mg (3.2 mmol, 2 *eq*) PPh<sub>3</sub> in 9 ml THF wurden bei 0 °C 0.64 ml (650 mg, 3.2 mmol, 2 *eq*) DIAD



innerhalb von 30 min zugetropft, auf RT erwärmt und 64 h gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:3; R<sub>f</sub> = 0.6) gereinigt. Das Produkt **75** (157 mg, 0.4 mmol, 25%) wurde als gelblicher, amorpher Feststoff isoliert. Es wurde außerdem eine Restfraktion mit **75** erhalten, die verunreinigt war. Diese wurde mit LiOH in THF/H<sub>2</sub>O nach der folgenden Prozedur für **70** behandelt und lieferte 339 mg des Alkohols **70** (0.97 mmol, 61% bezogen auf **66**). Die Stoffmenge von **75** und **70** entspricht zusammen einer Gesamtausbeute von 86%.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.95-5.90 (m, 1H), 5.77-5.75 (m, 1H), 5.74-5.65 (m, 1H), 5.60-5.52 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 2.60-2.41 (m, 3H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.90 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.7 (C<sub>q</sub>), 149.7, 147.8 (C<sub>q</sub>), 136.1, 133.7, 129.3, 129.1 (CH), 128.3, 124.4 (je 2xCH, arom.), 78.7, 62.4, 56.6 (CH), 38.5, 37.9, 37.3 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>).

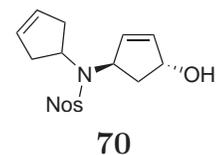
IR (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3105 (w), 3067 (w), 2929 (br, m), 2858 (w), 1735 (s).

MS (EI, 140 °C): *m/z*(%) = 349 (10, M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O), 332 (23), 267 (24), 125 (100), 91 (19), 83 (74), 67 (91), 55 (21).

HRMS (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>, M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>): ber. 332.0831; gef. 332.0831.

### *N*-Cyclopent-3-enyl-*N*-((1R,4R)-4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)-4-nitrobenzenesulfonamide

Zu einer Lösung von 751 mg (1.9 mmol) in 15 ml THF/Wasser (1:2) wurden 420 mg (10 mmol, 5 *eq*) LiOH·H<sub>2</sub>O in kleinen Portionen bei RT hinzugegeben und für 4 h gerührt. Nach Neutralisieren der Mischung mit halbkonzentrierter HCl



wurden 50 ml MTB addiert, die wässrige Phase noch einmal mit 25 ml MTB extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingengt und mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 4:1; R<sub>f</sub> = 0.4) gereinigt. Das Produkt **70** (479 mg, 1.37 mmol, 72%) wurde als gelblicher, Feststoff isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.99-5.95 (m, 1H), 5.62 (br s, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 2.60-2.25 (series of m, 5H), 2.04-1.98 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 149.7, 147.9 (C<sub>q</sub>), 137.8, 133.5, 129.3, 129.1 (CH), 128.4, 124.4 (2xCH, arom.), 75.8, 62.9, 56.6 (CH), 40.5, 38.5, 37.9 (CH<sub>2</sub>).

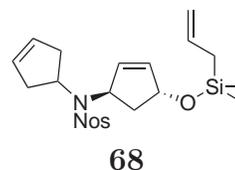
IR (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3521 (br, w), 3382 (br, m), 3106 (w), 3064 (w), 2925 (br, m), 2858 (m), 1705 (w), 1606 (m), 1529 (s).

MS (EI, 170 °C): m/z(%) = 350 (5, M<sup>+</sup>), 286 (8), 164 (13), 121 (59), 83 (51), 66 (100), 55 (35).

HRMS (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>, M<sup>+</sup>): ber. 350.0936; gef. 350.0931.

### N-[(1R,4R)-4-(Allyl-dimethyl-silyloxy)-cyclopent-2-enyl]-N-cyclopent-3-enyl-4-nitro-benzenesulfonamide

Zu einer Lösung von 100 mg (0.3 mmol) **70** und 300 mg Et<sub>3</sub>N (3 mmol, 10 eq) in 1 ml DCM wurden bei 0 °C 80 mg (0.59 mmol, 1.9 eq) Allyldimethylsilylchlorid hinzugefügt, auf RT erwärmt und für 20 h gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum, wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:4; R<sub>f</sub> = 0.45) gereinigt. Das Produkt **68** (112 mg, 0.26 mmol, 86%) wurde als farbloses Öl isoliert.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.32 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.93-5.91 (m, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 5.77-5.64 (m, 2H), 5.56-5.54 (m, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.91-4.85 (m, 2H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 2.71-2.30 (series of m, 5H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 0.12 (s, 6H).

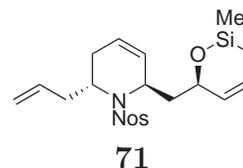
<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 149.8, 148.1 (C<sub>q</sub>), 138.1, 133.8, 132.6, 129.4, 129.0 (CH), 128.4, 124.3 (je 2xCH, arom.), 114.0 (CH<sub>2</sub>), 76.3, 62.8, 52.7 (CH), 41.0, 38.6, 37.9 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), -1.9 (2xCH<sub>3</sub>).

**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3104 (w), 3059 (br, w), 2955 (m), 2921 (m), 2860 (w), 1630 (m), 1606 (m), 1530 (s).

**MS** (EI, 120 °C):  $m/z$ (%) = 332 (4,  $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{OSi}$ ), 267 (12), 173 (15), 133 (23), 119 (16), 91 (52), 67 (100).

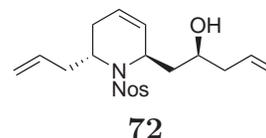
### Prozedur für die Umlagerungen der Allylsilylverbindung **68**

Deuteriochloroform wurde für 5 min mit Ethen durchspült. Zu 1 ml dieser Lösung wurden 9 mg (0.02 mmol) **68** hinzugefügt und unter Stickstoffatmosphäre 3.1 mg (3.8  $\mu\text{mol}$ , 19 Mol%) **19** addiert und für 20 h gerührt.



**A** (*Isolation des Silylethers 71*): Die Mischung wurde eingengt und mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:2;  $R_f = 0.65$ ) gereinigt. Das Produkt **71** (4 mg, 8.9  $\mu\text{mol}$ , 45%) wurde als farbloses Öl isoliert.

**B** (*Spaltung des Silylethers mit TBAF*): Die Mischung wurde in einem Aceton/Trockeneisbad auf  $-78$  °C gekühlt, 0.6 ml (0.06 mmol, 3 eq) einer 0.1 Molaren TBAF-Lösung in THF wurden hinzugegeben und der Ansatz über Nacht auf RT erwärmt.



Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:1;  $R_f = 0.45$ ) gereinigt. Das Produkt **72** (1.4 mg, 3.4  $\mu\text{mol}$ , 17%) wurde als farbloses Öl isoliert.

### (2R,6R)-2-Allyl-6-((R)-2,2-dimethyl-1-oxa-2-sila-cyclohex-4-en-6-ylmethyl)-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine

Daten zu **71** (als 1:1 Diastereomerenmischung):

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.31, 8.27 (d,  $J = 9$  Hz, je 2H), 8.13, 7.99 (d,  $J = 9$  Hz, je 2H), 5.90-5.49 (series of m, 2x5H), 5.11-4.99 (m, 2x2H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.86-1.63 (series of m, 6H), 1.34-1.20 (m, 2x2H), 0.20, 0.17, 0.16, 0.12 (s, je 2x3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 148.8, 147.1 ( $\text{C}_q$ ), 135.1, 135.0, 132.1, 131.8, 129.6 (CH), 128.8 (2xCH, arom.), 128.3 (CH), 128.1 (2xCH, arom.), 125.8 (CH), 124.8, 124.6 (CH), 124.4, 123.9 (je 2xCH, arom.), 120.7 (CH), 118.1, 117.6 ( $\text{CH}_2$ ), 70.8, 68.8, 54.8, 54.7, 52.7, 52.2 (CH), 46.5, 42.5 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4, 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9, 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 12.3 (2x $\text{CH}_2$ ), 0.5, 0.3, -0.6, -0.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**(S)-1-[(2R,6R)-6-Allyl-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-2-yl]-pent-4-en-2-ol**

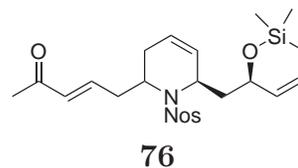
Daten zu **72**:

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.30 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 5.95-5.80 (m, 2H), 5.58-5.45 (m, 2H), 5.20-5.05 (m, 4H), 4.82-4.75 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 150.1, 147.7 ( $\text{C}_q$ ), 135.2, 134.7 (CH), 128.7 (2xCH, arom.), 128.4, 125.9 (CH), 124.2 (2xCH, arom.), 117.8, 117.7 ( $\text{CH}_2$ ), 66.4, 55.6, 54.8 (CH), 40.1, 38.2, 38.1, 29.1, ( $\text{CH}_2$ ).

**(E)-5-[(2S,6R)-6-((R)-2,2-Dimethyl-1-oxa-2-sila-cyclohex-4-en-6-ylmethyl)-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-yl]-pent-3-en-2-one**

Zu einer Lösung von 9 mg (17.2  $\mu\text{mol}$ ) **71** und 6 mg (0.086 mmol, 5 *eq*) Methylvinylketon in 0.7 ml Deuteriochloroform wurden 0.6 mg (0.96  $\mu\text{mol}$ , 6 Mol%) **22** hinzugefügt und die Mischung für 14 h bei 40 °C gerührt. Nach dem



Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:1;  $R_f = 0.25$ ) gereinigt. Das Produkt **76** (3 mg, 6.1  $\mu\text{mol}$ , 36%) wurde als farbloses Öl isoliert.

1:1 Diastereomerenmischung:

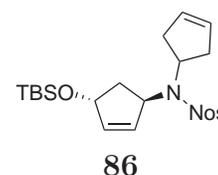
**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.33 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.28 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.10 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.670-6.61 (m, 1H), 6.09 (d,  $J = 16$  Hz, 2x1H), 5.93-5.85 (m, 3H), 5.75-5.71 (m, 1H), 5.67-5.63 (m, 2H), 5.55-5.50 (m, 1H), 5.46-5.43 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.35-1.21 (m, 4H), 0.20 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.17 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 198.3, 197.8 ( $\text{C}_q$ ), 150.0, 149.9, 146.7, 146.6 ( $\text{C}_q$ ), 143.7 (2xCH), 133.9, 133.0, 131.8, 131.6, 129.7 (CH), 128.8 (2xCH, arom.), 128.5 (CH), 128.0 (2xCH, arom.), 127.9, 125.3, 125.1, 124.9 (CH), 124.5, 124.0 (je 2xCH, arom.), 70.8, 68.8, 54.9, 54.1, 52.3, 50.1 (CH), 46.7, 42.5, 37.8, 36.0, 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2, 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 12.3, 12.2 (2x $\text{CH}_2$ ), 0.4, 0.3, -0.7, -0.8 ( $\text{CH}_3$ ).

## B.2. Verbindungen aus Abschnitt 2.3.1

### *N*-[(1*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclopent-2-enyl]-*N*-cyclopent-3-enyl-4-nitro-benzenesulfonamide

Zu einer Lösung von 95 mg (0.27 mmol) **70** in 0.45 ml DCM und 0.2 ml (145 mg, 1.4 mmol, 5 *eq*)  $\text{Et}_3\text{N}$  wurden bei 0 °C 66 mg (0.44 mmol, 1.6 *eq*) TBSCl hinzugefügt und bei RT für 18 h gerührt. Nach dem Einengen der Lösung wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:2;  $R_f = 0.5$ ) gereinigt. Das Produkt **86** (41 mg, 0.09 mmol, 33%) wurde als gelblicher, amorpher Feststoff isoliert.



**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.33 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.93-5.92 (m, 1H), 5.71-5.69 (m, 1H), 5.66-5.64 (m, 1H), 5.53-5.52 (m, 1H), 5.12-5.11 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.54-49 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (2xs, je 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 149.8, 148.2 ( $\text{C}_q$ ), 138.7, 132.1, 129.4, 129.0 (CH), 128.4 (2xCH, arom.), 124.3 (2xCH, arom.), 76.6, 63.0, 56.7 (CH), 41.1, 38.6, 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{C}_q$ ), -4.6 (2x $\text{CH}_3$ ).

**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3105 (w), 3062 (w), 2953 (m), 2928 (m), 2899 (w), 2856 (m).

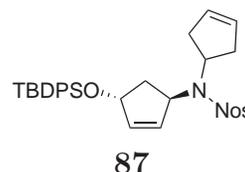
**MS** (EI, 140 °C):  $m/z$ (%) = 464 (2,  $M^+$ ), 407 (40), 333 (23), 197 (15), 75 (38), 73 (50), 67(100), 57 (9).

**HRMS** ( $C_{22}H_{32}N_2O_5S_1Si_1, M^+$ ): ber. 464.1801; gef. 464.1810.

$[\alpha]_D^{20} = +146^\circ$  ( $c = 2.3, \text{CHCl}_3$ ).

***N*-[(1*R*,4*R*)-4-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclopent-2-enyl]-*N*-cyclopent-3-enyl-4-nitro-benzenesulfonamide**

Zu einer Lösung von 50 mg (0.14 mmol) **70** in 2 ml DCM wurden 60 mg (0.88 mmol, 6 *eq*) Imidazol addiert, unter Eiskühlung 160 mg (0.58 mmol, 4 *eq*) TBDPSCl hinzugefügt und die Mischung bei RT über 76 h gerührt. Nach Zugabe von 4 ml halbkonzentrierter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wurde das Gemisch zweimal mit je 5 ml MTB extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingengt und mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:3;  $R_f = 0.5$ ) gereinigt. Das Produkt **87** (78.3 mg, 0.133 mmol, 95%) wurde als klares, farbloses Öl erhalten.



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.29 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H), 7.92 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H), 7.66-7.63 (m, 4H), 7.47-7.36 (m, 6H), 5.83-5.81 (m, 1H), 5.68-5.61 (m, 2H), 5.54-5.51 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 2.63-2.40 (series of m, 4H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.04 (s, 9H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 149.6, 148.0 ( $C_q$ ), 138.2 (CH), 135.7 (CH, arom.), 134.0, 133.8 ( $C_q$ ), 132.5 (CH), 129.8, 129.7 (CH, arom.) 129.2, 129.0 (CH), 128.2 (2xCH, arom.), 127.7, 127.6 (je 2xCH, arom.), 124.2 (2xCH, arom.), 77.3, 63.0, 56.4 (CH), 40.4, 38.4, 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 19.1 ( $C_q$ ).

**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3104 (w), 3070 (w), 3056 (w), 2998 (w), 2954 (m), 2930 (m), 2895 (w), 2857 (m).

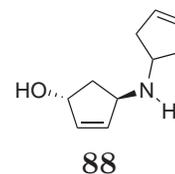
**MS** (EI, 180 °C):  $m/z$ (%) = 530 (96,  $M - \text{tert-Bu} - \text{H}^+$ ), 464 (16), 199 (100), 67 (53), 57 (8).

**HRMS** ( $C_{28}H_{26}N_2O_5S_1Si_1, M - \text{tert} - \text{Bu} - \text{H}^+$ ): ber. 530.1332; gef. 530.1332.

$[\alpha]_D^{20} = +124.2^\circ$  ( $c = 4, \text{CHCl}_3$ ).

**(1R,4R)-4-(Cyclopent-3-enylamino)-cyclopent-2-enol**

Zu einer Lösung von 200 mg (0.57 mmol) **70** in 1 ml DMF wurden 250 mg (1.8 mmol, 3 *eq*) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 106 mg (0.96 mmol, 1.7 *eq*) PhSH hinzugefügt, die Suspension für 2 h auf 70 °C erwärmt, eingengt und mittels Flash-Chromatografie (DCM/MeOH 1:1; R<sub>f</sub> = 0.2) gereinigt. Das Produkt **88** (36 mg, 0.22 mmol, 38%) wurde in Form von farblosen Kristallen isoliert.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 6.06-6.05 (m, 1H), 5.94-5.92 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 137.7, 135.0 (CH), 129.0, 128.9 (CH), 75.9, 61.4, 56.3 (CH), 42.3, 40.2, 40.1 (CH<sub>2</sub>).

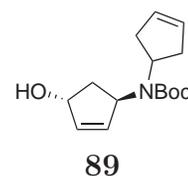
IR (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3354 (br, m), 3273 (br, m), 3056 (m), 2922 (s), 2850 (s), 2511 (w).

MS (EI, 100 °C): *m/z*(%) = 165 (18, M<sup>+</sup>), 122 (18), 109 (24), 98 (30), 82 (100), 80 (32), 67 (52), 66 (40), 55 (64), 53 (38).

HRMS (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>, M<sup>+</sup>): ber. 165.1154; gef. 165.1159.

**Cyclopent-3-enyl-((1R,4R)-4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester**

Zu einer Lösung von 25 mg (0.15 mmol) **88** in 1.5 ml DCM wurden 165 mg (0.76 mmol, 5 *eq*) Boc<sub>2</sub>O hinzugefügt und 18 h bei RT gerührt. Nach der Zugabe von 6 ml Wasser wurde die Mischung 3 mal mit je 10 ml MTB extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingengt und mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 4:1; R<sub>f</sub> = 0.5) gereinigt. Das Produkt **89** (40 mg, 0.15 mmol, quantitativ) wurde als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert (Rotamerengemisch).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 6.00-5.95 (m, 1H), 5.85-5.80 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.50-3.30 (very broad m, 2H), 2.60-35 (m, 4H), 2.12-1.90 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 155.1 (C<sub>q</sub>), 137.1 (br, CH), 129.2 (CH), 79.9 (C<sub>q</sub>), 76.4, 60.9, 52.4 (CH), 39.3, 38.3 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3418 (br, w), 3054 (w), 2975 (m), 2928 (m), 2854 (w), 1688 (s), 1664 (s), 1618 (w).

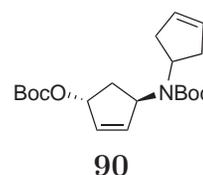
**MS** (EI, 130 °C):  $m/z$ (%) = 266 (52, MH<sup>+</sup>), 248 (10), 210 (100), 192 (52), 148 (12), 83 (28), 57 (64).

**HRMS** (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>, MH<sup>+</sup>): ber. 266.1756; gef. 266.1770.

$[\alpha]_D^{20} = +125.3^\circ$  ( $c = 0.32$ , CHCl<sub>3</sub>).

### Carbonic acid (1R,4R)-4-(*tert*-butoxycarbonyl-cyclopent-3-enyl-amino)-cyclopent-2-enyl ester *tert*-butyl ester

Zu 24 mg (0.09 mmol) **89** wurden 25 mg (0.11 mmol, 1.3 *eq*) Boc<sub>2</sub>O und 1 mg (9 *μ*mol, 9 Mol%) DMAP hinzugefügt, die Mischung bei RT für 25 h gerührt, danach eingengt und mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:3; R<sub>f</sub> = 0.5) gereinigt. Das Produkt **90** (24.3 mg, 0.066 mmol, 74%) wurde als klares, farbloses Öl isoliert (Rotamerengemisch).



Die NMR-Spektren sind wegen des Rotamerengemisches nicht auswertbar.

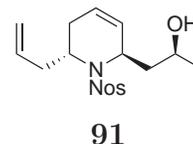
**IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3055 (w), 2977 (m), 2930 (w), 2853 (w), 1737 (s), 1690 (s), 1617 (w).

**MS** (EI, 100 °C):  $m/z$ (%) = 366 (< 1, MH<sup>+</sup>), 253 (12), 191 (92), 147 (20), 126 (79), 82 (39), 66 (43), 57 (100).

**HRMS** (C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>1</sub>O<sub>5</sub>, MH<sup>+</sup>): ber. 366.2280; gef. 366.2289.

### Prozedur für die Umlagerung der *anti*-Substrate

CHCl<sub>3</sub> wurde über mindestens 3 min mit Ethengas aus einem, mit einer Kanüle versehenen, Ballon durchspült. In 2 ml dieser Ethen-gesättigten Lösung wurden 20 mg (0.057 mmol) **70** gelöst, auf 40 °C erwärmt, danach 1 mg (1.2 μmol, 2 Mol%)



Katalysator **19** hinzugefügt und für 5 h gerührt. Nach Einengen der Lösung wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:1; R<sub>f</sub> = 0.45) gereinigt. Das Produkt **91** (17 mg, 0.44 mmol, 79% als 7:1 Diastereomerenmisch (*anti:syn*)) wurde als klares, bräunliches Öl isoliert.

Die Stereochemie wurde durch Vergleich von Spektren aus der Arbeit von J. Neidhöfer<sup>38</sup> oder, wo angegeben, mit SELNOE-Messungen bestimmt. Diese Vorschrift wurde hinsichtlich Temperatur, Katalysator und Reaktionsdauer für die nachfolgenden Substrate angepasst. Geänderte Parameter sind in Tabelle 2.3 auf Seite 38 angegeben.

#### (R)-1-[(2R,6R)-6-Allyl-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-2-yl]-but-3-en-2-ol

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.94-5.77 (m, 2H), 5.60-5.48 (m, 2H), 5.32 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.70-5.55 (m, 3H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 150.1, 147.6 (C<sub>q</sub>), 139.8, 135.2 (CH), 128.7 (2xCH, arom.), 128.2, 126.1 (CH), 124.2 (2xCH, arom.), 117.9, 114.8 (CH<sub>2</sub>), 68.1, 55.4, 54.9 (CH), 43.6, 39.5, 29.1 (CH<sub>2</sub>).

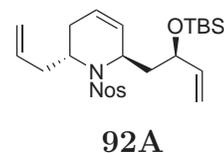
IR (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3527 (br, w), 3105 (w), 3079 (w), 3032 (w), 2957 (w), 2924 (m), 2852 (w).

MS (EI, 110 °C): *m/z*(%) = 337 (4, M - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>), 307 (24), 265 (100), 186 (19), 122 (23), 80 (39), 57 (27).

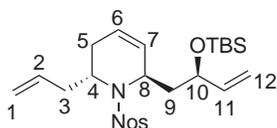
HRMS (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>, M - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>): ber. 337.0858; gef. 337.0860.

#### (2R,6R)-2-Allyl-6-[(R)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-but-3-enyl]-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine

Darstellung von Verbindung **92A**: Vgl. die obenstehende allgemeine Prozedur zur Umlagerung der *anti*-Substrate. Farbloser Feststoff (SiO<sub>2</sub>, MTB/Hex 1:4, R<sub>f</sub> = 0.7). Ausbeute und Parameter: Vgl. Tabelle 2.3 auf Seite 38.



**Tabelle B.1.:** SELNOE (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) zur Bestimmung der relativen Konfiguration von Piperidinderivat **92A**.



Protonen	ppm	NOE [%]
4 und 8	3.52 mit 4.29	0
4 und 9	3.52 mit 1.77	3.78
8 und 10	4.29 mit 4.68	1.65

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.29 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.01, (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.84-5.73 (m, 2H), 5.69-5.66 (m, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 5.18 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1H), 5.10-5.04 (m, 3H), 4.69-4.66 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.0-1.95 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 149.8, 148.7 (C<sub>q</sub>), 141.2, 135.2, 129.1 (CH), 128.5 (2xCH, arom.), 125.2 (CH), 124.0 (2xCH, arom.), 117.7, 115.2 (CH<sub>2</sub>), 72.0, 55.1, 54.7 (CH), 43.9, 38.0, 30.5 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (C<sub>q</sub>), -3.9, -4.7 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3104 (w), 3079 (w), 3036 (w), 2954 (m), 2928 (m), 2896 (w), 2856 (m), 1734 (w), 1712 (w), 1642 (w), 1606 (w), 1588 (w).

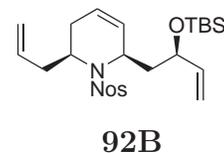
**MS** (EI, 110 °C):  $m/z$ (%) = 477 (2, M - CH<sub>3</sub>), 435 (95), 307 (19), 265 (87), 254 (12), 186 (17), 181 (48), 127 (39), 105 (40), 80 (35), 75 (100), 67 (52), 57 (28).

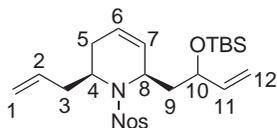
**HRMS** (C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>1</sub>, M - CH<sub>3</sub>): ber. 477.1879; gef. 477.1880.

$[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$  ( $c = 2.3$ , CHCl<sub>3</sub>).

**(2S,6R)-2-Allyl-6-[(R)-2-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-but-3-enyl]-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine**

Darstellung von Verbindung **92B**: Vgl. Prozedur auf Seite 95. Farbloser Feststoff (SiO<sub>2</sub>, MTB/Hex 1:4, R<sub>f</sub> = 0.5). Ausbeute und Parameter: Vgl. Tabelle 2.3 auf Seite 38.



**Tabelle B.2.:** SELNOE (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) zur Bestimmung der relativen Konfiguration von Piperidinderivat **92B**.

Protonen	ppm	NOE [%]
4 und 8	4.13 mit 4.32	0
4 und 9	3.52 mit 1.77	0
8 und 10	4.32 mit 4.40	2.7

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.31 (d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.95 (d,  $J$  = 8.8 Hz), 5.85-5.73 (m, 3H), 5.53-5.49 (m, 1H), 5.21 (d,  $J$  = 17.2 Hz), 5.11-5.05 (m, 3H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 3H), 1.75-1.68 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 149.9, 147.0 (C<sub>q</sub>), 141.1, 134.9 (CH), 127.9 (2xCH, arom.), 127.8 (CH), 124.4 (2xCH, arom.), 120.9 (CH), 118.2, 115.0 (CH<sub>2</sub>), 72.8, 51.3, 50.7 (CH), 46.4, 39.4 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (C<sub>q</sub>), -4.0, -4.6 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3105 (w), 3039 (w), 2956 (m), 2931 (m), 2902 (w), 2857 (w), 1712 (m), 1690 (m), 1606 (w), 1588 (w).

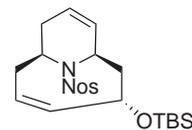
**MS** (EI, 170 °C):  $m/z$ (%) = 377 (24, M - TBS), 362 (10), 215 (34), 149 (23), 122 (16), 105 (100), 93 (27), 77 (45), 57 (35).

$[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$  ( $c = 0.25$ , CHCl<sub>3</sub>).

**(Z)-(1R,5S,7R)-5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-11-(4-nitrobenzenesulfonyl)-11-aza-bicyclo[5.3.1]undeca-3,8-diene**

Darstellung von Verbindung **185**: Vgl. Prozedur auf Seite 95.

Farbloser Feststoff (SiO<sub>2</sub>, MTB/Hex 1:4, R<sub>f</sub> = 0.25).

**185**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.31 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.96 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 5.75-5.56 (m, 2H), 5.50-5.42 (m, 2H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 2.55-2.35 (m, 3H), 1.98-1.75 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 149.9, 146.9 ( $\text{C}_q$ ), 138.1, 128.2 (CH), 128.0 (2xCH, arom.), 124.9 (CH), 124.4 (2xCH, arom.), 121.7 (CH), 67.9, 50.9, 50.4 (CH), 41.9, 33.9, 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{C}_q$ ), -3.9, -4.7 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3110 (w), 3074 (w), 3035 (w), 2955 (m), 2929 (m), 2894 (w), 2858 (m), 1710 (w), 1607 (w), 1593 (w), 1526 (s).

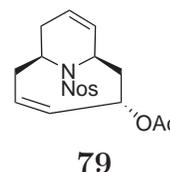
**MS** (EI, 270 °C):  $m/z$ (%) = 449 (2,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 429 (12), 407 (76), 355 (15), 281 (21), 265 (47), 221 (84), 207 (20), 147 (37), 122 (45), 80 (31), 75 (100), 73 (92), 57 (36).

**HRMS** ( $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1\text{Si}_1$ ,  $\text{M} - \text{CH}_3$ ): ber. 449.1566; gef. 449.1573.

**Acetic acid (Z)-(1R,3S,7R)-11-(4-nitro-benzenesulfonyl)-11-azabicyclo[5.3.1]undeca-4,9-dien-3-yl ester**

Darstellung von Verbindung **79**: Vgl. Prozedur auf Seite 95.

Farbloser Feststoff ( $\text{SiO}_2$ , MTB/Hex 1:1,  $R_f = 0.35$ ). Das *anti*-Diastereomer **80** konnte nicht isoliert werden. Im  $^1\text{H}$ -Roh-NMR konnten jedoch die entsprechenden Signale für das Piperidin gefunden und durch Vergleich mit den Spektren von Verbindung **92** zugeordnet werden.



**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.32 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.99 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.78-5.71 (m, 1H), 5.68-5.59 (m, 2H), 5.59-5.49 (m, 2H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 169.9 ( $\text{C}_q$ ), 150.0, 146.7 ( $\text{C}_q$ ), 132.8 (CH), 128.1 (2xCH, arom.), 127.4, 127.3 (CH), 124.4 (2xCH, arom.), 122.3 (CH), 70.1, 50.1, 49.6 (CH), 37.6, 32.8, 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ).

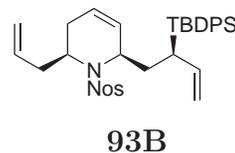
**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3105 (w), 3081 (w), 3035 (w), 2968 (m), 2936 (m), 2873 (w), 2843 (w), 1734 (s), 1606 (m), 1593 (m), 1530 (s).

**MS** (EI, 160 °C):  $m/z$ (%) = 333 (40,  $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ), 265 (100), 186 (57), 146 (32), 122 (58), 80 (32).

**HRMS** ( $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$ ,  $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ): ber. 333.0909; gef. 333.0901.

**(2S,6R)-2-Allyl-6-[(R)-2-(*tert*-butyl-diphenyl-silanyloxy)-but-3-enyl]-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine**

Darstellung von Verbindung **93**: Vgl. Prozedur auf Seite 95; 7 Mol% Katalysator **22**, bei RT, 48 h. Farbloser Feststoff (SiO<sub>2</sub>, MTB/Hex 1:5, R<sub>f</sub> = 0.47). Ausbeute und Parameter: Vgl. Tabelle 2.3 auf Seite 38.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.69-7.60 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 5.97-5.85 (m, 1H), 5.77-5.63 (m, 1H), 5.43-5.38 (m, 2H), 5.12-4.92 (m, 4H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 3H), 1.07 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 149.7, 147.7 (C<sub>q</sub>), 139.9 (CH), 136.0, 135.9 (je 2xCH, arom.), 134.8 (CH), 134.1, 133.8 (C<sub>q</sub>), 129.7, 129.6 (CH, arom.), 127.9 (2xCH, arom.), 127.7 (CH), 127.6, 127.5 (je 2xCH, arom.), 124.3 (2xCH, arom.), 121.5 (CH), 118.0, 116.2 (CH<sub>2</sub>), 72.9, 50.5, 50.4 (CH), 45.6, 39.3 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 19.2 (C<sub>q</sub>).

IR (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3103 (w), 3073 (w), 3045 (w), 2999 (w), 2957 (m), 2931 (m), 2895 (w), 2857 (m), 1729 (w), 1689 (w), 1642 (w), 1606 (w), 1589 (w).

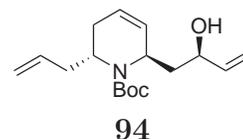
MS (EI, 150 °C): *m/z*(%) = 601 (<1, M - CH<sub>3</sub>), 559 (100, M - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 531 (9), 435 (52), 265 (66), 199 (57), 181 (27), 125 (24), 80 (26), 75 (37), 67 (28), 57(23).

HRMS (C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>Si<sub>1</sub>, M - CH<sub>3</sub>): ber. 601.2192; gef. 601.2199.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -100.3° (*c* = 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

**(2R,6R)-2-Allyl-6-((R)-2-hydroxy-but-3-enyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester**

Darstellung von Verbindung **94**: Vgl. Prozedur auf Seite 95. Farbloses Öl (SiO<sub>2</sub>, MTB/Hex 1:6, R<sub>f</sub> = 0.2). Ausbeute und Parameter: Vgl. Tabelle 2.3 auf Seite 38.



**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.93-5.80 (m, 3H), 5.79-5.69 (m, 1H), 5.28 (d,  $J = 17.2$  Hz), 5.12-5.02 (m, 3H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.10-2.14 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 156.6 ( $\text{C}_q$ ), 140.3, 135.9, 130.8, 124.8 (CH), 117.1, 114.1 ( $\text{CH}_2$ ), 80.7 ( $\text{C}_q$ ), 69.2, 52.5, 50.5 (CH), 42.8, 38.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3439 (br, w), 3077 (w), 3044 (w), 3006 (w), 2976 (m), 2930 (m), 2868 (w), 1690 (s), 1671 (s), 1641 (m).

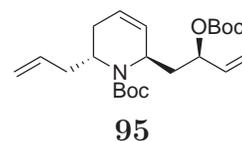
**MS** (EI, 100 °C):  $m/z$ (%) = 252 (21,  $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ ), 166 (42), 152 (100), 134 (15), 122 (16), 80 (85), 57 (95).

**HRMS** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_3$ ,  $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5$ ): ber. 252.1600; gef. 252.1602.

$[\alpha]_D^{20} = -83.6^\circ$  ( $c = 2.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### (2R,6R)-2-Allyl-6-((R)-2-*tert*-butoxycarbonyloxy-but-3-enyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Die Darstellung von **95** erfolgte durch Schützung des Aminoalkohols **160**. Zu einer Lösung von 146 mg (0.76 mmol) **160** in 1 ml DCM wurden 826 mg (3.8 mmol, 5 *eq*)  $\text{Boc}_2\text{O}$  und 5 mg (0.041 mmol, 5 Mol%) DMAP hinzugefügt und die Mischung für 17 h bei RT gerührt. Danach wurden 8 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 15 ml MTB addiert, die wässrige Phase noch zweimal mit je 15 ml MTB extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingeeengt und mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:6;  $R_f = 0.5$ ) gereinigt. Das Produkt **95** (270.0 mg, 0.69 mmol, 90%) wurde als klares, farbloses Öl erhalten.



**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.89-5.80 (m, 3H), 5.79-5.70 (m, 1H), 5.32 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 11$  Hz, 1H), 5.06-4.97 (m, 3H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.29-2.15 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.47 (s, 18H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 155.1, 152.9 ( $\text{C}_q$ ), 136.2 (2xCH), 129.2, 125.1 (CH), 117.7, 116.1 ( $\text{CH}_2$ ), 82.0, 79.8 ( $\text{C}_q$ ), 76.0, 51.5, 50.2 (CH), 39.6, 38.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6, 27.9 ( $\text{CH}_3$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3077 (w), 3005 (w), 2977 (m), 2930 (m), 2855 (w), 1740 (s), 1693 (s), 1641 (w).

**MS** (EI, 100 °C):  $m/z$ (%) = 352 (2,  $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ ), 252 (20), 196 (54), 166 (27), 134 (26), 80 (45), 57 (100).

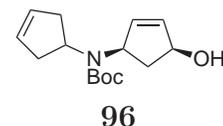
**HRMS** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_3$ ,  $\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$ ): ber. 252.1600; gef. 252.1597.

$[\alpha]_D^{20} = -144.3^\circ$  ( $c = 0.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### B.3. Verbindungen aus Abschnitt 2.3.2

**Cyclopent-3-enyl-((1R,4S)-4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester**

Zu einer Lösung von 33 mg (0.20 mmol) **187** in 0.2 ml DCM wurden 100 mg (0.46 mmol; 2.3 *eq*)  $\text{Boc}_2\text{O}$  hinzugefügt und 48 h unter Rühren bei RT belassen. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatografie (1. DCM (zur Entfernung von überschüssigem  $\text{Boc}_2\text{O}$ ) 2. MTB/Hex 1:1;  $R_f = 0.2$ ) wurde das Produkt **96** (31 mg, 0.11 mmol, 57%) in Form von farblosen Kristallen erhalten. Es konnten 11 mg (0.07 mmol; 36%) an Edukt **187** reisoliert werden.



**$^1\text{H}$ -NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.97-5.95 (m, 1H), 5.72-5.70 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 154.7 ( $\text{C}_q$ ), 135.7, 134.0, 129.4, 129.3 (CH), 80.1 ( $\text{C}_q$ ), 75.5, 59.0, 53.6 (CH), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 38.3 (2x $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ).

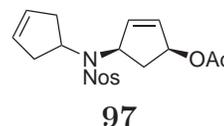
**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3419 (br, w), 3054 (w), 2974 (m), 2927 (m), 2854 (m), 1687 (s).

**MS** (EI, 100 °C):  $m/z$ (%) = 265(2,  $\text{M}^+$ ), 191 (100), 126 (76), 57 (88).

**HRMS** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ ,  $\text{M}^+$ ): ber. 265.1678; gef. 265.1680.

**Acetic-acid-(1S,4R)-4-[cyclopent-3-enyl-(4-nitro-benzenesulfonyl)-amino]-cyclopent-2-enyl ester**

Zu einer Lösung von 100 mg (0.29 mmol) **70**, 150 mg (0.6 mmol, 2 *eq*) PPh<sub>3</sub> und 24 mg (0.4 mmol, 1.4 *eq*) Essigsäure in 1.4 ml THF unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre wurden



bei 0 °C 110 mg (0.55 mmol, 1.9 *eq*) DIAD über einen Zeitraum von 30 min zugetropf. Danach wurde der Ansatz bei RT für 6 Tage gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:3; R<sub>f</sub> = 0.45) gereinigt. Das Produkt **97** (92 mg, 0.23 mmol, 81%) wurde als leicht gelblicher Feststoff isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.00-5.97 (m, 1H), 5.83-5.79 (m, 1H), 5.70-5.64 (m, 2H), 5.06-4.92 (m, 2H), 4.28-4.20 (m, 1H), 2.79-2.46 (series of m, 6H), 2.02 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 170.7 (C<sub>q</sub>), 149.8, 148.0 (C<sub>q</sub>), 135.1, 133.3, 129.1, 129.0 (CH), 128.3, 124.4 (je 2xCH, arom.), 76.6, 61.6, 56.1 (CH), 38.5, 38.4, 37.0 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>).

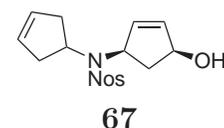
IR (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3105 (w), 3067 (w), 2983 (m), 2938 (w), 2866 (w), 1800 (m), 1735 (s), 1606 (w), 1531 (s).

MS (EI, 160 °C): *m/z*(%) = 392 (1, M<sup>+</sup>), 377 (4), 334 (39), 333 (100), 267 (48), 125 (85), 83 (28), 80 (17), 66 (26).

HRMS (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>1</sub>, M<sup>+</sup>): ber. 392.1042; gef. 392.1045.

**N-Cyclopent-3-enyl-N-((1R,4S)-4-hydroxy-cyclopent-2-enyl)-4-nitrobenzenesulfonamide**

Zu einer Lösung von 560 mg (1.4 mmol) **97** in 42 ml MeOH wurden 900 mg (21 mmol, 15 *eq*) LiOH·H<sub>2</sub>O zugegeben und für 15 min bei RT gerührt. Danach wurde das überschüssige LiOH abfiltriert und das Filtrat mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung neutralisiert. Nach



Addition von 150 ml MTB wurde die wässrige Phase noch zweimal mit je 50 ml MTB extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingengt

und mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:1;  $R_f = 0.2$ ) gereinigt. Das Produkt **67** (253 mg, 0.72 mmol, 52%) wurde als leicht gelblicher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.35 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.00 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.08-6.06 (m, 1H), 5.74-5.71 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.63-2.49 (2H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 149.8, 148.1 ( $C_q$ ), 137.7, 131.5, 129.6, 129.1 (CH), 128.4, 124.4 (je 2xCH, arom.), 75.5, 60.5, 56.9 (CH), 41.0, 38.8, 37.8 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3530 (br, w), 3407 (br, w), 3105 (w), 3061 (w), 2977 (w), 2928 (m), 2861 (w), 1710 (m), 1606 (m), 1529 (s).

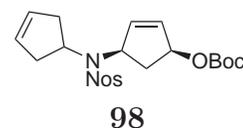
**MS** (EI, 160 °C):  $m/z$ (%) = 350 (2,  $\text{M}^+$ ), 333 (88), 332 (27), 267 (69), 164 (26), 122 (25), 83 (96), 80 (49), 66 (100), 55 (49).

**HRMS** ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1, \text{M}^+$ ): ber. 350.0936; gef. 350.0931.

$[\alpha]_D^{20} = +155^\circ$  ( $c = 0.27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Carbonic-acid-*tert*-butyl-ester-(1*S*,4*R*)-4-[cyclopent-3-enyl-(4-nitrobenzenesulfonyl)-amino]-cyclopent-2-enyl-ester

Zu einer Lösung von 9 mg (0.025 mmol) **67** und 2 mg (0.016 mmol, 0.66 *eq*) DMAP in 0.5 ml DCM wurden bei RT 40 mg (0.18 mmol, 7 *eq*)  $\text{Boc}_2\text{O}$  hinzugefügt, die Mischung für 10 min auf 40 °C erhitzt und anschließend 1.5 h bei RT unter Rühren belassen. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:6;  $R_f = 0.25$ ) gereinigt. Das Produkt **98** (10.4 mg, 0.029 mmol, 90%) wurde als leicht gelbliches Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.35 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.07-6.01 (m, 1H), 5.89-5.82 (m, 1H), 5.72-5.66 (m, 2H), 5.45-5.33 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 2.84-2.49 (series of m, 5H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.55 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 153.1 ( $\text{C}_q$ ), 149.9, 148.0 ( $\text{C}_q$ ), 135.4, 133.3, 129.1, 129.0 (CH), 128.3, 124.4 (je 2xCH, arom.), 82.7 ( $\text{C}_q$ ), 79.0, 61.7, 56.1 (CH), 38.7, 38.4, 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_3$ ).

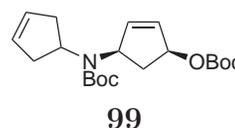
**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3284 (m), 3105 (w), 3067 (w), 2960 (m), 2931 (m), 2862 (m), 1737 (s), 1607 (m), 1530 (vs).

**MS** (EI, 180 °C):  $m/z$ (%) = 450 (<1,  $\text{M}^+$ ), 393 (2), 333 (32), 267 (47), 127 (64), 106 (20), 83 (43), 66 (80), 57 (100).

**HRMS** ( $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_1$ ,  $\text{M}^+$ ): ber. 450.1461; gef. 450.1466.

**Carbonic acid (1S,4R)-4-(tert-butoxycarbonyl-cyclopent-3-enyl-amino)-cyclopent-2-enyl ester tert-butyl ester**

Zu einer Lösung von 4 mg (0.015 mmol) **96** in 1.5 ml DCM wurden 20 mg (0.092 mmol, 6 eq)  $\text{Boc}_2\text{O}$  und 0.3 mg (0.002 mmol, 16 Mol%) DMAP hinzugefügt und die Mischung



für 16 h bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (1. DCM 2. MTB/Hex 1:3;  $R_f = 0.4$ ) gereinigt. Das Produkt **99** (5.1 mg, 0.014 mmol, 93%) wurde als klares, farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.02-5.94 (m, 1H), 5.88-5.85 (m, 1H), 5.68-5.58 (m, 2H), 5.42-5.37 (m, 1H), 4.95-4.55 (br, m, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.62-2.35 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

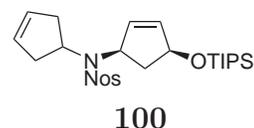
**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3054 (w), 2978 (m), 2930 (m), 2854 (w), 1738 (s), 1690 (s), 1619 (w).

**MS** (EI, 100 °C):  $m/z$ (%) = 365 (1,  $\text{M}^+$ ), 253 (6), 192 (50), 191 (88), 146 (16), 126 (67), 82 (19), 66 (17), 57 (100).

**HRMS** ( $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_1\text{O}_5$ ,  $\text{M}^+$ ): ber. 366.2202; gef. 365.2209.

**N-Cyclopent-3-enyl-4-nitro-N-((1R,4S)-4-triisopropylsilanyloxy-cyclopent-2-enyl)-benzenesulfonamide**

Zu einer Lösung von 10 mg (0.029 mmol) **67**, 1 mg (0.008 mmol, 0.28 *eq*) DMAP und 4 mg (0.058 mmol, 2 *eq*) Imidazol in 2 ml DCM wurden bei 0 °C 8.5 mg (0.044 mmol, 1.5 *eq*) TIPSCl hinzugefügt und die Mischung für 17 h bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (DCM;  $R_f = 0.6$ ) gereinigt. Das Produkt **100** (11.3 mg, 0.022 mmol, 77%) wurde als klares, farbloses Öl erhalten.



**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.35 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 5.99-5.96 (m, 1H), 5.66 (br s, 3H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.58-2.41 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 3H), 1.03 (s, 18H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 149.9, 148.4 ( $\text{C}_q$ ), 138.2, 131.9, 129.0, 128.9 (CH), 128.2, 124.4 (je 2xCH, arom.), 74.9, 62.6, 55.8 (CH), 40.1, 38.6, 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 18.0 (6x $\text{CH}_3$ ), 12.1 (3xCH).

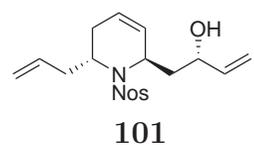
**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3105 (w), 3062 (w), 2943 (br, m), 2892 (m), 2866 (m), 2727 (w), 1606 (w), 1531 (s).

**MS** (EI, 120 °C):  $m/z(\%)$  = 491 (11,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 464 (29), 463 (100), 381 (54), 315 (14), 239 (15), 195 (16), 75 (16), 67 (18).

**HRMS** ( $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_1$ ,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ): ber. 491.2036; gef. 491.2040.

### Prozedur für die Umlagerung der *syn*-Substrate bei erhöhtem Ethendruck

Eine Lösung von 25.4 mg (0.073 mmol) **67** in 0.8 ml Chloroform wurde in einem Autoklaven auf 5 bar Ethendruck und anschließend durch Belüften wieder auf Atmosphärendruck gebracht. Dies wurde zweimal wiederholt. Zu der so mit Ethen gesättigten Lösung wurden 0.7 mg (0.85  $\mu\text{mol}$ , 1 Mol%) Katalysator **19** addiert. Danach wurde der Ansatz wieder auf 5 bar Ethendruck gesetzt und bei RT für 20 h gerührt. Die nach dem Belüften erhaltene schwarzgrüne Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der so erhaltene Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:1;  $R_f = 0.3$ ) gereinigt. Das Produkt **101** (13 mg, 0.034 mmol, 49%) wurde als klares, bräunliches Öl erhalten. Außerdem wurden 13 mg



(0.037 mmol, 51%) Edukt reisoliert.

Diese Vorschrift wurde hinsichtlich Temperatur, Katalysator und Reaktionsdauer für die nachfolgenden Substrate angepasst. Geänderte Parameter sind in Tabelle 2.4 auf Seite 44 angegeben.

**(S)-1-[(2R,6R)-6-Allyl-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-2-yl]-but-3-en-2-ol**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.32 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 5.96-5.88 (m, 1H), 5.78-5.69 (m, 2H), 5.60-5.56 (m, 1H), 5.32 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 11 Hz, 2H), 5.14-5.07 (m, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.05-2.93 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 150.0, 148.2 (C<sub>q</sub>), 140.3, 135.1 (CH), 128.6 (2xCH, arom.), 127.9, 126.1 (CH), 124.2 (2xCH, arom.), 118.0, 115.5 (CH<sub>2</sub>), 70.6, 55.4, 54.7 (CH), 41.5, 38.1, 29.0 (CH<sub>2</sub>).

IR (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3524 (br, w), 3396 (br, w), 3104 (w), 3079 (w), 3035 (w), 2980 (w), 2924 (m), 2870 (w), 1714 (m), 1642 (w), 1606 (w), 1529 (s).

MS (EI, 160 °C): *m/z*(%) = 337 (14, M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>), 307 (32), 267 (25), 265 (100), 255 (15), 186 (16), 122 (14), 80 (18).

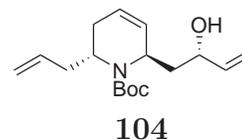
HRMS (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>, M - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>): ber. 337.0858; gef. 337.0851.

Verbindung **102** wurde aus Zeitmangel nicht mehr isoliert. Das Diastereomerenverhältnis wurde aus dem Roh-NMR durch Vergleich mit den Spektren der strukturell sehr ähnlichen Verbindungen aus Abschnitt 2.3.1 bestimmt.

Verbindung **103** wurde aufgrund des schwachen Umsatzes nicht isoliert. Das Diastereomerenverhältnis wurde aus dem Roh-NMR durch Vergleich mit den Spektren der strukturell sehr ähnlichen Verbindungen **92** und **93** (Seiten 96 und 99) bestimmt.

**(2R,6R)-2-Allyl-6-((S)-2-hydroxy-but-3-enyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester**

Darstellung von Verbindung **104**: Vgl. Prozedur auf Seite 105.  
 Farbloses Öl (SiO<sub>2</sub>, MTB/Hex 1:1, R<sub>f</sub> = 0.4). Ausbeute und  
 Parameter: Vgl. Tabelle 2.4 auf Seite 44.



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 6.00-5.95 (m, 1H), 5.90-5.79 (2H), 5.78-5.68 (m, 1H), 5.28-5.22 (m, 1H), 5.08-5.01 (m, 3H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 155.9 (C<sub>q</sub>), 136.3, 130.2, 124.1, 124.0 (CH), 117.3, 114.1 (CH<sub>2</sub>), 81.9 (C<sub>q</sub>), 71.0, 51.9, 50.2 (CH), 43.8, 38.3 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>).

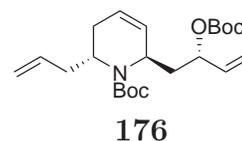
IR (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3429 (br, m), 3077 (w), 3034 (w), 3005 (w), 2976 (m), 2929 (m), 2854 (w), 1689 (s), 1674 (s).

MS (EI, 50 °C): *m/z*(%) = 252 (8, M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>), 166 (21), 152 (55), 134 (9), 122 (8), 80 (57), 57 (100).

HRMS (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>, M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>): ber. 252.1600; gef. 252.1602.

### (2R,6R)-2-Allyl-6-((S)-2-tert-butoxycarbonyloxy-but-3-enyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Zu einer Lösung von 80 mg (0.42 mmol) **186** in 1 ml DCM wurden 5 mg (0.041 mmol, 10 Mol%) DMAP und 460 mg (2.1 mmol, 5 *eq*) Boc<sub>2</sub>O bei RT hinzugefügt und für 20 h gerührt. Da der mit Dünnschichtchromatogramm bestimmte Umsatz zu diesem Zeitpunkt nicht befriedigend war, wurden weitere 3 mg (0.025 mmol, 6 Mol%) DMAP addiert und die Mischung bei 40 °C für 10 min gerührt. Danach wurde der Ansatz noch für 2 h bei RT belassen und der, nach der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, erhaltene Rückstand mittels Flash-Chromatografie (DCM, R<sub>f</sub> = 0.3) gereinigt. Das Produkt **176** (136 mg, 0.35 mmol, 82%) wurde als klares, farbloses Öl erhalten.



**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.92-5.86 (m, 1H), 5.82-5.67 (m, 2H), 5.22 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 5.10 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 5.00-4.94 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.32-2.12 (m, 4H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 155.3, 153.1 ( $\text{C}_q$ ), 136.7, 136.1, 129.5, 124.2 (CH), 116.8, 116.3 ( $\text{CH}_2$ ), 81.7, 79.7 ( $\text{C}_q$ ), 75.1, 51.4, 49.7 (CH), 39.9, 38.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5, 27.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3077 (w), 3041 (w), 2978 (m), 2933 (m), 2871 (w), 1739 (s), 1693 (s), 1641 (w).

**MS** (EI, 180 °C):  $m/z$ (%) = 352 (2,  $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ ), 252 (41), 222 (8), 220 (16), 196 (100), 166 (57), 134 (45), 122 (16), 80 (62), 57 (69).

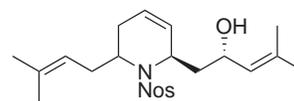
**HRMS** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_1\text{O}_5$ ,  $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ ): ber. 352.2124; gef. 352.2127.

## B.4. Verbindungen aus Abschnitt 2.3.3

Die Darstellung der Edukte wurde bereits in den vorhergehenden Abschnitten B.2 und B.3 beschrieben.

### (R)-4-Methyl-1-[(2R,6R)-6-(3-methyl-but-2-enyl)-1-(4-nitrobenzenesulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-2-yl]-pent-3-en-2-ol

Ein Druckgefäß mit 4.5 mg (0.013 mmol) **70** unter Stickstoffatmosphäre wurde mit einem Septum verschlossen und danach auf  $-100$  bis  $-150$  °C gekühlt. Nun wurden etwa 50 ml *iso*-Buten über einen Zeitraum von 5 min einkondensiert und



**109**

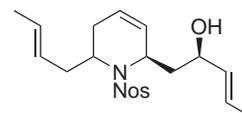
danach 1 ml Deuteriochloroform addiert. Nach der Zugabe von 0.8 mg (1.2  $\mu\text{mol}$ , 10 Mol%) **22** wurde das Septum gegen einen Schraubverschluss ausgetauscht und auf 40 °C erwärmt. Nach 20 h wurde der Ansatz auf RT gekühlt und das Gefäß vorsichtig geöffnet um das überschüssige Butengas abzulassen. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:1;  $R_f = 0.28$ ) gereinigt. Das Produkt **109** (3.7 mg, 0.009 mmol, 65% als 1:1 Diastereomeregemisch (2,6-*anti:syn*)) wurde als bräunlicher Feststoff isoliert.

Diese Vorschrift wurde hinsichtlich Temperatur, Katalysator und Reaktionsdauer für die nachfolgenden Substrate angepasst. Die Umlagerungen mit 2-Buten wurden nach der Katalysatorzugabe alle auf RT erwärmt. Geänderte Parameter sind in Tabelle 2.5 auf Seite 49 angegeben. Die Zuordnung der Diastereomere erfolgte durch Spektrenvergleich mit den Umlagerungsprodukten aus den vorhergehenden Abschnitten B.2 und B.3.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.32 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.30 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.07 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.99 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 5.63-5.59 (m, 1H), 5.57-5.47 (m, 3H), 5.27-5.22 (m, 2H), 5.17-5.08 (m, 2H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

**(E)-(R)-1-[(2R,6R)-6-((E)-But-2-enyl)-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-2-yl]-pent-3-en-2-ol**

Darstellung von **110**: Vgl. die obenstehende allgemeine Prozedur zur Umlagerung der Substrate in Gegenwart von Buten. Aus Zeitgründen wurde der Ansatz nicht chromatografisch aufgereinigt. Die nachfolgend angegebenen <sup>1</sup>H-NMR-Daten stammen aus dem Roh-NMR. Ausbeute und Parameter: Vgl. Tabelle 2.5 auf Seite 49.



**110**

(1:1-Diastereomerenverhältnis und E/Z-Gemisch)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.35 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.32 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.07 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.01 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.90-5.70 (m, 4H), 6.65-5.51 (m, 6H), 5.33-5.22 (m, 2H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.45-2.20 (m, 3H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.74 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H), 1.68 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H).

Die Darstellung und Charakterisierung von Verbindung **111** ist auf Seite 114 beschrieben.

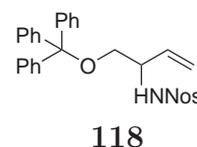
Die Charakterisierung von Verbindung **112** war aufgrund der zahlreichen Isomere (Rotamere und E/Z-Gemische) nicht möglich. Daher wurde das Produkt auch an der freien Hydroxygruppe Boc-geschützt und als Verbindung **133** entsprechend charakterisiert (Seite 116).

## B.5. Verbindungen aus Abschnitt 2.3.4

Die Verbindung **117** wurde bereits in unserem Arbeitskreis dargestellt und charakterisiert.<sup>104</sup>

### 4-Nitro-N-(1-trityloxymethyl-allyl)-benzenesulfonamide

Darstellung von Verbindung **118**: Zu einer Lösung von 781 mg (1.64 mmol) **117** in 5 ml *iso*-PrOH wurden 600 mg (10.71 mmol, 6.5 *eq*) KOH hinzugefügt und bei RT für 3 h gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 12 ml Wasser aufgenommen, dreimal mit je 10 ml EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 1.5 ml DCM gelöst, 500 mg (3.62 mmol, 2.2 *eq*) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hinzugefügt, bei 0 °C 500 mg (2.26 mmol, 1.4 *eq*) *para*-NosCl addiert und der Ansatz für 21 h bei RT gerührt. Danach wurden 100 ml DCM zugegeben, die organische Phase zweimal mit je 20 ml Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in MTB/Hex umkristallisiert und mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:3; R<sub>f</sub> = 0.55) gereinigt. Das Produkt (604 mg, 1.18 mmol, 72%) **118** wurde als blassgelber Feststoff erhalten.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 15H), 5.78-5.69 (m, 1H), 5.24-5.16 (m, 2H), 5.00-4.92 (br m, NH, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.22-3.08 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 149.8, 146.6 ( $\text{C}_q$ ), 143.1 ( $3\times\text{C}_q$ ), 134.9 (CH), 128.5 ( $6\times\text{CH}$ , arom.), 128.3 ( $2\times\text{CH}$ , arom.), 128.0 ( $6\times\text{CH}$ , arom.), 127.4 ( $3\times\text{CH}$ , arom.), 124.2 ( $2\times\text{CH}$ , arom.), 117.9 ( $\text{CH}_2$ ), 87.1 ( $\text{C}_q$ ), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 56.6 (CH).

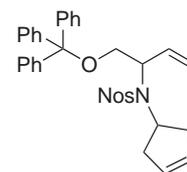
**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3104 (w), 3086 (w), 3060 (w), 3033 (w), 2927 (w), 2871 (w), 1701 (w), 1645 (w), 1607 (m), 1530 (s).

**MS** (EI, 260 °C):  $m/z$ (%) = 437 (<1,  $\text{M}^+$  - $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 428 (2), 243 (100), 165 (20), 122 (4), 105 (4).

**HRMS** ( $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$ ,  $\text{MH}^+$  - Ph): ber. 437.1171; gef. 437.1177.

### ***N*-Cyclopent-3-enyl-4-nitro-*N*-(1-trityloxymethyl-allyl)-benzenesulfonamide**

Darstellung von Verbindung **120**: Zu einer Lösung von 300 mg (0.583 mmol) **118**, 122 mg (1.45 mmol, 2.5 *eq*) **119** und 382.3 mg (1.45 mmol, 2.5 *eq*)  $\text{PPh}_3$  in 3 ml THF wurden 0.29 ml (271 mg, 1.34 mmol, 2.3 *eq*) DIAD innerhalb von 10 min bei 0 °C addiert und der Ansatz für 5 Tage



**120**

bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:3;  $R_f = 0.4$ ) gereinigt. Das Produkt (119 mg, 0.20 mmol, 35%) **120** wurde als blassgelbes Harz erhalten.

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.19 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.99 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.38-7.22 (m, 15H), 6.12-6.05 (m, 1H), 5.68-5.65 (m, 2H), 5.22-5.12 (m, 2H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.60-2.41 (m, 4H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 149.7, 147.8 ( $\text{C}_q$ ), 144.6 ( $3\times\text{C}_q$ ), 135.9 (CH), 129.37, 129.31 (CH), 128.7 ( $6\times\text{CH}$ , arom.), 128.6 ( $2\times\text{CH}$ , arom.), 128.0 ( $6\times\text{CH}$ , arom.), 127.4 ( $3\times\text{CH}$ , arom.), 124.2 ( $2\times\text{CH}$ , arom.), 118.7 ( $\text{CH}_2$ ), 87.6 ( $\text{C}_q$ ), 65.3 ( $\text{CH}_2$ ), 60.8, 57.6 (CH), 37.8, 37.4 ( $\text{CH}_2$ ).

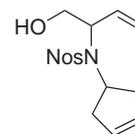
**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3102 (w), 3085 (w), 3059 (w), 3033 (w), 3023 (w), 2978 (w), 2931 (w), 2875 (w), 1962 (w), 1720 (w), 1671 (w), 1606 (w), 1530 (s).

**MS** (EI, 290 °C):  $m/z$ (%) = 580 (<1,  $\text{M}^+$ ), 307 (10), 243 (100), 241 (6), 165 (33), 105 (4), 67 (20).

**HRMS** ( $C_{34}H_{32}N_2O_5S_1, M^+$ ): ber. 580.2032; gef. 580.2046.

***N*-Cyclopent-3-enyl-*N*-(1-hydroxymethyl-allyl)-4-nitrobenzenesulfonamide**

Darstellung von Verbindung **121**: Zu einer Lösung von 45 mg (0.078 mmol) **120** in 1.5 ml Diethylether wurden 0.3 ml Ameisensäure bei RT zugetropft. Nach 30 min wurden weitere 0.3 ml HCHO addiert und der Ansatz für 17 h bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (1. MTB/Hex 1:1;  $R_f = 0.4$  2. MTB/Hex 1:3;  $R_f = 0.15$ ) gereinigt. Das Produkt (8 mg, 0.024 mmol, 31%) **121** wurde als farbloses Öl erhalten.



**121**

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.34 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.07-5.98 (m, 1H), 5.74-5.64 (m, 2H), 5.78-5.68 (m, 2H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 1H), 2-70-2.40 (m, 4H).

**$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 147.5, 146.9 ( $C_q$ ), 134.4, 129.6, 129.0 (CH), 128.7 (2xCH, aromat.), 124.3 (2xCH, aromat.), 119.7 ( $CH_2$ ), 64.1 ( $CH_2$ ), 62.1, 57.6 (CH), 38.4, 37.0 ( $CH_2$ ).

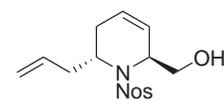
**IR** (ATR):  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3533 (br, w), 3393 (br, w), 3105 (w), 3069 (w), 3037 (w), 2929 (m), 2861 (w), 1716 (w), 1639 (w), 1606 (m), 1588 (w), 1530 (s).

**MS** (EI, 200 °C):  $m/z$  (%) = 307 (62,  $M^+ - CH_3O$ ), 241 (15), 186 (9), 122 (12), 67 (100), 66 (12).

**HRMS** ( $C_{14}H_{15}N_2O_4S_1, M^+ - CH_3O$ ): ber. 307.0753; gef. 307.0755.

**[(2*S*,6*R*)-6-Allyl-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-2-yl]-methanol**

Darstellung von Verbindung **122**:  $CHCl_3$  wurde über mindestens 3 min mit Ethengas aus einem, mit einer Kanüle versehenen, Ballon durchspült. In 1.4 ml dieser Ethen-gesättigten Lösung wurden 8 mg (0.024 mmol) **121** gelöst,



**122**

danach 1 mg (1.2  $\mu\text{mol}$ , 5 Mol%) Katalysator **19** hinzugefügt und für 17 h bei 0 °C gerührt. Nach Einengen der Lösung wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 3:1;  $R_f = 0.3$ ) gereinigt. Das Produkt **122** (4.5 mg, 0.013 mmol, 56% als 9:1 Diastereomergemisch (*anti:syn*)) wurde als klares, bräunliches Öl isoliert.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.32 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 8.11 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.85-5.80 (m, 1H), 5.73-5.63 (m, 2H), 5.09-5.04 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.90-1.80 (br s, OH, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 149.9, 148.2 ( $\text{C}_q$ ), 134.7 (CH), 128.5 (2xCH, arom.), 127.8, 124.9 (CH), 124.2 (2xCH, arom.), 118.1 ( $\text{CH}_2$ ), 63.1 ( $\text{CH}_2$ ), 58.5, 54.6 (CH), 37.1, 28.7 ( $\text{CH}_2$ ).

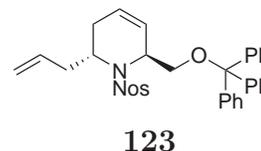
**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3540 (br, w), 3400 (br, w), 3105 (w), 3079 (w), 3035 (w), 2928 (m), 2854 (w), 1936 (w), 1680 (w), 1642 (w), 1606 (m), 1588 (w), 1529 (s).

**MS** (EI, 100 °C):  $m/z$ (%) = 339 (<1,  $\text{MH}^+$ ), 307 (100), 297 (22), 265 (16), 186 (14), 122 (16), 80 (38).

**HRMS** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1, \text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$ ): ber. 307.0753; gef. 307.0752.

### (2R,6S)-2-Allyl-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-6-trityloxymethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine

Darstellung von Verbindung **123**: Vgl. die Prozedur für **122**. Bräunliches, klares Öl ( $\text{SiO}_2$ , MTB/Hex 1:3,  $R_f = 0.45$ ). Ausbeute und Parameter: Vgl. Tabelle 2.6 auf Seite 52.



**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.09 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.40-7.25 (m, 15H), 5.84-5.79 (m, 1H), 5.70-5.66 (m, 1H), 5.53-5.44 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 3H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 2H), 2.59-2.41 (m, 2H), 2.23-2.25 und 2.6-1.99 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 149.6, 149.1 ( $\text{C}_q$ ), 143.3 ( $3\times\text{C}_q$ ), 134.6 (CH), 128.8 ( $6\times\text{CH}$ , arom.), 128.6 ( $2\times\text{CH}$ , arom.), 128.5 (CH), 127.9 ( $6\times\text{CH}$ , arom.), 127.3 ( $3\times\text{CH}$ , arom.), 125.3 (CH), 123.9 ( $2\times\text{CH}$ , arom.), 117.9 ( $\text{CH}_2$ ), 87.4 ( $\text{C}_q$ ), 64.2 ( $\text{CH}_2$ ), 57.3, 54.4 (CH), 37.1, 29.2 ( $\text{CH}_2$ ).

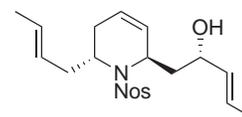
**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3084 (w), 2956 (w), 2927 (m), 2856 (w), 1712 (m), 1698 (m), 1642 (w), 1606 (m), 1530 (s).

**MS** (EI, 230 °C):  $m/z$ (%) = 337 (<1,  $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OTr}$ ), 307 (14), 243 (100), 165 (24), 80 (3), 67 (5).

## B.6. Verbindungen aus Abschnitt 2.4

### (E)-(S)-1-[(2R,6R)-6-((E)-But-2-enyl)-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-2-yl]-pent-3-en-2-ol

In einem Druckglasgefäß mit Septum unter Stickstoffatmosphäre wurden 9.0 mg (0.026 mmol) **67** (vgl. Darstellung auf Seite 87) und 3.2 mg (3.8  $\mu\text{mol}$ , 15 Mol%) **19** auf  $-196\text{ °C}$  gekühlt, danach etwa 20 ml 2-Buten<sub>(g)</sub> einkondensiert, 2 ml



**111**

$\text{CHCl}_3$  langsam dazugegeben, das Septum durch einen Schraubdeckel ersetzt und damit das Gefäß fest verschlossen. Im Anschluss wurde die Mischung bei RT für 15 h unter Rühren belassen. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Reinigung mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:1;  $R_f = 0.5$ ) wurde das Produkt **111** (9.8 mg, 0.024 mmol, 91% *E/Z*-Gemisch) als bräunliches, klares Öl erhalten.

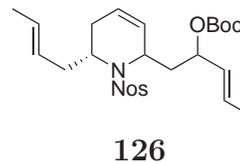
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.31 (d,  $J = 11.5$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 11.5$  Hz, 2H), 5.80-5.70 (m, 2H), 5.62-5.50 (m, 3H), 5.38-5.32 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.28-4.08 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.73 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.65 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 149.8, 148.4 ( $\text{C}_q$ ), 133.3, 128.6 (CH), 128.5 ( $2\times\text{CH}$ , arom.), 128.0, 127.6, 127.5, 126.0 (CH), 124.0 (CH, arom.), 70.5, 55.4, 55.0 (CH), 41.8, 36.9, 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 18.0, 17.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**Carbonic acid** (E)-(S)-1-[(2R,6R)-6-((E)-but-2-enyl)-1-(4-nitro-

**benzenesulfonyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-2-ylmethyl]-but-2-enyl ester  
tert-butyl ester**

Zu einer Lösung von 5 mg (0.013 mmol) **111** in 0.5 ml DCM wurden 1 mg (7.7  $\mu$ mol, 0.6 *eq*) DMAP und 100 mg (0.46 mmol, 35 *eq*) Boc<sub>2</sub>O hinzugefügt, die Mischung 18 h bei RT gerührt, eingengt und mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:6; R<sub>f</sub> = 0.2) gereinigt. Das Produkt (5.2 mg, 10.2  $\mu$ mol, 79%) **126** wurde als farbloses, klares Öl erhalten.

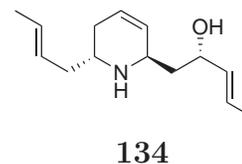


<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.88-5.75 (m, 1H), 5.75-5.60 (m, 2H), 5.55-5.30 (m, 3H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.18-2.01 (m, 2H), 1.90-1.1.82 (m, 2H), 1.69 (m, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.62 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 153.2 (C<sub>q</sub>), 149.8, 148.6 (C<sub>q</sub>), 130.9, 128.6 (CH), 128.3 (CH, arom.), 128.0, 127.6, 127.4, 126.0 (CH), 124.0 (CH, arom.), 82.2 (C<sub>q</sub>), 75.0, 55.0, 54.4 (CH), 39.6, 36.7, 29.0 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 18.0, 17.9 (CH<sub>3</sub>).

**(E)-(S)-1-[(2R,6R)-((E)-6-But-2-enyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-2-yl]-  
pent-3-en-2-ol**

Zu einer Lösung von 9 mg (22  $\mu$ mol) **111** in 0.1 ml DMF wurden 20 mg (0.14 mmol, 6.5 *eq*) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 0.02 ml (0.22 mmol, 10 *eq*) PhSH hinzugefügt, die Mischung für 40 min auf 60 °C erhitzt, anschließend eingengt und mittels Flash-Chromatografie (MeOH/DCM 1:6; R<sub>f</sub> = 0.4) gereinigt. Das Produkt (4.0 mg, 18  $\mu$ mol, 82%) **134** wurde als gelbliches, klares Öl erhalten.

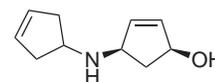


<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.86-5.80 (m, 1H), 5.69-5.63 (m, 1H), 5.60-5.50 (m, 2H), 5.48-5.39 (m, 1H), 5.35-5.28 (m, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.42-2.12 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 7, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 133.2, 131.1, 127.6, 126.8, 125.4, 125.8 (CH), 72.9, 53.6, 47.5 (CH), 37.4, 36.9, 28.3 (CH<sub>2</sub>), 18.0, 17.7 (CH<sub>3</sub>).

**(1S,4R)-4-(Cyclopent-3-enylamino)-cyclopent-2-enol**

Zu einer Lösung von 50 mg (0.35 mmol) **5** und 73 mg (0.875 mmol; 2.5 *eq*) **63** in 1.4 ml absolutem THF wurde unter Inertgas 120 mg (1.12 mmol; 3.4 *eq*) Et<sub>3</sub>N bei RT zugeführt, die Mischung 1 h bei RT gerührt und danach 39 mg (0.035 mmol; 10 mol%) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in kleinen Portionen über 1 h zugegeben. Daraufhin wurde die Lösung unter Lichtausschluss für 22 h bei 40 °C belassen, anschließend eingengt und mittels Flash-Chromatografie gereinigt (DCM/MeOH 6:1; R<sub>f</sub> = 0.1). Das Produkt **187** (49 mg; 0.30 mmol; 85%) wurde als klares, gelbliches Öl erhalten.

**187**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 6.09-6.07 (m, 1H), 6.00-5.98 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.69-4.67 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 3H), 2.48-2.38 (m, 2H), 1.75-1.66 (dt, *J* = 16Hz, 4Hz, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 138.6, 132.0 (CH), 128.7, 128.5 (CH), 75.1, 60.3, 55.6 (CH), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 38.4, 38.0 (CH<sub>2</sub>).

IR (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3264 (br, m), 3057 (m), 2927 (m), 2853 (m), 2721 (m), 2464 (w), 1735 (w), 1615 (m), 1561 (s).

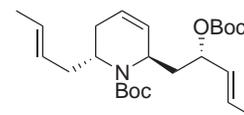
MS (EI, 110 °C): *m/z*(%) = 165 (36, M<sup>+</sup>), 82 (100), 67 (52).

HRMS (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO, M<sup>+</sup>): ber. 165.1154; gef. 165.1160.

Die Darstellung und Charakterisierung von Verbindung **96** ist auf Seite 101 beschrieben.

**(2R,6R)-2-((E)-But-2-enyl)-6-((E)-(S)-2-tert-butoxycarbonyloxy-pent-3-enyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

In einem Druckglasgefäß mit Septum unter Stickstoffatmosphäre wurden 20 mg (0.075 mmol) **96** und 8 mg (12.8 μmol, 17 Mol%) **22** auf -196 °C gekühlt, danach etwa 100 ml 2-Buten<sub>(g)</sub> einkondensiert, 5 ml CHCl<sub>3</sub> langsam dazugegeben, das Septum durch einen Schraubdeckel ersetzt und damit das Gefäß fest verschlossen. Im Anschluss wurde die Mischung bei RT für 19 h unter Rühren belassen. Nach Ent-

**133**

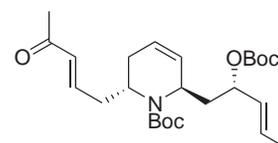
fernung des Lösungsmittels und Reinigung mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:1;  $R_f = 0.45$ ) wurde das Produkt **112** (20.3 mg, 0.062 mmol, 83% *E/Z*-Gemisch) als leicht bräunliches, klares Öl erhalten. Dieses wurde in 1 ml DCM gelöst, mit 0.8 mg (6  $\mu$ mol, 10 Mol%) DMAP und 135 mg (0.6 mmol, 10 *eq*)  $\text{Boc}_2\text{O}$  versetzt und 8 h bei 40 °C gerührt. Nach dem Einengen des Lösungsmittels und Reinigung mittels Flash-Chromatografie (DCM;  $R_f = 0.3$ ) konnte das Produkt **133** (18 mg, 0.043 mmol, 69%) als klares farbloses Öl erhalten werden.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.95-5.9 (m, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 5.45-5.36 (m, 3H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 2.30-2.08 (series of m, 5H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.68 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.64 (d,  $J = 5.5$  Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.46 (s, 9H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 155.0, 153.1 ( $\text{C}_q$ ), 129.5, 129.3, 129.0, 128.9, 126.9, 124.0 (CH), 81.3, 80.3 ( $\text{C}_q$ ), 74.8, 51.5, 49.5 (CH), 36.8, 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6, 27.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 17.8, 17.5 ( $\text{CH}_3$ ).

**(2*S*,6*R*)-6-((*E*)-(*S*)-2-*tert*-Butoxycarbonyloxy-pent-3-enyl)-2-((*E*)-4-oxo-pent-2-enyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester**

Zu einer Lösung von 5 mg (12  $\mu$ mol) **133** und 5 mg (72  $\mu$ mol, 6 *eq*) Methylvinylketon in 0.3 ml  $\text{CHCl}_3$  wurden 0.37 mg (0.6  $\mu$ mol, 5 Mol%) an Katalysator **22** hinzugefügt, die Mischung bei 40 °C für 13 h gerührt, danach eingengt und mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:2;  $R_f = 0.2-0.3$ ) gereinigt. Das Produkt (4.5 mg, 10  $\mu$ mol, 84%) **135** wurde als farbloses, klares Öl erhalten.



**135**

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.79-6.73 (m, 1H), 6.03 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 5.97-5.94 (m, 1H), 5.85-5.81 (m, 1H), 5.77-5.71 (m, 1H), 5.46-5.41 (m, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.69 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.47, 1.46 (2xs, je 9H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 154.9, 153.1 ( $\text{C}_q$ ), 145.2, 132.6, 129.9, 129.4, 129.0, 123.9 (CH), 81.4, 80.3 ( $\text{C}_q$ ), 75.0, 50.5, 49.8 (CH), 37.5, 39.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3, 27.8 ( $\text{CH}_3$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ).

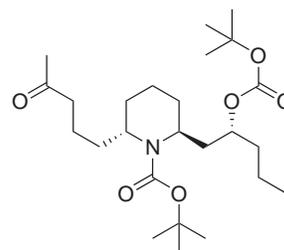
**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3001 (w), 2976 (m), 2927 (m), 2856 (w), 1736 (s), 1690 (br, s), 1629 (w), 1607 (w), 1589 (w), 1576 (w).

**MS** (EI, 150 °C):  $m/z$ (%) = 450 (1,  $\text{MH}^+$ ), 392 (39), 349 (6), 309 (100), 304 (21), 239 (11), 57 (6).

**HRMS** ( $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_1\text{O}_6$ ,  $\text{MH}^+$ ): ber. 450.2856; gef. 450.2863.

**(2S,6S)-2-((R)-2-*tert*-Butoxycarbonyloxy-pentyl)-6-(4-oxo-pentyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester**

Eine Lösung von 5.4 mg (12  $\mu\text{mol}$ ) **135** in 0.4 ml Benzol wurde in einem Autoklaven einem Wasserstoffdruck von 30 bar unterworfen und danach langsam Atmosphärendruck eingestellt. Die so mit  $\text{H}_2$  gesättigte Benzollösung wurde mit 1.4 mg (1.5  $\mu\text{mol}$ , 12 Mol%) Wilkinson-Katalysator versetzt und anschließend bei 30 bar  $\text{H}_2$  19 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde dann eingengt und mittels Flash-Chromatografie gereinigt (MTB/Hex 1:3;  $R_f = 0.2$ ). Das Produkt **136** (5.4 mg; 12  $\mu\text{mol}$ ; quantitativ) wurde als klares, bräunliches Öl erhalten (Rotamerengemisch).



**136**

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.69-4.63 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.80-1.25 (series of m, 12H), 1.47, 1.46 (s, 2x9H), 0.91 (t,  $J = 10\text{Hz}$ , 3H).

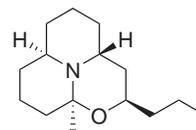
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 209.2 ( $\text{C}_q$ ), 155.5, 153.8 ( $\text{C}_q$ ), 81.5, 79.4 ( $\text{C}_q$ ), 75.1, 52.2, 48.8 (CH), 43.6, 38.2, 36.6, 33.3, 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6, 27.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.0, 21.3, 18.7 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ).

**MS** (EI, 180 °C):  $m/z$ (%) = 354 (28,  $\text{M}^+ - \text{tert-Bu} - \text{CO}_2$ ), 94 (36), 57 (100).

**HRMS** ( $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_4$ ,  $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9 - \text{CO}_2$ ): ber. 354.2644; gef. 354.2650.

**(-)-Porantheridin**

Zu einer Lösung von 2.3 mg ( $5\mu\text{mol}$ ) **136** in 1.2 ml DCM wurden 0.02 ml TFA bei RT zugegeben, nach einer halben Stunde Rühren 50 mg ( $0.36\text{ mmol}$ )  $\text{K}_2\text{CO}_3$  hinzugefügt und die Suspension nach 30 min starkem Rühren filtriert, der Filterkuchen mit Dichlormethan gewaschen und die vereinigten organischen Phasen eingengt. Das erhaltene Öl wurde in 0.5 ml absolutem Benzol aufgenommen, 60 mg Molsieb 4 Å und 0.5 mg ( $2.6\mu\text{mol}$ )  $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$  addiert, die Suspension für 4 h auf  $80\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt, danach mit 30 mg ( $0.22\text{ mmol}$ )  $\text{K}_2\text{CO}_3$  versetzt, nach 15 min Rühren, filtriert, eingengt und das erhaltene Rohprodukt mittels Flash-Chromatografie gereinigt (DCM/MeOH 1:4;  $R_f = 0.3$ ). Das Produkt **34** ( $0.55\text{ mg}$ ;  $2.3\mu\text{mol}$ ; 85%) wurde als klares farbloses Öl erhalten. Ein Vergleich des  $^1\text{H}$ -Spektrums mit dem in Referenz 35 enthaltenen NMR ist in Abbildung B.1 dargestellt.

**34**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.97-3.91 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 1.95-1.15 (series of m, 21H), 0.91 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$  ( $c = 0.055$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

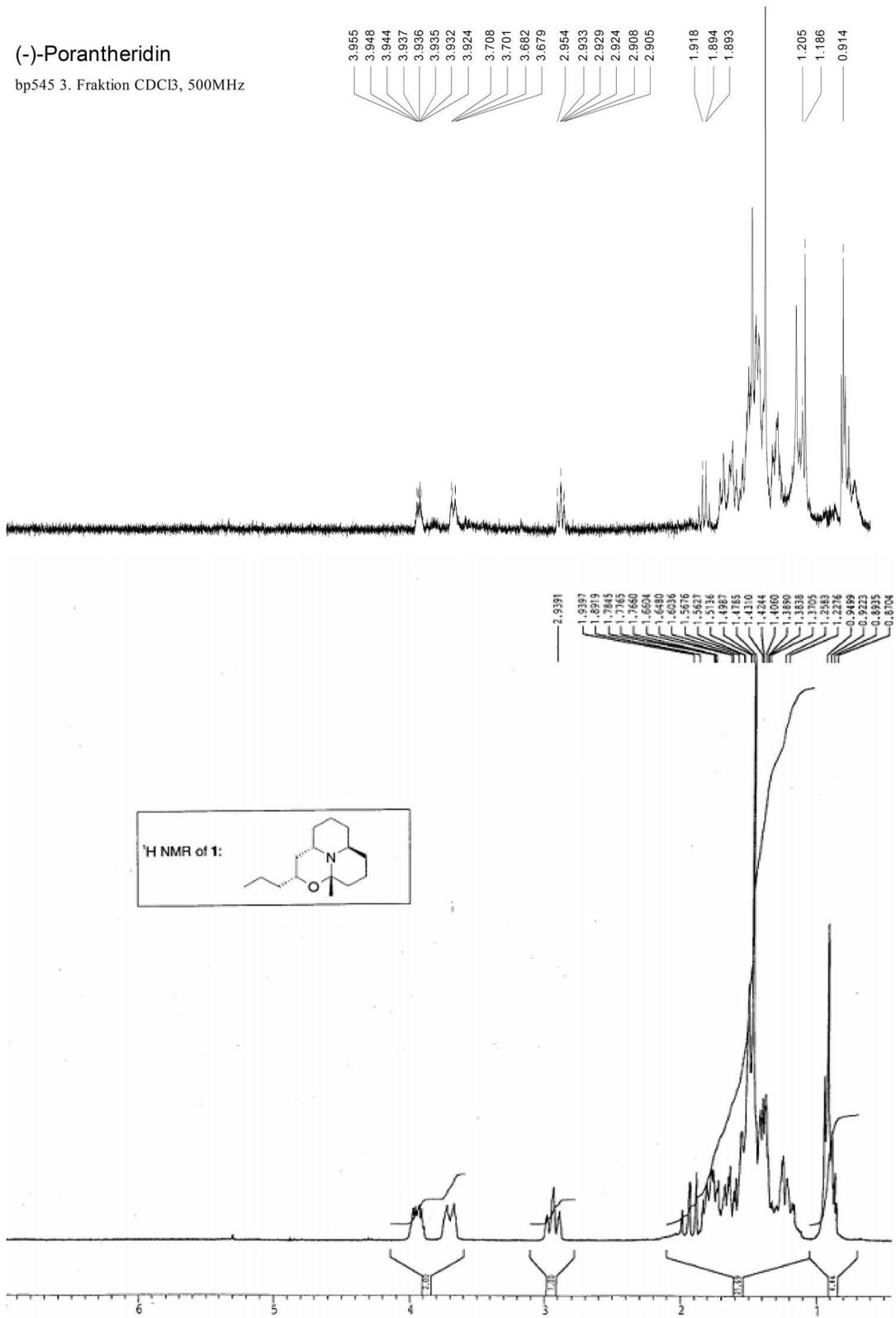
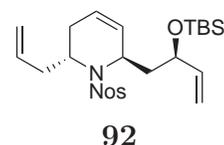


Abbildung B.1.: Vergleich der Spektren von (-)-Porantheridin **34**. Das untere Spektrum stammt aus Referenz 35.

# C. Experimentelle Daten zu Kapitel 3

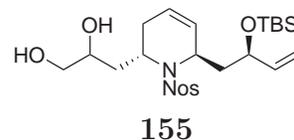
## C.1. Verbindungen aus Abschnitt 3.3

Darstellung der Verbindung **92**: Zu einer Lösung von 38 mg (0.1 mmol, 11:1 Diastereomergemisch) **91** und 17 mg (0.25 mmol, 2.5 *eq*) Imidazol in 2 ml DCM wurden 30 mg (0.2 mmol, 2 *eq*) TBSCl bei 0 °C addiert und bei RT für 24 h gerührt. Danach wurden 20 ml DCM hinzugefügt, die organische Phase zweimal mit je 2 ml Wasser gewaschen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:9; R<sub>f</sub> = 0.15) gereinigt. Es wurden zwei Produktfraktionen erhalten (22.5 und 16 mg, 0.078 mmol insgesamt, 78%) von denen die erste das reine *anti*-Diastereomer **92A** enthielt und die zweite ein Gemisch der *syn*- und *anti*-Piperidinderivate. Die Produkte wurden bereits in Abschnitt B.2 charakterisiert (ab Seite 96).



### 3-[(2S,6R)-6-[(R)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-but-3-enyl]-1-(4-nitro-benzenesulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-yl]-propane-1,2-diol

Darstellung der Verbindung **155**: Zu einer Lösung von 0.5 mg (1.3 μmol, 0.7 Mol%), 8 mg (2.8 μmol, 1.5 Mol%) (DHQD)<sub>2</sub>PHAL und 250 mg ADmix-β in 2 ml *tert*-BuOH/Wasser (1:1) wurden 90 mg (0.183 mmol) **92A** addiert und die Mischung für 40 h bei RT gerührt. Danach wurden 300 mg (1.9 mmol, 10 *eq*) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> hinzugefügt, der Ansatz für 10 min gerührt, dann mit 5 ml DCM versetzt, die wässrige Phase nach der Trennung mit 10 ml EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, am Rota-



tionsverdampfer eingengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB;  $R_f = 0.5$ ) gereinigt. Das Produkt (43 mg, 0.082 mmol, 45% 1:1-Diastereomeren-gemisch) **155** wurde als gelbliches Harz isoliert. Es konnten außerdem 15 mg (0.030 mmol, 17%) Edukt **92** reisoliert werden.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.27, 8.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, je 2H), 7.99, 7.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, je 2H), 5.88-5.80, 5.83-5.75 (m, je 1H), 5.68-5.62, 5.61-5.57 (m, je 1H), 5.50-5.45, 5.43-5.39 (m, je 1H), 5.20, 5.19 (d,  $J = 17.2$  Hz, je 1H), 5.07 (d,  $J = 10.3$  Hz, 2x 1H), 4.70-4.60 (m, 2x 1H), 4.35-4.27 (m, 2x 1H), 4.16-4.10, 3.86-3.80 (m, je 1H), 3.94-3.87, 3.79-3.74 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 2x 1H), 3.51-3.45 (m, 2x 1H), 2.43-2.35, 2.28-2.20 (m, je 1H), 2.00-1.94, 1.55-1.48 (m, je 1H), 1.94-1.64 (series of m, je 4H), 1.18 (s, 2x 9H), 0.91 (s, 2x 3H), 0.90 (s, 2x 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 149.9 (2x $C_q$ ), 148.3, 148.2 ( $C_q$ ), 141.6, 141.3 (CH), 129.2, 129.1 (CH), 128.7, 128.6 (je 2xCH, arom.), 125.4, 125.0 (CH), 124.1, 124.0 (je 2xCH, arom.), 115.1, 114.8 ( $\text{CH}_2$ ), 71.9, 71.8 (CH), 69.6, 69.0 (CH), 66.9, 66.7 ( $\text{CH}_2$ ), 55.6, 55.4 (CH), 51.6, 51.4 (CH), 43.8, 43.6 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0, 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2, 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0, 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2, 18.1 ( $C_q$ ), -3.8, -3.9 ( $\text{CH}_3$ ), -4.6, -4.7 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3393 (br, w), 3105 (w), 3080 (w), 3035 (w), 2954 (m), 2929 (m), 2896 (m), 2856 (m), 1707 (w), 1642 (w), 1606 (w), 1588 (w), 1531 (s).

**MS** (EI, 200 °C):  $m/z(\%)$  = 525 (4,  $\text{M}^+ - \text{H}^+$ ), 469 (100), 340 (12), 267 (14), 265 (13), 208 (9), 181 (10), 171 (12), 156 (12), 127 (10), 80 (28), 75 (42), 67 (13), 57 (11).

**HRMS** ( $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_1\text{Si}_1$ ,  $\text{M}^+ - \text{H}$ ): ber. 525.2091; gef. 525.2093.

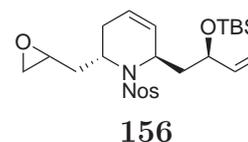
$[\alpha]_D^{20} = -42.3^\circ$  ( $c = 0.93$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Darstellung des Tosylimidazoliumsalzes nach Frasier-Reid:<sup>68</sup> Zu einer Lösung von 20 g (0.29 mol) Imidazol in 250 ml DCM wurden 28 mg (0.147 mol, 0.5 *eq*) *p*-TosCl in kleinen Portionen addiert und nach beendeter Zugabe für 25 h bei RT gerührt. Die resultierende Suspension wurde abfiltriert, nacheinander mit 130 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und 130 ml Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand einmal in MTB/Hex umkristallisiert. Man erhielt das Tosylimidazoliumsalz (23.8 g, 0.092 mol, 63%) in Form von farblosen prismatischen Kristallen.

Schmelzpunkt: 77.8-78.0 °C; Referenz 68: 78.0-78.5 °C

**(2S,6R)-6-[(R)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-but-3-enyl]-1-(4-nitrobenzenesulfonyl)-2-oxiranylmethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine**

Darstellung der Verbindung **156** nach Frasier-Reid:<sup>68</sup> Zu einer Lösung von 37 mg (0.07 mmol, 1:1-Diastereomergemisch) **155** in 1.5 ml THF wurden bei 0 °C 10.6 mg (60 wt%, 3.8 eq) NaH addiert und die Lösung bei RT für 30 min gerührt.



Anschließend wurde erneut auf 0 °C gekühlt, 17 mg (0.07 mmol, 1 eq) Tosylimidazoliumsalz hinzugefügt und die Mischung für 3 h bei RT gerührt. Danach wurden 2 ml Wasser zugegeben, die wässrige Phase dreimal mit je 4 ml MTB extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 2 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:1; R<sub>f</sub> = 0.5) gereinigt. Das Produkt (17 mg, 0.033 mmol, 48% 1:1-Diastereomergemisch) **156** wurde als gelbliches Öl isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.29, 8.28 (d, *J* = 8.7 Hz, je 2H), 7.99, 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, je 2H), 5.86-5.76 (m, 2x 1H), 5.71-5.66, 5.66-5.61 (m, je 1H), 5.55-5.50, 5.47-5.42 (m, je 1H), 5.21, 5.19 (d, *J* = 17.2 Hz, je 1H), 5.09, 5.08 (d, *J* = 10.3 Hz, je 1H), 4.72-4.66 (m, 2x 1H), 4.37-4.32, 4.32-4.26 (m, je 1H), 3.80-3.72, 3.72-3.65 (m, je 1H), 3.20-3.16, 3.04-3.00 (m, je 1H), 2.84-2.78, 2.40-2.32 (m, je 1H), 2.84-2.78, 2.40-2.32 (m, je 1H), 2.55-2.51 (m, je 1H), 2.09-1.69 (series of m, 9H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.19 (s, 2x 9H), 0.92 (s, 2x 3H), 0.91 (s, 2x 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 150.0, 149.9 (C<sub>q</sub>), 148.5, 148.2 (C<sub>q</sub>), 141.3, 141.2 (CH), 129.2, 129.1 (CH), 128.6, 128.5 (je 2xCH, arom.), 125.1, 124.8 (CH), 124.1, 124.0 (je 2xCH, arom.), 115.1, 115.1 (CH<sub>2</sub>), 71.9, 71.8 (CH), 55.5, 55.2 (CH), 53.1, 51.9 (CH), 50.4, 50.0 (CH), 47.5, 47.2 (CH<sub>2</sub>), 43.8, 43.7 (CH<sub>2</sub>), 37.2, 36.4 (CH<sub>2</sub>), 29.9, 29.4 (CH<sub>2</sub>), 26.1, 26.0 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (2xC<sub>q</sub>), -3.8, -3.9 (CH<sub>3</sub>), -4.6, -4.7 (CH<sub>3</sub>).

IR (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3105 (w), 3083 (w), 3038 (w), 2954 (m), 2928 (s), 2856 (m), 1734 (w), 1642 (w), 1606 (w), 1532 (s).

MS (EI, 210 °C): *m/z*(%) = 509 (10, MH<sup>+</sup>), 451 (88), 323 (16), 265 (48), 181 (29), 171 (18), 127 (26), 102 (24), 91 (100), 75 (64), 69 (37), 57 (30).

HRMS (C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>1</sub>Si<sub>1</sub>, MH<sup>+</sup>): ber. 509.2142; gef. 509.2149.

$$[\alpha]_D^{20} = -37.4^\circ \quad (c = 0.95, \text{CHCl}_3).$$

## C.2. Verbindungen aus Abschnitt 3.4

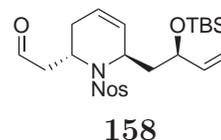
Herstellung des mit  $\text{NaIO}_4$  überzogenen Kieselgels nach Referenz 89: In 5 ml Wasser wurden bei  $70^\circ\text{C}$  2.57 g (0.012 mol)  $\text{NaIO}_4$  gelöst und danach 10 g Kieselgel (Korngröße 0.03-0.06 mm) addiert. Der Ansatz wurde verschlossen und für 24 h an einen Schüttler gehängt. Das resultierende Pulver wurde in einem fest verschlossenen Kolben aufbewahrt.

Die Aktivität des Reagenzes lässt nach 1-2 Monaten nach. Die Diolsplaltung selbst wurde daher stets mit Dünnschichtchromatografie kontrolliert.

**Hinweis:** Ein zu großer Überschuss an  $\text{NaIO}_4/\text{SiO}_2$  führte zur teilweisen Abspaltung von säureempfindlichen Schutzgruppen (TBS, Boc; vgl. dazu Verbindung **188**)!

### [(2S,6R)-6-[(R)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-but-3-enyl]-1-(4-nitrobenzenesulfonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-yl]-acetaldehyde

Darstellung von Verbindung **158**: 20 mg (0.038 mmol) des Diols **159** wurde in 0.7 ml DCM gelöst, mit 76 mg  $\text{NaIO}_4/\text{SiO}_2$  versetzt und bei RT für 30 min gerührt. Anschließend wurde der Feststoff mit einer Glasfritte (Pore 4)



abfiltriert und mit 10 ml DCM gründlich nachgespült. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Rohprodukt (16.7 mg, 0.034 mmol, 89%) **158** wurde als farbloses Öl erhalten und wurde direkt weiter verwendet.

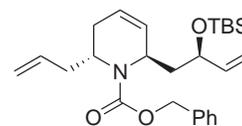
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.78 (s, 1H), 8.29 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.99 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.84-5.76 (m, 1H), 5.71-5.66 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 5.25 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 3H), 1.77-1.69 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), -0.12 (s, 3H), -0.07 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 198.6 (CH), 150.0, 148.0 ( $\text{C}_q$ ), 141.3, 129.3 (CH), 128.5 (2xCH, arom.), 124.7 (CH), 124.2 (2xCH, arom.), 115.2 ( $\text{CH}_2$ ), 71.8, 55.3, 48.3 (CH), 46.8, 43.6, 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{C}_q$ ), -3.8, -4.7 ( $\text{CH}_3$ ).

$[\alpha]_D^{20} = -51.8^\circ$  ( $c = 1.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(2R,6R)-2-Allyl-6-[(R)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxy)-but-3-enyl]-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester**

Darstellung von Verbindung **189**: Zu einer Lösung von 58 mg (0.118 mmol) **92** und 50 mg (0.362 mmol, 3 *eq*)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in 0.4 ml DMF wurden 13 mg (0.118 mmol, 1 *eq*) PhSH hinzugefügt und die Mischung bei 60 °C für 2 h gerührt.



**189**

Danach wurde auf 0 °C gekühlt und 43 mg (0.252 mmol, 2 *eq*) ZCl addiert. Nach 2 h bei RT wurden unter Eiskühlung weitere 30 mg (0.217 mmol, 1.8 *eq*)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 30 mg (0.176 mmol, 1.5 *eq*) ZCl hinzugefügt, für 24 h bei RT gerührt, danach 10 ml MTB zugegeben und dreimal mit je 2 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie gereinigt (Hex/MTB 8:1;  $R_f = 0.35$ ). Die isolierte Fraktion wurde erneut chromatografisch gereinigt (1. Hex 2. Hex/MTB) und man erhielt das Produkt (24 mg, 0.054 mmol, 46%) **189** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.40-7.18 (m, 5H), 6.00-5.94 (m, 1H), 5.81-5.63 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 5.10-4.93 (m, 4H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.30-2.08 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 155.7 ( $\text{C}_q$ ), 141.4 (CH), 136.8 ( $\text{C}_q$ ), 135.8 (CH), 130.5 (CH), 129.7 (2xCH, arom.), 128.5 (2xCH, arom.), 128.1 (CH), 128.0 (CH, arom.), 117.0 ( $\text{CH}_2$ ), 114.4 ( $\text{CH}_2$ ), 72.9 (CH), 67.0 ( $\text{CH}_2$ ), 51.7, 50.7 (CH), 45.1, 38.1, 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{C}_q$ ), -4.2, -4.6 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3075 (w), 3034 (w), 2955 (m), 2928 (s), 2899 (w), 2856 (m), 1699 (s), 1641 (w), 1580 (w), 1532 (w).

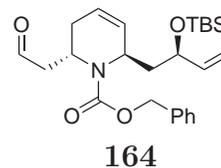
**MS** (EI, 100 °C):  $m/z$ (%) = 384 (10,  $\text{M}^+$  -*tert*-Bu), 218 (6), 214 (10), 170 (17), 91 (100), 73 (9), 57 (4).

**HRMS** (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>1</sub>, M<sup>+</sup> – C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): ber. 384.1995; gef. 384.1993.

$[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$  ( $c = 0.7$ , CHCl<sub>3</sub>).

**(2S,6R)-6-[(R)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-but-3-enyl]-2-(2-oxoethyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester**

Darstellung von Verbindung **164**: Zu einer Lösung von 15.5 mg (0.035 mmol) **189** in 1.3 ml Aceton/Wasser (4:1) wurden bei 0 °C 0.14 mg (0.4 μmol, 1.1 Mol%) K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> addiert, anschließend 7.1 mg (0.0525 mmol, 1.5 eq) NMO hinzugefügt und der Ansatz bei RT für 43 h gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie gereinigt (MTB; R<sub>f</sub> = 0.55). Das isolierte Diol wurde in 0.5 ml DCM gelöst, mit 38 mg NaIO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> versetzt und bei RT für 45 min gerührt. Anschließend wurde der Feststoff mit einer Glasfritte (Pore 4) abfiltriert und mit 10 ml DCM gründlich nachgespült. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (6 mg, 0.014 mmol, 40% über zwei Schritte) **164** wurde als farbloses Öl erhalten und wurde direkt weiter verwendet.



Bei einer Wiederholung des Versuches wurde für die Diolsplaltung ein sehr großer Überschuss an SiO<sub>2</sub>/NaIO<sub>4</sub> zugegeben. Dies führte in beträchtlichem Maß zur Abspaltung der TBS-Schutzgruppe (60% Ausbeute ausgehend vom Diol). Die spektroskopischen Daten für den resultierenden Alkohol **188** wurden daher ebenfalls mit angegeben.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.69 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 5.98-5.93 (m, 1H), 5.85-5.60 (m, 2H), 5.15-4.95 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 200.5 (CH), 155.5 (C<sub>q</sub>), 141.2 (CH), 136.4 (C<sub>q</sub>), 130.9 (CH), 128.6, 128.2 (je 2xCH, arom.), 127.8 (CH, arom.), 123.6 (CH), 114.6 (CH<sub>2</sub>), 72.7 (CH), 67.3 (CH<sub>2</sub>), 51.2 (CH), 48.3 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C<sub>q</sub>), -4.2, -4.7 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3067 (w), 3034 (w), 2955 (m), 2928 (m), 2896 (w), 2856 (m), 2726 (w), 1724 (s), 1697 (s), 1606 (w), 1587 (w), 1532 (w).

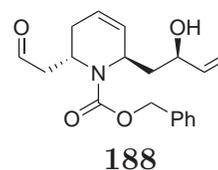
**MS** (EI, 150 °C):  $m/z$ (%) = 444 (4,  $\text{M}^+$ ), 386 (10), 214 (6), 208 (16), 170 (8), 91 (100), 75 (5), 57 (8).

**HRMS** ( $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_1\text{O}_4\text{Si}_1$ ,  $\text{M}^+$ ): ber. 444.2570; gef. 444.2575.

$[\alpha]_D^{20} = -65.8^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(2S,6R)-6-((R)-2-Hydroxy-but-3-enyl)-2-(2-oxo-ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid benzyl ester**

Daten zum desilylierten Aldehyd **188**; Farbloses Öl ( $\text{SiO}_2$ , MTB/Hex 2:1;  $R_f = 0.3$ ).



**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.64 (s, 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 5.93-5.75 (m, 3H), 5.29 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.16-5.05 (m, 3H), 4.65-4.59 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.20-3.00 (s, br, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 199.7 (CH), 155.3 ( $\text{C}_q$ ), 140.2 (CH), 136.0 ( $\text{C}_q$ ), 134.2 (CH), 130.5 (CH), 128.8, 128.4 (je 2xCH, arom.), 127.6 (CH, arom.), 125.6 (CH), 114.5 ( $\text{CH}_2$ ), 69.2 (CH), 67.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.9 (CH), 47.7 ( $\text{CH}_2$ ), 47.0 (CH), 41.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ).

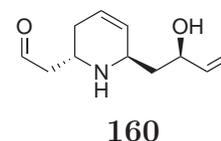
**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3421 (br, w), 3238 (br, w), 3067 (w), 3033 (w), 2955 (m), 2922 (m), 2852 (w), 2735 (w), 1679 (br, s), 1648 (m), 1584 (w), 1560 (w).

**MS** (EI, 160 °C):  $m/z$ (%) = 329 (<1,  $\text{M}^+$ ), 258 (16), 214 (8), 194 (9), 170 (7), 149 (4), 137 (5), 121 (4), 91 (100), 81 (13), 69 (28), 57 (12), 55 (9).

**HRMS** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_3$ ,  $\text{MH}^+ - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}$ ): ber. 258.1130; gef. 258.1139.

**(R)-1-((2R,6R)-6-Allyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-2-yl)-but-3-en-2-ol**

Darstellung von Aminoalkohol **160**: Zu einer Lösung von 44 mg (0.116 mmol) **91** und 53 mg (0.384 mmol, 3 *eq*) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 0.2 ml DMF wurden 0.3 ml (323 mg, 2.9 mmol, 25 *eq*) PhSH hinzugefügt und die Mischung 4 h auf 60 °C erhitzt.



Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie gereinigt (1. DCM 2. MeOH/DCM 1:6; R<sub>f</sub> = 0.5). Das Produkt (9 mg, 0.047 mmol, 40%) **160** wurde als gelbliches Harz isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.93-5.84 (m, 2H), 5.81-5.70 (m, 1H), 5.60-5.55 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5.21-5.15 (m, 3H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 139.2, 132.2, 125.1, 125.0 (CH), 120.0, 115.5 (CH<sub>2</sub>), 68.9, 49.1, 48.5 (CH), 37.6, 35.9, 26.6 (CH<sub>2</sub>).

IR (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3311 (br, m), 3077 (m), 3008 (m), 2977 (m), 2926 (s), 2853 (m), 2745 (m), 2658 (m), 2480 (w), 1696 (w), 1642 (m), 1595 (s).

MS (EI, 170 °C): *m/z*(%) = 194 (1, MH<sup>+</sup>), 153 (9), 152 (91), 134 (12), 132 (7), 122 (50), 94 (12), 81 (19), 80 (100), 70 (21), 55 (16).

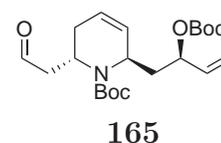
HRMS (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>, M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>): ber. 152.1075; gef. 152.1077.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -40.6° (*c* = 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

Die Darstellung und Charakterisierung von Verbindung **95** wurde auf Seite 100 beschrieben.

**(2S,6R)-6-((R)-2-tert-Butoxycarbonyloxy-but-3-enyl)-2-(2-oxo-ethyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

Darstellung von Verbindung **165**: Zu einer Lösung von 88 mg (0.22 mmol) **95** in 5 ml Wasser/Aceton (1:4) wurden bei 0 °C 0.4 mg (1.1 μmol, 0.5 Mol%) K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> addiert, anschließend 31.5 mg (0.233 mmol, 1.06 *eq*) NMO in kleinen Portionen



über 10 min hinzugefügt und der Ansatz bei RT für 21 h gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels

Flash-Chromatografie gereinigt (Hex/MTB 1:6;  $R_f = 0.3$ ). Neben dem isolierten Diol (40.2 mg, 0.094 mmol, 43%) wurde auch Edukt **95** (37.2 mg, 0.095 mmol, 43%) reisoliert (Ausbeute nach Umsatz: 72%). Das Diol wurde in 0.5 ml DCM gelöst, mit 280 mg  $\text{NaIO}_4/\text{SiO}_2$  versetzt und bei RT für 30 min gerührt. Anschließend wurde der Feststoff mit einer Glasfritte (Pore 4) abfiltriert und mit 20 ml DCM gründlich nachgespült. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Rohprodukt (33.8 mg, 0.086 mmol, 91%) **165** war hinreichend sauber und wurde direkt weiter verwendet.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.74 (s, 1H), 5.89-5.83 (m, 3H), 5.34 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 5.23 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 5.04-5.98 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.45 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 200.5 (CH), 155.0, 152.7 ( $C_q$ ), 136.0, 129.5, 125.1 (CH), 17.6 ( $\text{CH}_2$ ), 82.1, 80.4 ( $C_q$ ), 75.7, 50.7 (CH), 48.4 ( $\text{CH}_2$ ), 46.6 (CH), 39.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4, 27.6 ( $\text{CH}_3$ ).

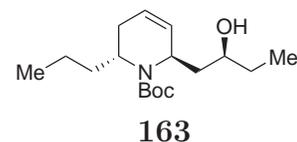
**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3081 (w), 2978 (m), 2933 (w), 2873 (w), 2723 (w), 1740 (s), 1692 (s).

**MS** (EI, 170 °C):  $m/z$ (%) = 281 (82,  $\text{M}^+ - 2x \text{tert-Bu}$ ), 186 (100), 164 (18), 134 (21), 121 (86), 91 (32), 80 (52), 67 (24), 57 (54).

$[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$  ( $c = 0.76$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### (2R,6R)-6-((S)-2-Hydroxy-butyl)-2-propyl-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Darstellung der Verbindung **163**: Eine Lösung von 4.8 mg (0.016 mmol) **94** in 0.2 ml 95%igem MeOH wurde in einem Autoklaven unter eine 5 bar Argonatmosphäre gesetzt, der Überdruck bis auf 1 bar abgelassen und anschließend erneut auf 5 bar und danach wieder auf 1 bar Argon gebracht. Nun wurden 0.04 mg (0.05  $\mu\text{mol}$ , 0.3 Mol%) BINAP-Ru(OAc)<sub>2</sub> hinzugefügt und zweimal nacheinander 30 bar Wasserstoffdruck angelegt und wieder auf Umgebungsdruck abgelassen. Nun wurden 50 bar Wasserstoffdruck angelegt und der Ansatz bei RT für 5 h gerührt.



Danach wurde der Druck abgelassen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (4.8 mg, 0.016 mmol, >98%) **163** wurde als gelbliches, klares Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.35-5.20 (m, 2H), 4.62-4.56 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.73-1.40 (series of m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.37-1.23 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 155.0 (C<sub>q</sub>), 130.8, 125.6 (CH), 80.5 (C<sub>q</sub>), 69.3, 52.5, 52.0 (CH), 41.2, 35.7, 29.6, 28.9 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (3xCH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>2</sub>), 14.0, 10.5 (CH<sub>3</sub>).

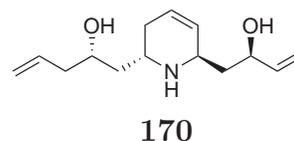
**IR** (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3454 (br, w), 3030 (w), 2962 (s), 2931 (s), 2873 (m), 1690 (s), 1663 (s), 1642 (s).

**MS** (EI, 100 °C): *m/z*(%) = 297 (<1, M<sup>+</sup>), 257 (9), 224 (15), 196 (6), 180 (7), 168 (100), 154 (37), 136 (11), 124 (63), 94 (8), 80 (28), 57 (50), 55 (9).

**HRMS** (C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>, M<sup>+</sup>): ber. 297.2304; gef. 297.2311.

**(S)-1-[(2S,6R)-6-((R)-2-Hydroxy-but-3-enyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-yl]-pent-4-en-2-ol**

Darstellung der Verbindung **170** nach dem Protokoll von Leighton:<sup>79</sup> In einem 5 ml-Einhalskolben *ohne Rührfisch* wurden in einer Glovebox 130 mg (0.245 mmol, 1.6 *eq*) Leighton-Reagenz **151** in 1.5 ml DCM gelöst, der Kolben mit



einem Septum verschlossen und auf -20 °C gekühlt. Danach wurde eine Lösung von 63 mg (0.15 mmol) **165** in 0.5 ml DCM zugespritzt und der Ansatz für 22 h bei -20 °C belassen. Anschließend wurden bei RT 1.5 ml gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung addiert und die Mischung für 10 min gerührt. Nach Abtrennung der Phasen wurde die wässrige Phase noch zweimal mit je 4 ml DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie gereinigt (1. MTB/Hex 1:1, R<sub>f</sub> = 0.4 2. DCM/MeOH (6:1); R<sub>f</sub> = 0.9). Die so isolierte Produktfraktion (68.2 mg, 0.117 mmol, 78%, farbloses Öl) **169** wurde in 1.5 ml EtOAc gelöst, bei RT mit 0.3 ml TFA versetzt und für 15 h gerührt. Danach wurde die Mischung mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung auf pH 9

gebracht, die wässrige Phase dreimal mit je 5 ml DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie gereinigt (DCM/MeOH (6:1);  $R_f = 0.2$ ). Das Produkt (15 mg, 0.063 mmol, 54%) **170** wurde als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.97-5.75 (m, 3H), 5.62-5.54 (m, 1H), 5.36 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 5.19-5.07 (m, 3H), 4.51-4.45 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 140.7, 134.9, 128.7, 125.8 (CH), 117.7, 114.6 ( $\text{CH}_2$ ), 70.6, 67.0, 49.1, 44.3 (CH), 42.1, 40.2, 37.1, 30.5 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3295 (br, s), 3265 (br, s), 3075 (s), 3024 (s), 2976 (s), 2924 (s), 2852 (s), 1839 (w), 1733 (w), 1641 (m), 1567 (s).

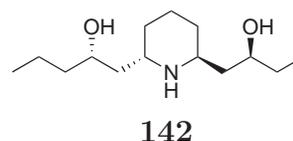
**MS** (EI, 130 °C):  $m/z(\%)$  = 236 (5,  $\text{M}^- - \text{H}$ ), 196 (12), 180 (9), 167 (8), 166 (57), 152 (22), 132 (16), 124 (14), 106 (13), 96 (23), 94 (25), 80 (100), 79 (15), 67 (16), 53 (10).

**HRMS** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_2$ ,  $\text{M}^- - \text{H}$ ): ber. 236.1651; gef. 236.1657.

$[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$  ( $c = 0.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### (S)-1-[(2S,6S)-6-((S)-2-Hydroxy-butyl)-piperidin-2-yl]-pentan-2-ol

Darstellung von Zielmolekül **142**: Zu einer Lösung von 3.5 mg (0.015 mmol) **170** in 1 ml MeOH, wurden unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre 1.5 mg (20%wt, 0.002 mmol, 13 Mol%)  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  addiert, die  $\text{N}_2$ - gegen eine  $\text{H}_2$ -Atmosphäre



ausgetauscht und der Ansatz bei RT für 24 h gerührt. Danach wurden die Katalysatorreste über einem Celite-Kissen abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie gereinigt (DCM/MeOH 6:1;  $R_f = 0.2$ ). Das Produkt (3.5 mg, 0.015 mmol, quantitativ) **142** wurde als farbloses Harz erhalten. Der Drehwert blieb auch nach einer zweiten chromatografischen Reinigung unverändert. Die NMR-Spektren sind in Abbildung C.1 auf Seite 133 dargestellt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 3.86-3.80 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.68-1.28 (series of m, 14H), 0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 70.7, 69.1, 47.4, 47.3 (CH), 39.9, 38.8, 38.5, 32.2, 32.1, 30.4, 20.0, 19.4 (CH<sub>2</sub>) 14.3, 10.5 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (ATR):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3312 (br, m), 2956 (s), 2930 (s), 2871 (m), 1714 (w), 1565 (w).

**MS** (EI, 140 °C):  $m/z$ (%) = 244 (3, MH<sup>+</sup>), 214 (6), 200 (23), 182 (6), 171 (8), 170 (84), 156 (100), 152 (15), 138 (14), 126 (22), 96 (7), 82 (23), 55 (24).

**HRMS** (C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>, MH<sup>+</sup>): ber. 244.2277; gef. 244.2285.

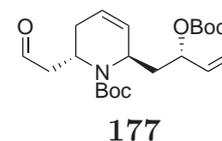
$[\alpha]_D^{20} = +7^\circ$  ( $c = 0.4$ , CHCl<sub>3</sub>).

### C.3. Verbindungen aus Abschnitt 3.6

Die Darstellung und Charakterisierung von Verbindung **176** ist auf Seite 107 beschrieben.

#### (2S,6R)-6-((S)-2-*tert*-Butoxycarbonyloxy-but-3-enyl)-2-(2-oxo-ethyl)-3,6-dihydro-2*H*-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Darstellung von Verbindung **177**: Zu einer Lösung von 130 mg (0.33 mmol) **176** in 7 ml Aceton/Wasser (4:1) wurden bei 0 °C zunächst 0.4 mg (1.2  $\mu$ mol, 0.4 Mol%) K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> und danach 44 mg (0.325 mmol, 0.99 *eq*) NMO hinzugefügt. Der



Ansatz wurde bei RT für 29 h gerührt, anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie (MTB/Hex 1:1; R<sub>f</sub> = 0.2) gereinigt. Das Produktdiol (45.5 mg, 0.107 mmol, 32%) wurde als farbloses Öl isoliert. Außerdem wurden 70 mg (0.178 mmol, 54%) reisoliertes Edukt **176** erhalten. Dieses wurde erneut den Dihydroxylierungsbedingungen ausgesetzt und mit dem daraus isolierten Edukt die Dihydroxylierung nochmals wiederholt:

**2. Oxidation:** 0.2 mg (0.6  $\mu$ mol, 0.3 Mol%) K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>; 25.6 mg (0.189 mmol, 1.06 *eq*) NMO; 30 h; 29.6 mg (0.069 mmol, 39%) Diol; 18 mg (0.046 mmol, 26%) Edukt **176**.

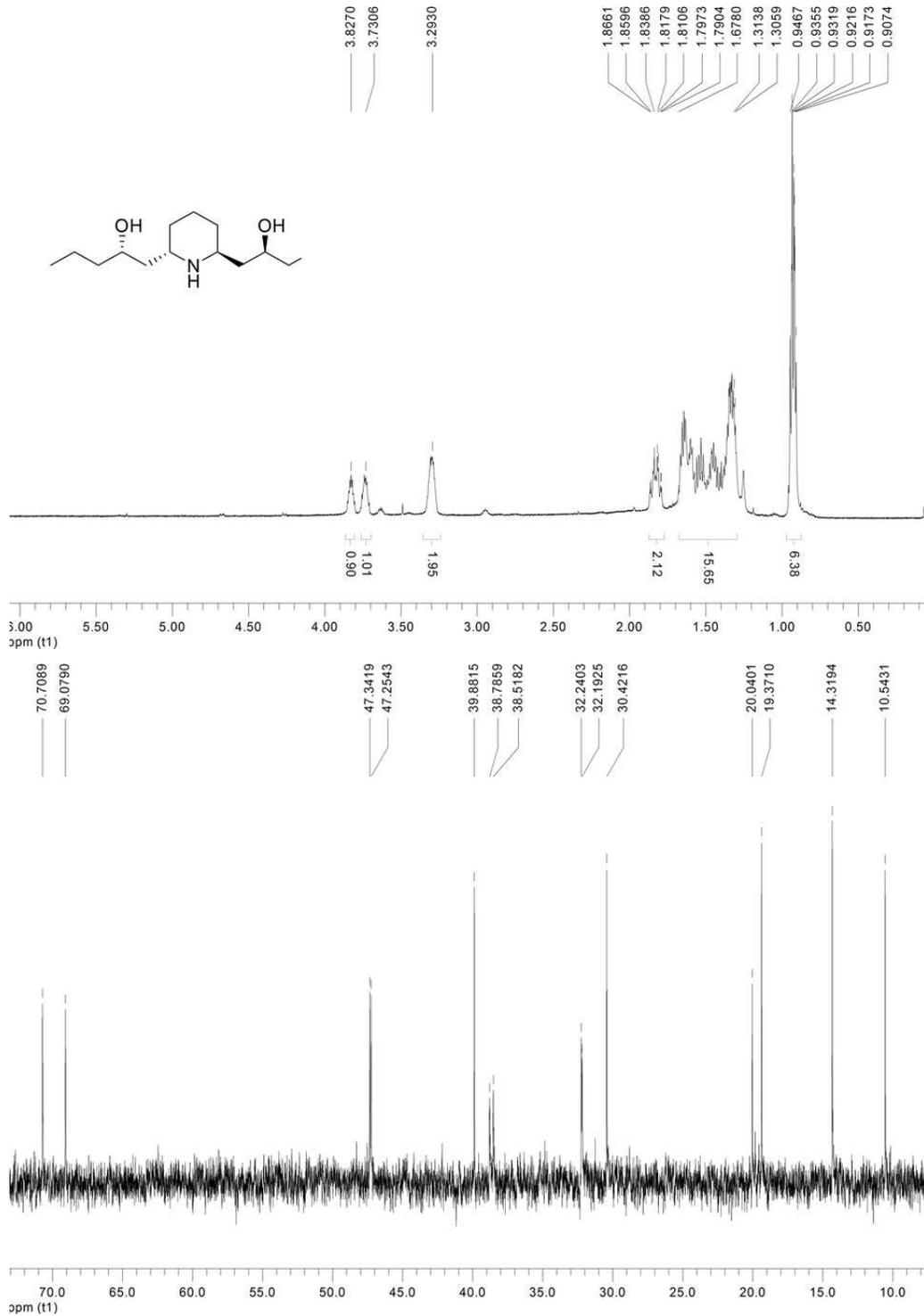


Abbildung C.1.: NMR-Spektren zur Zielstruktur **142**; CDCl<sub>3</sub>, 500 und 125 MHz.

**3. Oxidation:** 0.15 mg (0.4  $\mu$ mol, 1 Mol%)  $K_2OsO_2(OH)_4$ ; 7 mg (0.052 mmol, 1.12 *eq*) NMO; 30 h; 10 mg (0.023 mmol, 51%) Diol.

**Total:** 86 mg (0.199 mmol, 60%) Diol.

Die Produktfraktion der 3. Oxidation enthielt offenbar eine Verunreinigung. Nach Vereinigung dieser mit den beiden anderen Produktfraktionen wurde die Bildung eines wachsartigen, leicht gelblichen Feststoffes beobachtet, der sich nicht in MTB löste. Eine sofortige chromatografische Reinigung brachte 16 mg (0.037 mmol, 11%) des Diols. Dieses wurde in 0.8 ml DCM gelöst, bei RT mit 135 mg  $NaIO_4/SiO_2$  versetzt (Vgl. Seite 124) und die Suspension für 10 min stark gerührt. Anschließend wurde der Feststoff mit einer Glasfritte (Pore 4) abfiltriert und mit 10 ml DCM gründlich nachgespült. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Rohprodukt (15 mg, 0.037 mmol, quantitativ) **177** war hinreichend sauber und wurde direkt weiter verwendet.

**$^1H$ -NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.78-9.73 (m, 1H), 5.97-5.92 (m, 1H), 5.86-5.78 (m, 2H), 5.28 (d,  $J = 18$  Hz, 2H), 5.17 (d,  $J = 10.6$  Hz, 2H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H).

**$^{13}C$ -NMR** (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 200.8 (CH), 155.1, 153.1 ( $C_q$ ), 136.4, 129.9, 124.8 (CH), 116.8 ( $CH_2$ ), 82.0, 80.1 ( $C_q$ ), 75.2, 50.4 (CH), 48.7 ( $CH_2$ ), 46.7 (CH), 39.9 ( $CH_2$ ), 28.7 ( $CH_2$ ), 28.5, 27.9 ( $CH_3$ ).

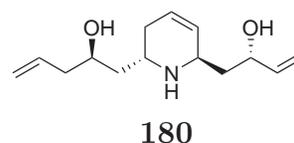
**IR** (ATR):  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3087 (w) 2978 (m), 2931 (m), 2872 (w), 2857 (w), 2720 (w), 1739 (s), 1693 (br, s).

**MS** (EI, 140  $^{\circ}C$ ):  $m/z$ (%) = 396 (3,  $MH^+$ ), 273 (7), 245 (26), 221 (6), 196 (7), 168 (7), 148 (5), 140 (8), 135 (16), 124 (34), 95 (50), 80 (25), 57 (100).

**HRMS** ( $C_{21}H_{34}N_1O_6$ ,  $MH^+$ ): ber. 396.2386; gef. 396.2391.

**(R)-1-[(2S,6R)-6-((S)-2-Hydroxy-but-3-enyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-2-yl]-pent-4-en-2-ol**

Darstellung der Verbindung **180** nach dem Protokoll von Leighton:<sup>79</sup> In einem 5 ml-Einhalskolben *ohne Rührfisch* wurden in einer Glovebox 45 mg (0.085 mmol, 3 *eq*) Leighton-Reagenz **178** in 0.5 ml DCM gelöst, der Kolben mit einem



Septum verschlossen und auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Danach wurde eine Lösung von 10 mg (0.025 mmol) **177** in 0.3 ml DCM zugespritzt und der Ansatz für 43 h bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  belassen. Anschließend wurden bei RT 2 ml 1 molare HCl-Lösung und 4 ml MTB addiert und die Mischung für 15 min gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 6 ml MTB extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie gereinigt (MTB/Hex 1:1;  $R_f = 0.5$ ). Zur Abspaltung der Boc-Gruppen wurde die so isolierte Produktfraktion in 1 ml DCM gelöst und bei RT mit TFA versetzt bis der Umsatz vollständig war. Zur Neutralisation der Säure wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  addiert und die Suspension für 15 min gerührt. Nach Filtration und Nachspülen mit MeOH wurde das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatografie gereinigt (DCM/MeOH (6:1);  $R_f = 0.25$ ). Das Produkt (1 mg; mit einem Nebenprodukt verunreinigt) **180** wurde als farbloses, viskoses Öl erhalten.

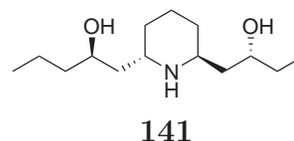
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.78-5.70 (m, 4H), 5.26 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 5.30-5.10 (m, 3H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.30-1.40 (series of m, 8H).

Die Daten des  $^{13}\text{C-NMR}$  stammen aus dem HMQC-Spektrum.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 135.1, 131.2, 131.0, 126.1 (CH), 118.1, 114.2 ( $\text{CH}_2$ ), 73.2, 68.8, 55.3, 50.3 (CH), 42.5, 42.3, 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ).

### (R)-1-[(2S,6S)-6-((R)-2-Hydroxy-butyl)-piperidin-2-yl]-pentan-2-ol

Darstellung von Zielmolekül **141**: Eine Lösung von 1 mg (etwa 0.004 mmol) des verunreinigten Homoallylkohols **180** in 0.6 ml MeOH, wurden in einem Autoklaven unter Argon-Atmosphäre mit 0.6 mg (20%wt, 0.0009  $\mu\text{mol}$ , 22 Mol%)



$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  versetzt, nach zweimaligem Be- und Entlüften mit Wasserstoff auf 26 bar  $\text{H}_2$ -Druck gebracht und für 24 h bei RT gerührt. Danach wurden die Katalysatorreste über einem Celite-Kissen abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie gereinigt (DCM/MeOH 6:1;  $R_f = 0.35$ ). Das Produkt (1 mg) **141** wurde als farbloses Harz isoliert, enthielt jedoch noch immer eine nicht abtrennbare Verunreinigung. Das nachfolgende  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurde daher, unter Vorbehalt, der Zielstruktur **141** zugeordnet.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.92-3.86 (m, 1H), 3.75-3.86 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 1.71-1.21 (series of m, 16H), 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H).

# Literaturverzeichnis

- [1] Olefin-Metathese: (a) Gradillas, A.; Perez-Castells, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086-6101 (b) Basset, J.-M.; Coperet, C.; Soulivong, D.; Taoufik, M.; Thivolle-Cazat, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6082-6085 (c) Astruc, D. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 42–56 (d) Grubbs, R. H.; Trnka, T. M. *Ruthenium in Organic Synthesis* **2004**, 153-177 (e) Schrock, Richard R. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2004**, *213*, 21-30 (f) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117–7140 (g) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923 (h) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633 (i) Vernall, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichim. Acta* **2003**, *36*, 93-105 (k) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.
- [2] Enin-Metathese: (a) Villar, H.; Frings, M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 55-66 (b) Hansen, E. C.; Lee, D. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 509-519 (c) Maifeld, S. V.; Lee, D. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6118 – 6126 (d) Diver, S. T.; Giessert, A. *J. Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382.
- [3] Alkin-Metathese: (a) Mortreux, A.; Coutelier, O. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2006**, *254*, 96-104 (b) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2307-2320 (c) Mori, M. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2004**, *213*, 73-79.
- [4] **Reviews zur RRM:** (a) Holub, N.; Blechert, S. *Chem. Asian J. in press* (b) Basra, S.; Blechert, S. *Strategies and tactics in organic synthesis* **2004**, *4*, 315 (c) Randl, S.; Blechert, S. *Handbook of Metathesis, Grubbs, R. H. (Editor), Wiley-VCH Verlag* **2003**, *2*, 151.
- [5] Nobelpreisvorträge zur Metathese: a) Chauvin, Y. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3824-3850 b) Schrock, R. R. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3832-3844 c) Grubbs, R. H. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845-3850.

- [6] Metathese in der Naturstoffsynthese: Nicolaou, K.C.; Bulger, P.G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.
- [7] Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554.
- [8] Erste RRM: Zuercher, W. J.; Hashimoto, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634-6640.
- [9] Harrity, J. P. A.; Visser, M. S.; Gleason, J. D.; Hoveyda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1488-1489
- [10] Harrity, J. P. A.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Visser, M. S.; Hoveyda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2343-2351
- [11] Mori, M.; Sakakibara, N.; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082-6083.
- [12] (a) Holub, N.; Neidhöfer, J.; Blechert, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1227 (b) Schaudt, M.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2913 (c) Stapper, C.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6456 (d) Buschmann, N.; Rückert, A.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4325 (e) Ovaa, H.; Stragies, R.; van der Marel, G. A.; Boom, J. A.; Blechert, S. *Chemical Commun.* **2000**, 1501 (f) Voigtman, U.; Blechert, S. *Synthesis* **2000**, 893 (g) Stragies, R.; Blechert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9584.
- [13] Voigtmann, Ulrike *Anwendungen der Olefinmetathese in der Synthese von Azazuckern*, genehmigte Dissertation, TU Berlin, Juni **2000**.
- [14] Stapper, Christian *Ringumlagerungen und Synthese von Piperidin- und Pyrrolidinalkaloiden durch Olefinmetathese*, genehmigte Dissertation, TU Berlin, September **2001**.
- [15] Schaudt, Marco *NATUR- UND WIRKSTOFFSYNTHESE: (+)-Astrophylline durch Ringumlagerungsmetathese Potentielle makrocyclische Metalloproteaseinhibitoren durch RCM*, genehmigte Dissertation, TU Berlin, April **2003**.
- [16] Zaja, Mirko *Beiträge zur Entwicklung von Metathesekatalysatoren und Synthese von (–)-Lasubin II*, genehmigte Dissertation, TU Berlin, Februar **2005**.

- [17] Imhof, Sonja *Synthese des geschützten Nonenolids Herbarumin I durch Kreuzmetathese Darstellung tricyclischer Synthesebausteine durch Metathesekaskaden und Diels-Alder Reaktion*, genehmigte Dissertation, TU Berlin, Dezember **2004**.
- [18] Randl, Stefan *Beiträge zur Entwicklung und Anwendung von Metathesekatalysatoren*, genehmigte Dissertation, TU Berlin, März **2003**.
- [19] (a) Review: Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Org. Synth. Highlights V* **2003**, 210-229 (b) Fujimura, O.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2499-2500 (c) O. Fujimura, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 824-832.
- [20] La, D. S.; Ford, J. G.; Sattely, E. S.; Bonitatebus, P. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11603-11604.
- [21] Temperaturabhängigkeit mit chiralen Metathesekatalysatoren: (a) La, D. S.; Alexander, J. B.; Cefalo, D. R.; Graf, D. D.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9720-9721 (b) Tsang, W. C. P.; Hultsch, K. C.; Alexander J. B.; Bonitatebus, P. J.; Schrock, R. R., Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2652-2666.
- [22] Weatherhead, G. S.; Cortez, G. A.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5805-5809.
- [23] Huwe, C. M.; Velder, J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2376-2378.
- [24] (a) Murakami, Y.; Shindo, M.; Shishido, K. *Synlett* **2005**, 664 (b) Wybrow, R. A. J.; Stevenson, N. G.; Harrity, J. P. A. *Synlett* **2004**, 140 (c) Fukuda, Y.-I.; Shindo, M.; Shishido, K. *Heterocycles* **2004**, *62*, 787 (d) Wybrow, R. A. J.; Edwards, A. S.; Stevenson, N. G.; Adams, H.; Johnstone, C.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8869-8880 (e) Evans, P. Andrew; Cui, Jian; Buffone, Gerald P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1734-1737 (d) Fukuda, Y.-I.; Sasaki, H.; Shindo, M.; Shishido, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2047 (e) Ogasawara, M.; Nagano, T.; Hayashi, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9068-9069 (f) Stoianova, D. S.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1769-1772 (g) Schmidt, B.; Westhus, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2421-2426 (h) Wallace, D. J.; Cowden, C. J.; Kennedy, D. J.; Ashwood, M. S.; Cottrell, I. F.; Dolling, U.-H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2027-2029 (i) Lloyd-Jones, G. C.; Murray, M.; Stentiford, R. A.; Worthington, P. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 975-985 (k) Lautens, M.; Hughes, G. *Angew. Chem.* **1999**,

- 111, 160–162 (l) Oguri, H.; Sasaki, S.-Y.; Oishi, T.; Hirama, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5405–5408 (m) Burke, S. D.; Müller, M.; Beaudry, C. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1827 – 1829.
- [25] Böhrsch, Verena *Beiträge zur Heterogenisierung oligomergebundener Metathesekatalysatoren und die diastereoselektive Ringumlagerungsmetathese*, genehmigte Dissertation, TU Berlin, Dezember **2005**.
- [26] Boehrsch, V.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **2006**, *18*, 1968-1970.
- [27] Böhrsch, V.; Neidhoefer, J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1302-1305.
- [28] Stragies, R.; Blechert, S. *Synlett* **1998**, 169-170.
- [29] Zuercher, W. Z.; Hashimoto, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634.
- [30] (a) Denne, W. A.; Johns, S. R.; Lamberton, J. A.; Mathieson, A. McL.; Soares, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1767 (b) Denne, W. A.; Mathieson, A. McL. *J. Cryst. Mol. Structure* **1973**, *3*, 87 (c) Johns, S. R.; Lamberton, J. A.; Sioumis, A. A.; Soares, H. *Austr. J. Chem.* **1974**, *27*, 2025 (d) Denne, W. A. *J. Cryst. Mol. Structure* **1973**, *3*, 367.
- [31] (a) Gössinger, E. *Monatshefte für Chemie* **1980**, *111*, 783-787 (b) *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2229-2232.
- [32] Bowers, A.; Halsall, T. G.; Jones, E. R. H.; Lemin, A. J. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2555.
- [33] (a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380 (b) Review: Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [34] Comins, D. L.; Hong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8851-8852.
- [35] David, M.; Dhimane, H.; Vanucci-Bacqué, C.; Lhommet, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8402-8405.
- [36] (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651 (b) Review: Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165-185.

- [37] a) Takahata, H.; Ouchi, H.; Ichinose, M.; Nemoto, H. *Org. Lett.* **2004**, *4*, 3459-3462 b) Takahata, H.; Saitoa, Y.; Ichinose, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 1587-1595.
- [38] Neidhöfer, Jürgen *Synthese 2,6-Disubstituierter 1,2,5,6-Tetrahydropyridine mittels Olefinmetathese und Anwendung in der Naturstoffsynthese*, genehmigte Dissertation, TU Berlin, Oktober **2004**
- [39] Basra, S. K.; Drew, M. G. B.; Mann, J.; Kane, P. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3592-3598.
- [40] a) Stragies, Roland *Die Entwicklung neuer Metathesereaktionen und deren Anwendung in der Naturstoffsynthese*, genehmigte Dissertation, TU Berlin, Januar **2000** b) Stragies, R.; Blechert, S. *Tetrahedron* **1998**, *55*, 8179-8188.
- [41] Imhof, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1692.
- [42] Sophie Schmidt, Dissertation *in progress*.
- [43] (a) Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227 (b) Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459 (c) Neuere Anwendung: Kennedy, A.; Nelson, A.; Perry, A. *Chem. Commun.* **2005**, 1646-1648.
- [44] Connon, S.; Blechert, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1873.
- [45] Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751-1753.
- [46] Mix, Stefan *Synthese von Carbo- und Heterocyclen durch Rutheniumkatalysierte Kreuzmetathese - Beiträge zur Katalysatorentwicklung*, genehmigte Dissertation, TU Berlin, Dezember **2004**.
- [47] Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.
- [48] Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4053-405.
- [49] Takaya, H.; Ohta, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Inoue, S.-I.; Kasahara, I.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596-1597.
- [50] Hünig, S.; Müller, H. R.; Thier, W. *Angew. Chem. internat. Ed.* **1965**, *4*, 271-280.

- [51] Corey, E.J.; Mock, W.L.; Pasto, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *11*, 347-352.
- [52] Beruben, D.; Marek, I.; Normant, J. F.; Platzer, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2488.
- [53] Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Duncan, M. P. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 703-708.
- [54] Hannert, F.; Bolli, M. H.; Hinzen, B.; Ley, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1998**, 2235-2238.
- [55] (a) Sauvage, J. F.; Baker, R. H.; Hussey, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6090-6095 (b) Smith, G. V.; Wang, Y.; Song, R.; Jackson, M. *Catalysis Today* **1998**, *44*, 119-127.
- [56] (a) Herstellung: Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, 1711-1732 Anwendungen: (b) Jardine, F. H.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1967**, 1574-1578 (c) Schrock, R. R.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4450-4455 (d) Isomerisierung: Hallman, P. S.; Evans, D.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *Chem. Commun.* 1967, *7*, 305-306.
- [57] Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10127-10153.
- [58] (a) Derasari, H. R.; Khalsa, J. H. *Indian Journal of Pharmacy* **1966**, *28*, 237-40 (b) Aberra, G.; Dawit, A.; Asfaw, D.; Zewdneh, M.; Frehiwot, M.; Frehiwot, T.; Tesfaye, K.; Kelbessa, U.; Kidist, Y.; Teklele, B.; Bisrat, M.; Guta, H. **2005**, *97*, 421-427.
- [59] Ahmad, V.U.; Kamal, A.; Ali, M.S. *Turkish J. Org. Chem.* **2002**, *26*, 245-250.
- [60] Kamal, Arshad *Studies in the chemical constituents of andrachne aspera spreng (Euphorbiaceae)*, genehmigte Dissertation, Universität von Karachi, **2001**
- [61] (a) Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobson, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2805 (b) Wie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1055.
- [62] (a) Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J.-R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224-11234 (b) Review: Frohn, M.; Shi, Y. *Synthesis* **2000**, *14*, 1979-2000.

- [63] Ein Review zu aktuellen Entwicklungen für die Epoxidation terminaler Olefine: Arends, I. W. C. E. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6398–6400.
- [64] (a) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483 (b) Nobelvortrag Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *43*, 155–158.
- [65] aktueller Review: Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H. *Synthesis* **2006**, 1725–1756.
- [66] (a) Arrington, M. P.; Bennani, Y. L.; Gobel, T.; Walsh, P.; Zhao, S. H.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7375–7378 (b) Crispino, G. A.; Jeong, K. S.; Kolb, H.; Wang, Z. M.; Xu, D.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3785–3786.
- [67] Kolb, H.; Andersson, P. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278–1291.
- [68] Hicks, D. R.; Frasier-Reid, B. *Synthesis* **1974**, 203.
- [69] Kang, S. H.; Kim, C. H. *Synlett* **1996**, 515–516.
- [70] Huwe, Christoph *Stereoselektive Synthese von Pyrrolidin-Alkaloiden durch Ruthenium- und Molybdän-katalysierte Olefinmetathese*, genehmigte Dissertation, Mai **1996**.
- [71] Yang, D.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814–4818.
- [72] Reviews: (a) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833–856 (b) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824 (c) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muniz, K.; Hermanns, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284–3308 (d) Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873–9886 (e) Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739–749.
- [73] Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071–6072 (b) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 40–69 (c) Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M.; Oguni, N.; Hayashi, M.; Kaneko, T.; Matsuda, Y. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 19–37.
- [74] (a) Yoshioka, M.; Kawakita, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657 (b) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 99–101 (c) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1321–1323 (d)

- Seebach, D.; Beck, A. K.; Schmidt, B.; Wang, Y. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363–4384 (e) Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473–7484 (f) Seebach, D.; Pichota, A.; Beck, A. K.; Pinkerton, A. B.; Litz, T.; Karjalainen, J.; Gramlich, V. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 55–58.
- [75] McLain, S. J.; Wood, C. D.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4558.
- [76] (a) Huang, W.-S.; Hu, Q.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7940 (b) Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4264–4268.
- [77] (a) Jadhav, P. K.; Perumal, P. T.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432–439 (b) Racherla, U. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401.
- [78] Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321.
- [79] Kubota, K.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 946.
- [80] (a) Kinnaird, J. W. A.; Ng, P. Y.; Kubota, K.; Wang, X.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7920 (b) Hackman, B.M.; Lombardi, P. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4375.
- [81] Die gleiche Gruppe entwickelte auch analoge Crotylierungsreagenzien: (a) Zhang, X.; Houk, K. N.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 938 (b) Burns, N. Z.; Hackman, B. M.; Ng, P. Y.; Powelson, I. A.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3811–3813.
- [82] (a) Jennings, M. P.; Clemens, R. T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2021–2024 (b) Nicolaou, K. C.; Kim, D. W.; Boati, R.; O’Brate, A.; Giannakakou, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6177–6191.
- [83] (a) Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; BouzBouz, S. *Synlett* **2000**, 1461–1463 (b) BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1451–1454 (c) Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V. *Synlett* **2001**, 1578 (d) Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V., BouzBouz, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1982–1992 (e) Cossy, J.; BouzBouz, S.; Pradeux, F.; Willis, C.; Bellosta, V. *Synlett* **2002**, 1595.
- [84] (a) Gao, D.; O’Doherty, G. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9932–9939 (b) Gao, D.; O’Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1069–1072 (c) Bolshakov, S.; Leighton, J.

- L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3809-3812 (d) Park, P. K.; O'Malley, S. J.; Schmidt, D. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2796-2797 (e) Hoye, T. R.; Eklov, B. M.; Jeon, J.; Khoroosi, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3383-3386 (f) Pan, Y.; De Brabander, J. K. *Synlett* **2006**, *6*, 853-856.
- [85] (a) Rodriguez, D.; Mulero, M.; Prieto, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5826-5829 (b) Huyn, C.; Derguini-Boumechal, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1503-1506.
- [86] Bartoli, G. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 109-115.
- [87] VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973-1976.
- [88] Dupau, P.; Epple, R.; Thomas, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Adv. Synth. Cat.* **2002**, *344*, 421-433.
- [89] Zhong, Y.-L.; Shing, T. K. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622-2624.
- [90] (a) Crabtree, R. H.; Davis, M. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2655-2661 (b) Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 190-203.
- [91] Bedingungen nach: Tye, H.; Eldred, C.; Wills, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 155-158.
- [92] (a) Pearlman, W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1663-1664 (b) Recent example: Angle, S. R.; Henry, R. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8549-8552.
- [93] (a) Originalarbeit: Oppenauer, R. V. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1937**, *56*, 137 (b) aktueller Review: Graves, C. R.; Campbell, E. J.; Nguyen, S. T. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3460.
- [94] Zheng, B.; Srebnik, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3278-3279.
- [95] Ein Review über falsche Targets in der Naturstoffsynthese: Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012-1044.
- [96] Ahmad, V. U.; Nasir, M. A. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2841.
- [97] Carruthers, W.; Coggins, P.; Weston, J. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, *8*, 2323-2327.

- [98] Mill, S.; Hootelé, C. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2434-2443.
- [99] Ahmad, V. U.; Nasir, M. A. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 585-586.
- [100] Mill, S.; Hootelé, C. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 762-764.
- [101] Horeau, A. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 506-512.
- [102] (a) aktueller Review: Vrettou, M.; Gray, A. A.; Brewer, A. R. E.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1487-1536 (b) Fürstner, A.; Albert, M.; Mlynarski, J.; Matheu M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1168-1169 (c) Smith, A. B.; Kozmin, S. G.; Adams, C. M.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4984-4985.
- [103] (a) Randl, S.; Connon, S. J., Blechert, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1796-1797 (b) Morgan, J. P.; Morrill, C.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 67-70 (c) Lee, C. W.; Choi, T.-L.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10417-10418 (d) Lee, C. W.; Choi, T.-L.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3224-3225.
- [104] Pernerstorfer, J.; Schuster, M.; Blechert, S. *Synthesis* **1999**, *1*, 138-144.

# Glossar

Ac	Acetyl
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
ADDP	Azodicarboxydipiperidin
aromat.	aromatisch
atm	Atmosphäre (Maßeinheit)
ber.	berechnet
Best.	Bestimmung
BINAP	1,1'-Binaphtyl-2,2'-diphenylbisphosphin
Boc	Benzyloxycarbonyl
Boc <sub>2</sub> O	Benzyloxycarbonylanhydrid
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
CIP	Cahn Ingold Prelog
CM	Kreuzmetathese
Cy	Cyclohexyl
DBNE	<i>N,N</i> -Dibutylaminonorphedrin
DCM	Dichlormethan
de	Diastereomerenüberschuss
DEAD	Diethylazodicarbonsäureester
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMAP	<i>N</i> -Dimethyl-4-aminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	Diastereomerenverhältnis
dRRM	diastereoselektive Ringumlagerungsmetathese
ee	Enantiomerenüberschuss
eq	Äquivalente
Et	Ethyl
gef.	gefunden
h	Stunden
Hex	Cyclohexan
IH <sub>2</sub> Mes	1,3-Bismesityl-dihydroimidazolidin-2-yliden-carben
kat.	katalytisch

<b>LAH</b>	Lithiumaluminiumhydrid, $\text{LiAlH}_4$
<b>Me</b>	Methyl
<b>MeOH</b>	Methanol
<b>mesityl</b>	2,4,6-Trimethylphenyl
<b>Mesyl</b>	Methylsulfonyl
<b>min</b>	Minuten
<b>MTB</b>	Methyl- <i>tert</i> -Butylether
<b>MVK</b>	Methylvinylketon, $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{CH}_2$
<b>NHC</b>	<i>N</i> -Heterocyclisches Carben
<b>NMO</b>	<i>N</i> -Methylmorpholinoxid
<b>NMR</b>	Nukleare magnetische Resonanz
<b>Nos</b>	4-Nitro-phenyl-sulfonyl
<b>PADA</b>	Kaliumdiazodicarboxylat
<b>PG</b>	Schutzgruppe
<b>Ph</b>	Phenyl
<b>ppm</b>	parts per million
<b>Pr</b>	Propyl
<b>R</b>	Rest
<b>rac</b>	racemisch
<b>RCM</b>	Ringschlußmetathese
<b>ROM</b>	Ringöffnungsmetathese
<b>RRM</b>	Ringumlagerungsmetathese
<b>RT</b>	Raumtemperatur
<b>s.</b>	siehe
<b>TBDPS</b>	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
<b>TBS</b>	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<b>TFA</b>	Trifluoressigsäure
<b>THF</b>	Tetrahydrofuran
<b>TIPS</b>	Triisopropylsilyl-
<b>TMS</b>	Trimethylsilyl
<b>TosIm</b>	Imidazoliumtosylat
<b>Verb.</b>	Verbindung
<b>vgl.</b>	vergleiche
<b>Z</b>	Benzyloxycarbonyl
<b>z.B.</b>	zum Beispiel

# Index

## A

- Aldehyd.....21, 67, 68, 74–77, 81  
  asymmetrische Addition an..66, 67,  
    74, 76  
  nach Noyori.....67, 74  
  Titan-katalysiert ..... 67  
  aus Diol.....73, 74, 81  
  aus Olefin.....66, 71, 75  
Allylkohol ..... 32, 53  
  Hydrierung.....73  
Allylierung, asymmetrische..76, 81, 82  
  nach Brown ..... 67  
  nach Duthaler/Hafner ..... 67  
  nach Leighton67, **76**, 81, **130**, **134**  
Allylsubstitution ..... 57  
  palladiumkatalysiert 23, 24, 26, 42,  
    59, **116**  
Aminierung  
  reduktive.....76  
Andrachamin ..... 63, 64, 82  
Andrachcin ..... 62–64, 78, 79, 81–83  
Andrachcinidin.....62  
Andrachcinin.....62  
Andrachne aspera  
  Alkaloide aus ..... 62, 63, 82  
  medizinische Verwendung von .. 62  
Aspertin ..... 64  
  A ..... 63, 79, 81, 83  
  B ..... 63  
  C ..... 63  
  D..... 63–65, 74, 76–79, 81–83  
Astrophyllin ..... 15, 16

## C

- Centrolobin ..... 18  
CM...16, 18, 22, 30, 31, 53, 54, 56, **90**  
  mit Buten.....47  
  regioselektive.....53, **117**  
Cycloaddition ..... 12  
Cycloreversion ..... 12

## D

- Desymmetrisierung.....16, 22, 34, 37  
Diastereoselektivität 17, 24, 25, 30, 31,  
  34, **35**, 36, 37, 40, 42, 44, 46, 49,  
  50, 52, 54, 59  
  Druckabhängigkeit ..... **44**, 46, 60  
  Katalysatorabhängig..17, 18, 26, 29,  
    **37**, **40**  
  Steuerung der ... 45, 46, **51**, 53, 59  
  Temperaturabhängigkeit....**37**, 39  
  Umkehr der ..... 40, 42, **51**, 53  
Dihydroxylierung 66, 69–71, 73, 75, 80,  
  82  
  nach Sharpless.....66, 69, **121**  
  nach Upjohn67, 71, 74, 75, 80, **132**  
Diol  
  -spaltung . 67, **73**, 75, 81, **126**, 129  
dRRM...*siehe* RRM, diastereoselektiv

## E

- Entschützung ..... 22  
  Benzylether ..... 21  
  Carbamat ..... 20, 21, 75, 77, 79  
  Carbonat ..... 58, 75, 77  
  Ester.....*siehe* Esterspaltung

Nosylamid . 36, 56, 75, 80, 93, **115**,  
125  
Silylether 19, 22, 24, 25, 27–29, 31,  
89  
Trichloracetat ..... 52, **110**  
Tritylether ..... 52, **112**  
Epoxid ..... 68  
  Öffnung des ..... 65, 70  
  aus Diol ..... 66, **69**, **123**  
Epoxidation ..... 23, 65  
  nach Jacobsen ..... 66  
  nach Shi ..... 66  
Esterspaltung ..... 24, 43, **87**, 102  
Ethen ..... **13**  
  -druck ..... 35, 46, 59, 60  
  -ersatz ..... 35, 49, 59  
Ethylnorlobelol ..... 14, 15

**G**

Geraniol  
  Hydrierung von ..... 73  
Grignardreaktion  
  kupferkatalysiert ..... 20, 66, 70

**H**

Halosalin ..... 14, 15  
Homoallylkohol 22, 27, 29, 77, 79, 135  
  chiraler ..... 67  
Horeaux  
  Konfigurationsbest. nach ..... **64**  
Hydrierung ..... 22, 27, 66, 76, 77  
  chemoselektiv ..... 54, 73  
  ClRh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ..... 57, 118  
  enantioselektiv ..... 73  
  mit Diimin ..... 55  
  mit K-Selektid ..... 20, 21  
  mit Raney-Nickel ..... 19  
  Pd(OH)<sub>2</sub> ..... 21, 57, 77, 131, **135**  
  Pd/C ..... 54, 57  
  Pt/C ..... 57  
  PtO<sub>2</sub> ..... 57  
  regioselektiv ..... 73, 79, **129**

**K**

Katalysator  
  -geometrie ..... 17, 26, 30, 35, 41  
  1<sup>st</sup> Generation ... 24, 30, 38, 50, 52  
  2<sup>nd</sup> Generation .. 24, 30, 37, 40, 41,  
  52  
  Hydrierung ..... 54  
  Metathese- ..... **16**  
    asymmetrischer ..... 16, 37  
  Noyori- ..... 55, 73, 74  
  OsO<sub>4</sub> ..... 66, 71, **73**, 74  
  RuO<sub>4</sub> ..... 71  
  Schrock- ..... 17, 24  
  Wilkinson- ..... 57  
Kreuzmetathese ..... *siehe* CM

**L**

Lasubin II ..... 15, 16  
Lithiumaluminiumhydrid  
  Reduktion mit ..... 23  
Lobelia inflata  
  Alkaloide aus ..... 61  
  medizinische Verwendung von .. 61  
Lobenin ..... 62

**M**

Mitsunobureaktion .. 19, 24, 26, 43, 52,  
**87**, **102**, 111

**N**

Naturstoffsynthese  
  RRM in der ..... 14, 15  
Nitron  
  1,3-dipolare Cycloaddition des .. 19

**O**

Oxidation ..... 68, 71  
  asymmetrisch ..... 66  
  nach Swern ..... 21  
  regioselektive ..... 65, **72**  
  Spaltung von Alkenen ..... 70  
Ozonolyse ..... 66, 70

**P**

- Pearlmans Katalysator ..... *siehe*  
Hydrierung, Pd(OH)<sub>2</sub>  
Porantheridin ... 19, 22, 25–27, 59, 119  
Totalsynthese von ... 19–21, 30, 53,  
**56, 57, 59**  
Protodesilylierung ..... 22, 27

**R**

- RCM ..... 12, 17, 26, 35  
diastereoselektiv ..... 17, 18  
enantioselektiv ..... 16  
Ringöffnungsmetathese .... *siehe* ROM  
Ringchlussmetathese ..... *siehe* RCM  
Ringumlagerungsmetathese *siehe* RRM  
ROM ..... 12  
RRM ..... **14, 17, 26, 30, 52**  
diastereoselektiv . 17, 18, 22–25, 37,  
**89, 112**  
doppelt ..... 22  
Enin- ..... 16  
in MeOH ..... 39  
inverse ... 34, 38, 41, 42, 44, 46, 53,  
59, 60, 65, 82, **95, 105**  
Definition ..... **34**  
mit Buten . 50, 53, 56, **108, 114,**  
**116**  
Standard- ..... **34**

**S**

- Schützung  
Benzylamin ..... 76  
Benzylether ..... 21  
Carbamat 20, 21, 42, 54, 56, 74, 75,  
80, **93, 100, 101, 107, 125**  
Carbonat ... 36, 43, 56, 75, 80, **94,**  
**103, 104, 107, 115**  
Ester ..... 64  
Mesylester ..... 23  
Nosylamid ..... 23, 52, 110  
Silylether 23, 24, 36, 43, 69, 75, 88,  
91, **92, 105, 121**

- Tritylether ..... 52  
Schutzgruppe .... *siehe* Schützung und  
Entschützung  
Stereozentrum ..... 16, 17, 35, 65  
Epimerisierung des ..... 57  
Inversion des ..... 25  
Konfiguration des ..... 61  
Kontrolle des ..... 59

**T**

- Tandemmetathese ..... 13, 21  
Tetraponerine ..... 14, 15

**Z**

- Zinkorganyl  
Addition an Aldehyde ..... 74, 75  
Dialkylzink ..... 67, 74, 75  
Herstellung des ..... 74