

Synthese 2,6-Disubstituierter 1,2,5,6-Tetrahydropyridine mittels Olefinmetathese und Anwendung in der Naturstoffsynthese

vorgelegt von
Diplom-Chemiker Jürgen Neidhöfer
aus Wittlich

Der Fakultät II
Mathematik und Naturwissenschaften
Institut für Chemie
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuß:

Vorsitzender: Prof. Dr. rer. nat. J. Müller
Erster Bericht: Prof. Dr. rer. nat. S. Blechert
Zweiter Bericht: Prof. Dr. rer. nat. K. Rück-Braun

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Oktober 2004

Berlin 2004

D 83

Abstract

Neidhöfer, Jürgen

Synthese 2,6-Disubstituierter 1,2,5,6-Tetrahydropyridine mittels Olefinmetathese und Anwendung in der Naturstoffsynthese

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl *cis*- als auch *trans*-2,6-disubstituierte 1,2,5,6-Tetrahydropyridine durch einen stereoselektiven RRM-Prozess ausgehend von sekundären, α -verzweigten Aminen in guten Ausbeuten dargestellt. Die Einführung der Stereozentren erfolgte durch Chiralitätstransfer. Die Metathesevorläufer konnten in guten Ausbeuten durch *Mitsunobu*-Reaktion aus einem aliphatischen, homoallylischen Sulfonamid und einem cyclischen Allylalkohol dargestellt werden. Cyclisierung der resultierenden *cis*- und *trans*-2,6-disubstituierten 1,2,5,6-Tetrahydropyridine zu *trans*-annellierten, 2,5-disubstituierten Decahydrochinolinen konnte erstmals durch *Negishi*-Kupplung erfolgen. Dabei wurden die beiden neu eingeführten Stereozentren in einem hoch diastereoselektiven Prozess durch Substratkontrolle aufgebaut. Die Sicherung der Struktur der synthetisierten Decahydrochinoline erfolgte durch Röntgenstrukturanalyse ihrer *N*-*para*-Nitrobenzoyl-Derivate.

Racemisches *Trans*-195A und 2-*Epi-trans*-195A wurden über diese Synthesestrategie in acht Stufen und guten Gesamtausbeuten aus Butyraldehyd und Cyclohex-2-enol erhalten. In Vorbereitung zur Aufklärung der absoluten Stereochemie von natürlichem *Trans*-195A konnte die relative Stereochemie dieses Alkaloids durch GC-Analyse und Vergleich mit dem isolierten Naturstoff gesichert werden.

Die Synthese von 6-substituierten Pipecolinalkoholen konnte über einen neuartigen, diastereoselektiven RRM-Prozess ausgehend von einem *N*-substituierten Oxazolidinon in guten Ausbeuten erfolgen. Die Einführung des neuen Stereozentrums erfolgte hierbei durch Substratkontrolle. Bei der Synthese der Metathesevorläufer konnte erstmalig ein nicht aromatisches Isocyanat durch Palladium-vermittelte Cyclisierung mit einem Oxiran zum entsprechenden Oxazolidinon umgesetzt werden.

Bei Untersuchungen zur stereoselektiven Synthese von hochfunktionalisierten Tetrahydropyridinen über das neuartige Prinzip der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese konnte erstmals ein *trans*-disubstituiertes 1,2,5,6-Tetrahydropyridin in einem hoch diastereoselektiven Prozess aus einem substituierten γ -Aminoalkohol erhalten werden.

Meinen Eltern,
meiner Schwester Heike
und meinen Freunden

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. S. Blechert in der Zeit von September 2001 bis Februar 2004 am Institut für Chemie der Fakultät II der Technischen Universität Berlin angefertigt.

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Siegfried Blechert danke ich für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die interessante Themenstellung, sowie für seine fortwährende Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau Prof. Dr. Karola Rück-Braun danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Übernahme der zweiten Berichterstattung.

Allen gegenwärtigen und ehemaligen Kollegen in der Arbeitsgruppe Prof. Dr. S. Blechert, den Kollegen der Arbeitsgruppen Prof. Dr. K. Rück-Braun und Prof. Dr. van Wüllen und allen technischen und wissenschaftlichen Angestellten des Instituts für Chemie danke ich für die gute Zusammenarbeit, das freundliche Arbeitsklima und die stete Hilfsbereitschaft. Besonderer Dank gilt meinen Laborkollegen Christian Stapper, Jan Zaminer, Csilla Kiss und Peter Brüchner für das unkomplizierte und kameradschaftliche Arbeitsklima. Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Kollegen Monika Ulrich und Sonia Imhof für Ihre stete Hilfsbereitschaft und Ihr Engagement.

Für das Korrekturlesen meiner Arbeit danke ich Sonia Imhof, Verena Böhrsch und Alexander Niethé.

Meiner Schwester Heike und meinen Freunden danke ich für Ihre Hilfe und Ihre großartige Unterstützung, die einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

I	Einleitung	1
1.1	Vorkommen und Bedeutung von Piperidinen	1
1.2	Vorkommen und Bedeutung 2,6-disubstituierter 1,2,5,6-Tetrahydropyridine	1
1.3	Synthesestrategien zum Aufbau 2,6 disubstituierter 1,2,5,6-Tetrahydropyridine	2
1.3.1	Pericyclische Reaktionen	3
1.3.2	Kationische Cyclisierungen	6
1.3.3	Olefin-Metathese	8
II	Aufgabenstellung	10
2.1	Entwicklung einer Synthesestrategie zum Aufbau 2,5-disubstituierter Decahydrochinoline über eine Sequenz aus RRM und reduktiver Olefin-Kupplung	10
2.2	Entwicklungen zum Prinzip der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese: Anwendung zur Synthese funktionalisierter Tetrahydropyridin- β -Aminoalkohole.....	11
2.3	Entwicklungen zum Prinzip der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese: Anwendung zur Synthese hochfunktionalisierter Tetrahydropyridine.....	11
III	Allgemeiner Teil	13
3.1	Entwicklung einer Synthesestrategie zum Aufbau 2,5-disubstituierter Decahydrochinoline über RRM und reduktive Olefin-Kupplung	13
3.1.1	Einleitung	13
3.1.2	Retrosynthetische Analyse	13
3.1.3	Synthese der Metathesevorläufer	15
3.1.4	Ringumlagerungsmetathesen	21
3.1.5	Reduktive Cyclisierung der Metatheseprodukte	23
3.1.6	Abschluß der Synthese: Untersuchungen zur Struktur von „ <i>Trans</i> -195A“.....	29
3.1.7	Zusammenfassung und Ausblick	30
3.2	Entwicklungen zum Prinzip der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese: Anwendung zur Synthese funktionalisierter Tetrahydropyridin- β -Aminoalkohole.....	33
3.2.1	Einleitung	33
3.2.2	Untersuchungen zum RRM-Prozess prochiraler Amine	34

3.2.3	Mechanistische Betrachtungen eines diastereoselektiven RRM-Prozesses.....	38
3.2.4	Darstellung der Metathesevorläufer	41
3.2.5	Ringumlagerungsmetathesen	45
3.2.6	Zusammenfassung und Ausblick	50
3.3	Entwicklungen zum Prinzip der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese: Anwendung zur Synthese hochfunktionalisierter Tetrahydropyridine.....	51
3.3.1	Einleitung	51
3.3.2	Untersuchungen zur diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese.....	52
3.3.3	Zusammenfassung und Ausblick	58
IV	Experimenteller Teil	59
4.1	Allgemeines	59
4.1.1	Analysengeräte	59
4.1.2	Arbeitsbedingungen	61
4.1.3	Versuchsvorschriften und charakteristische Daten	62
V	Abkürzungsverzeichnis	110
VI	Literaturverzeichnis	112
VII	Anhang	122
7.1	Röntgenstrukturanalysen.....	122
7.1.1	Daten zur Röntgenstruktur von 84-a	122
7.1.2	Daten zur Röntgenstruktur von 84-b	127
7.2	GC-Spektren von synthetisch racemischem und natürlichem „ <i>Trans</i> -195A“	132
7.3	Diagramme der NMR-spektroskopischen Untersuchungen des RRM-Prozesses des Oxazolidinons 103	133

I Einleitung

1.1 Vorkommen und Bedeutung von Piperidin-Derivaten

Piperidine sind eine der am häufigsten vorkommenden Substrukturen in Naturstoffen und biologisch aktiven Substanzen.^[1] Aufgrund der weitreichenden Bandbreite an biologischer Aktivität, ist diese Substanzklasse insbesondere für die pharmazeutische Industrie von großem Interesse. So wurden allein im Zeitraum von 1988 bis 1998 über 12000 Verbindungen diesen Typs in vorklinischen Studien auf ihre Wirksamkeit getestet und einige aus diesen Untersuchungen hervorgegangene Präparate kommen bereits in der Humanmedizin zum Einsatz.^[2] Als Beispiel seien hier Risperdal (Risperidon)^[3] und Serolect (Sertindol)^[4], nicht selektive Antagonisten für 5-HT_{2D} Rezeptoren zur Behandlung von schizophrenen Zuständen, sowie Naramig (Naratriptan)^[5], ein Agonist von 5-HT_{1D} und 5-HT_{1B} Rezeptoren zur Therapie von Migräne, genannt.

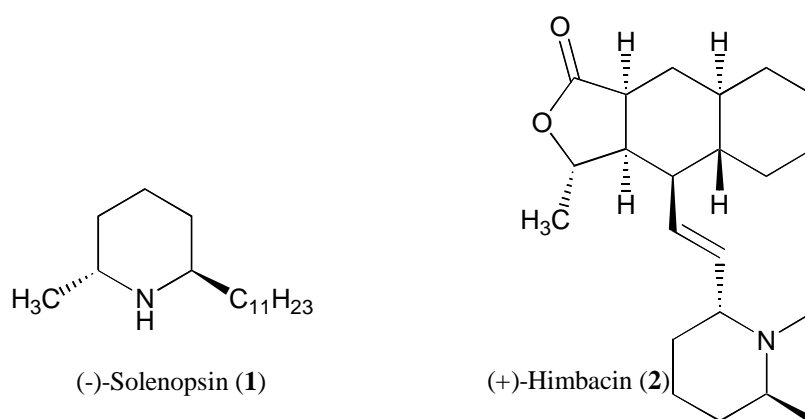
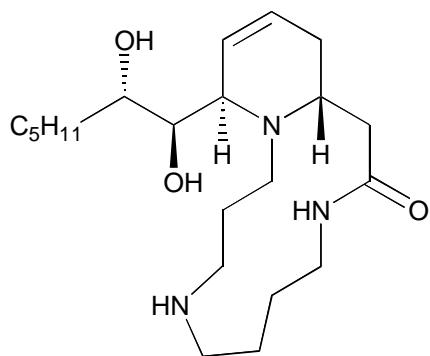


Abbildung 1

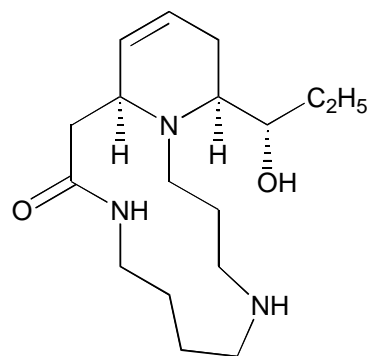
2,6-disubstituierte Piperidine wie beispielsweise (-)-Solenopsin^[6] (1), ein Bestandteil des Giftes der Feuerameisengattung *Solenopsis*, und (+)-Himbacin^[7] (2), isoliert aus der Rinde des Magnolienstammes *Galbolimina baccata*, stellen eine wichtige Unterklasse der Piperidine dar (Abbildung 1). (+)-Himbacin (2) und Derivate besitzen aufgrund ihrer Wirkung als Antagonisten für muscarinische M₂ Subtyp-Rezeptoren ein großes Potential als neue Therapeutika gegen die Alzheimersche Krankheit und veranschaulichen die immense Bedeutung dieser Substanzklasse in der Pharmaforschung.^[8]

1.2 Vorkommen und Bedeutung 2,6-disubstituierter 1,2,5,6-Tetrahydropyridine

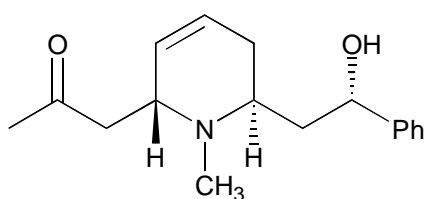
Im Vergleich zu gesättigten 2,6-disubstituierten Piperidin-Derivaten sind entsprechende 1,2,5,6-Tetrahydropyridine in der Natur seltener zu finden. Einige wichtige Vertreter dieser Klasse, (+)-Cannabisativin^[9] (3), ein makrocyclisches Spermidin-Alkaloid der Marijuana



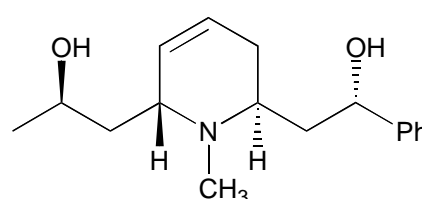
(+)-Cannabisativin (3)



(-)-Palustrin (4)



(-)-Sedacrin (5)



(-)-Sedinin (6)

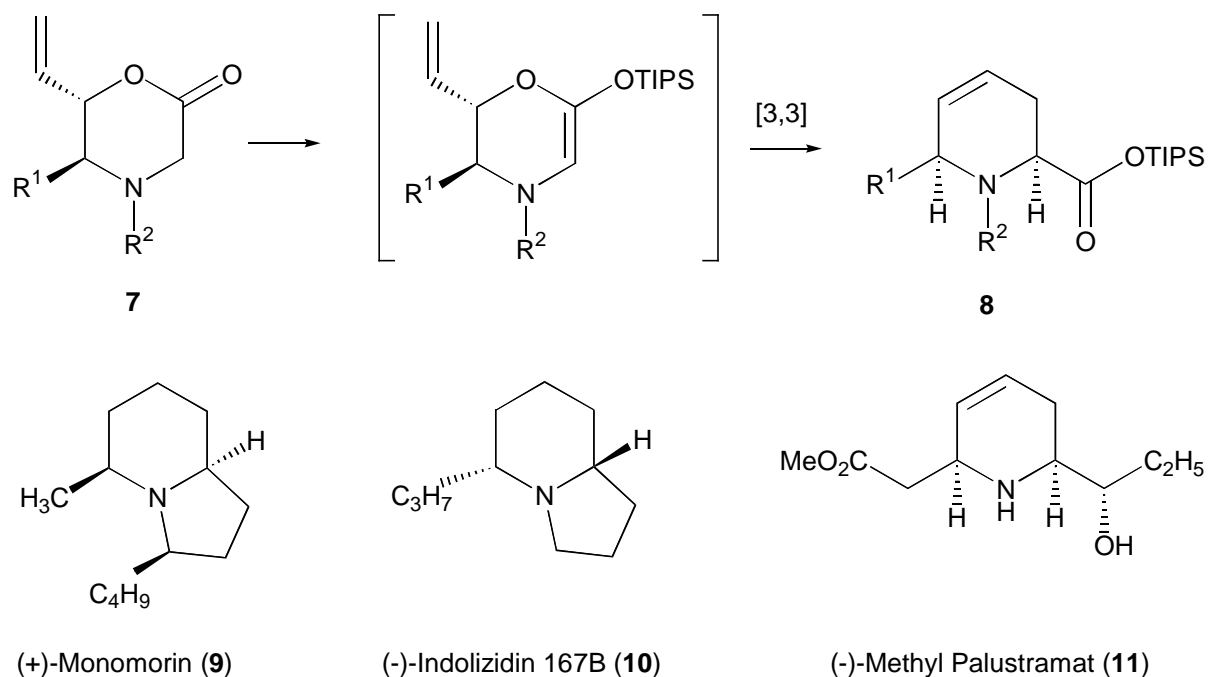
Abbildung 2

Pflanze *Cannabis Sativa*, (-)-Palustrin^[10] (4), ein toxisches Alkaloid der Pferdeschwanz-Pflanze *Equisetum Paluster*, sowie die Sedum Alkaloide (-)-Sedacrin^[11] (5) und (-)-Sedinin^[12] (6), sind in Abbildung 2 dargestellt. Trotz der relativ geringen Häufigkeit von 2,6-disubstituierten 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-Strukturen in der Natur spielen Vertreter dieser Substanzklasse aufgrund der vielfältigen Möglichkeiten zur Modifikation der Olefin-Einheit eine wichtige Rolle als Synthone in der organischen Synthese, insbesondere zum Aufbau polysubstituierter Piperidine.^[13]

1.3 Synthesestrategien zum Aufbau 2,6-disubstituierter 1,2,5,6-Tetrahydropyridine

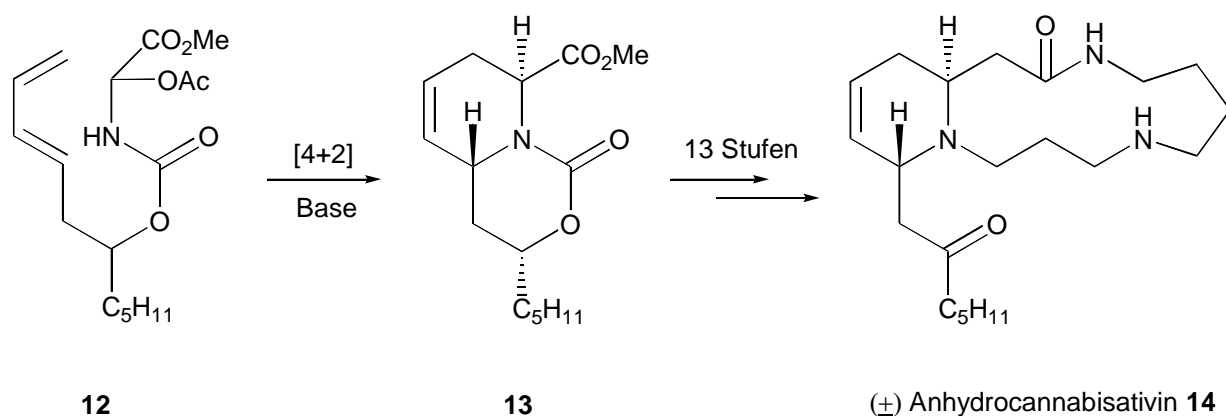
Aufgrund der vielfältigen Möglichkeiten zur Derivatisierung von funktionalisierten 2,6-disubstituierten 1,2,5,6-Tetrahydropyridinen ist diese Substanzklasse in der präparativen organischen Chemie bereits seit geraumer Zeit Gegenstand intensiver Forschung. Im folgenden sollen nun verschiedene grundlegende Synthesestrategien zum Aufbau funktionalisierter Tetrahydropyridine, von pericyclischen Reaktionen über kationische Cyclisierungen bis hin zur Olefin-Metathese, aufgezeigt werden, die einen Überblick über bislang erzielte Ergebnisse in diesem Forschungsgebiet geben.

1.3.1 Pericyclische Reaktionen



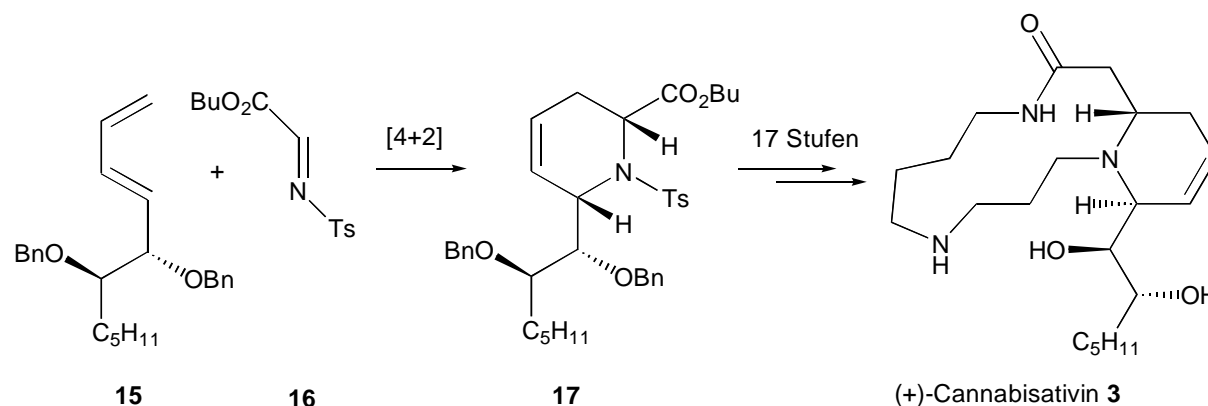
Schema 1 Ireland-Claisen-Variante

Seit der Entdeckung der *Ireland-Claisen-Umlagerung*^[14] im Jahre 1972 fand diese Transformation in der organischen Synthese ein breites Anwendungsgebiet. *Angle et al.* setzten diese Reaktion als Schlüsselschritt zum Aufbau von *cis*-6-substituierten Pipercolinsäure-Derivaten **8** ausgehend von chiralen Vinyl-Morpholinonen **7** ein, welche in fünf Stufen aus α -Aminosäuren zugänglich sind (Schema 1).^[15] Mittels der dargestellten Pipercolinsäure-Derivate konnten anschließend in sechs bis fünfzehn Stufen (+)-Monomorin (**9**), (-)-Indolizidin 167B (**10**) und (-)-Methylpalustramat (**11**) erhalten werden.^[16]



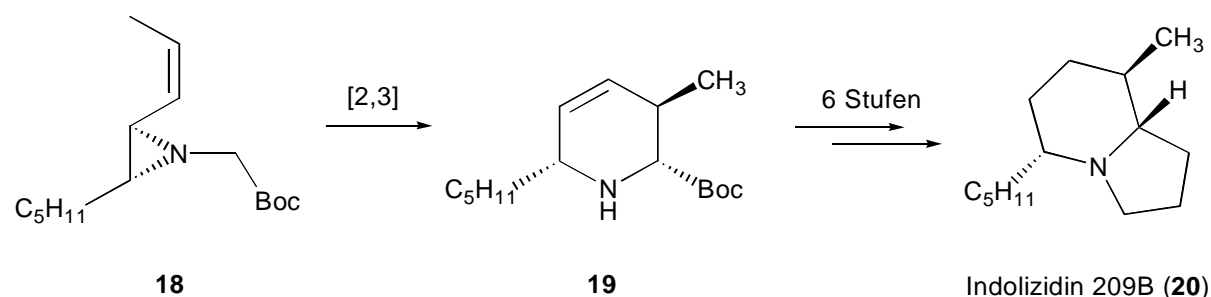
Schema 2 Intramolekulare Aza-Diels-Alder-Variante

Weinreb *et al.* wendeten eine intramolekulare *Aza-Diels-Alder*-Reaktion als Schlüsselschritt bei der Synthese von (\pm)-Anhydrocannabisativin (**14**) an (Schema 2).^[17] Carbamat **12**, welches in fünf Stufen aus Pentadienyllithium, Hexanal, Natriumcyanat und Methylglyoxylat synthetisiert wurde, ergab durch basenvermittelte Bildung der Imino-Dienophil-Einheit und [4+2]-Cycloaddition selektiv das korrespondierende Oxazolidinon **13** mit *trans*-Konfiguration der Tetrahydropyridin-Untereinheit, welches anschließend in dreizehn Stufen in (\pm)-Anhydrocannabisativin (**14**) überführt werden konnte.



Schema 3 Intermolekulare *Aza-Diels-Alder*-Variante

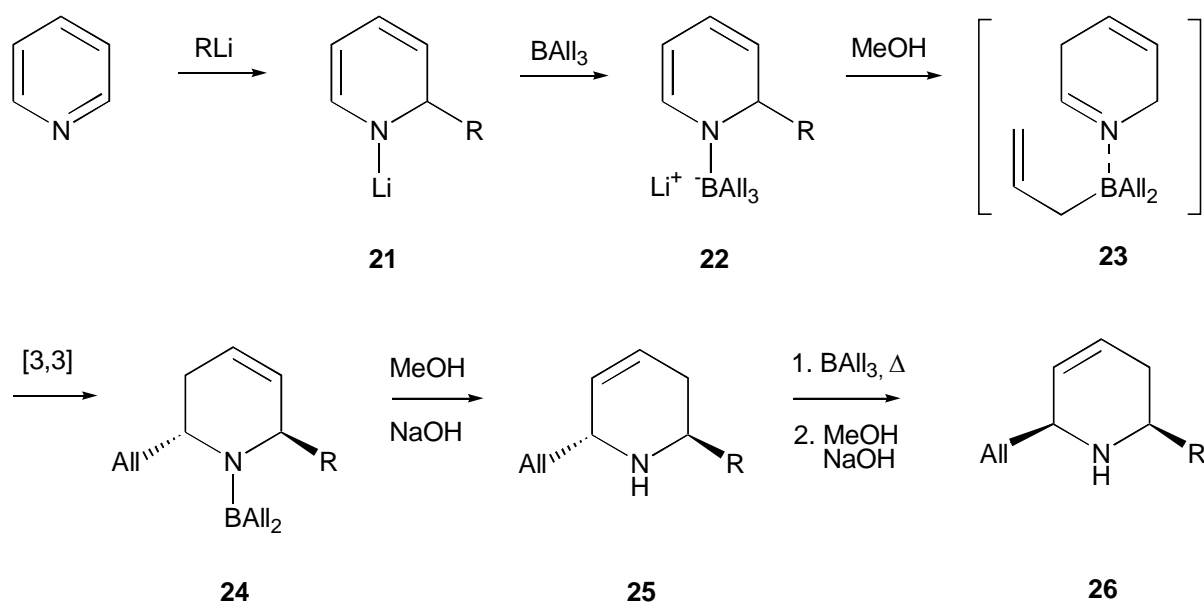
Eine intermolekulare Variante der *Aza-Diels-Alder*-Reaktion nutzten Hamada *et al.* zum Aufbau der Tetrahydropyridin-Untereinheit bei der Synthese von (+)-Cannabisativin (**3**) (Schema 3).^[18] [4+2]-Cycloaddition des Tosylimins **16** mit dem Dien **15**, das in elf Stufen aus Hexanal synthetisiert wurde, ergab selektiv das *cis*-Tetrahydropyridin-Derivat **17**, welches anschließend über basenvermittelte Epimerisierung und nachfolgende Transformationen in sieben Stufen zu (+)-Cannabisativin (**3**) umgesetzt werden konnte.



Schema 4 *Aza-Wittig*-Variante

Eine weitere Möglichkeit zum Aufbau von 2,6-disubstituierten 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-Derivaten besteht durch Einsatz der *Aza-Wittig*-Umlagerung.^[19] Somfai *et al.* nutzten diese Variante zum Aufbau von 2,6-disubstituierten 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-Derivaten aus 3-substituierten 2-Vinyl-Aziridinen und wendeten dieses Prinzip erfolgreich bei der Synthese

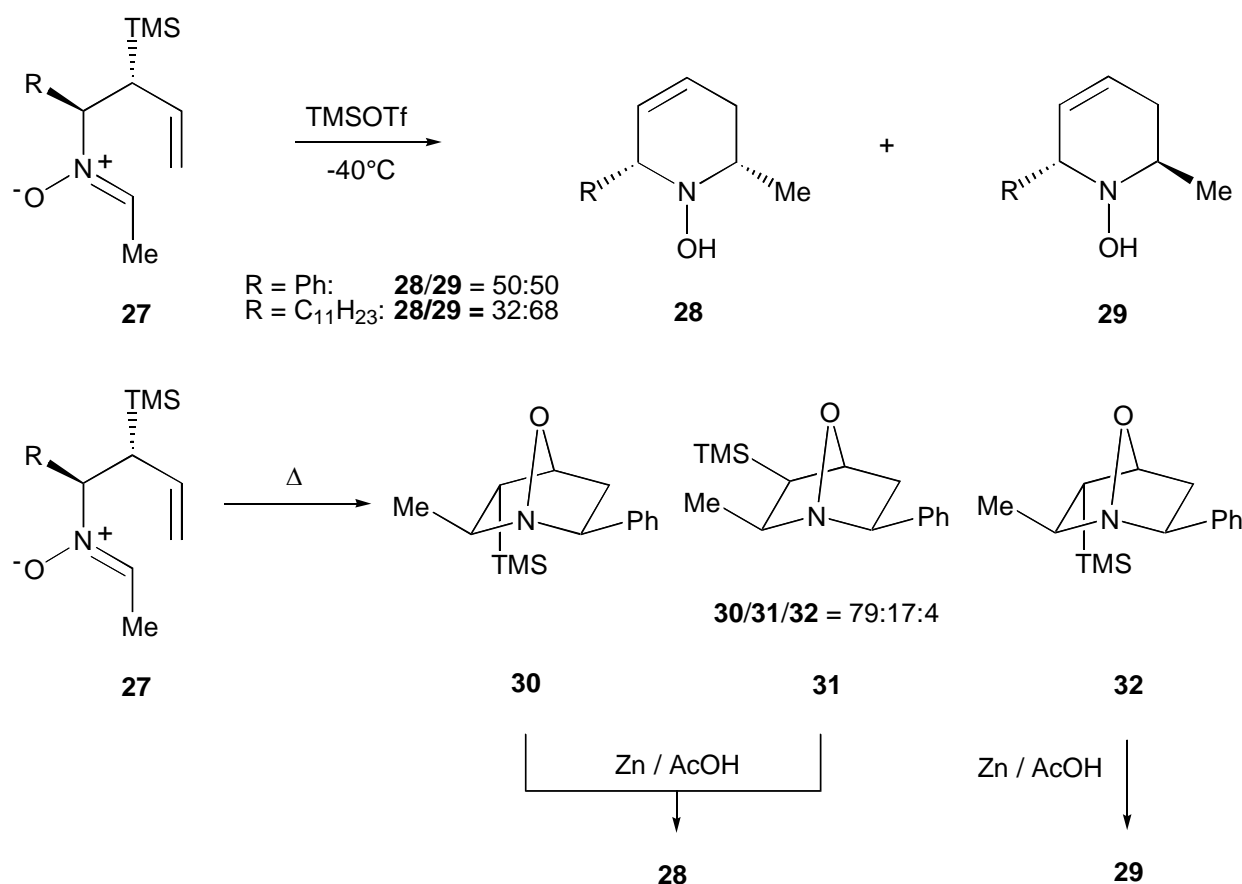
von Indolizidinen an.^[20,21] Während aus 2,3-*cis*-disubstituierten Vinylaziridinen oftmals Gemische aus *cis*- und *trans*-Tetrahydropyridinen resultierten, wurden beim Einsatz der entsprechenden *trans*-Aziridine selektiv nur die korrespondierenden *cis*-Tetrahydropyridine erhalten. Anwendung fand diese Strategie beispielsweise bei der Synthese des Indolizidins 209B (**20**) (Schema 4). Das Vinylaziridin **18** konnte in acht Stufen aus Oct-2-enol dargestellt werden. Die Bildung des Aziridin-Ringes erfolgte dabei durch *Sharpless*-Epoxidierung, Öffnung des Oxirans mit Natriumazid, Transformation der primären Hydroxygruppe in den entsprechenden TBS-Ether und abschließende *Staudinger*-Reduktion des resultierenden Azids zum Aziridin. Sigmatrope [2,3]-*Aza-Wittig*-Umlagerung von **18** ergab selektiv das erwünschte Tetrahydropyridin **19**, welches in sechs Stufen in das Indolizidin 209B (**20**) transformiert wurde.



Schema 5 Triallylboran-Variante

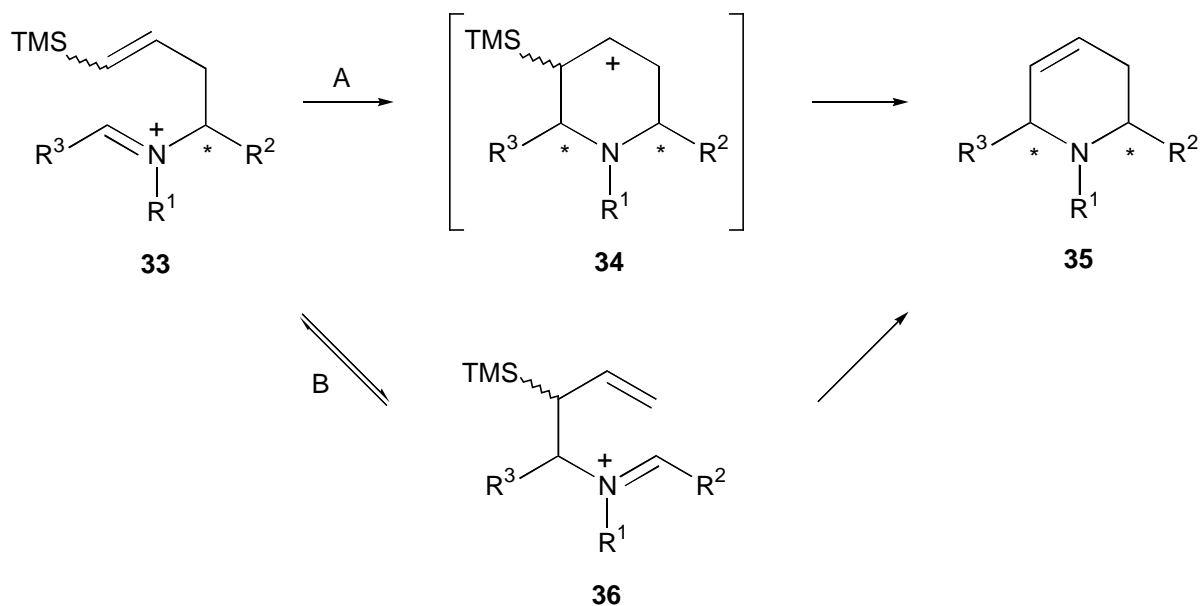
Eine interessante Variante zur racemischen Synthese von *cis*- und *trans*-2-substituierten-6-Allyl-Tetrahydropyridinen ausgehend von Pyridin wurde von *Bubnov et al.* entwickelt (Schema 5).^[22] Nach 1,2-Addition von Organolithium-Verbindungen an Pyridin und Umsetzung der resultierenden 1,2-Dihydropyridine **21** mit Triallylboran, konnten über Methanol-vermittelte Isomerisierung von **22** zu den 2,5-Dihydropyridin-Intermediaten **23** und [3,3]-sigmatroper Umlagerung selektiv *trans*-2-substituierte 6-Allyl-Tetrahydropyridine **25** erhalten werden. Konfigurationsumkehr des Allylrestes in 6-Position unter Ausbildung der entsprechenden thermodynamisch stabileren *cis*-substituierten Tetrahydropyridine **26** konnte aufgrund der Reversibilität der [3,3]-sigmatropen Umlagerung durch den erneuten Einsatz von Triallylboran bei erhöhten Temperaturen erzielt werden.

1.3.2 Kationische Cyclisierungen



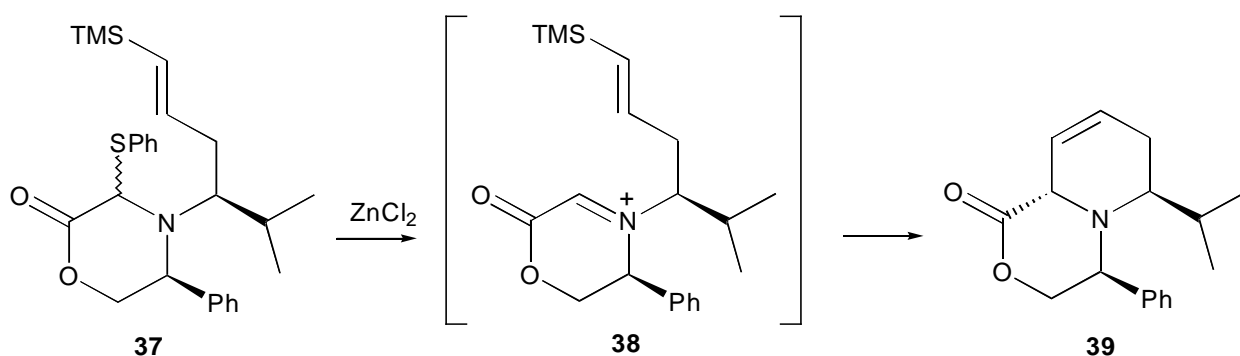
Schema 6 Allylsilan-Nitron-Variante

Wuts *et al.* berichteten über den Aufbau von 2,6-disubstituierten Tetrahydropyridinen durch intramolekulare Addition von Allylsilan-Einheiten an Nitronen (Schema 6).^[23] Die eingesetzten Nitronen **27** ergaben nach TMSOTf-katalysierter, kationischer Cyclisierung Gemische der *cis*- und *trans*-Tetrahydropyridine **28** und **29**. Abhängig von R konnten Selektivitäten von 50/50 (R = Ph) bis 68/32 (R = C₁₁H₂₃) mit Bevorzugung der *trans*-Diastereomeren erzielt werden. Bessere Ergebnisse ließen sich durch thermisch induzierte Cyclisierung von **27** unter Bildung der Isoxazolidine **30**, **31** und **32** erreichen, die durch reduktive Spaltung mit Zn/AcOH in die *N*-Hydroxy-Tetrahydropyridin-Derivate **28** bzw. **29** überführt werden konnten. In Konkurrenz zur kationischen Cyclisierung traten bei diesen Transformationen abhängig vom Rest R und der Konfiguration der eingesetzten Nitronen unerwünschte vorgelagerte *Aza-Cope*-Prozesse auf, die sich negativ auf die Selektivitäten der Produkte auswirkten. Speziell beim Einsatz der entsprechenden *cis*-Analoge der Nitronen **27** waren diese Prozesse aufgrund thermodynamischer Destabilisierung der sesselförmigen Übergangszustände der kationischen Cyclisierung deutlich ausgeprägter.

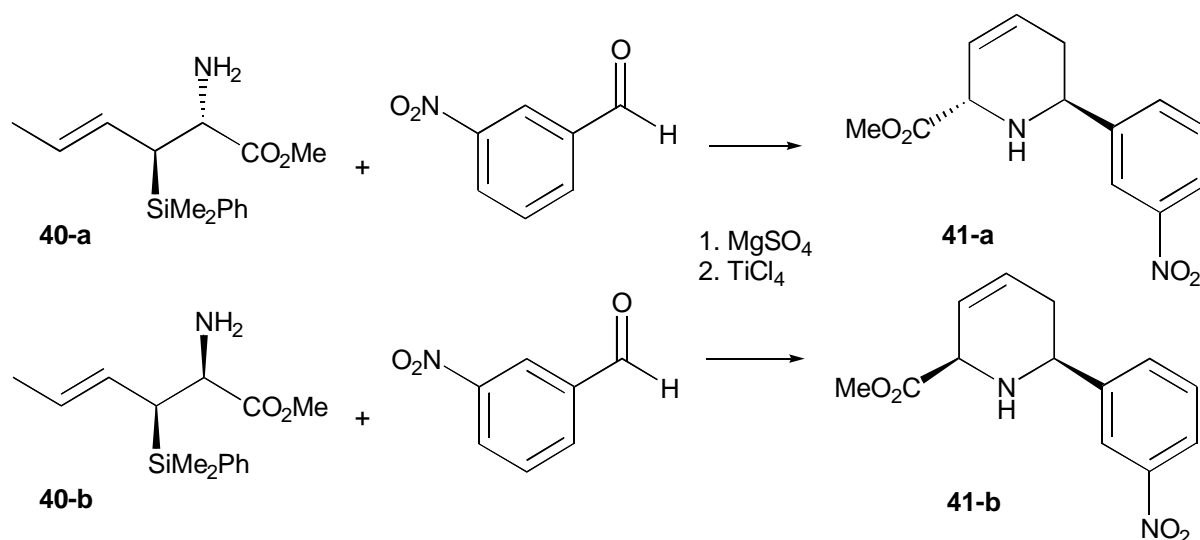


Schema 7 Vinylsilan-Iminium-Variante

Overman *et al.* wählten den Weg über intramolekulare Addition von Iminiumionen an Vinylsilan-Einheiten (Schema 7).^[24] Die eingesetzten Iminium-Verbindungen **33** ließen sich enantioselektiv aus Aminosäure-Vorstufen in neun Schritten darstellen und ergaben nach intramolekularer Addition an eine (*Z*)-konfigurierte TMS-Vinyl-Einheit unter teilweiser Racemisierung 1:1 Gemische der *cis*- und *trans*-Tetrahydropyridine **35**.^[25] Die nur mäßigen Enantiomerenüberschüsse wurden durch die zur kationischen Cyclisierung (Weg A) in Konkurrenz tretende *Aza-Cope*-Umlagerung (Weg B) unter Verlust der chiralen Information erklärt. Eine Lösung dieses Problems fanden Kadouri-Puchot *et al.* bei der Synthese 6-substituierter Pipecolinsäure-Derivate durch den Einsatz von enantiomerenreinen Morpholinonen (Schema 8).^[26] Morpholinon **37**, welches sich in vier Stufen aus (*S*)-Phenylglycinol darstellen ließ, ergab nach ZnCl_2 -vermittelter Bildung des Iminium-Kations und nachfolgender Cyclisierung stereoselektiv den Bicyclus **39** mit *trans*-Konfiguration der Tetrahydropyridin-Einheit.



Schema 8 Synthese 6-substituierter Pipecolinsäure-Derivate

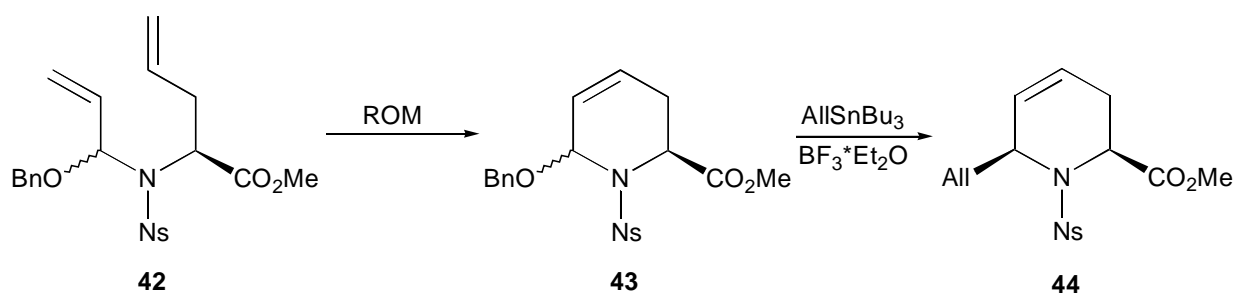


Schema 9 Allylsilan-Iminium-Variante

Eine Variante zur Synthese von *cis*- und *trans*-2,6-disubstituierten Tetrahydropyridinen durch intramolekulare Addition von Allylsilanen an Iminiumionen entwickelten *Panek et al.* (Schema 9).^[27] Die eingesetzten α -chiralen β -Silyl-(*E*)-Hexensäure-Derivate **40-a** und **40-b** wurden durch *Ireland-Claisen-Umlagerung* enantiomerenreiner 3-Acyloxy-(*E*)-Vinylsilane dargestellt und ergaben nach MgSO_4 -vermittelter Kondensation mit verschiedenen Aldehyden und nachfolgender TiCl_4 -induzierter Bildung der Iminiumverbindungen selektiv die korrespondierenden *cis*- und *trans*-Tetrahydropyridine **41**.

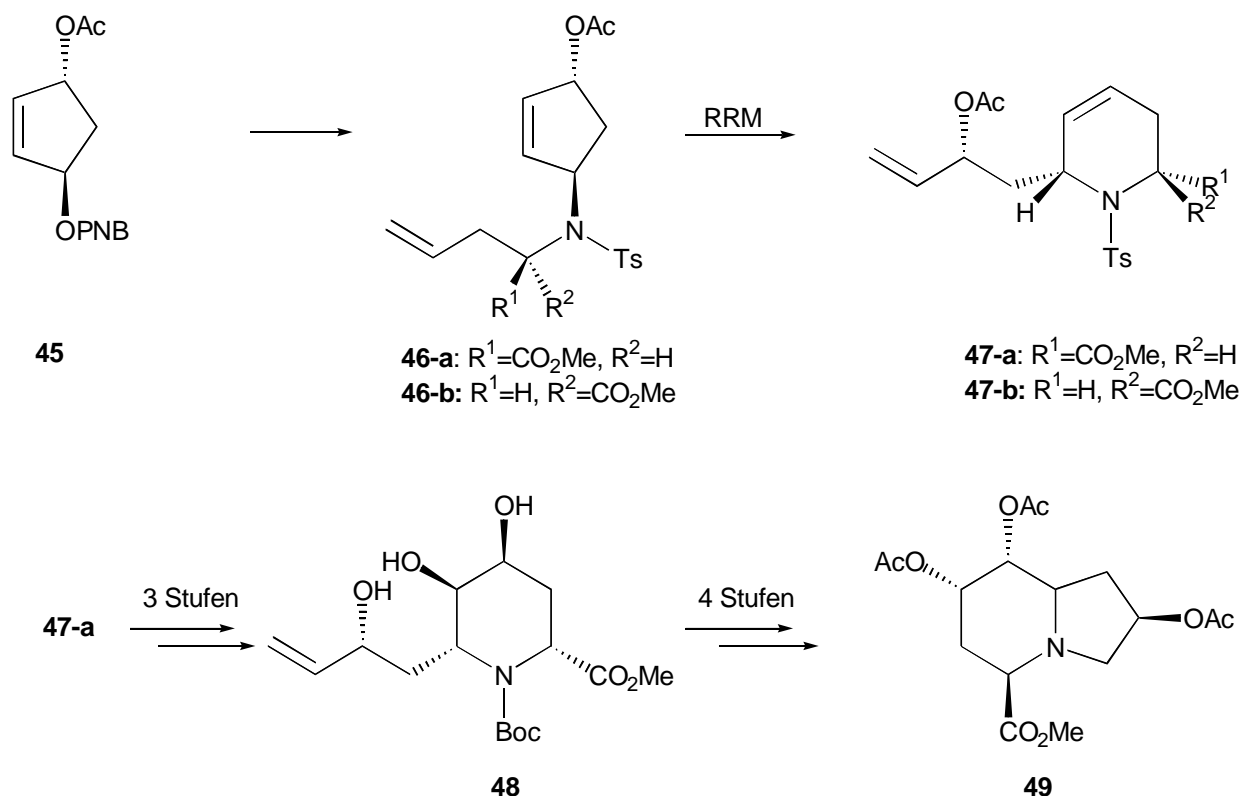
1.3.3 Olefin-Metathese

Die Übergangsmetall-katalysierte Olefin-Metathese ist eine vielseitige Reaktion, die aufgrund ihrer Effizienz und großen Anwendungsbreite in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat.^[28] Neben Ringschlußmetathesen^[29] (RCM) sind insbesondere Ringumlagerungsmetathesen^[30] (RRM) zu nennen, die sich durch^[30] ihr enormes Potential in der Natur- und Wirkstoffsynthese etabliert haben, unter anderem auch zum Aufbau substituierter Tetrahydropyridine.^[31]



Schema 10 RCM-Variante

Rutjes et al. nutzten beispielsweise eine RCM zum Aufbau von *cis*-6-substituierten Pipecolinsäure-Derivaten (Schema 10).^[32] Nosylamid **42**, welches durch Addition von *N*-Nosyl-Allylglycin-Methylester an Allenylbenzylether erhalten wurde, ergab nach RCM das Tetrahydropyridin-Derivat **43**. Nachfolgende sauer katalysierte Bildung der korrespondierenden Iminium-Verbindung und Umsetzung mit Allyltributylstannan lieferte selektiv das *cis*-6-Allyl-Pipecolinsäure-Derivat **44**.



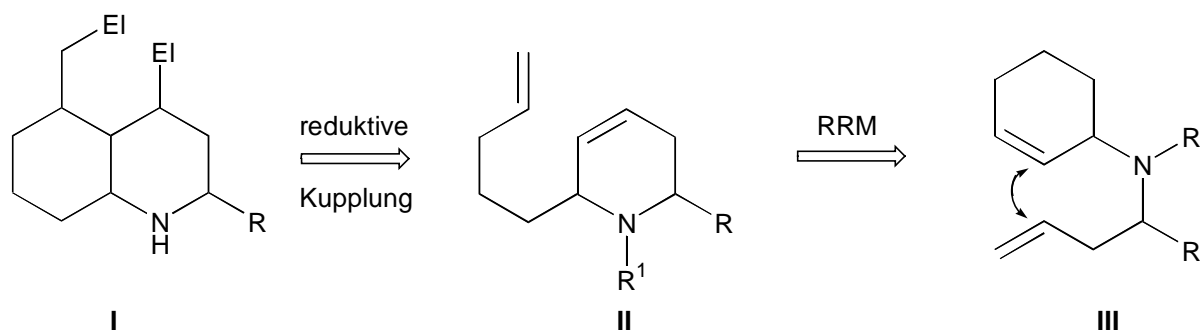
Schema 11 RRM-Variante

In der Arbeitsgruppe *Blechert* wurde das Prinzip der RRM erfolgreich bei der Synthese 2,6-disubstituierter Tetrahydropyridine eingesetzt. Die über einen Chiralitätstransfer eingeführten Stereozentren konnten bei der Synthese eines polyhydroxilierten Piperidins und Indolizidins zum Aufbau von zwei neuen Stereozentren genutzt werden (Schema 11).^[33] Als Ausgangsmaterial diente hierbei kommerziell erhältliches, enantiomerenreines *cis*-1,4-Cyclopentendiol-Monoacetat, welches durch eine *Mitsunobu*-Reaktion zum unsymmetrischen Diester **45** umgesetzt wurde. Über Palladium-vermittelte Einführung einer Allylglycin-Einheit und einen nachfolgenden RRM-Prozess konnte das Monoacetat **45** weiter in die Tetrahydropyridin-Derivate **47-a** bzw. **47-b** überführt werden. Durch Na/NH₃ vermittelte Reduktion, Einführung einer Boc-Schutzgruppe und OsO₄-Bishydroxylierung wurde aus **47-a** selektiv das Piperidin-Derivat **48** erhalten, welches anschließend in vier Stufen zum Indolizidin **49** umgesetzt wurde.

II Aufgabenstellung

2.1 Entwicklung einer Synthesestrategie zum Aufbau 2,5-disubstituierter Decahydrochinoline über RRM und reduktive Olefin-Kupplung

2,5-disubstituierte Decahydrochinoline sind unter anderem nicht-kompetitive Blocker von nikotinischen Rezeptorkanälen und besitzen deshalb ein großes Potential in der biomedizinischen Forschung und der molekularen Pharmakologie (vgl. Kapitel 3.1.1). Basierend auf dem Prinzip der RRM zur Darstellung von 2,6-disubstituierten 1,2,5,6-Tetrahydropyridinen, sollte eine effektive Methode zur diastereoselektiven Synthese von 2-substituierten 5-Methyl-Decahydrochinolinen **I** (El = H), repräsentiert durch die beiden Naturstoffe „Cis-195A“ und „Trans-195A“ (vgl. Abbildung 3, Kapitel 3.1.2), mittels Cyclisierung geeigneter Tetrahydropyridine **II** über eine reduktive Olefin-Kupplung entwickelt werden (Schema 12). Transformationen des Typs **III**→**II** und **II**→**I** sind bislang nicht bekannt und sollten im Rahmen dieser Arbeit erarbeitet werden. Desweiteren sollte ein Zugang zu Amininen der Struktur **III** ausgearbeitet werden, die ebenfalls in der Literatur bis *dato* nicht beschrieben sind.



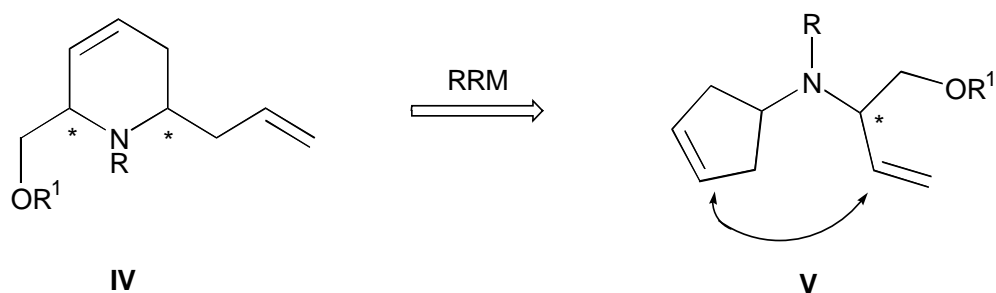
Schema 12 Synthese 2,5-disubstituierter Decahydrochinoline

Die angestrebte Sequenz würde gleichzeitig die Möglichkeit weiterer Funktionalisierung der erwünschten Decahydrochinoline, sowohl des C-4 Kohlenstoffs als auch der C-5-Methylgruppe, im Anschluß an die geplante, reduktive Cyclometallierung über den Einsatz geeigneter Electrophile „El“ offen halten. Über weitere Modifikationen der eingeführten Funktionalitäten sollten eine Vielzahl weiterer Decahydrochinolin-Derivate, im Hinblick auf die Erstellung einer Substanzbibliothek für ein biologisches Screening, zugänglich sein.

2.2 Entwicklungen zum Prinzip der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese:

Anwendung zur Synthese funktionalisierter Tetrahydropyridin- β -Aminoalkohole

Aufbauend auf dem Prinzip der RRM zur stereoselektiven Synthese von *cis*- und *trans*-2,6-disubstituierten 1,2,5,6-Tetrahydropyridinen *via* Chiralitätstransfer, sollte eine Methode zum Aufbau cyclischer β -Aminoalkohole **IV** über einen neuartigen, diastereoselektiven RRM-Prozess geeigneter Aminoalkohole **V** erarbeitet werden (Schema 13). Transformationen des Typs **V**→**IV** sind bislang nicht bekannt und sollten im Rahmen dieser Arbeit erarbeitet werden. Desweiteren sollte ein Zugang zu den in der Literatur bislang nicht bekannten Aminoalkoholen der Struktur **V** ausgearbeitet werden.



Schema 13 Synthese cyclischer β -Aminoalkohole über einen diastereoselektiven RRM-Prozess

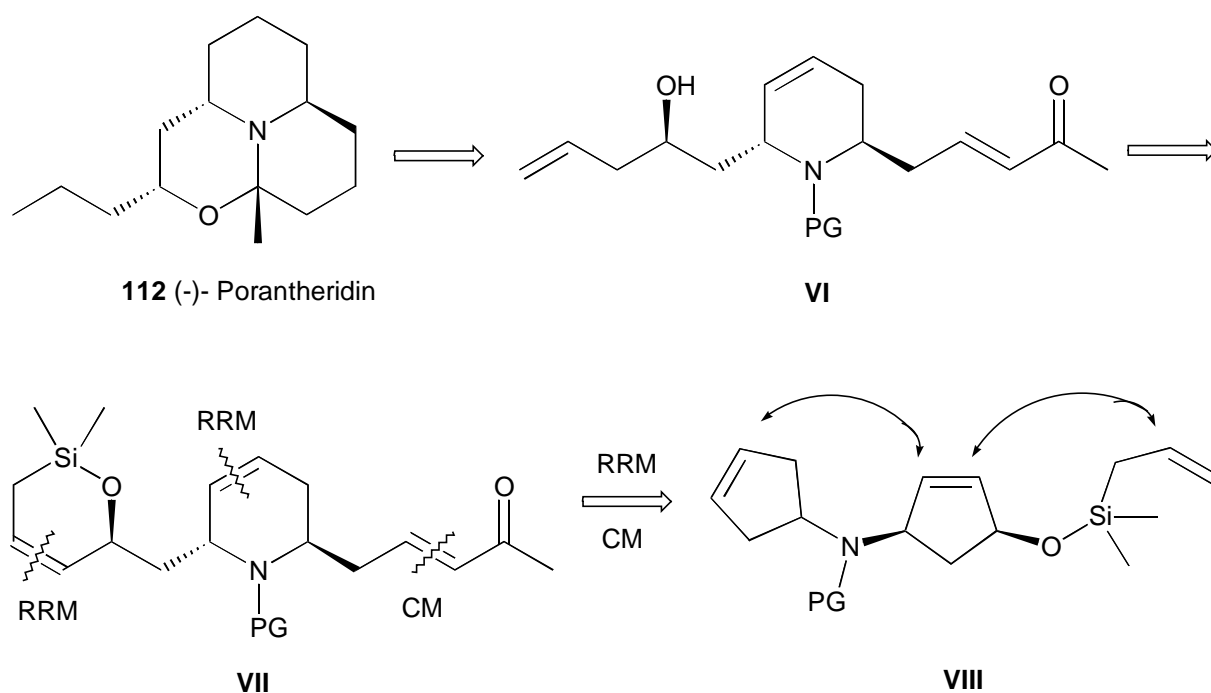
Ziel dieser Arbeit sollte es sein, als alternative Variante zum stereoselektiven Aufbau eines Chiralitätszentrums mittels Reagenzkontrolle durch einen chiral modifizierten Metathese-Katalysator, erstmalig ein Stereozentrum in einem diastereoselektiven RRM-Prozess mittels Substratkontrolle aufzubauen. Im Hinblick auf eine mögliche, breite Anwendbarkeit dieses neuartigen Prinzips, könnte diese Reaktionsführung in Zukunft eine sinnvolle und ökonomische Alternative zum Einsatz teurer, chiral modifizierter Katalysatoren darstellen.

2.3 Entwicklungen zum Prinzip der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese:

Anwendung zur Synthese hochfunktionalisierter Tetrahydropyridine

Aufbauend auf dem Prinzip der RRM zur stereoselektiven Synthese von 2,6-disubstituierten 1,2,5,6-Tetrahydropyridinen über einen Chiralitätstransfer sollte eine Methode zur Synthese von hochfunktionalisierten γ -Aminoalkoholen der Struktur **VII** über eine Sequenz aus diastereoselektiver RRM und CM erarbeitet werden (Schema 14). Transformationen des Typs **VIII**→**VII** sind bislang nicht beschrieben und sollten im Rahmen dieser Arbeit ausgearbeitet werden. Desweiteren sollte ein Zugang zu den bislang nicht bekannten γ -Amino-Alkohol-Derivaten **VIII** erarbeitet werden. Die Kettenverlängerung der terminalen Olefin-Einheit der

durch einen vorgelagerten, diastereoselektiven RRM-Prozess dargestellten Tetrahydropyridine mit α,β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen würde eine interessante Möglichkeit zur Erschließung hochfunktionalisierter Tetrahydropyridine des Typs **VII** darstellen. Anwendung dieser Strategie unter Einsatz von Methylvinylketon könnte unter anderem einen schnellen Zugang zu Poranthea-Alkaloiden, repräsentiert beispielsweise durch (-)-Porantheridin (**112**), und strukturverwandten Naturstoffen ermöglichen. Ziel sollte es sein, durch Erforschung des neuartigen Prinzips der diastereoselektiven RRM einen einfachen Zugang zu den funktionalisierten, synthetisch wertvollen Tetrahydropyridin- γ -Aminoalkohol-Leitstrukturen **VII** zu finden und ein Stereozentrum durch Substratkontrolle in einem RRM-Prozess diastereoselektiv aufzubauen.



Schema 14 Synthese hochfunktionalisierter Tetrahydropyridine über eine Sequenz aus diastereoselektiver RRM und CM: mögliche Anwendung zur Synthese von (-)-Porantheridin (**112**)

III Allgemeiner Teil

3.1 Entwicklung einer Synthesestrategie zum Aufbau 2,5-disubstituierter Decahydrochinoline über RRM und reduktive Olefin-Kupplung

3.1.1 Einleitung

Decahydrochinoline finden sich in der Natur beispielsweise im Sekret von Fröschen der Gattung *Dendrobatida* und *Mantellina* sowie von Kröten der Gattung *Bufo*, als auch in Seescheiden, Meeres-Flachwürmer und Ameisen der Gattung *Myrmica*.^[33-37] Einige Vertreter dieser Klasse sind in Abbildung 3 dargestellt. Bei diesen Alkaloiden handelt es sich vornehmlich um relativ ungiftige, biologisch aktive Substanzen mit bemerkenswertem Einfluß auf spannungsabhängige Ionenkanäle.^[38] Sie sind unter anderem nichtkompetitive Blocker der nikotinischen Rezeptorkanäle und besitzen deshalb ein großes Potential in der biomedizinischen Forschung und der molekularen Pharmakologie.^[39]

Sowohl *cis*- als auch *trans*-annelierte Decahydrochinoline wurden seit der Entdeckung des ersten Vertreters dieser Substanzklasse „*Cis*-195A“, isoliert aus Hautextrakten des peruanischen Frosches *Dendrobatus Pumilio*, gefunden.^[40,41] Viele dieser Substanzen konnten jedoch aufgrund des nur beschränkt zur Verfügung stehenden biologischen Materials nicht in ausreichenden Mengen für NMR- oder Röntgenstrukturanalyse isoliert werden, so daß ihre Struktur und Konfiguration oftmals nicht eindeutig belegt werden konnte.^[41] Die Synthese dieser Stoffe ist notwendig, um die postulierten Strukturen durch Vergleich mit den isolierten Naturstoffen zu untermauern und diese Alkaloide und Derivate in ausreichenden Mengen für ein biologisches Screening bereit zu stellen.^[42]

3.1.2 Retrosynthetische Analyse

In der vorliegenden Arbeit wurde ein besonderes Augenmerk auf 2,5-disubstituierte Decahydrochinoline gerichtet, die mit nahezu dreißig Vertretern die wichtigste Unterklasse dieser Naturstoffe darstellen.^[43] Durch retrosynthetische Zerlegung der 2-Propyl-5-Methyl substituierten Species **IX**, repräsentiert sowohl durch „*Cis*-195A“ als auch durch „*Trans*-195A“, ließ sich das Decahydrochinolin-Gerüst auf zweifach ungesättigte sekundäre Amine **XI** zurückführen, die mittels eines Übergangsmetall katalysierten RRM-Prozesses in die Decahydrochinolin-Vorstufen **X** transformiert werden sollten (Schema 15). Abschließende reduktive Kupplung der beiden resultierenden Olefin-Einheiten würde in einem abschließenden Schritt zu den erwünschten Produkten **IX** führen. Die Synthese der

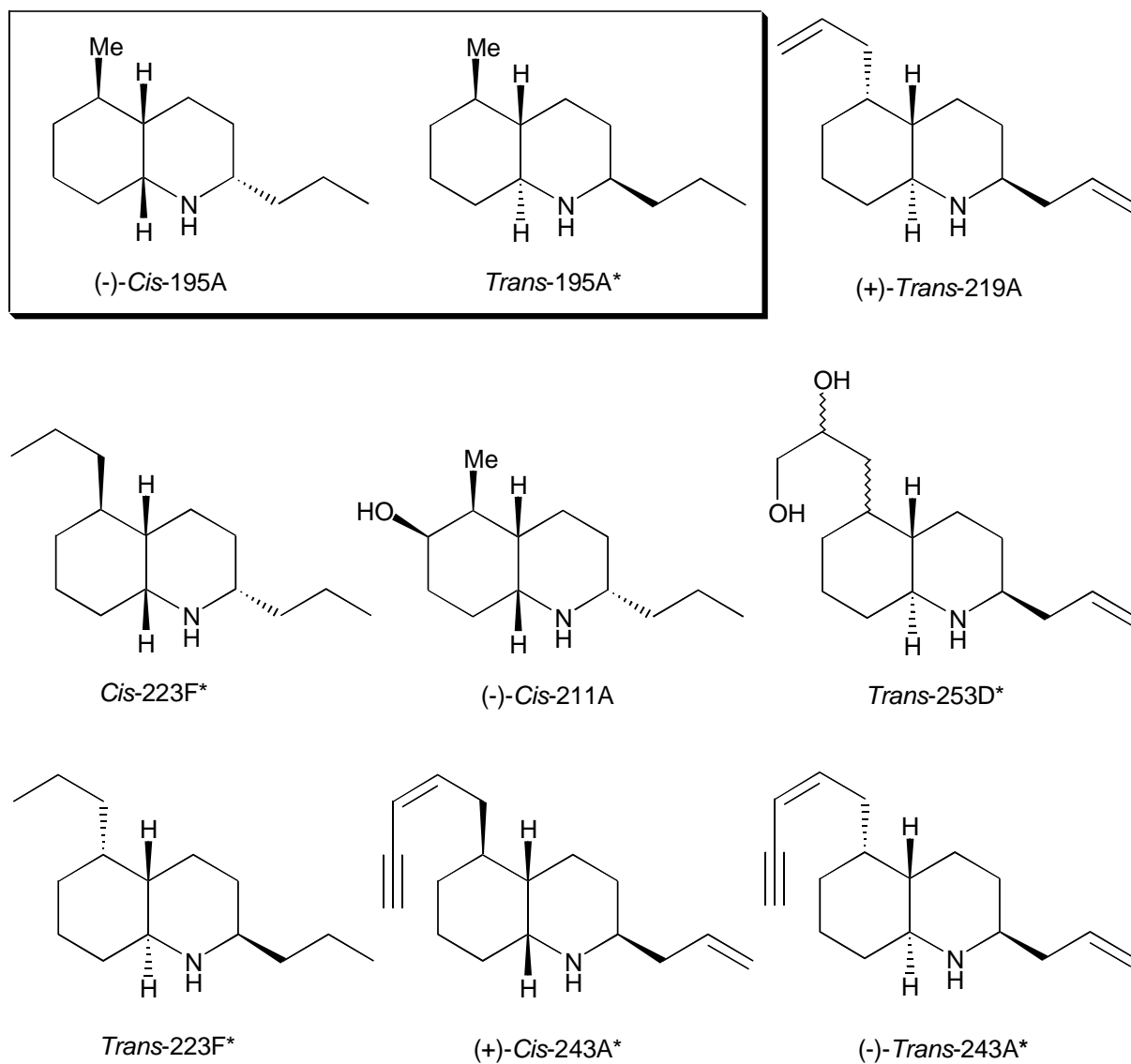
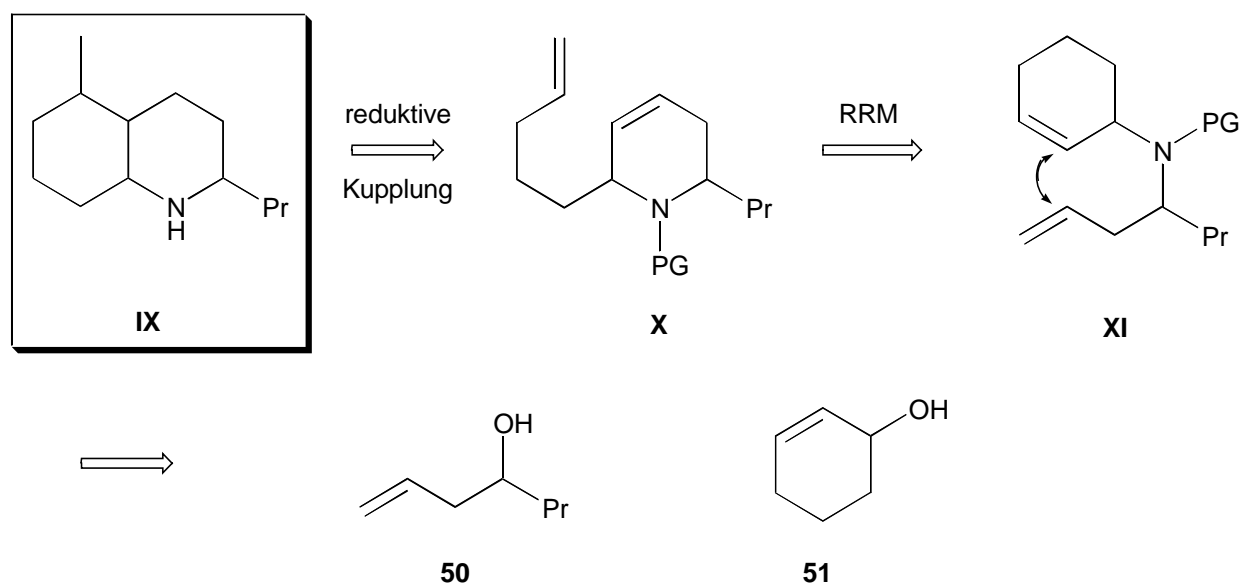


Abbildung 3 Natürlich vorkommende Decahydrochinoline: *absolute Konfiguration nicht bekannt

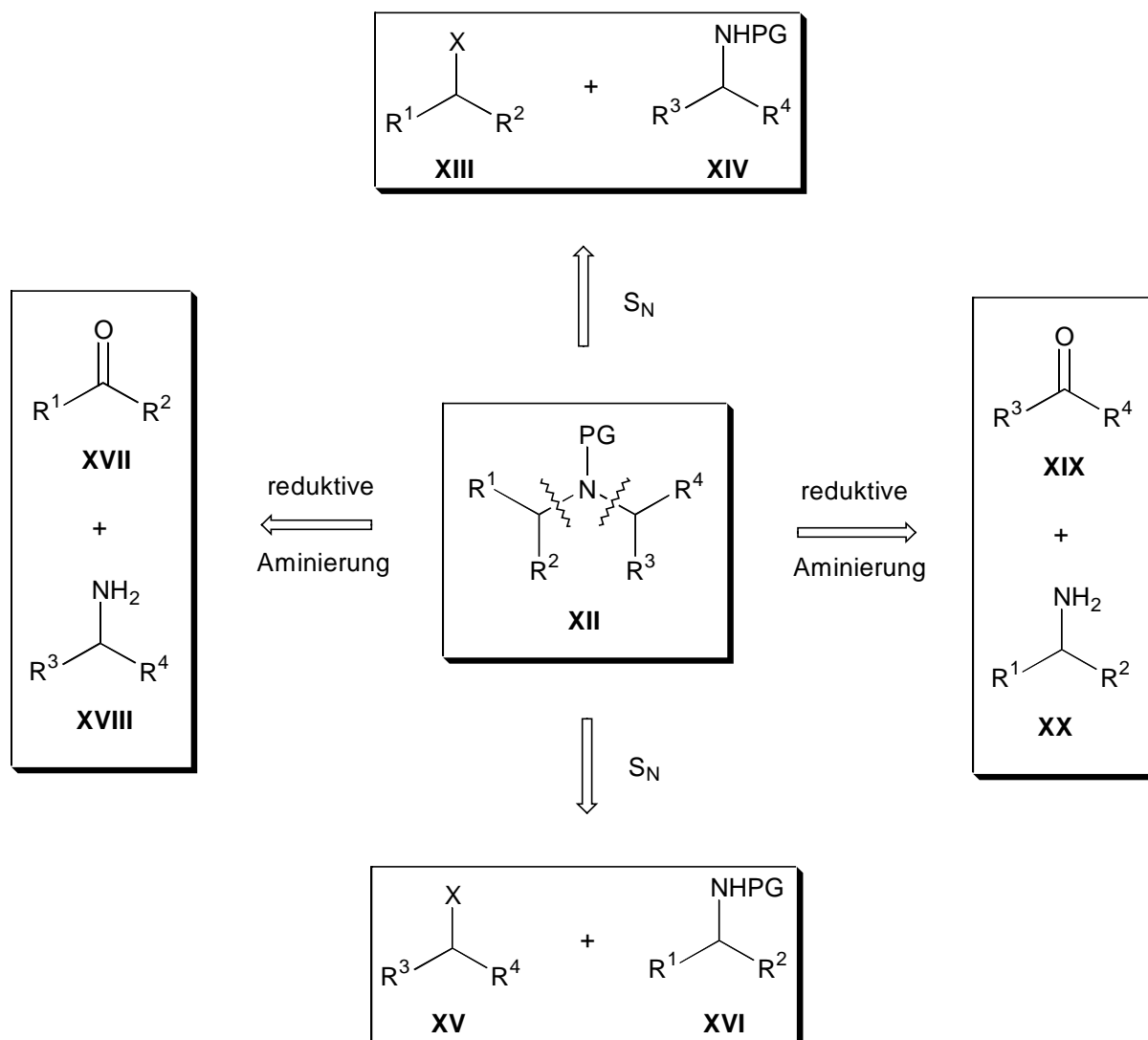


Schema 15 Retrosynthetische Analyse

Metathese-Vorläufer **XI** sollte dabei durch eine Sequenz aus Aminierung und nachfolgender Kupplung aus den einfach zugänglichen Homoallyl- bzw. Allylalkoholen **50** und **51** möglich sein.

3.1.3 Synthese der Metathesevorläufer

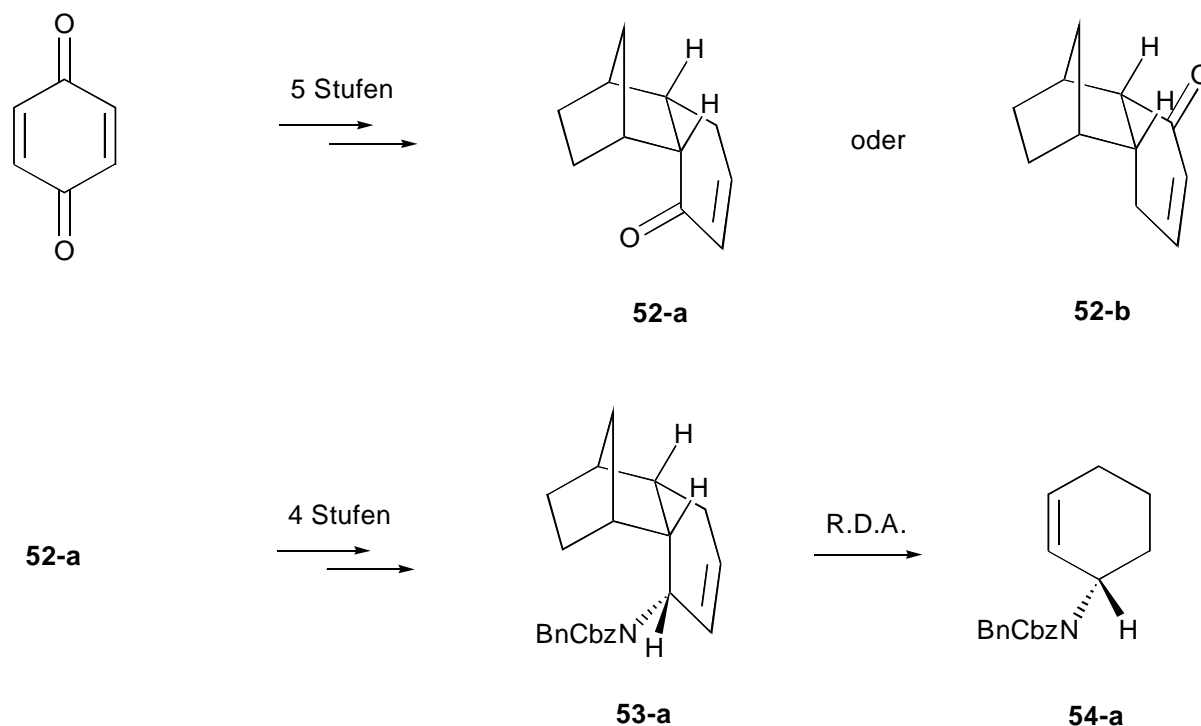
Zum Aufbau geschützter, sekundärer Amine **XII** aus einer nucleophilen, primären Aminvorstufe und einem funktionalisierten, elektrophilen Rest gibt es zwei chemisch verschiedene Ansatzmöglichkeiten, deren Anzahl sich durch zwei alternative Varianten des retrosynthetischen Schnittes auf vier erhöht (Schema 16).



Schema 16 Retrosynthetische Analyse sekundärer Amine

Neben der reduktiven Aminierung kommen insbesondere nucleophile Substitutionen in Betracht, die ebenfalls zu den gewünschten Produkten **XII** führen. Im Hinblick auf eine enantioselektive Synthese sollten alle durchgeführten Transformationen unter definierter Stereokontrolle verlaufen. Für beide Varianten der Darstellung sekundärer Amine, sowohl durch reduktive Aminierung als auch durch S_N -Reaktionen, sind solche stereoselektiven Prozesse in der Literatur beschrieben.

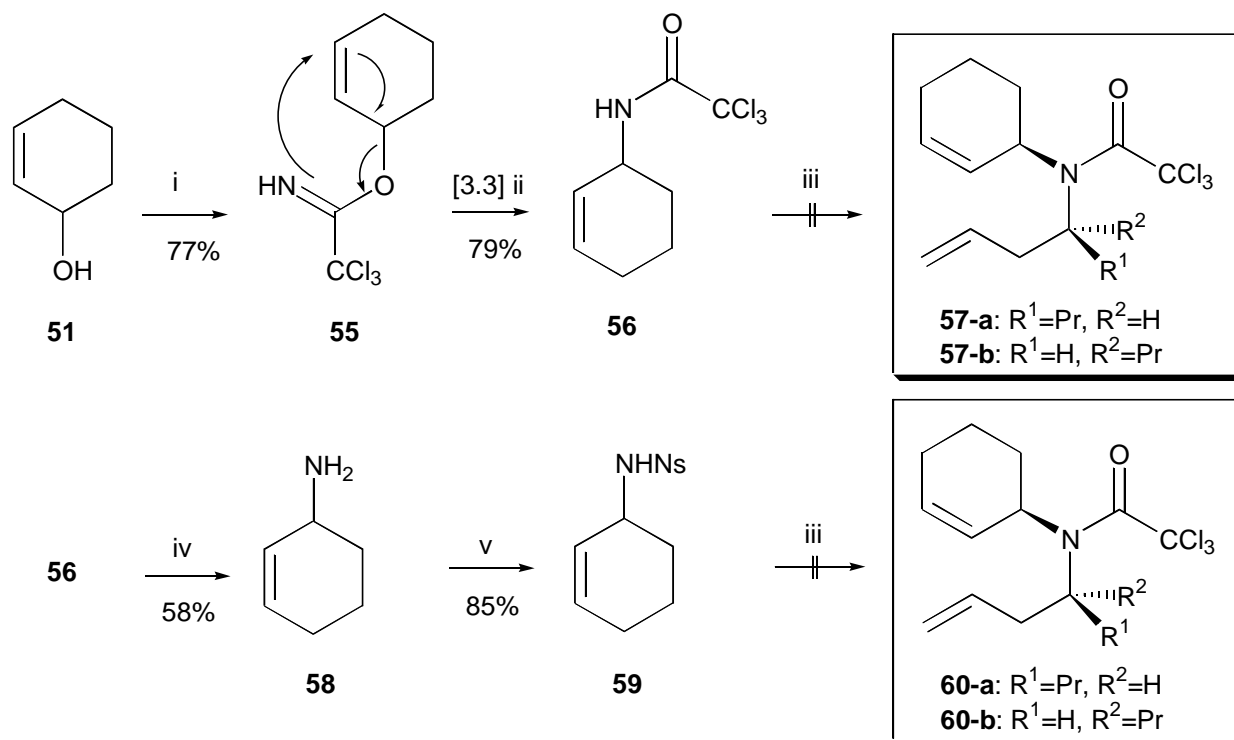
Takano et al. berichteten über den stereoselektiven Aufbau chiraler Cyclohexenylamine durch reduktive Aminierung ausgehend von Chinon, welches zuerst über einen *Diels-Alder*-Prozess in einer mehrstufigen Synthese in die chiralen Cyclohexenon-Derivate **52-a** und **52-b** überführt wurde (Schema 17).^[44] Anschließende reduktive Aminierung von **52-a** mit Benzylamin führte über weitere Modifikationen in vier Stufen zu **53-a**, welches durch einen abschließenden *Retro-Diels-Alder*-Prozess zum chiralen, geschützten Amin **54-a** umgesetzt werden konnte. Aufgrund der Vielzahl von Stufen und der nur mäßigen Ausbeute trotz Einsatz des nur wenig sterisch anspruchsvollen Benzylamins wurde diese Variante jedoch bei der Synthese der Metathesevorläufer **XI** (vgl. Schema 15) nicht berücksichtigt.



Schema 17 Enantioselektive Darstellung eines chiralen Cyclohexenylamins über reduktive Aminierung

Vielversprechender war der Ansatz zum Aufbau eines geschützten Cyclohexenylamins über eine stereoselektive *Aza-Claisen*-Umlagerung des Trichloracetimidats **55**^[45], das anschließend

durch eine stereokontrollierte *Mitsunobu*-Reaktion mit Hept-1-en-4-ol (**50**) zu den erwünschten Produkten **57-a** und **57-b** umgesetzt werden sollte (Schema 18).



Schema 18 Untersuchungen zur Darstellung der Metathesevorläufer:

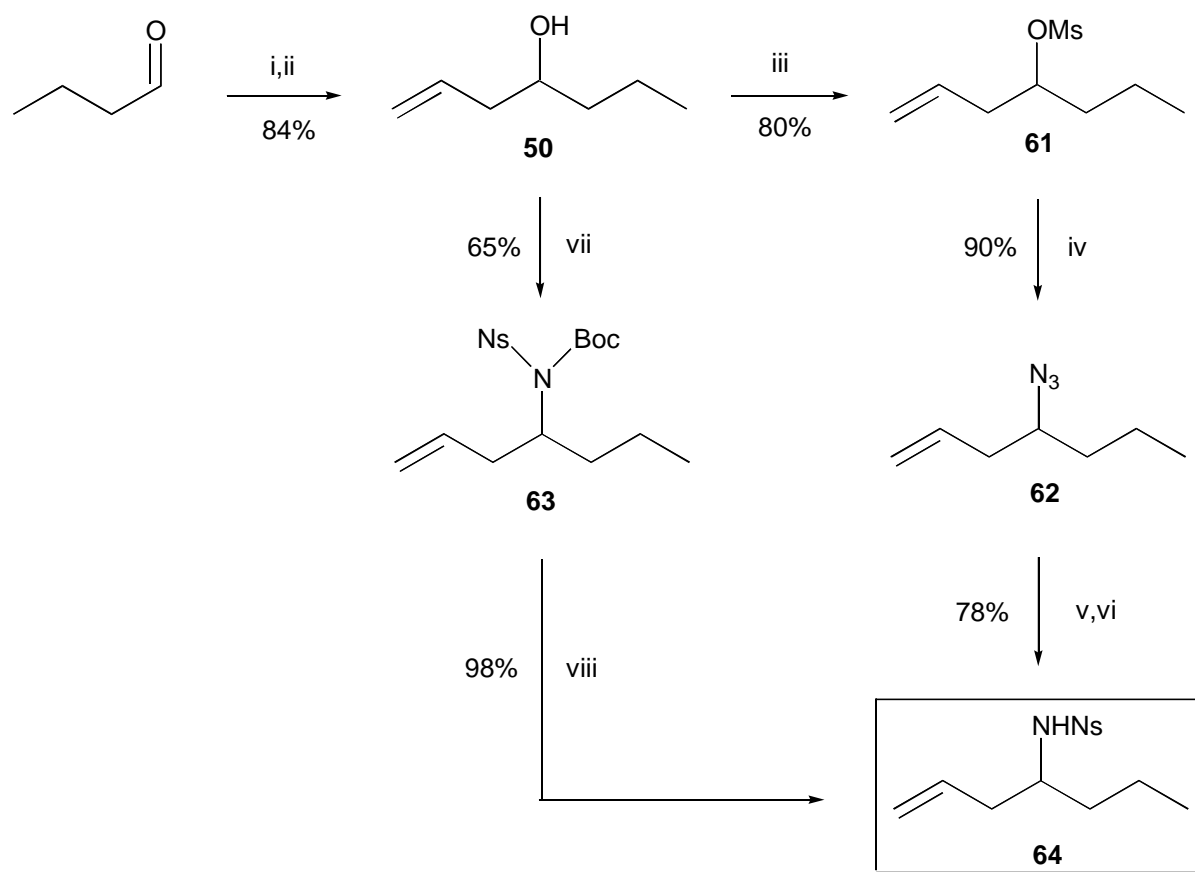
- i) CCl_3CN , NaH, THF, 0°C ; ii) Xylol, Reflux; iii) Hept-1-en-3-ol (**50**), DIAD, PPh_3 , THF, 0°C -RT; iv) EtOH, H_2O , NaOH, RT; v) NsCl , K_2CO_3 , DCM, 0°C -RT; vi) DIAD, PPh_3 , THF, 0°C -RT

Entgegen den Erwartungen konnte beim Umsatz des Trichloracetamids **56** mit dem Homöallylalkohol **50**, Diisopropylidiazodicarboxylat und Triphenylphosphin in Tetrahydrofuran statt Produktbildung nur die Zersetzung von **56** beobachtet werden, weshalb ein Wechsel der Amin-Schutzgruppe erforderlich wurde. Da es bei *Mitsunobu*-Reaktionen erforderlich ist, daß die Acidiät des Protons des angreifenden Nucleophils größer ist als die des durch die Diazokomponente und das Phosphin intermediär gebildeten Betains, fiel die Wahl auf die Nosyl-Schutzgruppe, die sich in *Mitsunobu*-Reaktionen aufgrund der hohen Acidiät der korrespondierenden Sulfonamide bereits bewährt hat.^[46]

Basische Hydrolyse des Trichloracetamids **56** mit NaOH in Ethanol ergab das freie Amin **58**, welches anschließend in das entsprechende Nosyl-geschützte Derivat **59** transformiert wurde. Da aber auch beim Einsatz von **59** nur Spuren von **60-a** bzw. **60-b** gebildet wurden, wurde die Strategie geändert und versucht, die Metathesevorläufer über Substitution eines geeigneten aliphatischen Amin-Derivats mit einer Cyclohexenyl-Einheit darzustellen. Da hierbei der

nucleophile Angriff in allylischer Position an ein elektrophiles Cyclohexenyl-Derivat erfolgen musste, lag es nahe, den benötigten, aliphatischen Rest über eine Palladium-katalysierte Kupplung einzuführen.^[47] Diese Variante sollte gleichzeitig die Option offen halten, die Stereochemie des einzuführenden Cyclohexenyl-Restes in einer späteren, enantioselektiven Synthese durch den Einsatz geeigneter, chiraler Liganden in einer dynamischen, kinetischen, asymmetrischen Reaktion (DYKAT-Prozess), ausgehend von racemischem Material, zu definieren.^[48] Im Gegensatz zu einer kinetischen Racematspaltung bieten diese Prozesse den Vorteil, in einer atom-ökonomischen Reaktion die quantitative Umsetzung eines racemischen Vorläufers in ein enantiomerenreines Produkt bewirken zu können.

Die Darstellung des benötigten Amin-Nucleophils erfolgte ausgehend von Hept-1-en-4-ol (**50**), welches nach Umsetzung von Allyl-Magnesiumbromid mit Triisopropylborat, anschließender Addition der resultierenden Bor-Allyl-Spezies an Butyraldehyd und basisch vermittelter Verseifung des resultierenden Borsäureesters mit 84% Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 19).

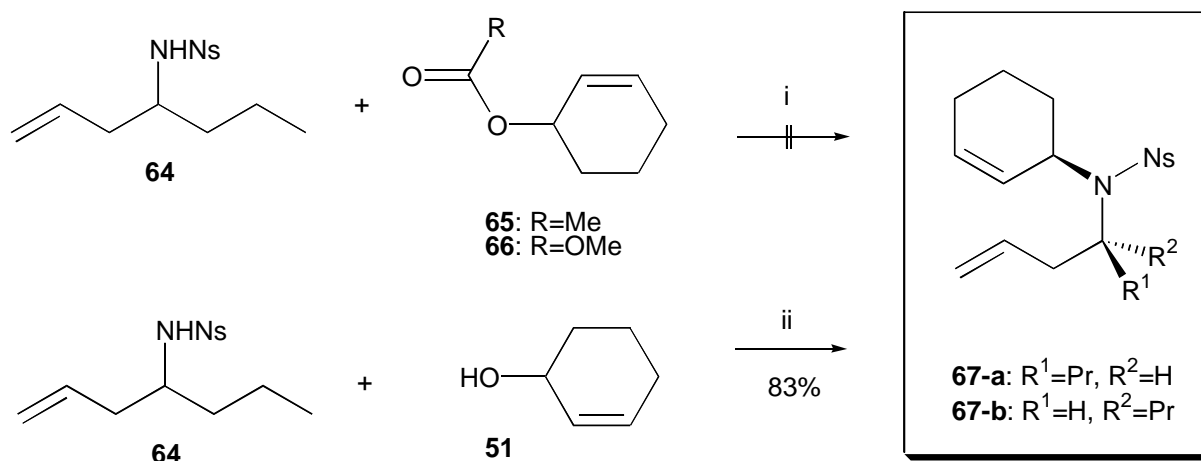


Schema 19 Darstellung des Nosyl-geschützten aliphatischen Amins **64**:

i) Allyl-MgBr, B(O-*i*-Pr)₃, Et₂O, 0°C-RT; ii) 6M NaOH, EtOH, Rückfluß; iii) MsCl, Et₃N, DCM, 0°C-RT; iv) NaN₃, DMSO, 50°C; v) LAH, Et₂O, 0°C-RT; vi) NsCl, K₂CO₃, DCM, 0°C-RT; vii) NsBocNH, DIAD, PPh₃, THF, 0°C-RT; viii) 5% TFA, THF, 0°C-RT

Nachfolgende Transformation des Homoallylkohols **50** in das Methansulfonat **61** ergab nach Austausch von Mesylat gegen Azid, LAH vermittelter Reduktion des Azids zum Amin und Einführung der Nosyl-Schutzgruppe den erwünschten Vorläufer **64** für die geplante, Palladium-katalysierte Kupplung in guten Ausbeuten. Die Nosyl-Schutzgruppe wurde hierbei gewählt, um eine leichte Deprotonierung des Nucleophils bewirken zu können, was sich durch Erhöhung der Nucleophilie positiv auf die Kinetik der nachfolgenden, allylischen Substitution auswirken sollte.^[49]

Eine bessere Ausbeute bei der Synthese von **64** konnte in einer zweistufigen Route ausgehend vom Homoallylkohol **50** durch die Methode von *Fukuyama et al.* erzielt werden, welche kürzlich von der effektiven Synthese monogeschützter, primärer Amine durch Umsatz primärer und sekundärer Alkohole mit *N*-Carboalkoxy-2-nitrobenzolsulfonamiden in einer *Mitsunobu*-Reaktion und nachfolgender, chemoselektiver Spaltung entweder der Sulfonamid- oder der Carbamat-Einheit berichteten.^[50] Transformation von **50** mit *N*-Boc-Nosylamid, Diisopropylidiazodicarboxylat und Triphenylphosphin in Tetrahydrofuran ergab das Sulfonamid **63** mit der Ausbeute von 65%. Die nachfolgende Spaltung der Carbamat-Einheit mit 5% Trifluoressigsäure in Tetrahydrofuran unter Ausbildung von **64** konnte in quantitativer Ausbeute erreicht werden.



Schema 20 Darstellung der Metathesevorläufer **67-a** und **67-b**

i) 1.0 eq. NaH, 10 mol% Pd(PPh₃)₄, 1.2 eq. **65** oder **66**, DMF, RT-40°C; ii) **51**, DIAD, PPh₃, THF, 0°C-RT

Entgegen den Erwartungen führte die Palladium-vermittelte, allylische Substitution jedoch nicht zum Ziel (Schema 20). Weder bei der Umsetzung des Cyclohexenylacetats **65** noch durch den Einsatz des reaktiveren Methylcarbonats **66**, ließ sich die Bildung der sekundären Amine **67-a** und **67-b** beobachten. Als Katalysatoren wurden hierbei sowohl Pd(PPh₃)₄ als

auch Pd₂(dba)₃ in Dimethylformamid eingesetzt. Es ist zu vermuten, daß die Ursache hierfür in ungünstigen sterischen Wechselwirkungen des α -verzweigten Nucleophils **64** mit der intermediär gebildeten Palladium-Allyl-Spezies lag, was die Knüpfung der Bindung zwischen Nucleophil und der kationischen Allyl-Einheit, dem exothermen, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt katalytischer, allylischer Substitutionen,^[51] nach dem Satz von H. Eyring^[52] durch starke Destabilisierung des Übergangszustandes aus kinetischer Sicht unmöglich machte.

Eine Lösung fand sich schließlich durch Umsetzung des Nosyl-Amids **64** mit Cyclohex-2-enol (**51**) in einer *Mitsunobu*-Reaktion (Schema 20). Bereits in der Vergangenheit haben sich Allylalkohole bei *Mitsunobu*-Reaktionen mit verschiedenen Nucleophilen in Bezug auf die Ausbeute als besonders effektiv erwiesen.^[53] Dabei zeigte sich auch, daß die Variation geeigneter Lösungsmittel nur einen sehr geringen Effekt auf die Umsetzung hatte. Im hier vorliegenden Fall konnte desweiteren eine starke Abhängigkeit der Ausbeute von den eingesetzten Äquivalenten der beteiligten Reaktanden beobachtet werden (Tabelle 1).

Versuch	64 [eq.]	51 [eq.]	DIAD [eq.]	PPh ₃ [eq.]	Zeit/Temp.	Ausbeute [%]
1	1.0	1.3	1.3	1.3	72h/0°C-RT	42
2	1.0	1.3	1.5	1.5	72h/0°C-RT	46
3	1.0	2.0	2.0	2.0	72h/0°C-RT	83

Tabelle 1 Optimierung der Synthese von **67-a** und **67-b** durch *Mitsunobu*-Reaktion

Die Umsetzung von einem Äquivalent des Nucleophils **64** mit 1.3 Äquivalenten des Alkohols **51** in Tetrahydrofuran (Versuch 1) diente hierbei als Standard und resultierte in der Bildung der Kupplungsprodukte **67-a** und **67-b** mit der mäßigen Ausbeute von 42%. Während die Erhöhung der Äquivalente an DIAD und PPh₃ nur eine unwesentliche Steigerung der Ausbeute auf 46% mit sich brachte (Versuch 2), konnte durch Einsatz von 2 Äquivalenten Alkohol eine deutliche Verbesserung auf 83% erzielt werden. Dabei wurden bei allen Versuchen die Metathesevorläufer **67-a** und **67-b** durch chromatographische Reinigung als diastereomeres 1:1 Gemisch erhalten.

3.1.4 Ringumlagerungsmetathesen

In einem nächsten Schritt sollte das zuvor dargestellte 1:1 Diastereomergemisch aus **67-a** und **67-b** durch einen Übergangsmetall-katalysierten RRM-Prozess in die korrespondierenden Tetrahydropyridine überführt werden. Einige bewährte Katalysatoren für die Olefin-Metathese sind in Abbildung 4 dargestellt. Während sich Katalysatoren auf Molybdän-Basis, wie der dargestellte *Schrock*-Katalysator **71**^[54], gegenüber funktionellen Gruppen im Vergleich zu Katalysatoren auf Rutheniumbasis wie **68**^[55], **69**^[56] und **70**^[57] deutlich intoleranter zeigen, besitzen diese Katalysatorarten meist eine höhere Aktivität. Auf der anderen Seite zeigen sich Ruthenium-Katalysatoren deutlich unempfindlicher gegen die Einwirkung von Wasser und Sauerstoff.

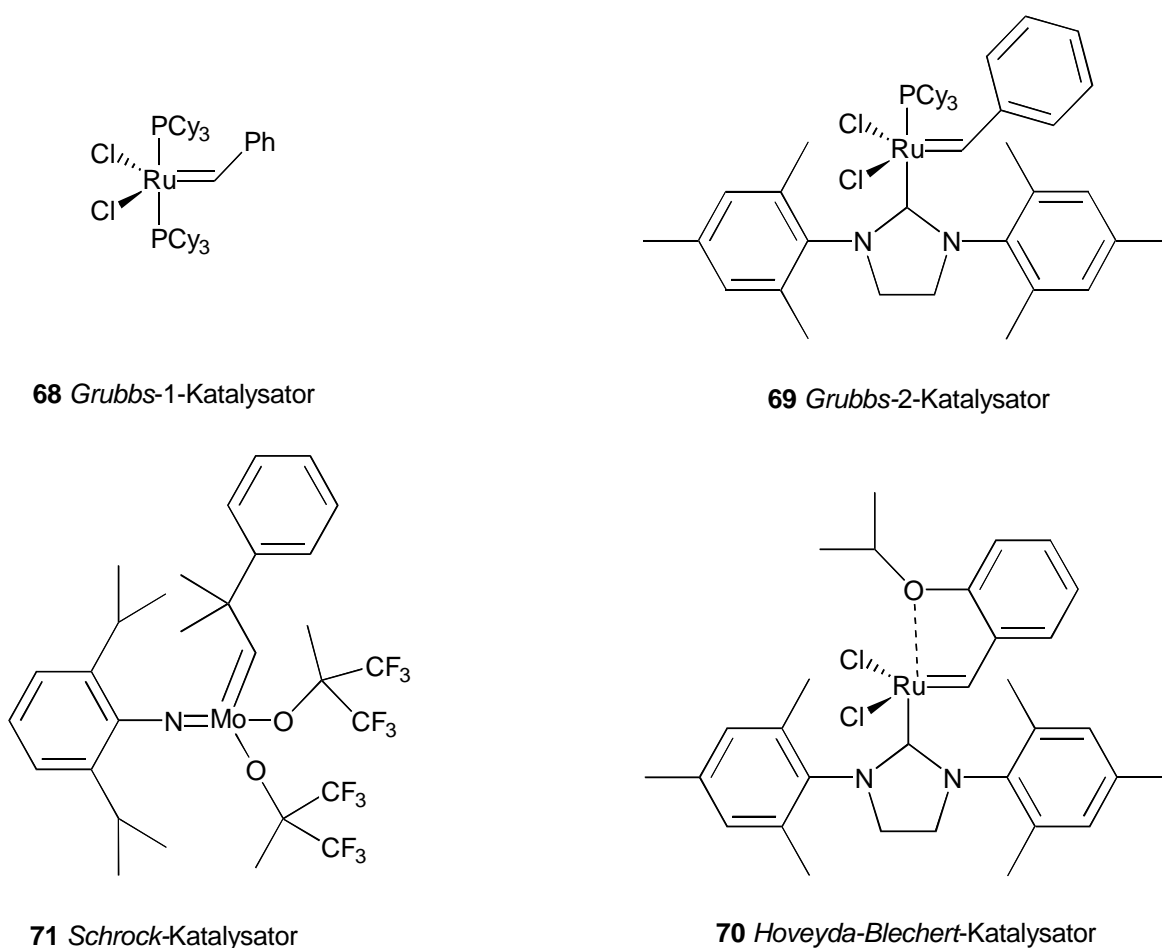
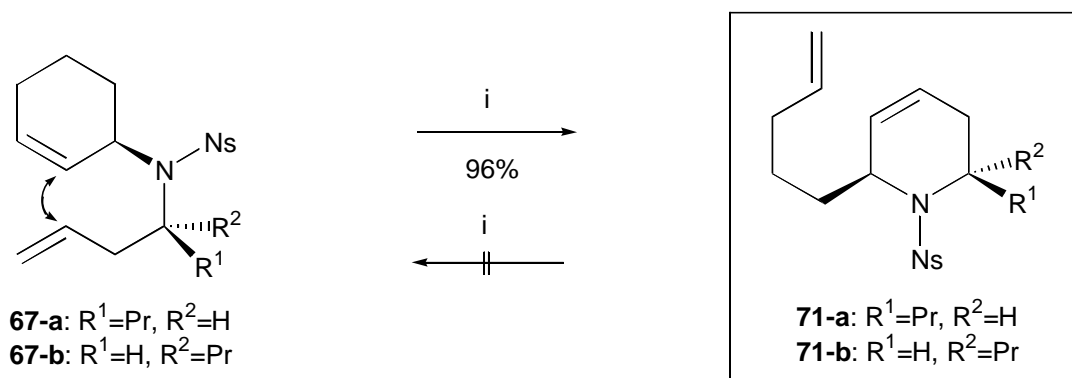


Abbildung 4 Bewährte Katalysatoren für die Olefinmetathese

Für den geplanten RRM-Prozess wurde in dieser Arbeit auf den kommerziell erhältlichen *Grubbs*-Katalysator **68** zurückgegriffen, der sich bei Transformationen dieses Typs bereits bewährt hat.^[31,58] Transformation des 1:1 Gemisches aus **67-a** und **67-b** mit 5 mol% **68** in Dichlormethan bei 50°C unter Ethen-Atmosphäre resultierte nach sechzehn Stunden in der

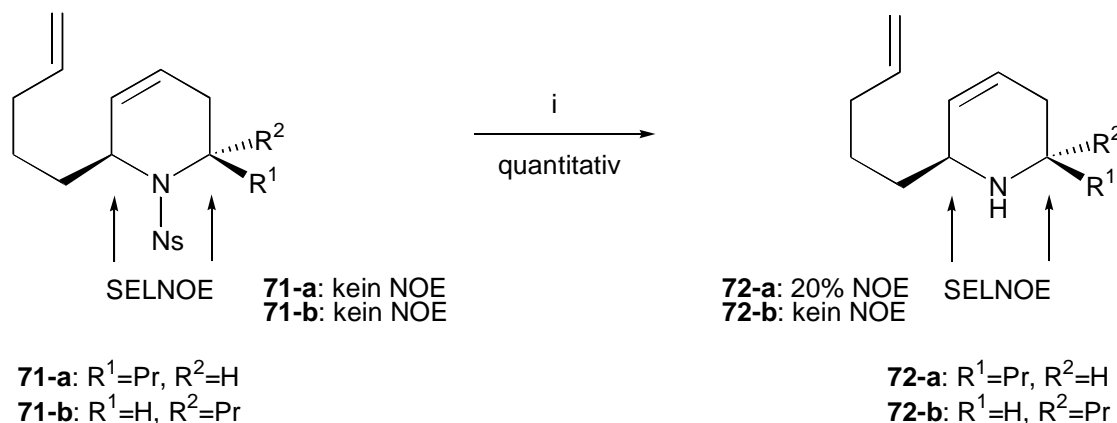
vollständigen Umsetzung zu den entsprechenden Tetrahydropyridinen **71-a** und **71-b**, welche mit der hohen Gesamtausbeute von 96% erhalten und durch chromatographische Reinigung getrennt werden konnten (Schema 21). Durch NMR-spektroskopische Analyse des Rohproduktes wurde das Verhältnis von **71-a** zu **71-b** mit 1:1 bestimmt. Es zeigte sich, daß der Einsatz von Ethen bei dieser Reaktion essentiell war, um Dimerisierungsprozesse zu unterbinden.^[31-d, 91] Ebenso war eine Katalysatormenge von 5 mol% notwendig, um eine vollständige Umsetzung zu gewährleisten. Bei Reduktion der Äquivalente auf 2 mol% konnte lediglich ein Umsatz von 80% beobachtet werden.



Schema 21 RRM-Prozess zu den Tetrahydropyridinen **71-a** und **71-b**

i) 5 mol% *Grubbs*-Katalysator **68**, Ethen, DCM, 50°C

Desweiteren stellte sich die Frage, ob im vorliegenden RRM-Prozess aus kinetischer Sicht eine Differenzierung beider Derivate **71-a** bzw. **71-b** möglich wäre. In diesem Zusammenhang wurde die Umsetzung des diastereomeren 1:1 Gemisches über einen Zeitraum von sechzehn Stunden bis zur vollständigen Transformation mittels NMR-Analyse verfolgt. Entgegen den Erwartungen konnte jedoch zu keinem Zeitpunkt die bevorzugte Umsetzung eines Diastereomeren festgestellt werden.



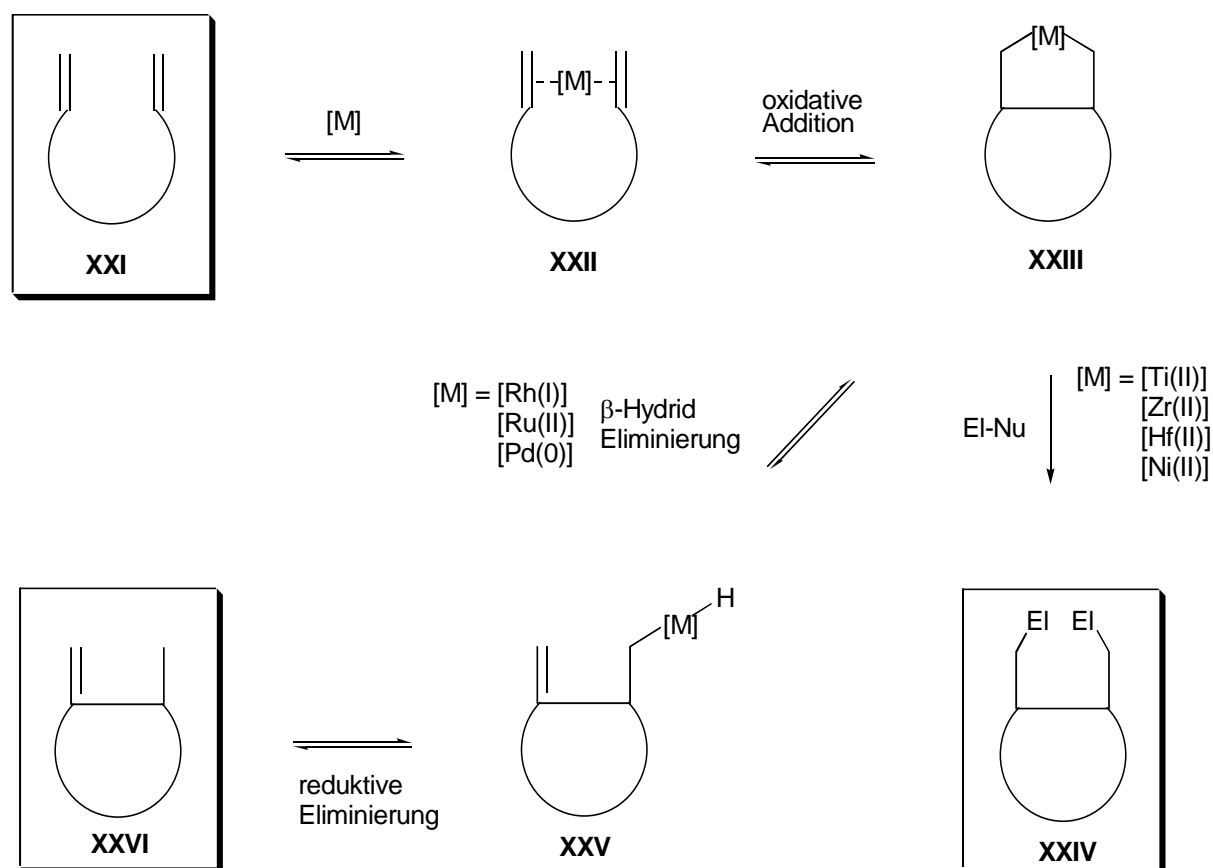
Schema 22 Strukturaufklärung der Metatheseprodukte mittels NOE-Experimenten

i) PhSH, K_2CO_3 , DMSO- d_6 , 100°C

Die relative Konfiguration der Nosyl-geschützten Tetrahydropyridine **71-a** und **71-b** konnte durch Thiophenolat-vermittelte Überführung in die entsprechenden, ungeschützten Tetrahydropyridine **72-a** bzw. **72-b** und nachfolgende NMR-spektroskopische Analyse mittels NOE-Messungen gesichert werden (Schema 22). Während bei den Nosyl-geschützten Derivaten **71-a** und **71-b** keine Differenzierung mittels NOE-Messungen möglich war, konnte eine eindeutige Zuordnung der Konfiguration über die freien Tetrahydropyridin-Derivate **72-a** bzw. **72-b** erfolgen.

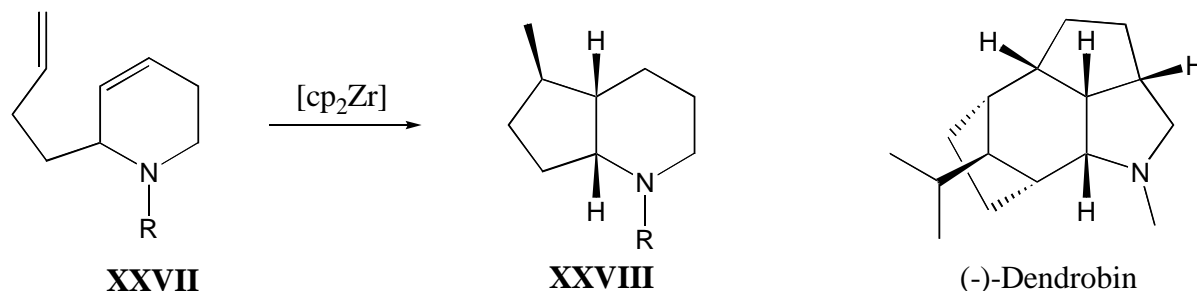
3.1.5 Reduktive Cyclisierung der Metathese-Produkte

Als nächstes wurde die reduktive Cyclisierung der *cis*- und *trans*-Tetrahydropyridine **71-a** bzw. **71-b** mittels intramolekularer, Übergangsmetall-katalysierter Kupplung beider Olefin-Einheiten untersucht. Für die intramolekulare Kupplung terminaler Alkene **XXI** über intermediär gebildete Metallacyclopentane **XXIII** sind in der Literatur verschiedene Prozesse beschrieben (Schema 23).



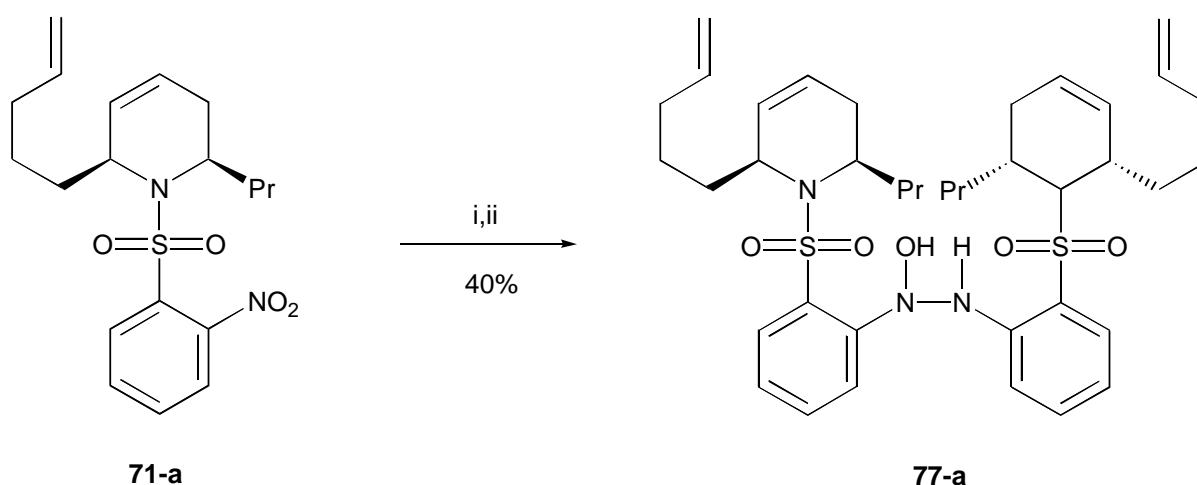
Schema 23 Übergangsmetall-katalysierte Cyclisierung über Metallacyclopentane

annelierten Bicyclen wie beispielsweise Decahydrochinolinen bislang nicht untersucht worden.^[68]



Schema 25 Synthese von Octahydroindolen durch Negishi-Kupplung

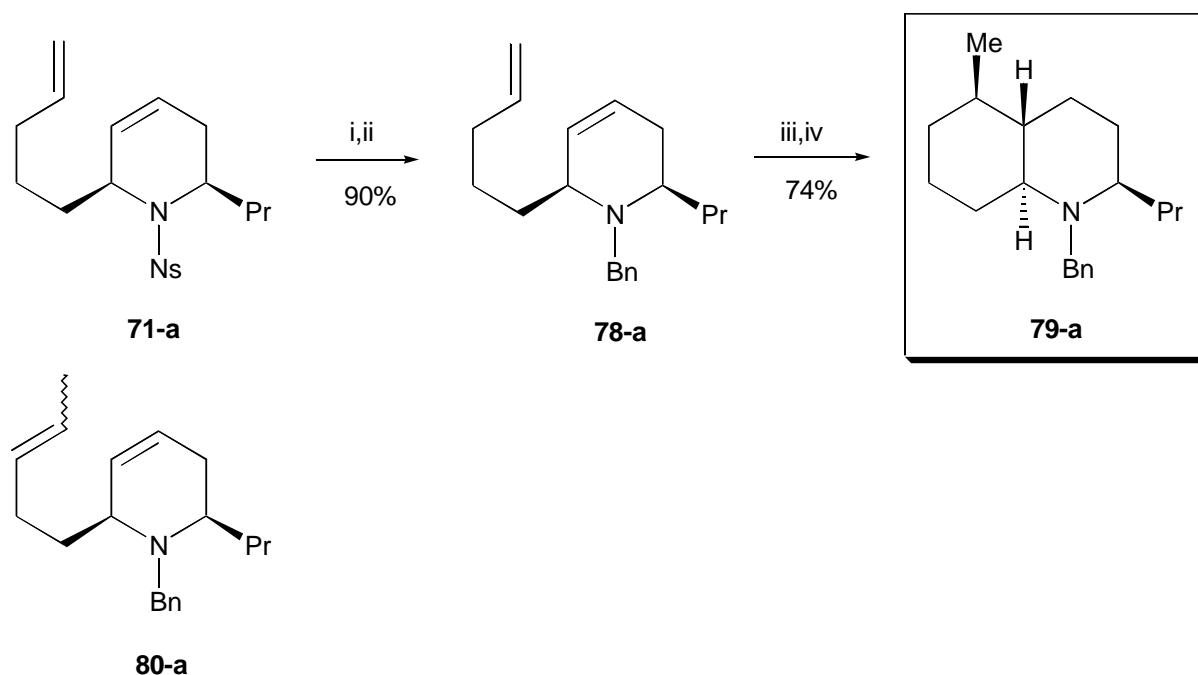
Die Synthese der aktiven Zirconium-Spezies **76** erfolgte in dieser Arbeit wie bereits in Schema 24 dargestellt. Nach Addition von 2 Äquivalenten Butyllithium zu einer stöchiometrischen Menge Zirconocen **73** bei -78°C in Tetrahydrofuran wurde zunächst das *cis*-substituierte Tetrahydropyridin **71-a** zugegeben und die Mischung zur Bildung des entsprechenden Zirconacyclus langsam bis auf Raumtemperatur erwärmt. Dabei konnte ab einer Temperatur von etwa 0°C ein langsamer Farbumschlag von blaßgelb nach tiefrot beobachtet werden. Zur Vervollständigung der Umsetzung wurde die Mischung noch fünf Stunden bei Raumtemperatur belassen, bevor mit Salzsäure abgebrochen und aufgearbeitet wurde. Eine erste Analyse des erhaltenen Rohproduktes mittels Dünnschichtchromatographie zeigte die Bildung eines Hauptproduktes neben einigen Nebenprodukten. Durch Säulen-Chromatographie konnte **77-a** mit der Ausbeute von 40% isoliert werden (Schema 26).



Schema 26 Untersuchungen zur *Negishi*-Kupplung des Nosyl-geschützten Tetrahydropyridins **71-a**
i) Cp_2ZrCl_2 (**73**), BuLi, THF, -78°C -RT; ii) 1N HCl, RT

Die Struktur des unerwartet gebildeten Hydroxyhydrazin-Derivats **77-a** wurde durch NMR-spektroskopische Analyse gesichert. Dabei zeigte das ^1H -NMR-Spektrum bis auf zwei weitere Signale der Intensität 0,5, die unter Berücksichtigung der relativen Intensitäten der verknüpfenden Hydroxyhydrazin-Einheit zugeordnet werden konnten, ein nahezu identisches Spektrum wie der Vorläufer **71-a**. Gleichzeitig wurde im ^{13}C -NMR-Spektrum der doppelte Signalsatz erhalten. Desweiterm wurde das Molekulargewicht von **77-a** durch hochauflösende Massenspektrometrie bestätigt. Die reduktive Kupplung aromatischer Nitro-Gruppen unter Ausbildung von Hydroxyhydrazinen ist in der Literatur nicht bekannt, jedoch sind ähnliche Kupplungen zur Darstellung entsprechender Hydrazine oder höher oxidiertes Derivate beim Einsatz von Samarium, Samariumdiodid oder Aluminium als Reduktionsmittel bereits beschrieben.^[69]

Aufgrund dieses Ergebnisses mußte die Strategie unter Einführung einer inerten Schutzgruppe geändert werden. Die Wahl fiel hierbei auf eine Benzyl-Gruppe, die sich bei reduktiven Kupplungen bereits bewährt hat.^[68] Der Austausch der Schutzgruppe konnte in einer zweistufigen Sequenz durch Thiophenolat-vermittelte Spaltung des Sulfonamids **71-a** und nachfolgende nucleophile Substitution des freien Amins mit Benzylbromid erzielt werden, wobei das Benzyl-geschützte Tetrahydropyridin **78-a** mit der Gesamtausbeute von 90% erhalten wurde (Schema 27).



Schema 27 Reduktive Cyclisierung des *cis*-Tetrahydropyridins **78-a** durch *Negishi*-Kupplung
 i) PhSH, K_2CO_3 , DMF, 80°C ; ii) BnBr, K_2CO_3 , TBAI, DMF; iii) Cp_2ZrCl_2 (**73**), BuLi, THF, -78°C -RT;
 iv) 1N HCl, RT

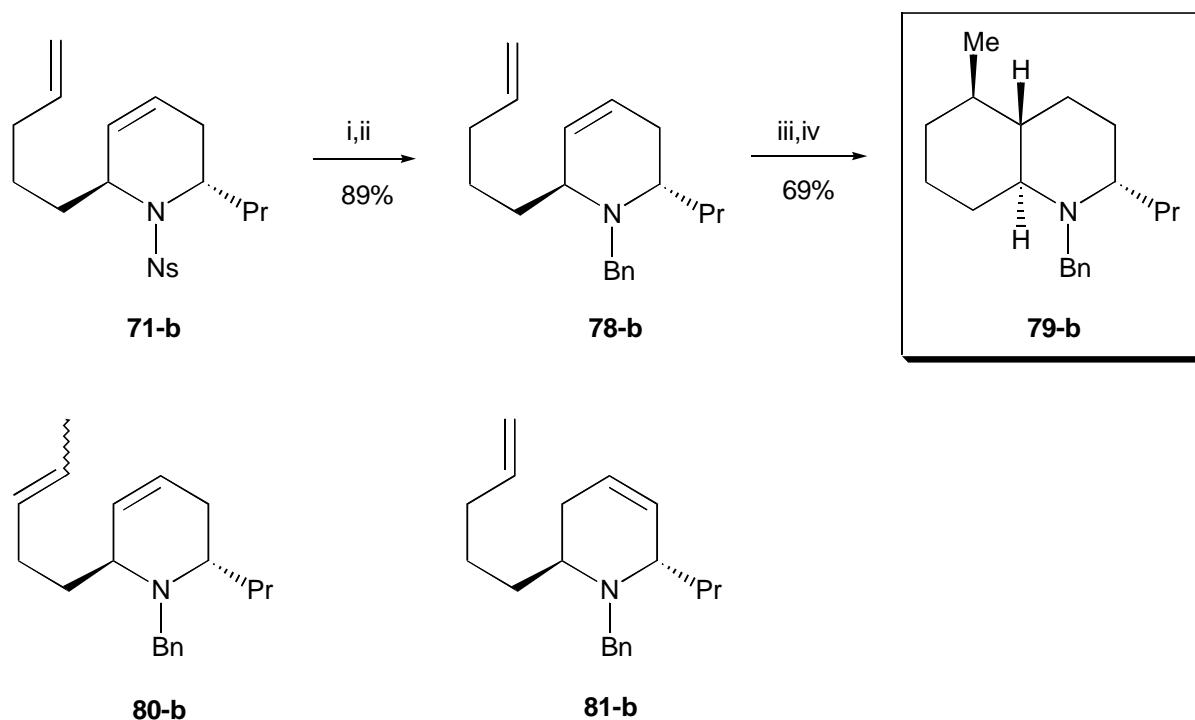
Die nachfolgende Kupplung erfolgte in einem hoch diastereoselektiven Prozess unter ausschließlicher Bildung des *trans*-Decahydrochinolins **79-a**, welches durch Säulen-Chromatographie mit der Ausbeute von 74% isoliert werden konnte. Die Konstitution von **79-a** wurde durch NMR- und IR-Spektroskopie sowie durch Massenspektrometrie bestätigt. Dabei zeigten sich im ¹H-NMR-Spektrum die Signale der charakteristischen, primären und sekundären Methylgruppen bei 0.79 ppm bzw. 0.90 ppm wie erwartet als Duplett bzw. Triplet. Desweiteren wurde das Molekulargewicht durch hochauflösende Massenspektrometrie bestätigt. Während die relative Stereochemie der neu eingeführten Stereozentren durch NMR-spektroskopische Analyse nicht eindeutig bestimmt werden konnte, gelang dies zu einem späteren Zeitpunkt durch Röntgenstrukturanalyse des entsprechenden *N*-*para*-Nitrobenzoyl-Derivats.

Neben **79-a** wurde eine weniger polare Fraktion mit der Ausbeute von 20% erhalten, welche durch NMR- und IR-Spektroskopie sowie durch massenspektrometrische Analyse als isomerisiertes Ausgangsmaterial **80-a** identifiziert werden konnte. Dabei zeigte sich im ¹H-NMR-Spektrum, neben vier Signalen für olefinische Wasserstoffe, eine zusätzliche, allylische Methylgruppe als Duplett bei 1.59 ppm. Gleichzeitig wurde das Molekulargewicht von **80-a** durch hochauflösende Massenspektrometrie bestätigt. Über den Mechanismus dieses Isomerisierungsprozesses ist bislang nichts bekannt, jedoch wurden ähnliche Beobachtungen schon zuvor bei Kupplungsversuchen sowohl von substituierten Cyclopenten als auch von aliphatischen, tertiären Dienen gemacht, die einen internen Alkyl-Substituenten an den olefinischen Termini aufwiesen.^[70] Das Verhältnis des Cyclisierungsproduktes **79-a** zum isomerisierten Edukt **80-a** konnte durch GC-Analyse des Rohproduktes mit 7:2 bestimmt werden.

Taber et. al. haben gezeigt, daß Cyclozirconierungen reversible Prozesse sind, in denen die Stereochemie der Produkte durch stereogene Zentren der eingesetzten Substrate, entweder durch kinetische oder thermodynamische Kontrolle, beeinflußt werden kann.^[71] Um den Einfluß eines Propyl-Substituenten mit entgegengesetzter Stereochemie bei der Cyclisierung zu untersuchen, wurde das *trans*-Tetrahydropyridin **71-b** ebenfalls in das entsprechende Benzyl-geschützte Derivat **78-b** überführt und anschließend den gleichen Cyclisierungsbedingungen wie schon zuvor **78-a** unterworfen. Der Wechsel der Schutzgruppe gelang dabei mit der vergleichbaren Ausbeute von 89% (Schema 28). Auch in diesem Fall ergab die reduktive Cyclisierung ausschließlich ein diastereomeres *trans*-Decahydrochinolin (**79-b**), welches durch Säulen-Chromatographie mit der Ausbeute von 69% erhalten werden konnte. Die Konstitution von **79-b** wurde durch NMR- und IR-Spektroskopie sowie durch

Massenspektrometrie bestätigt. Dabei zeigten sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Signale der charakteristischen, primären und sekundären Methylgruppen bei 0.85 ppm bzw. 0.92 ppm wie erwartet als Duplett bzw. Triplet. Desweiteren wurde das Molekulargewicht durch hochauflösende Massenspektrometrie bestätigt.

Gleichzeitig wurde eine weniger polare Fraktion mit der Ausbeute von 24% isoliert, welche durch NMR- und IR-Spektroskopie sowie durch massenspektrometrische Analyse als ein Gemisch aus zwei isomeren Tetrahydropyridinen (**80-b** und **81-b**) identifiziert werden konnte. Das Verhältnis beider Derivate wurde aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dieses Gemisches mit 2:1 bestimmt. Desweiteren ergab eine GC-Analyse des Rohmaterials ein Verhältnis des Cyclisierungsproduktes **79-b** zu den isomeren Tetrahydropyridinen **80-b** und **81-b** von 5:2. Die Konstitution dieser Nebenprodukte konnte mittels NMR- und IR-Spektroskopie sowie durch Massenspektrometrie bestätigt werden. Dabei zeigten sich im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum neben den Signalen für zwei unterschiedliche Benzylgruppen zwei weitere Signalsätze vier olefinischer Kohlenstoffe der Intensität 2:1. Desweiteren wurde das Molekulargewicht beider Derivate durch hochauflösende Massenspektrometrie bestätigt.



Schema 28 Reduktive Cyclisierung des *trans*-Tetrahydropyridins **78-b** durch Negishi-Kupplung
 i) PhSH, K_2CO_3 , DMF, 80°C ; ii) BnBr, K_2CO_3 , TBAI, DMF; iii) Cp_2ZrCl_2 **73**, BuLi, THF, -78°C-RT ;
 iv) 1N HCl, RT

Durch dieses Ergebnis wurde gezeigt, daß die Stereochemie des Propyl-Substituenten keinen Einfluß auf die Stereochemie der neu eingeführten Stereozentren in den resultierenden

Decahydrochinolinen hat. Der höhere Anteil an isomerisiertem Ausgangsmaterial und die geringere Rate der Cyclisierung läßt sich durch energetische Betrachtung der korrespondierenden Zirconacyclen **82-a** und **82-b** erklären (Abbildung 5). Während im Falle des *cis*-substituierten Tetrahydropyridins **78-a** alle Substituenten in favorisierter equatorialer Position stehen dürften, ist beim Einsatz des entsprechenden *trans*-substituierten Tetrahydropyridins **78-b** eine Destabilisierung des korrespondierenden Zirconacyclus **82-b** durch die axiale Stellung des Propylrestes zu erwarten, was sich durch ungünstige, konformelle Verzerrung der begünstigten envelope-Konformation des Übergangszustandes negativ auf die Rate der Cyclisierung auswirken sollte.

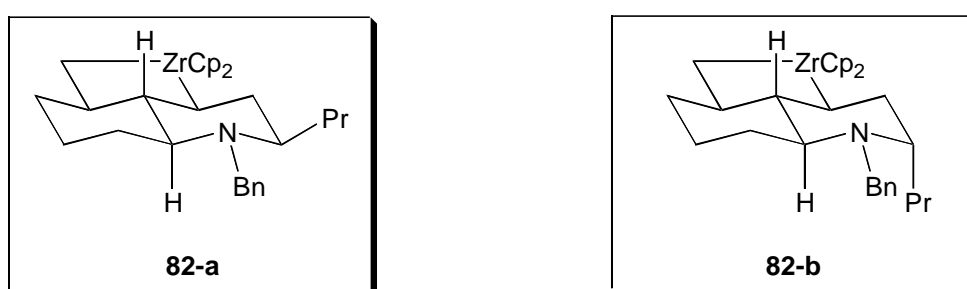
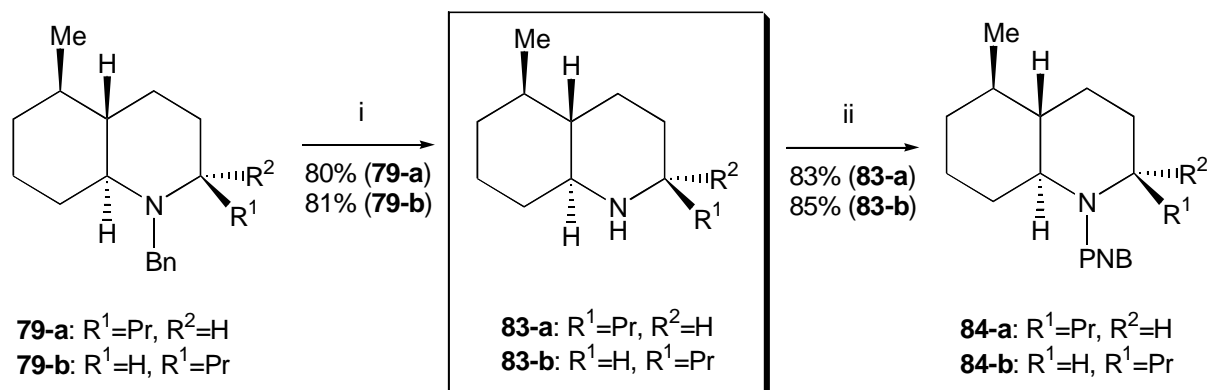


Abbildung 4 Postulierte Zirconacyclo-Intermediate

3.1.6 Abschluß der Synthese: Untersuchungen zur Struktur von „*Trans*-195A“

Die Transformation beider Cyclisierungsprodukte **79-a** und **79-b** in die freien Decahydrochinoline **83-a** und **83-b** erfolgte durch katalytische Hydrierung an 10% Palladium auf Aktivkohle (Schema 29), wobei beide Diastereomere mit vergleichbaren Ausbeuten von 80% bzw. 81% erhalten werden konnten.



Schema 29 Darstellung der Decahydrochinoline **83-a** bzw. **83-b** und Derivatisierung
 i) 10% Pd/C, MeOH, ii) PNBCl, Et₃N, DCM

Die Sicherung der relativen Konfiguration der Decahydrochinoline **83-a** und **83-b** konnte abschließend durch Röntgenstrukturanalyse ihrer leicht kristallisierbaren *N*-*para*-Nitrobenzoyl-Derivate **84-a** bzw. **84-b** erfolgen. Die Transformation in diese Derivate konnte mit den Ausbeuten von 83% bzw. 85% durchgeführt werden. Kristallisation beider Verbindungen aus Diethylether ergab abschließend geeignete Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse. Die ORTEP-Darstellung der ermittelten Strukturen ist in Abbildung 5 dargestellt.

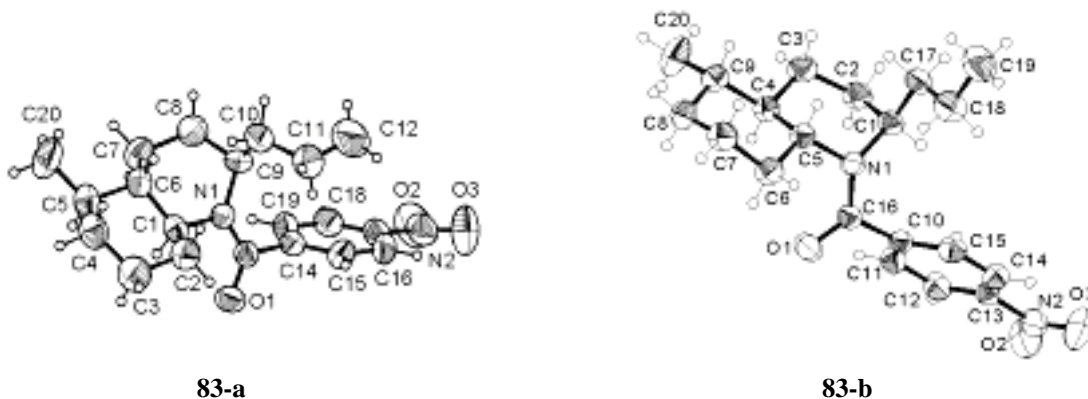
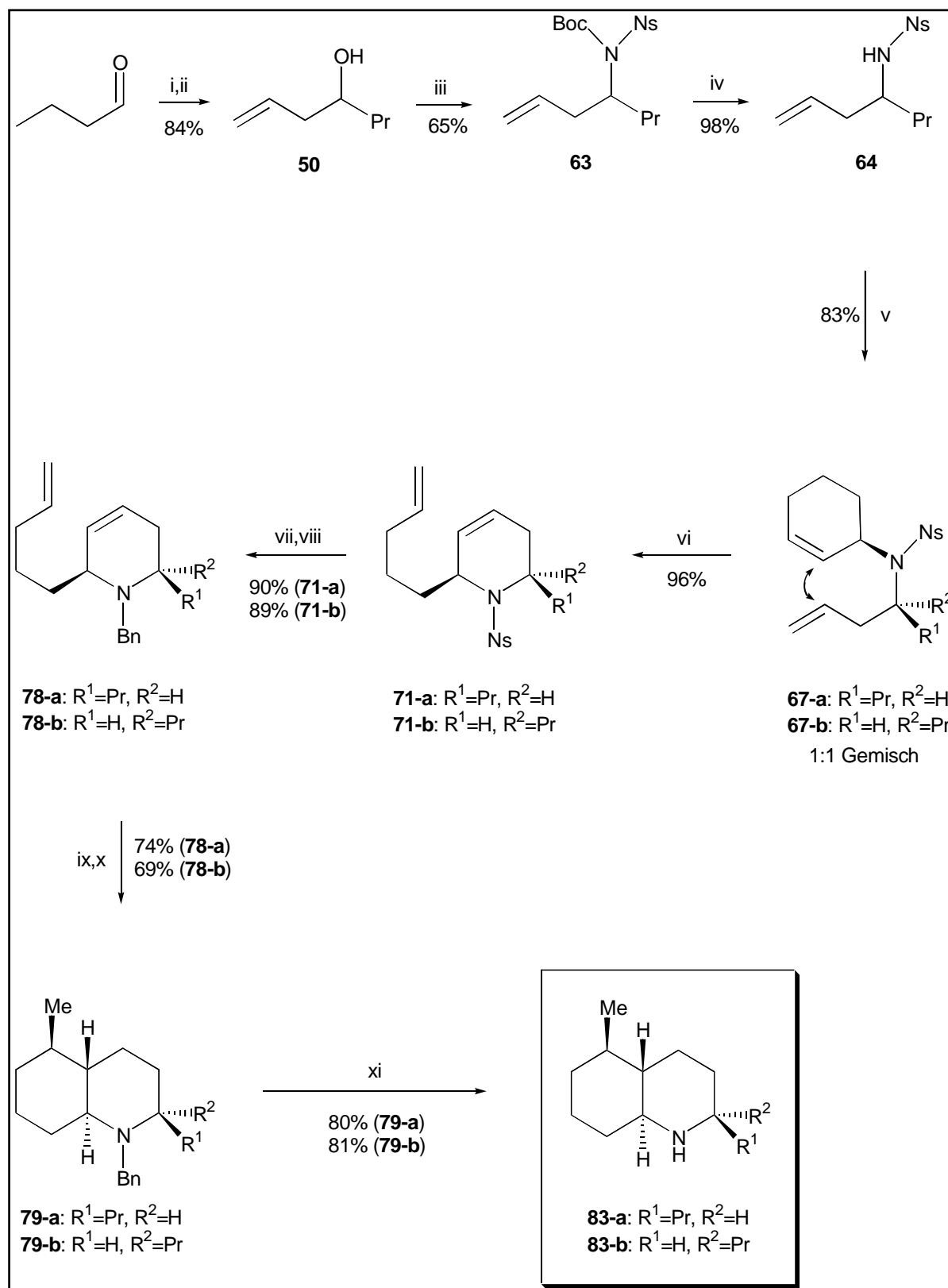


Abbildung 5 ORTEP-Darstellung der ermittelten Röntgenstrukturen für **83-a** und **83-b**

Verbindung **83-a** zeigt die gleiche, relative Konfiguration wie der Naturstoff „*Trans*-195-A“, dessen absolute Stereochemie bislang ungeklärt ist.^[41,72] In Zusammenarbeit mit *Daly et al.*^[73] wurde in Vorbereitung auf die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffes das in dieser Arbeit hergestellte, racemische Analogon zu „*Trans*-195A“ (**83-a**), über eine chirale Cyclodextrin-Säule gaschromatographisch vermessen, wobei eine gute Separation beider Enantiomeren erzielt werden konnte.^[74] Desweiteren konnte durch Co-Injektion mit dem isolierten Naturstoff dessen relative Konfiguration untermauert werden, da dieser die gleiche Retentionszeit wie eines der beiden Enantiomeren des synthetisch hergestellten Materials aufwies.

3.1.6 Zusammenfassung und Ausblick

Ausgehend von Butyraldehyd wurden die beiden *trans*-annelierten Decahydrochinoline **83-a** „(rac)-*Trans*-195A“ und **83-b** „(rac)-2-*Epi-trans*-195A“ in einer hoch diastereoselektiven Synthese in acht Stufen und den relativen Gesamtausbeuten von 23% bzw. 21% erhalten. Die Einführung der beiden Stereozentren an C-2 und C-8a erfolgte dabei mit *Grubbs*-Katalysator **68** über einen katalytischen RRM-Prozess mittels Chiralitätstransfer aus den entsprechenden sekundären Aminen **67-a** und **67-b**. Diese wurden durch *Mitsunobu*-Reaktion aus dem aliphatischen, Nosyl-geschützten Amin **64** und Cyclohex-2-enol (**51**) aufgebaut.



Schema 30 Synthese von racemischem *Trans*-195A (**83-a**) und 2-*Epi-trans*-195A (**83-b**)

i) $AlMgBr, B(O-i-Pr)_3, Et_2O, 0^\circ C-RT$; ii) $6M NaOH, EtOH, \text{Rückflu\ss}$; iii) $BocNsNH, DIAD, PPh_3, THF, 0^\circ C-RT$; iv) $5\% TFA, THF, 0^\circ C-RT$; v) Cyclohex-2-enol **51**, $DIAD, PPh_3, THF, 0^\circ C-RT$; vi) 5 mol% *Grubbs*-Katalysator **68**, Ethen, DCM, $50^\circ C$; vii) $PhSH, K_2CO_3, DMF, 80^\circ C$; viii) $BnBr, TBAI, K_2CO_3, 80^\circ C$; ix) Cp_2ZrCl_2 **73**, $BuLi, THF, -78^\circ C-RT$; x) HCl, THF, RT ; xi) 10 mol% $Pd/C, MeOH, RT$

Während die Zirconium-vermittelte, reduktive Cyclisierung des Nosyl-geschützten Tetrahydropyridins **71-a** mit *Negishis* Reagenz **76** unter Dimerisierung durch Kupplung der aromatischen Nitro-Gruppe verlief, konnten die Decahydrochinoline **79-a** und **79-b** nach Einführung einer Benzyl-Schutzgruppe aus den entsprechenden *cis*- und *trans*- α,α' -disubstituierten Tetrahydropyridinen **78-a** und **78-b** erhalten werden. Die beiden neu eingeführten Stereozentren an C-4a und C-5 wurden dabei durch Substratkontrolle diastereoselektiv aufgebaut. In Konkurrenz zur reduktiven Cyclisierung traten in unterschiedlichem Ausmaß olefinische Isomerisierungsprozesse der eingesetzten Tetrahydropyridine **78-a** und **78-b**. Während bei diesen Tetrahydropyridinen der 4-Pentenyl-Substituent in α -Position einen wesentlichen Einfluß auf die Stereochemie der neu eingeführten Stereozentren ausübte, wirkte sich die Stereochemie der α' -Propyl-Gruppe lediglich auf die Stabilität der intermediär gebildeten Zirconacyclen aus, was sich sowohl in der Rate der Cyclisierung als auch im Ausmaß der Bildung der isomerisierten Tetrahydropyridine **80-a**, **80-b** und **81-b** widerspiegelte. Abschließende hydrogenolytische Spaltung der Benzyl-Einheit ergab die entsprechenden freien Decahydrochinoline **83-a** und **83-b**, deren Konfiguration nach Überführung in ihre *N-para*-Nitrobenzoyl-Derivate **84-a** und **84-b** durch Röntgenstrukturanalyse gesichert werden konnte. Eine Übersicht der gesamten Synthese ist in Schema 30 dargestellt.

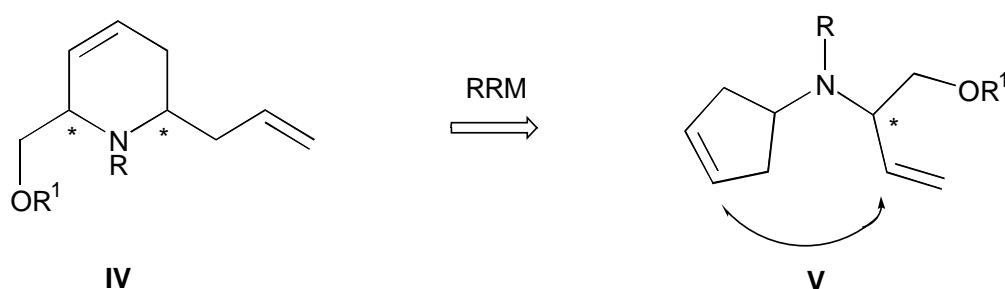
Desweiteren wurde in Zusammenarbeit mit *Daly et al.*^[73] die relative Konfiguration von natürlich vorkommendem „*Trans*-195A“ durch GC-Analyse und Vergleich mit dem in dieser Arbeit racemisch dargestellten Material untermauert. Dabei konnte eine gute Trennung beider Antipoden mittels chiraler GC erzielt werden. Eine enantioselektive Synthese, im Hinblick auf die Bestimmung der absoluten Stereochemie dieses Naturstoffes, ist in der Arbeitsgruppe *Blechert* momentan in Arbeit.

Die hier ausgearbeitete Route zur diastereoselektiven Darstellung *trans*-2,5-disubstituierter Decahydrochinoline sollte aufgrund der chemischen Vielseitigkeit der intermediär gebildeten Zirconacyclopentane, beispielsweise über den Einsatz geeigneter Abfangreagenzien wie Halogenen^[75] oder Carbenoiden,^[76] den Zugang zu einer Vielzahl höher substituierter Decahydrochinoline eröffnen. Darüber hinaus sollte die Möglichkeit der Insertion von Kohlenmonoxid,^[77] Alkinen^[78] oder Elementodihalogeniden „AX₂“^[79] die effektive Darstellung strukturverwandter, tricyclischer Systeme ermöglichen.

3.2 Entwicklungen zum Prinzip der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese: Anwendung zur Synthese funktionalisierter Tetrahydropyridin- β -Aminoalkohole

3.2.1 Einleitung

Nicht proteinogene, cyclische α -Aminosäure-Einheiten, wie beispielsweise Derivate der Pípecolinsäure, finden sich sowohl in vielen Naturstoffen^[80] als auch in einer Reihe pharmakologisch bedeutsamer Substanzen wie Mykotika^[81], Anticonvulsantika^[82], Antibiotika^[83], Anästhetika^[84], Antipsychotika^[85], Analgetika^[85], Immunsuppressiva^[86] und Insektiziden.^[87] Desweiteren hat man beobachtet, daß der Ersatz von beispielsweise Prolin- oder Lysin-Einheiten durch diese unnatürlichen, cyclischen Aminosäuren in biologisch aktiven Substanzen oftmals mit einer beträchtlichen Steigerung der Bioaktivität einhergehen kann.^[88] Aufgrund dieser Eigenschaft ist diese Substanzklasse von besonderem Interesse und es liegt nahe, effektive Synthesestrategien für deren Darstellung zu entwickeln, um eine große Bandbreite an funktionalisierten Derivaten diesen Typs zu erschließen.

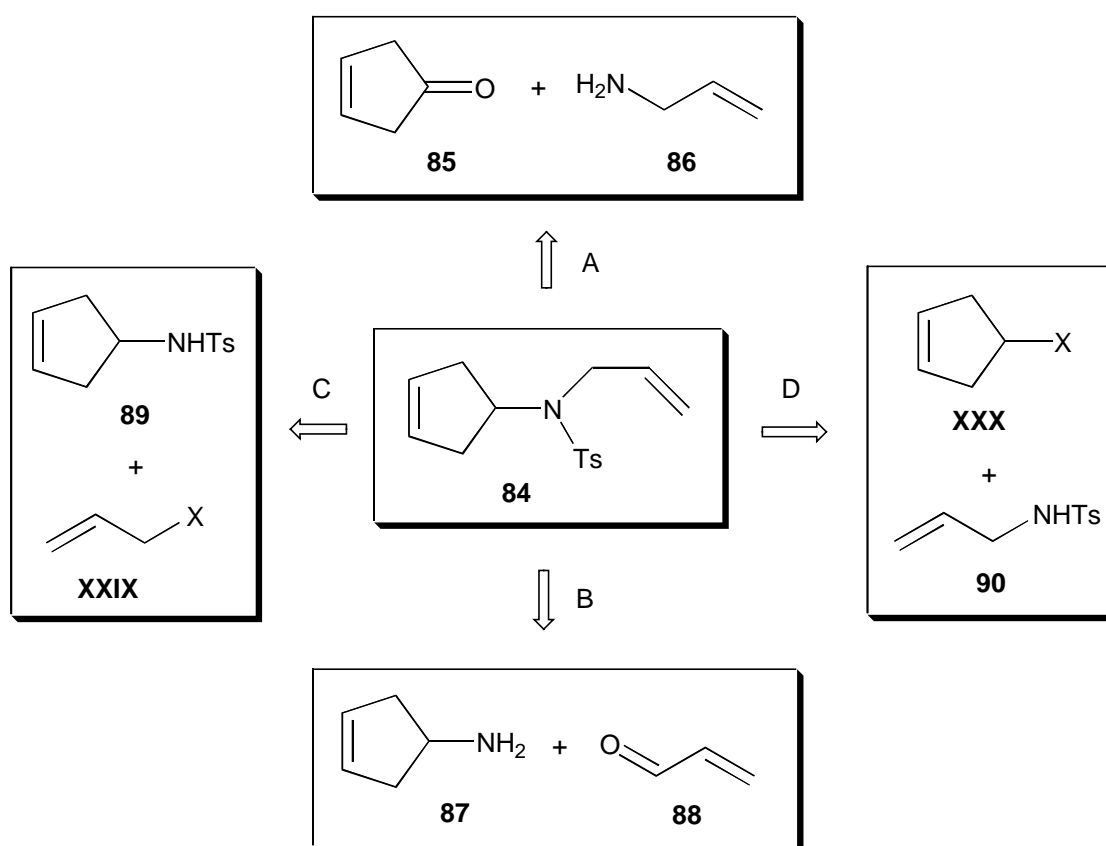


Schema 31 Darstellung cyclischer β -Aminoalkohol-Derivate über einen diastereoselektiven RRM-Prozess

In dieser Arbeit wurde ein besonderes Augenmerk auf die zur Pípecolinsäure strukturverwandten und in der Literatur bislang nicht beschriebenen 2,6 disubstituierten Tetrahydropyridin- β -Aminoalkohol-Derivate **IV** gerichtet, die aufgrund der vielfältigen Möglichkeiten der Modifikation der Alken-Einheiten als vielseitige Synthone in der organischen Synthese eingesetzt werden könnten (Schema 31). Anhand dieser interessanten Leitstrukturen wurde erstmalig versucht, Stereozentren durch einen diastereoselektiven RRM-Prozess mittels Substratkontrolle aus einer prochiralen Einheit aufzubauen. Dieses neuartige Prinzip hätte im Vergleich zum Aufbau von Stereozentren durch Reagenzkontrolle mittels chiral modifizierter Metathese-Katalysatoren den Vorteil, die Stereochemie von neu aufgebauten Stereozentren durch einen dirigierenden Effekt bereits vorhandener, stereogener Zentren der Substrate, wie beispielsweise sekundären Aminen der Struktur **V**, zu kontrollieren und dabei gleichzeitig den Einsatz teurer, chiraler Metathesekatalysatoren zu umgehen.

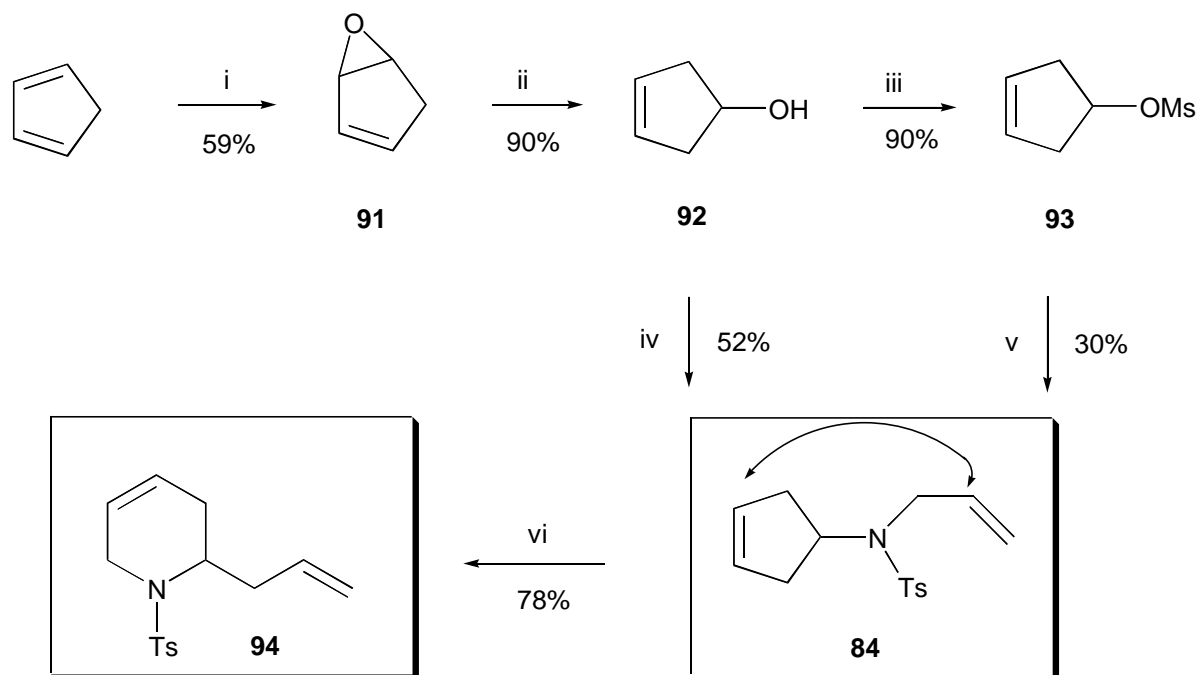
3.2.2 Untersuchungen zum RRM-Prozess prochiraler Amine

Um die Möglichkeit des erwünschten RRM-Prozesses geeigneter, prochiraler Amin-Einheiten zu untersuchen, wurde für erste Vorversuche das Tosyl-geschützte Derivat **84** gewählt (Schema 32). Als mögliche Syntheserouten zur Darstellung des sekundären Amids **84** kamen als Schlüsselschritte sowohl nucleophile Substitutionen als auch die reduktive Aminierung in Betracht (vgl. Kapitel 3.1.2). Als geeignete Variante wurde hier der Weg über die nucleophile Substitution gewählt, da bei einer reduktiven Aminierung mit unerwünschten Isomerisierungsprozessen des β - γ -ungesättigten Ketons **85** (Weg A) oder mit einer vinylogenen 1,4-Addition beim Einsatz von Acrolein **88** (Weg B) zu rechnen war.



Schema 32 Retrosynthetische Analyse des prochiralen Tosyl-Allylamids **84**

Da die Verknüpfung der Aminvorläufer aufgrund der Symmetrie von **84** nicht unter definierter Stereokontrolle verlaufen mußte, wurde in diesem Fall sowohl auf eine klassische nucleophile Substitution als auch auf die alternative Variante einer *Mitsunobu*-Reaktion zurückgegriffen. Weg D versprach dabei aufgrund der konvergenteren Synthesestrategie die besten Aussichten auf Erfolg (Schema 33).



Schema 33 Darstellung und Ringumlagerungsmetathese des prochiralen Tosyl-Allylamins **84**
 i) 40% AcOOH, AcONa, Na₂CO₃, DCM, 0°C-RT; ii) LAH, Et₂O, 0°C-RT, iii) MsCl, Et₃N, DCM, 0°C-RT; iv) AllTsNH **90**, DIAD, PPh₃, THF, 0°C-RT; v) AllNHTs **90**, DIEA, DMF, 50°C; vi) 10 mol% Grubbs-Katalysator **68**, Ethen, DCM, 50°C

Ausgangsmaterial für beide Varianten war der cyclische Homoallylalkohol **92**, der nach literaturbekannten Vorschriften in einer zweistufigen Synthese aus Cyclopentadien dargestellt werden konnte.^[89] Transformation des Alkohols **92** in den Methansulfonsäureester **93** konnte mit der Ausbeute von 90% erreicht werden und anschließende nucleophile Substitution mit Tosyl-Allylamid^[90] (**90**) und *Hünig*-Base in Dimethylformamid ergab den Metathesevorläufer **84** in 30% Ausbeute. Bessere Ergebnisse bei der Darstellung von **84** wurden durch die Variante über eine *Mitsunobu*-Reaktion erhalten, wobei eine Ausbeute von 52% erzielt werden konnte. Abschließende Transformation des Metathesevorläufers **84** mit 10 mol% Grubbs-Katalysator **68** lieferte in quantitativem Umsatz das Tetrahydropyridin **94**, welches mit der Ausbeute von 78% isoliert wurde.

Im Hinblick auf die geplante, diastereoselektive Synthese der erwünschten β-Amino-Alkohole wurde der Einfluß weiterer Ruthenium-basierter Katalysatoren des Grubbs- und Hoveyda-Typs und des Schrock'schen Molybdän-Katalysators **71** in diesem Ringumlagerungsprozess untersucht. Dabei wurde in allen Versuchen unter Ethen-Atmosphäre gearbeitet, um Dimerisierungsprozesse der terminalen Alken-Einheit der Produkte zu unterbinden.^[31-d, 91] Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Versuch	[M]	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Zeit	Umsatz [%] ⁱ⁾	94 [%] ⁱ⁾	95 [%] ⁱ⁾
1	68	DCM-d ₂	50	2 h	> 95	> 95	< 5
2	68	DCM-d ₂	20	40 h	> 95	> 95	< 5
3	69	DCM-d ₂	50	10 min	> 95	90	10
4	69	DCM-d ₂	50	2 h	> 95	< 5	> 95
5	70	DCM-d ₂	50	10 min	> 95	95	5
6	70	DCM-d ₂	50	2 h	> 95	80	20
7	71	DCM-d ₂	50	20 h	0	n.b.	n.b.
8	71	Benzol-d ₆	80	72 h	0	n.b.	n.b.

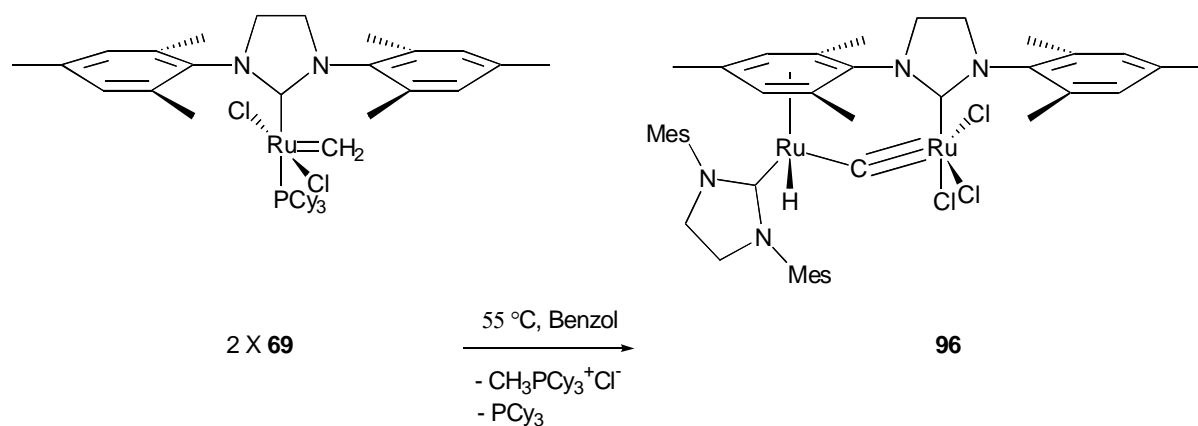
Tabelle 2 Untersuchungen zum RRM-Prozess des Tosyl-Allylamids **84**

i) NMR-spektroskopisch bestimmt

Es zeigte sich, daß abhängig von den eingesetzten Katalysatoren [M] und der Reaktionszeit neben dem erwarteten Tetrahydropyridin **94** ein weiteres Produkt gebildet wurde, welches durch NMR-Spektroskopie und massenspektrometrische Analyse als das zu **94** isomere Tetrahydropyridin **95** identifiziert werden konnte. Dimerisierungsprozesse wurden bei keiner der durchgeführten Reaktionen beobachtet. Insgesamt zeigten sich unterschiedliche Tendenzen der eingesetzten Katalysatoren zur Produkt-Isomerisierung. Während beim Einsatz des *Grubbs*-Katalysator **68** selbst nach vierzig Stunden keinerlei Spuren von **95** gefunden wurden, tendierte *Grubbs*-Katalysator **69** zur bevorzugten Bildung dieses Nebenproduktes. Selbst eine Verkürzung der Reaktionszeit auf zehn Minuten resultierte noch in der Bildung von 10% des isomeren Tetrahydropyridins **95**. Ähnliche Ergebnisse wurden beim Einsatz des *Hoveyda-Blechert*-Katalysators **70** beobachtet, jedoch waren hier die Isomerisierungsprozesse deutlich weniger ausgeprägt. Während nach vierzig Stunden der Anteil dieser unerwünschten Nebenprodukte noch 80% betrug, konnte in diesem Fall durch eine Verkürzung der Reaktionszeit auf zehn Minuten die Bildung von **95** nahezu vollständig unterdrückt werden. Auf der anderen Seite zeigte der *Schrocksche* Molybdän-Katalysator **71** keinerlei Aktivität. Hier wurde selbst nach 72 Stunden bei 80°C kein Umsatz beobachtet.

Solche sporadischen Isomerisierungsprozesse sind in der Vergangenheit schon bei Metathese-Prozessen beobachtet worden, jedoch konnte man sich lange Zeit nicht erklären, wann diese Prozesse eintreten und wie sie im Detail ablaufen.^[92] Es war aber vermutet, daß diese Isomerisierungen durch eine intermediär gebildete Metall-Hydrid-Spezies über eine Sequenz aus oxidativer Addition an die terminale Alken-Einheit und nachfolgende β -Hydrid-Eliminierung katalysiert wurden.^[93] *Wagener et al.* fanden in einer Studie, daß die Tendenz zu diesen unerwünschten Nebenreaktionen stark von der Beschaffenheit der eingesetzten Metathese-Katalysatoren abhängt.^[94] Insgesamt zeigte dabei der NHC-kordinierte *Grubbs*-Katalysator **69** die höchste Rate an Alken-Isomerisierung, wohingegen beim Einsatz des Bis-Phosphin koordinierten *Grubbs*-schen Katalysators **68** und des *Schrocks*-chen Molybdän-Katalysator **71** keine Isomerisierung beobachtet werden konnte. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Ergebnissen beim RRM-Prozess des Tosyl-Allylamids **84**, wobei der bislang nicht untersuchte NHC-kordinierte *Hoveyda-Blechert*-Katalysator **70** ebenfalls zur Isomerisierung neigte. Diese Nebenreaktion war aber deutlich weniger ausgeprägt, als beim Einsatz des *Grubbs*-schen NHC-kordinierten Katalysators **69**.

Kürzlich zeigten *Grubbs et al.*, daß die Ursache für die starke Tendenz des NHC-Katalysators **69** zur Isomerisierung in dessen thermisch bedingtem Zerfall in Lösung, unter Ausbildung der katalytisch aktiven Ruthenium-Hydrid-Spezies **96**, liegt (Schema 34).^[95]



Schema 34 Bildung der isomerisierungsaktiven Ruthenium-Hydrid-Spezies aus dem NHC-Katalysator **69**

Ähnliche Prozesse dürften für die Alken-Isomerisierung beim Einsatz des *Hoveyda-Blechert*-NHC-Katalysators **70** verantwortlich sein. Die Ursache für die hier zu beobachtende, geringere Tendenz dieses Katalysators zur Olefin-Isomerisierung dürfte in seiner größeren Stabilität gegenüber einem thermischen Zerfall liegen.^[96]

3.3.3 Mechanistische Betrachtungen eines diastereoselektiven RRM-Prozesses

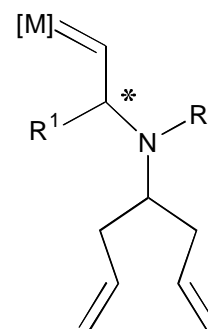
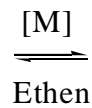
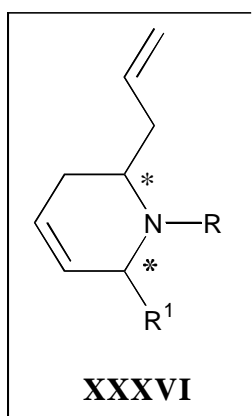
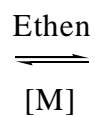
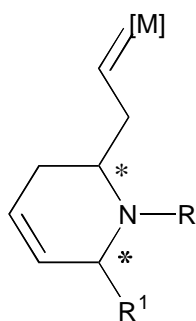
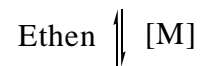
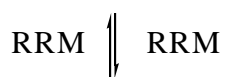
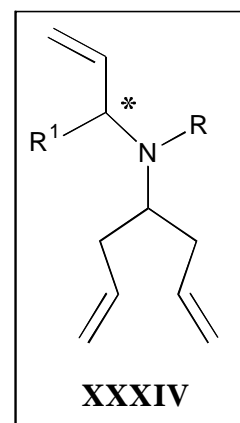
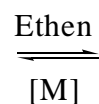
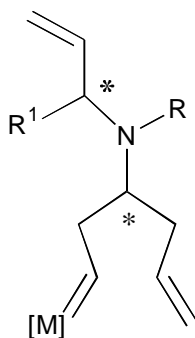
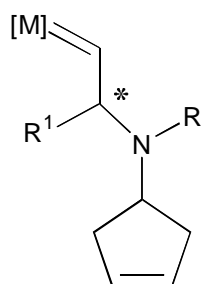
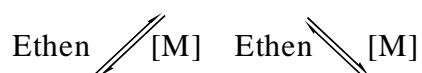
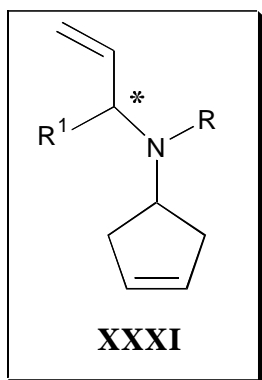
Um den stereoselektiven Aufbau eines stereogenen Zentrums durch eine Übergangsmetall-katalysierte Reaktion zu bewirken, gibt es zwei verschiedene Ansatzmöglichkeiten, die sich beide einer diastereoselektiven Differenzierung der möglichen Produkte durch chirale Induktion bedienen (Schema 35).



Schema 35 Ansatzmöglichkeiten zum stereoselektiven Aufbau von stereogenen Zentren

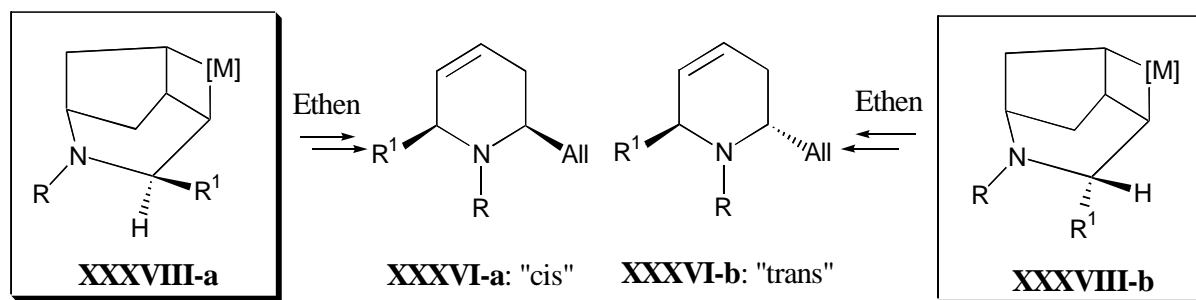
Zum einen kann diese Induktion durch chirale Information im Katalysator selbst erfolgen ($\text{A} \rightarrow \text{B}^*$), entweder durch den direkten Einsatz chiraler Metallkomplexe oder durch achirale Katalysatoren in Kombination mit chiralen Auxiliaren als Additiv. Entscheidend für eine Induktion ist hier die energetische Differenzierung der intermediär zu durchlaufenden, diastereomeren Übergangszustände, wobei die Stereoselektivität der Reaktion beim Einsatz achiraler Vorläufer durch kinetische Kontrolle definiert sein sollte. Man spricht von einer enantioselektiven Synthese durch Reagenzkontrolle. Zum anderen kann die benötigte Induktion durch chirale Information im Substrat selbst erzielt werden, entweder durch bereits vorhandene Stereozentren oder über die Modifikation des Substrats durch Einbringung eines chiralen Auxiliars, das später wieder entfernt werden kann ($\text{C}^* \rightarrow \text{D}^*$). Da in diesem Fall diastereomere Produkte über diastereomere Übergangszustände erhalten werden, kann die Induktion hier entweder durch energetische Differenzierung der intermediär zu durchlaufenden Übergangszustände (kinetische Kontrolle) oder durch energetische Unterschiede der Produkte selbst bewirkt werden (thermodynamische Kontrolle). Voraussetzung für die thermodynamische Kontrolle ist jedoch eine reversible Produktbildung. Man spricht von einer diastereoselektiven Synthese durch Substratkontrolle.

In dieser Arbeit wurde erstmals versucht, den stereoselektiven Aufbau eines stereogenen Zentrums durch einen diastereoselektiven, Übergangsmetall-katalysierten RRM-Prozess zu bewirken. Dieses Prinzip könnte eine effektive Alternative gegenüber dem Aufbau von stereogenen Zentren mittels teurer, chiral modifizierter Meathese-Katalysatoren sein. Eine detaillierte, mechanistische Betrachtung des geplanten RRM-Prozesses von chiralen Aminen mit einer prochiralen Cyclopentenyl-Einheit ist in Schema 35 dargestellt.



Schema 35 Mechanistische Betrachtungen zur diastereoselektiven RRM chiraler Amine unter Einwirkung von Ethen

Wie in Schema 35 zu erkennen, sind aus dem katalytischen Zyklus heraus prinzipiell zwei unterschiedliche Produkte denkbar, zum einen die durch Ringöffnung gebildeten, aliphatischen Amine **XXXIV** und zum anderen die erwünschten Ringumlagerungsprodukte **XXXVI**. Es war zu vermuten, daß die Anwesenheit von Ethen eine entscheidende Rolle für die Produktverteilung spielen könnte und die Bildung des Ringöffnungsproduktes **XXXIV** begünstigen sollte. Die durchgeführten Vorversuche ($R^1 = H$) zum geplanten, diastereoselektiven RRM-Prozess (vgl. Kapitel 3.3.2) hatten jedoch gezeigt, daß trotz anlegen einer Ethen-Atmosphäre, mit dem Ziel Dimerisierungsprozesse zu unterdrücken, die Bildung dieser Nebenprodukte nicht zu erwarten war. Ursache hierfür könnte zum einen sein, daß die ROM-Produkte **XXXIII** im vorliegenden Katalysezyklus aus energetischer Sicht nur eine untergeordnete Rolle spielen, oder zum anderen, daß die Reaktionskaskade über eine primäre Ringöffnung des eingesetzten Amins unter der Ausbildung von **XXXIII** nicht durchlaufen wird. Letzterer Fall würde den Katalysezyklus deutlich vereinfachen, was zur Folge hätte, daß die Induktion für eine Stereodifferenzierung bei der Bildung der Tetrahydropyridine **XXXVI** über einen einstufigen RRM-Prozess (**XXXII**→**XXXV**) definiert werden könnte. Hinweise, die diese These untermauern, finden sich an späterer Stelle durch die ermittelten Ergebnisse bei den Untersuchungen zur Synthese der Tetrahydropyridine **119** bzw. **126** (vgl. Kapitel 3.3.2). Die Struktur der Übergangszustände für die Transformation **XXXII**→**XXXV** sind in Schema 36 dargestellt.

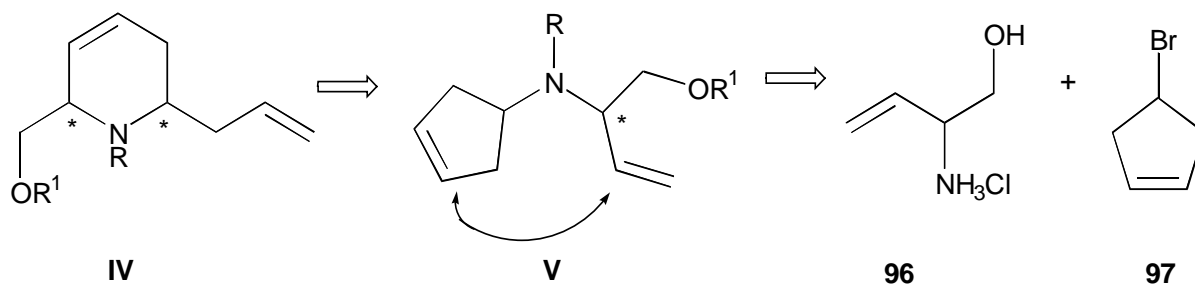


Schema 36 Bildung der diastereomeren RRM-Produkte **XXXVI-a** und **XXXVI-b** aus der Vorstufe **XXXII**

Es ist hier zu erkennen, daß die Energetik der tricyclischen Übergangszustände in erster Linie durch die Stereochemie des Restes R^1 bestimmt sein sollte, wobei gleichzeitig sterische Effekte der eingesetzten Katalysatoren einen entscheidenden Einfluß auf die Diastereomerenüberschüsse nehmen könnten. Auch wenn an dieser Stelle eine Vorhersage über den detaillierten Ablauf der geplanten RRM-Prozesse nicht gemacht werden konnte, ließen die angestellten Voruntersuchungen aus kinetischer Sicht eine gute Stereodifferenzierung der beiden diastereomeren Tetrahydropyridine **XXXVIII-a** und **XXXVIII-b** erwarten.

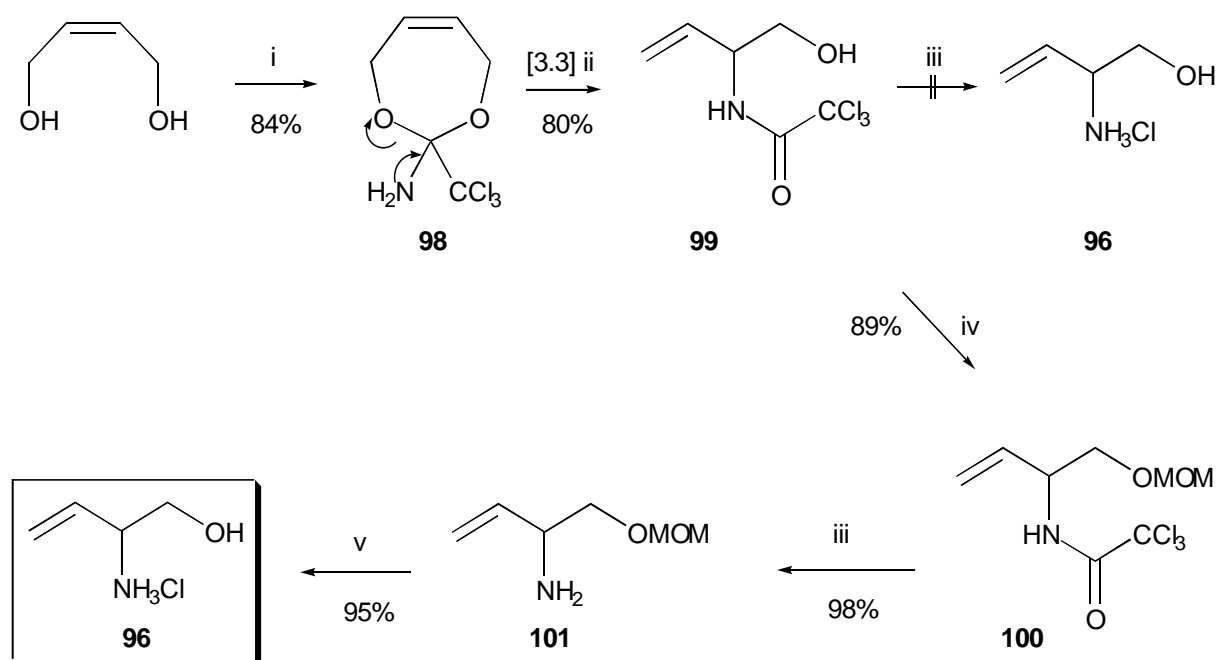
3.3.4 Darstellung der Metathesevorläufer

In einem nächsten Schritt wurde versucht, unter Berücksichtigung der zuvor ermittelten Ergebnisse, einen Weg für den diastereoselektiven Aufbau der Tetrahydropyridin- β -Amino-Alkohole **V** zu finden. Zur der Darstellung geeigneter Metathesevorläufer **IV** wurde dabei zunächst auf die beiden Bausteine Vinylglycinol-Hydrochlorid **96** und 4-Brom-Cyclopenten **97** zurückgegriffen, da bei nucleophilen Substitutionen mit **96** in der Vergangenheit bereits gute Ausbeuten erzielt werden konnten (Schema 37).^[97]



Schema 37 Retrosynthetische Analyse der β -Aminoalkohole **IV**

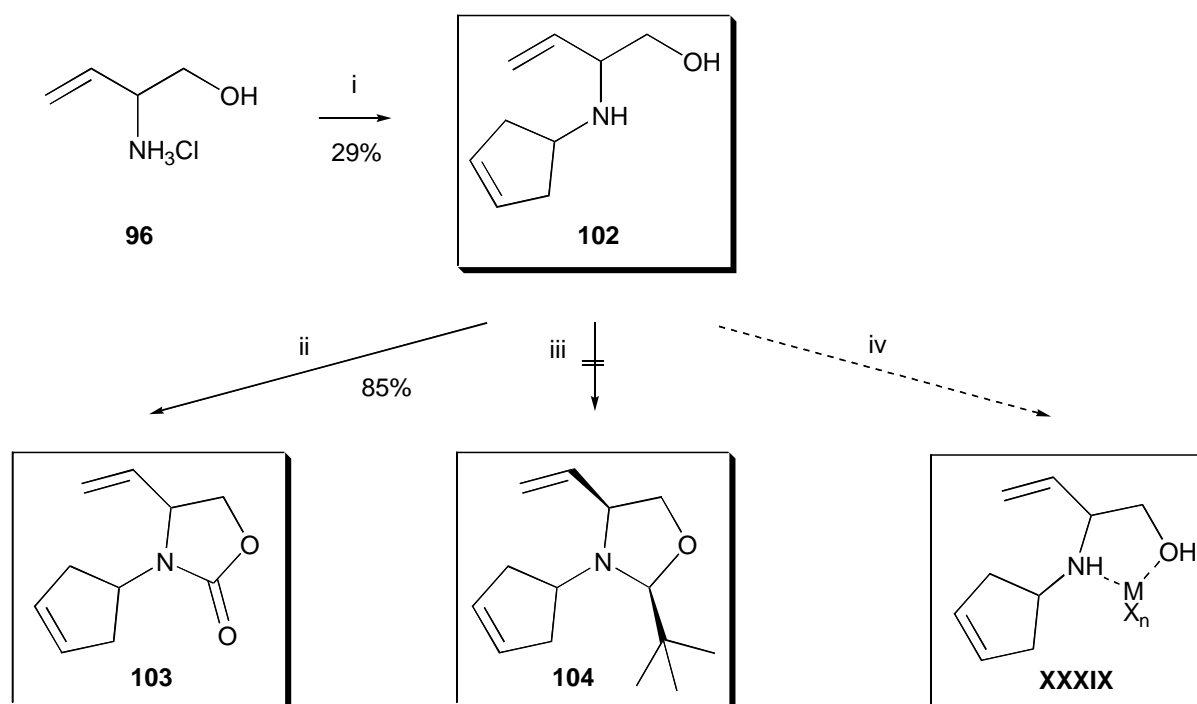
Für die Darstellung von Vinylglycinol-Hydrochlorid **96** sind in der Literatur einige Verfahren beschrieben.^[98] In dieser Arbeit wurde die von *Cardillio et al.* und *Vyas et al.* entwickelte Variante über eine *Overman-Umlagerung*,^[99] ausgehend von *cis*-But-2-en-1,4-diol, angewendet (Schema 38).^[100]



Schema 38 Darstellung von Vinylglycinol-Hydrochlorid (**96**) über *Overman-Umlagerung*
 i) CCl_3CN , Na; ii) *t*-BuPh, 180°C ; iii) 6N NaOH, RT; iv) MOMCl, Et_3N , RT; v) HCl, MeOH

Nach Darstellung des Oxazepin-Vorläufers **98** durch Addition von Trichloracetonitril an *cis*-But-2-en-1,4-diol und anschließende thermisch induzierte [3,3]-sigmatrope Umlagerung konnte Trichloracetyl-geschütztes Vinylglycinol (**99**) in guten Ausbeuten erhalten werden. Die in der Literatur publizierte Vorschrift zur abschließenden, basenvermittelten Spaltung des Trichloracetamids **99** erwies sich aufgrund der starken Hydrophilie des resultierenden Vinylglycinols jedoch als nicht praktikabel. Weder durch Variation des pH-Wertes noch durch Sättigung mit Kochsalz ließ sich Vinylglycinol aus dem wässrigen Reaktionsmedium extrahieren. Um diese Solvatationsprobleme zu umgehen, wurde der hydrophile β -Amino-Alkohol **99** in den entsprechenden MOM-Ether **100** transformiert. Nachfolgende Spaltung der Trichloracetamid-Bindung durch konzentrierte, wässrige NaOH erfolgte quantitativ, wobei in diesem Fall das erwünschte freie Amin **101** quantitativ aus dem wässrigen Medium extrahiert werden konnte. Abschließende saure Spaltung des MOM-Ethers mit methanolischer Salzsäure lieferte nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum spektroskopisch reines Vinylglycinol-Hydrochlorid (**96**) in quantitativer Ausbeute.

In einem nächsten Schritt konnte das zuvor dargestellte Vinylglycinol-Hydrochlorid (**96**) durch *N*-Alkylierung mit 4-Brom-Cyclopenten (**97**)^[101], welches durch Phosphortribromid-vermittelte Bromierung aus Cyclopent-3-enol (**92**) erhalten wurde, in den einfach *N*-alkylierten β -Aminoalkohol **102** mit der Ausbeute von 29% überführt werden (Schema 39).



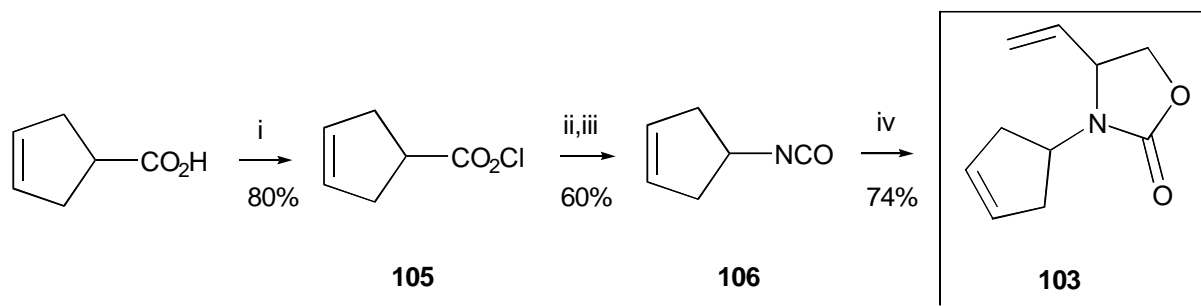
Schema 39 Darstellung cyclischer Metathesevorläufer:

- i) 4-Bromcyclopent-3-en (**97**), DIEA, TBAI, CH_3CN , 50°C ; ii) COCl_2 , Et_3N , THF, -78°C -RT; iii) Pivalinaldehyd, Et_3N , DCM, Rückfluß; iv) MX_n

Um die Anzahl der Freiheitsgrade der Metathesevorläufer einzuschränken und damit eine optimale Substratkontrolle für einen diastereoselektiven RRM-Prozess durch eine definierte Geometrie des Übergangszustandes zu schaffen, wurden konformell stark fixierte, fünfgliedrige Heterocyclen als Basis zur Entwicklung eines solchen Prozesses gewählt. Dabei könnte sich der Einfluß einer weiteren, dirigierenden Gruppe in direkter Nachbarschaft zum prochiralen Cyclopentenyl-Rest durch eine noch stärkere konformelle Fixierung des Heterocyclus-Substrates positiv auf die Diastereoselektivität auswirken. Erwünscht wäre die gleichzeitige Verstärkung des Einflusses des bereits vorhandenen Stereozentrums durch einen „matched“-Effekt des zweiten Substituenten.

Um den Einfluß verschiedener Substrate unter Berücksichtigung der zuvor angestellten Überlegungen zu testen, wurde zunächst der Aminoalkohol **102** mit Phosgen in das entsprechende Oxazolidinon **103** transformiert, welches mit der Ausbeute von 85% isoliert werden konnte. Ähnliche Substrate der Struktur **XXXIX** sollten durch Lewissäure-vermittelte, chelatisierende Komplexierung des freien Aminoalkohols **102** zugänglich sein. Durch Wahl geeigneter, sperriger Liganden sollte sich eine gute konformelle Fixierung des Substrates erzielen lassen. Desweiteren wurde, um den Einfluß eines weiteren Substituenten in direkter Nachbarschaft zum gebundenen, prochiralen Cyclopentenyl-Rest zu untersuchen, das *tert*-Butyl substituierte Oxazolidin **104** gewählt, welches aus dem Aminoalkohol **102** durch Kondensation mit Pivalinaldehyd, analog zu einer von *Seebach et al.* publizierten Vorschrift, zugänglich sein sollte.^[102] Die Umsetzung von **102** mit Pivalinaldehyd zum korrespondierenden Oxazolidinon konnte jedoch nicht erreicht werden. Die Ursache hierfür lag wahrscheinlich in der ungünstigen Wechselwirkungen des sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Restes mit dem Cyclopentenyl-Substituenten des Amin-Nucleophils, die eine Cyclisierung verhinderte.

Aufgrund der nur mäßigen Ausbeute bei der Darstellung des freien Aminoalkohols **102** wurde nach effektiveren Möglichkeiten gesucht, die Metathesevorläufer darzustellen. Eine sehr kurze Syntheseroute zur Darstellung von Oxazolidinonen stellt die Palladium-katalysierte Kupplung von Vinyldioxanonen oder Vinyloxiranen mit Isocyanaten dar.^[103,104] Dabei würden beide Methoden die interessante Option zur Darstellung enantiomer angereicherter Oxazolidinone aus racemischem Ausgangsmaterial über einen atom-ökonomischen DYKAT-Prozess offen halten.^[105] Während Vinyloxiran (**108**) kommerziell erhältlich war, konnte das analoge Vinyldioxanon **107** ausgehend von 1,2-But-3-endiol durch Cyclisierung mit Phosgen erhalten werden. Durch den Einsatz dieser Strategie konnte die Gesamtausbeute bei der Synthese des Oxazolidinons **102** deutlich verbessert werden (Schema 40).



Schema 40 Darstellung des Oxazolidinons **103** durch Palladium-vermittelte Cyclisierung
 i) Oxalylchlorid, DCM, DMF, 0°C-RT; ii) NaN_3 , Aceton; iii) Benzol, Rückfluß; iv) Vinyloxiran (**108**), 10 mol % $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CH_3CN , RT

Umsetzung von kommerziell erhältlichlicher Cyclopenten-4-carbonsäure mit Oxalylchlorid ergab das entsprechende Säurechlorid **105**^[120] mit der Ausbeute von 80%, welches über Transformation in das korrespondierende Säureazid **105** und anschließende *Curtius*-Umlagerung in das Isocyanat **106** überführt werden konnte. Bei der abschließenden, Palladium-vermittelten Kupplung wurde erstmalig ein nicht aromatisches Isocyanat erfolgreich zu einem Oxazolidinon umgesetzt. Die besten Ergebnisse wurden hierbei mit Vinyloxiran (**108**) erzielt, wobei der Metathesevorläufer **103** mit der guten Ausbeute von 74% erhalten werden konnte. Dabei wurde im letzten Schritt dieser Sequenz eine starke Abhängigkeit des Umsatzes vom Substrat, vom Lösungsmittel und vom eingesetzten Katalysator beobachtet (Tabelle 3).

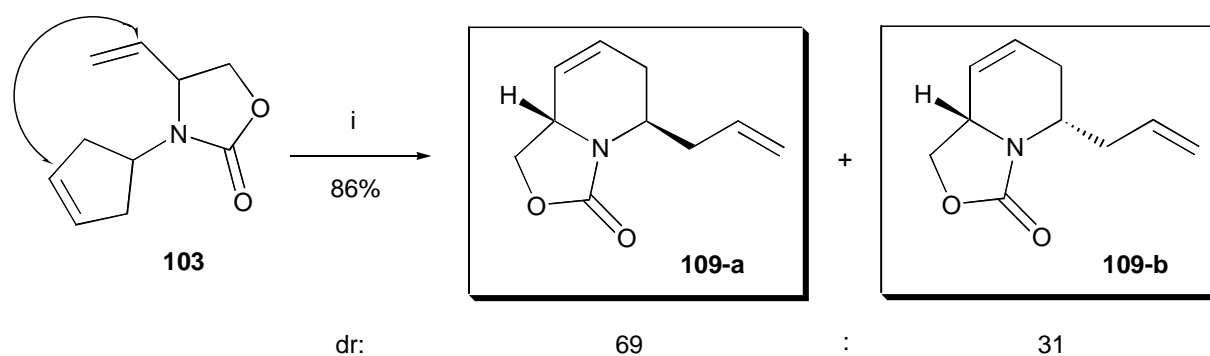
Reaktion	Substrat	[M]	Zeit [h]	Temp [°C]	Lösungsmittel	Ausbeute [%]
1	107	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	20	20	DMSO	35
2	107	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	5	50	DMSO	35
3	107	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	20	20	DMSO	4
4	107	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	20	20	DMF	30
5	107	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	20	20	CH_3CN	41
6	108	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	20	20	CH_3CN	74

Tabelle 3 Untersuchungen zur Palladium-vermittelten Darstellung des Oxazolidinons **103**

Während beim Umsatz des Dioxanons **107** mit Pd₂(dba)₃ in Dimethylsulfoxid fast keine Produktbildung beobachtet werden konnte (Reaktion 3), konnte beim Einsatz von Pd(PPh₃)₄ unter den gleichen Reaktionsbedingungen das Kupplungsprodukt **103** mit der Ausbeute von 35% isoliert werden (Reaktion 1). Eine gleichzeitige Erhöhung der Temperatur auf 50°C hatte hier keinen Effekt auf den Umsatz (Reaktion 2). Um den Einfluß verschiedener Lösungsmittel zu testen, wurde desweiteren auf die polar aprotischen Solventien Dimethylformamid und Acetonitril zurückgegriffen. Während mit Dimethylformamid eine geringe Verschlechterung des Umsatzes zu beobachten war (Reaktion 4), konnte die Ausbeute durch den Einsatz von Acetonitril auf 41% gesteigert werden (Reaktion 5). Diese optimierten Reaktionsbedingungen wurden anschließend ebenfalls bei der Umsetzung von Vinyloxiran (**108**) getestet, wobei eine Steigerung der Ausbeute auf 74% erzielt werden konnte (Reaktion 5). Da bei Palladium-katalysierten, allylischen Substitutionen gewöhnlich der Angriff des Nucleophils der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist^[106], muß die unterschiedliche Rate der Produktbildung bei der Umsetzung des Dioxanons **107** bzw. des Oxirans **108** in der unterschiedlichen Kinetik bei der Bildung des reaktiven, zwitterionischen π -Allyl-Intermediats liegen. Während im Falle des Dioxanons **107** die Bildung dieses Intermediats über Öffnung eines wenig gespannten, fünfgliedrigen Ringes und nachfolgende Abspaltung von Kohlendioxid erfolgen muß, kann die reaktive Spezies beim Einsatz des Oxirans **108** direkt durch Öffnung des stark gespannten, 3-gliedrigen Heterocyclus erfolgen, was sich positiv auf die Reaktionsgeschwindigkeit auswirken dürfte und in einer besseren Ausbeute resultiert.

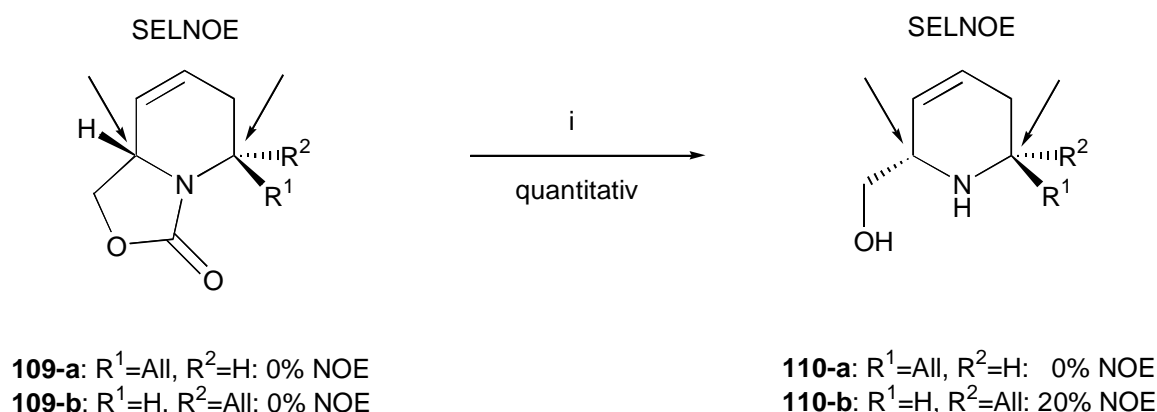
3.3.5 Ringumlagerungsmetathesen

In einem nächsten Schritt wurde zunächst das Oxazolidinon **103** dem RRM-Prozess unterworfen. Als Katalysator wurde dabei der *Grubbs*-Katalysator **68** gewählt, der sich bereits in Kapitel 3.2.2 aufgrund der beobachteten Chemoselektivitäten bewährt hat (Schema 41).



Schema 41 RRM-Prozess des Oxazolidinons **103**: i) 10 mol% *Grubbs*-Katalysator **68**, Ethen, DCM, 50°C

Die Transformation des Oxazolidinons **103** mit 10 mol% *Grubbs*-Katalysator **68** unter Ethen-Atmosphäre ergab nach sechzehn Stunden bei 50°C ein Gemisch der beiden diastereomeren Oxazolo-Tetrahydropyridinone **109-a** und **109-b**, die chromatographisch getrennt und mit der Gesamtausbeute von 86% isoliert werden konnten. Das Verhältnis beider Diastereomeren **109-a** : **109-b** konnte durch GC-Analyse des Rohproduktes mit 69:31 bestimmt werden. Die Struktur beider Derivate wurde durch NMR- und IR-Spektroskopie sowie durch Massenspektrometrie bestätigt, wobei die relative Konfiguration beider Produkte durch NOE-Experimente eindeutig ermittelt werden konnte (Schema 42).



Schema 42 Strukturaufklärung durch NOE-Experimente: i) PhSH, K₂CO₃, DMSO-d₆, 80°C

Während beim Einsatz der Oxazolo-Tetrahydropyridinone **109-a** und **109-b** die Messung des NOE der maßgeblichen α, α' -Protonen der Tetrahydropyridin-Einheit keine Hinweise auf die relative Konfiguration gab, konnte diese aus den freien β -Amino-Alkoholen **110-a** und **110-b** bestimmt werden. Die Transformation in diese Derivate wurde in deuteriertem Dimethylsulfoxid mit Thiophenol und Kaliumcarbonat bei 80°C in einem verschlossenen NMR-Rohr mit Septum durchgeführt und erfolgte quantitativ.

In nachfolgenden Experimenten wurde der Einfluß verschiedener Reaktionsbedingungen auf die Diastereoselektivität des RRM-Prozesses untersucht (Tabelle 4). Die Transformationen erfolgten in deuteriertem Dichlormethan in einem verschlossenen NMR-Rohr mit Septum. Anstelle von Ethen wurden hier aufgrund der besseren Reproduzierbarkeit, bedingt durch die Möglichkeit der genaueren Dosierung, Diallylether verwendet,^[107] um eine Dimerisierung der Produkte zu vermeiden.^[31-d, 91] Die Analyse der Reaktionsmischungen erfolgte durch ¹H-NMR-spektroskopische Messungen in definierten Zeitintervallen von dreißig bis einhundert Minuten.^[108]

Reaktion	[M]	[mol%]	Temp. [°C]	Zeit [h] ⁱ	dr (109-a/109-b)	Umsatz [%]
1	68	10	50	2	69 / 31 ⁱⁱ	100 ⁱⁱ
2	68	10	20	16	76 / 24 ⁱⁱⁱ	84 ⁱⁱⁱ
3	68	5	20	12	82 / 18 ⁱⁱⁱ	68 ⁱⁱⁱ
4	68	2	20	6	79 / 21 ⁱⁱⁱ	42 ⁱⁱⁱ

Tabelle 4 Untersuchungen zum RRM-Prozess des Oxazolidinon **103**

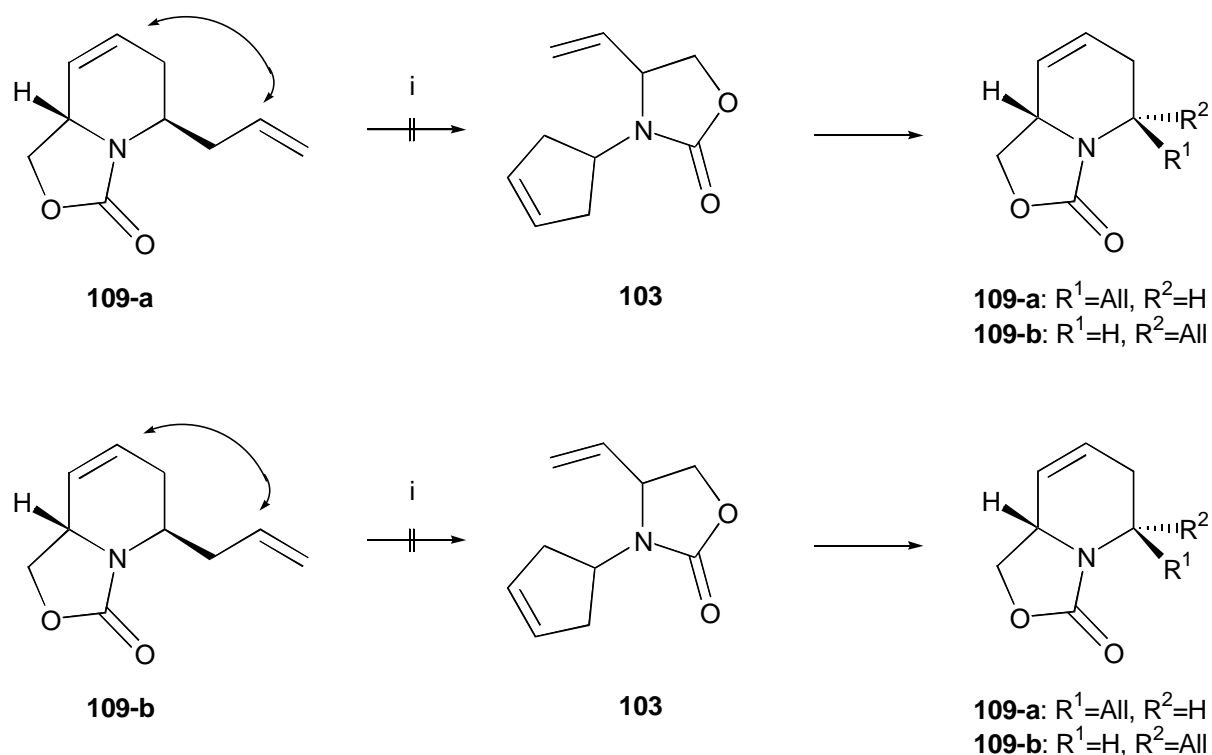
i) Zeitpunkt des Erreichens einer konstanten Zusammensetzung des Reaktionsgemisches; ii) Gaschromatographisch bestimmt; iii) NMR-spektroskopisch bestimmt

Als Standard wurden die schon zuvor eingesetzten Reaktionsbedingungen mit 10 mol% *Grubbs*-Katalysator **68** bei 50°C in Dichlormethan gewählt, wobei der Wechsel von Ethen gegen Diallylether keinen Einfluß auf den Umsatz und das Diastereomerenverhältnis zeigte (Reaktion 1). Durch Absenken der Temperatur auf 20°C ließ sich das Diastereomerenverhältnis deutlich auf 76:24 verbessern, wobei ein Reaktionsumsatz von 84% erreicht werden konnte (Reaktion 2). Die gleichzeitige Reduzierung der Katalysatormenge auf 5 mol% (Reaktion 3) brachte eine erneute Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses auf 82:18 mit sich, wobei noch ein Umsatz von 68% erreicht werden konnte. Durch weitere Reduzierung der Katalysatormenge auf 2 mol% (Reaktion 4) konnte keine Verbesserung der Diastereoselektivität mehr erzielt werden, vielmehr sank hier das Diastereomerenverhältnis leicht auf 79:21 bei einem maximalen Umsatz von 42%.

Es fällt auf, daß das Erreichen einer konstanten Zusammensetzung des Reaktionsgemisches bei einer definierten Reaktionstemperatur umso früher erreicht wird, je weniger Katalysator eingesetzt wird (Reaktionen 2-4). Diese Beobachtung steht im Einklang mit den ermittelten Umsätzen des bei Raumtemperatur sehr langsamen RRM-Prozesses. Ursache hierfür könnte entweder in einer Deaktivierung des Katalysators durch eintretende Zerfallsprozesse oder durch eine ungünstige koordinative Wechselwirkung mit den Substraten liegen. Da es nicht erklärbar ist, warum eine geringere Katalysatormenge ohne weitere Einflüsse schneller durch Zerfall deaktiviert werden sollte als eine höhere, sollte die Wechselwirkung mit den

Substraten im vorliegenden RRM-Prozess eine entscheidende Rolle spielen und der limitierende Faktor für die Umsatzrate sein. Diese Wechselwirkung könnte auch die Ursache dafür sein, warum bei der Reduzierung der Katalysatormenge bessere Diastereomerenüberschüsse erzielt wurden, da sich beim Einsatz einer geringeren Katalysatormenge bei konstanter Substratkonzentration das Verhältnis zwischen Substraten und Katalysator erhöht, wodurch diese Wechselwirkung verstärkt auftreten sollte (Tabelle 4, Reaktionen 2,3). Wie aus den Diagrammen der gemessenen Kinetiken zu erkennen ist^[108], erhöht sich das Diastereomerenverhältnis zu Beginn der RRM-Prozesse antiproportional zum Umsatz und nähert sich bis zur Einstellung der Konstanz der Zusammensetzung des Reaktionsgemisches einem gewissen Maximum. Die leichte Verschlechterung des Diastereomerenverhältnisses in Reaktion 4 könnte dadurch bedingt sein, daß die zum erwünschten RRM-Prozess konkurrierende Desaktivierung des Katalysators durch Wechselwirkung mit den Substraten hier schon so ausgeprägt ist, daß das theoretisch zu erwartende Maximum des Diastereomerenverhältnisses nicht mehr erreicht werden kann.

Desweiteren deutet die Erhöhung der Diastereoselektivität bei niedrigeren Temperaturen auf einen kinetisch kontrollierten Prozess hin. Um diese These zu belegen, wurde die beiden Diastereomeren **109-a** und **109-b** erneut und getrennt voneinander den Metathesebedingungen ausgesetzt (Schema 43).



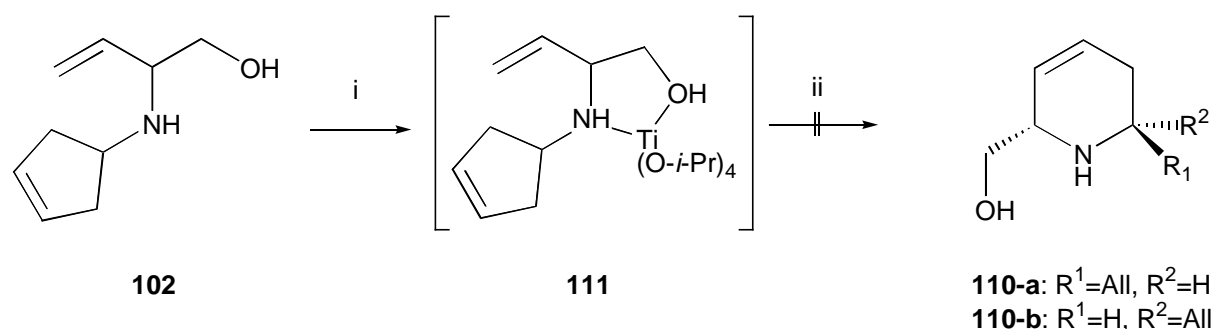
Schema 43 Untersuchungen zur Reversibilität des RRM-Prozesses des Oxazolidinons **103**

i) 10 mol% *Grubbs*-Katalysator **68**, Diallylether, DCM-d₂, 50°C

Da weder beim Einsatz von **109-a** noch beim Einsatz von **109-b** unter Metathesebedingungen eine Transformation in das Oxazolidinon **103** oder das jeweils konkurrierende Diastereomer beobachtet werden konnte, handelt es sich beim RRM-Prozess des Oxazolidinons **103** offensichtlich um einen irreversiblen, kinetisch kontrollierten Prozess, in dem die Diastereoselektivität allein durch die Energetik der maßgeblichen Übergangszustände definiert sein sollte. Diese Tatsache macht den Einsatz anderer Katalysatoren interessant.

Aus diesem Grund wurde als nächstes der Einfluß des *Hoveyda-Blechert*-Katalysators **70**, der in den Voruntersuchungen neben dem *Grubbs*-Katalysator **68** die geringste Tendenz zur Isomerisierung zeigte, in diesem RRM-Prozess untersucht. Es zeigte sich jedoch, daß bereits nach einem Umsatz von 50% Isomerisierungsprozesse der Produkte eintraten, weshalb auf weitere Experimente mit diesem Katalysator verzichtet wurde.

In abschließenden Untersuchungen wurde versucht, den freien Aminoalkohol **102** mittels chelatisierender Komplexbildung der Hydroxy- und der Amin-Gruppierung durch ein Äquivalent Tetraisopropoxytitan in die entsprechenden Tetrahydropyridin-Derivate **110-a** bzw. **110-b** zu überführen (Schema 44).



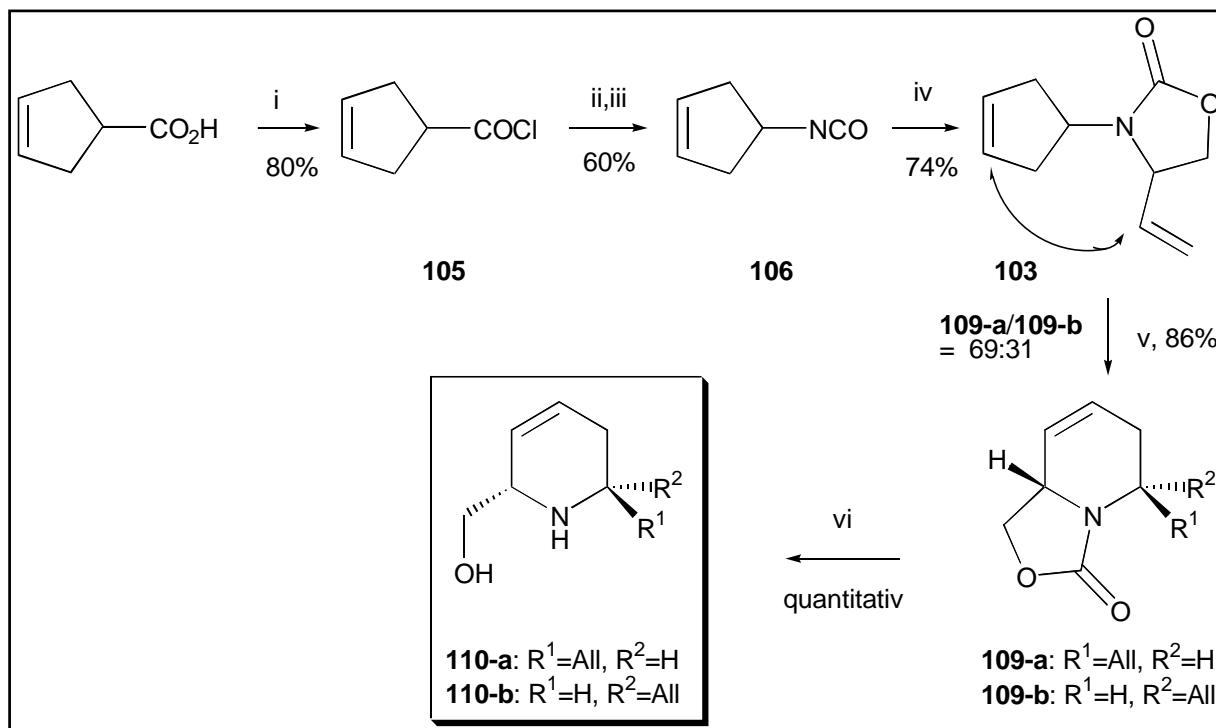
Schema 44 Untersuchungen zum RRM-Prozess von **102** über chelatisierende Komplexbildung

i) Ti(O-*i*-Pr)₄, DCM-d₂, 50 °C; ii) 10 mol % *Grubbs*-Katalysator **68**, Diallylether, DCM-d₂, 50 °C

Die durchgeführte Umsetzung mit 10 mol% *Grubbs*-Katalysator **68** führte jedoch nicht zur Bildung der erwünschten Produkte. Ursache hierfür war wahrscheinlich eine ungünstige elektronische Wechselwirkung des Katalysators mit dem freien Elektronenpaar des sekundärenamins, welches durch Komplexbildung mit der Lewisäure Titan(IV) nicht ausreichend deaktiviert wurde. Hemmende, sterische Faktoren der voluminösen Isopropoxy-Substituenten sind ebenfalls nicht auszuschließen.

3.3.6 Zusammenfassung und Ausblick

Ausgehend von *N*-Cyclopent-3-enylamino-Vinyl-[1,3]-Oxazolidin-2-on (**103**) konnten die beiden diastereomeren Tetrahydropyridin- β -Amino-Alkohol-Derivate **109-a** und **109-b** durch einen neuartigen, diastereoselektiven RRM-Prozess mit *Grubbs*-Katalysator **68** erhalten werden, wobei Diastereoselektivitäten von 69:31 bis zu 82:18 in Bevorzugung für **109-a**, mit *trans*-Konfiguration der Tetrahydropyridin-Einheit, erzielt wurden. Diese Transformation war das erste Beispiel für eine diastereoselektiven RRM-Prozess. Die relative Konfiguration beider Oxazolidinon-Derivate konnte NMR-spektroskopisch durch NOE-Experimente, nach Transformation in die freien β -Amino-Alkohol-Derivate **110-a** und **110-b**, bestimmt werden. Die Synthese der Metathesevorläufer erfolgte auf zwei unterschiedlichen Wegen. Während die nucleophile Substitution von 4-Brom-Cyclopenten **92** mit Vinylglycinol-Hydrochlorid (**96**), welches in fünf Stufen über eine *Overman*-Umlagerung ausgehend von *cis*-1,4-But-2-endiol dargestellt wurde, den Metathesevorläufer **103** nur mit einer mäßigen Ausbeute lieferte, konnte das substituierte Oxazolidinon **103** durch Palladium-vermittelte Kupplung aus Vinyloxiran (**108**) und 4-Isocyanato-Cyclopenten (**106**) mit einer guten Ausbeute erhalten werden. Die optimierte Synthesesequenz zur Darstellung der β -Aminoalkohole **110-a** und **110-b** ist in Schema 45 zusammengefaßt.



Schema 45 Optimierte Synthesesequenz zur Darstellung der β -Amino-Alkohole **110-a** und **110-b**

i) Oxalylchlorid, DCM, DMF, 0°C-RT; ii) NaN_3 , Aceton; iii) Benzol, Rückfluß; iv) Vinyloxiran (**108**), 10 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CH_3CN , RT; v) 10 mol% *Grubbs*-Katalysator **68**, Ethen, DCM, 50°C; vi) PhSH , K_2CO_3 , DMSO-d_6 , 80°C

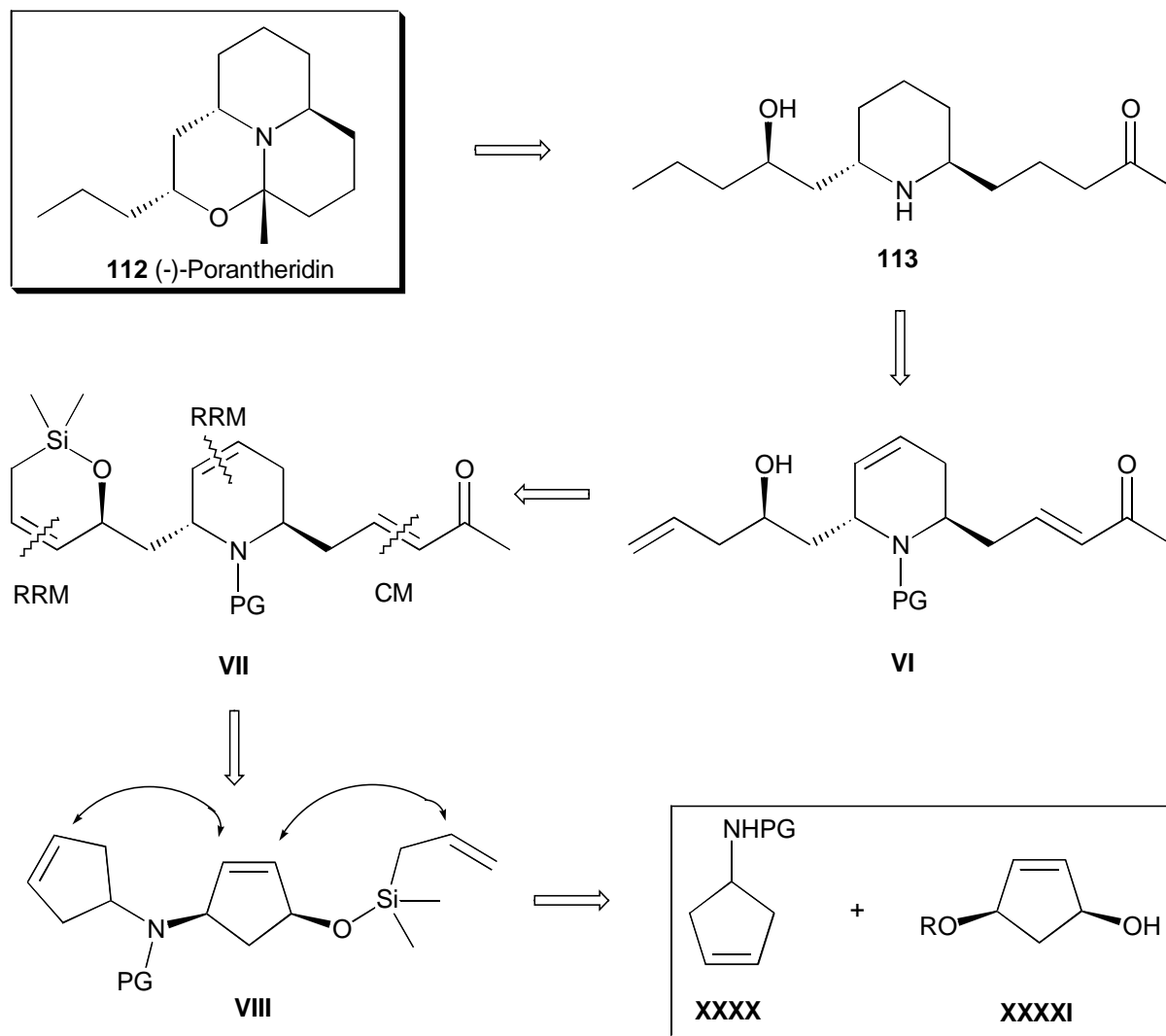
Im Hinblick auf eine Steigerung der in dieser Arbeit erzielten Diastereoselektivitäten sollten weitere, fünfgliedrige Heterocyclen durch Ringöffnung des Metathesevorläufers **103** und nachfolgende Cyclisierung zu beispielsweise Ketalen oder Acetalen leicht zugänglich sein. Die in dieser Arbeit dargestellten β -Aminoalkohole würden über Bishydroxylierung der internen Alken-Einheit und weitere Modifikationen einen einfachen Zugang zu funktionalisierten, piperidinischen 2-Desoxy-5-Aminozucker-Derivaten des Fagomintyps eröffnen, die als potente Glycosidase- und Glucuronidase-Inhibitoren von Bedeutung sind.^[109] Desweiteren wäre die Erweiterung des Konzeptes auf sechsgliedrige [1,3]-Oxazinanon-Metathesevorläufer, zur Darstellung entsprechender γ -Amino-Alkohole, von Interesse. Diese könnten als vielseitige Synthone in der organischen Synthese eingesetzt werden.

3.3 Entwicklungen zum Prinzip der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese: Anwendung zur Synthese hochfunktionalisierter Tetrahydropyridine

3.3.1 Einleitung

In einem nächsten Schritt wurde versucht, das neuartige Prinzip der diastereoselektiven RRM zum Aufbau hochfunktionalisierter Tetrahydropyridine zu nutzen. Eine geeignete Perspektive dieser Untersuchungen war das tricyclische Alkaloid (-)-Porantheridin (**112**) (Schema 46). (-)-Porantheridin (**112**) wurde neben einigen anderen Alkaloiden zuerst von *Lamberton et al.* im Jahre 1972 aus Extrakten des australischen Wolfsmilchs-Gewächses *Poranthea corymbosa* isoliert.^[110] Die absolute Konfiguration des Naturstoffes konnte durch Röntgenstrukturanalyse und Vergleich der spektroskopischen Daten mit synthetisch dargestelltem Material im Jahre 1993 sichergestellt werden.^[111] Die *Poranthea*-Alkaloide waren die ersten Vertreter einer Klasse von Alkaloiden mit einem reduzierten 9b-Azaphenalen Ring-System.^[112] Strukturverwandte Alkaloide finden sich ebenfalls in Käfern der Gattung *Coccinellida*. Andere Beispiele sind bis *dato* nicht bekannt.^[113] Biosynthetisch werden diese tricyclischen Alkaloide vermutlich über Kondensation einer C₁₆-Polyketid-Kette mit Ammoniak und Abspaltung der terminalen Carboxyl-Gruppe erhalten.^[112]

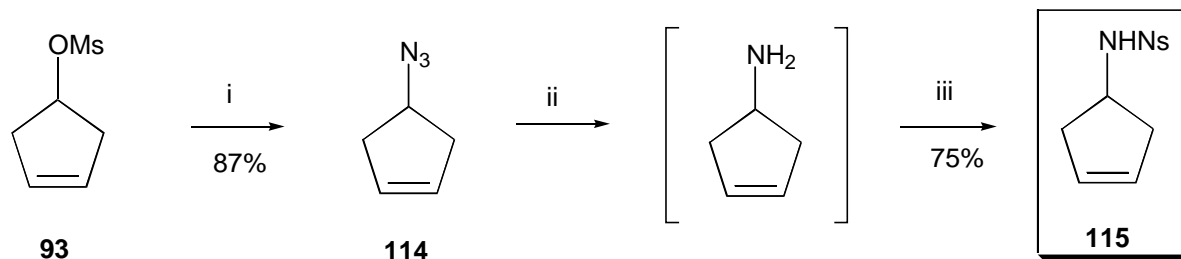
Die Synthese des piperidinischen γ -Amino-Alkohols **113**, dessen Transformation in (-)-Porantheridin (**112**) bereits in der Literatur beschrieben ist^[114], könnte sich durch Einführung von Alken-Einheiten, ausgehend von γ -Amino-Alkoholen der Struktur **VIII**, über eine diastereoselektive RRM-CM-Sequenz und nachfolgende Spaltung der Siloxan-Einheit unter Ausbildung einer terminalen Alken-Einheit führen lassen. Die funktionalisierten γ -Aminoalkohol-Derivate **VIII** sollten durch Palladium-vermittelte, allylische Substitution monosubstituierter Diole **XXXXI** zugänglich sein.



Schema 46 Aufbau von hochfunktionalisierten Tetrahydropyridinen durch einen diastereoselektiven RRM-Prozess: Perspektive zur Synthese von (-)-Porantheridin (**112**)

3.3.2 Untersuchungen zur diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese

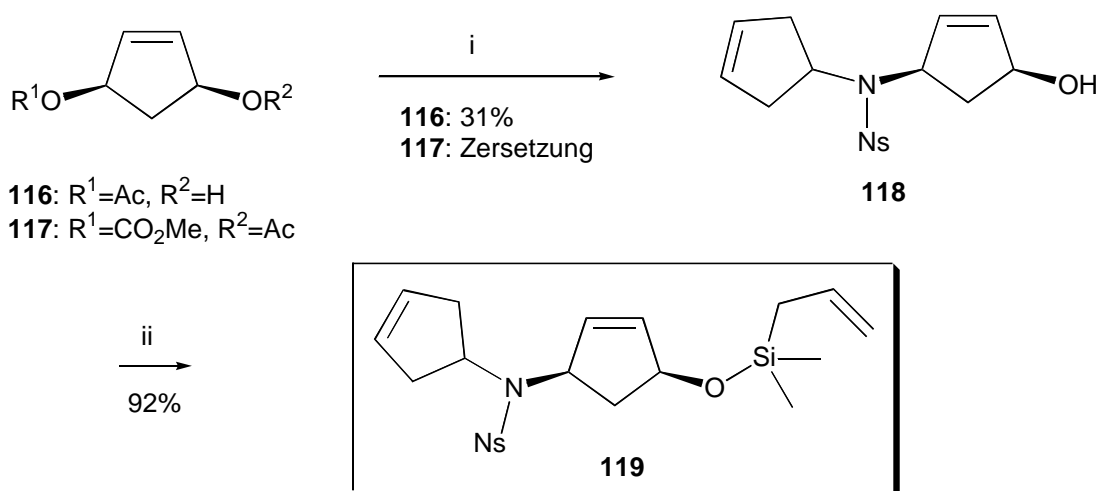
Als geeignete Schutzgruppe für den Cyclopentylamin-Baustein **XXXX** wurde eine Nosyl-Gruppe gewählt, die sich aufgrund der hohen Acidität der resultierenden Sulfonamide und der guten nucleophilen Eigenschaften der korrespondierenden Anionen in Palladium-katalysierten Substitutionen bereits bewährt hat.^[49] Ausgehend vom Methansulfonat **93** (Schema 47), welches über eine Sequenz aus Epoxidierung und Reduktion aus Cyclopentadien dargestellt wurde (vgl. Kapitel 3.2.2), konnte das Nosyl-Amid **115** über eine Reaktionsfolge aus Azidierung, Reduktion des Azids zum Amin und abschließende Einführung der Nosyl-Gruppe synthetisiert werden. Die durchgeführten Transformationen verliefen alle in nahezu quantitativem Umsatz.



Schema 47 Darstellung des Nosyl-Amids **115**

i) NaN_3 , DMSO, 50°C ; ii) LAH, Et_2O , 0°C –RT; iii) NsCl, Et_3N , DCM, 0°C –RT

Als geeigneter Vorläufer **XXXXI** für die angestrebte Palladium-vermittelte Kupplung wurde kommerziell erhältliches, enantiomerenreines (1R,4S)-Cyclopent-2-en-1,4-diol-Monoacetat (**116**) gewählt (Schema 48).

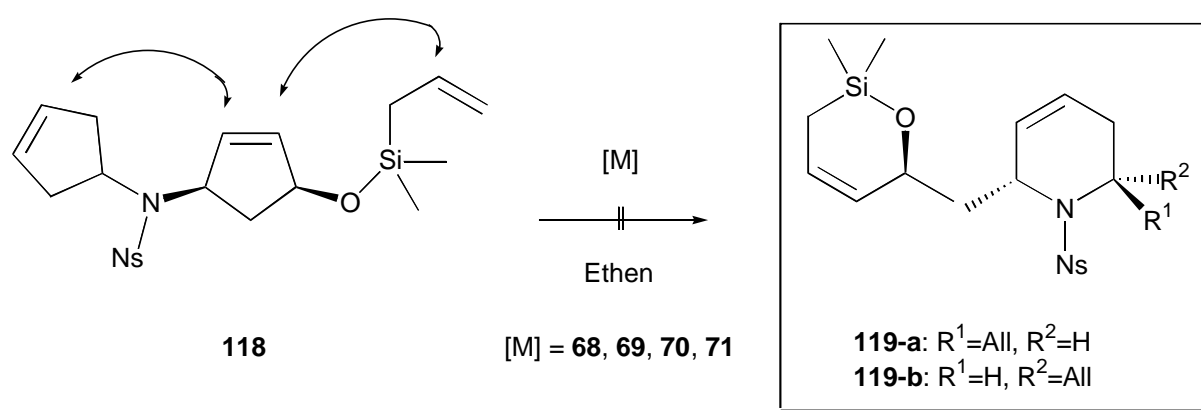


Schema 48 Darstellung des Metathesvorläufers **118**

i) Nosyl-Amid **115**, NaH, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, RT; ii) AMSCl, Et_3N , DCM, 0°C –RT

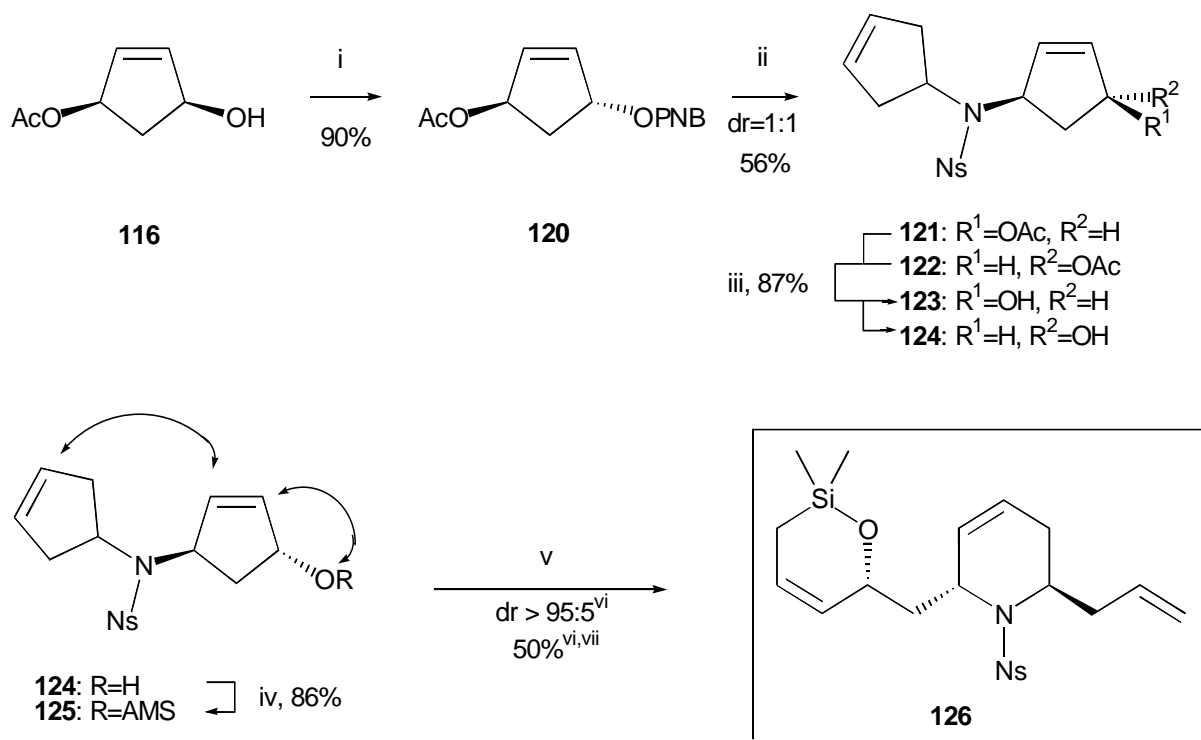
Transformation des Monoacetats **116** in den *N*-substituierten β -Amino-Alkohol **118** konnte mit einer Ausbeute von 31% realisiert werden. Ursache für die nur mäßige Ausbeute bei dieser Kupplungsreaktion war wahrscheinlich der zu hohe sterische Anspruch des cyclischen, Nosyl-geschützten Nucleophils **115**, der eine quantitative Umsetzung verhinderte. Einsatz des reaktiveren Methylcarbonats **117**^[115] resultierte lediglich in Zersetzung dieser Verbindung. Eine alternative, vielversprechende Möglichkeit zur Synthese des substituierten β -Amino-Alkohols **118** bestünde durch die thermische [4+2]-Cycloaddition von 4-Nitroso-Cyclopenten-Derivaten an Cyclopentadien, reduktive Spaltung der N-O Bindung der

resultierenden Oxaazabicycloheptene und abschließende Einführung der Nosyl-Gruppe.^[116] Diese Variante konnte jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden. Abschließende Einbringung der AMS-Gruppe lieferte den Metathesevorläufer **118** in quantitativer Ausbeute. In den nachfolgenden Untersuchungen zur Diastereoselektivität des erwünschten RRM-Prozesses wurde der derivatisierte β -Amino-Alkohol **118** verschiedenen Metathese-Bedingungen unterworfen (Schema 49). Dabei kamen sowohl die *Grubbs*-Katalysatoren **68** und **69**, der *Hoveyda-Blechert*-Katalysator **70** und der *Schrocksche* Molybdän-Katalysator **71** zum Einsatz. Alle Reaktionen wurden mit 10 mol% Katalysator und unter Ethen-Atmosphäre durchgeführt um Dimerisierungsprozesse zu unterbinden.



Schema 49 Untersuchungen zum RRM-Prozess des Metathesevorläufers **118**

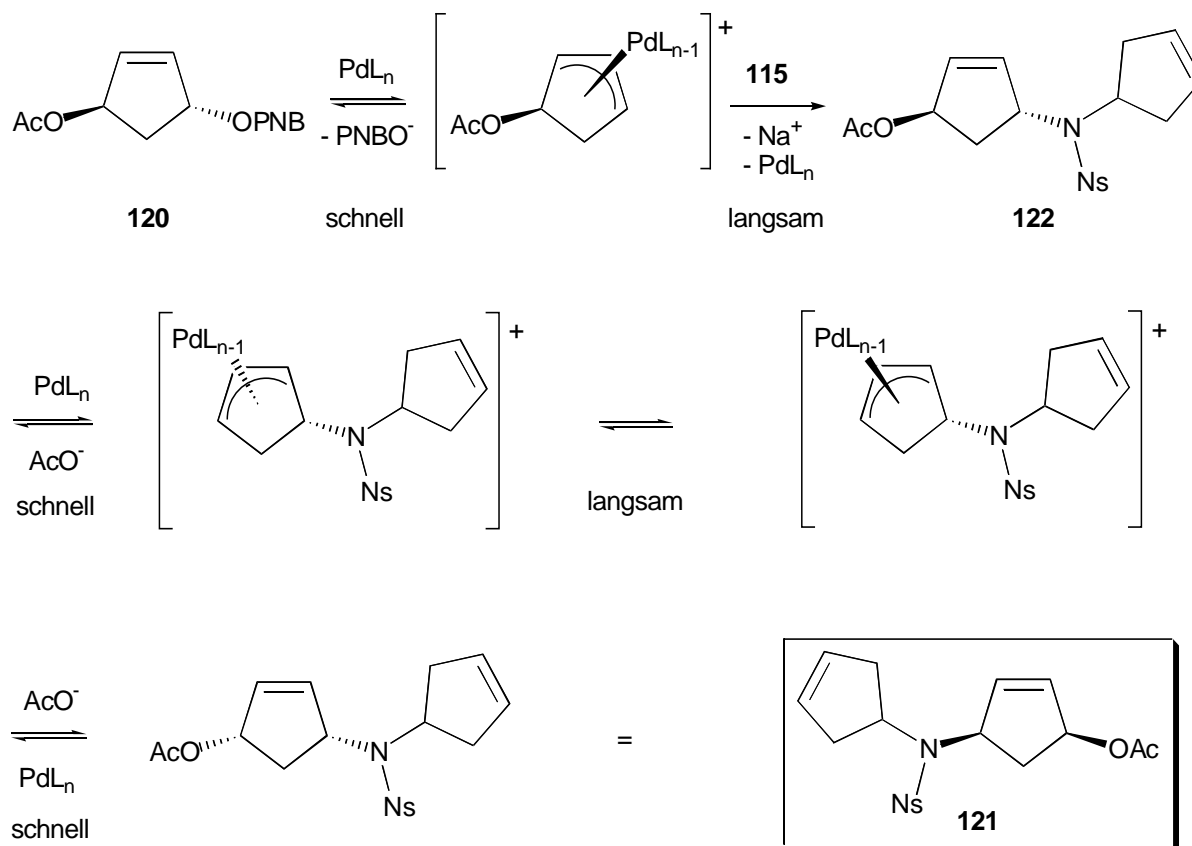
Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, bei denen sowohl Dichlormethan als auch Benzol bei Temperaturen von 50°C bis 80°C zum Einsatz kamen, jedoch konnte in keiner der durchgeführten Reaktionen die Bildung der erwünschten RRM-Produkte **119-a** bzw. **119-b** beobachtet werden. Statt dessen wurde das eingesetzte Ausgangsmaterial unverändert zurück erhalten. Es ist anzunehmen, daß die *cis*-Konfiguration der zentralen Cyclopenten-Einheit aufgrund thermodynamischer Destabilisierung des Übergangszustandes durch ungünstige Wechselwirkung mit den Katalysatoren eine Ringöffnung unmöglich machte. Desweiteren waren in den NMR-Spektren des Reaktionsgemisches keine Signale für weitere, terminale Alken-Einheiten zu erkennen, weshalb eine vorgelagerte Öffnung des prochiralen Cyclopenten-Ringes in einem ROM-Prozess mit Ethen auszuschließen ist. Um den Einfluß der Konfiguration der zentralen Cyclopenten-Einheit auf den Umsatz der Reaktion zu untersuchen, wurde ebenfalls der entsprechende *trans*-konfigurierte Metathesevorläufer **125** synthetisiert und den gleichen Metathesebedingungen unterworfen wie zuvor das *cis*-konfigurierte Derivat **118** (Schema 50).



Schema 50 Untersuchungen zum RRM-Prozess des *trans*-substituierten Metathesevorläufers **125**
 i) PNBOH, DIAD, PPh₃, THF, 0°C-RT; ii) Nosyl-Amid **115**, NaH, Pd(PPh₃)₄, DMF, RT; iii) NaOH, EtOH, H₂O, RT; iv) AMSCl, Et₃N, DCM, 0°C-RT; v) 10 mol% Grubbs-Katalysator **68**, Ethen, DCM, 50°C; vi) NMR-spektroskopisch bestimmt; vii) nicht optimiert

Zur Synthese des *trans*-substituierten Metathesevorläufers **125** wurde als Startmaterial das *cis*-Cyclopentendiol-Monoacetat **116** gewählt, welches durch Transformation mit *para*-Nitrobenzoesäure in einer *Mitsunobu*-Reaktion in den *trans*-konfigurierten Diester **120** überführt wurde. Anschließende Palladium-vermittelte, allylische Substitution des Nitrobenzoats **120** mit dem Nosylamid **115** resultierte unerwartet in der Bildung der beiden diasereomeren Amid-Derivate **121** und **122**, welche mit der Ausbeute von 56% als untrennbares 1:1 Gemisch erhalten wurden. Die Trennung dieser Konfigurations-Isomeren konnte nach der Transformation in die entsprechenden freien Alkohole **123** und **124** erfolgen, welche durch basische Verseifung mit Natronlauge in Ethanol mit der Gesamtausbeute von 87% isoliert werden konnten. Die Bestimmung der Struktur des unerwarteten *cis*-konfigurierten Nebenproduktes **123** konnte durch NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Vergleich mit den charakteristischen Daten für das zuvor synthetisierte, *cis*-konfigurierte Analogon **118** erfolgen. Desweiteren konnte dem Nebenprodukt **123** durch Bestimmung der optischen Rotation die gleiche absolute Stereochemie wie Verbindung **118** zugeordnet werden. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse und der Tatsache, daß der Acetoxy-

Substituent ebenfalls eine gute Abgangsgruppe darstellt, ist die Bildung des *cis*-konfigurierten Nebenproduktes **121** über den in Schema 51 dargestellten Mechanismus anzunehmen.



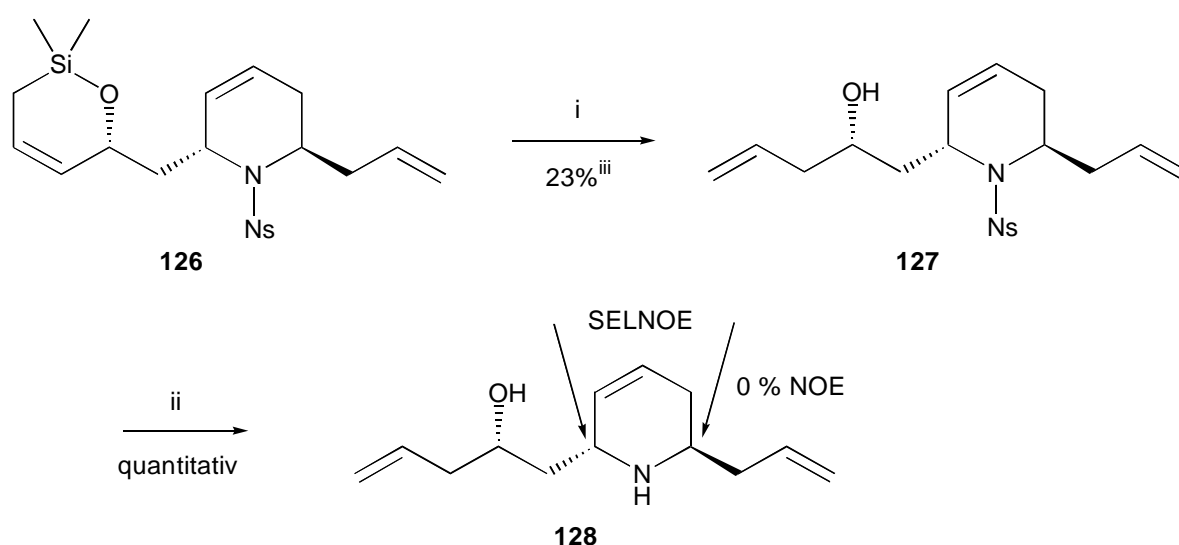
Schema 51 Bildung des *cis*-konfigurierten Nebenproduktes **121**

Es ist anzunehmen, daß in einem ersten Schritt die kinetisch bevorzugte Abspaltung des besser stabilisierten *para*-Nitrobenzoats erfolgt, gefolgt vom Angriff des Amid-Nucleophils **115** unter Retention der Konfiguration. Weiter ist anzunehmen, daß der Angriff des Amid-Nucleophils **115** der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Transformation ist^[51], weshalb bereits gebildetes **122** durch Abspalten der Acetat-Gruppe erneut in ein reaktives π -Allyl-Kation-Intermediat überführt werden kann. Durch ungünstige sterische Wechselwirkung mit der sterisch anspruchsvollen Amid-Einheit ist anzunehmen, daß sich dieses *syn*- π -Allyl-Kation-Intermediat in das stabilere *anti*-Diastereomer umlagert, gefolgt von der Bildung des *cis*-Kupplungsproduktes **121** durch erneuten Angriff von Acetat unter Inversion der Konfiguration.

Die Transformation des *trans*-konfigurierten β -Amino-Alkohol-Derivats **124** in den entsprechenden AMS-Ether **125** erfolgte mit der Ausbeute von 86%. Anschließend wurde der erhaltene *trans*-konfigurierte Metathesevorläufer **125** den gleichen Metathese-Bedingungen wie zuvor sein *cis*-konfiguriertes Analogon **118** ausgesetzt. In diesem Fall erfolgte der RRM-Prozess mit einem Umsatz von 50% unter ausschließlicher Bildung des *trans*-konfigurierten Tetrahydropyridins **126**. Da in den NMR-Spektren des Rohproduktes keine Hinweise für die Bildung eines entsprechenden *cis*-konfigurierten Tetrahydropyridins gefunden wurden, ist eine Diastereoselektivität von mindestens 95% anzunehmen. Dieses Ergebnis untermauert die These, daß im Falle des *cis*-konfigurierten Metathesevorläufers **118** der erwünschte RRM-Prozess aufgrund der ungünstigeren Konfiguration durch sterische Wechselwirkung mit dem Katalysator nicht erfolgen konnte.

Die hohe Diastereoselektivität bei der Transformation des *trans*-konfigurierten Metathesevorläufers **125** könnte bedingt sein durch den sterischen Anspruch der zuerst gebildeten Siloxan-Einheit, welche die Energetik der maßgeblichen Übergangszustände bei der nachfolgenden Bildung *trans*-konfigurierten Tetrahydropyridin-Einheit stark beeinflussen könnte. Gleichzeitige, koordinative Wechselwirkungen der freien Elektronenpaare des Siloxan-Sauerstoffes mit dem Metathese-Katalysator, die durch konformelle Fixierung zusätzlich einen wesentlichen Einfluß auf die Energiedifferenz der maßgeblichen Übergangszustände haben könnten, sind ebenfalls nicht auszuschließen.

Die Stereochemie des Metathese-Produktes **126** konnte nach Spaltung der Siloxan-Einheit und des Nosyl-Amid-Bindung aus dem freien γ -Amino-Alkohol **128** durch NOE-Experimente gesichert werden (Schema 52).



Schema 52 Bestimmung der Konfiguration des Metatheseproduktes **126** durch NOE-Experimente
 i) TBAF, THF, RT; ii) PhSH, K₂CO₃, DMSO-d₆; Ultraschall; iii) nicht optimiert

Durch Bestimmung des NOE der α,α' -Protonen des Tetrahydropyridins **128** konnte in Analogie zu den Derivaten **72-a** bzw. **72-b** sowie **110-a** bzw. **110-b** eine *cis*-Konfiguration ausgeschlossen werden, weshalb es sich beim Metathese-Produkt **128** um ein *trans*-konfiguriertes Tetrahydropyridin handeln dürfte.

3.3.3 Zusammenfassung und Ausblick

Ausgehend von (1*S*,4*R*)-1,4-Cyclopent-2-endiol-Monoacetat (**116**) und dem Nosylamid **115** konnten durch Palladium-vermittelte Kupplung sowohl die *cis*- und *trans*-konfigurierten Amino-Alkohol-Derivate **118** bzw. **125** mit einer prochiralen Cyclopenten-Einheit dargestellt werden. Während das *cis*-konfigurierte Derivat **118**, welches zur Synthese des Naturstoffes (-)-Porantheridin (**112**) dienen könnte, aufgrund von ungünstigen, sterischen Wechselwirkungen keinerlei Umsatz bezüglich eines RRM-Prozesses mit den *Grubbs*-Katalysatoren **68** und **69** sowie dem *Hoveyda-Blechert*-Katalysator **70** und dem *Schrock*-Katalysator **71** zeigte, konnte das entsprechende *trans*-konfigurierte Analogon **125** durch einen hoch diastereoselektiven RRM-Prozess mit *Grubbs*-Katalysator **68** und einem Diastereomerenverhältnis von größer 95:5 zum *trans*-konfigurierten Tetrahydropyridin **126** umgelagert werden. Diese Reaktion stellt das erste Beispiel für einen hoch diastereoselektiven RRM-Prozess dar. Die Aufklärung der Stereochemie von **126** gelang nach Entfernen der Nosyl-Schutzgruppe und Spaltung der Siloxan-Einheit durch NMR-spektroskopische Analyse über Bestimmung des NOE der α,α' -Protonen der zentralen Tetrahydropyridin-Einheit.

Auch wenn die Synthese von (-)-Porantheridin (**112**) über den *cis*-konfigurierten Metathesevorläufer **118** nicht erfolgen konnte, könnte die Synthese über das *trans*-konfigurierte Analogon **125**, unter Ausbildung des *trans*-konfigurierten Tetrahydropyridins **126**, und spätere Inversion der Stereochemie der C-2' Hydroxygruppe durch eine *Mitsunobu*/Verseifungssequenz geführt werden. Desweiteren dürfte die erreichte, hohe Diastereoselektivität bei der Transformation des γ -Aminoalkohol-Derivats **125** Hoffnung auf eine breitere Anwendbarkeit des Prinzips der diastereoselektiven Ringumlagerungsmetathese zur Darstellung cyclischer, synthetisch wertvoller Leitstrukturen geben und eine sinnvolle Alternative zum Aufbau von stereogenen Zentren mittels chiral modifizierter Metathese-Katalysatoren darstellen.

IV Experimenteller Teil

4.1 Allgemeines

4.1.1 Analysengeräte

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern AC 200 und DRX 500 der Firma *Bruker* bei 200 MHz bzw. 500 MHz in den jeweils vermerkten Lösungsmitteln aufgenommen. Die angegebenen chemischen Verschiebungen δ beziehen sich auf die ppm-Skala. Dabei wurden die Signale von undeutertem Lösungsmittel bzw. zugesetztem Tetramethylsilan als externer Standard für die ppm-Skala verwendet. Die Zuordnung der Protonen erfolgte durch COSY, SELNOE und HMQC-Messungen. Es wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Duplett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett), b (breites Signal).

¹³C-NMR-Spektren wurden mit einem *Bruker* DRX 500 Spektrometer bei 125 MHz aufgenommen. Die Lösungsmittel sind für die jeweiligen Substanzen vermerkt. Die angegebenen chemischen Verschiebungen δ beziehen sich auf die ppm-Skala. Dabei wurden die Signale von undeutertem Lösungsmittel bzw. Tetramethylsilan als externer Standard verwendet. Die Anzahl der geminal gebundenen Protonen wurde durch DEPT-Messungen bestimmt.

GC-MS-Messungen wurden mit einem GC HP 5890 II und einem massenselektiven Detektor HP 5971 A der Firma *Hewlett-Packard* mit Helium als Trägergas durchgeführt. Die Injektortemperatur betrug 250°C, die Detektortemperatur 280°C. Als Säule wurde eine 25 m lange HP-1 Glaskapillarsäule der Firma *Hewlett-Packard* mit 0.25 mm Innendurchmesser und einer Filmdicke von 0.33 mm verwendet.

Die angegebenen Retentionszeiten beziehen sich auf folgende Standardeinstellungen:

Methode: $T_1 = 50\text{ °C}$, $t = 4\text{ min}$, Gradient 8 °C/min bis 125 °C , $T_2 = 125\text{ °C}$, $t = 5\text{ min}$, Gradient 25 °C/min bis 250 °C , $T_3 = 250\text{ °C}$, $t = 15\text{ min}$.

IR-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer* Spektrometer 881 als ATR (attenuated total reflectance) gemessen. Die Banden sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Die Bandenintensitäten sind wie folgt abgekürzt: ss (sehr stark), s(stark), m(mittel), w (schwach).

MS- und **HRMS**-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 relativen Signalintensitäten sind als Prozentwerte in runden Klammern, die Hauptfragmente in eckigen Klammern angegeben.

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

Elementaranalysen wurden mit einem Elementar Vario EI der Firma *Analytik Jena* durchgeführt.

Drehwerte wurden mit einem *Perkin Elmar* Polarimeter 341 bei Raumtemperatur bei einer Wellenlänge von 589 nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Das Lösungsmittel ist vermerkt, die Konzentration ist in g/100 ml angegeben.

4.2 Arbeitsbedingungen

Metathesen wurden in einer Inertgasbox MB 120 BG der Firma *MBraun* unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Alle anderen Reaktionen wurden unter Stickstoffatmosphäre, Negishi-Kupplungen unter Argon-Atmosphäre, mit Schlenk-Technik durchgeführt. Lösungen und Lösungsmittel wurden mit Spritzen oder Kanülen transferiert.

Lösungsmittel und Chemikalien

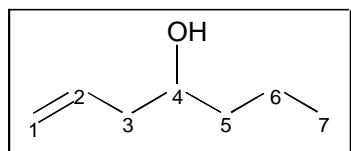
Die verwendeten Lösungsmittel wurden in Absolut-Qualität bezogen (Et_2O [*Aldrich*], CH_3CN [*Acros*], DMSO [*Acros*], DMF [*Acros*]) oder wie folgt getrocknet: THF wurde über Natrium/Benzophenon und Methanol bzw. Ethanol über Magnesium mehrere Tage in Umlaufdestillen unter Stickstoffatmosphäre erhitzt. Chemikalien wurden bei *Aldrich*, *Fluka* oder *TCI* bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Chromatographie

Dünnschichtchromatogramme wurden auf Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator 254 nm der Firma *Merck* (Kieselgel 60 F 254, Schichtdicke 0.2 mm) und der Firma *Fluka* (Aluminiumoxid neutral, Schichtdicke 0.2 mm) angefertigt. Präparative Chromatographie erfolgte an *ICN* Kieselgel (60A, Korngröße 0.040-0.063) oder *Fluka* Aluminiumoxid (Typ 5016A basisch, Brockmann Aktivitätsstufe III).

4.3 Versuchsvorschriften und charakteristische Daten

Hept-1-en-4-ol (50)



Eine Lösung von Allylmagnesiumbromid in Hexan (90.0 ml, 1.0 M) wurde mit absolutem Et₂O (150 ml) verdünnt und auf 0°C gekühlt. Anschließend tropfte man B(O-*i*-Pr)₃ (20.8 ml, 90.0 mmol) bei 0°C innerhalb von 15 min über eine Spritze zu und rührte die Mischung noch 2 h bei RT. Butyraldehyd (5.41 ml, 60.0 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und die Mischung weitere 3 h bei RT gerührt. Nach der Zugabe von wässriger NaOH (30 ml, 3 M) wurde das Reaktionsgemisch für 3 h refluxiert. Die organische Phase wurde mit H₂O (50 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Man entfernte das Lösungsmittel durch Destillation über eine 10 cm Vigreuxkolonne bei Normaldruck und destillierte den verbleibenden Rückstand fraktioniert im Wasserstrahlvakuum. Es wurden 5.76 g **50** (50.5 mmol, 84%) als farblose Flüssigkeit erhalten; Sdp = 67-68°C (24 mbar).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.82 (m; 1H, C²-H), 5.12 (d, J = 15 Hz; 1H, C¹-H), 5.12 (d, J = 10 Hz; 1H, C¹-H), 3.65 (bs; 1H, C⁴-H), 2.29 (m; 1H, C³-H), 2.13 (m; 1H, C³-H), 1.65 (s; 1H, OH), 1.49 (m; 3H, 2 × C⁵-H, C⁶-H), 1.37 (m; 1H, C⁶-H), 0.92 (t, J = 7 Hz; 3H, 3 × C⁷-H).

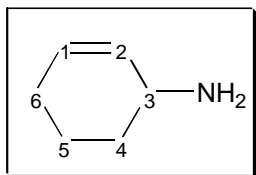
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 135.0 (CH), 118.0 (CH₂), 70.5 (CH), 42.0 (CH₂), 39.0 (CH₂), 18.9 (CH₂), 14.1 (CH₃).

IR (ATR): ν = 3453 (m), 2960 (m), 2932 (m), 1710 (s), 1435 (m), 1419 (m), 1362 (s), 1221 (s), 1018 (m), 998 (m), 912 (m).

MS (EI): *m/z* (%) = 97 ([M - OH]⁺, 1), 73 (72), 71 (11), 55 (100).

HRMS: m/z berechnet für $C_7H_{14}O$ $[M]^+$ 114.1044; gefunden 114.1047.

3-Aminocyclohexen (**58**)



Zu einer Lösung aus **56** (20.0 g, 82.5 mmol) in EtOH (440 ml) wurde wässrige NaOH (410 ml, 6M) gegeben und die Mischung 40 h bei RT gerührt. Es wurde mit Et₂O (900 ml) verdünnt, die wässrige Phase mit Et₂O (2 × 200 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet. Die erhaltene Lösung wurde auf 100 ml eingeeengt, die überstehende Lösung vom Feststoff abdekantiert und der verbleibende Feststoff mit Cyclohexan (2 × 50 ml) gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel über eine 10 cm Vigreuxkolonne bei Normaldruck abdestilliert. Fraktionierte Destillation des Rückstandes im Vakuum ergab 4.65 g **58** (47.9 mmol, 58%) als farblose Flüssigkeit; Sdp (40-41°C, 90 mbar).

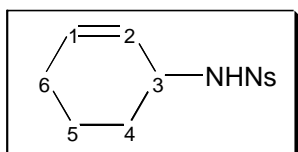
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.70 (m; 1H, C¹-H), 5.60 (m; 1H, C²-H), 3.31 (m; 1H, C³-H), 2.20-1.88 (m; 3H, 2 × C⁴-H, C⁶-H), 1.80-1.50 (m; 4H, 2 × NH, 2 × C⁵-H), 1.33 (m; 1H, C⁶-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 132.4 (CH), 128.2 (CH), 46.9 (CH), 33.5 (CH₂), 25.0 (CH₂), 20.2 (CH₂).

IR (ATR): ν = 3021 (m), 2932 (s), 2860 (m), 2836 (m), 1707 (w), 1662 (m), 1586 (m), 1447 (m), 1434 (m), 1368 (m), 723 (m).

MS (EI): m/z (%) = 97 ($[M]^+$, 18), 96 (20), 82 (11), 69 (100), 68 (12), 54 (12).

HRMS: m/z berechnet für $C_6H_{11}N$ $[M]^+$ 97.0891; gefunden 97.0891.

N-(Cyclohex-2-enyl)- 2-nitrobenzolsulfonamid (59)

Zu einer eisgekühlten Lösung aus **58** (2.58 g, 26.56 mmol) und K_2CO_3 (7.34 g, 53,12 mmol) in DCM (50 ml) wurde portionsweise $NSCl$ (8.83 g, 39.84 mmol) gegeben und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Es wurde mit DCM (300 ml) verdünnt, mit H_2O (100 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (2:1 DCM/Cyclohexan) erhielt man 6.36 g **59** (22.53 mmol, 85%) als gelblichen Feststoff; $R_f = 0.28$, $Smp = 65-67^\circ C$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.17$ (m; 1H, Ar-H), 7.86 (m; 1H, Ar-H), 7.75 (m; 2H, 2 \times Ar-H), 5.82 (m; 1H, C^1 -H), 5.41 (m; 1H, C^2 -H), 5.32 (m; 1H, NH), 4.03 (m; 1H, C^3 -H), 2.05-1.90 (m; 2H, 2 \times C^4 -H), 1.80 (m; 1H, C^6 -H), 1.68-1.50 (m; 3H, 2 \times C^5 -H, C^6 -H).

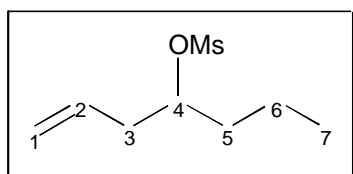
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 148.2$ (C_q), 135.4 (C_q), 133.5 (CH), 133.0 (CH), 132.3 (CH), 130.8 (CH), 126.4 (CH), 125.5 (CH), 50.2 (CH), 30.2 (CH_2), 24.5 (CH_2), 19.3 (CH_2).

IR (ATR): $\nu = 3351$ (m), 3097 (w), 3027 (w), 2933 (m), 2864 (w), 2836 (w), 1539 (s), 1415 (m), 1359 (m), 1347 (m), 1162 (s), 1069 (m), 742 (m), 730 (m).

MS (EI): m/z (%) = 281 ($[M]^+$, 2), 254 (56), 187 (16), 186 (100), 171 (24), 144 (12), 107 (24), 96 (46), 81 (44), 79 (38), 77 (36), 68 (30), 67 (36), 55 (15), 51 (18).

HRMS: m/z berechnet für $C_{12}H_{13}N_2O_4S$ $[M]^+$ 281.0596; gefunden 281.0593.

CHN-Analyse für $C_{13}H_{18}N_2O_4S$: berechnet C 51.05 H 5.00 N 9.92; gefunden C 50.78 H 5.02 N 9.90.

Methansulfonsäure- 1-propylbut-3-enylester (61)

Zu einer eisgekühlten Lösung von **50** (9.50 g, 83.2 mmol) und Et₃N (17.4 ml, 125 mmol) in DCM (60 ml) wurde MsCl (7.73 ml, 99.8 mmol) über einen Zeitraum von 15 min zugetropft und die Mischung noch 3 h bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit DCM (400 ml) wurde das Reaktionsgemisch mit H₂O (3 × 100 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (3:1 Cyclohexan/MTBE). Man erhielt 12.8 g **61** (66.6 mmol, 80%) als schwach gelbes Öl; R_f = 0.40.

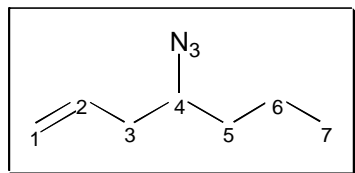
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.78 (m; 1H, C²-H), 5.12 (d, J = 17 Hz; 1H, C¹-H), 5.11 (d, J = 10 Hz; 1H, C¹-H), 4.73 (quintet, J = 6 Hz; 1H, C⁴-H), 2.98 (s; 3H, SO₂Me), 2.46 (m; 2H, 2 × C³-H), 1.67 (m; 2H, 2 × C⁵-H), 1.43 (m; 2H, 2 × C⁶-H), 0.92 (t, J = 7 Hz; 3H, 3 × C⁷-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 132.6 (CH), 119.0 (CH₂), 82.7 (CH), 39.2 (CH₂), 38.8 (CH₃), 36.3 (CH₂), 18.4 (CH₂), 13.8 (CH₃).

IR (ATR): ν = 2960 (m), 2925 (m), 2875 (w), 2850 (w), 1355 (m), 1336 (m), 1175 (s), 972 (w), 913 (s), 802 (w).

MS (EI): *m/z* (%) = 191 ([M-1]⁺, 1), 151 (33), 105 (22), 97 (13), 96 (26), 81 (22), 79 (18), 67 (22), 55 (100), 54 (34).

HRMS: *m/z* berechnet für C₅H₁₁O₃S [M-C₃H₅]⁺ 151.0429; gefunden 151.0421

4-Azidohept-1-en (62)

Zu einer Lösung von **61** (12.8 g, 66.4 mmol) in DMSO (70 ml) wurde NaN₃ (8.68 g, 134 mmol) portionsweise bei RT zugegeben und die resultierende Suspension bei 50°C über einen Zeitraum von 24 h gerührt. Nach Abkühlen auf RT und Verdünnen mit Et₂O (500 ml) wurde mit H₂O (3 × 100 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde über eine 10 cm Vigreuxkolonne bei Normaldruck abdestilliert. Man erhielt 8.58 g **62** (61.7 mmol, 93%) als gelbliches Öl. Das erhaltene Produkt war spektroskopisch rein und wurde direkt weiter umgesetzt.

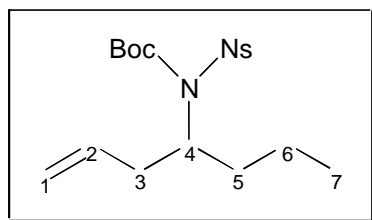
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.81 (m; 1H, C²-H), 5.15 (d, J = 17 Hz; 1H, C¹-H), 5.12 (d, J = 10 Hz; 1H, C¹-H), 3.34 (quintet, J = 6 Hz; 1H, C⁴-H), 2.30 (t, J = 6 Hz; 2H, 2 × C³-H), 1.50 (m; 3H, 2 × C⁵-H, C⁶-H), 1.39 (m; 1H, C⁶-H), 0.94 (t, J = 7 Hz; 3H, 3 × C⁷-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 134.1 (CH), 118.1 (CH₂), 62.1 (CH), 38.9 (CH₂), 36.1 (CH₂), 19.4 (CH₂), 13.9 (CH₃).

IR (ATR): ν = 3081 (w), 2960 (s), 2935 (s), 2875 (m), 2100 (ss), 1340 (m), 1258 (s), 993 (m), 918 (s).

MS (EI): *m/z* (%) = 110 ([M-C₂H₅]⁺, 1), 98 (12), 97 (10), 96 (8), 83 (12), 82 (12), 70 (24), 68 (26), 55 (100).

HRMS: *m/z* berechnet für C₇H₁₃N₃ [M]⁺ 139.1109; gefunden 139.1124.

***N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-nitro-*N*-(1-propylbut-3-enyl)-benzolsulfonamid (**63**)**

DIAD (4.92 ml, 25.0 mmol) wurde innerhalb 30 min bei 0°C zu einer Lösung aus **50** (1.14 g, 10.0 mmol), PPh₃ (7.86 g, 30.0 mmol) und BocNsNH^[50] (7.56 g, 25.0 mmol) getropft. Nach Erwärmen auf RT wurde noch 72 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (2:1 DCM/Cyclohexan). Man erhielt 2.58 g **63** (6.47 mmol, 65%) als schwach gelbes Öl; *R*_f = 0.30.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.31 (d, *J* = 6 Hz; 1H, Ar-H), 7.70 (m; 3H, 3 × Ar-H), 5.90 (m; 1H, C²-H), 5.12 (d, *J* = 17 Hz; 1H, C¹-H), 5.09 (d, *J* = 11 Hz, 1H, C¹-H), 4.31 (quintet, *J* = 7 Hz; 1H, C⁴-H), 2.69 (m; 1H, C³-H), 2.57 (m; 1H, C³-H), 1.87 (m; 1H, C⁵-H), 1.77 (m; 1H, C⁵-H), 1.45 (m; 2H, 2 × C⁶-H), 1.38 (s; 9H, CMe₃), 0.94 (t, *J* = 7 Hz; 3H, 3 × C⁷-H).

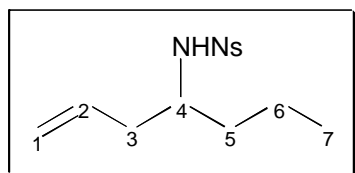
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 150.6 (C_q), 148.0 (C_q), 135.7 (CH), 134.3 (C_q), 133.8 (CH), 132.9 (CH), 131.6 (CH), 124.3 (CH), 117.7 (CH₂), 84.8 (C_q), 60.0 (CH), 38.8 (CH₂), 35.9 (CH₂), 28.0 (CH), 20.4 (CH₂), 14.2 (CH₃).

IR (ATR): ν = 2978 (w), 2961 (w), 2934 (w), 2874 (w), 1731 (s), 1546 (s), 1368 (s), 1272 (m), 1256 (m), 1178 (m), 1150 (s), 1124 (m), 772 (w), 742 (w), 734 (w), 722 (w).

MS (EI): *m/z* (%) = 325 ([M-C₄H₉O]⁺, 1), 278 (9), 277 (24), 258 (26), 257 (100), 255 (10), 187 (10), 186 (88), 97 (12), 77 (8), 57 (96), 55 (18).

HRMS: *m/z* berechnet für C₁₄H₁₇N₂O₅S [M-C₄H₉O]⁺ 325.0858; gefunden 325.0851.

CHN-Analyse für C₁₈H₂₆N₂O₆S: berechnet C 54.26, H 6.58, N 7.03; gefunden C 54.28, H 6.54, N 7.16.

2-Nitro-*N*-(1-propyl-3-en-1-yl)-benzolsulfonamid (64)

aus **62**: Zu einer eisgekühlten Suspension von LAH (4.68 g, 123 mmol) in Et₂O (60 ml) wurde **62** (8.58 g, 61.6 mmol) in Et₂O (60 ml) innerhalb 30 min zugetropft und die Mischung noch 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig bei 0°C mit wässriger NaOH Lösung (30 ml, 2.5 M) versetzt und die erhaltene Suspension 30 min bei RT gerührt. Das Lösung wurde abdekantiert, der verbleibende Feststoff mit Et₂O (5 × 50 ml) gewaschen und die vereinigten etherischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde über eine 10 cm Vigreuxkolonne abdestilliert und der Rückstand mit DCM (40 ml) verdünnt. Nach Zugabe von K₂CO₃ (17.4 g, 123 mmol) wurde auf 0°C gekühlt und NsCl (16.4 g, 74.0 mmol) innerhalb 15 min portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei RT gerührt und mit DCM (500 ml) verdünnt. Es wurde mit H₂O (100 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach flashchromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel (3:1 DCM/Cyclohexan) erhielt man 14.4 g **64** (48.3 mmol, 78%) als schwach gelben Feststoff; R_f = 0.38, Smp 30-32 °C.

aus **63**: Zu einer eisgekühlten Lösung von **63** (2.00 g, 5.02 mmol) in THF (500 ml) wurde innerhalb 10 min TFA (25.0 ml, 324 mmol) getropft und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Nach Abkühlen auf 0°C wurde unter kräftigem Rühren gesättigte NaHCO₃ Lösung (ca. 350 ml) zugegeben bis die wässrige Phase pH 8 zeigte. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 × 300 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (3:1 DCM/Cyclohexan) erhielt man 1.47 g **64** (4.93 mmol, 98%) als schwach gelben Feststoff; R_f = 0.38, Smp = 30-32 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.14$ (m; 1H, Ar-H), 7.86 (m; 1H, Ar-H), 7.73 (m; 2H, 2 \times Ar-H), 5.57 (m; 1H, $\text{C}^2\text{-H}$), 5.19 (d, $J = 8$ Hz; 1H, NH), 4.93 (d, $J = 16$ Hz; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 4.93 (d, $J = 11$ Hz; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 3.54 (m; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 2.19 (m; 2H, 2 \times $\text{C}^3\text{-H}$), 1.45 (m; 2H, 2 \times $\text{C}^5\text{-H}$), 1.35 (m; 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 1.24 (m; 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 0.82 (t, $J = 7$ Hz; 3H, 3 \times $\text{C}^7\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.8$ (C_q), 135.4 (C_q), 133.3 (CH), 133.1 (CH), 132.9 (CH), 130.5 (CH), 125.4 (CH), 118.8 (CH_2), 54.8 (CH), 39.6 (CH_2), 37.0 (CH_2), 18.7 (CH_2), 13.8 (CH_3).

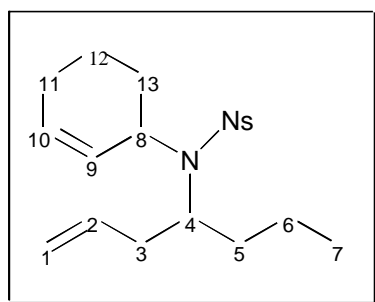
IR (ATR): $\nu = 3338$ (m), 3098 (w), 3077 (w), 2959 (m), 2931 (m), 2873 (m), 1539 (s), 1442 (m), 1413 (m), 1360 (s), 1168 (s), 1124 (m), 854 (m), 783 (m), 742 (m), 730 (m), 655 (m).

MS (EI): m/z (%) = 259 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 60), 258 (8), 257 (60), 188 (6), 187 (8), 186 (100), 92 (8).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$ 257.0596; gefunden 257.0592.

CHN-Analyse für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: berechnet C 52.33, H 6.08, N 9.38; gefunden C 52.47, H 6.11, N 9.24.

***N*-Cyclohex-2-enyl-2-nitro-*N*-(1-propylbut-3-enyl)-benzolsulfonamid (67-a mit 67-b)**



DIAD (2.66 ml, 13.4 mmol) wurde innerhalb 30 min zu einer eisgekühlten Lösung von **64** (2.00 g, 6.70 mmol), PPh_3 (3.52 g, 13.4 mmol) und Cyclohex-2-enol (**51**) (1.30 g, 13.4 mmol) in THF (30 ml) getropft und das Reaktionsgemisch 36 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des

Rückstandes an Kieselgel (1:2 MTBE/Hexan) erhielt man 2.10 g (5.54 mmol, 83%) eines diastereomeren 1:1 Gemisches aus **67-a** und **67-b** als schwach gelbes Öl; $R_f = 0.36$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.05$ (m; 2H, 2 \times Ar-H), 7.65 (m; 4H, 4 \times Ar-H), 7.52 (m; 2H, 2 \times Ar-H), 5.83 (m; 2H, 2 \times C¹⁰-H), 5.69 (m; 2H, 2 \times C²-H), 5.55 (d, $J = 10$ Hz; 2H, 2 \times C⁹-H), 5.02 (m; 4H, 4 \times C¹-H), 4.38 (bs; 1H, C⁸-H), 4.27 (bs; 1H, C⁸-H), 3.55 (bs; 1H, C⁴-H), 3.44 (bs; 1H, C⁴-H), 2.53 (m; 2H, 2 \times C³-H), 2.49 (m; 1H, C³-H), 2.39 (m; 1H, C³-H), 2.20-1.56 (m; 16H, 4 \times C⁵-H, 4 \times C¹¹-H, 4 \times C¹²-H, 4 \times C¹³-H), 1.41-1.18 (m; 4H, 4 \times C⁶-H), 0.86 (t, $J = 7$ Hz; 3H, 3 \times C⁷-H), 0.76 (t, $J = 7$ Hz; 3H, 3 \times C⁷-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.7$ (C_q), 148.6 (C_q), 135.8 (CH), 135.2 (C_q), 134.9 (C_q), 133.3 (CH), 133.3 (CH), 131.3 (CH), 131.2 (CH), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 123.8 (CH), 123.6 (CH), 117.3 (CH₂), 117.2 (CH₂), 59.1 (CH), 58.9 (CH), 56.4 (CH), 55.9 (CH), 39.5 (CH₂), 35.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 24.5 (CH₂), 24.5 (CH₂), 22.5 (CH₂), 22.4 (CH₂), 20.6 (CH₂), 20.5 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃).

IR (ATR): $\nu = 3076$ (w), 3031 (w), 2958 (m), 2934 (m), 2839 (w), 1545 (s), 1373 (m), 1347 (m), 1164 (m), 1141 (m), 1126 (m), 852 (w), 772 (w), 741 (w), 728 (w).

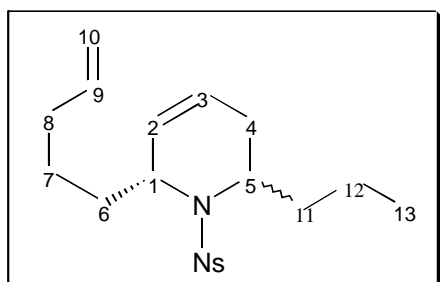
MS (EI): m/z (%) = 337 ([M-C₃H₅]⁺, 8), 257 (83), 186 (65), 81 (100), 79 (13), 55 (15).

HRMS: m/z berechnet für C₁₆H₂₁N₂O₄S [M-C₃H₅]⁺ 337.1222; gefunden 337.1226.

CHN-Analyse für C₁₉H₂₆N₂O₄S: berechnet C 60.30, H 6.92, N 7.40; gefunden C 60.16 H 6.91 N 7.41.

(rac)-(2S, 6R)-1-(2-Nitrobenzolsulfonyl)-6-pent-4-enyl-2-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (71-a) und

(rac)-(2R, 6R)-1-(2-Nitrobenzolsulfonyl)-6-pent-4-enyl-2-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (71-b)



Zu einer Lösung eines diastereomeren 1:1 Gemisches aus **67-a** und **67-b** (575 mg, 1.52 mmol) in DCM (75 ml) wurde Grubbs Katalysator **68** (63.0 mg, 0.08 mmol) gegeben, das Reaktionsgemisch mit Ethen gesättigt und anschließend unter Ethen-Atmosphäre 24h bei 50°C in einem geschlossenen Gefäß gerührt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (1:3 MTBE/Cyclohexan) erhielt man 274 mg **71-a** (0.72 mmol, 48%) als gelblichen Feststoff und 276 mg **71-b** (0.73 mmol, 48%) als gelbliches Öl. $R_f = 0.27$, Schmp = 67-68 °C (**71-a**); $R_f = 0.34$ (**71-b**).

71-a: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.93$ (m; 1H, Ar-H), 7.64 (m; 2H, 2 \times Ar-H), 7.56 (m; 1H, Ar-H), 5.81 (m; 1H, $\text{C}^9\text{-H}$), 5.76 (m; 1H, $\text{C}^3\text{-H}$), 5.65 (m; 1H, $\text{C}^2\text{-H}$), 5.02 (dd, $J = 17$ Hz, $J = 2$ Hz; 1H, $\text{C}^{10}\text{-H}$), 4.96 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 1$ Hz; 1H, $\text{C}^{10}\text{-H}$), 4.27 (bs; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 4.01 (m; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.10 (m; 2H, 2 \times $\text{C}^6\text{-H}$), 1.96 (m; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 1.84 (m; 2H, 2 \times $\text{C}^{11}\text{-H}$), 1.73-1.35 (m; 7H, $\text{C}^4\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^7\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^8\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^{12}\text{-H}$), 0.92 (t; $J = 7$ Hz; 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.3$ (C_q), 138.5 (CH), 134.2 (C_q), 133.2 (CH), 131.5 (CH), 130.4 (CH); 126.0 (CH), 124.1 (CH), 122.1 (CH), 114.9 (CH_2), 54.1 (CH), 50.9 (CH), 37.3 (CH_2), 37.2 (CH_2), 33.6 (CH_2), 27.1 (CH_2), 26.2 (CH_2), 20.1 (CH_2), 13.8 (CH_3).

IR (ATR): $\nu = 3076$ (w), 3040 (w), 2957 (m), 2933 (m), 2872 (m), 1544 (s), 1373 (s), 1347 (s), 1174 (s), 1139 (m), 1126 (m), 852 (m), 776 (m), 750 (m), 744 (m), 730 (m), 711 (m).

MS (EI): m/z (%) = 337 ($[M-C_3H_7]^+$, 3), 310 (14), 309 (100), 186 (56), 94 (14), 80 (23).

HRMS: m/z berechnet für $C_{16}H_{21}N_2O_4S$ $[M-C_3H_5]^+$ 378.1613; gefunden 378.1622.

CHN-Analyse für $C_{19}H_{26}N_2O_4S$: berechnet C 60.30 H 6.92 N 7.40; gefunden C 60.09 H 6.91 N 7.39.

71-b: 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.12 (m; 1H, Ar-H), 7.65 (m; 3H, 3 \times Ar-H), 5.71 (m; 1H, C^3 -H), 5.65 (m; 1H, C^2 -H), 5.57 (m; 1H, C^9 -H), 4.86 (d, J = 9 Hz; 1H, 2 \times C^1 -H), 4.85 (d, J = 18 Hz, 1H, C^1 -H), 4.36 (bs; 1H, C^1 -H), 3.88 (m; 1H, C^5 -H), 2.30 (m; 1H, C^6 -H), 2.15 (m; 1H, C^6 -H), 1.90-1.68 (m; 4H, 2 \times C^4 -H, 2 \times C^{11} -H), 1.60 (m; 1H, C^8 -H), 1.50 (m; 1H, C^8 -H), 1.31 (m; 3H, C^7 -H, 2 \times C^{12} -H), 1.17 (m; 1H, C^7 -H), 4.85 (t, J = 7 Hz; 3H).

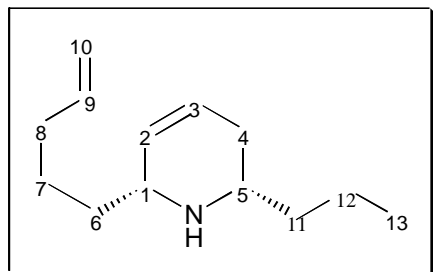
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 147.9 (C_q), 138.2 (CH), 136.5 (C_q), 133.2 (CH), 131.7 (CH), 130.5 (CH), 128.2 (CH), 124.4 (CH), 124.2 (CH), 114.8 (CH_2), 55.7 (CH), 55.4 (CH), 34.9 (CH_2), 33.5 (CH_2), 33.1 (CH_2), 28.7 (CH_2), 24.2 (CH_2), 20.5 (CH_2), 14.0 (CH_3).

IR (ATR): ν = 3077 (w), 3034 (w), 2960 (m), 2933 (m), 2872 (m), 1544 (s), 1372 (s), 1342 (s), 1335 (s), 1161 (s), 1123 (m), 852 (m), 778 (m), 743 (m).

MS (EI): m/z (%) = 335 ($[M-C_3H_7]^+$, 13), 310 (14), 309 (100), 257 (14), 186 (40), 81 (16), 55 (8).

HRMS: m/z berechnet für $C_{19}H_{26}N_2O_4S$ $[M]^+$ 378.1613; gefunden 378.1627.

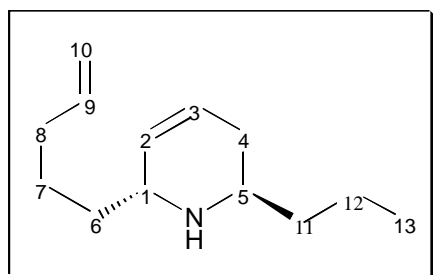
CHN-Analyse für $C_{19}H_{26}N_2O_4S$: berechnet C 60.30 H 6.92 N 7.40; gefunden C 60.22, H 6.88 N 7.46.

(rac)-(2S,6R)-6-pent-4-enyl-2-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (72-a)

Zu einer Lösung aus **71-a** (10 mg, 27 μmol) und K_2CO_3 (4 mg, 27 μmol) in deuteriertem DMSO (0.5 ml) wurde PhSH (3 μl , 27 μmol) gegeben und die Mischung bei RT 1 h mit Ultraschall behandelt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 5.89 (m; 1H, $\text{C}^9\text{-H}$), 5.75 (m; 1H, $\text{C}^3\text{-H}$), 5.65 (d, 10 Hz; 1H, $\text{C}^2\text{-H}$), 5.12 (d, J = 17 Hz, $\text{C}^{10}\text{-H}$), 5.09 (d, J = 10 Hz, $\text{C}^{10}\text{-H}$), 3.36 (bs; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 2.71 (m; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.10 (m; 2H), 1.98 (m; 1H), 1.72 (m; 1H), 1.60-1.20 (m; 8H), 0.97 (t, J = 7 Hz; 3H, $3 \times \text{C}^{13}\text{-H}$).

SELNOE (500 MHz, DMSO- d_6): 3.36 ppm mit 2.71 ppm (20%), 2.71 ppm mit 3.36 ppm (20%).

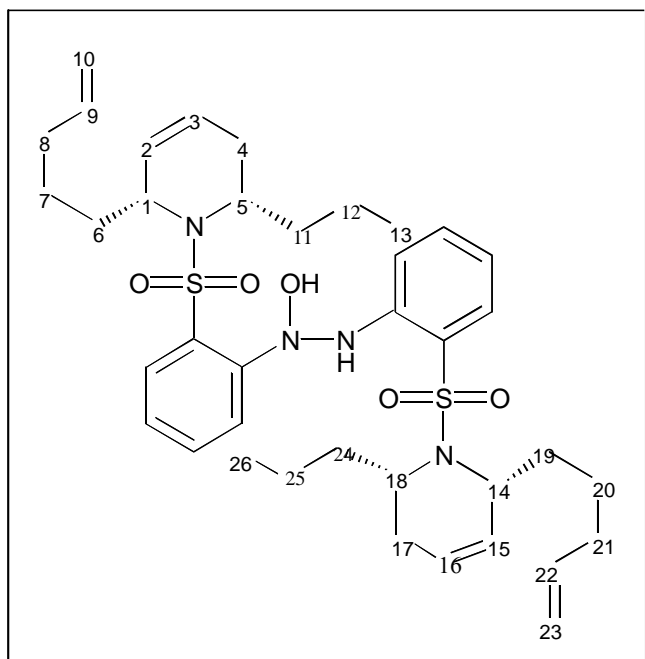
(rac)-(2R,6R)-6-pent-4-enyl-2-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (72-b)

Die Darstellung von **72-b** erfolgte analog der Vorschrift für **72-a**.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 5.88 (m; 1H, $\text{C}^9\text{-H}$), 5.84 (bs; 2H, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^3\text{-H}$), 5.07 (d, J = 17 Hz; 1H, $\text{C}^{10}\text{-H}$), 5.00 (d, J = 10 Hz, $\text{C}^{10}\text{-H}$), 3.26 (bs; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 2.83 (bs; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.20 (m; 3H), 1.72 (m; 1H), 1.55-1.25 (m; 8H), 0.93 (t, J = 7 Hz; 3H, $3 \times \text{C}^{13}\text{-H}$).

SELNOE (500 MHz, DMSO- d_6): 3.26 ppm mit 2.71 ppm (0%), 2.71 ppm mit 3.26 ppm (0%).

(rac)-1-Hydroxy-1,2-bis-[(2S,6R)-(6-pent-4-enyl-2-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin)-1-ylsulfonyl]-hydrazin (77-a)



77-a wurde erhalten nach Umsetzung von **71-a** (50.0 mg, 0.13 mmol) gemäß der Vorschrift für **78-a**. Nach flashchromatographischer Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel (5:1 MTBE/Cyclohexan) wurden 19 mg **77-a** (0.03 mmol, 40%) als gelbliches Öl erhalten; $R_f = 0.28$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.62$ (bs; 1H, NH), 7.66 (d, $J = 7$ Hz; 1H, Ar-H), 7.58 (d, $J = 7$ Hz; 1H, Ar-H), 7.45

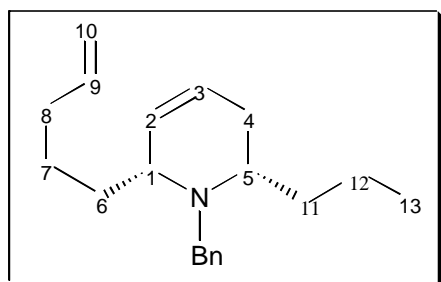
(m; 2H, 2 \times Ar-H), 7.23 (t, $J = 7$ Hz; 1H, Ar-H), 6.93 (t, $J = 7$ Hz; 1H, Ar-H), 6.69 (m; 2H, 2 \times Ar-H), 5.81 (m; 2H, $\text{C}^9\text{-H}$, $\text{C}^{22}\text{-H}$), 5.60 (m; 4H, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^3\text{-H}$, $\text{C}^{15}\text{-H}$, $\text{C}^{16}\text{-H}$), 5.14 (bs; 1H, OH), 4.99 (m; 4H, 2 \times $\text{C}^{10}\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^{23}\text{-H}$), 4.23 (bs; 2H, $\text{C}^1\text{-H}$, $\text{C}^{14}\text{-H}$), 3.95 (m; 2H, $\text{C}^5\text{-H}$, $\text{C}^{18}\text{-H}$), 2.08 -1.25 (m; 24H, 2 \times $\text{C}^6\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^7\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^8\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^{11}\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^{12}\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^{17}\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^{19}\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^{20}\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^{21}\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^{24}\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^{25}\text{-H}$), 0.89 (m; 6H, 3 \times $\text{C}^{10}\text{-H}$, 3 \times $\text{C}^{23}\text{-H}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.2$ (C_q), 145.6 (C_q), 138.6 (CH), 138.6 (CH), 133.8 (CH), 133.7 (CH), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 125.8 (CH), 125.8 (CH), 123.8 (C_q), 122.6 (C_q), 122.4 (CH), 122.3 (CH), 120.4 (CH), 117.6 (CH), 117.4 (CH), 114.9 (CH), 114.8 (CH_2), 114.7 (CH_2), 53.4 (CH), 53.2 (CH), 50.3 (CH), 50.1 (CH), 37.1 (CH_2), 37.1 (CH_2), 33.7 (CH_2), 33.7 (CH_2), 27.0 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.2 (CH_2), 19.9 (CH_2), 13.8 (CH_3).

IR (ATR): $\nu = 3467$ (w), 3375 (m), 3074 (w), 3036 (w), 2956 (m), 2931 (m), 2871 (m), 1616 (m), 1596 (m), 1483 (m), 1465 (m), 1454 (m), 1321 (s), 1156 (s), 1134 (s), 911 (m), 151 (s).

MS (EI): m/z (%) = 710 ($[M-1]^+$, 1), 625 (6), 368 (26), 295 (43), 278 (16), 277 (24), 192 (64), 124 (42), 83 (55), 69 (60), 57 (100).

(rac)-(2S,6R)-1-Benzyl-6-pent-4-enyl-2-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (78-a)



Zu einer Lösung aus **71-a** (2.88 g, 7.61 mmol) und K_2CO_3 (8.41 g, 60.9 mmol) in DMF (65 ml) wurde bei $80^\circ C$ PhSH (0.86 ml, 8.37 mmol) tropfenweise gegeben. Nach 2 h Rühren bei $80^\circ C$ wurden TBAI (140 mg, 0.38 mmol) und BnBr (4.51 ml, 38.0 mmol) zugegeben und die resultierende Lösung 1 h bei $80^\circ C$

gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit MTBE (800 ml) verdünnt und mit H_2O (500 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit NaCl gesättigt, mit MTBE (2×200 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Cyclohexan (50 ml) aufgenommen. Es wurde mit wässriger HCl (3×50 ml, 1 M) extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen mit MTBE (50 ml) versetzt. Unter kräftigem Rühren wurde die wässrige Phase mit K_2CO_3 gesättigt. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde die wässrige Phase mit MTBE (2×50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Aluminiumoxid (10:1 Cyclohexan/DCM) erhielt man 1.94 g **78-a** (6.84 mmol, 90%) als farbloses Öl.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38 (d, J = 7 Hz; 2H, $2 \times$ Ar-H), 7.29 (t, J = 7 Hz; 2H, $2 \times$ Ar-H), 7.20 (t, J = 7 Hz; 1H, Ar-H), 5.77 (m; 1H, C^3 -H), 5.72 (m; 1H, C^9 -H), 5.65 (m; 1H, C^2 -H), 4.93 (dd, J = 17 Hz, J = 2 Hz; 1H, C^{10} -H), 4.89 (dd, J = 11 Hz, J = 1 Hz; 1H, C^{10} -H), 3.73 (d, J = 15 Hz; 1H, Ar-CH), 3.71 (d, J = 17 Hz; 1H, Ar-CH), 3.07 (m; 1H, C^1 -H), 2.79 (m; 1H, C^5 -H), 2.22 (m; 1H, C^4 -H), 1.90 (m; 2H, $2 \times$ C^8 -H), 1.81 (m; 1H, C^4 -H), 1.63-1.47 (m; 3H, $2 \times$ C^6 -H, C^{11} -H), 1.47-1.22 (m; 5H, $2 \times$ C^7 -H, C^{11} -H, $2 \times$ C^{12} -H), 0.82 (t, J = 7 Hz; 3H, $3 \times$ C^{13} -H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.0$ (C_q), 139.1 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 126.4 (CH), 123.9 (CH), 114.2 (CH_2), 59.6 (CH), 56.9 (CH_2), 56.2 (CH), 37.0 (CH_2), 34.8 (CH_2), 33.9 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.1 (CH_2), 20.2 (CH_2), 14.3 (CH_3).

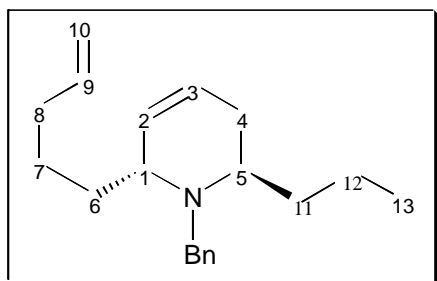
IR (ATR): $\nu = 3075$ (w), 3063 (w), 3024 (m), 2956 (s), 2929 (ss), 2861 (m), 2836 (m), 1640 (w), 1494 (m), 1453 (m), 909 (m), 728 (m), 697 (s).

MS (EI): m/z (%) = 283 ($[\text{M}]^+$, 1), 240 (15), 215 (12), 214 (100), 91 (66).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 283.2300; gefunden 283.2301.

CHN-Analyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}$: berechnet C 84.75 H 10.31 N 4.94; gefunden C 84.35 H 9.93 N 5.02.

(rac)-(2R,6R)-1-Benzyl-6-pent-4-enyl-2-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**78-b**)



Die Darstellung von **78-b** erfolgte analog der Vorschrift für **78-a**. Nach Umsetzung von **71-b** (3.75 g, 9.91 mmol) und flashchromatographischer Reinigung des Rohproduktes an Aluminiumoxid (10:1 Cyclohexan/DCM) erhielt man 2.50 g **78-b** (8.82 mmol, 89%) als farbloses Öl.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38$ (d, $J = 7$ Hz; 2H, $2 \times \text{Ar-H}$), 7.30 (t, $J = 7$ Hz; 2H, $2 \times \text{Ar-H}$), 7.23 (t, $J = 7$ Hz; 1H, Ar-H), 5.82 (m; 1H, $\text{C}^3\text{-H}$), 5.72 (m; 1H, $\text{C}^2\text{-H}$), 5.59 (m; 1H, $\text{C}^9\text{-H}$), 4.91 (d, $J = 17$ Hz; 1H, $\text{C}^{10}\text{-H}$), 4.89 (d, $J = 10$ Hz; 1H, $\text{C}^{10}\text{-H}$), 3.78 (d, $J = 14$ Hz; 1H, Ar-CH), 3.34 (d, $J = 14$ Hz; 1H, Ar-CH), 3.03 (m; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 2.87 (m; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 1.95 (m; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 1.85 (m; 2H, $\text{C}^4\text{-H}$, $2 \times \text{C}^6\text{-H}$), 1.63-1.18 (m; 8H, $2 \times \text{C}^7\text{-H}$, $\text{C}^8\text{-H}$, $2 \times \text{C}^{11}\text{-H}$, $2 \times \text{C}^{12}\text{-H}$), 0.95 (t, $J = 7$ Hz; 3H, $3 \times \text{C}^{13}\text{-H}$).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 141.3 (Cq), 139.3 (CH), 129.8 (CH), 129.0 (CH), 128.0 (CH), 126.5 (CH), 125.5 (CH), 114.1 (CH_2), 56.7 (CH), 50.6 (CH), 49.6 (CH_2), 34.8 (CH_2), 33.7 (CH_2), 33.4 (CH_2), 27.0 (CH_2), 25.6 (CH_2), 19.8 (CH_2), 14.3 (CH_3).

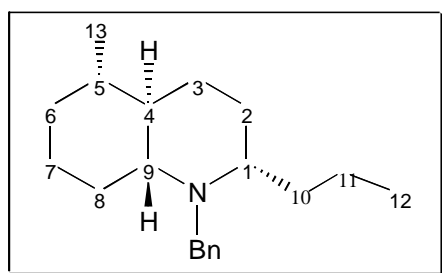
IR (ATR): ν = 3074 (w), 3063 (w), 3022 (m), 2655 (s), 2930 (ss), 2871 (m), 2860 (m), 2832 (m), 2804 (w), 1640 (m), 1494 (m), 1466 (m), 1454 (m), 908 (s), 739 (m), 729 (m), 697 (s).

MS (EI): m/z (%) = 283 ($[\text{M}]^+$, 4), 240 (20), 215 (16), 214 (100), 91 (57).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 283.2300; gefunden 283.2306.

CHN-Analyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}$: berechnet C 84.75 H 10.31 N 4.94; gefunden C 84.84 H 10.32 N 4.90.

(rac)-(2S,4aR,5S,8aR)-1-Benzyl-5-methyl-2-propyldecahydrochinolin (79-a)



BuLi (6.17 ml, 1.6 M in Hexan) wurde bei -78°C innerhalb 10 min zu einer Lösung aus Cp_2ZrCl_2 (1.44 g, 4.94 mmol) in THF (150 ml) getropft und die resultierende hellgelbe Lösung weitere 30 min bei -78°C gerührt. Anschließend wurde **78-a** (1.40 g, 4.94 mmol) in THF (50 ml) über einen Zeitraum von 15 min zutropft und die Reaktionsmischung noch 1 h bei -78°C gerührt. Das Kältebad wurde entfernt und nach Erwärmen der Mischung auf RT noch weitere 5 h gerührt. Die resultierende klar orange Lösung wurde tropfenweise mit wässriger HCl Lösung (50 ml, 1 M) versetzt und 30 min gerührt. Die wässrige Phase wurde unter starkem Rühren mit K_2CO_3 basifiziert und gesättigt. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde die wässrige Phase mit MTBE (3×100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen

mit gesättigter Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Aluminiumoxid (20:1 Cyclohexan/DCM) erhielt man 1.04 g **79-a** (3.64 mmol, 74%) als farblosen Feststoff und 0.28 g **80-a** (0.99 mmol, 20%) als farbloses Öl; polare Fraktion (**79-a**): Schmp = 29-30°C, apolare Fraktion (**80-a**).

79-a: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.39 (d, J = 7 Hz; 2H, 2 \times Ar-H), 7.27 (t, J = 7 Hz; 2H, 2 \times Ar-H), 7.17 (t, J = 7 Hz; 1H, Ar-H), 3.75 (d, J = 17 Hz; 1H, Ar-CH), 3.67 (d, J = 17 Hz; 1H, Ar-CH), 2.50 (m; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 2.25 (m; 1H), 2.01 (m; 1H), 1.76 (m; 1H), 1.63 (m; 2H), 1.55 (m; 1H), 1.49 (m; 1H), 1.38-1.15 (m; 5H), 1.10-0.90 (m; 5H), 0.90 (d, J = 6 Hz; 3H, 3 \times $\text{C}^{13}\text{-H}$), 0.79 (t, J = 7 Hz; 3H, 3 \times $\text{C}^{12}\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 144.2 (C_q), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 125.8 (CH), 68.3 (CH), 63.3 (CH), 51.3 (CH_2), 44.1 (CH), 37.8 (CH_2), 37.3 (CH), 35.6 (CH_2), 32.9 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.8 (CH_2), 25.4 (CH_2), 19.8 (CH_2), 19.6 (CH_3), 14.4 (CH_3).

IR (ATR): ν = 3084 (w), 3061 (w), 3025 (w), 2954 (s), 2926 (ss), 2859 (s), 1493 (w), 1452 (m), 1440 (w), 1356 (w), 951 (w), 727 (m), 696 (m).

MS (EI): m/z (%) = 285 ($[\text{M}]^+$, 3), 243 (16), 242 (100), 91 (25).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 285.2456; gefunden 285.2455.

CHN-Analyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}$: berechnet C 84.15 H 10.95 N 4.91; gefunden C 84.15 H 10.86 N 4.91.

80-a: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.38 (d, J = 7 Hz; 2H), 7.29 (t, J = 7 Hz; 2H), 7.21 (t, J = 7 Hz; 1H), 5.77 (m; 1H), 5.68 (m; 1H), 5.32 (m; 2H), 3.76 (d, J = 15 Hz; 1H), 3.71

(d, $J = 15$ Hz; 1H), 3.07 (m; 1H), 2.79 (m; 1H), 2.25 (m; 1H), 2.00 (m; 2H), 1.79 (m; 1H), 1.65-1.52 (m; 1H), 1.59 (d, $J = 5$ Hz; 3H), 1.40-1.20 (m; 5H), 0.82 (m; 3H).

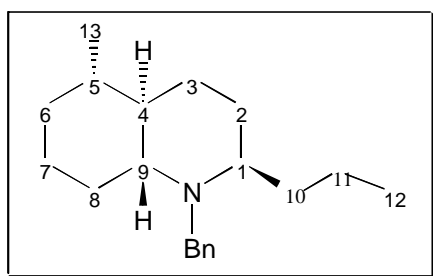
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.9$ (C_q), 131.5 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 126.5 (CH), 124.8 (CH), 123.8 (CH), 59.0 (CH), 57.2 (CH_2), 55.8 (CH), 37.0 (CH_2), 35.2 (CH_2), 29.8 (CH_2), 22.6 (CH_2), 20.2 (CH_2), 18.0 (CH_3), 14.3 (CH_3).

IR (film): $\nu = 3085$ (w), 3062 (w), 3024 (m), 2957 (ss), 2930 (ss), 2871 (m), 2861 (m), 1494 (m), 1453 (m), 965 (m), 728 (m), 697 (s).

MS (EI): m/z (%) = 283 ($[\text{M}]^+$, 1), 240 (14), 215 (16), 214 (100), 91 (62).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 283.2300; gefunden 283.2304.

(rac)-(2R,4aR,5S,8aR)-1-Benzyl-5-methyl-2-propyldecahydrochinolin (79-b)



Die Darstellung von **79-b** erfolgte analog der Vorschrift für **79-a**. Nach Umsetzung von **78-b** (500 mg, 1.76 mmol) und flashchromatographischer Reinigung des Rohproduktes an Aluminiumoxid (20:1 Cyclohexan/DCM) erhielt man 347 mg **79-b** (1.22 mmol, 69%) und 124 mg (0.44 mmol, 25%) einer nicht

trennbaren Mischung aus **80-a** und **81-a** als farbloses Öl; polare Fraktion (**79-b**), apolare Fraktion (**80-b** und **81-b**).

79-b: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36$ (d, $J = 7$ Hz; 2H, $2 \times \text{Ar-H}$), 7.28 (t, $J = 7$ Hz; 2H, $2 \times \text{Ar-H}$), 7.18 (t, $J = 7$ Hz; 1 H, Ar-H), 3.77 (d, $J = 15$ Hz; 1H, Ar-CH), 3.73 (d, $J = 15$ Hz; 1H, Ar-CH), 2.63 (m; 1H), 2.52 (m; 1H), 1.81 (m; 2H), 1.70 (m; 2H), 1.60 (m; 2H),

1.45-1.28 (m; 3H), 1.28-1.03 (m; 5H), 1.03-0.91 (m; 2H), 0.88 (d, $J = 6$ Hz; 3H, $3 \times C^{13}$ -H), 0.83 (t, $J = 7$ Hz; 3H, $3 \times C^{12}$ -H).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 142.9$ (C_q), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 126.2 (CH), 58.5 (CH), 56.1 (CH), 52.7 (CH_2), 44.6 (CH), 37.4 (CH), 35.7 (CH_2), 32.0 (CH_2), 29.6 (CH_2), 25.7 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.6 (CH_2), 20.4 (CH_2), 19.5 (CH_3), 14.4 (CH_2).

IR (ATR): $\nu = 3084$ (w), 3062 (w), 3025 (w), 2951 (s), 2926 (ss), 2868 (s), 2857 (s), 2801 (w), 2728 (w), 1493 (m), 1452 (s), 1374 (m), 1356 (m), 1161 (m), 1147 (m), 1139 (m), 1086 (m), 1072 (m), 1027 (m), 730 (s), 697 (s).

MS (EI): m/z (%) = 285 ($[M]^+$, 3), 243 (16), 242 (100), 91 (25).

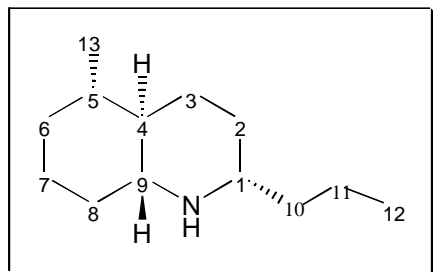
HRMS: m/z berechnet für $C_{20}H_{31}N$ $[M]^+$ 285.2456; gefunden 285.2456.

CHN-Analyse für $C_{20}H_{31}N$: berechnet C 84.15 H 10.95 N 4.91; gefunden C 83.99 H 10.73 N 4.98.

80-a mit **81-a**: ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 141.3$ (C_q), 141.2 (C_q), 133.0 (CH), 131.1 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 126.5 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 124.5 (CH), 105.4 (CH_2), 57.8 (CH), 56.5 (CH), 50.8 (CH), 50.7 (CH), 49.7 (CH_2), 49.6 (CH_2), 37.6 (CH_2), 35.1 (CH_2), 34.7 (CH_2), 34.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 27.1 (CH_2), 25.7 (CH_2), 19.9 (CH_2), 19.8 (CH_2), 18.0 (CH_3 , CH), 14.3 (CH_3), 14.3 (CH), 13.8 (CH), 12.8 (CH_3).

MS (EI): m/z (%) = 283 ($[M]^+$, 4), 240 (16), 238 (5), 215 (17), 214 (100), 91 (48).

HRMS: m/z berechnet für $C_{20}H_{29}N$ $[M]^+$ 283.2300; gefunden 283.2302.

(rac)-(2S,4aR,5S,8aR)-5-Methyl-2-propyldecahydrochinolin (83-a)

79-a (500 mg, 1.75 mmol) wurde zu einer Suspension aus Palladium auf Aktivkohle (94 mg, 10% Pd/C) in MeOH (35 ml) gegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mittels eines Ballons unter H₂-Atmosphäre bei RT für 16 h gerührt. Nach Filtration über Celite und Waschen des Rückstandes mit MeOH

(2 × 20 ml) wurden die vereinigten Filtrate mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde über eine 10 cm Vigreuxkolonne abdestilliert und der verbleibende Rückstand durch Kugelrohrdestillation (0.05 mbar, 150 °C) gereinigt. Man erhielt 302 mg **83-a** (1.55 mmol, 88%) als farblosen Feststoff, Smp = 27-28°C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.49 (m; 1H), 2.35-0.80 (bs; 1H, NH), 2.16 (m; 1H), 1.96 (m; 1H), 1.71 (m; 2H), 1.62 (m; 2H), 1.42-1.20 (m; 6H), 1.23-0.93 (m; 3H), 0.93- 0.83 (m; 1H), 0.90 (t, J = 7 Hz; 3H, 3 × C¹²-H), 0.87 (d, J = 6 Hz; 3H, 3 × C¹³-H), 0.70 (m; 1H).

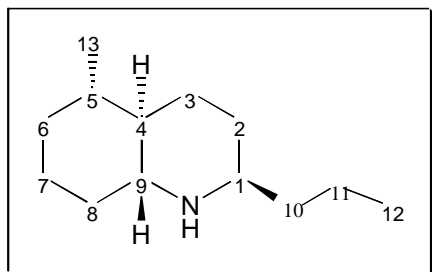
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 61.4 (CH), 56.7 (CH), 48.5 (CH), 39.3 (CH₂), 36.3 (CH), 35.6 (CH₂), 33.8 (CH₂), 32.9 (CH₂), 29.0 (CH₂), 24.8 (CH₂), 19.2 (CH₃), 14.3 (CH₃).

IR (ATR): ν = 3274 (w), 2954 (s), 2923 (ss), 2869 (s), 2855 (s), 2793 (m), 2729 (w), 2671 (w), 2623 (w), 1450 (s), 752 (m).

MS (EI): *m/z* (%) = 196 ([M+1]⁺, 3), 195 (3), 153 (15), 152 (100), 109 (5).

HRMS: *m/z* berechnet für C₁₃H₂₅N [M]⁺ 195.1987; gefunden 195.1988.

CHN-Analyse für C₁₃H₂₅N: berechnet C 79.93 H 12.90 N 7.17; gefunden C 79.98 H 12.92 N 7.08.

(rac)-(2R,4aR,5S,8aR)-5-Methyl-2-propyldecahydrochinolin (83-b)

Die Darstellung von **83-b** erfolgte analog der Vorschrift für **83-a**. Nach Umsetzung von **79-b** (235 mg, 0,83 mmol) und Reinigung des Rohproduktes durch Kugelrohrdestillation (0.05 mbar, 150 °C) erhielt man 146 mg **83-b** (0.75 mmol, 87%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.96 (m; 1H), 2.35 (m; 1H), 1.82-0.98 (m; 16H), 0.92 (t, J = 7 Hz; 3H, $3 \times \text{C}^{12}\text{-H}$), 0.85 (d, J = 6 Hz; 3H, $3 \times \text{C}^{13}\text{-H}$), 0.68 (m; 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 53.5 (CH), 52.0 (CH), 49.6 (CH), 36.2 (CH), 35.8 (CH_2), 34.6 (CH_2), 33.4 (CH_2), 29.8 (CH_2), 24.9 (CH_2), 23.8 (CH_2), 20.1 (CH_2), 19.0 (CH_3), 14.3 (CH_3).

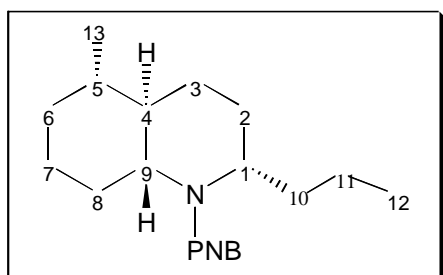
IR (ATR): ν = 3283 (w), 2952 (s), 2922 (ss), 2855 (s), 2783 (w), 2666 (w), 2636 (w), 2598 (w), 1457 (m), 1444 (m), 735 (m).

MS (EI): m/z (%) = 195 ($[\text{M}]^+$, 2), 153 (14), 152 (100), 109 (5), 55 (5), 41 (5).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 152.1439; gefunden 152.1433.

CHN-Analyse für $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}$: berechnet C 79.93 H 12.90 N 7.17; gefunden C 79.57 H 12.79 N 7.05.

(rac)-[(2S,4aR,5S,8aR)-5-Methyl-2-propyloctahydrochinolin-1-yl]-(4-nitrophenyl)-methanon (84-a**)**



PNBCl (114 mg, 0.61 mmol) wurde portionsweise zu einer eisgekühlten Lösung aus **83-a** (100 mg, 0.51 mmol) und Et₃N (0.34 ml, 2.56 mmol) in DCM (3 ml) gegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Mischung 3 h bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit MTBE (50 ml) wurde mit H₂O (2 × 10 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (1:4 EtOAc/Cyclohexan) erhielt man 146 mg **84-a** (0.42 mmol, 83%) als blaßgelben Feststoff; R_f = 0.26, Smp = 134-136 °C (nach Umkristallisation aus Et₂O).

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ = 7.73 (d, J = 8 Hz; 2H, 2 × Ar-H), 6.94 (d, J = 8 Hz; 2H, 2 × Ar-H), 3.78 (m; 1H), 3.37 (bs; 1H), 2.58 (bs; 1H), 1.63 (m; 3H), 1.49 (m; 3H), 1.42-0.98 (m; 6H), 0.92-0.73 (m; 3H), 0.77 (d, J = 6 Hz; 3H, 3 × C¹³-H), 0.68 (t, J = 7 Hz; 3H, 3 × C¹²-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 169.6 (C_q), 147.8 (C_q), 144.5 (C_q), 127.3 (CH), 123.9 (CH), 77.3 (CH), 60.5 (CH), 44.5 (CH), 41.9 (CH₂), 37.7 (CH), 35.9 (CH₂), 27.6 (CH₂), 25.3 (CH₂), 22.3 (CH₂), 20.2 (CH₂), 19.4 (CH₃), 14.7 (CH₂), 13.9 (CH₃).

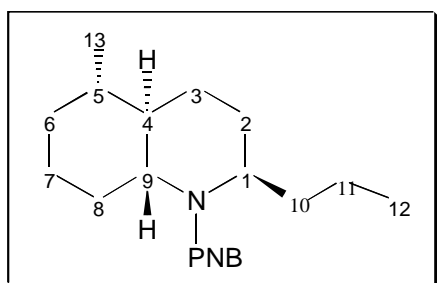
IR (ATR): ν = 3104 (w), 3077 (w), 2954 (m), 2930 (m), 2870 (m), 1626 (ss), 1600 (m), 1522 (s), 1423 (m), 1346 (s), 862 (m), 851 (m), 705 (m).

MS (EI): m/z (%) = 195 ([M+1]⁺, 5), 303 (20), 302 (17), 301 (100), 275 (23), 150 (67).

HRMS: m/z berechnet für $C_{20}H_{28}N_2O_3 [M]^+$ 344.2100; gefunden 344.2098.

CHN-Analyse für $C_{20}H_{28}N_2O_3$: berechnet C 69.74 H 7.92 N 8.19; gefunden C 69.73 H 8.04 N 8.21.

(rac)-[(2R,4aR,5S,8aR)-5-Methyl-2-propyloctahydrochinolin-1-yl]-(4-nitrophenyl)-methanon (84-b**)**



Die Darstellung von **84-b** erfolgte analog der Vorschrift für **84-a**. Nach Umsetzung von **83-b** (100 mg, 0.51 mmol) und flashchromatographischer Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel (1:4 Cyclohexan/EtOAc) erhielt man 154 mg **84-b** (0.45 mmol, 85%) als schwach gelben Feststoff; $R_f = 0.38$, $Smp = 122-124$

°C (nach Umkristallisation aus Et_2O).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.24$ (d, $J = 7$ Hz; 2H, 2 \times Ar-H), 7.56 (d, $J = 7$ Hz; 2H, 2 \times Ar-H), 3.65 (m; 1H), 2.99 (dt, $J = 11$ Hz, $J = 4$ Hz; 1H), 2.59 (m; 1H), 1.94 (m; 2H), 1.81 (m; 1H), 1.74 (m; 1H), 1.65-1.52 (m; 4H), 1.46 (m; 1H), 1.24 (m; 2H), 1.11 (m; 2H), 1.26 (d, $J = 6$ Hz; 3H, 3 \times C^{13} -H), 0.90 (t, $J = 7$ Hz; 3H, 3 \times C^{12} -H).

^{13}C -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.4$ (C_q), 148.2 (C_q), 145.2 (C_q), 127.8 (CH), 123.9 (CH), 58.7 (CH), 57.3 (CH), 44.9 (CH), 38.4 (CH), 34.9 (CH_2), 32.2 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.1 (CH_2), 25.3 (CH_2), 20.0 (CH_2), 19.4 (CH_3), 14.2 (CH_3).

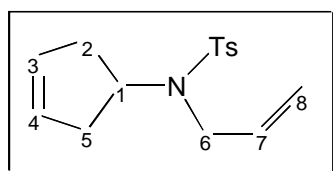
IR (ATR): $\nu = 3106$ (w), 3077 (w), 2955 (m), 2930 (m), 1645 (ss), 1602 (m), 1522 (s), 1458 (m), 1442 (m), 1420 (m), 1341 (ss), 1312 (m), 1293 (m), 863 (m), 853 (m), 726 (m).

MS (EI): m/z (%) = 344 ($[M]^+$, 2), 302 (20), 301 (100), 150 (52), 104 (12), 69 (8).

HRMS: m/z berechnet für $C_{20}H_{28}N_2O_3$ $[M]^+$ 344.2100; gefunden 344.2100.

CHN-Analyse für $C_{20}H_{28}N_2O_3$: berechnet C 69.74 H 7.92 N 8.19; gefunden C 69.72 H 8.28 N 7.97.

***N*-Allyl-*N*-cyclopent-3-enyl-*p*-toluolsulfonamid (**84**)**



Aus **92**: Zu einer Lösung aus **92**^[89] (1.74 g, 20.7 mmol), $AlITsNH$ ^[90] (5.68 g, 26.9 mmol) und PPh_3 (8.14 g, 31.0 mmol) in THF (100 ml) wurde bei 0°C langsam DIAD (6.11 ml, 31.0 mmol) getropft und die Mischung 72 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (1:1 DCM/Cyclohexan) gereinigt. Man erhielt 2.98 g **84** (10.7 mmol, 52%) als farbloses Öl; $R_f = 0.23$.

Aus **93**: Eine Lösung von $TsAlINH$ ^[90] (261 mg, 1.23 mmol) in DMF (1 ml) wurde zu einer Suspension aus NaH (49 mg, 1.23 mmol) in DMF (0.5 ml) getropft und die Mischung 0.5 h bei RT gerührt, bevor eine Lösung von **93** (200 mg, 1.23 mmol) in DMF (1 ml) bei 0 °C zugetropft wurde. Die Mischung wurde 16 h bei RT gerührt, mit MTBE (200 ml) verdünnt, mit H_2O (3 × 50 ml) gewaschen und die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (1:1 DCM/Cyclohexan) erhielt man 208 mg **84** (0.75 mmol, 30%) als gelbliche Flüssigkeit.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.71$ (d, $J = 8$ Hz; 2H, 2 × Ar-H), 7.29 (d, $J = 8$ Hz; 2H, 2 × Ar-H), 5.91 (m; 1H, C^7 -H), 5.60 (s; 2H, C^3 -H, C^4 -H), 5.19 (dd, $J = 17$ Hz, $J = 1$ Hz; 1H, C^8 -H), 5.58 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 1$ Hz; 1H, C^8 -H), 4.72 (m; 1H, C^1 -H), 3.66 (d, $J = 6$ Hz; 2H, 2 × C^6 -H), 2.47 (m; 2H, C^2 -H, C^5 -H), 2.42 (s; 3H, Ar-Me), 2.16 (m; 2H, C^2 -H, C^5 -H).

^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.2$ (C_q), 137.6 (C_q), 136.2 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 127.3 (CH), 116.5 (CH_2), 56.4 (CH), 46.4 (CH_2), 37.1 (CH_2), 21.6 (CH).

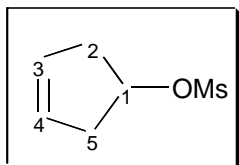
IR (ATR): $\nu = 3060$ (w), 2979 (w), 2921 (w), 2854 (w), 1336 (s), 1156 (ss), 1090 (s), 987 (m), 851 (m), 814 (m), 657 (s).

MS (EI): m/z (%) = 287 ($[\text{M}]^+$, 24), 222 (44), 212 (10), 155 (50), 122 (100), 120 (16), 95 (20), 92 (12), 91 (84), 80 (16), 68 (40), 67 (24), 65 (16), 56 (10).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 277.1137; gefunden 277.1131.

CHN-Analyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: berechnet C 64.95 H 6.90 N 5.05; gefunden C 64.54 H 6.85 N 5.04.

Methansulfonsäurecyclopent-3-enylester (**93**)



Zu einer Lösung aus **92**^[89] (10.0 g, 119 mmol) und Et_3N (24.8 ml, 158 mmol) in DCM (40 ml) wurde bei 0°C MsCl (11.0 ml, 142 mmol) getropft und die Mischung 3 h bei RT gerührt. Es wurde mit DCM (400 ml) verdünnt, mit H_2O (3×100 ml) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (1:2 MTBE/Cyclohexan) erhielt man 17.4 g **93** (107 mmol, 90%) als gelbliche Flüssigkeit; $R_f = 0.30$.

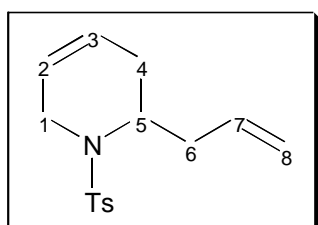
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.71$ (s; 2H, $\text{C}^3\text{-H}$, $\text{C}^4\text{-H}$), 5.33 (m; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 2.98 (s; 3H, SO_2Me), 2.78 (dd, $J = 17$ Hz, $J = 7$ Hz; 2H, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.63 (dd, $J = 17$ Hz, $J = 2$ Hz; 2H, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^5\text{-H}$).

^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 127.8$ (CH), 81.4 (CH), 40.2 (CH_2), 38.5 (CH_3).

IR (ATR): $\nu = 3067$ (w), 3030 (w), 2941 (w), 2914 (w), 2842 (w), 1427 (w), 1347 (ss), 1333 (ss), 1303 (m), 1286 (w), 1197 (w), 1167 (ss), 975 (m), 943 (ss), 892 (ss), 810 (m), 727 (m), 660 (m).

MS (EI): m/z (%) = 83 ($[M-CH_3SO_2]^+$, 4), 67 (34), 66 (100), 55 (38).

2-Allyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl-*p*-toluolsulfonamid (**94**)



Zu einer Lösung aus **84** (100 mg, 360 μmol) in DCM (8 ml) wurde Grubbs Katalysator **68** (32 mg, 36 μmol) gegeben, die Lösung mit Ethen gesättigt und unter Ethen-Atmosphäre 2h bei 50°C in einem geschlossenen Gefäß gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer

Reinigung an Kieselgel (1:5 MTBE/Cyclohexan) erhielt man 78 mg **94** (281 μmol , 78%) als gelbliches Öl; $R_f = 0.38$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67$ (d, $J = 8$ Hz; 2H, 2 \times Ar-H), 7.24 (d, $J = 8$ Hz; 2H, 2 \times Ar-H), 5.70 (m; 1H, $\text{C}^7\text{-H}$), 5.59 (s; 2H, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^3\text{-H}$), 5.00 (d, $J = 16$ Hz; 1H, $\text{C}^8\text{-H}$), 4.98 (d, $J = 11$ Hz; 1H, $\text{C}^8\text{-H}$), 4.13 (m; 2H, 2 \times $\text{C}^1\text{-H}$), 3.56 (m; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.39 (s; 3H, Ar-Me), 2.13 (m; 3H, 2 \times $\text{C}^6\text{-H}$, $\text{C}^4\text{-H}$), 1.86 (d, $J = 17$ Hz; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.1$ (C_q), 137.8 (C_q), 137.8 (CH), 129.6 (CH), 127. (CH), 123.4 (CH), 122.7 (CH), 117.5 (CH_2), 50.2 (CH), 40.6 (CH_2), 35.5 (CH_2), 27.1 (CH_2), 21.6 (CH_3).

IR (ATR): $\nu = 3075$ (w), 3038 (w), 2977 (w), 2923 (w), 2847 (w), 1350 (m), 1342 (m), 1330 (m), 1161 (s), 1094 (m), 933 (m), 815 (m), 721 (m), 711 (m), 693 (m), 652 (m).

MS (EI): m/z (%) = 277 ($[M]^+$, 1), 237 (12), 236 (100), 155 (32), 91 (58).

HRMS: m/z berechnet für $C_{15}H_{19}NO_2S$ $[M]^+$ 277.1137; gefunden 277.1130.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von **84** mittels Olefinmetathese

Zu einer Lösung aus **84** (6.9 mg, 25 μ mol) in CD_2Cl_2 (0.5 ml) in einem NMR-Rohr wurde der entsprechende Katalysator (2.5 μ mol) gegeben, die Lösung mit Ethen gesättigt und die Mischung unter Ethen-Atmosphäre bei den angegebenen Bedingungen mittels 1H -NMR-Spektroskopie, ^{13}C -NMR-Spektroskopie und GCMS analysiert.

Charakteristische Daten:

1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): **84**: δ = 5.85-5.95 (m; 1H)

94: δ = 5.65-5.75 (m; 1H)

95: δ = 5.75-5.55 (dm; 1H)

^{13}C -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): **84**: δ = 21.6 (CH_3)

94: δ = 21.6 (CH_3)

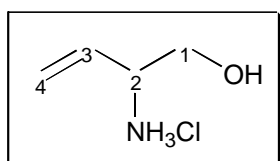
95: δ = 21.6 (CH_3), 17.7 (CH_3)

GCMS: **84**: t_R = 23.00 min

94: t_R = 23.30 min

95: t_R = 23.50 min

2-Aminobut-3-enolhydrochlorid (**96**)^[100]

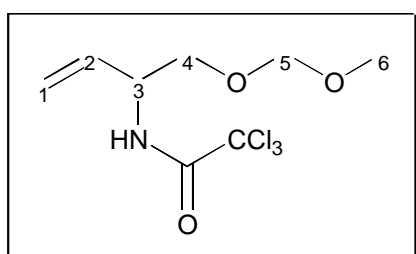


101 (1.77 g, 13.5 mmol) wurde in methanolischer HCl (100 ml, 1.25 M) gelöst und die Mischung 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der verbleibende, ölige Rückstand gefriergetrocknet. Man erhielt 1.58 g **96** (12.8

mmol, 95%) als farblosen Feststoff. Das erhaltene Produkt war spektroskopisch rein und wurde direkt weiter umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.80$ (m; 1H, $\text{C}^3\text{-H}$), 5.38 (d, $J = 17$ Hz; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 5.36 (d, $J = 11$ Hz; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 4.78 (m; 3H, $3 \times \text{NH}$), 4.77 (s; 1H, OH), 3.65 (m; 2H, $2 \times \text{C}^1\text{-H}$), 3.45 (m; 1H, $\text{C}^3\text{-H}$).

2,2,2-Trichloro-*N*-(1-methoxymethoxymethylallyl)-acetamid (**100**)



Zu einer Lösung aus **99**^[100] (8.00 g, 34.4 mmol) in DIEA (120 ml, 706 mmol) wurde bei 0°C MOMCl (25.0 ml, 330 mmol) getropft und die Mischung 1 h bei 0 °C und 16 h bei RT gerührt. Überschüssiges MOMCl und DIEA wurden im Vakuum entfernt und der verbleibende

Rückstand in MTBE (300 ml) aufgenommen. Die Lösung wurde mit H_2O (3×100 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (DCM) wurden 8.50 g **100** (30.7 mmol, 89%) als gelbliches Öl erhalten; $R_f = 0.65$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ (bs, 1H, NH), 5.89 (ddd, $J = 17$ Hz, $J = 10$ Hz, $J = 5$ Hz; 1H, $\text{C}^2\text{-H}$), 5.34 (dd, $J = 17$ Hz, $J = 1$ Hz; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 5.29 (d, $J = 10$ Hz; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 4.64 (d, $J = 10$ Hz; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 4.62 (d, $J = 10$ Hz; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 4.59 (m; 1H, $\text{C}^3\text{-H}$), 3.79 (dd, $J = 11$ Hz, $J = 4$ Hz; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 3.70 (dd, $J = 11$ Hz, $J = 4$ Hz; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 3.38 (s; 3H, $3 \times \text{C}^6\text{-H}$).

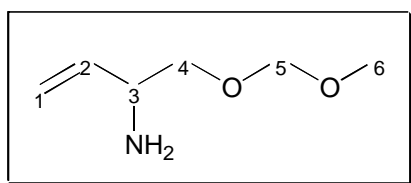
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.5$ (C_q), 133.9 (CH), 117.4 (CH_2), 97.1 (CH_2), 92.8 (CH_2), 69.7 (CH_2), 55.7 (CH_3), 53.2 (CH).

IR (ATR): $\nu = 3423$ (w), 3336 (m), 3087 (w), 2990 (w), 2948 (m), 2888 (m), 2826 (w), 2792 (w), 2772 (w), 1705 (ss), 1645 (w), 1513 (s), 1149 (s), 1113 (s), 1040 (ss), 923 (m), 821 (ss), 742 (m), 680 (m).

MS (EI): m/z (%) = 246 ([M-CH₃O]⁺, 6), 244 (6), 216 (12), 215 (24), 214 (12), 213 (24), 204 (40), 202 (98), 200 (100), 176 (12), 174 (16), 167 (20), 165 (44), 128 (44), 119 (20), 117 (20), 110 (18), 96 (20), 84 (42), 75 (22), 54 (24).

HRMS: m/z berechnet für C₇H₉NO₂Cl₃ [M-CH₃O]⁺ 243.9699; gefunden 243.9698.

2-Amino-1-(methoxymethoxy)-but-3-en (101)



Zu einer Lösung aus **100** (8.00 g, 28.9 mmol) in MeOH (10 ml) wurde wässrige NaOH (30 ml, 4M) gegeben und die Mischung 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit NaHCO₃ auf pH 8 gebracht und mit Et₂O (100 ml) versetzt. Man sättigte die wässrige Phase mit NaCl unter starkem Rühren, trennte die Phasen und extrahierte die wässrige Phase mit Et₂O (4 × 100 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde über eine 10 cm Vigreuxkolonne bei Normaldruck abdestilliert und der verbleibende Rückstand im Wasserstrahlvakuum fraktioniert destilliert. Man erhielt 3.72 g **101** (28.4 mmol, 98%) als farblose Flüssigkeit; Sdp = 70-72°C (26 mbar).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.83$ (ddd, J = 17 Hz, J = 11 Hz, J = 6 Hz; 1H, C²-H), 5.25 (d, J = 17 Hz; 1H, C¹-H), 5.12 (d, J = 11 Hz; 1H, C¹-H), 4.65 (d, J = 10 Hz; 1H, C⁵-H), 4.63 (d, J = 10 Hz; 1H, C⁵-H), 3.57 (m; 2H, C³-H, C⁴-H), 3.37 (m; 1H, C⁴-H), 3.36 (s; 3H, 3 × C⁶-H), 1.51 (bs; 2H, 2 × NH).

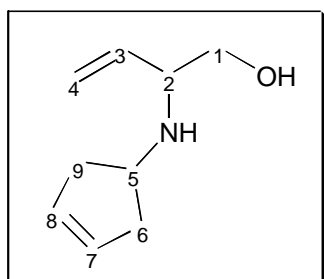
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.3$ (CH), 115.3 (CH_2), 96.7 (CH_2), 72.6 (CH_2), 55.4 (CH_3), 53.9 (CH_2).

IR (ATR): $\nu = 3359$ (w), 3079(w), 2931 (m), 2886 (m), 2824 (w), 2776 (w), 1927 (w), 1707 (m), 1666 (m), 1464 (m), 1442 (m), 1402 (m), 1369 (m), 1150 (m), 1112 (m), 1043 (s), 917 (m).

MS (EI): m/z (%) = 132 ($[\text{M}]^+$, 1), 100 (4), 70 (4), 56 (100).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 132.1025; gefunden 132.1019.

2-(Cyclopent-3-enamino)-but-3-en-1-ol (**102**)



Zu einer Lösung aus **96** (500 mg, 4.05 mmol) und TBAI (75 mg, 0.20 mmol) in CH_3CN (4 ml) wurden **97**^[101] (600 mg, 4.08 mmol) und DIEA (1.51 ml, 8.88 mmol) gegeben und die Mischung in einem geschlossenen Gefäß 3 h bei 100 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in H_2O (15 ml) aufgenommen und die Lösung mit K_2CO_3 auf pH 10 eingestellt. Die Mischung wurde mit MTBE (20 ml) versetzt und unter kräftigem Rühren mit NaCl gesättigt. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde die wässrige Phase mit MTBE (3 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Reinigung des Rückstandes durch Kugelrohrdestillation (1 mbar, 250 °C) erhielt man 180 mg **102** (1.17 mmol, 29%) als farblosen Feststoff; Smp = 92-94°C.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.67$ (m; 1H, $\text{C}^3\text{-H}$), 5.66 (s; 2H, $\text{C}^7\text{-H}$, $\text{C}^8\text{-H}$), 5.22 (d, $J = 17$ Hz; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 5.19 (d, $J = 11$ Hz; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 3.55 (m; 2H, $\text{C}^2\text{-H}$, $\text{C}^1\text{-H}$), 3.33 (m; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 3.23 (m; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.60 (m; 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 2.51 (m; 1H, $\text{C}^9\text{-H}$), 2.30-2.15 (bs; 2H, NH, OH), 2.15 (m; 2H, $\text{C}^6\text{-H}$, $\text{C}^9\text{-H}$).

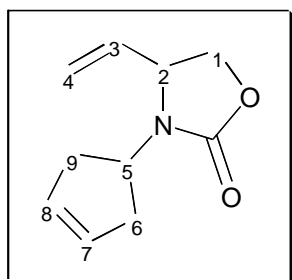
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.9$ (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 117.3 (CH_2), 64.8 (CH_2), 61.2 (CH), 54.9 (CH), 40.8 (CH_2), 39.9 (CH_2).

IR (ATR): $\nu = 3285$ (s), 3148 (s), 3055 (s), 3004 (m), 2977 (m), 2925 (ss), 2841 (ss), 1851 (w), 1701 (w), 1643 (w), 1615 (w), 1452 (m), 1416 (m), 1351 (m), 1335 (m), 1320 (m), 1209 (m), 1143 (m), 1106 (m), 1058 (ss), 1035 (s), 966 (m), 922 (ss), 696 (s).

MS (EI): m/z (%) = 153 ($[\text{M}]^+$, 1), 123 (8), 122 (100), 67 (28), 56 (40).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$ $[\text{M}]^+$ 153.1154; gefunden 153.1170.

3-Cyclopent-3-enyl-4-vinyloxazolidin-2-on (103)



Aus **102**: Zu einer Lösung aus **102** (200 mg, 1.30 mmol) und Pyridin (0.26 ml, 1.54 mmol) in THF (50 ml) wurde eine Lösung aus Phosgen in Toluol (0.70 ml, 20%) bei -78°C zugetropft und die Mischung 1 h bei -78°C gerührt. Man entfernte das Kühlbad, rührte die Mischung noch 2 h und gab H_2O (10 ml) tropfenweise zu. Die Mischung wurde mit MTBE (100 ml) verdünnt und die wässrige Phase mit MTBE (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (1:1 MTBE/Cyclohexan) erhielt man 199 mg **103** (1.11 mmol, 85%) als farbloses Öl; $R_f = 0.32$.

Aus **107**: Zu einer Suspension aus $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (102 mg, 0.09 mmol) in CH_3CN (2 ml) wurde **107** (100 mg, 0.88 mmol) und **106** (115 mg, 1.05 mmol) gegeben und die Mischung 20 h bei RT gerührt. Es wurde mit MTBE (100 ml) verdünnt, mit H_2O (3×20 ml) gewaschen, die vereinigten wässrigen Phasen mit NaCl gesättigt und mit MTBE ($2 \times$

50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (1:1 MTBE/Cyclohexan) erhielt man 65 mg **103** (0.36 mmol, 41%) als farbloses Öl.

Aus Vinyloxiran (**108**): Die Darstellung von **103** aus Vinyloxiran (**108**) erfolgte analog der Darstellung aus **107**. Nach Umsatz von Vinyloxiran (**108**) (61 mg, 0.88 mmol) und flashchromatographischer Reinigung wie zuvor beschrieben wurden 120 mg **103** (0.67 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.81 (m; 1H, $\text{C}^3\text{-H}$), 5.71 (m; 1H, $\text{C}^7\text{-H}$), 5.64 (m; 1H, $\text{C}^8\text{-H}$), 5.29 (d, J = 17 Hz; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 5.25 (d, J = 11 Hz; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 4.39 (m; 2H, $\text{C}^1\text{-H}$, $\text{C}^5\text{-H}$), 4.20 (q, J = 8 Hz; 1H, $\text{C}^2\text{-H}$), 3.92 (dd, J = 6 Hz, J = 9 Hz; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 2.65-2.45 (m; 4H, $2 \times \text{C}^6\text{-H}$, $2 \times \text{C}^9\text{-H}$).

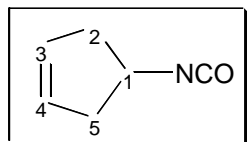
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 157.7 (C_q), 136.4 (CH), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 119.6 (CH_2), 67.3 (CH_2), 58.9 (CH), 53.3 (CH), 36.9 (CH_2), 36.0 (CH_2).

IR (ATR): ν = 3057 (w), 2983 (w), 2944 (w), 2912 (w), 2854 (w), 1740 (ss), 1406 (m), 1344 (w), 1222 (m), 1083 (w), 1060 (w), 930 (m), 763 (m), 687 (w).

MS (EI): m/z (%) = 179 ($[\text{M}]^+$, 12), 114 (100), 80 (20), 70 (12), 67 (24), 66 (44), 54 (32).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 179.0946; gefunden 179.0942.

4-Isocyanatocyclopenten (106)



Zu einer Lösung von NaN_3 in H_2O (5 ml) wurde **105**^[120] in Aceton (5 ml) bei 0°C zugetropft und die Mischung 30 min bei RT gerührt. Es wurde mit Benzol (4×7 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen erst mit MgSO_4 und anschließend mit Molsieb (4A) getrocknet. Die erhaltene Lösung wurde bei 100°C in einen Kolben getropft und 30 min unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde über eine 10 Vigreuxkolonne abdestilliert und der verbleibende Rückstand durch fraktionierte Destillation im Vakuum gereinigt. Man erhielt 1.00 g **106** (9.17 mmol, 60%) als farblose Flüssigkeit.

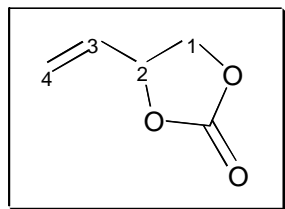
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.73$ (s; 2H, $\text{C}^3\text{-H}$, $\text{C}^4\text{-H}$), 4.13 (dt, $J = 7$ Hz, $J = 4$ Hz; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 2.70 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 7$ Hz; 2H, $2 \times \text{C}^2\text{-H}$), 2.43 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 4$ Hz; 2H, $2 \times \text{C}^5\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 128.4$ (CH), 53.3 (CH), 42.1 (CH_2).

IR (ATR): $\nu = 3068$ (w), 2948 (w), 2907 (w), 2847 (w), 2250 (ss), 1335 (m), 927 (m).

MS (EI): m/z (%) = 109 ($[\text{M}]^+$, 60), 108 (12), 82 (10), 81 (100), 80 (90), 67 (15), 66 (20), 65 (15), 54 (95), 53 (38), 42 (15), 41(15), 40 (12), 39 (42).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$ $[\text{M}]^+$ 109.0528; gefunden 109.0530.

4-Vinyl[1,3]dioxolan-2-on (107)

Zu einer Lösung aus But-3-en-1,2-diol (2.50 g, 28.4 mmol) und Pyridin (2.75 ml, 58.0 mmol) in THF (600 ml) wurde eine Lösung aus Phosgen in Toluol (17.9 ml, 20%) bei -78°C innerhalb 30 min getropft und noch 1 h bei -78°C gerührt. Das Kühlbad wurde entfernt, die Mischung 3 h bei RT gerührt und mit H_2O (20 ml) hydrolisiert. Es wurde mit MTBE verdünnt (500 ml), die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (2:1 MTBE/Cyclohexan) erhielt man 2.15 g **107** (18.8 mmol, 66%) als farblose Flüssigkeit; $R_f = 0.48$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.86$ (ddd, $J = 17$ Hz, $J = 10$ Hz, $J = 7$ Hz; 1H, $\text{C}^3\text{-H}$), 5.49 (d, $J = 17$ Hz; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 5.40 (d, $J = 10$ Hz; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 5.12 (q, $J = 8$ Hz; 1H, $\text{C}^2\text{-H}$), 4.58 (t, $J = 8$ Hz; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 4.14 (t, $J = 8$ Hz; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$).

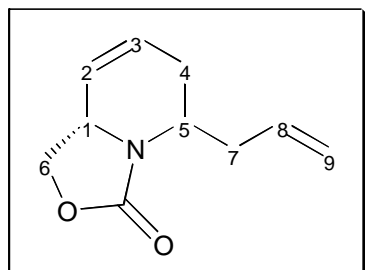
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.8$ (C_q), 132.2 (CH), 121.3 (CH_2), 77.4 (CH), 69.1 (CH_2).

IR (ATR): $\nu = 2921$ (w), 2850 (w), 1782 (ss), 1384 (m), 1325 (m), 1161 (s), 1120 (m), 1054 (s), 985 (m), 932 (m), 770 (s), 723 (m).

MS (EI): m/z (%) = 115 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 71 (100), 70 (20), 69 (64), 57 (38), 55 (80), 54 (100), 53 (64), 51 (38).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 115.0395; gefunden 115.0391.

(rac)-(5S,8aR)-5-Allyl-1,5,6,8a-tetrahydrooxazolo[3,4-a]pyridin-3-on (109-a) und
(rac)-(5R,8aR)-5-Allyl-1,5,6,8a-tetrahydrooxazolo[3,4-a]pyridin-3-on (109-b)



Zu einer Lösung von **103** (156 mg, 0.87 mmol) in DCM (17 ml) gab man Grubbs Katalysator **68** (72 mg, 0.09 mmol), sättigte die Lösung mit Ethen und rührte in einem geschlossenen Gefäß unter Ethen-Atmosphäre 2 h bei 50 °C. Die Mischung wurde über Kieselgel filtriert und das Rohprodukt eluiert (3:1 MTBE/Cyclohexan). Nach Entfernen des Lösungsmittels und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (3:2 MTB/Cyclohexan) erhielt man 94 mg **109-a** (0.53 mmol, 60%) und 40 mg **109-b** (0.22 mmol, 26%) jeweils als gelbes Öl; $R_f = 0.28$ (**109-a**), $R_f = 0.34$ (**109-b**).

109-a: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.83$ (m; 1H, $\text{C}^3\text{-H}$), 5.76 (m; 1H, $\text{C}^8\text{-H}$), 5.62 (d, $J = 10$ Hz; 1H, $\text{C}^2\text{-H}$), 5.09 (d, $J = 16$ Hz; 1H, $\text{C}^9\text{-H}$), 5.06 (d, $J = 10$ Hz; 1H, $\text{C}^9\text{-H}$), 4.45 (d, $J = 8$ Hz; 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 4.28 (bs; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 4.10 (q, $J = 7$ Hz; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 3.93 (t, $J = 7$ Hz; 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 2.48 (m; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 2.37 (m; 1H, $\text{C}^7\text{-H}$), 2.25 (m; 1H, $\text{C}^7\text{-H}$), 1.95 (dd, $J = 18$ Hz, $J = 2$ Hz; 1H, $2 \times \text{C}^4\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.7$ (C_q), 134.5 (CH), 126.2 (CH), 124.7 (CH), 117.7 (CH₂), 67.9 (CH₂), 49.4 (CH), 47.4 (CH), 36.15 (CH₂), 27.2 (CH₂).

IR (film): $\nu = 3076$ (w), 3034 (w), 2976 (w), 2952 (w), 2910 (w), 2843 (w), 1742 (ss), 1641 (w), 1478 (w), 1405 (m), 1383 (m), 1229 (m), 1067 (m), 1039 (m), 993 (m), 918 (m), 159 (m).

MS (EI): m/z (%) = 179 ($[\text{M}]^+$, 2), 139 (8), 138 (100), 94 (16), 67 (80), 53 (8).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 179.0946; gefunden 179.0947.

109-b: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.95 (m; 1H, $\text{C}^3\text{-H}$), 5.84 (m; 1H, $\text{C}^8\text{-H}$), 5.63 (m; 1H, $\text{C}^2\text{-H}$), 5.16 (d, J = 17 Hz; 1H, $\text{C}^9\text{-H}$), 5.08 (d, J = 10 Hz; 1H, $\text{C}^9\text{-H}$), 4.36 (m; 2H, $\text{C}^1\text{-H}$, $\text{C}^6\text{-H}$), 3.93 (dd, J = 7 Hz, J = 2 Hz; 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 3.33 (m; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 3.12 (m; 1H, $\text{C}^7\text{-H}$), 2.59 (m; 1H, $\text{C}^7\text{-H}$), 2.35 (m; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 2.12 (m; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 157.7 (C_q), 135.3 (CH), 129.4 (CH), 127.0 (CH), 117.2 (CH_2), 67.0 (CH_2), 57.1 (CH), 54.3 (CH), 35.9 (CH_2), 29.4 (CH_2).

IR (ATR): ν = 3076 (w), 3030 (w), 2957 (w), 2965 (w), 2909 (w), 2851 (w), 1743 (ss), 1641 (w), 1413 (m), 1373 (m), 1322 (m), 1212 (m), 1068 (m), 998 (m), 914 (w).

MS (EI): m/z (%) = 179 ($[\text{M}]^+$, 8), 138 (100), 94 (16), 67 (86).

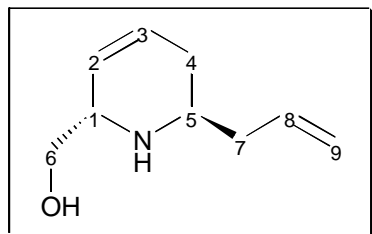
HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 179.0946; gefunden 179.0943.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von **103** mittels Olefinmetathese

Zu einer Lösung von **103** (4.5 mg, 0.025 mmol) in CD_2Cl_2 (0.5 ml) wurde Grubbs Katalysator gegeben. Die Lösung wurde mit Ethen gesättigt und in einem verschlossenen NMR-Rohr unter Ethen-Atmosphäre bei den angegebenen Bedingungen analysiert.

Charakteristische Daten:

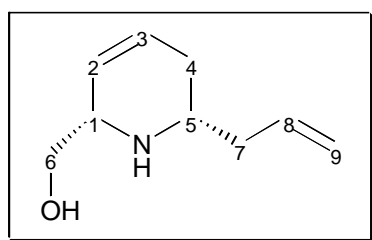
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2):	103:	4.20 ppm (q)
	109-a:	4.10 ppm (q)
	109-b:	3.10 ppm (m)
		3.35 ppm (m)

(rac)-(2S,6R)-6-Allyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-2-ylmethanol (110-a)

Zu einer Lösung von **109-a** (4.5 mg, 0.025 mmol) und K_2CO_3 (17 mg, 0.13 mmol) in deuteriertem DMSO (0.5 ml) wurde PhSH (0.006 ml, 0.06 mmol) gegeben, die Mischung in einem verschlossenen NMR-Rohr 40 h bei 100°C erhitzt und NMR-spektroskopisch analysiert.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 5.74 (m; 3H, C²-H, C³-H, C⁸-H), 5.00 (d, J = 17 Hz; 1H, C⁹-H), 4.99 (d, J = 11 Hz; 1H, C⁹-H), 3.40 (bs; C¹-H, NH, OH), 3.02 (m; 2H, 2 \times C⁶-H), 2.80 (m; 1H, C⁵-H), 1.98 (m; 3H, 2 \times C⁷-H, C⁴-H), 1.66 (m; 1H, C⁴-H).

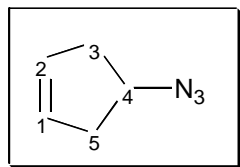
SELNOE (500 MHz, DMSO- d_6): 3.36 ppm mit 2.80 ppm (0%), 2.80 ppm mit 3.36 ppm (0%).

(rac)-(2S,6S)-6-Allyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-2-ylmethanol (110-b)

Die Darstellung von **110-b** erfolgte analog der Vorschrift für **110-a**.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 5.83 (m; 1H, C⁸-H), 5.72 (bs; 1H, C³-H), 5.64 (d, J = 10 Hz; 1H, C²-H), 5.08 (m; 2H, 2 \times C⁹-H), 3.44 (bs; 1H, C¹-H), 3.01 (m; 1H, C⁶-H), 2.95 (m; 1H, C⁶-H), 2.62 (m; 1H, C⁵-H), 2.10 (m; 2H, 2 \times C⁷-H), 1.89 (m; 1H, C⁴-H), 1.68 (m; 1H, C⁴-H).

SELNOE (500 MHz, DMSO- d_6): 3.44 ppm mit 2.62 ppm (20%), 2.62 ppm mit 3.44 ppm (20%).

4-Azidocyclopenten (114)

Zu einer Lösung von **93** (15.0 g, 92.5 mmol) in DMSO (90 ml) wurde NaN_3 (30.0 g, 463 mmol) gegeben und die Suspension 20 h bei 50 °C gerührt. Es wurde mit Et_2O (800 ml) verdünnt, mit H_2O (4×250 ml) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation über eine 10 cm Vigreuxkolonne bei Normaldruck erhielt man 8.80 g **114** (80.7 mmol, 87%) als bräunliche Flüssigkeit. Das erhaltene Produkt war spektroskopisch rein und wurde direkt weiter umgesetzt.

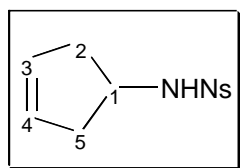
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): $\delta = 5.72$ (s; 2H, $\text{C}^1\text{-H}$, $\text{C}^2\text{-H}$), 4.11 (m; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 2.67 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7$ Hz; 2H, $\text{C}^3\text{-H}$, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.55 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 3$ Hz; 2H, $\text{C}^3\text{-H}$, $\text{C}^5\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 128.5$ (CH), 60.3 (CH), 39.1 (CH_2).

IR (ATR): $\nu = 3324$ (w), 3057 (w), 2927 (m), 2851 (m), 2097 (ss), 1700 (m), 1635 (m), 1616 (m), 1437 (m), 1350 (m), 1261 (m), 1081 (m), 945 (m), 695 (m).

MS (EI): m/z (%) = 109 ($[\text{M}]^+$, 1), 54 (100), 53 (15).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3$ $[\text{M}]^+$ 109.0640; gefunden 109.634.

N-Cyclopent-3-enyl-2-nitrobenzolsulfonsäureamid (115)

Zu einer Suspension aus LAH (5.33 g, 140 mmol) in Et_2O (70 ml) wurde bei 0°C eine Lösung aus **114** (7.65 g, 70.1 mmol) in Et_2O (70 ml) getropft und die Mischung 1 h bei RT gerührt. Es wurde auf 0°C gekühlt, wässrige NaOH (20 ml, 2.5 M) unter starkem Rühren langsam zugetropft und 30 min bei RT gerührt. Die Lösung wurde vom entstandenen

Feststoff abdekantiert, der verbleibende Rückstand mit Et₂O (3 × 150 ml) gewaschen und die vereinigten etherischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet. Die erhaltene Lösung wurde durch Destillation über eine 10 cm Vigreuxkolonne bei Normaldruck auf ca. 30 ml eingeeengt, mit DCM (40 ml) verdünnt, mit K₂CO₃ (19.4 g, 140 mmol) versetzt und auf 0°C gekühlt. NaCl (18.7 g, 84.1 mmol) wurde portionsweise zugegeben, die Mischung 3 h bei RT gerührt und mit DCM (500 ml) verdünnt. Es wurde mit H₂O (3 × 100 ml) gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der verbleibende Feststoff aus MTBE fraktioniert kristallisiert. Man erhielt 14.1 g **115** (52.4 mmol, 75%) als blaßgelbe Prismen; Smp = 115-117 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (m; 1H, Ar-H), 7.86 (m; 1H, Ar-H), 7.75 (m; 2H, 2 × Ar-H), 5.64 (s; 2H, C³-H, C⁴-H), 5.45 (d; J = 8 Hz; 1H, NH), 4.16 (m; 1H, C¹-H), 2.59 (dd, J = 16 Hz, J = 7 Hz; 2H, C²-H, C⁵-H), 2.21 (dd, J = 16 Hz, J = 4 Hz; 2H, C²-H, C⁵-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 148.1 (C_q), 134.8 (C_q), 133.6 (CH), 132.9 (CH), 131.0 (CH), 128.5 (CH), 125.4 (CH), 54.0 (CH), 40.1 (CH₂).

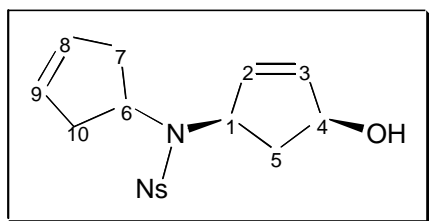
IR (ATR): ν = 3334 (m), 3097 (w), 3067 (w), 3022 (w), 2933 (w), 2916 (w), 2848 (w), 1593 (m), 1537 (s), 1441 (m), 1422 (m), 1348 (s), 1325 (m), 1301 (m), 1199 (m), 1162 (s), 1125 (m), 1059 (m), 906 (m), 853 (m), 782 (m), 741 (m), 730 (m), 701 (m), 671 (m), 654 (m).

MS (EI): *m/z* (%) = 269 ([M+1]⁺, 32), 186 (60), 82 (28), 80 (40), 67 (100), 66 (24), 65 (10).

HRMS: *m/z* berechnet für C₁₁H₁₃N₂O₄S [M]⁺ 269.0596; gefunden 269.0592.

CHN-Analyse für C₁₃H₂₅N: berechnet C 49.24 H 4.51 N 10.44; gefunden C 49.23 H 4.59 N 10.52.

***N*-[(1*S*,4*R*)-4-Hydroxycyclopent-2-enyl]-*N*-cyclopent-3-enyl-2-nitrobenzolsulfonsäureamid (**118**)**



Zu einer Suspension von NaH (62 mg, 2.58 mmol) in DMF (1 ml) tropfte man eine Lösung aus **115** (453 mg, 1.69 mmol) in DMF (3 ml) und rührte die Mischung 2 h bei RT. Anschließend tropfte man diese Lösung zu einer Suspension aus Pd(PPh₃)₄ (82 mg, 0.71 mmol) und **116** (200 mg, 1.41 mmol) in DMF (3 ml) und rührte 24 h bei RT, verdünnte die Mischung mit MTBE (200 ml) und wusch mit H₂O (3 × 50 ml). Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit NaCl gesättigt und mit MTBE (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (2:1:10 DCM/Cyclohexan/MTBE) erhielt man 155 mg **118** (0.44 mmol, 31%) als blaßgelbes Öl; R_f = 0.28, [α]_D²⁰ = -47° (c = 0.94, CHCl₃).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (m; 1H, Ar-H), 7.68 (m; 2H, 2 × Ar-H), 7.62 (m; 1H, Ar-H), 6.01 (m; 1H, C³-H), 5.70 (m; 2H, C⁸-H, C⁹-H), 5.61 (m; 1H, C²-H), 4.65 (m; 2H, C¹-H, C⁶-H), 4.30 (m; 1H, C⁴-H), 2.77 (m; 4H, 2 × C⁷-H, 2 × C¹⁰-H), 2.57 (m; 1H, C⁵-H), 2.45 (m; 1H, C⁵-H), 2.06 (m; 1H, OH).

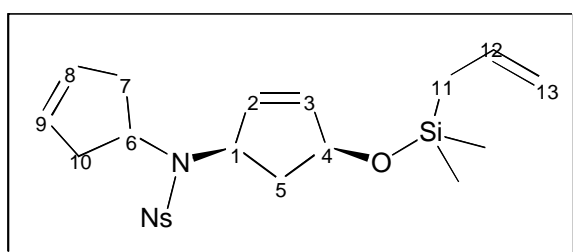
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 148.3 (C_q), 137.4 (CH), 135.3 (C_q), 133.5 (CH), 132.2 (CH), 131.7 (CH), 130.9 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 124.2 (CH), 75.6 (CH), 60.6 (CH), 57.3 (CH), 40.9 (CH₂), 38.7 (CH₂), 38.2 (CH₂).

IR (ATR): ν = 3540 (w), 3384 (w), 3094 (w), 3058 (w), 2925 (m), 2857 (w), 1542 (s), 1370 (m), 1338 (s), 1160 (s), 1140 (m), 1126 (m), 1071 (m), 852 (w), 779 (m), 741 (w).

MS (EI): m/z (%) = 350 ($[M]^+$, 1), 267 (24), 186 (100), 169 (16), 164 (14), 93 (16), 83 (64), 82 (52), 81 (42), 80 (80), 77 (24), 69 (24), 67 (60), 66 (96), 65 (28, 55 (64), 53 (22).

HRMS: m/z berechnet für $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ $[M]^+$ 350.0936; gefunden 350.0937.

***N*[(1*S*,4*R*)-4-(Allyldimethylsilanoxy)-cyclopent-2-enyl]-*N*-cyclopent-3-enyl-2-nitrobenzolsulfonsäureamid (119)**



Zu einer Lösung aus **118** (600 mg, 1.71 mmol) und Et_3N (1.20 ml, 8.55 mmol) in DCM (5 ml) tropfte man bei $0^\circ C$ $AMSCl$ (0.31 ml, 2.05 mmol) und rührte die Mischung 30 min bei RT. Es wurde mit MTBE (100 ml)

verdünnt, mit H_2O (2×20 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (2:1 MTBE/Cyclohexan) erhielt man 702 mg **119** (1.60 mmol, 92%) als gelbes Öl; $R_f = 0.60$, $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ ($c = 0.75$, $CHCl_3$).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.00$ (m; 1H, Ar-H), 7.68 (m; 2H, $2 \times$ Ar-H), 7.63 (m; 1H, Ar-H), 5.91 (m; 1H, C^3 -H), 5.81 (m; 1H, C^2 -H), 5.75 (m; 1H, C^{12} -H), 5.65 (bs; 2H, C^8 -H, C^9 -H), 4.90 (m; 2H, $2 \times C^{13}$ -H), 4.65 (m; 2H, C^1 -H, C^4 -H), 4.30 (quintet, $J = 8$ Hz; 1H, C^6 -H), 2.80-2.40 (m; 5H, C^5 -H, $2 \times C^7$ -H, $2 \times C^{10}$ -H), 1.69 (m; 1H, C^5 -H), 1.69 (d, $J = 8$ Hz; 2H, $2 \times C^{11}$ -H), 0.13 (s; 6H, $2 \times SiMe$).

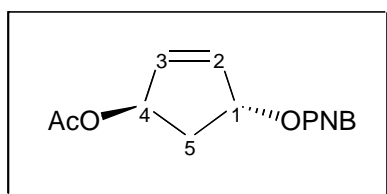
^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 148.5$ (C_q), 137.4 (CH), 135.2 (C_q), 133.8 (CH), 133.4 (CH), 132.8 (CH), 131.7 (CH), 130.5 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 124.3 (CH), 114.0 (CH_2), 74.7 (CH), 62.6 (CH), 56.1 (CH), 40.1 (CH_2), 38.4 (CH_2), 38.2 (CH_2), 24.8 (CH), -1.8 (CH_3), -1.9 (CH_3).

IR (ATR): $\nu = 3071$ (w), 3059 (w), 2955 (w), 2924 (w), 2861 (w), 1544 (s), 1371 (s), 1344 (s), 1254 (m), 1161 (s), 1127 (m), 1074 (m), 901 (m), 851 (m), 838 (m), 780 (m), 742 (m).

MS (EI): m/z (%) = 433 ($[M-CH_3]^+$, 4), 409 (10), 410 (24), 407 (100), 325 (48), 267 (12), 259 (32), 186 (12), 181 (32), 139 (28), 99 (36), 80 (20), 75 (100), 67 (64), 59 (20).

HRMS: m/z berechnet für $C_{20}H_{25}N_2O_5SSi$ $[M-CH_3]^+$ 433.1253; gefunden 433.1255.

4-Nitrobenzoesäure-(1R,4R)-4-acetoxycyclopent-2-enylester (**120**)



Zu einer Lösung aus **116** (1.00 g, 7.04 mmol), PNBOH (1.53 g, 8.45 mmol) und PPh_3 (2.77 g, 10.6 mmol) in THF (35 ml) tropfte man bei $0^\circ C$ innerhalb 30 min DIAD (1.85 g, 9.15 mmol) zu und rührte das Gemisch 20 h bei RT.

Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (3:1 DCM/Cyclohexan) gereinigt. Man erhielt 1.85 g **120** (6.35 mmol, 90%) als gelben Feststoff; $R_f = 0.50$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.30$ (d, $J = 9$ Hz, 2H, $2 \times Ar-H$), 8.18 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $2 \times Ar-H$), 6.24 (m; 2H, C^2-H , C^3-H), 6.10 (m, 1H, C^1-H), 5.90 (m; 1H, C^4-H), 2.45 (m; 1H, C^5-H), 2.38 (m; 1H, C^5-H), 2.08 (s; 3H, CO_2Me).

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170.8$ (C_q), 164.4 (C_q), 150.5 (C_q), 136.4 (CH), 134.6 (CH), 135.3 (C_q), 130.6 (CH), 123.5 (CH), 79.9 (CH), 78.1 (CH), 37.4 (CH_2), 21.0 (CH_3).

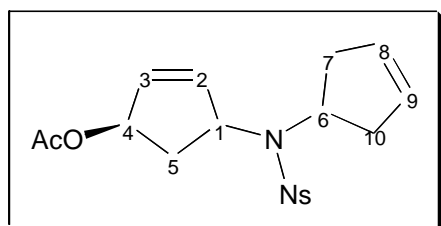
IR (ATR): $\nu = 3112$ (w), 3081 (w), 2954 (w), 1723 (s), 1274 (s), 1238 (s), 1103 (m), 1027 (m), 719 (m).

MS (EI): m/z (%) = 232 ($[M-C_2H_3O_2]^+$, 24), 150 (100), 82 (48).

HRMS: m/z berechnet für $C_{20}H_{25}N_2O_5SSi$ $[M-CH_3]^+$ 232.0609; gefunden 232.0608.

***N*-[*(1S,4R)*-4-Acetoxycyclopent-2-enyl]-*N*-cyclopent-3-enyl-2-nitrobenzolsulfonsäureamid (**121**) mit**

***N*-[*(1R,4R)*-4-Acetoxycyclopent-2-enyl]-*N*-cyclopent-3-enyl-2-nitrobenzolsulfonsäureamid (**122**)**



Zu einer Suspension aus NaH (121 mg, 5.04 mmol) in DMF (10 ml) tropfte man eine Lösung aus **115** (884 mg, 3.29 mmol) in DMF (5 ml) und rührte die Mischung 2 h bei RT. Anschließend tropfte man diese Lösung zu einer Suspension aus **120** (800 mg, 2.74 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (159 mg, 0.14 mmol) in DMF (15 ml) und rührte 20 h bei RT. Es wurde mit MTBE (500 ml) verdünnt und mit H₂O (3 × 100 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit NaCl gesättigt und mit MTBE (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (1:1:3 DCM/MTBE/Cyclohexan) erhielt man 602 mg eines diastereomeren 1:1 Gemisches aus **121** und **122** (1.53 mmol, 56%) als gelbliches Öl; R_f = 0.32.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (m; 2H, 2 × Ar-H), 7.69-7.62 (m; 6H, 6 × Ar-H), 5.98 (m; 3H, 2 × C²-H, C³-H), 5.92 (m; 1H, C³-H), 5.80 (m; 1H, C¹-H), 5.68 (m; 4H, 2 × C⁸-H, 2 × C⁹-H), 5.50 (m; 1H, C¹-H), 4.85 (m; 1H, C⁴-H), 4.63 (m; 1H, C⁴-H), 4.33 (m; 2H, 2 × C⁶-H), 2.82 (m; 1H, C⁵-H), 2.72-2.40 (m; 9H, 4 × C⁷-H, 4 × C¹⁰-H, C⁵-H), 2.19 (m; 1H, C⁵-H), 2.04 (s; 3H, CO₂Me), 2.01 (s; 3H, CO₂Me), 2.00 (m; 1H, C⁵-H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9$ (C_q), 170.7 (C_q), 148.3 (C_q), 137.1 (CH), 135.9 (CH), 135.0 (C_q), 135.0 (C_q), 133.6 (CH), 133.5 (CH), 133.1 (CH), 132.8 (CH), 131.7 (CH), 130.8 (CH), 130.7 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.1 (CH), 124.5 (CH), 124.3 (CH), 78.8 (CH), 76.8 (CH), 62.8 (CH), 61.9 (CH), 57.0 (CH), 56.5 (CH), 38.3 (CH_2), 38.3 (CH_2), 38.2 (CH_2), 37.0 (CH_2), 36.8 (CH_2), 21.2 (CH_3), 21.2 (CH_3).

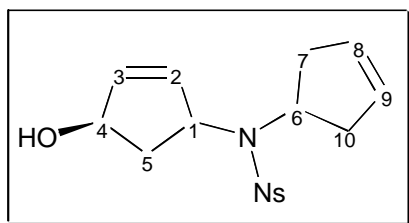
IR (ATR): $\nu = 3096$ (w), 3059 (w), 3024 (w), 2927 (w), 2860 (w), 1734 (s), 1544 (s), 1371 (s), 1344 (s), 1241 (s), 1162 (s), 1127 (m), 1070 (m), 1022 (m), 1004 (m), 852 (m), 782 (m), 778 (m), 743 (m).

MS (EI): m/z (%) = 392 ($[\text{M}]^+$, 1), 332 (8), 267 (10), 186 (22), 125 (100), 83 (24), 66 (28).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 392.1042; gefunden 392.1053.

***N*-[(1*S*,4*R*)-4-Hydroxycyclopent-2-enyl]-*N*-cyclopent-3-enyl-2-nitrobenzolsulfonsäureamid (123) und**

***N*-[(1*R*,4*R*)-4-Hydroxycyclopent-2-enyl]-*N*-cyclopent-3-enyl-2-nitrobenzolsulfonsäureamid (124)**



Zu einer Lösung des diastereomeren 1:1 Gemisches aus **121** und **122** (370 mg, 0.94 mmol) in MeOH (10 ml) gab man K_2CO_3 (212 mg, 1.88 mmol) und rührte die Mischung 20 h bei RT. Es wurde mit MTBE (100 ml) verdünnt und mit H_2O (2×50 ml) gewaschen. Die

vereinigten wässrigen Phasen wurden mit NaCl gesättigt und mit MTBE (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (3:1:2 MTBE/Cyclohexan/DCM) erhielt man 135 mg **123** (0.39 mmol, 41%) als gelbliches Öl

und 151 mg **124** (0.43 mmol, 46%) als farblosen Feststoff; **123**: $R_f = 0.36$, $[\alpha]_D^{20} = +47^\circ$ ($c = 0.94$, CHCl_3); **124**: $R_f = 0.27$, $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ ($c = 0.80$, CHCl_3), $\text{Smp} = 118\text{-}120^\circ\text{C}$.

123: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.00$ (m; 1H, Ar-H), 7.68 (m; 2H, 2 \times Ar-H), 7.62 (m; 1H, Ar-H), 6.01 (m; 1H, $\text{C}^3\text{-H}$), 5.70 (m; 2H, $\text{C}^8\text{-H}$, $\text{C}^9\text{-H}$), 5.61 (m; 1H, $\text{C}^2\text{-H}$), 4.65 (m; 2H, $\text{C}^1\text{-H}$, $\text{C}^6\text{-H}$), 4.30 (m; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 2.77 (m; 4H, 2 \times $\text{C}^7\text{-H}$, 2 \times $\text{C}^{10}\text{-H}$), 2.57 (m; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.45 (m; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.06 (m; 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.3$ (C_q), 137.4 (CH), 135.3 (C_q), 133.5 (CH), 132.2 (CH), 131.7 (CH), 130.9 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 124.2 (CH), 75.6 (CH), 60.6 (CH), 57.3 (CH), 40.9 (CH_2), 38.7 (CH_2), 38.2 (CH_2).

IR (ATR): $\nu = 3540$ (w), 3384 (w), 3094 (w), 3058 (w), 2925 (m), 2857 (w), 1542 (s), 1370 (m), 1338 (s), 1160 (s), 1140 (m), 1126 (m), 1071 (m), 852 (w), 779 (m), 741 (w).

MS (EI): m/z (%) = 350 ($[\text{M}]^+$, 1), 267 (24), 186 (100), 169 (16), 164 (14), 93 (16), 83 (64), 82 (52), 81 (42), 80 (80), 77 (24), 69 (24), 67 (60), 66 (96), 65 (28, 55 (64), 53 (22).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 350.0936; gefunden 350.0937.

124: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.98$ (m; 1H, Ar-H), 7.67 (m; 2H, 2 \times Ar-H), 7.62 (m; 1H, Ar-H), 5.98 (m; 1H, $\text{C}^3\text{-H}$), 5.79 (m; 1H, $\text{C}^2\text{-H}$), 5.68 (m; 2H, $\text{C}^8\text{-H}$, $\text{C}^9\text{-H}$), 5.06 (bs; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 4.83 (m; 1H, $\text{C}^4\text{-H}$), 4.38 (m; 1H, $\text{C}^6\text{-H}$), 2.68 (m; 3H, 2 \times $\text{C}^7\text{-H}$, $\text{C}^{10}\text{-H}$), 2.50 (m; 1H, $\text{C}^{10}\text{-H}$), 2.44 (m; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.07 (m; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$); 1.59 (m; 1H, OH).

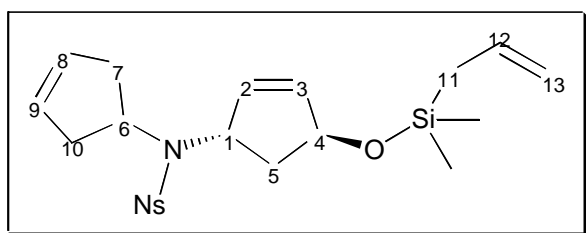
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.4$ (C_q), 137.2 (CH), 134.9 (C_q), 134.5 (CH), 134.5 (CH), 133.5 (CH), 131.6 (CH), 130.8 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 124.3 (CH), 76.2 (CH), 63.0 (CH), 57.0 (CH), 40.4 (CH_2), 38.3 (CH_2), 38.2 (CH_2), 27.0 (CH), 27.0 (CH_2).

IR (ATR): $\nu = 3531$ (w), 3378 (w), 3097 (w), 3057 (w), 3023 (w), 2922 (w), 2860 (w), 1542 (s), 1370 (m), 1338 (s), 1159 (s), 1140 (m), 1126 (m), 1109 (m), 1069 (m), 1056 (m), 1020 (m), 904 (m), 851 (m), 779 (m), 742 (m), 729 (m), 652 (m).

MS (EI): m/z (%) = 350 ($[M]^+$, 4), 332 (10), 267 (20), 187 (20), 186 (98), 164 (20), 119 (18), 91 (20), 83 (52), 82 (44), 81 (28), 80 (56), 67 (72), 66 (100), 55 (46).

HRMS: m/z berechnet für $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ $[M]^+$ 350.0936; gefunden 350.0931.

***N*-[*(1S,4S)*-4-(Allyldimethylsilanoxy)-cyclopent-2-enyl]-*N*-cyclopent-3-enyl-2-nitrobenzolsulfonsäureamid (**125**)**



Zu einer Lösung aus **124** (140 mg, 0.40 mmol) und Et_3N (0.28 ml, 2.00 mmol) in DCM (2 ml) wurde bei $0^\circ C$ AMSCI (0.07 ml, 0.48 mmol) getropft und 1 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde mit MTBE (50 ml)

verdünnt, mit H_2O (2×10 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und flashchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (3:1 DCM/Cyclohexan) erhielt man 155 mg **125** (0.35 mmol, 86%) als farbloses Öl; $R_f = 0.40$, $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$ ($c = 1.01$, $CHCl_3$).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.96$ (m; 1H, Ar-H), 7.68 (m; 2H, $2 \times$ Ar-H), 7.61 (m; 1H, Ar-H), 5.87 (m; 1H, C^3 -H), 5.74 (m; 1H, C^{12} -H), 5.68 (m; 3H, C^2 -H, C^8 -H, C^9 -H), 5.08 (m; 1H, C^1 -H), 4.87 (m; 2H, $2 \times C^{13}$ -H), 4.77 (m; 1H, C^4 -H), 4.41 (m; 1H, C^6 -H), 2.66 (m; 3H, $2 \times C^5$ -H, C^7 -H), 2.48 (m; 1H, C^7 -H), 2.42 (m; 1H, C^5 -H), 2.05 (m; 1H, C^5 -H), 1.62 (d, $J = 8$ Hz; 2H, $2 \times C^{11}$ -H), 0.12 (s; 6H, $2 \times$ SiMe).

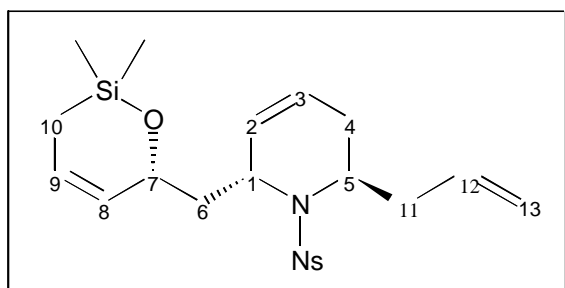
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.4$ (C_q), 137.7 (CH), 135.0 (C_q), 133.8 (CH), 133.4 (CH), 133.2 (CH), 132.8 (CH), 131.5 (CH), 130.7 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 124.2 (CH), 114.0 (CH_2), 76.5 (CH), 63.0 (CH), 57.1 (CH), 40.6 (CH_2), 38.4 (CH_2), 38.1 (CH_2), 24.8 (CH_2), -1.8 (CH_3), -1.9 (CH_3).

IR (ATR): $\nu = 3073$ (w), 3059 (w), 2955 (w), 2919 (w), 2862 (w), 1544 (s), 1370 (m), 1345 (m), 1254 (m), 1161 (m), 1141 (m), 1127 (m), 1112 (m), 1073 (m), 906 (m), 851 (m), 839 (m), 779 (m), 742 (m), 652 (m).

MS (EI): m/z (%) = 407 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$, 16), 341 (22), 267 (12), 262 (20), 260 (92), 244 (12), 214 (16), 186 (24), 181 (26), 146 (20), 99 (32), 81 (22), 80 (28), 75 (86), 69 (30), 67 (100), 59 (20).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$ $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$ 407.1097; gefunden 407.1098.

[(2R,6R)-2-Allyl-6-((R)-2,2-dimethyl-3,6-dihydro-2H-[1,2]oxasilin-6-ylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl]-2-nitrobenzolsulfonsäureamid (126)



Zu einer Lösung aus **125** (60 mg, 0.13 mmol) in 2.5 ml DCM wurde *Grubbs* Katalysator **68** (11 mg, 10 mol%) gegeben und die Mischung in einem geschlossenen Gefäß unter Ethen-Atmosphäre 20 h bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der

verbleibende Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (DCM/Hexan 3:1) gereinigt. Es wurden 12 mg **126** (0.03 mmol, 20%) als braunes Öl erhalten. $R_f = 0.35$.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.12$ (m, 1H, Ar-H), 7.60 (m; 3H, 3×Ar-H), 5.95 (m; 2H), 5.73 (m; 2H), 5.50 (m; 1H), 5.05 (m; 2H), 4.63 (m; 1H), 4.47 (m; 1H), 3.66 (m; 1H), 2.62

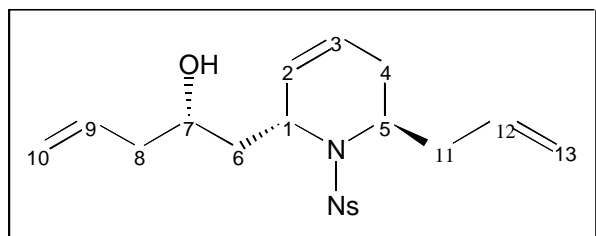
(m; 1H); 2.48 (m; 1H), 2.28 (m; 1H), 2.17 (m; 1H), 1.90 (m; 1H), 1.69 (m; 1H), 1.48-1.10 (m; 2H), 0.19-0.04 (m; 6H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.2, 133.3, 131.9, 131.5, 130.7, 129.8, 124.6, 124.3, 124.1, 117.5, 69.9, 55.3, 54.9, 43.2, 37.2, 29.2, 12.2, 0.4, -0.7$.

MS (EI): m/z (%) = 448 ($[\text{M}]^+$, 12), 307 (36), 265 (100), 214 (20), 186 (84), 127 (56), 122 (42), 80 (28), 69 (30), 55 (20).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$ $[\text{M}]^+$ 448.1488; gefunden 448.1490.

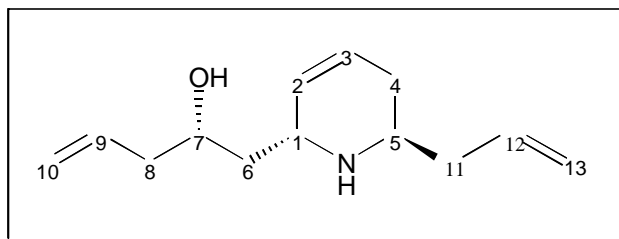
[(2R,6R)-6-Allyl-2-(6-(R)-hydroxypent-4-enyl)-1,2,3,6]-2-nitrobenzolsulfonsäureamid (127)



Zu einer Lösung aus **126** (10 mg, 0.02 mmol) in THF (0.2 ml) wurde TBAF (27 mg, 0.10 mmol) gegeben und die Mischung 20 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der verbleibende

Rückstand flashchromatographisch an Kieselgel (2:1 MTBE/Cyclohexan gereinigt. Man erhielt 2 mg **127** (0.005 mmol, 23%) als gelbliches Öl; $R_f = 0.50$.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.03$ (d, $J = 8$ Hz; 1H, Ar-H), 7.66 (m; 2H, 2 \times Ar-H), 7.56 (d, $J = 8$ Hz; 1H, Ar-H), 5.80 (m; 1H, C^9 -H, C^{12} -H), 5.75 (m; 1H, C^3 -H), 5.70 (m; 1H, C^2 -H), 5.08 (m; 4H, 2 \times C^{10} -H, 2 \times C^{13} -H), 4.73 (bs; 1H, C^1 -H), 3.89 (bs; 1H, C^7 -H), 3.57 (m; 1H, C^5 -H), 2.88 (m; 1H), 2.60 (d, $J = 14$ Hz; 1H, OH), 2.43 (m; 1H), 2.23 (m; 2H), 2.07 (m; 2H), 1.80 (m; 1H), 1.60 (m; 1H).

(2R,6R)-6-Allyl-2-(6-(R)-hydroxypent-4-enyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (128)

Zu einer Lösung aus **127** (1 mg, 2.5 μmol) und K_2CO_3 (30 mg, 217 μmol) in deuteriertem DMSO (0.5 ml) wurde PhSH (1 μl , 9.7 μmol) gegeben und die Mischung in einem verschlossenen NMR-

Rohr bei RT 1 h mit Ultraschall behandelt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 5.80 (m; 2H, $\text{C}^9\text{-H}$, $\text{C}^{12}\text{-H}$), 5.67 (m; 1H, $\text{C}^3\text{-H}$), 5.60 (m; 1H, $\text{C}^2\text{-H}$), 5.01 (m; 4H, $2 \times \text{C}^{10}\text{-H}$, $2 \times \text{C}^{13}\text{-H}$), 3.67 (bs; 1H, $\text{C}^7\text{-H}$), 3.49 (bs; 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 2.76 (bs; 1H, $\text{C}^5\text{-H}$), 2.13 (m; 2H), 1.96 (m; 2H), 1.70-1.42 (m; 4H).

SELNOE (500 MHz, DMSO-d_6): 3.49 ppm mit 2.76 ppm (0%), 2.76 ppm mit 3.49 ppm (0%).

V Abkürzungsverzeichnis

A	Atom
Ac	Acetat
All	Allyl
AMS	Allyldimethylsilyl
Äquiv.	Äquivalente
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	<i>n</i> -Butyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CM	Cross-Metathesis
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
dba	dibenzylidenaceton
DCM	Dichlormethan
DIAD	Diisopropyldiazodicarboxylat
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DYKAT	dynamic kinetic asymmetric transformation
EI	Electrophil
Et	Ethyl
M	Metall
Me	Methyl
Mes	2,4,6-Trimethylphenyl
MOM	Methoxymethyl
Ms	Methansulfonyl

MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
Ns/Nosyl	2-Nitrobenzolsulfonyl
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Nu	Nucleophil
ORTEP	Oak-Ridge-Thermal-Ellipsoide-Plot
PG	Protecting-Group
Ph	Phenyl
PNB	<i>para</i> -Nitrobenzoyl
Pr	Propyl
R	Rest
RCM	Ring-Closing-Metathesis
ROM	Ring-Opening-Metathesis
RRM	Ring-Rearrangement-Metathesis
RT	Raumtemperatur
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Temp.	Temperatur
Tf/Triflat	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Ts/Tosyl	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
X	Halogenid/Pseudohalogenid

VI Literaturverzeichnis

- [1] Bailey, P. D.; Millwood, P. A.; Smith, P. D. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1998**, 633-640.
- [2] Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, 23, 3679-3681.
- [3] Schotte, A.; Janssen, P. F. M.; Gommeren, W.; Luyten, W. H. M. L.; Van Gompel, P.; Lesage, A. S.; De Loore, K.; Leysen, J. E. *Psychopharmacology* **1996**, 124, 57-73.
- [4] Targum, S.; Zborowski, J.; Henry, M.; Schmitz, P.; Sebree, T.; Wallin, B. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1995**, 5, 4-71.
- [5] Yevich, J. P.; Yocca, F. D. *Curr. Med. Chem.* **1997**, 4, 295-312.
- [6] MacConnell, J. G.; Blum, M. S.; Fales, H. M. *Science* **1970**, 168, 840-841.
- [7] Brown, R. F. C.; Drummond, R.; Fogerty, A. C.; Hughes, G. K.; Pinhey, J. T.; Ritchie E.; Taylor, W. C. *Austr. J. Chem.* **1956**, 9, 283-287.
- [8] Takadoi, M.; Yamaguchi, K.; Terashima, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 1169-1186.
- [9] Lotter, H. L.; Abraham, D. J.; Tuner, C. E.; Knapp, J. E.; Schiff, P. L.; Slatkin, D. J.; *Tetrahedron* **1975**, 7, 2815-2818.
- [10] Waelchli, P. C.; Mukherjee-Mueller, G.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Act.* **1978**, 61, 921-928.
- [11] Colau, B.; Hotele, C. *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 470-472.
- [12] Hotele, C.; Colau, B.; Declercq, J. P.; Germain, G.; Van Meerssche, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 5063-5066.
- [13] Felpin, F. X.; Lebreton, J. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 83-109.
- [14] Eine neuere Abhandlung über die Ireland Claisen Reaktion ist zu finden in: Chai, Y.; Hong, S.; Lindsay, H. A.; McFarland, C.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2905-2928.
- [15] Angle, S. R.; Breitenbucher, J. G.; Arnaiz, D. O. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5947-5955.

- [16] a) Angle, S. R.; Breitenbucher, J. G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3985-3988; b) Angle, S. R.; Henry, R. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8549-8552; c) Angle, S. R.; Henry, R. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7490-7497.
- [17] Bailey, T. R.; Garigipati, R. S.; Morton, J. A.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3240-3245.
- [18] a) Hamada, T.; Zenkoh, T.; Sato, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1649-1652; b) Hamada, T.; Sato, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6405-6408.
- [19] Eine Abhandlung der Aza-Wittig-Umlagerung ist zu finden in: Vogel, C. *Synthesis* **1997**, 497-505.
- [20] a) Ahman, J.; Somfai, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9781-9782; b) Ahman, J.; Jarevang, T.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8148-8159.
- [21] a) Ahman, J.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 303-306; b) Ahman, J.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9747-9756.
- [22] a) Bubnov, Y. N.; Klimkina, E. V.; Ignatenko, A. V.; Gridnev, I. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1317-1320; b) Bubnov, Y. N.; Klimkina, E. V.; Ignatenko, A. V.; Gridnev, I. D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *38*, 4631-4634.
- [23] a) Wuts, P. G. M.; Jung, Y. W. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1957-1965; b) *ibid.* **1988**, *53*, 5989-5994.
- [24] a) Overman, L. E.; Malone, T. C.; Meier G. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *86*, 6993-6994; b) Blumenkopf, T. A.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 857-873.
- [25] Castro, P.; Overman, L. E.; Zhang, X.; Mariano, P. S. *Tetrahedron* **1993**, *34*, 5243-5246.
- [26] Agami, C.; Comesse, S.; Kadouri-Puchot, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2424-2428.
- [27] a) Huang, H.; Spande, T. F.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 626-627; b) Sparks, M. A.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3431-3438.
- [28] Eine allgemeine Abhandlung der Olefinmetathese ist zu finden in: a) Schuster, M.; Blechert, S. *Chemie in unserer Zeit* **2001**, *35*, 24-29; b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29; c) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *17*, 3012-3043; d) Blechert, S. *Pure and Applied Chemistry* **1999**, *71*, 1393-1399.
- [29] a) Walters, M. A. *Progress in Heterocyclic Chemistry* **2003**, *15*, 1-36; b) Fürstner, A. *Actualite Chimique* **2003**, 57-59; c) Karle, M.; Koert, U. in: *Organic Synthesis Highlights V*; Schmalz, H. G., Ed.; Wiley VCH, Weinheim **2000**, 91-96.

- [30] a) Zuercher, W. J.; Hashimoto, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634-6640; b) Harrity, J. P. A.; Visser, M. S.; Gleason, J. D.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1488-1499; c) Schuster, M.; Stragies, R.; Blechert, S. *Targets in Heterocyclic Systems* **1998**, *2*, 193-206.
- [31] a) Schaudt, M.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 2913-2920; b) Blechert, S.; Stapper, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2855-2858; c) Voigtmann, U.; Blechert, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3971-3974; d) Stragies, R.; Blechert, S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8179-8188.
- [32] Tjen, K. C. M. F.; Kinderman, S.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. *J. T. Chem. Comm* **2000**, 699-700.
- [33] a) Tokuyama, T.; Nishimori, N.; Karle, I. L.; Edwards, M. W.; Daly, J. W. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3453-3460; b) Tokuyama, T.; Tsujita, T.; Shimada, A.; Garaffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5401-5414; c) Garaffo, H. M.; Caceres, J.; Daly, J. W.; Spande, T. F.; Andriamaharavo, N. R.; Andriantsiferana, M. J. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1016-1038.
- [34] Garaffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W.; Baldessari, A.; Gros, E. G. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 357-373.
- [35] a) Steffan, B. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8729-8732; b) Davis, R. A.; Carroll, R.; Quinn, J. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 454-457.
- [36] Kubanek, J.; Williams, D. E.; Dilip da Silva, E.; Allen, T.; Andersen, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6189-6192.
- [37] a) Daly, J. W.; Garaffo, H. M.; Jain, P.; Spande, T. F.; Snelling, R. R.; Jaramillo, C.; Rand, A. S. *J. Chem. Ecol.* **2000**, *26*, 73-85; Jones, T. H.; Goreman, J. S. T.; Snelling, R. R.; Delabie, J. H. C.; Blum, M. S.; Garaffo, H. M.; Jain, P.; Daly, J. W.; Spande, T. F. *J. Chem. Ecol.* **1999**, *25*, 1179-1193.
- [38] Daly, J. W.; Nishizawa, Y.; Edwards, M. W.; Waters, J. A.; Aronstam, R. S. *Neurochem. Res.* **1991**, *16*, 489-500.
- [39] Daly, J. W.; Nishizawa, Y.; Padgett, W. L.; Tokuyama, T.; McCloskey, P. J.; Waykole, L.; Schultz, A. G.; Aronstam, R. S. *Neurochem. Res.* **1991**, *16*, 1207-1212.
- [40] Daly, J. W.; Garaffo, M.; Spande, T. F. In: *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press, Inc.: San Diego, **1993**, 184-295.
- [41] Daly, J. W.; Garaffo, H. M.; Spande, T. F. In: *Alkaloids*; Pelletier, Ed.; Pergamon: New York, **1999**, Vol. 13, 1-161.
- [42] Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 445-452.

- [43] Spande, T. F.; Jain, P.; Garaffo, H. M.; Panell, L. K.; Yeh, H. J. C.; Daly, J. W.; Fukumoto, S.; Imamura, K.; Tokuyama, T.; Torres, J. A.; Snelling, R. R.; Jones, T. H. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 5-21.
- [44] a) Takano, S.; Kamikubo, T.; Moriya, M.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1994**, 601-604; b) Takano, S.; Higashi, Y.; Kamikubo, T.; Moriya, M.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1993**, 948.
- [45] Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901-2910.
- [46] a) Arya, P.; Wie, C. Q.; Barnes, M. L.; Daroszewska, M. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 65-72; b) Barnett, C. J.; Grubb, L. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9221-9225; c) Ribe, S.; Kondru, R. K.; Beratan, D. N.; Wipf, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4608-4617.
- [47] a) Trost, B. M.; Crawley, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943; b) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422; c) Consiglio, G.; Waymouth, R. M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257-276.
- [48] a) Evans, D. A.; Campus, K. R.; Tedrow, J. S.; Michael, F. E.; Gagne, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7905-7920; b) *ibid.* *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2994-2995.
- [49] a) Schaudt, M. *Dissertation TU-Berlin* **2003**; b) Stapper, C. *Dissertation TU-Berlin* **2001**.
- [50] Fukuyama, T.; Cheung, M.; Kann, T. *Synlett* **1999**, *8*, 273-283.
- [51] Mackenzie, P. B.; Whelan, J.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2046-2054.
- [52] Eyring, H. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107-112.
- [53] Shull, B. K.; Sakai, T.; Nichols, J. B.; Koreeda, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8294-8303.
- [54] Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.
- [55] Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039-2041.
- [56] a) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250; b) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.

- [57] a) Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron* **2000**, *41*, 9973-9976; b) Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.
- [58] a) Buschmann, N.; Rückert, A.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4325-4329; b) Stapper, C.; Blechert, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6456-6460.
- [59] Grubbs, R. H.; Miyashita, A. *Chem. Comm.* **1977**, 864-865.
- [60] Negishi, E.; Maye, J. P.; Choueiry, D. *Tetrahedron* **1994**, *51*, 4447-4462.
- [61] Warren, T. H; Erker, G.; Froehlich, R.; Wibbeling, B. *Organometallics* **2000**, *19*, 127-134.
- [62] a) Yamamoto, Y.; Nakagai, Y. I.; Ohkoshi, N.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6372-6380; b) Schmidt, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 4996-4999; c) Terada, Y.; Arisawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4155-4159.
- [63] Grigg, R.; Malone, J. F.; Mitchell, T. R. B.; Ramasubbu, A.; Scott, R. M. *J. Chem. Soc., Perkin Transact.* **1984**, 1745-1755.
- [64] Radetich, B.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8007-8008.
- [65] Negishi, E.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2829-2832.
- [66] Nugent, W. A.; Taber, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6435-6437.
- [67] Knight, K. S.; Wang, D.; Waymouth, R. M.; Ziller, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1845-1854.
- [68] a) Mori, M.; Uesaka, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3519-3521; b) Mori, M.; Saitoh, F.; Uesaka, N.; Okamura, K.; Date, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4993-4998.
- [69] a) Hu, Z.; Fujiwara, Y.; Taniguchi, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3118-3120; b) Wang, L.; Zhou, L.; Zhang, Y. *Synlett* **1999**, *7*, 1065-1066; c) Khurana, J. M.; Singh, S. *J. Chem. Soc., Perkin Transact. 1* **1999**, 1893-1895.
- [70] Negishi, E.; Maye, J. P.; Choueiri, D. *Tetrahedron* **1995**, *15*, 4447-4462.
- [71] Taber, D. F.; Campbell, J. P. L.; Wang, Y.; Zhang, W. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 809-819.
- [72] Garaffo, H. M.; Simon, L. D.; Daly, J. W.; Spande, T. F.; Jones, T. H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11329-11338.

- [73] Daly, John W.; Chief; Section of Pharmacodynamics; Laboratory of Bioorganic Chemistry; National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases; National Institute of Health; Bethesda; Maryland 20892-0820; USA.
- [74] GC-Spektren sind im Anhang beigelegt.
- [75] Rousset, C. J.; Swanson, D. R.; Lamaty, F.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5105-5108.
- [76] a) Gordon, G. J.; Whitby, R. J.; *Synlett* **1995**, 77-79; b) Tucket, M. W.; Watkins, W. J.; Whitby, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 123-126.
- [77] a) Swanson, D. R.; Rousset, C. J.; Negishi, E.; Takahashi, T.; Seki, T.; Saburi, M.; Uchida, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3521-3523; b) Negishi, E.; Holmes, S. R.; Tour, J. M.; Miller, J. A.; Cederbaum, F. E.; Swanson, T. R.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3336-3346; c) Takahashi, T.; Huo, S. Q.; Hara, R.; Noguchi, Y.; Nakajima, K.; Sun, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1094-1095.
- [78] a) Takahashi, T.; Xi, Z. F.; Yamazaki, A.; Liu, Y. H.; Nakajima, K.; Kitora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1672-1680; b) Liu, Y. H.; Shen, B. J.; Kitora, M.; Takahashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 949-952.
- [79] a) Fagan, P. J.; Nugent, W. A.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1880-1889; b) Spence, R. E. V.; Hsu, D. P.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **1992**, *11*, 3492-3493; c) Buchwald, S. L.; Fisher, R. A.; Foxman, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 771.
- [80] a) Rosen, M. K.; Standaert, R. F.; Galat, A.; Nakatsuka, M.; Schreiber, M. *Science* **1990**, *248*, 863-866; b) Emmer, G.; Grassberger, M. A.; Meingassner, J. G.; Schultz, G.; Schauder, M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 829-831; c) Kusano, G.; Ogawa, H.; Takahashi, A.; Nozoe, S.; Yokoyama, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3482-3486.
- [81] Schummer, D.; Forche, E.; Wray, V.; Domke, T.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 971-978.
- [82] Zabriskie, T. M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3046-3048.
- [83] Schmidt, U.; Mundinger, K.; Mangoldt, R.; Lieberknecht, A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, 1216-1219.
- [84] Adger, B.; Dyer, U.; Hutton, G.; Woods, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6399-6402.
- [85] a) Vecchietti, V.; Giordani, A.; Giardina, G.; Colle, R.; Clarke, G. D. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 397-403; b) Ng-Youn-Chen, M. C.; Serreqi, A. N.; Huang, Q.; Kazlauskas, R. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2075-2081.

- [86] a) Tanaka, H.; Kuroda, A.; Marusawa, H.; Hatanaka, H.; Kino, T.; Goto, T.; Hashimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5031-5033; b) Smith III, A. B.; Condon, S. M.; McCauley, J. A.; Leazer Jr., J. L.; Leahy, J. W.; Maleczka Jr., R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 962-973; c) Findlay, J. A.; Radics, L. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 579-590.
- [87] Gupta, S.; Krasnoff, S. B.; Roberts, D. W.; Renwick, J. A. A.; Brinen, L. S.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 707-709.
- [88] a) Copeland, T. D.; Wondrak, E. M.; Trozser, J.; Roberts, M. M.; Oroszlan, S. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1990**, *169*, 310-314; b) Abbenante, G.; March, D. R.; Bergman, D. A.; Hunt, P. A.; Garnham, B.; Dancer, R. J.; Martin, J. L.; Fairlie, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10220-10223; c) Fairlie, D. P.; West, M. L.; Wong, A. K. *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 29-62; d) Hanson, G. J.; Vuletich, J. L.; Bedell, L. J.; Bono, C. P.; Howard, S. C.; Welply, J. K.; Woulfe, S. L.; Zacheis, M. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *6*, 1931-1936; e) Murray, P. J.; Starkey, I. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1875-1878.
- [89] a) Gerdil, R.; Liu, H.; Bernardinelli, G. *Helv. Chim. Act.* **1999**, *82*, 418-434; b) Crandall, J. K.; Banks, D. B.; Colyer, R. A.; Watkins, R. J.; Arrington, J. P. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 423-425.
- [90] Aiwen, L.; Lu, X. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2357-2360.
- [91] Harrity, P. A.; Visser, M. S.; Gleason, J. D.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1488-1489.
- [92] Ajamian, A.; Gleason, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3754-3760.
- [93] a) Sutton, A. E.; Seigal, B. A.; Finnegan, D. F.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13390-13391; b) Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 816-819.
- [94] a) Lehman, S. E. Jr.; Schwendeman, J. E.; O'Donnel, P. M.; Wagener, K. B. *Inorg. Chim. Act.* **2003**, *42*, 4996-4999; b) Sworen, J. C.; Pawlow, J. H.; Case, W.; Lever, J.; Wagener, J. *J. Mol. Catal.* **2003**, *194*, 69-78.
- [95] Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415.
- [96] a) Garber, S. B.; Kingsbury, S. B.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3186; b) *ibid.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- [97] Nechev, L. V.; Zhang, M.; Tsarouhtsis, D.; Tamura, P. J.; Wilkinson, A. S.; Harris, C. M.; Harris, T. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, *14*, 379-388.

- [98] a) Sibi, M. P.; Rutherford, D.; Renhowe, P. A.; Li, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7509-7516; b) Dallanoce, C.; De Amici, M.; Carrea, G.; Secundo, F.; Castellano, S.; De Micheli, C. *Tetrahedron Asym.* **2000**, *11*, 2741-2751; c) Campbell, A. D.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1998**, 1707-1709; d) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Lemoine, R. C.; Calkins, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968-5976.
- [99] Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901-2910.
- [100] a) Vyas, D. M., Chiang, Y.; Doyle, T. W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2037-2039; b) Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 713-717.
- [101] Maercker, A.; Geuß, R. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 773-797.
- [102] a) Seebach, D.; Aebi, J. D.; Gander-Coquoz, M.; Naef, R. *Helv. Chim. Act.* **1987**, *70*, 1194-1216; b) Agami, C.; Comesse, S.; Kadouri-Pouchot, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1496-1500.
- [103] Bando, T.; Harayama, H.; Fukuzawa, Y.; Shiro, M.; Fugami, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1465-1474.
- [104] Trost, B. M.; Sudhakar, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7933-7935.
- [105] Larksarp, C.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3709-3715.
- [106] MacKenzie, P. B.; Whelan, J.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2046-2054.
- [107] Weatherhead, G. S.; Ford, J. G.; Alexanian, E. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1828-1829.
- [108] Die Diagramme der Kinetik-Messungen sind im Anhang zu finden.
- [109] a) Goujon, J. Y.; Gueyrard, D.; Compain, P.; Martin, O. R.; Asano, N. *Tetrahedron Asym.* **2003**, *14*, 1969-1972; b) Jespersen, T. M.; Dong, W.; Sierks, M. R.; Skrydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *106*, 1778-1779; c) Jespersen, T. M.; Dong, W.; Sierks, M. R.; Skrydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13449-13460; d) Jespersen, T.; Dong, W.; Sierks, M. R.; Skrydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Biochemistry* **1996**, *35*, 2788-2795; e) Igarashi, Y.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4585-4586; f) Igarashi, Y.; Ichikawa, M.; Ichikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2707-2708.
- [110] Denne, W. A.; Johns, S. R.; Lamberton, J. A.; Mathieson, A. M.; Soares, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *18*, 1767-1770.
- [111] Comins, W. A.; Hong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8851-8852.

-
- [112] Johns, S. R.; Lamberton, J. A.; Sioumis, A. A.; Soares, H. *Austr. J. Chem.* **1974**, *27*, 2025-2034.
- [113] a) Tursch, B.; Daloze, D.; Dupont, M.; Hootele, C.; Kaisin, M.; Pasteels, J. M.; Zimmermann, D. *Chimia*, **1971**, *25*, 307; b) Tursch, B.; Daloze, D.; Hootele, C. *Chimia* **1972**, *26*, 74.
- [114] David, M.; Dhimane, H.; Vanucci-Bacque, C.; Lhommet, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8402-8405.
- [115] Wuts, P. G. M.; Ashford, S. W.; Anderson, A. M.; Atkins, J. R. *Org. Lett* **2003**, *5*, 1483-1485.
- [116] a) Kin, K. H.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4571-4573; b) M. Tomoko, Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6591-6596; c) Nitta, M.; Mitsumoto, Y.; Yamamoto, H. *J. Chem Soc., Perkin Transact. 1* **2001**, 1908-1905.
- [117] SMART, SAINT: Software Reference Manual; Version 4.0, Siemens Analytical X-Ray Instruments, Madison (WI), **1996**.
- [118] Sheldrick, G. M., SADABS: empirical Absorption Correction Program, Göttingen, **1996**.
- [119] Sheldrick, G. M., SHELXTL; Version 4.0, Siemens Analytical X-Ray Instruments, Madison (WI), **1995**.
- [120] Hodgson, D. M.; Thompson, A. J.; Wadman, S.; Keats, C. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10815-10834.

VII Anhang

7.1 Röntgenstrukturanalysen

Die Messungen wurden mit einem *Siemens* SMART CCD Diffraktometer bei RT durchgeführt. Die Datenerfassung erfolgte mit dem Programm SMART, die Intensitätsintegration und Skalierung durch SAINT.^[117] Nach semiempirischer Absorptionskorrektur durch Angleichung symmetriegleicher Reflexe (SADABS)^[118] wurden Strukturlösungen und Verfeinerungen mit SHELXTL^[119] vorgenommen. Die Positionen der H-Atome wurden für idealisierte Positionen berechnet. Die Koordinaten aller anderen Atome wurden mit anisotropen Auslenkungsparametern verfeinert.

7.1.1 Daten zur Kristallstruktur von 84-a

Tabelle 1: Crystal data and structure refinement

Empirical formula $C_{20}H_{28}N_2O_3$
 Formula weight 344.44
 Temperature 293 (2) K
 Wavelength 0.71073 Å
 Crystal system monoclinic
 Space group C 1 2/c 1
 Unit cell dimensions
 $a = 24.7459 (6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$
 $b = 7.4844 (2) \text{ \AA}$, $\beta = 98.342 (2)^\circ$
 $c = 21.2600 (10) \text{ \AA}$, $\gamma = 90.00^\circ$
 Volume, Z 3895.87 (14) Å³, 8
 Absorption coefficient 0.079 mm⁻¹
 F(000) 1480
 Crystal size 0.76 × 0.72 × 0.17 mm
 θ range for data collection 1.66 to 24.99°
 Limiting indices $-29 < h < 29$, $-8 < k < 8$, $-20 < l < 25$
 Reflections collected 11402
 Independent reflections 3427 (Rint = 0.1488)
 Completeness to $\theta = 24.99^\circ$ 99.9%
 Refinement method Full-matrix least-squares on F²
 Data / restraints / parameters 3427 / 0 / 227
 Goodness-of-fit on F² 0.313
 Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] R1 = 0.0755, wR2 = 0.1704
 Largest diff. Peak and hole 0.385 and -0.256 eÅ⁻³

Table 2: Atomic coordinates [$\times 10^4$] and equivalent isotropic displacement parameters [$\text{\AA}^2 \times 10^3$]

U(eq) is defined as

One third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C1	1343 (16)	2384 (6)	1881 (16)	609 (11)
H1	1652	2784	1676	730
C2	1122 (18)	701 (6)	1528 (19)	773 (13)
H2 (1)	1387	-257	1605	930
H2 (2)	788	321	1679	930
C3	1008 (2)	1120 (7)	824 (2)	985 (16)
H3 (1)	842	88	598	1180
H3 (2)	1350	1364	668	1180
C4	628 (19)	2732 (7)	691 (2)	889 (15)
H4 (1)	601	3041	245	1070
H4 (2)	266	2398	774	1070
C5	815 (19)	4379 (6)	1089 (2)	797 (14)
H5	1162	4779	964	960
C6	923 (16)	3880 (5)	1790 (18)	660 (12)
H6	582	3421	1912	790
C7	1129 (2)	5382 (6)	2252 (2)	815 (14)
H7 (1)	1492	5740	2182	980
H7 (2)	890	6409	2174	980
C8	1145 (2)	4766 (6)	2933 (2)	882 (15)
H8 (1)	796	5047	3068	1060
H8 (2)	1423	5450	3199	1060
C9	1261 (17)	2789 (6)	3054 (18)	689 (12)
C10	745 (19)	1730 (7)	3098 (2)	919 (16)
H10 (1)	544	2326	3397	1100
H10 (2)	518	1754	2685	1100
C11	830 (3)	-175 (9)	3299 (3)	1300 (2)
H11 (1)	590	-893	2998	1560
H11 (2)	1201	-485	3244	1560
C12	765 (5)	-679 (12)	3839 (5)	3320 (9)
H12 (1)	817	-1948	3872	4980
H12 (2)	401	-387	3913	4980
H12 (3)	1025	-91	4150	4980
C13	2067 (18)	1433 (5)	2690 (18)	572 (11)
C14	2328 (15)	1215 (6)	3358 (17)	580 (11)

C15	2351 (17)	-417 (6)	3648 (2)	687 (12)
H15	2171	-1376	3432	820
C16	2628 (17)	-690 (6)	4246 (2)	710 (13)
H16	2634	-1805	4440	850
C17	2897 (17)	739 (7)	4549 (19)	669 (12)
C18	2899 (17)	2394 (6)	4278 (2)	717 (13)
H18	3092	3334	4490	860
C19	2605 (17)	2631 (6)	3675 (19)	684 (12)
H19	2593	3751	3484	820
C20	405 (2)	5886 (7)	944 (2)	1170 (2)
H20 (1)	529	6917	1192	1760
H20 (2)	57	5514	1048	1760
H20 (3)	368	6179	500	1760
N1	1558 (13)	2087 (4)	2551 (14)	577 (9)
N2	3223 (18)	444 (8)	5178 (19)	909 (14)
O1	2340 (11)	1000 (4)	2265 (13)	758 (9)
O2	3541 (17)	1607 (6)	5384 (17)	1318 (17)
O3	3158 (19)	-903 (6)	5465 (2)	1433 (18)

Table 3: Anisotrope Auslenkungsparameter [$\text{pm}^2 \times 10^{-1}$]

Der anisotrope Auslenkungsfaktor exponent hat die Form:

$$-2\pi^2 [(ha^*)^2 U_{11} + \dots + 2hka^*b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1	65 (3)	70 (3)	47 (3)	4 (2)	7 (19)	-3 (2)
C2	81 (3)	77 (3)	71 (3)	-4 (2)	-1 (2)	-5 (3)
C3	117 (4)	106 (4)	66 (3)	-16 (3)	-10 (3)	2 (4)
C4	87 (3)	111 (4)	62 (3)	10 (3)	-9 (2)	-7 (3)
C5	77 (3)	89 (4)	69 (3)	20 (3)	-3 (2)	-9 (2)
C6	65 (3)	66 (3)	66 (3)	9 (2)	5 (2)	-2 (2)
C7	90 (3)	66 (3)	86 (4)	0 (3)	3 (3)	3 (3)
C8	104 (4)	91 (4)	68 (3)	-4 (3)	7 (3)	15 (3)
C9	72 (3)	73 (3)	66 (3)	-3 (2)	26 (2)	15 (3)
C10	89 (4)	105 (4)	90 (3)	25 (3)	38 (3)	19 (3)
C11	161 (6)	113 (5)	130 (5)	42 (4)	67 (4)	37 (4)
C12	590 (2)	163 (8)	328 (13)	143 (9)	349 (9)	179 (10)
C13	65 (3)	57 (3)	49 (3)	1 (2)	6 (2)	0 (2)
C14	62 (3)	61 (3)	51 (3)	-1 (2)	11 (2)	3 (2)

C15	73 (3)	56 (3)	75 (3)	3 (2)	5 (2)	3 (2)
C16	80 (3)	60 (3)	72 (3)	19 (2)	10 (3)	-1 (3)
C17	65 (3)	83 (4)	53 (3)	5 (3)	7 (2)	5 (3)
C18	76 (3)	73 (4)	67 (3)	-8 (2)	12 (2)	-8 (3)
C19	82 (3)	66 (3)	57 (3)	6 (2)	8 (2)	1 (3)
C20	130 (5)	101 (4)	110 (4)	26 (3)	-19 (3)	29 (4)
N1	56 (2)	63 (2)	53 (2)	5 (16)	7 (16)	10 (18)
N2	83 (3)	125 (4)	63 (3)	4 (3)	4 (2)	8 (3)
O1	74 (2)	95 (2)	60 (19)	-7 (15)	14 (15)	13 (17)
O2	126 (3)	177 (4)	82 (3)	-5 (2)	-21 (3)	-7 (3)
O3	172 (4)	143 (4)	102 (3)	54 (3)	-25 (3)	-7 (3)

Tabelle 4: Bindungslängen [pm]

C1-N1 1.464 (4)
 C1-C6 1.520 (5)
 C1-C2 1.526 (5)
 C2-C3 1.515 (6)
 C3-C4 1.531 (6)
 C4-C5 1.528 (6)
 C5-C20 1.519 (6)
 C5-C6 1.523 (5)
 C6-C7 1.530 (5)
 C7-C8 1.515 (6)
 C8-C9 1.522 (6)
 C9-N1 1.479 (5)
 C9-C10 1.517 (6)
 C10-C11 1.495 (7)
 C11-C12 1.241 (8)
 C13-O1 1.247 (4)
 C13-N1 1.343 (5)
 C13-C14 1.482 (5)
 C14-C15 1.365 (5)
 C14-C19 1.383 (5)
 C15-C16 1.370 (5)
 C16-C17 1.370 (5)
 C17-C18 1.366 (5)
 C17-N2 1.475 (5)
 C18-C19 1.391 (5)
 N2-O3 1.201 (5)
 N2-O2 1.212 (5)

Tabelle 5: Bindungswinkel [°]

N1-C1-C6	112.3	(3)
N1-C1-C2	114.0	(3)
C6-C1-C2	110.8	(3)
C3-C2-C1	108.4	(4)
C2-C3-C4	111.5	(4)
C5-C4-C3	113.9	(4)
C20-C5-C6	113.4	(4)
C20-C5-C4	110.3	(4)
C6-C5-C4	109.9	(4)
C1-C6-C5	108.9	(3)
C1-C6-C7	107.6	(3)
C5-C6-C7	116.3	(4)
C8-C7-C6	110.5	(4)
C7-C8-C9	115.8	(4)
N1-C9-C10	111.7	(4)
N1-C9-C8	108.9	(3)
C10-C9-C8	112.2	(4)
C11-C10-C9	115.5	(4)
C12-C11-C10	121.5	(7)
O1-C13-N1	121.6	(3)
O1-C13-C14	117.3	(4)
N1-C13-C14	121.1	(4)
C15-C14-C19	118.7	(4)
C15-C14-C13	121.0	(4)
C19-C14-C13	119.9	(4)
C14-C15-C16	122.3	(4)
C17-C16-C15	117.6	(4)
C18-C17-C16	122.8	(4)
C18-C17-N2	118.9	(5)
C16-C17-N2	118.2	(5)
C17-C18-C19	118.1	(4)
C14-C19-C18	120.5	(4)
C13-N1-C1	117.8	(3)
C13-N1-C9	121.3	(3)
C1-N1-C9	120.1	(3)
O3-N2-O2	123.2	(5)
O3-N2-C17	119.4	(5)
O2-N2-C17	117.4	(5)

7.1.2 Daten zur Kristallstruktur von 84-b

Tabelle 1: Crystal data and structure refinement

Empirical formula $C_{20}H_{28}N_2O_3$
 Formula weight 344.44
 Temperature 293 (2) K
 Wavelength 0.71073 Å
 Crystal system monoclinic
 Space group P 1 21/c 1
 Unit cell dimensions
 $a = 10.7559$ (2) Å, $\alpha = 90^\circ$
 $b = 7.92570$ (10) Å, $\beta = 90.8730$ (10) $^\circ$
 $c = 22.4246$ (4) Å, $\gamma = 90.00^\circ$
 Volume, Z 1911.43 (5) Å³, 4
 Absorption coefficient 0.080 mm⁻¹
 F(000) 744
 Crystal size 0.65 × 0.60 × 0.42 mm
 θ range for data collection 1.82 to 27.50 $^\circ$
 Limiting indices $-10 < h < 13$, $-8 < k < 10$, $-29 < l < 28$
 Reflections collected 13554
 Independent reflections 4373 (R_{int} = 0.0517)
 Completeness to $\theta = 27.50^\circ$ 99.7%
 Refinement method Full-matrix least-squares on F²
 Data / restraints / parameters 4373 / 0 / 226
 Goodness-of-fit on F² 1.044
 Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] R1 = 0.0532, wR2 = 0.1356
 Largest diff. Peak and hole 0.222 and -0.183 eÅ⁻³

Tabelle 2: Atomic coordinates [x10⁴] and equivalent isotropic displacement parameters [Å²x10³]

U(eq) is defined as

One third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C1	2814 (15)	1486 (2)	1139 (8)	525 (4)
H1	2207	2198	927	630
C2	3377 (17)	290 (3)	680 (9)	606 (5)
H2 (1)	2747	-511	550	730

H2 (2)	3623	938	334	730
C3	4505 (18)	-687 (2)	923 (9)	599 (5)
H3 (1)	4882	-1295	599	720
H3 (2)	4228	-1494	1214	720
C4	5489 (15)	473 (2)	1216 (7)	463 (4)
H4	5862	1159	901	560
C5	4868 (14)	1665 (2)	1659 (7)	443 (4)
H5	4464	930	1949	530
C6	5784 (17)	2741 (2)	2023 (8)	564 (5)
H6 (1)	6218	3508	1761	680
H6 (2)	5338	3406	2313	680
C7	6715 (17)	1594 (3)	2341 (8)	611 (5)
H7 (1)	7301	2271	2571	730
H7 (2)	6282	857	2614	730
C8	7408 (17)	543 (3)	1889 (9)	620 (5)
H8 (1)	8009	-166	2096	740
H8 (2)	7858	1287	1625	740
C9	6528 (16)	-567 (2)	1567 (8)	548 (5)
H9	6129	-1350	-567	1519
C10	2996 (15)	4914 (2)	731 (8)	449 (4)
C11	3132 (16)	5173 (2)	123 (8)	534 (5)
H11	3835	4768	-66	640
C12	2230 (16)	6030 (2)	-203 (8)	556 (5)
H12	2315	6193	-611	670
C13	1206 (15)	6633 (2)	87 (8)	495 (4)
C14	1047 (16)	6424 (2)	691 (8)	545 (5)
H14	353	6863	879	650
C15	1946 (16)	5542 (2)	1013 (8)	539 (4)
H15	1848	5368	1420	650
C16	4062 (15)	4072 (2)	1066 (8)	481 (4)
C17	2127 (17)	583 (29)	1634 (9)	602 (5)
H17 (1)	1446	-53	1456	720
H17 (2)	2690	-217	1822	720
C18	1612 (2)	1723 (3)	2108 (10)	769 (6)
H18 (1)	1071	2550	1919	920
H18 (2)	2296	2328	2297	920
C19	882 (2)	795 (4)	2590 (12)	957 (8)
H19 (1)	583	1596	2875	1440
H19 (2)	1416	-6	2788	1440
H19 (3)	189	215	2409	1440
C20	7249 (2)	-1630 (3)	1071 (11)	904 (8)
H20 (1)	7890	-2251	1277	1360
H20 (2)	7618	-903	781	1360
H20 (3)	6691	-2403	874	1360
N1	3841 (12)	2619 (17)	1361 (6)	449 (3)
N2	246 (16)	7573 (2)	-257 (9)	672 (5)
O1	5078 (12)	4767 (19)	1040 (19)	768 (5)
O2	390 (15)	7734 (3)	-790 (8)	1035 (6)

O3 -654 (16) 8102 (3) 2 (8) 1028 (6)

Tabelle 3: Anisotrope Auslenkungsparameter [pm² x 10⁻¹]

Der anisotrope Auslenkungsfaktor exponent hat die Form:

$$-2\pi^2 [(ha^*)^2U11 + \dots + 2hka^*b^*U12]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1	48 (9)	47 (10)	62 (11)	5 (8)	-14 (8)	-7 (8)
C2	63 (11)	55 (12)	63 (12)	-7 (9)	-18 (9)	11 (9)
C3	66 (11)	51 (11)	63 (12)	-12 (9)	-9 (9)	-1 (9)
C4	50 (9)	45 (9)	44 (9)	-1 (7)	-3 (7)	-1 (7)
C5	47 (9)	42 (9)	43 (9)	2 (7)	-6 (7)	-1 (7)
C6	60 (11)	52 (11)	57 (11)	-10 (9)	-15 (8)	-1 (9)
C7	65 (11)	63 (12)	55 (11)	-2 (9)	-21 (9)	-6 (9)
C8	53 (10)	66 (13)	67 (12)	9 (10)	-13 (9)	1 (9)
C9	57 (10)	53 (11)	54 (11)	1 (8)	-3 (8)	6(8)
C10	47 (9)	35 (8)	53 (10)	2 (7)	-4 (7)	-4 (7)
C11	48 (9)	56 (11)	57 (11)	-1 (9)	-0 (8)	-1 (8)
C12	55 (10)	63 (12)	48 (10)	8 (9)	-4 (8)	-8 (9)
C13	45 (9)	42 (9)	61 (11)	6 (8)	-11 (8)	-5 (8)
C14	51 (10)	50 (10)	63 (12)	-2 (9)	1 (8)	2 (8)
C15	58 (10)	55 (11)	48 (10)	3 (8)	0 (8)	-1 (9)
C16	47 (9)	45 (9)	53 (10)	2 (8)	-3 (7)	-3 (8)
C17	53 (10)	54 (11)	74 (13)	7 (10)	-6 (9)	-10 (9)
C18	80 (14)	75 (15)	76 (15)	-0 (12)	6 (11)	-8 (12)
C19	81 (15)	114 (2)	93 (18)	11 (16)	15 (13)	-11 (15)
C20	82 (15)	99 (19)	90 (17)	-21 (14)	-4 (12)	38 (14)
N1	45 (7)	40 (8)	50 (8)	4 (6)	-8 (6)	-3 (6)
N2	55 (10)	66 (11)	80 (13)	15 (10)	-15 (9)	-6 (8)
O1	53 (8)	73 (10)	103 (12)	36 (8)	-17 (7)	-17 (7)
O2	81 (11)	146 (18)	83 (12)	48 (12)	-16 (9)	9 (11)
O3	73 (10)	128 (16)	107 (14)	12 (11)	-8 (10)	40 (10)

Tabelle 4: Bindungslängen [pm]

C1-N1 1.502 (2)
C1-C17 1.521 (2)
C1-C2 1.532 (3)
C2-C3 1.529 (3)
C3-C4 1.536 (2)
C4-C5 1.534 (2)
C4-C9 1.539 (2)
C5-N1 1.489 (2)
C5-C6 1.529 (2)
C6-C7 1.522 (2)
C7-C8 1.516 (3)
C8-C9 1.528 (3)
C9-C20 1.530 (3)
C10-C11 1.388 (2)
C10-C15 1.395 (2)
C10-C16 1.516 (2)
C11-C12 1.385 (3)
C12-C13 1.374 (3)
C13-C14 1.378 (3)
C13-N2 1.481 (2)
C14-C15 1.387 (2)
C16-O1 1.2265 (19)
C16-N1 1.351 (2)
C17-C18 1.507 (3)
C18-C19 1.534 (3)
N2-O3 1.211 (2)
N2-O2 1.214 (2)

Tabelle 5: Bindungswinkel [°]

N1-C1-C17 113.80(14)
N1-C1-C2 107.23(13)
C17-C1-C2 113.61(16)
C3-C2-C1 112.97(15)
C2-C3-C4 113.09(15)
C5-C4-C3 109.82(14)
C5-C4-C9 111.22(13)
C3-C4-C9 111.25(14)
N1-C5-C6 115.12(13)
N1-C5-C4 110.35(12)
C6-C5-C4 114.02(14)
C7-C6-C5 109.34(14)
C8-C7-C6 109.91(15)
C7-C8-C9 111.92(15)
C8-C9-C20 110.97(16)
C8-C9-C4 111.85(15)

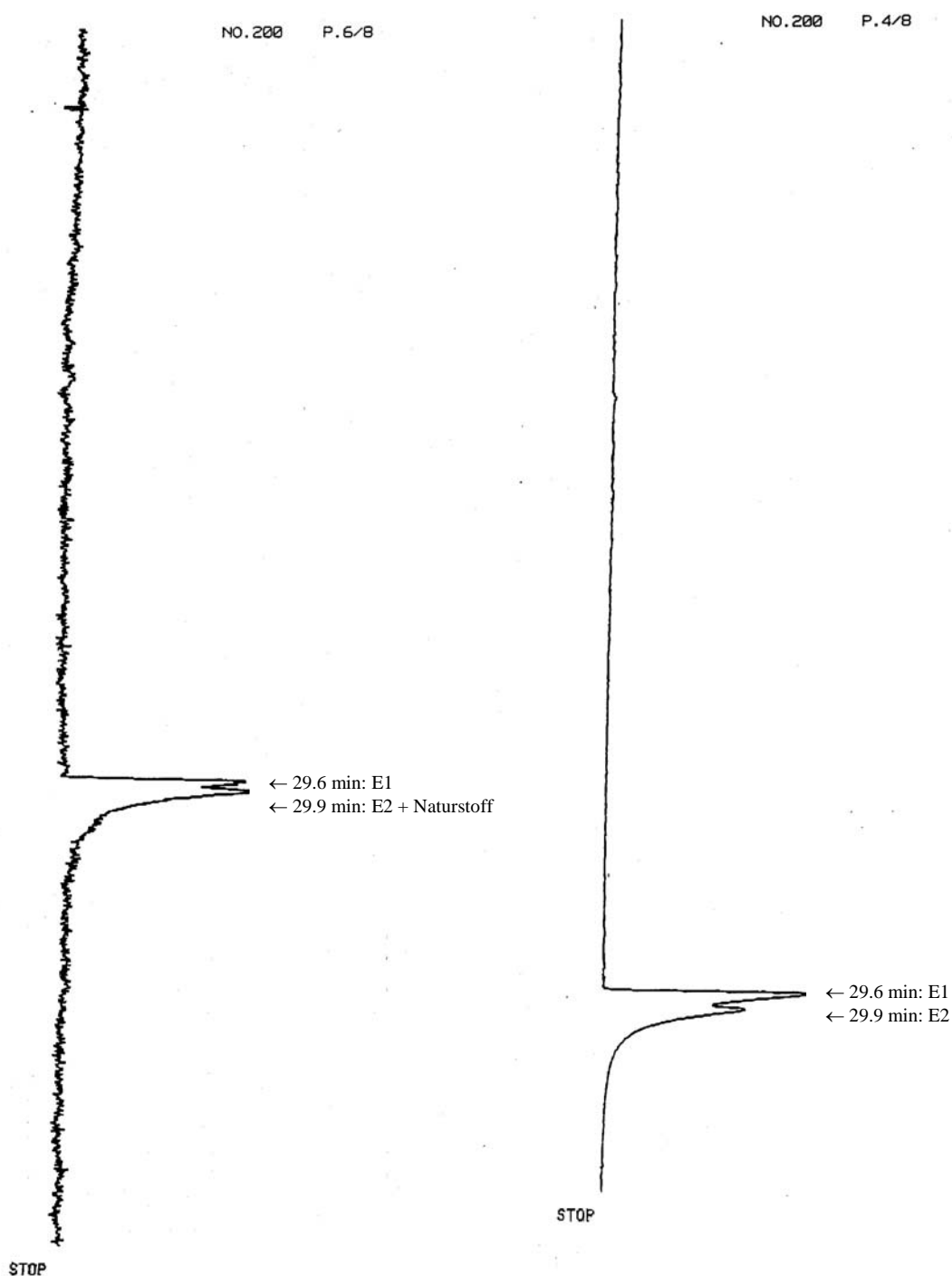
C20-C9-C4 112.08(16)
C11-C10-C15 119.42(16)
C11-C10-C16 117.50(15)
C15-C10-C16 122.90(15)
C12-C11-C10 120.54(16)
C13-C12-C11 118.70(17)
C12-C13-C14 122.45(16)
C12-C13-N2 119.04(17)
C14-C13-N2 118.50(16)
C13-C14-C15 118.47(16)
C14-C15-C10 120.41(16)
O1-C16-N1 124.75(16)
O1-C16-C10 116.50(15)
N1-C16-C10 118.75(14)
C18-C17-C1 114.82(17)
C17-C18-C19 114.1(2)
C16-N1-C5 121.17(13)
C16-N1-C1 118.79(13)
C5-N1-C1 112.49(12)
O3-N2-O2 123.41(18)
O3-N2-C13 118.71(18)
O2-N2-C13 117.85(18)

7.2 GC-Spektren: (rac)-*Trans*-195A und Co-Injektion mit dem Naturstoff-Extrakt

Gerät: HP 5890; Helium als Trägergas; FID-Detektor; Permethylierte Cyclodextrin
Kolonne: Modell SGE Cydex B, 25 m * 0.22 mm, Filmdicke 25 microns.
Methode: 115-200 °C , Gradient: 0.5 °C/min

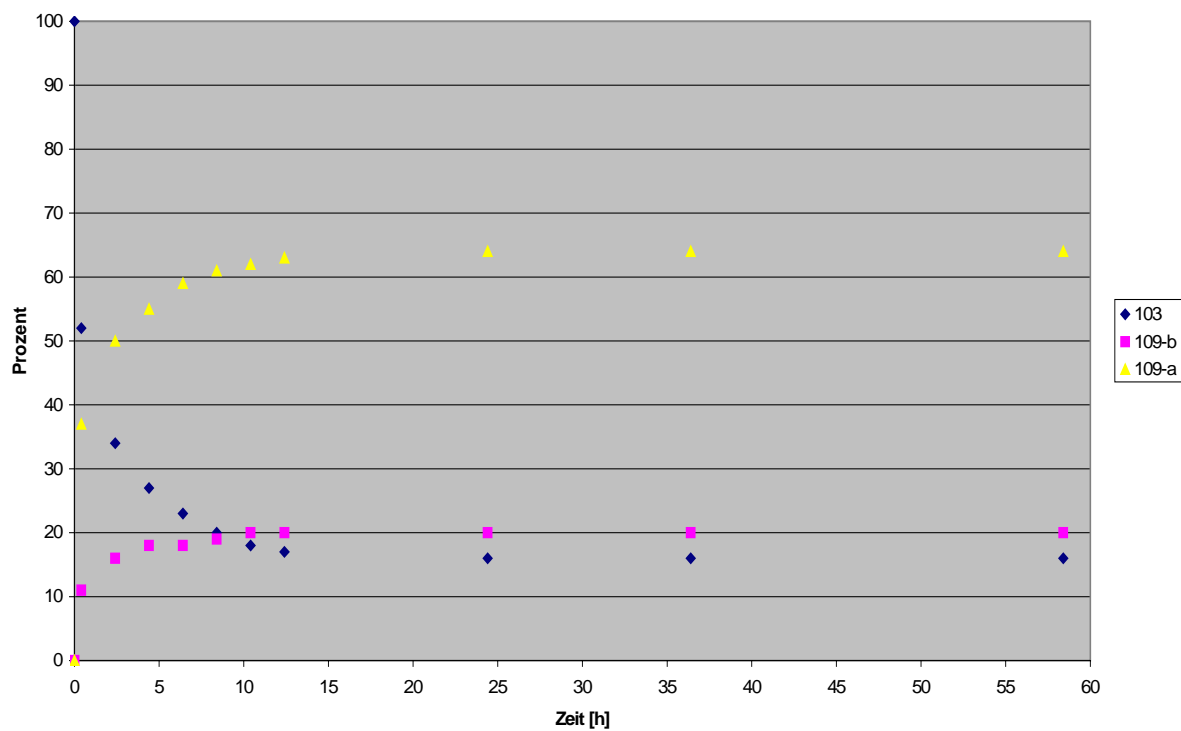
NO.200, P.4/8: synthetisches (rac)-*Trans*195 (Antipoden: E1 + E2)

NO.200, P.6/8: Co-Injektion des synthetischen Materials mit dem Naturstoff-Extrakt

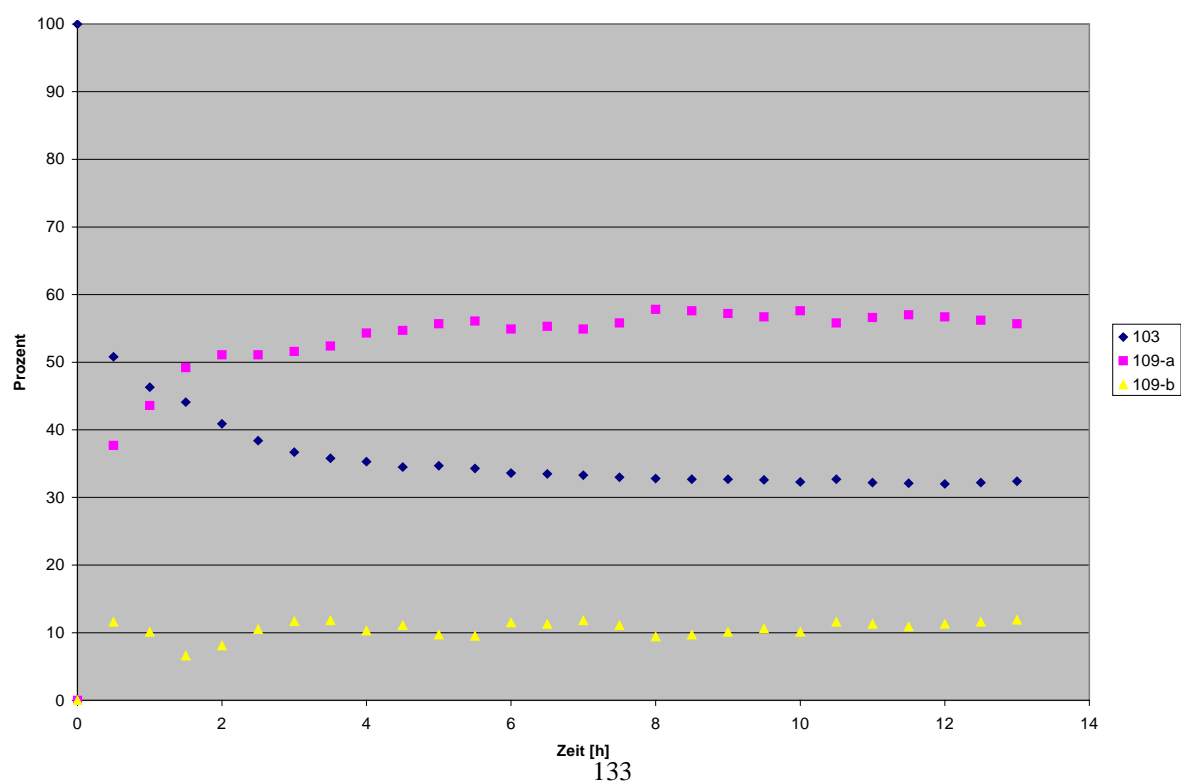


7.3 Diagramme der NMR-spektroskopischen Untersuchung zum RRM-Prozess des Oxazolidinons 103

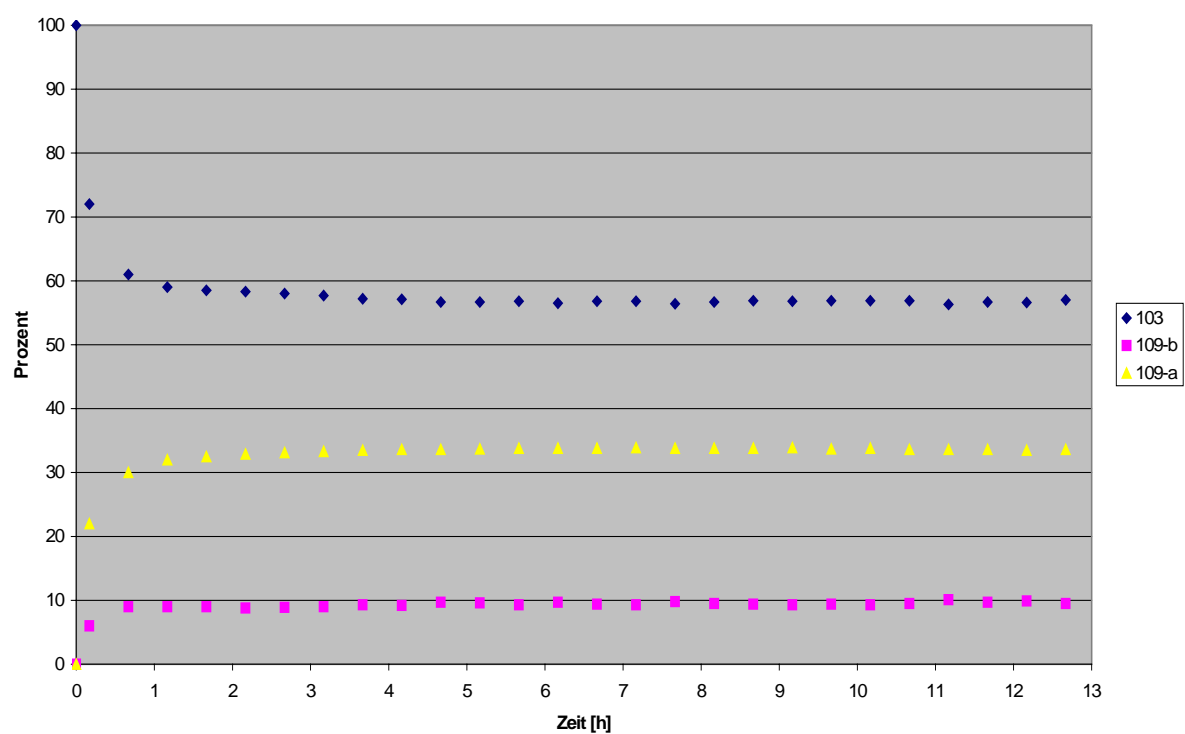
Grubbs-Katalysator 68 (10 Mol%), DCM-d₂ (0.05 M), RT



Grubbs-Katalysator 68 (5 Mol%), DCM-d₂ (0.05 M), RT



Grubbs-Katalysator 68 (2 Mol%), DCM-d2 (0.05 M), RT



Jürgen Neidhöfer, Glogauer Str. 20, 10999 Berlin

Persönliche Daten

geboren: 11.08.1973 in Bernkastel-Kues

Nationalität: Deutsch

Schulbildung

1980-1984 Grundschule Wittlich Bombogen

1984-1993 Peter-Wust-Gymnasium Wittlich

Studium

1994-1998 Grundstudium der Chemie an der Universität Konstanz, Vordiplom

1998-2001 Hauptstudium der Chemie an der Universität Konstanz, Diplom

2000-2001 Diplom bei Herrn Prof. Dr. U. Groth an der Universität Konstanz

Promotion

2001-2004 Promotion am Institut für Chemie an der Technischen Universität Berlin im
Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. S. Blechert

06.10.2004 Abschluß der Promotion als Dr. rer. nat.

Beschäftigung

2001-2004 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Chemie, TU-Berlin