

# Herstellung biosynthetischer Intermediate und Derivate des Antibiotischen Naturstoffs GE81112

UND

## Intramolekulare Palladium-katalysierte allylische Alkylierung von Amidinolen

Zur Herstellung pharmakologisch wertvoller, cyclischer  
Aminosäurederivate

**DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades

des Doktors der Naturwissenschaften

der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III

Chemie, Pharmazie, Biologie und Werkstoffwissenschaften

der Universität des Saarlandes

Eingereicht von Dipl. Chem. Sarah Thies

Saarbrücken, Dezember 2012

Tag des Kolloquiums: 8. März 2013

Dekan: Prof. Dr. Volkhard Helms

Berichterstatter: Prof. Dr. Uli Kazmaier  
Prof. Dr. Dr. h. c. Theophil Eicher

Vorsitz: Prof. Dr. Johann Jauch

Akad. Mitarbeiter: apl Prof. Dr. Andreas Speicher

*für Christoph und meine Familie*



**Abstract:**

Within the scope of the present thesis different derivatives of pipercolic acid were synthesized and subsequently applied by the group of Prof. R. Müller at the Department of Pharmaceutical Biotechnology for examinations concerning the biosynthesis of the antibiotic GE81112. Thereby the synthesized compounds were either used as referents for those building blocks of the natural product to be analyzed or they were applied for the enzymatic conversion by such enzymes being engaged in the biosynthesis of GE81112.

In the second part of the thesis an amide enolate was built up to be suitable for a palladium catalyzed intramolecular allylic alkylation. First, all those elements of the allylation precursor were explored which are necessary for a most efficient cyclization. In this context a corresponding substrate spectra was created and scope and limitation of the allylic substitution were tested. By the resulting information some optimized allylation precursors could be synthesized finally leading to even better results in the allylic alkylation

**Zusammenfassung:**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Pipercolinsäure-Derivate synthetisiert, die von der Arbeitsgruppe von Prof. R. Müller am Institut für Pharmazeutische Biotechnologie zur Untersuchung der Biosynthese des antibiotischen Naturstoffs GE81112 eingesetzt wurden. Dabei fungierten die hergestellten Verbindungen entweder als Referenzen für die zu analysierenden Naturstoffbausteine oder sie wurden für Umsetzungen mit an der Biosynthese von GE81112 beteiligten Enzymen verwendet.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde ein Amidenolat aufgebaut, das zur Palladium-katalysierten intramolekularen allylischen Alkylierung geeignet ist. Zunächst wurde ermittelt welche Elemente diese Allylierungsvorstufe beinhalten muss, um eine möglichst effiziente Cyclisierung zu ermöglichen. In diesem Zusammenhang wurde dann ein entsprechendes Substratspektrum entworfen und Chancen sowie Limitierungen der allylischen Substitution ausgetestet. Durch die gewonnenen Erkenntnisse konnten wiederum optimierte Vorstufen synthetisiert werden, die schließlich zu noch besseren Ergebnissen bei der allylischen Alkylierung führten.



# Inhaltsverzeichnis

---

**Teil A: Herstellung biosynthetischer Intermediate und Derivate des antibiotischen Naturstoffs GE81112**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>KENNTNISSTAND</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Antibiotika-Entdeckung im 20. Jahrhundert</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Motivation.....	3
2.1.2	Strategien der Wirkstoffsuche .....	3
<b>2.2</b>	<b>Antibiotika mit Wirkungen innerhalb der bakteriellen Proteinbiosynthese</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3</b>	<b>Der antibiotische Naturstoff GE81112</b> .....	<b>10</b>
2.3.1	Entdeckung .....	10
2.3.2	Eigenschaften .....	10
2.3.3	Wirkmechanismus.....	11
2.3.4	Biosynthese an nicht-ribosomalen Peptidsynthetasen.....	13
2.3.5	Versuche zur Konfigurationsaufklärung .....	18
<b>2.4</b>	<b>Synthesebeispiele für Hydroxypipicolinsäure</b> .....	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b> .....	<b>28</b>
<b>3.1</b>	<b>Charakterisierung der Pipicolinsäure-Hydroxylase</b> .....	<b>28</b>
3.1.1	Synthese von ( <i>R</i> )- und ( <i>S</i> )-Baikiain.....	29
3.1.2	Substratspezifität der Hydroxylase und Zeitpunkt der Hydroxylierung ..	32
<b>3.2</b>	<b>Biosynthesestudien zu GE81112 anhand Deuterium-gelabelter Substrate</b> .....	<b>36</b>
3.2.1	Synthese von deuteriertem ( <i>R</i> )- und ( <i>S</i> )-Baikiain.....	36
<b>3.3</b>	<b>Konfigurationsanalyse der 3-Hydroxypipicolinsäure</b> .....	<b>39</b>

3.3.1	Synthese der vier 3-Hydroxypipicolinsäure-Isomeren.....	40
3.3.2	Ergebnisse zur Untersuchung der Konfiguration und der Stereospezifität der 3-Hydroxypipicolinsäure .....	51
<b>4</b>	<b>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....</b>	<b>58</b>
<b>5</b>	<b>KENNTNISSTAND.....</b>	<b>61</b>
<b>5.1</b>	<b>Grundlagen der Palladium-katalysierten allylischen Substitution.....</b>	<b>61</b>
5.1.1	Mechanistische Betrachtungen .....	61
5.1.2	Stereochemischer Verlauf verschieden substituierter $\pi$ -Allyl-Palladium Komplexe .....	62
5.1.3	Regioselektivität .....	68
<b>5.2</b>	<b>Intramolekulare allylische Alkylierung stabilisierter Enolate.....</b>	<b>74</b>
<b>5.3</b>	<b>Intermolekulare allylische Alkylierung chelatisierter Ester- und Amidenolate.....</b>	<b>82</b>
<b>6</b>	<b>ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....</b>	<b>88</b>
<b>6.1</b>	<b>Problemstellung und geplante Vorgehensweise.....</b>	<b>88</b>
<b>6.2</b>	<b>Aufbau der Cyclisierungs-Vorstufe (CV).....</b>	<b>90</b>
6.2.1	Aufbau der Cyclisierungsvorstufe ausgehend von Vinyloxiranen.....	90
6.2.2	Aufbau der CV ausgehend von <i>cis</i> -Butendiol-dibenzoat.....	92
6.2.3	Aufbau der CV ausgehend von monogeschütztem <i>cis</i> -Butendiol .....	95
<b>6.3</b>	<b>Optimierung der Allylierungs-Bedingungen.....</b>	<b>98</b>
6.3.1	Erste Versuche.....	98
6.3.2	Intramolekulare <i>N</i> -Allylierung .....	99
6.3.3	Versuche zur intramolekularen <i>C</i> -Allylierung .....	100
6.3.4	Suche nach möglichen Ursachen für das Scheitern der Reaktion .....	104
6.3.5	Versuche zur intramolekularen <i>C</i> -Allylierung II.....	107
6.3.6	Synthese neuer Allylsubstrate.....	119

<b>7</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>	<b>122</b>
7.1	Allgemeine Angaben.....	122
7.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften .....	124
7.3	Synthese der Verbindungen.....	127
<b>8</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>215</b>
<b>8.1</b>	<b>Synthese wichtiger Intermediate und Derivate des antibiotischen Naturstoffs GE81112.....</b>	<b>215</b>
8.1.1	Synthese der Baikiain-Derivate A und B .....	216
8.1.2	Synthese der Hydroxy-Pipecolinsäure Isomeren C.....	216
<b>8.2</b>	<b>Palladium katalysierte intramolekulare allylische Alkylierung von Amidenolaten .....</b>	<b>218</b>
8.2.1	Synthese geeigneter Cyclisierungsvorstufen .....	218
8.2.2	Durchführung der intramolekularen allylischen Substitution.....	218
8.2.3	Ausblick.....	219
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>220</b>



# Abkürzungsverzeichnis

---

AA	allylische Alkylierung	ds	Diastereoselektivität
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	d. Th.	der Theorie
abs.	absolut	E	Elektrophil
Äq	Äquivalent	ee	Enantiomerenüberschuss
AG	Abgangsgruppe	EE	Essigsäureethylester
aRNA	<i>Antisense</i> -Ribonukleinsäure	<i>ent.</i>	enantiomer
$\beta$	Massenkonzentration	Et	Ethyl
Bn	Benzyl	EWG	elektronenziehende Gruppe ( <i>electron withdrawing group</i> )
BEP	2-Brom-1-ethyl-pyridinium- tetrafluoroborat	fMet	Formylmethionin
Boc	<i>tert.</i> -butyloxycarbonyl	Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
BSA	Bis(trimethylsilyl)acetamid	GC	Gaschromatographie
Bu	Butyl	Gew%	Gewichtsprozent
Bz	Benzoyl	HAc	Essigsäure
Cl	Chemische Ionisation	HE	Hexan
CSI	Chlorsulfonyl/isocyanat	HMDS	Hexamethyldisilazan
CV	Cyclisierungsvorstufe	HPLC	<i>High Performance Liquid Chroma- tography</i>
DC	Dünnschichtchromatographie	HRMS	<i>High Resolution Mass Spectro- metry</i>
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	IC <sub>50</sub>	50 % <i>inhibitory concentration</i>
DCM	Dichlormethan	<i>Iso</i> -NHC	1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)- imidazoliumchlorid
DHP	Dihydropyran	k <sub>kat</sub>	Geschwindigkeitskonstante
DIAD	<i>Di</i> isopropylazodicarboxylat	K <sub>m</sub>	Michaelis Menton Konstante
DIPA	<i>Di</i> isopropylamin	I	linear
DIPEA	<i>Di</i> isopropylethylamin	LAD	Lithiumaluminiumdeuterid
DMAP	Dimethylaminopyridin	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DMF	Dimethylformamid		
DMP	Dess-Martin-Periodinan		
DMSO	Dimethylsulfoxid		
DNA	Desoxyribonukleinsäure		
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan		
dr	diastereomeric ratio		

LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid	rac.	racemisch
LM	Lösungsmittel	RCM	Ringschlussmetathese
L(n)	Ligand	R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
LTMP	Lithiumtetramethylpiperidid	RT	Raumtemperatur
M	molar	SG	Schutzgruppe
Me	Methyl	SM	Startmaterial
MHz	Megahertz	SNAC	<i>N</i> -Cysteamin thioester
MIC	<i>minimal inhibitory concentration</i>	T	Temperatur [°C]
mM	millimolar	<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> -Butyl
mRNA	<i>messenger</i> Ribonukleinsäure	<i>t</i> BuOH	<i>tert.</i> -Butanol
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
MS	Massenspektrometrie	TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
MX <sub>n</sub>	Metallsalz	TE	Thioesterase
N	normal (Normalität)	Tf	Trifluormethansulfonyl
NAC	<i>N</i> -Acetylcysteamin	TFA	Trifluoressigsäure
n.b.	nicht bestimmt	TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	THF	Tetrahydrofuran
NMR	Kernresonanzspektroskopie ( <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> )	THP	Tetrahydropyranyl
NP	Nebenprodukt	TMS	Trimethylsilyl
Nu	Nucleophil	t <sub>R</sub>	Retentionszeit
NRPS	Nichtribosomale Peptidsynthetase	trig	trigonal
O-HPA	2-Amino-5-hydroxypentansäure	tRNA	<i>transfer</i> Ribonukleinsäure
PCP	<i>Peptidyl Carrier Protein</i>	Ts	Tosyl
PE	Petrolether	T <sub>3</sub> P	Propanphosphonsäureanhydrid
PEA	Phenylethylamin	ün	über Nacht
Ph	Phenyl	VRE	Vancomycin-resistenter <i>Enterococcus faecium</i>
Pip	Pipicolinsäure	vz	verzweigt
PMB	para-Methoxybenzyl	XPHOS	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'- triisopropylbiphenyl
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat	♦	siehe Exteil, Seite 122
Pr	Propyl		
R	Rest		

## ***Teil A:***

***Herstellung biosynthetischer Intermediate  
und Derivate des antibiotischen Naturstoffs***

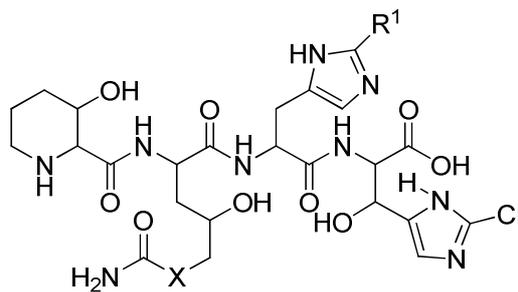
***GE81112***



# 1 Einleitung und Problemstellung

Das goldene Zeitalter der Antibiotika-Entdeckung ist zwar längst vorbei, aber das gesellschaftliche Verlangen nach gesteigerter Lebensqualität und -erwartung ist noch lange nicht gestillt. Eine Erfüllung dieser Bedürfnisse wird durch die medizinische Forschung insofern gewährleistet, als dass sie stets um die Entwicklung neuer Wirkstoffe bemüht ist. Da jedoch die wenigsten der „neu“ eingeführten Medikamente wirklich „neu“ sind, sondern vielmehr Derivate bereits existierender Verbindungen, besteht auch immer die Gefahr, dass Pathogene gegen die eingesetzten Wirkstoffe Resistenzen entwickeln. Aus diesem Grund ist es umso wichtiger, Antibiotika mit neuartigen Wirkmechanismen zu finden, gegen welche die Bakterien noch nicht „immun“ sind.

Im Zuge eines speziell zu diesem Zweck durchgeführten *in vitro* Hochdurchsatz-Screenings wurde die Familie der GE81112-Peptidantibiotika entdeckt (Abbildung 1.1).<sup>[1]</sup> Dabei handelt es sich um nicht-ribosomale Tetrapeptide, die in Form dreier Faktoren vorliegen: A, B und B<sub>1</sub>. Produziert werden diese Sekundärmetabolite von der *Streptomyces* Spezies L-49973, einem annähernd überall im Erdboden lebenden Bakterium.<sup>[2]</sup>



Faktor A: X = O, R<sup>1</sup> = H

Faktor B: X = O, R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>

Faktor B<sub>1</sub>: X = NH, R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>

Abbildung 1.1 Allgemeine Struktur der GE81112-Sekundärmetaboliten

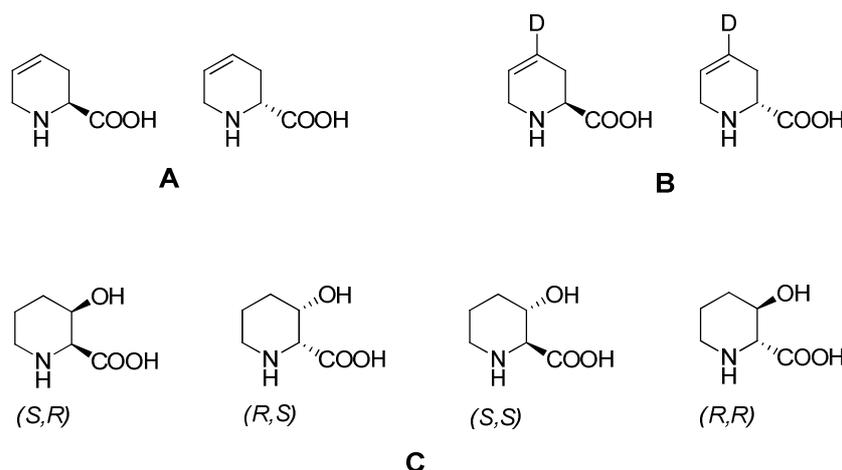
Da die GE81112-Tetrapeptide vorwiegend aus nicht-proteinogenen Aminosäuren aufgebaut sind, gehören sie einer strukturell einzigartigen Klasse von Sekundärmetaboliten an. Diese Einzigartigkeit macht sich auch in ihrem Wirkmechanismus bemerkbar.<sup>[3]</sup> Sie greifen spezifisch in die Proteinbiosynthese von Prokaryoten ein, und zwar sowohl Gram-positiver als auch Gram-negativer Stämme.<sup>[3,4,5]</sup> Ihr Angriff erfolgt nicht wie üblich in der Elongationsphase (vgl. Kap. 2.2, Seite 8), sondern bereits ganz zu Beginn der bakteriellen Proteinbiosynthese, im Initiations-schritt.<sup>[1-7]</sup> Aus diesen Gründen scheint es wenig verwunderlich, dass die GE81112-Familie in den letzten Jahren ein breites Interesse auf sich gezogen hat. So beschäftigt sich auch die Arbeitsgruppe von Prof. Rolf Müller am Institut für Pharmazeutische Biotechnologie an der

## 1 Einleitung und Problemstellung

Universität des Saarlandes mit diesem Naturstoff. Eines ihrer Forschungsgebiete ist die Aufklärung der Biosynthese, um dadurch Genmanipulationstechniken zu ermöglichen, welche die Grundlage für die biotechnologische Erzeugung neuer Analoga dieser Substanzklasse darstellen. In diesem Zusammenhang ist die im Peptid enthaltene, *N*-terminale Hydroxypipicolinsäure von besonderem Interesse, denn in der Vergangenheit durchgeführte Untersuchungen haben gezeigt, dass GE81112-Strukturanaloga ohne Hydroxylgruppe an der Pipicolinsäure-Einheit in biologischen Tests kaum noch aktiv sind.<sup>[6]</sup> Die Biosynthese des Piperidin-Grundkörpers ist mittlerweile weitestgehend bekannt,<sup>[7]</sup> jedoch bestehen noch immer viele unge löste Fragen, die unter anderem die für die Hydroxylierung verantwortliche Hydroxylase betreffen.

Ziel der Arbeit war daher die Herstellung der in Schema 1.1 aufgeführten Pipicolinsäure-Derivaten, die deshalb interessant sind, weil vermutet wird, dass sie von der Hydroxylase entweder als Substrat umgesetzt (**A**, **B**) oder erzeugt (**C**) werden können und die somit Ergebnisse zu folgenden Überlegungen liefern sollten:

- Untersuchung der Substratspezifität der Hydroxylase durch Experimente mit den beiden Baikiain-Stereoisomeren **A**
- Möglichkeit der Durchführung weiterer Biosynthese-Studien zu GE81112 unter Verwendung der beiden deuterierten Baikiain-Stereoisomeren **B** in Fütterungsexperimenten
- Aufklärung der Konfiguration des Naturstoffs sowie Untersuchung der Stereospezifität der wirkenden Hydroxylase durch Vergleich der Messergebnisse des isolierten Naturstoffs mit den Analysedaten der Hydroxypipicolinsäure-Referenzen **C** (Schema 1.1)



Schema 1.1 Zu synthetisierende Struktureinheiten

## 2 Kenntnisstand

---

### 2.1 Antibiotika-Entdeckung im 20. Jahrhundert

#### 2.1.1 Motivation

Mikroben sind die Vorfahren aller lebenden Systeme, sie betreiben mehr Photosynthese als grüne Pflanzen und stellen 60 % der Biomasse auf der Erde dar. Selbst in unserem Körper sind mehr als 90 % der vorhandenen Zellen mikrobiell (= erzeugt von Mikroorganismen).<sup>[8]</sup> Menschliches Leben auf der Erde ist also ohne die Existenz von Mikroorganismen nicht möglich.

Doch es gibt auch eine Kehrseite der Medaille: Infektionen, verursacht durch den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* Erreger (MRSA), den Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium*-Keim (VRE) und den Fluorchinolon-resistenten *Pseudomonas aeruginosa*-Erreger, bringen durch ihre extrem schnelle Verbreitung derzeit vor allem in den USA die Krankenhäuser zum Überlaufen.<sup>[1]</sup> Noch furchteinflößender sind Infektionen, die durch *pan*-antibiotisch resistente Keime, wie *Acinetobacter* Spezies, und Carbapenem-resistente *Klebsiella*-Spezies hervorgerufen werden.<sup>[9,10]</sup> So ist es wenig verwunderlich, dass Infektionskrankheiten weltweit betrachtet die zweithäufigste Todesursache darstellen. Selbst bei alleiniger Betrachtung der Industrieländer liegen sie noch auf Platz drei.<sup>[11]</sup> Aber es ist nicht nur die Resistenz-Entwicklung bei Pathogenen, die eine weitere Erforschung von Antibiotika unabdingbar macht. Auch die Existenz natürlich resistenter Bakterien und die Evolution stetig neu auftretender Krankheiten lassen keinen Rückgang dieses Forschungsgebiets zu. Bezieht man zusätzlich noch die anwachsende Menge von Organismen mit ein, die an sich nicht pathogen sind, aber Menschen mit geschwächter Immunabwehr befallen können, wie Pilzinfektionen, hervorgerufen durch *Aspergillus*- und *Candida*- Spezies, so scheint die Entwicklung neuer Antibiotika unausweichlich.<sup>[12,13]</sup> Doch die Realität sieht leider momentan so aus, dass eine stetige Abnahme erstmalig zugelassener Wirkstoffe zu beobachten ist. So wurden von 2003 bis 2010 gerade mal sechs neue antibiotische Medikamente auf den Markt gebracht. Was läuft also schief bei der Antibiotika-Entdeckung?

#### 2.1.2 Strategien der Wirkstoffsuche

Strategien der Wirkstoffsuche zielen darauf ab, im Idealfall neue Substanzklassen zu finden, oder zumindest effektivere Varianten bisher weniger erforschter Gruppen. Da jedoch vor allem durch zufälliges Screening bereits sehr viele Verbindungstypen bekannt sind, ist die Entdeckung einer völlig neuen Klasse noch immer ein äußerst seltenes Ereignis. Zur Auffindung und Erfor-

schung neuartiger Wirkstoffe werden prinzipiell verschiedene Strategien genutzt: die Nutzung von Mikroorganismen als Antibiotika-Produzenten, die Durchführung von *increased-sensitivity* Assays, die chemische Synthese und die gerichtete Genmanipulation.

### 2.1.2.1 Nutzung von Mikroorganismen als Antibiotika-Produzenten

Mikroorganismen stellen eine äußerst vielversprechende Quelle für die Entdeckung neuartiger Wirkstoffe dar. Ihre enorme strukturelle Diversität und die Tatsache, dass sie bisher lediglich zu einem Bruchteil erforscht wurden, sind ausschlaggebend für ihre Attraktivität als mögliches Forschungsobjekt.<sup>[14]</sup> Hinsichtlich der Produktion von Sekundärmetaboliten sind Actinomyceten die bisher am intensivsten erforschten Mikroorganismen. Zu diesen gehört auch die Gattung der *Streptomyces*, die sich unter Laborbedingungen als effektivster Produzent von biologisch aktiven Naturstoffen erwiesen hat (Abbildung 2.1).<sup>[15,16]</sup>

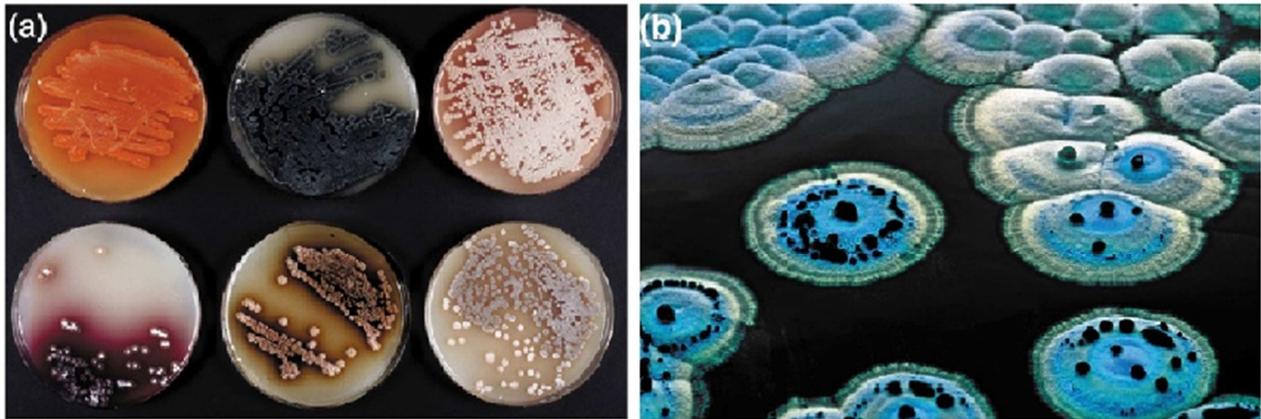


Abbildung 2.1 Typische Kolonie-Morphologie von *Streptomyceten*, isoliert aus der Erde (a) und Übersicht über die Kolonie-Morphologie von *Streptomyces coelicolor* (b)

Streptomyceten sind ubiquitär vorkommende Bodenbakterien, die mit der Entdeckung von Streptomycin in den fünfziger Jahren erstmalig als Naturstoff-Produzenten bekannt wurden.<sup>[17,18]</sup> Immerhin 55 % aller bis 1995 bekannten Antibiotika wurden durch sie hergestellt, darunter auch bekannte Vertreter wie Tetracyclin und Daptomycin (Abbildung 2.2). Aus der Absicht heraus, die strukturelle Vielfalt der isolierten Wirkstoffe zu steigern, wird jedoch immer intensiver versucht, bisher unbekannte Mikroorganismen zu erschließen, beispielsweise durch die Erforschung noch wenig analysierter Umgebungen. Denn bereits in der Vergangenheit wurde beispielsweise bei Untersuchungen von Tiefseesedimenten die damals neue Substanzklasse der Thuggacine entdeckt (Abbildung 2.2). Diese Thiazol enthaltenden Makrolide werden von den Myxobakterien *Sorangium cellulosum* und *Chondromyces crocatus* produziert. Sie sind antibiotisch aktiv gegen

den Erreger *Mycobacterium tuberculosis* und ihr Angriffspunkt ist vermutlich die Elektronentransport-Kette.<sup>[19]</sup>

### 2.1.2.2 Durchführung von *increased-sensitivity* Assays

Eine ebenfalls bewährte Vorgehensweise zur Identifizierung neuer Wirkstoffe stützt sich auf die Antisense-Technologie. Antisense-RNA (aRNA) lagert sich an die mRNA an und inhibiert auf diese Weise weitestgehend die Translation. Durch Überexpression von aRNA besteht demnach die Möglichkeit, ein bestimmtes Target-Protein eines Bakteriums herunter zu regulieren und somit seine Herstellung abzuschwächen. Als Konsequenz wird das Bakterium hypersensitiv gegenüber allen Substanzen, die an dieser nur geringen Menge Target-Protein angreifen können. An das Testsystem angekoppelte Screening-Programme ermöglichen schließlich die Identifizierung der Target-gebundenen Substrate. Im Vergleich mit üblichen Tests ist diese Vorgehensweise deutlich effektiver, denn die meisten gebräuchlichen Untersuchungsmethoden weisen den Nachteil auf, dass neuartige Wirkstoff-Klassen oft gar nicht erst detektiert werden.<sup>[20]</sup> Die Durchführung eines *increased-sensitivity* Assay führte unter anderem schon zur Identifizierung von Platensimycin, das zu einer bislang unbekannten Strukturklasse von Antibiotika gehört (Abbildung 2.2). Platensimycin wird von *Streptomyces platensis* produziert. Es zeigt antibakterielle Aktivität gegen Gram-positive Keime wie MRSA und darüber hinaus bereits auch Wirksamkeit in durchgeführten Infektions-Experimenten.<sup>[21]</sup>

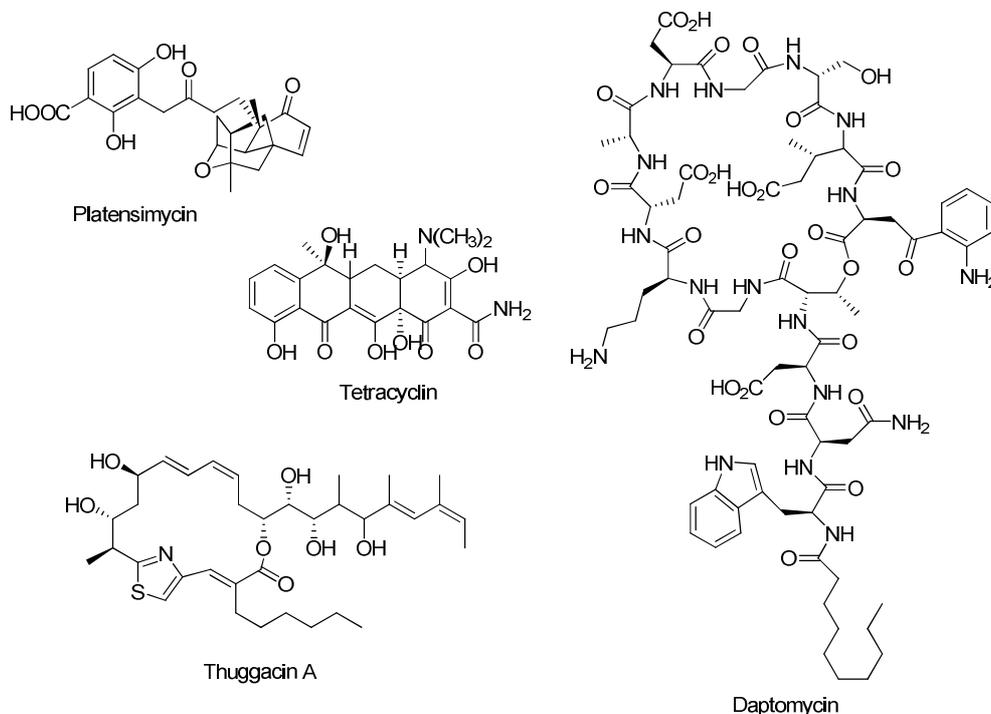


Abbildung 2.2 Antibiotisch wirkende Sekundärmetabolite produziert von Mikroorganismen

### 2.1.2.3 Chemische Synthese

Durch chemische Synthese können postulierte Leitstrukturen hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität und/oder ihrer metabolischen Eigenschaften optimiert werden. Außerdem werden die zuvor mittels anderer Methoden identifizierten Wirkstoffe häufig nur durch chemische Herstellung überhaupt erst in einer ausreichenden Menge verfügbar, um sie in weiteren Tests untersuchen zu können.

Eine Substanzklasse, die wegen ihrer vielversprechenden Aktivität gegen klinische Pathogene wie *S. pneumoniae*, MRSA und VRE in den letzten Jahren erneut ins Blickfeld der Forscher rückte, sind die Mannopeptimycine (Abbildung 2.3). Diese Wirkstoffe wurden bereits in den fünfziger Jahren aus *Streptomyces hygroscopicus* isoliert und vielen Verfahren unterzogen, die ihr Aktivitätsprofil verbessern sollten. Alle angewandten Methoden waren jedoch ineffektiv. Struktur-Aktivitäts Beziehungen zeigten schließlich, dass die Einführung hydrophober Acylreste vor allem an den Hydroxylgruppen der terminalen Mannose zu signifikant erhöhten Aktivitäten führte. Verbindung AC98-6446 repräsentiert eine gemäß dieser Vorhersagen chemisch hergestellte Leitstruktur (Abbildung 2.3). Sie wurde durch Adamantyl-Ketalisierung eines Cyclohexyl-Derivats synthetisiert und zeigte daraufhin sowohl *in vitro* als auch *in vivo* optimierte antimikrobielle Eigenschaften.<sup>[22,23]</sup>

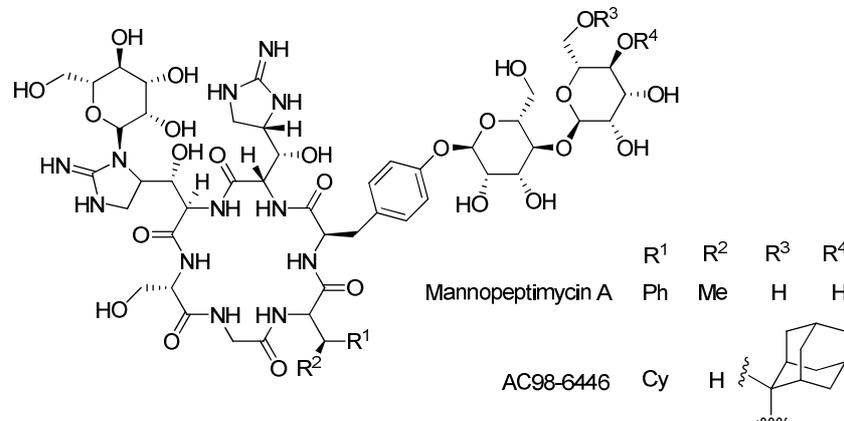


Abbildung 2.3 Substanzklasse der Mannopeptimycine

### 2.1.2.4 Gerichtete Genmanipulation

Eine vielversprechende Alternative zur Semi- oder Totalsynthese von Naturstoffen stellt die ortsgerechte Manipulation bestimmter Gene dar (Abbildung 2.4). Die Erfolgsaussicht dieser Strategie ist sowohl von den Klonierungs-Möglichkeiten der betrachteten Gene abhängig als auch von der genetischen und biochemischen Charakterisierung der entsprechenden Biosynthesewege. Glücklicherweise werden Sekundärmetabolite meist von Genclustern produziert, so

dass nach Lokalisierung eines Gens im Cluster alle übrigen Gene durch Chromosomenwanderung schnell identifiziert werden können.<sup>[24]</sup> Ein Problem der gerichteten Manipulation ist, dass viele der untersuchten Stämme nur langsam wachsen und/oder nicht kultivierbar sind. In einem solchen Fall besteht prinzipiell die Möglichkeit, den kompletten Gencluster in genetisch stärker steuerbaren Wirtsorganismen zu exprimieren. Dieser Prozess wird als heterologe Expression bezeichnet (Abbildung 2.4).

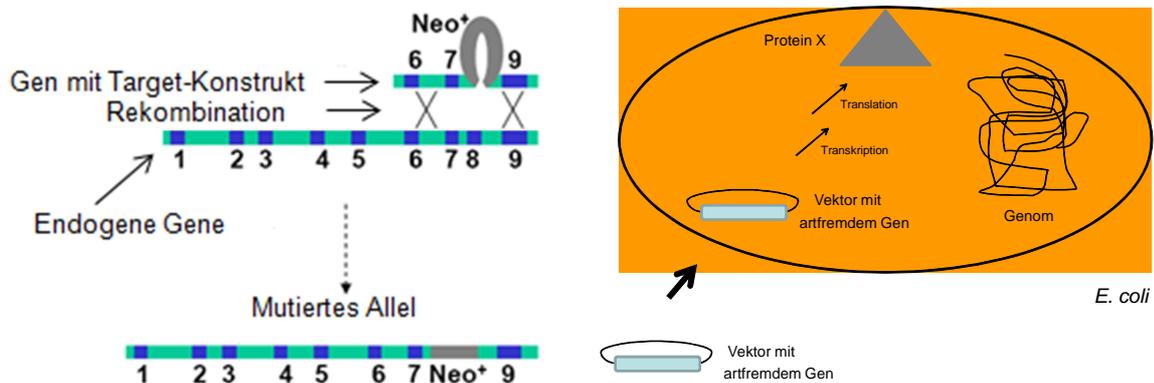


Abbildung 2.4 Gerichtete Gen-Manipulation (links) und heterologe Expression (rechts)

## 2.2 Antibiotika mit Wirkungen innerhalb der bakteriellen Proteinbiosynthese

Die Proteinbiosynthese ist einer der zentralsten Prozesse in der Zelle. Nach Replikation der DNA zu einem Doppelstrang wird ihre genetische Information durch Transkription in mRNA (= einzelsträngige RNA, die komplementär zu einer Sequenz der DNA ist) umgeschrieben, welche im Translations-Schritt in die dreidimensionale Proteinstruktur übersetzt wird (Abbildung 2.5).

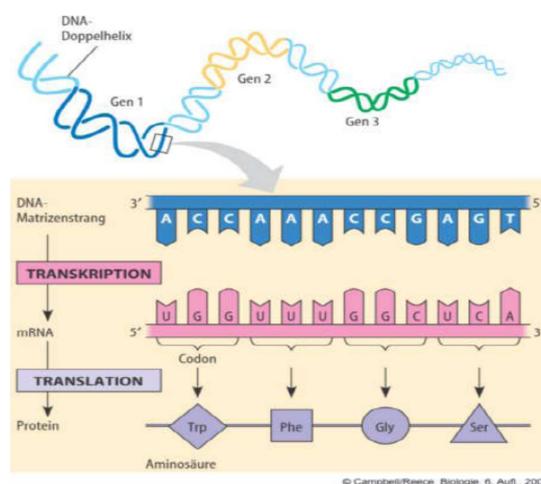


Abbildung 2.5 Proteinbiosynthese in Prokaryoten<sup>[25]</sup>

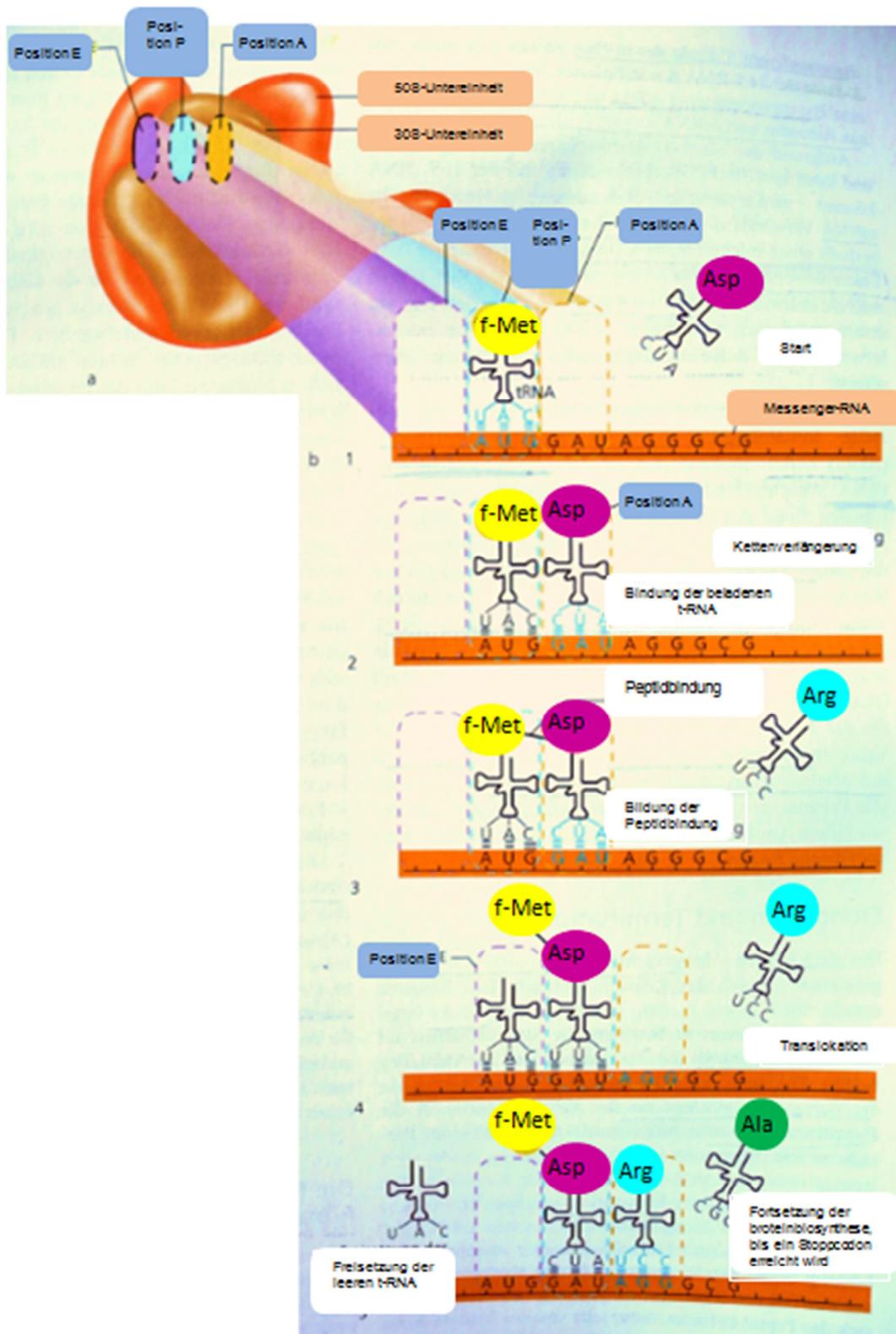
## 2 Kenntnisstand

Prinzipiell greifen Antibiotika an drei möglichen Stellen dieses Prozesses an: zum Einen inhibieren sie die DNA-Replikation und Reparatur, aber auch ein Angriff in die Zellwand- oder Proteinbiosynthese ist möglich. Während die Inhibierung der DNA das Ziel für Macrolide (z.B. Erythromycin) und Aminoglykoside (z.B. Kanamycin) ist, sind Zellwandbiosynthese und Translation die hauptsächlichen Ziele für antimikrobielle Natur- und Wirkstoffe.<sup>[6,26]</sup> Aufgrund ihrer Komplexität ist die Translation als möglicher Angriffspunkt von Wirkstoffen noch lange nicht erschöpft, sondern stellt im Gegenteil sogar ein äußerst attraktives Target dar. Daher fokussieren sich in der Praxis viele Bemühungen zur Identifizierung von Antibiotika mit neuen Wirkmechanismen auf gerade diesen Zellprozess, weshalb er nachfolgend detaillierter erläutert werden soll.

Die Translation erfolgt an den Ribosomen. Jedes Ribosom besteht aus zwei Untereinheiten. Bei Prokaryoten bilden eine 30 S (Svedberg-Einheit) und eine 50 S Untereinheit ein intaktes 70 S Ribosom (Abbildung 2.6). Die Proteinbiosynthese ist eigentlich ein kontinuierlicher Prozess, kann aber der Einfachheit halber in drei Schritte untergliedert werden: die Initiation (Startphase), Elongation (Verlängerung der Peptidkette) und Termination (Freisetzung der Proteine). In Prokaryoten beginnt die Startphase immer mit der Ausbildung eines Initiationskomplexes aus einer freien 30 S Untereinheit, mRNA als Matrize, Formylmethionin-beladener tRNA (= eine Ribonukleinsäure mit kleeblattartiger Struktur, die den Transport von Aminosäuren zum Ribosom ermöglicht) und Initiationsfaktoren. An den Initiationskomplex wird schließlich noch eine 50 S Untereinheit angelagert, so dass ein intaktes Ribosom entsteht.

Innerhalb dieses Ribosomen-Komplexes heftet sich die Starteinheit, die Formylmethionin-beladene tRNA, an das Startcodon (AUG) der mRNA (P-Stelle) an. Danach erfolgen zunächst die Beladung der mRNA mit der entsprechend codierten zweiten tRNA, die die nächste Aminosäure liefert (A-Stelle) und schließlich die Ausbildung der Peptidbindung (Elongation). In der Terminationsphase kommt es dann zur Freisetzung der leeren tRNAs (E-Stelle) und schließlich des fertigen Peptids. (Abbildung 2.6).<sup>[27]</sup>

Während des gesamten Translations-Prozesses gibt es für Antibiotika prinzipiell viele verschiedene Angriffsmöglichkeiten. Da die Wirkmechanismen der unterschiedlichen Antibiotika jedoch nicht verallgemeinert werden können, sondern meist sehr individuell sind, soll an dieser Stelle kein spezieller Angriffspunkt hervorgehoben werden.

Abbildung 2.6 Schritte der Proteinsynthese in Prokaryoten <sup>[27]</sup>

## 2.3 Der antibiotische Naturstoff GE81112

### 2.3.1 Entdeckung

Während die meisten antimikrobiellen Wirkstoffe das Wachsen der Peptidkette innerhalb der Elongationsphase der Translation inhibieren, sind Interaktionen während der Termination oder Initiation eher selten. Aus diesem Grund wurde von der Arbeitsgruppe Brandi ein Testsystem entwickelt, das eigens auf die Identifizierung von Sekundärmetaboliten ausgerichtet ist, die andere Schritte als die Elongation inhibieren.<sup>[3]</sup> So sollte die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, dass Antibiotika gefunden werden, die mit neuen Targets wechselwirken und daher zur Behandlung von bereits multiresistenten Pathogenen geeignet sind. Der Screening Test basiert auf einer zellfreien Untersuchung der bakteriellen Proteinbiosynthese mikrobieller Actinomyceten-Extrakte mit einer Modell-mRNA (027 mRNA), welche so konzipiert ist, dass nicht nur Inhibition in der Elongation, sondern auch in der Initiation und der Termination angezeigt wird. Diese 027 mRNA wird dann nach Zugabe der Actinomyceten-Extrakte einem *in vitro* durchgeführten Translations-Test unterworfen, welcher zur Proteinexpression *E. coli*-Extrakte nutzt. Nach vollendeter Translation werden alle mikrobiellen Extrakte mit inhibierter Translation selektiert und zusätzlich einem auf Poly-(U)-Einheiten basierenden Test unterworfen. Poly-(U)-Tests werden generell angewendet, um selektiv Inhibitoren der Elongationsphase zu detektieren. Letztere können somit erfolgreich aussortiert werden und zurück bleiben Substrate, die in den beiden anderen Phasen Inhibition hervorrufen. Nach Durchführung mehrerer Aufarbeitungs- und Reinigungsprozesse wurde auf diese Weise schließlich aus der *Streptomyces* Spezies L-49973 der biologisch aktive Komplex der GE81112-Faktoren isoliert (Abbildung 1.1).<sup>[5]</sup>

### 2.3.2 Eigenschaften

Insgesamt konnten bisher drei Vertreter der GE-Tetrapeptide isoliert werden: Faktor A, B und B<sub>1</sub>. Alle Varianten sind aus sehr ungewöhnlichen Aminosäuren aufgebaut und von äußerst hydrophilem Charakter. Beginnend am *N*-Terminus sind zunächst die beiden nicht-proteinogenen Aminosäuren 3-Hydroxypicolinsäure und 2-Amino-5-(aminocarbonyl)oxy-4-hydroxypentansäure beziehungsweise 4-Hydroxy-5-(aminocarbonyl)ornithin peptidisch miteinander verknüpft. Weiterhin sind (Amino-)Histidin und ein chloriertes Hydroxyhistidin enthalten, wie mittels MS und NMR Studien belegt werden konnte (Abbildung 1.1).<sup>[3]</sup> Die biologische Aktivität des GE-Komplexes *in vitro* liegt bei IC<sub>50</sub> = 0.07 µg/ml. Betrachtet man die einzelnen Faktoren isoliert, so zeigt sich, dass der Faktor A etwas weniger aktiv ist als der gesamte Komplex mit IC<sub>50</sub> = 0.16 µg/ml, während die beiden anderen Faktoren noch stärker inhibieren, mit einer jeweiligen Aktivität von

$IC_{50} = 0.03 \mu\text{g/ml}$ . Durchführung des gleichen *in vitro* Experiments in Hefezellen bewies, dass die Inhibierung durch GE81112 prokaryotenspezifisch ist (Abbildung 2.7).<sup>[5]</sup>

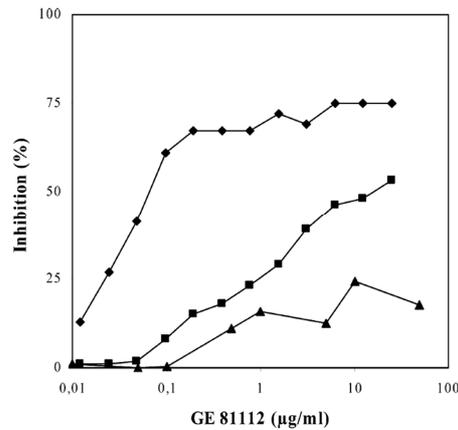


Abbildung 2.7 Effekt von GE81112 auf *in vitro* untersuchte Translationssysteme. Proteinsynthese in *E. coli* mit 027 mRNA (◆), Poly-(U) basiert (■) und mit 027 mRNA in *S. cerevisiae* (▲)<sup>[5]</sup>

### 2.3.3 Wirkmechanismus

Die GE-Tetrapeptide greifen bereits ganz zu Beginn der Initiationsphase in die Proteinbiosynthese ein, indem sie selektiv die Ausbildung des 30 S Initiationskomplexes inhibieren. Die Inhibierung läuft so ab, dass GE81112 die weitere Umsetzung der Starteinheit Formylmethionin-tRNA (fMet) verhindert, allerdings nicht durch Hemmung der Peptidyl-Transferase, die die nächste Aminosäure anknüpft, sondern durch Inhibierung der korrekten Bindung der Initiator-tRNA (fMet-tRNA) an der P-Stelle der 30 S Untereinheit (Abbildung 2.6). Zusätzliche Experimente zeigten allerdings, dass nicht die P-Stelle selbst durch GE inhibiert wird. Denn nicht nur fMet-beladene tRNAs, sondern beliebig beladene Aminoacyl-Transfer-RNAs wurden inhibiert, egal ob die eingesetzte mRNA kodiert und ob Initiationsfaktoren anwesend waren oder nicht. Vermutlich ist der Mechanismus, durch welchen GE81112 die Bindung der tRNA an der P-Stelle inhibiert, daher indirekt, d.h. er besteht wohl eher in einer Blockade des Wegs, den die an die 30 S Untereinheit gebundene fMet-tRNA zurücklegt, bevor es zur Decodierung der P-Stelle kommt. Der Weg der beladenen tRNA zur P-Stelle führt dabei vermutlich über die zu Beginn der Translation noch leere E-Stelle. Diese Spekulationen wurden durch verschiedene Experimente belegt.<sup>[3]</sup> Für eine zusätzliche Bestätigung dieses Mechanismus wurden mit dem gleichen Testsystem (027 mRNA) auch andere Wirkstoffe wie Edein, Kasugamycin und Pactamycin getestet, die bereits vorher dafür bekannt waren, dass sie nahe der E-Stelle binden und die Proteinbiosynthese somit ebenfalls inhibieren sollten (Abbildung 2.8).

## 2 Kenntnisstand

Tatsächlich waren auch diese Antibiotika im Test mit 027 mRNA aktiv, so dass das postulierte Target identifiziert zu sein scheint, allerdings inhibierten alle getesteten Verbindungen entweder deutlich schlechter (Kasugamycin) oder waren nicht Prokaryoten-spezifisch (Edein, Pactamycin). Die zusätzlich untersuchten Antibiotika Linezolid, Sisomycin und Viomycin waren erfolglos in der Hemmung des Initiationschritts (Abbildung 2.8).

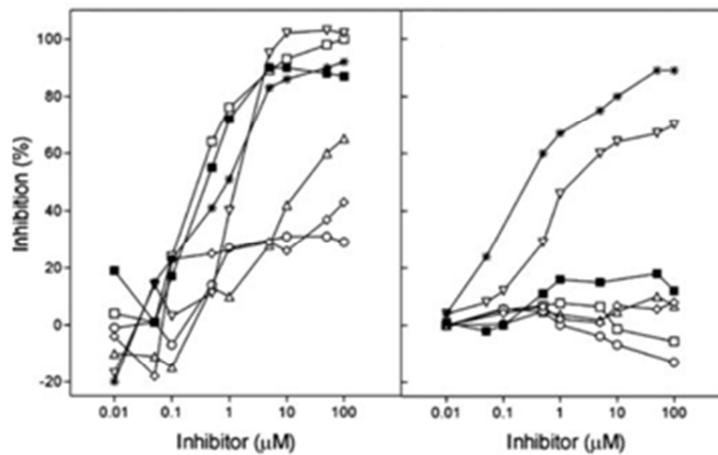
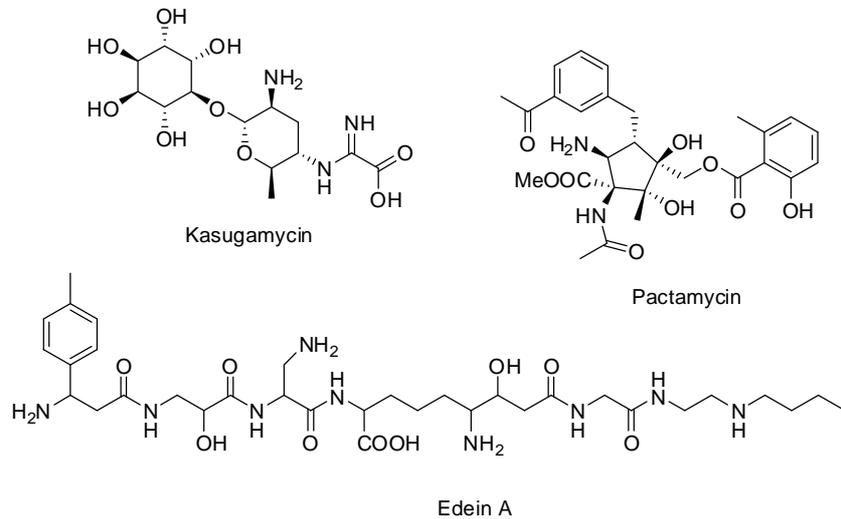


Abbildung 2.8 Wirkung von GE8112 auf 027 mRNA verglichen mit anderen Antibiotika, untersucht *in vitro*, exprimiert in *E. coli*: GE81112 (■), Viomycin (□), Edein (▽), Pactamycin (\*), Linezolid (◇), Sisomycin (○), Kasugamycin (Δ) (links) und Wirkung von GE81112 auf 027 mRNA, verglichen mit anderen Antibiotika, untersucht *in vitro*, exprimiert in *S. cerevisiae*: GE81112 (■), Viomycin (□), Edein (▽), Pactamycin (\*), Linezolid (◇), Sisomycin (○), Kasugamycin (Δ) (rechts) <sup>[3]</sup>

Experimente, die in ganzen Zellen durchgeführt wurden, zeigten, dass die biologische Aktivität im kompletten Medium von der *in vitro*-Aktivität oder der in minimalen Medien um bis zu vier Größenordnungen abweichen kann (vgl. *B. subtilis*, Tabelle 2.1). Eine mögliche Ursache für die

schlechtere *in vivo*-Hemmung könnten Probleme des hydrophilen Tetrapeptids bei der Permeabilität der hydrophoben Membranen in den Zielzellen sein. Insgesamt betrachtet ist GE81112 also höchst effektiv gegenüber Gram-positiven aber auch Gram-negativen Stämmen, solange in minimalem oder chemisch definiertem Medium gearbeitet wird.<sup>[5]</sup>

Tabelle 2.1 Antimikrobielle Aktivitäten der GE81112 Faktoren A, B und B1 in komplettem (CAMHB, THB, AM3) oder minimalem (MMasp, MM) Medium untersucht, MIC: minimal inhibitorische Konzentration

Stamm (Medium)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Faktor A	Faktor B	Faktor B1
<i>S. aureus</i> ATCC 19636 (CAMHB)	>512	>512	>512
<i>S. pneumoniae</i> L44 (THB')	64	64	64
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633 (MMasp)	0.13	0.008	0.06
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633 (AM3)	>512	256	512
<i>E. coli</i> L47 (MM)	0.06	0.03	0.13
<i>E. coli</i> L47 (CAMHB)	>512	512	512

## 2.3.4 Biosynthese an nicht-ribosomalen Peptidsynthetasen

### 2.3.4.1 Funktionsweise nicht-ribosomaler Peptidsynthetasen (NRPS)

Nicht-ribosomale Peptidsynthetasen sind Multienzymkomplexe, die aus repetitiven Einheiten, den Modulen, aufgebaut sind. Typischerweise katalysiert jedes Modul nur einen zum Wachstum der Molekülkette notwendigen Verlängerungs-Cyclus. Für die einzelnen Schritte der Kettenverlängerung sind bestimmte Domänen innerhalb eines jeden Moduls verantwortlich. Mindestens drei Domänen sind notwendig zur vollständigen Funktion eines Moduls: 1) die A-Domäne (A), die die Erkennung und ATP-abhängige Aktivierung der Starteinheit veranlasst 2) die Peptidyl-Carrier-Protein-Domäne (PCP), an welche die eingeführte Einheit als Thioester kovalent gebunden wird und 3) die Kondensations-Domäne (C), welche die Ausbildung der Peptidbindung zwischen dem PCP-gebundenen Aminoacyl-Substrat und dem neu eintretenden Aminoacyl- oder Peptidyl-S-PCP-Substrat katalysiert (Abbildung 2.9).<sup>[28,29]</sup> Die Freisetzung des vollständigen

## 2 Kenntnisstand

linearen Peptids erfolgt schließlich durch eine Thioesterase-Domäne (TE), entweder *via* Hydrolyse oder Cyclisierung. [30,31]

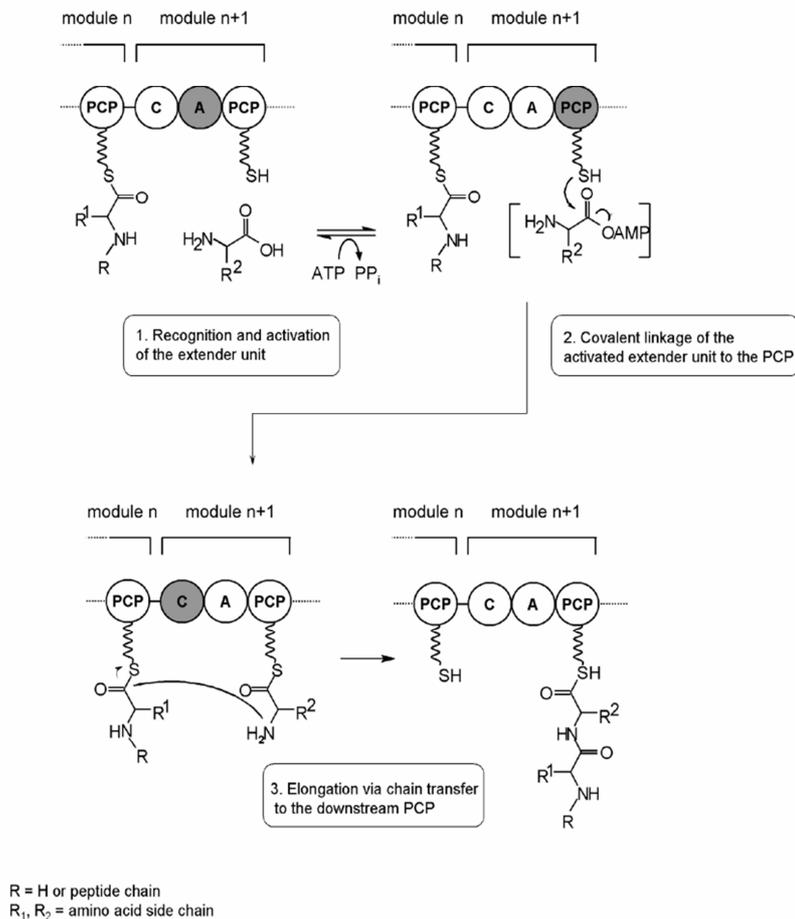


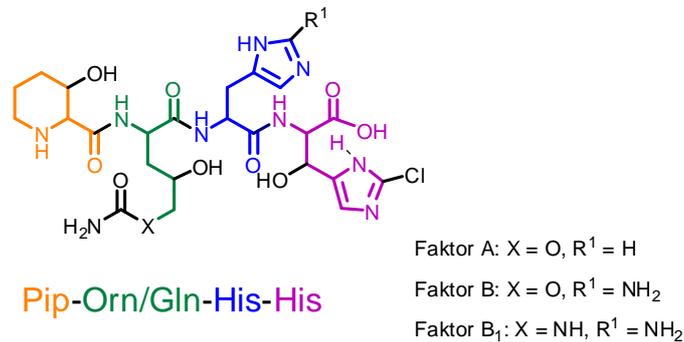
Abbildung 2.9 Funktionsweise der nicht-ribosomalen Peptidsynthetasen [2]

Die enorme Vielfalt der nicht-ribosomal synthetisierten Peptide wird durch modifizierende Domänen hervorgerufen, die optional in den Modulen auftreten können, wie Epimerisierungs-Domänen (E), Methyltransferase-Domänen (MT), Heterocyclisierungs-Domänen (HC) oder Oxidations-Domänen (Ox). [32] Dabei handelt es sich um maßschneidernde Enzyme, die in die NRPS-Linien eingebettet sind und die die verlängerten Ketten während ihrer stets kovalenten Bindung an das Protein modifizieren.

Im einfachsten Fall ist die nicht-ribosomale Peptidsynthese ein linearer Prozess, in welchem jedes Modul für einen speziellen Schritt in der Elongationsphase verantwortlich ist. Innerhalb der Module folgt die Anordnung der Kern-Domänen bei linearen NRPS stets dem Muster C-A-PCP. Die Reihenfolge der Module ist bei ihrer linearen Anordnung ein starker Hinweis auf die Sequenz der eingebauten Aminosäuren. Besonderheiten der beiden begrenzenden Module



### 2.3.4.2 Biosyntheseweg von GE81112



Das Gencluster von GE81112 besteht aus insgesamt sieben NRPS-Genen. Im Großen und Ganzen stimmt die Reihenfolge der vom Cluster kodierten Enzyme zwar mit der Biosynthese des Tetrapeptids überein, aber dennoch liegen die NRPS in einer stark gespaltenen, nicht-linearen Anordnung der Module vor. Besondere Merkmale in diesem Zusammenhang sind die beiden isolierten A-PCP Didomänen (*geJ*, *geM*) und die alleinstehende A-Domäne (*geE*) (Abbildung 2.11).

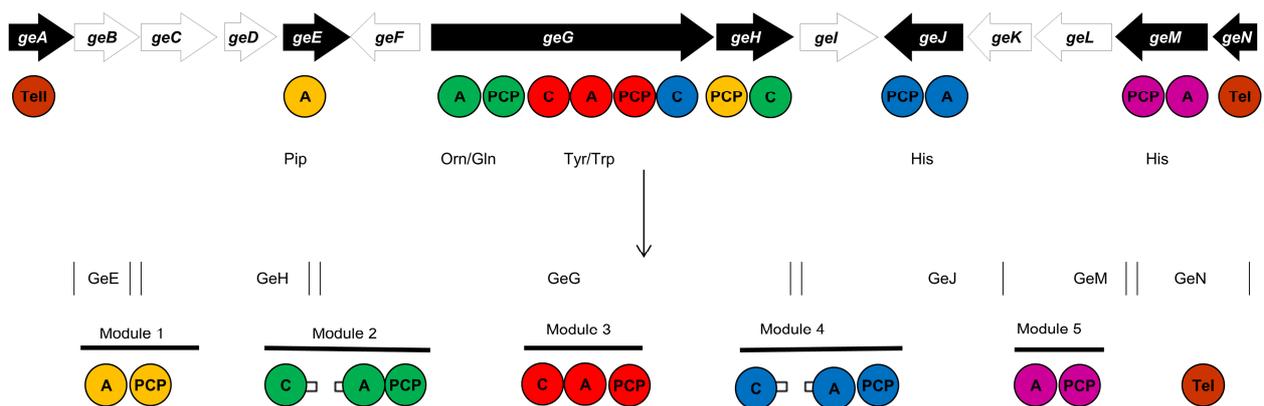


Abbildung 2.11 Biosynthetisches Gencluster von GE81112

Weiterhin kodiert das Cluster fünf unterschiedliche A- und PCP-Domänen, wobei für die Synthese eines Tetrapeptids eigentlich nur vier notwendig sein sollten. Bioinformatische Studien zeigten allerdings, dass alle NRPS Domänen funktionell sind. Daher konnte die Reihenfolge der Untereinheiten und somit auch der entsprechenden Module nicht allein durch Sequenzanalyse vorhergesagt werden, sondern weitere Spezifitätsuntersuchungen der fünf A-Domänen mussten durchgeführt werden. Schließlich war nach Funktions-Analyse der Enzyme, die vom Cluster zusätzlich zu den bereits bekannten außerdem kodiert werden, die Vorhersage eines Modells für die Biosynthese von GE81112 möglich (Abbildung 2.12).<sup>[4]</sup>

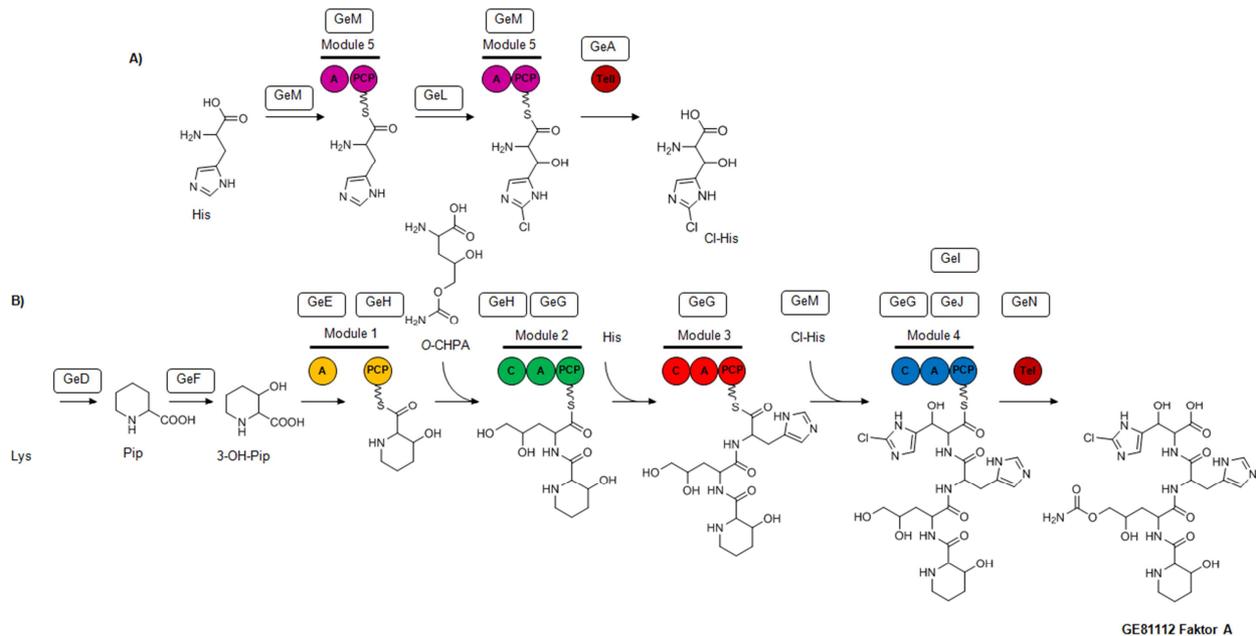


Abbildung 2.12 Biosynthese-Modell für GE81112

Die Biosynthese beginnt ausgehend von (S)-Lysin mit der Bildung von (2S)-Pipecolinsäure. Katalysiert wird die Umsetzung vermutlich durch eine Cyclodeaminase, die von der *geD*-Einheit kodiert wird. Die Pipecolinsäure wird dann von der A-Domäne  $GeEA_1$  aktiviert und auf die angrenzende PCP-Domäne übertragen. Bisher noch nicht geklärt ist die Frage, wann ihre Hydroxylierung durch die *GeF*-Hydroxylase stattfindet: an der freien Pipecolinsäure<sup>[35]</sup>, der PCP-gebundenen<sup>[36]</sup> oder nach der NRPS-Abspaltung am voll entwickelten Peptid.<sup>[37,38]</sup> Dahingegen wurde die zwingende Notwendigkeit der OH-Gruppe für die biologische Aktivität bereits belegt. So waren nicht-hydroxylierte Derivate von GE81112 im untersuchten Translations-Testsystem drei Größenordnungen weniger aktiv als der ursprüngliche Naturstoff.<sup>[6,26]</sup>

Bei der zweiten Aminosäure handelt es sich entweder um hydroxylierte und carbamoylierte 2-Amino-5-hydroxypentansäure (O-HPA, enthalten in Faktor A, B) oder einen hydroxylierten und carbamoylierten Ornithinrest (Faktor B<sub>1</sub>). Für die Einbringung dieser Bausteine wird die A-Domäne  $GeGA_2$  angenommen. Denn wie der durchgeführte Aktivitätstest zeigte, besitzt  $GeGA_2$  ein breites Substratspektrum und ist somit in der Lage, sowohl Ornithin als auch O-HPA zu aktivieren (Abbildung 2.13).<sup>[4]</sup> Ähnliche Beispiele sind literaturbekannt.<sup>[39]</sup> Allerdings konnten keine zur Biosynthese von O-HPA relevanten Gene im *ge*-Cluster identifiziert werden. Eine mögliche Ursache dafür könnte ihr Auftreten an einer anderen Stelle im Genom sein.<sup>[40,41]</sup>

Die dritte Aminosäure (Amino-)Histidin wird wahrscheinlich von der  $GeGA_3$ -Domäne eingefügt. Diese Domäne zeigt eine starke Präferenz für Histidin, wobei Zeitpunkt und Art der Herstellung von Aminohistidin noch unklar sind. Allerdings lässt Abbildung 2.13 darauf schließen, dass

## 2 Kenntnisstand

Aminohistidin nicht aus möglichen Precursoren, wie PCP-gebundenem Tryptophan, Tyrosin oder Arginin hergestellt wird, da diese von GetGA<sub>3</sub> kaum aktiviert werden (Abbildung 2.13).

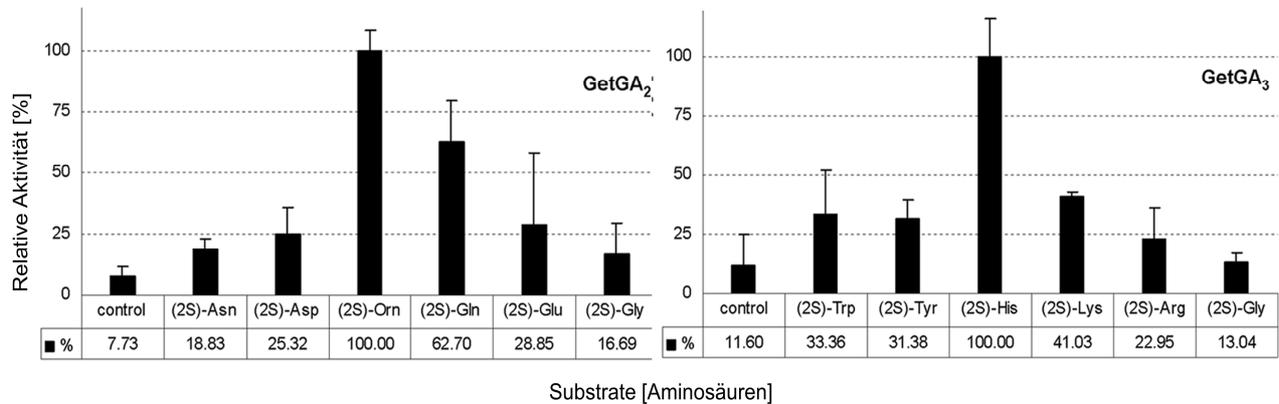


Abbildung 2.13 Aktivitätstest der A-Domänen der GetG-Einheiten: A<sub>2</sub> und A<sub>3</sub>

Die vierte Aminosäure ist 3-Hydroxy-6-chlorhistidin. Wahrscheinlich erfolgt durch die GeMA<sub>5</sub>-Domäne zunächst die Aktivierung von (2S)-Histidin und danach seine Anbindung an die nachfolgende PCP-Domäne (vgl. ähnliche Literaturbeispiele).<sup>[42,43]</sup> GeL kodiert die Halogenase, die für die Chlorierung des Histidins verantwortlich ist, während dessen Hydroxylierung vermutlich durch die von der geI-Einheit hergestellte Hydroxylase erfolgt. Eine von geA kodierte Thioesterase setzt schließlich das modifizierte Histidin frei, bevor es von der GeJA<sub>4</sub>-Einheit erneut aktiviert und an das bestehende Peptid gebunden wird. Der letzte Schritt ist schließlich die von der GeN-Einheit katalysierte Freisetzung des vollständigen Tetrapeptids vom NRPS-Komplex (Abbildung 2.12).

### 2.3.5 Versuche zur Konfigurationsaufklärung

Um Informationen bezüglich der Konfiguration der beteiligten Aminosäuren von GE81112 zu gewinnen, wurde von Donadio *et al.*<sup>[4]</sup> folgende Vorgehensweise gewählt: Nach 24-stündigem Refluxieren von GE81112-Faktor A bei 105 °C in 6 N HCl wurde das entstandene Hydrolysat als *N*-TFA geschützter Methylester mittels GC-MS analysiert. Die entsprechenden Referenzen für den ersten Peptid-Baustein, die **Hydroxypicolinsäure**, wurden nach katalytischer Hydrierung (H<sub>2</sub>, 10 % Pd/C, NH<sub>4</sub>OH, 50 psi, RT) ausgehend von 3-Hydroxypicolinsäure erhalten [*cis*-Hydroxypicolinsäure, (2S,3R) und (2R,3S)] und das (2R,3R)-Stereoisomer wurde von Prof. J. Zhu beigesteuert. Im GC-Vergleich der Testsubstanz mit den Referenzen konnte die Arbeitsgruppe Donadio keine übereinstimmenden Signale detektieren. Daher wurde angenommen, dass es sich bei der zu untersuchenden Probe um **(2S,3S)-Hydroxypicolinsäure** handelt.<sup>[4]</sup> Zur Untersuchung der Konfiguration der **zweiten Aminosäure** wurde zuerst enantiomerenreines

(S)-Allylglycin zu einem diastereomeren Produktgemisch dihydroxyliert und schließlich dessen racemisches Analogon. Vergleich mit der Testsubstanz ergab, dass diese Aminosäure vermutlich **(S)-konfiguriert** ist. Aufgrund von Literaturangaben bezüglich der Diastereoselektivität von Dihydroxylierungen wurde für den  **$\gamma$ -Kohlenstoff** ebenfalls die **(S)-Konfiguration** angenommen.<sup>[4]</sup> Die Konfiguration der **dritten Aminosäure** konnte nach Vergleich mit kommerziell verfügbaren Standards für Histidin zugeordnet werden, denn im GC-Chromatogramm der zu testenden Substanz konnte eine Übereinstimmung mit **(2S)-Histidin** festgestellt werden. Zur Analyse der Konfiguration des **vierten Peptid-Bausteins** wurde GE81112 zum dechlorinierten Analogon hydriert, so dass 3-Hydroxyhistidin nach saurer Peptid-Spaltung zur Verfügung stand. Die NMR-Daten und Drehwerte stimmten mit denen aus der Literatur überein und ließen so auf eine **(2S,3S)-Konfiguration** der letzten Aminosäure schließen. Diese Ergebnisse zusammen mit dem Befund, dass keine Epimerisierungs-Domänen im Gencluster identifiziert werden konnten, ließen Donadio *et al.* vermuten, dass im Tetrapeptid GE81112 nur (S)-konfigurierte Aminosäuren enthalten sind (Abbildung 2.14).<sup>[4]</sup>

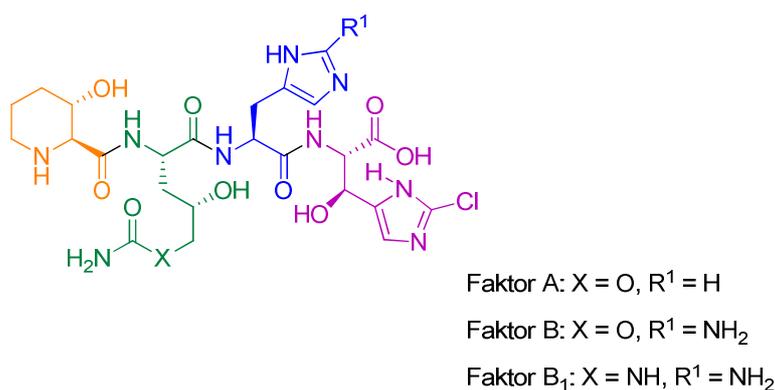


Abbildung 2.14 Stereochemische Betrachtung von GE81112

## 2.4 Synthesebeispiele für Hydroxyprolinensäure

Die Grundstruktur der Hydroxyprolinensäure ist in einer breiten Vielzahl natürlich vorkommender, aber auch künstlich hergestellter Verbindungen von pharmakologischem Interesse zu finden.<sup>[44]</sup> In Konformations- und Ligandenbindungs-Studien bioaktiver Peptide und Peptidomimetika wird sie oft als hydroxyliertes Homoprolin-Analogon oder als konformativ eingeschränktes Serin-Derivat eingesetzt<sup>[45]</sup>, weshalb sie auch als privilegiertes Skelett-Fragment gilt.<sup>[46,47]</sup> Aufgrund der Tatsache, dass 3-Hydroxyprolinensäure in vielen biologisch aktiven Naturstoffen vertreten ist, wie unter anderem in (-)-Tetrazomin (*cis*-Isomer) oder in abgewandelter Form in (-)-Swainsonin (*trans*-Isomer, Abbildung 2.15) ist es wenig verwunderlich, dass zur Herstellung dieses Bausteins bereits einige Varianten literaturbekannt sind.<sup>[48]</sup> Für die nach-

## 2 Kenntnisstand

folgende tabellarische Darstellung der 3-Hydroxypipercolinsäure-Synthesen wurden die Beispiele ausgewählt, die aufgrund Ausbeute, Enantioselektivität, Anzahl der Stufen oder der angewandten Synthesestrategie am attraktivsten erschienen.

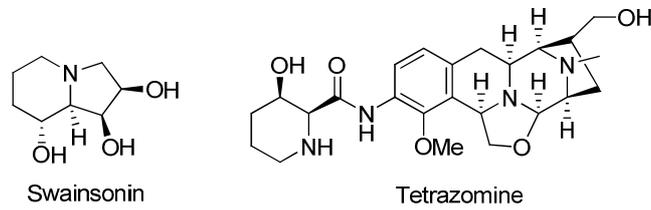
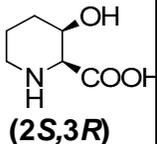
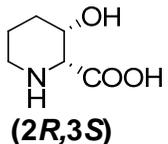
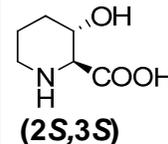
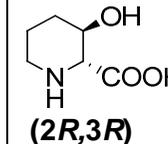
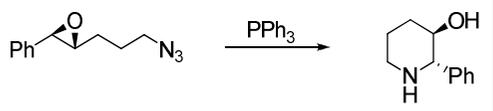
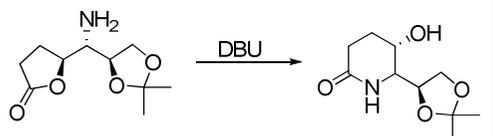
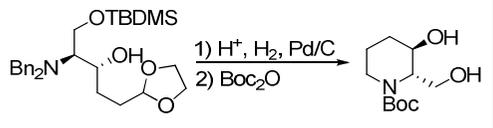
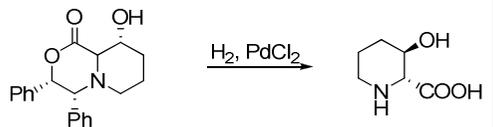
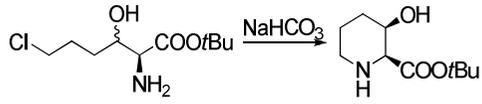
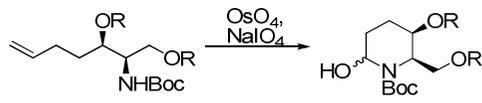
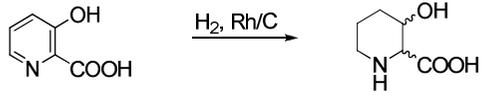
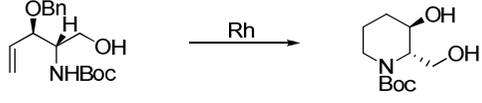
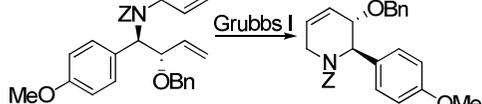
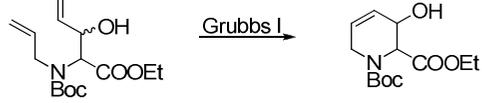


Abbildung 2.15 Wirkstoffe mit 3-Hydroxypipercolinsäure oder deren Derivate

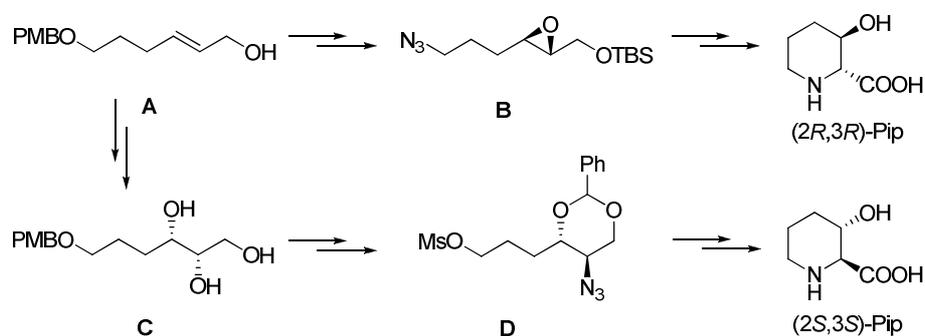
Tabelle 2.2 Literaturbekannte Syntheseverarianten zur Herstellung von 3-Hydroxypipercolinsäure

Vorstufe und Cyclisierungsstrategie	Arbeits-Gruppe, Jahr der Publikation	Derivate				Anzahl Stufen	Gesamt-Ausbeute [%]	ee [%]
		<i>cis</i>		<i>trans</i>				
		 <b>(2S,3R)</b>	 <b>(2R,3S)</b>	 <b>(2S,3S)</b>	 <b>(2R,3R)</b>			
1) Nucleophile Substitution/Hydrierung								
	Kumar, 2005 <sup>[49]</sup>			x	x	8, 8	<15, <12	<92, kA
	Battistini, 1997 <sup>[50]</sup>			x	x	12 + Edukt	<14, <15	kA
	Zhu, 2000 <sup>[51]</sup>		x		x	18, 11	30, 39	enantio-selektiv
	Williams, 2000 <sup>[52]</sup>			x	x	5, 5	25, 30	99, 99

## 2 Kenntnisstand

	Corey, 1999 <sup>[53]</sup>	x				5, 5	40, 36	95, 83	
	Datta, 2005 <sup>[54]</sup>	x				11, 12	24, 20	enantio- selektiv	
2) Rhodium-Katalyse									
	Williams, 2000 <sup>[52]</sup>	x	x			6, 6	28, <33	96, 99	
	Chiou, 2010 <sup>[55]</sup>		x		x	9, 9	23, 43	enantio- selektiv	
3) Metathese									
	Jung, 2006 <sup>[56]</sup>				x	9	29	95	
	Takahata, 2008 <sup>[57]</sup>	x	x	x	x	8, 9, 7, 8	10, 11, 41, 42	99, 99,99,97	

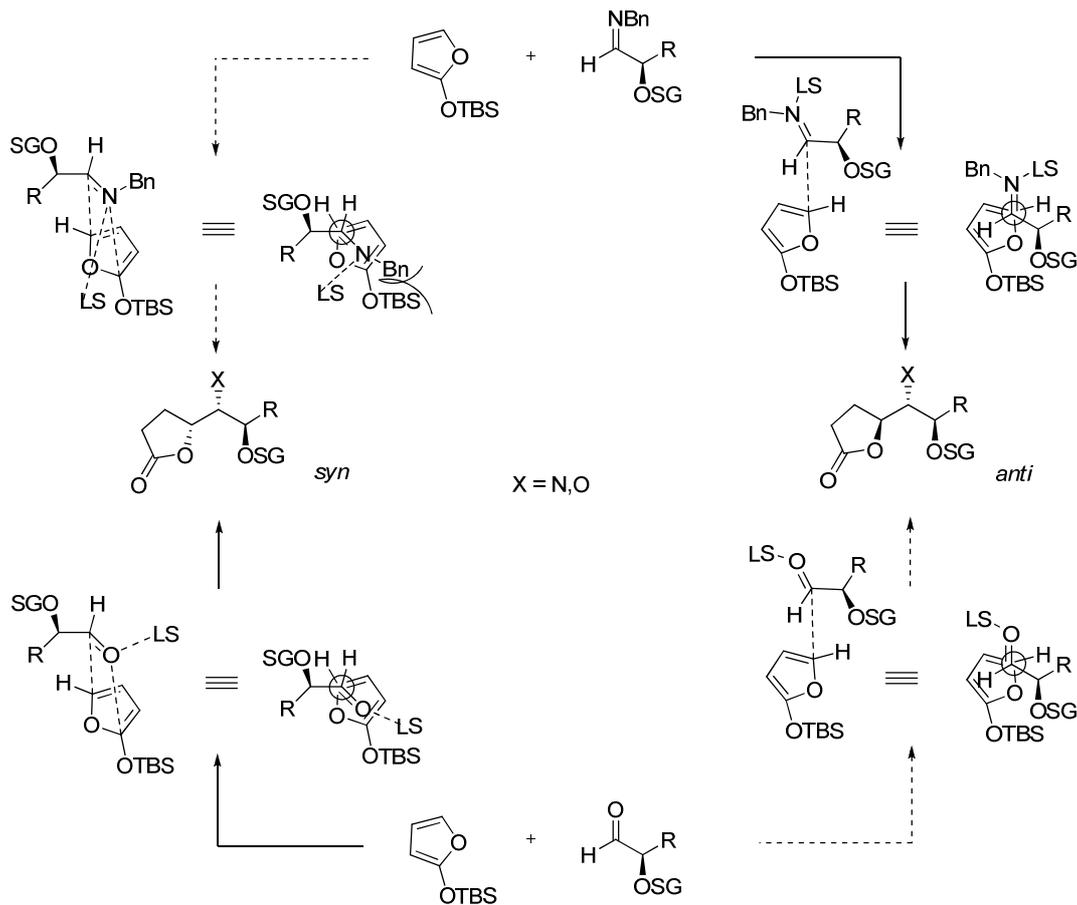
In jeweils acht Stufen synthetisierten Kumar *et al.* beide *trans*-Isomere der Hydroxypipicolinsäure in einer asymmetrischen Variante, ausgehend vom gleichen Edukt **A**, 6-(4-Methoxybenzyloxy)-hex-2-en-1-ol, jedoch über verschiedene Routen.<sup>[49]</sup> Zur Herstellung des (2*R*,3*R*)-Produkts wurde zunächst über eine Sharpless-Epoxidierung ein Azido-Epoxid **B** synthetisiert, welches dann nach Reduktion in einer Ringerweiterung zum Piperidin-Gerüst cyclisierte (vgl. auch Haddad).<sup>[58]</sup> Das (2*S*,3*S*)-Enantiomer wurde ebenfalls nach reaktivem Ringschluss eines Azids, allerdings mit einer Mesylat-Abgangsgruppe (vgl. **D**), erzielt. Nach einer *cis*-Dihydroxylierung unter Einsatz chiraler Liganden konnte das für den Cyclisierungs-Schritt notwendige Edukt **C** gewonnen werden. Die Gesamtausbeute der synthetisierten Verbindungen war mit 10–12 % jedoch nicht sonderlich hoch (Tabelle 2.2, Schema 2.1).



Schema 2.1 Asymmetrische Synthese der Arbeitsgruppe Kumar

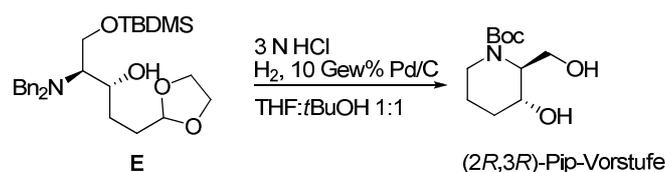
Die Arbeitsgruppe Battistini stellte beide *trans*-Isomere in je 12 Stufen her, allerdings ebenfalls in nur mäßiger Gesamtausbeute.<sup>[50]</sup> Interessant war hierbei vor allem die zur Synthese der Cyclisierungsvorstufe durchgeführte Mukajama-Aldol-Addition an 2,3-*O*-Isopropyliden-D-glyceraldehyd-*N*-benzyl-imin, bei welcher nicht das beim Einsatz von Aldehyden üblicherweise erhaltene *syn*-Produkt resultierte, sondern sein *anti*-Isomer. Dieses Ergebnis liegt im unterschiedlichen Übergangszustand der Reaktion begründet, welcher beim Aldehyd nämlich cyclisch und beim Imin offenkettig verläuft (Schema 2.2). Schließlich wurde im Cyclisierungsschritt das nach der Aldol-Reaktion entstandene Lacton vom benachbarten Amin intramolekular angegriffen, so dass Ringerweiterung zum sechsgliedrigen Lactam stattfand (Tabelle 2.2).

## 2 Kenntnisstand



Schema 2.2 Mechanismus der Mukajama-Aldol-Reaktionen von Aldehyden und Iminen

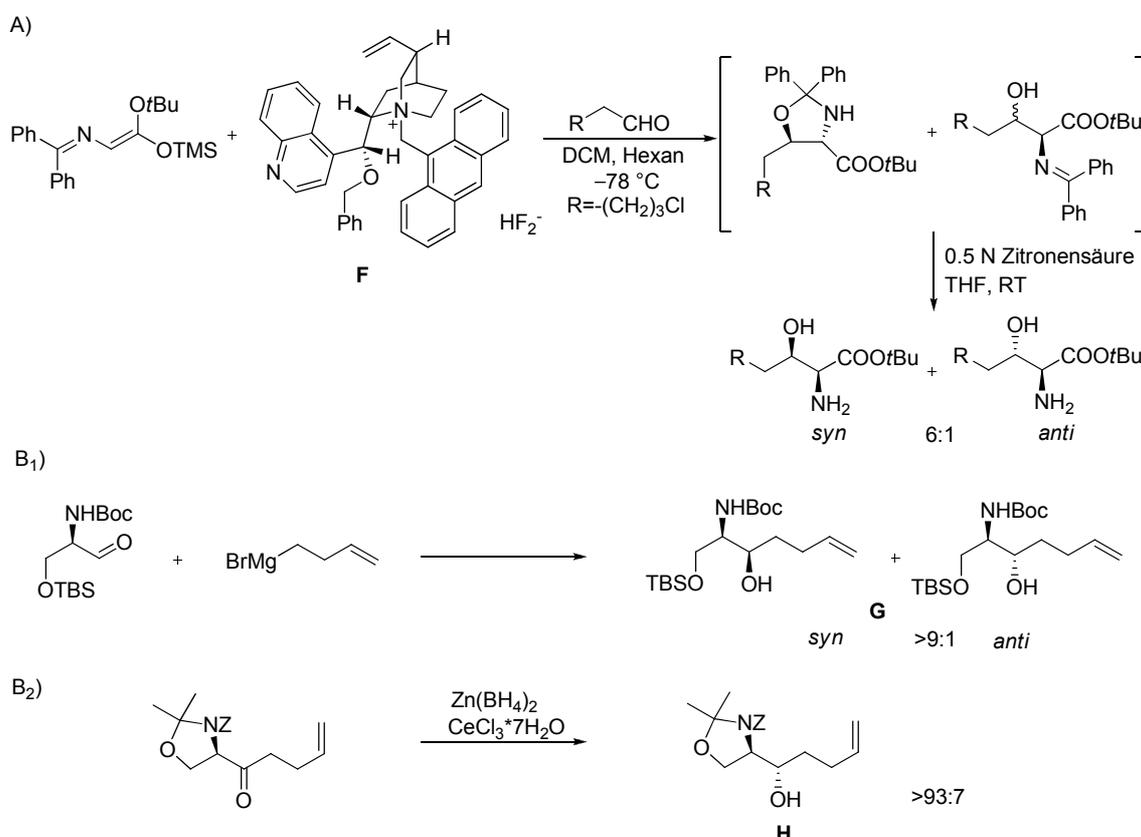
Zhu *et al.* stellten in einer stereodivergenten Variante ausgehend von (*R*)-Serinol das (*2R,3S*)- und (*2R,3R*)-Isomer der 3-Hydroxypipicolinsäure her.<sup>[51]</sup> Ausgehend von **E** liefen dabei unter Einwirkung von Wasserstoff und Palladium auf Kohle in einem Gemisch aus 3 N HCl, THF und *t*BuOH fünf Reaktionen im Eintopf ab: Benzyl-Entschützung, Acetal-Entschützung, nucleophile Reaktion desamins mit dem entstandenen Aldehyd zum cyclischen Imin, Reduktion des Imins und TBS-Abspaltung (Schema 2.3). Zur vollständigen Herstellung des (*2R,3R*)-Produkts waren insgesamt 11 Stufen notwendig. Das Isomer mit (*S*)-konfigurierter Hydroxylgruppe konnte allerdings erst nach Oxidation des (*R*)-Konformers zum Keton und erneuter stereoselektiver Reduktion zum (*S*)-Alkohol gewonnen werden. Letztere Synthese ist somit nicht sonderlich elegant und erfordert darüber hinaus noch zwei zusätzliche Schritte (Tabelle 2.2).



Schema 2.3 Cyclisierungsschritt von Zhu *et al.*

Die Arbeitsgruppe von Williams lieferte zwei unterschiedliche Strategien für die Herstellung der *cis*- und *trans*-Isomere. Ausgehend von verschiedenen, kommerziell erhältlichen Edukten ist in beiden Fällen eine katalytische Hydrierung der Schlüsselschritt. Während bei Synthese der *trans*-Verbindungen<sup>[52]</sup> die chirale Information bereits im Edukt, (2*R*,3*S*)-(-)-*N*-*Z*-6-oxo-2,3-diphenylmorpholin enthalten ist, wird sie bei den *cis*-Produkten<sup>[52]</sup> durch Racematspaltung eingeführt. Ausbeute und Anzahl der Stufen ist bei beiden Wegen gut, allerdings sind die Kosten für die chiralen Vorstufen und die Tatsache, dass mehrere Strategien angewendet werden mussten, nachteilig zu bewerten (Tabelle 2.2).

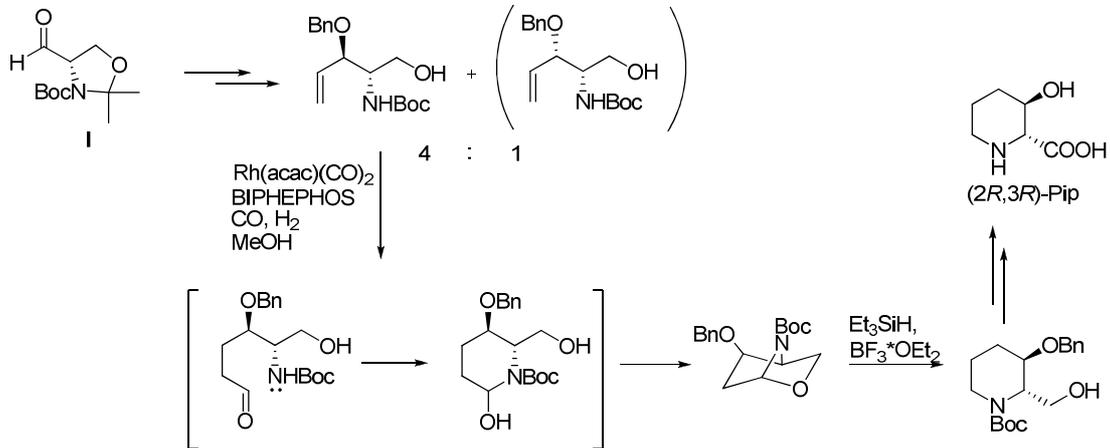
Zur Herstellung des (2*S*,3*R*) und (2*S*,3*S*)-Isomers wurden bei Corey und Datta sehr ähnliche Cyclisierungs-Vorstufen verwendet. Die Arbeitsgruppe Corey induzierte die chirale Information in einer Aldol-Reaktion durch Einsatz chiraler Liganden **F** und konnte somit zumindest die beiden gewünschten Isomere in jeweils nur 5 Stufen aus einem Reaktionstyp gewinnen (Schema 2.4 A).<sup>[53]</sup> Deutlich uneleganter ist die Methode von Datta *et al.*. Sie mussten zur Herstellung ihrer beiden benötigten Isomere unterschiedliche Strategien wählen, da die zur Einführung des chiralen Alkohols durchgeführte Grignard-Reaktion fast ausschließlich zum *syn*-Produkt von **G** führte (Schema 2.4 B<sub>1</sub>). Das *anti*-Isomer **H** konnte schließlich nach stereoselektiver Reduktion eines entsprechend konfigurierten Edukts hergestellt werden (Schema 2.4 B<sub>2</sub>).<sup>[54]</sup>



Schema 2.4 Induktion der Chiralität von den Arbeitsgruppen Corey (A) und Datta (B)

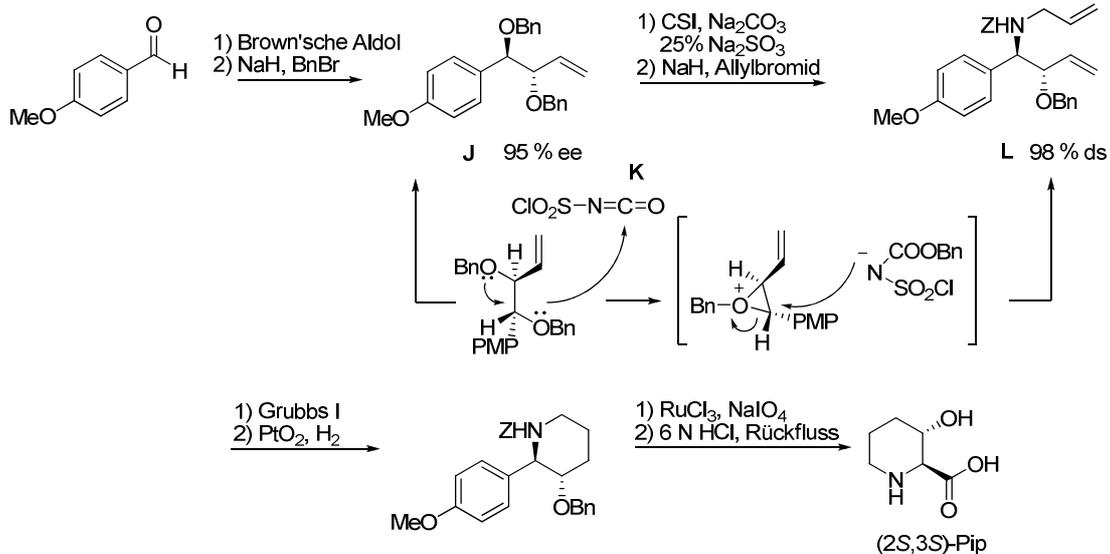
## 2 Kenntnisstand

Durch eine Rhodium-katalysierte Cyclohydrocarbonylierung mit chiralen Liganden gelang der Arbeitsgruppe Chiou in neun Stufen eine enantioselektive Herstellung der 3-Hydroxypipercolin-säure. Ausgehend von dem kommerziell erhältlichen, entsprechend konfigurierten Garner-Aldehyd **I** [(*R*) oder (*S*)] konnten das (*2R,3S*)- und (*2R,3R*)-Isomer über eine Syntheseroute gewonnen werden (Schema 2.5).<sup>[55]</sup>



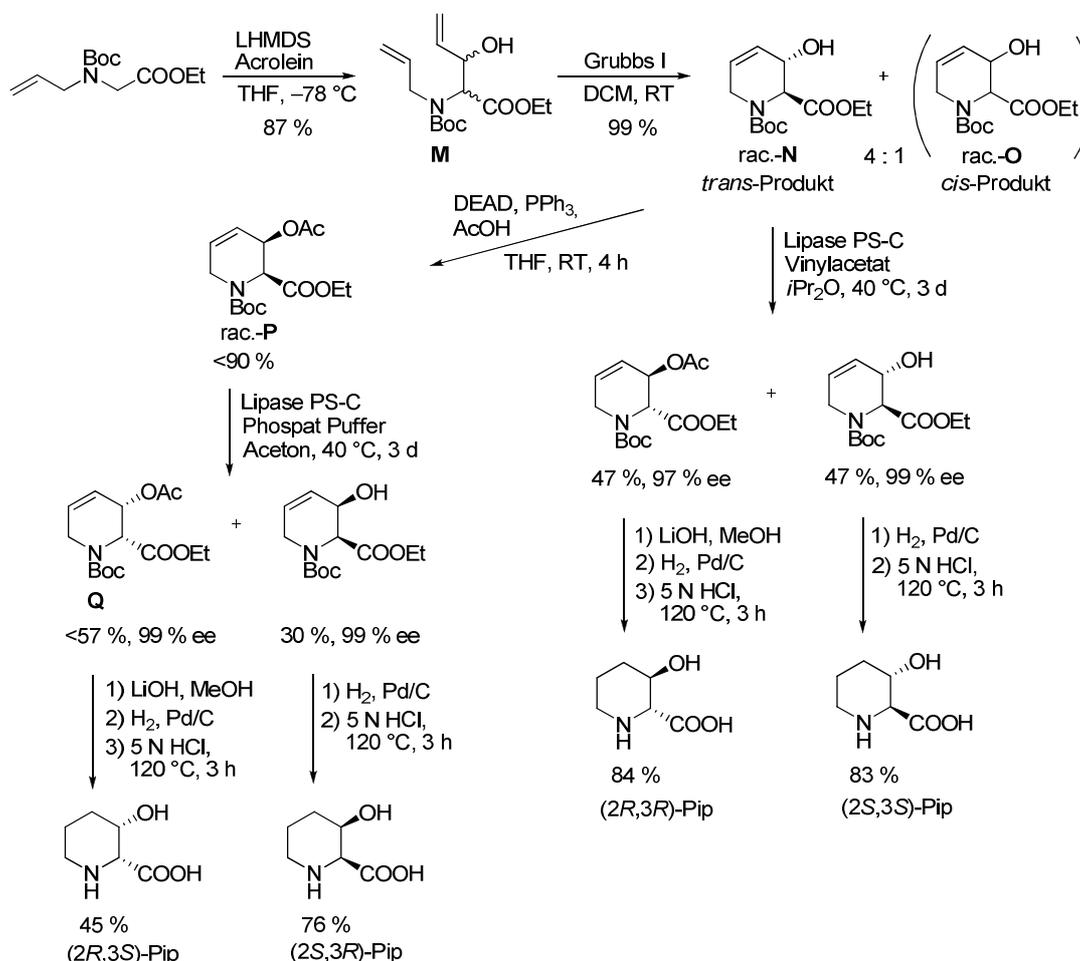
Schema 2.5 Rh-katalysierte Cyclohydrocarbonylierung

Jung *et al.* setzten als Cyclisierungsschritt eine Metathese ein. Bei ihrer Vorgehensweise wurden die Stereozentren über eine Aldolreaktion mit chiralen Boranen (95 % ee) induziert. Anschließende Reaktion von **J** mit Chlorsulfonylisocyanat **K** diente zur Herstellung der Aminfunktion in Verbindung **L** (98 % ds). Nach der Metathese wurden Doppelbindung und Phenylrest entfernt, so dass das gewünschte Produkt (*2S,3S*)-Pip nach neun Stufen in 29 % Ausbeute isoliert werden konnte (Tabelle 2.2, Schema 2.6).<sup>[56]</sup> Diese Methode ist besonders dann interessant, wenn eine selektive Herstellung des (*2S,3S*)-Isomers gewünscht ist.



Schema 2.6 Synthese von Jung: Cyclisierung nach Metathese und vorheriger CSI-Reaktion

Die bisher eleganteste Route zur Herstellung von 3-Hydroxypipelinecolinsäure lieferte die Arbeitsgruppe Takahata (Schema 2.7). In 7–9 Stufen gelang ihnen nach Cyclisierung von **M** via Metathese die Synthese aller vier Stereoisomere. Die über Racematspaltung eingeführte Enantiomerenreinheit lag dabei über 97 %. Ein Kritikpunkt dieser Route ist allerdings, dass nicht alle Isomere in annähernd gleich guter Gesamtausbeute hergestellt werden konnten (Tabelle 2.2). So resultierten aus der angewandten Synthesestrategie eigentlich nur die *anti*-Isomere, die gewünschten *syn*-Produkte konnten erst nach Inversion der ursprünglichen Konfiguration von Verbindung *rac.-N* über Mitsunobu-Reaktion zu Isomer *rac.-P* erhalten werden. Während der Herstellung traten mehrere Verbindungen auf, die nicht weiter genutzt (vgl. *rac.-O*) bzw. erst zu einem späteren Zeitpunkt abgetrennt werden konnten (vgl. *rac.-P*, **Q**; Abtrennung erst nach vollständiger Synthese der (*S,R*), (*R,S*)-Isomere). Zur Bestimmung der Konfiguration der Metathese-Produkte waren einige zusätzliche Schritte notwendig, die in die hier aufgeführte Stufen-Anzahl nicht einbezogen worden sind (Tabelle 2.2).<sup>[57]</sup>

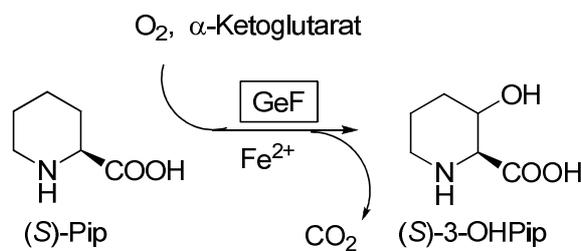


Schema 2.7 Synthese aller vier Isomere durch die Arbeitsgruppe Takahata

## 3 Ergebnisse und Diskussion

### 3.1 Charakterisierung der Pipecolinsäure-Hydroxylase

Pipecolinsäure-Einheiten sind oft ausschlaggebend für die hohen biologischen Aktivitäten von pharmazeutisch bedeutenden Verbindungen, weshalb sie auch regelmäßig als biosynthetische Vorstufen für mikrobielle Sekundärmetabolite wie Rapamycin, Virginiamycin S und verschiedene Tubulysine zum Einsatz kommen.<sup>[59,60]</sup> Im Tetrapeptid GE81112 nimmt vor allem die Hydroxylgruppe an der Pipecolinsäure einen besonderen Stellenwert ein, nämlich insofern dass nicht-hydroxylierte Struktur-Analoga in untersuchten Translations-Testsystemen mehrere Größenordnungen weniger aktiv sind als der eigentliche Wirkstoff.<sup>[26]</sup> Eingeführt wird die OH-Gruppe durch die Hydroxylase der GeF-Einheit des NRPS-Komplexes (vgl. Kap. 2.3.4.2 und Schema 3.1).



Schema 3.1 Hydroxylierung von Pipecolinsäure

Jedoch sind einige Gesichtspunkte dieser Hydroxylierungs-Reaktion noch unklar:

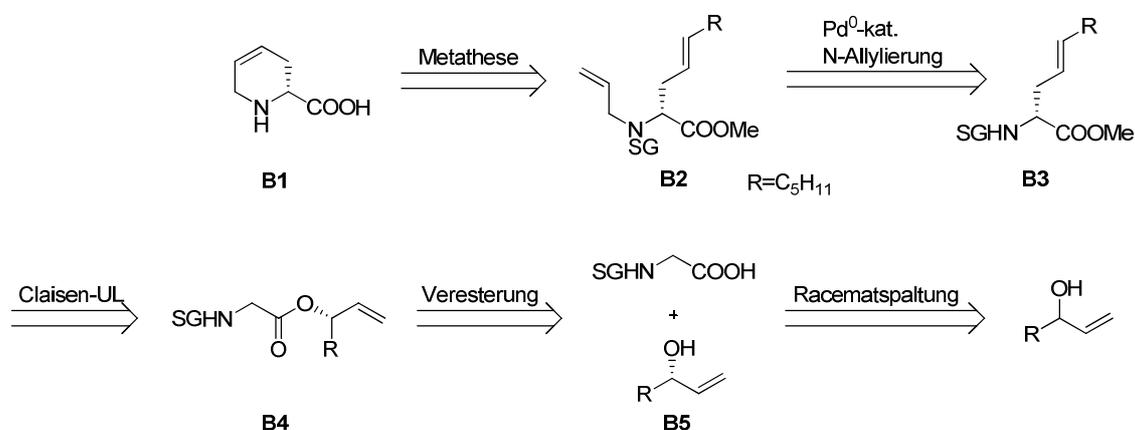
- 1) die Konfiguration der resultierenden Hydroxypipecolinsäure
- 2) der Zeitpunkt der Hydroxylierung und damit verbunden
- 3) die Substrataffinität und -spezifität der Hydroxylase. Wie breit ist der Toleranzbereich des Enzyms? Welche Bausteine können noch erkannt und somit umgesetzt werden?

Zur Analyse der Substrat-Affinität der GeF-Hydroxylase wurde Baikiain (vgl. **B1**, Schema 3.2) synthetisiert, welches aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zur Pipecolinsäure in enzymatischen Umsetzungen getestet werden sollte. Um darüber hinaus auch die Stereospezifität des Enzyms untersuchen zu können, sollten die beiden Baikiain-Isomere enantioselektiv hergestellt werden (Schema 3.2).

### 3.1.1 Synthese von (*R*)- und (*S*)-Baikiain

#### 3.1.1.1 Retrosynthetische Betrachtung

Baikiain **B1** ist durch Ringschlussmetathese (RCM) des *N,C*-diallylierten Glycinderivats **B2** zugänglich (Schema 3.2). Zur Einführung des *N*-Allylrests kann eine Palladium-katalysierte *N*-Allylierung an **B3** durchgeführt werden. Die  $\gamma,\delta$ -ungesättigte Aminosäure **B3** ist prinzipiell aus einer Esterenolat-Claisen-Umlagerung des chiralen Glycinallylesters **B4** erhältlich. Die zur Veresterung von Glycin benötigten Allylkohole (*R*)- und (*S*)-**B5** können nach Racematspaltung der racemischen Vorstufe von **B5** gewonnen werden. Somit würde mit der aufgeführten Synthesemethode die Herstellung beider benötigter Baikiain-Enantiomere gelingen und zwar ausgehend von nur einem Edukt und nach derselben Reaktionssequenz.



Schema 3.2 Retrosynthese von Baikiain am Beispiel von (*R*)-Baikiain **B1**

#### 3.1.1.2 Racematspaltung

Zur kinetischen Racematspaltung des kommerziell verfügbaren Allylkohols **1** (Schema 3.3) wurde Novozym<sup>®</sup> 435 verwendet. Dabei handelt es sich um eine immobilisierte Lipase aus *Candida antarctica*.<sup>[61]</sup> Mit Vinylacetat als acylierendem Agens findet eine enantioselektive Veresterung sekundärer Allylkohole<sup>[62]</sup> entsprechend der Regel von Kazlauskas statt.<sup>[63]</sup> Kazlauskas hatte festgestellt, dass zwei enantiomere Alkohole von einem Enzym unterschiedlich schnell umgesetzt werden, nämlich in Abhängigkeit von der Anordnung ihrer Reste. Steht der größere Rest  $R_G$  links vom chiralen OH-Zentrum, so reagiert derjenige Alkohol, bei dem die Hydroxylgruppe nach hinten steht, viel rascher ab als sein Isomer (Abbildung 3.1). Je stärker der Größenunterschied zwischen den beiden Resten  $R_G$  und  $R_K$  ausgeprägt ist, desto vollständiger und selektiver verläuft die enzymatische Auftrennung in die enantiomerenreinen Produkte.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

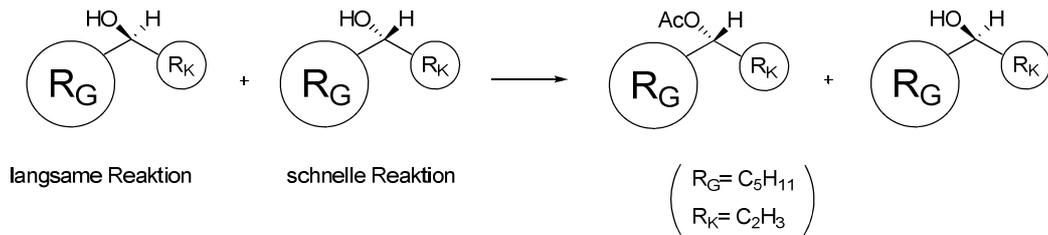
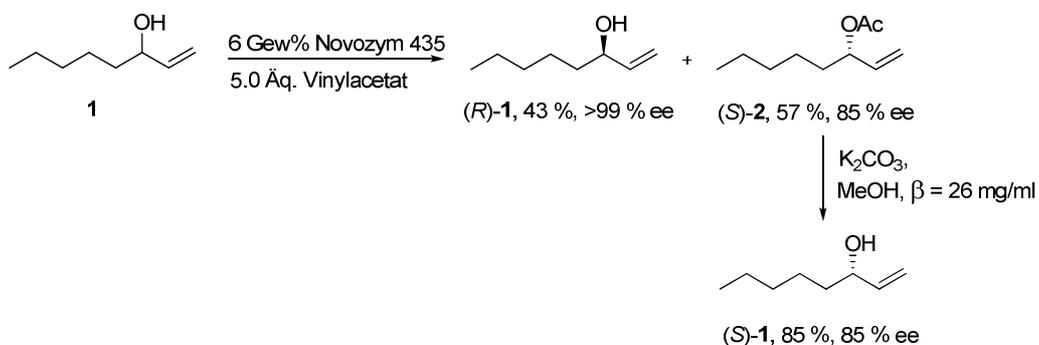


Abbildung 3.1 Kazlauskas-Regel

Für die geplante Synthese von **B1** kann  $R_G$  beliebig gewählt werden, da der Rest nach der Metathese wieder abgespalten wird, während  $R_K$  jedoch ausschließlich durch einen Vinylrest ersetzt werden kann. Im Arbeitskreis gesammelte Erfahrungen haben gezeigt, dass Racematspaltungen von Allylalkoholen mit Novozym äußerst selektiv verliefen, wenn es sich bei  $R_G$  um einen Phenylrest handelte. Jedoch entstand dann das Problem, dass bei der Verseifung des erhaltenen Acetats die chirale Information wieder zu einem beträchtlichen Teil verloren ging. Auch *iso*-Butyl als eingesetzter Rest führte nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen bei der Racematspaltung, da zum einen die Selektivität nicht optimal war und darüber hinaus noch Ausbeuteverluste aufgrund der Flüchtigkeit des eingesetzten Substrats hingenommen werden mussten.<sup>[64]</sup> Infolgedessen sollte zur Reaktionsoptimierung nun ein Allylalkohol mit einer solchen Alkylseitenkette ausgewählt werden, dass sowohl ein noch deutlicherer Größenunterschied zwischen den beiden Resten  $R_G$  und  $R_K$  bestand, die Verbindung zusätzlich allerdings auch ein höheres Molekulargewicht aufwies. Die Wahl fiel auf das kommerziell verfügbare 1-Octen-3-ol (**1**).

Doch auch bei *n*-Pentyl als  $R_G$  stoppte die Racematspaltung nicht nach vollständigem Verbrauch des (*S*)-Enantiomers, so dass der Enantiomerenüberschuss des (*S*)-Acetats **2** zwar nicht weiter erhöht werden konnte, aber zumindest eine erhebliche Steigerung der Reaktionsausbeute gelang (Schema 3.3). Bestimmung der Enantiomerenreinheit erfolgte durch chirale GC-Analyse. Dazu wurden die untersuchten Alkohole zunächst in die Acetate überführt, um dadurch ihre vollständige chromatographische Auftrennung zu ermöglichen.

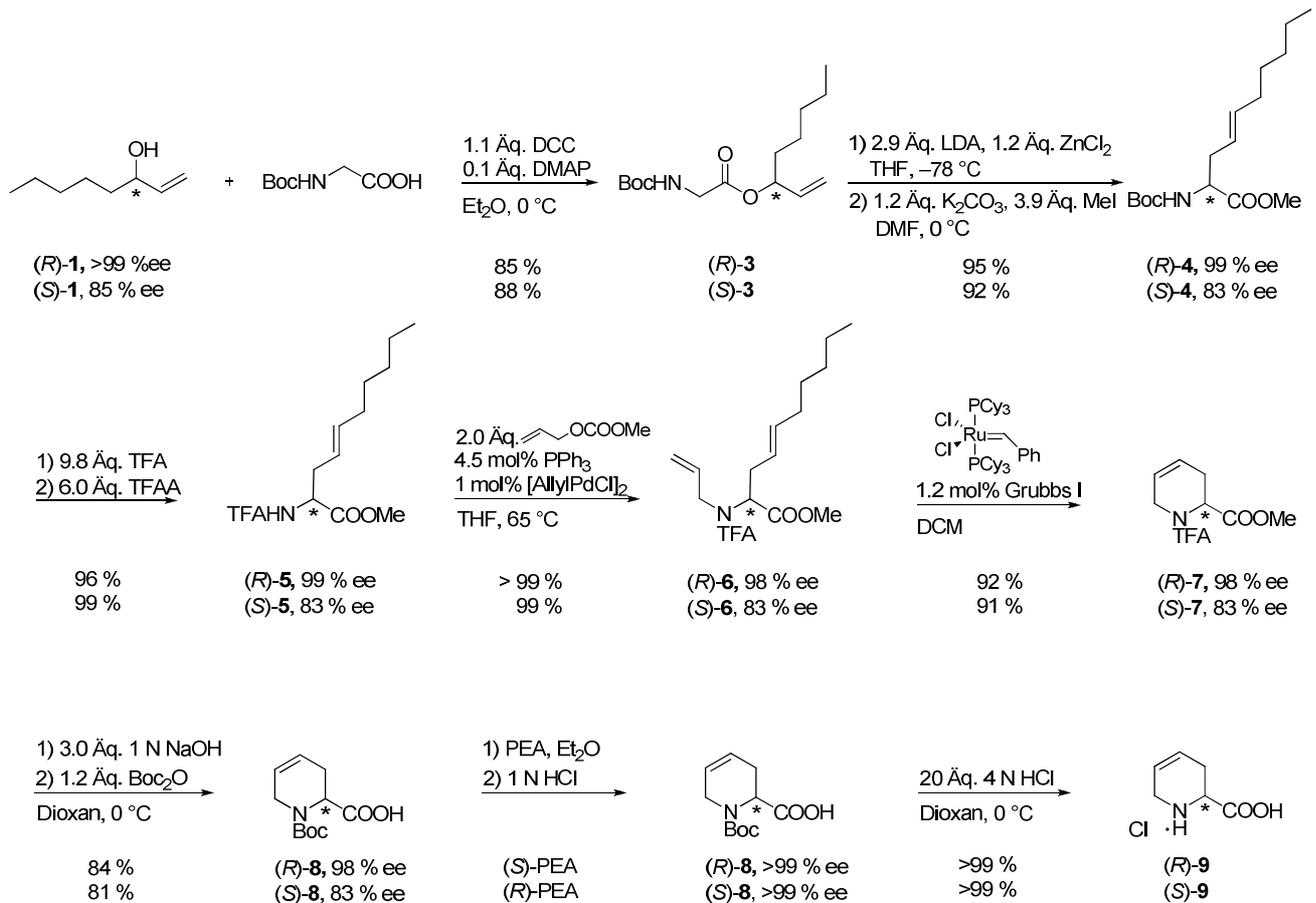


Schema 3.3 Racematspaltung von 1-Octen-3-ol

### 3.1.1.3 Vervollständigung der Syntheseroute

In einer DCC-Knüpfung nach Steglich<sup>[65]</sup> wurde der gewonnene Allylalkohol (*R*)-**1** mit Boc-Glycin zum Ester (*R*)-**3** umgesetzt (Schema 3.4). Das nach Zugabe von LDA hergestellte und mit Zinkchlorid chelatisierte Esterenolat von (*R*)-**3** reagierte in einer Claisen-Umlagerung zur  $\gamma,\delta$ -unge-sättigten Aminosäure, die direkt zum Methylester umgesetzt wurde [(*R*)-**4**]. Die gleiche Vorgehensweise wurde zur Synthese der entsprechenden (*S*)-konfigurierten Substrate angewendet, so dass letzten Endes die beiden enantiomeren Aminosäureester (*R*)-**4** und (*S*)-**4** in sehr guten Ausbeuten und unter nahezu vollständigem Chiralitätserhalt isoliert werden konnten (Schema 3.4). Zur Durchführung der geplanten Ringschlussmetathese musste zunächst eine weitere Doppelbindung in Allylposition zum Stickstoff ins Molekül eingeführt werden. Dafür schien die Palladium katalysierte *N*-Allylierung eine geeignete Methode, da sie unter neutralen Bedingungen und meistens hohen Ausbeuten durchführbar ist.<sup>[66,67]</sup> Voraussetzung für ihre Anwendung ist jedoch eine stark elektronenziehende Schutzgruppe am Stickstoff zur Gewährleistung einer ausreichenden Acidität des Amid-Protons. Aus diesem Grund wurde die im Molekül enthaltene Boc-Schutzgruppe erst durch TFA ersetzt, bevor der  $\gamma,\delta$ -ungesättigte Aminosäureester (*R*)-**5** unter Zusatz von Allylcarbonat und Allylpalladiumchlorid mit Triphenylphosphin als Katalysator-system zu Verbindung (*R*)-**6** *N*-allyliert wurde (Schema 3.4). Gemäß dieser Methode konnten die beiden Enantiomere (*R*)- und (*S*)-**6** in sehr guten Ausbeuten (92 % bzw. 98 % über zwei Stufen) und ohne Verlust der Enantiomerenreinheit synthetisiert werden. Vorherige Erfahrungen im Arbeitskreis haben gezeigt, dass die TFA-Schutzgruppe in DCC-Kupplungen und Claisen Umlagerungen hinsichtlich Ausbeute und Chiralitätstransfer Probleme bereitet, daher wurden diese Syntheseschritte mit Boc als *N*-Schutzgruppe durchgeführt.<sup>[64]</sup> Schließlich gelang durch Ringschlussmetathese nach Zugabe von Grubbs-Katalysator der Generation I<sup>[68]</sup> zu (*R*)-**6** bzw. (*S*)-**6** die Herstellung der Baikiain-Derivate (*R*)-**7** bzw. (*S*)-**7**. Die Reaktion von **7** mit Natronlauge führte zwar bereits zur gewünschten Zielverbindung **9**, jedoch ließ diese sich unter den gewählten Bedingungen nur schlecht aufreinigen, so dass ein zusätzlicher Schritt notwendig wurde. Verbindung (*R*)-**7** bzw. (*S*)-**7** wurde zur Boc-geschützten Säure (*R*)-**8** bzw. (*S*)-**8** umgesetzt. Die ee-Werte von (*R*)-**8** und (*S*)-**8** konnten nach Fällung und Umkristallisation mit dem entsprechend konfigurierten Phenylethylamin [(*S*)-PEA bei (*R*)-Substrat und umgekehrt] auf mehr als 99 % erhöht werden. Entsprechende Entschützung des Boc-Substrats **8** mit Salzsäure ermöglichte dann schließlich die Isolierung des Hydrochlorids (*R*)-**9** bzw. (*S*)-**9** in Form eines farblosen Feststoffs (Schema 3.4).

### 3 Ergebnisse und Diskussion



Schema 3.4 Syntheseroute zur Herstellung von (R)- und (S)-Baikiain [(R)-9 und (S)-9]

#### 3.1.2 Substratspezifität der Hydroxylase und Zeitpunkt der Hydroxylierung

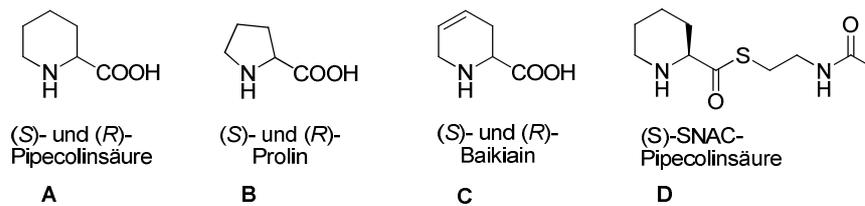
Prinzipiell gibt es drei Möglichkeiten, wann die GeF-katalysierte Hydroxylierung der Pipecolinsäure stattfinden kann: an der noch freien Säure, ihrer PCP-gebundenen Form oder am bereits vollständig synthetisierten Peptid (vgl. Kapitel 2.3.4.2, Seite 17). Zur Beurteilung der wahrscheinlichsten Variante wurden von der Arbeitsgruppe Müller die Substratspezifität inklusive Kinetikparameter der katalysierenden Hydroxylase untersucht.<sup>[7]</sup>

Um ein geeignetes Testsystem zu erzeugen, wurde die *geF*-Einheit, welche die Hydroxylase kodiert, in *E. coli* heterolog überexprimiert und mit den nachfolgenden, enantiomerenreinen Substraten zur Reaktion gebracht: (S)- und (R)-Pipecolinsäure **A**, (S)- und (R)-Prolin **B**, (S)- und (R)-Baikiain **C** und dem *N*-Acetylcysteamin-thioester (SNAC) der (S)-Pipecolinsäure **D** (Abbildung 3.2, A). Verbindung **D** sollte dabei die PCP-Bindung der Säure simulieren, während Prolin **B** und Baikiain **C** wegen ihrer strukturellen Ähnlichkeit zur Pipecolinsäure getestet wurden. Aufgrund

mangelnder Verfügbarkeit konnte das vollständige GE-Tetrapeptid ohne Hydroxylgruppe an der *N*-terminalen Aminosäure leider nicht untersucht werden.

Nach Zusatz von  $\alpha$ -Ketoglutarat und Eisensulfat zum Testsystem sollte dann eine GeF-katalysierte Hydroxylierung zu dem jeweiligen OH-Analogon des eingesetzten Edukts stattfinden (Abbildung 3.2, B). Zur Erleichterung der UV-Detektion wurden alle Substrate vor ihrer Analyse Fmoc-derivatisiert.

A) Untersuchte Substrate



B) Versuchsprinzip

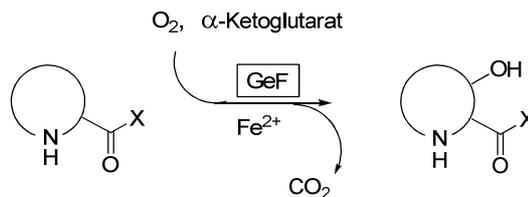


Abbildung 3.2 Testaufbau zur Untersuchung der Substratspezifität der Hydroxylase

LC-MS Analyse der Proben ergab, dass die Hydroxylase von allen untersuchten Substraten jeweils nur die (*S*)-Enantiomere umsetzt. Diese Beobachtung spricht für eine signifikante, stereospezifische Substrataffinität des Enzyms. Während (*S*)-Pipercolinsäure **A** jedoch bereits nach einer Minute zum OH-Analogon abreagiert hatte, entstanden bei Einsatz von (*S*)-Prolin **B** und (*S*)-Baikiain **C** nur geringe Mengen des hydroxylierten Produkts. Die SNAC-gebundene (*S*)-Säure **D** wurde als Substrat gar nicht akzeptiert (Abbildung 3.3). Das Resultat, dass selbst kleinere strukturelle Veränderungen am Piperidin-Grundgerüst (Baikiain, Prolin) von der Hydroxylase nur in Maßen akzeptiert wurden, ist Indiz für einen äußerst geringen Toleranzbereich des Enzyms und lässt darauf schließen, dass nicht die PCP-gebundene Form der Pipercolinsäure umgesetzt wird, sondern dass die Einführung der OH-Gruppe an der freien Pipercolinsäure stattfindet.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

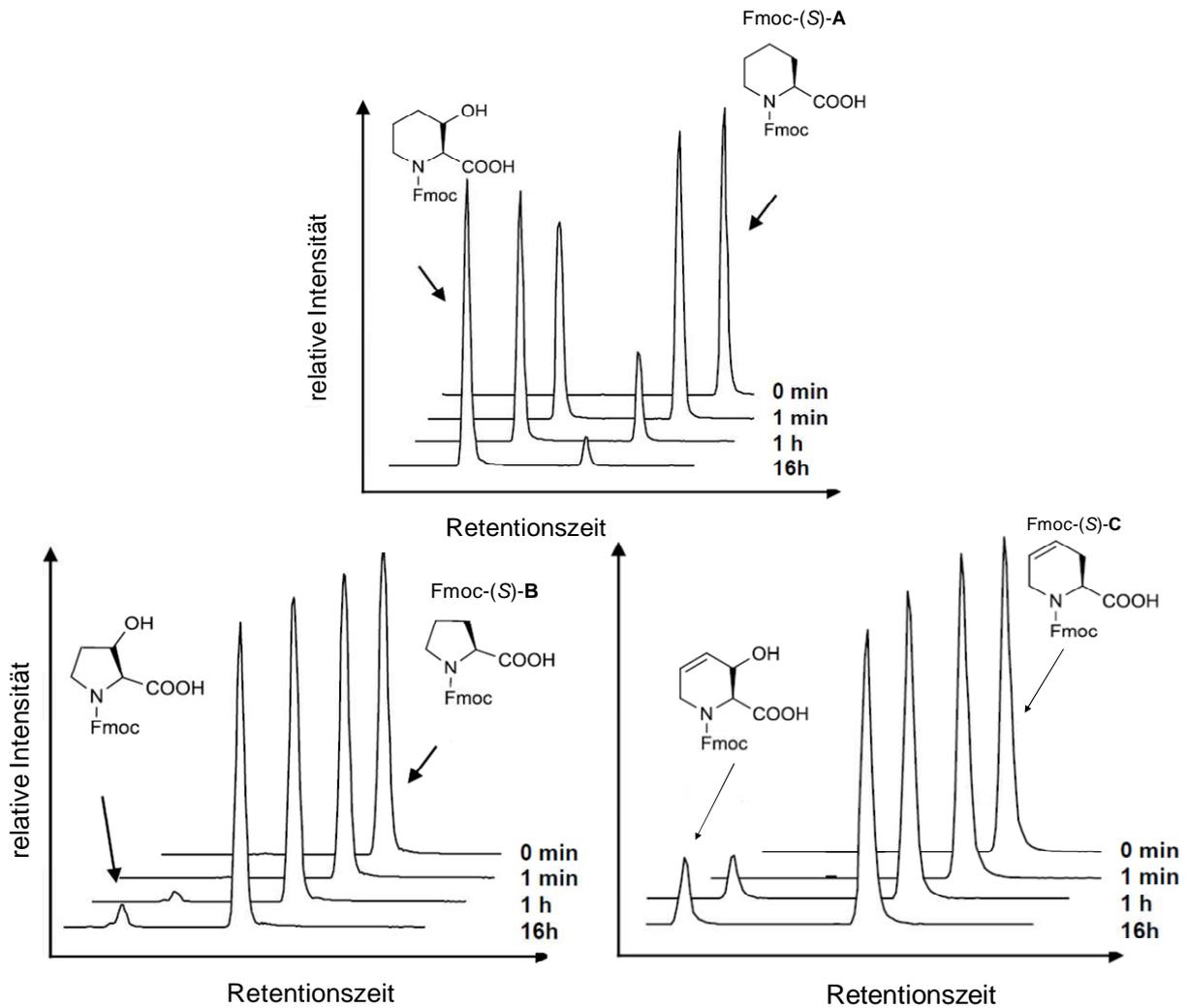


Abbildung 3.3 Ergebnisse zur Untersuchung der Substratspezifität der Hydroxylase <sup>[7]</sup>

Eine zusätzliche Bestimmung der Kinetik-Parameter verdeutlichte den Größenunterschied in der Hydroxylierungs-Geschwindigkeit von (S)-Pipicolinsäure **A** als natürliches Substrat der Hydroxylase gegenüber den Struktur-Analoga (S)-Prolin **B** und (S)-Baikiain **C**. Während die Reaktion von **A** zu einem  $k_{\text{kat}}/K_m$ -Wert von 555 führte, lag der Wert von Baikiain zwei Größenordnungen tiefer und der von Prolin sogar drei Größenordnungen (Abbildung 3.4, Tabelle 3.1).  $K_m$ - und  $k_{\text{kat}}$ -Wert der untersuchten GeF-Hydroxylase (mit Pipicolinsäure **A** als Substrat) waren somit durchaus vergleichbar mit den Messergebnissen der beiden einzigen bisher literaturbekannten und verwandten Prolin-Hydroxylasen: der Prolin-3- und Prolin-4-Hydroxylase. <sup>[69,70,71]</sup>

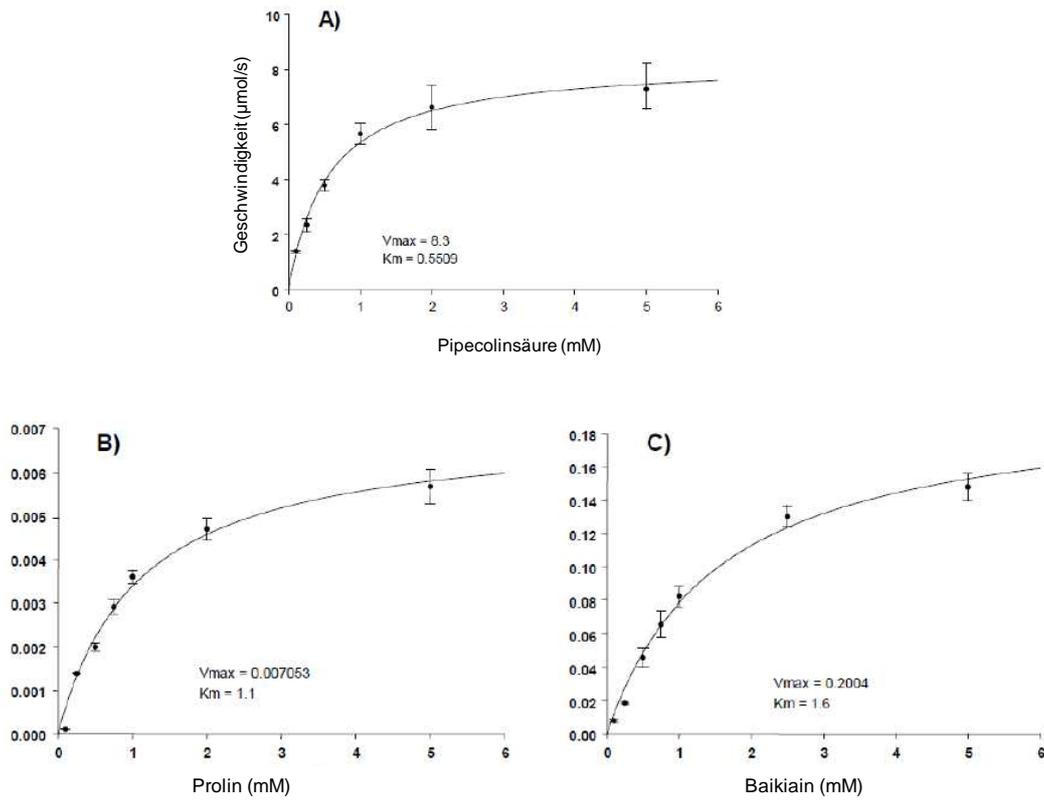


Abbildung 3.4 Kinetik-Parameter der Substratspezifität [7]

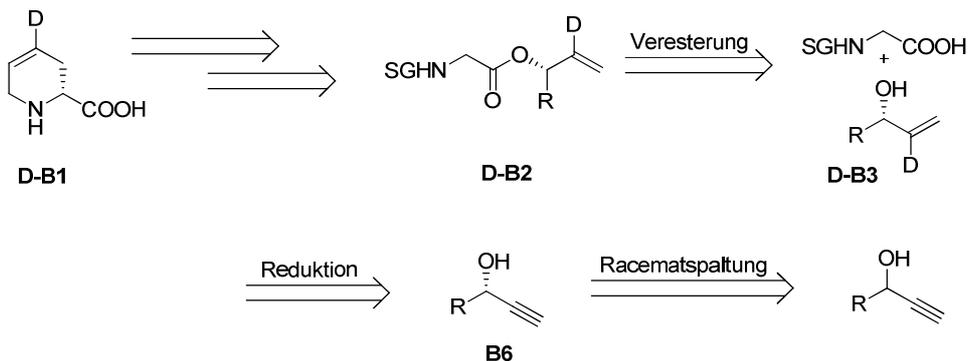
Tabelle 3.1 Substratspezifität und Kinetikparameter der Hydroxylierung, katalysiert von GeF

Substrat	Hydroxylierung	$V_{max}$ [µmol/min/mg]	$K_m$ [mM]	$k_{kat}$ [min <sup>-1</sup> ]	$k_{kat}/K_m$ [min <sup>-1</sup> mM <sup>-1</sup> ]
(S)-Pipecolinsäure	ja	8.3	0.55	305.33	555.15
(R)-Pipecolinsäure	nein	---	---	---	---
(S)-Prolin	ja	0.007053	1.1	0.25	0.22
(R)-Prolin	nein	---	---	---	---
(S)-Baikiain	ja	0.2004	1.6	8.83	5.52
(R)-Baikiain	nein	---	---	---	---
(S)-SNAC Pipecolinsäure	nein	---	---	---	---

## 3.2 Biosynthesestudien zu GE81112 anhand Deuterium-gelabelter Substrate

### 3.2.1 Synthese von deuteriertem (*R*)- und (*S*)-Baikiain

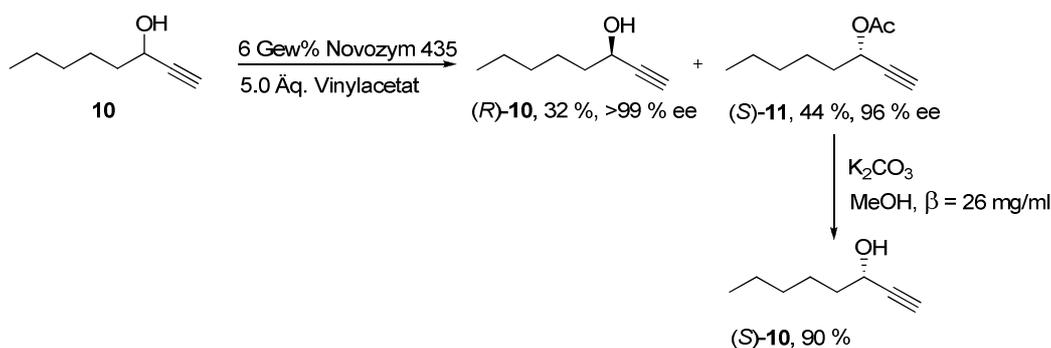
Zur Durchführung weiterer Biosynthesestudien betreffend GE81112 sollte Deuterium-gelabeltes Baikiain hergestellt werden. Eine solche Verbindung wäre interessant zur gentechnischen Untersuchung der Aktivität der GeF-Einheit mit ihrer möglichen Modifizierung als Konsequenz. Im Arbeitskreis bekannt sind bereits Methoden zur Herstellung zwei- oder mehrfach deuterierter Baikiain-Derivate<sup>[72]</sup>, während die Einführung lediglich eines Deuterium-Atoms noch nicht untersucht worden ist. Daher sollte analog zur Synthese von **B1** (Schema 3.2) deren deuterierte Variante **D-B1** hergestellt werden. Beginnend bei der Veresterung von Glycin sollten nahezu alle Schritte analog zu Schema 3.2 erfolgen. Allerdings ist das Startmaterial **D-B3** im Gegensatz zu **B5** (Schema 3.2) nicht kommerziell verfügbar, sondern müsste ausgehend von **B6** gewonnen werden, welches wiederum aus einer Racematspaltung von 1-Octin-3-ol erhalten werden könnte (Schema 3.5).



Schema 3.5 Retrosynthese von Deutero-Baikiain am Beispiel des (*R*)-Substrats **D-B1**

#### 3.2.1.1 Racematspaltung

Die Racematspaltung von 1-Octin-3-ol **10** verlief im Gegensatz zu der von 1-Octen-3-ol **1** wesentlich selektiver, so dass der Enantiomerenüberschuss des entstandenen (*S*)-Acetats **11** deutlich höher war als der von (*S*)-**2**, bei gleichbleibender hervorragender Selektivität des (*R*)-Alkohols **10** (Schema 3.3).



Schema 3.6 Racematspaltung von 1-Octin-3-ol

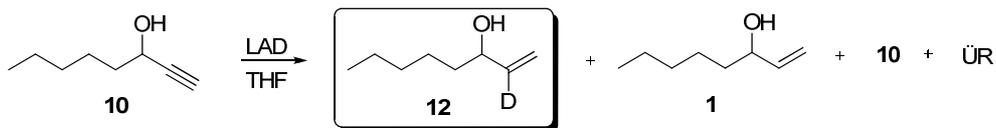
### 3.2.1.2 Einführung von Deuterium über Whiting-Reaktion

Eine attraktive Methode zur regioselektiven Einführung von nur einem Deuterium-Atom ist die Whiting-Reduktion mit Lithiumaluminiumdeuterid (LAD).<sup>[73]</sup> Ausgehend von zweifach substituierten Propargylalkoholen liefert die Whiting-Reduktion mit LAH als Reduktionsmittel die entsprechenden *trans*-konfigurierten Allylalkohole. Beim Einsatz des terminalen Propargylalkohols 1-Octin-3-ol spielte die geometrische Orientierung der Doppelbindung im Produkt zwar keine Rolle, aber umso mehr war die regiospezifische Positionierung des Deuteriums im Molekül Kriterium für die Auswahl dieser Methode.

Anfängliche Versuche der Umsetzung von 1-Octin-3-ol **10** mit LAD ergaben, dass neben dem gewünschten Allylalkohol **12** noch unumgesetztes Edukt **10** aber auch Reduktion zur undeuterierten Verbindung **1** auftraten (Tabelle 3.2, Eintrag 1–2), da festes LAD nie zu hundert Prozent deuteriert vorliegt. Beide Nebenprodukte konnten weder destillativ noch säulenchromatographisch vom Hauptprodukt abgetrennt werden. Jedoch gelang es schließlich, die Hydrierung der Dreifachbindung dadurch zu umgehen, dass LAD als 1 M-Lösung eingesetzt wurde. Nach Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 70 °C konnte auch das Problem der unvollständigen Umsetzung beseitigt werden (Eintrag 5–7). In keiner der durchgeführten Reaktionen wurde eine Racemisierung des Stereozentrums beobachtet (GC-Analyse nach Derivatisierung zum Acetat **13**). Selbst bei dem Test, der eigens zur Überprüfung der Racemisierungsfähigkeit durchgeführt worden war (Eintrag 7), konnte zwar das Auftreten eines Nebenprodukts beobachtet werden, das durch Überreduktion des Allylalkohols entstanden war (ÜR), aber kein racemisiertes OH-Zentrum. Das beste Ergebnis resultierte bei 70 °C mit zwei Äquivalenten an Reduktionsmittel (Tabelle 3.2, Eintrag 6).

### 3 Ergebnisse und Diskussion

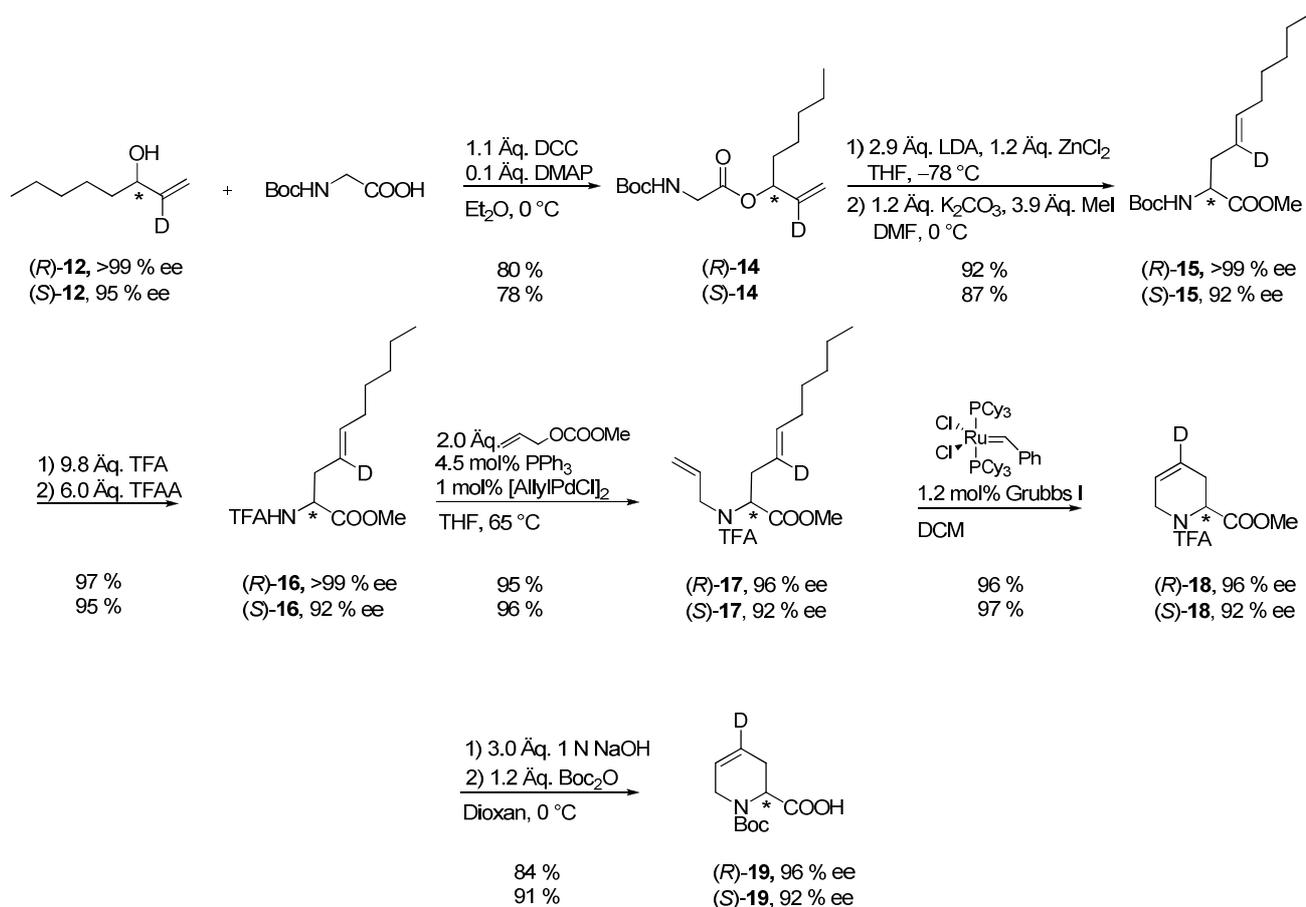
Tabelle 3.2 Reduktion von Octinol durch LAD



Eintrag	LAD	Äq. LAD	T [°C]	t	Ausbeute [%] (12+1+10+ÜR)	12:10:1:ÜR
1	fest	1.5	RT	üN	77	70:20:10:0
2	fest	2	70	üN	89	84:8:8:0
3	1 M Lösung	1.3	RT	3 h	90	50:50:0:0
4	1 M Lösung	2	RT	24 h	95	50:50:0:0
5	1 M Lösung	1.5	70	24 h	90	98:2:0:0
6	1 M Lösung	2	70	24 h	98	100:0:0:0
7	1 M Lösung	2	70	60 h	80	72:0:0:28

#### 3.2.1.3 Vervollständigung der Syntheseroute

Der aus der Whiting-Reaktion erhaltene, deuterierte Allylalkohol (*R*)-**12** bzw. (*S*)-**12** wurde nach DCC-Kupplung mit Boc-Glycin zum Aminosäureester (*R*)-**14** bzw. (*S*)-**14** umgesetzt. Analog zur Synthese von Baikiain folgten Claisen-Umlagerung zu (*R*)-**15** bzw. (*S*)-**15** und Umschützung des gewonnenen  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Aminosäureesters zu (*R*)-**16** bzw. (*S*)-**16**. Eine *N*-Allylierung führte schließlich zur diolefinierten Verbindung (*R*)-**17** bzw. (*S*)-**17**, die nach Metathese ins Baikiain-Derivat (*R*)-**18** bzw. (*S*)-**18** überführt wurde. Nach Umschützung der TFA- zur Boc-Schutzgruppe resultierte Verbindung (*R*)-**19** bzw. (*S*)-**19** in durchgängig hervorragenden Ausbeuten und mit lediglich minimalem Chiralitätsverlust (< 4 %). Höhere Enantiomerenüberschüsse (>99 %) sind wiederum über Fällung und Umkristallisation mit Phenylethylamin zugänglich (vgl. Kap. 3.1.1.3.).



Schema 3.7 Syntheseroute zur Herstellung von deuteriertem (R)- und (S)-Baikiain [(R)-, (S)-19]

### 3.3 Konfigurationsanalyse der 3-Hydroxypipicolinsäure

Nach Analyse der bisher synthetisierten Substrate konnten somit alle anfänglich aufgeworfenen Fragen (Kapitel 3.1, Seite 28) geklärt werden bis auf einen Aspekt: es besteht noch immer Unklarheit über die Konfiguration der 3-Hydroxypipicolinsäure im Naturstoff (vgl. Kap. 3.1, Seite 28). In der Vergangenheit durchgeführte Untersuchungen zur absoluten Konfiguration der Aminosäuren von GE81112 basierten, besonders bei diesem ersten Baustein des Tetrapeptids, eher auf Vermutungen und Ausschlussprinzipien als auf eindeutigen Beweisen (vgl. Kap. 2.3.5, Seite 18). Daher sollte die Konfigurationsbestimmung derart wiederholt werden, dass alle vier möglichen Isomere der Fmoc-geschützten 3-Hydroxypipicolinsäure als Vergleichs-Referenzen zur Verfügung stehen. Nach Analyse der ebenfalls Fmoc-derivatisierten Testsubstanz mittels HPLC an chiraler Phase und Vergleich mit den Referenzen sollte dann ihre Konfigurationszuordnung erfolgen. In diesem Zusammenhang ebenfalls interessant ist die Frage der Stereospezifität der Hydroxylierung. Obwohl bereits bekannt ist, dass die GeF-Hydroxylase nur (S)-konfigurierte Pipicolinsäure umsetzt und somit eine deutliche Substrat-Stereospezifität aufweist (Kap 3.1.2,

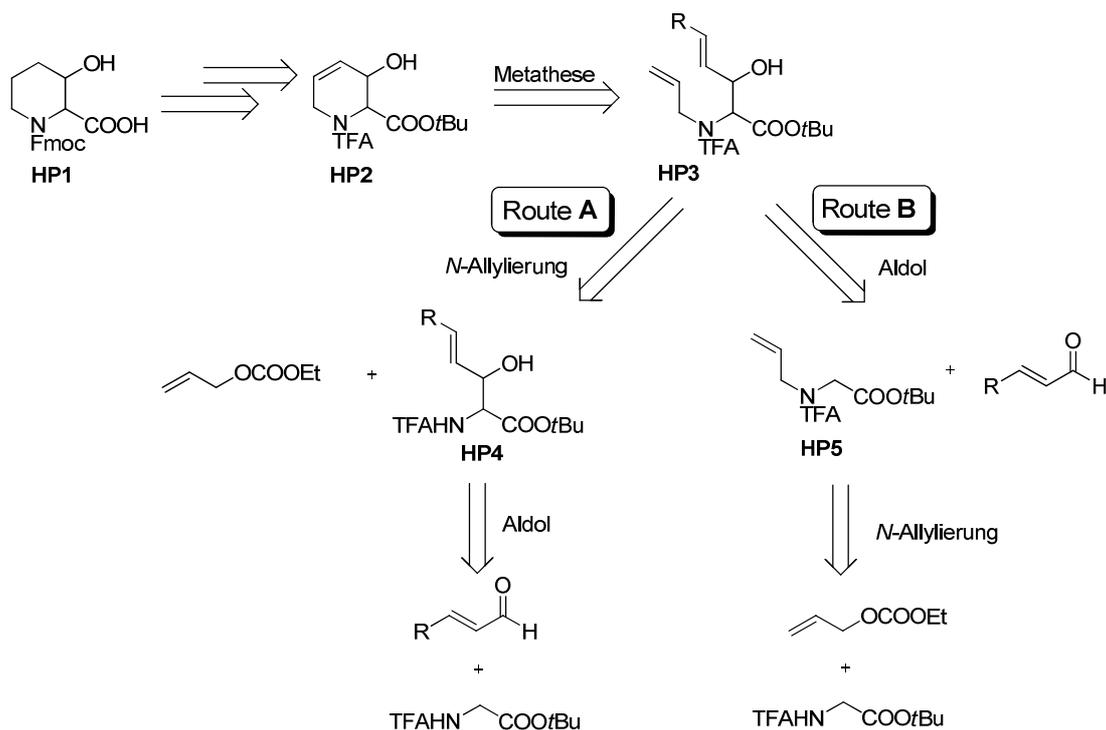
Seite 32), existieren noch keine Informationen darüber, ob auch nur ein Hydroxy-Isomer gebildet wird, also zusätzlich Produkt-Stereoselektivität vorliegt.

### 3.3.1 Synthese der vier 3-Hydroxypipicolinsäure-Isomeren

#### 3.3.1.1 Cyclisierung *via* Ringschlussmetathese (RCM)

##### a) Retrosynthetische Betrachtung

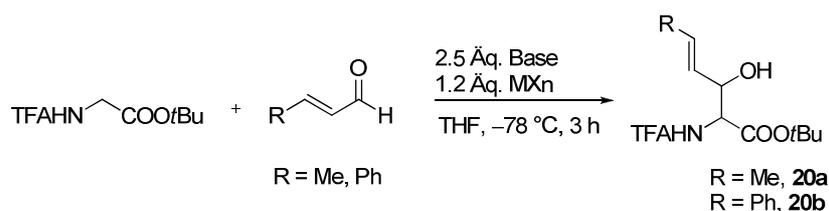
Eine elegante Vorgehensweise zum Aufbau des Sechsring-Heterocyclus **HP2** schien auch bei diesem Substrat die Cyclisierung über Metathese zu sein. Gemäß der in Schema 3.8 aufgeführten Route sollte die Herstellung der Hydroxypipicolinsäure **HP1** somit in nur wenigen Stufen möglich sein. Zur Synthese der diallylierten Cyclisierungs-Vorstufe **HP3** gibt es prinzipiell zwei mögliche Varianten: die Durchführung einer Aldol-Reaktion mit TFA-Glycin-*tert.*-butylester als Nucleophil und anschließende *N*-Allylierung des resultierenden  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Aminosäureesters **HP4** (Route **A**) oder die Durchführung der Aldol-Reaktion mit dem bereits zuvor *N*-allylierten Nucleophil **HP5** (Route **B**).



Schema 3.8 Retrosynthese von 3-Hydroxypipicolinsäure **HP1**

b) Synthese gemäß Route A

Die Aldolreaktion sollte idealerweise dazu führen, dass die entstandenen Stereoisomere von **20** in einem *anti:syn*-Verhältnis von ungefähr 1:1 auftreten, da zur Herstellung aller vier Hydroxy-pipecolinsäure-Isomere beide Diastereomere genutzt werden sollten. Mit Crotonaldehyd konnte unabhängig von der verwendeten Base und der Anzahl seiner eingesetzten Äquivalente die Reaktionsausbeute nicht über 49 % gesteigert werden (Tabelle 3.3, Eintrag 1–5). Eine mögliche Ursache für den geringen Umsatz könnte die Neigung des eingesetzten Aldehyds zur Polymerisation sein.<sup>[74,75]</sup> Dementsprechend wurde in weiteren Tests der Basen-stabilere Zimtaldehyd verwendet. Da aus den Optimierungsversuchen mit Crotonaldehyd bereits bekannt war, dass die ohne Metallsalz erhaltenen Selektivitäten am nützlichsten sind (Eintrag 1–2), wurde in späteren Versuchen auf dessen Zugabe verzichtet. Durch den Einsatz von sechs Äquivalenten an Aldehyd konnte das Aldolprodukt **20** schließlich in sehr guter Ausbeute gewonnen werden (Tabelle 3.3, Eintrag 7).

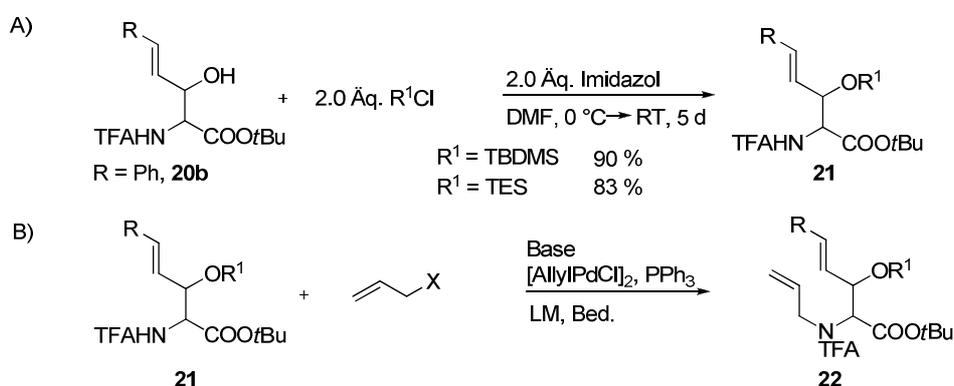
Tabelle 3.3 Aldol-Reaktion mit TFA-Glycin-*tert.*-butylester als Nucleophil

Eintrag	R	Äq. Aldehyd	Base	MX <sub>n</sub>	Produkt	Ausbeute [%]	dr
1	Me	3	LDA	---	<b>20a</b>	42	65:35
2	Me	6	LDA	---	<b>20a</b>	49	65:35
3	Me	3	LDA	ZnCl <sub>2</sub>	<b>20a</b>	44	75:25
4	Me	3	LDA	CITi(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub>	<b>20a</b>	49	75:25
5	Me	3	LHMDS	CITi(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub>	<b>20a</b>	26	75:25
6	Ph	3	LDA	---	<b>20b</b>	77	65:35
7	Ph	6	LDA	---	<b>20b</b>	89	65:35

### 3 Ergebnisse und Diskussion

Nach Silyl-Schützung des Aldol-Produkts **20b** zu **21** (Tabelle 3.4, A) sollte dessen *N*-Allylierung zu **22** erfolgen (Tabelle 3.4, B). Eine Möglichkeit der Einführung des Allylrests bestand in der nucleophilen Substitution (S<sub>N</sub>2) von Allylbromid (Tabelle 3.4, Eintrag 1). Da nach Anwendung dieser Methode jedoch nur Startmaterial (SM) zurück isoliert werden konnte, wurde eine Palladium-katalysierte Umsetzung mit Allylcarbonat versucht (Eintrag 2–4). Unter den üblichen, basenfreien Bedingungen konnte wiederum lediglich Edukt, aber kein *N*-Allylierungsprodukt **22** beobachtet werden (Eintrag 2). Zugabe von Natriumhydrid bewirkte zwar vollständigen Umsatz des Edukts, allerdings verlief die Reaktion insgesamt so unsauber ab, dass starke Zersetzung und nur wenig gewünschtes Produkt beobachtet werden konnte (Eintrag 3). Wurde die Allylierung ohne eine vorherige Schützung des sekundären Alkohols durchgeführt, so fand eine Retro-Aldol-Reaktion (R.-A.) statt. Zimtaldehyd konnte dabei als einziges Reaktionsprodukt detektiert werden (Eintrag 4). Angesichts der aufgetretenen Probleme bei der *N*-Allylierung des Aldolprodukts wurde beschlossen, die Syntheseroute mit der *N*-Allylierung von TFA-Glycin-*tert*-butylester zu beginnen und diesen dann als Nucleophil in der Aldol-Reaktion einzusetzen (vgl. Schema 3.8, Route **B**).

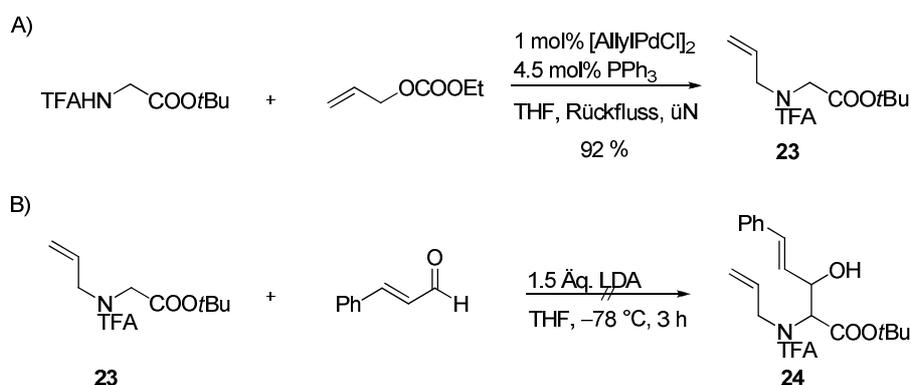
Tabelle 3.4 Silyl-Schützung mit nachfolgender *N*-Allylierung des Aldolprodukts



Eintrag	R <sup>1</sup>	Base	Äq.	X	Äq.	[Pd]:PPh <sub>3</sub>	LM	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	TBDMS	NaH	1.3	Br	1.3	---	DMF	0 °C → RT, üN	SM
2	TBDMS	---	---	OCOOEt	2.0	2:9	THF	Rückfluss, üN	SM
3	TES	NaH	1.3	OCOOEt	2.0	2:9	DMF	0 °C → RT, üN	39
4	H	NaH	1.0	OCOOEt	1.0	2:9	DMF	0 °C → RT, üN	R.-A.

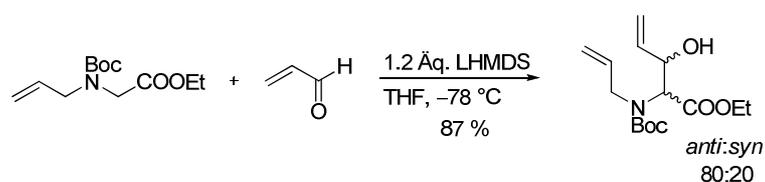
c) Synthese gemäß Route B

Die Einführung eines *N*-Allylrests an TFA-Glycin-*tert*-butylester war durch Refluxieren über Nacht problemlos möglich (Schema 3.9, A). In der anschließenden Aldol-Reaktion konnte mit dem *N*-allylierten Ester **23** als Nucleophil allerdings nicht das gewünschte Produkt **24** erhalten werden, obwohl die Reaktion gemäß den zuvor optimierten Bedingungen durchgeführt worden war. DC- und NMR-Kontrolle ergab, dass beide Edukte unverändert vorlagen (Schema 3.9, B).



Schema 3.9 *N*-Allylierung von TFA-Glycin-*tert*-butylester mit anschließender Aldol-Reaktion

Bereits literaturbekannt war eine von Takahata *et al.*<sup>[57]</sup> entwickelte Aldol-Variante mit ähnlichen Substraten. Unter Einsatz eines Boc-geschützten Glycinethylesters und Acrolein gelang ihnen die Synthese des Aldolprodukts in guter Ausbeute (Schema 3.10). Mehrere Versuche, dieses Ergebnis zu reproduzieren, ergaben jedoch nie mehr als 60 % Umsatz. In zusätzlicher Anbetracht der Tatsache, dass die von ihnen erhaltenen Selektivitäten für die weitere vorgesehene Synthesepaltung wenig geeignet waren, wurde beschlossen, eine effizientere Cyclisierungsstrategie zu entwickeln.



Schema 3.10 Aldol-Reaktion ähnlicher Substrate, durchgeführt von Takahata *et al.*

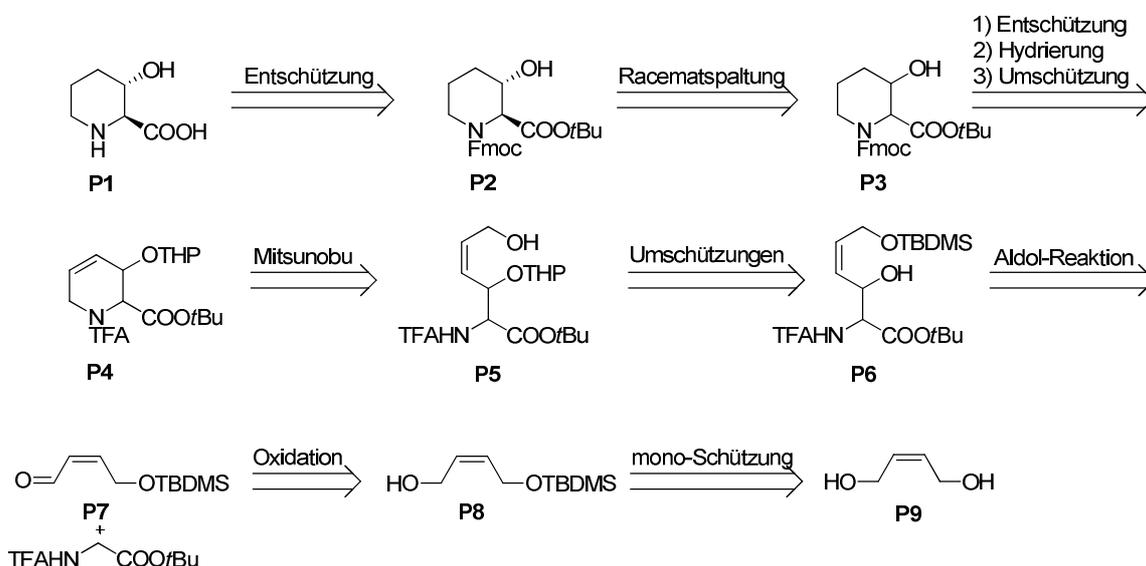
### 3.3.1.2 Cyclisierung *via* Mitsunobu-Reaktion

#### a) Retrosynthetische Betrachtung

Eine enantioselektive Herstellung der vier Hydroxypicolinsäure-Isomeren **P1** (Schema 3.11) kann ausgehend von der zweifach geschützten Vorstufe **P2** erreicht werden, welche durch kinetische Racematspaltung von Verbindung **P3** gewonnen werden kann. Der zur Racematspaltung

### 3 Ergebnisse und Diskussion

notwendige Aminosäureester **P3** ist nach THP-Entschützung, nachfolgender Hydrierung und Fmoc-Schützung des Hydroxy-Baikiain Derivats **P4** zugänglich, wobei die Auftrennung der diastereomeren *syn/anti*-Mischung idealerweise kurz vor der Racematspaltung erfolgt. Der Kernschritt der Synthese, die Cyclisierung zu **P4**, kann durch Mitsunobu-Reaktion des  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Aminosäureesters **P5** erfolgen, welcher wiederum durch Umschützung des Aldol-Produkts **P6** erhalten werden kann. Die beiden Startsubstrate für diese C-C-Knüpfungsreaktion sind TFA-Glycin-*tert.*-butylester und der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **P7**. Die Herstellung der benötigten Carbonylverbindung ist durch Oxidation des mono-silylgeschützten Butendiols **P8** möglich. Als Startmaterial für die beschriebene Synthesestrategie kann kommerziell verfügbares *cis*-Butendiol (**P9**) eingesetzt werden (Schema 3.11). Insgesamt betrachtet ist dies somit die bisher einzige Methode, nach der alle vier Hydroxypipicolinsäure-Isomere in einer Reaktionssequenz, ausgehend von nur einem Edukt synthetisiert werden können.

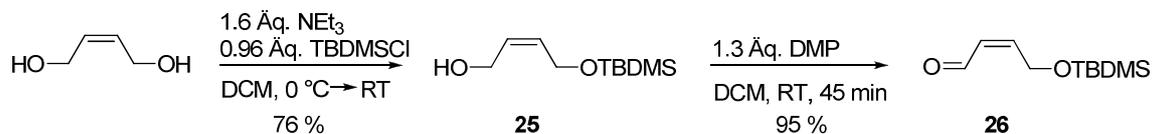


Schema 3.11 Retrosynthese zur Herstellung von 3-Hydroxypipicolinsäure, am Beispiel des (2*S*,3*S*)-Isomers

#### b) Syntheseroute

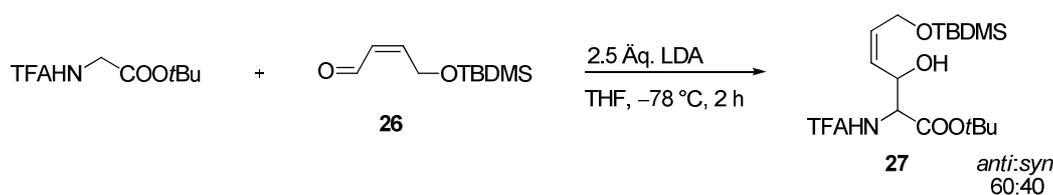
Die Synthese der 3-Hydroxypipicolinsäure begann mit einer TBDMS-Schützung von *cis*-Butendiol zum mono-silylierten Diol **25**<sup>[76]</sup> und anschließender Oxidation der freien Hydroxylgruppe zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindung während ihrer säulenchromatographischen Reinigung führte dazu, dass **26** in der nachfolgenden Aldol-Reaktion (Tabelle 3.5) als Rohprodukt eingesetzt wurde. Obwohl anfängliche Versuche dieser C-C-Knüpfungsreaktion nur mäßigen Umsatz ergaben (Eintrag 1–2), konnte schließlich durch einen Überschuss an Elektrophil die Ausbeute des erhaltenen  $\gamma,\delta$ -

ungesättigten Aminosäureesters **27** entsprechend gesteigert werden (Tabelle 3.5, Eintrag 3–5). Die beobachtete *anti:syn*-Selektivität lag dabei nahe dem Wunschwert von 1:1.



Schema 3.12 Schützung und nachfolgende Oxidation von *cis*-Butendiol

Tabelle 3.5 Aldol-Reaktion unter Einsatz von TFA-Glycin-*tert.*-butylester als Nucleophil

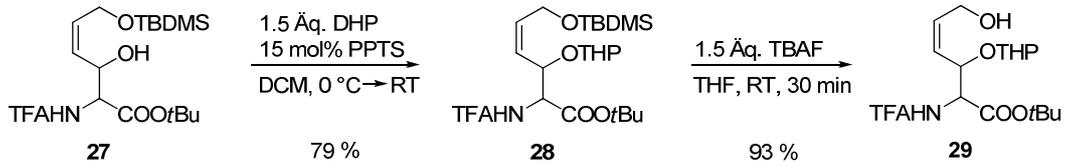


Eintrag	Äq. Aldehyd <b>26</b>	Äq. Nucleophil	Ausbeute [%]
1	1	1	52
2	1	1.5	50
3	1.5	1	70
4	2	1	80
5	3	1	87

Um den Ringschluss zum Pipecolinsäure-Grundgerüst *via* Mitsunobu-Reaktion zu ermöglichen, musste zunächst die Cyclisierungsvorstufe mit freier primärer Alkohol-Funktion hergestellt werden (**29**). Dazu wurde die sekundäre Hydroxylgruppe des Aldol-Produkts **27** THP-geschützt (Verbindung **28**), ehe TBS-Entschützung das für die Cyclisierung benötigte Edukt **29** lieferte (Schema 3.13). Zwar wurde die Mitsunobu-Reaktion zuerst mit dem zweifach ungeschützten Diol versucht, diese Vorgehensweise führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt (Tabelle 3.6, Eintrag 1). Mit dem THP-geschützten Analogon **29** konnte unter den gleichen Bedingungen zumindest ein mäßiger Umsatz zu **30** erreicht werden (Eintrag 2). Zusatz von *tert.*-Butylamin<sup>[77]</sup> in Kombination mit Erwärmen steigerte die Ausbeute erneut (Eintrag 3), bevor Umstellung auf

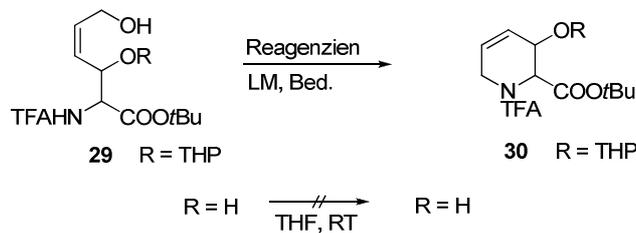
### 3 Ergebnisse und Diskussion

Dimethylformamid als Lösemittel und Erhitzen auf 100 °C schließlich zu einem fast quantitativen Ringschluss führte (Tabelle 3.6, Eintrag 4–5).



Schema 3.13 Herstellung der Cyclisierungsvorstufe

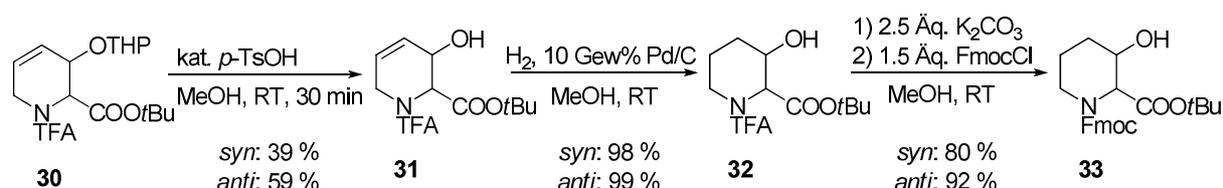
Tabelle 3.6 Cyclisierung zum Pipecolinsäure-Grundgerüst *via* Mitsunobu-Reaktion



Eintrag	R	Reagenzien	LM	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	H	DIAD, PPh <sub>3</sub>	THF	0 °C → RT, üN	---
2	THP	DIAD, PPh <sub>3</sub>	THF	0 °C → RT, üN	48
3	THP	DIAD, PPh <sub>3</sub> , <i>tert.</i> -Butylamin	THF	0 °C → 55 °C, üN	62
4	THP	DIAD, PPh <sub>3</sub> , <i>tert.</i> -Butylamin	DMF	0 °C → 100 °C, üN	80
5	THP	DIAD, PPh <sub>3</sub>	DMF	0 °C → 100 °C, üN	96

Nach Abspaltung der THP-Schutzgruppe vom Cyclisierungsprodukt **30** konnte die diastereomere Mischung der Hydroxybaikiainester **31** säulenchromatographisch aufgetrennt werden (Schema 3.14). Die Trennung erfolgte bereits auf dieser Stufe, da die Racematspaltung ursprünglich mit dem Hydroxybaikiain-Derivat **31** durchgeführt werden sollte. Diese Verbindung wurde jedoch von keinem der getesteten Enzyme umgesetzt, so dass die Aufspaltung in die enantiomerenreinen Substrate auf einen späteren Zeitpunkt verschoben wurde. Anschließende Hydrierung von *syn*- und *anti*-**31** lieferte den gesättigten Pipecolinsäureester **32**. Zwar war bei

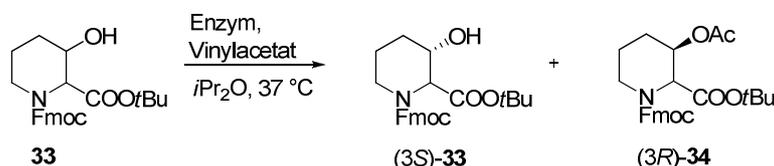
der Hydrierung beider Isomere auch partielle Epimerisierung der  $\beta$ -Hydroxyfunktion (ca. 20 %) zu beobachten, dies war jedoch nicht weiter tragisch, da das so entstandene „falsche“ Diastereomer (Bsp: bei Hydrierung von *syn*-Isomer, ca. 20 % *anti*-Isomer erhalten) einfach zu dem bereits ursprünglich so konfigurierten Isomer (*anti*-Isomer) hinzugegeben wurde. Im nachfolgenden Schritt wurde die TFA-Schutzgruppe dann durch die leichter UV-detektierbare Fmoc-Gruppe ersetzt, so dass Verbindung **33** entstand.



Schema 3.14 Herstellung der Vorstufe zur Racematspaltung

Bereits literaturbekannt war, dass kinetische Racematspaltung des entsprechenden Allylestere von **33** mit *Amano Lipase* zu guten Ausbeuten und Selektivitäten führt.<sup>[52]</sup> Im Gegensatz dazu wurde der *tert.*-Butylester **33** von dieser Lipase leider nicht als Substrat akzeptiert, vermutlich aufgrund seines sterischen Anspruchs (Tabelle 3.7, Eintrag 1). Mit Novozym<sup>®</sup> 435 hingegen gelang die Trennung des racemischen Gemischs *anti*-**33** schließlich in sehr guter Ausbeute und Enantiomerenreinheit (Eintrag 2). Größere Probleme bereitete sein Diastereomer *syn*-**33**. Einsatz des gleichen Enzyms führte bei diesem Substrat erst nach zehn Tagen Reaktionszeit zu annähernd vollständigen Umsatz (Eintrag 3). Verschiedene andere Lipasen erbrachten ebenfalls keine Verbesserung in der Auftrennung (Eintrag 4–6), bis schließlich das aus Schimmelpilzen isolierte Enzym *Mucor miehei* den Alkohol (3*S*)-**33** und das Acetat (3*R*)-**34** in sehr guten Selektivitäten und Ausbeuten lieferte (Tabelle 3.7, Eintrag 7).

Tabelle 3.7 Kinetische Racematspaltung



Eintrag	<b>33</b>	Enzym	Zeit	Ausbeute (3 <i>S</i> )- <b>33</b> [%]	Ausbeute (3 <i>R</i> )- <b>34</b> [%]	ee (3 <i>S</i> )- <b>33</b>	ee (3 <i>R</i> )- <b>34</b>
1	<i>anti</i>	<i>Amano Lipase</i>	14 d	---	----	----	---

### 3 Ergebnisse und Diskussion

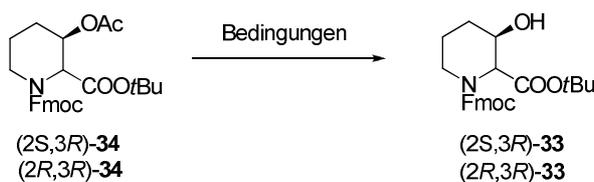
2	<i>anti</i>	<i>Cand. Ant. B</i>	24 h	53	44	91	97
3	<i>syn</i>	<i>Cand. Ant. B</i>	10 d	~50	n.b.	n.b.	n.b.
4	<i>syn</i>	<i>Cand. Ant. A</i>	6 d	n.b.	Spuren	n.b.	n.b.
5	<i>syn</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	6 d	n.b.	Spuren	n.b.	n.b.
6	<i>syn</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	6 d	n.b.	Spuren	n.b.	n.b.
7	<i>syn</i>	<i>Mucor miehei</i>	24 h	54	44	95	>99

---

Für den weiteren Verlauf der Syntheseroute sollten die enantiomerenreinen Acetate (*2R,3R*)-**34** und (*2S,3R*)-**34** zum jeweiligen Alkohol **33** verseift werden. Dazu wurden verschiedene chemische Methoden getestet (Tabelle 3.8, Eintrag 1–2). Generelles Problem unter diesen basischen Bedingungen war eine partielle Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe (als Fluoren). Auch erneute Zugabe von Fmoc-Chlorid konnte dieses Problem nicht beheben, sondern führte zum Auftreten eines Nebenprodukts (NP), dessen genaue Struktur nicht identifiziert werden konnte (Eintrag 1). Zur Umgehung der Bildung dieses Nebenprodukts, welches die gleiche Retentionszeit wie der gewünschte Alkohol aufwies, wurde wiederholte Zugabe von Fmoc-Chlorid vermieden und partielles Auftreten des Amins in Kauf genommen. Neben unumgesetztem Acetat und freiem Amin konnte (*2R,3R*)-**33** somit schließlich in 54 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 2). Enzymatische Versuche der Ester-Spaltung waren nur in Kombination mit einem wässrigen Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Puffersystem erfolgreich (Eintrag 3–4). Nach 17 Tagen Reaktionszeit wurden durch Anwendung dieser Methode fünfzig Prozent des Alkohols (*2R,3R*)-**33** gewonnen (Eintrag 3). Entsprechende Zeitverlängerung würde wahrscheinlich sogar zu annähernd quantitativer Umsetzung führen.

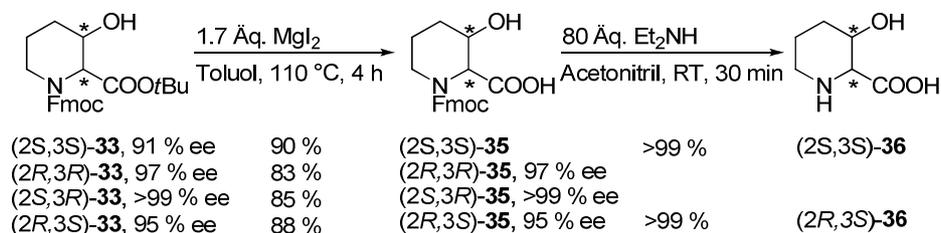
Chemische Verseifung des *syn*-Isomers (*2S,3R*)-**34** unter analogen Bedingungen lieferte den Alkohol (*2S,3R*)-**33** in 37 % Ausbeute, neben 26 % Acetat und einer nicht bestimmten Menge an freiem Amin (Tabelle 3.8, Eintrag 5).

Tabelle 3.8 Acetat-Verseifung chemisch versus enzymatisch



Eintrag	Substrat	Bedingungen	Zeit	Alkohol	Ausbeute <b>34</b> [%]	NP	Ausbeute <b>33</b> [%]
1	$(2R,3R)$ - <b>34</b>	0.3 Äq. $K_2CO_3$ + FmocCl	24 h	---	---	ja	---
2	$(2R,3R)$ - <b>34</b>	vgl. 1; ohne FmocCl	6 h	ja	29	---	54
3	$(2R,3R)$ - <b>34</b>	Novozym, Puffer (pH7): Acetonitril 9:1	17 d	ja	ja	---	50
4	$(2R,3R)$ - <b>34</b>	Novozym, Puffer (pH7): Acetonitril 1:1	17 d	ja	ja	---	Spuren
5	$(2S,3R)$ - <b>34</b>	vgl. 1; ohne FmocCl	6 h	ja	26	---	37

Der letzte Schritt zur Herstellung der Referenz-Substrate  $(2S,3S)$ ,  $(2R,3R)$ ,  $(2S,3R)$  und  $(2R,3S)$ -**35** war die Spaltung des Pipecolinsäure-*tert.*-butylesters **33**. Durch Zugabe von Magnesiumiodid und Reaktionsführung im aprotischen Lösungsmittel Toluol bei hoher Temperatur gelang die Spaltung in hoher Ausbeute und ohne Chiralitätsverlust (Schema 3.15). Zur eindeutigen Konfigurationszuordnung von **35** wurden zwei Isomere in die ungeschützte Hydroxypipecolinsäure **36** überführt (Schema 3.15), deren analytische Daten bereits mehrfach literaturbekannt sind und daher als Vergleichsmaterial zur Verfügung standen.



Schema 3.15 Herstellung der 3-Hydroxypipecolinsäure

### 3.3.1.3 Konfigurationszuordnung der synthetisierten Hydroxypipicolin-säure-Isomeren

Die relative Zuordnung der Konfiguration (*syn*, *anti*) erfolgte durch Aufnahme einer Röntgenstruktur des Hauptdiastereomers von **35** (Abbildung 3.5). Die erhaltene Kristallstruktur bewies eine *anti*-Anordnung der Protonen an C4 und C5, so dass das Hauptdiastereomer von **35** eine (2*S*,3*S*)- bzw. (2*R*,3*R*)-Konfiguration besitzt. Die Konfiguration von **35** wurde zwar eigentlich bereits nach der anfänglichen Aldol-Reaktion (vgl. Tabelle 3.5) festgelegt, jedoch gelang zu keinem früheren Zeitpunkt der Synthese eine Kristallisation der hergestellten Aminosäure-Derivate. Die absolute Konfiguration wurde auf zwei Wegen bestimmt: 1) theoretisch nach der Kazlauskas-Regel (Kap. 3.1.1.2) und 2) synthetisch nach der Entschützung von **35** zur freien Säure **36** mit anschließendem Vergleich von (2*S*,3*S*)- und (2*R*,3*S*)-**36** mit literaturbekannten Referenzen. Kazlauskas ergab, dass der (*R*)-konfigurierte Alkohol **33** von der Hydroxylase schneller umgesetzt werden sollte als sein (*S*)-Epimer, so dass (*R*)-Acetat und (*S*)-Alkohol aus der Racematspaltung resultieren sollten. Dieses Ergebnis deckte sich mit dem aus der Bestimmung der Drehwerte. Denn die gemäß der Kazlauskas-Vorhersage als (*S*)-eingestuft Alkohole **36** stimmten zweifelsfrei mit den in der Literatur angegebenen Werten überein, mit  $[\alpha]_D^{20} = +10.1^\circ$  ( $c = 0.84$ , H<sub>2</sub>O, (S,S)-**31**), Lit.:<sup>[57]</sup>  $[\alpha]_D^{21} = +12.8^\circ$  ( $c = 0.85$ , H<sub>2</sub>O, (S,S)-OH-Pip) und  $[\alpha]_D^{20} = +52.1^\circ$  ( $c = 0.48$ , H<sub>2</sub>O, (R,S)-**31**), Lit.:<sup>[57]</sup>  $[\alpha]_D^{27} = +51.0^\circ$  ( $c = 0.75$ , H<sub>2</sub>O, (R,S)-OH-Pip).

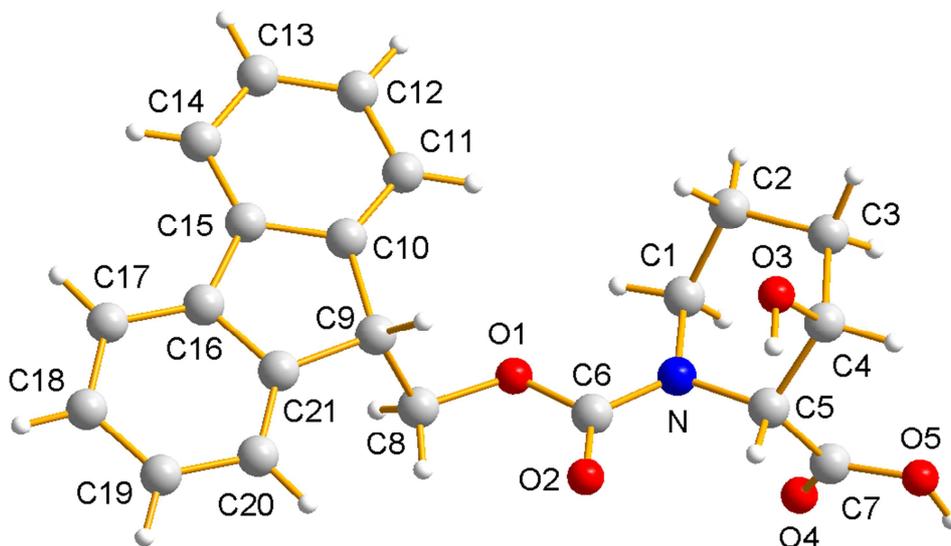


Abbildung 3.5 Kristallstruktur von *N*-Fmoc-geschützter Pipicolinsäure **35**

### 3.3.2 Ergebnisse zur Untersuchung der Konfiguration und der Stereospezifität der 3-Hydroxypipicolinsäure

#### 3.3.2.1 Beschreibung des Testsystems

Die saure Hydrolyse von GE81112 wäre eine Möglichkeit, um die für die Testung benötigte 3-Hydroxypipicolinsäure bereitzustellen (vgl. Kap. 2.3.5). Weil das zur Spaltung notwendige Tetrapeptid jedoch nur in sehr geringen Mengen verfügbar ist, wurde wiederum die *in vitro* Umsetzung von Pipicolinsäure mit GeF durchgeführt (vgl. Kap. 3.1.2, Seite 32). Da bisher noch keine Epimerisierungs-Domänen im Gencluster von GE81112 detektiert werden konnten ist zu erwarten, dass die Konfiguration der natürlichen Hydroxypipicolinsäure sich von der *in vitro* hergestellten nicht unterscheiden sollte. Zur Gewährleistung einer umfassenden und vollständigen Analyse wurden folgende Testsysteme untersucht:

- (*R*)-Pipicolinsäure, umgesetzt mit abgekochtem GeF (24 h): Blindprobe **A**
- (*S*)-Pipicolinsäure, umgesetzt mit abgekochtem GeF (24 h): Blindprobe **B**
- (*R*)-Pipicolinsäure, umgesetzt mit GeF (24 h): Realprobe **A**
- (*S*)-Pipicolinsäure, umgesetzt mit GeF (24 h): Realprobe **B**

Alle chromatographisch untersuchten Substrate, einschließlich aller synthetisierten Referenzen wurden zum Zweck einer erleichterten UV-Detektierbarkeit Fmoc-derivatisiert. Eine zusätzliche Veresterung ihrer Säurefunktion mit Diazomethan bewirkte eine verbesserte chromatographische Auftrennung. Die chirale Analyse erfolgte mittels Merck-Hitachi HPLC, unter Verwendung einer Chiralcel ODH-Säule (mit Hexan:Isopropanol 75:25 als Eluent bei einer Flussrate von 0.55 ml/min und 45 °C Säulentemperatur. Die Wellenlänge während der Messung betrug 265 nm).

### 3 Ergebnisse und Diskussion

#### 3.3.2.2 Ergebnisse

##### Referenzen Pipecolinsäure:

Zunächst erfolgte nach entsprechender Veresterung die chromatographische Trennung der beiden Edukt-Referenzen: (*R*)- und (*S*)-Fmocpipecolinsäure **36a** (Abbildung 3.6).

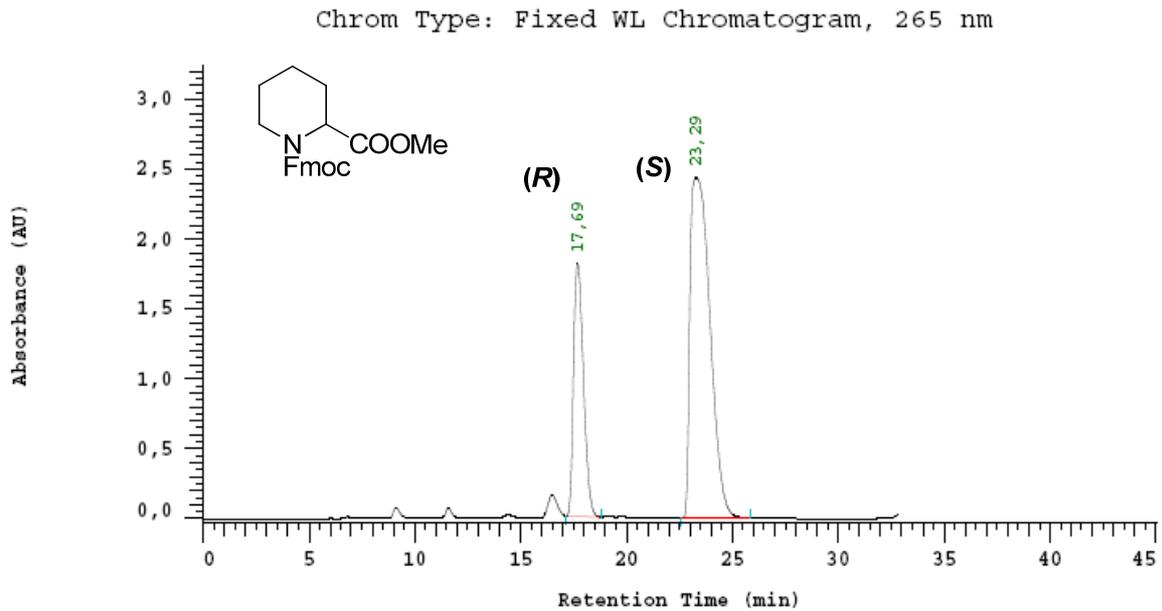
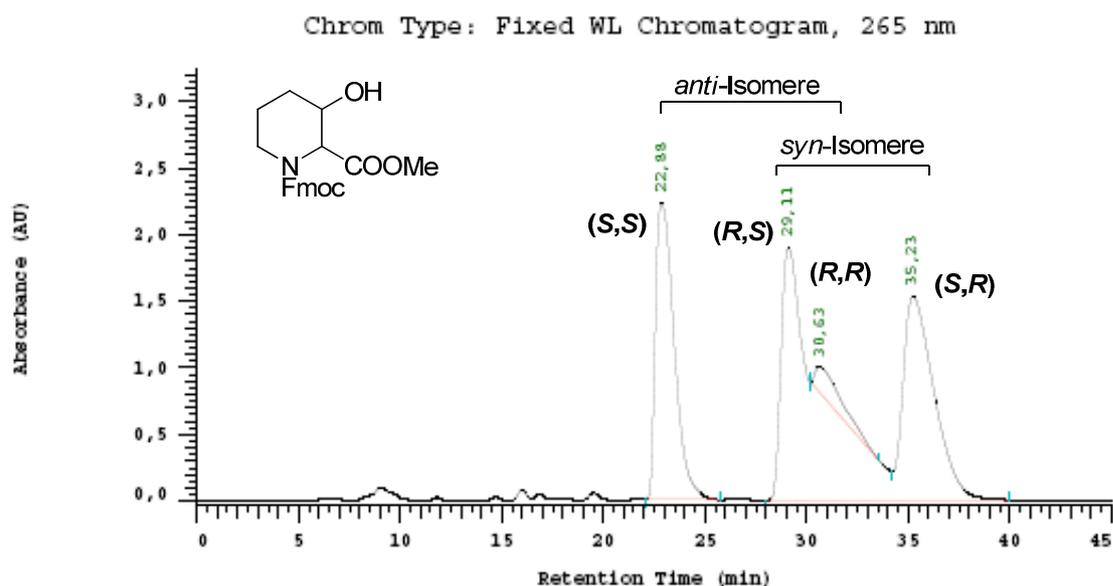


Abbildung 3.6 Referenzen des (*R*)- und (*S*)-*N*-Fmocpipecolinsäuremethylesters

### Referenzen 3-Hydroxypipicolinsäure:

Als nächstes wurden die vier synthetisierten Hydroxypipicolinsäure-Referenzen **35** nach ihrer Derivatisierung zum Methylester chromatographisch getrennt (Abbildung 3.7).



Acquisition Method: Sarah Repro

Column Type: RP-18

Pump A Type: L-7100

Solvent A:

Solvent C:

Method Description: ODH, Bio\_7, Hex:iPrOH 75:25 ; Fluss: 0.55 mL/min

Developed by: Rudi

Solvent B: Hex:75

Solvent D: iPrOH:25

Chrom Type: Fixed WL Chromatogram, 265 nm

Peak Quantitation: AREA

Calculation Method: AREA%

No.	RT	Area	Area %
1	22,88	71320332	24,148
2	29,11	1,318E+08	44,652
3	30,63	10332364	3,498
4	35,23	81816992	27,702
		2,953E+08	100,000

Abbildung 3.7 Referenzen des *N*-Fmoc-3-Hydroxypipicolinsäuremethylesters

### Blindproben A und B:

Nach Abkochen von GeF wurden (*R*)- und (*S*)-Pipicolinsäure zunächst mit diesem nun funktionsunfähigen Enzym zur Reaktion gebracht (Abbildung 3.8). Die Proben wurden anschließend *N*-Fmoc geschützt und in den Methylester überführt. Wie aus den HPLC-Chromatogrammen ersichtlich, lag demzufolge überwiegend das eingesetzte Edukt [(*R*)-Isomer (**A**), beziehungs-

### 3 Ergebnisse und Diskussion

weise sein (*S*)-Enantiomer (**B**) vor, neben bereits winziger Mengen der vier möglichen hydroxylierten Produkte (Abbildung 3.8, A, B).

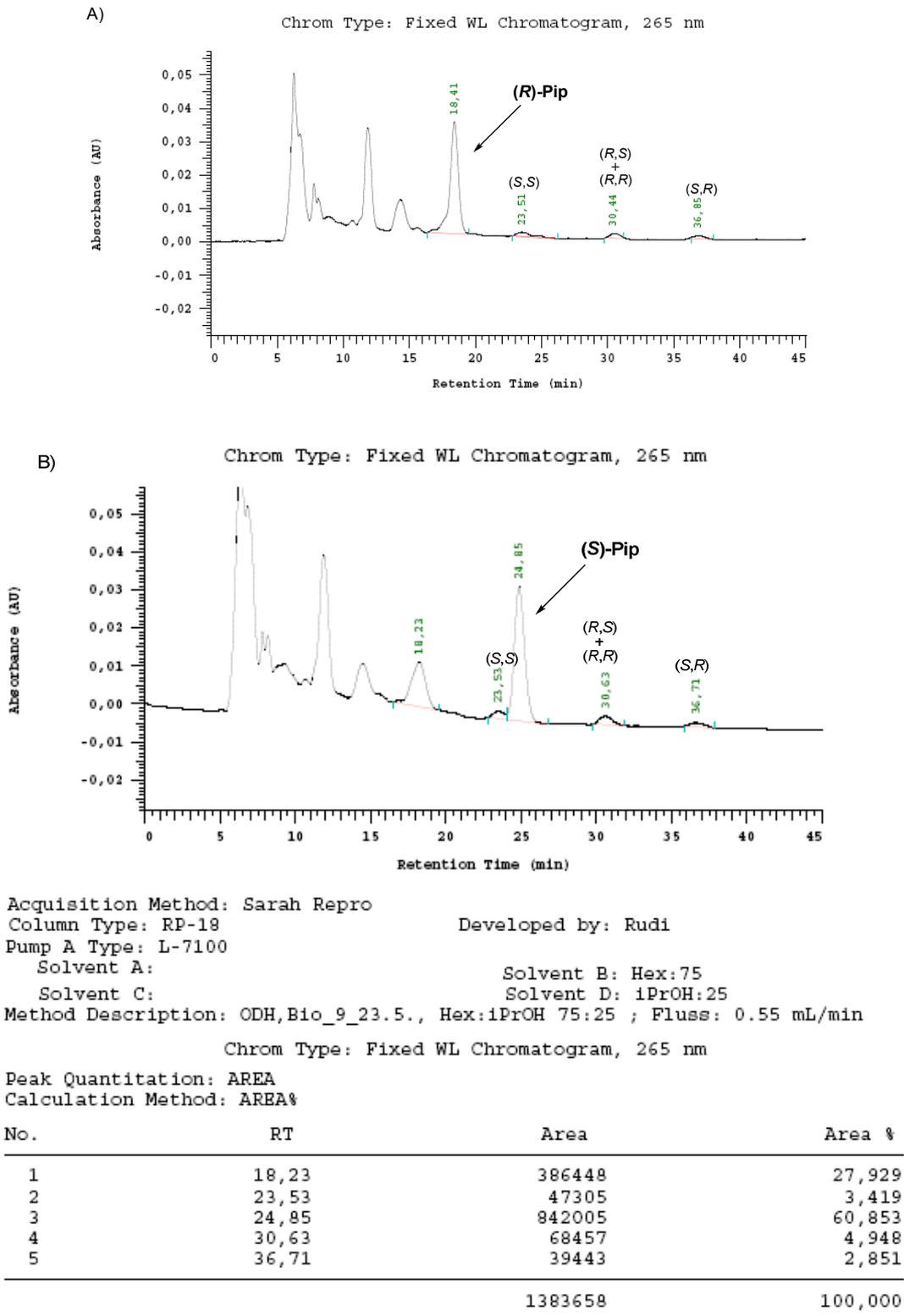
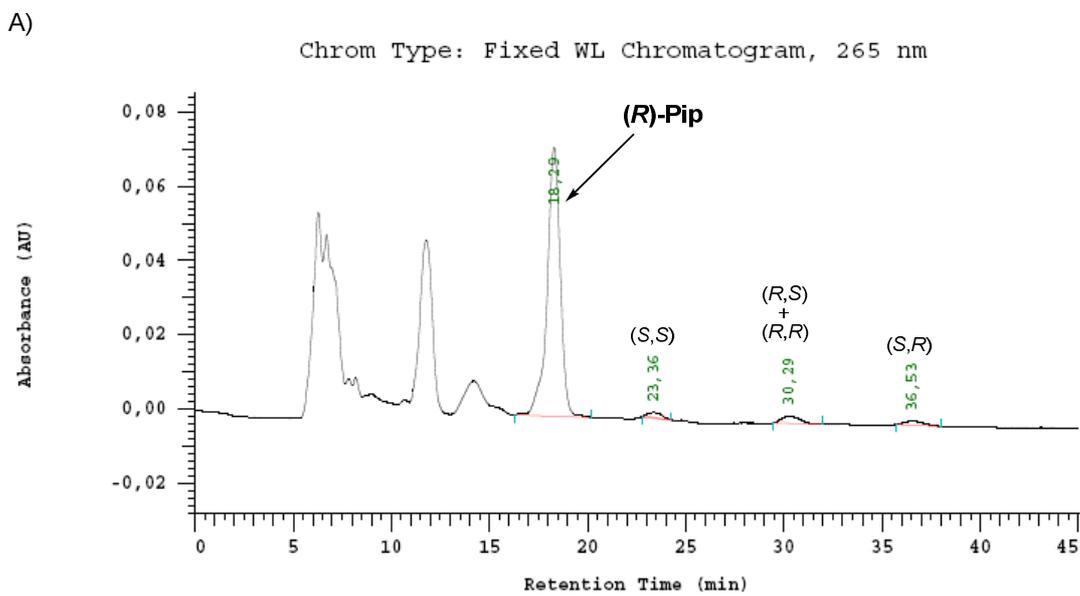


Abbildung 3.8 Rohextrakte nach der Umsetzung von (*R*)- [A] und (*S*)-Pipicolinsäure [B] mit abgekochtem GeF

**Realproben A und B:**

Bei der Reaktion von (*R*)-Pipicolinsäure mit dem intakten Enzym entstanden aufgrund der bereits beschriebenen, stereospezifischen Substrat-Affinität von GeF (Kap 3.1.2) ebenfalls keine erwähnenswerten Mengen an hydroxyliertem Produkt (Abbildung 3.9, A). Dahingegen führte die Umsetzung des (*S*)-Enantiomers mit der Hydroxylase bevorzugt zum (*2S,3R*)-konfigurierten Hydroxypipicolinsäure-Produkt, neben unumgesetztem Edukt und den stets auftauchenden, aber vernachlässigbar geringen Signalen an anderen Hydroxylierungs-Isomeren (Abbildung 3.9, B). Nach Vergleich der UV-Absorptionsspektren konnte ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem Signal nach ca. 18 min um racemisierte Pipicolinsäure handelte (daher im Report auch nicht markiert, vgl. Abbildung 3.9, B).



### 3 Ergebnisse und Diskussion

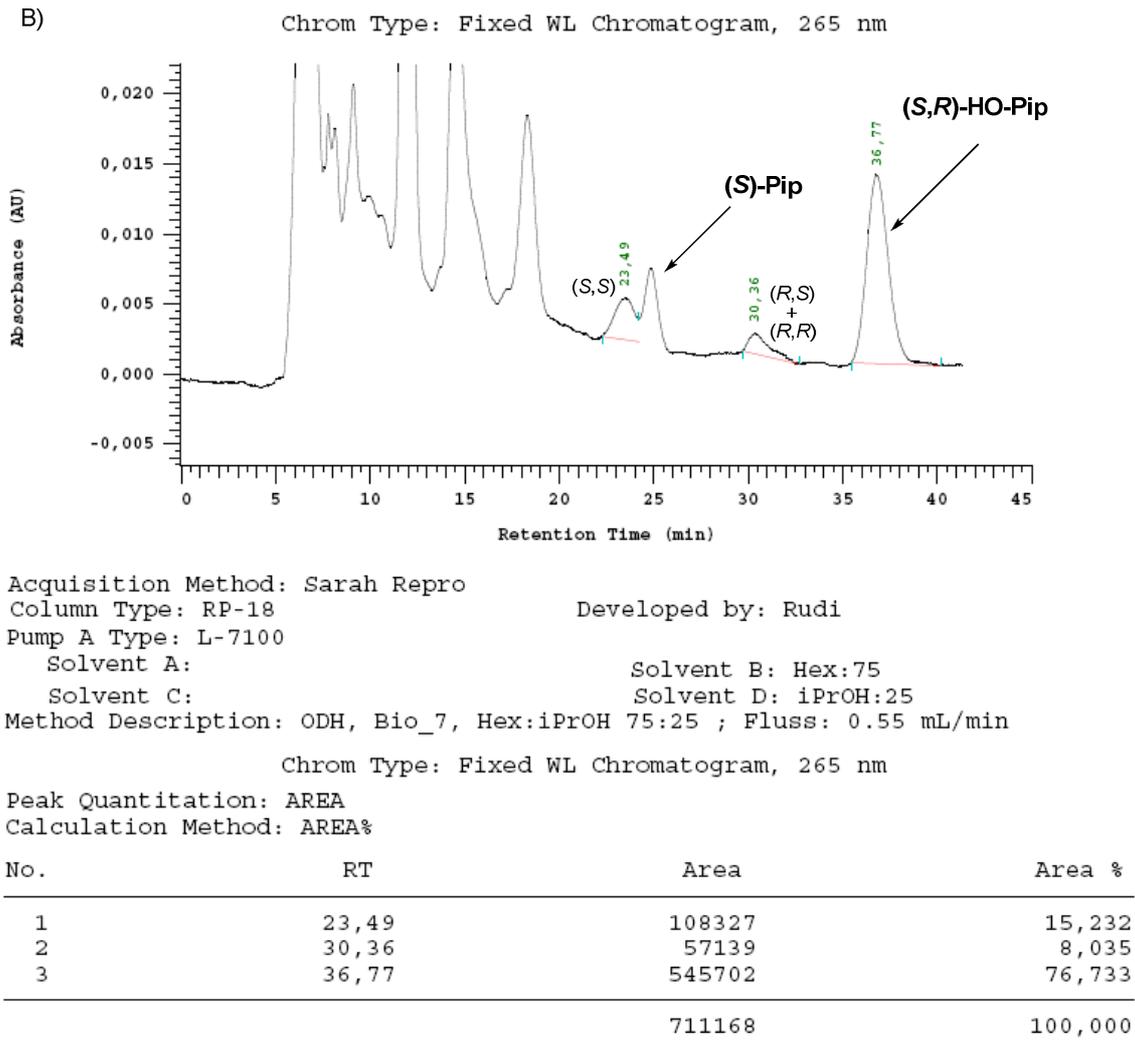


Abbildung 3.9 Umsetzung von (R)-Pipicolinsäure (A) bzw. (S)-Pipicolinsäure (B) mit GeF

#### Realprobe B, gespiket mit Hydroxypipicolinsäure-Referenzen:

Zur Verifizierung der Behauptungen, dass die Hydroxylase von den vier möglichen Isomeren stereoselektiv wirklich nur eines herstellt und dass es sich bei dem letzten Signal im Chromatogramm auch tatsächlich um ein Isomer der Hydroxypipicolinsäure handelt, wurde die untersuchte Probe mit einer ungefähr äquivalenten Menge der Lösung aus den vier Hydroxypipicolinsäure-Referenzen vermischt und erneut gemessen. Das erhaltene Chromatogramm zeigte, dass die beiden ersten Peaks einen annähernd gleichen Flächeninhalt besaßen [(S,S), (R,S)+(R,R)], während der letzte etwa die doppelte Peakfläche maß (Abbildung 3.10). Diese Übereinstimmung der Flächen beweist zweifellos, dass es sich bei dem letzten Peak im Chromatogramm um das (2S,3R)-Isomer der 3-Hydroxypipicolinsäure handelt und dass darüber hinaus keine zusätzlichen Stereoisomere aus der enzymatischen Umsetzung resultieren. So konnte schließlich die

von Donadio *et al.*<sup>[4]</sup> vermutete (2*S*,3*S*)-Konfiguration der Hydroxypipicolinsäure dokumentarisch widerlegt werden.

Insgesamt betrachtet besitzt die GeF-Hydroxylase also nicht nur stereospezifische Substrat-Affinität, sondern auch die von ihr katalysierte Hydroxylierung erfolgt lediglich von einer Seite des sesselförmigen Ringsystems, so dass zusätzlich sogar Produkt-Selektivität besteht.

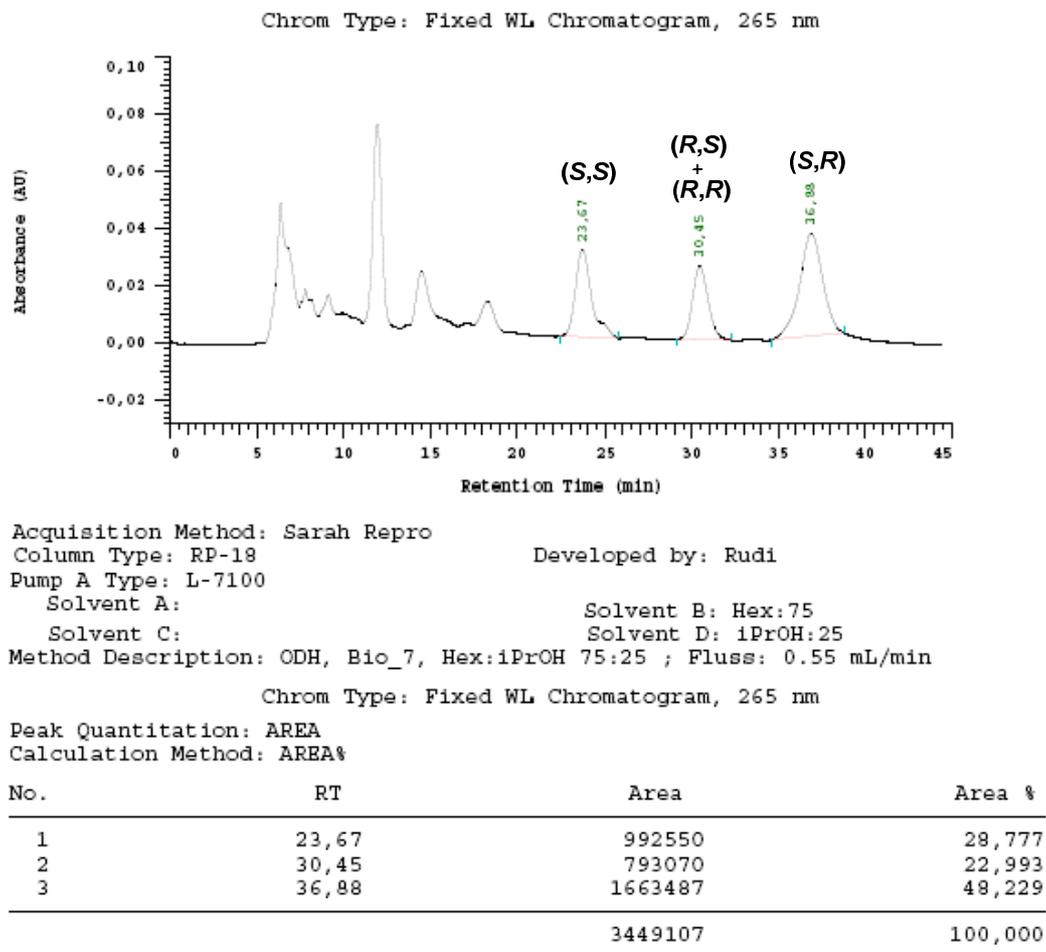


Abbildung 3.10 GeF-katalysierte Umsetzung von (*S*)-Pipicolinsäure, gespiket mit Hydroxypipicolinsäure-Referenzen



## ***Teil B:***

### ***Intramolekulare Palladium–katalysierte allylische Alkylierung von Amidenolaten***

**Zur Herstellung pharmakologisch wertvoller cyclischer  
Aminosäurederivate**



## 4 Einleitung und Problemstellung

Als eine attraktive Quelle für die Erforschung neuartiger Wirkstoffe etablierten sich in der Vergangenheit besonders mikrobielle Organismen, denn aufgrund ihrer strukturellen Diversität ist die Vielfalt ihres dargebotenen Produktspektrums enorm hoch. So wurden bereits viele pharmazeutisch bedeutende Naturstoffe aus Mikroorganismen isoliert,<sup>[78]</sup> davon etliche beispielsweise auf Peptidbasis<sup>[79]</sup> oder mit einfachem  $\gamma$ -Lactam-Strukturmotiv<sup>[80]</sup> (Abbildung 4.1). Interessanterweise enthalten die peptidbasierten Sekundärmetabolite neben den üblichen proteinogenen Aminosäuren überwiegend auch ungewöhnliche, nicht-proteinogene Bausteine (Abbildung 4.1).<sup>[81]</sup>

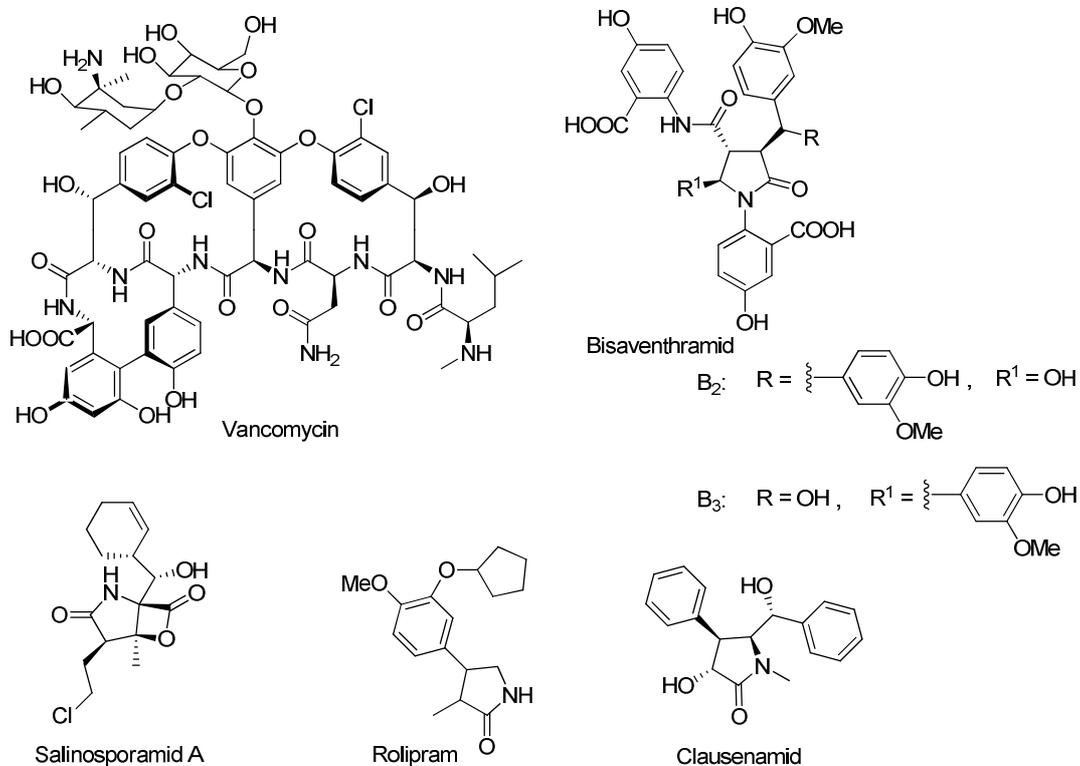
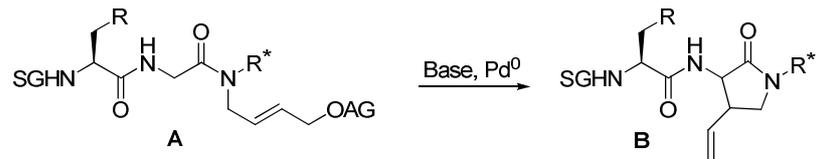


Abbildung 4.1 Wirkstoffe auf Peptidbasis und mit  $\gamma$ -Lactam-Strukturmotiv

Zur zusätzlichen Optimierung der pharmakologischen Parameter solcher potentieller Wirkstoffe bewährte sich der Einbau von Elementen, die Konformationsänderungen im Peptid erzwingen.<sup>[82]</sup> Vor allem konformelle Fixatoren, die ins Peptidrückgrat eingebettet wurden, erzielten in der Vergangenheit bereits mehrfach verbesserte Aktivitäten, da durch sie die aktive Peptid-Konformation „eingefroren“ werden konnte.<sup>[83]</sup> So führte der Einbau eines  $\gamma$ -Lactams, als konformell-eingeschränktes Glycin-Analogon, zu einer mehr als doppelten Verbesserung der biologischen Aktivität von LH-FSH (Luteinisierendes Hormon-Freisetzungshormon). Dieses Ge-





R\* = Peptidrest, SG

Schema 4.2 Geplante intramolekulare allylische Substitution von Peptidenolaten

## 5 Kenntnisstand

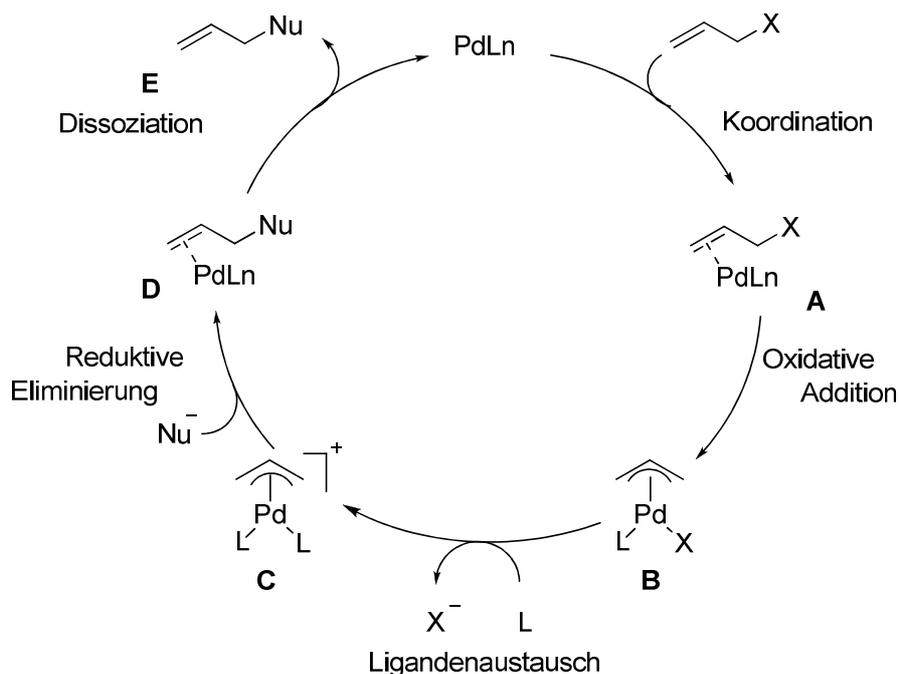
---

### 5.1 Grundlagen der Palladium-katalysierten allylischen Substitution

In den letzten Jahrzehnten führten die Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen vor allem in der Synthesechemie zu einer umfangreichen Erweiterung des anwendbaren Methodenarsenals.<sup>[89]</sup> In besonderem Maße erwähnenswert sind ihre meist hohen Ausbeuten bei gleichzeitig exzellenter Chemo-, Regio- und Stereoselektivität.<sup>[90]</sup> Die Tatsache, dass sie unter äußerst milden Bedingungen verlaufen,<sup>[90]</sup> ist ausschlaggebend für ihre bemerkenswerte Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und folglich ihre Nützlichkeit zum Aufbau komplexer Naturstoffe. Eine gewisse Vormachtstellung unter den verwendeten Übergangsmetallen (wie Rhodium,<sup>[91]</sup> Ruthenium,<sup>[92]</sup> Iridium<sup>[93]</sup> oder Eisen<sup>[94]</sup>) nimmt Palladium<sup>[95]</sup> ein, das in den unterschiedlichsten Reaktionsformen (Kreuzkupplungen, Allylierungen, u.s.w.) sowohl zur C-C-Knüpfung als auch zum Aufbau von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen breite Anwendung findet. Palladium-katalysierte Umsetzungen allylischer Substrate mit nucleophilen Reaktionspartnern wurden erstmals Mitte der 60er Jahre von J. Tsuji beschrieben,<sup>[96]</sup> und in der Folgezeit durch ihn und vor allem B. M. Trost weiterentwickelt.<sup>[97]</sup> Dadurch dass auch zwischen  $sp^3$ -hybridisierten Kohlenstoffen eine Bindungsknüpfung möglich ist, eröffnet die Palladium katalysierte allylische Substitution zudem den Zugang zum asymmetrischen Aufbau von Stereozentren.<sup>[90, 98, 99, 100]</sup>

#### 5.1.1 Mechanistische Betrachtungen

Der Reaktionsmechanismus der Palladium-katalysierten allylischen Substitution kann am besten anhand des in Schema 5.1 dargestellten Katalysecyclus<sup>[101]</sup> beschrieben werden. Im ersten Schritt koordiniert die Doppelbindung des Allylsubstrats an den Palladium(0)-Komplex unter Ausbildung des  $\eta^2$ -Olefin-Komplexes **A**. Aus diesem wird durch anschließende oxidative Addition des Palladiums in die C-X-Bindung (X = Abgangsgruppe: Carboxylat, Carbonat, Acetat, Phosphat, usw.) ein neutraler  $\eta^3$ -Allyl-Palladium(II)-Komplex **B** generiert. Nachfolgender Austausch des anionischen Liganden X<sup>-</sup> gegen einen Neutralliganden führt zur Entstehung eines positiv geladenen  $\eta^3$ -Komplexes **C**, der auf Grund seiner gesteigerten Elektrophilie eine erhöhte Reaktivität gegenüber einem nucleophilen Angriff (= geschwindigkeitsbestimmender Schritt)<sup>[102]</sup> besitzt. Unter reduktiver Eliminierung kommt es schließlich zur erneuten Bildung eines  $\eta^2$ -Olefin-Palladium-Komplexes **D**, welcher nach Dissoziation des Produktes **E** die katalytisch aktive Pd(0)-Spezies regeneriert, die dann wiederholt in den Katalysecyclus eintreten kann.<sup>[103]</sup>



Schema 5.1 Mechanismus der Palladium-katalysierten allylischen Substitution

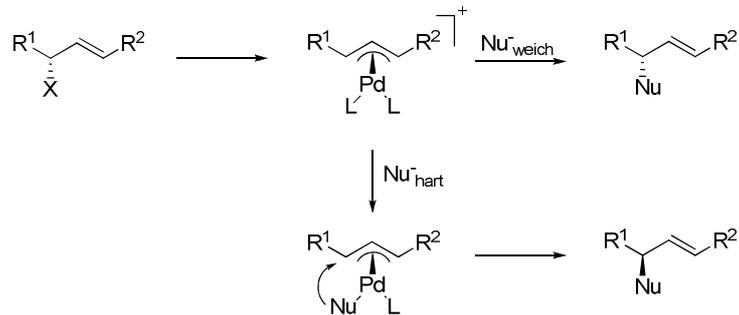
## 5.1.2 Stereochemischer Verlauf verschieden substituierter $\pi$ -Allyl-Palladium Komplexe

### 5.1.2.1 Produktkonfiguration in Abhängigkeit vom eingesetzten Nucleophil

Im oben beschriebenen Katalysezyklus wurde der Reaktionsverlauf zwar anhand eines unsubstituierten Allylsubstrats beschrieben, in der Praxis kommen jedoch weit häufiger substituierte Derivate zum Einsatz. Deshalb müssen auch stereochemische Aspekte in Betracht gezogen werden (Schema 5.2). Bei Reaktionsbeginn koordiniert das Metall im Allgemeinen *anti* zur Abgangsgruppe an die allylische Doppelbindung, so dass die oxidative Addition unter Inversion der Konfiguration am chiralen Allyl-Kohlenstoff erfolgt.<sup>[104]</sup> Es sind nur einige wenige Beispiele bekannt, die diese *anti*-Koordination des Palladiums relativ zur Abgangsgruppe nicht erfüllen.<sup>[105,106]</sup> Der weitere stereochemische Verlauf der Reaktion wird dann mitunter vom Charakter des eingesetzten Nucleophils bestimmt. Weiche Nucleophile (pKs der konjugierten Säure < 25) wie stabilisierte Carbanionen oder Heteroatom-Nucleophile<sup>[107]</sup> reagieren unter erneuter Inversion durch einen Substrat-Angriff von der dem Palladium abgewandten Seite, so dass die Gesamtreaktion unter Konfigurationsretention verläuft (Schema 5.2). Eine umgekehrte Stereo-konfiguration wird beim Einsatz von Organometallverbindungen beobachtet, die zu den harten Nucleophilen (pKs der konjugierten Säure > 25) gehören. Diese koordinieren zunächst ans Palladium (Transmetallierung), bevor sie dann von der gleichen Seite wie Palladium auf das

## 5 Kenntnisstand

Allylsubstrat übertragen werden, so dass die Gesamtumsetzung unter Inversion der Konfiguration am betrachteten Kohlenstoff verläuft (Schema 5.2).

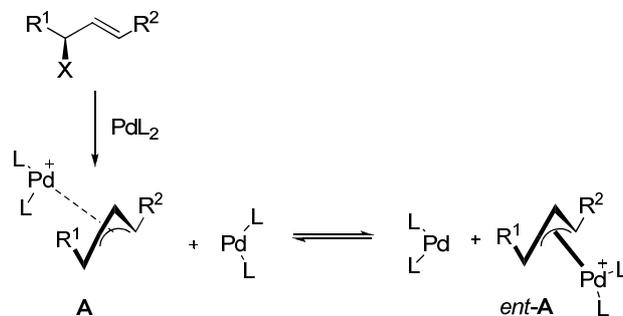


Schema 5.2 Reaktionsverhalten von harten gegenüber weichen Nucleophilen

### 5.1.2.2 Prinzipiell mögliche Isomerisierungen und ihre Auswirkungen auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion

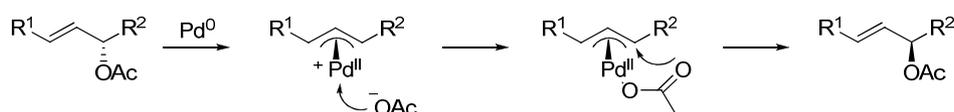
Aufgrund der hohen Reaktivität von  $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplexen können bei einem verzögerten nucleophilen Angriff zwischenzeitlich Isomerisierungsreaktionen auftreten. Diese sind zwar notwendige Voraussetzung für gute Resultate bei ligandgesteuerten Alkylierungen (vgl. Kap. 5.1.3.2, Seite 73), aber im Allgemeinen führen sie bei substratgesteuerten Systemem eher zu Problemen wie Selektivitätsverlust und Veränderung der Doppelbindungsgeometrie. Generell können mehrere verschiedene Arten der Isomerisierung auftreten.

Wird bei der allylischen Substitution von optisch aktiven Substraten beispielsweise eine hohe oder sogar stöchiometrische Menge an Palladium eingesetzt, so kann eine Pd(0)-katalysierte Epimerisierung des bestehenden Stereozentrums auftreten (Schema 5.3). Dabei greift der „überschüssige“ Katalysator den optisch aktiven  $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplex **A** von der gegenüberliegenden Seite erneut an, wodurch der zu **A** enantiomere Komplex *ent-A* gebildet wird.<sup>[108]</sup>



Schema 5.3 Chiralitätsverlust aufgrund hoher Palladium-Konzentrationen

Eine weitere Möglichkeit, die zum Verlust chiraler Information führen kann, ist die Verwendung von Abgangsgruppen, die zur Koordination an das Metallzentrum fähig sind (Schema 5.4). Werden zum Beispiel Allylacetate umgesetzt, so kann das freigesetzte Acetat nach Ausbildung des Palladium-Komplexes wiederholt am Metallzentrum angreifen, bevor es dann zu seinem erneuten Transfer auf das Allylsubstrat kommt. Durch diesen Prozess kann daher ebenfalls (durch Racemisierung der Ausgangsverbindung) das enantiomere Edukt entstehen.<sup>[109]</sup>

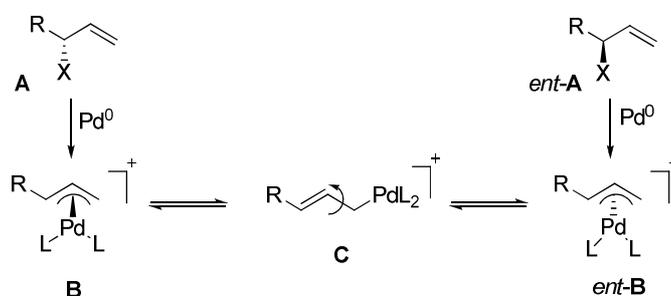


Schema 5.4 Chiralitätsverlust aufgrund Pd-koordinierender Abgangsgruppen

### 5.1.2.3 Isomerisierungen verschieden substituierter Allyl-Komplexe und ihre Auswirkungen auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion

Die wohl wichtigste Isomerisierungsreaktion ist jedoch die  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung, bei der ein intermediär gebildeter  $\eta^3$ - $\pi$ -Komplex in einen  $\eta^1$ - $\sigma$ -Komplex übergeht, der dann frei rotieren kann.<sup>[110]</sup> In diesem Zusammenhang müssen mehrere Arten von Allylsubstraten unterschieden werden.

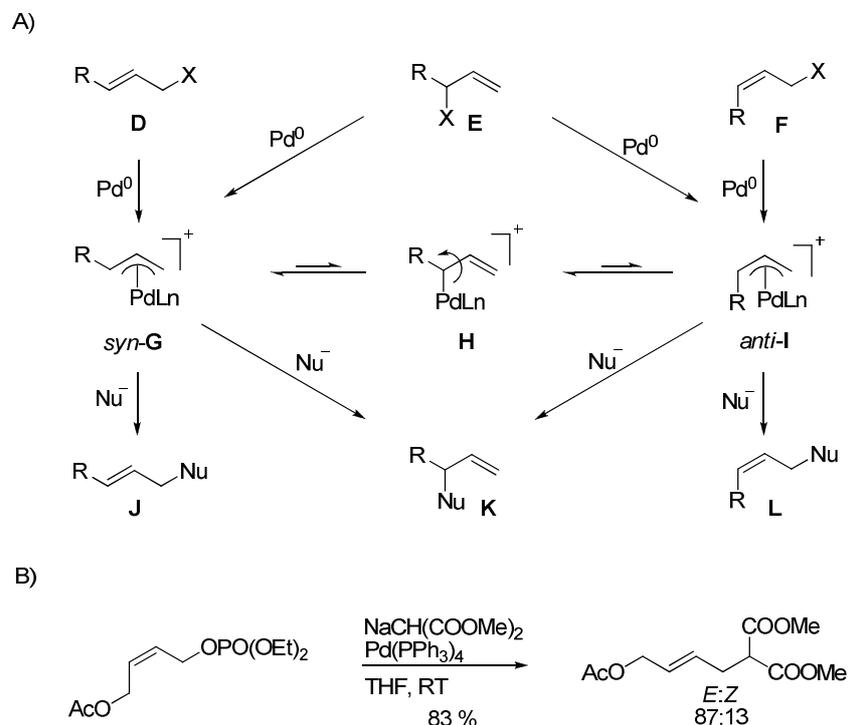
Bei Substraten mit endständiger Doppelbindung **A** bzw. *ent-A* sind prinzipiell zwar alle durchlaufenen  $\pi$ -Komplexe chiral, aber dennoch kann es zur Racemisierung von Stereozentren kommen. Ausgehend von **A** führt der Angriff des Palladiums zu Komplex **B** (chiral), welcher durch Rotation um die C-C-Einfachbindung im intermediären achiralen  $\sigma$ -Komplex **C** einer schnellen  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung mit dem zu **B** isomeren Metall-Komplex *ent-B* (chiral) unterliegt. Generell werden solche Isomerisierungen durch Liganden oder koordinierende Lösemittel noch zusätzlich begünstigt, sofern sie in der Lage sind, das im  $\sigma$ -Komplex auftretende Elektronen-defizit am Palladium zu kompensieren.



Schema 5.5 Epimerisierung terminaler Allyl-Komplexe durch  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung

## 5 Kenntnisstand

Die  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung ist jedoch nicht nur für die Racemisierung von optisch aktiven Substraten verantwortlich, sondern sorgt auch dafür, dass die im Edukt eingesetzte Olefingeometrie nicht zwangsläufig im Produkt anzutreffen ist (Schema 5.6). Bei der oxidativen Addition des Palladiums an (*E*)-konfigurierte Substrate **D** werden *syn*- $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplexe *syn*-**G** gebildet, während der Einsatz von (*Z*)-Allylderivaten **F** zu *anti*-Komplexen *anti*-**I** führt. *Syn*-**G** und *anti*-**I** stehen über einen „verzweigten“  $\sigma$ -Komplex **H** miteinander im Gleichgewicht (Schema 5.6, A). Ausgehend von terminalen Alkenen **E** werden von Beginn an beide Intermediate durchlaufen. Da die thermodynamische Präferenz der Reaktion jedoch auf der Seite des *syn*-Komplexes *syn*-**G** liegt und darüber hinaus die  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung meist schneller erfolgt als der Angriff des Nucleophils, werden im Normalfall unabhängig von der eingesetzten Olefingeometrie der Edukte (**D** oder **F**) stets die (*E*)-konfigurierten Produkte **J** gebildet, solange das Nucleophil an der sterisch weniger gehinderten Position der Metall-Komplexe angreift. Den Sachverhalt, dass sich die *anti*-*syn*-Isomerisierung zwischen den auftretenden Metall-Komplexen in der Regel nicht unterdrücken lässt, konnten auch Murahashi *et al.* beobachten.<sup>[111]</sup> Bei der Umsetzung eines (*Z*)-konfigurierten Butendiol Derivats erhielten sie selbst unter Bedingungen, die eine chemoselektive Substitution der reaktiveren Phosphat-Gruppe erlaubten, bevorzugt das (*E*)-Produkt (Schema 5.6, B).

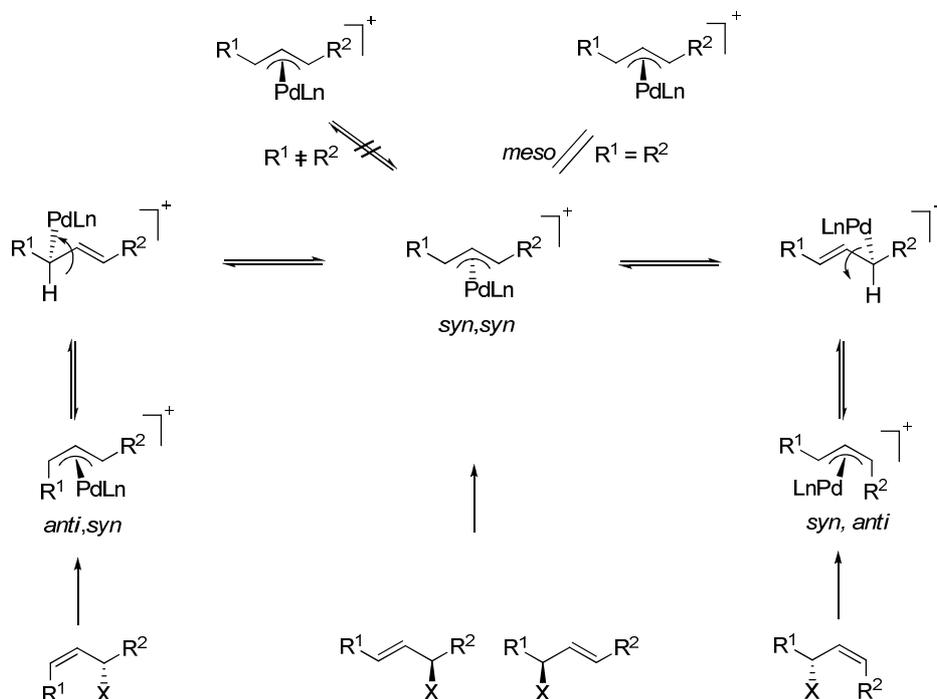


Schema 5.6 Konsequenzen der Isomerisierung terminaler  $\pi$ -Allyl-Palladium-Komplexe

Eine Option zur selektiven Synthese von (*Z*)-konfigurierten Produkten bietet beispielsweise der zusätzliche Einsatz von Liganden. Diese können entweder den *syn*-Komplex zugunsten des

*anti*-Komplexes destabilisieren<sup>[112]</sup> oder die Geschwindigkeit der *syn-anti*-Isomerisierung herabsetzen.<sup>[113]</sup> Eine Möglichkeit die Olefingeometrie auch ohne die Verwendung von Liganden zu erhalten, ist die Reaktionsdurchführung bei solch niedrigen Temperaturen, dass die Isomerisierung noch vollständig unterdrückt wird. Dafür sind jedoch äußerst reaktive Nucleophile notwendig (vgl. Kap. 5.3, Seite 82).<sup>[114]</sup>

Werden 1,3-disubstituierte Substrate in der allylischen Alkylierung eingesetzt, so müssen noch andere Aspekte bei der Isomerisierung berücksichtigt werden. Generell wird zwischen zwei Fällen unterschieden:  $R^1 = R^2$  und  $R^1 \neq R^2$  (Schema 5.7). Sind die beiden Substituenten am Allylterminus gleich, so liegt der intermediäre *syn,syn*-Komplex in der *meso*-Form vor und steht mit zwei zueinander enantiomeren *syn,anti*-Komplexen im Gleichgewicht. Die *meso*-Symmetrie des *syn,syn*-Komplexes führt allerdings dazu, dass die Isomerisierung der Komplexe stets auch mit einem Chiralitätsverlust verbunden ist. Aufgrund der minimalen sterischen Wechselwirkungen zwischen den Substituenten und der Koordinationssphäre des Palladiums sind bei den disubstituierten Allylsystemen ebenfalls die *syn,syn*-Komplexe thermodynamisch am stabilsten. Die auftretende *meso*-Symmetrie des *syn,syn*-Komplexes ist jedoch nicht nur hinderlich, sondern wird im Gegenteil oft genutzt zur Enantiodiskriminierung durch chirale Liganden.<sup>[115,116]</sup> Diese sind dazu in der Lage die *meso*-Symmetrie durch sterische oder elektronische Effekte aufzuheben und das Nucleophil somit selektiv an eine der beiden Allylpositionen zu steuern.

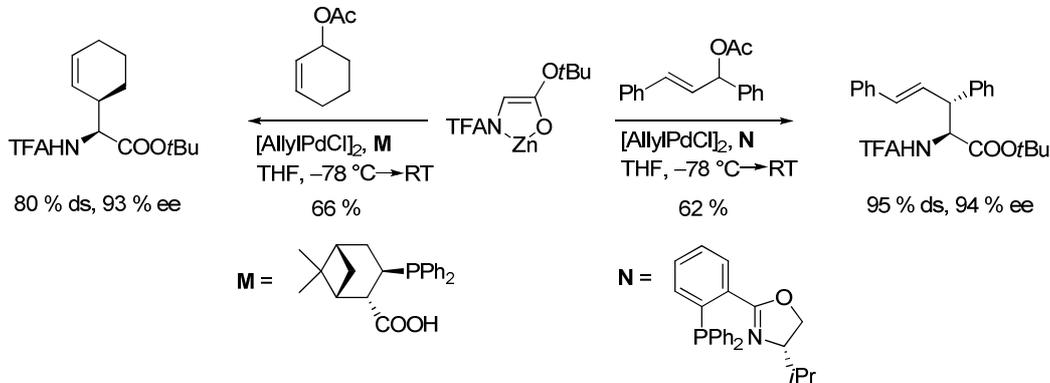


Schema 5.7  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung 1,3-disubstituierter Allyl-Komplexe

So gelangen Helmchen und Kazmaier *et al.* unter Einsatz chiraler Liganden die Enantiodiskriminierung verschiedenster symmetrisch substituierter Allylsubstrate (Schema 5.8).<sup>[117]</sup> Bei Einsatz

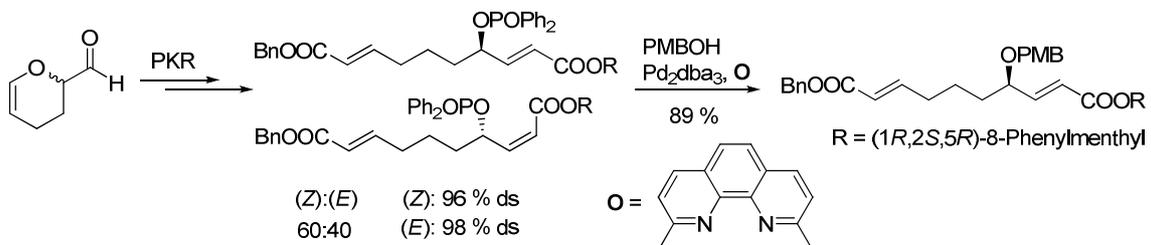
## 5 Kenntnisstand

von 1,3-Diphenylallylacetat und chelatisiertem TFA-Glycin-*tert.*-butylester als Nucleophil wurden besonders nach Verwendung des PHOX-Liganden **N** sehr hohe Selektivitäten erzielt. Obwohl die Umsetzung cyclischer Substrate in solch asymmetrischen Reaktionen anfänglich sehr häufig Probleme bereitete,<sup>[118]</sup> wurden unter Anwendung des Liganden **M** selbst mit Cyclohexenylacetat äußerst gute Ergebnisse erhalten.



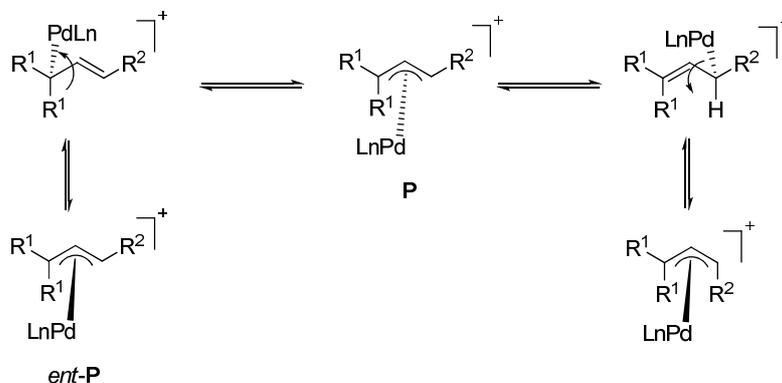
Schema 5.8 Enantiodiskriminierung von *meso*-Substraten durch chirale Liganden

Bei 1,3-disubstituierten Allylsystemen mit unterschiedlichen Resten ( $R^1 \neq R^2$ ) entstehen durch die mögliche Rotation Komplexe unterschiedlicher Geometrie (*syn,anti*; *anti,syn*), die jedoch alle nicht enantiomer zueinander sind (Schema 5.7). Daher racemisiert der *syn,syn*-Komplex in diesem Fall nicht, sondern ein von dem Allylsubstrat ausgehender Chiralitätstransfer kann beobachtet werden. Solche Substrat-kontrollierten, asymmetrischen Alkylierungen wurden bereits des Öfteren publiziert.<sup>[119]</sup> Ein äußerst gelungenes Beispiel, bei dem sich die erwähnten Vorteile von unsymmetrischen Allylsystemen elegant zu Nutzen gemacht wurden (Chiralitätstransfer des Edukts in Kombination mit der gegenüber dem nucleophilen Angriff schnelleren  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung) trat bei der Totalsynthese der Naturstoffe Pyranicin und Pyragonicin in Kraft.<sup>[120]</sup> In einem enantiokonvergenten Schritt konnten auf diese Weise zwei isomere Allylphosphate, die aus einer parallelen kinetischen Racematspaltung (PKR) eines racemischen Acrolein-Dimers stammten, zu nur einem Isomer des gewünschten Allylethers umgesetzt werden (Schema 5.9), da beide über den gleichen intermediären *syn,syn*-Komplex abreagierten.



Schema 5.9 Enantiokonvergente allylische Substitution eines 1,3-disubstituierten Allylsubstrats

Solange sich bei dreifach substituierten Allylsystemen in Position 1 und 3 unterschiedliche Reste ( $R^1 \neq R^2$ ) befinden, sind auch hier alle durchlaufenen  $\pi$ -Komplexe chiral. Durch Palladium-Insertion in das disubstituierte Ende des Allylsubstrats kann jedoch der zu **P** enantiomere Komplex *ent-P* gebildet werden und infolgedessen wieder Racemisierung der eingesetzten Allylkomponeute eintreten (Schema 5.10).



Schema 5.10  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung bei dreifach substituierten Allylsystemen

### 5.1.3 Regioselektivität

Ist der intermediäre  $\eta^3$ -Allyl-Palladium-Komplex unsymmetrisch aufgebaut, so muss zusätzlich zu stereochemischen Aspekten auch die Regioselektivität der Substitution betrachtet werden. Prinzipiell ist ein nucleophiler Angriff an beiden Enden des Komplexes denkbar, so dass folglich zwei regioisomere Produkte resultieren können. Eine Steuerung der Regioselektivität kann zum einen von dem Substrat ausgehen (Substrat-Kontrolle), beispielsweise durch die Art seines Mechanismus ( $S_N1$  oder  $S_N2$ ), durch sterische sowie elektronische Faktoren, auftretende Memory-Effekte oder einen Angriff an der reaktiven *anti*-Position des Palladium-Komplexes. Aber auch durch Liganden-Effekte kann die Regiochemie einer Reaktion beeinflusst werden (Liganden-Kontrolle). Auf beide Möglichkeiten soll im Folgenden näher eingegangen werden.

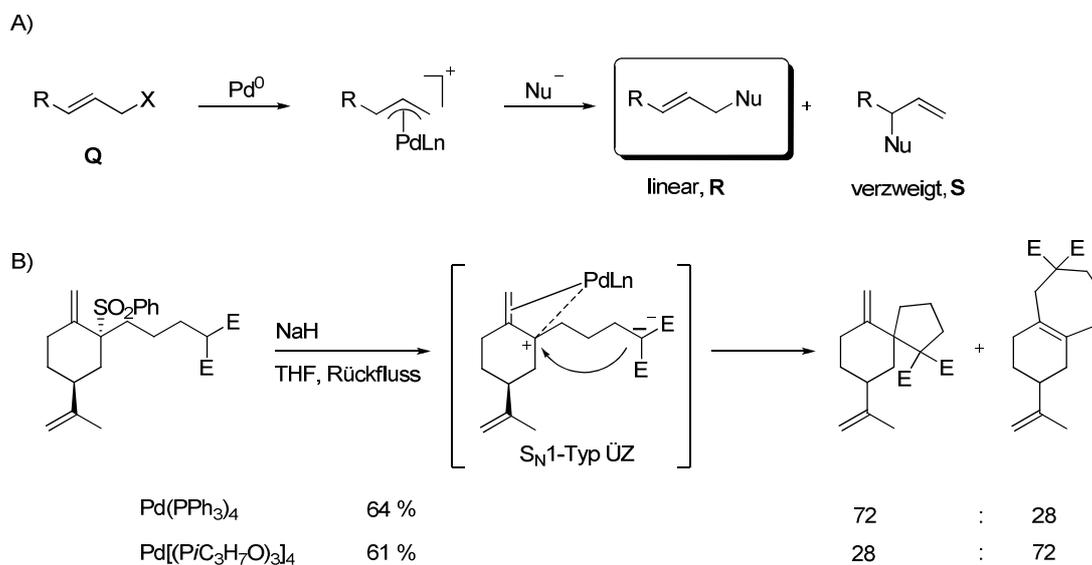
#### 5.1.3.1 Substrat-Kontrolle

##### a) Einfluss des sterischen Anspruchs von Substituenten/des mechanistischen Verlaufs

In der Regel erfolgt der Angriff weicher Nucleophile bevorzugt an der sterisch weniger gehinderten Position des Allylterminus.<sup>[121]</sup> Daher wird bei monosubstituierten Verbindungen **Q** die Bindungsbildung generell in der unsubstituierten Position des  $\eta^3$ -Allyl-Palladium-Komplexes beobachtet, so dass bevorzugt das lineare Substitutionsprodukt **R** entsteht (Schema 5.11, A).<sup>[122]</sup> Jedoch gibt es auch Reaktionsbedingungen, unter denen trotz der ungünstigeren sterischen Hinderung überwiegend das verzweigte Isomer **S** gebildet wird, beispielsweise beim Einsatz

## 5 Kenntnisstand

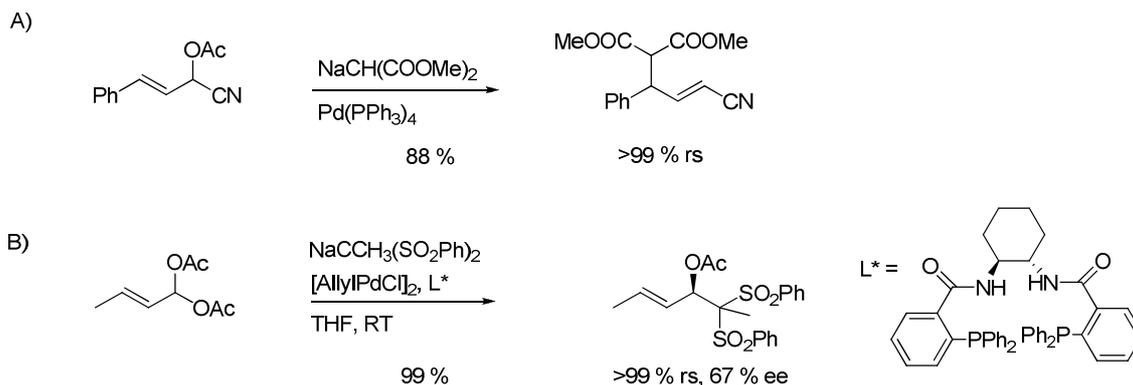
harter Nucleophile (Kap. 2.1.2.1) oder wenn die Reaktion eher über einen  $S_N1$ -artigen Übergangszustand verläuft. So konnten Trost *et al.* zeigen, dass die von ihnen untersuchten Sulfone unter Standardbedingungen über einen  $S_N1$ -artigen Übergangszustand zum Fünfring-Substitutionsprodukt abreagierten, während der Einsatz eines sterisch anspruchsvolleren Katalysators zu einem bevorzugten nucleophilen Angriff am sterisch günstigeren Ende des Allyl-Komplexes führte (Schema 5.11, B).<sup>[123]</sup>



Schema 5.11 Regioselektivität in Abhängigkeit vom sterischen Anspruch der Substituenten und vom Mechanismus

### b) Einfluss elektronischer Effekte

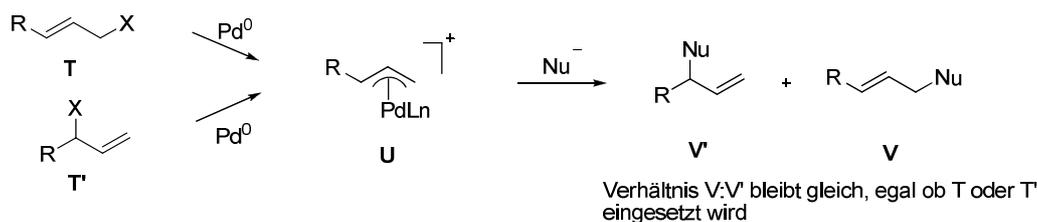
Die elektronischen Eigenschaften der allylischen Substituenten beeinflussen die Regioselektivität ebenfalls zu einem beträchtlichen Teil. Sind elektronenziehende Gruppen wie Nitrile, Ester oder aber auch  $CH_2OR$ -Gruppen im Substrat enthalten, so erfolgt der nucleophile Angriff meist distal zu diesen funktionellen Gruppen.<sup>[124]</sup> Tsuji *et al.* nutzten den dirigierenden Effekt der Cyanogruppe bei der Umsetzung von acetylierten Cyanhydrinen. So konnten sie die  $\gamma$ -alkylierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitrile in hohen Selektivitäten isolieren (Schema 5.12, A).<sup>[125]</sup> Schiebende Substituenten wie Methoxy- oder Acetoxy-Gruppen, Thioether und Amine dirigieren den Angriff des Nucleophils in die zu ihnen proximale Position, wie unter anderem von Trost *et al.* gezeigt werden konnte.<sup>[126]</sup> Sie setzten geminale Diacetate unter anderem auch zur asymmetrischen Allylierung ein, wobei ausschließlich ein Acetat durch entsprechende Nucleophile ausgetauscht wurde. Der nucleophile Angriff erfolgte hochregioselektiv in der Acetoxy-substituierten Position (Schema 5.12, B).<sup>[127]</sup>



Schema 5.12 Regioselektivität in Abhängigkeit von elektronischen Effekten

c) Einfluss des Memory-Effekts und der *anti*-Position

Der Memory-Effekt beschreibt das Phänomen, dass regioisomere Allylsubstrate **T** und **T'** in der allylischen Substitution nicht die gleichen Produktverhältnisse **V** und **V'** liefern,<sup>[128]</sup> obwohl der allgemeine Mechanismus der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung für diese isomeren Substrate einen identischen  $\eta^3$ -Palladium-Komplexes **U** postuliert (Schema 5.13).

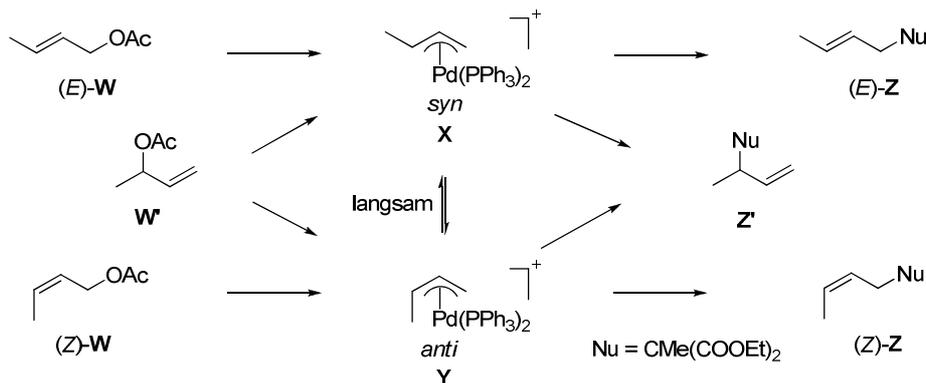


Schema 5.13 Produktbildung in der allylischen Alkylierung ohne Auftreten von Memory-Effekten

Eine Erklärung für dieses Verhalten bietet die Annahme, dass die Produktbildung nicht wie gewöhnlich durch den Angriff des Nucleophils nach der Einstellung des *syn-anti*-Gleichgewichts bestimmt wird, sondern dass die zwischen den Komplexen **X** und **Y** auftretende  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung gegenüber dem nucleophilen Angriff so langsam ist, dass das Isomerenverhältnis der Produkte **Z** bereits in dem anfänglichen Ionisierungsschritt festgelegt wird (Tabelle 5.1). Als Konsequenz wird bei der Produktbildung daher meistens eine hohe Stereoretention beobachtet. So konnten auch Norrby *et al.* zeigen, dass ausgehend von (*E*)-**W** überwiegend das lineare Substitutionsprodukt (*E*)-**Z** entsteht (Eintrag 1), da es kaum zur  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung kommt (12 %) und darüber hinaus der Angriff des Nucleophils bevorzugt am sterisch weniger gehinderten Terminus des *syn*-Komplexes **X** erfolgt. Einsatz des (*Z*)-konfigurierten Substrats (*Z*)-**W** führt dahingegen zu geringen Mengen von (*E*)-**Z** und annähernd gleiche Mengen an (*Z*)-konfiguriertem Produkt (*Z*)-**Z** und dem verzweigten Isomer **Z'** (Eintrag 2). Dieses Produktverhältnis zeigt, dass ebenfalls nur geringe Isomerisierung zum *syn*-Komplex auftritt (17 %) und die *anti*-

Position deutlich reaktiver ist als im *syn*-Komplex. Das verzweigte Edukt **W'** liefert hauptsächlich (*E*)-konfiguriertes Substitutionsprodukt, neben geringer Mengen an (*Z*)-**Z** und einer Menge an verzweigtem Produkt, die etwas höher war als erwartet (Tabelle 5.1, Eintrag 3). Dies lässt sich dadurch erklären, dass **W'** offensichtlich bevorzugt zum *syn*-Komplex **X** ionisiert, aber offensichtlich auch eine nicht zu vernachlässigende Menge an *anti*-Komplex **Y** entsteht.<sup>[129]</sup>

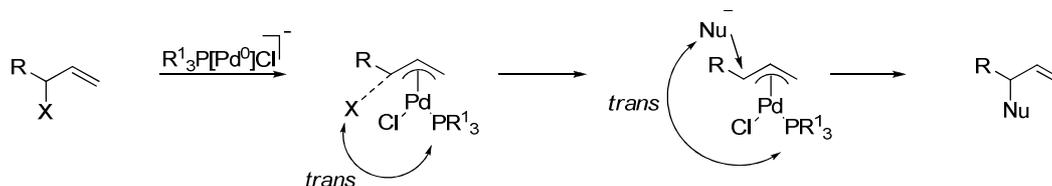
Tabelle 5.1 Regioselektivität in Abhängigkeit vom Memory-Effekt



Eintrag	Edukt	( <i>E</i> )- <b>Z</b> [%]	<b>Z'</b> [%]	( <i>Z</i> )- <b>Z</b> [%]
1	( <i>E</i> )- <b>W</b>	77	16	7
2	( <i>Z</i> )- <b>W</b>	15	38	47
3	<b>W'</b>	59	26	14

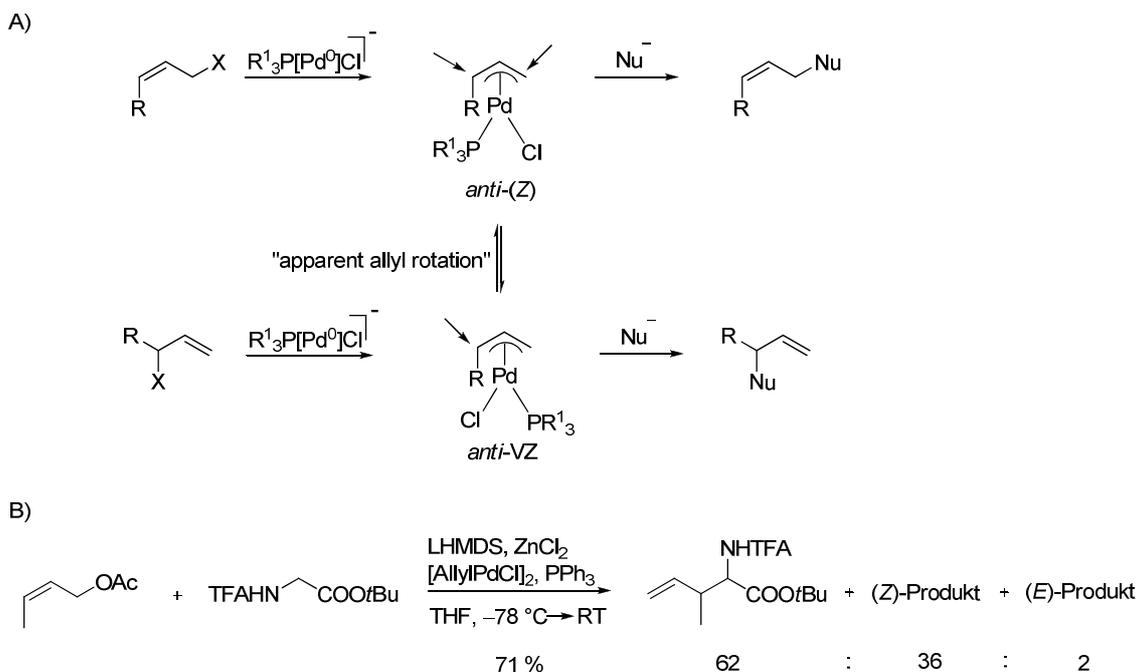
Die Zugabe von Chlorid-Ionen beeinflusst den Memory-Effekt insofern, als dass die Geschwindigkeit der  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung wieder beschleunigt wird. Infolgedessen entsteht ausgehend von (*Z*)-**W** mehr (*E*)-konfiguriertes Substitutionsprodukt (*E*)-**Z** (53 %), wohingegen der Einsatz des Substrats **W'** auch größere Mengen des verzweigten Allylierungsprodukts **Z'** liefert (51 %).<sup>[130]</sup> Dieses letzte Resultat lässt sich dadurch erklären, dass wahrscheinlich ein unsymmetrisch koordinierter Palladium-Komplex auftritt, in welchem eine Liganden-Position beispielsweise durch Chlorid statt Phosphin besetzt ist. Aufgrund seines größeren *trans*-Effekts ist das Phosphin dann nach dem Ionisierungsschritt gegenüber der Abgangsgruppe angeordnet und dirigiert das neu eintretende Nucleophil wieder *trans* zu sich selbst, und somit an den gleichen Allylterminus an dem auch die Abgangsgruppe war (Schema 5.14).<sup>[131]</sup> Der Memory-Effekt kann demnach unter entsprechenden Bedingungen auch zu einer Präferenz des nucleophilen Angriffs an derjenigen

Position des Allylsubstrats führen, an der sich ursprünglich die Abgangsgruppe befand (Regioretention).



Schema 5.14 Memory-Effekt gekoppelt mit *trans*-Effekt

Darüber hinaus gibt es allerdings auch die Möglichkeit, dass beim Auftreten eines unsymmetrisch koordinierten Allyl-Palladium-Komplex dieser sich so ausrichten kann, dass zunächst konkurrierende Effekte (intrinsische Aktivität und *trans*-Effekt) ergänzend wirken. So kann ausgehend von einem (*Z*)-konfigurierten Allylsubstrat ein *anti*-(*Z*)-Allyl-Komplex gebildet werden, in welchem der *trans*-Effekt das Nucleophil gegensätzlich zur reaktiveren *anti*-Position des Komplexes steuert, wodurch eine *mismatched*-Situation entsteht (Schema 5.15, A). In solch einem Fall besteht die Möglichkeit, dass der *anti*-(*Z*)-Allyl-Komplex *via* „apparent allyl rotation“ zum reaktiveren *anti*-VZ-Komplex isomerisiert, in welchem sich beide Effekte dann ergänzen.<sup>[132]</sup> Dies hat zur Folge, dass auch aus linearen (*Z*)-substituierten Edukten hauptsächlich die verzweigten Substitutionsprodukte resultieren können (Schema 5.15, B), obwohl die Wahrscheinlichkeit für einen nucleophilen Angriff an beiden Komplex-Termini eigentlich etwa gleich groß ist (bei R = Methyl: 55 % *anti*-Position, 45 % gegenüber zur *anti*-Position).<sup>[133]</sup>

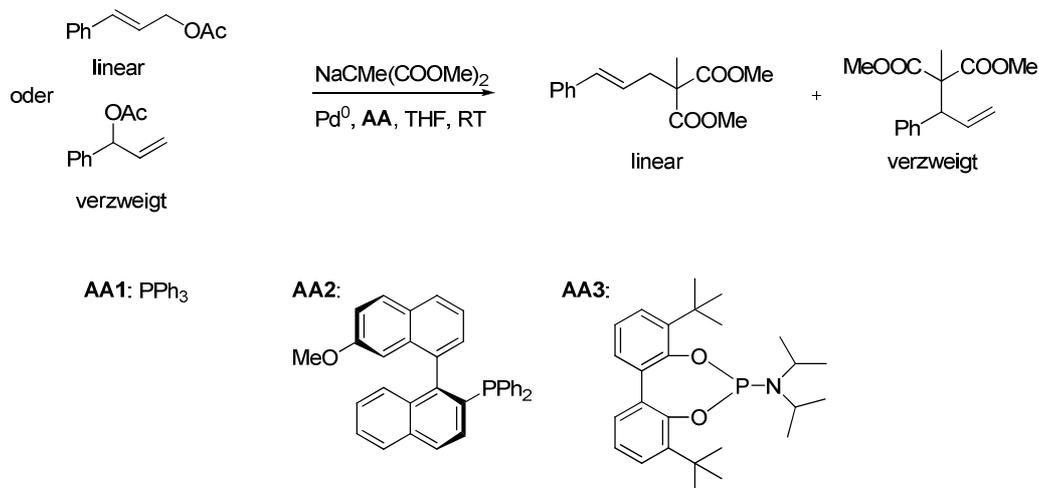


Schema 5.15 Memory-Effekt gekoppelt mit „apparent allyl rotation“

### 5.1.3.2 Liganden-Kontrolle der Regioselektivität der Allylierung

Durch den zusätzlichen Einsatz entsprechend konfigurierter Liganden innerhalb der allylischen Alkylierung kann nicht nur die Produktkonfiguration gesteuert werden (vgl. Kap. 5.1.2.3, Seite 67), sondern auch das Verhältnis der auftretenden Regioisomere.<sup>[134]</sup> Mit Triphenylphosphin als Ligand beobachteten Hayashi *et al.* unabhängig vom verwendeten Allylsubstrat (linear oder verzweigt) stets überwiegend das lineare Produkt (Tabelle 5.2). Dieses Ergebnis kann dadurch erklärt werden, dass bei terminalen Allyl-Komplexen eine schnelle  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung auftritt und somit als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Angriff des Nucleophils gilt, welcher bevorzugt am sterisch weniger gehinderten Ende des thermodynamisch stabileren *syn*-Komplexes. Wurden jedoch die Liganden **AA2** oder **AA3** dem Reaktionsgemisch zugefügt, so resultierte bei Einsatz des verzweigten Substrats auch ein deutlicher Anstieg der Menge an verzweigtem Substitutionsprodukt, obwohl dadurch die Konjugationseffekte zwischen Phenylring und Doppelbindung überwunden werden mussten (Tabelle 5.2). Die bei Einsatz von **AA2** bzw. **AA3** auftretende Regioretention wurde wie folgt begründet: bei den Liganden **AA2** und **AA3** entstehen aufgrund einer bevorzugten Monophosphinkoordination am Palladium unsymmetrische Komplexe, in welchen Phosphor stets *trans* zur Abgangsgruppe angeordnet ist. Während die Triphenylphosphinkomplexe (**AA1**) wie gewohnt isomerisieren können, ist die  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung bei Anlagerung der sterisch anspruchsvolleren Liganden **AA2** und **AA3** jedoch erheblich eingeschränkt, so dass insgesamt eine hohe Regioretention erzielt werden kann. Warum jedoch beim Einsatz des linearen Allylsubstrats mit **AA2** als Ligand eine höhere Menge an verzweigtem Produkt entstand als bei Verwendung von Triphenylphosphin, wurde nicht erklärt.<sup>[135]</sup>

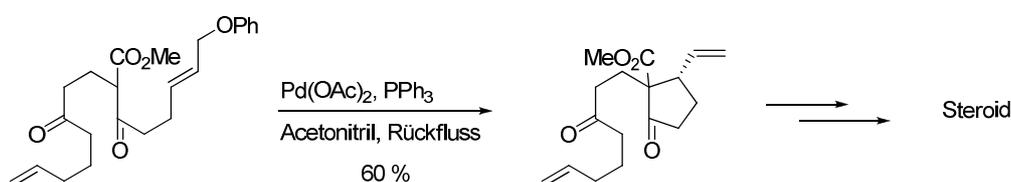
Tabelle 5.2 Beeinflussung der Regioselektivität durch verschiedene Liganden



Eintrag	Ligand	Edukt	Produkt linear:verzweigt
1	AA1	linear	91:9
2	AA1	verzweigt	92:8
3	AA2	linear	79:21
4	AA2	verzweigt	23:77
5	AA3	linear	97:3
6	AA3	verzweigt	33:67

## 5.2 Intramolekulare allylische Alkylierung stabilisierter Enolate

Gängige Methoden, die Anwendung zum Aufbau von Fünfringen finden, sind vorallem die Radikalreaktionen,<sup>[136]</sup> die Übergangsmetall-katalysierten Carbeninsertionen<sup>[137]</sup> und die [3+2]-Cycloadditionen.<sup>[138]</sup> Eine weitere attraktive Synthesestrategie stellt die Palladium katalysierte allylische Alkylierung dar. Sie zeichnet sich aus durch gute Ausbeuten und hohe Chemo-, Regio- und Diastereoselektivitäten. So bewiesen Tsuji *et al.* die Tauglichkeit dieses Reaktionstyps zur Synthese des D-Ringsystems von Steroiden und eröffneten damit neue Möglichkeiten in der Steroid-Herstellung (Schema 5.16).<sup>[139]</sup>



Schema 5.16 Intramolekulare AA eingesetzt zum Aufbau von des D-Rings von Steroiden

Aufgrund ihres hohen Toleranzbereichs gegenüber funktionellen Gruppen kann die Palladium-katalysierte, intramolekulare Allylierung nicht nur zum Aufbau unterschiedlicher Carbocyclen genutzt werden, sondern stellt auch eine attraktive Option zum stereoselektiven Aufbau verschiedenst substituierter Heterocyclen dar. Im Folgenden soll dabei vor allem auf die Anwendung dieses Reaktionstyps zur Synthese von  $\gamma$ -Lactamen eingegangen werden, da diese

## 5 Kenntnisstand

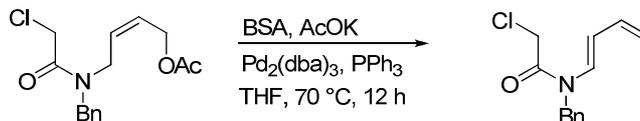
Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind. Auf dem Gebiet der Lactam-Herstellung waren besonders Poli *et al.* tätig.<sup>[140]</sup> Für ihre geplanten Untersuchungen synthetisierten sie ein Substrat **BB**, das eine nucleophile Komponente mit der benötigten *C-H*-Acidität beinhaltet, bei gleichzeitiger Anwesenheit eines Bestandteils, der zur Ausbildung eines  $\pi$ -Allyl-Komplexes befähigt war. Durch Zugabe von Bistrimethylsilylacetamid (BSA) und Kaliumacetat wurde ein stabilisiertes Enolat **CC** gebildet, welches folglich in der Lage war mit dem generierten  $\pi$ -Allyl-System intramolekular zum Substitutionsprodukt **DD** zu reagieren (Tabelle 5.3). In allen durchgeführten Versuchen entstanden selektiv die  $\gamma$ -Lactame **DD** mit *anti*-Konfiguration, wohingegen die Reaktionsausbeute in Abhängigkeit von der im Molekül enthaltenen elektronenziehenden Gruppe (EWG) etwas variierte (Tabelle 5.3).

Tabelle 5.3 Intramolekulare allylische Substitution in Abhängigkeit der EWG-Gruppe

Eintrag	EWG	Ausbeute [%]
1	MeOOC	69
2	MeCO	77
3	NC	70
4	PhSO <sub>2</sub>	78
5	(EtO) <sub>2</sub> PO	80
6	PhS	0
7	Cl	0

Wurden funktionelle Gruppen mit abgeschwächtem elektronenziehenden Effekt ins Enolsystem eingebaut, so konnte kein Cyclisierungsprodukt detektiert werden (Eintrag 6, 7). Grund dafür war vermutlich die nun verringerte Acidität der Methylengruppe, die unter den gegebenen Bedingungen nicht mehr deprotoniert und damit für einen nucleophilen Angriff folglich nicht mehr aus-

reichend aktiviert werden konnte. So trat statt dem gewünschten Substitutionsprodukt **DD** unter den basischen Bedingungen Eliminierung zum entsprechenden 1,3-Dien ein (Schema 5.17).

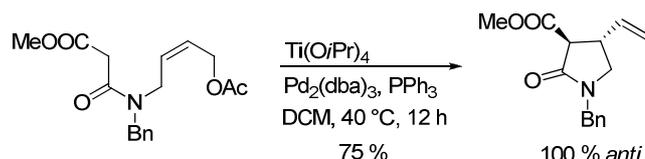


Schema 5.17 Eliminierung des Allylsubstrats zum 1,3-Dien

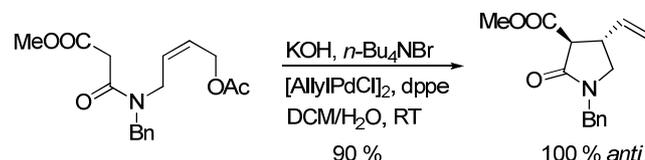
Ausgehend von diesem Grundprinzip folgten von der gleichen Arbeitsgruppe noch weitere Veröffentlichungen zu optimierten Reaktionsbedingungen, Erweiterungen der Synthesemethode auf modifizierte Substrate, sowie asymmetrische Versionen dieses Protokolls. So erbrachte die Enolisierung mit Titantris-*iso*-propoxid eine Ausbeutesteigerung um 6 %, bei gleichzeitig milderen Reaktionsbedingungen (40 °C statt 70 °C; Schem a 5.18, A). Durch den stärkeren Lewis-Säure-Charakter des Titans im Vergleich zu Pd(II) konnte der pKs-Wert der koordinierenden Methylenkomponente so weit herabgesetzt werden, dass die Deprotonierung einer noch breiteren Vielfalt an nucleophilen Spezies möglich wurde.<sup>[141]</sup> Eine zusätzliche Verbesserung der Ausbeute konnte durch die Anwendung von phasentransferkatalytischen Bedingungen erzielt werden (Schema 5.18, B). Die allylische Substitution der eingesetzten Acetamidenoate war somit bereits bei Raumtemperatur durchführbar. Eine Erklärung für diese erhöhte Reaktivität lieferte ein Vergleich der neu-auf tretenden Übergangszustände mit denen aus vergangenen Reaktionen. Bei den ehemaligen Versuchsbedingungen lagen alle Atome der Enol-Komponente resonanzstabilisiert und Metall-chelatisiert in einer Ebene ( $\alpha$ ), während die Ebene des Allylsystems ( $\beta$ ) senkrecht zur Enolat-Ebene angeordnet war (Schema 5.18, C). Eine optimale Überlappung der Orbitale erfordert jedoch eine parallele Disposition der Ebenen, wozu es notwendig wird die bestehende Konjugation zwischen deprotonierter Malonatgruppe und Amidbindung teilweise aufzuheben, so dass freie Rotation gewährleistet werden kann (vgl.  $\alpha'$ ). Da bei den neu entwickelten Reaktionsbedingungen eben kein zur Chelatisierung fähiges Metallion mehr vorhanden war, konnte genau solch ein postuliertes zwitterionisches Enolat/ $\eta^3$ -Allyl Intermediat generiert werden, welches dementsprechend schnell zum Cyclisierungsprodukt abreagierte. Eine weitere Bestätigung dieser mechanistischen Spekulationen lieferte die analoge Reaktionsdurchführung mit Natriumhydrid als Base, jedoch unter Zusatz von Kronenether als Natrium-Fänger, denn auch unter diesen Bedingungen konnte eine Beschleunigung der Reaktionszeit erzielt werden. Alle Erweiterungen des ursprünglichen Syntheseprotokolls führten ebenfalls ausschließlich zu den *anti*-konfigurierten Lactamen (Schema 5.18).<sup>[142]</sup>

## 5 Kenntnisstand

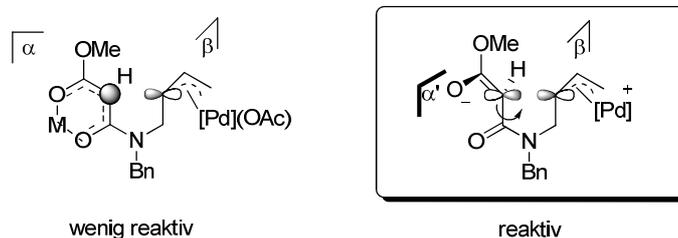
### A) Titan-Enolisierung



### B) Phasentransfer-Bedingungen

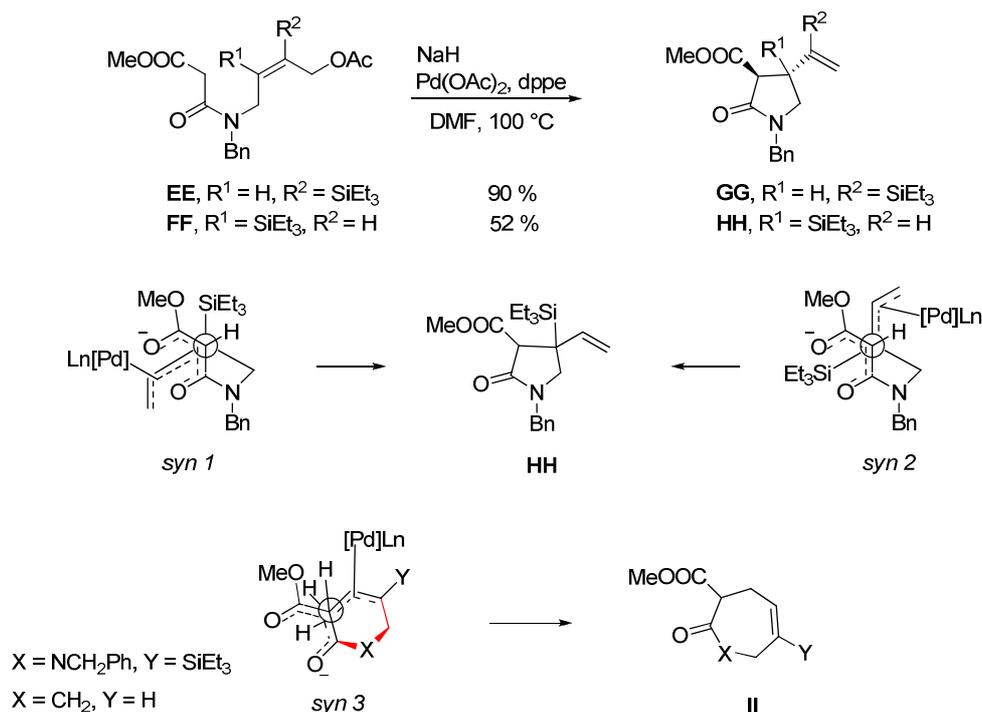


### C) Erklärung der Reaktivität



Schema 5.18 Optimierung der Reaktionsbedingungen

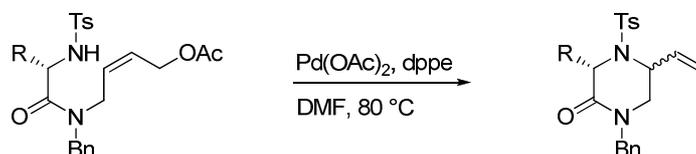
Ebenfalls interessant war die von Poli *et al.* durchgeführte Cyclisierung der silylierten Allylsubstrate **EE** und **FF** (Schema 5.19). Während Silicium-substituierte  $\eta^3$ -Allyl-Palladium-Komplexe ein Nucleophil normalerweise in die Position distal zum Silicium dirigieren,<sup>[143]</sup> beobachteten Poli *et al.* bei beiden Substraten ausschließlich eine 5-exo-trig Cyclisierung und keine 7-endo-trig Konkurrenzreaktion. Erklärt wurde dieses Ergebnis durch Betrachtung der möglichen Übergangszustände. Zur Gewinnung des 7-Ring-Substitutionsprodukts **II** müsste der Palladium-Komplex *syn* **3** durchlaufen werden. Dieser setzt jedoch einen geeigneten dihedralen Winkel der C-C-X-C-Anordnung voraus. Obwohl diese Voraussetzung beispielsweise mit  $\beta$ -Ketoestern (X = CH<sub>2</sub>) leicht erfüllt werden kann, führt die planare Geometrie der Amidbindung (X = NCH<sub>2</sub>Ph) zu Werten nahe 0° (bzw. 360°). Demzufolge verläuft die Reaktion nicht über den  $\pi$ -Allyl-Komplex *syn* **3**, sondern es stellt sich bevorzugt ein Gleichgewicht der Übergangszustände *syn* **1** und *syn* **2** ein, in welchen die sterisch anspruchsvolle Silylgruppe jeweils die *syn*-Position besetzt und der Rest der Kette somit in die *anti*-Position gezwungen wird. Die beiden betrachteten Komplexe führen zwar zu unterschiedlichen Diastereomeren, erklären aber die bevorzugte Bildung der Pyrrolidone gegenüber den Siebenringprodukten. Die vorherrschende *anti*-Konfiguration wird damit begründet, dass auch nach der erfolgten C-C-Knüpfung noch Deprotonierung (durch NaOAc) stattfinden kann, wodurch das Gleichgewicht zu Gunsten des stabileren Diastereomers verschoben wird (Schema 5.19).<sup>[144]</sup>



Schema 5.19 Allylische Substitution Silyl-substituierter, stabilisierter Amidinolate

Von der gleichen Arbeitsgruppe wurden auch verschiedene Aminosäureamid-Derivate Palladium-katalysiert cyclisiert (Tabelle 5.4). Dabei erfolgte die Deprotonierung des Substrats jedoch nicht wie bei den Malonamiden an der Methylengruppe, sondern an der tosylierten Aminfunktion, so dass nach *N*-Allylierung Piperazinone als Substitutionsprodukte resultierten. Die beobachteten Ausbeuten lagen dabei unabhängig von der Aminosäureseitenkette R immer über 98 %, während die Selektivitäten, in diesem Fall zu Gunsten des *syn*-Isomers, mit zunehmendem sterischen Anspruch von R anstiegen (Tabelle 5.4).

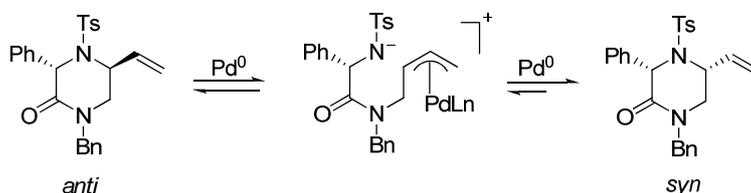
Tabelle 5.4 Allylische Aminierung verschiedener Aminosäurederivate



Eintrag	R	Ausbeute [%]	<i>syn:anti</i>
1	Me	≥ 98	50:50
2	<i>i</i> -Bu	≥ 98	60:40

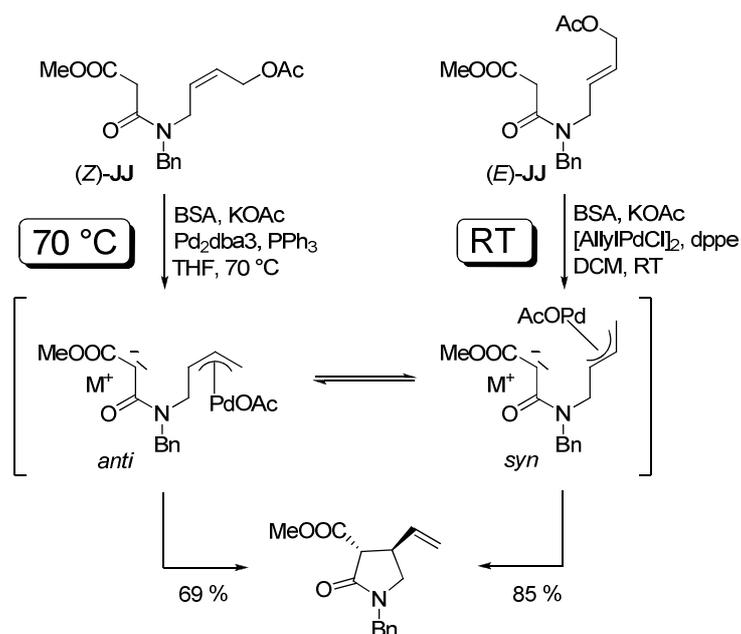
3	Bn	$\geq 98$	65:35
4	Ph	$\geq 98$	74:26
5	s-Bu	$\geq 98$	95:5

Zur Aufklärung dieser aus dem Cyclisierungsprozess resultierenden Konfiguration wurde folgendes Experiment durchgeführt: eine äquimolare Mischung aus dem Phenyl-substituierten *anti*-Piperazinon und dem entsprechenden Acetat (Edukt) wurden zur Reaktion gebracht. Als Ergebnis entstand nicht wie erwartet eine *anti:syn* 63:37-Mischung [100 % *anti*-Produkt + 26 % *anti*-Produkt gebildet aus Edukt = 126:74 (*anti:syn*)], sondern ein 50:50-Gemisch. Somit konnte gezeigt werden, dass 26 % des *anti*-Produkts zum *syn*-Isomer epimerisiert waren und die Aminierung folglich ein reversibler Prozess ist mit Gleichgewichtsverschiebung zu Gunsten der *syn*-konfigurierten Verbindung (Schema 5.20). Die bevorzugte *syn*-Konfiguration der Piperazinone wurde damit begründet, dass bei der tetrahedralen Anordnung des Sulfonamid-Stickstoffs die sperrige Tosyl-Gruppe bevorzugt äquatorial und das freie Elektronenpaar des Stickstoffs axial angeordnet ist. Somit ist die *syn*-Konfiguration die einzig mögliche Anordnung bei der sowohl der Aminosäurerest (Ph) als auch die Vinylgruppe eine Stellung *anti* zur Tosylgruppe einnehmen können.<sup>[145]</sup>



Schema 5.20 Reversibilität der Aminierungs-Reaktion

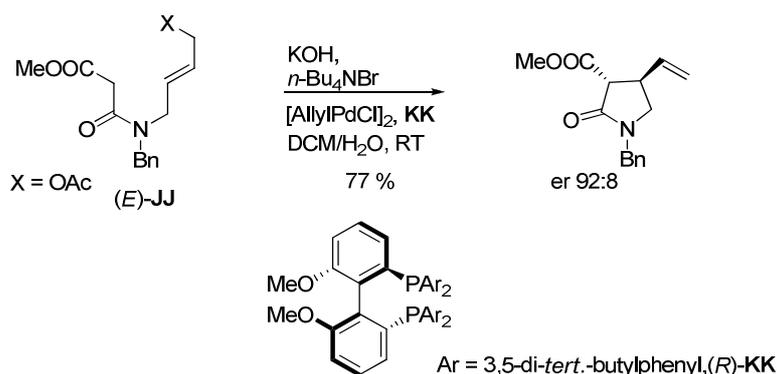
Versuche mit verschiedenen konfigurierten Amidolenaten (*Z*)-**JJ** und (*E*)-**JJ** zeigten, dass das (*E*)-Isomer bereits unter wesentlich mildereren Reaktionsbedingungen als sein (*Z*)-Analogon umgesetzt werden konnte (Schema 5.21). Dieses unterschiedliche Reaktionsverhalten führte Poli *et al.* zu dem Schluss, dass sich unter den zur Umsetzung des (*E*)-Isomers gewählten Bedingungen (DCM, RT) kein *anti:syn*-Gleichgewicht einstellt, weil bei den vorherrschenden niedrigen Temperaturen nur der *syn*-Komplex cyclisieren kann (vgl. *anti*-Komplex: cyclisiert erst bei 70 °C). Diese neu gewonnene Erkenntnis war gleichzeitig die Grundlage für die nachfolgenden Untersuchungen der Arbeitsgruppe zum Einfluss chiraler Liganden in der betrachteten Reaktion (Tabelle 5.5).<sup>[146]</sup>



Schema 5.21 Reaktionsverlauf der allylischen Substitution, ausgehend von (*Z*)- und (*E*)-Isomer

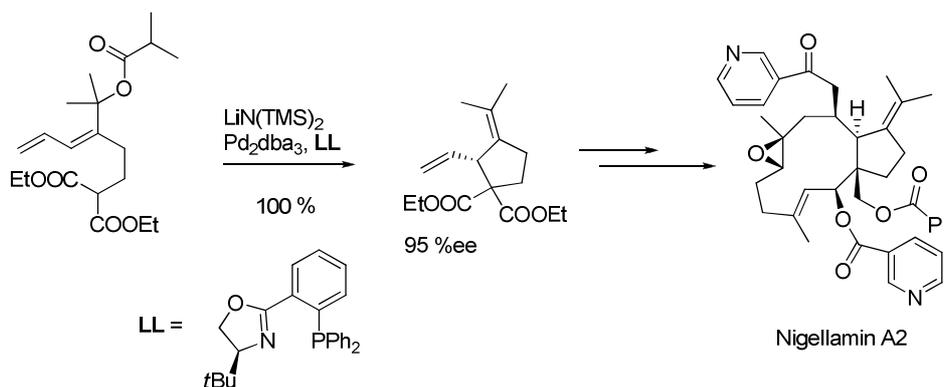
Die Umsetzung von (*E*)-JJ mit dem chiralen Liganden **KK** lieferte unter biphasischen Bedingungen das gewünschte Pyrrolidon in guter Ausbeute und Selektivität (Tabelle 5.5). Jedoch stellte sich in diesem Zusammenhang die Frage, welcher Schritt der allylischen Substitution geschwindigkeitsbestimmend und somit für die Enantiodiskriminierung verantwortlich ist, der Ionisierungsschritt oder die C-C-Bindungsbildung. Wäre der Ionisierungsschritt limitierend, so sollten unterschiedliche Abgangsgruppen am Allylsubstrat und eine Veränderung der Palladium-Menge einen Einfluss auf die Enantioselektivitäten haben, wohingegen dieser Parameterwandel die Selektivitäten nicht beeinflussen würde, wenn die C-C-Knüpfung der langsamere der beiden Schritte wäre. Die erhaltenen Ergebnisse zeigten, dass weder unterschiedliche Abgangsgruppen noch variable Mengen an Katalysator sich nennenswert auf die Enantioselektivität der Reaktion auswirkten. Dadurch konnten Poli *et al.* beweisen, dass die C-C-Bindungsbildung der geschwindigkeitsbestimmende und somit auch enantiodiskriminierende Schritt der untersuchten Reaktion ist.<sup>[146]</sup>

Tabelle 5.5 Enantiodiskriminierung durch chirale Liganden



Eintrag	X	Pd [mol%]	Ausbeute [%]	er
1	OAc	2.5	77	92:8
2	OPMB	2.5	36	88:12
3	OCOOMe	2.5	58	89:11
4	OAc	0.5	41	89:11
5	OAc	0.25	3	90:10

Obwohl die Palladium-katalysierte intramolekulare allylische Alkylierung zur Synthese von organischen Verbindungen häufig genutzt wird,<sup>[100]</sup> existieren nur wenige erfolgreiche, enantioselektive Varianten.<sup>[147, 148]</sup> Neben der Arbeitsgruppe Poli präsentierten Ready *et al.* ein weiteres erwähnenswertes Beispiel (Schema 5.22). Ihnen gelang durch asymmetrische intramolekulare allylische Substitution ein Schlüsselschritt in der enantioselektiven Herstellung von Nigellamin A2 (Schema 5.22). Dabei wurde das gewünschte Produkt in einer *anti*-Baldwin Cyclisierung (5-*endo*-trig) nach Einsatz des Liganden **LL** in einer hervorragenden Regio- sowie Stereoselektivität erhalten.<sup>[149]</sup>

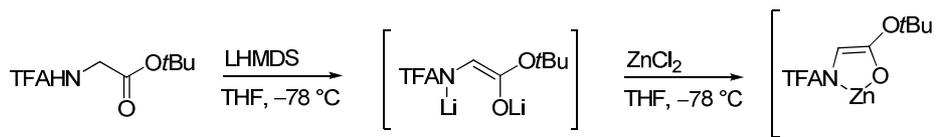
Schema 5.22 Enantiodiskriminierung von Ready *et al.*

### 5.3 Intermolekulare allylische Alkylierung chelatisierter Ester- und Amidenoate

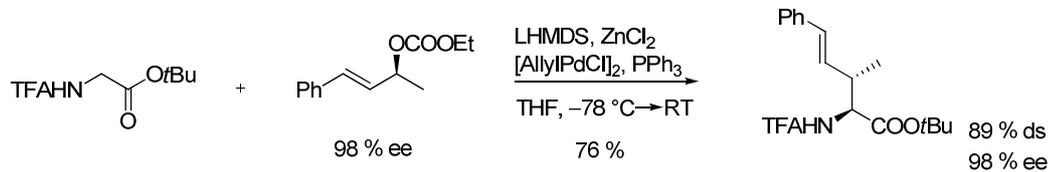
Die intermolekulare Palladium-katalysierte allylische Alkylierung bietet eine attraktive Option zum stereoselektiven Aufbau von nicht-cyclischen,  $\alpha$ -monosubstituierten Aminosäuren. In der Arbeitsgruppe von Prof. Kazmaier werden für diesen Reaktionstyp überwiegend chelatisierte Glycinesterenoate als Nucleophile eingesetzt (Schema 5.23, A). Die Zink-Chelatisierung der generierten Enolate bewirkt eine Fixierung ihrer Geometrie und dadurch im Vergleich zu gewöhnlichen Lithiumenolaten auch eine erhöhte Stabilität gegenüber thermischem Zerfall. Hinsichtlich Selektivität und Ausbeute in der allylischen Alkylierung hat sich die orthogonale Kombination von TFA-Amid und *tert.*-Butylester als optimales Schutzgruppenmuster bewährt. Generiert werden die Glycinesterenoate ausgehend vom TFA-Glycin-*tert.*-butylester durch zweifache Deprotonierung mittels LHMDS und nachfolgender Transmetallierung durch Zinkchlorid. Angesichts der hohen Reaktivität dieser Enolate werden Palladium-katalysierte Umsetzungen somit bereits bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  möglich, einem Temperaturbereich in welchem die  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung der Allyl-Komplexe vollständig unterdrückbar ist. Weiterhin erlaubt die fixierte Enolatgeometrie eine hoch diastereoselektive Synthese der *anti*-konfigurierten Aminosäurederivate. Bei Verwendung optisch aktiver Substrate gelingt ein nahezu vollständiger Chiralitätstransfer. Dabei erfolgt der Angriff des Nucleophils regioselektiv unter Ausbildung des thermodynamisch stabileren Substitutionsprodukts mit konjugierter Doppelbindung (Schema 5.23, B).<sup>[150]</sup>

## 5 Kenntnisstand

### A) Herstellung Glycinesterenolat



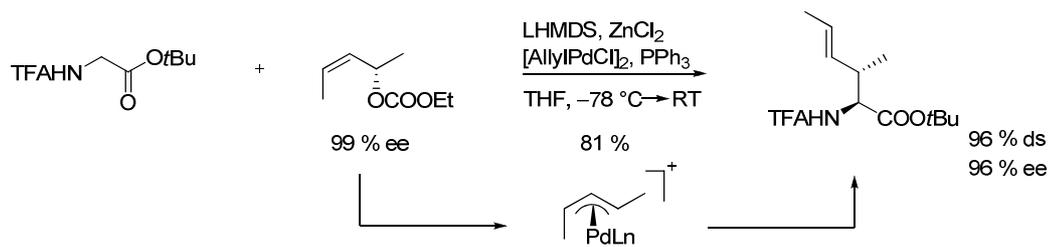
### B) Beispiel für den Einsatz von Glycinesterenolaten



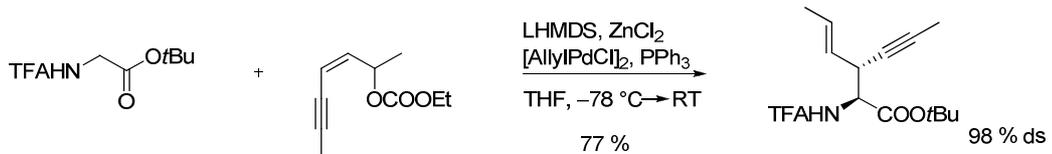
Schema 5.23 Generierung und Einsatz von Glycinesterenolaten

Einen interessanten Nachweis dafür, dass die  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung bei Verwendung von chelatisierten Glycinesterenolaten unterdrückt werden kann, zeigt Schema 5.24. So reagiert ein (*Z*)-konfiguriertes 1,3-Dimethylallylsubstrat unter nahezu vollständigem Chiralitätstransfer zum (*E*)-isomeren Produkt (Schema 5.24, A). Dasselbe Produkt würde man auch ausgehend von (*E*)-konfiguriertem Startmaterial erhalten, allerdings in racemischer Form, da der hieraus gebildete  $\pi$ -Allyl-Komplex achiral ist (vgl. Kap. 5.1.2.3, Seite 66). Würde diese Doppelbindungsgeometrie also durch einen intermediär auftretenden *meso-syn,syn*-Komplex zu Stande kommen, so wäre ein Verlust der chiralen Information zu beobachten. Dementsprechend erfolgt der nucleophile Angriff stattdessen tatsächlich an der reaktiveren *anti*-Position des intermediären *anti-syn*-Komplexes.<sup>[151]</sup> Die Substitution an dieser Stelle ist sogar so stark bevorzugt, dass selbst Konjugationseffekte überkompensiert werden, wie M. Pohlmann zeigen konnte (Schema 5.24, B).<sup>[152]</sup>

### A)

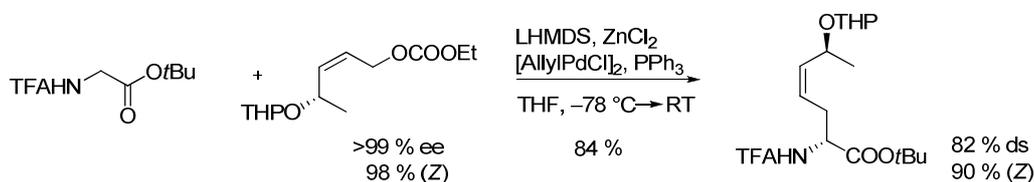


### B)



Schema 5.24 Unterdrückung der  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung durch Einsatz von Glycinesterenolaten

Durch die unterdrückbare  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung war dann auch eine erfolgreiche Überführung von (Z)-konfigurierten Allylsubstraten in die geometrisch analogen Substitutionsprodukte möglich.<sup>[114]</sup> In dem unten aufgeführten Beispiel gelang beim Aufbau des neuen  $\alpha$ -Zentrums zusätzlich zum Konfigurationserhalt noch ein hoher 1,5-Chiralitätstransfer (Schema 5.25).<sup>[153]</sup>

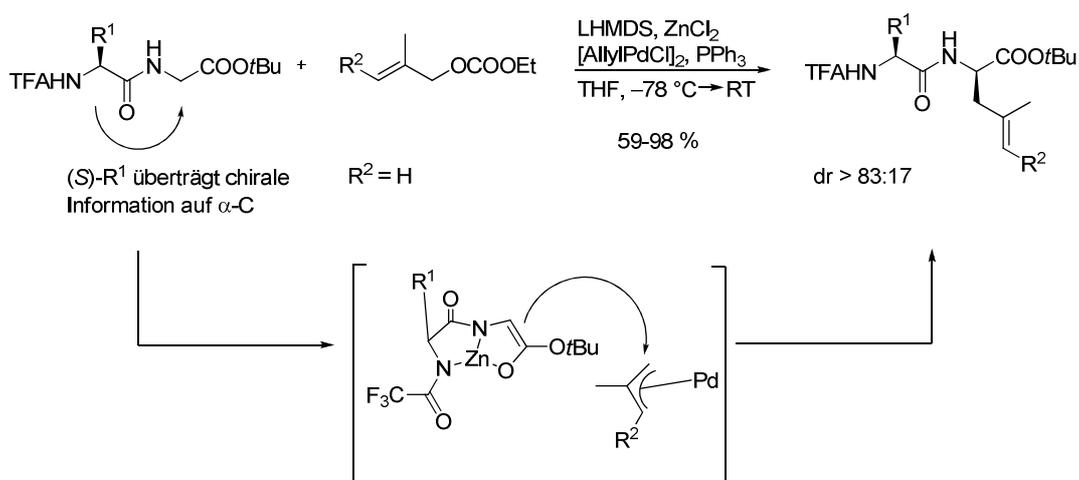


Schema 5.25 Erhalt der (Z)-Geometrie bei Einsatz von Glycinesterenolaten

Darüber hinaus konnte die erfolgreiche Unterdrückung der Isomerisierung auch zur selektiven Herstellung verzweigter Substitutionsprodukte genutzt werden (vgl. Kap. 5.1.3.1, Schema 5.15, B).

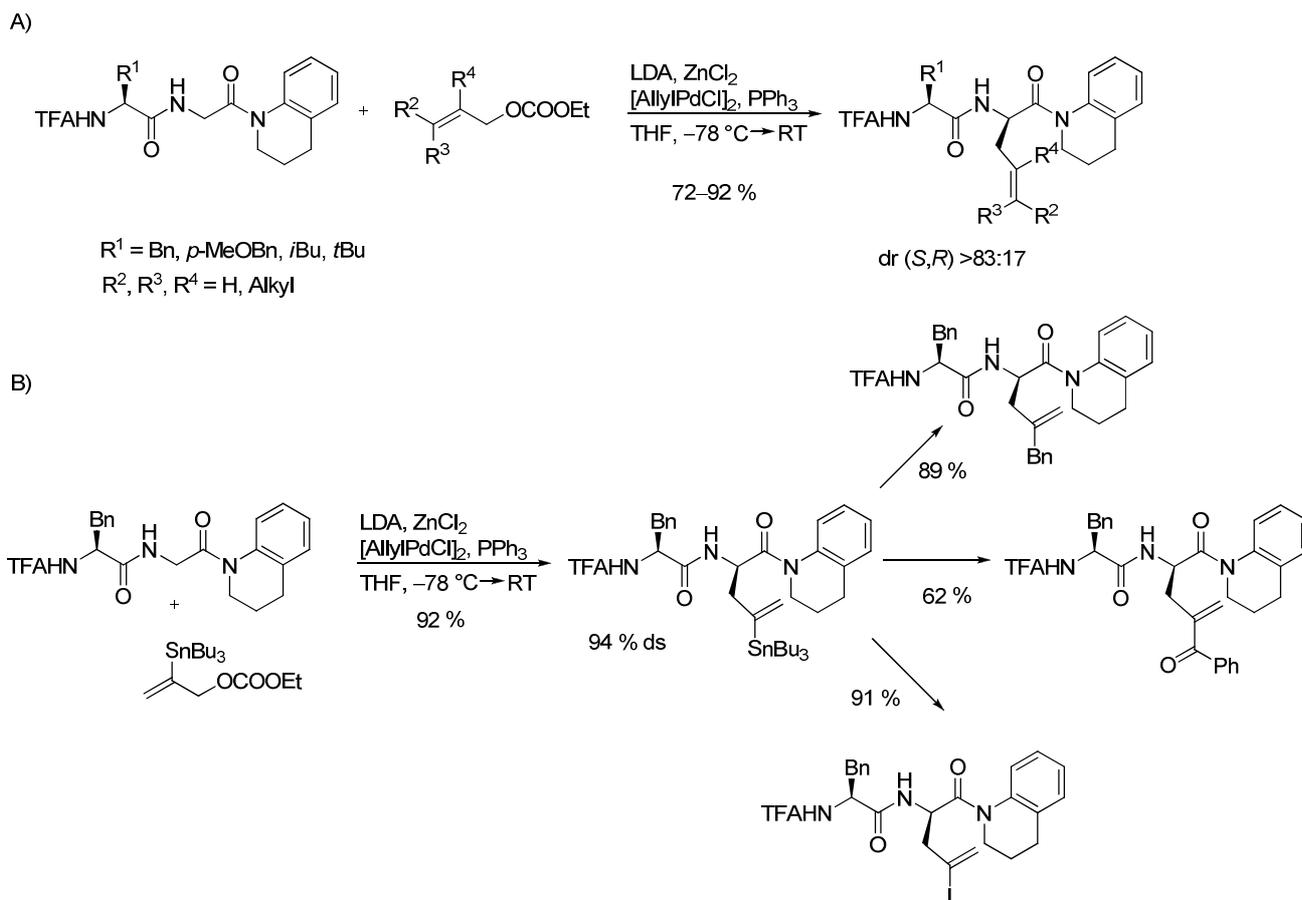
Eine eindrucksvolle Erweiterung der allylischen Substitution mit chelatisierten Nucleophilen fand durch J. Deska statt, der die aus der Umsetzung von Aminosäuren gewonnenen Erkenntnisse auf Peptidesterenolate übertrug.<sup>[154]</sup> Ziel war dabei der Chiralitätstransfer von der Seitenkette im Peptid, die sich in Nachbarschaft zum C-terminalen Glycinester befand auf dessen Methylengruppe, so dass dort nach erfolgreicher Reaktion schließlich der Aufbau eines neuen Stereozentrums gelingen sollte (Tabelle 5.6). Möglich wurde diese Stereoinduktion ebenfalls durch die Chelat-Fixierung der Glycinesterenolate. Die Aminosäure-Seitenkette  $R^1$  schirmt eine Hälfte des Chelatkomplexes weitestgehend ab, so dass als Konsequenz der nucleophile Angriff am sterisch anspruchsvollen  $\pi$ -Allyl-Pd-Komplex vor allem an der zu  $R^1$  gegenüberliegenden Seite des Komplexes begünstigt wird (Tabelle 5.6). Bei der Umsetzung von (S)-konfigurierten Aminosäure-Seitenketten ( $R^1$ ) resultieren somit stets bevorzugt die (R)-konfigurierten  $\alpha$ -Zentren, wobei die beobachteten Selektivitäten mit zunehmendem sterischen Anspruch der Seitenkette  $R^1$  ansteigen. Auch die erhaltenen Ausbeuten sind meist gut bis sehr gut (Tabelle 5.6). Insgesamt betrachtet erlaubt diese Methode also eine nachträgliche und sogar stereoselektive Modifizierung von bestehenden Depsipeptiden auf eine äußerst elegante Art.

Tabelle 5.6 Stereoselektive Umsetzungen von Peptidesterenolaten



Eintrag	R <sup>1</sup> (Aminosäure)	Ausbeute [%]	dr(S,R):(S,S)
1	Ala	85	83:17
2	Leu	89	92:8
3	Phe	92	93:7
4	Tle	73	93:7
5	Ser(OTBDPS)	98	92:8

Dieses Konzept konnte zu einem späteren Zeitpunkt sogar auf Peptidamidenolaten erweitert werden.<sup>[87]</sup> Auch hier induzieren unterschiedliche Seitenketten R<sup>1</sup> am Peptid hohe Selektivitäten in den Substitutionsprodukten (Schema 5.26). Zum Beweis der Allgemeingültigkeit dieses Syntheseprotokolls wurden Allylsubstrate mit verschiedenstem Substitutionsmuster umgesetzt. In allen Fällen wurden durchgängig hohe Ausbeuten und Selektivitäten erzielt (Schema 5.26, A). Da die Amidenolaten jedoch erst in einem höherem Temperaturbereich als ihre Ester-Analoga reagieren, kann die  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ -Isomerisierung somit nicht mehr vollständig unterdrückt werden und der Erhalt von (*Z*)-Doppelbindungsgeometrien ist folglich nicht mehr möglich. Jedoch weiterhin positiverwähnenswert ist die gelungene Synthese eines stannylierten Peptids, welches ein idealer Kandidat für nachfolgende Modifizierungen *via* Kreuzkupplungsreaktionen ist. Durch Stille-Kupplung können dadurch sogar solche funktionelle Gruppen in der Aminosäureseitenkette platziert werden, die dort bisher nur äußerst umständlich zu erzeugen waren (Schema 5.26, B).

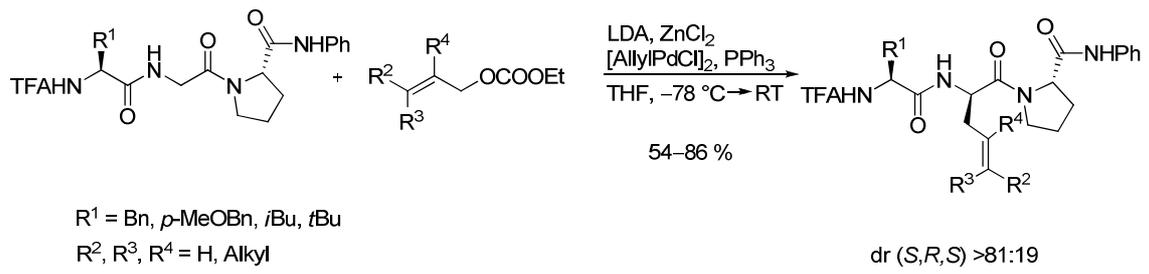


Schema 5.26 Stereoselektive Umsetzungen von Dipeptid-Amidenolaten

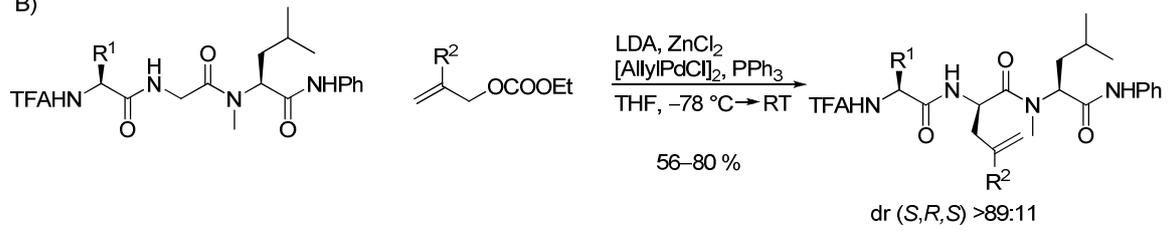
Eine Palladium-katalysierte Substitution an Tripeptid-Amidenolaten gelang ebenfalls in hohen Ausbeuten und Selektivitäten (Schema 5.27).<sup>[88]</sup> Anfänglich durchgeführte Experimente schlossen eine „störende Induktion“ des C-terminalen Prolins aus, so dass die in A) erhaltenen Selektivitäten tatsächlich aus der Steuerung durch die Aminosäureseitenkette  $\text{R}^1$  stammten (Schema 5.27, A). Dass prinzipiell jedoch auch die C-terminale Aminosäure Stereoselektivität induzieren kann, bewies die Anknüpfung von *N*-methyltem Leucin an den peptidischen C-Terminus. Während mit dem (S,R)-Diastereomer eine Mischung aus gleichen Anteilen beider Epimere entstand, lieferte das (S,S)-konfigurierte Edukt in nahezu allen Fällen Selektivitäten von über 90 % (Schema 5.27, B). Zusammenfassend betrachtet ist die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung also ein exzellentes Mittel zur stereoselektiven Peptidmodifikation und somit auch ein attraktives Tool für die Natur- und Wirkstoffsynthese.

## 5 Kenntnisstand

A)



B)

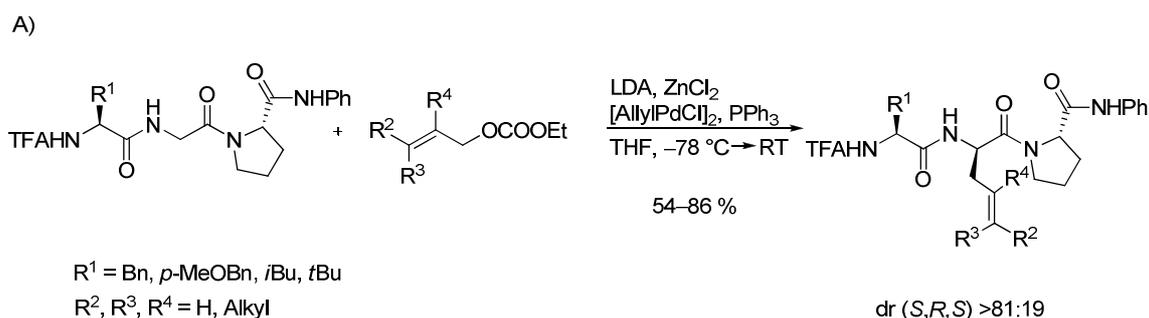


Schema 5.27 Stereoselektive Umsetzungen von Tripeptid-Amidenolaten

## 6 Ergebnisse und Diskussion

### 6.1 Problemstellung und geplante Vorgehensweise

Aufgrund des permanenten Bedarfs an unnatürlichen Aminosäurederivaten für die Natur- und Wirkstoffsynthese ist die Chemie von chelatisierten Aminosäureenolaten in der Arbeitsgruppe Kazmaier eines der Hauptforschungsgebiete. So konnte gezeigt werden, dass Di- und Tripeptid-Amide nach ihrer Deprotonierung und nachfolgender Chelatisierung äußerst selektiv in einer Palladium-katalysierten allylischen Substitution mit verschiedenen Allylsubstraten umgesetzt werden können (Schema 6.1).<sup>[88]</sup> Hinsichtlich der verwendeten Reste  $R^1$ – $R^4$  besitzt die allylische Alkylierung einen hohen Toleranzbereich, so dass eine enorme Vielfalt an verschiedenen Substitutionsmuster generiert werden kann. Darüber hinaus sind die erhaltenen guten Ausbeuten, bei gleichzeitig hohen Regio- und Diastereoselektivitäten ausschlaggebend für die kontinuierlichen Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Palladium-katalysierten allylischen Substitution von Aminosäure- und Peptidderivaten.



Schema 6.1 Allylische Substitution an Tripeptiden

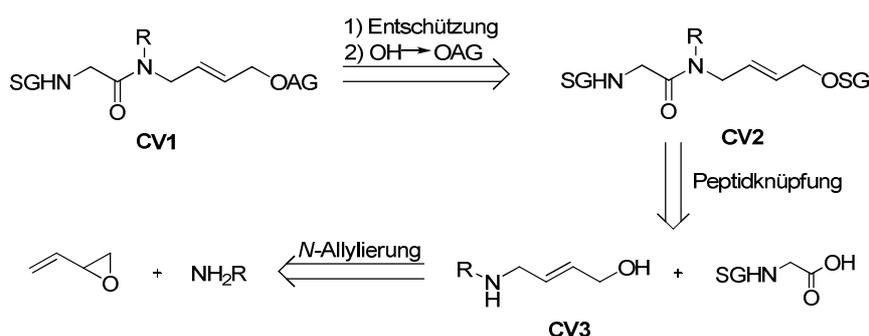
Aufbauend auf den beschriebenen Ergebnissen sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine geeignete Cyclisierungsstrategie für ein entsprechend aufgebautes Amid **C** entwickelt werden (Schema 6.2). Als Substitutionsprodukte dieser intramolekularen allylischen Alkylierung sollten idealerweise möglichst regioselektiv  $\gamma$ -Lactame **D** erhalten werden, deren beide Stereozentren (\*) somit in nur einem Reaktionsschritt aufgebaut werden könnten. In dem Zusammenhang ebenfalls interessant ist die Untersuchung unterschiedlicher Substitutionsmuster am Amid **C**. Das zur Cyclisierung benötigte Amid **C** sollte dabei prinzipiell durch Peptidkupplung eines Dipeptids **B** mit einem geeigneten Amin **A** zugänglich sein. Eine weiterhin in der Syntheseplanung zu berücksichtigende Voraussetzung ist, dass das angeknüpfte Amin **A** so aufgebaut sein muss, dass es später im Peptid zur Ausbildung eines  $\pi$ -Allyl-Komplexes fähig ist. Aus diesem Grund



## 6.2 Aufbau der Cyclisierungs-Vorstufe (CV)

### 6.2.1 Aufbau der Cyclisierungsvorstufe ausgehend von Vinyloxiranen

Zur Untersuchung, ob eine Cyclisierung von Amid-enolaten *via* Palladium-katalysierte intramolekulare allylische Substitution grundsätzlich möglich ist, sollte zunächst eine vereinfachte Cyclisierungsvorstufe **CV1** synthetisiert werden, die noch keine zusätzlichen Stereozentren beinhaltet (Schema 6.4). Das Allylsubstrat **CV1** ist theoretisch durch entsprechende Entschützung seiner Vorstufe **CV2** (SG: Schutzgruppe) und anschließende Überführung der Alkoholfunktion in eine geeignete Abgangsgruppe (AG) zugänglich. Das geschützte Allylamid **CV2** kann wiederum durch eine Peptidknüpfung des Aminoalkohols **CV3** mit geschütztem Glycin erhalten werden, wobei die Herstellung des Aminoalkohols **CV3** durch eine regioselektive Palladium-katalysierte *N*-Allylierung von primären Aminen mit Vinyloxiranen gelingen sollte. Denn während der Diplomarbeit gesammelte Erfahrungen zum Reaktionsverhalten von Vinylepoxiden unter Palladium-Katalyse ließen vermuten, dass diese als Allylsubstrate geradezu prädestiniert sein müssten.<sup>[155]</sup>



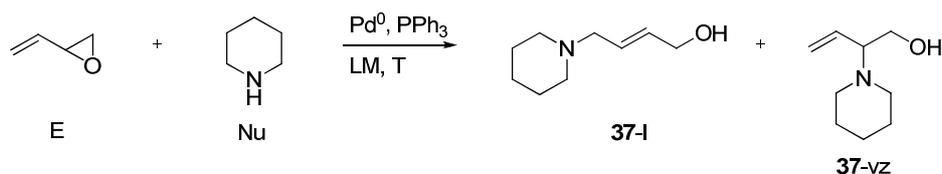
Schema 6.4 Retrosynthese der Cyclisierungsvorstufe **CV1** ausgehend von Vinyloxiranen

Aufgrund ihrer im Vergleich zu primären Aminen erhöhten Reaktivität wurde zunächst das Reaktionsverhalten von sekundären Aminen mit Vinyloxiranen untersucht (Tabelle 6.1). Nach erfolgreicher Optimierung der Reaktionsbedingungen könnte die angewandte Strategie dann auf primäre Amine übertragen werden. Idealerweise sollte eine möglichst geringe Menge des verzweigten Isomers **37-vz** aus der *N*-Allylierung hervorgehen, da dieses nicht weiter genutzt werden kann. Mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> als Palladium-Quelle war die resultierende Regioselektivität zwar akzeptabel, jedoch konnte die Reaktionsausbeute leider nicht über 52 % gesteigert werden (Eintrag 1–6). So führte weder der überschüssige Einsatz eines Reaktanten (Eintrag 2–3) noch ein Wechsel des Lösungsmittels (Eintrag 4–6) zu einer entsprechenden Umsatzsteigerung. Mit Allylpalladiumchlorid als Katalysator war das entgegengesetzte Szenario zu beobachten. Die Substitutionsprodukte konnten zwar annähernd quantitativ, allerdings lediglich als 1:1-Regioisomerenmisch isoliert werden (Eintrag 7–12). Dabei brachte weder eine Reaktionsdurchführung

## 6 Ergebnisse und Diskussion

bei tieferen Temperaturen (Eintrag 7–9), noch Verringerung der Palladium-Menge (Eintrag 10) oder eine Variation des Katalysator zu Ligand Verhältnisses (Eintrag 11–12) den gewünschten Erfolg. Eine Katalysatorumstellung auf Palladiumacetat führte wiederum zu akzeptablen Selektivitäten, aber mäßigen Ausbeuten, die trotz einer drastischen Erhöhung der Katalysatormenge nicht signifikant verbessert werden konnten (Tabelle 6.1, Eintrag 13–15).

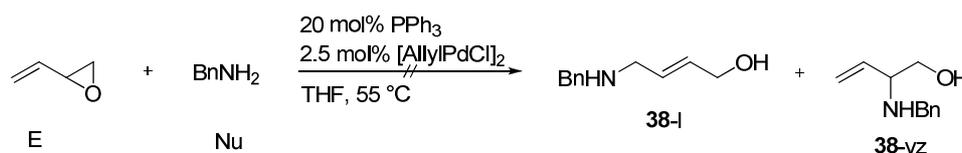
Tabelle 6.1 Pd-katalysierte *N*-Allylierung von Vinylepoxiden mit Piperidin



Eintrag	Katalysator	[mol%]	PPh <sub>3</sub> [mol%]	E:Nu	LM	T [°C]	Ausbeute 37 [%]	I:vz	I [(E):(Z)]
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	---	1:1	THF	55	52	80:20	70:30
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	---	1.3:1	THF	55	49	80:20	70:30
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	---	1:1.3	THF	55	15	40:60	35:65
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	---	1:1	DMF	55	Spuren	n.b.	n.b.
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	---	1:1	Toluol	55	Spuren	n.b.	n.b.
6	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	---	1:1	DCM	55	Spuren	n.b.	n.b.
7	[AllylPdCl] <sub>2</sub>	2.5	10	1:1	THF	55	99	50:50	70:30
8	[AllylPdCl] <sub>2</sub>	2.5	10	1:1	THF	0	99	50:50	80:20
9	[AllylPdCl] <sub>2</sub>	2.5	10	1:1	THF	-78	99	50:50	65:35
10	[AllylPdCl] <sub>2</sub>	1	4	1:1	THF	55	99	50:50	80:20
11	[AllylPdCl] <sub>2</sub>	2.5	20	1:1	THF	RT	99	50:50	55:45

12	[AllylPdCl] <sub>2</sub>	2.5	5	1:1	THF	RT	99	50:50	50:50
13	Pd(OAc) <sub>2</sub>	5	10	1:1	THF	0	59	75:25	70:30
14	Pd(OAc) <sub>2</sub>	5	10	1:1	THF	55	65	70:30	65:35
15	Pd(OAc) <sub>2</sub>	20	100	1:1	THF	55	60	80:20	65:35

Für die Umsetzung der primären Amine (z.B. Anilin, Benzylamin) wurden diejenigen Reaktionsbedingungen gewählt, die bei den sekundären zu den höchsten Ausbeuten geführt hatten (vgl. Tabelle 6.1, Eintrag 7–12). Doch selbst unter diesen optimierten Konditionen entstanden lediglich Spuren des gewünschten Reaktionsprodukts **38-I**, neben einer nahezu quantitativen Menge an unumgesetztem Benzylamin als einzig detektierbarer Reaktionskomponente (Schema 6.5).



Schema 6.5 Pd-katalysierte *N*-Allylierung von Vinylepoxiden mit Benzylamin

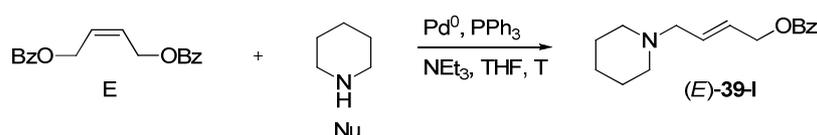
## 6.2.2 Aufbau der CV ausgehend von *cis*-Butendiol-dibenzoat

Da es unter keinen Bedingungen gelungen war, eine gute Ausbeute bei gleichzeitig akzeptablen Selektivitäten zu erzielen, wurden die Epoxide im Folgenden durch Endiol-Verbindungen mit zwei Abgangsgruppen ersetzt, die dann nach entsprechender *N*-Allylierung zu einem ähnlichen Substitutionsprodukt **39** führen sollten (Tabelle 6.2). In allen Versuchen wurde weder das verzweigte noch das lineare (*Z*)-konfigurierte Allylierungsprodukt beobachtet, sondern selektiv das (*E*)-Isomer (*E*)-**39-I**. In einem anfänglichen Experiment resultierte nach Zusatz des zuvor stets verwendeten 1:4-Verhältnis von Katalysator zu Triphenylphosphin, ein schwarzes Reaktionsgemisch (Eintrag 1), so dass vermutet wurde, dass das Katalysatorsystem nicht ausreichend stabil war. Zur Behebung dieses Problems wurde der Einfluss unterschiedlicher Mengen an Ligand untersucht. Mit einem 1:8-Verhältnis von Katalysator zu Ligand behielt die Reaktionslösung schließlich ihre gelbe Farbe bei und parallel dazu stieg auch die Ausbeute leicht an (Eintrag 2). Ein Katalysatorscreening zeigte, dass Allylpalladiumchlorid zu den höchsten Ausbeuten führte (Eintrag 2–4), so dass nur dieser Katalysator zur weiteren Reaktionsoptimierung eingesetzt wurde. Die resultierenden Aminobenzoate **39** waren aufgrund ihrer enormen Polarität

## 6 Ergebnisse und Diskussion

(SiO<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> = 0.16, EE) mittels Säulenchromatographie so schwierig zu reinigen, dass ein Ausbeuteverlust befürchtet wurde. Daher wurde das Substitutionsprodukt ab Eintrag 5 zur Reinigung stattdessen mit 1 N Salzsäure in die wässrige Phase extrahiert und nach anschließender Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> wieder zurück in die organische Phase überführt, wodurch der Umsatz tatsächlich entsprechend gesteigert werden konnte (Eintrag 5). Außerdem bewies eine Reaktionsführung bei Raumtemperatur, dass das Erhitzen des Reaktionsgemischs nicht notwendig ist, sondern die Umsetzung bei tieferen Temperaturen genauso gut verläuft (Eintrag 6). Der Zusatz von Triethylamin als externe Base (Eintrag 7–10) sollte eine eventuell mögliche Protonierung des Piperidins durch die freiwerdende Benzoesäure verhindern, da das sekundäre Amin durch Säure prinzipiell ins Ammoniumsalz überführt und somit reaktionsunfähig gemacht werden könnte. Diese Ergänzung einer externen Base führte ebenso wie ein entsprechender Überschuss einer Reaktionskomponente zu einer erneuten Ausbeutesteigerung (Eintrag 8–10).

Tabelle 6.2 Pd-katalysierte *N*-Allylierung von *cis*-Butendiol-dibenzoat mit Piperidin

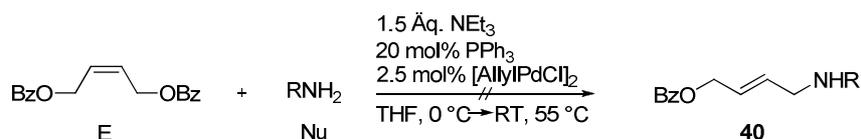


Eintrag	Kat	Kat [mol%]	PPh <sub>3</sub> [mol%]	E:Nu	NEt <sub>3</sub>	T [°C]	Ausbeute [%]
1	[AllylPdCl] <sub>2</sub>	2.5	10	1:1	---	55	40
2	[AllylPdCl] <sub>2</sub>	2.5	20	1:1	---	55	47
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5	---	1:1	---	55	40
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	5	20	1:1	---	55	43
5	[AllylPdCl] <sub>2</sub>	2.5	20	1:1	---	55	60
6	[AllylPdCl] <sub>2</sub>	2.5	20	1:1	---	0–25	59
7	[AllylPdCl] <sub>2</sub>	2.5	20	1:1	1.5	0–25	71
8	[AllylPdCl] <sub>2</sub>	2.5	20	1:1.3	1.5	0–25	70

9	[AllylPdCl] <sub>2</sub>	2.5	20	1.3:1	1.5	0–25	74
10	[AllylPdCl] <sub>2</sub>	2.5	20	2:1	1.5	0–25	86

Die günstigsten Bedingungen aus der Reaktionsoptimierung mit Piperidin (Tabelle 6.2, Eintrag 10) wurden dann zur Umsetzung verschiedener primärer Amine übernommen (Tabelle 6.3). Nachdem beim Erwärmen auf RT in allen Fällen ausschließlich Edukt zu beobachten war, wurden die Ansätze eine weitere Nacht auf 55 °C erhitzt. Der Aminosäureester aus Eintrag 5 reagierte trotz dieser drastischen Bedingungen überhaupt nicht und bei allen anderen Aminen konnte das gewünschte Produkt **40** lediglich in einem Gemisch mit mehreren Reaktionsprodukten identifiziert werden (Eintrag 1–4). Somit schien das Dibenzoat mit seinen zwei Abgangsgruppen doch zu komplex für die geplante Reaktion zu sein, woraufhin die *N*-Allylierung nun ausgehend von monogeschützten Butendiolen **41** versucht werden sollte (Tabelle 6.4).

Tabelle 6.3 Pd-katalysierte *N*-Allylierung von *cis*-Butendiol-dibenzoat mit primären Aminen



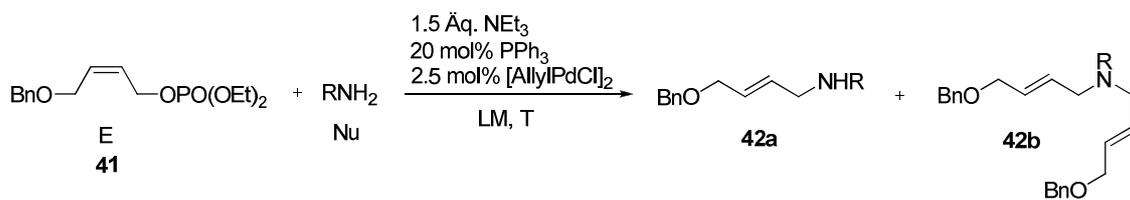
Eintrag	R	Ausbeute
1	CH <sub>2</sub> Ph	SM + Zersetzung + Spuren von <b>40</b>
2	(CH)MePh	SM + Zersetzung+ Spuren von <b>40</b>
3	CH <sub>2</sub> - <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	SM + Zersetzung+ Spuren von <b>40</b>
4	<i>t</i> Bu	SM + Zersetzung+ Spuren von <b>40</b>
5	CH <sub>2</sub> COO <i>t</i> Bu	SM

## 6.2.3 Aufbau der Cyclisierungsvorstufe ausgehend von monogeschütztem *cis*-Butendiol

### 6.2.3.1 Reaktion mit primären Aminen

Die Reaktion von primären Aminen mit Benzyl-geschütztem *cis*-Butendiol-monophosphat **41** führte unter Bedingungen analog zur Umsetzung der Dibenzoate (vgl. Tabelle 6.2, Tabelle 6.3) leider ebenfalls nur zu mäßigen Ausbeuten von **42** bei gleichzeitigem Auftreten von Produktgemischen (Tabelle 6.4). So war bei allen Umsetzungen neben dem gewünschten sekundären Aminoalkohol **42a** zusätzlich noch das tertiäre, diallylierte Amin **42b** zu beobachten (Eintrag 1–6). Dieses konnte weder durch sterisch anspruchsvollere Amine (Eintrag 4, 6) unterdrückt werden noch durch einen Wechsel im Lösungsmittel (Eintrag 2). Bei einem Überschuss an Amin (Eintrag 3) konnte die Menge an **42b** zumindest verringert werden, wohingegen die Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen keinerlei Auswirkungen zeigte (Eintrag 5). Die maximal erzielte Ausbeute betrug 54 % (Eintrag 5).

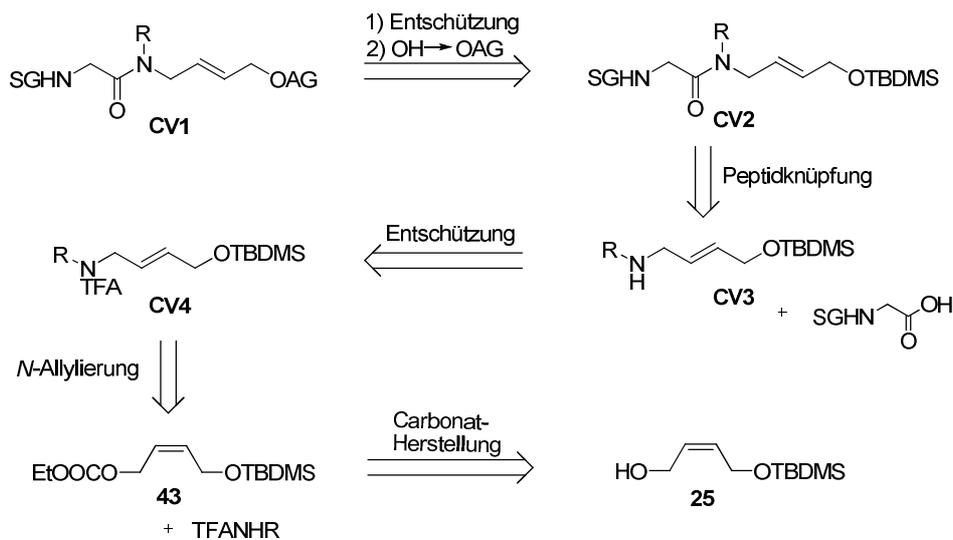
Tabelle 6.4 Pd-katalysierte *N*-Allylierung von *cis*-Butendiol-phosphat **41** mit primären Aminen



Eintrag	R	LM	T [°C]	E:Nu	Ausbeute <b>42</b> [%]	<b>42a:42b</b>
1	$\text{CH}_2\text{Ph}$	THF	RT	1:1	21	50:50
2	$\text{CH}_2\text{Ph}$	DMF	RT	1:1	n.b.	30:70
3	$\text{CH}_2\text{Ph}$	THF	RT	1:5	54	85:15
4	$(\text{CH})\text{MePh}$	THF	RT	1:2	n.b.	40:60
5	$(\text{CH})\text{MePh}$	THF	0	1:2	n.b.	40:60
6	$\text{IleCOO}t\text{Bu}$	THF	RT	1:2	n.b.	40:60

## 6.2.3.2 Reaktion mit Amiden

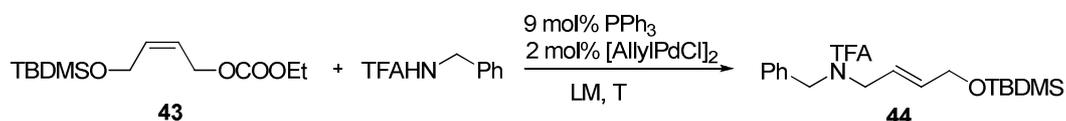
Zur Unterdrückung der bei primären Aminen beobachteten Mehrfachallylierung (Tabelle 6.4) sollten im Folgenden TFA-geschützte Amine **CV4** in der Palladium-katalysierten *N*-Allylierung eingesetzt werden (Schema 6.6). Dadurch wird in der Gesamtreaktionssequenz zur Herstellung der Cyclisierungsvorstufe **CV1** zwar eine Stufe mehr notwendig (TFA-Entschützung von **CV4** zu **CV3**), doch insgesamt gesehen scheint dies dennoch die eleganteste Lösung des bestehenden Problems zu sein.



Schema 6.6 Retrosynthese der Cyclisierungsvorstufe **CV1** ausgehend von TBDMS-geschütztem *cis*-Butendiol-monocarbonat **25**

Ausgehend von dem TBDMS-geschützten *cis*-Butendiol-monocarbonat **43** wurde eine *N*-Allylierung mit TFA-geschütztem Benzylamin durchgeführt (Tabelle 6.5). Anfängliche Optimierungsversuche der allylischen Substitution des Carbonats **43** mit TFA-geschütztem Glycin-*tert*-butylester hatten gezeigt, dass bereits mit einem Katalysator-zu-Ligand Verhältnis von 1:4.5 (statt 1:8, vgl. Tabelle 6.2) ein stabiles System generiert werden konnte, das zu nahezu quantitativen Umsetzungen führte. Daher wurden alle *N*-Allylierungen mit TFA-Benzylamin ebenfalls mit diesem Verhältnis von Allylpalladiumchlorid zu Triphenylphosphin angesetzt (Tabelle 6.5, Eintrag 1–4). Bei der Reaktionsdurchführung in Dimethylformamid und mit einem leichten Überschuss an Nucleophil konnte das Substitutionsprodukt **44** somit schließlich in einer guten Ausbeute isoliert werden (Eintrag 3).

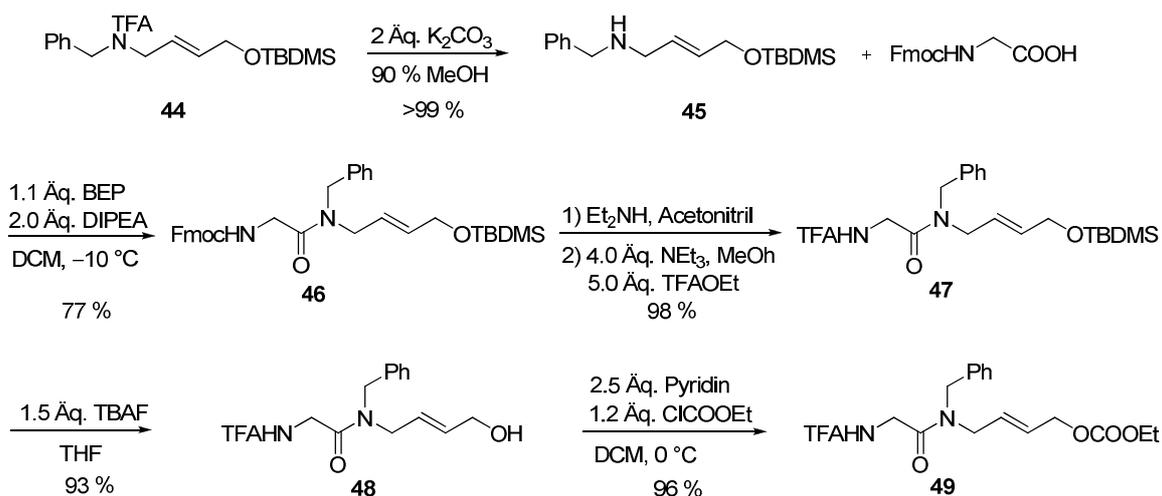
Tabelle 6.5 Pd-katalysierte *N*-Allylierung von *cis*-Butendiolmonocarbonat mit TFA-Benzylamin



Eintrag	LM	T [°C]	E:Nu	Ausbeute [%]
1	THF	65	1:1	37
2	DMF	65	1:1	79
3	DMF	65	1:1.3	88
4	DMF	65	1:2	88

### 6.2.3.3 Vervollständigung der Syntheseroute

Zur Vervollständigung der geplanten Syntheseroute (vgl. Schema 6.6) wurde zunächst das TFA-geschützte *N*-Allylierungsprodukt **44** zum freien Amin **45** entschützt, welches dann mit Fmoc-geschütztem Glycin zum Amid **46** gekuppelt wurde (Schema 6.7). Die Cyclisierungsvorstufe **49** sollte aufgrund der im Arbeitskreis auf dem Gebiet der Palladium-katalysierten allylischen Substitution von chelatisierten Aminosäurederivaten gesammelten Erfahrungen als TFA-Amid hergestellt werden. Mehrere Versuche in der Peptidkupplung direkt TFA-geschütztes Glycin einzusetzen erbrachten maximal 42 % Ausbeute (vermutlich aufgrund einer Azlacton-Konkurrenzreaktion<sup>[156]</sup>). Aus diesem Grund wurde die später leicht abspaltbare Fmoc-Schutzgruppe für den Kupplungsschritt ausgewählt. Nach Umschätzung der Fmoc-Gruppe auf TFA resultierte Verbindung **47**, die im nachfolgenden Schritt zum Alkohol **48** desilyliert wurde. Wegen seiner bekanntlich hohen Reaktivität wurde als Abgangsgruppe für die geplante allylische Substitution ein Carbonat ausgewählt. Dementsprechend wurde der Alkohol **48** nach Zugabe von Pyridin und Chlorameisensäureethylester ins Carbonat **49** überführt, welches schließlich in der intramolekularen allylischen Alkylierung eingesetzt werden sollte.

Schema 6.7 Vervollständigung der Syntheseroute der Cyclisierungsvorstufe **49**

## 6.3 Optimierung der Allylierungs-Bedingungen

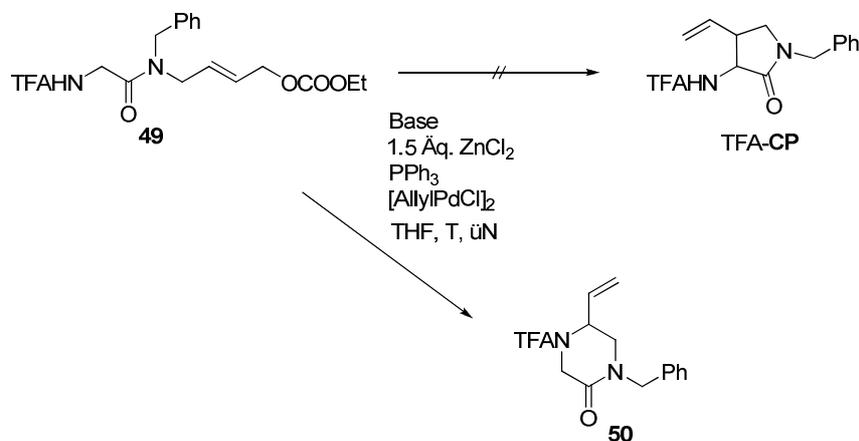
### 6.3.1 Erste Versuche

Zu Beginn der Reaktionsoptimierung wurde mit der minimal notwendigen Menge an Base gearbeitet und einem 1:4 Verhältnis von Katalysator zu Ligand (Tabelle 6.6, Eintrag 1–2). Das Verhältnis von Palladium zu Triphenylphosphin konnte schließlich sogar auf 1:2 reduziert werden, ohne dass das Ausfallen von Palladium zu beobachten war (Eintrag 3). Bei keiner Umsetzung wurde allerdings das gewünschte Cyclisierungsprodukt TFA-CP beobachtet (Eintrag 1–8). Mit LDA als Base konnte nach Erwärmen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur als einzig isolierbare Komponente lediglich 25 % Startmaterial zurück gewonnen werden (Eintrag 1). Zusätzliches Erhitzen der Lösung auf 55 °C führte unabhängig von der eingesetzten Base dazu, dass das Edukt zwar vollständig abreagierte, aber statt des gewünschten Produkts TFA-CP wurde das aus einer bei höheren Temperaturen ablaufenden *N*-Allylierung stammende Piperazinon **50** isoliert (Eintrag 3–4). Diese Konkurrenzreaktion konnte auch bei niedrigeren Temperaturen nicht vollständig unterdrückt werden (Eintrag 5–6), obwohl sie normalerweise deutlich langsamer abläuft als eine vergleichbare *C*-Allylierung. Die Vermutung, dass eine unvollständige Enolatbildung die Ursache für das Scheitern der eigentlich angestrebten Reaktion sein könnte, war Anlass für Experimente mit einer überschüssigen Basenmenge (Eintrag 7–8). Unter diesen Bedingungen war bei Einsatz von LDA jedoch keine Produktbildung detektierbar (Eintrag 7), während eine erhöhte Menge von LHMDS zur Isolierung von unumgesetztem Edukt (70 %) führte (Eintrag 8). Es wurde vermutet, dass als Nebenprodukt ein TFA-entschütztes Amidderivat aufgetreten sein könnte, welches möglicherweise dadurch entstanden war, dass die basenlabile

## 6 Ergebnisse und Diskussion

TFA-Schutzgruppe am Carbonat **49** zu lange den stark alkalischen Bedingungen ausgesetzt war (das Carbonat selbst ist unter diesen Bedingungen stabil, vgl. Kap. 6.3.3.3, Seite 103).

Tabelle 6.6 Erste Versuche der intramolekularen allylischen Alkylierung



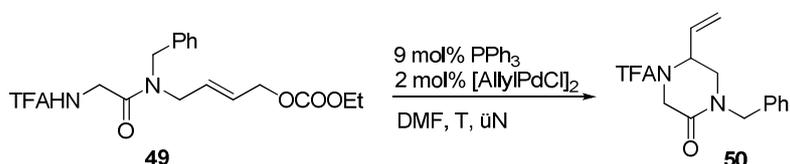
Eintrag	Base	Äq.	[AllylPdCl] <sub>2</sub> :PPh <sub>3</sub> [mol%]	T [°C]	Ausbeute <b>50</b> [%]
1	LDA	2.5	2:8	-78 °C -> RT	---
2	LDA	2.5	2:8	-78 °C -> RT, 55 °C	---
3	LDA	2.5	2:4	-78 °C -> RT, 55 °C	45
4	LHMDS	2.5	2:4	-78 °C -> RT, 55 °C	29
5	LDA	2.5	2:4	40	31
6	LDA	2.5	2:4	RT	10
7	LDA	4.5	2:4	-78 °C -> RT	---
8	LHMDS	4.5	2:4	-78 °C -> RT	SM

### 6.3.2 Intramolekulare N-Allylierung

Das unerwartete Auftreten des N-Allylierungsprodukts **50** statt seines C-Analogons TFA-CP gab Anstoß zu einer getrennten Optimierung beider Reaktionsmöglichkeiten. Unter den zuvor für die N-Allylierung von TFA-geschützten Aminen optimierten Bedingungen (Tabelle 6.5) wurde das

Piperazinon **50** nur in einer mäßigen Ausbeute erhalten (Tabelle 6.7, Eintrag 1), wohingegen jedoch simple Erhöhung der Reaktionstemperatur bereits zu einem quantitativem Umsatz führte (Eintrag 2).

Tabelle 6.7 Palladium-katalysierte intramolekulare *N*-Allylierung der Cyclisierungsvorstufe **49**

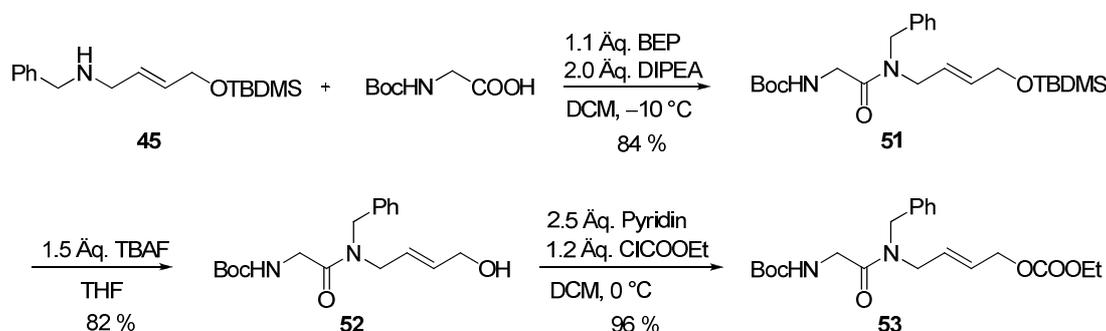


Eintrag	T [°C]	Ausbeute [%]
1	65	66
2	100	>99

### 6.3.3 Versuche zur intramolekularen C-Allylierung

#### 6.3.3.1 Herstellung und Umsetzung einer Cyclisierungsvorstufe mit Boc-Schutzgruppe

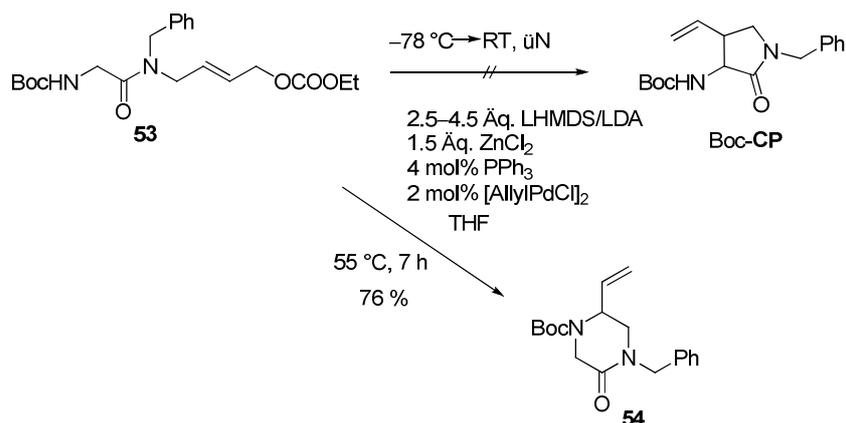
Zur Umgehung der bei Einsatz des TFA-geschützten Carbonats **49** beobachteten Zersetzungsproblematik sollte eine Cyclisierungsvorstufe mit Boc-Schutzgruppe aufgebaut werden, da diese unter basischen Bedingungen bekanntlich vollkommen hydrolyseunempfindlich ist (Schema 6.8). Dazu wurde das Amin **45** mit Boc-geschütztem Glycin zum entsprechenden Amid **51** gekuppelt, welches nach Abspaltung seiner Silyl-Gruppe in den Alkohol **52** überführt wurde. In annähernd quantitativer Ausbeute konnte dieser dann zum Carbonat **53** umgesetzt werden (Schema 6.8).



Schema 6.8 Aufbau einer Boc-geschützten Cyclisierungsvorstufe **53**

## 6 Ergebnisse und Diskussion

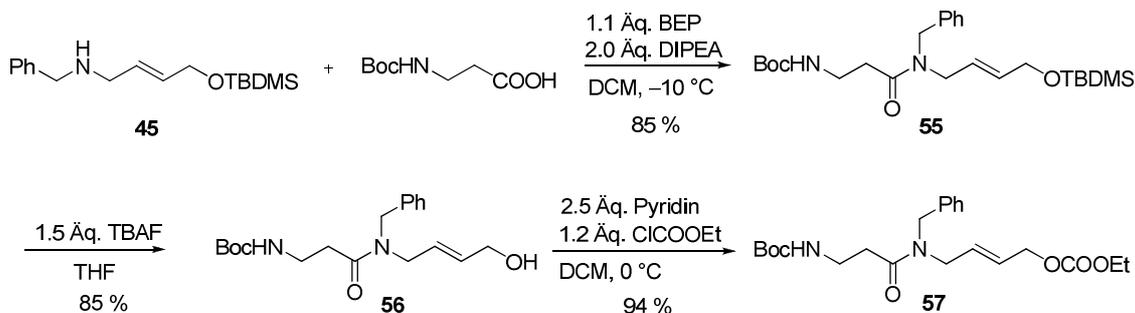
Die Allylierung wurde unter den zur Umsetzung von Allylcarbonat **49** analogen Bedingungen durchgeführt und somit wie üblich bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  angesetzt und über Nacht auf RT erwärmt (Schema 6.9). Unter diesen Konditionen trat mit dem Boc-geschützten Carbonat **53** zwar keine Zersetzung mehr auf, aber statt des gewünschten Cyclisierungsprodukts Boc-CP war lediglich unumgesetztes Edukt zu beobachten. Aus diesem Grund wurde die Reaktionslösung noch weitere sieben Stunden auf  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$  erhitzt, woraufhin dann abermals *N*-Allylierung zum Piperazinon **54** stattfand (Schema 6.9).



Schema 6.9 Intramolekulare allylische Alkylierung mit Boc-geschützter Cyclisierungsvorstufe **53**

### 6.3.3.2 Herstellung und Umsetzung einer $\beta$ -Alanin-Cyclisierungsvorstufe

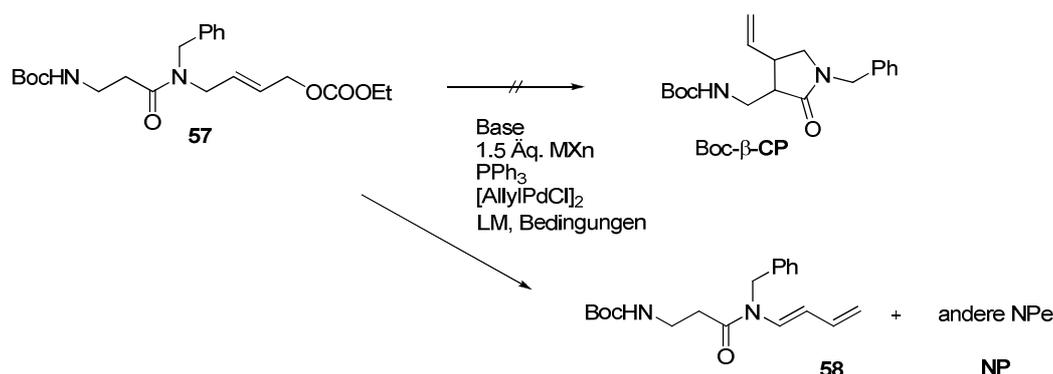
Um die beim Erwärmen der Reaktionslösung stets auftretende *N*-Allylierung zu umgehen, wurde statt des ursprünglich verwendeten Boc-Glycins ein Boc-geschütztes  $\beta$ -Alanin an das Amin **45** angeknüpft (Schema 6.10). Dadurch würde es bei der geplanten allylischen Substitution des resultierenden Carbonats **57** im Fall einer wiederholten *N*-Allylierungs-Konkurrenzreaktion zur Ausbildung eines 7-Rings kommen, dessen Entstehung jedoch verglichen mit der des 5-Rings, der bei der gewünschten *C*-Allylierung auftreten würde, stark benachteiligt ist. Nach Synthese des Kupplungsprodukts **55** wurde analog zur bereits etablierten Synthesestrategie zunächst dessen Silyl-Schutzgruppe entfernt, wodurch der Alkohol **56** gebildet wurde, welcher nachfolgend in das Allylcarbonat **57** überführt wurde (Schema 6.10).



Schema 6.10 Aufbau einer Boc-geschützten  $\beta$ -Alanin-Cyclisierungsvorstufe **57**

Das Carbonat **57** wurde dann in der intramolekularen Allylierung verschiedensten Bedingungen ausgesetzt (Tabelle 6.8, Eintrag 1–7). Doch statt des gewünschten Substitutionsprodukts Boc- $\beta$ -CP entstand in nahezu allen Fällen das Eliminierungsprodukt **58**, das auch schon Poli *et al.* beobachteten<sup>[140]</sup>, neben einer Fülle an nicht identifizierbaren zusätzlichen Produkten **NP**. Weder die Wahl noch die Menge der Base (Eintrag 1–3) beeinflussten dieses Ergebnis. Auch kein Austausch des Metallsalzes  $\text{MX}_n$  (Eintrag 4–5), ebenso wenig wie eine Erhöhung der Katalysatormenge (Eintrag 6) oder eine Veränderung des Lösemittels (Eintrag 7) konnten diese Zersetzungsprozesse unterdrücken und somit die Bildung des gewünschten Substitutionsprodukts bewirken. Insgesamt gesehen zeigte die in der DC-Kontrolle auftretende Fülle an unterschiedlichen Spots, dass das Allylsubstrat **57** deutlich zersetzungsanfälliger war als die bisher untersuchten Carbonate **49** und **53**. Ein möglicher Grund dafür könnte die Neigung dieses Substrats zur Polymerisation sein, denn nicht nur seine „Aminkomponente“ kann zu Produkt **58** eliminieren, sondern prinzipiell auch der Acylrest, so dass ein Michael-Akzeptor entstehen würde, welcher wiederum eine Reihe an Folgereaktionen nach sich ziehen könnte.

Tabelle 6.8 Intramolekulare allylische Alkylierung mit Boc- $\beta$ -Alanin-Cyclisierungsvorstufe **57**

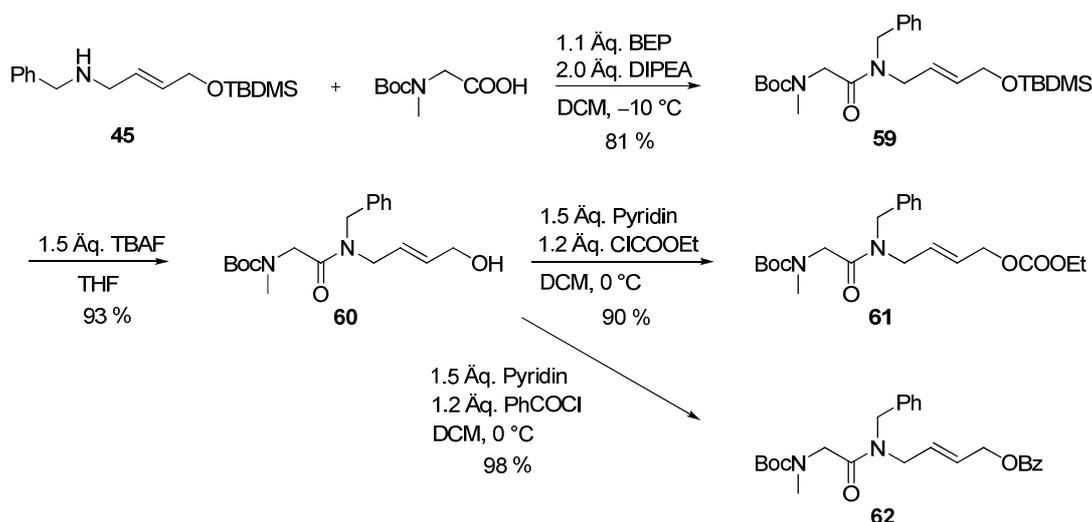


Eintrag	Base	Äq.	$\text{MX}_n$	LM	[Pd] [mol%]	Bedingungen	Produkt	Ausbeute <b>58</b> [%]
1	LDA	2.5	$\text{ZnCl}_2$	THF	4	-78 °C → RT, 55 °C ün	<b>58</b> , NP	Spuren
2	LDA	4.5	$\text{ZnCl}_2$	THF	4	-78 °C → RT, 55 °C 6 h	<b>58</b> , NP	<9
3	LHMDS	2.5	$\text{ZnCl}_2$	THF	4	-78 °C → RT, 55 °C 2*ün	<b>58</b> , NP	<9
4	LHMDS	2.5	---	THF	4	-78 °C → RT, 55 °C 3 h	<b>58</b> , NP	<17
5	LHMDS	2.5	$\text{TiCl}(\text{O}i\text{Pr})_3$	THF	4	-78 °C → RT, 55 °C ün	<b>58</b> , NP	n.b.

6	LHMDS	2.5	TiCl(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub>	THF	8	-78 °C->RT, 55 °C 3 h	<b>58</b> , NP	<9
7	LHMDS	2.5	TiCl(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub>	To- luol	8	-78 °C->RT, 55 °C ün	---	---

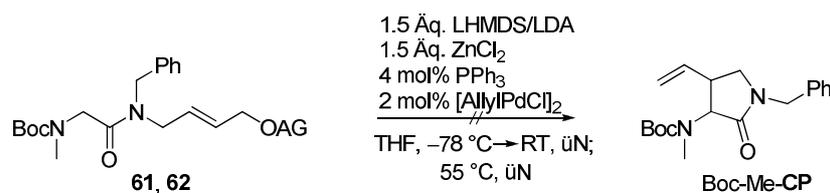
### 6.3.3.3 Herstellung und Umsetzung einer *N*-methylierten Boc-geschützten Cyclisierungsvorstufe

Eine weitere Möglichkeit die bei höheren Temperaturen ablaufende *N*-Allylierungs-Konkurrenzreaktion zu umgehen ist die Synthese eines *N*-methylierten Allylsubstrats **61** bzw. **62** (Schema 6.11). Dessen Vorstufe **59** war nach einer Peptidknüpfung von Boc-geschütztem Sarcosin mit dem Amin **45** zugänglich. Nach Silyl-Entschützung von Verbindung **59** entstand der Alkohol **60**, der sowohl ins Carbonat **61** als auch ins Benzoat **62** überführt wurde (Schema 6.11).



Schema 6.11 Aufbau der Boc-geschützten und *N*-methylierten Cyclisierungsvorstufe **61** bzw. **62**

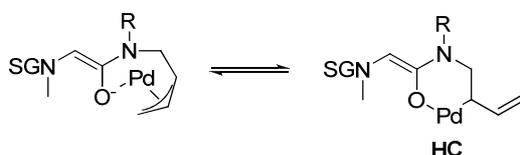
Das *N*-methylierte Carbonat **61** wurde unter den üblichen Allylierungsbedingungen zur Reaktion gebracht (Schema 6.12). Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur war nur unumgesetztes Edukt zu beobachten, so dass eine weitere Nacht auf 55 °C erhitzt wurde. Doch auch die Erhöhung der Temperatur führte nicht zum gewünschten Produkt Boc-Me-CP, sondern das eingesetzte Carbonat konnte nahezu quantitativ zurück gewonnen werden. So bewirkte der Einsatz des *N*-methylierten Allylsubstrats **61** immerhin, dass selbst bei höheren Temperaturen sowohl eine Zersetzung als auch die konkurrierende *N*-Allylierung umgangen werden konnten, so dass mit diesem Substrat zumindest eine effektive Problemuntersuchung der Cyclisierung möglich werden sollte. Die Umsetzung des Benzoats **62** führte ebenfalls lediglich zur Reisolierung von Startmaterial.



Schema 6.12 Versuchte intramolekulare Allylierung mit *N*-methylierter Cyclisierungsvorstufe **61**

### 6.3.4 Suche nach möglichen Ursachen für das Scheitern der Reaktion

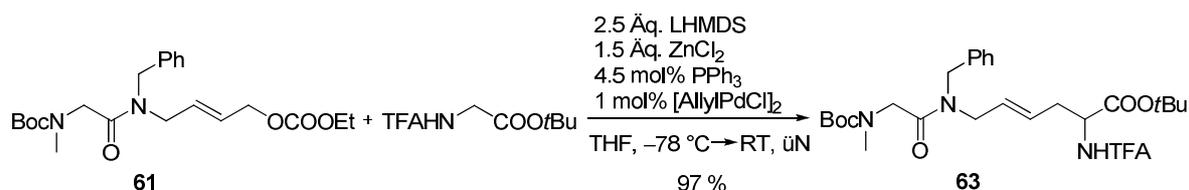
Trotz der vielfältigen Variation der Reaktionsparameter und der zahlreichen Veränderungen am Allylsubstrat konnten keine Bedingungen gefunden werden, unter denen auch nur Spuren des gewünschten Substitutionsprodukts detektiert werden konnten. Aus diesem Grund sollten nun alle im Molekül vorhandenen Gruppen separat auf ihre Reaktionsfähigkeit untersucht werden, um somit die eindeutige Ursache für das Scheitern der *C*-Allylierung feststellen zu können. Ein denkbare Problem des verwendeten Allylcarbonats könnte dessen Fähigkeit zur Koordination am Katalysator Palladium sein (Schema 6.13). Auf diese Weise könnte ein stabiler Heterocyclus **HC** entstehen, wodurch der Katalysator letzten Endes inhibiert und folglich reaktionsunfähig gemacht würde (Schema 6.13).



Schema 6.13 Mögliche Inhibierung des Katalysators durch das Allylsubstrat

Würde eine solche Inhibierung des Katalysators durch die Allylkomponente tatsächlich stattfinden, so dürfte auch keine intermolekulare Reaktion des Carbonats **61** mit einem externen Nucleophil möglich sein. Für den entsprechenden Test wurde das Allylcarbonat **61** mit TFA-geschütztem Glycin-*tert.*-butylester gemäß der von Zumpe aufgestellten Bedingungen zur intermolekularen allylischen Alkylierung von Aminosäureesterenolaten zur Reaktion gebracht (Schema 6.14).<sup>[67]</sup> Das Substitutionsprodukt **63** konnte auf diesem Weg in einer nahezu quantitativen Ausbeute isoliert werden. Damit scheidet eine Substrat-Inhibierung des Katalysators (vgl. Schema 6.13) als mögliches Problem der untersuchten Reaktion definitiv aus.

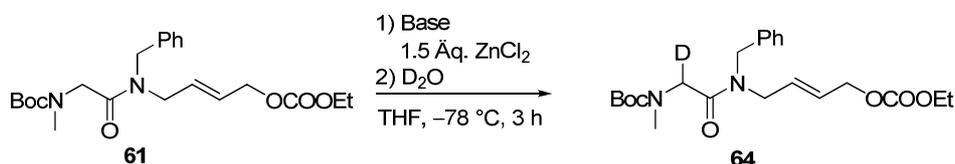
## 6 Ergebnisse und Diskussion



Schema 6.14 Intermolekulare AA mit **61** als Allylsubstrat und TFAGlyOtBu als Nucleophil

Eine andere mögliche Problemstelle im Allylsubstrat könnte die  $\alpha$ -Methylengruppe des Glycins sein, die aufgrund zu geringer Acidität unter den gewählten Bedingungen nicht vollständig deprotoniert werden könnte. Zur Untersuchung dieser Problematik wurde das Allylsubstrat **61** bei  $-78\text{ °C}$  drei Stunden unterschiedlichen basischen Bedingungen ausgesetzt (Tabelle 6.9). Danach wurde mit D<sub>2</sub>O hydrolysiert und im NMR die Anzahl der auftretenden Protonen analysiert. Wäre keine Deprotonierung erfolgt, so sollten im Bereich von 3.94–4.58 ppm acht Protonensignale zu sehen sein, während die Integration über diesen Bereich bei vollständiger Deprotonierung idealerweise sieben betrüge. Wie aus Tabelle 6.9 ersichtlich konnte mit einem Überschuss an LHMDS (3.5 Äq) eine vollständige Deprotonierung der Methylengruppe erzielt werden (Eintrag 1). Geringere Mengen an LHMDS führten nur zu einer teilweisen Deuterierung (Eintrag 2–3).

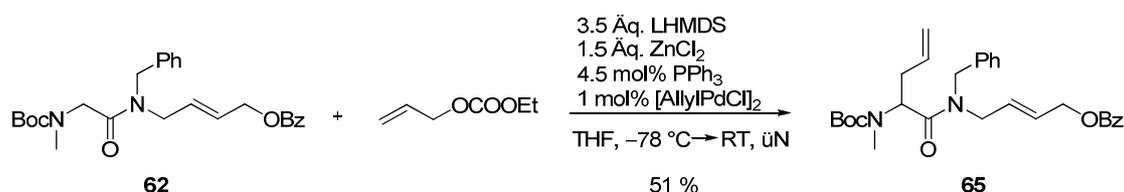
Tabelle 6.9 Deuterierungsexperimente zur Testung der Methylengruppen-Acidität



Eintrag	Base	Äq.	Integration
1	LHMDS	3.5	6.94 statt 8.0
2	LHMDS	2.5	7.45 statt 8.0
3	LHMDS	1.5	7.92 statt 8.0

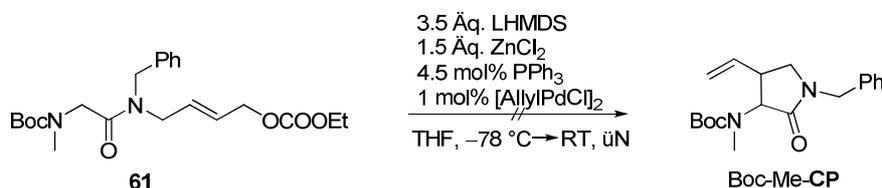
Da die Deprotonierung der Methylengruppe von Substrat **61** problemlos gelang, sollte prinzipiell zumindest auch eine intermolekulare allyliche Substitution mit diesem Substrat als Nucleophil möglich sein. In einem weiteren Versuch wurde infolgedessen das Allylbenzoat **62** (wegen seiner verglichen mit einem Carbonat geringeren Reaktivität) mit Allylethylcarbonat zur Reaktion

gebracht (Schema 6.15). Diese Umsetzung gelang mit 51 % Ausbeute ebenfalls. Eine entsprechende Erhöhung der Äquivalente an Allylcarbonat würde wahrscheinlich noch zu einer Steigerung der Ausbeute führen, da bei der Hydrolyse des Reaktionsgemischs noch unumgesetztes Benzoat **62** vorlag. Insgesamt gesehen kann somit das Mißlingen der intramolekularen Variante der allylischen Substitution jedenfalls auch nicht auf Probleme im Zusammenhang mit der Deprotonierung des Glycinamids zurückgeführt werden.



Schema 6.15 Intermolekulare AA mit **62** als Nucleophil und Allylcarbonat als Allylkomponente

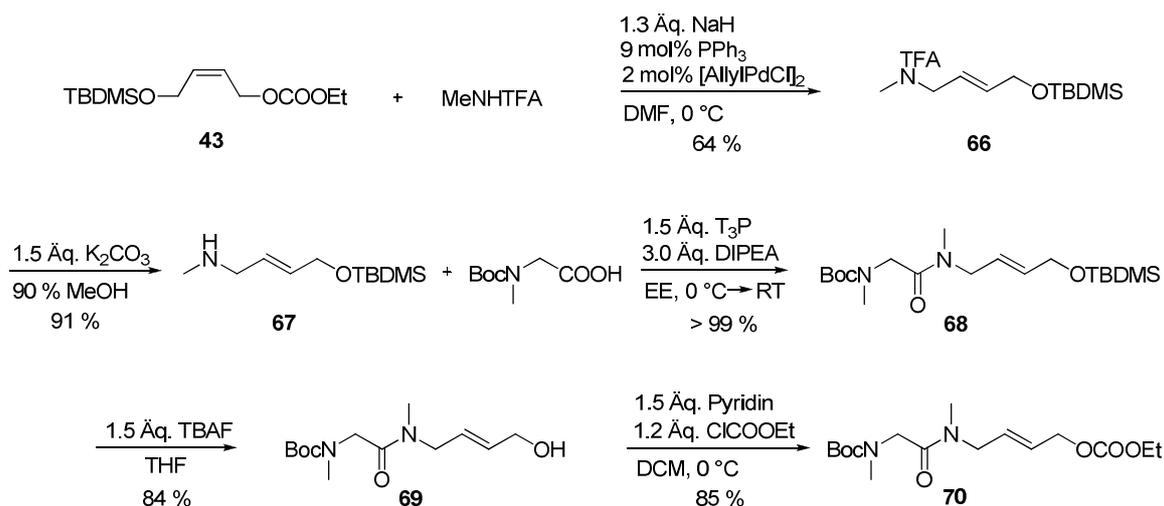
Um auszuschließen, dass das bei der intermolekularen Allylierung veränderte Verhältnis von Katalysator zu Ligand (hier 1:4.5 vs. 1:2, vgl. Kap. 6.3.3) entscheidend für die hohe Produktbildung war, wurde daraufhin nochmals die intramolekulare Variante der allylischen Substitution versucht, und zwar unter exakt den gleichen Bedingungen wie in Schema 6.15 (Schema 6.16). Abermals entstand jedoch nicht das gewünschte Substitutionsprodukt Boc-Me-CP, sondern es wurde lediglich unumgesetztes Allylcarbonat **61** isoliert.



Schema 6.16 Intramolekulare AA von **61** unter Bedingungen analog zu Schema 6.15

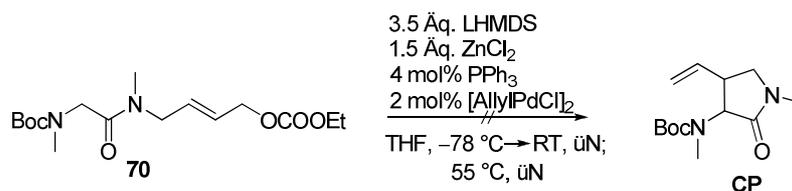
Somit blieb als mögliche „Problemposition“ des verwendeten Carbonats **61** eigentlich nur noch die *N*-Benzylgruppe, die bei intermolekularen Umsetzungen dieses Substrats zwar nicht störte, aber aufgrund ihres sterischen Anspruchs gerade bei einer Cyclisierung zu Schwierigkeiten führen könnte. Aufgrund dieser Vermutung wurde analog zur etablierten Synthesestrategie ein *N*-Methyl substituiertes Allylsubstrat **70** hergestellt (Schema 6.17). Dazu wurde das Carbonat **43** zunächst mit TFA-geschütztem Methylamin zum Substitutionsprodukt **66** *N*-allyliert. Nach Abspaltung der TFA-Schutzgruppe wurde das freie Amin **67** mit Boc-Sarcosin zum Amid **68** gekuppelt. Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe von **68** führte zum Alkohol **69**, der schließlich ins Carbonat **70** überführt wurde.

## 6 Ergebnisse und Diskussion



Schema 6.17 Herstellung einer *N*-Methyl substituierten Cyclisierungsvorstufe **70**

Die Umsetzung des Allylcarbonats **70** in der intramolekularen allylischen Substitution erbrachte jedoch abermals nicht das gewünschte Cyclisierungsprodukt **CP** (Schema 6.18), sondern hauptsächlich unumgesetztes Edukt neben Spuren von nicht identifizierbaren Verbindungen.



Schema 6.18 Intramolekulare AA mit *N*-Methyl substituiertes Cyclisierungsvorstufe **70**

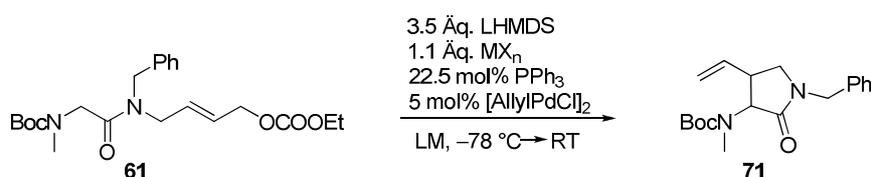
### 6.3.5 Versuche zur intramolekularen C-Allylierung II

#### 6.3.5.1 Wahl verschiedener Reaktionsbedingungen

Da die beschriebenen Experimente eindeutig ausschlossen, dass eine spezielle Position im Allylsubstrat für die auftretenden Cyclisierungsprobleme verantwortlich ist, konnten prinzipiell nur noch ungeeignete Reaktionsbedingungen die Ursache für die beobachteten Schwierigkeiten sein. So sollten im Folgenden die von Zumpe etablierten Bedingungen zur allylischen Substitution von Glycinerenolaten (THF als LM, ZnCl<sub>2</sub> als MX<sub>n</sub>, 1–2 mol% Allylpalladiumchlorid als Katalysator, 4–5 mol% PPh<sub>3</sub> als Ligand, 2.5 Äq LHMDS als Base)<sup>[67]</sup> Schritt für Schritt verändert werden, da die untersuchten Amide allem Anschein nach ein von den Esterenolaten abweichendes Reaktionsverhalten zeigen. Nachdem festgestellt worden war, dass mit 3.5 Äquivalenten an LHMDS eine vollständige Deprotonierung der Methylengruppe des Carbonats erzielt werden konnte (vgl. Tabelle 6.9), wurden die Optimierungsversuche der Reaktionsparameter auch damit

begonnen (Tabelle 6.10). Desweiteren wurde eine deutlich höhere Menge an Palladium (10 %) eingesetzt bei einem anfänglichen 1:4.5-Verhältnis von Katalysator zu Ligand. Unter diesen Bedingungen war schließlich in THF als Lösemittel das gewünschte Substitutionsprodukt **71** erstmalig überhaupt detektierbar, wenn auch die Ausbeute weniger als 10 % betrug (Eintrag 1–2). Ein Lösemittelwechsel zu Dichlormethan, erbrachte mit Zinkchlorid als Metallsalz eine Ausbeute von 20 % (Eintrag 3), die nach Austausch durch Chlortitantris-*iso*-propoxid sogar mehr als verdoppelt werden konnte (Eintrag 4).

Tabelle 6.10 Intramolekulare AA unter verschiedensten Reaktionsbedingungen



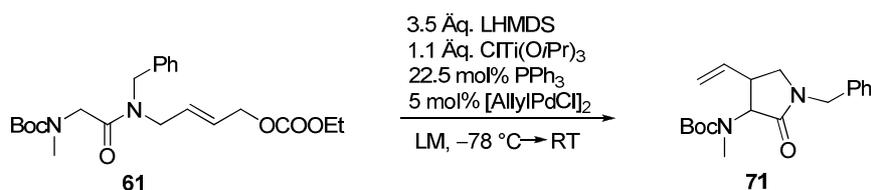
Eintrag	MX <sub>n</sub>	LM	Ausbeute [%]
1	ZnCl <sub>2</sub>	THF	Spuren
2	CiTi(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub>	THF	Spuren
3	ZnCl <sub>2</sub>	DCM	20
4	CiTi(O <i>i</i> Pr) <sub>3</sub>	DCM	45

### 6.3.5.2 Optimierung des Lösungsmittels

Aufgrund der Beobachtung, dass die Wahl des Lösungsmittels die Produktbildung maßgeblich beeinflusste (vgl. Tabelle 6.10), wurde die Auswirkung unterschiedlicher Lösungsmittel auf die Produktentstehung getestet (Tabelle 6.11). Bei der Reaktionsdurchführung in Dioxan oder Chloroform konnte lediglich unumgesetztes Startmaterial (SM) zurückgewonnen werden (Eintrag 1–2), und auch der Austausch durch Toluol führte zu einer Verschlechterung der Ausbeute (Eintrag 4). Mit Dichlorethan dahingegen wurden gleichbleibende Werte beobachtet (Eintrag 3). Wegen dessen im Vergleich zu Dichlormethan stark erhöhten Giftigkeit, wurde zur weiteren Reaktionsoptimierung jedoch das ursprüngliche Lösungsmittel Dichlormethan beibehalten.

## 6 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 6.11 Optimierung des Lösungsmittels

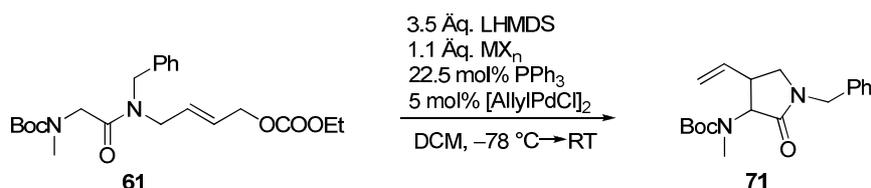


Eintrag	LM	Ausbeute [%]
1	Dioxan	SM
2	Chloroform	SM
3	Dichlorethan	45
4	Toluol	30

### 6.3.5.3 Optimierung des Metallsalzes

Als nächstes sollten verschiedene Metallsalze auf ihren Einfluss in der allylischen Substitution untersucht werden (Tabelle 6.12). Überwiegendes Kriterium für ihre Auswahl war zum einen eine gewisse Ähnlichkeit zu Chlortitantris-*iso*-propoxid, da mit diesem Metallsalz bisher die besten Ergebnisse erzielt werden konnten (vgl. Tabelle 6.10, Eintrag 4), aber auch eine gute Löslichkeit in Dichlormethan war erforderlich. Ohne jeglichen Metallsalzzusatz waren in Dichlormethan immerhin noch 20 % des Pyrrolidons **71** detektierbar (Eintrag 1). Alle sonstigen Titan-salze (Eintrag 2–4) konnten das beste bisher erhaltene Ergebnis von 45 % ebenso wenig über-treffen wie die anderen Übergangsmetallverbindungen (Eintrag 5–10) oder die beiden getes-teten Hauptgruppensalze (Eintrag 11–12). So wurde die Optimierung der intramolekularen allyl-ischen Substitution mit Chlortitantris-*iso*-propoxid als Chelatbildner fortgesetzt.

Tabelle 6.12 Untersuchung verschiedener Metallsalze



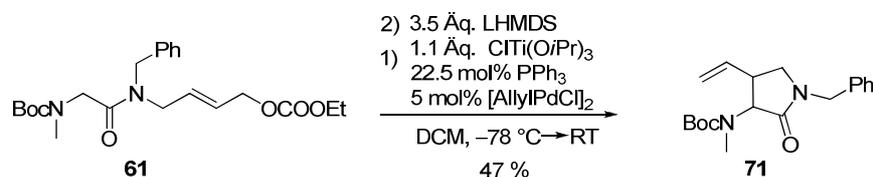
Eintrag	MX <sub>n</sub>	Ausbeute [%]
1	---	20
2	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub>	30
3	TiCl <sub>4</sub>	36
4	TiCl <sub>2</sub> Cp <sub>2</sub>	26
5	ZrCl <sub>2</sub> Cp <sub>2</sub>	15
6	Zn(OTf) <sub>2</sub>	28
7	Sc(OTf) <sub>3</sub>	26
8	VCl <sub>3</sub>	SM
9	CoCl <sub>2</sub>	Spuren
10	CuBr	Spuren
11	Bi(OTf) <sub>3</sub>	Spuren
12	Mg(OTf) <sub>2</sub>	15

#### 6.3.5.4 Untersuchung verschiedener Basen im Zusammenhang mit Temperaturveränderungen und Zeitpunkt ihrer Zugabe

Der Einsatz anderer Amidbasen als LHMDs führte in allen Fällen überwiegend zu unumgesetztem Edukt (Tabelle 6.13, Eintrag 1–4). Bei Verwendung von LDA war zusätzlich noch eine leichte Zersetzung des Startmaterials (SM) zu beobachten (Eintrag 1), die wohl durch die hohe Basenstärke von LDA zustande kam. Unter Verwendung von Lithiumtetramethylpiperidid (LTMP) reagierte das eingesetzte Allylcarbonat vermutlich aufgrund des sterischen Anspruchs dieser Base überhaupt nicht (Eintrag 2). Die Kombination aus Bistrimethylsilylacetamid (BSA) und *n*-Butyllithium reichte wegen ihrer Basenstärke anscheinend nicht aus, um die Methylengruppe des Carbonats vollständig zu deprotonieren, so dass auch in diesem Fall nur Edukt zurückgewonnen werden konnte (Eintrag 3). Mit Tetrahydrochinolin/*n*-BuLi wurde ein nicht iden-



schenden stark basischen Bedingungen nicht derart lange ausgesetzt, sondern könnte prinzipiell direkt nach Erzeugung des Enolats abreagieren (Schema 6.20). Allerdings erbrachte diese Variation in der Reaktionsführung leider keine zusätzliche Umsatzerhöhung mehr.

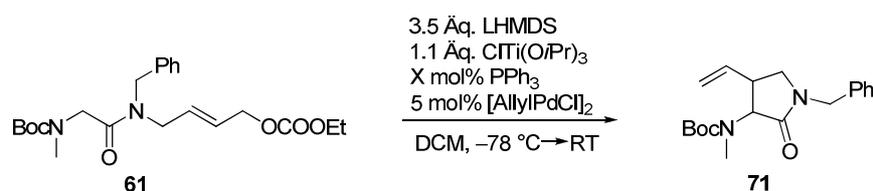


Schema 6.20 Generierung des Enolats nach Bildung des  $\pi$ -Allyl-Komplexes

### 6.3.5.5 Variation des Katalysator-zu-Ligand-Verhältnisses

Als nächstes sollte das Verhältnis von Katalysator zu Ligand verändert werden und dessen Auswirkungen auf die allylische Substitution geprüft werden (Tabelle 6.14). Insgesamt zeigte sich ein erheblicher Einfluss; so nahm die Reaktionsausbeute bis zu einem 1:10.5-Verhältnis von Katalysator zu Ligand stetig zu (Eintrag 1–6), wohingegen eine noch weitere Erhöhung der Menge an Triphenylphosphin keine zusätzliche Umsatzsteigerung mehr bewirken konnte (Eintrag 7). Dieses Ergebnis ließ auf eine bisher anscheinend unzureichende Stabilität des Katalysatorsystems schließen, so dass bei einer weiteren Parameteroptimierung dieses Systems möglicherweise auch noch eine weitere Erhöhung der Ausbeute zu erwarten wäre.

Tabelle 6.14 Variation des Verhältnisses von Katalysator zu Ligand



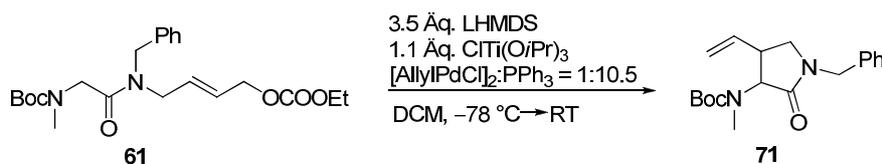
Eintrag	[AllylPdCl] <sub>2</sub> :Ligand	Ausbeute [%]
1	1:2.5	32
2	1:3.5	45
3	1:4.5	51
4	1:5.5	59

5	1:7.5	67
6	1:10.5	75
7	1:12.5	71

### 6.3.5.6 Variation der Menge an Katalysator

So wurde als nächstes bei einem konstanten 1:10.5-Verhältnis von Katalysator zu Triphenylphosphin die Menge an Allylpalladiumchlorid kontinuierlich erhöht (Tabelle 6.15). Bis zu einer Verdreifachung der Katalysatormenge konnte ein stetiger Anstieg in der Reaktionsausbeute beobachtet werden (Eintrag 1–3). Eine weitere Erhöhung auf 20 mol% Katalysator erbrachte schließlich keine Ausbeuteverbesserung mehr (Eintrag 4).

Tabelle 6.15 Erhöhung der Katalysatormenge



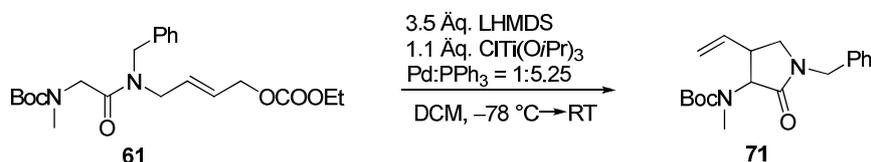
Eintrag	mol% [AllylPdCl] <sub>2</sub>	Ausbeute [%]
1	7.5	75
2	10	77
3	15	81
4	20	81

### 6.3.5.7 Austausch der Palladium-Quelle

Auch der Austausch von Allylpalladiumchlorid gegen andere Katalysatoren konnte die bisher erzielten Ergebnisse nicht weiter verbessern (Tabelle 6.16). Mit Tris(dibenzylidenacetone)di-

palladium lag die erhaltene Ausbeute 12 % unterhalb des mit Allylpalladiumchlorid erhaltenen Vergleichsergebnisses (Eintrag 1), bei  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  als Palladium-Quelle waren es 14 % (Eintrag 2).

Tabelle 6.16 Austausch von Allylpalladiumchlorid durch andere Katalysatoren



Eintrag	Katalysator	[mol%]	Ausbeute [%]	Vergleichsausbeute [%]
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	15	69	81
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	10	61	75

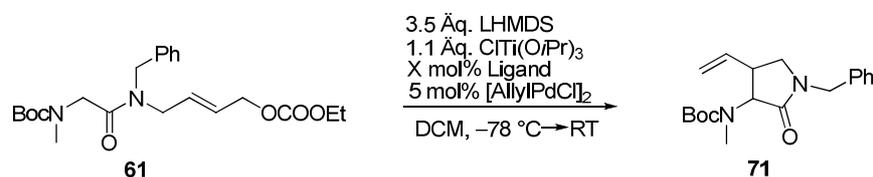
### 6.3.5.8 Austausch des Liganden

Obwohl die bisher beste Umsetzung zum Pyrrolidon **71** bei Zugabe von 15 mol% Allylpalladiumchlorid beobachtet werden konnte (Tabelle 6.15), sollten alle folgenden Optimierungsversuche zur Vermeidung einer unnützen Katalysatorverschwendung weiterhin nur mit 5 mol% durchgeführt werden. Durch den Zusatz unterschiedlichster Liganden sollten vor allem die sterischen und elektronischen Eigenschaften des Katalysatorsystems untersucht werden (Tabelle 6.17). Bei Verwendung des zweizähligen dppe-Liganden war eine vollständige Zersetzung des Allylsubstrats zu beobachten (Eintrag 1), und auch der elektronenziehende Triphenylphosphit-Ligand erniedrigte die Reaktionsausbeute immerhin noch um 14 % (Eintrag 2). Zwar war bereits bekannt, dass mit dem untersuchten Allylsubstrat **61** in THF als Lösungsmittel keine Inhibierung des Katalysators durch Bildung eines Chelatkomplexes auftrat (vgl. Schema 6.14), jedoch konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die unterschiedlichen Eigenschaften von Dichlormethan nicht doch eine teilweise Substrat-Koordination am Katalysator zuließen. Eine solche Anbindung des Substrats ließe sich jedoch dadurch umgehen, dass Liganden verwendet werden, die einen derart großen Raumanpruch besitzen, dass die Koordinationssphäre des Metall-Ligand-Komplexes stärker abgeschirmt wird. Aufgrund dieses benötigten sterischen Anspruchs wurde XPHOS, ein Vertreter der Buchwald-Liganden eingesetzt (Eintrag 3–5). Jedoch konnte selbst ein im Vergleich zum Katalysator mehr als fünffacher Überschuss des XPHOS-Liganden die Reaktionsausbeute nicht zusätzlich optimieren (Eintrag 5). Auch der eingesetzte 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid-Ligand (*Isopropyl-NHC*), der aus

## 6 Ergebnisse und Diskussion

dem gleichen Grund getestet wurde, führte zu keiner Ausbeuteerhöhung mehr, sondern nur zu unumgesetztem Edukt (Eintrag 6–8).

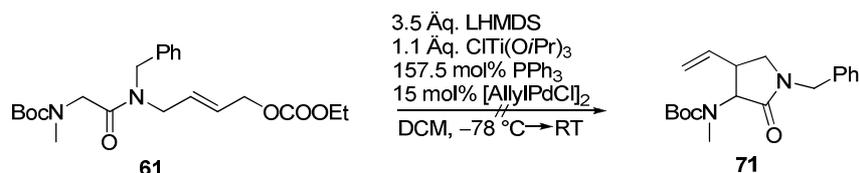
Tabelle 6.17 Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Liganden am Palladium



Eintrag	Ligand	[AllylPdCl] <sub>2</sub> :Ligand	Ausbeute [%]
1	dppe	1:2	---
2	P(OPh) <sub>3</sub>	1:10.5	61
3	XPHOS	1:1.5	20
4	XPHOS	1:3.5	61
5	XPHOS	1:5.5	61
6	<i>Isopropyl</i> -NHC	1:1.5	SM
7	<i>Isopropyl</i> -NHC	1:3.5	SM
8	<i>Isopropyl</i> -NHC	1:5.5	SM

### 6.3.5.9 Experimente unter hoher Verdünnung

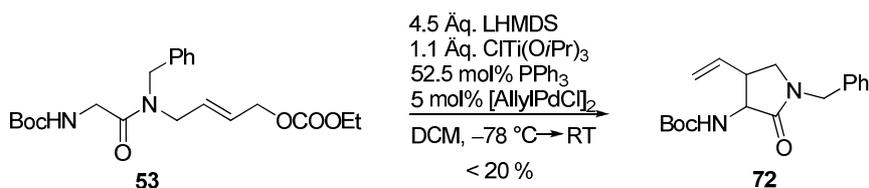
Wurde die intramolekulare allylische Substitution unter 50-facher Verdünnung durchgeführt, um dadurch eine denkbare intermolekulare Konkurrenzreaktion und das mögliche Auftreten von Oligo- und Polymeren als Konsequenz auszuschließen, so konnte überhaupt kein Cyclisierungsprodukt **71** mehr isoliert werden (Schema 6.21). Stattdessen wurde allerdings eine vollständige Zersetzung des Allylcarbonats **61** beobachtet. Für dieses überraschende Ergebnis konnte bisher keine vernünftige Erklärung gefunden werden.



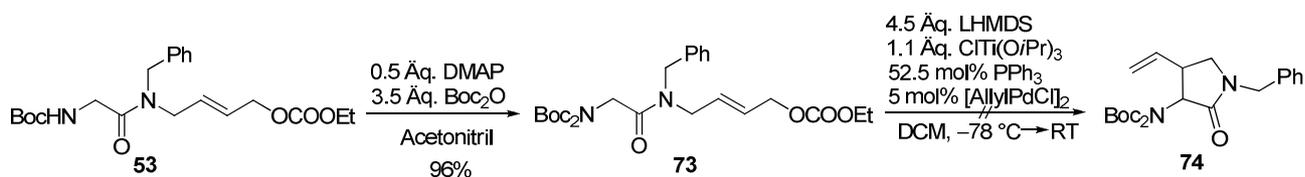
Schema 6.21 Intramolekulare AA unter 50-facher Verdünnung

### 6.3.5.10 Austausch der *N*-Methylgruppe im Allylsubstrat durch ein Proton bzw. durch eine Boc-SG

Nachdem nun nahezu alle in der allylischen Substitution veränderbaren Parameter nacheinander optimiert worden sind, sollte versucht werden, ob unter diesen Bedingungen nicht auch das attraktivere, unmethylierte Allylcarbonat **53** umgesetzt werden könnte. Bei der intramolekularen Reaktion von **53** konnte die Bildung des gewünschten Cyclisierungsprodukts **72** zwar verifiziert werden, jedoch war aufgrund der im Produkt enthaltenen Verunreinigungen keine endgültige Ausbeute-Bestimmung möglich (< 20 %).

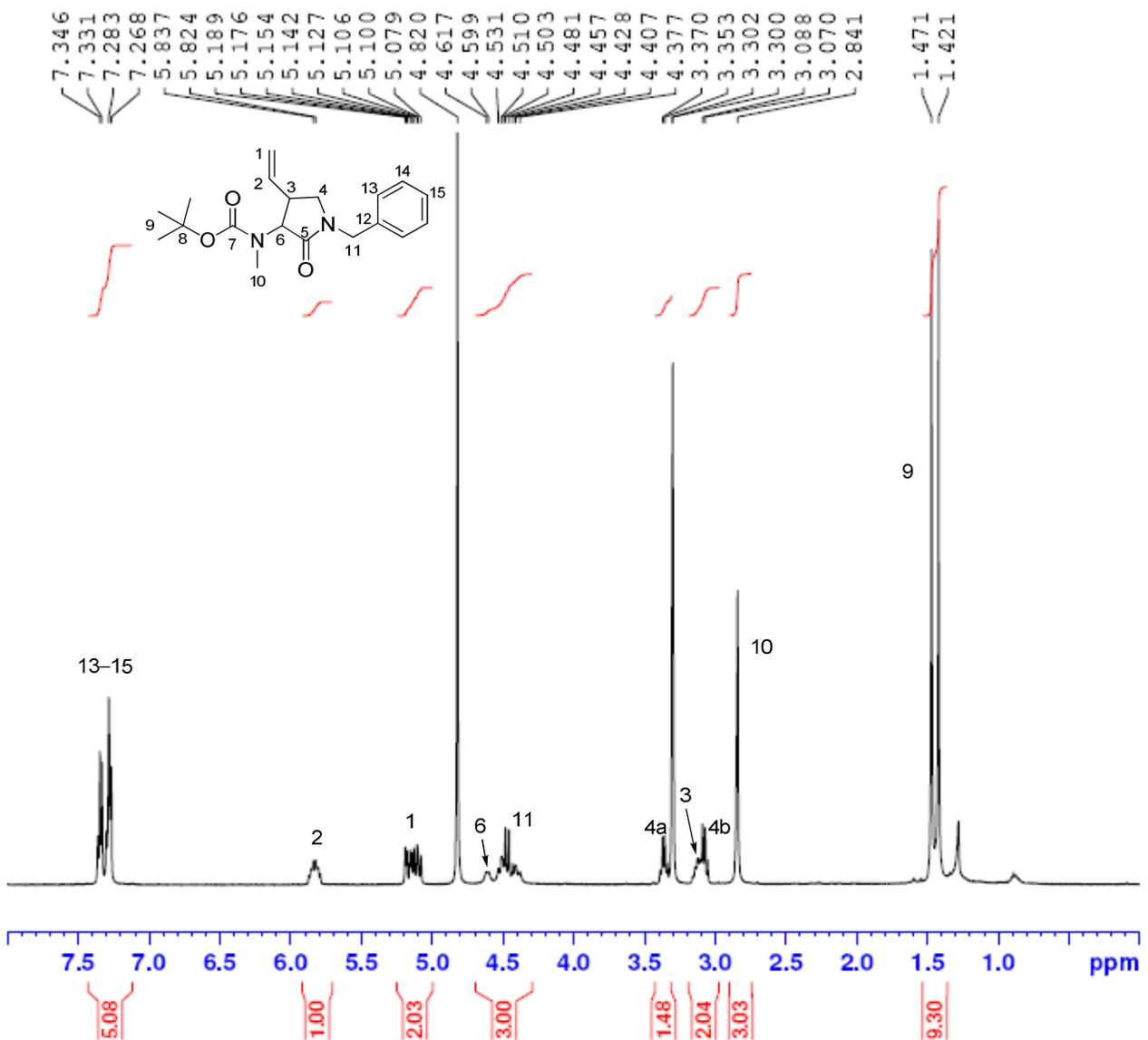
Schema 6.22 Intramolekulare AA von **53**

Da das Allylcarbonat **53** noch immer nicht zufriedenstellend cyclisierte, sollte untersucht werden, ob ein zweifach Boc-geschütztes Substrat **73**, das später wieder leicht entschützbar wäre, nicht vielleicht bessere Resultate liefern könnte (Schema 6.23). Dazu wurde das Boc-geschützte Carbonat **53** unter Zugabe von Boc-Anhydrid und Dimethylaminopyridin zunächst doppelt geschützt zu Verbindung **73**. Diese wurde dann unter den zuvor optimierten Allylierungsbedingungen zur Reaktion gebracht. Eine definitive Entstehung des gewünschten Cyclisierungsprodukts **74** konnte in diesem Fall allerdings nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Schema 6.23 Synthese und intramolekulare AA von **73**

## 6.3.5.11 Aufklärung der Konfiguration des Substitutionsprodukts

Zur Bestimmung der relativen Konfiguration des Substitutionsprodukts **71** wurde das aus der Cyclisierung erhaltene Diastereomerenmisch zunächst mittels präparativer HPLC (*Reprosil*, Hexan: *i*PrOH 80:20, 4.7 ml/min) aufgetrennt und nachfolgend eine NOE-Messung des Hauptisomers durchgeführt (Abbildung 6.1). Das gemessene NMR-Spektrum zeigte, dass zwischen Proton 3 und 6 keinerlei NOE-Kopplung stattfindet, so dass die beiden Protonen allem Anschein nach *anti* zueinander ausgerichtet sind. Das Ergebnis der *anti*-Konfiguration deckt sich wunderbar mit den früheren Konfigurationsbestimmungen aus intermolekularen allylischen Alkylierungen von Aminosäureesterenolaten. Denn auch diese laufen generell immer zu Gunsten des *anti*-Isomers ab.<sup>[67]</sup>



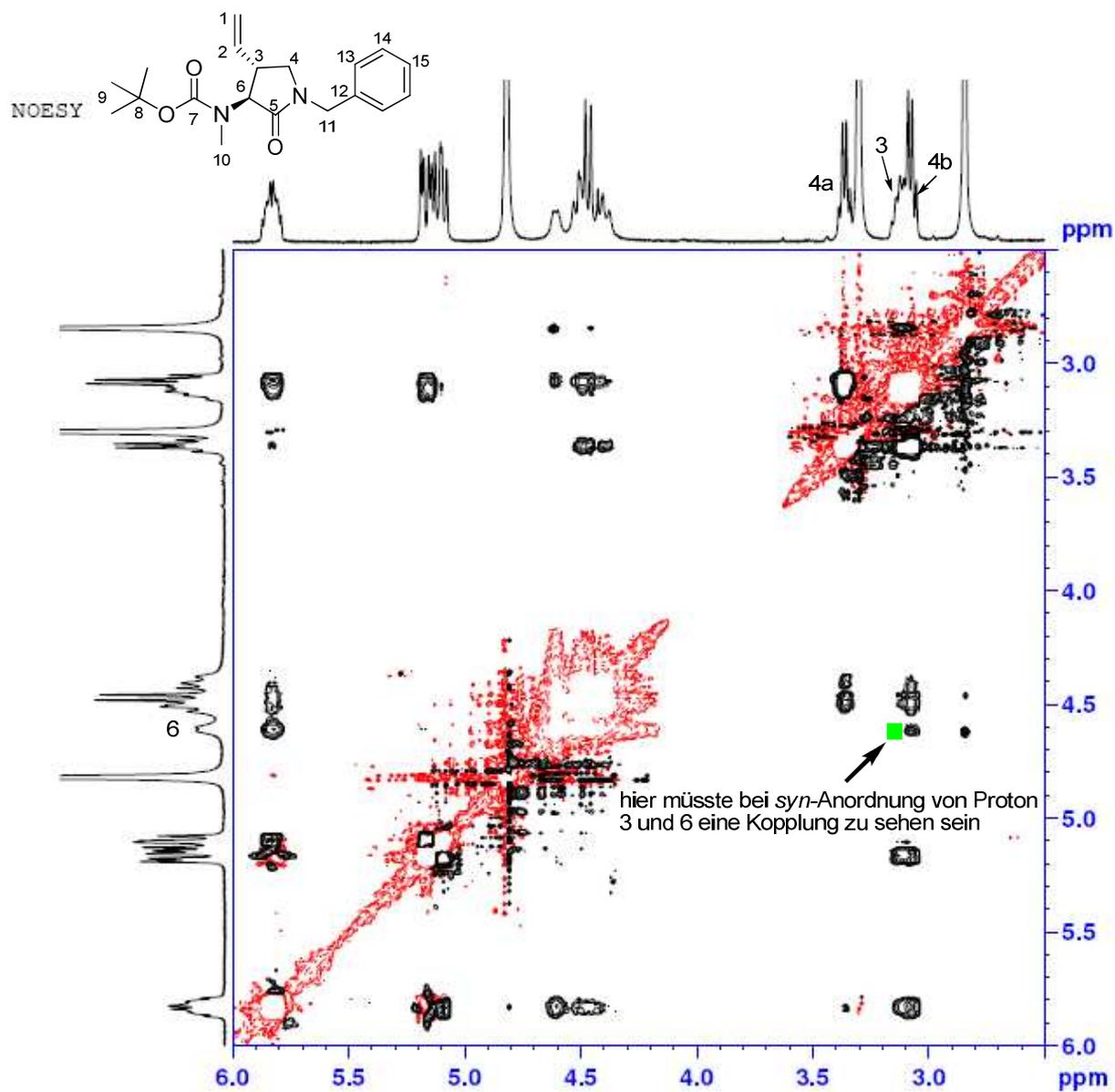


Abbildung 6.1 NOE-Messung des Hauptisomers von 71

### 6.3.6 Synthese neuer Allylsubstrate

Es bestand die Vermutung, dass trotz aller Optimierung bei der intramolekularen Reaktion von Amidonolaten noch immer ein generelles Problem auftreten könnte: so ist die thermodynamisch bevorzugte Konfiguration der untersuchten Allylsubstrate wahrscheinlich die Pseudo-*trans* Form, obwohl für eine erfolgreiche Cyclisierung eigentlich die sterisch ungünstigere Pseudo-*cis* Konfiguration notwendig wäre (Abbildung 6.2). Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, ist die Synthese eines Substrats **A** mit koordinationsfähiger Hydroxyseitenkette am Stickstoff, so dass das gebildete Titanenolat nach zusätzlicher Chelatisierung oder zumindest Koordination über die eingeführte Hydroxygruppe in die Pseudo-*cis* Form gezwungen wird, aus welcher die Cyclisierung schließlich begünstigt wird (Abbildung 6.2).

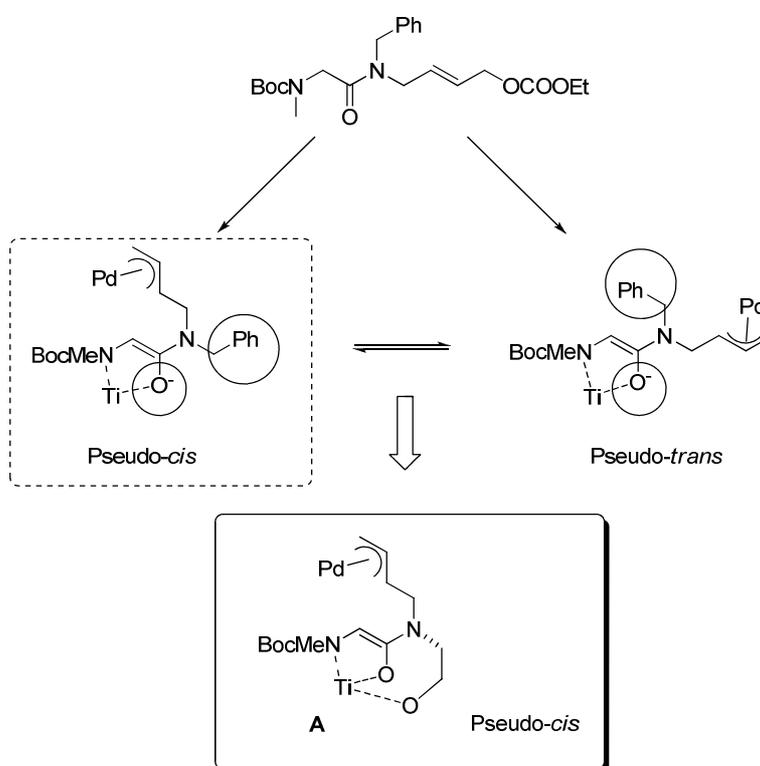
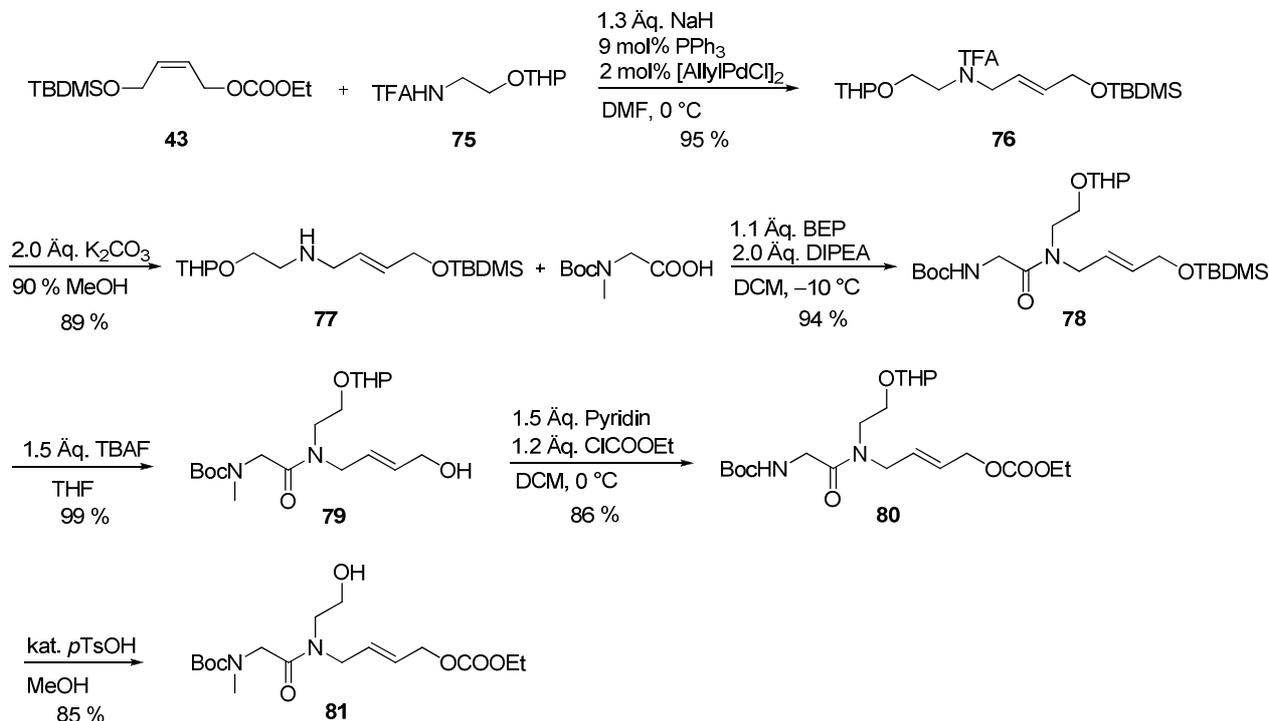


Abbildung 6.2 Erwünschte Pseudo-*cis* Geometrie der eingesetzten Allylsubstrate

Aufgrund dieser Spekulationen wurden zwei neue Allylsubstrate **80** und **81** aufgebaut, deren Cyclisierung dementsprechend favorisiert sein sollte (Schema 6.24). Ausgehend vom Allylcarbonat **43** wurde zunächst eine *N*-Allylierung mit *N*-TFA- und *O*-THP-geschütztem Ethanolamin **75** durchgeführt, wodurch das Substitutionsprodukt **76** entstand. Nach dessen TFA-Entschützung resultierte das freie Amin **77**, welches folglich mit Boc-Sarcosin zum Amid **78** umgesetzt wurde. Entsprechende Desilylierung mit TBAF lieferte den Alkohol **79**, der schließlich ins Allyl-

carbonat **80** überführt wurde. Durch dessen THP-Entschützung konnte das Allylsubstrat mit freier Hydroxylgruppe (**81**) generiert werden (Schema 6.24).

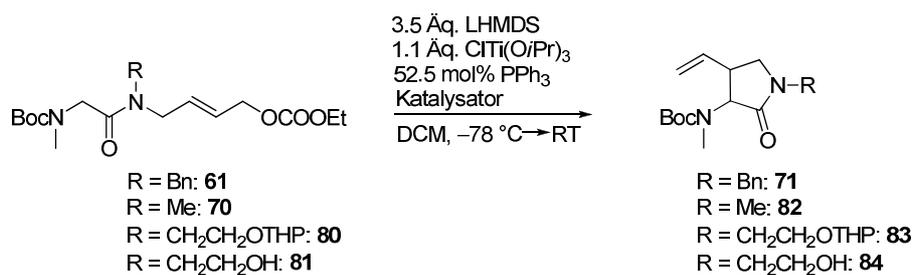


Schema 6.24 Synthesestrategie zum Aufbau der Allylcarbonate **80** und **81**

Nachfolgend wurden schließlich alle hergestellten Allylsubstrate (**61**, **70**, **80**, **81**) in der Palladium katalysierten intramolekularen allylischen Substitution unter den zuvor optimierten Bedingungen umgesetzt (Tabelle 6.18). Dabei zeigte sich, dass mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> als Katalysator neben den bereits beobachteten schlechteren Ausbeuten auch keine verbesserten Selektivitäten im Vergleich zu Allylpalladiumchlorid erzielt werden konnten (Eintrag 1–2). Aufgrund der am Pyrrolidon **71** durchgeführten Konfigurationsbestimmung (Abbildung 6.1), wurde für alle erhaltenen Substitutionsprodukte überwiegend *anti* als Konfiguration angenommen. Das Methyl-Derivat **70** führte verglichen mit seinem Benzyl-Analogen **61** trotz seiner günstigeren Sterik nur zu einem geringeren Umsatz (Eintrag 3). Eine erhebliche Steigerung der Ausbeute auf fast 90 % konnte jedoch mit dem THP-geschützten Allylsubstrat **80** erzielt werden (Eintrag 4). Bei dem Carbonat **81** mit ungeschützter Hydroxyfunktionalität kamen vermutlich zusätzliche Effekte (bspw. eine mögliche Deprotonierung der OH-Gruppe mit Folgereaktionen) zum Tragen, so dass die hohe Ausbeute von Eintrag 4 in diesem Fall leider nicht reproduziert werden konnte (Eintrag 5). Insgesamt gesehen könnte das gute Ergebnis des Allylsubstrats **80** ein erstes Indiz dafür sein, dass die postulierte Titankoordination *N*-funktionalisierter Substrate (vgl. Abbildung 6.2) tatsächlich eine Rolle bei der ablaufenden Cyclisierung spielt. Zur vollständigen Manifestierung dieser Behauptung sind jedoch noch weitere Untersuchungen nötig.

## 6 Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 6.18 Intramolekulare AA verschiedener Allylsubstrate



Eintrag	R	Katalysator	mol%	Ausbeute [%]	dr ( <i>anti:syn</i> )
1	Bn	[AllyIPdCl] <sub>2</sub>	5	75	87:13
2	Bn	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	10	61	84:16
3	Me	[AllyIPdCl] <sub>2</sub>	5	69	76:24
4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OTHP	[AllyIPdCl] <sub>2</sub>	5	88	82:18
5	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	[AllyIPdCl] <sub>2</sub>	5	<50	78:22

## 7 Experimenteller Teil

---

### 7.1 Allgemeine Angaben

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden DC-Platten (Kieselgel 60 auf TLC-PET-Folie 4x8 cm) der Firma *Fluka* verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht und Ninhydrin bzw. Kaliumpermanganat als Tauchreagenzien.

Zur **Säulenchromatographie** wurden entweder mit Kieselgel gepackte Säulen verwendet (MN Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm/70-230 mesh ASTM der Firma *Macherey-Nagel*) oder der Flash-Chromatograph *Reveleris*<sup>®</sup> Flash System (UV- und ELSD-Detektor) der Firma *Grace* mit Säulen (5 g–80 g) der Firmen *Grace* oder *Reveleris*.

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektren** wurden mit einem 400 MHz-Kernresonanzspektrometer (*Bruker AVII 400*) aufgenommen. Als Lösemittel wurde, soweit nicht anders erwähnt, Deuteriochloroform verwendet. Die Kalibrierung wurde auf das Lösemittel vorgenommen (CDCl<sub>3</sub>; δ = 7.26). Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, sh = Signalhaufen, bs = breites Singulett, sowie Kombinationen davon wie z. B. ddt = Dublett von Dublett von Triplett. Die chemischen Verschiebungen sind δ-Werte und werden in ppm angegeben.

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektren** wurden ebenfalls mit oben genanntem Spektrometer aufgenommen (AV 400: Messfrequenz 100 MHz). Die Kalibrierung erfolgte in Bezug auf das Lösemittelsignal (CDCl<sub>3</sub>: 77.0 ppm). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben, die Messungen erfolgten breitbandentkoppelt. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett (quartäres C-Atom), d = Dublett (CH-Gruppe), t = Triplett (CH<sub>2</sub>-Gruppe), q = Quartett (CH<sub>3</sub>-Gruppe). Zur korrekten Zuordnung der <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C-Signale wurden 2-dimensionale Messmethoden wie **H,H-COSY**, **HSQC** und **HMBC** zu Hilfe genommen. Die Auswertung aller Spektren erfolgte mittels *Mestre-C*-Software.

**<sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C-NMR<sup>♦</sup>** die folgende NMR-Auswertung enthält Verschiebungen, die auch bei anderen Isomeren dieser Verbindung aufgeführt sind und die daher mehr als ein Mal auftreten. Ihre Mehrfach-Nennung hat den Grund, dass sie nicht eindeutig einem Isomer zugeordnet werden konnten.

**Schmelzpunkte** wurden unkorrigiert in offenen Glaskapillaren an einer MEL-TEMP-Schmelzpunktbestimmungsapparatur der Firma *Laboratory Devices* gemessen.

**Optische Drehwerte** wurden mit einem Polarimeter der Firma *PerkinElmer* (Modell 341) in einer thermostatisierten (20 °C ± 0.1 °C) 1 dm-Küvette gemessen. Als Strahlungsquelle diente eine Natriumdampflampe (λ = 589 nm). Nach Eingabe der Konzentration wurde die spezifische Rotation ([α<sub>20</sub><sup>D</sup>]-Werte) vom Messgerät berechnet. Drehwerte, die nur in Wasser gemessen werden

konnten, wurden ebenfalls an einem Gerät der Firma *PerkinElmer* (Modell 241 MC) in einer 2 cm-Küvette bei 20 °C gemessen. Als Strahlungsquelle diente eine Natriumdampfampe ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ). Die spezifische Rotation wurde manuell berechnet.

**Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)** erfolgte an einem Gerät der Firma *Merck-Hitachi D-7000* mit L-7100 Pumpe, L-7455 Diode Array Detektor und L-7200 Autosampler sowie an einer Anlage *Shimadzu 10A VP* mit LC 10AT VP Pumpe und SPD-M 10A VP Diode Array Detektor. Als chirale Trennphasen dienten eine *Reprosil 100 Chiral-NR* Fertigsäule (250 x 4.6 mm, Korngröße 8  $\mu\text{m}$ ) der Firma *Trentec Analysetechnik*, sowie eine *Chiralcel OD-H* (250 x 4.6 mm) der Firma *Daicel Chemical Industries*. Als achirale Kieselgelsäule wurde eine *LiChrosorb Si-60* (250 x 4 mm, Korngröße 5  $\mu\text{m}$ ) der Firma *Phenomenex* benutzt.

Zur **Gaschromatographie (GC)** wurde der Gaschromatograph *Shimadzu GC-2010* verwendet. Als stationäre Phase diente eine *Chirasil-Dex-CB* Säule (25 m x 25  $\mu\text{m}$  Filmdicke, 0.25 mm Innendurchmesser) der Firma *Varian*. Die Auswertung erfolgte mittels *GC Solution* Software der Firma *Shimadzu*. Als Trägergas wurde Stickstoff verwendet.

**Elementaranalysen** wurden am Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes von Frau Heike Roeser und Frau Susanne Harling (Anorganische Festkörperchemie, UdS) an einem Gerät der Firma *Leco* (Modell *CHN900*) gemessen.

**Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS)** wurden an der Universität des Saarlandes von Herrn Rudi Thomes an einem *MAT 95Q*-Gerät der Firma *Finnigan* aufgenommen. Die Fragmentierung erfolgte durch chemische Ionisierung (CI) oder Elektronenspray-Ionisation (ESI).

**Röntgenstrukturanalysen** wurden im Anorganisch-Chemischen Institut der Universität des Saarlandes von Herrn Dr. Volker Huch mit dem Gerät *IDPS (Image Plate System)* der Firma *Stoe* durchgeführt.

**Lösungsmittel** wurden von dem zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen und vor Verwendung destilliert.

**Wasserfreie Lösungsmittel** wurden nach den üblichen Verfahren absolutiert (THF über Lithiumaluminiumhydrid, Diethylether, Ethanol und Toluol über Natrium, Dichlormethan über Phosphorpentoxid) und unter Schutzgasatmosphäre über Molekuarsieb gelagert. Versuche mit wasserfreien Lösemitteln wurden grundsätzlich in zuvor am Hochvakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

## 7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### **AAV1:** *N-Allylierung von TFA-Benzylamid*

Allylpalladiumchlorid (2 mol%) und Triphenylphosphin (9 mol%) wurden in DMF (100 ml/ mmol) gelöst und 15 min bei RT gerührt (Kat/Ligand-Lösung). Carbonat (1.0 Äq.) und TFA-Benzylamin (1.3 Äq.) wurden ebenfalls in DMF (7 ml/mmol) gelöst (Substrat-Lösung). Nach Transferieren der Kat/Ligand-Lösung zur Substrat-Lösung wurde über Nacht auf 65 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösemittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EE 98:2) gereinigt.

### **AAV2:** *N-Allylierung von anderen TFA-Amiden*

Allylpalladiumchlorid (2 mol%) und Triphenylphosphin (9 mol%) wurden in DMF (10 ml/ mmol) gelöst und 15 min bei RT gerührt, bevor das Carbonat (1.0 Äq.) zugegeben wurde (Kat/Ligand-Lösung). Bei 0 °C wurden das entsprechende TFA-Amin (1.3 Äq.) und NaH (1.3 Äq.) ebenfalls in DMF (7 ml/mmol) gelöst (Substrat-Lösung). Die Kat/Ligand-Lösung wurde zur Substrat-Lösung transferiert. Die entstandene Reaktionslösung wurde bis zum vollständigen Umsatz des Carbonats (1–3 h) bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde abrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EE) gereinigt.

### **AAV3:** *TFA-Abspaltung*

Das TFA-Substrat (1.0 Äq.) wurde in 90 % MeOH (1 ml/mmol) gelöst und Kaliumcarbonat (1.5–2.0 Äq.) zugegeben. Nachdem alles Edukt abreagiert hatte, wurde das Lösemittel weitestgehend entfernt und der Rückstand in einer Mischung aus Ethylacetat und dest. Wasser aufgenommen. Nach viermaligem Extrahieren der wässrigen Phase mit Ethylacetat, wurden die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung mehrmals gewaschen. Es wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt.

### **AAV4:** *Kupplung mit BEP*

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zunächst das Amin (1.0 Äq.) in wasserfreiem Dichlormethan (1 ml/mmol) gelöst und nachfolgend die zu kuppelnde Aminosäure (1.1 Äq.) und schließlich BEP (1.1 Äq.) zugegeben. Die entstandene Reaktionslösung wurde auf –10 °C gekühlt bevor DIPEA (2.0 Äq.) zugetropft wurde. Nach 20-minütigem Rühren bei –10 °C wurde über Nacht auf RT erwärmt. Das Lösemittel wurde abdestilliert und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE:EE) gereinigt.

### **AAV5:** *Kupplung mit T<sub>3</sub>P*

Die zu kuppelnde Säure (1.0 Äq.) und das Amin (1.3 Äq.) wurden in Ethylacetat (1 ml/mmol) gelöst und bei 0 °C wurden erst DIPEA (3.0 Äq.) und schließlich T<sub>3</sub>P (50% in Ethylacetat,

## 7 Experimenteller Teil

1.5 Äq.) zugegeben. Die entstandene Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmt. Nach Hydrolyse mit verdünnter NaCl-Lösung wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, 1 N HCl, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE:EE).

### **AAV6:** *Silyl-Abspaltung mit TBAF*

Das Kupplungsprodukt (1.0 Äq.) wurde in absolutem THF (1 ml/mmol) gelöst und eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (1.5 Äq.) in absolutem THF (7 ml/mmol) zugetropft. Nach max. 30-minütigem Rühren bei RT hatte alles Edukt abreagiert, das Lösemittel wurde abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EE) gereinigt.

### **AAV7:** *Carbonat-Herstellung*

Der entsprechende Alkohol (1.0 Äq.) wurde in wasserfreiem Dichlormethan (0.7 ml/mmol) gelöst, Pyridin (2.5 Äq.) zugegeben und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Chlorameisensäureethylester (1.2 Äq.) wurde über Nacht auf RT erwärmt, bevor mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung hydrolysiert wurde. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 1 M CuSO<sub>4</sub>-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EE) gereinigt.

### **AAV8:** *Benzoat-Herstellung*

Der entsprechende Alkohol (1.0 Äq.) wurde in wasserfreiem Dichlormethan (10 ml/mmol) gelöst, Pyridin (1.5 Äq.) wurde zugegeben und es wurde auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Benzoylchlorid (1.5 Äq.) und DMAP (10 mol%) wurde über Nacht auf RT erwärmt, bevor mit Ammoniumacetat-Puffer hydrolysiert wurde. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 1 M CuSO<sub>4</sub>-Lösung, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EE) gereinigt.

### **AAV9:** *Intermolekulare Allylische Alkylierung*

Bem.: Bei den durchgeführten Allylischen Alkylierungen wurden standardgemäß 0.20–0.25 mmol an Allylsubstrat eingesetzt.

In einem Schlenkkolben wurde Zinkchlorid (1.5 Äq.) im Hochvakuum ausgeheizt und nach Abkühlen unter Stickstoffatmosphäre in absolutem THF (2 ml) gelöst, bevor TFA-Glycin-*tert*-butylester (1.0 Äq.) zugegeben wurde. In einem zweiten ausgeheizten Schlenkkolben wurde HMDS (2.8 Äq.) in absolutem THF (2 ml) gelöst. Nach Abkühlen auf –78 °C wurde *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 2.5 Äq.) langsam zugetropft und die entstandene Base erst 10 min bei –78 °C und dann 10 min bei RT gerührt, bevor sie erneut auf –78 °C abgekühlt wurde. Zu dieser

Basenlösung wurde die TFA-Glycin-*tert.*-butylester-ZnCl<sub>2</sub>-Lösung getropft und 30 min bei –78 °C zur Transmetallierung des entsprechenden Lithium-Enolats gerührt (Substrat-Lösung). In einem weiteren ausgeheizten Schlenkkolben wurden Allylpalladiumchlorid (1.0 mol%) und Triphenylphosphin (4.5 mol%) in abs. THF (0.5 ml) gelöst. Es wurde 5 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das entsprechende Carbonat (0.5 Äq.) zugegeben (Kat/Ligand-Lösung). Dann wurde die Kat/Ligand-Lösung zu der auf –78 °C abgeühten Substrat-Lösung getropft. Über Nacht wurde die Reaktionsmischung im Trockeneisbad langsam auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde mit Diethylether verdünnt und mit 1 N HCl hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

**AAV10: Intramolekulare Allylische Alkylierung**

Bem.: Bei den durchgeführten Allylischen Alkylierungen wurden standardgemäß 0.20–0.25 mmol an Allylsubstrat eingesetzt.

Unter Stickstoffatmosphäre wurde in einem ausgeheizten Schlenkkolben HMDS (3.8 Äq.) in Dichlormethan (2 ml) gelöst und mittels Trockeneis-Aceton-Bad auf –78 °C abgekühlt. Nach Zugabe von *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 3.5 Äq.) wurde 10 min bei dieser Temperatur und 10 min bei –25 °C nachgerührt. Es wurde erneut auf –78 °C abgekühlt und eine zuvor hergestellte Lösung aus dem entsprechenden Carbonat (1.0 Äq.) und Chlortitantris-*iso*-propoxid (1 M in Hexan, 1.1 Äq.) in Dichlormethan (2 ml) zugetropft (Substrat-Lösung). Während der nachfolgenden 30-minütigen Transmetallierung wurde eine Lösung aus Allylpalladiumchlorid (5 mol%) und Triphenylphosphin (52.5 mol%) in Dichlormethan (1 ml) hergestellt (Kat/Ligand-Lösung) und 15 min bei RT gerührt, bevor sie zur Substrat-Lösung getropft wurde. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf RT erwärmt und schließlich mit einer Mischung aus 2 N NaOH und gesättigter Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung hydrolysiert und so lange gerührt bis zwei klare Phasen entstanden. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert bevor die vereinigten organischen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt wurden. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Flash-Chromatograph) gereinigt.

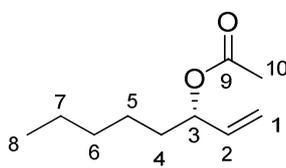
## 7.3 Synthese der Verbindungen

### (*R*)-1-Octen-3-ol [(*R*)-1]

### (*S*)-1-Octen-3-acetat [(*S*)-2]

Racemisches Octen-3-ol (19.2 g, 150 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Vinylacetat (70 ml, 750 mmol, 5.0 Äq.) gelöst. Nach Zugabe von *Novozym 435* (1.15 g, 6 Gew%) wurde die Reaktionsmischung bis zum gewünschten Ergebnis bei RT geschüttelt (GC-Verfolgung, ca. 20 h). Das Enzym wurde abfiltriert, das Vinylacetat abrotiert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (HE:DCM 1:1, EE). So konnten das Acetat (*S*)-2 (14.6 g, 85.5 mmol, 57 % d. Th., 85 % ee) und der Alkohol (*R*)-1 (8.27 g, 64.5 mmol, 43 % d. Th., >99 % ee) getrennt voneinander isoliert werden.

$R_f$  (**2**) = 0.72 (DCM)



**2**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.77 (ddd,  $^3J_{2,1cis}$  = 17.2 Hz,  $^3J_{2,1trans}$  = 10.5 Hz,  $^3J_{2,3}$  = 6.2 Hz, 1 H, 2-H), 5.23 (ddd,  $^3J_{1cis,2}$  = 17.2 Hz,  $^2J_{1cis,1trans}$  =  $^4J_{1cis,3}$  = 1.3 Hz, 1 H, 1-H<sub>cis</sub>), 5.22 (m, 1 H, 3-H), 5.15 (ddd,  $^3J_{1trans,2}$  = 10.5 Hz,  $^2J_{1trans,1cis}$  =  $^4J_{1trans,3}$  = 1.2 Hz, 1 H, 1-H<sub>trans</sub>), 2.06 (s, 3 H, 10-H), 1.60 (m, 2 H, 4-H), 1.35–1.24 (sh, 6 H, 5-H, 6-H, 7-H), 0.88 (t,  $^3J_{8,7}$  = 6.8 Hz, 3 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.4 (s, C-9), 136.6 (d, C-2), 116.5 (t, C-1), 74.9 (d, C-3), 34.1 (t, C-4), 31.5 (t, C-6), 24.7 (t, C-5), 22.5 (t, C-7), 21.3 (q, C-10), 14.0 (q, C-8).

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

(*R*)-**2**:  $t_R$  = 17.83 min

(*S*)-**2**:  $t_R$  = 22.97 min

*Bem.: die Alkohole konnten mittels GC nicht voneinander getrennt werden und wurden zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit daher zum Acetat derivatisiert.*

### Optische Drehung:

(*S*)-**2**,  $[\alpha]_D^{20} = -11.5$  ° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 85 % ee)

Lit.:<sup>[157]</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -11.5$  ° (c = 2.8, CHCl<sub>3</sub>, >99 % ee)

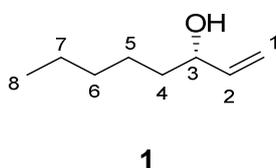
(*R*)-**1**,  $[\alpha]_D^{20} = -9.1$  ° (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>, >99 % ee)

Lit.:<sup>[158]</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -10.0^\circ$  ( $c = 1.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ , >99 % ee)

### (S)-1-Octen-3-ol [(S)-1]

Zu einer Lösung von (S)-2 (7.00 g, 41.1 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (45 ml) wurde Kaliumcarbonat (1.14 g, 8.22 mmol, 0.2 Äq.) gegeben und die entstandene Suspension wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Methanol wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde in einer Mischung aus 1 N  $\text{KHSO}_4$  und Diethylether gelöst. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten etherischen Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM, EE) gereinigt. Der gewünschte Alkohol (S)-1 (4.96 g, 38.7 mmol, 94 % d. Th.) wurde als farbloses Öl isoliert.

$R_f$  (1) = 0.24 (DCM)



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.87$  (ddd,  $^3J_{2,1cis} = 17.1$  Hz,  $^3J_{2,1trans} = 10.4$  Hz,  $^3J_{2,3} = 6.2$  Hz, 1 H, 2-H), 5.22 (ddd,  $^3J_{1cis,2} = 17.1$  Hz,  $^2J_{1cis,1trans} = ^4J_{1cis,3} = 1.4$  Hz, 1 H, 1- $\text{H}_{cis}$ ), 5.10 (ddd,  $^3J_{1trans,2} = 10.4$  Hz,  $^2J_{1trans,1cis} = ^4J_{1trans,3} = 1.4$  Hz, 1 H, 1- $\text{H}_{trans}$ ), 4.09 (dddd,  $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4a} = ^3J_{3,4b} = 6.2$  Hz,  $^4J_{3,1cis} = ^4J_{3,1trans} = 1.2$  Hz, 1 H, 3-H), 1.68 (s, 1 H, OH), 1.52 (m, 2 H, 4-H), 1.36–1.26 (sh, 6 H, 5-H, 6-H, 7-H), 0.89 (t,  $^3J_{8,7} = 6.9$  Hz, 3 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 141.3$  (d, C-2), 114.5 (t, C-1), 73.3 (d, C-3), 37.0 (t, C-4), 31.8 (t, C-6), 24.9 (t, C-5), 22.6 (t, C-7), 14.0 (q, C-8).

### Optische Drehung :

(S)-1,  $[\alpha]_D^{20} = +8.9^\circ$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 85 % ee)

Lit.:<sup>[159]</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +9.0^\circ$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 83 % ee)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_8\text{H}_{14} [\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$	110.1096	110.1112

### (S)-N-tert.-Butoxycarbonyl-glycin-(1-octen-3-yl)ester [(S)-3]

### (R)-N-tert.-Butoxycarbonyl-glycin-(1-octen-3-yl)ester [(R)-3]

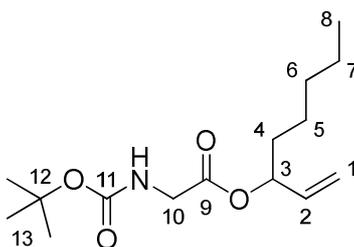
Eine Lösung aus Alkohol (S)-1 (4.90 g, 38.2 mmol, 1.0 Äq.), N-Boc geschütztem Glycin (7.36 g, 42.0 mmol, 1.1 Äq.) und DMAP (467 mg, 3.82 mmol, 0.1 Äq.) in Diethylether (150 ml) wurde

## 7 Experimenteller Teil

hergestellt. Nach Kühlung auf 0 °C wurde DCC (8.76 g, 42.0 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und die klare Lösung über Nacht auf RT erwärmt. Der unterdessen ausgefallene Harnstoff wurde über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (HE:EE 95:5, 9:1, 8:2) entstand ein farbloses Öl von (*S*)-**3** (9.61 g, 33.7 mmol, 88 % d. Th.).

Das (*R*)-**3** Kupplungsprodukt (85 % d. Th.) wurde in analoger Weise hergestellt ausgehend vom entsprechenden (*R*)-konfigurierten Alkohol (*R*)-**1**.

$R_f$  (**3**) = 0.47 (HE:EE 8:2)



**3**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.76 (ddd,  $^3J_{2,1cis}$  = 17.2 Hz,  $^3J_{2,1trans}$  = 10.5 Hz,  $^3J_{2,3}$  = 6.7 Hz, 1 H, 2-H), 5.31–5.23 (sh, 2 H, 1-H<sub>cis</sub>, 3-H), 5.18 (1 H, ddd,  $^3J_{1trans,2}$  = 10.5 Hz,  $^2J_{1trans,1cis}$  =  $^4J_{1trans,3}$  = 1.1 Hz, 1 H, 1-H<sub>trans</sub>), 4.98 (bs, 1 H, NH), 3.90 (m, 2 H, 10-H), 1.63 (m, 2 H, 4-H), 1.45 (s, 9 H, 13-H), 1.32–1.26 (sh, 6 H, 5-H, 6-H, 7-H), 0.88 (t,  $^3J_{8,7}$  = 6.8 Hz, 3 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.7 (s, C-9), 155.6 (s, C-11), 136.1 (d, C-2), 117.2 (t, C-1), 79.9 (s, C-12), 76.1 (d, C-3), 42.6 (t, C-10), 34.1 (t, C-4), 31.5 (t, C-6), 28.3 (q, C-13), 24.6 (t, C-5), 22.5 (t, C-7), 14.0 (q, C-8).

### Optische Drehung:

(*S*)-**3**,  $[\alpha]_D^{20}$  = –8.1 ° (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

(*R*)-**3**,  $[\alpha]_D^{20}$  = +9.5 ° (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

### HRMS (CI):

C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>

Berechnet

286.1974

Gefunden

286.2025

### (*2S,4E*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-dec-4-ensäuremethylester [(*S*)-**4**]

### (*2R,4E*)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-dec-4-ensäuremethylester [(*R*)-**4**]

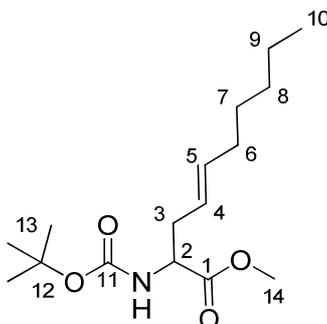
Zinkchlorid (5.15 g, 37.8 mmol, 1.2 Äq.) wurde im Hochvakuum ausgeheizt und in absolutem THF (32 ml) gelöst. Diese Lösung wurde zu einer Lösung von (*S*)-**3** (9.00 g, 31.5 mmol, 1.0 Äq.) in THF (125 ml) transferiert (Substrat-Lösung). In einem weiteren Schlenkkolben wurde bei --

20 °C eine 1.6 M Lösung von *n*-BuLi in Hexan (57.1 ml, 91.4 mmol, 2.9 Äq.) zu einer Lösung von frisch destilliertem DIPA (13.2 ml, 94.5 mmol, 3.0 Äq.) in THF (95 ml) getropft. Diese LDA Lösung wurde bei –20 °C für 20 min gerührt und schließlich auf –78 °C gekühlt. Die LDA Lösung wurde zur Substrat-Lösung transferiert, die ebenfalls auf –78 °C gekühlt worden war. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf RT erwärmt, mit Diethylether verdünnt und mit 1 N KHSO<sub>4</sub> angesäuert. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel abdestilliert.

Das Rohprodukt wurde in DMF (115 ml) gelöst und bei 0 °C wurden Kaliumcarbonat (5.22 g, 37.8 mmol, 1.2 Äq.) und Methyljodid (5.9 ml, 94.5 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Nach vollständiger Umsetzung (über Nacht) wurde die Reaktionsmischung auf Wasser (450 ml) gegossen, gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (60 ml) wurde zugegeben und 20 min stark gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (HE:EE 9:1) gereinigt. So konnte das gewünschte Produkt (*S*)-**4** (8.68 g, 28.9 mmol, 92 % d. Th., 83 % ee) als farbloses Öl erhalten werden.

Der entsprechende (*R*)-konfigurierte Ester (*R*)-**4** (95 % d. Th., 99 % ee) wurde nach Claisen-Umlagerung des (*R*)-konfigurierten Eduks analog erhalten.

$R_f$  (**4**) = 0.37 (HE:EE 8:2)



**4**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.52 (dt, <sup>3</sup>*J*<sub>5,4</sub> = 15.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 6.8 Hz, 1 H, 5-H), 5.27 (dt, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 15.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,3</sub> = 7.2 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>4,6</sub> = 1.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.99 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>NH,2</sub> = 7.5 Hz, 1 H, NH), 4.32 (ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3a</sub> ≈ <sup>3</sup>*J*<sub>2,3b</sub> ≈ <sup>3</sup>*J*<sub>2,NH</sub> = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.73 (s, 3 H, 14-H), 2.52 (ddd, <sup>2</sup>*J*<sub>3a,3b</sub> = 14.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3a,4</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3a,2</sub> = 6.4 Hz, 1 H, 3-Ha), 2.38 (ddd, <sup>2</sup>*J*<sub>3b,3a</sub> = 14.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3b,4</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3b,2</sub> = 6.5 Hz, 1 H, 3-Hb), 1.98 (dt, <sup>3</sup>*J*<sub>6,5</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>6,7</sub> = 6.8 Hz, 2 H, 6-H), 1.44 (s, 9 H, 13-H), 1.35–1.23 (sh, 6 H, 7-H, 8-H, 9-H), 0.88 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>10,9</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 10-H).

## 7 Experimenteller Teil

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.8 (s, C-1), 155.2 (s, C-11), 135.7 (d, C-5), 123.3 (d, C-4), 79.8 (s, C-12), 53.2 (d, C-2), 52.1 (q, C-14), 35.6 (t, C-3), 32.5 (t, C-6), 31.3 (t, C-8), 28.9 (t, C-7), 28.3 (q, C-13), 22.5 (t, C-9), 14.0 (q, C-10).

**HPLC:** *Reprosil 100 Chiral-NR 8  $\mu$ m*, Hexan:*i*PrOH 97:3, 2 ml/min

(*R*)-**4**:  $t_R$  = 6.96 min

(*S*)-**4**:  $t_R$  = 7.74 min

### Optische Drehung:

(*S*)-**4**,  $[\alpha]_D^{20}$  = +15.2 ° (c = 0.9, CHCl<sub>3</sub>, 83 % ee)

(*R*)-**4**,  $[\alpha]_D^{20}$  = -21.9 ° (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>, 98 % ee)

### Elementaranalyse:

C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub>	Ber.	C 64.18	H 9.76	N 4.68
(299.41)	Gef.	C 63.70	H 9.37	N 5.13

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub> [M] <sup>+</sup>	299.2097	299.2048

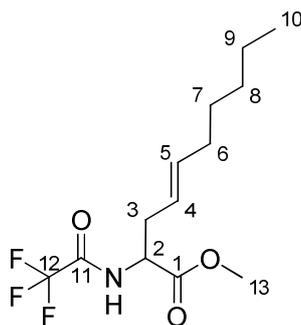
### (*2S,4E*)-2-(Trifluoracetylamino)-dec-4-ensäuremethylester [(*S*)-**5**]

### (*2R,4E*)-2-(Trifluoracetylamino)-dec-4-ensäuremethylester [(*R*)-**5**]

Bei 0 °C wurde Trifluoressigsäure (19.7 ml, 265 mmol, 9.8 Äq.) zu (*S*)-**4** (8.10 g, 27.1 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Nach vollständiger Boc Abspaltung (30 min) wurde Trifluoressigsäureanhydrid (22.7 ml, 163 mmol, 6.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Die TFA/TFAA-Mischung wurde abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wurde abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE 9:1, 8:2) wurde das gewünschte Produkt (*S*)-**5** (8.00 g, 27.1 mmol, >99 % d. Th., 83 % ee) in Form eines gelben Öls isoliert.

Ausgehend vom entsprechenden Boc geschützten (*R*)-Aminosäureester (*R*)-**4** wurde der TFA geschützte (*R*)-Aminosäureester (*R*)-**5** (96 % d. Th., 99 % ee) erhalten.

$R_f$  (**5**) = 0.31 (HE:EE 8:2)



5

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.80 (bs, 1 H, NH), 5.56 (dtdd, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 15.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5,3a</sub> = <sup>4</sup>J<sub>5,3b</sub> = 1.1 Hz, 1 H, 5-H), 5.22 (dddt, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 15.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>4,3b</sub> = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.64 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>2,NH</sub> = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>2,3b</sub> = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 3.80 (s, 3 H, 13-H), 2.62 (dddd, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> = 14.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,4</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,2</sub> = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3a,5</sub> = 1.2 Hz, 1 H, 3-Ha), 2.53 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>3b,3a</sub> = 14.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3b,4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>3b,2</sub> = 6.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3b,5</sub> = 0.9 Hz, 1 H, 3-Hb), 1.99 (dt, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 6.8 Hz, 2 H, 6-H), 1.37–1.20 (sh, 6 H, 7-H, 8-H, 9-H), 0.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.7 (s, C-1), 137.2 (d, C-5), 121.8 (d, C-4), 52.8 (d, C-2), 52.2 (q, C-13), 34.8 (t, C-3), 32.4 (t, C-6), 31.2 (t, C-8), 28.9 (t, C-7), 22.5 (t, C-9), 14.0 (q, C-10), (C-11, C-12 nicht sichtbar).

#### Optische Drehung:

(*S*)-5, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +51.5 °(c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>, 83 % ee)

(*R*)-5, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –57.9 °(c = 1.2, CHCl<sub>3</sub>, 99 % ee)

#### Elementaranalyse:

C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	Ber.	C 52.88	H 6.83	N 4.74
(295.30)	Gef.	C 53.07	H 6.61	N 4.62

#### HRMS (CI):

	Berechnet	Gefunden
C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> [M] <sup>+</sup>	295.1395	295.1346

#### (2*S*,4*E*)-2-(Allyl-trifluoroacetyl-amino)-dec-4-ensäuremethylester [(*S*)-6]

#### (2*R*,4*E*)-2-(Allyl-trifluoroacetyl-amino)-dec-4-ensäuremethylester [(*R*)-6]

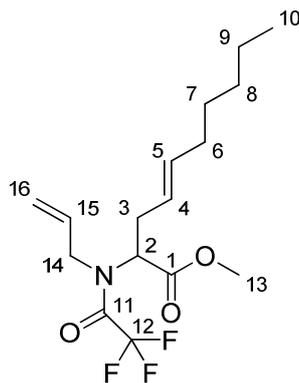
Eine Lösung von Allylpalladiumchlorid (98.8 mg, 0.27 mmol, 1.0 mol%) und Triphenylphosphin (319 mg, 1.22 mmol, 4.5 mol%) in absolutem THF (25 ml) wurde hergestellt. Nach 30-minütigem Rühren wurde Allylmethylcarbonat (6.27 g, 54.0 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und es wurde weitere 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde diese Katalysator/Carbonat-Lösung zu einer Lösung von (*S*)-5 (7.97 g, 27.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (110 ml) getropft. Die Reaktionslösung

## 7 Experimenteller Teil

wurde über Nacht auf 65 °C erhitzt, das Lösemittel wurde abdestilliert und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (HE:EE 9:1) gereinigt. So konnte das *N*-allylierte Produkt (*S*)-**6** (8.98 g, 26.8 mmol, 99 % d. Th., 83 % ee) in Form eines gelben Öls gewonnen werden.

Umsetzung des (*R*)-Enantiomers führte zum (*R*)-konfigurierten Produkt (*R*)-**6** (>99 % d. Th., 98 % ee).

$R_f$  (**6**) = 0.40 (HE:EE 8:2)



**6**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.81 (dddd,  $^3J_{15,16cis}$  = 16.9 Hz,  $^3J_{15,16trans}$  = 10.5 Hz,  $^3J_{15,14a}$  =  $^3J_{15,14b}$  = 6.3 Hz, 1 H, 15-H), 5.55 (dt,  $^3J_{5,4}$  = 15.2 Hz,  $^3J_{5,6}$  = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.35–5.17 (sh, 3 H, 4-H, 16-H), 4.17–4.02 (sh, 2 H, 2-H, 14-Ha), 3.93 (dd,  $^2J_{14b,14a}$  = 16.6 Hz,  $^3J_{14b,15}$  = 6.4 Hz, 1 H, 14-Hb), 3.71 (s, 3 H, 13-H), 2.74 (m, 2 H, 3-H), 1.98 (dt,  $^3J_{6,5}$  =  $^3J_{6,7}$  = 6.7 Hz, 2 H, 6-H), 1.37–1.21 (sh, 6 H, 7-H, 8-H, 9-H), 0.88 (t,  $^3J_{10,9}$  = 6.7 Hz, 3 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.6 (s, C-1), 156.9 (q,  $^2J_{11,F}$  = 36.2 Hz, C-11), 135.3 (d, C-5), 132.4 (d, C-15), 124.3 (d, C-4), 119.7 (t, C-16), 116.1 (q,  $^1J_{12,F}$  = 287.9 Hz, C-12), 60.2 (d, C-2), 52.5 (q, C-13), 51.7 (q,  $^4J_{14,F}$  = 3.4 Hz, C-14), 32.5 (t, C-6), 31.3, 31.2 (2t, C-3, C-8), 28.9 (t, C-7), 22.5 (t, C-9), 14.0 (q, C-10).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.52 (dd,  $^3J_{2,3a}$  = 8.2 Hz,  $^3J_{2,3b}$  = 6.1 Hz, 1 H, 2-H), 3.73 (s, 3 H, 13-H), 2.48 (ddd,  $^2J_{3a,3b}$  = 14.8 Hz,  $^3J_{3a,2}$  =  $^3J_{3a,4}$  = 7.8 Hz, 1 H, 3-Ha).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.7 (s, C-1), 136.2 (d, C-5), 131.9 (d, C-15), 123.0 (d, C-4), 118.2 (t, C-16), 59.8 (d, C-2), 52.6 (q, C-13), 47.6 (t, C-14), 32.9 (t, C-6), 28.8 (t, C-7), 22.4 (t, C-9).

**Optische Drehung:**(S)-**6**,  $[\alpha]_D^{20} = -65.5^\circ$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 82 % ee)(R)-**6**,  $[\alpha]_D^{20} = +72.1^\circ$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 98 % ee)**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_3$	Ber.	C 57.30	H 7.21	N 4.18
(335.36)	Gef.	C 56.67	H 7.14	N 4.63

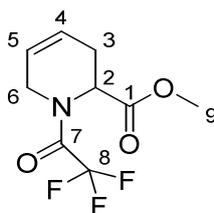
<b>HRMS (CI):</b>	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	336.1742	336.1793

**(S)-N-(Trifluoracetyl)-baikiaïn-methylester [(R)-7]****(R)-N-(Trifluoracetyl)-baikiaïn-methylester [(S)-7]**

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von  $[\text{RuCl}_2(=\text{CHPh})(\text{PCy}_3)_2]$  (257 mg, 0.31 mmol, 1.2 mol%) in absolutem Dichlormethan (28 ml) zu einer Lösung von (S)-**6** (8.72 g, 26.0 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (500 ml) transferiert. Nach 15 h Rühren bei RT wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zunächst mittels Säulenchromatographie (HE:EE 9:1) und zusätzlich noch mittels Kugelrohrdestillation gereinigt. Schließlich entstand ein farbloses Öl von Verbindung (S)-**7** (5.63 g, 23.6 mmol, 91 % d. Th., 83 % ee).

Der entsprechende (R)-Aminosäureester (R)-**7** (92 % d. Th., 98 % ee) konnte nach Einsatz des (R)-konfigurierten Edukts (R)-**6** isoliert werden.

$R_f$  (**7**) = 0.36 (HE:EE 8:2)

**7**

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$  400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta = 5.86$  (dddd,  $^3J_{4,5} = 10.2$  Hz,  $^3J_{4,3a} = ^3J_{4,3b} = 4.3$  Hz,  $^4J_{4,6a} = ^4J_{4,6b} = 2.1$  Hz, 1 H, 4-H), 5.55 (dddd,  $^3J_{5,4} = 10.2$  Hz,  $^3J_{5,6a} = ^3J_{5,6b} = 6.6$  Hz,  $^4J_{5,3a} = 2.9$  Hz, 1 H, 5-H), 5.46 (dd,  $^3J_{2,3a} = 6.6$  Hz,  $^3J_{2,3b} = 1.3$  Hz, 1 H, 2-H), 4.21 (m, 2 H, 6-Ha, 6-Hb), 3.75 (s, 3 H, 9-H), 2.78 (d,  $^2J_{3b,3a} = 17.7$  Hz, 1 H, 3-Hb), 2.56 (ddd,  $^2J_{3a,3b} = 17.7$  Hz,  $^3J_{3a,2} = 6.6$  Hz,  $^3J_{3a,4} = 4.3$  Hz, 1 H, 3-Ha).

## 7 Experimenteller Teil

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.9 (s, C-1), 157.4 (q, <sup>2</sup>J<sub>7,F</sub> = 36.2 Hz, C-7), 123.2 (d, C-4), 122.1 (d, C-5), 116.4 (q, <sup>1</sup>J<sub>8,F</sub> = 287.7 Hz, C-8), 52.8 (q, C-9), 50.7 (d, C-2), 42.6 (q, <sup>4</sup>J<sub>6,F</sub> = 4.4 Hz, C-6), 25.8 (t, C-3).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.79 (dddd, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>4,3b</sub> = 4.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6a</sub> = <sup>4</sup>J<sub>4,6b</sub> = 2.2 Hz, 1 H, 4-H), 5.73 (dddd, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 5.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5,3a</sub> = <sup>4</sup>J<sub>5,3b</sub> = 2.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.83 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>2,3b</sub> = 6.1 Hz, 1 H, 2-H), 4.41 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 19.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a,5</sub> = <sup>4</sup>J<sub>6a,4</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.89 (d, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = 19.1 Hz, 1 H, 6-Hb), 3.76 (s, 3 H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.9 (s, C-1), 123.1 (d, C-5), 122.1 (d, C-4), 116.1 (q, <sup>1</sup>J<sub>8,F</sub> = 288.1 Hz, C-8), 53.7 (q, <sup>4</sup>J<sub>2,F</sub> = 3.5 Hz, C-2), 53.0 (q, C-9), 41.9 (t, C-6), 26.9 (t, C-3).

### Optische Drehung:

(*S*)-**7**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7.0 ° (c = 0.3, CHCl<sub>3</sub>, 83 % ee)

Lit.:<sup>[64]</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5.3 ° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 83 % ee)

(*R*)-**7**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +7.6 ° (c = 1.2, CHCl<sub>3</sub>, 98 % ee)

Lit.:<sup>[64]</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +5.7 ° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 97 % ee)

### Elementaranalyse:

C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	Ber.	C 45.58	H 4.25	N 5.91
(237.18)	Gef.	C 45.26	H 4.26	N 5.96

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup>	238.0646	238.0652

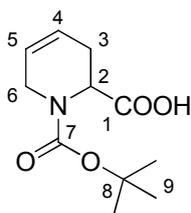
### (*S*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-baikiain [(*S*)-**8**]<sup>[64]</sup>

### (*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-baikiain [(*R*)-**8**]

Eine Lösung von (*S*)-**7** (5.50 g, 23.3 mmol, 1.0 Äq.) in Dioxan (110 ml) wurde bei 0 °C mit 1 N NaOH (70 ml, 69.9 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Nach vollständiger Umsetzung wurde Boc<sub>2</sub>O (6.10 g, 27.9 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht auf RT erwärmt. Nach Einengen des Lösemittels wurde der Rückstand in Wasser suspendiert und mit Ethylacetat zweimal extrahiert. Die organische Phase wurde verworfen, die wässrige Phase wurde mit 1 N HCl auf pH 1–2 angesäuert und erneut mit Ethylacetat extrahiert. Nach Vereinigen der Extrakte wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel entfernt. Das Produkt (*S*)-**8** (4.29 g, 18.9 mmol, 81 % d. Th., 83 % ee) lag als farbloser Feststoff vor.

Die (*R*)-Säure (*R*)-**8** (84 % d. Th., 98 % ee) konnte ausgehend vom entsprechenden Edukt (*R*)-**7** gewonnen werden.

$R_f$  (**8**) = 0.20–0.56 (HE:EE 1:1)



**8**

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.2 (bs, 1 H, COOH), 5.78 (m, 1 H, 4-H), 5.66 (m, 1 H, 5-H), 5.11 (d,  $^3J_{2,3a}$  = 6.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.08 (d,  $^2J_{6a,6b}$  = 17.9 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.79 (d,  $^2J_{6b,6a}$  = 17.9 Hz, 1 H, 6-Hb), 2.68 (dd,  $^2J_{3a,3b}$  = 16.9 Hz,  $^3J_{3a,2}$  = 5.2 Hz, 1 H, 3-Ha), 2.52 (d,  $^2J_{3b,3a}$  = 16.9 Hz, 1 H, 3-Hb), 1.49 (s, 9 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177.3 (s, C-1), 156.0 (s, C-7), 124.1 (d, C-5), 122.3 (d, C-4), 80.9 (s, C-8), 50.8 (d, C-2), 42.2 (t, C-6), 28.4 (q, C-9), 26.3 (t, C-3).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.92 (d,  $^3J_{2,3a/3b}$  = 5.9 Hz, 1 H, 2-H), 1.47 (s, 9 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177.4 (s, C-1), 155.9 (s, C-7), 124.6 (d, C-5), 121.7 (d, C-4), 52.1 (d, C-2), 41.9 (t, C-6), 26.5 (t, C-3).

#### HPLC<sup>[64]</sup>

Wurde bestimmt nach Veresterung zum Methylester mit Diazomethan.

#### Optische Drehung:

(*S*)-**8**,  $[\alpha]_D^{20}$  = +9.3 ° (c = 1.0, MeOH, 83 % ee)

Lit.:<sup>[64]</sup>  $[\alpha]_D^{20}$  = +9.7 ° (c = 1.0, MeOH)

(*R*)-**8**,  $[\alpha]_D^{20}$  = -10.4 ° (c = 1.10, MeOH, 98 % ee)

Lit.:<sup>[64]</sup>  $[\alpha]_D^{20}$  = -9.9 ° (c = 1.0, MeOH)

#### Schmelzpunkt:

108 °C

Lit.:<sup>[64]</sup> 106 °C

#### Elementaranalyse:

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$	Ber.	C 58.14	H 7.54	N 6.16
(227.26)	Gef.	C 57.54	H 7.34	N 6.08

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> [M] <sup>+</sup>	227.1158	227.1115

*Umkristallisation mit PEA-Zusatz:*

Zu einer Lösung von *N*-Boc-(*S*)-Baikiain (*S*)-**8** (227 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in Ethylacetat wurde (*R*)-Phenylethylamin (0.13 ml, 1.01 mmol, 1.01 Äq.) gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das ausgefallene Ammoniumsalz wurde abgesaugt und aus Ethylacetat (30 ml) umkristallisiert. Nach Absaugen des Salzes wurde die Säure mittels 1 N HCl wieder protoniert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt (>99 % ee).

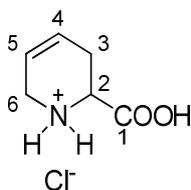
Entsprechend konnte der Enantiomerenüberschuss von *N*-Boc-(*R*)-Baikiain (*R*)-**8** erhöht werden durch Ausfällen und Umkristallisieren mit (*S*)-Phenylethylamin (>99 % ee).

**(S)-Baikiain-hydrochlorid [(S)-9]<sup>[64]</sup>****(R)-Baikiain-hydrochlorid [(R)-9]**

Bei 0 °C wurde eine 4 N HCl-Lösung in Dioxan (2.5 ml, 10.0 mmol, 20 Äq.) zu *N*-Boc-(*S*)-Baikiain (*S*)-**8** (114 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Nach 4 h war die Reaktion beendet (DC-Kontrolle), das Lösemittel wurde abrotiert und nach Trocknen im Hochvakuum wurde Baikiain (*S*)-**9** (82 mg, 0.50 mmol, >99 % d. Th.) als farbloser Feststoff isoliert.

Das (*R*)-Baikiain (*R*)-**9** (>99 % d. Th.) konnte auf analoge Weise hergestellt werden.

**R<sub>f</sub>** (**9**) = 0.01 (HE:EE 1:1)

**9**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 9.54 (bs, 1 H, COOH), 5.93 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3a</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3b</sub> = 2.2 Hz, 1 H, 4-H), 5.73 (d, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 10.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.13 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3a</sub> = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3b</sub> = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 3.60 (bs, 2 H, 6-H), 2.59 (dddd, <sup>2</sup>J<sub>3b,3a</sub> = 18.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3b,2</sub> = 5.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3b,4</sub> = <sup>4</sup>J<sub>3b,5</sub> = 1.7 Hz, 1 H, 3-Hb), 2.38 (dddd, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> = 18.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,2</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,4</sub> = <sup>4</sup>J<sub>3a,5</sub> = 2.7 Hz, 1 H, 3-Ha).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO):  $\delta = 169.9$  (s, C-1), 124.0 (d, C-5), 120.8 (d, C-4), 52.0 (d, C-2), 41.3 (t, C-6), 24.6 (t, C-3).

#### Optische Drehung:

(S)-**9**,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -133.6$  ° (c = 1.0, MeOH)

Lit.:<sup>[64]</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -160.4$  ° (c = 1.0, MeOH)

(R)-**9**,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +146.8$  ° (c = 0.8, MeOH)

Lit.:<sup>[64]</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +161.0$  ° (c = 1.0, MeOH)

#### Schmelzpunkt:

224–226 °C

Lit.:<sup>[64]</sup> 225 °C

#### Elementaranalyse:

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$	Ber.	C 44.05	H 6.16	N 8.56
(163.60)	Gef.	C 44.24	H 6.48	N 8.35

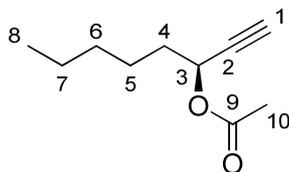
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2$ [M+H-Cl] <sup>+</sup>	129.0745	129.0721

#### (S)-1-Octin-3-acetat [(S)-11]

#### (R)-1-Octin-3-ol [(R)-10]

Racemisches 1-Octin-3-ol (14.4 g, 114 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Vinylacetat (53 ml, 570 mmol, 5.0 Äq.) gelöst, *Novozym 435* (864 mg, 6 Gew%) zugegeben und die Reaktionsmischung bis zum gewünschten Ergebnis bei RT geschüttelt (GC-Verfolgung). Das Enzym wurde abfiltriert, Vinylacetat abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (HE:DCM 1:1, EE). So konnten das Acetat (S)-**11** (8.35 g, 49.6 mmol, 44 % d. Th., 96 % ee) und der Alkohol (R)-**10** (4.56 g, 36.1 mmol, 32 % d. Th., >99 % ee) getrennt voneinander isoliert werden.

$R_f$  (**11**) = 0.60 (DCM:HE 1:1)



**11**

## 7 Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.34 (td, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 6.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,1</sub> = 2.2 Hz, 1 H, 3-H), 2.44 (d, <sup>4</sup>J<sub>1,3</sub> = 2.2 Hz, 1 H, 1-H), 2.09 (s, 3 H, 10-H), 1.77 (m, 2 H, 4-H), 1.55–1.29 (sh, 6 H, 5-H, 6-H, 7-H), 0.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>8,7</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.9 (s, C-9), 81.3 (s, C-2), 73.3 (d, C-1), 63.8 (d, C-3), 34.5 (t, C-4), 31.2 (t, C-6), 24.5 (t, C-5), 22.4 (t, C-7), 21.0 (q, C-10), 13.9 (q, C-8).

**GC:** Säule: *Chirasil-Dex-CB*, Trennung im Gradientenprogramm: T<sub>0</sub> [3 min] = 80 °C, 2 °C/min bis T = 200 °C [3 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

(S)-**11**: t<sub>R</sub> = 32.42 min

(R)-**11**: t<sub>R</sub> = 25.42 min

### Optische Drehung:

(S)-**11**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -76.5 ° (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>, 96 % ee)

Lit.:<sup>[160]</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -80.0 ° (c = 1.5, CHCl<sub>3</sub>, 99 % ee)

(R)-**10**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +5.9 ° (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>, >99 % ee)

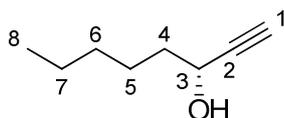
Lit.:<sup>[161]</sup> [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +19.3 ° (c = 1.0, Et<sub>2</sub>O, 90 % ee)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup>	169.1184	169.1235

### (S)-1-Octin-3-ol [(S)-**10**]

Zu einer Lösung von (S)-**11** (8.24 g, 49.0 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (50 ml) wurde Kaliumcarbonat (1.35 g, 9.80 mmol, 0.2 Äq.) gegeben. Die entstandene Suspension wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Methanol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus 1 N KHSO<sub>4</sub> und Diethylether gelöst. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten etherischen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach destillativer Entfernung des Lösemittels lieferte säulenchromatographische Reinigung (DCM, EE) den Alkohol (S)-**10** (5.59 g, 44.3 mmol, 90 % d. Th.) als farbloses Öl.

R<sub>f</sub> (**10**) = 0.15 (DCM:HE 1:1)



**10**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.36 (td, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 6.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,1</sub> = 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 2.46 (d, <sup>4</sup>J<sub>1,3</sub> = 2.1 Hz, 1 H, 1-H), 1.78–1.67 (sh, 3 H, 4-H, OH), 1.50–1.30 (sh, 6 H, 5-H, 6-H, 7-H), 0.90 (t, <sup>3</sup>J<sub>8,7</sub> = 6.9 Hz, 3 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 85.0 (s, C-2), 72.8 (d, C-1), 62.4 (d, C-3), 37.6 (t, C-4), 31.4 (t, C-6), 24.7 (t, C-5), 22.5 (t, C-7), 14.0 (q, C-8).

**GC:** Säule: *Chirasil-Dex-CB*, Trennung im Gradientenprogramm: T<sub>0</sub> [3 min] = 80 °C, 2 °C/min bis T = 200 °C [3 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

(S)-**10**: t<sub>R</sub> = 36.99 min

(R)-**10**: t<sub>R</sub> = 38.45 min

### Optische Drehung:

(S)-**10**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –6.9 ° (c = 1.05, CHCl<sub>3</sub>, 96 % ee)

Lit.:<sup>[161]</sup> [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = –20.3 ° (c = 1.0, Et<sub>2</sub>O, 92 % ee)

### (S)-1-Octen-2-deutero-3-ol [(S)-d-12]

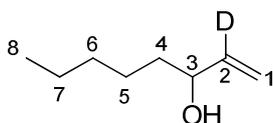
### (R)-1-Octen-2-deutero-3-ol [(R)-d-12]

*Messdaten bei denen sich die deuterierten Verbindungen nicht von den undeuterierten unterscheiden haben (R<sub>f</sub>-Werte, Schmelzpunkte, GC, HPLC) werden hier nicht erneut aufgeführt.*

Der Alkohol (S)-**10** (4.00 g, 31.7 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (110 ml) gelöst und tropfenweise mit einer 1 M LAD-Lösung in THF (57.1 ml, 57.1 mmol, 1.8 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht unter Rückfluss (70 °C) erhitzt und schließlich mit 10 N NaOH hydrolysiert. Nach Verdünnung mit Wasser wurde das ausgefallene Aluminiumhydroxid über Celite abfiltriert und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösemittel abdestilliert und (S)-d-**12** (4.01 g, 31.1 mmol, 98 % d. Th., 95 % ee) in Form eines farblosen Öls gewonnen.

Das (R)-Enantiomer (R)-d-**12** (>99 % d. Th., >99 % ee) wurde durch Einsatz des (R)-konfigurierten Edukts erhalten.

R<sub>f</sub> (**12**) = 0.24 (DCM)



**12**

## 7 Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.21 (m, 1 H, 1-Ha), 5.10 (m, 1 H, 1-Hb), 4.09 (t, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 6.6 Hz, 1 H, 3-H), 1.68 (s, 1 H, OH), 1.54–1.50 (sh, 2 H, 4-H), 1.36–1.26 (sh, 6 H, 5-H, 6-H, 7-H), 0.90 (t, <sup>3</sup>J<sub>8,7</sub> = 6.9 Hz, 3 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 114.4 (t, C-1), 73.2 (d, C-3), 37.0 (t, C-4), 31.7 (t, C-6), 24.9 (t, C-5), 22.6 (t, C-7), 14.0 (q, C-8); (C-2 nicht sichtbar).

### Optische Drehung:

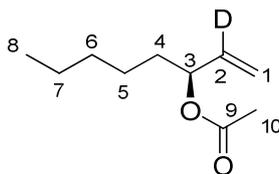
(S)-d-**12**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +9.0 ° (c = 0.96, CHCl<sub>3</sub>, 95 % ee)

(R)-d-**12**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –9.7 ° (c = 1.05, CHCl<sub>3</sub>, >99 % ee)

### (S)-1-Octen-2-deutero-3-acetat [(S)-d-**13**]

Für analytische Zwecke (um zu prüfen, ob die Synthesesequenz racemisierungsfrei verläuft) wurde eine kleine Menge von **12** in das entsprechende Acetat überführt. Zu einer Lösung des Alkohols [(S)-d-**12**] (99 mg, 0.77 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (10 ml) wurden bei 0 °C Pyridin (94 µl, 1.16 mmol, 1.5 Äq.), Acetanhydrid (0.29 ml, 3.06 mmol, 4.0 Äq.) und eine Spatelspitze DMAP gegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmt und zur Hydrolyse 1 h in Eiswasser gerührt. Nach dreimaligem Extrahieren mit Dichlormethan wurden die organischen Extrakte mit 10 %-iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, 5 %-iger HCl und Wasser gewaschen. Es wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. So wurde [(S)-d-**13**] (125 mg, 0.72 mmol, 94 % d. Th.) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub> (**13**) = 0.72 (DCM)



**13**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.25–5.22 (sh, 2 H, 1-Ha, 3-H), 5.17 (dd, <sup>2</sup>J<sub>1b,1a</sub> = <sup>4</sup>J<sub>1b,3</sub> = 1.4 Hz, 1 H, 1-Hb), 2.07 (s, 3 H, 10-H), 1.64–1.57 (sh, 2 H, 4-H), 1.32–1.27 (sh, 6 H, 5-H, 6-H, 7-H), 0.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>8,7</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.4 (s, C-9), 116.3 (t, C-1), 74.8 (d, C-3), 34.1 (t, C-4), 31.5 (t, C-6), 24.7 (t, C-5), 22.5 (t, C-7), 21.3 (q, C-10), 14.0 (q, C-8); (C-2 nicht sichtbar).

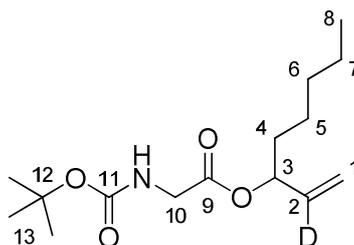
### Optische Drehung:

(S)-d-**13**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –12.0 ° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 95 % ee)

**(S)-N-tert.-Butoxycarbonyl-glycin (2-deutero)-1-octen-3-ylester [(S)-d-14]****(R)-N-tert.-Butoxycarbonyl-glycin (2-deutero)-1-octen-3-ylester [(R)-d-14]**

Analog zur Herstellung von (S)-3 (vgl. Seite 129) wurden (S)-d-13 (3.95 g, 30.6 mmol, 1.0 Äq.), N-Boc-Glycin (5.90 g, 33.6 mmol, 1.1 Äq.), DMAP (347 mg, 3.06 mmol, 0.1 Äq.) und DCC (6.90 g, 33.6 mmol, 1.1 Äq.) in Diethylether (120 ml) zur Reaktion gebracht. So entstand (S)-d-14 (6.81 g, 23.8 mmol, 78 % d. Th.) als farbloses Öl.

(R)-d-13 (80 % d. Th.) wurde ausgehend vom Alkohol (R)-d-14 erhalten

**14**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.27 (t, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 6.5 Hz, 1 H, 3-H), 5.23 (dd, <sup>2</sup>J<sub>1a,1b</sub> = <sup>4</sup>J<sub>1a,3</sub> = 1.1 Hz, 1 H, 1-Ha), 5.16 (bs, 1 H, 1-Hb), 5.00 (bs, 1 H, NH), 3.90 (m, 2 H, 10-H), 1.62 (m, 2 H, 4-H), 1.44 (s, 9 H, 13-H), 1.31–1.27 (sh, 6 H, 5-H, 6-H, 7-H), 0.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>8,7</sub> = 6.7 Hz, 3 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.7 (s, C-9), 155.6 (s, C-11), 136.1 (t, <sup>1</sup>J<sub>2,D</sub> = 24.0 Hz, C-2), 117.2 (t, C-1), 79.9 (s, C-12), 76.0 (d, C-3), 42.6 (t, C-10), 34.0 (t, C-4), 31.5 (t, C-6), 28.3 (q, C-13), 24.6 (t, C-5), 22.4 (t, C-7), 13.9 (q, C-8).

**Optische Drehung:**

(S)-d-14, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –6.6 °(c = 1.2, CHCl<sub>3</sub>)

(R)-d-14, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +6.4 °(c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

**Elementaranalyse:**

C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> DNO <sub>4</sub>	Ber.	C 62.91	H 9.85	N 4.89
(286.39)	Gef.	C 62.57	H 10.21	N 5.05

**HRMS (CI):**

	Berechnet	Gefunden
C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> DNO <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup>	287.2036	287.2106

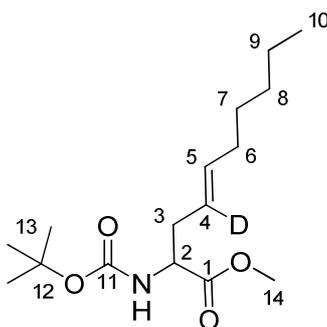
**(2S,4E)-2-tert.-Butoxycarbonylamino-4-deutero-dec-4-ensäuremethylester [(S)-d-15]****(2R,4E)-2-tert.-Butoxycarbonylamino-4-deutero-dec-4-ensäuremethylester [(R)-d-15]**

Analog zur Herstellung von (S)-4 (vgl. Seite 130) wurden (S)-d-14 (5.80 g, 20.3 mmol, 1.0 Äq.) und ZnCl<sub>2</sub> (3.31 g, 24.3 mmol, 1.2 Äq.) in THF (125 ml) gelöst und eine Lösung von DIPA

## 7 Experimenteller Teil

(8.5 ml, 60.9 mmol, 3.0 Äq.) und *n*-BuLi (36.8 ml, 58.9 mmol, 2.9 Äq.) in THF (61 ml) zugetropft. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt in DMF (68 ml) gelöst und mit Kaliumcarbonat (3.37 g, 24.4 mmol, 1.2 Äq.) und Methyljodid (3.8 ml, 60.9 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Aufarbeitung und Reinigung lieferten Verbindung (S)-d-**15** (5.29 g, 17.6 mmol, 87 % d. Th., 92 % ee) als farbloses Öl.

(*R*)-d-**15** (92 % d. Th., >99 % ee) wurde ausgehend von (*R*)-d-**15** erhalten



**15**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.50 (t, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 6.2 Hz, 1 H, 5-H), 4.85 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,2</sub> = 7.0 Hz, 1 H, NH), 4.20 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>2,3a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>2,3b</sub> = <sup>3</sup>J<sub>2,NH</sub> = 6.2 Hz, 1 H, 2-H), 3.72 (s, 3 H, 14-H), 2.47 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,2</sub> = 5.0 Hz, 1 H, 3-Ha), 2.37 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3b,3a</sub> = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3b,2</sub> = 6.3 Hz, 1 H, 3-Hb), 1.98 (dt, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 6.9 Hz, 2 H, 6-H), 1.43 (s, 9 H, 13-H), 1.37–1.20 (sh, 6 H, 7-H, 8-H, 9-H), 0.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 7.3 Hz, 3 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.7 (s, C-1), 155.1 (s, C-11), 135.4 (d, C-5), 122.9 (t, <sup>1</sup>J<sub>4,D</sub> = 23.5 Hz, C-4), 79.7 (s, C-12), 53.1 (d, C-2), 52.0 (q, C-14), 35.4 (t, C-3), 32.4 (t, C-6), 31.2 (t, C-8), 28.9 (t, C-7), 28.3 (q, C-13), 22.4 (t, C-9), 13.9 (q, C-10).

### Optische Drehung:

(S)-d-**15**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +21.3 °(c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>, 92 % ee)

(R)-d-**15**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –21.2 °(c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>, >99 % ee)

### Elementaranalyse:

C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> DNO <sub>4</sub>	Ber.	C 63.97	H 10.06	N 4.66
(300.41)	Gef.	C 63.43	H 10.44	N 4.91

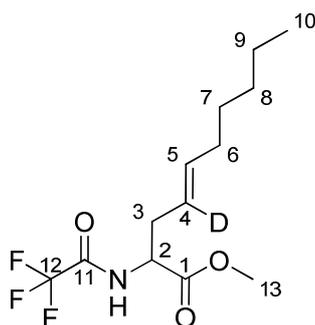
### HRMS (CI):

	Berechnet	Gefunden
C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> DNO <sub>4</sub> [M] <sup>+</sup>	300.2159	300.2143

**(2*S*,4*E*)-2-(Trifluoracetylamino)-4-deutero-dec-4-ensäuremethylester [(*S*)-d-16]****(2*R*,4*E*)-2-(Trifluoracetylamino)-4-deutero-dec-4-ensäuremethylester [(*R*)-d-16]**

Analog zur Herstellung von (*S*)-**5** (vgl. Seite 131) wurde Trifluoressigsäure (12.6 ml, 169 mmol, 9.8 Äq.) zu (*S*)-d-**15** (5.19 g, 17.3 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) Trifluoressigsäureanhydrid (14.4 ml, 104 mmol, 6.0 Äq.) zugetropft. So konnte Verbindung (*S*)-d-**16** (4.79 g, 16.2 mmol, 95 % d. Th., 92 % ee) als farbloses Öl gewonnen werden.

(*R*)-d-**16** (97 % d. Th., >99 % ee) wurde ausgehend von (*R*)-d-**15** erhalten.

**16**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.83 (bs, 1 H, NH), 5.56 (t, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 6.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.62 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>2,NH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>2,3a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>2,3b</sub> = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.80 (s, 3 H, 13-H), 2.60 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,2</sub> = 5.1 Hz, 1 H, 3-Ha), 2.50 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3b,3a</sub> = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3b,2</sub> = 5.8 Hz, 1 H, 3-Hb), 1.97 (dt, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 6-H), 1.36–1.21 (sh, 6 H, 7-H, 8-H, 9-H), 0.87 (t, <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 6.8 Hz, 3 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.7 (s, C-1), 156.5 (q, <sup>2</sup>J<sub>11,F</sub> = 37.6 Hz, C-11), 137.1 (d, C-5), 121.5 (t, <sup>1</sup>J<sub>4,D</sub> = 23.9 Hz, C-4), 115.6 (q, <sup>1</sup>J<sub>12,F</sub> = 287.6 Hz, C-12), 52.8 (d, C-2), 52.2 (q, C-13), 34.7 (t, C-3), 32.4 (t, C-6), 31.2 (t, C-8), 28.9 (t, C-7), 22.4 (t, C-9), 13.9 (q, C-10).

**Optische Drehung:**

(*S*)-d-**16**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +56.3 ° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 92 % ee)

(*R*)-d-**16**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –55.9 ° (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>, >99 % ee)

**Elementaranalyse:**

C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> DF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	Ber.	C 52.70	H 7.14	N 4.73
(296.30)	Gef.	C 52.62	H 7.72	N 5.25

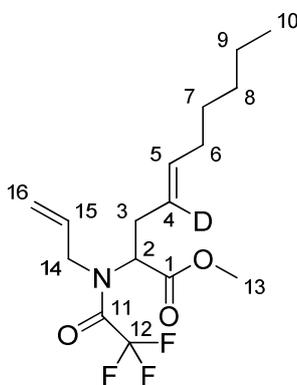
**HRMS (CI):**

	Berechnet	Gefunden
C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> DF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> [M] <sup>+</sup>	296.1458	296.1472

**(2S,4E)-2-(Allyl-trifluoracetyl-amino)-4-deutero-dec-4-ensäuremethylester [(S)-d-17]****(2R,4E)-2-(Allyl-trifluoracetyl-amino)-4-deutero-dec-4-ensäuremethylester [(R)-d-17]**

Analog zur Herstellung von (S)-**6** (vgl. Seite 132) wurde eine Lösung aus Allylpalladiumchlorid (58.5 mg, 0.16 mmol, 1.0 mol%) und Triphenylphosphin (185 mg, 0.71 mmol, 4.5 mol%) in absolutem THF (15 ml) hergestellt und Allylmethylcarbonat (3.64 g, 31.4 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben (Kat/Substrat-Lösung). Diese Kat/Substrat-Lösung wurde zu (S)-d-**16** (4.65 g, 15.7 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem THF (70 ml) transferiert. Nach Aufarbeitung und Reinigung konnte so Verbindung (S)-d-**17** (5.06 g, 15.0 mmol, 96 % d. Th., 92 % ee) als schwach gelbes Öl isoliert werden.

(R)-d-**17** (95 % d. Th., 96 % ee) wurde ausgehend von Substrat (R)-d-**16** erhalten.

**17**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.81 (dddd, <sup>3</sup>J<sub>15,16cis</sub> = 17.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>15,16trans</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>15,14a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>15,14b</sub> = 6.3 Hz, 1 H, 15-H), 5.50 (t, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 6.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.29 (dd, <sup>3</sup>J<sub>16cis,15</sub> = 17.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>16cis,16trans</sub> = 1.0 Hz, 1 H, 16-H<sub>cis</sub>), 5.26 (dd, <sup>3</sup>J<sub>16trans,15</sub> = 10.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>16trans,16cis</sub> = 1.0 Hz, 1 H, 16-H<sub>trans</sub>), 4.16–4.02 (sh, 2 H, 2-H, 14-Ha), 3.93 (dd, <sup>2</sup>J<sub>14b,14a</sub> = 17.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>14b,15</sub> = 6.8 Hz, 1 H, 14-Hb), 3.71 (s, 3 H, 13-H), 2.74 (m, 2 H, 3-H), 1.97 (dt, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.0 Hz, 2 H, 6-H), 1.36–1.20 (sh, 6 H, 7-H, 8-H, 9-H), 0.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 6.7 Hz, 3 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.7 (s, C-1), 156.8 (q, <sup>2</sup>J<sub>11,F</sub> = 36.2 Hz, C-11), 135.2 (d, C-5), 132.2 (d, C-15), 124.0 (t, <sup>1</sup>J<sub>4,D</sub> = 23.2 Hz, C-4), 119.7 (t, C-16), 116.0 (q, <sup>1</sup>J<sub>12,F</sub> = 287.7 Hz, C-12), 60.2 (d, C-2), 52.5 (q, C-13), 51.7 (q, <sup>4</sup>J<sub>14,F</sub> = 3.5 Hz, C-14), 32.4 (t, C-6), 31.3, 31.1 (2t, C-3, C-8), 28.9 (t, C-7), 22.5 (t, C-9), 14.0 (q, C-10).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.57 (t, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 6.8 Hz, 1 H, 5-H), 5.18 (m, 2 H, 1-H), 4.52 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3a</sub> = 8.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3b</sub> = 6.2 Hz, 1 H, 2-H), 3.72 (s, 3 H, H-13), 2.46 (dd, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> = 14.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,2</sub> = 8.8 Hz, 1 H, 3-Ha).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.6 (s, C-1), 136.0 (d, C-5), 131.9 (d, C-15), 118.2 (t, C-16), 52.6 (q, C-13), 47.6 (t, C-14), 32.7 (t, C-6), 31.2 (t, C-3/C-8), 28.8 (t, C-7).

#### Optische Drehung:

(*S*)-**d-17**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -57.3 ° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>, 92 % ee)

(*R*)-**d-17**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +58.2 ° (c = 0.8, CHCl<sub>3</sub>, 96 % ee)

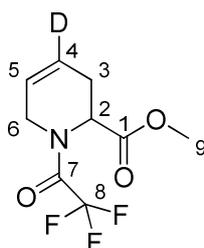
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> DF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup>	337.1805	337.1824

#### (*S*)-*N*-(Trifluoracetyl)-4-deutero-baikiain-methylester [(*S*)-**d-18**]

#### (*R*)-*N*-(Trifluoracetyl)-4-deutero baikiain-methylester [(*R*)-**d-18**]

Analog zur Herstellung von (*S*)-**7** (vgl. Seite 134) wurde [RuCl<sub>2</sub>(=CHPh)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (145 mg, 0.18 mmol, 1.2 mol%) in abs. Dichlormethan (17 ml) gelöst und zu (*S*)-**d-17** (4.91 g, 14.7 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Dichlormethan (300 ml) transferiert. Nach Aufarbeitung und Reinigung entstand ein farbloses Öl von Verbindung (*S*)-**d-18** (3.41 g, 14.3 mmol, 97 % d. Th., 92 % ee).

Der entsprechende (*R*)-Aminosäureester (*R*)-**d-18** (96 % d. Th., 96 % ee) konnte nach Einsatz des (*R*)-konfigurierten Edukts (*R*)-**d-17** isoliert werden.



**18**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.73 (bs, 1 H, 5-H), 5.45 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3a</sub> = 6.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3b</sub> = 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.21 (m, 2 H, 6-H), 3.74 (s, 3 H, 9-H), 2.77 (d, <sup>2</sup>J<sub>3b,3a</sub> = 17.6 Hz, 1 H, 3-Hb), 2.56 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> = 17.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3a,2</sub> = 6.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3a,5</sub> = 3.3 Hz, 1 H, 3-Ha).

## 7 Experimenteller Teil

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.9 (s, C-1), 157.2 (q, <sup>2</sup>J<sub>7,F</sub> = 36.3 Hz, C-7), 121.9 (d, C-5), 116.5 (q, <sup>1</sup>J<sub>8,F</sub> = 288.0 Hz, C-8), 52.8 (q, C-9), 50.7 (d, C-2), 42.5 (t, <sup>4</sup>J<sub>6,F</sub> = 4.3 Hz, C-6), 25.7 (t, C-3), (C-4 nicht sichtbar).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.65 (bs, 1 H, 5-H), 4.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3a/3b</sub> = 5.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.41 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 19.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a,5</sub> = 3.2 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.87 (d, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = 19.1 Hz, 1 H, 6-Hb), 3.76 (s, 3 H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.9 (s, C-1), 122.9 (d, C-5), 116.1 (q, <sup>1</sup>J<sub>8,F</sub> = 288.0 Hz, C-8), 53.7 (q, <sup>4</sup>J<sub>2,F</sub> = 3.6 Hz, C-2), 53.0 (q, C-9), 41.9 (t, C-6), 26.8 (t, C-3).

### Optische Drehung:

(*S*)-d-**18**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -8.3 ° (c = 1.2, CHCl<sub>3</sub>, 92 % ee)

(*R*)-d-**18**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +7.6 ° (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>, 96 % ee)

### Elementaranalyse:

C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> DF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	Ber.	C 45.38	H 4.65	N 5.88
(238.18)	Gef.	C 46.00	H 5.20	N 6.30

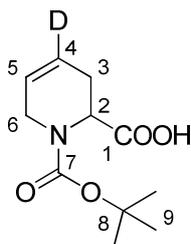
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> DF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> [M] <sup>+</sup>	238.0676	238.0674

### (*S*)-*N*-tert.-Butoxycarbonyl-4-deutero-baikiain [(*S*)-d-**19**]

### (*R*)-*N*-tert.-Butoxycarbonyl-4-deutero-baikiain [(*R*)-d-**19**]

Analog zur Herstellung von (*S*)-**8** (vgl. Seite 135) wurde zu (*S*)-d-**18** (3.31 g, 13.9 mmol, 1.0 Äq.) in Dioxan (65 ml) 1 N NaOH (41.6 ml, 41.6 mmol, 3.0 Äq.) getropft und nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) Boc<sub>2</sub>O (3.64 g, 16.7 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Das Produkt (*S*)-**19** (2.88 g, 12.6 mmol, 91 % d. Th., 92 % ee) lag nach Aufarbeitung und Reinigung als farbloser Feststoff vor.

Die (*R*)-Säure (*R*)-d-**19** (84 % d. Th., 96 % ee) konnte ausgehend von Edukt (*R*)-d-**18** gewonnen werden.



**19**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.68 (bs, 1 H, COOH), 5.65 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> ≈ <sup>4</sup>J<sub>5,3b</sub> = 2.1 Hz, 1 H, 5-H), 5.10 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3b</sub> = 6.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.05 (d, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 18.3 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.81 (d, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = 18.3 Hz, 1 H, 6-Hb), 2.64 (d, <sup>2</sup>J<sub>3a,3b</sub> = 16.9 Hz, 1 H, 3-Ha), 2.51 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>3b,3a</sub> = 17.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3b,2</sub> = 6.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3b,5</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 3-Hb), 1.48 (s, 9 H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 177.6 (s, C-1), 156.0 (s, C-7), 124.0 (d, C-5), 122.3 (t, <sup>1</sup>J<sub>4,D</sub> = 22.7 Hz, C-4), 80.7 (s, C-8), 50.8 (d, C-2), 42.1 (t, C-6), 28.4 (q, C-9), 26.2 (t, C-3).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.72 (bs, 1 H, 5-H), 4.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3b</sub> = 5.8 Hz, 1 H, 2-H), 1.46 (s, 9 H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.1 (s, C-7), 124.4 (d, C-5), 52.1 (d, C-2), 41.5 (t, C-6), 28.3 (q, C-9), 26.4 (t, C-3).

#### Optische Drehung (19):

(S)-d-**19**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +5.2 ° (c = 1.1, MeOH, 92 % ee)

(R)-d-**19**, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -4.5 ° (c = 1.0, MeOH, 96 % ee)

#### Elementaranalyse:

C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> DNO <sub>4</sub>	Ber.	C 57.88	H 7.95	N 6.14
(228.26)	Gef.	C 57.85	H 7.85	N 6.36

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> DNO <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup>	229.1254	229.1288

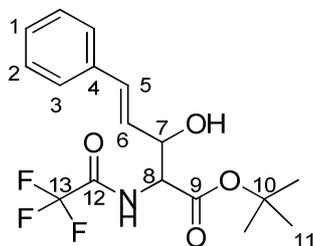
#### (E)-3-Hydroxy-5-phenyl-2-(trifluoracetamido)-pentensäure-tert.-butylester (20b)

Eine Lösung von DIPA (0.20 ml, 1.43 mmol, 2.85 Äq.) in wasserfreiem THF (5 ml) wurde hergestellt. Nach Abkühlen auf -78 °C mittels Aceto n-Trockeneis Bad, wurde eine 1.6 M Lösung von *n*-BuLi in Hexan (0.78 ml, 1.25 mmol, 2.5 Äq.) langsam zugetropft und die entstandene LDA-Lösung 15 min bei -78 °C und weitere 15 min bei RT gerührt. Parallel dazu wurde Trifluoracetyl-glycin-*tert*-butylester (114 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (2 ml) gelöst und ebenfalls auf -78 °C gekühlt (Substrat-Lösung). Zu dieser -78 °C kalten Substrat-Lösung wurde die Base transferiert und 30 min gerührt bevor Zimtaldehyd (397 mg, 3.00 mmol, 6.0 Äq.) zugetropft wurde. Nach 135 min war die Reaktion vollständig (DC-Kontrolle), es wurde mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung hydrolysiert. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten etherischen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das

## 7 Experimenteller Teil

Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE:EE 95:5, 9:1) gereinigt. Verbindung **20** (160 mg, 0.45 mmol, 89 % d. Th.) entstand als gelbes Öl in einem Diastereomerenverhältnis (*anti:syn*) von 65:35.

$R_f$  (**20b**) = 0.19 (PE:EE 8:2)



**20b**

Hauptdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.39–7.28 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 7.21 (d,  $^3J_{\text{NH},8}$  = 7.5 Hz, 1 H, NH), 6.72 (dd,  $^3J_{5,6}$  = 15.9 Hz,  $^4J_{5,7}$  = 1.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.21 (dd,  $^3J_{6,5}$  = 15.9 Hz,  $^3J_{6,7}$  = 5.9 Hz, 1 H, 6-H), 4.77 (bs, 1 H, 7-H), 4.71 (dd,  $^3J_{8,\text{NH}}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{8,7}$  = 3.4 Hz, 1 H, 8-H), 1.48 (s, 9 H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}^\star$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.1 (s, C-9), 135.8 (s, C-4), 132.8 (d, C-5), 128.7 (d, C-2), 128.2 (d, C-3), 126.6 (d, C-1), 125.8 (d, C-6), 84.3, 83.9 (s, C-10), 73.3 (d, C-7), 58.2 (d, C-8), 28.0 (q, C-11); (C-12, C-13 nicht sichtbar).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.01 (d,  $^3J_{\text{NH},8}$  = 8.7 Hz, 1 H, NH), 6.13 (dd,  $^3J_{6,5}$  = 15.9 Hz,  $^3J_{6,7}$  = 6.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.91 (bs, 1 H, 7-H), 4.67 (dd,  $^3J_{8,\text{NH}}$  = 8.7 Hz,  $^3J_{8,7}$  = 2.8 Hz, 1 H, 8-H), 1.51 (s, 9 H, 11-H).

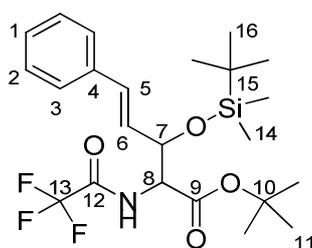
$^{13}\text{C-NMR}^\star$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.6 (s, C-9), 133.0 (d, C-5), 128.7 (d, C-2), 128.3 (d, C-3), 126.7 (d, C-1), 126.3 (d, C-6), 84.3, 83.9 (s, C-10), 72.4 (d, C-7), 57.1 (d, C-8), 27.9 (q, C-11).

### (*E*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-5-phenyl-2-(trifluoroacetamido)-pentensäure-*tert*-butylester (**21**)

Bei 0 °C wurde das Aldolprodukt **20** (150 mg, 0.42 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem DMF (3 ml) gelöst und nachfolgend wurden Imidazol (57 mg, 0.83 mmol, 2.0 Äq) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (125 mg, 0.83 mmol, 2.0 Äq) zugegeben. Nach dreitägigem Rühren hatte das Edukt vollständig abgereagert, es wurde mit dest. Wasser hydrolysiert und dreimal mit Diethylether

extrahiert. Die vereinigten etherischen Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Säulenchromatographie (PE:EE 95:5, 9:1). Verbindung **21** (178 mg, 0.38 mmol, 90 % d. Th.) konnte daraufhin als gelbes Öl isoliert werden in einem Diastereomerenverhältnis (*anti:syn*) von 65:35.

$R_f$  (**21**) = 0.60 (PE:EE 8:2)



**21**

Hauptdiastereomer:

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.39–7.26 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 7.16 (d,  $^3J_{\text{NH},8}$  = 7.4 Hz, 1 H, NH), 6.64 (dd,  $^3J_{5,6}$  = 15.9 Hz,  $^4J_{5,7}$  = 1.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.27 (dd,  $^3J_{6,5}$  = 15.9 Hz,  $^3J_{6,7}$  = 6.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.71 (ddd,  $^3J_{7,6}$  = 6.2 Hz,  $^3J_{7,8}$  = 2.5 Hz,  $^4J_{7,5}$  = 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 4.57 (dd,  $^3J_{8,\text{NH}}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{8,7}$  = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 1.47 (s, 9 H, 11-H), 0.91 (s, 9 H, 16-H), 0.06 (s, 6 H, 14-H).

**$^{13}\text{C-NMR}^\star$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.3 (s, C-9), 136.2 (s, C-4), 132.6, 131.7 (d, C-5), 128.7 (d, C-2), 128.0 (d, C-3), 127.6, 126.7 (d, C-6), 126.5 (d, C-1), 83.5 (s, C-10), 74.0 (d, C-7), 58.9 (d, C-8), 28.1 (q, C-11), 25.6 (q, C-16), 18.1 (s, C-15), -4.44 (q, C-14); (C-12, C-13 nicht sichtbar).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.96 (d,  $^3J_{\text{NH},8}$  = 9.0 Hz, 1 H, NH), 6.61 (dd,  $^3J_{5,6}$  = 15.9 Hz,  $^4J_{5,7}$  = 1.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.05 (dd,  $^3J_{6,5}$  = 15.9 Hz,  $^3J_{6,7}$  = 7.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.88 (ddd,  $^3J_{7,6}$  = 7.0 Hz,  $^3J_{7,8}$  = 2.2 Hz,  $^4J_{7,5}$  = 1.0 Hz, 1 H, 7-H), 4.50 (dd,  $^3J_{8,\text{NH}}$  = 9.0 Hz,  $^3J_{8,7}$  = 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 1.49 (s, 9 H, 11-H), 0.04 (s, 6 H, 14-H).

**$^{13}\text{C-NMR}^\star$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.7 (s, C-9), 132.6, 131.7 (d, C-5), 127.6, 126.7 (d, C-6), 58.3 (d, C-8), 28.0 (q, C-11), 25.7 (q, C-16), -5.34 (q, C-14).

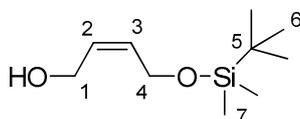
### **N-Allyl-2-(trifluoroacetamido)-glycine-*tert.*-butylester (**23**)**<sup>[162]</sup>

Verbindung **23** wurde analog zur Literatur hergestellt.

**(Z)-4-(tert.-Butyl-dimethyl-silyloxy)-but-2-en-1-ol (25)**<sup>[76]</sup>

Eine Lösung von *cis*-Butendiol (12.0 g, 136 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (80 ml) wurde mit Triethylamin (30 ml, 216 mmol, 1.6 Äq.) versetzt. Nach Kühlung auf 0 °C wurde TBDMSCl (19.6 g, 130 mmol, 0.96 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 9:1 (bisilyliertes Produkt), 6:4, 1:1) konnte Verbindung **25** (20.0 g, 98.8 mmol, 76 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten werden.

**R<sub>f</sub> (25)** = 0.36 (PE:EE 7:3)



**25**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.75–5.64 (sh, 2 H, 2-H, 3-H), 4.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 4.3 Hz, 2 H, 4-H), 4.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 5.1 Hz, 2 H, 1-H), 0.91 (s, 9 H, 6-H), 0.09 (s, 6 H, 7-H).

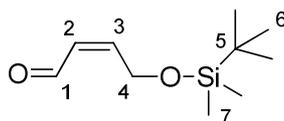
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 131.4, 130.0 (2d, C-2, C-3), 59.6 (t, C-4), 58.9 (t, C-1), 25.9 (q, C-6), 18.3 (s, C-5), -5.27 (q, C-7).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	203.1423	203.1420

**(Z)-4-(tert.-Butyl-dimethyl-silyloxy)-but-2-enal (26)**

Zu einer Lösung von Dess-Martin-Periodinan (20.4 g, 48.2 mmol, 1.3 Äq.) in absolutem Dichlormethan (280 ml) wurde eine Lösung des Alkohols **25** (7.50 g, 48.2 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (10 ml) transferiert. Nach 45 min war die Umsetzung vollständig (DC-Kontrolle). Das Lösemittel wurde abrotiert und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Zur entstandenen Suspension wurden 2 N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und 2 N NaOH gegeben, woraufhin zwei klare Phasen entstanden. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach Waschen der organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Schließlich konnte **26** (7.07 g, 35.3 mmol, 95 % d. Th.) als gelbes Öl isoliert werden.

**R<sub>f</sub> (26)** = 0.66 (PE:EE 7:3)

**26**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 6.57 (dt, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 5.98 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,1</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>2,4</sub> = 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.68 (dd, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,2</sub> = 2.0 Hz, 2 H, 4-H), 0.91 (s, 9 H, 6-H), 0.10 (s, 6 H, 7-H).

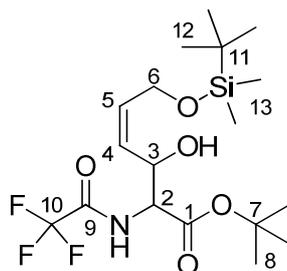
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 191.8 (d, C-1), 150.6 (d, C-3), 128.5 (d, C-2), 61.2 (t, C-4), 25.8 (q, C-6), 18.3 (s, C-5), -5.34 (q, C-7).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> Si [M] <sup>+</sup>	200.1233	200.1208

**(Z)-6-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-hydroxy-2-(trifluoroacetyl-amino)-hex-4-en säure-tert-butylester (27)**

Eine Lösung von DIPA (7.01 ml, 49.9 mmol, 2.85 Äq.) in wasserfreiem THF (170 ml) wurde hergestellt. Nach Abkühlen auf -78 °C mittels Aceto n-Trockeneis-Bad, wurde eine 1.6 M Lösung von *n*-BuLi in Hexan (27.3 ml, 43.8 mmol, 2.5 Äq.) langsam zugetropft und die entstandene LDA-Lösung 15 min bei -78 °C und weitere 15 min bei RT gerührt. Parallel dazu wurde Trifluoroacetyl-glycin-*tert*-butylester (3.97 g, 17.5 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (70 ml) gelöst und ebenfalls auf -78 °C gekühlt (Substrat-Lösung). Zu dieser -78 °C kalten Substrat-Lösung wurde die Base transferiert und 30 min gerührt bevor der Aldehyd **26** (7.00 g, 34.9 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft wurde. Nach vollständiger Reaktion (ca. 120 min; DC-Kontrolle) wurde mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung hydrolysiert. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten etherischen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE:EE 9:1, 8:2) gereinigt. Verbindung **27** (5.99 g, 14.0 mmol, 80 % d. Th.) entstand als gelbes Öl in einem Diastereomerenverhältnis (*anti:syn*) von 60:40.

**R<sub>f</sub> (27)** = 0.56 (PE:EE 1:1)



27

*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,2</sub> = 7.7 Hz, 1 H, NH), 5.74 (dtd, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 6.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5,3</sub> = 1.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.63 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 11.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.7 Hz, 1 H, 4-H), 4.88 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> ≈ <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> ≈ 5.5 Hz, 1 H, 3-H), 4.47 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,NH</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.31 (m, 2 H, 6-H), 3.46 (bs, 1 H, OH), 1.49 (s, 9 H, 8-H), 0.91 (s, 9 H, 12-H), 0.10 (s, 6 H, 13-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.7 (s, C-1), 157.0 (q, <sup>2</sup>J<sub>9,F</sub> = 37.7 Hz, C-9), 132.5 (d, C-5), 128.7 (d, C-4), 115.8 (q, <sup>1</sup>J<sub>10,F</sub> = 287.6 Hz, C-10), 83.9 (s, C-7), 68.8 (d, C-3), 60.3 (t, C-6), 57.3 (d, C-2), 28.0 (q, C-8), 25.9 (q, C-12), 18.3 (s, C-11), -5.43 (q, C-13).

*syn*-Diastereomer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.06 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,2</sub> = 8.9 Hz, 1 H, NH), 5.57 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 11.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 6.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.8 Hz, 1 H, 4-H), 5.02 (bs, 1 H, 3-H), 4.56 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,NH</sub> = 8.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 2.4 Hz, 1 H, 2-H), 3.85 (bs, 1 H, OH), 0.91 (s, 9 H, 12-H), 0.12 (s, 6 H, 13-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.6 (s, C-1), 157.5 (q, <sup>2</sup>J<sub>9,F</sub> = 37.4 Hz, C-9), 132.4 (d, C-5), 129.3 (d, C-4), 83.3 (s, C-7), 68.3 (d, C-3), 60.5 (t, C-6), 57.1 (d, C-2), 27.9 (q, C-8), 25.8 (q, C-12), 18.3 (s, C-11), -5.51 (q, C-13).

#### Elementaranalyse:

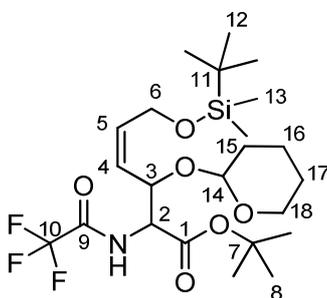
C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> Si	Ber.	C 50.57	H 7.54	N 3.28
(427.53)	Gef.	C 50.93	H 7.60	N 3.31

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> Si [M+2H- <i>t</i> Bu] <sup>+</sup>	372.1409	372.1470

**(*Z*)-6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-2-(trifluoroacetyl-amino)-hex-4-ensäure *tert*-butylester (28)**

Eine Lösung des Alkohols **27** (5.56 g, 13.0 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Dichlormethan (80 ml) wurde hergestellt und auf 0 °C gekühlt, bevor DHP (1.97 g, 23.4 mmol, 1.5 Äq.) und PPTS (0.49 g, 1.95 mmol, 15 mol%) zugegeben wurden. Die entstandene Lösung wurde über Nacht auf RT erwärmt. Nach basischer Hydrolyse mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, wurde die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (PE:EE 9:1), woraufhin das Produkt **28** (5.23 g, 10.2 mmol, 79 % d. Th.) als schwach gelbes Öl entstand in einem Gemisch aus vier Isomeren im Verhältnis 31(*anti*):29(*anti*):23(*syn*):17(*syn*).

$R_f$  (**28**) = 0.66 (PE:EE 1:1)



**28**

*anti*-Diastereomer 1:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.41 (d,  $^3J_{\text{NH},2}$  = 7.3 Hz, 1 H, NH), 5.74 (dtd,  $^3J_{5,4}$  = 11.5 Hz,  $^3J_{5,6}$  = 5.9 Hz,  $^4J_{5,3}$  = 1.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.53 (ddt,  $^3J_{4,5}$  = 11.5 Hz,  $^3J_{4,3}$  = 8.7 Hz,  $^4J_{4,6}$  = 1.7 Hz, 1 H, 4-H), 4.93 (ddd,  $^3J_{3,4}$  = 8.7 Hz,  $^3J_{3,2}$  = 5.2 Hz,  $^4J_{3,5}$  = 1.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.55 (m, 1 H, 14-H), 4.49 (dd,  $^3J_{2,\text{NH}}$  = 7.4 Hz,  $^3J_{2,3}$  = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.28 (m, 2 H, 6-H), 3.84 (m, 1 H, 18-Ha), 3.50 (m, 1 H, 18-Hb), 1.78-1.52 (sh, 6 H, 15-H, 16-H, 17-H), 1.48 (s, 9 H, 8-H), 0.91 (s, 9 H, 12-H), 0.09 (s, 6 H, 13-H).

**<sup>13</sup>C-NMR\***(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.5, 166.9 (s, C-1), 133.7 (d, C-5), 127.0 (d, C-4), 97.3 (d, C-14), 83.0 (s, C-7), 72.5 (d, C-3), 62.8 (t, C-18), 60.3 (t, C-6), 56.4 (d, C-2), 30.7, 30.2 (t, C-15), 28.0 (q, C-12), 25.9 (q, C-8), 25.2, 25.1 (t, C-17), 19.8, 19.7 (t, C-16), 18.4 (s, C-11), -5.37 (q, C-13); (C-9, C-10 nicht sichtbar).

*anti*-Diastereomer 2 (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.90 (d,  $^3J_{\text{NH},2}$  = 7.2 Hz, 1 H, NH), 4.82 (ddd,  $^3J_{3,4}$  = 8.7 Hz,  $^3J_{3,2}$  = 3.7 Hz,  $^4J_{3,5}$  = 1.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.71 (m, 1 H, 14-H), 4.38 (dd,  $^3J_{2,\text{NH}}$  = 7.7 Hz,  $^3J_{2,3}$  = 3.7 Hz, 1 H, 2-H).

## 7 Experimenteller Teil

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.5, 166.9 (s, C-1), 132.8 (d, C-5), 126.5 (d, C-4), 98.7 (d, C-14), 83.4 (s, C-7), 73.0 (d, C-3), 63.1 (t, C-18), 60.1 (t, C-6), 57.1 (d, C-2), 30.7, 30.2 (t, C-15), 28.0 (q, C-12), 25.2, 25.1 (t, C-17), 19.8, 19.7 (t, C-16).

*syn*-Diastereomer 1 (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,2</sub> = 8.9 Hz, 1 H, NH), 5.88 (dtd, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 5.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5,3</sub> = 0.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.30 (ddt, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 9.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 1.7 Hz, 1 H, 4-H), 4.96 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 4.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,5</sub> = 0.8 Hz, 1 H, 3-H), 4.42 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,NH</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 4.1 Hz, 1 H, 2-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.3, 167.2 (s, C-1), 136.6 (d, C-5), 124.8 (d, C-4), 98.7 (d, C-14), 83.2, 83.1 (s, C-7), 69.8 (d, C-3), 63.0 (t, C-18), 59.6 (t, C-6), 57.2 (d, C-2), 30.5, 30.4 (t, C-15), 27.9 (q, C-12), 25.2, 25.1 (t, C-17), 19.3 (t, C-16), -5.26 (q, C-13).

*syn*-Diastereomer 2 (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.25 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,2</sub> = 7.6 Hz, 1 H, NH), 5.05 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 2.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,5</sub> = 1.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.64 (m, 1 H, 14-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.3, 167.2 (s, C-1), 134.2 (d, C-5), 125.7 (d, C-4), 95.7 (d, C-14), 72.9 (d, C-3), 63.3 (t, C-18), 59.3 (t, C-6), 30.5, 30.4 (t, C-15), 27.9 (q, C-12), 25.2, 25.1 (t, C-17), 19.3 (t, C-16), -5.26 (q, C-13).

### Elementaranalyse:

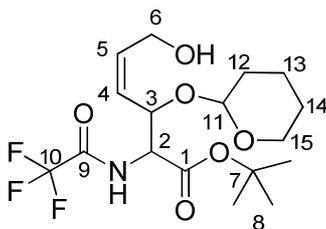
C <sub>23</sub> H <sub>40</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> Si	Ber.	C 53.99	H 7.88	N 2.74
(511.65)	Gef.	C 54.04	H 7.80	N 3.04

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>23</sub> H <sub>41</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	512.2611	512.2656

### (*Z*)-6-Hydroxy-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-2-(trifluoracetyl-amino)-hex-4-ensäure *tert*-butylester (**29**)

Zu einer Lösung der silylierten Verbindung **28** (5.17 g, 10.1 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem Tetrahydrofuran (90 ml) wurde TBAF (4.78 g, 15.2 mmol, 1.5 Äq.) gegeben. Nach 30 min war das Edukt vollständig umgesetzt (DC-Kontrolle), woraufhin das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde und das Rohprodukt schließlich säulenchromatographisch (PE:EE 8:2, 7:3, 6:4) gereinigt wurde. Es resultierte ein farbloses Öl von **29** (3.73 g, 9.39 mmol, 93 % d. Th.) als Mischung aus vier Isomeren im Verhältnis 31(*anti*):29(*anti*):23(*syn*):17(*syn*).

**R<sub>f</sub>** (**29**) = 0.47 (PE:EE 1:1)



29

*anti*-Diastereomer 1:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,2</sub> = 6.4 Hz, 1 H, NH), 5.98 (dddd, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 5.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5,3</sub> = 1.1 Hz, 1 H, 5-H), 5.64 (dddd, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6a</sub> = <sup>4</sup>J<sub>4,6b</sub> = 1.2 Hz, 1 H, 4-H), 4.83 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 9.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 3.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,5</sub> = 1.1 Hz, 1 H, 3-H), 4.76 (m, 1 H, 11-H), 4.47 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,NH</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 3.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.17 (m, 2 H, 6-Ha, 6-Hb), 3.81 (m, 1 H, 15-Ha), 3.53 (m, 1 H, 15-Hb), 2.31 (dd, <sup>3</sup>J<sub>OH,6a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>OH,6b</sub> = 5.9 Hz, 1 H, OH), 1.76–1.47 (sh, 6 H, 12-H, 13-H, 14-H), 1.50 (s, 9 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.3, 167.0 (s, C-1), 134.1 (d, C-5), 129.0, 128.5 (d, C-4), 99.6 (d, C-11), 83.8, 83.5 (s, C-7), 71.7 (d, C-3), 62.7, 62.3 (t, C-15), 58.2, 58.0 (t, C-6), 57.3 (d, C-2), 30.3, 30.2 (t, C-12), 28.0 (q, C-8), 25.1 (t, C-14), 19.1, 19.0 (t, C-13), (C-9, C-10 nicht sichtbar).

*anti*-Diastereomer 2 (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,2</sub> = 6.4 Hz, 1 H, NH), 4.91 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 9.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 4.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,5</sub> = 0.9 Hz, 1 H, 3-H), 2.64 (dd, <sup>3</sup>J<sub>OH,6a</sub> = 6.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>OH,6b</sub> = 5.3 Hz, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.3, 167.0 (s, C-1), 131.9 (d, C-5), 100.4 (d, C-11), 83.8, 83.5 (s, C-7), 73.3 (d, C-3), 58.2, 58.0 (t, C-6), 56.7 (d, C-2), 30.3, 30.2 (t, C-12), 28.0 (q, C-8), 25.1 (t, C-14), 19.1, 19.0 (t, C-13).

*syn*-Diastereomer 1 (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.39 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,2</sub> = 6.9 Hz, 1 H, NH), 6.07 (dddd, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 6.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5,3</sub> = 0.7 Hz, 1 H, 5-H), 5.34 (dddd, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 10.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,6a</sub> = <sup>4</sup>J<sub>4,6b</sub> = 1.2 Hz, 1 H, 4-H), 5.09 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 3.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,5</sub> = 0.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.63 (m, 1 H, 11-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.1 (d, C-5), 125.8 (d, C-4), 95.6 (d, C-11), 83.8, 83.5 (s, C-7), 68.5 (d, C-3), 63.0, 62.0 (t, C-15), 58.4 (t, C-6), 56.7 (d, C-2), 31.9, 30.5 (t, C-12), 27.9 (q, C-8), 25.0, 25.2 (t, C-14), 19.3, 18.6 (t, C-13).

## 7 Experimenteller Teil

*syn*-Diastereomer **2** (ausgewählte Signale):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>NH,2</sub> = 8.4 Hz, 1 H, NH), 5.06 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 2.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,5</sub> = 0.9 Hz, 1 H, 3-H), 4.71 (m, 1 H, 11-H).

<sup>13</sup>C-NMR<sup>†</sup> (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 132.2 (d, C-5), 128.3 (d, C-4), 93.9 (d, C-11), 83.8, 83.5 (s, C-7), 73.9 (d, C-3), 63.0, 62.0 (t, C-15), 58.4 (t, C-6), 57.0 (d, C-2), 31.9, 30.5 (t, C-12), 27.9 (q, C-8), 25.0, 25.2 (t, C-14), 19.3, 18.6 (t, C-13).

### Elementaranalyse:

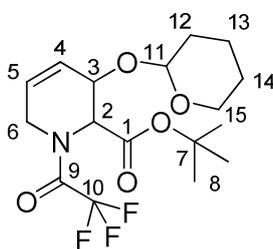
C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub>	Ber.	C 51.38	H 6.59	N 3.52
(397.39)	Gef.	C 51.20	H 6.60	N 3.32

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>6</sub> [M+H] <sup>+</sup>	398.1746	398.1783

### 3-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-*N*-(trifluoracetyl)-baikiain-*tert*-butylester (**30**)

Der Alkohol **29** (3.66 g, 9.20 mmol, 1.0 Äq.) und DIAD (2.98 g, 14.7 mmol, 1.6 Äq.) wurden in trockenem DMF (440 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. In einem weiteren Schlenkkolben wurde eine Lösung aus Triphenylphosphin (3.86 g, 14.7 mmol, 1.6 Äq.) in DMF (180 ml) hergestellt und im Verlauf von 30 min zur alkoholischen Lösung transferiert. Innerhalb von 150 min wurde das Reaktionsgemisch auf RT und über Nacht auf 100 °C erwärmt. Das Lösemittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EE 95:5, 9:1). Verbindung **30** entstand als farbloses Öl (3.35 g, 8.83 mmol, 96 % d. Th.) in einem Diastereomerenverhältnis von (*anti*:*syn*) 60:40 (bestimmt aus NMR).

R<sub>f</sub> (*syn*-**30**) = 0.57 (PE:EE 1:1), R<sub>f</sub> (*anti*-**30**) = 0.55 (PE:EE 1:1)



**30**

*Bem.:* Aufgrund der Vielzahl an auftretenden Isomeren wurden im <sup>1</sup>H-NMR nur Bereiche angegeben und auch im <sup>13</sup>C-NMR war keine Zuordnung der Signale zu einem bestimmten Isomer möglich, so dass mehrmals bei einem C-Atom mehrere Signale aufgeführt sind.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.08–5.77 (sh, 2 H, 4-H, 5-H), 5.59–5.07 (m, 1 H, 2-H), 4.96–4.77 (m, 1 H, 11-H), 4.73–4.54 (m, 1 H, 3-H) 4.54–3.93 (m, 2 H, 6-H), 3.88 (m, 1 H, 15-Ha), 3.56 (m, 1 H, 15-Hb), 1.89–1.51 (sh, 6 H, 12-H, 13-H, 14-H), 1.45 (s, 9 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.1, 166.7, 166.5, 166.4 (s, C-1), 157.7 (q, <sup>2</sup>J<sub>9,F</sub> = 36.6 Hz, C-9), 128.5, 127.1, 126.9, 126.6, 126.4, 125.4, 125.1, 124.0, 123.2, 123.0, 122.7, 121.7, 120.6 (2d, C-4, C-5), 116.1 (q, <sup>1</sup>J<sub>10,F</sub> = 287.9 Hz, C-10), 98.5, 97.8, 97.7, 97.6, 97.1, 97.0, 96.8, 96.7, 94.6 (d, C-11), 83.5, 83.2, 83.1, 82.9, 82.6, 82.4, 82.3 (s, C-7), 69.6, 67.9, 67.8, 67.5, 67.3, 66.2 (d, C-3), 63.0, 62.9, 62.7, 62.6, 62.4, 62.3, 62.1 (t, C-15), 60.5, 58.9, 57.7, 57.2, 55.8, 55.0, 54.6, 52.6 (d, C-2), 43.0, 42.9, 42.7, 42.6, 42.4, 42.1, 41.9 (t, C-6), 30.7, 30.6, 30.5, 30.4, 30.2 (t, C-12), 28.0, 27.9, 27.8 (q, C-8), 25.3 (t, C-14), 19.7, 19.6, 19.3, 19.2, 18.9, 18.8 (t, C-13).

#### Elementaranalyse:

C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub>	Ber.	C 53.82	H 6.38	N 3.69
(379.37)	Gef.	C 54.16	H 6.29	N 4.12

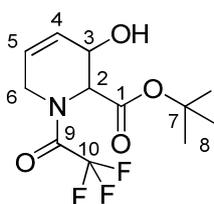
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub> [M] <sup>+</sup>	379.1607	379.1628

#### (2S,3S)/(2R,3R)-3-Hydroxy-N-(trifluoracetyl)-baikiain-tert.-butylester (31)

#### (2S,3R)/(2R,3S)-3-Hydroxy-N-(trifluoracetyl)-baikiain-tert.-butylester (31)

Das Mitsunobu Produkt **30** (2.88 g, 7.59 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (17 ml) gelöst und eine Spatelspitze *p*-TsOH zugegeben. Nach 30 minütigem Rühren bei RT hatte alles Edukt abreagiert (DC-Kontrolle), es wurde festes NaHCO<sub>3</sub> zugegeben und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser und Ethylacetat aufgenommen, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE:EE 8:2, 7:3) gereinigt. Beide Diastereomere konnten auf dieser Stufe getrennt werden, es wurde ein farbloses Öl des *anti*-Isomers (S,S)/(R,R)-**31** (1.32 g, 4.48 mmol, 59 % d. Th.) und ein schwach gelbes Öl des *syn*-Isomers (S,R)/(R,S)-**31** (874 mg, 2.96 mmol, 39 % d. Th.) isoliert.

$R_f$  [(S,R)/(R,S)-(31)] = 0.62 (PE:EE 1:1),  $R_f$  [(S,S)/(R,R)-(31)] = 0.59 (PE:EE 1:1)



**31**

## 7 Experimenteller Teil

*anti*-Diastereomer:

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.06 (m, 1 H, 4-H), 5.98 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = 3.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 4.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 1.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.67 (bs, 1 H, 3-H), 4.48 (dt, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 19.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a,5</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.93 (d, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = 19.8 Hz, 1 H, 6-Hb), 1.91 (d, <sup>3</sup>J<sub>OH,3</sub> = 6.8 Hz, 1 H, OH), 1.44 (s, 9 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.2 (s, C-1), 158.0 (q, <sup>2</sup>J<sub>9,F</sub> = 39.9 Hz, C-9), 127.5 (d, C-5), 124.0 (d, C-4), 83.5 (s, C-7), 63.9 (d, C-3), 61.8 (d, C-2), 41.9 (t, C-6), 27.8 (q, C-8), (C-10 nicht sichtbar).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.88 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6a</sub> = 3.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 1.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.73 (bs, 1 H, 3-H), 4.33 (d, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = 18.3 Hz, 1 H, 6-Hb), 4.24 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 18.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a,5</sub> = 3.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6a,4</sub> = 2.4 Hz, 1 H, 6-Ha).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.0 (s, C-1), 126.5 (d, C-5), 125.0 (d, C-4), 83.2 (s, C-7), 63.8 (d, C-3), 59.1 (d, C-2), 42.7 (t, C-6), 27.9 (q, C-8).

*syn*-Diastereomer:

Rotamer 1:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.95 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 10.8 Hz, 1 H, 4-H), 5.72 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6a/6b</sub> = 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 4.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.1 Hz, 1 H, 2-H), 4.52 (bs, 1 H, 3-H), 4.32–4.16 (sh, 2 H, 6-Ha, OH), 3.69 (d, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = 19.6 Hz, 1 H, 6-Hb), 1.46 (s, 9 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.9, 168.8 (s, C-1), 157.0 (q, <sup>2</sup>J<sub>9,F</sub> = 47.0 Hz, C-9), 131.0 (d, C-4), 121.9 (d, C-5), 84.5 (s, C-7), 66.4 (d, C-3), 57.3 (d, C-2), 42.3 (t, C-6), 27.8 (q, C-8).

Rotamer 2:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.01 (d, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 10.5 Hz, 1 H, 4-H), 5.64 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6b</sub> = 2.4 Hz, 1 H, 5-H), 5.47 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.43 (bs, 1 H, 3-H), 4.32–4.16 (sh, 2 H, 6-Ha, OH), 4.03 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = 18.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6b,5</sub> = 2.4 Hz, 1 H, 6-Hb), 1.46 (s, 9 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.9, 168.8 (s, C-1), 157.0 (q, <sup>2</sup>J<sub>9,F</sub> = 47.0 Hz, C-9), 132.1 (d, C-4), 121.3 (d, C-5), 84.5 (s, C-7), 65.7 (d, C-3), 54.1 (d, C-2), 42.7 (t, C-6), 27.8 (q, C-8).

### Elementaranalyse:

C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub>	Ber.	C 48.81	H 5.46	N 4.74
(295.25)	Gef.	C 49.33	H 5.21	N 5.10

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> [M] <sup>+</sup>	295.1031	295.1029

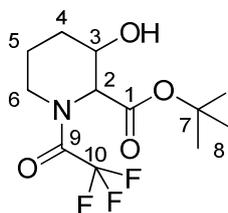
**[(2S,3S)/(2R,3R)]-3-Hydroxy-N-(trifluoracetyl)-pipercolinsäure-tert.-butylester [(S,S)/(R,R)-32]**

**[(2S,3R)/(2R,3S)]-3-Hydroxy-N-(trifluoracetyl)-pipercolinsäure-tert.-butylester [(S,R)/(R,S)-32]**

Das Baikiain Derivat (S,S)/(R,R)-**31** (400 mg, 1.35 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (8 ml) gelöst. Nach Zugabe von Pd/C (40 mg, 10 Gew%) wurde übers Wochenende unter Wasserstoffatmosphäre hydriert. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Filtrat über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert. Es entstand ein farbloses Öl von (S,S)/(R,R)-**32** (400 mg, 1.34 mmol, 99 % d. Th.).

Das entsprechende *syn*-Isomer konnte analog erhalten werden, nach Hydrierung von (S,R)/(R,S)-**31** zu (S,R)/(R,S)-**32** (98 % d. Th.)

$R_f$  [(S,R)/(R,S)-**32**] = 0.62 (PE:EE 1:1),  $R_f$  [(S,S)/(R,R)-**32**] = 0.59 (PE:EE 1:1)



**32**

*anti*-Diastereomer:

Hauptrotamer :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 1.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.57–4.45 (sh, 3 H, 3-H, 2-H<sup>\*</sup>, 6-Ha<sup>\*</sup>), 3.93 (d, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 13.8 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.38 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6b,5a</sub> = 13.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6b,5b</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 6-Hb), 2.02 (dtd, <sup>2</sup>J<sub>5b,5a</sub> = 13.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5b,4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5b,6b</sub> = 3.1 Hz, 1 H, 5-Hb), 1.89 (m, 2 H, 4-H), 1.60 (m, 1 H, 5-Ha), 1.47 (s, 9 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.6 (s, C-1), 83.1 (s, C-7), 65.5 (d, C-3), 60.2 (d, C-2), 43.5 (t, C-6), 27.9 (q, C-8), 27.5 (t, C-5), 18.8 (t, C-4); (C-9, C-10 nicht sichtbar).

Nebenrotamer<sup>\*</sup> (ausgewählte Signale):

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.01 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6b,5a</sub> = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6b,5b</sub> = 2.9 Hz, 1 H, 6-Hb).

## 7 Experimenteller Teil

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 43.5 (t, C-6), 27.9 (q, C-8), 17.7 (t, C-4).

*syn*-Diastereomer:

Hauptrotamer :

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.28 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.88 (d, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 12.6 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.84–3.69 (sh, 2 H, 3-H, OH), 3.09 (m, 1 H, 6-Hb), 2.14 (m, 1 H, 4-Ha), 1.86 (m, 1 H, 5-Ha), 1.65–1.54 (sh, 2 H, 4-Hb, 5-Hb), 1.50 (s, 9 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.9 (s, C-1), 156.8 (q, <sup>2</sup>J<sub>9,F</sub> = 36.3 Hz, C-9), 116.3 (q, <sup>1</sup>J<sub>10,F</sub> = 287.6 Hz, C-10), 84.7 (s, C-7), 68.5 (t, C-3), 56.7 (d, C-2), 42.9 (t, C-6), 30.3 (d, C-4), 27.9 (q, C-8), 23.9 (d, C-5).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.67 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.41 (d, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 13.4 Hz, 1 H, 6-Ha), 2.68 (m, 1 H, 6-Hb).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 84.3 (s, C-7), 69.3 (t, C-3), 59.5 (d, C-2), 40.3 (t, C-6), 30.1 (d, C-4), 27.8 (q, C-8), 22.9 (d, C-5).

### Elementaranalyse:

C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub>	Ber.	C 48.48	H 6.10	N 4.71
(297.27)	Gef.	C 48.53	H 6.22	N 4.50

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> [M] <sup>+</sup>	297.1188	297.1169

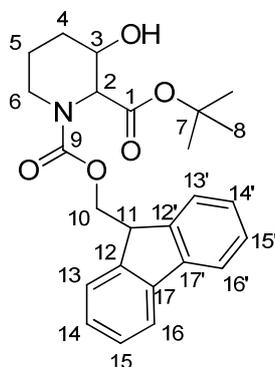
**[(2*S*,3*S*)/(2*R*,3*R*)]-3-Hydroxy-*N*-(9*H*-fluoren-9-yl)-pipecolinsäure-*tert*-butylester [(*S*,*S*)/(*R*,*R*)-33]**

**[(2*S*,3*R*)/(2*R*,3*S*)]-3-Hydroxy-*N*-(9*H*-fluoren-9-yl)-pipecolinsäure-*tert*-butylester [(*S*,*R*)/(*R*,*S*)-33]**

Zu einer Lösung des TFA-geschützten Pipecolinsäureester (*S,S*)/(*R,R*)-**32** (200 mg, 0.67 mmol, 1.0 Äq.) in Dioxan und Wasser (1:1 gemischt, 12 ml) wurde Kaliumcarbonat (232 mg, 1.68 mmol, 2.5 Äq.) gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nachdem alles Edukt abreagiert hatte (DC-Kontrolle), wurde auf 0°C gekühlt und eine Lösung von Fmoc-Cl (260 mg, 1.01 mmol, 1.5 Äq.) in Dioxan (2 ml) langsam zugegeben. Nach 30 Minuten war die Reaktion beendet. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 9:1, 8:2, 7:3) entstand ein farbloser Schaum von (*S,S*)/(*R,R*)-**33** (260 mg, 0.61 mmol, 92 % d. Th.).

Das entsprechende *syn*-Isomer konnte analog erhalten werden, nach Fmoc-Schützung von (*S,R*)/(*R,S*)-**32** zu dem farblosen Schaum (*S,R*)/(*R,S*)-**33** (80 % d. Th.)

$R_f$  [(*S,R*)/(*R,S*)-(**33**)] = 0.63 (PE:EE 1:1),  $R_f$  [(*S,S*)/(*R,R*)-(**33**)] = 0.51 (PE:EE 1:1)



**33**

*anti*-Diastereomer:

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.77 (d,  $^3J_{13,14}$  = 7.5 Hz, 2 H, 13-H), 7.60 (2d,  $^3J_{16,15}$  = 7.1 Hz,  $^3J_{16',15'}$  = 6.9 Hz, 2 H, 16-H), 7.41 (dd,  $^3J_{14,15}$  =  $^3J_{14,13}$  = 7.4 Hz, 2 H, 14-H), 7.31 (m, 2 H, 15-H), 4.84 (bs, 1 H, 2-H), 4.49–4.34 (sh, 3 H, 3-H, 10-H), 4.27 (m, 1 H, 11-H), 4.00 (d,  $^2J_{6a,6b}$  = 11.8 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.20 (dd,  $^2J_{6b,6a}$   $\approx$   $^3J_{6b,5a/5b}$   $\approx$  12.7 Hz, 1 H, 6-Hb), 2.03 (bs, 1 H, OH), 1.94–1.83 (sh, 2 H, 4-Ha, 5-Ha), 1.56–1.46 (sh, 11 H, 4-Hb, 5-Hb, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR<sup>†</sup>** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 168.2 (s, C-1), 157.1, 156.6 (s, C-9), 144.0, 143.9 (s, C-12), 141.3 (s, C-17), 127.6 (d, C-14), 127.0 (d, C-15), 125.1 (d, C-16), 119.9 (d, C-13), 82.4, 82.3 (s, C-7), 67.8 (t, C-10), 65.4 (d, C-3), 61.7, 61.4 (d, C-2), 47.3 (d, C-11), 41.6, 41.2 (t, C-6), 28.0 (q, C-8), 27.4 (t, C-5), 18.3, 18.0 (t, C-4).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.73 (bs, 1 H, 2-H), 4.16 (d,  $^2J_{6a,6b}$  = 11.6 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.01 (dd,  $^2J_{6b,6a}$  =  $^3J_{6b,5a/5b}$  = 12.0 Hz, 1 H, 6-Hb), 2.21 (bs, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR<sup>†</sup>** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 157.1, 156.6 (s, C-9), 144.0, 143.9 (2s, C-12, C-17), 82.4, 82.3 (s, C-7), 61.7, 61.4 (d, C-2), 41.6, 41.2 (t, C-6), 18.3, 18.0 (t, C-4).

## 7 Experimenteller Teil

*syn*-Diastereomer:

Rotamer 1:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 7.5 Hz, 2 H, 13-H), 7.58 (d, <sup>3</sup>J<sub>16,15</sub> = 7.4 Hz, 2 H, 16-H), 7.41 (dd, <sup>3</sup>J<sub>14,15</sub> = <sup>3</sup>J<sub>14,13</sub> = 7.4 Hz, 2 H, 14-H), 7.31 (dd, <sup>3</sup>J<sub>15,14</sub> = <sup>3</sup>J<sub>15,16</sub> = 7.4 Hz, 2 H, 15-H), 4.91 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.43 (m, 2 H, 10-H), 4.26 (m, 1 H, 11-H), 4.11 (d, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 13.9 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.88 (d, <sup>3</sup>J<sub>OH,3</sub> = 15.7 Hz, 1 H, OH), 3.72 (m, 1 H, 3-H), 2.70 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6b,5a/5b</sub> = 12.7 Hz, 1 H, 6-Hb), 1.96 (m, 1 H, 4-Ha), 1.68 (m, 1 H, 5-Ha), 1.58–1.43 (sh, 11 H, 4-Hb, 5-Hb, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.7, 170.6 (s, C-1), 155.9, 155.5 (s, C-9), 143.9, 143.8 (s, C-12), 141.2 (s, C-17), 127.7 (d, C-14), 127.0 (d, C-15), 125.0, 124.9 (d, C-16), 119.9 (d, C-13), 83.6, 83.4 (s, C-8), 69.2, 69.0 (d, C-3), 68.0, 67.8 (t, C-10), 58.3, 58.0 (d, C-2), 47.3, 47.2 (d, C-11), 41.0, 40.8 (t, C-6), 30.4, 30.3 (d, C-4), 28.0 (q, C-8), 23.8, 23.6 (d, C-5).

Rotamer 2 (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.95 (d, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 13.5 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>OH,3</sub> = 15.4 Hz, 1 H, OH), 2.88 (dd, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6b,5a/5b</sub> = 12.6 Hz, 1 H, 6-Hb).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.7, 170.6 (s, C-1), 155.9, 155.5 (s, C-9), 143.9, 143.8 (2s, C-12, C-17), 125.0, 124.9 (d, C-16), 83.6, 83.4 (s, C-8), 69.2, 69.0 (d, C-3), 68.0, 67.8 (t, C-10), 58.3, 58.0 (d, C-2), 47.3, 47.2 (d, C-11), 41.0, 40.8 (t, C-6), 30.4, 30.3 (d, C-4), 23.8, 23.6 (d, C-5).

### Elementaranalyse:

C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub>	Ber.	C 70.90	H 6.90	N 3.31
(423.50)	Gef.	C 70.83	H 6.89	N 3.22

HRMS (ESI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> NO <sub>5</sub> [M+H] <sup>+</sup>	424.2079	424.2116

**(2*S*,3*S*)-3-Hydroxy-*N*-(9*H*-fluoren-9-yl)-pipercolinsäure-*tert*-butylester [(*S*,*S*)-33]**

**(2*R*,3*S*)-3-Hydroxy-*N*-(9*H*-fluoren-9-yl)-pipercolinsäure-*tert*-butylester [(*R*,*S*)-33]**

**(2*R*,3*R*)-3-Acetoxy-*N*-(9*H*-fluoren-9-yl)-pipercolinsäure-*tert*-butylester [(*R*,*R*)-34]**

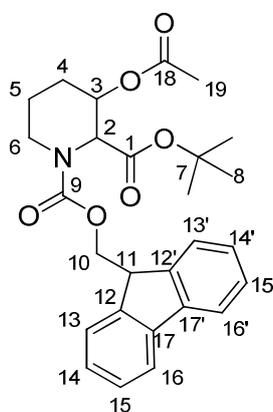
**(2*S*,3*R*)-3-Acetoxy-*N*-(9*H*-fluoren-9-yl)-pipercolinsäure-*tert*-butylester [(*S*,*R*)-34]**

Der racemische Alkohol [(*S*,*S*)/(*R*,*R*)]-**33** (89 mg, 0.21 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Diisopropylether (11 ml) gelöst, bevor Isopropenylacetat (228.7 µl, 2.1 mmol, 10 Äq.) und Novozym 435 (178 mg, 200 w%) zugegeben wurden. Die Reaktionsmischung wurde bei 38°C für 24 h gerührt, das Enzym wurde abfiltriert und das Lösemittel entfernt. Nach säulenchromatographischer

Reinigung (PE:EE 9:1, 8:2, 7:3) wurde der Alkohol (*S,S*)-**33** (48 mg, 0.11 mmol, 53 % d. Th., 91 % ee) und das Acetat (*R,R*)-**34** (42 mg, 0.090 mmol, 44 % d. Th., 96 % ee) getrennt voneinander erhalten.

Der racemische Alkohol [(*S,R*)/(*R,S*)]-**33** (194 mg, 0.46 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Diisopropylether (24 ml) gelöst, bevor Isopropenylacetat (498.5  $\mu$ l, 4.58 mmol, 10 Äq.) und *Mucor miehei* (388 mg, 200 w%) zugegeben wurden. Die Reaktionsmischung wurde bei 38°C für 48 h gerührt, das Enzym wurde abfiltriert und das Lösemittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 9:1, 8:2) wurde der Alkohol (*R,S*)-**33** (104 mg, 0.25 mmol, 54 % d. Th., 96 % ee) und das Acetat (*S,R*)-**34** (93 mg, 0.20 mmol, 44 % d. Th., >99 % ee) getrennt voneinander erhalten.

$R_f$  [(*S,R*)/(*R,S*)]-(**34**) = 0.75 (PE:EE 1:1),  $R_f$  [(*S,S*)/(*R,R*)]-(**34**) = 0.71 (PE:EE 1:1)



**34**

*anti*-Diastereomer:

Rotamer 1:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.78 (m, 2 H, 13-H), 7.57 (2d,  $^3J_{16,15}$  = 7.1 Hz,  $^3J_{16',15'}$  = 6.9 Hz, 2 H, 16-H), 7.40 (dd,  $^3J_{14,13/15}$  = 6.8 Hz,  $^3J_{14,15/13}$  = 6.9 Hz, 2 H, 14-H), 7.31 (m, 2 H, 15-H), 5.40 (bs, 1 H, 3-H), 4.88 (bs, 1 H, 2-H), 4.49–4.21 (sh, 4 H, 10-H, 11-H, 6-Ha $^*$ ), 4.12 (d,  $^2J_{6a,6b}$  = 13.3 Hz, 1 H, 6Ha), 3.18 (ddd,  $^2J_{6b,6a}$  =  $^3J_{6b,5a}$  = 13.4 Hz,  $^3J_{6b,5b}$  = 2.5 Hz, 1 H, 6-Hb), 2.06 (s, 3 H, 19-H), 1.96 (m, 1 H, 4-Ha), 1.83 (m, 1 H, 5-Ha), 1.64–1.53 (sh, 2 H, 4-Hb, 5-Hb), 1.48 (s, 9 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}^\dagger$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.0 (s, C-1), 167.5 (s, C-18), 156.5, 156.0 (s, C-9), 144.0, 143.9, 143.8, 143.7 (2s, C-12, C-12'), 141.2 (s, C-17), 127.6 (d, C-14), 126.9 (d, C-15), 125.0, 124.9, 124.8 (2d, C-16, C-16'), 119.9 (d, C-13), 82.7, 82.5 (s, C-7), 67.8, 67.7 (t, C-10, d, C-3),

## 7 Experimenteller Teil

58.3 (d, C-2), 47.1 (d, C-11), 41.2 (t, C-6), 27.9 (q, C-8), 25.1, 25.0 (t, C-4), 21.1 (q, C-19), 18.9, 18.7 (t, C-5).

Rotamer 2\* (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.44 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 4.99 (bs, 1 H, 2-H), 2.99 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6b,5a</sub> = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6b,5b</sub> = 2.5 Hz, 1 H, 6-Hb).

**<sup>13</sup>C-NMR\*** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.5 (s, C-18), 156.5, 156.0 (s, C-9), 144.0, 143.9, 143.8, 143.7 (2s, C-12, C-12'), 126.9 (d, C-15), 125.0, 124.9, 124.8 (2d, C-16, C-16'), 82.7, 82.5 (s, C-7), 58.5 (d, C-2), 47.1 (d, C-11), 40.9 (t, C-6), 25.1, 25.0 (t, C-4), 18.9, 18.7 (t, C-5).

*syn*-Diastereomer:

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70 (d, <sup>3</sup>J<sub>13,14</sub> = 7.5 Hz, 2 H, 13-H), 7.50 (2d, <sup>3</sup>J<sub>16,15</sub> = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>16',15'</sub> = 6.6 Hz, 2 H, 16-H), 7.33 (dd, <sup>3</sup>J<sub>14,13/15</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>14,15/13</sub> = 7.3 Hz, 2 H, 14-H), 7.25 (m, 2 H, 15-H), 5.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 6.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.85 (m, 1 H, 3-H), 4.43–4.22 (sh, 3 H, 10-H, 11-H), 4.12 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6a,5a</sub> = 12.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6a,5b</sub> = 3.8 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.41 (m, 1 H, 6-Hb), 2.13 (s, 3 H, 19-H), 1.88–1.80 (sh, 3 H, 4-H, 5-Ha), 1.62 (m, 1 H, 5-Hb), 1.49 (s, 9 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR\*** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.9, 168.5 (2s, C-1, C-18), 155.3 (s, C-9), 143.9, 143.8, 143.7 (2s, C-12, C-12'), 141.2 (s, C-17), 127.6 (d, C-14), 127.1 (d, C-15), 125.3, 125.2, 125.0, 124.9 (2d, C-16, C-16'), 119.9 (d, C-13), 82.0, 81.8 (s, C-7), 69.5 (d, C-3), 68.2 (t, C-10), 55.9 (d, C-2), 47.1 (d, C-11), 40.0 (t, C-6), 28.1 (q, C-8), 25.1 (t, C-4), 22.6 (t, C-5), 21.1 (q, C-19).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.57 (d, <sup>3</sup>J<sub>16,15</sub> = 7.4 Hz, 2 H, 16-H), 5.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 6.2 Hz, 1 H, 2-H), 3.89 (d, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 12.6 Hz, 1 H, 6-Ha), 2.09 (s, 3 H, 19-H), 1.48 (s, 9 H, 8-H).

**<sup>13</sup>C-NMR\*** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.7, 168.9 (2s, C-1, C-18), 156.0 (s, C-9), 143.9, 143.8, 143.7 (2d, C-12, C-12'), 125.3, 125.2, 125.0, 124.9 (2d, C-16, C-16'), 82.0, 81.8 (s, C-7), 69.1 (d, C-3), 67.7 (t, C-10), 40.3 (t, C-6), 22.8 (t, C-5).

**HPLC:** Säule: *Chiralcel ODH*

(*S,S*)-**33**: t<sub>R</sub> = 11.01 min (Hexan:*i*PrOH 80:20, 1 ml/min)

(*R,S*)-**33**: t<sub>R</sub> = 18.73 min (Hexan:*i*PrOH 70:30, 1 ml/min)

(*R,R*)-**34**: t<sub>R</sub> = 10.23 min (Hexan:*i*PrOH 80:20, 1 ml/min)

(*S,R*)-**34**: t<sub>R</sub> = 19.01 min (Hexan:*i*PrOH 70:30, 1 ml/min)

**Optische Drehung:**

(*S,S*)-**33**,  $[\alpha]_D^{20} = -19.8^\circ$  ( $c = 0.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 91 % ee)

(*R,S*)-**33**,  $[\alpha]_D^{20} = +13.8^\circ$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 96 % ee)

(*R,R*)-**34**,  $[\alpha]_D^{20} = +11.3^\circ$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 96 % ee)

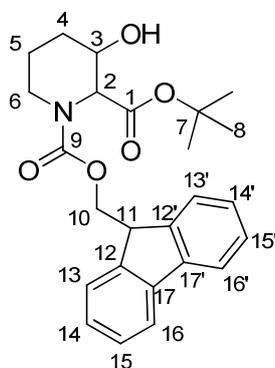
(*S,R*)-**34**,  $[\alpha]_D^{20} = +7.7^\circ$  ( $c = 0.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ , >99 % ee)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ $[\text{M}]^+$	465.2151	465.2172

**(2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-*N*-(9*H*-fluoren-9-yl)-pipercolinsäure-*tert*-butylester [(*R,R*)-**33**]****(2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-*N*-(9*H*-fluoren-9-yl)-pipercolinsäure-*tert*-butylester [(*S,R*)-**33**]**

Das Acetat (*R,R*)-**34** (120 mg, 0.26 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (13 ml) gelöst und es wurde Kaliumcarbonat (11 mg, 0.078 mmol, 0.3 Äq.) zugegeben. Es wurde 150 min bei RT gerührt, mit gesättigter NaCl-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der etherischen Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösemittel entfernt und mittels Säulenchromatographie (PE:EE 9:1, 8:2) der Alkohol (*R,R*)-**33** (58 mg, 0.14 mmol, 54 % d. Th.) von unumgesetzten Acetat abgetrennt.

In analoger Weise wurde der Alkohol (*S,R*)-**33** (37 % d. Th.) durch Einsatz des Acetats (*S,R*)-**34** gewonnen.

**33****HPLC: Chiralcel ODH**

(*S,R*)-**33**:  $t_R = 8.75$  min (Hexan:*i*PrOH 70:30, 1 ml/min)

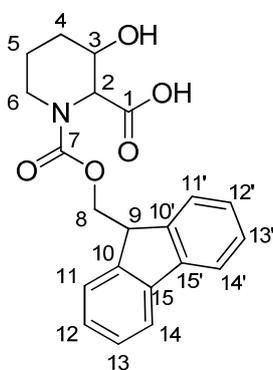
(*R,R*)-**33**:  $t_R = 18.99$  min (Hexan:*i*PrOH 80:20, 1 ml/min)

**(2S,3S)-3-Hydroxy-N-(9H-fluoren-9-yl)-pipercolinsäure (S,S)-35****(2R,3R)-3-Hydroxy-N-(9H-fluoren-9-yl)-pipercolinsäure (R,R)-35****(2S,3R)-3-Hydroxy-N-(9H-fluoren-9-yl)-pipercolinsäure (S,R)-35****(2R,3S)-3-Hydroxy-N-(9H-fluoren-9-yl)-pipercolinsäure (R,S)-35**

Der Pipercolinsäureester (S,S)-**33** (100 mg, 0.24 mmol, 1.0 Äq.) wurde in absolutem Toluol (6 ml) gelöst und eine Lösung von wasserfreiem  $MgI_2$  (112 mg, 0.40 mmol, 1.7 Äq.) in Toluol (2 ml) zugetropft. Die entstandene Suspension wurde für 4 h bei 110 °C unter Rückfluss erhitzt, woraufhin eine klare rote Lösung entstand, die mit 4 N HCl hydrolysiert und viermal mit Diethylether extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE:EE 6:4, 1:1 + 1% HAc) gereinigt. So konnte ein farbloser Schaum von Verbindung (S,S)-**35** (79 mg, 0.22 mmol, 90 % d. Th.) isoliert werden.

Die restlichen Isomere konnten in analoger Weise durch Einsetzen der entsprechenden Ausgangsverbindungen gewonnen werden. So wurden (R,R)-**35** (83 % d. Th., 97 % ee), (R,S)-**35** (88 % d. Th., 95 % ee) und (S,R)-**35** (85 % d. Th., >99 % ee) als farblose Feststoffe gewonnen.

$R_f$  [(S,R)/(R/S)]-(**35**) = 0.22–0.19 (PE:EE 1:1 + 1 % HAc),  $R_f$  [(S,S)/(R/R)]-(**35**) = 0.22 (PE:EE 1:1 + 1 % HAc)

**35**

*anti*-Diastereomer:

Hauptrotamer:

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.74 (d,  $^3J_{11,12}$  = 7.3 Hz, 2 H, 11-H), 7.56 (d,  $^3J_{14,13}$  = 7.2 Hz, 2 H, 14-H), 7.38 (dd,  $^3J_{12,11}$  =  $^3J_{12,13}$  = 7.2 Hz, 2 H, 12-H), 7.28 (m, 2 H, 13-H), 4.96 (bs, 1 H, 2-H), 4.49–4.38 (sh, 3 H, 3-H, 8-Ha, 8-Hb), 4.24 (dd,  $^3J_{9,8a}$  = 6.7 Hz,  $^3J_{9,8b}$  = 6.2 Hz, 1 H, 9-H), 3.98 (d,

$^2J_{6a,6b} = 12.1$  Hz, 1 H, 6-Ha), 3.13 (dd,  $^2J_{6b,6a} = ^3J_{6b,5a/5b} = 12.7$  Hz, 1 H, 6-Hb), 1.87–1.81 (sh, 2 H, 4-Ha, 5-Ha), 1.58–1.42 (sh, 2 H, 4-Hb, 5-Hb).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.6$  (s, C-1), 154.8 (s, C-7), 143.8 (s, C-10), 141.3 (s, C-15), 127.7 (d, C-12), 127.1 (d, C-13), 125.0 (d, C-14), 119.9 (d, C-11), 68.1 (t, C-8), 65.2 (d, C-3), 60.8 (d, C-2), 47.1 (d, C-9), 41.8 (t, C-6), 27.5 (t, C-5), 18.3 (t, C-4).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.75$  (bs, 1 H, 2-H), 4.12 (d,  $^2J_{6b,6a} = 12.3$  Hz, 1 H, 6-Ha), 2.96 (dd,  $^2J_{6b,6a} = ^3J_{6b,5a/5b} = 13.2$  Hz, 1 H, 6-Hb).

*syn*-Diastereomer:

Hauptrotamer:

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.75$  (d,  $^3J_{11,12} = 7.4$  Hz, 2 H, 11-H), 7.55 (2d,  $^3J_{14,13} = 7.2$  Hz,  $^3J_{14',13'} = 6.9$  Hz, 2 H, 14-H), 7.38 (dd,  $^3J_{12,11} \approx ^3J_{12,13} \approx 7.0$  Hz, 2 H, 12-H), 7.27 (dd,  $^3J_{13,12} \approx ^3J_{13,14} \approx 7.4$  Hz, 2 H, 13-H), 5.10 (bs, 1 H, COOH), 5.08 (d,  $^3J_{2,3} = 4.8$  Hz, 1 H, 2-H), 4.46 (m, 2 H, 8-Ha, 8-Hb), 4.23 (dd,  $^3J_{9,8a} = 6.7$  Hz,  $^3J_{9,8b} = 6.2$  Hz, 1 H, 9-H), 3.93–3.79 (sh, 2 H, 3-H, 6-Ha), 2.94 (dd,  $^2J_{6b,6a} = 12.1$  Hz,  $^3J_{6b,5a/5b} = 10.9$  Hz, 1 H, 6-Hb), 1.93 (m, 1 H, 4-Ha), 1.73 (m, 1 H, 5-Ha), 1.55–1.47 (sh, 2 H, 4-Hb, 5-Hb).

**$^{13}\text{C-NMR}^\star$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.9$  (s, C-1), 143.7 (s, C-10), 141.3 (s, C-15), 127.8 (d, C-12), 127.1 (d, C-13), 124.9 (d, C-14), 120.0 (d, C-11), 68.3, 68.2 (d, C-3, t, C-8), 57.8, 57.7 (d, C-2), 47.1 (d, C-9), 40.9 (t, C-6), 29.6 (t, C-4), 23.4 (t, C-5), (C-7 nicht sichtbar).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.86$  (bs, 1 H, 2-H), 4.04 (d,  $^2J_{6a,6b} = 12.8$  Hz, 1 H, 6-Ha), 2.79 (m, 1 H, 6-Hb).

**$^{13}\text{C-NMR}^\star$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.3$  (s, C-1), 57.8, 57.7 (d, C-2).

**HPLC:** *Chiralcel ODH*, Hexan:*i*PrOH 75:25, 0.55 ml/min, 45 °C.

(*S,S*)-**35**:  $t_R = 19.68$  min

(*R,S*)-**35**:  $t_R = 25.05$  min

(*R,R*)-**35**:  $t_R = 28.48$  min

(*S,R*)-**35**:  $t_R = 29.96$  min

Die HPLC-Trennung der Isomeren erfolgte nach Derivatisierung der Säuren zu den Methylestern mit Diazomethan.

**Optische Drehung:** $(S,S)$ -**35**,  $[\alpha]_D^{20} = -22.3^\circ$  ( $c = 1.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) $(R,R)$ -**35**,  $[\alpha]_D^{20} = +22.7^\circ$  ( $c = 1.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 97 % ee) $(R,S)$ -**35**,  $[\alpha]_D^{20} = +16.8^\circ$  ( $c = 1.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 95 % ee) $(S,R)$ -**35**,  $[\alpha]_D^{20} = -16.8^\circ$  ( $c = 1.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ , >99 % ee)**Schmelzpunkt:**150–154 °C [(*S,S*)/(*R,R*)-**30**]**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$	Ber.	C 68.65	H 5.76	N 3.81
(367.40)	Gef.	C 68.76	H 6.07	N 3.50

**HRMS (CI):**

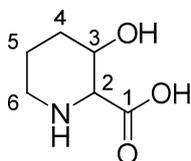
	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ [M+H] <sup>+</sup>	368.1453	368.1489

**(2*S*,3*S*)-3-Hydroxypipercolinsäure [(*S,S*)-**36**]****(2*R*,3*S*)-3-Hydroxypipercolinsäure [(*R,S*)-**36**]**

Die *N*-geschützte Hydroxypipercolinsäure (*S,S*)-**35** (33 mg, 89.9 μmol, 1.0 Äq.) wurde in Acetonitril (2 ml) gelöst und Diethylamin (737 μl, 7.12 mmol, 80 Äq.) wurde zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren bei RT hatte alles Edukt abreagiert (DC-Kontrolle). Das Lösemittel wurde entfernt und der Rückstand in einer Mischung aus Wasser, Petrolether und Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit Wasser extrahiert und die vereinigten wässrigen Extrakte lyophilisiert. So konnte (*S,S*)-**36** (13 mg, 89.6 μmol, >99 % d. Th.) in Form eines farblosen Feststoffs gewonnen werden.

Analog wurde ausgehend von (*R,S*)-**35** Verbindung (*R,S*)-**36** (>99% d. Th.) erhalten.

$R_f$  [(*S,R*)/(*R,S*)-(**36**)] = 0.01 (PE:EE 1:1 + 1 % HAc),  $R_f$  [(*S,S*)/(*R,R*)-(**36**)] = 0.01 (PE:EE 1:1 + 1 % HAc)

**36**

*anti*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 4.14 (ddd,  $^3J_{3,4a}$  = 7.5 Hz,  $^3J_{3,2}$  = 7.0 Hz,  $^3J_{3,4b}$  = 3.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.60 (d,  $^3J_{2,3}$  = 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.34 (ddd,  $^2J_{6a,6b}$  = 12.9 Hz,  $^3J_{6a,5a}$  = 7.4 Hz,  $^3J_{6a,5b}$  = 3.7 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.09 (ddd,  $^2J_{6b,6a}$  = 12.7 Hz,  $^3J_{6b,5a}$  = 8.8 Hz,  $^3J_{6b,5b}$  = 3.8 Hz, 1 H, 6-Hb), 2.04–1.90 (sh, 2 H, 4-Ha, 5-Ha), 1.77–1.63 (sh, 2 H, 4-Hb, 5-Hb).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 171.9 (s, C-1), 65.8 (d, C-3), 61.9 (d, C-2), 42.3 (t, C-6), 28.1 (t, C-5), 18.3 (t, C-4).

*syn*-Diastereomer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 4.39 (d,  $^3J_{3,2}$  = 1.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.54 (d,  $^3J_{2,3}$  = 1.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.28 (ddd,  $^2J_{6a,6b}$  = 12.8 Hz,  $^3J_{6a,5a}$  = 3.7 Hz,  $^3J_{6a,5b}$  = 2.0 Hz, 1 H, 6-Ha), 2.90 (ddd,  $^2J_{6b,6a}$  = 12.8 Hz,  $^3J_{6b,5a}$  = 7.3 Hz,  $^3J_{6b,5b}$  = 3.7 Hz, 1 H, 6-Hb), 1.92–1.80 (sh, 2 H, 4-Ha, 5-Ha), 1.70–1.39 (sh, 2 H, 4-Hb, 5-Hb).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 177.6 (s, C-1), 64.0 (d, C-3), 62.2 (d, C-2), 43.6 (t, C-6), 28.7 (t, C-5), 15.9 (t, C-4).

#### Optische Drehung:

(*S,S*)-**36**,  $[\alpha]_D^{20}$  = + 10.1 ° (c = 0.8, H<sub>2</sub>O)

Lit.:<sup>[57]</sup>  $[\alpha]_D^{21}$  = + 12.8 ° (c = 0.9, H<sub>2</sub>O)

(*R,S*)-**36**,  $[\alpha]_D^{20}$  = + 52.1 ° (c = 0.5, H<sub>2</sub>O)

Lit.:<sup>[77]</sup>  $[\alpha]_D^{27}$  = + 51.0 ° (c = 0.8, H<sub>2</sub>O)

#### Schmelzpunkt:

254–256 °C [(*S,S*)/(*R,R*)-**36**]

Lit.:<sup>[77]</sup> 244–251 °C

#### HRMS (CI):

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>

Berechnet

145.0739

Gefunden

145.0742

#### (*S/R*)-Fmocpipecolinsäure (**36a**)<sup>[163]</sup>

Die Verbindung wurde analog zur Literatur hergestellt.

#### (*E*)-1-Hydroxy-4-(piperidin-1-yl)-2-buten (**37-l**)

#### 1-Hydroxy-2-(piperidin-1-yl)-3-buten (**37-vz**)

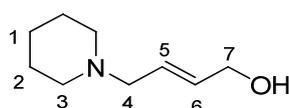
Eine Lösung aus Allylpalladiumchlorid (0.9 mg, 2.5  $\mu$ mol, 1 mol%) und Triphenylphosphin (2.6 mg, 10  $\mu$ mol, 4 mol%) in THF (2 ml) wurde hergestellt und 15 min bei RT gerührt.

## 7 Experimenteller Teil

Nachfolgend wurden Vinyloxiran (18 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) und Piperidin (21 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und über Nacht auf 55 °C erhitzt. Nach Entfernen des Lösemittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (HE:EE 1:1, EE:MeOH 95:5, 9:1) gereinigt. Der Aminoalkohol **37** (39 mg, 0.25 mmol, >99 % d. Th.) wurde als gelbes Öl isoliert in einem Verhältnis aus linearem **37-l** zu verzweigtem **37-vz** Produkt 47:53, wobei das lineare Substrat wiederum in einem (*E*):(*Z*)-Gemisch von 78:22 vorlag.

$R_f$  (**37-vz**) = 0.26 (HE:EE 1:1)

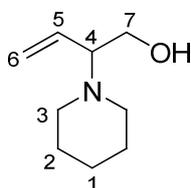
$R_f$  (**37-l**) = 0.10 (HE:EE 1:1)



**37-l**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.79–5.77 (sh, 2 H, 5-H, 6-H), 4.12 (ddd,  $^3J_{7,6}$  = 3.0 Hz,  $^3J_{7,\text{OH}}$  =  $^4J_{7,5}$  = 1.1 Hz, 2 H, 7-H), 2.98 (dd,  $^3J_{4,5}$  = 4.1 Hz,  $^4J_{4,6}$  = 1.2 Hz, 2 H, 4-H), 2.78 (s, 1 H, OH), 2.50–2.28 (sh, 4 H, 3-H), 1.62–1.57 (sh, 4 H, 2-H), 1.44 (m, 2 H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 133.2, 127.8 (2d, C-5, C-6), 62.9 (t, C-7), 60.9 (t, C-4), 54.4 (t, C-3), 25.6 (t, C-2), 24.1 (t, C-1).



**37-vz**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.77 (ddd,  $^3J_{5,6\text{cis}}$  = 17.2 Hz,  $^3J_{5,6\text{trans}}$  = 10.4 Hz,  $^3J_{5,4}$  = 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.29 (dd,  $^3J_{6\text{trans},5}$  = 10.4 Hz,  $^3J_{6\text{trans},6\text{cis}}$  = 1.5 Hz, 1 H, 6-H<sub>trans</sub>), 5.20 (ddd,  $^3J_{6\text{cis},5}$  = 17.2 Hz,  $^3J_{6\text{cis},6\text{trans}}$  = 1.5 Hz,  $^4J_{6\text{cis},4}$  = 0.8 Hz, 1 H, 6-H<sub>cis</sub>), 3.53 (m, 2 H, 7-H), 2.98 (dt,  $^3J_{4,5}$  = 8.9 Hz,  $^3J_{4,7}$  = 5.9 Hz, 1 H, 4-H), 2.68 (m, 2 H, 3-H), 2.40 (m, 2 H, 3-H'), 1.69–1.53 (m, 4 H, 2-H), 1.45 (m, 2 H, 1-H).

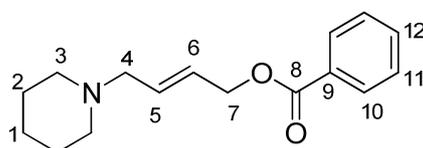
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 132.6 (d, C-5), 119.9 (t, C-6), 68.9 (t, C-7), 60.2 (d, C-4), 49.9 (t, C-3), 26.2 (t, C-2), 24.5 (t, C-1).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO [M] <sup>+</sup>	155.1310	155.1312

**(E)-1-Benzoyloxy-4-(piperidin-1-yl)-2-buten (39)**

Eine Lösung aus Allylpalladiumchlorid (2.3 mg, 6.3  $\mu\text{mol}$ , 2.5 mol%) und Triphenylphosphin (13 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%) in THF (2 ml) wurde hergestellt und 15 min bei RT gerührt. Nach Abkühlung auf 0 °C wurden *cis*-Butendioldibenzoat (148 mg, 0.50 mmol, 2.0 Äq.), Triethylamin (39 mg, 0.38 mmol, 1.5 Äq.) und Piperidin (21 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Es wurde mit Diethylether verdünnt und dreimal mit 1 N Salzsäure extrahiert. Nachdem die vereinigten wässrigen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wieder auf einen basischen pH-Wert eingestellt wurden, wurde mit Diethylether erneut dreimal extrahiert. Die organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel entfernt und das Aminobenzoat **39** (57 mg, 0.22 mmol, 86 % d. Th.) daraufhin in Form eines gelben Öls isoliert.

$R_f$  (**39**) = 0.16 (EE)

**39**

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.05 (m, 2 H, 10-H), 7.56 (m, 1 H, 12-H), 7.43 (m, 2 H, 11-H), 5.93 (dtt,  $^3J_{5,6} = 15.4$  Hz,  $^3J_{5,4} = 6.5$  Hz,  $^3J_{5,7} = 1.2$  Hz, 1 H, 5-H), 5.81 (dtt,  $^3J_{6,5} = 15.4$  Hz,  $^3J_{6,7} = 5.7$  Hz,  $^4J_{6,4} = 1.1$  Hz, 1 H, 6-H), 4.81 (dd,  $^3J_{7,6} = 5.7$  Hz,  $^4J_{7,5} = 1.1$  Hz, 2 H, 7-H), 2.98 (dd,  $^3J_{4,5} = 6.5$  Hz,  $^4J_{4,6} = 1.2$  Hz, 2 H, 4-H), 2.38 (bs, 4 H, 3-H), 1.62–1.56 (sh, 4 H, 2-H), 1.44 (m, 2 H, 1-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.3 (s, C-8), 132.9 (d, C-5), 131.9 (d, C-6), 130.2 (s, C-9), 129.7 (d, C-10), 128.3 (d, C-11), 127.0 (d, C-12), 65.0 (t, C-7), 61.1 (t, C-4), 54.6 (t, C-3), 26.0 (t, C-2), 24.3 (t, C-1).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$	Ber.	C 74.10	H 8.16	N 5.40
(259.34)	Gef.	C 73.77	H 8.15	N 5.75

**HRMS (CI):**

	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$	259.1572	259.1559

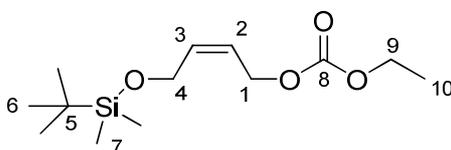
**(Z)-1-Benzoyloxy-4-(diethoxyphosphoryloxy)-2-buten (41)<sup>[164]</sup>**

Verbindung **41** wurde analog zur Literatur hergestellt.

**(Z)-1-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-4-(ethoxycarbonyloxy)-2-buten (43)**

Der mono-Silyl geschützte Alkohol **25** (5.00 g, 24.7 mmol, 1.0 Äq.) und Pyridin (5.0 ml, 61.8 mmol, 2.5 Äq.) wurden in Dichlormethan (50 ml) vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C abgekühlt und Chlorameisensäureethylester (2.8 ml, 29.6 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nachdem alles Edukt abreagiert hatte (DC-Kontrolle) wurde mit 1 N KHSO<sub>4</sub>-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (PE:EE 9:1) gereinigt. Das Carbonat **43** resultierte als farbloses Öl (6.56 g, 24.0 mmol, 97 % d. Th.).

R<sub>f</sub> (**43**) = 0.84 (PE:EE 1:1)



**43**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.75 (dtt, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 5.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,1</sub> = 1.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.60 (dtt, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2,1</sub> = 6.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>2,4</sub> = 1.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.70 (dt, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 6.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>1,3</sub> = 1.2 Hz, 2 H, 1-H), 4.29 (dt, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 5.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,2</sub> = 1.6 Hz, 2 H, 4-H), 4.19 (q, <sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 9-H), 1.31 (t, <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 7.1 Hz, C-10), 0.91 (s, 9 H, 6-H), 0.07 (s, 6 H, 7-H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 155.1 (s, C-8), 134.4 (d, C-3), 123.7 (d, C-2), 64.0 (t, C-9), 63.6 (t, C-1), 59.6 (t, C-4), 25.9 (q, C-6), 18.2 (s, C-5), 14.3 (q, C-10), -5.27 (q, C-7).

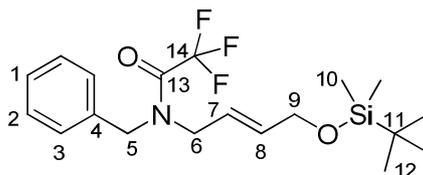
**Elementaranalyse:**

C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> Si	Ber.	C 56.90	H 9.55
(274.43)	Gef.	C 56.51	H 9.04

**(E)-N-Benzyl-4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-N-trifluoracetyl-2-buten-1-yl-amin (44)**

Gemäß **AAV1** wurden Allylpalladiumchlorid (171 mg, 0.47 mmol, 2 mol%) und Triphenylphosphin (552 mg, 2.11 mmol, 9 mol%) in DMF (35 ml) gelöst und zur Lösung aus Carbonat **43** (6.44 g, 23.4 mmol, 1.0 Äq.) und TFA-Benzylamin (6.19 g, 30.5 mmol, 1.3 Äq.) in DMF (170 ml) transferiert. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 98:2) konnte **44** (7.97 g, 20.6 mmol, 88 % d. Th.) als gelbes Öl isoliert werden.

R<sub>f</sub> (**44**) = 0.46 (PE:EE 9:1)

**44**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40–7.29 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 7.14 (m, 2 H, 3-H), 5.77–5.56 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 4.62 (s, 2 H, 5-H), 4.20 (dd, <sup>3</sup>J<sub>9,8</sub> = 4.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>9,7</sub> = 1.5 Hz, 2 H, 9-H), 3.92 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 5.2 Hz, 2 H, 6-H), 0.92 (s, 9 H, 12-H), 0.08 (s, 6 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 135.0 (d, C-4), 134.8 (d, C-8), 129.0 (d, C-3), 128.3 (d, C-2), 127.3 (d, C-1), 122.8 (d, C-7), 62.6 (t, C-9), 48.5 (t, C-5), 46.8 (t, C-6), 25.8 (q, C-12), 18.4 (s, C-11), –5.30 (q, C-10).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.61 (s, 2 H, 5-H), 4.15 (dd, <sup>3</sup>J<sub>9,8</sub> = 3.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>9,7</sub> = 1.5 Hz, 2 H, 9-H), 0.91 (s, 9 H, 12-H), 0.07 (s, 6 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 135.3 (d, C-4), 134.7 (d, C-8), 128.9 (d, C-3), 128.2 (d, C-2), 128.0 (d, C-1), 122.0 (d, C-7), 62.8 (t, C-9), 47.7 (t, C-5), 25.9 (q, C-12), –5.26 (q, C-10).

#### Elementaranalyse:

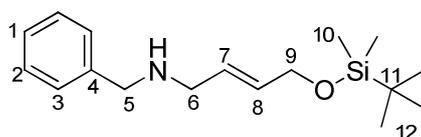
C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> Si	Ber.	C 58.89	H 7.28	N 3.61
(387.51)	Gef.	C 58.21	H 7.21	N 3.72

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> Si [M] <sup>+</sup>	387.1848	387.1808

#### (*E*)-*N*-Benzyl-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-buten-1-yl-amin (**45**)

Gemäß **AAV3** wurde das Amid **44** (7.07 g, 18.3 mmol, 1.0 Äq.) in 90 %igem MeOH (180 ml) gelöst und Kaliumcarbonat (5.05 g, 36.5 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) entstand das Amin **45** (5.32 g, 18.3 mmol, >99 % d. Th.) als gelbes Öl.

R<sub>f</sub> (**45**) = 0.39–0.00 (PE:EE 9:1)

**45**

## 7 Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33–7.30 (sh, 4 H, 2-H, 3-H), 7.25 (m, 1 H, 1-H), 5.83–5.69 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 4.17 (dd, <sup>3</sup>J<sub>9,8</sub> = 4.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>9,7</sub> = 1.3 Hz, 2 H, 9-H), 3.80 (s, 2 H, 5-H), 3.28 (dd, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 5.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub> = 1.0 Hz, 2 H, 6-H), 1.47 (bs, 1 H, NH), 0.91 (s, 9 H, 12-H), 0.07 (s, 6 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 140.3 (s, C-4), 131.2, 128.6 (2d, C-7, C-8), 128.4, 128.2 (2d, C-2, C-3), 126.9 (d, C-1), 63.5 (t, C-9), 53.3 (t, C-5), 50.6 (t, C-6), 25.7 (q, C-12), 18.4 (s, C-11), –5.19 (q, C-10).

### Elementaranalyse:

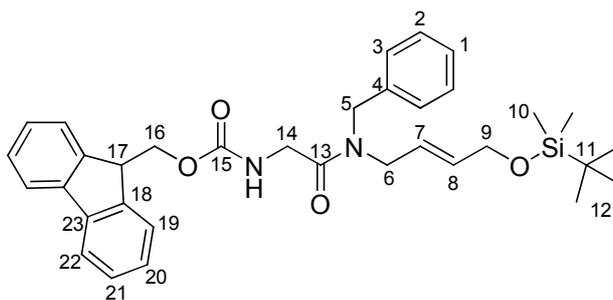
C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> NOSi	Ber.	C 70.04	H 10.03	N 4.80
(291.50)	Gef.	C 69.74	H 9.56	N 5.32

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>17</sub> H <sub>30</sub> NOSi [M+H] <sup>+</sup>	292.2052	292.2100

### (*E*)-*N*-Benzyl-*N*-[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-buten-1-yl]-Fmoc-amino-acetamid (**46**)

Gemäß **AAV4** wurde das Amin **45** (1.56 g, 5.35 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Dichlormethan (55 ml) gelöst und nacheinander Fmoc geschütztes Glycin (1.75 g, 5.89 mmol, 1.1 Äq.), BEP (1.61 g, 5.89 mmol, 1.1 Äq.) und DIPEA (1.38 g, 10.7 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE 9:1, 8:2, 7:3) wurde **46** (2.33 g, 4.08 mmol, 76 % d. Th.) als leicht gelbliches Öl erhalten.

R<sub>f</sub> (**46**) = 0.71 (PE:EE 1:1)



**46**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.76 (d, <sup>3</sup>J<sub>19,20</sub> = 7.4 Hz, 2 H, 19-H), 7.62 (d, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>22,21</sub> = 7.0 Hz, 22-H), 7.42–7.15 (sh, 9 H, 1-H, 2-H, 3-H, 20-H, 21-H), 5.87 (bs, 1 H, NH), 5.65 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 4.65 (s, 2 H, 5-H), 4.40 (2d, <sup>3</sup>J<sub>16,17</sub> = 7.4 Hz, 2 H, 16-H), 4.26 (t,

$^3J_{17,16} = 7.3$  Hz, 1 H, 17-H), 4.17 (m, 2 H, 9-H), 4.11 (m, 2 H, 14-H), 3.83 (d,  $^3J_{6,7} = 3.9$  Hz, 2 H, 6-H), 0.91 (s, 9 H, 12-H), 0.07 (s, 6 H, 10-H).

**$^{13}\text{C-NMR}^\star$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.2, 168.1$  (s, C-13), 156.1 (s, C-15), 143.9 (s, C-18), 141.3 (s, C-23), 136.7 (s, C-4), 132.9 (d, C-8), 129.1, 128.7, 128.2, 127.9, 127.7, 127.0, 126.3 (5d, C-1, C-2, C-3, C-20, C-21), 125.2 (d, C-22), 122.7 (d, C-7), 119.9 (d, C-19), 67.1 (t, C-16), 62.6 (t, C-9), 48.7 (t, C-5), 47.2, 47.1 (2t, C-6, d, C-17), 42.6 (t, C-14), 25.9 (q, C-12), 18.3 (s, C-11),  $-5.31$  (q, C-10).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}^\star$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.46$  (s, 2 H, 5-H), 4.40 (2d,  $^3J_{16,17} = 7.4$  Hz, 2 H, 16-H), 4.08 (d,  $^3J_{6,7} = 3.8$  Hz, 2 H, 6-H), 0.07 (s, 6 H, 10-H).

**$^{13}\text{C-NMR}^\star$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.2, 168.1$  (s, C-13), 135.5 (s, C-4), 133.8 (d, C-8), 129.1, 128.7, 128.2, 127.9, 127.7, 127.0, 126.3 (5d, C-1, C-2, C-3, C-20, C-21), 123.6 (d, C-7), 62.9 (t, C-9), 49.0 (t, C-5), 42.7 (t, C-14),  $-5.26$  (q, C-10).

#### Elementaranalyse:

$\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$	Ber.	C 71.54	H 7.42	N 4.91
(570.79)	Gef.	C 70.79	H 7.24	N 5.22

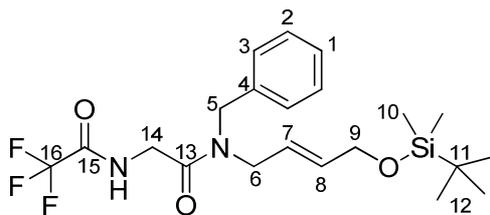
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$	571.2947	571.2974

#### **(E)-N-Benzyl-N-[4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-2-buten-1-yl]-trifluoroacetyl-amino-acetamid (47)**

Das Fmoc geschützte Kupplungsprodukt **46** (1.28 g, 2.13 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Acetonitril (35 ml) gelöst und Diethylamin (17 ml) zugegeben. Nach 30 minütigem Rühren bei RT war alles Edukt abreagiert (DC-Kontrolle). Das Lösemittel wurde abrotiert und das entschützte Substrat in Methanol (25 ml) gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (1.19 ml, 8.52 mmol, 4.0 Äq.) und Trifluoressigsäureethylester (1.27 ml, 10.7 mmol, 5.0 Äq.) wurde 3 Tage bei RT gerührt bis alles Edukt umgesetzt war. Die klare Lösung wurde eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (HE, HE:EE 7:3). Es entstand Verbindung **47** (931 mg, 2.09 mmol, 98 % d. Th.) als farbloses Öl.

$R_f$  (**47**) = 0.69 (PE:EE 1:1)

## 7 Experimenteller Teil



**47**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.61 (bs, 1 H, NH), 7.40–7.30 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 7.26 (m, 2 H, 3-H), 5.69 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 4.63 (s, 2 H, 5-H), 4.18–4.15 (sh, 4 H, 9-H, 14-H), 3.81 (dd, <sup>3</sup> $J_{6,7}$  = 5.1 Hz, <sup>4</sup> $J_{6,8}$  = 1.4 Hz, 2 H, 6-H), 0.91 (s, 9 H, 12-H), 0.07 (s, 6 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 166.5 (s, C-13), 156.8 (q, <sup>2</sup> $J_{15,F}$  = 35.8 Hz, C-15), 136.2 (s, C-4), 133.4 (d, C-8), 128.8 (d, C-2), 128.3 (d, C-3), 127.9 (d, C-1), 122.2 (d, C-7), 115.5 (q, <sup>1</sup> $J_{16,F}$  = 287.3 Hz, C-16), 62.4 (t, C-9), 49.0 (t, C-5), 47.3 (t, C-6), 41.4 (t, C-14), 25.9 (q, C-12), 18.3 (s, C-11), –5.33 (q, C-10).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.17 (d, <sup>3</sup> $J_{3,2}$  = 7.0 Hz, 2 H, 3-H), 4.47 (s, 2 H, 5-H), 4.07 (d, <sup>3</sup> $J_{6,7}$  = 5.2 Hz, 2 H, 6-H), 0.90 (s, 9 H, 12-H), 0.06 (s, 6 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 134.9 (s, C-4), 134.4 (d, C-8), 129.2 (d, C-2), 128.1 (d, C-1), 126.3 (d, C-3), 123.0 (d, C-7), 62.8 (t, C-9), 47.4 (t, C-6), 41.5 (t, C-14).

### Elementaranalyse:

C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Si	Ber.	C 56.74	H 7.03	N 6.30
(444.56)	Gef.	C 56.79	H 6.80	N 6.80

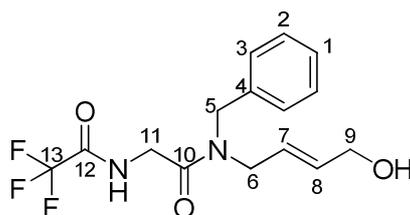
### HRMS (CI):

	Berechnet	Gefunden
C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Si [M-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] <sup>+</sup>	388.1430	388.1469

### (*E*)-*N*-Benzyl-*N*-(4-hydroxy-2-buten-1-yl)-trifluoroacetyl-aminoacetamid (**48**)

Gemäß **AAV6** wurde das TFA geschützte Kupplungsprodukt **47** (923 mg, 2.08 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (30 ml) gelöst und TBAF (982 mg, 3.11 mmol, 1.5 Äq.) ebenfalls gelöst in THF (30 ml) zugegeben. Das entstandene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (HE:EE 3:7, EE), woraufhin der gewünschte Alkohol **48** (639 mg, 1.93 mmol, 93 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.

$R_f$  (**48**) = 0.14 (PE:EE 1:1)



48

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.62 (bs, 1 H, NH), 7.40–7.30 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 7.26 (m, 2 H, 3-H), 5.80–5.60 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 4.64 (s, 2 H, 5-H), 4.21–4.12 (sh, 4 H, 9-H, 11-H), 3.83 (dd, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 5.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub> = 1.3 Hz, 2 H, 6-H), 1.58 (s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.5 (s, C-10), 157.0 (q, <sup>2</sup>J<sub>12,F</sub> = 37.9 Hz, C-12), 136.1 (s, C-4), 132.6 (d, C-8), 128.8 (d, C-2), 128.2 (d, C-3), 127.9 (d, C-1), 123.8 (d, C-7), 115.5 (q, <sup>1</sup>J<sub>13,F</sub> = 287.0 Hz, C-13), 62.2 (t, C-9), 49.1 (t, C-5), 47.3 (t, C-6), 41.3 (t, C-11).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58 (bs, 1 H, NH), 7.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 3-H), 4.48 (s, 2 H, 5-H), 4.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 5.8 Hz, 2 H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.9 (q, <sup>2</sup>J<sub>12,F</sub> = 37.5 Hz, C-12), 134.8 (s, C-4), 133.4 (d, C-8), 129.2 (d, C-2), 128.2 (d, C-1), 126.3 (d, C-3), 124.6 (d, C-7), 62.5 (t, C-9), 49.4 (t, C-5), 47.5 (t, C-6), 41.4 (t, C-11).

#### Elementaranalyse:

C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Ber.	C 54.54	H 5.19	N 8.48
(330.30)	Gef.	C 54.33	H 5.38	N 8.52

#### HRMS (CI):

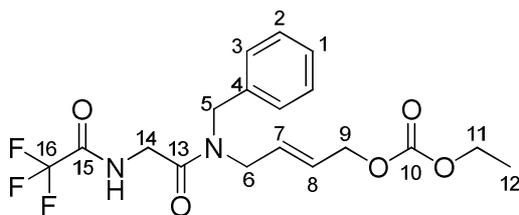
	Berechnet	Gefunden
C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M] <sup>+</sup>	330.1191	330.1155

#### (E)-N-Benzyl-N-[4-ethoxycarbonyloxy-2-buten-1-yl]-trifluoroacetyl-aminoacetamid (49)

Gemäß **AAV7** wurden bei 0 °C der Alkohol **48** (608 mg, 1.84 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Dichlormethan (15 ml) gelöst und nacheinander Pyridin (0.37 ml, 4.60 mmol, 2.5 Äq.) und Chlorameisensäureethylester (0.21 ml, 2.21 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE 7:3, 6:4) wurde das Carbonat **49** (706 mg, 1.76 mmol, 96 % d. Th.) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub> (**49**) = 0.34 (PE:EE 6:4)

## 7 Experimenteller Teil



49

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58 (bs, 1 H, NH), 7.40–7.30 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 7.22 (m, 2 H, 3-H), 5.79–5.65 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 4.63–4.58 (sh, 4 H, 5-H, 9-H), 4.24–4.15 (sh, 4 H, 11-H, 14-H), 3.82 (dd, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub> = 3.6 Hz, 2 H, 6-H), 1.33 (t, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.5 (s, C-13), 156.9 (q, <sup>2</sup>J<sub>15,F</sub> = 37.9 Hz, C-15), 154.8 (s, C-10), 136.0 (s, C-4), 128.9 (d, C-2), 128.3 (d, C-3), 128.0 (d, C-8), 127.9 (d, C-1), 127.7 (d, C-7), 66.5 (t, C-9), 64.2 (t, C-11), 49.1 (t, C-5), 46.9 (t, C-6), 41.3 (t, C-14), 14.2 (q, C-12); (C-16 nicht sichtbar).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.55 (bs, 1 H, NH), 7.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 7.0 Hz, 2 H, 3-H), 4.46 (s, 2 H, 5-H), 4.07 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 5.5 Hz, 2 H, 6-H), 1.31 (t, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.5 (s, C-13), 156.9 (q, <sup>2</sup>J<sub>15,F</sub> = 37.6 Hz, C-15), 134.7 (s, C-4), 129.3 (d, C-2), 128.4 (d, C-8), 127.3 (d, C-7), 126.4 (d, C-1), 126.3 (d, C-3), 66.9 (t, C-9), 64.3 (t, C-11), 49.4 (t, C-5), 47.3 (t, C-6), 41.4 (t, C-14).

### Elementaranalyse:

C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Ber.	C 53.73	H 5.26	N 6.96
(402.36)	Gef.	C 53.93	H 5.34	N 7.01

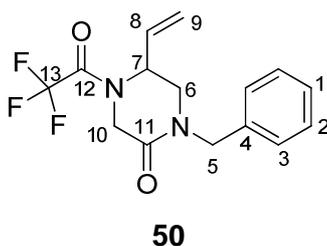
### HRMS (CI):

	Berechnet	Gefunden
C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> [M+H] <sup>+</sup>	403.1436	403.1468

### 1-Benzyl-4-trifluoroacetyl-5-vinylpiperazin-2-on (50)

Es wurde eine Lösung aus Allylpalladiumchlorid (0.7 mg, 2.0 μmol, 2 mol%) und Triphenylphosphin (2.4 mg, 9.0 μmol, 9 mol%) in DMF (1 ml) hergestellt und 15 min bei RT gerührt. Diese Kat-Lösung wurde zu einer Lösung des Carbonats **49** (40 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (2 ml) getropft und über Nacht auf 100 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (PE:EE 8:2, 7:3) gereinigt. Es entstand das Piperazinon **50** (34 mg, 0.10 mmol, >99 % d. Th.) als farbloses Öl.

$R_f$  (**50**) = 0.38 (PE:EE 6:4)



Rotamer 1:

**$^1\text{H-NMR}^\star$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.38–7.26 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 5.53 (ddd,  $^3J_{8,9\text{cis}} = 15.2$  Hz,  $^3J_{8,9\text{trans}} = 10.5$  Hz,  $^3J_{8,7} = 4.2$  Hz, 1 H, 8-H), 5.32 (dd,  $^3J_{9\text{cis},8} = 15.1$  Hz,  $^2J_{9\text{cis},9\text{trans}} = 1.4$  Hz, 1 H, 9-H<sub>cis</sub>), 5.24, 4.72 (bs, 1 H, 7-H), 5.09 (d,  $^3J_{9\text{trans},8} = 10.1$  Hz, 1 H, 9-H<sub>trans</sub>), 4.91, 4.87 (d,  $^2J_{10\text{a},10\text{b}} = 14.4$  Hz, 1 H, 10-Ha), 4.85 (d,  $^2J_{5\text{a},5\text{b}} = 18.9$  Hz, 1 H, 5-Ha), 4.35 (2d,  $^2J_{10\text{b},10\text{a}} = 13.9$  Hz, 1 H, 10-Hb), 3.93 (d,  $^2J_{5\text{b},5\text{a}} = 18.8$  Hz, 1 H, 5-Hb), 3.64 (dd,  $^2J_{6\text{a},6\text{b}} = 12.8$  Hz,  $^3J_{6\text{a},7} = 3.8$  Hz, 1 H, 6-Ha), 3.30 (2d,  $^2J_{6\text{b},6\text{a}} = 12.9$  Hz, 1 H, 6-Hb).

**$^{13}\text{C-NMR}^\star$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.4 (s, C-11), 155.3 (q,  $^2J_{12,\text{F}} = 27.9$  Hz, C-12), 135.3, 135.2 (s, C-4), 131.7, 131.1 (d, C-8), 128.9 (d, C-2), 128.7, 128.2 (2d, C-3, C-1), 119.9, 119.6 (t, C-9), 116.0 (q,  $^1J_{13,\text{F}} = 286.6$  Hz, C-13), 52.7, 49.9 (d, C-7), 50.1, 49.9 (t, C-10), 48.3, 47.0 (t, C-6), 45.5, 44.5 (t, C-5).

Rotamer 2:

**$^1\text{H-NMR}^\star$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.29 (dd,  $^3J_{9\text{cis},8} = 15.0$  Hz,  $^2J_{9\text{cis},9\text{trans}} = 1.1$  Hz, 1 H, 9-H<sub>cis</sub>), 5.24, 4.72 (bs, 1 H, 7-H), 5.05 (dd,  $^3J_{9\text{trans},8} = 10.1$  Hz,  $^3J_{9\text{trans},9\text{cis}} = 1.1$  Hz, 1 H, 9-H<sub>trans</sub>), 4.91, 4.87 (d,  $^3J_{10\text{a},10\text{b}} = 14.4$  Hz, 1 H, 10-Ha), 4.47 (d,  $^2J_{5\text{a},5\text{b}} = 17.7$  Hz, 1 H, 5-Ha), 4.35 (2d,  $^2J_{10\text{b},10\text{a}} = 13.9$  Hz, 1 H, 10-Hb), 4.19 (d,  $^2J_{5\text{b},5\text{a}} = 17.7$  Hz, 1 H, 5-Hb), 3.56 (dd,  $^2J_{6\text{a},6\text{b}} = 13.0$  Hz,  $^3J_{6\text{a},7} = 4.3$  Hz, 1 H, 6-Ha), 3.30 (2d,  $^2J_{6\text{b},6\text{a}} = 12.9$  Hz, 1 H, 6-Hb).

**$^{13}\text{C-NMR}^\star$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.8 (s, C-11), 156.9 (q,  $^2J_{16,\text{F}} = 37.6$  Hz, C-16), 135.3, 135.2 (s, C-4), 131.7, 131.1 (d, C-8), 128.7, 128.2 (2d, C-2, C-1), 127.3 (d, C-7), 126.4 (d, C-1), 126.3 (d, C-3), 119.9, 119.6 (t, C-9), 52.7, 49.9 (d, C-7), 48.3, 47.0 (t, C-6), 45.5, 44.5 (t, C-5).

#### Elementaranalyse:

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$	Ber.	C 57.69	H 4.84	N 8.97
(312.29)	Gef.	C 57.71	H 5.11	N 8.79

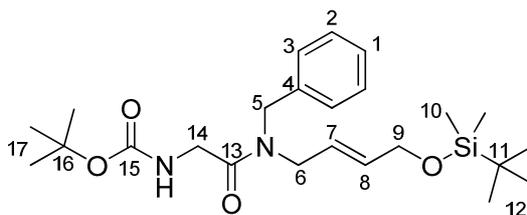
#### HRMS (CI):

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ [M] <sup>+</sup>	Berechnet	Gefunden
	312.1086	312.1086

**(E)-N-Benzyl-N-[4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-2-buten-1-yl]-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-acetamid (51)**

Gemäß **AAV4** wurde das Amin **45** (2.92 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Dichlormethan (100 ml) gelöst und nacheinander Boc-geschütztes Glycin (1.93 g, 11.0 mmol, 1.1 Äq.), BEP (3.01 g, 11.0 mmol, 1.1 Äq.) und DIPEA (2.59 g, 20.0 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE 8:2, 7:3) entstand das Boc-geschützte Kupplungsprodukt **51** (3.76 g, 8.40 mmol, 84 % d. Th.) als farbloses Öl.

$R_f$  (**51**) = 0.77 (PE:EE 1:1)

**51**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.36–7.28 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 7.22 (m, 2 H, 3-H), 5.67–5.44 (sh, 3 H, 7-H, 8-H, NH), 4.60 (s, 2 H, 5-H), 4.16 (m, 2 H, 9-H), 4.03 (s, 2 H, 14-H), 3.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 4.2 Hz, 2 H, 6-H), 1.45 (s, 9 H, 17-H), 0.90 (s, 9 H, 12-H), 0.06 (s, 6 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 168.6 (s, C-13), 155.7 (s, C-15), 136.8 (s, C-4), 132.9 (d, C-8), 128.6 (d, C-2), 128.2 (d, C-3), 127.5 (d, C-1), 122.9 (d, C-7), 79.5 (s, C-16), 62.6 (t, C-9), 48.6 (t, C-5), 47.2 (t, C-6), 42.2 (t, C-14), 28.3 (q, C-17), 25.9 (q, C-12), 18.3 (s, C-11), –5.31 (q, C-10).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 7.2 Hz, 2 H, 3-H), 4.44 (s, 2 H, 5-H), 4.00 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 5.2 Hz, 2 H, 6-H), 1.43 (s, 9 H, 17-H), 0.89 (s, 9 H, 12-H), 0.05 (s, 6 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 135.7 (s, C-4), 133.6 (d, C-8), 129.0 (d, C-2), 127.8 (d, C-1), 126.4 (d, C-3), 123.8 (d, C-7), 62.9 (t, C-9), 49.0 (t, C-5), 47.0 (t, C-6), 42.4 (t, C-14), –5.27 (q, C-10).

**Elementaranalyse:**

C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Si	Ber.	C 64.25	H 8.99	N 6.24
(448.67)	Gef.	C 64.51	H 8.88	N 6.29

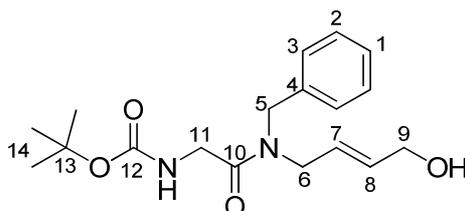
**HRMS (CI):**

	Berechnet	Gefunden
C <sub>24</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	449.2791	449.2884

**(E)-N-Benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-N-(4-hydroxy-2-buten-1-yl)-acetamid (52)**

Gemäß **AAV6** wurde das Boc-geschützte Kupplungsprodukt **51** (2.47 g, 5.50 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (60 ml) gelöst und TBAF (2.60 g, 8.30 mmol, 1.5 Äq.) ebenfalls gelöst in THF (60 ml) zugetropft. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (HE:EE 1:1, 3:7, EE), woraufhin der gewünschte Alkohol **52** (1.50 g, 4.49 mmol, 82 % d. Th.) als gelbes Öl gewonnen werden konnte.

$R_f$  (**52**) = 0.09 (PE:EE 1:1)

**52**

Hauptrotamer:

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.37–7.27 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 7.22 (d,  $^3J_{3,2}$  = 6.7 Hz, 2 H, 3-H), 5.77–5.54 (sh, 3 H, 7-H, 8-H, NH), 4.61 (s, 2 H, 5-H), 4.16 (m, 2 H, 9-H), 4.04–4.02 (sh, 4 H, 6-H, 11-H), 1.64 (s, 1 H, OH), 1.45 (s, 9 H, 14-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.8 (s, C-10), 155.9 (s, C-12), 136.7 (s, C-4), 132.5 (d, C-8), 128.6 (d, C-2), 128.2 (d, C-3), 127.6 (d, C-1), 124.6 (d, C-7), 79.7 (s, C-13), 62.4 (t, C-9), 48.9 (t, C-5), 47.2 (t, C-6), 42.2 (t, C-11), 28.3 (q, C-14).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.15 (d,  $^3J_{3,2}$  = 7.3 Hz, 2 H, 3-H), 4.61 (s, 2 H, 5-H), 3.80 (d,  $^3J_{6,7}$  = 4.4 Hz, 2 H, 6-H), 1.44 (s, 9 H, 14-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.7 (s, C-10), 155.7 (s, C-12), 135.6 (s, C-4), 132.9 (d, C-8), 129.0 (d, C-2), 127.8 (d, C-1), 126.4 (d, C-3), 125.3 (d, C-7), 79.6 (s, C-13), 62.6 (t, C-9), 49.3 (t, C-5), 47.1 (t, C-6), 42.3 (t, C-11).

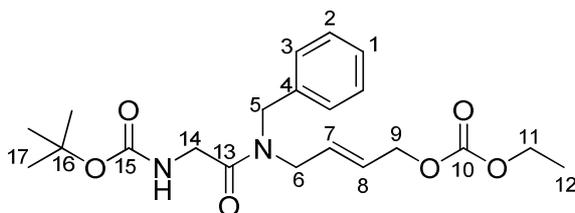
<b>HRMS (CI):</b>	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ [M] <sup>+</sup>	330.1191	330.1155

**(E)-N-Benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-N-[4-(ethoxycarbonyloxy)-2-buten-1-yl]-acetamid (53)**

## 7 Experimenteller Teil

Gemäß **AAV7** wurden bei 0 °C der Alkohol **52** (1.31 g, 3.92 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Dichlormethan (30 ml) gelöst und nacheinander Pyridin (0.80 ml, 9.80 mmol, 2.5 Äq.) und Chlorameisensäureethylester (0.50 ml, 4.70 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach der Aufarbeitung lieferte säulenchromatographische Reinigung (HE:EE 7:3, 6:4) das Carbonat **53** (1.53 g, 3.76 mmol, 96 % d. Th.) als farbloses Öl.

$R_f$  (**53**) = 0.53 (PE:EE 1:1)



**53**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.37–7.27 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 7.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 6.6 Hz, 2 H, 3-H), 5.78–5.53 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 5.53 (bs, 1 H, NH), 4.60–4.58 (sh, 4 H, 5-H, 9-H), 4.22 (q, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 11-H), 4.04–4.00 (sh, 4 H, 6-H, 14-H), 1.46 (s, 9 H, 17-H), 1.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 168.7 (s, C-13), 155.7 (s, C-15), 154.8 (s, C-10), 136.6 (s, C-4), 128.7 (d, C-2), 128.2 (d, C-3), 129.2, 128.4, 127.9, 127.7 (2d, C-1, C-8), 126.8 (d, C-7), 79.6 (s, C-16), 66.7 (t, C-9), 64.2 (t, C-11), 48.6 (t, C-5), 46.9 (t, C-6), 42.2, 42.3 (t, C-14), 28.3 (q, C-17), 14.2 (q, C-12).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 7.2 Hz, 2 H, 3-H), 5.50 (bs, 1 H, NH), 4.43 (s, 2 H, 5-H), 4.20 (q, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 11-H), 3.79 (bs, 2 H, 6-H), 1.44 (s, 9 H, 17-H), 1.31 (t, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 135.4 (s, C-4), 129.2, 128.4, 127.9, 127.7 (2d, C-1, C-8), 129.1 (d, C-2), 127.2 (d, C-7), 126.4 (d, C-3), 67.1 (t, C-9), 64.1 (t, C-11), 49.3 (t, C-5), 46.9 (t, C-6), 42.2, 42.3 (t, C-14).

**Elementaranalyse:**

C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Ber.	C 62.05	H 7.44	N 6.89
(406.47)	Gef.	C 61.93	H 7.64	N 6.95

**HRMS (CI):**

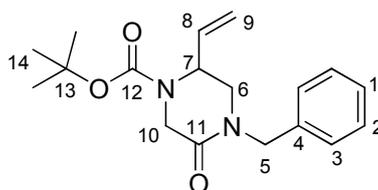
	Berechnet	Gefunden
C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> [M+H] <sup>+</sup>	407.2137	407.2206

183

**1-Benzyl-4-tert.-butyloxycarbonyl-5-vinylpiperazin-2-on (54)**

Gemäß **AAV 9** wurde eine Allylierung durchgeführt mit dem Carbonat **53** (81 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.), Zinkchlorid (41 mg, 0.30 mmol, 1.5 Äq.), HMDS (90 mg, 0.56 mmol, 2.8 Äq.), *n*-BuLi (0.31 ml, 0.50 mmol, 2.5 Äq.), Allylpalladiumchlorid (1.5 mg, 4.0  $\mu$ mol, 2 mol%) und Triphenylphosphin (2.1 mg, 8.0  $\mu$ mol, 4 mol%) in THF (4.5 ml). Nach Erwärmen auf RT über Nacht, wurde zusätzliche sieben Stunden auf 55 °C erhitzt bis alles Edukt abreagiert hatte. Hydrolysiert wurde die Reaktionslösung mit Ammoniumacetat-Puffer. Nachfolgend wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (PE:EE 7:3, 6:4) gereinigt. Es entstand das Piperazinons **54** (50 mg, 0.15 mmol, 76 % d. Th.) als gelbes Öl.

$R_f$  (**54**) = 0.53 (PE:EE 1:1)

**54**

Rotamer 1:

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.36–7.25 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 5.53 (ddd,  $^3J_{8,9\text{cis}}$  = 17.3 Hz,  $^3J_{8,9\text{trans}}$  = 10.5 Hz,  $^3J_{8,7}$  = 4.2 Hz, 1 H, 8-H), 5.18 (dd,  $^3J_{9\text{trans},8}$  = 10.5 Hz,  $^2J_{9\text{trans},9\text{cis}}$  = 1.4 Hz, 1 H, 9-H<sub>trans</sub>), 5.02 (dd,  $^3J_{9\text{cis},8}$  = 17.3 Hz,  $^2J_{9\text{cis},9\text{trans}}$  = 1.4 Hz, 1 H, 9-H<sub>trans</sub>), 4.82–4.78 (sh, 2 H, 7-H, 10-Ha), 4.42 (d,  $^2J_{10\text{b},10\text{a}}$  = 14.5 Hz, 1 H, 10-Hb), 4.33 (d,  $^2J_{5\text{a},5\text{b}}$  = 18.3 Hz, 1 H, 5-Ha), 3.91 (d,  $^2J_{5\text{b},5\text{a}}$  = 18.3 Hz, 1 H, 5-Hb), 3.56 (dd,  $^2J_{6\text{a},6\text{b}}$  = 12.5 Hz,  $^3J_{6\text{a},7}$  = 4.5 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.19 (dd,  $^2J_{6\text{b},6\text{a}}$  = 12.5 Hz,  $^3J_{6\text{b},7}$  = 1.7 Hz, 1 H, 6-Hb), 1.46 (s, 9 H, 14-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.5 (s, C-11), 153.8 (s, C-12), 135.9 (s, C-4), 133.6 (d, C-8), 128.7, 128.6 (d, C-2/C-3), 127.9 (d, C-1), 117.7 (t, C-9), 80.9 (s, C-13), 49.9 (2d, C-7, C-10), 48.4 (t, C-6), 45.3 (t, C-5), 28.3 (q, C-14).

Rotamer 2 (ausgewählte Signale):

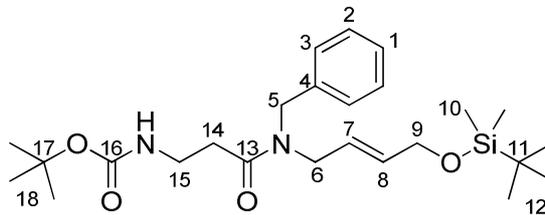
## 7 Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.56 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>8,9cis</sub> = 17.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8,9trans</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>8,7</sub> = 4.2 Hz, 1 H, 8-H).

### (*E*)-*N*-Benzyl-*N*-[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-buten-1-yl]-(*tert*-butyloxycarbonyl-amino)-propionamid (**55**)

Gemäß **AAV4** wurde das Amin **45** (2.33 g, 8.00 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Dichlormethan (80 ml) gelöst und nacheinander Boc geschütztes β-Alanin (1.67 g, 8.80 mmol, 1.1 Äq.), BEP (1.67 g, 8.80 mmol, 1.1 Äq.) und DIPEA (2.07 g, 16.0 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE 8:2, 6:4) entstand ein farbloses Öl des Kupplungsprodukts **55** (3.16 g, 6.80 mmol, 85 % d. Th.).

**R<sub>f</sub>** (**55**) = 0.70 (PE:EE 1:1)



**55**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>†</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38–7.30 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 7.24 (m, 2 H, 3-H), 5.69–5.55 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 5.38 (bs, 1 H, NH), 4.60 (s, 2 H, 5-H), 4.18 (m, 2 H, 9-H), 3.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 4.0 Hz, 2 H, 6-H), 3.46 (2t, <sup>3</sup>J<sub>14,15</sub> = 5.7 Hz, 2 H, 14-H), 2.59 (2t, <sup>3</sup>J<sub>15,14</sub> = 5.7 Hz, 2 H, 15-H), 1.45 (s, 9 H, 18-H), 0.93 (s, 9 H, 12-H), 0.08 (s, 6 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.9 (s, C-13), 156.0 (s, C-16), 137.3 (s, C-4), 132.3 (d, C-8), 128.6 (d, C-2), 128.1 (d, C-3), 127.4 (d, C-1), 123.6 (d, C-7), 79.0 (s, C-17), 62.7 (t, C-9), 48.2 (t, C-5), 48.0 (t, C-6), 36.4 (t, C-14), 33.2 (t, C-15), 28.4 (q, C-18), 25.9 (q, C-12), 18.3 (s, C-11), – 5.29 (q, C-10).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>†</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 3-H), 4.49 (s, 2 H, 5-H), 4.02 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 3.8 Hz, 2 H, 6-H), 3.46 (2t, <sup>3</sup>J<sub>14,15</sub> = 5.7 Hz, 2 H, 14-H), 2.59 (2t, <sup>3</sup>J<sub>15,14</sub> = 5.7 Hz, 2 H, 15-H), 1.44 (s, 9 H, 18-H), 0.92 (s, 9 H, 12-H), 0.08 (s, 6 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.4 (s, C-4), 133.2 (d, C-8), 128.9 (d, C-2), 127.6 (d, C-1), 126.3 (d, C-3), 124.4 (d, C-7), 63.1 (t, C-9), 49.8 (t, C-5), 46.7 (t, C-6), 36.3 (t, C-14), 33.4 (t, C-15), 25.9 (q, C-12), –5.23 (q, C-10).

**Elementaranalyse:**

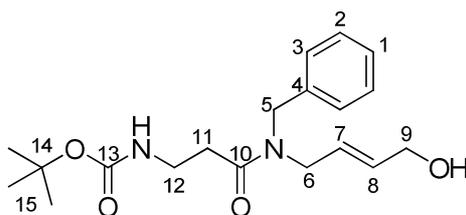
$C_{25}H_{42}N_2O_4Si$	Ber.	C 64.89	H 9.15	N 6.05
(462.70)	Gef.	C 64.47	H 9.53	N 6.15

<b>HRMS (CI):</b>	Berechnet	Gefunden
$C_{25}H_{42}N_2O_4Si [M]^+$	462.2914	462.2908

**(E)-N-Benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl-amino)-N-(4-hydroxy-2-buten-1-yl)-propionamid (56)**

Gemäß **AAV6** wurde das Boc-geschützte Kupplungsprodukt **55** (2.31 g, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (60 ml) gelöst und TBAF (2.37 g, 7.50 mmol, 1.5 Äq.) ebenfalls gelöst in THF (60 ml) zugegeben. Nach Aufarbeitung wurde das entstandene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (HE:EE 1:1, 3:7, EE), woraufhin der gewünschte Alkohol **56** (1.48 g, 4.25 mmol, 85 % d. Th.) als gelbes Öl erhalten wurde.

$R_f$  (**56**) = 0.06 (PE:EE 1:1)

**56**

Hauptrotamer:

**$^1H$ -NMR**<sup>†</sup> (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.37–7.27 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 7.22 (d,  $^3J_{3,2}$  = 6.6 Hz, 2 H, 3-H), 5.75–5.55 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 5.31 (bs, 1 H, NH), 4.60 (s, 2 H, 5-H), 4.13 (d,  $^3J_{9,8}$  = 3.8 Hz, 2 H, 9-H), 3.83 (dd,  $^3J_{6,7}$  = 5.1 Hz,  $^4J_{6,8}$  = 1.1 Hz, 2 H, 6-H), 3.44 (m, 2 H, 11-H), 2.58 (m, 2 H, 12-H), 1.63 (s, 1 H, OH), 1.43, 1.42 (s, 9 H, 15-H).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 171.9 (s, C-10), 156.0 (s, C-13), 137.3 (s, C-4), 132.2 (d, C-8), 128.6 (d, C-2), 128.1 (d, C-3), 127.4 (d, C-1), 126.0 (d, C-7), 79.2 (s, C-14), 62.5 (t, C-9), 48.5 (t, C-5), 46.8 (t, C-6), 36.6 (t, C-11), 33.1 (t, C-12), 28.4 (q, C-15).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

## 7 Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR<sup>†</sup>** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.13 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 3-H), 4.49 (s, 2 H, 5-H), 4.01 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 4.2 Hz, 2 H, 6-H), 1.43, 1.42 (s, 9 H, 15-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.7 (s, C-10), 155.7 (s, C-12), 136.3 (s, C-4), 132.5 (d, C-8), 128.9 (d, C-2), 127.7 (d, C-1), 126.3 (d, C-3), 125.4 (d, C-7), 62.8 (t, C-9), 50.1 (t, C-5), 48.2 (t, C-6), 36.3 (t, C-11), 33.4 (t, C-12).

### Elementaranalyse:

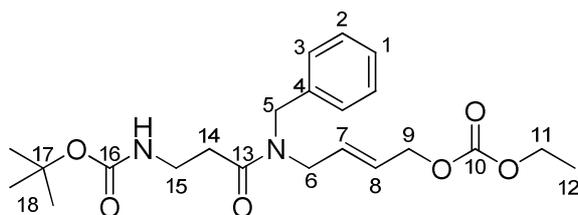
C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Ber.	C 65.49	H 8.10	N 8.04
(348.44)	Gef.	C 64.90	H 8.34	N 7.93

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup>	349.2083	349.2082

### (*E*)-*N*-Benzyl-(*tert*-butyloxycarbonyl-amino)-*N*-[4-(ethoxycarbonyloxy)-2-buten-1-yl]-propionamid (**57**)

Gemäß **AAV7** wurde bei 0 °C der Alkohol **56** (1.29 g, 3.70 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Dichlormethan (30 ml) gelöst und nacheinander Pyridin (748 µl, 9.25 mmol, 2.5 Äq.) und Chlorameisensäureethylester (425 µl, 4.44 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (HE:EE 7:3, 6:4) wurde das Carbonat **57** (1.46 g, 3.47 mmol, 94 % d. Th.) als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub> (**57**) = 0.46 (PE:EE 1:1)



**57**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR<sup>†</sup>** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.36–7.28 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 7.20 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 6.8 Hz, 2 H, 3-H), 5.78–5.60 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 5.32 (bs, 1 H, NH), 4.60–4.58 (sh, 4 H, 5-H, 9-H), 4.21 (q, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 11-H), 4.01 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 5.8 Hz, 2 H, 6-H), 3.87 (bs, 2 H, 6-H), 3.44 (2t, <sup>3</sup>J<sub>14,15</sub> = 5.8 Hz, 2 H, 14-H), 2.56 (t, <sup>3</sup>J<sub>15,14</sub> = 5.5 Hz, 2 H, 15-H), 1.42 (s, 9 H, 18-H), 1.32 (t, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.0, 171.8 (s, C-13), 156.0 (s, C-16), 154.9, 154.8 (s, C-10), 137.1 (s, C-4), 129.1 (d, C-8), 128.6 (d, C-2), 128.1 (d, C-3), 127.5 (d, C-1), 126.3 (d, C-7), 79.1 (s, C-17), 66.8 (t, C-9), 64.2 (t, C-11), 48.2 (t, C-5), 47.8 (t, C-6), 36.3, 36.4 (t, C-14), 33.4 (t, C-15), 28.4 (q, C-18), 14.2 (q, C-12).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 7.2 Hz, 2 H, 3-H), 4.47 (s, 2 H, 5-H), 4.19 (q, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 11-H), 4.01 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 5.8 Hz, 2 H, 6-H), 3.87 (bs, 2 H, 6-H), 3.44 (2t, <sup>3</sup>J<sub>14,15</sub> = 5.8 Hz, 2 H, 14-H), 1.43 (s, 9 H, 18-H), 1.31 (t, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.0, 171.8 (s, C-13), 154.9, 154.8 (s, C-10), 136.1 (s, C-4), 129.9 (d, C-8), 129.0 (d, C-2), 127.7 (d, C-1), 126.8 (d, C-7), 126.3 (d, C-3), 67.2 (t, C-9), 64.1 (t, C-11), 50.0 (t, C-5), 46.5 (t, C-6), 36.3, 36.4 (t, C-14), 33.2 (t, C-15).

#### Elementaranalyse:

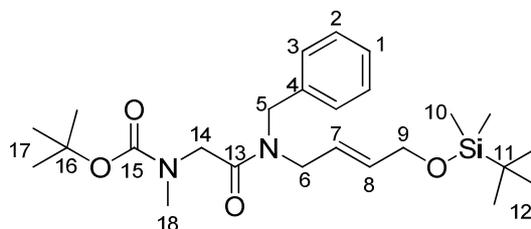
C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Ber.	C 62.84	H 7.67	N 6.66
(420.50)	Gef.	C 62.78	H 8.00	N 6.72

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> [M+H] <sup>+</sup>	421.2294	421.2338

#### (*E*)-*N*-Benzyl-*N*-[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-buten-1-yl]-[(*tert*-butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-acetamid (**59**)

Gemäß **AAV4** wurde das Amin **45** (4.69 g, 16.1 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Dichlormethan (165 ml) gelöst und nacheinander Boc-geschütztes Sarcosin (3.35 g, 17.7 mmol, 1.1 Äq.), BEP (4.85 g, 17.7 mmol, 1.1 Äq.) und DIPEA (4.16 g, 32.0 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach säulen-chromatographischer Reinigung (HE:EE 8:2, 7:3) entstand ein klares Öl des Kupplungsprodukts **59** (6.00 g, 13.0 mmol, 81 % d. Th.).

**R<sub>f</sub>** (**59**) = 0.66 (PE:EE 1:1)



**59**

## 7 Experimenteller Teil

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.37–7.29 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 7.24 (m, 2 H, 3-H), 5.68–5.56 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 4.59 (s, 2 H, 5-H), 4.16 (bs, 2 H, 9-H), 4.00 (bs, 2 H, 14-H), 3.80 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 9.8 Hz, 2 H, 6-H), 2.95 (s, 3 H, 18-H), 1.43 (s, 9 H, 17-H), 0.91 (s, 9 H, 12-H), 0.07 (s, 6 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR\*** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.0, 168.8, 168.7 (s, C-13), 155.7 (s, C-15), 137.2 (s, C-4), 133.4, 132.4, 132.2 (d, C-8), 128.5 (d, C-2), 128.2 (d, C-3), 127.5, 127.3 (d, C-1), 123.8 (d, C-7), 79.8 (s, C-16), 64.5 (t, C-9), 50.8, 50.7, 50.2, 50.0, 49.3, 49.1, 48.5, 47.5, 47.1, 47.0 (3t, C-5, C-6, C-14), 35.8, 35.6 (q, C-18), 28.3 (q, C-17), 25.9 (q, C-12), 18.4 (s, C-11), –5.29 (q, C-10).

Nebenrotamer 1 und 2 (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.16 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 7.3 Hz, 2 H, 3-H), 4.50, 4.45 (s, 2 H, 5-H), 4.10, 4.07 (s, 2 H, 6-H), 2.91 (s, 3 H, 18-H), 1.48 (s, 9 H, 17-H), 0.90 (s, 9 H, 12-H), 0.06 (s, 6 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR\*** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.0, 168.8, 168.7 (s, C-13), 156.2 (s, C-15), 136.5 (s, C-4), 133.4, 132.4, 132.2 (d, C-8), 129.0, 128.9 (d, C-2), 127.5, 127.3 (d, C-1), 126.4, 126.2 (d, C-3), 123.6 (d, C-7), 62.8, 62.5 (t, C-9), 50.8, 50.7, 50.2, 50.0, 49.3, 49.1, 48.5, 47.5, 47.1, 47.0 (3t, C-5, C-6, C-14), 35.8, 35.6 (q, C-18), –5.25 (q, C-10).

### Elementaranalyse:

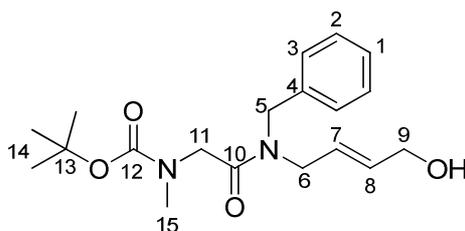
C <sub>25</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Si	Ber.	C 64.89	H 9.15	N 6.05
(462.70)	Gef.	C 64.29	H 8.85	N 6.43

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>25</sub> H <sub>43</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	463.2947	463.2948

### **(E)-N-Benzyl-[(*tert.*-butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-N-(4-hydroxy-2-buten-1-yl)-acetamid (60)**

Gemäß **AAV6** wurde das Kupplungsprodukt **59** (4.71 g, 10.2 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (100 ml) gelöst und TBAF (4.82 g, 15.3 mmol, 1.5 Äq.) ebenfalls gelöst in THF (100 ml) zugegeben. Nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (HE:EE 1:1, 3:7, EE), woraufhin der gewünschte Alkohol **60** (3.30 g, 9.48 mmol, 93 % d. Th.) als gelbes Öl erhalten wurde.

**R<sub>f</sub> (60) = 0.09 (PE:EE 1:1)**



60

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>†</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.37–7.29 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 7.25 (m, 2 H, 3-H), 5.78–5.58 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 4.59 (s, 2 H, 5-H), 4.12–3.81 (sh, 6 H, 6-H, 9-H, 11-H), 2.98, 2.96, 2.94 (s, 3 H, 15-H), 1.42 (s, 9 H, 14-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**<sup>†</sup> (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.2 (s, C-10), 156.2 (s, C-12), 137.1 (s, C-4), 132.8 (d, C-8), 128.5 (d, C-2), 128.2 (d, C-3), 127.4 (d, C-1), 125.6 (d, C-7), 79.9 (s, C-13), 62.6 (t, C-9), 50.8, 50.7, 50.0, 49.6, 49.3, 48.9, 48.7, 47.4, 47.3, 47.2 (3t, C-5, C-6, C-11), 35.9 (q, C-15), 28.3 (q, C-14).

Nebenrotamer 1 und 2 (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.17 (m, 2 H, 3-H), 4.50, 4.46 (s, 2 H, 5-H), 2.98, 2.96, 2.94 (s, 3 H, 15-H), 1.46 (s, 9 H, 14-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**<sup>†</sup> (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.7, 168.5 (s, C-10), 155.7 (s, C-12), 136.1 (s, C-4), 132.5, 132.0 (d, C-8), 128.9 (d, C-2), 127.7, 127.6 (d, C-1), 126.4, 126.2 (d, C-3), 125.3, 124.9 (d, C-7), 80.0 (s, C-13), 62.5, 62.3 (t, C-9), 50.8, 50.7, 50.0, 49.6, 49.3, 48.9, 48.7, 47.4, 47.3, 47.2 (3t, C-5, C-6, C-11), 35.7, 35.6 (q, C-15).

#### Elementaranalyse:

C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Ber.	C 65.49	H 8.10	N 8.04
(348.44)	Gef.	C 64.79	H 8.10	N 7.91

#### HRMS (CI):

	Berechnet	Gefunden
C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> [M] <sup>+</sup>	348.2049	348.2066

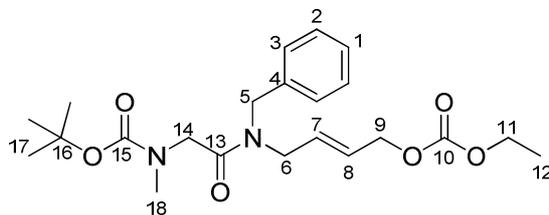
#### (*E*)-*N*-Benzyl-[(*tert*-butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-*N*-[4-(ethoxycarbonyloxy)-2-buten-1-yl]-acetamid (61)

Gemäß **AAV7** wurde bei 0 °C der Alkohol **60** (1.05 g, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) gelöst und nacheinander Pyridin (363 µl, 4.50 mmol, 1.5 Äq.) und Chlorameisensäureethylester (344 µl, 3.60 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach säulenchromato-

## 7 Experimenteller Teil

graphischer Reinigung (HE:EE 7:3, 6:4) konnte das Carbonat **61** (1.14 g, 2.71 mmol, 90 % d. Th.) als farbloses Öl gewonnen werden.

$R_f$  (**61**) = 0.65 (PE:EE 1:1)



**61**

Hauptrotamer:

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.37–7.30 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 7.23 (m, 2 H, 3-H), 5.80–5.61 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 4.60–4.44 (sh, 4 H, 5-H, 9-H), 4.21 (q,  $^3J_{11,12} = 7.1$  Hz, 2 H, 11-H), 4.08–3.98 (sh, 4 H, 6-H, 14-H), 2.95 (s, 3 H, 18-H), 1.42 (s, 9 H, 17-H), 1.32 (t,  $^3J_{12,11} = 7.1$  Hz, 3 H, 12-H).

**$^{13}\text{C-NMR}^\dagger$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.0 (s, C-13), 156.2 (s, C-15), 154.8 (s, C-10), 136.1 (s, C-4), 129.7, 129.3, 128.9, 128.3, 127.7, 127.6, 127.4, 127.0, 126.4, 126.2 (5d, C-1, C-2, C-3, C-7, C-8), 79.9 (s, C-16), 67.2, 66.9 (t, C-9), 64.0 (t, C-11), 50.2 (t, C-14), 48.6 (t, C-5), 47.3, 47.0, 46.9 (t, C-6), 35.6 (q, C-18), 28.3 (q, C-17), 14.2 (q, C-12).

Nebenrotamer 1 und 2 (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.15 (d,  $^3J_{3,2} = 7.4$  Hz, 2 H, 3-H), 4.19 (q,  $^3J_{11,12} = 7.1$  Hz, 2 H, 11-H), 3.84, 3.80 (bs, 2 H, 6-H), 2.92, 2.90 (s, 3 H, 18-H), 1.47, 1.43 (s, 9 H, 17-H), 1.30 (t,  $^3J_{12,11} = 7.1$  Hz, 3 H, 12-H).

**$^{13}\text{C-NMR}^\dagger$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.0 (s, C-13), 137.0 (s, C-4), 129.7, 129.3, 128.9, 128.3, 127.7, 127.6, 127.4, 127.0, 126.4, 126.2 (5d, C-1, C-2, C-3, C-7, C-8), 67.2, 66.9 (t, C-9), 64.2, 64.1 (t, C-11), 50.0, 49.6 (t, C-14), 49.3, 48.8 (t, C-5), 47.3, 47.0, 46.9 (t, C-6).

### Elementaranalyse:

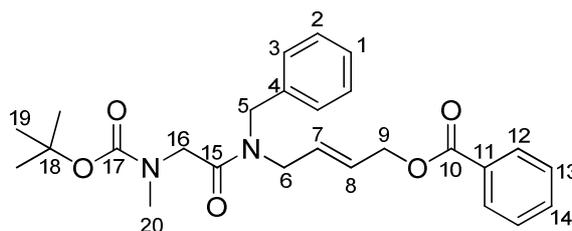
$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$	Ber.	C 62.84	H 7.67	N 6.66
(420.50)	Gef.	C 62.65	H 7.73	N 6.61

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ [M] <sup>+</sup>	420.2260	420.2224

**(E)-N-Benzyl-N-[4-(benzoyloxy)-2-buten-1-yl]-[(tert.-butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-acetamid (**62**)**

Gemäß **AAV8** wurde der entsprechende Alkohol **60** (1.05 g, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (30 ml) vorgelegt, Pyridin (363  $\mu$ l, 4.50 mmol, 1.5 Äq.) zugetropft und nach Abkühlen auf 0 °C Benzoylchlorid (519  $\mu$ l, 4.50 mmol, 1.5 Äq.) und DMAP (37 mg, 0.30 mmol, 10 mol%) hinzugegeben. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 8:2, 7:3) konnte das Benzoat **62** (1.38 g, 2.95 mmol, 98 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f$  (**62**) = 0.52 (PE:EE 1:1)



**62**

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.05 (d,  $^3J_{12,13}$  = 7.5 Hz, 2 H, 12-H), 7.57 (d,  $^3J_{14,13}$  = 7.0 Hz, 1 H, 14-H), 7.45 (m, 2 H, 13-H), 7.36–7.16 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 5.85–5.70 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 4.80 (m, 2 H, 9-H), 4.61 (s, 2 H, 5-H), 4.11–4.01 (sh, 4 H, 6-H, 16-H), 2.95 (s, 3 H, 20-H), 1.41 (s, 9 H, 19-H).

$^{13}\text{C-NMR}^\star$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.0 (s, C-15), 166.1 (s, C-10), 156.2 (s, C-17), 137.0 (s, C-4), 133.1 (d, C-14), 130.0 (s, C-11), 129.6, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.4, 127.0, 126.5, 126.3 (6d, C-1, C-2, C-3, C-7, C-8, C-13), 79.9 (s, C-18), 64.5 (t, C-9), 50.1 (t, C-16), 49.7, 49.5, 49.0, 48.8 (t, C-5), 47.5 (t, C-6), 35.6 (q, C-20), 28.3 (q, C-19).

Nebenrotamer 1, 2 und 3 (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.52, 4.47 (s, 2 H, 5-H), 3.88, 3.84 (bs, 2 H, 6-H), 2.92 (s, 3 H, 20-H), 1.47, 1.43 (s, 9 H, 19-H).

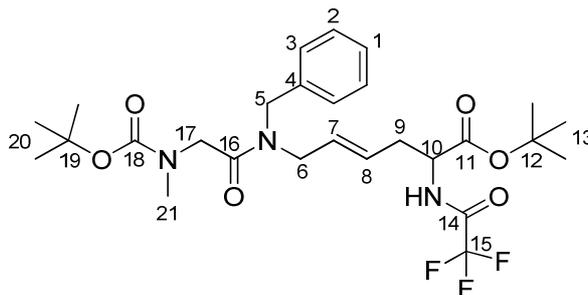
$^{13}\text{C-NMR}^\star$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.1 (s, C-15), 166.2 (s, C-10), 155.7 (s, C-17), 137.1, 136.2 (s, C-4), 133.2, 133.0 (d, C-14), 130.0 (s, C-11), 129.6, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.4, 127.0, 126.5, 126.3 (6d, C-1, C-2, C-3, C-7, C-8, C-13), 64.4, 64.2, 64.1 (t, C-9), 50.8, 50.7, 50.2 (t, C-16), 49.7, 49.5, 49.0, 48.8 (t, C-5), 47.4, 47.2, 47.1 (t, C-6), 35.8, 35.7 (q, C-20).

<b>HRMS (CI):</b>	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ [M] $^+$	452.2311	452.2333

**(E)-N-Benzyl-[(tert.-butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-N-[5-(tert.-butyloxycarbonyl)-5-trifluoroacetamid-2-penten-1-yl]-acetamid (63)**

Gemäß **AAV9** wurde TFA geschützter Glycin *tert.*-butylester (91 mg, 0.40 mmol, 1.0 Äq.) mit Carbonat **61** (74 mg, 0.20 mmol, 0.5 Äq.) allyliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 9:1, 8:2, 7:3) wurde das Allylierungsprodukts **63** (92 mg, 0.19 mmol, 97 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  (**63**) = 0.78 (PE:EE 1:1)

**63**

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.37–7.29 (sh, 3 H, 1-H, 2-H), 7.22 (d,  $^3J_{3,2}$  = 7.5 Hz, 2 H, 3-H), 6.94 (bs, 1 H, NH), 5.58–5.33 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 4.63–4.39 (sh, 3 H, 5-H, 10-H), 4.12–3.73 (sh, 4 H, 6-H, 17-H), 2.98 (s, 3 H, 21-H), 2.59 (m, 2 H, 9-H), 1.49–1.41 (sh, 18 H, 13-H, 20-H).

$^{13}\text{C-NMR}^\star$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.2 (s, C-16), 156.4, 155.6 (2s, C-11, C-18), 156.2 (q,  $^2J_{14,\text{F}}$  = 28.5 Hz, C-14), 137.1 (s, C-4), 128.6 (d, C-2), 128.3 (2d, C-3, C-8), 127.5 (d, C-1), 126.1 (d, C-7), 115.4 (q,  $^1J_{15,\text{F}}$  = 288.7 Hz, C-15), 83.2 (s, C-12), 79.9 (s, C-19), 52.6 (d, C-10), 50.0 (t, C-17), 48.8 (t, C-5), 47.2, 47.1 (t, C-6), 36.0 (q, C-21), 33.8 (t, C-9), 28.3, 27.9 (2q, C-13, C-20).

Nebenrotamer 1 und 2 (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.92, 2.90 (s, 3 H, 21-H).

$^{13}\text{C-NMR}^\star$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.9, 168.7 (s, C-16), 129.8 (d, C-8), 129.0 (d, C-2), 127.8, 127.7 (d, C-1), 126.9, 126.7, 126.4, 126.2 (2d, C-3, C-7), 83.8, 83.6 (s, C-12), 80.1 (s, C-19), 53.0 (d, C-10), 50.8, 50.2 (t, C-17), 49.3 (t, C-5), 47.2, 47.1 (t, C-6), 35.5 (q, C-21), 34.7 (t, C-9).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$	Ber.	C 58.16	H 6.87	N 7.54
(557.60)	Gef.	C 57.92	H 6.89	N 7.55

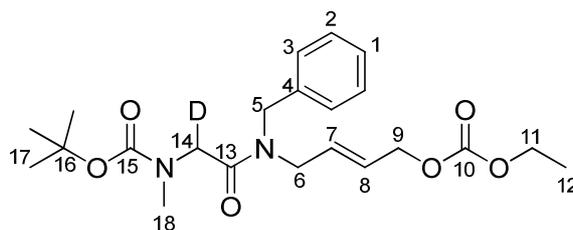
**HRMS (CI):**

	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	558.2746	558.2791

**(E)-N-Benzyl-[(tert.-butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-deutero-N-[4-(ethoxycarbonyloxy)-2-buten-1-yl]-acetamid (64)**

Gemäß **AAV9** wurde eine Basenlösung hergestellt aus HMDS (157  $\mu$ l, 0.76 mmol, 3.8 Äq.) und *n*-BuLi (0.44 ml, 0.70 mmol, 3.5 Äq.) in Tetrahydrofuran (2 ml). Zu dieser Basenlösung wurde eine Lösung aus Carbonat **61** (84 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrahydrofuran (2 ml) transferiert. Nach 3 stündigem Rühren bei  $-78$  °C wurde mit D<sub>2</sub>O gequentscht und ein Mal mit Diethylether extrahiert. Es wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösemittel entfernt und das deuterierte Produkt **64** (75 mg, 0.18 mmol, 90 % d. Th.) somit schließlich als farbloses Öl isoliert.

$R_f$  (**64**) = 0.65 (PE:EE 1:1)

**64**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>†</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.33–7.13 (sh, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 5.80–5.60 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 4.58–4.56 (sh, 4 H, 5-H, 9-H), 4.19 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>11,12</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 11-H), 4.06–3.94 (sh, 3 H, 6-H, 14-H), 2.93, 2.89 (s, 3 H, 18-H), 1.40 (s, 9 H, 17-H), 1.30 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>12,11</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**<sup>†</sup> (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.0 (s, C-13), 156.1 (s, C-15), 154.8 (s, C-10), 136.1 (s, C-4), 129.7, 129.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 126.9, 126.8, 126.4, 126.3, 126.2 (5d, C-1, C-2, C-3, C-7, C-8), 79.8 (s, C-16), 67.1 (t, C-9), 64.1, 64.0 (t, C-11), 49.5 (t, C-5), 47.2 (t, C-6), 35.5 (q, C-18), 28.2 (q, C-17), 14.2 (q, C-12).

Nebenrotamer 1, 2 und 3 (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>†</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.47, 4.42 (m, 2 H, 5-H), 4.17 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>11,12</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 11-H), 3.83, 3.78 (bs, 2 H, 6-H), 2.93, 2.89 (s, 3 H, 18-H), 1.45, 1.41 (s, 9 H, 17-H), 1.28 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>12,11</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**<sup>†</sup> (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 168.9, 168.7, 168.5 (s, C-13), 155.6 (s, C-15), 137.0, 136.9, 135.9 (s, C-4), 129.7, 129.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 126.9, 126.8, 126.4, 126.3, 126.2 (5d, C-1, C-2, C-3, C-7, C-8), 67.1, 66.8, 66.6 (t, C-9), 64.1, 64.0 (t, C-11), 49.3, 48.7, 48.5 (t, C-5), 47.1, 46.9, 46.8 (t, C-6), 35.6, 35.7 (q, C-18).

**Elementaranalyse:**

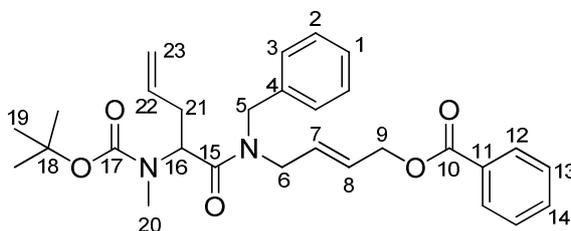
C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> DN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Ber.	C 62.69	H 7.89	N 6.65
(421.51)	Gef.	C 62.82	H 7.75	N 6.88

<b>HRMS (CI):</b>	Berechnet	Gefunden
C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> [M] <sup>+</sup>	421.2323	421.2329

**(E)-Allyl-N-benzyl-[(*tert.*-butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-N-[4-(benzyloxy)-2-buten-1-yl]-acetamid (65)**

Gemäß **AAV9** wurde eine Lösung von LHMDS (3.5 Äq.) in Tetrahydrofuran (2 ml) hergestellt und das Benzoat **62** (136 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) mit Allylcarbonat (39 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) entsprechend allyliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:EE 9:1, 8:2, 7:3) wurde das Allylierungsprodukts **65** (75 mg, 0.15 mmol, 51 % d. Th.) als gelbes Öl gewonnen.

**R<sub>f</sub>** (**65**) = 0.78 (PE:EE 1:1)



**65**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.05 (m, 2 H, 12-H), 7.57 (m, 1 H, 14-H), 7.46 (m, 2 H, 13-H), 7.36–7.22 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 5.81–5.70 (sh, 3 H, 7-H, 8-H, 22-H), 5.15–4.78 (sh, 5 H, 9-H, 16-H, 23-H), 4.54 (s, 2 H, 5-H), 4.00 (m, 2 H, 6-H), 2.77 (s, 3 H, 20-H), 2.55 (m, 2 H, 21-H), 1.43 (s, 9 H, 19-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.6 (s, C-15), 166.2 (s, C-10), 155.6 (s, C-17), 137.3 (s, C-4), 134.1 (d, C-22), 133.1 (d, C-14), 130.0 (s, C-11), 129.6, 129.4, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.7, 127.6, 127.4, 127.2, 127.1, 126.8, 126.6, 126.3 (6d, C-1, C-2, C-3, C-7, C-8, C-13), 117.8 (t, C-23), 80.1 (s, C-18), 64.4 (t, C-9), 54.0 (d, C-16), 48.4 (t, C-5), 47.7 (t, C-6), 33.7 (q, C-20), 29.4 (t, C-21), 28.1 (q, C-19).

Nebenrotamer 1 und 2 (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.11 (d, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 7.3 Hz, 2 H, 3-H), 5.21 (t, <sup>3</sup>J<sub>16,21</sub> = 8.0 Hz, 1 H, 16-H), 2.80, 2.76 (s, 3 H, 20-H), 1.30, 1.29 (s, 9 H, 19-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.6, 169.8 (s, C-15), 166.1 (s, C-10), 155.5 (s, C-17), 137.1, 136.7 (s, C-4), 134.0, 133.9 (d, C-22), 133.1, 133.0 (d, C-14), 130.1 (s, C-11), 129.6, 129.4, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.7, 127.6, 127.4, 127.2, 127.1, 126.8,

126.6, 126.3 (6d, C-1, C-2, C-3, C-7, C-8, C-13), 118.1 (t, C-23), 80.5, 80.0 (s, C-18), 64.6, 64.1 (t, C-9), 49.9, 49.5 (t, C-5), 47.1, 46.6 (t, C-6), 33.7, 33.5 (q, C-20), 28.4, 28.3 (q, C-19).

**Elementaranalyse:**

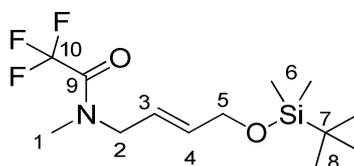
$C_{29}H_{36}N_2O_5$	Ber.	C 70.71	H 7.37	N 5.69
(492.61)	Gef.	C 70.53	H 6.96	N 6.26

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$C_{29}H_{36}N_2O_5 [M]^+$	492.2624	492.2600

**(E)-4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-N-methyl-N-trifluoracetyl-2-buten-1-yl-amin (66)**

Gemäß **AAV2** wurden Allylpalladiumchlorid (220 mg, 0.60 mmol, 2 mol%), Triphenylphosphin (708 mg, 2.70 mmol, 9 mol%) und Carbonat **43** (8.23 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (35 ml) gelöst und bei 0 °C zur Suspension aus TFA-Methylam in (4.96 g, 39.0 mmol, 1.3 Äq.) und NaH (1.56 g, 39.0 mmol, 1.3 Äq.) in DMF (170 ml) transferiert. Nach Aufarbeitung und säulen-chromatographischer Reinigung (PE:EE 98:2) konnte ein leicht gelbes Öl von **66** (5.98 g, 19.2 mmol, 64 % d. Th.) isoliert werden.

$R_f$  (**66**) = 0.37 (PE:EE 9:1)

**66**

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.77 (dtt,  $^3J_{4,3} = 15.3$  Hz,  $^3J_{4,5} = 2.9$  Hz,  $^4J_{4,2} = 1.3$  Hz, 1 H, 4-H), 5.64 (dtt,  $^3J_{3,4} = 15.3$  Hz,  $^3J_{3,2} = 6.3$  Hz,  $^4J_{3,5} = 1.7$  Hz, 1 H, 3-H), 4.20 (dd,  $^3J_{5,4} = 2.9$  Hz,  $^4J_{5,3} = 1.3$  Hz, 2 H, 5-H), 4.04 (d,  $^3J_{2,3} = 6.2$  Hz, 2 H, 2-H), 3.08 (q,  $^5J_{1,F} = 1.5$  Hz, 3 H, 1-H), 0.91 (s, 9 H, 8-H), 0.07 (s, 6 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 134.5 (d, C-4), 122.1 (d, C-3), 62.8, 62.6 (t, C-5), 50.4 (t, C-2), 34.0 (q, C-1), 25.9 (q, C-8), 18.4 (s, C-7), -5.28 (q, C-6).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.00 (d,  $^3J_{2,3} = 6.0$  Hz, 2 H, 2-H), 2.98 (s, 3 H, 1-H).

## 7 Experimenteller Teil

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 134.6 (d, C-4), 122.6 (d, C-3), 62.8, 62.6 (t, C-5), 25.9 (q, C-8), 18.4 (s, C-7), -5.32 (q, C-6).

### Elementaranalyse:

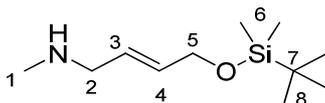
C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> Si (311.42)	Ber.	C 50.14	H 7.77	N 4.50
	Gef.	C 50.14	H 7.31	N 4.70

<b>HRMS (CI):</b>	Berechnet	Gefunden
C <sub>13</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	312.1562	312.1621

### (E)-4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-N-methyl-2-buten-1-yl-amin (67)

Gemäß **AAV3** wurde das Amid **66** (3.75 g, 12.0 mmol, 1.0 Äq.) in 90 %igem MeOH (100 ml) gelöst und Kaliumcarbonat (2.49 g, 18.0 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) entstand das Amin **67** (2.36 g, 10.9 mmol, 91 % d. Th.) als gelbes Öl.

R<sub>f</sub> (**67**) = 0.11–0.00(PE:EE 1:1)



**67**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.79–5.67 (sh, 2 H, 3-H, 4-H), 4.16 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 3.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5,3</sub> = 1.4 Hz, 2 H, 5-H), 3.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 4.9 Hz, 2 H, 2-H), 2.43 (s, 3 H, 1-H), 1.65 (bs, 1 H, NH), 0.90 (s, 9 H, 8-H), 0.07 (s, 6 H, 6-H).

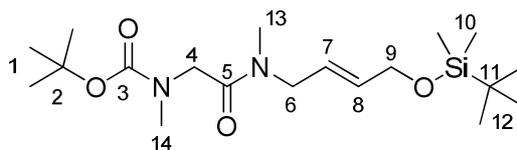
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 131.0, 128.6 (2d, C-3, C-4), 63.5 (t, C-5), 53.3 (t, C-2), 36.0 (q, C-1), 26.0 (q, C-8), 18.4 (s, C-7), -5.20 (q, C-6).

<b>HRMS (CI):</b>	Berechnet	Gefunden
C <sub>11</sub> H <sub>25</sub> NOSi [M] <sup>+</sup>	215.1705	215.1697

### (E)-N-[4-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-2-buten-1-yl]-[(tert.-butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-N-methyl-acetamid (68)

Gemäß **AAV5** wurden das Amin **67** (330 mg, 1.53 mmol, 1.3 Äq.) und Boc geschütztes Sarcosin (223 mg, 1.18 mmol, 1.0 Äq.) in Ethylacetat (2 ml) gelöst und T<sub>3</sub>P (1.05 ml, 1.77 mmol, 1.5 Äq.) sowie DIPEA (618 µl, 3.54 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Flashchromatograph, Gradient PE:EE, Start PE:EE 9:1 bis PE:EE 1:1) entstand das Kupplungsprodukt **68** als farbloses Öl (456 mg, 1.18 mmol, >99 % d. Th.).

$R_f$  (**68**) = 0.36 (PE:EE 1:1)



**68**

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.70–5.55 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 4.16 (m, 2 H, 9-H), 4.03–3.95 (sh, 4 H, 4-H, 6-H), 2.91–2.89 (sh, 6 H, 13-H, 14-H), 1.45 (s, 9 H, 1-H), 0.89 (s, 9 H, 12-H), 0.05 (s, 6 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.2 (s, C-5), 156.3 (s, C-3), 133.0 (d, C-8), 124.5 (d, C-7), 79.8 (s, C-2), 63.1 (t, C-9), 50.2 (t, C-6), 49.0 (t, C-4), 35.5, 33.6 (2q, C-13, C-14), 28.3 (q, C-1), 25.9 (q, C-12), 18.3 (s, C-11), –5.31 (q, C-10).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.85 (d,  $^3J_{6,7}$  = 8.4 Hz, 2 H, 6-H), 1.41 (s, 9 H, 1-H), 0.89 (s, 9 H, 12-H), 0.05 (s, 6 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.6 (s, C-5), 155.7 (s, C-3), 132.1 (d, C-8), 123.7 (d, C-7), 79.7 (s, C-2), 62.8 (t, C-9), 50.4 (t, C-6), 49.2 (t, C-4), 35.6, 33.5 (2q, C-13, C-14), 25.9 (q, C-12), 18.4 (s, C-11), –5.25 (q, C-10).

#### Elementaranalyse:

$\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$	Ber.	C 59.03	H 9.91	N 7.25
(386.60)	Gef.	C 59.36	H 9.70	N 7.48

#### HRMS (CI):

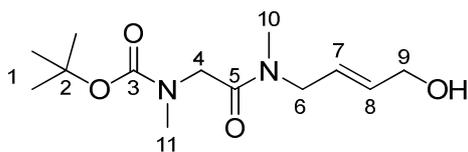
	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$	387.2634	387.2664

#### (E)-[*tert*-Butyloxycarbonyl]-methyl-amino]-*N*-(4-hydroxy-2-buten-1-yl)-*N*-methyl-acetamid (**69**)

Gemäß **AAV6** wurde das Boc geschützte Kupplungsprodukt **68** (450 mg, 1.16 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (10 ml) gelöst und TBAF (551 mg, 1.75 mmol, 1.5 Äq.) ebenfalls gelöst in THF (10 ml) zugegeben. Das nach Aufarbeitung gewonnene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Flashchromatograph, Gradient PE:EE, Start PE:EE 1:1 bis EE), woraufhin der gewünschte Alkohol **69** (265 mg, 0.97 mmol, 84 % d. Th.) als gelbes Öl erhalten wurde.

## 7 Experimenteller Teil

$R_f$  (**69**) = 0.18 (EE)



**69**

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.78 (m, 1 H, 8-H), 5.65 (m, 1 H, 7-H), 4.16 (bs, 2 H, 9-H), 4.04–3.97 (sh, 4 H, 4-H, 6-H), 2.94–2.92 (sh, 6 H, 10-H, 11-H), 1.69 (t,  $^3J_{\text{OH},7}$  = 5.2 Hz, 1 H, OH), 1.45 (s, 9 H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}^\star$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.3 (s, C-5), 156.3, 156.2 (s, C-3), 132.5 (d, C-8), 125.9 (d, C-7), 79.9 (s, C-2), 62.8 (t, C-9), 50.2 (t, C-6), 49.1 (t, C-4), 35.6, 33.8 (2q, C-10, C-11), 28.3 (q, C-1).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.87 (bs, 2 H, 6-H), 1.75 (bs, 1 H, OH), 1.42 (s, 9 H, 1-H).

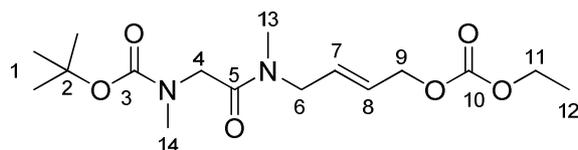
$^{13}\text{C-NMR}^\star$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.3, 156.2 (s, C-3), 131.8 (d, C-8), 125.3 (d, C-7), 62.6 (t, C-9), 50.4 (t, C-6), 50.0 (t, C-4), 35.8, 34.0 (2q, C-10, C-11).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ [M] $^+$	272.1736	272.1730

### **(E)-[[(*tert.*-Butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-N-[4-(ethoxycarbonyloxy)-2-buten-1-yl]-N-methyl-acetamid (**70**)**

Gemäß **AAV7** wurde bei 0 °C der Alkohol **69** (252 mg, 0.93 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Dichlormethan (7 ml) gelöst und nacheinander Pyridin (113  $\mu\text{l}$ , 1.40 mmol, 1.5 Äq.) und Chlorameisensäureethylester (107  $\mu\text{l}$ , 1.12 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Flashchromatograph, Gradient PE:EE, Start PE:EE 9:1 bis PE:EE 3:7) wurde das Carbonat **70** (271 mg, 0.79 mmol, 85 % d. Th.) als farbloses Öl isoliert.

$R_f$  (**70**) = 0.51 (EE)



70

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.78–5.67 (m, 2 H, 7-H, 8-H), 4.60 (d, <sup>3</sup>J<sub>7,6</sub> = 8.4 Hz, 2 H, 9-H), 4.19 (q, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 11-H), 4.04–3.91 (sh, 4 H, 4-H, 6-H), 2.92–2.90 (sh, 6 H, 13-H, 14-H), 1.46 (s, 9 H, 1-H), 1.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.3 (s, C-5), 154.9, 154.8 (2s, C-3, C-10), 129.9 (d, C-8), 126.7 (d, C-7), 79.9 (s, C-2), 67.2 (t, C-9), 64.1 (t, C-11), 50.2 (t, C-6), 48.9 (t, C-4), 35.6, 33.7 (2q, C-13, C-14), 28.3 (q, C-1), 14.2 (q, C-12).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.66 (d, <sup>3</sup>J<sub>9,8</sub> = 8.7 Hz, 2 H, 9-H), 4.20 (q, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 11-H), 1.42 (s, 9 H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 129.6 (d, C-8), 126.2 (d, C-7), 66.9 (t, C-9), 64.2 (t, C-11), 50.3 (t, C-6), 50.0 (t, C-4), 35.5, 33.8 (2q, C-13, C-14).

#### Elementaranalyse:

C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Ber.	C 55.80	H 8.19	N 8.13
(344.40)	Gef.	C 55.79	H 8.09	N 8.18

#### HRMS (CI):

	Berechnet	Gefunden
C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> [M- <i>t</i> Bu] <sup>+</sup>	288.1321	288.1285

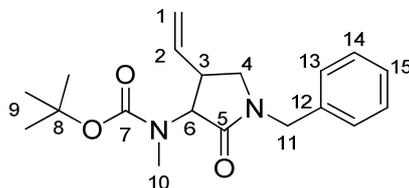
#### 1-Benzyl-3-[(*tert.*-butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-4-vinylpyrrolidin-2-on (71)

Gemäß **AAV10** wurde Carbonat **61** (84 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) mit Chlortitantris-*iso*-propoxid (0.22 ml, 0.22 mmol, 1.1 Äq.) in Dichlormethan (2 ml) versetzt und zur Lösung aus HMDS (157 µl, 0.76 mmol, 3.8 Äq.) und *n*-BuLi (0.44 ml, 0.70 mmol, 3.5 Äq.) in Dichlormethan (2 ml) transferiert. Eine Lösung von Allylpalladiumchlorid (3.7 mg, 10.0 µmol, 5 mol%) und Triphenylphosphin (27.5 mg, 105 µmol, 52.5 mol%) in Dichlormethan (1 ml) wurde zugetropft. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Flashchromatograph, Gradient PE:EE, Start PE:EE 9:1 bis PE:EE 1:1) gereinigt. Das

## 7 Experimenteller Teil

Allylierungsprodukt **71** (48 mg, 0.15 mmol, 75 % d. Th., 86 % ds(*anti*)) wurde als leicht gelbes Öl isoliert.

$R_f$  (**71**) = 0.42 (PE:EE 1:1)



**71**

Hauptrotamer:

$^1\text{H-NMR}^\star$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.33–7.28 (sh, 3 H, 14-H, 15-H), 7.24 (d,  $^3J_{13,14}$  = 6.5 Hz, 2 H, 13-H), 5.69 (m, 1 H, 2-H), 5.13–5.06 (sh, 2 H, 1-Ha, 1-Hb), 4.51–4.40 (sh, 3 H, 6-H, 11-H), 3.27 (bs, 1 H, 4-Ha), 3.14–2.95 (sh, 2 H, 3-H, 4-Hb), 2.86, 2.83 (s, 3 H, 10-H), 1.45, 1.42 (s, 9 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}^\star$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.2 (s, C-5), 155.9, 155.3 (s, C-7), 136.0 (d, C-2), 135.8 (s, C-12), 128.7 (d, C-14), 128.3 (d, C-13), 127.7, 127.5 (d, C-15), 117.9, 117.6 (t, C-1), 80.3, 80.0 (s, C-8), 63.0 (d, C-6), 47.7 (t, C-4), 47.1 (t, C-11), 41.6, 41.1 (d, C-3), 31.9 (q, C-10), 28.2 (q, C-9).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}^\star$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.66 (d,  $^3J_{6,3}$  = 9.5 Hz, 1 H, 6-H), 2.86, 2.83 (s, 3 H, 10-H), 1.45, 1.42 (s, 9 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}^\star$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.5 (s, C-5), 155.9, 155.3 (s, C-7), 128.7 (d, C-14), 128.1 (d, C-13), 127.7, 127.5 (d, C-15), 117.9, 117.6 (t, C-1), 80.3, 80.0 (s, C-8), 63.8 (d, C-6), 47.0 (t, C-11), 41.6, 41.1 (d, C-3), 28.2 (q, C-9).

**HPLC:** *Chiracel ODH*, Hexan:*i*PrOH 90:10, 1 ml/min

(*anti*)-**71**:  $t_R$  = 33.96 min, 75.48 min

(*syn*)-**71**:  $t_R$  = 38.81 min, 51.68 min

**HRMS (CI):**

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$  [M] $^+$

Berechnet

330.1943

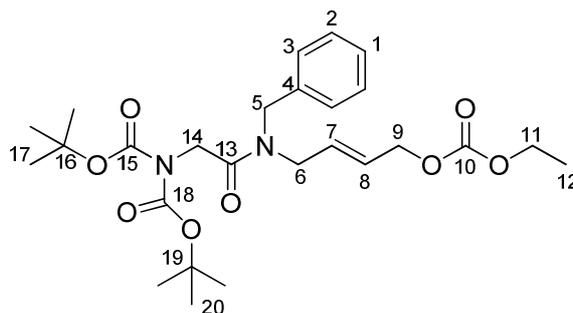
Gefunden

330.1926

**(*E*)-*N*-Benzyl-[di(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]-*N*-[(4-ethoxycarbonyloxy)-2-buten-1-yl]-acetamid (**73**)**

Zu einer Lösung des Boc-geschützten Carbonats **53** (215 mg, 0.53 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (5 ml) wurden DMAP (32 mg, 0.26 mmol, 0.5 Äq.) sowie Boc<sub>2</sub>O (405 mg, 1.86 mmol, 3.5 Äq.) gegeben und 15 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde abdestilliert und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Flashchromatograph, Gradient PE:EE, Start PE:EE 9:1 bis PE:EE 1:1) gereinigt. Das zweifach Boc-geschützte Carbonat **73** (257 mg, 0.51 mmol, 96 % d. Th.) resultierte als farbloses Öl.

$R_f$  (**73**) = 0.66 (PE:EE 1:1)



**73**

Rotamer 1:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.38–7.21 (sh, 5 H, 1-H, 2-H, 3-H), 5.79–5.62 (sh, 2 H, 7-H, 8-H), 4.61–4.47 (sh, 4 H, 5-H, 9-H), 4.43 (s, 2 H, 14-H), 4.21 (q,  $^3J_{11,12}$  = 7.1 Hz, 2 H, 11-H), 3.82 (d,  $^3J_{6,5}$  = 3.1 Hz, 2 H, 6-H), 1.50 (s, 18 H, 17-H, 20-H), 1.32 (t,  $^3J_{12,11}$  = 7.1 Hz, 3 H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.9 (s, C-13), 154.9, 152.4 (2s, C-15, C-18), 154.8 (s, C-10), 137.0, 136.0 (s, C-4), 129.9, 129.0 (d, C-8), 128.5 (d, C-2), 128.3 (d, C-3), 127.8, 127.4 (d, C-1), 126.8, 126.6 (d, C-7), 82.7 (2s, C-16, C-19), 67.3, 66.8 (t, C-9), 64.1 (t, C-11), 48.9 (t, C-5), 47.2 (t, C-6), 46.9 (t, C-14), 28.0 (q, C-17, C-20), 14.2 (q, C-12).

Rotamer 2 (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.47 (s, 2 H, 5-H), 4.43 (s, 2 H, 14-H), 4.19 (q,  $^3J_{11,12}$  = 7.1 Hz, 2 H, 11-H), 4.01 (d,  $^3J_{6,5}$  = 5.7 Hz, 2 H, 6-H), 1.44 (s, 9 H, 17-H), 1.30 (t,  $^3J_{12,11}$  = 7.1 Hz, 3 H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.8 (s, C-13), 137.0, 136.0 (s, C-4), 129.9, 129.0 (d, C-8), 128.9 (d, C-2), 127.8, 127.4 (d, C-1), 126.8, 126.6 (d, C-7), 126.6 (d, C-3), 67.3, 66.8 (t, C-9), 64.0 (t, C-11), 49.5 (t, C-5), 47.1, 47.0 (2t, C-6, C-14).

#### Elementaranalyse:

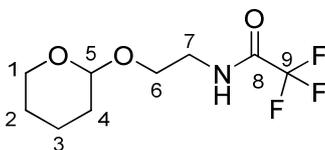
C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	Ber.	C 61.64	H 7.56	N 5.53
(506.59)	Gef.	C 61.76	H 7.32	N 5.71

<b>HRMS (CI):</b>	Berechnet	Gefunden
$C_{26}H_{38}N_2O_8 [M]^+$	506.2628	506.2638

**2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-N-trifluoracetyl-ethylamin (75)**

Ethanolamin (3.40 ml, 56.7 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (19.6 ml, 142 mmol, 2.5 Äq.) wurden in Methanol (60 ml) vorgelegt und nach Abkühlen auf 0 °C wurde Trifluoressigsäureanhydrid (11.2 ml, 79.4 mmol, 1.4 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Anhydrids ( $p = 1013$  mbar,  $K_p = 62$  °C) wurde das Lösemittel abrotiert und der Rückstand in Dichlormethan (200 ml) gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde zunächst DHP (7.9 ml, 86.3 mmol, 1.5 Äq.) und schließlich PPTS (1.19 g, 6.90 mmol, 12 mol%) zugegeben und über Nacht auf RT erwärmt. Es wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Flashchromatograph, Gradient PE:EE, Start PE:EE 9:1 bis PE:EE 6:4) lieferte das Produkt **75** (10.4 g, 43.3 mmol, 76 % d. Th. über 2 Stufen) als farbloses Öl.

$R_f$  (**75**) = 0.71 (PE:EE 1:1)

**75**

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.60$  (bs, 1 H, NH), 4.49 (dd,  $^3J_{5,4a} = 5.8$  Hz,  $^3J_{5,4b} = 3.2$  Hz, 1 H, 5-H), 3.92 (m, 1 H, 1-Ha), 3.86 (ddd,  $^2J_{6a,6b} = 11.5$  Hz,  $^3J_{6a,7a} = 5.1$  Hz,  $^3J_{6a,7b} = 3.4$  Hz, 1 H, 6-Ha), 3.73 (ddd,  $^2J_{6b,6a} = 11.4$  Hz,  $^3J_{6b,7a} = ^3J_{6b,7b} = 2.9$  Hz, 1 H, 6-Hb), 3.63–3.50 (sh, 2 H, 1-Hb, 7-Ha), 3.44 (m, 1 H, 7-Hb), 1.80 (sh, 2 H, 3-Ha, 4-Ha), 1.58–1.51 (sh, 4 H, 2-H, 3-Hb, 4-Hb).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 157.3$  (q,  $^2J_{8,F} = 36.6$  Hz, C-8), 115.9 (q,  $^1J_{9,F} = 287.7$  Hz, C-9), 100.9 (d, C-5), 67.2 (t, C-6), 64.2 (t, C-1), 40.2 (t, C-7), 30.8 (t, C-4), 25.0 (t, C-2), 20.5 (t, C-3).

**Elementaranalyse:**

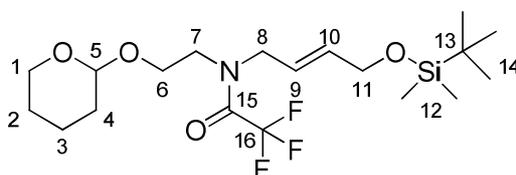
$C_9H_{14}F_3NO_3$	Ber.	C 44.81	H 5.85	N 5.81
(241.21)	Gef.	C 45.29	H 5.85	N 5.81

<b>HRMS (CI):</b>	Berechnet	Gefunden
$C_9H_{13}F_3NO_3 [M-H]^+$	240.0848	240.0821

**(E)-N-[4-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-2-buten-1-yl]-2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-N-trifluoracetyl-ethylamin (76)**

Gemäß **AAV2** wurde eine Lösung aus Allylpalladiumchlorid (133 mg, 364  $\mu\text{mol}$ , 2 mol%), Triphenylphosphin (430 mg, 1.64 mmol, 9 mol%) und Carbonat **43** (5.00 g, 18.2 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (40 ml) hergestellt und zur Suspension von Amid **75** (5.71 mg, 23.7 mmol, 1.3 Äq.) und NaH (950 mg, 23.7 mmol, 1.3 Äq.) in DMF (170 ml) transferiert. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) erfolgte die säulenchromatographische Reinigung (Flashchromatograph, Gradient PE:EE, Start PE:EE 9:1 bis PE:EE 8:2). Das Allylierungsprodukt **76** (7.31 g, 17.2 mmol, 95 % d. Th.) wurde als gelbes Öl gewonnen.

$R_f$  (**76**) = 0.52 (PE:EE 8:2)



**76**

Hauptrotamer:

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.76 (dt,  $^3J_{10,9}$  = 15.4 Hz,  $^3J_{10,11}$  = 4.3 Hz, 1 H, 10-H), 5.64 (m, 1 H, 9-H), 4.58 (dd,  $^3J_{5,4a}$  = 4.3 Hz,  $^3J_{5,4b}$  = 3.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.18–4.15 (sh, 4 H, 8-H, 11-H), 3.92 (dt,  $^2J_{6a,6b}$  = 10.3 Hz,  $^3J_{6a,7}$  = 6.0 Hz, 1 H, 6-Ha), 3.79 (2t,  $^3J_{1a,2}$  = 8.0 Hz, 1 H, 1-Ha), 3.68–3.50 (sh, 4 H, 1-Hb, 6-Hb, 7-H), 1.79–1.70 (sh, 2 H, 3-Ha, 4-Ha), 1.60–1.51 (sh, 4 H, 2-H, 3-Hb, 4-Hb), 0.91 (s, 9 H, 14-H), 0.07 (s, 6 H, 12-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 156.8 (q,  $^2J_{15,F}$  = 35.8 Hz, C-15), 134.4 (d, C-10), 123.2 (d, C-9), 116.4 (q,  $^1J_{16,F}$  = 288.0 Hz, C-16), 98.9 (d, C-5), 64.7 (t, C-6), 62.6 (t, C-11), 62.2 (t, C-1), 48.8 (t, C-8), 46.0 (t, C-7), 30.5 (t, C-4), 25.8 (q, C-14), 25.3 (t, C-2), 19.4 (t, C-3), 18.3 (s, C-13), –5.38 (q, C-12).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.79 (2t,  $^3J_{1a,2}$  = 8.0 Hz, 1 H, 1-Ha), 0.90 (s, 9 H, 14-H) 0.07 (s, 6 H, 12-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 157.0 (q,  $^2J_{15,F}$  = 35.6 Hz, C-15), 134.2 (d, C-10), 122.5 (d, C-9), 98.9 (d, C-5), 65.7 (t, C-6), 62.9 (t, C-11), 62.1 (t, C-1), 50.1 (t, C-8), 46.2 (t, C-7), 30.4 (t, C-4), 25.8 (q, C-14), 25.2 (t, C-2), 19.2 (t, C-3), –5.33 (q, C-12).

**Elementaranalyse:**

C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> Si	Ber.	C 53.62	H 8.05	N 3.29
(425.56)	Gef.	C 53.93	H 8.00	N 3.57

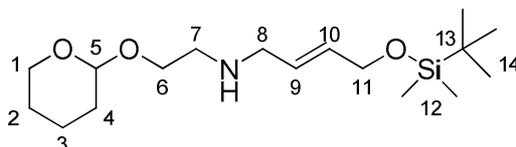
**HRMS (CI):**

	Berechnet	Gefunden
C <sub>19</sub> H <sub>35</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	429.2243	426.2296

**((E)-N-[4-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-2-buten-1-yl]-2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ethylamin (77)**

Gemäß **AAV3** wurde das Amid **76** (6.75 g, 15.9 mmol, 1.0 Äq.) in 90 %igem MeOH (100 ml) gelöst und Kaliumcarbonat (4.39 g, 31.7 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) entstand das Amin **77** (4.67 g, 14.2 mmol, 89 % d. Th.) als gelbes Öl.

R<sub>f</sub> (**77**) = 0.00–0.21 (PE:EE 1:1)

**77**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.81–5.47 (sh, 2 H, 9-H, 10-H), 4.59 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5,4a</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,4b</sub> = 2.9 Hz, 1 H, 5-H), 4.17 (dd, <sup>3</sup>J<sub>11,10</sub> = 4.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>11,9</sub> = 1.0 Hz, 2 H, 11-H), 3.89–3.83 (sh, 2 H, 1-Ha, 6-Ha), 3.55–3.48 (sh, 2 H, 1-Hb, 6-Hb), 3.27 (d, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 5.6 Hz, 2 H, 8-H), 2.80 (dd, <sup>3</sup>J<sub>7,6a</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7,6b</sub> = 2.6 Hz, 2 H, 7-H), 1.83 (m, 1 H, 3-Ha), 1.71 (m, 1 H, 4-Ha), 1.60–1.50 (sh, 5 H, 2-H, 3-Hb, 4-Hb, NH), 0.90 (s, 9 H, 14-H), 0.06 (s, 6 H, 12-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 131.0, 128.7 (2d, C-9, C-10), 99.1 (d, C-5), 67.0 (t, C-6), 63.5 (t, C-11), 62.4 (t, C-1), 51.2 (t, C-8), 48.9 (t, C-7), 30.6 (t, C-4), 25.9 (q, C-14), 25.4 (t, C-2), 19.6 (t, C-3), 18.4 (s, C-13), –5.20 (q, C-12).

**Elementaranalyse:**

C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>3</sub> Si	Ber.	C 61.96	H 10.70	N 4.25
(329.55)	Gef.	C 61.95	H 10.68	N 4.36

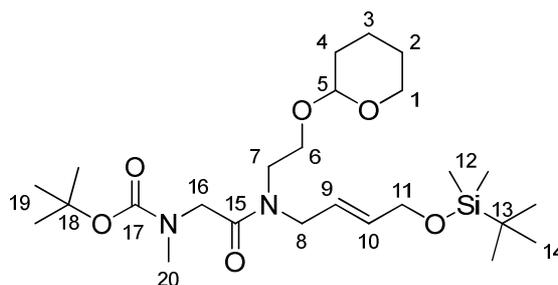
**HRMS (CI):**

	Berechnet	Gefunden
C <sub>17</sub> H <sub>36</sub> NO <sub>3</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	330.2420	330.2457

**(E)-N-[4-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-2-buten-1-yl]-2-[(tert.-butyloxycarbonyl)-methylamino]-N-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethyl)-acetamid (78)**

Gemäß **AAV4** wurde das Amin **77** (4.66 g, 14.1 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Dichlormethan (160 ml) gelöst und nacheinander Boc-geschütztes Sarcosin (2.94 g, 15.6 mmol, 1.1 Äq.), BEP (4.27 g, 15.6 mmol, 1.1 Äq.) und DIPEA (4.93 ml, 28.2 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Flashchromatograph, Gradient PE:EE, Start PE:EE 9:1 bis PE:EE 6:4) entstand das Kupplungsprodukts **78** (6.59 g, 13.2 mmol, 94 % d. Th.) als farbloses Öl.

$R_f$  (**78**) = 0.46 (PE:EE 1:1)



**78**

Hauptrotamer :

$^1\text{H-NMR}^\bullet$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.72–5.60 (sh, 2 H, 9-H, 10-H), 4.58 (dd,  $^3J_{5,4a}$  = 3.9 Hz,  $^3J_{5,4b}$  = 3.1 Hz, 1 H, 5-H), 4.19–3.96 (sh, 6 H, 8-H, 11-H, 16-H), 3.83 (m, 2 H, 6-H), 3.63 (m, 1 H, 1-Ha), 3.51–3.48 (sh, 3 H, 1-Hb, 7-H), 2.93 (s, 3 H, 20-H), 1.81–1.70 (sh, 2 H, 3-Ha, 4-Ha), 1.59–1.47 (sh, 13 H, 2-H, 3-Hb, 4-Hb, 19-H), 0.91 (s, 9 H, 14-H), 0.08, 0.07 (s, 6 H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}^\bullet$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.8 (s, C-15), 156.3 (s, C-17), 132.7 (d, C-10), 124.4 (d, C-9), 98.9 (d, C-5), 79.7 (s, C-18), 65.9, 65.8, 65.0, 63.2, 63.1, 63.0, 62.9, 62.7, 62.4, 62.3, 62.2, 62.1 (3t, C-1, C-6, C-11), 50.7, 50.0, 49.9, 49.7, 49.6, 47.0 (2t, C-8, C-16), 45.9 (t, C-7), 35.7 (q, C-20), 30.6 (t, C-4), 28.4 (q, C-19), 25.9 (q, C-14), 25.4 (t, C-2), 19.3 (t, C-3), 18.4 (s, C-13), –5.24, –5.29 (q, C-12).

Nebenrotamer 1 und 2 (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}^\bullet$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.90 (s, 3 H, 20-H), 1.43 (s, 9 H, 19-H), 0.92 (s, 9 H, 14-H), 0.08, 0.07 (s, 6 H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}^\bullet$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.9, 168.6 (s, C-15), 156.2 (s, C-17), 131.9, 131.7 (d, C-10), 125.0, 124.2 (d, C-9), 99.0, 98.9 (d, C-5), 65.9, 65.8, 65.0, 63.2, 63.1, 63.0, 62.9, 62.7, 62.4, 62.3, 62.2, 62.1 (3t, C-1, C-6, C-11), 50.7, 50.0, 49.9, 49.7, 49.6, 47.0 (2t, C-8, C-16), 46.2, 46.1 (t, C-7), 35.6, 35.4 (q, C-20), 30.4 (t, C-4), 25.9 (q, C-14), 25.3 (t, C-2), 19.5, 19.4 (t, C-3), –5.24, –5.29 (q, C-12).

**Elementaranalyse:**

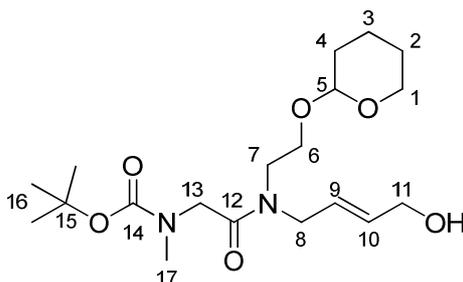
C <sub>25</sub> H <sub>48</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Si	Ber.	C 59.96	H 9.66	N 5.59
(500.74)	Gef.	C 60.09	H 9.51	N 5.61

<b>HRMS (CI):</b>	Berechnet	Gefunden
C <sub>25</sub> H <sub>49</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Si [M+H] <sup>+</sup>	501.3315	501.3338

**(E)-2-[(*tert.*-Butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-N-(4-hydroxy-2-buten-1-yl)-N-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethyl)-acetamid (79)**

Gemäß **AAV6** wurde das Kupplungsprodukt **78** (5.00 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem THF (100 ml) gelöst und TBAF (4.73 g, 15.0 mmol, 1.5 Äq.) ebenfalls gelöst in THF (100 ml) zugegeben. Nach Aufarbeitung wurde das entstandene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (Flashchromatograph, Gradient PE:EE, Start PE:EE 1:1 bis EE), woraufhin der gewünschte Alkohol **79** (3.82 g, 9.89 mmol, 99 % d. Th.) als gelbes Öl erhalten wurde.

**R<sub>f</sub> (79) = 0.18 (EE)**

**79**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.77–5.66 (sh, 2 H, 9-H, 10-H), 4.55 (bs, 1 H, 5-H), 4.15–3.95 (sh, 6 H, 8-H, 11-H, 13-H), 3.82 (m, 2 H, 6-H), 3.61 (m, 1 H, 1-Ha), 3.54–3.46 (sh, 3 H, 1-Hb, 7-H), 2.90 (s, 3 H, 17-H), 1.78–1.67 (sh, 2 H, 3-Ha, 4-Ha), 1.53–1.49 (sh, 4 H, 2-H, 3-Hb, 4-Hb), 1.43 (s, 9 H, 16-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.1 (s, C-12), 156.3, 156.2 (s, C-14), 132.1 (d, C-10), 126.2 (d, C-9), 99.0 (d, C-5), 79.8 (s, C-15), 65.9, 62.8, 62.7, 62.6, 62.4, 62.3, 62.2 (3t, C-1, C-6, C-11), 50.7, 50.6, 50.1, 49.9, 49.8, 49.6, 47.5, 47.4 (2t, C-8, C-13), 46.4 (t, C-7), 35.7 (q, C-17), 30.4 (t, C-4), 28.3 (q, C-16), 25.3 (t, C-2), 19.6 (t, C-3).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.41 (s, 9 H, 16-H).

**$^{13}\text{C-NMR}^\dagger$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.9$  (s, C-12), 156.3, 156.2 (s, C-14), 131.7 (d, C-10), 126.6 (d, C-9), 99.1 (d, C-5), 80.0 (s, C-15), 65.9, 62.8, 62.7, 62.6, 62.4, 62.3, 62.2 (3t, C-1, C-6, C-11), 50.7, 50.6, 50.1, 49.9, 49.8, 49.6, 47.5, 47.4 (2t, C-8, C-13), 46.6 (t, C-7), 35.6 (q, C-17), 30.6 (t, C-4), 25.2 (t, C-2), 19.3 (t, C-3).

**Elementaranalyse:**

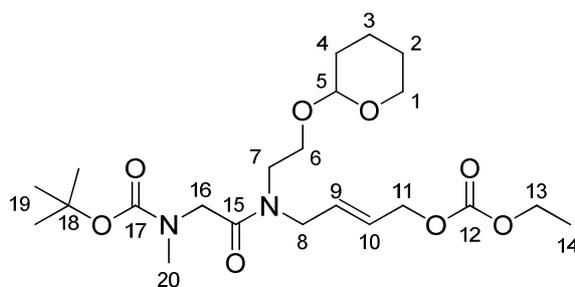
$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$	Ber.	C 59.05	H 8.87	N 7.25
(386.48)	Gef.	C 59.04	H 8.92	N 6.87

<b>HRMS (CI):</b>	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6$ [M+H] <sup>+</sup>	387.2450	387.2425

**(E)-2-[(*tert.*-Butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-N-[4-(ethoxycarbonyloxy)-2-buten-1-yl]-N-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethyl)-acetamid (**80**)**

Gemäß **AAV7** wurde bei 0 °C der Alkohol **79** (3.68 g, 9.52 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Dichlormethan (100 ml) gelöst und nacheinander Pyridin (1.2 ml, 14.3 mmol, 1.5 Äq.) und Chlorameisensäureethylester (1.1 ml, 11.4 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach Aufarbeitung lieferte säulenchromatographischer Reinigung (Flashchromatograph, Gradient PE:EE, Start PE:EE 1:1 bis PE:EE 3:7) das Carbonat **80** (3.71 g, 8.09 mmol, 86 % d. Th.) als farbloses Öl.

$R_f$  (**80**) = 0.55 (EE)

**80**

Hauptrotamer :

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.79$ – $5.65$  (sh, 2 H, 9-H, 10-H), 4.60–4.53 (sh, 3 H, 5-H, 11-H), 4.20–3.90 (sh, 6 H, 8-H, 13-H, 16-H), 3.79 (m, 2 H, 6-H), 3.59 (m, 1 H, 1-Ha), 3.49–3.42 (sh, 3 H, 1-Hb, 7-H), 2.89 (s, 3 H, 20-H), 1.76–1.66 (sh, 2 H, 3-Ha, 4-Ha), 1.54–1.50 (sh, 4 H, 2-H, 3-Hb, 4-Hb), 1.43 (s, 9 H, 19-H), 1.27 (t,  $^3J_{14,13} = 7.1$  Hz, 3 H, 14-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.0$  (s, C-15), 156.3 (s, C-17), 154.8 (s, C-12), 130.4 (d, C-10), 126.2 (d, C-9), 98.9 (d, C-5), 79.7 (s, C-18), 67.3 (t, C-11), 65.0, 62.3 (2t, C-1, C-6), 64.0

## 7 Experimenteller Teil

(t, C-13), 50.6, 49.9 (2t, C-8, C-16), 46.2 (t, C-7), 35.7 (q, C-20), 30.6 (t, C-4), 28.3 (q, C-19), 25.3 (t, C-2), 19.3 (t, C-3), 14.2 (q, C-14).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.86 (s, 3 H, 20-H), 1.39 (s, 9 H, 19-H), 1.28 (t,  $^3J_{14,13}$  = 7.1 Hz, 3 H, 14-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.7 (s, C-15), 156.0 (s, C-17), 154.8 (s, C-12), 130.0 (d, C-10), 125.8 (d, C-9), 99.0 (d, C-5), 79.8 (s, C-18), 67.0 (t, C-11), 65.9, 62.1 (2t, C-1, C-6), 64.1 (t, C-13), 50.0, 49.6 (2t, C-8, C-16), 47.1 (t, C-7), 35.5 (q, C-20), 30.4 (t, C-4), 28.4 (q, C-19), 25.2 (t, C-2), 19.5 (t, C-3).

### Elementaranalyse:

$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8$	Ber.	C 57.62	H 8.35	N 6.11
(458.55)	Gef.	C 57.76	H 8.34	N 6.45

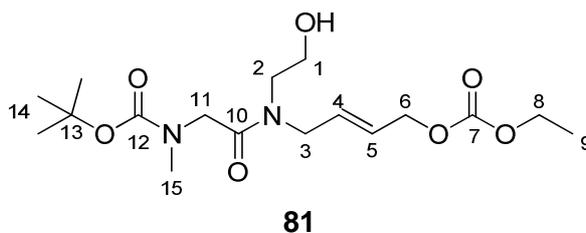
### HRMS (CI):

	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8$ [M] <sup>+</sup>	458.2628	458.2632

### (E)-2-[(*tert.*-Butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-N-[4-(ethoxycarbonyloxy)-2-buten-1-yl]-N-(2-hydroxyethyl)-acetamid (**81**)

Das THP-geschützte Carbonat **80** (1.20 g, 2.61 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Methanol (20 ml) gelöst und eine Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach 30 minütigem Rühren bei RT hatte alles Edukt abreagiert (DC-Kontrolle) und festes Natriumhydrogencarbonat wurde zugegeben. Das Lösemittel wurde abrotiert und der Rückstand in einem Gemisch aus Wasser und Ethylacetat aufgenommen. Nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether, wurden die vereinigten organischen Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Nach Aufarbeitung lieferte säulenchromatographische Reinigung (Flashchromatograph, Gradient PE:EE, Start PE:EE 1:1 bis EE) das Produkt **81** (835 mg, 2.23 mmol, 85 % d. Th.) als farbloses Öl.

$R_f$  (**81**) = 0.35 (EE)



Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.81–5.67 (sh, 2 H, 4-H, 5-H), 4.62 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 4.0 Hz, 2 H, 6-H), 4.20 (q, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 7.1 Hz, 2 H, 8-H), 4.11–3.95 (sh, 4 H, 3-H, 11-H), 3.75 (m, 2 H, 1-H), 3.51 (m, 2 H, 2-H), 3.03 (bs, 1 H, OH), 2.91 (s, 3 H, 15-H), 1.45 (s, 9 H, 14-H), 1.31 (t, <sup>3</sup>J<sub>9,8</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.6 (s, C-10), 156.2 (s, C-12), 154.8 (s, C-7), 130.4 (d, C-5), 126.4 (d, C-4), 80.1 (s, C-13), 67.3 (t, C-6), 64.1 (t, C-8), 61.6 (t, C-1), 50.1, 47.2 (2t, C-3, C-11), 50.0 (t, C-2), 35.6 (q, C-15), 28.3 (q, C-14), 14.2 (q, C-9).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.59 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = 5.6 Hz, 2 H, 6-H), 3.42 (m, 2 H, 2-H), 2.96 (s, 3 H, 15-H), 1.42 (s, 9 H, 14-H), 1.29 (t, <sup>3</sup>J<sub>9,8</sub> = 7.1 Hz, 3 H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.3 (s, C-10), 156.6 (s, C-12), 154.9 (s, C-7), 129.3 (d, C-5), 126.3 (d, C-4), 66.8 (t, C-6), 64.2 (t, C-8), 60.2 (t, C-1), 50.7, 49.6 (2t, C-3, C-11), 48.9 (t, C-2), 36.3 (q, C-15).

#### Elementaranalyse:

C <sub>17</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	Ber.	C 54.53	H 8.08	N 7.48
(374.43)	Gef.	C 54.54	H 7.99	N 7.53

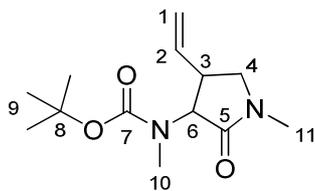
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> [M+H] <sup>+</sup>	375.2131	375.2122

#### 3-[[*tert.*-Butyloxycarbonyl]-methyl-amino]-1-methyl-4-vinylpyrrolidin-2-on (**82**)

Gemäß **AAV10** wurde Carbonat **70** (69 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) mit Chlortitantris-*iso*-propoxid (0.22 ml, 0.22 mmol, 1.1 Äq.) in Dichlormethan (2 ml) versetzt und zu einer Lösung aus HMDS (157 µl, 0.76 mmol, 3.8 Äq.) und *n*-BuLi (0.44 ml, 0.70 mmol, 3.5 Äq.) in Dichlormethan (2 ml) transferiert. Dazu wurde eine Lösung von Allylpalladiumchlorid (3.7 mg, 10.0 µmol, 5 mol%) und Triphenylphosphin (27.5 mg, 105 µmol, 52.5 mol%) in Dichlormethan (1 ml) getropft. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Flashchromatograph, Gradient PE:EE, Start PE:EE 1:1 bis PE:EE 3:7) gereinigt. Das Allylierungsprodukt **82** (35 mg, 0.14 mmol, 69 % d. Th., 80 % ds(*anti*)) wurde als farbloses Öl isoliert.

R<sub>f</sub> (**82**) = 0.11 (PE:EE 1:1)

## 7 Experimenteller Teil



**82**

Hauptrotamer:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.80 (m, 1 H, 2-H), 5.18–5.10 (sh, 2 H, 1-Ha, 1-Hb), 4.53 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,3</sub> = 10.3 Hz, 1 H, 6-H), 3.38 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4a,4b</sub> = <sup>3</sup>J<sub>4a,3</sub> = 8.9 Hz, 1 H, 4-Ha), 3.11 (dd, <sup>2</sup>J<sub>4b,4a</sub> = <sup>3</sup>J<sub>4b,3</sub> = 9.3 Hz, 1 H, 4-Hb), 3.00 (m, 1 H, 3-H), 2.88–2.75 (sh, 6 H, 10-H, 11-H), 1.41 (s, 9 H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR<sup>†</sup>** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.4 (s, C-5), 155.3 (s, C-7), 136.2 (d, C-2), 117.9 (t, C-1), 80.3 (s, C-8), 63.1 (d, C-6), 50.5 (t, C-4), 41.7, 41.2 (d, C-3), 30.1, 30.0 (2q, C-10, C-11), 28.2 (q, C-9).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.32 (bs, 1 H, 6-H), 1.42 (s, 9 H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR<sup>†</sup>** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.7 (s, C-5), 155.9 (s, C-7), 136.3 (d, C-2), 117.6 (t, C-1), 80.0 (s, C-8), 64.0 (d, C-6), 41.7, 41.2 (d, C-3), 28.3 (q, C-9).

**HPLC:** Chiracel ODH, Hexan: iPrOH 80:20, 1 ml/min

(*anti*)-**82**: t<sub>R</sub> = 15.35 min, 19.20 min

(*syn*)-**82**: t<sub>R</sub> = 12.89 min, 15.35 min

### Elementaranalyse:

C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Ber.	C 61.39	H 8.72	N 11.01
(254.33)	Gef.	C 61.56	H 8.68	N 11.41

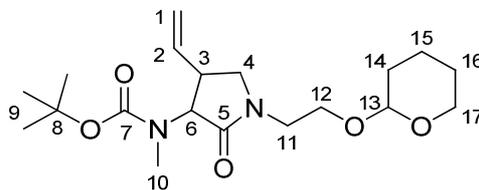
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [M] <sup>+</sup>	254.1630	254.1604

### 3-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-1-(2-tetrahydropyran-2-yloxyethyl)-4-vinylpyrrolidin-2-on (**83**)

Gemäß **AAV10** wurde Carbonat **80** (92 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) mit Chlortitantris-*iso*-propoxid (0.22 ml, 0.22 mmol, 1.1 Äq.) in Dichlormethan (2 ml) versetzt und zu einer Lösung aus HMDS (157 µl, 0.76 mmol, 3.8 Äq.) und *n*-BuLi (0.44 ml, 0.70 mmol, 3.5 Äq.) in Dichlormethan (2 ml) transferiert. Dazu wurde eine Lösung von Allylpalladiumchlorid (3.7 mg, 10.0 µmol, 5 mol%) und Triphenylphosphin (27.5 mg, 105 µmol, 52.5 mol%) in Dichlormethan (1 ml) getropft. Nach

beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Flashchromatograph, Gradient PE:EE, Start PE:EE 9:1 bis PE:EE 4:6) gereinigt. Das Allylierungsprodukt **83** (65 mg, 0.18 mmol, 88 % d. Th., 82 % ds(*anti*)) wurde als farbloses Öl isoliert.

$R_f$  (**83**) = 0.16 (PE:EE 1:1)



**83**

Hauptrotamer:

**$^1\text{H-NMR}^\star$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.80 (ddd,  $^3J_{2,1\text{cis}} = 17.5$  Hz,  $^3J_{2,1\text{trans}} = 9.8$  Hz,  $^3J_{2,3} = 8.2$  Hz, 1 H, 2-H), 5.19–5.11 (sh, 2 H, 1-Ha, 1-Hb), 4.67 (d,  $^3J_{6,3} = 10.8$  Hz, 1 H, 6-H), 4.58 (s, 1 H, 13-H), 3.90–3.80 (sh, 2 H, 12-Ha, 17-Ha), 3.71–3.35 (sh, 5 H, 4-Ha, 11-H, 12-Hb, 17-Hb), 3.27 (2d,  $^2J_{4b,4a} = ^3J_{4b,3} = 9.8$  Hz, 1 H, 4-Hb), 3.00 (ddd,  $^3J_{3,4a} = 18.3$  Hz,  $^3J_{3,4b} = ^3J_{3,2} = 9.1$  Hz, 1 H, 3-H), 2.84 (s, 3 H, 10-H), 1.80–1.70 (sh, 2 H, 14-Ha, 15-Ha), 1.58–1.48 (sh, 4 H, 14-Ha, 15-Ha, 16-H), 1.43 (s, 9 H, 9-H).

**$^{13}\text{C-NMR}^\star$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.5 (s, C-5), 156.0 (s, C-7), 136.4 (d, C-2), 117.9 (t, C-1), 98.9 (d, C-13), 80.3 (s, C-8), 65.4, 62.6, 62.5 (d, C-6, 2t, C-12, C-17), 49.8 (t, C-4), 43.2 (t, C-11), 42.1, 41.7 (d, C-3), 30.7 (q, C-10, t, C-14), 28.3 (q, C-9), 25.4 (t, C-16), 19.6 (t, C-15).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}^\star$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.27 (2d,  $^2J_{4b,4a} = ^3J_{4b,3} = 9.8$  Hz, 1 H, 4-Hb), 2.80 (s, 3 H, 10-H), 1.45 (s, 9 H, 9-H).

**$^{13}\text{C-NMR}^\star$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 136.9 (d, C-2), 117.7 (t, C-1), 110.0 (d, C-13), 80.0 (s, C-8), 42.1, 41.7 (d, C-3), 28.3 (q, C-9).

**HPLC:** *Chiracel ODH*, Hexan:*i*PrOH 90:10, 1 ml/min

(*anti*)-**83**:  $t_R$  = 41.35 min, 59.13 min

(*syn*)-**83**:  $t_R$  = 49.49 min, 52.01 min

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$	Ber.	C 61.93	H 8.75	N 7.60
(368.47)	Gef.	C 62.10	H 8.96	N 7.90

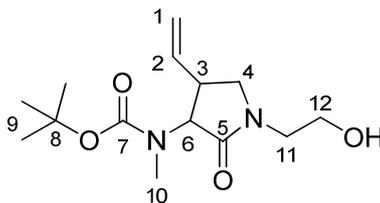
**HRMS (CI):**

	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ [M+H] <sup>+</sup>	369.2345	369.2380

**3-[(*tert.*-Butyloxycarbonyl)-methyl-amino]-1-(2-hydroxyethyl)-4-vinylpyrrolidin-2-on (84)**

Gemäß **AAV10** wurde Carbonat **81** (75 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) mit Chlortitantris-*iso*-propoxid (0.22 ml, 0.22 mmol, 1.1 Äq.) in Dichlormethan (2 ml) versetzt und zu einer Lösung aus HMDS (157  $\mu$ l, 0.76 mmol, 3.8 Äq.) und *n*-BuLi (0.44 ml, 0.70 mmol, 3.5 Äq.) in Dichlormethan (2 ml) transferiert. Dazu wurde eine Lösung von Allylpalladiumchlorid (3.7 mg, 10.0  $\mu$ mol, 5 mol%) und Triphenylphosphin (27.5 mg, 105  $\mu$ mol, 52.5 mol%) in Dichlormethan (1 ml) getropft. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Flashchromatograph, Gradient PE:EE, Start PE:EE 1:1 bis EE) gereinigt. Das Allylierungsprodukt **84** (29 mg, 0.10 mmol, < 50 % d. Th., 78 % ds(*anti*)) wurde als farbloses Öl isoliert, jedoch waren im NMR noch leichte Verunreinigungen zu erkennen, die nicht identifiziert werden konnten.

$R_f$  (**84**) = 0.18 (EE)

**84**

Hauptrotamer:

**$^1\text{H-NMR}^\star$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.77 (m, 1 H, 2-H), 5.20–5.10 (sh, 2 H, 1-Ha, 1-Hb), 4.40 (d,  $^3J_{6,3}$  = 9.6 Hz, 1 H, 6-H), 3.77 (sh, 2 H, 12-H), 3.56–3.45 (sh, 2 H, 4-Ha, 11-Ha), 3.36 (m, 1 H, 11-Hb), 3.25 (2d,  $^2J_{4b,4a}$  =  $^3J_{4b,3}$  = 9.8 Hz, 1 H, 4-Hb), 3.07 (ddd,  $^3J_{3,4a}$  = 17.8 Hz,  $^3J_{3,4b}$  =  $^3J_{3,2}$  = 8.9 Hz, 1 H, 3-H), 2.84 (s, 3 H, 10-H), 1.42 (s, 9 H, 9-H).

**$^{13}\text{C-NMR}^\star$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.7 (s, C-5), 155.9 (s, C-7), 136.5 (d, C-2), 118.1 (t, C-1), 80.5, 80.4 (s, C-8), 64.2 (d, C-6), 60.2 (t, C-12), 50.0 (t, C-4), 46.5 (t, C-11), 41.7 (d, C-3), 33.4 (q, C-10), 28.3 (q, C-9).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

**$^1\text{H-NMR}^\star$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.25 (2d,  $^2J_{4b,4a}$  =  $^3J_{4b,3}$  = 9.8 Hz, 1 H, 4-Hb), 1.43 (s, 9 H, 9-H).

**$^{13}\text{C-NMR}^\star$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.9 (s, C-5), 155.3 (s, C-7), 136.1 (d, C-2), 117.6 (t, C-1), 80.5, 80.4 (s, C-8), 60.6 (t, C-12), 49.8 (t, C-4), 46.6 (t, C-11), 42.2 (d, C-3), 33.4 (q, C-10), 28.3 (q, C-9).

**HPLC:** *Chiracel ODH*, Hexan:*i*PrOH 90:10, 1 ml/min

(*anti*)-**84**:  $t_R = 33.37$  min, 36.04 min

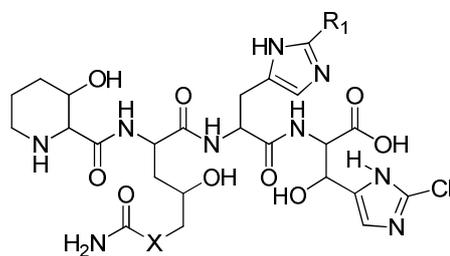
(*syn*)-**84**:  $t_R = 33.37/36.04$  min, 54.87 min

<b>HRMS (CI):</b>	Berechnet	Gefunden
$C_{14}H_{24}N_2O_4 [M]^+$	284.1736	284.1734

## 8 Zusammenfassung

### 8.1 Synthese wichtiger Intermediate und Derivate des antibiotischen Naturstoffs GE81112

Der Naturstoff GE81112 ist ein nicht-ribosomal synthetisiertes Tetrapeptid mit antibiotischer Wirkung. Er inhibiert spezifisch die Proteinbiosynthese von Prokaryoten, und zwar sowohl Gram-positiver als auch Gram-negativer Stämme. Der Angriff erfolgt dabei nach einem bisher einzigartigen Mechanismus, wodurch sich GE81112 hervorragend eignet zur Umgehung der vorherrschenden Resistenzentwicklung bei Pathogenen.



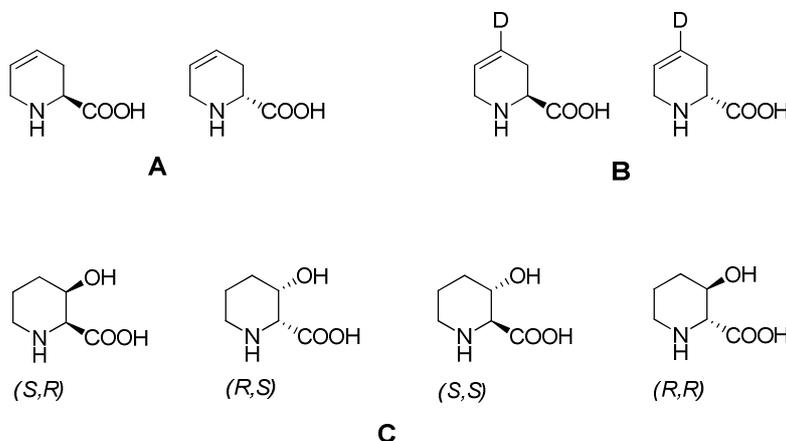
Faktor A: X = O, R<sub>1</sub> = H

Faktor B: X = O, R<sub>1</sub> = NH<sub>2</sub>

Faktor B<sub>1</sub>: X = NH, R<sub>1</sub> = NH<sub>2</sub>

Abbildung 8.1 Struktur des Naturstoffs GE81112

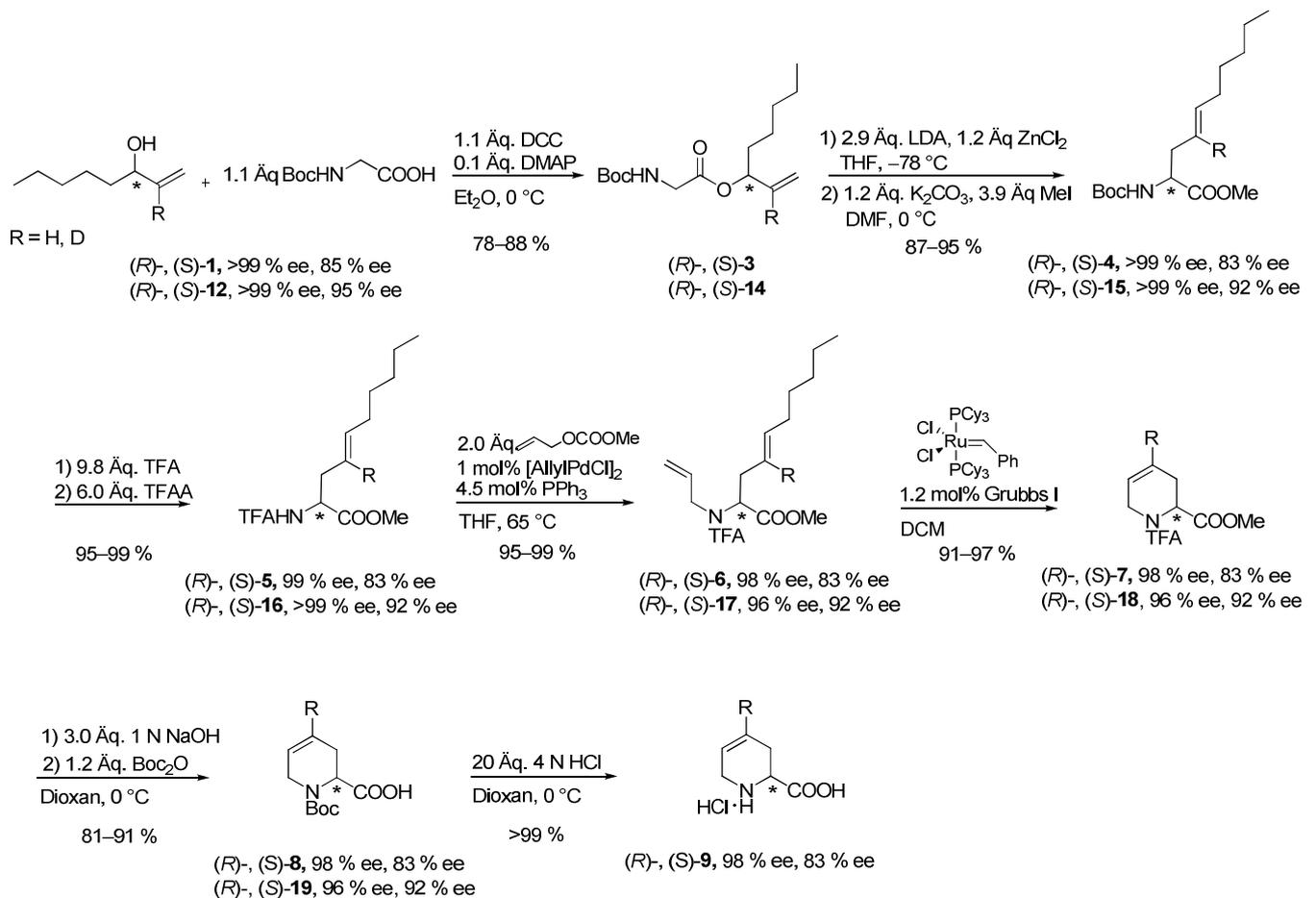
Zur Durchführung möglicher Biosynthesestudien an diesem Naturstoff sollten die Pipecolinsäure-Derivate (**A–C**) synthetisiert werden, die von der Arbeitsgruppe Müller für verschiedene Experimente mit der GeF-Hydroxylase, einem Schlüsselenzym der GE81112-Biosynthese benötigt wurden. Denn es wurde vermutet, dass das untersuchte Enzym die nachfolgenden Substrate entweder umsetzt (**A, B**) oder aber herstellt (**C**; Schema 8.1).



Schema 8.1 Zu synthetisierende Pipecolinsäure-Einheiten

### 8.1.1 Synthese der Baikiain-Derivate **A** und **B**

Die Synthese aller Isomere der Baikiain-Einheiten **A** und **B** gelang in durchgängig hohen Ausbeuten und nahezu ohne Verlust der anfänglich über Racematspaltung eingeführten Chiralität (Schema 8.2). Schlüsselschritte der Synthese waren eine Esterenolat-Claisen Umlagerung (**3** → **4**), eine allylische *N*-Alkylierung (**5** → **6**) und eine Ringschlussmetathese (**6** → **7**), wodurch schließlich die gewünschte Säure **9** zugänglich war. Mit den hergestellten Verbindungen durchgeführte Kinetikmessungen bewiesen eine stereospezifische Substrataffinität der untersuchten GeF-Hydroxylase. Als Konsequenz dieses Befundes konnte postuliert werden, dass die durch das Enzym katalysierte Einführung der Hydroxylgruppe daher wohl bereits an der freien Pipecolinsäure stattfindet, also in einem sehr frühen Schritt der Biosynthese (vgl. Kap. 3.1.2, Seite 32).



Schema 8.2 Syntheschema verschiedener Baikiain-Derivate

### 8.1.2 Synthese der Hydroxy-Pipecolinsäure Isomeren **C**

Zur Aufklärung der absoluten Konfiguration der von der GeF-Hydroxylase produzierten Hydroxy-pipecolinsäure **C** wurden ihre vier möglichen Fmoc-geschützten Isomere **35** als Referenzsubstanzen hergestellt (Schema 8.3). Nahezu alle Schritte der entwickelten Synthesesequenz

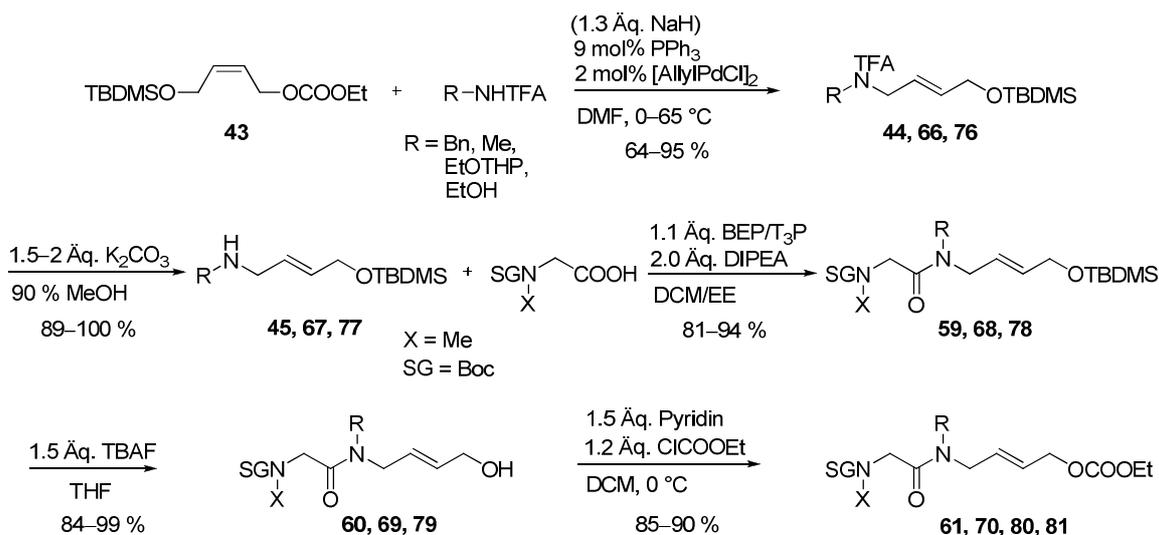


## 8.2 Palladium katalysierte intramolekulare allylische Alkylierung von Amidolenaten

Ziel des zweiten Teils der Arbeit war die Entwicklung einer intramolekularen allylischen Substitution von Amidolenaten, und damit verbunden die Synthese geeigneter Cyclisierungsvorstufen.

### 8.2.1 Synthese geeigneter Cyclisierungsvorstufen

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine effiziente Synthesestrategie zur Herstellung eines für die Cyclisierung geeigneten Allylsubstrat-Typus entwickelt werden. Das erarbeitete Protokoll führte in allen Reaktionsschritten zu durchgängig hohen Ausbeuten (Schema 8.4). Anfängliche Allylierungsexperimente zeigten, dass vor allem Sarkosinderivate ( $X = \text{Me}$ ) gute Ergebnisse erbrachten, während Allylsubstrate mit  $X = \text{H/Boc}$  nicht oder nur mäßig cyclisierten. Als *N*-terminale Schutzgruppe am Amid bewährte sich die Boc-Gruppe. Zur Erweiterung des Substratspektrums wurden Allylsubstrate mit unterschiedlichen Resten *R* synthetisiert (Schema 8.4).

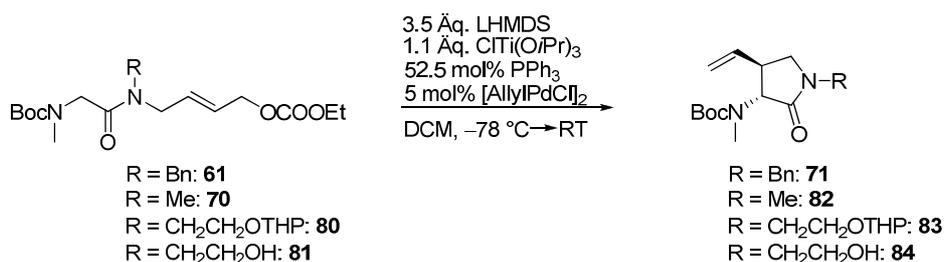


Schema 8.4 Synthese einer geeigneten Cyclisierungsvorstufe

### 8.2.2 Durchführung der intramolekularen allylischen Substitution

Die intramolekulare allylische Substitution der synthetisierten Allylsubstrate gelang nach Ermittlung der geeigneten Reaktionsbedingungen in guten bis sehr guten Ausbeuten und ordentlichen Selektivitäten (Tabelle 8.1). Dabei konnte beobachtet werden, dass Allylsubstrate, die eine funktionalisierte Seitenkette am Amid-Stickstoff aufwiesen (Tabelle 8.1, Eintrag 3–4) die höchsten Ausbeuten lieferten (Eintrag 3). Die Bedingung für deren gute Umsetzung war jedoch, dass die Seitenkette *R* nicht ungeschützt vorlag (Eintrag 4).

Tabelle 8.1 Intramolekulare allylische Alkylierung verschiedener Substrate



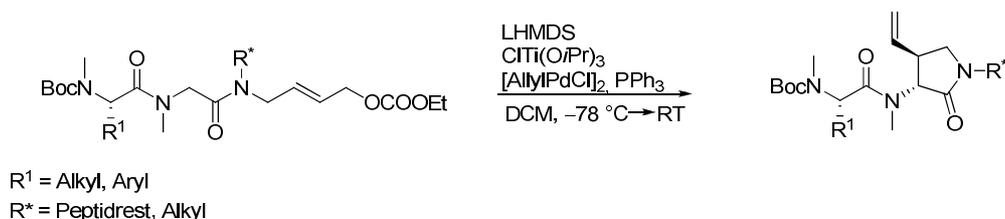
Eintrag	R	Edukt	Produkt	Ausbeute [%]	dr ( <i>anti:syn</i> )
1	Bn	<b>61</b>	<b>71</b>	75	87:13
2	Me	<b>70</b>	<b>82</b>	69	76:24
3	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OTHP	<b>80</b>	<b>83</b>	88	82:18
4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	<b>81</b>	<b>84</b>	<50	78:22

Somit gelang zum ersten Mal überhaupt die intramolekulare allylische Alkylierung mit einer Aminosäureeinheit als nucleophiler Reaktionskomponente.

### 8.2.3 Ausblick

Die entwickelte Methode dient der Modifizierung von Aminosäuren. Interessante Untersuchungen für zukünftige Arbeiten auf diesem Forschungsgebiet wären daher:

- die Durchführung der intramolekularen allylischen Alkylierung am Peptidrückgrat, um somit zu rigidisierten Konformationen zu gelangen (Schema 8.5; vgl. Kap. 4, Seite 58)
- Versuche zur Induktion von Chiralität über eine peptidische Seitenkette R<sup>1</sup> oder einen chiralen Rest R\* am Allylsubstrat (Schema 8.5)
- eine weitere Vergrößerung des Substratspektrums zur Manifestierung der mechanistischen Postulationen (vgl. Kap. 6.3.6, Seite 119–120)



Schema 8.5 Mögliche Perspektiven für die intramolekulare allylische Substitution

## 9 Literaturverzeichnis

---

- [1] S. Donadio, S. Maffioli, P. Monciardini, M. Sosio, D. Jabes, *J. Antibiot.* **2010**, 63, 423–430.
- [2] T. Binz, *Dissertation* **2009**, Universität Saarbrücken.
- [3] L. Brandi, A. Fabbretti, A. La Teana, M. Abbondi, D. Losi, S. Donadio, C. O. Gualerzi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, 103, 39–44.
- [4] T. Binz, S. I. Maffioli, M. Sosio, S. Donadio, R. Müller, *Journal of Biological Chemistry* **2010**, 285, 32710–32719.
- [5] L. Brandi *et al.*, *Biochemistry* **2006**, 45, 3692–3702.
- [6] C. Walsh, *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance* **2003**, American Society for Mikrobiologie, Washington, D.C.
- [7] T. Binz, D. O'Neill, S. Thies, S. Donadio, U. Kazmaier, R. Müller, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [8] A. L. Demain, J. Adrio, *Mol. Biotechnol.* **2008**, 38, 41–55.
- [9] M. Souli, I. Galani, H. Giamarellou, *Euro. Surveill.* **2008**, 13, 19045.
- [10] C. A. Arias, B. E. Murray, *N. Engl. J. Med* **2009**, 360, 439–443.
- [11] C. Nathan, *Nature* **2004**, 431, 899–902.
- [12] A. L. Demain, *Nat. Biotechnol.* **2002**, 20, 331–335.
- [13] A. L. Demain, *Nat. Biotechnol.* **1998**, 16, 3–4.
- [14] A. L. Demain, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1999**, 52, 455–463.
- [15] C. J. Thompson, D. Fink, L. D. Nguyen, *Genome Biol.* **2002**, 3, reviews1020–reviews1020.4.
- [16] J. Clardy, M. A. Fischbach, C.T. Walsh, *Nat. Biotechnol.* **2006**, 24, 1541–1550.
- [17] T. Kieser, M. Bibb, M. J. Buttner, K. F. Chater, D. A. Hopwood, *Practical Streptomyces Genetics* **2000**, Norwich, England.
- [18] T. Smith, *Nat. Struct. Biol.* **2000**, 7, 189–190.
- [19] H. Steinmetz *et al.*, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 5822–5832.
- [20] S. B. Singh, J. W. Phillips, J. Wang, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2007**, 10, 160–166.
- [21] J. Wang *et al.*, *Nature* **2006**, 441, 358–361.
- [22] F. E. Koehn, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2613–2617.
- [23] H. He, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, 67, 444–452.
- [24] F. Malpartida, D. A. Hopwood, *Nature* **1984**, 309, 462–464.
- [25] N. A. Campbell, J. B. Reece, J. Markl, *Biologie* **2004**, Pearson Studium, München.

- [26] M. A. Kohanski, D. J. Dwyer, J. J. Collins, *Nat. Rev. Mikrobiol.* **2010**, *8*, 423–435.
- [27] M. T. Madigan, J. M. Martinko, J. Parker, *Brock Mikrobiologie* **2003**, Spektrum Verlag Heidelberg, Berlin.
- [28] D. Schwarzer, M. A. Marahiel, *Naturwissenschaften* **2001**, *88*, 93–101.
- [29] R. Finking, M. A. Marahiel, *Annu. Rev. Microbiol.* **2004**, *58*, 453–488.
- [30] D. P. Frueh, H. Arthanari, A. Koglin, D. A. Vosburg, A. E. Bennett, C. T. Walsh, G. Wagner, *Nature* **2008**, *454*, 903–906.
- [31] A. Koglin, F. Lohr, F. Bernhard, V. V. Rogov, D. P. Frueh, E. R. Strieter, M. R. Mofid, P. Guntert, G. Wagner, C. T. Walsh, M. A. Marahiel, V. Dotsch, *Nature* **2008**, *454*, 907–U68.
- [32] C. T. Walsh, H. W. Chen, T. A. Keating, B. K. Hubbard, H. C. Losey, L. S. Luo, C. G. Marshall, D. A. Miller, H. M. Patel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 525–534.
- [33] H. D. Mootz, D. Schwarzer, M. A. Marahiel, *Chem. Bio. Chem.* **2002**, *3*, 490–504.
- [34] S. C. Wenzel, R. Müller, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 447–458.
- [35] X. Yin, T. M. Zabriskie, *Chembiochem.* **2004**, *5*, 1274–1277.
- [36] H. Chen, M. G. Thomas, S. E. O'Connor, B. K. Hubbard, M. D. Burkhardt, C. T. Walsh, *Biochemistry* **2001**, *40*, 11651–11659.
- [37] K. Buntin, S. Rachid, M. Scharfe, H. Blöcker, K. J. Weissman, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4595–4599.
- [38] S. A. Samel, M. A. Marahiel, L. O. Essen, *Mol. Biosyst.* **2008**, *4*, 387–393.
- [39] W. Chen, T. Huang, X. He, Q. Meng, D. You, L. Bai, J. Li, M. Wu, R. Li, Z. Xie, H. Zhou, X. Zhou, H. Tan, Z. Deng, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 10627–10638.
- [40] M. Steffensky, A. Mühlenweg, Z. X. Wang, S. M. Li, L. Heide, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 1214–1222.
- [41] T. W. Yu, L. Bai, D. Clade, D. Hoffmann, S. Toelzer, K. Q. Trinh, J. Xu, S. J. Moss, E. Leistner, H. G. Floss, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 7968–7973.
- [42] E. R. Strieter, F. H. Vaillancourt, C. T. Walsh, *Biochemistry* **2007**, *46*, 7549–7557; Z. Chang, P. Flatt, W. H. Gerwick, V. A. Nguyen, C. L. Willis, D. H. Sherman, *Gene* **2002**, *296*, 235–247; S. Garneau-Tsodikova, A. Stapon, D. Kahne, C. T. Walsh, *Biochemistry* **2006**, *45*, 8568–8578
- [43] G. M. Singh, F. H. Vaillancourt, J. Yin, C. T. Walsh, *Chem. Biol.* **2007**, *14*, 31–40; V. Pfeifer, G. J. Nicholson, J. Ries, J. Recktenwald, A. B. Schefer, R. M. Shawky, J. Schröder, W. Wohlleben, S. Pelzer, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 38370–38377.
- [44] G. B. Fodor, B. Colasanti, The Pyridine and Piperidine Alkaloids: Chemistry and Pharmacology. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; S. W. Pelletier, Ed; Wiley-Interscience: New York **1985**, *3*, 1; M. J. Schneider, Pyridine and Piperidine

- Alkaloids: An Update. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; S. W. Pelletier, Ed; Pergamon: Oxford **1996**, 10, 155; T. C. Morton, *Biochem. Syst. Ecol.* **1998**, 26, 379–401; E. N. Zografou, G. J. Tsiropoulos, L. H. Margaritas, *Entomol. Exp. Appl.* **1998**, 87, 125–132.
- [45] C. H. Sugisaki, P. J. Carroll, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3413–3416; T. D. Copeland, E. M. Wondrak, J. Toszer, M. M. Roberts, S. Oraszán, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, 169, 310–314; S. Hanesian, G. McNaughton-Smith, H. G. Lombart, W. D. Lubell, *Tetrahedron* **1997**, 53, 12789–12854.
- [46] M. A. Wijdeven, J. Willemsen, F. P. J. T. Rutjes, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2831–2844.
- [47] M. Quibell, A. Benn, N. Flinn, T. Monk, M. Ramjee, Y. Wang, J. Watts, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5689–5710.
- [48] S. D. Koulocheri, P. Magiatis, A. L. Skaltsounis, S. A. Haroutounian, *Tetrahedron* **2002**, 58, 6665–6671; C. Agimi, F. Couty, H. Mathieu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4001–4002; C. Alegret, X. Ginesta, A. Riera, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1789–1796; S. K. Chattopadhyay, S. P. Roy, T. Saha, *Synthesis* **2011**, 16, 2664–2670; R. C. Roemmele, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1866–1875; C. Greck, F. Ferreira, J. P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2031–2034; P. Kumar, M. S. Bodas, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8461–8463.
- [49] P. Kumar, M. S. Bodas, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 360–363.
- [50] L. Battistini, F. Zanardi, G. Rassu, P. Spanu, G. Pelosi, G. G. Fava, M. B. Ferrari, G. Casiraghi, *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 8, 2975–2987.
- [51] A. Jourdan, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7033–7036.
- [52] J. D. Scott, R. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8413–8416.
- [53] M. Horikawa, J. Busch-Petersen, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3843–3846.
- [54] N. Liang, A. Datta, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10182–10185.
- [55] W.-H. Chiou, G.-H. Lin, C.-W. Liang, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1748–1751.
- [56] S. Kim, Y. J. Yi, Y. H. Jung, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7289–7293.
- [57] Y. Yoshimura, C. Ohara, T. Imahori, Y. Saito, A. Kato, S. Miyauchi, I. Adachi, H. Takahata, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8273–8286.
- [58] M. Haddad, M. Larchevêque, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5223–5225.
- [59] M. He, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, 33, 401–407; A. Sandmann, F. Sasse, R. Müller, *Chem. Biol.* **2004**, 11, 1071–1079.
- [60] L. E. Khaw, G. A. Böhm, S. Metcalfe, J. Staunton, P. F. Leadlay, *J. Bacteriol.* **1998**, 180, 809–814; W. Namwat, H. Kinoshita, T. Nihira, *J. Bacteriol.* **2002**, 184, 4811–4818.
- [61] K. Faber, S. Riva, *Synthesis* **1992**, 895–910.

- 
- [62] K. Burgess, L. D. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129–6139.
- [63] R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656–2665.
- [64] A. Ullrich, *Dissertation* **2008**, Universität Saarbrücken.
- [65] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.
- [66] F. L. Zumpe, U. Kazmaier, *Synlett* **1998**, 1199–1200.
- [67] F. L. Zumpe, *Dissertation* **1999**, Universität Heidelberg.
- [68] P. Schwab., R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.
- [69] H. Mori, T. Shibasaki, Y. Uozaki, K. Ochiai, A. Ozaki, *Appl. Environ. Microbiol.* **1996**, *62*, 1903–1907.
- [70] H. Mori, T. Shibasaki, K. Yano, A. Ozaki, *J. Bacteriol.* **1997**, *179*, 5677–5683.
- [71] C. C. Lawrence, W. J. Sobey, R. A. Field, J. E. Baldwin, C. J. Schofield, *Biochem. J.* **1996**, *313*, 185–191.
- [72] C. Kees, *Examensarbeit* **2011**, Universität Saarbrücken.
- [73] E. B. Bates, E. R. H. Jones, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1954**, 1854–1860.
- [74] J. N. Koral, *Die Makromolekulare Chemie* **2003**, *62*, 148–163.
- [75] Produktbeschreibung von Crotonaldehyd: [www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_DE\\_CB6733702.htm](http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_DE_CB6733702.htm)
- [76] P. Ding, M. J. Miller, Y. Chen, P. Helquist, A. J. Oliver, O. Wiest, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1805–1808.
- [77] A. B. Hughes, M. M. Sleeb, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 3079–3088.
- [78] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 113–158; A. Schaller, *Bioactive peptides as signal molecules in plant defense, growth and development*, Vol. 25 (Hrsg.: A.U. Rahman), Elsevier Science Bv, Amsterdam, Netherlands, **2001**, 367–411.
- [79] 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; J. F. Borel, Z. L. Kis, *Transplant. Proc.* **1991**, *23*, 1867–1874; H. F. Stähelin, *Experientia* **1996**, *52*, 5–13; K. Heusler, A. Pletscher, *Swiss Med. Wkly.* **2001**, *131*, 299–302.
- [80] C. Hulme, K. Moriarty, F.-C. Huang, J. Mason, D. McGarry, R. Labaudiniere, J. Souness, S. Djuric, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 399–404; U. Schwabe, M. Miyake, Y. Ohga, J. W. Daly, *Mol. Pharmacol.* **1976**, *12*, 900–910; M. C. Marivet, J.-J. Bourguignon, C. Lugnier, A. Mann, J.-C. Stoclet, C.-G. Wermuth, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1450–1457; G. Fenton, J. S. Mason, M. N. Palfreyman, A. J. Ratcliffe, *W.O. Pat.* 9427947 **1994**; G. Fenton, J. S. Mason, M. N. Palfreyman, A. J. Ratcliffe, *W.O. Pat.* 9318024 **1993**; P. E.

- Bender, S. B. Christensen, K. M. Esser, C. J. Forster, M. D. Ryan, P. L. Simon, *W.O. Pat.* **9200968** **1992**.
- [81] K. L. Rinehardt, Jr., J. B. Gloer, J. C. Cook, Jr., S. A. Mizesak, T. A. Scahill, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1857–1859; D. P. Levine, *Clin. Inf. Dis.* **2006**, *42*, 5–12.
- [82] D. Kahne, C. Leimkuhler, W. Lu, C. Walsh, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 425–448; F. v. Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194–5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072–5129.
- [83] D. S. Kemp, E. T. Sun, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3759–3760; D. S. Kemp, P. McNamara, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3761–3764; U. Nagai, K. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 647–650; E. D. Thorsett, E. F. Harris, S. Aster, E. R. Peterson, D. Taub, A. A. Patchett, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *111*, 166–171; N. Manesis, M. Hassan, R. Glaser, M. Goodman, *M. Biopolymers* **1986**, *25*, 97–107; D. S. Kemp, P. E. McNamara, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5834–5838; Z. Prochazka, M. Lebl, T. Barth, J. Hlavacek, A. Trka, M. Budesinsky, K. Jost, *Collect. Czech. Commun.* **1984**, *49*, 642–652; R. M. Freidinger, D. S. Perlow, W. C. Randall, R. Saperstein, B. H. Arison, D. F. Veber, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1984**, *23*, 142–150; R. Biopolymersperstein, *Science* **1980**, *210*, 656; M. A. Cascieri, G. G. Chicchi, R. M. Freidinger, C. D. Colton, D. S. Perlow, B. Williams, N. R. Curtis, A. T. McKnieht, J. J. Maguire, D. F. Veber, T. Liang, *Mol. Pharmacol.* **1985**, *29*, 34–38.
- [84] R. M. Freidinger, D. F. Veber, D.S. Perlow, J. R. Brocks, R. Saperstein, *Science* **1980**, *210*, 656–658.
- [85] G. M. Pauletti, S. Gangwer, T. J. Siahaan, J. Aubé, R. T. Borchardt, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *27*, 235–256; L. Gentilucci, *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 19–38.
- [86] J. Deska, U. Kazmaier, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 7355–7385.
- [87] S. Datta, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 872–880.
- [88] S. Datta, A. Bayer, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, DOI: 10.1039/c2ob26351c.
- [89] L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim **1995**.
- [90] T. Hayashi, I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Verlag Chemie, Weinheim **1993**, 325–365; B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 355–364.
- [91] P. A. Evans, *Modern Rhodium-catalyzed Organic Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim **2005**.
- [92] S. W. Zhang, T. Mitsudo, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *450*, 197–207; T. Kondo, H. Ono, N. Satake, T. Mitsudo, Y. Watanabe, *Organometallics* **1995**, *14*, 1945–1953; Y. Morisaki, T. Kondo, T. Misudo, *Organometallics* **1999**, *18*, 4742–4746; B.

- M. Trost, P. L. Fraisse, Z. T. Ball, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1101–1103; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059–1061.
- [93] R. Takeuchi, M. Kashio, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 268–270; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 263–265; J. P. Janssen, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8025–8026; B. Bartels, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **1999**, 741–742; R. Takeuchi, K. Tanabe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2051–2054; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1975–1978.
- [94] J. L. Roustan, J. Y. Merour, F. Houlihan, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3721–3724; Y. Xu, B. Zhou, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 974–977; B. Zhou, Y. Xu, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4419–4421; D. Enders, B. Jandeleit, S. von Berg, G. Raabe, J. Runsink, *Organometallics* **2001**, *20*, 4312–4332; B. Plietker, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1497–1501; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *43*, 1469–1473; B. Plietker, *Synlett* **2010**, *14*, 2049–2058.
- [95] J.-L. Malleron, J.-C. Fiaud, J.-Y. Legros, *Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions*, Academic Press, San Diego **1997**.
- [96] J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387–4388.
- [97] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; C. G. Frost, J. Howarth, J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089–1122; J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361–4401; B. M. Trost, S. A. Godleski, *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4*, Pergamon Press, Oxford **1991**, 585–661.
- [98] M. Johannsen, K. Anker Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689–1708; I. Lyothier, C. Defieber, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6350–6353; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6204–6206.
- [99] B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385–393; B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4730–4743; G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257–276; C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089–1122; J. M. J. Williams, *Synlett* **1996**, 705–710.
- [100] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1199–1219; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1173–1192.
- [101] E. Negishi, A. de Meijere, *Handbook of Organopalladium Chemistry for organic Synthesis, Vol. II*, Wiley Interscience, New York **2002**; M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [102] P. B. Mackenzie, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2046–2054.
- [103] T. Yamamoto, M. Akimoto, O. Saito, A. Yamamoto, *Organometallics* **1986**, *5*, 1559–1567; H. Kurosawa, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 243–253.

- [104] T. Hayashi, T. Hagihara, M. Konishi, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7767–7768.
- [105] B. M. Trost, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7779–7781; R. E. Nordberg, J. E. Bäckvall, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, C24–C26; E. Keinan, M. Sahai, Z. Roth, A. Nudelman, J. Herzig, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3558–3566; M. Moreno-Mañas, J. Ribas, A. Virgili, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5328–5335; I. Stary, P. Kocovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4981–4982.
- [106] H. Kurosawa, S. Ogoshi, Y. Kawasaki, S. Murai, M. Miyoshi, I. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2813–2814; H. Kurosawa, H. Kajimura, S. Ogoshi, H. Yoneda, K. Miki, N. Kasai, S. Murai, I. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8417–8424.
- [107] J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907–1911.
- [108] T. Takahashi, Y. Jinbo, K. Kitamura, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5921–5924; P. R. Auburn, P. B. Mackenzie, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2033–2046; K. L. Granberg, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6858–6863.
- [109] A. Bayer, U. Kazmaier, *Cross-Coupling Reactions via  $\pi$ -Allyl Intermediates*, in press.
- [110] P. Corradini, G. Maglio, A. Musco, G. Paiaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 618–619.
- [111] Y. Tanigawa, K. Nishimura, A. Kawasaki, S.-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5549–5552.
- [112] J. W. Faller, M. E. Thomsen, M. J. Mattina, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2642–2653; J. Lukas, J. E. Ramakers-Blom, T. G. Hewitt, J. J. De Boer, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *46*, 167–177; B. Åkermark, S. Hansson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4587–4588; M. W. Hutzinger, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2918–2920; M. Sjögren, S. Hansson, P.-O. Norrby, B. Åkermark, *Organometallics* **1992**, *11*, 3954–3964.
- [113] M. Ogasawara, K. Takizawa, T. Hayashi, *Organometallics* **2002**, *21*, 4853–4861.
- [114] U. Kazmaier, F. L. Zumpfe, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1572–1574. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1468–1470.
- [115] G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **1989**, *89*, 257–276; T. Lübbers, in *Houben Weyl - Stereoselective Synthesis* (Eds.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Rulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1996**, 2429–2452; B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **1996**, *96*, 395–422.
- [116] B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2003**, *103*, 2921–2944; B. M. Trost, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 185–194.

- 
- [117] G. Weiß, G. Helmchen, U. Kazmaier, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2002**, 1270–1271.
- [118] G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203–214; G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336–345.
- [119] T. Doi, A. Yanagisawa, M. Miyazawa, K. Yamamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 389–392.
- [120] T. M. Pedersen *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9738–9742; D. Strand, P.-O. Norrby, T. Rein, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1879–1891.
- [121] E. Keinan, Z. Roth, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1769–1772.
- [122] E. Blart, J.P. Genêt, M. Safi, M. Savignac, D. Sinou, *Tetrahedron* **1991**, 50, 505–514.
- [123] B. M. Trost, C. A. Merlic, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 391, C23–C27.
- [124] N. Ono, I. Hamamoto, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1439–1443; R. Tanikaga, T. X. Jun, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1185–1191.
- [125] J. Tsuji, H. Ueno, Y. Kobayashi, H. Okumoto, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2573–2574; J. Tsuji, *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 197–206.
- [126] B. M. Trost, J. Vercauteren, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 131–134.
- [127] B. M. Trost, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3687–3696.
- [128] G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2539–2549; G. C. Lloyd-Jones, *Synlett* **2001**, 161–183; B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 235–236.
- [129] P. Fristrup, T. Jensen, J. Hoppe, P.-O. Norrby, *Chem. Eur. J.* **2006**, 20, 5352–5360.
- [130] K. Fagnou, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 26–49; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 26–47; G. C. Lloyd-Jones, S. C. Stephen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2321–2322.
- [131] B. Goldfuss, U. Kazmaier, *Tetrahedron* **2000**, 56, 6493–6496.
- [132] G. Poli, in *Transition Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Synthesis* (Ed.: U. Kazmaier), Springer, Berlin Heidelberg **2012**, 33–41.
- [133] U. Kazmaier, D. Stolz, K. Krämer, F. L. Zumpe, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1322–1329.
- [134] R. Prétôt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 337–339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 323–325.
- [135] M. D. K. Boele, P. C. J. Kamer, M. Lutz, A. L. Spek, J. G. de Vries, P. W. N. M van Leeuwen, G. P. F. Strijdonck, *Chem. Eur. J.* **2004**, 6232–6246; T. Hayashi *et al.*, *Chem. Commun.* **1997**, 561–562; T. Hayashi, M. Kawatsura, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1681–1687.
- [136] P. D. Curran, *Synthesis* **1988**, 417, 489–513.

- 
- [137] D. F. Taber, R. E. Ruckle, M. J. Hennessy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4077.
- [138] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1–20; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 1–20; *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1615–1626.
- [139] K. Yamamoto, R. Deguchi, Y. Ogimura, J. Tsuji, *Chem. Lett.* **1984**, 1657–1660.
- [140] G. Giambastiani, B. Pacini, M. Porcelloni, G. Poli, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 804–807.
- [141] G. Poli, G. Giambastiani, A. Mordini, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2962–2965.
- [142] D. Madec, G. Prestat, E. Martini, P. Fristrup, G. Poli, P.-O. Norrby, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 995–998.
- [143] T. Hirao, J. Enda, Y. Ohshiro, T. Agewa, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *32*, 3079–3080; H. Inami, T. Ito, H. Urabe, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5919–5922.
- [144] G. Poli, G. Giambastiani, M. Malacria, S. Thorimbert, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6287–6289.
- [145] B. Ferber, S. Lemaire, M. M. Mader, G. Prestat, G. Poli, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4213–4216.
- [146] X. Bantreil, G. Prestat, A. Moreno, D. Madec, P. Fristrup, P.-O. Norrby, P. S. Pregosin, G. Poli, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2885–2896.
- [147] K. Yamamoto, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3089–3092; J. P. Genet, S. Grisoni, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4543–4546; T. Takemoto, Y. Nishikimi, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3527–3530.
- [148] G. Koch, A. Pfaltz, *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 2213–2216.
- [149] J. Bian, M. Van Wingerden, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7428–7429.
- [150] U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4067–4076.
- [151] U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 805–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 802–804.
- [152] U. Kazmaier, M. Pohlman, *Synlett* **2004**, 623–626.
- [153] K. Krämer, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8950–8953.
- [154] J. Deska, U. Kazmaier, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4654–4657; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4570–4573; J. Deska, U. Kazmaier, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6204–6211.
- [155] S. Thies, *Diplomarbeit* **2008**, Universität Saarbrücken.
- [156] J. Deska, *Dissertation* **2007**, Universität Saarbrücken.
- [157] F. Felluga, C. Forzato, F. Ghelfi, P. Nitti, G. Pitacco, U. M. Pagnoni, F. Roncaglia, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 527–536.
- [158] S. Kusuda, Y. Ueno, T. Tora, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1045–1062.
- [159] N. Kanbayashi, K. Onitsuka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5197–5199.

- [160] J. L. Abad, G. Villorbina, G. Fabrias, F. Camps, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7108–7113.
- [161] W. S. Johnson, R. Elliott, J. D. Elliott, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2904–2905.
- [162] L. Wirtz, *Dissertation 2012*, Universität Saarbrücken.
- [163] D. S. Perlow *et al.*, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4394–4400.
- [164] K. Krämer, *Dissertation 2008*, Universität Saarbrücken.



# Danksagung

---

Bei Herrn Prof. Dr. Uli Kazmaier bedanke ich mich ganz herzlich für die interessante Themstellung und die hervorragende Betreuung. Es ist schön solch einen Chef zu haben, der für seine Mitarbeiter immer ein offenes Ohr hat, und mit aufbauenden Worten und „Schulterplätscher“ stets die manchmal schwindende Motivation wieder zurückholt;-).

Herrn Prof. Dr. Theophil Eicher danke ich für sein Interesse an meiner Arbeit und die damit verbundene Bereitschaft die Zweitkorrektur zu übernehmen.

Mein Dank geht auch an alle unsere Festangestellte: an Heike und Frau Harling für die Messung aller CHN-Proben; an Rudi für die Messung zahlreicher Massen und seine technische Hilfe, wenn die HPLC mal wieder nicht so wollte wie sie sollte; an Thomas und Joachim dafür, dass sie sich um alle elektrischen und technischen Problemfälle gekümmert haben.

Allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Kazmaier danke ich für die wundervollen Jahre: Jan und Daniel vor allem für ihre hohe Hilfsbereitschaft bei chemischen Problemen jeglicher Art; Christina, Frauke und Saskia besonders für die unterhaltsamen Küchenplausche nach dem Mittagessen und die gemeinsamen außeruniversitären Veranstaltungen; Dominik, Lisa, Tamara, Jens, Philipp, Samia, Pulakesh, Anton und Manuel für eine lustige und wirklich angenehme Zeit mit euch. Wenn so viele Leute aufeinander treffen, geht es natürlich nicht immer nur harmonisch zu. Doch Gott sei Dank ist es bisher noch immer gelungen aufkommende Probleme irgendwie zu lösen, spätestens beim gemeinsamen Bier oder Schnaps;-). Vielen Dank außerdem an Geli, die man einfach mit allen möglichen Problemen belämmern darf und der es wie selbstverständlich gelingt auch eine Antwort darauf zu finden.

Mein besonderer Dank gilt den Menschen, mit denen ich den wohl größten Teil meiner Arbeitszeit verbracht habe: meinen aktuellen und ehemaligen Kollegen in E.01 -Buko, Lisa, Judith, Rupsha und unserem Adoptivkind Claudia. Danke für die vielen lustigen Stunden, eure offenen Ohren, die wertvollen Ratschläge, das angenehme Arbeitsklima und für die einfach schöne Zeit!! Ein ebenso herzliches Dankeschön geht an Michael, besser bekannt als Dr. Bauer oder auch Dr. Moustache. Egal ob chemische oder seelische Probleme anstanden für ALLES wurde eine Lösung gefunden. Es war und ist einfach eine Wohltat solch einen Dokter zur Seite zu haben;-).

Außerdem danke ich meinem Freundeskreis. Danke, dass ich mich auf euch verlassen kann und ihr immer da seid, wenn ihr gebraucht werdet.

Am Schluß stehen bekanntlich die allerwichtigsten Menschen. Hier möchte ich Christoph und meine Familie erwähnen. Alles aufzuzählen wofür ich euch danke, würde den Rahmen sprengen, aber eines sollt ihr wissen: Ich bin wirklich unglaublich froh, dass es euch gibt. Ihr lasst mich nie allein, sondern macht mir immer Mut und findet stets die passenden Worte, wenn ich nicht mehr weiter weiss. Danke dafür!!!