

**Chelatisierte Glycinesterenolate – Effiziente
Nukleophile für Regio- und Stereoselektive
Rhodium-katalysierte allylische Alkylierungen
und Additionen an aromatische Nitrogruppen**

Dissertation
zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultäten
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Diplom-Chemiker Daniel Stolz

Saarbrücken
2006

Die vorliegende Arbeit wurde von September 2003 bis Dezember 2006 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Kazmaier an der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III der Universität des Saarlandes angefertigt.

Tag der mündlichen Prüfung: 02. März 2007

Dekan: Prof. Dr. K. Hegetschweiler

Gutachter: Prof. Dr. U. Kazmaier

Prof. Dr. J. Jauch

Prof. Dr. G. Helmchen

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Konventionen	III
1 Einleitung und Problemstellung	1
2 Kenntnisstand	6
2.1 Die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung	6
2.1.1 Mechanismus der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung	6
2.1.2 Stereochemie und Dynamik von Allyl-Palladium-Komplexen	8
2.1.3 Regioselektive Umsetzungen von Allyl-Palladium-Komplexen	13
2.1.4 Synthese von Aminosäuren durch Palladium-katalysierte allylische Alkylierung	20
2.2 Die Rhodium-katalysierte allylische Alkylierung	26
2.2.1 Regiochemischer Verlauf der Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierung	27
2.2.2 Stereochemischer Verlauf der Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierung	30
2.2.3 Allylische Alkylierungen mit Ketonen und Estern als Nukleophilen	34
2.2.4 Allylische Substitutionen mit harten Nukleophilen	38
2.2.5 Rhodium-katalysierte allylische Alkylierungen mit chiralen Liganden	40
2.3 Reaktionen von Kohlenstoff-Nukleophilen an aromatischen Nitrogruppen	42
3 Ergebnisse und Diskussion	48
3.1 Einführung	48
3.2 Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen mit Glycinesterenolaten	49
3.2.1 Erste Versuche mit verzweigten aromatischen Allylsubstraten	49
3.2.2 Allylische Alkylierungen mit verzweigten aliphatischen Allylsubstraten	51
3.2.3 Allylische Alkylierungen mit Chelatliganden	56
3.2.4 Untersuchungen zum stereochemischen Verlauf mit optisch aktiven Allylsubstraten	58

3.3 Rhodium-katalysierte allylische Alkylierungen mit Glycinesterenolaten	60
3.3.1 Optimierungsversuche	61
3.3.2 Untersuchungen zur Diastereoselektivität der Allylierung	63
3.3.3 Reaktionen mit linearen Allylphosphaten	64
3.3.4 Reaktionen mit optisch aktiven Allylsubstraten	66
3.3.4.1 Untersuchungen zum 1,4-Chiralitätstransfer	71
3.3.4.2 Variation der Schutzgruppen am Glycin	73
3.3.5 Reaktionen mit (Z)-konfigurierten Allylsubstraten	76
3.3.6 Synthese ungewöhnlicher cyclischer Aminosäurederivate	77
3.4 Addition von chelatisierten Glycinesterenolaten an Nitroaromaten	80
3.4.1 Optimierungsversuche	81
3.4.2 Variation der Schutzgruppen am Glycin	84
3.4.3 Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus	85
3.4.4 Folgereaktionen mit Glycin-substituierten <i>N</i> -Hydroxyaminen	88
4 Experimenteller Teil	91
4.1 Allgemeine Angaben	91
4.1.1 Verwendete Reagenzien	93
4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV 1 – AAV 7)	94
4.3 Synthese der Verbindungen	98
5 Zusammenfassung	187
5.1 Aufgabenstellung	187
5.2 Palladium-katalysierte Alkylierungen verzweigter Allylsubstrate	188
5.3 Rhodium-katalysierte Alkylierungen verzweigter Allylsubstrate	189
5.4 Addition chelatisierter Esterenolate an aromatische Nitrogruppen	193
6 Literaturverzeichnis	195
7 Anhang	202
7.1 Röntgenstrukturdaten	202
7.2 NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen	209
7.3 Publikationsliste	218

Verzeichnis der Abkürzungen und Konventionen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Äq.	Äquivalent
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamid
Bu	Butyl
CHIRAPHOS	2,3-Bis(diphenylphosphino)butan
CI	Chemical Ionization
COD	1,5-Cyclooctadien
Cbz	Benzyloxycarbonyl
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DIOP	2,3- <i>O</i> -Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan
DIPHOS	Tetraethyl(dimethylaminomethylen)diphosphonat
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DPPE	1,2-Bis(Diphenylphosphino)ethan
DPPF	1,1'- Bis(Diphenylphosphino)ferrocen
ds	Diastereoselektivität
ee	Enantiomerenüberschuß
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
HE	Hexan
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid

L ^(*)	(chiraler) Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Me	Methyl
MHz	Megahertz
min	Minuten
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NMR	Kernspinresonanz
Nu	Nukleophil
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
PTK	Phasentransferkatalysator
Py	Pyridin
R _f	Retentionsfaktor
RF	Rückfluss
rs	Regioselektivität
RT	Raumtemperatur
Smp	Schmelzpunkt
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoracetyl
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TPS	Triphenylsilyl
t _R	Retentionszeit
Ts	Tosyl

Mit arabischen Ziffern (**1-86**) werden Verbindungen bezeichnet, die vom Autor hergestellt wurden. Im experimentellen Teil wird die Nummer des Reaktionsansatzes angegeben, unter welcher der Versuch im Laborjournal beschrieben ist (daxxx, etc.).

1 Einleitung und Problemstellung

1806 wurde Asparagin als erste Aminosäure von Vauquelin und Robiquet aus dem Saft von Spargelpflanzen isoliert.^[1] Seit nunmehr 200 Jahren beschäftigen sich Forscher zahlreicher naturwissenschaftlicher Disziplinen, wie der Medizin, der Biologie und selbstverständlich auch der Chemie, mit Aminosäuren, den „Bausteinen des Lebens“, die zweifelsohne eine der wichtigsten Verbindungsklassen der Natur darstellen. Die Peptide bzw. Proteine^[2] des menschlichen Organismus sind aus 20 proteinogenen α -Aminosäuren, d.h. solchen, die genetisch kodiert werden, aufgebaut. Die Zahl der Aminosäuren erscheint auf den ersten Blick gering. Besteht aber ein Peptid aus nur 5 verschiedenen Aminosäuren, so sind mit den 20 proteinogenen Aminosäuren 3.2 Millionen (!) unterschiedliche Verknüpfungen möglich. Neben den proteinogenen sind auch Hunderte nicht-proteinogener Aminosäuren bekannt. Proteine spielen in allen Lebewesen als Katalysatoren bei enzymatischen Prozessen des Stoffwechsels, als Transportsysteme oder als Antikörper zur Infektionsabwehr eine entscheidende Schlüsselrolle, sie bilden das Cytoskelett der Zellen und steuern als Signalstoffe viele wichtige Funktionen des Organismus.

Eine interessante Klasse nicht-proteinogener Aminosäuren stellen die sog. γ,δ -ungesättigten Aminosäuren dar (Abbildung 1.1). Cyclopentenylglycin konnte als freie Aminosäure aus Samen von Flacourtiaceae isoliert werden und weist interessante antibiotische Eigenschaften auf.^[3] Von Dehydroisoleucin ist bekannt, dass es eine wichtige Rolle sowohl in Antibiotika als auch in biologisch aktiven Oligopeptiden spielt.^[4]



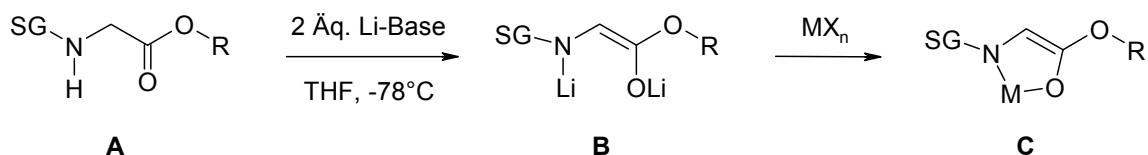
Abbildung 1.1 Beispiele nicht-proteinogener γ,δ -ungesättigter Aminosäuren

Aminosäuren mit funktionalisierten Seitenketten stellen zudem wertvolle synthetische Intermediate dar.^[5] So können bei den in Abbildung 1.1 dargestellten Verbindungen durch Funktionalisierung der Doppelbindung (Oxidation, Metathese etc.) leicht

komplexere Strukturen hergestellt werden. Der Austausch einer proteinogenen durch eine nicht-proteinogene oder synthetisch hergestellte Aminosäure hat zumeist eine Änderung der Tertiär- oder Quartärstruktur des Proteins zur Folge. Dadurch können Untersuchungen bzgl. der Wirkungsweise oder zur Strukturaufklärung eines Enzyms deutlich optimiert werden. Zudem ergibt sich die Möglichkeit, gezielt Reaktionen an den Seitenketten eines Proteins durchzuführen, wenn die Aminosäuren entsprechende chemische Funktionalitäten aufweisen (z. Bsp. Dreifachbindungen oder Carbonylgruppen).

Das in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. U. Kazmaier entwickelte Konzept zur stereoselektiven Aminosäuresynthese beruht auf der Verwendung von chelatisierten Glycinerenolaten **C** als Glycinanionäquivalente. Diese werden durch zweifache Deprotonierung eines *N*-geschützten Glycinesters **A** bei tiefer Temperatur mit einer starken Lithium-Base (LHMDS, LDA) gebildet (Schema 1.1). Das hierbei generierte Lithiumenolat **B** wird anschließend mit Hilfe eines Metall-Salzes zum chelatisierten Enolat **C** transmetalliert. Die Chelatisierung bewirkt zum einen, dass die Enolate **C** gegen thermischen Zerfall stabilisiert sind, was Reaktionen ohne Zersetzung selbst noch bei Raumtemperatur erlaubt, zum anderen fixiert sie die (*Z*)-Geometrie des Enolats, wodurch diastereoselektive Synthesen erst möglich werden.

Schema 1.1



SG: Schutzgruppe

Als reaktionsfähige Nucleophile wurden die chelatisierten Glycinerenolate **C** in zahlreichen Reaktionen zur C-C-Knüpfung verwendet (Abbildung 1.2). Eine der wichtigsten Reaktionen stellt dabei die Esterenolat-Claisen-Umlagerung dar (**C** → **D**), die wegen ihres hochgeordneten sechsgliedrigen Übergangszustandes die Synthese γ,δ -ungesättigter Aminosäurederivate (**D**) mit hoher *syn*-Diastereoselektivität ermöglicht.^[6] Durch Zugabe chiraler Liganden wie Chinin kann die Reaktion zudem asymmetrisch durchgeführt werden.^[7] Die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung aktivierter Allylalkohole (**E**) stellt eine ideale Ergänzung zur *syn*-selektiven Claisen-Umlagerung dar: mit ihr gelingt es, γ,δ -ungesättigte Aminosäurederivate (**F**)

mit ausgezeichneter *anti*-Diastereoselektivität herzustellen.^[8] Wegen der selbst bei Temperaturen von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hohen Reaktivität der chelatisierten Glycinenolate **C** ist es zudem möglich, Palladium-katalysierte Alkylierungen unter nahezu vollständiger Unterdrückung einer π - σ - π -Isomerisierung durchzuführen. So liefern Alkylierungen (*Z*)-konfigurierter Allylsubstrate (**G**) regioselektiv die *anti*-konfigurierten Substitutionsprodukte **H**,^[9] aus optisch aktiven linearen Allylsubstraten (**I**) erhält man die Aminosäurederivate **K** mit einem effizienten 1,5-Chiralitätstransfer.^[10] Aber auch in „klassischen“ C-C-Knüpfungsreaktionen, wie der Michael- (**C** \rightarrow **M**) oder der Aldolreaktion (**C** \rightarrow **O**), haben die chelatisierten Glycinerenolate **C** ihr großes synthetisches Potential bewiesen.^[11,12]

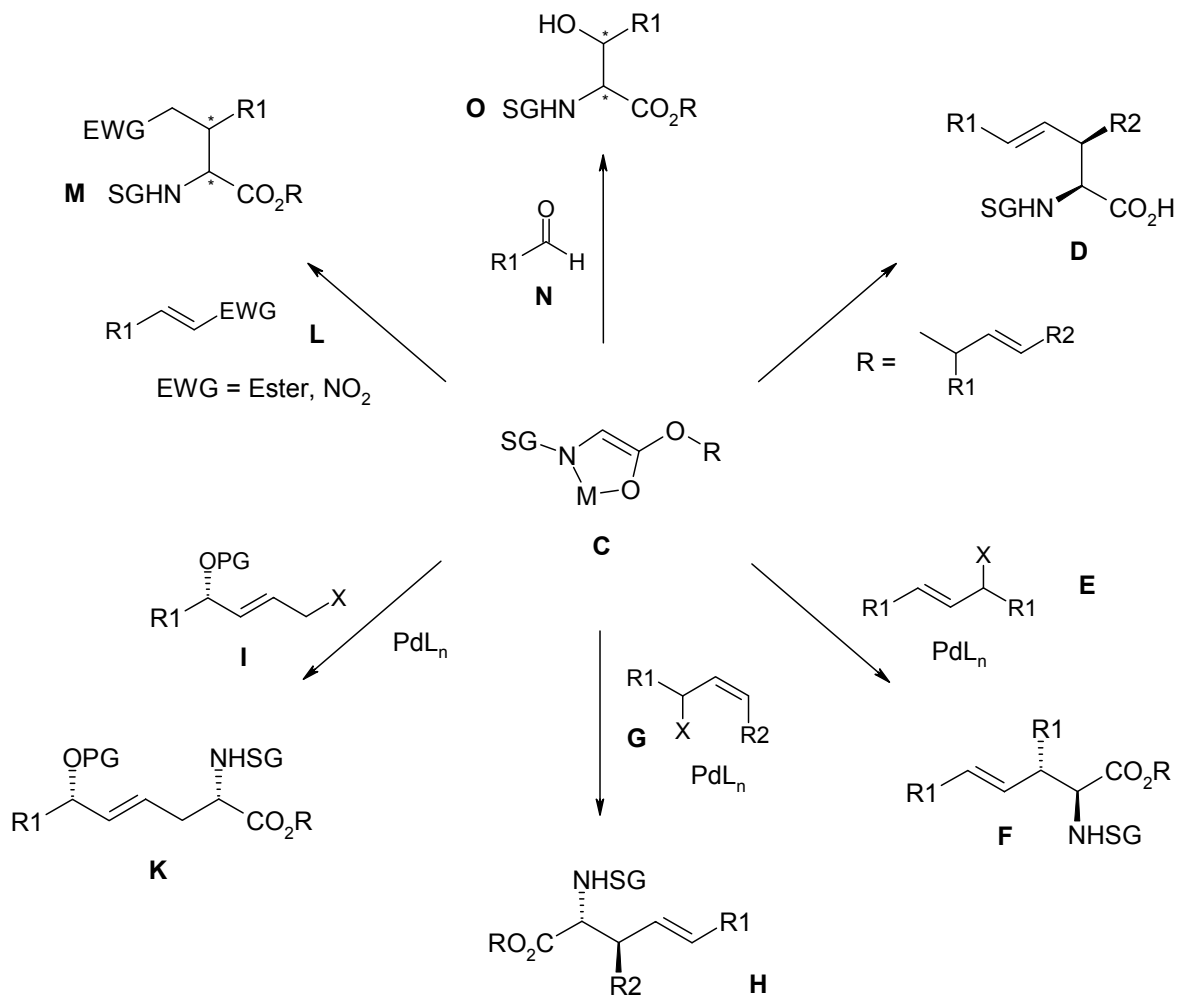
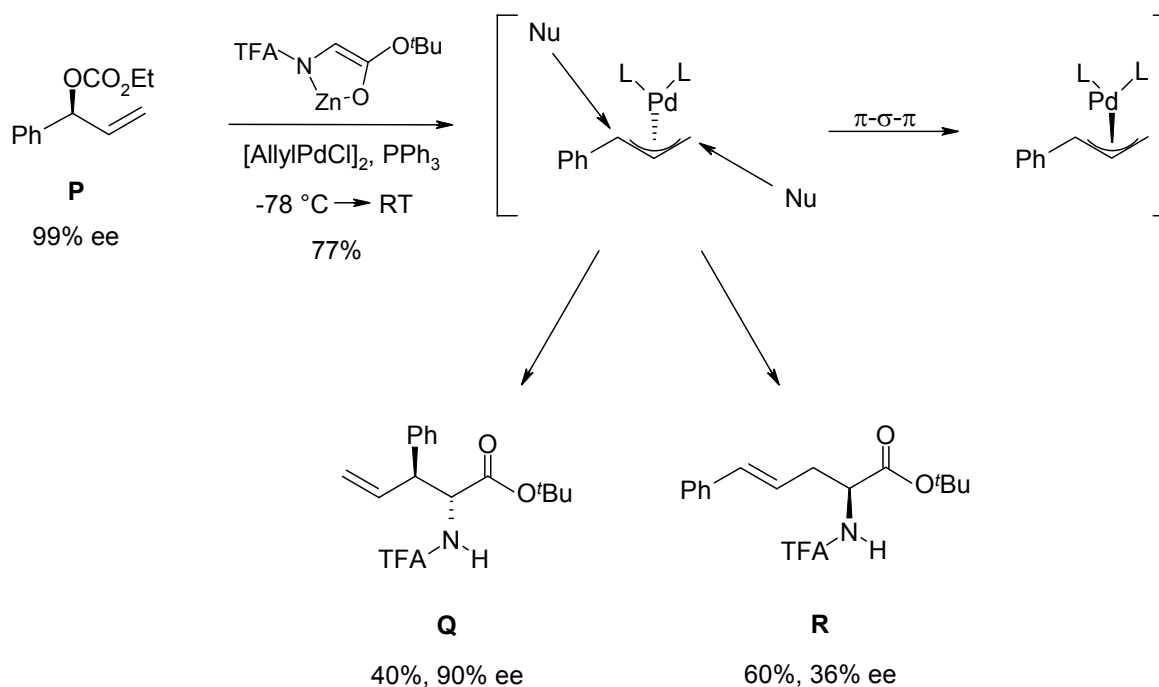


Abbildung 1.1 Reaktionen chelatisierter Glycinerenolate zur C-C-Knüpfung

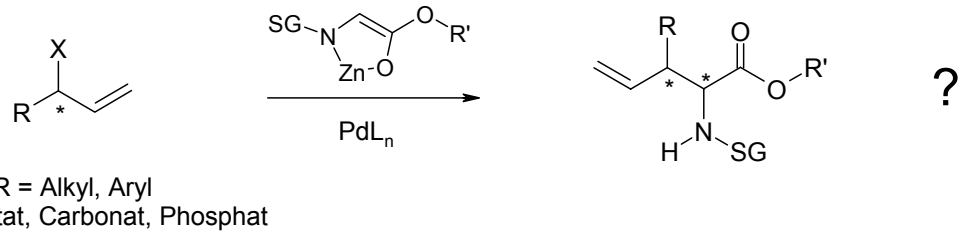
Im Rahmen der Dissertation von F. L. Zumpe stellte sich heraus, dass bei Verwendung verzweigter Allylcarbonate **P** mit endständiger Doppelbindung ein deutlicher Memory-Effekt bei der Produktbildung auftrat (Schema 1.2). Normalerweise erfolgt die Substitution bei Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen bevorzugt am weniger substituierten Kohlenstoffatom des Allylfragments, zumal wenn durch Konjugation der Doppelbindung zum Phenylring die Bildung des linearen Produkts **R** begünstigt wird. Dennoch wurde das verzweigte *anti*-konfigurierte Regioisomer **Q** mit einem Anteil von 40% an der Gesamtausbeute gebildet. Weiterhin ist interessant, dass offensichtlich auch eine π - σ - π -Isomerisierung im π -Allyl-Palladium-Komplex weitestgehend unterdrückt werden konnte: so wurde das verzweigte Substitutionsprodukt **Q** mit einer Enantioselektivität von 90% ee gebildet, in das unverzweigte Regioisomer **R** gelang ein bis dahin mit optisch aktiven verzweigten Allylsubstraten **P** noch nicht erreichter 1,4-Chiralitätstransfer von 36% ee.^[13]

Schema 1.2



Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines Verfahrens, das es ermöglicht, aus verzweigten Allylsubstraten durch Unterdrückung der π - σ - π -Isomerisierung γ,δ -ungesättigte Aminosäurederivate mit endständiger Doppelbindung (**Q**) zu synthetisieren. Um die Anwendungsbreite und die Grenzen dieser Methode zu zeigen, wurden folgende Fragestellungen im Detail untersucht:

- Können Reaktionsbedingungen gefunden werden, die eine regioselektive Synthese γ,δ -ungesättigter Aminosäurederivate mit endständiger Doppelbindung aus verzweigten Allylsubstraten erlauben?
- Kann die Regioselektivität durch *N,P*-Liganden am Palladium beeinflusst werden?



- Sind allylische Alkylierungen chelatisierter Glycinerenolate auch mit anderen Katalysatoren möglich? Wie wird dadurch die Regio- und Stereoselektivität beeinflusst?
- Ist es möglich, optisch aktive Allylsubstrate stereoselektiv ohne Verlust ihrer Chiralität umzusetzen?

2 Kenntnisstand

Die Entwicklung Übergangsmetall-katalysierter Reaktionen hat die organische Chemie in den letzten 40 Jahren maßgeblich beeinflusst und verändert.^[14] Gerade weil viele dieser Verfahren unter sehr milden Bedingungen ablaufen, werden Reaktionen möglich, die nicht nur eine Reihe funktioneller Gruppen tolerieren, sondern auch hohe Selektivität und Effizienz zeigen. Damit wird der Aufbau vor allem komplexer Moleküle deutlich vereinfacht, was sich in der zunehmenden Anwendung Übergangsmetall-katalysierter Reaktionen - insbesondere bei der Totalsynthese von Naturstoffen - bemerkbar macht.^[15]

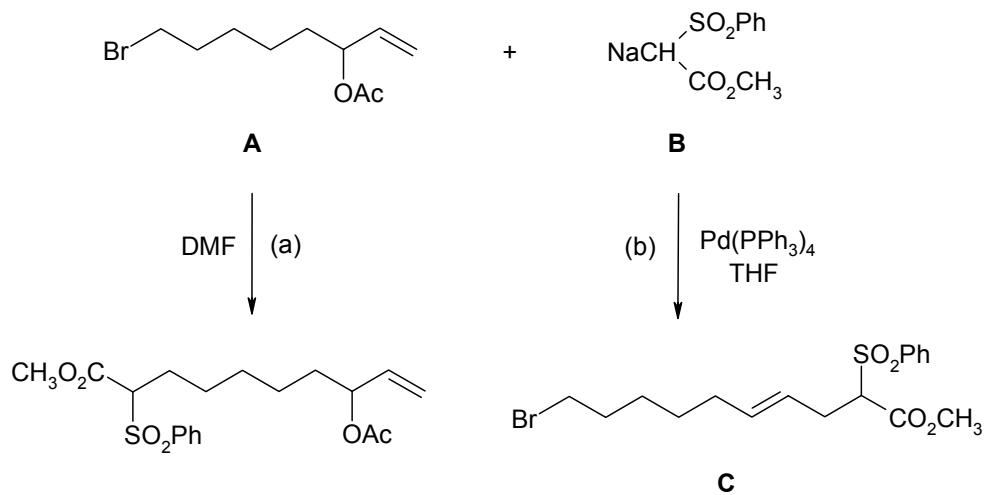
2.1 Die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung

Unter den Übergangsmetallen haben sich vor allem die Edelmetalle als leistungsfähige Katalysatoren durchgesetzt. Neben Iridium^[16] und Rhodium^[17] kommt dem benachbarten Palladium nach wie vor die größte Bedeutung als Katalysator in der allylischen Alkylierung zu. Diese - nach ihren Entdeckern auch Tsuji-Trost genannte - Reaktion ermöglicht eine milde und kontrollierte Umsetzung geeigneter Allylderivate mit Malonaten, Enolaten oder auch Enaminen.^[18] Härtere und weniger stabilisierte Anionen von Organometallverbindungen sind zwar ebenfalls als Nukleophile geeignet, unterscheiden sich aber deutlich in ihrem stereochemischen Verhalten.^[19] Neben diesen C-C-Bindungsknüpfungen sind auch Reaktionen mit Heteronukleophilen, z. Bsp. mit Aminen^[20] oder Silanolen,^[21] möglich.

2.1.1 Mechanismus der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung

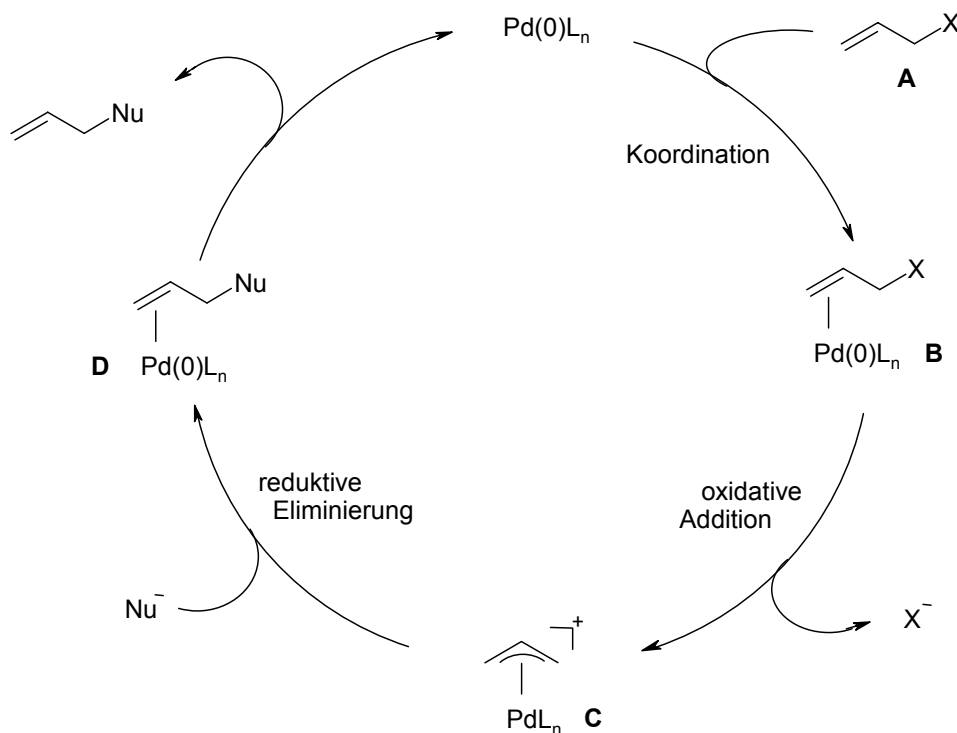
Am Beispiel der Reaktion des Brom-Allylesters **A** mit dem Phenylsulfonylessigsäuremethylesteranion **B** konnten Trost *et al.* zeigen, was die Palladium-katalysierte Reaktion auszeichnet (Schema 2.1). Bei Durchführung der Reaktion in DMF wird das Bromid - wie erwartet - in einer „klassischen“ S_N2-Reaktion durch das angreifende Nukleophil ersetzt (a). Die im Vergleich zu Bromid schwache Acetat-Abgangsgruppe reagiert unter diesen Bedingungen nicht.

Schema 2.1



Vollkommen anders verläuft die Reaktion aber bei Verwendung von THF als Lösemittel und bei Zugabe katalytischer Mengen eines Pd(0)-Komplexes. Unter diesen Bedingungen erfolgt chemoselektiv die Substitution der Acetatgruppe und Produkt **C** wird unter Isomerisierung der Doppelbindung erhalten (b).^[22] Dieses Phänomen lässt sich am besten mit Hilfe des Reaktionsmechanismus, beschrieben durch einen Katalysezyclus, erklären (Schema 2.2).

Schema 2.2

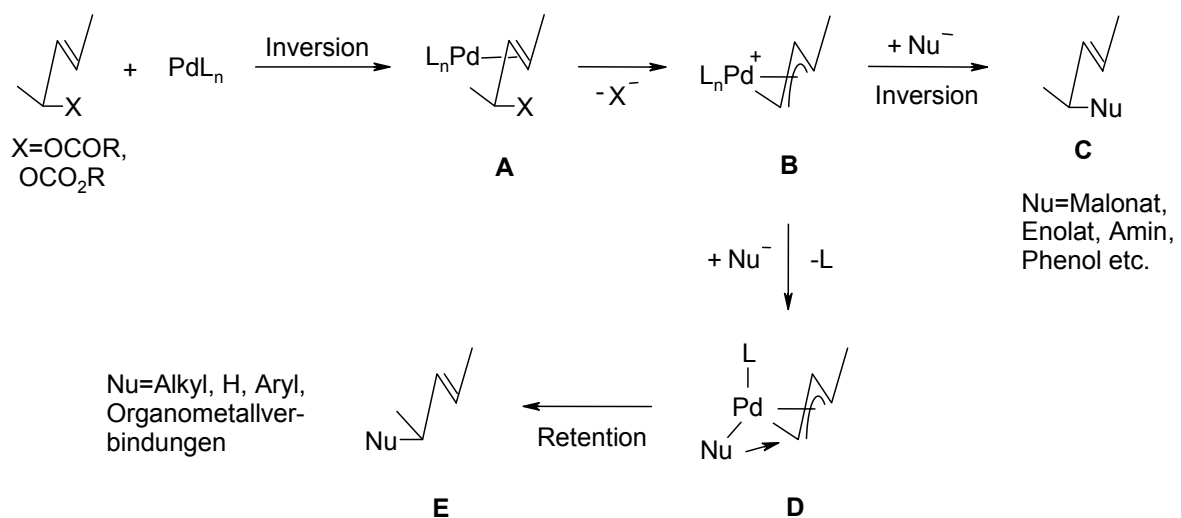


Im ersten Schritt koordiniert ein durch Liganden stabilisierter Pd(0)-Komplex an die Doppelbindung des Allylsubstrats **A**. Erst durch Bildung dieses η^2 -Olefin-Komplexes **B** kann im nächsten Schritt eine oxidative Addition des Pd(0) zwischen das Allylfragment und die Abgangsgruppe X erfolgen, so dass eine intramolekulare Ionisierung sogar relativ schlechter Abgangsgruppen (X = Carboxylat, Carbonat, Phosphat etc.) möglich wird. Die Gleichgewichtslage dieses Austauschprozesses wird sowohl von der Dissoziationskonstante von X, als auch von der Art der Liganden und des Lösemittels beeinflusst. Als Intermediat wird der η^3 -Allyl-Komplex **C** durchlaufen, der wegen seiner erhöhten Elektrophilie leicht von Nucleophilen angegriffen werden kann. Nach reduktiver Eliminierung des Katalysators bildet sich erneut ein η^2 -Olefin-Komplex **D**, aus dem nach Freisetzung des Substitutionsprodukts die katalytisch aktive Pd(0)-Spezies regeneriert wird.^[14]

2.1.2 Stereochemie und Dynamik von Allyl-Palladium-Komplexen

Der stereochemische Verlauf Palladium-katalysierter Substitutionsreaktionen ist in den letzten Jahren eingehend untersucht worden.^[23] So verlaufen die Reaktionen chiraler Allylderivate mit hoher Stereoselektivität (Schema 2.3).

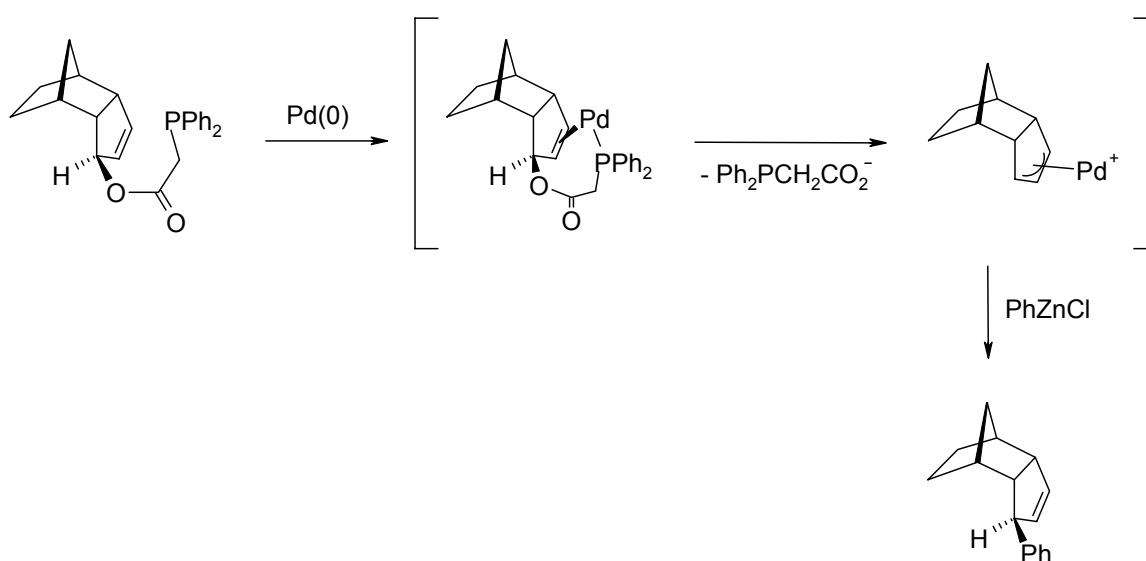
Schema 2.3



Im ersten Schritt koordiniert das Metall *anti* zur Abgangsgruppe an die allylische Doppelbindung (**A**), so dass die oxidative Addition (**A** → **B**) unter Inversion der Konfiguration am chiralen Kohlenstoffatom erfolgt. Von welcher Seite dann das gebildete η^3 -Allyl-Palladium-Intermediat **B** angegriffen wird, hängt nur noch von der Art des verwendeten Nucleophils ab.^[24] Weiche Nucleophile (stabilisierte Carbanionen, Amine etc.) reagieren unter erneuter Inversion auf der dem Palladium entgegengesetzten Seite zum Produkt **C**, welches somit unter Netto-Retention der Konfiguration am entsprechenden Kohlenstoffatom entsteht.^[25] Diese außergewöhnliche Selektivität ist eine Besonderheit von allylischen Alkylierungen, da S_N2 -Reaktionen normalerweise unter Inversion der Konfiguration ablaufen. So reagieren auch harte, nicht stabilisierte Nucleophile, wie Hydrid oder Organometallverbindungen: diese koordinieren zuerst an das Metall (Verbindung **D**), wodurch die Substitution unter Retention von der Seite des Palladiums erfolgen muss. Das Ergebnis ist also eine Netto-Inversion der Konfiguration im Produkt **E**.

Es sind nur wenige Beispiele bekannt, die diese allgemeine Regel, die Koordination des Palladiums *anti* zur Abgangsgruppe, nicht erfüllen.^[26] So kann durch Reaktion mit Allylphosphinoacetaten^[27] oder auch Allylchloriden^[28] die Selektivität dahingehend beeinflusst werden, dass zunächst eine Koordination des Palladiums *syn* zur Abgangsgruppe erfolgt (Schema 2.4).

Schema 2.4

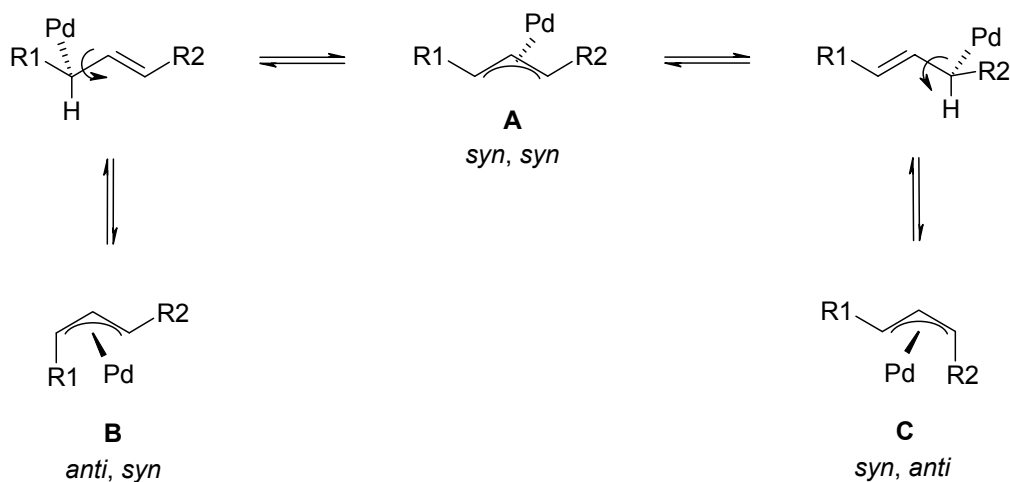


Durch Substituenten an den Allylsubstraten ergeben sich stereochemische Besonderheiten, die durch die π - σ - π -Isomerisierung erklärt werden können. Dabei handelt es sich um einen dynamischen Prozess, der Umlagerungsreaktionen der η^3 -Allyl-Palladium-Komplexe ermöglicht.^[29] Vereinfacht lassen sich die Allylsubstrate in zwei Kategorien einteilen:

(1) Allyl-Palladium-Komplexe mit zwei Substituenten am Allylterminus

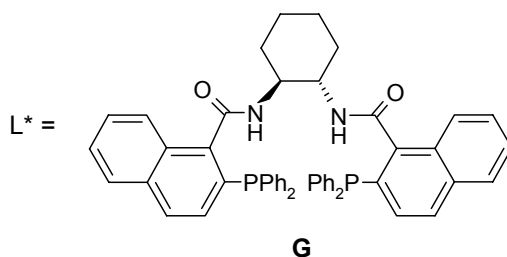
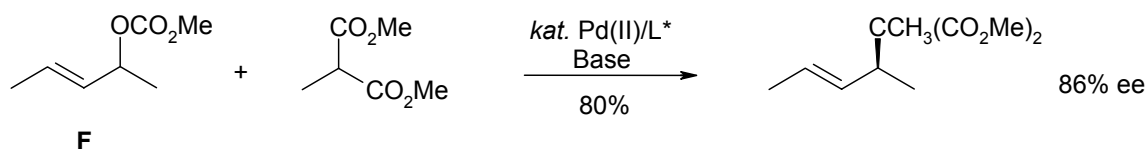
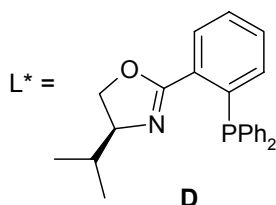
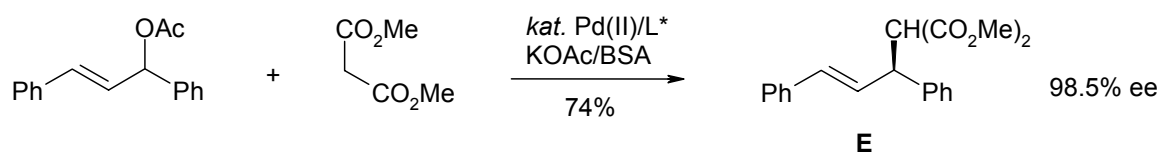
Bei 1,3-disubstituierten Allylsystemen mit gleichen Substituenten ($R1 = R2$) steht ein achiraler *syn,syn*- η^3 -Komplex **A** über die π - σ - π -Isomerisierung im Gleichgewicht mit zwei enantiomeren *syn,anti*- η^3 -Komplexen (**B** und **C**, Schema 2.5). Beide Umwandlungen verlaufen über einen η^1 - σ -Komplex, dessen Rotation um die vinyliche C-C-Bindung zur Isomerisierung führt. Im allgemeinen sind *syn,syn*-Komplexe thermodynamisch stabiler als *syn,anti*-Komplexe, da sich durch die Isomerisierung die sterischen Wechselwirkungen zwischen den *anti*-Substituenten und der Koordinationssphäre des Palladiums verstärken. Die *meso*-Symmetrie des Komplexes **A** ermöglicht die Durchführung enantioselektiver Synthesen in Gegenwart chiraler Liganden, da diese die Symmetrie aufheben und die Substitution an eine der beiden Allylpositionen lenken.

Schema 2.5



Mit Hilfe des von Helmchen *et al.* entwickelten chiralen Phosphinoaryloxazolin-Liganden **D** wird es möglich, das Substitutionsprodukt **E** mit exzellenter Enantioselektivität zu synthetisieren (Schema 2.6).^[30] Analoge Untersuchungen wurden auch von Trost *et al.* an aliphatischen Allylcarbonaten **F** durchgeführt, zur asymmetrischen Induktion wurde hier ein C₂-symmetrischer, von 1,2-Diaminocyclohexan abgeleiteter Ligand **G** verwendet.^[31]

Schema 2.6

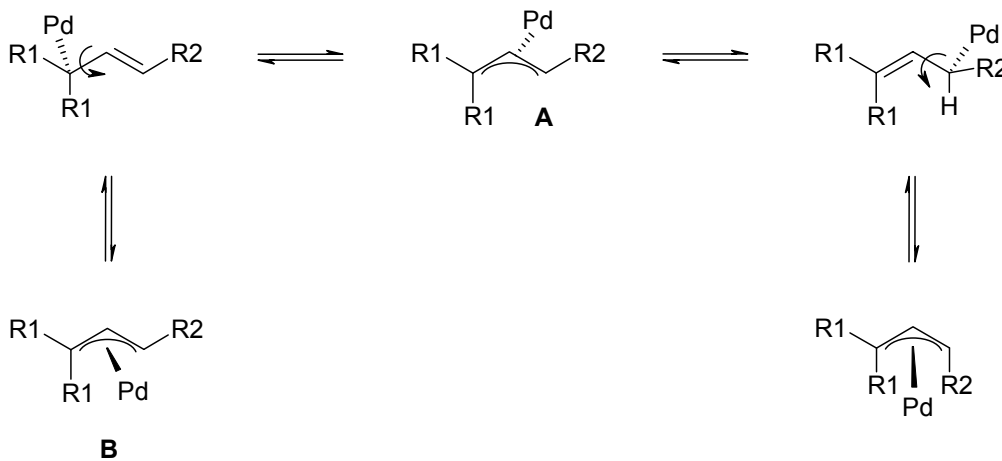


Bei 1,3-disubstituierten Allylsystemen mit unterschiedlichen Substituenten ($R_1 \neq R_2$, Schema 2.5) entstehen durch die Rotation Komplexe unterschiedlicher Geometrie, die nicht enantiomer zueinander sind. Daher wird dort die optische Aktivität des Eduktes auf das Produkt übertragen.

(2) Allyl-Palladium-Komplexe mit drei Substituenten am Allylterminus

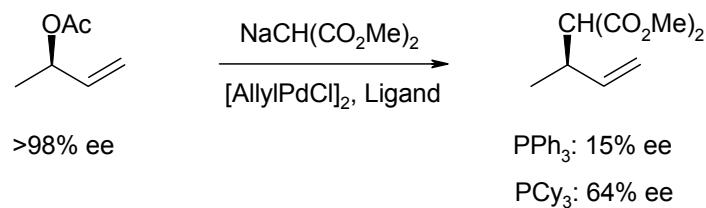
Wegen der unsymmetrischen Substitution am Allylterminus sind alle vorkommenden Komplexe chiral, durch π - σ - π -Isomerisierung am disubstituierten Ende kann aber der zu **A** enantiomere Komplex **B** entstehen. Diese Racemisierung läuft besonders leicht bei Allylsubstraten mit terminaler Doppelbindung ($R_1 = H$) oder für $R_1 = \text{Phenyl}$ ab (Schema 2.7).^[14]

Schema 2.7



Interessant ist, dass Williams *et al.* den Erhalt der Chiralität durch Verwendung aliphatischer Phosphin-Liganden, wie Tricyclohexylphosphin, deutlich steigern konnten (Schema 2.8, bis zu 64% ee im Substitutionsprodukt).^[32] Als mögliche Ursache dafür postulierten sie einen durch PCy_3 verstärkten Memory-Effekt.^[33]

Schema 2.8



Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Umlagerungen dann relevant werden, wenn Liganden, koordinierende Lösemittel oder auch Chlorid-Ionen zugegen sind,

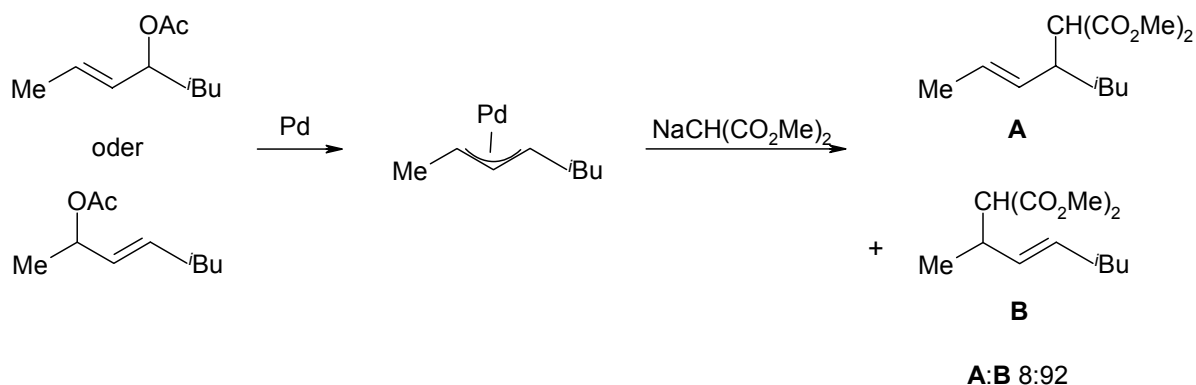
die in der Lage sind, das durch Ausbildung der σ -Bindung zum Allylsubstrat verursachte Elektronendefizit am Palladium auszugleichen.

2.1.3 Regioselektive Umsetzungen von Allyl-Palladium-Komplexen

(1) 1,3-Disubstituierte Allylsysteme

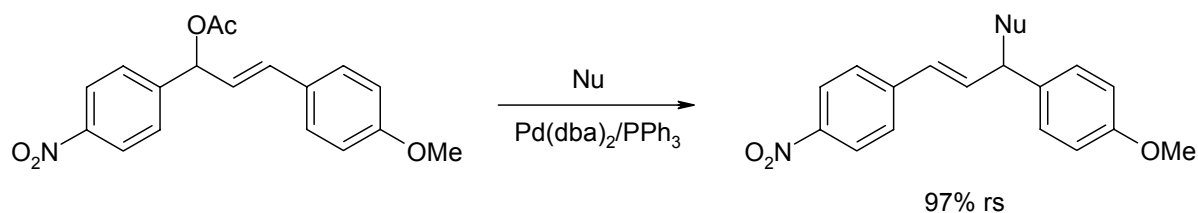
Bei 1,3-disubstituierten Allylsystemen mit verschiedenen Resten können je nach angegriffenem Allylterminus zwei unterschiedliche Regioisomere entstehen. Dabei gilt, dass stabilisierte Nucleophile im allgemeinen am sterisch weniger gehinderten Ende angreifen. So wird bei beiden in Schema 2.9 dargestellten Substraten fast ausschließlich Produkt **B** gebildet (92% rs).^[34] Nicht stabilisierte Carbanionen reagieren dagegen mit umgekehrter Regioselektivität, ihre Substitution erfolgt gewöhnlich am sterisch mehr gehinderten Allylterminus.^[35]

Schema 2.9



Neben sterischen Effekten wirken sich vor allem auch elektronische Effekte der Allylsubstrate auf die Regioselektivität aus. Moreno-Mañas *et al.* untersuchten Reaktionen mit symmetrischen 1,3-Diphenylsubstituierten Allylsystemen, die sich lediglich durch die *para*-Substituenten an den Aromaten unterschieden.^[36] Deren elektronischer Einfluss war so gross, dass der nucleophile Angriff selektiv an dem Allylterminus erfolgte, der die aktivierende Methoxygruppe trug (Schema 2.10).

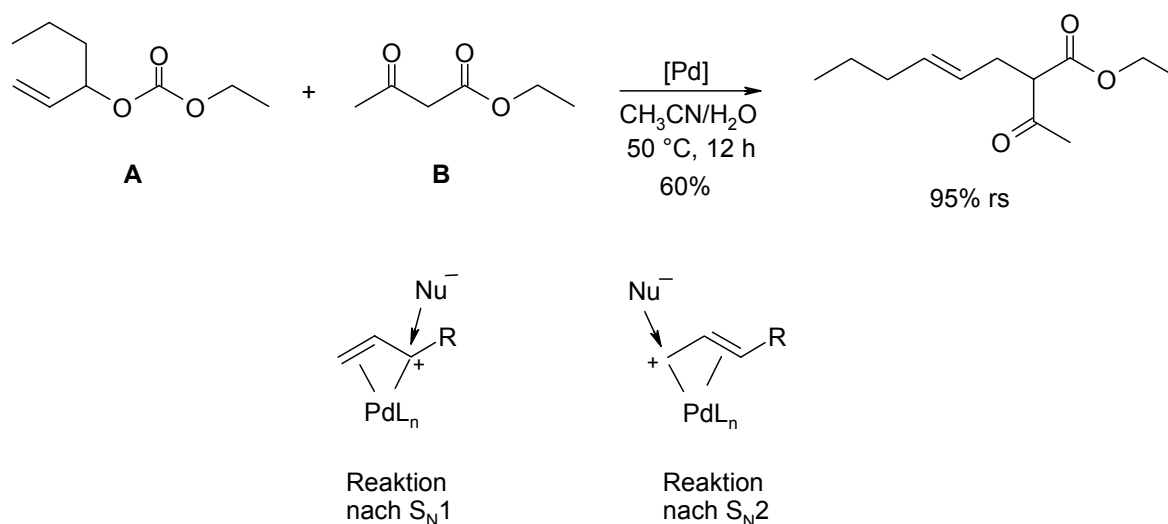
Schema 2.10



(2) Monosubstituierte Allylsysteme

Gerade bei monosubstituierten Allylsubstraten erfolgt die Reaktion unter Isomerisierung am unsubstituierten Allylterminus. Dieser ist zum einen sterisch besser zugänglich, zum anderen wird dort der nukleophile Angriff über einen S_N2 -ähnlichen Prozess begünstigt. So erhielten Genêt *et al.* bei der Reaktion des verzweigten Allylcarbonats **A** mit dem aus **B** gebildeten Enolat überwiegend das isomerisierte, unverzweigte Substitutionsprodukt (Schema 2.11).^[37]

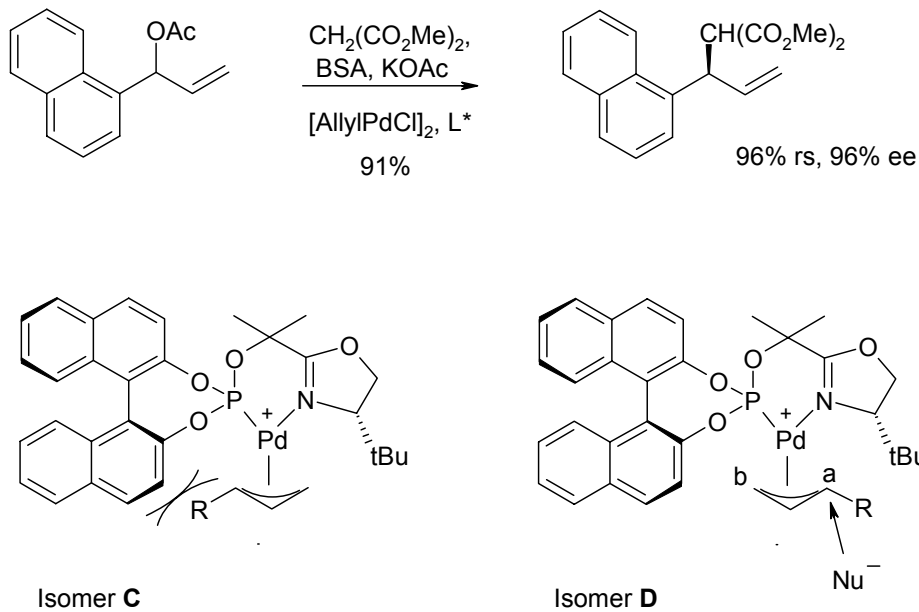
Schema 2.11



Mit Hilfe der von Pfaltz *et al.* entwickelten Binaphthylphosphitoxazolin-Liganden sind auch Reaktionen am substituierten Allylterminus möglich.^[38] Diese Liganden enthalten elektronegative Substituenten am Phosphor-Atom, welche die Elektrophilie des Palladiums und den S_N1 -Charakter des Allylsystems erhöhen. Durch den – im Vergleich zum Stickstoff – größeren *Trans*-Effekt des Phosphors und die Destabili-

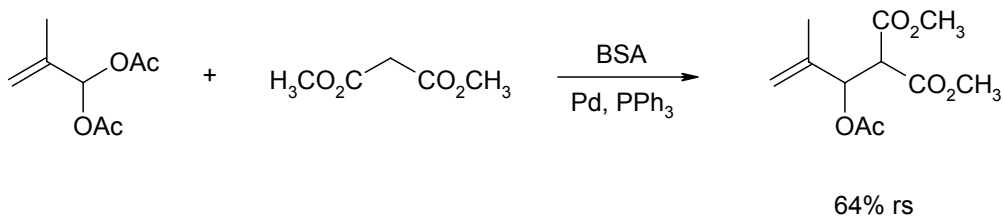
sierung des Isomers **C** durch sterische Wechselwirkungen zwischen Ligand und Substrat wird der Angriff des Nucleophils an der substituierten Position (a) im Isomer **D** begünstigt (Schema 2.12).

Schema 2.12



Außer durch spezielle Liganden kann die Regioselektivität auch durch das Allylsubstrat selbst beeinflusst werden. Aktivierende Substituenten wie ein Methoxy- oder Acetatrest dirigieren den nucleophilen Angriff bevorzugt an das O-substituierte Allylende (Schema 2.13).^[39]

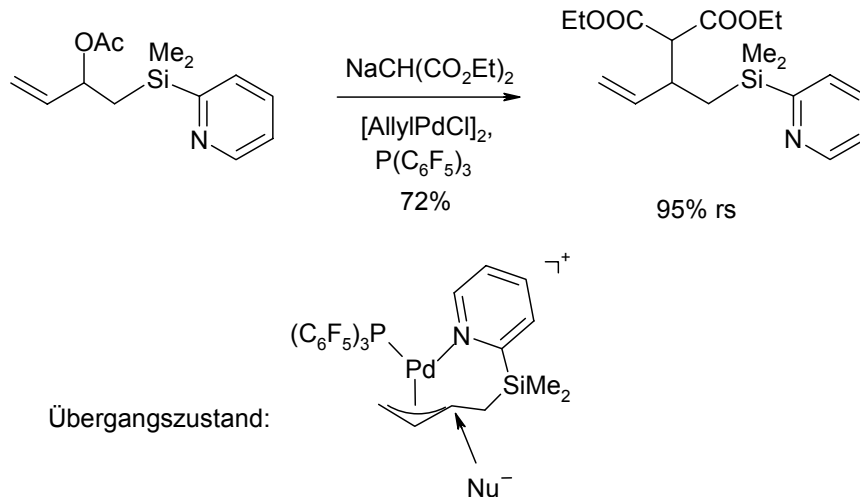
Schema 2.13



Über ähnliche Effekte von Thioethern und tertiären Aminen wurde von Krafft *et al.* berichtet.^[40] Auch bei diesen funktionellen Gruppen erfolgt der Angriff des Nucleophils überwiegend an dem Allylterminus, der dem Heteroatom am nächsten

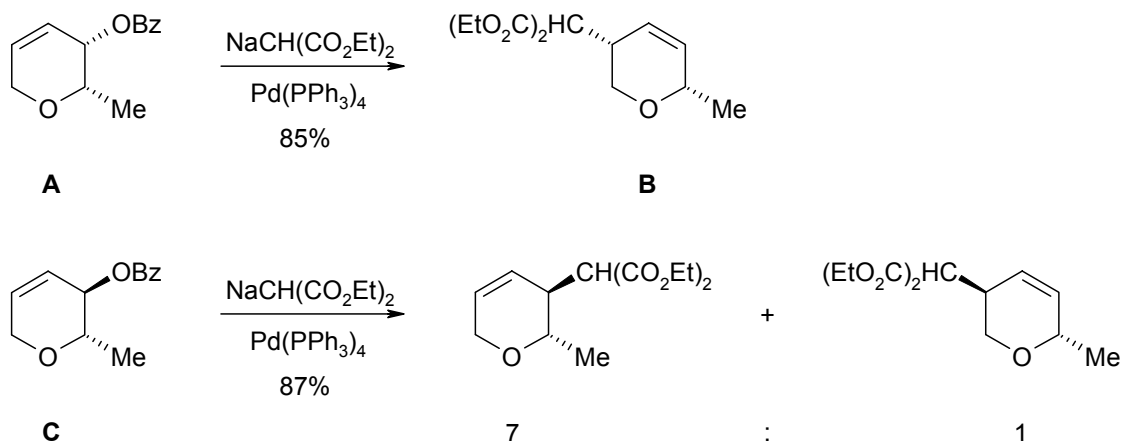
ist. Durch Verwendung einer 2-Pyridyl-substituierten Silylgruppe gelang es Yoshida *et al.* die Reaktion stabilisierter Carbanionen mit exzellenter Regioselektivität in α -Position zu erreichen (Schema 2.14).^[41] Die Koordination der Pyridyl-Gruppe ans Palladium steuert den Angriff des Nukleophils *trans* zum Phosphin-Liganden unter Bildung des verzweigten Substitutionsprodukts.

Schema 2.14



Ungewöhnliche Regioselektivitäten wurden von DeShong *et al.* mit diastereomeren Benzoaten beschrieben (Schema 2.15).^[42] Während mit dem *cis*-konfigurierten Substrat **A** das erwartete Substitutionsprodukt **B** gebildet wird, reagiert das *trans*-Diastereomer **C** zum regioisomeren 1,2 - Produkt. Von dem zu **B** diastereomeren 1,4 - Produkt entstehen nur geringe Mengen.

Schema 2.15



Eine mögliche Erklärung für diese Anomalie könnte sein, dass sich das Palladium durch sterische Wechselwirkungen im η^3 -Allyl-Komplex gegenüber der Methylgruppe anordnen muss (Abbildung 2.1). Dann erfolgt der Angriff des Nucleophils überwiegend am zur Methylgruppe benachbarten Kohlenstoffatom.

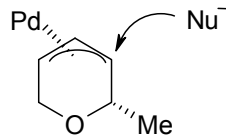


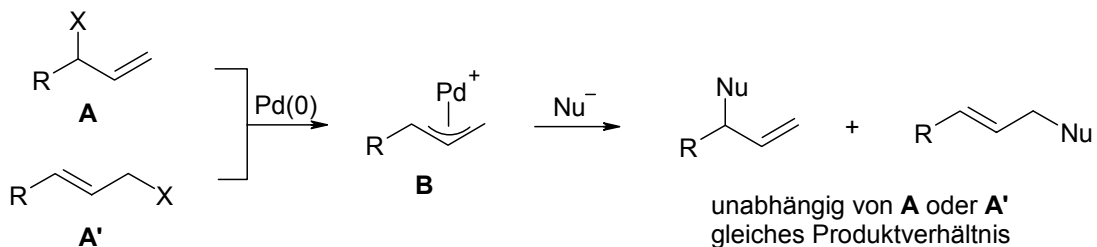
Abbildung 2.1 möglicher „verzerrter“ Übergangszustand

(3) Memory-Effekt

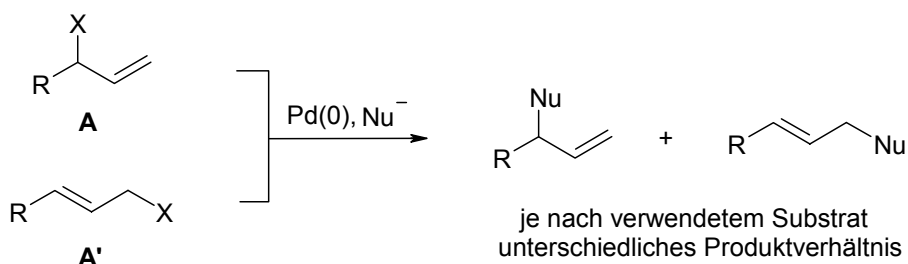
Der Memory-Effekt beschreibt das Phänomen, dass in Palladium-katalysierten Alkylierungen zueinander regioisomere Allylsubstrate **A** und **A'** nicht das gleiche Produktverhältnis ergeben, was im Konflikt mit dem allgemeinen Mechanismus steht, der von einem gemeinsamen η^3 -Allyl-Palladium-Komplex **B** ausgeht (Schema 2.16).^[43] Durch den Memory-Effekt erfolgt der nukleophile Angriff bevorzugt an der Position, an der vorher die Abgangsgruppe gebunden war.

Schema 2.16

(1) allgemeiner Mechanismus, ohne Memory-Effekt

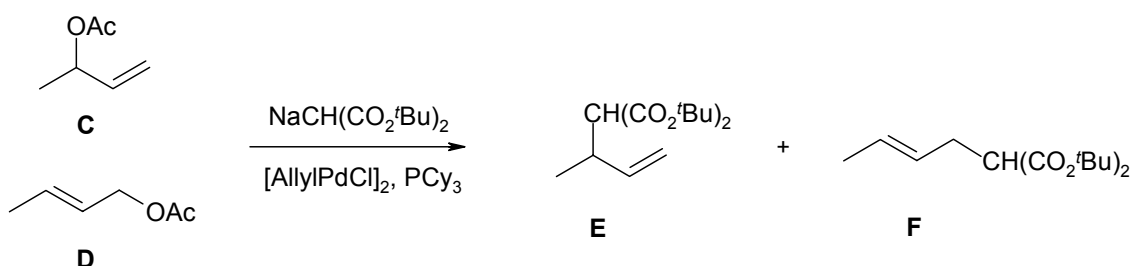


(2) Regiochemischer Verlauf mit Memory-Effekt



Einen bemerkenswerten Memory-Effekt beschrieben Williams *et al.* in der allylischen Alkylierung von Butenylacetaten mit verschiedenen Phosphin-Liganden.^[32] Während mit Triphenylphosphin die Regiokontrolle weitgehend unabhängig von der Konstitution des verwendeten Substrats war, wurde mit Tricyclohexylphosphin dann überwiegend verzweigtes Produkt **E** gebildet, wenn das verzweigte Allylacetat **C** als Edukt verwendet wurde (Schema 2.17). Mit dem dazu isomeren Allylacetat **D** entstanden beide Substitutionsprodukte im annähernd gleichen Verhältnis.

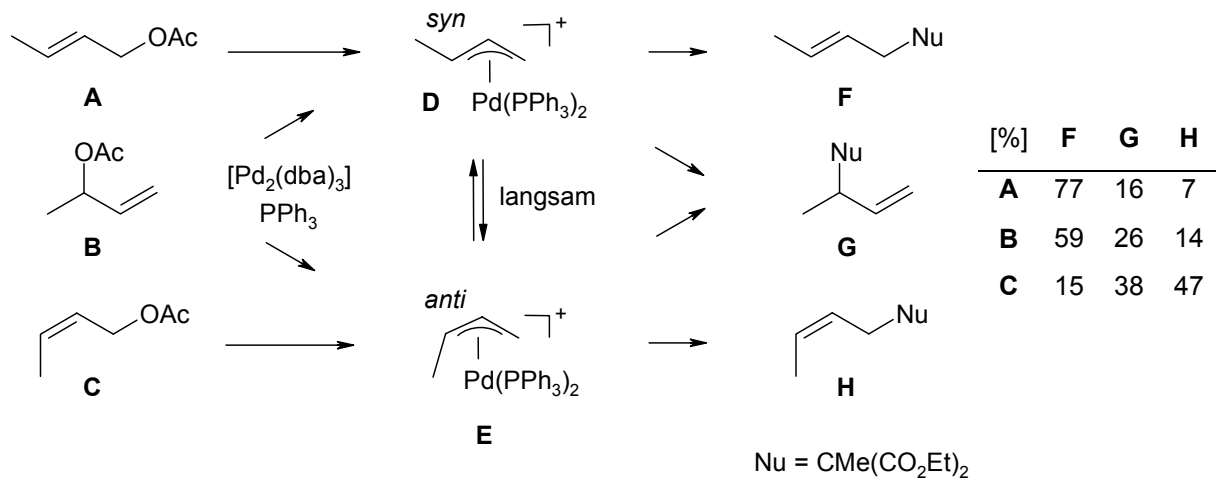
Schema 2.17



Substrat	verzweigt	:	unverzweigt
C	58	:	1
D	1.6	:	1

Der Mechanismus des Memory-Effekts wurde eingehend untersucht.^[44,45] Kürzlich konnten Norrby *et al.* zeigen, dass die Isomerisierung unsymmetrisch substituierter η^3 -Allyl-Palladium-Komplexe so langsam ablaufen kann, dass Reaktionen selektiv an einem der beiden *syn*- oder *anti*-konfigurierten Allylkomplexe möglich werden (Schema 2.18).^[46] Der Angriff des Nucleophils am reaktiveren *anti*-Komplex **E** liefert neben verzweigtem Produkt **G** auch unverzweigtes *cis*-Produkt **H**, während aus dem *syn*-Komplex **D** durch Substitution am terminalen Allylterminus überwiegend das stabilere *trans*-Produkt **F** gebildet wird. Interessant ist, dass das meiste verzweigte Produkt **G** (38%) aus dem *cis*-Substrat **C** über den *anti*-konfigurierten Allylkomplex **E** gebildet wird. Das verzweigte Substrat **B** selbst liefert dagegen überwiegend unverzweigtes *trans*-Produkt **F**.

Schema 2.18



Durch Zugabe von Chlorid-Ionen erhöht sich die Geschwindigkeit der *syn/anti*-Isomerisierung und der Memory-Effekt wird deutlich beeinflusst:^[47] aus dem *cis*-Substrat **C** entsteht mehr *trans*-Produkt **F** (53%), aus dem verzweigten Substrat **B** mehr verzweigtes Produkt **G** (bis zu 51%). Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass das Palladium im η^3 -Allyl-Komplex nicht wie in Schema 2.18 gezeigt symmetrisch koordiniert ist, sondern dass ein Chlorid-Ion die zweite Position am Palladium einnimmt. Wegen des *trans*-Effekts des Phosphin-Liganden erfolgt die Ionisierung und Substitution bevorzugt *trans* zum Phosphor unter vermehrter Bildung des verzweigten Produkts (Abbildung 2.2).

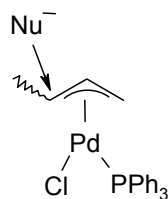
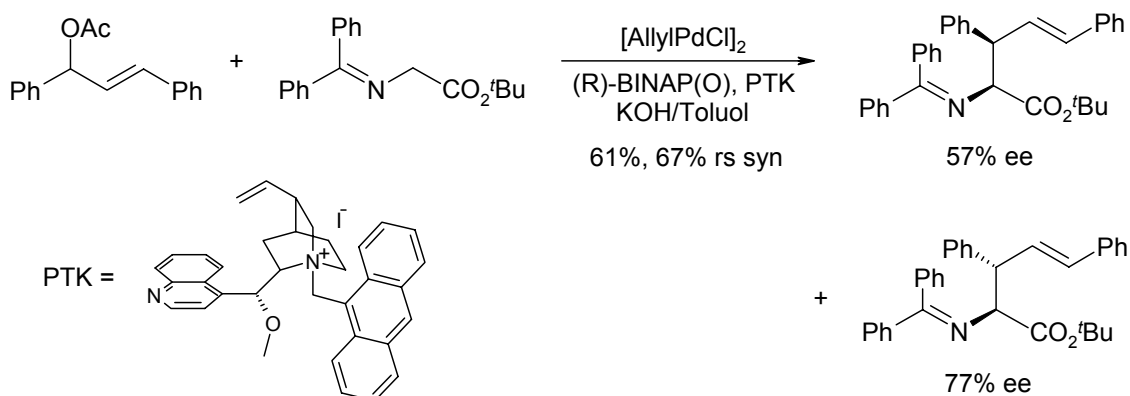


Abbildung 2.2 Beeinflussung des nukleophilen Angriffs durch *trans*-Effekt des Phosphors

2.1.4 Synthese von Aminosäuren durch Palladium-katalysierte allylische Alkylierung

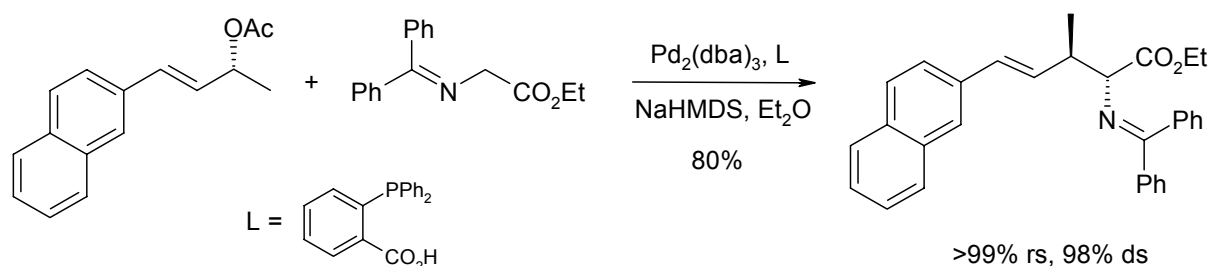
Die besondere Bedeutung nicht proteinogener Aminosäuren führte zu zahlreichen Anwendungen von modifizierten Aminosäureenolaten als Nucleophile in der allylischen Alkylierung. Ein dabei häufig verwendeter Glycin-Baustein sind Imine von Glycinestern oder -amiden. Mit den entsprechenden Kalium-Enolaten konnten Nakoji *et al.* diastereomere α -Aminosäurederivate in Gegenwart von (*R*)-BINAP(O) und einem chiralen Phasentransferkatalysator mit Enantiomerenüberschüssen bis zu 77% ee synthetisieren (doppelte asymmetrische Induktion, Schema 2.19).^[48] Der Phasentransferkatalysator fungiert hierbei als Cokatalysator und bildet eine chirale Umgebung für das prochirale Nucleophil.

Schema 2.19



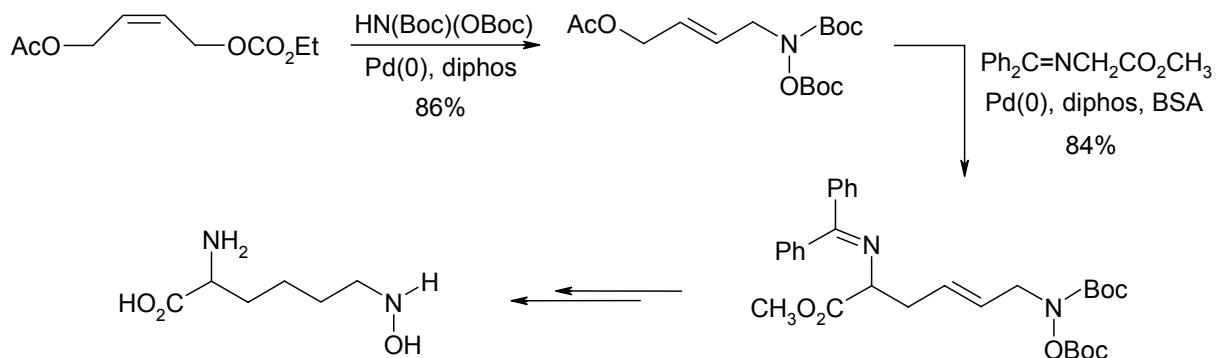
Eine weitere Anwendung fanden diese Nucleophile bei der Reaktion mit optisch aktiven Allylacetaten. Hier steuert das enantiomerenreine Substrat die Stereoselektivität im Produkt (substratkontrollierte Induktion, Schema 2.20).^[49]

Schema 2.20



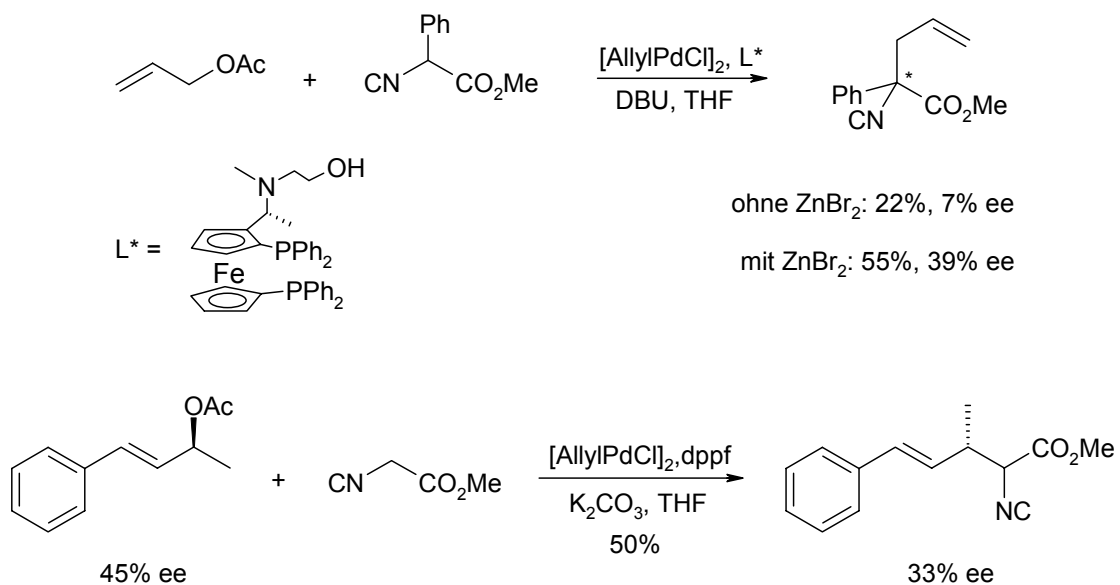
Diese Methodik wurde auch zur Synthese von (\pm)-*N*-Hydroxylysin eingesetzt, das in einer Reaktionssequenz aus allylischer Aminierung und allylischer Alkylierung synthetisiert wurde (Schema 2.21).^[50] Zuerst wurde die reaktivere Carbonatgruppe selektiv durch Aminierung substituiert, dann erfolgte nach Zugabe von BSA als Base die Alkylierung des Allylacetats.

Schema 2.21



Schon vor 20 Jahren führte die Arbeitsgruppe um Hayashi *et al.* Reaktionen mit α -Isocyanocarboxylaten als Aminosäure-Synthone durch, die in der asymmetrischen allylischen Alkylierung mit chiralen Ferrocen-Liganden moderate Selektivitäten lieferten (Schema 2.22).^[51] Bessere Ergebnisse wurden durch Alkylierung von optisch aktiven Allylacetaten erzielt.

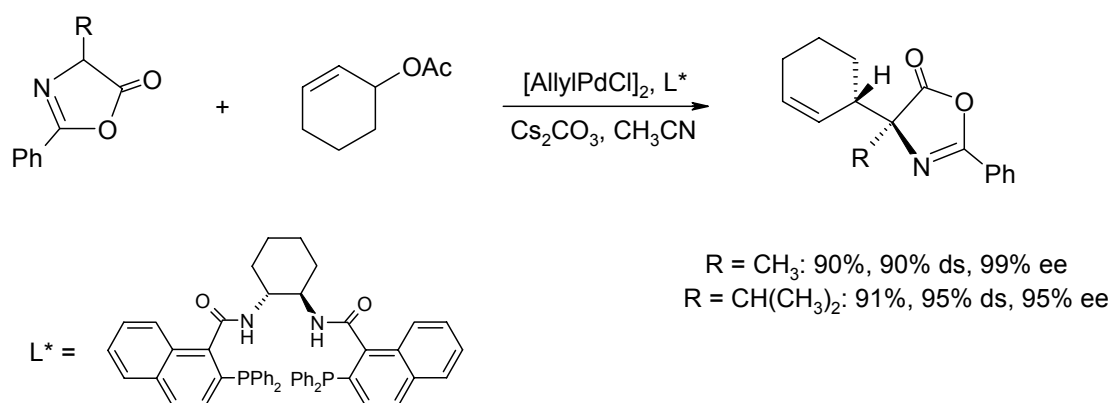
Schema 2.22



Auch mit stark CH-aciden α -Nitroessigsäureestern ist eine Alkylierung von Allylcarbonaten möglich.^[52] Vorteil dieser Methode ist, dass die Nitrogruppe anschließend leicht zur Aminogruppe reduziert werden kann.

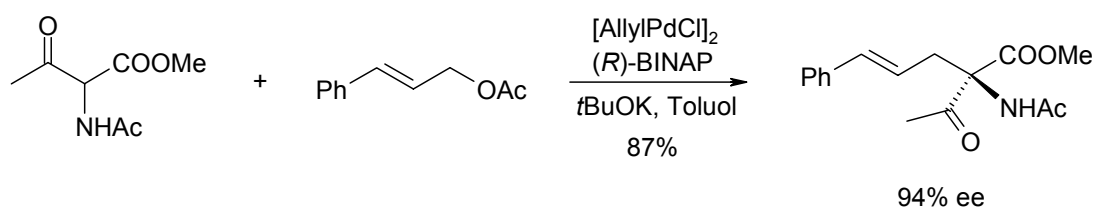
Mittels Palladium-katalysierter allylischer Alkylierung sind zudem α -disubstituierte Aminosäuren synthetisierbar. Eine der ersten asymmetrischen Methoden wurde von Trost *et al.* entwickelt.^[53] Durch Verwendung von synthetisch leicht zugänglichen Azlactonen konnten disubstituierte Aminosäurederivate mit exzellenten Diastereo- und Enantioselektivitäten hergestellt werden (Schema 2.23). Eine spätere Racemisierung des chiralen α -Aminosäurezentrums als Folge der Verwendung eines Überschusses an Base ist wegen der aliphatischen Seitenkette R nicht möglich.

Schema 2.23



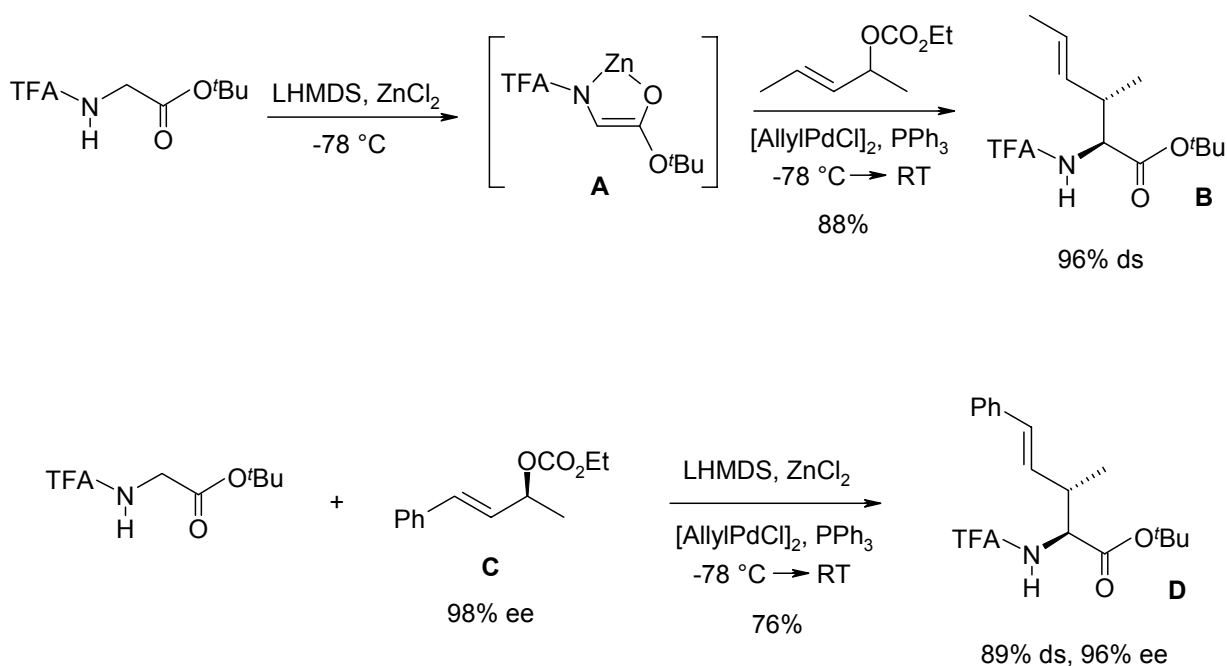
Prochirale β -Ketoaminosäurederivate wurden von Ito *et al.* in der asymmetrischen Alkylierung von Allylacetaten eingesetzt.^[54] Mit (*R*)-BINAP als chiraalem Liganden konnten die Substitutionsprodukte in guter Ausbeute und Enantioselektivität isoliert werden (Schema 2.24). Eine Epimerisierung des chiralen Zentrums ist auch hier nicht möglich.

Schema 2.24



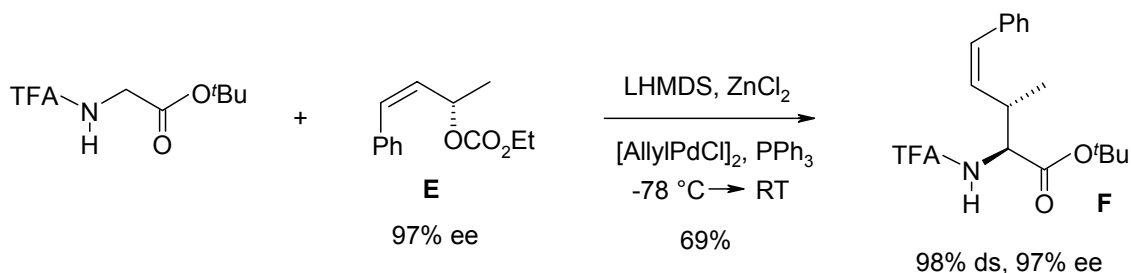
In unserer Arbeitsgruppe werden Metall-chelatisierte Aminosäureesterenolate zur Synthese von Aminosäuren eingesetzt. Durch die Chelatisierung wird der Komplex **A** gegen thermischen Zerfall stabilisiert und seine Geometrie festgelegt (Schema 2.25). Bei der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung konnte so mit 1,3-dimethylierten Allylsubstraten das *anti*-Produkt **B** mit hervorragender Diastereoselektivität erhalten werden. Hinsichtlich Selektivität und Ausbeute lieferte die TFA-Schutzgruppe am Glycin-*tert*-Butylester das beste Ergebnis. Bei Verwendung optisch aktiver Allylcarbonate **C** gelang ein nahezu vollständiger Chiralitätstransfer auf das Substitutionsprodukt **D**. Der Angriff erfolgte regioselektiv unter Erhalt der Konjugation der Doppelbindung zur Phenylgruppe.^[13]

Schema 2.25



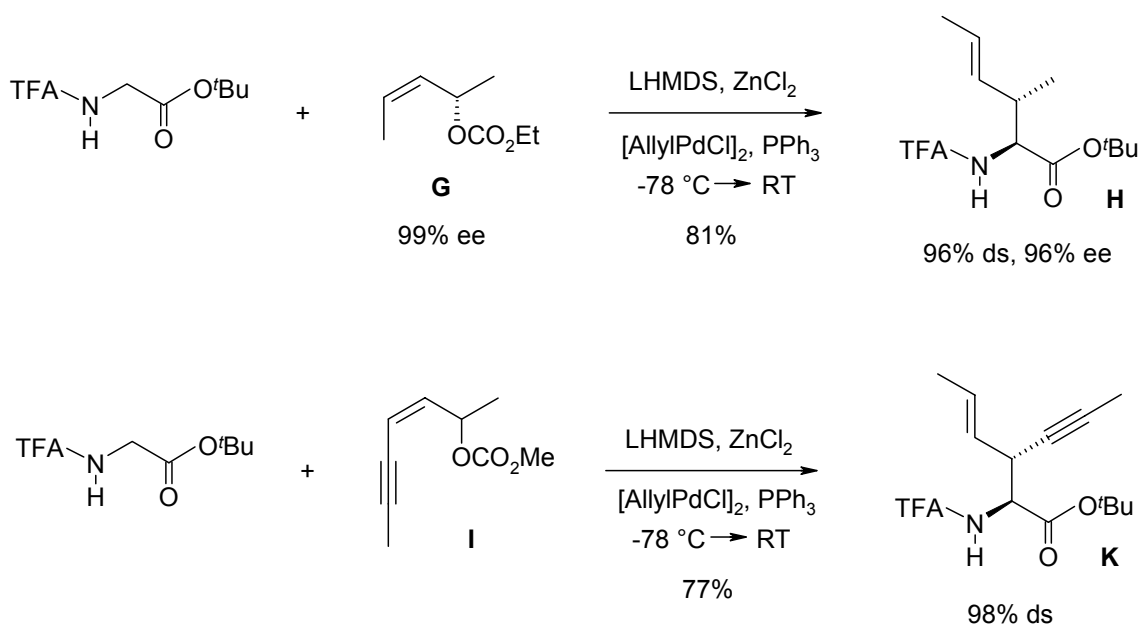
Da chelatisierte Glycinesterenolate aufgrund ihrer hohen Reaktivität Reaktionen bei -78 °C ermöglichen, können Umsetzungen auch unter Vermeidung der π - σ - π -Isomerisierung durchgeführt werden. Diese spielt in diesem Temperaturbereich keine große Rolle mehr, da Rotationen um Einfachbindungen stark eingeschränkt sind. So konnte durch Alkylierung eines (*Z*)-konfigurierten Allylcarbonats **E** das (*Z*)-Isomer **F** mit hoher Selektivität erhalten werden (Schema 2.26). Das isomere (*E*)-konfigurierte Produkt konnte nur in Spuren nachgewiesen werden.^[55]

Schema 2.26



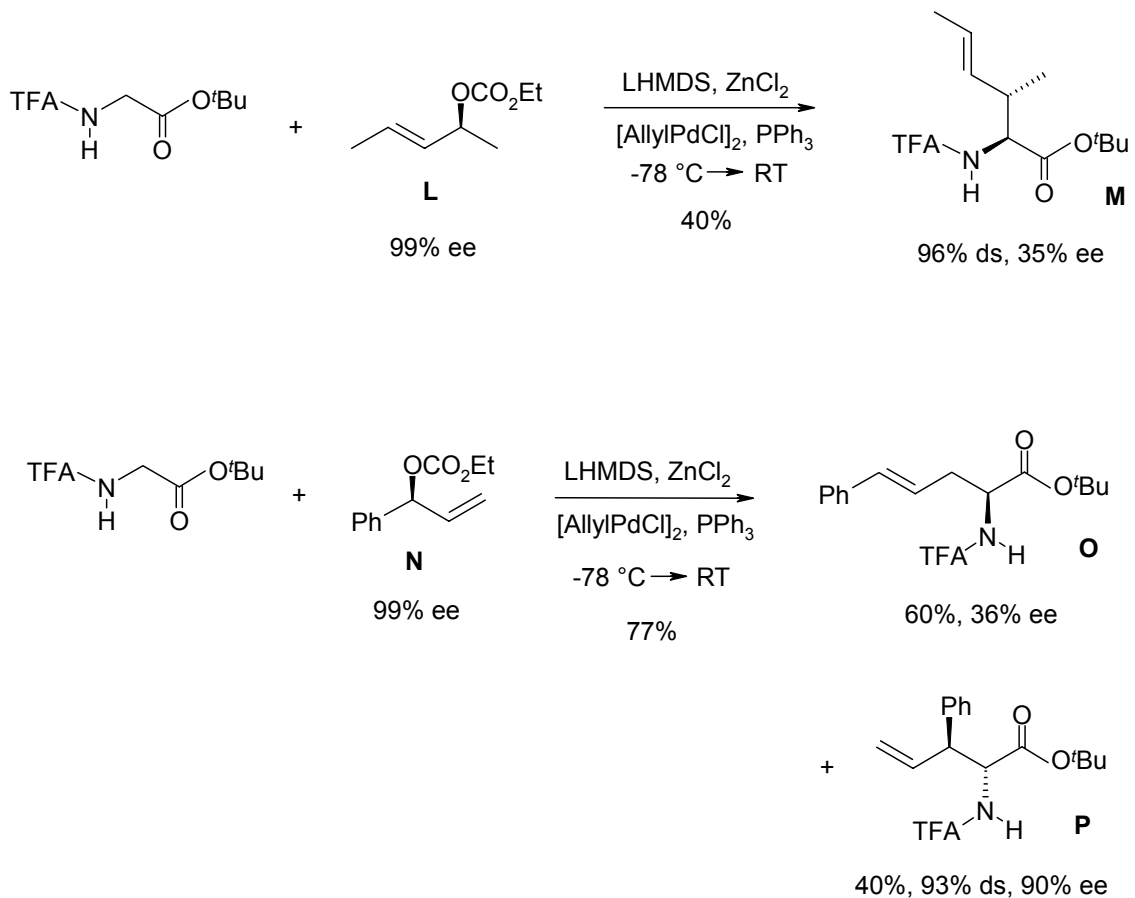
Interessant war in diesem Zusammenhang auch die Umsetzung mit einem optisch aktiven (*Z*)-konfigurierten 1,3-Dimethylallylsubstrat **G**, da dadurch bestimmt werden konnte, an welcher der beiden Positionen im π -Allyl-Komplex (*syn* oder *anti*) der Angriff des Nukleophils bevorzugt erfolgt (Schema 2.27). Überraschenderweise wurde ausschließlich das (*E*)-Substitutionsprodukt **H** mit exzellenter Enantioselectivität gebildet. Die Reaktion muss daher über die reaktivere *anti*-Position im *syn,anti*- η^3 -Komplex unter nahezu vollständiger Unterdrückung der π - σ - π -Isomerisierung erfolgt sein. Wenn die Reaktion über einen symmetrischen *meso*-Komplex verlaufen würde, müsste racemisches Produkt unter Verlust der chiralen Information entstehen. Die hohe Reaktivität der *anti*-Position im π -Allyl-Komplex zeigte sich auch bei der Umsetzung der Glycinesterenolate mit konjugierten (*Z*)-konfigurierten Enin-Systemen **I**. Trotz Stabilisierung durch konjugative Effekte im Substrat erfolgte die Substitution regioselektiv an der reaktiveren *anti*-Position unter Bildung eines 1,4-Enins **K**.^[55]

Schema 2.27



Nach der Alkylierung des (*E*)-konfigurierten 1,3-Dimethylallylsubstrat **L** stellte sich heraus, dass das Produkt **M** optisch aktiv war, was aber laut Mechanismus (Annahme eines spiegelsymmetrischen π -Allyl-Palladium-Komplexes) nicht sein dürfte (Schema 2.28). Als Ursache für diesen Memory-Effekt wird ein am Palladium unsymmetrisch substituierter Komplex wie in Abbildung 2.2 postuliert. Auch bei der Alkylierung von optisch aktiven Allylcarbonaten **N** mit terminaler Doppelbindung wurde ein Memory-Effekt festgestellt.^[13] Neben dem erwarteten, durch Konjugation zum Phenylring stabilisierten unverzweigten Regioisomer **O** wurden 40% des verzweigten Produkts **P** mit guter Diastereo- und Enantioselektivität gebildet. Das Nukleophil hat dabei den intermediären π -Allyl-Palladium-Komplex an der Position angegriffen, an der vorher die Abgangsgruppe saß. Durch Palladium-katalysierte allylische Alkylierung von chelatisierten Glycinesterenolaten ist also prinzipiell die Synthese γ,δ -ungesättigter Aminosäuren mit terminaler Doppelbindung möglich.

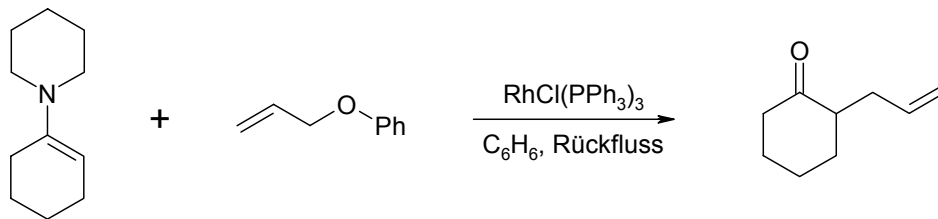
Schema 2.28



2.2 Die Rhodium-katalysierte allylische Alkylierung

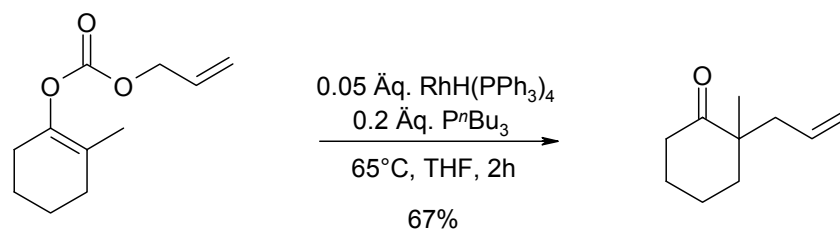
Bereits 1973 berichteten Onoue *et al.* über die Verwendung von Rhodium als Metall für die Allylierung von Enaminen mit Allylphenoxiden. Trotz seiner katalytischen Aktivität war der verwendete Wilkinson-Katalysator weniger effizient als die normalerweise für allylische Alkylierungen verwendeten Palladium-Komplexe, da die Reaktionen unter drastischeren Bedingungen durchgeführt werden mussten (Schema 2.29).^[56]

Schema 2.29



Die erste durch Rhodium katalysierte intramolekulare Alkylierung von Allylcarbonaten zur Herstellung γ,δ -ungesättigter Ketone wurde von Tsuji *et al.* beschrieben (Schema 2.30).^[57] Interessanterweise fand bei Verwendung des Wilkinson-Katalysators hier keine Reaktion statt, die beste Ausbeute wurde mit dem Katalysator/Ligand-System $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4/\text{P}^n\text{Bu}_3$ erzielt.

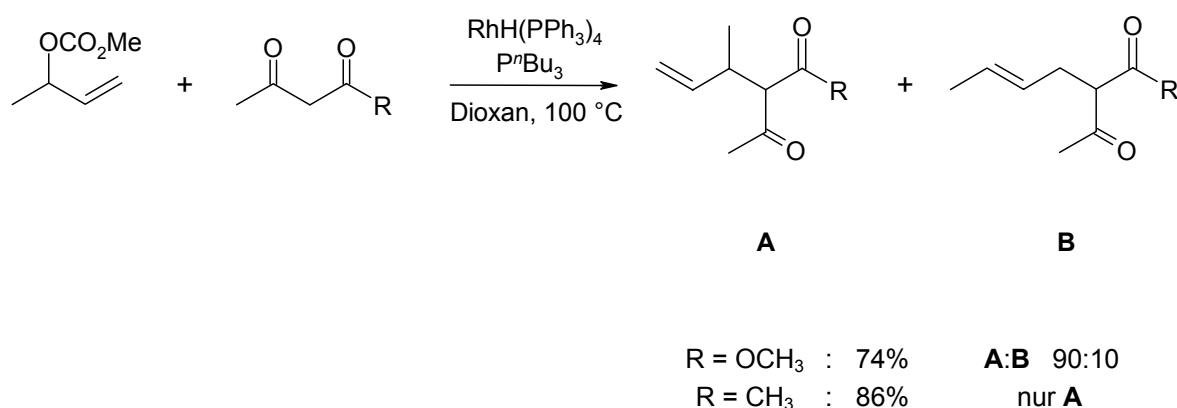
Schema 2.30



2.2.1 Regiochemischer Verlauf der Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierung

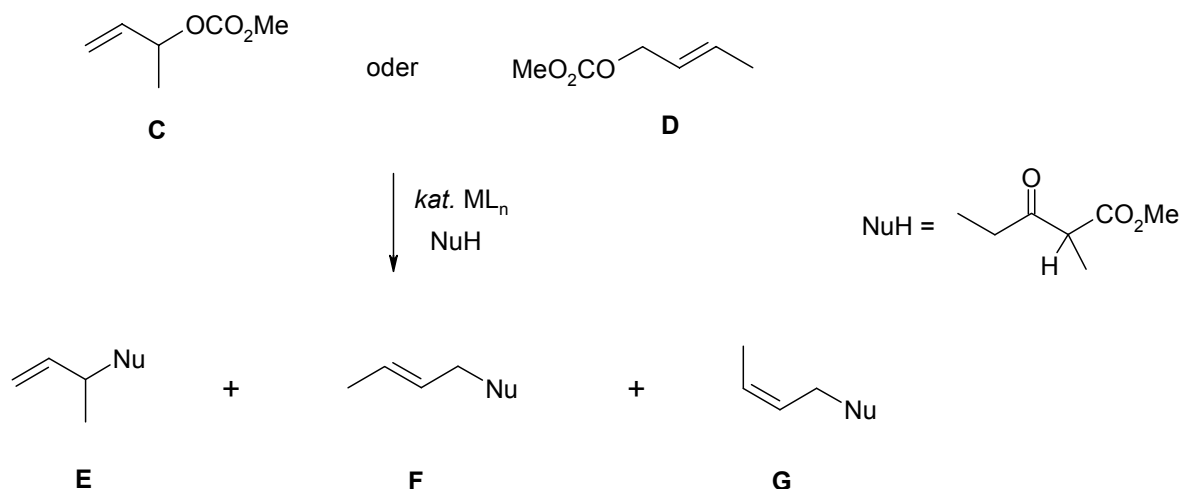
1984 berichteten Tsuji *et al.* von ersten regioselektiven Rhodium-katalysierten Allylierungen von C-Nukleophilen mit unsymmetrisch substituierten acyclischen Allylcarbonaten.^[58] Die Reaktionen konnten unter neutralen Bedingungen, d.h. ohne Zusatz einer Base durchgeführt werden, da diese aus dem Carbonat selbst generiert wurde (Schema 2.31). Mit Acetylaceton wurde in guter Ausbeute ausschließlich das verzweigte Regioisomer gebildet. Als Ursache dafür postulierten Tsuji *et al.* die Bildung eines σ -Allyl-Rhodium-Komplexes und nicht eines π -Intermediats wie im Falle des Palladiums. Dadurch werden Isomerisierungen, die zur Bildung von Regioisomeren führen, weitestgehend unterdrückt.

Schema 2.31



Interessante Ergebnisse und Einblicke in den Mechanismus der Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierung lieferte der Vergleich mit den analog durchgeführten Palladium-katalysierten Reaktionen (Schema 2.32).^[59] Dazu wurden sowohl verzweigte (**C**) als auch unverzweigte Allylcarbonate (**D**) mit β -Ketoestern als Nukleophilen umgesetzt und das Regioverhältnis der gebildeten Substitutionsprodukte miteinander verglichen.

Schema 2.32



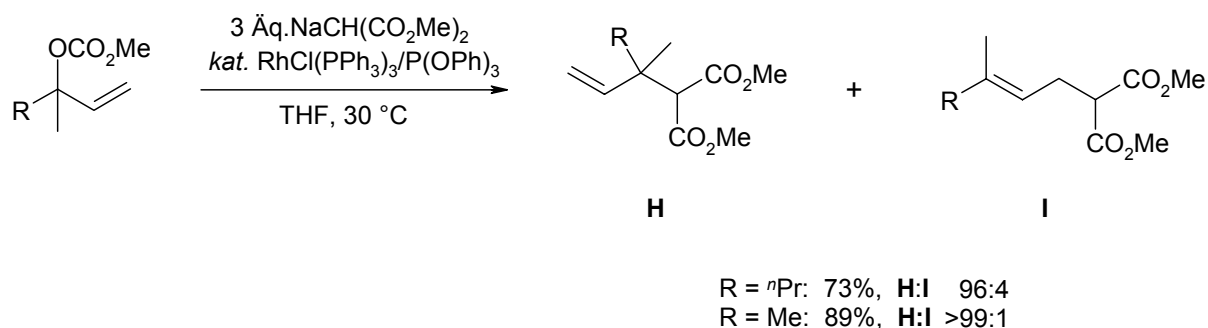
Substrat	Reaktionsbedingungen	Verhältnis			Ausbeute
		E	F	G	
C	RhH(PPh ₃) ₄ , P ⁿ Bu ₃ , Dioxan, 100 °C, 2h	86	12	2	81%
	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ , PPh ₃ , THF, 20-25 °C, 0.5h	27	65	8	89%
D	RhH(PPh ₃) ₄ , P ⁿ Bu ₃ , Dioxan, 100 °C, 2h	28	63	9	97%
	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ , PPh ₃ , THF, 20-25 °C, 0.5h	29	63	8	93%

Die Palladium-katalysierten Reaktionen lieferten unabhängig vom verwendeten Edukt das gleiche Verhältnis von verzweigtem (**E**) zu unverzweigtem Produkt (**F**) (~30:70). Offensichtlich wird als gemeinsames Intermediat ein π -Allyl-Palladium-Komplex gebildet, der vom angreifenden Nukleophil bevorzugt an der sterisch weniger gehinderten Seite substituiert wird. Im Kontrast dazu zeigen die Rhodium-katalysierten Reaktionen eine völlig andere Selektivität. So wird bei Verwendung des 1-Methylallylcarbonats **C** überwiegend das verzweigte Alkylierungsprodukt **E**, bei Verwendung des unverzweigten Crotylcarbonats **D** mehr unverzweigtes Produkt **F** und **G** gebildet. Diese Ergebnisse können nicht durch Bildung eines zum Palladium analogen π -Allyl-Rhodium-Komplexes erklärt werden. Deshalb postulierten Tsuji *et al.*, dass auch hier die Reaktion über einen σ -Allyl-Rhodium-Komplex ablaufen

könnte (vgl. Schema 2.31), was aber durch experimentelle Studien nicht bestätigt werden konnte.

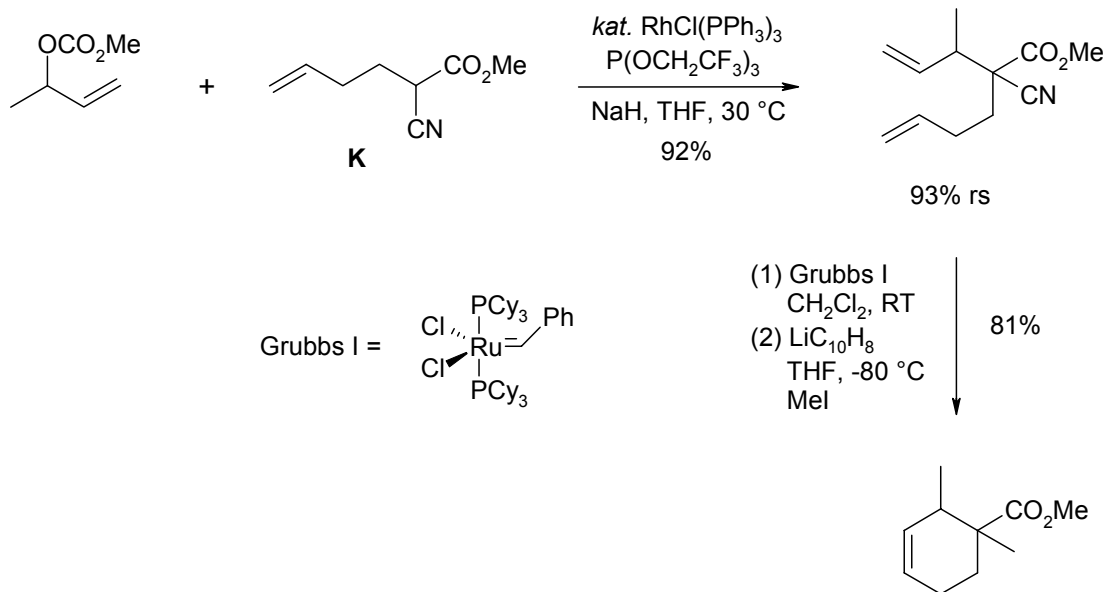
Kürzlich beschrieben Evans *et al.* die Alkylierung sekundärer und tertiärer Allylcarbonate mit einem Triorganophosphitmodifizierten Wilkinson-Katalysator.^[60] Sie zeigten, dass die Phosphitliganden sowohl die Umsatzrate als auch die Regioselektivität zugunsten des verzweigten Produkts **H** deutlich steigerten (Schema 2.33). So können Substitutionsprodukte, die quartäre Kohlenstoff-Zentren enthalten, mit exzellenten Selektivitäten und unter milden Reaktionsbedingungen synthetisiert werden. Der Effekt kann durch die hohe π -Acidität der Phosphite erklärt werden.^[61] Diese erhöhen nach Austausch mit den Phosphin-Liganden am Katalysator die Elektrophilie des Allyl-Rhodium-Intermediats, wodurch die Reaktion am höher substituierten C-Terminus des Allylsubstrats begünstigt wird (Erhöhung des S_N1 -Charakters des Allylsystems, s. Kapitel 2.1.3).

Schema 2.33



Für die Alkylierung sekundärer Carbonate lieferten Trifluoroethylphosphit-modifizierte Wilkinson-Katalysatoren die besten Regioselektivitäten. Mit α -Homoallyl-Malonaten **K** konnten 1,7-Diene synthetisiert werden, die anschließend durch Ringschluss-Metathese cyclisiert wurden (Schema 2.34).^[62] Diese Reaktionssequenz ermöglicht die Synthese von Cyclohexen-Derivaten mit benachbarten tertiären und quartären Kohlenstoff-Zentren in nur 2 Stufen.

Schema 2.34

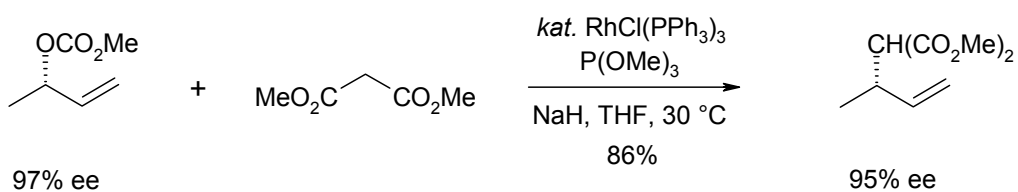


Neben dem Wilkinson-Katalysator sind auch Reaktionen mit Triphenylphosphit-modifizierten $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ -Komplexen bekannt, die Alkylierungen sekundärer Allylacetate mit sehr guten Regioselektivitäten katalysieren.^[63]

2.2.2 Stereochemischer Verlauf der Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierung

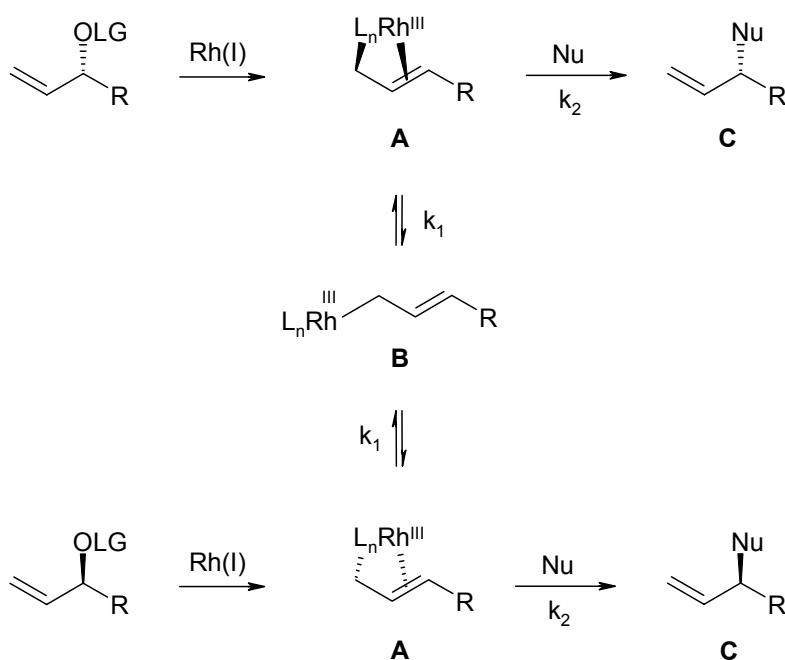
Bei Verwendung von optisch aktiven acyclischen Allylcarbonaten erhielten Evans *et al.* bei der Rhodium-katalysierten Alkylierung einen nahezu perfekten Chiralitäts-transfer ins verzweigte Substitutionsprodukt. Dieses wurde dabei unter Retention der absoluten Konfiguration am chiralen Kohlenstoff-Atom gebildet (Schema 2.35).^[64]

Schema 2.35



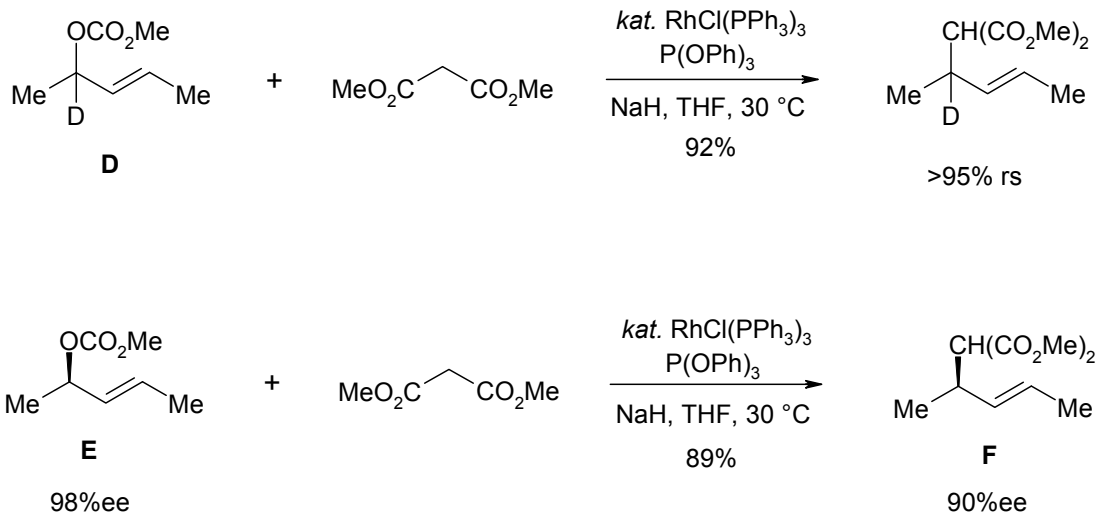
Als Intermediat wird ein konfigurationsstabiler Enyl-($\sigma+\pi$)-Komplex **A** diskutiert (Schema 2.36).^[64] Letzterer konnte durch NMR- bzw. IR-Messungen^[65] sowie durch Röntgenstrukturanalyse isolierter Komplexe^[66] charakterisiert werden. Mit diesem Modell ließe sich der Erhalt der regio- und stereochemischen Information bei Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierungen dadurch erklären, dass die Rotation um die vinyllische C-C-Einfachbindung im Komplex **A** durch Koordination der Doppelbindung an das oxidierte Metall stark eingeschränkt ist. Würde durch Isomerisierung die achirale σ -Spezies **B** entstehen (wenn $k_1 \gg k_2$), könnte das Substitutionsprodukt **C** - unabhängig vom verwendeten Allylsubstrat - nur noch als Racemat isoliert werden.

Schema 2.36



Auch bei der Alkylierung deuterierter 1,3-disubstituierter Allylcarbonate **D**, bei denen beide Allylpositionen sterisch äquivalent sind, wurde ein starker Memory-Effekt beobachtet.^[64] So griff das Nukleophil überwiegend an dem Allylterminus an, an dem vorher die Abgangsgruppe gebunden war (Schema 2.37). Die Reaktion des optisch aktiven symmetrischen Allylcarbonats **E** lieferte das Substitutionsprodukt **F** mit exzellenter Stereo- und Regioselektivität. Es wurden nur 4 % des „falschen“ (*S*)-konfigurierten Enantiomeren gebildet.^[64]

Schema 2.37



Evans *et al.* verwendeten auch die Natriumsalze von Phenylsulfonylessigsäuremethylestern bei der Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierung mit endständigen, optisch aktiven Allylcarbonaten (Schema 2.38).^[67] Das verzweigte Produkt **G** wurde unabhängig vom Rest R als 1:1-Gemisch der *syn,anti*-Diastereomeren erhalten, im unverzweigten Produkt **H** konnte dabei kein 1,4-Chiralitätstransfer beobachtet werden. Trotz teilweise sinkender Regioselektivität zugunsten des unverzweigten Substitutionsprodukts **H** wurden die verzweigten Alkylierungsprodukte **G** mit noch immer sehr guter Regio- und Enantioselektivität gebildet (s. Tabelle 2.1). Die verzweigten Produkte stellen nützliche Synthone in der asymmetrischen Synthese, besonders zum Aufbau chiraler quartärer Kohlenstoff-Zentren, dar.^[67]

Schema 2.38

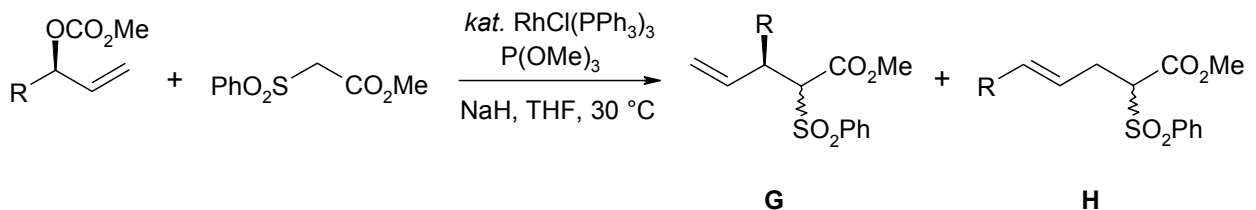


Tabelle 2.1: Rhodium-katalysierte Allylierung von Sulfonylessigsäuremethylestern

Eintrag	Allylcarbonat		Verhältnis G : H	ee (%)	Ausbeute (%)
	R	ee (%)		G	
1	BnOCH ₂	94	≥ 99 : 1	92	86
2	Me	97	36 : 1	95	86
3	PhCH ₂	94	9 : 1	92	86
4	TPSOCH ₂	≥ 99	3 : 1	≥ 99	78

Bei Reaktionen optisch aktiver α -substituierter Malonate **I** mit verzweigten Allylcarbonaten konnten Evans *et al.* zeigen, dass die Regioselektivität bei der Produktbildung stark davon abhängt, wie sterisch anspruchsvoll der Rest R2 am verwendeten Allylsubstrat **K** ist. Die Größe des angreifenden Nucleophils spielt dabei eine nur untergeordnete Rolle (Schema 2.39, Tabelle 2.2).^[68] Bei tieferer Reaktions-temperatur ($T = -10\text{ °C}$) konnten die Selektivitäten für $R1 = R2 = \text{Me}$ noch gesteigert werden. So wurden **L** und **M** zusammen mit einer Regioselektivität von 24:1 gegenüber Verbindung **N** gebildet. Auch das Diastereomerenverhältnis von 26:1 zugunsten des *anti*-konfigurierten Substitutionsprodukts **L** war deutlich besser.

Schema 2.39

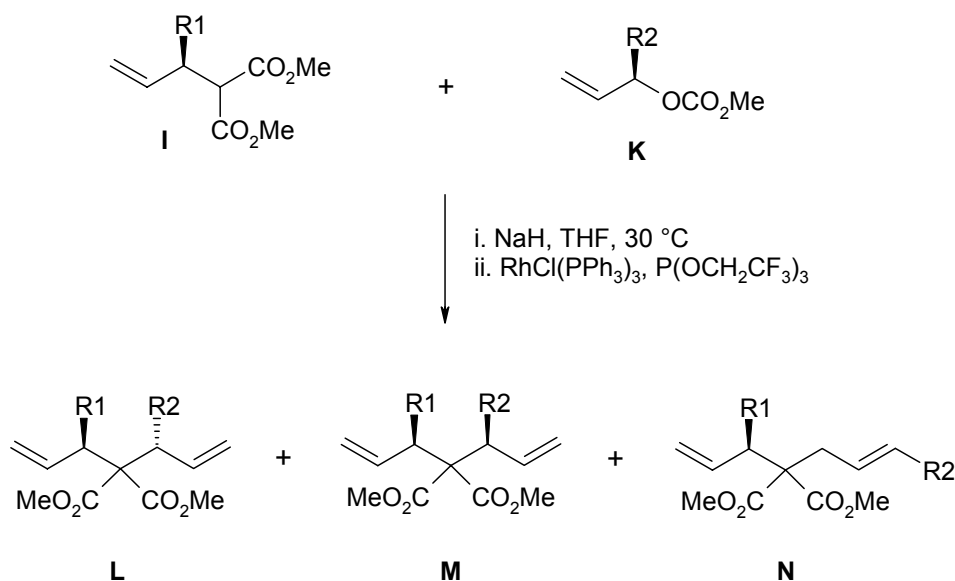


Tabelle 2.2: Rhodium-katalysierte Allylierung α -substituierter Malonate

Eintrag	R1	R2	Verhältnis		ee (%)	Ausbeute (%)
			(L+M) : N	L : M		
1	Ph	Me	35 : 1	30 : 1	≥ 90	91
2	Me	Me	21 : 1	16 : 1	n.b.	91
3	Me	Ph	8 : 1	7 : 1	n.b.	86
4	Me	BnOCH ₂	1 : ≥ 99	n.b.	n.b.	81

Mit zunehmender Größe des Restes R2 am Allylcarbonat **K** wurde eine starke Abnahme der Regioselektivität zugunsten des unverzweigten Substitutionsprodukts **N** beobachtet (Einträge 2-4). Mit dem Benzyloxymethyl-Rest wurde sogar ausschließlich unverzweigtes Produkt **N** gebildet, die dazu isomere Verbindung konnte nur in Spuren nachgewiesen werden (Eintrag 4). Als Ursache für dieses Phänomen vermuteten Evans *et al.* eine Koordination des Benzyloxymethyl-Substituenten an das durch die Fluorophosphit-Liganden stark elektrophile Metall-Allyl-Intermediat.^[69] Wegen sterischer Hinderung erfolgt dann der Angriff des Nucleophils am weniger substituierten Allyl-Terminus (Abbildung 2.3).

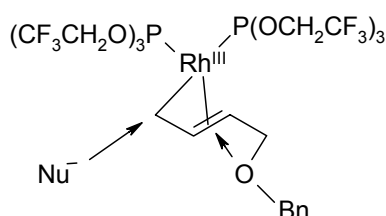


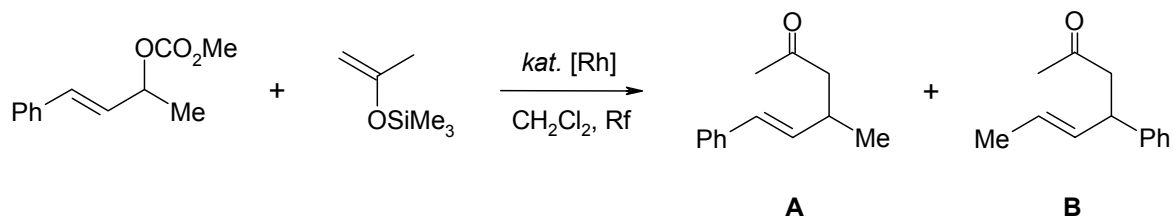
Abbildung 2.3 Steuerung der nukleophilen Substitution durch Koordination

2.2.3 Allylische Alkylierungen mit Ketonen und Estern als Nucleophilen

Matsuda *et al.* untersuchten Rhodium-katalysierte allylische Alkylierungen von Trimethylsilylenolethern mit unsymmetrisch substituierten Allylcarbonaten.^[70] Die γ,δ -ungesättigten Ketone konnten nach Screening mehrerer Rhodium-Katalysatoren mit guter Ausbeute, aber nur mäßiger Regioselektivität synthetisiert werden (Schema

2.40). Interessanterweise zeigten $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ und $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$ bei dieser Reaktion keinerlei katalytische Aktivität.

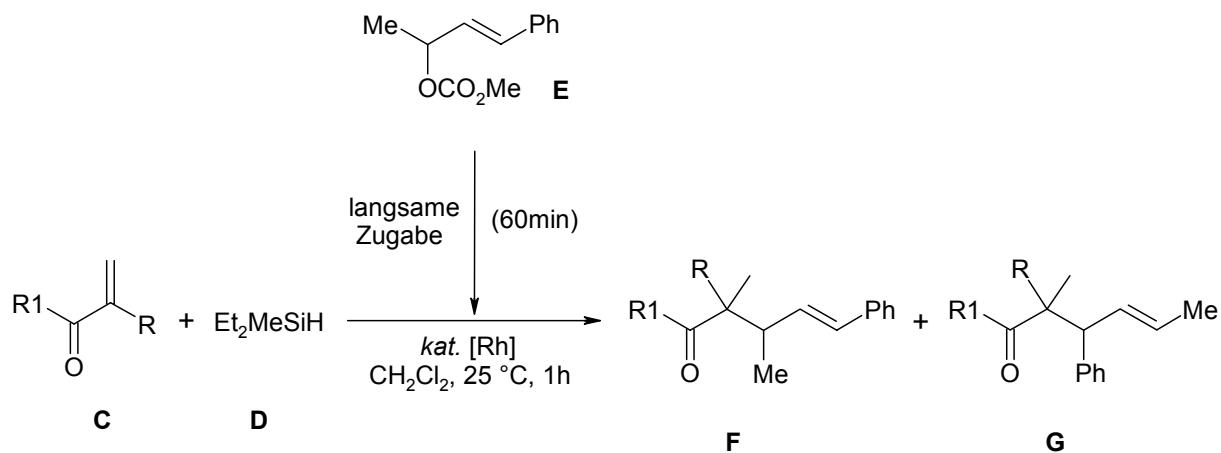
Schema 2.40



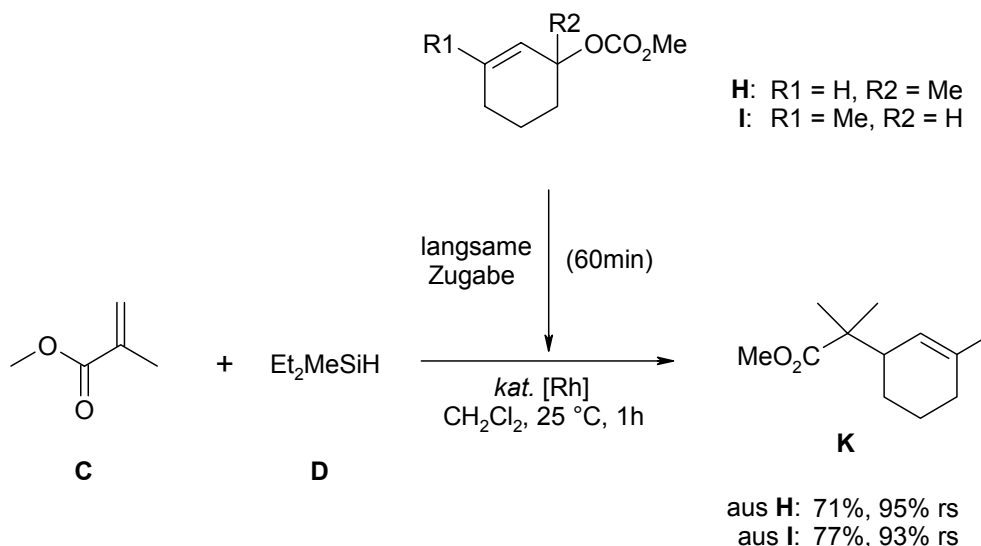
Katalysator	A : B	Ausbeute
$[\text{Rh}(\text{COD})(\text{MePh}_2\text{P})_2]\text{OTf}$	52 : 48	86%
$\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$	55 : 45	42%

Matsuda *et al.* entwickelten auch eine Eintopfsynthese aus einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung **C**, einem Trialkylsilan **D** und dem Allylcarbonat **E** zur Herstellung γ,δ -ungesättigter Homoallylketone ($\text{R1} = \text{Me}$) bzw. -ester ($\text{R1} = \text{OMe}$) unter neutralen Reaktionsbedingungen. Vergleichbar der in Schema 2.40 beschriebenen Reaktion wurden auch hier die Substitutionsprodukte **F** und **G** mit nur mäßiger Regio-selektivität gebildet. Als Rhodium-Katalysator wurde $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{P}(\text{OPh})_3)_2]\text{OTf}$ verwendet.^[71]

Schema 2.41

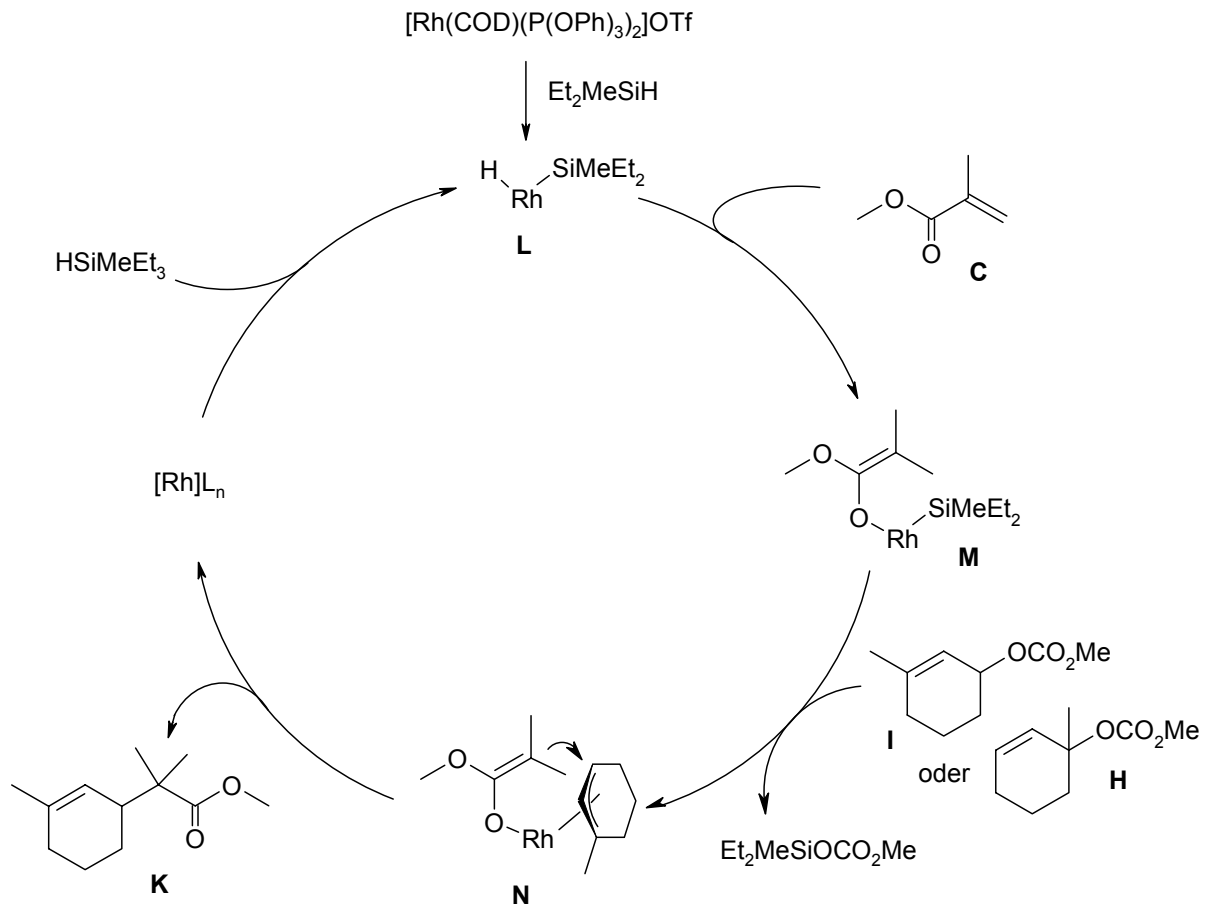


R = Me, R1 = OMe: 93%, **F**:**G** 35:65
 R = H, R1 = Me: 96%, **F**:**G** 48:52



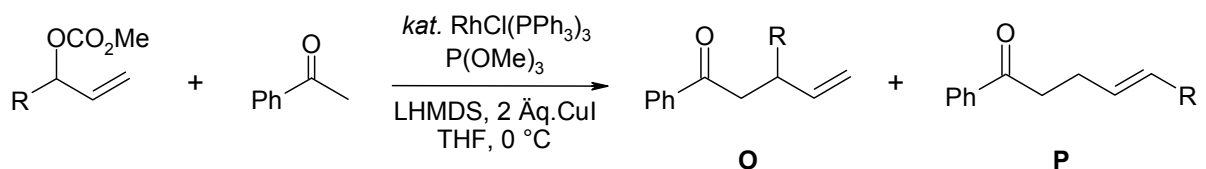
Interessanterweise lieferte die Alkylierung beider cyclischer Allylcarbonate **H** und **I** als überwiegend einziges Regioisomer das Cyclohexenderivat **K**. Als mögliche Ursache dafür wurde von Matsuda *et al.* der in Schema 2.42 dargestellte Reaktionsmechanismus postuliert.^[71] In diesem erfolgt wahrscheinlich zuerst eine oxidative Addition des Diethylmethylsilans an den kationischen Rhodium-Komplex unter Bildung des katalytisch aktiven Intermediats **L**, einer Spezies, die bereits aus der Hydrosilylierung ungesättigter Verbindungen bekannt ist.^[72] Insertion des α,β -ungesättigten Esters **C** in die Hydrid-Rhodium-Bindung liefert das Rhodium-Ester-enolat **M**, aus dem nach Reaktion mit dem cyclischen Allylcarbonat **H** bzw. **I** vermutlich das η^3 -Allyl-Rhodium-Enolat **N** gebildet wird. Aus diesem entsteht nach Regenerierung der niedervalenten Rhodium(I)-Species als überwiegend einziges Produkt dasjenige mit der höher substituierten Doppelbindung (**K**), weil durch sterische Wechselwirkungen im Intermediat **N** der Angriff des Nucleophils am weniger substituierten Allylterminus erfolgt.

Schema 2.42



Erst durch Verwendung von Kupfer-Enolaten konnten Evans *et al.* bessere Regioselektivitäten bei der Allylierung von acyclischen Ketonen erhalten. Durch Zugabe von Kupfer(I)salzen erfolgt eine Transmetallierung vom Alkalimetall auf das Kupfer, wodurch das Enolat stabilisiert und dessen Basizität verringert wird (Schema 2.43).^[73]

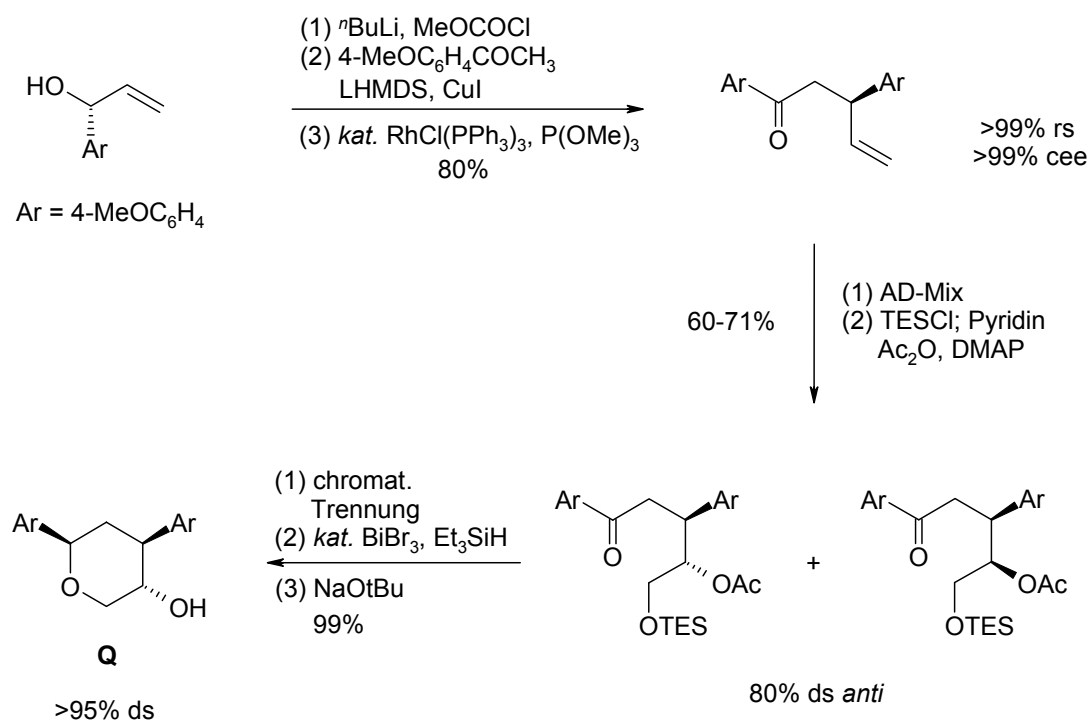
Schema 2.43



R	O : P	Ausbeute
Me	≥99 : 1	85%
CH ₂ =CH	28 : 1	66%

Mit optisch aktiven Allylcarbonaten war eine enantio- und regioselektive Alkylierung mit Kupferenolaten möglich (Schema 2.44). Das phenylsubstituierte Allylcarbonat konnte allerdings nur *in situ* hergestellt werden, da es so instabil war, dass Ionisierung und Isomerisierung zum, durch Konjugation mit dem Aromaten stabilisierten, unverzweigten Allylsubstrat stattfand. Durch die Kombination der Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierung mit einer diastereoselektiven reduktiven Veretherung konnte in nur 4 Stufen ein (-)-Sugiresinol-Derivat **Q** mit einer Gesamtausbeute von 45 % hergestellt werden.^[73]

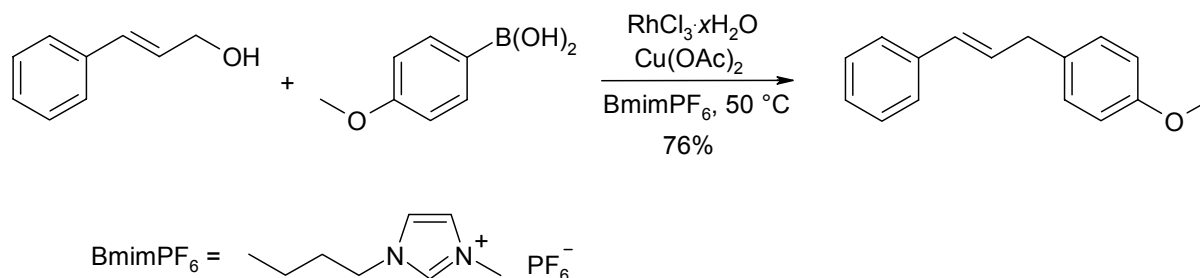
Schema 2.44



2.2.4 Allylische Substitutionen mit harten Nukleophilen

Kabalka *et al.* kuppelten Zimtalkohole mit Aryl -oder Vinylboronsäuren in ionischen Flüssigkeiten unter Verwendung einfacher Rhodiumsalze (Schema 2.45). Dabei musste der Allylalkohol nicht aktiviert werden, die Hydroxygruppe reichte als Abgangsgruppe aus.^[74]

Schema 2.45



Neben Organoborverbindungen eignen sich auch Organozinkhalogenide als Nucleophile für die regio- und stereoselektive Arylierung unsymmetrisch substituierter Allylcarbonate (Tabelle 2.3).^[75] Interessanterweise zeigte der für die Umsetzung stabilisierter Nucleophile geeignete Wilkinson-Katalysator mit Organozink-Reagenzien keinerlei katalytische Aktivität.

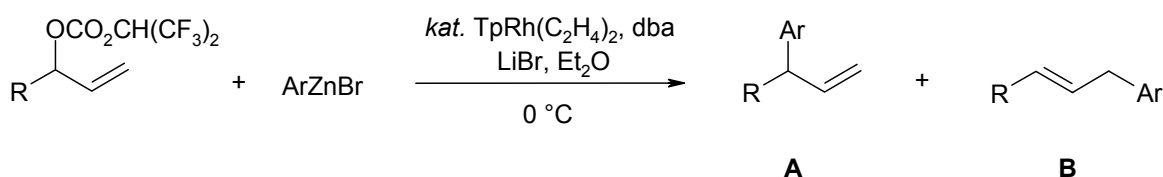
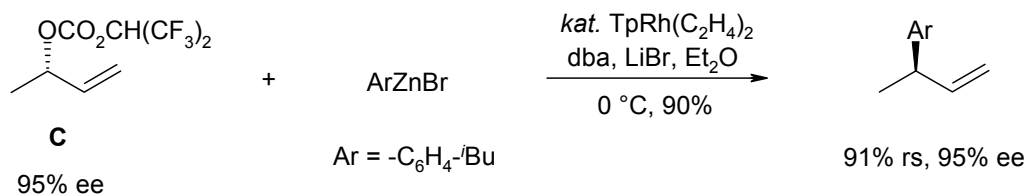


Tabelle 2.3: Rhodium-katalysierte Allylierung von Organozinkhalogeniden

Eintrag	R	Ar	Verhältnis A:B	Ausbeute (%)
1	Ph(CH ₂) ₂	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	15 : 1	84
2	Me	Ph	13 : 1	76
3	AcO(CH ₂) ₅	Ph	≥19 : 1	95

Die Reaktion läuft bei Verwendung optisch aktiver Allylcarbonate **C** unter Inversion der absoluten Konfiguration am chiralen Kohlenstoff ab.^[75] Das nicht-stabilisierte Nucleophil addiert dabei direkt ans Rhodium und greift das Allylsystem nach reduktiver Eliminierung des Katalysators von der Seite an, an der dieser vorher koordiniert war (Schema 2.46).

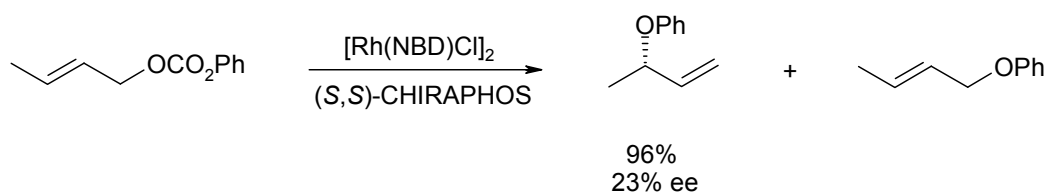
Schema 2.46



2.2.5 Rhodium-katalysierte allylische Alkylierungen mit chiralen Liganden

1989 veröffentlichten Rama *et al.* die erste enantioselektive Rhodium-katalysierte Substitution allylischer Phenylcarbonate mit (S,S)-CHIRAPHOS als chiraalem Liganden.^[76] Das verzweigte Produkt wurde mit exzellenter Regioselektivität, aber nur mäßiger chiraler Induktion gebildet (Schema 2.47).

Schema 2.47



Die erste intermolekulare enantioselektive allylische Alkylierung wurde von Pregosin *et al.* 1999 beschrieben.^[77] Als chirale Liganden verwendeten sie den Phosphit-Thioether **A** und den in Palladium-katalysierten Reaktionen bereits verwendeten *N,P*-Liganden **B** (Abbildung 2.4).

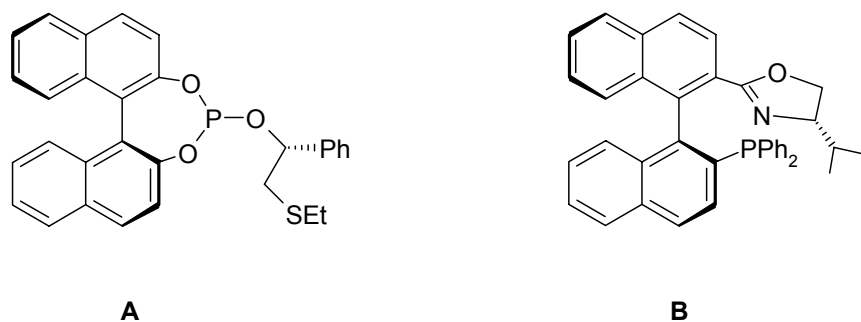


Abbildung 2.4 Chirale Liganden für Rhodium-katalysierte allylische Alkylierungen

Unter Verwendung des Liganden **A** entstand aus dem primären Allylacetat (R = H) das verzweigte Substitutionsprodukt **C** mit nur mäßiger Regio- und Enantioselectivität, der Ligand **B** lieferte in sehr guter Ausbeute fast ausschließlich unverzweigtes Produkt **D** (Tabelle 2.4). Bessere Resultate wurden mit sekundären Allylacetaten (R = Me, Et) erzielt. Hier konnten im Nebenisomer **C** Enantiomerenüberschüsse von bis zu 82% ee erreicht werden, das Hauptisomer **D** wurde aber mit deutlich schlechteren Enantioselectivitäten gebildet. Die gleichzeitige Kontrolle von Regio- und Enantioselectivität erwies sich in diesem Fall als sehr schwierig.

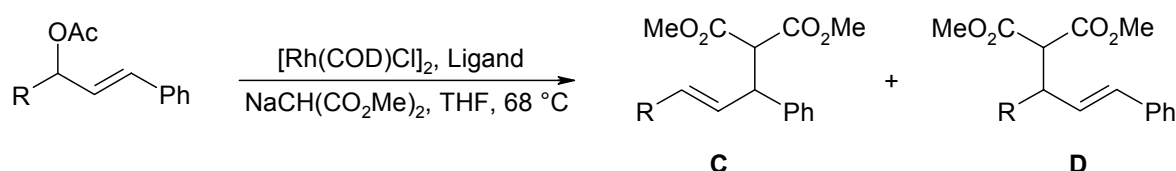


Tabelle 2.4: Rhodium-katalysierte allylische Alkylierung mit chiralen Liganden

Eintrag	R	Ligand	C (% ee)	D (% ee)	Ausbeute (%)
1	H	A	49 (14)	51	95
2	H	B	2	98	95
3	Me	B	10 (80)	90 (13)	75
4	Et	B	14 (82)	86 (26)	70

Kürzlich berichteten Hayashi *et al.* über eine sehr effiziente asymmetrische Rhodium-katalysierte Alkylierung unsymmetrisch substituierter Allylsubstrate **E** mit dem *N,P*-Liganden **B** (Tabelle 2.5).^[78] Sie setzten voraus, dass hohe Enantiomerenüberschüsse mit racemischen Allylacetaten nur dann erzielt werden könnten, wenn der intermediär gebildete Allyl-Rhodium-Komplex eine so lange „Lebensdauer“ hat, dass eine Äquilibrierung zwischen den isomeren Rhodium-Intermediaten ermöglicht wird. Dies gelang Hayashi *et al.* dadurch, dass sie die Reaktionen in hoher Verdünnung durchführten und das Nukleophil während der Reaktion langsam dem Allyl-Rhodium-Komplex zutropften. Zudem verwendeten sie statt Natriumhydrid die schwächere Base Cs₂CO₃, wodurch zusätzlich die Konzentration an freiem Nukleophil erniedrigt wurde. Mit dieser Methode konnten die verzweigten

Substitutionsprodukte mit hervorragenden Enantiomerenüberschüssen (> 95% ee) und zum Teil exzellenten Regioselektivitäten synthetisiert werden.

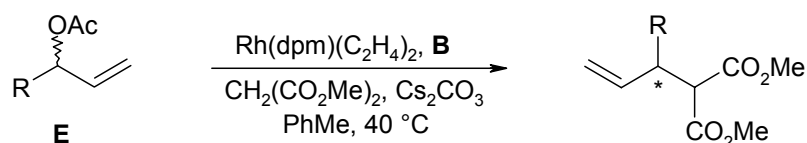


Tabelle 2.5: Asymmetrische Rhodium-katalysierte allylische Alkylierung

Eintrag	R	Regioselektivität (%)	ee (%)	Ausbeute (%)
1	Ph	98	97 (S)	94
2	4-CF ₃ C ₆ H ₄	99	97	97
4	1-Naphthyl	60	95	94

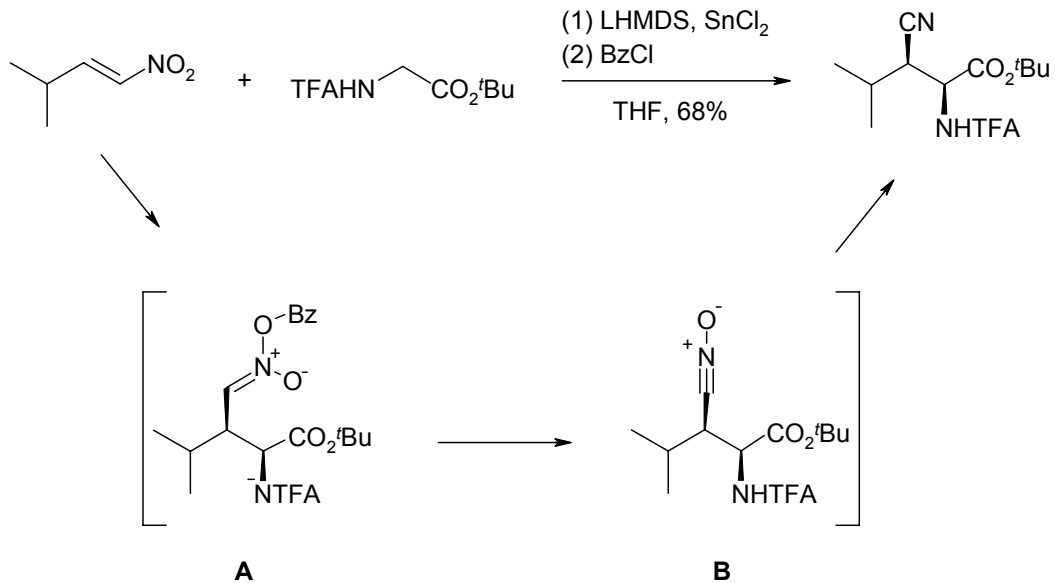
2.3 Reaktionen von Kohlenstoff-Nukleophilen an aromatischen Nitrogruppen

Nitroverbindungen spielen eine wichtige Rolle als Zwischenprodukte in der organischen Synthese. Neben der synthetisch wichtigen Nitroaldolreaktion^[79] sind besonders Umsetzungen an der Nitrogruppe selbst von großer Bedeutung. So lassen sich durch Reduktion unter geeigneter Wahl des Reduktionsmittels und des pH-Wertes im Reaktionsmedium neben Aminen^[80] auch gezielt Nitroso-, Hydroxylamin- oder Hydrazinderivate herstellen.^[81] Durch Dehydratisierung von Nitroalkanen gewinnt man *in situ* die z. Bsp. für 1,3-dipolare Cycloadditionen relevanten hochreaktiven Nitriloxide.^[82]

Kürzlich berichtete unsere Arbeitsgruppe über eine Michael-Addition von chelatisierten Zinn-Esterenolaten an vinyloge Nitroverbindungen mit anschließender Reduktion der Nitrogruppe zu Nitrilen in Anwesenheit von Sn(II)-Salzen und Acylhalogeniden (Schema 2.48).^[11b] Dabei erfolgt nach Angriff des Enolats an das Nitroolefin wahrscheinlich eine O-Acylierung der Nitrogruppe zum Intermediat **A**.

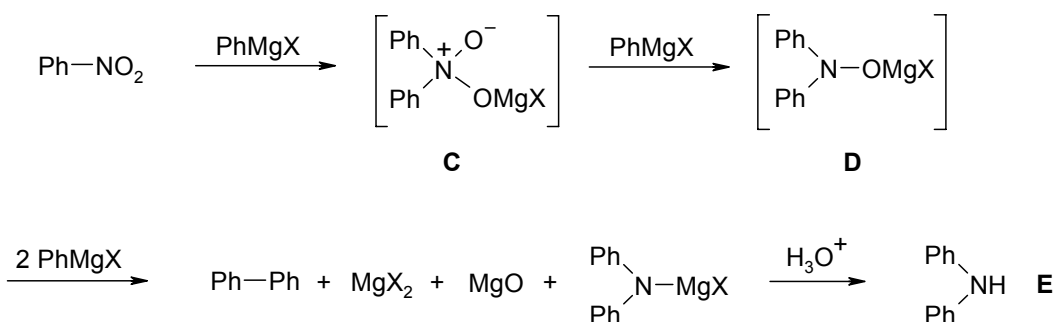
Durch die basischen Reaktionsbedingungen könnte dann Benzoat eliminiert und das Nitriloxid **B** gebildet werden, das dann durch Zinn(II) zum Nitril reduziert wird.

Schema 2.48



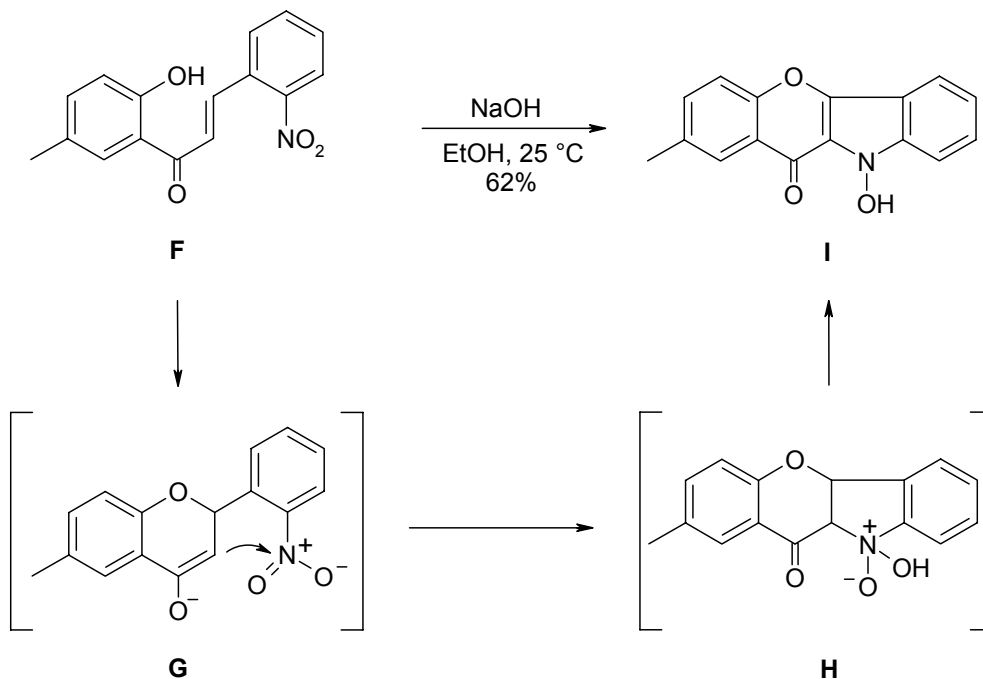
Weniger populär, aber dennoch nicht minder interessant, sind Reaktionen, bei denen C-Nukleophile an die Nitrogruppe addieren.^[83] Bereits 1935 entdeckten Kursanov und Solodkov, dass bei der Umsetzung von Nitrobenzol mit überschüssigem Phenylmagnesiumhalogenid Diphenylamin gebildet wurde (Schema 2.49).^[84] Nach der im ersten Schritt erfolgten 1,2-Addition des Grignard-Reagenzes an die Nitrogruppe wird offensichtlich das gebildete Hydroxylamin-*N*-Oxid-Intermediat **C** *in situ* von weiteren Äquivalenten des Phenyl-Grignard-Reagenzes über die Zwischenstufe eines Hydroxylamin-Derivats **D** bis zum Diphenylamin **E** reduziert. Später konnten Yost *et al.* die Hydroxylamine in guten Ausbeuten isolieren und dadurch den Reaktionsmechanismus verifizieren.^[85]

Schema 2.49



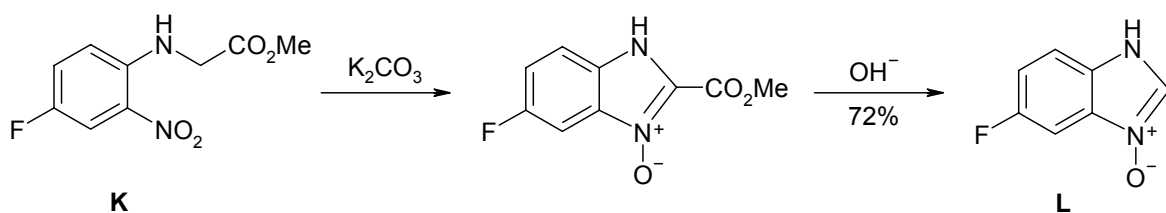
Neben Grignard-Verbindungen eignen sich auch Enolate zur Addition an Nitrogruppen. So beschrieben Dean *et al.* Reaktionen zur Herstellung von Hydroxy-Indolderivaten aus Nitrochalkonen **F** (Schema 2.50). Als Schlüsselschritt postulierten sie einen intramolekularen Angriff des Ketonenolats **G** an die benachbarte Nitrogruppe unter Bildung des Intermediats **H**, das nach Deprotonierung und anschließender Dehydratisierung das Hydroxylamin **I** liefert.^[86]

Schema 2.50



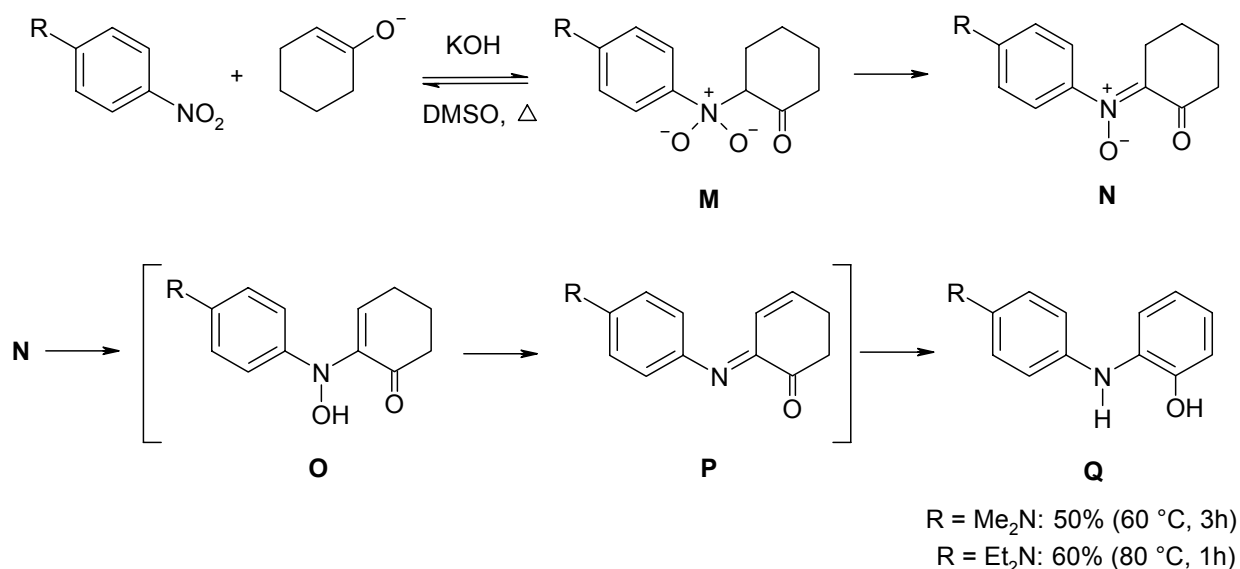
Auch mit Glycinester-Enolaten ist eine Addition an Nitrogruppen möglich. Smith *et al.* konnten so in wenigen Stufen aus *N*-Arylglycinestern **K** cyclische Benzimidazol-*N*-Oxide **L** mit guter Ausbeute synthetisieren (Schema 2.51).^[87]

Schema 2.51



Kürzlich berichteten Małosza *et al.* über eine intermolekulare Addition von cyclischen Ketonenolaten an aromatische Nitrogruppen, die in guten Ausbeuten *o*-Hydroxydiarylamine **Q** lieferte (Schema 2.52).^[88] Die Reaktionen mussten bei höheren Temperaturen durchgeführt werden, da ansonsten nukleophile Substitutionen am Aromaten auftraten.^[89] Als Reaktionsmechanismus postulierten Małosza *et al.* einen direkten Angriff des Enolats an die Nitrogruppe unter Bildung des Nitronats **M**, das aufgrund der basischen Reaktionsbedingungen zum Nitron **N** weiterreagiert. Durch 1,3-Protonenwanderung entsteht daraus das Hydroxyamin-Intermediat **O**, das nach erneuter Deprotonierung und anschließender 1,4-Dehydratisierung das Iminoketon **P** liefert, welches schließlich unter Aromatisierung zum Diarylamin-Derivat **Q** tautomerisiert.

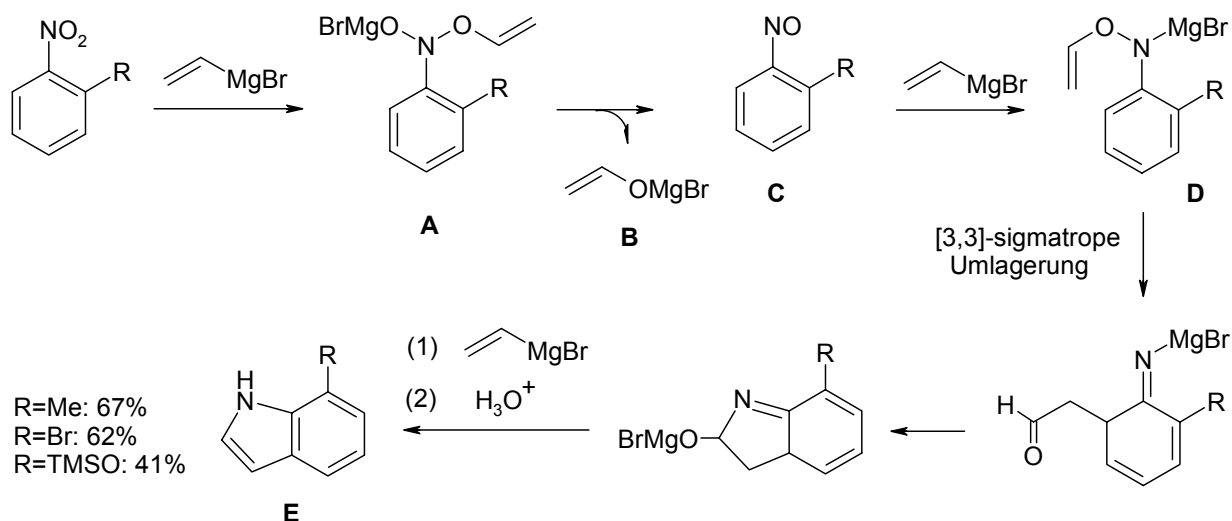
Schema 2.52



Eine interessante Methode zur Synthese von Indolderivaten wurde von Bartoli *et al.* entwickelt.^[90] Durch Reaktion mit 3 Äquivalenten Vinylmagnesiumbromid konnten aus 2-substituierten Nitrobenzolen unter milden Reaktionsbedingungen 7-substituierte Indole (**E**) hergestellt werden (Schema 2.53). Zuerst erfolgt hierbei eine Addition des Vinyl-Grignard-Reagenzes an die Sauerstoffatome des Nitroaromaten unter Bildung des instabilen *O*-alkenylierten Intermediats **A**, das unter Eliminierung des Enolats **B** zum Nitrosoaromat **C** reduziert wird. Dieser reagiert dann mit weiteren Äquivalenten des Grignard-Reagenzes über die Zwischenstufe eines *O*-Vinyl-

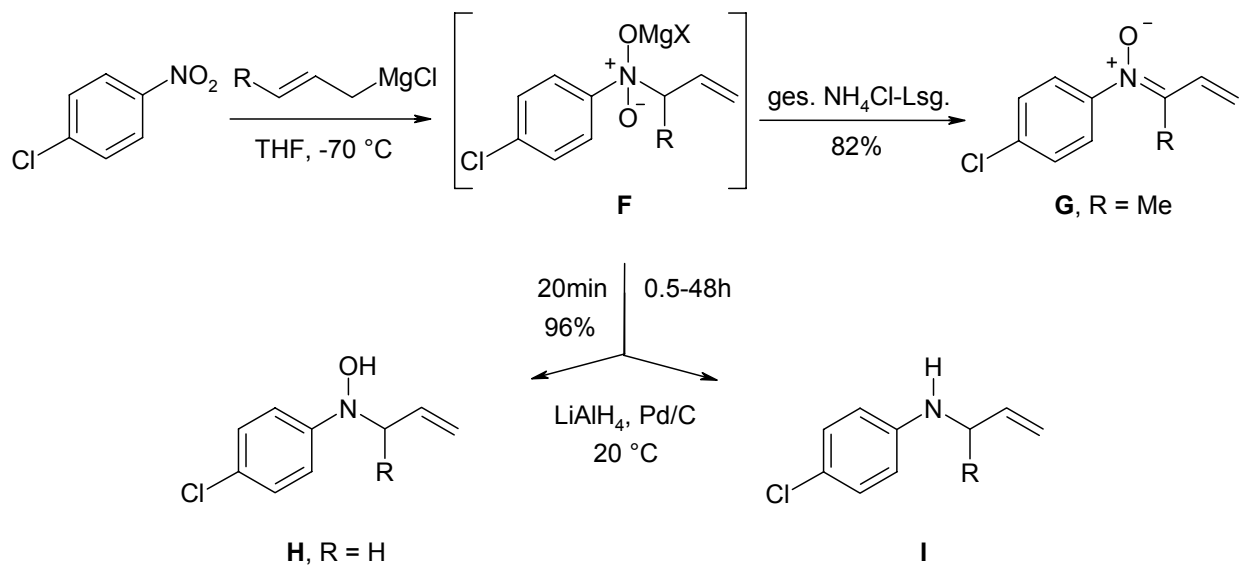
Hydroxylamin-Derivates **D**, nach [3,3]-sigmatroper Umlagerung und Cyclisierung zum Produkt **E** weiter. Der zu Verbindung **B** tautomere Aldehyd konnte von Bartoli *et al.* mit Hilfe von GC-MS-Messungen analytisch nachgewiesen werden. Die Bildung des Aldehyds stützt den postulierten Reaktionsmechanismus insofern, dass im ersten Schritt tatsächlich der Nitroaromat nach einer 1,3-Addition der Grignard-Verbindung an die Nitrogruppe zum Nitrosoaromaten reduziert wird. Die Verwendung *para*-substituierter Substrate lieferte deutlich schlechtere Ausbeuten an Indol (max. 17%), als Hauptprodukt wurden hierbei die entsprechenden Anilin-Derivate durch vollständige Reduktion des Nitroaromaten gebildet.^[90]

Schema 2.53



Bartoli *et al.* konnten außerdem zeigen, dass im Gegensatz zu Aryl-^[91] oder Vinyl-Grignard-Verbindungen die entsprechenden Allyl-Verbindungen^[92] die Nitrogruppe in einer 1,2-Addition angreifen (Schema 2.54). Aus dem Intermediat **F** werden je nach Art der Aufarbeitung verschiedene Produkte gebildet. So entsteht unter reduktiven Bedingungen neben dem *N*-Allyl-Hydroxylamin **H** nach längerer Reaktionszeit auch das vollständig reduzierte *N*-Allylanilin **I**.^[92] Saure Hydrolyse dagegen liefert nach Eliminierung von Wasser das Nitron **G** in guten Ausbeuten.

Schema 2.54

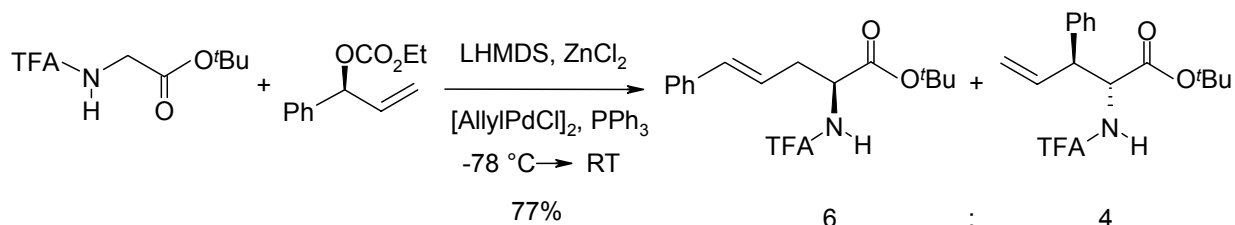


3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Einführung

Die Chemie chelatisierter Aminosäureesterenolate in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung wurde in der Arbeitsgruppe Kazmaier eingehend untersucht.^[13,55] Im Rahmen der Dissertation von F. L. Zumpe stellte sich heraus, dass bei Verwendung verzweigter Allylcarbonate mit endständiger Doppelbindung ein starker Memory-Effekt bei der Produktbildung auftrat (Schema 3.1). Das verzweigte *anti*-konfigurierte Regioisomer wurde mit einem Anteil von 40% an der Gesamtausbeute gebildet, obwohl die Substitution am terminalen Ende des Allylsubstrats durch Konjugation der Doppelbindung zum Phenylring bevorzugt sein sollte. Als Ursache für diesen Memory-Effekt wurde ein Allyl-Palladium-Komplex postuliert, in dem sich sowohl ein Phosphor-Ligand als auch ein Chlorid-Ion am Palladium befinden (vgl. Kenntnisstand, Abbildung 2.2).

Schema 3.1



Aufbauend auf diesem Ergebnis war das Ziel dieser Arbeit die Entwicklung einer Synthesestrategie, die es ermöglicht, bei der allylischen Alkylierung mit chelatisierten Glycinderivaten ausschließlich das verzweigte Substitutionsprodukt mit terminaler Doppelbindung herzustellen. Studien zu Selektivitätsproblemen, insbesondere zur Kontrolle von Regio- und Stereochemie, standen dabei im Mittelpunkt des Interesses.

Zur besseren Übersicht sei auf die Formelzusammenstellung im Anhang verwiesen, die alle im folgenden beschriebenen Verbindungen enthält.

3.2 Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen mit Glycinerenolaten

3.2.1 Erste Versuche mit verzweigten aromatischen Allylsubstraten

Zuerst wurde untersucht, ob sich die Bildung des verzweigten Substitutionsprodukts durch das Substrat selbst beeinflussen lässt. Dazu wurden Allylcarbonate **1** synthetisiert, die am Phenylring entweder aktivierende oder deaktivierende Substituenten trugen. Mit elektronenreichen Aromaten sollte die Reaktion bevorzugt am höher substituierten Allylterminus unter Bildung des verzweigten Produkts **2** erfolgen (Tabelle 3.1, vgl. auch Kap. 2.1.3). Die folgenden Palladium-katalysierten Experimente wurden mit den von F. L. Zumpe optimierten Reaktionsbedingungen durchgeführt: der geschützte Glycinester wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 2.5 Äq. LHMDS deprotoniert, danach wurde mit 1.1 Äq. ZnCl_2 transmetalliert und 2 Äq. Allylsubstrat, 1 mol-% Katalysator und 4.5 mol-% Ligand zugegeben.^[13]

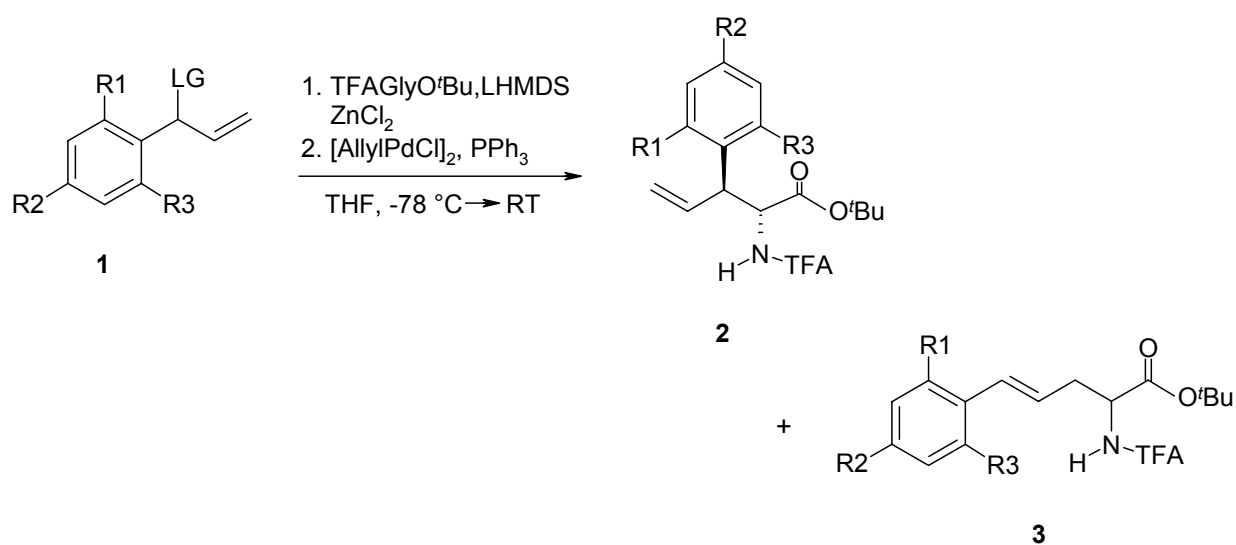


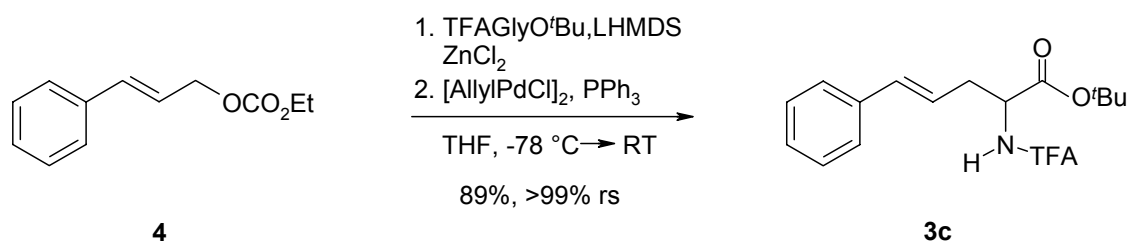
Tabelle 3.1 Pd-katalysierte Alkylierung verzweigter aromatischer Allylsubstrate

Eintrag	Substrat	R1	R2	R3	LG	Produkt	Ausbeute	2:3	<i>anti:syn</i>
1	1a	Cl	H	Cl	OCO ₂ Et	2a/3a	56%	<1:>99	n.b.
2	1b	H	Cl	H	OCO ₂ ^t Bu	2b/3b	74%	7:93	85:15
3	1c	H	H	H	OCO ₂ ^t Bu	2c/3c	68%	45:55	94:6
4	1d	H	OMe	H	OCO ₂ Et	2d/3d	78%	50:50	91:9

Die Substituenten am Phenylring beeinflussen deutlich das Regioisomerenverhältnis der gebildeten Substitutionsprodukte **2** und **3** zueinander. Wie erwartet, wurde mit dem elektronenarmen 2,6-Dichlorphenylcarbonat **1a** ausschließlich das Produkt gebildet, das aus einem Angriff des Nucleophils am weniger gehinderten Allylterminus resultierte (**3a**, Eintrag 1). Das dazu weniger elektronenarme *para*-Chlor-substituierte Substrat **1b** lieferte schon 7% des verzweigten Regioisomeren **2b** mit guter Diastereoselektivität (Eintrag 2). Zum Vergleich wurde auch das elektronisch „neutrale“ Allylcarbonat **1c** umgesetzt. Ohne elektronenziehende Substituenten am Aromaten stieg der Anteil an verzweigtem Produkt **2c** deutlich an (Eintrag 3). Mit dem elektronenreicheren *para*-Methoxy-substituierten Allylcarbonat **1d** konnte das Regioverhältnis noch verbessert werden: das verzweigte Produkt **2d** wurde mit 50% *rs* (Regioselektivität), guter Ausbeute und Diastereoselektivität gebildet. Eine weitere Optimierung war nicht möglich, da bei der Umsetzung stärker aktivierter verzweigter Allylalkohole zu den entsprechenden Carbonaten (2,4,6-Trimethoxyphenylallylcarbonat oder *p*-Dimethylaminophenylallylcarbonat) Isomerisierung zu den unverzweigten Analoga stattfand.

Interessant war in diesem Zusammenhang die Frage, welches Ergebnis die Reaktion mit dem unverzweigten Allylcarbonat **4** liefern würde (Schema 3.2). Bei der Reaktion wurde ausschließlich das unverzweigte Substitutionsprodukt **3c** gebildet, was beeindruckend den starken Memory-Effekt bei der Umsetzung verzweigter Allylsubstrate verdeutlicht.

Schema 3.2



3.2.2 Allylische Alkylierungen mit verzweigten aliphatischen Allylsubstraten

Bei Reaktionen phenylsubstituierter Allylsubstrate spielen sterische und elektronische Effekte eine entscheidende Rolle bei der Bildung des verzweigten bzw. unverzweigten Substitutionsprodukts. Um diese zu umgehen, war es naheliegend, verzweigte Allylsubstrate mit aliphatischer Seitenkette (**5**) zu untersuchen, um festzustellen, wie stark sich der Memory-Effekt bei deren Alkylierung bemerkbar machen würde. Dabei wurde die Methylgruppe als „kleinste“ aliphatische Seitenkette am Allylsubstrat ausgewählt, um sterische Wechselwirkungen mit dem angreifenden Nucleophil zu minimieren. Diese könnten zu einer Substitution am besser zugänglichen terminalen Allylterminus führen. Da Alkylierungen mit chelatisierten Glycinerenolaten schon bei Temperaturen weit unter $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ablaufen, sollte es möglich sein, durch Verwendung reaktiverer Abgangsgruppen eine Substitution direkt nach Zugabe des Nucleophils bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu erreichen, wodurch mehr verzweigtes Produkt **6** entstehen sollte. Deshalb war es wichtig, die Reaktivität verschiedener Abgangsgruppen (LG) bei der Alkylierung aliphatischer Allylsubstrate zu untersuchen (Tabelle 3.2).

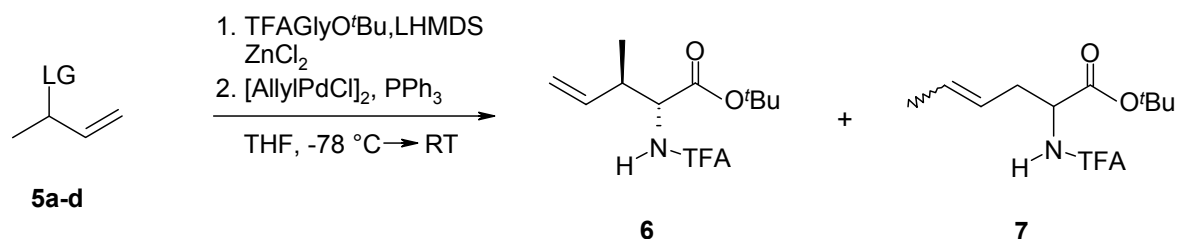
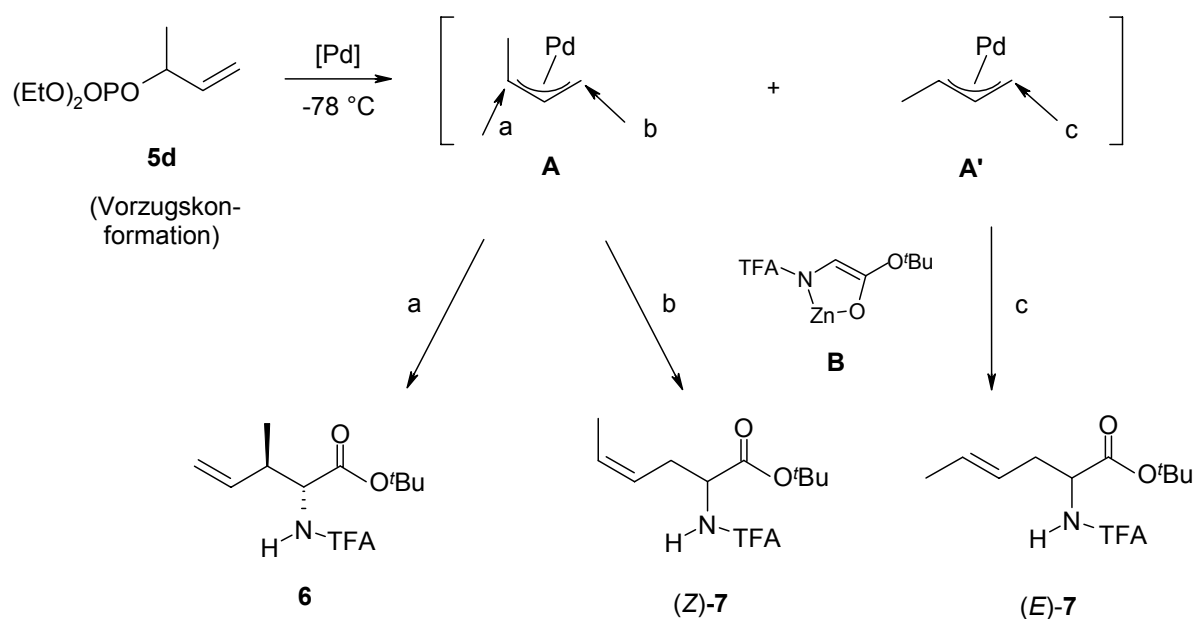


Tabelle 3.2 Pd-katalysierte Alkylierung verzweigter aliphatischer Allylsubstrate

Eintrag	Substrat	LG	Ausbeute [%]	Verhältnis 6:7	6 <i>anti:syn</i>	7 <i>E:Z</i>
1	5a	OCO ₂ Et	60	7:93	90:10	95:5
2	5b	OCO ₂ ^t Bu	79	24:76	93:7	87:13
3	5c	OTs	60	32:68	85:15	80:20
4	5d	OPO(OEt) ₂	77	37:63	90:10	60:40

Wie erwartet, nahm der Anteil an verzweigtem Produkt **6** mit steigender Reaktivität der Abgangsgruppe zu. Da die Produktbildung bei Verwendung der Allylcarbonate **5a** und **5b** erst bei einer Temperatur oberhalb von $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ einsetzte, war der Anteil an linearem Substitutionsprodukt **7** höher als bei Verwendung des Allyltosylats **5c** (Eintrag 3) oder Allylphosphats **5d** (Eintrag 4). Mit diesen beiden Substraten war die Alkylierung bereits nach 10 min bei Temperaturen unter $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ beendet. Interessant war in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass auch der Anteil an (*Z*)-konfiguriertem linearem Produkt (*Z*)-**7** mit steigender Reaktivität der Abgangsgruppe zunahm. Daher muss das Allylphosphat **5d** verstärkt in einer Konformation mit *anti*-ständiger Methylgruppe und *syn*-orientierter Abgangsgruppe vorliegen (Schema 3.3). Die Reaktion erfolgt dann über ein Gemisch der *anti*- und *syn*- η^3 -Allylkomplexe **A** bzw. **A'**. Nach Angriff des Nucleophils **B** an der höher substituierten *anti*-Position im Komplex **A** wird das verzweigte Substitutionsprodukt **6** (Weg a), nach Angriff am terminalen Ende das unverzweigte (*Z*)-konfigurierte Produkt (*Z*)-**7** gebildet (Weg b). Aus dem Intermediat **A'** entsteht durch Substitution am sterisch besser zugänglichen, weil endständigen Allylterminus das (*E*)-konfigurierte Substitutionsprodukt (*E*)-**7** (Weg c). **A'** könnte zusätzlich, trotz der im Komplex **A** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ stark eingeschränkten Fähigkeit zur Rotation um die vinylische C-C-Bindung, aus diesem durch π - σ - π -Isomerisierung gebildet werden.

Schema 3.3



Das Crotylphosphat **8** lieferte überraschenderweise 22% des verzweigten Substitutionsprodukts **6**, was durch einen Allyl-Palladium-Komplex erklärt werden kann, in dem eine *Trans*-Steuerung durch Phosphin-Liganden stattfindet (Tabelle 3.3, Eintrag 1). Wie bei den aromatischen Allylsubstraten lässt sich auch hier ein Memory-Effekt beobachten: aus dem verzweigten Allylphosphat **5d** wird mehr verzweigtes Produkt **6** gebildet als aus dem unverzweigten Regioisomeren **8** (Eintrag 2 vs. 1). Interessant ist, dass das *trans*-konfigurierte Allylphosphat **8** nur 4% des (*Z*)-konfigurierten Substitutionsprodukts (*Z*)-**7** lieferte, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass der *syn*- η^3 -Allylkomplex **A'** das stabilere der beiden Allyl-Palladium-Intermediate darstellt (geringere sterische Wechselwirkungen zwischen Methylgruppe und Palladium). Auch mit anderen *P*-haltigen Abgangsgruppen (Verbindungen **5e** und **5f**) konnten Regio- und Stereoselektivitäten erzielt werden, die denen des Diethylphosphats **5d** vergleichbar waren, lediglich die Ausbeuten waren hier etwas schlechter (Einträge 3 und 4).

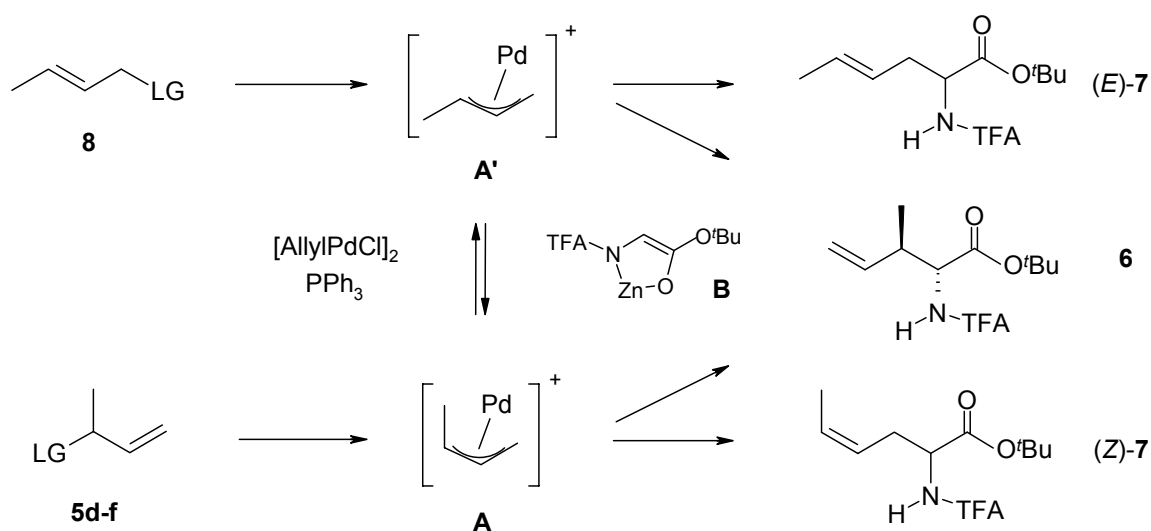
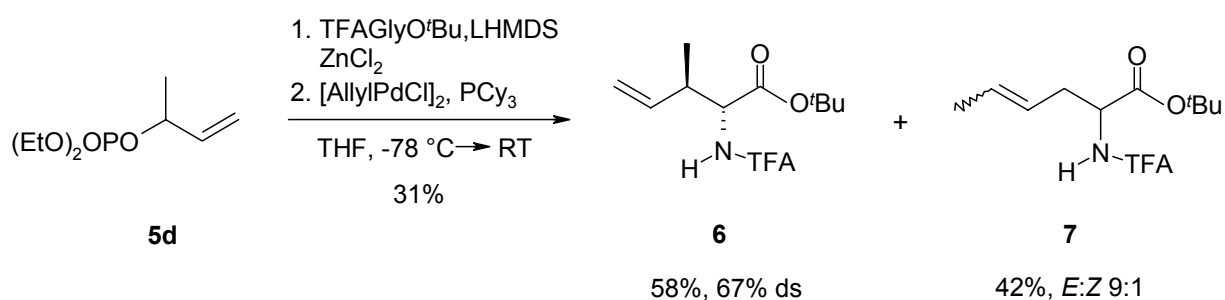


Tabelle 3.3 Pd-katalysierte Alkylierung von Allylphosphaten

Eintrag	Substrat	LG	Ausbeute [%]	Verhältnis 6:7	6 <i>anti:syn</i>	Verhältnis (<i>E</i>)- 7 :(<i>Z</i>)- 7
1	8	OPO(OEt) ₂	91	22:78	92:8	96:4
2	5d	OPO(OEt) ₂	77	37:63	90:10	60:40
3	5e	OP(O)Ph ₂	64	31:69	90:10	65:35
4	5f	OPO(OPh) ₂	57	36:64	91:9	64:36

Bei den oben getesteten Allylsubstraten konnten max. 37% des verzweigten Substitutionsprodukts durch Palladium-katalysierte Alkylierung erhalten werden (vgl. Tabelle 3.3), eine weitere Steigerung war aber nicht möglich. Deshalb wurde im folgenden untersucht, wie sich eine Änderung des Liganden auf die Regioselektivität auswirken würde. Williams *et al.* beschrieben einen bemerkenswerten Memory-Effekt in der allylischen Alkylierung verzweigter Allylsubstrate durch Verwendung von Tricyclohexylphosphin (PCy₃) anstatt des gebräuchlicheren Triphenylphosphins.^[32,33] Tatsächlich konnte durch Zugabe von PCy₃ die Regioselektivität zugunsten des verzweigten Substitutionsprodukts **6** noch gesteigert werden (58% rs), die Ausbeute war aber mit 31% deutlich schlechter als bei der PPh₃-katalysierten Reaktion (Schema 3.4).

Schema 3.4



Als nächstes wurde untersucht, wie der Wechsel zu einer sterisch anspruchsvolleren Seitenkette im Allylsubstrat die Selektivitäten bei der Produktbildung beeinflusst. Als Testsubstrat wurde Verbindung **9** ausgewählt, die leicht durch Grignard-Reaktion aus Isovaleraldehyd zu synthetisieren war. Nach Aktivierung des Alkohols (Verbindungen **10a-c**) wurden die allylischen Alkylierungen unter Standardbedingungen durchgeführt (Tabelle 3.4). Durch vermutlich sterische Wechselwirkungen zwischen dem *Isobutyl*-Rest und dem angreifenden Nukleophil wird mit dem Allylphosphat **10b**, im Gegensatz zu dem methylsubstituierten Analogon **5d**, weniger verzweigtes Produkt **11** gebildet. Eine sterisch anspruchsvollere Seitenkette wirkt sich also eher kontraproduktiv auf die erwünschte Regioselektivität aus.

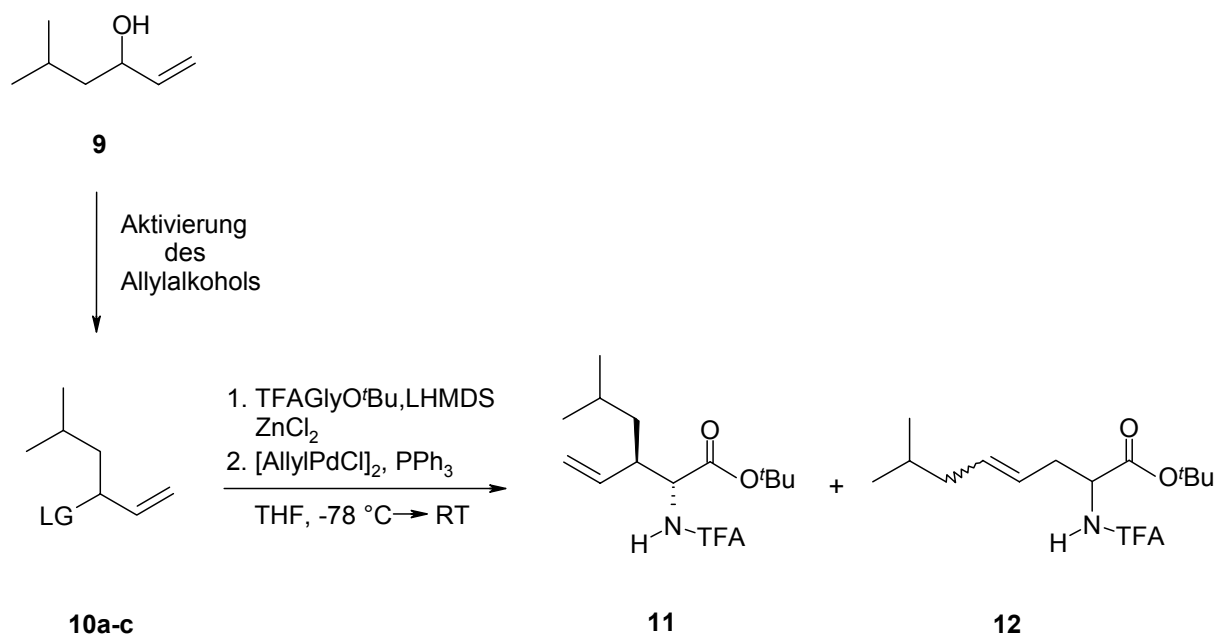
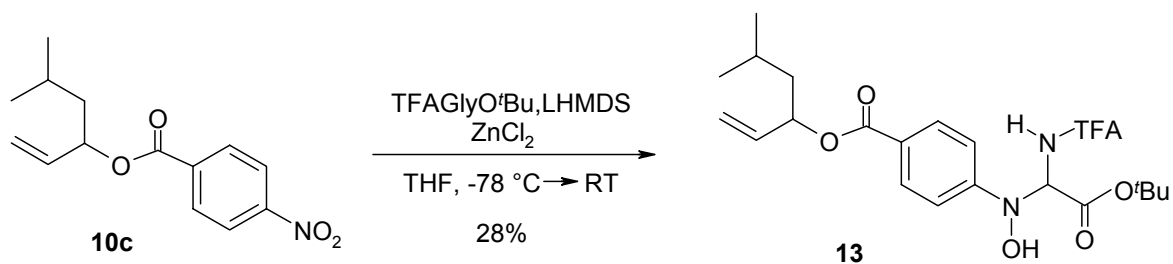


Tabelle 3.4 Pd-katalysierte Alkylierung sterisch anspruchsvoller Allylsubstrate

Eintrag	Substrat	LG	Ausbeute [%]	Verhältnis 11:12	11 <i>anti:syn</i>	Verhältnis <i>(E)-12:(Z)-12</i>
1	10a	OCO ₂ Et	54	8:92	n.b.	93:7
2	10b	OPO(OEt) ₂	75	21:79	89:11	65:35
3	10c	4-NO ₂ -Bz		---		

Mit dem als *p*-Nitrobenzoat aktivierten Allylsubstrat **10c** fand keine allylische Alkylierung statt. Das Enolat griff ausschließlich die Nitrogruppe unter Bildung des Glycin-substituierten *N*-Aryl-Hydroxyamins **13** an, auch in Abwesenheit des Katalysators und Liganden (Schema 3.5). Weitere Untersuchungen zu dieser Reaktion und zum Reaktionsmechanismus werden ausführlich in Kap. 3.4 behandelt.

Schema 3.5



3.2.3 Allylische Alkylierungen mit Chelatliganden

Um die Frage zu klären, ob das Palladium bei den beschriebenen allylischen Alkylierungen unsymmetrisch koordiniert ist (Phosphin vs. Chlorid oder Lösemittel, vgl. Abbildung 2.2), wurden analoge Reaktionen in Gegenwart des zweizähligen Chelatliganden Bisdiphenylphosphinoethan (dppe) durchgeführt. Dieser Ligand sollte einen symmetrischen Chelatkomplex am Palladium bilden, der, falls die Hypothese korrekt ist, dass das verzweigte Produkt **6** durch *trans*-Steuerung des Phosphin-Liganden entsteht, zu einer Abnahme der Regioselektivität zugunsten des unverzweigten Substitutionsprodukts **7** führen sollte. Tatsächlich lieferten die Reaktionen Produkte mit weniger verzweigtem Regioisomer **6**, was als Hinweis auf einen unsymmetrisch substituierten Palladiumkomplex als Ursache für den Memory-Effekt gelten darf (Tabelle 3.5).

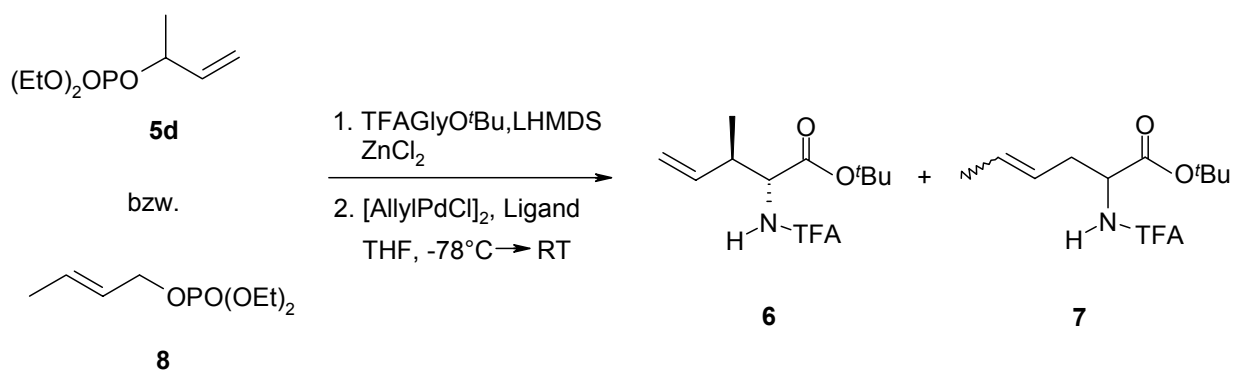
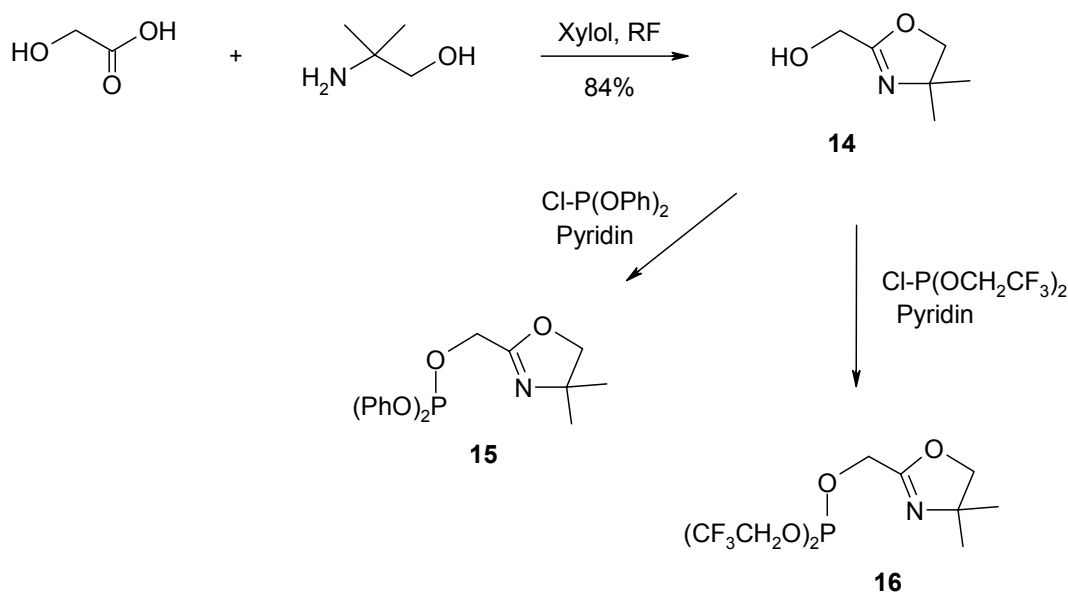


Tabelle 3.5 Pd-katalysierte Alkylierung in Anwesenheit eines Chelatliganden (dppe)

Eintrag	Substrat	LG	Ausbeute [%]	Verhältnis 6:7	6 <i>anti:syn</i>	Verhältnis <i>(E)</i> - 7 : <i>(Z)</i> - 7
1	5d	PPh_3	77	37:63	90:10	60:40
2	5d	dppe	48	17:83	85:15	96:4
3	8	PPh_3	91	22:78	92:8	96:4
4	8	dppe	67	12:88	92:8	99:1

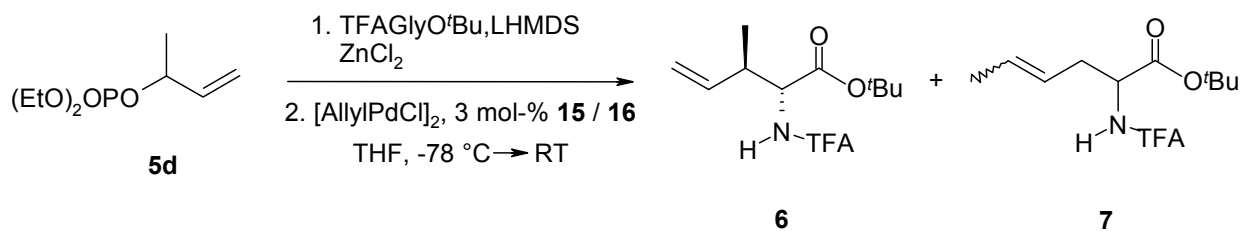
Da aus der Literatur bekannt ist, dass die Verwendung sog. *N,P*-Liganden bei Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen zur vermehrten Bildung des verzweigten Produkts führt,^[38] wurde untersucht, ob sich mit dieser Methode auch das Regioisomerenverhältnis zugunsten von Verbindung **6** beeinflussen lässt. Die Struktur der Liganden **15** bzw. **16** basierte dabei auf den von Pfaltz *et al.* entwickelten, sehr effizienten Phosphitoxazolinen (vgl. Schema 2.12), die durch Koordination an das Palladium einen sechsgliedrigen Chelatkomplex erzeugen. Die stark elektronegativen Substituenten am Phosphor-Atom (Phenoxy- bzw. Trifluor-ethoxy) erhöhen durch den sog. *trans*-Effekt den S_N1 -Charakter des Allylsystems: damit sollte der Angriff des Nucleophils an der höher substituierten Position des Substrats begünstigt sein (Schema 3.6).

Schema 3.6



Bei Durchführung der allylischen Alkylierungen mit den beiden *N,P*-Liganden **15** bzw. **16** stieg der Anteil des verzweigten Substitutionsprodukts **6** erfreulicherweise bis auf 62% an, die Ausbeuten waren aber deutlich schlechter als bei den analog durchgeführten PPh₃-katalysierten Reaktionen (Schema 3.7). Jedoch scheint sich die Theorie der Beeinflussung des nukleophilen Angriffs durch den *trans*-Effekt des Phosphors zu bestätigen.

Schema 3.7



Ligand	Ausbeute [%]	Verhältnis 6:7	6 <i>anti:syn</i>	Verhältnis <i>(E)</i> - 7 : <i>(Z)</i> - 7
15	50	56:44	72:28	63:37
16	14	62:38	82:18	94:6

3.2.4 Untersuchungen zum stereochemischen Verlauf mit optisch aktiven Allylsubstraten

Aufgrund der hohen Reaktivität der chelatisierten Aminosäureesterenolate laufen die Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen bereits bei Temperaturen weit unter $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ab. Daher sollten Isomerisierungen der Allyl-Intermediate weitestgehend unterdrückt und Reaktionen unter Erhalt der Chiralität möglich werden, wenn optisch aktive Allylsubstrate als Edukte verwendet werden. Besonders interessant war in diesem Zusammenhang die Frage, ob die Chiralität der Edukte durch einen 1,4-Transfer auf das α -Zentrum der neu generierten unverzweigten Aminosäure übertragen werden kann (Abbildung 3.1). Dazu wurden die Substrate verwendet, die in den vorangegangenen Untersuchungen zur Regiochemie überwiegend das unverzweigte Regioisomer ($> 90\%$ rs) lieferten.

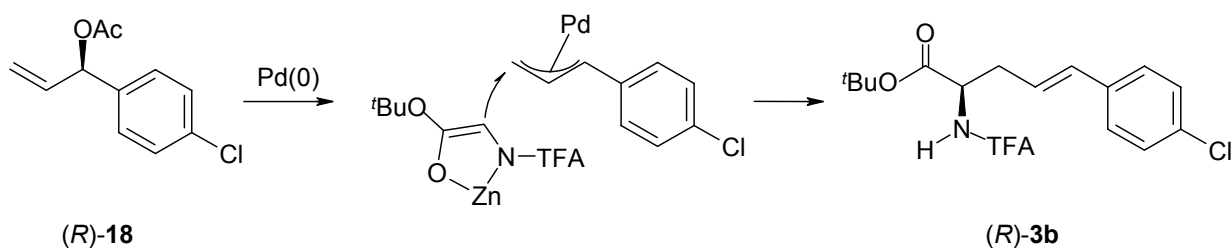
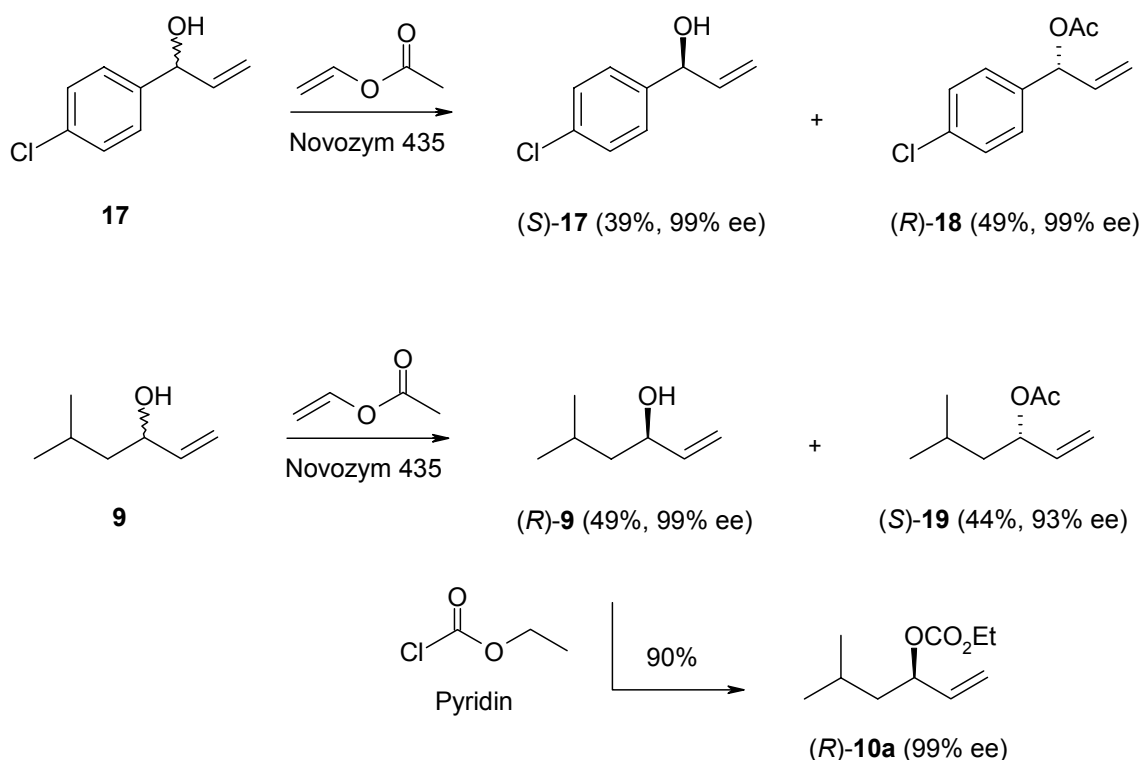


Abbildung 3.1 Möglicher Übergangszustand bei 1,4-Chiralitätstransfer

Die Synthese der optisch aktiven Allylsubstrate gelang am einfachsten durch enzymatische Racematspaltung der racemischen Allylalkohole mit Hilfe von Novozym 435[®], einer immobilisierten Lipase vom Typ *candida antarctica* (Schema 3.8).^[93] Sowohl die Acetate (*R*)-**18** und (*S*)-**19** als auch das Carbonat (*R*)-**10a** konnten auf diese Weise mit guten Ausbeuten und sehr guten Enantiomerenüberschüssen von bis zu 99% ee erhalten werden.

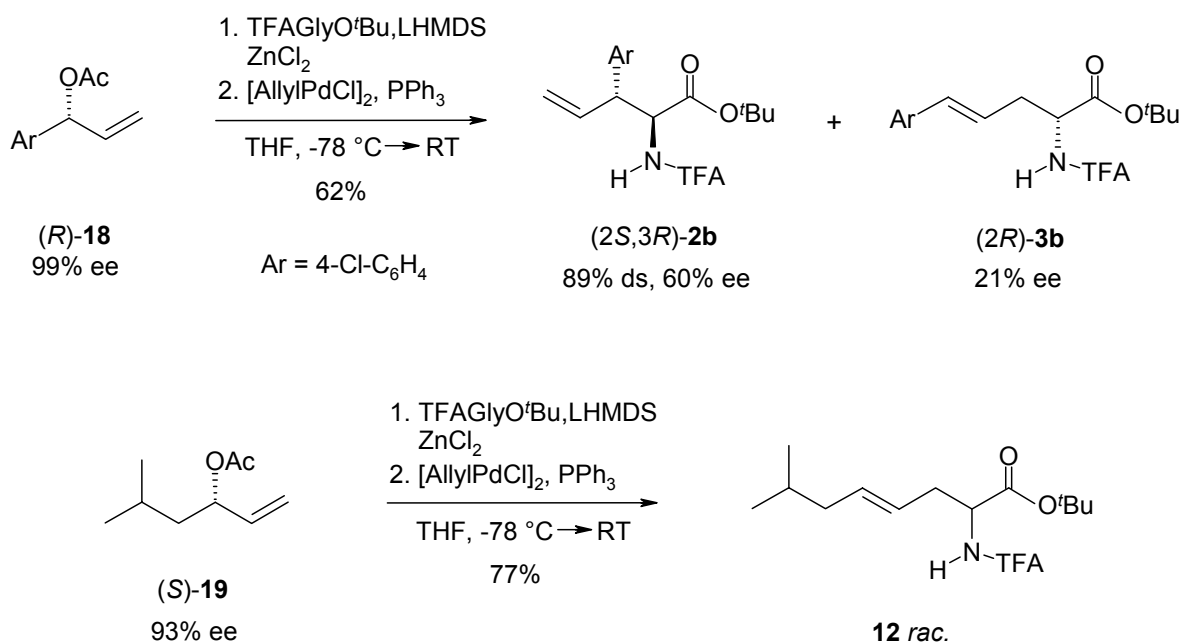
Schema 3.8



Ausgehend von Verbindung (*R*)-**18** gelang der 1,4-Chiralitätstransfer in das unverzweigte Regioisomer **3b** mit einer Enantioselektivität von 21% ee, wobei als Hauptenantiomer das (*R*)-konfigurierte Aminosäurederivat gebildet wurde (Schema 3.9). Dessen absolute Konfiguration konnte durch gaschromatographische Messungen und Vergleich der Retentionszeiten der einzelnen Stereoisomere mit Literaturwerten bestimmt werden.^[13] Offensichtlich erfolgt die π - σ - π -Isomerisierung und damit die Racemisierung des Allyl-Palladium-Intermediats deutlich schneller als der Angriff des Nucleophils am endständigen Allylterminus. Im Fall des arylsubstituierten Allylacetats (*R*)-**18** betrug die Regioselektivität 95% rs zugunsten des unverzweigten

Substitutionsprodukts (*2R*)-**3b**, mit den Verbindungen (*R*)-**10a** und (*S*)-**19** wurde ausschließlich unverzweigtes, jeweils vollständig racemisiertes Produkt **12** gebildet. Wurden die Reaktionen bei konstant $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ am Kryostaten durchgeführt, konnten die Enantiomerenüberschüsse für Verbindung (*2R*)-**3b** noch minimal verbessert werden (25% ee), die Reaktion des Allylcarbonats (*R*)-**10a** lieferte auch hier nur vollständig racemisiertes, unverzweigtes Substitutionsprodukt **12**.

Schema 3.9



3.3 Rhodium-katalysierte allylische Alkylierungen mit Glycinesterenolaten

Nachdem die Palladium-katalysierten Reaktionen nicht das erwünschte Ziel, nämlich die regio- und stereoselektive Herstellung des verzweigten Substitutionsprodukts mit endständiger Doppelbindung, ermöglicht haben, wurde als nächstes untersucht, wie sich ein Wechsel des Katalysators auf die Selektivitäten auswirken könnte. Von Rhodium ist bekannt, dass es allylische Alkylierungen teilweise mit vollkommen anderer Regioselektivität als Palladium katalysiert (vgl. Kap. 2.2 Rhodium-katalysierte allylische Alkylierung). Das macht dieses Metall für weitere Untersuchungen besonders interessant.

3.3.1 Optimierungsversuche

Die ersten Rhodium-katalysierten Reaktionen wurden analog den oben beschriebenen Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen durchgeführt. Dazu wurde der geschützte Glycinester bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 2.5 Äq. LHMDS deprotoniert, mit 1.1 Äq. ZnCl_2 erfolgte anschließend die Transmetallierung unter Bildung des chelatisierten Glycinesterenolats. Danach wurden 2 Äq. des Allylsubstrats, 2.5 mol-% Wilkinson-Katalysator $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ und 10 mol-% Trimethylphosphit als Ligand zugegeben. Als Testsubstrat wurde das verzweigte Allylphosphat **5d** ausgewählt, das bereits bei den Palladium-katalysierten Reaktionen die besten Selektivitäten lieferte. Völlig überraschend wurde das verzweigte Substitutionsprodukt **6** auf Anhieb mit einer hervorragenden Regio- und Diastereoselektivität von jeweils 92% gebildet, lediglich die Ausbeute blieb mit 28% hinter den Erwartungen zurück (Tabelle 3.6, Eintrag 1). Um diese zu optimieren wurde zunächst untersucht, wie mehr Katalysator und verschiedene Liganden am Rhodium die Reaktion beeinflussen.

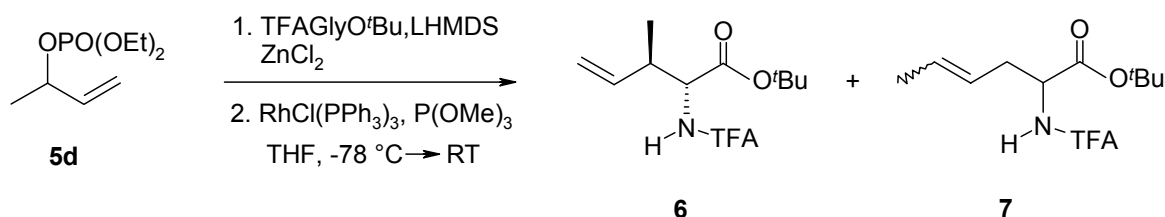


Tabelle 3.6 Ligandenscreening für Rhodium-katalysierte allylische Alkylierung

Eintrag	Katalysator [mol-%]	Ligand [10 mol-%]	Ausbeute [%]	Verhältnis 6:7	6 <i>anti:syn</i>	Verhältnis (<i>E</i>)- 7 :(<i>Z</i>)- 7
1	2.5	P(OMe) ₃	28	92:8	92:8	94:6
2	---	---	keine Reaktion			
3	5.0	PPh ₃	32	74:26	71:29	72:28
4	5.0	P(OEt) ₃	37	85:15	77:23	nur <i>E</i>

Es zeigte sich, dass die Reaktion ausschließlich Rhodium-katalysiert und nicht als „normale“ Substitutionsreaktion ablief, da in Abwesenheit des Rhodium-Katalysators keine Reaktion stattfand (Tabelle 3.6, Eintrag 2). Offensichtlich sind die Phosphate

als Abgangsgruppen für „klassische“ nukleophile Substitutionen nicht geeignet, stellen aber ideale Substrate für die oxidative Addition von Übergangsmetallen in die C-O-Bindung dar, was durch ihre hohe Reaktivität in der Katalyse belegt wird. Durch Verdopplung der Katalysatormenge auf 5 mol-% und mit 10 mol-% Triphenylphosphin bzw. Triethylphosphit als Liganden (Einträge 3 und 4) konnte zwar die Ausbeute im Vergleich zur Trimethylphosphit-katalysierten Reaktion erhöht werden, die Regio- und Diastereoselektivitäten waren aber deutlich schlechter. Interessanterweise wurden in Anwesenheit von Triphenylphosphin 28% (relativer Anteil) des (Z)-konfigurierten unverzweigten Regioisomeren (Z)-**7** gebildet, was bei Verwendung der Trialkylphosphit-Liganden nicht der Fall war.

Eine deutliche Verbesserung der Ausbeute konnte schließlich dadurch erreicht werden, dass das chelatisierte Glycinesterenolat im Überschuss (2 Äq. bezogen auf das Allylsubstrat **5d**) vorgelegt wurde. Die Allylierung mit nur 2.5 mol-% des Wilkinson-Katalysators (bezogen auf das Allylsubstrat **5d**) lieferte so die beiden Substitutionsprodukte **6** und **7** mit guter Ausbeute, Regio- und Diastereoselektivität (Tabelle 3.7, Einträge 1 und 2). Das beste Resultat wurde durch Zugabe des sterisch anspruchvollsten Liganden Triisopropylphosphit erzielt (Eintrag 3). Damit konnte das Dehydroisoleucinderivat **6** mit exzellenter Regio- und Diastereoselektivität in fast quantitativer Ausbeute isoliert werden. Der Umsatz der Reaktion war vollständig: nach Erwärmen auf RT konnte kein Allylphosphat mehr durch GC-Messungen nachgewiesen werden.

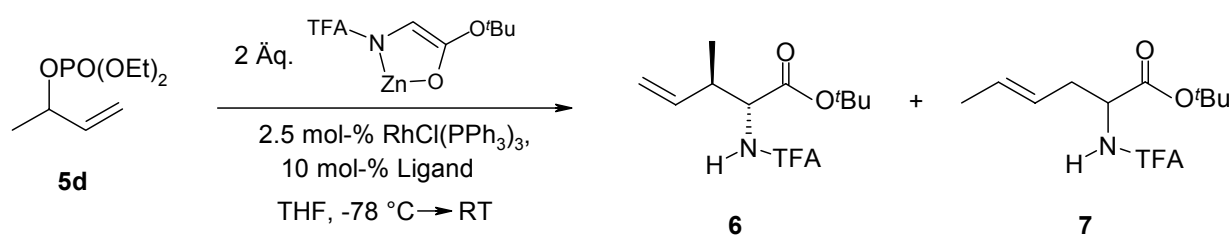


Tabelle 3.7 Rhodium-katalysierte allylische Alkylierung mit Enolat im Überschuss

Eintrag	Ligand	Ausbeute [%]	Verhältnis 6:7	6 <i>anti:syn</i>
1	P(OMe) ₃	84	87:13	92:8
2	P(OEt) ₃	85	89:11	91:9
3	P(OⁱPr)₃	98	99:1	94:6

3.3.2 Untersuchungen zur Diastereoselektivität der Allylierung

Es war nun von besonderem Interesse, zu belegen, dass es sich bei dem gebildeten verzweigten Produkt **6** tatsächlich um das *anti*-konfigurierte Diastereomer handelte. Deshalb wurde die Alkylierung von Verbindung **5d** auch Palladium-katalysiert durchgeführt, da von dieser Reaktion bekannt ist, dass das Hauptdiastereomer mit *anti*-Konfiguration gebildet wird.^[13] Der Vergleich mit dem aus der Rhodium-katalysierten Reaktion erhaltenen Gaschromatogramm bestätigte schließlich, dass das Produkt **6** der Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierung ebenfalls in der *anti*-Konfiguration vorlag, da die Retentionszeiten und die Signalabfolge der Peaks genau übereinstimmten (Abbildung 3.2). Darüber hinaus zeigten diese Untersuchungen auch, dass das lineare Produkt **7** bei der Rhodium-katalysierten Reaktion so gut wie nicht gebildet wurde.

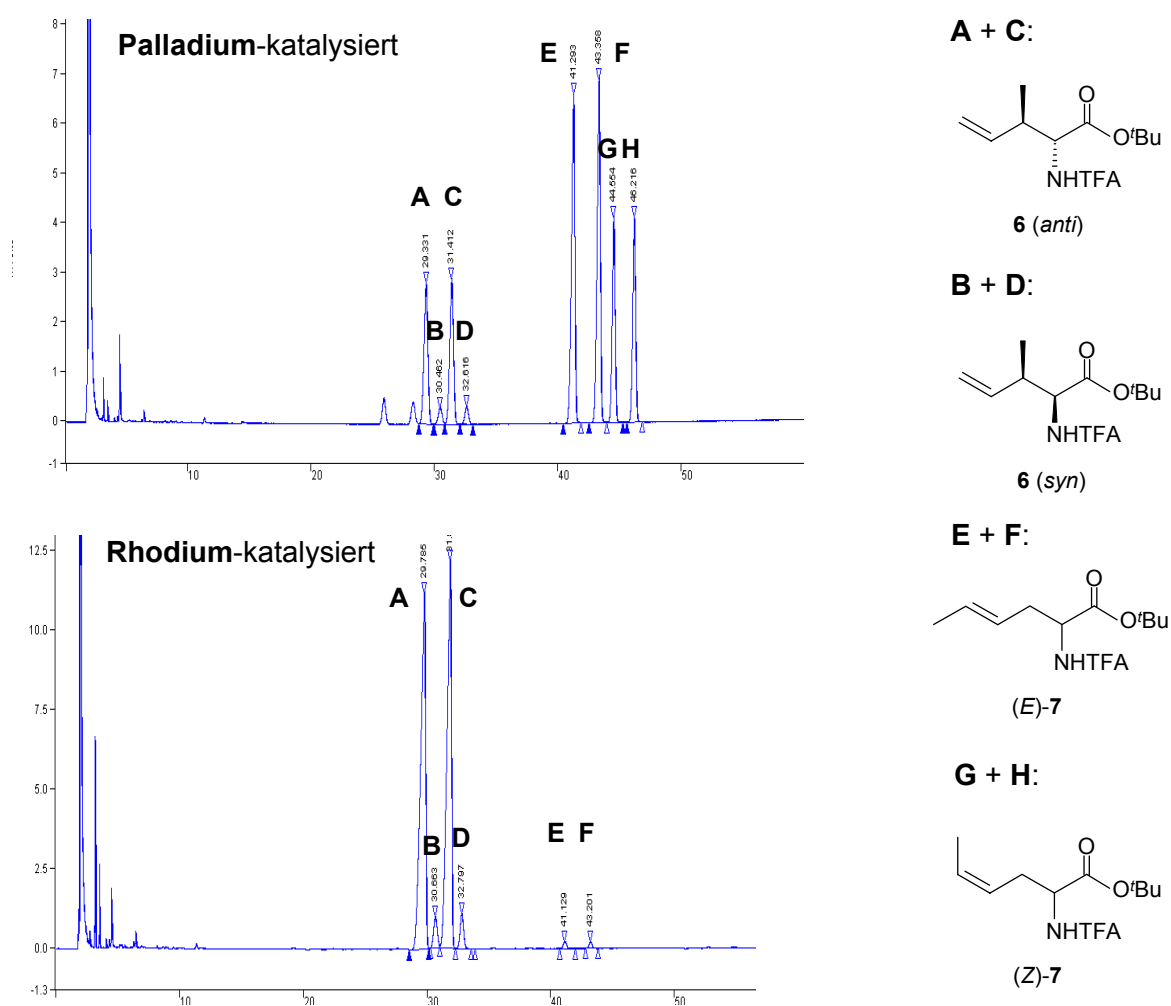


Abbildung 3.2 Vergleich der Gaschromatogramme: oben Palladium-katalysiert, unten Rhodium-katalysiert (Phase: Chirasil-Val, Isotherme Trennungen bei 80 °C)

Durch Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls des Allylierungsprodukts **6** konnte schließlich der endgültige Beweis für das Vorliegen der *anti*-Konfiguration erbracht werden (Abbildung 3.3).

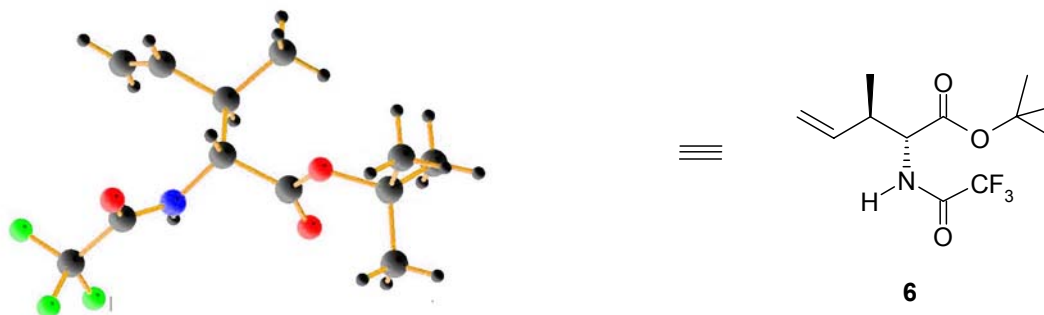
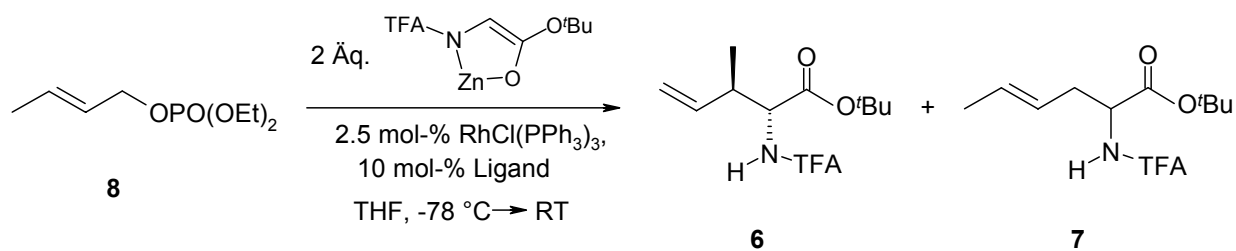


Abbildung 3.3 Kristallstruktur des Allylierungsprodukts **6**

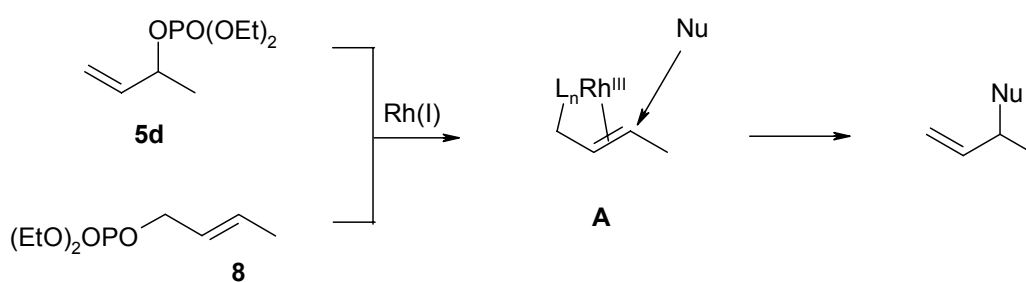
3.3.3 Reaktionen mit linearen Allylphosphaten

Beispiele für Rhodium-katalysierte allylische Alkylierungen mit unverzweigten Allylsubstraten sind in der Literatur nur wenige bekannt. Deshalb war es interessant, derartige Reaktionen mit chelatisierten Glycinesterenolaten durchzuführen, um zu testen, ob auch über diesen Weg verzweigte Aminosäurederivate synthetisiert werden können. Dazu wurde Verbindung **8** mit 2 Äquivalenten des Glycinesterenolats, 2.5 mol-% Wilkinson-Katalysator und 10 mol-% Ligand (bezogen auf Verbindung **8**) umgesetzt (Schema 3.10). Tatsächlich wurde das verzweigte *anti*-konfigurierte Regioisomer **6** mit einem Anteil von bis zu 77% an der Gesamtausbeute und guter Diastereoselektivität gebildet. Offensichtlich wird durch den Rhodium-Katalysator die Bildung des verzweigten Substitutionsprodukts begünstigt, unabhängig von der Konstitution des verwendeten Edukts. Diese Beobachtung kann mit dem in der Literatur diskutierten Enyl-($\sigma+\pi$)-Komplex **A** erklärt werden, der als Intermediat bei Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierungen vermutet wird (Abbildung 3.4).^[64] Sowohl das verzweigte (**5d**) als auch unverzweigte Allylsubstrat **8** würden danach dasselbe konformativ stabile Intermediat **A** liefern, aus dem dann nach Angriff des Nucleophils überwiegend das verzweigte Regioisomer entsteht.

Schema 3.10



Ligand	Ausbeute [%]	Verhältnis 6:7	6 <i>anti:syn</i>
P(OEt) ₃	81	64:36	87:13
P(OMe) ₃	88	77:23	89:11

Abbildung 3.4 Erklärung der Regioselektivität mit Enyl-($\sigma+\pi$)-Intermediat

In diesem Zusammenhang stellte sich die Frage, ob die Reaktion durch Verwendung von chiralen Liganden am Rhodium auch asymmetrisch durchgeführt werden kann. Damit wäre die Möglichkeit gegeben, ausgehend von achiralen linearen Allylphosphaten optisch aktive Substitutionsprodukte zu synthetisieren (Schema 3.11). Die Wahl der Liganden fiel auf (-)-DIOP bzw. (R)-(+)-BINAP, die beide vor allem in asymmetrischen Rhodium-katalysierten Hydrierungen vielfach Anwendung finden (Abbildung 3.5).^[94]

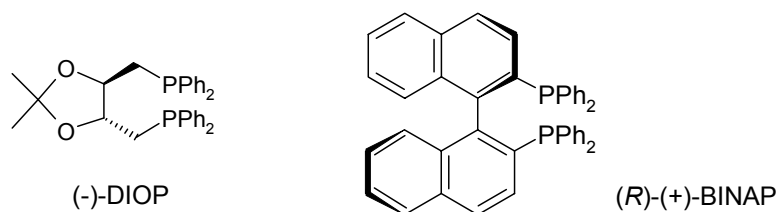
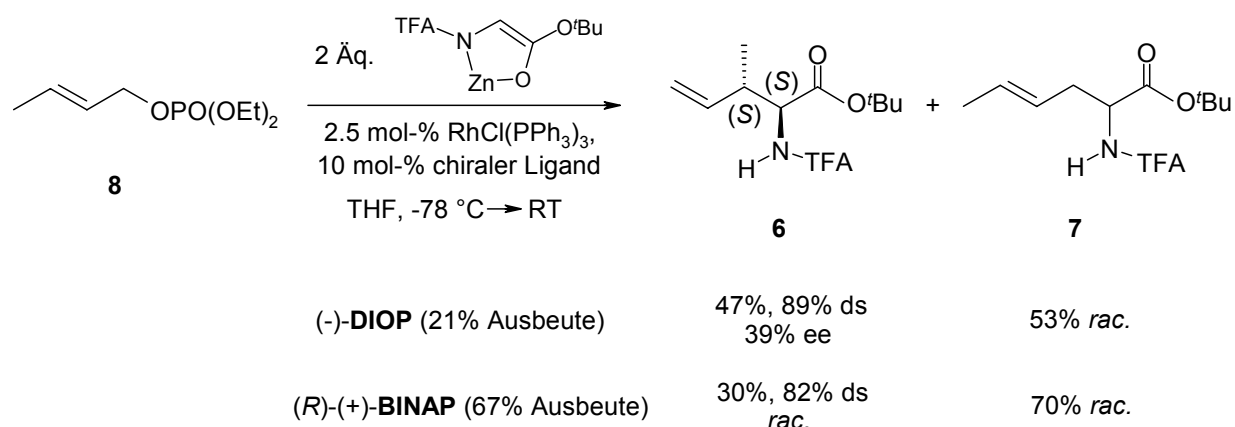


Abbildung 3.5 Chirale Liganden für Rhodium-katalysierte Reaktionen

Schema 3.11

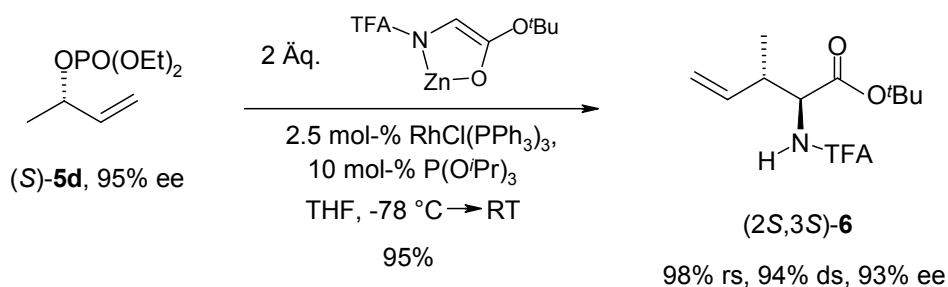


Tatsächlich zeigte das *anti*-konfigurierte ($2S,3S$)-Derivat **6** bei Verwendung von (-)-DIOP optische Aktivität (39% ee), die Gesamtausbeute von 21% und die Regio-selektivität von 47% zugunsten des verzweigten Produkts **6** waren aber leider nicht mit den Phosphit-katalysierten Reaktionen vergleichbar. Die Reaktion mit (*R*)-(+)-BINAP führte zwar zu einer deutlichen Verbesserung der Ausbeute (67%), eine chirale Induktion fand aber nicht statt. Möglicherweise wirkt sich die Größe der Liganden und die im Vergleich zu den Phosphit-Liganden geringere π -Acidität der Phosphin-Substituenten kontraproduktiv auf den Reaktionsverlauf aus.

3.3.4 Reaktionen mit optisch aktiven Allylsubstraten

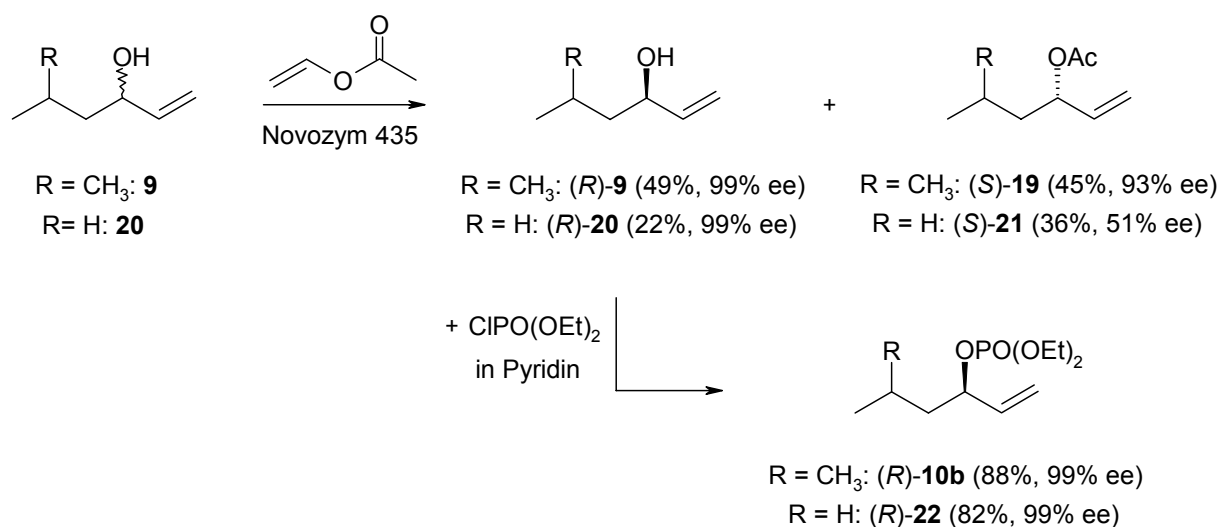
Wird statt des racemischen das optisch aktive Butenolphosphat (S)-**5d** bei der Rhodium-katalysierten Alkylierung verwendet, so bildet sich fast ausschließlich das verzweigte Aminosäurederivat ($2S,3S$)-**6** (98% rs) mit einem nahezu vollständigen Chiralitätstransfer und einer exzellenten Diastereoselektivität von 94% ds (Schema 3.12).

Schema 3.12



Die Synthese der längerkettigen optisch aktiven Allylderivate erfolgte durch die bereits beschriebene Racematspaltung mit Novozym 435[®] aus den racemischen Allylalkoholen. Die Reaktion lieferte die Alkohole bzw. Acetate mit guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen, die Aktivierung der Alkohole erfolgte anschließend unter Konfigurationserhalt durch Umsetzung mit Phosphorsäurediethylesterchlorid in Pyridin (Schema 3.13).

Schema 3.13



Zunächst wurde untersucht, welche Regio- und Stereoselektivitäten die Allylsubstrate mit *n*-Propylrest (R = H) in der Rhodium-katalysierten Alkylierung liefern. Dabei wurden verschiedene Parameter (Abgangsgruppe, Temperatur) variiert, um festzustellen, welchen Einfluss diese auf die Reaktion ausüben. Es zeigte sich, dass Phosphat als Abgangsgruppe besser geeignet ist als Acetat, da das Allylphosphat (*R*)-**22** deutlich bessere Ausbeuten und Regio- bzw. Stereoselektivitäten als Verbindung (*S*)-**21** lieferte (Tabelle 3.8, Eintrag 2 vs. 1). So entstand das verzweigte Substitutionsprodukt (*2R,3R*)-**23** mit einer Regioselektivität von 71% *rs*, die Gesamtausbeute (**23** + **24**) betrug 97% (Eintrag 2). Völlig überraschend war zudem das sehr hohe Maß an Chiralitätstransfer, der bei Verwendung des Allylphosphats (*R*)-**22** beobachtet wurde: das verzweigte Regioisomer (*2R,3R*)-**23** wurde mit einer exzellenten Diastereoselektivität von 92% *ds* zugunsten des *anti*-Produkts und unter nahezu vollständigem Erhalt der optischen Aktivität (98% ee) gebildet, im unverzweigten Regioisomer (*2S*)-**24** betrug die Selektivität noch beachtliche 83% ee.

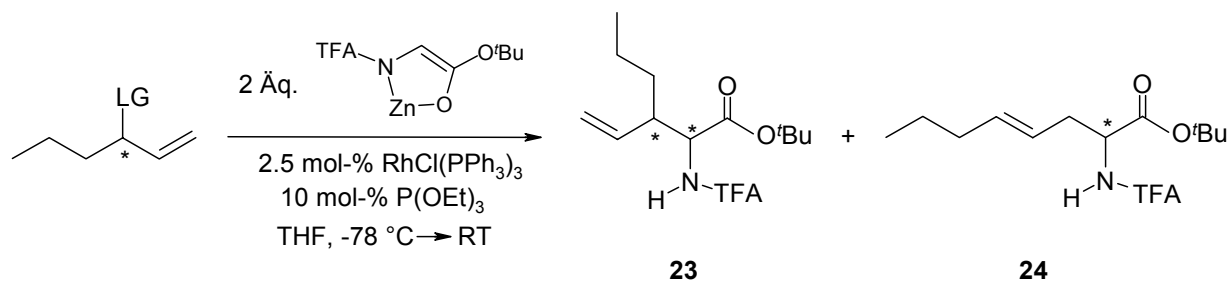


Tabelle 3.8 Rhodium-katalysierte allylische Alkylierungen

Eintrag	Substrat	LG	Ausbeute	Verhältnis 23:24	23	24
1	(<i>S</i>)- 21	OAc	45%	51:49	(<i>2S,3S</i>) (86% ds, 47% ee)	(<i>2R</i>) (40% ee)
2	(<i>R</i>)- 22	OPO(OEt) ₂	97%	71:29	(<i>2R,3R</i>) (92% ds, 98% ee)	(<i>2S</i>) (83% ee)
3	(<i>R</i>)- 22 ^[a]	OPO(OEt) ₂	80%	69:31	(<i>2R,3R</i>) (94% ds, 87% ee)	(<i>2S</i>) (67% ee)

^[a] Reaktion bei Raumtemperatur

Dass die tiefe Temperatur von -78°C für die guten Ergebnisse entscheidend ist, zeigte auch das Kontrollexperiment bei Raumtemperatur (Eintrag 3). Hier waren die Ausbeute und vor allem der Chiralitätstransfer erheblich geringer. Dennoch ist offensichtlich, dass Isomerisierungen bei Rhodium-katalysierten Alkylierungen viel langsamer ablaufen als unter Palladium-Katalyse. Zum Vergleich: die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung lieferte 71% unverzweigtes vollständig racemisiertes Produkt **24**, ausgehend von der optisch aktiven Verbindung (*R*)-**22** und Starten der Reaktion bei -78°C .

Die Zuordnung der absoluten Konfigurationen, sowohl im verzweigten (**23**) als auch unverzweigten Substitutionsprodukt **24**, konnte durch Vergleich mit GC-Spektren von analog durchgeführten Palladium-katalysierten Alkylierungen und deren Vergleich mit bekannten Literaturdaten durchgeführt werden (Abbildung 3.6). Offensichtlich erfolgt die Substitution unter Retention der Konfiguration am chiralen Kohlenstoff-Atom, was mit einem Rhodium-Enyl-($\sigma+\pi$)-Komplex als Intermediat erklärt werden kann (vgl. Schema 2.36 in Kenntnisstand).

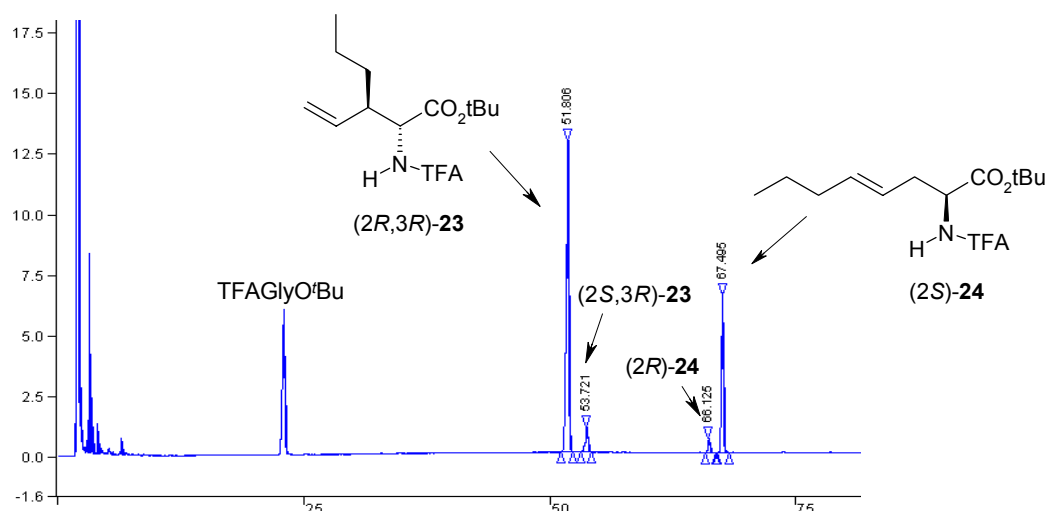
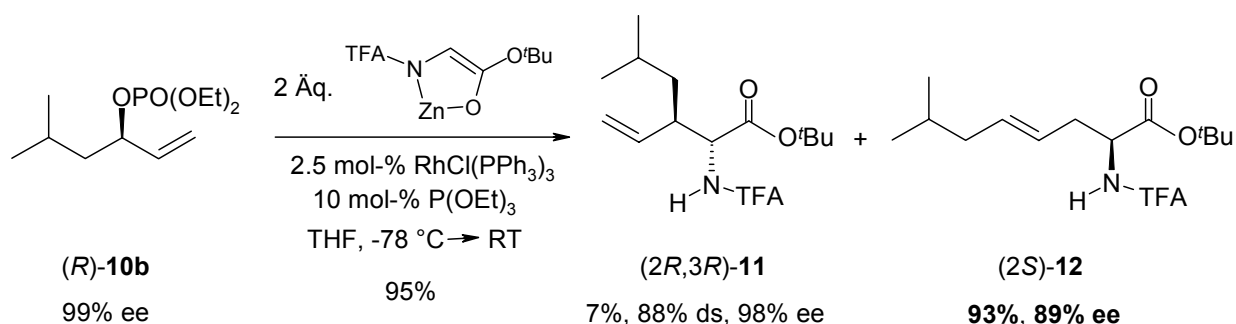


Abbildung 3.6 Gaschromatogramm der Umsetzung von (*R*)-**22** (Phase: Chirasil-Val, Trennung über Temperaturgradient: 80 °C (30min) auf 130 °C (1 °C/min))

Vergleicht man die Resultate von Verbindung (*R*)-**22** mit denen des Butenolphosphats **5d**, so fällt auf, dass die Regioselektivität mit steigendem sterischen Anspruch des Alkylsubstituenten am Allylterminus zugunsten des unverzweigten Substitutionsprodukts zunimmt. Deshalb stellte sich die Frage, ob es auch möglich wäre, durch Modifikationen der Seitenkette selektiv das unverzweigte Regioisomer darzustellen. Als Testsubstrat wurde daher Verbindung (*R*)-**10b** mit einem *isobutyl*-Rest am Allylterminus ausgewählt (Schema 3.14).

Schema 3.14



Tatsächlich wurde fast ausschließlich das unverzweigte Substitutionsprodukt mit einem guten Enantiomerenüberschuss von 89% ee gebildet (Abbildung 3.7).

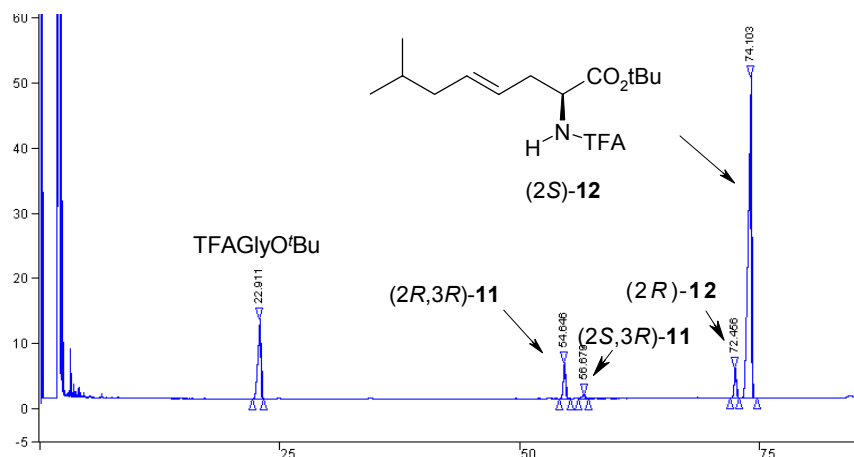


Abbildung 3.7 Gaschromatogramm der Umsetzung von (*R*)-**10b** (Phase: Chirasil-Val, Trennung über Temperaturgradient: 80 °C (30min) auf 130 °C (1 °C/min))

Einen ähnlichen Trend beobachtet man auch bei den beiden in Tabelle 3.9 untersuchten Allylsubstraten. Mit dem Benzylrest am Allylphosphat ($R = \text{PhCH}_2$, (*R*)-**25**) wird ausschließlich das unverzweigte Regioisomer (*2S*)-**26** mit gutem Enantiomerenüberschuss von 60% ee gebildet (Eintrag 1). Verringert man dagegen den sterischen Anspruch der Seitenkette, indem man diese um eine Methylengruppe verlängert (Verbindung (*R*)-**27**), entsteht deutlich mehr verzweigtes Produkt (*2R,3R*)-**28** (43%, Eintrag 2).

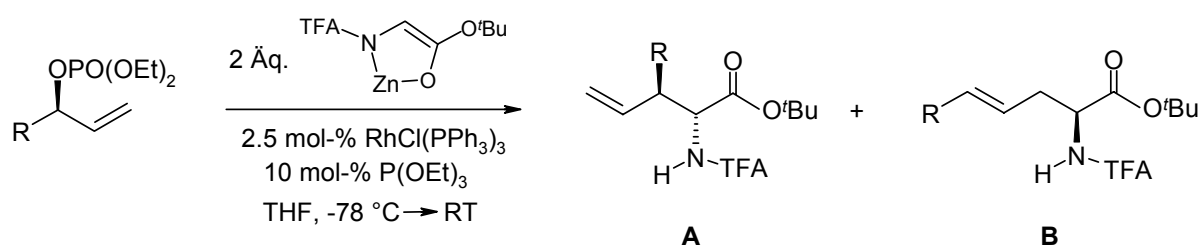


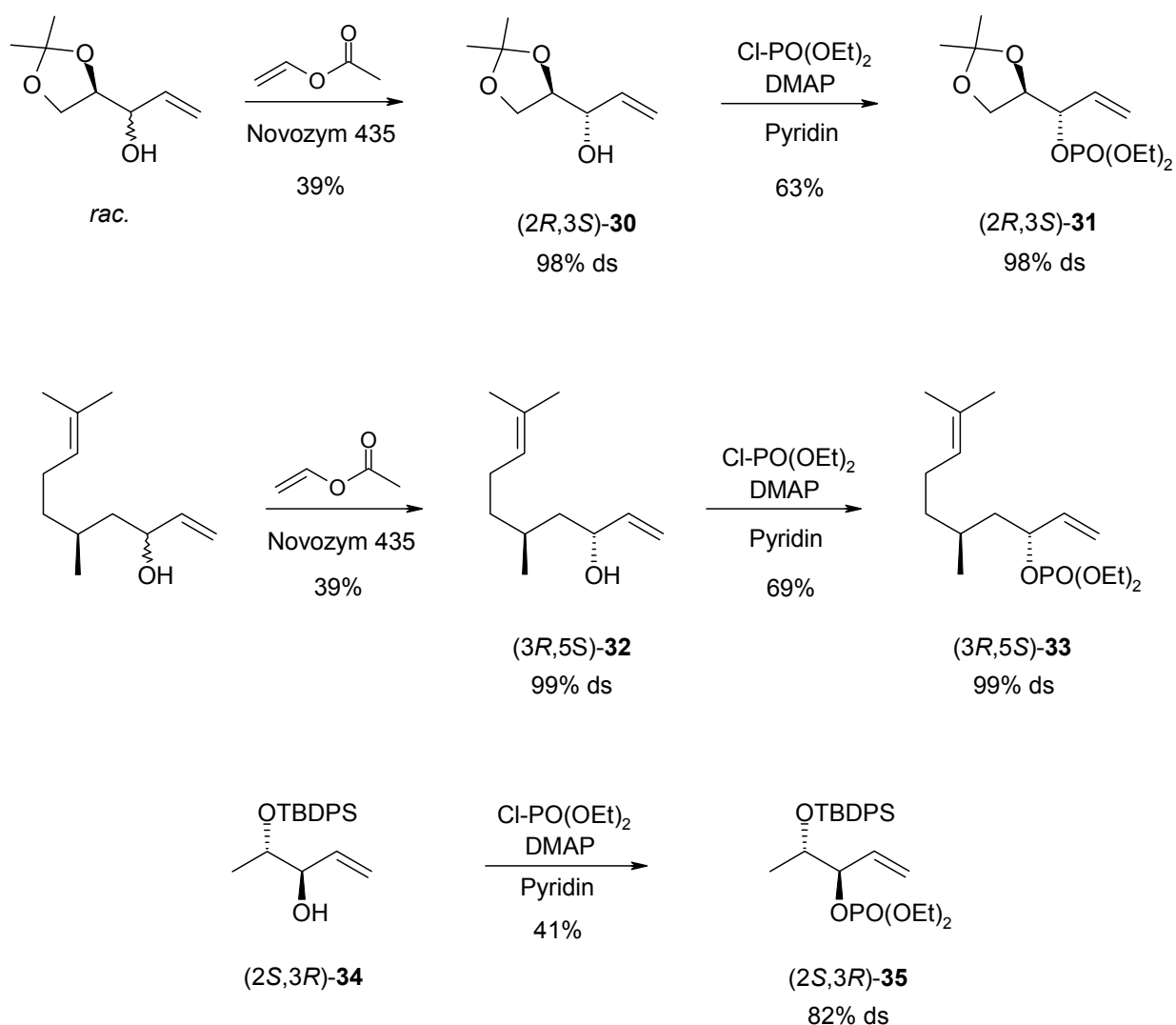
Tabelle 3.9 Rhodium-katalysierte allylische Alkylierungen

Eintrag	R	Substrat	Ausbeute [%]	Verhältnis A:B	verzweigt (A)	linear (B)
1	PhCH ₂	(<i>R</i>)- 25 (73% ee)	97	1:99	---	(<i>2S</i>)- 26 (60% ee)
2	Ph(CH ₂) ₂	(<i>R</i>)- 27 (99% ee)	94	43:57	(<i>2R,3R</i>)- 28 (90% ds, 83% ee)	(<i>2S</i>)- 29 (97% ee)

3.3.4.1 Untersuchungen zum 1,4-Chiralitätstransfer

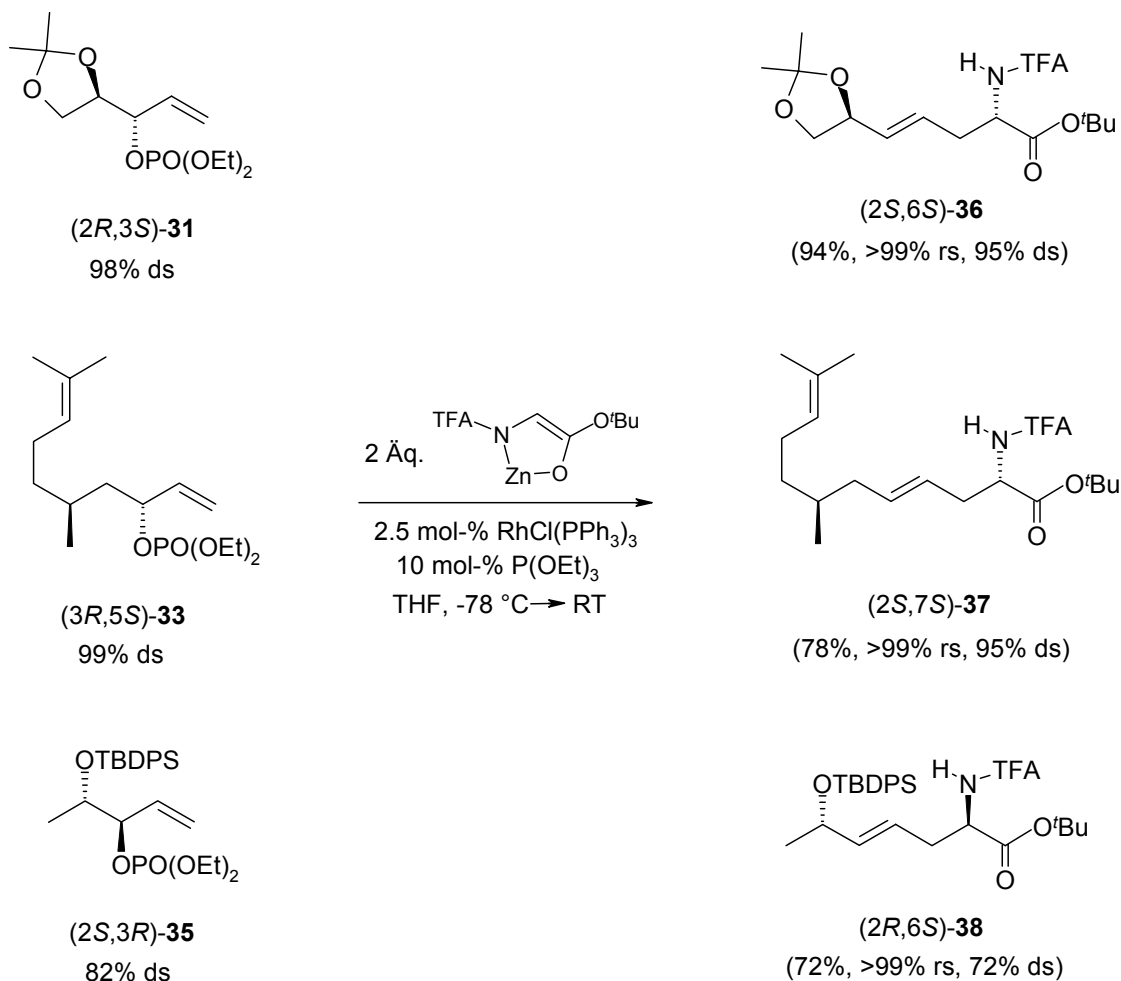
Wie die vorangegangenen Untersuchungen zeigen, kann die Regioselektivität bei der Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierung durch den sterischen Anspruch der Seitenkette am Allylsubstrat kontrolliert werden. Daher wurden weitere, auch funktionalisierte Substrate untersucht, mit dem Ziel, die unverzweigten Produkte sowohl regio- als auch stereoselektiv darzustellen. Die Synthese der chiralen Allylphosphate erfolgte nach den in Schema 3.15 beschriebenen Reaktionen.

Schema 3.15



Wie erwartet, wurde in allen untersuchten Beispielen ausschließlich das lineare Aminosäurederivat mit nahezu perfektem Chiralitätstransfer gebildet (Schema 3.16).

Schema 3.16



Die Zuordnung der absoluten Konfiguration der Verbindung **(2R,6S)-38** erfolgte durch HPLC-Messung nach Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe und Vergleich des Spektrums mit dem der analog durchgeführten Palladium-katalysierten Reaktion. Von dieser ist bekannt, dass als Hauptdiastereomer das *syn*-konfigurierte **(2S,6S)**-Produkt gebildet wird.^[95] Ebenso wurde bei der Konfigurationsbestimmung von Verbindung **(2S,6S)-36** verfahren.

Da von **(2S,7S)-37** keine vergleichbaren Literaturdaten bekannt sind, wurde die Verbindung durch Grubbs-Metathese (10 mol-% Hoveyda-Grubbs II, 50 psi C₂H₄) zum α -Allyl-Glycinderivat **(2S)-39** abgebaut. Dessen Konfiguration konnte dann durch GC-Messungen eindeutig bestimmt werden (Abbildung 3.8).

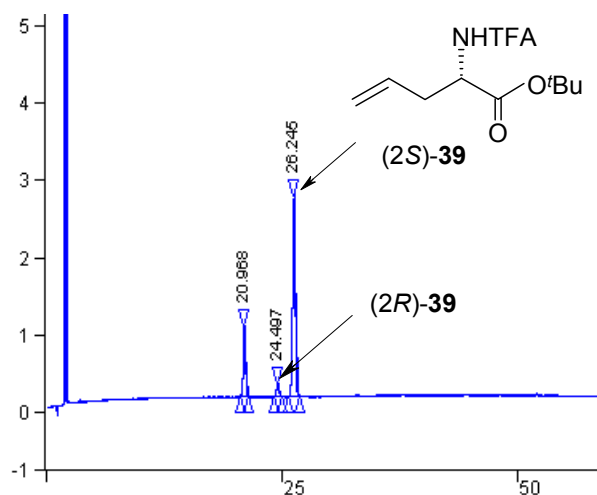


Abbildung 3.8 Gaschromatogramm von (2S)-**39** (Phase: Chirasil-Val, Isotherme Trennung bei 80 °C)

3.3.4.2 Variation der Schutzgruppen am Glycin

Nachdem in den vorangegangenen Kapiteln mehrere Reaktionsparameter (Abgangsgruppe, Liganden, Stöchiometrie der Reaktanden, Temperatur, sterischer Anspruch der Seitenkette) variiert wurden um die Rhodium-katalysierte Alkylierung zu optimieren, liegt das Hauptaugenmerk im folgenden auf den Schutzgruppen am Glycinesterenolat. Motivation dabei war, dass durch verschieden große Schutzgruppen am C- und N-terminalen Ende des Glycins ebenso stark die Regioselektivität bei der Produktbildung beeinflusst werden könnte wie durch die im vorherigen Kapitel beschriebenen sperrigen Substituenten am Allylsubstrat. Als erstes wurden Versuche mit dem chiralen Allylphosphat (*R*)-**22** durchgeführt (Tabelle 3.10), das bei der Reaktion mit TFAGlyO^tBu eine Regioselektivität von 71% rs zugunsten des verzweigten Substitutionsprodukts (*2R,3R*)-**23** lieferte (Eintrag 1).

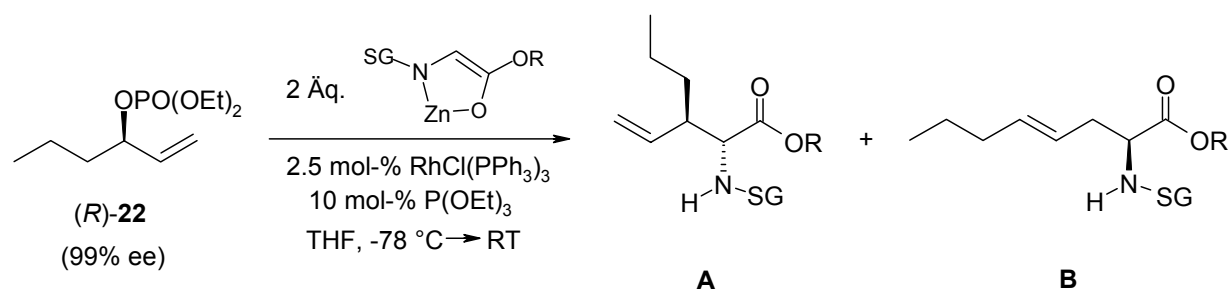


Tabelle 3.10 Rhodium-katalysierte Allylierung verschieden geschützter Glycinenolate

Eintrag	SG	R	Ausbeute [%]	Verhältnis A:B	verzweigt (A)	linear (B)
1	TFA	^t Bu	97	71:29	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 23 (92% ds, 98% ee)	(2 <i>S</i>)- 24 (83% ee)
2	TFA	Me	76	85:15	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 40 (92% ds, 95% ee)	(2 <i>S</i>)- 41 (75% ee)
3	Boc	^t Bu	55	87:13	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 42 (89% ds, 93% ee)	(2 <i>S</i>)- 43 (83% ee)
4	Cbz	Me	65	99:1	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 44 (90% ds, 86% ee)	(2 <i>S</i>)- 45 (ee n.b.)

Verwendete man anstelle des *tert*-Butylesters den entsprechenden TFA-Glycinmethylester (Eintrag 2), nahm zwar die Ausbeute im Vergleich zum TFAGlyO^tBu etwas ab, die Selektivität zugunsten des verzweigten Produkts (2*R*,3*R*)-**40** (85% rs) jedoch zu. Denselben Effekt beobachtete man bei Ersatz der *N*-Trifluoracetyl- durch die Carbamatschutzgruppe Boc (Eintrag 3). Mit dem Methylester des Cbz-Glycins wurde sogar fast ausschließlich das verzweigte Derivat (2*R*,3*R*)-**44** gebildet (99% rs, Eintrag 4). In diesem Zusammenhang darf nicht unerwähnt bleiben, dass der Wechsel zu anderen Schutzgruppen den entgegengesetzten Trend bewirkte. So lieferten TFAGlyOEt und TosGlyO^tBu nur ca. 40% des verzweigten Aminosäurederivats, im Fall des TosGlyO^tBu mit einer deutlich schlechten Diastereoselektivität von 52% ds.

Nichtsdestotrotz scheint der in Tabelle 3.10 gezeigte Verlauf allgemeingültig zu sein. Zwar lieferte das verzweigte Allylphosphat (*R*)-**10b** bei der Reaktion mit CbzGlyOMe (Tabelle 3.11, Eintrag 2) bzw. BocGlyO^tBu (Eintrag 3) noch immer überwiegend lineares Substitutionsprodukt **D**, der Anteil des verzweigten Regioisomeren **C** war jedoch deutlich höher als im Falle des TFA-Glycinesters (Eintrag 1). Der unvollständige Umsatz und die moderaten Ausbeuten bei Verwendung der Glycinderivate mit Carbamatschutzgruppe können als Folge eines *mismatched*-Falles interpretiert werden, da das verzweigte Allylsubstrat (*R*)-**10b** die Substitution durch das Enolat bevorzugt an den endständigen Allylterminus dirigiert.

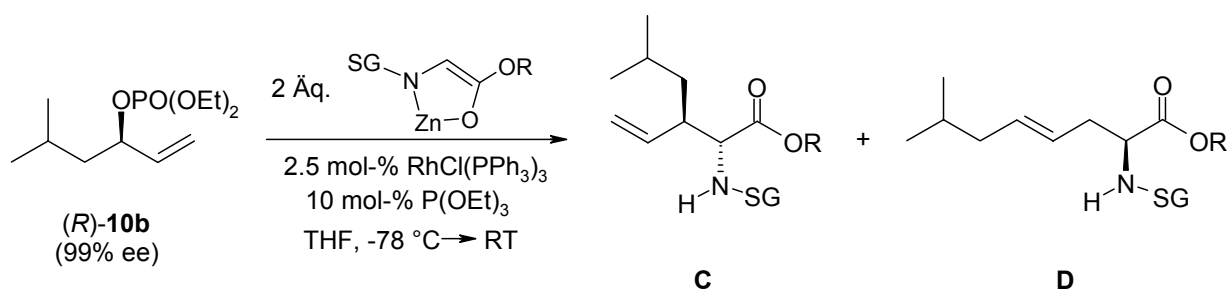
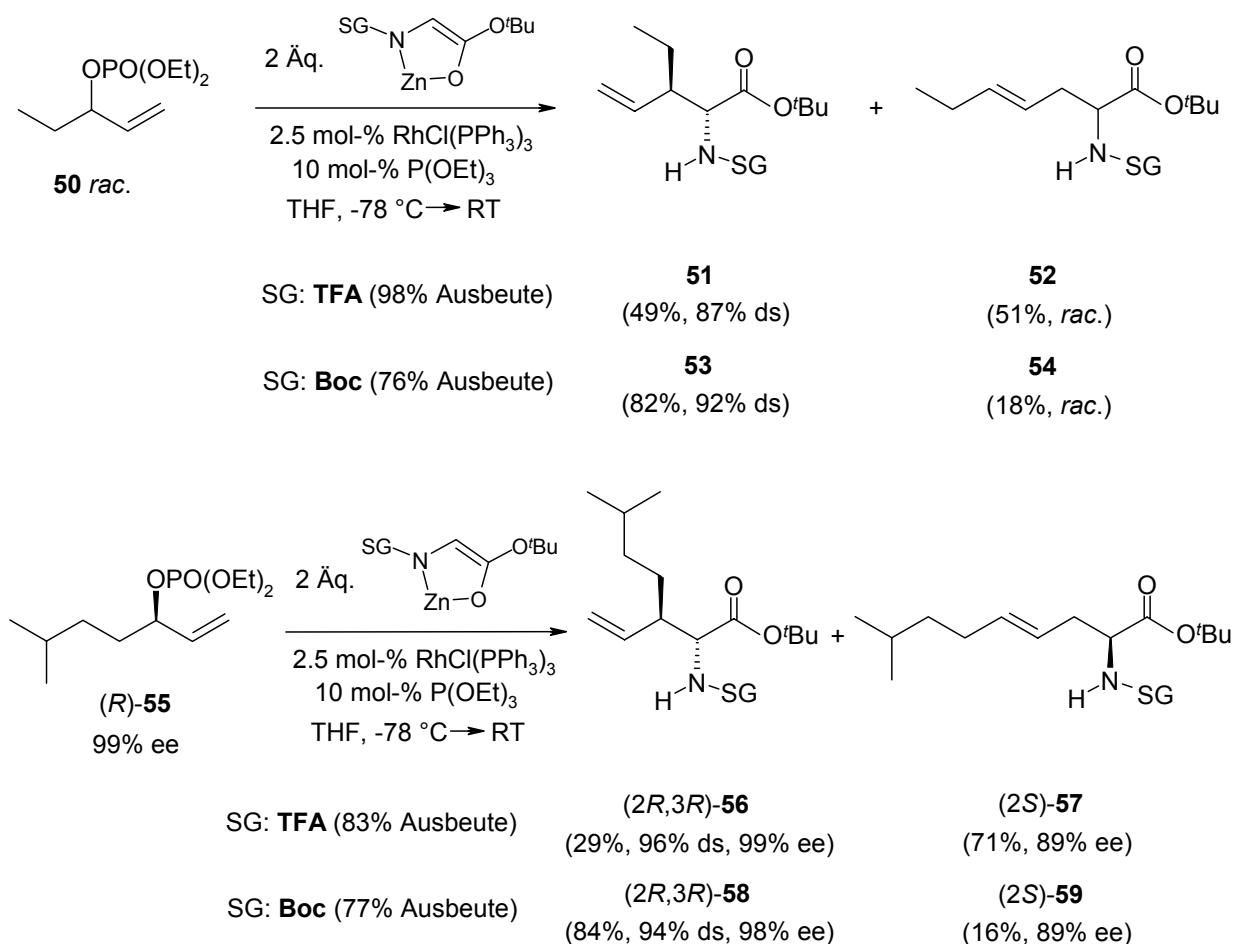


Tabelle 3.11 Rhodium-katalysierte Allylierung verschieden geschützter Glycinenolate

Eintrag	SG	R	Ausbeute [%]	Verhältnis C:D	verzweigt (C)	linear (D)
1	TFA	^t Bu	95	7:93	(2R,3R) - 11 (88% ds, 98% ee)	(2S) - 12 (89% ee)
2	Cbz	Me	60	33:67	(2R,3R) - 46 (95% ds, 90% ee)	(2S) - 47 (93% ee)
3	Boc	^t Bu	40	55:45	(2R,3R) - 48 (91% ds, 81% ee)	(2S) - 49 (34% ee)

Offensichtlich wird die Regioselektivität stark von der Schutzgruppe am *N*-Terminus des Glycins beeinflusst. So ist mit den Carbamatschutzgruppen Cbz bzw. Boc der Anteil an verzweigtem Produkt generell höher als mit der Amidschutzgruppe TFA. Dies zeigte sich auch bei den beiden in Schema 3.17 verwendeten Allylphosphaten **50** und **(R)**-**55**. So lieferte Verbindung **(R)**-**55** mit BocGlyO^tBu das verzweigte Substitutionsprodukt **(2R,3R)**-**58** mit einer Regioselektivität von 84% rs, mit TFAGlyO^tBu aber wurden 71% des unverzweigten Produkts **(2S)**-**57** gebildet.

Schema 3.17

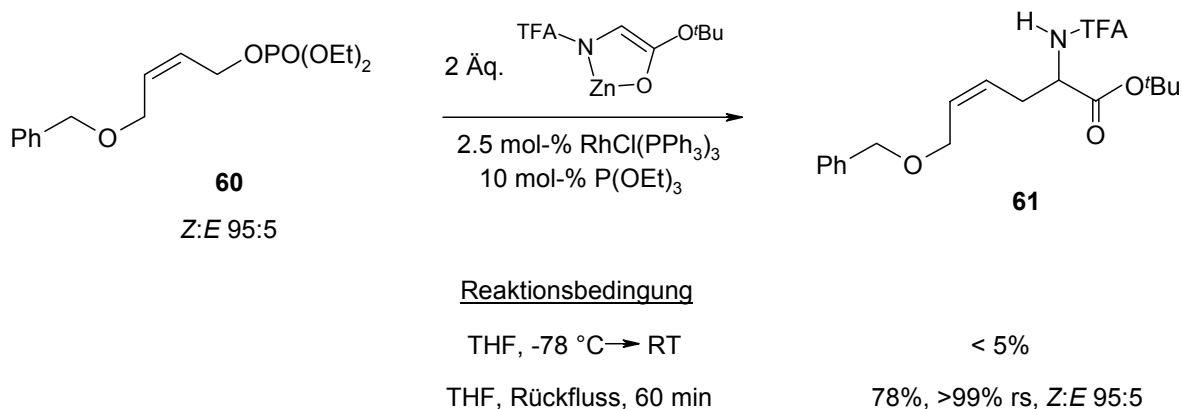


3.3.5 Reaktionen mit (*Z*)-konfigurierten Allylsubstraten

Da bei Rhodium-katalysierten Alkylierungen offensichtlich keine π - σ - π -Isomerisierung stattfindet, sollte es möglich sein, (*Z*)-konfigurierte Allylsubstrate unter Erhalt ihrer Olefingeometrie zu alkylieren. Erste Versuche mit dem (*Z*)-konfigurierten Allylphosphat **60** zeigten aber, dass sich das Alkylierungsprodukt **61** nach Erwärmen des Ansatzes auf Raumtemperatur nur in Spuren bildete (Schema 3.18). Im Gegensatz zu den oben untersuchten Allylsubstraten mit terminaler Doppelbindung scheint die Rhodium-katalysierte Alkylierung höher substituierter Olefine gehemmt zu sein (eine Ausnahme stellt lediglich das 2-Butenolphosphat **8** dar, vgl. Schema 3.10). Erst die Durchführung der Reaktion unter Rückfluss in THF führte zur erwünschten Produktbildung. Nach 60 min war der Umsatz vollständig und es konnte kein Allylphosphat **60** mehr detektiert werden.

Als einziges Regioisomer entstand das unverzweigte Substitutionsprodukt **61**, das mit guter Ausbeute (78%) isoliert werden konnte. Interessanterweise fand - trotz Erhitzen in siedendem THF - keine Isomerisierung zur thermodynamisch stabileren (*E*)-konfigurierten Doppelbindung statt: Verbindung **61** wurde unter vollständigem Erhalt der Olefingeometrie (*Z*:*E* 95:5) gebildet.

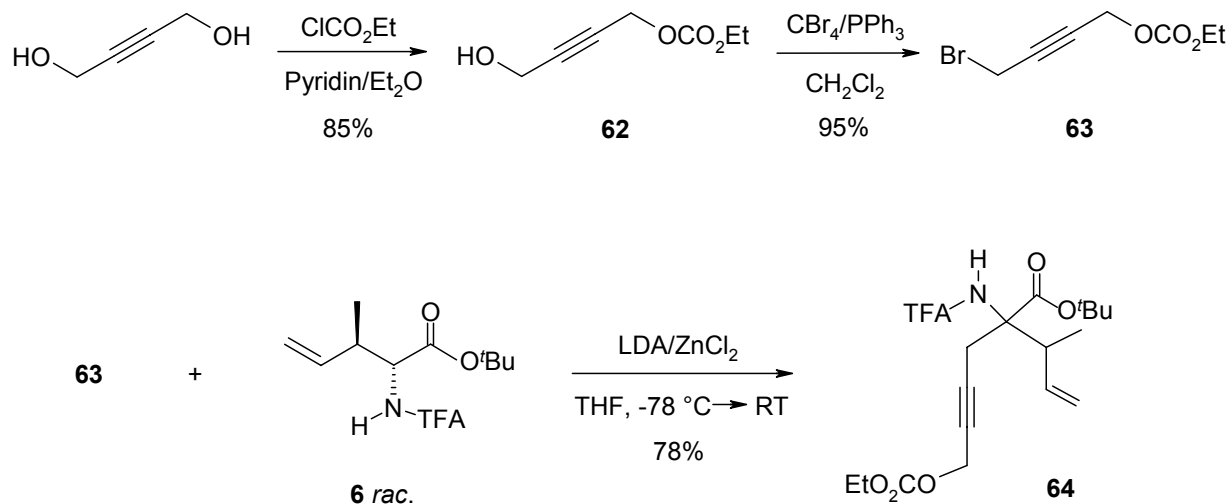
Schema 3.18



3.3.6 Synthese ungewöhnlicher cyclischer Aminosäurederivate

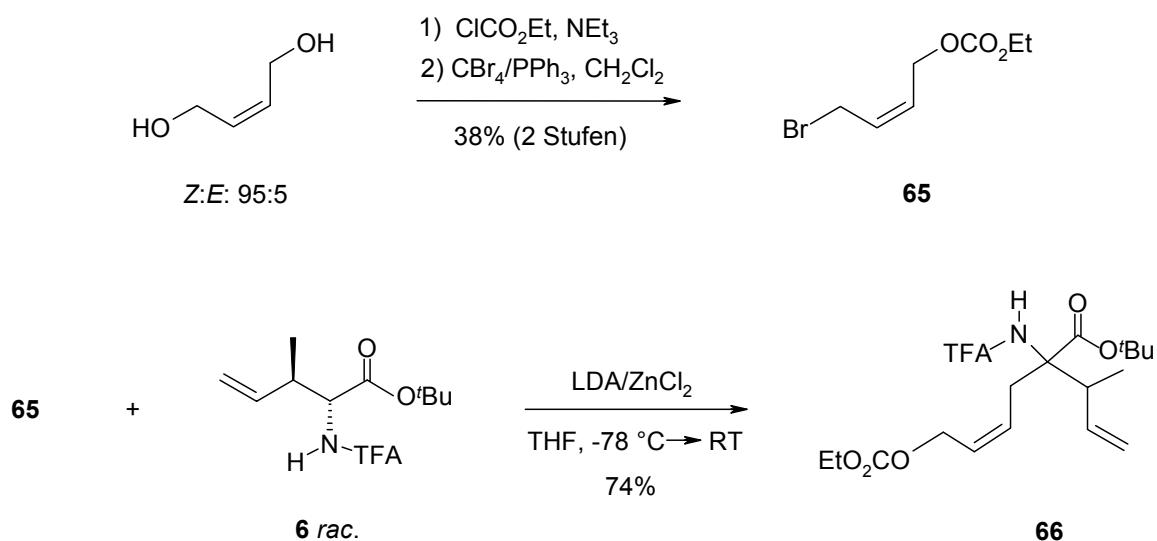
Durch die Kombination von Rhodium-katalysierter allylischer Alkylierung chelatisierter Glycinerenolate und α -Alkylierung der erhaltenen Substitutionsprodukte lassen sich in wenigen Stufen Verbindungen mit terminaler Doppelbindung herstellen, die einen einfachen Zugang zu cyclischen, hoch funktionalisierten Aminosäurederivaten ermöglichen. Um dies zu untersuchen, wurde zunächst das Bromalkin **63** synthetisiert, mit dem durch α -Alkylierung von Verbindung **6** die Herstellung der Cyclisierungsvorstufe **64** in guter Ausbeute gelang (Schema 3.19). Als Aminosäurekomponente wurde Verbindung **6** gewählt, da die Rhodium-katalysierte Alkylierung diese in nahezu quantitativer Ausbeute und exzellenter Regioselektivität von 99% rs lieferte (vgl. Tabelle 3.7). Wurde die α -Alkylierung in Gegenwart von LHMDs durchgeführt, fand keine Reaktion statt, ohne ZnCl₂ bildeten sich Gemische aus C- und N-alkylierten Produkten. Damit die Substitution ausschließlich am α -Kohlenstoff der Aminosäure erfolgt, ist eine Transmetallierung des Lithium-Enolats auf Zink notwendig, vergleichbar den Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen mit chelatisierten Esterenolaten.^[13]

Schema 3.19



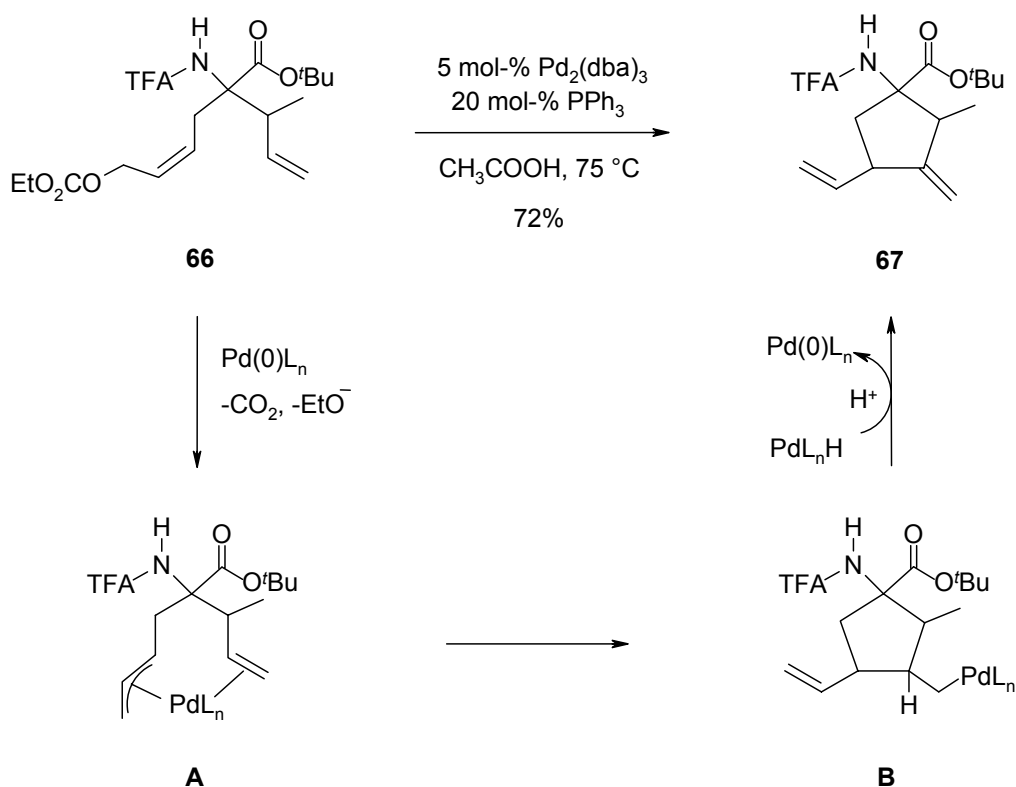
Erhitzen des Enins **64** mit $\text{Pd}(0)$ in Eisessig unter Rückfluss sollte anschließend zum Ringschluss führen.^[96] Die erhoffte Cyclisierung fand aber nicht statt, vielmehr konnte Verbindung **64** quantitativ zurückisoliert werden. Auch der Wechsel zu höher siedenden Lösemitteln (Toluol, Xylol) führte nicht zum erwünschten Ergebnis. Deshalb wurde als nächstes anstatt eines Enins das 1,6-Dien **66** synthetisiert (Schema 3.20), mit dem ebenfalls eine Palladium-katalysierte Cyclisierung möglich sein sollte.

Schema 3.20



Tatsächlich bildete sich das Cyclisierungsprodukt **67** aus dem Dien **66** in guter Ausbeute durch Erwärmen mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ in Eisessig auf $75\text{ }^\circ\text{C}$ (Schema 3.21). Dabei erfolgt im ersten Schritt eine oxidative Addition des Palladium(0) in die C-O-Bindung des Allylcarbonats unter Bildung des π -Allyl-Komplexes **A**. Durch Koordination der endständigen Doppelbindung an das Übergangsmetall entsteht nach einem 5-exo-Ringschluss das Intermediat **B**, das nach β -Hydrid-Eliminierung das Cyclisierungsprodukt **67** liefert. Dadurch wird der Katalysator regeneriert, der in seiner reduzierten Form wieder in den Katalysezyklus eintreten kann.

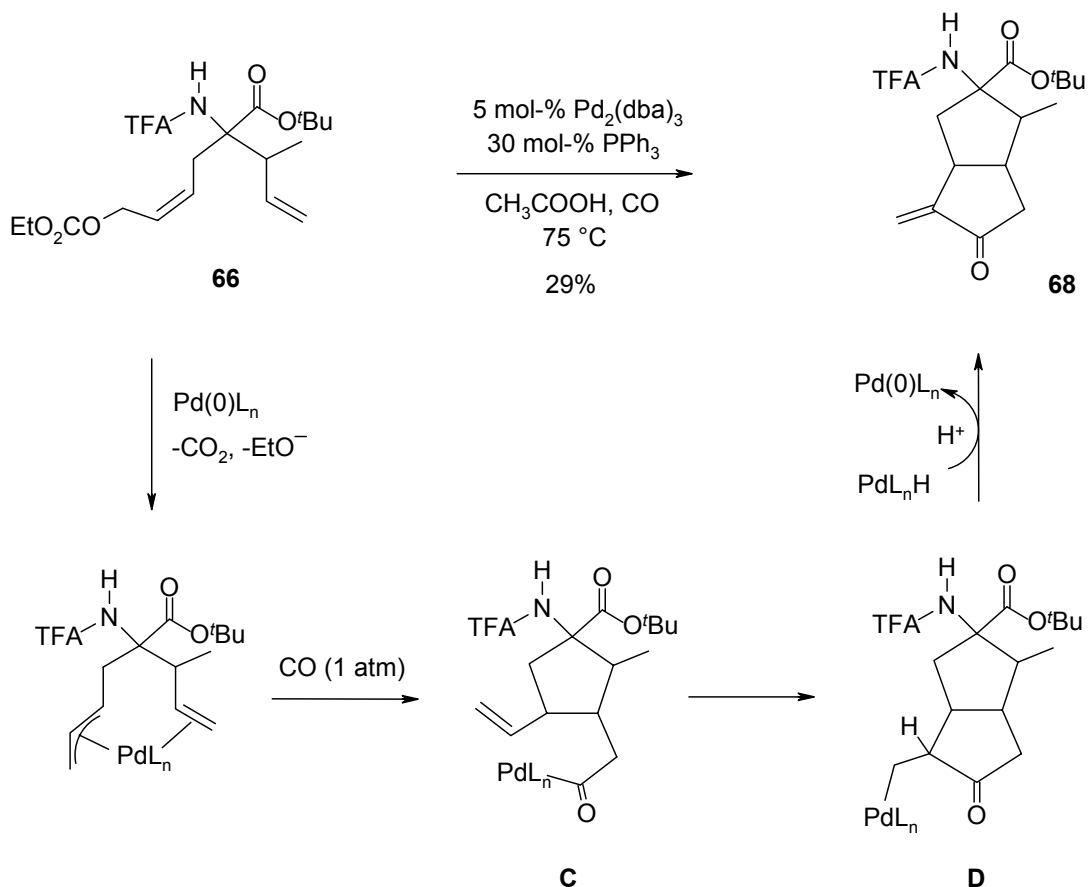
Schema 3.21



Nachdem die Palladium-katalysierte Cyclisierung also prinzipiell möglich ist, stellte sich die Frage, ob diese auch unter Insertion von Kohlenstoffmonoxid durchgeführt werden kann, was zur Bildung neuer interessanter Strukturen führen sollte. Dazu wurde Verbindung **66** mit CO bei Normaldruck umgesetzt und tatsächlich konnte nach 2 Stunden Reaktionszeit kein Startmaterial mehr detektiert werden, die Ausbeute an isoliertem Keton **68** betrug aber nur 29% (Schema 3.22). Weitere Optimierungsversuche, wie die Erhöhung des CO-Drucks auf 5 bar, führten zu keiner weiteren Verbesserung der Ausbeute. Offensichtlich kommt es unter CO-Atmosphäre

nach einer ersten Cyclisierung zur Bildung des Acyl-Palladium-Intermediats **C**, das nach erneutem Ringschluss (Verbindung **D**) und β -Hydrid-Eliminierung das Produkt **68** liefert.

Schema 3.22



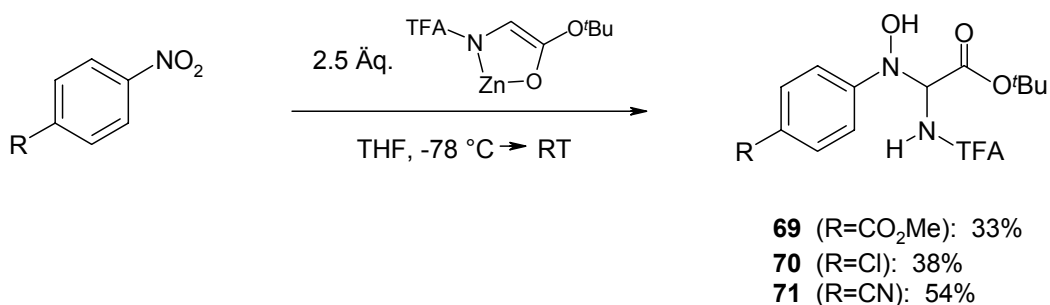
3.4 Addition von chelatisierten Glycinerenolaten an Nitroaromaten

Wie bereits in Kap. 3.2.2 erwähnt, konnte mit dem als *p*-Nitrobenzoat aktivierten Allylsubstrat **10c** kein Alkylierungsprodukt isoliert werden. Vielmehr griff das chelatisierte Glycinerenolat die Nitrogruppe unter Bildung des *N*-Aryl-Hydroxyamins **13** an (vgl. Schema 3.5). Deshalb war es von Interesse, weitere Nitroaromaten mit elektronenziehenden Resten zu untersuchen, um die generelle Anwendbarkeit dieser Reaktion zu zeigen.

3.4.1 Optimierungsversuche

Mit Hilfe von GC-Messungen stellte sich heraus, dass der Umsatz der Reaktion dann vollständig war, wenn das chelatisierte Glycinerenolat im 2.5-fachen Überschuss zum Nitroaromaten zugegeben wurde (Schema 3.23). Dennoch konnten die Produkte **69-71** mit nur moderater Ausbeute (max. 54%) isoliert werden, obwohl keinerlei Startmaterial mehr detektierbar war.

Schema 3.23



Mit Hilfe einer Kristallstruktur von Verbindung **71** konnte die Struktur der Additionsprodukte eindeutig aufgeklärt werden (Abbildung 3.9).

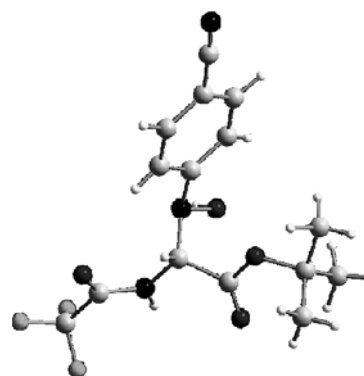


Abbildung 3.9: Kristallstruktur des Hydroxyamins **71**

Unter Berücksichtigung der Struktur der Produkte kann man davon ausgehen, dass die *N*-hydroxylierte Aminaleinheit unter sauren Bedingungen nicht stabil ist, was zu einer Verschlechterung der Ausbeute führen könnte. Deshalb wurde der Ansatz nach Erwärmen auf Raumtemperatur nicht mehr mit 1 N KHSO₄-Lösung hydrolysiert (pH ~ 1-2), sondern es wurde eine Puffer-Lösung, bestehend aus Ammoniumacetat und Essigsäure, zugegeben, deren pH-Wert ~ 6 betrug. Tatsächlich konnten dann die erwarteten Produkte mit deutlich besseren Ausbeuten isoliert werden (Tabelle 3.12).

Offensichtlich hängt die Ausbeute von der Art der *para*-Substituenten am aromatischen Ringsystem ab, da diese stark die Reaktivität der Nitrogruppe gegenüber dem nukleophilen Angriff des Esterenolats beeinflussen. So sank bei den halogensubstituierten Aromaten die Ausbeute, wenn man statt Chlor dessen höhere Homologen Brom (Eintrag 4) bzw. Iod (Eintrag 5) verwendete, in dem Maße ab, wie auch die Stärke der Aktivierung durch die Halogene in der Reihenfolge Cl > Br > I abnimmt. Vergleichbare Ergebnisse wurden mit dem Methylester (Eintrag 1) oder dem Cyanid-Rest (Eintrag 3) als aktivierender Gruppe erhalten: auch hier wurden die Produkte **69** bzw. **71** mit einer guten Ausbeute von jeweils 85% isoliert. Sogar das unsubstituierte Nitrobenzol lieferte das Hydroxyamin **74** mit akzeptabler Ausbeute (Eintrag 6), keinerlei Reaktion fand dagegen bei Verwendung von Nitroanisol statt (Eintrag 7). Scheinbar ist die Desaktivierung der Nitrogruppe durch den Methoxy-substituenten so stark, dass kein Angriff des Esterenolats mehr erfolgt.

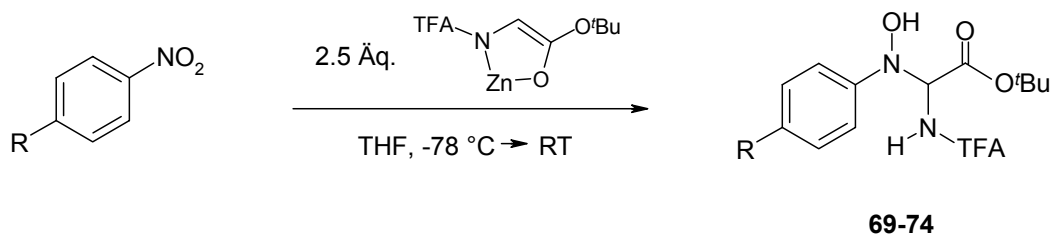


Tabelle 3.12 Addition chelatisierter Glycinesterenolate an aromatische Nitrogruppen

Eintrag	R	Produkt	Ausbeute [%]
1	CO ₂ Me	69	85
2	Cl	70	95
3	CN	71	85
4	Br	72	88
5	I	73	74
6	H	74	81
7	OMe	---	---

Zur Erweiterung der Produktpalette war es von Interesse, auch höher funktionalisierte Ringsysteme und heterocyclische Aromaten zu untersuchen. Die dabei gebildeten Produkte **75-77** sind in Abbildung 3.10 dargestellt.

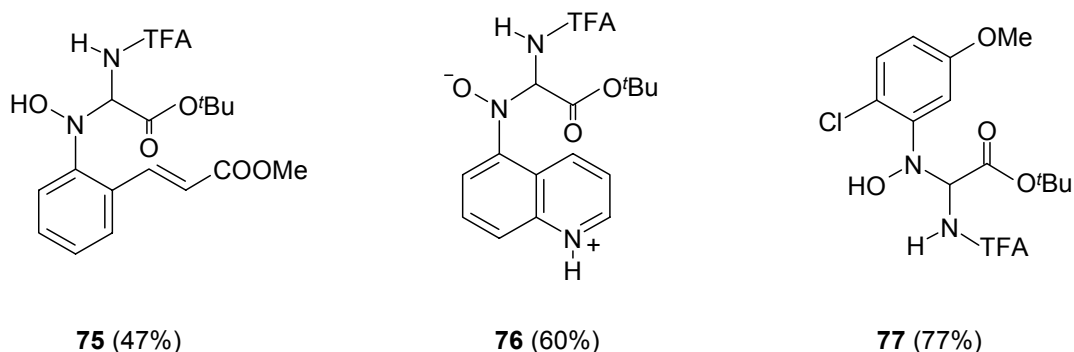
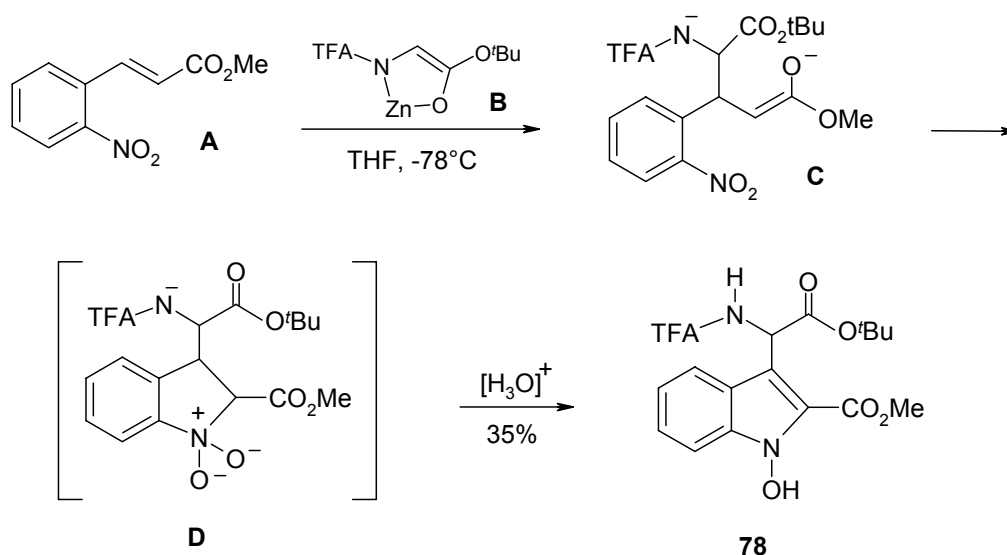


Abbildung 3.10 Beispiele Glycin-substituierter *N*-Aryl-Hydroxyamine

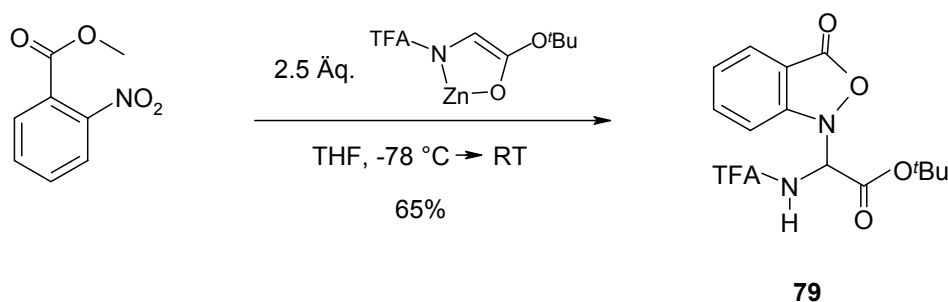
Neben Verbindung **75** entstand aus dem *o*-Nitro-substituierten Zimtsäuremethylester überraschenderweise das Indol-Derivat **78** mit einer Ausbeute von 35%. Dessen Bildung war nicht erwartet, ist aber dennoch nicht minder interessant, was durch eine genaue Betrachtung des Reaktionsmechanismus deutlich wird (Schema 3.24). Im ersten Schritt erfolgte eine 1,4-Addition des chelatisierten Glycinesterenolats **B** an die Doppelbindung des Michaelakzeptors **A** unter Bildung des Esterenolats **C**. Dessen Angriff an die benachbarte Nitrogruppe lieferte unter Ringschluss das Nitronat **D**, das durch saure Hydrolyse zum Glycin-substituierten *N*-Hydroxy-Indolderivat **78** weiterreagierte.^[97]

Schema 3.24



Nachdem ein Ringschluss über die Nitrogruppe also prinzipiell möglich ist, wurde als nächstes versucht, eine Cyclisierung direkt nach dem Additionsschritt an die Nitrogruppe über das intermediär gebildete *N*-Oxid durchzuführen. Dadurch wird die Synthese *N*-Glycin-substituierter Isoxazol-Derivate in einem Reaktionsschritt möglich. Als Substrat wurde ein *o*-Nitro-substituierter Benzoesäuremethylester gewählt, mit dem tatsächlich das Benz[*c*]isoxazolon **79** in guter Ausbeute isoliert werden konnte (Schema 3.25). In diesem Fall konnte die Hydrolyse auch mit 1 M KHSO₄-Lösung durchgeführt werden, was zu keiner schlechteren Ausbeute führte. Dies unterstreicht noch einmal deutlich die Säurelabilität der unsubstituierten, nicht acylierten *N*-Hydroxyaminalstruktur in den vorangegangenen Beispielen.

Schema 3.25



3.4.2 Variation der Schutzgruppen am Glycin

Um den Einfluss des Nucleophils auf die Additionsreaktion zu überprüfen, wurden verschiedene Schutzgruppen am Glycinenolat untersucht, die Aufarbeitung erfolgte dabei wieder mit dem NH₄OAc/HOAc-Puffer (Tabelle 3.13). Dabei stellte sich heraus, dass die bereits beschriebenen TFA-geschützten *tert*-Butylglycinderivate die besten Ausbeuten lieferten. Mit den Boc-geschützten Glycinderivaten brachen die isolierten Ausbeuten deutlich ein, nahezu unabhängig davon welcher Ester verwendet wurde (Eintrag 1 und 2). Auch TFA-Glycinester lieferte Verbindung **82** mit einer nur moderaten Ausbeute von 50% (Eintrag 3). Obwohl bei allen drei Reaktionen 2.5 Äquivalente des Glycinenolats verwendet wurden, waren nach Erwärmen auf Raumtemperatur noch erhebliche Mengen (40-60%) an nicht umgesetztem Nitroaromaten im Reaktionsgemisch nachweisbar.

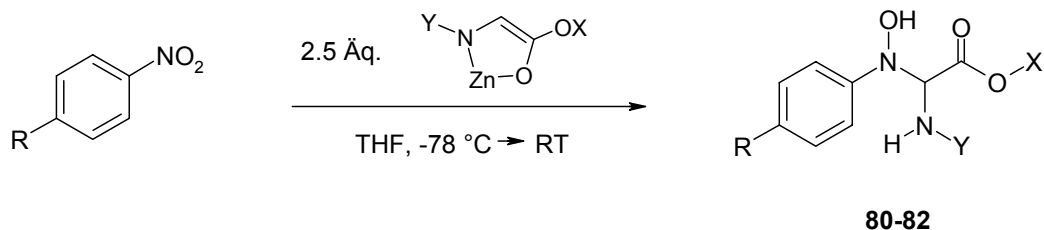


Tabelle 3.13 Addition chelatisierter Glycinerenolate an aromatische Nitrogruppen

Eintrag	R	X	Y	Produkt	Ausbeute [%]
1	CN	^t Bu	Boc	80	28
2	Br	Et	Boc	81	32
3	Cl	Et	TFA	82	50

3.4.3 Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus

Offensichtlich muss zur Bildung der Hydroxyamine die aromatische Nitrogruppe reduziert werden. Da aber kein „klassisches“ Reduktionsmittel bei den beschriebenen Reaktionen vorhanden ist und zudem gute Ausbeuten nur mit mehr als 2 Äquivalenten des chelatisierten Glycinenolats erhalten werden, liegt die Vermutung nahe, dass dieses selbst das Reduktionsmittel sein könnte. Betrachtet man sich die Reaktion genauer, so kann der nukleophile Angriff des Enolats **A** an die Nitrogruppe prinzipiell nach zwei verschiedenen Mechanismen ablaufen: entweder erfolgt die Addition am Stickstoff- (1,2-Addition) oder am Sauerstoffatom (1,3-Addition) der Nitrogruppe (Abbildung 3.11).

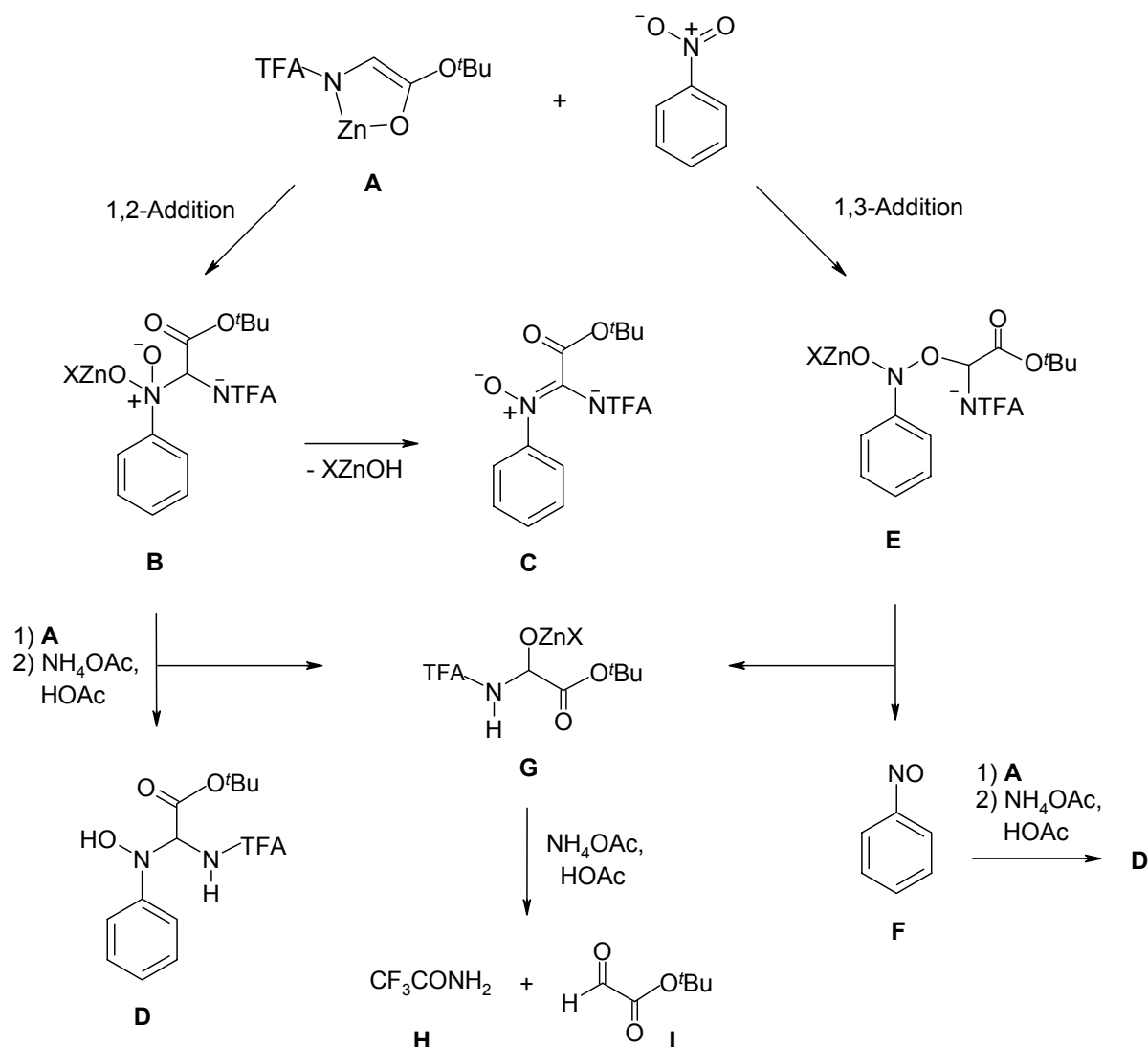
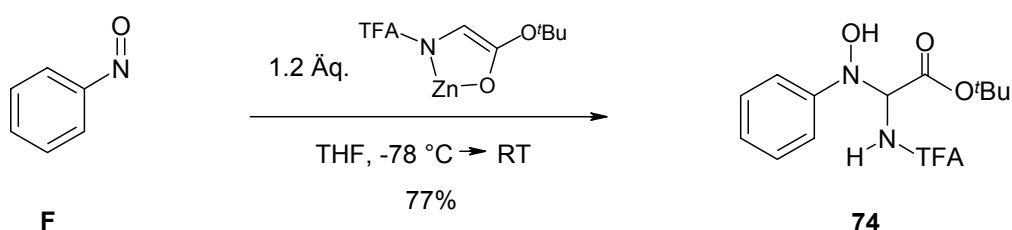


Abbildung 3.11 Mechanismen zur Reduktion der Nitrogruppe mit Enolaten

Bei einer 1,2-Addition des Enolats **A** entsteht das Intermediat **B**, das nach Eliminierung eines ZnOH -Halogenids das Nitron **C** liefern würde. Ein ähnlicher Mechanismus wurde schon von Bartoli und seinen Mitarbeitern bei der Addition von Benzyl- bzw. Allyl-Grignardverbindungen an Nitrogruppen vorgeschlagen.^[90] Allerdings konnte Verbindung **C** bei Verwendung des Glycinerenolats nicht experimentell nachgewiesen werden. Vielmehr ist ein zweites Äquivalent des chelatisierten Enolats **A** notwendig, um eine Reduktion des Intermediats **B** unter Bildung des Hydroxylamins **D** zu ermöglichen. Das Glycinderivat selbst würde dabei am α -Kohlenstoff unter Bildung der Hydroxyverbindung **G** oxidiert werden. Greift das Enolat den Nitroaromaten dagegen am Sauerstoff der Nitrogruppe in einer 1,3-Addition an, so wird das *O*-alkylierte Intermediat **E** gebildet, das unter Abspaltung

des α -Hydroxy-Glycinderivats **G** zum Nitrosobenzol **F** reduziert wird. Dieses kann dann von einem zweiten Molekül **A** am Stickstoff angegriffen werden, wodurch nach Hydrolyse ebenfalls das Hydroxyamin **D** entsteht. Für den zweiten Reaktionsweg spricht zum einen, dass das aus einer 1,2-Addition resultierende Intermediat **C** nicht gebildet wurde, zum anderen, dass eine Addition des Enolats auch an Nitrosobenzol **F** selbst möglich ist (Schema 3.26). Dabei wurden die gleichen Reaktionsbedingungen wie bei den entsprechenden Nitroaromaten angewandt. Da aber keine Reduktion der Nitrogruppe erforderlich ist, reichen 1.2 Äquivalente Enolat **A** aus, um das Hydroxyamin **74** mit guter Ausbeute zu erhalten. Diese ist mit der Ausbeute vergleichbar, die die Reaktion mit Nitrobenzol als Substrat lieferte (vgl. Tabelle 3.12, Eintrag 6).

Schema 3.26

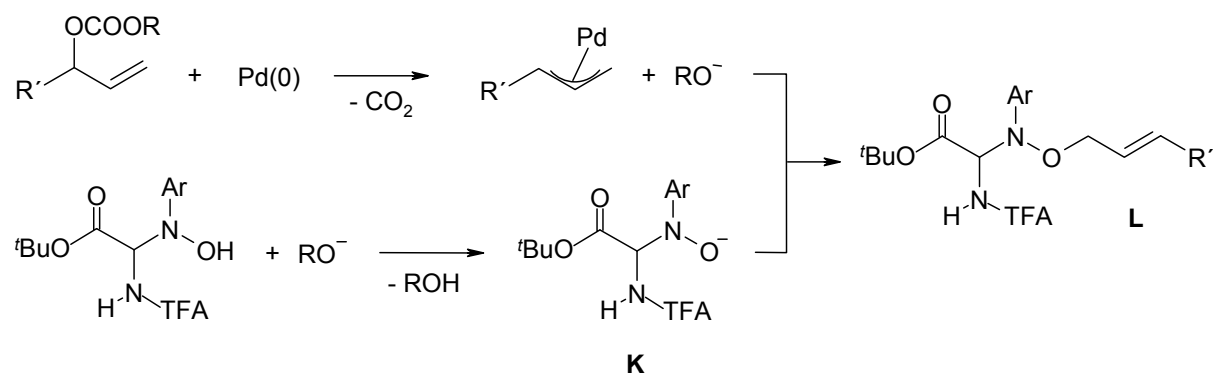


Als nächstes wurde versucht, die Bildung des Oxidationsprodukts **G** experimentell nachzuweisen. Dabei war zu erwarten, dass die Verbindung aufgrund ihrer instabilen Halbaminal-Struktur entweder direkt in Lösung oder spätestens bei der wässrigen Aufarbeitung in die Fragmente **H** bzw. **I** gespalten wird (Abbildung 3.11). Um dies zu überprüfen, wurden der Reaktion während des Erwärmens auf Raumtemperatur Proben entnommen, die mit einer KHSO_4 -Lösung hydrolysiert und mittels NMR- und GC/MS-Messungen analysiert wurden. Und in der Tat konnte der Glyoxalsäure-*tert*-Butylester **I** bereits nach 1 Minute Reaktionszeit bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nachgewiesen werden, wobei die Charakterisierung durch Vergleichsmessungen mit einer synthetisierten Referenzsubstanz erfolgte.

3.4.4 Folgereaktionen mit Glycin-substituierten *N*-Hydroxyaminen

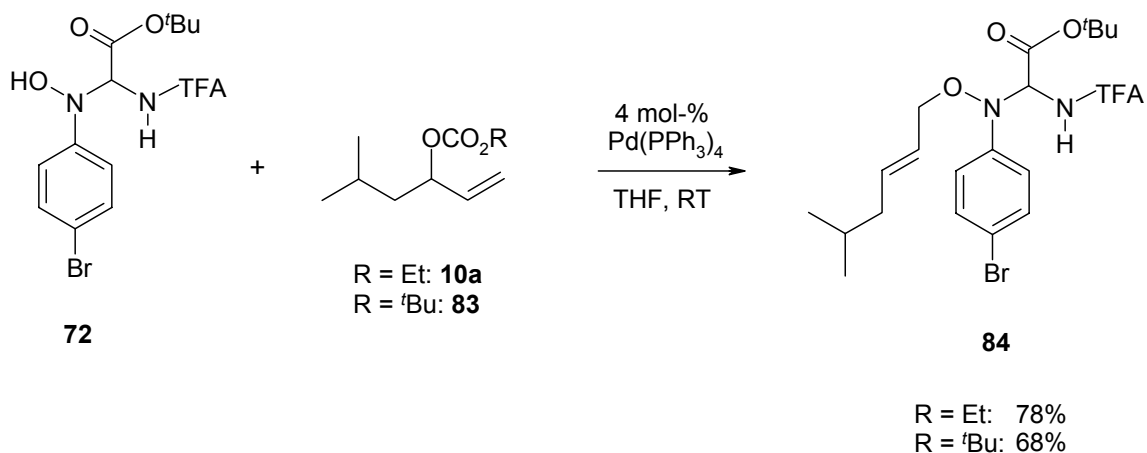
Zunächst wurde versucht, die deprotonierten Hydroxyamine *in situ* mit Methyljodid bzw. Benzylbromid zu alkylieren. Dabei konnte aber jeweils nur das unsubstituierte *N*-Hydroxyamin isoliert werden, die erwarteten *O*-alkylierten Produkte wurden nicht gebildet. Von Hydroxyaminen ist jedoch bekannt, dass sie durch Palladium-katalysierte Alkylierung mit Allylcarbonaten unter nahezu neutralen Bedingungen allyliert werden können.^[98] Dabei entsteht die zur Deprotonierung der *N*-Hydroxygruppe benötigte Base *in situ* aus dem Allylcarbonat in Form eines Alkoholats. Dieses liefert dann das Nukleophil **K**, das den η^3 -Allyl-Palladium-Komplex unter Bildung des *O*-allylierten Substitutionsprodukts **L** angreift (Schema 3.27).

Schema 3.27



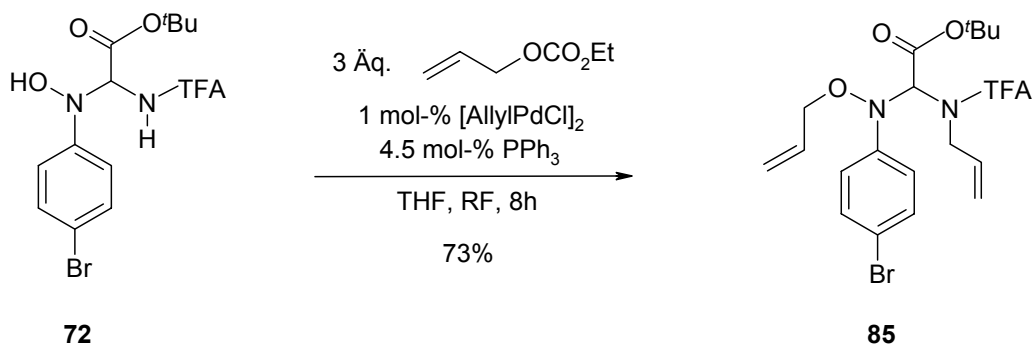
Nach Reaktion verschiedener Allylcarbonate mit dem Hydroxyamin **72** konnte tatsächlich das Allylierungsprodukt **84** mit guter Ausbeute isoliert werden (Schema 3.28). Dabei wurden die beiden Substrate im Verhältnis 1:1 vorgelegt, wodurch die Allylierung chemoselektiv an der Hydroxygruppe und nicht am Trifluoracetamid stattfand. Interessanterweise wurde Verbindung **84** mit Allylphosphaten bzw. -acetaten nicht gebildet, auch dann nicht, wenn KO^tBu als zusätzliche Base zugegeben wurde.

Schema 3.28



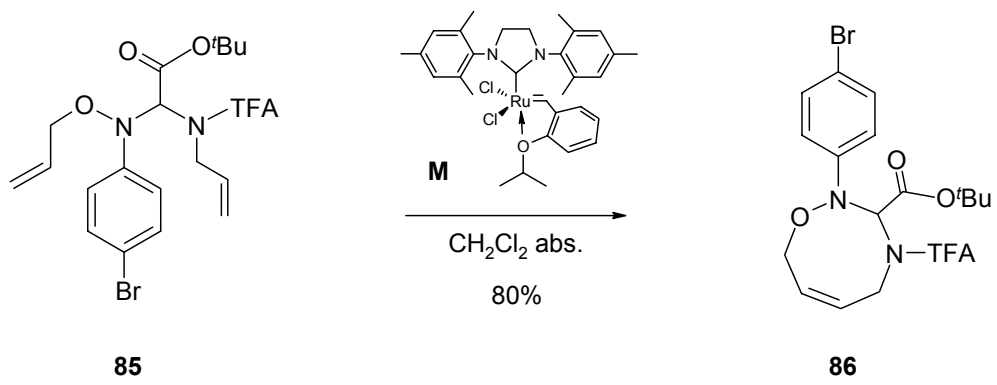
Unter drastischeren Reaktionsbedingungen und mit einem Überschuss an Allylierungsreagenz sollte es möglich sein, auch das acide Proton am Stickstoffatom der TFA-Schutzgruppe zu substituieren.^[99] Dabei wurde die beste Ausbeute mit 3 Äquivalenten Allylcarbonat und durch Erhitzen des Ansatzes in THF erzielt (Schema 3.29).

Schema 3.29



Das erhaltene 1,9-Dien **85** konnte anschließend durch Ringschlussmetathese unter Bildung des Oxadiazocins **86** cyclisiert werden, als Katalysator wurden hierfür 10 mol-% **M** zugegeben (Hoveyda-Grubbs II, Schema 3.30).

Schema 3.30



4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Angaben

¹H-NMR-Spektren wurden mit einem 500 MHz-Kernresonanzspektrometer (Typ DRX-500) der Firma Bruker gemessen. Als Lösungsmittel wurde, soweit nicht anders erwähnt, Deuteriochloroform verwendet. Die Kalibrierung wurde auf das Lösungsmittel vorgenommen (CDCl_3 : $\delta = 7.24$). Die Auswertung der Spektren erfolgte nach erster Ordnung mit Hilfe der PC-Software MestRe-C. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, dd = Dublett von Dublett, q = Quartett, m = Multiplett, sh = Signalhaufen, bs = breites Singulett. Die chemischen Verschiebungen sind δ -Werte und werden in ppm angegeben.

¹³C-NMR-Spektren wurden ebenfalls mit einem DRX-500 Kernresonanzspektrometer der Firma Bruker bei einer Messfrequenz von 125 MHz gemessen und sind breitbandentkoppelt. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett (quartäres C-Atom), d = Dublett (CH-Gruppe), t = Triplett (CH₂-Gruppe), q = Quartett (CH₃-Gruppe).

Schmelzpunkte wurden in offenen Glaskapillaren mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur MEL-TEMP II der Firma Laboratory Devices gemessen und nicht korrigiert.

Optische Drehwerte wurden mit einem Polarimeter der Firma PerkinElmer (Model 341) in einer auf 20 ± 0.1 °C thermostatisierten 1 dm-Küvette gemessen. Als Strahlungsquelle diente eine Natriumdampfampe ($\lambda = 589$ nm). Die $[\alpha]_D$ -Werte (spezifische Rotation) wurden nach Eingabe der Konzentration vom Messgerät berechnet.

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden "Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄" Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel verwendet. Diese wurden zur Sichtbarmachung UV-absorbierender Substanzen mit UV-Licht bestrahlt. Außerdem erfolgte die Detektion mit Iod oder mit Kaliumpermanganat- bzw. Cer-Molybdat-Lösungen als Tauchreagenzien.

Zur **Säulenchromatographie** wurden mit Kieselgel gepackte Säulen verwendet (MN Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm / 70-230 mesh ASTM der Firma Macherey-Nagel).

Zur **Gaschromatographie** wurden die Gaschromatographen Varian Chrompack CP-3380 und Varian 3400 verwendet. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der PC-Software STAR der Firma Varian. Als Trennphasen dienten eine Permabond[®]-L-Chirasil-Val- bzw. eine Lipodex-E-Kapillarsäule der Firma Macherey-Nagel (jeweils 25 m x 0.25 mm). Als Trägergas wurde Helium verwendet.

Zur **Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)** wurde eine Shimadzu 10A VP verwendet. Als Trennphase diente eine ReproSil 100 Chiral-NR-Fertigsäule (250 x 4.6 mm, Porengröße 100 Å, Korngröße 8 µm) der Firma Trentec Analystechnik, Gerlingen.

Massenspektren wurden an einem Gaschromatographen der Firma Hewlett Packard, Modell 5890, gemessen. Als Trennphase diente eine HP-5MS-Säule (Crosslinked 5% PH, ME Siloxane, 30 m x 0.25 mm x 0.25 µm Film Thickness). Die Detektion erfolgte mittels eines Time-of-flight-Detektors der Marke Hewlett Packard 5971A. Als Trägergas wurde Helium verwendet.

Elementaranalysen wurden am Organischen Institut der Universität des Saarlandes von Frau Heike Röser durchgeführt.

Hochaufgelöste Massenspektren wurden an der Universität des Saarlandes von Herrn Rudi Thomes mit dem Gerät MAT 90 der Firma Finnigan (CI) aufgenommen.

Röntgenstrukturanalysen wurden auf einem IPDS (image plate system) der Firma Stoe von Herrn Dr. Volker Huch am Anorganischen Institut der Universität des Saarlandes gemessen und berechnet.

Lösungsmittel wurden von der Chemikalienausgabe der Universität des Saarlandes bezogen und vor Verwendung destilliert.

Wasserfreie Lösungsmittel wurden nach den üblichen Verfahren absolutiert: Diethylether mit Lithiumaluminiumhydrid, Tetrahydrofuran mit Lithiumaluminiumhydrid, Toluol mit Natrium, Dichlormethan mit pulverisiertem Calciumhydrid.

Die **Versuche** wurden, wenn nicht anders angegeben, unter Schutzgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) durchgeführt. Zum Trocknen von organischen Phasen wurde wasserfreies Natriumsulfat verwendet.

4.1.1 Verwendete Reagenzien

Allylpalladiumchlorid-Dimer	Alfa Aesar
But-2-in-1,4-diol	Aldrich
<i>n</i> -Butyllithium, 15% in Hexan	Fluka
<i>n</i> -Butyraldehyd	Aldrich
Chlorameisensäureethylester	Aldrich
Diethylchlorophosphat	Aldrich
(-)-DIOP	Aldrich
Diphenylchlorophosphat	Aldrich
Diphenylphosphinchlorid	Fluka
Diisopropylamin	Merck
4-Dimethylaminopyridin	Fluka
Hexamethyldisilazan (99%)	Fluka
Hoveyda-Grubbs-Katalysator	Fluka
Isovaleraldehyd	Aldrich
Menthol	Aldrich
Pd ₂ (dba) ₃	Acros
Pyridin	BASF
Pyrokohlensäuredi- <i>tert</i> -butylester	Acros
Tetrabromkohlenstoff	Fluka
Triisopropylphosphit	Aldrich
Triphenylphosphin	Aldrich
Vinylacetat	Merck
Vinylmagnesiumbromid, 1M in THF	Acros
Wilkinson-Katalysator	Alfa Aesar
Zinkchlorid (wasserfrei)	Merck-Schuchardt

4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Synthese von Allylkoholen

Der Aldehyd wurde in absolutem THF gelöst und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam zu 1.1 Äquivalenten der Vinylmagnesiumbromid-Lösung (1 M in THF) zugegeben. Danach wurde das Kältebad entfernt und die weiße Suspension bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) weitergerührt. Anschließend wurde mit Ether verdünnt und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorsichtig mit 1 M NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdekantieren des Trockenmittels wurde die organische Phase am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Allylkohol entweder säulenchromatographisch (über Kieselgel) oder durch Destillation gereinigt.

AAV 2: Enzymatische Racematspaltungen^[100]

Der umzusetzende racemische Alkohol wurde in 5 Äquivalenten Vinylacetat gelöst. Pro Gramm umzusetzender Substanz wurden etwa 50 mg Novozym 435[®] (eine immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*) zugefügt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur geschüttelt und der Reaktionsverlauf durch gaschromatographische Reaktionskontrolle verfolgt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung abdekantiert und das immobilisierte Enzym durch Waschen mit Diethylether recyclet. Die Trennung des entstandenen Acetats vom nicht umgesetzten Alkohol erfolgte säulenchromatographisch (Kieselgel, CH_2Cl_2).

AAV 3: Synthese von Kohlensäureestern

Der umzusetzende Alkohol wurde in absolutem Dichlormethan (2ml/mmol Substrat) gelöst und mit 1.5 Äquivalenten Pyridin (getrocknet über KOH) versetzt. Nach Abkühlung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 1.2 Äquivalente Chlorameisensäureethylester, gelöst in absolutem Dichlormethan, langsam zugetropft. Dabei färbte sich in den meisten Fällen die Lösung gelb und ein weißer Niederschlag fiel aus. Bei der Herstellung von Kohlensäure-*tert*-butylestern wurde der Alkohol in absolutem THF (2ml/mmol Substrat) gelöst und nach Abkühlung auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 1.0 Äquivalenten einer 1.6 M $n\text{BuLi}$ -Lösung (Hexan) deprotoniert. Nach 5 min Rühren wurden die weiße Suspension mit 1.2 Äquivalenten Pyrokohlensäuredi-*tert*-butylester, gelöst in absolutem Dichlormethan, versetzt und nach Entfernen des Kältebades auf RT erwärmt. Die

Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und nach vollständiger Umsetzung mit 1 N KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt, die wäßrige noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abdekantiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Danach wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel) gereinigt.

AAV 4: Synthese von Phosphorsäureestern

Der umzusetzende Alkohol wurde in trockenem Pyridin (0.2ml/mmol Substrat) gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und 5 mol-% DMAP zugegeben. Anschließend wurde sofort mit der Zugabe von 1.1 Äquivalenten Diethylchlorophosphat begonnen und der Verlauf der Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständiger Umsetzung wurde Dichlormethan zugegeben und die weiße Suspension mit 1 N KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Anschließend wurde die organische Phase so lange mit 1 N KHSO_4 -Lösung gewaschen, bis kein Pyridin mehr detektierbar war. Die Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt, die wässrige noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Phosphorsäureester säulenchromatographisch (Kieselgel, HE/EE) gereinigt.

AAV 5: Palladium-katalysierte allylische Substitutionsreaktionen

Die Reaktionen wurden standardgemäß mit 0.25 mmol des geschützten Aminosäurederivats durchgeführt.

(1) Herstellung des Zn-Enolats:

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgas 111 mg (2.75 Äq., 0.69 mmol) HMDS in 1 ml absolutem THF gelöst. Nach Abkühlung auf -20 °C wurden 0.39 ml (2.5 Äq., 625 μmol) einer 1.6 M n -Butyllithiumlösung langsam zugetropft, das Kältebad wurde entfernt und die farblose Lösung 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die frisch bereitete Basenlösung auf -78 °C abgekühlt und 0.25 mmol des geschützten Aminosäurederivats in 1 ml absolutem THF zugegeben. Die gelbe Lösung wurde 5 min bei -78 °C gerührt, danach wurde eine Lösung von 38 mg (1.1 Äq., 275 μmol) Zinkchlorid, das vorher am Hochvakuum durch Ausheizen getrocknet wurde, in 0.5 ml absolutem THF

zugetropft. Vor Zugabe der Katalysator-/Substratlösung wurde zur vollständigen Transmetallierung noch ca. 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

(2) **Bereitung der Katalysator-/Substratlösung:**

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgas 1 mg (1 mol-%, 2.5 μmol) Allylpalladiumchlorid-Dimer und 3 mg (4.5 mol-%, 11.3 μmol) Triphenylphosphin in 0.5 ml absolutem THF gelöst. Die gelbe Lösung wurde kurz bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 0.5 mmol des entsprechenden Allylsubstrats versetzt.

Anschließend wurde die Katalysator-/Substratlösung zu der $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalten Zink-enolatsuspension gegeben. Über Nacht ließ man die klare gelbe Lösung unter Rühren im Kältebad auf Raumtemperatur erwärmen. Es wurde mit Ether verdünnt und mit 1 N KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, HE/EE) gereinigt.

AAV 6: Rhodium-katalysierte allylische Substitutionsreaktionen

Die Reaktionen wurden standardgemäß mit 0.25 mmol des Allylsubstrats durchgeführt.

(1) **Herstellung des Zn-Enolats:**

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgas 223 mg (5.52 Äq., 1.38 mmol) HMDS in 1 ml absolutem THF gelöst. Nach Abkühlung auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 0.78 ml (5.0 Äq., 1.25 mmol) einer 1.6 M n -Butyllithiumlösung langsam zugetropft, das Kältebad wurde entfernt und die farblose Lösung 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die frisch bereitete Basenlösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 2 Äquivalente (0.50 mmol) des geschützten Aminosäurederivats in 1 ml absolutem THF zugegeben. Die gelbe Lösung wurde 5 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, danach wurde eine Lösung von 76 mg (2.2 Äq., 0.55 mmol) Zinkchlorid, das vorher am Hochvakuum durch Ausheizen getrocknet wurde, in 1.0 ml absolutem THF zugetropft. Vor Zugabe der Katalysator-/Substratlösung wurde zur vollständigen Transmetallierung noch ca. 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

(2) **Bereitung der Katalysator-/Substratlösung:**

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgas 5.8 mg (2.5 mol-%, 6.25 μmol) Wilkinson-Katalysator und 10 mol-% (25 μmol) des Trialkylphosphits in

0.5 ml absolutem THF gelöst. Die gelbe Lösung wurde kurz bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 0.25 mmol des Allylsubstrats versetzt.

Anschließend wurde die Katalysator-/Substratlösung zu der $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalten Zink-enolatsuspension gegeben. Über Nacht ließ man die klare gelbe Lösung unter Rühren im Kältebad auf Raumtemperatur erwärmen. Es wurde mit Ether verdünnt und mit 1 N KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, HE/EE) gereinigt.

AAV 7: Synthese der glycinsubstituierten *N*-Hydroxyamine

Die Reaktionen wurden standardgemäß mit 0.25 mmol des Nitroaromaten durchgeführt.

Herstellung des Zn-Enolats:

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgas 214 mg (5.30 Äq., 1.33 mmol) HMDS in 2 ml absolutem THF gelöst. Nach Abkühlung auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 0.82 ml (5.25 Äq., 1.31 mmol) einer 1.6 M n -Butyllithiumlösung langsam zugetropft, das Kältebad wurde entfernt und die farblose Lösung 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die frisch bereitete Basenlösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 2.5 Äquivalente (0.63 mmol) des geschützten Aminosäurederivats in 2 ml absolutem THF zugegeben. Die gelbe Lösung wurde 5 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, danach wurde eine Lösung von 94 mg (2.75 Äq., 0.69 mmol) Zinkchlorid, das vorher am Hochvakuum durch Ausheizen getrocknet wurde, in 2 ml absolutem THF zugetropft. Nach ca. 30 min wurde der in 1 ml absolutem THF gelöste Nitroaromat zu der $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalten Zinkenolatsuspension gegeben. Die Lösung färbte sich rot und wurde über Nacht im Kältebad auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde mit Ether verdünnt und mit einem $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{HOAc}$ -Puffer (pH \sim 6) im Eisbad hydrolysiert. Nach 10 min Rühren wurde die wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, HE/EE) gereinigt.

4.3 Synthese der Verbindungen

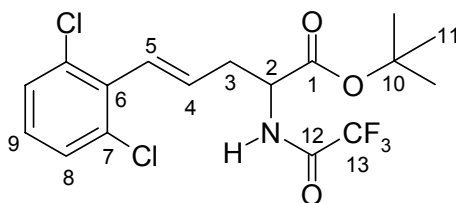
5-(2,6-Dichlorophenyl)-2-(Trifluoracetyl)amino-4-Pentensäure-*tert*-butylester (3a)

Gemäß **AAV 5** (s. S. 95) wurden 57 mg (0.25 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester mit 138 mg (0.50 mmol) Allylcarbonat (*rac.*) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 95:5) wurden ausschließlich 57 mg (0.14 mmol, 56% d. Th.) des unverzweigten Regioisomeren **3a** als weißer Feststoff vom Schmelzpunkt 71 °C erhalten. (da 082)

[DC: HE/EE 95:5, R_f (**3a**) = 0.23]

3a

(*rac.*)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ = 1.48 (s, 9 H, 11-H), 2.86 (m, 2 H, 3-H), 4.66 (dt, $^3J_{2,\text{NH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{2,3} = 5.0$ Hz, 1 H, 2-H), 5.97 (ddd, $^3J_{4,5} = 15.5$ Hz, 1 H, 4-H), 6.43 (d, $^3J_{5,4} = 16.0$ Hz, 1 H, 5-H), 6.98 (bs, 1 H, NH), 7.09 (dd, $^3J_{9,8} = 8.0$ Hz, 1 H, 9-H), 7.29 (2d, $^3J_{8,9} = 8.0$ Hz, 2 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ = 28.0 (q, C-11), 35.4 (t, C-3), 52.3 (d, C-2), 83.7 (s, C-10), 128.4 (d, C-4), 128.4 (2d, C-8), 128.8 (d, C-5), 131.2 (d, C-9), 134.1 (2s, C-7), 134.3 (s, C-6), 169.0 (s, C-1); die fehlenden Signale liegen im Grundrauschen des Spektrums und konnten daher nicht angegeben werden.

GC: Säule: Chirasil-Val, Isotherme Trennung, Ofentemperatur: 180 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

3a (*rac.*): $t_R(2R) = 45.63'$, $t_R(2S) = 46.17'$.

Elementaranalyse:

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Cl}_2\text{F}_3$	Ber.	C 49.53	H 4.40	N 3.40
(412.26)	Gef.	C 49.53	H 4.23	N 3.39

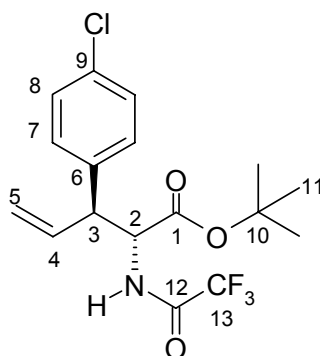
3-(4-Chlorophenyl)-2-(Trifluoracetyl)amino-4-Pentensäure-*tert*-butylester (2b)**5-(4-Chlorophenyl)-2-(Trifluoracetyl)amino-4-Pentensäure-*tert*-butylester (3b)**

Gemäß **AAV 5** (s. S. 95) wurden 57 mg (0.25 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester mit 134 mg (0.50 mmol) Allylcarbonat (*rac.*) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 70 mg (0.19 mmol, 74% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden Regioisomeren **2b** und **3b** als weißer Feststoff vom Schmelzpunkt 57 °C erhalten. Die Regioselektivität betrug 93% rs zugunsten des unverzweigten Regioisomeren **3b**. (da 078)

[DC: HE/EE 9:1, $R_f = 0.19$]

2b

(85% ds *anti*, *rac.*)

**Hauptdiastereomer**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

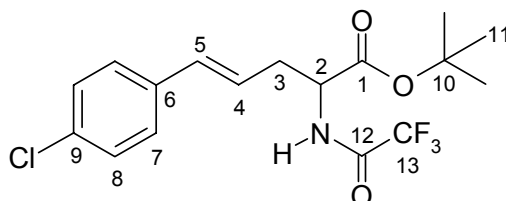
$\delta = 1.21$ (s, 9 H, 11-H), 3.60 (dd, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 8.5$ Hz, 1 H, 3-H), 4.69 (dd, $^3J_{2,3} = ^3J_{2,\text{NH}} = 8.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.11 (d, $^3J_{5\text{trans},4} = 17.0$ Hz, 1 H, 5- H_{trans}), 5.16 (d, $^3J_{5\text{cis},4} = 10.5$ Hz, 1 H, 5- H_{cis}), 6.66 (bs, 1 H, NH); die fehlenden Signale liegen unter denen des unverzweigten Regioisomeren.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

die entsprechenden Signale liegen im Grundrauschen des Spektrums und konnten daher nicht angegeben werden.

3b

(*rac.*)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.41 (s, 9 H, 11-H), 2.65 (m, 1 H, 3-H^a), 2.76 (m, 1 H, 3-H^b), 4.54 (dt, ³*J*_{2,NH} = 7.5 Hz, ³*J*_{2,3} = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.92 (dt, ³*J*_{4,3} = 7.5 Hz, ³*J*_{4,5} = 16.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.34 (d, ³*J*_{5,4} = 16.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.89 (bs, 1 H, N-H), 7.15-7.25 (sh, 4 H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 28.0 (q, C-11), 35.4 (t, C-3), 52.8 (d, C-2), 83.7 (s, C-10), 114.5 (q, C-13), 123.1 (d, C-4), 127.4 (2d, C-8), 128.8 (2d, C-7), 133.4 (s, C-9), 133.5 (d, C-5), 138.1 (s, C-6), 156.5 (q, *J*_{12,F} = 37.4 Hz, C-12), 169.2 (s, C-1).

GC: Säule: Chirasil-Val, Trennung im Gradientenprogramm: T₀ [3 min] = 80 °C, 2 °C/min bis T = 180 °C [30 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

2b (*rac.*): t_R(2*R*,3*R*) = 52.81', t_R(2*S*,3*S*) = 52.98', t_R(2*R*,3*S*) = 53.97', t_R(2*S*,3*R*) = 54.36'.

3b (*rac.*): t_R(2*R*) = 73.74', t_R(2*S*) = 74.44'.

Elementaranalyse:

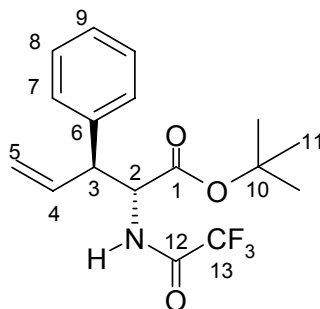
C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ ClF ₃	Ber.	C 54.05	H 5.07	N 3.71
(377.82)	Gef.	C 54.03	H 4.94	N 3.68

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ ClF ₃ [M] ⁺	377.1006	377.1007

3-Phenyl-2-(Trifluoracetyl)amino-4-Pentensäure-*tert*-butylester (2c)**5-Phenyl-2-(Trifluoracetyl)amino-4-Pentensäure-*tert*-butylester (3c)**

Gemäß **AAV 5** (s. S. 95) wurden 57 mg (0.25 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester mit 117 mg (0.50 mmol) Allylcarbonat (*rac.*) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂) wurden 58 mg (0.17 mmol, 68% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden Regioisomeren **2c** und **3c** als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 55% rs zugunsten des unverzweigten Regioisomeren **3c**. (da 027)

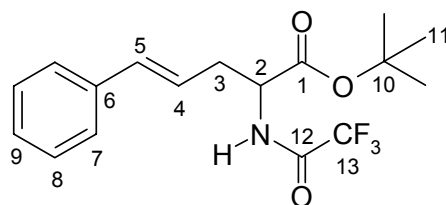
[DC: HE/EE 9:1, R_f = 0.25]

2c(94% ds *anti*, *rac.*)**Hauptdiastereomer****¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.21 (s, 9 H, 11-H), 3.63 (dd, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 8.4$ Hz, 1 H, 3-H), 4.76 (dd, $^3J_{2,3} = ^3J_{2,NH} = 8.4$ Hz, 1 H, 2-H), 5.17 (d, $^3J_{5trans,4} = 16.8$ Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.19 (d, $^3J_{5cis,4} = 10.2$ Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.99 (m, 1 H, 4-H), 6.75 (bs, 1 H, NH), 7.19-7.33 (sh, 5 H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 27.6 (q, C-11), 53.9 (d, C-3), 56.6 (d, C-2), 83.3 (s, C-10), 118.6 (t, C-5), 127.6 (2d, C-7), 127.8 (d, C-9), 128.2 (2d, C-8), 136.5 (d, C-4), 135.9 (s, C-6), 168.7 (s, C-1); die fehlenden Signale liegen im Grundrauschen des Spektrums und konnten daher nicht angegeben werden.

3c*(rac.)***¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.47 (s, 9 H, 11-H), 2.74 (m, 1 H, 3-H^a), 2.79 (m, 1 H, 3-H^b), 4.60 (dt, $^3J_{2,NH} = 7.1$ Hz, $^3J_{2,3} = 5.7$ Hz, 1 H, 2-H), 6.00 (m, 1 H, 4-H), 6.44 (d, $^3J_{5,4} = 15.9$ Hz, 1 H, 5-H), 6.96 (bs, 1 H, NH), 7.19-7.33 (sh, 5 H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 28.0 (q, C-11), 35.4 (t, C-3), 52.8 (d, C-2), 83.6 (s, C-10), 122.2 (d, C-4), 126.2 (2d, C-7), 128.6 (d, C-9), 128.7 (2d, C-8), 134.6 (d, C-5), 138.2 (s, C-6), 169.2 (s, C-1); die fehlenden Signale liegen im Grundrauschen des Spektrums und konnten daher nicht angegeben werden.

GC: Säule: Chirasil-Val, Trennung im Gradientenprogramm: T_0 [45 min] = 155 °C, 5 °C/min bis $T = 180$ °C [3 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

2c (*rac.*): $t_R(2R,3R) = 14.35'$, $t_R(2S,3S) = 14.47'$, $t_R(2R,3S) = 15.88'$, $t_R(2S,3R) = 16.36'$.

3c (*rac.*): $t_R(2R) = 39.15'$, $t_R(2S) = 40.43'$.

Elementaranalyse:

$C_{17}H_{20}NO_3F_3$	Ber.	C 59.47	H 5.87	N 4.08
(343.34)	Gef.	C 59.45	H 5.87	N 4.34

3-(4-Methoxyphenyl)-2-(Trifluoracetyl)amino-4-Pentensäure-*tert*-butylester (**2d**)

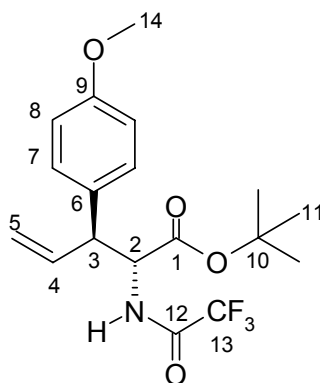
5-(4-Methoxyphenyl)-2-(Trifluoracetyl)amino-4-Pentensäure-*tert*-butylester (**3d**)

Gemäß **AAV 5** (s. S. 95) wurden 57 mg (0.25 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester mit 118 mg (0.50 mmol) Allylcarbonat (*rac.*) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 7:3) wurden 73 mg (0.19 mmol, 78% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden Regioisomeren **2d** und **3d** als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 50% *rs.* (da 051)

[DC: HE/EE 9:1, $R_f = 0.27$]

2d

(91% *ds anti, rac.*)



Hauptdiastereomer

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

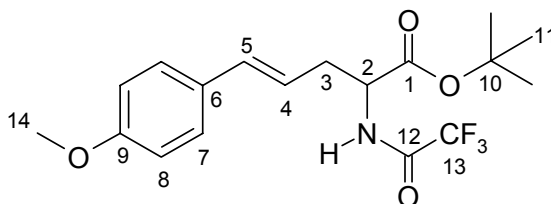
$\delta = 1.20$ (s, 9 H, 11-H), 3.57 (dd, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 8.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.74 (s, 3 H, 14-H), 4.67 (dd, $^3J_{2,3} = ^3J_{2,NH} = 8.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.09 (d, $^3J_{5trans,4} = 17.0$ Hz, 1 H, 5- H_{trans}), 5.12 (d, $^3J_{5cis,4} = 10.5$ Hz, 1 H, 5- H_{cis}), 5.94 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.0$ Hz, $^3J_{4,5cis} = 10.0$ Hz, $^3J_{4,5trans} = 17.0$ Hz, 1 H, 4-H), 6.88 (bs, 1 H, NH), 6.78 (sh, 4 H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 27.7 (q, C-11), 52.9 (d, C-3), 55.3 (q, C-14), 56.8 (d, C-2), 83.3 (s, C-10), 114.1 (2d, C-8), 118.2 (t, C-5), 129.2 (2d, C-7), 129.3 (s, C-6), 136.1 (d, C-4), 159.0 (s, C-9), 168.7 (s, C-1); alle fehlenden Signale liegen im Grundrauschen des Spektrums und konnten daher nicht angegeben werden.

3d

(rac.)

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.42 (s, 9 H, 11-H), 2.70 (dddd, ²J_{3a,3b} = 14.0 Hz, ³J_{3a,2} = 5.5 Hz, ³J_{3a,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{3a,5} = 1.0 Hz, 1 H, 3-H^a), 2.77 (dddd, ²J_{3b,3a} = 14.0 Hz, ³J_{3b,2} = 5.5 Hz, ³J_{3b,4} = 7.5 Hz, ⁴J_{3b,5} = 1.0 Hz, 1 H, 3-H^b), 3.72 (s, 3 H, 14-H), 4.53 (dt, ³J_{2,NH} = 7.0 Hz, ³J_{2,3} = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.79 (dt, ³J_{4,3} = 7.5 Hz, ³J_{4,5} = 15.5 Hz, 1 H, 4-H), 6.38 (d, ³J_{5,4} = 15.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.71 (bs, 1 H, NH), 7.11 (2d, ³J_{8,7} = 8.5 Hz, 2 H, 8-H), 7.23 (2d, ³J_{7,8} = 8.5 Hz, 2 H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 28.0 (q, C-11), 35.4 (t, C-3), 52.9 (d, C-2), 55.3 (q, C-14), 83.5 (s, C-10), 114.0 (2d, C-8), 119.8 (d, C-4), 127.4 (2d, C-7), 130.2 (s, C-6), 134.3 (d, C-5), 159.3 (s, C-9), 169.3 (s, C-1); alle fehlenden Signale liegen im Grundrauschen des Spektrums und konnten daher nicht angegeben werden.

GC: Säule: Chirasil-Val, Isotherme Trennung, Ofentemperatur: 170 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

2d (rac.): $t_R(2R,3R) = t_R(2S,3S) = 22.20'$ (nicht basisliniengetrennt), $t_R(2R,3S) = 24.05'$, $t_R(2S,3R) = 24.56'$.

3d (rac.): $t_R(2R) = 66.18'$, $t_R(2S) = 67.70'$.

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₂₂ NO ₄ F ₃	Ber.	C 57.90	H 5.94	N 3.75
(373.37)	Gef.	C 57.27	H 5.92	N 3.56

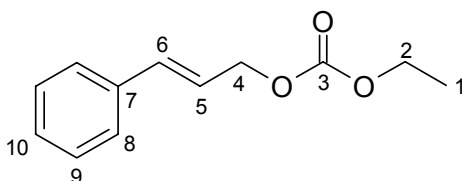
HRMS (CI)

	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₃ NO ₄ F ₃ [M+1] ⁺	374.1534	374.1537

[(E)-3-Phenyl-Allyl]-Ethyl-carbonat (4)

Gemäß **AAV 3** (s. S. 94) wurden 200 mg (1.49 mmol) *trans*-Zimtalkohol mit 194 mg (1.79 mmol) Chlorameisensäureethylester und 181 μ l (2.24 mmol) Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂) wurden 252 mg (1.22 mmol, 82% d. Th.) des Ethylcarbonats **4** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 028)

[DC: CH₂Cl₂, R_f(**4**) = 0.60]

4

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.32 (t, ³J_{1,2} = 7.0 Hz, 3 H, 1-H), 4.22 (q, ³J_{2,1} = 7.0 Hz, 2 H, 2-H), 4.78 (dd, ³J_{4,5} = 6.5 Hz, ⁴J_{4,6} = 1.5 Hz, 2 H, 4-H), 6.30 (dt, ³J_{5,4} = 6.5 Hz, ³J_{5,6} = 16.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.69 (d, ³J_{6,5} = 16.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.26 (dd, ³J_{10,9} = 7.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.32 (2dd, ³J_{9,8} = ³J_{9,10} = 7.5 Hz, 2 H, 9-H), 7.29 (2d, ³J_{8,9} = 7.5 Hz, 2 H, 8-H).

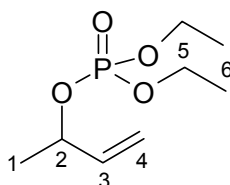
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 14.3 (q, C-1), 64.1 (t, C-2), 68.2 (t, C-4), 122.5 (d, C-5), 126.7 (2d, C-8), 128.1 (d, C-10), 128.6 (2d, C-9), 134.7 (d, C-6), 136.1 (s, C-7), 155.0 (s, C-3).

1-Buten-3-Diethylphosphat (5d)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 5.00 g (69.3 mmol) 1-Buten-3-ol (*rac.*) mit 13.2 g (76.3 mmol) Diethylchlorophosphat und 424 mg (3.47 mmol) DMAP in 14 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 3:7) wurden 11.7 g (56.2 mmol, 81% d. Th.) des Diethylphosphats **5d** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 205)

[DC: HE/EE 1:1, R_f(**5d**) = 0.35]

5d(*rac.*)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.29 (sh, $^3J_{6,5}$ = 7.0 Hz, 6 H, 6-H), 1.37 (d, $^3J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 3 H, 1-H), 4.05 (sh, $^3J_{5,6}$ = 7.0 Hz, 4 H, 5-H), 4.87 (dq, $^3J_{2,1}$ = $^3J_{2,3}$ = 6.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.11 (dd, $^3J_{4cis,3}$ = 10.5 Hz, $^4J_{4cis,2}$ = 1.0 Hz, 1 H, 4-H_{cis}), 5.25 (dd, $^3J_{4trans,3}$ = 17.0 Hz, $^4J_{4trans,2}$ = 1.0 Hz, 1 H, 4-H_{trans}), 5.85 (ddd, $^3J_{3,2}$ = 6.5 Hz, $^3J_{3,4cis}$ = 10.5 Hz, $^3J_{3,4trans}$ = 17.0 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 16.0 (qd, $^3J_{6,P}$ = 7.0 Hz, C-6), 21.9 (q, $^3J_{1,P}$ = 4.8 Hz, C-1), 63.5 (td, $^2J_{5,P}$ = 5.9 Hz, C-5), 75.6 (d, $^2J_{6,P}$ = 6.0 Hz, C-2), 115.9 (t, C-4), 138.1 (d, $^3J_{3,P}$ = 5.4 Hz, C-3).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₈ H ₁₇ PO ₄ [M] ⁺	208.0864	208.0890

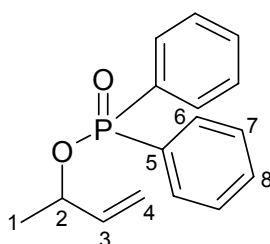
Diphenyl-Phosphinsäure-1-Methyl-Allylester (5e)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 1.00 g (13.9 mmol) Butenol (*rac.*) mit 3.37 g (15.3 mmol) Chlordiphenylphosphin und 85 mg (695 μ mol) DMAP in 2.8 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 3:7) wurden 3.03 g (11.1 mmol, 80% d. Th.) des Oxidationsprodukts **5e** (P(III)→P(V)) als weisser Feststoff vom Schmelzpunkt 54 °C erhalten. (da 747)

[DC: HE/EE 3:7, R_f (**5e**) = 0.29]

5e

(*rac.*)

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.42 (d, $^3J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 3 H, 1-H), 4.94 (dq, $^3J_{2,1}$ = $^3J_{2,3}$ = 6.5 Hz, $^4J_{2,4}$ = 1.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.07 (dd, $^3J_{4cis,3}$ = 10.5 Hz, $^4J_{4cis,2}$ = 1.0 Hz, 1 H, 4-H_{cis}), 5.17 (dd, $^3J_{4trans,3}$ = 17.0 Hz, $^4J_{4trans,2}$ = 1.0 Hz, 1 H, 4-H_{trans}), 5.89 (ddd, $^3J_{3,2}$ = 6.5 Hz, $^3J_{3,4cis}$ = 10.5 Hz, $^3J_{3,4trans}$ = 17.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.42 (sh, 4 H, 7-H), 7.49 (sh, 2 H, 8-H), 7.80 (sh, 4 H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 22.5 (qd, $^3J_{1,P}$ = 3.5 Hz, C-1), 73.3 (dd, $^2J_{2,P}$ = 5.6 Hz, C-2), 115.6 (t, C-4), 128.3 (2dd, $^3J_{7,P}$ = 6.5 Hz, C-7), 131.6 (2dd, $^2J_{6,P}$ = 10.0 Hz, C-6), 132.0 (dd, $^4J_{8,P}$ = 3.3 Hz, C-8), 132.7 (sd, $^1J_{5,P}$ = 60.4 Hz, C-5), 138.6 (dd, $^3J_{3,P}$ = 5.3 Hz, C-3).

Elementaranalyse:

C ₁₆ H ₁₇ PO ₂	Ber.	C 70.58	H 6.29
(272.28)	Gef.	C 70.42	H 6.24

HRMS (CI)

	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₁₇ PO ₂ [M] ⁺	272.0966	272.0951

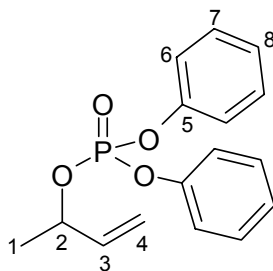
1-Buten-3-Diphenylphosphat (5f)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 1.00 g (13.9 mmol) 1-Buten-3-ol (*rac.*) mit 4.10 g (15.3 mmol) Diphenylchlorophosphat und 85 mg (695 μ mol) DMAP in 2.8 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 3:7) wurden 3.46 g (11.4 mmol, 82% d. Th.) des Diphenylphosphats **5f** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 076)

[DC: HE/EE 3:7, R_f (**5f**) = 0.73]

5f

(*rac.*)

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.41 (dt, $^3J_{1,2}$ = 6.5 Hz, $^4J_{1,3}$ = 0.5 Hz, 3 H, 1-H), 5.14 (sh, $^4J_{2,4}$ = 1.0 Hz, $^3J_{4cis,3}$ = 11.0 Hz, $^4J_{4cis,2}$ = 1.0 Hz, 2 H, 2-H/4-H_{cis}), 5.27 (dd, $^3J_{4trans,3}$ = 17.0 Hz, $^4J_{4trans,2}$ = 1.0 Hz, 1 H, 4-H_{trans}), 5.86 (ddd, $^3J_{3,2}$ = 6.0 Hz, $^3J_{3,4cis}$ = 10.0 Hz, $^3J_{3,4trans}$ = 17.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.16 (sh, 2 H, 8-H), 7.21 (sh, 4 H, 7-H), 7.31 (sh, 4 H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 21.8 (qd, $^3J_{1,P}$ = 5.1 Hz, C-1), 77.8 (dd, $^2J_{2,P}$ = 5.9 Hz, C-2), 116.8 (t, C-4), 120.1 (2dd, $^3J_{6,P}$ = 1.3 Hz, C-6), 120.2 (2dd, $^3J_{6',P}$ = 1.3 Hz, C-6'), 125.1 (dd, $^5J_{8,P}$ = 0.9 Hz,

C-8), 125.2 (d, C-8'), 129.7 (2d, C-7), 137.3 (dd, $^3J_{3,P} = 5.3$ Hz, C-3), 150.6 (sd, $^2J_{5,P} = 4.3$ Hz, C-5), 150.6 (sd, $^2J_{5',P} = 4.3$ Hz, C-5').

Elementaranalyse:

$C_{16}H_{17}PO_4$	Ber.	C 63.16	H 5.63
(304.30)	Gef.	C 62.85	H 5.69

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$C_{16}H_{17}PO_4$ [M] ⁺	304.0864	304.0895

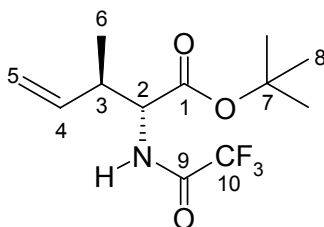
3-Methyl-2-(Trifluoracetyl)amino-4-Pentensäure-*tert*-butylester (6)

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 52 mg (0.25 mmol) Allylphosphat **5d** (*rac.*) mit 114 mg (0.50 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester und 6.2 μ l (25.0 μ mol) Triisopropylphosphit umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 69 mg (245 μ mol, 98% d. Th.) des verzweigten Regioisomeren **6** als weißer wachsartiger Feststoff vom Schmelzpunkt 40 °C mit einer Regioselektivität von >99% rs erhalten. (da 305)

[DC: HE/EE 9:1, $R_f = 0.29$]

6

(94% ds *anti*, *rac.*)

**Hauptdiastereomer**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.07$ (d, $^3J_{6,3} = 7.0$ Hz, 3 H, 6-H), 1.46 (s, 9 H, 8-H), 2.82 (m, $^3J_{3,2} = 4.5$ Hz, $^3J_{3,4} = 7.5$ Hz, $^4J_{3,5} = 1$ Hz, $^3J_{3,6} = 7.0$ Hz, 1 H, 3-H), 4.47 (dd, $^3J_{2,NH} = 8.5$ Hz, $^3J_{2,3} = 4.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.12 (dd, $^4J_{5trans,3} = 1.0$ Hz, $^3J_{5trans,4} = 17.0$ Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.25 (dd, $^4J_{5cis,3} = 1.0$ Hz, $^3J_{5cis,4} = 11.0$ Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.67 (ddd, $^3J_{4,3} = 7.5$ Hz, $^3J_{4,5cis} = 10.5$ Hz, $^3J_{4,5trans} = 17.5$ Hz, 1 H, 4-H), 6.67 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 15.8$ (q, C-6), 28.0 (q, C-8), 40.2 (d, C-3), 56.8 (d, C-2), 83.3 (s, C-7), 115.8 (q, $J_{10,F} = 286.0$ Hz, C-10), 117.4 (t, C-5), 136.9 (d, C-4), 157.0 (q, $J_{9,F} = 38.4$ Hz, C-9), 168.9 (s, C-1).

Nebendiastereomer (*syn*, ausgewählte Signale)**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.09 (d, $^3J_{6,3}$ = 7.0 Hz, 3 H, 6-H), 1.46 (s, 9 H, 8-H), 2.72 (m, 1 H, 3-H), 5.07 (dd, $^4J_{5trans,3}$ = 1.0 Hz, $^3J_{5trans,4}$ = 17.0 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 6.80 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 15.3 (q, C-6), 40.6 (d, C-3), 56.5 (d, C-2), 83.5 (s, C-7), 116.9 (t, C-5), 137.5 (d, C-4), 168.7 (s, C-1).

Die Signale des unverzweigten Regioisomeren **7** sind im NMR-Spektrum nicht nachweisbar.

GC: Säule: Chirasil-Val, Trennung im Gradientenprogramm: T₀ [30 min] = 80 °C, 1 °C/min bis T = 100 °C [20 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

6 (*rac.*): t_R(2*R*,3*R*) = 27.80', t_R(2*S*,3*S*) = 29.39', t_R(2*R*,3*S*) = 30.66', t_R(2*S*,3*R*) = 31.24'.

7 (*rac.*): t_R(2*R*) = 39.82', t_R(2*S*) = 41.51'.

Elementaranalyse:

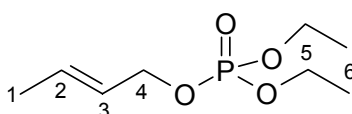
C ₁₂ H ₁₈ NO ₃ F ₃	Ber.	C 51.24	H 6.45	N 4.98
(281.27)	Gef.	C 51.32	H 6.33	N 4.64

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₂ H ₁₈ NO ₃ F ₃ [M] ⁺	281.1239	281.1213

2-Buten-4-Diethylphosphat (8)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 1.00 g (13.9 mmol) Crotylalkohol mit 2.64 g (15.3 mmol) Diethylchlorophosphat und 85 mg (695 μmol) DMAP in 2.8 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 3:7) wurden 2.61 g (12.5 mmol, 90% d. Th.) des Diethylphosphats **8** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 069)

[DC: HE/EE 3:7, R_f(**8**) = 0.34]

8

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.31 (dt, $^3J_{6,5}$ = 7.0 Hz, $^5J_{6,P}$ = 0.5 Hz, 6 H, 6-H), 1.70 (dd, $^3J_{1,2}$ = 6.5 Hz, $^4J_{1,3}$ = 1.5 Hz, 3 H, 1-H), 4.08 (dq, $^3J_{5,6}$ = $^3J_{5,P}$ = 7.0 Hz, 4 H, 5-H), 4.44 (ddd, $^3J_{4,3}$ = $^3J_{4,P}$ = 7.5 Hz, $^4J_{4,2}$ = 1.0 Hz, 2 H, 4-H), 5.60 (dtq, $^3J_{3,2}$ = 15.0 Hz, $^3J_{3,4}$ = 7.5 Hz, $^4J_{3,1}$ = 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.79 (dq, $^3J_{2,3}$ = 15.0 Hz, $^3J_{2,1}$ = 6.5 Hz, $^4J_{2,4}$ = 1.0 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 16.1 (qd, $^3J_{6,P}$ = 6.8 Hz, C-6), 17.7 (q, C-1), 63.6 (td, $^2J_{5,P}$ = 5.9 Hz, C-5), 68.0 (dd, $^2J_{4,P}$ = 5.6 Hz, C-4), 125.7 (t, $^3J_{3,P}$ = 6.5 Hz, C-3), 131.4 (d, C-2).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₈ H ₁₇ PO ₄ [M] ⁺	208.0864	208.0859

Enzymatische Racematspaltung von 5-Methyl-1-Hexen-3-ol (9)

Gemäß **AAV 1** (s. S. 94) wurden 15 g (174 mmol) Isovaleraldehyd mit 192 ml (192 mmol) Vinylmagnesiumbromid (1 M Lösung in THF) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Destillation über eine Vigreux-Kolonnen wurden 16.3 g (143 mmol, 82% d. Th.) des racemischen Allylalkohols **9** (Sdp. 120 °C, 450 mbar) als schwach gelbe Flüssigkeit von charakteristischem Geruch erhalten.

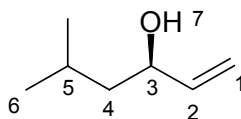
Gemäß **AAV 2** (s. S. 94) wurden 2.00 g (17.5 mmol) 5-Methyl-1-Hexen-3-ol **9** mit 100 mg Novozym 435[®] in 8 ml Vinylacetat umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂) wurden 983 mg (8.61 mmol, 49% d. Th., 99% ee) des (*R*)-Alkohols (*R*)-**9** als schwach gelbe Flüssigkeit und 1.19 g (7.62 mmol, 44% d. Th., 93% ee) des (*S*)-Acetats (*S*)-**19** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 287)

(-)-(R)-5-Methyl-1-Hexen-3-ol ((R)-9)

[DC: CH₂Cl₂, R_f (**9**) = 0.15]

(R)-9

(99% ee)

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.91 (d, $^3J_{6,5}$ = 6.5 Hz, 3 H, 6-H), 0.92 (d, $^3J_{6',5}$ = 6.5 Hz, 3 H, 6'-H), 1.30 (ddd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.5 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 7.5 Hz, $^3J_{4a,5}$ = 5.5 Hz, 1 H, 4-H^a), 1.42-1.47 (sh, 2 H, 4-

H^b/7-H), 1.73 (m, 1 H, 5-H), 4.15 (dt, ³J_{3,2} = 6.5 Hz, ³J_{3,4} = 7.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.07 (dd, ³J_{1cis,2} = 10.5 Hz, ⁴J_{1cis,3} = 1.0 Hz, 1 H, 1-H_{cis}), 5.21 (dd, ³J_{1trans,2} = 17.0 Hz, ⁴J_{1trans,3} = 1.0 Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.84 (ddd, ³J_{2,3} = 6.5 Hz, ³J_{2,1cis} = 10.5 Hz, ³J_{2,1trans} = 17.0 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 22.3 (q, C-6), 23.0 (q, C-6'), 24.5 (d, C-5), 46.2 (t, C-4), 71.5 (d, C-3), 114.3 (t, C-1), 141.6 (d, C-2).

GC: Säule: β-CD, Trennung im Gradientenprogramm: T₀ [2 min] = 60 °C, 1 °C/min bis T = 90 °C [2 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

9: t_R(3R) = 11.65'.

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -4.3° (c = 0.32, CHCl₃, 99% ee)

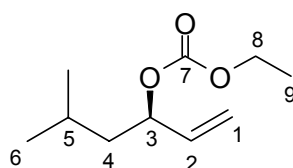
(+)-(R)-5-Methyl-1-Hexen-3-Ethylcarbonat ((R)-10a)

Gemäß **AAV 3** (s. S. 94) wurden 790 mg (6.92 mmol) Allylalkohol (R)-**9** mit 901 mg (8.30 mmol) Chlorameisensäureethylester und 0.84 ml (10.4 mmol) Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂) wurden 1.16 g (6.23 mmol, 90% d. Th., 99% ee) des Ethylcarbonats (R)-**10a** als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

[DC: CH₂Cl₂, R_f(**10a**) = 0.60]

(R)-**10a**

(99% ee)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.90 (d, ³J_{6,5} = 6.5 Hz, 3 H, 6-H), 0.91 (d, ³J_{6',5} = 6.5 Hz, 3 H, 6'-H), 1.28 (t, ³J_{9,8} = 7.0 Hz, 3 H, 9-H), 1.38 (m, 1 H, 4-H^a), 1.57-1.71 (sh, 2 H, 4-H^b/5-H), 4.16 (q, ³J_{8,9} = 7.0 Hz, 2 H, 8-H), 5.09 (ddt, ³J_{3,2} = 7.0 Hz, ³J_{3,4} = 7.0 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.16 (d, ³J_{1cis,2} = 10.5 Hz, 1 H, 1-H_{cis}), 5.28 (dd, ³J_{1trans,2} = 17.5 Hz, ⁴J_{1trans,3} = 1.0 Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.76 (ddd, ³J_{2,3} = 7.0 Hz, ³J_{2,1cis} = 10.5 Hz, ³J_{2,1trans} = 17.5 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 14.2 (q, C-9), 22.3 (q, C-6), 22.7 (q, C-6'), 24.3 (d, C-5), 43.2 (t, C-4), 63.8 (t, C-8), 77.4 (d, C-3), 117.2 (t, C-1), 136.4 (d, C-2), 154.6 (s, C-7).

GC: Säule: β-CD, Trennung im Gradientenprogramm: T₀ [2 min] = 60 °C, 1 °C/min bis T = 90 °C [2 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

10a: t_R(3R) = 24.38'.

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +14.7° (c = 0.82, CHCl₃, 99% ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₀ H ₁₈ O ₃ [M] ⁺	186.1256	186.1219

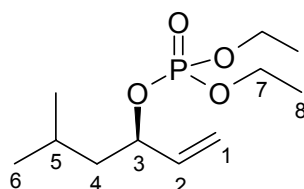
(+)-(R)-5-Methyl-1-Hexen-3-Diethylphosphat ((R)-10b)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 600 mg (5.25 mmol) Allylalkohol (*R*)-**9** mit 997 mg (5.78 mmol) Diethylchlorophosphat und 32 mg (263 μmol) DMAP in 1 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 1:1) wurden 1.15 g (4.59 mmol, 88% d. Th.) des Diethylphosphats (*R*)-**10b** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 292)

[DC: HE/EE 1:1, R_f(**10b**) = 0.36]

(*R*)-**10b**

(99% ee)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.89 (d, ³J_{6,5} = 6.5 Hz, 3 H, 6-H), 0.92 (d, ³J_{6',5} = 6.5 Hz, 3 H, 6'-H), 1.29 (2t, ³J_{8,7} = 7.0 Hz, 6 H, 8-H), 1.38 (m, 1 H, 5-H), 1.64 (ddd, ²J_{4a,4b} = 13.5 Hz, ³J_{4a,3} = 7.0 Hz, ³J_{4a,5} = 6.5 Hz, 1 H, 4-H^a), 1.70 (ddd, ²J_{4b,4a} = 13.5 Hz, ³J_{4b,3} = 7.0 Hz, ³J_{4b,5} = 6.5 Hz, 1 H, 4-H^b), 4.05 (sh, 4 H, 7-H), 4.77 (tdd, ³J_{3,2} = ³J_{3,4} = ³J_{3,P} = 7.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.17 (d, ³J_{1cis,2} = 10.0 Hz, 1 H, 1-H_{cis}), 5.29 (d, ³J_{1trans,2} = 17.0 Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.81 (ddd, ³J_{2,3} = 7.0 Hz, ³J_{2,1cis} = 10.0 Hz, ³J_{2,1trans} = 17.0 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 16.0 (qd, ³J_{8,P} = 3.1 Hz, C-8), 16.1 (qd, ³J_{8',P} = 3.1 Hz, C-8'), 22.3 (q, C-6), 22.7 (q, C-6'), 24.1 (d, C-5), 45.0 (td, ³J_{4,P} = 6.3 Hz, C-4), 63.4 (td, ²J_{7,P} = 4.1 Hz, C-7),

63.5 (td, ${}^2J_{7',P} = 4.1$ Hz, C-7'), 78.4 (dd, ${}^2J_{3,P} = 5.9$ Hz, C-3), 117.0 (t, C-1), 137.4 (d, C-2).

GC: Säule: β -CD, Trennung im Gradientenprogramm: T_0 [2 min] = 60 °C, 1 °C/min bis $T = 90$ °C [2 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

10b: $t_R(3R) = 43.70'$.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +1.6^\circ$ ($c = 1.68$, CHCl_3 , 99% ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{PO}_4$ [M] ⁺	250.1334	250.1353

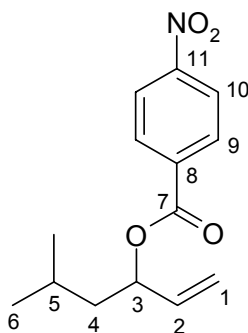
5-Methyl-1-Hexen-3-*p*-Nitrobenzoat (10c)

Analog zu einer Literaturvorschrift von Paquette *et al.* (S. Bailey, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7849-7856) wurden 1.50 g (13.1 mmol) Allylalkohol **9** (*rac.*) mit 2.68 g (14.4 mmol) *p*-Nitrobenzoylchlorid und 1.45 g (14.4 mmol) NEt_3 in 20 ml Et_2O umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 4:1) wurden 2.80 g (10.6 mmol, 81% d. Th.) des *p*-Nitrobenzoats **10c** als gelbe Flüssigkeit erhalten. (da 756)

[DC: HE/EE 4:1, R_f (**10c**) = 0.57]

10c

(*rac.*)



${}^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.93$ (d, ${}^3J_{6,5} = 6.5$ Hz, 3 H, 6-H), 0.94 (d, ${}^3J_{6',5} = 6.5$ Hz, 3 H, 6'-H), 1.53 (dddd, ${}^2J_{4a,4b} = 13.5$ Hz, ${}^3J_{4a,3} = 7.0$ Hz, ${}^3J_{4a,5} = 6.5$ Hz, ${}^4J_{4a,2} = 1.5$ Hz, 1 H, 4-H^a), 1.70 (tq, ${}^3J_{5,4} = {}^3J_{5,6} = 6.5$ Hz, 1 H, 5-H), 1.75 (dddd, ${}^2J_{4b,4a} = 13.5$ Hz, ${}^3J_{4b,3} = 7.0$ Hz, ${}^3J_{4b,5} = 6.5$ Hz, ${}^4J_{4b,2} = 1.5$ Hz, 1 H, 4-H^b), 5.20 (dd, ${}^3J_{1cis,2} = 10.5$ Hz, ${}^4J_{1cis,3} = 1.0$ Hz, 1 H, 1-H_{cis}), 5.32 (dd, ${}^3J_{1trans,2} = 17.5$ Hz, ${}^4J_{1trans,3} = 1.0$ Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.56 (tdd, ${}^3J_{3,2} = {}^3J_{3,4} = 7.0$ Hz, ${}^4J_{3,1} = 1.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.86 (ddd, ${}^3J_{2,3} = 7.0$ Hz, ${}^3J_{2,1cis} = 10.5$ Hz,

$^3J_{2,1\text{trans}} = 17.5$ Hz, 1 H, 2-H), 8.19 (2d, $^3J_{9,10} = 8.5$ Hz, 2 H, 9-H), 8.26 (2d, $^3J_{10,9} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 22.4$ (q, C-6), 22.8 (q, C-6'), 24.6 (d, C-5), 43.2 (t, C-4), 75.2 (d, C-3), 117.3 (t, C-1), 123.5 (2d, C-10), 130.6 (2d, C-9), 135.9 (s, C-8), 136.2 (d, C-2), 150.5 (s, C-11), 163.9 (s, C-7).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$	Ber.	C 63.87	H 6.51	N 5.32
(263.32)	Gef.	C 63.80	H 6.49	N 5.32

5-Methyl-[(2R)-(Trifluoracetyl)amino]-[(3R)-Vinyl]-Hexansäure-*tert*-butylester (11)

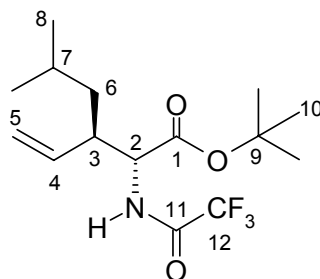
7-Methyl-[(2S)-(Trifluoracetyl)amino]-4-Octensäure-*tert*-butylester (12)

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 63 mg (0.25 mmol) Allylphosphat (*R*)-**10b** (99% ee) mit 114 mg (0.50 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μl (25.0 μmol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 77 mg (238 μmol , 95% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden Regioisomeren **11** und **12** als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 93% rs zugunsten des unverzweigten Regioisomeren **12**. (da 296)

[DC: HE/EE 95:5, $R_f = 0.23$]

(*R,R*)-**11**

(88% ds *anti*, 98% ee)



Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

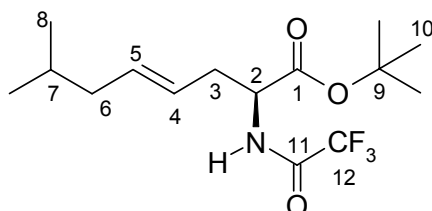
$\delta = 0.88$ (d, $^3J_{8,7} = 7.0$ Hz, 6 H, 8-H), 2.70 (m, 1 H, 3-H), 5.11 (d, $^3J_{5\text{trans},4} = 17.0$ Hz, 1 H, 5- H_{trans}), 6.65 (bs, 1 H, NH); die fehlenden Signale liegen unter denen des unverzweigten Regioisomeren.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 28.0 (q, C-10), 39.4 (t, C-6), 44.3 (d, C-3), 56.0 (d, C-2), 118.7 (t, C-5), 135.8 (d, C-4), 169.0 (s, C-1); die fehlenden Signale liegen unter denen des unverzweigten Regioisomeren.

(S)-12

(89% ee)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.84 (d, ³J_{8,7} = 6.5 Hz, 6 H, 8-H), 1.46 (s, 9 H, 10-H), 1.56 (tq, ³J_{7,6} = 7.0 Hz, ³J_{7,8} = 6.5 Hz, 1 H, 7-H), 1.86 (dd, ³J_{6,5} = ³J_{6,7} = 7.0 Hz, 2 H, 6-H), 2.49 (ddd, ²J_{3a,3b} = 13.5 Hz, ³J_{3a,2} = 6.5 Hz, ³J_{3a,4} = 7.0 Hz, 1 H, 3-H^a), 2.59 (ddd, ²J_{3b,3a} = 13.5 Hz, ³J_{3b,2} = 6.5 Hz, ³J_{3b,4} = 7.0 Hz, 1 H, 3-H^b), 4.47 (dt, ³J_{2,3} = ³J_{2,NH} = 6.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.20 (td, ³J_{4,3} = 7.0 Hz, ³J_{4,5} = 15.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.51 (td, ³J_{5,4} = 15.0 Hz, ³J_{5,6} = 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.85 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 22.1 (q, C-8), 22.2 (q, C-8'), 27.9 (q, C-10), 28.1 (d, C-7), 34.8 (t, C-3), 41.8 (t, C-6), 52.7 (d, C-2), 83.2 (s, C-9), 115.7 (q, J_{12,F} = 286.0 Hz, C-12), 123.1 (d, C-5), 135.3 (d, C-4), 156.4 (q, J_{11,F} = 37.1 Hz, C-11), 169.4 (s, C-1).

GC: Säule: Chirasil-Val, Trennung im Gradientenprogramm: T₀ [30 min] = 80 °C, 1 °C/min bis T = 130 °C [5 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

11: t_R(2R,3R) = 54.64', t_R(2S,3R) = 56.68'.

12: t_R(2R) = 72.46', t_R(2S) = 74.10'.

Elementaranalyse:

C ₁₅ H ₂₄ NO ₃ F ₃	Ber.	C 55.72	H 7.48	N 4.33
(323.35)	Gef.	C 55.52	H 7.27	N 4.56

HRMS (CI)

C₁₅H₂₅NO₃F₃ [M+1]⁺

Berechnet

324.1742

Gefunden

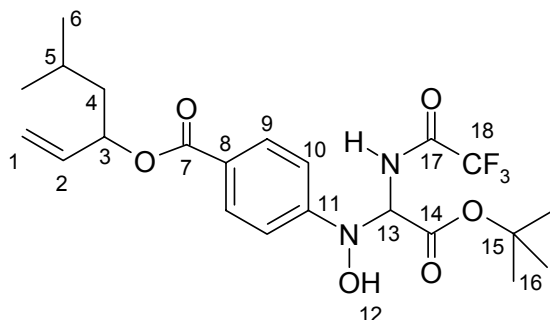
324.1760

4-[Hydroxyamino-(*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-trifluoroacetyl-amino-methyl)]-benzoesäure-3-methyl-1-vinylbutylester (**13**)

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Schutzgas 0.15 ml (0.69 mmol) HMDS in 1.5 ml absolutem THF gelöst. Nach Abkühlung auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 0.39 ml (0.63 mmol) n -Butyllithium (1.6 M Lösung in Hexan) langsam zugetropft und die farblose Lösung nach Entfernen des Kältebades 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Basenlösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und 57 mg (0.25 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester in 1 ml absolutem THF zugegeben. Die gelbe Lösung wurde 5 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wurde eine Lösung von 38 mg (0.28 mmol) Zinkchlorid, das vorher am Hochvakuum durch Ausheizen getrocknet wurde, in 1 ml absolutem THF zugetropft und 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ weitergerührt. Anschließend wurde der in 1 ml absolutem THF gelöste *p*-Nitrobenzoesäureester **10c** (132 mg, 0.50 mmol) zugegeben. Dabei färbte sich die Lösung langsam dunkelgelb. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit CH_2Cl_2 verdünnt und mit 1 M KHSO_4 -Lsg. hydrolysiert. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und die Lösung nach Abfiltrieren des Trockenmittels am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 4:1) wurden 33 mg (69.2 μmol , 28% d. Th.) des Hydroxyamins **13** als farbloses Öl erhalten.

[DC: HE/EE 4:1, R_f (**13**) = 0.37]

13



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ = 0.93 (d, $^3J_{6,5}$ = 6.5 Hz, 3 H, 6-H), 0.94 (d, $^3J_{6',5}$ = 6.5 Hz, 3 H, 6'-H), 1.36 (s, 9 H, 16-H), 1.50 (m, 1 H, 4-H^a), 1.68-1.75 (sh, 2 H, 4-H^b/5-H), 5.16 (d, $^3J_{1\text{cis},2}$ = 10.5 Hz, 1 H, 1-H_{cis}), 5.29 (dd, $^3J_{1\text{trans},2}$ = 17.0 Hz, $^4J_{1\text{trans},3}$ = 1.0 Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.52 (td, $^3J_{3,2}$ = $^3J_{3,4}$ = 6.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.82-5.88 (sh, 2 H, 2-H/13-H), 5.99 (bs, 1 H, 12-H), 7.26

(2d, $^3J_{9,10} = 8.5$ Hz, 2 H, 9-H), 7.62 (d, $^3J_{\text{NH},13} = 6.5$ Hz, 1 H, NH), 7.99 (2d, $^3J_{10,9} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

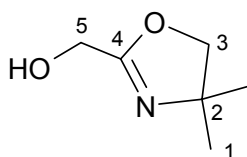
$\delta = 22.5$ (q, C-6), 22.9 (q, C-6'), 24.6 (d, C-5), 27.8 (q, C-16), 43.4 (t, C-4), 72.0 (d, C-13), 73.9 (d, C-3), 84.9 (s, C-15), 115.5 (q, $J_{18,\text{F}} = 286.0$ Hz, C-18), 115.5 (t, C-1), 116.4 (2d, C-10), 125.0 (s, C-8), 130.7 (2d, C-9), 137.0 (d, C-2), 152.8 (s, C-11), 157.3 (q, $J_{17,\text{F}} = 38.1$ Hz, C-17), 164.5 (s, C-7), 165.6 (s, C-14).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_3$ $[\text{M}+1]^+$	475.2011	475.2058

(2-Hydroxymethylen)-4,4'-Dimethyl-oxazolin (14)

Analog zu einer Literaturvorschrift von G. Miller *et al.* (G. Miller, L. N. Pridgen, *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, 20, 1223-1230) wurden 10.00 g (112.2 mmol) 2-Amino-2-Methylpropanol mit 8.53 g (112.2 mmol) 2-Hydroxyessigsäure in 20 ml Xylol 3 Tage unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Nach fraktionierender Destillation über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen wurden 12.2 g (94.4 mmol, 84% d. Th.) des Oxazolinderivats **14** (Sdp. 92 °C, 25 mbar, Lit.: 105 °C, 27 mbar) als farbloses viskoses Öl erhalten, das im Kühlschrank als weißer Feststoff mit wachsartiger Konsistenz erstarrte. (da 179)

14



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.28$ (s, 6 H, 1-H), 3.40 (s, 2 H, 5-H), 4.20 (s, 2 H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

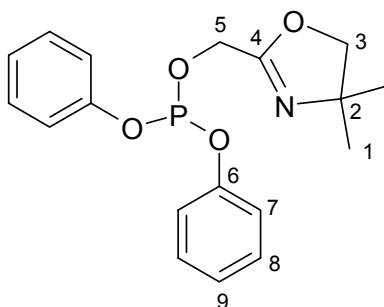
$\delta = 28.3$ (q, C-1), 57.2 (t, C-3), 66.7 (s, C-2), 79.9 (t, C-5), 166.2 (s, C-4).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$	129.0790	129.0787

4,4'-Dimethyl-2-(diphenylphosphit-methyl)-oxazolin (15)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 300 mg (2.32 mmol) des Oxazolins **14** mit 645 mg (2.55 mmol) Diphenylchlorophosphit und 14 mg (116 μmol) DMAP in 1 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 1:1) wurden 241 mg (698 μmol , 30% d. Th.) des *N,P*-Liganden **15** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 115)

[DC: HE/EE 1:1, R_f (**15**) = 0.53]

15

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ = 1.27 (s, 6 H, 1-H), 3.97 (s, 2 H, 3-H), 4.78 (d, $^3J_{5,P}$ = 6.8 Hz, 2 H, 5-H), 7.08-7.11 (sh, 6 H, 7-H/9-H), 7.29 (2dd, $^3J_{8,7}$ = 8.0 Hz, 4 H, 8-H).

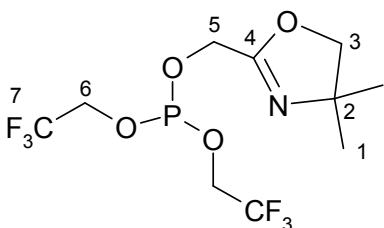
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ = 28.3 (q, C-1), 56.0 (t, C-3), 67.6 (s, C-2), 80.6 (t, C-5), 120.1 (2dd, $^3J_{7,P}$ = 9.0 Hz, C-7), 123.6 (d, C-9), 129.5 (2d, C-8), 152.2 (sd, $^2J_{6,P}$ = 7.0 Hz, C-6), 166.3 (s, C-4).

4,4'-Dimethyl-2-[di(trifluorethyl)phosphit-methyl]-oxazolin (16)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 300 mg (2.32 mmol) des Oxazolins **14** mit 674 mg (2.55 mmol) Diethylchlorophosphit und 14 mg (116 μmol) DMAP in 1 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 3:7) wurden 140 mg (392 μmol , 17% d. Th.) des *N,P*-Liganden **16** als farbloses Öl erhalten. (da 116)

[DC: HE/EE 3:7, R_f (**16**) = 0.47]

16

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.27$ (s, 6 H, 1-H), 3.99 (s, 2 H, 3-H), 4.16-4.26 (sh, 4 H, 6-H), 4.50 (d, $^3J_{5,P} = 10.0$ Hz, 2 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 28.2$ (q, C-1), 57.7 (t, C-3), 60.0 (td, $^2J_{6,P} = 9.7$ Hz, C-6), 60.3 (td, $^2J_{6',P} = 9.7$ Hz, C-6'), 67.5 (s, C-2), 79.7 (t, C-5), 123.3 (q, $J_{7,F} = 269.8$ Hz, C-7), 161.3 (s, C-4).

Enzymatische Racematspaltung von 3-(*p*-Chlorphenyl)-1-Propen-3-ol (**17**)

Gemäß **AAV 1** (s. S. 94) wurden 5.00 g (35.6 mmol) *p*-Chlorbenzaldehyd mit 39 ml (39 mmol) Vinylmagnesiumbromid (1 M Lösung in THF) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Destillation über eine Vigreux-Kolonnen wurden 3.83 g (22.8 mmol, 64% d. Th.) des racemischen Allylalkohols **17** (Sdp. 137 °C, 24 mbar, Lit.: 127 °C, 16 mbar) als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

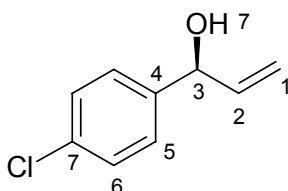
Gemäß **AAV 2** (s. S. 94) wurden 500 mg (2.97 mmol) 3-(*p*-Chlorphenyl)-1-Propen-3-ol **17** mit 25 mg Novozym 435[®] in 1.5 ml Vinylacetat umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH_2Cl_2) wurden 195 mg (1.16 mmol, 39% d. Th., 99% ee) des (*S*)-Alkohols (*S*)-**17** und 305 mg (1.45 mmol, 49% d. Th., 99% ee) des (*R*)-Acetats (*R*)-**18** als jeweils farblose Flüssigkeiten erhalten. (da 145)

(+)-(*S*)-3-(*p*-Chlorphenyl)-1-Propen-3-ol ((*S*)-**17**)

[DC: CH_2Cl_2 , R_f (**17**) = 0.25]

(*S*)-**17**

(99% ee)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.91$ (bs, 1 H, 7-H), 5.17 (d, $^3J_{3,2} = 6.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.20 (dd, $^3J_{1\text{cis},2} = 10.0$ Hz, $^4J_{1\text{cis},3} = 1.0$ Hz, 1 H, 1- H_{cis}), 5.33 (dd, $^3J_{1\text{trans},2} = 17.0$ Hz, $^4J_{1\text{trans},3} = 1.0$ Hz, 1 H, 1- H_{trans}), 5.99 (ddd, $^3J_{2,3} = 6.0$ Hz, $^3J_{2,1\text{cis}} = 10.0$ Hz, $^3J_{2,1\text{trans}} = 17.0$ Hz, 1 H, 2-H), 7.28-7.32 (sh, 4 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 74.7$ (d, C-3), 115.6 (t, C-1), 127.7 (2d, C-5), 128.7 (2d, C-6), 133.5 (s, C-7), 139.9 (d, C-2), 141.0 (s, C-4).

GC: Säule: β -CD, Trennung im Gradientenprogramm: T_0 [1 min] = 140 °C, 0.5 °C/min bis $T = 154$ °C [1 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

17: $t_R(3S) = 17.76'$.

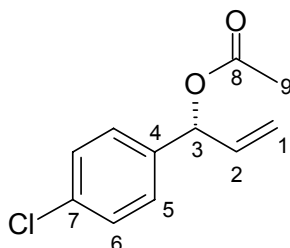
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +18.8^\circ$ ($c = 0.86$, CHCl_3 , 99% ee)

(+)-(R)-3-(p-Chlorphenyl)-1-Propen-3-acetat ((R)-18)

[DC: CH_2Cl_2 , $R_f(18) = 0.53$]

(R)-18

(99% ee)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 2.09$ (s, 3 H, 9-H), 5.24 (dd, $^3J_{1\text{cis},2} = 10.5$ Hz, $^4J_{1\text{cis},3} = 1.0$ Hz, 1 H, 1-H_{cis}), 5.26 (dd, $^3J_{1\text{trans},2} = 17.0$ Hz, $^4J_{1\text{trans},3} = 1.0$ Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.95 (ddd, $^3J_{2,3} = 6.0$ Hz, $^3J_{2,1\text{cis}} = 10.5$ Hz, $^3J_{2,1\text{trans}} = 17.0$ Hz, 1 H, 2-H), 6.20 (d, $^3J_{3,2} = 6.0$ Hz, 1 H, 3-H), 7.26-7.33 (sh, 4 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 21.2$ (s, C-9), 75.4 (d, C-3), 117.3 (t, C-1), 128.6 (2d, C-5), 128.7 (2d, C-6), 134.0 (s, C-7), 135.8 (d, C-2), 137.4 (s, C-4), 169.8 (s, C-8).

GC: Säule: β -CD, Trennung im Gradientenprogramm: T_0 [1 min] = 140 °C, 0.5 °C/min bis $T = 154$ °C [1 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

18: $t_R(3R) = 14.56'$.

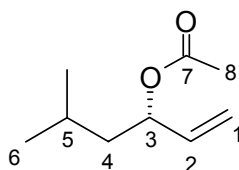
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +55.3^\circ$ ($c = 1.12$, CHCl_3 , 99% ee)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$	Ber.	C 62.72	H 5.26
(210.66)	Gef.	C 62.09	H 5.21

(-)-(S)-5-Methyl-1-Hexen-3-Acetat ((S)-19)[DC: CH₂Cl₂, R_f(**19**) = 0.55]**(S)-19**

(93% ee)

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.89 (d, $^3J_{6,5}$ = 6.5 Hz, 3 H, 6-H), 0.90 (d, $^3J_{6',5}$ = 6.5 Hz, 3 H, 6'-H), 1.37 (ddd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.5 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 7.5 Hz, $^3J_{4a,5}$ = 5.5 Hz, 1 H, 4-H^a), 1.53-1.65 (sh, 2 H, 4-H^b/5-H), 2.03 (s, 3 H, 8-H), 5.12 (dd, $^3J_{1cis,2}$ = 10.5 Hz, $^4J_{1cis,3}$ = 1.0 Hz, 1 H, 1-H_{cis}), 5.21 (dd, $^3J_{1trans,2}$ = 17.5 Hz, $^4J_{1trans,3}$ = 1.0 Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.29 (ddt, $^3J_{3,2}$ = 6.5 Hz, $^3J_{3,4}$ = 7.0 Hz, $^4J_{3,1}$ = 1.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.74 (ddd, $^3J_{2,3}$ = 6.5 Hz, $^3J_{2,1cis}$ = 10.5 Hz, $^3J_{2,1trans}$ = 17.0 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 21.3 (q, C-8), 22.4 (q, C-6), 22.8 (q, C-6'), 24.5 (d, C-5), 43.2 (t, C-4), 73.3 (d, C-3), 116.4 (t, C-1), 136.9 (d, C-2), 170.3 (s, C-7).

GC: Säule: β -CD, Trennung im Gradientenprogramm: T₀ [2 min] = 60 °C, 1 °C/min bis T = 90 °C [2 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

19: t_R(3R) = 13.27', t_R(3S) = 13.52'.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -23.5° (c = 0.80, CHCl₃, 93% ee)

Enzymatische Racematspaltung von 1-Hexen-3-ol (20)

Gemäß **AAV 1** (s. S. 94) wurden 3.00 g (41.6 mmol) ⁿButyraldehyd mit 45.8 ml (45.8 mmol) Vinylmagnesiumbromid (1 M Lösung in THF) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Destillation über eine Vigreux-Kolonnen bei Normaldruck wurden 2.88 g (28.7 mmol, 69% d. Th.) des racemischen Allylalkohols **20** (Sdp. 134 °C, 1013 mbar, Lit.: 135 °C, 1004 mbar) als schwach gelbe Flüssigkeit von charakteristischem Geruch erhalten.

Gemäß **AAV 2** (s. S. 94) wurden 1.50 g (15.0 mmol) Hex-1-en-3-ol **20** mit 75 mg Novozym 435[®] in 7 ml Vinylacetat umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Destillation über eine Mikro-Destille wurden 335 mg (3.34 mmol, 22% d. Th., 99% ee) des (R)-

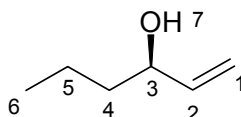
Alkohols (*R*)-**20** und 760 mg (5.34 mmol, 36 % d. Th., 51% ee) des (*S*)-Acetats (*S*)-**21** als jeweils farblose Flüssigkeiten erhalten. (da 293)

(-)-(R)-1-Hexen-3-ol ((R)-20)

[DC: CH₂Cl₂, R_f(**20**) = 0.17]

(*R*)-**20**

(99% ee)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.91 (t, ³J_{6,5} = 7.0 Hz, 3 H, 6-H), 1.31-1.52 (sh, 4 H, 4-H/5-H), 1.57 (bs, 1 H, 7-H), 4.08 (dt, ³J_{3,2} = ³J_{3,4} = 6.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.07 (d, ³J_{1cis,2} = 10.5 Hz, 1 H, 1-H_{cis}), 5.19 (dd, ³J_{1trans,2} = 17.0 Hz, ⁴J_{1trans,3} = 1.0 Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.84 (ddd, ³J_{2,3} = 6.5 Hz, ³J_{2,1cis} = 10.5 Hz, ³J_{2,1trans} = 17.0 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 14.0 (q, C-6), 18.5 (t, C-5), 39.2 (t, C-4), 73.0 (d, C-3), 114.4 (t, C-1), 141.3 (d, C-2).

GC: Säule: β-CD, Isotherme Trennung, Ofentemperatur: 60 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

20: t_R(3*R*) = 9.13'.

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -16,6° (c = 2.20, CHCl₃, 99% ee)

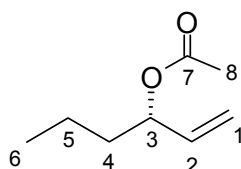
Literatur: [α]_D²⁰ = -14,7° (c = 1.90, CHCl₃, 99% ee)^[101]

(-)-(S)-1-Hexen-3-Acetat ((S)-21)

[DC: CH₂Cl₂, R_f(**21**) = 0.48]

(*S*)-**21**

(51% ee)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.89 (t, ³J_{6,5} = 7.5 Hz, 3 H, 6-H), 1.32 (qtd, ³J_{5,4} = ³J_{5,6} = 7.5 Hz, ⁴J_{5,3} = 1.5 Hz, 2 H, 5-H), 1.53 (m, 1 H, 4-H^a), 1.59 (m, 1 H, 4-H^b), 2.03 (s, 3 H, 8-H), 5.12 (dd, ³J_{1cis,2} =

10.5 Hz, $^4J_{1\text{cis},3} = 1.0$ Hz, 1 H, 1- H_{cis}), 5.20 (dd, $^3J_{1\text{trans},2} = 17.5$ Hz, $^4J_{1\text{trans},3} = 1.0$ Hz, 1 H, 1- H_{trans}), 5.21 (ddt, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 6.5$ Hz, $^4J_{3,1} = 1.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.75 (ddd, $^3J_{2,3} = 6.5$ Hz, $^3J_{2,1\text{cis}} = 10.5$ Hz, $^3J_{2,1\text{trans}} = 17.0$ Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.8$ (q, C-6), 18.3 (t, C-5), 21.2 (q, C-8), 36.3 (t, C-4), 74.6 (d, C-3), 116.4 (t, C-1), 136.7 (d, C-2), 170.3 (s, C-7).

GC: Säule: β -CD, Isotherme Trennung, Ofentemperatur: 60 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

21: $t_{\text{R}}(3\text{R}) = 12.27'$, $t_{\text{R}}(3\text{S}) = 13.27'$.

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.9^\circ$ ($c = 0.90$, CHCl_3 , 51% ee)

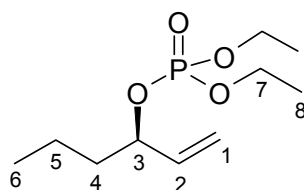
(-)-(R)-1-Hexen-3-Diethylphosphat ((R)-22)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 335 mg (3.34 mmol) Allylalkohol (R)-**20** mit 635 mg (3.68 mmol) Diethylchlorophosphat und 20 mg (167 μmol) DMAP in 0.8 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 7:3) wurden 647 mg (2.74 mmol, 82% d. Th.) des Diethylphosphats (R)-**22** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 294)

[DC: HE/EE 7:3, R_{f} (**22**) = 0.13]

(R)-**22**

(99% ee)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.90$ (t, $^3J_{6,5} = 7.5$ Hz, 3 H, 6-H), 1.29 (2td, $^3J_{8,7} = 7.0$ Hz, $^4J_{8,\text{P}} = 1.0$ Hz, 6 H, 8-H), 1.33-1.40 (m, 2 H, 5-H), 1.56 (m, 1 H, 4- H^{a}), 1.68 (m, 1 H, 4- H^{b}), 4.01-4.11 (sh, 4 H, 7-H), 4.72 (tdd, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = ^3J_{3,\text{P}} = 7.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.16 (dd, $^3J_{1\text{cis},2} = 10.5$ Hz, $^4J_{1\text{cis},3} = 1.0$ Hz, 1 H, 1- H_{cis}), 5.27 (dd, $^3J_{1\text{trans},2} = 17.0$ Hz, $^4J_{1\text{trans},3} = 1.0$ Hz, 1 H, 1- H_{trans}), 5.80 (ddd, $^3J_{2,3} = 7.0$ Hz, $^3J_{2,1\text{cis}} = 10.5$ Hz, $^3J_{2,1\text{trans}} = 17.5$ Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 13.7 (q, C-6), 16.0 (qd, ³J_{8,P} = 2.7 Hz, C-8), 16.1 (qd, ³J_{8',P} = 2.7 Hz, C-8'), 18.0 (t, C-5), 37.9 (td, ³J_{4,P} = 5.8 Hz, C-4), 63.5 (td, ²J_{7,P} = 5.6 Hz, C-7), 63.5 (td, ²J_{7',P} = 5.8 Hz, C-7'), 79.6 (dd, ²J_{3,P} = 5.9 Hz, C-3), 117.0 (t, C-1), 137.1 (dd, ³J_{2,P} = 3.6 Hz, C-2).

GC: Säule: β-CD, Isotherme Trennung, Ofentemperatur: 150 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

22: t_R(3R) = 7.16'.

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -5.4° (c = 0.68, CHCl₃, 99% ee)

Elementaranalyse:

C ₁₀ H ₂₁ PO ₄	Ber.	C 50.84	H 8.96
(236.25)	Gef.	C 50.81	H 8.83

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₀ H ₂₁ PO ₄ [M] ⁺	236.1177	236.1179

[(2R)-(Trifluoracetyl)amino]-[(3R)-Vinyl]-Hexansäure-*tert*-butylester (23)

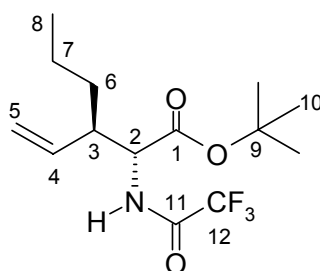
[(2S)-(Trifluoracetyl)amino]-4-Octensäure-*tert*-butylester (24)

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 59 mg (0.25 mmol) Allylphosphat (*R*)-**22** (99% ee) mit 114 mg (0.50 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μl (25.0 μmol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 75 mg (242 μmol, 97% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden Regioisomeren **23** und **24** als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 71% rs zugunsten des verzweigten Regioisomeren **23**. (da 299)

[DC: HE/EE 95:5, R_f = 0.33]

(R,R)-23

(92% ds *anti*, 98% ee)



Hauptdiastereomer**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

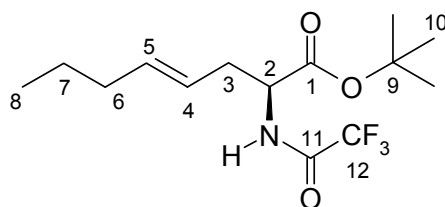
δ = 0.88 (t, $^3J_{8,7}$ = 7.0 Hz, 3 H, 8-H), 1.23-1.41 (sh, 4 H, 6-H/7-H), 1.46 (s, 9 H, 10-H), 2.61 (m, 1 H, 3-H), 4.53 (dd, $^3J_{2,3}$ = 4.5 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 9.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.11 (d, $^3J_{5trans,4}$ = 17.0 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.18 (d, $^3J_{5cis,4}$ = 10.5 Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.53 (m, 1 H, 4-H), 6.65 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 13.8 (q, C-8), 20.1 (t, C-7), 28.0 (q, C-10), 32.5 (t, C-6), 46.2 (d, C-3), 55.8 (d, C-2), 83.2 (s, C-9), 115.8 (q, $J_{12,F}$ = 286.0 Hz, C-12), 118.9 (t, C-5), 135.6 (d, C-4), 156.9 (q, $J_{11,F}$ = 37.8 Hz, C-11), 169.1 (s, C-1).

(S)-24

(83% ee)

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.86 (t, $^3J_{8,7}$ = 7.5 Hz, 3 H, 8-H), 1.33 (m, 2 H, 7-H), 1.46 (s, 9 H, 10-H), 1.95 (dt, $^3J_{6,5}$ = $^3J_{6,7}$ = 7.0 Hz, 2 H, 6-H), 2.48 (ddd, $^2J_{3a,3b}$ = 13.0 Hz, $^3J_{3a,2}$ = $^3J_{3a,4}$ = 6.5 Hz, 1 H, 3-H^a), 2.59 (ddd, $^2J_{3b,3a}$ = 13.0 Hz, $^3J_{3b,2}$ = $^3J_{3b,4}$ = 6.5 Hz, 1 H, 3-H^b), 4.47 (dt, $^3J_{2,3}$ = 6.5 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.21 (td, $^3J_{4,3}$ = 7.5 Hz, $^3J_{4,5}$ = 15.5 Hz, 1 H, 4-H), 5.53 (m, 1 H, 5-H), 6.82 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 13.5 (q, C-8), 22.3 (t, C-7), 28.0 (q, C-10), 34.6 (t, C-3), 34.8 (t, C-6), 52.7 (d, C-2), 83.2 (s, C-9), 115.8 (q, $J_{12,F}$ = 286.0 Hz, C-12), 122.1 (d, C-5), 136.4 (d, C-4), 156.9 (q, $J_{11,F}$ = 37.8 Hz, C-11), 169.4 (s, C-1).

GC: Säule: Chirasil-Val, Trennung im Gradientenprogramm: T₀ [30 min] = 80 °C, 1 °C/min bis T = 130 °C [5 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

23: t_R(2R,3R) = 51.81', t_R(2S,3R) = 53.72'.**24:** t_R(2R) = 66.13', t_R(2S) = 67.50'.**Elementaranalyse:**

C ₁₄ H ₂₂ NO ₃ F ₃	Ber.	C 54.36	H 7.17	N 4.53
(309.37)	Gef.	C 54.28	H 6.97	N 4.29

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₂₂ NO ₃ F ₃ [M] ⁺	309.1552	309.1552

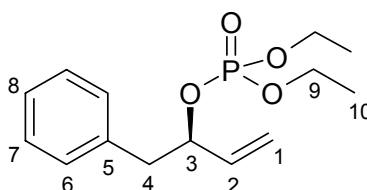
(+)-(R)-Diethyl-(2-Phenyl-1-Vinylethyl)-Phosphat ((R)-25)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 500 mg (3.37 mmol) des optisch aktiven (*R*)-Allylalkohols (Optische Reinheit nach enzymatischer Trennung: 73% ee) mit 640 mg (3.71 mmol) Diethylchlorophosphat und 21 mg (169 μmol) DMAP in 0.8 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 7:3 → EE) wurden 794 mg (2.79 mmol, 83% d. Th.) des Diethylphosphats (*R*)-**25** als gelbe Flüssigkeit erhalten. (da 434)

[DC: HE/EE 7:3, R_f(**25**) = 0.12]

(*R*)-25

(73% ee)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.22 (t, ³J_{10,9} = 7.0 Hz, 3 H, 10-H), 1.27 (t, ³J_{10',9} = 7.0 Hz, 3 H, 10'-H'), 2.95 (dd, ²J_{4a,4b} = 13.5 Hz, ³J_{4a,3} = 6.0 Hz, 1 H, 4-H^a), 3.04 (dd, ²J_{4b,4a} = 13.5 Hz, ³J_{4b,3} = 7.5 Hz, 1 H, 4-H^b), 3.80-4.05 (sh, 4 H, 9-H), 4.98 (td, ³J_{3,2} = ³J_{3,4} = 7.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.20 (d, ³J_{1cis,2} = 10.5 Hz, 1 H, 1-H_{cis}), 5.29 (d, ³J_{1trans,2} = 17.0 Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.87 (ddd, ³J_{2,3} = 7.0 Hz, ³J_{2,1cis} = 10.5 Hz, ³J_{2,1trans} = 17.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.21-7.24 (sh, 3 H, 6-H/8-H), 7.29 (2dd, ³J_{7,6} = ³J_{7,8} = 8.0 Hz, 2 H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 15.9 (qd, ³J_{10,P} = 2.6 Hz, C-10), 16.0 (qd, ³J_{10',P} = 2.5 Hz, C-10'), 42.5 (td, ³J_{4,P} = 6.4 Hz, C-4), 63.3 (td, ²J_{9,P} = 5.8 Hz, C-9), 63.4 (td, ²J_{9',P} = 5.8 Hz, C-9'), 79.8 (dd, ²J_{3,P} = 5.9 Hz, C-3), 117.4 (t, C-1), 126.5 (d, C-8), 128.2 (2d, C-7), 129.7 (2d, C-6), 136.3 (dd, ³J_{2,P} = 3.3 Hz, C-2), 136.5 (s, C-5).

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von (*R*)-**25** war weder durch GC- noch durch HPLC-Messungen möglich. Deshalb wird der ee-Wert des entsprechenden Allylalkohols angegeben, der mittels GC-Messung bestimmt werden konnte. Da

sich bei der Herstellung des Phosphats das Enantiomerenverhältnis nicht ändert, entspricht dieser Wert gerade dem Enantiomerenüberschuss von Verbindung (*R*)-**25**.

HPLC (Allylalkohol): Säule: ReproSil 100 Chiral-NR, Hexan/ⁱPrOH 99.5:0.5, Fluss: 0.6 ml/min.

$t_R(3R) = 21.52'$, $t_R(3S) = 22.77'$ (73% ee).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +3.0^\circ$ ($c = 0.30$, CHCl_3 , 73% ee)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{PO}_4$	Ber.	C 59.15	H 7.45
(284.32)	Gef.	C 58.89	H 7.27

6-Phenyl-[(2*S*)-(Trifluoracetyl)amino]-4-Hexensäure-*tert*-butylester (**26**)

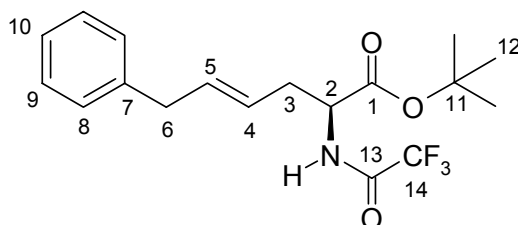
Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 71 mg (0.25 mmol) Allylphosphat (*R*)-**25** (73% ee) mit 114 mg (0.50 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μl (25.0 μmol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 87 mg (243 μmol , 97% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden Regioisomeren als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 99% rs zugunsten des unverzweigten Regioisomeren **26**. (da 471)

[DC: HE/EE 9:1, $R_f = 0.30$]

Die Signale des verzweigten Regioisomeren liegen im Grundrauschen des Spektrums und konnten daher nicht angegeben werden.

(*S*)-**26**

(60% ee)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.44$ (s, 9 H, 12-H), 2.51 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 13.5$ Hz, $^3J_{3a,2} = ^3J_{3a,4} = 7.0$ Hz, 1 H, 3-H^a), 2.64 (ddd, $^2J_{3b,3a} = 13.5$ Hz, $^3J_{3b,2} = 6.5$ Hz, $^3J_{3b,4} = 7.0$ Hz, 1 H, 3-H^b), 3.32 (d, $^3J_{6,5} = 6.5$ Hz, 2 H, 6-H), 4.51 (dt, $^3J_{2,3} = 6.5$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 5.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.32 (td, $^3J_{4,3} =$

7.5 Hz, $^3J_{4,5} = 15.0$ Hz, 1 H, 4-H), 5.70 (td, $^3J_{5,4} = 15.0$ Hz, $^3J_{5,6} = 6.5$ Hz, 1 H, 5-H), 6.88 (bs, 1 H, NH), 7.12 (2d, $^3J_{8,9} = 7.5$ Hz, 2 H, 8-H), 7.18 (dd, $^3J_{10,9} = 7.5$ Hz, 1 H, 10-H), 7.27 (2dd, $^3J_{9,8} = ^3J_{9,10} = 7.5$ Hz, 2 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 27.9$ (q, C-12), 34.7 (t, C-3), 38.9 (t, C-6), 52.7 (d, C-2), 83.4 (s, C-11), 115.6 (q, $J_{14,F} = 286.0$ Hz, C-14), 123.6 (d, C-5), 126.2 (d, C-10), 128.4 (2d, C-9), 128.5 (2d, C-8), 134.9 (s, C-7), 139.7 (d, C-4), 156.4 (q, $J_{13,F} = 37.2$ Hz, C-13), 169.3 (s, C-1).

HPLC: Säule: ReproSil 100 Chiral-NR, Hexan/ PrOH 99.5:0.5, Fluss: 0.5 ml/min.

26: $t_{\text{R}}(2\text{R}) = 24.57'$, $t_{\text{R}}(2\text{S}) = 25.70'$ (60% ee).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{F}_3$	Ber.	C 60.50	H 6.21	N 3.92
(357.41)	Gef.	C 60.46	H 6.17	N 3.90

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{F}_3$ $[\text{M}]^+$	357.1552	357.1521

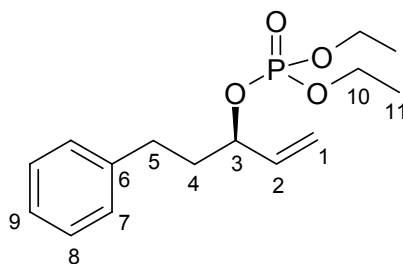
(-)-(R)-Diethyl-(3-Phenyl-1-Vinylpropyl)-Phosphat ((R)-27)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 790 mg (4.87 mmol) des optisch aktiven (R)-Allylalkohols (Optische Reinheit nach enzymatischer Trennung: 99% ee) mit 924 mg (5.36 mmol) Diethylchlorophosphat und 30 mg (243 μmol) DMAP in 1 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 7:3 \rightarrow EE) wurden 1.30 g (4.36 mmol, 89% d. Th.) des Diethylphosphats (R)-**27** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 429)

[DC: HE/EE 7:3, R_{f} (**27**) = 0.12]

(R)-27

(99% ee)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.30 (t, $^3J_{11,10}$ = 7.0 Hz, 3 H, 11-H), 1.31 (t, $^3J_{11',10}$ = 7.0 Hz, 3 H, 11-H'), 1.94 (m, 1 H, 4-H^a), 2.05 (m, 1 H, 4-H^b), 2.69 (dt, $^2J_{5a,5b}$ = 10.0 Hz, $^3J_{5,4}$ = 6.5 Hz, 2 H, 5-H), 4.05-4.14 (sh, 4 H, 10-H), 4.79 (td, $^3J_{3,2}$ = $^3J_{3,4}$ = 7.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.24 (dd, $^4J_{1cis,3}$ = 1.0 Hz, $^3J_{1cis,2}$ = 10.5 Hz, 1 H, 1-H_{cis}), 5.33 (dd, $^4J_{1trans,3}$ = 1.0 Hz, $^3J_{1trans,2}$ = 17.5 Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.87 (ddd, $^3J_{2,3}$ = 7.0 Hz, $^3J_{2,1cis}$ = 10.5 Hz, $^3J_{2,1trans}$ = 17.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.16-7.19 (sh, 3 H, 7-H/9-H), 7.27 (2dd, $^3J_{8,7}$ = $^3J_{8,9}$ = 8.0 Hz, 2 H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 16.1 (qd, $^3J_{11,P}$ = 4.1 Hz, C-11), 16.2 (qd, $^3J_{11',P}$ = 4.1 Hz, C-11'), 31.0 (t, C-4), 37.5 (td, $^4J_{5,P}$ = 5.8 Hz, C-5), 63.6 (td, $^2J_{10,P}$ = 5.6 Hz, C-10), 63.4 (td, $^2J_{10',P}$ = 5.6 Hz, C-10'), 79.1 (dd, $^2J_{3,P}$ = 5.8 Hz, C-3), 117.5 (t, C-1), 125.9 (d, C-9), 128.3 (2d, C-8), 128.4 (2d, C-7), 136.6 (dd, $^3J_{2,P}$ = 3.4 Hz, C-2), 141.2 (s, C-6).

GC: Säule: β -CD, Isotherme Trennung, Ofentemperatur: 170 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

27: $t_R(3R)$ = 40.91'.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -0.52° (c = 3.10, CHCl₃, 99% ee)

Elementaranalyse:

C ₁₅ H ₂₃ PO ₄	Ber.	C 60.39	H 7.77
(298.35)	Gef.	C 60.51	H 7.44

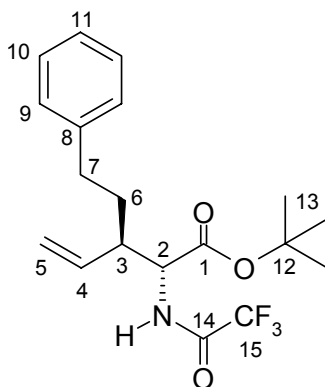
5-Phenyl-[(2R)-(Trifluoracetyl)amino]-[(3R)-Vinyl]-Pentansäure-tert-butylester (28)**7-Phenyl-[(2S)-(Trifluoracetyl)amino]-4-Pentensäure-tert-butylester (29)**

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 75 mg (0.25 mmol) Allylphosphat (*R*)-**27** (99% ee) mit 114 mg (0.50 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μ l (25.0 μ mol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 88 mg (237 μ mol, 94% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden Regioisomeren **28** und **29** als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 57% rs zugunsten des unverzweigten Regioisomeren **29**. (da 435)

[DC: HE/EE 9:1, R_f (**28**) = 0.27, R_f (**29**) = 0.23]

(*R,R*)-28

(90% ds *anti*, 83% ee)



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

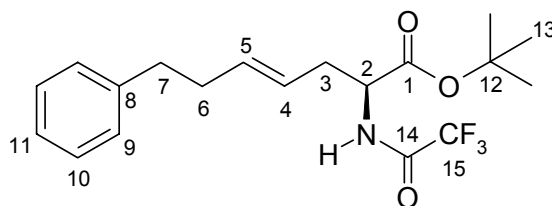
δ = 1.39 (s, 9 H, 13-H), 1.59 (ddt, $^2J_{6a,6b}$ = 14.0 Hz, $^3J_{6a,3}$ = 5.5 Hz, $^3J_{6,7}$ = 7.5 Hz, 1 H, 6-H^a), 1.74 (m, 1 H, 6-H^b), 2.58 (t, $^3J_{7,6}$ = 7.5 Hz, 2 H, 7-H), 2.62 (m, 1 H, 3-H), 4.55 (dd, $^3J_{2,3}$ = 4.5 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 9.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.09 (d, $^3J_{5trans,4}$ = 17.0 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.19 (d, $^3J_{5cis,4}$ = 10.0 Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.53 (m, 1 H, 4-H), 6.63 (bs, 1 H, NH), 7.08-7.13 (sh, 3 H, 9-H/11-H), 7.20 (2dd, $^3J_{10,9}$ = $^3J_{10,11}$ = 7.5 Hz, 2 H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 28.0 (q, C-13), 32.2 (t, C-6), 33.1 (t, C-7), 45.8 (d, C-3), 55.5 (d, C-2), 83.4 (s, C-12), 115.7 (q, $J_{15,F}$ = 286.1 Hz, C-15), 119.4 (t, C-5), 126.0 (d, C-11), 128.3 (2d, C-10), 128.4 (2d, C-9), 135.3 (d, C-4), 141.3 (s, C-8), 157.1 (q, $J_{14,F}$ = 37.3 Hz, C-14), 168.9 (s, C-1).

(*S*)-29

(97% ee)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.40 (s, 9 H, 13-H), 2.26 (td, $^3J_{6,5}$ = $^3J_{6,7}$ = 7.0 Hz, 2 H, 6-H), 2.42 (ddd, $^2J_{3a,3b}$ = 13.0 Hz, $^3J_{3a,2}$ = $^3J_{3a,4}$ = 7.0 Hz, 1 H, 3-H^a), 2.53 (ddd, $^2J_{3b,3a}$ = 13.0 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 6.5 Hz, $^3J_{3b,4}$ = 7.0 Hz, 1 H, 3-H^b), 2.58 (t, $^3J_{7,6}$ = 7.5 Hz, 2 H, 7-H), 4.42 (dt, $^3J_{2,3}$ = 6.0 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.21 (td, $^3J_{4,3}$ = 7.0 Hz, $^3J_{4,5}$ = 15.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.53 (m, 1 H, 5-H), 6.76 (bs, 1 H, NH), 7.08-7.13 (sh, 3 H, 9-H/11-H), 7.20 (2dd, $^3J_{10,9}$ = $^3J_{10,11}$ = 7.5 Hz, 2 H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 28.0 (q, C-13), 34.2 (t, C-7), 34.8 (t, C-3), 35.6 (t, C-6), 52.7 (d, C-2), 83.3 (s, C-12), 115.7 (q, $J_{15,F} = 286.6$ Hz, C-15), 122.9 (d, C-5), 125.9 (d, C-11), 128.3 (2d, C-10), 128.4 (2d, C-9), 135.4 (d, C-4), 141.5 (s, C-8), 156.4 (q, $J_{14,F} = 37.3$ Hz, C-14), 169.3 (s, C-1).

HPLC: Säule: ReproSil 100 Chiral-NR, Hexan/PrOH 99.8:0.2, Fluss: 0.5 ml/min.

28: $t_R(2S,3S) = t_R(2S,3R) = 19.55'$ (nicht basisliniengetrennt), $t_R(2R,3S) = 20.64'$, $t_R(2R,3R) = 21.81'$.

29: $t_R(2R) = 23.74'$, $t_R(2S) = 24.89'$.

Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₂₄ NO ₃ F ₃	Ber.	C 61.45	H 6.51	N 3.77
(371.44)	Gef.	C 61.53	H 6.69	N 3.81

HRMS(CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₅ NO ₃ F ₃ [M+1] ⁺	372.1742	372.1738

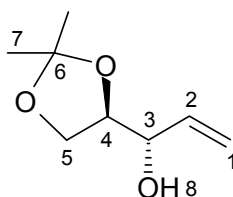
Enzymatische Racematspaltung von (2*R*)-(1,2-*O*-isopropyliden)-4-Penten-1,2,3-Triol (**30**)

Gemäß **AAV 1** (s. S. 94) wurden 3.00 g (23.0 mmol) (*R*)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-Carbaldehyd mit 25.4 ml (25.4 mmol) Vinylmagnesiumbromid (1 M Lösung in THF) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂ → Et₂O) wurden 2.65 g (16.7 mmol, 73% d. Th.) des Allylalkohols **30** als Diastereomeregemisch (50% ds) erhalten (da 263).

Gemäß **AAV 2** (s. S. 94) wurden 1.00 g (6.32 mmol) des Allylalkohols **30** (50% ds) mit 50 mg Novozym 435[®] in 3 ml Vinylacetat umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂ → Et₂O) wurden 390 mg (2.46 mmol, 39% d. Th., 98% ds) des Alkohols (*R,S*)-**30** und 559 mg (2.78 mmol, 44% d. Th., 99% ds) des (*R,R*)-Acetats als jeweils farblose Flüssigkeiten erhalten. (da 609)

(2*R*,3*S*)-(1,2-O-isopropyliden)-4-Penten-1,2,3-Triol ((*R,S*)-30**)**[DC: CH₂Cl₂, R_f(**30**) = 0.08]**(*R,S*)-**30****

(98% ds)

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.34 (s, 3 H, 7-H), 1.42 (s, 3 H, 7-H'), 2.17 (bs, 1 H, 8-H), 3.88 (dd, $^2J_{5a,5b}$ = 8.0 Hz, $^3J_{5a,4}$ = 7.0 Hz, 1 H, 5-H^a), 3.95 (dd, $^2J_{5b,5a}$ = 8.0 Hz, $^3J_{5b,4}$ = 6.5 Hz, 1 H, 5-H^b), 4.09 (dt, $^3J_{4,3}$ = 4.5 Hz, $^3J_{4,5}$ = 6.5 Hz, 1 H, 4-H), 4.27 (dd, $^3J_{3,2}$ = 5.0 Hz, $^3J_{3,4}$ = 4.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.22 (d, $^3J_{1cis,2}$ = 10.5 Hz, 1 H, 1-H_{cis}), 5.36 (d, $^3J_{1trans,2}$ = 17.0 Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.81 (ddd, $^3J_{2,3}$ = 5.0 Hz, $^3J_{2,1cis}$ = 10.5 Hz, $^3J_{2,1trans}$ = 17.0 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 25.1 (q, C-7), 26.4 (q, C-7'), 64.7 (t, C-5), 71.8 (d, C-3), 78.0 (d, C-4), 109.4 (s, C-6), 116.9 (t, C-1), 135.7 (d, C-2).

GC: Säule: β -CD, Isotherme Trennung, Ofentemperatur: 100 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

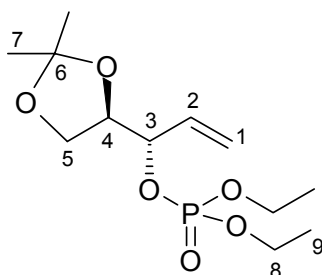
30: $t_R(2R,3R)$ = 9.02', $t_R(2R,3S)$ = 9.43'.

(-)-Diethyl-[(*S*)-1-((*R*)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolanyl)-allyl]-Phosphat ((*R,S*)-31**)**

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 230 mg (1.45 mmol) des optisch aktiven Allylalkohols (*R,S*)-**30** (Optische Reinheit nach enzymatischer Trennung: 98% ds) mit 276 mg (1.60 mmol) Diethylchlorophosphat und 8.9 mg (72.7 μ mol) DMAP in 0.5 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 1:1 \rightarrow EE) wurden 270 mg (917.4 μ mol, 63% d. Th.) des Diethylphosphats (*R,S*)-**31** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 612)

[DC: HE/EE 1:1, R_f(**31**) = 0.10]

(*R,S*)-**31**
(98% ds)



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.28 (td, ³*J*_{9,8} = 7.0 Hz, ⁴*J*_{9,P} = 1.0 Hz, 3 H, 9-H), 1.29 (td, ³*J*_{9,8} = 7.0 Hz, ⁴*J*_{9',P} = 1.0 Hz, 3 H, 9'-H), 1.31 (s, 3 H, 7-H), 1.38 (s, 3 H, 7-H'), 3.91 (dd, ²*J*_{5a,5b} = 8.5 Hz, ³*J*_{5a,4} = 6.0 Hz, 1 H, 5-H^a), 4.02 (dd, ²*J*_{5b,5a} = 8.5 Hz, ³*J*_{5b,4} = 6.5 Hz, 1 H, 5-H^b), 4.06 (2q, ³*J*_{8,9} = 7.0 Hz, 4 H, 8-H), 4.12 (m, 1 H, 4-H), 4.67 (dd, ³*J*_{3,2} = ³*J*_{3,4} = 7.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.32 (dd, ³*J*_{1cis,2} = 10.5 Hz, ⁴*J*_{1cis,3} = 1.0 Hz, 1 H, 1-H_{cis}), 5.40 (dd, ³*J*_{1trans,2} = 17.5 Hz, ⁴*J*_{1trans,3} = 1.0 Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.86 (ddd, ³*J*_{2,3} = 7.0 Hz, ³*J*_{2,1cis} = 10.5 Hz, ³*J*_{2,1trans} = 17.0 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 16.0 (qd, ³*J*_{9,P} = 7.0 Hz, C-9), 16.1 (qd, ³*J*_{9',P} = 7.0 Hz, C-9'), 25.2 (q, C-7), 26.4 (q, C-7'), 63.6 (td, ²*J*_{8,P} = 5.8 Hz, C-8), 63.8 (td, ²*J*_{8',P} = 5.8 Hz, C-8'), 66.0 (t, C-5), 77.1 (dd, ²*J*_{3,P} = 8.1 Hz, C-3), 78.9 (dd, ³*J*_{4,P} = 5.8 Hz, C-4), 109.5 (s, C-6), 119.6 (t, C-1), 133.3 (dd, ³*J*_{2,P} = 2.4 Hz, C-2).

GC: Säule: β -CD, Trennung im Gradientenprogramm: T₀ [3 min] = 150 °C, 1 °C/min bis T = 170 °C [5 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

31: t_R(2*R*,3*S*) = 18.53', t_R(2*R*,3*R*) = 19.12'.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -7.3^\circ$ (c = 0.95, CHCl₃, 98% ds)

Elementaranalyse:

C ₁₂ H ₂₃ PO ₆	Ber.	C 48.98	H 7.88
(294.28)	Gef.	C 48.58	H 7.48

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₂ H ₂₄ PO ₆ [M+1] ⁺	295.1266	295.1291

Enzymatische Racematspaltung von (5*R*)-5,9-Dimethyl-3-Hydroxy-1,8-Decadien (32)

Gemäß **AAV 1** (s. S. 94) wurden 5.00 g (32.4 mmol) *L*-(-)-Citronellal mit 35.7 ml (35.7 mmol) Vinylmagnesiumbromid (1 M Lösung in THF) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Destillation wurden 4.68 g (27.7 mmol, 79% d. Th.) des Allylkohols **32** (1:1 Diastereomerenmischung, Sdp. 95 °C, 0.3 mbar, Lit.: 103 °C, 5 mbar) als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten. (da 779)

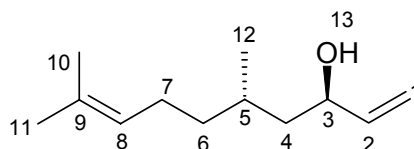
Gemäß **AAV 2** (s. S. 94) wurden 2.00 g (11.0 mmol) des Allylkohols **32** mit 100 mg Novozym 435[®] in 5 ml Vinylacetat umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂ → Et₂O) wurden 775 mg (4.25 mmol, 39% d. Th., 99% ds) des Alkohols (*R,S*)-**32** und 1.15 g (5.13 mmol, 47% d. Th., 99% ds) des (*S,S*)-Acetats als jeweils schwach gelbe Flüssigkeiten erhalten. (da 779)

(-)-(3*R*,5*S*)-5,9-Dimethyl-3-Hydroxy-1,8-Decadien ((*R,S*)-32)

[DC: CH₂Cl₂, R_f (**32**) = 0.24]

(*R,S*)-**32**

(99% ds)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.90 (d, ³J_{12,5} = 6.0 Hz, 3 H, 12-H), 1.10-1.47 (sh, 4 H, 5-H/6-H/13-H), 1.52 (m, 2 H, 7-H), 1.57 (s, 3 H, 10-H), 1.65 (s, 3 H, 11-H), 1.95 (m, 2 H, 4-H), 4.16 (td, ³J_{3,2} = ³J_{3,4} = 6.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.04-5.08 (sh, 2 H, 1-H_{cis}, 8-H), 5.19 (dd, ³J_{1trans,2} = 17.0 Hz, ⁴J_{1trans,3} = 1.0 Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.81 (ddd, ³J_{2,3} = 6.5 Hz, ³J_{2,1cis} = 10.5 Hz, ³J_{2,1trans} = 17.0 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 17.6 (q, C-10), 19.3 (q, C-12), 25.3 (t, C-6), 25.7 (q, C-11), 28.8 (d, C-5), 36.9 (t, C-7), 44.4 (t, C-4), 71.0 (d, C-3), 114.0 (t, C-1), 124.7 (d, C-8), 131.2 (s, C-9), 141.5 (d, C-2).

GC: Säule: Chirasil-Val, Trennung im Gradientenprogramm: T_0 [1 min] = 80 °C, 1 °C/min bis $T = 120$ °C [3 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

32: $t_R(3S,5S) = 27.05'$, $t_R(3R,5S) = 27.41'$.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -0.4^\circ$ ($c = 2.60$, CHCl_3 , 99% ds)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O} [\text{M}]^+$	182.1671	182.1682

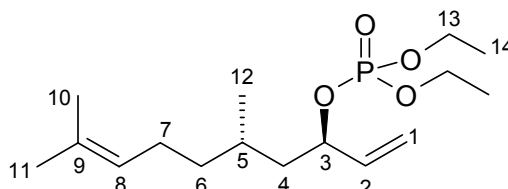
(+)-(3*R*,5*S*)-Diethyl-(3,7-Dimethyl-1-Vinyl-6-octenyl)-Phosphat ((*R*,*S*)-**33**)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 380 mg (2.08 mmol) des Allylalkohols (*R,S*)-**32** (Optische Reinheit nach enzymatischer Trennung: 99% ds) mit 396 mg (2.30 mmol) Diethylchlorophosphat und 12.7 mg (104.2 μmol) DMAP in 0.5 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 3:2) wurden 455 mg (1.43 mmol, 69% d. Th.) des Diethylphosphats (*R,S*)-**33** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 780)

[DC: HE/EE 1:1, $R_f(\mathbf{33}) = 0.50$]

(*R,S*)-**33**

(99% ds)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.87$ (d, $^3J_{12,5} = 6.5$ Hz, 3 H, 12-H), 1.14 (m, 1 H, 5-H), 1.26 (t, $^3J_{14,13} = 7.0$ Hz, 3 H, 14-H), 1.28 (t, $^3J_{14',13} = 7.0$ Hz, 3 H, 14'-H), 1.32-1.75 (sh, 10 H, 6-H/7-H/10-H/11-H), 1.92 (m, 2 H, 4-H), 4.03 (sh, 4 H, 13-H), 4.75 (td, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 7.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.03 (m, 1 H, 8-H), 5.14 (d, $^3J_{1\text{cis},2} = 10.5$ Hz, 1 H, 1- H_{cis}), 5.27 (d, $^3J_{1\text{trans},2} = 17.0$ Hz, 1 H, 1- H_{trans}), 5.76 (ddd, $^3J_{2,3} = 7.0$ Hz, $^3J_{2,1\text{cis}} = 10.5$ Hz, $^3J_{2,1\text{trans}} = 17.0$ Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 16.0$ (qd, $^3J_{14,\text{P}} = 6.9$ Hz, C-14), 16.1 (qd, $^3J_{14',\text{P}} = 6.9$ Hz, C-14'), 17.6 (q, C-10), 19.2 (q, C-12), 25.2 (t, C-6), 25.6 (q, C-11), 28.3 (d, C-5), 36.9 (t, C-7), 43.0 (td, $^3J_{4,\text{P}} = 6.0$ Hz, C-4), 63.4 (td, $^2J_{13,\text{P}} = 5.4$ Hz, C-13), 63.5 (td, $^2J_{13',\text{P}} = 5.3$ Hz, C-13'), 78.0

(dd, $^2J_{3,P} = 6.1$ Hz, C-3), 116.8 (t, C-1), 124.5 (d, C-8), 131.1 (s, C-9), 137.1 (d, $^3J_{2,P} = 3.3$ Hz, C-2).

HPLC: Säule: ReproSil 100 Chiral-NR, Hexan/PrOH 98:2, Fluss: 1.0 ml/min.

33: $t_R(3R,5S) = 26.41'$, $t_R(3S,5S) = 27.25'$.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +4.5^\circ$ (c = 2.80, CHCl₃, 99% ds)

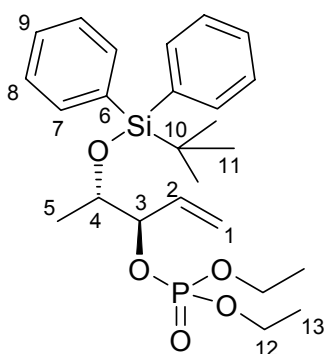
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₃₁ PO ₄ [M] ⁺	318.1960	318.1953

Diethyl-((1*R*)-[(1*S*)-*tert*-butyldiphenylsilyloxyethyl]-allyl)-Phosphat ((*S,R*)-**35**)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 431 mg (1.27 mmol) des Silylgeschützten Allylalkohols (*S,R*)-**34**^[a] (82% ds, bestimmt aus ¹H-NMR-Spektrum) mit 240 mg (1.39 mmol) Diethylchlorophosphat und 7.7 mg (63.3 μmol) DMAP in 0.5 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Anschließend wurde der Ansatz 2 Stunden auf 60 °C erwärmt (nach DC-Kontrolle noch Edukt vorhanden). Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 1:1) wurden 250 mg (524.5 μmol, 41% d. Th.) des Diethylphosphats (*S,R*)-**35** (82% ds, bestimmt aus ¹H-NMR-Spektrum) als farbloses Öl erhalten, 100 mg des Edukts (23%) konnten zurückisoliert werden. (da 266)

[DC: HE/EE 1:1, R_f(**35**) = 0.38]

(*S,R*)-**35**
(82% ds)



^[a]Für die Überlassung dieser Substanz danke ich Herrn Thomas Lindner.

Hauptdiastereomer:**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.99 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.0 Hz, 3 H, 5-H), 1.05 (s, 9 H, 11-H), 1.25 (t, $^3J_{13,12}$ = 7.0 Hz, $^4J_{13,P}$ = 1.0 Hz, 3 H, 13-H), 1.27 (t, $^3J_{13',12}$ = 7.0 Hz, $^4J_{13',P}$ = 1.0 Hz, 3 H, 13-H'), 3.93-4.07 (sh, 5 H, 4-H/12-H), 4.61 (ddd, $^3J_{3,2}$ = $^3J_{3,4}$ = 7.5 Hz, $^3J_{3,P}$ = 3.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.28 (d, $^3J_{1cis,2}$ = 10.5 Hz, 1 H, 1-H_{cis}), 5.30 (d, $^3J_{1trans,2}$ = 17.5 Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.92 (ddd, $^3J_{2,3}$ = 7.5 Hz, $^3J_{2,1cis}$ = 10.5 Hz, $^3J_{2,1trans}$ = 17.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.35 (4dd, 4 H, 8-H), 7.40 (2dd, 2 H, 9-H), 7.65 (2d, 2 H, 7-H), 7.70 (2d, 2 H, 7-H').

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 16.1 (2qd, $^3J_{13,P}$ = 7.0 Hz, C-13), 18.8 (s, C-10), 19.3 (q, C-5), 26.9 (q, C-11), 63.4 (td, $^2J_{12,P}$ = 5.6 Hz, C-12), 63.5 (td, $^2J_{12',P}$ = 5.8 Hz, C-12'), 71.6 (dd, $^3J_{4,P}$ = 7.4 Hz, C-4), 83.5 (dd, $^2J_{3,P}$ = 5.9 Hz, C-3), 119.4 (t, C-1), 127.4 (2d, C-8), 127.5 (2d, C-8'), 129.6 (d, C-9), 129.7 (d, C-9'), 133.6 (2s, C-6), 135.8 (d, C-2), 135.9 (2d, C-7), 136.0 (2d, C-7').

Elementaranalyse:

C ₂₅ H ₃₇ SiPO ₅	Ber.	C 63.00	H 7.82
(476.68)	Gef.	C 62.99	H 7.50

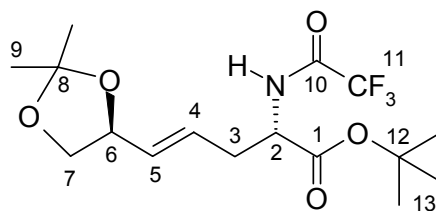
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₈ SiPO ₅ [M-C ₄ H ₉] ⁺	419.1444	419.1440

(+)-(2S)-5-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolanyl)-[2-(Trifluoracetylamino)-4-Pentensäure-*tert*-butylester ((S,S)-36)

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 74 mg (0.25 mmol) Allylphosphat (*R,S*)-**31** (98% ds) mit 114 mg (0.50 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μ l (25.0 μ mol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 8:2) wurden ausschließlich 87 mg (237 μ mol, 94% d. Th.) des unverzweigten Regioisomeren **36** (>99% rs) als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 380 + da 613)

[DC: HE/EE 8:2, R_f (**36**) = 0.36]

(*S,S*)-**36**
(95% ds)



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.34 (s, 3 H, 9-H), 1.37 (s, 3 H, 9-H'), 1.46 (s, 9 H, 13-H), 2.48 (ddd, ²*J*_{3a,3b} = 13.5 Hz, ³*J*_{3a,2} = ³*J*_{3a,4} = 7.0 Hz, 1 H, 3-H^a), 2.68 (ddd, ²*J*_{3b,3a} = 13.5 Hz, ³*J*_{3b,2} = 6.0 Hz, ³*J*_{3b,4} = 7.0 Hz, 1 H, 3-H^b), 3.49 (dd, ³*J*_{7a,6} = ²*J*_{7a,7b} = 7.0 Hz, 1 H, 7-H^a), 4.03 (dd, ³*J*_{7b,6} = 6.0 Hz, ²*J*_{7b,7a} = 7.0 Hz, 1 H, 7-H^b), 4.43 (dt, ³*J*_{6,5} = ³*J*_{6,7} = 7.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.50 (dt, ³*J*_{2,3} = 6.5 Hz, ³*J*_{2,NH} = 6.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.53 (dd, ³*J*_{5,4} = 15.0 Hz, ³*J*_{5,6} = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.61 (td, ³*J*_{4,3} = 7.0 Hz, ³*J*_{4,5} = 15.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.91 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 25.8 (q, C-9), 26.6 (q, C-9'), 27.9 (q, C-13), 34.7 (t, C-3), 52.4 (d, C-2), 69.2 (t, C-7), 76.4 (d, C-6), 83.7 (s, C-12), 109.4 (s, C-8), 115.6 (q, *J*_{11,F} = 286.0 Hz, C-11), 126.8 (d, C-5), 133.2 (d, C-4), 156.5 (q, *J*_{10,F} = 37.4 Hz, C-10), 169.1 (s, C-1).

GC: Säule: Chirasil-Val, Isotherme Trennung, Ofentemperatur: 135 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

36: *t*_R(2*R*,6*S*) = 44.76', *t*_R(2*S*,6*S*) = 46.14'.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +41.0^\circ$ (c = 0.89, CHCl₃, 95% ds)

Literatur: $[\alpha]_D^{20} = -27.6^\circ$ (c = 0.50, CHCl₃, 81% ds, Drehwert der diastereomeren Verbindung (2*R*,6*S*)-**36**)^[95]

Elementaranalyse:

C ₁₆ H ₂₄ NO ₅ F ₃	Ber.	C 52.31	H 6.58	N 3.81
(367.41)	Gef.	C 52.31	H 6.53	N 3.94

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₂ H ₁₅ NO ₅ F ₃ [M-C ₄ H ₉] ⁺	310.0835	310.0835

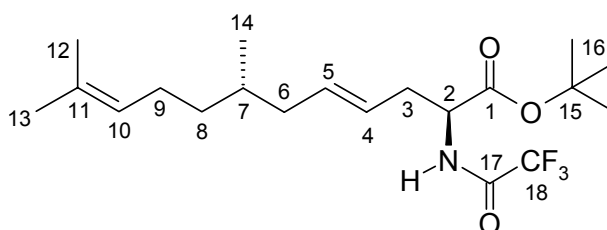
(+)-(2S,7S)-7,11-Dimethyl-[2-(Trifluoracetyl)amino]-4,10-Dodecadiensäure-*tert*-butylester (S,S)-37

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 74 mg (0.25 mmol) Allylphosphat (*R,S*)-**33** (99% ds) mit 114 mg (0.50 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μ l (25.0 μ mol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 8:2) wurden ausschließlich 77 mg (197 μ mol, 78% d. Th.) des unverzweigten Regioisomeren **37** (>99% rs) als farbloses Öl erhalten. (da 505)

[DC: HE/EE 9:1, R_f (**37**) = 0.35]

(S,S)-37

(95% ds)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ = 0.82 (d, $^3J_{14,7}$ = 6.5 Hz, 3 H, 14-H), 1.10 (m, 1 H, 7-H), 1.28 (m, 1 H, 8- H^a), 1.42-1.46 (sh, 10 H, 8- H^b /16-H), 1.57 (s, 3 H, 12-H), 1.65 (s, 3 H, 13-H), 1.81 (dtd, $^2J_{9a,9b}$ = 14.0 Hz, $^3J_{9a,8}$ = $^3J_{9a,10}$ = 7.0 Hz, 1 H, 9- H^a), 1.86-2.03 (sh, 3 H, 6-H/9- H^b), 2.50 (ddd, $^2J_{3a,3b}$ = 14.0 Hz, $^3J_{3a,2}$ = $^3J_{3a,4}$ = 6.0 Hz, 1 H, 3- H^a), 2.59 (ddd, $^2J_{3b,3a}$ = 14.0 Hz, $^3J_{3b,2}$ = $^3J_{3b,4}$ = 6.5 Hz, 1 H, 3- H^b), 4.47 (dt, $^3J_{2,3}$ = 6.5 Hz, $^3J_{2,\text{NH}}$ = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.05 (tt, $^3J_{10,9}$ = 7.0 Hz, $^4J_{10,8}$ = 1.0 Hz, 1 H, 10-H), 5.20 (dt, $^3J_{4,3}$ = 7.50 Hz, $^3J_{4,5}$ = 15.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.50 (td, $^3J_{5,4}$ = 15.0 Hz, $^3J_{5,6}$ = 7.50 Hz, 1 H, 5-H), 6.85 (bs, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ = 17.5 (q, C-12), 19.2 (q, C-14), 25.5 (t, C-8), 25.6 (q, C-13), 27.9 (q, C-16), 32.4 (d, C-7), 34.7 (t, C-3), 36.6 (t, C-9), 39.9 (t, C-6), 52.7 (d, C-2), 83.2 (s, C-15), 115.7 (q, $J_{18,\text{F}}$ = 286.0 Hz, C-18), 123.2 (d, C-10), 124.6 (d, C-4), 131.2 (s, C-11), 135.1 (d, C-5), 156.4 (q, $J_{17,\text{F}}$ = 37.3 Hz, C-17), 169.4 (s, C-1).

GC: Die Bestimmung der Diastereoselektivität von Verbindung **37** war weder durch GC- noch durch HPLC-Messungen eindeutig möglich. Deshalb wurde die Verbindung durch Metathese zum 2-(Trifluoracetyl)amino-4-pentensäure-*tert*-butylester **39** abgebaut.^[a] Davon konnten dann durch GC-Messung sowohl die absolute Konfiguration als auch das Enantiomerenverhältnis eindeutig bestimmt werden.

Säule: Chirasil-Val, Isotherme Trennung, Ofentemperatur: 80 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

39: $t_R(2R) = 24.50'$ (5.5%), $t_R(2S) = 26.25'$ (94.5%).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +25.1^\circ$ (c = 1.50, CHCl₃, 95% ds)

Elementaranalyse:

C ₂₀ H ₃₂ NO ₃ F ₃	Ber.	C 61.36	H 8.24	N 3.58
(391.53)	Gef.	C 61.39	H 8.05	N 3.69

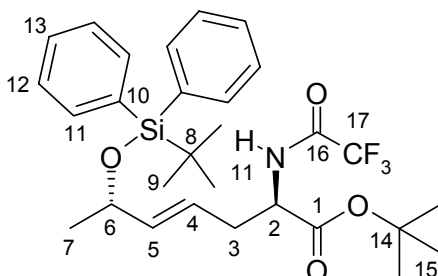
(2*R*,6*S*)-(6-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-[2-(Trifluoracetyl)amino]-4-Heptensäure-*tert*-butylester ((2*R*,6*S*)-**38**)

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 119 mg (0.25 mmol) des Allylphosphats (*S,R*)-**35** (82% ds) mit 114 mg (0.50 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 µl (25.0 µmol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden ausschließlich 99 mg (180 µmol, 72% d. Th.) des unverzweigten Regioisomeren **38** (>99% rs) als farbloses Öl erhalten. (da 373)

[DC: HE/EE 9:1, R_f(**38**) = 0.29]

(2*R*,6*S*)-**38**

(72% ds)



^[a] Durchführung s. Seite 140

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.03 (s, 9 H, 9-H), 1.05 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.4 Hz, 3 H, 7-H), 1.45 (s, 9 H, 15-H), 2.44 (ddd, $^2J_{3a,3b}$ = 14.0 Hz, $^3J_{3a,2}$ = $^3J_{3a,4}$ = 6.8 Hz, 1H, 3-H^a), 2.59 (ddd, $^2J_{3b,3a}$ = 14.0 Hz, $^3J_{3b,2}$ = 6.6 Hz, $^3J_{3b,4}$ = 6.8 Hz, 1 H, 3-H^b), 4.25 (qd, $^3J_{6,5}$ = $^3J_{6,7}$ = 6.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.47 (td, $^3J_{2,3}$ = 6.2 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 5.30 (dt, $^3J_{4,3}$ = 7.5 Hz, $^3J_{4,5}$ = 15.2 Hz, 1 H, 4-H), 5.56 (dd, $^3J_{5,4}$ = 15.2 Hz, $^3J_{5,6}$ = 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.82 (bs, 1 H, NH), 7.35 (4dd, $^3J_{12,11}$ = $^3J_{12,13}$ = 7.2 Hz, 4 H, 12-H), 7.39 (2dd, $^3J_{13,12}$ = 7.2 Hz, 2 H, 13-H), 7.61 (2d, $^3J_{11,12}$ = 7.2 Hz, 2 H, 11-H), 7.64 (2d, $^3J_{11',12}$ = 7.2 Hz, 2 H, 11-H').

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 19.2 (s, C-8), 24.1 (q, C-7), 26.9 (q, C-9), 28.0 (q, C-15), 34.0 (t, C-3), 52.5 (d, C-2), 69.3 (d, C-6), 83.3 (s, C-14), 115.6 (q, $J_{17,F}$ = 287.0 Hz, C-17), 120.6 (d, C-4), 127.5 (2d, C-12), 127.7 (2d, C-12'), 129.5 (d, C-13), 129.6 (d, C-13'), 134.0 (s, C-10), 134.3 (s, C-10'), 135.8 (2d, C-11), 135.9 (2d, C-11'), 140.2 (d, C-5), 156.4 (q, $J_{16,F}$ = 37.4 Hz, C-16), 169.2 (s, C-1).

Zur Konfigurationsbestimmung von Verbindung (2*R*,6*S*)-**38** wurde die Silylschutzgruppe mit 3 Äq. TBAF (1 M in THF) entfernt. Dadurch konnten von der entschützten Verbindung sowohl die absolute Konfiguration als auch das Diastereomerenverhältnis durch Vergleich mit Literaturdaten^[95] eindeutig bestimmt werden.

HPLC (6-Hydroxyverbindung): Säule: ODH, Hexan/*i*PrOH 97:3, Fluss: 0.5 ml/min.

$t_R(2R,6S)$ = 14.21' (72%), $t_R(2S,6S)$ = 18.82' (28%);

Literatur^[95]: $t_R(2R,6S)$ = 17.15', $t_R(2S,6S)$ = 20.73' (Hauptdiastereomer).

(2*S*)-(Trifluoracetyl)amino-4-Pentensäure-*tert*-butylester ((2*S*)-39**)**

Zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses von Verbindung **37** wurden 14 mg (35.8 μ mol) **37** und 2.2 mg (3.6 μ mol) Hoveyda-Grubbs-Katalysator II in 5 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst. Anschließend wurde der Reaktionskolben evakuiert und die Grubbs-Methathese bei einem Ethen-Druck von 50 psi durchgeführt. Nach 3 Stunden wurde die Reaktion unterbrochen und die Lösung zum Abtrennen des Katalysators über eine mit Kieselgel gefüllte Pipette filtriert. Der Enantiomerenüberschuss von Verbindung **39** konnte dann mittels GC-Messung bestimmt werden.

GC: Säule: Chirasil-Val, Isotherme Trennung, Ofentemperatur: 80 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

39: $t_R(2R) = 24.50'$ (5.5%), $t_R(2S) = 26.25'$ (94.5%).

Die Reaktion zeigte sehr geringen Umsatz (DC-Kontrolle), deshalb wurde keine Ausbeute bestimmt und auch keine spektroskopische Charakterisierung durchgeführt.

[(2R)-(Trifluoracetyl)amino]-[(3R)-Vinyl]-Hexansäuremethylester (40)

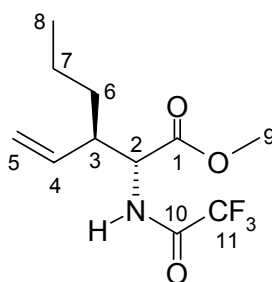
[(2S)-(Trifluoracetyl)amino]-4-Octensäuremethylester (41)

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 59 mg (0.25 mmol) Allylphosphat (*R*)-**22** (99% ee) mit 93 mg (0.50 mmol) TFA-Glycinmethylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μ l (25.0 μ mol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 8:2) wurden 51 mg (237 μ mol, 76% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden Regioisomeren **40** und **41** als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 85% rs zugunsten des verzweigten Regioisomeren **40**. (da 654)

[DC: HE/EE 8:2, $R_f = 0.46$]

(*R,R*)-**40**

(92% ds *anti*, 95% ee)



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

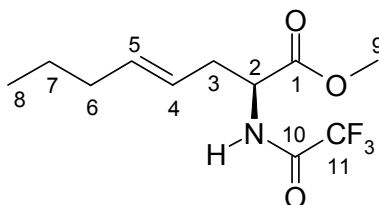
$\delta = 0.88$ (t, $^3J_{8,7} = 7.0$ Hz, 3 H, 8-H), 1.31 (sh, 4 H, 6-H/7-H), 2.63 (m, 1 H, 3-H), 3.77 (s, 3 H, 9-H), 4.66 (dd, $^3J_{2,3} = 4.8$ Hz, $^3J_{2,NH} = 8.8$ Hz, 1 H, 2-H), 5.11 (d, $^3J_{5trans,4} = 17.2$ Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.19 (d, $^3J_{5cis,4} = 10.6$ Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.52 (ddd, $^3J_{4,3} = 8.8$ Hz, $^3J_{4,5cis} = 10.6$ Hz, $^3J_{4,5trans} = 17.2$ Hz, 1 H, 4-H), 6.66 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 13.8 (q, C-8), 20.1 (t, C-7), 32.5 (t, C-6), 45.9 (d, C-3), 52.4 (q, C-9), 53.7 (d, C-2), 115.8 (q, $J_{11,F} = 286.0$ Hz, C-11), 118.4 (t, C-5), 135.9 (d, C-4), 156.9 (q, $J_{10,F} = 37.8$ Hz, C-10), 171.7 (s, C-1).

(S)-41

(75% ee)

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.85 (t, $^3J_{8,7} = 7.5$ Hz, 3 H, 8-H), 1.31 (m, 2 H, 7-H), 1.96 (dt, $^3J_{6,5} = ^3J_{6,7} = 7.0$ Hz, 2 H, 6-H), 2.51 (m, 2 H, 3-H), 3.77 (s, 3 H, 9-H), 4.61 (m, 1 H, 2-H), 6.81 (bs, 1 H, NH); die fehlenden Signale liegen unter denen des verzweigten Regioisomeren.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 13.5 (q, C-8), 22.4 (t, C-7), 34.5 (t, C-3), 35.2 (t, C-6), 50.6 (d, C-2), 52.4 (q, C-9), 115.8 (q, $J_{11,F} = 286.0$ Hz, C-11), 122.9 (d, C-5), 136.3 (d, C-4), 156.9 (q, $J_{10,F} = 37.8$ Hz, C-10), 171.9 (s, C-1).

GC: Säule: Chirasil-Val, Trennung im Gradientenprogramm: T_0 [30 min] = 80 °C, 1 °C/min bis $T = 130$ °C [5 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

40: $t_R(2R,3R) = 40.89'$, $t_R(2R,3S) = 41.21'$, $t_R(2S,3S) = 41.81'$, $t_R(2S,3R) = 42.64'$.

41: $t_R(2R) = 56.31'$, $t_R(2S) = 57.34'$.

Elementaranalyse:

C ₁₁ H ₁₆ NO ₃ F ₃	Ber.	C 49.44	H 6.03	N 5.24
(267.28)	Gef.	C 49.53	H 6.12	N 5.22

HRMS(Cl)C₁₁H₁₆NO₃F₃ [M]⁺

Berechnet

267.1082

Gefunden

267.1042

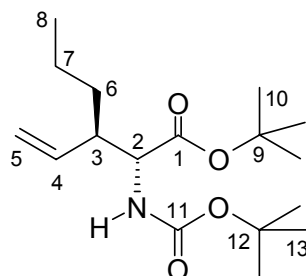
[(2*R*)-(tert-Butyloxycarbonyl)amino]-[(3*R*)-Vinyl]-Hexansäure-tert-butylester (42)**[(2*S*)-(tert-Butyloxycarbonyl)amino]-4-Octensäure-tert-butylester (43)**

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 59 mg (0.25 mmol) Allylphosphat (*R*)-**22** (99% ee) mit 116 mg (0.50 mmol) Boc-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μ l (25.0 μ mol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 43 mg (137 μ mol, 55% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden Regioisomeren **42** und **43** als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 87% rs zugunsten des verzweigten Regioisomeren **42**. (da 367)

[DC: HE/EE 9:1, R_f = 0.32]

(*R,R*)-42

(89% ds *anti*, 93% ee)

**Hauptdiastereomer**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

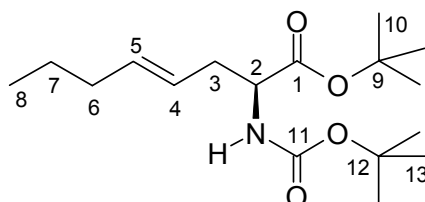
δ = 0.86 (m, 3 H, 8-H), 1.23-1.36 (sh, 4 H, 6-H/7-H), 1.41 (s, 9 H, 13-H), 1.43 (s, 9 H, 10-H), 2.49 (m, 1 H, 3-H), 4.20 (dd, $^3J_{2,3}$ = 4.0 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 9.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.89 (d, $^3J_{NH,2}$ = 8.5 Hz, 1 H, NH), 5.04 (d, $^3J_{5trans,4}$ = 17.0 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.08 (d, $^3J_{5cis,4}$ = 10.5 Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.53 (ddd, $^3J_{4,3}$ = 8.5 Hz, $^3J_{4,5cis}$ = 10.5 Hz, $^3J_{4,5trans}$ = 17.0 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 13.9 (q, C-8), 20.2 (t, C-7), 28.1 (q, C-10), 28.3 (q, C-13), 32.7 (t, C-6), 46.3 (d, C-3), 57.0 (d, C-2), 79.52 (s, C-12), 81.7 (s, C-9), 117.6 (t, C-5), 136.9 (d, C-4), 155.7 (s, C-11), 171.1 (s, C-1).

(*S*)-43

(83% ee)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.85 (m, 3 H, 8-H), 1.94 (dt, ³J_{6,5} = ³J_{6,7} = 7.0 Hz, 2 H, 6-H), 2.36 (m, 2 H, 3-H), 4.99 (d, ³J_{NH,2} = 7.5 Hz, 1 H, NH), 5.26 (td, ³J_{4,3} = 7.5 Hz, ³J_{4,5} = 15.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.48 (m, 1 H, 5-H); die fehlenden Signale liegen unter denen des verzweigten Regioisomeren.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 13.6 (q, C-8), 22.4 (t, C-7), 28.0 (q, C-10), 28.3 (q, C-13), 34.6 (t, C-3), 35.8 (t, C-6), 47.2 (d, C-2), 79.47 (s, C-12), 81.6 (s, C-9), 123.7 (d, C-5), 134.9 (d, C-4), 155.2 (s, C-11), 171.3 (s, C-1).

GC: Säule: Chirasil-Val, Trennung im Gradientenprogramm: T₀ [30 min] = 100 °C, 1 °C/min bis T = 180 °C [10 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

42: t_R(2S,3S) = 69.45', t_R(2R,3R) = t_R(2S,3R) = 71.31' (nicht getrennt), t_R(2R,3S) = 72.19'.

43: t_R(2R) = 81.25', t_R(2S) = 82.94'.

Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₃₁ NO ₄	Ber.	C 65.14	H 9.97	N 4.47
(313.43)	Gef.	C 65.32	H 9.79	N 4.42

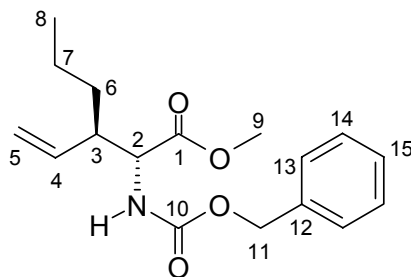
HRMS(CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₃₂ NO ₄ [M+1] ⁺	314.2287	314.2290

[(2R)-(Benzyloxycarbonyl)amino]-[(3R)-Vinyl]-Hexansäure-methylester (44)

[(2S)-(Benzyloxycarbonyl)amino]-4-Octensäure-methylester (45)

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 59 mg (0.25 mmol) Allylphosphat (*R*)-**22** (99% ee) mit 112 mg (0.50 mmol) Cbz-Glycin-methylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 µl (25.0 µmol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 8:2) wurden 50 mg (164 µmol, 65% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden Regioisomeren **44** und **45** als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 99% rs zugunsten des verzweigten Regioisomeren **44**. (da 657)

[DC: HE/EE 8:2, R_f = 0.36]

(R,R)-44(90% ds *anti*, 86% ee)**Hauptdiastereomer****¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.88 (t, 3 H, 8-H), 1.24-1.40 (sh, 4 H, 6-H/7-H), 2.57 (m, 1 H, 3-H), 3.71 (s, 3 H, 9-H), 4.42 (dd, $^3J_{2,3} = 4.5$ Hz, $^3J_{2,NH} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-H), 5.05 (d, $^3J_{5trans,4} = 17.0$ Hz, $^4J_{5trans,3} = 1.0$ Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.09 (s, 2 H, 11-H), 5.10 (d, $^3J_{5cis,4} = 10.5$ Hz, $^4J_{5cis,3} = 1.0$ Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.16 (d, $^3J_{NH,2} = 9.0$ Hz, 1 H, NH), 5.51 (ddd, $^3J_{4,3} = 8.5$ Hz, $^3J_{4,5cis} = 10.5$ Hz, $^3J_{4,5trans} = 17.0$ Hz, 1 H, 4-H), 7.28-7.35 (sh, 5 H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 13.9 (q, C-8), 20.2 (t, C-7), 32.5 (t, C-6), 45.9 (d, C-3), 52.2 (q, C-9), 57.2 (d, C-2), 67.1 (t, C-11), 118.3 (t, C-5), 128.1 (2d, C-13), 128.2 (d, C-15), 128.5 (2d, C-14), 136.2 (s, C-12), 136.5 (d, C-4), 156.2 (s, C-10), 172.2 (s, C-1).

Die Signale des unverzweigten Regioisomeren **45** sind im NMR-Spektrum nicht nachweisbar.

HPLC: Säule: ReproSil 100 Chiral-NR, Hexan/*i*PrOH 99:1, Fluss: 1.2 ml/min.**44:** $t_R(2R,3R) = 42.76'$, $t_R(2S,3S) = 47.24'$, $t_R(2R,3S) = 52.33'$.**45:** $t_R(2R) = t_R(2S) = 71.21'$ (nicht getrennt).**Elementaranalyse:**

C ₁₇ H ₂₃ NO ₄	Ber.	C 66.86	H 7.59	N 4.59
(305.41)	Gef.	C 66.82	H 7.54	N 4.66

HRMS(Cl)

	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₄ NO ₄ [M+1] ⁺	306.1668	306.1668

[(2*R*)-(Benzyloxycarbonyl)amino]-[(3*R*)-Vinyl]-5-Methyl-Hexansäure-methylester (46)

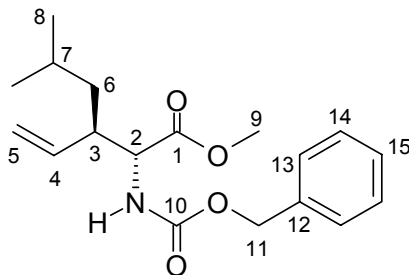
[(2*S*)-(Benzyloxycarbonyl)amino]-7-Methyl-4-Octensäure-methylester (47)

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 63 mg (0.25 mmol) Allylphosphat (*R*)-**10b** (99% ee) mit 112 mg (0.50 mmol) Cbz-Glycin-methylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μ l (25.0 μ mol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 8:2) wurden 48 mg (150 μ mol, 60% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden Regioisomeren **46** und **47** als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 67% rs zugunsten des unverzweigten Regioisomeren **47**. (da 339)

[DC: HE/EE 8:2, R_f = 0.33]

(*R,R*)-46

(95% ds *anti*, 90% ee)



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

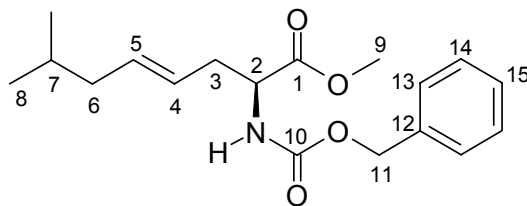
δ = 0.84 (d, $^3J_{8,7}$ = 7.0 Hz, 3 H, 8-H), 0.88 (d, $^3J_{8',7}$ = 7.0 Hz, 3 H, 8-H'), 1.27 (m, 2 H, 6-H), 1.57 (m, 1 H, 7-H), 2.67 (ddt, $^3J_{3,2}$ = $^3J_{3,4}$ = 4.5 Hz, $^3J_{3,6}$ = 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.71 (s, 3 H, 9-H), 4.40 (dd, $^3J_{2,3}$ = 4.5 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 9.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.05 (d, $^3J_{5trans,4}$ = 17.5 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.09 (s, 2 H, 11-H), 5.10 (d, $^3J_{5cis,4}$ = 10.5 Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.15 (d, $^3J_{NH,2}$ = 9.0 Hz, 1 H, NH), 5.50 (ddd, $^3J_{4,3}$ = 9.0 Hz, $^3J_{4,5cis}$ = 10.5 Hz, $^3J_{4,5trans}$ = 17.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.29-7.35 (sh, 5 H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 23.2 (q, C-8), 25.1 (q, C-8'), 28.2 (d, C-7), 39.5 (t, C-6), 44.1 (d, C-3), 52.25 (q, C-9), 57.5 (d, C-2), 67.1 (t, C-11), 118.2 (t, C-5), 128.1 (2d, C-13), 128.2 (d, C-15), 128.5 (2d, C-14), 136.2 (s, C-12), 136.5 (d, C-4), 156.2 (s, C-10), 172.1 (s, C-1).

(S)-47

(93% ee)

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.83 (d, $^3J_{8,7}$ = 7.0 Hz, 6 H, 8-H), 1.57 (m, 1 H, 7-H), 1.85 (dd, $^3J_{6,5}$ = $^3J_{6,7}$ = 6.0 Hz, 2 H, 6-H), 2.47 (m, 2 H, 3-H), 3.71 (s, 3 H, 9-H), 4.40 (m, 1 H, 2-H), 5.09 (s, 2 H, 11-H), 5.20-5.26 (sh, 2 H, 4-H/NH), 5.50 (m, 1 H, 5-H), 7.29-7.35 (sh, 5 H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 21.8 (q, C-8), 22.2 (q, C-8'), 28.2 (d, C-7), 35.6 (t, C-3), 41.9 (t, C-6), 52.32 (q, C-9), 53.6 (d, C-2), 66.9 (t, C-11), 124.2 (d, C-5), 128.1 (2d, C-13), 128.2 (d, C-15), 128.5 (2d, C-14), 136.2 (sh, C-4/C-12), 156.4 (s, C-10), 172.1 (s, C-1).

GC: Säule: Chirasil-Val, Isotherme Trennung, Ofentemperatur: 180 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

46: $t_R(2R,3S)$ = 39.29', $t_R(2R,3R)$ = 42.66', $t_R(2S,3S)$ = 43.43'.

47: $t_R(2R)$ = 61.96', $t_R(2S)$ = 70.84'.

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₂₅ NO ₄	Ber.	C 67.69	H 7.89	N 4.39
(319.44)	Gef.	C 67.40	H 7.70	N 4.66

HRMS(CI)

	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₅ NO ₄ [M] ⁺	319.1784	319.1797

[(2R)-(tert-Butyloxycarbonyl)amino]-[(3R)-Vinyl]-5-Methyl-Hexansäure-tert-butylester (48)

[(2S)-(tert-Butyloxycarbonyl)amino]-7-Methyl-4-Octensäure-tert-butylester (49)

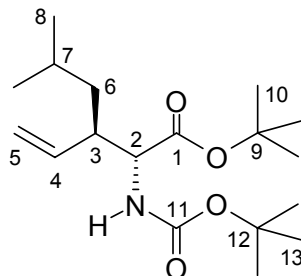
Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 63 mg (0.25 mmol) Allylphosphat (*R*)-**10b** (99% ee) mit 112 mg (0.50 mmol) Boc-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μ l (25.0 μ mol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 33 mg (101 μ mol, 40% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden

Regioisomeren **48** und **49** als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 55%
rs zugunsten des verzweigten Regioisomeren **48**. (da 368)

[DC: HE/EE 9:1, $R_f = 0.26$]

(R,R)-48

(91% ds *anti*, 81% ee)



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

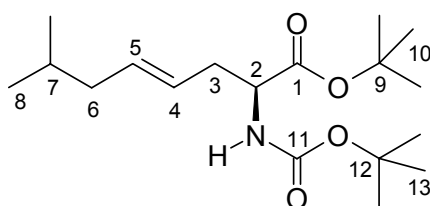
$\delta = 0.83$ (d, $^3J_{8,7} = 6.5$ Hz, 3 H, 8-H), 0.88 (d, $^3J_{8',7} = 6.5$ Hz, 3 H, 8-H'), 1.24 (m, 2 H, 6-H), 1.42 (s, 9 H, 13-H), 1.43 (s, 9 H, 10-H), 1.56 (m, 1 H, 7-H), 2.60 (m, 1 H, 3-H), 4.18 (m, 1 H, 2-H), 4.88 (d, $^3J_{NH,2} = 8.5$ Hz, 1 H, NH), 5.05 (d, $^3J_{5trans,4} = 17.0$ Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.08 (d, $^3J_{5cis,4} = 10.5$ Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.53 (ddd, $^3J_{4,3} = 8.5$ Hz, $^3J_{4,5cis} = 10.5$ Hz, $^3J_{4,5trans} = 17.0$ Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 23.1$ (q, C-8), 25.0 (q, C-8'), 28.1 (q, C-10), 28.3 (q, C-13), 28.2 (d, C-7), 39.6 (t, C-6), 44.4 (d, C-3), 57.1 (d, C-2), 79.54 (s, C-12), 81.7 (s, C-9), 117.5 (t, C-5), 137.1 (d, C-4), 155.7 (s, C-11), 171.0 (s, C-1).

(S)-49

(34% ee)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.845$ (d, $^3J_{8,7} = 6.5$ Hz, 3 H, 8-H), 0.849 (d, $^3J_{8',7} = 6.5$ Hz, 3 H, 8-H'), 1.42 (s, 9 H, 13-H), 1.43 (s, 9 H, 10-H), 1.57 (m, 1 H, 7-H), 1.86 (dd, $^3J_{6,5} = ^3J_{6,7} = 7.0$ Hz, 2 H, 6-H), 2.38 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 13.5$ Hz, $^3J_{3a,2} = ^3J_{3a,4} = 7.0$ Hz, 1 H, 3-H^a), 2.45 (ddd, $^2J_{3b,3a} = 12.5$ Hz, $^3J_{3b,2} = ^3J_{3b,4} = 7.0$ Hz, 1 H, 3-H^b), 4.18 (m, 1 H, 2-H), 4.98 (bs, 1 H, NH), 5.25 (td, $^3J_{4,3} = 7.5$ Hz, $^3J_{4,5} = 15.0$ Hz, 1 H, 4-H), 5.47 (td, $^3J_{5,4} = 15.0$ Hz, $^3J_{5,6} = 7.5$ Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 21.9 (q, C-8), 22.2 (q, C-8'), 28.0 (q, C-10), 28.31 (q, C-13), 28.33 (d, C-7), 35.8 (t, C-3), 41.9 (t, C-6), 53.6 (d, C-2), 79.46 (s, C-12), 81.6 (s, C-9), 124.7 (d, C-5), 133.8 (d, C-4), 155.2 (s, C-11), 171.3 (s, C-1).

HPLC: Säule: ReproSil 100 Chiral-NR, Hexan/PrOH 99.5:0.5, Fluss: 0.7 ml/min.

48: $t_R(2R,3S) = t_R(2S,3R) = 10.79'$, $t_R(2R,3R) = 12.25'$, $t_R(2S,3S) = 13.69'$.

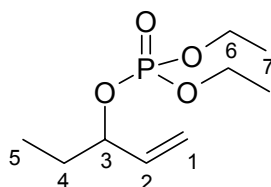
49: $t_R(2R) = 15.25'$, $t_R(2S) = 16.03'$.

HRMS(Cl)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₃₄ NO ₄ [M+1] ⁺	328.2443	328.2491

rac-1-Penten-3-Diethylphosphat (50)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 544 mg (6.31 mmol) 1-Penten-3-ol^[a] (*rac.*) mit 1.20 g (6.94 mmol) Diethylchlorophosphat und 39 mg (316 μ mol) DMAP in 1.3 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 1:1) wurden 1.04 g (4.68 mmol, 74% d. Th.) des Diethylphosphats **50** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 420)

[DC: HE/EE 1:1, R_f(**50**) = 0.23]

50**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.88 (t, $^3J_{5,4} = 7.5$ Hz, 3 H, 5-H), 1.26 (t, $^3J_{7,6} = 7.0$ Hz, $^4J_{7,P} = 1.0$ Hz, 3 H, 7-H), 1.27 (t, $^3J_{7,6} = 7.0$ Hz, $^4J_{7,P} = 1.0$ Hz, 3 H, 7-H'), 1.62 (dddq, $^2J_{4a,4b} = 14.0$ Hz, $^3J_{4a,3} = ^3J_{4a,5} = 7.5$ Hz, $^4J_{4a,P} = 1.0$ Hz, 1 H, 4-H^a), 1.70 (dddq, $^2J_{4b,4a} = 14.0$ Hz, $^3J_{4b,3} = ^3J_{4b,5} = 7.5$ Hz, $^4J_{4b,P} = 1.0$ Hz, 1 H, 4-H^b), 4.04 (2q, $^3J_{6,7} = 7.0$ Hz, 4 H, 6-H), 4.64 (dt, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 7.0$ Hz, 1 H, 3-H), 5.16 (d, $^3J_{1cis,2} = 10.5$ Hz, $^4J_{1cis,3} = 1.0$ Hz, 1 H, 1-H^{cis}), 5.25 (d, $^3J_{1trans,2} = 17.0$ Hz, $^4J_{1trans,3} = 1.0$ Hz, 1 H, 1-H^{trans}), 5.77 (ddd, $^3J_{2,3} = 7.0$ Hz, $^3J_{2,1cis} = 10.5$ Hz, $^3J_{2,1trans} = 17.0$ Hz, 1 H, 2-H).

^[a] Eine enzymatische Racematspaltung war mit diesem Allylalkohol (Ethyl vs. Vinyl !) nicht möglich.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 8.98$ (q, C-5), 16.01 (qd, $^3J_{7,P} = 6.9$ Hz, C-7), 16.03 (qd, $^3J_{7',P} = 6.9$ Hz, C-7'), 28.7 (td, $^3J_{4,P} = 5.8$ Hz, C-4), 63.42 (td, $^2J_{6,P} = 5.6$ Hz, C-6), 63.44 (td, $^2J_{6',P} = 5.9$ Hz, C-6'), 80.8 (dd, $^2J_{3,P} = 5.8$ Hz, C-3), 117.1 (t, C-1), 136.6 (dd, $^3J_{2,P} = 3.9$ Hz, C-2).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{PO}_4$ [M+1] ⁺	223.1055	223.1091

[(2R)-(Trifluoracetyl)amino]-[(3R)-Vinyl]-Pentansäure-*tert*-butylester (51)

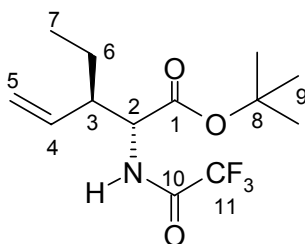
[(2S)-(Trifluoracetyl)amino]-4-Heptensäure-*tert*-butylester (52)

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 56 mg (0.25 mmol) des racemischen Allylphosphats **50** mit 114 mg (0.50 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μl (25.0 μmol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 72 mg (244 μmol , 98% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden Regioisomeren **51** und **52** als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 51% rs zugunsten des unverzweigten Regioisomeren **52**. (da 431)

[DC: HE/EE 9:1, $R_f = 0.28$]

(*R,R*)-**51**

(87% ds *anti*, *rac.*)



Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

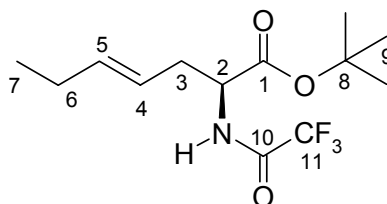
$\delta = 0.90$ (t, $^3J_{7,6} = 7.5$ Hz, 3 H, 7-H), 1.33 (m, 1 H, 6-H^a), 1.452 (s, 9 H, 9-H), 1.51 (m, 1 H, 6-H^b), 2.50 (m, 1 H, 3-H), 4.56 (dd, $^3J_{2,3} = 4.5$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 8.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.11 (dd, $^3J_{5\text{trans},4} = 17.5$ Hz, $^4J_{5\text{trans},3} = 1.0$ Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.19 (dd, $^3J_{5\text{cis},4} = 10.5$ Hz, $^4J_{5\text{cis},3} = 1.0$ Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.52 (m, 1 H, 4-H), 6.68 (bs, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 11.6$ (q, C-7), 23.5 (t, C-6), 28.0 (q, C-9), 48.3 (d, C-3), 55.6 (d, C-2), 83.24 (s, C-8), 115.8 (q, $J_{11,\text{F}} = 286.0$ Hz, C-11), 119.1 (t, C-5), 135.3 (d, C-4), 156.7 (q, $J_{10,\text{F}} = 39.8$ Hz, C-10), 169.1 (s, C-1).

(S)-52

(rac.)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.93$ (t, $^3J_{7,6} = 7.5$ Hz, 3 H, 7-H), 1.457 (s, 9 H, 9-H), 1.99 (dt, $^3J_{6,5} = ^3J_{6,7} = 7.5$ Hz, 2 H, 6-H), 2.47 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 13.0$ Hz, $^3J_{3a,2} = ^3J_{3a,4} = 6.5$ Hz, 1 H, 3-H^a), 2.58 (ddd, $^2J_{3b,3a} = 13.0$ Hz, $^3J_{3b,2} = ^3J_{3b,4} = 6.5$ Hz, 1 H, 3-H^b), 4.47 (dt, $^3J_{2,3} = 6.5$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 6.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.21 (td, $^3J_{4,3} = 7.5$ Hz, $^3J_{4,5} = 15.0$ Hz, 1 H, 4-H), 5.56 (m, 1 H, 5-H), 6.86 (bs, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.5$ (q, C-7), 25.5 (t, C-6), 27.9 (q, C-9), 34.8 (t, C-3), 52.7 (d, C-2), 83.21 (s, C-8), 115.7 (q, $J_{11,\text{F}} = 286.0$ Hz, C-11), 121.1 (d, C-5), 138.0 (d, C-4), 156.7 (q, $J_{10,\text{F}} = 39.8$ Hz, C-10), 169.4 (s, C-1).

GC: Säule: Chirasil-Val, Trennung im Gradientenprogramm: T_0 [30 min] = 80 °C, 1 °C/min bis $T = 100$ °C [20 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

51: $t_{\text{R}}(2R,3R) = 40.61'$, $t_{\text{R}}(2R,3S) = 41.07'$, $t_{\text{R}}(2S,3S) = t_{\text{R}}(2S,3R) = 42.56'$.

52: $t_{\text{R}}(2R) = 53.82'$, $t_{\text{R}}(2S) = 55.23'$.

Elementaranalyse:

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{F}_3$	Ber.	C 52.88	H 6.83	N 4.74
(295.30)	Gef.	C 52.43	H 6.66	N 4.87

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{F}_3$ [M+1] ⁺	296.1429	296.1449

[(2*R*)-(tert-Butyloxycarbonyl)amino]-[(3*R*)-Vinyl]-Pentansäure-tert-butylester (53)

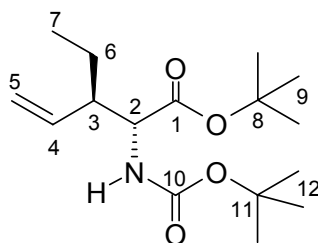
[(2*S*)-(tert-Butyloxycarbonyl)amino]-4-Heptensäure-tert-butylester (54)

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 56 mg (0.25 mmol) des racemischen Allylphosphats **50** mit 116 mg (0.50 mmol) Boc-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μ l (25.0 μ mol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 57 mg (190 μ mol, 76% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden Regioisomeren **53** und **54** als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 82% rs zugunsten des verzweigten Regioisomeren **53**. (da 468)

[DC: HE/EE 9:1, $R_f = 0.28$]

(*R,R*)-53

(92% ds *anti*, *rac.*)



Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

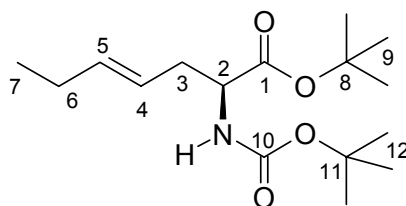
$\delta = 0.88$ (t, $^3J_{7,6} = 7.5$ Hz, 3 H, 7-H), 1.33 (m, 1 H, 6- H^a), 1.41 (s, 9 H, 12-H), 1.43 (s, 9 H, 9-H), 1.51 (m, 1 H, 6- H^b), 2.38 (m, 1 H, 3-H), 4.23 (dd, $^3J_{2,3} = 4.5$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-H), 4.90 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.5$ Hz, 1 H, NH), 5.04 (d, $^3J_{5\text{trans},4} = 17.0$ Hz, 1 H, 5- H_{trans}), 5.10 (d, $^3J_{5\text{cis},4} = 10.0$ Hz, 1 H, 5- H_{cis}), 5.52 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.0$ Hz, $^3J_{4,5\text{cis}} = 10.5$ Hz, $^3J_{4,5\text{trans}} = 17.0$ Hz, 1 H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 11.7$ (q, C-7), 23.7 (t, C-6), 28.1 (q, C-9), 28.3 (q, C-12), 48.5 (d, C-3), 56.8 (d, C-2), 79.5 (s, C-11), 81.7 (s, C-8), 117.9 (t, C-5), 136.6 (d, C-4), 155.7 (s, C-10), 171.1 (s, C-1).

(*S*)-54

(*rac.*)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.93 (t, $^3J_{7,6}$ = 7.5 Hz, 3 H, 7-H), 1.41 (s, 9 H, 12-H), 1.43 (s, 9 H, 9-H), 1.98 (dt, $^3J_{6,5} = ^3J_{6,7} = 7.5$ Hz, 2 H, 6-H), 2.21 (m, 1 H, 3-H^a), 4.99 (bs, 1 H, NH), 5.26 (td, $^3J_{4,3} = 7.5$ Hz, $^3J_{4,5} = 15.0$ Hz, 1 H, 4-H); die fehlenden Signale liegen unter denen des verzweigten Regioisomeren.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 13.6 (q, C-7), 25.5 (t, C-6), 28.0 (q, C-9), 28.3 (q, C-12), 35.9 (t, C-3), 53.7 (d, C-2), 79.5 (s, C-11), 81.6 (s, C-8), 122.6 (d, C-5), 136.5 (d, C-4), 155.7 (s, C-10), 171.1 (s, C-1).

GC: Säule: Chirasil-Val, Isotherme Trennung, Ofentemperatur: 155 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

53: $t_R(2R,3R) = t_R(2S,3S) = 9.68'$, $t_R(2R,3S) = t_R(2S,3R) = 9.95'$ (Enantiomere nicht getrennt).

54: $t_R(2R) = t_R(2S) = 13.81'$ (Enantiomere nicht getrennt).

Elementaranalyse:

C ₁₆ H ₂₉ NO ₄	Ber.	C 64.18	H 9.76	N 4.68
(299.41)	Gef.	C 64.40	H 9.53	N 4.68

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₂₉ NO ₄ [M] ⁺	299.2097	299.2038

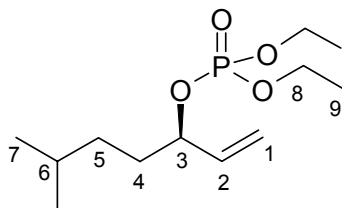
(-)-(R)-6-Methyl-1-Hepten-3-Diethylphosphat ((R)-55)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 449 mg (3.50 mmol) des optisch aktiven (*R*)-Allylalkohols (Optische Reinheit nach enzymatischer Trennung: 99% ee) mit 665 mg (3.85 mmol) Diethylchlorophosphat und 21 mg (175 μ mol) DMAP in 1.5 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 7:3) wurden 585 mg (2.21 mmol, 63% d. Th.) des Diethylphosphats (*R*)-**55** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 433)

[DC: HE/EE 7:3, R_f (**55**) = 0.15]

(R)-55

(99% ee)

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.83 (d, $^3J_{7,6}$ = 6.5 Hz, 3 H, 7-H), 0.84 (d, $^3J_{7',6}$ = 6.5 Hz, 3 H, 7'-H), 1.20 (m, 2 H, 5-H), 1.27 (t, $^3J_{9,8}$ = 7.0 Hz, $^4J_{9,P}$ = 1.0 Hz, 3 H, 9-H), 1.29 (t, $^3J_{9',8}$ = 7.0 Hz, $^4J_{9',P}$ = 1.0 Hz, 3 H, 9-H'), 1.51 (m, 1 H, 6-H), 1.58 (m, 1 H, 4-H^a), 1.68 (m, 1 H, 4-H^b), 4.00-4.10 (sh, 4 H, 8-H), 4.68 (td, $^3J_{3,2}$ = $^3J_{3,4}$ = 7.0 Hz, 1 H, 3-H), 5.15 (d, $^3J_{1cis,2}$ = 10.5 Hz, $^4J_{1cis,3}$ = 1.0 Hz, 1 H, 1-H_{cis}), 5.26 (d, $^3J_{1trans,2}$ = 17.0 Hz, $^4J_{1trans,3}$ = 1.0 Hz, 1 H, 1-H_{trans}), 5.78 (ddd, $^3J_{2,3}$ = 7.0 Hz, $^3J_{2,1cis}$ = 10.5 Hz, $^3J_{2,1trans}$ = 17.0 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 16.02 (qd, $^3J_{9,P}$ = 7.0 Hz, C-9), 16.05 (qd, $^3J_{9',P}$ = 6.9 Hz, C-9'), 22.41 (q, C-7), 22.42 (q, C-7'), 27.8 (d, C-6), 33.61 (t, C-5), 33.66 (t, C-4), 63.46 (td, $^2J_{8,P}$ = 5.8 Hz, C-8), 63.48 (td, $^2J_{8',P}$ = 5.9 Hz, C-8'), 80.0 (dd, $^2J_{3,P}$ = 5.9 Hz, C-3), 117.0 (t, C-1), 137.0 (dd, $^3J_{2,P}$ = 3.8 Hz, C-2).

GC: Säule: β -CD, Isotherme Trennung, Ofentemperatur: 120 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

55: $t_R(3R)$ = 47.18'.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -6.3° (c = 0.50, CHCl₃, 99% ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₂ H ₂₆ PO ₄ [M+1] ⁺	265.1524	265.1539

[(2R)-(Trifluoracetyl)amino]-[(3R)-Vinyl]-6-Methyl-Heptansäure-*tert*-butylester (56)

[(2S)-(Trifluoracetyl)amino]-8-Methyl-4-Nonensäure-*tert*-butylester (57)

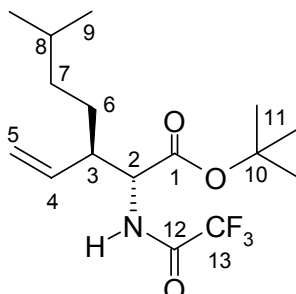
Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 66 mg (0.25 mmol) Allylphosphat (*R*)-**55** (99% ee) mit 114 mg (0.50 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μ l (25.0 μ mol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 70 mg (207 μ mol, 83% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden

Regioisomeren **56** und **57** als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 71%
rs zugunsten des unverzweigten Regioisomeren **57**. (da 437)

[DC: HE/EE 9:1, R_f (**56**) = 0.34, R_f (**57**) = 0.30]

(R,R)-56

(96% ds *anti*, 99% ee)



Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

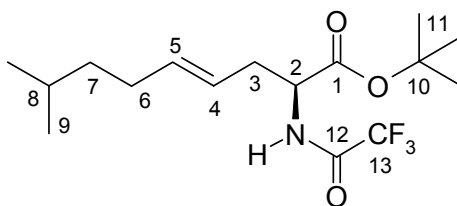
δ = 0.842 (d, $^3J_{9,8}$ = 6.5 Hz, 6 H, 9-H), 1.15-1.31 (sh, 4 H, 6-H/7-H), 1.455 (s, 9 H, 11-H), 1.50 (m, 1 H, 8-H), 4.53 (dd, $^3J_{2,3}$ = 4.5 Hz, $^3J_{2,NH}$ = 8.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.11 (d, $^3J_{5trans,4}$ = 17.0 Hz, $^4J_{5trans,3}$ = 1.0 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 6.84 (bs, 1 H, NH); die fehlenden Signale liegen unter denen des unverzweigten Regioisomeren.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 22.4 (q, C-9), 22.6 (q, C-9'), 27.9 (d, C-8), 28.00 (q, C-11), 28.2 (t, C-6), 36.2 (t, C-7), 46.8 (d, C-3), 55.9 (d, C-2), 83.2 (s, C-10), 118.9 (t, C-5), 135.8 (d, C-4), 169.1 (s, C-1); die fehlenden Signale liegen unter denen des unverzweigten Regioisomeren.

(S)-57

(89% ee)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.839 (d, $^3J_{9,8}$ = 7.0 Hz, 6 H, 9-H), 1.15 (m, 2 H, 7-H), 1.461 (s, 9 H, 11-H), 1.50 (m, 1 H, 8-H), 1.98 (dt, $^3J_{6,5}$ = $^3J_{6,7}$ = 7.0 Hz, 2 H, 6-H), 2.47 (ddd, $^2J_{3a,3b}$ = 14.5 Hz, $^3J_{3a,2}$ = 7.0 Hz, $^3J_{3a,4}$ = 7.5 Hz, 1 H, 3-H^a), 2.58 (m, 1 H, 3-H^b), 4.47 (dt, $^3J_{2,3}$ = $^3J_{2,NH}$ = 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.21 (ttd, $^3J_{4,3}$ = 7.5 Hz, $^3J_{4,5}$ = 15.0 Hz, $^4J_{4,6}$ = 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 5.53 (m, 1 H, 5-H), 6.66 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 22.3 (q, C-9), 22.4 (q, C-9'), 27.4 (d, C-8), 27.96 (q, C-11), 30.4 (t, C-7), 34.8 (t, C-3), 38.3 (t, C-6), 52.6 (d, C-2), 83.2 (s, C-10), 115.7 (q, $J_{13,F} = 286.0$ Hz, C-13), 121.8 (d, C-5), 136.8 (d, C-4), 156.4 (q, $J_{12,F} = 37.1$ Hz, C-12), 169.4 (s, C-1).

GC: Säule: Chirasil-Val, Trennung im Gradientenprogramm: T₀ [30 min] = 80 °C, 1 °C/min bis T = 180 °C [5 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

56: t_R(2*R*,3*R*) = 67.91', t_R(2*S*,3*R*) = 69.02', t_R(2*R*,3*S*) = 69.53'.

57: t_R(2*R*) = 82.25', t_R(2*S*) = 83.09'.

Elementaranalyse:

C ₁₆ H ₂₆ NO ₃ F ₃	Ber.	C 56.96	H 7.77	N 4.15
(337.38)	Gef.	C 57.23	H 7.77	N 4.13

[(2*R*)-(tert-Butyloxycarbonyl)amino]-[(3*R*)-Vinyl]-6-Methyl-Heptansäure-tert-butylester (**58**)

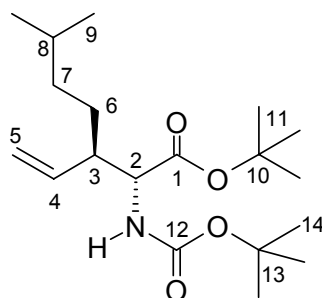
[(2*S*)-(tert-Butyloxycarbonyl)amino]-8-Methyl-4-Nonensäure-tert-butylester (**59**)

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 66 mg (0.25 mmol) Allylphosphat (*R*)-**55** (99% ee) mit 116 mg (0.50 mmol) Boc-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μl (25.0 μmol) Triethylphosphit verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 66 mg (193 μmol, 77% d. Th.) eines nicht trennbaren Gemisches der beiden Regioisomeren **58** und **59** als farbloses Öl erhalten. Die Regioselektivität betrug 84% rs zugunsten des verzweigten Regioisomeren **58**. (da 444)

[DC: HE/EE 9:1, R_f = 0.31]

(*R,R*)-**58**

(94% ds *anti*, 98% ee)



Hauptdiastereomer**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

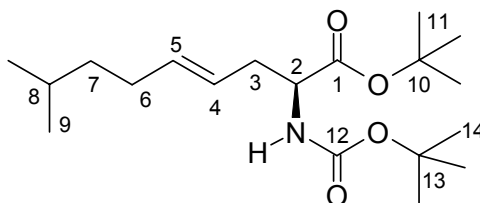
δ = 0.835 (d, $^3J_{9,8}$ = 7.0 Hz, 6 H, 9-H), 1.13-1.32 (sh, 4 H, 6-H/7-H), 1.41 (s, 9 H, 14-H), 1.42 (s, 9 H, 11-H), 1.49 (m, 1 H, 8-H), 2.37 (m, 1 H, 3-H), 4.20 (m, 1 H, 2-H), 4.89 (d, $^3J_{\text{NH},2}$ = 9.0 Hz, 1 H, NH), 5.03 (d, $^3J_{5\text{trans},4}$ = 17.0 Hz, $^4J_{5\text{trans},3}$ = 1.0 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.08 (d, $^3J_{5\text{cis},4}$ = 10.0 Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.52 (ddd, $^3J_{4,3}$ = 8.5 Hz, $^3J_{4,5\text{cis}}$ = 10.0 Hz, $^3J_{4,5\text{trans}}$ = 17.0 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 22.41 (q, C-9), 22.6 (q, C-9'), 28.02 (d, C-8), 28.1 (q, C-11), 28.3 (q, C-14), 28.4 (t, C-6), 36.2 (t, C-7), 46.9 (d, C-3), 57.1 (d, C-2), 79.5 (s, C-13), 81.7 (s, C-10), 117.6 (t, C-5), 137.0 (d, C-4), 155.7 (s, C-12), 171.1 (s, C-1).

(S)-59

(89% ee)

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.833 (d, $^3J_{9,8}$ = 7.0 Hz, 6 H, 9-H), 1.41 (s, 9 H, 14-H), 1.42 (s, 9 H, 11-H), 1.96 (dt, $^3J_{6,5}$ = $^3J_{6,7}$ = 7.0 Hz, 2 H, 6-H), 2.43 (m, 2 H, 3-H), 4.16 (m, 1 H, 2-H), 4.98 (d, $^3J_{\text{NH},2}$ = 8.0 Hz, 1 H, NH), 5.26 (td, $^3J_{4,3}$ = 7.5 Hz, $^3J_{4,5}$ = 15.5 Hz, 1 H, 4-H); die fehlenden Signale liegen unter denen des verzweigten Regioisomeren.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 22.45 (q, C-9), 27.97 (d, C-8), 28.1 (q, C-11), 28.3 (q, C-14), 30.4 (t, C-7), 35.8 (t, C-3), 38.4 (t, C-6), 53.6 (d, C-2), 79.4 (s, C-13), 81.6 (s, C-10), 123.3 (d, C-5), 135.2 (d, C-4), 155.7 (s, C-12), 171.3 (s, C-1).

GC: Säule: Chirasil-Val, Trennung im Gradientenprogramm: T₀ [70 min] = 135 °C, 5 °C/min bis T = 180 °C [5 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

58: t_R(2R,3R) = 54.64', t_R(2R,3S) = 57.75'.

59: t_R(2R) = 78.05', t_R(2S) = 79.00'.

Elementaranalyse:

$C_{19}H_{35}NO_4$	Ber.	C 66.83	H 10.33	N 4.10
(341.55)	Gef.	C 66.92	H 10.16	N 4.19

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$C_{19}H_{37}NO_4$ [M+2] ⁺	343.2633	343.2687

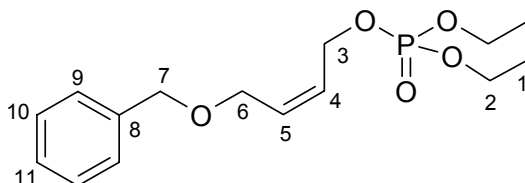
(4-Benzyloxy)-2-Buten-1-Diethylphosphat (60)

Gemäß **AAV 4** (s. S. 95) wurden 500 mg (2.81 mmol) monobenzyliertes 1,4-Butendiol (*Z:E* 95:5) mit 532 mg (3.09 mmol) Diethylchlorophosphat und 17 mg (140 μ mol) DMAP in 1.5 ml trockenem Pyridin umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 7:3) wurden 660 mg (2.10 mmol, 75% d. Th.) des Diethylphosphats **60** (*Z:E* 95:5) als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 771)

[DC: HE/EE 7:3, R_f (**60**) = 0.10]

60

(*Z:E* 95:5)

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.30 (2t, $^3J_{1,2}$ = 7.0 Hz, 6 H, 1-H), 4.04-4.10 (sh, 6 H, 2-H/6-H), 4.49 (s, 2 H, 7-H), 4.58 (dd, $^3J_{3,4}$ = 6.0 Hz, $^3J_{3,P}$ = 7.0 Hz, 2 H, 3-H), 5.74 (ddt, $^3J_{4,3}$ = 6.0 Hz, $^3J_{4,5}$ = 11.0 Hz, $^4J_{4,P}$ = 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 5.80 (dt, $^3J_{5,4}$ = 11.0 Hz, $^3J_{5,6}$ = 6.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.26 (m, 1 H, 11-H), 7.30-7.34 (sh, 4 H, 9-H/10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 16.1 (2qd, $^3J_{1,P}$ = 6.6 Hz, C-1), 63.0 (td, $^2J_{3,P}$ = 5.5 Hz, C-3), 63.7 (td, $^2J_{2,P}$ = 5.9 Hz, C-2), 65.6 (t, C-6), 72.5 (t, C-7), 127.2 (dd, $^3J_{4,P}$ = 6.9 Hz, C-4), 127.70 (d, C-11), 127.74 (2d, C-9), 128.4 (2d, C-10), 130.6 (d, C-5), 137.9 (s, C-8).

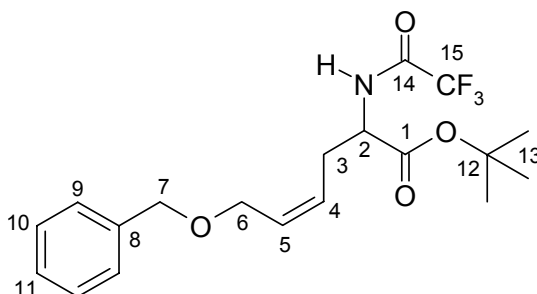
HPLC: Säule: ReproSil 100 Chiral-NR, Hexan/ⁱPrOH 95:5, Fluss: 1.0 ml/min.

60: $t_R(Z)$ = 35.93', $t_R(E)$ = 44.38'.

(Z)-6-Benzoyloxy-2-(Trifluoracetyl)amino-4-Hexensäure-*tert*-butylester (61)

Gemäß **AAV 6** (s. S. 96) wurden 79 mg (0.25 mmol) Allylphosphat **60** (*Z:E* 95:5) mit 114 mg (0.50 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt, als Ligand für den Rhodium-Katalysator wurden 4.3 μl (25.0 μmol) Triethylphosphit verwendet. Nach beendeter Zugabe der Katalysator-/Substratlösung wurde das Kältebad entfernt und der Ansatz nach Erwärmen auf RT 60 min unter Rückfluss erhitzt. Anschließende Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, HE/Et₂O 9:1) lieferten 76 mg (196 μmol , 78% d. Th.) des unverzweigten Regioisomeren **61** als farbloses Öl. Der Anteil des (*Z*)-Isomeren (*Z*)-**61** betrug 95%. (da 772)

[DC: HE/EE 9:1, R_f(**61**) = 0.11]

(Z)-61**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.46 (s, 9 H, 13-H), 2.57 (ddd, ² $J_{3a,3b}$ = 14.0 Hz, ³ $J_{3a,2}$ = ³ $J_{3a,4}$ = 7.0 Hz, 1 H, 3-H^a), 2.65 (ddd, ² $J_{3b,3a}$ = 14.0 Hz, ³ $J_{3b,2}$ = 7.0 Hz, ³ $J_{3b,4}$ = 6.5 Hz, 1 H, 3-H^b), 3.91 (dd, ² $J_{6a,6b}$ = 12.0 Hz, ³ $J_{6a,5}$ = 7.0 Hz, 1 H, 6-H^a), 3.98 (dd, ² $J_{6b,6a}$ = 12.0 Hz, ³ $J_{6b,5}$ = 6.5 Hz, 1 H, 6-H^b), 4.38 (dt, ³ $J_{2,3}$ = 7.0 Hz, ³ $J_{2,NH}$ = 4.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.49 (d, ² $J_{7a,7b}$ = 12.0 Hz, 1 H, 7-H^a), 4.54 (d, ² $J_{7b,7a}$ = 12.0 Hz, 1 H, 7-H^b), 5.50 (dt, ³ $J_{4,3}$ = 7.0 Hz, ³ $J_{4,5}$ = 11.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.84 (dt, ³ $J_{5,4}$ = 11.0 Hz, ³ $J_{5,6}$ = 6.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.28-7.35 (sh, 5 H, Ar-H), 7.59 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 27.86 (q, C-13), 29.5 (t, C-3), 52.4 (d, C-2), 64.7 (t, C-6), 72.8 (t, C-7), 83.1 (s, C-12), 115.7 (q, $J_{15,F}$ = 286.0 Hz, C-15), 127.4 (d, C-4), 127.9 (d, C-11), 128.1 (2d, C-9), 128.5 (2d, C-10), 130.3 (d, C-5), 137.4 (s, C-8), 156.9 (q, $J_{14,F}$ = 37.4 Hz, C-14), 169.1 (s, C-1).

Ausgewählte Signale des (*E*)-Isomeren (*E*)-**61**:

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 27.92 (q, C-13), 34.6 (t, C-3), 52.6 (d, C-2), 69.9 (t, C-6), 125.6 (d, C-4), 132.0 (d, C-5).

HPLC: Säule: ReproSil 100 Chiral-NR, Hexan/ⁱPrOH 99.5:0.5, Fluss: 0.7 ml/min.

61: t_R(*Z*) = 18.71' + 21.86', t_R(*E*) = 24.70'.

Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₂₄ NO ₄ F ₃	Ber.	C 58.91	H 6.24	N 3.62
(387.44)	Gef.	C 59.09	H 6.17	N 3.93

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₆ NO ₄ F ₃ [M+2] ⁺	389.1765	389.1788

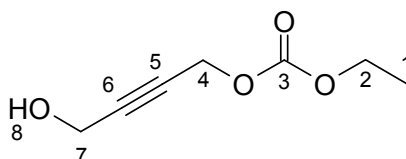
2-Butin-4-ol-1-Ethylcarbonat (**62**)

Die Synthese wurde analog zu einer Literaturvorschrift von Osa *et al.* (Y. Osa, S. Kobayashi, Y. Sato, Y. Suzuki, K. Takino, T. Takeuchi, Y. Miyata, M. Sakaguchi, H. Takayanagi, *J. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1948-1956) durchgeführt.

In einem 50 ml Einhalskolben wurden 1.98 g (2.5 Äq., 23.0 mmol) 2-Butin-1,4-Diol mit 1.5 ml (2.0 Äq., 18.4 mmol) Pyridin in 10 ml abs. Et₂O vorgelegt. Nach Abkühlung der Lösung auf 0 °C wurden 1.00 g (9.21 mmol) Chlorameisensäureethylester in 10 ml abs. Et₂O langsam zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die weisse Suspension über Nacht bei RT weitergerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 1:1) wurden 1.24 g (7.84 mmol, 85% d. Th.) des Ethylcarbonats **62** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da355)

[DC: HE/EE 1:1, R_f(**62**) = 0.35]

62



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.28$ (t, $^3J_{1,2} = 7.0$ Hz, 3 H, 1-H), 2.34 (bs, 1 H, 8-H), 4.19 (q, $^3J_{2,1} = 7.0$ Hz, 2 H, 2-H), 4.27 (t, $^5J_{7,4} = 1.5$ Hz, 2 H, 7-H), 4.73 (t, $^5J_{4,7} = 1.5$ Hz, 2 H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 14.1$ (q, C-1), 50.8 (t, C-7), 55.3 (t, C-4), 64.5 (t, C-2), 79.1 (s, C-5), 85.8 (s, C-6), 154.6 (s, C-3).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$ [M] ⁺	158.0579	158.0590

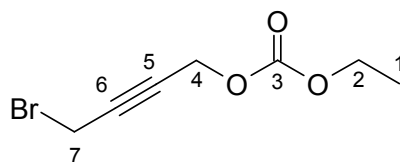
4-Brom-2-Butinyl-Ethylcarbonat (**63**)

Die Synthese wurde analog zu einer Literaturvorschrift von de Meijere *et al.* (J. Zindel, A. de Meijere, *Synthesis* **1994**, 2, 190-194) durchgeführt.

In einem 50 ml Einhalskolben wurden 1.18 g (7.46 mmol) des Ethylcarbonats **62** mit 3.96 g (1.6 Äq., 11.9 mmol) CBr_4 in 20 ml abs. CH_2Cl_2 vorgelegt und nach Abkühlung der Lösung auf 0 °C 2.94 g (1.5 Äq., 11.2 mmol) PPh_3 portionsweise zugegeben. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und die gelbe Lösung über Nacht bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer und zweimaliger säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel [1. CH_2Cl_2 (zur Entfernung von Ph_3PO und CHBr_3), 2. $\text{HE} \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (zur Entfernung von PPh_3)] wurden 1.56 g (7.06 mmol, 95% d. Th.) des Propargylbromids **63** als farblose viskose Flüssigkeit erhalten. (da360)

[DC: CH_2Cl_2 , R_f (**63**) = 0.54]

63



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.29$ (t, $^3J_{1,2} = 7.0$ Hz, 3 H, 1-H), 3.90 (t, $^5J_{7,4} = 2.0$ Hz, 2 H, 7-H), 4.21 (q, $^3J_{2,1} = 7.0$ Hz, 2 H, 2-H), 4.75 (t, $^5J_{4,7} = 2.0$ Hz, 2 H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 13.5 (t, C-7), 14.2 (q, C-1), 55.2 (t, C-4), 64.6 (t, C-2), 80.0 (s, C-5), 82.3 (s, C-6), 154.5 (s, C-3).

Elementaranalyse:

C ₇ H ₉ O ₃ Br	Ber.	C 38.03	H 4.10
(221.06)	Gef.	C 38.32	H 3.96

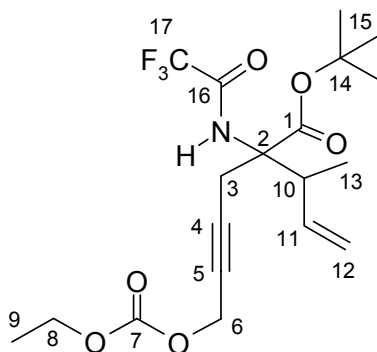
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₇ H ₁₀ O ₃ Br [M+1] ⁺	220.9799	220.9816

6-(Ethoxycarbonyloxy)-2-(1-Methyl-allyl)-2-[(Trifluoracetyl)amino]-Hex-4-ensäure-*tert*-butylester (64)

In einem ausgeheizten Schlenk Kolben wurden unter Schutzgas 70 mg (2.75 Äq., 0.69 mmol) Diisopropylamin in 1 ml absolutem THF gelöst. Nach Abkühlung auf –20 °C wurden 0.39 ml (2.5 Äq., 625 µmol) einer 1.6 M ⁿButyllithiumlösung langsam zugetropft, das Kältebad wurde entfernt und die farblose Lösung 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die frisch bereitete Basenlösung auf –78 °C abgekühlt und 70 mg (0.25 mmol) des Dehydroisoleucinderivats **6** (94% *ds anti, rac.*) in 1 ml absolutem THF zugegeben. Die gelbe Lösung wurde 5 min bei –78 °C gerührt, danach wurde eine Lösung von 41 mg (1.2 Äq., 0.30 mmol) Zinkchlorid, das vorher am Hochvakuum durch Ausheizen getrocknet wurde, in 0.5 ml absolutem THF zugetropft. Nach ca. 30 min bildete sich eine weiße Suspension, zu der anschließend 111 mg (2.0 Äq., 0.50 mmol) des Propargylbromids **63** in 2 ml absolutem THF getropft wurden. Die gelbe Lösung wurde im Kältebad auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wurde mit 5 ml Et₂O verdünnt und mit 10 ml einer 1 N KHSO₄-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen am Rotationsverdampfer und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/CH₂Cl₂ 1:1) wurden 82 mg (195 µmol, 78% d. Th.) des Enins **64** als farbloses Öl erhalten. (da398)

[DC: HE/CH₂Cl₂ 1:1, R_f(**64**) = 0.24]

64

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.98 (d, $^3J_{13,10}$ = 7.0 Hz, 3 H, 13-H), 1.28 (t, $^3J_{9,8}$ = 7.0 Hz, 3 H, 9-H), 1.50 (s, 9 H, 15-H), 2.58 (dd, $^2J_{3a,3b}$ = 17.0 Hz, $^5J_{3a,6}$ = 2.0 Hz, 1 H, 3-H^a), 3.07 (dq, $^3J_{10,11}$ = $^3J_{10,13}$ = 7.0 Hz, 1 H, 10-H), 3.39 (dd, $^2J_{3b,3a}$ = 17.0 Hz, $^5J_{3b,6}$ = 2.0 Hz, 1 H, 3-H^b), 4.17 (q, $^3J_{8,9}$ = 7.0 Hz, 2 H, 8-H), 4.60 (s, 2 H, 6-H), 5.10 (d, $^3J_{12cis,11}$ = 10.5 Hz, 1 H, 12-H_{cis}), 5.15 (d, $^3J_{12trans,11}$ = 16.0 Hz, 1 H, 12-H_{trans}), 5.74 (ddd, $^3J_{11,10}$ = 7.5 Hz, $^3J_{11,12cis}$ = 10.0 Hz, $^3J_{11,12trans}$ = 17.0 Hz, 1 H, 11-H), 7.48 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 14.2 (q, C-9), 15.6 (q, C-13), 23.6 (t, C-3), 27.83 (q, C-15), 42.7 (d, C-10), 55.27 (t, C-6), 64.33 (t, C-8), 66.3 (s, C-2), 82.0 (s, C-5), 83.3 (s, C-14), 84.5 (s, C-4), 115.5 (q, $J_{17,F}$ = 287.0 Hz, C-17), 118.1 (t, C-12), 137.6 (d, C-11), 154.5 (s, C-7), 155.8 (q, $J_{16,F}$ = 36.9 Hz, C-16), 169.2 (s, C-1).

Ausgewählte Signale eines weiteren Diastereomeren:

δ = 1.06 (d, $^3J_{13,10}$ = 7.0 Hz, 3 H, 13-H), 1.48 (s, 9 H, 15-H), 2.97 (dq, $^3J_{10,11}$ = $^3J_{10,13}$ = 7.0 Hz, 1 H, 10-H), 3.01 (dd, $^2J_{3a,3b}$ = 17.0 Hz, $^5J_{3a,6}$ = 2.0 Hz, 1 H, 3-H^a), 3.35 (dd, $^2J_{3b,3a}$ = 17.0 Hz, $^5J_{3b,6}$ = 2.0 Hz, 1 H, 3-H^b), 4.18 (q, $^3J_{8,9}$ = 7.0 Hz, 2 H, 8-H), 4.62 (s, 2 H, 6-H), 5.09 (d, $^3J_{12cis,11}$ = 10.0 Hz, 1 H, 12-H_{cis}), 5.63 (ddd, $^3J_{11,10}$ = 7.0 Hz, $^3J_{11,12cis}$ = 10.0 Hz, $^3J_{11,12trans}$ = 17.0 Hz, 1 H, 11-H), 7.26 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 15.3 (q, C-13), 23.1 (t, C-3), 27.81 (q, C-15), 43.0 (d, C-10), 55.33 (t, C-6), 64.34 (t, C-8), 65.3 (s, C-2), 82.1 (s, C-5), 118.0 (t, C-12), 137.3 (d, C-11), 168.8 (s, C-1).

Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₂₆ F ₃ NO ₆	Ber.	C 54.15	H 6.22	N 3.32
(421.46)	Gef.	C 53.99	H 6.10	N 3.45

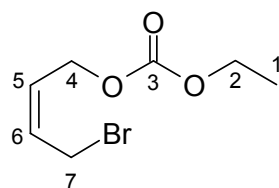
4-Brom-2-Butenyl-Ethylcarbonat (65)Herstellung des Ethylcarbonats:

In einem 100 ml Einhalskolben wurden 9.74 g (3.0 Äq., 111 mmol) 2-Buten-1,4-Diol (Z:E 95:5) mit 4.10 g (1.1 Äq., 40.5 mmol) NEt_3 in 15 ml abs. Et_2O vorgelegt. Nach Abkühlung der Lösung auf 0 °C wurden 4.00 g (36.9 mmol) Chlorameisensäureethylester in 10 ml abs. Et_2O langsam zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die weisse Suspension über Nacht bei RT weitergerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Schnellfiltration über eine kurze Säule (Kieselgel, HE/EE 1:1) wurden 3.48 g (21.7 mmol, 59% d. Th.) des Hydroxy-Butenylcarbonats als farblose Flüssigkeit erhalten. (da702)

Bromierung:

In einem 100 ml Einhalskolben wurden 3.48 g (21.7 mmol) Hydroxy-Butenylcarbonat mit 7.93 g (1.1 Äq., 23.9 mmol) CBr_4 in 50 ml abs. CH_2Cl_2 vorgelegt und nach Abkühlung der Lösung auf 0 °C 6.27 g (1.1 Äq., 23.9 mmol) PPh_3 portionsweise zugegeben. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und die gelbe Lösung über Nacht bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 95:5) wurden 3.12 g (14.0 mmol, 64% d. Th.) des Allylbromids **65** (Z:E 95:5) als farblose Flüssigkeit erhalten. (da706)

[DC: HE/EE 95:5, R_f (**65**) = 0.23]

65 **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):**

δ = 1.28 (t, $^3J_{1,2}$ = 7.0 Hz, 3 H, 1-H), 3.99 (d, $^3J_{7,6}$ = 8.5 Hz, 2 H, 7-H), 4.18 (q, $^3J_{2,1}$ = 7.0 Hz, 2 H, 2-H), 4.72 (dd, $^3J_{4,5}$ = 7.0 Hz, $^4J_{4,6}$ = 1.0 Hz, 2 H, 4-H), 5.69 (dt, $^3J_{5,4}$ = 7.0 Hz, $^3J_{5,6}$ = 10.5 Hz, 1 H, 5-H), 5.94 (ddt, $^3J_{6,5}$ = 10.5 Hz, $^3J_{6,7}$ = 8.5 Hz, $^4J_{6,4}$ = 1.5 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 14.2 (q, C-1), 25.5 (t, C-7), 62.1 (t, C-4), 64.2 (t, C-2), 127.5 (d, C-5), 130.2 (d, C-6), 154.9 (s, C-3).

Elementaranalyse:

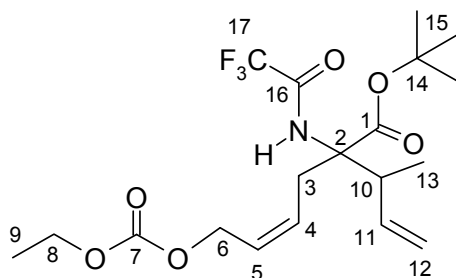
C ₇ H ₁₁ O ₃ Br	Ber.	C 37.69	H 4.97
(223.06)	Gef.	C 37.67	H 4.88

6-(Ethoxycarbonyloxy)-2-(1-Methyl-allyl)-2-[(Trifluoracetyl)amino]-Hex-4-en-säure-*tert*-butylester (66)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgas 305 mg (2.10 Äq., 3.02 mmol) Diisopropylamin in 2 ml absolutem THF gelöst. Nach Abkühlung auf –20 °C wurden 1.84 ml (2.05 Äq., 2.94 mmol) einer 1.6 M ⁿButyllithiumlösung langsam zugetropft, das Kältebad wurde entfernt und die farblose Lösung 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die frisch bereitete Basenlösung auf –78 °C abgekühlt und 404 mg (1.44 mmol) des Dehydroisoleucinderivats **6** (94% ds *anti*, *rac.*) in 2 ml absolutem THF zugegeben. Die gelbe Lösung wurde 5 min bei –78 °C gerührt, danach wurde eine Lösung von 235 mg (1.20 Äq., 1.72 mmol) Zinkchlorid, das vorher am Hochvakuum durch Ausheizen getrocknet wurde, in 2 ml absolutem THF zugetropft. Nach ca. 30 min bildete sich eine weiße Suspension, zu der anschließend 641 mg (2.0 Äq., 2.87 mmol) des Allylbromids **65** in 2 ml absolutem THF getropft wurden. Die gelbe Lösung wurde im Kältebad auf Raumtemperatur erwärmt. Danach wurde mit 10 ml Et₂O verdünnt und mit 15 ml einer 1 N KHSO₄-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen am Rotationsverdampfer und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/HE 8:2) wurden 447 mg (1.06 mmol, 74% d. Th.) des Diens **66** (Z:E 95:5) als farbloses Öl erhalten. (da708)

[DC: CH₂Cl₂/HE 8:2, R_f (**66**) = 0.12]

66

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.13$ (d, $^3J_{13,10} = 7.0$ Hz, 3 H, 13-H), 1.278 (t, $^3J_{9,8} = 7.0$ Hz, 3 H, 9-H), 1.48 (s, 9 H, 15-H), 2.79 (dd, $^2J_{3a,3b} = 15.0$ Hz, $^3J_{3a,4} = 7.0$ Hz, 1 H, 3-H^a), 3.05 (dq, $^3J_{10,11} = ^3J_{10,13} = 7.0$ Hz, 1 H, 10-H), 3.34 (dd, $^2J_{3b,3a} = 15.0$ Hz, $^3J_{3b,4} = 8.0$ Hz, 1 H, 3-H^b), 4.17 (q, $^3J_{8,9} = 7.0$ Hz, 2 H, 8-H), 4.63 (m, 2 H, 6-H), 5.06 (d, $^3J_{12trans,11} = 17.0$ Hz, 1 H, 12-H_{trans}), 5.11 (d, $^3J_{12cis,11} = 10.5$ Hz, 1 H, 12-H_{cis}), 5.31 (m, 1 H, 4-H), 5.59 (ddd, $^3J_{11,10} = 7.0$ Hz, $^3J_{11,12cis} = 10.0$ Hz, $^3J_{11,12trans} = 17.0$ Hz, 1 H, 11-H), 5.68 (m, 1 H, 5-H), 7.33 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 14.2$ (q, C-9), 15.3 (q, C-13), 27.9 (q, C-15), 30.2 (t, C-3), 43.3 (d, C-10), 63.2 (t, C-6), 66.6 (s, C-2), 67.0 (t, C-8), 84.5 (s, C-14), 115.5 (q, $J_{17,F} = 287.0$ Hz, C-17), 117.6 (t, C-12), 127.52 (d, C-5), 127.59 (d, C-4), 137.4 (d, C-11), 155.0 (s, C-7), 155.6 (q, $J_{16,F} = 37.8$ Hz, C-16), 170.1 (s, C-1).

Ausgewählte Signale eines weiteren Diastereomeren:

$\delta = 0.97$ (d, $^3J_{13,10} = 7.0$ Hz, 3 H, 13-H), 1.275 (t, $^3J_{9,8} = 7.0$ Hz, 3 H, 9-H), 1.49 (s, 9 H, 15-H), 2.68 (dd, $^2J_{3a,3b} = 15.0$ Hz, $^3J_{3a,4} = 7.0$ Hz, 1 H, 3-H^a), 3.15 (dq, $^3J_{10,11} = ^3J_{10,13} = 7.0$ Hz, 1 H, 10-H), 3.33 (dd, $^2J_{3b,3a} = 15.0$ Hz, $^3J_{3b,4} = 7.5$ Hz, 1 H, 3-H^b), 4.17 (q, $^3J_{8,9} = 7.0$ Hz, 2 H, 8-H), 5.17 (d, $^3J_{12trans,11} = 17.0$ Hz, 1 H, 12-H_{trans}), 5.80 (ddd, $^3J_{11,10} = 7.0$ Hz, $^3J_{11,12cis} = 10.0$ Hz, $^3J_{11,12trans} = 17.0$ Hz, 1 H, 11-H), 7.45 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 15.4$ (q, C-13), 31.1 (t, C-3), 43.1 (d, C-10), 64.0 (t, C-6), 84.6 (s, C-14), 117.8 (t, C-12), 127.49 (d, C-5), 127.57 (d, C-4), 137.9 (d, C-11), 170.4 (s, C-1).

Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₂₈ NO ₆ F ₃	Ber.	C 53.89	H 6.67	N 3.31
(423.42)	Gef.	C 53.73	H 6.64	N 3.47

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₉ NO ₆ F ₃ [M+1] ⁺	424.1902	424.1924

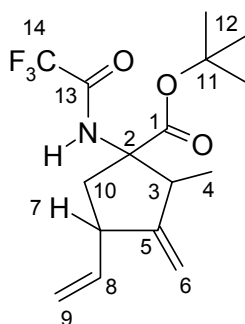
1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-Methyl-3-Methylen-1-[(Trifluoracetyl)amino]-4-Vinyl-Cyclopentan (67)

Die Synthese wurde analog zu einer Literaturvorschrift von Oppolzer *et al.* (W. Oppolzer, J.-M. Gaudin, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *6*, 1477-1481) durchgeführt.

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgas 11 mg (5 mol-%, 12.0 μ mol) Pd₂(dba)₃ und 13 mg (20 mol-%, 48.2 μ mol) PPh₃ in 3 ml absolutem Eisessig gelöst und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 102 mg (241 μ mol) des Diens **66** zugegeben. Der Ansatz wurde 2 Stunden unter Rückfluss (75 °C Ölbadtemperatur) erhitzt, wobei eine allmähliche Verfärbung von Grün nach Schwarz stattfand. Nach Abkühlung auf RT wurde mit 10 ml EE verdünnt und die organische Phase dreimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat, Einengen am Rotationsverdampfer und anschließende säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) lieferten 58 mg (174 μ mol, 72% d. Th.) des Cyclisierungsprodukts **67** als farbloses Öl. (da676)

[DC: HE/EE 9:1, R_f(**67**) = 0.28]

67



Signale eines Diastereomeren:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.00 (d, ³J_{4,3} = 7.0 Hz, 3 H, 4-H), 1.44 (s, 9 H, 12-H), 2.07 (dd, ²J_{10a,10b} = 14.0 Hz, ³J_{10a,7} = 8.0 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.69 (dd, ²J_{10b,10a} = 14.0 Hz, ³J_{10b,7} = 10.5 Hz, 1 H, 10-H^b), 3.24 (tq, ³J_{3,4} = 7.0 Hz, ⁴J_{3,6} = 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.44 (ddd, ³J_{7,8} = ³J_{7,10a} = 8.5 Hz, ³J_{7,10b} = 10.0 Hz, 1 H, 7-H), 4.82 (d, ²J_{6,6'} = 2.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.83 (d, ²J_{6',6} = 2.0

Hz, 1 H, 6-H), 5.07 (m, 2 H, 9-H), 5.68 (ddd, $^3J_{8,7} = 8.5$ Hz, $^3J_{8,9cis} = 10.0$ Hz, $^3J_{8,9trans} = 17.0$ Hz, 1 H, 8-H), 7.27 (bs, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 12.5$ (q, C-4), 28.0 (q, C-12), 37.8 (t, C-10), 45.0 (d, C-3), 46.0 (d, C-7), 68.3 (s, C-2), 83.8 (s, C-11), 105.9 (t, C-6), 114.6 (q, $J_{14,F} = 287.0$ Hz, C-14), 116.4 (t, C-9), 139.4 (d, C-8), 155.3 (s, C-5), 155.5 (q, $J_{13,F} = 36.9$ Hz, C-13), 170.9 (s, C-1).

Signale eines weiteren Diastereomeren:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.07$ (d, $^3J_{4,3} = 7.0$ Hz, 3 H, 4-H), 1.45 (s, 9 H, 12-H), 2.21 (dd, $^2J_{10a,10b} = 14.0$ Hz, $^3J_{10a,7} = 5.0$ Hz, 1 H, 10-H^a), 2.69 (dd, $^2J_{10b,10a} = 14.0$ Hz, $^3J_{10b,7} = 10.0$ Hz, 1 H, 10-H^b), 2.98 (q, $^3J_{3,4} = 7.0$ Hz, 1 H, 3-H), 3.29 (m, 1 H, 7-H), 5.01 (sh, 4 H, 6-H, 9-H), 5.58 (ddd, $^3J_{8,7} = 8.0$ Hz, $^3J_{8,9cis} = 10.0$ Hz, $^3J_{8,9trans} = 16.5$ Hz, 1 H, 8-H), 6.30 (bs, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , ausgewählte Signale):

$\delta = 11.6$ (q, C-4), 27.8 (q, C-12), 38.6 (t, C-10), 44.9 (d, C-3), 46.4 (d, C-7), 65.8 (s, C-2), 82.7 (s, C-11), 108.3 (t, C-6), 115.8 (t, C-9), 139.9 (d, C-8), 155.1 (s, C-5), 169.9 (s, C-1).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{F}_3$ $[\text{M}+1]^+$	334.1585	334.1598

1-Methyl-4-Methylen-5-oxo-2-[(Trifluoracetyl)amino]-Octahydro-Pentalen-2-Carbonsäure-*tert*-butylester (68)

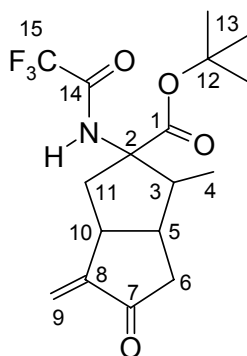
Die Synthese wurde analog zu einer Literaturvorschrift von Oppolzer *et al.* (W. Oppolzer, J.-M. Gaudin, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *6*, 1477-1481) durchgeführt.

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgas 10.8 mg (5 mol-%, 11.8 μmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und 18.6 mg (30 mol-%, 70.8 μmol) PPh_3 in 3 ml absolutem Eisessig gelöst und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde der Kolben zum Entfernen des Argons kurz evakuiert und mit CO (1 atm) geflutet. Nach 5 min kräftigem Rühren (Grünfärbung) wurden 100 mg (236 μmol) des Diens **66** zugegeben. Der Ansatz wurde 2 Stunden unter Rückfluss (75 °C Ölbadtemperatur) erhitzt, wobei allmähliche Braunfärbung stattfand. Nach Abkühlung auf RT wurde mit 10 ml EE

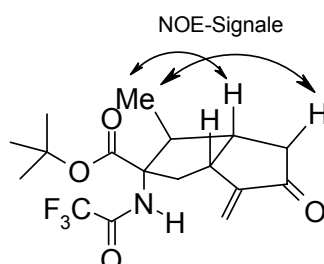
verdünnt und die organische Phase dreimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat, Einengen am Rotationsverdampfer und anschließende säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Et₂O 9:1) lieferten 25 mg (69.2 μmol, 29% d. Th.) des Cyclisierungsprodukts **68** als farbloses Öl. (da717)

[DC: HE/EE 8:2, R_f(**68**) = 0.15]

68



Signale eines Diastereomeren mit exo-ständiger Methylgruppe:



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

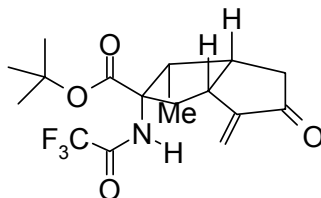
δ = 0.94 (d, ³J_{4,3} = 7.0 Hz, 3 H, 4-H), 1.40 (s, 9 H, 13-H), 1.93 (qd, ³J_{3,4} = ³J_{3,5} = 7.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.25 (dd, ²J_{6a,6b} = 19.0 Hz, ³J_{6a,5} = 7.0 Hz, 1 H, 6-H^a), 2.47 (dd, ²J_{11a,11b} = 14.5 Hz, ³J_{11a,10} = 4.0 Hz, 1 H, 11-H^a), 2.57 (dd, ²J_{6b,6a} = 19.0 Hz, ³J_{6b,5} = 8.5 Hz, 1 H, 6-H^b), 2.75 (m, 1 H, 5-H), 2.99 (dd, ²J_{11b,11a} = 14.5 Hz, ³J_{11b,10} = 9.0 Hz, 1 H, 11-H^b), 3.50 (m, 1 H, 10-H), 5.36 (d, ²J_{9,9'} = 3.0 Hz, 1 H, 9-H), 6.14 (d, ²J_{9,9'} = 3.0 Hz, 1 H, 9-H'), 7.07 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 11.4 (q, C-4), 27.7 (q, C-13), 41.5 (t, C-6), 41.8 (t, C-11), 44.0 (d, C-10), 44.9 (d, C-5), 50.3 (d, C-3), 71.0 (s, C-2), 83.7 (s, C-12), 114.6 (q, J_{15,F} = 287.0 Hz, C-15),

119.9 (t, C-9), 148.8 (s, C-8), 155.6 (q, $J_{14,F} = 36.9$ Hz, C-14), 171.1 (s, C-1), 206.4 (s, C-7).

Ausgewählte Signale eines Diastereomeren mit endo-ständiger Methylgruppe:



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.32$ (dd, $^2J_{11a,11b} = 14.0$ Hz, $^3J_{11a,10} = 5.5$ Hz, 1 H, 11-H^a), 2.56 (dd, $^2J_{6a,6b} = 19.0$ Hz, $^3J_{6a,5} = 9.0$ Hz, 1 H, 6-H^a), 2.62 (m, 1 H, 5-H), 2.94 (dd, $^2J_{11b,11a} = 13.5$ Hz, $^3J_{11b,10} = 9.5$ Hz, 1 H, 11-H^b), 3.44 (m, 1 H, 10-H), 5.34 (d, $^2J_{9,g'} = 2.5$ Hz, 1 H, 9-H), 7.11 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 12.5$ (q, C-4), 28.0 (q, C-13), 40.9 (t, C-6), 41.5 (t, C-11), 42.3 (d, C-10), 42.9 (d, C-5), 46.3 (d, C-3), 70.7 (s, C-2), 84.0 (s, C-12), 120.2 (t, C-9), 149.6 (s, C-8), 170.7 (s, C-1), 206.3 (s, C-7).

HPLC: Säule: ReproSil 100 Chiral-NR, Hexan/PrOH 99.5:0.5, Fluss: 1.0 ml/min.

Methylgruppe exo: $t_R = 18.57' + 19.40'$ (74%).

Methylgruppe endo: $t_R = 26.30' + 29.27'$ (26%).

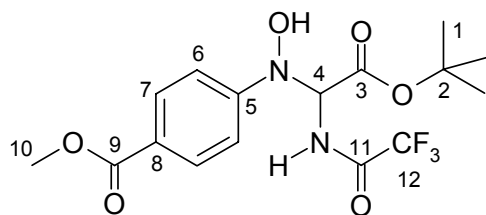
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₂ NO ₄ F ₃ [M] ⁺	361.1501	361.1511

1-[(4-Methoxycarbonylphenyl)-Hydroxyamino]-1-[(Trifluoroacetyl)amino]-Essigsäure-*tert*-butylester (**69**)

Gemäß **AAV 7** (s. S. 97) wurden 18 mg (99.4 μ mol) 4-Nitrobenzoesäuremethylester mit 57 mg (0.25 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 33 mg (84.1 μ mol, 85% d. Th.) des Hydroxyamins **69** als weisser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 114 °C erhalten. (da 620)

[DC: HE/EE 8:2, R_f(**69**) = 0.17]

69

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.36 (s, 9 H, 1-H), 3.87 (s, 3 H, 10-H), 5.84 (d, $^3J_{4,\text{NH}}$ = 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 6.30 (bs, 1 H, OH), 7.26 (d, $^3J_{6,7}$ = 8.5 Hz, 2 H, 6-H), 7.62 (d, $^3J_{\text{NH},4}$ = 7.6 Hz, 1 H, NH), 7.96 (d, $^3J_{7,6}$ = 8.5 Hz, 2 H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 27.8 (q, C-1), 51.9 (q, C-10), 72.0 (d, C-4), 84.9 (s, C-2), 115.5 (q, $J_{12,\text{F}}$ = 286.1 Hz, C-12), 115.6 (2d, C-6), 124.6 (s, C-8), 130.7 (2d, C-7), 152.9 (s, C-5), 157.3 (q, $J_{11,\text{F}}$ = 38.5 Hz, C-11), 164.5 (s, C-3), 166.8 (s, C-9).

Elementaranalyse:

C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₆ F ₃	Ber.	C 48.98	H 4.89	N 7.14
(392.37)	Gef.	C 49.17	H 4.87	N 7.10

HRMS (CI)

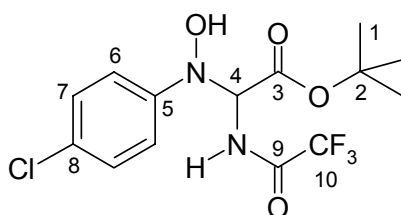
C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₆ F ₃ [M] ⁺	Berechnet	Gefunden
	392.1195	392.1201

1-[(4-Chlorophenyl)-Hydroxyamino]-1-[(Trifluoroacetyl)amino]-Essigsäure-*tert*-butylester (70)

Gemäß **AAV 7** (s. S. 97) wurden 79 mg (0.50 mmol) 4-Chlornitrobenzol mit 284 mg (1.25 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 175 mg (0.47 mmol, 95% d. Th.) des Hydroxyamins **70** als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 101 °C erhalten. (da 625)

[DC: HE/EE 9:1, R_f(**70**) = 0.25]

70



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.40 (s, 9 H, 1-H), 5.68 (d, ³J_{4,NH} = 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 5.90 (bs, 1 H, OH), 7.14 (d, ³J_{7,6} = 8.5 Hz, 2 H, 7-H), 7.23 (d, ³J_{6,7} = 8.5 Hz, 2 H, 6-H), 7.56 (d, ³J_{NH,4} = 7.5 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 27.8 (q, C-1), 72.6 (d, C-4), 84.8 (s, C-2), 115.5 (q, J_{10,F} = 286.0 Hz, C-10), 118.2 (2d, C-6), 128.7 (s, C-8), 128.8 (2d, C-7), 147.4 (s, C-5), 157.2 (q, J_{9,F} = 38.0 Hz, C-9), 164.7 (s, C-3).

Elementaranalyse:

C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ ClF ₃	Ber.	C 45.59	H 4.38	N 7.59
(368.77)	Gef.	C 45.28	H 4.30	N 7.57

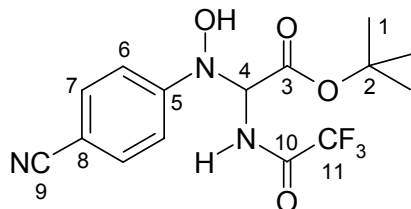
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ ClF ₃ [M] ⁺	368.0751	368.0746

1-[(4-Cyanophenyl)-Hydroxyamino]-1-[(Trifluoracetyl)amino]-Essigsäure-*tert*-butylester (71)

Gemäß **AAV 7** (s. S. 97) wurden 104 mg (0.70 mmol) 4-Cyanonitrobenzol mit 398 mg (1.75 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 215 mg (0.60 mmol, 85% d. Th.) des Hydroxyamins **71** als weisser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 151 °C erhalten, der nach Umkristallisation (n-Hexan/TBME/CH₂Cl₂) schwach gelbe Kristalle lieferte. (da 621)

[DC: HE/EE 8:2, R_f(**71**) = 0.17]

71



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.35 (s, 9 H, 1-H), 5.80 (d, ³J_{4,NH} = 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 6.32 (bs, 1 H, OH), 7.31 (d, ³J_{7,6} = 8.5 Hz, 2 H, 7-H), 7.56 (d, ³J_{6,7} = 8.5 Hz, 2 H, 6-H), 7.67 (d, ³J_{NH,4} = 7.0 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 27.8 (q, C-1), 71.8 (d, C-4), 85.1 (s, C-2), 105.4 (s, C-8), 115.5 (q, $J_{11,F} = 286.0$ Hz, C-11), 116.2 (2d, C-6), 119.0 (s, C-9), 133.1 (2d, C-7), 152.9 (s, C-5), 157.4 (q, $J_{10,F} = 39.9$ Hz, C-10), 164.1 (s, C-3).

Elementaranalyse:

C ₁₅ H ₁₆ N ₃ O ₄ F ₃	Ber.	C 50.14	H 4.50	N 11.69
(359.34)	Gef.	C 50.18	H 4.55	N 11.53

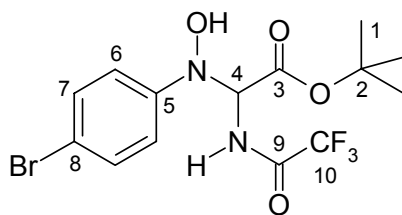
HRMS (CI)

	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₁₆ N ₃ O ₄ F ₃ [M] ⁺	359.1093	359.1082

1-[(4-Bromophenyl)-Hydroxyamino]-1-[(Trifluoracetyl)amino]-Essigsäure-*tert*-butylester (72)

Gemäß **AAV 7** (s. S. 97) wurden 51 mg (0.25 mmol) 4-Bromnitrobenzol mit 142 mg (625 μ mol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 91 mg (0.22 mmol, 88% d. Th.) des Hydroxyamins **72** als weisser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 98 °C erhalten. (da 617)

[DC: HE/EE 9:1, R_f(**72**) = 0.27]

72**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.39 (s, 9 H, 1-H), 5.68 (d, $^3J_{4,NH} = 7.5$ Hz, 1 H, 4-H), 5.91 (bs, 1 H, OH), 7.08 (d, $^3J_{7,6} = 8.5$ Hz, 2 H, 7-H), 7.36 (d, $^3J_{6,7} = 8.5$ Hz, 2 H, 6-H), 7.56 (d, $^3J_{NH,4} = 7.0$ Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 27.8 (q, C-1), 72.5 (d, C-4), 84.9 (s, C-2), 115.5 (q, $J_{10,F} = 286.0$ Hz, C-10), 116.2 (s, C-8), 118.5 (2d, C-6), 131.7 (2d, C-7), 147.9 (s, C-5), 157.3 (q, $J_{9,F} = 38.0$ Hz, C-9), 164.7 (s, C-3).

Elementaranalyse:

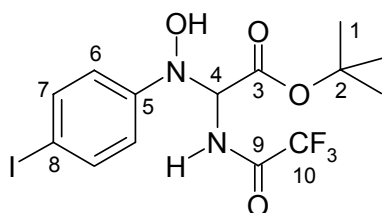
$C_{14}H_{16}N_2O_4BrF_3$	Ber.	C 40.69	H 3.90	N 6.78
(413.22)	Gef.	C 40.82	H 3.80	N 6.76

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$C_{14}H_{17}N_2O_4BrF_3 [M+1]^+$	413.0279	413.0254

1-[(4-Iodophenyl)-Hydroxyamino]-1-[(Trifluoracetyl)amino]-Essigsäure-*tert*-butylester (73)

Gemäß **AAV 7** (s. S. 97) wurden 125 mg (0.50 mmol) 4-Iodnitrobenzol mit 284 mg (1.25 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 171 mg (0.37 mmol, 74% d. Th.) des Hydroxyamins **73** als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 115 °C erhalten. (da 632)

[DC: HE/EE 8:2, R_f (**73**) = 0.35]

73 **1H -NMR** (500 MHz, $CDCl_3$):

δ = 1.38 (s, 9 H, 1-H), 5.69 (d, $^3J_{4,NH}$ = 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.22 (bs, 1 H, OH), 6.95 (d, $^3J_{7,6}$ = 8.5 Hz, 2 H, 7-H), 7.54 (d, $^3J_{6,7}$ = 8.5 Hz, 2 H, 6-H), 7.58 (d, $^3J_{NH,4}$ = 7.5 Hz, 1 H, NH).

 ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$):

δ = 27.8 (q, C-1), 72.4 (d, C-4), 84.8 (s, C-2), 86.5 (s, C-8), 115.4 (q, $J_{10,F}$ = 286.0 Hz, C-10), 118.8 (2d, C-6), 137.6 (2d, C-7), 148.7 (s, C-5), 157.3 (q, $J_{9,F}$ = 38.0 Hz, C-9), 164.7 (s, C-3).

Elementaranalyse:

$C_{14}H_{16}N_2O_4IF_3$	Ber.	C 36.53	H 3.51	N 6.09
(460.22)	Gef.	C 36.27	H 3.43	N 6.12

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₁₇ N ₂ O ₄ F ₃ [M+1] ⁺	461.0140	461.0152

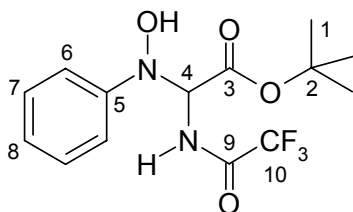
1-(Phenyl-Hydroxyamino)-1-[(Trifluoracetyl)amino]-Essigsäure-*tert*-butylester (74)

Gemäß **AAV 7** (s. S. 97) wurden 62 mg (0.50 mmol) Nitrobenzol mit 284 mg (1.25 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 135 mg (404 μmol, 81% d. Th.) des Hydroxyamins **74** als farblose Flüssigkeit erhalten. (da 633)

Verbindung **74** konnte gemäß **AAV 7** auch aus 54 mg (0.50 mmol) Nitrosobenzol und 142 mg (1.25 Äq., 625 μmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester hergestellt werden. Die Ausbeute betrug 77%. (da 638)

[DC: HE/EE 9:1, R_f(**69**) = 0.13]

74



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.37 (s, 9 H, 1-H), 5.75 (d, ³J_{4,NH} = 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.27 (bs, 1 H, OH), 6.97 (dd, ³J_{8,7} = 7.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.16 (d, ³J_{7,6} = 7.5 Hz, 2 H, 7-H), 7.22 (d, ³J_{6,7} = 8.5 Hz, 2 H, 6-H), 7.58 (d, ³J_{NH,4} = 7.5 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 27.7 (q, C-1), 72.6 (d, C-4), 84.5 (s, C-2), 115.5 (q, J_{10,F} = 286.0 Hz, C-10), 116.8 (2d, C-6), 123.4 (d, C-8), 128.7 (2d, C-7), 148.6 (s, C-5), 157.2 (q, J_{9,F} = 37.9 Hz, C-9), 165.1 (s, C-3).

Elementaranalyse:

C ₁₄ H ₁₇ N ₂ O ₄ F ₃	Ber.	C 50.30	H 5.13	N 8.38
(334.33)	Gef.	C 50.82	H 5.10	N 8.37

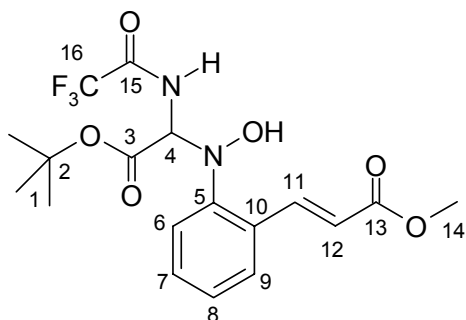
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄ F ₃ [M+1] ⁺	335.1174	335.1165

(E)-3-{2-[(*tert*-Butoxycarbonyl-(Trifluoracetyl)amino-Methyl)-Hydroxyamino]-Phenyl}-Acrylsäuremethylester (75)

Gemäß **AAV 7** (s. S. 97) wurden 104 mg (0.50 mmol) 2-Nitrozimtsäuremethylester mit 284 mg (1.25 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 8:2) wurden 99 mg (236 μ mol, 47% d. Th.) des Hydroxyamins **75** als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 130 °C erhalten. (da 623)

[DC: HE/EE 9:1, R_f (**75**) = 0.09]

75



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ = 1.53 (s, 9 H, 1-H), 3.77 (s, 3 H, 14-H), 5.38 (d, $^3J_{4,\text{NH}} = 9.0$ Hz, 1 H, 4-H), 6.09 (bs, 1 H, OH), 6.43 (d, $^3J_{12,11} = 16$ Hz, 1 H, 12-H), 7.13 (m, 1 H, 7-H), 7.31 (m, 1 H, 8-H), 7.41 (sh, 2 H, 6-H/9-H), 7.47 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 8.0$ Hz, 1 H, NH), 8.00 (d, $^3J_{11,12} = 16$ Hz, 1 H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ = 27.9 (q, C-1), 51.7 (q, C-14), 72.0 (d, C-4), 84.5 (s, C-2), 115.5 (q, $J_{16,\text{F}} = 286.0$ Hz, C-16), 120.0 (d, C-6), 120.5 (d, C-12), 126.1 (d, C-7), 126.7 (s, C-10), 127.6 (d, C-9), 130.4 (d, C-11), 139.9 (d, C-8), 146.9 (s, C-5), 156.8 (q, $J_{15,\text{F}} = 37.9$ Hz, C-15), 165.1 (s, C-3), 167.3 (s, C-13).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_3$	Ber.	C 51.67	H 5.07	N 6.69
(418.41)	Gef.	C 51.90	H 5.01	N 6.65

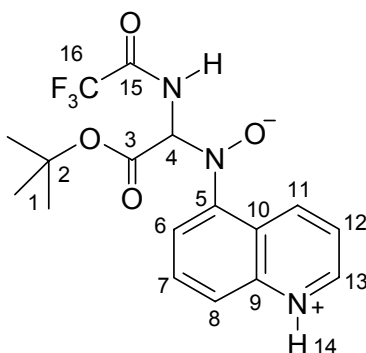
HRMS (CI)

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_3$ $[\text{M}+1]^+$	Berechnet	Gefunden
	418.1352	418.1354

(5-Chinolinylyl-Hydroxyamino)-[(Trifluoracetyl)amino]-Essigsäure-*tert*-butylester (76)

Gemäß **AAV 7** (s. S. 97) wurden 87 mg (0.50 mmol) 5-Nitrochinolin mit 284 mg (1.25 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 8:2) wurden 116 mg (0.30 mmol, 60% d. Th.) des Hydroxyamins **76** als gelbes Chinoliniumsalz mit einem Schmelzpunkt von 122 °C erhalten. (da 628)

[DC: HE/EE 1:1, R_f (**76**) = 0.24]

76

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.29 (s, 9 H, 1-H), 5.96 (d, $^3J_{4,NH}$ = 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.30 (dd, $^3J_{7,6}$ = $^3J_{7,8}$ = 8.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.61 (d, $^3J_{13,12}$ = 2 Hz, 1 H, 13-H), 7.67 (dd, $^3J_{12,11}$ = 9.0 Hz, $^3J_{12,13}$ = 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.73 (d, $^3J_{NH,4}$ = 7.5 Hz, 1 H, NH), 7.96 (d, $^3J_{11,12}$ = 9.5 Hz, 1 H, 11-H), 8.05 (d, $^3J_{6,7}$ = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 8.63 (m, 1 H, 8-H), 9.85 (bs, 1 H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 27.8 (q, C-1), 72.0 (d, C-4), 84.3 (s, C-2), 111.7 (d, C-6), 115.4 (q, $J_{16,F}$ = 286.0 Hz, C-16), 121.5 (d, C-8), 121.6 (d, C-12), 128.8 (s, C-10), 129.0 (s, C-9), 136.3 (d, C-7), 143.9 (s, C-5), 147.9 (d, C-13), 148.1 (d, C-11), 157.2 (q, $J_{15,F}$ = 37.8 Hz, C-15), 164.9 (s, C-3).

HRMS (CI)

C₁₇H₁₉N₃O₄F₃ [M+1]⁺

Berechnet

386.1283

Gefunden

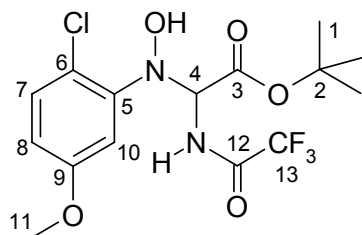
386.1290

1-[(2-Chloro-5-Methoxyphenyl)-Hydroxyamino]-1-[(Trifluoracetyl)amino]-Essigsäure-*tert*-butylester (77)

Gemäß **AAV 7** (s. S. 97) wurden 94 mg (0.50 mmol) 2-Chloro-5-Methoxynitrobenzol mit 284 mg (1.25 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 8:2) wurden 153 mg (384 μ mol, 77% d. Th.) des Hydroxyamins **77** als weisser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 97 °C erhalten. (da 646)

[DC: HE/EE 8:2, R_f (**77**) = 0.17]

77



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ = 1.46 (s, 9 H, 1-H), 3.71 (s, 3 H, 11-H), 5.96 (d, $^3J_{4,\text{NH}} = 9.5$ Hz, 1 H, 4-H), 6.43 (dd, $^3J_{8,7} = 8.5$ Hz, $^3J_{8,10} = 3.0$ Hz, 1 H, 8-H), 6.91 (d, $^3J_{7,8} = 8.5$ Hz, 1 H, 7-H), 7.03 (d, $^3J_{10,8} = 3.0$ Hz, 1 H, 10-H), 7.37 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 9.5$ Hz, 1 H, NH), 7.44 (bs, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

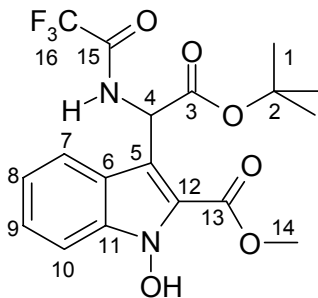
δ = 27.7 (q, C-1), 55.4 (q, C-11), 69.7 (d, C-4), 84.6 (s, C-2), 106.9 (d, C-10), 112.3 (d, C-8), 115.5 (q, $J_{13,\text{F}} = 286.0$ Hz, C-13), 115.6 (s, C-6), 130.1 (d, C-7), 144.9 (s, C-5), 156.8 (q, $J_{12,\text{F}} = 37.8$ Hz, C-12), 158.5 (s, C-9), 165.3 (s, C-3).

3-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-(Trifluoroacetyl)amino-Methyl]-1-Hydroxy-1*H*-Indol-2-Carbonsäuremethylester (78)

Gemäß **AAV 7** (s. S. 97) wurden 700 mg (3.38 mmol) 2-Nitrozimtsäuremethylester mit 1.92 g (8.45 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 85:15) wurden 492 mg (1.18 mmol, 35% d. Th.) des Hydroxy-Indolderivats **78** als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 116 °C erhalten. (da 668)

[DC: HE/EE 8:2, R_f (**78**) = 0.11]

78

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.34 (s, 9 H, 1-H), 4.04 (s, 3 H, 14-H), 6.30 (d, $^3J_{4,\text{NH}}$ = 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.17 (dd, $^3J_{9,8}$ = $^3J_{9,10}$ = 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.37 (dd, $^3J_{8,7}$ = $^3J_{8,9}$ = 7.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.54 (d, $^3J_{10,9}$ = 8.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.61 (bs, 1 H, NH), 7.70 (d, $^3J_{7,8}$ = 8.0 Hz, 1 H, 7-H), 10.11 (bs, 1 H, OH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 27.7 (q, C-1), 49.1 (d, C-4), 52.8 (q, C-14), 83.7 (s, C-2), 110.0 (d, C-10), 111.6 (s, C-5), 115.7 (q, $J_{16,\text{F}}$ = 285.0 Hz, C-16), 119.2 (s, C-12), 119.9 (s, C-6), 120.1 (d, C-7), 121.9 (d, C-9), 126.5 (d, C-8), 132.9 (s, C-11), 156.4 (q, $J_{15,\text{F}}$ = 37.4 Hz, C-15), 163.8 (s, C-3), 167.9 (s, C-13).

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₁₉ N ₂ O ₆ F ₃	Ber.	C 51.93	H 4.60	N 6.73
(416.35)	Gef.	C 51.74	H 4.51	N 6.58

HRMS (CI)

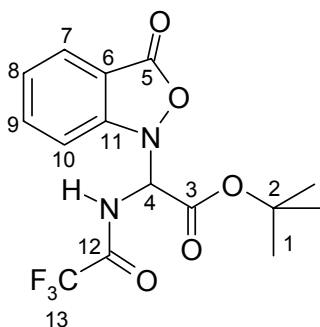
	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₁₉ N ₂ O ₆ F ₃ [M] ⁺	416.1195	416.1195

(3-Oxo-3H-Benzo[c]isoxazol-1-yl)-(Trifluoroacetyl)amino-Essigsäure-*tert*-butylester (79)

Gemäß **AAV 7** (s. S. 97) wurden 91 mg (0.50 mmol) 2-Nitrobenzoesäuremethylester mit 284 mg (1.25 mmol) TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 118 mg (327 μmol , 65% d. Th.) des Isooxazolons **79** als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 126 °C erhalten.

[DC: HE/EE 9:1, R_f(**79**) = 0.15]

79

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.29 (s, 9 H, 1-H), 6.08 (d, $^3J_{4,\text{NH}}$ = 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.33 (dd, $^3J_{8,7}$ = $^3J_{8,9}$ = 7.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.41 (d, $^3J_{10,9}$ = 7.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.66 (d, $^3J_{7,8}$ = 7.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.73 (dd, $^3J_{9,8}$ = $^3J_{9,10}$ = 7.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.83 (d, $^3J_{\text{NH},4}$ = 8.0 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 27.5 (q, C-1), 68.3 (d, C-4), 85.9 (s, C-2), 112.5 (d, C-10), 113.5 (s, C-6), 115.3 (q, $J_{13,\text{F}}$ = 285 Hz, C-13), 125.4 (d, C-8), 125.7 (d, C-7), 135.7 (d, C-9), 154.7 (s, C-11), 157.3 (q, $J_{12,\text{F}}$ = 39.1 Hz, C-12), 162.1 (s, C-5), 166.9 (s, C-3).

Elementaranalyse:

C ₁₅ H ₁₅ N ₂ O ₅ F ₃	Ber.	C 49.99	H 4.20	N 7.78
(360.32)	Gef.	C 49.75	H 4.18	N 7.83

HRMS (CI)

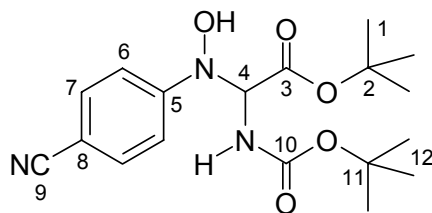
	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅ F ₃ [M+1] ⁺	361.0967	361.0993

1-[(4-Cyanophenyl)-Hydroxyamino]-1-(tert-Butyloxycarbonyl)-Essigsäure-tert-butylester (80)

Gemäß **AAV 7** (s. S. 97) wurden 74 mg (0.50 mmol) 4-Cyanonitrobenzol mit 289 mg (1.25 mmol) Boc-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 9:1) wurden 50 mg (138 μ mol, 28% d. Th.) des Hydroxyamins **80** als zähes gelbes Öl erhalten. (da 624)

[DC: HE/EE 8:2, R_f (**80**) = 0.17]

80

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.29 (s, 9 H, 1-H), 1.42 (s, 9 H, 12-H), 5.61 (bs, 1 H, 4-H), 6.03 (bs, 1 H, NH), 6.37 (bs, 1 H, OH), 7.28 (m, 2 H, 7-H), 7.53 (d, $^3J_{6,7}$ = 8.5 Hz, 2 H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

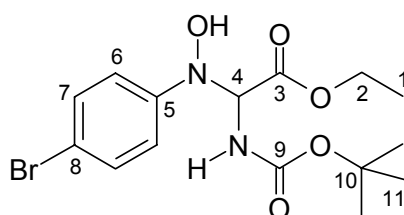
δ = 27.8 (q, C-1), 28.2 (q, C-12), 73.5 (d, C-4), 81.1 (s, C-11), 83.8 (s, C-2), 106.4 (s, C-8), 116.2 (2d, C-6), 119.4 (s, C-9), 132.9 (2d, C-7), 152.5 (s, C-5), 155.5 (s, C-10), 165.3 (s, C-3).

1-[(4-Bromophenyl)-Hydroxyamino]-1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-Essigsäureethylester (**81**)

Gemäß **AAV 7** (s. S. 97) wurden 101 mg (0.50 mmol) 4-Bromnitrobenzol mit 254 mg (1.25 mmol) Boc-Glycin-ethylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 8:2) wurden 63 mg (162 μ mol, 32% d. Th.) des Hydroxyamins **81** als schwach gelbes Öl erhalten. (da 627)

[DC: HE/EE 8:2, R_f(**81**) = 0.15]

81

**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.24 (t, $^3J_{1,2}$ = 7.0 Hz, 3 H, 1-H), 1.36 (s, 9 H, 11-H), 4.16 (q, $^3J_{2,1}$ = 7.0 Hz, 2 H, 2-H), 5.62 (d, $^3J_{4,NH}$ = 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.94 (d, $^3J_{NH,4}$ = 8.0 Hz, 1 H, NH), 6.86 (bs, 1 H, OH), 7.07 (d, $^3J_{7,6}$ = 8.0 Hz, 2 H, 7-H), 7.32 (d, $^3J_{6,7}$ = 8.5 Hz, 2 H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

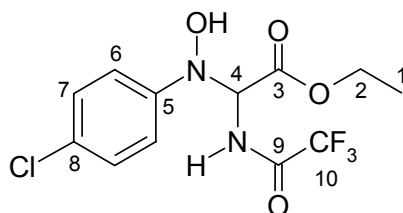
δ = 14.0 (q, C-1), 28.1 (q, C-11), 61.1 (t, C-2), 73.5 (d, C-4), 80.6 (s, C-10), 115.4 (s, C-8), 118.8 (2d, C-6), 131.4 (2d, C-7), 148.4 (s, C-5), 155.1 (s, C-9), 167.4 (s, C-3).

1-[(4-Chlorophenyl)-Hydroxyamino]-1-[(Trifluoracetyl)amino]-Essigsäureethyl-ester (82)

Gemäß **AAV 7** (s. S. 97) wurden 79 mg (0.50 mmol) 4-Chlornitrobenzol mit 249 mg (1.25 mmol) TFA-Glycin-ethylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, HE/EE 8:2) wurden 86 mg (252 μmol, 50% d. Th.) des Hydroxyamins **82** als schwach gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 66 °C erhalten. (da 626)

[DC: HE/EE 8:2, R_f (**77**) = 0.14]

82



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1.23 (t, ³J_{1,2} = 7.0 Hz, 3 H, 1-H), 4.25 (q, ³J_{2,1} = 7.0 Hz, 2 H, 2-H), 5.84 (d, ³J_{4,NH} = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 6.51 (bs, 1 H, OH), 7.06 (d, ³J_{7,6} = 8.5 Hz, 2 H, 7-H), 7.19 (d, ³J_{6,7} = 8.5 Hz, 2 H, 6-H), 7.58 (d, ³J_{NH,4} = 8.0 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 13.9 (q, C-1), 63.1 (t, C-2), 72.0 (d, C-4), 115.4 (q, J_{10,F} = 286.0 Hz, C-10), 118.4 (2d, C-6), 128.8 (2d, C-7), 129.1 (s, C-8), 146.8 (s, C-5), 157.3 (q, J_{9,F} = 38.0 Hz, C-9), 166.2 (s, C-3).

Elementaranalyse:

C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄ ClF ₃	Ber.	C 42.31	H 3.55	N 8.22
(340.68)	Gef.	C 42.17	H 3.51	N 7.98

HRMS (CI)

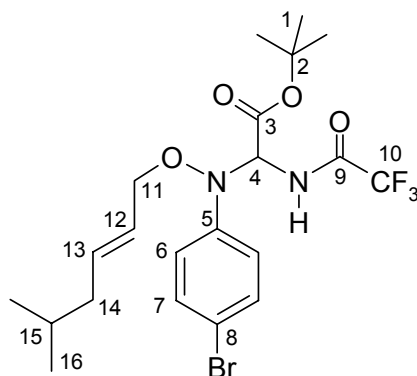
C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₄ ClF ₃ [M+1] ⁺	Berechnet	Gefunden
	341.0471	341.0484

1-[(4-Bromophenyl)-((E)-5-Methyl-hex-2-enyl)-Oxyamino]-1-[(Trifluoracetyl)amino]-Essigsäure-*tert*-butylester (84)

In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Schutzgas 50 mg (121 μmol) des Hydroxyamins **72** in 2 ml abs. THF gelöst. Anschließend wurden 23 mg (1.0 Äq., 121 μmol) 1-Hexenyl-5-Methyl-Ethylcarbonat **10a** und 5.6 mg (4 mol-%, 4.84 μmol) Pd(PPh₃)₄ zugegeben. Nach 30 min Rühren bei RT wurde die rote Lösung mit 10 ml Et₂O verdünnt und mit 10 ml einer 1 N KHSO₄-Lösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zwei mal mit je 10 ml Et₂O extrahiert. Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat, Einengen am Rotationsverdampfer und anschließende säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, HE/EE 95:5) lieferten 48 mg (94.2 μmol , 78% d. Th.) des Allylierungsprodukts **84** als schwach gelbes Öl. (da530)

[DC: HE/EE 95:5, R_f(**84**) = 0.10]

84



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0.829 (d, ³J_{16,15} = 6.5 Hz, 3 H, 16-H), 0.833 (d, ³J_{16',15} = 7.0 Hz, 3 H, 16-H'), 1.39 (s, 9 H, 1-H), 1.57 (tq, ³J_{15,14} = ³J_{15,16} = 7.0 Hz, 1 H, 15-H), 1.88 (dd, ³J_{14,13} = 6.5 Hz, ³J_{14,15} = 7.0 Hz, 2 H, 14-H), 4.12 (dd, ²J_{11a,11b} = 11.0 Hz, ³J_{11a,12} = 6.5 Hz, 1 H, 11-H^a), 4.17 (dd, ²J_{11b,11a} = 11.0 Hz, ³J_{11b,12} = 6.5 Hz, 1 H, 11-H^b), 5.46 (tdd, ³J_{13,12} = 15.5 Hz, ³J_{13,14} = 6.5 Hz, ⁴J_{13,15} = 1.0 Hz, 1 H, 13-H), 5.57 (d, ³J_{4,NH} = 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.65 (td, ³J_{12,11} = 7.0 Hz, ³J_{12,13} = 15.5 Hz, 1 H, 12-H), 7.09 (d, ³J_{7,6} = 8.5 Hz, 2 H, 7-H), 7.40 (d, ³J_{6,7} = 8.5 Hz, 2 H, 6-H), 7.54 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 22.1 (q, C-16), 22.2 (q, C-16'), 27.9 (q, C-1), 28.1 (d, C-15), 41.6 (t, C-14), 72.7 (d, C-4), 75.6 (t, C-11), 84.3 (s, C-2), 115.5 (q, J_{10,F} = 286.0 Hz, C-10), 116.4 (s, C-8),

119.3 (2d, C-6), 124.8 (d, C-13), 131.8 (2d, C-7), 136.3 (d, C-12), 147.1 (s, C-5), 156.9 (q, $J_{9,F} = 37.9$ Hz, C-9), 164.4 (s, C-3).

Elementaranalyse:

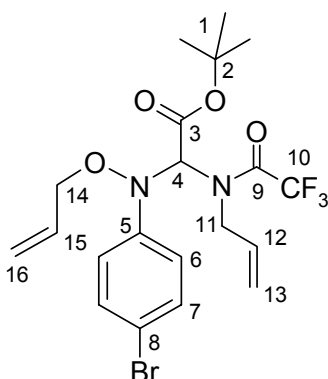
$C_{21}H_{28}N_2O_4BrF_3$	Ber.	C 49.52	H 5.54	N 5.50
(509.41)	Gef.	C 49.74	H 5.52	N 5.68

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$C_{21}H_{28}N_2O_4BrF_3$ [M] ⁺	508.1185	508.1164

1-[Allyloxy-(4-Bromophenyl)-Amino]-1-[Allyl-(Trifluoracetyl)amino]-Essigsäure-tert-butylester (85)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgas 300 mg (0.73 mmol) des Hydroxyamins **72** in 3 ml abs. THF gelöst. Anschließend wurden 283 mg (3.0 Äq., 2.18 mmol) Allyl-Ethyl-Carbonat und 33.6 mg (4 mol-%, 29.0 μ mol) Pd(PPh₃)₄ in 3 ml abs. THF zugegeben. Nach 8 h Rühren unter Rückfluss wurde die gelbe Lösung am Rotationsverdampfer eingengt und ohne wässrige Aufarbeitung säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, HE/EE 95:5). Die zweifache Allylierung lieferte das Produkt **85** mit einer Ausbeute von 261 mg (0.53 mmol, 73% d. Th.) als gelbes Öl. (da553+686)

[DC: HE, R_f (**85**) = 0.05]

85

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, Rotamere):

$\delta = 1.44$ (bs, 9 H, 1-H), 4.04-4.44 (sh, 4 H, 11-H/14-H), 5.11-5.28 (sh, 4 H, 13-H/16-H), 5.49 (bs, 0.35 H, 4-H), 5.70-5.83 (sh, 2 H, 12-H/15-H), 6.12 (bs, 0.65 H, 4-H), 6.95 (m, 2 H, 7-H), 7.40 (m, 2 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 27.8$ (q, C-1), 48.7 (t, C-11), 75.1 (t, C-14), 76.3 (d, C-4), 83.7 (s, C-2), 116.0 (q, $J_{10,\text{F}} = 286.6$ Hz, C-10), 116.3 (s, C-8), 117.9 (t, C-16), 118.9 (t, C-13), 122.3 (2d, C-6), 131.9 (2d, C-7), 132.0 (d, C-12), 133.2 (d, C-15), 146.2 (s, C-5), 163.6 (s, C-3).

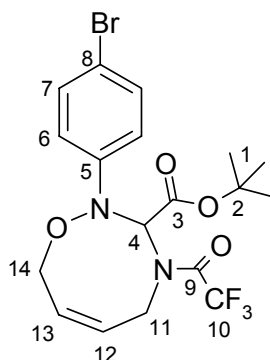
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{BrF}_3$ [M] ⁺	492.0872	492.0849

(Z)-2-(4-Bromophenyl)-4-(Trifluoracetyl)amino-Tetrahydro-2H-[1,2,4]-Oxadiazocin-3-Carbonsäure-*tert*-butylester (86)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden 126 mg (0.26 mmol) des Diens **85** in 4 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst. Anschließend wurden 16 mg (10 mol-%, 25.5 μmol) Hoveyda-Blechert-Katalysator in 2 ml abs. CH_2Cl_2 zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei RT wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt ohne wässrige Aufarbeitung durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, HE/EE 9:1). Das Cyclisierungsprodukt **86** wurde mit einer Ausbeute von 95 mg (204.2 μmol , 80% d. Th.) als wachsartiger farbloser Feststoff erhalten. (da578)

[DC: HE/EE 9:1, R_f (**86**) = 0.33]

86



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.30$ (s, 9 H, 1-H), 4.18 (dd, $^2J_{11\text{a},11\text{b}} = 16.0$ Hz, $^3J_{11\text{a},12} = 8.0$ Hz, 1 H, 11-H^a), 4.25 (d, $^2J_{14\text{a},14\text{b}} = 17.5$ Hz, 1 H, 14-H^a), 4.55 (d, $^2J_{14\text{b},14\text{a}} = 17.0$ Hz, 1 H, 14-H^b), 4.61 (dd, $^2J_{11\text{b},11\text{a}} = 16.0$ Hz, $^3J_{11\text{b},12} = 8.5$ Hz, 1 H, 11-H^b), 5.60 (m, 1 H, 13-H), 5.86 (m, 1 H, 12-H), 6.41 (s, 1 H, 4-H), 6.98 (d, $^3J_{6,7} = 8.5$ Hz, 2 H, 6-H), 7.41 (d, $^3J_{7,6} = 8.5$ Hz, 2 H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 27.9 (q, C-1), 41.2 (t, C-11), 71.3 (t, C-14), 74.7 (d, C-4), 83.8 (s, C-2), 115.3 (s, C-8), 117.7 (2d, C-6), 123.5 (d, C-12), 131.9 (2d, C-7), 132.0 (d, C-13), 147.2 (s, C-5), 157.7 (q, $J_{9,F}$ = 36.8 Hz, C-9), 164.0 (s, C-3); das fehlende Signal (C-10) liegt im Grundrauschen des Spektrums und konnte daher nicht angegeben werden.

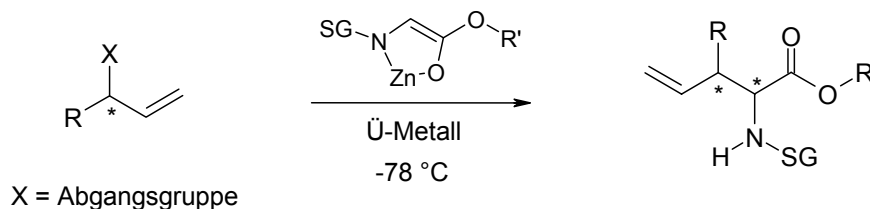
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ BrF ₃ [M] ⁺	464.0559	464.0540

5 Zusammenfassung

5.1 Aufgabenstellung

Chelatisierte Glycinesterenolate werden in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Uli Kazmaier bereits seit mehreren Jahren als potente Nucleophile in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution verwendet. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit Hilfe dieser Reaktion ein Konzept zu entwickeln, das eine sowohl regio- als auch stereoselektive Synthese γ,δ -ungesättigter Aminosäurederivate mit terminaler Doppelbindung aus verzweigten, optisch aktiven Allylsubstraten ermöglicht (Schema 5.1). Wegen der hohen Reaktivität der chelatisierten Enolate können die Allylierungsreaktionen bei extrem niedriger Reaktionstemperatur ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) durchgeführt werden, was π - σ - π -Isomerisierungen am Palladium-Komplex stark unterdrückt. Dadurch sollte es möglich sein, chirale Allylsubstrate nahezu ohne Verlust ihrer optischen Aktivität zu alkylieren. Größere Probleme könnte die regioselektive Reaktionsführung bereiten, da von Palladium-katalysierten Alkylierungen bekannt ist, dass die Substitution in unsymmetrisch substituierten Allylsubstraten bevorzugt am sterisch besser zugänglichen (hier terminalen) Allylterminus erfolgt. Neben Palladium sollte auch Rhodium als Übergangsmetall getestet werden, von dem bekannt ist, dass es die Substitution verzweigter Allylsubstrate weitgehend ohne Isomerisierung katalysiert.

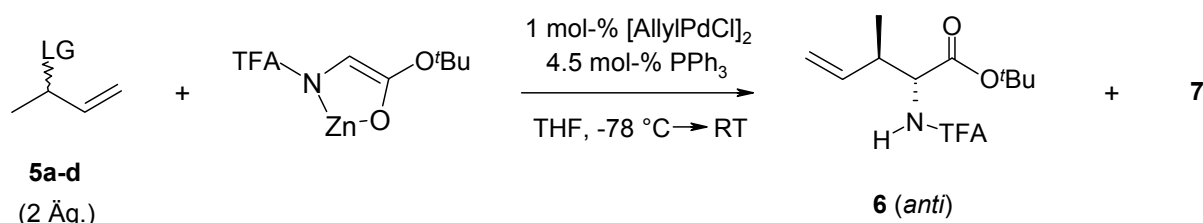
Schema 5.1



5.2 Palladium-katalysierte Alkylierungen verzweigter Allylsubstrate

Zur Durchführung dieser Reaktion wurde *N*-Trifluoracetyl-glycin-*tert*-butylester mit LHMDs zweifach deprotoniert und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durch Zugabe von ZnCl_2 in das chelatisierte Glycinesterenolat überführt. Mit diesem wurden verzweigte Butenol-derivate (**5a-d**) in Gegenwart von Allylpalladiumchlorid-Dimer als Katalysator und Triphenylphosphin als Ligand umgesetzt und die erhaltenen Regioselektivitäten gaschromatographisch analysiert (Schema 5.2). Es zeigte sich, dass der Anteil an verzweigtem Substitutionsprodukt **6** mit steigender Reaktivität der Abgangsgruppe zunahm. Die beste Regioselektivität zugunsten des verzweigten Aminosäurederivats **6** lieferte die Alkylierung des Allylphosphats **5d** (37% rs). Hier fand die Substitution bereits bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ statt. In allen Beispielen wurde überwiegend das *anti*-konfigurierte Diastereomer mit guter Selektivität gebildet (85-93% ds).

Schema 5.2



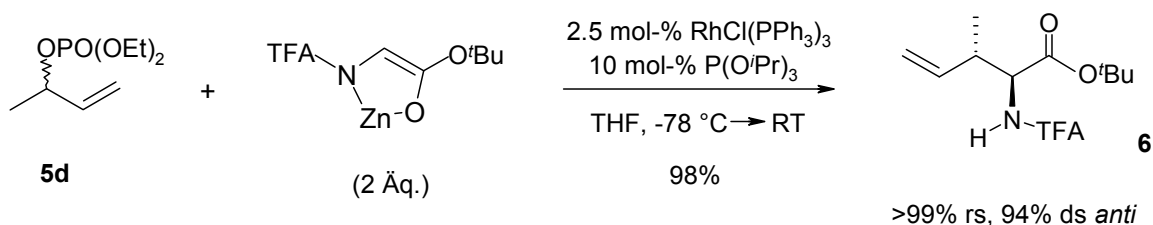
Substrat	LG	Reaktions- temperatur	Ausbeute	Verhältnis 6:7
5a	OCO_2Et	$-60(\pm 10)\text{ }^{\circ}\text{C}$	60%	7:93
5b	OCO_2^tBu	$-60(\pm 10)\text{ }^{\circ}\text{C}$	79%	24:76
5c	OTs	$-70(\pm 5)\text{ }^{\circ}\text{C}$	60%	32:68
5d	OPO(OEt)_2	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	77%	37:63

Durch Zugabe sogenannter *N,P*-Liganden anstelle von PPh_3 konnte die Regioselektivität zugunsten des verzweigten Produkts **6** auf 62% rs gesteigert werden. Offensichtlich steuert der *N,P*-Ligand am Katalysator den Angriff des Nucleophils so, dass dieser bevorzugt *trans* zum Phosphoratom erfolgt, was zu einer vermehrten Bildung des verzweigten Substitutionsprodukts **6** führt.

5.3 Rhodium-katalysierte Alkylierungen verzweigter Allylsubstrate

Zur Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierung wurden $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ als Katalysator und Trialkylphosphite als Liganden verwendet. Es stellte sich heraus, dass die besten Selektivitäten und Ausbeuten dann erreicht wurden, wenn das Aminosäureesterenolat im Überschuss (2 Äquivalente) zum Allylsubstrat zugegeben wurde. Unter diesen Reaktionsbedingungen lieferte Verbindung **5d** fast ausschließlich das verzweigte Substitutionsprodukt **6** mit hoher Ausbeute und Diastereoselektivität (Schema 5.3). Eine Röntgenstrukturanalyse nach Kristallisation zeigte, dass es sich bei dem Hauptdiastereomeren um das *anti*-konfigurierte Produkt handelte. Wurde das optisch aktive Allylphosphat (*S*)-**5d** unter gleichen Reaktionsbedingungen umgesetzt, gelang ein nahezu vollständiger Chiralitätstransfer unter Retention der Konfiguration auf das Alkylierungsprodukt. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration des verzweigten Aminosäurederivats (2*S*,3*S*)-**6** konnte durch Vergleich der Signalabfolge im Gaschromatogramm mit Literaturwerten vorgenommen werden.

Schema 5.3

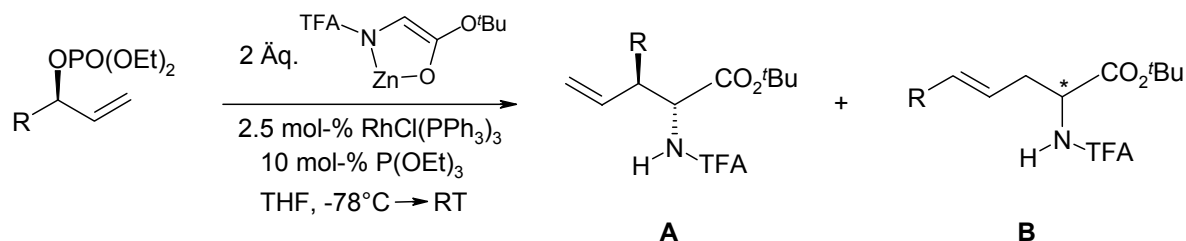


	Produkt	Ausbeute	% rs	% ds	% ee
(<i>S</i>)- 5d (95% ee):	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 6	95%	98	94	93

Bei Verwendung längererkettiger optisch aktiver Allylsubstrate wurden interessante Ergebnisse bzgl. der Regio- und Stereoselektivität erzielt: so nahm die Regioselektivität mit steigendem sterischen Anspruch des Alkylsubstituenten am Allylterminus zugunsten des unverzweigten Substitutionsprodukts zu und durch einen 1,4-Chiralitätstransfer wurden die unverzweigten Aminosäurederivate **B** mit hohen Enantio- bzw. Diastereoselektivitäten gebildet (Schema 5.4). Diese Beobachtung kann mit konfigurationsstabilen Rhodium-Enyl-($\sigma+\pi$)-Komplexen erklärt werden, die in der

Literatur als Intermediate bei Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierungen diskutiert werden. Alle optisch aktiven Allylphosphate konnten sehr leicht durch enzymatische Racematspaltung mit Novozym 435[®] aus den entsprechenden Allylalkoholen synthetisiert werden.

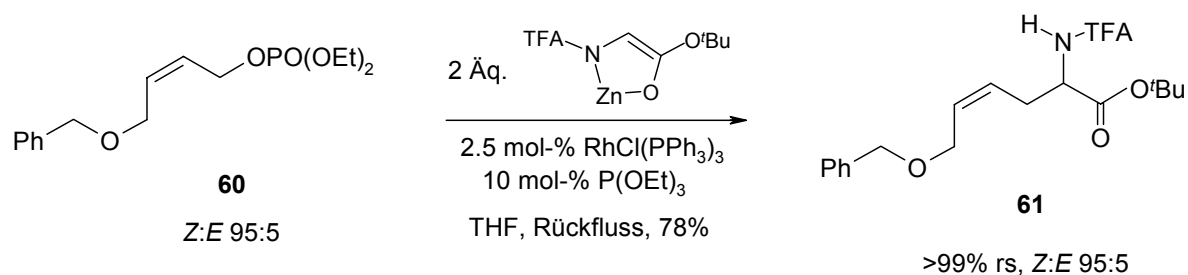
Schema 5.4



R	Allyl-substrat	Ausbeute [%]	Verhältnis A:B	A	B
	(<i>R</i>)- 10b (99% ee)	95	7:93	(<i>2R,3R</i>)- 11 (88% ds, 98% ee)	(<i>2S</i>)- 12 (89% ee)
	(<i>R</i>)- 25 (73% ee)	97	1:99	---	(<i>2S</i>)- 26 (60% ee)
	(<i>2R,3S</i>)- 31 (98% ds)	94	<1:>99	---	(<i>2S,6S</i>)- 36 (95% ds)

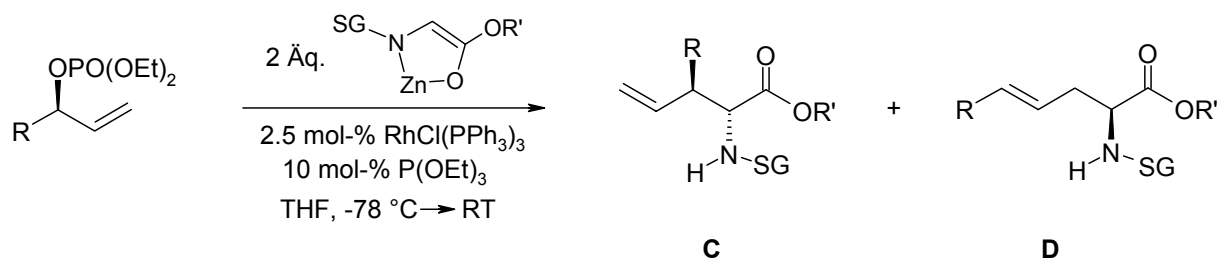
Sehr interessante Ergebnisse lieferte auch die Rhodium-katalysierte Alkylierung eines (*Z*)-konfigurierten Allylsubstrats (Schema 5.5). Nach Reaktion des Allylphosphats **60** mit TFA-Glycin-*tert*-butylester konnte das Aminosäurederivat **61** unter vollständigem Erhalt der Doppelbindungsgeometrie (*Z*:*E* 95:5) isoliert werden. Trotz Erhitzen der Reaktionsmischung in siedendem THF fand keine Isomerisierung zur thermodynamisch eigentlich stabileren (*E*)-konfigurierten Doppelbindung statt. Die hohe Reaktionstemperatur war notwendig, da nach Erwärmen der Reaktion auf Raumtemperatur kaum Produkt gebildet worden war.

Schema 5.5



Der Austausch der TFA-Schutzgruppe am *N*-terminalen Ende des Glycinesters gegen die Carbamatschutzgruppen Boc bzw. Cbz führte dazu, dass mehr verzweigtes Substitutionsprodukt **C** gebildet wurde. Sowohl die verzweigten (**C**) als auch unverzweigten Aminosäurederivate (**D**) wurden mit hohen Diastereo- und Enantioselectivitäten gebildet, der TFA-geschützte Glycin-*tert*-butylester lieferte in der Regel die besseren Ausbeuten (Schema 5.6).

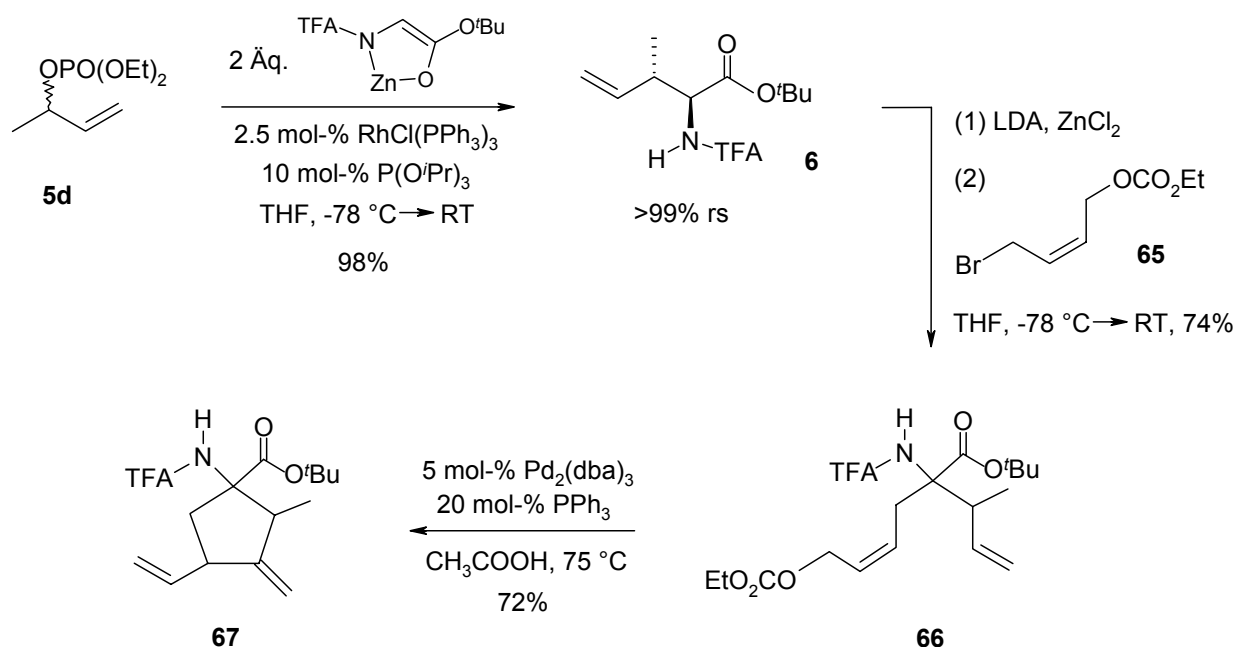
Schema 5.6



R	Allyl-substrat	SG	R'	Ausbeute [%]	Verhältnis C:D	verzweigt (C)	unverzweigt (D)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$	(R)-22 (99% ee)	TFA	<i>t</i> Bu	97	71:29	(2R,3R)-23 (92% ds, 98% ee)	(2S)-24 (83% ee)
		Cbz	Me	65	99:1	(2R,3R)-44 (90% ds, 86% ee)	(2S)-45 (ee n.b.)
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$	(R)-55 (99% ee)	TFA	<i>t</i> Bu	83	29:71	(2R,3R)-56 (96% ds, 99% ee)	(2S)-57 (89% ee)
		Boc	<i>t</i> Bu	77	84:16	(2R,3R)-58 (94% ds, 98% ee)	(2S)-59 (89% ee)

Wie die regioselektive Rhodium-katalysierte allylische Alkylierung unter Verwendung chelatisierter Glycinesterenolate für synthetische Zwecke eingesetzt werden kann, wurde an Beispielen zur Herstellung cyclischer Aminosäurederivate („constrained amino acids“) untersucht: diese konnten durch Kombination der Rhodium-katalysierten Alkylierung mit einer anschließenden Palladium-katalysierten Cyclisierung in wenigen Stufen aus 1,6-Dienen (**66**) synthetisiert werden (Schema 5.7). Da weitere Funktionalisierungen der Doppelbindung leicht möglich sind, stellen ungesättigte cyclische Aminosäurederivate wertvolle synthetische Intermediate dar.

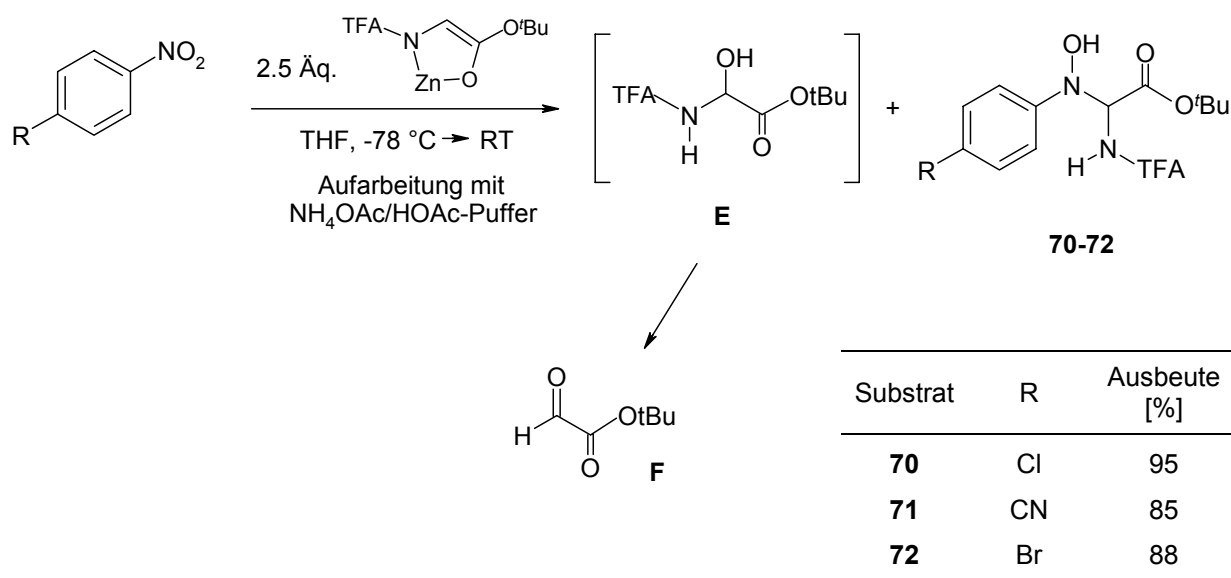
Schema 5.7



5.4 Addition chelatisierter Esterenolate an aromatische Nitrogruppen

Im Rahmen der Untersuchungen zur Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierung stellte sich heraus, dass chelatisierte Glycinerenolate als Nukleophile zur Addition an aromatische Nitrogruppen geeignet sind. Damit der Umsatz der Reaktionen vollständig war, mussten 2.5 Äq. des Enolats zugegeben werden, nach Erwärmen des Ansatzes auf RT erfolgte die Hydrolyse mit einem $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{HOAc}$ -Puffer (Schema 5.8). Durch Reduktion der Nitrogruppe bildeten sich so Glycin-substituierte *N*-Aryl-Hydroxyaminderivate (**70-72**). Detaillierte Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus zeigten, dass das überschüssige Esterenolat am α -Kohlenstoff zum unter diesen Reaktionsbedingungen nicht stabilen α -Hydroxy-Glycinderivat **E** oxidiert wurde. Der daraus gebildete Glyoxalsäure-*tert*-butylester **F** konnte gaschromatographisch nachgewiesen werden.

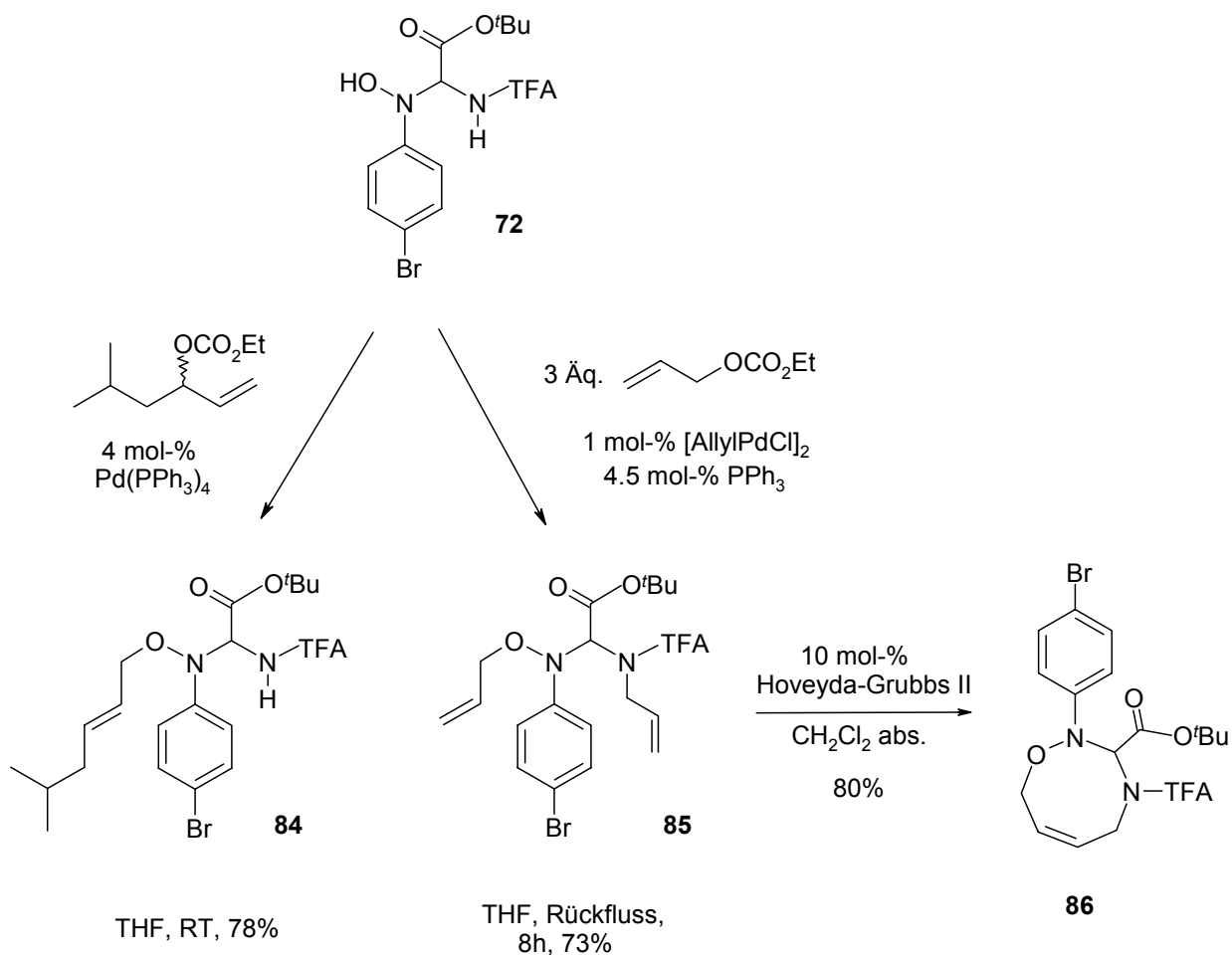
Schema 5.8



Das *N*-Aryl-Hydroxyaminderivat **72** konnte als Nukleophil in Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungsreaktionen verwendet werden (Schema 5.9). Dabei war es je nach Wahl der Reaktionsbedingungen möglich, sowohl chemoselektiv nur eine *O*-Allylierung am Hydroxyamin als auch eine Allylierung des TFA-geschützten Amidstickstoffs und der *N*-Aryl-Hydroxygruppe durchzuführen. Das daraus erhaltene 1,9-

Dien **85** konnte anschließend durch Ringschlussmetathese zum achtgliedrigen Oxadiazocin-Derivat **86** cyclisiert werden.

Schema 5.9



6 Literaturverzeichnis

- (1) wikipedia.de
- (2) Der Name Protein wurde von Berzelius geprägt und von Mulder in seinem 1840 erschienenen Lehrbuch verwendet. Er ist abgeleitet vom griechischen *proteno* – „ich nehme den ersten Platz ein“. Die Proteine tragen ihren Namen zu Recht, und es ist bemerkenswert, mit welcher klugen Voraussicht Berzelius diesen Namen gewählt hat, obwohl man zu jener Zeit nur wenig über die physiologische Bedeutung der Proteine wusste.
- (3) U. Cramer, A. G. Rehfeldt, F. Spencer, *Biochemistry* **1980**, *19*, 3074-3080.
- (4) a) M. Bakke, H. Ohta, U. Kazmaier, T. Sugai, *Synthesis* **1999**, *9*, 1671-1677; b) G. Helynck, C. Dubertert, D. Frechet, J. Leboul, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 512-514.
- (5) a) P. A. Bartlett, D. J. Tanzella, J. F. Barstow, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 619-622; b) Y. Ohfuné, N. Kurokawa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5307-5308; c) N. Kurokawa, Y. Ohfuné, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6041-6043; d) H. Baumann, R. O. Duthaler, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1025-1034; e) Q. B. Broxterman, B. Kaptein, J. Kamphuis, H. E. Schoemaker, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6286-6294.
- (6) a) U. Kazmaier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2012-2014; b) U. Kazmaier, A. Krebs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2213-2214; c) U. Kazmaier, *Liebigs Ann. / Recueil* **1997**, 285-295.
- (7) a) H. Mues, U. Kazmaier, *Synlett* **2000**, *7*, 1004-1006; b) H. Mues, U. Kazmaier, *Synthesis* **2001**, *3*, 487-498.
- (8) a) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 805-807; b) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *21*, 4067-4076.
- (9) U. Kazmaier, M. Pohlman, *Synlett* **2004**, *4*, 623-626.
- (10) U. Kazmaier, T. Lindner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3368-3371.
- (11) a) M. Pohlman, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2631-2633; b) B. Mendler, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1715-1718.
- (12) a) U. Kazmaier, R. Grandel, *Synlett* **1995**, 945-946; b) U. Kazmaier, R. Grandel, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *9*, 1833-1840.
- (13) Dissertation F. L. Zumpe, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg **1999**.

- (14) a) Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules (Hrsg.: L.S. Hegedus), University Science Books, Herndon, **1999**; b) Transition Metals for Organic Synthesis (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) Metal-catalyzed Cross Coupling Reactions (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- (15) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516-4563.
- (16) a) R. Takeuchi, M. Kashio, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 268-270; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 263-265; b) J. P. Janssen, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8025-8026; c) B. Bartels, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **1999**, 741-742; d) R. Takeuchi, K. Tanabe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2051-2054; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1975-1978.
- (17) Modern Rhodium-catalyzed Organic Reactions (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- (18) a) Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis (Hrsg.: J. Tsuji), Wiley, Chichester, **1995**; b) J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361-4401; c) B. M. Trost, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2615-2649.
- (19) H. Matsushita, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 160-161.
- (20) M. Johannsen, K. Anker Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689-1708.
- (21) I. Lyothier, C. Defieber, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6350-6353.
- (22) a) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4730-4743; b) B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1469-1478; c) B. M. Trost, V. J. Gerusz, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5156-5157.
- (23) a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385-393; b) J. E. Bäckvall, R. E. Nordberg, K. Zetterberg, B. Åkermark, *Organometallics* **1983**, *2*, 1615-1629; c) J. C. Fiaud in Metal Promoted Selectivity in Organic Synthesis (Hrsg.: A. F. Noels, M. Graziani, A. J. Hubert), Kluwer Academic, Dordrecht, **1991**, 107-131.
- (24) E. Keinau, Z. Roth, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1769-1772.
- (25) a) B. M. Trost, L. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1611-1612; b) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4730-4743; c) T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 723-727.
- (26) a) B. M. Trost, E. Keinan, *J. Am. Chem. Sc.* **1978**, *100*, 7779-7781; b) R. E. Nordberg, J. E. Bäckvall, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, C24-C26; c) E. Keinan, M. Sahai, Z. Roth, A. Nudelman, J. Herzig, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3558-3566; d) M. Moreno-Mañas, J. Ribas, A. Virgili, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5328-5335.

- (27) I. Stary, P. Kocovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4981-4982.
- (28) a) H. Kurosawa, S. Ogoshi, Y. Kawasaki, S. Murai, M. Miyoshi, I. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2813-2814; b) H. Kurosawa, H. Kajimura, S. Ogoshi, H. Yoneda, K. Miki, N. Kasai, S. Murai, I. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8417-8424.
- (29) P. Corradini, G. Maglio, A. Musco, G. Paiaro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1966**, 618-619.
- (30) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 11, 1769-1772.
- (31) a) B. M. Trost, R. C. Bunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 99-102; b) B. M. Trost, A. C. Krueger, R. C. Bunt, J. Zambrano, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6520-6521.
- (32) L. Acemoglu, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 1, 75-77.
- (33) A. J. Blacker, M. L. Clarke, M. S. Loft, J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1969-1971.
- (34) E. Keinan, M. Sahai, *Chem Commun.* **1984**, 648-650.
- (35) E. Keinan, Z. Roth, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1769-1772.
- (36) M. Prat, J. Ribas, M. Moreno-Mañas, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1695-1706.
- (37) E. Blart, J. P. Genêt, M. Safi, M. Savignac, D. Sinou, *Tetrahedron* **1991**, *50*, 2, 505-514.
- (38) a) R. Prétôt, A Pfaltz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 337-339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 323-325 b) R. Prétôt, G. C. Lloyd-Jones, A Pfaltz, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1035-1040.
- (39) a) X. Lu, Y. Huang, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *268*, 2, 185-190 ; b) B. M. Trost, J. Vercauteran, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2, 131-134.
- (40) M. E. Krafft, A. M. Wilson, Z. Fu, M. J. Procter, O. A. Dasse, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1748-1749.
- (41) K. Itami, T. Koike, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6957-6958.
- (42) M.-R. Brescia, Y. C. Shimshock, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1257-1263.
- (43) G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, M. Murray, C. P. Butts, Š. Vyskočil, P. Kočovský, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 23, 4348-4357.

- (44) a) G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2539-2549; b) G. C. Lloyd-Jones, *Synlett* **2001**, *2*, 161-183; c) I. J. S. Fairlamb, G. C. Lloyd-Jones, Š. Vyskočil, P. Kočovský, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4443-4453; d) L. Gouriou, G. C. Lloyd-Jones, Š. Vyskočil, P. Kočovský, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 525-537; e) J. W. Faller, N. Sarantopoulos, *Organometallics* **2004**, *23*, 2179-2185; f) G. Poli, C. Scolastico, *Chemtracts* **1999**, *12*, 837-845; g) B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 235-236.
- (45) a) M. P. T. Sjögren, S. Hansson, B. Åkermark, A. Vitagliano, *Organometallics* **1994**, *13*, 1963-1971; b) M. P. T. Sjögren, PhD Thesis, The Royal Institute of Technology Stockholm, Sweden, **1993**; c) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 802-804.
- (46) P. Fristrup, T. Jensen, J. Hoppe, P.-O. Norrby, *Chem. Eur. J.* **2006**, *20*, 5352-5360.
- (47) a) K. Fagnou, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 26-49; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 26-47; b) G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, *Chem. Commun.* **1998**, 2321-2322.
- (48) M. Nakoji, T. Kanayama, T. Okino, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 21, 7418-7423.
- (49) I. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 39, 6663-6666.
- (50) J. P. Genêt, S. Thorimbert, S. Mallart, N. Kardos, *Synthesis* **1993**, 321-324.
- (51) Y. Ito, M. Sawamura, M. Matsuoka, Y. Matsumoto T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 41, 4849-4852.
- (52) a) J. P. Genêt, D. Ferroud, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3579-3582; b) D. Ferroud, J. P. Genêt, J. Muzart, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4379-4838; c) B. M. Trost, J.-P. Surivet, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6291-6292.
- (53) B. M. Trost, X. Ariza, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2749-2751.
- (54) R. Kuwano, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3236-3237.
- (55) Dissertation M. Pohlman, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg **2003**.
- (56) H. Onoue, I. Moritani, S.-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 121-124.
- (57) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Chem. Lett.* **1984**, 1721-1724.
- (58) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 45, 5157-5160.
- (59) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *296*, 269-280.
- (60) P. A. Evans, J. D. Nelson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1725-1728.

- (61) C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2956-2965.
- (62) P. A. Evans, C. J. Kennedy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7015-7018.
- (63) R. Takeuchi, N. Kitamura, *New J. Chem.* **1998**, *22*, 659-660.
- (64) P. A. Evans, J. D. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581-5582.
- (65) D. N. Lawson, J. A. Osborn, G. J. Wilkinson, *Chem. Soc. A* **1966**, 1733.
- (66) I. Tanaka, N. Jin-no, T. Kushida, N. Tsutsui, T. Ashida, H. Suszuki, H. Sakurai, Y. Moro-oka, T. Ikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 657-661.
- (67) P. A. Evans, C. J. Kennedy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2213-2215.
- (68) P. A. Evans, C. J. Kennedy, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1234-1235.
- (69) A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.
- (70) T. Muraoka, I. Matsuda, K. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* 8807-8811.
- (71) T. Muraoka, I. Matsuda, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9552-9553.
- (72) a) T. Hiyama, T. Kusunoto in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, U. K., **1991**, Vol. 8, 763; b) I. Ojima in *The Chemistry of Organic Silicon Compounds* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), John Wiley & Sons, Chichester, U. K., **1989**, 1479.
- (73) P. A. Evans, D. K. Leahy, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8974-8975.
- (74) G. W. Kabalka, G. Dong, B. Venkataiah, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 6, 893-895.
- (75) P. A. Evans, D. Uraguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7158-7159.
- (76) G. Consiglio, M. Scalone, F. Rama, *J. Mol. Catal.* **1989**, *50*, L11.
- (77) K. Selvakumar, M. Valentini, P. S. Pregosin, A. Albinati, *Organometallics* **1999**, *18*, 4591-4597.
- (78) T. Hayashi, A. Okada, T. Suzuka, M. Kawatsura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 10, 1713-1715.
- (79) a) G. Rosini, R. Ballini, *Synthesis* **1988**, 833-847; b) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**; c) T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Synlett* **2005**, *18*, 2817-2819; d) Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1643-1648.

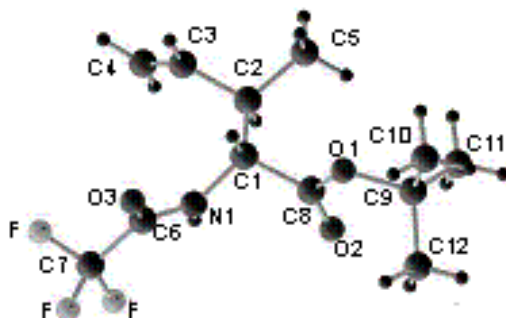
- (80) a) K. Purushothama Chary, S. Raja Ram, D. S. Iyengar, *Synlett* **2000**, 5, 683-685; b) M. Shojiro, O. Makiko, M. Toshimichi, H. Takashi, N. Haruki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3717-3721.
- (81) a) J. A. Rosso, S. G. Bertolotti, A. M. Braun, D. O. Mártire, M. C. Gonzalez, *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, 14, 300-309; b) S.-H. Feng, S.-J. Zhang, H.-Q. Yu, Q.-R. Li, *Chem. Lett.* **2003**, 32, 718.
- (82) a) T. Mukaiyama, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5339-5342; b) K. Torssell, Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis, Wiley-VCH, New York, **1988**.
- (83) a) H. S. Kharash, O. Reimnuth, Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, Prentice-Hall, New York, **1954**, 384; b) P. Buck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 120-131; c) K. Nutzel, Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl, Stuttgart, **1973**, 47.
- (84) D. N. Kursanov, P. A. Solodkov, *Zh. Obshch. Khim.* **1935**, Ser. A, 5, 1487; *Chem. Abstr.* **1936**, 30, 2181.
- (85) Y. Yost, H. R. Gutmann, C. C. Muscoplat, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2119-2122.
- (86) F. N. Dean, C. Patampongse, V. Podimuang, *J. Chem. Soc. Perk. 1* **1974**, 583-587.
- (87) P. A. Collins Cafiero, C. S. French, M. D. McFarlane, R. K. Mackie, D. M. Smith, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1997**, 1375-1384.
- (88) N. Moskalev, M. Małosza, *Chem Commun.* **2001**, 1248-1249.
- (89) a) M. Hamana, G. Iwasaki, S. Saeki, *Heterocycles* **1982**, 17, 177; b) T. V. RajanBabu, A. S. Reddy, T. Fukunaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5473-5483.
- (90) a) G. Bartoli, G. Palmieri, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2129-2132; b) G. Bartoli, M. Bosco, R. Dalpozzo, G. Palmieri, E. Marcantoni, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1991**, 2757-2759.
- (91) G. Bartoli, M. Bosco, G. Cantagalli, R. Dalpozzo, F. Ciminale, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 2* **1985**, 773-779.
- (92) a) L. Barboni, G. Bartoli, E. Marcantoni, M. Petrini, R. Dalpozzo, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1990**, 2133-2138; b) G. Bartoli, E. Marcantoni, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4456-4459.
- (93) K. Faber, S. Riva, *Synthesis* **1992**, 895-910.
- (94) W. Li, X. Zhang, *Org. Chem.* **2000**, 65, 5871-5874.

- (95) Dissertation T. Lindner, Universität des Saarlandes **2005**.
- (96) W. Oppolzer, J.-M. Gaudin, M. Bedoya-Zurita, J. Hueso-Rodriguez, T. M. Raynham, C. Robyr, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 37, 4709-4712.
- (97) P. N. Preston, G. Tennant, *Chemical Reviews* **1972**, 6, 627-677.
- (98) H. Miyabe, K. Yoshida, M. Yamauchi, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2148-2153.
- (99) F. L. Zumpe, U. Kazmaier, *Synlett* **1998**, 1199-1200.
- (100) K. Burgess, L. D. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6129-6139.
- (101) F. Schroeder, R. Fettkoether, U. Noldt, K. Dettner, W. A. Koenig, W. Francke, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 12, 1211-1218.

7 Anhang

7.1 Röntgenstrukturdaten

anti-3-Methyl-2-(Trifluoracetyl)amino-4-Pentensäure-*tert*-butylester (6)



(1) Kristalldaten für Verbindung **6**:

Summenformel	C ₁₂ H ₁₈ F ₃ NO ₃
Molekulargewicht	281.27
Temperatur	293(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Tetragonal
Raumgruppe	I4(1)/a
Gitterkonstanten	a = 18.974(3) Å
($\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$)	b = 18.974(3) Å
	c = 16.953(3) Å
Volumen	6103.0(17) Å ³
Z	16
Dichte (berechnet)	1.224 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.110 mm ⁻¹
F (000)	2368
Kristallgröße	0.05 x 0.3 x 0.4 mm ³
Theta-Bereich	2.68 to 23.97°
Indexgrenzen	-21 ≤ h ≤ 21, -21 ≤ k ≤ 21, -17 ≤ l ≤ 17
Gemessene Reflexe	18646
Unabhängige Reflexe	2279 [R(int) = 0.1328]

Anhang

Vollständigkeit für Theta = 23.97°	95.4 %
Absorptionskorrektur	Nein
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Goodness-of-fit on F ²	0.965
Endgültige R-Werte [$ \gt 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0622, wR2 = 0.1121
R-Werte	R1 = 0.0919, wR2 = 0.1237
Max. / Min. Restelektronendichte	0.218 and -0.149 e.Å ⁻³

(2) Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und Auslenkungsparameter (Å² $\times 10^3$):

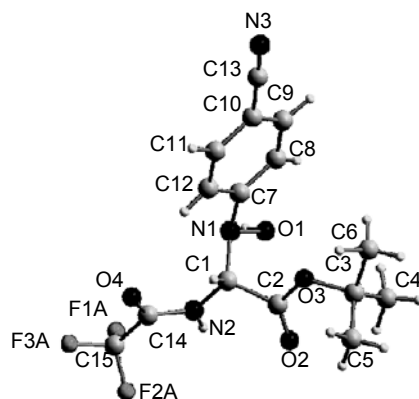
	x	y	z	U(eq)
N(1)	2037(1)	4628(1)	2130(2)	42(1)
O(1)	3382(1)	4057(1)	903(1)	48(1)
O(2)	3428(1)	4076(1)	2234(1)	65(1)
O(3)	1579(1)	5396(1)	1234(1)	58(1)
C(1)	2303(1)	4104(1)	1576(2)	41(1)
C(2)	1997(1)	3370(1)	1790(2)	50(1)
C(3)	1211(1)	3382(1)	1706(2)	50(1)
C(4)	764(2)	3298(2)	2283(3)	92(1)
C(5)	2320(1)	2789(1)	1282(2)	70(1)
C(6)	1685(1)	5198(1)	1906(2)	40(1)
C(7)	1370(1)	5638(1)	2576(2)	52(1)
C(8)	3104(1)	4087(1)	1620(2)	43(1)
C(9)	4154(1)	3958(2)	776(2)	56(1)
C(10)	4204(2)	3990(2)	-111(2)	96(1)
C(11)	4370(2)	3248(2)	1101(2)	79(1)
C(12)	4568(2)	4556(2)	1150(2)	76(1)
F(1A)	1689(2)	5548(2)	3261(3)	84(2)
F(2A)	706(2)	5504(3)	2676(3)	104(2)
F(3A)	1429(3)	6322(2)	2432(2)	91(1)
F(1B)	1015(16)	6146(13)	2316(13)	99(9)
F(2B)	940(20)	5232(14)	2950(20)	163(17)
F(3B)	1798(12)	5800(20)	3070(20)	160(20)

Anhang

(3) Bindungslängen (Å) und Bindungswinkel (°):

N(1)-C(6)	1.326(3)	C(6)-N(1)-C(1)	123.1(2)
N(1)-C(1)	1.456(3)	C(8)-O(1)-C(9)	121.90(18)
O(1)-C(8)	1.327(3)	N(1)-C(1)-C(8)	109.22(19)
O(1)-C(9)	1.493(3)	N(1)-C(1)-C(2)	109.4(2)
O(2)-C(8)	1.208(3)	C(8)-C(1)-C(2)	110.04(18)
O(3)-C(6)	1.216(3)	C(3)-C(2)-C(5)	110.9(2)
C(1)-C(8)	1.522(3)	C(3)-C(2)-C(1)	109.70(19)
C(1)-C(2)	1.552(3)	C(5)-C(2)-C(1)	111.5(2)
C(2)-C(3)	1.499(3)	C(4)-C(3)-C(2)	125.0(3)
C(2)-C(5)	1.526(4)	O(3)-C(6)-N(1)	127.1(2)
C(3)-C(4)	1.304(4)	O(3)-C(6)-C(7)	117.5(2)
C(6)-C(7)	1.532(4)	N(1)-C(6)-C(7)	115.4(2)
C(7)-F(3B)	1.21(2)	F(3B)-C(7)-F(1B)	114(2)
C(7)-F(1B)	1.25(2)	F(3B)-C(7)-F(2B)	104(2)
C(7)-F(2B)	1.29(2)	F(1B)-C(7)-F(2B)	107.0(19)
C(7)-F(2A)	1.296(4)	F(3B)-C(7)-F(2A)	127.8(17)
C(7)-F(1A)	1.321(5)	F(1B)-C(7)-F(2A)	71.1(15)
C(7)-F(3A)	1.324(4)	F(2B)-C(7)-F(2A)	37(2)
C(9)-C(10)	1.508(4)	F(3B)-C(7)-F(1A)	28(2)
C(9)-C(11)	1.512(4)	F(1B)-C(7)-F(1A)	130.9(11)
C(9)-C(12)	1.518(4)	F(2B)-C(7)-F(1A)	77(2)
		F(2A)-C(7)-F(1A)	107.8(4)
		F(3B)-C(7)-F(3A)	79(2)
		F(1B)-C(7)-F(3A)	39.6(14)
		F(2B)-C(7)-F(3A)	136.9(12)
		F(2A)-C(7)-F(3A)	107.4(3)
		F(1A)-C(7)-F(3A)	104.5(3)
		F(3B)-C(7)-C(6)	113.3(13)
		F(1B)-C(7)-C(6)	111.5(9)
		F(2B)-C(7)-C(6)	106.6(11)
		F(2A)-C(7)-C(6)	111.6(3)
		F(1A)-C(7)-C(6)	113.7(3)
		F(3A)-C(7)-C(6)	111.4(3)

1-[(4-Cyanophenyl)-Hydroxyamino]-1-[(Trifluoracetyl)amino]-Essigsäure-*tert*-butylester (71)



(1) Kristalldaten für Verbindung **71**:

Summenformel	$C_{15}H_{16}F_3N_3O_4$
Molekulargewicht	359.31
Temperatur	293(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	Cc
Gitterkonstanten	$a = 14.383(3)$ Å
$(\alpha = \gamma = 90^\circ, \beta = 92.60(3)^\circ)$	$b = 11.707(2)$ Å
	$c = 10.564(2)$ Å
Volumen	$1776.9(6)$ Å ³
Z	4
Dichte (berechnet)	1.343 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.118 mm ⁻¹
F (000)	744
Kristallgröße	$0.06 \times 0.14 \times 0.20$ mm ³
Theta-Bereich	2.24 to 24.14°
Indexgrenzen	$-16 \leq h \leq 16, -13 \leq k \leq 13, -11 \leq l \leq 11$
Gemessene Reflexe	5503
Unabhängige Reflexe	2616 [R(int) = 0.0265]
Vollständigkeit für Theta = 24.14°	93.9 %
Absorptionskorrektur	N/A
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Goodness-of-fit on F ²	0.953

(2) Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$):

	x	y	z	U(eq)
N(1)	7182(1)	1729(1)	2538(2)	36(1)
N(2)	6247(1)	38(1)	2242(2)	34(1)
N(3)	10046(1)	5286(2)	-562(2)	49(1)
O(1)	6801(1)	2231(1)	3640(1)	43(1)
O(2)	4815(1)	1639(1)	2225(1)	45(1)
O(3)	5718(1)	2912(1)	1209(1)	44(1)
O(4)	7122(1)	-776(1)	735(1)	49(1)
C(1)	6420(1)	1192(2)	1788(2)	31(1)
C(2)	5535(1)	1932(2)	1785(2)	35(1)
C(3)	4999(2)	3817(2)	950(2)	52(1)
C(4)	4553(4)	4176(3)	2172(3)	91(1)
C(5)	4291(2)	3372(3)	-11(3)	58(1)
C(6)	5588(3)	4764(3)	385(4)	91(1)
C(7)	7742(1)	2530(2)	1888(2)	36(1)
C(8)	7931(1)	3619(2)	2373(2)	43(1)
C(9)	8510(1)	4356(2)	1737(2)	45(1)
C(10)	8902(1)	3995(2)	620(2)	38(1)
C(11)	8721(1)	2892(2)	153(2)	42(1)
C(12)	8156(1)	2156(2)	795(2)	41(1)
C(13)	9530(1)	4736(2)	-31(2)	41(1)
C(14)	6638(1)	-850(2)	1664(2)	36(1)
C(15)	6452(2)	-2031(2)	2230(2)	47(1)
F(1A)	6633(4)	-2065(4)	3457(4)	91(2)
F(2A)	5576(2)	-2347(4)	2107(7)	91(1)
F(3A)	6936(5)	-2845(4)	1728(7)	111(3)
F(1B)	6052(14)	-2070(6)	3193(14)	162(7)
F(2B)	6008(10)	-2638(6)	1342(8)	109(3)
F(3B)	7242(7)	-2601(8)	2348(13)	114(5)

Anhang

(3) Bindungslängen (Å) und Bindungswinkel (°):

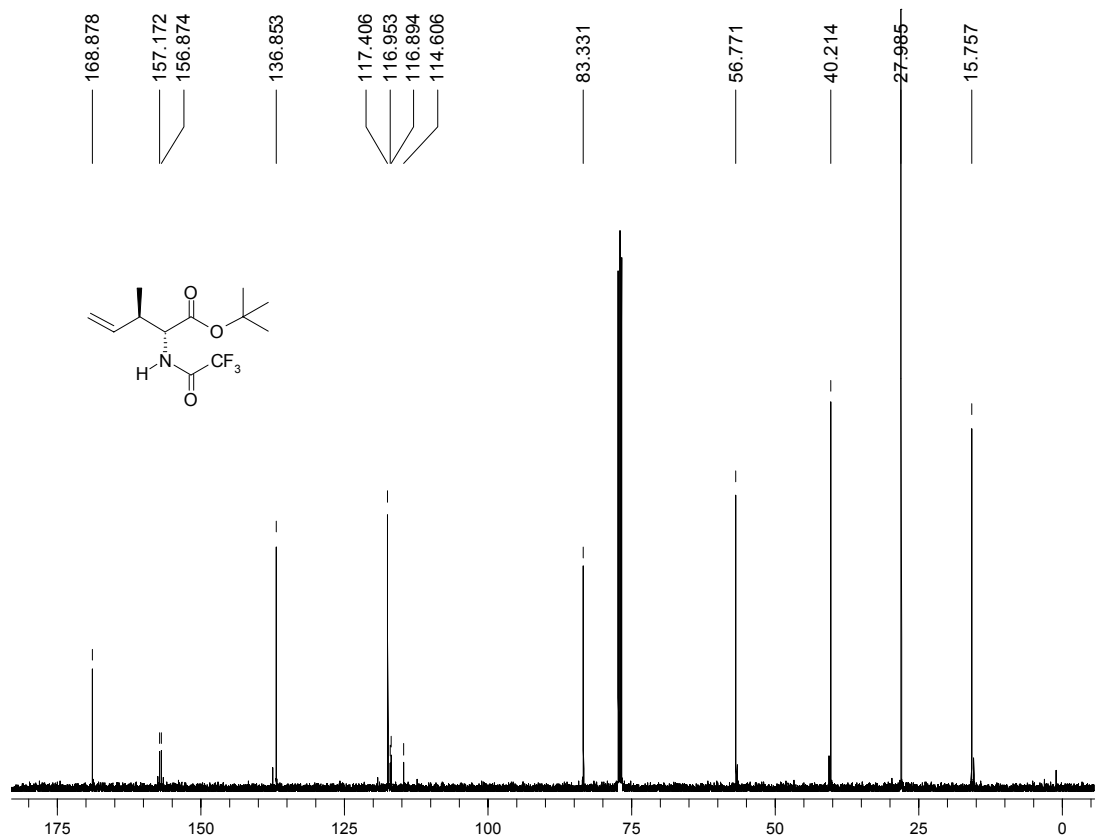
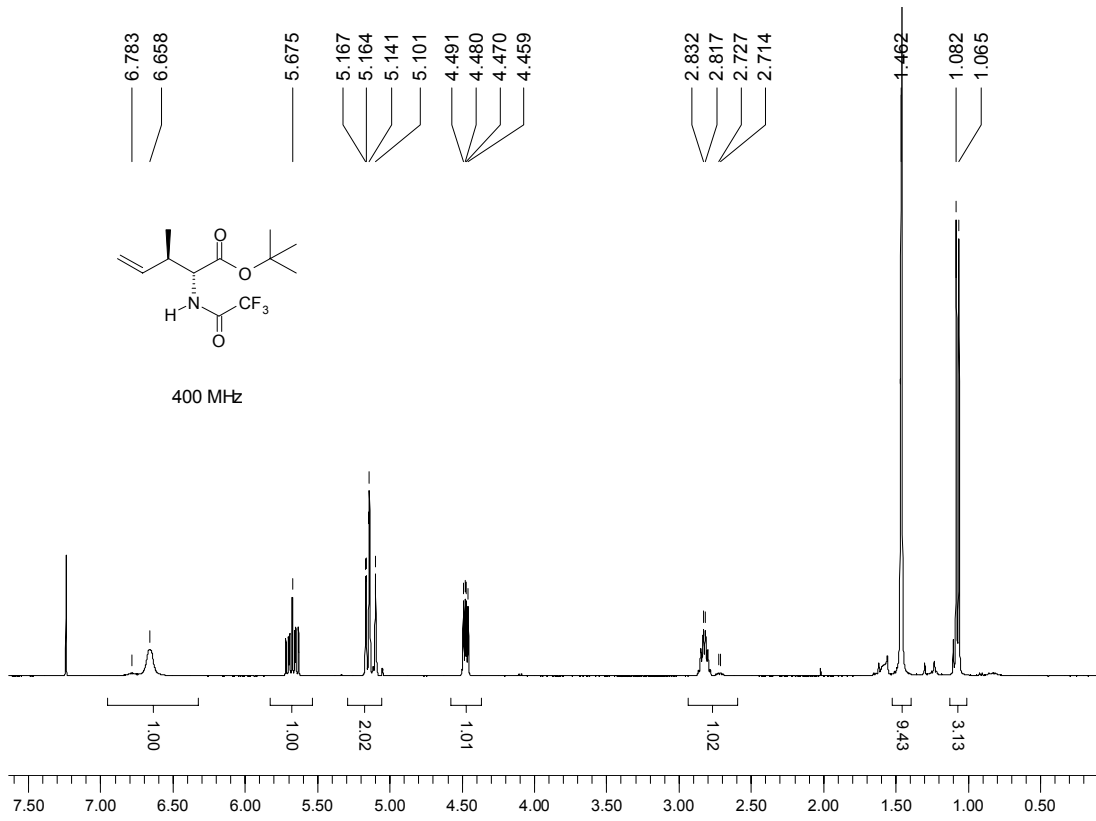
N(1)-C(7)	1.432(2)	C(7)-N(1)-O(1)	111.36(13)
N(1)-O(1)	1.436(2)	C(7)-N(1)-C(1)	116.44(16)
N(1)-C(1)	1.465(3)	O(1)-N(1)-C(1)	108.06(13)
N(1)-C(14)	1.342(2)	C(14)-N(2)-C(1)	119.05(15)
N(2)-C(1)	1.459(2)	C(2)-O(3)-C(3)	122.99(15)
N(3)-C(13)	1.148(2)	N(2)-C(1)-N(1)	110.73(16)
O(2)-C(2)	1.204(2)	N(2)-C(1)-C(2)	111.60(13)
O(3)-C(2)	1.331(2)	N(1)-C(1)-C(2)	111.02(14)
O(3)-C(3)	1.497(2)	O(2)-C(2)-O(3)	127.85(17)
O(4)-C(14)	1.231(2)	O(2)-C(2)-C(1)	124.38(16)
C(1)-C(2)	1.540(3)	O(3)-C(2)-C(1)	107.77(14)
C(3)-C(5)	1.498(4)	O(3)-C(3)-C(5)	108.62(18)
C(3)-C(4)	1.526(4)	O(3)-C(3)-C(4)	110.7(2)
C(3)-C(6)	1.533(4)	C(5)-C(3)-C(4)	111.7(3)
C(7)-C(12)	1.394(3)	O(3)-C(3)-C(6)	101.2(2)
C(8)-C(9)	1.392(3)	C(5)-C(3)-C(6)	111.0(3)
C(9)-C(10)	1.397(3)	C(4)-C(3)-C(6)	113.0(3)
C(10)-C(11)	1.402(3)	C(12)-C(7)-C(8)	120.52(18)
C(10)-C(13)	1.449(3)	C(12)-C(7)-N(1)	117.50(17)
C(11)-C(12)	1.383(3)	C(8)-C(7)-N(1)	121.80(17)
C(14)-C(15)	1.536(3)	C(9)-C(8)-C(7)	119.97(19)
C(15)-F(1B)	1.192(7)	C(8)-C(9)-C(10)	119.54(19)
C(15)-F(3A)	1.306(4)	C(9)-C(10)-C(11)	120.03(17)
C(15)-F(1A)	1.311(4)	C(9)-C(10)-C(13)	120.26(19)
C(15)-F(2A)	1.314(4)	C(11)-C(10)-C(13)	119.66(18)
C(15)-F(3B)	1.317(9)	C(12)-C(11)-C(10)	120.37(19)
C(15)-F(2B)	1.318(7)	C(11)-C(12)-C(7)	119.50(19)
		N(3)-C(13)-C(10)	177.2(2)
		O(4)-C(14)-N(2)	124.96(18)
		O(4)-C(14)-C(15)	119.21(16)
		N(2)-C(14)-C(15)	115.84(16)
		F(1B)-C(15)-F(3A)	127.3(5)
		F(1B)-C(15)-F(1A)	40.3(10)

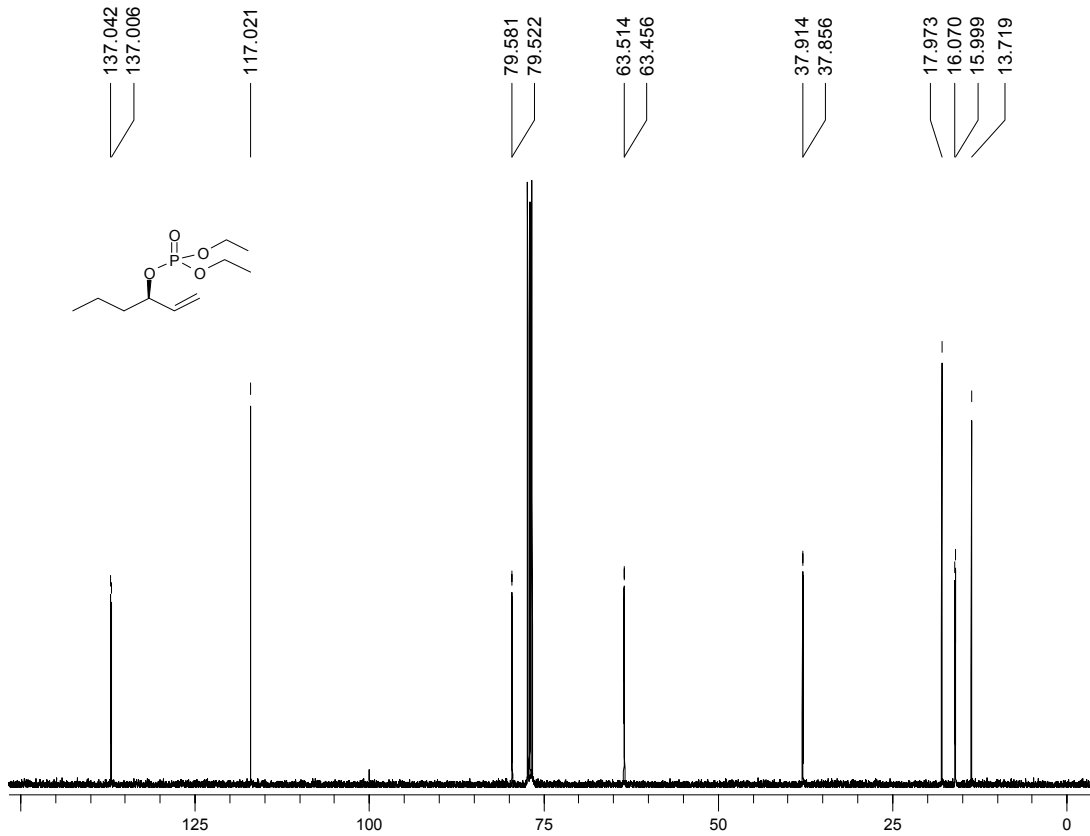
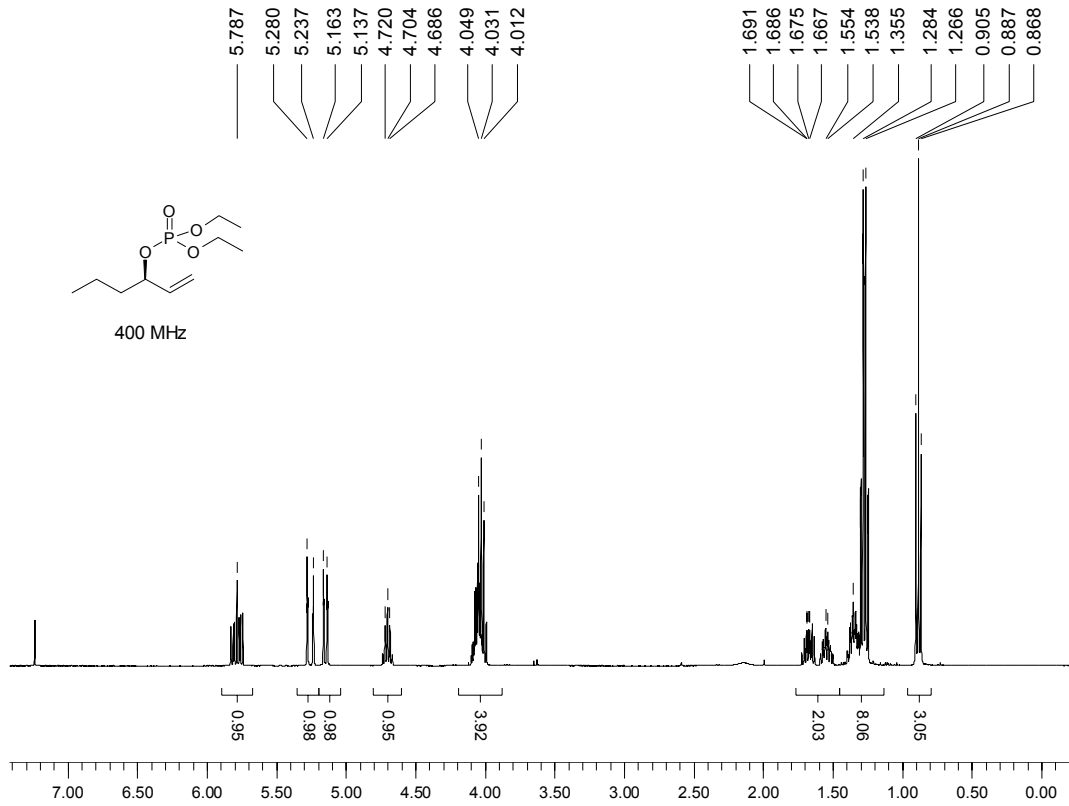
F(3A)-C(15)-F(1A)	107.1(4)
F(1B)-C(15)-F(2A)	64.9(9)
F(3A)-C(15)-F(2A)	106.3(4)
F(1A)-C(15)-F(2A)	103.6(3)
F(1B)-C(15)-F(3B)	110.3(10)
F(3A)-C(15)-F(3B)	36.6(5)
F(1A)-C(15)-F(3B)	76.1(6)
F(2A)-C(15)-F(3B)	133.3(5)
F(1B)-C(15)-F(2B)	110.5(8)
F(3A)-C(15)-F(2B)	64.4(5)
F(1A)-C(15)-F(2B)	139.1(4)
F(2A)-C(15)-F(2B)	49.2(5)
F(3B)-C(15)-F(2B)	100.5(6)
F(1B)-C(15)-C(14)	117.8(4)
F(3A)-C(15)-C(14)	113.2(3)
F(1A)-C(15)-C(14)	112.5(3)
F(2A)-C(15)-C(14)	113.4(2)
F(3B)-C(15)-C(14)	109.2(5)
F(2B)-C(15)-C(14)	107.1(3)

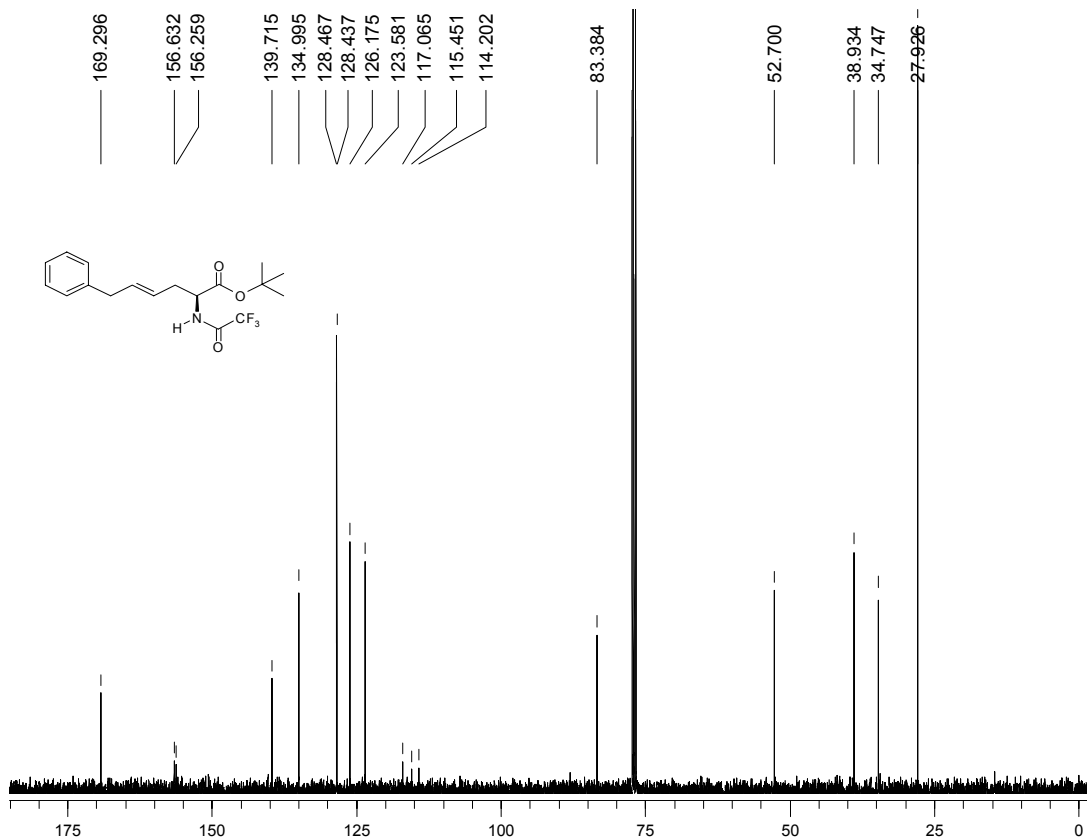
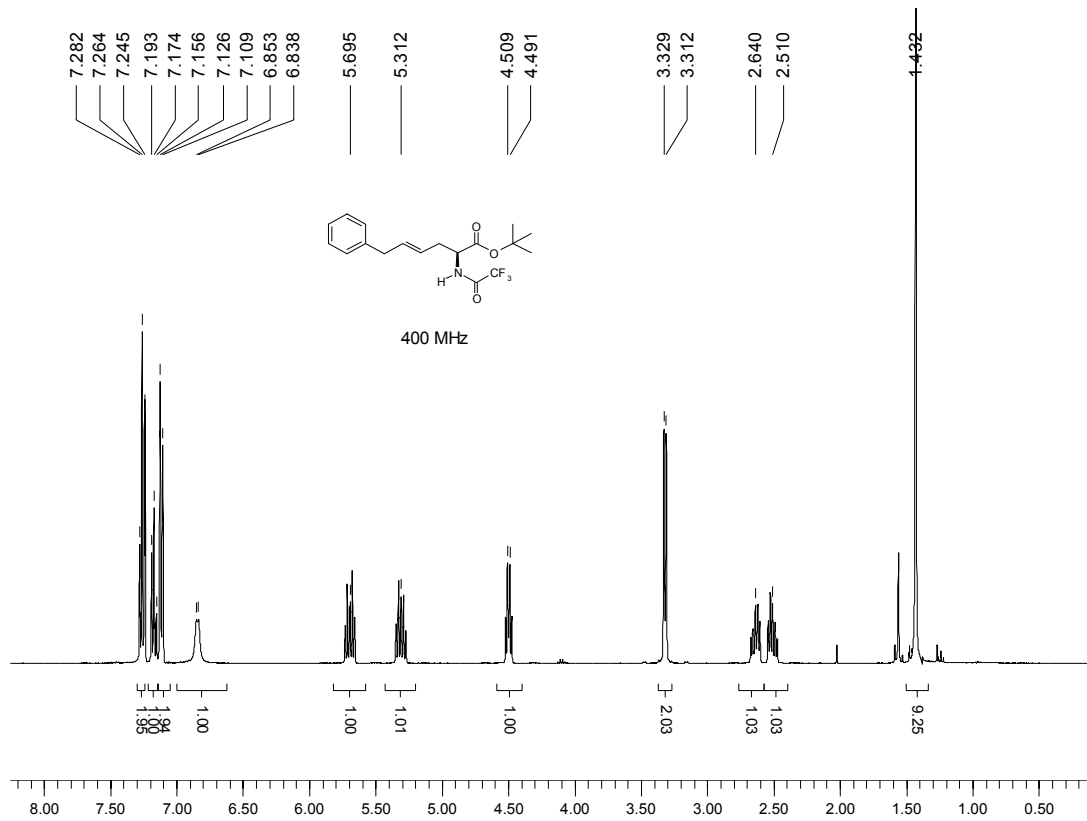
7.2 NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

Seite	Verbindung
-------	------------

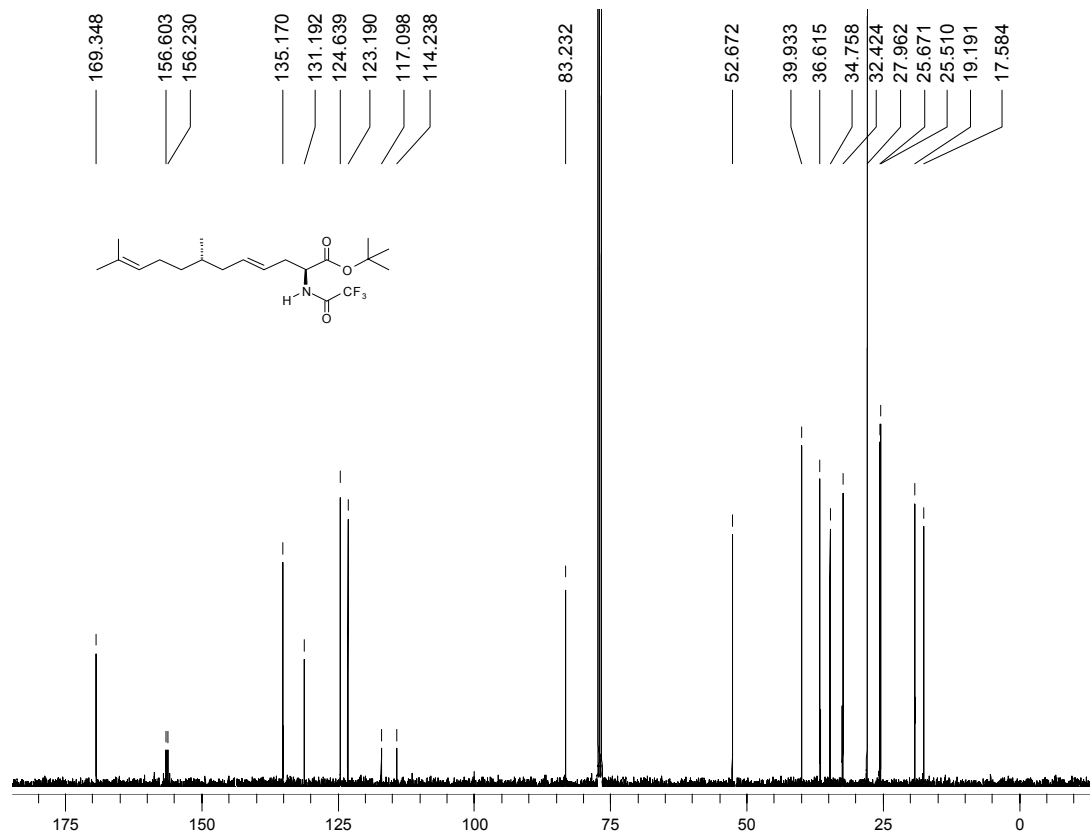
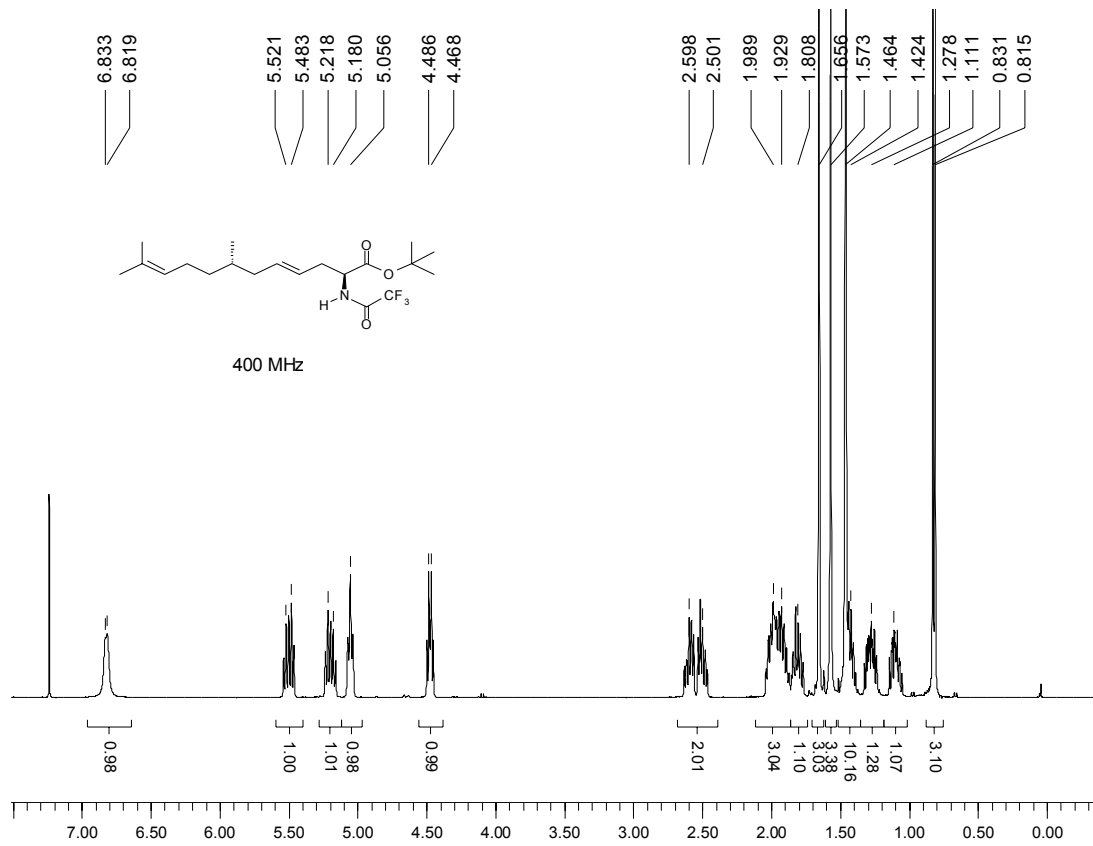
210	3-Methyl-2-(Trifluoracetyl)amino-4-Pentensäure- <i>tert</i> -butylester (6)
211	(-)-(<i>R</i>)-1-Hexen-3-Diethylphosphat ((<i>R</i>)- 22)
212	6-Phenyl-[(<i>2S</i>)-(Trifluoracetyl)amino]-4-Hexensäure- <i>tert</i> -butylester (26)
213	(+)-(<i>2S,7S</i>)-7,11-Dimethyl-[2-(Trifluoracetyl)amino]-4,10-Dodecadiensäure- <i>tert</i> -butylester ((<i>S,S</i>)- 37)
214	[(<i>2R</i>)-(Benzyloxycarbonyl)amino]-[(<i>3R</i>)-Vinyl]-Hexansäuremethylester (44)
215	(<i>Z</i>)-6-Benzyloxy-2-(Trifluoracetyl)amino-4-Hexensäure- <i>tert</i> -butylester (61)
216	1-[(4-Bromophenyl)-Hydroxyamino]-1-[(Trifluoracetyl)amino]-Essigsäure- <i>tert</i> -butylester (72)
217	3-[<i>tert</i> -Butoxycarbonyl-(Trifluoracetyl)amino-Methyl]-1-Hydroxy-1 <i>H</i> -Indol-2-Carbonsäuremethylester (78)

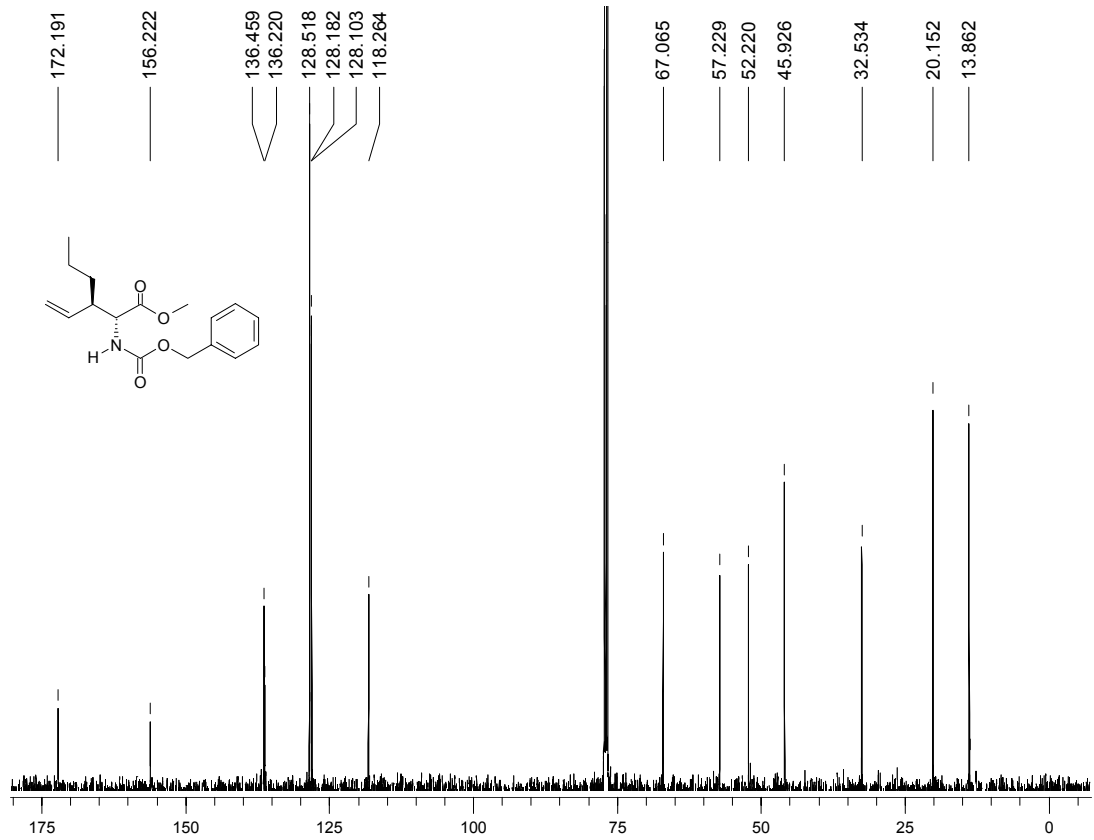
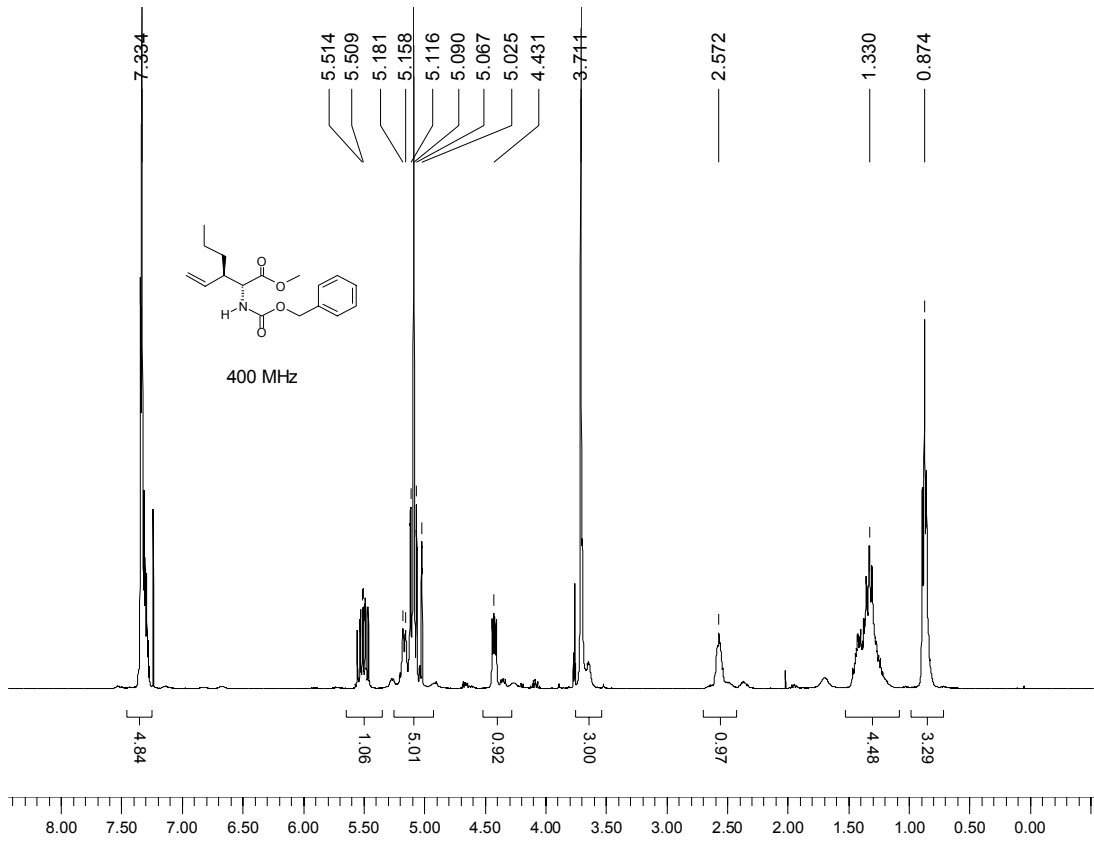
3-Methyl-2-(Trifluoracetyl)amino-4-Pentensäure-*tert*-butylester (6)

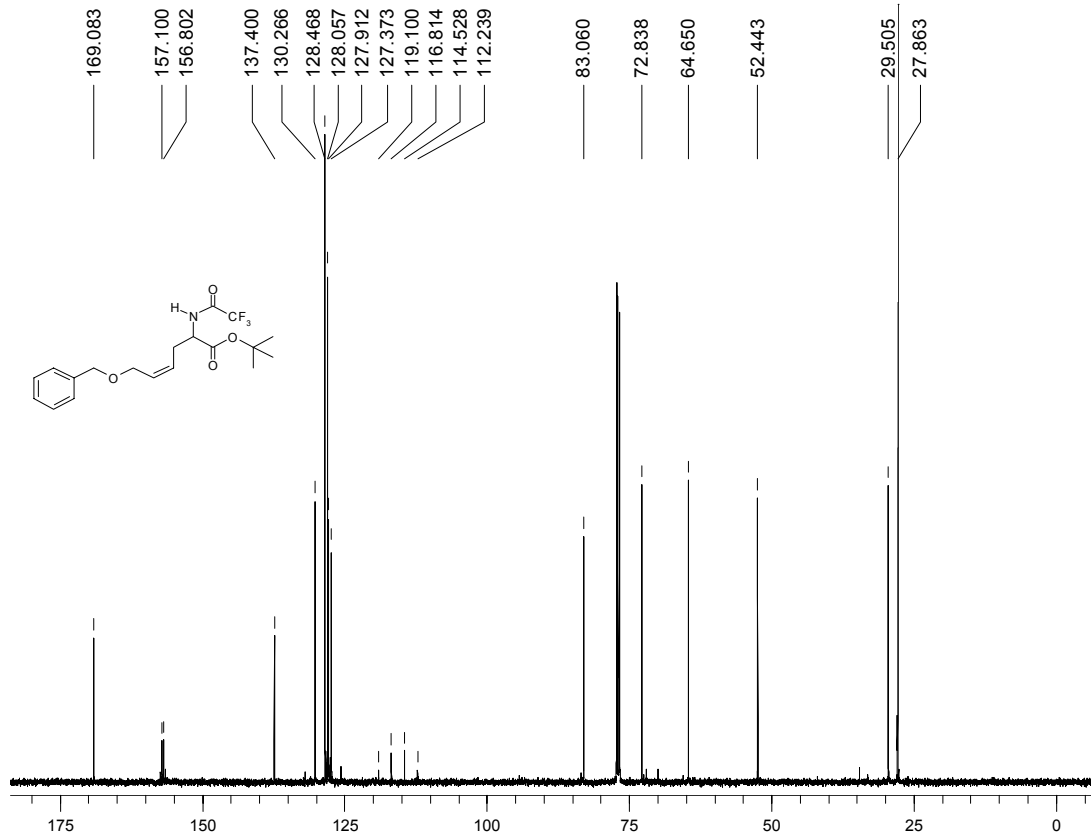
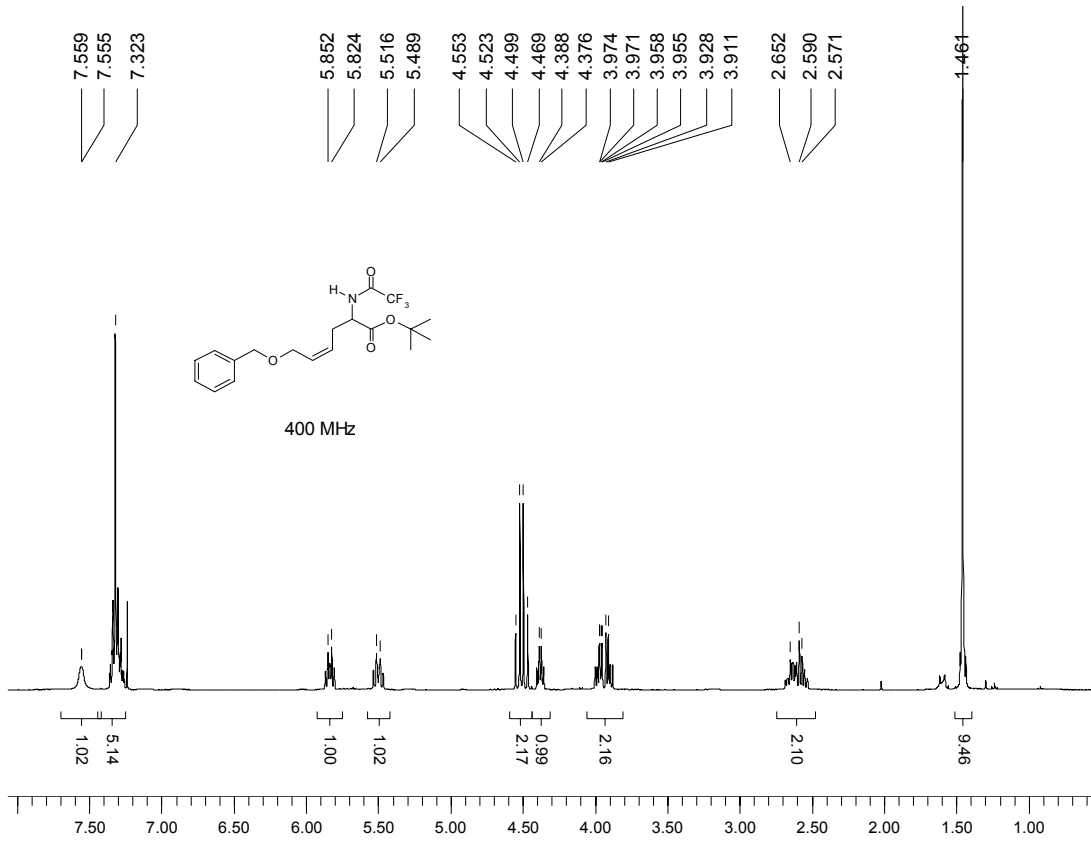
(-)-(R)-1-Hexen-3-Diethylphosphat ((R)-22)

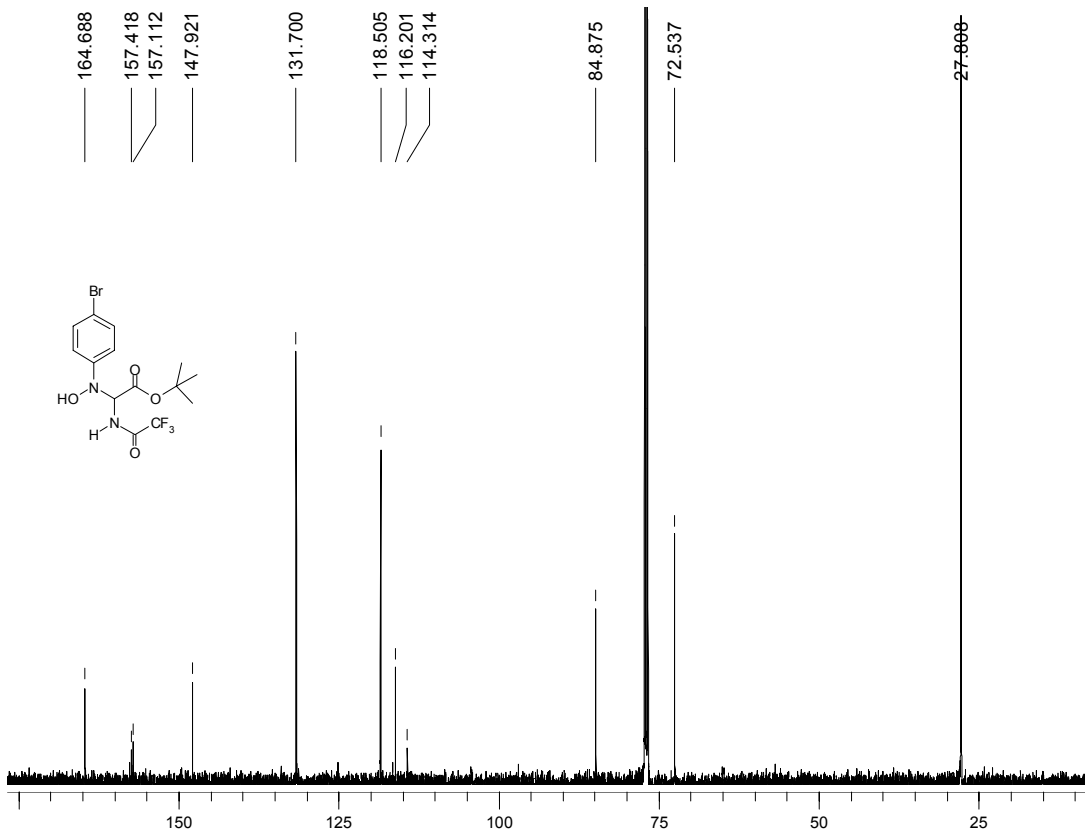
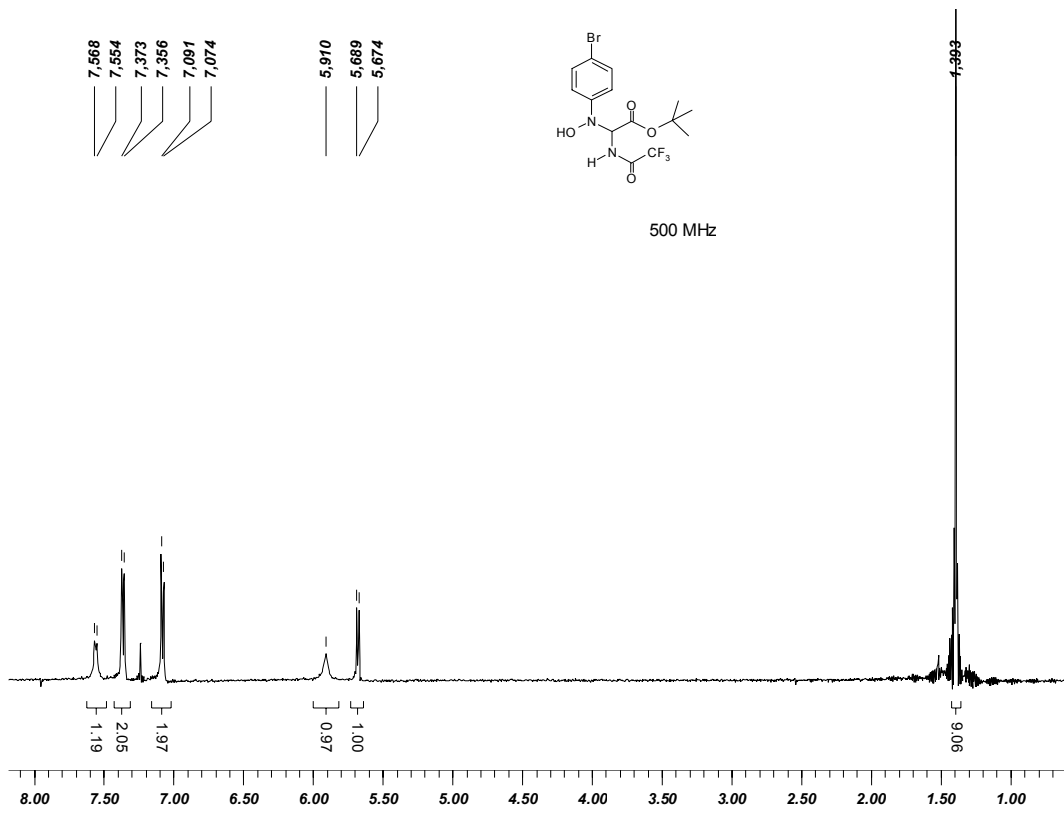
6-Phenyl-[(2S)-(Trifluoroacetyl)amino]-4-Hexensäure-*tert*-butylester (**26**)

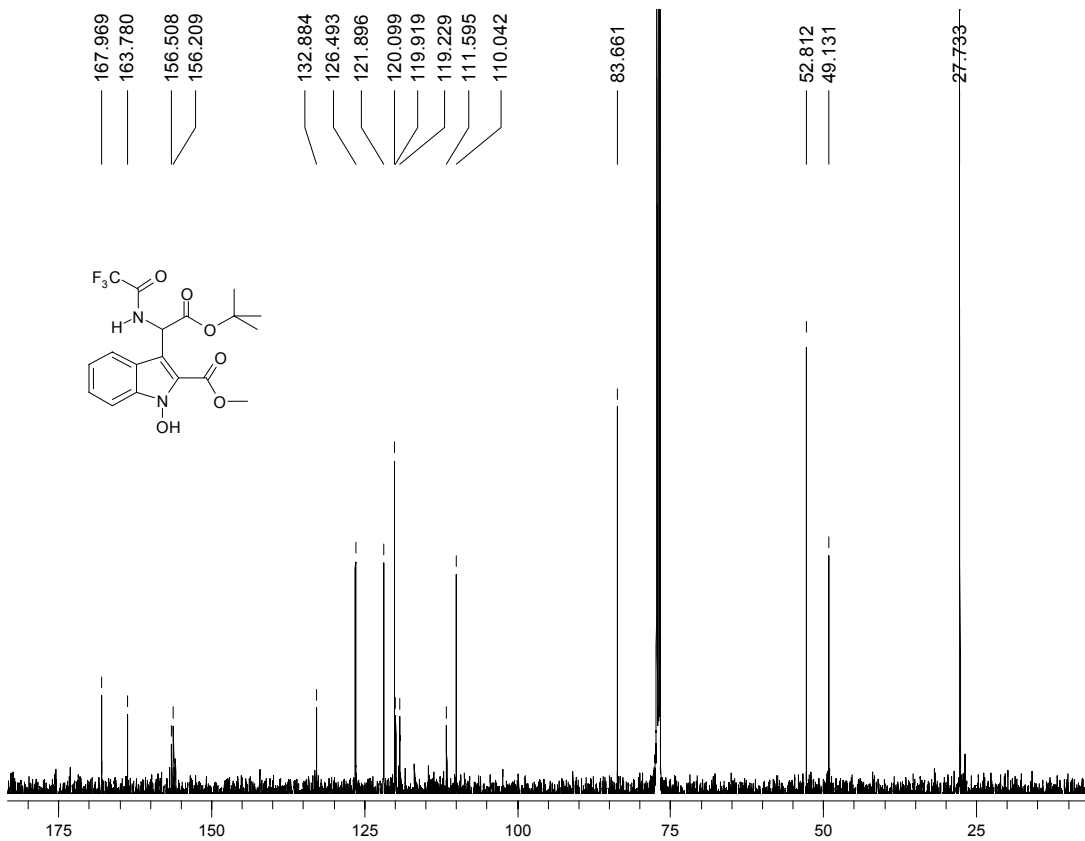
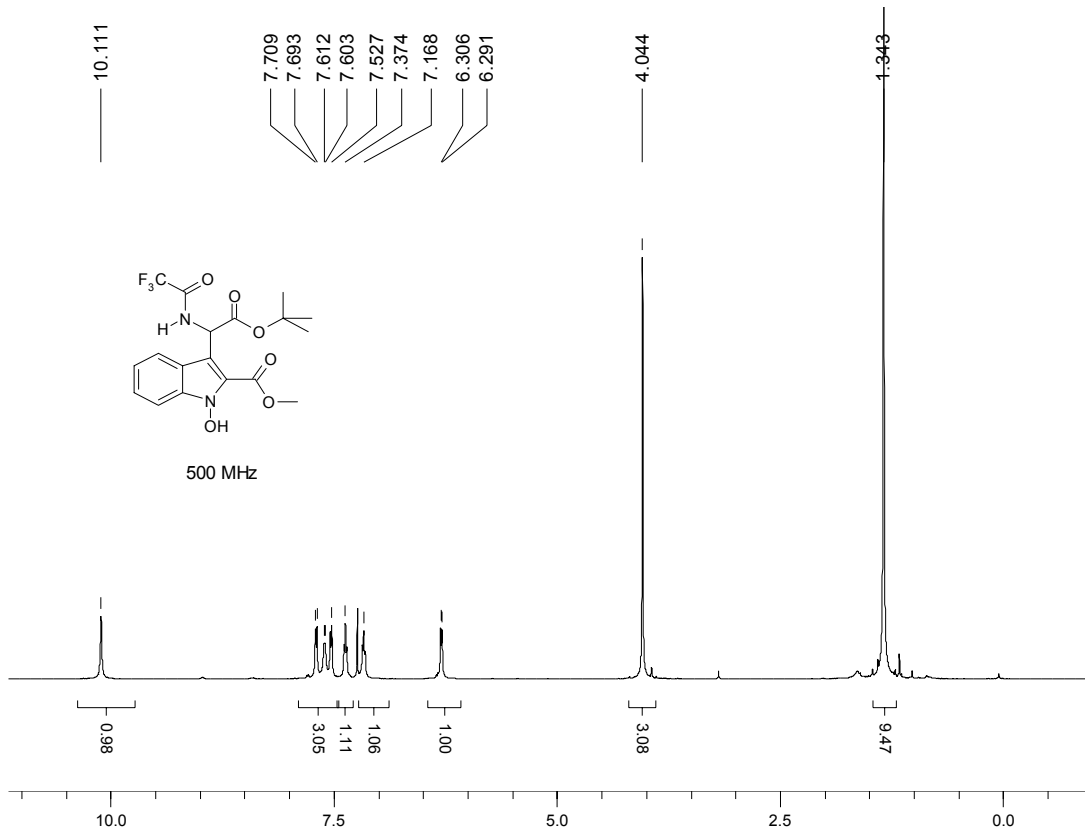
(+)-(2*S*,7*S*)-7,11-Dimethyl-[2-(Trifluoracetyl)amino]-4,10-Dodecadiensäure-*tert*-butylester ((*S,S*)-**37**)



[(2*R*)-(Benzyloxycarbonyl)amino]-[(3*R*)-Vinyl]-Hexansäuremethylester (44)

(Z)-6-Benzyloxy-2-(Trifluoracetyl)amino-4-Hexensäure-*tert*-butylester (61)

1-[4-Bromophenyl]-Hydroxyamino]-1-[(Trifluoracetyl)amino]-Essigsäure-*tert*-butyles-
ter (72)

3-[*tert*-Butoxycarbonyl-(Trifluoroacetyl)amino-Methyl]-1-Hydroxy-1*H*-Indol-2-Carbonsäuremethylester (78**)**

7.3 Publikationsliste

Zeitschriftenbeiträge

1. U. Kazmaier, D. Stolz, **Regio- and Stereoselective Rhodium-Catalyzed Allylic Alkylations of Chelated Enolates**, *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *19*, 3072-3075; U. Kazmaier, D. Stolz, **Regio- und stereoselektive Rhodium-katalysierte allylische Alkylierungen chelatisierter Enolate**, *Angewandte Chemie* **2006**, *19*, 3143-3146.
2. D. Stolz, R. Pick, U. Kazmaier, **Chelated Ester Enolates as Versatile Nucleophiles for Direct Nucleophilic Attack on Aromatic Nitro Groups**, *Synlett* **2006**, *10*, 1616-1618.
3. D. Stolz, R. Pick, U. Kazmaier, **Aromatic Nitro Groups and Their Reactions with Chelated Ester Enolates**, *Synthesis* **2006**, *19*, 3341-3347.

Posterbeiträge auf Konferenzen

- U. Kazmaier, D. Stolz, K. Krämer, **Chelated Enolates of Amino Acid Esters - Efficient Nucleophiles for Isomerization-free Stereo- and Regioselective Transition-Metal-Catalyzed Allylic Substitutions**
- Heidelberg Forum of Molecular Catalysis, Heidelberg, Juli 2005
 - 9th International Symposium of Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods, Aachen, Oktober 2005

Abstract

The topic of this PhD-work was the development of a methodology that allows a regio- and stereoselective allylic alkylation with chelated glycine enolates to obtain amino acid derivatives with a terminal γ,δ -unsaturated double bond. Therefore Palladium and Rhodium complexes were used as catalysts. The investigations showed, that optimal results were obtained by using the Rhodium catalyst: Treatment of optically active allylic phosphates with different protected amino acid ester enolates in the presence of only 2.5 mol-% of Wilkinson's catalyst furnishes mainly the branched alkylation products with excellent enantiomeric excesses and a net retention of absolute configuration *via* a double inversion process. In contrast to Palladium the Rhodium catalyst suppresses nearly complete both the isomerization and epimerization of the allylic intermediate. By using sterically more demanding allylic substrates the linear amino acid derivatives were obtained nearly exclusively with good stereoselectivity. The relative size of the allylic substrate has a large influence on regioselectivity.

Thema dieser Doktorarbeit war es, eine Methodik zu entwickeln, die es ermöglicht, Aminosäurederivate mit endständiger γ,δ -ungesättigter Doppelbindung durch eine regio- und stereoselektive allylische Alkylierung mit chelatisierten Glycinesterenolaten herzustellen. Dazu wurden Palladium- und Rhodium-Komplexe als Katalysatoren verwendet. Die Untersuchungen zeigten, dass optimale Ergebnisse mit dem Rhodium-Katalysator erzielt wurden: Bei der Alkylierung optisch aktiver Allylphosphate mit verschiedenen geschützten Aminosäureesterenolaten in Anwesenheit von nur 2.5 mol-% Wilkinson-Katalysator zeigte sich, dass überwiegend die verzweigten Alkylierungsprodukte mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen und einer Retention der absoluten Konfiguration über einen doppelten Inversionsprozeß gebildet wurden. Im Gegensatz zu Palladium unterdrückt der Rhodium-Katalysator fast vollständig sowohl die Isomerisierung als auch die Epimerisierung des Allylintermediats. Die Verwendung sterisch anspruchsvollerer Allylsubstrate führte dazu, dass fast ausschließlich die unverzweigten Aminosäurederivate mit guter Stereoselektivität gebildet wurden. Die relative Größe des Allylsubstrats übt großen Einfluss auf die Regioselektivität aus.

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem Verfahren zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt.

Saarbrücken,

Daniel Stolz