

**Synthese unnatürlicher Aminosäure-Derivate
via Esterenolat-Claisen-Umlagerung und deren
Anwendung in der Naturstoffsynthese**

Dissertation

zur Erlangung des Grades des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III
Chemie, Pharmazie, Bio-und Werkstoffwissenschaften
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Diplom-Chemiker Christian Quirin

Saarbrücken
2008

Die vorliegende Arbeit wurde von September 2004 bis Juni 2008 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Kazmaier an der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III der Universität des Saarlandes angefertigt.

Tag des Kolloquiums:

Dekan:

Berichterstatter:

Meinen Großeltern

Zusammenfassung

Unnatürliche Aminosäurederivate stellen in der pharmazeutischen Industrie interessante Bausteine für die Synthese von Peptidomimetika dar. In den letzten Jahrzehnten wurden deshalb verschiedenste Methoden zur Modifizierung von Aminosäuren entwickelt. Eine Möglichkeit stellt dabei die Claisen-Umlagerung chelatisierter Aminosäureesterenolate dar. Werden *N*-geschützte Aminosäureallylester bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit LDA deprotoniert und durch Zugabe eines Metallsalzes chelatisiert, findet bei Erwärmen auf Raumtemperatur eine Claisen-Umlagerung statt, die den Zugang zu γ,δ -ungesättigten Aminosäurederivaten ermöglicht. Aufgrund der durch die Chelatisierung fixierten Enolatgeometrie und der Bevorzugung des sesselförmigen Übergangszustandes, verläuft die Umlagerung hoch diastereoselektiv. Werden wie in dieser Arbeit Aminosäureester chiraler Allylalkohole verwendet, werden mit einem hohen Maß an 1,3-Chiralitätstransfer optisch aktive Aminosäuren gebildet. Somit war es möglich, je nach eingesetztem Aminosäureallylester, verschiedene Phenylalaninmimetika *via* Esterenolat-Claisen-Umlagerung stereoselektiv herzustellen.

Außer zur Synthese von Phenylalaninderivaten konnte die Esterenolat-Claisen-Umlagerung auch zum Aufbau von (*S*)-2-Amino-9,10-epoxy-8-oxodekansäure (Aoe) sowie (*S*)-2-Amino-8-oxo-dekansäure (Aoda) genutzt werden. Als Bestandteil von verschiedenen cyclischen Tetrapeptiden wie Chlamydocin oder Apicidin stellen diese strukturell interessante funktionalisierte Aminosäuren dar.

Abstract

In pharmaceutical industry unnatural amino acid derivatives are interesting building blocks to synthesize peptidomimetics. Therefore different methods to modify amino acids were developed in the last decades. One possibility is the Claisen-rearrangement of chelated amino acid ester enolates. Deprotonation of *N*-protected amino acid allylic esters at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ with LDA and addition of a metal salt results in the formation of chelated metal enolates undergoing Claisen-rearrangement upon warming to room temperature and giving rise to γ,δ -unsaturated amino acid derivatives. Because of the fixed enolate geometry based on chelation and the preferred chair-like transition state the rearrangement proceeds with a high degree of diastereoselectivity. In this thesis amino acid esters of chiral allylic alcohols are used giving rise to optically active amino acids with excellent 1,3-chirality transfer. Depending on the amino acid ester used it was possible to synthesize different phenylalanine mimetics stereoselectively.

Furthermore, the chelate-enolate Claisen-rearrangement could be used as a key step in the synthesis of (*S*)-2-amino-9,10-epoxy-8-oxodecanoic acid (Aoe) and (*S*)-2-amino-8-oxodecanoic acid (Aoda). Both, as part of cyclic tetrapeptides such as Chlamydocin or Apidicin, are structurally interesting functionalized amino acids.

Verzeichnis der Abkürzungen und Konventionen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abs	absolut
Äq.	Äquivalente
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CI	Chemische Ionisierung
δ	Chemische Verschiebung
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropyl-ethyl-amin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimethylpyrimidon
dr	diastomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
ds	Diastereoselektivität
EDC	<i>N</i> -Ethyl- <i>N'</i> -(3-aminopropyl)-carbodiimid
EE	Ethylacetat
ee	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HMPA	Hexamethyl-phosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
L*	chiraler Ligand
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithium-diisopropylamid
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
M	molar
MCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
n. d.	nicht durchgeführt
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernspinresonanz)
PCC	Pyridiniumchlorochromat

RT	Raumtemperatur
TBDMS(Cl)	<i>tert</i> -Butyl-dimethylsilyl(chlorid)
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazo-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat
TFA	Trifluoracetyl/Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
t _R	Retentionszeit

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Aufgabenstellung	1
1.1	Aminosäuren und ihre Bedeutung im menschlichen Organismus	1
1.2	Aminosäuren und ihre Bedeutung in der Wirkstoffsynthese	2
1.3	Synthese unnatürlicher Aminosäurederivate	3
1.4	Synthese cyclischer Tetrapeptide	4
2.	Histonmodifizierende Enzyme als Target in der Hämatologie und Onkologie	6
2.1	Histone und ihre Funktion	6
2.2	Acetylierung und Deacetylierung von Histonen	7
2.2.1	Histon-Acetyltransferasen (HATs)	7
2.2.2	Inhibitoren von Histon-Acetyltransferasen	9
2.2.3	Histon-Deacetylasen (HDACs)	9
2.2.4	Inhibitoren von Histon-Deacetylasen der Klasse I und II	11
2.2.5	HDAC-Inhibitoren als potente Wirkstoffe in der Tumorthherapie	13
3.	Kenntnisstand	14
3.1	Die Claisen-Umlagerung	14
3.1.1	Entwicklung der Claisen-Umlagerung zu einem wertvollen <i>tool</i> in der Synthese	14
3.1.2	Asymmetrische Varianten der Claisen-Umlagerung	17
3.1.2.1	<i>Steuerung durch chirale Liganden</i>	17
3.1.2.2	<i>Steuerung durch chirale Auxiliare</i>	21
3.1.3	Die Claisen-Umlagerung im Stoffwechsel von Bakterien und Pflanzen	23
3.1.4	Verwendung der Claisen-Umlagerung zur Synthese unnatürlicher Aminosäuren	24
3.1.5	Claisen-Umlagerungen chelatisierter Aminosäure-Esterenolate	25
3.1.5.1	<i>Besonderheiten chelatisierter Aminosäure-Esterenolate</i>	26
3.1.5.2	<i>Stereochemische Betrachtungen der Chelat-Esterenolat-Claisen-Umlagerung</i>	27
3.1.5.3	<i>Beispiele für das chemische Potential der Esterenolat-Claisen-Umlagerung</i>	28
3.1.6	Asymmetrische Claisen-Umlagerungen chelatisierter Aminosäure-Esterenolate	28
3.1.6.1	<i>Umlagerung chiraler Allylester</i>	29
3.1.6.2	<i>Umlagerung peptidischer Allylester</i>	30
3.1.6.3	<i>Umlagerung in der Anwesenheit chiraler Liganden</i>	31
3.2	Cyclische Tetrapeptide	32
3.2.1	Chlamydocin	32
3.2.1.1	<i>Isolierung und Strukturaufklärung</i>	32
3.2.1.2	<i>Synthesen für Aoe und verwendete Cyclisierungsmethoden</i>	33
3.2.2	Apicidine	41
3.2.2.1	<i>Isolierung und Strukturaufklärung</i>	41

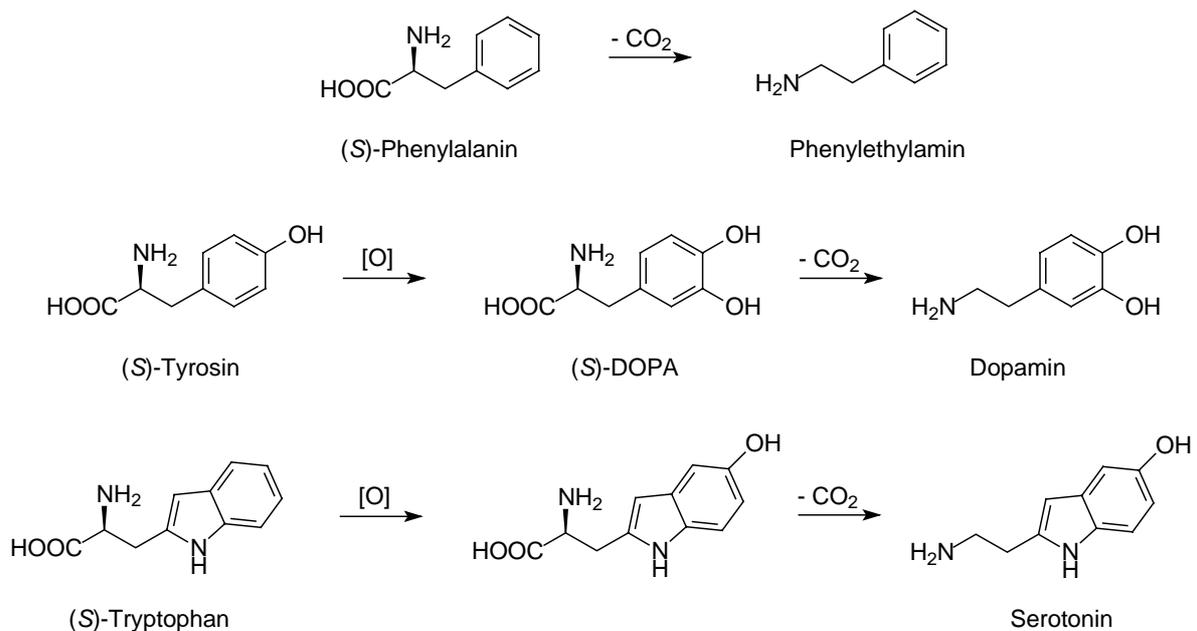
3.2.2.2	<i>Synthesen für Aoda und Cyclisierungsmethoden</i>	41
4.	Ergebnisse und Diskussion	45
4.1	Synthese von Phenylalaninmimetika	45
4.1.1	Synthese der chiralen Allylalkohole	45
4.1.2	DCC-Knüpfungen und Esterenolat-Claisen-Umlagerungen	47
4.1.3	Derivatisierung der Umlagerungsprodukte	48
4.2	Synthese von Chlamydocin	50
4.2.1	Retrosynthetische Betrachtung von Aoe	50
4.2.2	Untersuchungen zur enzymatischen Racematspaltung von Diallylalkohol	53
4.2.3	Alternativer Syntheseweg mit zwei getrennten Racematspaltungen	53
4.2.4	Synthese des linearen Tetrapeptidbausteins für Chlamydocin	55
4.2.5	Cyclisierung und abschließende Derivatisierungen der Seitenkette	57
4.3	Synthese von Apicidin A	59
4.3.1	Synthese von Aoda	59
4.3.2	Synthese von (<i>R</i>)-Pipicolinsäure	60
4.3.3	Synthese des linearen Tetrapeptidbausteins	63
4.3.4	Cyclisierung des linearen Tetrapeptid	64
5.	Experimenteller Teil	66
5.1	Allgemeine Angaben	66
5.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	67
5.3	Synthese der Verbindungen	70
6.	Zusammenfassung	128
6.1	Synthese von Phenylalaninmimetika	128
6.2	Synthese von Chlamydocin	129
6.2.1	Synthese der Aoe-Vorstufe	129
6.2.2	Synthese des Tetrapeptidbausteins	63
6.2.3	Cyclisierung und Folgereaktionen	130
6.3	Synthese von Apicidin A	131
7.	Literaturverzeichnis	133

1. Einleitung und Aufgabenstellung

1.1 Aminosäuren und ihre Bedeutung im menschlichen Organismus

„Aminosäuren - Bausteine des Lebens“ ist ein Satz der sehr häufig zu lesen oder zu hören ist, wenn es um die biologische Bedeutung von Aminosäuren geht. Als molekulare Grundeinheit von mehr oder minder komplexen Peptiden oder auch Proteinen übernehmen sie eine zentrale Rolle im Metabolismus. Kollagen beispielsweise, ein bei Menschen und Tieren vorkommendes Strukturprotein des Bindegewebes, ist der wesentliche organische Bestandteil von Knochen, Zähnen, Bändern, Sehnen und Haut. Betrachtet man sich die Primärstruktur von Kollagen, ist jede dritte Aminosäure Glycin, des weiteren ist als häufige Baueinheit die Aminosäuresequenz Prolin-Hydroxyprolin-Glycin anzutreffen.^[1] Doch Aminosäuren sind mehr als reine Bausteine. Im Gegensatz zur Primärstruktur, die lediglich die Aminosäuresequenz angibt, stellen die Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur von Proteinen hochgeordnete dreidimensionale Baueinheiten dar. In dieser Form sind Proteine als Enzyme und Rezeptoren an vielen Stoffwechselreaktionen im Körper des Menschen beteiligt und für die Funktion des Metabolismus unabdinglich.

Eine weitere Rolle spielen Aminosäuren als Ausgangsstoffe für die Produktion körpereigener Neurotransmitter. Durch Decarboxylierung sowie Hydroxylierung von Aminosäuren mit aromatischer Seitenketten entstehen eine Vielzahl biogener Amine (Schema 1.1), die ihrerseits unter anderem als Bausteine für Coenzyme, Vitamine oder auch Phospholipide dienen.



Schema 1.1: Beispiele für biogene Amine und ihre zugrundeliegenden Aminosäuren

1.2 Aminosäuren und ihre Bedeutung in der Wirkstoffsynthese^[2]

Oftmals stellen Aminosäuren, biogene Amine oder kleinere Peptideinheiten die natürlichen Substrate für Enzyme dar. Durch ihre Bindung im aktiven Zentrum des Enzyms werden Stoffwechsellaskaden in Gang gesetzt, Ionenkanäle geöffnet oder geschlossen, Neurotransmitter aus Vesikeln freigesetzt und somit wichtige Prozesse im Körper reguliert. Aus diesen Gründen stellen Enzyme für die Wirkstoffforschung und pharmazeutische Industrie einerseits interessante Targets, ihre natürlichen Substrate andererseits wichtige Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Arzneistoffe dar. Durch gezielte Inhibierung von Enzymen besteht dann die Möglichkeit, in den Metabolismus einzugreifen und somit stoffwechselbedingte Erkrankungen zu heilen oder zumindest die damit verbundenen Symptome zu mindern.

Werden Peptide als Wirkstoffe herangezogen, gibt es allerdings bestimmte Hindernisse, durch die ihre Verwendung eingeschränkt ist. Durch ihr meist hohes Molekulargewicht und die hohe Polarität werden Peptide bei oraler Gabe schlecht resorbiert. Weiterhin werden sie im Verdauungstrakt durch Proteasen sehr leicht gespalten, bevor sie an ihren eigentlichen Wirkort gelangen können. Auch die biliäre und renale Eliminierung stellt ein massives Problem dar. Die grundlegenden Ansprüche an ein Peptidomimetikum bestehen also darin, dass es eine metabolisch ausreichende Stabilität, ein geringes Molekulargewicht zur Erhöhung der oralen Verfügbarkeit sowie eine hohe Rezeptoraffinität besitzt, um eine feste Bindung am Enzym zu gewährleisten.

Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, stehen verschiedene Möglichkeiten zur Derivatisierung der Peptidstruktur zur Verfügung. So führt der einfache Austausch von (*S*)- gegen (*R*)-Aminosäuren dazu, dass Peptide von Peptidasen schlechter abgebaut werden. Modifizierungen in den Peptidseitenketten oder auch Änderungen in der Peptidhauptkette, beispielsweise durch den biomimetischen Ersatz der Peptidbindung, führen ebenfalls zur Erhöhung der metabolischen Stabilität. Als weitere Strategie steht die Einführung cyclischer Aminosäurederivate oder rigidisierter Analoga zur Verfügung. Dies kann häufig die Stabilisierung einer bestimmten Sekundärstruktur erzwingen und damit im Idealfall zur Fixierung der biologisch aktiven Konformation am Rezeptor führen. Die Stabilisierung der Konformation kann durch den Einbau von Strukturen erfolgen, die β -Schleifen induzieren. Da bei vielen Peptiden bekannt ist oder angenommen wird, dass sie in einer β -Schleifen-Konformation an den Rezeptor binden, sollte ein starres Mimetikum, das genau diese Konformation stabilisiert, die Bindungsaffinität erhöhen. Das Vorhandensein von Prolin oder von (*R*)-Aminosäuren allgemein an bestimmten Positionen innerhalb der Peptidsequenz, führt bevorzugt zur Ausbildung von β -Schleifen. Darüber hinaus können auch nichtpeptidische Strukturen β -Schleifen erzwingen.

Die große Variabilität, die eine Peptidstruktur bietet, um strukturelle Veränderungen vorzunehmen, mit dem Ziel die Bioverfügbarkeit und Wirkung zu verbessern, machen peptidische Wirkstoffe auch weiterhin zu interessanten Leitstrukturen für die pharmazeutische Chemie und Pharmaindustrie.

1.3 Synthese unnatürlicher Aminosäurederivate

Wie in Kapitel 1.2 erwähnt, bedarf es einiger struktureller Veränderungen, um Aminosäuren und ihre Derivate effizient als Synthesebausteine von Wirkstoffen einzusetzen. Abbildung 1.1 zeigt für die natürliche Aminosäure Phenylalanin bekannte Mimetika. Zum einen ist bekannt, dass Substituenten in *para*-Stellung des Aromaten die metabolische Hydroxylierung unterbinden. Zum anderen führt die Existenz eines quartären α -Zentrums zur Erhöhung der Stabilität. Werden an der CH_2 -Gruppe weitere Substituenten eingeführt, wird die Aminosäure aufgrund ihrer Verzweigung ebenfalls schlechter von Peptidasen erkannt. Weiterhin kann auch durch eine Rigidisierung der Struktur der metabolische Abbau verhindert beziehungsweise verzögert werden.

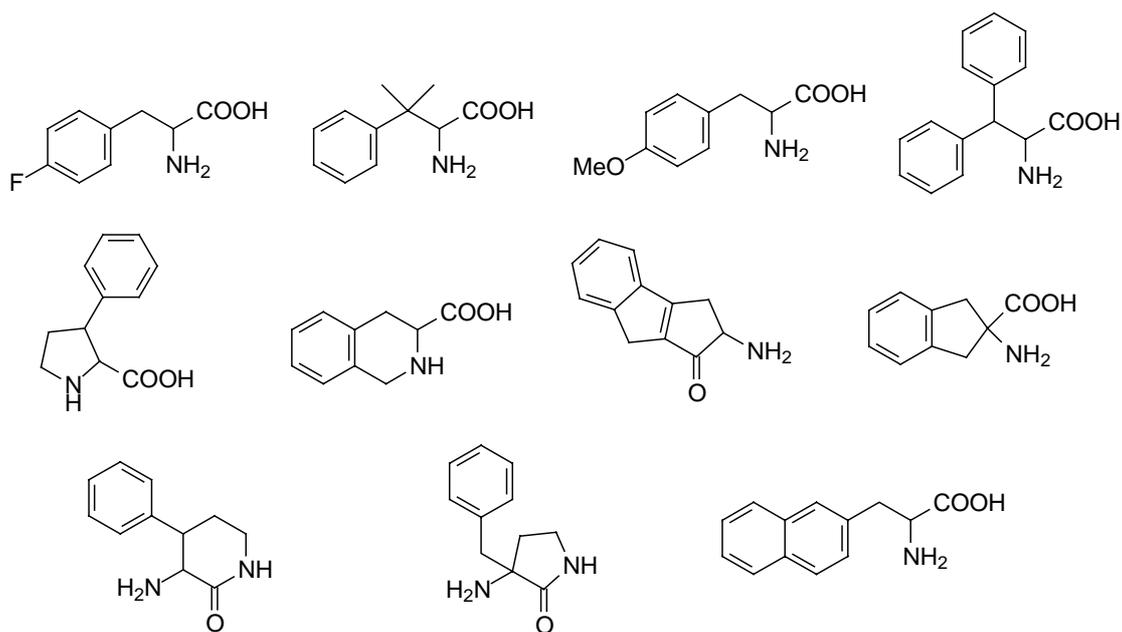
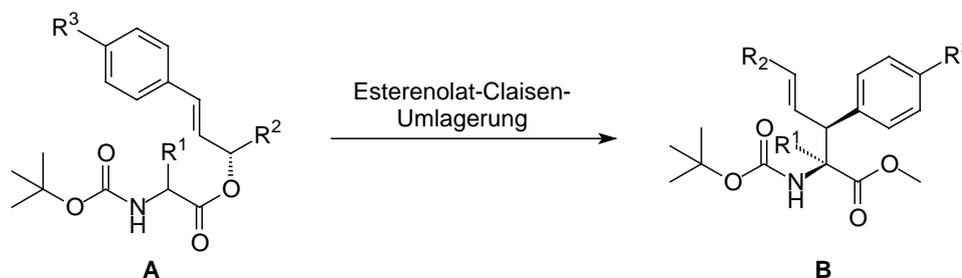


Abbildung 1.1: einige bekannte Phenylalaninmimetika^[2]

In den letzten Jahren wurden im Arbeitskreis Kazmaier diverse Methoden zur Synthese komplexer und hochfunktionalisierter Aminosäuren entwickelt, bei denen vor allem die Umsetzung chelatverbrückter Aminosäureesterenolate im Mittelpunkt steht. Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit sollen ausgehend von chiralen Aminosäureallylestern **A** *via* Chelat-Esterenolat-Claisen-Umlagerung^[3] unnatürliche Aminosäurederivate der allgemeinen Struktur **B** hergestellt werden, die als Phenylalaninmimetika angesehen werden können (Schema 1.2).

Im Rahmen der Synthese sollten dabei folgende Punkte im Vordergrund stehen:

- Aufbau von α -alkylierten sowie α -alkylierten quartären Aminosäurederivaten (mit $R^1 = \text{Me}$)
- Variation des Restes R^2 an der Doppelbindung
- Einführung von verschiedenen aromatischen Substituenten R^3
- Weitere Derivatisierungen der Doppelbindung sowie Aufbau cyclischer Derivate



Schema 1.2: allgemeines Syntheseprinzip für Phenylalaninanaloga

1.4 Synthese cyclischer Tetrapeptide

Die Natur mit ihrer Fülle an Mikroorganismen, Pilzen, Schwämmen, Bakterien und anderen niederen Organismen, bietet dem organischen Chemiker eine große Anzahl strukturell verschiedener Verbindungen mit einem vielfältigem Wirkspektrum (Abb. 1.2). Die aus Myxobakterien isolierten Tubulysine enthalten mit (*R*)-*N*-Methyl-pipecolinsäure, Tubuvalin, Tubuphenylalanin bzw. Tubutyrosin und einer Thiazolaminosäure gleich mehrere unnatürliche Aminosäurebausteine.^[4] Bottromycin A₂, isoliert aus *Streptomyces bottropensis*, enthält mit β -Thiazolyl- β -alanin, *tert*-Leucin, Methylphenylalanin, Methylprolin und der Amidinstruktur ebenfalls interessante Baueinheiten.^[5] Auch das Cyclosporin A, das aus den norwegischen Schlauchpilzen *Tolypocladium inflatum* und *Cylindrocarpon lucidum* isoliert wurde und als Immunsuppressivum eingesetzt wird, ist mit seinen elf Aminosäuren ein Beispiel für die Vielseitigkeit peptidischer Wirkstoffe.^[6]

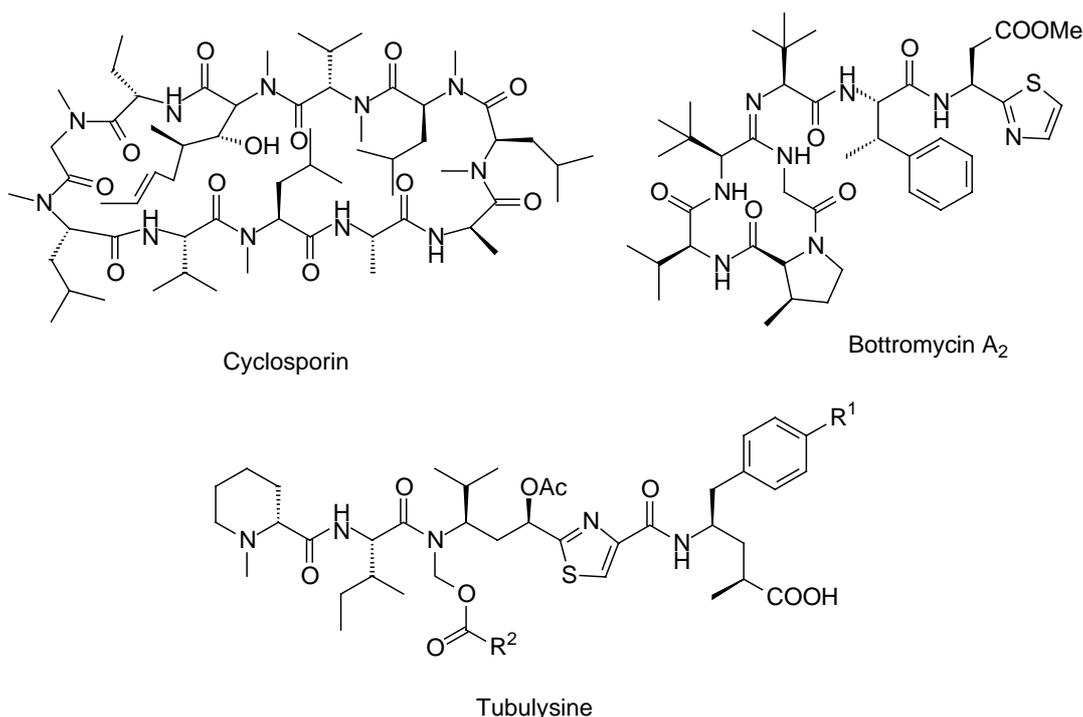


Abbildung 1.2: Beispiele für peptidische Naturstoffe

Neben den klassischen Aminosäuren sind Naturstoffe häufig aus einer Polyketideinheit aufgebaut oder enthalten unnatürliche, zum Teil längere hydrophobe Seitenketten. Der zweite Teil dieser Arbeit widmet sich der Synthese von Chlamydocin^[7] und Apicidin A, einem Vertreter der Apicidine^[8], die einer großen Familie cyclischer Tetrapeptide angehören (Abbildung 1.3). Neben der Synthese der unnatürlichen Aminosäure (*R*)-Pipicolinsäure für das Apicidin, soll ein besonderes Augenmerk auf die Synthese der beiden langkettigen Aminosäuren (*2S,9S*)-2-Amino-9,10-epoxy-8-oxo-dekansäure (Aoe) und (*S*)-2-Amino-8-oxo-dekansäure (Aoda) gelegt werden. Als Schlüsselschritt in der Synthese soll wie bei den bereits erwähnten Phenylalaninmimetika die Esterenolat-Claisen-Umlagerung eingesetzt werden, um die stereoselektive Synthese von Aoe und Aoda zu ermöglichen.

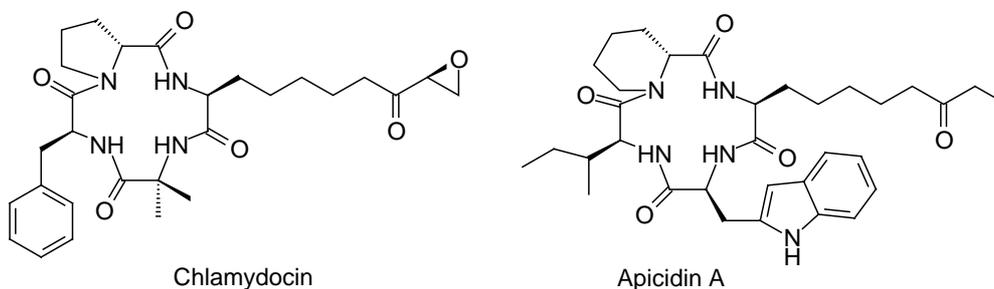


Abbildung 1.3: Struktur von Chlamydocin und Apicidin A

2. Histonmodifizierende Enzyme als Target in der Hämatologie und Onkologie

2.1 Histone und ihre Funktion ^[9]

Nachdem bereits im Jahr 1900 Correns in den Chromosomen die Träger des Erbmateriels sah, stellten 1903 der Deutsche Boveri und der Amerikaner Sutton unabhängig voneinander die „Chromosomentheorie der Vererbung“ auf. Sie charakterisiert die Chromosomen als sichtbarer Träger der Erbanlagen.^[10] Die Chromosomen bestehen aus zwei Einzelsträngen, den Chromatiden, die am Centromer zusammengehalten werden und in den unterschiedlichen Phasen des Zellcyclus unterschiedlich organisiert und kondensiert vorliegen. In der Phase der Zellteilung bildet die DNA-Doppelhelix zusammen mit spezifischen kleinen basischen Proteinen, den Arginin- und Lysinreichen Histonen, einen hochgeordneten Verbund. Diese Struktur höherer Ordnung, in der das Genom einer eukaryontischen Zelle gepackt ist, ist das sogenannte Chromatin. Die sich wiederholende Einheit innerhalb dieser Packung wird als Nukleosom bezeichnet (Abbildung 2.1). Dieses besteht aus 145 – 147 Basenpaaren der DNA, die um ein Core-Histon gewickelt sind. Dieses wiederum ist aus je zwei Histonen H2A, H2B, H3 und H4, die ein Octamer bilden, aufgebaut. Abgeschlossen wird das Nukleosom von dem Linker-Histon H1, welches die Ausbildung der bei der Zellteilung sichtbaren Chromosomen vermittelt. Jedes Core-Histon besteht aus einer C-terminale Domäne, die sich im Inneren des Nukleosomkerns befindet und einer N-terminale Domäne mit Lysin-Resten, die sich auf der Oberfläche des Nukleosoms befindet. Diese Lysinseitenketten an der Oberfläche sind Angriffspunkt für eine Vielzahl posttranslatorischer Modifikationen. Dazu gehören unter anderem die Acetylierung und Deacetylierung, die Methylierung und Demethylierung oder die kovalente Anbindung von Ubiquitin (Ubiquitinylierung), ein aus 76 Aminosäureeinheiten bestehendem hoch konserviertem Protein.

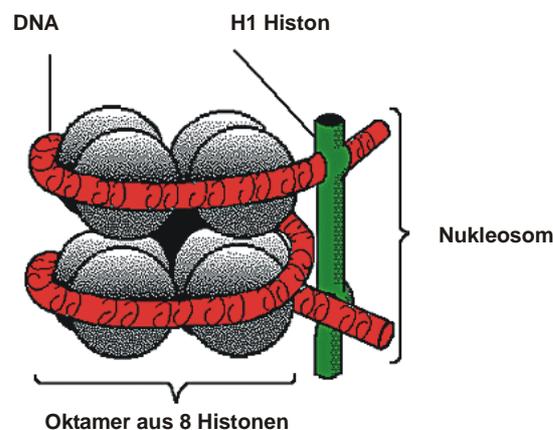


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung eines Nukleosoms ^[11]

Neben der Modifizierung von Lysinseitenketten können auch an anderen in den Histonen enthaltenen Aminosäuren Derivatisierungen erfolgen. Diese beinhalten zum Beispiel die Phosphorylierung von Serinresten oder die Poly-ADP-Ribosylierung von Glutamin- bzw. Asparaginsäureresten.

Alle diese aufgeführten Veränderungen an den Histonen beeinflussen die räumliche Struktur der Nukleosome und damit auch die des Chromatins. Führt man sich nun die Proteinbiosynthese vor Augen, spielt die Struktur des Chromatins eine wesentliche Rolle. Die in Chromatin gepackte DNA ist für die Transkription unzugänglich und muss zuerst „entpackt“ werden, um die darauf vorhandenen Gene zu reaktivieren.

2.2 Acetylierung und Deacetylierung von Histonen

Die Mechanismen der Acetylierung und Deacetylierung der Lysinseitenketten von Histonen zählen zu den am besten aufgeklärten Modifikationen an Histonen und sind maßgeblich für die „Entpackung“ der DNA verantwortlich. Bei Untersuchungen zum Histon-Code wurde schon sehr früh festgestellt, dass dekondensierte Bereiche des Chromatins, das Euchromatin, weitaus höher acetyliert sind und sehr viel stärker transkribiert werden als die kondensierten Bereiche, die als Heterochromatin bezeichnet werden. Der Zusammenhang zwischen Acetylierungsgrad und bevorzugter Transkription lässt sich auf elektrostatischer Ebene erklären. Die Histone mit ihren Lysinseitenketten, die in protonierter Form vorliegen, besitzen eine positive Partialladung, die DNA, die um die Histone gewickelt ist, aufgrund der Phosphatreste eine negative Partialladung. Diese Wechselwirkung ist für die starre Struktur des Nukleosoms verantwortlich. Werden nun Lysinseitenketten acetyliert, verringert sich die Anzahl positiver Ladungen und die Stärke der elektrostatische Bindungsstärke zwischen DNA-Strang und Histon nimmt ab. Bildlich gesprochen findet die DNA keinen Halt mehr am Nukleosom, was dann zur Entpackung, also der Voraussetzung für eine erfolgreiche Transkription führt.^[13] Ein ausgewogenes Gleichgewicht aus reversibler Histon-Acetylierung und Histon-Deacetylierung gewährleistet damit eine reibungslose Expressierung der DNA.

2.2.1 Histon-Acetyltransferasen (HATs)

HATs liegen *in vivo* ausschließlich als Multiproteinkomplexe vor, die für die Substratselektivität sowie Substratspezifität verantwortlich sind. Da sie chromatinabhängige zelluläre Vorgänge wie die Transkription beeinflussen, können sie auch in andere Mechanismen eingreifen, an denen die DNA beteiligt ist.^[14]

Abbildung 2.2 zeigt den Mechanismus der Acetylierung am Beispiel der aus *Tetrahymena* stammenden HAT *tGcn5*.^[15] Die Acetylierung des Lysinrestes erfolgt bei Gcn5 über einen ternären Komplex bestehend aus dem Enzym, Acetyl-CoA und Histon H3, die Übertragung des Acetylrestes erfolgt direkt auf die Aminofunktion des Lysinrestes.^[16] Das Histon H3

2. Histonmodifizierende Enzyme als Target in der Hämatologie und Onkologie

bindet hierbei in eine Furche, die sich oberhalb der Core-Domäne befindet und wird an den Seiten durch die C-terminalen und N-terminalen Proteinketten flankiert. Zwischen Glu122 und der protonierten NH-Funktion des Lysins befindet sich ein Wassermolekül, welches über Wasserstoffbrückenbindung zu Tyr160 und Val123 in Position gehalten wird. Durch Glu122 wird die Stickstofffunktion der Lysinseitenkette deprotoniert, anschließend erfolgt der nukleophile Angriff an Acetyl-CoA unter Ausbildung einer tetraedrischen Zwischenstufe. Diese wird zusätzlich über eine Wasserstoffbrücke von Leu126 stabilisiert und zerfällt dann unter Freisetzung der nun acetylierten Lysinseitenkette.

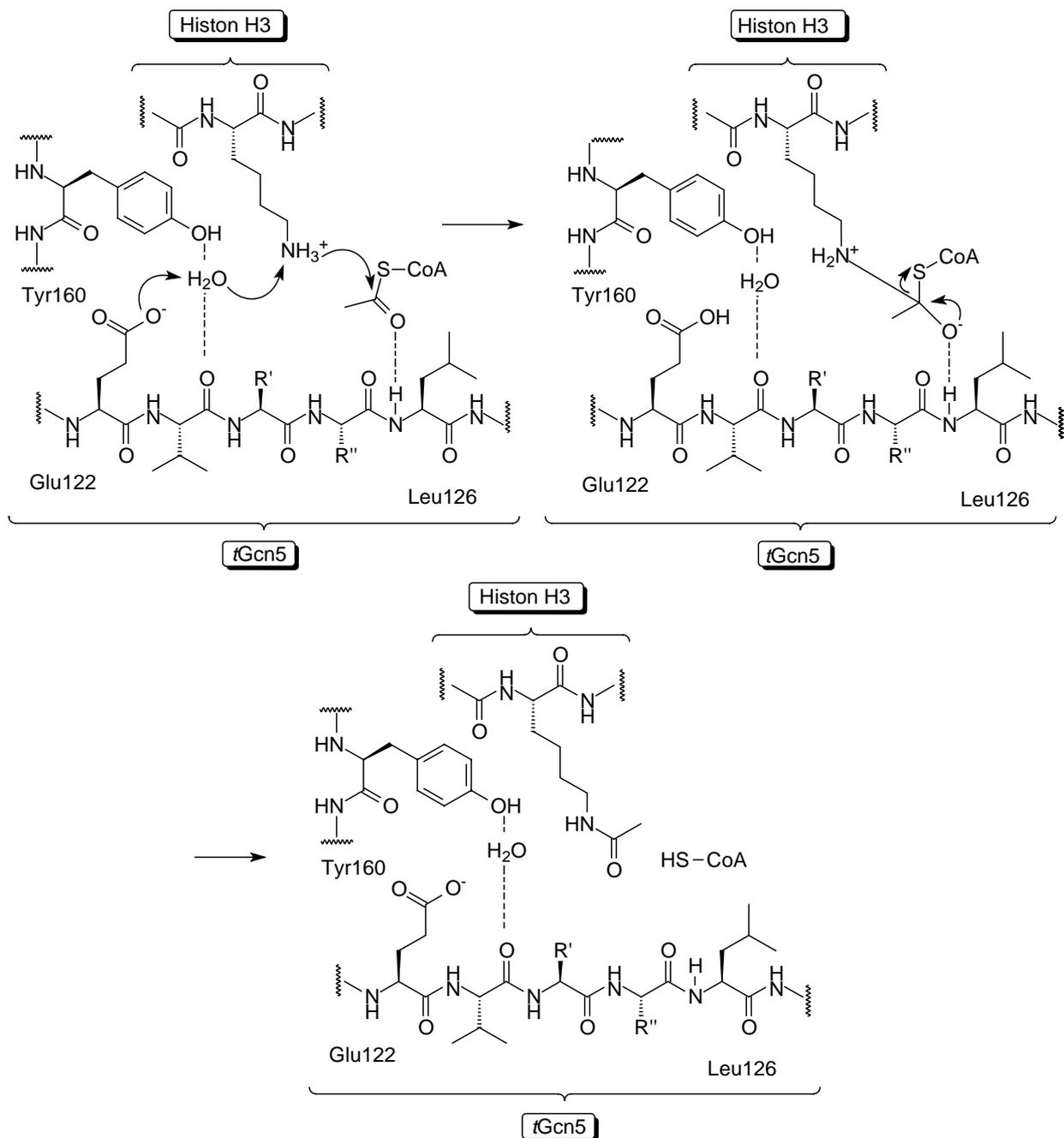


Abbildung 2.2: Acetylierung von Histon H3 bei tGcn5

2.2.2 Inhibitoren von Histon-Acetyltransferasen

Die Kenntnis des Acetylierungsmechanismus ermöglichte im Jahr 2000 erstmals die Entwicklung selektiver peptidischer Inhibitoren der HATs wie etwa Lys-CoA.^[17] Von seiner strukturellen Beschaffenheit her stellt dieser Inhibitor ein Disubstratanalogon aus H3 Einheiten und Acetyl-CoA dar, besetzt also die Bindetasche des Enzyms anstelle der natürlichen Substrate. Der Nachteil dieses peptidischen Inhibitors liegt wie so oft in der geringen metabolischen Stabilität und schlechten Zellgängigkeit. In der Zwischenzeit konnten auch nichtpeptidische Inhibitoren wie MB-3^[18] oder Anacardinsäure^[19] als Inhibitoren identifiziert werden (Abbildung 2.3).

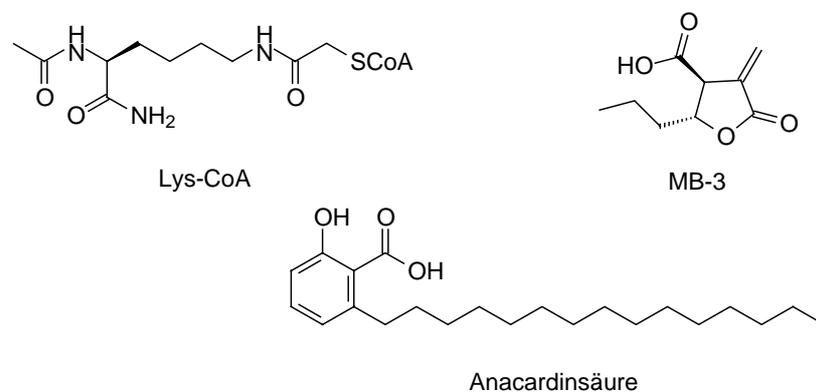


Abbildung 2.3: Beispiele für HAT-Inhibitoren

2.2.3 Histon-Deacetylasen (HDACs)

Histon-Deacetylasen katalysieren als Bestandteil von Multienzymkomplexen die Abspaltung von Acetylgruppen von Proteinen, insbesondere von Histonen. Die große Bedeutung dieser Enzyme zeigt sich darin, dass sie sich sowohl bei Insekten als auch beim Menschen im Laufe der Evolution kaum verändert haben.^[20] Prinzipiell lassen sich die HDACs aufgrund von Sequenzhomologien in 3 Hauptklassen einteilen. Bisher wurden bereits 18 humane HDACs identifiziert (Tabelle 2.1).^[21]

Die Enzyme der Klasse I leiten sich von der aus Hefe stammenden HDAC yRPD3 ab und sind größtenteils im Nukleus der meisten Gewebe und Zelllinien zu finden.^[22] Zur Klasse II sind die Homologen von yHDA1 zu zählen, die nur in bestimmten Zellen und neben dem Zellkern auch im Zellplasma anzutreffen sind.^[23] Sowohl Klasse I- wie auch Klasse II-Histone bestehen aus einer hoch konservierten katalytischen Domäne, bestehend aus ungefähr 390 Aminosäuren, ihre Zusammensetzung und Größe jedoch sind unterschiedlich. HDACs der Klasse III leiten sich von SIR2 (silent information regulator 2), einem Transkriptionsrepressor der Hefe ab, und das aktive Zentrum besteht hier aus 275 Aminosäuren.^[24]

Tabelle 2.1: Einteilung der HDACs

Klasse I	Klasse II	Klasse III
HDAC1	HDAC4	Sirtuine
HDAC2	HDAC5	
HDAC3	HDAC6	
HDAC8	HDAC7	
	HDAC9	

Die Deacetylierung von Histonen bewirkt wie bereits erwähnt, dass das Chromatin in kondensierter Form vorliegt und somit für die Transkription unbrauchbar wird. HDACs können nicht eigenständig mit den Histonproteinen in Wechselwirkung treten. Sie müssen daher mit den entsprechenden Promotorregionen von anderen Proteinen, die bestimmte biologische Funktionen erfüllen, in Form von Proteinkomplexen verbunden sein, die dann an spezifische Regionen der DNA binden.^[25]

In Abbildung 2.4 ist der Katalysemechanismus der Deacetylierung bei HDACs der Klassen I und II gezeigt.^[20] Die katalytische Domäne besteht aus einer kanalartigen Struktur mit einer Vielzahl hydrophober Aminosäuren die zum aktiven Zentrum hinführen, das zur Koordination eines essentiellen Zinkions polare Aspartat- und Histidinreste besitzt. Der Mechanismus ist daher dem anderer Metallo- und Serinproteasen sehr ähnlich. Hierbei koordiniert der Acetylsauerstoff an das Zinkion, was zur Erhöhung der Carbonylaktivität führt. Dies erleichtert den nukleophilen Angriff eines Wassermoleküls, das durch eine Wasserstoffbrückenbindung zu His131 und Koordination des Sauerstoffs an das Zinkion in Position gebracht und so ebenfalls aktiviert wird. Intermediär bildet sich dann eine tetragonale Zwischenstufe in Form des Oxyanions, welches durch Koordination zu Tyr297 und Wechselwirkung mit dem Zinkion stabilisiert wird. Durch Protonierung unter Mithilfe von His132 und Asp173 zerfällt dieses Intermediat, die deacetylierte Lysinseitenkette wird freigesetzt, und der Katalysezyklus kann von vorne beginnen.

Der Mechanismus bei der Deacetylierung von HDACs der Klasse III unterscheidet sich grundlegend. Ohne genauer darauf einzugehen, soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass hier NAD eine elementare Rolle spielt und das acetylierte Lysin dabei eine Imin- und acetalartige Zwischenstufe durchläuft, bis die Aminofunktion freigesetzt wird.^[26]

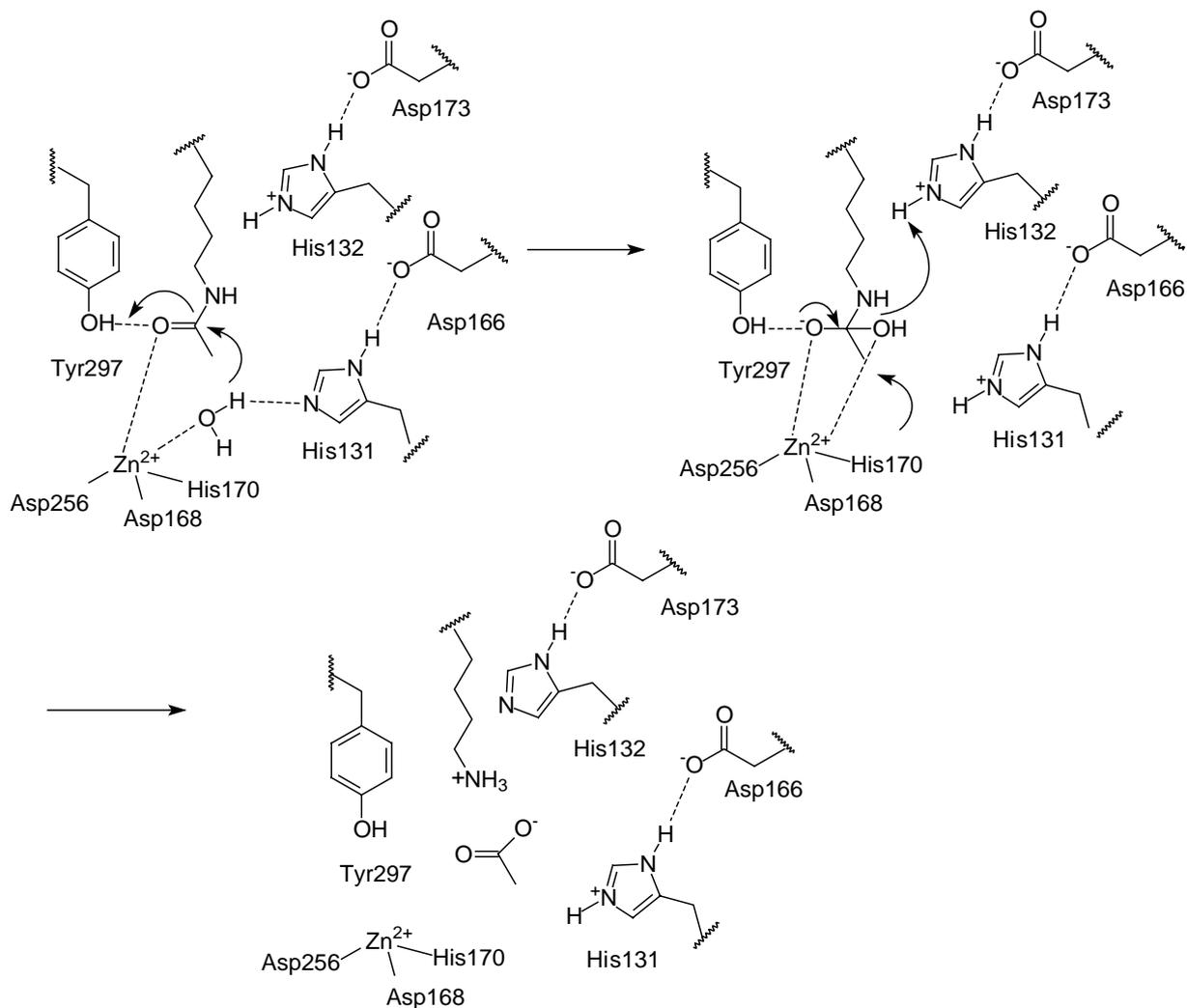


Abbildung 2.4: Katalysemechanismus der HDACs Klassen I und II

2.2.4 Inhibitoren von Histon-Deacetylasen der Klasse I und II

Ähnlich wie bei den HATs kann auch hier der Katalysemechanismus zum rationalen Design potentieller HDAC-Inhibitoren herangezogen werden. Die strukturelle Variabilität der Inhibitoren ist beträchtlich und reicht von Hydroxamsäuren über aliphatische Carbonsäuren, Benzamide, elektrophile Ketone bis hin zu cyclischen Tetrapeptiden (Abbildung 2.5).

Die Inhibitoren zeichnen sich meist durch eine perfekte Interaktion mit der aktiven Domäne des Enzyms aus. So konnte über eine Röntgenstrukturanalyse eines Cokristallisats aus HDAC und Trichostatin A^[27] die Wechselwirkung aufgezeigt werden. Die terminale Hydroxamsäurefunktion koordiniert dabei an das Zinkion im aktiven Zentrum, des weiteren erfolgt die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu Tyr297, His131 und His132.

2. Histonmodifizierende Enzyme als Target in der Hämatologie und Onkologie

Zusätzlich führt die aliphatische Kette des Trichostatins zu diversen Van-der-Waals-Wechselwirkungen mit den Aminosäuren, die sich im Innern des kanalartigen Teils der HDACs befinden. Der vorhandene aromatische Ring dient als Mimetikum für die normalerweise am Lysinrest angrenzenden Aminosäuren und bildet gleichzeitig eine Art „Deckel“, der den Kanal zum aktiven Zentrum verschließt.

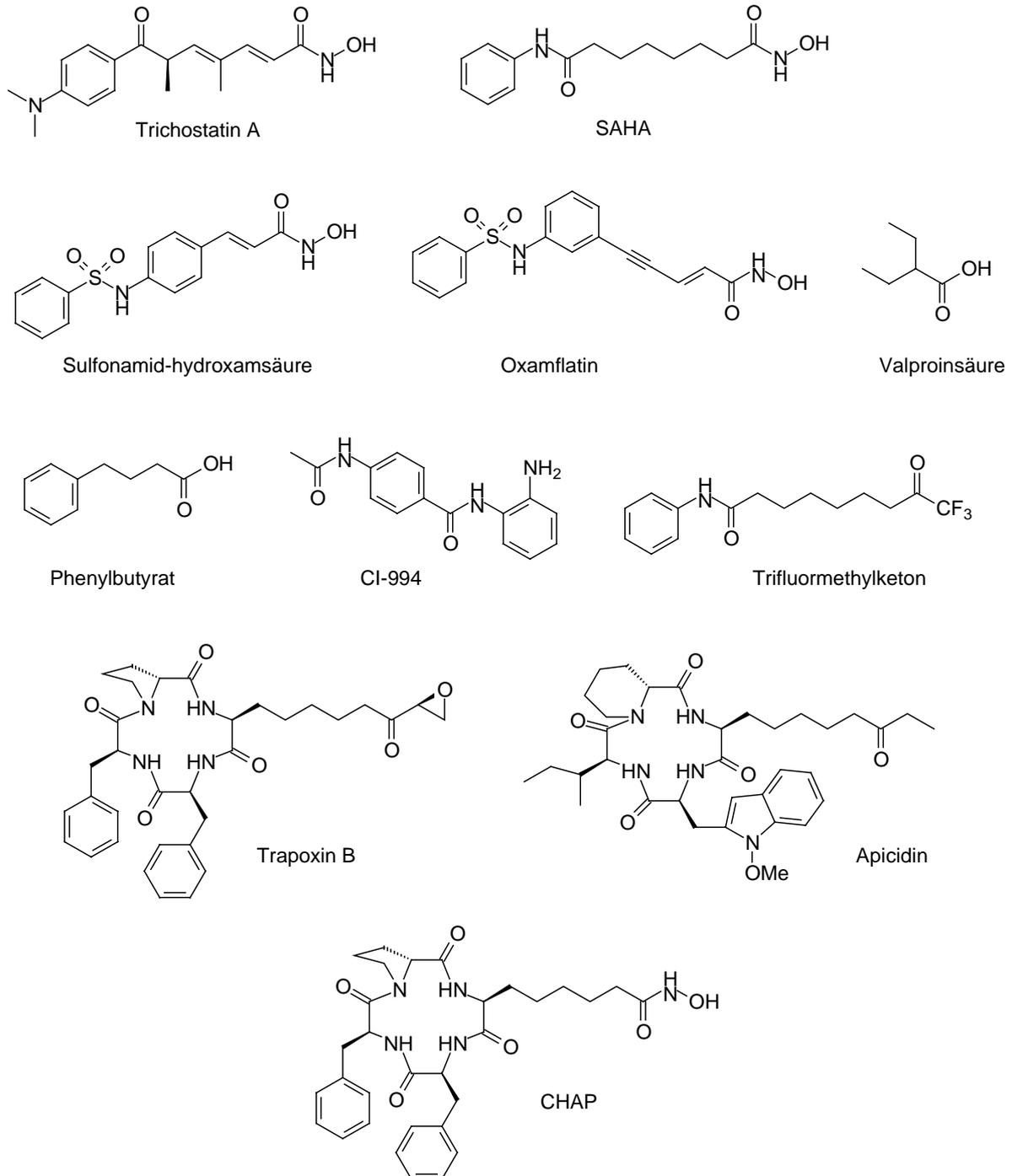


Abbildung 2.5: Beispiele für HDAC-Inhibitoren^[9]

Allen Inhibitoren, auch wenn sie sich strukturell und chemisch von verschiedenen Substanzklassen ableiten, ist gemeinsam, dass die Länge der vorkommenden aliphatischen Kohlenstoffkette auf fünf bis sechs Kohlenstoffatome begrenzt ist oder isoster durch einen aromatischen Ring ersetzt werden kann. Die Funktion des zuvor beschriebenen „Deckels“ kann in der einfachsten Form von einem Aromaten übernommen werden. Aber auch cyclische Tetrapeptidstrukturen, wie in Apicidin vorkommend, können dafür in Betracht gezogen werden. Dabei müssen die beiden Baueinheiten gezielt aufeinander abgestimmt sein, um einen effektiven und ausreichend aktiven Inhibitor zu erhalten.^[28] Die Synthese selektiver Inhibitoren der einzelnen HDACs durch gezielte Änderungen der Strukturelemente, die den „Deckel“ bilden, ist zur Zeit Ziel der Wirkstoffforschung.^[20]

2.2.5 HDAC-Inhibitoren als potente Wirkstoffe in der Tumorthherapie

David Lane und Arnold Levine entdeckten 1979 unabhängig voneinander das Tumorsuppressorgen p53, das bei der Zellteilung und dem Zellwachstum eine zentrale Rolle spielt.^[29] Es überwacht die Zelle und greift bei auftretenden Störungen, wozu in erster Linie die Schädigung der DNA zu zählen ist, ein. So bewirkt das zu Gen p53 gehörende Protein P53 insbesondere bei Erbgutschädigungen oder sonstigen krankhaften Veränderungen der Zelle die Unterbindung des Zellcyclus, um eine Reparatur der DNA zu ermöglichen. Sind die Schädigungen der Zelle zu groß, erteilt P53 durch die Aktivierung weiterer Enzyme wie in einer Art Kettenreaktion den Befehl zur Apoptose, dem programmierten Zelltod.^[21]

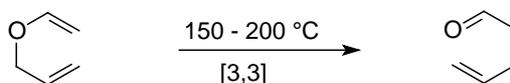
Durch Untersuchungen wurde festgestellt, dass es sich bei dem Tumorsuppressorgen p53 um das am häufigsten mutierte Gen bei humanen Krebserkrankungen handelt. Im Durchschnitt wiesen 50 % aller Tumore Veränderungen dieses Gens auf. Darüber hinaus zeigte sich, dass Histon-Deacetylasen in einer Vielzahl von Tumorzellen überexprimiert waren. Die Gabe von HDAC-Inhibitoren ermöglicht es nun, die Transkription bestimmter, für den Zellcyclus wichtiger Proteine zu aktivieren. Dadurch wird eine Kaskade von Reaktionen ausgelöst beziehungsweise inhibiert und die Apoptose eingeleitet. Auf diese Weise wird das Wachstum bösartiger Zellen unterbunden und ein Proliferationsstopp (Gewebewachstum) induziert.^[30] Zusammenfassend lässt sich sagen, dass HDAC-Inhibitoren potente Antitumorwirkstoffe mit minimalen Nebenwirkungen darstellen, was die Therapie von Krebserkrankungen positiv verändern könnte.

3. Kenntnisstand

3.1 Die Claisen-Umlagerung

3.1.1 Entwicklung der Claisen-Umlagerung zu einem wertvollen *tool* in der Synthese

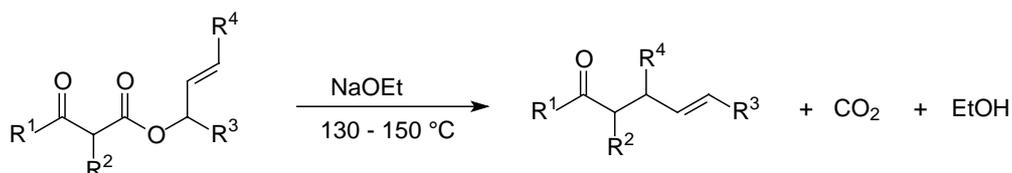
Zum ersten Mal wurde im Jahr 1912 von Ludwig Claisen über eine Reaktion berichtet, bei der aus Allylvinylether durch Erhitzen γ,δ -ungesättigten Carbonylverbindungen entstehen (Schema 3.1).^[31] Diese nach ihm benannte [3,3]-sigmatrope Umlagerung hat im Laufe der Zeit sehr stark an Bedeutung gewonnen und ist zu einem wertvollen Werkzeug in der organischen Synthese geworden.



Schema 3.1: Claisen-Umlagerung

Die drastischen Reaktionsbedingungen, die für die Claisen-Umlagerung notwendig sind, schränkten ihren Einsatz in der organischen Synthese zunächst stark ein. Komplexe organische Verbindungen wie beispielsweise Naturstoffe, enthalten meist sensible funktionelle Gruppen, die den thermischen Verhältnissen einer Claisen-Umlagerung nicht standhalten. Somit war es in den letzten Jahrzehnten bis heute ein Ansporn für den organischen Chemiker, mildere Varianten der klassischen Claisen-Umlagerung zu entwickeln, um ihre Anwendung auf ein breites Spektrum von Substraten zu ermöglichen. So zeichnen sich viele der heute verwendeten Methoden durch niedrigere Reaktionstemperaturen und einen hohen diastereo- sowie enantioselektiven Reaktionsverlauf aus.

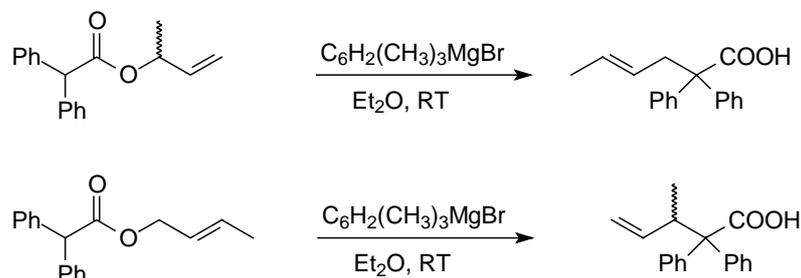
Rund 30 Jahre nach Claisen beschrieb 1940 Carrol die Umlagerung von β -Ketoallylestern, aus denen nach Decarboxylierung γ,δ -ungesättigte Ketone entstehen (Schema 3.2).^[32] Die für die Umlagerung benötigten Edukte ließen sich sehr leicht durch Umsetzung von Allylalkoholen mit substituierten β -Ketoestern oder Diketen herstellen, wodurch Produkte mit unterschiedlichsten Substituenten hergestellt werden konnten.



Schema 3.2: Carroll-Claisen-Umlagerung

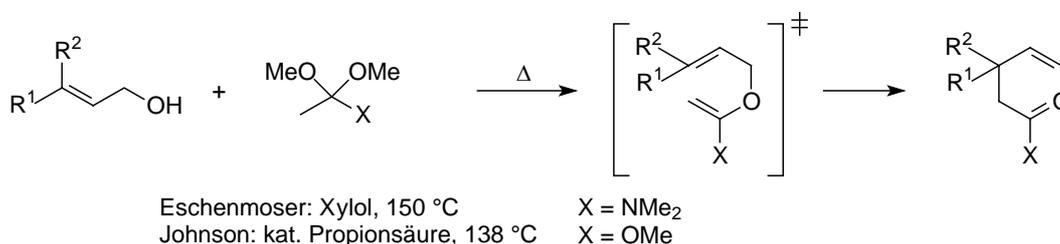
Neben γ,δ -ungesättigten Aldehyden und Ketonen, konnten 1949 erstmals durch eine von Arnold beschriebene Abwandlung der Claisen-Umlagerung auch spezielle Carbonsäurederivate erhalten werden (Schema 3.3).^[33] Die Umlagerung fand in diesem Fall bereits bei

Raumtemperatur statt und war damit erheblich schonender. Als Edukte dienten hierbei Diphenylessigsäureallylester, die unter Einwirkung von Mesitylmagnesiumbromid die Umlagerung eingingen.



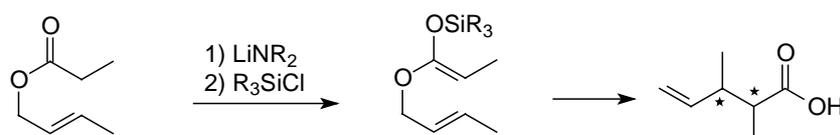
Schema 3.3: Arnold-Variante der Claisen-Umlagerung

Neben den freien Carbonsäuren sind über Claisen-Umlagerung auch direkt andere Carbonsäurederivate zugänglich. In der 1964 von Eschenmoser publizierten Claisen-Umlagerung werden Allylalkohole mit Amidacetalen erhitzt. Dabei findet eine Umacetallierung statt und das entstehende Intermediat lagert *in situ* zum γ,δ -ungesättigten Säureamid um.^[34] Analog zu Eschenmoser wurde von Johnson 1970 anstelle des Amidacetal ein Orthoester eingesetzt, der unter Säurekatalyse mit einem Allylalkohol umgesetzt wird. Dabei erhält man γ,δ -ungesättigte Carbonsäureester als Umlagerungsprodukte (Schema 3.4).^[35]



Schema 3.4: Eschenmoser- und Johnson-Claisen-Umlagerung

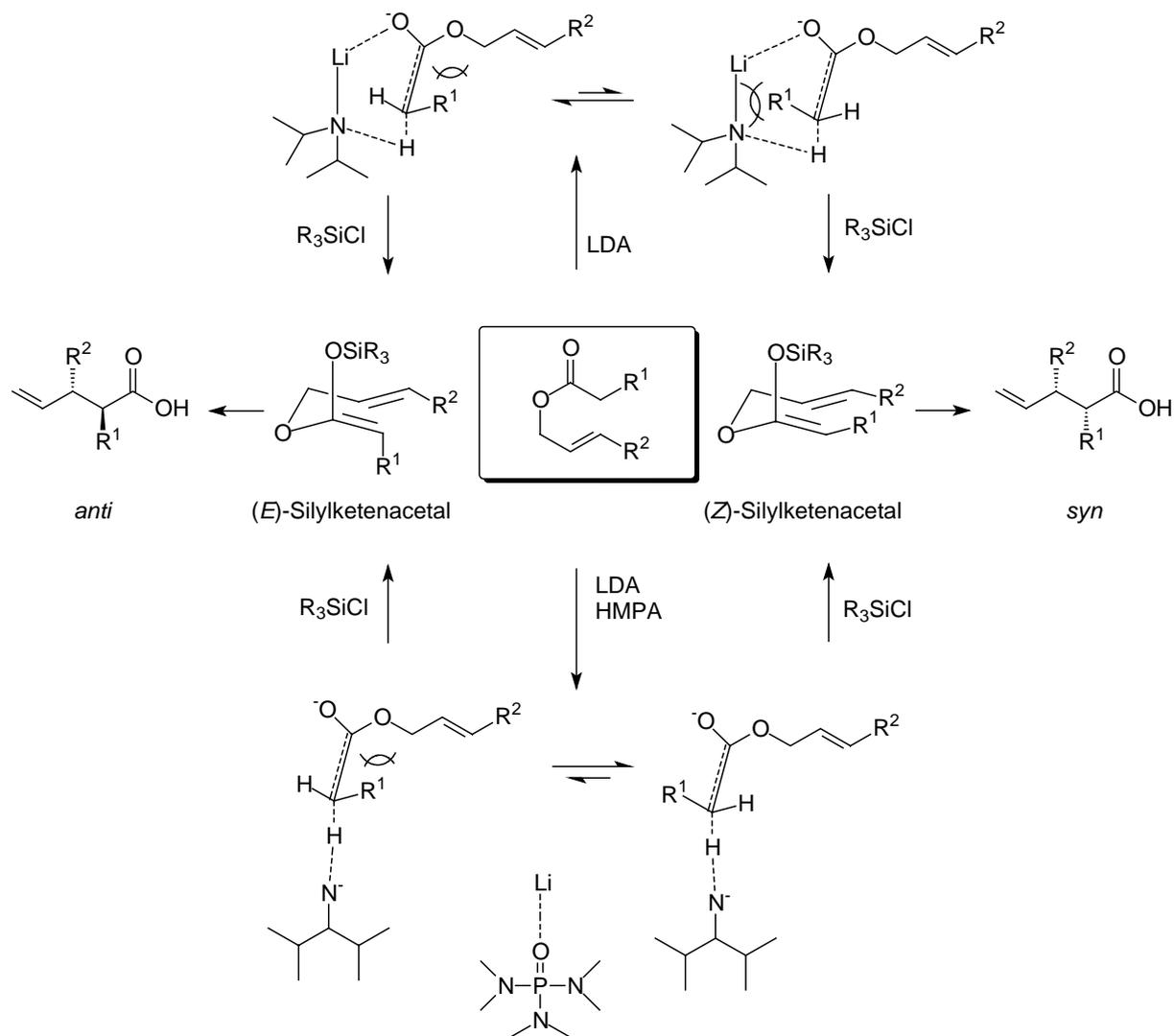
Eine bedeutende Weiterentwicklung der klassischen Claisen-Umlagerung gelang 1972 R. E. Ireland.^[36] Das zur Umlagerung benötigte 1,5-Dien-System wird hier durch Deprotonierung eines Carbonsäureallylesters mit einer Lithiumdialkylamidbase bei -78 °C hergestellt, und das entstehende Esterenolat durch Zugabe eines Trialkylsilylchlorids in ein Silylketenacetal überführt. Dieses lagert dann bei Erwärmen auf Raumtemperatur zum γ,δ -ungesättigten Silylester um, der im Anschluss einfach hydrolysiert werden kann (Schema 3.5).



Schema 3.5: Ireland-Claisen-Umlagerung

3. Kenntnisstand

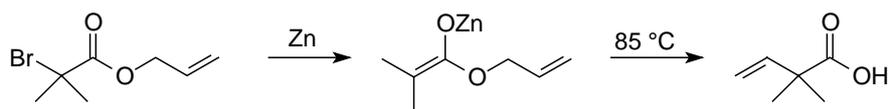
Ein zusätzlicher Vorteil der Ireland-Claisen-Umlagerung ist die Möglichkeit zur Beeinflussung der stereochemischen Verhältnisse im sich bildenden Produkt.^[37] Grundlage dafür ist die sich nach Deprotonierung des Allylesters einstellende Enolatgeometrie, die unter anderem durch Zusatz von HMPA oder DMPU gesteuert werden kann (Schema 3.6).



Schema 3.6: Beeinflussung der Enolatgeometrie

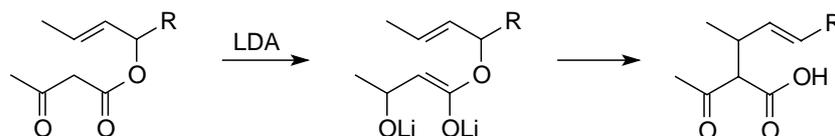
Bei Abwesenheit von HMPA koordiniert Lithium als Lewis-Säure an die Carbonylfunktion und aus sterischen Gründen erfolgt die Bildung des kinetisch bevorzugten (*E*)-Enolates, das dann bei Zugabe des Silylchlorids als entsprechendes (*E*)-Silylketenacetal abgefangen wird. Hieraus resultiert das Produkt mit *anti*-Konformation. Befindet sich HMPA in der Reaktionslösung, wird das Lithiumion davon komplexiert und es findet nach Deprotonierung die Bildung des thermodynamischen (*Z*)-Enolats statt, was schließlich zur Bildung des *syn*-Produktes führt.

Eine weitere Möglichkeit, bei der γ,δ -ungesättigte Carbonsäurederivate erhalten werden, ist die Reformatsky-Claisen-Umlagerung. Hier werden α -bromierte Carbonsäureallylester durch Zn-Staub in ihre Zinkenolate überführt, die dann bei 85 °C umlagern (Schema 3.7).^[38]



Schema 3.7: Reformatsky-Claisen-Umlagerung

Basierend auf der Carroll-Claisen-Umlagerung entwickelten Wilson und Price 1984 eine Variante, bei der Acetessigsäureallylester bei tiefen Temperaturen mit LDA zweifach zum Dianion deprotoniert werden und beim Erwärmen auf Raumtemperatur γ,δ -ungesättigte β -Ketosäuren entstehen.^[39] Die direkte thermische Decarboxylierung wie bei der Carroll-Variante findet unter diesen Reaktionsbedingungen nicht statt (Schema 3.8).



Schema 3.8: Claisen-Umlagerung nach Wilson und Price

3.1.2 Asymmetrische Varianten der Claisen-Umlagerung

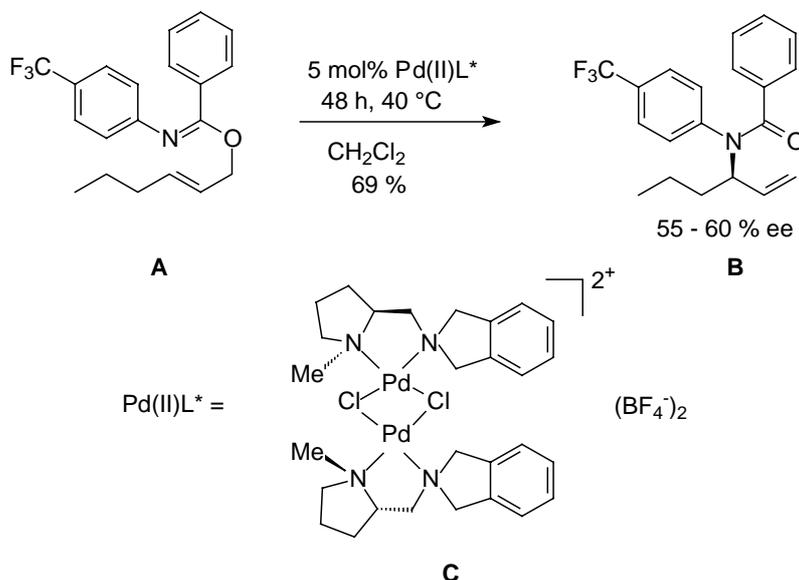
3.1.2.1 Steuerung durch chirale Liganden

Die selektive Einführung stereogener Zentren mit hoher Dia- und Enantioselektivität hat in der organischen Chemie stetig an Bedeutung gewonnen. Zu deren Aufbau stehen prinzipiell drei Möglichkeiten zur Verfügung, um Chiralität in ein Produkt zu übertragen. Zum einen kann stereochemische Information bereits im Edukt vorhanden sein, und diese steuert dann das sich neu bildende Zentrum. In diesem Fall spricht man von Substratkontrolle. Im Falle der Umlagerung, die als suprafacialer, konzertierter Prozess über einen sesselförmigen Übergangszustand verläuft, übernehmen diese Funktion Ester chiraler Allylalkohole, und in der Regel wird ein hoher 1,3-Chiralitätstransfer beobachtet. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verwendung chiraler Auxiliare, die kovalent an das Substrat gebunden sind und im Reaktionsverlauf die steuernde Funktion übernehmen. Nach beendeter Reaktion erfolgt die Abspaltung des Auxiliars unter Freisetzung des Produktes. Die weitaus eleganteste Methode beinhaltet die Verwendung chiraler Liganden. Diese koordinieren meist über Wasserstoffbrückenbindungen an das Substrat und übertragen auf diese Weise die stereochemische Information auf das Produkt. Zur Kontrolle der simplen Diastereoselektivität der Claisen-Umlagerung besteht die Möglichkeit, die Produktbildung durch Steuerung der Enolatgeometrie zu beeinflussen, zur Kontrolle der absoluten Stereochemie ist dies jedoch unzureichend.

Erstmals berichteten 1997 Overman *et al.* vom Einsatz chiraler Liganden bei der Umlagerung von Acetimidaten **A** zu Benzamiden **B**.^[40] Unter Verwendung von 5 mol % des chiralen Palladium-Komplexes **C** wurden die Benzamide **B** mit Enantiomerenüberschüssen

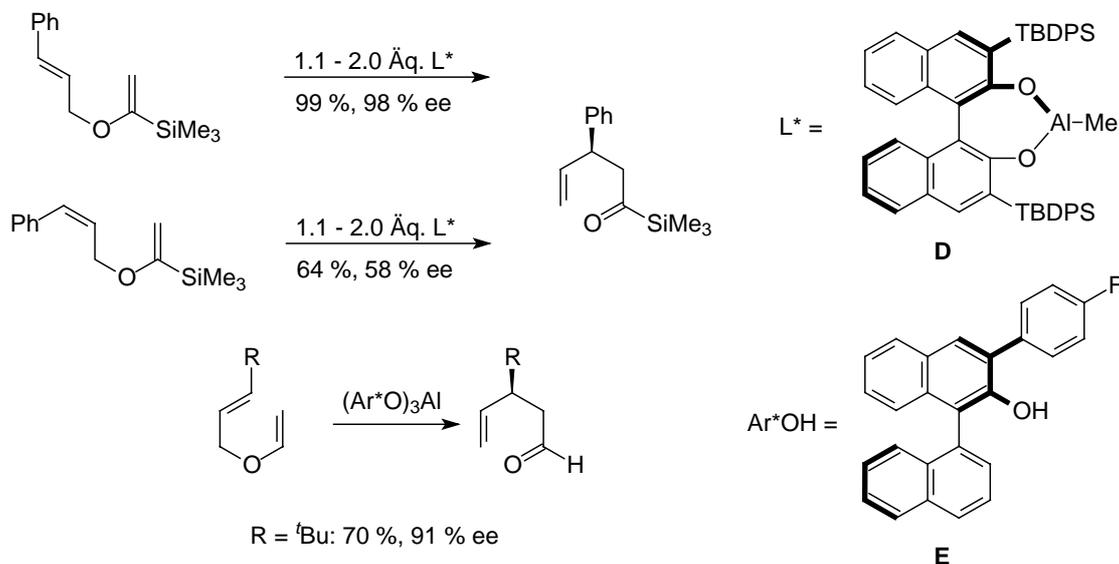
3. Kenntnisstand

zwischen 55 und 60 % erhalten (Schema 3.9). Diese Reaktion kann zum Beispiel zur Synthese chiraler Amine eingesetzt werden.



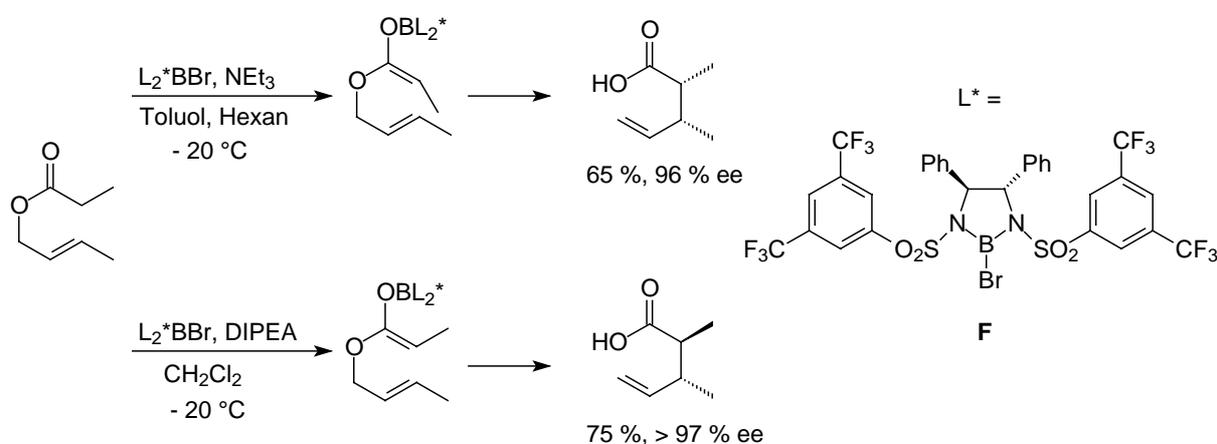
Schema 3.9: Overman-Umlagerung mit chiralem Ligand

Die erste asymmetrische Claisen-Umlagerung konnte von Yamamoto vorgestellt werden.^[41] Er verwendete chirale aluminiumhaltige Lewis-Säuren mit einem Binaphtholgrundgerüst **D**, allerdings in stöchiometrischer Menge bis hin zu Überschüssen. So lagern (*Z*-) und (*E*-)konfigurierte Silylallylether unter Bildung des gleichen Produktes, aber unterschiedlicher Enantioselektivität zu Silylketonen um (Schema 3.10). Die Ursache ist darin zu suchen, dass beim *trans*-Edukt der sesselförmige und beim *cis*-Edukt der wannenförmige Übergangszustand durchlaufen wird. Werden monodentate Lewis-Säuren **E** verwendet, können auch silylfreie Allylether mit guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten werden.



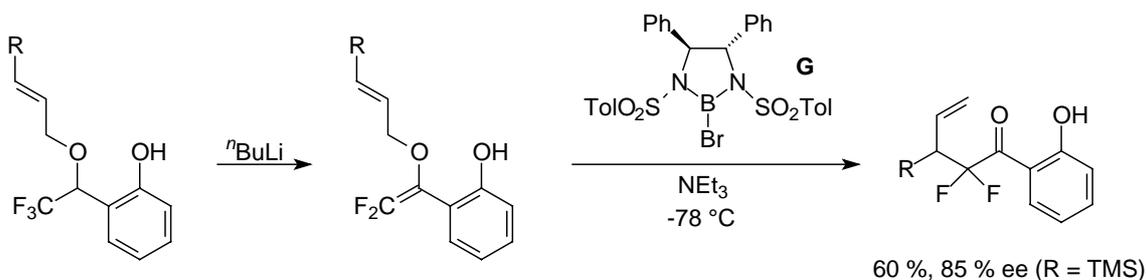
Schema 3.10: Claisen-Umlagerung nach Yamamoto *et al.*

1991 verwendeten Corey und Mitarbeiter Bromboran **F** als chiralen Liganden und erhielten damit in einer ersten asymmetrischen Esterenolat-Claisen-Umlagerung γ,δ -ungesättigte Carbonsäuren in hervorragenden Selektivitäten (Schema 3.11).^[42] Die Wahl des Lösemittels und der tertiären Aminbase hat hierbei einen entscheidenden Einfluss auf die Enolat- und somit auch Produktbildung: wird ein Toluol/Hexan-Gemisch als Lösemittel und Triethylamin als Base verwendet, kommt es zur selektiven Bildung des (*Z*)-Borenolats, bei Verwendung von Dichlormethan als Lösemittel und Diisopropylethylamin als Base wird das (*E*)-Borenolat generiert. Auf diese Weise können entweder *syn*- oder *anti*-konfigurierte γ,δ -ungesättigte Carbonsäuren hergestellt werden, die stereochemische Information für die Konfiguration des α -Zentrums der Carbonsäure stammt dabei aus dem Liganden **F**.



Schema 3.11: Enantioselektive Claisen-Umlagerung mit Bor-Liganden

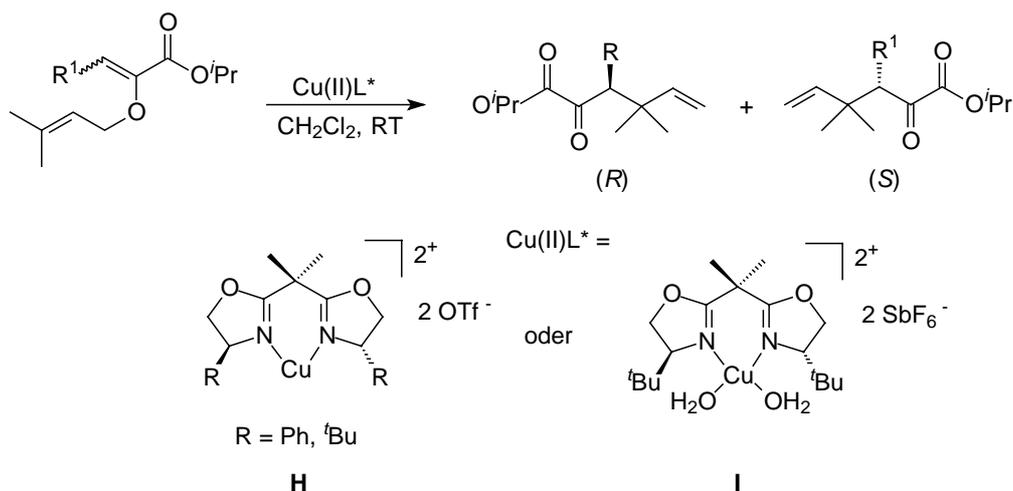
Das Konzept der Bromboran-Steuerung wurde ein paar Jahre später von Taguchi *et al.* wieder aufgegriffen.^[43] Hier wurden Allylether, die in α -Stellung zum Sauerstoff eine Trifluormethylgruppe besitzen durch Deprotonierung mit *n*-Butyllithium in Difluorvinylallylether überführt (Schema 3.12). Das chirale Borreagenz **G** bindet dann zum einen an die phenolische Hydroxyfunktion, zum anderen koordiniert der Sauerstoff des Allylvinylothers an das Lewis-saure Boratom. Als Produkte werden β -substituierte α,α -Difluorcarbonylverbindungen gebildet.



Schema 3.12: Umlagerung von Difluorvinylethern

3. Kenntnisstand

Als letztes Beispiel für ligandgesteuerte Claisen-Umlagerung sei an dieser Stelle noch die erste katalytische enantioselektive Claisen-Umlagerung von Allylvinylestern nach einer Methode von Hiersemann erwähnt.^[44] Als chirale Liganden dienen hierbei Kupfer(II)-bisoxazolin-Komplexe **H** und **I**, die die Umlagerung von 2-Alkoxycarbonyl-substituierten Allylvinylethern zu α -Keto- δ,ϵ -ungesättigten Carbonsäureestern katalysieren. Diese sind wertvolle Bausteine zum Aufbau von Polyketiden, Terpenen oder auch oxidierten Fettsäurederivaten.



Schema 3.13: katalytische enantioselektive Claisen-Umlagerung

Eine Änderung der Konfiguration der vinyllischen Doppelbindung oder die Änderung der absoluten Konfiguration des Katalysators, führen wie erwartet zur umgekehrten absoluten Konfiguration im Umlagerungsprodukt. Abbildung 3.1 zeigt den Übergangszustand der Umlagerung am Beispiel des Liganden **H** mit $\text{R} = ^t\text{Bu}$. Das 1,5-Dien-System nimmt erwartungsgemäß einen sesselförmigen Übergangszustand ein, die Carbonylgruppe und der Ethersauerstoff koordinieren chelatartig an das Kupferatom. Die Methode der katalytischen enantioselektiven Umlagerung konnte in der Synthese verschiedener Naturstoffe bereits breite Anwendung finden.^[45]

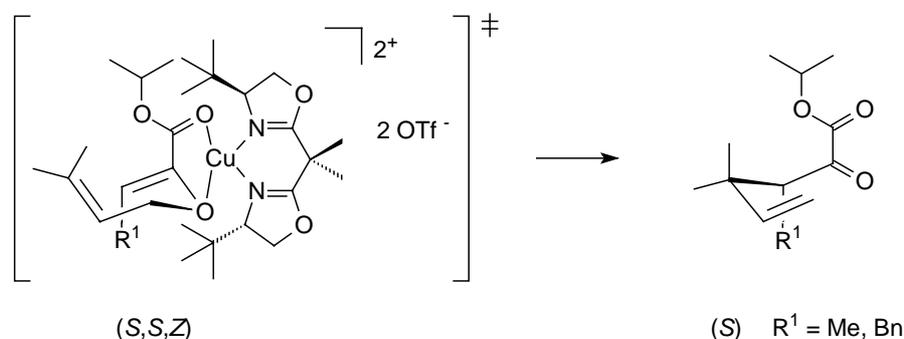
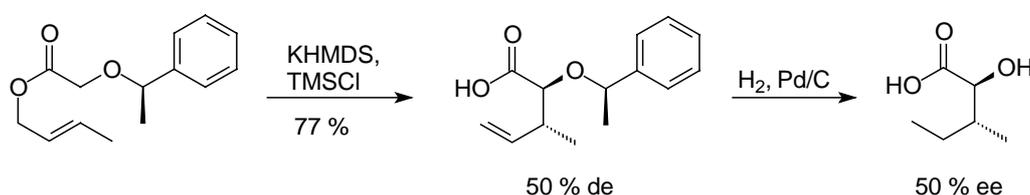


Abbildung 3.1: Übergangszustand der enantioselektiven katalytischen Claisen-Umlagerung

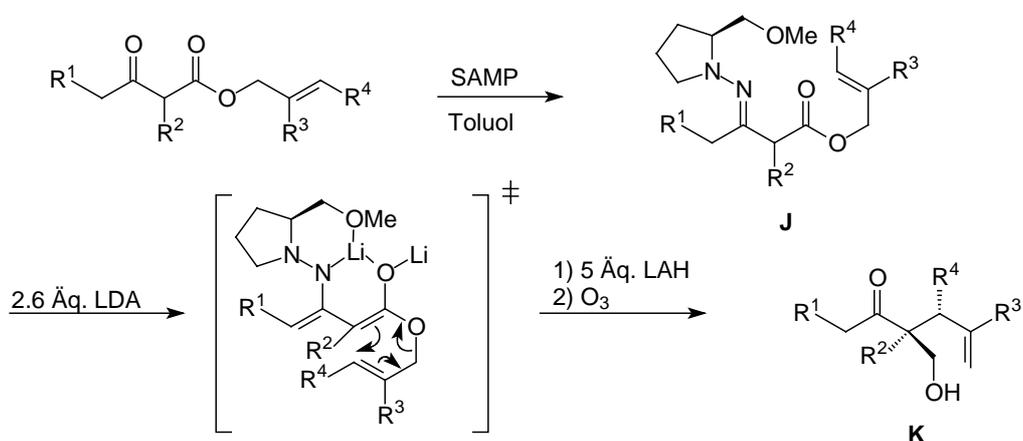
3.1.2.2 Steuerung durch Auxiliare

Neben den bisher erwähnten Claisen-Umlagerungen, bei denen die chirale Induktion mit Hilfe eines Liganden erfolgt, der stöchiometrisch oder katalytisch in der Reaktionslösung vorhanden ist, kann der Chiralitätstransfer auch auxiliargesteuert erfolgen. So lagerten Kallmerten *et al.* Glykolsäureallylester um, die an der Hydroxyfunktion die stereochemische Information in Form eines chiralen Ethers enthielten (Schema 3.14).^[46] In diesem Fall wird auch von externer Chiralität gesprochen, da die chirale Information nicht an einem der bei der Umlagerung beteiligten Zentren direkt gebunden ist. Das Auxiliar kann dann im Anschluss hydrogenolytisch abgespalten werden und man erhält substituierte, gesättigte α -Hydroxysäuren.



Schema 3.14: chirale Alkohole als Auxilliare in Claisen-Umlagerungen

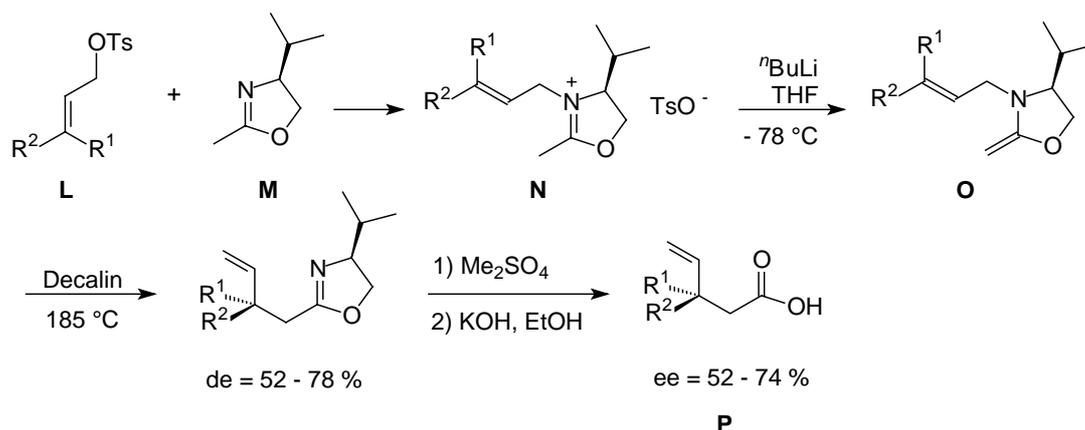
Enders und Mitarbeiter nutzten die in ihrer Arbeitsgruppe entwickelten Auxiliare SAMP beziehungsweise RAMP um asymmetrische Carroll-Umlagerungen durchzuführen (Schema 3.15).^[47] Hierzu wurden β -Ketoallylester zu den SAMP- oder RAMP-Hydrazonen **J** umgesetzt und mit Lithiumdiisopropylamid durch zweifache Deprotonierung in die Lithiumenolate überführt, die dann bei Erwärmen auf Raumtemperatur umlagerten. Die im Anschluss erfolgende *in situ* Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ergab die entsprechenden β -Hydroxy-Hydrzone, die nachfolgende Ozonolyse verlief epimerisierungsfrei und chemoselektiv ohne Oxidation der C-C-Doppelbindung. Je nach Substitutionsmuster wurden die Produkte **K** mit de-Werten von 89 bis 96 % und Enantiomerenüberschüssen zwischen 82 und 98 % erhalten.



Schema 3.15: Enders-Auxiliar gesteuerte Carroll-Claisen-Umlagerung

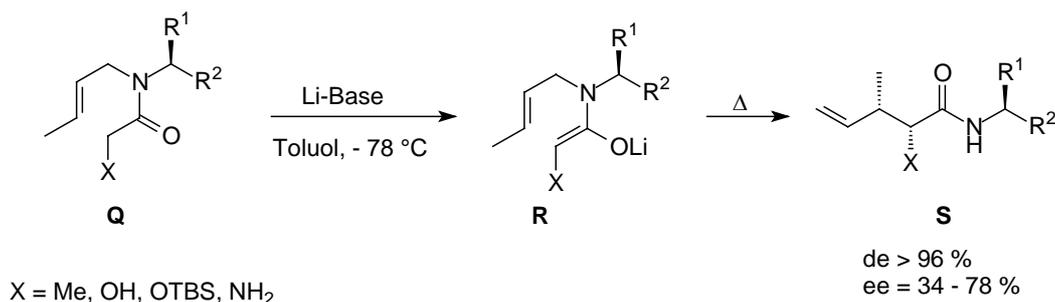
3. Kenntnisstand

Neben Sauerstoff als Heteroatom innerhalb des Claisen-Systems, können auch Aza-Claisen-Umlagerungen mit Hilfe chiraler Auxiliare durchgeführt werden. So entwickelten Kurth *et al.* eine Methode, bei der chirale Oxazoline als Auxiliare verwendet werden (Schema 3.16).^[48] Hierzu werden chirale Oxazoline **M** mit Allyltsylaten **L** umgesetzt und die entstehenden Salze **N** mit *n*-Butyllithium deprotoniert. Die entstehenden Ketenacetale **O** lagern dann durch Erhitzen in Decalin um. Durch Hydrolyse sind schließlich die γ,δ -ungesättigten Carbonsäuren **P** zugänglich.



Schema 3.16: Oxazoline als Auxiliare in Aza-Claisen-Umlagerungen

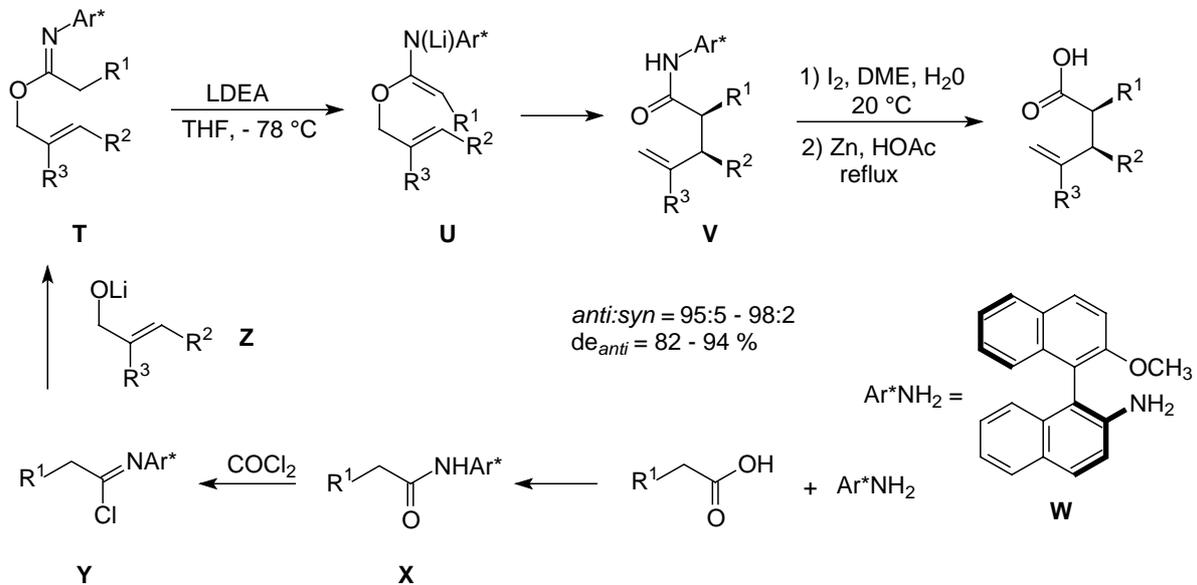
Tsunoda und Mitarbeiter berichteten von chiralen Allylaminen **Q**, die in Aza-Claisen-Umlagerungen eingesetzt werden können (Schema 3.17).^[49] Werden diese in Toluol bei tiefen Temperaturen mit einer Lithiumbase wie LDA oder LHMDs deprotoniert, entstehen *N,O*-Ketenacetale **R**, die beim Erhitzen zu γ,δ -ungesättigten Säureamiden **S** umlagern.



Schema 3.17: Chirale Allylamine als Auxiliare

Als letztes Beispiel für auxiliargesteuerte Claisen-Umlagerungen sei noch die von Metz angewandte Methode erwähnt, bei der allylische Imidoesterenolate **U** zu den entsprechenden Säureamiden **V** umlagern (Schema 3.18).^[50]

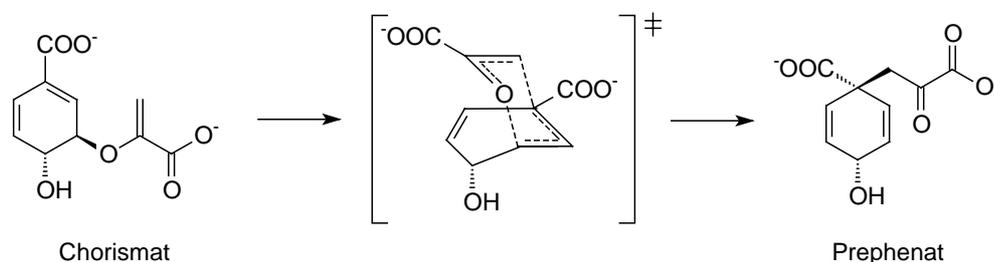
Die dazu benötigten *N*-Allyl-imidoester **T** sind aus dem chiralen Amin **W** zugänglich, das zunächst in das entsprechende Carbonsäureamid **X** überführt und dann unter milden Bedingungen mit Phosgen zu einem Imidochlorid **Y** umgesetzt werden kann. Dieses wird *in situ* mit dem gewünschten Lithiumalkoholat **Z** abgefangen und es kommt zur Bildung des Imidoesters **T**.



Schema 3.18: chirale Imidoester als Auxiliare

3.1.3 Die Claisen-Umlagerung im Stoffwechsel von Bakterien und Pflanzen

Neben dem organischen Chemiker im Labor gelingt es auch der Natur, Claisen-Umlagerungen durchzuführen. So stellt die durch Chorismat-Mutase katalysierte Claisen-Umlagerung von Chorismat zu Prephenat eine wichtige Reaktion bei Bakterien und Pflanzen dar, die als Bestandteil des Shikimat-Stoffwechsels für die Synthese der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Thyrosin verantwortlich ist (Schema 3.19).^[51]



Schema 3.19: Chorismat-Mutase katalysierte Claisen-Umlagerung

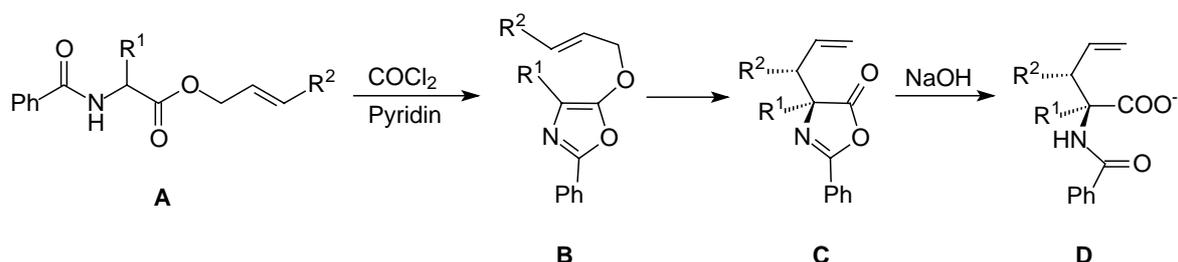
Durch Versuche mit isotopenmarkiertem Chorismat konnte gezeigt werden, dass auch diese enzymatische Variante über einen sesselförmigen Übergangszustand verläuft.^[52] Es gibt drei natürlich vorkommende Chorismat-Mutasen: BsCM aus *Bacillus Subtilis*, EcCM aus *E.*

coli und ScCM aus *Saccharomyces cerevisiae*, auch katalytisch wirksame Antikörper^[53] sind bekannt. Im aktiven Zentrum sind vor allem Arginine und Glutamate enthalten, die den Übergangszustand des Chorismats durch Wasserstoffbrücken zu stabilisieren vermögen.

3.1.4 Verwendung der Claisen-Umlagerung zur Synthese unnatürlicher Aminosäuren

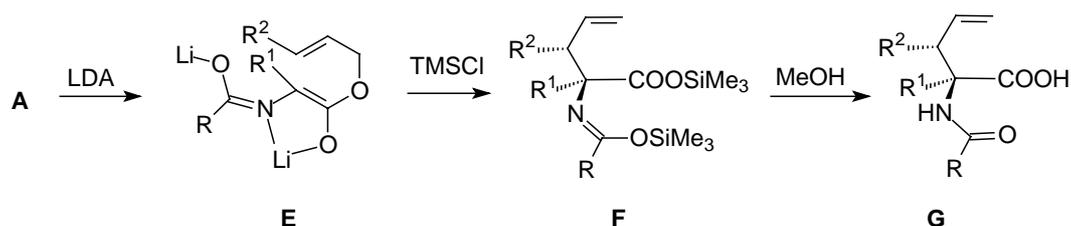
Unnatürliche Aminosäurederivate als Bestandteil vieler interessanter Naturstoffe stellen eine interessante Verbindungsklasse für den synthetisch arbeitenden Chemiker dar. Werden die Aminosäuren *via* Claisen-Umlagerung hergestellt, entstehen γ,δ -ungesättigte Derivate, die vielerlei Möglichkeiten zur Funktionalisierung und Derivatisierung bieten.

Die erste Claisen-Umlagerung von Aminosäureallylestern wurde 1975 von der Arbeitsgruppe um Steglich durchgeführt.^[54] Sie setzten Aminosäureallylester **A** mit dehydratisierenden Reagenzien wie Phosgen um, und die sich bildenden 5-Allyl-oxazole **B** lagerten dann zu den diastereomerenreinen Allyloxazolidinonen **C** um (Schema 3.20). Da nur aromatische und heteroaromatische *N*-Acylderivate zu Oxazolen cyclisiert werden können, ist diese Variante allerdings etwas limitiert. Ferner bereitet die Abspaltung der Benzoylschutzgruppe vor allem bei funktionalisierten Aminosäuren Probleme.



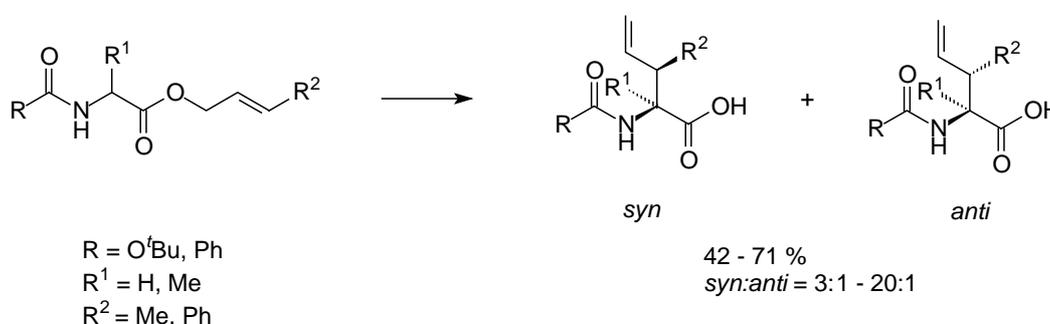
Schema 3.20: erste Claisen-Umlagerung mit Aminosäuren

Im Jahr 1982 zeigten Bartlett und Barstow, dass sich Aminosäureallylester nach dem Ireland-Protokoll ebenfalls zu γ,δ -ungesättigten Aminosäurederivaten umlagern lassen (Schema 3.21).^[55] Bei dieser Variante wurde durch zweifache Deprotonierung von **A** das Esterenolat **E** erzeugt, das mit Trimethylsilylchlorid in das Ketenacetal überführt wurde. Nach Umlagerung wurde der Trimethylsilylester **F** erhalten, der mit Methanol zu **G** verseift werden konnte.



Schema 3.21: Ireland-Esterenolat-Claisen-Umlagerung von Aminosäurederivaten

Diese Methode erlaubt die Umlagerung von Substraten mit unterschiedlichstem Schutzgruppen- und Substitutionsmuster (Schema 3.22). Einzige Voraussetzung ist, dass am Stickstoff ein Wasserstoff vorhanden sein muss, der deprotoniert werden kann, um zusammen mit dem Enolatsauerstoff ein Chelat auszubilden. Diese Chelatisierung trägt nicht nur zur Stabilisierung des Metallenolates bei, sondern bewirkt zusätzlich die Fixierung der Enolatgeometrie, was zur Bildung des *syn*-Produktes führt. Die experimentelle Beobachtung, dass durch Zugabe von stark koordinierenden Cosolventien wie HMPA die Diastereoselektivität abnimmt, bestätigen diese Hypothese. Werden der Reaktion chelatisierende Metallsalze wie Magnesiumchlorid zugesetzt, hat dies ebenfalls einen positiven Einfluss auf die Diastereoselektivität. Als geeignete Schutzgruppen stellten sich vor allem die Boc- sowie die Phenacetylenschutzgruppe heraus, die Synthese α -alkylierter, quartärer Aminosäuren war ebenfalls möglich.

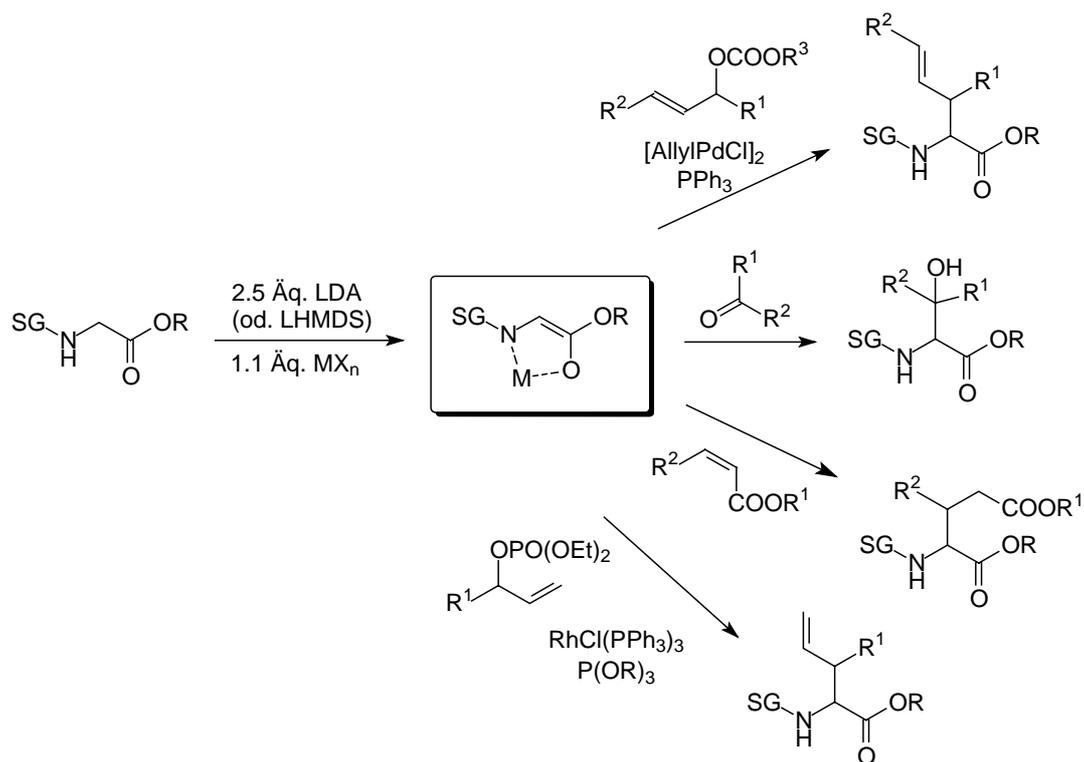


Schema 3.22: Einfluss der Schutzgruppen und der Substituenten

Die Beeinflussung der Umlagerung durch die eingesetzte Aminosäure scheint schwieriger vorhersehbar zu sein. Wohingegen im Falle von Alanin der Austausch der Boc-Schutzgruppe auf eine Benzoylschutzgruppe die Ausbeute von 59 auf 71 % und das *syn/anti*-Verhältnis von 3/1 auf 4/1 ansteigen lässt, kann bei Boc-geschützten Valinderivaten überhaupt kein Produkt isoliert werden und bei Benzoyl-geschützten Valinallylestern verschiebt sich die Selektivität auf die Seite des *anti*-konfigurierten Produktes (Einträge 7-10).

3.1.5 Claisen-Umlagerungen chelatisierter Aminosäure-Esterenolate

Im Arbeitskreis Kazmaier wurden in den letzten Jahren verschiedene Reaktionen entwickelt, mit dem Ziel die Synthese hoch funktionalisierter unnatürlicher Aminosäuren zu ermöglichen. Die Gemeinsamkeit dieser Reaktionen sind chelatisierte Aminosäure-Esterenolate, die in Michael-Additionen^[56], Palladium-^[57] und Rhodium-katalysierten^[58] allylischen Alkylierungen sowie Aldol-Reaktionen^[59] umgesetzt werden können (Schema 3.23).



Schema 3.23: Reaktionen chelatisierter Aminosäure-Esterenolate

Die vorgestellten Reaktionen verlaufen hoch diastereoselektiv, auch asymmetrische Varianten konnten etabliert werden. Handelt es sich bei dem eingesetzten Aminosäureester um einen Allylester, entsteht nach zweifacher Deprotonierung ein 1,5-Dien-System, das sich hervorragend für Claisen-Umlagerungen eignet.

3.1.5.1 Besonderheiten chelatisierter Aminosäure-Esterenolate^[3]

Die Gemeinsamkeiten der vorgestellten Reaktionen von chelatisierten Aminosäure-Esterenolaten besteht darin, dass nach dem Deprotonierungsschritt eine Transmetallierung des Lithiumenolates auf ein anderes Metall erfolgt, welches dann über den Stickstoff ein Fünfring-Chelat ausbildet. Diese Enolate weisen gegenüber den klassischen Lithiumenolaten verschiedene Vorteile auf und ermöglichen Reaktionen, wie sie mit den analogen Lithiumenolaten nicht möglich sind:

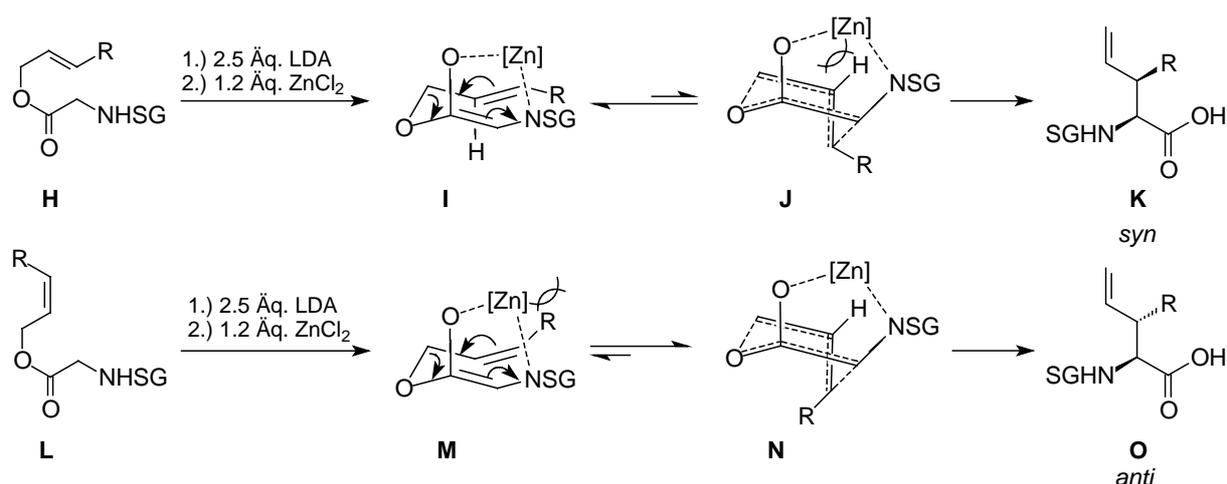
- Die erzeugten chelatisierten Esterenolate weisen eine sehr viel höhere Stabilität auf als Lithiumenolate. So können diese zum Beispiel auf Raumtemperatur erwärmt werden ohne dass Zersetzung eintritt, so dass Reaktionen wie Esterenolat-Claisen-Umlagerungen ablaufen können. Nebenreaktionen, wie die Ketenbildung infolge von Eliminierung, werden in den meisten Fällen unterdrückt und ermöglichen eine Vielzahl von Enolatreaktionen, wie sie mit nicht-stabilisierten Enolaten nicht realisierbar sind.

- Da aufgrund der Chelatisierung neben der Stabilisierung auch eine Fixierung der Enolatgeometrie erfolgt, verlaufen viele dieser Reaktionen mit einem hohen Grad an Diastereoselektivität, wohingegen bei den analogen Lithiumenolaten nur eine geringe Selektivität zu beobachten ist.
- Das Substitutionsmuster der erzeugten Enolate kann bezüglich der Schutzgruppen oder der eingesetzten Aminosäure variiert werden. Des weiteren sollte es möglich sein, durch geeignete Wahl des chelatisierenden Metallsalzes die Reaktivität des Enolates und Selektivität des Reaktionsverlaufes zu steuern. Außerdem besteht die Möglichkeit, chirale Liganden zuzusetzen, die dann die Bildung optisch aktiver Produkte unterstützen.

3.1.5.2 Stereochemische Betrachtungen der Chelat-Esterenolat-Claisen-Umlagerung

Die Diastereoselektivität bei der Esterenolat-Claisen-Umlagerung liegt aufgrund der fixierten Enolatgeometrie in Bereichen zwischen 90 bis hin zu > 99 %. Zur Chelatisierung können zum Beispiel ZnCl_2 , MgCl_2 , EtAlCl_2 , SnCl_2 , $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$, CoCl_2 etc. verwendet werden, wobei die besten Ergebnisse mit ZnCl_2 erzielt werden.

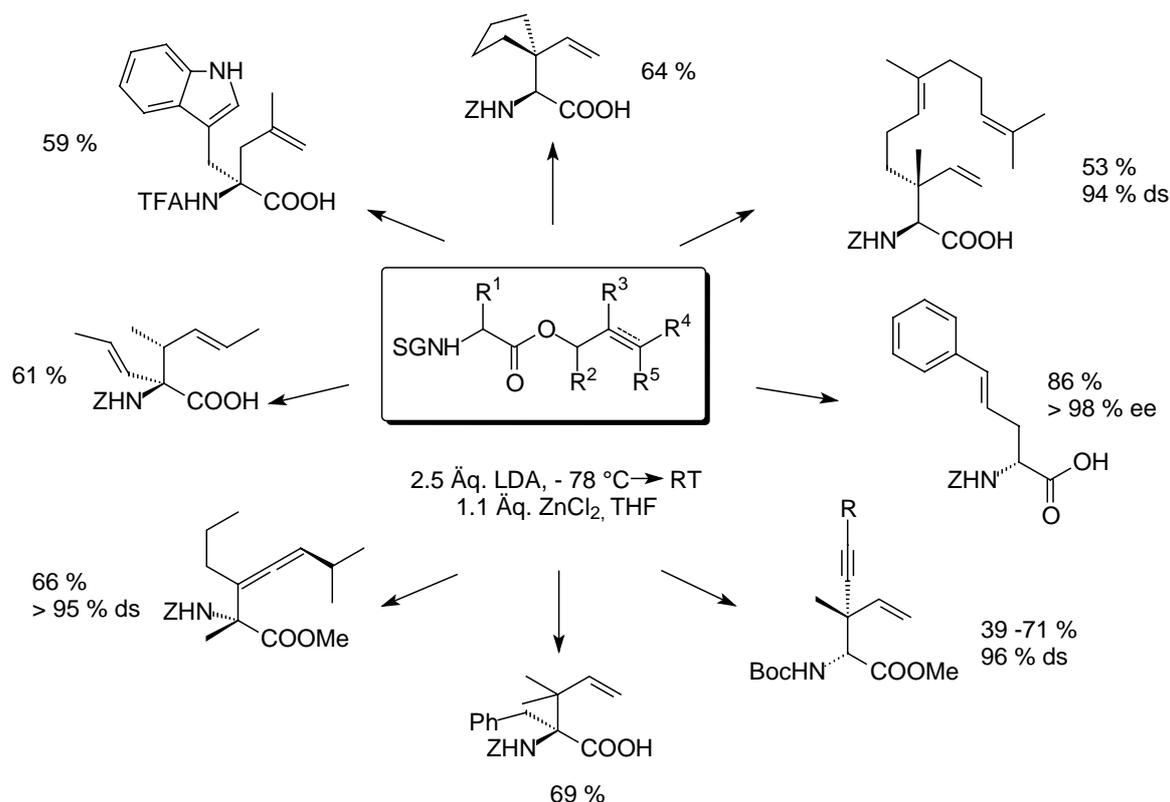
Werden zur Umlagerung (*E*)-konfigurierte Aminosäureallylester **H** eingesetzt, verläuft die Reaktion aus sterischen Gründen bevorzugt über den sesselförmigen Übergangszustand **I** und das *syn*-Produkt **K** wird gebildet. Bei der Verwendung (*Z*)-konfigurierter Allylester **L** erhält man das *anti*-Diastereomer **O**, da der wannenförmigen Übergangszustand **N** gegenüber dem sesselförmigen Übergangszustand **M** aus sterischen Gründen bevorzugt wird (Schema 3.24).



Schema 3.24: stereochemischer Verlauf der Esterenolat-Claisen-Umlagerung

3.1.5.3 Beispiele für das synthetische Potential der Esterenolat-Claisen-Umlagerung

Die Esterenolat-Claisen-Umlagerung findet vor allem in der Synthese *syn*-konfigurierter unnatürlicher Aminosäuren ihre Anwendung. So können beispielsweise α -alkylierte Aminosäuren mit linearen oder verzweigten Seitenketten hergestellt werden, auch die Synthese α -alkylierter quartärer Aminosäuren ist möglich.^[60] Darüber hinaus können Aminosäuren mit *en-in*-Seitenketten^[61] oder Allenfunktionen^[62] aufgebaut, sowie cyclische Allylester^[63] umgelagert werden.



Schema 3.25: Beispiele für *via* Esterenolat-Claisen-Umlagerung zugängliche Aminosäuren

3.1.6 Asymmetrische Claisen-Umlagerungen chelatisierter Aminosäure-Esterenolate

Für die Esterenolat-Claisen Umlagerung konnten im Arbeitskreis Kazmaier auch asymmetrische Varianten entwickelt werden. Dies ermöglicht dann nicht nur die Kontrolle der simplen Diastereoselektivität sondern zusätzlich die Kontrolle der absoluten Konfiguration der sich bei der Umlagerung neu bildenden Zentren. Zum einen können chirale Aminosäureallylester verwendet werden, zum anderen stehen chirale Amide zur Synthese optisch aktiver Aminosäuren zur Verfügung. Des weiteren kann die Esterenolat-Claisen-Umlagerung in Anwesenheit chiraler Liganden durchgeführt werden (Abbildung 3.2).

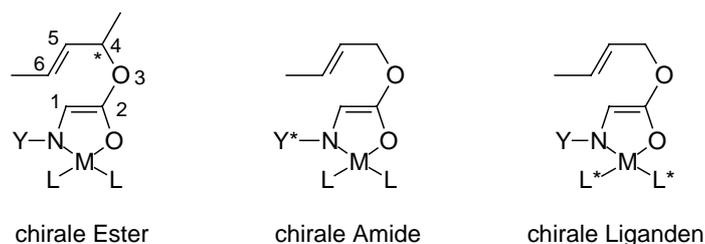
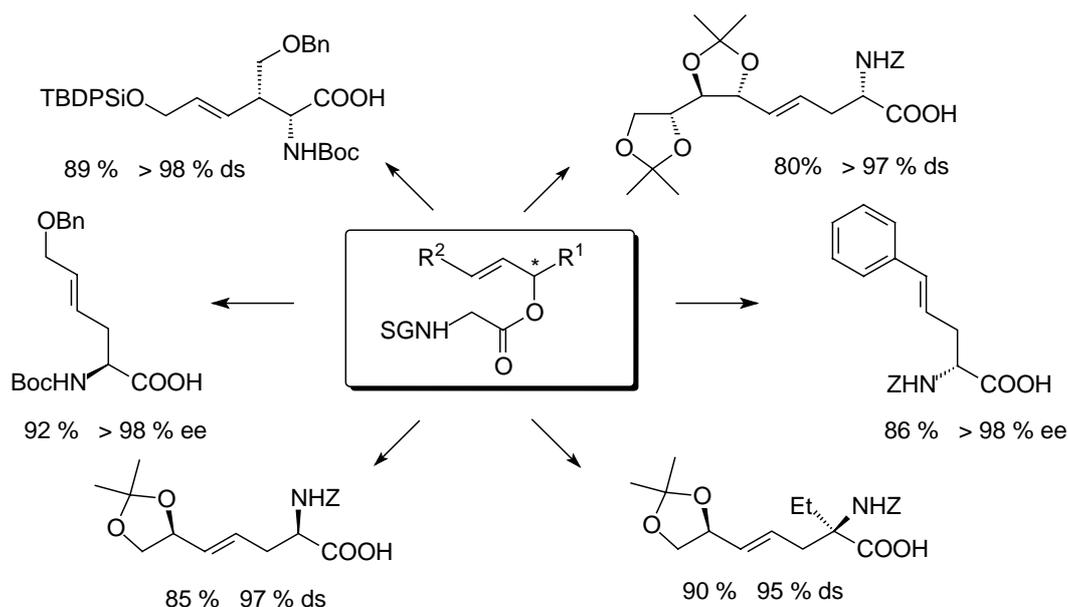


Abbildung 3.2: Möglichkeiten der Chiralitätsübertragung

3.1.6.1 Umlagerung chiraler Allylester

Neben einem hohen Maß an 1,3-Chiralitätstransfer (von C-4 nach C-6) findet insbesondere bei der Verwendung chiraler Ester zusätzlich ein exzellenter 1,4-Chiralitätstransfer statt (von C-4 nach C-1).^[64] Die benötigten Edukte sind beispielsweise aus Zuckern oder anderen Vorstufen aus dem *chiral pool* zugänglich.^[65] Außerdem können durch enzymkatalysierte Racematspaltungen^[66] optisch aktive Allylalkohole erhalten werden, die dann zu optisch aktiven Umlagerungsprodukte führen (Schema 3.26).



Schema 3.26: Umlagerungsprodukte bei Verwendung chiraler Allylester

Auch bei der Umlagerung chiraler Aminosäureallylester wird der sesselförmige Übergangszustand bevorzugt (Abbildung 3.3). Prinzipiell kann es bei Estern sekundärer Allylalkohole **A** zur Ausbildung der diastereomeren Sessel **B** und **C** kommen. Aufgrund sterischer Wechselwirkungen wird der Übergangszustand **B** gegenüber dem Übergangszustand **C** bevorzugt und es werden die Produkte **D** mit (*E*)-konfigurierter Doppelbindung erhalten. Würde die Reaktion über Übergangszustand **C** verlaufen, würden die Produkte **E** mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung gebildet.

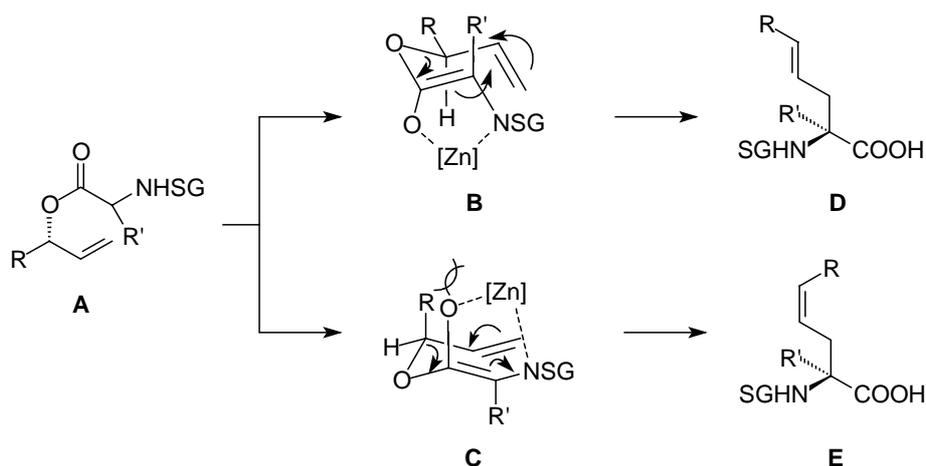
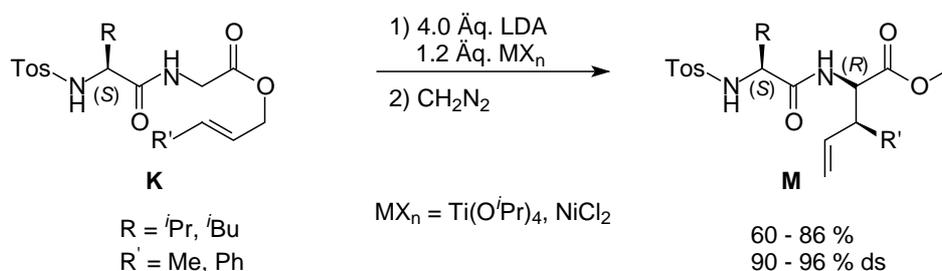


Abbildung 3.3: diastereomere Sessel bei der Umlagerung chiraler Allylester

3.1.6.2 Umlagerung peptidischer Allylester^[67,68]

Werden chirale Amide als Substrate eingesetzt, die als C-Terminus einen Allylester beinhalten, kann ebenfalls ein Chiralitätstransfer stattfinden. So kann man *via* Claisen-Umlagerung γ,δ -ungesättigte Seitenketten in Peptide einführen.

Werden Tos-geschützte Dipeptide **K** in Anwesenheit von NiCl_2 oder $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ als chelatisierendem Metallsalz und LDA als Base umgesetzt, werden die Dipeptide **M** mit unnatürlicher Seitenkette erhalten (Schema 3.27). Hierbei trug vor allem der Wechsel von carbamatgeschützten Dipeptiden auf die entsprechenden tosylgeschützten Verbindungen zu einem Anstieg der Diastereoselektivitäten bei.



Schema 3.27: Peptid-Umlagerungen

Bei der Verwendung von NiCl_2 als Metallsalz wurde der hypothetische Übergangszustand **N** postuliert. Darin ist das Nickelion quadratisch planar koordiniert und eine Seite des Enolates wird von der Seitenkette R der (S)-Aminosäure sterisch abgeschirmt. Damit erfolgt die Umlagerung bevorzugt von der weniger gehinderten (*unlike*) Seite des Enolates so dass die neu gebildete Aminosäure (R)-Konfiguration besitzt (Abbildung 3.4).

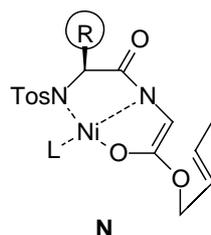
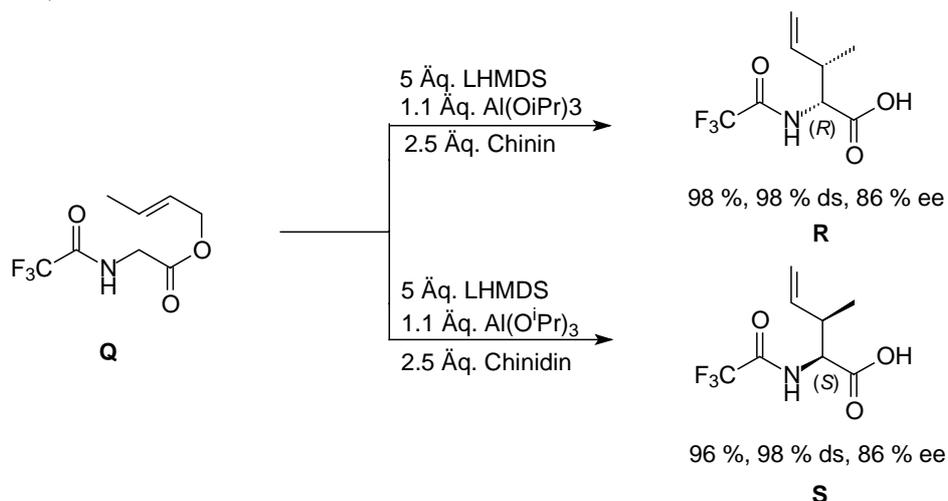


Abbildung 3.4: postulierter Übergangszustand bei Peptid-Umlagerungen

3.1.6.3 Umlagerung in der Anwesenheit chiraler Liganden

Im Unterschied zu Auxiliaren, die meist kovalent an das Substrat gebunden werden, koordinieren Liganden nur kurzzeitig an das Substrat, übertragen ihre chirale Information und können im Idealfall nach beendeter Reaktion unverändert zurückgewonnen werden. Nach intensiver Optimierungsarbeit stellten sich für die ligandengesteuerte Esterenolat-Claisen-Umlagerung $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ oder $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ als Metallsalz, TFA als *N*-Schutzgruppe und LHMDS als Base der Wahl heraus. Unter diesen Bedingungen konnte zum Beispiel der Aminosäurecrotylester **Q** umgelagert werden. Bei Verwendung von Chinin als Ligand wurde die (*R*)-Aminosäure **R** gebildet, wurde Chinidin eingesetzt, bildete sich die (*S*)-Aminosäure **S** (Schema 3.28).^[69]



Schema 3.28: Esterenolat-Claisen-Umlagerung in Gegenwart chiraler Liganden

Abbildung 3.5 zeigt den hypothetischen Übergangszustand mit Chinin als Liganden. Es wird angenommen, dass die reaktive Spezies bei der Umlagerung ein Lithiumenolat ist. Wahrscheinlich wird ein bimetallischer Komplex gebildet, der das Lithiumenolat koordiniert und damit stabilisiert. Zusätzlich interagiert ein zweites Metallion *M* mit dem Komplex, was zur weiteren Stabilisierung beiträgt.

Zum einen wird dadurch eine rigide Struktur gebildet, zum anderen wird das Enolat durch die bicyclische Untereinheit des Chinins von einer Seite abgeschirmt. Werden anstatt Glycinalylester Allylester α -substituierter Aminosäuren eingesetzt, führt dies zu einer Destabilisierung des Übergangszustandes und die Enantiomerenüberschüsse sinken auf Werte um 10 % ee. Damit ist diese Methode auf Glycinalylester limitiert.

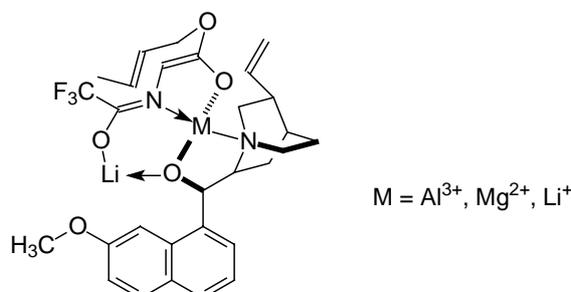


Abbildung 3.5: postulierter Übergangszustand der Umlagerung mit chiraalem Liganden

3.2 Cyclische Tetrapeptide

In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl cyclischer Tetrapeptide wie beispielsweise Chlamydocin^[7], die Apicidine^[8], WF-3161^[70] und HC-Toxin^[71] isoliert, die den entarteten Zellcyclus maligner Zellen „reparieren“ und wieder in den Ausgangszustand zurückversetzen können. Alle Tetrapeptide dieser Familie weisen bestimmte strukturelle Gemeinsamkeiten auf:

- sie enthalten Prolin oder Pipecolinsäure als cyclische Aminosäure
- mindestens eine Aminosäure im Cyclus besitzt (*R*)-Konfiguration
- eine der vier Aminosäuren enthält eine unnatürliche hydrophobe, aus acht Kohlenstoff bestehende Seitenkette
- der Tetrapeptidcyclus bildet ein 12-gliedriges Rückgrat

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von Chlamydocin und Apicidin A. Im folgenden soll daher zunächst auf die Isolierung, Strukturaufklärung und biologische Wirkung eingegangen werden. Zusätzlich werden literaturbekannte Synthesen diskutiert, wobei die Synthese der unnatürlichen Aminosäure sowie die Cyclisierungsreaktionen im Vordergrund stehen werden, da es sich bei den Synthesen der linearen Tetrapeptidvorläufer um Standardknüpfungs- und Schutzgruppenmethoden aus der Peptidsynthese handelt.

3.2.1 Chlamydocin

3.2.1.1 Isolierung und Strukturaufklärung^[7]

Chlamydocin wurde aus Kulturfiltraten von *Diheterospora chlamydospora* extrahiert. Nach Durchführung klassischer Methoden zur Strukturaufklärung wie IR-Spektroskopie,

Massenspektrometrie und saurer Hydrolyse, wurden α -Aminoisobuttersäure (Aib), (*S*)-Phenylalanin und (*R*)-Prolin als vorkommende Aminosäuren identifiziert. Darüber hinaus wurde eine weitere Aminosäure mit der Summenformel $C_{10}H_{17}NO_4$ gefunden, die sich nach NMR-spektroskopischen Untersuchungen als (*S*)-2-Amino-9,10-epoxy-8-oxodekansäure (Aoe) herausstellte. Nach Öffnen des cyclischen Tetrapeptids mit Trifluoressigsäure wurde mittels Edman-Abbau die Aminosäuresequenz Phe-Pro-Aoe-Aib ermittelt. Abbildung 3.6 zeigt die in Chlamydocin vorkommenden Aminosäuren.

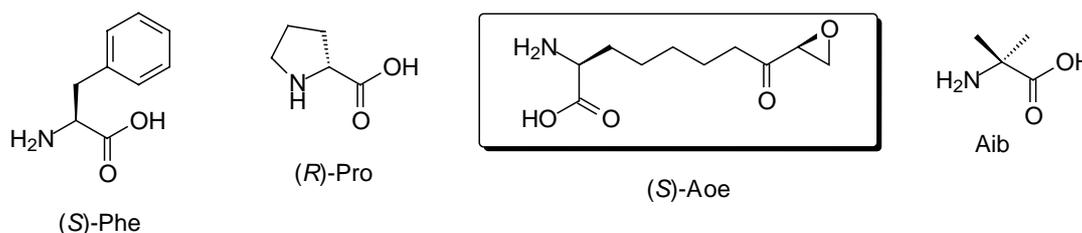


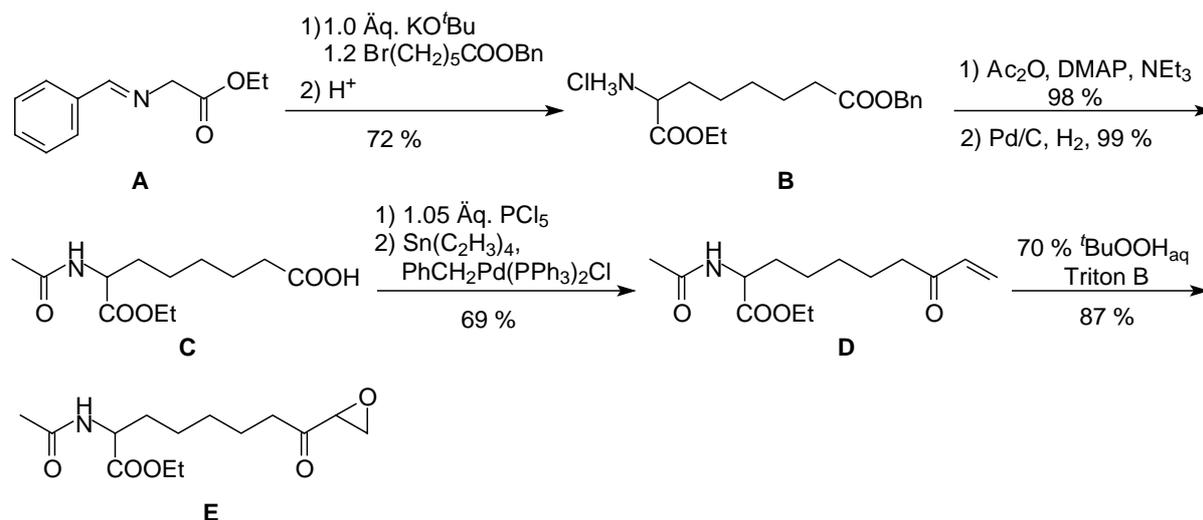
Abbildung 3.6: Aminosäuren in Chlamydocin

Die anspruchsvollste Aufgabe innerhalb der Synthese von Chlamydocin ist der stereoselektive Aufbau der unnatürlichen Aoe, die drei anderen Aminosäuren sind käuflich erhältlich. Die sensibelste Struktureinheit stellt das Epoxyketon in der Seitenkette der Aoe dar, welches daher innerhalb der Tetrapeptidsynthesen erst gegen Ende, am besten nach bereits erfolgter Cyclisierung aufgebaut werden sollte. Des weiteren gilt es, eine effiziente Cyclisierungsmethode und die zur Cyclisierung geeignete lineare Tetrapeptidvorstufe zu finden, die die besten Ausbeuten liefert.

3.2.1.2 Synthesen für Aoe und verwendete Cyclisierungsmethoden

Eine der ersten Synthesen von Aoe und Chlamydocin wurde 1983 von Rich *et al.* beschrieben (Schema 3.29).^[72] Sie setzten den *N*-Benzylidenglycinester **A** als Glycinanion-äquivalent ein und führten mit Benzyl-brom-hexanoat eine α -Alkylierung durch. Im Anschluß wurde das Imin hydrolysiert, das Hydrochlorid **B** mit einer Ausbeute von 98 % erhalten und nach *N*-Acetylierung mittels hydrogenolytischer Abspaltung des Benzylesters in die freie Säure **C** überführt. Nach Umsetzung zum Säurechlorid mit PCl_5 wurde daraus mit Tetravinylstannan unter Palladiumkatalyse das Enon **D** generiert, das in 87 % Ausbeute mit $tBuOOH$ in das Epoxyketon **E** umgewandelt werden konnte. Damit konnte ein acetylgeschützter Aoe-Ester in racemischer Form synthetisiert werden.^[72a]

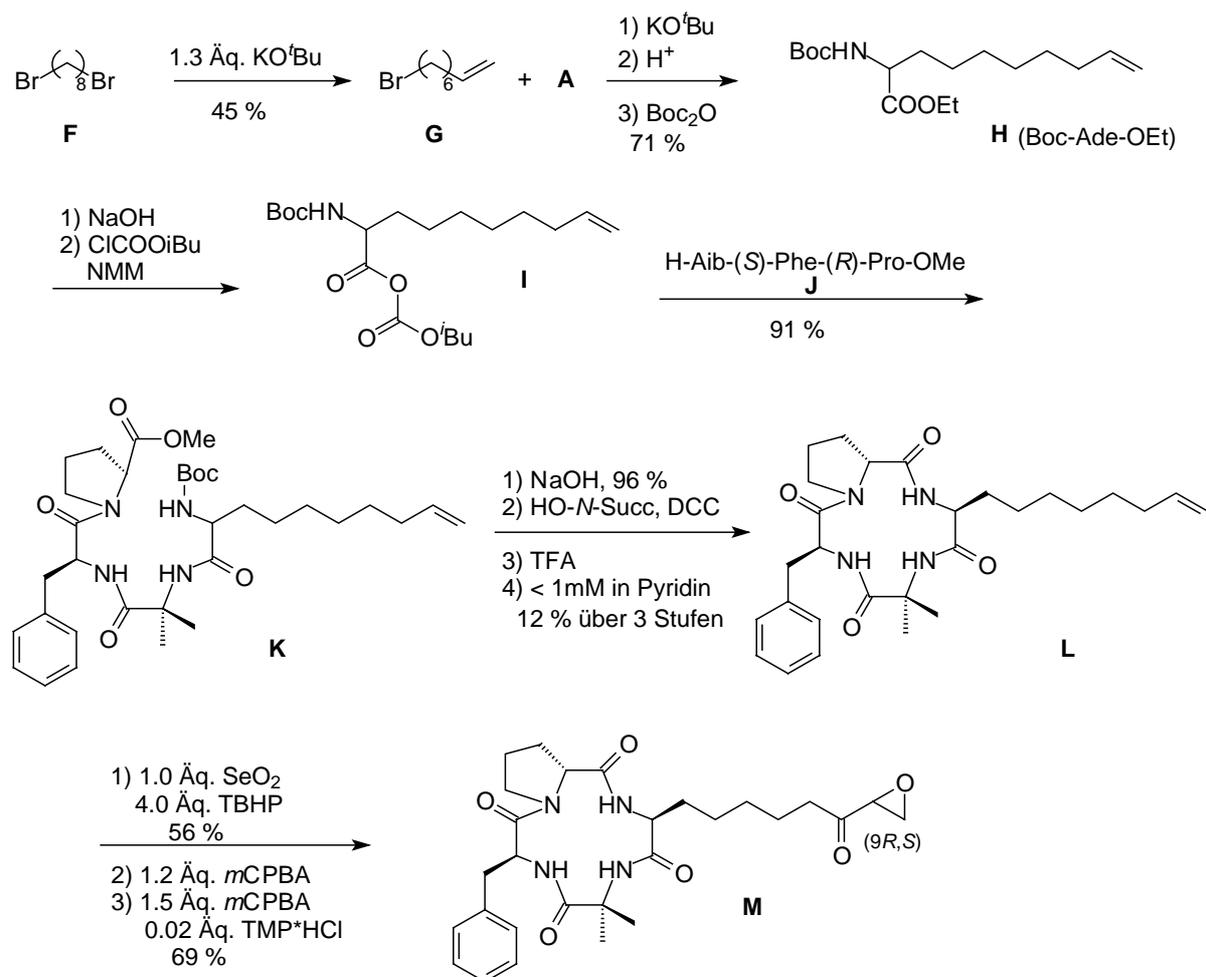
3. Kenntnisstand



Schema 3.29: Synthese von Aoe nach Rich *et al.*

Im gleichen Jahr berichteten Rich und Garner über die erste Synthese von Chlamydocin, in der sie ihre Synthesesequenz für Aoe im Vergleich zu Schema 3.29 etwas abänderten.^[72b] Ausgehend von α,ω -Dibromooctan **F** wurde zunächst mit KO^tBu eine Eliminierungsreaktion zu **G** durchgeführt, welches dann analog zur vorrausgegangenen Synthese mit *N*-Benzylidenglycinester **A** umgesetzt wurde. Nach saurer Hydrolyse des Imins wurde mit Pyrokohlensäure-di-*tert*-butylester der Boc-geschützte Aminosäureester **H** (Boc-Ade-OEt) in 71 % Ausbeute erhalten. Nach Esterverseifung mit Natronlauge und Aktivierung der Säure als gemischtes Anhydrid **I** wurde mit dem Tripeptidfragment **J** zum linearen Tetrapeptid **K** geknüpft. Zur Cyclisierung wurde der Prolinmethylester verseift und mit DCC/*N*-Hydroxysuccinimid aktiviert. Die Boc-Schutzgruppe konnte dann mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan abgespalten und das Trifluoracetatsalz in Pyridin unter Verwendung des Hochverdünnungsprinzips zu **L** cyclisiert werden. Die Ausbeute betrug 12 % über drei Stufen. Das zweite Ringdiastereomer mit (*R*)-Ade konnte nur in Spuren isoliert werden. Um die Funktionalisierungen der Seitenkette abzuschließen, wurde das Olefin in 56 % Ausbeute in einer allylischen Oxidation mit Selendioxid zum Allylalkohol oxidiert. Daran anschließend erfolgte die Epoxidierung mit *m*CPBA und eine *in situ* Oxidation mit *m*CPBA und katalytischen Mengen TMP-Hydrochlorid und man erhielt **M** in 69 % über die letzten beiden Stufen (Schema 3.30).

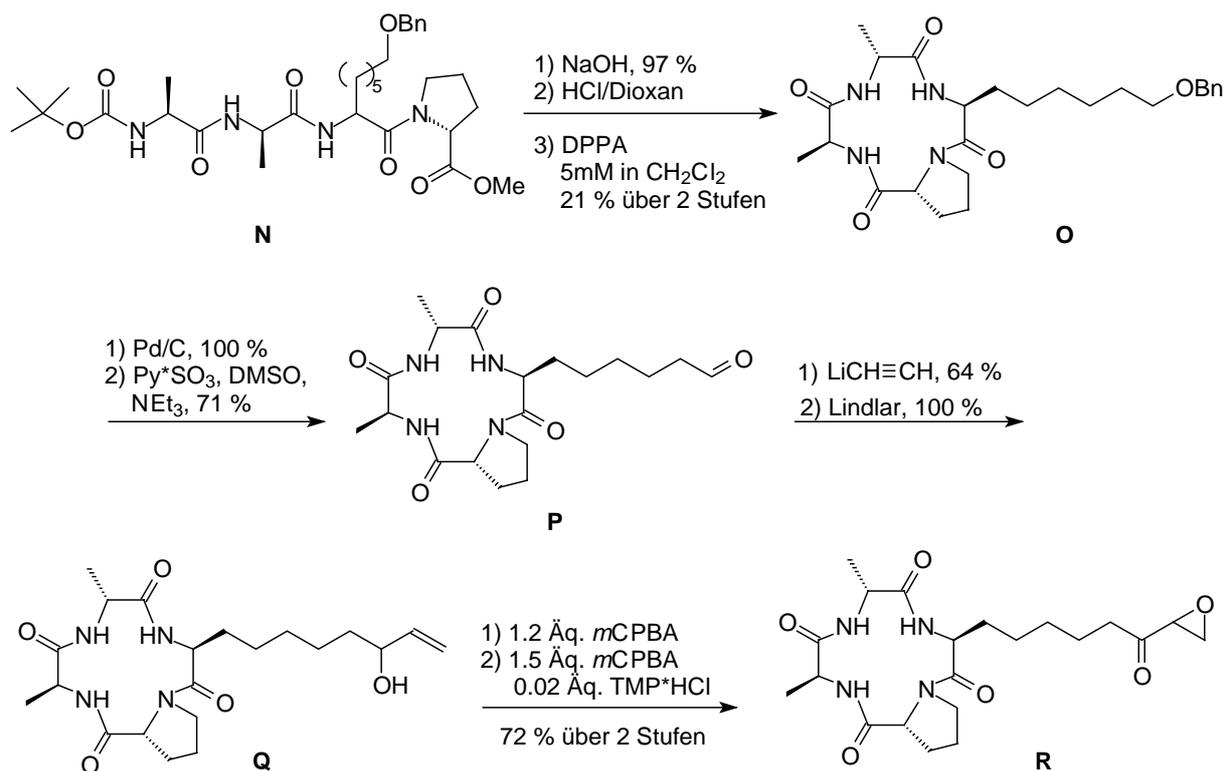
Das so erhaltene synthetische Chlamydocin **M** war aufgrund der unselektiven Oxidationsschritte in der Seitenkette in der 9-Position des Epoxids ein Isomerengemisch und biologische Tests ergaben, dass das unnatürliche (*9R*)-Diastereomer viel weniger wirksam war als das entsprechende (*9S*)-Diastereomer.



Schema 3.30: Synthese von Chlamydocin nach Rich *et al.*

Neben der Synthese von Chlamydocin veröffentlichten Rich *et al.* ebenfalls 1983 noch eine Synthese von HC-Toxin, ein weiteres Tetrapeptid mit Aoe-Seitenkette.^[73] Auch hier nutzen sie die α -Alkylierung von Benzylidenglycinester **A** zum Aufbau des für die Aoe benötigten Grundbausteins. Als Alkylierungsmittel wurde 1-Brom-6-benzyloxy-hexan verwendet. Die so erhaltene Vorstufe wurde dann in das lineare Tetrapeptid **N** eingebaut. Nach Verseifung des Esters mit Natronlauge, gefolgt von der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wurde dann mit Diphenylphosphorylazid (DPPA) die Säurefunktion in Dichlormethan aktiviert und mit einer Ausbeute von 21 % zu **O** cyclisiert. Im Anschluss daran wurde der Benzylether abhydriert und der Alkohol in quantitativer Ausbeute erhalten. Eine Parikh-Doering Oxidation lieferte dann in 71 % Ausbeute Aldehyd **P**, der mit Lithiumacetylid in einen acetylenischen Alkohol überführt wurde. Die Reduktion der Dreifachbindung *via* Lindlar-Hydrierung ergab den Allylalkohol **Q**, der dann analog wie in Schema 3.30 mit *m*CPBA epoxidiert und *in situ* mit *m*CPBA und TMP-Hydrochlorid und zum Epoxyketon **R** umgesetzt wurde, das auch hier racemisch gebildet wurde (Schema 3.31).

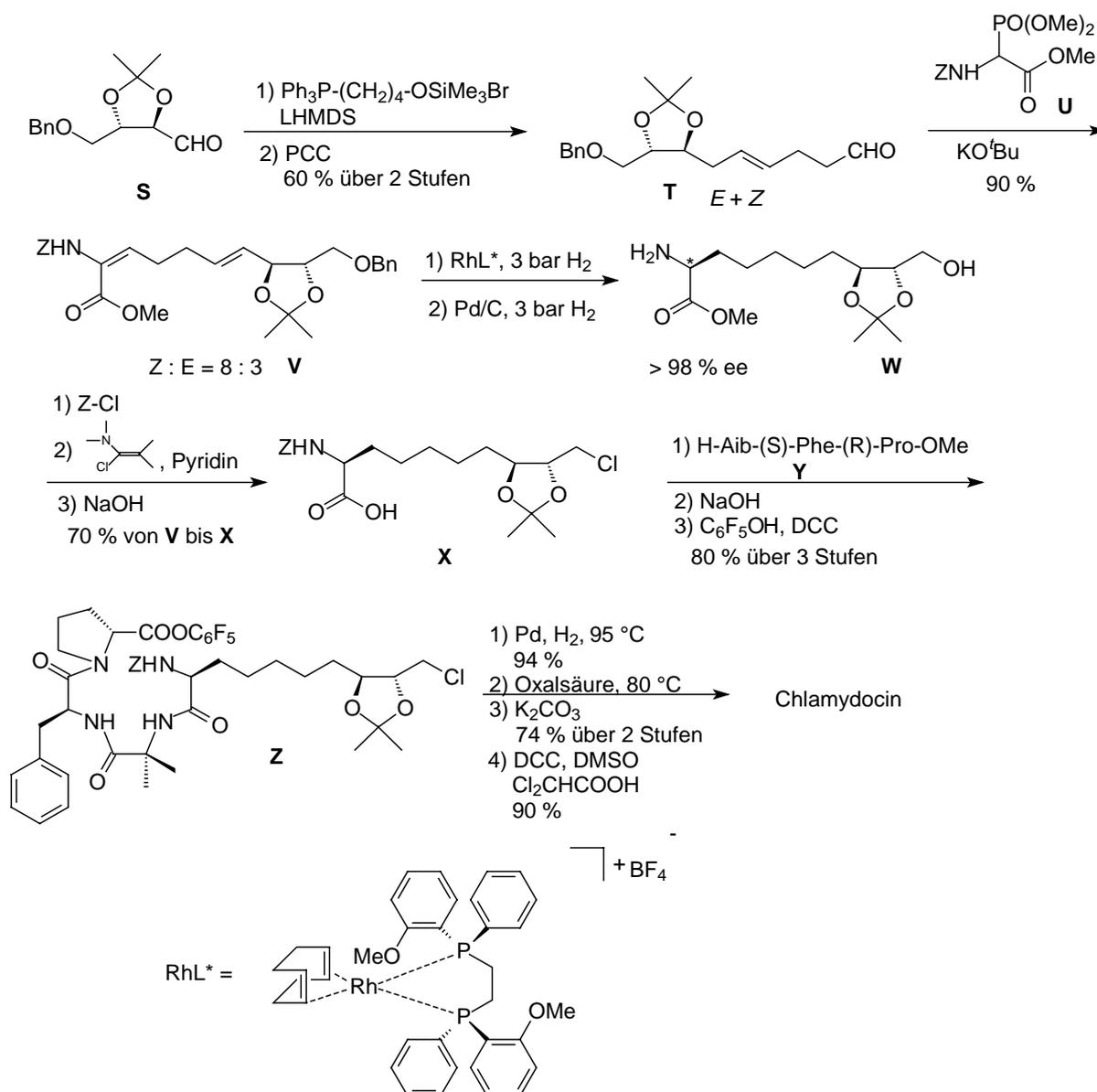
3. Kenntnisstand



Schema 3.31: Synthese von HC-Toxin nach Rich *et al.*

Eine weitere Synthese von Chlamydocin wurde 1984 von Schmidt und Mitarbeitern veröffentlicht (Schema 3.32).^[74] Sie begannen ihre Synthese mit dem aus Weinsäure leicht zugänglichem Baustein **S**, den sie in einer Wittig-Olefinierungs-Oxidationssequenz zum Aldehyd **T** umsetzten. Die Reaktion dieses Aldehyds mit Glycinphosphonat **U** ergab in 90 % Ausbeute die Dehydroaminosäure **V**, die im Anschluss enantioselektiv mit dem Monsanto-Katalysator (RhL^{*}) mit einem Enantiomerenüberschuss von größer 98 % hydriert werden konnte. Nach weiterer Hydrierung mit Pd/C wurde **W** erneut *Z*-geschützt, die Hydroxylfunktion in das Chlorid überführt und der Methyl ester verseift.

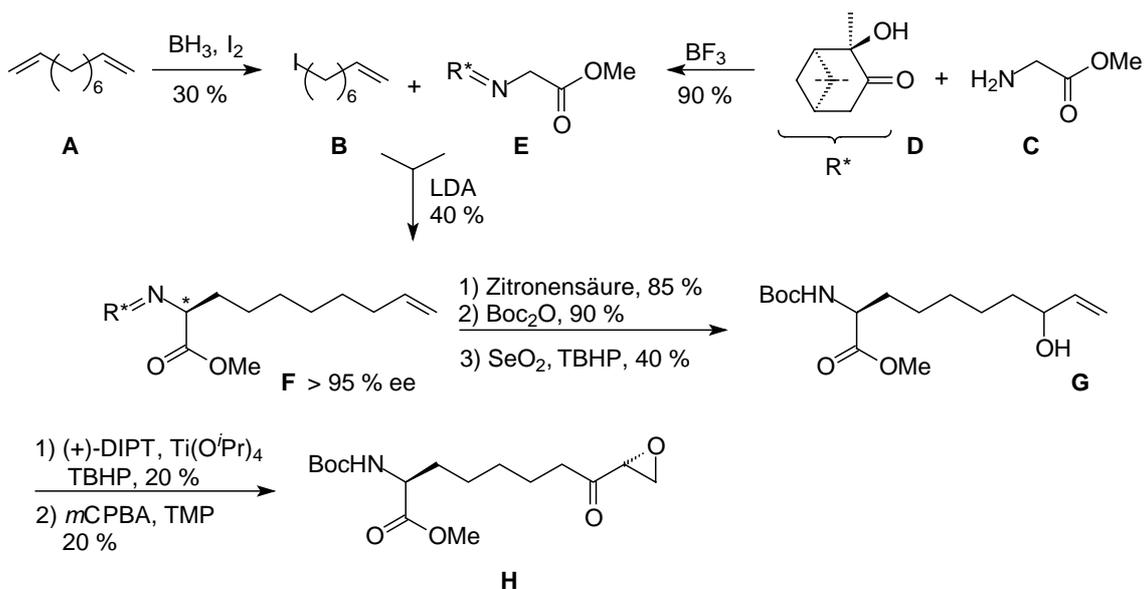
Damit konnte der Aoe-Precursor **X** ausgehend von **V** stereoselektiv mit einer Ausbeute von 70 % erhalten, im Anschluss mit Tripeptidfragment **Y** geknüpft und in den zur Cyclisierung benötigten Pentafluorphenylester **Z** überführt werden. Die in der Arbeitsgruppe von Schmidt entwickelte Methode des hydrierenden Ringschlusses lieferte in fast quantitativer Ausbeute den Cyclus. Nach Ketalspaltung mit Oxalsäure und Epoxidbildung aus dem intermediär entstehenden Chlorhydrin wurde abschließend unter Pfitzner-Moffat-Bedingungen oxidiert und Chlamydocin erhalten.



Schema 3.32: Synthese von Chlamydocin nach Schmidt *et al.*

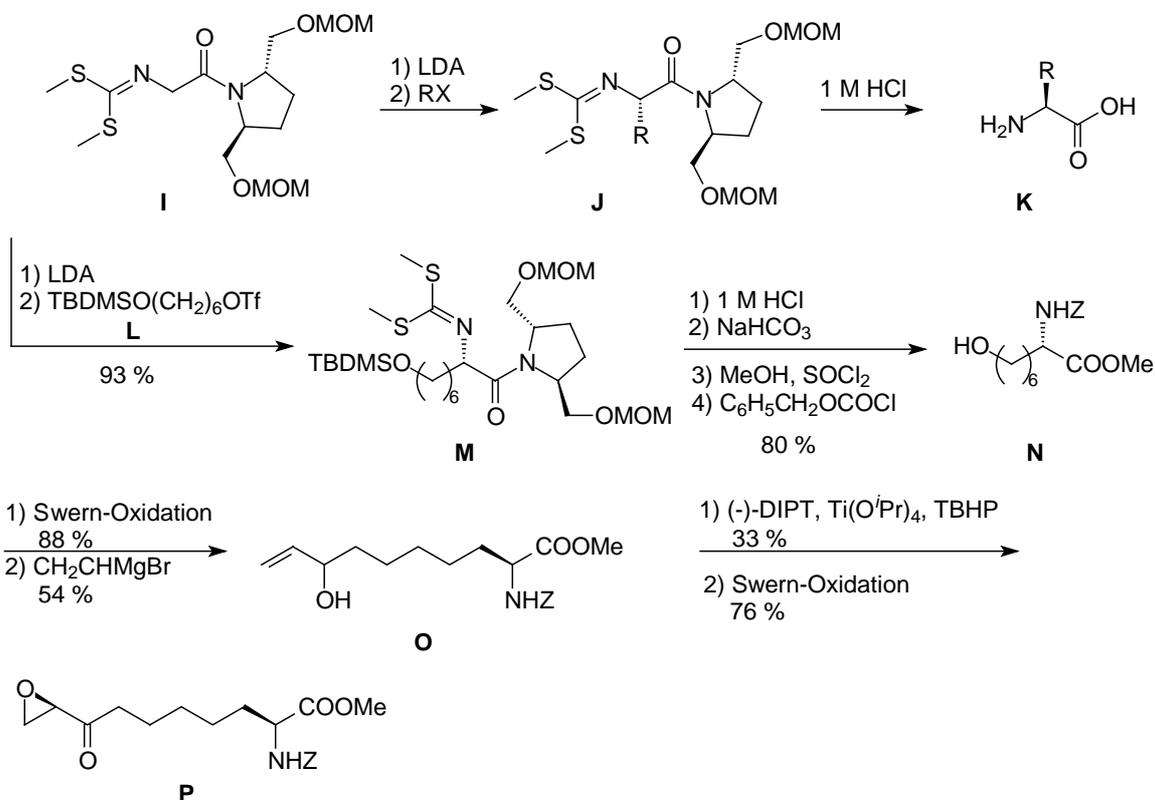
Ebenfalls 1984 wurde von Jacquier und Mitarbeitern eine Aoe-Synthese veröffentlicht, allerdings mit (*R*)-konfiguriertem Epoxid (Schema 3.33).^[75] Ausgehend von Octadien **A** wurde *via* Hydroborierung und Bor-Iod-Austausch zunächst Iodocten **B** hergestellt. Die Umsetzung des chiralen Pinanons **D** mit Glycinmethylester **C** lieferte dann in 90 % Ausbeute das chirale Glycinimin **E**, welches mit Iodocten **B** alkyliert werden konnte. Über ein europiumhaltiges Shiftreagenz konnte der Enantiomerenüberschuss für die Aminosäure **F** mit > 95 % ee bestimmt werden. Nach saurer Abspaltung des Auxiliars, Boc-Schützung und α -Oxidation der Doppelbindung mit Selendioxid, wurde der Allylalkohol **G** erhalten, der nach Sharpless-Epoxidierung und Oxidation mit *m*CPBA und TMP in die Aoe **H** mit (*R*)-konfiguriertem Epoxid überführt wurde.

3. Kenntnisstand



Schema 3.33: Synthese von (2*S*,9*R*)-Aoe nach Jacquier *et al.*

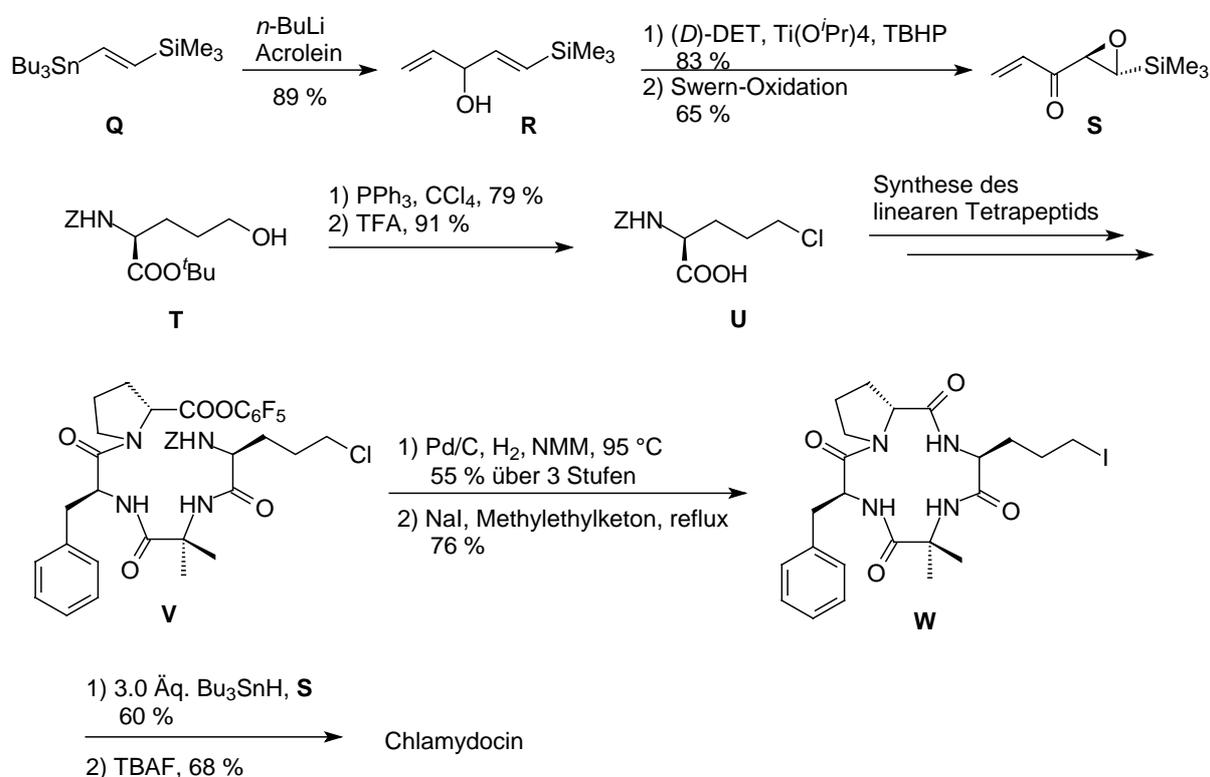
Das Prinzip der auxiliargesteuerten Alkylierung eines Glycinäquivalents wurde 1986 auch von Katsuki *et al.* eingesetzt (Schema 3.34).^[76] Sie verwendeten als Auxiliar ein chirales Pyrrolidinamid **I** und erhielten damit bei Alkylierungsreaktionen gute Ausbeuten und Selektivitäten. Nach saurer Hydrolyse von **J** wurde die alkylierte Aminosäure **K** erhalten.



Schema 3.34: Aoe-Synthese nach Katsuki *et al.*

Zur Synthese von Aoe wurde **I** mit dem Triflat **L** in 93 % Ausbeute alkyliert. Nach Verseifung des Auxiliars und Hydrolyse der *N*-Schutzgruppe, gefolgt von Veresterung und *Z*-Schützung, wurde die Aminosäure **N** in einer Gesamtausbeute von 80 % erhalten. Swern-Oxidation und Grignard-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid lieferten den Allylalkohol **O**, der *via* Sharpless-Epoxidierung und einer weiteren Swern-Oxidation in die Aoe **P** überführt werden

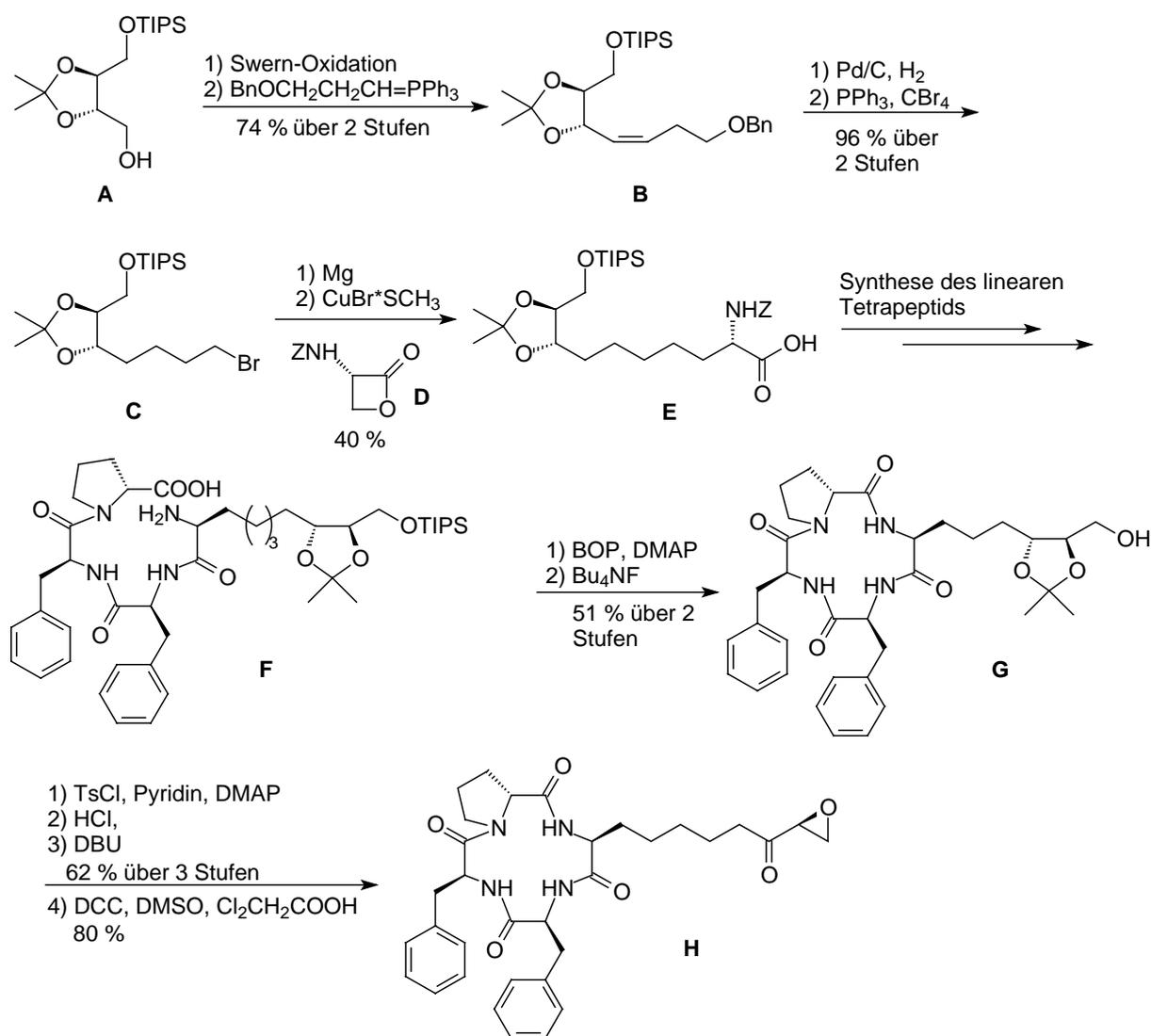
In der von Baldwin *et al.* veröffentlichten Chlamydocinsynthese wurde die Epoxyketonseitenkette über eine Radikalreaktion eingeführt (Schema 3.35).^[77] Ausgehend von der zinnorganischen Verbindung **Q**, die an Acrolein addiert wurde, erhielt man den Divinylalkohol **R**, der in einer Sharpless-Epoxidierung und Swern-Oxidation zum chiralen Baustein **S** umgesetzt werden konnte. Durch Derivatisierung des Epoxyalkohols mit dem Mosher-Reagenz konnte dabei festgestellt werden, dass **S** als einziges Enantiomer gebildet wurde. Als zweites Fragment zum Aufbau der unnatürlichen hydrophoben Seitenkette wurde die chlorierte Aminosäure **U** synthetisiert, die dann in das lineare Tetrapeptid **V** eingebaut wurde. Die Cyclisierung erfolgte erneut über einen hydrierenden Ringschluss. Nach einer Finkelstein-Reaktion wurde schließlich im letzten Syntheseschritt **S** in einer radikalischen Additionsreaktion an **W** addiert und nach Abspaltung der Trimethylsilylgruppe Chlamydocin erhalten.



Schema 3.35: Chlamydocin-Synthese nach Baldwin *et al.*

3. Kenntnisstand

Abschließend ist die Aoe-Synthese nach Schreiber *et al.* zu erwähnen.^[78] Sie nutzten ähnlich wie Schmidt (Schema 3.32) den aus Weinsäure zugänglichen Baustein **A**, der nach Swern-Oxidation über eine Wittig-Reaktion zu **B** verlängert wurde. Weitere Reaktionsschritte führten in guten Ausbeuten zum bromierten Zwischenprodukt **C**, welches in das entsprechende Grignard-Reagenz überführt wird, das durch den Kupferbromid-Dimethylsulfid-komplex transmetalliert und mit dem *Z*-geschützten Serin- β -Lacton **D** mit einer Ausbeute von 40 % alkyliert wurde. Die so erhaltene Aminosäure **E** wurde dann in das zur Synthese für Trapoxin benötigte lineare Tetrapeptid eingebaut und mit BOP unter Hochverdünnung zu **G** cyclisiert. Nach Tosylierung der Hydroxylfunktion und saurer Abspaltung des Acetonids erfolgte in Anwesenheit von DBU als Base die Epoxidbildung mit einer Ausbeute von 62 %. Abschließende Oxidation des Epoxyalkohols führten dann in 80 % Ausbeute zur Bildung von Trapoxin **H** (Schema 3.36).



Schema 3.36: Synthese von Aoe zur Trapoxinsynthese nach Schreiber *et al.*

3.2.2 Apicidine

3.2.2.1 Isolierung und Strukturaufklärung

Apicidin wurde mittels Größenausschlusschromatographie, Säulenchromatographie an Kieselgel gefolgt von RP-HPLC aus *Fusarium pallidoroseum* isoliert (25 mg/l) und ist ein potenter Inhibitor der HDACs von Apicomplexa.^[79] Malaria, Cryptosporidiosis, Toxoplasmosose oder Kokzidiose gehören zu einer Vielzahl von Krankheiten, die durch einen Unterstamm einzelliger Apicomplexa, den Sporentierchen, verursacht werden. Diese Krankheiten stellen weltweit eine Bedrohung für Menschen und Tiere dar. Im Zuge sich immer schneller entwickelnder Resistenzen ist die Entdeckung neuer Arzneistoffe, die anderen Wirkmechanismen unterliegen, eine Chance durch parasitäre Krankheiten hervorgerufene Epidemien einzudämmen.

Nach NMR-, IR- und massenspektroskopischen Untersuchungen wurde Apicidin als cyclisches Tetrapeptid, bestehend aus (*R*)-Pipicolinsäure, (*S*)-Isoleucin, (*S*)-*N*-Methoxy-Tryptophan sowie 2-Amino-8-oxo-decansäure (Aoda) identifiziert (Abbildung 3.7). Verglichen mit der in Chlamydocin vorkommenden Aoe enthält Aoda anstatt der Epoxyketon-Einheit ein Ethylketon, besitzt aber die für die Tetrapeptidfamilie typische, aus acht Kohlenstoffatomen bestehende Seitenkette.

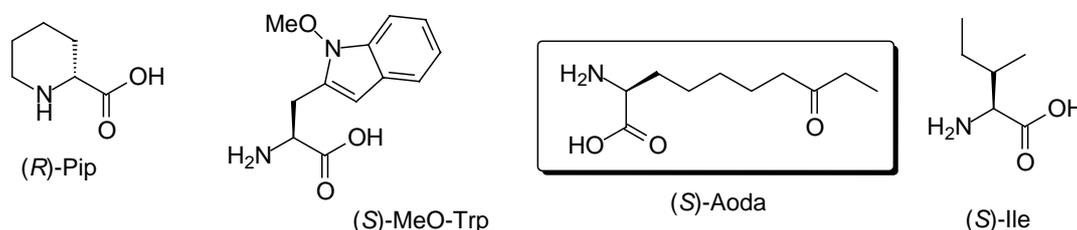


Abbildung 3.7: in Apicidin vorkommende Aminosäuren

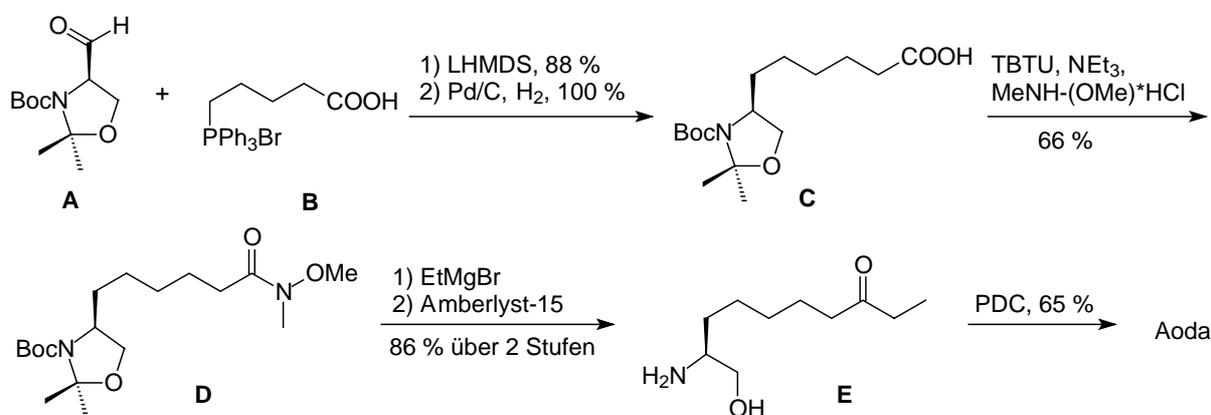
Neben Apicidin selbst konnten noch weitere Apicidinderivate isoliert und aufgeklärt werden, die sich in der Zusammensetzung der Aminosäuren und in der Seitenkette unterschieden.^[8,80] Bei Apicidin A, dessen Synthese in dieser Arbeit untersucht wird, ist anstelle von Methoxytryptophan das natürliche Tryptophan enthalten.

3.2.2.2 Synthesen für Aoda und Cyclisierungsmethoden

Die erste, veröffentlichte Aoda-Synthese stammt von Murray *et al.* aus dem Jahr 2001.^[81] Ausgehend von Garner-Aldehyd **A** wurde über eine Wittig-Reaktion mit dem Phosphoniumsalz **B** und anschließender Hydrierung der Doppelbindung in 88 % Ausbeute **C** erhalten.

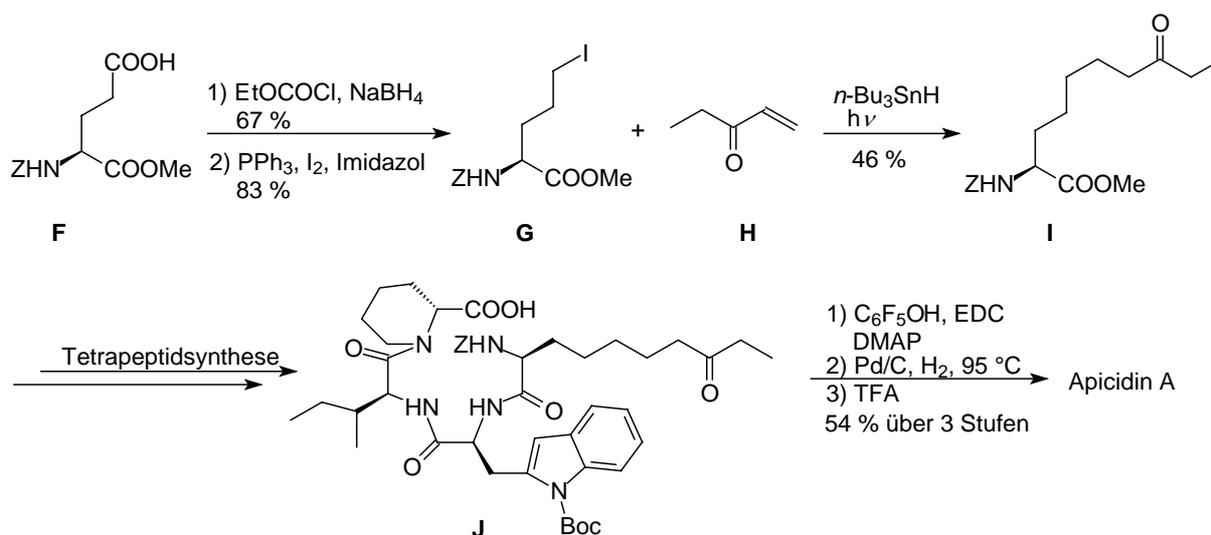
3. Kenntnisstand

Nach Überführung der Säurefunktion in das Weinreb-Amid **D**, konnte nach einer Grignard-Reaktion mit Ethylmagnesiumbromid und saurer Hydrolyse der Aminoalkohol **E** erhalten werden, aus dem nach Oxidation mit PDC Aoda in 65 % Ausbeute zugänglich war (Schema 3.37).



Schema 3.37: Synthese von Aoda nach Murray *et al.*

Singh *et al.* gingen in ihrer Synthese von Apicidin A von dem Glutaminsäurederivat **F** aus (Schema 3.38).^[82] Die Säurefunktion wurde zunächst als Anhydrid aktiviert und dann mit Borhydrid zum Alkohol reduziert, der *via* Appel-Reaktion in das Iodid **G** in 83 % Ausbeute umgewandelt wurde. In einer radikalischen 1,4-Addition unter photolytischen Bedingungen in Anwesenheit von Tributylzinnhydrid wurde **G** mit Enon **H** umgesetzt und der *Z*-Aoda-Methylester **I** in 46 % Ausbeute erhalten.

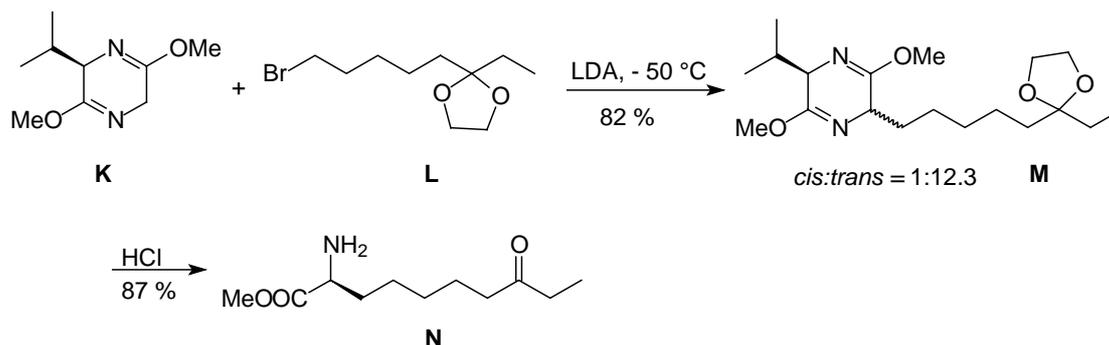


Schema 3.38: Synthese von Aoda nach Singh *et al.*

Nach Einbau von **I** in das lineare Peptid erfolgte die Cyclisierung mit der Pentafluorphenylestermethode und dem hydrierendem Ringschlussverfahren. Essentiell in der Synthese war die Boc-Schützung des Indolstickstoffes des Tryptophans, da ansonsten kein Cycli-

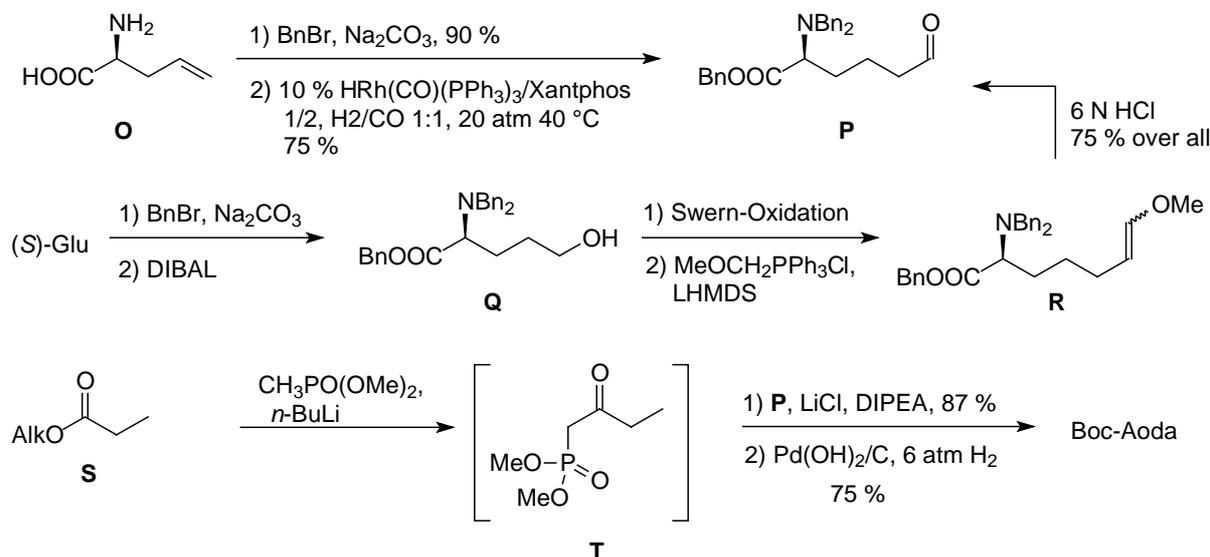
sierungsprodukt isoliert werden konnte. Nach saurer Abspaltung der Boc-Schutzgruppe konnte dann Apicidin A ausgehend von **J** in einer Ausbeute von 54 % synthetisiert werden.

Kim *et al.* veröffentlichten 2003 eine auxiliargesteuerte Synthese von Aoda (Schema 3.39).^[83] Die Alkylierung des Schöllkopf-Auxiliars **K** mit dem katalysierten ω -Bromketon **L** lieferte mit 82 % die beste Ausbeute und mit 1:12.3 das beste *cis:trans*-Verhältnis an **M**, wenn dabei LDA anstatt *n*-BuLi als Base verwendet wurde. Nach saurer Hydrolyse wurde dann der **N** in 87 % Ausbeute erhalten.



Schema 3.39: Synthese von Aoda nach Kim *et al.*

In der Synthese von Taddei *et al.* wurde der Aminosäurealdehyd **P** als Baustein eingesetzt, der über zwei alternative Routen hergestellt werden konnte (Schema 3.40).^[84] Zum einen wurde Allylglycin **O** vollständig in 90 % Ausbeute benzyliert und anschließend eine Rhodium-katalysierte Hydroformylierung mit Xantphos als Ligand durchgeführt. Andererseits konnte **P** auch ausgehend von (*S*)-Glutaminsäure erhalten werden, die zunächst ebenfalls vollständig benzyliert und dann in der Seitenkette mit DIBAL zum Alkohol **Q** reduziert wurde. Nach Swern-Oxidation und Wittig-Reaktion wurde der entstandene Enolether **R** unter sauren Bedingungen in den Aminosäurealdehyd **P** umgewandelt.

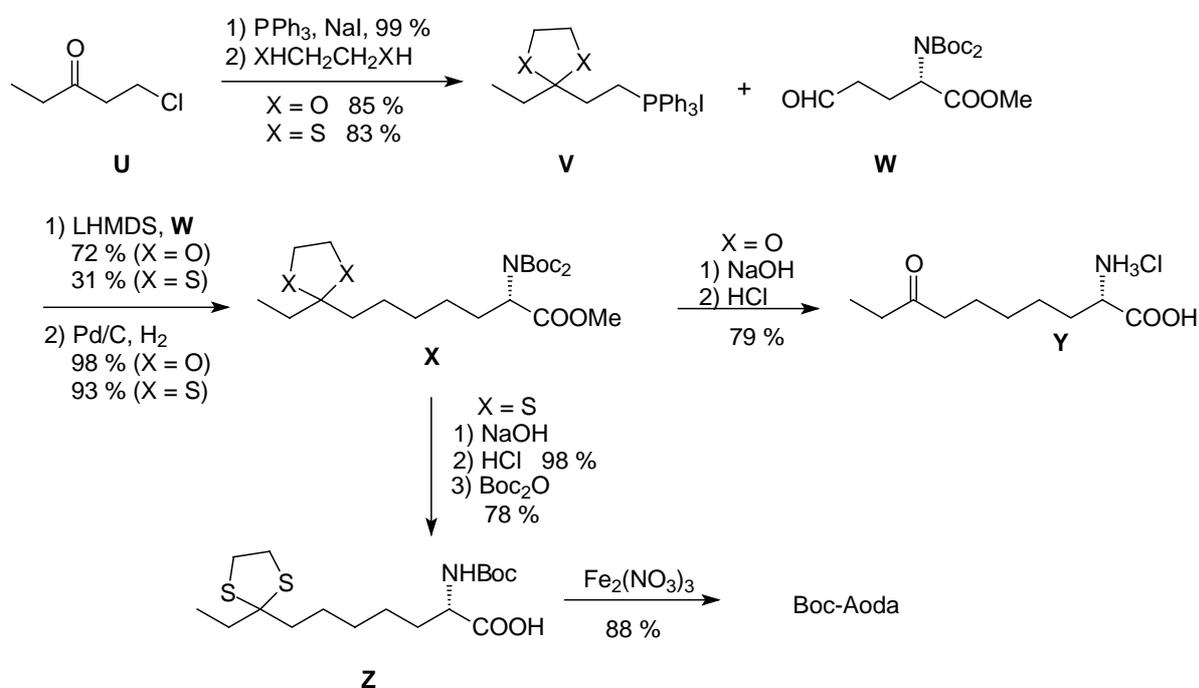


Schema 3.40: Synthese von Aoda nach Taddei *et al.*

3. Kenntnisstand

Die Gesamtausbeute mit 75 % war identisch mit der Synthesesequenz *via* Allylglycin **O**. Die Umsetzung des Propionsäureesters **S** mit Dimethyl-methylphosphonat führte zur Bildung von β -Ketophosphonat **T**, welches *in situ* mit Aldehyd **P** umgesetzt wurde. Nach katalytischer Hydrierung der Benzylgruppen konnte dann in 75 % Ausbeute Boc-geschützte Aoda synthetisiert werden

Abschließend ist die Synthese von Linares *et al.* zu erwähnen (Schema 3.41).^[85] Ähnlich wie Taddei wählten auch sie einen Aminosäurealdehyd **W** als Aminosäurebaustein. **W** wurde in einer Wittig-Reaktion mit dem Phosphoniumsalz **V**, das aus dem Chlorketon **U** hergestellt wurde, und anschließender Hydrierung zu **X** umgesetzt. Im Falle von $X = O$ wurde nach Verseifung mit Natronlauge und saurer Abspaltung der Boc-Schutzgruppe Aoda als Hydrochlorid **Y** in 79 % Ausbeute erhalten. Im Falle des Thioacetals als Vorstufe wurde Boc-Aoda nach Acetalspaltung in 88 % Ausbeute isoliert.

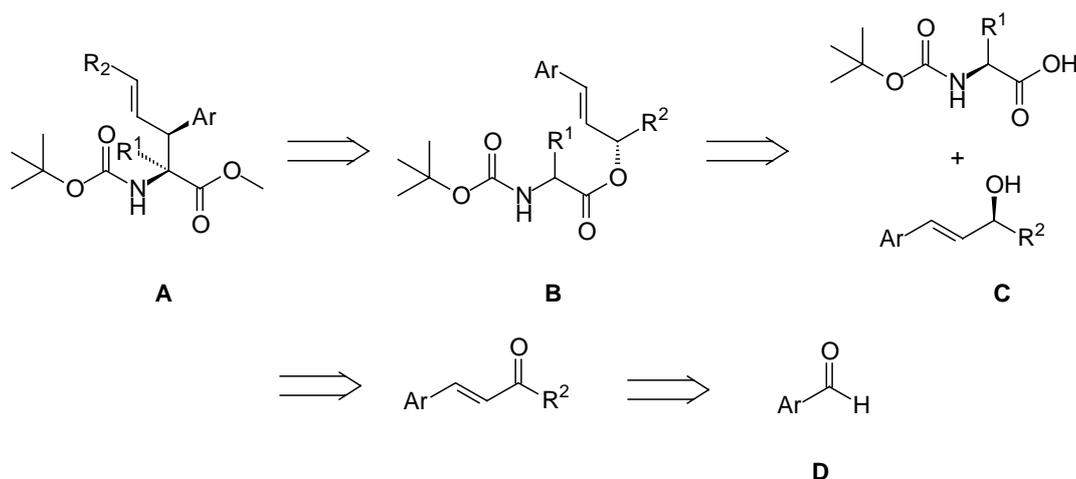


Schema 3.41: Synthese von Aoda nach Linares *et al.*

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1 Synthese von Phenylalaninmimetika

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von sogenannten Phenylalaninmimetika **A**, die *via* Esterenolat-Claisen-Umlagerung chiraler Aminosäureallyl-ester **B** zugänglich sind. Die dazu benötigten chiralen Allylalkohole **C** können ausgehend von substituierten Benzaldehydderivaten **D** hergestellt werden (Schema 4.1).



Schema 4.1: Retrosynthetische Betrachtung der Phenylalaninmimetika

4.1.1 Synthese der chiralen Allylalkohole

Zu Beginn der Synthese wurden verschiedene Allylalkohole hergestellt, die in einer enzymatischen kinetischen Racematspaltung zu den entsprechenden optisch aktiven Alkoholen umgesetzt werden sollten. Das einfachste Derivat **1** dieser Verbindungsklasse wurde durch Grignard-Reaktion von Zimtaldehyd in 97 % Ausbeute erhalten, Allylalkohol **2** stammt aus den Chemikalienbeständen des Arbeitskreises (Abbildung 1).



Abbildung 4.1: Struktur der Allylalkohole **1** und **2**

Zusätzlich wurden ausgehend von verschiedenen substituierten Benzaldehydderivaten sowie Naphthaldehyd in einer Horner- bzw. Wittig-Reaktion die α,β -ungesättigten Methylketone **3-8** synthetisiert, die in einer Luche-Reduktion^[86] sauber zu den Allylalkoholen **9-14** abreagierten (Tabelle 4.1). Dabei konnten im Fall von *p*-Tolyl- und *p*-Trifluormethyl-

4. Ergebnisse und Diskussion

benzaldehyd die Ausbeuten deutlich gesteigert werden, wenn zur Olefinierung mit dem Wittig-Reagenz **P-2** anstatt mit dem Phosphonat **P-1** umgesetzt wurde.

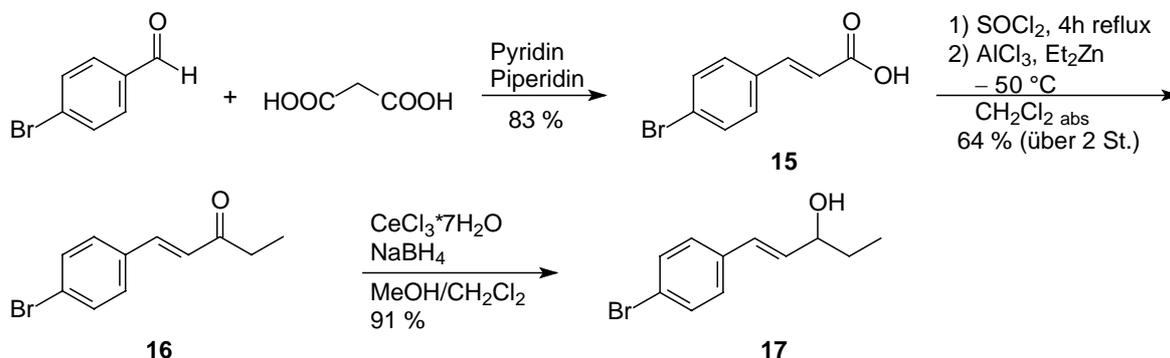
Tabelle 4.1: Synthese der racemischen Allylalkohole

"P-1"

"P-2"

Eintrag	Ar	Ausbeute		Produkt	Ausbeute		Produkt
		P-1	P-2		Luche-Reduktion		
1	<i>p</i> -MeO-Ph	89 %	n. d.	3	80 %		9
2	Naphthyl	n. d.	70 %	4	94 %		10
3	Piperonyl	92 %	n. d.	5	83 %		11
4	<i>p</i> -Tolyl	41 %	87 %	6	80 %		12
5	<i>p</i> -CF ₃ -Ph	37 %	85 %	7	95 %		13
6	<i>p</i> -Br-Ph	n. d.	87 %	8	99 %		14

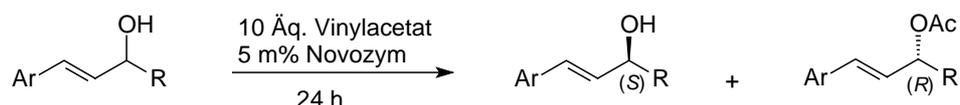
Durch Umsetzung von *p*-Brom-benzaldehyd mit Malonsäure in Pyridin/Piperidin wurde in 83 % Ausbeute das Zimtsäurederivat **15** erhalten. Nach Überführung von **15** in das entsprechende Säurechlorid konnte dieses mit Diethylzink in Anwesenheit von Aluminiumchlorid in 64 % Ausbeute zum Ethylketon **16** umgesetzt werden.^[87] Der Allylalkohol **17** wurde schließlich in 91 % Ausbeute *via* Luche-Reduktion erhalten (Schema 4.2).



Schema 4.2: Synthese von Allylalkohol **17**

Die racemischen Allylalkohole **1,2, 9-14** sowie **17** wurden anschließend in einer enzymatischen kinetischen Racematspaltung mit Novozym 435[®] eingesetzt. Dabei konnten sowohl für die entstehenden Acetate als auch für die isolierten Allylalkohole hervorragende Enantioselektivitäten erhalten werden (Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2: Enzymatische kinetische Racematspaltungen



Eintrag	Substrat	Alkohol			Acetat		
		Ausbeute	ee	Produkt	Ausbeute	ee	Produkt
1	1	49 %	98 %	(<i>S</i>)- 1	48 %	> 99 %	(<i>R</i>)- 18
2	2	42 %	> 99 %	(<i>S</i>)- 2	46 %	92 %	(<i>R</i>)- 19
3	9	46 %	> 99 %	(<i>S</i>)- 9	49 %	> 99 %	(<i>R</i>)- 20
4	10	49 %	> 99 %	(<i>S</i>)- 10	50 %	98 %	(<i>R</i>)- 21
5	11	33 %	> 99 %	(<i>S</i>)- 11	33 %	> 99 %	(<i>R</i>)- 22
6	12	47 %	99 %	(<i>S</i>)- 12	43 %	97 %	(<i>R</i>)- 23
7	13	42 %	> 99 %	(<i>S</i>)- 13	38 %	> 99 %	(<i>R</i>)- 24
8	14	44 %	99 %	(<i>S</i>)- 14	49 %	96 %	(<i>R</i>)- 25
9	17	44 %	¹	(<i>S</i>)- 17	44 %	¹	(<i>R</i>)- 26

¹ keine Auftrennung der Enantiomere *via* HPLC oder GC möglich

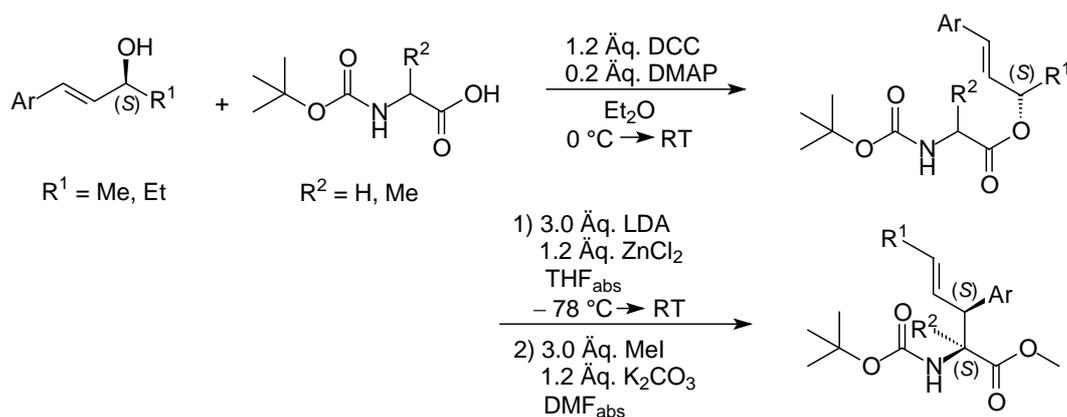
4.1.2 DCC-Knüpfungen und Esterenolat-Claisen-Umlagerung der Allylester

Die mit sehr guten Enantioselektivitäten von durchweg > 98 % ee erhaltenen Allylalkohole wurden im nächsten Reaktionsschritt in einer Steglich-Veresterung^[88] mit *N*-Boc-Glycin oder (*S*)-*N*-Boc-Alanin in die entsprechenden Aminosäureallylester (*S*)-**27** – (*S,S*)-**37** überführt, die in Ausbeuten zwischen 78 und 100 % isoliert wurden. Diese wurden im Anschluss in einer Esterenolat-Claisen-Umlagerung^[3] umgesetzt. Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur über Nacht wurde die Reaktionsmischung hydrolysiert, die Rohsäuren mit Diethylether extrahiert und nach Veresterung mit einem Überschuss an Methyljodid konnten die γ,δ -ungesättigten Aminosäuremethyllester (*S,S*)-**38** – (*S,S*)-**48** isoliert werden. Bei allen Substraten verlief die Umlagerung in guten bis sehr guten Ausbeuten zwischen 69 und 89 % und unter exzellenten 1,3-Chiralitätstransfer (Tabelle 4.3). Dabei war zu beachten, dass die frisch hergestellte LDA-Lösung vor ihrer Zugabe zum Reaktionskolben auf – 78 °C gekühlt werden sollte. Die Zugabe zur Reaktionslösung aus dem jeweiligen Aminosäureallylester und Zinkchlorid, die zuvor ebenfalls auf – 78 °C gekühlt wurde, erfolgte mit Hilfe einer Transferkanüle, da so die Zutropfgeschwindigkeit am besten reguliert werden konnte.

4. Ergebnisse und Diskussion

Bei zu schneller Zugabe der Basenlösung oder Zugabe einer unzureichend gekühlten Base kam es ansonsten zur Spaltung der Allylester und die Ausbeuten brachen auf Werte um 50 % ein. Ähnliche Effekt konnten auch bei der im Arbeitskreis durchgeführten Umlagerung stannilyierter Allylester beobachtet werden.^[89]

Tabelle 4.3: DCC-Knüpfung und Esterenolat-Claisen-Umlagerung



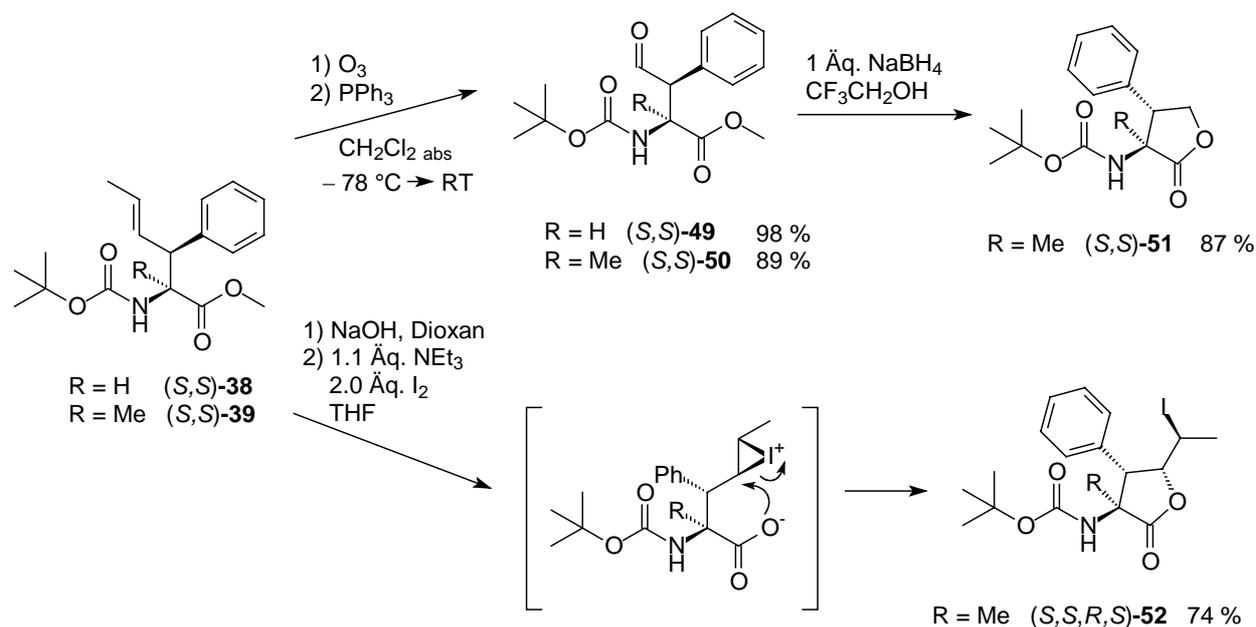
Eintrag	Substrate	DCC-Knüpfung		Esterenolat-Claisen-Umlagerung			
		Ausbeute	Produkt	Ausbeute	ee	ds	Produkt
1	(<i>S</i>)- 1 + BocGlyOH	100 %	(<i>S</i>)- 27	84 %	> 99 %	> 99 %	(<i>S,S</i>)- 38
2	(<i>S</i>)- 1 + BocAlaOH	96 %	(<i>S,S</i>)- 28	87 %	> 99 %	> 99 %	(<i>S,S</i>)- 39
3	(<i>S</i>)- 2 + BocAlaOH	96 %	(<i>S,S</i>)- 29	88 %	> 99 %	> 99 %	(<i>S,S</i>)- 40
4	(<i>S</i>)- 9 + BocGlyOH	97 %	(<i>S</i>)- 30	69 %	> 99 %	97 %	(<i>S,S</i>)- 41
5	(<i>S</i>)- 10 + BocGlyOH	93 %	(<i>S</i>)- 31	79 %	> 99 %	> 99 %	(<i>S,S</i>)- 42
6	(<i>S</i>)- 11 + BocGlyOH	78 %	(<i>S</i>)- 32	84 %	> 99 %	96 %	(<i>S,S</i>)- 43
7	(<i>S</i>)- 12 + BocGlyOH	84 %	(<i>S</i>)- 33	84 %	98 %	> 99 %	(<i>S,S</i>)- 44
8	(<i>S</i>)- 13 + BocGlyOH	87 %	(<i>S</i>)- 34	79 %	> 99 %	> 99 %	(<i>S,S</i>)- 45
9	(<i>S</i>)- 14 + BocGlyOH	91 %	(<i>S</i>)- 35	85 %	> 99 %	> 99 %	(<i>S,S</i>)- 46
10	(<i>S</i>)- 14 + BocAlaOH	100 %	(<i>S,S</i>)- 36	83 %	> 99 %	98 %	(<i>S,S</i>)- 47
11	(<i>S</i>)- 17 + BocAlaOH	90 %	(<i>S,S</i>)- 37	89 %	97 %	> 99 %	(<i>S,S</i>)- 48

4.1.3 Derivatisierung der Umlagerungsprodukte

Ausgehend von den durch Claisen-Umlagerung erhaltenen γ,δ -ungesättigten Aminosäuren sollten im Anschluss verschiedene Derivate aufgebaut werden (Schema 4.3). So wurde die Doppelbindung der beiden Aminosäureester (*S,S*)-**38** und (*S,S*)-**39** ozonolytisch gespalten und nach oxidativer Aufarbeitung die Aldehyde (*S,S*)-**49** in 98 % und (*S,S*)-**50** in 89 % Ausbeute erhalten. Wie bei Aldehyd (*S,S*)-**49** bereits aus dem NMR-Spektrum ersichtlich war, lag bei dieser Verbindung eine hohe Enolisierungstendenz vor, woraus eine Epimerisierung des β -

Zentrums der Aminosäure resultierte. HPLC-Untersuchung bestätigten schließlich diese Annahme, da ein Diastereomergemisch des Aldehyds (*S,S*)-**49** mit 79 % ds erhalten wurden. Bei Aldehyd (*S,S*)-**50** trat diese Beobachtung nicht auf. Sowohl im NMR-Spektrum als auch im HPLC-Chromatogramm war nur ein Diastereomer vorhanden. So schien die zusätzliche Methylgruppe am α -Zentrum die Enolisierung zu unterdrücken.

Wurde der Aldehyd (*S,S*)-**50** mit Natriumborhydrid reduziert, bildete sich aus dem *in situ* entstehenden Alkohol sofort das Lacton (*S,S*)-**51**, das mit einer Ausbeute von 87 % isoliert wurde.^[90] Das gleiche Produkt wurde auch erhalten, wenn nach beendeter Ozonolyse von (*S,S*)-**39** die Aufarbeitung unter reduktiven Bedingungen erfolgte. Allerdings war die *over all* Ausbeute an Lacton besser, wenn man die Reaktion stufenweise über Aldehyd (*S,S*)-**50** durchführte. Wurde das Aminosäureesterderivat (*S,S*)-**39** zunächst verseift und dann in einer Iodlactonisierung umgesetzt, konnte in einer Ausbeute von 74 % und einer Diastereoselektivität von 88 % ds das Iodlacton (*S,S,R,S*)-**52** isoliert werden. Da durch die Esterenolat-Claisen-Umlagerung sowohl das α - und β -Zentrum des Aminosäurederivates (*S,S*)-**39** festgelegt sind, sollte aus sterischen Gründen die Bildung des Iodoniumions bevorzugt von der Vorderseite erfolgen, so dass der Angriff des Carboxylates von der Rückseite stattfindet. Diese Annahme konnte schließlich durch NOE-Messungen bestätigt werden.



Schema 4.3: Derivatisierung von Umlagerungsprodukten

4.2 Synthese von Chlamydocin

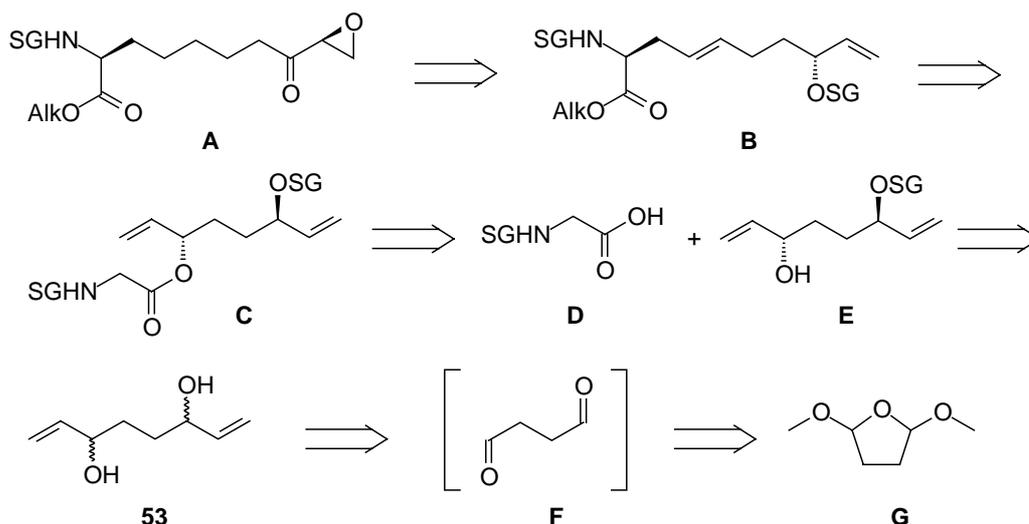
4.2.1 Retrosynthetische Betrachtung von Aoe

Wie bereits gezeigt (Schema 3.27), enthält Chlamydocin (2*S*,9*S*)-2-Amino-9,10-epoxy-8-oxo-dekansäure (Aoe) als unnatürliche Aminosäure. Formal betrachtet stellt Aoe ein α -alkyliertes Glycin mit einer C-8-Seitenkette dar. Der synthetische Anspruch besteht nun zum einen im stereoselektiven Aufbau des Aminosäure- α -Zentrums und zum anderen im stereoselektiven Aufbau des endständigen Epoxyketons.

Die im Kenntnisstand beschriebenen Synthesen zerlegen die C-8-Seitenkette meist in zwei Fragmente und führen nach Alkylierung eines Glycinäquivalents die „fehlenden“ Kohlenstoffe über C-C-Knüpfungsreaktionen ein. In der vorliegenden Arbeit soll die im Arbeitskreis Kazmaier entwickelte Esterenolat-Claisen-Umlagerung^[3] zur Aoe-Synthese verwendet werden. Sie sollte die komplette Einführung der C-8-Glycinseitenkette in einem einzigen Reaktionsschritt erlauben. Durch die Verwendung eines chiralen Aminosäureallylester sollte dann der stereoselektive Aufbau des α -Zentrums der Aminosäure möglich sein.

Für den stereoselektiven Aufbau der Epoxyketon-Funktionalität galt es wegen der Labilität dieser Struktureinheit zu beachten, dass innerhalb der Chlamydocin-Synthese das Epoxyketon so spät wie möglich eingeführt wird. Die dafür notwendige Modifizierung der Seitenkette sollte somit erst nach erfolgter Cyclisierung stattfinden.

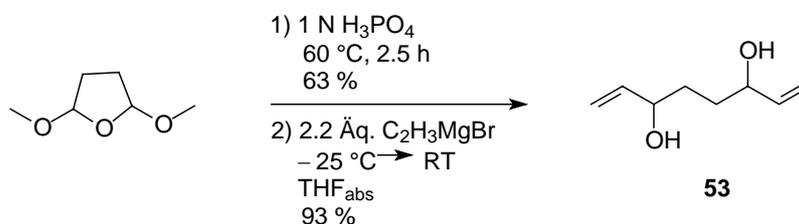
In Schema 4.4 ist die retrosynthetische Zerlegung und die Synthesestrategie für Aoe skizziert. Dabei lässt sich der geschützte Aoe-Ester **A** auf Verbindung **B** zurückführen, die in γ,δ -Position relativ zur Carbonylfunktion eine Doppelbindung enthält und damit *via* Esterenolat-Claisen-Umlagerung aus dem Glycinallylester **C** hergestellt werden kann. Nach Spaltung des Esters verbleiben ein geschütztes Glycin **D** und der optisch aktive Diallylalkohol **E**, der durch enzymatische Racematspaltung aus Diol **53** zugänglich sein sollte. Wird **E** als Synthesebaustein verwendet, kann ein Alkoholzentrum zum stereoselektiven Aufbau des sich bei der Umlagerung neu bildenden α -Zentrums genutzt werden. Das zweite Alkoholzentrum könnte dann bei einer späteren Sharpless-Epoxidierung zur Stereokontrolle der Epoxidbildung verwendet werden.



Schema 4.4: Retrosynthetische Überlegungen zu Aoe

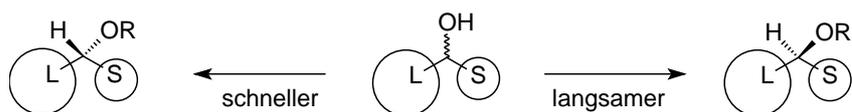
4.2.2 Untersuchungen zur enzymatischen Racematspaltung von Diallylalkohol **53**

Zur Synthese von **53** wurde Dimethoxytetrahydrofuran protonenkatalysiert mit 1 N Phosphorsäure zum Succindialdehyd geöffnet^[91], der nach destillativer Entfernung des entstandenen Methanols in einer Rohausbeute von 63 % erhalten und in einer Grignard-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid zu Diallylalkohol **53** in 93 % Ausbeute umgesetzt wurde (Schema 4.5).

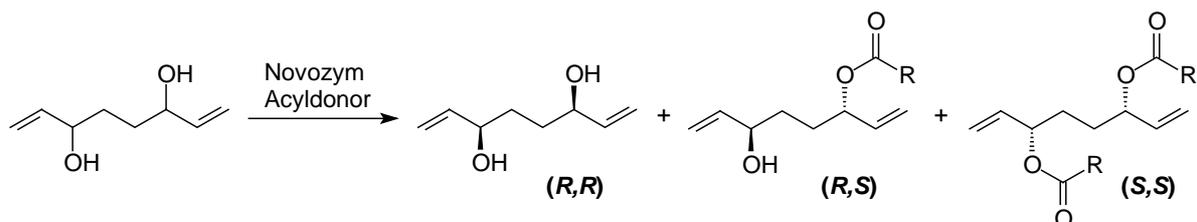


Schema 4.5: Synthese von Diallylalkohol **53**

Im nächsten Schritt der Synthese sollte dann die enzymatische Racematspaltung erfolgen. Bei Novozym 435[®], das bei der Racematspaltung verwendet wurde, handelt es sich um die immobilisierte Lipase B aus *Candida antarctica*.^[92] Um den stereochemischen Ausgang der Veresterungsreaktion vorauszusagen, kann die Regel von Kazlauskas herangezogen werden, wie in Abbildung 4.2 dargestellt.^[93] Ist der Alkohol dabei so angeordnet, dass der große Rest L nach links und der kleinere Rest S nach rechts steht, wird das Enantiomer schneller acyliert, dessen Hydroxyfunktion nach hinten zeigt. Das zweite Enantiomer reagiert deutlich langsamer, im Idealfall einer enzymatischen Racematspaltung gar nicht, so dass am Ende sowohl das Acetat wie auch der Alkohol enantiomerenrein entstehen.

**Abbildung 4.2:** Regel von Kazlauskas

Betrachtet man Diallylalkohol **53** unter den Aspekten der Kazlauskas-Regel, sollte die Racematspaltung mit Novozym die in Schema 4.6 gezeigten Produkte liefern. Die monoacylierte (*R,S*)-Verbindung würde dann die für die Synthese von Aoe benötigten Stereozentren enthalten.

**Schema 4.6:** theoretische Produkte der Racematspaltung

Aus diesem Grund wurde die Racematspaltung näher untersucht. In Tabelle 4.4 sind die eingesetzten Acylierungsmittel und jeweiligen Selektivitäten für das monoacylierte Produkt zusammengefasst. Leider konnte unter keiner der verwendeten Reaktionsbedingungen das (*R,S*)-Monoacyl-Produkt in einer für die weitere Synthese zufriedenstellenden *anti*-Diastereoselektivität erhalten werden. Die erhaltenen Selektivitäten der monoacylierten Verbindung stehen mit den Ergebnissen von Unelius *et al.* im Einklang, die die Racematspaltung des zu **53** analogen Dipropargylalkohols untersuchten.^[94] Da hier Ethyloctanoat als Acylierungsmittel für Diole gute Ergebnisse lieferte, wurde es auch in der Racematspaltung von Diallylalkohol **53** getestet. Die Verwendung von Ethyloctanoat (Eintrag 4, 5) hatte allerdings den Nachteil, dass zur Verschiebung des Gleichgewichts das bei der Reaktion entstehende Ethanol entfernt werden musste. Dazu war es notwendig, die Reaktionsmischung mechanisch zu rühren und auf 80 °C zu erhitzen. Bei Anlegen eines Vakuums von 140 mbar konnte die Temperatur auf 40 °C gesenkt werden. Durch das mechanische Rühren wurde mit der Zeit allerdings das Trägermaterial des Enzyms zerrieben, die enzymatische Reaktion kam zum Erliegen und die Ergebnisse waren nicht reproduzierbar. Wahrscheinlich trat dadurch die thermische Acylierungsreaktion in den Vordergrund. Bei Verwendung von Trifluorethyl-octanoat (Eintrag 6) wurde die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt und auch nach drei Tagen Reaktionszeit war nur Edukt vorhanden. Wurde Vinyloctanoat als Acylierungsmittel verwendet (Eintrag 7), stellte sich genau der gegenteilige Effekt ein. Nach einem Tag konnte auf dem DC lediglich noch das Diol sowie die biacylierte Spezies detektiert werden. Die monoacylierte Verbindung war unter diesen Verbindungen nicht isolierbar.

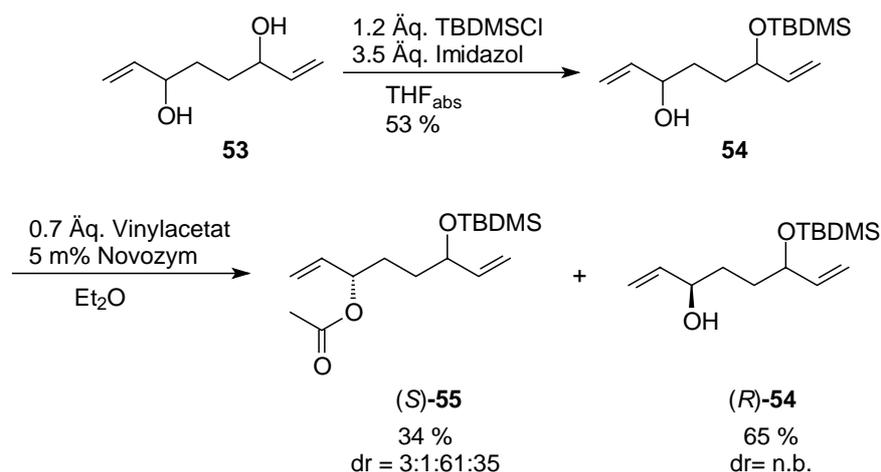
Tabelle 4.4: bei der Racematspaltung verwendete Acyldonoren und Reaktionsbedingungen

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Acyldonor	mono-Addukt SS:RS:RR [%]
1	2 m% Novozym, RT, 7 d	10 Äq. Vinylacetat	24:67:9
2	2 m% Novozym, 40 °C, 2 d in Hexan	4 Äq. Vinylacetat	31:68:1
3	2 m% Novozym, 40 °C, 2 d in Toluol	4 Äq. Vinylacetat	26:70:4
4	8.75 m% Novozym, 80°C, 3d	2 Äq. Ethyloctanoat	13:81:6
5	8.75 m% Novozym, 40°C, 140 mbar, 6 d	2 Äq. Ethyloctanoat	12:80:8
6	8.75 m% Novozym, 40°C, 140 mbar, 3 d	2 Äq. Trifluorethyloctanoat	-
7	10 m% Novozym, RT, 24 h	2 Äq. Vinyloctanoat	-

An dieser Stelle sei erwähnt, dass auch Versuche, das racemische Diacetat enzymatisch selektiv mit Novozym 435[®] sowie einer *Candida rugosa* Lipase zu verseifen, ähnlich erfolglos blieben.

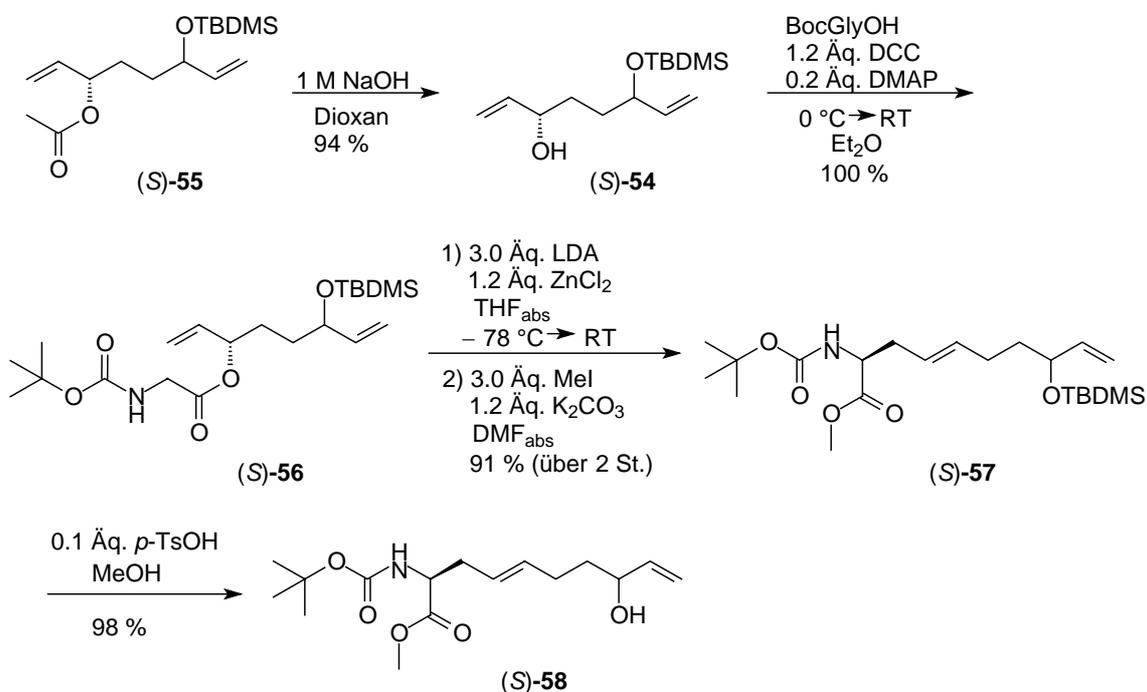
4.2.3 Alternativer Syntheseweg mit zwei getrennten Racematspaltungen

Da sich die Ergebnisse der direkten Racematspaltung des Diallylalkohols **53** als unzufriedenstellend erwiesen, sollten die beiden Alkoholzentren in zwei voneinander getrennten Racematspaltungen generiert werden. Wurde das Diol **53** mit *tert*-Butyldimethylchlorsilan umgesetzt, konnte die monogeschützte Verbindung **54** in 53 % Ausbeute erhalten werden. Wurde damit anschließend die Racematspaltung durchgeführt, wurden als Produkte Acetat (*S*)-**55** und Alkohol (*R*)-**54** als Produkte erhalten. Um eine bessere Diastereoselektivität zu erreichen, wurde das Acylierungsmittel Vinylacetat nur in geringen Überschuss zugesetzt und Ether als Cosolvenz verwendet. Dennoch scheint gleich von Beginn an auch das „falsche Alkoholzentrum“ acyliert zu werden, so dass für (*S*)-**55** bestenfalls ein Diastereomerenverhältnis von 3:1:61:35 erreicht werden konnte (Schema 4.7).



Schema 4.7: Silylschätzung und Racematspaltung

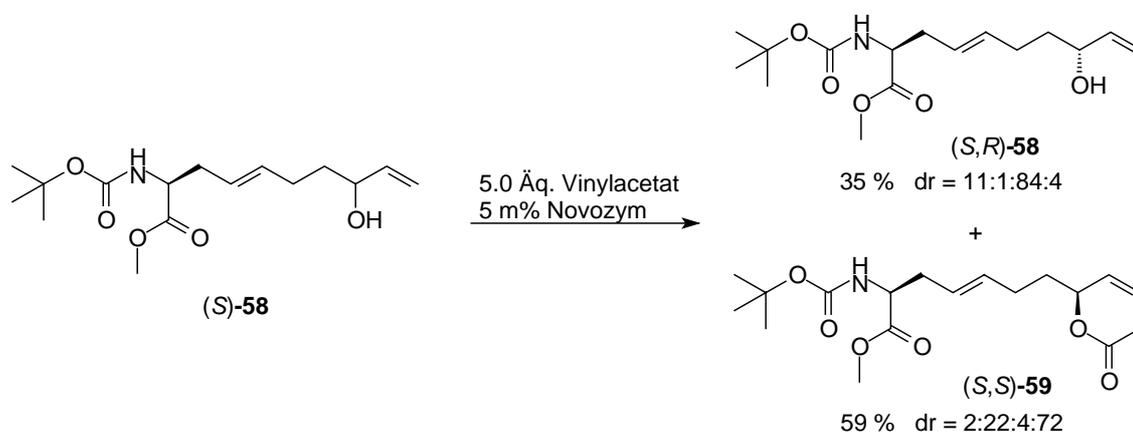
Das in 34 % Ausbeute erhaltene Acetat (*S*)-**55** wurde anschließend mit Natronlauge verseift und der Allylkohol (*S*)-**54** in einer Steglich-Veresterung mit *N*-Boc-Glycin in quantitativer Ausbeute zum Aminosäureallylester (*S*)-**56** umgesetzt.^[88] Dieser wurde im nächsten Reaktionsschritt *via* Esterenolat-Claisen-Umlagerung in das γ,δ -ungesättigte Aminosäurederivat (*S*)-**57** überführt, das in einer Ausbeute von 91 % erhalten wurde.^[3] Im Anschluss daran wurde die Silylschutzgruppe mit *p*-Toluolsulfonsäure abgespalten und (*S*)-**58** in einer Ausbeute von 98 % isoliert (Schema 4.8).



Schema 4.8: DCC-Knüpfung und Esterenolat-Claisen-Umlagerung

Der nächste Reaktionsschritt beinhaltete nun die zweite Racematspaltung, um das Alkoholzentrum in der Seitenkette zu generieren. Wurde Verbindung (*S*)-**58** mit Vinylacetat und Novozym geschüttelt, wurden als Produkte der Alkohol (*S,R*)-**58** in 35 % Ausbeute und

einem Diastereomerenverhältnis von 11:1:84:4 sowie das Acetat (*S,S*)-**59** in 59 % Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 2:22:4:72 erhalten (Schema 4.9).^{*} Der Alkohol (*S,R*)-**58** dient in der weiteren Synthese als Vorstufe für Aoe, das Acetat (*S,S*)-**59** wird zum Aufbau von Aoda verwendet.



Schema 4.9: Racematspaltung der Alkoholfunktion in der Seitenkette

4.2.4 Synthese des linearen Tetrapeptidbausteins für Chlamydocin

Bei der Synthese von Cyclopeptiden und anderen cyclischen Makromolekülen muss im Zuge einer retrosynthetischen Betrachtung stets über die Wahl möglicher „Schnittstellen“ nachgedacht werden. Umgekehrt bedeutet das vom synthetischen Standpunkt aus, dass oftmals die Aminosäuresequenz der linearen Vorstufe entscheidend ist, damit im Cyclisierungsschritt möglichst hohe Ausbeuten erhalten werden können. Generell haben sich die folgenden Strategien als sinnvoll erwiesen:^[95a,b]

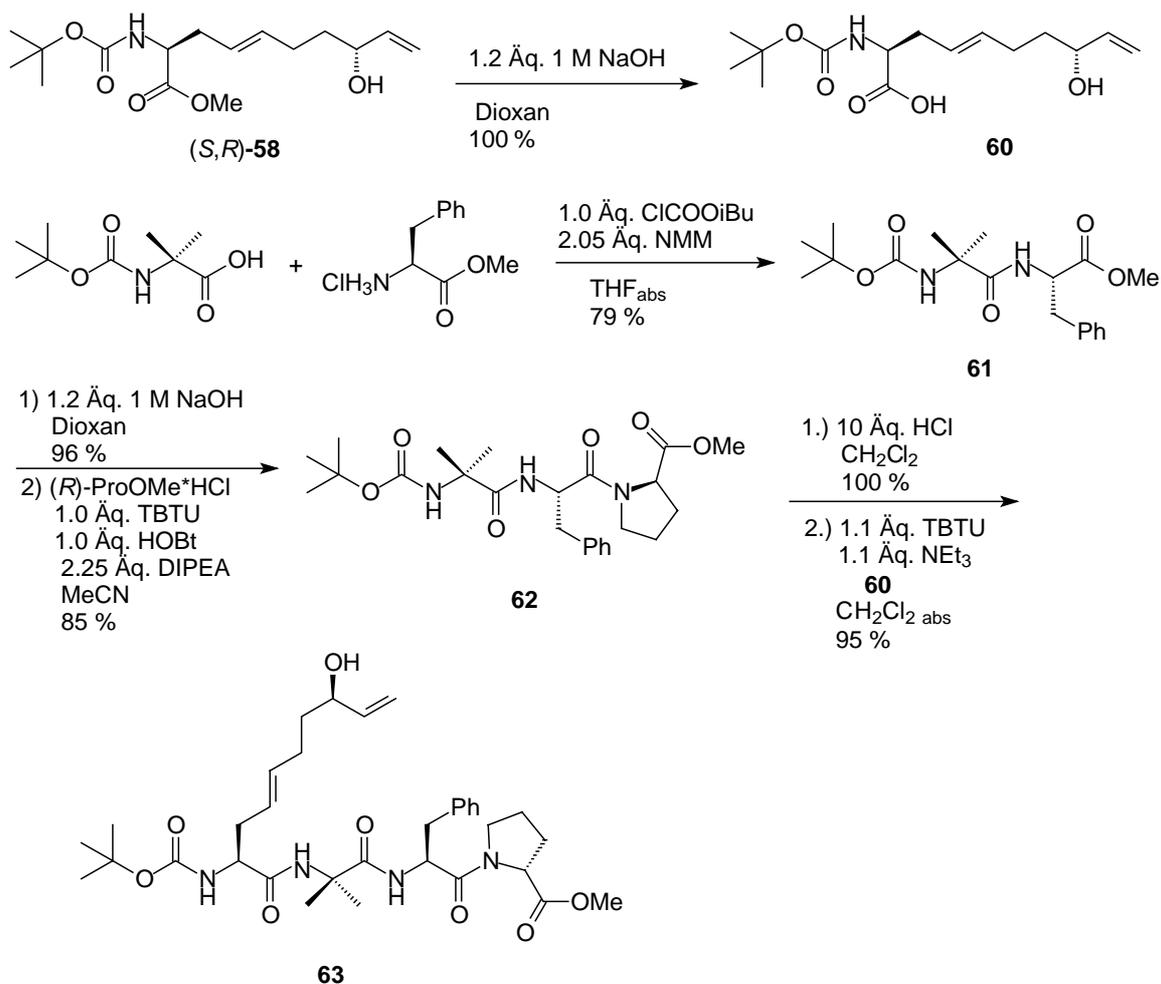
- Der sterische Anspruch an der Cyclisierungsposition sollte möglichst gering gehalten werden, der Ringschluss also nicht in der Nähe *N*-alkylierter, α,α -disubstituierter oder β -verzweigter Aminosäuren erfolgen, wobei hier Prolin eine Ausnahme darstellt.
- Die Cyclisierung sollte wenn möglich zwischen einer (*R*)- und (*S*)-Aminosäure erfolgen, da diese Reaktion schneller verläuft als zwischen Aminosäuren mit gleich konfiguriertem α -Zentrum, wobei idealerweise der *N*-Terminus die (*R*)-Konfiguration besitzen sollte.^[95c]
- Weiterhin können vorliegende Wasserstoffbrücken, die das lineare Tetrapeptid auf eine gewisse Weise ausrichten können, den Cyclisierungsschritt erleichtern und so zu guten Ausbeuten beitragen.
- Auch die Existenz von schleifeninduzierenden Struktureinheiten wie Glycin oder das Vorliegen sekundärer Amidbindungen können für die Cyclisierung hilfreich sein.

^{*} Die Bestimmung der Diastereoselektivitäten erfolgte nach Derivatisierung zu den entsprechenden *p*-Nitrobenzoaten. Dazu wurde der Alkohol (*S,R*)-**58** mit *p*-Nitrobenzoylchlorid umgesetzt. Das Acetat (*S,S*)-**59** wurde erst mit Kaliumcarbonat verseift und dann analog zum Alkohol derivatisiert.

Da Amidbindungen in Peptiden und Proteinen fast ausschließlich in *trans*-Konfiguration vorliegen, sei speziell für cyclische Tetrapeptide anzumerken, dass der sich im Cyclisierungsschritt bildende 12-gliedrige Ring eine ungünstig hohe Ringspannung besitzt, wenn alle darin vorhandenen Aminosäuren (*S*)-konfiguriert sind. Dies macht die Synthese solcher Ringe schwierig. Ein Indiz dafür ist, dass es teilweise im Aktivierungsschritt zur Epimerisierung der C-terminalen Aminosäure kommen kann, bevor eine Cyclisierung stattfindet. Befinden sich im Ring allerdings (*R*)- oder *N*-alkylierte Aminosäuren wird die Cyclisierung erleichtert. Auch der Einbau einer β -Aminosäure und damit die Bildung eines 13-gliedrigen Ringes kann die Cyclisierung maßgeblich vereinfachen.

In der Synthese von Chlamydocin konnte bei der Überlegung der für die spätere Cyclisierung beste Sequenz auf bestehende Synthesen, wie etwa die von Schmitt *et al.* zurückgegriffen werden, die (*R*)-Prolin als C-terminales Ende und eine Vorstufe der unnatürlichen (*S*)-Aoe als *N*-terminales Ende der Peptidkette identifizierten.^[74] Diese Aminosäuresequenz hat darüber hinaus den Vorteil, dass die kostbare Aoe erst in einem der letzten Reaktionsschritte vor der Cyclisierung eingebaut werden kann.

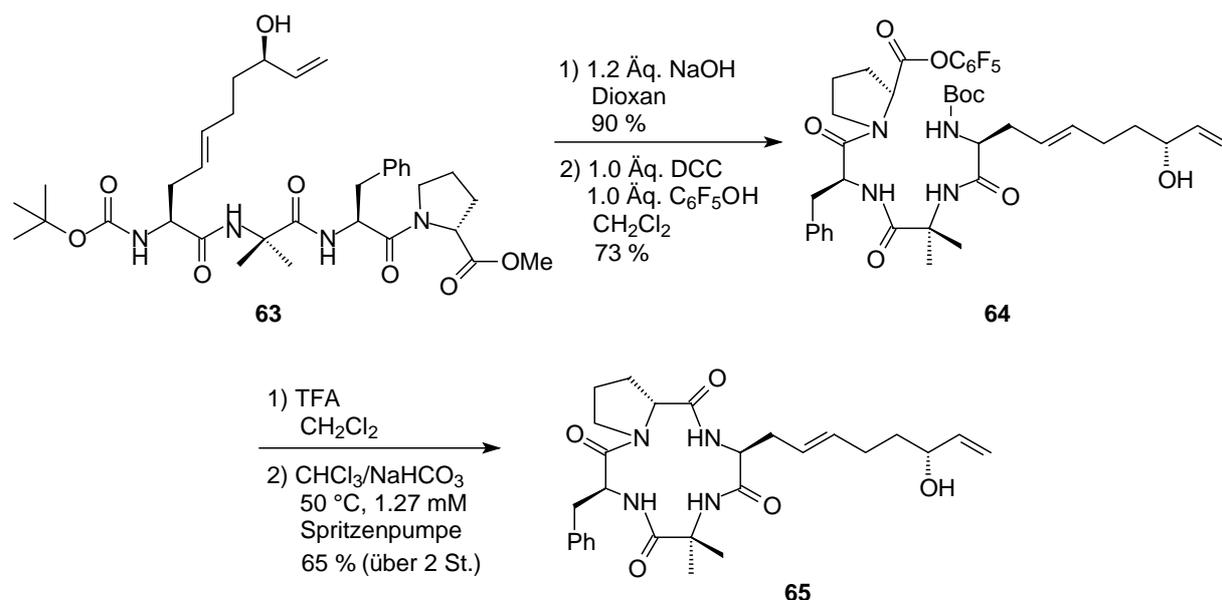
Daher wurde zunächst aus BocAibOH und (*S*)-Phenylalaninmethylester-hydrochlorid das Dipeptid **61** aufgebaut. Die beste Ausbeute von 79 % wurde dabei mit Chlorameisensäureisobutylester als Knüpfungsreagenz und *N*-Methylmorpholin als Base erhalten. Als Nebenprodukt entstand das gleiche Dipeptid, das anstelle der Boc-Schutzgruppe eine *iso*-Butyloxycarbonylschutzgruppe am Stickstoff enthielt. Anschließend wurde der Dipeptidmethylester mit Natronlauge und einer Ausbeute von 96 % verseift und mit (*R*)-Prolinmethylester-hydrochlorid zu Tripeptid **62** geknüpft. Mit der Kombination aus TBTU und HOBt als Knüpfungsreagenzien konnte mit 85 % die beste Ausbeute erhalten werden. Abschließend wurde bei **62** mit Salzsäure die Boc-Schutzgruppe abgespalten, der Aoe-Precursor (*S,R*)-**58** mit Natronlauge zur freien Säure **60** verseift, und die beiden Komponenten mit TBTU in einer Ausbeute von 95 % zum linearen Tetrapeptid **63** gekuppelt. (Schema 4.10).



Schema 4.10: Synthese des für das Chlamydocin benötigte lineare Tetrapeptid **63**

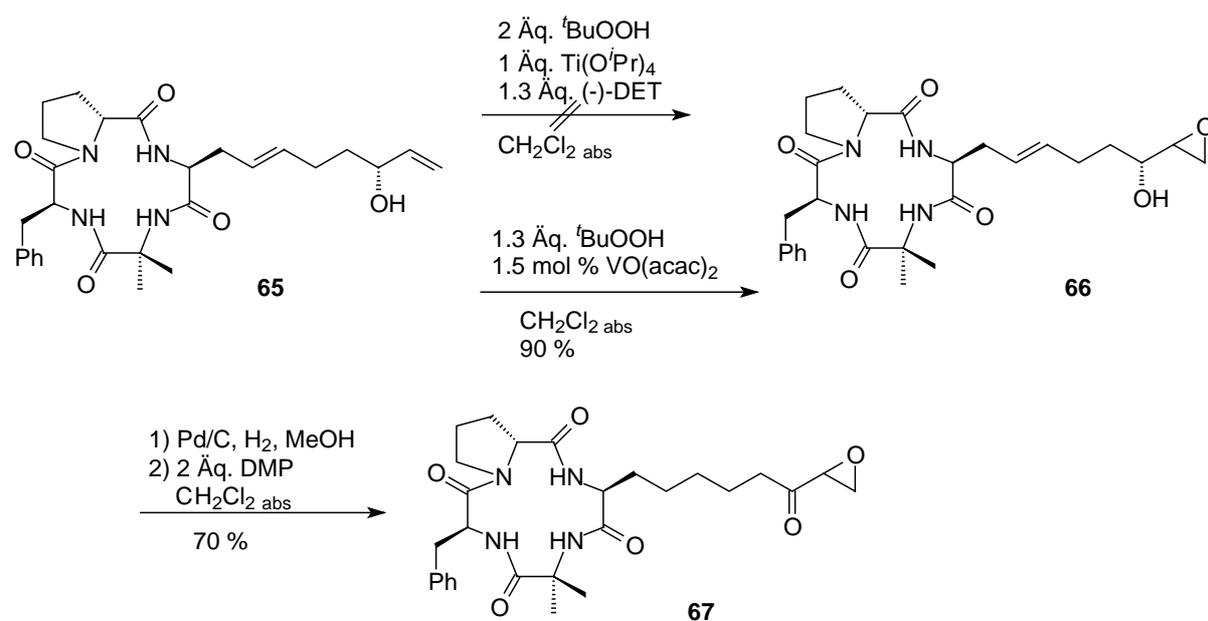
4.2.5 Cyclisierung und abschließende Derivatisierungen der Seitenkette

Zur Cyclisierung wurde das Tetrapeptid **63** verseift und die freie Säure als Pentafluorphenolester **64** aktiviert. Im Vergleich zu Vorversuchen mit einem im Alkoholzentrum der Seitenkette racemischen und TBDMS-geschützten Vorläufer, der in 85 % Ausbeute zum Aktivester umgesetzt werden konnte, betrug die Ausbeute an Pentafluorphenolester mit freier Hydroxygruppe leider nur 73 %. Da auch die Reaktionszeit für die Verseifung von **63** selbst mehr als doppelt so lang war als bei der TBDMS-geschützten Verbindung, scheint die freie Hydroxyfunktion zu einer ungünstigen räumlichen Struktur zu führen, die die C-terminale Carboxylgruppe sterisch abschirmt. Der Pentafluorphenolester **64** wurde dann mit Trifluoressigsäure am N-Terminus entschützt und das so erhaltene, in Acetonitril gelöste, TFA-Salz im Zweiphasensystem Chloroform/Natriumhydrogencarbonat bei 50 °C unter Hochverdünnungsprinzip cyclisiert. Die Zugabe der TFA-Salz-Lösung erfolgte *via* Spritzenpumpe. Dabei konnte das Cyclisierungsprodukt **65** mit einer guten Ausbeute von 65 % erhalten werden (Schema 4.11).



Schema 4.11: Cyclisierung des linearen Tetrapeptids

Im Anschluss sollte mit **65** eine Sharpless-Epoxidierung mit Titan-tetraisopropoxid und (-)-Diethyltartrat als chiraalem Ligand durchgeführt werden.^[96] Allerdings konnte auch nach einer Woche Reaktionszeit nur Edukt zurückisoliert werden. Mit Vanadylacetylacetonat als Katalysator und *tert*-Butylhydroperoxid konnte der Epoxyalkohol **66** jedoch mit einer Ausbeute von 90 %, allerdings nur mit einer Diastereoselektivität von 72 % ds erhalten werden.^[97] Abschließend wurde **66** katalytisch hydriert und die Epoxyalkohol-Funktion unter Dess-Martin-Bedingungen^[98] zur Epoxyketon-Funktion oxidiert (Schema 4.12).



Schema 4.12: abschließende Transformationen zur Synthese von Chlamydocin

Leider Chlamydocin **67** nicht in ausreichender Menge erhalten werden, so dass auf eine Charakterisierung mittels Elementaranalyse verzichtet werden musste. Da in der Reaktionssequenz der Aufbau des Epoxids **66** als Epimerengemisch erfolgte, waren im ^1H -Spektrum vor allem die Signale der Amid-Protonen in die Epimere aufgespalten. Dennoch lässt sich bei einem direkten Vergleich mit dem Protonenspektrum des Naturstoffes sagen, dass eine vollständige Übereinstimmung charakteristischer Signale vorliegt. Im ^{13}C -Spektrum war außerdem bei 207.6 ppm der Ketonkohlenstoff deutlich zu erkennen. Darüber hinaus wurde bei LC-MS-Messungen die niedrig aufgelöste Masse erhalten, bei HRMS-Messungen wurden die Massen $[\text{M}+\text{H}]^+$ sowie $[\text{M}-\text{H}]^-$ gefunden. Abschließend bestätigte eine auftretende Gelbfärbung beim Entwickeln des DC mit Phenylhydrazinlösung ebenfalls das Vorhandensein einer Ketonfunktionalität.

4.3 Synthese von Apicidin A

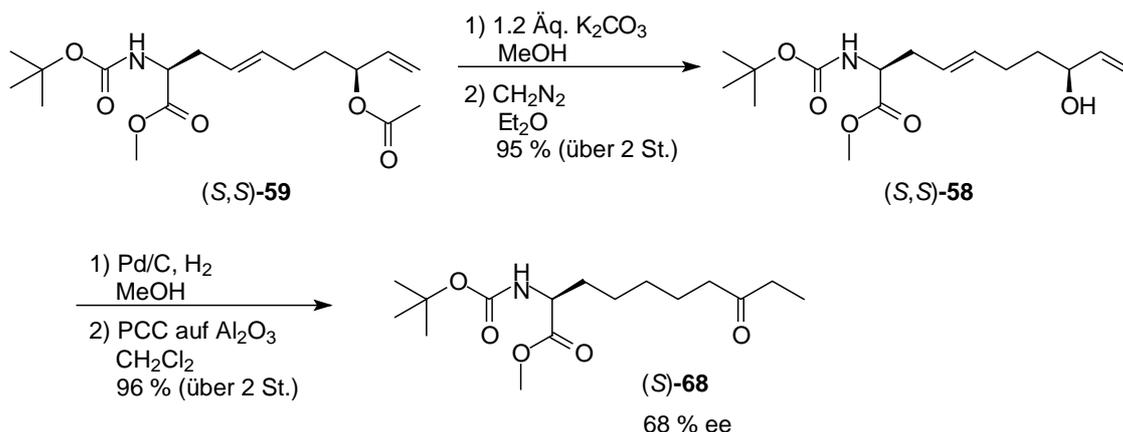
Im Gegensatz zu Chlamydocin, das mit Aoe eine unnatürliche Aminosäure mit Epoxyketon-Seitenkette enthält, besitzt Apicidin A die unnatürliche Aminosäure Aoda mit einer Ethylketoneinheit in der Seitenkette. Anstelle von Prolin, das bei Chlamydocin in (*R*)-Konfiguration auftritt, ist in Apicidin A (*R*)-konfigurierte Pipecolinsäure vorhanden. Anders als bei (*R*)-Prolin, das kommerziell zu tolerierbaren Preisen erhältlich ist, muss (*R*)-Pipecolinsäure synthetisch hergestellt werden. Für die Synthese von Aoda kann das bei der Synthese von Chlamydocin anfallendem Acetat (*S,S*)-**59** verwendet werden.

4.3.1 Synthese von Aoda

Im Unterschied zur Synthese von Chlamydocin, bei der die Aoe aufgrund der chemisch sehr labilen Epoxyketoneinheit erst nach erfolgter Cyclisierung vollständig aufgebaut wurde, kann die Aoda schon vor dem Cyclisierungsschritt in das lineare Tetrapeptid eingebaut werden. Dies bietet den Vorteil, dass nach erfolgter Cyclisierung sofort Apicidin A erhalten wird und keine weiteren Folgereaktionen am Cyclopeptid erfolgen müssen.

Zunächst wurde das bei der Racematspaltung erhaltene Acetat (*S,S*)-**59** mit Kaliumcarbonat verseift. Da auf dem DC allerdings zu erkennen war, dass auch teilweise der Methylester verseift wurde, wurde das Produktgemisch mit Diazomethan im Überschuss versetzt. Unter diesen Bedingungen konnte dann das gewünschte Produkt (*S,S*)-**58** in einer Ausbeute von 95 % erhalten werden. Im Anschluss daran wurde mit Palladium auf Aktivkohle hydriert und abschließend die Alkoholfunktion mit PCC und einer Ausbeute von 96 % zum Keton oxidiert, so dass Aoda in Boc-geschützter Form als Methylester (*S*)-**68** erhalten wurde (Schema 4.13). Aus dem vorliegenden Diastereomerenverhältnis von 2:22:4:72 dr bei (*S,S*)-**59** resultierte für (*S*)-**68** ein Enantiomerenüberschuss von 68 % ee.

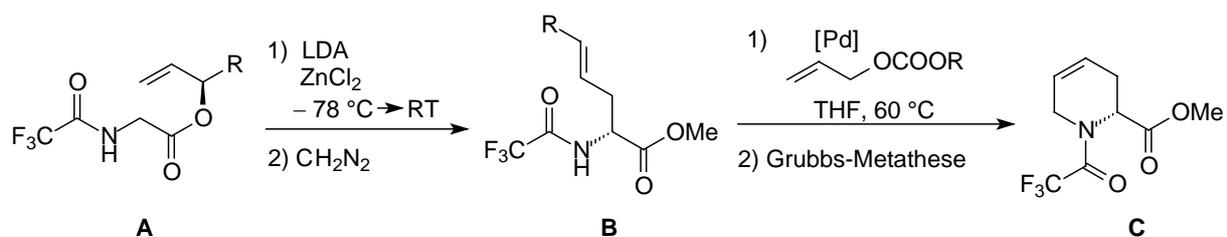
4. Ergebnisse und Diskussion



Schema 4.13: Synthese von Aoda

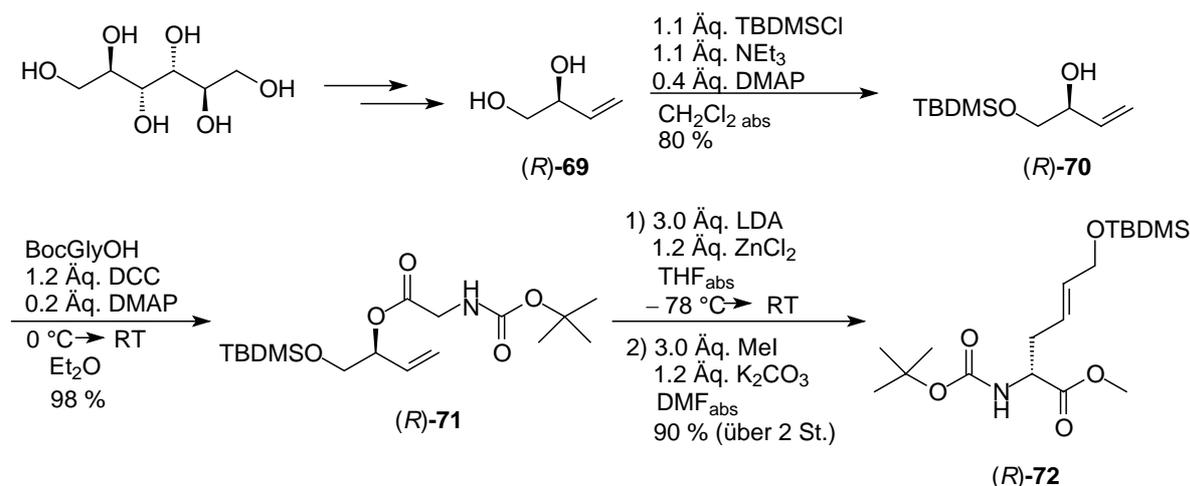
4.3.2 Synthese von (*R*)-Pipicolinsäure

Zur Synthese von (*R*)-Pipicolinsäure sollte erneut die Esterenolat-Claisen-Umlagerung eines verwendet werden, um das α -Zentrum der Pipicolinsäure stereoselektiv aufzubauen. Hierzu wurde im Arbeitskreis Kazmaier bereits eine Syntheseroute entwickelt, die über einen Trifluoracetyl-geschützten Glycinallylester zu einem γ,δ -ungesättigten Aminosäurederivat führt, das nach *N*-Allylierung und Ringschlussmetathese zu einer ungesättigten Pipicolinsäurevorstufe umgesetzt werden kann.^[99] Hierbei wurde die Esterenolat-Claisen-Umlagerung in Gegenwart von Chinin als chiralem Liganden durchgeführt, wobei ein hohes Maß an Chiralitätstransfer beobachtet wurde. Alternativ wäre es ebenso denkbar, als Umlagerungs-edukt einen chiralen Glycinallylester **A** einzusetzen, um das α -Zentrum des unnatürlichen Aminosäureesters **B** stereoselektiv aufzubauen, so dass nach *N*-Allylierung und Ringschlussmetathese das Aminosäurederivat **C** erhalten werden würde (Schema 4.14). Ein Nachteil dieser Synthesesequenz ist die Notwendigkeit der TFA-Schutzgruppe im *N*-Allylierungsschritt. Problematisch ist hierbei insbesondere die selektive Entschützung des Trifluoracetamids neben der Esterfunktion der Pipicolinsäure. Unter basischen Bedingungen findet neben der Entschützung auch eine Verseifung des Methylesters statt. Da aber bei der Synthese von Apicidin A die Pipicolinsäure über die NH-Funktion an eine Dipeptidsäure geknüpft werden muss, stellt sich genau diese Problematik.



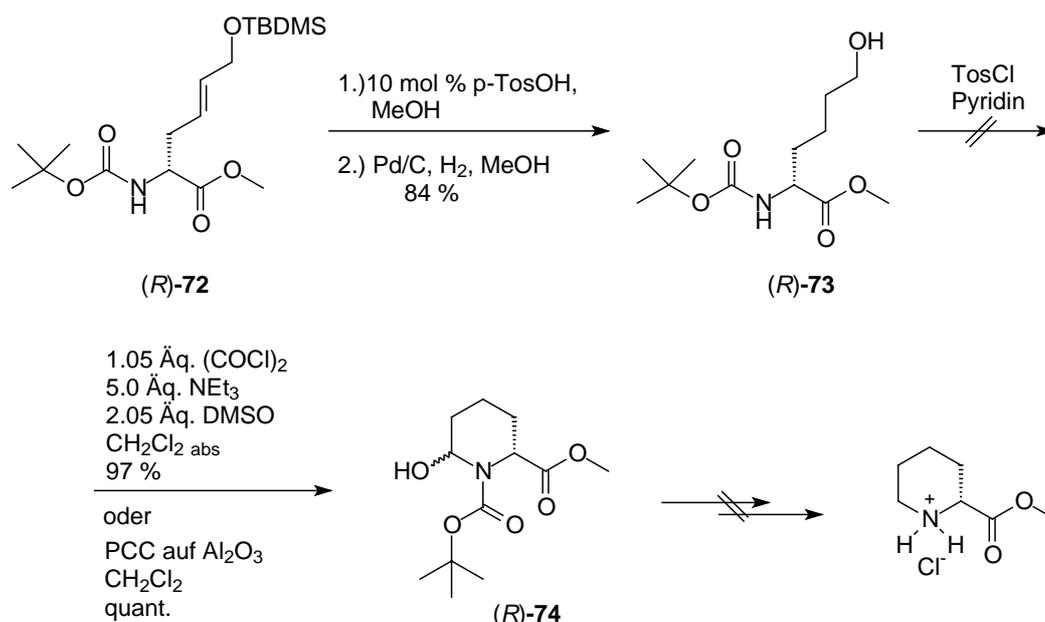
Schema 4.14: mögliche Route für die Synthese von Pipicolinsäurederivaten

Daher wurde über eine Synthesesequenz nachgedacht, die auf die Verwendung der TFA-Schutzgruppe verzichten sollte. Hierfür wurde zunächst der chirale Allylkohol (*R*)-**69** nach literaturbekannten Synthesemethoden^[100] aus (*D*)-Mannitol hergestellt. Nach Silylschätzung der primären Hydroxygruppe wurde Verbindung (*R*)-**70** in 80 % Ausbeute erhalten, die in einer DCC-Knüpfung nach Steglich mit BocGlyOH zum chiralen Allylester (*R*)-**71** mit einer Ausbeute von 98 % umgesetzt wurde. *Via* Esterenolat-Claisen-Umlagerung und anschließender Veresterung mit Methyljodid wurde (*R*)-**71** in das γ,δ -ungesättigte Aminosäurederivat (*R*)-**72** überführt, das in 90 % isoliert wurde (Schema 4.15).



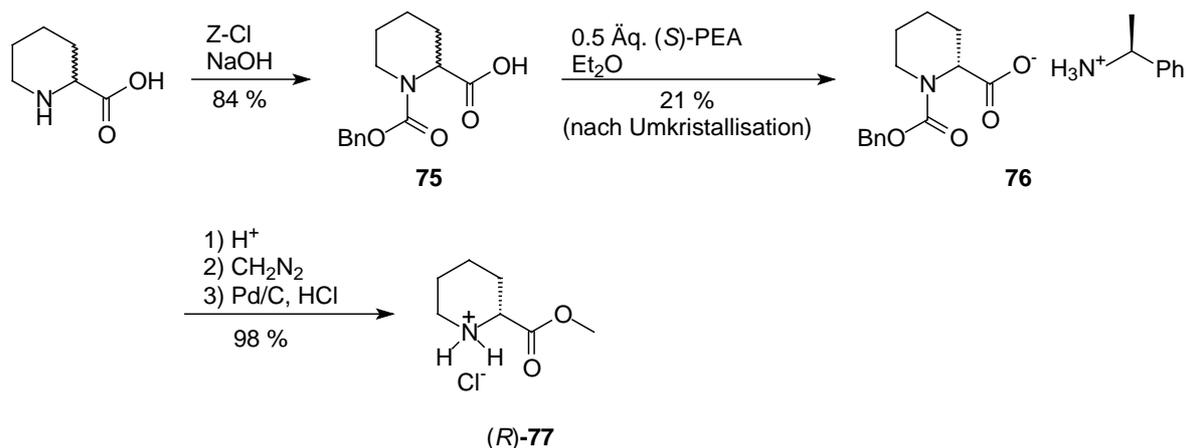
Schema 4.15: *chiral pool*-Synthese ausgehend von (*D*)-Mannitol

Der Aufbau von Pipecolinsäure ausgehend von Aminosäurederivat (*R*)-**72** scheiterte allerdings. Nach katalytischer Hydrierung der Doppelbindung und Entschützung der Alkoholfunktion sollte die freie Hydroxyfunktion von (*R*)-**73** zunächst mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid aktiviert werden, um dann unter Einwirkung einer Base zu einem Boc-geschützten Pipecolinsäurederivat abzureagieren. Jedoch konnte das gewünschte Tosylat nur in Spuren isoliert werden, auf dem DC war hauptsächlich Startfleck zu erkennen. Alternativ sollte die Hydroxyfunktion von (*R*)-**73** zum Aldehyd oxidiert und dann über eine reduktive Aminierung zur Pipecolinsäure abreagieren. Unabhängig vom verwendeten Oxidationsmittel entstand dabei aber nicht der Aldehyd, sondern es fand *in situ* ein Angriff an der NH-Funktion und damit eine Halbaminalbildung zu (*R*)-**74** statt. Versuche, die OH-Gruppe im Anschluss zu eliminieren, blieben erfolglos. Der Versuch, in siedendem Toluol in Anwesenheit von *p*-Toluolsulfonsäure zu eliminieren, als auch die Aktivierung der OH-Funktion mit Mesityl- beziehungsweise *p*-Toluolsulfonsäurechlorid um anschließend eine Eliminierung durchzuführen, gelangen nicht. In allen drei Fällen wurde nur unumgesetztes Edukt (*R*)-**74** zurückgewonnen (Schema 4.16).



Schema 4.16: Versuche zur Synthese von (*R*)-Pipicolinsäure

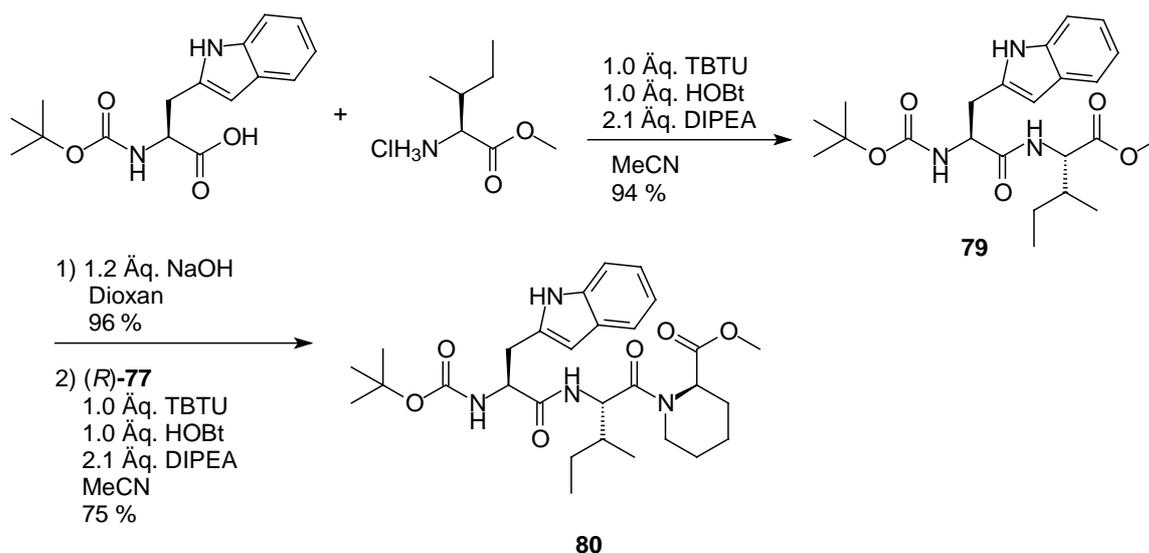
Daher wurde beschlossen, die benötigte (*R*)-Pipicolinsäure über Racematspaltung aus der kommerziell erhältlichen racemischen Pipicolinsäure herzustellen.^[101] Die Umsetzung von (*R,S*)-Pipicolinsäure mit Benzyloxycarbonylchlorid lieferte in 84 % Ausbeute das *Z*-geschützte Derivat **75**, welches anschließend mit 0.5 Äquivalenten (*S*)-Phenylethylamin versetzt wurde. Nach zweimaligem Umkristallisieren konnte das (*R*)-Pipicolinsäure-(*S*)-phenylethylaminsalz **76** in einer Ausbeute von 21 % und die freie (*R*)-Pipicolinsäure mit einem ee-Wert größer 99 % ee erhalten werden. Nach Freisetzung aus dem Aminsatz wurde die Säure mit Diazomethan mit 98 % Ausbeute zum Methyl ester umgesetzt und die *Z*-Schutzgruppe in Anwesenheit von Salzsäure hydrogenolytisch gespalten. Dabei wurde das Hydrochlorid (*R*)-**77** in quantitativer Ausbeute isoliert (Schema 4.17). Der geringe Zeitaufwand und die problemlose Durchführung der Reaktion in größeren Maßstäben lassen über die eher moderate Ausbeute von 21 % im Racematspaltungsschritt hinwegsehen. Darüber hinaus kann das verwendete chirale Amin recycelt werden und die in Lösung verbleibende (*S*)-Pipicolinsäure analog durch Zusatz von (*R*)-Phenylethylamin in enantiomerenreiner Form erhalten werden.



Schema 4.17: Synthese von (*R*)-Pipicolinsäure *via* Racematspaltung mit (*S*)-Phenylethylamin

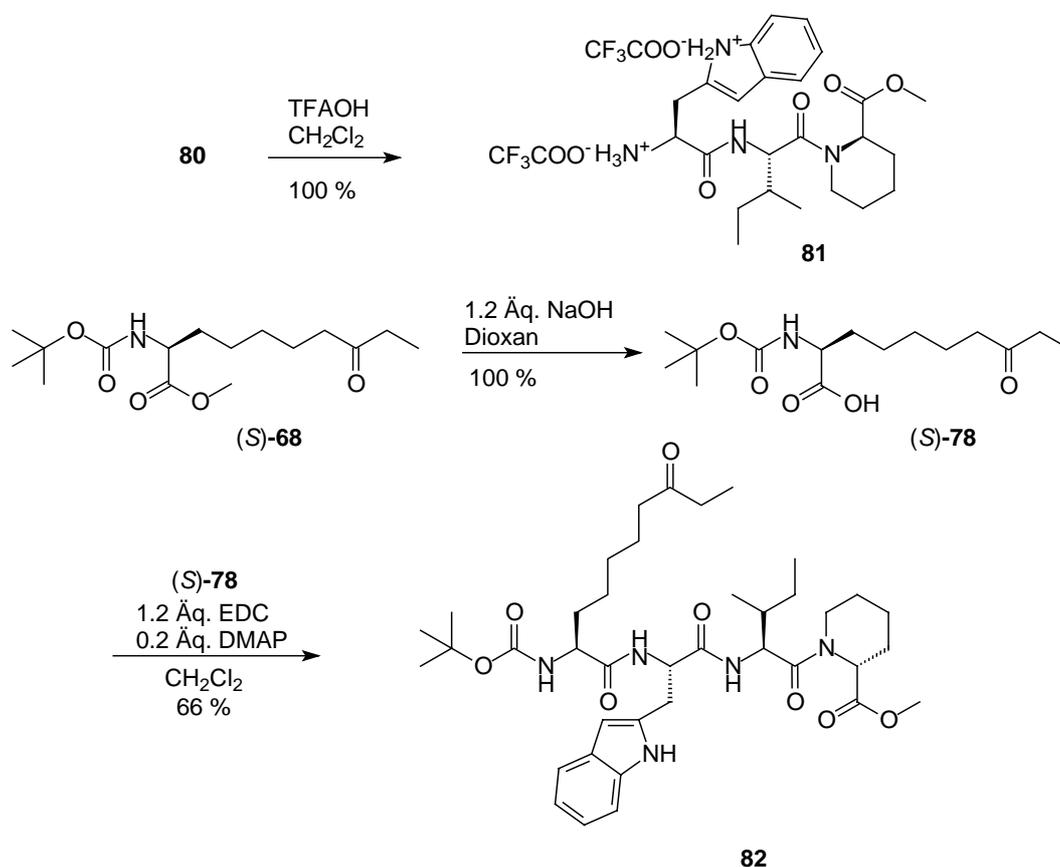
4.3.3 Synthese des linearen Tetrapeptidbausteins

Da im Fall von Chlamydocin bei der Cyclisierung gute Ausbeuten erreicht wurden, wenn der Ringschluss zwischen (*R*)-Prolin und Aoe erfolgte, sollte auch bei der Synthese von Apicidin A das lineare Tetrapeptid so aufgebaut werden, dass Aoda als wertvollster Baustein als letzte Aminosäure angeknüpft wird. Die Cyclisierung sollte dann analog über die Acylierung des (*R*)-Pipicolinsäurestickstoffes erfolgen. Daher wurden im ersten Reaktionsschritt (*S*)-Boc-Tryptophan und (*S*)-Isoleucinmethylester mit TBTU/HOBt in einer Ausbeute von 94 % zu Dipeptid **79** geknüpft. Nach Verseifung des Methylesters wurde die freie Säure anschließend mit (*R*)-Pipicolinsäuremethylester-hydrochlorid (*R*)-**77** unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie im ersten Knüpfungsschritt zu Tripeptid **80** umgesetzt, das in einer Ausbeute von 75 % erhalten wurde (Schema 4.18).



Schema 4.18: Synthese von Tripeptid **80**

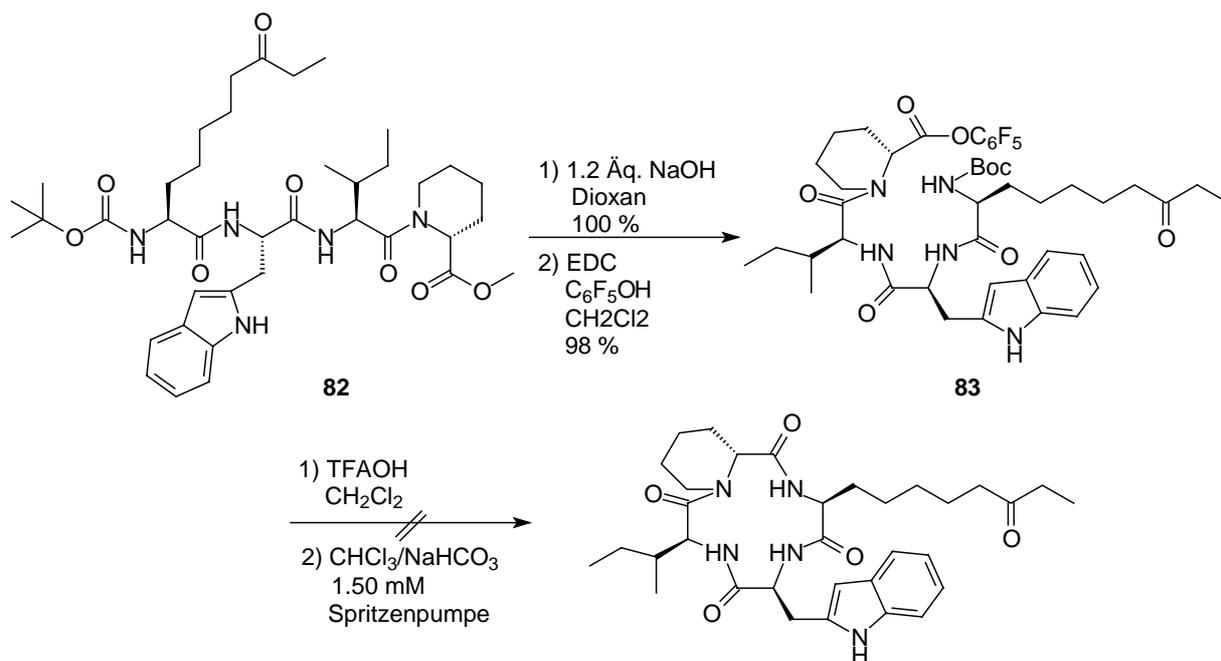
Im letzten Knüpfungsschritt wurde der Boc-geschützte Aoda-Methylester (*S*)-**68** zur Säure (*S*)-**78** verseift, das Tripeptid **80** mit Trifluoressigsäure in das entsprechende Salz **81** überführt und die beiden Komponenten mit EDC mit einer Ausbeute von 66 % zu Tetrapeptid **82** umgesetzt (Schema 4.29).



Schema 4.19: Synthese des linearen Tetrapeptids **82**

4.3.4 Cyclisierung des linearen Tetrapeptid **82** zu Apicidin A

Die abschließenden Reaktionsschritte gestalteten sich analog zur Synthese von Chlamydocin. Das Tetrapeptid **82** wurde zunächst mit Natronlauge in quantitativer Ausbeute verseift und mit EDCI als Knüpfungsreagenz zum Pentafluorphenolester **83** umgesetzt. Dabei konnten 98 % **83** als Rohprodukt erhalten werden, welches ohne Reinigung weiterverwendet wurde. Dann wurde von **83** mit Trifluoressigsäure die Boc-Schutzgruppe abgespalten. Dabei wurde bei dünnschichtchromatographischer Verfolgung allerdings deutlich, dass unter den sauren Bedingungen auch der Pentafluorphenolester **83** wieder teilweise hydrolysiert wurde. Die Cyclisierung erfolgte analog zur Chlamydocinsynthese im Zweiphasensystem unter Hochverdünnung (Schema 4.20).



Schema 4.20: Versuche zur Synthese von Apicidin A

Allerdings führte die Cyclisierung nicht zur Bildung von Apicidin A. Es wurden zwar zwei Fraktionen erhalten, die mittels LC-MS-Messungen genauer untersucht wurden, in keiner der Fraktionen war jedoch die Masse von Apicidin A enthalten. Daher stellt sich die Frage, ob zum einen die für die Cyclisierung gewählte lineare Peptidsequenz geeignet war, um gute Ausbeuten zu erzielen. Zum anderen muss für Apicidin A möglicherweise eine andere Cyclisierungsmethode angestrebt werden, um zum Naturstoff zu gelangen. Aus zeitlichen Gründen konnte dies im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht mehr näher untersucht werden.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte wurden in offenen Glaskapillaren mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur der Firma Büchi (nach Dr. Tottoli) gemessen und nicht korrigiert.

Elementaranalysen wurden am organischen Institut der Universität des Saarlandes von Frau Heike Roeser durchgeführt.

Hochaufgelöste Massen (HRMS) wurden am organischen Institut der Universität des Saarlandes von Herrn Rudolf Thomes an einem MAT 90-Gerät der Firma Finnigan aufgenommen. Die Fragmentierung erfolgte durch chemische Ionisierung (CI).

¹H-NMR-Spektren wurden mit einem 500 MHz Kernresonanzspektrometer (DRX-500) sowie einem 400 MHz Kernresonanzspektrometer (AV 400) der Firma Bruker gemessen. Als Lösungsmittel wurde Deuteriochloroform verwendet. Die Kalibrierung wurde auf das Lösungsmittel vorgenommen ($\delta = 7.24$ ppm). 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, m = Multiplett, sh = Signalhaufen, bs = breites Signal,. Die chemischen Verschiebungen sind δ -Werte und werden in ppm angegeben.

¹³C-NMR-Spektren wurden ebenfalls mit einem DRX-500 (bzw. AV 400) Kernresonanzspektrometer der Firma Bruker bei einer Messfrequenz von 125 MHz (bzw. 100 MHz) aufgenommen und sind breitbandentkoppelt. Auch hier erfolgte die Kalibrierung auf Deuteriochloroform ($\delta = 77.0$ ppm) als Lösemittel. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett (quartäres C-Atom), d = Dublett (CH-Gruppe), t = Triplett (CH₂-Gruppe), q = Quartett (CH₃-Gruppe).

Zur **Kugelrohrdestillation** wurde ein Gerät GKR-51 der Firma Büchi verwendet. Die angegebenen Siedebereiche beziehen sich auf die Temperatur des Luftbades.

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden „Polygram Sil G/UV₂₅₄“ Fertigfolien der Firma Macherey, Nagel & Co. verwendet. Diese wurden zur Detektion UV-absorbierender Substanzen mit UV-Licht bestrahlt. Weiterhin wurde eine Kaliumpermanganatlösung als Tauchreagenz verwendet oder mit Iod detektiert.

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

Zur **Gaschromatographie (GC)** wurde der Gaschromatograph Varian 3400 verwendet. Die Auswertung erfolgte mit der Software STAR der Firma Varian. Als Trennphase zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse diente eine Permethy1- β -Cyclodextrin-Kapillarsäule der Firma Chrompack [WCOT Fused Silica, Cp-Cyclodextrin-B-236-M-19 (25 m x 0.25 μ m Filmdicke)]. Als Trägergas wurde Helium verwendet. Außerdem wurde ein

Gaschromatograph GC 2010 der Firma Shimadzu und eine Chirasil-Dex-CB-Säule (25m x 0.25 µm Filmdicke, 25 mm Innendurchmesser) der Firma Varian verwendet. Als Trägergas wurde hier Stickstoff verwendet. Die Auswertung erfolgte mit der Software GC Solution der Firma Shimadzu.

Zur **Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)** wurde eine Shimadzu HPLC-Anlage vom Typ 10 A VP verwendet. Als chirale Trennphasen zur Bestimmung der Diastereoselektivität und Enantiomerenüberschüsse wurden eine Chiracel OD-H (250 x 4.6 mm) der Firma Daicel Chemical Industries sowie eine ReproSil 100 Chiral-NR-Fertigsäule (250 x 4.6 mm, Korngröße 8 µm) der Firma Trentec Analysetechnik Gerlingen verwendet.

Zur **Drehwertbestimmung** wurde ein Polarimeter der Firma PerkinElmer (Model 341) verwendet. Die Messung der Drehwerte erfolgte in einer 20±0.1 °C thermostatisierten 1 dm-Küvette. Als Strahlungsquelle wurde eine Natriumdampfampe ($\lambda = 589$ nm) verwendet. Die $[\alpha]_D$ -Werte (spezifische Rotation) wurden nach Eingabe der Konzentration vom Messgerät berechnet.

Lösungsmittel wurden von der Chemikalienausgabe des chemischen Institutes der Universität des Saarlandes bezogen und vor Gebrauch destilliert.

Wasserfreie Lösungsmittel wurden nach den üblichen Verfahren hergestellt (Diethylether und Tetrahydrofuran mit Lithiumaluminiumhydrid, Dichlormethan mit pulverisiertem Calciumhydrid) und unter Stickstoff aufbewahrt.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Horner-Reaktion

Herstellung des Phosfonats **P-1**.^[102]

34.2 g (206 mmol) Triethylphosphit, 19.1 g (206 mmol) Chloraceton und 34.2 g (206 mmol) Kaliumiodid wurden in 60 ml Aceton und 50 ml Acetonitril gelöst, die Reaktionsmischung zunächst 1 h bei RT dann für 4 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Destillation im Hochvakuum (0.015 mbar, 82 °C) gereinigt. Es wurden 31.9 g (164 mmol, 80 %) des Phosfonats **P-1** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Durchführung der Horner-Reaktion:

1.1 Äq. des Phosfonats wurden in THF gelöst und 1.1 Äq. Kalium-*tert*-butylat zugegeben. Nach 15 min wurden 1.0 Äq. des Aldehyds zugegeben und die Reaktionslösung bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) unter Rückfluss erhitzt. Es wurde mit Wasser gewaschen, Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt.

AAV 2: Wittig-Reaktion

Herstellung des Phosphoniumsalzes **P-2**:^[103]

26.2 g (100 mmol) Triphenylphosphin und 10.2 g (110 mmol) Chloraceton wurden in Toluol suspendiert und 16 h unter Rückfluss erhitzt. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 33.4 g (94.1 mmol, 94 %) des Phosphoniumsalzes erhalten. Zur Generierung des Ylens wurde das Wittigsalz in eine wässrige Carbonatlösung gegeben, 1 d bei RT gerührt, abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen am Hochvakuum wurde ein weißer Feststoff erhalten, der ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Durchführung der Wittig-Reaktion:

1.0 Äq. des Aldehyds wurden in THF gelöst und 1.1 Äq. des so zubereiteten Reagenz zugegeben. Es wurde bis zur vollständigen Reaktion (DC-Kontrolle) unter Rückfluss erhitzt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt.

Nach **AAV 1** und **AAV 2** wurden die literaturbekannten α,β -ungesättigten Methylketone **3-8** hergestellt

AAV 3: Luche-Reduktion^[86]

1.0 Äq. Cer(III)chlorid-heptahydrat wurde in Methanol gelöst und 1.0 Äq des α,β -ungesättigten Ketons zugegeben (zur besseren Löslichkeit des Substrates wurde Dichlormethan als Cosolvenz zugesetzt). Innerhalb von 1-2 min wurden 1.0 Äq. Natriumborhydrid hinzugegeben und nach 5 min mit Wasser hydrolysiert. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE) gereinigt.

Nach **AAV 3** wurden die literaturbekannten Allylalkohole **9-14** sowie **17** hergestellt.

AAV 4: Enzymatische kinetische Racematspaltungen mit Novozym 435[®]

1.0 Äq. des racemischen Allylalkohols wurde in 10 Äq. Vinylacetat gelöst und 5 m% Novozym zugegeben. Die Reaktion wurde 24 h bei RT geschüttelt, das Enzym abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und Acetat und Alkohol säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE) voneinander getrennt.

AAV 5 : DCC-Knüpfungen^[88]

n mmol *N*-Boc-Glycin beziehungsweise *N*-Boc-Alanin, n mmol des entsprechenden Allylalkohols und 0.2 Äq. DMAP wurden in 15 n ml Diethylether gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 1.2 Äq. DCC in einer Portion hinzu gegeben. Die Reaktions-

mischung wurde auf RT erwärmt, über Celite filtriert und dieses dreimal mit Diethylether nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE) gereinigt.

AAV 6 : Esterenolat-Claisen-Umlagerungen^[3]

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 3 Äq. frisch destillierten Diisopropylamins in absolutem THF (0.9 ml/mmol) gelöst und bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 3 Äq. 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung in Hexan deprotoniert. Man ließ die hellgelbe klare Lösung 5 min rühren und dann auf RT erwärmen. Anschließend wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt.

In einem zweiten ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.2 Äq. ausgeheiztes Zinkchlorid in absolutem THF (2.5 ml/mmol) suspendiert. Anschließend wurden 1.0 Äq. des in absolutem THF (2.5 ml/mmol) gelösten umzulagernden *N*-Boc-glycin- bzw. alaninylesters zugegeben und diese Reaktionsmischung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt.

Mittels einer Transferkanüle wurde die frische LDA-Lösung langsam in den Reaktionskolben überführt. Die resultierende klare, gelbe Lösung wurde über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit Diethylether verdünnt und mit 1 M KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und die Rohsäure in absolutem DMF aufgenommen. Nach der Zugabe von 1.2 Äq. Kaliumcarbonat wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 3 Äq. Methyljodid zugetropft. Es wurde 5 h bei RT gerührt, mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Wurde zur Veresterung Diazomethan verwendet, wurde die Rohsäure in Diethylether aufgenommen und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zur bleibenden Gelbfärbung mit Diazomethan versetzt. Nach 2 h bei RT wurde der Überschuss an Diazomethan durch Zugabe von Essigsäure zerstört, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE) gereinigt.

AAV 7: Hydrolyse von Methylestern

Der entsprechende Methylester wurde in 1,4-Dioxan gelöst und die Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wurden 1.2 Äq. einer 1 M NaOH-Lösung zugetropft, das Kühlbad entfernt und bis zu vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die wässrige Phase mit 1 M KHSO_4 -Lösung auf pH 2 angesäuert. Die ausölende Säure wurde mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und alle so erhaltenen Säuren als Rohprodukte in die Peptidknüpfungsreaktionen eingesetzt.

AAV 8: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

Das Edukt wurde in Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Entweder wurden dann 10 Äq. einer 4 M HCl-Lösung in 1,4-Dioxan oder 1 ml Trifluoressigsäure pro mmol Edukt zugetropft. Das Kühlbad wurde nach 15 min entfernt und bis zum vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und zur Entfernung überschüssiger Säure mehrmals in Dichlormethan aufgenommen und erneut abdestilliert. Die Rohprodukte wurden am Hochvakuum getrocknet und alle do erhaltenen Hydrochlorid- bzw. Trifluoracetat-Salze ohne weitere Reinigung in die Peptidknüpfungsreaktionen eingesetzt.

AAV 9: Peptidknüpfung mit TBTU/HOBt^[104]

1.0 Äq. (1.1 Äq.) der Boc-geschützten Aminosäure bzw. des Boc-geschützten Peptids, 1.0 Äq. TBTU (1.1 Äq.) und 1.0 Äq. (1.1 Äq.) HOBt wurden in Acetonitril gelöst und 2.25 Äq. DIPEA zugetropft. Es wurden 1.1 Äq. (1.0 Äq.) des Aminosäuremethylester-hydrochlorids bzw. des Peptidhydrochloridsalzes zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan verdünnt, und nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und 1 M KHSO₄-Lösung gewaschen. Es wurde anschließend mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan:EE) gereinigt.

5.3 Synthese der Verbindungen

(S)-4-Phenyl-but-3-en-2-ol ((S)-1)

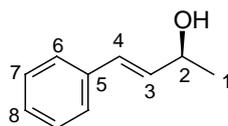
Nach AAV 4 wurde folgender Ansatz durchgeführt:

5.00 g (33.7 mmol) Allylalkohol **1**

31.1 ml (337 mmol) Vinylacetat

0.25 g (5 m%) Novozym 435[®]

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) konnten 2.44 g (16.5 mmol, 49 %) von (S)-**1** als weißer Feststoff isoliert werden.



R_f-Wert: 0.41 [Hexan:EE = 1:1]

Schmelzpunkt: < 30 °C

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

$\delta = 1.40$ (d, $^3J_{1,2} = 6.3$ Hz, 3H, 1-H), 1.77 (s, 1H, OH), 4.51 (ddq, $^3J_{2,3} = ^3J_{2,1} = 6.3$ Hz, $^4J_{2,4} = 1.3$ Hz, 1H, 2-H), 6.29 (dd, $^3J_{3,4} = 16.1$ Hz, $^3J_{3,2} = 6.3$ Hz, 1H, 3-H), 6.59 (d, $^3J_{4,3} = 16.1$ Hz, 1H, 4-H), 7.27 (m, 1H, 8-H), 7.36 (m, 2H, 7-H), 7.42 (m, 2H, 6-H).

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

$\delta = 23.4$ (q, C-1), 68.9 (d, C-2), 126.4 (d, C-6), 127.6 (d, C-4), 128.5 (d, C-7), 129.4 (d, C-8), 133.4 (d, C-3), 136.7 (s, C-5).

HPLC (Chiracel OD-H, Hexan:ⁱPrOH = 90:10, Fluss 1ml/min):

(*R*)-**1**: $t_{\text{R}} = 8.26$ min

(*S*)-**1**: $t_{\text{R}} = 12.48$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 98 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$ [M]	148.0888	148.0847

(*S*)-1-Phenyl-pent-3-en-2-ol ((*S*)-**2**)

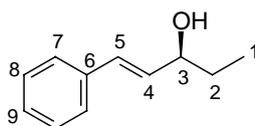
Nach **AAV 4** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

2.00 g (15.0 mmol) Allylalkohol **2**

11.4 ml (150 mmol) Vinylacetat

0.10 g (5 m%) Novozym 435[®]

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) wurden 0.84 g (5.17 mmol, 42 %) von (*S*)-**2** als farbloses Öl isoliert.



R_f-Wert: 0.30 [Hexan:EE = 7:3]

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

$\delta = 0.96$ (t, $^3J_{1,2} = 7.5$ Hz, 3H, 1-H), 1.59-1.72 (sh, 3H, 2-H/OH), 4.20 (dt, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 7.5$ Hz, 1H, 3-H), 6.20 (dd, $^3J_{4,5} = 15.9$ Hz, $^3J_{4,3} = 6.8$ Hz, 1H, 4-H), 6.56 (d, $^3J_{5,4} = 15.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.22 (m, 1H, 9-H), 7.30 (m, 2H, 8-H), 7.37 (m, 2H, 7-H).

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

$\delta = 9.7$ (q, C-1), 30.2 (t, C-2), 74.4 (d, C-3), 126.4 (d, C-7), 127.6 (d, C-5), 128.6 (d, C-8), 130.4 (d, C-9), 132.3 (d, C-4), 136.8 (s, C-6).

5. Experimenteller Teil

HPLC (Chiracel OD-H, Hexan:ⁱPrOH = 90:10, Fluss 1ml/min):

(*R*)-**2**: $t_R = 7.01$ min

(*S*)-**2**: $t_R = 10.20$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -4.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃, 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₄ O [M]	162.1045	162.1035

(*S*)-4-(4-Methoxy-phenyl)-but-3-en-2-ol ((*S*)-**9**)

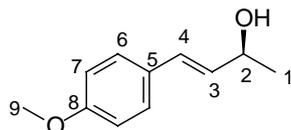
Nach **AAV 4** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

600 mg (3.37 mmol) Allylalkohol **9**

3.11 ml (33.7 mmol) Vinylacetat

30 mg (5 m%) Novozym 435[®]

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) wurden 276 mg (1.55 mmol, 46 %) des Alkohols (*S*)-**9** als weißer Feststoff isoliert.



R_f-Wert: 0.19 [Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: 81 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

$\delta = 1.34$ (d, $^3J_{1,2} = 6.4$ Hz, 3H, 1-H), 1.64 (bs, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, 9-H), 4.44 (ddq, $^3J_{2,1} = ^3J_{2,3} = 6.4$ Hz, $^3J_{2,OH} = 1.0$ Hz, 1H, 2-H), 6.11 (dd, $^3J_{3,4} = 15.9$ Hz, $^3J_{3,2} = 6.6$ Hz, 1H, 3-H), 6.49 (d, $^3J_{4,3} = 15.9$ Hz, 1H, 4-H), 6.83 (m, 2H, 7-H), 7.29 (m, 2H, 6-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

$\delta = 23.4$ (q, C-1), 55.3 (q, C-9), 69.1 (d, C-2), 114.0 (d, C-7), 127.6 (d, C-6), 129.0 (d, C-4), 129.4 (s, C-5), 131.4 (d, C-3), 159.2 (s, C-8).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan:ⁱPrOH = 99:1, Fluss = 2 ml/min):

(*S*)-**9**: $t_R = 23.89$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -38.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₄ O ₂ [M]	178.0994	178.0980

(S)-4-Naphthyl-but-3-en-2-ol ((S)-10)

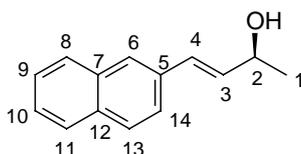
Nach **AAV 4** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

600 mg (3.28 mmol) Allylkohol **10**

3.03 ml (32.8 mmol) Vinylacetat

30 mg (5 m%) Novozym 435[®]

Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) voneinander getrennt und 293 mg (1.60 mmol, 49 %) des Alkohols (S)-**10** als weißer Feststoff erhalten.



R_f-Wert: 0.20 [Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: 85 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.40 (d, ³J_{1,2} = 6.4 Hz, 3H, 1-H), 1.67 (bs, 1H, OH), 4.54 (ddq, ³J_{2,1} = ³J_{2,3} = 6.4 Hz, ³J_{2,OH} = 1.1 Hz, 1H, 2-H), 6.38 (dd, ³J_{3,4} = 15.9 Hz, ³J_{3,2} = 6.4 Hz, 1H, 3-H), 6.72 (d, ³J_{4,3} = 15.9 Hz, 1H, 4-H), 7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.58 (dd, ³J_{10,9} = 8.6 Hz, ⁴J_{10,8} = 1.7 Hz, 1H, 10-H), 7.71 (bs, 1H, Ar-H), 7.78 (m, 3H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 23.5 (q, C-1), 69.0 (d, C-2), 123.5 (d, C-6), 125.9, 126.3, 126.4 (3 d, C-9, C-10, C-11), 127.6, 127.9, 128.2 (3 d, C-4, C-8, C-14), 129.5 (d, C-3), 133.0 (s, C-12), 133.6, 133.9 (s,d, C-7, C-13), 134.1 (s, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan:ⁱPrOH = 99:1, Fluss = 2 ml/min):

(S)-**10**: t_R = 23.52 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -26.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₁₄ O [M]	198.1045	198.1002

(S)-4-Piperonyl-but-3-en-2-ol ((S)-11)

Nach **AAV 4** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

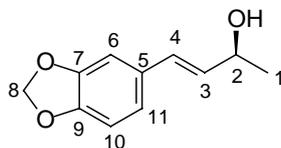
600 mg (3.12 mmol) Allylkohol **11**

2.88 ml (31.2 mmol) Vinylacetat

30 mg (5 m%) Novozym 435[®]

5. Experimenteller Teil

Das Produktgemisch wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) voneinander getrennt und 200 mg (1.04 mmol, 33 %) des Alkohols (*S*)-**11** als farbloses Öl erhalten.



R_f-Wert: 0.20 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.34 (d, ³J_{1,2} = 6.4 Hz, 3H, 1-H), 1.59 (bs, 1H, OH), 4.44 (ddq, ³J_{2,1} = ³J_{2,3} = 6.3 Hz, ³J_{2,OH} = 0.9 Hz, 1H, 2-H), 5.93 (s, 2H, 8-H), 6.07 (dd, ³J_{3,4} = 15.8 Hz, ³J_{3,2} = 6.5 Hz, 1H, 3-H), 6.45 (d, ³J_{4,3} = 15.8 Hz, 1H, 4-H), 6.73 (d, ³J_{11,10} = 8.0 Hz, 1H, 11-H), 6.79 (dd, ³J_{10,11} = 8.0 Hz, ⁵J_{10,8} = 1.6 Hz, 1H, 10-H), 6.90 (d, ⁵J_{6,8} = 1.6 Hz, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 23.4 (q, C-1), 69.0 (d, C-2), 101.0 (t, C-8), 105.7 (d, C-6), 108.3 (d, C-10), 121.1 (q, C-11), 129.1 (d, C-4), 131.1 (s, C-5), 131.8 (d, C-3), 147.2 (s, C-9), 148.0 (s, C-7).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan:ⁱPrOH = 99:1, Fluss = 2 ml/min):

(*S*)-**11**: t_R = 31.76 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -123.2^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₂ O ₃ [M]	192.0786	192.0751

(*S*)-4-*p*-Tolyl-but-3-en-2-ol ((*S*)-**12**)

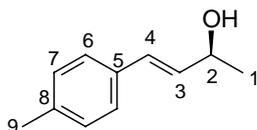
Nach **AAV 4** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

600 mg (3.70 mmol) Allylalkohol **12**

3.42 ml (37.0 mmol) Vinylacetat

30 mg (5 m%) Novozym 435[®]

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) wurden 279 mg (1.72 mmol, 47 %) des Alkohols (*S*)-**12** als farbloses Öl erhalten.



R_f-Wert: 0.25 [Hexan:EE = 7:3]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

$\delta = 1.35$ (d, $^3J_{1,2} = 6.4$ Hz, 3H, 1-H), 1.59 (bs, 1H, OH), 2.32 (s, 3H, 9-H), 4.46 (dq, $^3J_{2,1} = ^3J_{2,3} = 6.2$ Hz, 1H, 2-H), 6.19 (dd, $^3J_{3,4} = 15.9$ Hz, $^3J_{3,2} = 6.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.52 (d, $^3J_{4,3} = 15.9$ Hz, 1H, 4-H), 7.11 (m, 2H, 7-H), 7.26 (m, 2H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

$\delta = 21.2$ (q, C-9), 23.4 (q, C-1), 69.0 (d, C-2), 126.3 (d, C-7), 129.3 (d, C-6), 129.4 (d, C-4), 132.5 (d, C-3), 133.8 (s, C-5), 137.5 (s, C-8).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan: $^i\text{PrOH} = 99:1$, Fluss = 2 ml/min):

(*R*)-**12**: $t_{\text{R}} = 16.54$ min

(*S*)-**12**: $t_{\text{R}} = 17.89$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.8^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ [M]	162.1045	162.1089

(*S*)-4-(4-Trifluormethyl-phenyl)-but-3-en-2-ol ((*S*)-**13**)

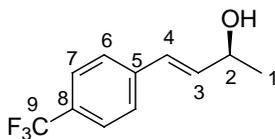
Nach **AAV 4** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

600 mg (2.78 mmol) Allylalkohol **13**

2.57 ml (27.8 mmol) Vinylacetat

30 mg (5 m%) Novozym 435[®]

Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 80:20) voneinander getrennt und 253 mg (1.17 mmol, 42 %) des Allylalkohols (*S*)-**13** als farbloses Öl erhalten.



R_f-Wert: 0.19 [Hexan:EE = 7:3]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

$\delta = 1.37$ (d, $^3J_{1,2} = 6.4$ Hz, 3H, 1-H), 1.63 (bs, 1H, OH), 4.51 (ddq, $^3J_{2,1} = ^3J_{2,3} = 6.4$ Hz, $^3J_{2,\text{OH}} = 1.1$ Hz, 1H, 2-H), 6.34 (dd, $^3J_{3,4} = 16.0$ Hz, $^3J_{3,2} = 6.0$ Hz, 1H, 3-H), 6.59 (d, $^3J_{4,3} = 16.0$ Hz, 1H, 4-H), 7.45 (m, 2H, 6-H), 7.54 (m, 2H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

$\delta = 23.4$ (q, C-1), 68.8 (d, C-2), 125.5 (q, $^3J_{\text{CF}3,7} = 3.7$ Hz, C-7), 126.6 (d, C-6), 127.9 (d, C-4), 136.2 (d, C-3), 140.2 (d, C-5).

C-6 zeigt keine Aufspaltung im $^{13}\text{C-NMR}$, C-8 und C-9 sind wegen Überlappung mehrerer Signale nicht eindeutig zuzuordnen.

HPLC (Chiracel OD-H, Hexan:ⁱPrOH = 97 :3, Fluss = 1 ml/min)

(*S*)-**13**: $t_R = 10.75$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -9.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₁ F ₃ O [M]	216.0762	216.0758

(*S*)-4-(4-Brom-phenyl)-but-3-en-2-ol ((*S*)-14**)**

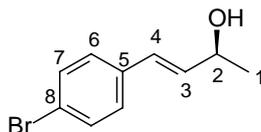
Nach **AAV 4** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

454 mg (2.00 mmol) Allylalkohol **14**

1.85 ml (20.0 mmol) Vinylacetat

23 mg (5 m%) Novozym 435[®]

Das Produktgemisch wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan:EE = 75:25) voneinander getrennt und 199 mg (0.88 mmol, 44 %) des enantiomeren Allylalkohols (*S*)-**14** als weißer Feststoff erhalten.



R_f-Wert: 0.18 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

$\delta = 1.35$ (d, $^3J_{1,2} = 6.4$ Hz, 3H, 1-H), 1.63 (bs, 1H, OH), 4.46 (ddq, $^3J_{2,1} = ^3J_{2,3} = 6.4$ Hz, $^3J_{2,\text{OH}} = 1.2$ Hz, 1H, 2-H), 6.23 (dd, $^3J_{3,4} = 15.9$ Hz, $^3J_{3,2} = 6.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.49 (d, $^3J_{4,3} = 15.9$ Hz, 1H, 4-H), 7.21 (m, 2H, 6-H), 7.41 (m, 2H, 7-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

$\delta = 23.4$ (q, C-1), 68.7 (d, C-2), 121.3 (s, C-8), 128.0 (d, C-6), 128.1 (d, C-4), 131.7 (d, C-7), 134.3 (d, C-3), 135.7 (s, C-5).

Schmelzpunkt: 62 °C

GC (Chirasil-Dex CB, Trennung im Gradientenprogramm, T₀ [3 min] = 80 °C, 2 °C/min bis T = 200 °C [20 min], Injektor = 250 °C, Detektor = 275 °C):

(*S*)-**14**: $t_R = 47.12$ min

(*R*)-**14**: $t_R = 48.00$ min

Zur Bestimmung der Enantioselektivität wurde eine Probe entnommen und der Alkohol mit Acetanhydrid in das Acetat überführt.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -25.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃, 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₀ H ₁₁ BrO [M]	225.9993	225.9990

(S)-1-(4-Brom-phenyl)-pent-3-en-2-ol ((S)-17)

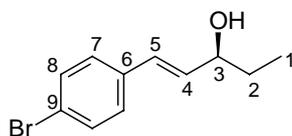
Nach **AAV 4** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

1.09 g (4.15 mmol) Allylalkohol **17**

3.84 ml (41.5 mmol) Vinylacetat

0.05 g (5 m%) Novozym 435[®]

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 75:25) wurden 477 mg (1.98 mmol, 44 %) des Alkohols (S)-**17** als farbloses Öl isoliert.



R_f-Wert: 0.22 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 0.95 (t, ³J_{1,2} = 7.5 Hz, 3H, 1-H), 1.58 (bs, 1H, OH) 1.64 (m, 2H, 2-H), 4.19 (ddt, ³J_{3,2} = ³J_{3,4} = 6.5 Hz, ³J_{3,OH} = 1.0 Hz, 1H, 3-H), 6.19 (dd, ³J_{4,5} = 15.9 Hz, ³J_{4,3} = 6.6 Hz, 1H, 4-H), 6.50 (d, ³J_{5,4} = 15.9 Hz, 1H, 5-H), 7.22 (m, 2H, 7-H), 7.41 (m, 2H, 8-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 9.7 (q, C-1), 30.2 (t, C-2), 74.2 (d, C-3), 121.3 (s, C-9), 128.0 (d, C-7), 129.1 (d, C-5), 131.7 (d, C-8), 133.1 (d, C-4), 135.7 (s, C-6).

HPLC/GC:

Die Bestimmung der Enantioselektivität konnte weder mittels HPLC noch GC durchgeführt werden. Allerdings konnte über den ee-Wert des Allylesters (S,S)-**37** auf den ee-Wert des Allylalkohols rückgeschlossen werden.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -4.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃, 99 % ee)

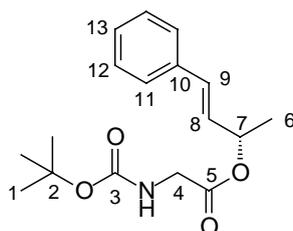
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₃ BrO [M]	240.0150	240.0159

(S)-tert-Butyloxycarbonylamino-essigsäure-1-methyl-3-phenyl-allylester ((S)-27)

Nach **AAV 5** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

- 1.72 g (9.82 mmol) *N*-Boc-Glycin
- 1.46 g (9.82 mmol) Allylalkohol (*S*)-**1**
- 2.43 g (11.8 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid
- 0.24 g (1.96 mmol) 4-Dimethylaminopyridin

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 8:2) wurden 3.00 g (9.82 mmol, 100 %) eines weißen Feststoffes isoliert.



R_f-Wert: 0.21 [Hexan:EE = 8:2]

Schmelzpunkt: 87 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 1.36 (d, ³J_{6,7} = 6.5 Hz, 3H, 6-H), 1.38 (s, 9H, 1-H), 3.82 (dd, ²J_{4a,4b} = 18.3 Hz, ³J_{4,NH} = 5.2 Hz, 1H, 4-H_a/4-H_b), 3.88 (dd, ²J_{4a,4b} = 18.3 Hz, ³J_{4,NH} = 5.5 Hz, 1H, 4-H_a/4-H_b), 4.94 (bs, 1H, NH), 5.52 (dq, ³J_{7,6} = ³J_{7,8} = 6.5 Hz, 1H, 7-H), 6.10 (dd, ³J_{8,9} = 16.0 Hz, ³J_{8,7} = 6.9 Hz, 1H, 8-H), 6.54 (d, ³J_{9,8} = 16.0 Hz, 1H, 9-H), 7.18 (m, 1H, 13-H), 7.24 (m, 2H, 12-H), 7.30 (m, 2H, 11-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 20.3 (q, C-6), 28.3 (q, C-1), 42.7 (t, C-4), 72.3 (d, C-7), 79.9 (s, C-2), 126.6 (d, C-11), 128.0 (s, C-13), 128.1 (d, C-8), 128.6 (d, C-12), 132.2 (d, C-9), 136.1 (s, C-10), 155.7 (s, C-3), 169.6 (s, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 97:3, Fluss = 1 ml/min):

(*R*)-**27**: t_R = 17.81 min

(*S*)-**27**: t_R = 20.28 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = −53.8 ° (c= 1.0, CHCl₃, 98 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₄ NO ₄ [M+H] ⁺	306.1705	306.1690

Elementaranalyse

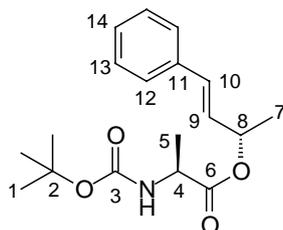
C ₁₇ H ₂₃ NO ₄	Ber.	C 66.86	H 7.59	N 4.59
305.37	Gef.	C 66.75	H 7.44	N 4.25

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-propionsäure-1-methyl-3-phenyl-allylester
 ((*S,S*)-**28**)

Nach **AAV 5** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

1.78 g (9.39 mmol) (*S*)-*N*-Boc-Alanin
 1.40 g (9.39 mmol) Allylkohol (*S*)-**1**
 2.33 g (11.3 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid
 0.23 g (1.88 mmol) 4-Dimethylaminopyridin

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) wurden 2.88 g (9.03 mmol, 96 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



R_f-Wert: 0.29 [Hexan:EE = 8:2]

Schmelzpunkt: 80 – 82 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 1.31 (d, ³J_{7,8} = 7.2 Hz, 3H, 7-H), 1.36-1.37 (sh, 12H, 1-H, 5-H), 4.24 (m, 1H, 4-H), 4.98 (d, ³J_{NH,4} = 5.0 Hz, 1H, NH), 5.49 (ddq, ³J_{8,7} = ³J_{8,9} = 6.5 Hz, ⁴J_{8,10} = 0.9 Hz, 1H, 8-H), 6.10 (dd, ³J_{9,10} = 15.9 Hz, ³J_{9,8} = 6.8 Hz, 1H, 9-H), 6.54 (d, ³J_{10,9} = 15.9 Hz, 1H, 10-H), 7.18 (m, 1H, 14-H), 7.24 (m, 2H, 13-H), 7.30 (m, 2H, 12-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 18.7 (q, C-5), 20.4 (q, C-7), 28.3 (q, C-1), 49.4 (d, C-4), 72.1 (d, C-8), 79.8 (s, C-2), 126.6 (d, C-12), 128.0 (d, C-14), 128.2 (d, C-9), 128.6 (d, C-13), 132.0 (d, C-10), 136.2 (s, C-11), 155.1 (s, C-3), 172.6 (s, C-6).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 90:10, 1 ml/min):

(*S,S*)-**28**: t_R = 19.07 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = – 95.3 ° (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₅ NO ₄ [M]	319.1783	319.1748
C ₁₈ H ₂₆ NO ₄ [M+H] ⁺	320.1862	320.1837

Elementaranalyse

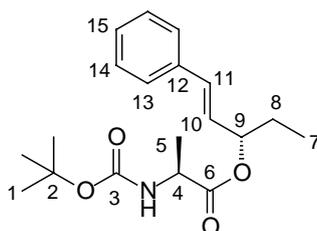
C ₁₈ H ₂₅ NO ₄	Ber.	C 67.69	H 7.89	N 4.39
319.40	Gef.	C 67.82	H 7.80	N 4.39

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-propionsäure-1-ethyl-3-phenyl-allylester ((*S,S*)-29)

Nach **AAV 5** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

- 0.85 g (4.50 mmol) (*S*)-*N*-Boc-Alanin
- 0.73 g (4.50 mmol) Allylalkohol (*S*)-**2**
- 1.11 g (5.40 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid
- 0.11 g (0.90 mmol) 4-Dimethylaminopyridin

Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) gereinigt und es wurden 1.45 g (4.34 mmol, 96 %) eines wachsartigen Feststoffes isoliert.



R_f-Wert: 0.43 [Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: nicht bestimmbar

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 0.93 (t, ³J_{7,8} = 7.4 Hz, 3H, 7-H), 1.37 (d, ³J_{5,4} = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 1.42 (s, 9H, 1-H), 1.75 (m, 2H, 8-H), 4.32 (m, 1H, 4-H), 5.03 (bs, 1H, NH), 5.35 (m, 1H, 9-H), 6.09 (dd, ³J_{10,11} = 15.9 Hz, ³J_{10,9} = 7.4 Hz, 1H, 10-H), 6.59 (d, ³J_{11,10} = 15.9 Hz, 1H, 11-H), 7.23 (m, 1H, 15-H), 7.30 (m, 2H, 14-H), 7.35 (m, 2H, 13-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 9.5 (q, C-7), 18.7 (q, C-5), 27.6 (t, C-8), 28.3 (q, C-1), 49.4 (d, C-4), 77.1 (d, C-9), 79.7 (s, C-2), 126.6 (d, C-13), 126.9 (d, C-10), 128.0 (d, C-15), 128.6 (d, C-14), 133.0 (d, C-11), 136.3 (s, C-12), 155.1 (s, C-3), 172.7 (s, C-6).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan:ⁱPrOH = 97:3, Fluss = 1 ml/min):

(*S,S*)-**29**: t_R = 40.20 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃) – 73.0° (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ee)

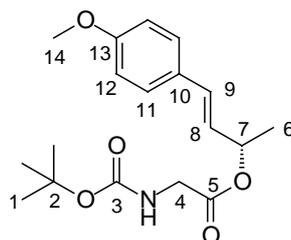
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₇ NO ₄ [M]	333.1940	333.1934
C ₁₉ H ₂₈ NO ₄ [M+H] ⁺	334.2018	334.2025

(S)-tert-Butyloxycarbonylamino-essigsäure-1-methyl-3-(4-methoxy-phenyl)-allylester ((S)-30)

Nach **AAV 5** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

182 mg (1.04 mmol) *N*-Boc-Glycin
 185 mg (1.04 mmol) Allylkohol (*S*)-**9**
 258 mg (1.25 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid
 25.7 mg (0.21 mmol) 4-Dimethylaminopyridin

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) wurden 340 mg (1.01 mmol, 97 %) eines farblosen Öls erhalten.



R_f-Wert: 0.30 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.40 (d, ³*J*_{6,7} = 6.5 Hz, 3H, 6-H), 1.43 (s, 9H, 1-H), 3.79 (s, 3H, 14-H), 3.87 (dd, ²*J*_{4a,4b} = 18.6 Hz, ³*J*_{4,NH} = 5.6 Hz, 1H, 4-H_a/4-H_b), 3.93 (dd, ²*J*_{4a,4b} = 18.4 Hz, ³*J*_{4,NH} = 5.7 Hz, 1H, 4-H_a/4-H_b), 4.99 (bs, 1H, NH), 5.55 (dq, ³*J*_{7,6} = ³*J*_{7,8} = 6.6 Hz, 1H, 7-H), 6.01 (dd, ³*J*_{8,9} = 15.9 Hz, ³*J*_{8,7} = 7.1 Hz, 1H, 8-H), 6.54 (d, ³*J*_{9,8} = 15.9 Hz, 1H, 9-H), 6.83 (m, 2H, 12-H), 7.29 (m, 2H, 11-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 20.4 (q, C-6), 28.3 (q, C-1), 42.7 (t, C-4), 55.3 (q, C-14), 72.6 (d, C-7), 79.9 (s, C-2), 114.0 (d, C-12), 125.8 (d, C-8), 127.8 (d, C-11), 128.8 (s, C-10), 131.9 (d, C-9), 155.7 (s, C-3), 159.6 (s, C-13), 169.7 (s, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan:ⁱPrOH = 97:3, Fluss = 1 ml/min):

(*S*)-**30**: t_R = 36.24 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -2.0$ (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₅ NO ₅ [M]	335.1733	335.1711
C ₁₈ H ₂₆ NO ₅ [M+H] ⁺	336.1811	336.1773

Elementaranalyse

C ₁₈ H ₂₅ NO ₅	Ber.	C 64.46	H 7.51	N 4.18
335.40	Gef.	C 64.35	H 7.49	N 4.25

(S)-tert-Butyloxycarbonylamino-essigsäure-1-methyl-3-naphthyl-allylester ((S)-31)

Nach **AAV 5** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

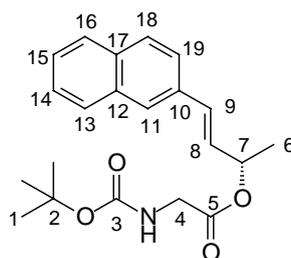
180 mg (1.03 mmol) *N*-Boc-Glycin

188 mg (1.03 mmol) Allylkohol (*S*)-**10**

256 mg (1.24 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid

25.7 mg (0.21 mmol) 4-Dimethylaminopyridin

Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) gereinigt und 325 mg (0.96 mmol, 93 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



R_f-Wert: 0.35 [Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: 82 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.44 (s, 9H, 1-H), 1.46 (d, ³J_{6,7} = 6.5 Hz, 3H, 6-H), 3.90 (dd, ²J_{4a,4b} = 18.5 Hz, ³J_{4,NH} = 5.5 Hz, 1H, 4-H_a/4-H_b), 3.96 (dd, ²J_{4a,4b} = 18.5 Hz, ³J_{4,NH} = 5.8 Hz, 1H, 4-H_a/4-H_b), 5.01 (bs, 1H, NH), 5.63 (dq, ³J_{7,6} = ³J_{7,8} = 6.5 Hz, 1H, 7-H), 6.28 (dd, ³J_{8,9} = 15.9 Hz, ³J_{8,7} = 6.9 Hz, 1H, 8-H), 6.76 (d, ³J_{9,8} = 15.9 Hz, 1H, 9-H), 7.41-7.47 (sh, 2H, 16-H, 19-H), 7.56 (dd, ³J_{18,19} = 8.6 Hz, ⁴J_{18,16} = 1.7 Hz, 1H, 18-H), 7.72 (bs, 1H, 15-H), 7.76-7.79 (sh, 3H, 11-H, 13-H, 14-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 20.4 (q, C-6), 28.3 (q, C-1), 42.7 (t, C-4), 72.4 (d, C-7), 79.9 (s, C-2), 123.4 (d, C-11), 126.1 (d, C-19), 126.3 (d, C-15), 126.9 (d, C-16), 127.6 (d, C-14), 128.0 (d, C-13), 128.2 (d, C-18), 128.4 (d, C-8), 132.2 (s, C-17), 133.2 (s, C-12), 133.5 (d,s, C-9,C-10), 155.7 (s, C-3), 169.7 (s, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 90:10, Fluss = 1 ml/min):

(S)-31: t_R = 51.92 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -111.6 ° (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₅ NO ₄ [M]	355.1784	355.1767
C ₂₁ H ₂₆ NO ₄ [M+H] ⁺	356.1862	356.1834

Elementaranalyse

C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	Ber.	C 70.96	H 7.09	N 3.94
355.43	Gef.	C 70.46	H 7.15	N 4.15

(S)-tert-Butyloxycarbonylamino-essigsäure-1-methyl-3-piperonyl-allylester ((S)-32)

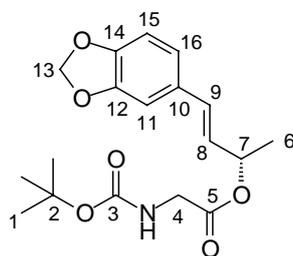
Nach **AAV 5** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

151 mg (0.86 mmol) *N*-Boc-Glycin

165 mg (0.86 mmol) Allylkohol (*S*)-**11**

213 mg (1.03 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid

20.8 mg (0.17 mmol) 4-Dimethylaminopyridin



Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 90:10) lieferten 235 mg (0.67 mmol, 78 %) eines farblosen Öls.

R_f-Wert: 0.22 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.39 (d, ³J_{6,7} = 6.5 Hz, 3H, 6-H), 1.43 (s, 9H, 1-H), 3.86 (dd, ²J_{4a,4b} = 18.4 Hz, ³J_{4,NH} = 5.5 Hz, 1H, 4-H_a/4-H_b), 3.92 (dd, ²J_{4a,4b} = 18.4 Hz, ³J_{4,NH} = 5.7 Hz, 1H, 4-H_a/4-H_b), 4.99 (bs, 1H, NH), 5.53 (dq, ³J_{7,6} = ³J_{7,8} = 6.6 Hz, 1H, 7-H), 5.93 (s, 2H, 13-H), 5.97 (dd, ³J_{8,9} = 15.9 Hz, ³J_{8,7} = 7.1 Hz, 1H, 8-H), 6.50 (d, ³J_{9,8} = 15.9 Hz, 1H, 9-H), 6.71 (s, 0.3H, 11-H), 6.74 (s, 0.7H, 11H'), 6.78 (d, ³J_{15,16} = 1.6 Hz, 0.7H, 15-H), 6.80 (d, ³J_{15',16} = 1.6 Hz, 0.3H, 15-H'), 6.89 (d, ³J_{16,15} = 1.6 Hz, 1H, 16-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 20.4 (q, C-6), 28.3 (q, C-1), 42.7 (t, C-4), 72.4 (d, C-7), 79.9 (s, C-2), 101.1 (t, C-13), 105.7 (d, C-11), 108.3 (d, C-15), 121.5 (d, C-16), 126.3 (d, C-8), 130.5 (s, C-10), 132.0 (d, C-9), 147.6 (s, C-14), 148.0 (s, C-12), 155.7 (s, C-3), 169.7 (s, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 90:10, Fluss = 1 ml/min):

(S)-32: t_R = 42.32 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = −30.5 ° (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₃ NO ₆ [M]	349.1525	349.1506

(S)-tert-Butyloxycarbonylamino-essigsäure-1-methyl-3-p-tolyl-allylester ((S)-33)

Nach **AAV 5** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

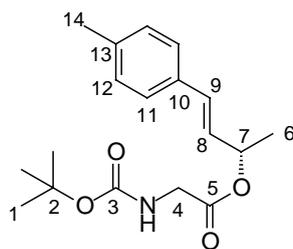
178 mg (1.10 mmol) *N*-Boc-Glycin

193 mg (1.10 mmol) Allylkohol (*S*)-**12**

270 mg (1.31 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid

26.9 mg (0.22 mmol) 4-Dimethylaminopyridin

Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) gereinigt und man erhielt 295 mg (0.92 mmol, 94 %) eines weißen Feststoffes.



R_f-Wert: 0.39 [Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: 67 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.50 (d, ³J_{6,7} = 6.5 Hz, 3H, 6-H), 1.52 (s, 9H, 1-H), 2.40 (s, 3H, 14-H), 3.95 (dd, ²J_{4a,4b} = 18.4 Hz, ³J_{4,NH} = 5.4 Hz, 1H, 4-H_a/4-H_b), 4.02 (dd, ²J_{4a,4b} = 18.3 Hz, ³J_{4,NH} = 5.6 Hz, 1H, 4-H_a/4-H_b), 5.09 (bs, 1H, NH), 2.64 (dq, ³J_{7,6} = ³J_{7,8} = 6.5 Hz, 1H, 7-H), 6.18 (dd, ³J_{8,9} = 15.9 Hz, ³J_{8,7} = 7.0 Hz, 1H, 8-H), 6.65 (d, ³J_{9,8} = 15.9 Hz, 1H, 9-H), 7.19 (m, 2H, 12-H), 7.34 (m, 2H, 11-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 20.4 (q, C-6), 21.2 (q, C-14), 28.3 (q, C-1), 42.7 (t, C-4), 72.5 (d, C-7), 79.9 (s, C-2), 126.5 (d, C-11), 127.0 (d, C-8), 129.3 (d, C-12), 132.1 (d, C-9), 133.3 (s, C-10), 137.9 (s, C-13), 155.6 (s, C-3), 169.6 (s, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 90:10, Fluss = 1 ml/min):

(*S*)-**33**: t_R = 34.14 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = −143.5 ° (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₅ NO ₄ [M]	319.1784	319.1781
C ₁₈ H ₂₆ NO ₄ [M+H] ⁺	320.1862	320.1875

Elementaranalyse

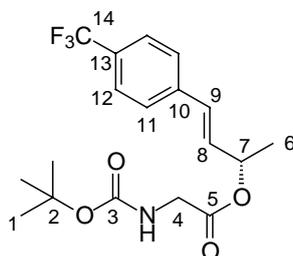
C ₁₈ H ₂₅ NO ₄	Ber.	C 67.69	H 7.89	N 4.39
319.40	Gef.	C 67.43	H 7.80	N 3.92

(S)-tert-Butyloxycarbonylamino-essigsäure-1-methyl-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-allylester ((S)-34)

Nach **AAV 5** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

165 mg (0.94 mmol) *N*-Boc-Glycin
 203 mg (0.94 mmol) Allylkohol (*S*)-**13**
 233 mg (1.13 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid
 23.2 mg (0.19 mmol) 4-Dimethylaminopyridin

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) wurden 304 mg (0.81 mmol, 87 %) eines farblosen Öls erhalten.



R_f-Wert: 0.31 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.42-1.43 (sh, 12H, 1-H, 6-H), 3.92 (m, 2H, 4-H), 4.99 (bs, 1H, NH), 5.58 (m, 1H, 7-H), 6.24 (dd, ³J_{8,9} = 16.0 Hz, ³J_{8,7} = 6.6 Hz, 1H, 8-H), 6.62 (d, ³J_{9,8} = 16.0 Hz, 1H, 9-H), 7.45 (m, 2H, 11-H), 7.55 (m, 2H, 12-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 20.2 (q, C-6), 28.3 (q, C-1), 42.6 (t, C-4), 71.8 (d, C-7), 80.0 (s, C-2), (125.5 (q, ³J_{CF3,12} = 3.8 Hz, C-12), 126.8 (d, C-11), 130.5 (d, C-9), 130.8 (d, C-8), 139.6 (s, C-10), 155.7 (s, C-3), 169.7 (s, C-5).

C-11 zeigt keine Aufspaltung im ¹³C-NMR, C-13 und C-14 sind wegen Überlappung mehrerer Signale nicht eindeutig zuzuordnen.

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 90:10, Fluss = 1 ml/min):

(*S*)-**34**: t_R = 14.20 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -70.8 ° (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₃ F ₃ NO ₄ [M+H] ⁺	374.1579	374.1543

Elementaranalyse

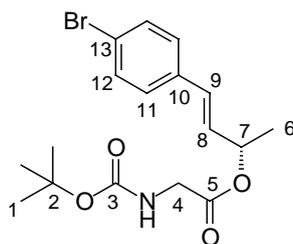
C ₁₈ H ₂₂ F ₃ NO ₄ 373.37	Ber.	C 57.90	H 5.94	N 3.75
	Gef.	C 57.70	H 5.98	N 3.70

tert-Butyloxycarbonylamino-essigsäure-1-methyl-3-(4-brom-phenyl)-allylester ((S)-35)

Nach **AAV 5** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

- 0.77 g (4.40 mmol) *N*-Boc-Glycin
 1.00 g (4.40 mmol) Allylalkohol (*S*)-**14**
 1.09 g (5.28 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid
 0.11 g (0.88 mmol) 4-Dimethylaminopyridin

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) des Rohproduktes wurden 1.53 g (3.98 mmol, 91 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



R_f-Wert: 0.37 [Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: 87 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.41 (d, ³J_{6,7} = 6.5 Hz, 3H, 6-H), 1.43 (s, 9H, 1-H), 3.90 (m, 2H, 4-H), 4.98 (bs, 1H, NH), 5.54 (ddq, ³J_{7,6} = ³J_{7,8} = 6.5 Hz, ⁴J_{7,9} = 0.8 Hz, 1H, 7-H), 6.13 (dd, ³J_{8,9} = 16.0 Hz, ³J_{8,7} = 6.8 Hz, 1H, 8-H), 6.53 (d, ³J_{9,8} = 16.0 Hz, 1H, 9-H), 7.21 (m, 2H, 11-H), 7.41 (m, 2H, 12-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 20.3 (q, C-6), 28.3 (q, C-1), 42.7 (t, C-4), 72.1 (d, C-7), 80.0 (s, C-2), 121.9 (s, C-13), 128.1 (d, C-11), 128.9 (d, C-8), 130.9 (d, C-9), 131.7 (d, C-12), 135.1 (s, C-10), 155.7 (s, C-3), 169.9 (s, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 90:10, Fluss = 1 ml/min):

(*S*)-**35**: t_R = 19.88 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -104.9 ° (c=1.0, CHCl₃, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₂ BrNO ₄ [M]	383.0732	383.0708
C ₁₇ H ₂₃ BrNO ₄ [M+H] ⁺	384.0810	384.0783

Elementaranalyse

C ₁₇ H ₂₂ BrNO ₄	Ber.	C 53.14	H 5.77	N 3.65
384.27	Gef.	C 53.05	H 5.68	N 3.62

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-propionsäure-1-methyl-3-(4-brom-phenyl)-allylester ((*S,S*)-36)

Nach **AAV 5** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

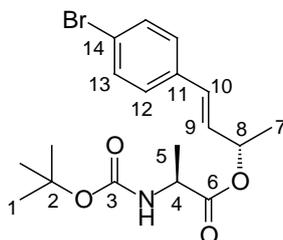
369 mg (1.95 mmol) (*S*)-*N*-Boc-Alanin

443 mg (1.95 mmol) Allylkohol (*S*)-**14**

483 mg (2.34 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid

47.6 mg (0.39 mmol) 4-Dimethylaminopyridin

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) wurden 750 mg (1.95 mmol, 100 %) eines weißen Feststoffes isoliert.



R_f-Wert: 0.40 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.36 (d, ³J_{7,8} = 7.2 Hz, 3H, 7-H), 1.41 (d, ³J_{5,4} = 6.6 Hz, 3H, 5-H), 1.42 (s, 9H, 1-H), 4.29 (m, 1H, 4-H), 5.01 (d, ²J_{NH,4} = 5.4 Hz, 1H, NH), 5.51 (ddq, ³J_{8,7} = ³J_{8,9} = 6.4 Hz, ⁴J_{8,10} = 0.6 Hz, 1H, 8-H), 6.13 (dd, ³J_{9,10} = 15.9 Hz, ³J_{9,8} = 6.7 Hz, 1H, 9-H), 6.52 (d, ³J_{10,9} = 15.9 Hz, 1H, 10-H), 7.21 (m, 2H, 12-H), 7.41 (m, 2H, 13-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 18.6 (q, C-7), 20.3 (q, C-5), 28.3 (q, C-1), 49.4 (d, C-4), 71.9 (d, C-8), 79.8 (s, C-2), 121.8 (s, C-14), 128.1 (d, C-12), 129.0 (d, C-9), 130.7 (d, C-10), 131.7 (d, C-13), 135.1 (s, C-11), 155.1 (s, C-3), 172.6 (s, C-6).

Schmelzpunkt: 51 °C

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 90:10, Fluss = 1 ml/min):

(*S,S*)-**36**: t_R = 16.03 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -76.7 ° (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₅ BrNO ₄ [M+H] ⁺	398.0967	398.0920

Elementaranalyse

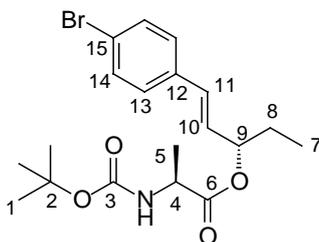
C ₁₈ H ₂₄ BrNO ₄	Ber.	C 54.28	H 6.07	N 3.52
398.30	Gef.	C 54.62	H 6.05	N 3.77

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-propionsäure-1-ethyl-3-(4-brom-phenyl)-allylester ((*S,S*)-37)

Nach **AAV 5** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

329 mg (1.74 mmol) (*S*)-*N*-Boc-Alanin
 420 mg (1.74 mmol) Allylkohol (*S*)-**17**
 431 mg (2.09 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid
 42.6 (0.35 mmol) 4-Dimethylaminopyridin

Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) gereinigt und es wurden 643 mg (1.56 mmol, 90 %) eines weißen Feststoffes isoliert.



R_f-Wert: 0.49 [Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: 62 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.93 (t, ³J_{7,8} = 7.4 Hz, 3H, 7-H), 1.37 (d, ³J_{5,4} = 7.2 Hz, 3H, 5-H), 1.42 (s, 9H, 1-H), 1.74 (m, 2H, 8-H), 4.31 (m, 1H, 4-H), 5.02 (d, ³J_{NH,4} = 4.9 Hz, 1H, NH), 5.33 (dt, ³J_{9,8} = ³J_{9,10} = 6.6 Hz, 1H, 9-H), 6.07 (dd, ³J_{10,11} = 15.9 Hz, ³J_{10,9} = 7.2 Hz, 1H, 10-H), 6.52 (d, ³J_{11,10} = 15.9 Hz, 1H, 11-H), 7.21 (m, 2H, 13-H), 7.41 (m, 2H, 14-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 9.5 (q, C-7), 18.7 (q, C-5), 27.5 (t, C-8), 28.3 (q, C-1), 49.4 (d, C-4), 76.8 (d, C-9), 79.8 (s, C-2), 121.8 (s, C-15), 127.8 (d, C-10), 128.1 (d, C-13), 131.7 (2d, C-11, C-14), 135.2 (d, C-12), 155.1 (s, C-3), 172.2 (s, C-6).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 97:3, Fluss = 1 ml/min)

(*S,R*)-**37**: t_R = 20.15 min

(*S,S*)-**37**: t_R = 20.79 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = - 75.6 ° (c = 1.0, CHCl₃, 99 % ee)

Elementaranalyse

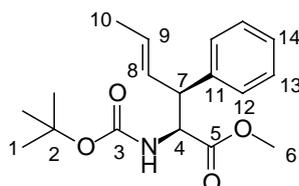
C ₁₉ H ₂₆ BrNO ₄	Ber.	C 55.35	H 6.36	N 3.40
412.32	Gef.	C 55.39	H 6.21	N 3.78

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-phenyl-hex-4-en-säure-methylester ((*S,S*)-38)

Nach **AAV 6** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

400 mg (1.31 mmol) Allylester (*S*)-**27**
 214 mg (1.57 mmol) Zinkchlorid
 398 mg (3.93 mmol) *N,N*-Diisopropylamin
 2.46 ml (3.93 mmol) *n*-Butyllithium 1.6 M in Hexan

Nach Veresterung mit Diazomethan und Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) wurden 349 mg (1.10 mmol, 84 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



R_f-Wert: 0.22 [Hexan:EE = 8:2]

Schmelzpunkt: 67 – 68 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 1.35 (s, 9H, 1-H), 1.66 (dd, ³J_{10,9} = 6.2 Hz, ⁴J_{10,8} = 1.2 Hz, 3H, 10-H), 3.63 (s, 3H, 6-H), 3.66 (m, 1H, 7-H), 4.57 (m, 1H, 4-H), 4.79 (d, ³J_{NH,4} = 8.0 Hz, 1H, NH), 5.57 (dq, ³J_{9,8} = 15.0 Hz, ³J_{9,10} = 6.3 Hz, 1H, 9-H), 5.68 (ddq, ³J_{8,9} = 15.2 Hz, ³J_{8,7} = 8.6 Hz, ⁴J_{8,10} = 1.5 Hz, 1H, 8-H), 7.16 (m, 2H, 12-H), 7.21 (m, 1H, 14-H), 7.29 (m, 2H, 13-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 18.0 (q, C-10), 28.2 (q, C-1), 51.6 (d, C-7), 51.8 (q, C-6), 57.9 (d, C-4), 79.9 (s, C-2), 127.1 (d, C-14), 128.0 (d, C-12), 128.5 (d, C-8), 128.6 (d, C-13), 129.0 (d, C-9), 139.7 (s, C-11), 155.2 (s, C-3), 172.2 (s, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 99:1, Fluss = 2 ml/min):

(*S,S*)-**38**: t_R = 8.49 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = + 64.7 ° (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ds, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₆ NO ₄ [M+H] ⁺	320.1862	320.1845

Elementaranalyse

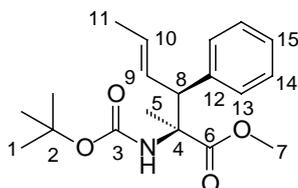
C ₁₈ H ₂₅ NO ₄	Ber.	C 67.69	H 7.89	N 4.39
319.40	Gef.	C 68.08	H 7.78	N 4.00

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-methyl-3-phenyl-hex-4-en-säure-methylester
((*S,S*)-39)

Nach **AAV 6** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

1.42 g (4.45 mmol) Allylester (*S,S*)-**28**
 0.73 g (5.34 mmol) Zinkchlorid
 1.36 g (13.4 mmol) *N,N*-Diisopropylamin
 8.38 ml (3.93 mmol) *n*-Butyllithium 1.6 M in Hexan

Nach Veresterung mit Diazomethan und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) wurden 1.29 g (3.88 mmol, 87 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



R_f-Wert: 0.26 [Hexan:EE = 8:2]

Schmelzpunkt: 104 – 105 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 1.34 (s, 9H, 1-H), 1.47 (s, 3H, 5-H), 1.63 (dd, ³J_{11,10} = 6.5 Hz, ⁴J_{11,9} = 1.0 Hz, 3H, 11-H), 3.55 (m, 1H, 8-H), 3.58 (s, 3H, 7-H), 4.94 (bs, 1H, NH), 5.50 (m, 1H, 10-H), 5.79 (m, 1H, 9-H), 7.10 (m, 2H, 13-H), 7.19 (m, 1H, 15-H), 7.25 (m, 2-H, 14-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 18.1 (q, C-11), 20.2 (q, C-5), 28.3 (q, C-1), 52.0 (q, C-7), 56.8 (s, C-4), 62.5 (d, C-8), 79.7 (s, C-2), 127.4 (d, C-9), 128.0 (d, C-10), 128.5 (d, C-13), 129.0 (d, C-14), 129.9 (d, C-15), 139.1 (s, C-12), 154.6 (s, C-3), 173.5 (s, C-6).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 99:1, Fluss = 2 ml/min):

(*S,S*)-**39**: t_R = 4.86 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = + 15.6 ° (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ds, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₈ NO ₄ [M+H] ⁺	334.2018	334.2041

Elementaranalyse

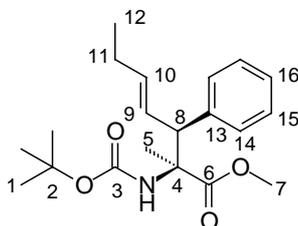
C ₁₉ H ₂₇ NO ₄	Ber.	C 68.44	H 8.16	N 4.20
333.43	Gef.	C 68.38	H 8.00	N 3.89

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-methyl-3-phenyl-hept-4-en-säure-methylester
((*S,S*)-40)

Nach **AAV 6** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

500 mg (1.50 mmol) Allylester (*S,S*)-**29**
 245 mg (1.80 mmol) Zinkchlorid
 455 mg (4.50 mmol) *N,N*-Diisopropylamin
 2.81 ml (3.93 mmol) *n*-Butyllithium 1.6 M in Hexan
 639 mg (4.50 mmol) Iodmethan
 249 mg (1.80 mmol) Kaliumcarbonat

Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan:EE = 8:2) gereinigt und es wurden 457 mg (1.32 mmol, 88%) eines weißen Feststoffes erhalten.



R_f-Wert: 0.38, Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: 51 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):

δ = 0.90 (t, ³J_{12,11} = 7.4 Hz, 3H, 12-H), 1.33 (s, 9H, 1-H), 1.47 (s, 3H, 5-H), 1.98 (m, 2H, 11-H), 3.54 (m, 1H, 8-H), 3.58 (s, 3H, 7-H), 4.94 (bs, 1H, NH), 5.52 (dt, ³J_{10,9} = 15.0 Hz, ³J_{10,11} = 6.4 Hz, 1H, 10-H), 5.76 (m, 1H, 9-H), 7.11 (m, 2H, 14-H), 7.19 (m, 1H, 16-H), 7.26 (m, 2H, 15-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):

δ = 13.6 (q, C-12), 20.1 (q, C-5), 25.6 (t, C-11), 28.3 (q, C-1), 51.9 (q, C-7), 56.6 (s, C-4), 62.5 (d, C-8), 79.7 (s, C-2), 125.8 (d, C-9), 127.4 (d, C-16), 128.5 (d, C-14), 129.0 (d, C-15), 136.9 (d, C-10), 139.1 (s, C-13), 154.6 (s, C-3), 173.4 (s, C-6).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 99:1, Fluss = 2 ml/min):

(*S,S*)-**40**: t_R = 5.24 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = + 12.1 ° (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ds, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₂₉ NO ₄ [M]	347.2097	347.2091
C ₂₀ H ₃₀ NO ₄ [M+H] ⁺	348.2175	348.2163

Elementaranalyse

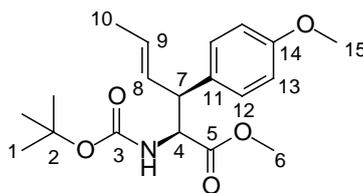
$C_{20}H_{29}NO_4$	Ber.	C 69.14	H 8.41	N 4.03
347.45	Gef.	C 68.79	H 8.23	N 3.98

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-(4-methoxy-phenyl)-hex-4-en-säure-methylester ((*S,S*)-41)

Nach **AAV 6** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

250 mg (0.75 mmol) Allylester (*S*)-**30**
 121 mg (0.89 mmol) Zinkchlorid
 226 mg (2.24 mmol) *N,N*-Diisopropylamin
 1.40 ml (2.24 mmol) *n*-Butyllithium 1.6 M in Hexan
 318 mg (2.24 mmol) Iodmethan
 122 mg (0.89 mmol) Kaliumcarbonat

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 9:1) wurden 181 mg (0.52 mmol, 69 %) eines weißen Feststoffes isoliert.



R_f-Wert: 0.35 [Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: 54 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.36 (s, 9H, 1-H), 1.66 (m, 3H, 10-H), 3.60-3.63 (sh, 4H, 6-H, 7-H), 3.76 (s, 3H, 15-H), 4.51 (m, 1H, 4-H), 4.78 (d, ³*J*_{NH,4} = 8.5 Hz, 1H, NH), 5.55 (dq, ³*J*_{9,8} = 15.2 Hz, ³*J*_{9,10} = 6.1 Hz, 1H, 9-H), 5.65 (ddq, ³*J*_{8,9} = 15.2 Hz, ³*J*_{8,7} = 8.4 Hz, ⁴*J*_{8,10} = 1.3 Hz, 1H, 8-H), 6.83 (m, 2H, 13-H), 7.07 (m, 2H, 12-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 18.0 (q, C-10), 28.2 (q, C-1), 50.6 (d, C-7), 51.8 (q, C-6), 55.2 (q, C-15), 58.0 (d, C-4), 79.9 (s, C-2), 114.1 (d, C-13), 128.2 (d, C-8), 128.9 (d, C-12), 129.3 (d, C-9), 131.6 (s, C-11), 155.2 (s, C-3), 158.6 (s, C-14), 172.3 (s, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan:ⁱPrOH = 99:1, Fluss = 2 ml/min):

(*S,R*)-**41**: t_R = 12.96 min

(*S,S*)-**41**: t_R = 16.50 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +79.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃, 97 % ds, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$C_{19}H_{28}NO_5$ [M+H] ⁺	350.1967	350.1977

Elementaranalyse

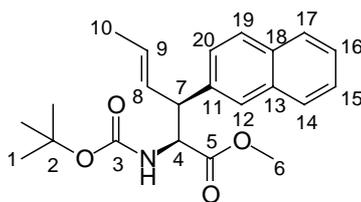
C ₁₉ H ₂₇ NO ₅	Ber.	C 65.31	H 7.79	N 4.01
349.43	Gef.	C 65.28	H 7.72	N 3.67

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-naphthyl-hex-4-en-säure-methylester ((*S,S*)-42)

Nach **AAV 6** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

250 mg (0.74 mmol) Allylester (*S*)-**31**
 120 mg (0.88 mmol) Zinkchlorid
 224 mg (2.21 mmol) *N,N*-Diisopropylamin
 1.38 ml (2.21 mmol) *n*-Butyllithium 1.6 M in Hexan
 314 mg (2.21 mmol) Iodmethan
 122 mg (0.88 mmol) Kaliumcarbonat

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 9:1) und es wurden 206 mg (0.58 mmol, 79 %) eines weißen Feststoffes isoliert.



R_f-Wert: 0.38 [Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: 93 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.32 (s, 9H, 1-H), 1.69 (d, ³J_{10,9} = 6.3 Hz, 3H, 10-H), 3.64 (s, 3H, 6-H), 3.83 (m, 1H, 7-H), 4.66 (m, 1H, 4-H), 4.84 (d, ³J_{NH,4} = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.63 (m, 1H, 9-H), 5.77 (dd, ³J_{8,9} = 15.2 Hz, ³J_{8,7} = 8.6 Hz, 1H, 8-H), 7.32 (d, ³J_{15,14/16} = 8.4 Hz, 1H, 15-H), 7.42-7.47 (sh, 2H, 12-H, 20-H), 7.62 (bs, 1H, 16-H), 7.78-7.80 (sh, 3H, 14-H, 17-H, 19-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 18.0 (q, C-10), 28.1 (q, C-1), 51.7 (d, C-7), 51.9 (q, C-6), 57.8 (d, C-4), 80.0 (s, C-2), 125.8, 125.9, 126.2 (3 d, C-12, C-15, C-20), 126.8 (d, C-16), 127.6, 127.7 (3 d, C-14, C-17, C-19), 128.4 (d, C-8), 128.9 (d, C-9), 132.6 (s, C-13), 133.4 (s, C-11), 137.1 (s, C-18), 155.2 (s, C-3), 172.3 (s, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 99 :1, Fluss = 2 ml/min):

(*S,R*)-**42**: t_R = 18.21 min

(*S,S*)-**42**: t_R = 23.37 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = + 113.4 ° (c = 1.0, CHCl₃, 99 % ds, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₂₇ NO ₄ [M]	369.1940	369.1893
C ₂₂ H ₂₈ NO ₄ [M+H] ⁺	370.2018	370.1998

Elementaranalyse

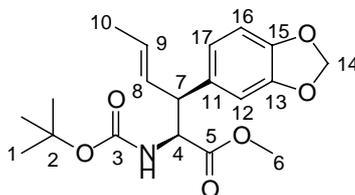
C ₂₂ H ₂₇ NO ₄	Ber.	C 71.52	H 7.37	N 3.79
369.46	Gef.	C 71.19	H 7.41	N 3.44

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-piperonyl-hex-4-en-säure-methylester ((*S,S*)-43)

Nach **AAV 6** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

200 mg (0.57 mmol) Allylester (*S*)-**32**
 94.0 mg (0.69 mmol) Zinkchlorid
 174 mg (1.72 mmol) *N,N*-Diisopropylamin
 1.08 ml (1.72 mmol) *n*-Butyllithium 1.6 M in Hexan
 244 mg (1.72 mmol) Iodmethan
 95.4 mg (0.69 mmol) Kaliumcarbonat

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 9:1) wurden 173 mg (0.48 mmol, 84 %) als farbloses Öl erhalten.



R_f-Wert: 0.36 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.37 (s, 9H, 1-H), 1.66 (d, ³J_{10,9} = 5.4 Hz, 3H, 10-H), 3.60 (m, 1H, 7-H), 3.65 (s, 3H, 6-H), 4.49 (m, 1H, 4-H), 4.79 (d, ³J_{NH,4} = 8.5 Hz, 1H, NH), 5.51-5.65 (sh, 2H, 8-H, 9-H), 5.91 (s, 2H, 14-H), 6.60 (dd, ³J_{17,16} = 8.0 Hz, ⁴J_{17,12} = 1.6 Hz, 1H, 17-H), 6.66 (d, ⁴J_{12,17} = 1.6 Hz, 1H, 12-H), 6.72 (d, ³J_{16,17} = 8.0 Hz, 1H, 16-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 18.0 (q, C-10), 28.2 (q, C-1), 51.0 (d, C-7), 51.9 (q, C-6), 58.0 (d, C-4), 80.0 (s, C-2), 101.0 (t, C-14), 108.3, 108.4 (2d, C-12, C-16), 121.1 (d, C-17), 128.4 (d, C-8), 129.1 (d, C-9), 133.4 (s, C-11), 146.6 (s, C-15), 147.8 (s, C-13), 155.3 (s, C-3), 172.2 (s, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 99:1, Fluss = 2 ml/min):

(*S,R*)-**43**: t_R = 13.27 min

(*S,S*)-**43**: t_R = 16.24 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = + 57.5 ° (c = 1.0, CHCl₃, 96 % ds, > 99 % ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₅ NO ₆ [M]	363.1682	363.1719
C ₁₉ H ₂₆ NO ₆ [M+H] ⁺	364.1760	364.1812

Elementaranalyse

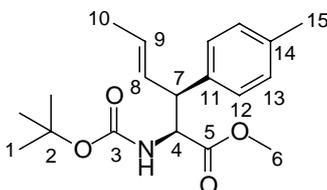
C ₁₉ H ₂₅ NO ₆	Ber.	C 62.80	H 6.93	N 3.85
363.41	Gef.	C 62.73	H 6.95	N 3.91

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-*p*-tolyl-hex-4-en-säure-methylester (*S,S*)-44

Nach **AAV 6** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

250 mg (0.78 mmol) Allylester (*S*)-**33**
 128 mg (0.94 mmol) Zinkchlorid
 238 mg (2.35 mmol) *N,N*-Diisopropylamin
 1.47 ml (2.35 mmol) *n*-Butyllithium 1.6 M in Hexan
 334 mg (2.35 mmol) Iodmethan
 130 mg (0.94 mmol) Kaliumcarbonat

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 9:1) des Rohproduktes wurden 219 mg (0.66 mmol, 84 %) als farbloses Öl isoliert.



R_f-Wert: 0.46 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.35 (s, 9H, 1-H), 1.65 (d, ³J_{10,9} = 6.2 Hz, 3H, 10-H), 2.29 (s, 3H, 15-H), 3.61-3.65 (sh, 4H, 6-H, 7-H), 4.53 (m, 1H, 4-H), 4.78 (d, ³J_{NH,4} = 8.4 Hz, 1H, NH), 5.56 (dq, ³J_{9,8} = 15.1 Hz, ³J_{9,10} = 6.1 Hz, 1H, 9-H), 5.66 (ddq, ³J_{8,9} = 15.1 Hz, ³J_{8,7} = 8.5 Hz, ⁴J_{8,10} = 1.3 Hz, 1H, 8-H), 7.04 (m, 2H, 12-H), 7.10 (m, 2H, 13-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 18.0 (q, C-10), 21.0 (q, C-15), 28.2 (q, C-1), 51.0 (d, C-7), 51.8 (q, C-6), 57.9 (d, C-4), 79.9 (s, C-2), 127.8 (d, C-12), 128.2 (d, C-8), 129.2 (d, C-9), 129.4 (d, C-13), 136.5, 136.7 (2s, C-11, C-14), 155.2 (s, C-3), 172.3 (s, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 99:1, Fluss = 2 ml/min):

(*R,R*)-**44**: t_R = 7.63 min

(*S,S*)-**44**: t_R = 8.69 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = + 57.5 ° (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ds, 98 % ee)

5. Experimenteller Teil

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₈ NO ₄ [M+H] ⁺	334.2018	334.2013

Elementaranalyse

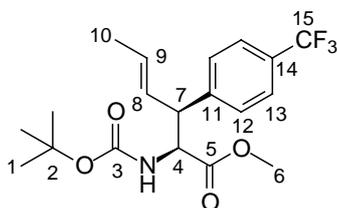
C ₁₉ H ₂₇ NO ₄	Ber.	C 68.44	H 8.16	N 4.20
333.43	Gef.	C 68.23	H 8.42	N 4.30

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-hex-4-en-säure-methylester ((*S,S*)-45)

Nach **AAV 6** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

- 300 mg (0.80 mmol) Allylester (*S*)-**34**
- 131 mg (0.96 mmol) Zinkchlorid
- 243 mg (2.40 mmol) *N,N*-Diisopropylamin
- 1.50 ml (2.40 mmol) *n*-Butyllithium 1.6 M in Hexan
- 341 mg (2.40 mmol) Iodmethan
- 133 mg (0.96 mmol) Kaliumcarbonat

Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan:EE = 9:1) gereinigt und es wurden 245 mg (0.63 mmol, 79 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



R_f-Wert: 0.40 [Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: 78 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.33 (s, 9H, 1-H), 1.67 (d, ³J_{10,9} = 5.3 Hz, 1H, 10-H), 3.64 (s, 3H, 6-H), 3.70 (m, 1H, 7-H), 4.62 (m, 1H, 4-H), 4.83 (d, ³J_{NH,4} = 8.5 Hz, 1H, NH). 5.54-5.69 (sh, 2H, 8-H, 9-H), 7.30 (m, 2H, 12-H), 7.54 (m, 2H, 13-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 18.0 (q, C-10), 28.1 (q, C-1), 51.8 (d, C-7), 51.9 (q, C-6), 57.7 (d, C-4), 80.2 (s, C-2), 125.5 (d, C-13), 128.1 (d, C-8), 128.5 (d, C-12), 129.6 (d, C-9), 144.0 (s, C-11), 155.0 (s, C-3), 171.8 (s, C-5).

C-12 im ¹³C-Spektrum nur als Singulett sichtbar, C-13 nicht vollständig zum Quartett aufgespalten, C-14 und C-15 liegen im Grundrauschen des Spektrums

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 99:1, Fluss = 2 ml/min):

(*S,S*)-**45**: t_R = 6.25 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = + 65.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , $> 99\%$ ds, $> 99\%$ ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_4$ [M]	387.1657	387.1666
$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_4$ [M+H] ⁺	388.1736	388.1748

Elementaranalyse

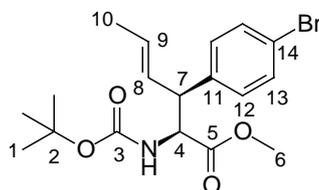
$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_4$	Ber.	C 58.91	H 6.24	N 3.62
387.40	Gef.	C 58.68	H 6.25	N 3.85

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-(4-brom-phenyl)-hex-4-en-säure-methylester ((*S,S*)-46)

Nach **AAV 6** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

- 1.20 g (3.12 mmol) Allylester (*S*)-**35**
- 0.51 g (3.74 mmol) Zinkchlorid
- 0.95 g (9.37 mmol) *N,N*-Diisopropylamin
- 5.86 ml (9.37 mmol) *n*-Butyllithium 1.6 M in Hexan
- 1.33 g (9.37 mmol) Iodmethan
- 0.52 g (3.74 mmol) Kaliumcarbonat

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 9:1) gereinigt und es wurden 1.05 g (2.64 mmol, 85 %) eines weißen Feststoffes erhalten.



R_f-Wert: 0.32 [Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: 66 °C

¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

$\delta = 1.35$ (s, 9H, 1-H), 1.66 (d, $^3J_{10,9} = 5.3$ Hz, 3H, 10-H), 3.63 (bs, 4H, 6-H, 7-H), 4.56 (m, 1H, 4-H), 4.80 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 8.4$ Hz, 1H, NH), 5.52-5.56 (sh, 2H, 8-H, 9-H), 7.04 (m, 2H, 12-H), 7.41 (m, 2H, 13-H).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

$\delta = 18.0$ (q, C-10), 28.2 (q, C-1), 51.2 (d, C-7), 51.9 (q, C-6), 57.7 (d, C-4), 80.1 (s, C-2), 121.0 (s, C-14), 128.4 (d, C-8), 129.1 (d, C-9), 129.7 (d, C-12), 131.7 (d, C-13), 138.8 (s, C-11), 155.1 (s, C-3), 171.9 (s, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan:^{*i*}PrOH = 97:3, Fluss = 1 ml/min):

(*S,S*)-**46**: $t_R = 9.53$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +74.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , $> 99\%$ ds, $> 99\%$ ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	398.0967	398.0961

Elementaranalyse

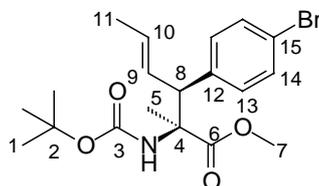
$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4$	Ber.	C 54.28	H 6.07	N 3.52
398.30	Gef.	C 54.56	H 5.97	N 3.24

(S,S)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-methyl-3-(4-brom-phenyl)-hept-4-en-säure-methylester (*(S,S)*-47)

Nach **AAV 6** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

- 350 mg (0.91 mmol) Allylester *(S,S)*-36
- 149 mg (1.09 mmol) Zinkchlorid
- 276 mg (2.73 mmol) *N,N*-Diisopropylamin
- 1.71 ml (2.73 mmol) *n*-Butyllithium 1.6 M in Hexan
- 387 mg (2.24 mmol) Iodmethan
- 151 mg (1.09 mmol) Kaliumcarbonat

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 8:2) des Rohproduktes wurden 301 mg (0.73 mmol, 83 %) als farbloses Öl erhalten.



R_f-Wert: 0.46 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

$\delta = 1.39$ (s, 9H, 1-H), 1.51 (s, 3H, 5-H), 1.68 (dd, $^3J_{11,10} = 6.5$ Hz, $^4J_{11,9} = 1.5$ Hz, 3H, 11-H), 3.60-3.63 (sh, 4H, 7-H, 8-H), 4.99 (bs, 1H, NH), 5.55 (dq, $^3J_{10,9} = 15.0$ Hz, $^3J_{10,11} = 6.4$ Hz, 1H, 10-H), 5.79 (m, 1H, 9-H), 7.01 (m, 2H, 13-H), 7.42 (m, 2H, 14-H).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

$\delta = 18.1$ (q, C-11), 20.5 (q, C-5), 28.3 (q, C-1), 52.1 (q, C-7), 56.0 (q, C-4), 62.3 (d, C-8), 79.9 (s, C-2), 121.3 (s, C-15), 127.5 (d, C-9), 130.4 (d, C-10), 130.6 (d, C-13), 131.6 (d, C-14), 138.4 (s, C-12), 154.5 (s, C-3), 173.3 (s, C-6).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan:^{*i*}PrOH = 99:1, Fluss = 2 ml/min):

- (S,R)*-47: $t_R = 4.27$ min
- (S,S)*-47: $t_R = 5.52$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +38.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 98 % ds, $> 99\%$ ee)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₇ BrNO ₄ [M+H] ⁺	412.1123	412.1123

Elementaranalyse

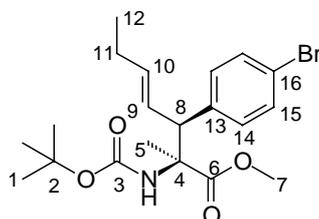
C ₁₉ H ₂₆ BrNO ₄	Ber.	C 55.35	H 6.36	N 3.40
412.32	Gef.	C 55.67	H 6.33	N 3.38

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-methyl-3-(4-brom-phenyl)-hept-4-en-säure-methylester ((*S,S*)-48)

Nach **AAV 6** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

- 350 mg (0.85 mmol) Allylester (*S,S*)-**37**
- 139 mg (1.02 mmol) Zinkchlorid
- 258 mg (2.55 mmol) *N,N*-Diisopropylamin
- 1.59 ml (2.55 mmol) *n*-Butyllithium 1.6 M in Hexan
- 362 mg (2.55 mmol) Iodmethan
- 143 mg (1.02 mmol) Kaliumcarbonat

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 8:2) gereinigt und 323 mg (0.76 mmol, 89 %) eines farblosen Öls isoliert.



R_f-Wert: 0.49 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 0.95 (t, ³J_{12,11} = 7.5 Hz, 3H, 12-H), 1.39 (s, 9H, 1-H), 1.51 (s, 3H, 5-H), 2.03 (m, 2H, 11-H), 3.60 (m, 1H, 8-H), 3.63 (s, 3H, 7-H), 4.98 (bs, 1H, NH), 5.57 (dt, ³J_{10,9} = 15.1 Hz, ⁴J_{10,11} = 6.4 Hz, 1H, 10-H), 5.75 (ddt, ³J_{9,10} = 14.9 Hz, ³J_{9,8} = 9.6 Hz, ⁴J_{9,11} = 1.2 Hz, 1H, 9-H), 7.02 (m, 2H, 14-H), 7.42 (m, 2H, 15-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 13.5 (q, C-12), 20.4 (q, C-5), 25.6 (t, C-11), 28.3 (q, C-1), 52.0 (q, C-7), 55.9 (q, C-4), 62.4 (d, C-8), 79.9 (s, C-2), 121.3 (s, C-16), 125.4 (d, C-9), 130.7 (d, C-14), 131.6 (d, C-15), 137.4 (d, C-10), 138.4 (s, C-13), 154.5 (s, C-3), 173.3 (s, C-6).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 99:1, Fluss = 2 ml/min):

(*R,R*)-**48**: t_R = 4.17 min

(*S,S*)-**48**: t_R = 4.91 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +39.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , $> 99\%$ ds, 97% ee)

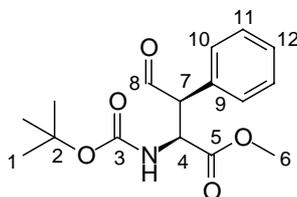
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	426.1280	426.1253

Elementaranalyse

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{BrNO}_4$	Ber.	C 56.34	H 6.62	N 3.29
426.35	Gef.	C 56.42	H 6.44	N 3.29

(S,S)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-4-oxo-3-phenyl-buttersäure-methylester (*(S,S)*-**49**)^[105]

696 mg (2.19 mmol) des Aminosäurederivates *(S,S)*-**38** wurden in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst und mit einigen Tropfen Sudanrot III versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf -78°C gekühlt und bis zur vollständigen Entfärbung Ozon durchgeleitet. Das überschüssige Ozon wurde mittels Durchleiten von Stickstoff entfernt und 573 mg (2.19 mmol) Triphenylphosphin zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 75:25) gereinigt. Dabei wurden 661 mg (2.15 mmol, 98 %) des Aldehyds *(S,S)*-**49** als Diastereomergemisch mit 79 % ds als glasartiges Öl erhalten.



R_f-Wert: 0.23 [Hexan:EE = 7:3]

Hauptdiastereomer *(S,S)*-**49**

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz):

$\delta = 1.36$ (s, 9H, 1-H), 3.72 (s, 3H, 6-H), 4.18 (d, $^3J_{7,4} = 5.5$ Hz, 1H, 7-H), 4.89 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 7.2$ Hz, 1H, NH), 5.01 (m, 1H, 4-H), 7.15 - 7.17 (sh, 2H, Ar-H), 7.31 - 7.38 (sh, 3H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 125 MHz):

$\delta = 28.2$ (q, C-1), 52.6 (q, C-6), 53.8 (d, C-7), 60.1 (d, C-4), 128.3 (d, C-12), 129.1 , 129.8 (2 d, C-10, C-11), 132.0 (s, C-9), 171.1 (s, C-5), 197.8 (d, C-5).

C-2 und C-3 liegen im Grundrauschen des Spektrums

Nebendiastereomer *(S,R)*-**49**

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz, ausgewählte Signale):

$\delta = 1.33$ (s, 9H, 1-H), 3.70 (s, 3H, 6-H), 4.36 (d, $^3J_{7,4} = 4.5$ Hz, 1H, 7-H), 4.81 (m, 1H, 4-H), 5.33 (d, $^3J_{\text{NH},4} = 9.5$ Hz, 1H, NH).

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

$\delta = 52.7$ (q, C-6), 60.2 (d, C-4), 129.7 (d, C-Ar), 199.2 (d, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan: $^i\text{PrOH} = 97:3$, Fluss = 1 ml/min):

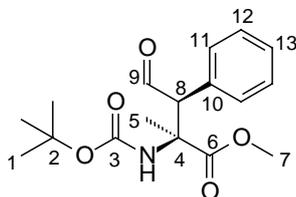
(*S,R*)-**49**: $t_{\text{R}} = 14.45$ min

(*S,S*)-**49**: $t_{\text{R}} = 15.81$ min

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	308.1498	308.1458

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-methyl-4-oxo-3-phenyl-buttersäure-methylester
((*S,S*)-**50**)^[105]

250 mg (0.75 mmol) des Aminosäurederivates (*S,S*)-**39** wurden in 5 ml absolutem Dichlormethan gelöst, mit Sudanrot III versetzt und auf -78 °C gekühlt. Bis zur vollständigen Entfärbung wurde Ozon durch die Lösung geleitet, der Überschuss mittels Durchleiten von Stickstoff entfernt und 216 mg (0.82 mmol) Triphenylphosphin hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan:EE = 8:2) gereinigt und 216 mg (0.67 mmol, 89 %) des Aldehyds (*S,S*)-**50** als weißer Feststoff erhalten.



R_f-Wert: 0.30 [Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: 102 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

$\delta = 1.43$ (s, 9H, 1-H), 1.56 (s, 3H, 5-H), 3.73 (s, 3H, 7-H), 4.54 (bs, 1H, 4-H), 5.02 (bs, 1H, NH), 7.18 (m, 2H, 11-H), 7.28-7.35 (sh, 3H, 10-H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

$\delta = 21.0$ (q, C-5), 28.2 (q, C-1), 52.8 (q, C-7), 60.9, 61.4 (s,d, C-4, C-8), 80.2 (s, C-2), 128.1 (d, C-13), 128.5 (d, C-11), 130.8 (d, C-12), 132.3 (s, C-10), 154.2 (s, C-3), 173.3 (s, C-6), 198.4 (d, C-9).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan: $^i\text{PrOH} = 97:3$, Fluss = 1 ml/min):

(*S,S*)-**50**: $t_{\text{R}} = 14.84$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -67.7$ ° ($c = 1.0$, CHCl_3 , > 99 % ds, > 99 % ee)

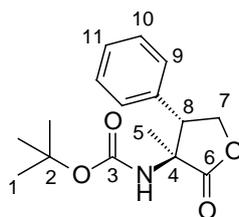
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₃ NO ₅ [M]	321.1576	321.1582

Elementaranalyse

C ₁₇ H ₂₃ NO ₅	Ber.	C 63.54	H 7.21	N 4.36
321.37	Gef.	C 63.07	H 7.29	N 3.90

(*S,S*)-3-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-methyl-4-phenyl-dihydro-furan-2-on ((*S,S*)-51)^[90]

150 mg (0.47 mmol) Aldehyd (*S,S*)-50 wurden in 2 ml Trifluorethanol gelöst, auf 0 °C gekühlt und 17.7 mg (0.47 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde in Diethylether aufgenommen, mit 1 M KHSO₄-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 7:3) gereinigt. Es wurden 119 mg (0.41 mmol, 87 %) des Lactons (*S,S*)-51 als weißer Feststoff erhalten.



R_f-Wert: 0.20 [Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: 145 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 0.99 (s, 3H, 5-H), 1.48 (s, 9H, 1-H), 4.49 (dd, ³J_{8,7a} = 10.7 Hz, ³J_{8,7b} = 7.9 Hz, 1H, 8-H), 4.61 (m, 2H, 7-H), 4.74 (bs, 1H, NH), 7.16 (m, 2H, 11-H), 7.29-7.38 (sh, 3H, 10-H, 12-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 18.4 (q, C-5), 28.3 (q, C-1), 45.7 (d, C-8), 59.3 (s, C-4), 67.0 (t, C-7), 80.9 (s, C-2), 127.9 (d, C-12), 128.1 (d, C-11), 128.8 (d, C-10), 134.2 (s, C-9), 176.3 (s, C-6).

C-3 liegt im Grundrauschen des Spektrums

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 97:3, Fluss = 1 ml/min):

(*S,S*)-51: t_R = 23.38 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = −60.0 ° (c = 1.0, CHCl₃, > 99 % ds, > 99 % ee)

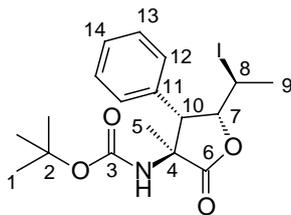
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₂₁ NO ₄ [M]	291.1471	291.1458

Elementaranalyse

C ₁₆ H ₂₁ NO ₄	Ber.	C 65.96	H 7.27	N 4.81
291.35	Gef.	C 65.69	H 7.16	N 4.91

(*S,S,R,S*)-3-*tert*-Butyloxycarbonylamino-5-(1-iod-ethyl)-3-methyl-4-phenyl-dihydrofuran-2-on ((*S,S,R,S*)-52)

147 mg (0.44 mmol) Aminosäureester (*S,S*)-**39** wurden nach **AAV 7** verseift. Zur Vervollständigung des Umsatzes wurde zusätzlich auf 40 °C erhitzt. Die Rohsäure wurde in THF gelöst, 67 µl (0.48 mmol) Triethylamin zugegeben und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 135 mg (0.53 mmol) Iod wurde das Kühlbad entfernt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit Diethylether verdünnt und nacheinander mit 1 M KHSO₄-Lösung und 5 %-iger Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen. Die etherische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 7:3) wurden 145 mg (0.33 mmol, 74 %) des Iodlactons (*S,S,R,S*)-**52** mit 88 % ds als weißer Feststoff isoliert.



R_f-Wert: 0.33 [Hexan:EE = 7:3]

Schmelzpunkt: 162-164 °C (Zersetzung)

Hauptdiastereomer (*S,S,R,S*)-52

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.13 (s, 3H, 5-H), 1.48 (s, 9H, 1-H), 2.06 (d, ³J_{9,8} = 6.7 Hz, 1H, 9-H), 3.74 (m, 1H, 8-H), 4.26 (d, ³J_{10,7} = 4.3 Hz, 1H, 10-H), 4.72 (bs, 1H, NH), 5.09 (dd, ³J_{7,8} = 11.4 Hz, ³J_{7,10} = 4.7 Hz, 1H, 7-H), 7.16 (m, 2H, 13-H), 7.28-7.31 (sh, 3H, 12-H, 14-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 19.8 (q, C-5), 22.7 (d, C-8), 25.5 (q, C-9), 28.3 (q, C-1), 56.6 (d, C-10), 63.5 (q, C-4), 85.5 (d, C-7), 128.1 (d, C-14), 128.7 (d, C-12), 128.8 (s, C-11), 129.9 (d, C-13), 154.3 (s, C-3)
C-2 und C-6 liegen im Grundrauschen des Spektrums

Nebendiastereomer (*S,S,S,R*)-52

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ausgewählte Signale):

δ = 1.00 (s, 3H, 5-H), 1.55 (s, 9H, 1-H), 1.99 (d, ³J_{9,8} = 6.9 Hz, 1H, 9-H), 4.18 (d, ³J_{10,7} = 10.4 Hz, 1H, 10-H), 4.68 (bs, 1H, NH), 4.94 (dd, ³J_{7,10} = 10.3 Hz, ³J_{7,8} = 5.3 Hz, 1H, 7-H), 7.33-7.39 (sh, 3H, 12-H, 14-H).

5. Experimenteller Teil

Die Signale des Nebendiastereomeren waren im ^{13}C -Spektrum nicht auffindbar

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan: $^i\text{PrOH}$ = 97:3, Fluss = 1 ml/min):

(*S,S,R,S*)-**52**: t_{R} = 7.66 min

(*S,S,S,R*)-**52**: t_{R} = 16.41 min

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -49.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 88 % ds, > 99 % ee)

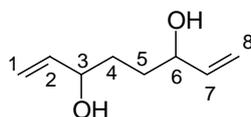
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{I}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	446.0828	446.0736

Elementaranalyse

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{I}$	Ber.	C 48.55	H 5.43	N 3.15
445.30	Gef.	C 48.70	H 5.37	N 3.29

Octa-1,7-dien-3,6-diol (**53**)^[91]

27.7 g (209 mmol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran wurden mit 150 ml 1 N Phosphorsäure versetzt und 3 h bei 60 °C erhitzt. Es wurde Natriumcarbonat im Überschuss zugegeben, mit Kochsalz gesättigt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde zur Abtrennung polymerer Nebenprodukte destillativ gereinigt (Siedepunkt 64 °C bei 32 mbar) und man erhielt 11.3 g (131 mmol, 63 %) Succindialdehyd als stechend riechendes Öl. Hiervon wurden 9.92 g (115 mmol) entnommen, in 200 ml absolutem THF gelöst und auf -30 °C gekühlt. Nach langsamer Zugabe von 361 ml (253 mmol) einer 0.7 M Lösung Vinylmagnesiumbromid in absolutem THF wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, anschließend auf 0 °C abgekühlt und mit 1 M KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt mittels Kugelrohrdestillation ($8 \cdot 10^{-3}$ mbar, 100 °C) gereinigt. Es wurden 15.3 g (107 mmol, 93 %) eines farblosen Öls isoliert, das im Kühlschrank zu farblosen Nadeln erstarrt.



R_f-Wert: 0.18 [Hexan:EE = 1:1]

GC: (Säule Cp-Cyclodextrin-B-236-M-19; Trennung im Gradientenprogramm, T_0 [1 min] = 50 °C mit 0.5 °C/min bis $T = 120$ °C [15 min], Injektor = 250 °C, Detektor = 275 °C):

(*R,R*)-**53**: t_{R} = 54.16 min

(*S,S*)-**53**: t_{R} = 54.88 min

dr = 29:29:42

(*R,S*)-**53**: t_{R} = 57.86 min

Zur gaschromatographischen Charakterisierung wurde eine Probe von **53** entnommen und in Pyridin mit Trifluoressigsäureanhydrid zum entsprechenden Trifluoressigsäureacetat umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.56-1.69 (sh, 4H, 4-H, 5-H), 2.57 (bs, 2H, OH), 4.08-4.16 (sh, 2H, 3-H, 6-H), 5.07 (ddd, $^3J_{1cis,2} = ^3J_{8cis,7} = 10.4$ Hz, $^2J_{1cis,1trans} = ^2J_{8cis,8trans} = 2.7$ Hz, $^4J_{1cis,3} = ^4J_{8cis,7} = 1.4$ Hz, 2H, 1-H_{cis}, 8-H_{cis}), 5.20 (ddd, $^3J_{1trans,2} = ^3J_{8trans,7} = 17.2$ Hz, $^2J_{1trans,1cis} = ^2J_{8trans,8cis} = 3.1$ Hz, $^4J_{1trans,3} = ^4J_{8trans,7} = 1.5$ Hz, 2H, 1-H_{trans}, 8-H_{trans}), 5.80-5.87 (sh, 2H, 2-H, 7-H).

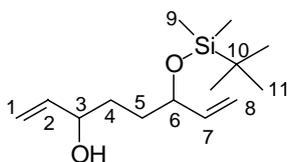
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 32.6, 33.1 (2t, C-4, C-5), 72.7, 72.9 (2d, C-3, C-4), 114.6 (2t, C-1, C-8), 140.6 (2d, C-2, C-7).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₈ H ₁₄ O ₂ [M]	142.0994	142.0955

6-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-octa-1,7-dien-3-ol (**54**)

6.00 g (42.2 mmol) Diol wurden in 150 ml absolutem THF gelöst und 10.1 g (50.6 mmol) Imidazol zugegeben. Anschließend wurden 7.62 g (50.6 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht gerührt. Nach dreimaligem Waschen mit gesättigter Kochsalzlösung wurde die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 9:1 → 8:2 → 1:1) gereinigt und es wurden 5.57 g (21.7 mmol, 53 %) des monogeschützten Alkohols **54** als farbloses Öl isoliert. Zusätzlich wurden 3.07 g (8.28 mmol, 20 %) der zweifach silylierten Verbindung erhalten und 1.20 g (8.44 mmol, 20 %) Edukt zurückgewonnen.



R_f-Wert: 0.44 [Hexan:EE = 7:3]

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 0.03 (s, 3H, 9-H), 0.05 (s, 3H, 9-H'), 0.89 (s, 9H, 11-H), 1.51-1.65 (sh, 5H, 4-H, 5-H, OH), 4.08 (m, 1H, 6-H), 4.15 (m, 1H, 3-H), 5.03 (dm, 1H, 8-H_{cis}), 5.08 (dm, 1H, 1-H_{cis}), 5.13 (dm, 1H, 1H_{trans}), 5.21 (dm, 1H, 8-H_{trans}), 5.74-5.88 (sh, 2H, 2-H, 7-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

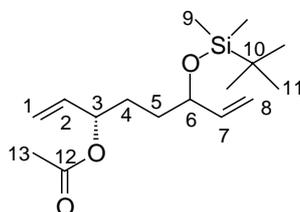
δ = -4.8 (q, C-9), -4.4 (q, C-9'), 18.2 (s, C-10), 25.9 (q, C-11), 32.2 (t, C-5), 33.2 (t, C-4), 72.9 (d, C-3), 73.5 (d, C-6), 114.0, 114.6 (2t, C-1, C-8), 141.2, 141.3 (2d, C-2, C-7).

Nebendiastereomer**¹H-NMR** (CDCl₃, 400 MHz, ausgewählte Signale): $\delta = 0.02$ (s, 3H, 9-H), 0.04 (s, 3H, 9-H), 0.88 (s, 9H, 11-H).**¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz, ausgewählte Signale): $\delta = -4.9$ (q, C-9), -4.4 (q, C-9'), 32.5 (t, C-5), 33.9 (t, C-4), 73.2 (d, C-6), 73.6 (d, C-3), 114.1 , 114.5 (2t, C-1, C-8), 141.1 , 141.2 (2d, C-2, C-7).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₂₉ O ₂ Si [M+H] ⁺	215.1937	215.1929

(S)-Essigsäure-4-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-1-vinyl-5-hexenylester ((S)-55) und (R)-6-(tert-Butyl-dimethyl-siloxy)-octa-1,7-dien-3-ol ((R)-54)

10.0 g (39.0 mmol) des racemischen, monogeschützten Diols **54** wurden in 150 ml Diethylether gelöst, mit 2.16 ml (23.4 mmol, 0.7 Äq.) Vinylacetat versetzt und 0.50 g Novozym 435[®] zugegeben. Es wurde 22 h bei RT geschüttelt, vom Enzym abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Das Lösungsmittel und Vinylacetat wurde am Rotationsverdampfer entfernt und Acetat und Alkohol säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 98:2 → 80:20) voneinander getrennt. Es wurden 3.97 g (13.3 mmol, 34 %) des Acetats (*S*)-**55** und 5.72 g (22.3 mmol, 65 %) des Alkohols (*R*)-**54** als farblose Öle erhalten.

Acetat (*S*)-**55****R_f-Wert:** 0.61 [Hexan:EE = 7:3]**Hauptdiastereomer****¹H-NMR** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = -0.01$ (s, 6H, 9-H), 0.85 (s, 9H, 11-H), 1.39 - 1.70 (sh, 4H, 4-H, 5-H), 2.03 (s, 3H, 13-H), 4.08 (m, 1H, 6-H), 5.00 (dm, 1H, 8-H_{cis}), 5.08 - 5.15 (sh, 4H, 1-H_{cis}, 1-H_{trans}, 3-H, 8-H_{trans}), 5.72 - 5.82 (sh, 2H, 2-H, 7-H).**¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = -4.9$ (q, C-9), 18.2 (s, C-10), 21.2 (q, C-13), 25.8 (q, C-11), 29.4 (t, C-4), 33.1 (t, C-5), 73.1 (d, C-3), 74.6 (d, C-6), 114.0 (t, C-1), 116.7 (t, C-8), 136.5 (d, C-2), 141.2 (d, C-7), 170.3 (s, C-12).**Nebendiastereomer****¹H-NMR** (CDCl₃, 400 MHz, ausgewählte Signale): $\delta = 0.01$ (s, 6H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ausgewählte Signale):

$\delta = -4.4$ (q, C-6), 29.6 (t, C-4), 33.3 (t, C-5), 73.3 (d, C-3), 74.7 (d, C-6), 116.6 (t, C-8), 136.5 (d, C-2), 141.3 (d, C-7).

GC (Chirasil-Dex CB, Trennung im Gradientenprogramm, T_0 [3 min] = 80 °C, 2 °C/min bis $T = 200$ °C [20 min], Injektor = 250 °C, Detektor = 275 °C):

Nebendiastereomer 1: $t_R = 35.13$ min (3 %)

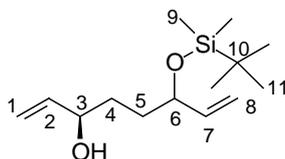
Nebendiastereomer 2: $t_R = 35.30$ min (1 %)

Hauptdiastereomer 1: $t_R = 35.84$ min (61 %)

Hauptdiastereomer 2: $t_R = 36.09$ min (35 %)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$	299.2042	299.2010

Alkohol (R)-54

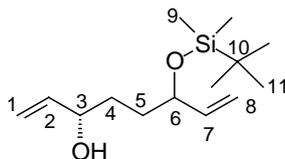


Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen bis auf minimale Abweichungen in der chemischen Verschiebung mit denen von (*S*)-54 überein und werden daher an dieser Stelle nicht zusätzlich aufgeführt.

Eine Bestimmung der Diastereoselektivität konnte nicht durchgeführt werden, da die 4 Diastereomere nicht vollständig aufgetrennt werden konnten.

(*S*)-6-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxy)-octa-1,7-dien-3-ol ((*S*)-54)

3.90 g (13.1 mmol) Acetat (*S*)-55 wurden in 50 ml 1,4-Dioxan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 15.7 ml (15.7 mmol) 1 M NaOH zugetropft und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt es wurden 3.16 g (12.3 mmol, 94 %) Rohprodukt erhalten, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

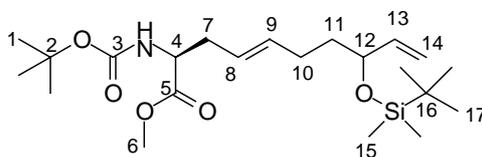


(S)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-8-(tert-butyl-dimethyl-siloxy)-deca-4,9-diensäuremethylester ((S)-57)

Nach **AAV 6** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

- 3.00 g (7.26 mmol) Allylester (S)-56
- 1.19 g (7.26 mmol) Zinkchlorid
- 2.20 g (21.8 mmol) *N,N*-Diisopropylamin
- 13.6 ml (21.8 mmol) *n*-Butyllithium 1.6 M in Hexan
- 3.09 g (21.8 mmol) Iodmethan
- 1.20 g (8.71 mmol) Kaliumcarbonat

Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan:EE = 9:1) gereinigt und es wurden 2.82 g (6.60 mmol, 91 %) der γ,δ -ungesättigten Aminosäure erhalten.



R_f-Wert: 0.53 [Hexan:EE = 9:1]

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 0.00 (s, 3H, 15-H), 0.02 (s, 3H, 15-H'), 0.87 (s, 9H, 17-H), 1.42 (s, 9H, 1-H), 1.50 (m, 2H, 11-H), 2.02 (m, 2H, 10-H), 2.41 (m, 2H, 7-H), 3.70 (s, 3H, 6-H), 4.06 (m, 1H, 12-H), 4.30 (m, 1H, 4-H), 4.96 (d, ³J_{NH,4} = 7.7 Hz, 1H, NH), 5.00 (dm, 1H, 14-H_{cis}), 5.11 (dm, 1H, 14-H_{trans}), 5.26 (m, 1H, 8-H), 5.51 (m, 1H, 9-H), 5.75 (m, 1H, 13-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = -4.8 (q, C-15), 18.2 (s, C-16), 25.9 (q, C-17), 28.3 (q, C-1), 35.6 (2t, C-10, C-11), 37.6 (t, C-7), 52.1 (q, C-6), 53.2 (d, C-4), 73.3 (d, C-12), 79.8 (s, C-2), 113.8 (d, C-14), 123.5 (t, C-8), 135.1 (d, C-9), 141.6 (d, C-13), 155.2 (s, C-3), 172.7 (s, C-5).

Nebendiastereomer

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, ausgewählte Signale):

δ = -4.3 (q, C-15), 28.2 (q, C-1), 37.7 (t, C-7), 73.3 (d, C-12).

Die Signale des Nebendiastereomers waren im ¹H-Spektrum nicht auffindbar.

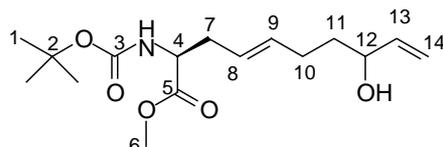
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₄₂ NO ₅ Si [M+H] ⁺	428.2832	428.2844

Elementaranalyse

C ₂₂ H ₄₁ NO ₅ Si	Ber.	C 61.79	H 9.66	N 3.28
427.66	Gef.	C 61.80	H 9.53	N 3.45

(S)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-8-hydroxy-deca-4,9-diensäure-methylester ((S)-58)

2.48 g (5.80 mmol) des Aminosäureesters (S)-57 wurden in 50 ml Methanol gelöst und 0.11 g (0.58 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat zugegeben. Nach 1 h wurde die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeeengt, in Diethylether aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 7:3) gereinigt. Es wurden 1.78 g (5.68 mmol, 98 %) Produkt als farbloses Öl erhalten.



R_f-Wert: 0.10 [Hexan:EE = 7:3]

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.41 (s, 9H, 1-H), 1.56 (m, 2H, 11-H), 1.63 (bs, 1H, OH), 2.09 (dt, ³J_{10,9} = ³J_{10,11} = 7.2 Hz, 2H, 10-H), 2.43 (m, 2H, 7-H), 3.71 (s, 3H, 6-H), 4.08 (m, 1H, 12-H), 4.30 (m, 1H, 4-H), 5.05 (d, ³J_{NH,4} = 7.7 Hz, 1H, NH), 5.09 (ddd, ³J_{14cis,13} = 10.4 Hz, ²J_{14cis,14trans} = 2.7 Hz, ⁴J_{14cis,12} = 1.4 Hz, 1H, 14-H_{cis}), 5.20 (ddd, ³J_{14trans,13} = 17.2 Hz, ²J_{14trans,14cis} = 2.6 Hz, ⁴J_{14trans,12} = 1.3 Hz, 1H, 14-H_{trans}), 5.30 (m, 1H, 8-H), 5.53 (m, 1H, 9-H), 5.84 (m, 1H, 13-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 28.3 (q, C-1), 28.6 (t, C-10), 35.5 (t, C-7), 36.3 (t, C-11), 52.2 (q, C-6), 53.2 (d, C-4), 72.5 (d, C-12), 79.9 (s, C-2), 114.7 (t, C-14), 124.0 (d, C-8), 134.7 (d, C-9), 141.0 (d, C-13), 155.2 (s, C-3), 172.2 (s, C-5).

Nebendiastereomer

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, ausgewählte Signale):

δ = 28.5 (t, C-10), 35.6 (t, C-7), 36.2 (t, C-11), 72.5 (d, C-12), 114.7 (t, C-14), 124.2 (d, C-8), 134.6 (d, C-9), 141.0 (d, C-13).

Die Signale des Nebendiastereomers waren im ¹H-Spektrum nicht auffindbar.

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:ⁱPrOH = 97:3, Fluss = 1 ml/min):

(<i>R,R</i>)-58:	t _R = 38.76 min
(<i>R,S</i>)-58:	t _R = 42.78 min
(<i>S,R</i>)-58:	t _R = 45.37 min
(<i>S,S</i>)-58:	t _R = 51.32 min

Zur Bestimmung der Selektivität wurde die freie OH-Funktion mit *p*-Nitro-benzoylchlorid in das entsprechende Benzoat überführt. Es wurde dabei *rac*-**58** gemessen, die Bestimmung der absoluten Diastereomerenverteilung erfolgt im Anschluss für Alkohol (*S,R*)-**58** und Acetat (*S,S*)-**59**.

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₂₈ NO ₅ [M+H] ⁺	314.1967	314.1928

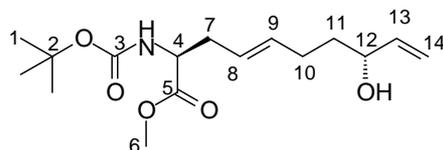
(*S,R*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-8-hydroxy-deca-4,9-diensäure-methylester ((*S,R*)-58) und (*S,S*)-8-Acetoxy-2-*tert*-butyloxycarbonylamino-deca-4,9-diensäure-methylester ((*S,S*)-59)

Nach **AAV 4** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

1.40 g (4.47 mmol) Alkohol (*S*)-**58**
 2.06 ml (22.3 mmol) Vinylacetat
 70 mg (5 m%) Novozym 435[®]

Nach 2 d Schütteln wurde vom Enzym abfiltriert, mit Diethylether nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 75:25) voneinander getrennt und 0.95 g (2.66 mmol, 59 %) des Acetats (*S,S*)-**59** und 0.49 g (1.57 mmol, 35 %) des Alkohols (*S,R*)-**58** jeweils als farblose Öle isoliert.

Alkohol (*S,R*)-58



R_f-Wert: 0.19 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.42 (s, 9H, 1-H), 1.57 (m, 2H, 11-H), 1.63 (bs, 1H, OH), 2.09 (m, 2H, 10-H), 2.42 (m, 2H, 7-H), 3.71 (s, 3H, 6-H), 4.09 (m, 1H, 12-H), 4.30 (m, 1H, 4-H), 5.05 (d, ³J_{NH,4} = 7.3 Hz, 1H, NH), 5.09 (m, 1H, 14-H_{cis}), 5.21 (m, 1H, 14-H_{trans}), 5.30 (m, 1H, 8-H), 5.53 (m, 1H, 9-H), 5.84 (ddd, ³J_{13,14trans} = 17.0 Hz, ³J_{13,14cis} = 10.4 Hz, ³J_{13,12} = 6.1 Hz, 1H, 13-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 28.3 (q, C-1), 28.5 (t, C-10), 35.6 (t, C-7), 36.2 (t, C-11), 52.2 (q, C-6), 53.2 (d, C-4), 72.5 (d, C-12), 79.9 (s, C-2), 114.7 (t, C-14), 124.2 (d, C-8), 134.6 (d, C-9), 141.0 (d, C-13), 155.2 (s, C-3), 172.7 (s, C-5).

5. Experimenteller Teil

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan:ⁱPrOH = 97:3, Fluss = 1 ml/min):

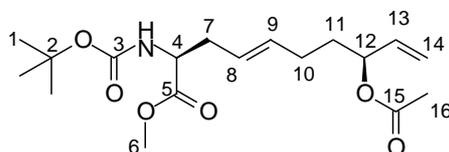
(R,R)-58:	$t_{\text{R}} = 40.28 \text{ min}$	(11 %)
(R,S)-58:	$t_{\text{R}} = 44.97 \text{ min}$	(1 %)
(S,R)-58:	$t_{\text{R}} = 46.65 \text{ min}$	(84 %)
(S,S)-58:	$t_{\text{R}} = 53.48 \text{ min}$	(4 %)

Die Bestimmung der Selektivität erfolgte nach Umsetzung einer Probe des Alkohols mit *p*-Nitro-benzoylchlorid zum entsprechenden Benzoat.

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 5.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	314.1967	314.1928

Acetat (S,S)-59



R_f-Wert: 0.28 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

$\delta = 1.41$ (s, 9H, 1-H), 1.63 (m, 2H, 11-H), 2.01 (m, 2H, 10-H), 2.02 (s, 3H, 16-H), 2.42 (m, 2H, 7-H), 3.70 (s, 3H, 6-H), 4.31 (m, 1H, 4-H), 5.03 (d, 3J_{NH,4} = 7.5 Hz, 1H, NH), 5.13-5.23 (sh, 3H, 12-H, 14-H), 5.29 (m, 1H, 8-H), 5.49 (m, 1H, 9-H), 5.73 (m, 1H, 13-H).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

$\delta = 21.2$ (q, C-16), 28.1 (t, C-10), 28.3 (q, C-1), 33.7 (t, C-7), 33.5 (t, C-11), 52.2 (q, C-6), 53.2 (d, C-4), 74.1 (d, C-12), 79.8 (s, C-2), 116.8 (t, C-14), 125.5 (d, C-8), 133.8 (d, C-9), 136.2 (d, C-13), 155.2 (s, C-3), 170.2 (s, C-15), 172.6 (s, C-5).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan:ⁱPrOH = 97:3, Fluss = 1 ml/min):

(R,R)-59:	$t_{\text{R}} = 39.66 \text{ min}$	(2 %)
(R,S)-59:	$t_{\text{R}} = 43.64 \text{ min}$	(22 %)
(S,R)-59:	$t_{\text{R}} = 46.35 \text{ min}$	(4 %)
(S,S)-59:	$t_{\text{R}} = 51.96 \text{ min}$	(72 %)

Die Bestimmung der Selektivität erfolgte nach Verseifung einer Probe des Acetats mit Kaliumcarbonat und Umsetzung des Alkohols mit *p*-Nitro-benzoylchlorid zum entsprechenden Benzoat.

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 18.8^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

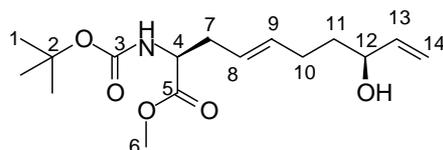
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ $[\text{M}]$	355.1995	355.1956

Elementaranalyse

C ₁₈ H ₂₉ NO ₆	Ber.	C 60.83	H 8.22	N 3.94
355.43	Gef.	C 60.98	H 8.15	N 4.15

(*S,S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-8-hydroxy-deca-4,9-diensäure-methylester ((*S,S*)-58)

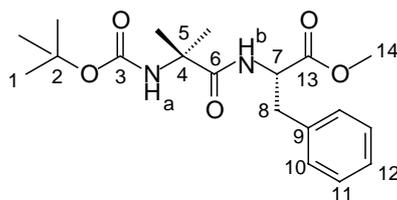
700 mg (1.97 mmol) Acetat (*S,S*)-59 wurden in 15 ml Methanol gelöst und 272 mg (1.97 mmol) Kaliumcarbonat hinzugegeben. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Da das DC neben dem gewünschten Produkt auch die Verseifung des Methylesters zeigte, wurde die Suspension zunächst am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit Diethylether extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die wässrige Phase wurde mit 1 M KHSO₄-Lösung auf pH 2 angesäuert, und die ausölende Säure mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mit Diazomethan im Überschuss versetzt. Anschließend wurden die etherischen Phasen vereinigt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan:EE = 7:3) gereinigt. Es wurden 585 mg (1.87 mmol, 95 %) Produkt erhalten.



Die NMR-Daten stimmten bis auf minimale Unterschiede in der chemischen Verschiebung mit denen von (*S,R*)-58 überein und sind daher nicht zusätzlich aufgeführt.

***N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-methyl-alanyl-(*S*)-phenylalaninmethylester (61)**

4.58 g (22.5 mmol) Boc-Aminoisobuttersäure wurden in 100 ml absolutem THF gelöst, mit 2.47 ml (22.5 mmol) *N*-Methylmorpholin versetzt und auf – 20 °C gekühlt. Es wurden 2.92 ml (22.5 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und nach 2 min weitere 2.60 ml (23.6 mmol) *N*-Methylmorpholin zugegeben. Der Reaktionsmischung wurden 4.86 g (22.5 mmol) (*S*)-Phenylalaninmethylester-hydrochlorid in einer Portion zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht wurde die Suspension nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und 1 M KHSO₄-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation aus Petrolether/Dichlormethan gereinigt und 6.48 g (17.8 mmol, 79 %) eines weißen Feststoffes isoliert.



R_f-Wert: 0.55 [Hexan:EE = 1:1]

Schmelzpunkt: 114 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.44 (s, 9-H, 1H), 1.47 (s, 6H, 5-H), 3.12 (dd, $^2J_{8a,8b}$ = 13.8 Hz, $^3J_{8a,7}$ = 5.8 Hz, 8-H_a), 3.16 (dd, $^2J_{8b,8a}$ = 13.8 Hz, $^3J_{8b,7}$ = 5.8 Hz, 8-H_b), 3.71 (s, 3H, 14-H), 4.87 (dt, $^3J_{7,NHb}$ = 7.6 Hz, $^3J_{7,8}$ = 6.0 Hz, 1H, 7-H), 4.91 (bs, 1H, NH_a), 6.88 (bs, 1H, NH_b), 7.14 (m, 2H, 10-H), 7.23-7.30 (sh, 3H, 11-H, 12-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

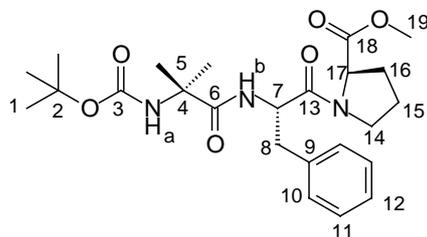
δ = 25.4 (q, C-5), 28.2 (q, C-1), 38.0 (t, C-8), 52.1 (q, C-14), 53.3 (d, C-7), 56.7 (s, C-4), 80.0 (s, C-2), 127.0 (d, C-12), 128.4 (d, C-11), 129.3 (d, C-10), 136.0 (s, C-9), 154.5 (s, C-3), 171.9, 174.2 (2 s, C-6, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +39.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₅ [M]	364.1998	364.1958

N-tert-Butyloxycarbonyl-2-methyl-alanyl-(*S*)-phenylalanyl-(*R*)-prolinmethylester (**62**)

Nach **AAV 7** wurden 2.37 g (6.50 mmol) von Dipeptid **61** mit 7.15 ml (7.15 mmol) 1 M NaOH verseift und die Säure in quantitativer Ausbeute isoliert. Davon wurden 0.91 g (2.58 mmol) zusammen mit 0.83 g (2.58 mmol) TBTU und 0.40 g (2.58 mmol) HOBT sowie 0.68 g (5.29 mmol) DIPEA nach **AAV 9** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 4:6) des Rohproduktes wurden 0.92 g (1.99 mmol, 85 %) eines weißen Feststoffes isoliert.



R_f-Wert: 0.29 [Hexan:EE = 3:7]

Schmelzpunkt: 97-98 °C

Hauptrotamer**¹H-NMR** (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.31-1.47 (sh, 15H, 1-H, 5-H), 1.73-1.92 (sh, 4H, 15-H, 16-H), 2.60 (m, 1H, 14-H_a), 2.89 (dd, ²*J*_{8a,8b} = 12.9 Hz, ³*J*_{8a,7} = 9.7 Hz, 1H, 8-H_a), 3.06 (dd, ²*J*_{8b,8a} = 12.9 Hz, ³*J*_{8b,7} = 4.9 Hz, 1H, 8-H_b), 3.48 (m, 1H, 14-H_b), 3.65 (s, 3H, 19-H), 4.27 (dd, ³*J*_{17,16a} = 8.2 Hz, ³*J*_{17,16b} = 3.9 Hz, 1H, 17-H), 4.89 (ddd, ³*J*_{7,8a} = 9.7 Hz, ³*J*_{7,NHb} = 8.4 Hz, ³*J*_{7,8b} = 4.9 Hz, 1H, 7-H), 4.94 (bs, 1H, NH_a), 6.92 (d, ³*J*_{NHb,7} = 8.3 Hz, 1H, NH_b), 7.13-7.26 (sh, 5H, 10-H – 11-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 24.3 (t, C-15), 24.9 (2 q, C-5), 26.2 (q, C-5'), 28.3 (q, C-1), 28.9 (t, C-16), 39.7 (t, C-8), 46.7 (t, C-14), 52.1 (q, C-19), 52.5 (d, C-7), 56.6 (s, C-4), 58.7 (d, C-17), 80.0 (s, C-2), 126.9 (d, C-12), 128.3 (d, C-11), 129.6 (d, C-10), 136.4 (s, C-9), 154.2 (s, C-3), 169.8, 172.1, 173.9 (3 s, C-6, C-13, C-18).

Nebenrotamer**¹H-NMR** (CDCl₃, 400 MHz, ausgewählte Signale):

δ = 2.14-2.29 (sh, 4H, 15-H, 16-H), 2.83 (m, 1H, 8-H_a), 3.11 (dd, ²*J*_{8b,8a} = 14.0 Hz, ³*J*_{8b,7} = 4.8 Hz, 1H, 8-H_b), 3.56 (m, 1H, 14-H_b), 3.68, (s, 3H, 19-H), 4.72 (m, 1H, 7-H), 4.82 (bs, 1H, NH_a), 6.72 (d, ³*J*_{NHb,7} = 7.6 Hz, 1H, NH_b).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, ausgewählte Signale):

δ = 22.5 (t, C-15), 28.2 (q, C-1), 31.0 (t, C-16), 37.8 (t, C-8), 46.5 (t, C-14), 51.7 (d, C-7), 56.5 (s, C-4), 59.2 (d, C-17), 126.6 (d, C-12), 128.3 (d, C-11), 129.2 (d, C-10), 136.9 (s, C-9), 170.6, 172.8, 174.0 (3 s, C-6, C-13, C-18).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = + 102.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₆ [M]	461.2526	461.2623

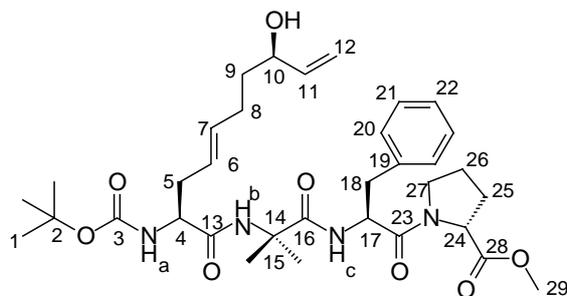
Elementaranalyse

C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₆	Ber.	C 62.45	H 7.64	N 9.10
461.56	Gef.	C 62.65	H 7.43	N 8.81

(2*S*,8*R*)-*N*-tert-Butyloxycarbonyl-8-hydroxy-deca-4,9-dienyl-2-methyl-alanyl-(*S*)-phenylalanyl-(*R*)-prolinmethylester (63)

Nach **AAV 7** wurden 470 mg (1.50 mmol) (*S,R*)-**58** mit 1.65 ml (1.65 mmol) 1 M NaOH verseift und 785 mg (1.70 mmol) **62** nach **AAV 8** mit 4.25 ml (17.0 mmol) HCl 4 M in Dioxan entschützt. Das Hydrochloridsalz wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung freigeschüttelt, dreimal mit Dichlormethan extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. 449 mg (1.50 mmol) der so erhaltenen Säure und 596 mg (1.65 mmol) des isolierten Amins wurden in 7.5 ml absolutem Dichlormethan gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 530 mg (1.65 mmol) TBTU sowie 167 mg

(1.65 mmol) Triethylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und nacheinander mit 1 M KHSO_4 -Lösung, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 3:7 \rightarrow 1:9) gereinigt und es wurden 914 mg (1.42 mmol, 95 %) eines zähen Öls erhalten.



R_f-Wert: 0.09 [Hexan:EE = 3:7]

Hauptrotamer/Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

δ = 1.38 (s, 9H, 1-H), 1.41 (s, 3H, 15-H), 1.47 (s, 3H, 15-H'), 1.49-1.57 (sh, 3H, 9-H, 26-H_a), 1.73-1.89 (sh, 3H, 25-H, 26-H_b), 2.09 (m, 2H, 8-H), 2.36 (m, 2H, 5-H), 2.47 (bs, 1H, OH), 2.65 (m, 1H, 27-H_a), 2.88 (m, 1H, 18-H_a), 2.98 (dd, $^2J_{18b,18a} = 13.0$ Hz, $^3J_{18b,17} = 5.2$ Hz, 1H, 18-H_b), 3.49 (m, 1H, 27-H_b), 3.61 (s, 3H, 29-H), 3.98 (bs, 1H, 4-H), 4.05 (m, 1H, 10-H), 4.24 (m, 1H, 24-H), 4.84 (m, 1H, 17-H), 5.02 (m, 1H, 12-H_{cis}), 5.14-5.16 (sh, 2H, 12-H_{trans}, NH_a), 5.34 (m, 1H, 6-H), 5.50 (m, 1H, 7-H), 5.80 (m, 1H, 11-H), 6.76 (s, 1H, NH_b), 6.91 (d, $^3J_{\text{NHc},17} = 8.0$ Hz, 1H, NH_c), 7.09-7.20 (sh, 5H, 20-H – 22-H).

¹³C-NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

δ = 24.3 (t, C-26), 25.5 (q, C-15), 28.2 (q, C-1), 28.4 (t, C-8), 28.9 (t, C-25), 35.2 (t, C-5), 36.2 (t, C-9), 39.2 (t, C-18), 46.7 (t, C-27), 52.1 (q, C-29), 52.5 (d, C-17), 54.4 (d, C-4), 56.9 (s, C-14), 58.7 (d, C-24), 72.0 (d, C-10), 80.1 (s, C-2), 114.2 (t, C-12), 125.0 (d, C-6), 126.8 (d, C-22), 128.3, 129.5 (2 d, C-20, C-21), 134.5 (d, C-7), 136.3 (s, C-19), 141.2 (d, C-11), 155.6 (s, C-3), 169.8, 170.9, 172.1, 173.5 (4 s, C-13, C-16, C-23, C-28).

Nebenrotamer/Nebendiastereomer

¹H-NMR (CDCl_3 , 400 MHz, ausgewählte Signale):

δ = 1.37, 1.39 (2 s, 9H, 1-H), 1.43, 1.44 (2 s, 6H, 15-H), 2.81 (m, 1H, 18-H_a), 3.05 (m, 1H, 18-H_b), 3.64, 3.66 (2 s, 3H, 29-H), 3.89 (bs, 1H, 4-H), 4.39 (m, 1H, 24-H), 4.62 (m, 1H, 17-H), 4.98 (m, 1H, 12-H_{cis}), 6.63, 6.70, 6.74 (3 s, 1H, NH_b), 6.82, 6.98 (d, $^3J_{\text{NHc},17} = 8.0$ Hz, 1H, NH_c).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, ausgewählte Signale):

δ = 22.4 (t, C-26), 24.8, 24.9 (2 q, C-15), 31.0 (t, C-25), 36.2 (t, C-9), 39.1 (t, C-18), 46.6, 46.9 (2 t, C-27), 52.5, 52.6 (2 d, C-17), 56.8 (s, C-14), 59.0, 59.2 (2 d, C-24), 72.1 (d, C-10), 114.1, 114.3 (2 t, C-12), 126.5, 126.8 (3 d, C-22), 128.2, 129.2, 129.7 (3 d, C-20, C-21), 136.4, 136.9 (2 s, C-19), 169.7, 170.6, 170.8, 172.2, 172.7, 174.1 (8 s, C-13, C-16, C-23, C-28).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₃₄ H ₅₁ N ₄ O ₈ [M+H] ⁺	643.3707	643.3519

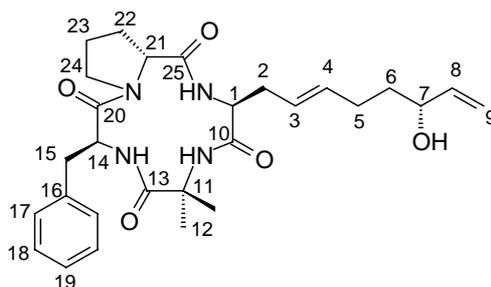
Cyclo-(2*S*,8*R*)-8-hydroxy-deca-4,9-dienyl-2-methyl-alanyl-(*S*)-phenylalanyl-(*R*)-prolyl (65)

Herstellung der Cyclisierungsvorstufe:

Nach **AAV 7** wurden 500 mg (0.78 mmol) Tetrapeptid **63** mit 0.85 ml (0.85 mmol) 1 M NaOH in 10 ml Dioxan umgesetzt. Dabei wurden 442 mg (0.70 mmol, 90 %) Rohsäure erhalten. Davon wurden 315 mg (0.50 mmol) in Diethylether gelöst, 92.0 mg (0.50 mmol) Pentafluorphenol zugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Es wurden anschließend 104 mg (0.50 mmol) DCC zugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde über Celite filtriert, mit Diethylether nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels Schnellfiltration (Kieselgel, Hexan:EE = 4:6) gereinigt und 290 mg (0.36 mmol, 73 %) eines zähen Öls erhalten, das ohne weitere Aufreinigung verwendet wurde.

Cyclisierung:

Im Anschluss wurden nach **AAV 8** 111 mg (0.14 mmol) des Pentafluorphenolesters in 5 ml absolutem Dichlormethan gelöst und mit 0.14 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 10 ml Acetonitril gelöst und *via* Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 5 h in eine auf 50 °C temperierte Emulsion aus 12.5 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und 87.5 ml Chloroform zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 30 min nachgerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 3:7) wurden 46 mg (0.09 mmol, 65 %) Produkt erhalten. In einer mit Pentafluorphenol verunreinigten Nebenfraktion wurden noch Spuren des zweiten Ringdiastereomers erhalten.



R_f-Wert: 0.12 [Hexan:EE = 3:7]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.22 (s, 3H, 12-H_a), 1.47 (m, 2H, 6-H), 1.57-1.71 (sh, 5H, 12-H_b, 22-H), 2.00 (m, 2H, 5-H), 2.07 (m, 1H, 23-H_a), 2.17-2.24 (sh, 2H, 2-H_a, 23-H_b), 2.41 (m, 1H, 2-H_b), 2.84 (dd, ²J_{15a,15b} = 13.5 Hz, ³J_{14,15} = 5.7 Hz, 1H, 15-H_a), 3.07-3.18 (sh, 2H, 15-H_b, 24-H_a), 3.74 (m, 1H, 24-H_b), 3.99 (m, 1H, 7-H), 4.14 (dt, ³J_{1,NHc} = 10.2 Hz, ³J_{1,2} = 7.5 Hz, 1H, 1-H), 4.55 (m, 1H, 21-H), 4.99 (m, 1H, 9-H_{cis}), 5.04 (m, 1H, 14-H), 5.11 (m, 1H, 9-H_{trans}), 5.27 (m, 1H, 3-H), 5.46 (m, 1H, 4-H), 5.75 (m, 1H, 8-H), 6.08 (s, 1H, NH_b), 7.06 (d, ³J_{NHc,1} = 10.5 Hz, 1H, NH_c), 7.09-7.18 (sh, 5H, 17-H – 19-H), 7.41 (d, ³J_{NHa,14} = 10.2 Hz, 1H, NH_a).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

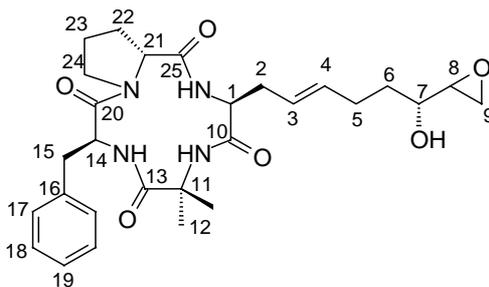
δ = 23.5 (q, C-12), 24.7, 24.9 (2t, C-22, C-23), 26.3 (q, C-12'), 28.4 (t, C-2), 32.2 (t, C-5), 35.8 (t, C-15), 36.3 (d, C-6), 46.9 (t, C-24), 53.4 (d, C-14), 54.2 (d, C-1), 57.7 (d, C-21), 58.7 (s, C-11), 72.2 (d, C-7), 114.5 (t, C-9), 124.8 (d, C-3), 126.6 (d, C-19), 128.5, 129.0 (2 d, C-17, C-18), 133.8 (d, C-4), 137.0 (s, C-16), 141.0 (d, C-8), 171.2, 172.8, 174.0, 175.6 (4 s, C-10, C-13, C-20, C-25).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -84^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₃₇ N ₄ O ₅ [M-H] ⁻	509.2764	509.2748
C ₂₈ H ₃₉ N ₄ O ₅ [M+H] ⁺	511.2920	511.2945

Cyclo-(2*S*,8*R*)-8-hydroxy-9,10-epoxy-decanyl-2-methyl-alanyl-(*S*)-phenylalanyl-(*R*)-prolyl (66)^[97]

In einem Schlenkcolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 64 mg (125 μmol) **65** in 1 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Es wurden 496 μl einer VO(acac)₂-Lösung (1 mg VO(acac)₂ in 1 ml absolutem Dichlormethan, entspricht 1.5 mol %, 1.88 μmol) zugeben und nach 5 min 30.2 μl (163 μmol) einer ^tBuOOH-Lösung 5.5 M in Decan zugetropft. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, CH₂Cl₂:MeOH = 97:3) gereinigt. Es wurden 60 mg (114 μmol, 90 %) des Epoxids **66** mit 72 % ds erhalten.



R_f-Wert: 0.11 [CH₂Cl₂:MeOH = 97:3]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.31 (s, 3H, 12-H), 1.52-1.67 (sh, 3H, 5-H_a, 6-H), 1.71-1.77 (sh, 2H, 22-H_a, 23-H_a) 1.74 (s, 3H, 12-H'), 2.07-2.23 (sh, 2H, 5-H_b, 22-H_b), 2.27-2.34 (sh, 2H, 2-H_a, 23-H_b), 2.49 (m, 1H, 2-H_b), 2.66 (dd, ³J_{9a,9b} = 4.9 Hz, ³J_{9a,8} = 2.8 Hz, 0.3H, 9-H_a), 2.70 (dd, ³J_{9a,9b} = 5.0 Hz, ³J_{9a,8} = 4.0 Hz, 0.7H, 9-H_a'), 2.77 (m, 1H, 9-H_b), 2.90-2.97 (sh, 2H, 8-H, 15-H_a), 3.16-3.26 (sh, 2H, 15-H_b, 24-H_a), 3.76-3.85 (sh, 2H, 7-H, 24-H_b), 4.21 (dt, ³J_{1,NHc} = 10.2 Hz, ³J_{1,2} = 7.4 Hz, 1H, 1-H), 4.63 (m, 1H, 21-H), 5.13 (td, ³J_{14,NHa} = 10.1 Hz, ³J_{14,15} = 5.8 Hz, 1H, 14-H), 3.39 (m, 1H, 3-H), 5.54 (m, 1H, 4-H), 5.97 (bs, 1H, NH_b), 7.11 (d, ³J_{NHc,1} = 10.3 Hz, 1H, NH_c), 7.16-7.27 (sh, 5H, 17-H – 19-H), 7.45 (d, ³J_{NHa,14} = 10.2 Hz, 1H, NH_a).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 23.5 (q, C-12), 24.7, 25.0 (2 t, C-22, C-23), 26.4 (q, C-12'), 28.3 (t, C-5), 32.2, 32.8 (2 t, C-2, C-6), 35.8 (t, C-15), 43.5 (t, C-9), 45.0 (t, C-9'), 47.0 (t, C-24), 53.4 (d, C-14), 54.2 (d, C-1), 54.4 (d, C-8), 57.9 (d, C-21), 58.8 (s, C-11), 67.8 (d, C-7), 125.1 (d, C-3), 126.7 (d, C-19), 126.6, 129.0 (2 d, C-17, C-18), 133.6 (d, C-4), 137.0 (s, C-16), 171.7, 172.8, 174.0, 175.6 (4 s, C-10, C-13, C-20, C-25).

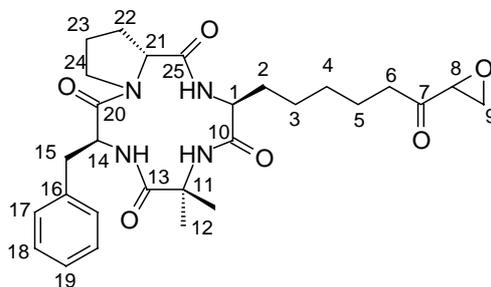
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O ₆ [M]	526.2791	526.2772

Chlamydocin (67)^[98]

In einem Rundkolben wurden 20 mg (38.0 μmol) **66** in 5 ml Methanol gelöst, 1.08 mg Palladium auf Aktivkohle 5 % zugegeben und der Kolben an der Wasserstrahlpumpe bis zum beginnenden Sieden des Lösungsmittels evakuiert. Anschließend wurde der Reaktionskolben an die Wasserstoffbürette angeschlossen. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wurde die Hydrierung beendet. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 1 ml Dichlormethan aufgenommen und zu einer Lösung von 32.2 mg (76.0 μmol) DMP in 1 ml zugetropft. Nach 3 h Reaktionszeit wurde vom ausgefallenem Feststoff abdekantiert, mit Dichlormethan nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Schnellfiltration (CHCl₃:MeOH = 99:1) des Rückstandes über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte lieferten 14 mg (26.6 μmol, 70 %) Rohprodukt, welches zu

5. Experimenteller Teil

analytischen Zwecken mittels präparativer HPLC (La Chrom Workstation 7000 der Firma Merck Hitachi, Säule: LiChrospher, WP-300 RP-18) weiter aufgereinigt wurde. Hierbei gelang es leider nicht, alle Verunreinigungen gänzlich abzutrennen.



R_f-Wert: 0.20 [CHCl₃:MeOH = 99:1]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.26-1.30 (sh, 4H, 2-H/3-H/4-H/5-H), 1.32 (s, 3H, 12-H), 1.53-1.80 (sh, 6H, 2-H/3-H/4-H/5-H, 22-H), 1.75 (s, 3H, 12-H'), 2.15 (m, 1H, 23-H_a), 2.21-2.45 (sh, 3H, 6-H, 23-H_b), 2.84 (dd, ³J_{9a,9b} = 5.8 Hz, ³J_{9a,8} = 2.5 Hz, 1H, 9-H_a), 2.93 (dd, ³J_{15a,15b} = 13.8 Hz, ³J_{15a,14} = 6.0 Hz, 1H, 15-H_a), 2.97 (dd, ³J_{9b,9a} = 5.8 Hz, ³J_{9b,8} = 4.7 Hz, 1H, 9-H_b), 3.17-3.27 (sh, 2H, 15-H_b, 24-H_a), 3.40 (dd, ³J_{8,9a} = 4.6 Hz, ³J_{8,9b} = 2.5 Hz, 1H, 8-H), 3.83 (m, 1H, 24-H_b), 4.17 (m, 1H, 1-H), 4.64 (m, 1H, 21-H), 5.14 (td, ³J_{14,NH_a} = 10.1 Hz, ³J_{14,15} = 5.8 Hz, 1H, 14-H), 5.95 (s, 1H, NH_b), 7.08 (d, ³J_{NH_c,1} = 9.4 Hz, 1H, NH_c), 7.16-7.27 (sh, 5H, 17-H – 19-H), 7.49 (d, ³J_{NH_a,14} = 10.5 Hz, NH_a).

Da das Epoxid in der Seitenkette als Epimerengemisch vorlag, war bei den Amidprotonen eine schwache Aufspaltung der Signale zu erkennen.

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 22.7 (t, CH₂-Aoe), 23.5 (q, C-12), 24.7-25.3 (sh, 3 t, 2 CH₂-Aoe, C-23), 26.5 (q, C-12'), 28.7-28.8 (sh, t, CH₂-Aoe), 29.7 (t, C-22), 35.8 (t, C-15), 35.9 (t, C-6), 46.1 (t, C-9), 47.0 (t, C-24), 53.4 (2 d, C-8, C-14), 54.3 (d, C-1), 57.8 (d, C-21), 58.8 (s, C-11), 126.7 (d, C-19), 128.6, 129.0 (2 d, C-17, C-18), 137.0 (s, C-16), 171.8, 172.8, 174.4, 175.6 (4 s, C-10, C-13, C-20, C-25), 207.6 (s, C-7).

Nebendiastereomer

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, ausgewählte Signale):

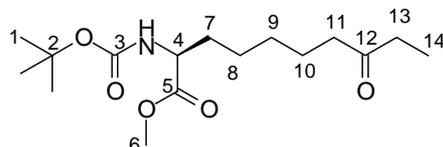
δ = 22.8 (t, CH₂-Aoe), 23.6 (q, C-12), 29.4 (t, C-22), 36.3 (t, C-6), 54.3 (d, C-1), 174.3 (s, C-10/C-13/C-20/C-25).

Die Signale des Nebendiastereomers waren im ¹H-Spektrum mit Ausnahme der Aufspaltung für die Amidsignale nicht vorhanden

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₃₇ N ₄ O ₆ [M-H] ⁻	525.2713	527.2525
C ₂₈ H ₃₉ N ₄ O ₆ [M+H] ⁺	527.2870	527.2867

(S)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-8-oxo-decansäure-methylester ((S)-68)

In einem Rundkolben wurden 210 mg (0.67 mmol) (*S,S*)-**58** in 5 ml Methanol gelöst und 20.1 mg Palladium auf Aktivkohle 5 % zugegeben. Der Kolben wurde an der Wasserstrahlpumpe bis zum beginnenden Sieden des Lösungsmittel evakuiert und an die Wasserstoffbürette angeschlossen. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wurde die Reaktion beendet. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 200 mg (0.63 mmol, 94 %) Rohprodukt erhalten. Dieses wurde ohne weitere Reinigung in 10 ml Dichlormethan gelöst und 945 mg PCC auf Al₂O₃ (1 g Reagenz entspricht 1 mmol Oxidationsäquivalent) zugegeben. Nach 4 h wurde über Celite filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 8:2) wurden 199 mg (0.63 mmol, 100 %) Produkt mit 68 % ee erhalten.



R_f-Wert: 0.25 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 1.01 (t, ³J_{14,13} = 7.4 Hz, 3H, 14-H), 1.22-1.34 (sh, 4-H, 8-H, 9-H) 1.40 (s, 9H, 1-H), 1.49-1.61 (sh, 3-H, 7-H_a, 10-H), 1.74 (m, 1H, 7-H_b), 2.33-2.40 (sh, 4H, 11-H, 13-H), 3.69 (s, 3H, 6-H), 4.24 (m, 1H, 4-H), 4.95 (d, ³J_{NH,4} = 6.9 Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = 7.8 (q, C-14), 23.5 (t, C-8), 25.1 (t, C-10), 28.3 (q, C-1), 28.7 (t, C-9), 32.6 (t, C-7), 35.9 (t, C-13), 42.1 (t, C-11), 52.2 (q, C-6), 53.3 (d, C-4), 79.8 (s, C-2), 155.3 (s, C-3), 173.4 (s, C-5), 211.6 (s, C-12).

GC (Chirasil-Dex CB, Trennung im Gradientenprogramm, T₀ [3 min] = 80 °C, 2 °C/min bis T = 200 °C [20 min], Injektor = 250 °C, Detektor = 275 °C):

(*R*)-**58**: t_R = 51.55 min

(*S*)-**58**: t_R = 61.30 min

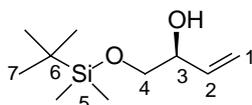
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₂₉ NO ₅ [M]	315.2046	315.2014

Elementaranalyse

C ₁₆ H ₂₉ NO ₅	Ber.	C 60.93	H 9.27	N 4.44
315.41	Gef.	C 60.56	H 9.36	N 4.46

(R)-1-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-but-3-en-2-ol ((R)-70)

5.00 g (56.7 mmol) des Diols (R)-**69**, das durch literaturbekannte Transformationen^[100] aus (D)-Mannitol hergestellt wurde, wurden zusammen mit 8.70 ml (62.4 mmol) Triethylamin und 0.30 g (2.50 mmol) DMAP in 150 ml absolutem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 9.40 g (62.4 mmol) TBDMSCl wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde nacheinander mit 1 M KHSO₄-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) gereinigt und 9.18 g (45.4 mmol, 80 %) des monogeschützten Diols (R)-**70** als farbloses Öl erhalten.



R_f-Wert: 0.12 [Hexan:EE = 9:1]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 0.08 (s, 6H, 5-H), 0.89 (s, 9H, 7-H), 2.53 (bs, 1H, OH), 3.43 (dd, ²J_{4a,4b} = 10.0 Hz, ³J_{4a,3} = 7.7 Hz, 1H, 4-H_a), 3.64 (dd, ²J_{4b,4a} = 10.0 Hz, ³J_{4b,3} = 3.7 Hz, 1H, 4-H_b), 4.14 (m, 1H, 3-H), 5.17 (dt, ³J_{1cis,2} = 10.6 Hz, ²J_{1cis,1trans} = ⁴J_{1cis,3} = 1.5 Hz, 1H, 1-H_{cis}), 5.32 (dt, ³J_{1trans,2} = 17.3 Hz, ²J_{1trans,1cis} = ⁴J_{1trans,3} = 1.5 Hz, 1H, 1-H_{trans}), 5.79 (ddd, ³J_{2,1trans} = 17.3 Hz, ³J_{2,1cis} = 10.6 Hz, ³J_{2,3} = 5.7 Hz, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = - 5.4 (q, C-5), 18.3 (s, C-6), 25.9 (q, C-7), 67.0 (t, C-4), 73.0 (d, C-3), 116.4 (t, C-1), 136.7 (d, C-2).

GC (Chirasil-Dex CB, Trennung im Gradientenprogramm, T₀ [3 min] = 80 °C, 2 °C/min bis T = 200 °C [20 min], Injektor = 250 °C, Detektor = 275 °C):

(R)-**70**: t_R = 17.08 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = + 3.7 ° (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₀ H ₂₃ O ₂ Si [M+H] ⁺	203.1467	203.1450

(R)-tert-Butyloxycarbonylamino-essigsäure-1-(tert-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-allylester ((R)-71)

Nach **AAV 5** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

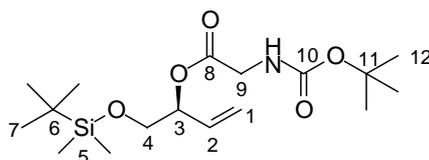
7.01 g (40.0 mmol) *N*-Boc-Glycin

8.09 g (40.0 mmol) Allylkohol (**R**)-**70**

9.90 g (48.0 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid

0.98 g (8.00 mmol) 4-Dimethylaminopyridin

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan:EE = 85:15) wurden 14.1 g (39.2 mmol, 98 %) des Esters (**R**)-**70** als farbloses Öl erhalten.



R_f-Wert: 0.09 [Hexan:EE = 9:1]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 0.03 (s, 6H, 5-H), 0.85 (s, 9H, 7-H), 1.43 (s, 9H, 12-H), 3.67 (d, $^3J_{4,3}$ = 5.6 Hz, 2H, 4-H), 3.92 (d, $^3J_{9,NH}$ = 5.2 Hz, 2H, 9-H), 4.98 (bs, 1H, NH), 5.23 (dt, $^3J_{1cis,2}$ = 10.6 Hz, $^2J_{1cis,1trans}$ = $^4J_{1cis,3}$ = 1.2 Hz, 1H, 1-H_{cis}), 5.30 (dt, $^3J_{1trans,2}$ = 17.3 Hz, $^2J_{1trans,1cis}$ = $^4J_{1trans,3}$ = 1.3 Hz, 1H, 1-H_{trans}), 5.35 (m, 1H, 3-H), 5.79 (ddd, $^3J_{2,1trans}$ = 17.1 Hz, $^3J_{2,1cis}$ = 10.7 Hz, $^3J_{2,3}$ = 6.3 Hz, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = -5.4 (q, C-5), 18.2 (s, C-6), 25.8 (q, C-7), 28.3 (q, C-12), 42.5 (t, C-9), 64.5 (t, C-4), 76.3 (d, C-3), 79.9 (s, C-11), 118.4 (t, C-1), 132.9 (d, C-2), 155.6 (s, C-10), 169.9 (s, C-8).

GC (Chirasil-Dex CB, Trennung im Gradientenprogramm, T₀ [3 min] = 80 °C, 2 °C/min bis T = 200 °C [20 min], Injektor = 250 °C, Detektor = 275 °C):

(**R**)-**71**: t_R = 57.07 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -1.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₃₄ NO ₅ Si [M+H] ⁺	360.2206	360.2170

Elementaranalyse

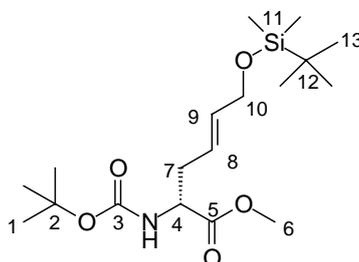
C ₁₇ H ₃₃ NO ₅ Si	Ber.	C 56.79	H 9.25	N 3.90
359.54	Gef.	C 56.30	H 9.43	N 3.81

(R)-2-tert-Butyloxycarbonylamino-6-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-hex-4-ensäuremethylester ((R)-72)

Nach **AAV 6** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

- 6.00 g (16.7 mmol) Allylester (**R**)-71
- 2.73 g (20.0 mmol) Zinkchlorid
- 5.06 g (50.0 mmol) *N,N*-Diisopropylamin
- 31.3 ml (50.0 mmol) *n*-Butyllithium 1.6 M in Hexan
- 7.10 g (50.0 mmol) Iodmethan
- 2.76 g (20.0 mmol) Kaliumcarbonat

Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan:EE = 9:1) gereinigt und 5.58 g (14.9 mmol, 90 %) eines farblosen Öls erhalten.



R_f-Wert: 0.42 [Hexan:EE = 7:3]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 0.04 (s, 6H, 11-H), 0.88 (s, 9H, 13-H), 1.41 (s, 9H, 1-H), 2.48 (m, 2H, 7-H), 3.71 (s, 3H, 6-H), 4.10 (m, 2H, 10-H), 4.33 (m, 1H, 4-H), 4.98 (d, ³J_{NH,4} = 7.3 Hz, 1H, NH), 5.50 (m, 1H, 8-H), 5.63 (m, 1H, 9-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ = - 5.2 (q, C-11), 18.4 (s, C-12), 25.9 (q, C-13), 28.3 (q, C-1), 35.1 (t, C-7), 52.2 (q, C-6), 53.0 (d, C-4), 63.4 (t, C-10), 79.9 (s, C-2), 124.0 (d, C-9), 134.0 (d, C-8), 155.2 (s, C-3), 172.6 (s, C-5).

GC (Chirasil-Dex CB, Trennung im Gradientenprogramm, T₀ [3 min] = 80 °C, 2 °C/min bis T = 200 °C [20 min], Injektor = 250 °C, Detektor = 275 °C):

(**R**)-72: t_R = 59.02 min

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = - 16.5 ° (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₃₆ NO ₅ Si [M+H] ⁺	374.2363	374.2267

Elementaranalyse

C ₁₈ H ₃₅ NO ₅ Si	Ber.	C 57.87	H 9.44	N 3.75
373.57	Gef.	C 57.97	H 9.35	N 3.85

(R)-Pipicolinsäuremethylester-hydrochlorid ((R)-77)^[101]

(R)-77 wurde ausgehend von racemischer Pipicolinsäure *via* Racematspaltung mit Phenylethylamin nach Literatur hergestellt. Die Analysendaten von **75**, **76** und (R)-77 stimmten mit denen in der Literatur angegebenen überein. Die Bestimmung der Enantioselektivität erfolgte auf Stufe der Z-geschützten Pipicolinsäure mittels HPLC und betrug 99 % ee bezogen auf das (R)-Enantiomer.

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan:ⁱPrOH = 90:10 + 0.1 % CH₃COOH, Fluss = 1 ml/min):

(R)-Z-PipOH: $t_{\text{R}} = 7.95 \text{ min}$

(S)-Z-PipOH: $t_{\text{R}} = 9.94 \text{ min}$

N-tert-Butyloxycarbonyl-(S)-tryptophanyl-(S)-isoleucinmethylester (79)

Nach **AAV 9** wurde folgender Ansatz durchgeführt:

7.06 g (23.2 mmol) Boc-Tryptophan

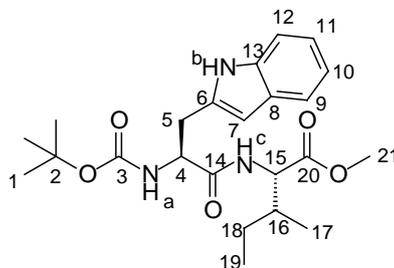
4.41 g (24.3 mmol) Isoleucinmethylester-hydrochlorid

7.45 g (23.2 mmol) TBTU

3.55 g (23.2 mmol) HOBt

6.71 g (51.9 mmol) DIPEA

Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 65:35) gereinigt und es wurden 9.36 g (21.7 mmol, 94 %) eines weißen Feststoffes isoliert.



R_f-Wert: 0.31 [Hexan:EE = 1:1]

Schmelzpunkt: 95 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

$\delta = 0.72$ (d, $^3J_{17,16} = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, 17-H), 0.82 (t, $^3J_{19,18} = 7.4 \text{ Hz}$, 3H, 19-H), 1.00 (m, 1H, 18-H_a), 1.27 (m, 1H, 18-H_b), 1.42 (s, 9H, 1-H), 1.72 (m, 1H, 16-H), 3.16 (dd, $^2J_{5a,5b} = 14.4 \text{ Hz}$, $^3J_{5a,4} = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, 5-H_a), 3.28 (dd, $^3J_{5b,5a} = 14.0 \text{ Hz}$, $^3J_{5b,4} = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, 5-H_b), 3.60 (s, 3H, 21-H), 4.41 - 4.44 (sh, 2H, 4-H, 15-H), 5.17 (bs, 1H, NH_a), 6.29 (d, $^3J_{\text{NHc},15} = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, NH_c), 7.06 (bs, 1H, 7-H), 7.10 (m, 1H, 10-H), 7.17 (m, 1H, 11-H), 7.33 (m, 1H, 12-H), 7.64 (d, $^3J_{9,10} = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, 9-H), 8.19 (bs, 1H, NH_b).

5. Experimenteller Teil

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz):

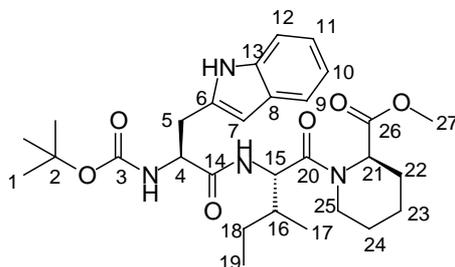
δ = 11.5 (q, C-19), 15.1 (q, C-17), 25.0 (t, C-18), 28.3 (q, C-1), 37.8 (t, d, C-5, C-16), 51.9 (q, C-21), 56.5 (2 d, C-4, C-15), 80.1 (s, C-2), 111.1 (d, C-7), 118.9, 119.7 (2 d, C-9, C-10), 122.2 (s, C-6), 123.2 (d, C-11), 127.5 (s, C-8), 136.2 (s, C-13), 155.5 (s, C-3), 171.4, 171.7 (2 s, C-14, C-20).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -3.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₃ N ₃ O ₅ [M]	431.2420	431.2486

N-tert-Butyloxycarbonyl-(*S*)-tryptophanyl-(*S*)-isoleucyl-(*R*)-pipecolinsäuremethylester (80)

Nach **AAV 7** wurden 3.00 g (6.96 mmol) Dipeptid **79** mit Natronlauge verseift. Es wurden 2.77 g (6.64 mmol) Rohprodukt erhalten. Davon wurden 1.28 g (3.06 mmol) entnommen und nach **AAV 9** zusammen mit 0.50 g (2.78 mmol) (*R*)-77 sowie 0.98 g (3.06 mmol) TBTU, 0.47 g (3.06 mmol) HOBt und 0.75 g (5.84 mmol) DIPEA umgesetzt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan:EE = 6:4) gereinigt und es wurden 1.12 g (2.07 mmol, 75 %) eines zähen Öls erhalten, das am Hochvakuum zu einem Schaum erstarrte.



R_f-Wert: 0.19 [Hexan:EE = 1:1]

Die Verbindung liegt als komplexes Rotamerengemisch vor. Ferner ist nicht auszuschließen, dass im Knüpfungsschritt teilweise Epimerisierung stattgefunden hat (keine Auftrennung mittels HPLC möglich).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ = 0.55-1.69 (sh, 24H, 1-H, 16-H, 17-H, 18-H, 19-H, 22-H_a, 23-H, 24-H), 2,24 (m, 1H, 22-H_b), 3.10-3.29 (sh, 3H, 5-H, 25-H_a), 3.69 (m, 3H, 27-H), 3.83 (m, 1H, 25-H_b), 4.47 (m, 1H, 4-H), 4.83 (m, 0.35 H, 15-H, 15-H'), 4.99 (dd, ³J_{15'',NHc} = 8.9 Hz, ³J_{15'',16} = 3.3 Hz, 0.65H, 15-H''), 5.06 (d, ³J_{NH_a,4} = 4.4 Hz, 0.74H, NH_a), 5.20 (d, ³J_{NH_a',4} = 6.5 Hz, 0.26H, NH_a'), 5.25 (m, 0.92H, 21-H), 5.36 (m, 0.08H, 21-H'), 6.50 (d, ³J_{NHc,15} = 8.9 Hz, 0.39H, NHc), 6.63 (d, ³J_{NHc',15} = 9.2 Hz, 0.14H, NHc'), 6.70 (d, ³J_{NHc'',15} = 8.4 Hz, 0.47H, NHc''), 6.93-7.16 (sh, 3H, 7-H, 10-H, 11-H), 7.29 (m, 1H, 12-H), 7.61 (m, 0.9H, 9-H), 7.72 (m, 0.1H, 9-H'), 8.40 (m, 1H, NH_b).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

δ = 11.4, 11.8 (2 q, C-19, C-19'), 13.0, 15.9 (2 q, C-17, C-17'), 20.8, 20.9 (3 t, C-23, C-23', C-23''), 25.1, 25.2 (2 t, C-22, C-22'), 26.2, 26.5, 26.9 (4 t, C-18, C-18', C-24, C-24'), 28.2, 28.3 (2 q, C-1, C-1'), 36.8, 38.5 (2d, C-16, C-16), 43.5, 43.7 (2 t, C-5, C-25), 51.4-52.9 (sh, 4 d, 2 q, C-15, C-15', C-21, C-21', C-27, C-27'), 55.2 (d, C-4), 79.7, 79.9 (2 s, C-2, C-2'), 110.2, 110.5 (2 s, C-6, C-6'), 111.1 (2 d, C-12, C-12'), 118.8 (d, C-9), 119.3, 119.5, 121.8, 122.1 (4 d, C-10, C-10', C-11, C-11'), 122.8 (d, C-7), 123.6 (s, C-8), 136.2, 136.3 (2 s, C-13, C-13'), 155.2 (s, C-3), 170.9-171.6 (sh, 6s, C-14, C-14', C-20, C-20', C-26, C-26').

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +7.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3)

LRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$[\text{M} - \text{Boc} + 2\text{H}]^{++}$	443.57	443.28

6. Zusammenfassung

Die Suche nach neuen Leitstrukturen zählt bis heute zu den zentralen Aufgaben der Arznei- und Wirkstoffforschung. Neben Pflanzen, die eine Reihe von Sekundärmetaboliten wie Alkaloide, Terpene oder auch Verbindungen glykosidischen Ursprungs liefern, sind es vor allem tierische Gifte und Wirkstoffe aus Mikroorganismen, die pharmazeutisch interessante Eigenschaften aufweisen. Nicht selten enthalten diese Naturstoffe unnatürliche Aminosäuren als Bausteine, so dass die Synthese funktionalisierter Aminosäuren ein Anreiz für den organischen Chemiker darstellt.

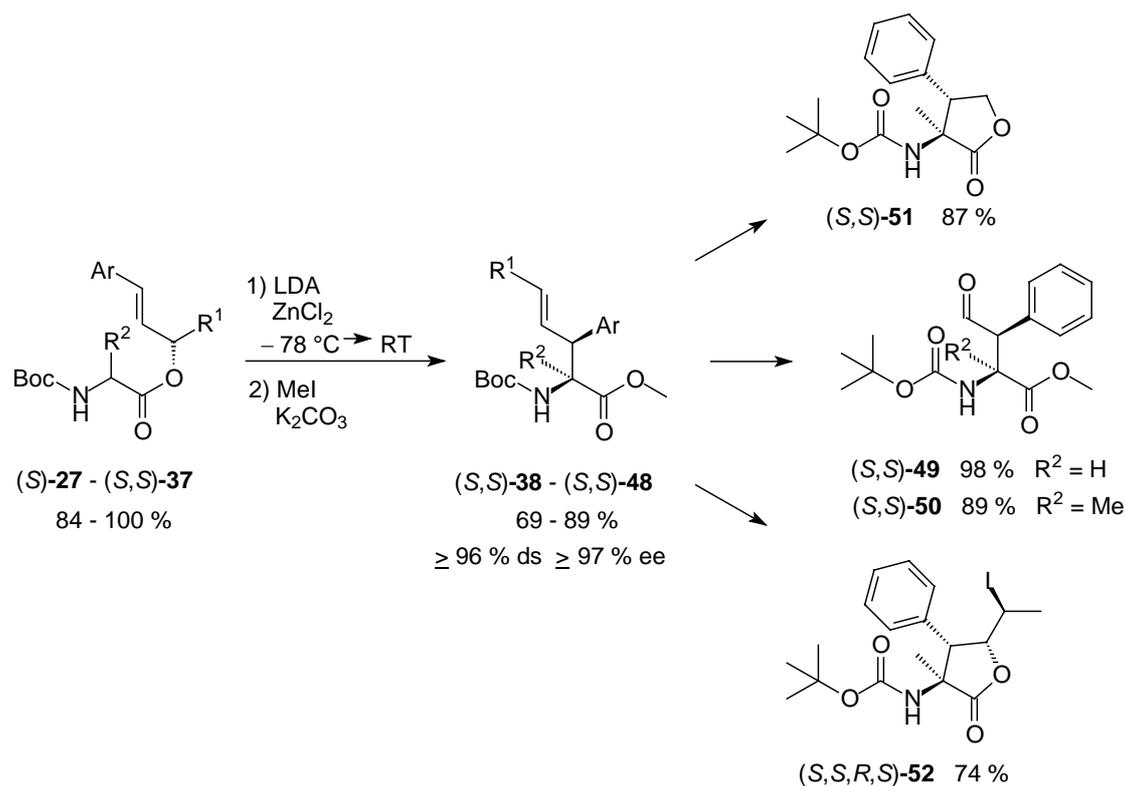
Im Arbeitskreis Kazmaier wurden verschiedene Methoden zur Synthese unnatürlicher Aminosäuren mit funktionalisierten Seitenkette entwickelt. In der vorliegenden Arbeit wurde von diesen Methoden die Chelat-Esterenolat-Claisen-Umlagerung eingesetzt, um folgende Vorhaben zu realisieren:

1. Synthese von Phenylalaninmimetika
2. Synthese von Aoe und Aoda sowie deren Verwendung in der Synthese von Chlamydocin beziehungsweise Apicidin A

6.1 Synthese von Phenylalaninmimetika

Durch Esterenolat-Claisen-Umlagerung chiraler Aminosäureallylester gelang die Synthese verschiedener unnatürlicher Aminosäurederivate, die aufgrund ihrer strukturellen Beschaffenheit als Derivate der natürlich vorkommenden Aminosäure Phenylalanin angesehen werden können.

Somit wurden aus den chiralen Allylestern (*S*)-**27** – (*S,S*)-**37**, die über Steglich-Veresterung chiraler Allylalkohole mit Boc-geschütztem Glycin beziehungsweise Alanin erhalten wurden, die γ,δ -ungesättigten Aminosäureester (*S,S*)-**38** – (*S,S*)-**48** aufgebaut. Exemplarisch wurden davon (*S,S*)-**38** und (*S,S*)-**39** durch Folgereaktionen, wie beispielsweise Ozonolyse oder Iodlactonisierung, in die unnatürlichen Aminosäurederivate (*S,S*)-**49** – (*S,S,R,S*)-**52** überführt (Schema 6.1). Mit (*S,S*)-**51** und (*S,S,R,S*)-**52** konnten damit nicht nur acyclische sondern auch cyclische Phenylalaninmimetika synthetisiert werden.

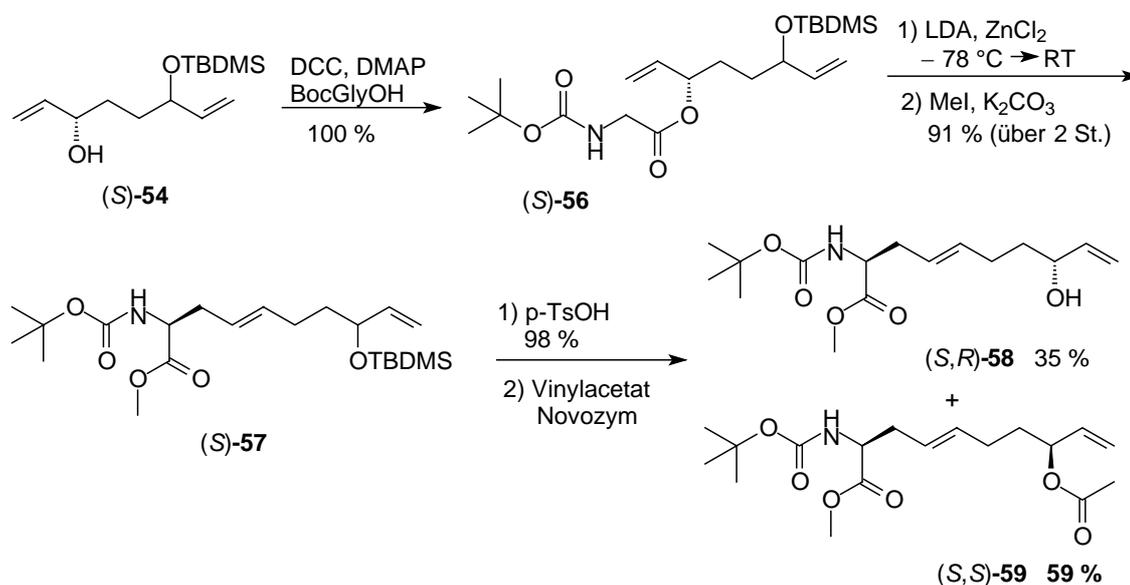


Schema 6.1: Esterenolat-Claisen-Umlagerung und Folgereaktionen

6.2 Synthese von Chlamydocin

6.2.1 Synthese der Aoe-Vorstufe

Hierzu wurde der Alkohol (*S*)-54 in einer Steglich-Veresterung mit Boc-Glycin zum Allylester (*S*)-56 umgesetzt, der *via* Esterenolat-Claisen-Umlagerung in das unnatürliche Aminosäurederivat (*S*)-57 überführt wurde (Schema 6.2).

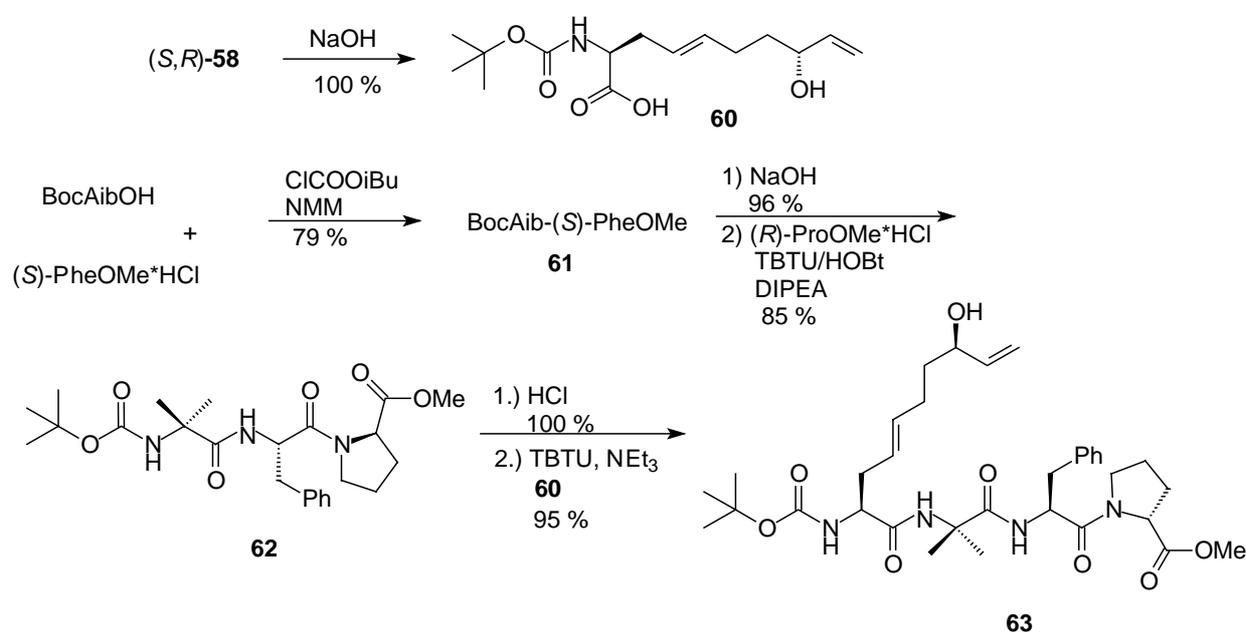


Schema 6.2: Synthese der Aminosäuren (*S,R*)-58 und (*S,S*)-59

Ausgehend von (*S*)-**57** konnten dann nach saurer Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe in einer enzymatisch kinetischen Racematspaltung mit (*S,R*)-**58** die für Aoe und mit (*S,S*)-**59** die für Aoda benötigten Vorstufen erhalten werden.

6.2.2 Synthese des Tetrapeptidbausteins **63**

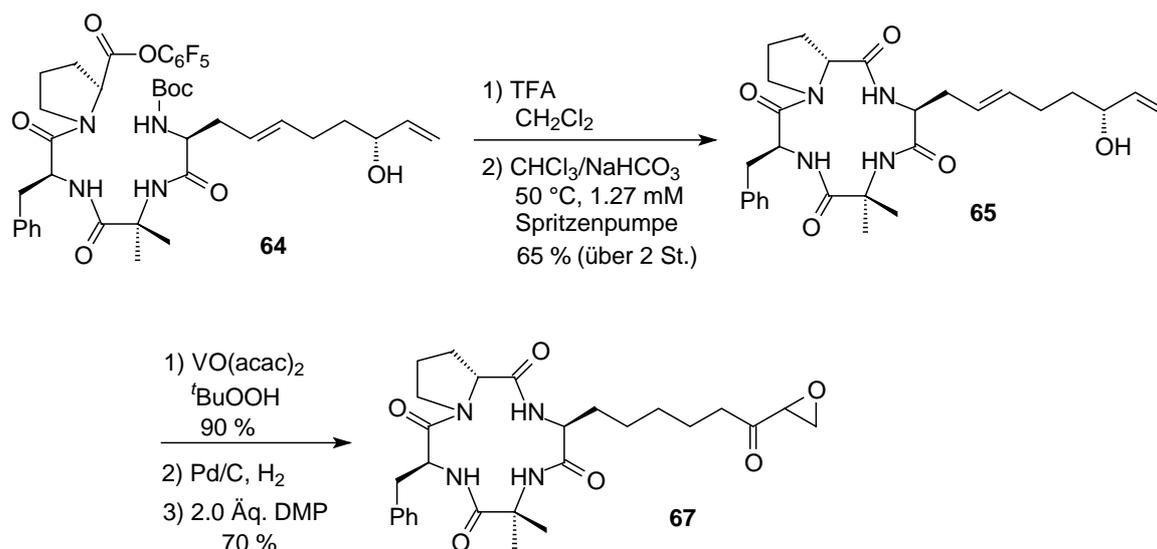
Unter Verwendung von Chlorameisensäure-isobutylester wurde BocAibOH aktiviert und mit Phenylalaninmethylester-hydrochlorid zu Dipeptid **61** umgesetzt. Dieses konnte nach Verseifung mit TBTU und HOBt mit (*R*)-Prolinmethylester-hydrochlorid zum Tripeptid **62** geknüpft werden. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von **62** wurde das Hydrochlorid-salz der Aoe-Vorstufe **60** zum Tetrapeptid **63** umgesetzt (Schema 6.3).



Schema 6.3: Synthese des Tetrapeptidbausteins **63**

6.2.3 Cyclisierung und Folgereaktionen

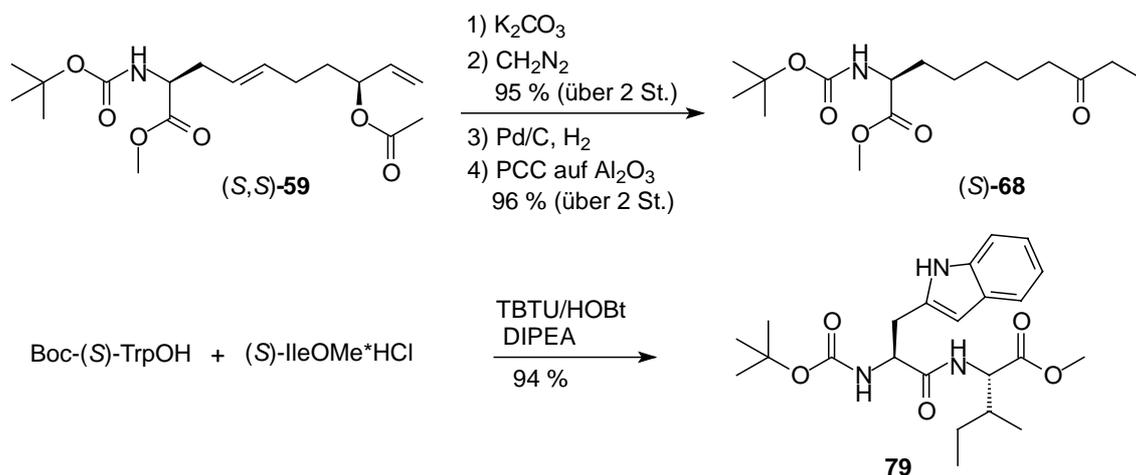
Zur Cyclisierung wurde der Pentafluorphenolester **64** in das entsprechende Trifluoracetatsalz überführt, welches unter Hochverdünnung zu **65** cyclisiert werden konnte. Eine Sharpless-Epoxidierung mit Vanadiumacetylacetonat führte zu Epoxid **66**. Nach Hydrierung und Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan wurde Chlamydocin **67** erhalten (Schema 6.4).



Schema 6.4: Cyclisierung und abschließende Reaktionen

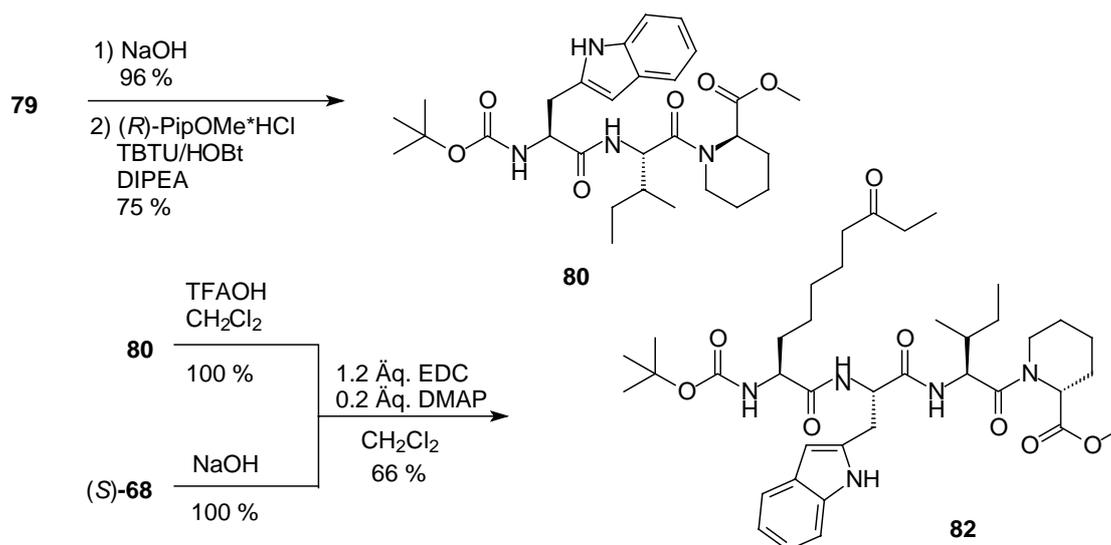
6.3 Synthese von Apicidin A

Die für Apicidin A benötigte Aoda konnte aus dem bereits bei der Synthese von Aoe anfallendem Acetat (*S,S*)-**59** erfolgen. Nach Verseifung des Acetats (*S,S*)-**59**, Hydrierung der Doppelbindung und abschließender PCC-Oxidation wurde (*S*)-**68** erhalten. Der Aufbau des Tripeptids **80** erfolgte durch Verseifung und Boc-Entschützung der jeweiligen Knüpfungspartner und Verwendung von Peptidknüpfungsreagenzien. So wurde aus Boc-(*S*)-TrpOH und (*S*)-IleOMe·HCl das Dipeptid **79** erhalten (Schema 6.5).



Schema 6.5: Synthese von Dipeptid **79** und Aoda-Methylester (*S*)-**68**

Nach Verseifung von **79** konnte mit dem Hydrochlorid des (*R*)-Pipicolinsäuremethylesters zum Tripeptid **80** geknüpft werden. Nach Verseifung von (*S*)-**68** und Boc-Entschützung von **80** wurden die beiden Komponenten zum Tetrapeptid umgesetzt (Schema 6.6).

**Schema 6.6:** Synthese von Tetrapeptid **82**

Das erhaltene Tetrapeptid **82** konnte dann zwar in den entsprechenden Pentafluorphenolester überführt werden, die Cyclisierung letztendlich führte aber zu keinem definierbaren Produkt.

7. Literaturverzeichnis

- [1] <http://de.wikipedia.org/wiki/Kollagen>
- [2] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign - Der Weg zum Arzneimittel*, **1996**, 1. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag 2002, 175-182.
- [3] a) U. Kazmaier, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 285-295; b) U. Kazmaier, *Amino Acids* **1996**, *11*, 283-299.
- [4] H. Steinmetz, N. Glaser, E. Herdtweck, F. Sasse, H. Reichenbach, G. Höfle, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4996-5000; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4888-4492.
- [5] a) J. M. Waisvisz, M. G. van der Hoeven, B. Te Nijenhuis, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4524-4527; b) S. Nakamura, T. Chikaike, K. Karasawa, N. Tanaka, H. Yonehara, *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 599-602.
- [6] a) J. F. Borel, *The history of cyclosporin A and its significance*, in *Cyclosporin A*, (Hrsg.: D.J.G. White), Elsevier, Oxford, **1982**, pp 5-17; b) J. F. Borel, Z. L. Kis, *Transplant. Proc.* **1991**, *23*, 1867-1874; c) H. F. Stähelin, *Experientia* **1996**, *52*, 5-13; d) K. Heusler, A. Pletscher, *Swiss Med. Wkly.* **2001**, *131*, 299-302.
- [7] A. Closse, R. Huguenin, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 533-545.
- [8] S. B. Singh, D. L. Zink, J. M. Liesch, R. T. Mosley, A. W. Dombrowski, G. F. Bills, S. J. Darkin-Rattray, D.M. Schmatz, M. A. Goetz, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 815-825.
- [9] M. Biel, V. Wascholowski, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3248-3280; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3186-3216 und darin zitierte Literatur.
- [10] H. Bayrhuber, U. Knoll, U. Bäßler, A. Danzer, *Linder Biologie*, **1989**, 20. Auflage, Schroedel Schulbuchverlag GmbH Hannover, 339-340.
- [11] <http://www.accessexcellence.org/RC/VL/GG/nucleosome.html>, Access Excellence @ the National Health Museum.
- [12] a) T. Herres, A. W. Thorne, C. Crane-Robinson, *EMBO J.* **1988**, *7*, 1395-1403; b) S. W. Brown, *Science* **1966**, *151*, 417-425.
- [13] a) U. Mahlknecht, D. Hoelzer, *Dtsch Med Wochenschr* **2003**, *128*, 2423-2426; b) V. G. Norton, B.S. Imai, P. Yau, E. M. Bradbury, *Cell.* **1989**, *57*, 449-457.
- [14] H. Chen, M. Tini, R. M. Evans, *Curr. Opin. Cell Biol.* **2001**, *13*, 218-224.
- [15] J. R. Rojas, R. C. Trievel, J. Zhou, Y. Mo, X. Li, S. L. Berger, C. D. Allis, R. Marmorstein, *Nature* **1999**, *401*, 93-98.
- [16] F. Dyda, D. C. Klein, A. B. Hickman, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2000**, *29*, 81-103.
- [17] a) O. D. Lau, T. K. Kundu, R. E. Soccio, S. Alt-Si-Ali, E. M. Khalil, A. Vassilev, A. P. Wolffe, Y. Nakatani, R. G. Roeder, P. A. Cole, *Mol. Cell.* **2000**, *5*, 589-595; b) P. R. Thompson, H. Kurooka, Y. Nakatani, P. A. Cole, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 33721-33729; c) A. N. Poux, M. Cebrat, C. M. Kim, P. A. Cole, R. Marmorstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 14065-14070.
- [18] M. Biel, N. Kretsovali, E. Karatzali, J. Papamatheakis, A. Giannis, *Angew. Chem.*

- 2004**, 116, 4065-4067; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3974-3976.
- [19] K. Balasubramanyam, V. Swaminathan, A. Ranganathan, T. K. Kundu, *J. Boil. Chem.* **2003**, 278, 19134-19140.
- [20] C. M. Grozinger, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **2002**, 9, 3-16.
- [21] M. Ouaiissi, A. Ouaiissi, *J. Biomed. Biotechnol.* **2006**, 2006, article ID 13474, 10 Seiten.
- [22] W. Fischle, V. Kiemer, F. Dequiedt, E. Verdin, *Biochem. Cell Biol.* **2001**, 79, 337-348.
- [23] a) E. Verdin, F. Dequiedt, H. G. Kasler, *Trends Genet.* **2003**, 19, 286-293; b) W. Fischle, S. Emiliani, M. J. Hendzel, T. Nagase, N. Nomura, W. Voelter, E. Verdin, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 11713-11720.
- [24] S. Imai, C. Armstrong, L. Guarente, *Nature* **2000**, 403, 795-800.
- [25] a) L. J. Burke, A. Baniahmad, *FASEB J.* **2000**, 14, 1876-1888; b) P. A. Wade, *Hum. Mol. Genet.* **2001**, 10, 693-698.
- [26] K. Zhao, R. Harshaw, X. Chai, R. Marmorstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 8563-8568.
- [27] M. S. Finnin, J. R. Donigian, A. Cohen, V. M. Richon, R. A. Rifkind, P. A. Marks, N. P. Pavletich, *Nature* **1999**, 401, 188-193.
- [28] a) M. Jung, G. Brosch, D. Kolle, H. Scherf, C. Gerhauser, P. Loidl, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4669-4679; b) R. Furumai, Y. Komatsu, N. Nishino, S. Khochbin, M. Yoshida, S. Horinouchi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, 98, 87-92.
- [29] a) D. P. Lane, L. V. Crawford, *Nature* **1979**, 278, 261-263; b) D. I. Linzer, A. J. Levine, *Cell* **1979**, 17, 43-52.
- [30] a) S. Y. Archer, S. Meng, A. Shei, R. A. Hodin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 6791-6796; b) M. M. Lipinski, T. Jacks, *Oncogene* **1999**, 18, 7873-7882.
- [31] L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, 45, 3157-3166.
- [32] a) M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, 704-706; b) M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, 1266-1268; c) M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1941**, 507-511.
- [33] a) R. T. Arnold, S. Searles Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1150-1151; b) R. T. Arnold, W. W. Parham, R. M. Dodson, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2439-2440.
- [34] a) A. E. Wick, D. Felix, K. Stehen, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 2425-2429; b) A. E. Wick, D. Felix, K. Gschwend-Stenn, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 1030-1042.
- [35] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741-743.
- [36] R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897-5898.
- [37] R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868-2877.
- [38] J. E. Baldwin, J. A. Walker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 117-118.
- [39] S. R. Wilson, R. F. Price, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 722-725.
- [40] M. Calter, T. K. Hollis, L. E. Overmann, J. Ziller, G. G. Zipp, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1449-1456.

- [41] a) K. Maruoka, H. Banno, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7791-7793; b) K. Maruoka, H. Banno, H. Yamamoto, *Tetrahedron Asymm.* **1991**, *2*, 647-662; c) K. Maruoka, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 793-794; d) K. Maruoka, S. Saito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1165-1166.
- [42] E. J. Corey, D. H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4026-4028.
- [43] H. Ito, A. Sato, T. Kobayashi, T. Taguchi, *Chem. Commun.* **1998**, 2441-2442.
- [44] a) L. Abraham, R. Czerwonka, M. Hiersemann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4835-4837; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4700-4703; b) L. Abraham, M. Körner, P. Schwab, M. Hiersemann, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1281-1294.
- [45] a) A. Pollex, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5705-5708; b) Q. Wang, A. Millet, M. Hiersemann, *Synlett* **2007**, 1683-1686.
- [46] J. Kallmerten, J. Gould, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1152-1155.
- [47] D. Enders, M. Knopp, J. Runsink, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2442-2445; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2278-2280.
- [48] M. J. Kurth, O. H. W. Decker, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5769-5775.
- [49] T. Tsunoda, M. Sakai, Y. Sako, Y. Honda, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1651-1654.
- [50] P. Metz, B. Hungerhoff, *GIT Fachz. Lab.* **1996**, *40*, 690-691.
- [51] D. Y. Jackson, M. N. Liang, P. A. Bartlett, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 196-198; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 182-183.
- [52] S. G. Sogo, T. S. Widlanski, J. H. Hoare, C. E. Grimshaw, G. A. Berchtold, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2701-2703.
- [53] S. V. Taylor, P. Knast, D. Hilvert, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3408-3436; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3310-3335.
- [54] a) B. Kübel, G. Höfle, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 64-66; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 58-59; b) N. Engel, B. Kübel, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 408-410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 394-396.
- [55] a) P. A. Bartlett, J. F. Barstow, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 623-626. b) P. A. Bartlett, J. F. Barstow, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3933-3941.
- [56] a) M. Pohlman, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2631-2633; b) B. Mandler, U. Kazmaier, *Synthesis* **2005**, 2239-2245.
- [57] a) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4067-4076; b) M. Bauer, U. Kazmaier, *Recent Res. Devel. in Organic Chem.* **2005**, *9*, 49-69.
- [58] U. Kazmaier, D. Stolz, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3143-3146; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3072-3075.
- [59] a) U. Kazmaier, R. Grandel, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1833-1840; b) R. Grandel, U. Kazmaier, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8009-8012.
- [60] a) U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3694-3699; b) U. Kazmaier, S. Maier, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 941-954.

- [61] F. L. Zumpe, U. Kazmaier, *Synlett* **1998**, 434-436.
- [62] U. Kazmaier, C. H. Görbitz, *Synthesis* **1996**, 1489-1493.
- [63] U. Kazmaier, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12895-12902.
- [64] U. Kazmaier, C. Schneider, *Synthesis* **1998**, 1321-1326.
- [65] C. Schneider, U. Kazmaier, *Synthesis* **1998**, 1314-1320.
- [66] K. Faber, S. Riva, *Synthesis* **1992**, 895-910.
- [67] S. Maier, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1241-1251.
- [68] S. Maier, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4574-4575.
- [69] a) U. Kazmaier, A. Krebs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2213-2214; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2012-2013. b) U. Kazmaier, H. Mues, A. Krebs, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1850-1855; c) H. Mues, U. Kazmaier, *Synthesis* **2001**, 487-498.
- [70] K. Umehara, K. Nakahara, S. Kiyoto, M. Iwami, M. Okamoto, H. Tanaka, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 478-483.
- [71] R. B. Pringle, *Plant Physiol.* **1970**, *46*, 45-49.
- [72] a) D. H. Rich, J. Singh, J. H. Gardner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 432-434; b) D. Rich, J. H. Gardner, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5305-5308.
- [73] D. H. Rich, M. Kawai, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5309-5312.
- [74] U. Schmidt, A. Lieberknecht, H. Griesser, F. Bartkowiak, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 310-311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 318-320.
- [75] R. Jacquier, R. Lazaro, H. Raniriseheno, P. Viallefont, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5525-5528.
- [76] a) S. Ikegami, T. Hayama, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3403-3406; b) S. Ikegami, H. Uchiyama, T. Hayama, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5333-5342.
- [77] a) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, C. R. A. Godfrey, V. K. Patel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1277-1279; b) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, C. R. A. Godfrey, V. K. Patel, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7837-7856.
- [78] J. Taunton, J. L. Collins, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10412-10422.
- [79] S. B. Singh, D. L. Zink, J. D. Polishook, A. W. Dombrowski, S. J. Darkin-Rattray, D. M. Schmatz, M. A. Goetz, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8077-8080.
- [80] S. B. Singh, D. L. Zink, J. D. Polishook, A. W. Dombrowski, S. J. Darkin-Rattray, D. M. Schmatz, M. A. Goetz, J. M. Liesch, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2815-2818.
- [81] P. J. Murray, M. Kranz, M. Ladlow, S. Taylor, F. Berst, A. B. Holmes, K. N. Keavey, A. Jaxa-Chamiec, P. W. Seale, P. Stead, R. J. Uptown, S. L. Croft, W. Clegg, M. R. J. Elsegood, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 773-776.
- [82] L. Mou, G. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6603-6606.
- [83] S. Kim, E.-Y. Kim, H. Ko, Y. H. Jung, *Synthesis* **2003**, 2194-2198.
- [84] M. Rodriguez, I. Bruno, E. Cini, M. Marchetti, M. Taddei, L. Gomez-Paloma, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 103-107.

- [85] M. L. Linares, F. J. Agejas, R. Alajarín, J. J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, *Synthesis* **2006**, 2069-2073.
- [86] A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
- [87] M. Arisawa, Y. Torisawa, M. Kawahara, M. Yamanaka, A. Nishida, M. Nakagawa, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4327-4329.
- [88] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-524.
- [89] S. Dörrenbächer, *Dissertation* **2006**, Universität des Saarlandes.
- [90] K. Sakaguchi, M. Yamamoto, K. Tetsuo, Y. Takeshi, S. Keiko, Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *30*, 5869-5872.
- [91] a) J. Fakstorp, D. Raleigh, L. E. Schniepp, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 869-874; b) R. G. Parker, J. D. Roberts, W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T. T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743.
- [92] F. Theil, *Enzyme in der Organischen Synthese* **1997**, Spektrum Akademischer Verlag.
- [93] R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656-2665.
- [94] A. Mattson, C. Orrenius, N. Öhrner, C. R. Unelius, K. Hult, T. Norin, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 918-921.
- [95] a) J. M. Humphrey, A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243-2266; b) J. S. Davies, *J. Peptide Sci.* **2003**, *9*, 471-501; c) A. Ehrlich, H.-U. Heyne, R. Winter, M. Beyermann, H. Haber, L. A. Carpino, M. Bienert, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8831-8838.
- [96] A. Pfenniger, *Synthesis* **1986**, 89-116.
- [97] A. Lattanzi, A. Scettri, *Synlett* **2002**, 942-946.
- [98] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [99] H. Mues, U. Kazmaier, *Synthesis* **2001**, 487-498.
- [100] a) E. Schrötter, T. T. Luong, H. Schick, *Journal f. prakt. Chemie* **1990**, *2*, 191-197; b) Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622-2624; c) S. C. Bergmeier, D. M. Stanchina, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2852-2859.
L. Balaspiri, B. Penke, J. Petres, K. Kovacs, *Monatshefte für Chemie* **1970**, *101*, 177-1183.
- [101] M Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2931-2932.
- [102] T. Eicher, L. F. Tietze, *Organisch chemisches Grundpraktikum*, Georg Thieme Verlag
Stuttgart/New York **1995**, 2. neubearbeitete Auflage.
- [103] J. Lehmann, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1899-1915.
- [104] T. Veysoglu, L. A. Mitscher, J. K. Swayze, *Synthesis* **1980**, 807-809.

Während der Promotion wurde an folgenden Konferenzen teilgenommen:

- Heidelberg Forum of Molecular Catalysis 2005, Heidelberg, Juli 2005
- 19th International Symposium of Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods, Aachen, Oktober 2005
- 15. Vortragstagung ORCHEM 2006, Bad Nauheim, September 2006
- Symposium on Chemistry and Biology of Bioactive Natural Products, TU Kaiserslautern, September 2007
Posterbeitrag: C. Quirin, U. Kazmaier, *Towards the Synthesis of Chlamydocin via Esterenolate-Claisen-Rearrangement*

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Uli Kazmaier danke ich für die interessante Themenstellung und fachliche Betreuung dieser Arbeit (Unn, Meischder Quirin, läuft's?...). Darüber hinaus sei dabei seine kulinarische Beköstigung bei diversen Gartenpartys, Geburtstags- und Weihnachtsfeiern zu erwähnen, bei denen bisher noch niemand verhungern musste. Für die noch folgenden Einladungen zu Weihnachtsfeiern sei an dieser Stelle schon einmal im voraus „danke“ gesagt.

Meinen beiden Laborkolleginnen Steffi und Saskia danke ich für die angenehme Zusammenarbeit. Steffi danke ich dabei besonders für ihre stets aufmunternden Worte und Diskussionen in jederdenklichen Situation sowie bei der Unterstützung meines nicht vorhandenen räumlichen Vorstellungsvermögen, weshalb ihr hiermit auch diverse Stinkereien und Geruchsbelästigungen verziehen seien. Bei Saskia bedanke ich mich für die vielen erheiternden Gespräche über Themen jenseits des Laboralltags, die nicht zuletzt wegen ähnlichem Humor in zahllosen Lachattacken endeten und wünsche ihr für die zweite Hälfte ihrer Doktorarbeit viel Glück.

Der saarländischen Urbesetzung des Arbeitskreises, Sandra, Christian S., Daniel, Michael, Angelika, Alex, Katja, Jan und Katharina als „Zugezogene“, die noch in den Genuss der Dachterrasse von Dudweiler, dem Postillion oder den Sandwiches von Bost kamen, sei ebenfalls für die angenehme Zusammenarbeit und Atmosphäre in und außerhalb des Labors gedankt. Seitdem weiß ich beispielsweise, dass leere Bierflaschen und Limetten unbedingt zur Reinigung in die Spülmaschine gehören....

Auch Frauke, Christina, Sarah, Lisa, Jens, Christian B., Mandy und Ameer wünsche ich weiterhin viel Erfolg und Durchhaltevermögen bei ihrer Doktorarbeit.

Für die Durchführung von Elementaranalysen danke ich Frau Heike Roeser, für die Messung hochaufgelöster Massenspektren Herrn Rudi Thomes.

Schließlich möchte ich meiner Familie danken, die mich in den letzten Jahren stets unterstützt und meine Launen, vor allem während der Zeit des Zusammenschreibens dieser Arbeit, ausgehalten haben.

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 Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem Verfahren zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt.

Christian Quirin