

**Ruthenium- und Palladium-katalysierte
Allylische Alkylierungen
chelatisierter Glycin- und Peptidenolate**

Dissertation

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

vorgelegt von
Dipl.-Chem. Anton Bayer

Saarbrücken

2013

Die vorliegende Arbeit wurde von Mai 2009 bis November 2013 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Kazmaier an der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III der Universität des Saarlandes angefertigt.

Tag des Kolloquiums: 07.02.2014

Dekan: Prof. Dr. Volkhard Helms

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

Vorsitz: Prof. Dr. Johann Jauch

Akad. Mitarbeiter: Prof. Dr. Andreas Speicher

*Wir neigen viel zu sehr dazu, Dingen, die das Ergebnis vieler Ursachen sind,
einer einzigen zuzuschreiben.*

Justus Freiherr von Liebig

meiner Familie

Abstract

In the course of the present thesis Ruthenium- and Palladium-catalyzed allylic alkylations of chelated glycine ester and peptide enolates were realized. Thereby, especially the regio- and stereoselectivity with monosubstituted, terminal allylic substrates was examined. Under Ru-catalyzed conditions a strong regioselectivity was observed in the reaction of linear and branched allylic substrates with Zn-chelated glycine ester enolates. Besides, linear Z-configured substrates delivered the corresponding unsaturated amino acid derivatives under retention of the olefin geometry. The alkylations of optically active, branched substrates proceeded with a complete chirality transfer, which enabled the reaction to be performed in a fully enantiospecific manner. Furthermore, the substrate scope of the Ru-catalyzed allylic alkylation was extended to cyclic carbonates as allylic substrates, which provided a stereoselective access to ring-substituted homoserine lactone derivatives. Additionally, C-terminal dipeptide ester enolates were successfully applied as nucleophiles in Ru-catalyzed allylic alkylations. To further extend the range of possible nucleophiles internal tripeptide amide enolates were evaluated in Pd- and Ru-catalyzed allylic alkylations. This approach allowed the highly diastereoselective introduction of allylic sidechains at the central position of various tripeptides.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Ruthenium- und Palladium-katalysierten Allylischen Alkylierungen von chelatisierten Glycinester- und Peptidenolaten. Der Focus lag auf der regio- und stereoselektiven Umsetzung von monosubstituierten, terminalen Allylsystemen. Unter Ru-katalysierten Bedingungen wurde in der Reaktion von linearen und verzweigten Allylsubstraten mit Zn-chelatisierten Glycinesterenolaten eine starke Regioselectivität beobachtet. Zudem führten lineare Z-konfigurierte Substrate unter Erhalt der Olefinegeometrie zu den entsprechenden ungesättigten Aminosäurederivaten. Mit optisch aktiven, verzweigten Substraten erfolgte ein vollständiger Chiralitätstransfer auf die Substitutionsprodukte, was eine enantiospezifische Reaktionsführung ermöglichte. Ferner wurde das Substratspektrum der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit chelatisierten Enolaten auf cyclische Carbonate als Allylsubstrate ausgedehnt, wodurch ein stereoselektiver Zugang zu ringsubstituierten Homoserinlactonderivaten erhalten wurde. Desweiteren ließen sich die Ru-katalysierten Allylischen Alkylierungen auch auf C-terminale Dipeptidesterenolate als Nucleophile übertragen. Zur Erweiterung der Bandbreite an möglichen Nucleophilen für die Allylische Alkylierung wurden zudem interne Tripeptidamidenolate evaluiert. Unter Pd- oder Ru-katalysierten Bedingungen gelang auf diese Weise die hochdiastereoselektive Einführung allylischer Seitenketten an der zentralen Position von verschiedenen Tripeptiden.

Inhalt

1	Einleitung.....	1
2	Kenntnisstand.....	5
2.1	Übergangsmetall-katalysierte Allylische Substitution.....	5
2.1.1	Allgemeine mechanistische Betrachtungen.....	6
2.1.2	Dynamische Isomerisierungen von Allylmetall-Komplexen.....	7
2.1.3	Besonderheiten verschiedener Übergangsmetalle in der Allylischen Substitution.....	10
2.2	Ruthenium-katalysierte Allylische Substitution.....	14
2.2.1	Pionierarbeiten in der Ru-katalysierten Allylischen Substitution.....	14
2.2.2	Verzweigt-selektive Ru-katalysierte Allylierungen.....	16
2.2.3	Linear-selektive Ru-katalysierte Allylierungen.....	32
2.2.4	Regioretention in Ru-katalysierten Allylierungen.....	34
2.3	Cyclische Carbonate in der Allylischen Substitution.....	39
2.3.1	Allylische Substitutionen mit cyclischen Carbonaten und weichen Nucleophilen.....	39
2.3.2	Allylische Substitutionen mit cyclischen Carbonaten und harten Nucleophilen.....	43
2.4	Chelatisierte Aminosäure- und Peptidenolate in der Allylischen Substitution.....	44
2.4.1	Allylische Alkylierungen von chelatisierten Aminosäureesterenolaten mit 1,3-disubstituierten Allylsubstraten.....	45
2.4.2	Allylische Alkylierungen von chelatisierten Aminosäureesterenolaten mit monosubstituierten Allylsubstraten.....	47
2.4.3	Allylische Alkylierungen von chelatisierten Peptidenolaten.....	51
3	Ergebnisse und Diskussion.....	53
3.1	Ruthenium-katalysierte Allylische Alkylierungen von Glycinesterenolaten.....	53
3.1.1	Einleitung.....	53
3.1.2	Optimierung der Reaktionsbedingungen.....	56
3.1.3	Untersuchungen zur Regioretention.....	62
3.1.4	Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen linearer Allylsubstrate.....	68
3.1.5	Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen verzweigter Allylsubstrate.....	70
3.1.6	Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen cyclischer Carbonate.....	75
3.2	Ruthenium-katalysierte Allylische Alkylierungen von Dipeptidesterenolaten.....	92
3.2.1	Erste Untersuchungen.....	93
3.2.2	Optimierung der Reaktionsparameter.....	96
3.2.3	Dipeptidallylierungen mit verzweigten, enantiomerenreinen Allylsubstraten.....	97

3.2.4	Konfigurationsaufklärung der Allylierungsprodukte	99
3.3	Palladium- und Ruthenium-katalysierte Allylische Alkylierungen von Tripeptiden	103
3.3.1	Einleitung	103
3.3.2	Synthesen der Peptidsubstrate	104
3.3.3	Pd-katalysierte Allylische Alkylierungen von Tripeptidamidenolaten	107
3.3.4	Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen von Tripeptidamidenolaten	110
3.3.5	Aufklärung der absoluten Konfiguration der Allylierungsprodukte	111
3.4	Palladium- und Ruthenium-katalysierte Allylische Alkylierungen von Tetrapeptiden	115
3.4.1	Synthese der Peptidsubstrate	115
3.4.2	Pd- und Ru-katalysierte Allylierung von einem Tetrapeptid	116
4	Experimenteller Teil	119
4.1	Allgemeine Angaben	119
4.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	121
4.3	Synthesen der Verbindungen	126
5	Zusammenfassung	211
6	Quellenverzeichnis	217
7	Anhang	225
7.1	Röntgenkristallstrukturdaten	225
7.2	Publikationsliste	257

Abkürzungsverzeichnis

AA	Allylische Alkylierung	DPPBSA	Diphenylphosphinobenzol-sulfonsäure
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	dr	Diastereomerenverhältnis
abs.	absolut	ds	Diastereoselektivität
AHL	<i>N</i> -acyliertes Homoserinlacton	E	Alkoxy-carbonyl
Äq.	Äquivalent	EA	Ethylacetat
BEP	2-Bromethylpyridin	<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalen	GC	Gaschromatographie
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	Gly	Glycyl
Bz	Benzoyl	HMDS	Hexamethyldisilazan
cod	1,5-Cyclooctadien	HOMO	<i>highest occupied molecule orbital</i>
cot	1,3,5-Cyclooctatrien	HPLC	Hochleistungsflüssigkeits-chromatographie
Cp	Cyclopentadienyl	HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl	HSL	Homoserinlacton
CT	Chiralitätstransfer	IBCF	Chlorameisensäureisobutylester
DC	Dünnschichtchromatographie	I	linear
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	L ^(*)	(chiraler) Ligand
DCM	Dichlormethan	lac	Lacton
DFT	Dichtefunktionaltheorie	LDA	Lithiumdiisopropylsilazid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
DMF	Dimethylformamid	LUMO	<i>lowest unoccupied molecule orbital</i>
DMSO	Dimethylsulfoxid	(Ü)M	(Übergangs-)metall
d. Th.	der Theorie	M.p.	Schmelzpunkt
DPPBA	Diphenylphosphinobenzoesäure		

Abkürzungsverzeichnis

Monophos	<i>N,N</i> -Dimethyl-dinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-amin	rs	Regioselektivität
MS	Massenspektrometrie	RT	Raumtemperatur
n.b.	Nicht bestimmt	SG	Schutzgruppe
Naph-diPIM	Naphtho[1,2- <i>b</i> :7,8- <i>b'</i>]dipyrroloimidazol	sIMes	1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-imidazolidin
NHC	<i>N</i> -heterocyclische Carbene	SIPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolidin
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin	T3P	1-Propan-phosphansäureanhydrid
NMR	Kernresonanzspektroskopie	Taniaphos	1-[α -(Dimethylamino)-2-(diphenylphosphino)benzyl]-2-diphenylphosphinoferrocen
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
Nu	Nucleophil	TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
PE	Petrolether	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
PHOX	Phosphinooxazolin	TFA	Trifluoracetyl
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl	THF	Tetrahydrofuran
PTSA	Toloulsulfonsäure	t_R	Retentionszeit
Pybox	Pyridylbisoxazolin	Ts	Tosyl
Pymox	Pyridylmonooxazolin	v	verzweigt
QS	Quorum Sensing	X	Abgangsgruppe
R	Rest	Z	Benzyloxycarbonyl
Rac.	Racemisch		
RDACat	Redox-mediated donor-acceptor catalyst		
R _f	Retentionsfaktor		

1

Einleitung

Durch den stetigen Fortschritt in den Biowissenschaften verschafft sich der Mensch ein zunehmend umfassenderes Bild von den chemischen Abläufen in lebenden Organismen. Die jüngeren Fachbereiche wie Genetik, Bioinformatik und Bioanalytik eröffnen den Zugang zu einer Fülle von bisher unbekanntem, pharmazeutisch interessanten Targets. Um diese oftmals sehr komplexen Strukturen, wie Enzyme, Rezeptoren oder Transportproteine, selektiv ansprechen zu können, sind genau definierte pharmazeutische Wirkstoffe erforderlich. Nicht selten bedient sich der Mensch hierzu aus der Schatzkiste der Natur, wobei eine Vielzahl dieser Naturstoffe, sowie die von ihnen abgeleiteten synthetischen Derivate, eine peptidische Grundstruktur aufweisen und somit auf den einfachsten Bausteinen des Lebens basieren – den Aminosäuren.

Der Aufbau maßgeschneiderter Moleküle erfordert den Einsatz effizienter und selektiver synthetischer Werkzeuge. Diesbezüglich haben in den vergangenen Jahrzehnten Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen die organische Synthese revolutioniert.^[1] Sie erschlossen eine Fülle neuer Möglichkeiten zum gezielten Aufbau und zur Modifikation hoch funktionalisierter Moleküle. Die überragende Bedeutung dieser Methoden wird unter anderem dadurch verdeutlicht, dass seit dem Jahr 2000 bereits drei Nobelpreise für die Forschung auf dem Gebiet der homogenen Katalyse vergeben wurden.

Palladium nimmt unter den Übergangsmetallen, die als Katalysatoren eingesetzt werden, eine führende Rolle ein.^[2] Speziell Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen, wie die Heck-Reaktion, Suzuki-, Negishi-, Stille- und Sonogashira-Kupplungen oder die verwandte Tsuji-Trost-Reaktion, haben

einen festen Platz im Repertoire des präparativen organischen Chemikers gefunden. Sie ermöglichen die Palladium-vermittelte Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen zwischen zwei unterschiedlichen Molekülen unter vergleichsweise milden Bedingungen. Gerade die Flexibilität in der Wahl der Reaktionspartner ist immens, weshalb Kreuzkupplungen besondere Bedeutung unter anderem in der kombinatorischen Synthese von Substanz-Bibliotheken erlangt haben.^[3] Ferner führte die hohe Chemoselektivität, die Toleranz verschiedener funktioneller Gruppen und oftmals die Möglichkeit einer asymmetrischen Reaktionsführung zu unzähligen Anwendungen in der Totalsynthese von Natur- und Wirkstoffen sowie in der industriellen Herstellung von Feinchemikalien (Abbildung 1-1). Zugleich haben sich neben Palladium aber auch andere Metalle der Platingruppe, wie zum Beispiel Iridium, Rhodium oder Ruthenium, als hervorragende Katalysatoren für etliche chemischen Transformationen erwiesen.

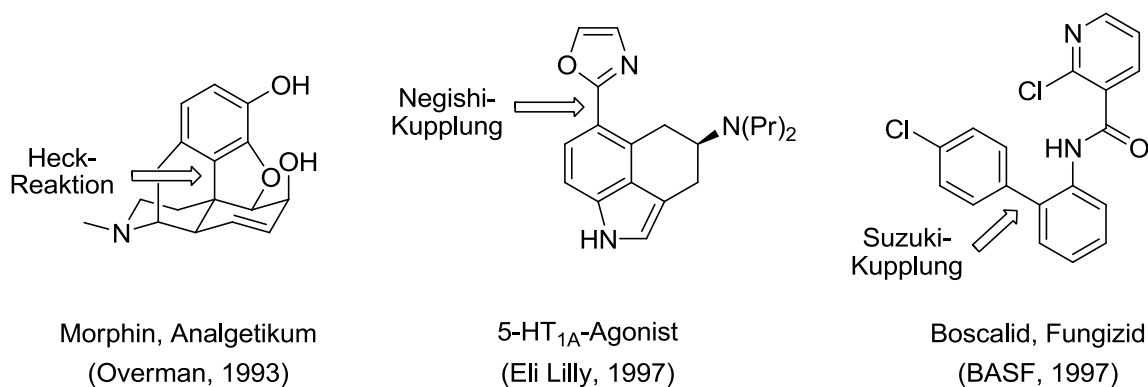
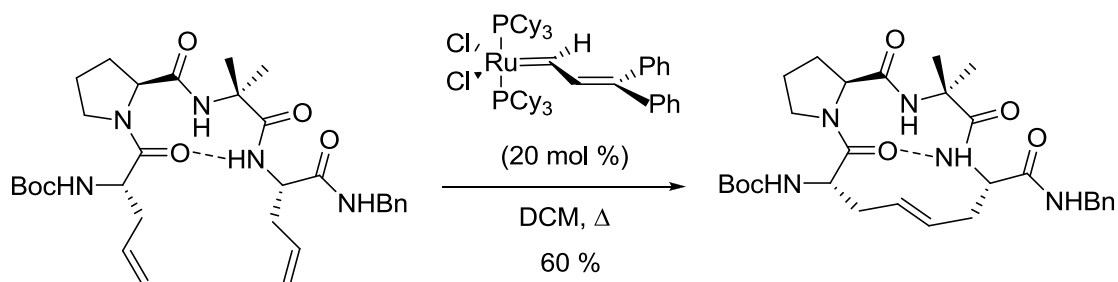


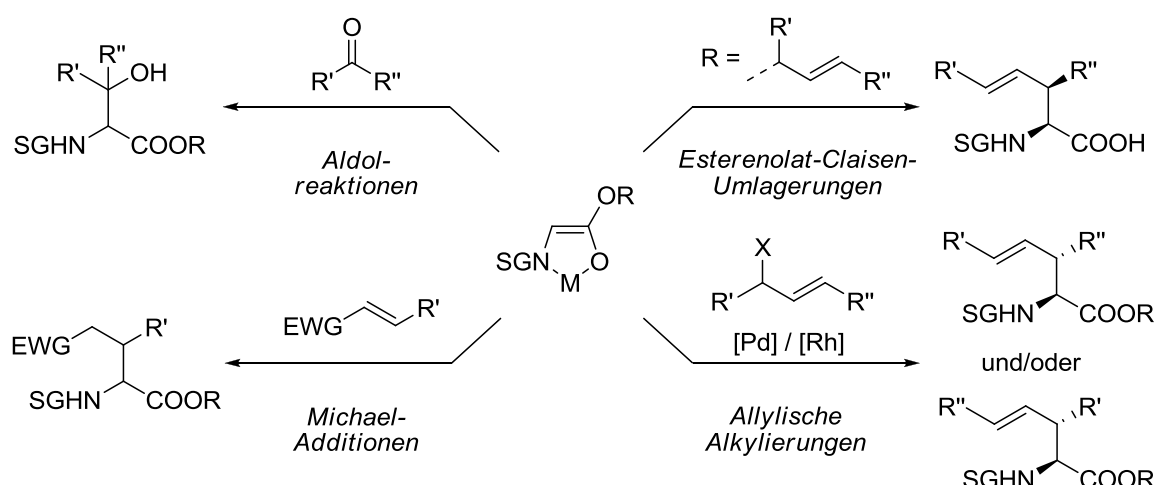
Abbildung 1-1: Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen in der Synthese von Naturstoffen, Pharmazeutika und Agrochemikalien.^[4]

Wissenschaftler sprechen gerne von der „Magie des Rutheniums“, was durchaus nicht unbegründet ist. Verbreitet ist heute die Anwendung von homogenen Ruthenium-Katalysatoren unter anderem in Oxidationen, (Transfer-)Hydrierungen, Isomerisierungen, Allylischen Substitutionen oder in den prämierten Metathese-Reaktionen (Schema 1-1).^[5] Mit seiner Position in der Mitte der zweiten Reihe des Übergangsmetallblocks liegt Ruthenium im Herzen des Periodensystems. Speziell diese zentrale Lage ist ursächlich für den facettenreichen Charakter des Rutheniums, das gleichermaßen die Eigenschaften der angrenzenden frühen und späten Übergangsmetalle vereint. Durch die Konfluenz von einerseits der hohen Reaktivität der Elemente zu seiner Rechten, und andererseits der weniger oxophilen und Lewis-aciden Natur derer zu seiner Linken, profitiert Ruthenium von den Eigenheiten seiner Nachbarn. Des Weiteren ist auch die Komplexchemie des Rutheniums von einer großen Vielfalt gekennzeichnet: Es weist von allen Elementen des Periodensystems die höchste Anzahl an Oxidationsstufen (-2 in $\text{Ru}(\text{CO})_4^{2-}$ bis +8 in RuO_4) auf, verbunden mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Koordinationsgeometrien. Damit besitzt es aufgrund der elektronischen und strukturellen Diversität, in Kombination mit einem niedrigen Redoxpotential und einer hohen Affinität zur Koordination von Heteroatomen, beträchtliches Potential im Bereich der Übergangsmetall-Katalyse, weshalb Ruthenium von Sir Geoffrey Wilkinson auch liebevoll als das "Element des Connaisseurs" bezeichnet wurde.^[6]



Schema 1-1: Ruthenium-katalysierte Ringschlussmetathese in der Synthese eines Disulfid- β -Turn-Analogons.^[7]

Eines der Hauptforschungsgebiete der Arbeitsgruppe Kazmaier befasst sich mit der Entwicklung neuer Synthesemethoden unter Verwendung von chelatverbrückten Aminosäure- und Peptidesterenolaten und deren Anwendung in der Synthese von atypischen Aminosäuren sowie zur Modifikation von Peptiden. Solche chelatisierten Enolate haben sich in Vergangenheit als potente Nucleophile unter anderem für Aldol-Reaktionen, Michael-Additionen, Esterenolat-Claisen-Umlagerungen sowie Palladium- und Rhodium-katalysierte Allylische Alkylierungen bewährt (Schema 1-2).^[8]

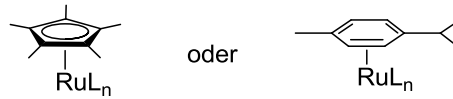


Schema 1-2: Auswahl von Einsatzgebieten chelatisierter Aminosäureenolate.^[8]

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung von regio- und stereoselektiven, Ruthenium-katalysierten Allylischen Alkylierungen von chelatisierten Aminosäure- und Peptidesterenolaten (Schema 1-3). In erster Linie lag der Focus dabei auf einer Erweiterung des Produktspektrums, das bisher durch die Palladium- und Rhodium-katalysierten Varianten abgedeckt war. Zu diesem Zweck sollten die charakteristischen Besonderheiten von Ruthenium-Katalysatoren bezüglich der in den Allylierung von chelatisierten Enolaten mit isomeren Allylsubstraten auftretenden Regio- und Diastereoselektivitäten untersucht werden. Dabei sollten speziell terminale Allylsysteme zum Einsatz kommen, welche mit Palladium und Rhodium in vielen Fällen Probleme bereiten können. Weiterhin sollte der Chiralitätstransfer von optisch aktiven Allylsubstraten auf die Substitutionsprodukte und damit die Möglichkeit einer enantioselektiven Reaktionsführung evaluiert werden. Im Zuge dieser Experimente sollte auch der Einfluss der Struktur der als Nucleophile verwendeten Aminosäurederivate auf die Reaktivität und die Selektivitäten näher untersucht werden. Weitere mittelfristige Ziele waren der Einsatz von funktionalisierten Allylsubstraten und die diastereoselektive Allylische Alkylierung von Peptiden.

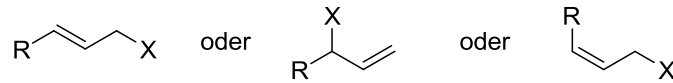


Katalysator

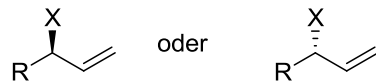


Allylsubstrat

1) Regio- und Diastereoselektivität in Abhängigkeit von der Substratstruktur

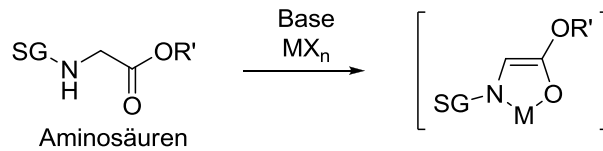


2) Chiralitätstransfer mit optisch aktiven Substraten

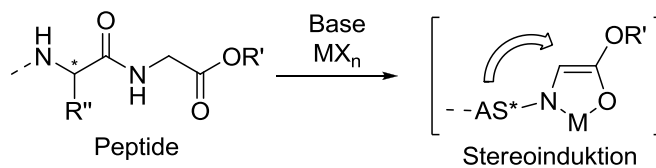


Nucleophil

1) Regio- und Diastereoselektivität in Abhängigkeit von der Nucleophilstruktur



2) Diastereoselektivität mit optisch aktiven Peptidnucleophilen



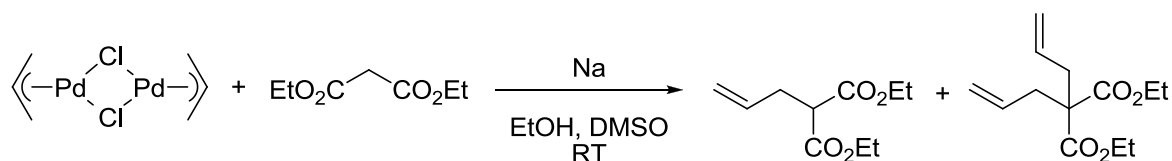
Schema 1-3: Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen als Zielsetzung der Promotionsarbeit.

2

Kennntnisstand

2.1 Übergangsmetall-katalysierte Allylische Substitution

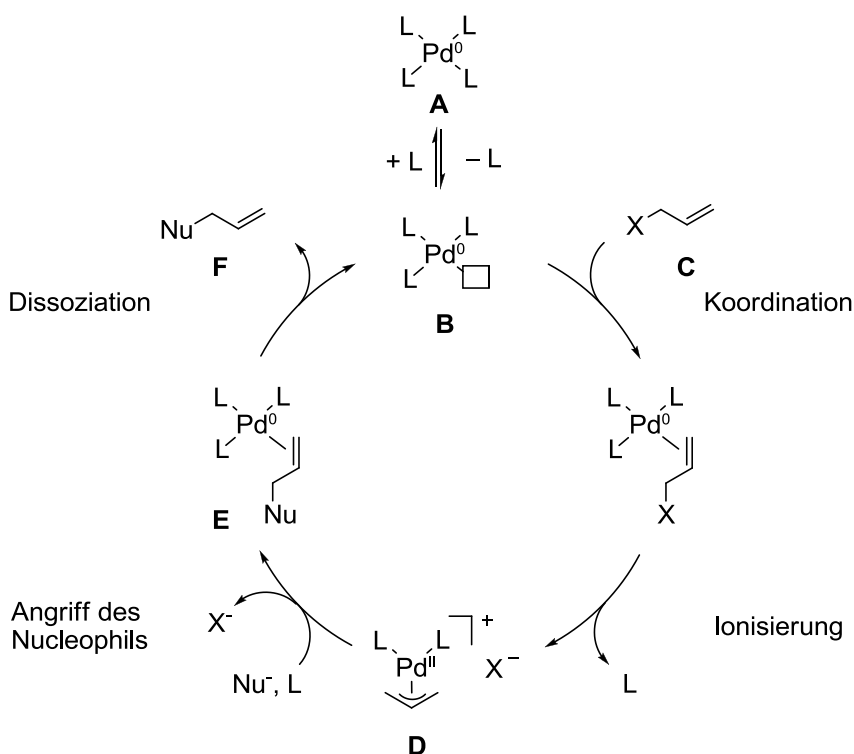
Seit ihrer Entdeckung, 1965 durch Tsuji,^[9] und der Entwicklung einer asymmetrischen Variante 1973 durch Trost,^[10] hat die zunächst stöchiometrische und später katalytische, Palladium-vermittelte Allylische Alkylierung, die sog. Tsuji-Trost-Reaktion,^[11] schnell das Interesse zahlreicher Forschergruppen erweckt (Schema 2-1). Im Allgemeinen ermöglicht sie die Palladium-katalysierte Umsetzung aktivierter Allylsubstrate, wie Allylhalogenide, -ester oder -carbonate, und verschiedener Carbo- oder Heteroatom-Nucleophile, unter milden Bedingungen zu den entsprechenden Substitutionsprodukten. Als Katalysatoren für diesen Reaktionstyp können neben Palladium^[1a, 2a, 12] jedoch auch Komplexe anderer Übergangsmetalle, wie u.a. Nickel,^[13] Iridium,^[14] Rhodium,^[15] Ruthenium,^[16] Eisen,^[17] Molybdän^[18] oder Wolfram^[18a] eingesetzt werden. Dabei weist jedes Metall seine eigenen Stärken und Schwächen auf, wodurch sie sich in vielen Fällen bezüglich des Substratspektrums und der Selektivitäten komplementär ergänzen.



Schema 2-1: Erste (stöchiometrische) Allylische Alkylierungen durch Tsuji *et al.*^[9]

2.1.1 Allgemeine mechanistische Betrachtungen

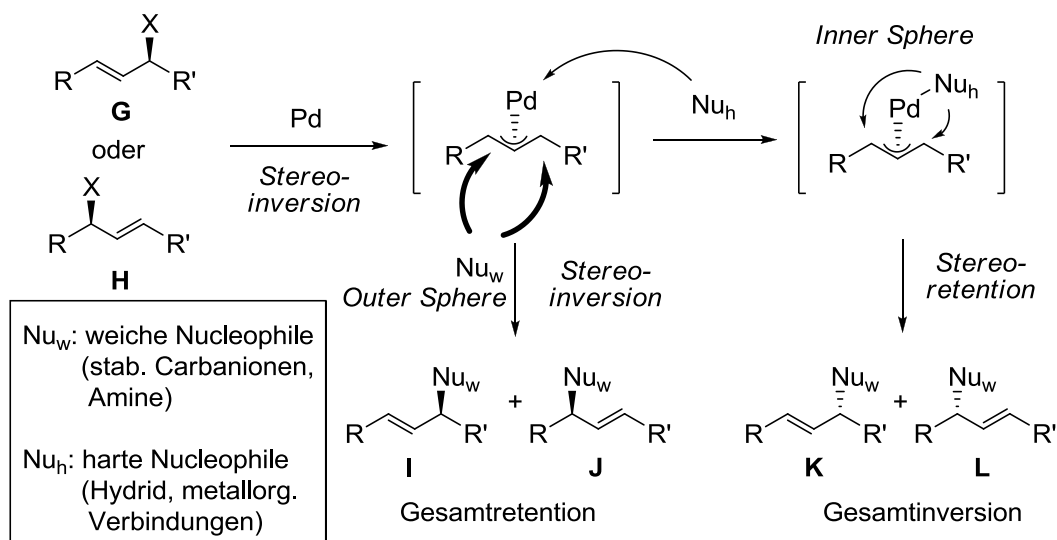
Die der Palladium-katalysierten Allylierung zugrunde liegenden Mechanismen wurden in den letzten Jahrzehnten eingehend untersucht und gelten als weitestgehend verstanden. Im Allgemeinen lassen sie sich als Modell zur Beschreibung der Allylischen Substitution auch auf andere Übergangsmetalle übertragen. Als repräsentatives Beispiel ist in Schema 2-2 der Mechanismus der Tsuji-Trost-Reaktion dargestellt. Ausgehend von einem koordinativ gesättigten $18 e^-$ -Pd(0)-Präkatalysator **A** wird zunächst ein Neutralligand L abgespalten, was zum koordinativ ungesättigten $16 e^-$ -Pd(0)-Komplex **B** führt. Dieser koordiniert im ersten Schritt des Katalysezyklus an die Doppelbindung des Allylsubstrats **C**. Es schließt sich eine oxidative Addition des Pd(0) am Allylsystem an, unter Ausbildung des kationischen η^3 -Allyl-Pd(II)-Intermediates **D**. Danach wird diese stark elektrophile Allylpalladium-Spezies reaktiv von einem Nucleophil angegriffen und führt zum η^2 -Olefin-Pd(0)-Komplex **E**. Zuletzt wird das Substitutionsprodukts **F** freigesetzt unter Regenerierung des Pd(0)-Katalysators **B**.



Schema 2-2: Allgemeiner Mechanismus der Pd-katalysierten Allylischen Substitution.

Die Ionisierung erfolgt in der Regel durch einen, bezüglich der Abgangsgruppe X, rückseitigen Angriff des Pd-Katalysators an einem unsymmetrisch substituierten Allylsubstrat **G** oder **H** (Schema 2-3).^[19] Dies hat zunächst eine Stereo-inversion am Allylsystem zur Folge. Daraufhin führt, je nach Stärke des Nucleophils, dessen Angriff am π -Allylpalladium-Komplex über zwei unterschiedliche Reaktionspfade. Schwache Nucleophile, deren konjugierte Säuren einen pK_s -Wert unter 25 besitzen, wie stabilisierte Carbanionen und Amine, reagieren nach einem „Outer-sphere“-Mechanismus direkt mit dem Allylfragment. Die Ausbildung der Produkte **I** und **J** führt dabei wiederum zur Stereo-inversion (Gesamtretention). Harte Nucleophile, wie Hydrid und Organometallverbindungen, hingegen addieren zuerst an das Metallzentrum und reagieren dann, nach einem „Inner-sphere“-Mechanismus, in einer reduktiven Eliminierung zu den allylierten Produkten **K** und **L** ab. Dies erfolgt unter Stereoretention (Gesamtinversion). Somit hat das unterschiedliche Reaktionsverhalten von

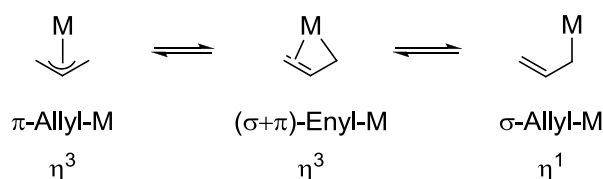
harten und weichen Nucleophilen entscheidende Auswirkungen auf den stereochemischen Verlauf der Allylierung.



Schema 2-3: „Outer sphere/Inner sphere“-Mechanismus in der ÜM-katalysierten Allylischen Substitution.^[19]

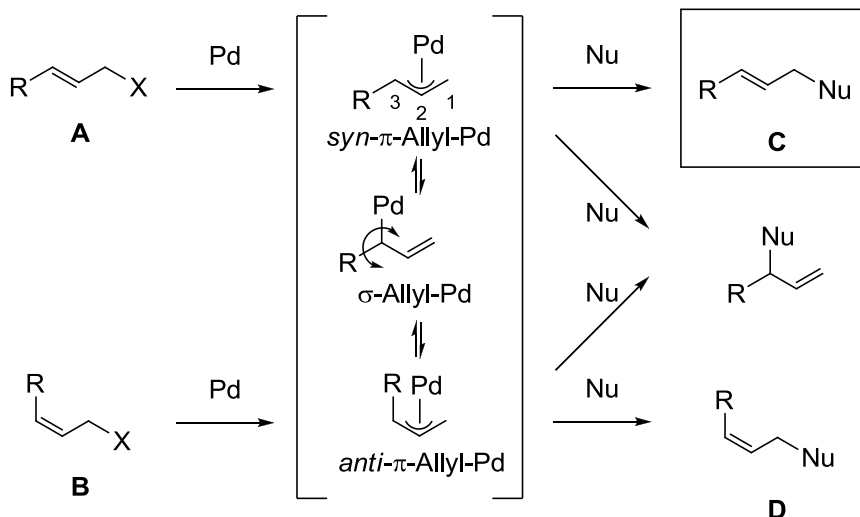
2.1.2 Dynamische Isomerisierungen von Allylmetall-Komplexen

Eine wichtige Eigenschaft von Allyl-Übergangsmetall-Komplexen ist die Fähigkeit zum Wechsel zwischen den Haptizitäten η^3 und η^1 (Schema 2-4). Je nach Metall ist eine solche π - σ -Isomerisierung mehr oder weniger stark ausgeprägt, was sich in dem jeweiligen Reaktionsverhalten widerspiegelt. Insbesondere im Falle des Palladiums führten vielzählige Untersuchungen solcher dynamischen Gleichgewichte der π -Allylpalladium-Intermediate zum allgemeinen Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen.



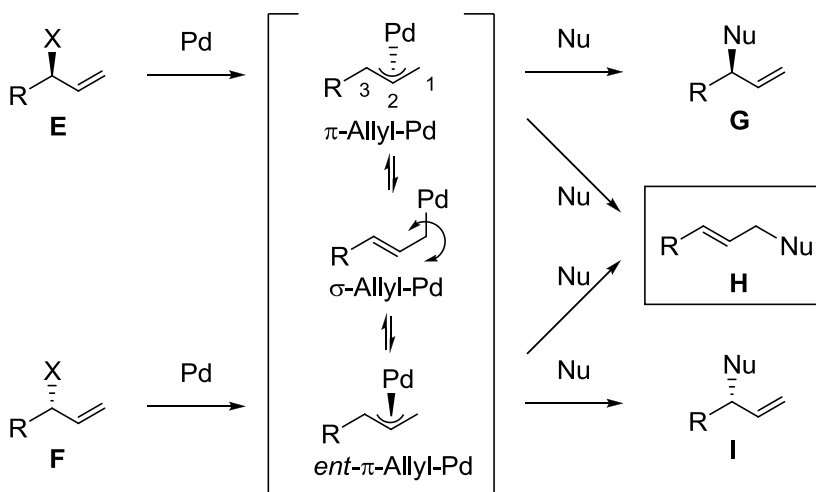
Schema 2-4: η^3 - η^1 -Isomerisierungen von Allylmetall-Komplexen.

Eine Folge der schnellen π - σ -Isomerisierung in der Pd-katalysierten Allylischen Substitution mit monosubstituierten, linearen Allylsubstraten **A** und **B** ist ein dynamisches Gleichgewicht zwischen der *syn*- und *anti*-Form der π -Allylpalladium-Intermediate (Schema 2-5). Die *syn/anti*-Nomenklatur bezieht sich dabei auf die Stellung des Substituenten R relativ zum Proton an dem zentralen Allylkohlenstoff C2. Diese Isomerisierung erfolgt durch Rotation um die C2-C3-Einfachbindung auf der Stufe des σ -Allyl-Palladiumkomplexes, in dem das Pd an der substituierten Allylposition (C3) σ -gebunden ist. Das Gleichgewicht liegt dabei auf der Seite des thermodynamisch stabileren und produktiveren *syn*- π -Allylkomplexes. Diese Equilibrierung führt einerseits zum meist vollständigen Verlust der (*Z*)-Olefingometrie ausgehend von **B**.^[20] Andererseits kann aber aufgrund des dynamischen Gleichgewichts auch ausgehend von **A** eine, zwar geringe, aber dennoch meist unerwünschte Kontamination des (*E*)-konfigurierten Produktes **C** mit dem (*Z*)-Isomer **D** erfolgen.



Schema 2-5: Olefingeometrie in der Pd-katalysierten allylischen Substitution mit linearen, monosubstituierten Allylsubstraten.^[20]

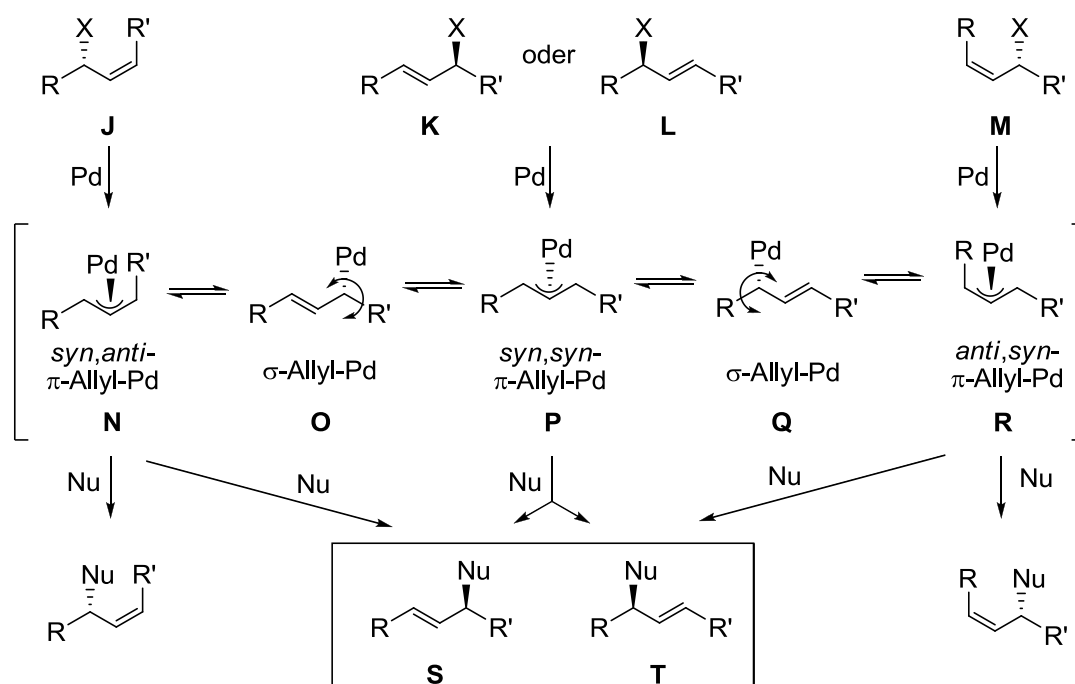
Eine weitere wichtige Konsequenz aus der dynamischen Equilibrierung der intermediären π -Allylpalladium-Komplexe, ausgehend von monosubstituierten Allylsubstraten, ist die Epimerisierung über den unsubstituierten Allylterminus durch C1–C2-Rotation auf Stufe des σ -Allylpalladium-Komplexes, in dem das Pd am unsubstituierten Allylterminus (C1) σ -gebunden ist (Schema 2-6). Das hat vor allem Auswirkungen auf die Reaktion von optisch aktiven, verzweigten Allylsubstraten **E** oder **F**, denn eine schnelle π - σ - π -Isomerisierung, in Relation zum Angriff des Nucleophils, führt zu einem Schwund oder auch vollständigen Verlust der chiralen Information.^[21] Dies ist nebensächlich, wenn der Fokus auf der Bildung der Pd-typischen, linearen Produkte **H** liegt, jedoch von entscheidender Bedeutung wenn eine Regio- und Stereoselektivität zugunsten der verzweigten Produkte **G** oder **I** erwünscht ist.



Schema 2-6: Optisch aktive, monosubstituierte Allylsubstrate in der Pd-katalysierten allylischen Substitution.^[21]

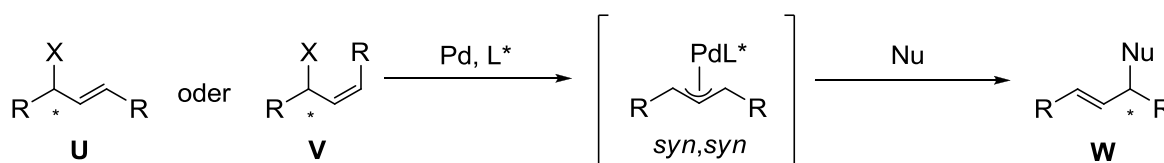
Solche π - σ - π -Isomerisierungen treten auch mit mehrfach substituierten Allylsystemen auf (Schema 2-7).^[19] Ausgehend von unsymmetrisch 1,3-disubstituierten Allylsubstraten **J**, **K**, **L** oder **M** werden durch Ionisierung mit einem Pd-Katalysator zunächst drei π -Allylpalladiumkomplexe mit den relativen Konfigurationen *syn,anti* (**N**), *syn,syn* (**P**) und *anti,syn* (**R**) erhalten. Diese drei

η^3 -Allylkomplexe stehen über die η^1 -Allyl-Formen **O** und **Q** in dynamischem Gleichgewicht miteinander, wobei der *syn,syn*- π -Allylkomplex **P** der thermodynamisch stabilste und produktivste ist. In der Regel ist mit Palladiumkatalysatoren die π - σ - π -Isomerisierung der Intermediate deutlich schneller als der nachfolgende Angriff des Nucleophils. Aus diesem Grund führen alle vier Allylsubstrate zu den beiden Regioisomeren **S** und **T** als Hauptprodukte. Ausgehend von den (*Z*)-Substraten **J** und **M** erfolgt dabei formell eine Stereoinversion unter gleichzeitiger Isomerisierung der (*Z*)- zur (*E*)-Doppelbindung. Das Verhältnis der beiden Regioisomere **S** und **T** wird u.a. bestimmt durch sterische und elektronische Effekte am Allylfragment. Grundsätzlich erfolgt die Substitution dabei bevorzugt an der sterisch besser zugänglichen oder, im Falle von ähnlicher Größe der beiden Substituenten R und R', an der elektronenärmeren Position.



Schema 2-7: π - σ - π -Isomerisierung von Allylpalladium-Komplexen aus unsymmetrisch 1,3-disubstituierten Allylsubstraten.^[19]

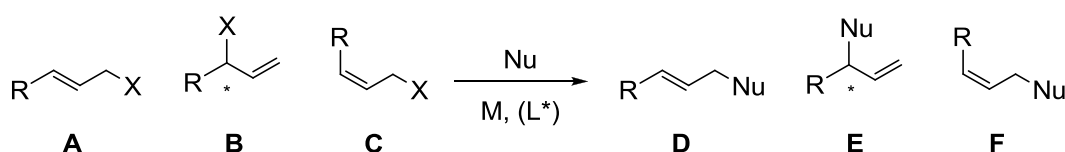
Mit symmetrisch 1,3-disubstituierten, optisch aktiven Allylsubstraten ($R = R'$) ergibt sich jedoch ein verändertes Bild (Schema 2-8). Ausgehend von (*E*)- oder (*Z*)-konfigurierten Allylsubstraten **U** oder **V** wird auch hier nach Ionisierung und *syn-anti*-Equilibrierung der Allylpalladium-Intermediate der thermodynamisch stabilere und produktivere *syn,syn*-Komplex gebildet. Dieser weist aufgrund der gleichen Substituenten eine *meso*-Konfiguration auf und ist somit achiral. Aus diesem Grund ist es in der Regel nicht ohne weiteres möglich die Stereoinformation der Allylsubstrate **U** oder **V** auf die entsprechenden Produkte **W** zu übertragen. Dagegen erlaubt diese Besonderheit des Palladiums in solchen Fällen eine asymmetrische Induktion mit Hilfe von chiralen Liganden.



Schema 2-8: Asymmetrische Induktion durch chiralen Liganden in Pd-katalysierten Allylischen Substitutionen mit symmetrisch 1,3-disubstituierten Allylsubstraten.

2.1.3 Besonderheiten verschiedener Übergangsmetalle in der Allylischen Substitution

Von besonderem synthetischem Interesse in der Allylischen Substitution sind monosubstituierte Allylsubstrate **A**, **B** und **C** (Schema 2-9). Die Umsetzung solcher mit unterschiedlichen Nucleophilen eröffnet den Zugang zu den regioisomeren Substitutionsprodukten **D**, **E** und **F**. Dabei ist zum einen die Steuerung der Regioselektivität von großer Bedeutung. Zum anderen ist bei Bildung der verzweigten Produkte **E** oftmals auch eine enantioselektive Reaktionsführung erwünscht.



Schema 2-9: ÜM-katalysierte Allylierungen mit monosubstituierten Allylsubstraten.

2.1.3.1 Regioselektivität in der Allylischen Substitution

Die Steuerung der Regioselektivität in der Übergangsmetall-katalysierten Allylischen Substitution mit monosubstituierten Allylsubstraten kann auf verschiedene Arten erfolgen. Am wichtigsten ist zunächst die Wahl eines geeigneten Übergangsmetall-(Prä)Katalysators für die gestellten Anforderungen. Darauf aufbauend können zur Steuerung der Regioselektivität die elektronischen und/oder sterischen Eigenschaften des ÜM-Katalysators durch Verwendung bestimmter Liganden oder Additive zusätzlich modifiziert werden.

Allgemein lassen sich in der Allylierung mit verschiedenen Übergangsmetall-Katalysatoren und monosubstituierten Allylsubstraten bezüglich der Regioselektivität drei verschiedene Szenarien unterscheiden:

1. Regioselektivität zugunsten der linearen Produkte: Pd^[22], (Ru^[23], Fe^[24])

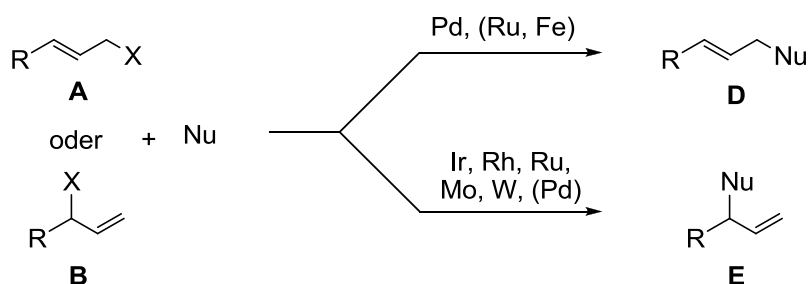
Die Reaktion linearer UND verzweigter Allylsubstrate, **A** und **B**, führt bevorzugt zu den linearen Produkten **D** (Schema 2-10, oben).

2. Regioselektivität zugunsten der verzweigten Produkte: Ir^[25], Rh^[26], Ru^[27], Mo^[18b, 28], W^[29], (Pd^[30])

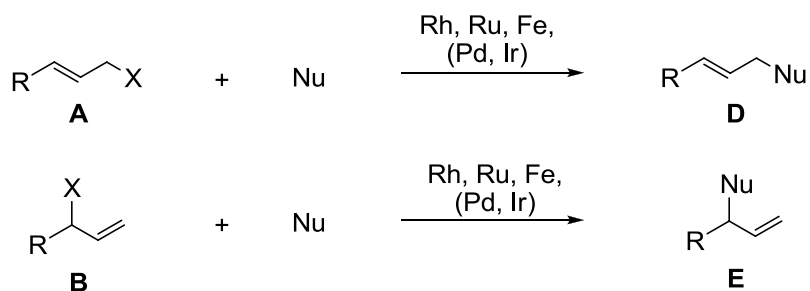
Die Reaktion linearer UND verzweigter Allylsubstrate, **A** und **B**, liefert bevorzugt die verzweigten Produkte **E** (Schema 2-10, unten).

3. Regioerretion (regiochemischer Memory-Effekt): Rh^[31], Ru^[32], Fe^[24, 33], (Pd^[34], Ir^[35])

Der Angriff des Nucleophils erfolgt bevorzugt an der Position der Abgangsgruppe. Lineare Allylsubstrate **A** führen dabei zu linearen Produkten **D** und verzweigte Substrate **B** zu den verzweigten Produkten **E** (Schema 2-11). Allgemein wird ein solches unterschiedliches Reaktionsverhalten der beiden isomeren Allylsubstrate bezüglich der Regioselektivität als regiochemischer Memory-Effekt bezeichnet.



Schema 2-10: Regioselektivität in der ÜM-katalysierten Allylischen Substitution.



Schema 2-11: Regioerhaltung in der ÜM-katalysierten Allylischen Substitution.

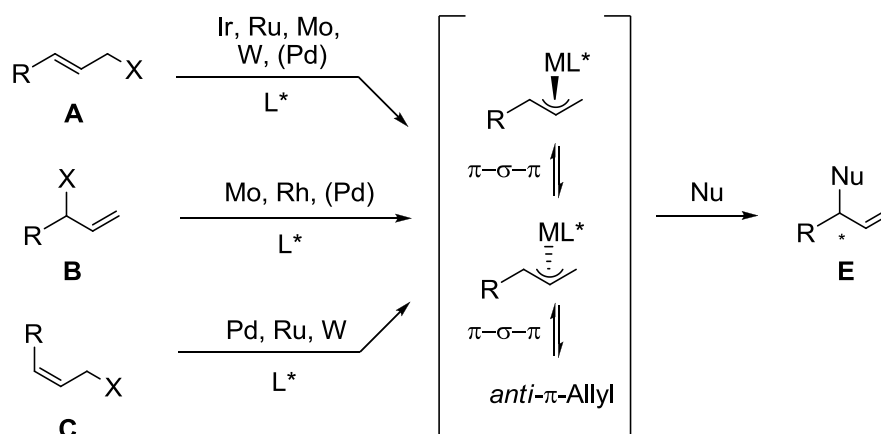
Weiterhin ist die Regioselektivität der Substitutionsreaktion in vielen Fällen abhängig von elektronischen und sterischen Faktoren, wie unter anderem der Größe des angreifenden Nucleophils und des Substituenten R am Allylsubstrat oder der Ladungsverteilung am Allylmetallkomplex. Zudem können die Abgangsgruppe, koordinierende Substituenten am Allylsubstrat, Halogenid-Ionen oder auch die Reaktionsparameter, wie das verwendete Lösemittel oder die Reaktionstemperatur, die Regioselektivität stark beeinflussen.

2.1.3.2 Stereoselektivität in der Allylischen Substitution

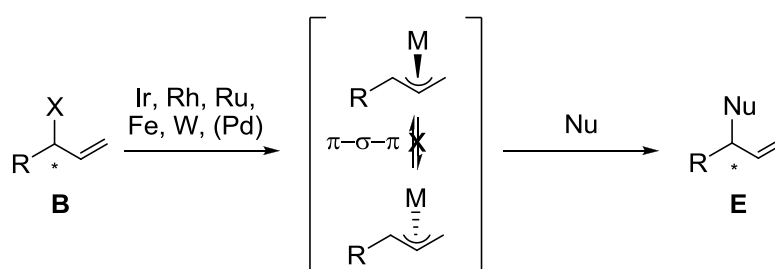
Die einzelnen Übergangsmetalle zeigen ein höchst unterschiedliches Isomerisierungsverhalten der in der Allylischen Alkylierung intermediär gebildeten Allylmetall-Komplexe. Dies hat unmittelbaren Einfluss auf die Regioselektivität, aber auch auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion mit monosubstituierten Allylsubstraten.

Liegt der Fokus auf der Bildung der linearen Produkte **D** oder **F** ist eine Steuerung der (*E/Z*)-Selektivität erwünscht. Dabei kann wieder zwischen zwei Szenarien unterschieden werden:

1. Die Allylierung erfolgt (*E*)-linear-selektiv, unabhängig von der Olefingeometrie oder Struktur des Allylsubstrats **A**, **B** oder **C** (Pd^[36]). Dabei wird aufgrund einer schnellen *syn-anti*-Isomerisierung sowie der höheren Produktivität des *syn-π*-Allylmetall-Komplexes selektiv das (*E*)-konfigurierte, lineare Produkt **D** erhalten (Schema 2-12).
2. Die Allylierung erfolgt bevorzugt unter Regioerhaltung und Erhalt der Olefingeometrie der linearen Allylsubstrate **A** (Rh^[31], Ru^[32], Fe^[33, 37], Pd^[38]) oder **C** (Ir^[39], Rh^[31], Fe^[33a, 37], Pd^[40]). Der Angriff des Nucleophils erfolgt schneller als die *syn-anti*-Isomerisierung der *π*-Allylmetall-Komplexe. Dabei liefert die Reaktion von **A** das Produkt **D**, und **C** führt selektiv zum Produkt **F** (Schema 2-13).



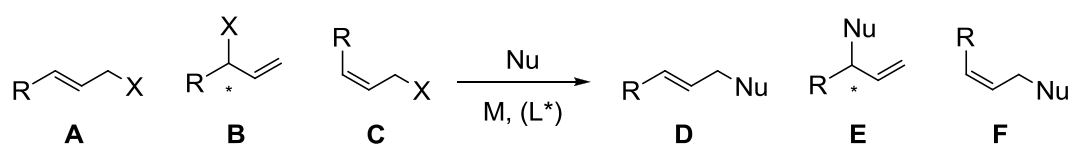
Schema 2-14: Verzweigt-selektive $\ddot{U}M$ -katalysierte Allylische Substitution mit asymmetrischer Induktion durch chirale Katalysator-Ligand-Systeme.



Schema 2-15: Verzweigt-selektive $\ddot{U}M$ -katalysierte Allylische Substitution mit Chiralitätstransfer.

Damit ist es möglich, je nach Problemstellung, durch wohlüberlegte Wahl des Allylsubstrates **A**, **B** oder **C**, eines geeigneten Übergangsmetall-Präkatalysators (Pd, Ir, Rh, Ru, Fe, Mo, W), chiraler oder achiraler Liganden sowie unter Ausnutzung oder Vermeidung von π - σ -Isomerisierungen der Allylmetall-Intermediate regio- und stereoselektiv zu den unterschiedlichen Produktisomeren **D**, **E** oder **F** zu gelangen (Tabelle 2-1).

Tabelle 2-1: $\ddot{U}M$ -katalysierte Allylierungen mit monosubstituierten Allylsubstraten.

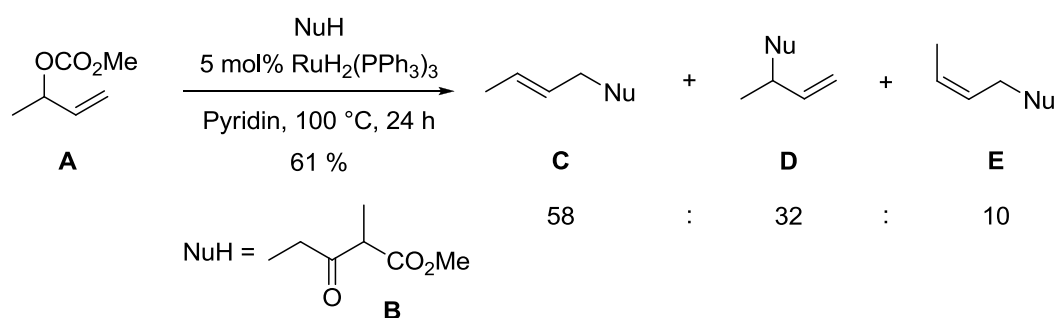


Edukt/ Produkt	D	E	F
A	Pd, (Rh, Ru, Fe)	Ir, Ru, Mo, W, (Rh, Pd)	-
B	Pd, (Rh, Ru, Fe)	Asymmetrisch: Mo, Rh, (Pd) Chiralitätstransfer: Ir, Rh, Ru, Fe, W, (Pd)	-
C	Pd	Pd, Ru, W	Ir, Rh, Fe, (Pd)

2.2 Ruthenium-katalysierte Allylische Substitution

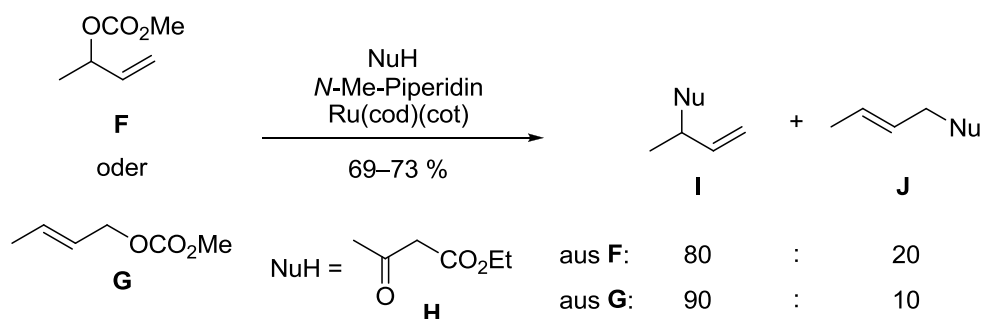
2.2.1 Pionierarbeiten in der Ru-katalysierten Allylischen Substitution

Die ersten Allylischen Alkylierungen katalysiert durch einen Ruthenium-Komplex wurden 1985 von Tsuji *et al.* beschrieben.^[54] In einem Screening verschiedener $\ddot{U}M$ -Komplexe zur katalytischen Umsetzung von Allylmethylcarbonat mit einem β -Ketoester zeigte der Ru-Komplex $RuH_2(PPh_3)_3$ hohe katalytische Aktivität. Die Regioselektivität dieser Ru(II)-katalysierten Allylierung wurde nachfolgend in der Reaktion des monosubstituierten Allylcarbonats **A** mit dem β -Ketoester **B** untersucht (Schema 2-16). Es wurde eine Mischung der regioisomeren Produkte **C**, **D** und **E** im Verhältnis 58:32:10 erhalten. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Pd- und Ni-Katalysierten Varianten (65:32:8 bzw. 60:24:16), aber steht in Kontrast zur Rh-katalysierten, welche bevorzugt das verzweigte Produkt **D** lieferte (12:86:2).



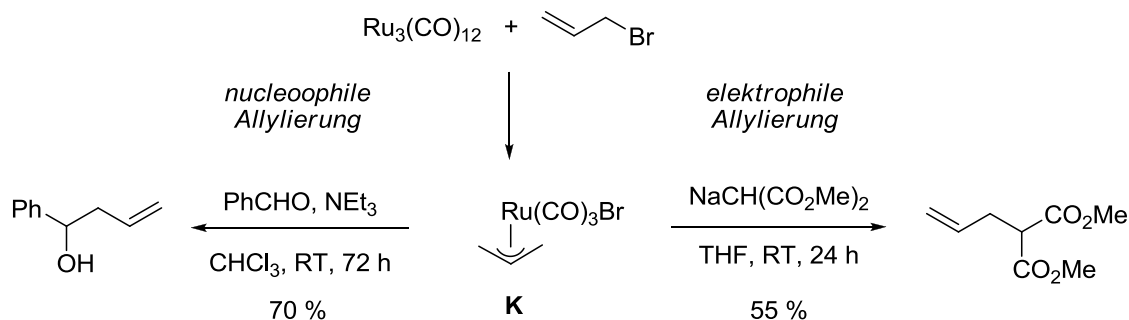
Schema 2-16: Erste Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen.^[54]

Weitere Pionierarbeiten durch Watanabe *et al.* zeigten bei Verwendung des Ru(0)-Katalysator $Ru(cod)(cot)$ ($cod = 1,5$ -Cyclooctadien; $cot = 1,3,5$ -Cyclooctatrien) eine hohe Präferenz für den Angriff unterschiedlicher C-Nucleophile an der höher substituierten Position von unsymmetrischen, monosubstituierten Allylsystemen (Schema 2-17).^[55] β -Ketoester **H** lieferte mit 1-Methylallylcarbonat **F** oder dem regioisomeren Crotylcarbonat **G** bevorzugt das verzweigte Produkt **I** in vergleichbaren Ausbeuten und Regioselektivitäten. Im Allgemeinen ist mit dem Katalysator $Ru(cod)(cot)$ die Regioselektivität zugunsten der verzweigten Produkte stark abhängig von dem verwendeten Nucleophil und dem Lösemittel, jedoch weniger abhängig von der Struktur des eingesetzten Allylsubstrats.



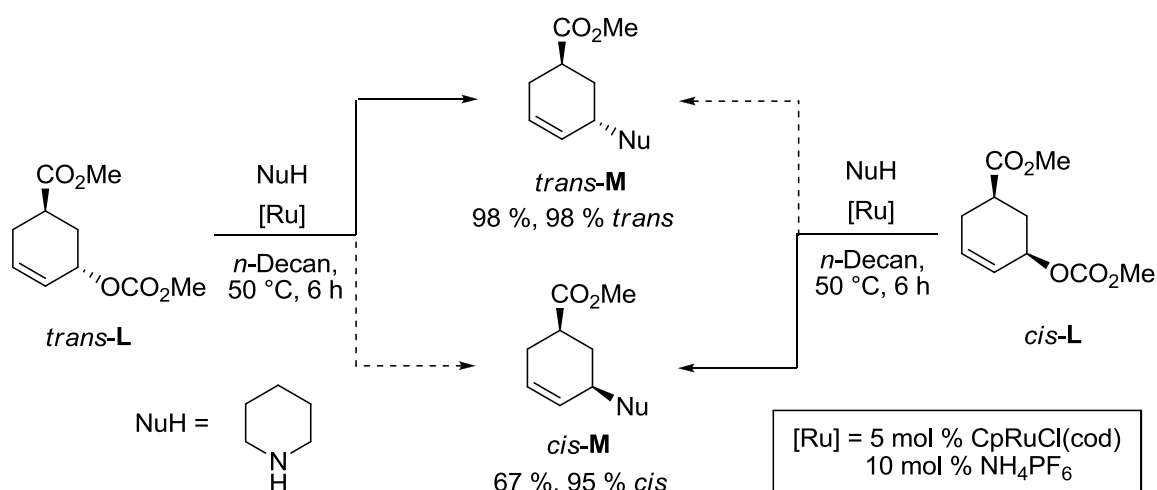
Schema 2-17: Ru-katalysierte Allylierungen mit monosubstituierten Allylcarbonaten und $Ru(cod)(cot)$ als Katalysator.^[55]

Die gleiche Gruppe berichtete 1995 über den Einsatz des Ru(0)-Katalysators $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ und darauf basierenden Ru(II)-Komplexen vom Typ $(\eta^3\text{-Allyl})\text{Ru}(\text{CO})_3\text{X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) in Ru-katalysierten Allylierungen (Schema 2-18).^[56] Interessanterweise zeigen solche η^3 -Allylruthenium-Carbonyl-Komplexe, wie **K**, je nach Reaktionspartner einen ambiphilen Charakter, was die Umsetzung mit Nucleophilen, wie Malonaten, aber auch Elektrophilen,^[57] wie Aldehyden, ermöglicht.



Schema 2-18: Ambiphiler Charakter von η^3 -Allylruthenium-Carbonyl-Komplexen.^[56]

Mitsudo *et al.* verwendeten 1999 den Katalysator $\text{CpRuCl}(\text{cod})$ zur Reaktion von cyclischen Allylsystemen, wie **L**, mit Piperidin als Nucleophil zu den entsprechenden Substitutionsprodukten **M** (Schema 2-19).^[58] Der Zusatz des Additivs NH_4PF_6 hatte einen positiven Effekt auf die Reaktivität des Katalysators, worauf die zunächst niedrigen Ausbeuten mit verschiedenen *N*- und *C*-Nucleophilen auf 65–98 % gesteigert werden konnten. Dies lässt sich wahrscheinlich auf die Bildung einer koordinativ ungesättigten kationischen CpRu -Spezies zurückführen, welche erforderlich ist um die sterische Hinderung der cyclischen Systeme zu überwinden. Weiterhin wurde ein Einblick in den stereochemischen Verlauf dieser Ru-katalysierten Allylierung durch die Umsetzung von *cis*- und *trans*-konfigurierten, cyclischen Allylsubstraten *cis*-**L** und *trans*-**L** erhalten. Dabei führten das *cis*-Carbonat zum Produkt *cis*-**M** und das *trans*-Carbonat zu dem Isomer *trans*-**M**. Somit wird deutlich, dass die CpRu -katalysierte Allylische Substitution, wie auch mit Palladium, unter Gesamtretention der Konfiguration am Allylsystem abläuft.

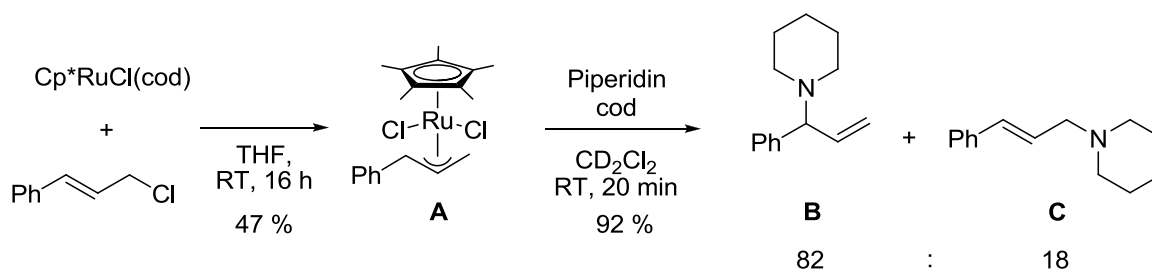


Schema 2-19: Stereoretention in der Ru-katalysierten Allylischen Substitution mit $\text{CpRuCl}(\text{cod})/\text{NH}_4\text{PF}_6$ als Katalysator.^[58]

2.2.2 Verzweigt-selektive Ru-katalysierte Allylierungen

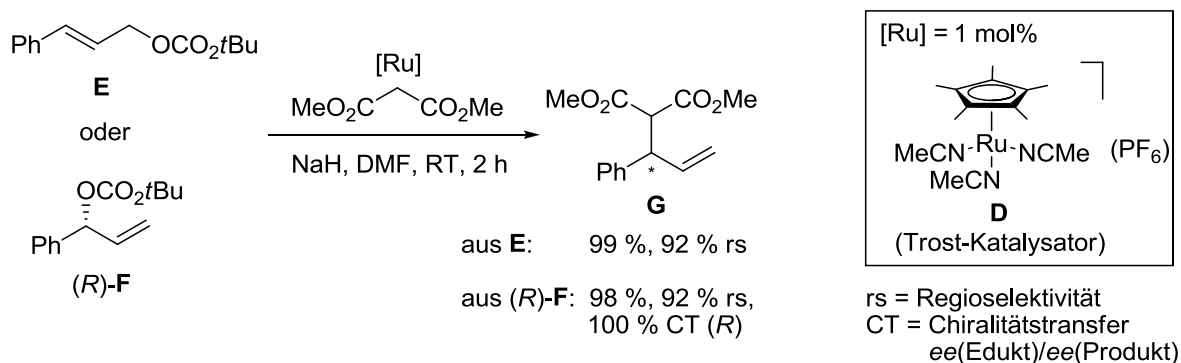
2.2.2.1 Cp*Ru-katalysierte Allylische Substitution

Ein erster Durchbruch in der Ru-katalysierten Allylischen Substitution bezüglich der Reaktivität sowie der Regioselektivität zugunsten der verzweigten Isomere gelang durch die Einführung von Cp*Ru-basierten Komplexen als Katalysatoren. Der Cp*-Ligand erhöht die Elektronendichte am Ru-Zentrum und bietet gleichzeitig eine hohe sterische Abschirmung. Durch den Wechsel zu neutralen Cp*Ru(II)-Katalysatoren, wie z.B. Cp*RuCl(cod), konnten zum einen die Ausbeuten in der elektrophilen Allylierung von unterschiedlichen C- und N-Nucleophilen mit Allylcarbonaten deutlich gesteigert werden.^[56] Zum anderen führten monosubstituierte Allylsubstrate in der Regel mit hoher Regioselektivität zu den verzweigten Substitutionsprodukten. Zur Aufklärung des zugrundeliegenden Mechanismus wurde der Präkatalysator Cp*RuCl(cod) mit Cinnamylchlorid in THF umgesetzt (Schema 2-20). Dies führte zur Bildung des π -Allylruthenium(IV)-komplexes **A**, welcher in der nachfolgenden Reaktion mit Piperidin als Nucleophil die entsprechenden Substitutionsprodukte **B** und **C** mit den gleichen Regioselektivitäten wie auch in der katalytischen Variante lieferte. Damit wurde erstmals ein Cp*Ru(IV)-(η^3 -allyl)-Komplex als katalytisch aktive Spezies in einer Cp*Ru-katalysierten Allylierung verifiziert.



Schema 2-20: Ru-katalysierte Allylische Substitution mit Cp*RuCl(cod) als Katalysator.^[56]

Der nächste Evolutionsschritt in der Entwicklung von Ru-Katalysatoren für die verzweigt-selektive Allylische Substitution war der Übergang von neutralen zu reaktiveren, kationischen CpRu(II)- und Cp*Ru(II)-Komplexen als Präkatalysatoren. Dies wurde erstmals 2002 von Trost *et al.* beschrieben.^[27] Der kationische Ruthenium-Komplex [Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆ (**D**), welcher bis dahin u.a. Anwendung in der Markovnikov-Hydrosilylierung von Alkinen fand,^[59] erwies sich als höchst effektiver Katalysator für die Allylische Substitution mit unterschiedlichen C- und O-Nucleophilen. In der Reaktion von regioisomeren, monosubstituierten Allylcarbonaten, wie **E** und **F**, wurde eine starke Regioconvergenz beobachtet, wobei in beiden Fällen in praktisch quantitativer Ausbeute und mit hoher Regioselektivität das verzweigte Allylierungsprodukt **G** erhalten wurde (Schema 2-21). Dies lässt auf einen Reaktionsverlauf über ein gemeinsames π -Allylruthenium-Intermediat schließen, welches bevorzugt an der verzweigten Position angegriffen wird. Interessanterweise lieferte der verwandte kationische Komplex [CpRu(MeCN)₃]PF₆ unter den gleichen Reaktionsbedingungen eine 1:2-Mischung der beiden regioisomeren Produkte, was die Bedeutung der sterischen Abschirmung und des höheren Elektronenschubs durch den Cp*-Liganden verdeutlicht. Bei Verwendung von optisch aktiven Allylsubstraten, wie (*R*)-**F**, wurde zudem die chirale Information vollständig auf das Substitutionsprodukt übertragen. Dies zeigt deutlich, dass mit dem Trost-Katalysator (**D**) keine Epimerisierung des intermediären π -Allylruthenium-Komplexes durch π - σ - π -Isomerisierung über den unsubstituierten Allylterminus auftritt, wie dies in der Pd-katalysierten Variante der Fall ist.



Schema 2-21: Regioselektivität und Chiralitätstransfer in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung von Dimethylmalonat und terminalen Allylsubstraten und dem Katalysator $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$.^[27]

Die Allylische Substitution katalysiert durch den Ruthenium-Katalysator $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ unterscheidet sich somit in mehreren wichtigen Aspekten von anderen bis zu diesem Zeitpunkt bekannten ÜM-basierten katalytischen Systemen:

- 1) Wie mit Pd, Ir, Mo und W – jedoch nicht wie mit Rh oder Fe – ist die Regioselektivität nicht stark abhängig von der Struktur (linear oder verzweigt) des eingesetzten Allylsubstrats.
- 2) Analog zur Ir-, Mo- und W-katalysierten und komplementär zur Pd-katalysierten Version besteht in der Cp*Ru-katalysierten Allylierung eine starke Präferenz zur Bildung der höher substituierten Regioisomere.
- 3) Die Substitution erfolgt, in Kontrast zu Pd und Mo, jedoch vergleichbar mit Ir, Rh und W, an nicht racemischen, verzweigten Allylsubstraten unter Gesamteretention der Konfiguration.

Basierend auf diesen Vorarbeiten wurde in den nachfolgenden Jahren ausgehend von $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ eine Reihe verschiedener Cp*Ru-Katalysatoren mit unterschiedlichen Liganden in der Allylischen Substitution mit C-, N-, O- und S-Nucleophilen eingesetzt (Abbildung 2-1).^[60] Durch Verwendung von mono- oder bidentaten Liganden, wie Bisiminen (**H**),^[61] Bipyridinen oder Phenanthrolinen (**I**, **J**),^[62] Carbonaten (**K**),^[63] Phosphanen (**L**)^[64], N-heterocyclischen Carbenen (**M**, **N**)^[65] oder 2-Chinolincarbonsäure (**O**)^[66] konnte so die Regioselektivität zugunsten der verzweigten Allylierungsprodukte in vielen Fällen weiter gesteigert werden. Substrate mit aromatischen Substituenten ließen sich meist problemlos regioselektiv umsetzen, jedoch gibt es nur relativ wenige Beispiele für die verzweigt-selektive Allylische Substitution mit aliphatisch substituierten Allylsystemen. Ein großer Fortschritt auf diesem Gebiet gelang Bruneau *et al.* durch Einsatz von 2-Chinolincarbonsäure als Liganden (**O**), was zu einer deutlichen Steigerung der Regioselektivität mit Alkyl-substituierten Substraten führte.^[66] Bipyridin- und NHC-Liganden (**I**, **M**) erlauben zudem den Einsatz von stabilisierten Carbonucleophilen in der nicht deprotonierten Form in der Allylierung mit Allylcarbonaten, was einen klarer Vorteil zur ligandfreien Reaktionsführung mit dem Trost-Katalysator darstellt.^[62, 65a]

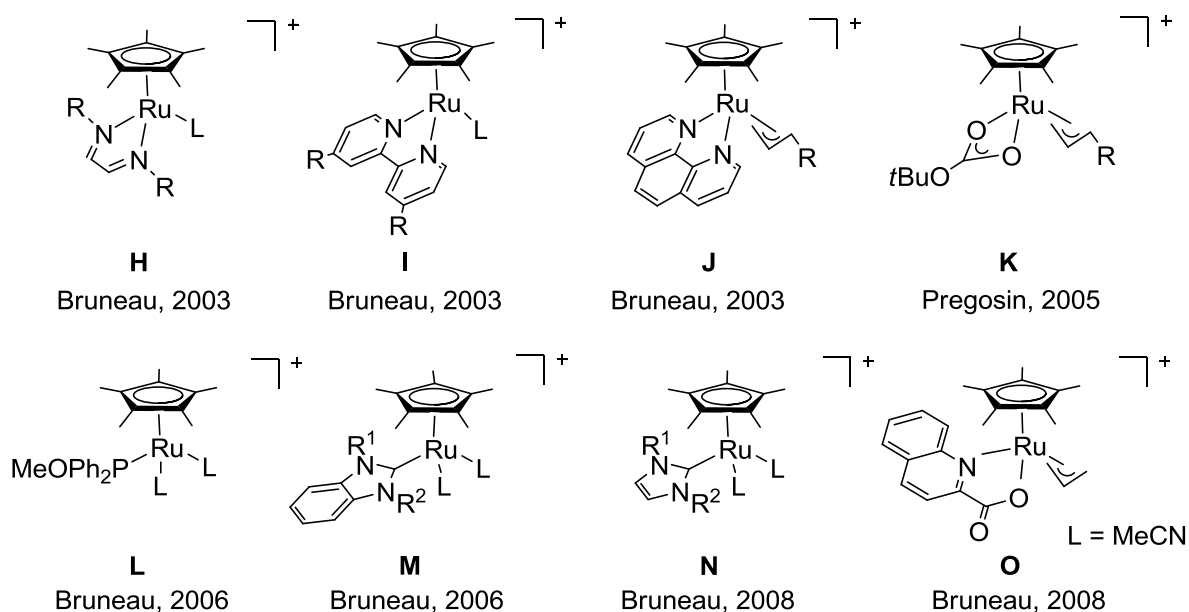


Abbildung 2-1: Cp^{*}Ru-Katalysatoren für die verzweigt-selektive Allylische Substitution mit aktivierten Allylsubstraten.^[60-66]

Wie sich die beobachtete Regioselektivität zugunsten der verzweigten Allylierungsprodukte mit Cp^{*}Ru-basierten Katalysatoren erklären lässt, wurde 2005 von Pregosin *et al.* anhand von ¹³C-NMR- und Röntgenstrukturmessungen sowie DFT-Rechnungen untersucht.^[67] Dabei war es von Interesse festzustellen, ob es sich bei den auftretenden Allylruthenium(IV)-Intermediaten um π-Allyl-, (σ+π)-Enyl- oder ionische π-Enylruthenium-Komplexe, wie **P**, **Q** oder **R**, handelt (Abbildung 2-2).

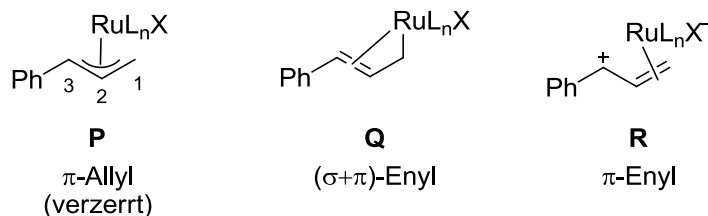


Abbildung 2-2: Mögliche Resonanzstrukturen von Cp^{*}Ru(η³-cinnamyl)-Komplexen.^[67]

Röntgenstrukturdaten des typischen Allylruthenium-Komplexes [Cp^{*}RuCl(η³-cinnamyl)-(MeCN)]PF₆, welcher durch Umsetzung des Trost-Katalysators [Cp^{*}Ru(MeCN)₃]PF₆ mit Cinnamylchlorid erhalten wird, zeigten einen leicht verzerrt koordinierten Allylliganden (Abbildung 2-a).^[67] Diese geometrische Verzerrung wird deutlich bei Vergleich der Ru-C1- und Ru-C3-Bindungslängen. Die Bindung zum substituierten Allylterminus (Ru-C3) ist deutlich länger als zum unsubstituierten (Ru-C1). Solche Abweichungen von der idealen geometrischen Anordnung (pseudo-quadratisch pyramidal) sind bei „vierbeinigen Pianostuhl-Komplexen“ verschiedener Übergangsmetalle bekannt und lassen sich auf sterische und elektronische Einflüsse der einzelnen Liganden am Metallzentrum zurückführen.^[68] Zusätzlich zur Änderung der Bindungslängen, tritt auch eine Änderung der Bindungswinkel Cp^{*}-Ru-C1 und Cp^{*}-Ru-C3 auf. In Analogie zu dem *trans*-Effekt in quadratisch planaren und oktaedrischen ÜM-Komplexen, wurde dieses Phänomen von Poli als „angularer *trans*-Effekt“ bezeichnet.^[69] Somit erfährt der substituierte Allylterminus durch die verzerrte Koordination eine etwas geringere sterische Abschirmung durch den Cp^{*}-Liganden und ist besser zugänglich für den Angriff des Nucleophils. Diese Erklärung der beobachteten Regioselektivität zugunsten der

verzweigten Allylierungsprodukte durch sterische Effekte deckt sich mit den experimentellen Befunden.

Eine theoretische π -Enylruthenium-Form wie **R** erscheint als Intermediat insofern als unwahrscheinlich, als dass durch ^{13}C -NMR-Messungen am isolierten Komplex keine Delokalisierung der positiven Ladung in den Phenylring feststellbar ist. Die $(\sigma+\pi)$ -Enylruthenium-Form **Q** jedoch lässt sich anhand der ^{13}C -NMR-Daten nicht vollständig ausschließen. Dennoch, die näherungsweise gleichen C1-C2- und C2-C3-Bindungslängen des Allylsystems, sprechen stark gegen den $(\sigma+\pi)$ -Enyl-Komplex **Q**.^[67]

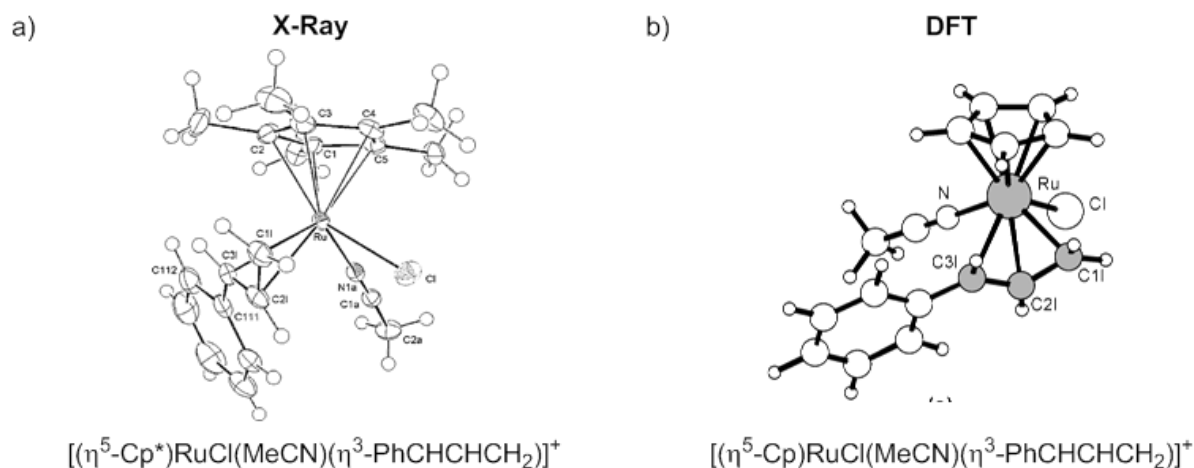


Abbildung 2-1: a) Röntgenkristallstruktur des Komplexes $[\text{Cp}^*\text{RuCl}(\eta^3\text{-cinnamyl})(\text{MeCN})]\text{PF}_6$ (ohne PF_6^-); b) durch DFT-Rechnungen optimierte Struktur eines analogen CpRu -Modellkomplexes $[\text{CpRuCl}(\eta^3\text{-cinnamyl})(\text{MeCN})]\text{PF}_6$.

Die elektronischen Verhältnisse am Allylliganden wurden schließlich am analogen, durch DFT-Rechnungen optimierten, CpRu -Modellkomplex $[\text{CpRuCl}(\eta^3\text{-cinnamyl})(\text{MeCN})]\text{PF}_6$ aufgeklärt (Abbildung 2-b).^[67] Die Bindungen Ru-C1 und Ru-C3 zwischen dem Rutheniumzentrum und dem Allylliganden weisen zusätzlich zu den unterschiedlichen Bindungslängen auch unterschiedliche Bindungsstärken auf, wobei die erste die Stärkere ist. Dies beruht auf einer weniger effizienten π -Rückbindung des Rutheniums zu C3. Der Rechnung zufolge ist C3, im Vergleich zu C1 und C2, deutlich elektronenärmer, was auch mit ^{13}C -NMR-Daten des Cp^*Ru -Komplexes in Einklang steht. Besonders anschaulich sind die Bindungsverhältnisse in der grafischen Darstellung des HOMO-6-Orbitals, welches zwischen dem Ru-Zentrum und C1 am stärksten ausgeprägt ist (Abbildung 2-4a). Des Weiteren weist das LUMO-Orbital dieses CpRu -Allylkomplexes am weniger negativeren (aber nicht positiven) C3-Atom des Allylsystems die größte Ausdehnung auf — der Position, an welcher auch der Angriff des Nucleophils erfolgt (Abbildung 2-4b).^[67]

Auf Grundlage dieser Betrachtungen kann als Ursache für die hohe Regioselektivität zugunsten der verzweigten Produkte in der Cp^*Ru -katalysierten Allylischen Substitution ein geometrisch und elektronisch verzerrter π -Allylruthenium-Komplex (**P**) angenommen werden, welcher einerseits aufgrund von sterischer Abschirmung durch den Cp^* -Liganden und andererseits orbitalgesteuert durch die Topologie des LUMO bevorzugt an der höher substituierten Position angegriffen wird.

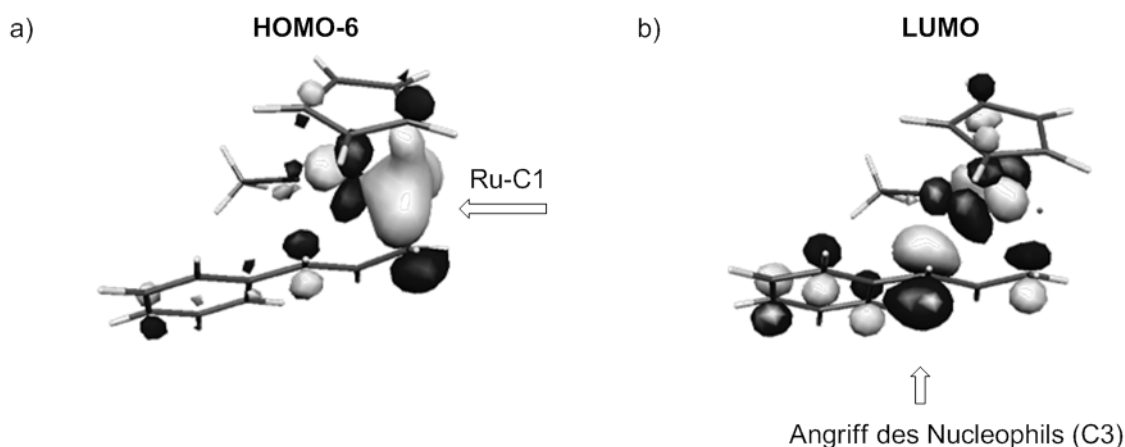
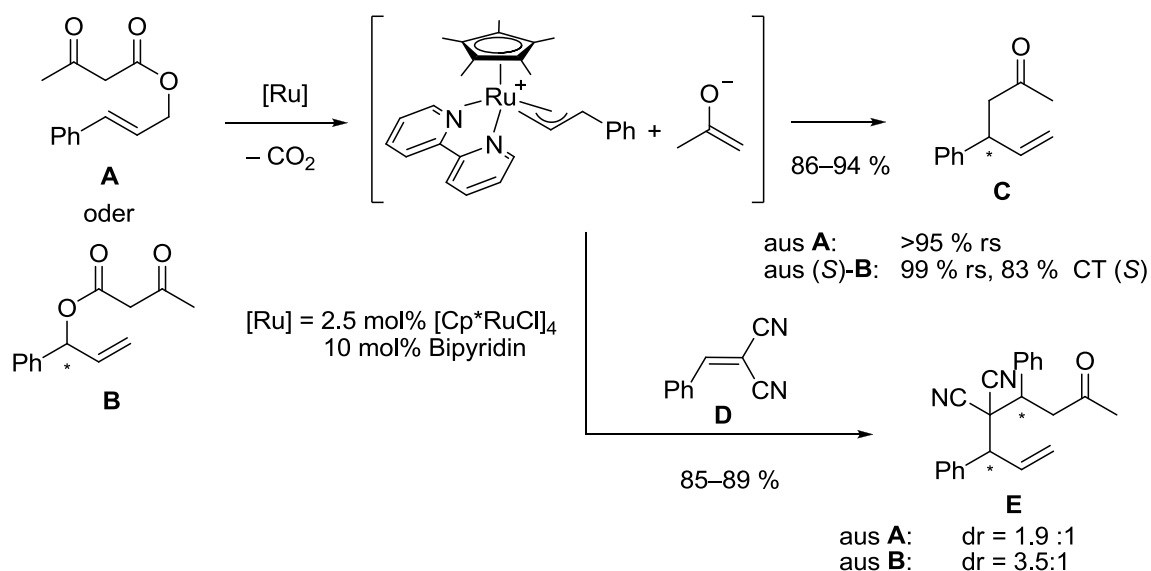


Abbildung 2-2: a) HOMO-6-Orbital und b) LUMO-Orbital von $[\text{CpRuCl}(\eta^3\text{-cinnamyl})(\text{MeCN})]\text{PF}_6$.

2.2.2.2 Ru-katalysierte intramolekulare Allylische Substitution

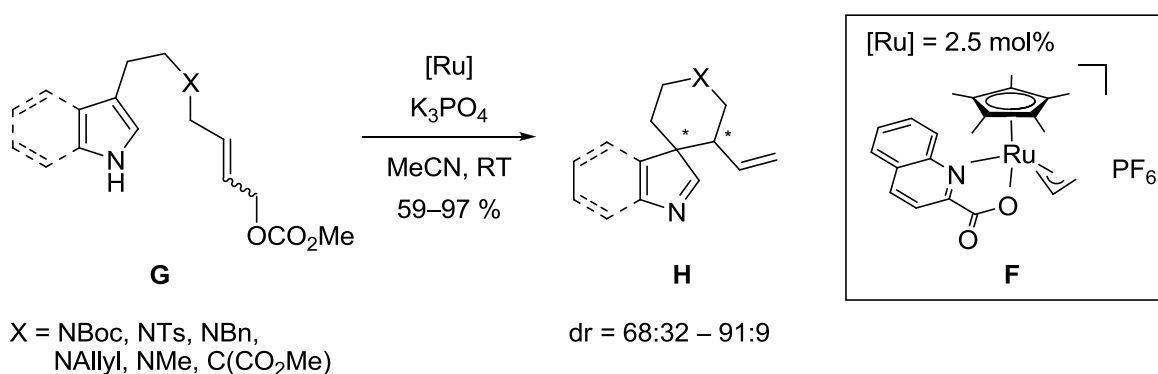
Eine interessante Variante der Ru-katalysierten Allylischen Substitution stellt die intramolekulare decarboxylative Allylierung dar. Tunge und Burger berichteten 2004 von der regioselektiven Umsetzung von β -Keto-allylestern, wie **A** und **B**, katalysiert durch das System $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4/2,2'$ -Bipyridin, unter Decarboxylierung zu den verzweigten Allylierungsprodukten **C** (Schema 9).^[70] Die nicht stabilisierten Ketonenolate, welche dabei als Nucleophile fungieren, werden durch *in-situ*-Decarboxylierung der β -Ketoester gebildet. Werden zudem optisch aktive, verzweigte Allylester, wie (*S*)-**B**, als Substrate eingesetzt, führt dies zum Chiralitätstransfer der Stereoinformation auf das Produkt **C** (Stereoretention).^[71] Desweiteren kann bei Zusatz von Michaelakzeptoren, wie **D**, das Ketonenolat abgefangen werden, und es erfolgt eine zwischengeschaltete Michaeladdition unter Ausbildung des Produkts **E**.^[72]



Schema 2-22: Ru-katalysierte intramolekulare, decarboxylative Allylierung mit Chiralitätstransfer und Tandem-Michael-Addition/Allylierung.^[70-72]

You *et al.* berichteten kürzlich über den Einsatz des Katalysatorsystems $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ /2-Chinolincarbonsäure (**F**) in der intramolekularen, dearomatisierenden Allylischen Alkylierung von Pyrrolen und Indolen (Schema 2-23).^[73] Dabei wurden ausgehend von Substraten vom Typ **G** die Spiroindoline bzw. -pyrroline **H** in guter Ausbeute und moderater Diastereoselektivität erhalten. Solche Umsetzungen sind auch Ir-katalysiert durchführbar, jedoch bietet das vorliegende Ru-System in vielen Fällen Vorteile: Der Ru-Katalysator ist

1. günstig und schnell herstellbar,
2. zeigt hohe Reaktivität bei milden Reaktionsbedingungen,
3. ist anwendbar auf ein breites Substratspektrum (auch (*Z*)-Substrate und elektronenziehende Substituenten am *N*-Linker) und
4. ist unempfindlich gegenüber Wasser.

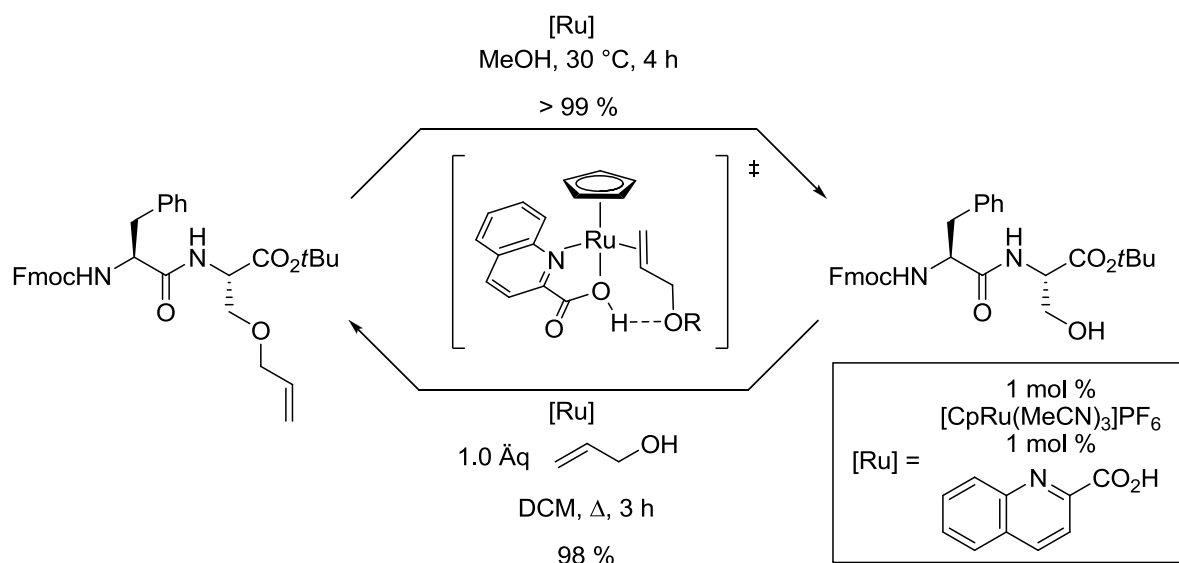


Schema 2-23: Cp**Ru*-katalysierte intramolekulare, dearomatisierende Allylierung von Pyrrolen und Indolen.^[73]

2.2.2.3 Ru-katalysierte dehydrative Allylische Substitution

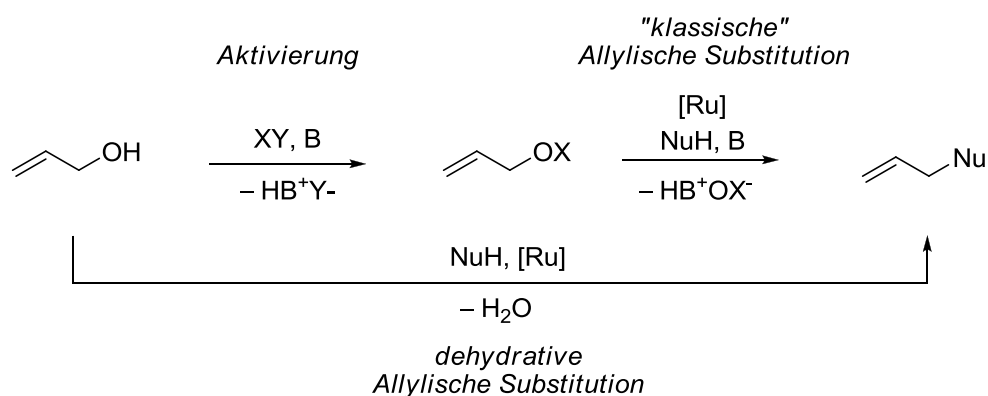
Eine präparativ wertvolle Anwendung der CpRu-katalysierten Aktivierung von Allylsystemen wurde von Kitamura *et al.* mit der selektiven Deallylierung von Allylethern, katalysiert durch $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ /2-Chinolincarbonsäure in einem alkoholischen Lösemittel, vorgestellt (Schema 2-24).^[74] Interessanterweise ist das CpRu-System mit den Chinolincarbonsäure-Liganden in der Lage Allylether effektiv zu aktivieren, wohingegen dies mit dem verwandten System $[\text{CpRu}(\text{PPh}_3)_3]\text{PF}_6$, welches die Deallylierung von Allylestern katalysiert,^[75] nicht gelingt. Als möglichen Grund für das unterschiedliche Reaktionsverhalten wurde vom Autor die bifunktionale Donor-Akzeptor-Fähigkeit des *N,O*-Chelatliganden aufgeführt. Dieser erhöht durch das koordinierte, sp^2 -hybridisierte *N*-Atom die Nucleophilie des Rutheniumzentrums, wodurch die oxidative Addition am ansonsten relativ reaktionsträgen Allylether begünstigt wird. Weiterhin erleichtert er die Koordination des Allylsubstrats durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Carbonsäurefunktion des Liganden und dem *O*-Atom des Allylethersubstrats. Und nicht zuletzt führt die *in-situ*-Protonierung des Ethers zu einer Steigerung der Nucleofugie des Alkohols. Die hohe Toleranz dieses CpRu-Katalysators gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen wurde u.a. in der selektiven *O*-Deallylierung von biologisch relevanten Substraten, wie Aminosäuren, Peptiden und Nucleosiden, demonstriert. Damit stellt diese Methode aufgrund der hohen Reaktivität und Chemoselektivität des Ru-Systems eine

interessante Alternative zur weit verbreiteten Pd-katalysierten Abspaltung von Allylschutzgruppen dar. In nachfolgenden Studien wurde gezeigt, dass dieses CpRu-Chinolincarbonsäure-System ebenso in der Lage ist die Rückreaktion der Deallylierung zu katalysieren, nämlich die dehydrative Allylierung von verschiedenen *O*- oder *S*-Nucleophilen mit Allylalkoholen.^[76] Die außergewöhnliche Chemo-selektivität der *S*-Allylierung wurde demonstriert durch Einsatz von Cystein und cysteinhaltigen Peptiden, welche keine Schutzgruppen an den Amino- und Carbonsäurefunktionen benötigten. Als vorteilhaft erwies sich zudem der Zusatz eines Äquivalents einer Säure, wie HCl, *p*-TsOH, TfOH oder TFA, worauf die entsprechenden *S*-allylierten Aminosäuren und Peptide in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden konnten.



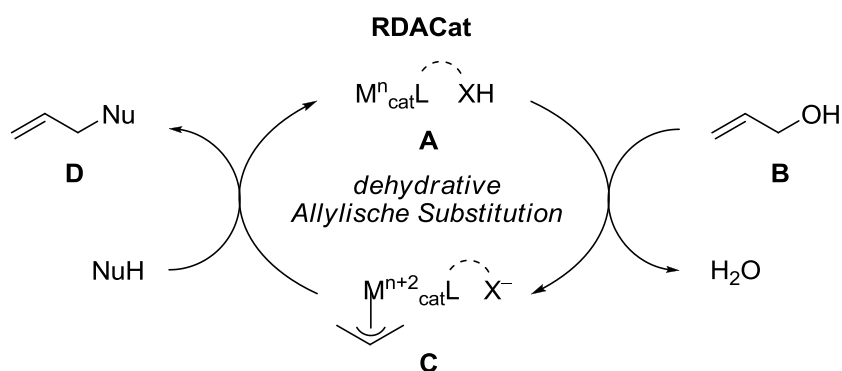
Schema 2-24: Deallylierung von Allylethern und dehydrative *O*-Allylierung mit Allylalkoholen mittels $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ /2-Chinolincarbonsäure.^[74, 76a-c]

Der Einsatz von Allylalkoholen als Substrate in Allylischen Alkylierungen ist insofern von großem Interesse, da zum einen keine vorangehende Aktivierung der Alkoholfunktion notwendig ist, und zum anderen in der dehydrativen Allylischen Substitution Wasser als einziges Nebenprodukt anfällt (Schema 2-25). Eine solche katalytische Umsetzung entspricht aufgrund der Umweltverträglichkeit, der Atom- und Stufenökonomie, der Energie- und Ressourceneinsparung sowie der Einfachheit und Ungefährlichkeit in der praktischen Durchführung den Prinzipien der "Grünen Chemie" und erweckte daher rasch das Interesse verschiedener Forschungsgruppen.



Schema 2-25: Klassische und dehydrative Ru-katalysierte Allylische Substitution.

Kitamura verwendet zur Beschreibung des Katalysators $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6/2$ -Chinolincarbonsäure und darauf aufbauender Systeme zur dehydrativen Allylischen Substitution das sog. RDACat-Konzept (Redox-mediated Donor-Acceptor Catalyst; Schema 2-26).^[42] Ein solcher Katalysator (**A**) besteht aus einem weichen, niedervalenten Übergangsmetall M_{cat}^n und einer harten Brønsted-Säure HX . L ist ein elektronendonativer Ligand, und L und X können kovalent miteinander verbunden sein (Intramol RDACat) oder auch nicht (Intermol RDACat). In diesem Hart-Weich-System koordiniert die Doppelbindung des Allylkoholsubstrates **B** an das weiche Metallzentrum M_{cat}^n und das O -Atom der Hydroxygruppe tritt in Wechselwirkung mit dem harten Proton der Säure HX , wodurch eine *in-situ*-Aktivierung der Alkoholfunktion erfolgt. Auf diese Weise begünstigt der RDACat die oxidative Addition des Metallzentrums am Allylkohol unter Wasserabspaltung und Ausbildung einer höhervalenten elektrophilen $\text{M}_{\text{cat}}^{n+2}$ -Allyl-Spezies **C**. Diese wird nachfolgend von einem protischen Nucleophil NuH reaktiv angegriffen unter Regeneration des $\text{M}_{\text{cat}}^n/\text{HX}$ -Katalysators **A** und Freisetzung des Substitutionsprodukts **D**.



Schema 2-26: RDACat-Konzept in der ÜM-katalysierten dehydrativen Allylischen Substitution.

Obwohl es in der Literatur schon zwei vorangehende Beispiele für Ru-katalysierte Allylierungen ausgehend von Allylkoholen gab,^[77] kann das von Kitamura vorgestellte System als Startpunkt für die Entwicklung einer Vielzahl neuer, effizienter CpRu- und Cp*Ru-Katalysatoren für die dehydrative Allylische Substitution betrachtet werden (Abbildung 2-5).

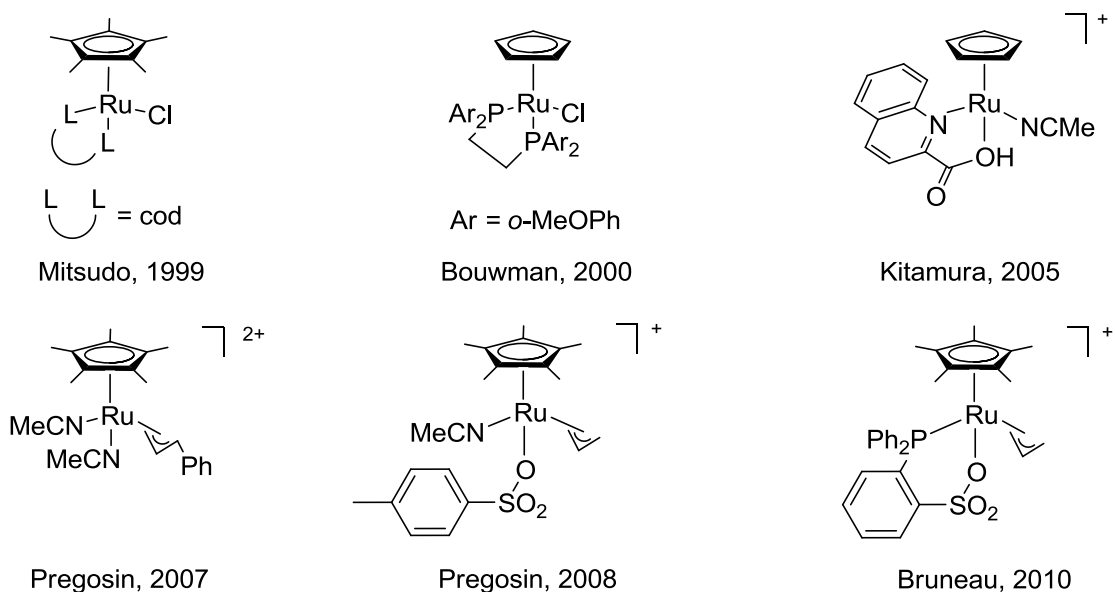
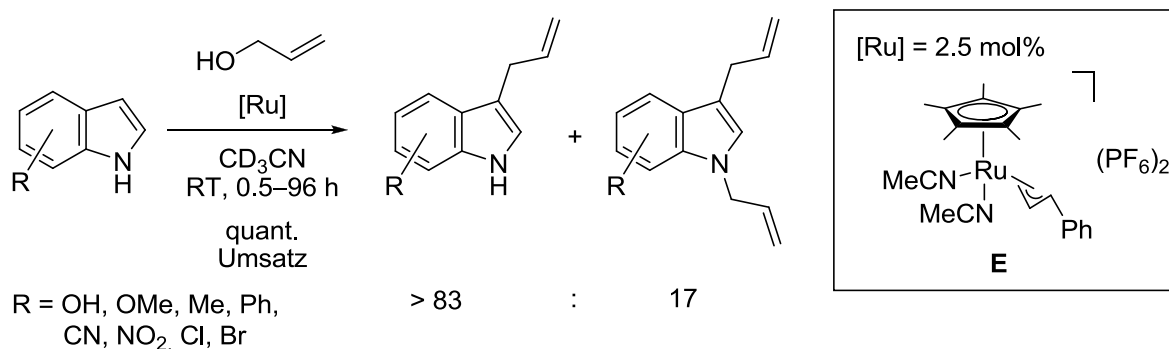


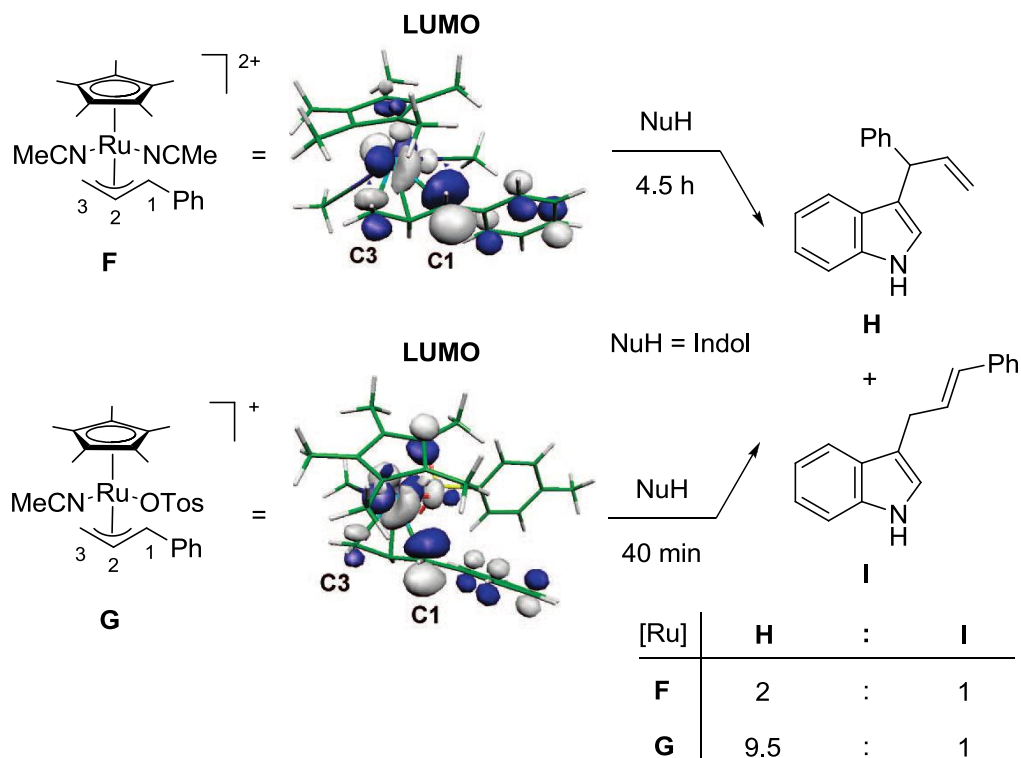
Abbildung 2-5: CpRu- und Cp*Ru-Katalysatoren für die dehydrative Allylische Substitution.

Große Aufmerksamkeit erlangten 2007 die von Pregosin *et al.* entwickelten, dikationischen Cp*Ru(IV)-Präkatalysatoren, wie [Cp*Ru(MeCN)₂(η³-cinnamyl)](PF₆)₂ (**E**), als erkannt wurde, dass sie ebenso in der Lage sind Allylalkohole effektiv zu aktivieren und mit unterschiedlichen aromatischen C-Nucleophilen wie Phenolen^[78] oder Indolen^[79] umzusetzen. Es wird angenommen, dass dabei die *in-situ*-Aktivierung der Alkoholfunktion durch Protonierung mit intermediär aus dem PF₆-Anion gebildeter Hexafluorphosphorsäure erfolgt.



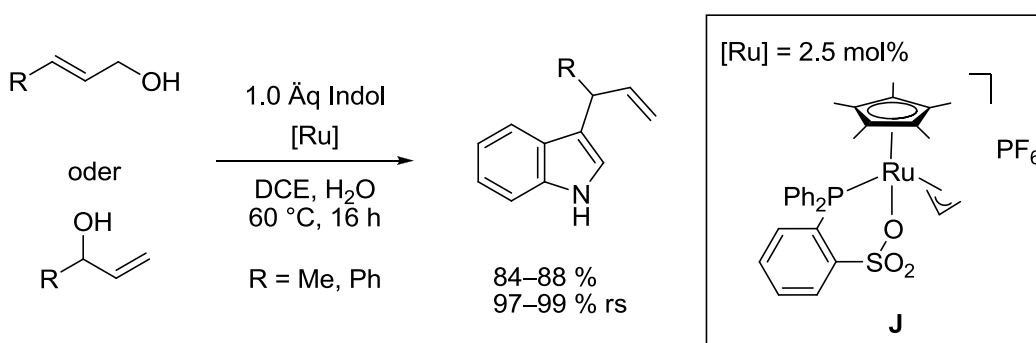
Schema 2-27: Dehydrative Allylierung von substituierten Indolen mit Allylalkohol und einem dikationischen Cp*Ru(IV)-Katalysator.^[79]

Eine Steigerung der Reaktivität in Verbindung mit einer höheren Regioselektivität zugunsten der verzweigten Produkte in der dehydrativen Allylierung mit Cp*Ru(IV)-Katalysatoren gelang Pregosin *et al.* 2008 durch die Einführung von Sulfonatliganden, wie Tosylat oder Mesylat bzw. durch Zusatz der entsprechenden Sulfonsäuren zu einem Cp*Ru(II)-Präkatalysator.^[80] So führten die Reaktionen von 1-Phenylallylalkohol mit Indolen oder Pyrrolen als C-Nucleophile und dem Katalysator [Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆/*p*-TsOH bei RT zu vollständigem Umsatz in weniger als einer Stunde, und die entsprechenden verzweigten Allylierungsprodukte wurden mit einer in der Regel sehr guten Regioselektivität erhalten. Der dikationische Katalysator [Cp*Ru(MeCN)₂(η³-cinnamyl)](PF₆)₂ liefert mit dem gleichen Allylsubstrat und Indol unselektiv eine 2:1 Mischung der beiden Regioisomere. DFT-Rechnungen an den isolierten Allylruthenium(IV)-Komplexen **F** und **G**, welche als katalytisch aktive Intermediate dieser beiden Allylierungen angesehen werden, lieferten schließlich eine mögliche Erklärung für die höhere Regioselektivität des Ru-Sulfonat-Katalysators **G** (Schema 2-28). Zwar erhöhen die Sulfonat-Liganden die Ru-Allyl-Rückbindung, was zu einer stärkeren und weniger asymmetrischen Allylkoordination führt, jedoch nimmt gleichzeitig auch der relative Beitrag des Orbitalkoeffizienten am substituierten Allyl-Kohlenstoff (C1) zum LUMO-Orbital des Komplexes zu, der Position, wo auch verstärkt der Angriff des Nucleophils erfolgt. Dies zeigt, dass die Regioselektivität hauptsächlich durch die Topologie des LUMO am Allylruthenium-Intermediat, genauer durch das Verhältnis der Beiträge der beiden Allyltermini (C1 und C3) zum LUMO des Komplexes, und weniger durch sterische Faktoren oder die Ladungsverteilung am Allylsystem bestimmt wird. In einer weiterführenden Arbeit wurde diese dehydrative Allylierung mit Cp*Ru-Sulfonat-Katalysatoren auf cyclische Diketone als Nucleophile erweitert.^[81]



Schema 2-28: Orbital-kontrollierte Regioselektivität in der C-Allylierung von Indol mit den dikationischen Ru(IV)-Katalysatoren **F** und **G**.^[80a]

Die Strategie der *in-situ* Aktivierung von Allylalkoholen durch Protonierung mit einem Sulfonatligand wurde 2010 auch von Bruneau *et al.* aufgegriffen.^[82] Dazu setzten sie den vom Trost-Katalysator abgeleiteten Komplex **J** in Kombination mit dem *P,O*-Chelatliganden Diphenylphosphinobenzolsulfonsäure (2-DPPBS) in der C-Allylierung von Indol mit Allylalkoholen ein (Intramol RDACat; Schema 2-29). Ein Vorteil dieses Katalysator/Ligandensystems, im Vergleich zu den bestehenden, ist die hohe Regioselektivität zugunsten der verzweigten Produkte auch bei Verwendung von monosubstituierten, linearen Allylsubstraten.



Schema 2-29: *P,O*-Chelatliganden in der Ru-katalysierten regioselektiven, dehydrativen C-Allylierung von Indol mit monosubstituierten Allylalkoholen.

2.2.2.4 Asymmetrische Varianten der Ru-katalysierten Allylischen Substitution

Parallel zur Optimierung der CpRu- und Cp*Ru-Katalysatoren bezüglich der Regioselektivität in der Umsetzung von monosubstituierten Allylsubstraten wurden zuletzt auch vermehrt Systeme zur asymmetrischen Ru-katalysierten Allylischen Substitution entwickelt. In Abbildung 2-6 ist eine Auswahl chiraler Ru-katalysatoren für die Allylische Substitution mit aktivierten Allylsubstraten (Chloride, Carbonate, Ester) aufgeführt.

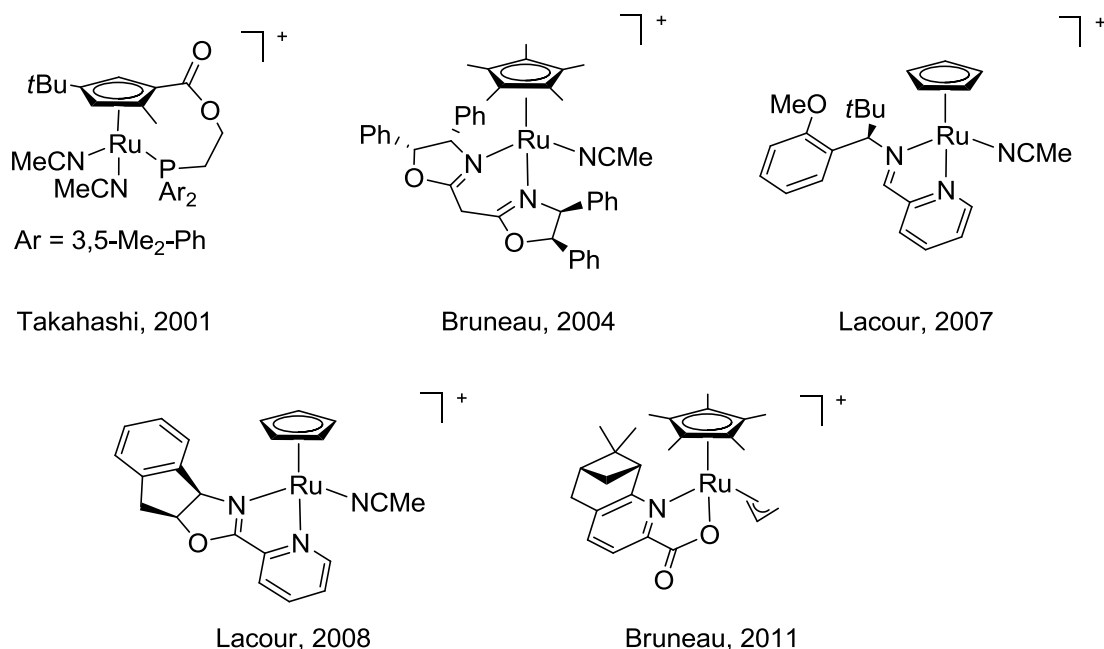
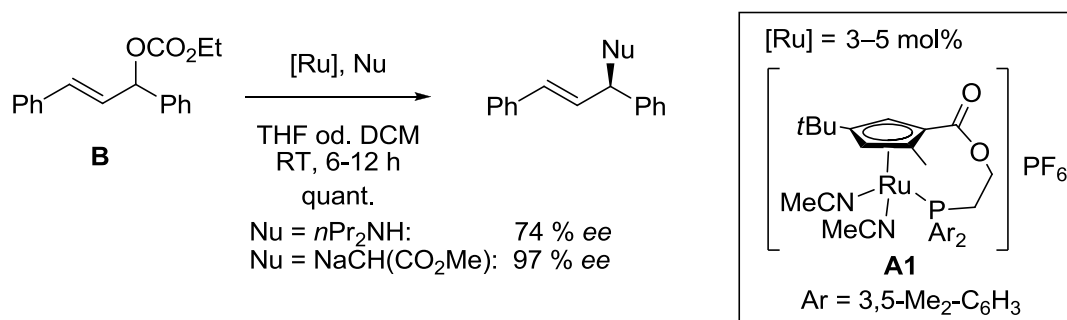


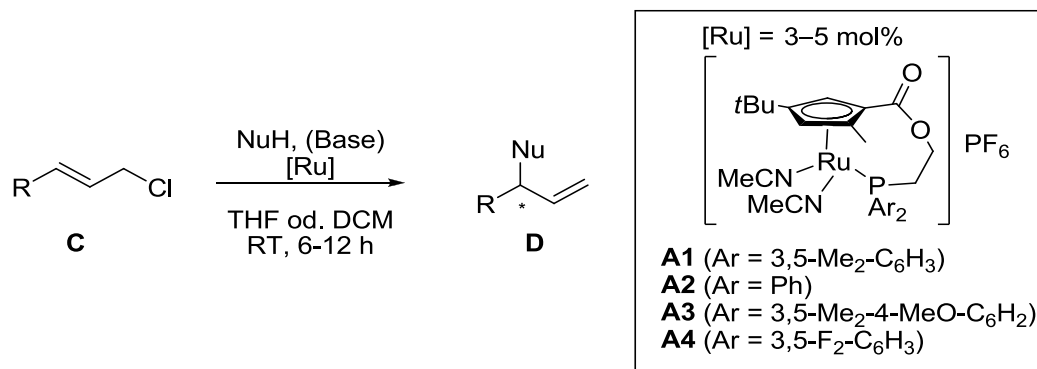
Abbildung 2-6: Ru-Katalysatoren für die asymmetrische Allylische Substitution mit aktivierten Allylsubstraten.

Takahashi *et al.* haben 2001 erstmals einen planar-chiralen Cp'Ru-Komplex **A1** als Katalysator für die asymmetrischen Allylische Substitution vorgestellt (Schema 2-30).^[83] Dieser ermöglichte enantio-selektive C-Allylierungen mit symmetrisch 1,3-di-substituierten Substraten wie **B** mit bis zu 97 % *ee* und N-Allylierungen mit bis zu 74 % *ee*. Einige Jahre später berichteten sie, dass sich dieses Katalysatorsystem mit einem Unterschuss von Malonat als Nucleophil auch effektiv zur kinetischen Racematspaltung von 1,3-di-substituierten Allylcarbonaten einsetzen lässt.^[84]



Schema 2-30: Ru-katalysierte asymmetrische Allylische Substitution mit 1,3-substituierten Substraten und einem planar chiralen Cp'Ru-Katalysator.^[42a-c, 42e, 42g, 42h, 83]

Neuere Studien von Onitsuka *et al.* zur regio- und enantioselektiven Ru-katalysierten C- und O-Allylierung mit linearen, monosubstituierten Allylchloriden **C** zeigten weitere Einsatzmöglichkeiten solcher chiralen Katalysatoren **A1–A4** (Schema 2-31). Die Allylierung von verschiedenen aromatischen oder aliphatischen Alkoholen,^[42a, 42b] Indolen,^[42c] Metallcarboxylaten^[42e] oder Wasser^[42g, 42h] als Nucleophile erfolgte in der Regel mit guten Ausbeuten, Regioselektivitäten von >95:5 zugunsten der entsprechenden verzweigten Substitutionsprodukte **D** und mit einer hohen Enantioselectivität.

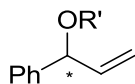


[Ru] = **A2**
 NuH = R'OH
 R' = Aryl, Alkyl

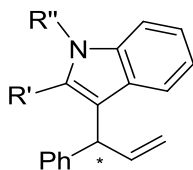
[Ru] = **A2**
 NuH = Indole
 R', R'' = H, Me

[Ru] = **A2**
 NuH = RCO₂H
 R' = Aryl, Alkyl

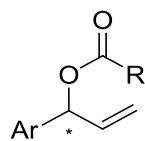
[Ru] = **A1–A4**
 NuH = H₂O
 R = Aryl, Alkyl, Alkenyl



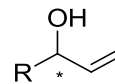
quant.
 > 95% rs, 83–95% ee



28–79 %
 33–89 % ee



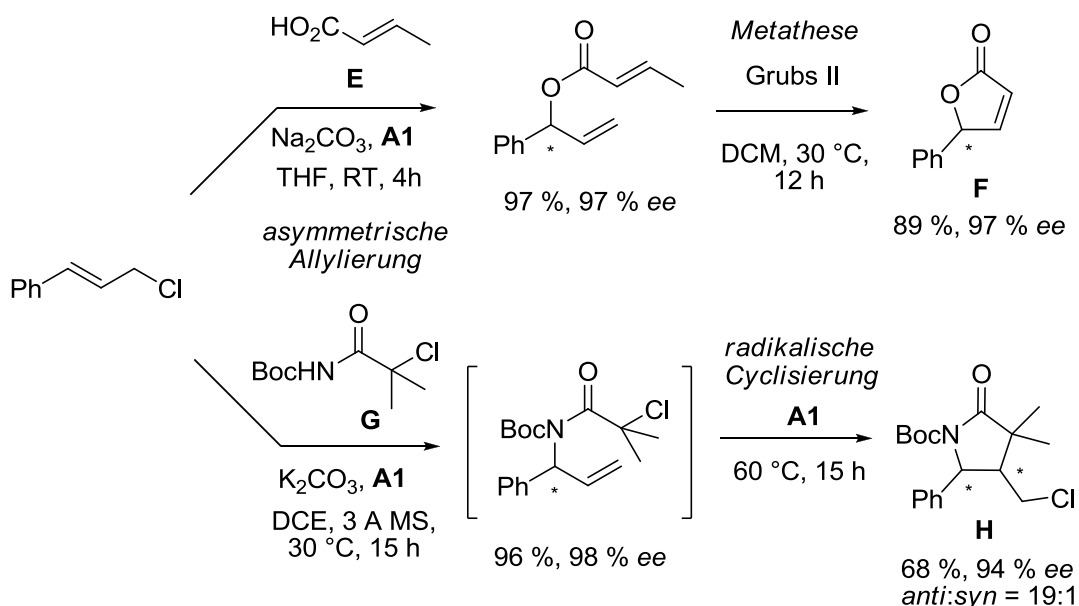
80–99 %
 81–97 % ee



78–99 %
 76–97 % ee

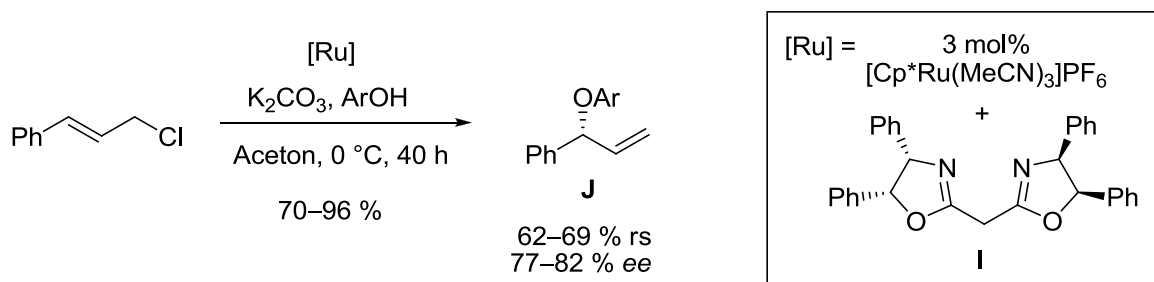
Schema 2-31: Ru-katalysierte asymmetrische Allylische Substitution mit monosubstituierten, linearen Substraten und planar chiralen Cp'Ru-Katalysatoren.^[42a-c, 42e, 42g, 42h, 83]

Die gleiche Gruppe publizierte kürzlich zwei Beispiele zur Demonstration des praktischen Nutzens der asymmetrischen Allylierungen mit dem planar chiralen Cp'Ru-Katalysator **A1** (Schema 2-31c). Durch eine Sequenz von Ru-katalysierter, asymmetrischer Allylierung von Alkenylcarbonsäuren (**E**) mit Allylchloriden, gefolgt von einer Ringschlussmetathese konnten eine Reihe verschiedener enantiomerenangereicherter Lactone (**F**) erhalten werden.^[85] Die zweite Anwendung beruht auf der Fähigkeit des chiralen Ru(II)-Katalysators **A1** auch radikalische Cyclisierungen zu katalysieren. Dazu wurden lineare aromatische Allylchloride mit α -Halogen-carbonsäureamiden (**G**) in einer Tandemreaktion aus Ru-katalysierter asymmetrischer Allylierung und diastereoselektiver ATRC-Reaktion (Atom Transfer Radical Cyclisation) zu *anti*-konfigurierten Lactamen (**H**) umgesetzt. Auf diese Weise lassen sich in einer Eintopfreaktion gleichzeitig zwei Stereozentren definierter Konfiguration aufbauen.^[86]



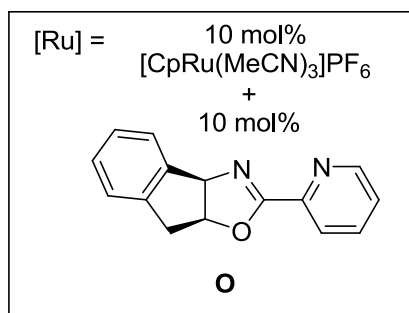
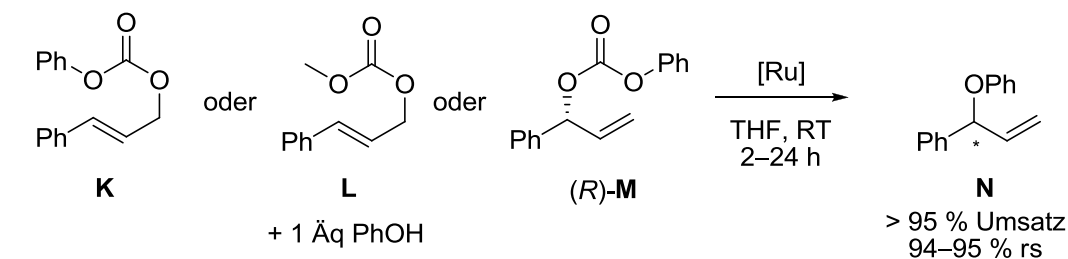
Schema 2-32: Anwendungen der Ru-katalysierten asymmetrischen Allylische Substitution mit einem planar chiralen Cp^{*}Ru-Katalysator in der Synthese von Lactonen und Lactamen.^[85-86]

Bruneau *et al.* publizierten 2004 eine Methode zur enantioselektiven *O*-Allylierung von substituierten Phenolen (Schema 2-33). Das eingesetzte System aus Trost-Katalysator und dem chiralen Bisoxazolin-Liganden **I** ermöglichte die Allylierung von Phenolen mit Cinnamylchlorid mit moderater Regioselektivität zugunsten der verzweigten Isomere **J** und einer Enantioselektivität von 77–82 % *ee*.^[87]



Schema 2-33: Asymmetrische Cp^{*}Ru-katalysierte *O*-Allylierungen mit Bisoxazolin-Liganden.^[87]

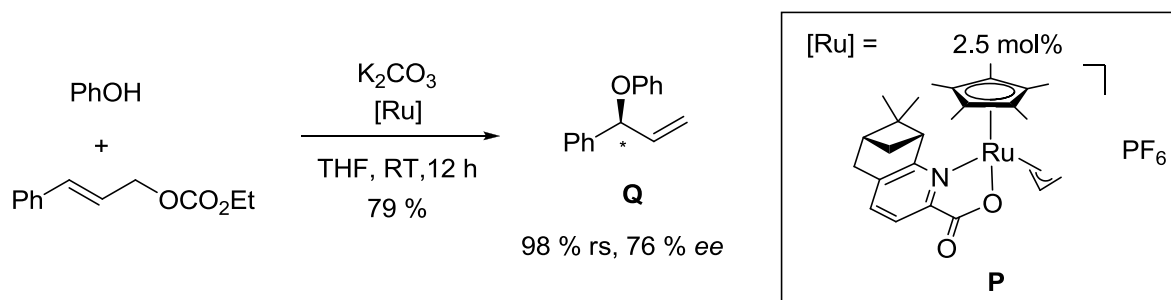
Die erste stereoselektive, intramolekulare, decarboxylierende Allylierung von einem *in-situ* generierten *O*-Nucleophil gelang Lacour *et al.* im Jahr 2008 (Schema 2-34).^[88] Ausgehend von Phenylcinnamylcarbonat **K** wurde unter Verwendung von $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ und des Pymox-Liganden **O**, mit einer Selektivität von 86 % *ee* das entsprechende verzweigte, (*S*)-konfigurierte *O*-Allylierungsprodukt (*S*)-**N** erhalten. Bei Einsatz des verzweigten, (*R*)-konfigurierten Substratisomers (*R*)-**M** war bezüglich des Chiralitätstransfers kein *mismatched*-Effekt festzustellen und das (*R*)-konfigurierte Produktenantiomer (*R*)-**N** wurde mit 84 % *ee* erhalten. Erwähnenswert ist zudem die deutlich niedrigere Reaktivität *in-situ* gebildeter, aliphatischer Alkoholate im Vergleich zu aromatischen. Dieser Reaktivitätsunterschied ermöglicht eine gekreuzte decarboxylative *O*-Allylierung bei Verwendung von Alkylcinnamylcarbonaten (**L**) und einem zugesetzten Phenol als Nucleophil.



Edukt	Produkt	t [h]	ee
K	(S)- N	2	86
L	(S)- N	24	80
(R)- M	(R)- N	2	84

Schema 2-34: CpRu-katalysierte intra- und intermolekulare, regio- und enantioselektive, decarboxylierende *O*-Allylierung mit einem chiralen Pymox-Liganden.^[88]

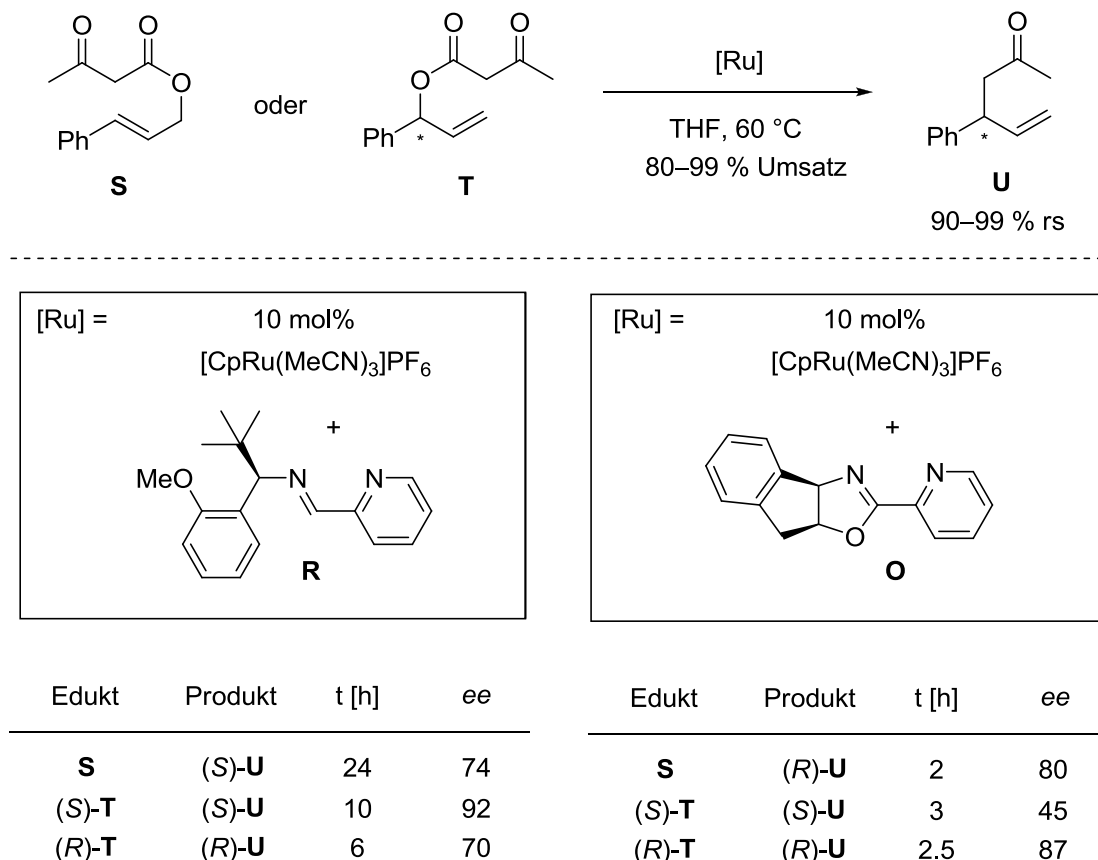
In einer neueren Publikation berichteten Bruneau *et al.* über die intermolekulare, asymmetrische Allylische Substitution mit Cinnamylethylcarbonat, Phenol und dem Cp**Ru*-Katalysator **P** mit einem neuen, chiralen Pyridincarbonsäure-Liganden (Schema 2-35).^[42f] Der entsprechende verzweigte Allyl-ether **Q** wurde in guter Ausbeute, mit einer sehr guten Regioselectivität von 98 % und einer moderaten Enantioselektivität von 76 % *ee* erhalten.



Schema 2-35: Cp**Ru*-katalysierte regio- und enantioselektive *O*-Allylierung von Phenol mit Allylcarbonaten und einem chiralen Pyridincarbonsäure-Liganden.^[42f]

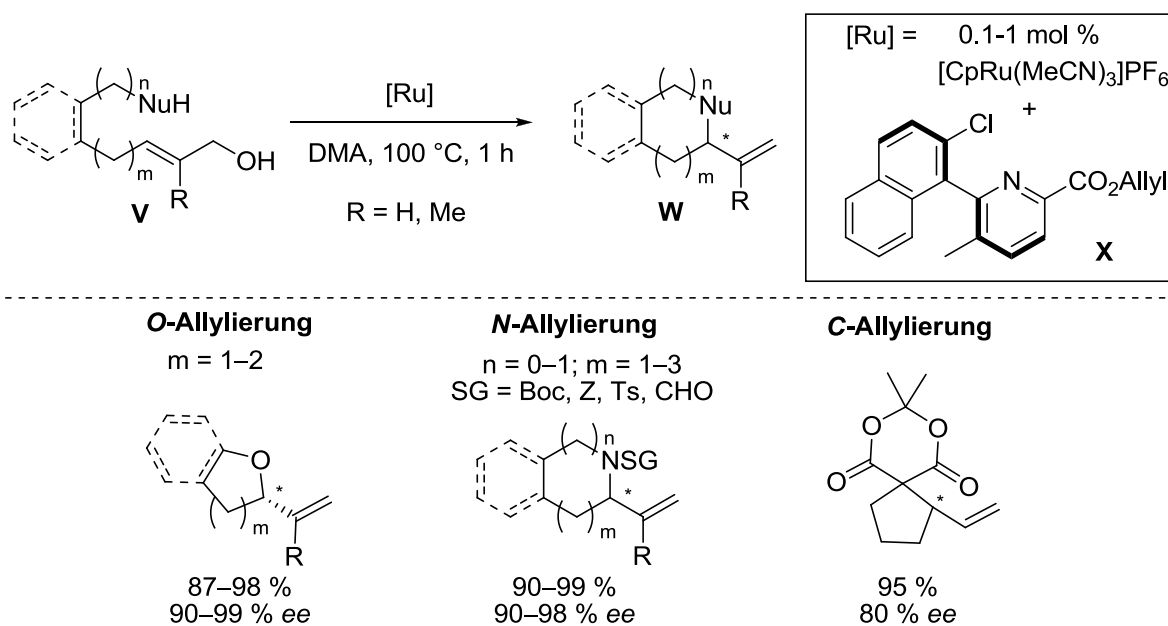
Eine asymmetrische Variante der decarboxylierenden Allylischen Alkylierung von β -Ketoallylestern wurde 2007 von Lacour *et al.* vorgestellt (Schema 2-36). Als Katalysator kam dabei $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ in Kombination mit dem Pyridin-Imin-Liganden **R** zum Einsatz. Das lineare, achirale Substrat **S** sowie das verzweigte (*S*)-konfigurierte Regioisomer (*S*)-**T** lieferten mit 74 % *ee* bzw. 92 % *ee* das (*S*)-konfigurierte Produkt (*S*)-**U**. Hingegen führte das (*R*)-konfigurierte, verzweigte Substrat (*R*)-**T** zum enantiomeren Produkt (*R*)-**U** mit 70 % *ee*. Damit wird deutlich, dass bei Einsatz des chiralen Liganden **R** und verzweigten, optisch aktiven Allylsubstraten, wie (*R*)-**T** und (*S*)-**T**, *matched/mismatched*-Situationen auftreten. Zwar findet mit beiden Substratenantiomeren grundsätzlich eine Stereoretention am Allylsystem statt, doch die Effizienz des Chiralitätstransfer ist in

starkem Maße abhängig von der Konfiguration des zugesetzten chiralen Liganden. Ähnliche Ergebnisse bezüglich der asymmetrischen Induktion und des Chiralitätstransfers wurden in einer nachfolgenden Arbeit mit dem Pyridin-Mono-Oxazolin-Liganden **O** (pymox) erhalten.^[89] Weitere Studien haben zudem gezeigt, dass durch Zugabe katalytischer Mengen an Lewis-Säure, wie $\text{mg}(\text{OTf})_2$, die Reaktivität der β -Ketoester gesteigert werden kann, wodurch auch eine Umsetzung reaktionsträger Substrate möglich ist.^[90]



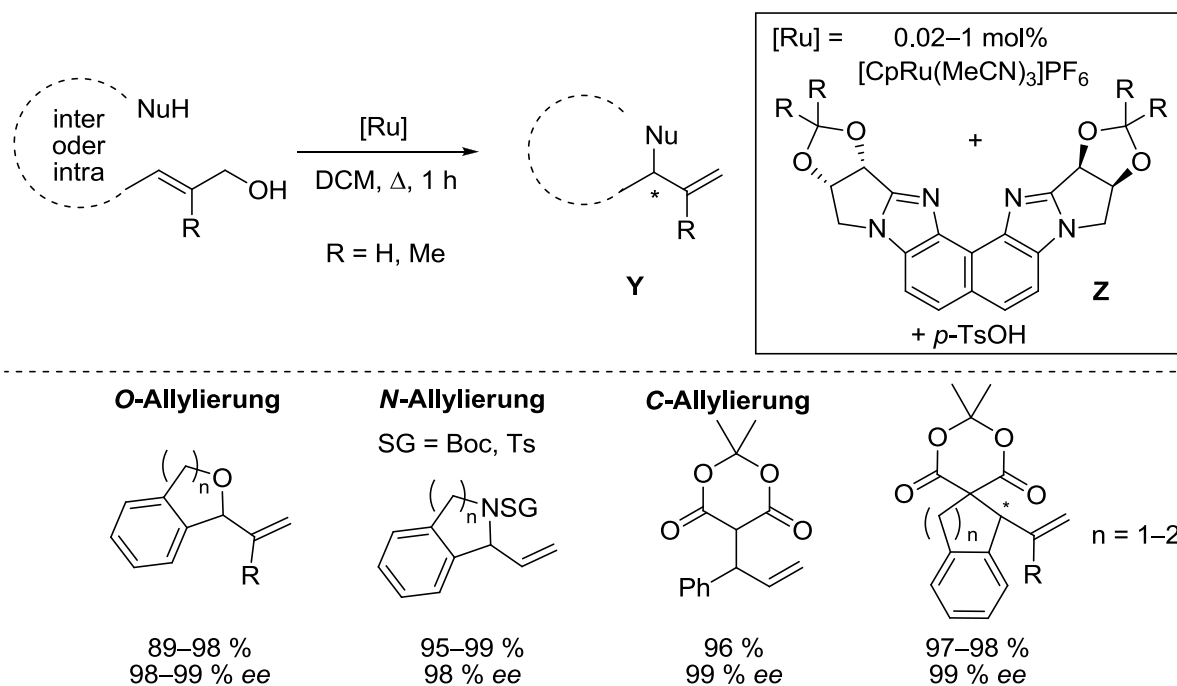
Schema 2-36: CpRu-katalysierte regio- und enantioselective, decarboxylierende Allylierung unter Verwendung von chiralen Pyridin-Imin- und Pyridin-Mono-Oxazolin-Liganden.^[89, 91]

Aufbauend auf den eigenen Vorarbeiten mit dem [CpRu(MeCN)₃]PF₆/Chinolincarbonsäure-Katalysator haben Kitamura *et al.* 2008 die erste asymmetrische Variante der Ru-katalysierten dehydrativen Allylischen Substitution vorgestellt (Schema 2-37).^[92] Das neu entwickelte System basierend auf [CpRu(MeCN)₃]PF₆ und dem axial-chiralen Cl-Naphtyl-pyridincarbonsäure-Liganden **X** (Intramol RDACat) katalysiert effizient die regio- und enantioselective, intramolekulare *O*-Allylierung von Substraten vom Typ **V** (Nu = O) zu 5- und 6-gliedrigen *O*-Heterocyclen **W**. Dabei erwiesen sich Allylsubstrate mit aliphatischen und aromatischen Alkoholen am ω -Hydroxyende als gleichermaßen geeignet und lieferten die entsprechenden Cyclisierungsprodukte in hohen Ausbeuten und sehr guten Enantioselectivitäten. Nachfolgende Studien zeigte die Anwendbarkeit dieses CpRu-Katalysatorsystems auch in der intramolekularen, dehydrativen *N*- und *C*-Allylierung.^[42i, 93]



Schema 2-37: CpRu-katalysierte intramolekulare, asymmetrische, dehydrative O-, N- und C-Allylierungen mit einem chiralen Cl-Naph-PyCOOH-Liganden.^[92]

Wenige Jahre später präsentierte die gleiche Gruppe einen weiteren chiralen Liganden **Z** (Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr). Dieser ist in der Lage, in Kombination mit [CpRu(MeCN)₃]PF₆ als Präkatalysator und *p*-TsOH als Säure (Intermol RDACat), die inter- oder intramolekulare, asymmetrische Allylische Substitution mit Allylalkoholen und unterschiedlichen C-, N- und O-Nucleophilen zu katalysieren (Schema 2-38).^[42i, 44, 94] Die Substitution erfolgte dabei hoch-regio- und enantioselektiv an der höher substituierten Position des Allylsystems und die entsprechenden Allylierungsprodukte **Y** wurden mit exzellenten Ausbeuten und Selektivitäten erhalten.



Schema 2-38: CpRu/*p*-TsOH-katalysierte inter- und intramolekulare, asymmetrische, dehydrative C-, N- und O-Allylierungen mit einem chiralen Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr-Liganden.

Diese beiden von Kitamura *et al.* unter Anwendung des inter- und intramolekularen RDACat-Prinzips entwickelten, chiralen CpRu-Systeme stellen bis zum heutigen Tage die einzigen Katalysatoren für die Ru-katalysierte asymmetrische, dehydrative Allylierung dar (Abbildung 2-7). Zugleich stehen sie aber auch an der Spitze der effizientesten und selektivsten Katalysatoren auf dem gesamten Gebiet der Ru-katalysierten Allylischen Substitution.

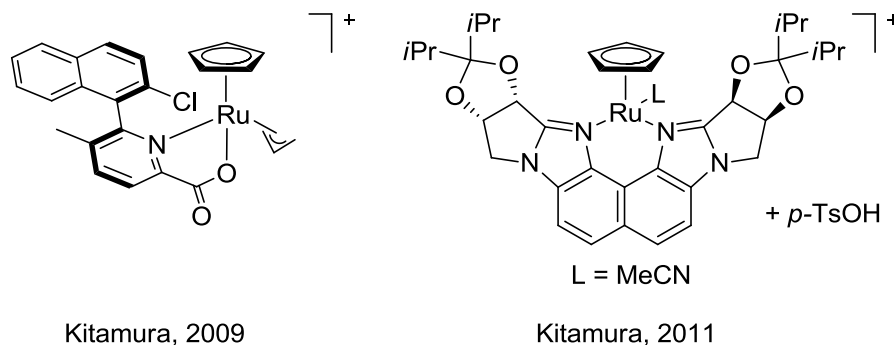
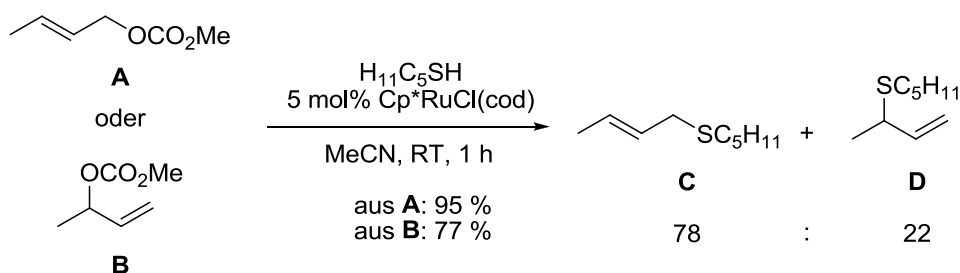


Abbildung 2-7: CpRu-Katalysatoren für die asymmetrische, dehydrative Allylische Substitution mit Allylalkoholen.

2.2.3 Linear-selektive Ru-katalysierte Allylierungen

Die bisher vorgestellten Beispiele zeigten, dass in der Allylischen Substitution mit Ru-basierten Katalysatoren ausgehend von monosubstituierten Allylsubstraten in der Regel bevorzugt die verzweigten Substitutionsprodukte erhalten werden. Dennoch sind mehrere Ausnahmen von diesem Reaktionsverhalten bekannt, in denen die linearen Regioisomere die Hauptprodukte darstellen.

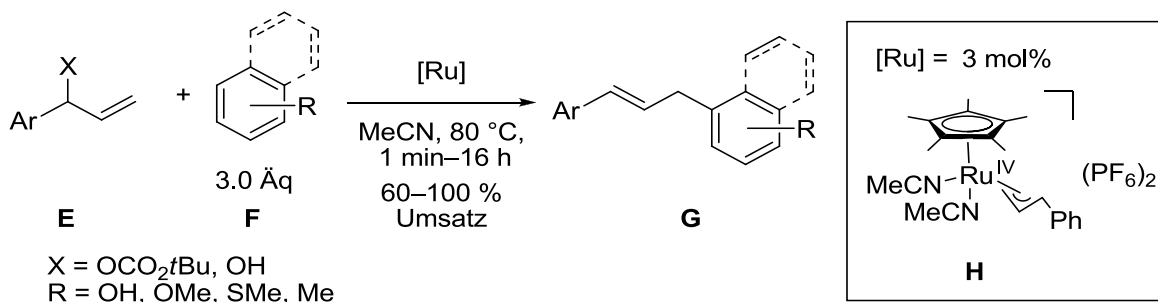
Ein solches Beispiel stellt die 1999 von Kondo *et al.* beschriebene S-Allylierung mit dem Ru-Katalysator Cp^{*}RuCl(cod) dar (Schema 2-39).^[77a] Interessanterweise wurden bei Einsatz von verzweigten und linearen, monosubstituierten Allylsubstraten, **A** oder **B**, mit gleicher Regio-selektivität bevorzugt die linearen Produkte **C** gebildet, was in starkem Kontrast zu den analogen Reaktionen mit C- und N-Nucleophilen steht, welche in der Regel die verzweigten Produkte liefern.



Schema 2-39: Ru-katalysierte S-Allylierung mit CpRuCl(cod) oder Cp^{*}RuCl(cod) als Katalysator.

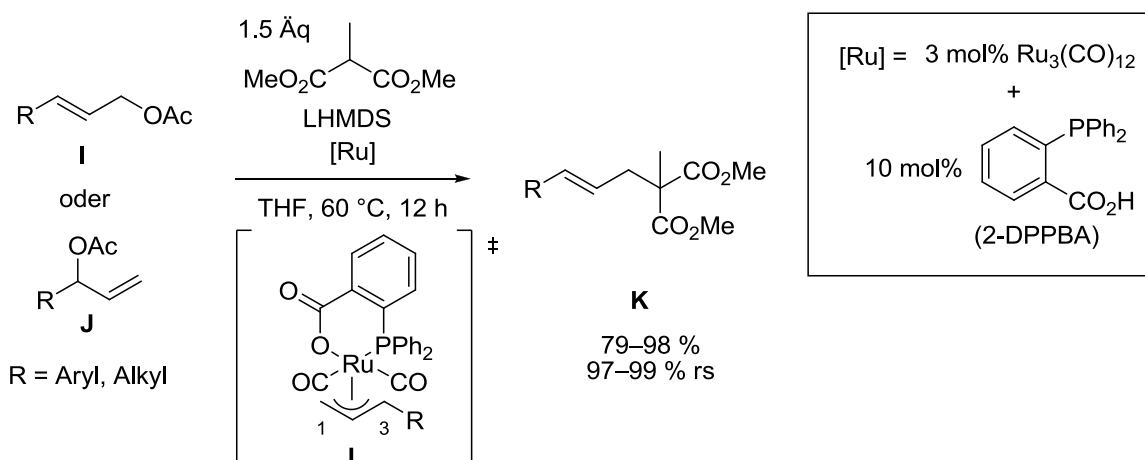
Auch dikationische Cp^{*}Ru(IV)-Katalysatoren zeigen unter gewissen Umständen eine hohe Regioselektivität zugunsten der linearen Produkte. Dies wurde erstmals 2006 von Pregosin *et al.* in der Allylischen Alkylierung mit unsymmetrischen, monosubstituierten Allylcarbonaten **E** und elektronenreichen aromatischen Systemen **F** beschrieben (Schema 2-40).^[95] Dabei wurden in einer Friedel-Crafts-artigen C-Allylierung katalysiert durch den dikationischen Komplex [Cp^{*}Ru(η³-cinnamyl)(MeCN)₂](PF₆)₂ (**H**) ausschließlich die linearen Produkte **G** erhalten. Als mögliche Ursache für die ungewöhnliche Regioselektivität, welche in Kontrast zu den Ergebnissen von DFT-

Rechnungen steht, führt der Autor eine ladungsinduzierte Aggregation der Allylruthenium-Intermediate auf, durch die der Angriff an der substituierten Position des Allylsystems erschwert wird. Diese Annahme wird gestützt durch PGSE-NMR-Messungen (pulsed-gradient spin echo), welche eine Abschätzung des Molekularvolumens sowie von Ionenpaarung erlauben und in dem vorliegenden Fall auf eine Aggregation hinweisen. In einer weiterführenden Studie konnte diese Methodik der linear-selektiven C-Allylierung von elektronenreichen Aromaten auf nicht-aktivierte Allylalkohole als Substrate erweitert werden.^[78]



Schema 2-40: Ru-katalysierte linear-selektive Allylierung von elektronenreichen Aromaten mit Allylcarbonaten oder -alkoholen und einem dikationischen Cp*Ru(IV)-Katalysator.

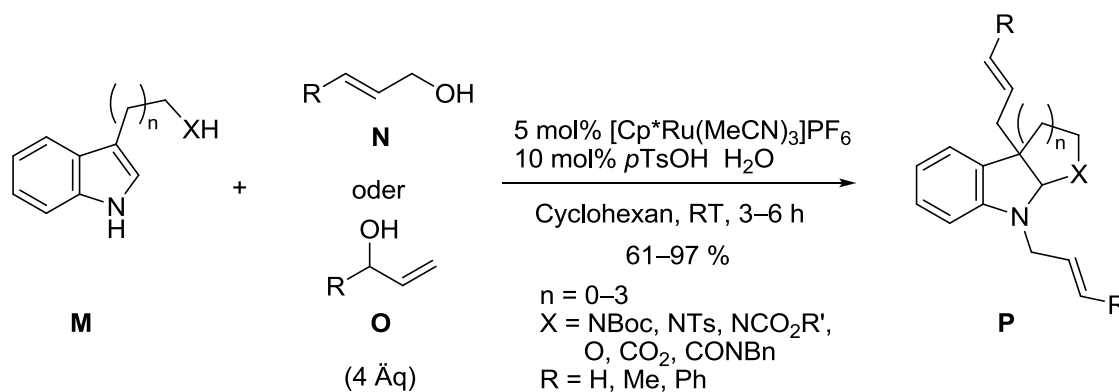
Eine weitere Ausnahme bezüglich der Regioselektivität stellt das 2007 von Kawatsura *et al.* vorgestellte Ru(0)-System Ru₃(CO)₁₂/2-DPPBA dar (Schema 2-41).^[23a] Vergleichbar zur Pd-katalysierten Variante, führten lineare sowie verzweigte, monosubstituierte Allylsubstrate **I** und **J** hochregioselektiv ($r_s \geq 97\%$) und in guten Ausbeuten (79–98%) zu den linearen Produkten **K**. Das vermutete gemeinsame π -Allylruthenium-Intermediat **L** konnte durch Umsetzung des Präkatalysators mit einem linearen oder verzweigten Allylsubstrat und einem Äquivalent des deprotonierten Nucleophils erhalten werden. Interessanterweise zeigte die Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls von **L**, dass der π -Allylligand, wie auch in den bekannten Cp*Ru(η^3 -allyl)-Komplexen, unsymmetrisch an das Ru-Zentrum gebunden ist (Ru–C1 < Ru–C3). Als mögliche Ursache für die ungewöhnliche Regioselektivität, im Vergleich zu den Cp*Ru-Systemen, führt der Autor den Unterschied in der Oxidationsstufe des Rutheniums (Ru(0)/Ru(II)) im Vergleich zu Ru(II)/Ru(IV) sowie das Fehlen des sterisch anspruchsvollen Cp*-Liganden auf. In einer weiterführenden Arbeit wurde diese Methodik um sekundäre Amine als Nucleophile ergänzt.^[23b]



Schema 2-41: Ru-katalysierte, linear-selektive Allylische Alkylierung mit Ru₃(CO)₁₂/2-DPPBA als Katalysatorsystem.^[23a]

Eine interessante Anwendung der linear-selektiven, dehydrativen Allylierung mit Allylkoholen und Indolen katalysiert durch $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6/p\text{-TsOH}$ wurde kürzlich von You *et al.* vorgestellt.^[96] In einer Kaskaden-Reaktion aus dearomatisierender Allylischer Alkylierung, intramolekularer Cyclisierung und Allylischer Aminierung konnten substituierte Indolderivate vom Typ **M** mit linearen oder verzweigten Allylkoholen, **N** oder **O**, effizient zu den Indolinprodukten **P** umgesetzt werden. Die Cp^*Ru -untypische Regioselektivität zugunsten der linearen Produkte führt der Autor auf die hohe sterische Hinderung der 3-substituierten Indolnucleophile zurück, die dazu führt dass sie bevorzugt am unsubstituierten Allylterminus des π -Allylruthenium-Intermediats angreifen. Die Einfachheit dieser Methode ermöglicht einen schnellen Zugang zu einer Vielzahl von Indol-basierten Alkaloiden ausgehend von kommerziell erhältlichen Edukten, was durch die dreistufige Synthese von Debromoflustramin B demonstriert wurde.

Obwohl die mechanistischen Details, die zu den beobachteten Regioselektivität zugunsten der linearen Produkte führen, bisher nicht vollständig aufgeklärt sind, stellen diese linear-selektiven C- und N-Allylierungen eine Erweiterung des bisher in der Ru-katalysierten Allylischen Substitution erreichbaren Produktspektrums dar.

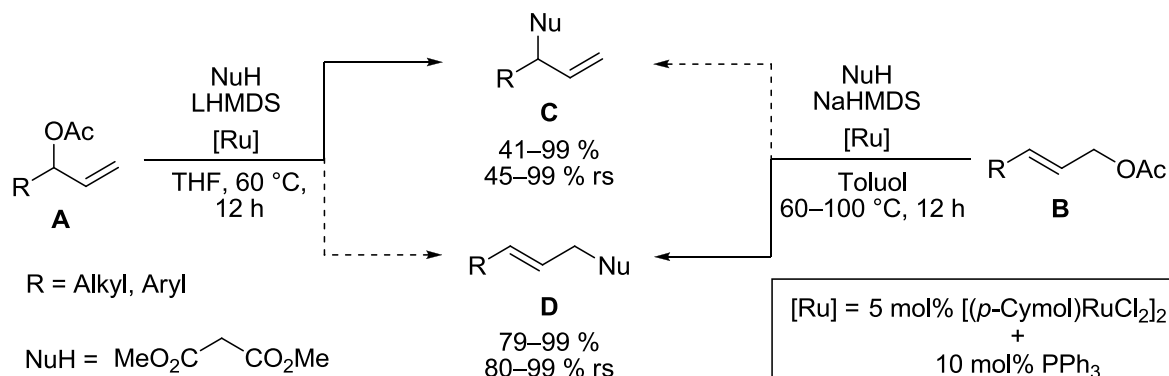


Schema 2-42: Ru-katalysierte Kaskade aus linear-selektiver, dearomatisierender Allylischer Alkylierung, Cyclisierung und Allylischer Aminierung.^[96]

2.2.4 Regioretention in Ru-katalysierten Allylierungen

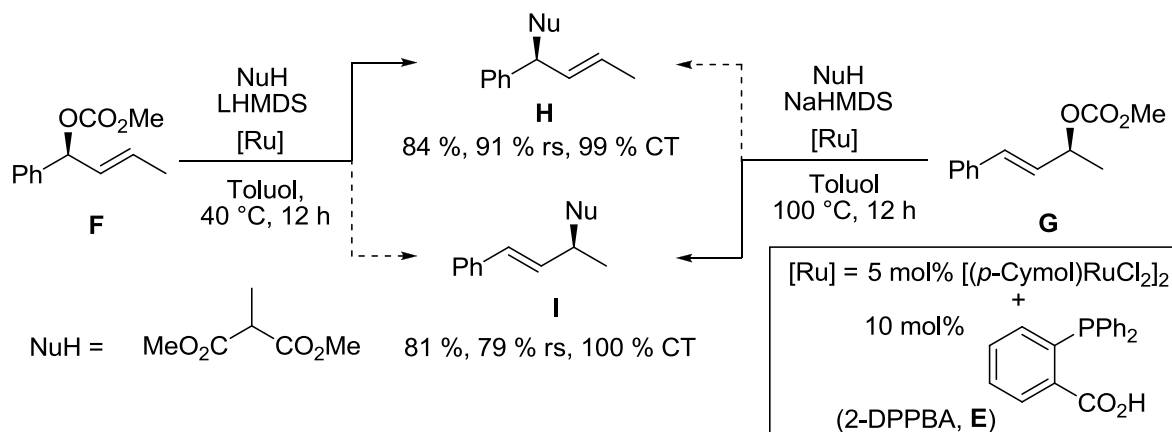
Im Jahr 2007 haben Kawatsura *et al.* ein weiteres interessantes Beispiel einer für Ruthenium untypischen Regioselektivität in der Allylischen Alkylierung vorgestellt.^[32] In der Umsetzung von monosubstituierten Allylacetaten mit Dimethylmalonat und Verwendung des Katalysatorsystems $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2/\text{PPh}_3$ zeigten verzweigte und lineare, aryl- oder alkylsubstituierte Allylacetate **A** und **B** ein deutlich unterschiedliches Reaktionsverhalten (Schema 2-43). Der Angriff des Nucleophils erfolgte jeweils an der Position des Allylsystems, an der sich zuvor die Abgangsgruppe befand (Regioretention). Zur Umsetzung der verzweigten Allylsubstrate **A** hat sich LHMDs als Base, THF als Lösemittel und eine Reaktionstemperatur von 60 °C als optimal erwiesen. Dabei wurden die verzweigten Allylierungsprodukte **C** in hohen Ausbeuten von 88–99 % und mit hoher Regioselektivität von 85–99 % erhalten. Einzige Ausnahme stellte ein cyclohexylsubstituiertes Derivat dar, welches mit einer moderaten Ausbeute von 41 % annähernd eine 1:1 Mischung der beiden Regioisomere lieferte. Zur effektiven Umsetzung der linearen Substrate **B** war eine leichte Variation der Reaktionsparameter notwendig. Dabei wurden mit NaHMDS als Base, Toluol als Lösemittel und 100 °C Reaktionstemperatur die besten Ergebnisse erzielt, und die linearen Allylierungsprodukte **D**

wurden mit Ausbeuten von 83–99 % und Regioselektivitäten von 91–99 % erhalten. Dies ist das erste Beispiel einer (beinahe) vollständigen Regioerretion in der Ru-katalysierten Allylischen Substitution ausgehend von regioisomeren, monosubstituierten Allylsubstraten **A** und **B** und stellt somit eine interessante Ergänzung der bekannten Methoden dar.

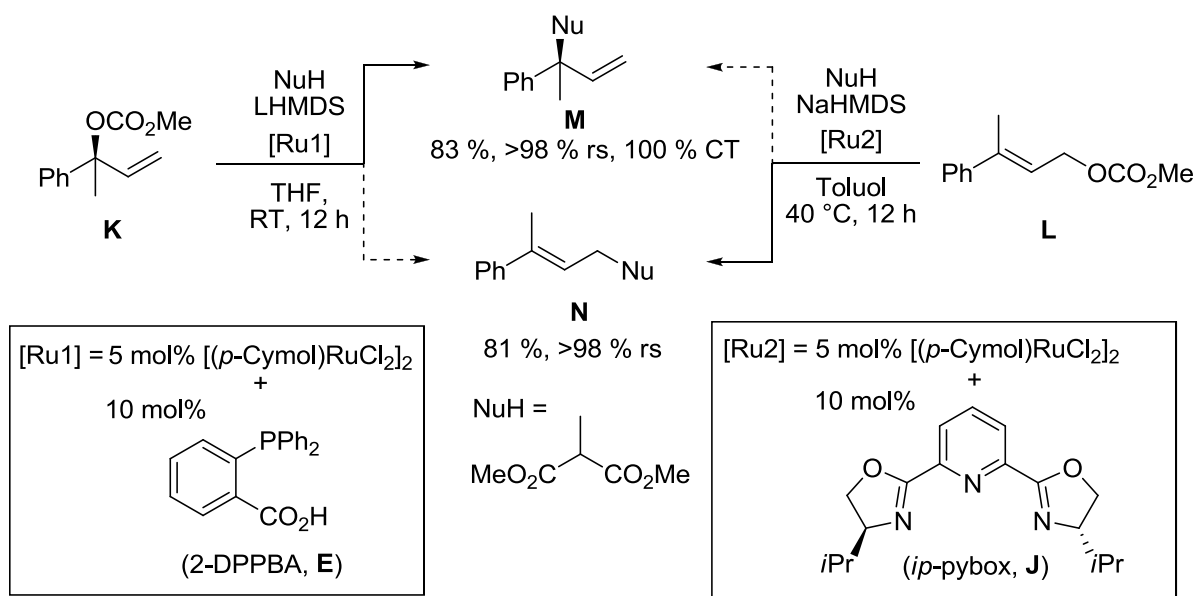


Schema 2-43: Regioerretion in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit monosubstituierten Allylacetaten und [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂/PPh₃ als Katalysator.^[32]

Eine neuere Studie zur Allylischen Alkylierung mit dem Cymol-Ru-basierten Präkatalysator zeigte, dass durch Wahl eines geeigneten Liganden, wie **E** und **J**, auch unsymmetrisch 1,3- und 1,1- oder 3,3-disubstituierte Allylsysteme **F** und **G** bzw. **K** und **L** effizient und unter Regioerretion zu den entsprechenden Substitutionsprodukten **H** und **I** bzw. **M** und **N** umgesetzt werden können (Schema 2-44 und Schema 2-45).^[51] Bei Einsatz von optisch aktiven Allylsubstraten wurde dabei ein vollständiger Chiralitätstransfer unter Retention der Konfiguration beobachtet. Dies lässt sich analog zur Pd-katalysierten oder der CpRu/Cp**Ru*-katalysierten Variante über eine doppelte Stereo-inversion (Gesamtretention) am allylischen Chiralitätszentrum erklären. Bei Verwendung von 2-Diphenylphosphinobenzoesäure (2-DPPBA, **E**) als Ligand wurden mit 1,3-disubstituierten Substraten, wie **G** und **H**, die besten Ergebnisse hinsichtlich der Ausbeuten und Selektivitäten erzielt. Dies war auch mit dem verzweigten 1,1-disubstituierten Allylcarbonat **K** der Fall, wodurch mit Methylmalonat als Nucleophil simultan zwei benachbarte quartäre Zentren im Produkt **M** aufgebaut werden konnten. Zur regioerretiven Umsetzung des reaktionsträgeren linearen Allylsubstrats **L** war jedoch ein Wechsel zum *ip*-pybox-Liganden **J** notwendig, worauf auch mit diesem eine Ausbeute von 81 % bei einer Regioselektivität von >98 % zugunsten des linearen Regioisomers **N** erreicht wurde.

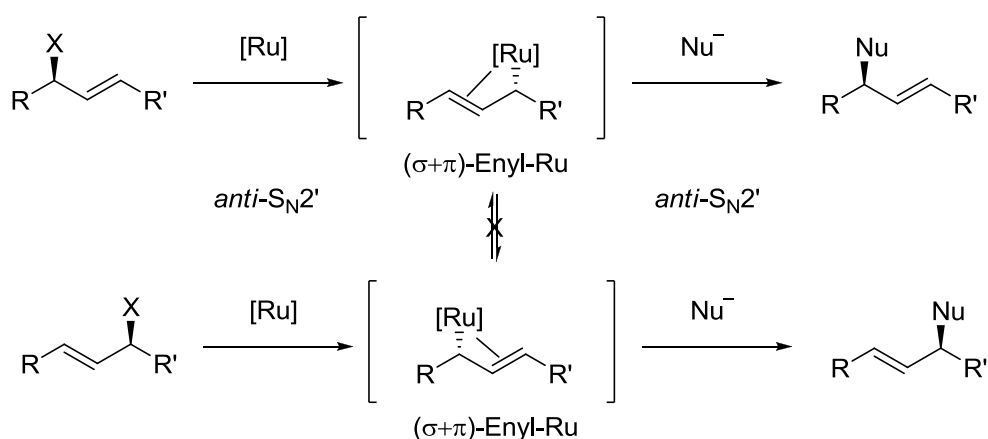


Schema 2-44: Regioerretion und Chiralitätstransfer in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit unsymmetrisch 1,3-disubstituierten Allylsubstraten.^[32]



Schema 2-45: Regioerretion und Chiralitätstransfer in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit 1,1- und 3,3-disubstituierten Allylsubstraten.^[32]

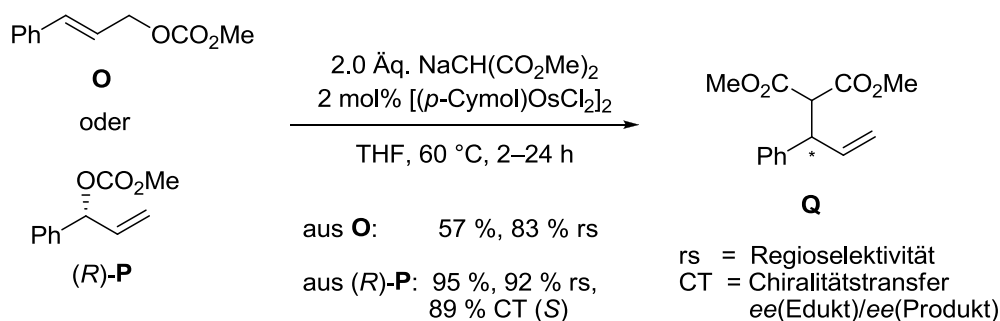
Grundsätzlich sind als Intermediate in diesen Cymol-Ru-katalysierten Allylischen Substitutionen π -Allyl-, ($\sigma+\pi$)-Enyl- oder σ -Allyl-Ruthenium-Spezies denkbar. Obwohl die mechanistischen Details, welche zu der ungewöhnlichen Regioselektivität führen, bisher nicht aufgeklärt sind, gibt es zumindest Indizien für das Auftreten von ($\sigma+\pi$)-Enyl-Ruthenium-Intermediaten. Zum Beispiel lässt die beobachtete Regioerretion darauf schließen, dass ausgehend von regioisomeren, verzweigten und linearen Substraten nicht die gleichen Allylruthenium-Intermediate durchlaufen werden, und diese sich auch nicht (schnell) ineinander umwandeln (Schema 2-46). Eine mögliche Erklärung für dieses Reaktionsverhalten ist eine *anti*-S_N2'-Ionisierung des Allylsubstrates durch den Ru-Katalysator und anschließender Angriff des Nucleophils am Allylsystem nach dem gleichen *anti*-S_N2'-Mechanismus, was im Gesamten zur Regio- und Stereoretention führt.



Schema 2-46: Mögliche Erklärung für die Regio- und Stereoretention in der Allylischen Alkylierung mit Cymol-Ru-Katalysatoren.

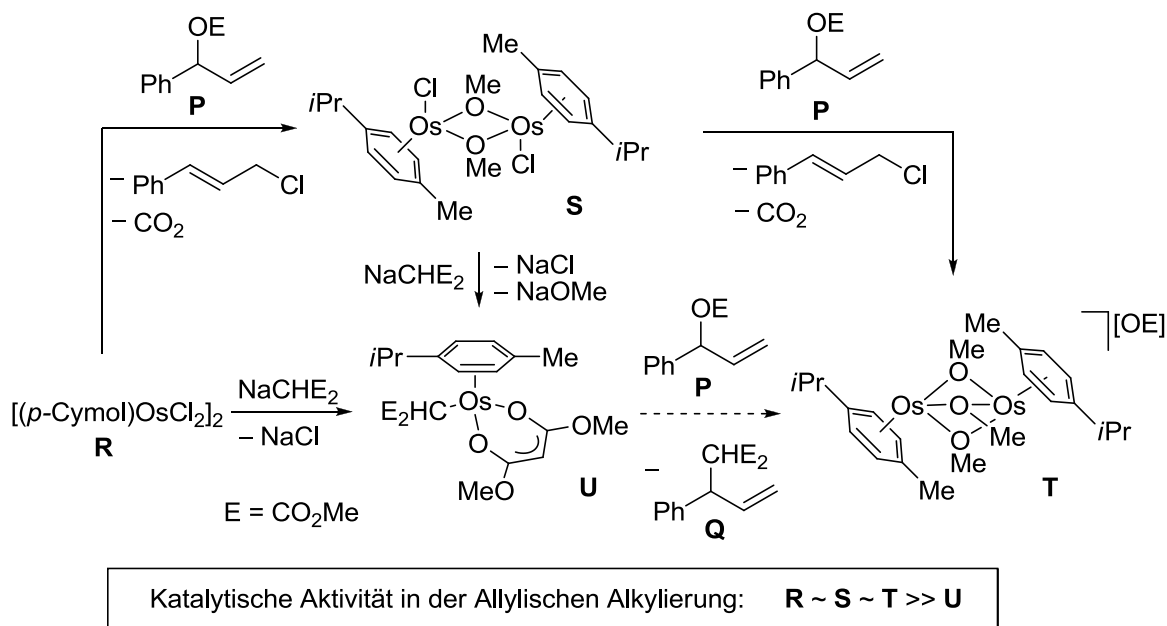
Eine 2008 veröffentlichte Studie zur Osmium-katalysierten Allylischen Alkylierung mit verwandten Cymol-Os-Komplexen^[97] gibt erste Anhaltspunkte, wie die katalytisch aktiven Intermediate auch in

den Cymol-Ru-katalysierten Allylischen Substitutionen aussehen könnten. In Kontrast zur Ru-katalysierten Variante wurden in der Os-katalysierten Reaktion von linearen oder verzweigten Allylcarbonaten **O** und **P** (oder den analogen Acetaten) und Natriumdihydrogenphosphat als Nucleophil in beiden Fällen bevorzugt die verzweigten Substitutionsprodukte **Q** erhalten. Das lineare Substrat **O** zeigte dabei ähnlich wie in der Ru-Variante eine deutlich niedrigere Reaktivität (Schema 2-47). Als Katalysator wurde $[(p\text{-Cymol})\text{OsCl}_2]_2$ eingesetzt – ligandfrei oder in Kombination mit achiralen oder chiralen Phosphit- und Phosphoramidit-Liganden. Die ligandfreie Variante erwies sich dabei als die effektivste in Bezug auf Reaktivität und Regioselektivität. Der chirale Phosphoramidit-Ligand (R_a)-Monophos-NMe₂, welcher zuvor Anwendung in Iridium-katalysierten asymmetrischen Allylischen Alkylierungen fand,^[35, 50] bewirkte keine Stereinduktion ausgehend vom racemischen, verzweigten Allylsubstrat **P**. Optisch aktive, verzweigte Substrate wie (*R*)-**P** reagierten zudem mit hohem Chiralitätstransfer.

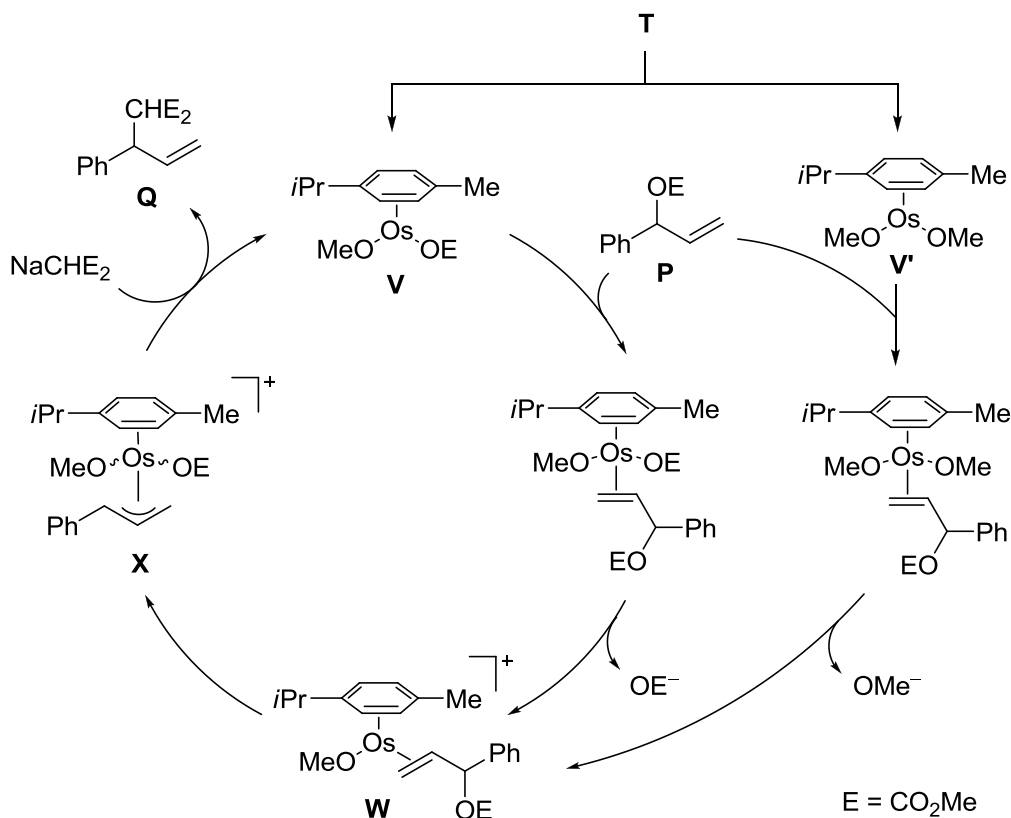


Schema 2-47: Os-katalysierte Allylischen Alkylierung mit dem Komplex $[(p\text{-Cymol})\text{OsCl}_2]_2$.^[97]

Zur Aufklärung der beteiligten katalytisch aktiven Spezies wurde der verwendete Präkatalysator in Kontrollexperimenten einzeln mit den beiden Reaktionspartnern umgesetzt. Das Dimer $[(p\text{-Cymol})\text{OsCl}_2]_2$ (**R**) lieferte mit 4 Äquivalenten des verzweigten Allylsubstrats **P** nach Decarboxylierung zunächst das über zwei Methoxy-Liganden verbrückte Dimer **S** und Cinnamylchlorid. Die anschließende Weiterreaktion von **S** mit einem Überschuss an **P** führte zum trimethoxy-verbrückten Dimer **T**. Zur Untersuchung der möglichen Rolle des Malonats wurden **R** oder **S** mit Natriumdihydrogenphosphat umgesetzt und lieferte den Komplex **U**, in dem zwei Dimethylmalonat-Liganden an das Os-Zentrum gebunden sind. Einer der Malonat-Liganden ist dabei monodentat über den zentralen Kohlenstoff und der zweite Ligand bidentat über zwei Sauerstoffe koordiniert. Die Umsetzung dieses Dimalonat-Komplexes **U** mit dem Allylsubstrat **P** lieferte in einer sehr langsamen Reaktion das trimethoxy-verbrückte Dimer **T** und das Alkylierungsprodukt **Q**. Ein nachfolgender Vergleich der katalytischen Aktivität der so erhaltenen Komplexe **R**, **S**, **T** und **U** in der Allylischen Alkylierung von Natriumdihydrogenphosphat mit **P** zeigte eine deutlich niedrigere Aktivität des Dimalonat-Komplexes **U** im Vergleich zu den diesbezüglich sehr ähnlichen Dimeren **R**, **S** und **T**. Der hohe Überschuss an Allylsubstrat und Malonat führt daher unter Katalysebedingungen wahrscheinlich zur Bildung der Komplexe **T** und **U**, wobei **T** den aktiven Präkatalysator und **U** eine reversibel inhibierte Katalysator-Spezies darstellt. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde für die Katalyse durch den Komplex **T** der in Schema 2-49 gezeigter Mechanismus vorgeschlagen. Dieser koordinativ gesättigte $18e^-$ Komplex **T** dissoziiert zunächst in die beiden $16e^-$ Spezies **V** und **V'**. Diese führen nach Koordination des Allylsubstrates und Abspaltung eines Methoxy- bzw. Methylcarbonat-Liganden zum Komplex **W**. Dieser wiederum liefert nach oxidativer Addition den Allylosmium-Komplex **X**, welcher dann vom Natriumdihydrogenphosphat nucleophil angegriffen wird. Dabei wird das Substitutionsprodukt freigesetzt unter Regeneration des Katalysators **V**.



Schema 2-48: Katalytisch aktive Spezies in Allylischen Alkylierungen von Allylcarbonaten und Natriumdihethylmalonat mit $[(p\text{-Cymol})\text{OsCl}_2]_2$.^[97]



Schema 2-49: Vorgeschlagener Mechanismus für die Allylische Alkylierung katalysiert durch den Osmium-Dimerkomplex **T**.^[97]

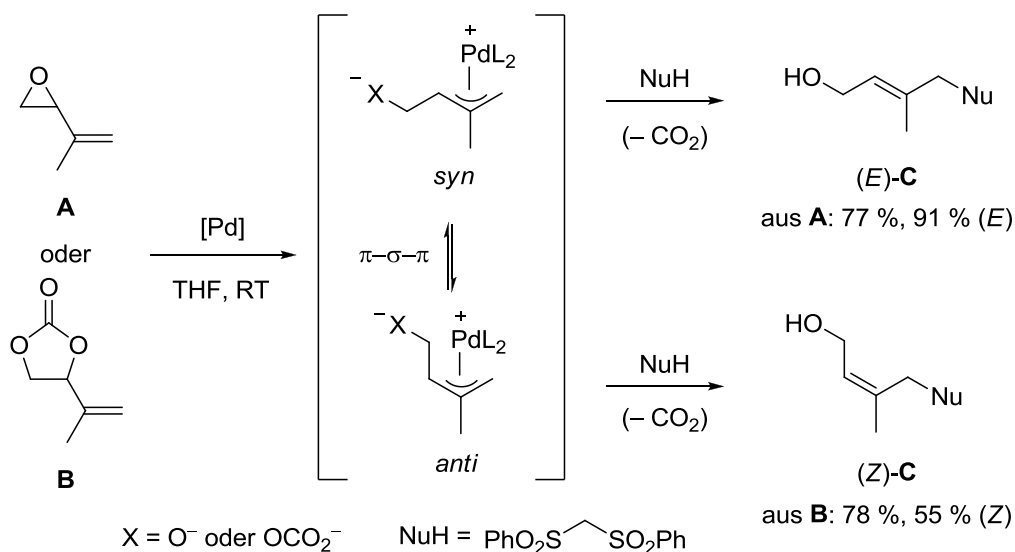
2.3 Cyclische Carbonate in der Allylischen Substitution

2.3.1 Allylische Substitutionen mit cyclischen Carbonaten und weichen Nucleophilen

Erstmals haben Trost und Granja 1991 das zum Vinylepoxid **A** synthetisch äquivalente, cyclische Carbonat **B** als Substrat in einer Pd-katalysierten Allylischen Alkylierung eingesetzt.^[98] Als Nucleophil diente dabei Bis(phenylsulfonyl)methan. Beide Allylsubstrate lieferten ausschließlich das lineare Produkt **C**, wobei ausgehend von Vinylepoxid **A** bevorzugt die (*E*)-konfigurierte Form gebildet wurde (91 % *E*). Bei Verwendung des analogen Carbonates **B** stieg der Anteil des (*Z*)-konfigurierten Produkts (*Z*)-**C** auf 55 %. Wurde im Anschluss eine zweite Allylierung von dem nun größeren, monoalkylierten Produkt (*E*)-**C** mit dem Carbonat **B** durchgeführt, stieg die (*Z*)-Selektivität sogar noch weiter an. Dies deutet darauf hin, dass mit dem Epoxid, wie mit dem Carbonat, zunächst eine kinetische Präferenz zur Bildung eines *syn*-Allylpalladium-Komplexes ($X = O^-$ oder $X = OCO_2^-$) besteht, welcher nach Angriff des Nucleophils zum (*E*)-konfigurierten Produkt (*E*)-**C** führt. Im Falle des Carbonates ($X = OCO_2^-$) wird dieser jedoch langsamer vom Nucleophil angegriffen und isomerisiert in starkem Maße zur thermodynamisch stabileren *anti*-Form, welche in Folge zum (*Z*)-konfigurierten Produkt (*Z*)-**C** abreagiert. Als mögliche Ursachen dieser ungewöhnlichen thermodynamischen Präferenz für den *anti*-Allylpalladium-Komplex nennt der Autor:

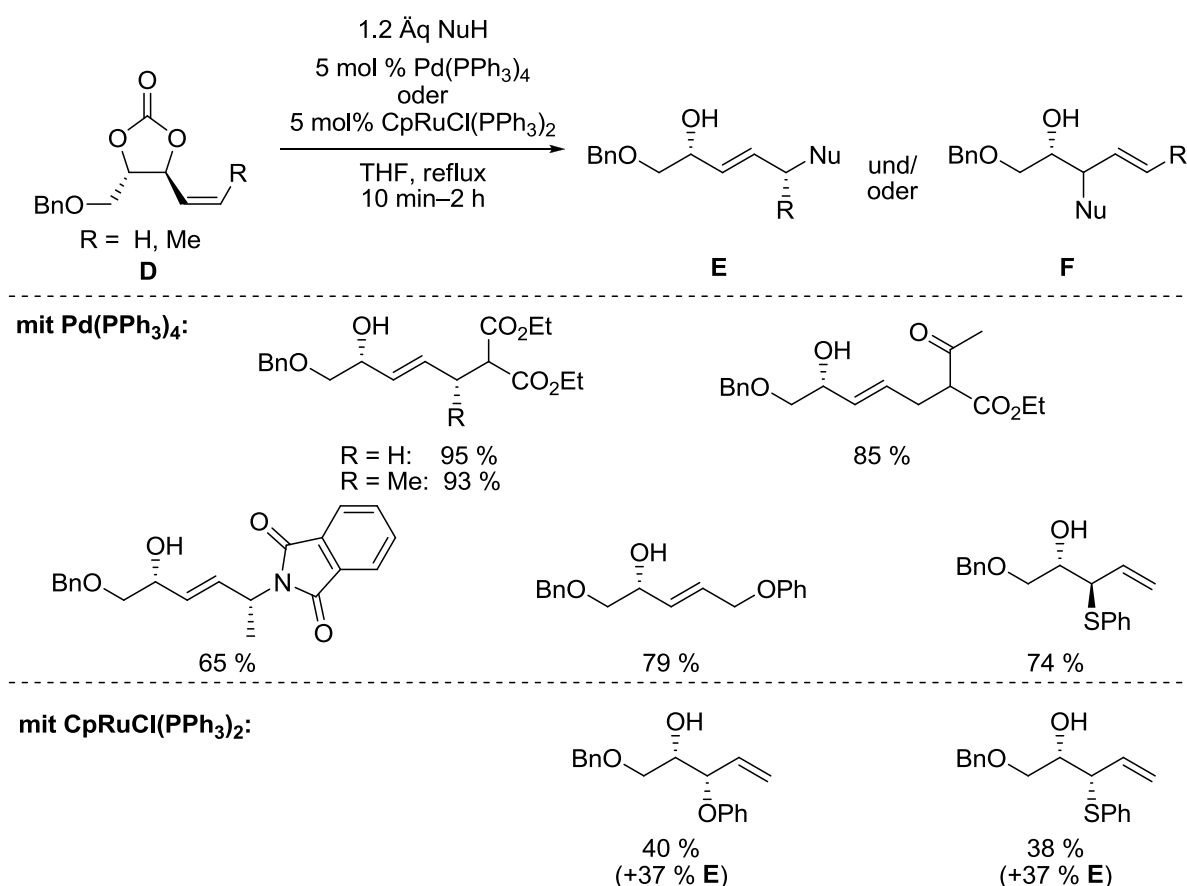
- die Destabilisierung der *syn*-Form durch höhere sterische *peri*-Wechselwirkungen zwischen der Methyl- und der größeren Carbonatgruppe oder
- die Stabilisierung der *anti*-Form durch die Koordination des Carbonats an das Palladiumzentrum.

In jedem Fall zeigen die unterschiedlichen Selektivitäten, dass ausgehend von dem Vinylepoxid **A** und dem -carbonat **B** zunächst nicht das gleiche Intermediat gebildet wird. Eine plausible Erklärung dafür ist, dass mit cyclischen Carbonaten die Decarboxylierung nicht sofort während der Ionisierung, sondern erst zu einem späteren Zeitpunkt, erfolgt.



Schema 2-50: Pd-katalysierte Allylische Alkylierung mit einem Vinylepoxid oder cyclischem Vinylcarbonat.^[98]

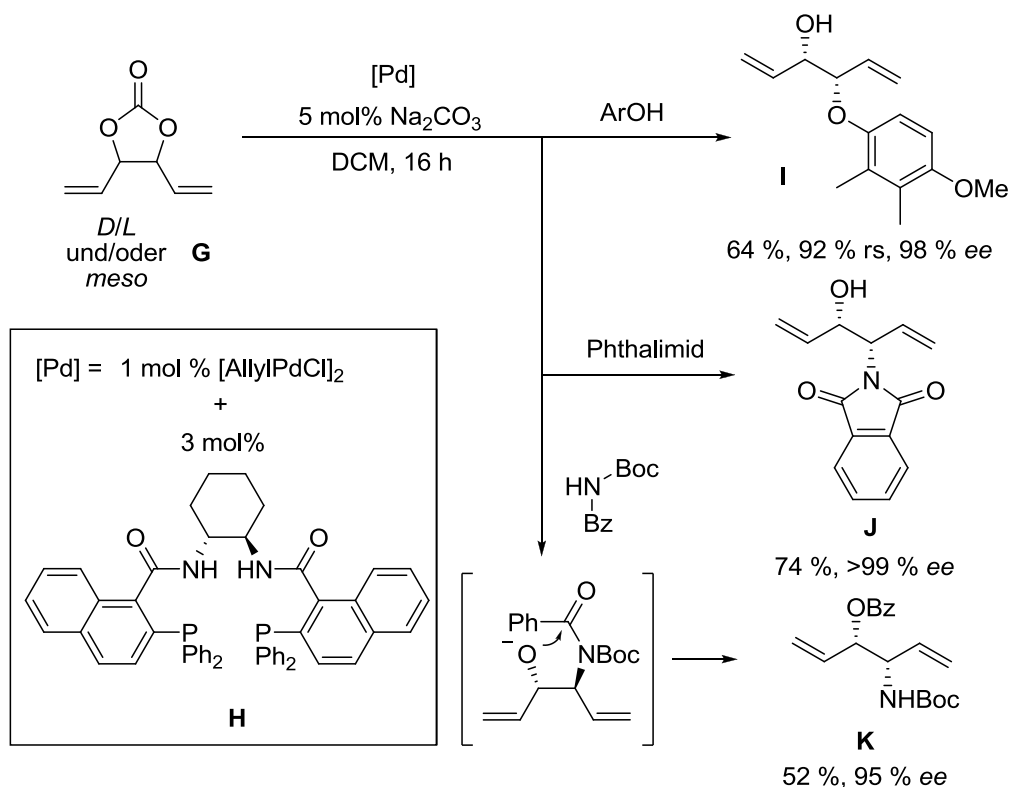
Ein Jahr später haben Kang *et al.* diese Methodik aufgegriffen und substituierte allylische cyclische Carbonate **D** mit Diethylmalonat, Acetessigsäureethylester oder Phthalimid als Nucleophile in der Pd-katalysierten Allylischen Substitution eingesetzt (Schema 2-51). Der nucleophile Angriff erfolgte dabei stets an der sterisch weniger gehinderten Position und die entsprechenden Allylierungsprodukte **E** wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Bei Einsatz von 1,3-disubstituierten Allylcarbonaten (R = Me) erfolgte zudem ein 1,3-Chiralitätstransfer auf das neu gebildete Stereozentrum. Dabei wurden aus den (*Z*)-konfigurierten Allylsubstraten unter doppelter Stereoinversion regioselektiv die (*E*)-konfigurierten Produkte gebildet.^[99] Der Einsatz von *O*- und *S*-Nucleophilen lieferte unterschiedliche Ergebnisse: Mit Phenol wurde das erwartete lineare Produkt **E** gebildet, wohingegen mit Thiophenol das verzweigte Produkt **F** unter Gesamtinversion der Konfiguration erhalten wurde.^[100] Dies lässt darauf schließen, dass das Thiophenol den Allylpalladium-Komplex nicht rückseitig angreift, sondern zunächst an das Pd-Zentrum koordiniert und das Nucleophil über einen *inner-sphere*-Mechanismus auf das Allylfragment übertragen wird. In einer weiteren Studie zur Ruthenium-katalysierten Allylischen Alkylierung cyclischer Carbonate wurde die zum Palladium unterschiedliche Regioselektivität demonstriert.^[101] Mit dem gleichen Allylsubstrat **E** (R = H) und Phenol bzw. Thiophenol als Nucleophil wurde nun jeweils eine etwa 1:1-Mischung beider Regioisomere **E** und **F** erhalten, wobei das verzweigte Isomer **F** in beiden Fällen eine Retention der Konfiguration aufwies. Der Angriff des *S*-Nucleophils erfolgt in der Ru-katalysierten Variante anscheinend rückseitig über einen *outer-sphere*-Mechanismus.



Schema 2-51: Pd- und Ru-katalysierte Allylische Substitution mit cyclischen Carbonaten und C-, N-, O- und S-Nucleophilen.^[99-101]

Eine asymmetrische Variante der Allylischen Substitution mit cyclischen Carbonaten wurde 2006 von Trost *et al.* vorgestellt (Schema 2-52).^[102] Dabei wurde ausgehend von einer 1:1-Mischung von

D/L- und *meso*-Divinylethylencarbonat **G** unter Pd-Katalyse und Einsatz des chiralen Trost-Liganden **H** sowie Phthalimid oder sterisch anspruchsvollen Phenolen als Nucleophile die verzweigten, *syn*-konfigurierten Substitutionsprodukte **I** und **J** mit hoher Regioselektivität und in hoher Enantiomerenreinheit erhalten. Eine Anwendung fand diese Methodik in der Totalsynthese von (+)-Australin und Isoalcoholacton.^[103] Zudem erwiesen sich die so zugänglichen, praktisch enantiomerenreine Diene, wie z.B. **J**, als ausgezeichnete bidentate Dien-Liganden für die asymmetrische Rhodium-katalysierte Addition von Arylboronsäuren an α,β -ungesättigte Ketone.^[104] Einige Jahre später wurde diese asymmetrische Allylische Substitution um *N*-Boc-Benzamid als möglicher nucleophiler Partner erweitert.^[105] In dieser abgewandelten Variante findet im Anschluss an die Allylische Aminierung ein Angriff des benachbarten Alkoholats an der *N*-Benzoylgruppe statt und führt in Folge zum *N*-Boc-*O*-Benzoyl-Produkt **K**. Eine analoge Acylmigration wurde zuvor schon in der asymmetrischen Allylischen Aminierung von Vinylaziridinen und Vinylepoxiden beobachtet.^[106] Die moderate Ausbeute von 52 % lässt sich darauf zurückführen, dass das Produkt **K** als Allylester wiederum ein geeignetes Substrat für die Allylische Substitution darstellt.

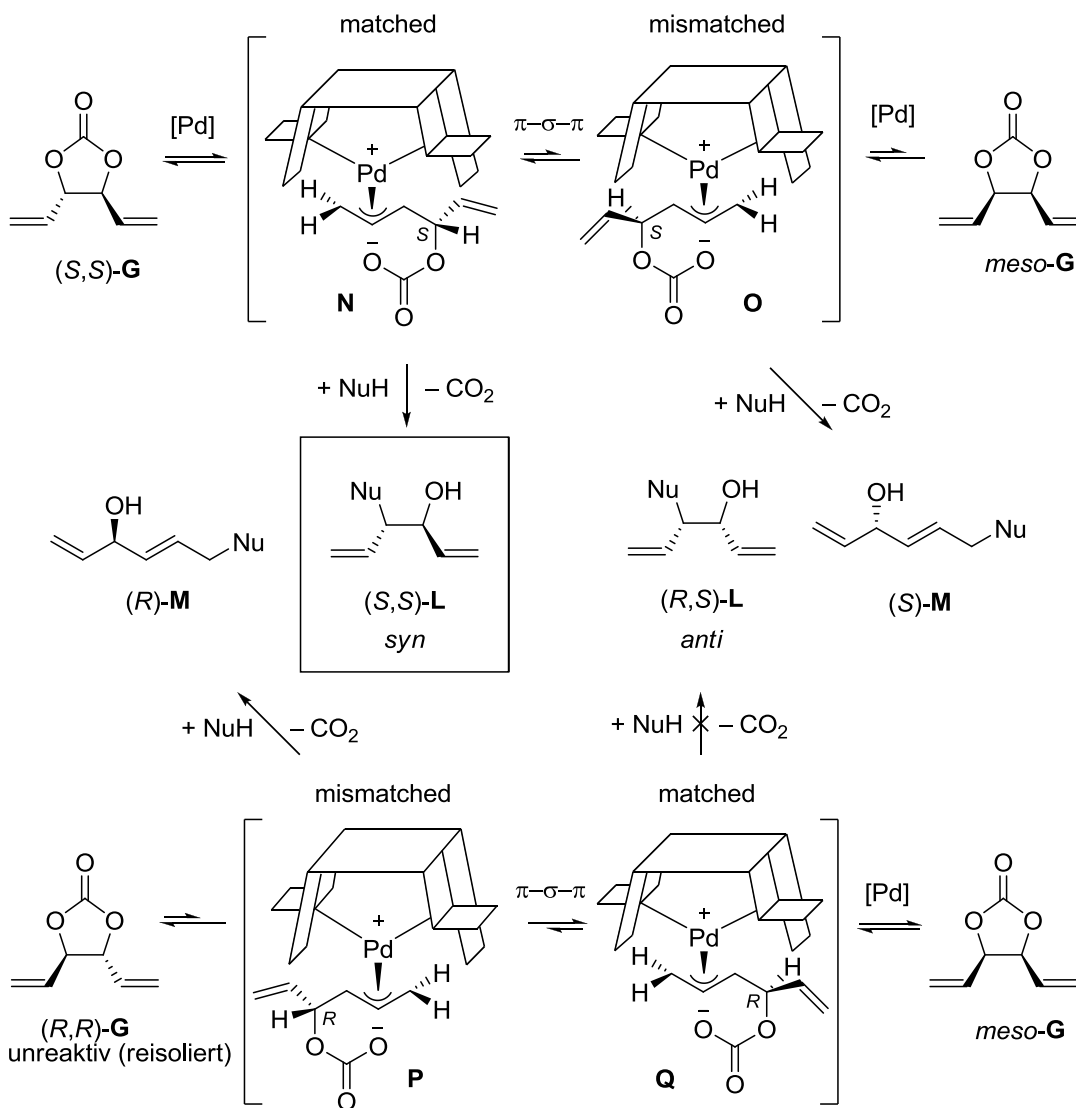


Schema 2-52: Pd-katalysierte verzweigt-selektive, asymmetrische Allylische Substitutionen mit cyclischen Carbonaten und *O*- und *N*-Nucleophilen.^[102, 105]

Zur Erklärung des regio- und stereochemischen Verlaufs dieser asymmetrischen Allylischen Substitutionen mit *D/L*- und *meso*-Divinylethylencarbonat wurde der in Schema 2-53 dargestellte Mechanismus vorgeschlagen. Dabei kann die absolute Konfiguration des verzweigten Produktes mit Hilfe eines „wall-flap“-Diagramms zur Darstellung des chiralen Trost-Liganden vorhergesagt werden.^[107] In den *matched*-Prozessen erfolgt sowohl die Ionisierung der Abgangsgruppe, als auch die nucleophile Addition, unter der offenen „Klappe“ des Liganden (flap), wodurch Kontakt mit der „Wand“ (wall) vermieden wird. Bei Einsatz des (*R,R*)-Liganden **H** wird aus racemischem *D/L*-Carbonat *D/L*-**G** unter Stereoretention das Produkt (*S,S*)-**L** gebildet, wobei eine kinetische Racematspaltung des Allylsubstrates erfolgt und das unreaktive Carbonat (*R,R*)-**G** in hoher Enantiomerenreinheit reisoliert

werden kann. Bei Annahme des gleichen Reaktionsverhaltens des Carbonats *meso-G* sollte über das *matched*-Intermediat **Q** das *anti*-konfigurierte, verzweigten Produkt (*R,S*)-**L** entstehen. Dies wird jedoch nicht beobachtet, und es findet wahrscheinlich unter Curtin-Hammett-Bedingungen die Bildung des *mismatched*-Intermediats **O** statt, welches aufgrund von sterischen Wechselwirkungen der Vinylgruppe mit der „Wand“ durch π - σ - π -Isomerisierung zum *matched*-Komplex **N** äquilibriert. Dieser liefert nach Angriff des Nucleophils wiederum das *syn*-konfigurierte Produkt (*S,S*)-**L**.

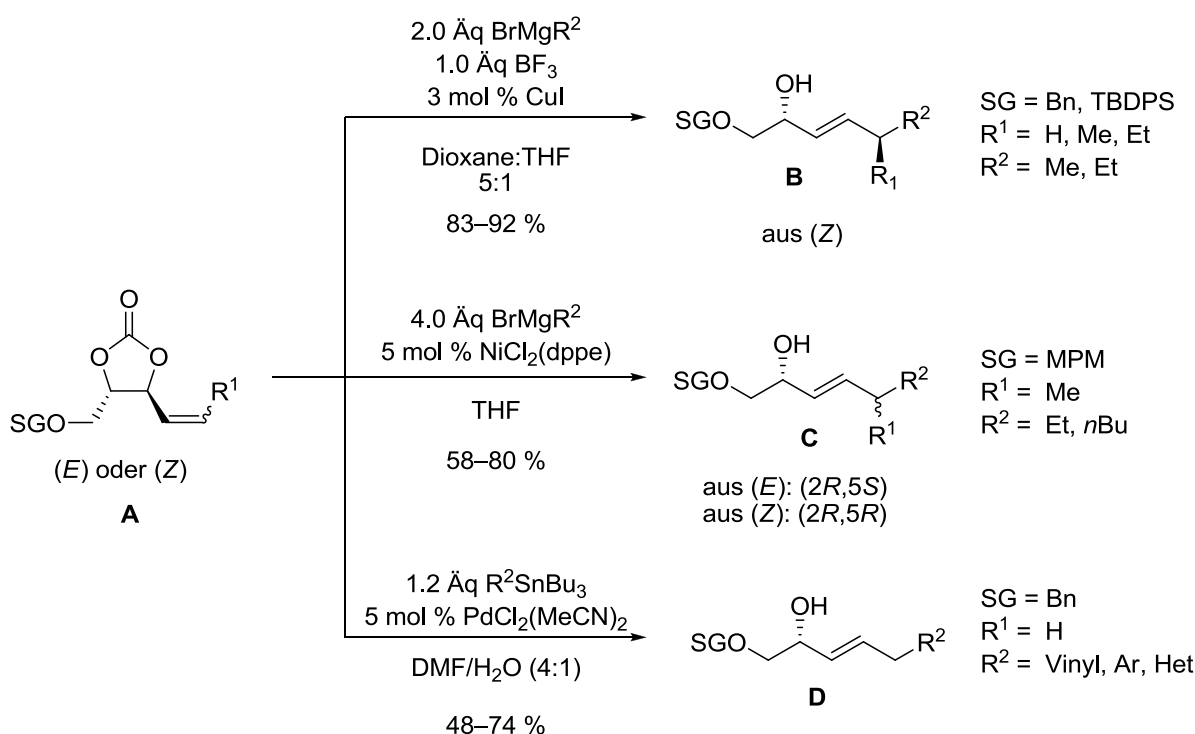
Demzufolge ist im Falle des *D/L*-Carbonats die Ionisierung der enantiodiskriminierende Schritt, da der Angriff des Nucleophils schneller erfolgt als eine Äquilibration der π -Allylpalladium-Intermediate und somit zu einer Gesamtstereoretention im Produkt führt. Mit der *meso*-Form des Carbonats hingegen findet zunächst eine schnelle Isomerisierung des π -Allylpalladium-Komplexes statt, wodurch der langsamere nucleophile Angriff zum enantiodiskriminierenden Schritt wird und im Produkt zu einer Gesamtstereoinversion führt. Die Kopplung dieser beiden Reaktionspfade ermöglicht so die Umsetzung racemischer diastereomerer Substrate zu einem einzigen definierten Produkt in hoher Enantiomerenreinheit.^[102]



Schema 2-53: Mechanismus der Pd-katalysierten asymmetrischen allylischen Substitution mit *D/L*- und *meso*-Divinylethylencarbonat.^[102]

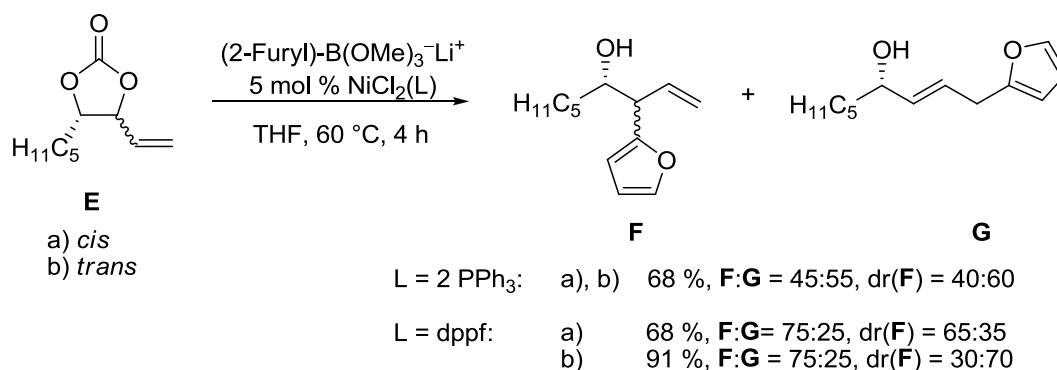
2.3.2 Allylische Substitutionen mit cyclischen Carbonaten und harten Nucleophilen

In der Versuchsreihe zum Einsatz cyclischer Carbonate als Substrate in der Allylischen Substitution mit metallorganischen Nucleophilen wurden von Kang *et al.* mehrere ÜM-Systeme erprobt. Unter Cu- oder Ni-Katalyse und der Verwendung von Grignard-Nucleophilen wurden ausgehend von **A** dabei regio- und stereoselektiv die entsprechenden *anti*-S_N2'-Produkte **B** und **C** erhalten.^[108] Mit 1,3-disubstituierten Allylsubstraten (R¹≠H) lässt sich die Konfiguration des neu aufgebauten Stereozentrums durch die Doppelbindungsgeometrie steuern. Desweiteren ist auch die Einführung von sp²-hybridisierten Substituenten durch Verwendung von Vinyl-, Aryl- oder Heteroarylstannanen und eines Pd-Katalysators möglich (**D**).^[109]



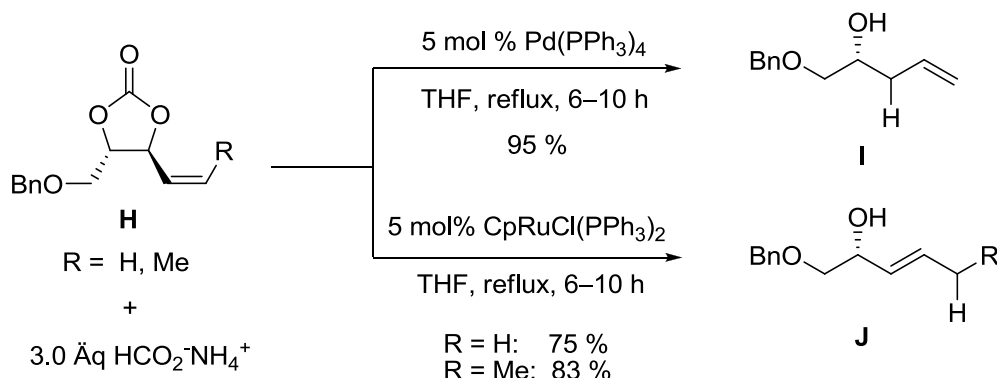
Schema 2-54: Cu-, Ni- und Pd-katalysierte Allylische Alkylierung mit cyclischen Carbonaten und metallorganischen Reagenzien (Mg, Sn).^[108a, 108c, 109]

Mizojiri *et al.* haben den Einfluss der relativen Konfiguration der Substituenten an Vinyl-1,3-dioxolan-2-onen auf die Selektivitäten in der Ni-katalysierten Allylierung von Arylboraten untersucht. Es zeigte sich, dass mit PPh₃ als Ligand beide Diastereomere des Edukts **E** (*cis* oder *trans*) die isomeren Produkte **F** und **G** mit gleicher Regio- und Diastereoselektivität lieferten (**F**:**G** = 45:55, dr(**F**) = 40:60). Bei Wechsel zu dppe als Ligand wurde jedoch ein Unterschied im Reaktionsverhalten festgestellt. Zum einen stieg in beiden Fällen die Regioselektivität auf 75 % zugunsten des verzweigten Produktes **F** an. Zum anderen wurden nun ausgehend vom *cis*- und *trans*-Carbonat **E** das verzweigte Produktisomer **F** mit unterschiedlichen Diastereoselektivitäten erhalten. Dies deutet auf eine langsamere Äquilibrierung der Allylnickel-Intermediate über π-σ-π-Isomerisierung bei Verwendung von dppe anstelle von PPh₃ als Ligand hin.



Schema 2-55: Ni-katalysierte Allylische Alkylierung mit cyclischen Carbonaten und Boraten.^[110]

In der $\ddot{\text{U}}$ M-katalysierten Allylischen Substitution mit cyclischen Carbonaten können auch Hydrid-Ionen als nucleophile Spezies eingesetzt werden (Schema 2-56). Dies wurde von Kang *et al.* in der Umsetzung des Carbonats **H** mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ als Katalysator und Ammoniumformiat als Hydrid-Quelle demonstriert.^[111] Das Hydrid wird dabei auf die verzweigte Position des Allylsystems übertragen und es wird in hoher Ausbeute der Homoallylalkohol **I** erhalten. Wird hingegen unter ansonsten identischen Bedingungen der Ruthenium-Katalysator $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ eingesetzt, erfolgt der Hydridtransfer auf die terminale Position des Allylfragments und es wird der entsprechende Allylalkohol **J** gebildet.^[112]



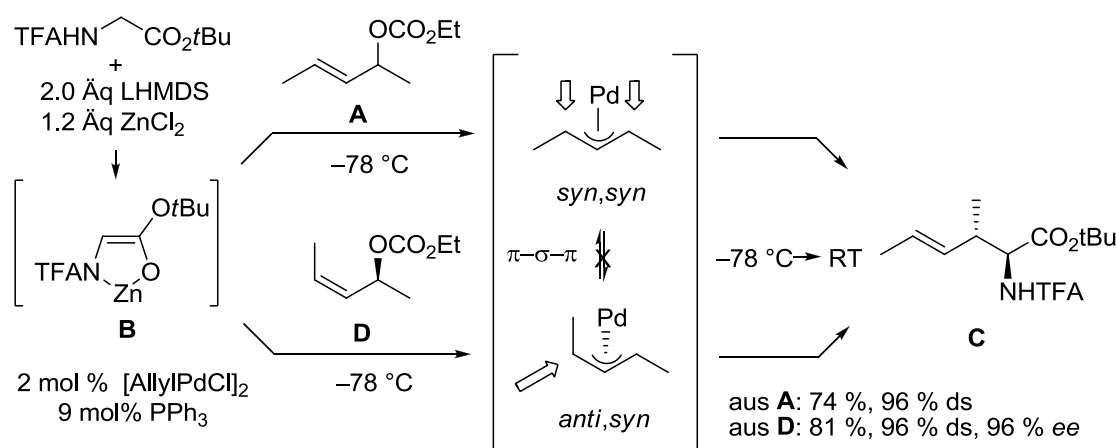
Schema 2-56: Pd- und Ru-katalysierte Allylische Hydrierungen mit cyclischen Carbonaten und Ammoniumformiat.^[111-112]

2.4 Chelatisierte Aminosäure- und Peptidenolate in der Allylischen Substitution

Die Entwicklung neuer synthetischer Methoden unter Einsatz von chelatisierten Aminosäure-enolaten ist ein Hauptforschungsgebiet der Arbeitsgruppe Kazmaier. Sie sind einfach zugänglich durch zweifache Deprotonierung eines *N*-geschützten Aminosäureesters mittels einer starken Li-Base, wie LHMDS oder LDA, und anschließende Transmetallierung des Li-Enolats auf ein zweiwertiges Metallsalz, wie z.B. Zinkchlorid. Im Vergleich zu „klassischen“ Enolaten zeigen die so erhaltenen chelatisierten Enolate bei vergleichbarer Reaktivität eine höhere thermische Stabilität und sind somit ideale Nucleophile für eine Vielzahl organischer Reaktionen, wie u.a. auch der Übergangsmetall-katalysierten Allylischen Substitution.

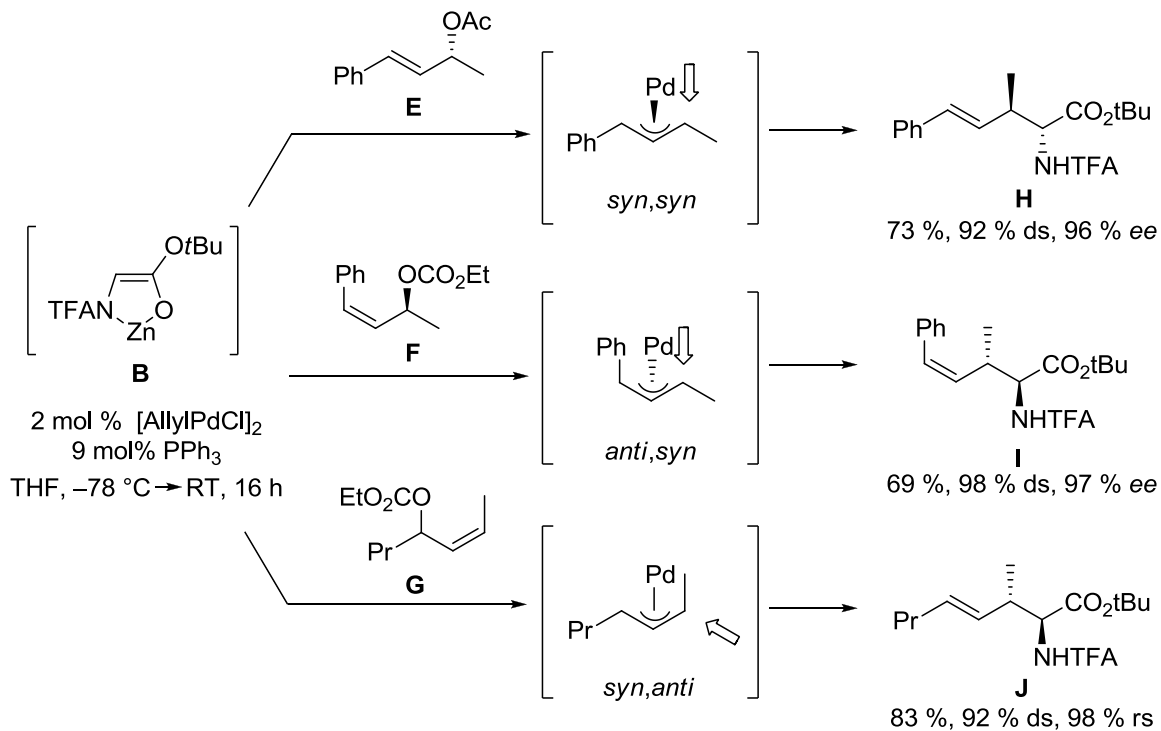
2.4.1 Allylische Alkylierungen von chelatisierten Aminosäureesterenolaten mit 1,3-disubstituierten Allylsubstraten

Erstmals berichteten Zumpe und Kazmaier 1999 von dem Einsatz chelatisierter Glycinerenolate in der Palladium-katalysierten Allylischen Alkylierung (Schema 2-57).^[8e, 8f, 113] Dabei führte die Reaktion von symmetrisch 1,3-disubstituiertem, (*E*)-konfiguriertem Allylcarbonat **A**, dem aus *N*-TFA-Glycin-*tert*-butylester erhaltenen Zn-chelatisierten Enolat **B** und dem Katalysator [AllylPdCl]₂/PPh₃ über den entsprechenden achiralen *syn,syn*- π -Allylpalladium-Komplex hochdiastereoselektiv zum *anti*-konfigurierten γ,δ -ungesättigten Aminosäureester **C**. Diese *anti*-diastereoselektive Pd-katalysierte Allylierung ergänzt komplementär das Produktspektrum der Esterenolat-Claisen-Umlagerung, welche bevorzugt die analogen, *syn*-konfigurierten Produkte liefert.^[8c, 8d] Weiterhin ermöglicht die hohe Reaktivität der chelatisierten Enolate eine Reaktionsführung bei sehr tiefen Temperaturen von bis zu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. In diesem Temperaturbereich ist die dynamische π - σ - π -Isomerisierung von intermediären π -Allylpalladium-Komplexen in Relation zum Angriff des Nucleophils stark verlangsamt. Dies erlaubt bei Einsatz von optisch aktiven, (*Z*)-konfigurierten Substraten, wie **D**, die chirale Information unter Ausnutzung der höheren Reaktivität der *anti*-Position an dem *anti-syn*-Allylpalladium-Komplex auf das Produkt **C** zu übertragen.^[114]



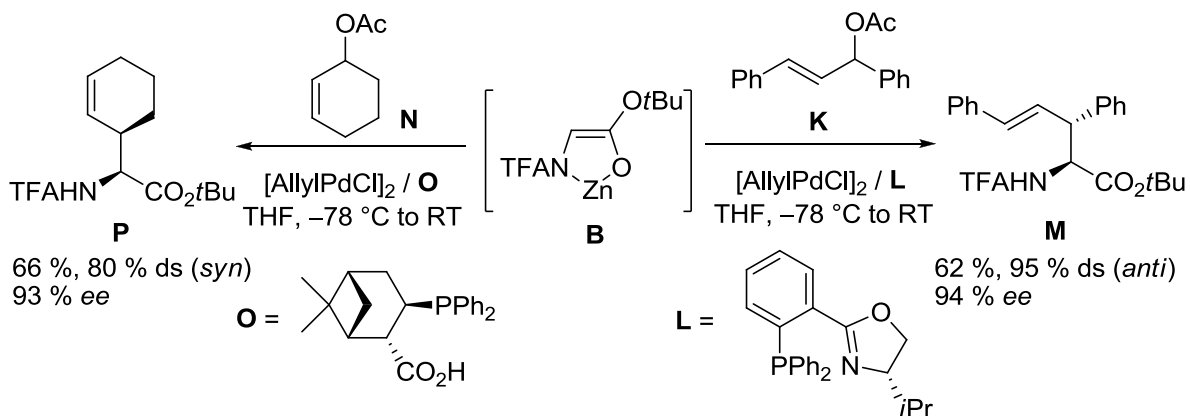
Schema 2-57: Isomerisierungsfreie Pd-katalysierte Allylierungen von chelatisierten Aminosäureesterenolaten mit symmetrisch 1,3-disubstituierten Allylsubstraten.^[8e, 8f, 113-114]

Aufgrund dieser verlangsamteten π - σ - π -Isomerisierung bei tiefen Temperaturen konnte im Folgenden auch die relative Reaktivität der beiden Allyltermini an unsymmetrisch 1,3-disubstituierten Allylsubstraten, wie **E**, **F** und **G**, ermittelt werden (Schema 2-58).^[8e, 8f, 113-114] Es zeigte sich, dass unabhängig von der *syn/anti*-Ausrichtung der Substituenten an den beiden Allylenden der π -Allylpalladium-Komplexe, der Angriff in allen Fällen ausschließlich an der sterisch weniger gehinderten Position erfolgte. Diese hohe Regioselektivität in Kombination mit der langsamen *syn/anti*-Isomerisierung der Intermediate führte mit dem (*Z*)-konfigurierten Substrat **F** zum – für Pd-katalysierte Allylierungen sehr ungewöhnlichen – Transfer der (*Z*)-Olefingeometrie auf das Produkt **I**. Zudem erfolgte mit den optisch aktiven Substraten **E** und **F** ein vollständiger Chiralitätstransfer, wodurch die Allylierungsprodukte **H** und **I** und mit exzellenten Enantioselektivitäten von 96–97 % *ee* und mit Diastereoselektivitäten von 92–98 % zugunsten der *anti*-konfigurierten Isomere erhalten wurden.



Schema 2-58: Regioselektivität und Chiralitätstransfer in Pd-katalysierten Allylierungen von chelatisiertem Glycinesterenolat mit unsymmetrisch 1,3-disubstituierten Allylsubstraten.^[8e, 8f, 113-114]

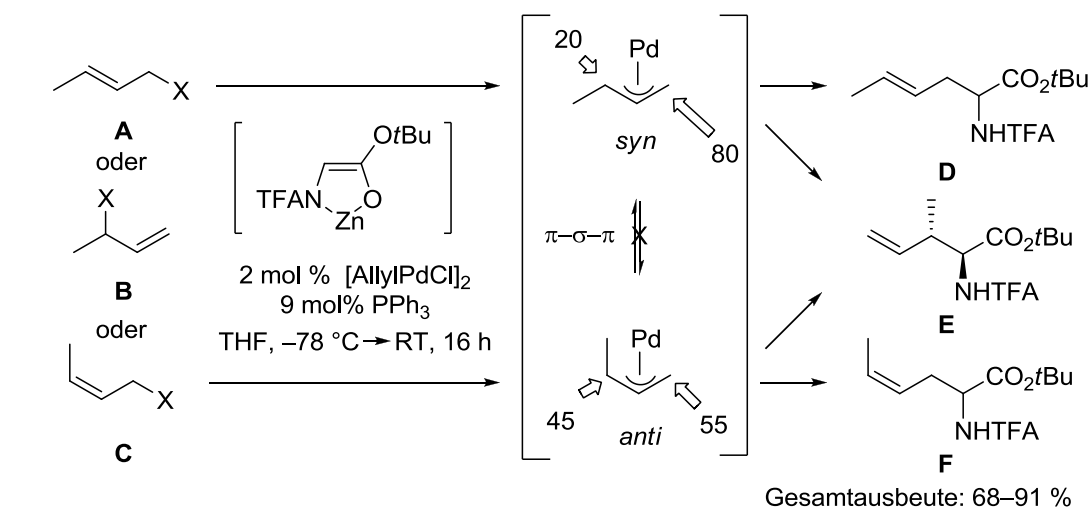
Eine asymmetrische Variante der Pd-katalysierten Allylischen Alkylierung mit chelatisierten Enolaten wurde 2002 von Weiß, Helmchen und Kazmaier vorgestellt (Schema 2-59).^[115] Mit 1,3-Diphenylacetat (**K**) als Allylsubstrat und dem PHOX-Liganden **L** konnten Enantioselektivitäten von 94% ee und exzellente Diastereoselektivitäten von 95% zugunsten des *anti*-Isomers **M** erreicht werden. Allylierungen mit cyclischen Substraten, wie Cyclohexenylacetat **N**, führten mit dem chiralen Liganden **O** bevorzugt zu *syn*-konfigurierten Produkten, wie **P**, mit ee-Werten von bis zu 93%, was außerordentlich für solche cyclischen Systeme ist.



Schema 2-59: Pd-katalysierte asymmetrische Allylische Alkylierungen mit chiralen Liganden und 1,3-disubstituierten Allylsubstraten.^[115]

2.4.2 Allylische Alkylierungen von chelatisierten Aminosäureesterenolaten mit monosubstituierten Allylsubstraten

Eine besondere Herausforderung bezüglich der Regioselektivität stellen monosubstituierte Allylsubstrate mit kleinen Substituenten, wie **A**, **B** und **C**, dar (Schema 2-60).^[38] Deren Einsatz in der Pd-katalysierten Allylierung führt in der Regel zu einem Gemisch der Regioisomere **D**, **E** und **F**. Durch die stark verlangsamte π - σ - π -Isomerisierung der π -Allylpalladium-Intermediate in der Reaktion der linearen Allylsubstrate **A** und **C** mit chelatisierten Enolaten konnten die relativen Reaktivitäten der beiden Allyltermini an dem *syn*- und *anti*- π -Allylpalladium-Komplex bestimmt werden. Beide Komplexe werden vom Nucleophil bevorzugt am unsubstituierten Allylende angegriffen, wobei am *syn*-Komplex die höhere Regioselektivität von etwa 80 %, im Vergleich zu 55 % am *anti*-Komplex, beobachtet wird. Die isomeren, verzweigten Substrate **B** können beidermaßen über den *syn*- oder *anti*- π -Allylpalladium-Komplex reagieren. Dabei ließ sich, ausgehend von **B**, anhand der Produktverteilung und der bekannten Reaktivitäten der Allyltermini an dem *syn*- und *anti*- π -Allylpalladium-Komplex das relative Verhältnis dieser beiden Reaktionspfade berechnen. Es ist in starkem Maße abhängig von der verwendeten Abgangsgruppe. Beispielsweise reagiert das verzweigte Allylacetat **B** (X = OAc) zu 85 % hauptsächlich über den *syn*-Komplex, wohingegen die Reaktion des analogen Allylphosphats **B** (X = OPO(OEt)₂) mit leichter Präferenz von 55 % über den *anti*-Komplex verläuft.



X = OAc

[%]	D	E	F	ds
A	77	22	1	91
B	66	28	6	85
C	2	36	62	76

B \rightarrow π -Allyl-Pd (*syn/anti* = 86:14)

X = OPO(OEt)₂

[%]	D	E	F	ds
A	88	12	0	92
B	38	37	25	90
C	1	55	44	88

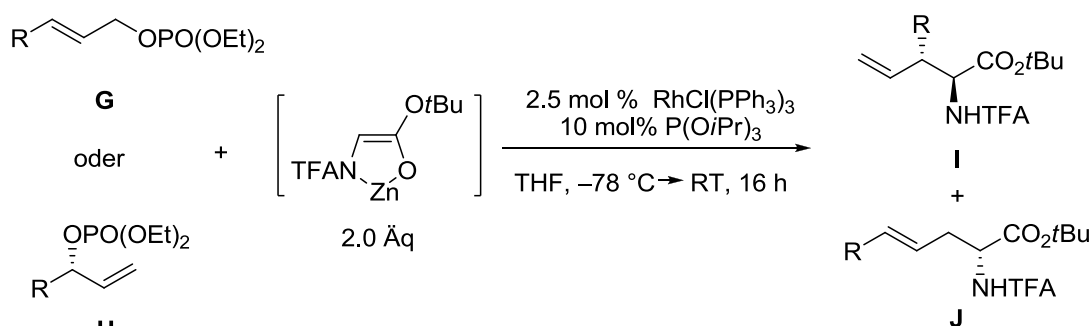
B \rightarrow π -Allyl-Pd (*syn/anti* = 45:55)

Schema 2-60: Regioselektivität in Pd-katalysierten Allylierungen von chelatisiertem Glycinesterenolat mit monosubstituierten Allylsubstraten.^[38]

Einen regioselektiven Zugang zu den verzweigten Produktisomeren **I** ausgehend von monosubstituierten Allylsubstraten **G** oder **H** erhielten Stolz und Kazmaier durch Wechsel von dem bis dahin verwendeten Palladium- zu einem Rhodium-Katalysator (Tabelle 2-2).^[8g, 8h] Dabei erwies sich der Wilkinson-Katalysator RhCl(PPh₃)₃ in Kombination mit einem Phosphit-Liganden, wie z.B. Triisopropylphosphit, als effizient in der regioselektiven katalytischen Umsetzung von Allyl-

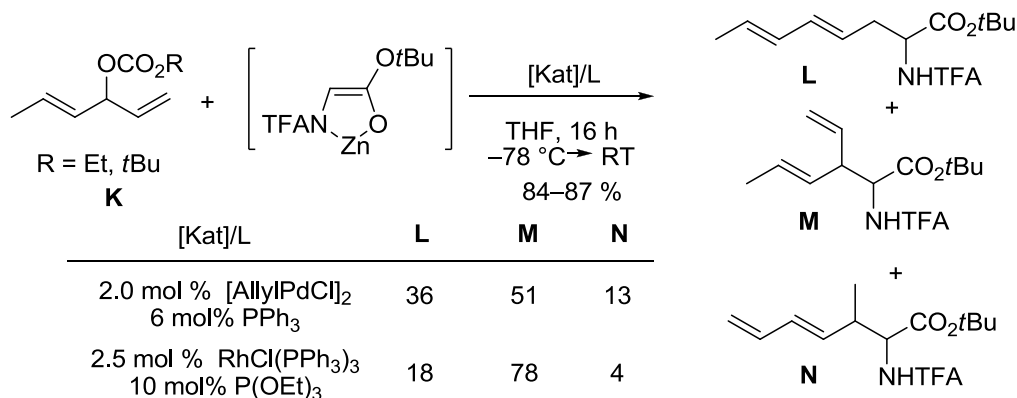
phosphaten und chelatisierten Enolaten. Zwar lieferte die Reaktion des linearen Crotylphosphats **G** mit nur moderater Regioselektivität eine 64:36-Mischung der beiden Regioisomere (**I**:**J**), doch das isomere, verzweigte 1-Methylallylphosphat **H** führte praktisch ausschließlich zum verzweigten Produkt **I** mit einer sehr guten Diastereoselektivität von 94 % zugunsten des *anti*-Diastereomers (Einträge 1 und 2). Dabei wurde bei Einsatz von optisch aktiven Substraten ein praktisch vollständiger Chiralitätstransfer auf das Produkt beobachtet (Stereoretention). Eine plausible Erklärung für dieses Verhalten ist die Annahme einer Reaktion über konfigurationsstabile, terminale ($\sigma+\pi$)-Allylrhodium-Intermediate, welche unter den Reaktionsbedingungen keine Epimerisierung durch $\pi-\sigma-\pi$ -Isomerisierung eingehen. Dies ist ein klarer Vorteil zur Pd-katalysierten Variante die mit optisch aktiven, terminalen Allylsystemen, wie **H**, zum Verlust der chiralen Information führt. Die Umsetzung von Allylsubstraten mit größeren Substituenten R zeigte jedoch eine starke Abhängigkeit der Regioselektivität von sterischen Faktoren. Der Angriff des Enolats erfolgte am Propyl-substituierten Allylrhodium-Intermediat nur noch mit 78 % rs am höher substituierten Allylterminus (Eintrag 3). Mit einer weiteren Vergrößerung des Substituenten R, wie in dem Isobutyl-substituierten Substrat, wurde eine beinahe vollständige Umkehr der Regioselektivität beobachtet und die Reaktion führte mit 93 % rs zum entsprechenden linearen Produkt **J** (Eintrag 4). Interessanterweise wird auch bei Bildung der linearen Produkte **J** die Stereoinformation der optisch aktiven Allylsubstrate **H** auf das neu aufgebaute α -Stereozentrum der Aminosäure übertragen. In einer nachfolgenden Studie wurde die Anwendung dieser regioselektiven Rh-katalysierten Allylierung von chelatisierten Enolaten in der Synthese cyclischer α -alkylierter Aminosäuren demonstriert.^[116]

Tabelle 2-2: Regioselektivität und Chiralitätstransfer in Rhodium-katalysierten Allylierungen von chelatisiertem Glycinesterenolat mit monosubstituierten Allylphosphaten.^[8g, 8h]



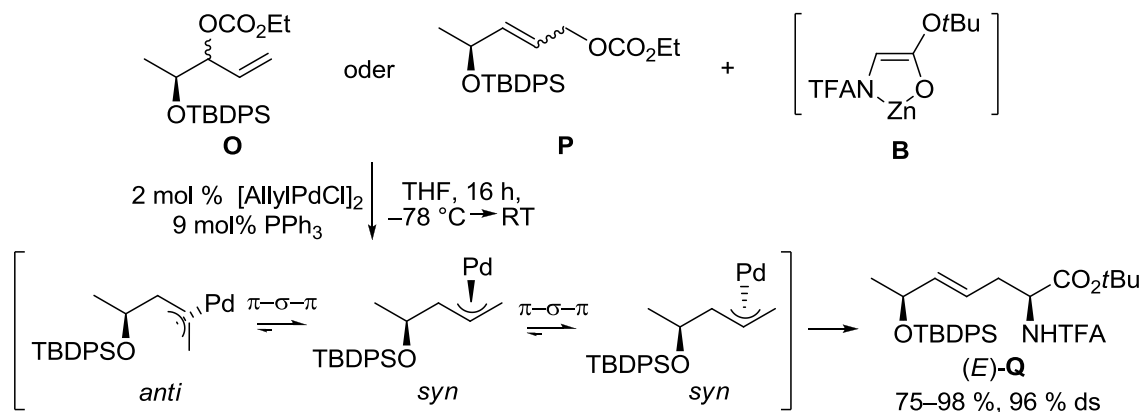
Eintrag	Substrat	R	Ausbeute [%]	rs [I:J]	ds (I) [% <i>anti</i>]	ee (I) [%]	ee (J) [%]
1	G	Me	81	64:36	87	–	–
2	H	Me	98	99:1	94	93	n.b.
3	H	<i>n</i> Pr	97	71:29	92	98	83
4	H	<i>i</i> Bu	95	7:93	88	98	89

Eine interessante Substratklasse stellen Dienylverbindungen dar. Eine Steuerung der Regioselektivität in der Allylischen Alkylierung mit solchen Substraten ist von entscheidender Bedeutung, da durch das ausgedehnte Doppelbindungssystem zusätzliche Angriffspunkte für das Nucleophil entstehen. Ein Vergleich der Palladium- und Rhodium-katalysierten Variante der Allylierung von chelatisierten Enolaten mit Dienylsubstraten, wie dem verzweigten **K**, zeigte mit dem Rh-Katalysator, eine höhere Regioselektivität zugunsten des verzweigten Produkts **M**, das aus einem Angriff des Enolats an der ursprünglichen Position der Abgangsgruppe hervorgeht (Schema 2-61).^[117]



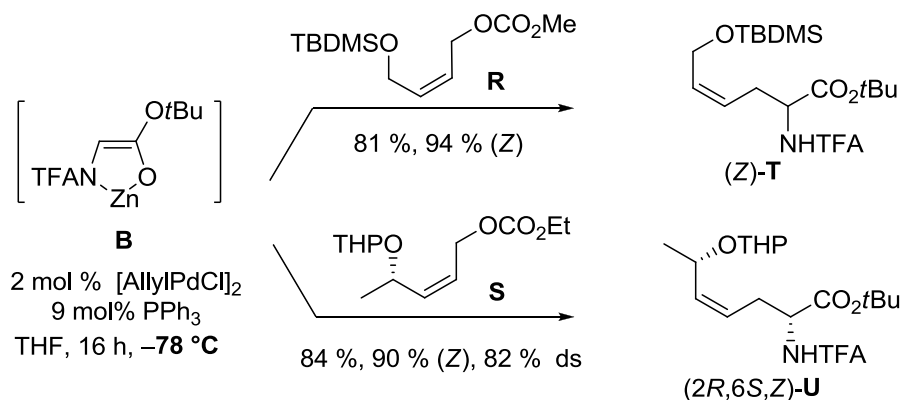
Schema 2-61: Pd- und Rh-katalysierte Allylierungen von chelatisiertem Glycinerenolat mit Dienylsubstraten.^[117]

Enthält ein Substrat mit terminalem Allylsystem ein benachbartes Stereozentrum, so lässt sich dieses in der Pd-katalysierten Allylierung von chelatisierten Enolaten unter gewissen Umständen zu einer diastereoselektiven Reaktionsführung nutzen. Diese Strategie verfolgten Lindner und Kazmaier in regio- und diastereoselektiven Umsetzung der von der Milchsäure abgeleiteten Substrate **O** oder **P**, unter 1,5-Chiralitätstransfer zu dem Allylierungsprodukt **Q** (Schema 2-62).^[118] Dabei findet vor Angriff des Nucleophils eine Äquilibrierung der π -Allylpalladium-Intermediate durch π - σ - π -Isomerisierung statt, wobei das Gleichgewicht auf der Seite des produktiveren *syn*- π -Allylpalladium-Komplexes liegt, in dem sich das Pd auf der gegenüberliegenden Seite zum voluminösen OTBDPS-Substituenten anordnet. Eine sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe an der Hydroxyfunktion, wie das verwendete TBDPS, war dabei für eine effiziente Isomerisierung der Intermediate und damit auch eine hohe Diastereoselektivität der Reaktion von essentieller Bedeutung. Der präparative Nutzen dieser Methodik wurde nachfolgend in der Totalsynthese von γ -Glutamylboletin demonstriert.^[119]



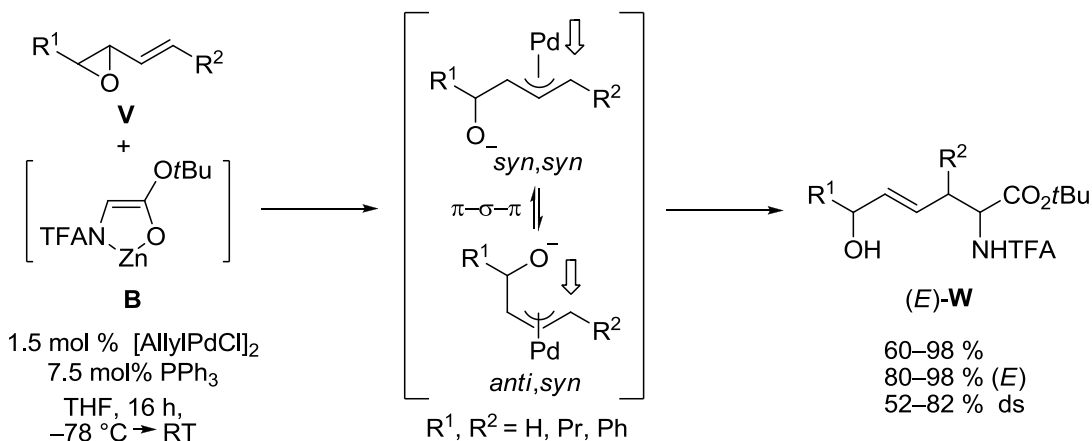
Schema 2-62: 1,5-Chiralitätstransfer in Pd-katalysierten Allylierungen von chelatisierten Aminosäureesterenolaten mit terminalen Allylsystemen.^[118]

Dass auch terminale Allylsysteme isomerisierungsfrei reagieren können wurde von Krämer und Kazmaier durch die Pd-katalysierte Umsetzung von monosubstituierten, linearen (Z)-Substraten, wie **R** und **S**, gezeigt (Schema 2-63). Zur Unterdrückung der π - σ - π -Isomerisierung war dabei eine konstante Reaktionsführung bei -78°C und die Verwendung von sehr guten Abgangsgruppen wie Carbonaten oder Phosphaten am Allylsubstrat notwendig. Weiterhin zeigte auch die Schutzgruppe am Hydroxysubstituenten einen starken Einfluss auf das Ausmaß der Isomerisierung und somit auf den Anteil an (Z)-konfiguriertem Produkt **T** bzw. **U**. Im Falle des optisch aktiven Substrats **S** erwies sich eine THP-Schutzgruppe, welche zusätzlich an das Pd koordinieren kann, als optimal für eine hohe (Z)-Selektivität sowie für einen effizienten 1,5-Chiralitätstransfer auf das Produkt **U**. Ein analoges, TBDMS-geschütztes Substrat führte unter den gleichen Reaktionsbedingungen zu einem praktisch vollständigen Verlust der (Z)-Olefingeometrie.



Schema 2-63: Erhalt der Olefingeometrie in Pd-katalysierten Allylierungen von chelatisierten Aminosäureesterenolaten mit (Z)-konfigurierten, terminalen Allylsubstraten.

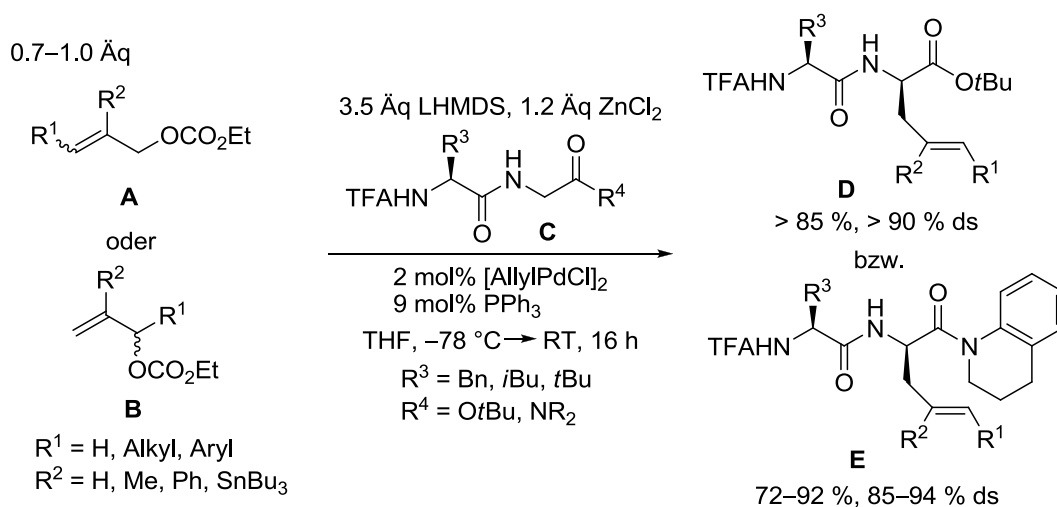
Eine weitere Methode zur Synthese von ϵ -Hydroxy-substituierten, γ,δ -ungesättigten Aminosäurederivaten durch Allylische Alkylierung mit chelatisierten Enolaten wurde 2010 von Thies und Kazmaier vorgestellt (Schema 2-64).^[120] Als Substrate dieser Pd-katalysierten Allylierung kamen Vinylepoxide **V** zum Einsatz. Mechanistisch verläuft die Reaktion hauptsächlich über einen *syn,syn*- π -Allylpalladium-Komplex, welcher regioselektiv an der Position distal zum Sauerstoff-Substituenten angegriffen wird. Dabei werden die (E)-konfigurierten Produkte **W** in guten bis sehr guten Ausbeuten jedoch mit moderaten Diastereoselektivitäten erhalten.



Schema 2-64: Regioselektive Pd-katalysierte Allylierungen von chelatisierten Aminosäureesterenolaten mit Vinylepoxiden.^[120]

2.4.3 Allylische Alkylierungen von chelatisierten Peptidenolaten

Eine diastereoselektive Steuerung der Allylischen Alkylierung muss nicht zwingend durch ein Chiralitätszentrum am Allylsubstrat erfolgen. Eine weitere Möglichkeit bietet sich durch Verwendung von chiralen Nucleophilen. Diese Strategie wurde von Deska und Kazmaier in der Pd-katalysierten Allylierung von chelatisierten Dipeptidesterenolaten mit Allylcarbonaten **A** oder **B** verfolgt (Schema 2-65).^[121] Analog zur Reaktion der einfachen Aminosäureester, können die dafür benötigten chelatisierten Peptidesterenolate durch Deprotonierung eines *N*-geschützten Dipeptidesters **C** ($R^4 = OtBu$) und Transmetallierung mittels eines zweiwertigen Metallsalzes, wie Zinkchlorid, *in-situ* hergestellt werden. Die Pd-katalysierte Umsetzung solcher chelatisierter Peptidesterenolate mit regioisomeren Allylcarbonaten **A** oder **B** führte in der Regel regioselektiv zu den entsprechenden linearen, (*E*)-konfigurierten Allylierungsprodukten **D**. Der Verlust der Olefingeometrie mit (*Z*)-konfigurierten Substraten zeigt deutlich, dass in den Peptidallylierungen, welche erst ab Temperaturen von ca. $-40\text{ }^\circ\text{C}$ ablaufen, vor dem Angriff des Nucleophils eine *syn/anti*-Äquibrierung der π -Allylpalladium-Intermediate erfolgt. Zudem wurde beim Aufbau des neuen Stereozentrums in hohem Maße eine diastereoselektive Steuerung seitens der im Peptid benachbarten Aminosäure beobachtet. Dabei induziert eine (*S*)-konfigurierte Aminosäure eine (*R*)-Konfiguration und *vice versa*. Als optimal für eine hohe Diastereoselektivität haben sich Dipeptide mit einer TFA-Schutzgruppe am *N*-Terminus sowie einer sterisch anspruchsvollen Peptidseitenkette R erwiesen. Weiterhin zeigten nachfolgende Studien durch Datta und Kazmaier, dass solche Dipeptidallylierungen nicht nur auf Dipeptidester beschränkt sind, sondern auch mit den verwandten Dipeptidamiden **C** ($R^4 = NR_2$) realisierbar sind.^[122] Somit erlauben Pd-katalysierte Allylierungen von chelatisierten Peptidenolaten die stereoselektive Einführung einer Fülle verschiedener Substituenten an einem gegebenen Dipeptidester oder -amid **C**. Aus synthetischer Sicht besonders interessant sind dabei stannylierte Allylsubstrate ($R^2 = SnBu_3$), welche durch regioselektive Mo-katalysierte Hydrostannylierungen erhalten werden können.^[123] Denn sie ermöglichen eine nachträgliche Derivatisierung der Allylierungsprodukte, z.B. durch Stille-Kupplungen (mit oder ohne CO-Insertion) oder durch Zinn-Iod-Austausch und nachfolgenden Pd-katalysierten Kreuzkupplungen. Daher eignen sich stannylierte Produktdipeptide **D** und **E** ($R^2 = SnBu_3$) hervorragend zum einfachen und schnellen Aufbau von strukturell vielfältigen Peptidbibliotheken.^[124]



Schema 2-65: Pd-katalysierte Allylierungen von chelatisierten Peptidester- und amidolenolaten mit Allylcarbonaten.^[121-122]

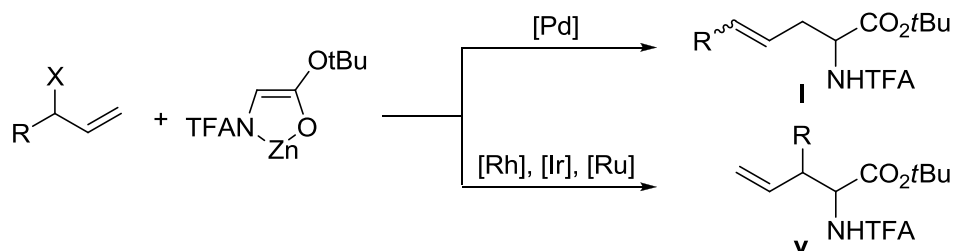
3

Ergebnisse und Diskussion

3.1 Ruthenium-katalysierte Allylische Alkylierungen von Glycinesterenolaten

3.1.1 Einleitung

Im Rahmen der vorangehenden Diplomarbeit wurde, in Anlehnung an die Vorarbeiten von Kawatsura *et al.*^[32] zur regioselektiven Ruthenium-katalysierten Allylischen Alkylierung von Malonaten, eine Ruthenium-katalysierte Variante der Allylischen Alkylierung von Zink-chelatisiertem *N*-TFA-Glycin-*tert*-butylesterenolat entwickelt. Zur Herstellung des chelatisierten Enolats wurden die Reaktionsbedingungen für die Pd-katalysierte Allylierung von Glycinesterenolaten von F. Zumpe übernommen (2.5 Äq LHMDS/Nu, 1.2 Äq ZnCl₂/Nu).^[113] Unter Ruthenium-katalysierten Bedingungen bei Verwendung von 5 mol% [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂ als Katalysator und 10 mol% PPh₃ als Ligand konnten so ausgehend von verzweigten terminalen Allylestern regioselektiv die verzweigten Allylierungsprodukte (**v** = verzweigt) erhalten werden (Schema 3-1). Dieses Reaktionsverhalten, welches u. a. auch für Rhodium- und Iridium-basierte Katalysatoren typisch ist, ist komplementär zur Palladium-katalysierten Allylierung, in welcher bevorzugt die linearen Produkte (**l** = linear) erhalten werden.^[113, 125]

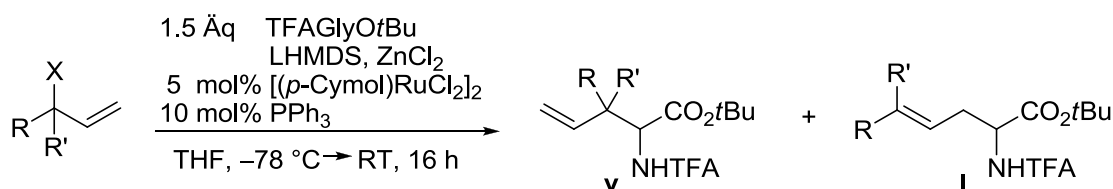


Schema 3-1: Pd-, Rh-, Ir- oder Ru-katalysierte regioselektive Allylische Alkylierungen von chelatisierten Glycinesterenolaten mit terminalen, verzweigten Allylsubstraten.^[113, 125]

Zur Optimierung der Reaktionsparameter wurden zwei Versuchsreihen durchgeführt. Zum einen wurde die Nucleophilmenge bezogen auf das Allylsubstrat variiert (0.5–2.0 Äq). Hierbei haben sich 1.5 Äquivalente Nucleophil/Allylsubstrat als optimal erwiesen. Zum anderen erfolgte ein Screening verschiedener Phosphin- und Phosphit-Liganden. Die höchsten Ausbeute, Regioselektivität und *anti*-Diastereoselektivität wurde dabei mit Triphenylphosphin als Ligand erreicht.

Die regioselektive Bildung der verzweigten Allylierungsprodukte aus verzweigten Allylsubstraten mit terminaler Doppelbindung ist unter anderem auch Rhodium-katalysiert realisierbar. Dies wurde zuvor in der Promotionsarbeit von D. Stolz behandelt.^[125a] Die Unterschiede zur Ruthenium-Variante zeigen sich bei Verwendung von Allylsubstraten mit sterisch anspruchsvollen Substituenten (Tabelle 3-1). Die Ruthenium-katalysierte Allylierung zeigte eine geringere Abhängigkeit der Regioselektivität von sterischen Faktoren (Eintrag 1–4). Die allylische Substitution erfolgte in allen Fällen bevorzugt an der verzweigten Position des Allylsystems. Zudem wurde gezeigt, dass unter Ruthenium-Katalyse auch 1,1-disubstituierte Substrate umgesetzt werden können, was Rhodium-katalysiert nicht möglich ist (Eintrag 5).

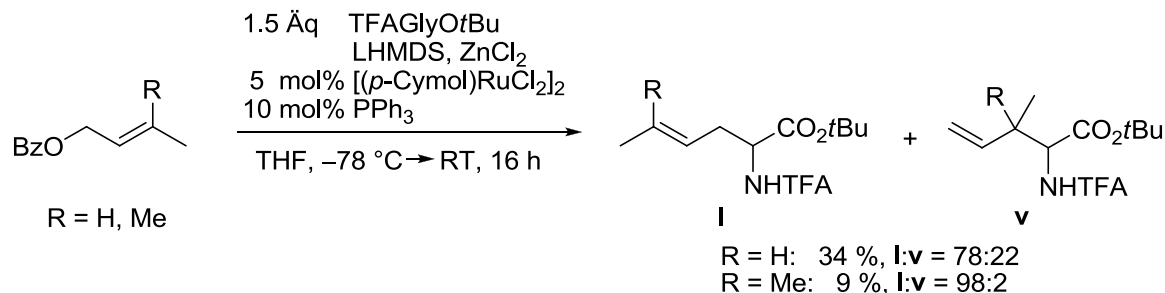
Tabelle 3-1: Regio- und diastereoselektive Ru-katalysierte Allylische Alkylierung racemischer, verzweigter Allylester mit terminaler Doppelbindung.



Eintrag	R	R'	X	Ausbeute [%]	rs* [v:l]	dr (v)* [anti:syn]
1	Me	H	OBz	83	98:2	88:12
2	<i>n</i> -Pent	H	OAc	90	89:11	83:17
3	<i>i</i> Pr	H	OBz	83	84:16	60:40
4	Ph	H	OAc	75	96:4	81:19
5	Me	Me	OBz	66	98:2	-

* bestimmt durch GC des Rohprodukts (Säule: *L*-Chirasilval)

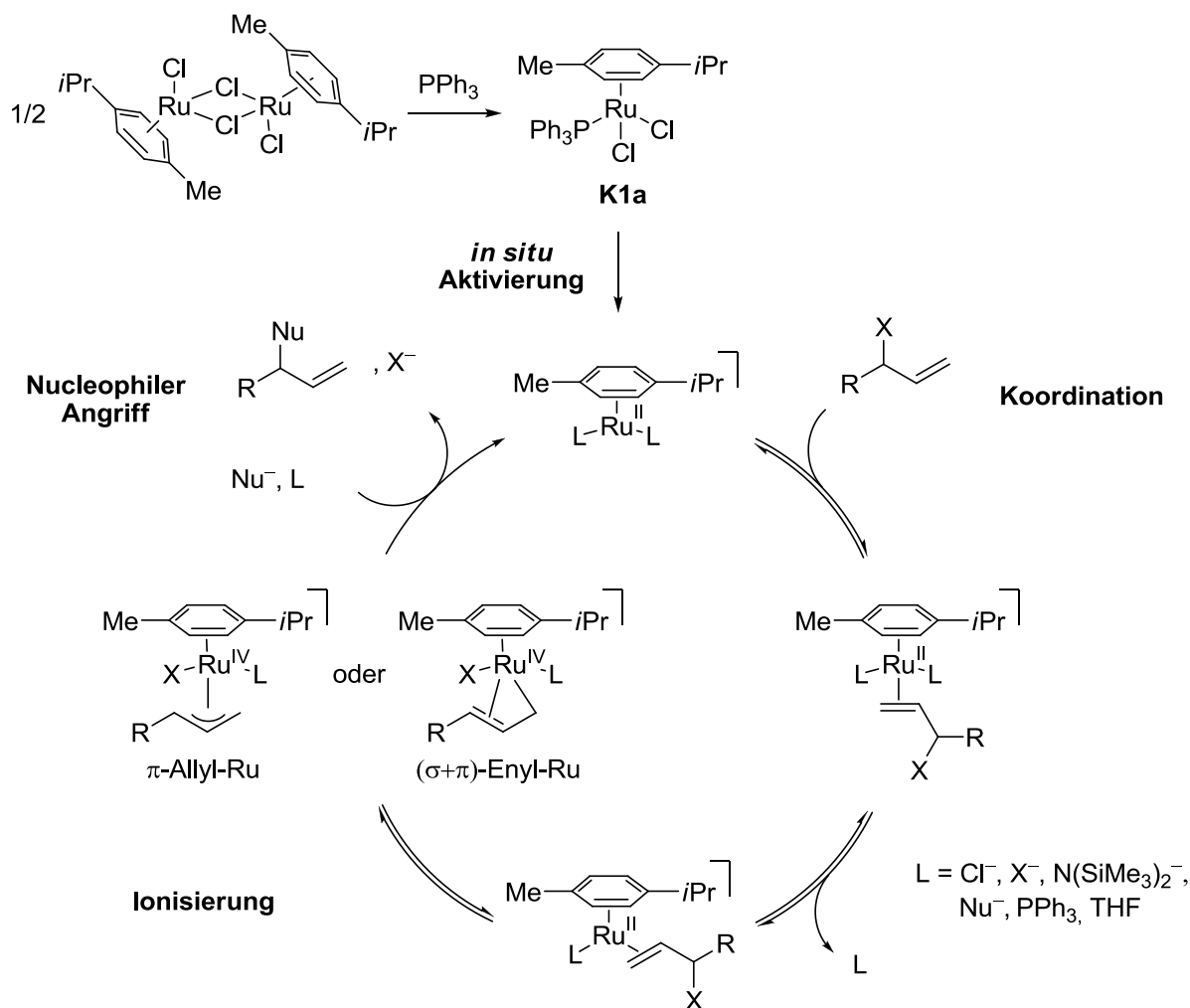
Erste Untersuchungen mit den isomeren linearen Allylsubstraten zeigten eine deutlich geringere Reaktivität in der Ru-katalysierten Version der Allylierung von chelatisierten Glycinesterenolaten (Schema 3-2). Zudem wurde interessanterweise eine ausgeprägte Regioerretion beobachtet. Der Angriff des Nucleophils erfolgte in diesen Fällen bevorzugt an dem unsubstituierten Allylterminus und führte zu den entsprechenden linearen Allylierungsprodukten **I**.



Schema 3-2: Erste Untersuchungen zur Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung linearer Allylbenzoate.

In Analogie zur Pd- und Rh-katalysierten Allylierung von chelatisierten Glycinesterenolaten und basierend auf der literaturbekannten Aren-Ruthenium-Komplexchemie^[126] sowie der Osmium-katalysierten Allylischen Alkylierung unter Verwendung des verwandten $[(p\text{-Cymol)OsCl}_2]_2$ ^[97] kann für die Ru-Variante der in Schema 3-3 vorgeschlagene Mechanismus formuliert werden. Ausgehend von dem Dimer $[(p\text{-Cymol)RuCl}_2]_2$ erfolgt durch Zugabe eines Phosphor-Liganden wie PPh_3 eine Dissoziation in die Monomere unter Bildung des bekannten Komplexes **K1a**. Dieser wurde isoliert und seine Identität durch Vergleich der NMR-Daten mit Literaturwerten verifiziert.^[127] Die Umsetzung des Dimers $[(p\text{-Cymol)RuCl}_2]_2$ oder Komplexes **K1a** mit einem Äquivalent verschiedener Allylester oder Allylcarbonate bei RT oder 60 °C in THF war nicht erfolgreich. NMR-Analyse der Reaktionsmischung zeigte weder eine Koordination des Allylsubstrates über die allylische Doppelbindung, noch eine oxidative Addition unter Bildung eines Allylruthenium-Komplexes. Dies zeigt, dass der Cymol-Ru-Katalysator erst unter den Reaktionsbedingungen der Allylischen Alkylierung *in situ* aktiviert wird, bevor er in den eigentlichen Katalysezyklus der Allylierung eintritt. Dies könnte, wie auch in der Osmium-katalysierten Variante, durch Abstraktion von Chlorid-Liganden in Reaktion von **K1a** mit dem Enolatnucleophil oder auch mit der Alkali-Base^[128] erfolgen. Vermutlich wird auch unter den Reaktionsbedingungen der Allylischen Alkylierung (LHMDS und Zn-Enolat im Überschuss) basenkatalysiert eines oder auch beide der Chlorid-Ionen abstrahiert und durch labilere Liganden ersetzt, was als Folge die Koordination des Allylsubstrats ermöglicht. Die nachfolgenden Schritte der nucleophilen Allylischen Substitution sind, vergleichbar zur Pd- oder Os-katalysierten Variante, Ionisierung des Allylsubstrates, gefolgt vom Angriff des Nucleophils am Allylruthenium-Komplex und schließlich Dissoziation unter Freisetzung des Produkts. Ob es sich bei dem Allylruthenium-Intermediat um ein π -Allyl- oder $(\sigma+\pi)$ -Enylruthenium-Komplex handelt ist weiterhin unklar, jedoch deutet die beobachtete Regioerretion auf den letzteren hin.

Basierend auf den Ergebnissen der Diplomarbeit sollte nun im Rahmen der Promotion die Ru-katalysierte Variante der Allylischen Alkylierung (AA) mit Glycinesterenolaten weiter optimiert, bezüglich der Regio- und Diastereoselektivität tiefergehend untersucht und hinsichtlich des Nucleophil- und Allylsubstratspektrums erweitert werden. Weiterhin wurde mittelfristig eine Ruthenium-katalysierte Allylierung von Peptiden angestrebt.



Schema 3-3: Postulierter Mechanismus der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung unter Verwendung von $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2/\text{PPh}_3$.

3.1.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen

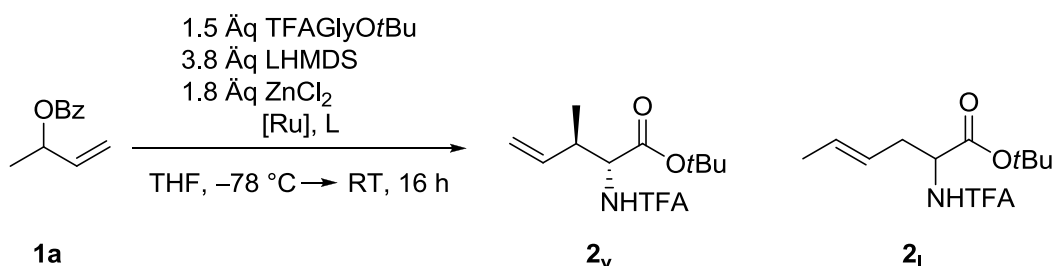
3.1.2.1 Katalysator/Ligand-Screening

Zunächst sollte anknüpfend an die Diplomarbeit eine weitere Optimierung der Reaktionsparameter erfolgen. Zu diesem Zwecke wurden mehrere Ru-Katalysatorsysteme in der Allylischen Alkylierung von 1-Methylallylbenzoat (**1a**) mit Zn-chelatisiertem N-TFA-Glycin-*tert*-butylesterenolat evaluiert (Tabelle 3-2). Es wurden zusätzlich zum $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2$ -System mit PPh_3 - oder den *N*-heterocyclischen Carben-Liganden *s*IMes und *s*IPr (**K1a-c**), der trigonal-bipyramidale Komplex $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (**K2**) sowie der Trost-Katalysator $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ mit oder ohne die Liganden PPh_3 und BINAP (**K3a-c**) getestet (Abbildung 3-1).

Ausgehend vom racemischen 1-Methylallylbenzoat (*R/S*)-**1a** wurde mit allen Ru-Katalysatoren bevorzugt das verzweigte, *anti*-konfigurierte Regioisomer **2_v** gebildet. Die Katalysatoren basierend auf dem Cymol-Ruthenium-Dimer (**K1a-c**) lieferten die Substitutionsprodukte in guten Ausbeuten von 75–83 %, wobei fast ausschließlich das verzweigte Isomer (*rs* = 95–98 %) mit einer *anti*-Diastereoselektivität von 78–89 % erhalten wurde (Einträge 1–3). Der Wechsel vom Triphenylphosphin- (**K2a**) zu den NHC-Liganden *s*IMes und *s*IPr (**K2b-c**) führte zu einer leichten Absenkung der Reaktivität und

Selektivitäten. Der trigonal-bipyramidale Komplex $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (**K2**) zeigte zwar die Ruthenium-typische Regioselektivität von 90 % zugunsten des verzweigten Isomers **2_v**, jedoch bei niedriger Ausbeute und beinahe vollständig fehlender Diastereoselektivität (Eintrag 4). Unter den getesteten Katalysatoren wiesen die auf dem kationischen Trost-Katalysator basierenden Systeme (**K3a-c**) die höchste Reaktivität auf, mit sehr guten Ausbeuten von 92–98 % jedoch in Verbindung mit einer niedrigeren Regioselektivität von 73–78 % zugunsten des verzweigten Produkts und einer *anti*-Diastereoselektivität von 79–87 % (Einträge 5–7). Die Variation der Liganden in der Cp*Ru-katalysierten Variante brachte nur marginale Verbesserungen *in puncto* Reaktivität und Selektivität.

Tabelle 3-2: Screening verschiedener Ru-Katalysatoren in der Allylischen Alkylierung von TFAGlyOtBu mit dem Allylbenzoat (*R/S*)-**1a**.



Eintrag	[Ru] / L	Ausbeute [%]	rs* [2 _v :2 _i]	dr (2 _v)* [anti:syn]
1	2 mol% [(<i>p</i> -Cymol)RuCl ₂] ₂ / 4 mol% PPh ₃ (K1a)	83	98:2	89:11
2	2 mol% [(<i>p</i> -Cymol)RuCl ₂] ₂ / 4 mol% sIMes HCl (K1b)	75	96:4	81:19
3	2 mol% [(<i>p</i> -Cymol)RuCl ₂] ₂ / 4 mol% sIPr HCl (K1c)	82	95:5	78:22
4	2 mol% RuCl ₂ (PPh ₃) ₃ (K2)	36	90:10	54:46
5	2 mol% [Cp*Ru(MeCN) ₃]PF ₆ (K3a)	92	73:27	82:18
6	2 mol% [Cp*Ru(MeCN) ₃]PF ₆ / 2 mol% PPh ₃ (K3b)	98	78:22	79:21
7	2 mol% [Cp*Ru(MeCN) ₃]PF ₆ / 2 mol% BINAP (K3c)	94	75:25	87:13

* bestimmt durch GC des Rohprodukts (Säule: *L*-Chirasilval)

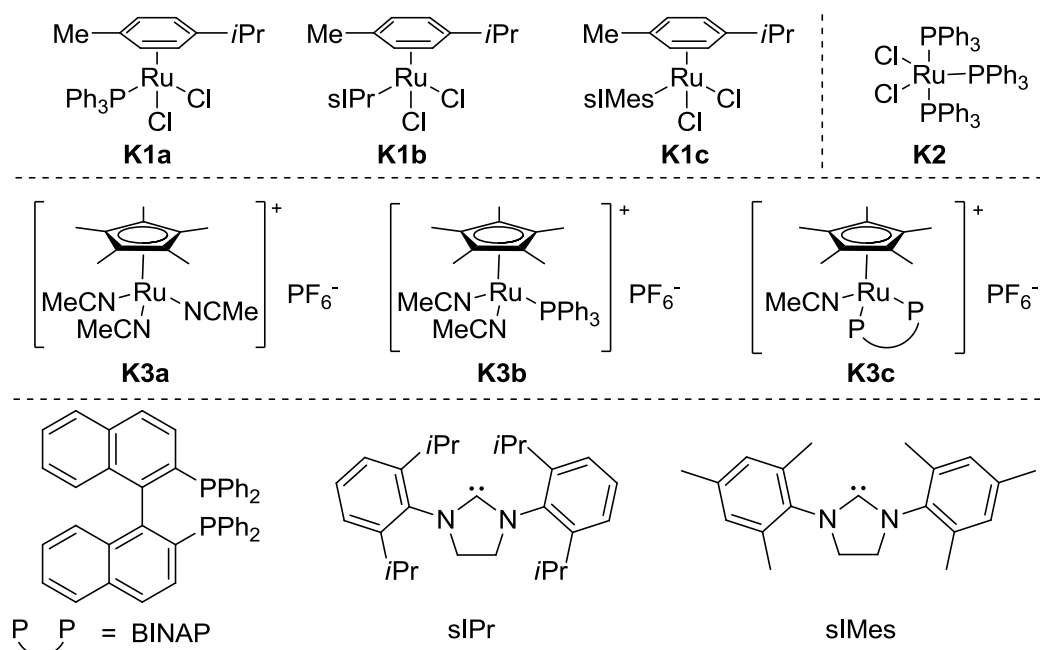
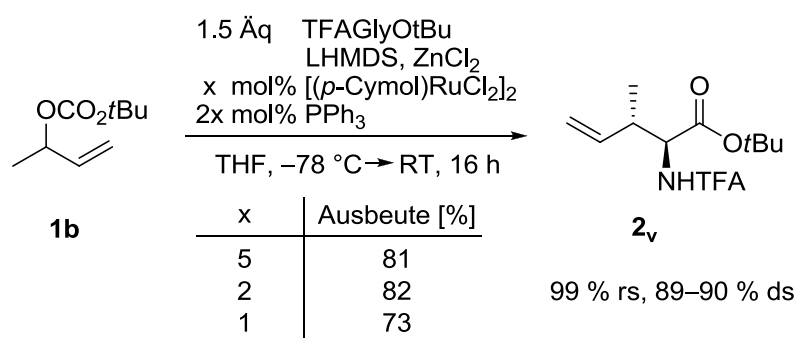


Abbildung 3-1: Im Katalysatorscreening zur Allylischen Alkylierung von chelatisierten Glycinerenolaten verwendete Ru-Katalysatoren.

Im nächsten Schritt wurde eine Testreihe zur Reduktion der Katalysatorbeladung mit dem $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2/\text{PPh}_3$ -System durchgeführt (Schema 3-4). Zu diesem Zweck wurde das Allylcarbonat **1b** in einer Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung unter Standardbedingungen umgesetzt. Dabei wurde die Katalysatormenge zwischen 5 mol% und 1 mol% variiert. Es zeigte sich bei gleichbleibenden Selektivitäten lediglich ein leichter Abfall in der Ausbeute bei Reduktion der Katalysatormenge auf 1 mol%. Aus diesem Grund wurde in den nachfolgenden Experimenten, als optimierte Bedingungen, 2 mol% Cymol-Rutheniumchlorid-Dimer als Präkatalysator und 4 mol% Triphenylphosphin als Ligand eingesetzt.



Schema 3-4: Einfluss der Katalysatormenge in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit dem Allylcarbonat (*R/S*)-**1b**.

3.1.2.2 Variation der Abgangsgruppe

Als nächstes wurde untersucht, inwiefern die Abgangsgruppe einen Einfluss auf das Reaktionsverhalten der 1-Methylallyl-Substrate in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung hat. Dazu wurde ein Screening verschiedener Allylphosphate, -ester und -carbonate durchgeführt (Tabelle 3-3).

Durch dünnschichtchromatographische Reaktionsverfolgung wurde festgestellt, dass die Allylphosphate **1f** und **1g** am reaktivsten unter den betrachteten Substraten sind. Es wurde bereits bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ die Bildung der Substitutionsprodukte **2_v** und **2_i** beobachtet. Bei den analogen Allylcarbonaten **1b** und **1c** setzte die Reaktion ab ca. $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ und bei den Allylestern **1a**, **1d** und **1e** ab ca. $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein. Die isolierten Ausbeuten bewegten sich bei allen getesteten Abgangsgruppen im Bereich von 70–90 %. Die Allylester **1a**, **1d**, **1e** und die Allylcarbonate **1b** und **1c** lieferten mit einer ausgezeichneten Regioselektivität von 98–99 % das verzweigte Allylierungsprodukt **2_v**. Dabei wurde in allen Fällen mit einer Diastereoselektivität von 76–90 % das *anti*-Isomer erhalten (Einträge 1–7). Eine Sonderstellung *in puncto* Regio- und Diastereoselektivität nehmen die Allylphosphate **1f** und **1g**^[125a] ein (Einträge 8, 14). Wurden sie als Allylsubstrate eingesetzt, betrug die Regioselektivität mit dem Cymol-Ruthenium-Katalysator **K1a** lediglich 64–76 % zugunsten des verzweigten Produkts **2_v** und die Diastereoselektivität wurde umgekehrt, wobei bevorzugt das *syn*-konfigurierte Produkt gebildet wurde (*ds* = 61–62 %). Ein Kontrollexperiment mit dem Allylphosphat **1f** und dem Trostkatalysator **K3a** (Eintrag 9) zeigte zwar eine leicht verbesserte Regioselektivität von 89 %, jedoch wurde auch hier in leichtem Überschuss das *syn*-Isomer gebildet (*ds* = 57 %).

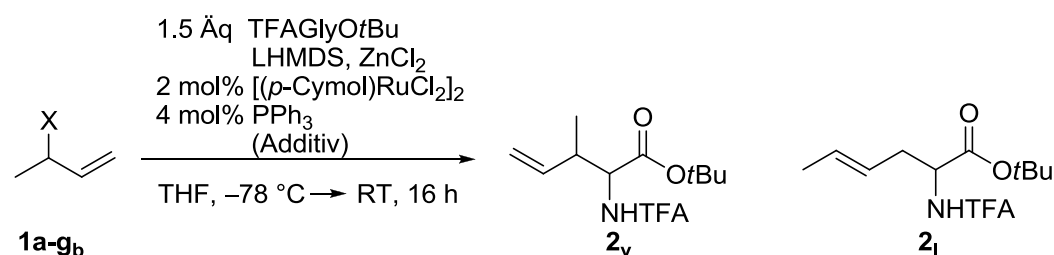
Als eine mögliche Ursache für das unterschiedliche Verhalten von Allylphosphaten und Allylestern bzw. Allylcarbonaten kommt die Koordination der Abgangsgruppe an den Ru-Katalysatorkomplex in Frage. Dies kann die elektronischen und/oder sterischen Eigenschaften des Allylruthenium-Komplexes ändern und so die Regio- und/oder Diastereoselektivität beeinflussen. Um diese Hypothese zu prüfen wurden in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit dem Allylphosphat **1f** verschiedene Carboxylate und Carbonate als Additive zugefügt (Einträge 10–13). Dies zeigte einen deutlichen Einfluss auf die Regioselektivität, welche auf diese Weise von 64 % auf 91 % zugunsten der verzweigten Produkte, bei leicht abgeschwächter Reaktivität, gesteigert werden konnte. Die Diastereoselektivität wurde davon kaum beeinflusst und es wurde in allen Fällen bevorzugt das *syn*-Produkt gebildet (51–64 % *ds*). Ein analoges Experiment wurde auch mit dem Allylbenzoat **1a** und Phosphorsäurediethylester bzw. Natriumdiethylphosphat als Additive durchgeführt. Hier zeigte sich jedoch kein Effekt in Bezug auf die Reaktivität oder Selektivität (Einträge 2 und 3).

Fazit:

- 1) Reaktivität: Phosphate > Carbonate > Acetate, Benzoate
- 2) Die Regioselektivität lässt sich durch Zugabe von Carbonat- oder Carboxylatsalzen als Additive deutlich beeinflussen.
- 3) Die Diastereoselektivität mit prochiralem TFAGlyOtBu als Nucleophil ist weniger abhängig vom verwendeten Ru-Katalysator oder Additiv, als vielmehr vom Typ der Abgangsgruppe:
 - a. Allylphosphate → bevorzugt *syn*-Produkte (ca. 60 % *ds*)
 - b. Allylester/-carbonate → bevorzugt *anti*-Produkte (ca. 85 % *ds*)

Eine Erklärung für diese beobachtete Dichotomie in Bezug auf die Diastereoselektivität könnte ein unterschiedliches Verhalten der Allylphosphate und Allylester/Allylcarbonate im Ionisierungsschritt sein. Ein ähnliches Verhalten wurde zuvor schon in der Pd-katalysierten Variante der Allylischen Alkylierung beobachtet.^[38] Dabei verläuft die Reaktion von Allylestern und -carbonaten hauptsächlich über einen *syn*- π -Allylpalladium-Komplex und die der Allylphosphate zu einem Großteil über die *anti*- π -Allylpalladium-Form.

Tabelle 3-3: Einfluss der Abgangsgruppe in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung.



Eintrag	Substrat	X	Additiv	Ausbeute	rs ^a	dr (2 _v) ^a
				[%]	[2 _v :2 _i]	[anti:syn]
1	1a	OBz	-	83	98:2	88:12
2	1a	OBz	0.5 Åq HOPO(OEt) ₂	81	96:4	82:18
3	1a	OBz	0.5 Åq NaOPO(OEt) ₂	87	98:2	87:13
4	1b	OCO ₂ tBu	-	81	99:1	90:10
5	1c	OCO ₂ Et	-	73	98:2	80:20
6	1d	2,4-di-Cl-PhCOO	-	80	98:2	76:24
7	1e	OAc	-	88	96:4	89:11
8	1f	OPO(OEt) ₂	-	90	64:36	39:61
9 ^b	1f	OPO(OEt) ₂	-	n. b.	89:11	43:57
10	1f	OPO(OEt) ₂	10 mol% NaOAc	79	58:42	36:64
11	1f	OPO(OEt) ₂	10 mol% K ₂ CO ₃	78	77:23	39:61
12	1f	OPO(OEt) ₂	10 mol% AgOTFA	75	83:17	44:56
13	1f	OPO(OEt) ₂	10 mol% AgOBz	78	91:9	46:51
14	1g	OPO(OPh) ₂	-	70	76:24	38:62

^a bestimmt durch GC des Rohprodukts (Säule: *L*-Chirasilval); ^b Katalysator: 2 mol% [Cp**Ru*(MeCN)₃]PF₆ (**K3a**).

3.1.2.3 Variation der Schutzgruppen am Glycin

Zur Erweiterung des Produktspektrums und zur Untersuchung der Selektivitäts- und Reaktivitätseinflüsse seitens des Nucleophils wurde als nächstes eine Variation der Schutzgruppen am Glycin durchgeführt (Tabelle 3-4). Als Schutzgruppen für die Aminofunktion kamen dabei Trifluoracetyl- (TFA), *tert*-Butyloxycarbonyl- (Boc), Benzyloxycarbonyl- (Z) und Tosyl- (Tos)-Schutzgruppen zum Ein-

satz. Die Säurefunktion war als Methyl-, *tert*-Butyl- oder (-)-Menthylester geschützt. In allen Fällen wurden so gut wie ausschließlich die verzweigten Allylierungsprodukte **2_v**-**8_v**, in guter Ausbeute (57–83 %) erhalten. Die Diastereoselektivität zeigte eine starke Abhängigkeit von den verwendeten Schutzgruppen. Bei Verwendung von TFAglyOtBu als Nucleophil wurde mit einer Selektivität von 88 % das *anti*-konfigurierte Produkt **2_v** gebildet (Eintrag 1). Der Wechsel zu dem sterisch weniger anspruchsvollen TFAglyOMe führte zu einem Absinken der *anti*-Diastereoselektivität auf 74 % (Eintrag 2). Der gleiche Effekt wird auch bei Vergleich der Nucleophile ZGlyOtBu und ZGlyOMe deutlich (Einträge 5 und 6). Mit dem *tert*-Butylester wird eine höhere *anti*-Diastereoselektivität erreicht als mit dem entsprechenden Methylester. *N*-Carbamat-geschützte Nucleophile (Einträge 3–6) reagierten mit einer geringeren *anti*-Diastereoselektivität (40–74 % ds) als die *N*-TFA-geschützten Analoga (Einträge 1–2). Dabei handelt es sich offensichtlich um einen sterischer Effekt, denn mit dem – elektronisch dem TFA-Amid ähnlichen – TosGlyOMe wird mit 67 % ds bevorzugt das *syn*-konfigurierte Produkt **8_v** erhalten (Eintrag 7). Die Intention zur Verwendung von *N*-Boc-Glycin(-)-menthylester als Nucleophil war eine erhoffte Steuerung der Diastereoselektivität über das *O*-gebundene Auxiliar (Eintrag 4). Dies war jedoch nicht der Fall, und es wurde vergleichbar zum analogen *tert*-Butylester (Eintrag 3) in leichtem Überschuss das *anti*-Isomer gebildet (ds = 52–65). Eine Trennung der *anti*- und *syn*-Diastereomere durch Säulenchromatographie war in keinem der betrachteten Fälle möglich.

Tabelle 3-4: Einfluss der Schutzgruppen am Glycin in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit dem Allylbenzoat **1a**.

Eintrag	SG	R	Ausbeute [%]	rs* [v:l]	dr (v)* [anti:syn]	Hauptprodukt
1	TFA	<i>t</i> Bu	83	98:2	88:12	2_v ^[113]
2	TFA	Me	74	99:1	74:26	3_v ^[129]
3	Boc	<i>t</i> Bu	82	99:1	60:40	4_v ^[113]
4	Boc	(-)-menthyl	72	99:1	65:35 (<i>match</i>) 52:48 (<i>mismatch</i>)	5_v
5	Z	<i>t</i> Bu	79	99:1	71:29	6_v ^[113]
6	Z	Me	74	99:1	40:60	7_v
7	Tos	Me	57	99:1	33:67	8_v ^[113]

* bestimmt durch GC des Rohprodukts (Säule: *L*-Chirasilval)

Fazit:

- 1) Die Schutzgruppen am Glycin haben nur geringen Einfluss auf Reaktivität und Regio-selektivität in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung.
- 2) Sterischer Anspruch der Schutzgruppen, hat großen Einfluss auf die Diastereoselektivität (Abbildung 3-2). Grob lässt sich formulieren:
 - a. Kleine N-Schutzgruppe, große C-Schutzgruppe → bevorzugt *anti*-Produkt
 - b. Große N-Schutzgruppe, kleine C-Schutzgruppe → bevorzugt *syn*-Produkt
 → *N*-TFA-Glycin-*O*tBu ist optimal für hohe Reaktivität und *anti*-Diastereoselektivität.

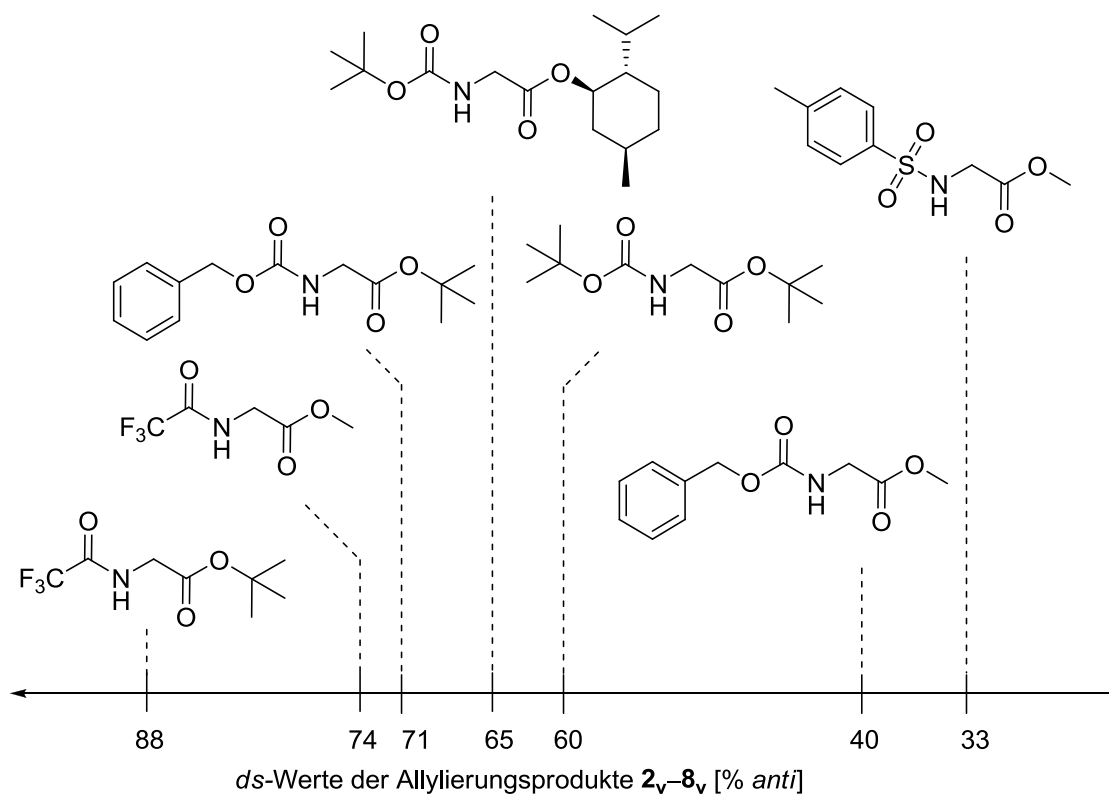
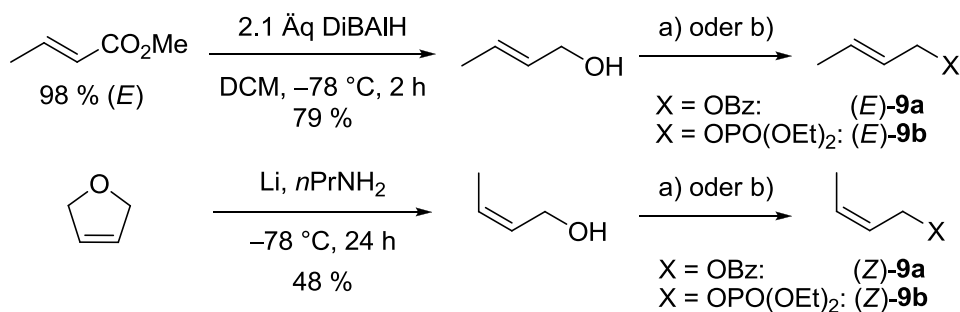


Abbildung 3-2: Diastereoselektivitäten in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung von unterschiedlichen *N*-geschützten Glycinestern mit dem Allylbenzoat **1a**.

3.1.3 Untersuchungen zur Regioerretion

Im nächsten Schritt sollte nun das unterschiedliche Reaktionsverhalten von verzweigten und linearen, monosubstituierten Allylsubstraten in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung näher untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden (*E*)- und (*Z*)-konfigurierter Crotylalkohol nach literaturbekannten Verfahren aus (*E*)-Crotonsäuremethylester durch DibalH-Reduktion bzw. aus 2,5-Dihydrofuran durch Etherspaltung mit Lithium in Propylamin synthetisiert und zu den entsprechenden Benzoaten (*E*)-**9a**, (*Z*)-**9a**^[130] und Diethylphosphaten (*E*)-**9b**, (*Z*)-**9b**^[131] umgesetzt (Schema 3-5). Die Benzoate wurden dabei als typische Vertreter für die Gruppe der Allylester und -carbonate gewählt, und die analogen Phosphate um die Reaktivität der ansonsten vergleichsweise trägen linearen Substrate zu erhöhen.



Schema 3-5: Synthese von (E)- und (Z)-konfigurierten Crotylsubstraten; a) 1.5 Äq BzCl, 1.5 Äq Pyridin, 0.1 Äq DMAP, DCM, 0 °C→RT; b) 1.2 Äq ClPO(OEt)₂, 2.5 Äq Pyridin, 0.1 Äq DMAP, DCM, 0 °C→RT.

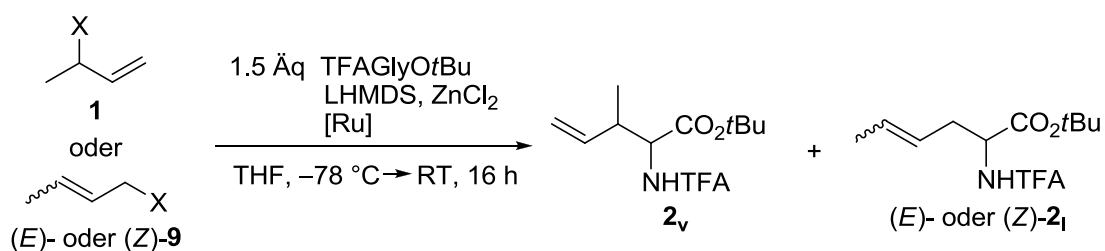
Die isomeren Allylbenzoate (E)-**9a**, (Z)-**9a** und **1a**, sowie die analogen Allylphosphate (E)-**9b**, (Z)-**9b** und **1f**, wurden anschließend unter Standardbedingungen der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit TFAGlyOtBu umgesetzt (Tabelle 3-5). Bei Verwendung von PPh₃ oder eines NHC-Liganden (sIMes, sIPr) und [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂ als Katalysator (**K1a-c**) wurde eine deutliche Regio-retention in der Umsetzung der Allylbenzoate beobachtet (Einträge 1–3, 7–12). Die Alkylierung erfolgte selektiv an der Position, an der sich zuvor die Abgangsgruppe befand. Die linearen Allylbenzoate (E)-**9a** und (Z)-**9a** zeigten eine deutlich niedrigere Reaktivität, im Vergleich zum verzweigten Isomer **1a**, einhergehend mit einer Regioselektivität von 60–88 % zugunsten der linearen Isomere (E)- bzw. (Z)-**2_l**. In beiden Fällen wurde die Olefin-geometrie vollständig auf das Produkt übertragen, was auf ein Ausbleiben der *syn-anti*-Isomerisierung am Allylruthenium-Komplex hindeutet (Schema 3-6). Interessanterweise wies das verzweigte Nebenregioisomer **2_v** ausgehend von (E)-**9a** in allen betrachteten Fällen (Einträge 1, 7, 10) eine vergleichbare *anti*-Diastereoselektivität von 75–90 % auf, wie in der Reaktion des verzweigten Benzoats **1a** zu dem verzweigten Produkt **2_v** (Einträge 2, 8, 11). Im Kontrast dazu stand die geringe Diastereoselektivität von 49–59 % mit leichtem Überschuss des *syn*-Isomers bei der Bildung des verzweigten Nebenregioisomers **2_v** in der Umsetzung des linearen Substrates (Z)-**9a** (Einträge 3, 9, 12). Möglicherweise verläuft die Reaktion des verzweigten und des linearen (E)-konfigurierten Benzoats, über einen *syn*-Allylruthenium-Komplex, wohingegen das (Z)-Benzoat über einen *anti*-Allylruthenium-Komplex abreagiert.

Um die relativ hohe Reaktionstemperatur als Ursache für die, im Vergleich zu den verzweigten Edukten, geringere Regio-retention auszuschließen, erfolgte ein Wechsel zu den reaktiveren Crotylphosphaten (E)-**9b** und (Z)-**9b** (Einträge 4, 6). Wie erhofft, konnten die linearen Substrate so bereits bei –78 °C umgesetzt werden, und es wurden in sehr guten Ausbeuten, unter Erhalt der Olefin-geometrie, die linearen Produkte (E)-**2_l** und (Z)-**2_l**^[131] erhalten. Im Falle des (E)-konfigurierten Phosphats (E)-**9b** stieg die Regioselektivität, im Vergleich zum analogen Benzoat, leicht an. Mit dem (Z)-konfigurierten Phosphat (Z)-**9b** wurde nun sogar fast ausschließlich das lineare (Z)-konfigurierte Produkt (Z)-**2_l** gebildet. Die Diastereoselektivität bei der Bildung des verzweigten Nebenproduktes **2_v** ausgehend vom (E)-konfigurierten, linearen Allylphosphat (E)-**1a_l** betrug 55 % zugunsten des *anti*-Isomers. Die Gaschromatogramme der Produkte (E)- und (Z)-**2_l** sind in Abbildung 3-3 aufgeführt.

Bei Verwendung des Trostkatalysators **K3a** und Benzoat als Abgangsgruppe (Einträge 13–15) wurden ähnliche Ergebnisse *in puncto* Reaktivität und Diastereoselektivität erhalten, wie mit den Cymol-Ru-basierten Systemen **K1a-c**. Es zeigte sich jedoch ein deutlich höherer Anteil an verzweigtem Produkt **2_v** (49–55 %) ausgehend von den linearen Substraten (E)- und (Z)-**9a**. Diese höhere Präferenz zur Bildung des verzweigten Produktes ist ein deutlicher Unterschied zu dem Reaktions-

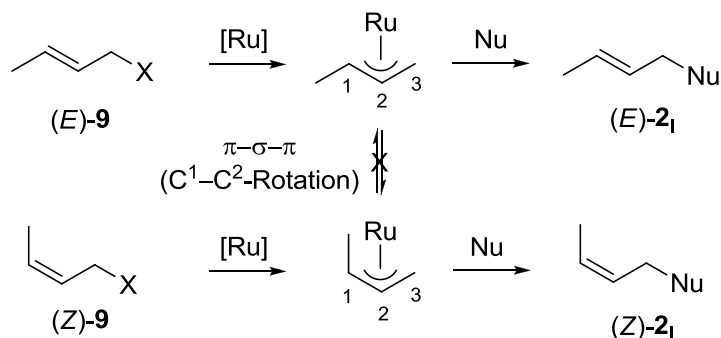
verhalten bei Verwendung von Cymol-Ru-Katalysatoren. Das (Z)-Substrat (Z)-**9a** lieferte auch hier das verzweigte Nebenregioisomer **2_v** bevorzugt in *syn*-Konfiguration (64 % ds).

Tabelle 3-5: Regiochemischer Memory-Effekt in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung.



Eintrag	[Ru]	Substrat	X	T _{Start} [°C]	Ausbeute [%]	rs* [(E)-2 _i : 2 _v : (Z)-2 _i]	dr (2 _v)* [<i>anti:syn</i>]
1	K1a	(E)- 9a	OBz	-35	43	72:28:0	88:12
2	K1a	1a	OBz	-55	83	2:98:0	88:11
3	K1a	(Z)- 9a	OBz	-35	34	0:12:88	41:59
4	K1a	(E)- 9b	OPO(OEt) ₂	-78	93	80:20:0	55:45
5	K1a	1f	OPO(OEt) ₂	-78	90	36:64:0	39:61
6	K1a	(Z)- 9b	OPO(OEt) ₂	-78	85	1:1:98	n. b.
7	K1b	(E)- 9a	OBz	n. b.	44	60:40:0	90:10
8	K1b	1a	OBz	n. b.	75	4:96:0	81:19
9	K1b	(Z)- 9a	OBz	n. b.	30	1:13:86	44:56
10	K1c	(E)- 9a	OBz	n. b.	20	81:19:0	75:25
11	K1c	1a	OBz	n. b.	82	5:95:0	78:22
12	K1c	(Z)- 9a	OBz	n. b.	21	0:16:84	51:49
13	K3a	(E)- 9a	OBz	-78	41	45:55:0	86:14
14	K3a	1a	OBz	-78	92	27:73:0	82:18
15	K3a	(Z)- 9a	OBz	-15	13	1:49:50	36:64

* bestimmt durch GC des Rohprodukts (Säule: L-Chirasilval); **K1a**: 2 mol% [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂/4 mol% PPh₃; **K1b**: 2 mol% [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂/4 mol% sIPr*HCl; **K1c**: 2 mol% [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂/4 mol% sIMes*HCl; **K3a**: 2 mol% [Cp*Ru(MeCN)₃]PF₆.



Schema 3-6: Erhalt der Olefingeometrie in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung.

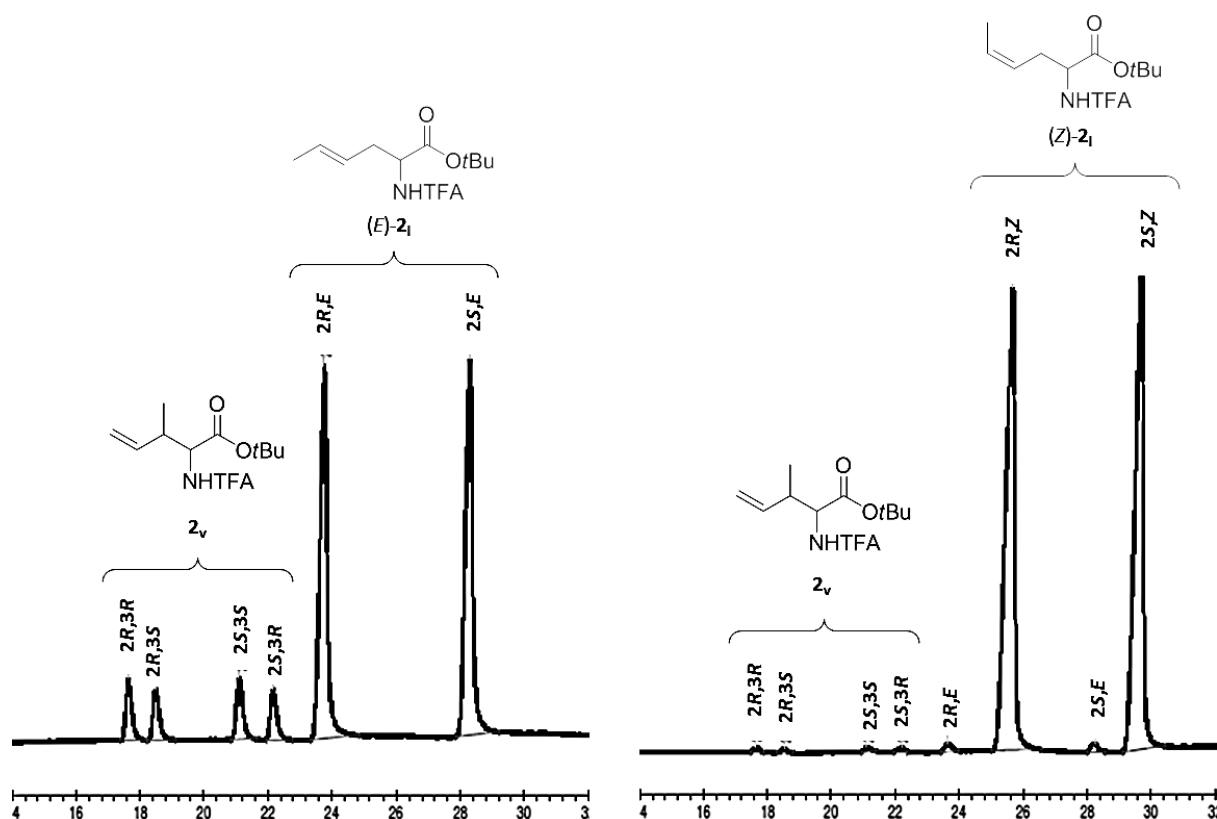


Abbildung 3-3: Gaschromatogramme der Produkte aus der Allylischen Alkylierung mit den linearen Allylphosphaten (*E*)- bzw. (*Z*)-**9b** und $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2/\text{PPh}_3$ als Katalysator (Säule: *L*-ChirasilVal).

Anhand der vorliegenden Daten, konnte nun der in Schema 3-7 gezeigte ($\sigma+\pi$)-Enyl-Ru Mechanismus für die Allylische Alkylierung katalysiert durch $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2/\text{PPh}_3$ vorgeschlagen werden. Aufgrund ihres unterschiedlichen Verhaltens müssen dabei Allylester/-carbonate und Allylphosphate getrennt betrachtet werden. Die grundlegenden Merkmale sind im Folgenden aufgelistet:

- a) Benzoate, Acetate, Carbonate ($X = \text{OCOR}, \text{OCOOR}$)
 - Die Reaktion des linearen Substrats (*E*)-**9** und des verzweigten Substrats **1** verlaufen über die beiden *syn*-($\sigma+\pi$)-Enyl-Ru-Komplexe \mathbf{X}_A und \mathbf{X}_B , welche durch S_N2' -Angriff des Ru-Katalysators am Allylsubstrat gebildet werden. Eine Interkonversion von \mathbf{X}_A und \mathbf{X}_B , tritt nicht oder nur sehr langsam auf. Im nachfolgenden Alkylierungsschritt werden diese vom

Nucleophil wiederum nach einem S_N2' -Mechanismus bevorzugt an der ursprünglichen Position der Abgangsgruppe angegriffen. Der Komplex X_A führt dabei regioselektiv zum linearen, (*E*)-konfigurierten Produkt (*E*)-**2_I** (80 % rs). Der Angriff des Nucleophils an der verzweigten Position von X_A liefert das *anti*-konfigurierte Nebenregioisomer **2_V** (88 % ds).

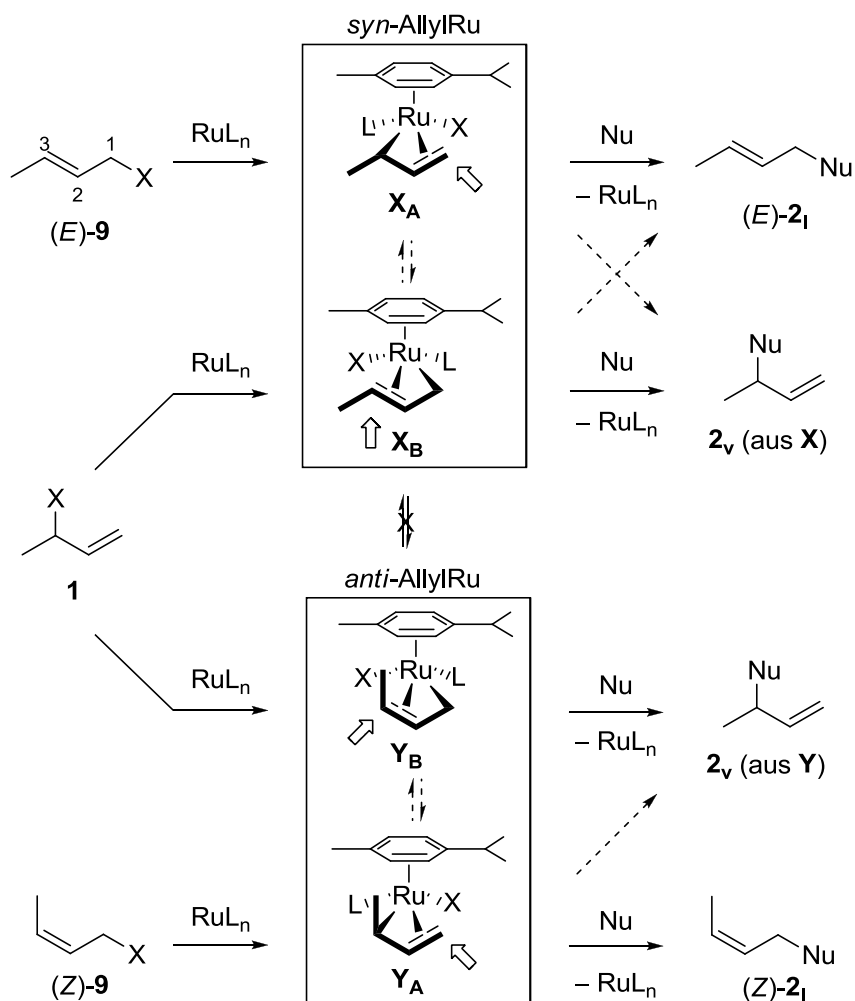
- Analog reagiert der aus dem verzweigten Substrat **1** gebildete, isomere Komplex X_B nach S_N2' regioselektiv zum verzweigten Produkt **2_V** (>98 % rs), wiederum bevorzugt in *anti*-Konfiguration (88 % ds).
- Die Reaktion des linearen Substrats (*Z*)-**9** verläuft über den *anti*-($\sigma+\pi$)-Enyl-Komplex Y_A . Dieser wird vom Nucleophil regioselektiv an der terminalen Position angegriffen und führt zu dem Produkt (*Z*)-**2_I** (90 % rs). Das in geringem Anteil anfallende verzweigten Nebenregioisomer **2_V** weist hierbei überwiegend eine *syn*-Konfiguration auf (59 % ds).

b) Phosphate (X = OPO(OR)₂)

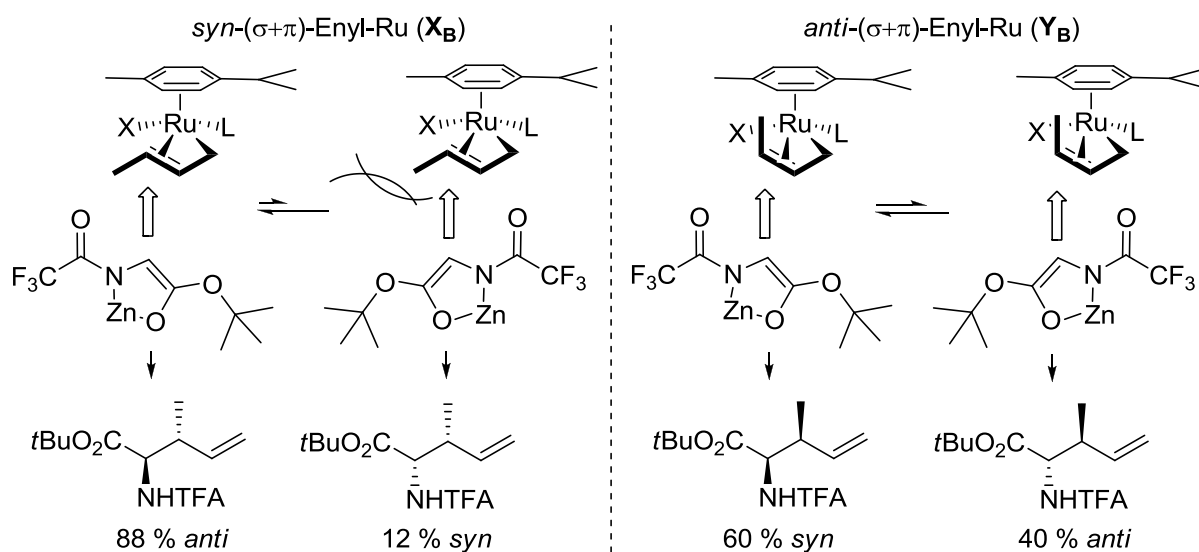
- Die Reaktion des linearen Phosphats (*E*)-**9b** verläuft, analog zu den Carbonaten und Estern, über einen *syn*-($\sigma+\pi$)-Enyl-Ru-Komplex X_A . Dieser wird regioselektiv an der unsubstituierten Position angegriffen und liefert so das Produkt (*E*)-**2_I** (ca. 80 % rs). Bei der Bildung des verzweigten Nebenproduktes **2_V** entsteht in leichtem Überschuss das *anti*-Isomer (ca. 55 % ds).
- Der unerwartet hohe Anteil an linearem Produkt, welcher aus ausgehend vom verzweigten Phosphat **1** gebildet wird, lässt sich theoretisch folgendermaßen erklären: Vergleichbar zur Pd-katalysierten Variante^[38], reagiert **1** zu ca. 45 % über den *syn*-($\sigma+\pi$)-Enyl-Ru-Komplex X_B und zu ca. 55 % über den *anti*-($\sigma+\pi$)-Enyl-Komplex Y_B . Vor Angriff des Nucleophils an X_B findet jedoch eine schnelle Äquilibrierung zu dem produktiveren isomeren Komplex X_A statt (π -Allyl-Mechanismus). In Kontrast dazu führt der *anti*-($\sigma+\pi$)-Enyl Komplex Y_B isomerisierungsfrei und hochregioselektiv zum verzweigten, bevorzugt *syn*-konfigurierten Produkt **2_V** (ca. 64 % ds).
- Die Reaktion des linearen Substrates (*Z*)-**1_I** verläuft über den *anti*-($\sigma+\pi$)-Enyl-Ru-Komplex Y_A und liefert hochregioselektiv das lineare Produkt (*Z*)-**2_I**.

Die unterschiedliche Diastereoselektivität bei Angriff des prochiralen Nucleophils an den verzweigten Positionen der *syn*- oder *anti*-Allylruthenium-Komplexe X_B und Y_B lässt sich durch Betrachtung der möglichen Übergangszustände erklären (Schema 3-8). Dabei nimmt die *tert*-Butylgruppe des chelatisierten Enolats die sterisch günstigste Position, entgegengesetzt zum Allylsubstituenten R, ein. Dies führt im Falle eines *syn*-Allylruthenium-Komplexes bevorzugt zur Bildung des *anti*-konfigurierten Allylierungsprodukts. Mit einem *anti*-Allylruthenium-Komplex als Intermediat entsteht aufgrund von geringeren sterischen Wechselwirkungen nur mit leichter Präferenz das *syn*-Allylierungsprodukt.

Um die Besonderheit des verwendeten Cymol-Ru-Katalysators zu verdeutlichen ist nachfolgend in kompakter Form eine Übersicht der erhaltenen Regio- und Diastereoselektivitäten in der Allylischen Alkylierung der isomeren Butenylsubstrate aufgelistet (Tabelle 3-6). Zum Vergleich sind ebenso die Selektivitäten bei Verwendung der ÜM-Katalysatoren [AllylPdCl]₂/PPh₃^[131], RhCl(PPh₃)₃/P(OEt)₃^[125a] und [(cod)IrCl]₂/P(OPh)₃^[125b] aufgeführt.



Schema 3-7: Vorgeschlagener $(\sigma+\pi)$ -Enyl-Mechanismus für die Allylische Alkylierung von TFAGlyOtBu mit monosubstituierten Allylsubstraten und $[(p\text{-Cymol})RuCl_2]_2/PPh_3$.



Schema 3-8: Stereochemisches Modell zur Erklärung der Diastereoselektivität in der Allylischen Alkylierung von TFAGlyOtBu katalysiert durch $[(p\text{-Cymol})RuCl_2]_2/PPh_3$.

Tabelle 3-6: Selektivitätsvergleich in der Allylischen Alkylierung von linearen und verzweigten, mono-methylsubstituierten Substraten mit Zn-chelatisiertem TFAGlyOtBu-Enolat bei Verwendung verschiedener ÜM-Katalysatorsysteme.^[125, 131]

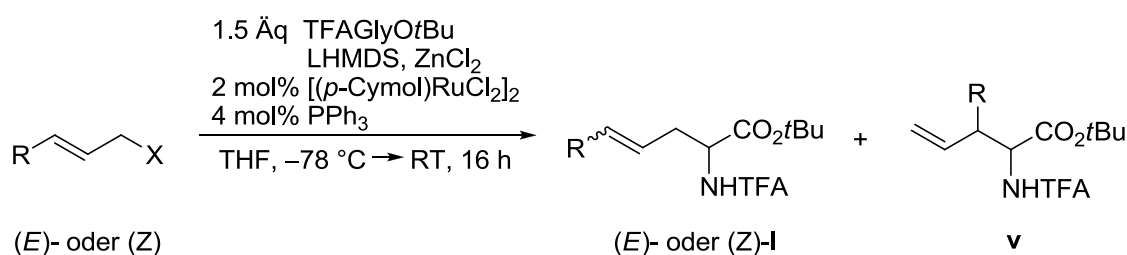
X = OBz				
[(<i>p</i> -Cymol)RuCl ₂] ₂ /PPh ₃ (K1a)				
[%]	(<i>E</i>)-2 ₁	2 _v	(<i>Z</i>)-2 ₁	ds
(<i>E</i>)-9a	72	28	0	88
1a	2	98	0	89
(<i>Z</i>)-9a	0	12	88	41
[(<i>p</i> -Cymol)RuCl ₂] ₂ /sIMes (K1b)				
[%]	(<i>E</i>)-2 ₁	2 _v	(<i>Z</i>)-2 ₁	ds
(<i>E</i>)-9a	60	40	0	90
1a	4	96	0	81
(<i>Z</i>)-9a	1	13	86	41
[(<i>p</i> -Cymol)RuCl ₂] ₂ /sIPr (K1c)				
[%]	(<i>E</i>)-2 ₁	2 _v	(<i>Z</i>)-2 ₁	ds
(<i>E</i>)-9a	81	19	0	75
1a	5	95	0	78
(<i>Z</i>)-9a	0	16	84	51
[Cp*Ru(MeCN) ₃]PF ₆ (K3a)				
[%]	(<i>E</i>)-2 ₁	2 _v	(<i>Z</i>)-2 ₁	ds
(<i>E</i>)-9a	45	54	1	86
1a	27	73	0	82
(<i>Z</i>)-9a	1	49	50	36
X = OPO(OEt) ₂				
[(<i>p</i> -Cymol)RuCl ₂] ₂ /PPh ₃ (K1a)				
[%]	(<i>E</i>)-2 ₁	2 _v	(<i>Z</i>)-2 ₁	ds
(<i>E</i>)-9b	80	20	0	55
1f	36	64	0	39
(<i>Z</i>)-9b	1	1	98	-
[(cod)IrCl] ₂ /P(OPh) ₃				
[%]	(<i>E</i>)-2 ₁	2 _v	(<i>Z</i>)-2 ₁	ds
(<i>E</i>)-9b	79	19	2	61
1f	2	97	1	59
(<i>Z</i>)-9b	-	-	-	-
[AllylPdCl] ₂ /PPh ₃				
[%]	(<i>E</i>)-2 ₁	2 _v	(<i>Z</i>)-2 ₁	ds
(<i>E</i>)-9b	88	12	0	92
1f	38	37	25	90
(<i>Z</i>)-9b	1	55	44	88
RhCl(PPh ₃) ₃ /P(OEt) ₃				
[%]	(<i>E</i>)-2 ₁	2 _v	(<i>Z</i>)-2 ₁	ds
(<i>E</i>)-9b	36	64	0	92
1f	11	89	0	91
(<i>Z</i>)-9b	0	5	95	-

3.1.4 Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen linearer Allylsubstrate

Zur Untersuchung, ob die Regioretention und der Erhalt der Olefingeometrie ein allgemeiner Trend in der Allylischen Alkylierung unter Verwendung von [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂/PPh₃ als Katalysator ist, wurden mehrere (*E*)- und (*Z*)-konfigurierte Allylsubstrate mit Zn-chelatisiertem TFAGlyOtBu-Enolat umgesetzt. Bei Verwendung des *n*-Propyl-substituierten Substrats (*E*)-10₁^[125a] wurde, im Vergleich zum methylsubstituierten Analogon (*E*)-9b, mehr lineares Produkt (*E*)-11₁ gebildet (Tabelle 3-7, Einträge 2 und 3). Dies lässt sich durch die erhöhte sterische Hinderung bei Angriff des Nucleophils am substituierten Allylterminus begründen. Zudem nahm die Diastereoselektivität bei Bildung des verzweigten Nebenregioisomers 11_v zugunsten des *anti*-konfigurierten Produkts leicht zu (Tabelle

3-7). Das ethylsubstituierte (*Z*)-konfigurierte, lineare Benzoat (*Z*)-**12** lieferte, vergleichbar mit dem Methyl-Analogon (*Z*)-**9a**, mit einer Regioselektivität von 91 % das (*Z*)-konfigurierte, lineare Produkt (*Z*)-**13_i** (Einträge 4 und 5). Die moderate Ausbeute von 56 % ist dabei auf das wenig reaktive Allylbenzoat zurückzuführen. Der Erhalt der Olefingeometrie ist ein klarer Vorteil gegenüber der Pd-katalysierten Variante, in der eine isomerisierungsfreie Reaktion von terminalen (*Z*)-Substraten mit reinen Alkylsubstituenten in der Regel nicht möglich ist. Ebenso lieferten die (*Z*)-konfigurierte Substrate (*Z*)-**14** oder (*Z*)-**16** bei Verwendung von Phosphaten als Abgangsgruppe in sehr guter Ausbeute und hochselektiv die (*Z*)-konfigurierten Produkte (*Z*)-**15_i** und (*Z*)-**17_i** (Einträge 7 und 8). In keinem der betrachteten Fälle wurde eine Isomerisierung der Doppelbindungsgeometrie beobachtet. Dies stützt die Annahme, dass in der Cymol-Ruthenium-katalysierten Allylischen Alkylierung keine *syn-anti*-Isomerisierung der Allylruthenium-Intermediate auftritt.

Tabelle 3-7: Ru-katalysierte Allylische Alkylierung linearer, (*E*)-konfigurierter Allylsubstrate.



Eintrag	Substrat	R	X	Ausbeute [%]	rs* [v:l]	dr (v)* [anti:syn]	Hauptprodukt
1	(<i>E</i>)- 9a	Me	OBz	43	28:72	88:12	(<i>E</i>)- 2_i
2	(<i>E</i>)- 9b	Me	OPO(OEt) ₂	93	20:80	55:45	(<i>E</i>)- 2_i
3	(<i>E</i>)- 10 ^[125a]	<i>n</i> Pr	OPO(OEt) ₂	76	12:88	66:34	(<i>E</i>)- 11_i
4	(<i>Z</i>)- 9a	Me	OBz	34	12:88	41:59	(<i>Z</i>)- 2_i ^[131]
5	(<i>Z</i>)- 12	Et	OBz	56	7:93	51:49	(<i>Z</i>)- 13_i
6	(<i>Z</i>)- 9b ^[131]	Me	OPO(OEt) ₂	85	1:99	n.b.	(<i>Z</i>)- 2_i ^[131]
7	(<i>Z</i>)- 14 ^[131]	PMPOCH ₂	OPO(OEt) ₂	95	1:99	n.b.	(<i>Z</i>)- 15_i ^[131]
8	(<i>Z</i>)- 16 ^[131]	BnOCH ₂	OPO(OEt) ₂	98	1:99	n.b.	(<i>Z</i>)- 17_i ^[131]

* bestimmt durch GC des Rohprodukts (Säule: *L*-Chirasilval)

3.1.5 Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen verzweigter Allylsubstrate

3.1.5.1 Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen mit verzweigten Allylphosphaten

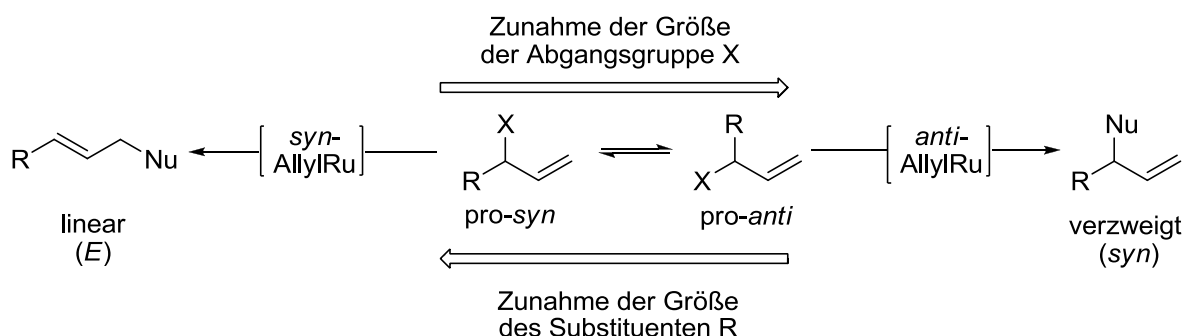
Um das unterschiedliche Reaktionsverhalten von Allylcarboxylaten und Allylphosphaten in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung näher zu untersuchen, wurden die Substrate **18** und **20** unter den Standardbedingungen mit TFAGlyOtBu umgesetzt (Tabelle 3-8). Zum Vergleich sind auch die zuvor gezeigten Daten der Substrate **1f** und **1g** aufgeführt (Eintrag 1 und 2). Wie erwartet zeigte sich, dass eine Vergrößerung des Substituenten am Allylsystem eine Zunahme an linearem Produkt bewirkt (Einträge 3 und 4). Zugleich stieg die Diastereoselektivität der verzweigten Produkte **19_b** und **21_b** sogar noch weiter zugunsten der *syn*-Isomere (61 → 76 % ds). Dies deutet entsprechend dem zuvor aufgestellten stereochemischen Modell auch bei Allylphosphaten mit größerem Substituenten R auf die Bildung des verzweigten Produktes über einen *anti*-Allylruthenium-Komplex hin. Interessanterweise lieferte das **20** entsprechende Benzoat in einer der nachfolgenden Versuchsreihen überwiegend das verzweigte, *anti*-konfigurierte Produkt **21_v** (rs = 72 %, ds = 76 %, Tabelle 3-9). Erwähnenswert ist zudem, dass die beiden Substrate **18** und **20** in der Rhodium-Variante dieser Allylischen Alkylierung regioselektiv zu den linearen Produkten führen.^[125a]

Tabelle 3-8: Ru-katalysierte Allylischen Alkylierung racemischer, verzweigter Allylphosphate.

Eintrag	Substrat	Ausbeute [%]	rs* [v:l]	dr(v)* [anti:syn]	Hauptprodukt
1		90	64:36	39:61	2_v ^[113]
2		70	76:24	38:62	2_v ^[113]
3		80	44:54	24:76	(<i>E</i>)- 19_i ^[125a]
4		80	49:51	26:74	(<i>E</i>)- 21_i ^[125a]

* bestimmt durch GC des Rohprodukts (Säule: L-Chirasilval)

Das Verhältnis der Eduktkonformationen *pro-syn* und *pro-anti*, aus denen das verzweigte Allylphosphat möglicherweise ionisiert, ist ausschlaggebend für das Verhältnis der daraus entstehenden Allylruthenium-Komplexe und damit der finalen Alkylierungsprodukte (Schema 3-9). Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass einerseits bei Wechsel der Abgangsgruppe vom kleineren Diethylphosphat zum größeren Diphenylphosphat mehr verzweigtes Produkt bei gleich bleibender Diastereoselektivität über die Eduktkonformation *pro-anti* gebildet wird. Andererseits bewirkt eine Vergrößerung des Substituenten R eine Verschiebung des Gleichgewichts zur Eduktkonformation *pro-syn*, welche mehr lineares Produkt liefert. Die damit einhergehende steigende Präferenz zur Bildung des *syn*-Produktes kann durch höhere sterische Wechselwirkungen erklärt werden, welche beim Angriff des Nucleophils am *anti*-Allylruthenium-Komplex entstehen und zum *anti*-Produkt führen (s. Schema 3-8).



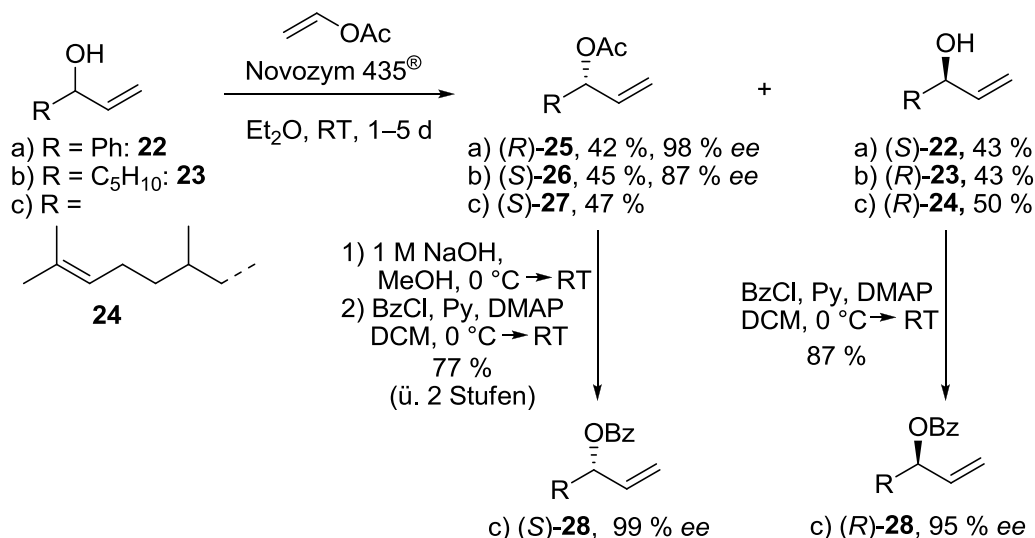
Schema 3-9: Einfluss der Eduktkonformation auf die Regioselectivität in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit Allylphosphaten.

3.1.5.2 Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen mit verzweigten Allylestern

Als Konsequenz einer π - σ - π -Isomerisierung kann bei terminalen Allylmetallkomplexen neben der Isomerisierung der Doppelbindung auch ein Verlust der chiralen Information, welche von einem optisch aktiven, verzweigten Allylsubstrat stammt, auftreten. Dieses Verhalten kann durchaus nützlich sein bei Verwendung von chiralen Liganden zur Steuerung des stereochemischen Verlaufs. Will man die chirale Information des verzweigten Allylsubstrates jedoch erhalten, ist eine fehlende π - σ - π -Isomerisierung von Vorteil. Da sich durch die Untersuchungen zum regiochemischen Memory-Effekt schon gezeigt hatte, dass keine Isomerisierung der Olefingeometrie in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung auftritt, sollte nun die Möglichkeit der Epimerisierung über den unsubstituierten Allylterminus näher untersucht werden. Damit sollte die Frage geklärt werden, in wie fern ein Chiralitätstransfer vom Allylsubstrat auf das Produkt möglich ist.

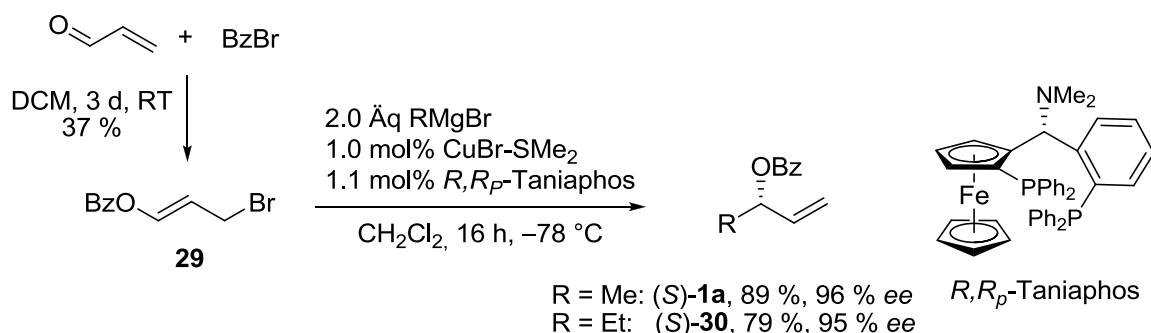
Zunächst erfolgte die Synthese von enantiomerenangereicherten Allylestern als Substrate für die Ru-katalysierte Allylische Alkylierung. Im Falle der Allylsysteme mit sterisch anspruchsvollem Substituenten wurde an den racemischen, verzweigten Allylalkoholen eine enzymatische Racematspaltung mittels Novozym 435® (Lipase aus *Candida antarctica*) durchgeführt (Schema 3-10). Bei dieser Methode wird selektiv eines der beiden Enantiomere acyliert. Nachfolgende Trennung durch Säulenchromatographie liefert das enantiomerenangereicherte Allylacetat, sowie das verbleibende Enantiomer des Allylalkohols. Dieses Verfahren wurde mit den verzweigten Allylalkoholen **22**^[132], **23**^[133] und **24**^[125a] durchgeführt, wobei die Allylacetate (*R*)-**25**, (*S*)-**26** und (*S*)-**27** erhalten wurden. Das Allylacetat (*S*)-**27** wurde mit 1 M Natronlauge verseift und anschließend parallel mit (*R*)-**24** zu den Benzoaten (*S*)-**28** und (*R*)-**28** umgesetzt. Die Enantiomerenreinheit der erhaltenen Allylsubstrate

wurde mittels chiraler Gaschromatographie (GC) oder Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt. Die Vorhersage der absoluten Konfiguration erfolgte anhand der Kazlauskas-Regeln^[134] und wurde durch Vergleich der Retentionszeiten mit Literaturwerten bestätigt.^[125a, 135]



Schema 3-10: Synthese von optisch aktiven Allylsubstraten durch enzymatische Racematspaltung mit Novozym 435®.

Allylalkohole mit relativ kleinen Substituenten sind wegen ihrer geringen Selektivität als Substrate für die enzymatische Racematspaltung mittels Novozym 435® nicht geeignet. Aus diesem Grund wurde die Synthese der enantiomerenreinen methyl- und ethylsubstituierten Allylbenzoate über eine Kupfer-katalysierte, asymmetrische Allylische Alkylierung realisiert (Schema 3-11).^[136] Das dafür erforderliche Allylbromid **29** wurde durch Umsetzung von Acrolein mit Benzylbromid in Dichlormethan in kristalliner Form erhalten. Dieses wurde anschließend mit CuBr-SMe₂ als Katalysator, (*R,R*)-Taniaphos als chiraler Ligand und 2 Äquivalenten Methyl- oder Ethyl-Grignardlösung als Nucleophil bei -78 °C in DCM umgesetzt. Es wurden in guter Ausbeute, hochregioselektiv und mit exzellenter Enantioselektivität die Allylbenzoate (*S*)-**1a** und (*S*)-**30** erhalten.



Schema 3-11: Synthese der optisch aktiven, verzweigten Allylbenzoate (*S*)-**1a** und (*S*)-**30** durch Kupfer-katalysierte, asymmetrische Allylische Alkylierung.^[136]

Als nächstes wurden die enantiomerenangereicherten Allylsubstrate unter Standardbedingungen der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung von TFAGlyOtBu umgesetzt (Tabelle 3-9). Wie erwartet, wurden in allen Fällen regioselektiv die verzweigten Produkte erhalten (71–97 % rs). Dabei wurde die chirale Information der Allylsubstrate perfekt auf die β -Position der Aminosäure übertragen. Zudem wurde deutlich, dass die Ru-katalysierte Allylierung unter Netto-Stereoretention abläuft. Eine π - σ - π -Isomerisierung über den unsubstituierten Allylterminus und damit der Verlust der chiralen

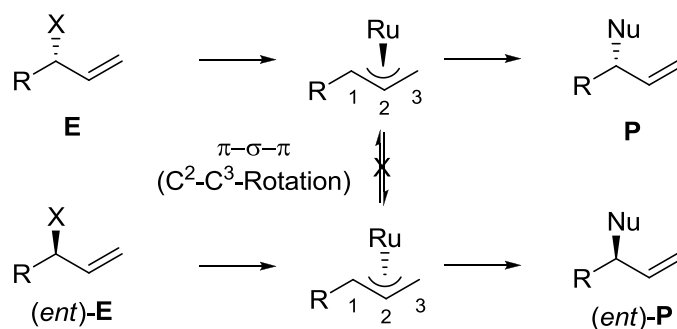
3.1 Ruthenium-katalysierte Allylische Alkylierungen von Glycinesterenolaten

Information, wie dies von der Pd-katalysierten Variante bekannt ist, findet offensichtlich nicht statt (Schema 3-12). Das α -Stereozentrum wurde in der Regel diastereoselektiv in *anti*-Konfiguration aufgebaut (71–83 % ds). Eine Ausnahme stellt das Linalylbenzoat (*S*)-**34** dar, welches unselektiv zu den beiden Diastereomeren abreagierte. Anscheinend hat die zusätzliche Methylgruppe unmittelbar am Allylsystem großen Einfluss auf die Ausrichtung des Nucleophils im Alkylierungsschritt.

Tabelle 3-9: Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen mit optisch aktiven, verzweigten Allylestern.

Eintrag	Substrat	Ausbeute [%]	rs* [v:l]	dr(v)* [anti:syn]	CT(v)* [%]	ee(l)* [%]	Hauptprodukt
1	 (<i>S</i>)- 1a (96 % <i>ee</i>)	87	97:3	83:17	99	n.b.	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 2_v ^[125a]
2	 (<i>S</i>)- 30 (95 % <i>ee</i>)	83	97:3	76:24	>99	n.b.	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 31_v ^[125a]
3	 (<i>S</i>)- 26 (87 % <i>ee</i>) ^[135]	79	85:15	78:22	99	n.b.	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 32_v
4	 (<i>S</i>)- 28 (99 % <i>ee</i>)	80	72:28	77:23	n.b.	44	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 21_v
5	(<i>R</i>)- 28 (95 % <i>ee</i>)	74	71:29	71:29	n.b.	36	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 21_v
6	 (<i>R</i>)- 25 (97 % <i>ee</i>)	97	97:3	82:18	>99	n.b.	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 33_v ^[113]
7	 (<i>S</i>)- 34 (96 % <i>ee</i>)	55	95:5	50:50	99	n.b.	(3 <i>S</i>)- 35_v

* bestimmt durch GC des Rohprodukts (Säule: *L*-Chirasilval)



Schema 3-12: Chiralitätstransfer in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung.

Zur Identifikation aller möglichen Produktdiastereomere durch gaschromatographische Analyse wurden die Reaktionen parallel auch mit den entsprechenden racemischen Allylsubstraten durchgeführt. Ein repräsentativer Vergleich der Chromatogramme aus den Allylierungen mit (*R/S*)-**1b** und (*S*)-**1a** ist in Abbildung 3-4 aufgeführt. Die Zuordnung der einzelnen Peaks in den Chromatogrammen zur Bestätigung der absoluten Konfiguration erfolgte im Falle von **2_v**, **31_v** und **33_v** unter Zuhilfenahme der Referenzdaten von F. Zumpe^[113] und D. Stolz^[125a], und wurde in den übrigen Fällen wegen der Ähnlichkeit der Elutionsreihenfolge auf der verwendeten GC-Säule (*L*-ChirasilVal) in gleicher Weise durchgeführt.

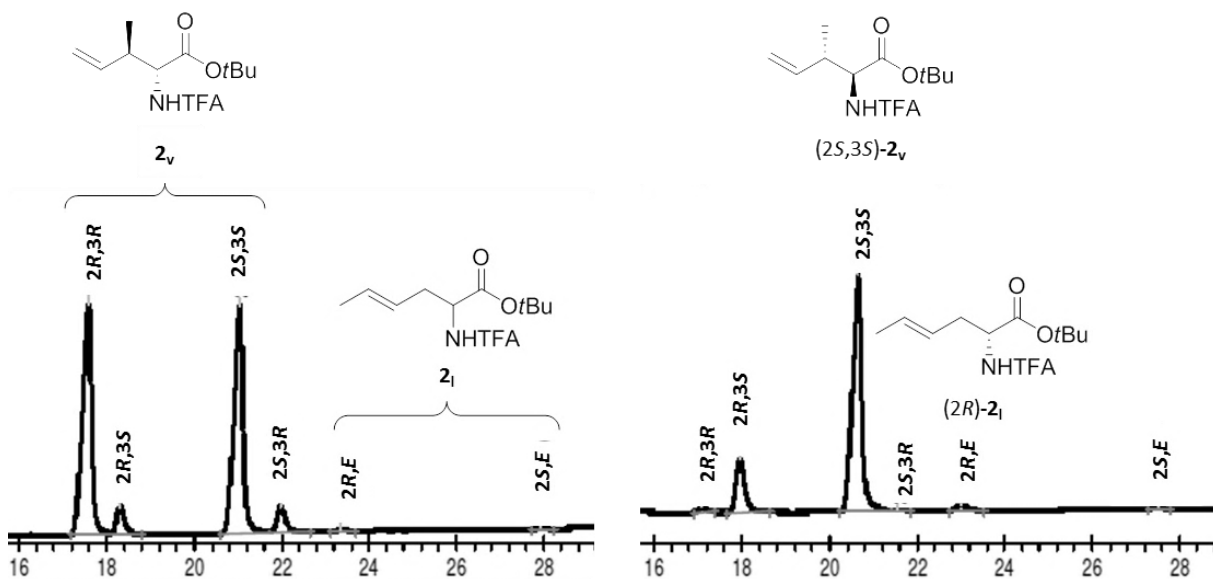
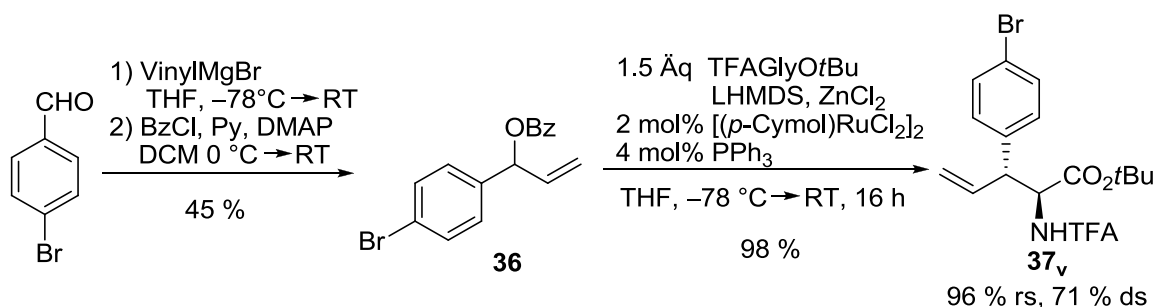
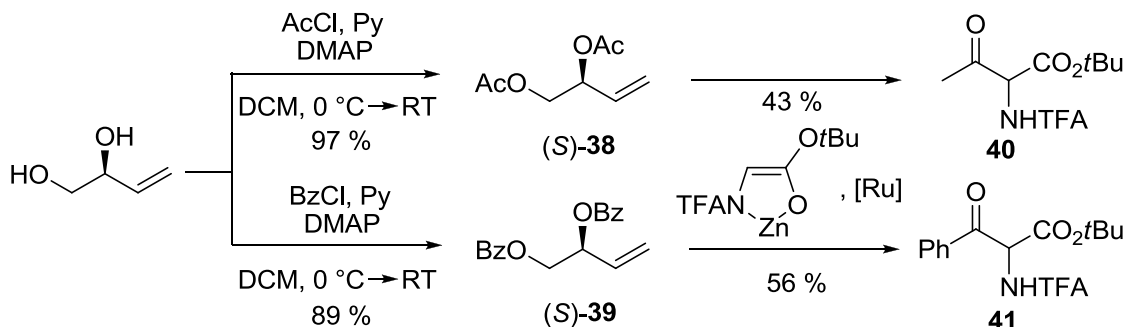


Abbildung 3-4: GC-Chromatogramme der Produkte aus der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit (*R/S*)-**1b** und (*S*)-**1a** (Säule: *L*-ChirasilVal).

Als nächstes wurden weitere funktionalisierte Allylsubstrate in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung evaluiert. Ein Halogensubstituent am aromatischen System im Substrat **36** wurde problemlos toleriert (Schema 3-13). Es wurde, ähnlich wie mit dem unsubstituierten 1-Phenylallylbenzoat, in sehr guter Ausbeute selektiv das verzweigte, *anti*-konfigurierte Produkt **37_v** erhalten. Die Einführung eines solchen bromierten Aromaten ist insofern interessant, als dass nachfolgend weitere U^{M} -katalysierte Kreuzkupplungen mit dem erhaltenen Produkt denkbar sind. Die beiden aus (*S*)-But-3-en-1,2-diol^[137] erhaltenen Substrate (*S*)-**38** und (*S*)-**39** hingegen erwiesen sich als ungeeignet (Schema 3-14). In beiden Fällen konnte kein Allylierungsprodukt isoliert werden. Es erfolgte lediglich ein direkter Angriff des Nucleophils an der Carbonylfunktion der Allylsubstrate unter Bildung der entsprechenden α -Benzoyl- bzw. α -Acyl-glycinderivate **40** und **41**.



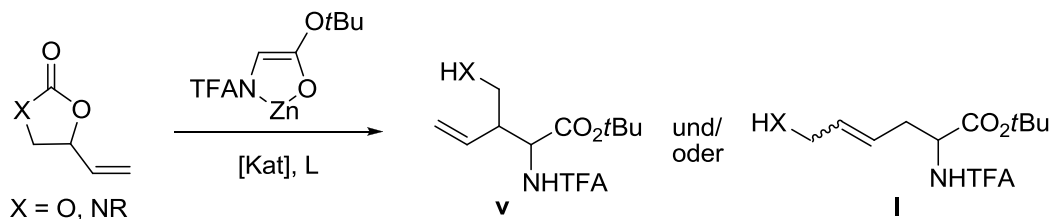
Schema 3-13: Ru-katalysierte Allylische Alkylierung mit dem bromierten Allylbenzoat **36**.



Schema 3-14: Synthese und Umsetzung der Allylsubstrate (S)-**38** und (S)-**39** unter Standardbedingungen der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung.

3.1.6 Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen cyclischer Carbonate

Um die Probleme in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung an Allylsystemen mit β -Heterosubstituenten zu umgehen, wurde nachfolgend ein neuer Ansatz gewählt. Als Substrate sollten Allylcarbonate zum Einsatz kommen, welche zusätzlich mit dem benachbarten Heterosubstituent zu cyclischen Carbonaten (oder Carbamaten) verbrückt sind (Schema 3-15). Damit sollte zum einen die Reaktivität im Vergleich zu den analogen Allylacetaten und -benzoaten erhöht werden, und zum anderen die Koordination des Heterosubstituenten an den Ru-Katalysator im Ionisierungsschritt minimiert werden. Solche 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-one und 5-Vinyl-oxazolidinone sind klassische Substrate für Pd-katalysierte Allylische Substitutionen, wurden in Ru-katalysierten Allylierungen jedoch bisher kaum eingesetzt (siehe Kenntnisstand). Zudem stellen die auf diese Weise zugänglichen funktionalisierten Aminosäurederivate interessante Verbindungsklassen dar, welche einer genaueren Untersuchung bedürfen.



Schema 3-15: Allylische Alkylierungen von chelatisierten Glycinesterenolaten mit cyclischen Allylcarbonaten und -carbamaten.

3.1.6.1 Erste Untersuchungen

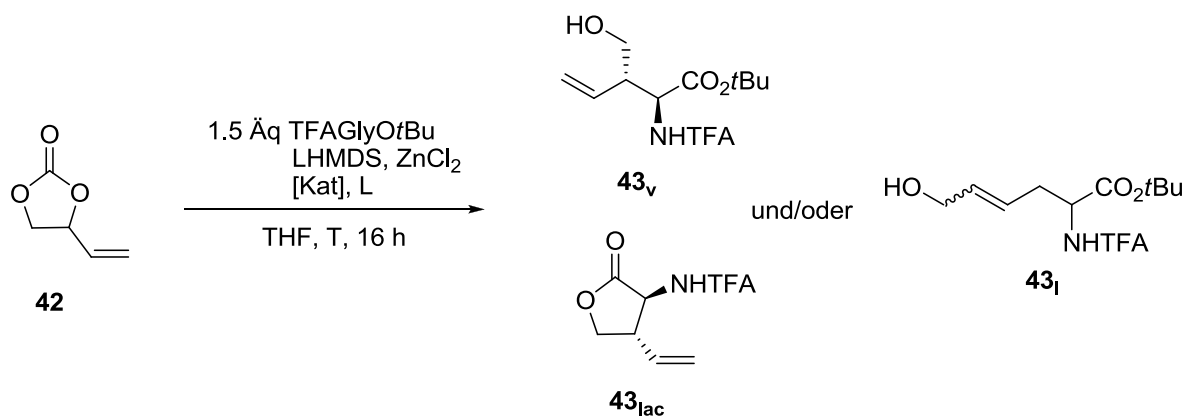
Als erstes wurde ein Screening mehrerer Ru-, Rh- und Pd-Katalysatoren in der Umsetzung von kommerziell erhältlichem, racemischem 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-on **42** mit TFAGlyOtBu unter Standardbedingungen der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung durchgeführt. Als Ru-Katalysatoren kamen dabei $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2/\text{PPh}_3$ (**K1a**) und der Trost-Katalysator $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ (**K3a**), als Rh-Katalysator der (modifizierte) Wilkinson-Katalysator $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3/\text{P}(\text{OEt})_3$ (**K4**) und als Pd-Katalysatoren $[\text{AllylPdCl}]_2/\text{PPh}_3$ (**K5**) sowie (*R*)-BINAP-PdCl₂ (**K6**) zum Einsatz (Tabelle 3-10).

Im Falle der Ru-Katalysatoren (**K1a**, **K3a**) erfolgte, wie erhofft, eine Alkylierung bevorzugt an der verzweigten Position des Allylsystems. Interessanterweise cyclisierte unter den Reaktionsbedingungen das intermediär gebildete Alkoholat mit der *t*-Butylestergruppe zum γ -Lacton. Es wurde in guten bis sehr guten Ausbeuten eine Mischung der diastereomeren Lactone **43_{lac}** und des linearen, (*E*)-konfigurierten Alkohols (*E*)-**43**, erhalten. Die Reaktion zum Lacton verlief diastereoselektiv, wobei bevorzugt das *trans*-Isomer gebildet wurde, was in der offenen Form dem erwarteten *anti*-Allylierungsprodukt entspricht. Beide Ru-Katalysatoren lieferten vergleichbare Regio- und Diastereoselektivitäten (63–65 % *rs*, 74–82 % *ds*), jedoch mit einer deutlich höheren Ausbeute von 96 % im Falle von $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2/\text{PPh}_3$ (**K1a**).

Durch dünnschichtchromatographische Reaktionsverfolgung wurde festgestellt, dass die Allylische Alkylierung ab ca. –50 °C abläuft, die Lactonisierung aber erst bei höheren Temperaturen einsetzt. Um Zugang zu den freien verzweigten Alkoholen zu erhalten, wurden die gleichen Reaktionen anschließend konstant bei –50 °C durchgeführt (Einträge 2 und 4). Wie erwartet, konnten so die nicht lactonisierten, verzweigten Alkohole **43**, erhalten werden (Schema 3-16). Die Regio- und Diastereoselektivitäten waren vergleichbar zu denen der erwärmten Reaktionen.

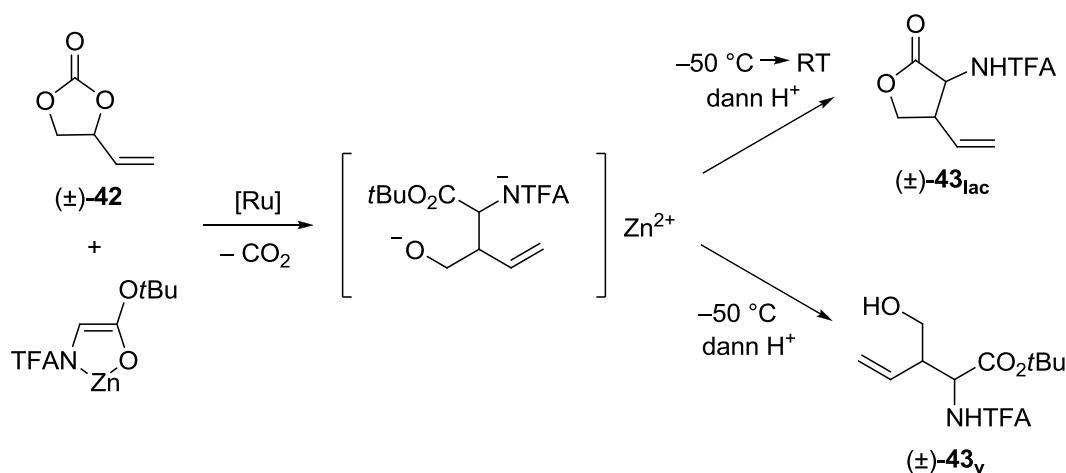
Der modifizierte Wilkinson-Katalysator $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3/\text{P}(\text{OEt})_3$ (**K4**) erwies sich als ungeeignet für dieses Substrat. Zwar wurde das cyclische Carbonat während der Reaktion verbraucht, jedoch konnten die erwarteten Allylierungsprodukte gaschromatographisch nur in Spuren neben zahlreichen Nebenprodukten identifiziert werden (Eintrag 5).

Unter Pd-Katalyse mit $[\text{AllylPdCl}]_2/\text{PPh}_3$ (**K5**) wurde in guter Ausbeute hochregioselektiv der lineare Alkohol **43**, als (*E*)/(*Z*)-Gemisch (79–82 % *E*) gebildet (Einträge 6 und 7). Eine Trennung der beiden Isomere über Säulenchromatographie ist hierbei problemlos möglich. Interessanterweise wurde beim Wechsel zum chiralen Pd-Katalysator (*R*)-BINAP-PdCl₂ (**K6**) bei gleicher Regioselektivität ausschließlich das (*E*)-konfigurierte Isomer (*E*)-**43**, erhalten (Eintrag 8). Zudem wurde eine deutliche Stereoinduktion am α -Zentrum der Aminosäure beobachtet (*S*, 70 % *ee*). Zunächst wurde eine kinetische Racematspaltung als Grund für die moderate Ausbeute von 46 % vermutet, jedoch zeigte die Analyse des zurückgewonnenen Edukts **42** (54 %) mittels chiraler Gaschromatographie lediglich eine leichte Enantiomerenanreicherung (<20 % *ee*). Dadurch wird deutlich, dass beide Enantiomere des Edukts in etwa gleich schnell abreagieren und die Enantiodiskriminierung erst im Alkylierungsschritt am schnell isomerisierenden chiralen Allylpalladium-Komplex stattfindet.

Tabelle 3-10: ÜM-katalysierte Allylische Alkylierung von TFAGlyOtBu mit 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-on (**42**).

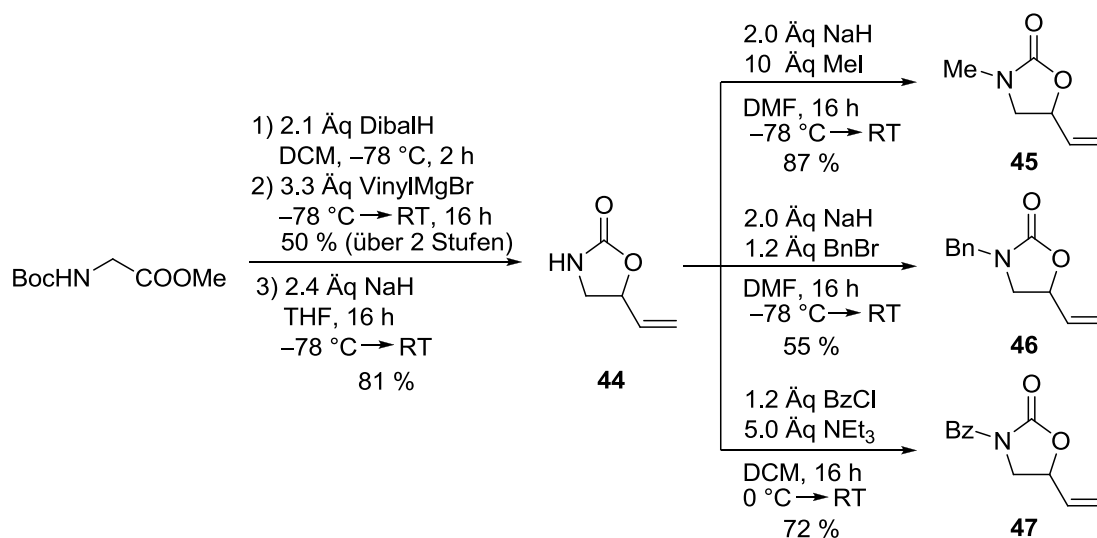
Eintrag	[Kat] / L	T	rs ^a [v:lac:l]	dr(v/lac) ^a [anti:syn]	Ausbeute ^b	
					(v/lac) [%]	(l) [%]
1	2 mol% [(<i>p</i> -Cymol)RuCl ₂] ₂	-78 °C → RT	0:65:35	74:26	65 (lac)	31 (<i>E</i>)
2	4 mol% PPh ₃ (K1a)	-50 °C	54:5:41	68:32	52 (v)	25 (<i>E</i>)
3	2 mol%	-78 °C → RT	0:63:37	82:18	33 (lac)	19 (<i>E</i>)
4	[Cp* [*] Ru(MeCN) ₃]PF ₆ (K3a)	-50 °C	65:4:31	81:19	25 (v)	11 (<i>E</i>)
5	2.5 mol% RhCl(PPh ₃) ₃ 10 mol% P(OEt) ₃ (K4)	-78 °C → RT	- ^c	-	-	-
6	2 mol% [AllylPdCl] ₂	-78 °C → RT	0:0:100 (82 % <i>E</i>)	-	-	62 (<i>E</i>) 13 (<i>Z</i>)
7	9 mol% PPh ₃ (K5)	-50 °C	4:0:96 (79 % <i>E</i>)	-	-	59 (<i>E</i>) 18 (<i>Z</i>)
8 ^d	2 mol% (<i>R</i>)-BINAP-PdCl ₂ (K6)	-78 °C → RT	0:0:100 (nur <i>E</i>)	-	-	46 (<i>S, E</i>) 70 % <i>ee</i>

^a bestimmt durch GC des Rohprodukts (Säule: *L*-Chirasilval); ^b isolierte Ausbeute; ^c komplexe Mischung / mehrere Nebenprodukte; ^d LDA als Base.



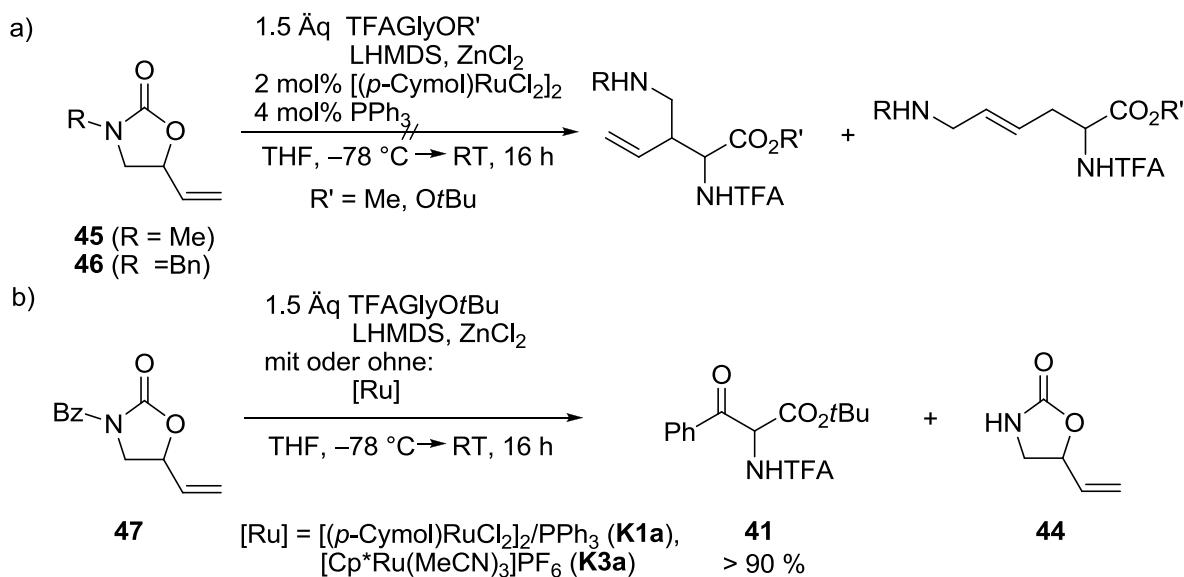
Schema 3-16: Lactonisierung in der Ru-katalysierten Allylische Alkylierung mit 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-on (**42**).

Als nächstes sollte untersucht werden, ob sich die analogen cyclischen Carbamate als Substrate in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung eignen. Zu diesem Zweck wurde 5-Vinyl-oxazolidinon (**44**)^[138] in einer dreistufigen Synthese aus *N*-Boc-Glycinmethylester hergestellt.^[139] Umsetzung von **44** mit einem entsprechenden Elektrophil und einer geeigneten Base lieferte die *N*-Me-, *N*-Bn- und *N*-Bz-substituierten 5-Vinyl-oxazolidinone **45**, **46**^[140] und **47**^[141] in moderaten bis guten Ausbeuten (Schema 3-17).



Schema 3-17: Synthesen *N*-substituierter 5-Vinyl-oxazolidinone **45–47**.

Die so erhaltenen cyclischen Carbamate wurden unter Standardbedingungen der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit *N*-TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt (Schema 3-18). Im Falle der *N*-Methyl- und *N*-Benzyl-substituierten 5-Vinyl-oxazolidinone **45** und **46** lief keine Reaktion ab und die Edukte wurden fast vollständig reisoliert. Das *N*-benzoyl-substituierte Carbamat **47** wurde unter den Reaktionsbedingungen zwar verbraucht, jedoch erfolgte der Angriff des Nucleophils nicht wie erhofft am Allylruthenium-Komplex, sondern direkt an der Benzoylgruppe des Edukts unter Bildung des entsprechenden *N*-TFA- α -Benzoylglycin-*tert*-butylesters **41** und 5-Vinyl-oxazolidinon (**44**). Somit hat sich gezeigt, dass zwar 4-Vinyl-dioxolan-2-on **42**, jedoch nicht die analogen *N*-substituierten 5-Vinyl-oxazolidinone **45–47**, geeignete Substrate für die Ru-katalysierte Allylische Alkylierung mit chelatisierten Glycinerenolaten sind.



Schema 3-18: Versuch der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit *N*-substituierten 5-Vinyl-oxazolidinonen.

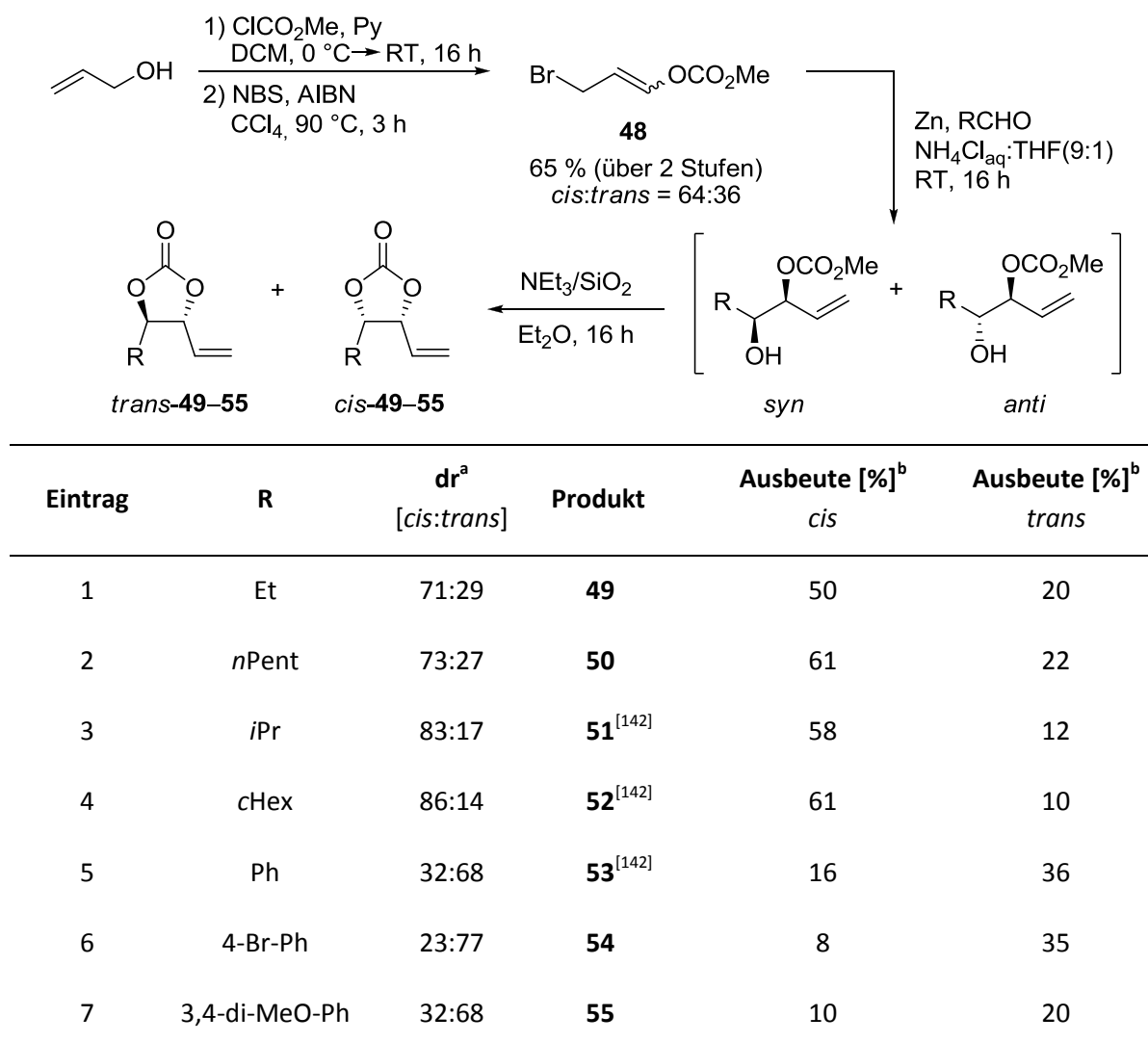
3.1.6.2 Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen mit substituierten Vinyl-1,3-dioxolan-2-onen

Anknüpfend an die vielversprechenden ersten Ergebnisse, die mit 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-on **42** als Substrat in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung erhalten wurden, stellte sich nun die Frage, wie sich weitere Substituenten an diesem heterocyclischen System auswirken. Durch Einführung eines Substituenten in α -Position zu dem Allylsystem sind prinzipiell zwei diastereomere Allylsubstrate denkbar. Die Art des Substituenten sowie dessen relative Ausrichtung zur Vinylgruppe sollten dabei einen großen Einfluss auf die Reaktivität und Selektivität ausüben.

Zu diesem Zweck wurde eine Reihe substituierter Vinyl-1,3-dioxolan-2-one nach der Methode von Trombini hergestellt (Tabelle 3-11).^[142] Ausgehend von Allylalkohol wurde durch Umsetzung mit Chlorameisensäuremethylester und nachfolgender Bromierung unter Wohl-Ziegler Bedingungen 3-Brompropenylmethylcarbonat **48** als (*E/Z*)-Gemisch erhalten. Dieses wurde anschließend mit aktiviertem Zink und verschiedenen Aldehyden in einer Barbier-Reaktion umgesetzt. Um eine vollständige Cyclisierung der Zwischenprodukte zu den substituierten Vinyl-1,3-dioxolan-2-onen **49–55** zu erhalten, wurden die Rohprodukte über Nacht mit Triethylamin auf Kieselgel gerührt. Die Reaktion mit aliphatischen Aldehyden führte in guten Ausbeuten überwiegend zu den *cis*-konfigurierten cyclischen Carbonaten *cis*-**49–52** (Einträge 1–4), wohingegen mit aromatischen Aldehyden in moderaten Ausbeuten bevorzugt die *trans*-konfigurierten Produkte *trans*-**53–55** gebildet wurden (Einträge 5–7). Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Reaktionsverhalten lässt sich auf π -Stacking-Orbitalwechselwirkungen bei Durchlaufen des Übergangszustandes im Falle der aromatischen Aldehyde zurückführen.^[143] Im Falle der Vinyl-1,3-dioxolan-2-one mit aliphatischem Substituenten war eine perfekte Trennung der beiden Diastereomere durch Säulenchromatographie nur schwer möglich und es wurden zumeist auch Mischfraktionen erhalten. Diese sind weniger interessant als Substrate für die Ru-katalysierte Allylische Alkylierung, da nach bisherigen Erkenntnissen keine π - σ - π -Isomerisierung der Allylruthenium-Komplexe abläuft, und somit die beiden diastereomeren Edukte auch zu unterschiedlichen diastereomeren Produkten führen würden. Sie

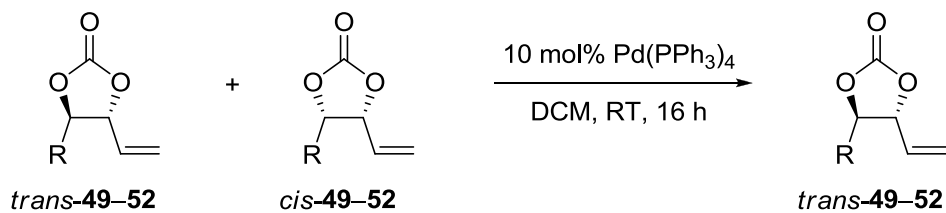
sollten jedoch geeignete Substrate für die Pd-katalysierte Allylierungen sein, da hier die Isomerisierung erheblich schneller erfolgt.

Tabelle 3-11: Synthese verschiedener substituierter Vinyl-1,3-dioxolan-2-one.^[142]



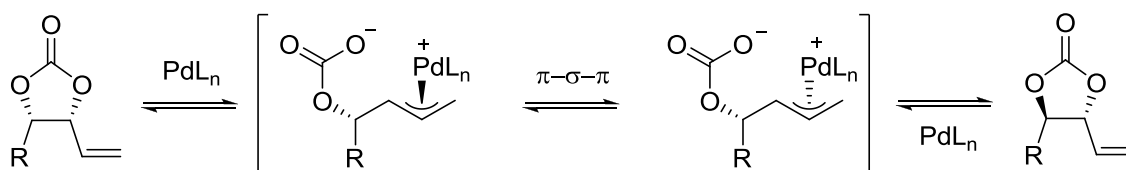
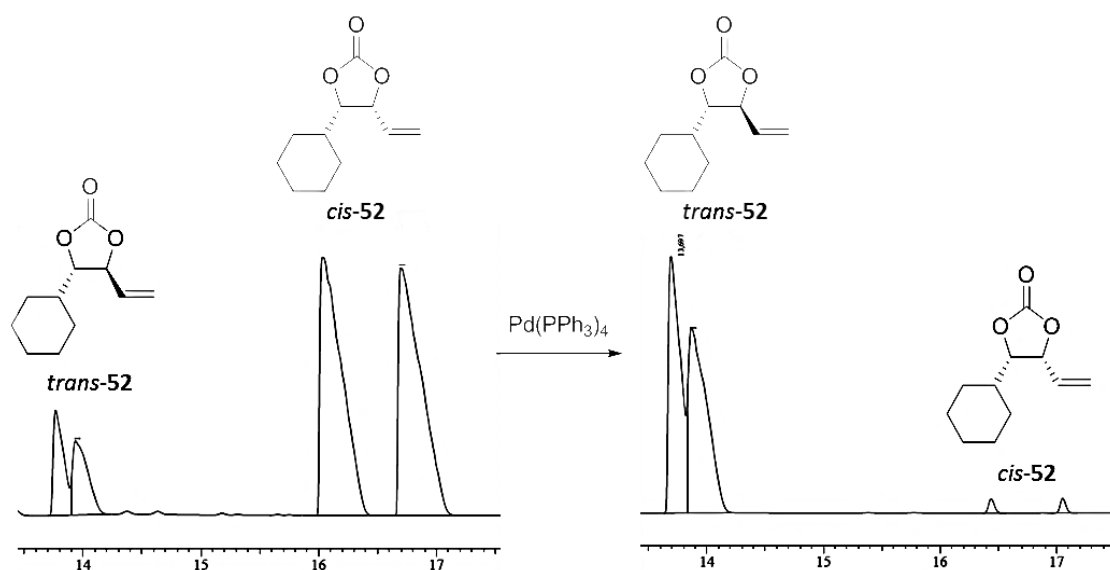
^a bestimmt durch NMR des Rohprodukts; ^b isolierte Ausbeute.

Um auch diese Mischfraktionen der diastereomeren cyclischen Carbonate verwerten zu können, wurden diese in Anlehnung an Garcia *et al.* einer Pd-katalysierten *cis-trans*-Isomerisierung unterzogen (Tabelle 3-12).^[144] Es wurden jeweils ausgehend von einer *cis-trans*-Mischung der Carbonate **49–52** nach Isomerisierung und säulenchromatographischer Reinigung ausschließlich die *trans*-Isomere mit Ausbeuten von 58–81 % erhalten. Als Katalysator wurde $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ verwendet. Zu bemerken ist, dass die Reaktion in einem geschlossenen System mit einem möglichst geringen Gasvolumen über der Lösemittel-Oberfläche durchgeführt werden muss, um den Austritt von CO_2 zu verringern. Die Isomerisierung verläuft über eine reversible Abfolge mehrerer Teilschritte: Öffnung des *cis*-Carbonats durch oxidative Addition des Pd^0 -Katalysators am Allylsystem, schnelle $\pi-\sigma-\pi$ -Isomerisierung des Allylpalladium-Komplexes und erneutem Ringschluss zum thermodynamisch stabileren *trans*-Carbonat unter reduktiver Eliminierung des Pd-Katalysators (Schema 3-19). Ein typisches Gaschromatogramm der diastereomeren Mischung vor und nach der Behandlung mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ist in Abbildung 3-5 gezeigt.

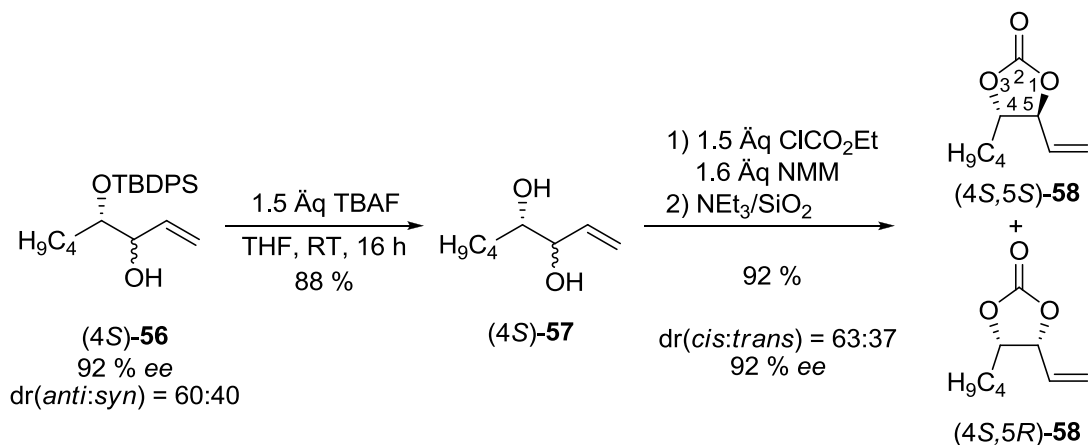
Tabelle 3-12: Pd-katalysierte *cis-trans*-Isomerisierung von substituierten Vinyl-1,3-dioxalan-2-onen.^[144]

Eintrag	Substrat	R	dr(Edukt) ^a [<i>cis</i> : <i>trans</i>]	dr(Produkt) ^a [<i>cis</i> : <i>trans</i>]	Ausbeute [%] ^b <i>trans</i>
1	49	Et	67:33	10:90	58
2	50	<i>n</i> Pent	70:30	5:95	80
3	51	<i>i</i> Pr	83:17	3:97	81
4	52	cHex	82:18	1:99	76

^a bestimmt durch GC des Rohprodukts (Säule: CP-Chirasil-Dex-CB); ^b isolierte Ausbeute.

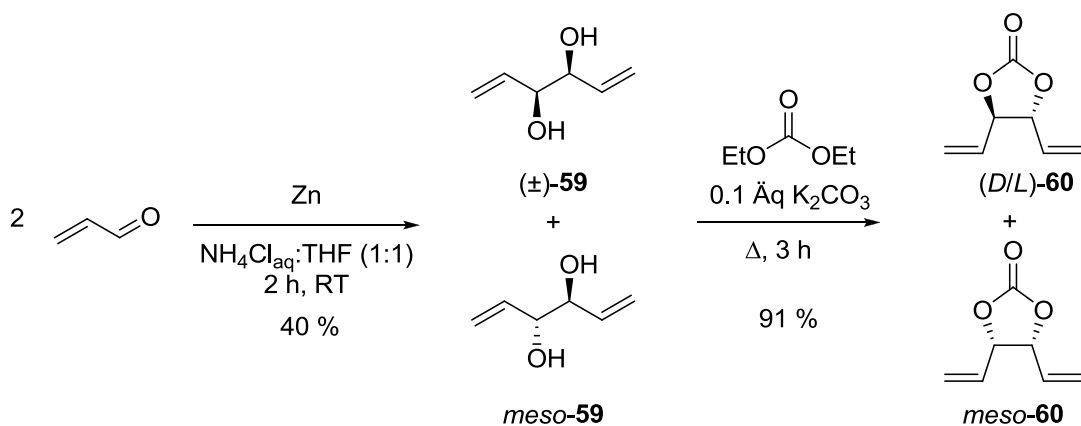
**Schema 3-19:** Mechanismus der Pd-katalysierten *cis-trans*-Isomerisierung von substituierten Vinyl-1,3-dioxalan-2-onen.**Abbildung 3-3:** GC-Chromatogramm der Pd-katalysierten *cis-trans*-Isomerisierung von **52** (Säule: CP-Chirasil-Dex-CB).

Als nächstes sollte ein enantiomerenreines cyclisches Allylcarbonat hergestellt werden, um zu überprüfen, ob ein Chiralitätstransfer in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung auch mit diesen Substraten möglich ist. Ausgehend von dem TBDPS-monogeschützten Diol (4S)-**56**^[119] (92 % *ee*, 60 % *anti*) wurde durch Entschützung mit TBAF, Umsetzung des Diols (4S)-**57**^[145] mit Chlorameisensäureethylester und anschließender Cyclisierung zum Carbonat (4S)-**58** ein enantiomerenreines Substrat (92 % *ee*) für die Allylischen Alkylierung erhalten (Schema 3-20).



Schema 3-20: Synthese des enantiomerenangereicherten cyclischen Carbonats (4S)-**58**.

Zuletzt wurde in einer zweistufigen Synthese das symmetrische 4,5-Divinyl-1,3-dioxolan-2-on (**60**) hergestellt (Schema 3-21).^[102] Hierfür wurde zunächst Acrolein unter Verwendung von elementarem Zink reduktiv zu Hexa-1,5-dien-3,4-diol **59** gekuppelt. Anschließende Umsetzung mit Diethylcarbonat und Kaliumcarbonat lieferte das gewünschte cyclische Carbonat **60** in sehr guter Ausbeute. Die *D/L*- und *meso*-Diastereomere ließen sich durch Säulenchromatographie trennen.



Schema 3-21: Synthese von 4,5-Divinyl-1,3-dioxolan-2-on (**60**).^[102]

Die so erhaltenen 4-substituierten 5-Vinyl-dioxolan-2-one wurden nun unter Standardbedingungen der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit *N*-TFA-Glycin-*tert*-butylester umgesetzt. In der Regel erfolgte eine parallele Reaktionsführung beider Diastereomere des jeweiligen Allylsubstrats um einen direkten Vergleich der Reaktivitäten und Selektivitäten zu ermöglichen. Im Folgenden werden, wegen der beobachteten Unterschiede und zur besseren Übersicht, die mit *cis*- und *trans*-Carbonaten erhaltenen Ergebnisse getrennt aufgeführt.

Die Alkyl-substituierten *cis*-Carbonate *cis*-**49**, *cis*-**50**, *cis*-**51** und *cis*-**52** erwiesen sich als geeignete Substrate für die Ru-katalysierte Allylische Alkylierung (Tabelle 3-13, Einträge 1–4). Es wurden fast

unabhängig von der sterischen Hinderung durch den zur Allylgruppe benachbarten Substituenten regioselektiv die verzweigten, lactonisierten Produkte **61–64_{lac}**, gebildet, interessanterweise mit einer hohen Diastereoselektivität zugunsten der all-*cis*-Isomere. Dies entspricht in der offenkettigen Form einer *syn*-Anordnung der Substituenten in der γ,δ -ungesättigten Aminosäure und steht in starkem Kontrast zu den Ergebnissen, die mit dem unsubstituierten 4-Vinyl-dioxalan-2-on (**42**) erhalten wurden (Tabelle 3-10, 74 % *trans*). Die *cis*-Anordnung der Vinylgruppe zum Substituenten R im Lacton zeigt wieder deutlich, dass die Ru-katalysierte Allylische Alkylierung unter Gesamtretention der Konfiguration am Allylsystem abläuft. Bei Einsatz des enantiomerenreinen *n*-Butyl-substituierten Allylsubstrats (4*S*,5*R*)-**58** wurde die Stereoinformation vollständig auf das Produkt übertragen (Eintrag 5). Das GC-Chromatogramm des Rohprodukts dieser hochregio- und diastereoselektiven Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit Chiralitätstransfer ist in Abbildung 3-6 dargestellt. Diese Ergebnisse sind ein weiterer Beleg dafür, dass in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung keine π - σ - π -Isomerisierung über den unsubstituierten Allylterminus abläuft und damit kein Verlust der chiralen Information auftritt. Als ungeeignet erwiesen sich die Aryl- und Vinyl-substituierten Substrate *cis*-**53–55** und *meso*-**60** (Einträge 6–9). Diese lieferten zwar auch regio- und diastereoselektiv die entsprechenden all-*cis*-Lactone all-*cis*-**66–69_{lac}** jedoch in vergleichsweise niedrigen Ausbeuten (10–45 %). Zudem wurden mehrere, nicht näher charakterisierte Nebenprodukte gebildet. Aufgrund dieser komplexen Mischungen war in diesen Fällen keine eindeutige Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse durch gaschromatographische Untersuchung der Rohprodukte möglich.

In mehreren Fällen gelang das Züchten eines Einkristalls des Hauptdiastereomers (all-*cis*-**61–63_{lac}** und all-*cis*-**66–67_{lac}**). Durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse (Dr. Volker Huch, Universität des Saarlandes) konnte damit die relative Anordnung der Substituenten am Lactongerüst zweifelsfrei nachgewiesen werden (Abbildung 3-7).

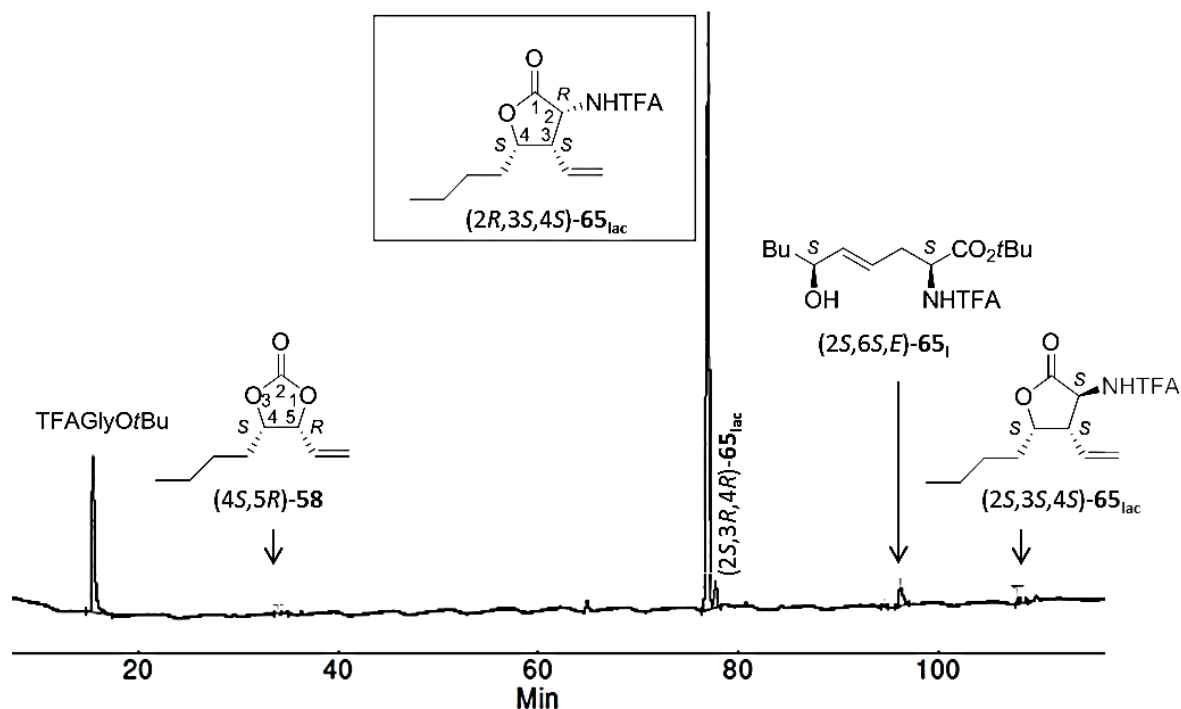
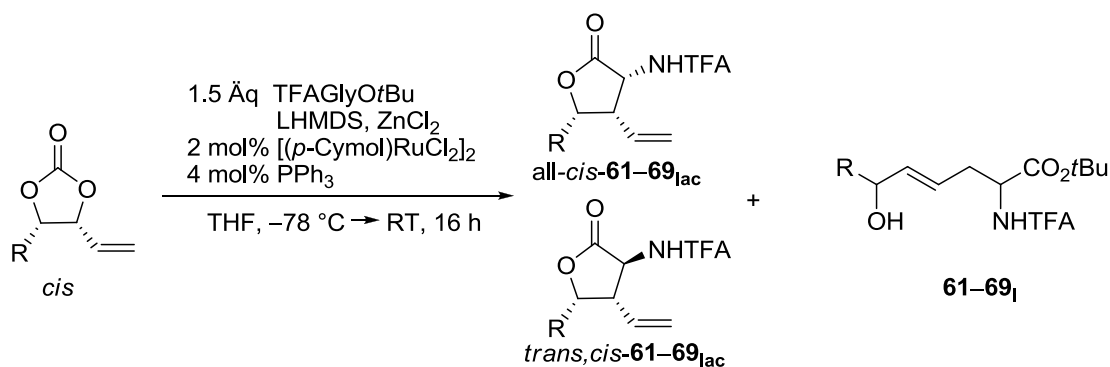


Abbildung 3-4: Gaschromatogramm des Rohprodukts aus der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit dem Carbonat (4*S*,5*R*)-**58** (Säule: *L*-ChirasilVal).

Tabelle 3-13: Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen mit *cis*-konfigurierten, substituierten Vinyl-1,3-dioxolan-2-onen.

Eintrag	Edukt	R	rs ^a [lac:I]	dr(lac) ^a		Ausbeute [%] ^b			Haupt- produkt
				[<i>all-cis</i> : <i>trans,cis</i>]	<i>all-cis</i> - lac	<i>trans,cis</i> - lac	I		
1	<i>cis</i> -49	Et	89:11	98:2	70	–	<9	<i>all-cis</i> -61 _{lac}	
2	<i>cis</i> -50	<i>n</i> Pent	90:10	86:14	60	8	<10	<i>all-cis</i> -62 _{lac}	
3	<i>cis</i> -51	<i>i</i> Pr	82:18	96:4	69	–	–	<i>all-cis</i> -63 _{lac}	
4	<i>cis</i> -52	<i>c</i> Hex	86:14	97:3	62	–	–	<i>all-cis</i> -64 _{lac}	
5	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-58 (92 % <i>ee</i>)	<i>n</i> Bu	95:5	93:7	76	8	–	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 65 _{lac} (92 % <i>ee</i>)	
6	<i>cis</i> -53	Ph	– ^c	–	45	–	16	<i>all-cis</i> -66 _{lac}	
7	<i>cis</i> -54	4-Br-Ph	– ^c	–	34	–	<10	<i>all-cis</i> -67 _{lac}	
8	<i>cis</i> -55	3,4-di- MeO-Ph	– ^c	–	41	–	–	<i>all-cis</i> -68 _{lac}	
9	<i>meso</i> -60	Vinyl	– ^c	–	<10	–	–	<i>all-cis</i> -69 _{lac}	

^a bestimmt durch GC des Rohprodukts (Säule: *L*-Chirasilval); ^b isolierte Ausbeute; ^c mehrere Nebenprodukte.



Abbildung 3-7: Kristallstruktur des Lactons all-*cis*-**63**_{lac} (Hauptdiastereomer aus der Allylierung mit *cis*-**51**).

Die relative Konfiguration der Nebendiastereomere wurde durch *H,H*-NOESY-Messungen bestimmt. Das Spektrum des *n*-Pentyl-substituierten Lactons *trans,cis*-**62**_{lac} und die einzelnen NOE-Kopplungen sind in Abbildung 3-8 gezeigt. Die charakteristische Kopplung der Protonen 9-H mit dem Proton 2-H belegt eindeutig die *trans*-Anordnung des Trifluoracetamido- und des *n*-Pentyl-Substituenten. Die Kopplung zwischen dem Proton 9-H und 5-H weist auf eine *cis*-Anordnung der *n*-Pentyl- und der Vinyl-Gruppe hin. Im Gesamten liegt somit eine *trans,cis*-Anordnung der Substituenten am Lactongerüst vor.

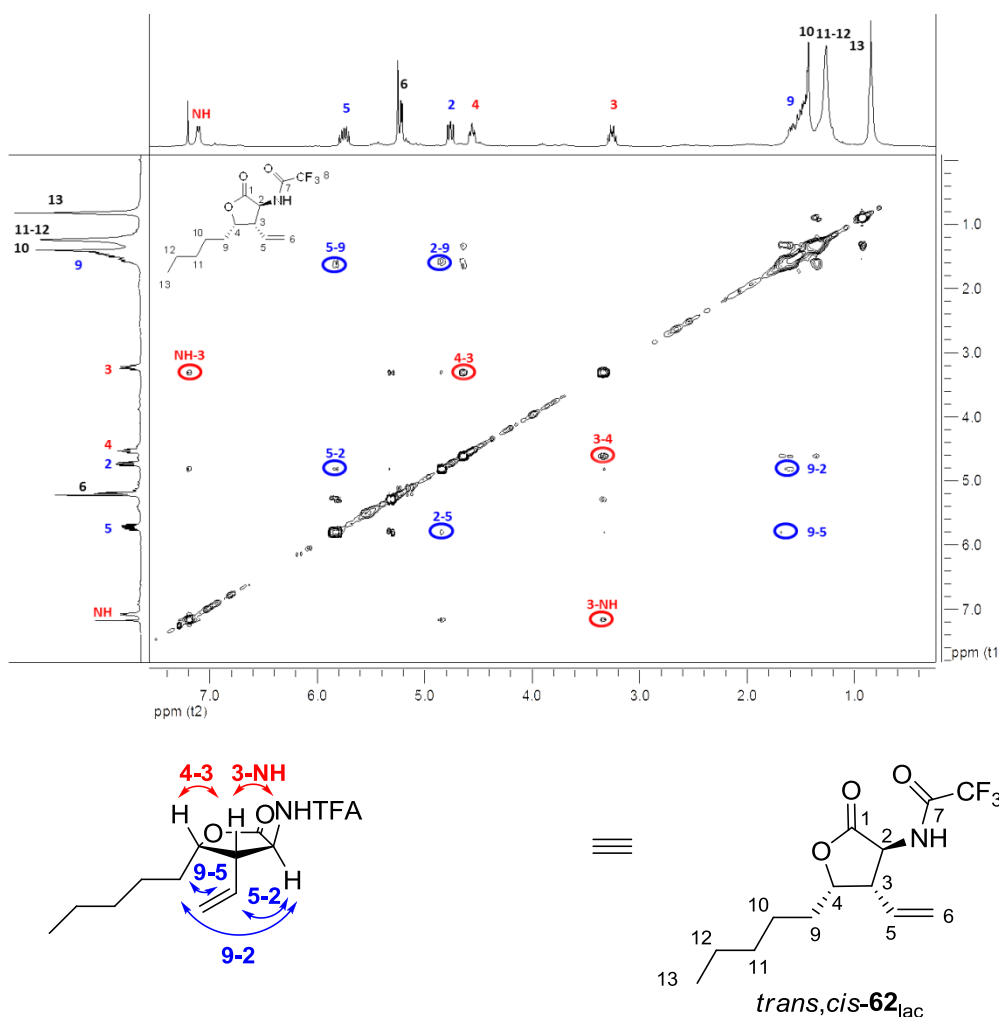
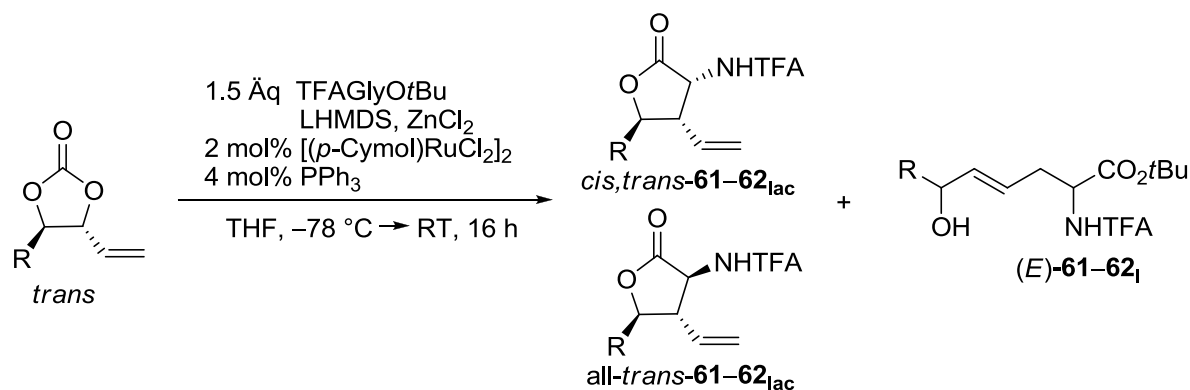


Abbildung 3-8: *H,H*-NOESY-Spektrum des Lactons *trans,cis*-**62**_{lac} (Nebendiastereomer aus der Allylierung mit *cis*-**50**).

Davon stark abweichende Ergebnisse wurden mit den *trans*-Carbonaten erhalten (Tabelle 3-14). Im Falle des Ethyl-, sowie des *n*-Pentyl-Substrates (*trans*-**49–50**) wurden regioselektiv aber in moderater Ausbeute die all-*trans*-konfigurierten Lactone all-*trans*-**60–61**_{lac} erhalten (Einträge 1 und 2). Bei Verwendung der sterisch anspruchsvolleren Isopropyl- und Cyclohexylsubstrate *trans*-**51–52** konnten keine Allylierungsprodukte isoliert werden (Einträge 3 und 4). Ebenso waren die Vinyl- sowie Aryl-substituierten Substrate *trans*-**51–55** und **60** ungeeignet und lieferten unselektiv mehrere nicht näher charakterisierte Nebenprodukte (Einträge 5–8).

Tabelle 3-14: Ru-katalysierte Allylische Alkylierung mit *trans*-konfigurierten, substituierten Vinyl-1,3-dioxolan-2-onen.



Eintrag	Edukt	R	rs ^a	dr(lac) ^a	Ausbeute [%] ^b			Haupt- produkt
			[lac:I]	[<i>cis,trans</i> : all- <i>trans</i>]	<i>cis,trans</i> - -lac	all- <i>trans</i> - lac	(<i>E</i>)- I	
1	<i>trans</i> - 49	Et	80:20	2:98	–	39	<10	all- <i>trans</i> - 61 _{lac}
2	<i>trans</i> - 50	<i>n</i> Pent	94:6	2:98	–	62	<10	all- <i>trans</i> - 62 _{lac}
3	<i>trans</i> - 51	<i>i</i> Pr	– ^c	–	–	–	–	–
4	<i>trans</i> - 52	cHex	– ^c	–	–	–	–	–
5	<i>trans</i> - 53	Ph	– ^c	–	–	–	<10	–
6	<i>trans</i> - 54	4-Br-Ph	– ^c	–	–	–	–	–
7	<i>trans</i> - 55	3,4-di- MeO-Ph	– ^c	–	–	–	–	–
8	(<i>D/L</i>)- 60	Vinyl	– ^c	–	–	<10	–	–

^a bestimmt durch GC des Rohprodukts (Säule: *L*-Chirasilval); ^b isolierte Ausbeute; ^c komplexe Mischung / mehrere Nebenprodukte.

Die Aufklärung der relativen Konfiguration der Allylierungsprodukte ausgehend von *trans*-Carbonaten erfolgte durch *H,H*-NOESY-Messungen. Das Spektrum des Et-substituierten Lactons all-*trans*-**61**_{lac} und die einzelnen NOE-Kopplungen sind in Abbildung 3-9 gezeigt. Die charakteristische Kopplung zwischen den Protonen 2-H und 4-H belegt eindeutig die *cis*-Anordnung des Trifluoracetamido- und des Ethylsubstituenten. Das Ausbleiben der Kopplungen zwischen dem 5-H-Proton und den Protonen 9-H und NH zeigt zudem, dass der Vinylsubstituent *trans* zur Trifluoracetamido- und zur Ethylgruppe positioniert ist. Damit liegen die Hauptdiastereomere der Allylierungen mit *trans*-Carbonaten in einer all-*trans*-Konfiguration vor.

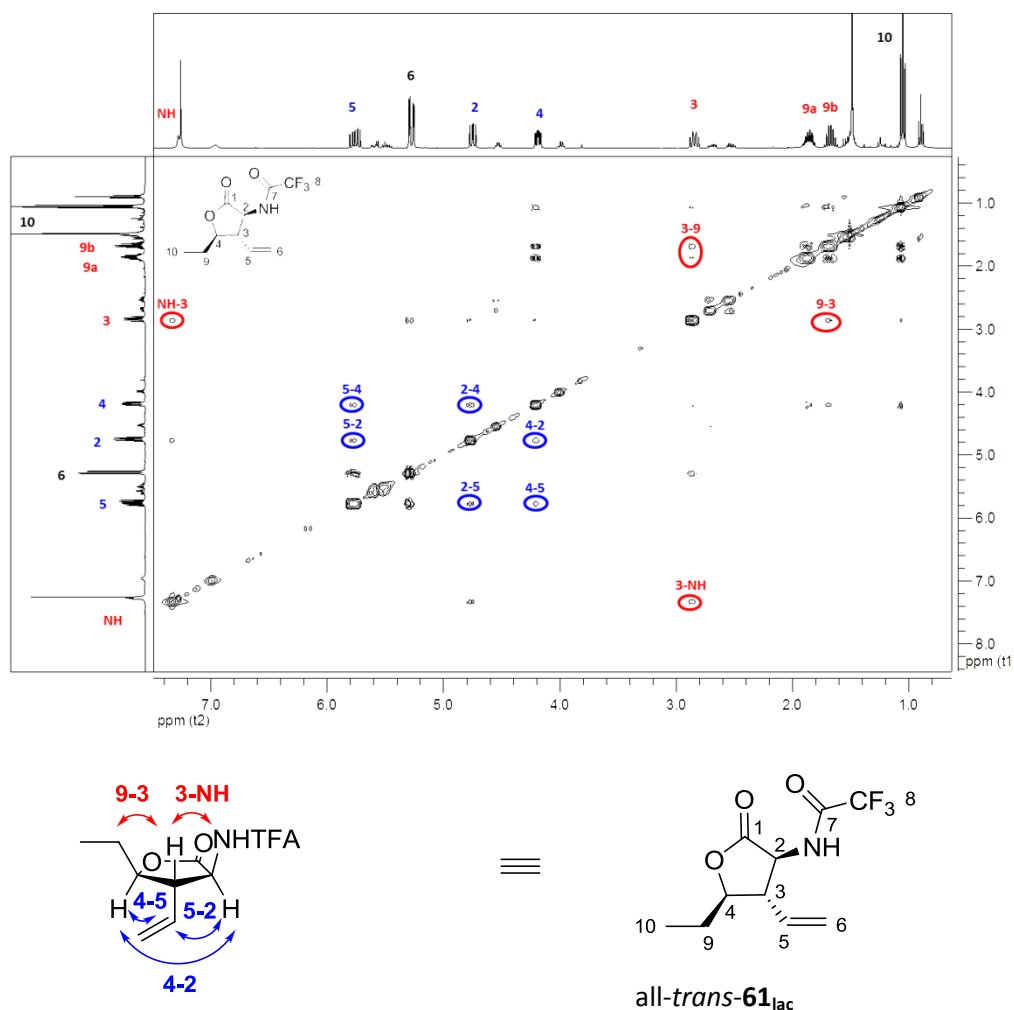
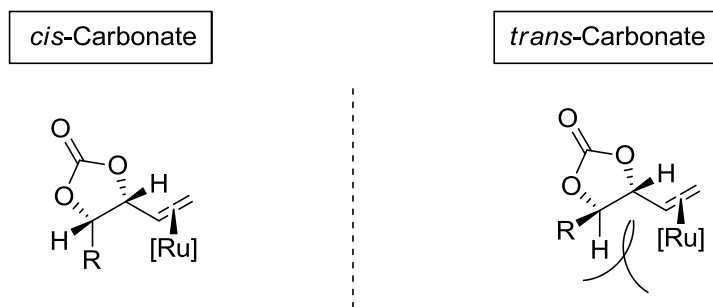


Abbildung 3-9: *H,H*-NOESY-Spektrum des Lactons all-*trans*-**61**_{lac} (+ 20 % lineares Nebenregioisomer **61**_l).

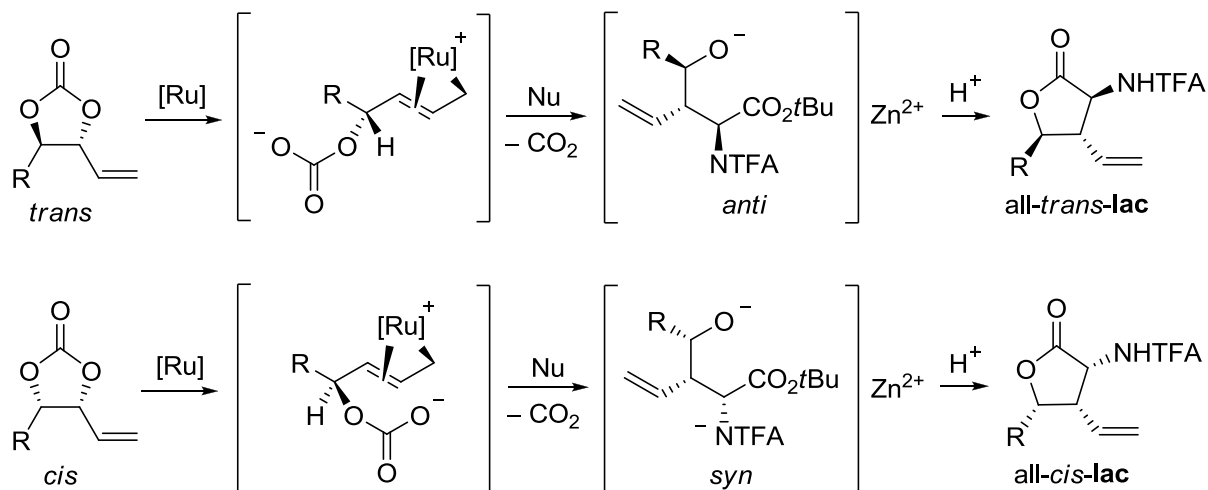
Damit wurde gezeigt, dass auch substituierte Vinyl-1,3-dioxolan-2-one geeignete Substrate für die Allylische Alkylierung von Zink-chelatisiertem *N*-TFA-Glycin-*tert*-butylester katalysiert durch $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2/\text{PPh}_3$ sind. Dabei werden in der Regel bevorzugt die verzweigten, lactonisierten Alkylierungsprodukte gebildet. Von großer Bedeutung für die Reaktivität der cyclischen Carbonate ist die relative Anordnung der Vinyl-Gruppe und des benachbarten Substituenten R. Mit *trans*-konfigurierten Carbonaten wurde eine deutlich niedrigere Reaktivität im Vergleich zu den *cis*-Carbonaten beobachtet. Dies lässt sich durch eine erschwerte Koordination des Ru-Katalysators an der allylischen Doppelbindung erklären (Schema 3-22). Im Falle der *trans*-Carbonate treten stärkere sterische Wechselwirkungen zwischen Substituenten R und dem Ru-Katalysator auf. Dabei werden

lineare Alkylsubstituenten noch toleriert, mit verzweigten Substituenten hingegen findet keine Allylierungsreaktion mehr statt.



Schema 3-22: Koordination des Ru-Katalysators an substituierte Vinyl-1,3-dioxolan-2-one.

Ein weiterer, besonders auffälliger Unterschied in der Reaktion von *trans*- oder *cis*-konfigurierten Carbonaten ist die entgegengesetzte Diastereoselektivität bei Angriff des prochiralen Nucleophils an den Allylruthenium-Intermediaten (Schema 3-23). Im Falle der *trans*-Carbonate führt die Reaktion – analog zum unsubstituierten 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-on – bevorzugt zu den erwarteten *anti*-Allylierungsprodukten (all-*trans*-Lactone). Mit *cis*-Carbonaten hingegen findet eine Umkehr der Diastereoselektivität statt, und es werden bevorzugt die *syn*-Allylierungsprodukte erhalten (all-*cis*-Lactone).



Schema 3-23: Diastereoselektivität in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung von TFAGlyOtBu mit *cis*- oder *trans*-konfigurierten cyclischen Carbonaten.

3.1.6.3 Derivatisierung und biologische Testung der Allylierungsprodukte

Substituierte γ -Butyrolactone und im Speziellen Homoserinderivate (HSL) stellen eine biologisch wie chemisch interessante Substanzklasse dar. Bestimmte *N*-acylierte Homoserinlactone (AHLs) fungieren in Bakterienpopulationen als chemische Botenstoffe.^[146] Die Kommunikation von Bakterien mittels dieser Signalmoleküle wird als Quorum Sensing (QS) bezeichnet, und die Inhibierung dessen bietet einen relativ neuen Ansatz zur Hemmung des Bakterienwachstums und der Biofilmbildung.^[147] Zwei natürliche QS-Aktivatoren des pathogenen Erregers *Pseudomonas aeruginosa* sind in Abbildung 3-10 dargestellt.

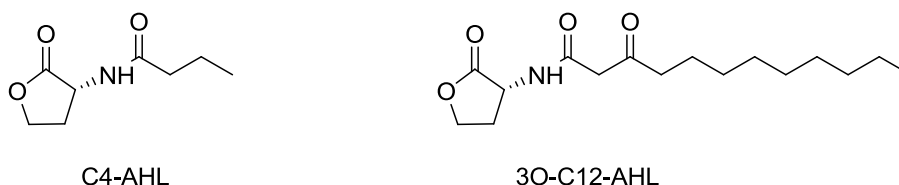
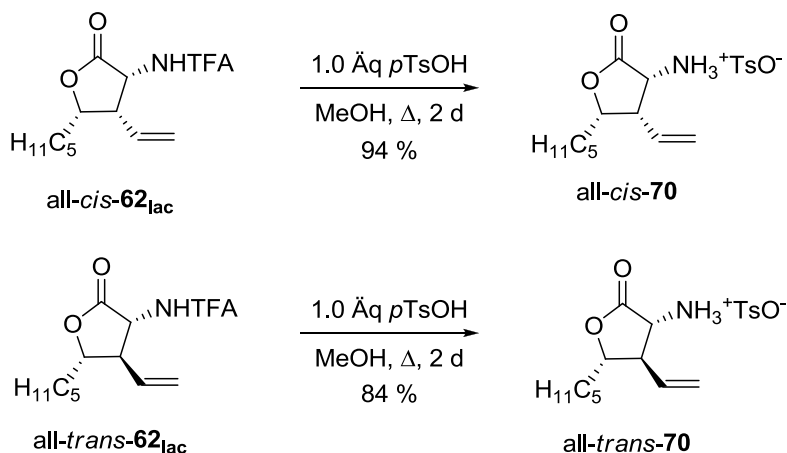


Abbildung 3-10: Quorum Sensing-Aktivatoren des Bakteriums *P. Aeruginosa*.

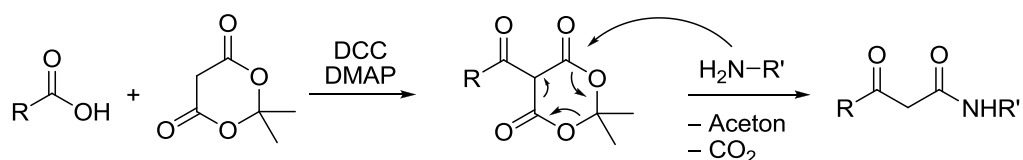
Die strukturelle Ähnlichkeit solcher bakterieller QS-Moleküle und der in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit cyclischen Carbonaten erhaltenen Homoserinlactone wurde zum Anlass genommen, eine Derivatisierung der Allylierungsprodukte durchzuführen. Ziel war es mit vorhandenen Lactonstrukturen Derivate des Botenstoffs 3O-C12-AHL des Bakteriums *P. aeruginosa* herzustellen. Dazu sollte an der Aminofunktion der Homoserinlactone eine 3-Oxo-dodecylsäureamid-Seitenkette eingeführt werden.

Als Ausgangsverbindungen wurden die isomeren Lactone *all-cis-62_{lac}* und *all-trans-62_{lac}* gewählt (Schema 3-24). Zunächst musste eine Entfernung der TFA-Schutzgruppe erfolgen. Eine wässrige Verseifung mit Kaliumcarbonat führte zur Spaltung des basenlabilen Lactonsystems, wodurch die nachfolgende Extraktion des Produktes aus der wässrigen Phase nicht möglich war. Eine reduktive Abspaltung des TFA-Amids mit Natriumborhydrid kam wegen der literaturbekannten Reduktion des Lactons nicht in Frage.^[148] Als erfolgreich hat sich schließlich Erhitzen in Methanol mit einem Äquivalent PTSA erwiesen.^[149] Die Reaktion lieferte die entschützten Homoserinlactone in Form der Hydrotosylate *all-cis-70* und *all-trans-70* mit einer Ausbeute von 84–94 %.



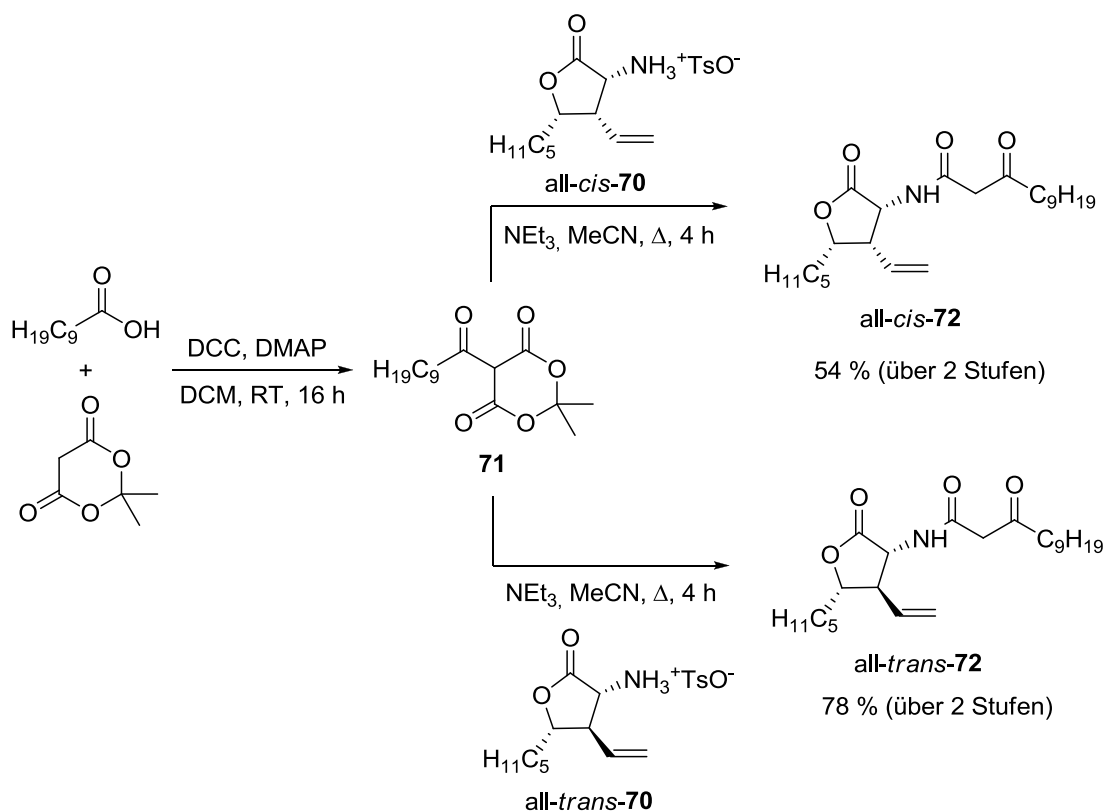
Schema 3-24: N-TFA-Entschützung an Homoserinlactonen mittels PTSA in Methanol.^[149]

Zum Aufbau der β -Ketoamidstruktur sind verschiedene Strategien literaturbekannt. Ältere Publikationen beschreiben den Aufbau dieser Einheit in einer mehrstufigen Synthese: Aufbau der β -Ketosäure, Schützung der β -Keto-Funktion, Knüpfung der Amidbindung und anschließende Entschützung.^[150] Eine neuere Syntheseroute nutzt einfach zugängliche acylierte Meldrumsäuren zum Aufbau von β -keto-acylierten Homoserinlactonen.^[147a] Dabei fungiert die acylierte Meldrumsäure als β -Keto-acyl-Äquivalent in der Amidknüpfung und macht den Einsatz von Schutzgruppen und zusätzlichen Aktivierungsreagenzien überflüssig (Schema 3-25). Diese elegante Strategie sollte nun auch mit den substituierten Homoserinlactonen erprobt werden.



Schema 3-25: Synthese von β -Ketoamiden mittels acylierter Meldrumsäuren.^[147a]

Zu diesem Zweck wurde Caprinsäure unter Steglich-Bedingungen mit Meldrumsäure umgesetzt (Schema 3-26). Die so erhaltene acylierte Meldrumsäure **71** erwies sich bei Lagerung als nicht stabil, weshalb sie direkt nach der Aufarbeitung als Rohprodukt zur Amidknüpfung eingesetzt wurde. Durch nachfolgende Reaktion mit den beiden diastereomeren Homoserinlacton-Hydrotosylaten all-*cis*-**70** und all-*trans*-**70**, sowie Triethylamin als Base konnten so die gewünschten *N*-3-Oxo-acyl-Derivate all-*cis*-**72** und all-*trans*-**72** in guter Ausbeute erhalten werden. Damit wurde gezeigt, dass es möglich ist, ausgehend von den Produkten der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung in einer einfachen dreistufigen Synthese Derivate biologisch interessanter *N*-acylierter Homoserinlactone aufzubauen.



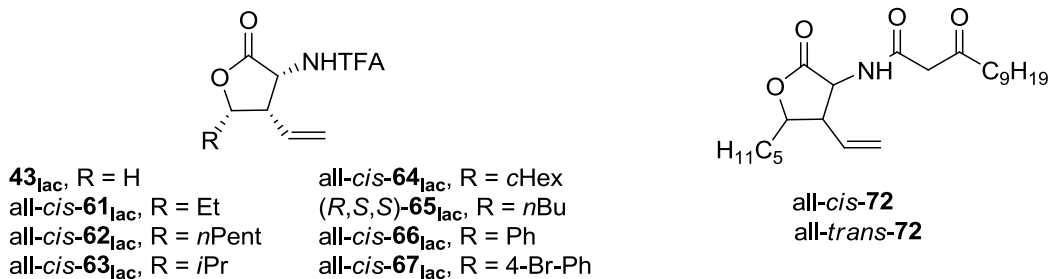
Schema 3-26: Synthese der 3O-C12-AHL-Derivate all-*cis*-**72** und all-*trans*-**72**.

Mit den beiden 3O-C12-AHL-Derivaten all-*cis*-**72** und all-*trans*-**72**, sowie einer Reihe von *N*-TFA-geschützten Lactonen aus der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung, wurden von J. Herrmann aus der Arbeitsgruppe von Prof. Rolf Müller biologische Tests durchgeführt (Tabelle 3-15). Es wurde auf Hemmung des Bakterienwachstums von *B. subtilis*, *C. albicans*, *C. violaceum*, *E. coli* DH5 α sowie zwei *P. aeruginosa* Stämme (PA01 und PA14) untersucht. Zudem erfolgte ein Test der Zytotoxizität auf die Krebszelllinie HCT-116 (human colon carcinoma).

Dabei zeigte keine der getesteten Substanzen eine deutliche Inhibierung des Bakterienwachstums. Lediglich im Falle des *N*-TFA-geschützten, Ethyl- und des 4-Bromophenyl-substituierten AHL-Derivats all-*cis*-**61**_{lac} und all-*cis*-**67**_{lac} wurde eine leichte Aktivität gegen *B. subtilis* im μ M-Bereich

beobachtet. Dies ist wahrscheinlich auf die leichte Zytotoxizität der beiden Substanzen zurückzuführen. Spezielle Tests zur Untersuchung der QS-Aktivierung oder -Inhibierung wurden bisher jedoch nicht durchgeführt.

Tabelle 3-15: Biologische Tests mit AHL-Derivaten.

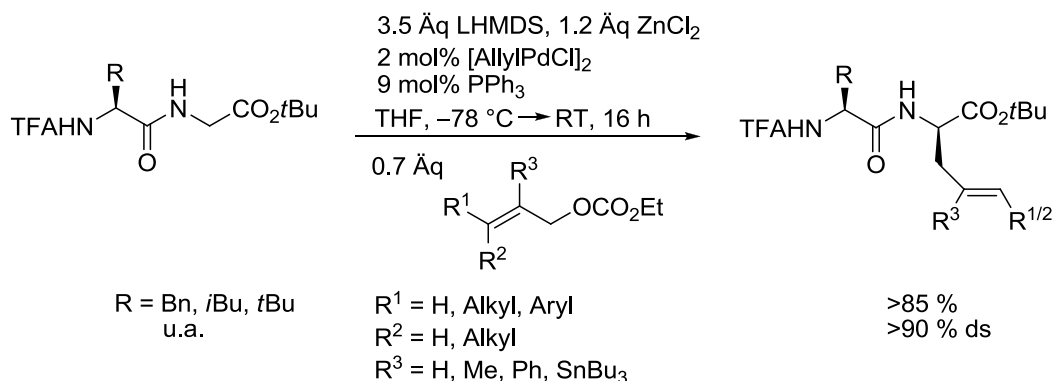


Verbindung	Antimikrobielle Aktivität MIC [μ M] ^a						Zyto- toxizität GI ₅₀ [μ M] ^b
	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. violaceum</i>	<i>E. coli</i> DH5 α	<i>P. aeruginosa</i> PA01	<i>P. aeruginosa</i> PA14	HCT-116
43_{lac}	>126	>126	>126	>126	>126	>126	>100
all-cis-61_{lac}	63	>126	>126	>126	>126	>126	50–100
all-cis-62_{lac}	>126	>126	>126	>126	>126	>126	>100
all-cis-63_{lac}	>126	>126	>126	>126	>126	>126	>100
all-cis-64_{lac}	>126	>126	>126	>126	>126	>126	>100
(R,S,S)-65_{lac}	>126	>126	>126	>126	>126	>126	>100
all-cis-66_{lac}	>126	>126	>126	>126	>126	>126	>100
all-cis-67_{lac}	63	>126	>126	>126	>126	>126	35.9
all-cis-72	–	–	–	–	–	>126	>100
all-trans-72	–	–	–	–	–	>126	>100

^a MIC = Minimal Inhibitory Concentration; ^b GI₅₀ = Growth Inhibition 50 %

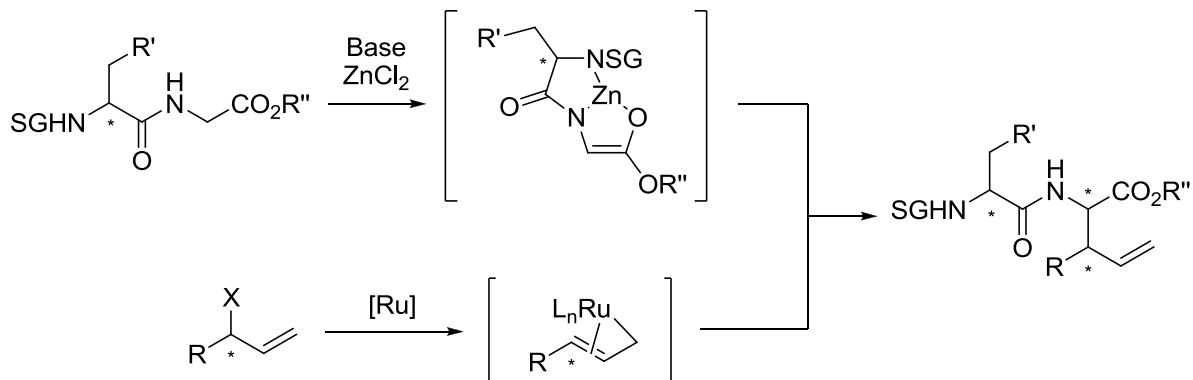
3.2 Ruthenium-katalysierte Allylische Alkylierungen von Dipeptid-esterenolaten

Anknüpfend an die Ergebnisse von J. Deska aus der Pd-katalysierten Allylischen Alkylierung mit Dipeptidesterenolaten des Typs SG-AS-Gly-OR (Schema 3-27),^[151] sollte im nächsten Projekt untersucht werden, ob sich die Ru-katalysierte Variante der Allylischen Alkylierung auch auf Dipeptidester als Nucleophile erweitern lässt. Die regioselektive Reaktion terminaler Allylsubstrate zu verzweigten Alkylierungsprodukten stand dabei im Vordergrund, denn dies wäre eine Erweiterung der Pd-katalysierten Methode, welche bevorzugt die linearen Produkte liefert.



Schema 3-27: Pd-katalysierte Allylische Alkylierungen mit Dipeptidesterenolaten (J. Deska, ausgewählte Beispiele).^[151]

Besonders der stereochemische Verlauf der Pd-katalysierten Dipeptid-Allylierung ist sehr interessant. Seitens der Peptidseitenkette erfolgt eine Stereoinduktion am neu aufgebauten α -Stereozentrum. Mit einer benachbarten (*S*)-konfigurierten Aminosäure wird am Glycin ein (*R*)-Stereozentrum induziert und *vice versa*. Ein komplexeres Bild ergibt sich in der angestrebten Ru-Variante, wenn bei Einführung eines weiteren Stereozentrums in β -Position eine doppelte Stereodifferenzierung an der α -Position erfolgt (Schema 3-28). Es sollten im Falle von optisch aktiven Allylsubstraten und daraus gebildeten konfigurationsstabilen Allylruthenium-Komplexen bei Angriff des chiralen Peptidnucleophils *matched/mismatched*-Situationen auftreten. Nun stellte sich die Frage, ob im *mismatched*-Fall die Induktion seitens der Peptidseitenkette überwiegt oder aber die intrinsische *syn/anti*-Diastereoselektivität bei Angriff des Nucleophils am Allylsubstrat ausschlaggebend für die Konfiguration des neu gebildeten α -Stereozentrums ist.



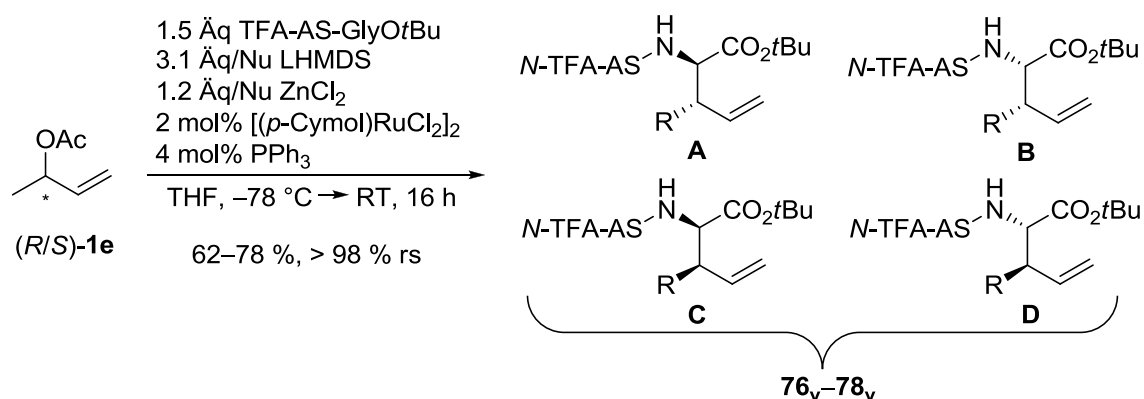
Schema 3-28: Angestrebte Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen mit Dipeptidesterenolaten.

3.2.1 Erste Untersuchungen

In einer ersten Versuchsreihe wurde zunächst untersucht, ob sich chelatisierte Dipeptidesterenolate grundsätzlich als Nucleophile für die Ru-katalysierte Allylischen Alkylierung eignen (Tabelle 3-16). Dazu wurde analog zur Allylierung von Glycinerenolaten (2 mol% [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂, 4 mol% PPh₃, 1.5 Äq Nucleophil) das racemische 1-Methylallylacetat (*R/S*)-**1e** mit den Dipeptidestern (*S*)-**73**, (*S*)-**74** und (*R/S*)-**75** umgesetzt. Zur Herstellung der Dipeptidesterenolate wurden die Bedingungen von Jan Deska übernommen (3.1 Äq Base/Nu, 1.2 Äq ZnCl₂/Nu).

Es zeigte sich, dass sich die Dipeptidesterenolate sehr wohl auch in der Ru-katalysierten Variante der Allylischen Alkylierung umsetzen lassen. Es wurden in allen drei Fällen mit guten Ausbeuten (fast) ausschließlich die verzweigten Allylierungsprodukte **76_v**–**78_v** erhalten (>98 % rs). Zudem wurde aufgrund der ungleichmäßigen Diastereomerenverhältnisse (jeweils **A–D**) deutlich, dass eine diastereoselektive Steuerung stattfindet. Dabei reagieren die beiden Enantiomere des racemischen Allylacetats mit den chiralen Nucleophilen nicht gleich schnell und im Falle von (*S*)-**74** mit deutlich unterschiedlichen Diastereoselektivitäten. Diese ersten Ergebnisse waren schon vielversprechend, ließen aber noch viel Raum für Optimierungen in Bezug auf die Ausbeuten und Selektivität.

Tabelle 3-16: Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen von verschiedenen Dipeptidestern mit racemischem Allylacetat **1e**.



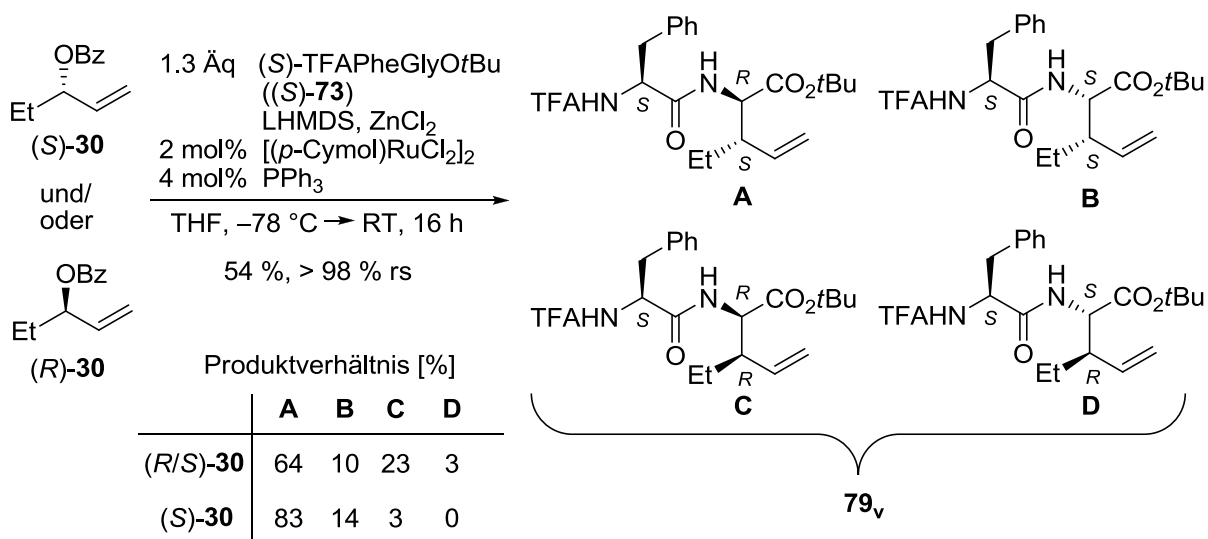
Eintrag	Edukt Dipeptid	AS	Ausbeute [%]	dr (A:B:C:D)	Produkt
1	(<i>S</i>)- 73 ^[151]	(<i>S</i>)-Phe	74	63:7:27:3 ^a	76_v
2	(<i>S</i>)- 74 ^[151]	(<i>S</i>)-(O-TBDPS)Ser	62	37:32:30:2 ^a	77_v
3	(<i>R/S</i>)- 75 ^[151]	(<i>R/S</i>)-Leu	78	50:4:40:4 ^b	78_v

^a bestimmt durch HPLC (Säule: Reprosil); ^b bestimmt durch GC (Säule: L-Chirasilval).

Um eine Zuordnung der diastereomeren Produkte in den GC- bzw. HPLC-Chromatogrammen zu ermöglichen, und somit den stereochemischen Verlauf der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierungen von Dipeptiden aufzuklären, wurde das Dipeptid (*S*)-**73** vergleichsweise mit racemischen und enantiomerenreinen Allylbenzoaten (*R/S*)-**30** und (*S*)-**30** umgesetzt (Tabelle 3-17). Es wurden 1.3 Äquivalente Nucleophil verwendet. So wurden die Produkte **79_v** mit Ausbeuten von 54 % erhalten, wodurch es nun einfacher war am reisolierten Allylsubstrat festzustellen, welches der Enantiomere

die höhere Reaktivität mit dem gegebenen chiralen Dipeptid (*S*)-**73** zeigt. Es wurde in beiden Fällen ausschließlich das verzweigte Produkt gebildet (>98 % *rs*). Bei Einsatz des enantiomerenreinen Allylsubstrats (*S*)-**30** wurde ein nahezu vollständiger Chiralitätstransfer auf die β -Position der neu aufgebauten Aminosäure beobachtet, was wiederum auf konfigurationsstabile Allylruthenium-Intermediate hindeutet. Durch Vergleich der HPLC- und NMR-Spektren der Produktfraktionen ausgehend von (*R/S*)-**30** und (*S*)-**30** wurde deutlich, dass das (*S*)-Enantiomer des Allylsubstrats **30** schneller reagiert als das (*R*)-Enantiomer. Dabei lagen im Produkt, ausgehend vom racemischen Substrat, die Diastereomere **A** und **B** im Vergleich zu **C** und **D** in deutlichem Überschuss vor (3*S*:3*R* = 74:26).

Tabelle 3-17: Ru-katalysierte Allylischen Alkylierungen von Dipeptid (*S*)-**73** mit dem optisch aktiven oder racemischen Allylbenzoat **30**.



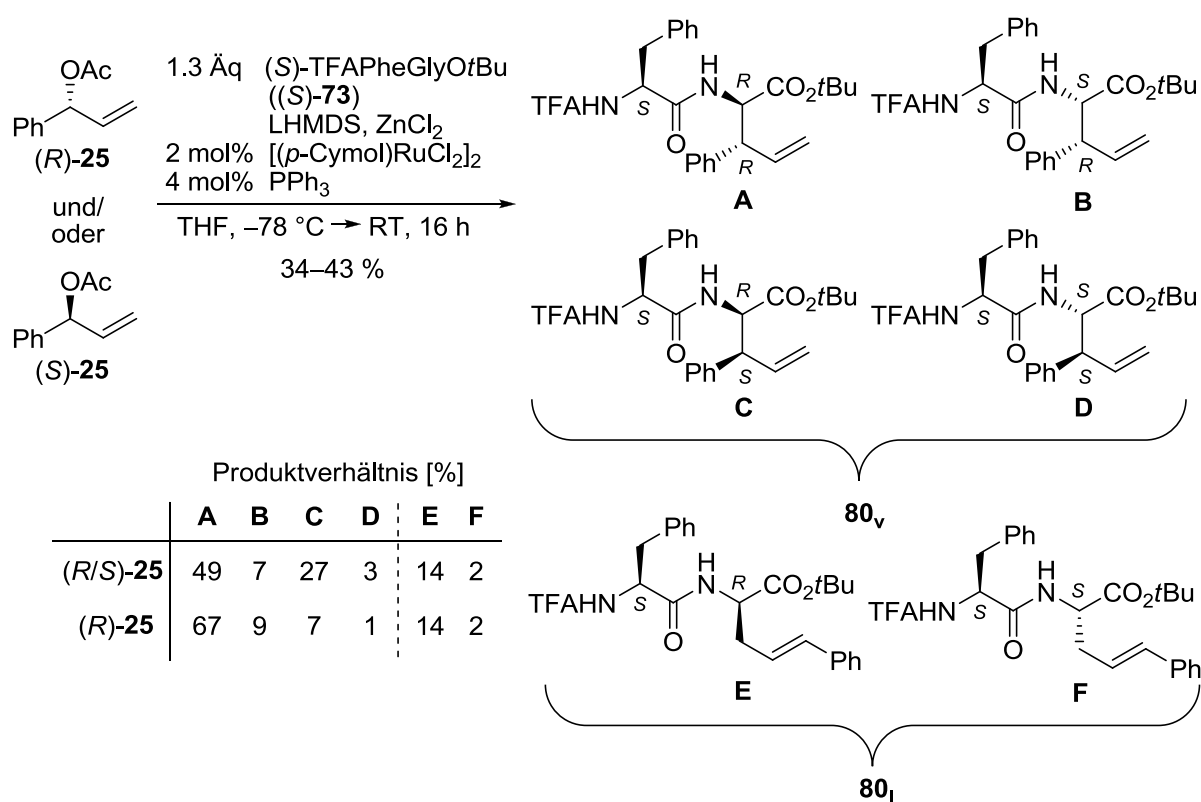
Eintrag	Edukt	Ausbeute [%]	dr ^b	CT ^b [3 <i>S</i> :3 <i>R</i>]	30 ^a reisoliert	Hauptprodukt
1	(<i>R/S</i>)- 30	54	86:14 (3 <i>S</i>) 89:11 (3 <i>R</i>)	74:26	– ^c	(<i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 79_v
2	(<i>S</i>)- 30 97 % <i>ee</i>	54	86:14 (3 <i>S</i>)	97:3	<i>S</i> , 97 % <i>ee</i>	(<i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 79_v

^a bestimmt durch HPLC (Säule: Chiracel-OD-H); ^b bestimmt durch GC (Säule: L-Chirasilval); ^c nicht isoliert; Diastereoselektivität: dr(3*S*) = **A**:**B**; dr(3*R*) = **C**:**D**; Chiralitätstransfer: CT = (**A**+**B**):(**C**+**D**)

Als nächstes wurden die Phenyl-substituierten Allylacetate (*R/S*)-**25** und (*R*)-**25** mit dem Dipeptid (*S*)-**73** umgesetzt (Tabelle 3-18). Damit wurden Ausbeuten von 34–43 % erreicht, wobei die Regio-selektivität zugunsten der verzweigten Produkte **80_v**, 85–86 % betrug. Im Falle des racemischen Substrates (*R/S*)-**25** reagierte das (*R*)-Enantiomer schneller als das (*S*)-Enantiomer und im verzweigten Produkt wurde in der Summe ein höherer Anteil an Diastereomeren mit (3*R*)-Konfiguration festgestellt (3*R*:3*S* = 65:35). In gleichem Maße fand auch eine Anreicherung des (*S*)-Enantiomers im reisolierten Allylsubstrat **25** statt (*S*, 20 % *ee*). Die Kombination von Allylsubstrat (*R*)-**25** und Dipeptid (*S*)-**73** stellt somit den *matched*-Fall dar. Mit dem Phenyl-substituierten Allylacetat (*R*)-**25** wurde wie erwartet ein Chiralitätstransfer beobachtet, jedoch einhergehend mit einem leichten Schwund der

Stereoinformation. Der Grund dafür könnte eine leichte Ru-katalysierte Racemisierung des 1-Phenylallylacetats unter den Reaktionsbedingungen sein, was auch in der Abnahme des *ee*-Wertes des reisolierten Allylsubstrats erkennbar ist (99 → 90 % *ee*). Dieses Verhalten ist für den verwendeten Ru-Katalysator bekannt und wurde kürzlich auch von Kawatsura *et al.* bei der Alkylierung des gleichen Allylacetats mit Malonaten beschrieben.^[51] Der Wechsel zu 4-DPPBA anstelle von PPh₃ als Ligand zur Unterdrückung der Racemisierung zeigte in dem vorliegenden Fall jedoch keinen Effekt. Ein Kontrollexperiment mit (*R*)-**25** unter Standardbedingungen der Allylierung, jedoch ohne das Peptid, zeigte interessanterweise keine Racemisierung des Allylsubstrats. Das lineare Nebenregioisomer wurde in beiden Fällen – vergleichbar zur Pd-katalysierten Variante^[151] – mit einer Diastereoselektivität von 90 % zugunsten des Isomers (*S,R*)-**80_I** erhalten.

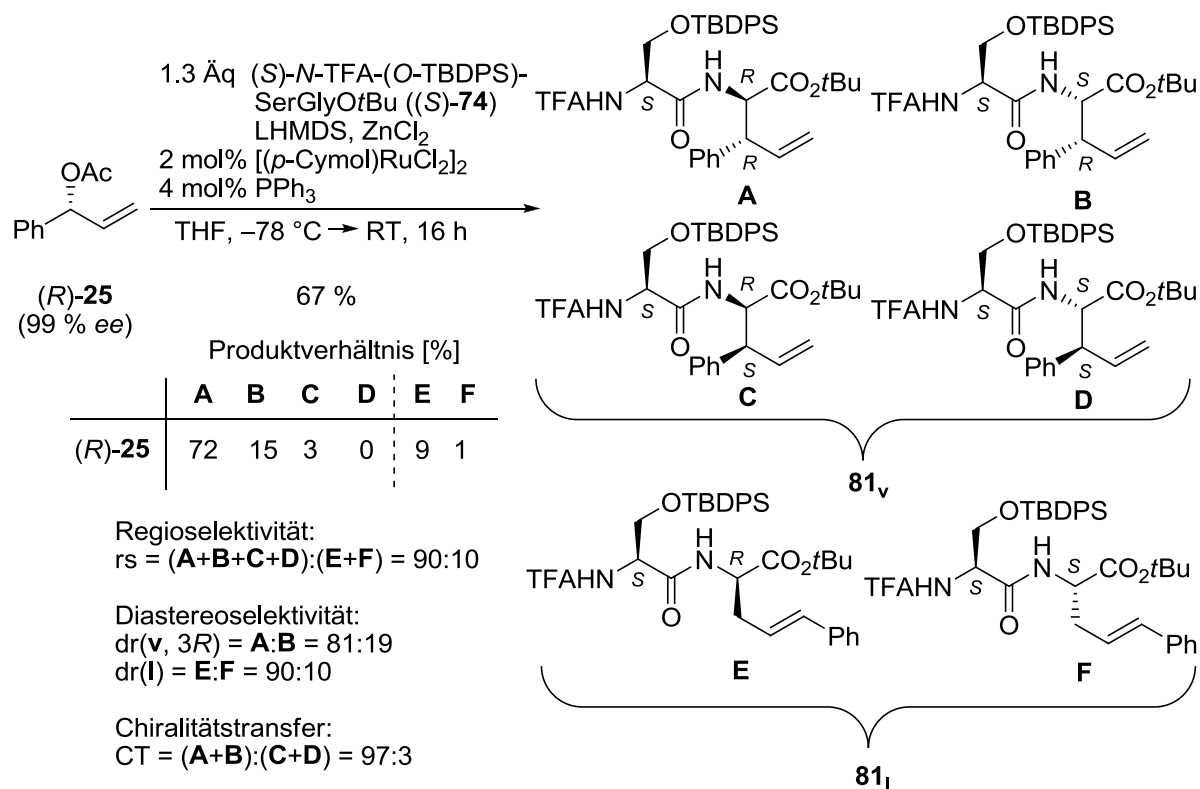
Tabelle 3-18: Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung von Dipeptid (*S*)-**73** mit dem optisch aktiven oder racemischen Allylacetat **25**.



Eintrag	Edukt	Ausbeute [%]	rs ^a [v:l]	dr(v) ^a	CT ^a [3R:3S]	dr(l) ^a	25 ^b reisoliert	Hauptprodukt
1	(<i>R/S</i>)- 25	34	85:15	88:12 (3 <i>R</i>) 92:8 (3 <i>S</i>)	65:35	90:10	35 % <i>S</i> , 20 % <i>ee</i>	(<i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 80_v
2	(<i>R</i>)- 25 99 % <i>ee</i>	43	86:14	87:13 (3 <i>R</i>)	90:10	90:10	22 % <i>R</i> , 90 % <i>ee</i>	(<i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 80_v

^a bestimmt durch HPLC (Säule: Reprosil); ^b bestimmt GC (Säule: CP-Chirasil-Dex); Regioselektivität: rs = (A+B+C+D):(E+F); Diastereoselektivität: dr(v, 3*R*) = A:B; dr(v, 3*S*) = C:D; dr(l) = E:F; Chiralitätstransfer: CT = (A+B):(C+D)

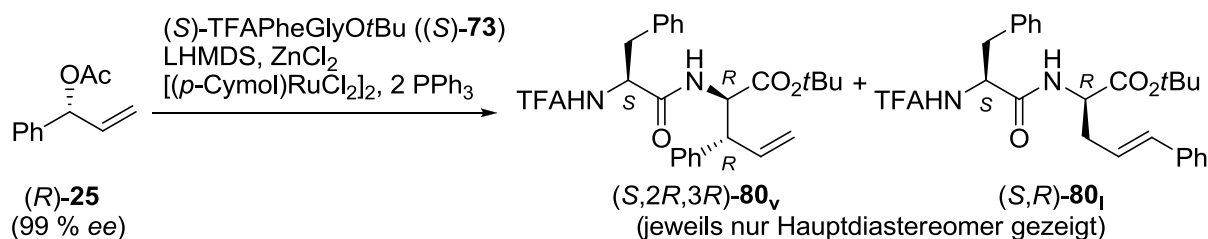
Analog zum Phenylalanin-haltigen Dipeptid (*S*)-**73** wurde nun das *O*-TBDPS-Serin-haltige Dipeptid (*S*)-**74** mit dem enantiomerenreinen Allylacetat (*R*)-**25** umgesetzt. Auch hier wurde mit einer Ausbeute von 67 % regioselektiv das verzweigte Produkt **81_v** (90 % rs) als Mischung dreier Diastereomere (dr = 80:17:3) erhalten. Das reisolierte Allylsubstrat zeigte, wie auch in der Reaktion mit (*S*)-**73**, eine leichte Abnahme der Enantiomerenreinheit (99 → 91 % *ee*).



Schema 3-29: Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Dipeptid (*S*)-**73** mit dem enantiomerenreinen Allylacetat (*R*)-**25**.

3.2.2 Optimierung der Reaktionsparameter

Nun sollten die Reaktionsparameter der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung von Dipeptidestern genauer untersucht und optimiert werden. Dabei lag die Priorität in der Steigerung der Ausbeute ohne Einbußen bei den Selektivitäten in Kauf nehmen zu müssen. Wie zuvor erwähnt, wurden die optimalen Parameter zur Bildung des Dipeptidenolats, wie Basenmenge und Art des chelatisierenden Salzes, zuvor von Jan Deska ermittelt.^[151] Deshalb lag der Focus nun auf der Variation der beiden Parameter Nucleophil- und Katalysatormenge. Zu diesem Zweck wurde das Dipeptid (*S*)-**73** mit dem Allylsubstrat (*R*)-**25** umgesetzt (Tabelle 3-19). Eine Erhöhung der Katalysatormenge von 2 mol% auf 5 mol% hatte nur eine geringe Steigerung der Ausbeute zur Folge (Einträge 1 und 2). Mit der Erhöhung des Verhältnisses von Nucleophil zu Allylsubstrat von 1.3 auf 2.0 konnte jedoch eine akzeptable Ausbeute von 78 % erhalten werden (Einträge 2–5). Zwar wurden der Chiralitätstransfer zur β -Position und die Diastereoselektivität an der α -Position der neu aufgebauten Aminosäure nicht beeinflusst, jedoch sank proportional zur Nucleophilmenge die Regioselektivität von 87 % auf 77 %. Das lineare Nebenregioisomer **80_l** wurde in allen Fällen ohne eine merkliche Änderung der Diastereoselektivität bevorzugt mit (*S,R*)-Konfiguration gebildet.

Tabelle 3-19: Optimierung der Reaktionsparameter in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung von Dipeptidester (*S*)-**73** mit dem Allylacetat (*R*)-**25**.

Eintrag	Katalysator [mol%]	Nucleophil [Äq]	Ausbeute [%]	rs ^a [v:l]	dr [v] ^a	CT ^a [3 <i>R</i> :3 <i>S</i>]	dr [l] ^a
1	2	1.3	59	87:13	90:10	91:9	86:14
2	5	1.3	63	86:14	87:13	90:10	86:14
3	5	1.5	74	84:16	85:15	94:6	84:16
4	5	2.0	78	77:23	88:12	91:9	84:16

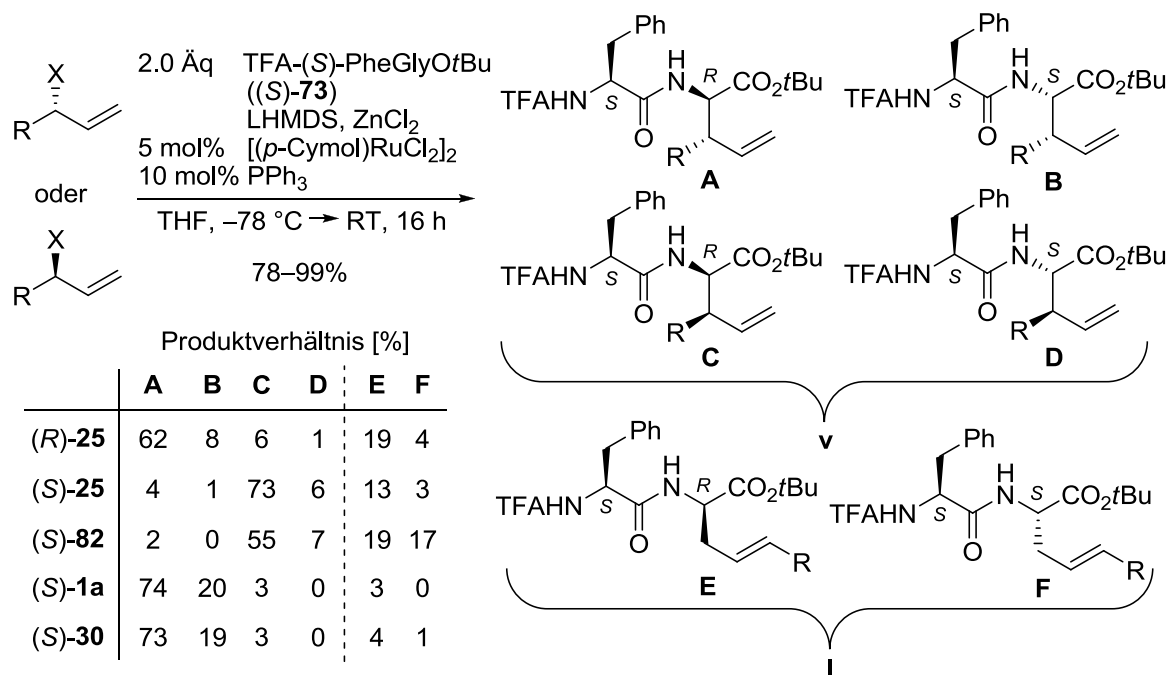
^a bestimmt durch HPLC (Säule: Reprosil); Regioselektivität: rs = (A+B+C+D):(E+F); Diastereoselektivität: dr(v, 3*R*) = A:B; dr(l) = E:F; Chiralitätstransfer: CT = (A+B):(C+D)

3.2.3 Dipeptidallylierungen mit verzweigten, enantiomerenreinen Allylsubstraten

Unter den optimierten Reaktionsbedingungen für die Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Dipeptiden (5 mol% Katalysator, 2 Äq Nucleophil) wurden nun eine Reihe verzweigter, optisch aktiver Allylsubstrate mit dem Dipeptid (*S*)-**73** umgesetzt (Tabelle 3-20). Das Acetat **25** wurde in beiden enantiomeren Formen eingesetzt. Dabei wurden in guten Ausbeuten regioselektiv die verzweigten Allylierungsprodukte **80_v** erhalten. Der Chiralitätstransfer war in beiden Fällen nicht vollständig. Interessanterweise zeigte sich, dass das (*S*)-Enantiomer des Allylsubstrats **25**, welches in der Allylierung langsamer reagiert, bei der Produktbildung eine etwas höhere Regio- und Diastereoselektivität aufweist. Der Wechsel der Abgangsgruppe zu dem reaktiveren *tert*-Butyl-Carbonat (*S*)-**82** führte zu einer schnelleren Reaktion bei gleichbleibender Diastereoselektivität und einem etwas besseren Chiralitätstransfer, jedoch einhergehend mit einer deutlich niedrigeren Regioselektivität von 64 % zugunsten des verzweigten Produkts. Hier wird der nicht zu vernachlässigende Einfluss der Carbonat-Abgangsgruppe deutlich, welche anscheinend nicht nur die Funktion eines Nucleofugs hat, sondern auch die Regioselektivität bei Angriff des Nucleophils im nachfolgenden Alkylierungsschritt beeinflussen kann. Die alkylsubstituierten Substrate (*S*)-**1a** und (*S*)-**30** lieferten in exzellenten Ausbeuten, hochregioselektiv, diastereoselektiv und mit nahezu perfektem Chiralitätstransfer die verzweigten Produkte (*S*,2*R*,3*S*)-**76_v** und (*S*,2*R*,3*S*)-**79_v**. Hier zeigt sich die Komplementarität der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung zur Pd-Variante, welche erfahrungsgemäß selektiv zu den linearen Produkten führt. Zudem ist mit terminalen verzweigten Allylsubstraten unter Pd-Katalyse im

Normalfall ein Verlust der chiralen Information über schnelle π - σ - π -Isomerisierung zu erwarten, was Ru-katalysiert zumeist nicht beobachtet wird.

Tabelle 3-20: Ru-katalysierte Dipeptidallylierungen mit enantiomerenreinen Allylsubstraten.



Eintrag	Edukt	Ausbeute [%]	rs ^a [v:l]	dr[v] ^a	CT ^a [3R:3S]	dr (l) ^a	Hauptprodukt
1	 (<i>R</i>)- 25 (99 % <i>ee</i>)	78	77:23	88:12 (3 <i>R</i>)	91:9	84:16	(<i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 80_v
2	(<i>S</i>)- 25 (97 % <i>ee</i>)	80	84:16	92:8 (3 <i>S</i>)	5:95	84:16	(<i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 80_v
3	 (<i>S</i>)- 82 (97 % <i>ee</i>)	82	64:36	89:11 (3 <i>S</i>)	3:97	54:46	(<i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 80_v
4	 (<i>S</i>)- 1a (97 % <i>ee</i>)	99	97:3	79:21 (3 <i>S</i>)	3:97	n.b.	(<i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 76_v
5	 (<i>S</i>)- 30 (97 % <i>ee</i>)	95	95:5	78:22 (3 <i>S</i>)	3:97	n.b.	(<i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 79_v

^a bestimmt durch HPLC (Säule: Reprosil); Regioselektivität: rs = (A+B+C+D):(E+F); Diastereoselektivität: dr(v) = A:B bzw. C:D; dr(l) = E:F; Chiralitätstransfer: CT = (A+B):(C+D)

Ein Vergleich der HPLC-Chromatogramme der Allylierungen mit den beiden Enantiomeren von 1-Phenylallylacetat (*S*)-**25** und (*R*)-**25** ist in Abbildung 3-11 aufgeführt. Interessant ist die in beiden Fällen gleichhohe Diastereoselektivität bei Bildung des linearen Nebenregioisomers **80_l** von 84 % zugunsten des (*S,R*)-Diastereomers.

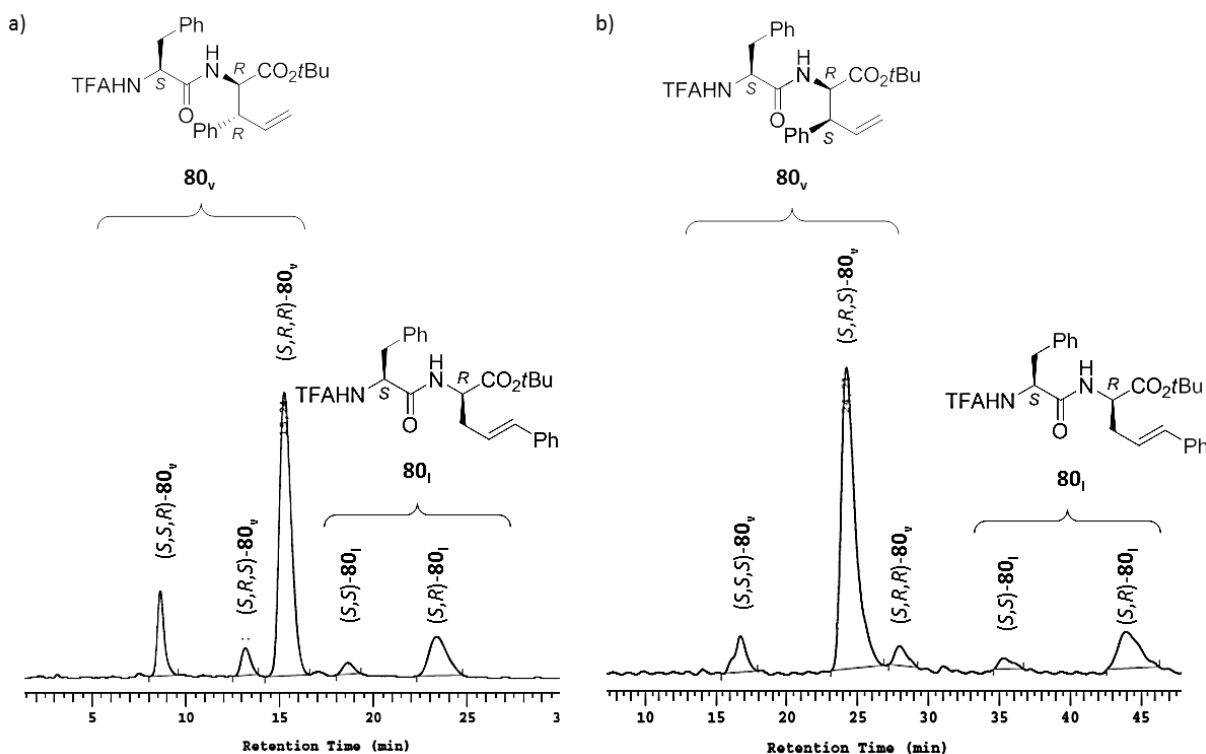
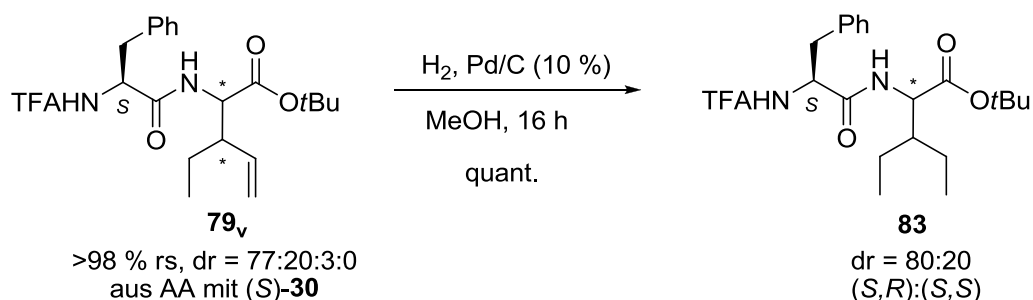


Abbildung 3-11: HPLC-Chromatogramme der Produkte **80** aus den Ru-katalysierten Allylierungen von (*S*)-**73** a) mit (*R*)-**25** (Fluss: 1.5 ml/min) und b) mit (*S*)-**25** (Fluss: 1.0 ml/min); Säule: Reprosil.

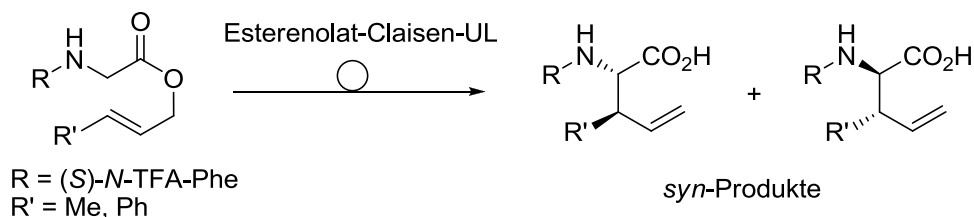
3.2.4 Konfigurationsaufklärung der Allylierungsprodukte

Um zu verifizieren, dass die beiden Hauptdiastereomere aus der Allylierung des Dipeptids (*S*)-**73** mit dem ethylsubstituierten Allylbenzoat (*S*)-**30** Epimere bezüglich des neu aufgebauten α -Stereo-zentrums sind, wurde eine katalytische Hydrierung der Diastereomerenmischung **79_v** durchgeführt (Schema 3-30). Das so erhaltene Hydrierungsprodukt **83** enthält nur noch ein Stereozentrum, welches aus der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung hervorging. NMR- und HPLC-Analysen zeigte ein praktisch unverändertes Diastereomerenverhältnis im Vergleich zum Eduktpeptid **79_v**. Damit wird deutlich, dass in der Allylierung ein vollständiger Chiralitätstransfer vom Allylsubstrat auf das β -Stereo-zentrum der Aminosäure stattfindet und die beiden Hauptdiastereomere sich in der Konfiguration des α -Stereo-zentrums unterscheiden. Die absolute Konfiguration des Hauptdiastereomers von **83** kann, wie auch in der Pd-katalysierten Variante, als (*S,R*) angenommen werden. Dies wird gestützt durch die Elutionsreihenfolge der Produktdipeptide auf der verwendeten chiralen Reprosil-HPLC-Säule ((*S,S*) vor (*S,R*)).^[151]



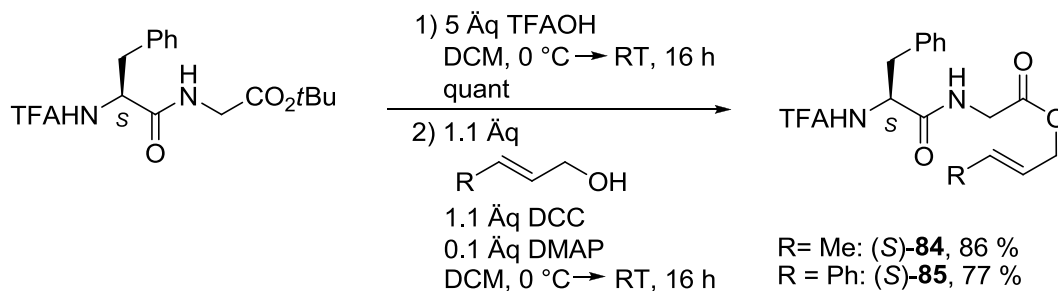
Schema 3-30: Indirekter Nachweis des Chiralitätstransfers in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit enantiomerenreinen Allylsubstraten.

Um einen weiteren Beweis für den postulierten stereochemischen Verlauf der Ru-katalysierten Dipeptidallylierung zu erbringen, sollten als nächstes HPLC-Referenzverbindungen für die Peptide **76_v** und **80_v** über die Esterenolat-Claisen-Umlagerung von Dipeptiden, welche im AK Kazmaier von S. Maier eingehend untersucht wurden^[152], synthetisiert werden. Dazu musste von dem entsprechenden Dipeptidcrotylester (S)-**84** bzw. -cinnamylester (S)-**85** ausgegangen werden. Da die Claisen-Umlagerung über einen hochgeordneten, sechsgliedrigen Übergangszustand abläuft, die Enolatgeometrie durch die Chelatisierung fixiert ist, und die (E)-Konfiguration der Doppelbindung vorgegeben wird, ist die Bildung zweier *syn*-konfigurierter Umlagerungsprodukte zu erwarten (Schema 3-31). Zudem könnte eine Stereoinduktion zugunsten eines der beiden Diastereomere durch Einfluss der Peptidseitenkette auftreten.

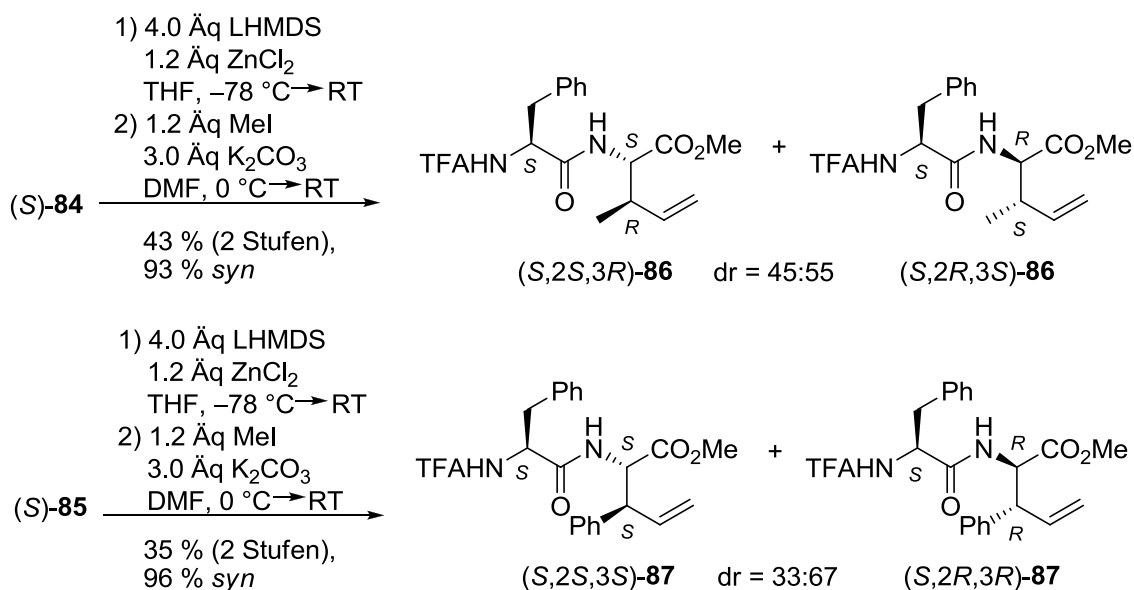


Schema 3-31: Esterenolat-Claisen-Umlagerung zur Synthese von Referenzpeptiden.

Die benötigten Allylester (S)-**84** und (S)-**85** wurden zunächst durch DCC-Knüpfung der Dipeptidsäure TFAPheGlyOH mit (E)-Crotyl- bzw. (E)-Cinnamylalkohol erhalten (Schema 3-32). Nachfolgende Esterenolat-Claisen-Umlagerung mit Zinkchlorid als chelatisierendes Metallsalz lieferte die entsprechenden *syn*-konfigurierten Dipeptidsäuren. Diese wurden ohne Aufreinigung zu den Methylestern **86** und **87** umgesetzt. Eine Stereoinduktion ausgehend von der benachbarten Peptidseitenkette machte sich nur in dem Fall von dem phenylsubstituierten Peptid **87** leicht bemerkbar (Schema 3-33).

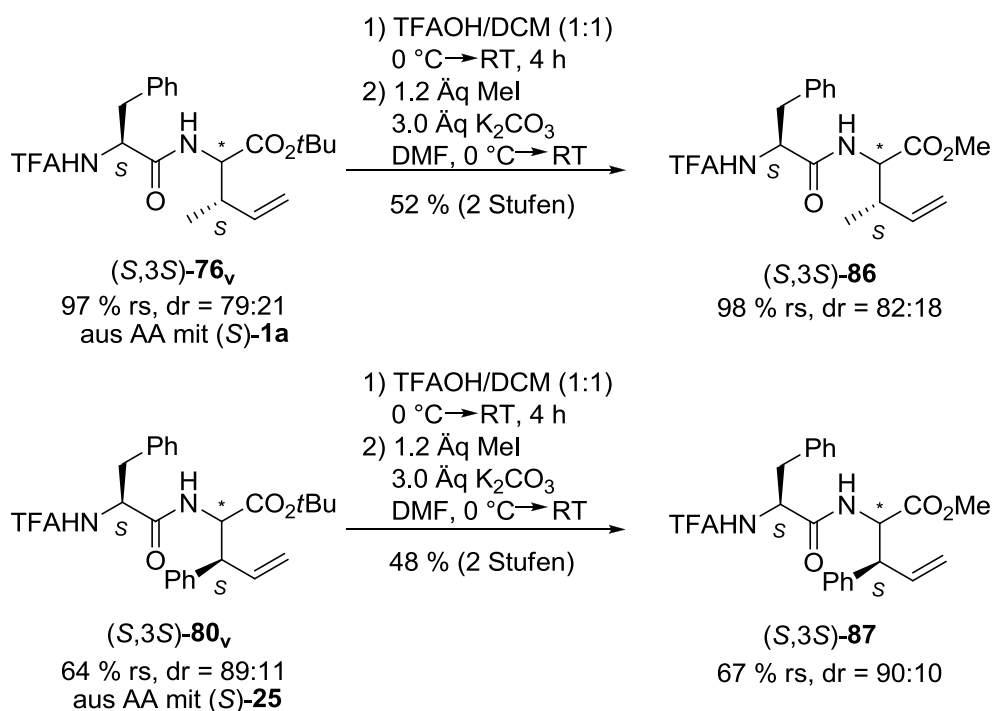


Schema 3-32: Synthesen der Dipeptidallylester (S)-**84** und (S)-**85**.



Schema 3-33: Synthesen der Dipeptide **86** und **87** über Chelat-Claisen-Umlagerung.

Zum direkten HPLC-Vergleich der so erhaltenen Dipeptide **86** und **87** mit den Produkten aus der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung (**76_v** und **80_v**), wurden die letzteren nach Standardverfahren zu den entsprechenden Methylestern umgeschützt (Schema 3-34).



Schema 3-34: Umschützungen der Produkte **76_v** und **80_v** aus der Ru-katalysierten Allylierung für HPLC-Vergleich mit Referenzsubstanzen.

Im Falle des methyl-substituierten Peptids **86** entsprach das Hauptdiastereomer der Allylierung einem der beiden *syn*-Diastereomere aus der Umlagerung. Dem Nebendiastereomer konnte eine *anti*-Konfiguration zugeordnet werden. Folglich besitzt, unter Annahme eines konfigurationsstabilen Allylruthenium-Komplexes, das in der Allylierung mit dem Benzoat (S)-**1a** gebildete Hauptprodukt **76_v**, eine (S,2R,3S)-Konfiguration.

Das Hauptdiastereomer der Allylierung war im Falle des phenyl-substituierten Peptids **87** mit keinem der beiden *syn*-Produkte aus der Umlagerung identisch und kann damit als *anti*-konfiguriert betrachtet werden (Abbildung 3-12). Das Nebendiastereomer war übereinstimmend mit einem *syn*-Umlagerungsprodukt. Damit kann dem Hauptprodukt **80_v** aus der Allylierung mit (*S*)-**82** ebenfalls eine (*S*,*2R*,*3S*)-Konfiguration zugeordnet werden.

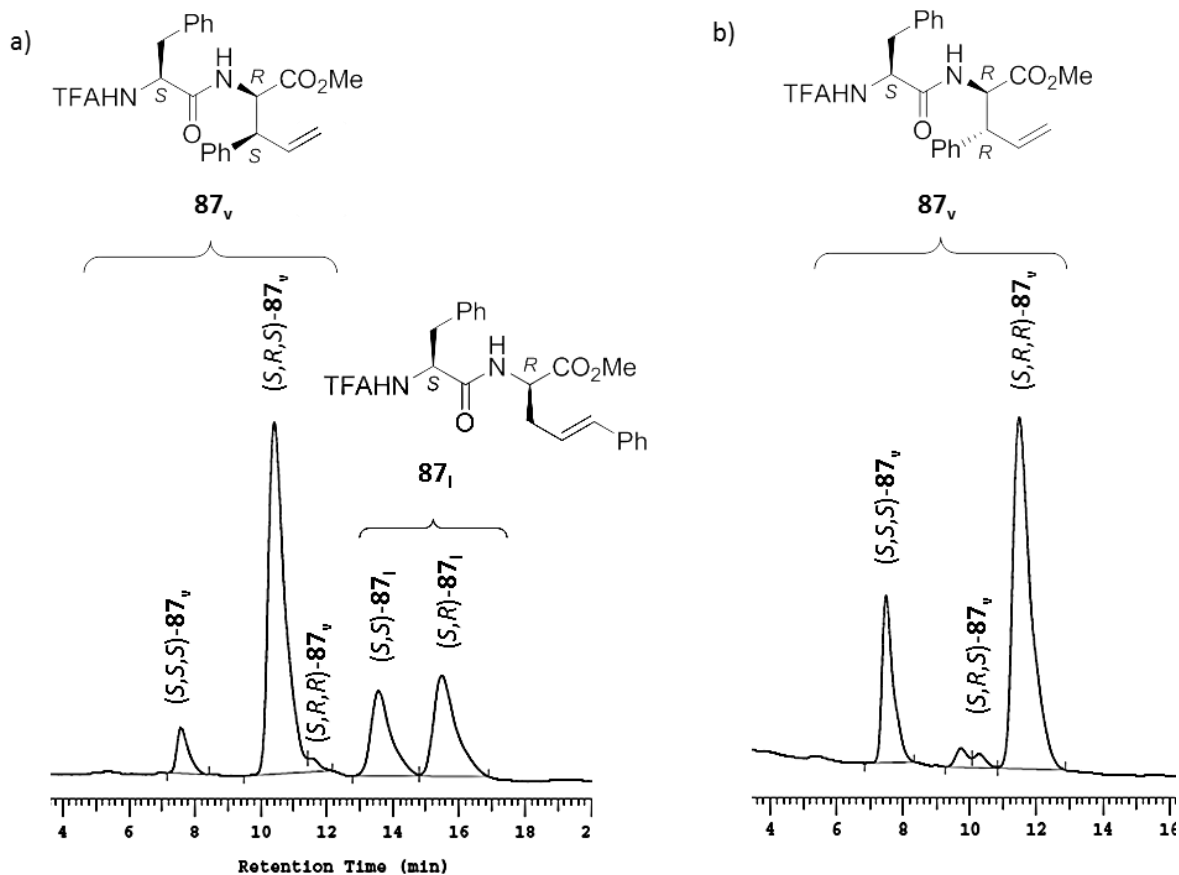


Abbildung 3-5: HPLC-Chromatogramme der Dipeptide **87** a) aus der Ru-katalysierten Allylierung mit dem Carbonat (*S*)-**82** und b) aus der Esterenolat-Claisen-Umlagerung von (*S*)-**85**; Säule: Reprisil.

Durch Vergleich der HPLC- und NMR-Daten konnte nun eindeutig gezeigt werden, dass die Induktion am neu aufgebauten α -Stereozentrum einzig durch die Peptidseitenkette erfolgt. Eine intrinsische *syn/anti*-Diastereoselektivität bei Angriff des Enolats an das Allylsubstrat, wie dies bei Allylierungen von Glycinerenolaten der Fall ist, tritt nicht auf. Durch Einsatz des hier vorgestellten Ru-Katalysatorsystems ist es somit möglich, je nach Ausgangskonfiguration des Allylsubstrats, zu *syn*- oder *anti*-konfigurierten Produkten zu gelangen unter Stereoretention am Allylsystem. Dies ist eine komplementäre Erweiterung des Produktspektrums, welches durch die Esterenolat-Claisen-Umlagerung von Dipeptidallylestern und durch Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von Dipeptidestern erreicht werden kann.

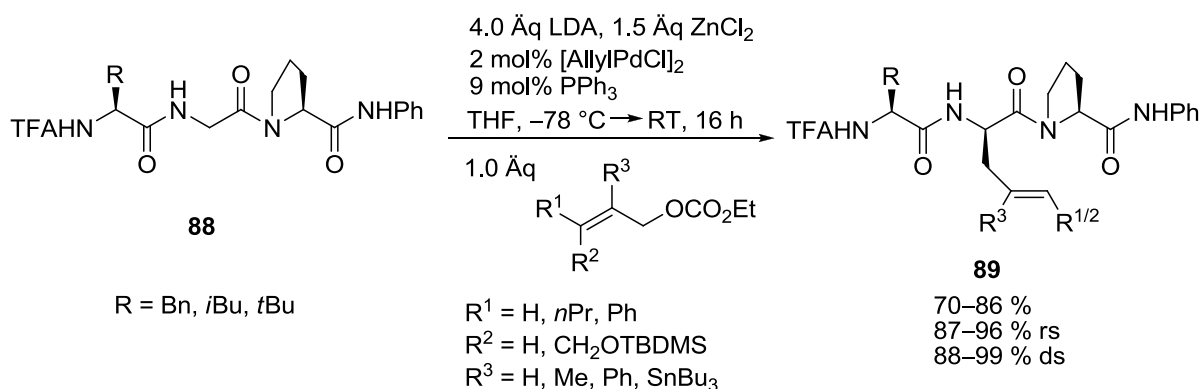
3.3 Palladium- und Ruthenium-katalysierte Allylische Alkylierungen von Tripeptiden

3.3.1 Einleitung

Das nächste Projekt im Rahmen der Promotion wurde in Zusammenarbeit mit Dr. S. Datta durchgeführt. Aufbauend auf seinen Ergebnissen zur Pd-katalysierten Allylischen Alkylierung von Dipeptidamidenolaten^[122] sowie den Vorarbeiten von J. Deska zur Pd-katalysierten Allylischen Alkylierung von Dipeptidesterenolaten^[151], sollte eine Erweiterung dieser Methodik auf Tripeptide erfolgen. Das als Nucleophil fungierende Glycinamidenolat sollte dabei nicht wie zuvor am C-Terminus des Peptids erzeugt werden, sondern zwischen zwei flankierenden Aminosäuren.

Von S. Datta wurden dabei Tripeptide des Typs **88** evaluiert (Schema 3-35). Die Verwendung von Prolin als C-terminale Aminosäure ermöglicht die Bildung eines Amidenolats am benachbarten Glycin, das durch kein abstrahierbares Amidproton geschützt wird. Zudem zwingt die cyclische Struktur des Prolins das Peptid in eine gewinkelte Konformation, welche als vorteilhaft bei der Bildung des chelatisierten Enolats angesehen wird. Als C-terminale Schutzgruppe wurde ein Anilid gewählt, welches das Prolin vor Racemisierung schützt und zudem ein Chromophor einführt, was für die nachfolgende HPLC-Analytik sehr hilfreich ist.

Es konnten mit einer Reihe verschiedener Allylsubstrate die gewünschten Allylierungsprodukte **89** in guter Ausbeute und mit einer sehr hohen Diastereoselektivität erhalten werden (>88 % ds). Dabei wurde am neu aufgebauten α -Stereozentrum eine (*R*)-Konfiguration induziert, was in einem Fall durch Vergleich mit einer Referenz bekannter Konfiguration bestätigt wurde. Mit den eingesetzten linearen Allylsubstraten erfolgte der nucleophile Angriff regioselektiv an der linearen Position (>87 % rs). Bei Einsatz eines (*Z*)-konfigurierten linearen Allylsubstrats wurde zudem eine vollständige Isomerisierung der Olefingeometrie beobachtet. Dies ist auf die Pd-typische π - σ - π -Isomerisierung zurückzuführen, die bei der Reaktionstemperatur der Tripeptid-Allylierung (ca. -40 °C) nicht unterdrückt werden kann.



Schema 3-35: Pd-katalysierte Allylische Alkylierungen von Prolin-haltigen Tripeptiden (S. Datta, ausgewählte Beispiele).

Meinerseits wurde untersucht, wie sich eine Variation der C-terminalen Aminosäure auf Reaktivitäten und Selektivitäten in der Pd-katalysierten Allylischen Alkylierung von internen Tripeptidamidenolaten auswirkt. Zu diesem Zweck wurde das cyclische Prolin durch eine acyclische, *N*-alkylierte Aminosäure ersetzt. Die Wahl fiel auf ein *N*-methyliertes- oder ein *N*-benzyliertes Leucinanilid. *N*-Methylierte Aminosäuren sind ein wichtiges Strukturmotiv in Naturstoffen, und die *N*-Benzyl-Gruppe ist insofern interessant, als dass sie nachträglich durch katalytische Hydrierung wieder

entfernt werden kann. Das Leucin wurde in beiden Konfigurationen eingesetzt um auch diesen Einfluss auf die Stereoselektivität der Allylierung zu untersuchen. Am *N*-Terminus wurde zudem eine Variation der Aminosäure und der *N*-Schutzgruppe durchgeführt. Eine Auflistung der Peptide, die als Nucleophile eingesetzt wurden, ist in Abbildung 3-13 aufgeführt.

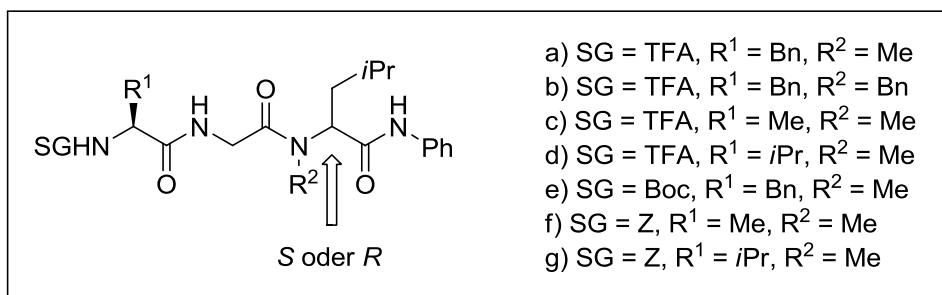
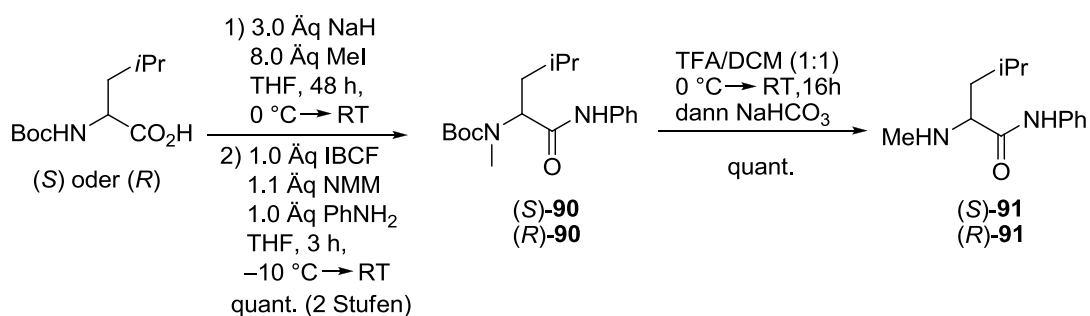


Abbildung 3-13: Zielpeptide als Substrate für die Pd- und Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen.

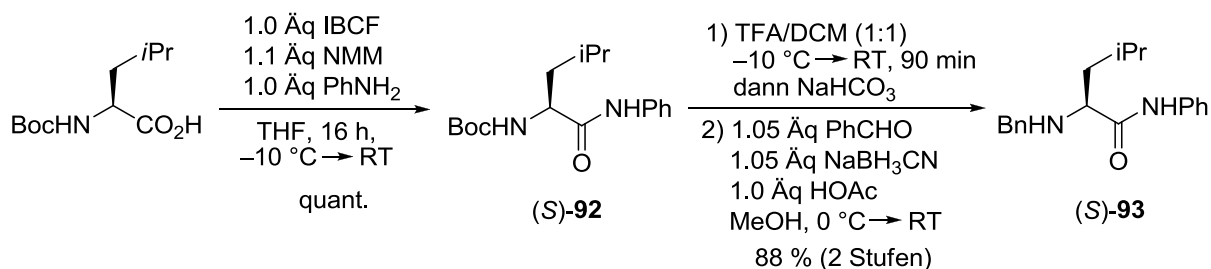
Nicht zuletzt sollte untersucht werden, ob die Tripeptidallylierung sich auch Ru-katalysiert realisieren lässt. Dabei lag das Hauptaugenmerk auf den Stärken der Ru-Variante, wie der regio-selektiven Alkylierung an der höher substituierten Position eines Allylsystems, dem damit verbundenen Chiralitätstransfer, sowie der isomerisierungsfreien Umsetzung von linearen, (*Z*)-konfigurierten Substraten.

3.3.2 Synthesen der Peptidsubstrate

Zunächst wurden die für die Allylische Alkylierung benötigten Tripeptidsubstrate hergestellt. Dazu erfolgte als erstes die Synthese der *C*-terminalen Aminosäuren. Ausgehend von (*S*)- oder (*R*)-*N*-Boc-Leucin wurde durch Deprotonierung mit Natriumhydrid und Umsetzung mit Methyljodid in THF das *N*-methylierte Leucin erhalten (Schema 3-36).^[153] Knüpfung des Rohproduktes mit Anilin über ein gemischtes Anhydrid und anschließende Boc-Abspaltung mit Trifluoressigsäure lieferte die beiden Enantiomere von *N*-Methyl-leucin-anilid (*S*)-**91** und (*R*)-**91** in quantitativer Ausbeute über drei Stufen. Das *N*-benzylierte Analogon wurde ebenfalls ausgehend von (*S*)-*N*-Boc-Leucin nach Standardverfahren hergestellt (Schema 3-37). Hier erfolgte zunächst die Knüpfung über ein gemischtes Anhydrid zum Anilid (*S*)-**92**, gefolgt von Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure und anschließender reduktiver Aminierung des freien Amins mit Benzaldehyd und Natriumcyanoborhydrid zum (*S*)-*N*-Benzyl-leucin-anilid (*S*)-**93**.

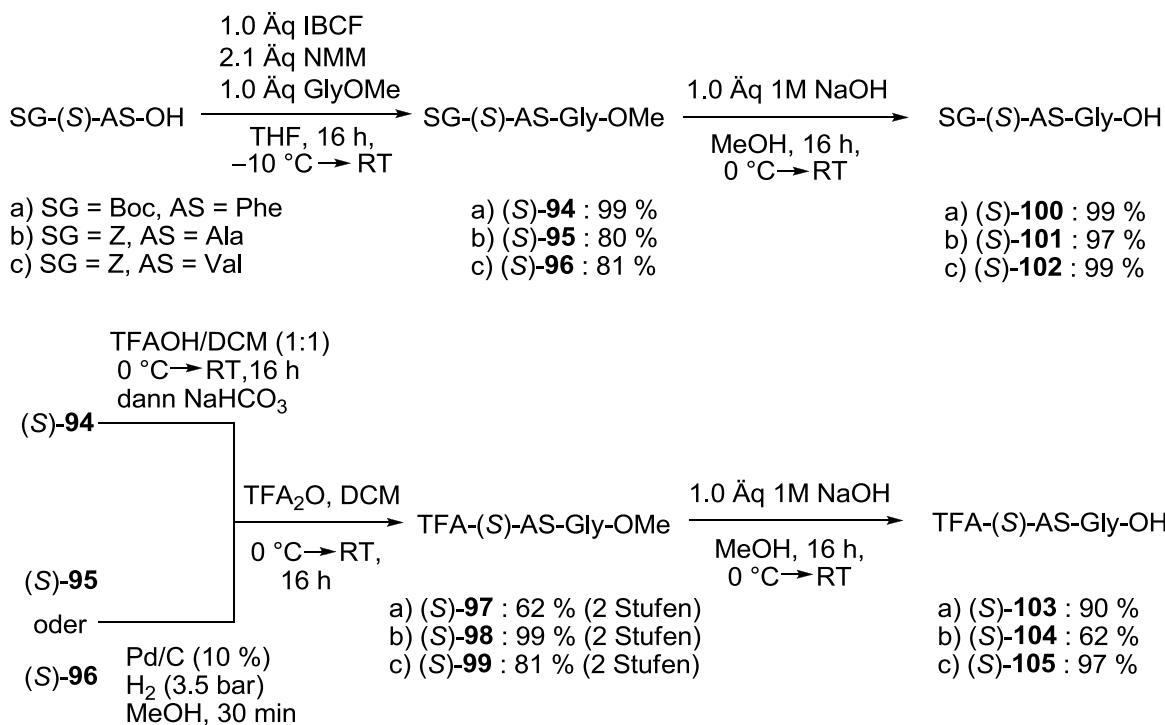


Schema 3-36: Synthese von *N*-methyliertem Leucinanilid **91**.



Schema 3-37: Synthese von *N*-benzyltem Leucinamid **93**.

Die Zieltripeptide sollten durch Knüpfung einer Dipeptidsäure an das *N*-alkylierte Leucinamid erfolgen. Die entsprechenden *N*-Boc- und *N*-Z-geschützten Dipeptidmethylester (*S*)-**94–96** wurden durch Knüpfung von *N*-Boc-Phenylalanin, *N*-Z-Alanin und *N*-Z-Valin mit Glycinmethylester Hydrochlorid hergestellt (Schema 3-38). Durch Umschützen nach Standardverfahren wurden die *N*-TFA-geschützten Dipeptidester (*S*)-**97–99** erhalten. Dazu wurden die Boc-Gruppe mit Trifluoressigsäure und die Z-Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung abgespalten. Die Einführung der *N*-TFA-Schutzgruppe erfolgte mit Trifluoressigsäureanhydrid. Die so erhaltenen sechs *N*-geschützten Dipeptidester wurden schließlich mit einem Äquivalent 1 M Natronlauge zu den Dipeptidsäuren (*S*)-**100–105** verseift.



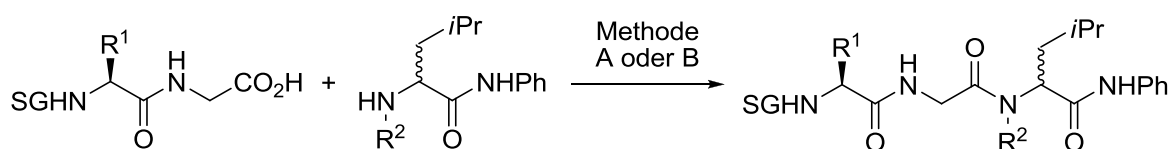
Schema 3-38: Synthesen der *N*-geschützten Dipeptidsäuren (*S*)-**100–105**.

Als nächstes wurden die einzelnen *N*-alkylierten Leucinamide mit den verschiedenen *N*-geschützten Dipeptidsäuren zu den Ziel-Tripeptiden geknüpft (Tabelle 3-21). Dabei musste als erstes ein effektives Aktivierungsreagenz zur Knüpfung der *N*-alkylierten Aminosäuren gefunden werden. In einer ersten Versuchsreihe wurden dazu (*S*)-TFAPheGlyOH ((*S*)-**103**) mit (*S*)-*N*-Methyl-leucinamid ((*S*)-**91**) bzw. (*S*)-*N*-Benzyl-leucinamid ((*S*)-**93**) umgesetzt. Als Aktivierungsreagenzien kamen dabei 2-Bromethylpyridin (BEP)^[154] und 1-Propan-phosphansäureanhydrid (T3P®)^[155] zum Einsatz. Es wurden mit beiden Reagenzien die gewünschten Produkte (*S,S*)-**106** und (*S,S*)-**107** erhalten, jedoch mit T3P® in deutlich höheren Ausbeuten. Die *N*-methylierten Leucinamide **91** waren im Vergleich zu

dem *N*-benzylierten (*S*)-**93** etwas reaktiver, was auf die geringere sterische Hinderung des nucleophilen Aminstickstoffs zurückzuführen ist. Mit T3P® als Aktivierungsreagenz wurden nun die übrigen Ziel-Tripeptide (*S,R*)-**106** und (*S,S*)-**108–112** geknüpft. Die besten Ergebnisse wurden mit den *N*-TFA-geschützten Dipeptidsäuren (*S*)-**103–105** erhalten. Die Reaktionen der *N*-Boc- und *N*-Z-geschützten Dipeptidsäuren (*S*)-**101–103** waren deutlich langsamer und es wurden nicht identifizierte Nebenprodukte gebildet, die jedoch durch nachfolgende Säulenchromatographie vollständig abgetrennt werden konnten.

So wurde durch eine einfache, modulare Synthese eine Reihe von Tripeptiden als Edukte für die ÜM-katalysierte Allylische Alkylierung aufgebaut. Durch die systematische Variation der einzelnen Substituenten an der Grundstruktur des Tripeptids sollte es nun möglich sein, die einzelnen Effekte auf die Reaktivität und Selektivität in der Allylierung genau zu untersuchen.

Tabelle 3-21: Knüpfungen von Tripeptiden als Edukte für ÜM-katalysierte Allylische Alkylierungen.



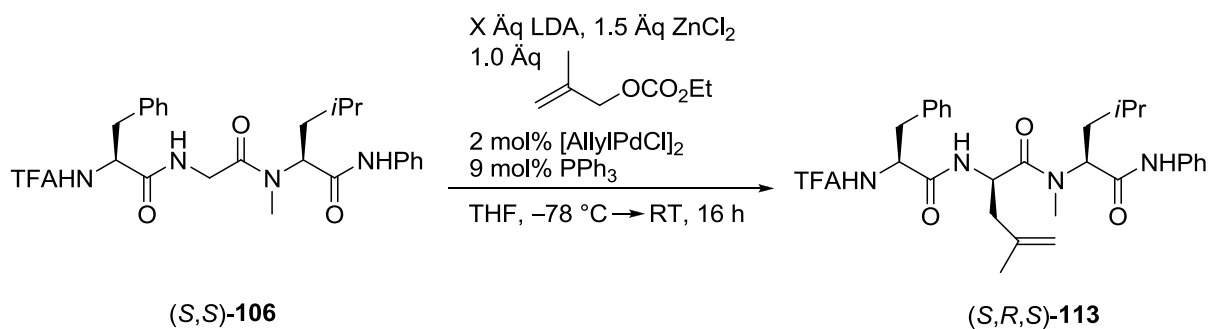
Eintrag	Säure	Amin	SG	R ¹	R ²	Leu	Ausbeute [%]	Produkt
1 ^a	(<i>S</i>)- 103	(<i>S</i>)- 91	TFA	Bn	Me	<i>S</i>	61	(<i>S,S</i>)- 106
2 ^a	(<i>S</i>)- 103	(<i>S</i>)- 93	TFA	Bn	Bn	<i>S</i>	23	(<i>S,S</i>)- 107
3 ^b	(<i>S</i>)- 103	(<i>S</i>)- 91	TFA	Bn	Me	<i>S</i>	89	(<i>S,S</i>)- 106
4 ^b	(<i>S</i>)- 103	(<i>S</i>)- 93	TFA	Bn	Bn	<i>S</i>	69	(<i>S,S</i>)- 107
5 ^b	(<i>S</i>)- 103	(<i>R</i>)- 91	TFA	Bn	Me	<i>R</i>	78	(<i>S,R</i>)- 106
6 ^b	(<i>S</i>)- 104	(<i>S</i>)- 91	TFA	Me	Me	<i>S</i>	86	(<i>S,S</i>)- 108
7 ^b	(<i>S</i>)- 105	(<i>S</i>)- 91	TFA	<i>iPr</i>	Me	<i>S</i>	74	(<i>S,S</i>)- 109
8 ^b	(<i>S</i>)- 100	(<i>S</i>)- 91	Boc	Bn	Me	<i>S</i>	70	(<i>S,S</i>)- 110
9 ^b	(<i>S</i>)- 101	(<i>S</i>)- 91	Z	Me	Me	<i>S</i>	56	(<i>S,S</i>)- 111
10 ^b	(<i>S</i>)- 102	(<i>S</i>)- 91	Z	<i>iPr</i>	Me	<i>S</i>	39	(<i>S,S</i>)- 112

^a Methode A: 1.05 Äq BEP, 1.2 Äq NEt₃, DCM, –10 °C → RT, 16 h; ^b Methode B: 1.5 Äq T3P, 1.2 Äq NMM, DCM, 0 °C → RT, 16 h.

3.3.3 Pd-katalysierte Allylische Alkylierungen von Tripeptidamidenolaten

Mit den zuvor synthetisierten Tripeptiden sollten nun Pd-katalysierte Allylische Alkylierungen durchgeführt werden. Zunächst musste sichergestellt werden, dass diese Methode grundsätzlich auf Peptide, die kein cyclisches Prolin enthalten, anwendbar ist. Als erstes Testsubstrat wurde das Tripeptid (*S,S*)-**106** ausgewählt (Tabelle 3-22). Als Allylsubstrat wurde 2-Methylallyl-ethyl-carbonat verwendet, um Regioselektivitätsprobleme auszuschließen. Im Übrigen wurden die Reaktionsbedingungen von S. Datta (4.0 Äq Base, 1.5 Äq ZnCl₂, 1.0 Äq Allylsubstrat) übernommen (Eintrag 1). Es zeigte sich, dass in diesem Fall ein leichter Überschuss an Base nötig war, um gute Ausbeuten in der Allylierung zu erreichen. Als optimale Basenmenge haben sich 5.0 Äquivalente LDA erwiesen (Eintrag 3). Um eine genaue Dosierung der Base zu ermöglichen, musste zudem die eingesetzte *n*-Butyllithium-Lösung, mit deren Hilfe das LDA generiert wird, vor Gebrauch titriert werden, sowie stets frisch absolutiertes THF verwendet werden. So konnte das erwünschte Allylierungsprodukt (*S,R,S*)-**113** mit einer Ausbeute von 83 % und einer exzellenten Diastereoselektivität von 97 % erhalten werden.

Tabelle 3-22: Optimierung der Basenmenge in der Pd-katalysierten Allylische Alkylierung von einem internen Tripeptidamidenolat.



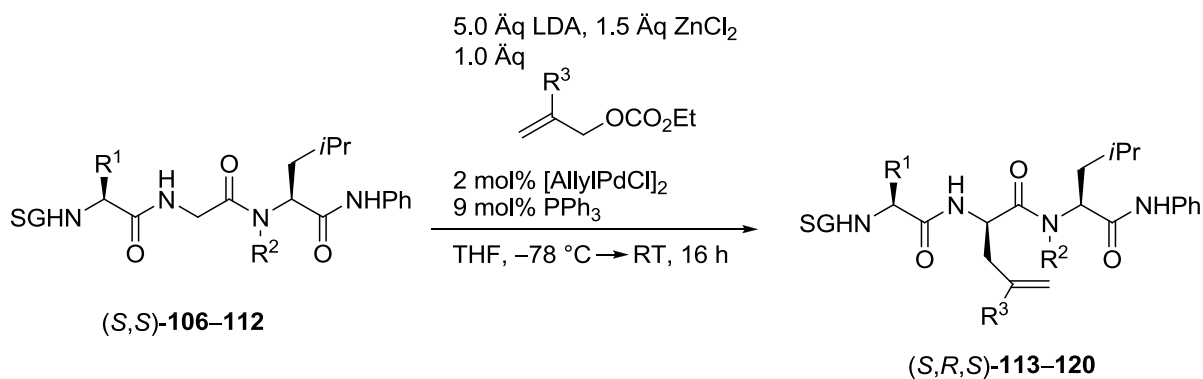
Eintrag	Äq LDA	Ausbeute [%]	dr*
1	4.0	<20	n. b.
2	4.5	66	97:3
3	5.0	83	97:3
4	5.5	63	97:3

* bestimmt durch HPLC (Säule: Reprisil)

Anschließend wurden unter den angepassten Reaktionsbedingungen die in Tabelle 3-23 gezeigten Allylierungen durchgeführt. Das *N*-Benzyl-substituierte Tripeptid (*S,S*)-**107** lieferte trotz der hohen sterischen Abschirmung das erwartete Allylierungsprodukt (*S,R,S*)-**114** in guter Ausbeute von 66 % und mit ausgezeichneter Diastereoselektivität von 96 % (Eintrag 2). Auch mit einem größeren, TBDMS-substituierten Allylsubstrat wurde das Produkt (*S,R,S*)-**115** mit der gleichen Diastereoselektivität von 98 % erhalten. In diesem Fall sank die Ausbeute jedoch auf moderate 56 % (Eintrag 3). Als nächstes erfolgte eine Variation der *N*-terminalen Aminosäure. Die Alanin- und Valin-haltigen Peptide (*S,S*)-**108–109** lieferten die Allylierungsprodukte (*S,R,S*)-**116–117** in guter Ausbeute, jedoch mit leicht niedrigerer Diastereoselektivität im Falle des Alanin-haltigen Substrats (Einträge 4 und 5).

Die Ausprägung der Stereoinduktion in der Allylierung am internen Glycinamidenolat zeigt somit eine schwache Abhängigkeit von der Größe der benachbarten *N*-terminalen Aminosäure. Das HPLC-Chromatogramm des Rohproduktes aus der Pd-katalysierten Allylischen Alkylierung von (*S,S*)-**108** ist in Abbildung 3-14 dargestellt. Der Wechsel zu den *N*-Boc- oder *N*-Z-geschützten Peptiden (*S,S*)-**110–112** führte zu einem Einbruch der Ausbeuten (Einträge 6–8). Zudem wurden mehrere nicht näher charakterisierte Nebenprodukte gebildet, die sich durch Säulenchromatographie nicht vollständig abtrennen ließen. Aus diesem Grund war eine genaue Angabe der Diastereoselektivitäten in diesen Fällen nicht möglich.

Tabelle 3-23: Pd-katalysierte Allylische Alkylierungen von Tripeptidamiden (*S,S*)-**106–112**.



Eintrag	Edukt-peptid	SG	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute [%]	dr ^a [R:S]	Hauptprodukt
1	(<i>S,S</i>)- 106	TFA	Bn	Me	Me	83	97:3	(<i>S,R,S</i>)- 113
2	(<i>S,S</i>)- 107	TFA	Bn	Bn	Me	66	96:4	(<i>S,R,S</i>)- 114
3	(<i>S,S</i>)- 106	TFA	Bn	Me	CH ₂ OTBDMS	56	98:2	(<i>S,R,S</i>)- 115
4	(<i>S,S</i>)- 108	TFA	Me	Me	Me	65	91:9	(<i>S,R,S</i>)- 116
5	(<i>S,S</i>)- 109	TFA	<i>iPr</i>	Me	Me	71	>98:2	(<i>S,R,S</i>)- 117
6	(<i>S,S</i>)- 110	Boc	Bn	Me	Me	(41 %) ^b	(>68:32)	(<i>S,R,S</i>)- 118
7	(<i>S,S</i>)- 111	Z	Me	Me	Me	(38 %) ^b	(>77:23)	(<i>S,R,S</i>)- 119
8	(<i>S,S</i>)- 112	Z	<i>iPr</i>	Me	Me	(41 %) ^b	(>80:20)	(<i>S,R,S</i>)- 120

^a bestimmt durch HPLC (Säule: Reprosil); ^b Mehrere nicht identifizierte Nebenprodukte.

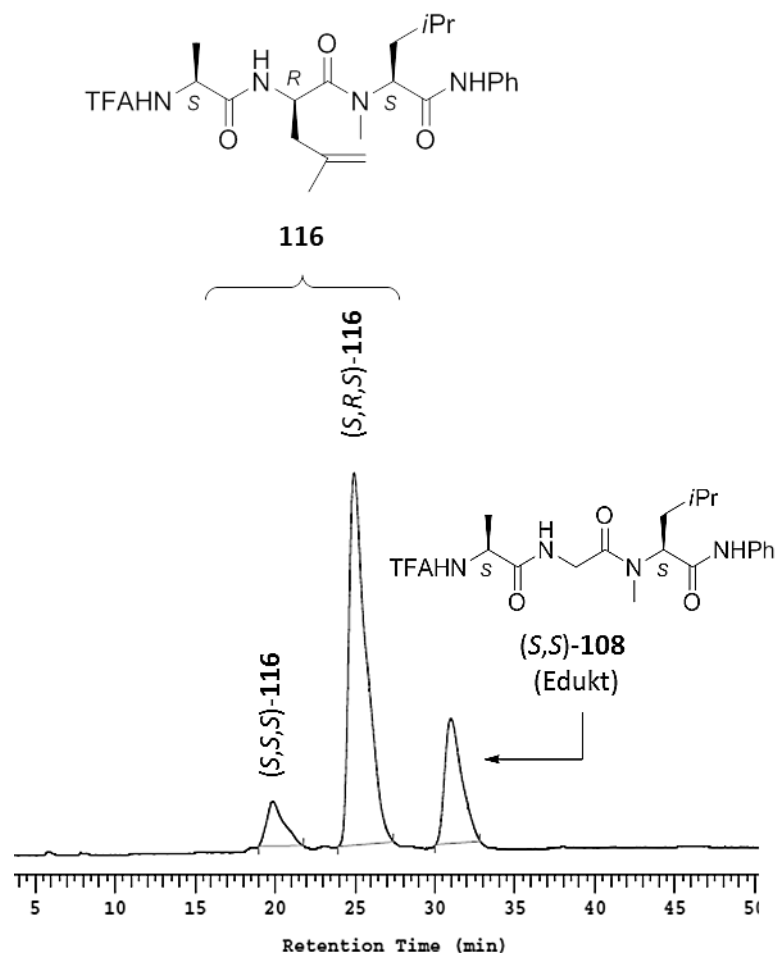
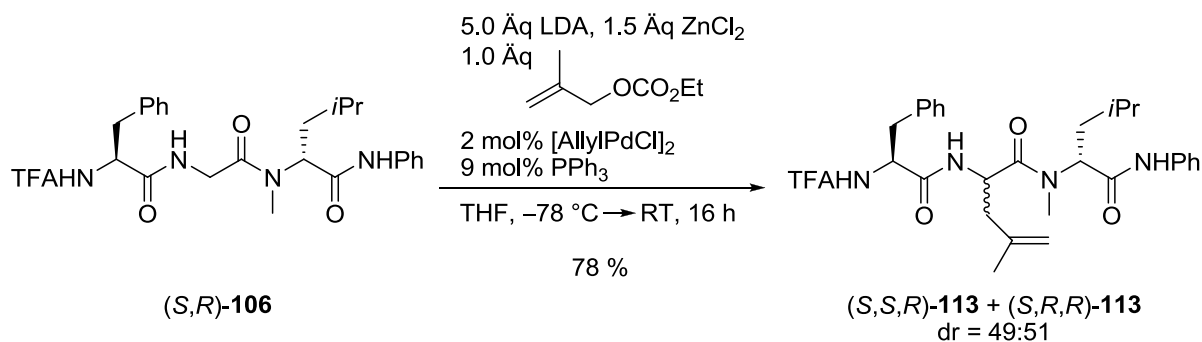


Abbildung 3-6: HPLC-Chromatogramm des Rohproduktes der Pd-katalysierten Allylischen Alkylierung von (S,S) -**108** (Säule: Reprisil).

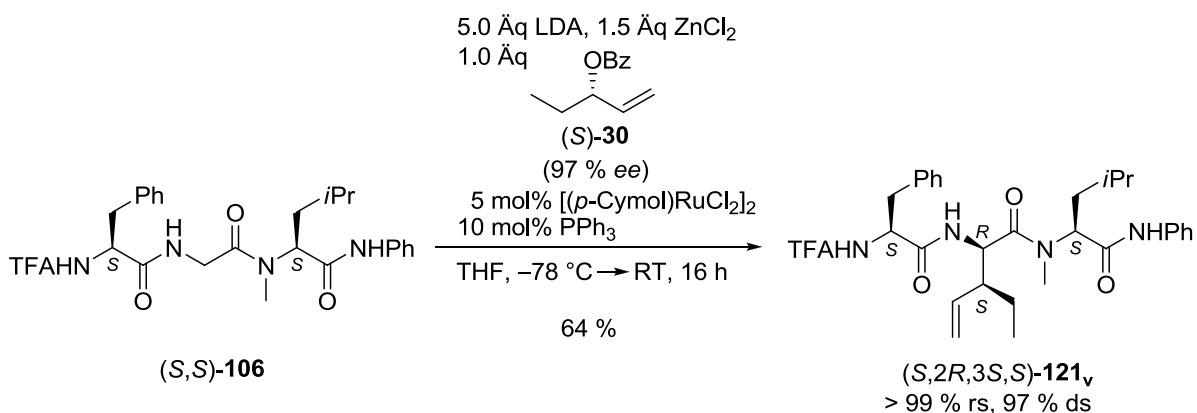
Bisher enthielten alle getesteten Ausgangspeptide ausschließlich (S) -konfigurierte Aminosäuren. Mit dem Tripeptid (S,R) -**106** wurde nun der Einfluss der Konfiguration der C-terminalen Aminosäure untersucht. Die Tripeptidallylierung mit 2-Methylallyl-ethyl-carbonat lieferte trotz guter Ausbeute lediglich ein 50:50-Diastereomergemisch der dehydroleucinhaltigen Tripeptide (S,S,R) - und (S,R,R) -**113**, was auf einen *mismatched*-Fall bei der Doppelinduktion hindeutet. Dieses Beispiel demonstriert deutlich den Einfluss der Konfiguration beider das Glycin flankierenden Aminosäuren auf den stereochemischen Verlauf der Pd-katalysierten Allylierung von internen Tripeptidamidenolaten.



Schema 3-39: Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von dem Tripeptid (S,R) -**106**.

3.3.4 Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen von Tripeptidamidenolaten

In Pd-katalysierten Allylierungen werden ausgehend von linearen oder verzweigten Substraten mit terminaler Doppelbindung bevorzugt lineare Produkte gebildet. Um Zugang zu den verzweigten Produkten zu erhalten, wurde nun zu dem Ru-Katalysatorsystem $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2/\text{PPh}_3$ (**K1a**) gewechselt (Schema 3-40). Um analytische Probleme bei der Identifikation von Nebenregio- und Nebendiastereoisomeren zu vermeiden wurde das enantiomerenreine, verzweigte Allylbenzoat (*S*)-**30** gewählt, welches schon in der Allylierung von Aminosäuren und Dipeptiden gute Ergebnisse lieferte. Die Umsetzung von (*S*)-**30** mit dem Tripeptid (*S,S*)-**106** führte zur regioselektiven Bildung des verzweigten Allylierungsprodukts (*S,2R,3S,S*)-**121_v**. HPLC- und NMR-Analysen zeigte eine exzellente Diastereoselektivität von 97 %. Das HPLC-Chromatogramm von (*S,2R,3S,S*)-**121_v** ist in Abbildung 3-15 dargestellt. Es wurden nur zwei Diastereomere gefunden, was auf einen vollständigen Chiralitäts-transfer vom Allylsubstrat auf das β -Stereozentrum der neu aufgebauten Aminosäure schließen lässt.



Schema 3-40: Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Tripeptid (*S,S*)-**106** mit dem enantiomerenreinen Allylbenzoat (*S*)-**30**.

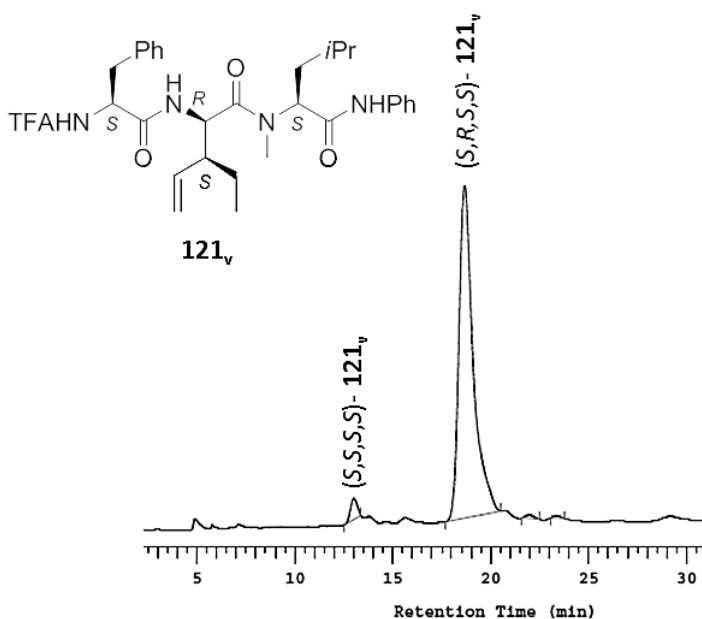
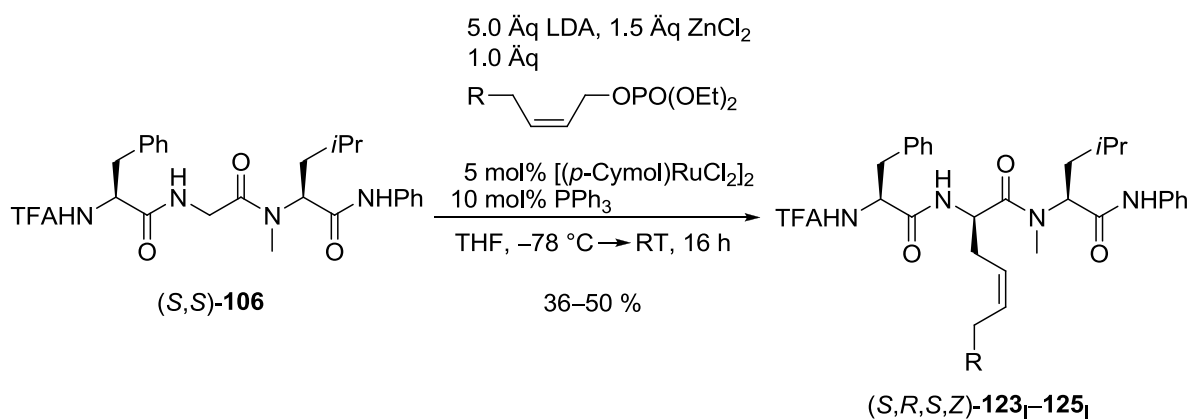


Abbildung 3-7: HPLC-Chromatogramm des Produkts (*S,2R,3S,S*)-**121_v** aus der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung von (*S,S*)-**106** mit (*S*)-**30** (Säule: Reprosil).

Eine weitere Stärke des Ru-Katalysators $[(p\text{-Cymol})\text{RuCl}_2]_2/\text{PPh}_3$ ist die isomerisierungsfreie Umsetzung linearer, (Z)-konfigurierter Allylsubstrate. Ob dies auch mit Tripeptiden möglich ist, wurde in der Umsetzung der Allylphosphate (Z)-**122**, (Z)-**14** und (Z)-**16** mit dem Tripeptid (S,S)-**106** untersucht (Tabelle 3-24). Ru-katalysiert wurden in allen Fällen regio- und stereoselektiv die erwarteten (Z)-konfigurierten Produkte (S,R,S,Z)-**123**–**125**₁ gebildet. Verzweigte Nebenprodukte konnten nicht isoliert werden und waren in den HPLC-Chromatogrammen der Rohprodukte nur in Spuren zu erkennen (Abbildung 3-16). Die Diastereoselektivität lag in allen Fällen bei exzellenten 94–98 %, jedoch bei moderaten Ausbeuten von nur 36–50 %. Es konnten zudem 33–50 % des Ausgangspeptids (S,S)-**106** zurückgewonnen werden. Dies spiegelt die niedrigere Reaktivität des Ru-Systems im Vergleich zur Pd-Version wider. Eine Erhöhung des Nucleophil/Allylsubstrat-Verhältnisses in der Ru-katalysierten Tripeptidallylierung sollte, vergleichbar zu den Dipeptidallylierungen (s. Tabelle 3-19), zu höheren Ausbeuten führen. Dies wurde an dieser Stelle jedoch nicht weiter verfolgt.

Tabelle 3-24: Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von dem Tripeptid (S,S)-**106** mit linearen, (Z)-konfigurierten Allylphosphaten.



Eintrag	Allyl-substrat	R	Ausbeute [%]	dr* (S,R,S):(S,S,S)	Hauptprodukt
1	(Z)- 122	C ₂ H ₅	47	98:2	(S,R,S,Z)- 123 ₁
2	(Z)- 14	OPMP	50	98:2	(S,R,S,Z)- 124 ₁
3	(Z)- 16	OBn	36	94:6	(S,R,S,Z)- 125 ₁

* bestimmt durch HPLC (Säule: Reprosil).

3.3.5 Aufklärung der absoluten Konfiguration der Allylierungsprodukte

Bisher wurde die absolute Konfiguration des durch Allylierung neu aufgebauten Stereozentrums am Tripeptid nur in einem Fall von S. Datta aufgeklärt. Er verglich dabei eine hydrierte Probe eines dehydroleucinhaltigen Tripeptids mit einem analogen Tripeptid, welches ein natürliches (S)-Leucin enthielt.

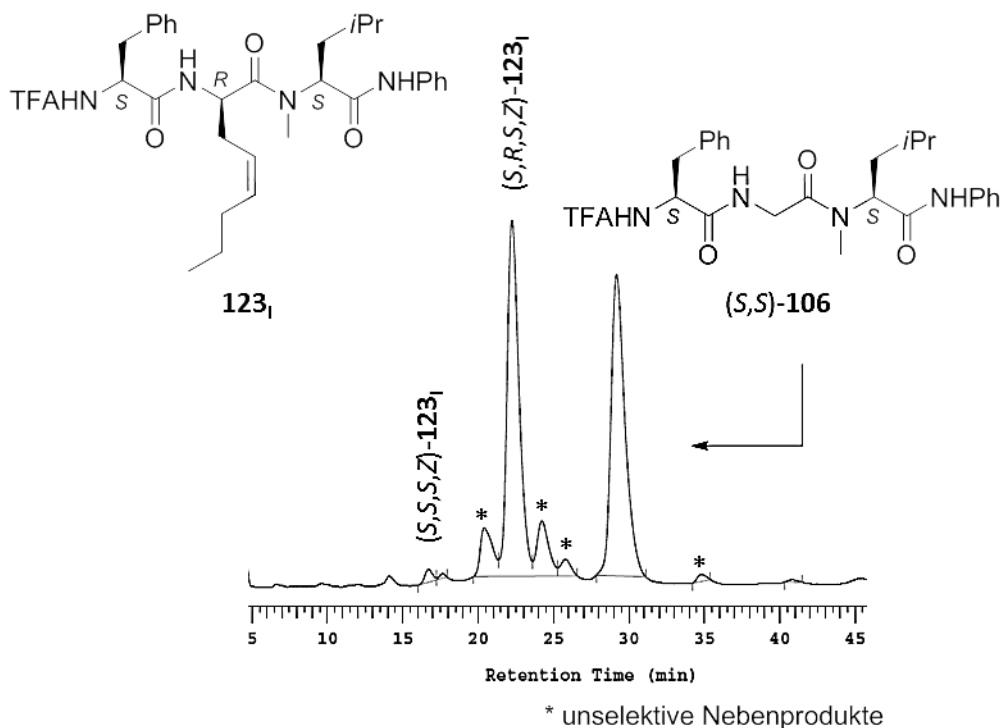
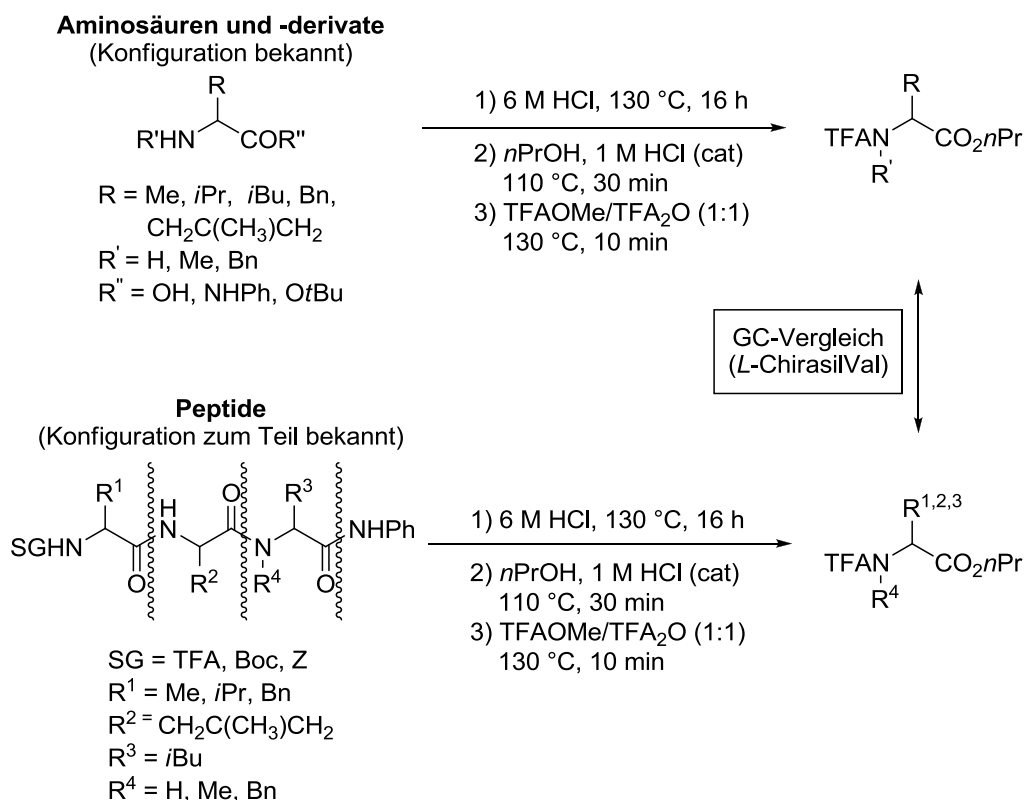


Abbildung 3-8: HPLC Chromatogramm des Rohprodukts der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung von *(S,S)*-**106** mit *(Z)*-**122** (Säule: Reprisil).

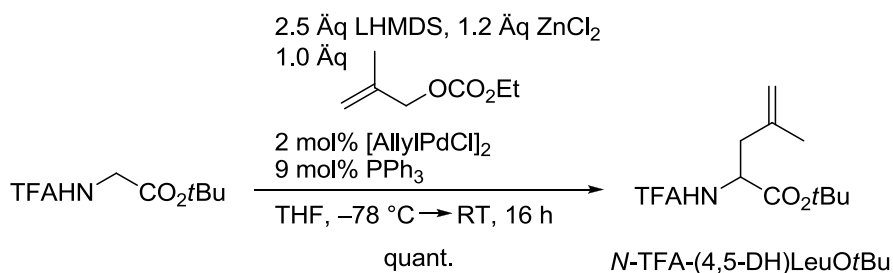
Hier wurde nun ein alternativer Ansatz zur Aufklärung der absoluten Konfiguration verfolgt. Es sollte eine Totalhydrolyse der Allylierungsprodukte und GC-Analyse der (derivatisierten) Fragmente durchgeführt werden. Die absolute Konfiguration sollte anschließend durch Vergleich der Retentionszeiten mit denen von Referenzen bekannter Konfiguration erfolgen (Schema 3-41).^[156]

Dazu wurden zunächst racemische Referenzen aller in den Peptiden vorkommenden Aminosäuren ggfs. hergestellt (Schema 3-42), zu *N*-TFA-geschützten *n*-Propylestern derivatisiert und gaschromatographisch auf einer chiralen *L*-ChirasilVal- sowie auf einer Lipodex-E-Säule vermessen. Abgesehen von den *N*-alkylierten Aminosäurederivaten konnten so in allen Fällen die beiden Enantiomere der racemischen Referenzen gaschromatographisch getrennt werden. Auf der Lipodex-E- jedoch nicht auf der *L*-ChirasilVal-Säule wiesen die Peaks ein starkes „Tailing“ auf. Damit ist die letztere wesentlich besser für diese Aufgabenstellung geeignet. Auf dieser Säule eluieren die (*R*)-Enantiomere der Aminosäuren bekanntermaßen stets vor den (*S*)-Enantiomeren, was auch durch Vermessen von Referenzen bekannter Konfiguration bestätigt werden konnte.

Als nächstes erfolgte die Totalhydrolyse von acht Tripeptid-Proben aus der Pd-katalysierten Allylischen Alkylierung. Die so erhaltenen Fragment-Aminosäuren wurden, wie zuvor auch die Referenzsubstanzen, zu *n*-Propylestern umgesetzt, und die Aminogruppen wurden zu Trifluoracetamiden derivatisiert. Diese drei Schritte konnten ohne Aufarbeitung nacheinander durchgeführt werden. Praktisch erfolgte dies durch Reaktion in einem regelbaren Heizblock. Dadurch war eine parallele Totalhydrolyse und Derivatisierung mehrerer Proben ohne Probleme möglich. Zuletzt wurde eine GC-Analyse der derivatisierten Fragmentmischungen und Vergleich der gemessenen Retentionszeiten mit denen von Referenzen mit bekannter Konfiguration durchgeführt.



Schema 3-41: Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von in der Pd-katalysierten Allylischen Alkylierung neu aufgebauten Aminosäuren.^[156]



Schema 3-42: Synthese von racemischem *N*-TFA-4,5-Dehydroleucin-*tert*-butylester.

Bei den erhaltenen Ergebnissen zeichnete sich ein klares Bild ab:

- In den Pd-katalysierten Allylierungen von Tripeptiden mit zwei flankierenden (*S*)-konfigurierten Aminosäuren wird stereoselektiv ein (*R*)-Stereozentrum am Glycinfragment aufgebaut.
- Haben die *N*- und *C*-terminale Aminosäure jedoch unterschiedliche Konfigurationen, liegt ein *mismatched*-Fall bei der Doppelinduktion vor und das Produktpeptid wird unselektiv als eine Mischung der beiden Epimere gebildet.

Zwei typische Gaschromatogramme der hydrolysierten und derivatisierten Allylierungsprodukte ((*S,R,S*)-**113** und (*S,R,R*)/(*S,S,R*)-**113**) sind in Abbildung 3-17 gezeigt. Eine genaue Bestimmung des ursprünglichen *ee*-Wertes der einzelnen Aminosäuren ist mit dieser Methode nicht möglich, da bei der Totalhydrolyse der Peptide eine deutliche Racemisierung (ca. 2-25 %) aller Aminosäuren auftritt.^[157] Eine schnelle qualitative Bestimmung der absoluten Konfiguration der in der Allylischen Alkylierung neu aufgebauten Aminosäure ist dennoch sehr gut möglich.

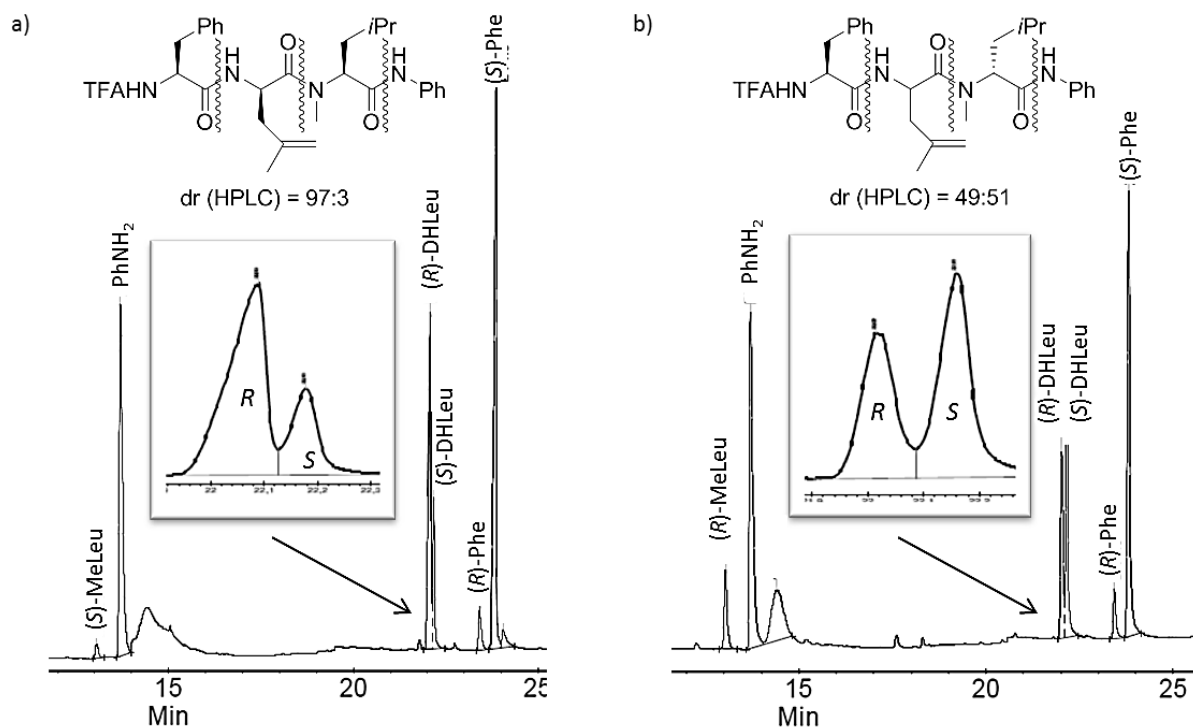


Abbildung 3-9: GC-Chromatogramme der Totalhydrolysate von den Produkten a) (*S,R,S*)-**113** und b) (*S,S,R*)/(*S,R,R*)-**113** aus der Pd-katalysierten Allylischen Alkylierung; Säule: *L*-Chirasilval.

Das gleiche Verfahren wurde an den Aminosäurederivaten **A**, **B** und **C** (Abbildung 3-18) und Peptiden, die solche enthalten, getestet. In allen Fällen fand eine Zersetzung (nur) der ungesättigten Aminosäuren unter den Totalhydrolysebedingungen statt. Es konnten auch keine charakteristischen Fragmente im GC-Chromatogramm identifiziert werden, welche eindeutig auf die ursprüngliche Konfiguration schließen lassen. Hier zeigen sich die Grenzen dieser Methode. In solchen Fällen könnten die Referenzen, sowie die Analytpeptide, vor der Totalhydrolyse einer katalytischen Hydrierung unterzogen werden, um diese Anfälligkeit gegen die Totalhydrolysebedingungen zu umgehen. Dies wurde an dieser Stelle jedoch nicht weiter verfolgt.

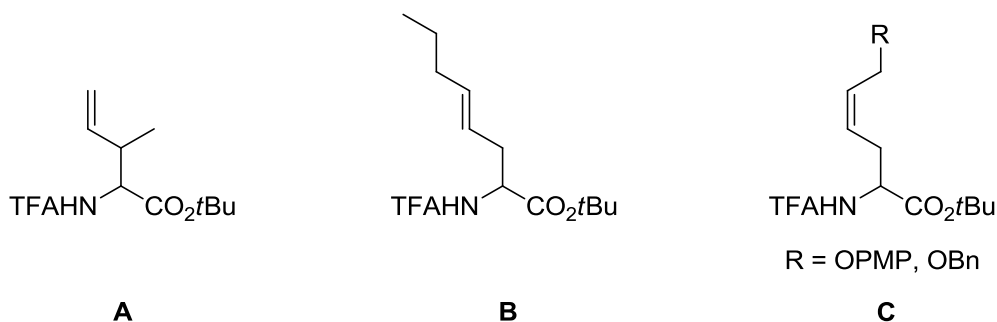


Abbildung 3-18: Für Totalhydrolyse/Derivatisierung/GC-Analyse nicht (direkt) verwendbare Aminosäuren.

3.4 Palladium- und Ruthenium-katalysierte Allylische Alkylierungen von Tetrapeptiden

Die aus den Allylierungen der Dipeptidesterenolate und der internen Tripeptidenolate gewonnenen Erkenntnisse sollten nun kombiniert und zur Pd- und Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung an Tetrapeptiden genutzt werden. Dazu sollten die Tetrapeptide **126** und **127** synthetisiert werden und als Nucleophile in der Allylischen Alkylierung eingesetzt werden (Abbildung 3-19). Es sollten zwei unterschiedliche Ziele verfolgt werden:

- Chemoselektive Allylierungen am Glycinesterenolat neben einem Glycinamid bei Verwendung des Tetrapeptidesters **126**: Die chemoselektive Deprotonierung sollte durch Wahl einer geeigneten Base erfolgen.
- Chemoselektive Allylierung am Glycinamidenolat bei Verwendung des Tetrapeptids als freie Säure **127**: In Anlehnung an Seebach, sollte dabei das Carboxylat die C-terminale Glycineinheit vor Enolatbildung schützen.^[158]

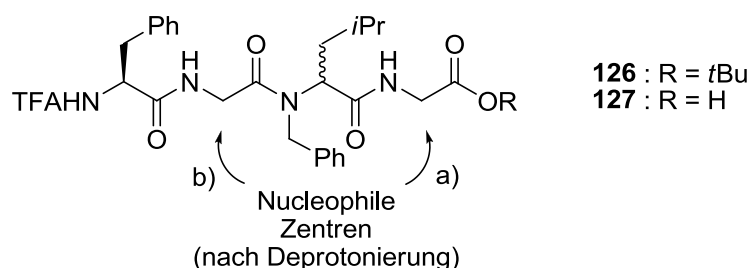
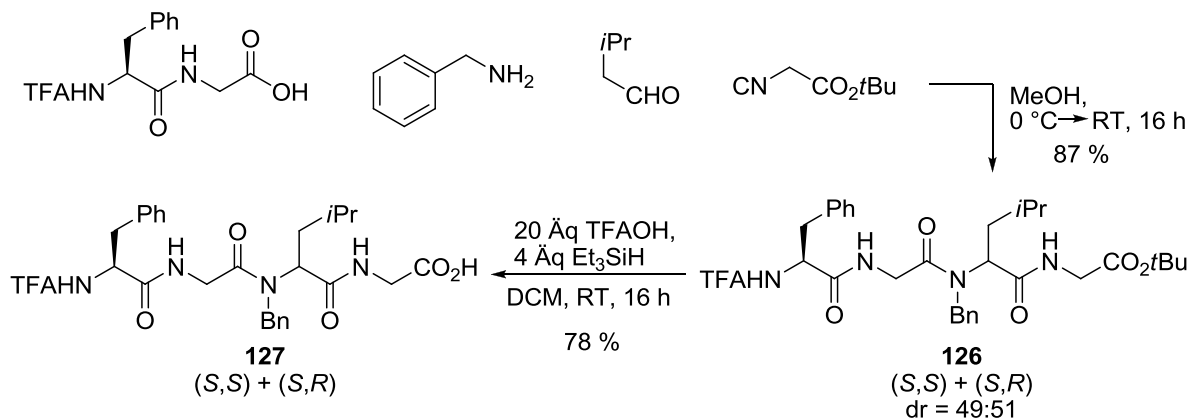


Abbildung 3-19: Zieltetrapeptide **126**–**127** als Substrate für die ÜM-katalysierte Allylische Alkylierung.

3.4.1 Synthese der Peptidsubstrate

Zunächst erfolgte die Synthese der für die Allylische Alkylierung benötigten Tetrapeptide **126** und **127**. Dazu wurde die Dipeptidsäure (*S*)-TFAPheGlyOH mit Benzylamin, *iso*-Butyraldehyd und 2-Iso-cyano-essigsäure-*tert*-butylester in einer Ugi-Reaktion umgesetzt. Es wurde in sehr guter Ausbeute der gewünschte Tetrapeptidester **126** als 50:50-Mischung zweier Diastereomere (*S,S* und *S,R*) erhalten. Demnach findet in der Ugi-Reaktion keine Stereinduktion seitens der chiralen Dipeptidsäure statt. Die Spaltung des *tert*-Butylesters mit Trifluoressigsäure lieferte die Tetrapeptidsäure **127**.



Schema 3-43: Synthese des Tetrapeptids **126** durch Ugi-Reaktion und *t*Bu-Esterspaltung zu **127**.

3.4.2 Pd- und Ru-katalysierte Allylierung von einem Tetrapeptid

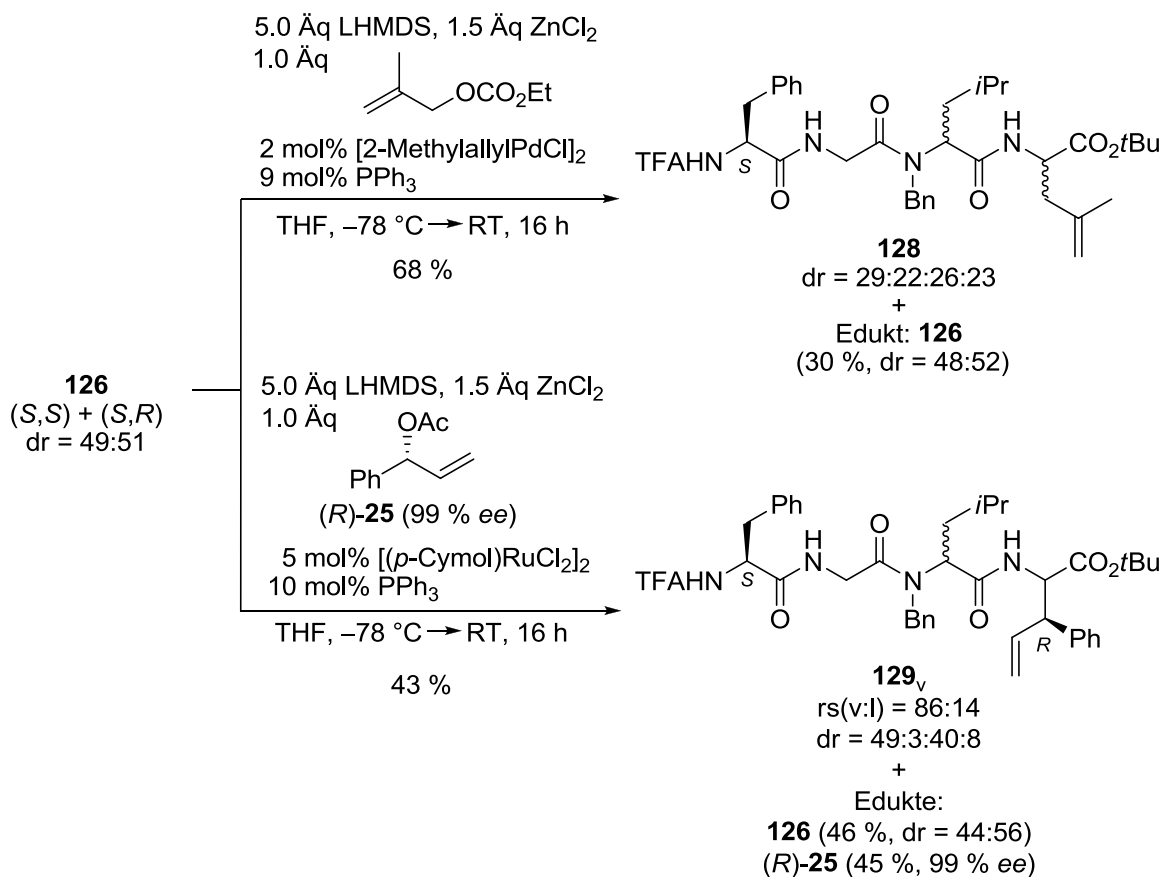
Mit den so erhaltenen Tetrapeptiden **126** und **127** wurden nun Pd- und Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen durchgeführt. Als erstes wurden in parallelen Reaktionen der Tetrapeptidester **126** Pd-katalysiert mit 2-Methylallyl-ethyl-carbonat und Ru-katalysiert mit dem enantiomerenreinen Allyl-acetat (*R*)-**25** umgesetzt (Schema 3-44). Als Base kamen dabei 5 Äquivalente LHMS zum Einsatz. Durch die Wahl dieser schwächeren Base ($pK_{s,H} = 26$), im Vergleich zu LDA ($pK_{s,H} = 36$), welche zuvor zur Erzeugung der internen Tripeptidamidenolate verwendet wurde, und die genaue Dosierung sollte hier eine selektive Bildung des Enolats am Glycinester ($pK_s \approx 23-24$) neben dem Glycinamid ($pK_s \approx 26-27$) erreicht werden. Als Pd-Katalysator wurde 2-Methylallyl-palladiumchlorid-Dimer verwendet, um eine Kontamination der Produkte mit unsubstituierten Allylgruppen zu vermeiden. Wie erhofft, konnten so die erwünschten Allylierungsprodukte **128** und **129**, in moderater bis guter Ausbeute erhalten werden.

In der Pd-katalysierten Variante wurde ausgehend vom Peptid **126** (dr = 49:51) eine annähernd äquimolare Mischung von vier Diastereomeren des Produkts **128** gebildet. Das reisolierte Ausgangspeptid wies das anfängliche Diastereomerenverhältnis auf. Dies lässt auf eine ähnliche Reaktivität der beiden Peptiddiastereomere schließen. *H,H*-NOESY-Messungen haben die chemo-selektive Allylierung am Glycinester bestätigt. Die fehlende Stereoinduktion des benachbarten Leucins ist insofern nicht verwunderlich, als dass die *N*-Benzylierung keine Beteiligung des Leucins an der Chelatisierung des Zn-Esterenolats zulässt. Ähnliche Zusammenbrüche der Diastereoselektivitäten wurden zuvor von J. Deska in der Pd-katalysierten Allylierung von *N*-alkylierten Dipeptidestern beobachtet.^[151]

Die Ru-katalysierte Umsetzung von (*R*)-1-Phenylallylacetat ((*R*)-**25**) mit dem Tetrapeptid **126** lieferte ebenso eine Mischung von vier diastereomeren Produkten **129**. Das reisolierte Ausgangspeptid **126** zeigte auch hier keine Anreicherung eines der Diastereomere. Die relative Konfiguration des *N*-terminalen (*S*)-Phenylalanins hat somit keinen Einfluss auf die Reaktivität der beiden Peptiddiastereomere. Es wurden mit einer Regioselektivität von 86 % bevorzugt die verzweigten Produkte gebildet. Die beobachtete (simple) Diastereoselektivität von ca. 85–90 % lässt sich auf den diastereoselektiven Angriff des Nucleophils am unsymmetrischen Allylrutheniumkomplex erklären. Das Auftreten von nur vier aus acht möglichen Diastereomeren lässt auf einen vollständigen Chiralitäts-transfer vom Allylsubstrat auf das β -Stereozenrum der neu aufgebauten Aminosäure schließen. Eine schwache Racemisierung am reisolierten Allylsubstrat (*R*)-**25**, wie zuvor in den Dipeptidester-Allylierungen, fand hier nicht statt.

In einer dritten Reaktion wurde die Tetrapeptidsäure **127** Pd-katalysiert mit 2-Methylallyl-ethyl-carbonat umgesetzt. In diesem Fall wurde die stärkere Base LDA im Überschuss (6 Äq) verwendet um die Bildung des internen Tetrapeptidamidenolats zu ermöglichen. Hierbei konnte jedoch lediglich eine Zersetzung des Ausgangspeptids **127** beobachtet werden.

Zur Bestimmung der Diastereomeren- und Regioisomeren-Verhältnisse in den Tetrapeptid-allylierungen wurden mehrere Analysemethoden angewandt. Durch Auswertung und Kombination von 1D- und 2D-NMR-, GC-, HPLC- und LC/MS-Daten der Allylierungsprodukte sowie der reisolierten Edukte konnten so die entsprechenden Selektivitäten ermittelt werden. Zusätzlich wurde mit dem allylierten Tetrapeptid **128**, wie zuvor mit den Tripeptiden, eine Totalhydrolyse, Derivatisierung und GC-Analyse der Fragmente durchgeführt. Es zeigte sich, dass in der Summe der Dehydroleucinrest, wie erwartet, im Enantiomerenverhältnis von ca. 50:50 vorlag (Abbildung 3-20).



Schema 3-44: Pd- und Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von dem Tetrapeptidester **126**.

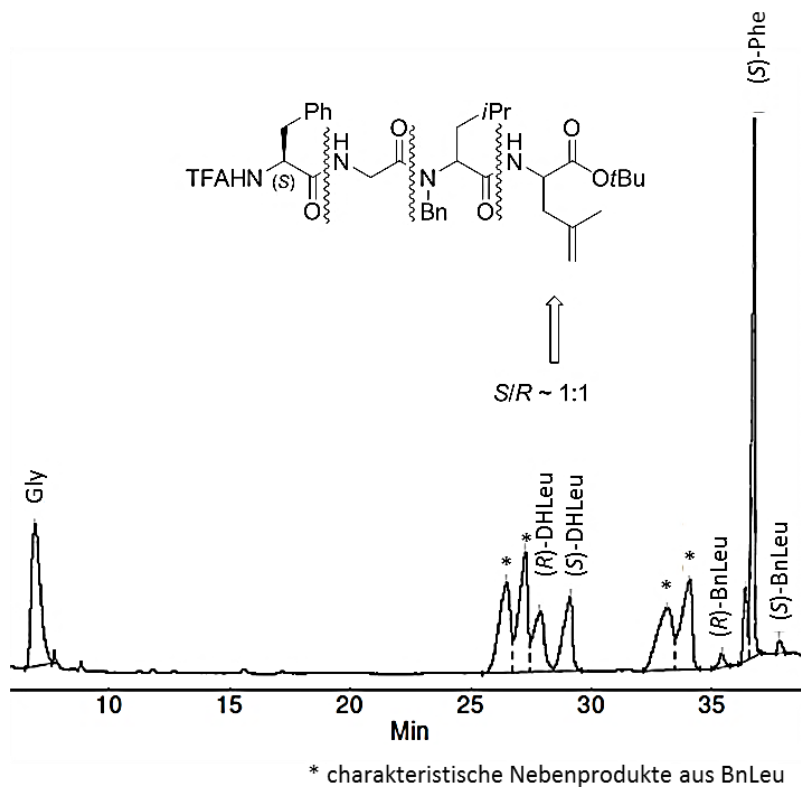


Abbildung 3-20: GC-Chromatogramm des Totalhydrolysats des Tetrapeptids **128** (Säule: L-Chirasilval).

4

Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Angaben

¹H-NMR-Spektren wurden mit einem 400 MHz-Kernresonanzspektrometer (Bruker AVII 400) oder 500 MHz-Kernresonanzspektrometern (Bruker DRC 500 bzw. Bruker AV500) gemessen. Als Lösungsmittel wurde, soweit nicht anders erwähnt, Deuteriochloroform verwendet. Die Spektren wurden auf das Lösungsmittel kalibriert (CDCl₃: δ = 7.26). Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe der Software MestRe C 4.8.6. Abkürzungen: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, dd = Dublett von Dublett, q = Quartett, m (Mittelpunkt angegeben) = Multiplett, m (Intervall angegeben) = Überlagerung mehrerer Signale („Signalhaufen“). Die chemischen Verschiebungen sind δ -Werte und werden in ppm angegeben.

¹³C-NMR-Spektren wurden mit einem Kernresonanzspektrometer Bruker AVII 400 bei einer Messfrequenz von 100 MHz bzw. mit Kernresonanzspektrometer Bruker DRC 500 bzw. Bruker AV500 bei 125 MHz aufgenommen und sind breitbandentkoppelt. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett (quartäres C-Atom), d = Dublett (CH-Gruppe), t = Triplett (CH₂-Gruppe), q = Quartett (CH₃-Gruppe).

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

Optische Drehwerte wurden mit einem Polarimeter der Firma PerkinElmer (Model 341) in einer auf 20±0.1 °C thermostatisierten 1 dm-Küvette gemessen. Als Strahlungsquelle diente eine Natrium-

dampflampe ($\lambda = 589 \text{ nm}$). Die $[\alpha]_D$ -Werte (spezifische Rotation) wurden nach Eingabe der Konzentration vom Messgerät berechnet.

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden Fertigfolien „Polygram® SIL G/UV₂₅₄“ der Firma Fluka verwendet. Die Detektion erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht, mit Iod oder mit Kaliumpermanganat- bzw. Cer-Molybdat-Lösungen als Tauchreagenzien.

Säulenchromatographie wurde zum Teil manuell durchgeführt mit Kieselgel der Porengröße 60-120 μm und, soweit nicht ausdrücklich vermerkt, mit Hexan-Ethylacetat- oder Petrolether-Ethylacetat-Mischungen als Laufmittel. Die Detektion erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie. Zum Teil wurden säulenchromatographische Trennungen mittels einer automatisierten Flash-LC-Apparatur Grace der Firma Reveleris durchgeführt. Dafür wurden vorgepackte Kieselgelsäulen der Hersteller Reveleris und RediSep verwendet. Die Elution erfolgte mit Mischungen aus Petrolether und Ethylacetat. Zur Detektion der einzelnen Komponenten wurde i. d. R. die UV-Absorption bei den Wellenlängen 210 nm und 254 nm sowie die Lichtstreuung mittels eines ELSD-Detektors gemessen.

Gaschromatographie (GC-FID, GC-MS) wurde mittels der Gaschromatographen Shimadzu GC-2010 und Varian CP-3380 durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der PC-Software GC(MS)Solution (Shimadzu) bzw. Galaxie (Varian). Als Trennphase diente eine CP-Chirasil-Dex-CB- bzw. L-Chirasil-Val-Kapillarsäule (jeweils 25 m x 0.25 mm, 0.25 μm). Als Trägergas wurde i. d. R. Stickstoff verwendet. Die Detektion erfolgte mittels eines FID-Detektors bzw. im Falle des Shimadzu Gerätes wahlweise auch mit dem Massendetektor GCMS-QP2010 Plus.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC-UV) wurde an der Anlage Merck-Hitachi D-7000 durchgeführt. Als Trennphasen dienten eine ReproSil 100 Chiral-NR-Fertigsäule (250 x 4.6 mm, Porengröße 100 Å, Korngröße 8 μm) der Firma Trentec Analysetechnik sowie eine Chiralcel-OB-H- und eine Chiracel-OD-H-Säule der Firma Daicel Chemical Industries (je 250 x 4.6 mm, Korngröße 5 μm). Zur Elution wurde Hexan und Isopropanol verwendet. Die Detektion erfolgte mittels eines Diodenarraydetektors (190–300 nm).

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Massendetektion (HPLC-UV/MS) wurden an der Anlage Shimadzu 10A VP durchgeführt. Als Trennphase diente eine Luna C18(2)-Säule (50 x 4.6 mm, Korngröße 3 μm) der Firma Phenomenex. Zur Elution wurde Acetonitril/Methanol und Wasser verwendet. Die Detektion erfolgte mittels eines Diodenarraydetektors (190–300 nm), sowie eines nachgeschalteten Massendetektors Shimadzu LCMS-2020. Die Erzeugung der Ionen erfolgte mittels Elektrospray-Ionisation (ESI).

Elementaranalysen wurden am Organischen Institut der Universität des Saarlandes von Frau Heike Röser, sowie an der Analytik-Servicestelle der Universität des Saarlandes von Frau Susanne Harling durchgeführt (LecoV CHN 900, Messgenauigkeit >0.5 %).

Hochaufgelöste Massenspektren wurden an der Universität des Saarlandes von Herrn Rudi Thomes mit dem Gerät MAT 95Q der Firma Finnigan (CI) aufgenommen.

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

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

Wasserfreie Lösungsmittel wurden käuflich erworben oder nach den üblichen Verfahren absolutiert: Diethylether, Tetrahydrofuran mit Natrium/Benzophenon, Toluol mit Natrium. Alle Versuche wurden, wenn nicht anders angegeben, unter **Schutzgasatmosphäre** (Stickstoff) durchgeführt.

4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten

Die Reaktionen wurden standardgemäß mit 0.5 mmol des Allylsubstrats durchgeführt.

(1) Herstellung der Basenlösung:

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Schutzgas 335 mg (2.8 Äq/Glycinester, 2.10 mmol) HMDS in 2 ml absolutem THF gelöst. Nach Abkühlen auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 1.17 ml (2.5 Äq/Glycinester, 1.90 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung langsam zugetropft. Das Kältebad wurde entfernt und die farblose Lösung 15 min bei Raumtemperatur gerührt. (Optional kann auch eine kommerziell erhältliche 1 M LHMDS-Lösung in THF verwendet werden).

(2) Herstellung des Li-Enolats:

Die zuvor erhaltene LHMDS-Lösung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und (1.5 Äq/Allylsubstrat, 0.75 mmol) *N*-geschützten Glycinesters in 2 ml absolutem THF zugegeben. Die gelbe Lösung wurde 10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

(3) Herstellung des Zn-Enolats:

Zu der Lösung des Li-Enolats wurde eine Lösung von 123 mg (1.2 Äq/Glycinester, 0.90 mmol) Zinkchlorid, das vorher durch Ausheizen am Hochvakuum getrocknet wurde, in 2.0 ml absolutem THF zugetropft. Zur vollständigen Transmetallierung wurde noch ca. 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

(4) Bereitung der Katalysator-/Substratlösung:

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Schutzgas 6.4 mg (2 mol-%, 10 μmol) Di- μ -chlorobis(*p*-cymol)-chlororuthenium und 5.2 mg (4 mol-%, 20 μmol) Triphenylphosphin in 1.0 ml absolutem THF gelöst. Die tiefrote Lösung wurde kurz bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 0.50 mmol des Allylsubstrats versetzt.

Anschließend wurde die Katalysator-/Substratlösung zu der $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalten Zinkenolatlösung gegeben. Über Nacht wurde die klare gelbe Lösung unter Rühren im Kältebad auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde mit Ether verdünnt und mit 1 M KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 2: Synthese 5-substituierter 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-one^[142]

(1) Aktivierung von Zinkpulver:

Zur Aktivierung wurde Zinkpulver 2 min mit 10 % Salzsäure behandelt. Dann wurde mit dest. Wasser, Aceton gewaschen und am HV über Nacht getrocknet.

(2) Triethylamin auf Kieselgel:

25 g Kieselgel und 5 ml Triethylamin wurden 1 h in Diethylether gerührt. Das Lösemittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt.

3-Bromopropenylmethylcarbonat^[142] (1.2 mmol) und aktiviertes Zinkpulver (1.5 mmol) wurden nacheinander zu einer Lösung des Aldehyds (1 mmol) in ges. NH₄Cl/THF (9:1; 5 ml) gegeben. Die heterogene Mischung wurde 2 h kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert, der nicht abreagierte Aldehyd durch Rühren mit 1 M NaHSO₃/Na₂S₂O₅-Lösung entfernt (30 min–2 h), die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend mit Et₃N/SiO₂ (1.5 g) in Diethylether (10 ml) für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE/EA, 9:1).

AAV 3: *cis-trans*-Isomerisierung 5-substituierter 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-one^[144]

Ein *cis*-konfiguriertes 5-substituiertes 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-on (5 mmol) wurde in einem 25 ml Rundkolben in 15 ml DCM gelöst, mit 5 mol% Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (306 mg, 0.27 mmol) versetzt und mit DCM aufgefüllt. Der Kolben wurde mit einem Glasstopfen und einer Feststellklammer verschlossen um den Austritt von CO₂ zu minimieren. Die Reaktionsmischung wurde 16–32 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung zügig über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (PE/Et₂O oder PE/EA).

AAV 4: Synthese von *N*-acylierten Homoserinlactonderivaten^[147a]

(1) Herstellung der acylierten Meldrumsäure:

Es wurden 86 mg (0.500 mmol) Caprinsäure, 64 mg (0.525 mmol) DMAP und 113 mg (0.550 mmol) DCC in 5 ml DCM gelöst und bei 0 °C mit 72 mg (0.500 mmol) Meldrumsäure versetzt. Die gelbe Lösung wurde 16 h bei RT gerührt, der Niederschlag abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit 1 M Salzsäure, ges. NaHCO₃-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die acylierte Meldrumsäure wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt verwendet.

(2) Knüpfung zum *N*-acylierten Homoserinlacton:

Es wurden 0.5 mmol des Homoserinlacton-hydrotosylats, 61 mg (0.6 mmol) Triethylamin, sowie die zuvor hergestellte acylierte Meldrumsäure (max. 0.5 mmol) in 15 ml wasserfr. Acetonitril gelöst und 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser gequench, mit 1 M Salzsäure, ges. NaHCO₃-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch (PE/EA = 75:25) gereinigt.

AAV 5: Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Dipeptidesterenolaten

Die Reaktionen wurden standardgemäß mit 1 mmol des Allylsubstrats durchgeführt.

(1) Herstellung der Basenlösung:

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Schutzgas 1.14 g (3.5 Äq/Peptid, 7.08 mmol) HMDS in 2 ml absolutem THF gelöst. Nach Abkühlung auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 3.9 ml (3.1 Äq/Peptid, 6.23 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung langsam zugetropft. Das Kältebad wurde entfernt und die farblose Lösung 15 min bei Raumtemperatur gerührt.

(2) Herstellung des Zn-Enolats:

Die zuvor hergestellte LHMDS-Lösung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Dazu wurden 2 Äq (2.00 mmol) des *N*-trifluoracetyl-geschützten Dipeptid-*tert*-butylesters zusammen mit 327 mg (1.2 Äq/Peptid, 2.40 mmol), zuvor am HV ausgeheizten, Zinkchlorid in 4 ml absolutem THF zugetropft. Vor Zugabe der Katalysator-/Substratlösung wurde zur vollständigen Transmetallierung noch ca. 45 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

(3) Bereitung der Katalysator-/Substratlösung:

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Schutzgas 30.6 mg (5 mol%, 50 μmol) Di- μ -chlorobis(*p*-cymol)-chlororuthenium und 26.2 mg (10 mol%, 100 μmol) Triphenylphosphin in 2.0 ml absolutem THF gelöst. Die tiefrote Lösung wurde kurz bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1.00 mmol des Allylsubstrats versetzt.

Anschließend wurde die Katalysator-/Substratlösung zu der $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalten Zinkenolatlösung gegeben. Über Nacht wurde die klare gelbe Lösung unter Rühren im Kältebad auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde mit Ether verdünnt und mit 1 M KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt, eine analytische Probe entnommen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 6: Esterenolat-Claisen-Umlagerung von Dipeptidallylestern^[152]

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgas 1.61 g (5 Äq/Glycinester, 10.0 mmol) HMDS in 2 ml absolutem THF gelöst. Nach Abkühlung auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 5.00 ml (4.0 Äq/Glycinester, 8.00 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung langsam zugetropft. Das Kältebad wurde entfernt und die farblose LHMDS-Lösung 15 min bei RT gerührt. In einem zweiten ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgas 327 mg, zuvor am HV ausgeheiztes, Zinkchlorid (2.40 mmol, 1.2 Äq) und 2.00 mmol eines *N*-geschützten Dipeptidallylesters in 10 ml THF gelöst. Beide Schlenkkolben wurden auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Unter kräftigem Rühren wurde die Basenlösung mittels einer Transferkanüle zu der Dipeptidesterlösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether verdünnt, mit 1 M Salzsäure gequenchet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Rohsäure wurde in der Regel ohne weitere Aufreinigung nach AAV 7 (Veresterung mit Kaliumcarbonat und Methyljodid in DMF) zum Methyl ester umgesetzt.

AAV 7: Veresterung mit Kaliumcarbonat und Methyljodid in DMF

Es wurden 2.00 mmol der Carbonsäure und 255 mg (2.40 mmol, 1.2 Äq) Kaliumcarbonat in 10 ml DMF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 372 mg (6.00 mmol, 3 Äq) Methyljodid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Na₂S₂O₃-Lösung versetzt, mit EA extrahiert, mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 8: Tripeptidknüpfung durch Aktivierung mit T3P®^[155]

Es wurden eine *N*-geschützte Dipeptidsäure (1.00 mmol), 121 mg (1.20 mmol) *N*-Methylmorpholin, 955 mg des Aktivierungsreagenzes T3P® (50 % in Ethylacetat, 1.50 mmol), sowie 1.00 mmol eines *N*-alkylierten Leucinanilids bei 0 °C in 10 ml Dichlormethan gelöst und 16 h bei RT gerührt. Es wurde mit Wasser gequench, mit Ethylacetat extrahiert und mit ges. NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 9: Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamid-enolaten

Die Reaktionen wurden standardgemäß mit 0.4 mmol des Allylsubstrats durchgeführt.

(1) Herstellung der Basenlösung:

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Schutzgas 213 mg (5.3 Äq/Peptid, 2.10 mmol) Diisopropylamin in 2 ml absolutem THF gelöst. Nach Abkühlung auf -30 °C wurden 1.29 ml (5.0 Äq/Peptid, 2.00 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung langsam zugetropft. Das Kältebad wurde entfernt und die farblose Lösung 15 min bei Raumtemperatur gerührt.

(2) Herstellung des Zn-Enolats:

Die zuvor hergestellte LDA-Lösung wurde auf -78 °C abgekühlt und 1 Äq (0.40 mmol) *N*-trifluoracetyl-geschütztes Tripeptidanilid zusammen mit 83.0 mg (1.5 Äq/Peptid, 0.60 mmol), zuvor am HV ausgeheizten, Zinkchlorids in 6 ml absolutem THF zugegeben. Zur vollständigen Transmetallierung wurde die violette Lösung innerhalb von ca. 45 min auf -50 °C erwärmt.

(3) Bereitung der Katalysator-/Substratlösung:

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden unter Schutzgas 2.9 mg (2 mol-%, 8 µmol) Allylpalladiumchlorid-Dimer und 9.6 mg (9 mol-%, 36 µmol) Triphenylphosphin in 2.0 ml absolutem THF gelöst. Die gelbe Lösung wurde kurz bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 0.40 mmol des Allylsubstrats versetzt.

Anschließend wurde die Katalysator-/Substratlösung zu der -78 °C kalten Zinkenolatlösung gegeben. Über Nacht wurde die klare gelbe Lösung unter Rühren im Kältebad auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde mit Ether verdünnt und mit 1 M KHSO₄-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen

über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt, eine analytische Probe entnommen und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 10: Totalhydrolyse/Derivatisierung von Aminosäuren und Peptiden zur GC-Analyse

Zur Totalhydrolyse wurde die zu analysierende Probe (10–30 mg) in 6 M Salzsäure (2 ml) für 24 h auf 110 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde bis zur Trockene im N₂-Strom eingeeengt. Anschließend wurde der Rückstand in *n*-Propanol (2 ml) aufgenommen, mit einer katalytischen Menge 4 M Salzsäure versetzt und für 25 min auf 110 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde das überschüssige *n*-Propanol im N₂-Strom entfernt. Der Rückstand wurde mit 1 ml einer 1:1-Mischung von Trifluoressigsäuremethylester versetzt und für 10 min auf 130 °C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde im N₂-Strom zur Trockene eingeeengt, in 1 ml DCM aufgenommen und über eine chirale GC-Säule analysiert. Die Zuordnung der Peaks, und damit die Bestimmung der absoluten Konfiguration der einzelnen Aminosäuren, erfolgten durch Vergleich mit Referenzen bekannter Konfiguration.

GC-Säule: L-ChirasilVal, 25 m x 0.25 mm, N₂, FID.

Methode: 80 °C (4 min), 4 °C/min, 110 °C (0 min), 5 °C/min, 180 °C (2 min).

Referenzdaten der *N*-TFA-geschützten Aminosäure-*n*-propylester:

$t_R((R)\text{-Ala}) = 8.76'$, $t_R((S)\text{-Ala}) = 9.55'$;

$t_R((R)\text{-Val}) = 10.81'$, $t_R((S)\text{-Val}) = 11.35'$;

$t_R(\text{Gly}) = 12.55'$;

$t_R((R)\text{-MeLeu}) = t_R((S)\text{-MeLeu}) = 13.11'$;

$t_R((R)\text{-Leu}) = 14.90'$, $t_R((S)\text{-Leu}) = 15.76'$;

$t_R((R)\text{-4,5-DHLeu}) = 22.12'$, $t_R((S)\text{-4,5-DHLeu}) = 22.28'$;

$t_R((R)\text{-Phe}) = 23.65'$, $t_R((S)\text{-Phe}) = 24.02'$;

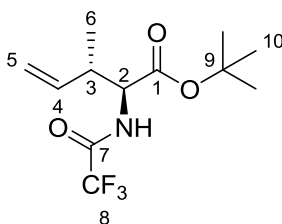
$t_R((R)\text{-BnLeu}) = 24.38'$, $t_R((S)\text{-BnLeu}) = 26.19'$.

4.3 Synthesen der Verbindungen

4.3.1 ((2*S*,3*S*)-3-Methyl-2-trifluoracetylamino-4-pentensäure-*tert*-butylester ((2*S*,3*S*)-2_v))

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 88 mg des Allylbenzoats (*S*)-**1a** (0.50 mmol, 96 % *ee*) mit 171 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 98:2) wurden 128 mg des verzweigten Allylierungsprodukts (2*S*,3*S*)-**2_v** (0.435 mmol, 87 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 97 % *rs*, 95 % *ee*, 83 % *ds*).

DC (Hexan/EA = 9:1): $R_f((2*S*,3*S*)-\mathbf{2}_v) = 0.28$.



Hauptdiastereomer (2*S*,3*S*)-**2_v**, 83 %:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.09$ (d, $^3J_{6,3} = 7.0$ Hz, 3 H, 6-H), 1.48 (s, 9 H, 10-H), 2.82 (m, 1 H, 3-H), 4.47 (dd, $^3J_{2,\text{NH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{2,3} = 4.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.12 (dd, $^3J_{5\text{cis},4} = 17.0$ Hz, $^2J_{5\text{cis},5\text{trans}} = 1.0$ Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.17 (m, 1 H, 5-H_{trans}), 5.67 (ddd, $^3J_{4,5\text{cis}} = 17.5$ Hz, $^3J_{4,5\text{trans}} = 10.5$ Hz, $^3J_{4,3} = 7.5$ Hz, 1 H, 4-H), 6.67 (bs, 1 H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 15.8$ (q, C-6), 28.0 (q, C-10), 40.2 (d, C-3), 56.8 (d, C-2), 83.3 (s, C-9), 115.7 (q, $^1J_{8,\text{F}} = 288$ Hz, C-8), 117.4 (t, C-5), 136.8 (d, C-4), 157.0 (q, $^2J_{7,\text{F}} = 37.5$ Hz, C-7), 168.9 (s, C-1).

Nebendiastereomer (2*R*,3*S*)-**2_v**, 17 %:

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

$\delta = 1.11$ (d, $^3J_{6,3} = 7.0$ Hz, 3 H, 6-H), 1.49 (s, 9 H, 10-H), 2.74 (m, 1 H, 3-H), 5.12 (m, 1 H, 5-H_{cis}), 6.80 (bs, 1 H, NH).

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

$\delta = 15.3$ (q, C-6), 40.6 (d, C-3), 56.5 (d, C-2), 83.5 (s, C-9), 116.9 (t, C-5), 137.5 (d, C-4), 168.7 (s, C-1).

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min, 20 min):

2_v: $t_R(2*R*,3*R*) = 17.57'$ (1 %), $t_R(2*R*,3*S*) = 18.30'$ (16 %), $t_R(2*S*,3*S*) = 21.03'$ (79 %), $t_R(2*S*,3*R*) = 21.98'$ (1 %);

(*E*)-**2_i**: $t_R(2*R*) = 23.36'$ (2 %), $t_R(2*S*) = 27.94'$ (1 %).

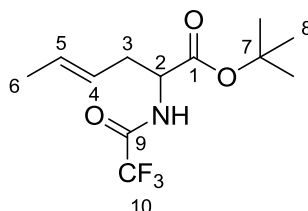
HRMS (C₁₂H₁₈F₃NO₃): theor. [M+H]⁺: 282.1312, gemessen: 282.1313.

Die ¹H- und ¹³C-NMR Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[125a]

4.3.2 2-Trifluoracetylamino-4-(*E*)-hexensäure-*tert*-butylester ((*E*)-**2**_i)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinerenolaten) wurden 104 mg des Allylphosphats (*E*)-**9b** (0.50 mmol) mit 171 mg *N*-TFA-Glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 98:2) wurden 131 mg des (*E*)-konfigurierten linearen Allylierungsprodukts (*E*)-**2**_i (0.47 mmol, 93 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 80 % rs, >99 % *E*).

DC (Hexan/EA = 9:1): $R_f((E)\text{-2}_i) = 0.28$.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.48$ (s, 9 H, 8-H), 1.66 (ddt, $^3J_{6,5} = 6.4$ Hz, $^3J_{6,4} = 2.5$ Hz, $^3J_{6,3} = 1.0$ Hz, 3 H, 6-H), 2.42-2.65 (m, 2 H, 3-H), 4.49 (m, 1 H, 2-H), 5.26 (m, 1 H, 4-H), 5.55 (m, 1 H, 5-H), 6.86 (bs, 1 H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 15.8$ (q, C-6), 28.0 (q, C-8), 34.8 (t, C-3), 52.7 (d, C-2), 83.5 (s, C-7), 115.7 (q, $^1J_{10,F} = 274.4$ Hz, C-10), 123.3 (d, C-5), 130.9 (d, C-4), 156.4 (q, $^2J_{9,F} = 37.6$ Hz, C-9), 168.9 (s, C-1).

GC (*L*-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min, 20 min):

2_v: $t_R(2R,3R) = 17.64'$ (6 %), $t_R(2R,3S) = 18.48'$ (5 %), $t_R(2S,3S) = 21.09'$ (6 %), $t_R(2S,3R) = 22.17'$ (5 %);

(*E*)-**2**_i: $t_R(2R) = 23.77'$ (40 %), $t_R(2S) = 28.31'$ (40 %).

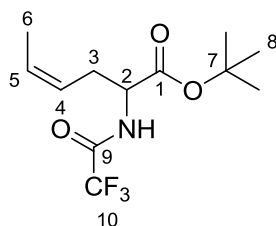
HRMS (C₁₂H₁₈F₃NO₃): theor. [M+H]⁺: 282.1312, gemessen: 282.1309.

Die ¹H- und ¹³C-NMR Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[113]

4.3.3 2-Trifluoracetylamino-4-(*Z*)-hexensäure-*tert*-butylester ((*Z*)-**2**_i)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinerenolaten) wurden 104 mg des Allylphosphats (*Z*)-**9b** (0.50 mmol) mit 171 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 98:2) wurden 119 mg des (*Z*)-konfigurierten linearen Allylierungsprodukts (*Z*)-**2**_i (0.42 mmol, 85 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 99 % rs, >99 % *Z*).

DC (Hexan/EA = 9:1): $R_f((Z)\text{-2}_i) = 0.28$.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.48 (s, 9 H, 8-H), 1.59-1.63 (m, 3 H, 6-H), 2.50-2.80 (m, 2 H, 3-H), 4.55 (dt, $J_{2,\text{NH}} = 7.4$ Hz, $J_{2,3} = 5.3$ Hz, 1 H, 2-H), 5.26 (m, 1 H, 4-H), 5.69 (m, 1 H, 5-H), 6.90 (bs, 1 H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 12.9 (q, C-6), 27.9 (q, C-8), 28.9 (t, C-3), 52.7 (d, C-2), 83.4 (s, C-7), 115.7 (q, $^1J_{10,\text{F}} = 288$ Hz, C-10), 122.2 (d, C-5), 129.2 (d, C-4), 156.5 (q, $^2J_{9,\text{F}} = 37.5$ Hz, C-9), 169.4 (s, C-1).

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min, 20 min):

(Z)-**2**: $t_{\text{R}}(2R) = 25.66'$ (49 %), $t_{\text{R}}(2S) = 29.70'$ (49 %).

(E)-**2**: $t_{\text{R}}(2R) = 23.77'$ (<1 %), $t_{\text{R}}(2S) = 28.31'$ (<1 %).

HRMS (C₁₂H₁₈F₃NO₃): theor. [M+H]⁺: 282.1312, gemessen: 282.1347.

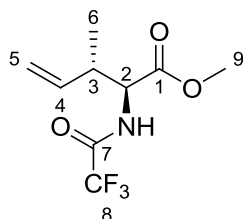
Elementaranalyse (C₁₂H₁₈F₃NO₃): theor.: C 51.24, H 6.45, N 4.98; gemessen: C 51.52, H 6.52, N 5.39.

Die ¹H- und ¹³C-NMR Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[131]

4.3.4 3-Methyl-2-trifluoracetyl-amino-4-pentensäuremethylester (**3_v**)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 88 mg des Allylbenzoats **1a** (0.50 mmol) mit 171 mg *N*-TFA-glycin-methylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 9:1) wurden 89 mg des verzweigten, *anti*-konfigurierten Allylierungsprodukts **3_v** (0.37 mmol, 74 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 99 % rs, 74 % ds).

DC (Hexan/EA = 9:1): $R_{\text{f}}(\mathbf{3}_{\text{v}}) = 0.17$.



Hauptdiastereomer *anti*-**3_v**, 74 %:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.09 (d, $^3J_{6,3} = 7.0$ Hz, 3 H, 6-H), 2.86 (m, 1 H, 3-H), 3.79 (s, 3 H, 9-H), 4.61 (dd, $^3J_{2,\text{NH}} = 8.8$ Hz, $^3J_{2,3} = 5.0$ Hz, 1 H, 2-H), 5.14 (dd, $^3J_{5,\text{cis},4} = 17.1$ Hz, $^2J_{5,\text{cis},5,\text{trans}} = 1.3$ Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.18 (dd, $^3J_{5,\text{trans},4} = 10.8$ Hz, $^2J_{5,\text{trans},5,\text{cis}} = 1.1$ Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.67 (ddd, $^3J_{4,5,\text{cis}} = 17.4$ Hz, $^3J_{4,5,\text{trans}} = 10.6$ Hz, $^3J_{4,3} = 7.4$ Hz, 1 H, 4-H), 6.68 (bs, 1 H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 15.8 (q, C-6), 40.1 (d, C-3), 52.7 (q, C-9), 56.4 (d, C-2), 115.7 (q, $^1J_{8,\text{F}} = 287.8$ Hz, C-8), 117.9 (t, C-5), 136.6 (d, C-4), 157.1 (q, $^2J_{7,\text{F}} = 37.7$ Hz, C-7), 170.3 (s, C-1).

Nebendiastereomer *syn*-**3_v**, 26 %:

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

δ = 1.10 (d, ³J_{6,3} = 6.9 Hz, 3 H, 6-H), 2.74 (m, 1 H, 3-H), 3.78 (s, 3 H, 9-H), 4.64 (m, 1 H, 2-H), 5.67 (m, 1 H, 4-H), 6.80 (bs, 1 H, NH).

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

δ = 15.4 (q, C-6), 40.7 (d, C-3), 52.6 (q, C-9), 56.2 (d, C-2), 117.3 (t, C-5), 137.2 (d, C-4), 170.2 (s, C-1).

GC (*L*-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min, 20 min):

3_v: t_R(2*R*,3*R*) = 11.33' (36 %), t_R(2*R*,3*S*) = 12.07' (13 %), t_R(2*S*,3*S*) = 12.89' (37 %), t_R(2*S*,3*R*) = 13.78' (12 %);

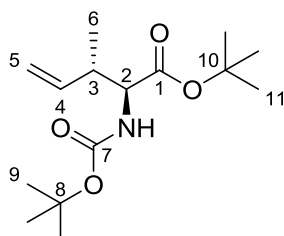
(*E*)-**3**: t_R(2*R*) = 16.59' (<1 %), t_R(2*S*) = 18.88' (<1 %).

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[129b]

4.3.5 (2*S*,3*S*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-methyl-4-pentensäuremethylester ((2*S*,3*S*)-**4_v**)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 88 mg des Allylbenzoats (*S*)-**1a** (97 % *ee*, 0.50 mmol) mit 173 mg *N*-Boc-glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 95:5) wurden 123 mg des verzweigten, *anti*-konfigurierten Allylierungsprodukts (2*S*,3*S*)-**4_v** (0.43 mmol, 86 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 99 % *rs*, 96 % *ee*, 60 % *ds*).

DC (Hexan/EA = 9:1): R_f((2*S*,3*S*)-**4_v**) = 0.31.



Hauptdiastereomer (2*S*,3*S*)-**4_v**, 60 %:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.08 (d, ³J_{6,3} = 6.9 Hz, 3 H, 6-H), 1.44/1.46 (2 s, 18 H, 9-H, 11-H), 2.72 (m, 1 H, 3-H), 4.17 (m, 1 H, 2-H), 4.92 (d, ³J_{NH,2} = 8.5 Hz, 1 H, NH), 5.04–5.12 (m, 2 H, 5-H_{cis}, 5-H_{trans}), 5.72 (m, 1 H, 4-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 16.0 (q, C-6), 28.0/28.3 (q, C-11, C-9), 40.4 (d, C-3), 58.0 (d, C-2), 79.6 (s, C-8), 81.8 (s, C-10), 116.3 (t, C-5), 138.0 (d, C-4), 155.7 (s, C-7), 170.9 (s, C-1).

Nebendiastereomer (2*R*,3*S*)-**4_v**, 40 %:

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

δ = 1.04 (d, ³J_{6,3} = 7.0 Hz, 3 H, 6-H), 2.62 (m, 1 H, 3-H), 5.02 (d, ³J_{NH,2} = 8.5 Hz, 1 H, NH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ausgewählte Signale):

$\delta = 15.3$ (q, C-6), 40.9 (d, C-3), 57.7 (d, C-2), 81.9 (s, C-10), 115.7 (t, C-5), 139.0 (d, C-4), 155.4 (s, C-7), 170.7 (s, C-1).

GC (L-ChiraSilVal, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min, $80\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 180\text{ }^\circ\text{C}$, $1\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, 20 min):

4_v : $t_R(2R,3R) = 47.93'$ (1 %), $t_R(2R,3S) = t_R(2S,3S) = 49.15'$ (98 %), $t_R(2S,3R) = 50.15'$ (1 %).

HRMS ($\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_4$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.2013, gemessen: 286.2021.

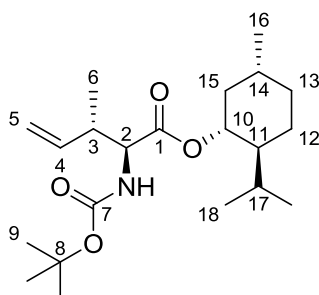
Elementaranalyse ($\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_4$): theor.: C 63.13, H 9.54, N 4.91; gemessen: C 63.51, H 9.01, N 5.72.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[113]

4.3.6 (3S)-2-(tert-Butoxycarbonyl)amino-3-methyl-4-pentensäure-(-)-menthylester ((3S)-5_v)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 88 mg des Allylbenzoats (S)-**1a** (97 % *ee*, 0.50 mmol) mit 235 mg *N*-Boc-glycin(-)-menthylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 98:2) wurden 134 mg des verzweigten Allylierungsprodukts (3S)-**5_v** (0.37 mmol, 73 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 99 % *rs*, 99 % *ee*, 55 % *anti*).

DC (Hexan/EA = 9:1): $R_f((3S)\text{-}5_v) = 0.38$.



Hauptdiastereomer (2S,3S)-**5_v**, 55 %:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.72$ (d, $^3J_{16,14} = 6.8$ Hz, 3 H, 16-H), $0.86\text{--}0.92$ (m, 6 H, 18-H), 1.01 (d, $^3J_{6,3} = 7.0$ Hz, 3 H, 6-H), $0.9\text{--}1.1$ (m, 2 H, 13-H_a, 12-H_a), $1.25\text{--}1.45$ (m, 2 H, 13-H_b, 12-H_b), 1.44 (s, 9 H, 9-H), 1.49 (m, 1 H, 15-H_b), $1.60\text{--}1.72$ (m, 2 H, 14-H, 15-H_a), $1.80\text{--}2.05$ (m, 2 H, 11-H, 17-H), 2.74 (m, 1 H, 3-H), 4.24 (dd, $^3J_{2,\text{NH}} = 9.2$ Hz, $^3J_{2,3} = 4.5$ Hz, 1 H, 2-H), 4.74 (m, 1 H, 10-H), 4.94 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.7$ Hz, 1 H, NH), 5.07 (d, $^3J_{5\text{trans},4} = 10.0$ Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.09 (d, $^3J_{5\text{cis},4} = 17.1$ Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.68 (ddd, $^3J_{4,5\text{cis}} = 16.4$ Hz, $^3J_{4,5\text{trans}} = 11.1$ Hz, $^3J_{4,3} = 7.4$ Hz, 1 H, 4-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 15.7$ (q, C-6), 16.1 (q, C-16), 20.8 (q, C-18), 22.0 (q, C-18'), 23.2 (t, C-12), 25.9 (d, C-17), 28.3 (q, C-9), 31.4 (d, C-14), 34.1 (d, C-13), 40.3 (d, C-3), 40.8 (t, C-15), 46.9 (d, C-11), 57.7 (d, C-2), 75.4 (d, C-10), 79.7 (s, C-8), 116.6 (t, C-5), 137.9 (d, C-4), 155.6 (s, C-7), 171.4 (s, C-1).

Nebendiastereomer (2*R*,3*S*)-**5_v**, 45 %:

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

δ = 0.74 (d, ³J_{16,14} = 6.5 Hz, 3 H, 16-H), 1.09 (d, ³J_{6,3} = 6.9 Hz, 3 H, 6-H), 1.43 (s, 9 H, 9-H), 2.67 (m, 1 H, 3-H), 4.29 (dd, ³J_{2,NH} = 9.0 Hz, ³J_{2,3} = 4.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.99 (d, ³J_{NH,2} = 9.1 Hz, 1 H, NH), 5.77 (ddd, ³J_{4,5cis} = 17.5 Hz, ³J_{4,5trans} = 10.4 Hz, ³J_{4,3} = 7.4 Hz, 1 H, 4-H).

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

δ = 14.7 (q, C-6), 22.9 (q, C-18'), 25.8 (d, C-17), 40.4 (d, C-3), 40.8 (t, C-15), 46.8 (d, C-11), 75.6 (d, C-10), 115.8 (t, C-5), 139.0 (d, C-4), 155.8 (s, C-7), 171.2 (s, C-1).

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1°C/min, 20 min):

5_v: t_R(2*R*,3*R*) = 104.36' (54 %), t_R(2*R*,3*S*) = 104.87 (1 %), t_R(2*S*,3*S*) = 105.70' (43 %), t_R(2*S*,3*R*) = 106.87' (1 %);

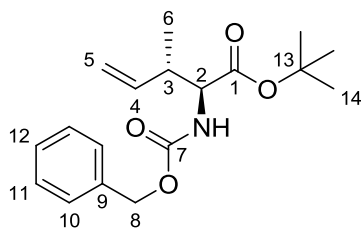
5_i: t_R(2*R*) = 104.36' (<1 %), t_R(2*S*) = 104.87 (1 %).

HRMS (C₂₁H₃₇NO₄): theor. [M+H]⁺: 368.2795, gemessen: 368.2800.

4.3.7 2-Benzyloxycarbonylamino-3-methyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (**6_v**)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 88 mg des Allylbenzoats **1a** (0.50 mmol) mit 199 mg *N*-Z-glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 95:5) wurden 126 mg des verzweigten, *anti*-konfigurierten Allylierungsprodukts **6_v** (0.39 mmol, 79 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: >99 % rs, 70 % ds).

DC (Hexan/EA = 9:1): R_f(**6_v**) = 0.23.



Hauptdiastereomer *anti*-**6_v**, 70 %:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.09 (d, ³J_{6,3} = 6.9 Hz, 3 H, 6-H), 1.46 (s, 9 H, 10-H), 2.76 (m, 1 H, 3-H), 4.25 (dd, ³J_{2,NH} = 8.8 Hz, ³J_{2,3} = 4.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.04–5.10 (m, 2 H, 5-H_{cis}, 5-H_{trans}), 5.11 (m, 2 H, 8-H), 5.18 (d, ³J_{NH,2} = 8.7 Hz, 1 H, NH), 5.67 (m, 1 H, 4-H), 7.27–7.37 (m, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 15.9 (q, C-6), 28.0 (q, C-14), 40.3 (d, C-3), 58.4 (d, C-2), 66.9 (t, C-8), 82.1 (s, C-13), 116.6 (t, C-5), 128.1 (d, C-10), 128.1 (d, C-12), 128.5 (d, C-11), 136.3 (d, C-4), 137.7 (s, C-9), 156.2 (s, C-7), 170.5 (s, C-1).

Nebendiastereomer *syn-6_v*, 30 %:

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

δ = 1.06 (d, ³J_{6,3} = 7.0 Hz, 3 H, 6-H), 2.65 (m, 1 H, 3-H), 5.28 (d, ³J_{NH,2} = 9.0 Hz, 1 H, NH).

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

δ = 15.2 (q, C-6), 40.9 (d, C-3), 58.1 (d, C-2), 116.0 (t, C-5), 138.7 (d, C-4).

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80°C → 180°C, 1°C/min, 20 min):

6_v: t_R(2*R*,3*R*) = 106.54' (34 %), t_R(2*R*,3*S*) = 107.33' (14 %), t_R(2*S*,3*S*) = 107.61' (36 %), t_R(2*S*,3*R*) = 108.19' (15 %);

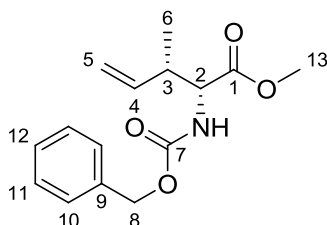
(*E*)-**6_i**: t_R(2*R*) = 113.87' (<1 %), t_R(2*S*) = 115.09' (<1 %).

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[113]

4.3.8 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-methyl-4-pentensäuremethylester (**7_v**)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 88 mg des Allylbenzoats **1a** (0.50 mmol) mit 167 mg *N*-Z-glycin-methylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 8:2) wurden 103 mg des verzweigten, *syn*-konfigurierten Allylierungsprodukts **7_v** (0.371 mmol, 74 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 99 % *rs*, 60 % *ds*).

DC (Hexan/EA = 9:1): R_f(**7_v**) = 0.12.



Hauptdiastereomer *syn-7_v*, 60 %:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.06 (d, ³J_{6,3} = 7.0 Hz, 3 H, 6-H), 2.66 (m, 1 H, 3-H), 3.73 (s, 3 H, 13-H), 4.39 (m, 1 H, 2-H), 5.05–5.15 (m, 4 H, 5-H_{cis}, 5-H_{trans}, 8-H), 5.30 (d, ³J_{NH,2} = 8.5 Hz, 1 H, NH), 5.66 (ddd, ³J_{4,5cis} = 17.1 Hz, ³J_{4,5trans} = 10.6 Hz, ³J_{4,3} = 7.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.28–7.38 (m, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 15.4 (q, C-6), 40.8 (d, C-3), 52.1 (q, C-13), 57.8 (d, C-2), 67.1 (t, C-8), 116.3 (t, C-5), 128.1–128.2 (d, C-10), 128.4 (d, C-12), 128.4–128.5 (d, C-11), 136.2 (s, C-9), 138.4 (d, C-4), 155.9 (s, C-7), 171.8 (s, C-1).

Nebendiastereomer *anti-7_v*, 40 %:

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

δ = 1.10 (d, ³J_{6,3} = 6.9 Hz, 3 H, 6-H), 2.78 (m, 1 H, 3-H), 3.74 (s, 3 H, 13-H), 5.21 (d, ³J_{NH,2} = 8.4 Hz, 1 H, NH), 5.72 (ddd, ³J_{4,5cis} = 17.4 Hz, ³J_{4,5trans} = 9.7 Hz, ³J_{4,3} = 7.8 Hz, 1 H, 4-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ausgewählte Signale):

$\delta = 16.0$ (q, C-6), 40.0 (d, C-3), 52.1 (q, C-13), 58.2 (d, C-2), 117.0 (t, C-5), 133.5 (s, C-9), 137.5 (d, C-4), 156.2 (s, C-7), 172.0 (s, C-1).

GC (L-ChiraSilVal, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min, $80\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 180\text{ }^\circ\text{C}$, $1\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, 20 min):

7_v: $t_{\text{R}}(2R,3R) = t_{\text{R}}(2S,3S) = 99.24'$ (40 %), $t_{\text{R}}(2R,3S) = t_{\text{R}}(2S,3R) = 100.37'$ (60 %);

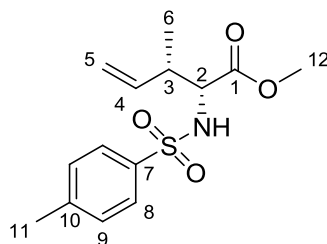
(*E*)-**7_i**: $t_{\text{R}}(2R) = 106.14'$ (<1 %), $t_{\text{R}}(2S) = 106.74'$ (<1 %).

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[113]

4.3.9 3-Methyl-2-tosylamino-4-pentensäuremethylester (**8_v**)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 88 mg des Allylbenzoats **1a** (0.50 mmol) mit 182 mg *N*-Tosyl-glycin-methylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 7:3) wurden 85 mg des verzweigten, *syn*-konfigurierten Allylierungsprodukts **8_v** (0.29 mmol, 57 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten (NMR: 99 % *rs*, 67 % *ds*).

DC (Hexan/EA = 9:1): $R_{\text{f}}(\mathbf{8}_{\text{v}}) = 0.05$.



Hauptdiastereomer *syn*-**8_v**, 67 %:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.03$ (d, $^3J_{6,3} = 6.9$ Hz, 3 H, 6-H), 2.41 (s, 3 H, 11-H), 2.50 (m, 1 H, 3-H), 3.42 (s, 3 H, 12-H), 3.84 (dd, $^3J_{2,\text{NH}} = 9.9$ Hz, $^3J_{2,3} = 5.5$ Hz, 1 H, 2-H), $5.00\text{--}5.10$ (m, 2 H, 5-H_{cis}, 5-H_{trans}), 5.16 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 10.0$ Hz, 1 H, NH), 5.60 (ddd, $^3J_{4,5\text{cis}} = 17.1$ Hz, $^3J_{4,5\text{trans}} = 10.4$ Hz, $^3J_{4,3} = 8.2$ Hz, 1 H, 4-H), 7.27 (d, $^3J_{9,8} = 8.7$ Hz, 2 H, 9-H), 7.70 (d, $^3J_{8,9} = 8.3$ Hz, 2 H, 8-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 15.9$ (q, C-6), 21.5 (q, C-11), 41.6 (d, C-3), 52.0 (q, C-12), 59.9 (d, C-2), 116.8 (t, C-5), 127.3 (d, C-9), 129.5 (d, C-8), 136.7 (d, C-10), 137.9 (d, C-4), 143.6 (s, C-7), 171.1 (s, C-1).

Nebendiastereomer *anti*-**8_v**, 33 %:

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

$\delta = 1.08$ (d, $^3J_{6,3} = 6.9$ Hz, 3 H, 6-H), 2.65 (m, 1 H, 3-H), 3.47 (s, 3 H, 12-H), 3.86 (dd, $^3J_{2,\text{NH}} = 9.7$ Hz, $^3J_{2,3} = 4.2$ Hz, 1 H, 2-H), 5.09 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 10.0$ Hz, 1 H, NH).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , ausgewählte Signale):

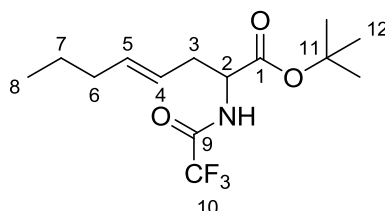
$\delta = 16.1$ (q, C-6), 40.5 (d, C-3), 52.2 (q, C-12), 60.1 (d, C-2), 117.3 (t, C-5), 136.9 (d, C-4).

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[113]

4.3.10 2-Trifluoracetylamino-4-(*E*)-octensäure-*tert*-butylester ((*E*)-**11**_I)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 118 mg des Allylphosphats (*E*)-**10** (0.50 mmol) mit 171 mg *N*-TFA-Glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 98:2) wurden 117 mg des (*E*)-konfigurierten, linearen Allylierungsprodukts (*E*)-**11**_I (0.38 mmol, 76 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 88 % rs, >99 % *E*, ds(v) = 66 % *anti*).

DC (Hexan/EA = 9:1): R_f((*E*)-**11**_I) = 0.37.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.89 (t, ³J_{8,7} = 7.3 Hz, 3 H, 8-H), 1.36 (m, 2 H, 7-H), 1.48 (s, 9 H, 12-H), 1.97 (dt, ³J_{6,7} = ³J_{6,5} = 7.0 Hz, 2 H, 6-H), 2.50 (ddd, ²J_{3a,3b} = 14.3 Hz, ³J_{3a,4} = ³J_{3a,2} = 6.1 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.61 (ddd, ²J_{3b,3a} = 12.7 Hz, ³J_{3b,4} = ³J_{3b,2} = 6.1 Hz, 1 H, 3-H_b), 4.49 (dd, ³J_{2,3a} = ³J_{2,3b} = 5.6 Hz, ³J_{2,NH} = 5.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.23 (dt, ³J_{5,4} = 15.2 Hz, ³J_{5,6a} = ³J_{5,6b} = 7.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.54 (dt, ³J_{4,5} = 14.2 Hz, ³J_{4,3a} = ³J_{4,3b} = 6.6 Hz, 1 H, 4-H), 6.84 (bs, 1 H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 13.5 (q, C-8), 22.3 (t, C-7), 28.0 (q, C-12), 34.6 (t, C-6), 34.8 (t, C-3), 52.7 (d, C-2), 83.2 (s, C-11), 115.7 (q, ¹J_{10,F} = 288 Hz, C-10), 122.1 (d, C-5), 136.5 (d, C-4), 156.4 (q, ²J_{9,F} = 37.5 Hz, C-9), 168.4 (s, C-1).

GC (*L*-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min, 20 min):

11_v: t_R(2*R*,3*R*) = 29.27' (4 %), t_R(2*R*,3*S*) = 30.11' (2 %), t_R(2*S*,3*S*) = 34.29' (4 %), t_R(2*S*,3*R*) = 34.76' (2 %);

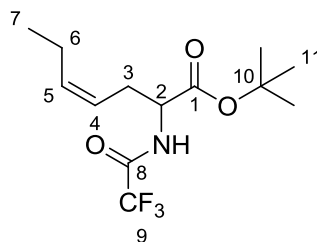
(*E*)-**11**_I: t_R(2*R*) = 23.77' (44 %), t_R(2*S*) = 28.31' (44 %).

Die ¹H- und ¹³C-NMR Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[125a]

4.3.11 2-Trifluoracetylamino-4-(*Z*)-heptensäure-*tert*-butylester ((*Z*)-**13**_I)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 95 mg des Allylbenzoats (*Z*)-**12** (0.50 mmol) mit 171 mg *N*-TFA-Glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 98:2) wurden 82 mg des linearen, (*Z*)-konfigurierten Allylierungsprodukts (*Z*)-**13**_I (0.28 mmol, 56 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 93 % rs, >99 % *Z*, ds(v) = 51 %).

DC (Hexan/EA = 9:1): R_f((*Z*)-**13**_I) = 0.32.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.95 (t, ³J_{7,6} = 7.5 Hz, 3 H, 7-H), 1.49 (s, 9 H, 11-H), 2.02 (m, 2 H, 6-H), 2.54 (ddd, ²J_{3a,3b} = 13.9 Hz, ³J_{3a,4} = ³J_{3a,2} = 6.2 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.61 (m, 1 H, 3-H_b), 4.54 (dd, ³J_{2,NH} = 7.3 Hz, ³J_{2,3a} = ³J_{2,3b} = 6.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.18 (dd, ³J_{5,4} = 10.9 Hz, ³J_{5,6a} = ³J_{5,6b} = 6.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.54 (dt, ³J_{4,5} = 10.8 Hz, ³J_{4,3a} = ³J_{4,3b} = 7.3 Hz, 1 H, 4-H), 6.89 (bs, 1 H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 14.0 (q, C-7), 20.6 (t, C-6), 27.9 (q, C-11), 29.2 (t, C-3), 52.6 (d, C-2), 83.4 (s, C-10), 115.6 (q, ¹J_{9,F} = 288 Hz, C-9), 120.6 (d, C-5), 136.9 (d, C-4), 156.5 (q, ²J_{8,F} = 37.5 Hz, C-8), 169.4 (s, C-1).

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min, 20 min):

13_v: t_R(2*R*,3*R*) = 22.89' (2 %), t_R(2*R*,3*S*) = 23.78' (1 %), t_R(2*S*,3*S*) = 27.73' (2 %), t_R(2*S*,3*R*) = 28.18' (2 %);

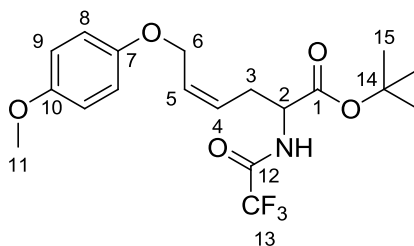
(*Z*)-**13_i**: t_R(2*R*) = 32.92' (47 %), t_R(2*S*) = 36.97' (46 %).

Die ¹H- und ¹³C-NMR Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[125a]

4.3.12 6-(4-Methoxyphenoxy)-2-trifluoroacetyl-amino-4-(*Z*)-hexensäure-*tert*-butylester ((*Z*)-15_i)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 165 mg des Allylphosphats (*Z*)-**14** (0.50 mmol) mit 171 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 95:5) wurden 192 mg des (*Z*)-konfigurierten, linearen Allylierungsprodukts (*Z*)-**15_i** (0.48 mmol, 95 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 98 % rs, >99 % *Z*).

DC (Hexan/EA = 9:1): R_f((*Z*)-**15_i**) = 0.10.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.48 (s, 9 H, 15-H), 2.74 (m, 2 H, 3-H), 3.77 (s, 3 H, 11-H), 4.40–4.56 (m, 3 H, 2-H, 6-H), 5.56 (dt, ³J_{4,5} = 10.9 Hz, ³J_{4,3} = 8.3 Hz, 1 H, 4-H), 5.93 (dt, ³J_{5,4} = 11.7 Hz, ³J_{5,6} = 6.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.84 (m, 4 H, 8-H, 9-H), 7.16 (bs, 1 H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 27.9 (q, C-15), 29.8 (t, C-3), 52.5 (d, C-2), 55.7 (q, C-11), 64.3 (t, C-6), 83.6 (s, C-14), 114.7/115.8 (d, C-4, C-5), 115.6 (q, ¹J_{13,F} = 288 Hz, C-13), 126.6 (d, C-8), 129.7 (d, C-9), 152.4 (s, C-7), 156.6 (s, C-10), 156.8 (q, ²J_{12,F} = 37.7 Hz, C-12), 169.1 (s, C-1).

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min, 100 min):

(*Z*)-**15**₁: t_R(2*R*) = 137.16' (49 %), t_R(2*S*) = 140.59' (51 %).

HRMS (C₁₉H₂₄F₃NO₅): theor. [M+H]⁺: 404.1679, gemessen: 404.1579.

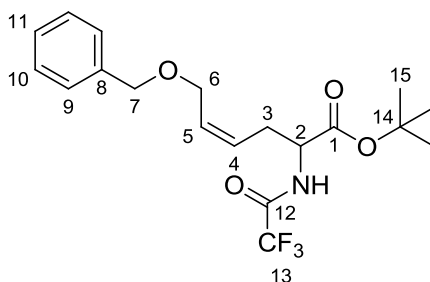
Elementaranalyse (C₁₉H₂₄F₃NO₅): theor.: C 56.57, H 6.00, N 3.47; gemessen: C 56.62, H 5.77, N 3.71.

Die ¹H- und ¹³C-NMR Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[131]

4.3.13 6-Benzyloxy-2-trifluoracetylamino-4-(*Z*)-hexensäure-*tert*-butylester ((*Z*)-**17**₁)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 157 mg des Allylphosphats (*Z*)-**9**₁ (0.50 mmol) mit 171 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 95:5) wurden 192 mg des linearen, (*Z*)-konfigurierten Allylierungsprodukts (*Z*)-**17**₁ (0.49 mmol, 98 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 99 % rs, >99 % *Z*).

DC (Hexan/EA = 9:1): R_f((*Z*)-**17**₁) = 0.13.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.48 (s, 9 H, 15-H), 2.63 (m, 2 H, 3-H), 3.96 (m, 2 H, 6-H), 4.40 (td, ³J_{2,3} = 7.0 Hz, ³J_{2,NH} = 5.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.53 (m, 2 H, 7-H), 5.52 (m, 1 H, 4-H), 5.86 (m, 1 H, 5-H), 7.22–7.39 (m, 5 H, 9-H, 10-H, 11-H), 7.56 (bs, 1 H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 27.9 (q, C-15), 29.5 (t, C-3), 52.5 (d, C-2), 64.7 (t, C-6), 72.9 (t, C-7), 83.1 (s, C-14), 115.7 (q, ¹J_{13,F} = 288 Hz, C-13), 127.3 (d, C-4), 127.9/128.1/128.5 (d, C-9, C-10, C-11), 130.3 (d, C-5), 137.4 (s, C-8), 157.0 (q, ²J_{12,F} = 37.4 Hz, C-12), 169.1 (s, C-1).

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min, 100 min):

(*Z*)-**17**₁: t_R(2*R*) = 108.95' (50 %), t_R(2*S*) = 110.90' (50 %).

HRMS (C₁₉H₂₄F₃NO₄): theor. [M+H]⁺: 388.1730, gemessen: 388.1715.

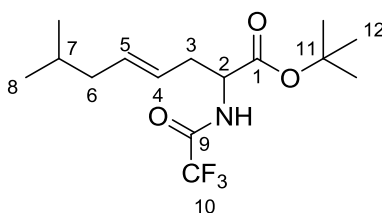
Die ¹H- und ¹³C-NMR Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[131]

4.3.14 7-Methyl-2-trifluoracetyl-amino-4-(*E*)-octensäure-*tert*-butylester ((*E*)-**19_I**)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 124 mg des Allylphosphats **18** (0.50 mmol) mit 171 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 98:2) wurden 130 mg einer Mischung der Allylierungsprodukte (*E*)-**19_I** und **19_V** (0.40 mmol, 80 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: rs(v:l) = 44:56, ds(v) = 76 % *syn*).

Hauptregioisomer (*E*)-**19_I**, 56 %:

DC (Hexan/EA = 9:1): $R_f((E)\text{-19}_I) = 0.42$.



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

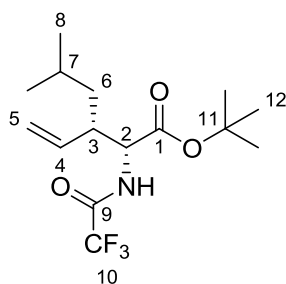
$\delta = 0.86$ (d, $^3J_{8,7} = 6.6$ Hz, 6 H, 8-H), 1.32 (m, 1 H, 7-H), 1.48 (s, 9 H, 12-H), 1.89 (dd, $^3J_{6,7} = ^3J_{6,5} = 6.9$ Hz, 2 H, 6-H), 2.52 (m, 1 H, 3-H_a), 2.61 (m, 1 H, 3-H_b), 4.49 (m, 1 H, 2-H), 5.08–5.28 (m, 1 H, 5-H), 5.42–5.60 (m, 1 H, 4-H), 6.85 (bs, 1 H, NH).

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

$\delta = 22.1$ (q, C-8), 22.2 (q, C-8'), 28.0 (q, C-12), 28.1 (d, C-7), 34.8 (t, C-3), 41.8 (t, C-6), 52.7 (d, C-2), 83.2 (s, C-9), 115.7 (q, $^1J_{10,F} = 288$ Hz, C-10), 123.1 (d, C-5), 135.4 (d, C-4), 156.4 (q, $^2J_{11,F} = 36.9$ Hz, C-9), 169.4 (s, C-1).

Nebenregioisomer (**19_V**), 44 %:

DC (Hexan/EA = 9:1): $R_f(\mathbf{19}_V) = 0.48$.



Hauptdiastereomer *syn*-**19_V**, 76 %:

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

$\delta = 0.87$ (d, $^3J_{8,7} = 6.5$ Hz, 3 H, 8-H), 0.93 (d, $^3J_{8,7} = 6.7$ Hz, 3 H, 8'-H), 1.49 (s, 9 H, 12-H), 1.59 (m, 2 H, 6-H), 2.61 (m, 1 H, 3-H).

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

$\delta = 21.7$ (q, C-8), 23.1 (q, C-8'), 25.0 (d, C-7), 28.0 (q, C-12), 39.6 (t, C-6), 44.8 (d, C-3), 55.7 (d, C-2), 83.4 (s, C-11), 118.7 (t, C-5), 136.3 (d, C-4), 169.4 (s, C-1).

Nebendiastereomer (*anti*-**19**_v, ausgewählte Signale), 24 %:

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

δ = 0.85 (d, ³J_{8,7} = 6.5 Hz, 3 H, 8-H), 0.90 (d, ³J_{8,7} = 6.7 Hz, 3 H, 8'-H), 1.48 (s, 9 H, 12-H), 2.72 (m, 1 H, 3-H).

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

δ = 39.4 (t, C-6), 44.3 (d, C-3), 56.0 (d, C-2), 118.8 (t, C-5), 135.8 (d, C-4).

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min, 20 min):

19_v: t_R(2*R*,3*R*) = 31.15' (5 %), t_R(2*R*,3*S*) = 31.67' (16 %), t_R(2*S*,3*S*) = t_R(2*S*,3*R*) = 36.04' (5+16 %);

(*E*)-**19**_i: t_R(2*R*) = 46.11' (29 %), t_R(2*S*) = 49.93' (29 %).

Die ¹H- und ¹³C-NMR Spektren des linearen sowie des *anti*-konfigurierten, verzweigten Regioisomers sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[125a]

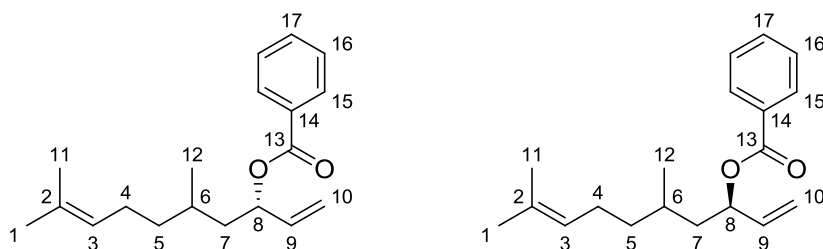
4.3.15 (3*S*)-3-Benzoyloxy-5,9-dimethyl-1,8-decadien ((*S*)-**28**)

4.3.16 (3*R*)-3-Benzoyloxy-5,9-dimethyl-1,8-decadien ((*R*)-**28**)

Zu einer Lösung von 837 mg (3*S*)-3-Acyloxy-5,9-dimethyl-1,8-decadien ((*S*)-**27**, 3.73 mmol)^[125a] in 20 ml Methanol wurden bei 0 °C 25 ml 1 M Natronlauge zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 3 Tage bei RT gerührt. Danach wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit Ethylacetat extrahiert, mit Wasser gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 525 mg des Alkohols (*S*)-**28** (2.89 mmol, 77 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

Eine Lösung von 365 mg (3*S*)-5,9-Dimethyldeca-1,8-dien-3-ol ((*S*)-**24**, 2.00 mmol), 237 mg Pyridin (3.00 mmol) und 24 mg DMAP (0.20 mmol) in 10 ml abs. DCM wurde bei 0 °C mit 422 mg Benzoylchlorid (3.00 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 1 M HCl hydrolysiert, mit ges. NaHCO₃- und 1 M CuSO₄-Lösung sowie Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/EA = 98:2) gereinigt. Es wurden 570 mg (1.99 mmol, >99 % d. Th.) des Benzoats (*S*)-**28** als farbloses Öl erhalten. In analoger Weise wurde (*R*)-**28** aus (3*R*)-5,9-Dimethyldeca-1,8-dien-3-ol ((*R*)-**24**) erhalten.

DC (Hexan/EA = 9:1): R_f(**28**) = 0.57.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.96 (d, ³J_{12,6} = 6.6 Hz, 3 H, 12-H), 1.15–1.50 (m, 3 H, 5-H_a, 6-H, 7-H_a), 1.55–1.70 (m, 8 H, 1-H, 5-H_b, 7-H_b, 11-H), 2.00 (m, 2 H, 4-H), 5.07 (m, 1 H, 3-H), 5.18/5.20 (ddd, ³J_{10trans,9} = 10.5 Hz, ²J_{10trans,10cis} =

$^4J_{10\text{trans},8} = 1.2$ Hz, 1 H, 10- H_{trans}), 5.31/5.33 (ddd, $^3J_{10\text{cis},9} = 17.2$ Hz, $^2J_{10\text{cis},10\text{trans}} = ^4J_{10\text{cis},8} = 1.3$ Hz, 1 H, 10- H_{cis}), 5.59 (m, 1 H, 8-H), 5.89 (ddd, $^3J_{9,10\text{cis}} = 17.1$ Hz, $^3J_{9,10\text{trans}} = 10.5$ Hz, $^4J_{9,8} = 6.3$ Hz, 1 H, 9-H), 7.56 (m, 1 H, 17-H), 7.44 (m, 2 H, 16-H), 8.06 (m, 2 H, 15-H).

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

$\delta = 17.6$ (q, C-11), 19.5/19.8 (q, C-12), 25.2/25.3 (t, C-4), 25.6/25.7 (q, C-1), 28.8/29.0 (d, C-6), 36.8/37.3 (t, C-5), 41.5/41.6 (t, C-7), 73.5/74.1 (d, C-8), 116.2/116.7 (t, C-10), 124.5/124.6 (d, C-3), 128.3 (d, C-16), 129.6 (d, C-15), 130.6 (s, C-14), 131.3 (s, C-2), 132.8 (d, C-17), 136.8/137.1 (d, C-9), 165.8 (s, C-13).

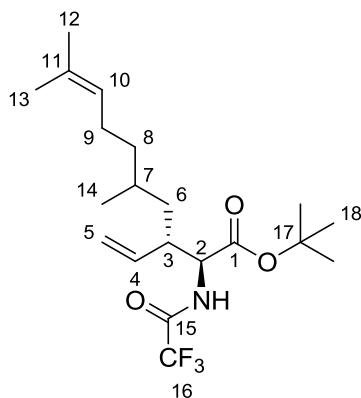
HRMS ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287.2006, gemessen: 287.1987.

4.3.17 (2*S*,3*S*)-5,9-Dimethyl-2-trifluoroacetyl-amino-3-vinyl-8-decensäure-*tert*-butylester ((2*S*,3*S*)-**21_v**)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 143 mg des Allylbenzoats (*S*)-**28** (0.50 mmol, >99 % *ee*) mit 171 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 98:2) wurden 156 mg einer Mischung der Allylierungsprodukte (2*S*,3*S*)-**21_v** und (*R*)-**21_i** (0.40 mmol, 80 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: rs(v:l) = 77:23, *ee*(v) > 98 % (3*S*), *ds*(v) = 77 % (*anti*), *ee*(l) = 44 % (2*R*)).

DC (Hexan/EA = 9:1): $R_f(\mathbf{21}) = 0.40$.

Hauptregioisomer (**21_v**), 77 %:



Hauptdiastereomer (2*S*,3*S*)-**21_v**, 77 %:

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

$\delta = 0.84$ (d, $^3J_{14,7} = 6.5$ Hz, 3 H, 14-H), 1.05–1.55 (m, 5 H, 6-H, 7-H, 8-H), 1.48 (s, 9 H, 18-H), 1.59 (s, 3 H, 13-H), 1.68 (s, 3 H, 12-H), 1.96 (m, 2 H, 9-H), 2.74 (m, 1 H, 3-H), 4.49 (m, 1 H, 2-H), 5.07 (m, 1 H, 10-H), 5.13 (d, $^3J_{5\text{cis},4} = 16.8$ Hz, 1 H, 5- H_{cis}), 5.20 (d, $^3J_{5\text{trans},4} = 10.1$ Hz, 1 H, 5- H_{trans}), 5.55 (m, 1 H, 4-H), 6.63/6.69 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.3$ Hz, 1 H, NH).

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

$\delta = 17.6$ (q, C-12), 18.9/19.9 (q, C-14), 25.5 (t, C-8), 25.7 (q, C-13), 28.0 (q, C-18), 29.4 (d, C-7), 36.1 (t, C-9), 37.5/37.6 (t, C-6), 43.9/44.4 (d, C-3), 55.6/56.4 (d, C-2), 83.2 (s, C-17), 118.7/118.9 (t, C-5), 124.5/124.6 (d, C-10), 131.3 (s, C-11), 135.8/136.0 (d, C-4), 157.0 (q, $^2J_{15,\text{F}} = 37.7$ Hz, C-15), 169.1 (s, C-1); das Signal von C-16 lag im Grundrauschen des Spektrums.

Nebendiastereomer (2*R*,3*S*)-**21_v**, 23 %:

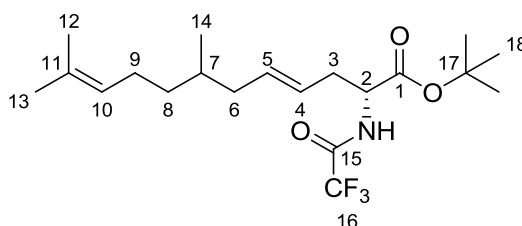
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale):

δ = 0.85 (d, ³J_{14,7} = 6.4 Hz, 3 H, 14-H), 1.49 (s, 9 H, 18-H), 2.61 (m, 1 H, 3-H), 6.79 (d, ³J_{NH,2} = 8.3 Hz, 1 H, NH).

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

δ = 18.8 (q, C-14), 25.3/25.4 (q, C-13), 28.1 (q, C-18), 29.5 (d, C-7), 37.5/37.7 (t, C-6), 44.7 (d, C-3), 56.2 (d, C-2), 83.4 (s, C-17), 118.9 (t, C-5), 136.1 (d, C-4).

Nebenregioisomer (2*R*,*E*)-**21_i**, 23 %:



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

δ = 0.90 (d, ³J_{14,7} = 6.6 Hz, 6 H, 14-H), 2.52 (m, 1 H, 3-H_a), 2.61 (m, 1 H, 3-H_b), 6.85 (bs, 1 H, NH).

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

δ = 17.5 (q, C-12), 19.2 (q, C-14), 25.5 (t, C-8), 25.6 (q, C-13), 27.9 (q, C-18), 32.4 (d, C-7), 34.7 (t, C-3), 36.6 (t, C-9), 39.9 (t, C-6), 52.7 (d, C-2), 83.3 (s, C-17), 123.2 (d, C-10), 124.6 (d, C-4), 131.2 (s, C-11), 135.1 (d, C-5), 169.4 (s, C-1).

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min, 20 min):

21_v: t_R(2*R*,3*S*) = 76.27'/77.16' (5+11 %), t_R(2*S*,3*S*) = 79.52'/80.35' (27+25 %);

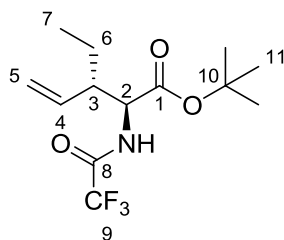
(*E*)-**21_i**: t_R(2*R*) = 94.27' (18 %), t_R(2*S*) = 96.32' (7 %).

Die ¹H- und ¹³C-NMR Spektren des linearen Regioisomers sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[125a]

4.3.18 (2*S*,3*S*)-3-Ethyl-2-trifluoroacetylamino-4-pentensäure-*tert*-butylester ((2*S*,3*S*)-**31_v**)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 95 mg des Allylbenzoats (*S*)-**30** (0.50 mmol, 95 % *ee*) mit 171 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 98:2) wurden 123 mg des verzweigten Allylierungsprodukts (2*S*,3*S*)-**31_v** (0.42 mmol, 83 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 97 % *rs*, 95 % *ee*, 76 % *ds*).

DC (Hexan/EA = 9:1): R_f((2*S*,3*S*)-**31_v**) = 0.25.



Hauptdiastereomer (2*S*,3*S*)-**31_v**, 76 %:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.09 (d, ³J_{7,6} = 7.4 Hz, 3 H, 7-H), 1.30–1.60 (m, 2 H, 6-H), 1.48 (s, 9 H, 11-H), 2.53 (m, 1 H, 3-H), 4.58 (dd, ³J_{2,NH} = 8.8 Hz, ³J_{2,3} = 4.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.14 (ddd, ³J_{5cis,4} = 17.1 Hz, ²J_{5cis,5trans} = 1.6 Hz, ²J_{5cis,3} = 0.9 Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.22 (dd, ³J_{5trans,4} = 10.3 Hz, ²J_{5trans,5cis} = 1.5 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.54 (ddd, ³J_{4,5cis} = 17.1 Hz, ³J_{4,5trans} = 10.3 Hz, ³J_{4,3} = 8.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.67 (bs, 1 H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 11.6 (q, C-7), 23.5 (t, C-6), 28.0 (q, C-11), 48.3 (d, C-3), 55.6 (d, C-2), 83.4 (s, C-10), 115.9 (q, ¹J_{9,F} = 288 Hz, C-9), 119.1 (t, C-5), 135.3 (d, C-4), 157.0 (q, ²J_{8,F} = 37.5 Hz, C-8), 169.1 (s, C-1).

Nebendiastereomer (2*R*,3*S*)-**31_v**, 24 %:

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

δ = 0.93 (d, ³J_{7,6} = 7.4 Hz, 3 H, 7-H), 1.49 (s, 9 H, 11-H), 2.35 (m, 1 H, 3-H), 4.50 (dd, ³J_{2,NH} = 8.8 Hz, ³J_{2,3} = 4.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.84 (bs, 1 H, NH).

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

δ = 11.8 (q, C-7), 23.9 (t, C-6), 49.0 (d, C-3), 52.7 (d, C-2), 83.3 (s, C-10), 119.2 (t, C-5), 135.8 (d, C-4), 168.6 (s, C-1).

GC (*L*-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min, 20 min):

31_v: t_R(2*R*,3*R*) = 22.68' (2 %), t_R(2*R*,3*S*) = 23.49' (20 %), t_R(2*S*,3*S*) = 27.46' (74 %), t_R(2*S*,3*R*) = 27.86' (1 %);

(*E*)-**31**: t_R(2*R*) = 31.51' (2 %), t_R(2*S*) = 36.09' (1 %).

HRMS (C₁₃H₂₁F₃NO₃): theor. [M+H]⁺: 296.1468, gemessen: 296.1456.

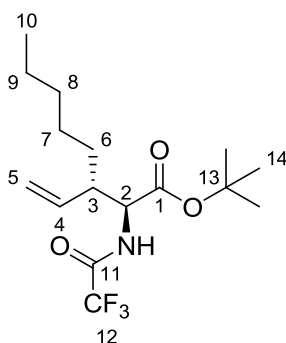
Elementaranalyse (C₁₃H₂₀F₃NO₃): theor.: C 52.88, H 6.83, N 4.74; gemessen: C 52.65, H 6.47, N 4.98.

Die ¹H- und ¹³C-NMR Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[125a]

4.3.19 (2*S*,3*S*)-2-Trifluoroacetylamino-3-vinyloctansäure-*tert*-butylester ((2*S*,3*S*)-**32_v**)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 232 mg des Allylactetats (*S*)-**26** (1.00 mmol, 87 % *ee*) mit 171 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 98:2) wurden 263 mg des verzweigten Allylierungsprodukts (2*S*,3*S*)-**21_b** (0.79 mmol, 79 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 85 % *rs*, 86 % *ee*, 78 % *ds*).

DC (Hexan/EA = 9:1): $R_f((2S,3S)\text{-}\mathbf{32}_v) = 0.30$.



Hauptdiastereomer (2S,3S)- $\mathbf{32}_v$, 78 %:

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

$\delta = 0.88$ (dd, $^3J_{10,9a} = ^3J_{10,9b} = 6.9$ Hz, 3 H, 10-H), 1.20–1.40 (m, 8 H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 1.47 (s, 9 H, 14-H), 2.60 (m, 1 H, 3-H), 4.55 (dd, $^3J_{2,\text{NH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{2,3} = 4.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.13 (dd, $^3J_{5\text{cis},4} = 17.0$ Hz, $^2J_{5\text{cis},5\text{trans}} = 1.3$ Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.20 (dd, $^3J_{5\text{trans},4} = 10.2$ Hz, $^2J_{5\text{trans},5\text{cis}} = 1.5$ Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.55 (ddd, $^3J_{4,5\text{cis}} = 17.1$ Hz, $^3J_{4,5\text{trans}} = 10.3$ Hz, $^3J_{4,3} = 8.8$ Hz, 1 H, 4-H), 6.66 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.1$ Hz, 1 H, NH).

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

$\delta = 14.0$ (q, C-10), 22.5 (t, C-9), 26.6 (t, C-8), 28.0 (q, C-14), 30.3 (t, C-7), 31.6 (t, C-6), 46.5 (d, C-3), 55.9 (d, C-2), 83.2 (s, C-13), 115.8 (q, $^1J_{12,\text{F}} = 288$ Hz, C-12), 118.9 (t, C-5), 135.7 (d, C-4), 157.0 (q, $^2J_{11,\text{F}} = 37.2$ Hz, C-11), 169.1 (s, C-1).

Nebendiastereomer (2R,3S)- $\mathbf{32}_v$, 22 %:

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

$\delta = 1.49$ (s, 9 H, 14-H), 2.45 (m, 1 H, 3-H), 4.48 (m, 1 H, 2-H), 6.82 (bs, 1 H, NH).

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min, 20 min):

$\mathbf{21}_v$: $t_R(2R,3R) = 47.66'$ (6 %), $t_R(2R,3S) = 48.41'$ (21 %), $t_R(2S,3S) = 52.12'$ (66 %), $t_R(2S,3R) = 52.60'$ (1 %);

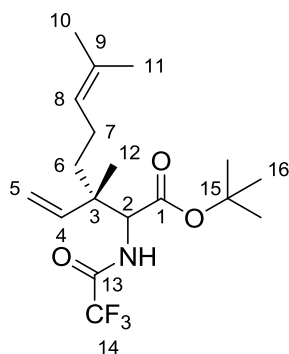
(E)- $\mathbf{21}$: $t_R(2R) = 60.58'$ (4 %), $t_R(2S) = 64.09'$ (2 %).

HRMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_3$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338.1938, gemessen: 338.1894.

4.3.20 (3S)-3,7-Dimethyl-2-trifluoroacetylamino-3-vinyl-6-octensäure-tert-butylester ((S)- $\mathbf{35}_v$)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinerenolaten) wurden 159 mg des Allylbenzoats (S)- $\mathbf{20}_b$ (1.00 mmol, 96 % ee) mit 171 mg N-TFA-glycin-tert-butylester (1.50 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 99:1) wurden 200 mg des verzweigten Allylierungsprodukts (3R)- $\mathbf{35}_v$ (0.55 mmol, 55 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 95 % rs, 96 % ee, 50 % ds).

DC (Hexan/EA = 9:1): $R_f((3S)\text{-}\mathbf{35}_v) = 0.33$.



Diastereomerenmischung ((2*S*,3*S*):(2*R*,3*S*) = 1:1):

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.06/1.10 (s, 3 H, 12-H), 1.37–1.50 (m, 2 H, 6-H), 1.47/1.49 (s, 9 H, 16-H), 1.58 (s, 3 H, 11-H), 1.67 (s, 3 H, 10-H), 1.94 (m, 2 H, 7-H), 4.42 (d, ³J_{2,NH} = 9.1 Hz, 1 H, 2-H), 5.00–5.12 (m, 2 H, 8-H, 5-H_{cis}), 5.21 (dd, ³J_{5trans,4} = 10.9 Hz, ²J_{5trans,5cis} = 0.8 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.74/5.77 (dd, ³J_{4,5cis} = 17.5 Hz, ³J_{4,5trans} = 10.9 Hz, 1 H, 4-H), 6.65 (d, ³J_{NH,2} = 8.6 Hz, 1 H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 17.6/17.7 (q, C-11), 18.6/19.1 (q, C-12), 22.5 (t, C-7), 25.6 (q, C-10), 28.0 (q, C-16), 37.5/38.0 (t, C-6), 44.0 (s, C-3), 58.7/59.0 (d, C-2), 83.3 (s, C-15), 115.6/116.1 (t, C-5), 123.8 (d, C-8), 132.0 (d, C-9), 140.9/141.0 (t, C-4), 156.7 (q, ²J_{15,F} = 37.3 Hz, C-13), 168.4 (s, C-1); das Signal von C-14 lag im Grundrauschen des Spektrums.

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min, 20 min):

35_v: t_R(2*R*,3*R*) = 59.78' (1 %), t_R(2*R*,3*S*) = 60.82' (47 %), t_R(2*S*,3*S*) = 61.45' (46 %), t_R(2*S*,3*R*) = 62.75' (1 %);

35_i: t_R(2*R*) = 72.90' (2 %), t_R(2*S*) = 75.82' (2 %).

HRMS (C₁₈H₂₈F₃NO₃): theor. [M+H]⁺: 364.2094, gemessen: 364.2068.

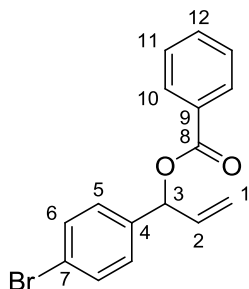
4.3.21 1-Benzoyloxy-1-(4-bromphenyl)-2-propen (36)

Zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung von 4-Brombenzaldehyd (1.85 g, 10.0 mmol) in 10 ml THF_{abs} wurde tropfenweise Vinylmagnesiumbromid in THF (1 M, 10.5 mL, 10.5 mmol) zugegeben. Anschließend wurde die erhaltene Lösung in 2 h auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet. Dann wurde mit Ethylacetat extrahiert, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt verwendet.

Das zuvor erhaltene 1-(4-Bromphenyl)-2-propen-1-ol, 1.19 g Pyridin (15.0 mmol) und 122 mg DMAP (1.00 mmol) wurden in 15 ml DCM gelöst. Nach Kühlen der Lösung auf 0 °C wurde Benzoylchlorid (1.69 g, 12.0 mmol) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 16 h bei RT gerührt. Es wurde mit 1 M HCl gequenchet und mit ges. NaHCO₃-Lösung, Wasser, ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Hexan/EA = 98:2)

gereinigt, worauf das Allylbenzoat **36** (1.43 g, 4.50 mmol, 45 % d. Th. über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten wurde.

DC (Hexan/EA = 9:1): $R_f(\mathbf{36}) = 0.35$.



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

$\delta = 5.33$ (d, $^3J_{1\text{trans},2} = 10.4$ Hz, 1 H, 1- H_{trans}), 5.40 (d, $^3J_{1\text{cis},2} = 17.1$ Hz, 1 H, 5- H_{cis}), 6.10 (ddd, $^3J_{2,1\text{cis}} = 16.4$ Hz, $^3J_{2,1\text{trans}} = 10.5$ Hz, $^3J_{2,3} = 5.8$ Hz, 1 H, 2-H), 6.47 (d, $^3J_{3,2} = 5.8$ Hz, 1 H, 3-H), 7.34 (d, $^3J_{6,5} = 8.4$ Hz, 2 H, 6-H), 7.46 (dd, $^3J_{11,12} = ^3J_{11,10} = 7.7$ Hz, 2 H, 11-H), 7.51 (d, $^3J_{5,6} = 8.5$ Hz, 2 H, 5-H), 7.58 (t, $^3J_{12,11} = 7.4$ Hz, 1 H, 12-H), 8.10 (d, $^3J_{10,11} = 7.6$ Hz, 2 H, 10-H).

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

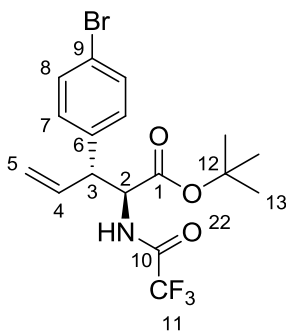
$\delta = 75.9$ (d, C-2), 117.5 (t, C-1), 122.2 (s, C-7), 128.4/128.8 (d, C-5, C-11), 129.7 (s, C-10), 130.0 (s, C-9), 131.7 (d, C-6), 133.2 (d, C-12), 135.7 (d, C-2), 137.9 (s, C-4), 165.4 (s, C-8).

HRMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 317.0172, gemessen: 317.0124.

4.3.22 3-(4-Bromphenyl)-2-trifluoracetyl-amino-4-pentensäure-*tert*-butylester (**37_v**)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 159 mg des Allylbenzoats **36** (0.50 mmol) mit 171 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EA = 95:5) wurden 155 mg des verzweigten Allylierungsprodukts **37_v** (0.49 mmol, 98 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten (GC: 96 % rs, 71 % ds).

DC (Hexan/EA = 9:1): $R_f(\mathbf{37}_v) = 0.23$.



Hauptdiastereomer *anti*-**37_v**, 71 %:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.27 (s, 9 H, 13-H), 3.65 (dd, ³J_{3,2} = ³J_{3,4} = 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.75 (dd, ³J_{2,3} = ³J_{2,NH} = 8.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.13 (d, ³J_{5cis,4} = 16.9 Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.22 (d, ³J_{5trans,4} = 10.1 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.98 (ddd, ³J_{4,5cis} = 16.9 Hz, ³J_{4,5trans} = 10.1 Hz, ³J_{4,3} = 8.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.74 (d, ³J_{NH,2} = 8.1 Hz, 1 H, NH), 7.09 (d, ³J_{7,8} = 8.4 Hz, 2 H, 7-H), 7.46 (d, ³J_{8,7} = 8.4 Hz, 2 H, 8-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 27.7 (q, C-13), 53.1 (d, C-3), 56.4 (d, C-2), 83.7 (s, C-12), 115.6 (q, ¹J_{11,F} = 288 Hz, C-11), 117.1 (t, C-5), 121.5 (d, C-9), 129.9 (d, C-7), 131.8 (d, C-8), 135.3 (s, C-6), 137.4 (d, C-4), 156.7 (s, ²J_{10,F} = 37.7 Hz, C-10), 168.5 (s, C-1).

Nebendiastereomer *syn*-**37_v**, 29 %:

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

δ = 1.38 (s, 9 H, 13-H), 3.87 (dd, ³J_{3,4} = 8.1 Hz, ³J_{3,2} = 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.85 (dd, ³J_{2,NH} = 8.1 Hz, ³J_{2,3} = 6.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.29 (ddd, ³J_{5trans,4} = 10.3 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 6.67 (d, ³J_{NH,2} = 8.1 Hz, 1 H, NH).

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

δ = 27.9 (q, C-13), 56.3 (d, C-2), 119.5 (t, C-5), 129.9 (d, C-7).

GC (L-ChiraSilVal, 145 °C, 60 min, 145 °C → 180 °C, 1 °C/min, 20 min):

37_v: t_R(2*R*,3*R*) = 49.25' (14 %), t_R(2*S*,3*S*) = 52.85' (12 %), t_R(2*R*,3*S*) = 64.06' (36 %), t_R(2*S*,3*R*) = 75.14' (35 %);

37_i: t_R(2*R*) = 86.48' (1 %), t_R(2*S*) = 99.38' (1 %).

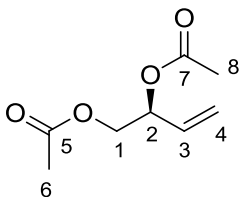
Schmelzpunkt: mp. 114–115 °C.

HRMS (C₁₇H₁₉BrF₃NO₃): theor. [M+H]⁺: 422.0573, gemessen: 422.0546.

4.3.23 (S)-1,2-Diacyloxy-3-buten ((S)-38)

Zu einer Lösung von 700 mg (S)-3-Buten-1,2-diol (7.95 mmol), 1.92 ml Pyridin (23.9 mmol) sowie 244 mg DMAP (2.0 mmol) in 30 ml DCM wurden bei 0 °C 1.7 ml Acetylchlorid (23.9 mmol) zuge tropft. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde mit 1 M HCl-Lösung hydrolysiert, die organische Phase mit ges. NaHCO₃- und 1 M CuSO₄-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 1.32 g des Diacetats (S)-**38** (7.68 mmol, 97 % d. Th.) erhalten.

DC (Hexan/EA = 1:1): R_f ((S)-**38**) = 0.44.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 2.06 (s, 3 H, 6-H), 2.09 (s, 3 H, 8-H), 4.09 (dd, ²J_{1a,1b} = 11.9 Hz, ³J_{1a,2} = 7.1 Hz, 1 H, 1-H_a) 4.24 (dd, ²J_{1b,1a} = 11.9 Hz, ³J_{1b,2} = 3.7 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.28 (ddd, ³J_{4trans,3} = 10.6 Hz, ²J_{4trans,4cis} = ⁴J_{4trans,2} = 1.2 Hz, 1 H, 4-H_{trans}), 5.36 (ddd, ³J_{4cis,3} = 17.3 Hz, ²J_{4cis,4trans} = ⁴J_{4cis,2} = 1.2 Hz, 1 H, 4-H_{cis}), 5.48 (dddd, ³J_{2,1a} = 7.3 Hz, ³J_{2,3} = 6.2 Hz, ³J_{2,1b} = 3.7 Hz, ⁴J_{2,4cis} = ⁴J_{2,4trans} = 1.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.79 (ddd, ³J_{3,4cis} = 17.2 Hz, ³J_{3,4trans} = 10.6 Hz, ³J_{3,2} = 6.1 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

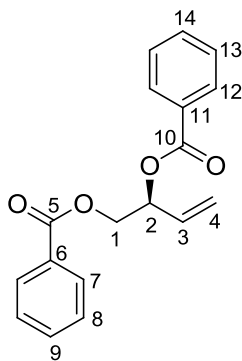
δ = 20.7 (q, C-6), 20.9 (q, C-8), 64.7 (t, C-1), 72.0 (d, C-2), 118.8 (t, C-4), 132.2 (d, C-3), 170.0 (s, C-5), 170.6 (s, C-7).

HRMS (C₈H₁₂O₄): theor. [M+H]⁺: 173.0808, gemessen: 173.0797.

4.3.24 (S)-1,2-Dibenzoyloxy-3-buten ((S)-39)

Zu einer Lösung von 881 mg (S)-3-Buten-1,2-diol (10.0 mmol), 2.4 ml Pyridin (15.0 mmol) und 122 mg DMAP (1.00 mmol) in 30 ml DCM wurden bei 0 °C 3.5 ml Benzoylchlorid (15.0 mmol) zuge tropft. Die Reaktionsmischung wurde auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde mit 1 M HCl-Lösung hydrolysiert, die organische Phase mit ges. NaHCO₃- und 1 M CuSO₄-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 2.62 g des Dibenzoats (S)-39 (8.85 mmol, 89 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

DC (Hexan/EA) = 9:1 R_f ((S)-39) = 0.15.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 4.55 (dd, ²J_{1a,1b} = 11.8 Hz, ³J_{1a,2} = 6.8 Hz, 1 H, 1-H_a), 4.56 (dd, ²J_{1b,1a} = 11.8 Hz, ³J_{1b,2} = 4.0 Hz, 1 H, 1-H_b), 5.38 (ddd, ³J_{4trans,3} = 10.5 Hz, ²J_{4trans,4cis} = ⁴J_{4trans,2} = 1.3 Hz, 1 H, 4-H_{trans}), 5.53 (ddd, ³J_{4cis,3} = 17.0 Hz, ²J_{4cis,4trans} = ⁴J_{4cis,2} = 1.5 Hz, 1 H, 4-H_{cis}), 5.91 (m, 1 H, 2-H), 6.00 (ddd, ³J_{3,4cis} = 17.0 Hz, ³J_{3,4trans} = 10.6 Hz, ³J_{3,2} = 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.42–7.45 (m, 4 H, 8-H, 13-H), 7.48–7.58 (m, 2 H, 9-H, 14-H), 8.02–8.08 (m, 4 H, 7-H, 12-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

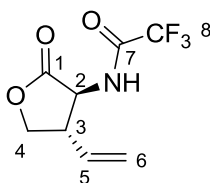
δ = 65.3 (t, C-1), 72.6 (d, C-2), 119.1 (t, C-4), 128.3 (d, C-13), 128.4 (d, C-8), 129.6 (d, C-7), 129.7 (d, C-12), 132.3 (d, C-9, C-14), 133.1 (s, C-6, C-11), 134.5 (d, C-3), 165.6 (s, C-10), 166.2 (s, C-5).

HRMS (C₁₈H₁₆O₄): theor. [M+H]⁺: 297.1121, gemessen: 297.1084.

4.3.25 *trans*-2-Trifluoracetylamino-3-vinyl-butyro-1,4-lacton (*trans*-**43**_{lac})

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 570 mg 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-on (**42**, 5.00 mmol) mit 1.70 g *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (7.50 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 204 mg des *cis*-Lactons *cis*-**43**_{lac} (0.91 mmol, 18 % d. Th.), 525 mg des *trans*-Lactons *trans*-**43**_{lac} (2.35 mmol, 47 % d. Th.), sowie 178 mg des linearen, (*E*)-konfigurierten Allylierungsprodukts (*E*)-**43**_l (0.60 mmol, 12 % d. Th.) als farblose Öle erhalten, die im Falle der Lactone zu farblosen Feststoffen kristallisierten (GC: 82 % rs, dr = 26:74).

Hauptregioisomer **43**_{lac}, 82 %:



Hauptdiastereomer *trans*-**43**_{lac}, 74 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 3.27 (dddd, ³*J*_{3,4a} = ³*J*_{3,2} = 11.0 Hz, ³*J*_{3,4b} = ³*J*_{3,5} = 8.1 Hz, 1 H, 3-H), 4.08 (dd, ³*J*_{4a,3} = 10.7 Hz, ³*J*_{4a,4b} = 9.4 Hz, 1 H, 4-H_a), 4.51 (dd, ³*J*_{4b,4a} = 9.2 Hz, ³*J*_{4b,3} = 8.2 Hz, 1 H, 4-H_b), 4.66 (dd, ³*J*_{2,3} = 11.7 Hz, ³*J*_{2,NH} = 8.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.28 (d, ³*J*_{6trans,5} = 10.3 Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.30 (d, ³*J*_{6cis,5} = 17.1 Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.80 (ddd, ³*J*_{5,6cis} = 17.1 Hz, ³*J*_{5,6trans} = 10.2 Hz, ³*J*_{5,3} = 8.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.22 (d, ³*J*_{NH,2} = 7.8 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 47.0 (d, C-3), 53.9 (d, C-2), 69.2 (t, C-4), 115.5 (s, ¹*J*_{8,F} = 287 Hz, C-8), 120.7 (t, C-6), 131.8 (d, C-5), 157.8 (s, ²*J*_{7,F} = 38.4 Hz, C-7), 172.8 (s, C-1).

Schmelzpunkt: M.p. 82–85 °C.

Nebendiastereomer *cis*-**43**_{lac}, 26 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

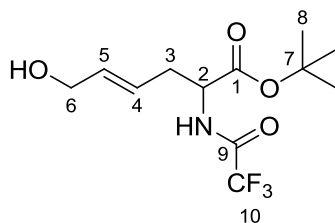
δ = 3.62 (ddd, ³*J*_{3,5} = 8.9 Hz, ³*J*_{3,2} = 8.4 Hz, ³*J*_{3,4b} = 5.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.38 (d, ³*J*_{4a,4b} = 9.6 Hz, 1 H, 4-H_a), 4.55 (dd, ³*J*_{4b,4a} = 9.6 Hz, ³*J*_{4b,3} = 5.1 Hz, 1 H, 4-H_b), 4.77 (dd, ³*J*_{2,3} = ³*J*_{2,NH} = 8.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.28 (d, ³*J*_{6cis,5} = 17.0 Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.34 (d, ³*J*_{6trans,5} = 10.3 Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.65 (ddd, ³*J*_{5,6cis} = 17.0 Hz, ³*J*_{5,6trans} = 10.3 Hz, ³*J*_{5,3} = 8.9 Hz, 1 H, 5-H), 6.90 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 43.2 (d, C-3), 52.5 (d, C-2), 70.9 (t, C-4), 121.5 (t, C-6), 130.3 (d, C-5), 172.8 (s, C-1); die Signale von C-7 und C-8 liegen im Grundrauschen des Spektrums.

Schmelzpunkt: M.p. 84–89 °C.

HRMS(C₈H₈F₃NO₃): theor. [M+H]⁺: 224.0529, gemessen: 224.0522.

Nebenregioisomer (*E*)-**43_i**, 18 %¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.48 (s, 9 H, 8-H), 1.79 (bs, 1 H, OH), 2.54 (m, 1 H, 3-H_a), 2.69 (m, 1 H, 3-H_b), 4.10 (ddt, ³J_{6,5} = 5.3 Hz, ³J_{6,4} = 2.1 Hz, ³J_{6,3} = 0.9 Hz, 2 H, 6-H), 4.54 (dt, ³J_{2,NH} = 7.4 Hz, ³J_{2,3} = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.55 (ddt, ³J_{4,5} = 15.3 Hz, ³J_{4,3} = 7.6 Hz, ³J_{4,6} = 1.4 Hz, 1 H, 4-H), 5.74 (ddt, ³J_{5,4} = 15.3 Hz, ³J_{5,6} = 5.5 Hz, ³J_{5,3} = 1.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.00 (bd, ³J_{NH,2} = 6.2 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 28.0 (q, C-8), 34.6 (t, C-3), 52.6 (d, C-2), 62.9 (t, C-6), 83.6 (s, C-7), 115.6 (s, ¹J_{10,F} = 288 Hz, C-10), 124.2 (d, C-4), 134.5 (d, C-5), 156.6 (s, ²J_{9,F} = 37.6 Hz, C-9), 169.2 (s, C-1).

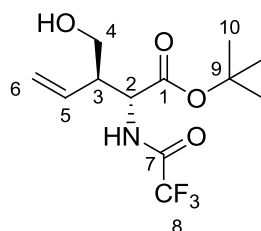
HRMS(C₁₂H₁₈F₃NO₄): theor. [M+H]⁺: 298.1261, gemessen: 298.1273.

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min, 20 min):

cis-**43_{iac}**: t_R(2*R*,3*S*) = 51.66' (11 %); t_R(2*S*,3*R*) = 51.88' (10 %);*trans*-**43_{iac}**: t_R(2*R*,3*R*) = 83.94' (31 %); t_R(2*S*,3*S*) = 84.55' (31 %);*(E)*-**43_i**: t_R(2*R*) = 72.85' (9 %), t_R(2*S*) = 75.88' (9 %).

4.3.26 3-Hydroxymethyl-2-trifluoroacetyl-amino-4-pentensäure-*tert*-butylester (**43_v**)

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 114 mg 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-on (**42**, 1.00 mmol) mit 170 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Jedoch wurde die Reaktionslösung nicht auf RT erwärmt, sondern wurde mittels eines Kryostaten 16 h bei -50 °C gehalten. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurden 155 mg des verzweigten Alkohols **43_v** (0.52 mmol, 52 % d. Th.), sowie 83 mg des linearen, (*E*)-konfigurierten Allylierungsprodukts (*E*)-**43_i** (0.25 mmol, 25 % d. Th.) als farblose Öle erhalten (GC: 68 % rs, dr = 26:74).

Hauptregioisomer **43_v**, 68 %:

Hauptdiastereomer *anti*-**43_v**, 74 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.47 (s, 9 H, 10-H), 2.96 (dddd, ³J_{3,4a} = ³J_{3,5} = 9.5 Hz, ³J_{3,4b} = 5.4 Hz, ³J_{3,2} = 3.1 Hz, 1 H, 3-H), 3.11 (bs, 1 H, OH), 3.41 (dd, ³J_{4a,4b} = 12.1 Hz, ³J_{4a,3} = 9.4 Hz, 1 H, 4-H_a), 3.59 (dd, ³J_{4b,4a} = 12.1 Hz, ³J_{4b,3} = 5.5 Hz, 1 H, 4-H_b), 4.80 (dd, ³J_{2,NH} = 7.9 Hz, ³J_{2,3} = 3.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.19 (d, ³J_{6cis,5} = 17.1 Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.23 (d, ³J_{6trans,5} = 10.4 Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.48 (ddd, ³J_{5,6cis} = 17.1 Hz, ³J_{5,6trans} = 10.5 Hz, ³J_{5,3} = 8.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.23 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 28.0 (s, C-10), 49.1 (d, C-3), 52.9 (d, C-2), 61.9 (t, C-4), 83.9 (s, C-9), 115.6 (s, ¹J_{8,F} = 287 Hz, C-8), 120.5 (t, C-6), 131.2 (d, C-5), 158.3 (s, ²J_{7,F} = 38.0 Hz, C-7), 169.0 (s, C-1).

HRMS(C₁₂H₁₈F₃NO₄): theor. [M+H]⁺: 298.1261, gemessen: 298.1289.

Nebendiastereomer *syn*-**43_v**, 26 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.48 (s, 9 H, 10-H), 2.27 (bs, 1 H, OH), 2.76 (dddd, ³J_{3,5} = 9.0 Hz, ³J_{3,4a} = ³J_{3,4b} = ³J_{3,2} = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 3.79 (d, ³J_{4,3} = 5.1 Hz, 2 H, 4-H_a, 4-H_b), 4.65 (dd, ³J_{2,NH} = 8.1 Hz, ³J_{2,3} = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 5.23 (d, ³J_{6cis,5} = 17.1 Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.26 (d, ³J_{6trans,5} = 10.3 Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.74 (ddd, ³J_{5,6cis} = 17.1 Hz, ³J_{5,6trans} = 10.5 Hz, ³J_{5,3} = 8.4 Hz, 1 H, 5-H), 7.49 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 27.9 (s, C-10), 47.3 (d, C-3), 54.5 (d, C-2), 63.1 (t, C-4), 83.7 (s, C-9), 115.7 (s, ¹J_{8,F} = 287 Hz, C-8), 119.6 (t, C-6), 133.6 (d, C-5), 157.1 (s, ²J_{7,F} = 37.4 Hz, C-7), 168.7 (s, C-1).

HRMS(C₁₂H₁₈F₃NO₄): theor. [M+H]⁺: 298.1261, gemessen: 298.1289.

Nebenregioisomer (*E*)-**43_v**, 28 %

Die NMR- und GC-Daten waren übereinstimmend mit den zuvor für (*E*)-**43**, angegebenen Werten.

GC (*L*-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min):

anti-**43_b**: t_R(2*R*,3*R*) = 50.76' (27 %); t_R(2*S*,3*S*) = 54.68' (26 %);

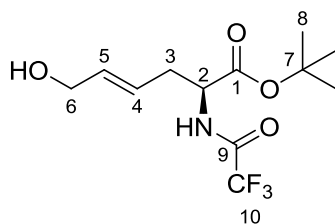
syn-**43_b**: t_R(2*R*,3*S*) = 65.98' (13 %); t_R(2*S*,3*R*) = 68.89' (13 %);

(*E*)-**43_i**: t_R(2*R*) = 72.85' (14 %), t_R(2*S*) = 75.88' (14 %).

4.3.27 (2*S*)-6-Hydroxy-2-trifluoracetyl-amino-4-(*E*)-hexensäure-*tert*-butylester (2*S*,*E*)-**43_i**

In Anlehnung an AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 114 mg 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-on (**42**, 1.00 mmol) mit 342 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (1.50 mmol) umgesetzt. Als Katalysator wurde 2 mol% (*R*)-BINAP-palladiumchlorid und als Base LDA verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 85:15 → 7:3) wurden 145 mg des linearen, (*E*)-konfigurierten Allylierungsprodukts (2*S*,*E*)-**43_i** (0.49 mmol, 49 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: nur *E*, 70 % *ee*). Außerdem wurden 56 mg des Edukt-

Carbonates (0.49 mmol, 49 % d. Th.) reisoliert. GC-Analyse zeigte nur eine geringe Anreicherung eines der Edukt-Enantiomere ($ee < 20\%$).



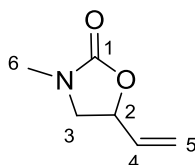
Die NMR- und GC-Daten waren übereinstimmend mit den zuvor für (*E*)-**43**₁ angegebenen Werten.

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +41.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

4.3.28 3-Methyl-5-vinylloxazolidin-2-on (**45**)

Zu einer Lösung von 282 mg 5-Vinyl-oxazolidinon (**44**, 2.50 mmol)^[138-139] und 1.56 ml Methyljodid (25.0 mmol) in 3 ml abs. DMF wurden bei 0 °C portionsweise 240 mg Natriumhydrid (ca. 50 %, 5.00 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit 1 M HCl, ges. NaHSO_3 - sowie ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach Trocken über Na_2SO_4 wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulen-chromatographisch gereinigt. Es wurden 278 mg **45** (2.19 mmol, 87 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

DC (Hexan/EA = 1:1): $R_f(\mathbf{45}) = 0.10$.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 2.85$ (s, 3 H, 6-H), 3.24 (dd, $^2J_{3a,3b} = 8.6$ Hz, $^3J_{3a,2} = 7.2$ Hz, 1 H, 3- H_a), 3.67 (dd, $^2J_{3b,3a} = ^3J_{3b,2} = 8.7$ Hz, 1 H, 3- H_b), 4.87 (dddd, $^3J_{2,3b} = 8.6$ Hz, $^3J_{2,3a} = 7.4$ Hz, $^3J_{2,4} = 6.4$ Hz, $^4J_{2,5\text{cis}} = ^4J_{2,5\text{trans}} = 1.1$ Hz, 1 H, 2-H), 5.29 (ddd, $^3J_{5\text{trans},4} = 10.5$ Hz, $^2J_{5\text{trans},5\text{cis}} = ^4J_{5\text{trans},2} = 1.0$ Hz, 1 H, 5- H_{trans}), 5.40 (ddd, $^3J_{5\text{cis},4} = 17.0$ Hz, $^2J_{5\text{cis},5\text{trans}} = ^4J_{5\text{cis},2} = 1.1$ Hz, 1 H, 5- H_{cis}), 5.87 (ddd, $^3J_{4,5\text{cis}} = 17.0$ Hz, $^3J_{4,5\text{trans}} = 10.4$ Hz, $^3J_{4,2} = 6.5$ Hz, 1 H, 4-H).

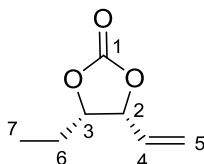
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 30.9$ (q, C-6), 52.1 (t, C-3), 73.5 (d, C-2), 118.7 (t, C-5), 134.5 (d, C-4), 158.0 (s, C-1).

HRMS($\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$): theor. $[M+H]^+$: 128.0706, gemessen: 128.0728.

4.3.29 *cis*-4-Ethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (*cis*-49)

Gemäß AAV 2 (Synthese 5-substituierter 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-one^[142]) wurden 2.34 g 3-Brompropenylmethylcarbonat (**48**, 12.0 mmol, 64 % *cis*) mit 581 mg Propionaldehyd (10.0 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurden 536 mg des *cis*-Carbonats (*cis*-49, 3.77 mmol, 37 % d. Th.), sowie 211 mg des *trans*-Carbonats (*trans*-49, 1.48 mmol, 15 % d. Th.) als farblose Öle erhalten.



Hauptdiastereomer *cis*-49, 71 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.03 (dd, ³J_{7,6a} = ³J_{7,6b} = 7.4 Hz, 3 H, 7-H), 1.55–1.75 (m, 2 H, 6-H_a, 6-H_b), 4.63 (ddd, ³J_{3,6a} = 9.3 Hz, ³J_{3,2} = 7.6 Hz, ³J_{3,6b} = 4.6 Hz, 1 H, 3-H), 5.09 (dddd, ³J_{2,3} = ³J_{2,4} = 7.3 Hz, ⁴J_{2,5cis} = ⁴J_{2,5trans} = 1.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.45 (ddd, ³J_{5trans,4} = 10.5 Hz, ²J_{5trans,5cis} = ⁴J_{5trans,2} = 1.0 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.50 (td, ³J_{5cis,4} = 17.2 Hz, ²J_{5cis,5trans} = ⁴J_{5cis,2} = 1.0 Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.84 (ddd, ³J_{4,5cis} = 17.2 Hz, ³J_{4,5trans} = 10.4 Hz, ³J_{4,2} = 7.2 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 9.8 (q, C-7), 23.3 (t, C-6), 80.0 (d, C-3), 81.3 (d, C-2), 121.5 (t, C-5), 129.3 (d, C-4), 154.4 (s, C-1).

GC (CP-Chirasil-Dex-CB, 110 °C, 10 min, 110 °C → 180 °C, 5 °C/min):

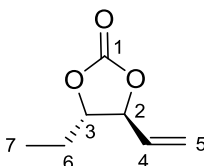
cis-49: t_R(4*S*,5*R*) = 15.51' (36 %), t_R(4*R*,5*S*) = 15.72' (35 %).

HRMS(C₇H₁₀O₃): theor. [M+H]⁺: 143.0703, gemessen: 143.0724.

Die Analytikdaten des Nebendiastereomers *trans*-49 sind im nächsten Eintrag (4.3.30) aufgeführt.

4.3.30 *trans*-4-Ethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (*trans*-49)

Gemäß AAV 3 (*cis*-*trans*-Isomerisierung 5-substituierter 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-one^[144]) wurden 711 mg *cis*-4-Ethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (*cis*-49, 77 %, 3.85 mmol, 67 % *cis*) isomerisiert. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurden 316 mg *trans*-4-Ethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (*trans*-49, 2.22 mmol, 58 % d. Th., >99 % ds) erhalten (GC: 90 % *trans*).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.05 (dd, ³J_{7,6a} = ³J_{7,6b} = 7.4 Hz, 3 H, 7-H), 1.74–1.83 (m, 2 H, 6-H_a, 6-H_b), 4.26 (ddd, ³J_{3,2} = 7.1 Hz, ³J_{3,6a} = 7.0 Hz, ³J_{3,6b} = 5.9 Hz, 1 H, 3-H), 4.65 (dddd, ³J_{2,3} = ³J_{2,4} = 7.1 Hz, ⁴J_{2,5cis} = ⁴J_{2,5trans} = 0.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.42 (ddd, ³J_{5trans,4} = 10.5 Hz, ²J_{5trans,5cis} = ⁴J_{5trans,2} = 1.0 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.48 (ddd, ³J_{5cis,4} = 17.4 Hz,

$^2J_{5\text{cis},5\text{trans}} = ^4J_{5\text{cis},2} = 0.9$ Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.87 (ddd, $^3J_{4,5\text{cis}} = 17.3$ Hz, $^3J_{4,5\text{trans}} = 10.4$ Hz, $^3J_{4,2} = 7.1$ Hz, 1 H, 4-H).

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

$\delta = 8.9$ (q, C-7), 26.0 (t, C-6), 82.2 (d, C-3), 82.9 (d, C-2), 121.1 (t, C-5), 132.2 (d, C-4), 154.3 (s, C-1).

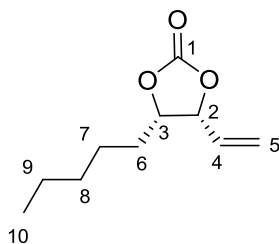
GC (CP-Chirasil-Dex-CB, 110 °C, 10 min, 110 °C → 180 °C, 5 °C/min):

trans-**49**: $t_{\text{R}}(4R,5R) = 11.72'$ (45 %), $t_{\text{R}}(4S,5S) = 12.31'$ (45 %).

HRMS($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 143.0703, gemessen: 143.0708.

4.3.31 *cis*-4-Pentyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (*cis*-**50**)

Gemäß AAV 2(Synthese 5-substituierter 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-one^[142]) wurden 2.34 g 3-Brompropenylmethylcarbonat (**48**, 12.0 mmol, 64 % *cis*) mit 1.00 g Hexanal (10.0 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurden 1.13 g des *cis*-Carbonats (*cis*-**50**, 6.12 mmol, 61 % d. Th.), sowie 413 mg des *trans*-Carbonats (*trans*-**50**, 2.24 mmol, 22 % d. Th.) als farblose Öle erhalten.



Hauptdiastereomer *cis*-**50**, 73 %:

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

$\delta = 0.89$ (t, $^3J_{10,9} = 7.1$ Hz, 3 H, 10-H), 1.25–1.44 (m, 5 H, 9-H, 8-H, 7-H_a), 1.45–1.58 (m, 2 H, 7-H_b, 6-H_a), 1.58–1.73 (m, 1 H, 6-H_b), 4.69 (ddd, $^3J_{3,6a} = 9.7$ Hz, $^3J_{3,2} = 7.6$ Hz, $^3J_{3,6b} = 3.8$ Hz, 1 H, 3-H), 5.08 (dddd, $^3J_{2,3} = ^3J_{2,4} = 7.5$ Hz, $^4J_{2,5\text{cis}} = ^4J_{2,5\text{trans}} = 1.1$ Hz, 1 H, 2-H), 5.45 (ddd, $^3J_{5\text{trans},4} = 10.4$ Hz, $^2J_{5\text{trans},5\text{cis}} = ^4J_{5\text{trans},2} = 0.9$ Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.48 (ddd, $^3J_{5\text{cis},4} = 17.1$ Hz, $^2J_{5\text{cis},5\text{trans}} = ^4J_{5\text{cis},2} = 0.9$ Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.84 (ddd, $^3J_{4,5\text{cis}} = 17.0$ Hz, $^3J_{4,5\text{trans}} = 10.5$ Hz, $^3J_{4,2} = 7.2$ Hz, 1 H, 4-H).

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

$\delta = 13.8$ (q, C-10), 22.3 (t, C-9), 25.1 (t, C-8), 29.9 (t, C-7), 31.3 (t, C-6), 80.0/80.1 (d, C-2, C-3), 121.5 (t, C-5), 129.4 (d, C-4), 154.4 (s, C-1).

GC (CP-Chirasil-Dex-CB, 110 °C, 10 min, 110 °C → 180 °C, 5 °C/min):

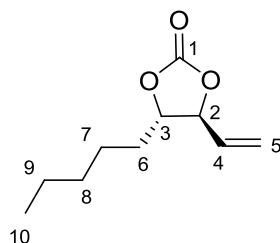
cis-**50**: $t_{\text{R}}(4S,5R) = 22.15'$, $t_{\text{R}}(4R,5S) = 22.36'$.

HRMS($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 185.1172, gemessen: 185.1180.

Die Analytikdaten des Nebendiastereomers *trans*-**50** sind im nächsten Eintrag (4.3.32) aufgeführt.

4.3.32 *trans*-4-Pentyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (*trans*-50)

Gemäß AAV 3 (*cis-trans*-Isomerisierung 5-substituierter 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-one^[144]) wurden 980 mg *cis*-4-Pentyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on *cis*-50 (78 %, 4.15 mmol, 85 % *cis*) isomerisiert. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurden 602 mg *trans*-4-Pentyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (*trans*-50, 3.27 mmol, 79 % d. Th., >99 % ds) erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.89 (t, ³J_{10,9} = 7.1 Hz, 3 H, 10-H), 1.28–1.35 (m, 4 H, 9-H, 8-H), 1.40 (m, 1 H, 7-H_a), 1.48 (m, 1 H, 7-H_b), 1.63–1.80 (m, 2 H, 6-H), 4.30 (ddd, ³J_{3,2} = ³J_{3,6a} = 7.6 Hz, ³J_{3,6b} = 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.63 (dddd, ³J_{2,3} = ³J_{2,4} = 7.3 Hz, ⁴J_{2,5cis} = ⁴J_{2,5trans} = 0.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.42 (ddd, ³J_{5trans,4} = 10.4 Hz, ²J_{5trans,5cis} = ⁴J_{5trans,2} = 0.8 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.48 (ddd, ³J_{5cis,4} = 17.3 Hz, ²J_{5cis,5trans} = ⁴J_{5cis,2} = 0.9 Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.86 (ddd, ³J_{4,5cis} = 17.3 Hz, ³J_{4,5trans} = 10.4 Hz, ³J_{4,2} = 7.1 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 13.8 (q, C-10), 22.3 (t, C-9), 24.3 (t, C-8), 31.2 (t, C-7), 32.9 (t, C-6), 81.9 (d, C-3), 82.7 (d, C-2), 121.2 (t, C-5), 132.1 (d, C-4), 154.3 (s, C-1).

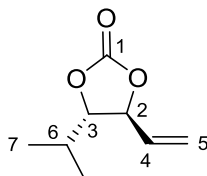
GC (CP-Chirasil-Dex-CB, 110 °C, 10 min, 110 °C → 180 °C, 5 °C/min):

trans-50: t_R(4*R*,5*R*) = 20.25' (49 %), t_R(4*S*,5*S*) = 20.49'(49 %).

HRMS(C₁₀H₁₆O₃): theor. [M+H]⁺: 185.1172, gemessen: 185.1171.

4.3.33 *trans*-4-Isopropyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (*trans*-51)

Gemäß AAV 3 (*cis-trans*-Isomerisierung 5-substituierter 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-one^[144]) wurden 781 mg *cis*-4-Isopropyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (*cis*-51, 96 %, 4.80 mmol, 83 % *cis*) isomerisiert. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurden 607 mg *trans*-4-Isopropyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (*trans*-51, 3.89 mmol, 81 % d. Th., 98 % ds) erhalten (GC: 97 % *trans*).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.98 (d, ³J_{7,6} = 6.8 Hz, 3 H, 7-H), 1.04 (d, ³J_{7,6} = 6.7 Hz, 3 H, 7'-H), 1.97 (m, 1 H, 6-H), 4.08 (dd, ³J_{3,2} = ³J_{3,6} = 6.7 Hz, 1 H, 3-H), 4.75 (dddd, ³J_{2,3} = ³J_{2,4} = 6.9 Hz, ⁴J_{2,5cis} = ⁴J_{2,5trans} = 0.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.41 (ddd, ³J_{5trans,4} = 10.5 Hz, ²J_{5trans,5cis} = ⁴J_{5trans,2} = 0.8 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.48 (ddd, ³J_{5cis,4} = 17.1 Hz, ²J_{5cis,5trans} = ⁴J_{5cis,2} = 0.9 Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.87 (ddd, ³J_{4,5cis} = 17.2 Hz, ³J_{4,5trans} = 10.4 Hz, ³J_{4,2} = 7.01 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 17.2 (q, C-7), 17.3 (q, C-7'), 31.5 (t, C-6), 80.3 (d, C-3), 86.1 (d, C-2), 120.7 (t, C-5), 133.1 (d, C-4), 154.3 (s, C-1).

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[142]

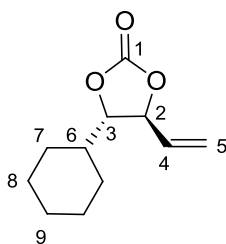
GC (CP-Chirasil-Dex-CB, 110 °C, 10 min, 110 °C → 180 °C, 5 °C/min):

trans-**51**: t_R(4*R*,5*R*) = 13.70' (49 %), t_R(4*S*,5*S*) = 13.88' (49 %).

cis-**51**: t_R(4*S*,5*R*) = 16.06' (1 %), t_R(4*R*,5*S*) = 16.73' (1 %).

4.3.34 *trans*-4-Cyclohexyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (*trans*-**52**)

Gemäß AAV 3 (*cis-trans*-Isomerisierung 5-substituierter 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-one^[144]) wurden 981 mg *cis*-4-Cyclohexyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (*cis*-**52**, 91 %, 4.55 mmol, 82 % *cis*) isomerisiert. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurden 680 mg *trans*-4-Cyclohexyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (*trans*-**50**, 3.47 mmol, 76 % d. Th., >99 % *ds*) erhalten (Roh-GC: >99 % *trans*).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.02–1.34 (m, 5 H, -CH₂-), 1.59–1.95 (m, 5 H, -CH₂-), 1.88 (m, 1 H, 6-H), 4.08 (dd, ³J_{3,2} = ³J_{3,6} = 6.6 Hz, 1 H, 3-H), 4.78 (dddd, ³J_{2,3} = ³J_{2,4} = 6.8 Hz, ⁴J_{2,5*cis*} = ⁴J_{2,5*trans*} = 0.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.40 (ddd, ³J_{5*trans*,4} = 10.5 Hz, ²J_{5*trans*,5*cis*} = ⁴J_{5*trans*,2} = 0.8 Hz, 1 H, 5-H_{*trans*}), 5.48 (ddd, ³J_{5*cis*,4} = 17.2 Hz, ²J_{5*cis*,5*trans*} = ⁴J_{5*cis*,2} = 0.9 Hz, 1 H, 5-H_{*cis*}), 5.85 (ddd, ³J_{4,5*cis*} = 17.2 Hz, ³J_{4,5*trans*} = 10.4 Hz, ³J_{4,2} = 6.9 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 25.2/25.4/25.9 (t, C-8, C-8', C-9), 27.6/27.7 (t, C-7, C-7'), 40.9 (d, C-6), 80.3 (d, C-3), 85.4 (d, C-2), 120.6 (t, C-5), 133.1 (d, C-4), 154.3 (s, C-1).

GC (CP-Chirasil-Dex-CB, 110 °C, 10 min, 110 °C → 180 °C, 5 °C/min):

trans-**52**: t_R(4*R*,5*R*) = 24.65' (>49 %), t_R(4*S*,5*S*) = 24.77' (>49 %);

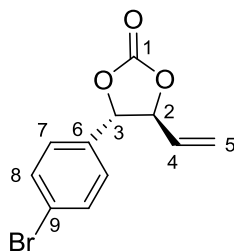
cis-**52**: t_R(4*S*,5*R*) = 25.88' (<1 %), t_R(4*R*,5*S*) = 26.01' (<1 %).

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sind übereinstimmend mit Literaturdaten.^[142]

4.3.35 4-(4-Bromphenyl)-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (**54**)

Gemäß AAV 2 (Synthese 5-substituierter 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-one^[142]) wurden 2.34 g 3-Brompropenylmethylcarbonat **48** (12.0 mmol, 64 % *cis*) mit 1.84 g 4-Brombenzaldehyd (10.0 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurden 1.13 g des *trans*-Carbo-

nats (*trans*-**54**, 4.19 mmol, 42 % d. Th.) sowie 622 mg des *cis*-Carbonats (*cis*-**54**, 2.31 mmol, 23 % d. Th.) als farblose Öle erhalten.



Hauptdiastereomer *trans*-**54**, 64 %:

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

δ = 4.88 (dddd, $^3J_{2,3}$ = 8.2 Hz, $^3J_{2,4}$ = 7.1 Hz, $^4J_{2,5\text{cis}}$ = $^4J_{2,5\text{trans}}$ = 0.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.23 (d, $^3J_{3,2}$ = 8.2 Hz, 1 H, 3-H), 5.45 (d, $^3J_{5\text{cis},4}$ = 17.1 Hz, 1 H, 5- H_{cis}), 5.49 (d, $^3J_{5\text{trans},4}$ = 10.5 Hz, 1 H, 5- H_{trans}), 5.97 (ddd, $^3J_{4,5\text{cis}}$ = 17.4 Hz, $^3J_{4,5\text{trans}}$ = 10.5 Hz, $^3J_{4,2}$ = 7.2 Hz, 1 H, 4-H), 7.23 (d, $^3J_{7,8}$ = 8.4 Hz, 2 H, 7-H), 7.57 (d, $^3J_{8,7}$ = 8.5 Hz, 2 H, 8-H).

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

δ = 82.3 (d, C-2), 84.6 (d, C-3), 122.6 (t, C-5), 123.8 (s, C-9), 127.4 (d, C-7), 130.9 (d, C-4), 132.4 (d, C-8), 133.6 (s, C-6), 153.6 (s, C-1).

HRMS($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrO}_3$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270.9793, gemessen: 270.9706.

Elementaranalyse($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrO}_3$): theor.: C 49.10, H 3.37, gemessen: C 49.71, H 3.66.

Nebendiastereomer *cis*-**54**, 36 %:

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

δ = 5.15–5.30 (m, 2 H, 5- H_{cis} , 5- H_{trans}), 5.34 (dd, $^3J_{2,3}$ = 7.9 Hz, $^3J_{2,4}$ = 6.1 Hz, 1 H, 2-H), 5.42 (ddd, $^3J_{4,5\text{cis}}$ = 17.1 Hz, $^3J_{4,5\text{trans}}$ = 9.9 Hz, $^3J_{4,2}$ = 6.2 Hz, 1 H, 4-H), 5.75 (d, $^3J_{3,2}$ = 7.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.10 (d, $^3J_{7,8}$ = 8.4 Hz, 2 H, 7-H), 7.54 (d, $^3J_{8,7}$ = 8.5 Hz, 2 H, 8-H).

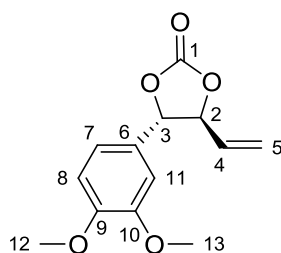
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ = 79.9 (d, C-2), 80.8 (d, C-3), 121.6 (t, C-5), 123.4 (s, C-9), 127.8 (d, C-7), 129.8 (d, C-4), 132.0 (d, C-8), 132.1 (s, C-6), 154.1 (s, C-1).

HRMS($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrO}_3$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270.9793, gemessen: 270.9819.

4.3.36 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on (**55**)

Gemäß AAV 2 (Synthese 5-substituierter 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-one^[142]) wurden 7.02 g 3-Brompropenylmethylcarbonat **48** (36.0 mmol) mit 4.98 g 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (30.0 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurden 1.55 g des *trans*-Carbonats (*trans*-**55**, 6.19 mmol, 21 % d. Th.), sowie 724 mg des *cis*-Carbonats (*cis*-**55**, 2.89 mmol, 10 % d. Th.), als farblose Öle erhalten.



Hauptdiastereomer *trans*-**55**, 68 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 3.89/3.89 (s, 6 H, 12-H, 13-H), 4.88 (dddd, ³J_{2,3} = 8.2 Hz, ³J_{2,4} = 7.1 Hz, ⁴J_{2,5cis} = ⁴J_{2,5trans} = 1.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.20 (d, ³J_{3,2} = 8.3 Hz, 1 H, 3-H), 5.44 (d, ³J_{5cis,4} = 16.9 Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.45 (d, ³J_{5trans,4} = 10.6 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.95 (ddd, ³J_{4,5cis} = 17.0 Hz, ³J_{4,5trans} = 10.6 Hz, ³J_{4,2} = 7.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.85 (m, 1 H, 11-H), 6.86–6.88 (m, 2 H, 7-H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 55.9/56.0 (q, C-12, C-13), 83.2 (d, C-2), 84.6 (d, C-3), 108.6 (d, C-11), 111.2 (d, C-8), 119.0 (t, C-5), 121.9 (d, C-7), 126.6 (s, C-6), 131.1 (d, C-4), 149.6 (s, C-9), 150.1 (s, C-10), 154.0 (s, C-1).

HRMS(C₁₃H₁₄O₅): theor. [M+H]⁺: 251.0914, gemessen: 251.0855.

Nebendiastereomer *cis*-**55**, 32 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 3.86/3.88 (s, 6 H, 12-H, 13-H), 5.15–5.33 (m, 3 H, 5-H, 2-H), 5.43 (m, 1 H, 4-H), 5.72 (d, ³J_{3,2} = 7.4 Hz, 1 H, 3-H), 6.70 (m, 1 H, 11-H), 6.84–6.88 (m, 2 H, 7-H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 55.9/56.0 (q, C-12, C-13), 80.7 (d, C-2), 81.1 (d, C-3), 109.0 (d, C-11), 111.0 (d, C-8), 118.9 (t, C-5), 121.0 (d, C-7), 125.3 (s, C-6), 130.3 (d, C-4), 149.2 (s, C-9), 149.7 (s, C-10), 154.5 (s, C-1).

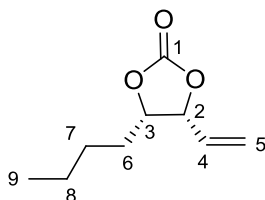
HRMS(C₁₃H₁₄O₅): theor. [M+H]⁺: 251.0914, gemessen: 251.0830.

4.3.37 (4S)-4-Butyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-2-on ((4S)-58)

Der TBDPS-monogeschützte Diol (4S)-46 (4.17 g, 10.0 mmol, 92 % *ee*) wurde in 100 ml THF gelöst und mit 3.90 g TBAF (15.0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 1 M HCl, ges. NaHCO₃⁻, sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und es wurden 1.27 g (8.82 mmol, 88 % d. Th.) des Diols (4S)-57 als farbloses, zähes Öl erhalten. ¹H- und ¹³C-NMR-Daten des Rohprodukts waren übereinstimmend mit den Literaturdaten.^[145]

Der Roh-Diol (4S)-57 (720 mg, 85 %, 4.15 mmol) wurde in 10 ml THF gelöst und bei 0 °C mit 809 mg Triethylamin (8.0 mmol) und 651 mg Chloramaeisensäureethylester (6.0 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 1 M HCl, ges. NaHCO₃⁻, sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde in Diethylether gelöst und in Anlehnung an AAV 2 (Synthese 5-substituierter 4-Vinyl-1,3-dioxolan-2-one^[142]) weitere 4 h mit NEt₃/SiO₂ gerührt. Nach Filtration wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulen-

chromatographisch (PE/EA = 75:25) gereinigt. Es wurden 666 mg des cyclischen Carbonats (4*S*)-**58** (3.92 mmol, 92 % d. Th., *cis:trans* = 63:37) als farbloses Öl erhalten. Die Trennung der Diastereomere erfolgte über Säulenchromatographie (PE/EA = 85:15), wobei 300 mg (1.76 mmol) des *cis*-konfigurierten Diastereomers erhalten wurden (GC: 92 % *ee*). Das *trans*-konfigurierte Nebendiastereomer konnte vom *cis*-Isomer nicht zufriedenstellend abgetrennt werden und es wurden nur Spuren des diastereomerenreinen *trans*-Produkts erhalten.



Hauptdiastereomer (4*S*,5*R*)-**58**, 63 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.91 (t, ³*J*_{9,8} = 7.2 Hz, 3 H, 9-H), 1.28–1.40 (m, 3 H, 8-H, 7-H_a), 1.40–1.58 (m, 2 H, 7-H_b, 6-H_a), 1.65 (m, 1 H, 6-H_b), 4.69 (ddd, ³*J*_{3,6a} = 9.8 Hz, ³*J*_{3,2} = 7.6 Hz, ³*J*_{3,6b} = 3.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.07 (dddd, ³*J*_{2,3} = ³*J*_{2,4} = 7.5 Hz, ⁴*J*_{2,5cis} = ⁴*J*_{2,5trans} = 1.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.45 (ddd, ³*J*_{5trans,4} = 10.6 Hz, ²*J*_{5trans,5cis} = ⁴*J*_{5trans,2} = 0.8 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.49 (dt, ³*J*_{5cis,4} = 17.0 Hz, ²*J*_{5cis,5trans} = ⁴*J*_{5cis,2} = 1.0 Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.84 (ddd, ³*J*_{4,5cis} = 17.2 Hz, ³*J*_{4,5trans} = 10.4 Hz, ³*J*_{4,2} = 7.1 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 13.8 (q, C-9), 22.2 (t, C-8), 27.5 (t, C-7), 29.6 (t, C-6), 80.0 (d, C-3), 80.1 (d, C-2), 121.5 (t, C-5), 129.4 (d, C-4), 154.4 (s, C-1).

HRMS(C₉H₁₄O₃): theor. [M+H]⁺: 171.1016, gemessen: 171.1000.

Nebendiastereomer (4*S*,5*S*)-**58**, 37 %:

δ = 0.92 (t, ³*J*_{9,8} = 7.1 Hz, 3 H, 9-H), 1.30–1.52 (m, 4 H, 8-H, 7-H), 1.65–1.75 (m, 2 H, 6-H), 4.30 (ddd, ³*J*_{3,2} = ³*J*_{3,6a} = 7.6 Hz, ³*J*_{3,6b} = 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.63 (dddd, ³*J*_{2,3} = ³*J*_{2,4} = 7.2 Hz, ⁴*J*_{2,5cis} = ⁴*J*_{2,5trans} = 0.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.45 (ddd, ³*J*_{5trans,4} = 10.5 Hz, ²*J*_{5trans,5cis} = ⁴*J*_{5trans,2} = 0.7 Hz, 1 H, 5-H_{trans}), 5.49 (ddd, ³*J*_{5cis,4} = 17.1 Hz, ²*J*_{5cis,5trans} = ⁴*J*_{5cis,2} = 0.8 Hz, 1 H, 5-H_{cis}), 5.86 (ddd, ³*J*_{4,5cis} = 17.3 Hz, ³*J*_{4,5trans} = 10.4 Hz, ³*J*_{4,2} = 7.1 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 13.8 (q, C-9), 22.2 (t, C-8), 26.7 (t, C-7), 32.6 (t, C-6), 81.9 (d, C-3), 82.6 (d, C-2), 121.2 (t, C-5), 132.2 (d, C-4), 154.3 (s, C-1).

HRMS(C₉H₁₄O₃): theor. [M+H]⁺: 171.1016, gemessen: 171.0998.

GC (CP-Chirasil-Dex-CB, 110 °C, 10 min, 110 °C → 180 °C, 5 °C/min):

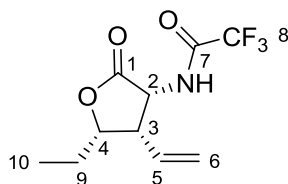
trans-**58**: t_R(4*R*,5*R*) = 53.31', t_R(4*S*,5*S*) = 53.66';

cis-**58**: t_R(4*S*,5*R*) = 65.22', t_R(4*R*,5*S*) = 65.99'.

4.3.38 all-*cis*-4-Ethyl-2-trifluoracetyl-amino-3-vinyl-butyro-1,4-lacton (all-*cis*-61_{lac})

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 71 mg des Carbonats *cis*-49 (0.50 mmol) mit 170 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 87 mg des Lactons all-*cis*-61_{lac} (0.35 mmol, 70 % d. Th.) als farbloser Feststoff, sowie 14 mg des linearen Regioisomers (*E*)-61_i (verunreinigt, <0.04 mmol, <9 % d. Th.) als braunes Öl erhalten (Roh-GC: 89 % rs, 98 % ds).

Hauptregioisomer all-*cis*-61_{lac}, 89 %:



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.01 (dd, $^3J_{10,9a} = ^3J_{10,9b} = 7.4$ Hz, 3 H, 10-H), 1.58 (m, 1 H, 9-H_a), 1.82 (m, 1 H, 9-H_b), 3.56 (ddd, $^3J_{3,5} = 10.4$ Hz, $^3J_{3,2} = 7.0$ Hz, $^3J_{3,4} = 4.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.48 (ddd, $^3J_{4,9a} = 7.7$ Hz, $^3J_{4,9b} = 6.7$ Hz, $^3J_{4,3} = 4.3$ Hz, 1 H, 4-H), 4.78 (dd, $^3J_{2,3} = ^3J_{2,NH} = 6.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.29 (dd, $^3J_{6cis,5} = 16.4$ Hz, $^2J_{6cis,6trans} = 1.9$ Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.38 (dd, $^3J_{6trans,5} = 10.2$ Hz, $^2J_{6trans,6cis} = 1.7$ Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.48 (ddd, $^3J_{5,6cis} = 16.2$ Hz, $^3J_{5,6trans} = 10.2$ Hz, $^3J_{5,3} = 10.2$ Hz, 1 H, 5-H), 6.90 (bs, 1 H, NH).

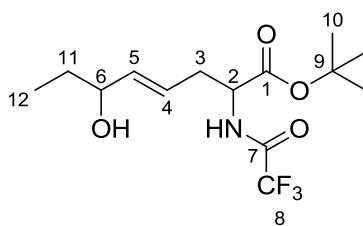
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 13.9 (q, C-10), 23.8 (t, C-9), 48.4 (d, C-3), 54.0 (d, C-2), 82.9 (d, C-4), 115.5 (s, $^1J_{8,F} = 287$ Hz, C-8), 123.5 (t, C-6), 127.1 (d, C-5), 157.2 (s, $^2J_{7,F} = 38.6$ Hz, C-7), 172.6 (s, C-1).

HRMS(C₁₀H₁₂F₃NO₃): theor. [M+H]⁺: 252.0842, gemessen: 252.0849.

Schmelzpunkt: M.p. 117–120 °C. %

Nebenregioisomer (*E*)-61_i, 11%, dr > 90:10



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.90 (t, $^3J_{12,11} = 7.5$ Hz, 3 H, 12-H), 1.49 (s, 9 H, 10-H), 1.50–1.68 (m, 2 H, 11-H), 1.64 (bs, 1 H, OH), 2.53 (m, 1 H, 3-H_a), 2.69 (m, 1 H, 3-H_b), 3.98 (td, $^3J_{6,11} = 6.4$ Hz, $^3J_{6,5} = 6.3$ Hz, 1 H, 6-H), 4.53 (ddd, $^3J_{2,NH} = 7.2$ Hz, $^3J_{2,3a} = ^3J_{2,3b} = 5.4$ Hz, 1 H, 2-H), 5.49 (m, 1 H, 4-H), 5.59 (m, 1 H, 5-H), 6.93 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 9.6 (q, C-12), 27.9 (q, C-10), 29.9 (d, C-11), 34.5 (t, C-3), 52.6 (d, C-2), 73.7 (d, C-6), 83.7 (s, C-9), 115.6 (s, $^1J_{8,F} = 288$ Hz, C-8), 123.5 (d, C-4), 138.4 (d, C-5), 157.9 (s, $^2J_{7,F} = 38.0$ Hz, C-7), 169.3 (s, C-1).

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min):

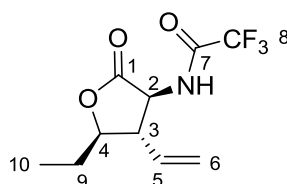
all-*cis*-**61**_{lac}: $t_R(2R,3S,5S) = 61.41'$, $t_R(2S,3R,5R) = 62.40'$;

(*E*)-**61**₁: $t_R(2R,6R) = t_R(2R,6S) = 79.33'$, $t_R(2S,6S) = t_R(2S,6R) = 82.09'$.

4.3.39 all-*trans*-4-Ethyl-2-trifluoracetyl-amino-3-vinyl-butyro-1,4-lacton (all-*trans*-**61**_{lac})

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinerenolaten) wurden 136 mg des Carbonats *trans*-**49** (0.95 mmol) mit 343 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (1.50 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 121 mg einer Mischung des Lactons all-*trans*-**61**_{lac} (0.35 mmol, 39 % d. Th.) und des linearen Regioisomers (*E*)-**61**₁ (0.10 mmol, 11 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 80 % rs, >98 % ds).

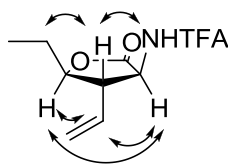
Hauptregioisomer all-*trans*-**61**_{lac}, 80 %:



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.49$ (m, 3 H, 10-H), 1.67 (ddq, $^2J_{9a,9b} = 14.8$ Hz, $^3J_{9a,4} = 7.8$ Hz, $^3J_{9a,10} = 7.4$ Hz, 1 H, 9-H_a), 1.86 (dq, $^2J_{9b,9a} = 15.0$ Hz, $^3J_{9b,10} = 7.5$ Hz, $^3J_{9b,4} = 3.6$ Hz, 1 H, 9-H_b), 2.85 (ddd, $^3J_{3,2} = 11.5$ Hz, $^3J_{3,5} = ^3J_{3,4} = 9.4$ Hz, 1 H, 3-H), 4.19 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.9$ Hz, $^3J_{4,9a} = 8.0$ Hz, $^3J_{4,9b} = 3.6$ Hz, 1 H, 4-H), 4.75 (dd, $^3J_{2,3} = 11.8$ Hz, $^3J_{2,NH} = 8.6$ Hz, 1 H, 2-H), 5.27 (d, $^3J_{6cis,5} = 17.0$ Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.27 (d, $^3J_{6trans,5} = 10.6$ Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.76 (ddd, $^3J_{5,6cis} = 17.2$ Hz, $^3J_{5,6trans} = 10.0$ Hz, $^3J_{5,3} = 8.5$ Hz, 1 H, 5-H), 7.29 (bs, 1 H, NH).

¹H-¹H-NOESY (400 MHz, CDCl₃):



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 9.6$ (q, C-10), 25.8 (t, C-9), 52.7 (d, C-3), 54.9 (d, C-2), 83.0 (d, C-4), 115.5 (s, $^1J_{8,F} = 288$ Hz, C-8), 121.1 (t, C-6), 132.2 (d, C-5), 157.7 (s, $^2J_{7,F} = 38.3$ Hz, C-7), 172.5 (s, C-1).

HRMS(C₁₀H₁₂F₃NO₃): theor. [M+H]⁺: 252.0842, gemessen: 252.0876.

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min):

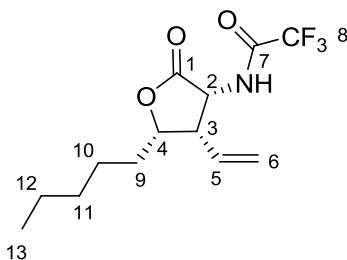
all-*trans*-**61**_{lac}: $t_R(2R,3S,5S) = 94.99'$ (40 %), $t_R(2S,3R,5R) = 96.23'$ (40 %).

Die NMR- und GC-Daten des linearen Nebenregioisomers sind übereinstimmend mit den zuvor für (*E*)-**61**₁ angegebenen Werten.

4.3.40 all-*cis*-4-Pentyl-2-trifluoracetyl-amino-3-vinyl-butyro-1,4-lacton (all-*cis*-**62**_{lac})

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 184 mg des Carbonats *cis*-**50** (1.00 mmol) mit 341 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (1.50 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 176 mg des Lactons all-*cis*-**62**_{lac} (0.60 mmol, 60 % d. Th.) als farbloser Feststoff, 31 mg des Lactons *trans,cis*-**62**_{lac} (0.08 mmol, 8 % d. Th.) als farbloses Öl, sowie 54 mg des linearen Regioisomers (*E*)-**62**₁ (verunreinigt, <0.10 mmol, <10 % d. Th.) als braunes Öl erhalten (Roh-GC: 90 % rs, 86 % ds).

Hauptregioisomer **62**_{lac}, 90 %:



Hauptdiastereomer all-*cis*-**62**_{lac}, 86 %:

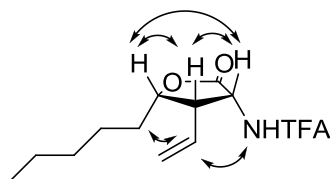
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.82 (t, ³J_{13,12} = 7.0 Hz, 3 H, 13-H), 1.28–1.18 (m, 4 H, 12-H, 11-H), 1.52–1.28 (m, 3 H, 10-H, 9-H_b), 1.70 (m, 1 H, 9-H_a), 3.48 (ddd, ³J_{3,5} = 10.4 Hz, ³J_{3,2} = 7.0 Hz, ³J_{3,4} = 4.3 Hz, 1 H, 3-H), 4.49 (ddd, ³J_{4,9a} = 8.2 Hz, ³J_{4,9b} = 5.8 Hz, ³J_{4,3} = 4.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.70 (dd, ³J_{2,3} = 6.4 Hz, ³J_{2,NH} = 6.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.21 (dd, ³J_{6cis,5} = 16.6 Hz, ³J_{6cis,6trans} = 1.7 Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.31 (dd, ³J_{6trans,5} = 10.2 Hz, ³J_{6trans,6cis} = 1.8 Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.41 (ddd, ³J_{5,6cis} = 16.4 Hz, ³J_{5,6trans} = ³J_{5,3} = 10.2 Hz, 1 H, 5-H), 6.72 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 13.9 (q, C-13), 22.4 (t, C-12), 24.8 (t, C-11), 30.5 (t, C-10), 31.4 (t, C-9), 48.7 (d, C-3), 54.0 (d, C-2), 81.7 (d, C-4), 115.4 (s, ¹J_{8,F} = 287 Hz, C-8), 123.4 (t, C-6), 127.3 (d, C-5), 157.2 (s, ²J_{7,F} = 38.3 Hz, C-7), 172.7 (s, C-1).

¹H-¹H-NOESY (400 MHz, CDCl₃):



HRMS(C₁₃H₁₈F₃NO₃): theor. [M+H]⁺: 294.1312, gemessen: 294.1350.

Schmelzpunkt: M.p. 72–76 °C.

Nebendiastereomer *trans,cis*-**62**_{lac}, 14 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

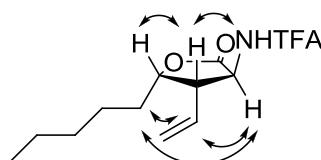
δ = 0.89 (t, ³J_{13,12} = 6.0 Hz, 3 H, 13-H), 1.22–1.40 (m, 4 H, 12-H, 11-H), 1.42–1.70 (m, 4 H, 10-H, 9-H), 3.31 (ddd, ³J_{3,5} = 12.0 Hz, ³J_{3,2} = ³J_{3,4} = 8.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.61 (ddd, ³J_{4,9a} = 10.6 Hz, ³J_{4,9b} = 8.5 Hz, ³J_{4,3} = 3.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.81 (dd, ³J_{2,3} = 12.1 Hz, ³J_{2,NH} = 8.7 Hz, 1 H, 2-H), 5.28 (d, ³J_{6cis,5} = 16.4 Hz, 1 H,

6-H_{cis}), 5.29 (d, $^3J_{6\text{trans},5} = 10.7$ Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.80 (ddd, $^3J_{5,6\text{cis}} = 17.2$ Hz, $^3J_{5,6\text{trans}} = 9.8$ Hz, $^3J_{5,3} = 8.4$ Hz, 1 H, 5-H), 7.16 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.3$ Hz, 1 H, NH).

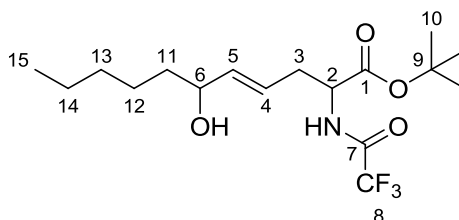
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.9$ (q, C-13), 22.4 (t, C-12), 25.3 (t, C-11), 30.8 (t, C-10), 31.3 (t, C-9), 49.5 (d, C-3), 52.0 (d, C-2), 81.3 (d, C-4), 115.5 (s, $^1J_{8,\text{F}} = 287$ Hz, C-8), 121.0 (t, C-6), 131.0 (d, C-5), 157.8 (s, $^2J_{7,\text{F}} = 38.1$ Hz, C-7), 173.0 (s, C-1).

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



Nebenregioisomer (*E*)-**62**, <10 %:



Hauptdiastereomer, >80%:

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

$\delta = 0.87$ (t, $^3J_{15,14} = 6.7$ Hz, 3 H, 15-H), 1.21–1.35 (m, 4 H, 14-H, 13-H), 1.40–1.55 (m, 4 H, 12-H, 11-H), 1.48 (s, 9 H, 10-H), 2.51 (m, 1 H, 3-H_a), 2.67 (m, 1 H, 3-H_b), 4.04 (td, $^3J_{6,11} = ^3J_{6,5} = 6.3$ Hz, 1 H, 6-H), 4.52 (ddd, $^3J_{2,\text{NH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{2,3a} = ^3J_{2,3b} = 5.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.47 (ddd, $^3J_{4,5} = 15.4$ Hz, $^3J_{4,3a} = ^3J_{4,3b} = 6.8$ Hz, 1 H, 4-H), 5.58 (dd, $^3J_{5,4} = 15.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 6.3$ Hz, 1 H, 5-H), 7.01 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 7.3$ Hz, 1 H, NH).

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

$\delta = 13.9$ (q, C-15), 22.5 (t, C-14), 25.0 (t, C-13), 27.8 (q, C-10), 31.6 (t, C-12), 34.4 (t, C-11), 37.0 (t, C-3), 52.6 (d, C-2), 72.3 (d, C-6), 83.6 (s, C-9), 115.6 (s, $^1J_{8,\text{F}} = 288$ Hz, C-8), 123.2 (d, C-4), 138.7 (d, C-5), 156.6 (s, $^2J_{7,\text{F}} = 37.3$ Hz, C-7), 169.3 (s, C-1).

HRMS($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_3$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368.2043, gemessen: 368.2032.

GC (*L*-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min):

all-cis-**62**_{lac}: $t_{\text{R}}(2\text{R},3\text{S},4\text{S}) = 85.91'$ (39 %), $t_{\text{R}}(2\text{S},3\text{R},4\text{R}) = 86.72'$ (38 %);

trans,cis-**62**_{lac}: $t_{\text{R}}(2\text{R},3\text{R},4\text{R}) = 117.48'$ (7 %), $t_{\text{R}}(2\text{S},3\text{S},4\text{S}) = 117.85'$ (7 %);

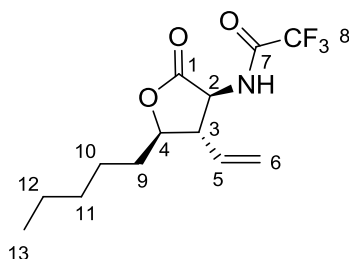
(*E*)-**62**_i: $t_{\text{R}} = 103.23'$ (5 %), $t_{\text{R}} = 104.91'$ (5 %).

4.3.41 *all-trans*-4-Pentyl-2-trifluoroacetyl-amino-3-vinyl-butyro-1,4-lacton (*all-trans*-**62**_{lac})

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinerenolaten) wurden 184 mg *trans*-Carbonat *trans*-**50** (1.00 mmol) mit 342 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (1.50 mmol) umge-

setzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 176 mg des Lactons all-*trans*-**62**_{lac} (0.60 mmol, 60 % d. Th.) als farbloses Öl, sowie 52 mg des linearen Regioisomers (*E*)-**62**_i (verunreinigt, <0.10 mmol, <10 % d. Th.) als braunes Öl erhalten (GC: 94 % rs, >98 % ds).

Hauptregioisomer *trans*-**62**_{lac}, 94 %:



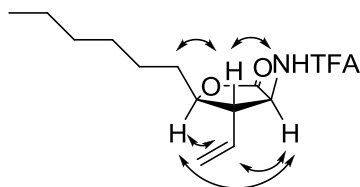
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.89 (t, ³J_{13,12} = 7.0 Hz, 3 H, 13-H), 1.28–1.35 (m, 4 H, 12-H, 11-H), 1.35–1.60 (m, 2 H, 10-H), 1.65 (m, 1 H, 9-H_a), 1.78 (m, 1 H, 9-H_b), 2.80 (ddd, ³J_{3,2} = 11.6 Hz, ³J_{3,5} = 8.6 Hz, ³J_{3,4} = 8.6 Hz, 1 H, 3-H), 4.23 (ddd, ³J_{4,9a} = 9.9 Hz, ³J_{4,3} = 8.5 Hz, ³J_{4,9b} = 3.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.73 (dd, ³J_{2,3} = 11.8 Hz, ³J_{2,NH} = 8.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.28 (d, ³J_{6cis,5} = 17.0 Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.28 (d, ³J_{6trans,5} = 10.8 Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.77 (ddd, ³J_{5,6cis} = 17.3 Hz, ³J_{5,6trans} = 10.0 Hz, ³J_{5,3} = 8.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.07 (d, ³J_{NH,2} = 8.2 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 13.9 (q, C-13), 22.4 (t, C-12), 25.1 (t, C-11), 31.4 (t, C-10), 32.8 (t, C-9), 53.4 (d, C-3), 54.9 (d, C-2), 81.8 (d, C-4), 115.5 (s, ¹J_{8,F} = 288 Hz, C-8), 121.1 (t, C-6), 132.2 (d, C-5), 157.6 (s, ²J_{7,F} = 38.5 Hz, C-7), 172.3 (s, C-1).

¹H-¹H-NOESY (400 MHz, CDCl₃):



HRMS(C₁₃H₁₈F₃NO₃): theor. [M+H]⁺: 294.1312, gemessen: 294.1348.

Elementaranalyse (C₁₃H₁₈F₃NO₃): theor.: C 53.24, H 6.19, N 4.78, gemessen: C 53.22, H 6.27, N 4.15.

Nebenregioisomer (*E*)-**62**_i, 6 %, dr > 80:20:

Die NMR- und GC-Daten des linearen Nebenregioisomers sind übereinstimmend mit den zuvor für (*E*)-**62**_i angegebenen Werten.

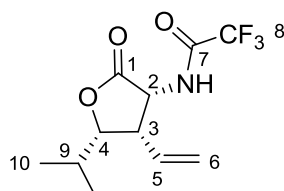
GC (*L*-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min):

all-*trans*-**62**_{lac}: t_R(2*R*,3*R*,4*S*) = 116.45' (47 %), t_R(2*S*,3*S*,4*R*) = 118.18' (47 %).

4.3.42 all-*cis*-4-Isopropyl-2-trifluoracetyl-amino-3-vinyl-butyro-1,4-lacton (all-*cis*-63_{lac})

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 156 mg des Carbonats *cis*-51 (1.00 mmol) mit 341 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (1.50 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 176 mg des Lactons all-*cis*-63_{lac} (0.69 mmol, 69 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten (GC: 82 % rs, 96 % ds).

Hauptregioisomer 63_{lac}, 82 %:



Hauptdiastereomer all-*cis*-63_{lac}, 96 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.87 (d, ³*J*_{10,9} = 6.7 Hz, 3 H, 10-H), 1.11 (d, ³*J*_{10',9} = 6.5 Hz, 3 H, 10'-H), 1.88 (dq, ³*J*_{9,4} = 10.7 Hz, ³*J*_{9,10} = 6.6 Hz, ³*J*_{9,10'} = 6.5 Hz, 1 H, 9-H), 3.58 (ddd, ³*J*_{3,5} = 10.6 Hz, ³*J*_{3,2} = 6.9 Hz, ³*J*_{3,4} = 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.08 (dd, ³*J*_{4,9} = 10.7 Hz, ³*J*_{4,3} = 4.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.77 (dd, ³*J*_{2,3} = 6.4 Hz, ³*J*_{2,NH} = 6.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.29 (dd, ³*J*_{6cis,5} = 16.7 Hz, ²*J*_{6cis,6trans} = 1.6 Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.39 (dd, ³*J*_{6trans,5} = 10.2 Hz, ²*J*_{6trans,6cis} = 1.7 Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.49 (ddd, ³*J*_{5,6cis} = 16.5 Hz, ³*J*_{5,6trans} = 10.3 Hz, ³*J*_{5,3} = 10.3 Hz, 1 H, 5-H), 6.87 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 16.6/19.8 (q, C-10, C-10'), 28.9 (t, C-9), 47.9 (d, C-3), 54.3 (d, C-2), 86.9 (d, C-4), 115.3 (s, ¹*J*_{8,F} = 287 Hz, C-8), 123.5 (t, C-6), 127.1 (d, C-5), 157.2 (s, ²*J*_{7,F} = 38.6 Hz, C-7), 172.7 (s, C-1).

HRMS(C₁₁H₁₄F₃NO₃): theor. [M+H]⁺: 266.0999, gemessen: 266.1038.

Elementaranalyse(C₁₁H₁₄F₃NO₃): theor.: C 49.81, H 5.32, N 5.28, gemessen: C 49.01, H 5.09, N 5.52.

Schmelzpunkt: M.p. 118–122 °C.

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min):

all-*cis*-63_{lac}: t_R(2*R*,3*S*,4*S*) = 64.50' (40 %); t_R(2*S*,3*R*,4*R*) = 65.56' (39 %);

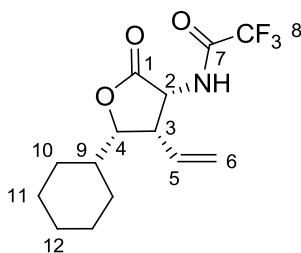
trans,cis-63_{lac}: t_R(2*R*,3*R*,4*R*) = 99.87' (1 %); t_R(2*S*,3*S*,4*S*) = 99.94' (2 %);

(*E*)-63: t_R = 83.77', t_R = 84.13', t_R = 86.21', t_R = 86.66'.

4.3.43 all-*cis*-4-Cyclohexyl-2-trifluoracetyl-amino-3-vinyl-butyro-1,4-lacton (all-*cis*-64_{lac})

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 196 mg des Carbonats *cis*-52 (1.00 mmol) mit 341 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (1.50 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 189 mg des Lactons all-*cis*-64_{lac} (0.62 mmol, 62 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten (Roh-GC: 86 % rs, >98 % ds).

Hauptregioisomer *cis*-**64**_{lac}, 86 %:



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.70–1.09 (m, 2 H, 12-H), 1.12–1.33 (m, 4 H, 11-H), 1.53–1.81 (m, 4 H, 10-H), 2.05–2.13 (m, 1 H, C-9), 3.59 (ddd, ³J_{3,5} = 10.5 Hz, ³J_{3,2} = 6.9 Hz, ³J_{3,4} = 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.16 (dd, ³J_{4,9} = 10.5 Hz, ³J_{4,3} = 4.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.72 (dd, ³J_{2,3} = ³J_{2,NH} = 6.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.29 (dd, ³J_{6cis,5} = 16.7 Hz, ²J_{6cis,6trans} = 1.6 Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.40 (dd, ³J_{6trans,5} = 10.2 Hz, ²J_{6trans,6cis} = 1.7 Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.49 (ddd, ³J_{5,6cis} = 16.5 Hz, ³J_{5,6trans} = ³J_{5,3} = 10.2 Hz, 1 H, 5-H), 6.71 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 25.0 (t, -CH₂-), 25.1 (t, -CH₂-), 26.1 (t, -CH₂-), 26.6 (t, -CH₂-), 30.0 (t, -CH₂-), 37.8 (d, C-9), 47.6 (d, C-3), 54.1 (d, C-2), 85.5 (d, C-4), 115.3 (s, ¹J_{8,F} = 287 Hz, C-8), 123.4 (t, C-6), 127.1 (d, C-5), 157.2 (s, ²J_{7,F} = 38.1 Hz, C-7), 172.6 (s, C-1).

Schmelzpunkt: M.p. 118–122 °C.

HRMS(C₁₄H₁₈F₃NO₃): theor. [M+H]⁺: 306.1312, gemessen: 306.1348.

GC (L-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min):

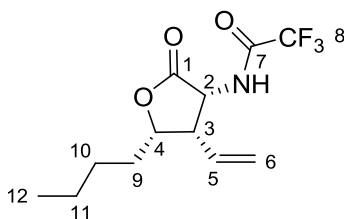
all-*cis*-**64**_{lac}: t_R(2*R*,3*S*,4*S*) = 101.36' (43 %); t_R(2*S*,3*R*,4*R*) = 102.30' (43 %);

(*E*)-**64**: t_R = 121.90' (7 %), t_R = 124.18' (7 %).

4.3.44 (2*R*,3*S*,4*S*)-4-Butyl-2-trifluoracetyl-amino-3-vinyl-butyro-1,4-lacton (**65**_{lac})

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 170 mg des *cis*-Carbonats (4*S*,5*R*)-**58** (1.00 mmol, 92 % *ee*) mit 342 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (1.50 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 212 mg des all-*cis*-Lactons (2*R*,3*S*,4*S*)-**65**_{lac} (0.76 mmol, 76 % d. Th.) als farbloser Feststoff, sowie 21 mg des *trans,cis*-Lactons (2*S*,3*S*,4*S*)-**65**_{lac} (verunreinigt, <0.08 mmol, <8 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten (Roh-GC: 95 % *rs*, 92 % *ee*, 93 % *ds*).

Hauptregioisomer **65**_{lac}, 95 %:



Hauptdiastereomer (2*R*,3*S*,4*S*)-**65**_{lac}, 93 %:

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -145.9^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

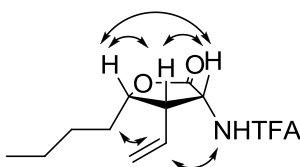
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.91$ (t, $^3J_{12,11} = 7.1$ Hz, 3 H, 12-H), 1.30–1.60 (m, 5 H, 11-H, 10-H, 9-H_b), 1.76 (m, 1 H, 9-H_a), 3.54 (ddd, $^3J_{3,5} = 10.6$ Hz, $^3J_{3,2} = 7.0$ Hz, $^3J_{3,4} = 4.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.55 (ddd, $^3J_{4,9a} = 8.2$ Hz, $^3J_{4,9b} = 5.9$ Hz, $^3J_{4,3} = 4.3$ Hz, 1 H, 4-H), 4.78 (dd, $^3J_{2,3} = ^3J_{2,\text{NH}} = 6.5$ Hz, 1 H, 2-H), 5.28 (dd, $^3J_{6\text{cis},5} = 16.6$ Hz, $^3J_{6\text{cis},6\text{trans}} = 1.6$ Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.38 (dd, $^3J_{6\text{trans},5} = 10.2$ Hz, $^3J_{6\text{trans},6\text{cis}} = 1.7$ Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.48 (ddd, $^3J_{5,6\text{cis}} = 16.4$ Hz, $^3J_{5,6\text{trans}} = ^3J_{5,3} = 10.3$ Hz, 1 H, 5-H), 6.91 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.8$ (q, C-12), 22.3 (t, C-11), 27.2 (t, C-10), 30.2 (t, C-9), 48.7 (d, C-3), 54.0 (d, C-2), 81.7 (d, C-4), 115.3 (s, $^1J_{8,\text{F}} = 287$ Hz, C-8), 123.4 (t, C-6), 127.2 (d, C-5), 157.2 (s, $^2J_{7,\text{F}} = 38.3$ Hz, C-7), 172.7 (s, C-1).

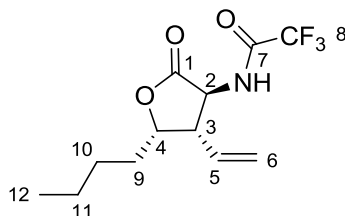
¹H-¹H-NOESY (400 MHz, CDCl_3):



Schmelzpunkt: M.p. 112–114 °C.

HRMS($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280.1155, gemessen: 280.1129.

Elementaranalyse ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$): theor.: C 51.61, H 5.78, N 5.02, gemessen: C 51.38, H 5.54, N 5.21.



Nebendiastereomer (2*S*,3*S*,4*S*)-**65**_{lac}, 7 %:

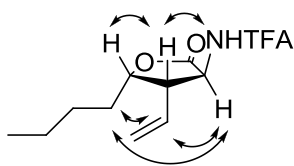
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.91$ (t, $^3J_{12,11} = 7.0$ Hz, 3 H, 12-H), 1.30–1.80 (m, 6 H, 11-H, 10-H, 9-H), 3.31 (ddd, $^3J_{3,2} = 12.1$ Hz, $^3J_{3,5} = 8.4$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.4$ Hz, 1 H, 3-H), 4.61 (ddd, $^3J_{4,9a} = 10.7$ Hz, $^3J_{4,9b} = 8.2$ Hz, $^3J_{4,3} = 3.5$ Hz, 1 H, 4-H), 4.82 (dd, $^3J_{2,3} = 12.2$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 8.6$ Hz, 1 H, 2-H), 5.29 (d, $^3J_{6\text{cis},5} = 17.0$ Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.29 (d, $^3J_{6\text{trans},5} = 10.3$ Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.81 (ddd, $^3J_{5,6\text{cis}} = 17.3$ Hz, $^3J_{5,6\text{trans}} = 9.9$ Hz, $^3J_{5,3} = 8.6$ Hz, 1 H, 5-H), 7.26 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.4$ Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.8$ (q, C-12), 22.2 (t, C-11), 27.7 (t, C-10), 30.5 (t, C-9), 49.7 (d, C-3), 52.1 (d, C-2), 81.3 (d, C-4), 115.5 (s, $^1J_{8,\text{F}} = 288$ Hz, C-8), 121.1 (t, C-6), 131.0 (d, C-5), 157.2 (s, $^2J_{7,\text{F}} = 38.3$ Hz, C-7), 172.9 (s, C-1).

^1H - ^1H -NOESY (400 MHz, CDCl_3):



GC (*L*-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min):

all-*cis*-**65**_{lac}: $t_{\text{R}}(2\text{R},3\text{S},4\text{S}) = 77.05'$ (86 %), $t_{\text{R}}(2\text{S},3\text{R},4\text{R}) = 77.72'$ (1 %);

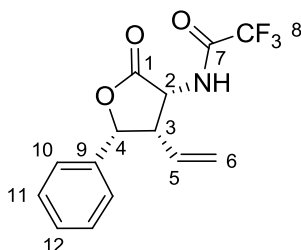
trans,cis-**65**_{lac}: $t_{\text{R}}(2\text{R},3\text{R},4\text{R}) = 107.98'$ (1 %), $t_{\text{R}}(2\text{S},3\text{S},4\text{S}) = 108.42'$ (6 %);

65: $t_{\text{R}}(2\text{R},6\text{S}) = 94.62'$ (1 %), $t_{\text{R}}(2\text{S},6\text{S}) = 96.24'$ (5 %).

4.3.45 all-*cis*-4-Phenyl-2-trifluoroacetyl-amino-3-vinyl-butyro-1,4-lacton (all-*cis*-**66**_{lac})

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 190 mg des Carbonats *cis*-**53** (1.00 mmol) mit 341 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (1.50 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 135 mg des Lactons *cis*-**66**_{lac} (0.47 mmol, 47 % d. Th.) als farbloser Feststoff, sowie 53 mg des linearen Regioisomers (*E*)-**66**_l (verunreinigt, <0.16 mmol, <16 % d. Th.) als braunes Öl erhalten.

Hauptregioisomer **66**_{lac}, 75 %:



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 3.88$ (ddd, $^3J_{3,5} = 10.5$ Hz, $^3J_{3,2} = 7.1$ Hz, $^3J_{3,4} = 4.6$ Hz, 1 H, 3-H), 5.03 (dd, $^3J_{2,3} = ^3J_{2,\text{NH}} = 6.6$ Hz, 1 H, 2-H), 5.05 (dd, $^3J_{6\text{cis},5} = 17.0$ Hz, $^2J_{6\text{cis},6\text{trans}} = 1.4$ Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.12 (dd, $^3J_{6\text{trans},5} = 10.3$ Hz, $^2J_{6\text{trans},6\text{cis}} = 1.4$ Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.27 (ddd, $^3J_{5,6\text{cis}} = 16.7$ Hz, $^3J_{5,6\text{trans}} = ^3J_{5,3} = 10.4$ Hz, 1 H, 5-H), 5.78 (d, $^3J_{4,3} = 4.7$ Hz, 1 H, 4-H), 6.88 (bs, 1 H, NH), 7.20–7.44 (m, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H).

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

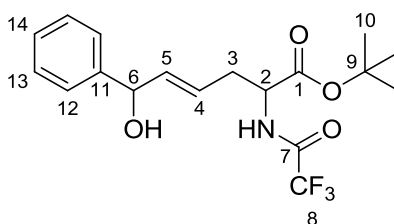
$\delta = 50.5$ (d, C-3), 54.2 (d, C-2), 81.4 (d, C-4), 115.3 (s, $^1J_{8,\text{F}} = 287$ Hz, C-8), 123.3 (t, C-6), 125.2 (d, C-12), 127.3 (d, C-5), 128.4 (d, C-10), 128.6 (d, C-11), 134.2 (s, C-9), 157.2 (s, $^2J_{7,\text{F}} = 38.5$ Hz, C-7), 172.3 (s, C-1).

Schmelzpunkt: M.p. 168–172 °C.

HRMS($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.0842, gemessen: 300.0841.

Elementaranalyse($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$): theor.: C 56.19, H 4.04, N, 4.68, gemessen: C 56.00, H 4.01, N, 4.56.

Nebenregioisomer (*E*)-**66**, 25 %:



Hauptdiastereomer, 83 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.45 (s, 9 H, 10-H), 1.94 (bs, 1 H, OH), 2.54 (m, 1 H, 3-H_a), 2.71 (m, 1 H, 3-H_b), 4.54 (ddd, ³J_{2,NH} = 7.3 Hz, ³J_{2,3a} = ³J_{2,3b} = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.12 (d, ³J_{6,5} = 6.2 Hz, 1 H, 6-H), 5.62 (ddd, ³J_{4,5} = 15.1 Hz, ³J_{4,3a} = ³J_{4,3b} = 7.3 Hz, 1 H, 4-H), 5.79 (dd, ³J_{5,4} = 15.3 Hz, ³J_{5,6} = 6.2 Hz, 1 H, 5-H), 6.87 (d, ³J_{NH,2} = 6.8 Hz, 1 H, NH), 7.26–7.37 (m, 5 H, 12-H, 13-H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 27.9 (q, C-10), 34.5 (t, C-3), 52.7 (d, C-2), 74.4 (d, C-6), 83.6 (s, C-9), 115.6 (s, ¹J_{8,F} = 287 Hz, C-8), 123.7 (d, C-4), 126.0 (d, C-12), 127.8 (d, C-14), 128.6 (d, C-13), 137.8 (d, C-5), 142.5 (s, C-11), 156.6 (s, ²J_{7,F} = 37.5 Hz, C-7), 169.2 (s, C-1).

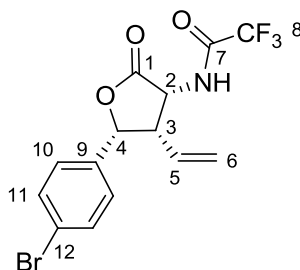
GC (*L*-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min):

cis-**66**_{lac}: t_R(2*R*,3*S*,4*S*) = 107.24' (38 %); t_R(2*S*,3*R*,4*R*) = 108.28' (37 %).

4.3.46 all-*cis*-4-(4-Bromphenyl)-2-trifluoracetyl-amino-3-vinyl-butyro-1,4-lacton (all-*cis*-**67**_{lac})

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 135 mg des Carbonats *cis*-**54** (0.50 mmol) mit 170 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (0.75 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 65 mg des Lactons all-*cis*-**67**_{lac} (0.17 mmol, 34 % d. Th.) als farbloser Feststoff, sowie 20 mg des linearen Regioisomers (*E*)-**67**₁ (verunreinigt, <0.04 mmol, <9 % d. Th.) als braunes Öl erhalten.

Hauptregioisomer all-*cis*-**67**_{lac}, 79 %:



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 3.87 (ddd, ³J_{3,5} = 9.9 Hz, ³J_{3,2} = 7.0 Hz, ³J_{3,4} = 4.7 Hz, 1 H, 3-H), 5.01 (dd, ³J_{2,3} = ³J_{2,NH} = 6.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.07 (dd, ³J_{6cis,5} = 16.1 Hz, ²J_{6cis,6trans} = 2.0 Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.15 (dd, ³J_{6trans,5} = 10.1 Hz, ²J_{6trans,6cis} =

1.9 Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.22 (ddd, $^3J_{5,6\text{cis}} = 16.2$ Hz, $^3J_{5,6\text{trans}} = ^3J_{5,3} = 10.2$ Hz, 1 H, 5-H), 5.72 (d, $^3J_{4,3} = 4.6$ Hz, 1 H, 4-H), 6.85 (bs, 1 H, NH), 7.14 (d, $^3J_{10,11} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H), 7.52 (d, $^3J_{11,10} = 8.5$ Hz, 2 H, 11-H).

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

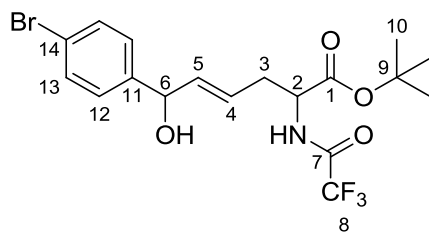
$\delta = 50.3$ (d, C-3), 54.2 (d, C-2), 80.7 (d, C-4), 115.3 (s, $^1J_{8,\text{F}} = 288$ Hz, C-8), 122.5 (s, C-12), 123.8 (t, C-6), 126.9 (d, C-10), 127.0 (d, C-5), 131.9 (d, C-11), 133.3 (s, C-9), 157.2 (s, $^2J_{7,\text{F}} = 38.3$ Hz, C-7), 172.0 (s, C-1).

Schmelzpunkt: M.p. 152–156 °C.

HRMS($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_3$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377.9947, gemessen: 377.9979.

Elementaranalyse($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_3$): theor.: C 44.47, H 2.93, N 3.70, gemessen: C 44.68, H 3.15, N 3.76.

Nebenregioisomer (*E*)-**67**, dr = 88:12:



Hauptdiastereomer, 88 %:

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

$\delta = 1.45$ (s, 9 H, 10-H), 2.04 (bs, 1 H, OH), 2.51 (m, 1 H, 3-H_a), 2.70 (m, 1 H, 3-H_b), 4.53 (ddd, $^3J_{2,\text{NH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{2,3\text{a}} = ^3J_{2,3\text{b}} = 5.6$ Hz, 1 H, 2-H), 5.13 (d, $^3J_{6,5} = 6.1$ Hz, 1 H, 6-H), 5.61 (ddd, $^3J_{4,5} = 15.6$ Hz, $^3J_{4,3\text{a}} = ^3J_{4,3\text{b}} = 7.3$ Hz, 1 H, 4-H), 5.73 (dd, $^3J_{5,4} = 15.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 6.1$ Hz, 1 H, 5-H), 6.93 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 7.7$ Hz, 1 H, NH), 7.20 (d, $^3J_{12,13} = 8.2$ Hz, 2 H, 12-H), 7.46 (d, $^3J_{13,12} = 8.5$ Hz, 2 H, 13-H).

Nebendiastereomer, 12 %:

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

$\delta = 1.43$ (s, 9 H, 10-H).

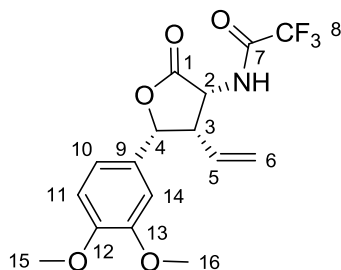
HRMS($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrF}_3\text{NO}_4$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 452.0679, gemessen: 452.0641.

GC (*L*-ChiraSilVal, 80 °C, 10 min, 80 °C → 180 °C, 1 °C/min):

all-*cis*-**67**_{lac}: t_{R} (2*R*,3*S*,4*S*) = 96.98' (50 %); t_{R} (2*S*,3*R*,4*R*) = 97.35' (50 %).

4.3.47 all-*cis*-4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-trifluoroacetylamino-3-vinyl-butyro-1,4-lacton (all-*cis*-**68**_{lac})

Gemäß AAV 1 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Glycinesterenolaten) wurden 200 mg des Carbonats *cis*-**55** (0.80 mmol) mit 274 mg *N*-TFA-glycin-*tert*-butylester (1.20 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (DCM) wurden 117 mg des Lactons all-*cis*-**68**_{lac} (0.33 mmol, 41 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 3.84 (m, 1 H, 3-H), 3.86 (s, 3 H, 15-H), 3.87 (s, 3 H, 16-H), 5.00 (dd, $^3J_{2,3} = ^3J_{2,\text{NH}} = 6.6$ Hz, 1 H, 2-H), 5.07 (dd, $^3J_{6\text{cis},5} = 16.8$ Hz, $^2J_{6\text{cis},6\text{trans}} = 1.2$ Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.14 (dd, $^3J_{6\text{trans},5} = 10.3$ Hz, $^2J_{6\text{trans},6\text{cis}} = 1.3$ Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.31 (ddd, $^3J_{5,6\text{cis}} = 16.7$ Hz, $^3J_{5,6\text{trans}} = ^3J_{5,3} = 10.3$ Hz, 1 H, 5-H), 5.72 (d, $^3J_{4,3} = 4.6$ Hz, 1 H, 4-H), 6.76 (d, $^3J_{14,10} = 1.9$ Hz, 1 H, H-14), 6.80 (d, $^3J_{10,11} = 8.3$ Hz, $^3J_{10,14} = 1.4$ Hz, 1 H, 10-H), 6.85 (bs, 1 H, NH), 6.86 (d, $^3J_{11,10} = 8.3$ Hz, 1 H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 50.6 (d, C-3), 54.2 (d, C-2), 55.9 (q, C-15), 56.0 (q, C-16), 81.3 (d, C-4), 108.4 (d, C-14), 111.1 (d, C-11), 115.3 (s, $^1J_{8,\text{F}} = 287$ Hz, C-8), 117.7 (d, C-10), 123.3 (t, C-6), 126.5 (s, C-9), 127.4 (d, C-5), 149.0 (s, C-12), 149.1 (s, C-13), 157.2 (s, $^2J_{7,\text{F}} = 38.5$ Hz, C-7), 172.4 (s, C-1).

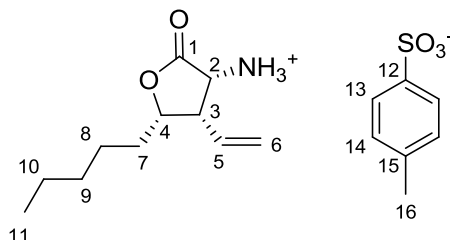
Schmelzpunkt: M.p. 127–130 °C.

HRMS(C₁₆H₁₆F₃NO₅): theor. [M+H]⁺: 360.1053, gemessen: 360.0977.

Elementaranalyse(C₁₆H₁₆F₃NO₅): theor.: C 53.49, H 4.49, N 3.90, gemessen: C 53.52, H 4.55, N 4.02.

4.3.48 all-*cis*-2-Amino-4-pentyl-3-vinyl-butyro-1,4-lacton Hydrotosylat (all-*cis*-70)

Eine Lösung von 293 mg des Lactons all-*cis*-62_{lac} (1.00 mmol) und 190 mg *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (1.00 mmol) in wasserfreiem Methanol wurde für 24 h zum Rückfluss erhitzt.^[149] Nach Abkühlen wurden die Reaktionslösung eingeeengt und zur Kristallisation mit Methyl-*tert*-butylether versetzt. Es wurden 349 mg des Hydrotosylats all-*cis*-70 (0.94 mmol, 94 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.85 (t, $^3J_{11,10} = 6.9$ Hz, 3 H, 11-H), 1.12–1.38 (m, 7 H, 10-H, 9-H, 8-H, 7-H_b), 1.52 (m, 1 H, 7-H_a), 2.34 (s, 3 H, 16-H), 3.37 (ddd, $^3J_{3,5} = 10.7$ Hz, $^3J_{3,2} = 7.3$ Hz, $^3J_{3,4} = 4.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.35 (ddd, $^3J_{4,7\text{a}} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,7\text{b}} = ^3J_{4,3} = 4.7$ Hz, 1 H, 4-H), 4.59 (d, $^3J_{2,3} = 7.3$ Hz, 1 H, 2-H), 5.15 (dd, $^3J_{6\text{trans},5} = 10.0$ Hz, $^2J_{6\text{trans},6\text{cis}} = 1.5$ Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.22 (dd, $^3J_{6\text{cis},5} = 16.8$ Hz, $^2J_{6\text{cis},6\text{trans}} = 1.7$ Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.34 (ddd, $^3J_{5,6\text{cis}} = 16.8$

Hz, ${}^3J_{5,6\text{trans}} = {}^3J_{5,3} = 10.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.13 (d, ${}^3J_{14,13} = 8.0$ Hz, 2 H, 14-H), 7.73 (d, ${}^3J_{13,14} = 8.5$ Hz, 2 H, 13-H), 8.23 (bs, 3 H, NH₃).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 13.9$ (q, C-11), 21.3 (t, C-10), 22.3 (q, C-16), 24.7 (t, C-9), 30.2 (t, C-8), 31.4 (t, C-7), 47.1 (d, C-3), 52.9 (d, C-2), 81.5 (d, C-4), 125.5 (t, C-6), 126.2 (d, C-5), 126.2 (d, C-13), 128.9 (d, C-14), 140.4 (s, C-15), 141.3 (s, C-12), 171.6 (s, C-1).

Schmelzpunkt: M.p. 163–165 °C.

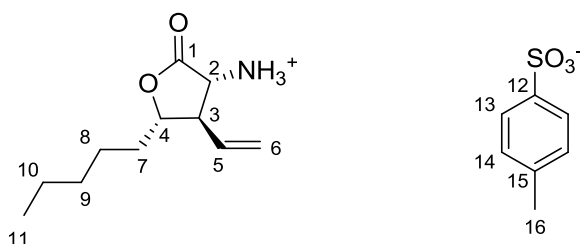
LR-MS(C₁₈H₂₇NO₅S, ESI+):

theor. [M–TsO[−]]⁺: 198.15, gemessen: 198.20; theor. [M–TsO[−]+MeCN]⁺: 239.18, gemessen: 239.20.

Elementaranalyse(C₁₈H₂₇NO₅S): theor.: C 58.51, H 7.37, N 3.79, gemessen: C 57.82, H 7.08, N 3.72.

4.3.49 all-*trans*-2-Amino-4-pentyl-3-vinyl-butyro-1,4-lacton Hydrotosylat (all-*trans*-70)

Eine Lösung von 293 mg des Lactons all-*trans*-62_{lac} (1.00 mmol) mit 190 mg *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (1.00 mmol) in wasserfreiem Methanol für 24 h zum Rückfluss erhitzt.^[149] Nach Abkühlen wurden die Reaktionslösung eingengt und zur Kristallisation mit Methyl-*tert*-butylether versetzt. Es wurden 308 mg des Hydrotosylats all-*trans*-70 (0.83 mmol, 83 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



${}^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.84$ (t, ${}^3J_{11,10} = 7.1$ Hz, 3 H, 11-H), 1.08–1.28 (m, 5 H, 10-H, 9-H, 8-H_b), 1.28–1.42 (m, 2 H, 8-H_a, 7-H_b), 1.48 (m, 1 H, 7-H_a), 2.33 (s, 3 H, 16-H), 3.06 (ddd, ${}^3J_{3,2} = 11.8$ Hz, ${}^3J_{3,5} = {}^3J_{3,4} = 9.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.00 (ddd, ${}^3J_{4,7a} = {}^3J_{4,3} = 9.3$ Hz, ${}^3J_{4,7b} = 3.1$ Hz, 1 H, 4-H), 4.22 (d, ${}^3J_{2,3} = 11.7$ Hz, 1 H, 2-H), 4.97 (d, ${}^3J_{6\text{trans},5} = 10.5$ Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.12 (d, ${}^3J_{6\text{cis},5} = 17.1$ Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.53 (ddd, ${}^3J_{5,6\text{cis}} = 17.3$ Hz, ${}^3J_{5,6\text{trans}} = 10.0$ Hz, ${}^3J_{5,3} = 8.7$ Hz, 1 H, 5-H), 7.12 (d, ${}^3J_{14,13} = 8.0$ Hz, 2 H, 14-H), 7.74 (d, ${}^3J_{13,14} = 8.1$ Hz, 2 H, 13-H), 8.37 (bs, 3 H, NH₃).

${}^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 13.9$ (q, C-11), 21.3 (t, C-10), 22.4 (q, C-16), 25.3 (t, C-9), 31.3 (t, C-8), 32.3 (t, C-7), 50.3 (d, C-3), 54.4 (d, C-2), 82.4 (d, C-4), 121.9 (t, C-6), 126.3 (d, C-13), 128.8 (d, C-14), 131.2 (d, C-5), 140.3 (s, C-15), 141.3 (s, C-12), 171.3 (s, C-1).

Schmelzpunkt: M.p. 177–179 °C.

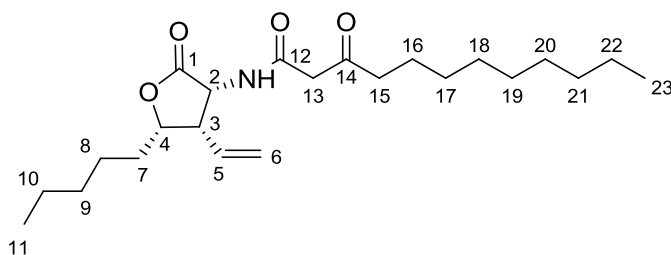
LR-MS (C₁₈H₂₇NO₅S, ESI+):

theor. [M–TsO[−]]⁺: 198.15, gemessen: 198.20; theor. [M–TsO[−]+MeCN]⁺: 239.18, gemessen: 239.25.

Elementaranalyse(C₁₈H₂₇NO₅S): theor.: C 58.51, H 7.37, N 3.79, gemessen: C 58.15, H 7.01, N 3.91.

4.3.50 **all-cis-2-(3-Oxododecyl)amino-4-pentyl-3-vinyl-butyro-1,4-lacton (all-cis-72)**

Gemäß AAV 4 (Synthese von *N*-acylierten Homoserinlactonderivaten^[147a]) wurden 188 mg des Homoserinlacton Hydrotosylats *all-cis-70* (0.50 mmol) mit der acylierten Meldrumsäure **71** (max. 0.5 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 106 mg des acylierten Homoserinlactons *all-cis-72* (0.27 mmol, 54 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.84–0.92 (m, 6 H, 11-H, 23-H), 1.18–1.80 (m, 22 H, 10-H, 9-H, 8-H, 7-H, 22-H, 21-H, 20-H, 19-H, 18-H, 17-H, 16-H), 2.49 (t, ³J_{15,16} = 7.4 Hz, 2 H, 15-H), 3.38 (ddd, ³J_{3,5} = 10.5 Hz, ³J_{3,2} = 7.1 Hz, ³J_{3,4} = 4.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.42 (s, 2 H, 13-H), 4.47 (ddd, ³J_{4,7a} = 8.2 Hz, ³J_{4,7b} = 5.7 Hz, ³J_{4,3} = 4.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.91 (dd, ³J_{2,3} = ³J_{2,NH} = 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.22 (dd, ³J_{6cis,5} = 16.8 Hz, ²J_{6cis,6trans} = 1.5 Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.33 (dd, ³J_{6trans,5} = 10.3 Hz, ²J_{6trans,6cis} = 1.6 Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.51 (ddd, ³J_{5,6cis} = 16.8 Hz, ³J_{5,6trans} = ³J_{5,3} = 10.4 Hz, 1 H, 5-H), 7.46 (d, ³J_{NH,2} = 6.7 Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 13.9/14.1 (q, C-11, C-23), 22.4/22.6 (t, C-10, C-22), 23.3 (t, C-21), 24.7 (t, C-9), 28.9/29.2/29.3/29.4 (t, C-20, C-19, C-18, C-17), 30.6/31.3/31.8 (t, C-8, C-7, C-16), 43.8 (t, C-15), 48.2/49.0 (t, d, C-13, C-3), 53.7 (d, C-2), 81.0 (d, C-4), 122.5 (t, C-6), 128.6 (d, C-5), 166.0 (s, C-12), 173.9 (s, C-1), 206.1 (s, C-14).

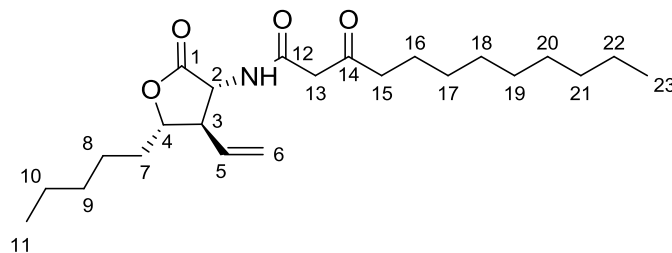
Schmelzpunkt: M.p. 49–51 °C.

HRMS(C₂₃H₃₉NO₄): theor. [M+H]⁺: 394.2952, gemessen: 394.2940.

Elementaranalyse(C₂₃H₃₉NO₄): theor.: C 70.19, H 9.99, N 3.56, gemessen: C 69.65, H 9.41, N 4.22.

4.3.51 **all-trans-2-(3-Oxododecyl)amino-4-pentyl-3-vinyl-butyro-1,4-lacton (all-trans-72)**

Gemäß AAV 4 (Synthese von *N*-acylierten Homoserinlactonderivaten^[147a]) wurden 120 mg des Homoserinlacton Hydrotosylats *all-trans-70* (0.32 mmol) mit der acylierten Meldrumsäure **71** (max. 0.33 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 101 mg des acylierten Homoserinlactons *all-trans-72* (0.25 mmol, 78 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



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

δ = 0.83–0.92 (m, 6 H, 11-H, 23-H), 1.18–1.80 (m, 22 H, 10-H, 9-H, 8-H, 7-H, 22-H, 21-H, 20-H, 19-H, 18-H, 17-H, 16-H), 2.51 (t, $^3J_{15,16} = 7.4$ Hz, 2 H, 15-H), 2.80 (ddd, $^3J_{3,2} = 11.4$ Hz, $^3J_{3,5} = ^3J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.46 (s, 2 H, 13-H), 4.14 (ddd, $^3J_{4,3} = 9.3$ Hz, $^3J_{4,7a} = 8.5$ Hz, $^3J_{4,7b} = 3.4$ Hz, 1 H, 4-H), 4.64 (d, $^3J_{2,3} = 11.7$ Hz, $^3J_{2,\text{NH}} = 8.3$ Hz, 1 H, 2-H), 5.21 (d, $^3J_{6\text{trans},5} = 10.3$ Hz, 1 H, 6-H_{trans}), 5.22 (d, $^3J_{6\text{cis},5} = 17.1$ Hz, 1 H, 6-H_{cis}), 5.74 (ddd, $^3J_{5,6\text{cis}} = 16.9$ Hz, $^3J_{5,6\text{trans}} = 10.3$ Hz, $^3J_{5,3} = 8.5$ Hz, 1 H, 5-H), 7.65 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.3$ Hz, 1 H, NH).

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

δ = 13.9/14.1 (q, C-11, C-23), 22.4/22.6 (t, C-10, C-22), 23.3 (t, C-21), 25.1 (t, C-9), 28.9/29.2/29.3/29.4 (t, C-20, C-19, C-18, C-17), 31.5/31.8 (t, C-8, C-16), 33.0 (t, C-7), 43.8 (t, C-15), 48.0 (t, C-13), 53.2 (t, C-3), 54.8 (d, C-2), 81.2 (d, C-4), 120.2 (t, C-6), 133.3 (d, C-5), 166.2 (s, C-12), 173.1 (s, C-1), 206.9 (s, C-14).

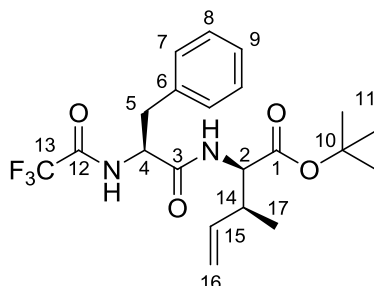
Schmelzpunkt: M.p. 48–50 °C.

HRMS($\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_4$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 394.2952, gemessen: 394.2960.

Elementaranalyse($\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_4$): theor.: C 70.19, H 9.99, N 3.56, gemessen: C 70.96, H 9.50, N 4.26.

4.3.52 (*S*)-*N*-Trifluoroacetyl-phenylalanyl-(2*R*,3*S*)-(1-methylallyl)-glycin-*tert*-butylester ((*S*,2*R*,3*S*)-76_v)

Gemäß AAV 5 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Dipeptidesterenolaten) wurden 176 mg des Allylbenzoats (*S*)-**1a** (1.00 mmol, 97 % *ee*) mit 749 mg (*S*)-*N*-TFA-phenylalanyl-glycin-*tert*-butylester (2.00 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 405 mg einer Mischung der verzweigten, diastereomeren Allylierungsprodukte (0.95 mmol, 95 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug 79:21 zugunsten des Diastereomers (*S*,2*R*,*S*)-**76_v** (HPLC).



Hauptdiastereomer (*S*,2*R*,3*S*)-**76_v**, 79 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.93 (d, ³J_{17,14} = 7.0 Hz, 3 H, 17-H), 1.14 (s, 9 H, 11-H), 2.49 (m, 1 H, 14-H), 3.10 (m, 2 H, 5-H), 4.43 (dd, ³J_{2,NH} = 8.3 Hz, ³J_{2,14} = 4.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.73 (dt, ³J_{4,NH} = 7.9 Hz, ³J_{4,5} = 6.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.92 (ddd, ³J_{16cis,15} = 17.1 Hz, ⁴J_{16cis,14} = ²J_{16cis,16trans} = 1.3 Hz, 1 H, 16-H_{cis}), 5.01 (ddd, ³J_{16trans,15} = 10.3 Hz, ²J_{16trans,16cis} = ⁴J_{16trans,14} = 1.3 Hz, 1 H, 16-H_{trans}), 5.55 (m, 1 H, 15-H), 6.17 (d, ³J_{NH,2} = 8.3 Hz, 1H, NH_{peptid}), 7.29 (m, 5 H, H_{Ar}), 7.48 (m, 1 H, NH_{TFA}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 15.2 (q, C-17), 28.0 (q, C-11), 38.7 (t, C-5), 40.4 (d, C-14), 54.8 (d, C-4), 56.6 (d, C-2), 82.8 (s, C-10), 115.6 (q, ¹J_{13,F} = 288 Hz, C-13), 116.2 (t, C-16), 127.5 (d, C-9), 128.9 (d, C-8), 129.2 (d, C-7), 135.5 (s, C-6), 138.2 (d, C-15), 156.6 (d, ²J_{12,F} = 37 Hz, C-12), 169.0 (s, C-1/C-3), 169.5 (s, C-1/C-3).

Nebendiastereomer (*S*,2*S*,3*R*)-**76_v**, 21 %:

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

δ = 0.99 (d, ³J_{17,14} = 7.4 Hz, 1H, 17-H), 1.48 (s, 9 H, 11-H), 2.69 (m, 1 H, 14-H), 4.43 (dd, ³J_{2,NH} = 8.3 Hz, ³J_{2,14} = 5.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.09 (d, ³J_{NH,2} = 8.2 Hz, 1 H, NH_{peptid}).

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

δ = 15.8 (q, C-17), 39.1 (t, C-5), 40.2 (d, C-14), 54.7 (d, C-4), 56.9 (d, C-2), 82.6 (s, C-10), 115.6 (q, ¹J_{13,F} = 288 Hz, C-13), 116.9 (t, C-16), 128.8 (d, C-9), 129.4 (d, C-8/C-7), 135.2 (s, C-6), 137.4 (d, C-15), 169.0 (s, C-1/C-3), 169.5 (s, C-1/C-3).

HPLC (Reposil, Hexan/iPrOH = 99:1, 1.0 ml/min, 210 nm):

76_v: t_R(*S*,2*S*,3*S*) = 14.64' (21 %), t_R(*S*,2*R*,3*S*) = 21.61' (79 %).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -11.4 ° (c = 1.0, CHCl₃).

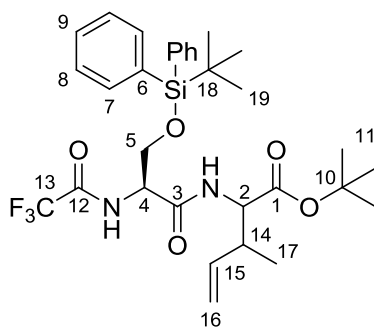
Schmelzpunkt: 97–98 °C.

HRMS(C₂₁H₂₇F₃N₂O₄): theor. [M+H]⁺: 429.1996, gemessen: 429.2007.

Elementaranalyse (C₂₁H₂₇F₃N₂O₄): theor.: C 58.87, H 6.35, N 6.54; gemessen C 59.25, H 6.56, N 6.33.

4.3.53 (*S*)-*N*-Trifluoracetyl-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-seryl-(1-methylallyl)-glycin-*tert*-butylester (**77_v**)

Gemäß AAV 5 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Dipeptidesterenolaten) wurden 90 mg des Allylacetats (*R/S*)-**1e** (0.79 mmol) mit 718 mg *N*-TFA-(*O*-TBDPS)-seryl-glycin-*tert*-butylester ((*S*)-**74**, 1.30 mmol) umgesetzt. Als Katalysator wurde 2 mol% [*p*-CymolRuCl₂]₂ und als Ligand 4 mol% PPh₃ verwendet. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung (PE/EA = 95:5) wurden 295 mg (0.67 mmol, 62 % d. Th.) einer Mischung der diastereomeren verzweigten Produkte **77_v** als farbloser Feststoff erhalten (dr = 37:32:30:2).



Diastereomerenmischung (dr = 37:32:30:2):

Schmelzpunkt: M.p. 85–88 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.01–1.11 (m, 12 H, 19-H, 17-H), 1.45–1.48 (m, 9 H, 11-H), 2.58–2.87 (m, 1 H, 14-H), 3.75–3.88 (m, 1 H, 5-H_a), 4.00–4.06 (m, 1 H, 5-H_b), 4.48–4.59 (m, 2 H, 2-H, 4-H), 4.94–5.12 (m, 2 H, 16-H), 5.58–5.78 (m, 1 H, 15-H), 6.52–6.88 (m, 1 H, NH_{peptid}), 7.28–7.36 (m, 1 H, NH_{TFA}), 7.36–7.49 (m, 6 H, 7-H, 9-H), 7.59–7.71 (m, 4 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 15.5/16.0/16.0 (q, C-17), 19.1/19.2 (s, C-18), 26.8 (q, C-19), 28.0 (q, C-11), 40.2/40.5/41.0 (d, C-14), 54.4/54.6/54.7 (d, C-4), 56.6/56.8/57.0 (d, C-2), 63.3/63.4 (t, C-5), 82.4/82.6/82.7 (s, C-10), 116.2/116.7/116.9 (t, C-16), 127.9 (d, C-8), 130.1 (d, C-9), 132.0/132.3 (s, C-6), 135.5 (d, C-7), 137.6/138.4 (d, C-15), 167.7/167.9 (s, C-3), 169.5/169.6/169.7 (s, C-1).

Die Signale von C-12 und C-13 liegen im Grundrauschen des Spektrums.

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/*i*PrOH = 99.5:0.5 → 99:1, 1.0 ml/min, 203–234 nm):

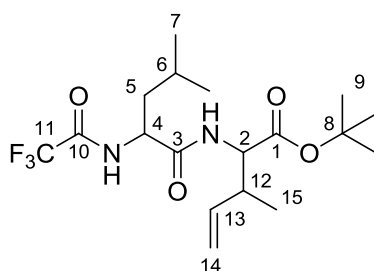
77_v: t_R = 21.89' (37%), t_R = 38.87' (31 %), t_R = 43.04' (30 %), t_R = 53.05' (2 %).

HRMS(C₃₁H₄₁F₃N₂O₅Si): theor. [M+H]⁺: 607.2810, gemessen: 607.2811.

Elementaranalyse (C₃₁H₄₁F₃N₂O₅Si): theor.: C 61.37, H 6.81, N 4.62; gemessen C 61.14, H 6.66, N 4.84.

4.3.54 *N*-Trifluoracetyl-leucyl-(1-methylallyl)-glycin-*tert*-butylester (**78_v**)

Gemäß AAV 5 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Dipeptidesterenolaten) wurden 90 mg des Allylacetats (*R/S*)-**1e** (0.79 mmol) mit 442 mg (*R/S*)-*N*-TFA-leucyl-glycin-*tert*-butylester (1.30 mmol) umgesetzt. Als Katalysator wurde 2 mol% [*p*-CymolRuCl₂]₂ und als Ligand 4 mol% PPh₃ verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 9:1) wurden 240 mg (0.61 mmol, 78 % d. Th.) einer Mischung der diastereomeren verzweigten Produkte **78_v** erhalten (GC: rs = 98 %, dr = 2:2:26:20:2:2:26:20).



Diastereomergemisch (dr = 2:2:26:20:2:2:26:20):

Schmelzpunkt: M.p. 133–137 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.91–0.96 (m, 6 H, 7-H), 1.04–1.08 (m, 3 H, 15-H), 1.44–1.47 (m, 9 H, 9-H), 1.58–1.72 (m, 3 H, 5-H, 6-H), 2.65/2.78 (m, 1 H, 12-H), 4.48 (m, 1 H, 4-H), 4.55 (m, 1 H, 2-H), 5.00–5.16 (m, 2 H, 14-H), 5.70 (m, 1 H, 13-H), 6.36/6.44 (m, 1 H, NH_{peptid}), 7.31 (m, 1 H, NH_{TFA}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 15.2/16.0 (q, C-15), 22.2/22.7 (q, C-7), 24.7/24.8 (d, C-6), 28.0 (q, C-9), 40.3/40.7 (t, C-5), 42.0 (d, C-12), 52.1/52.2 (d, C-4), 56.4/56.7 (d, C-2), 82.7/82.8 (s, C-8), 115.7 (q, ¹J_{11,F} = 288 Hz, C-11), 116.2/116.8 (t, C-14), 137.6/138.4 (d, C-13), 156.7 (d, ²J_{10,F} = 37.4 Hz, C-10), 169.6/169.8 (s, C-1/C-3), 169.9/170.3 (s, C-1/C-3).

GC: (L-ChiraSilVal, 160 °C isotherm):

78_v: t_R = 29.69' (25+2 %), t_R = 30.81' (20 %), t_R = 31.18' (2 %), t_R = 31.46' (2 %), t_R = 32.67' (25 %), t_R = 33.00' (2 %), t_R = 34.13' (20 %);

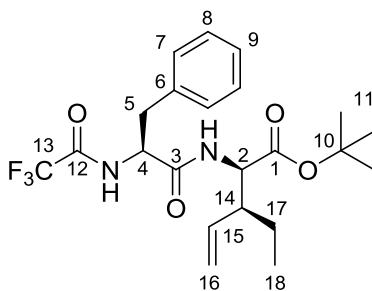
78_i: t_R = 35.34' (1 %), t_R = 39.42' (1 %).

HRMS(C₁₈H₂₉F₃N₂O₄): theor. [M+H]⁺: 395.2152, gemessen: 395.2138.

Elementaranalyse (C₁₈H₂₉F₃N₂O₄): theor.: C 54.81, H 7.41, N 7.10; gemessen C 55.39, H 7.32, N 7.62.

4.3.55 (S)-N-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(2R,3S)-(1-ethylallyl)-glycin-tert-butylester ((S,2R,3S)-79_v)

Gemäß AAV 5 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Dipeptidesterenolaten) wurden 190 mg des Allylbenzoats (S)-**30** (1.00 mmol, 97 % ee) mit 749 mg (S)-N-TFA-phenylalanyl-glycin-tert-butylester (2.00 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 413 mg des verzweigten Allylierungsprodukts (0.97 mmol, 97 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug 78:22 zugunsten des Diastereomers (S,2R,3S)-**79_v** (HPLC).



Hauptdiastereomer (S,2R,3S)-**79_v**, 78 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.85 (t, ³J_{18,17} = 7.4 Hz, 3 H, 18-H), 1.24 (m, 2 H, 17-H), 1.44 (s, 9 H, 11-H), 2.02 (tdd, ³J_{14,17} = 9.8 Hz, ³J_{14,2} = ³J_{14,15} = 5.8 Hz, 1 H, 14-H), 3.12 (m, 2 H, 5-H), 4.42 (dd, ³J_{2,NH} = 8.4 Hz, ³J_{2,14} = 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 4.74 (m, 1 H, 4-H), 4.85 (ddd, ³J_{16cis,15} = 17.0 Hz, ²J_{16cis,16trans} = ⁴J_{16cis,14} = 1.1 Hz, 1 H, 16-H_{cis}), 5.05 (ddd,

$^3J_{16\text{trans},15} = 10.2$ Hz, $^2J_{16\text{trans},16\text{cis}} = ^4J_{16\text{trans},14} = 1.7$ Hz, 1 H, 16- H_{trans}), 5.39 (m, 1 H, 15-H), 6.28 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.7$ Hz, 1 H, $\text{NH}_{\text{peptid}}$), 7.27 (m, 5 H, H_{Ar}), 7.65 (m, 1 H, NH_{TFA}).

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

$\delta = 11.7$ (q, C-18), 23.6 (t, C-17), 28.0 (q, C-11), 38.7 (t, C-5), 49.0 (d, C-14), 54.9 (d, C-4), 55.8 (d, C-2), 82.9 (s, C-10), 115.6 (q, $^1J_{13,\text{F}} = 288$ Hz, C-13), 118.4 (t, C-16), 127.4 (d, C-9), 128.9 (d, C-8), 129.3 (d, C-7), 135.4 (s, C-6), 136.3 (d, C-15), 156.7 (d, $^2J_{12,\text{F}} = 38$ Hz, C-12), 169.0 (s, C-3), 169.6 (s, C-1).

Nebendiastereomer (*S,S,S*)-**79_v**, 22 %:

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

$\delta = 0.99$ (t, $^3J_{18,17} = 7.4$ Hz, 1 H, 18-H), 1.48 (s, 9 H, 11-H), 2.69 (m, 1 H, 14-H), 4.43 (dd, $^3J_{2,\text{NH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{2,3} = 5.0$ Hz, 1 H, 2-H), 6.09 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.2$ Hz, 1 H, $\text{NH}_{\text{peptid}}$).

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

$\delta = 11.6$ (q, C-18), 23.5 (t, C-17), 28.0 (q, C-11), 38.1 (t, C-5), 49.0 (d, C-14), 54.9 (d, C-4), 55.8 (d, C-2), 82.6 (s, C-10), 118.6 (t, C-16), 127.4 (d, C-9), 128.7 (d, C-8), 129.3 (d, C-7), 135.2 (s, C-6), 135.8 (d, C-15), 169.4 (s, C-3), 170.0 (s, C-1).

HPLC (Reprosil, Hexan/*i*PrOH = 99:1, 1.0 ml/min, 210 nm):

79_v: $t_{\text{R}}(S,S,S) = 13.15'$ (22 %), $t_{\text{R}}(S,2R,3S) = 22.61'$ (78 %).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Schmelzpunkt: M.p. 77–81 °C.

HRMS($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 443.2152, gemessen: 443.2218.

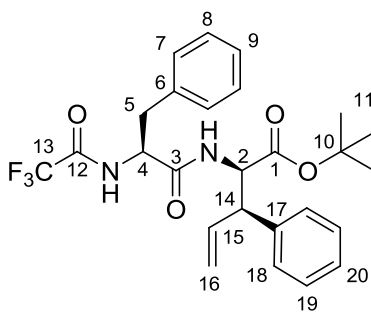
Elementaranalyse ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$): theor.: C 59.72, H 6.61, N 6.33; gemessen C 60.29, H 6.40, N 6.09.

4.3.56 (*S*)-*N*-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(2*R*,3*R*)-(1-phenylallyl)-glycin-*tert*-butylester ((*S*,2*R*,3*R*)-**80_v**)

Gemäß AAV 5 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Dipeptidesterenolaten) wurden 176 mg des Allylacetats (*R*)-**25** (1.00 mmol, 97 % *ee*) mit 749 mg (*S*)-*N*-TFA-phenylalanyl-glycin-*tert*-butylester (2.00 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 383 mg einer Mischung der isomeren Allylierungsprodukte (0.78 mmol, 78 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten. Die Regioselektivität betrug 77 % zugunsten der verzweigten Produkte **80_v**, wobei das (*S*,2*R*,3*R*)-Isomer das Hauptdiastereomer war (*dr* = 10:1:8:81).

[DC: Hexan/EA 9:1, $R_{\text{f}} = 0.52$]

Hauptregioisomer **80_v**, 77 %:



Hauptdiastereomer (*S*,2*R*,3*R*)-**80_v**, 81 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.36 (s, 9 H, 11-H), 2.93 (d, ³*J*_{5,4} = 6.8 Hz, 2 H, 5-H), 3.71 (dd, ³*J*_{14,2} = ³*J*_{14,15} = 7.5 Hz, 1H, 14-H), 4.63 (dt, ³*J*_{4,NH} = 7.4 Hz, ³*J*_{4,5} = 7.1 Hz, 1 H, 4-H), 4.84 (dd, ³*J*_{2,NH} = 8.7 Hz, ³*J*_{2,14} = 6.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.07 (ddd, ³*J*_{16cis,15} = 17.0 Hz, ⁴*J*_{16cis,14} = ²*J*_{16cis,16trans} = 1.1 Hz, 1 H, 16-H_{cis}), 5.17 (ddd, ³*J*_{16trans,15} = 10.3 Hz, ⁴*J*_{16trans,14} = ²*J*_{16trans,16cis} = 1.1 Hz, 1 H, 16-H_{trans}), 5.93 (ddd, ³*J*_{15,16cis} = 17.0 Hz, ³*J*_{15,16trans} = 10.3 Hz, ³*J*_{15,14} = 8.3 Hz, 1 H, 15-H), 6.06 (d, ³*J*_{NH,2} = 8.6 Hz, 1 H, NH_{peptid}), 7.05–7.33 (m, 11 H, NH_{TFA}, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 27.8 (q, C-11), 38.4 (t, C-5), 52.0 (d, C-14), 54.8 (d, C-4), 56.4 (d, C-2), 82.9 (s, C-10), 115.5 (q, ¹*J*_{13,F} = 288 Hz, C-13), 118.1 (t, C-16), 127.4 (d, C_{Ar}), 127.5 (d, C_{Ar}), 128.2 (d, 2 C_{Ar}), 128.7 (d, 2 C_{Ar}), 128.8 (d, 2 C_{Ar}), 129.3 (d, 2 C_{Ar}), 135.1 (s, C-6), 136.0 (d, C-15), 138.6 (s, C-17), 156.6 (d, ²*J*_{12,F} = 38.0 Hz, C-12), 168.9 (s, C-3), 169.2 (s, C-1).

Nebendiastereomer (*S*,2*S*,2*R*)-**80_v**, 10 %:

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

δ = 1.22 (s, 9 H, 11-H), 3.50 (dd, ³*J*_{14,2} = ³*J*_{14,15} = 8.7 Hz, 1H, 14-H).

Nebendiastereomer (*S*,2*R*,3*S*)-**80_v**, 8 %:

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

δ = 1.22 (s, 9 H, 11-H), 3.56 (dd, ³*J*_{14,2} = ³*J*_{14,15} = 8.3 Hz, 1H, 14-H).

Die linearen Nebenregioisomere **80_i** konnten in den NMR-Spektren unter Zuhilfenahme der Referenzdaten von Jan Deska zugeordnet werden.^[151]

HPLC (Reposil, Hexan/*i*PrOH = 99:1, 1.0 ml/min, 210 nm):

80_v: *t_R*(*S*,2*S*,3*R*) = 8.85' (8 %), *t_R*(*S*,2*S*,3*S*) = 10.04' (1 %), *t_R*(*S*,2*R*,3*S*) = 13.44' (6 %), *t_R*(*S*,2*R*,3*R*) = 15.49' (62 %);

80_i: *t_R*(*S*,*S*) = 18.76' (4 %), *t_R*(*S*,*R*) = 23.68' (19 %).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +10.1^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

Schmelzpunkt: M.p. 122–130 °C.

HRMS(C₂₆H₂₉F₃N₂O₄): theor. [M+H]⁺: 491.2152, gemessen: 491.2148.

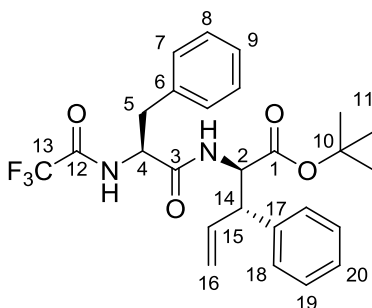
Elementaranalyse (C₂₆H₂₉F₃N₂O₄): theor.: C 63.66, H 5.96, N 5.71; gemessen C 63.18, H 5.79, N 5.91.

4.3.57 (S)-N-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(2R,3S)-(1-phenylallyl)-glycin-tert-butylester ((S,2R,3S)-80_v)

Gemäß AAV 5 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Dipeptidesterenolaten) wurden 176 mg des Allylacetats (S)-80_v (1.00 mmol, 99 % ee) mit 749 mg (S)-N-TFA-phenylalanyl-glycin-tert-butylester (2.00 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 390 mg einer Mischung der isomeren Allylierungsprodukte (0.80 mmol, 80 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten. Die Regioselektivität betrug 84 % zugunsten der verzweigten Produkte 80_v, wobei das (S,2R,3S)-Isomer das Hauptdiastereomer (dr = 0:8:87:5) war.

[DC: Hexan/EA 9:1, R_f = 0.52]

Hauptregioisomer 80_v, 84 %:



Hauptdiastereomer (S,2R,3S)-80_v, 87 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 1.22 (s, 9 H, 11-H), 3.06 (d, ³J_{5,4} = 6.9 Hz, 2 H, 5-H), 3.57 (dd, ³J_{14,2} = ³J_{14,15} = 8.4 Hz, 1H, 14-H), 4.73 (dt, ³J_{4,NH} = 7.4 Hz, ³J_{4,5} = 7.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.75 (dd, ³J_{2,NH} = ³J_{2,14} = 8.1 Hz, 1 H, 2-H), 5.11 (ddd, ³J_{16cis,15} = 16.8 Hz, ⁴J_{16cis,14} = ²J_{16cis,16trans} = 1.1 Hz, 1 H, 16-H_{cis}), 5.12 (ddd, ³J_{16trans,15} = 9.5 Hz, ⁴J_{16trans,14} = ²J_{16trans,16cis} = 1.1 Hz, 1 H, 16-H_{trans}), 5.84 (ddd, ³J_{15,16cis} = 16.8 Hz, ³J_{15,16trans} = 10.3 Hz, ³J_{15,14} = 8.8 Hz, 1 H, 15-H), 6.25 (d, ³J_{NH,2} = 7.1 Hz, 1 H, NH_{Peptid}), 7.06 (d, ³J_{NH,4} = 7.7 Hz, 1 H, NH_{TFA}), 7.28 (m, 10 H, H_{Ar}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 27.6 (q, C-11), 38.4 (t, C-5), 53.0 (d, C-14), 54.6 (d, C-4), 56.7 (d, C-2), 82.5 (s, C-10), 115.6 (q, ¹J_{13,F} = 288 Hz, C-13), 118.3 (t, C-16), 127.4 (d, C_{Ar}), 127.4 (d, C_{Ar}), 128.3 (d, 2 C_{Ar}), 128.5 (d, 2 C_{Ar}), 128.8 (d, 2 C_{Ar}), 129.2 (d, 2 C_{Ar}), 135.2 (s, C-6), 136.2 (d, C-15), 138.7 (s, C-17), 156.6 (d, ²J_{12,F} = 38.2 Hz, C-12), 169.1 (s, C-3), 169.5 (s, C-1).

Nebendiastereomer (S,2S,3S)-80_v, 8 %:

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

δ = 1.39 (s, 9 H, 11-H), 3.69 (dd, ³J_{14,2} = ³J_{14,15} = 7.7 Hz, 1H, 14-H), 6.22 (d, ³J_{NH,2} = 7.1 Hz, 1 H, NH_{Peptid}).

Nebendiastereomer (S,2R,3R)-80_v, 5 %

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

δ = 1.36 (s, 9 H, 11-H), 3.72 (dd, ³J_{14,2} = ³J_{14,15} = 7.8 Hz, 1H, 14-H).

Die linearen Nebenregioisomere 80_i konnten in den NMR-Spektren unter Zuhilfenahme der Referenzdaten von Jan Deska zugeordnet werden.^[151]

HPLC (Reposil, Hexan/*i*PrOH = 99:1, 1.0 ml/min, 210 nm):

80_v: $t_R(S,2S,3R)$ = 8.85' (1 %), $t_R(S,2S,3S)$ = 10.04' (6 %), $t_R(S,2R,3S)$ = 13.44' (73 %), $t_R(S,2R,3R)$ = 15.49' (4 %);

80_i: $t_R(S,S)$ = 18.76' (3 %), $t_R(S,R)$ = 23.68' (13 %).

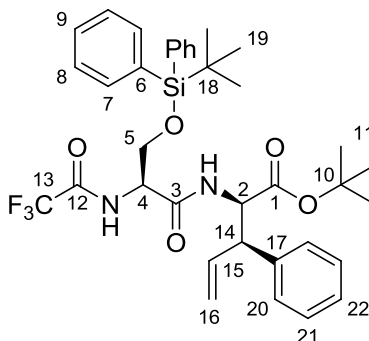
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -32.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

HRMS($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 491.2152, gemessen: 491.2107.

Elementaranalyse ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$): theor.: C 63.66, H 5.96, N 5.71; gemessen C 62.79, H 5.84, N 5.76.

4.3.58 (S)-N-Trifluoracetyl-O-(tert-butyldiphenylsilyl)-seryl-(2R,3S)-(1-phenylallyl)-glycin-tert-butylester (**81_v**)

Gemäß AAV 5 (Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Dipeptidesterenolaten) wurden 176 mg des Allylacetats (S)-**25** (1.00 mmol, 98 % *ee*) mit 718 mg *N*-TFA-(*O*-TBDPS)-seryl-glycin-*tert*-butylester ((S)-**74**, 1.30 mmol) umgesetzt. Als Katalysator wurde 5 mol% [*p*-CymolRuCl₂]₂ und als Ligand 10 mol% PPh₃ verwendet. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 447 mg (0.67 mmol, 67 % d. Th.) einer Mischung der isomeren Produkte als farbloser Feststoff erhalten. Die Regioselektivität betrug 90 % zugunsten der verzweigten Isomere **81_v** (dr = 81:17:2:0). Das reisolierte Allylsubstrat wies eine Enantiomerenreinheit von 91 % *ee* auf.



Hauptdiastereomer (S,2R,3R)-**81_v**, 81%:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.09$ (s, 9 H, 19-H), 1.39 (s, 9 H, 11-H), 3.56 (dd, $^3J_{5a,5b} = 10.4$ Hz, $^3J_{5a,4} = 6.0$ Hz, 1 H, 5-H_a), 3.76 (dd, $^3J_{14,15} = 8.8$ Hz, $^3J_{14,2} = 6.2$ Hz, 1 H, 14-H), 3.89 (dd, $^3J_{5b,5a} = 10.4$ Hz, $^3J_{5b,4} = 4.3$ Hz, 1 H, 5-H_b), 4.45 (ddd, $^3J_{4,5a} = ^3J_{4,NH} = 6.3$ Hz, $^3J_{4,5b} = 4.3$ Hz, 1 H, 4-H), 4.92 (dd, $^3J_{2,NH} = 8.9$ Hz, $^3J_{2,14} = 6.8$ Hz, 1 H, 2-H), 5.08–5.15 (m, 2 H, 16-H), 6.04 (ddd, $^3J_{15,16cis} = 16.8$ Hz, $^3J_{15,16trans} = 10.4$ Hz, $^3J_{15,14} = 8.5$ Hz, 1 H, 15-H), 6.55 (d, $^3J_{NH,2} = 8.9$ Hz, 1 H, NH_{peptid}), 7.08–7.71 (m, 16 H, H_{Ar}, NH_{TFA}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 19.2$ (s, C-18), 26.8 (q, C-19), 27.9 (q, C-11), 52.6 (d, C-14), 54.6 (d, C-4), 56.4 (d, C-2), 63.3 (t, C-5), 82.8 (s, C-10), 118.1 (t, C-16), 127.3 (d, C_{Ar}), 127.9 (d, 4 C_{Ar}), 128.1 (d, 2 C_{Ar}), 128.5 (d, 2 C_{Ar}), 130.2 (d, 2 C_{Ar}), 132.0 (s, C_{Ar}), 132.4 (s, C_{Ar}), 135.4 (s, C_{Ar}), 135.5 (d, 2 C_{Ar}), 135.6 (d, 2 C_{Ar}), 136.0 (d, C-15), 138.7 (s, C-17), 167.5 (s, C-3), 169.2 (s, C-1).

Die Signale von C-12 und C-13 liegen im Grundrauschen des Spektrums.

LC-MS (Luna C18(2) 3 μm , $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN} = 40:60 \rightarrow 20:80$, 1.0 ml/min, 254 nm, ESI-):

$t_{\text{R}} = 9.00'$ (17+2 %, m/z 667); $t_{\text{R}} = 9.97'$ (81 %, m/z 667).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

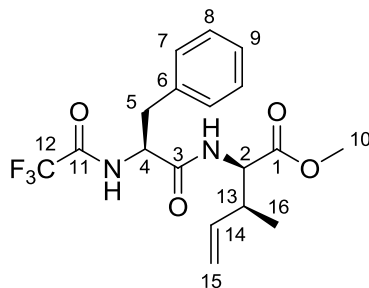
Schmelzpunkt: M.p. 48–50 $^\circ\text{C}$.

HRMS($\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 669.2966, gemessen: 669.2932.

Elementaranalyse ($\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$): theor.: C 64.65, H 6.48, N 4.19; gemessen C 64.31, H 6.23, N 4.37.

4.3.59 **(S)-N-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(2R,3S)-(1-methylallyl)-glycinmethylester ((S,2R,3S)-86_v)**

Zur Spaltung des *tert*-Butylesters wurden 214 mg des *N*-TFA-geschützten Dipeptid-*tert*-butylesters (*S,2R,3S*)-**76_v** (0.50 mmol, 79 % ds) in 2.5 ml DCM gelöst und bei 0 $^\circ\text{C}$ mit 285 mg Trifluoressigsäure (2.50 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand dreimal mit Pentan gewaschen. Die resultierende Dipeptidsäure wurde ohne weitere Aufreinigung gemäß AAV 7 (Veresterung mit Kaliumcarbonat und Methyljodid in DMF) zum Methylester umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 109 mg (*S,2R,3S*)-**86_v** (0.28 mmol, 56 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten (HPLC: dr = 18:82).



Hauptdiastereomer (*S,2R,3S*)-**86_v**, 82 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.91$ (d, $^3J_{16,13} = 7.0$ Hz, 3 H, 16-H), 2.46 (m, 1 H, 13-H), 3.05 (dd, $^2J_{5a,5b} = 13.7$ Hz, $^3J_{5a,4} = 8.6$ Hz, 1 H, 5-H_a), 3.17 (dd, $^2J_{5b,5a} = 13.7$ Hz, $^3J_{5b,4} = 5.9$ Hz, 1 H, 5-H_b), 3.70 (s, 3 H, 10-H), 4.52 (dd, $^3J_{2,\text{NH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{2,13} = 4.5$ Hz, 1 H, 2-H), 4.74 (ddd, $^3J_{4,\text{NH}} = ^3J_{4,5a} = 8.0$ Hz, $^3J_{4,5b} = 6.0$ Hz, 1 H, 4-H), 4.90 (ddd, $^3J_{15\text{cis},14} = 17.2$ Hz, $^4J_{15\text{cis},13} = ^2J_{15\text{cis},15\text{trans}} = 1.3$ Hz, 1 H, 15-H_{cis}), 5.01 (ddd, $^3J_{15\text{trans},14} = 10.3$ Hz, $^4J_{15\text{trans},13} = ^2J_{15\text{trans},15\text{cis}} = 1.3$ Hz, 1 H, 15-H_{trans}), 5.50 (ddd, $^3J_{14,15\text{cis}} = 17.0$ Hz, $^3J_{14,15\text{trans}} = 10.3$ Hz, $^3J_{14,13} = 7.6$ Hz, 1 H, 14-H), 6.14 (d, $^3J_{\text{NH},2} = 8.3$ Hz, 1 H, $\text{NH}_{\text{Peptid}}$), 7.20–7.40 (m, 6 H, H_{Ar} , NH_{TFA}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 15.3$ (q, C-16), 38.7 (t, C-5), 40.3 (d, C-13), 52.3 (q, C-10), 54.8 (d, C-4), 56.2 (d, C-2), 115.6 (q, $^1J_{12,\text{F}} = 288$ Hz, C-12), 116.6 (t, C-15), 127.5 (d, C-9), 128.9 (d, C-8), 129.2 (d, C-7), 135.3 (s, C-6), 137.9 (d, C-14), 156.7 (d, $^2J_{11,\text{F}} = 37.7$ Hz, C-11), 169.0 (s, C-3), 170.9 (s, C-1).

Nebendiastereomer (*S*,2*S*,3*S*)-**86**_v, 18 %:

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

δ = 0.99 (d, ³*J*_{16,13} = 6.9 Hz, 3 H, 16-H), 2.66 (m, 1 H, 13-H), 3.74 (s, 3 H, 10-H), 4.43 (dd, ³*J*_{2,NH} = 8.1 Hz, ³*J*_{2,13} = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.68 (ddd, ³*J*_{4,NH} = ³*J*_{4,5a} = 7.6 Hz, ³*J*_{4,5b} = 5.5 Hz, 1 H, 4-H), 4.96 (ddd, ³*J*_{15cis,14} = 17.2 Hz, ⁴*J*_{15cis,13} = ²*J*_{15cis,15trans} = 1.3 Hz, 1 H, 15-H_{cis}), 5.03 (ddd, ³*J*_{15trans,14} = 10.3 Hz, ⁴*J*_{15trans,13} = ²*J*_{15trans,15cis} = 1.3 Hz, 1 H, 15-H_{trans}), 5.90 (d, ³*J*_{NH,2} = 8.0 Hz, 1 H, NH_{peptid}).

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

δ = 15.6 (q, C-16), 38.2 (t, C-5), 39.8 (d, C-13), 52.3 (q, C-10), 54.6 (d, C-4), 56.6 (d, C-2), 117.4 (t, C-15), 127.5 (d, C-9), 128.8 (d, C-8), 129.4 (d, C-7), 135.2 (s, C-6), 137.1 (d, C-14), 169.1 (s, C-3).

HPLC (Reprosil, Hexan/*i*PrOH = 95:5, 1.0 ml/min, 210 nm):

86_v: *t*_R(*S*,2*S*,3*S*) = 7.80' (18 %), *t*_R(*S*,2*R*,3*S*) = 9.29' (82 %).

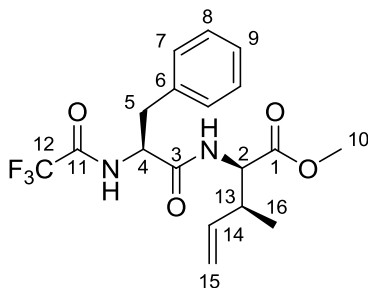
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -14.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

Schmelzpunkt: M.p. 97–98 °C.

HRMS(C₁₈H₂₁F₃N₂O₄): theor. [M+H]⁺: 387.1526, gemessen: 387.1505.

4.3.60 (*S*)-*N*-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(2*R*,3*S*)-(1-methylallyl)-glycinmethylester ((*S*,2*R*,3*S*)-**86**)

Gemäß AAV 6 (Esterenolat-Claisen-Umlagerung von Dipeptidallylestern^[152]) wurden 745 mg (*S*)-*N*-TFA-phenylalanyl-glycin-crotylester ((*S*)-**84**, 2.00 mmol) umgesetzt. Die erhaltene Rohsäure wurde gemäß AAV 7 (Veresterung mit Kaliumcarbonat und Methyljodid in DMF) methyliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 334 mg der diastereomeren Produkte **86** (0.86 mmol, 43 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten (HPLC: 96 % *syn*, dr = 43:57).



Hauptdiastereomer (*S*,2*R*,3*S*)-**86**, 57 %:

Die NMR-Daten sind übereinstimmend mit den zuvor für (*S*,2*R*,3*S*)-**86** angegebenen Werten.

Nebendiastereomer (*S*,2*S*,3*R*)-**86**, 43 %:

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

δ = 0.96 (d, ³*J*_{16,14} = 7.0 Hz, 3 H, 16-H), 2.60 (m, 1 H, 13-H), 3.70 (s, 3 H, 10-H), 4.71 (m, 1 H, 4-H), 4.96 (ddd, ³*J*_{15cis,14} = 17.2 Hz, ⁴*J*_{15cis,13} = ²*J*_{15cis,15trans} = 1.3 Hz, 1 H, 15-H_{cis}), 5.03 (ddd, ³*J*_{15trans,14} = 10.3 Hz, ⁴*J*_{15trans,13} = ²*J*_{15trans,15cis} = 1.3 Hz, 1 H, 15-H_{trans}), 5.60 (ddd, ³*J*_{14,15cis} = 17.3 Hz, ³*J*_{14,15trans} = 10.3 Hz, ³*J*_{14,13} = 7.6 Hz, 1 H, 14-H), 6.37 (d, ³*J*_{NH,2} = 8.4 Hz, 1 H, NH_{peptid}).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃):

δ = 15.2 (q, C-16), 38.2 (t, C-5), 40.3 (d, C-13), 52.2 (q, C-10), 54.7 (d, C-4), 56.3 (d, C-2), 115.6 (q, ¹J_{12,F} = 288 Hz, C-12), 116.7 (t, C-15), 127.5 (d, C-9), 128.9 (d, C-8), 129.3 (d, C-7), 135.2 (s, C-6), 137.4 (d, C-14), 156.7 (d, ²J_{11,F} = 37.8 Hz, C-11), 168.9 (s, C-3), 170.7 (s, C-1).

HPLC (Reprosil, Hexan/*i*PrOH = 95:5, 1.0 ml/min, 210 nm):

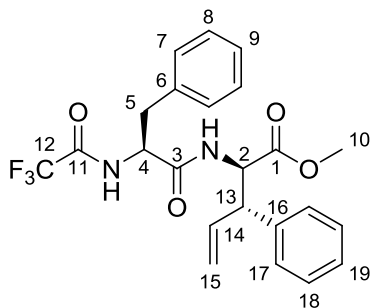
syn-**86**: t_R(*S*,*2S*,*3R*) = 7.72' (43 %), t_R(*S*,*2R*,*3S*) = 9.23' (57 %).

Schmelzpunkt: M.p. 82–87 °C.

HRMS(C₁₈H₂₁F₃N₂O₄): theor. [M+H]⁺: 387.1526, gemessen: 387.1564.

4.3.61 (*S*)-*N*-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(*2R,3S*)-(1-phenylallyl)-glycinmethylester (**87_v**)

Zur Spaltung des *tert*-Butyl-Esters wurden 245 mg des *N*-TFA-geschützten Dipeptid-*tert*-butylesters (*S,2R,3S*)-**80_v** (0.50 mmol, 64 % rs, 89 % ds) in 2.5 ml DCM gelöst und bei 0 °C mit 285 mg Trifluoressigsäure (2.50 mmol) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 4 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand dreimal mit Pentan gewaschen. Die resultierende Dipeptidsäure wurde ohne weitere Aufreinigung gemäß AAV 7 (Veresterung mit Kaliumcarbonat und Methyljodid in DMF) zum Methylester umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 108 mg (*S,2R,3S*)-**87_v** (0.28 mmol, 48 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten (HPLC: 69 % rs, dr = 10:90).



Hauptdiastereomer (*S,2R,3S*)-**87_v**, 90 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 2.97–3.17 (m, 2 H, 5-H), 3.51 (s, 3 H, 10-H), 3.71 (dd, ³J_{13,2} = ³J_{13,14} = 7.5 Hz, 1 H, 13-H), 4.74 (dt, ³J_{4,NH} = ³J_{4,5} = 7.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.84 (dd, ³J_{2,NH} = 8.1 Hz, ³J_{2,13} = 7.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.09–5.17 (m, 2 H, 15-H), 5.92 (ddd, ³J_{14,15cis} = 16.9 Hz, ³J_{14,15trans} = 10.2 Hz, ³J_{14,13} = 8.7 Hz, 1 H, 14-H), 6.65 (d, ³J_{NH,2} = 8.1 Hz, 1 H, NH_{peptid}), 7.06–7.32 (m, 10 H, H_{Ar}), 7.41 (d, ³J_{NH,4} = 7.8 Hz, 1 H, NH_{TFA}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 38.3 (t, C-5), 52.1 (q, C-10), 52.2 (d, C-13), 54.5 (d, C-4), 56.7 (d, C-2), 115.6 (q, ¹J_{12,F} = 286 Hz, C-12), 118.8 (t, C-15), 127.3 (d, C_{Ar}), 127.4 (d, C_{Ar}), 127.9 (d, 2 C_{Ar}), 128.6 (d, 2 C_{Ar}), 128.7 (d, 2 C_{Ar}), 128.8 (d, C_{Ar}), 129.2 (d, C_{Ar}), 135.3 (s, C_{Ar}), 135.4 (s, C_{Ar}), 138.5 (d, C-14), 156.7 (d, ²J_{12,F} = 38 Hz, C-11), 169.3 (s, C-3), 170.9 (s, C-1).

Nebendiastereomer (*S*,*2R*,*3S*)-**87_v**, 10 %:

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

δ = 3.66 (s, 3 H, 10-H).

Die Signale des linearen Nebenregioisomers **87_i** konnten im NMR-Spektrum zugeordnet werden, werden jedoch nicht gesondert aufgeführt.

HPLC (Reposil, Hexan/*i*PrOH = 95:5, 1.0 ml/min, 210 nm):

87_v: *t_R*(*S*,*2S*,*3S*) = 7.59' (8 %), *t_R*(*S*,*2S*,*3R*) = 9.73' (<1 %), *t_R*(*S*,*2R*,*3S*) = 10.41' (92 %), *t_R*(*S*,*2R*,*3R*) = 11.49' (<1 %).

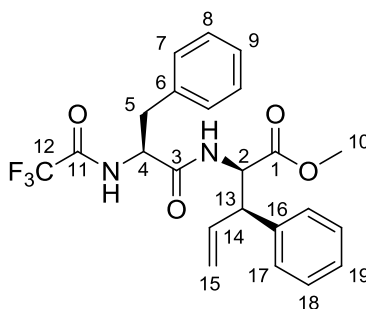
Schmelzpunkt: M.p. 125–129 °C.

HRMS(C₂₃H₂₃F₃N₂O₄): theor. [M+H]⁺: 449.1683, gemessen: 449.1683.

4.3.62 (*S*)-*N*-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(*2R*,*3R*)-(1-phenylallyl)-glycinmethylester ((*S*,*2R*,*3R*)-**87_v**)

Gemäß AAV 6 (Esterenolat-Claisen-Umlagerung von Dipeptidallylestern^[152]) wurden 869 mg (*S*)-*N*-TFA-phenylalanyl-glycin-cinnamylester ((*S*)-**85**, 2.00 mmol) umgesetzt. Die erhaltene Rohsäure wurde gemäß AAV 7 (Veresterung mit Kaliumcarbonat und Methyljodid in DMF) zum Methylester umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 310 mg der diastereomeren Produkte **87_v** (0.69 mmol, 35 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten (HPLC: 96 % *syn*, *dr* = 23:77).

Hauptdiastereomer (*S*,*2R*,*3R*)-**87_v**, 74 %:



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 2.98 (dd, ²*J*_{5a,5b} = 13.8 Hz, ³*J*_{5a,4} = 8.3 Hz, 1 H, 5-H_a), 3.09 (dd, ²*J*_{5b,5a} = 13.8 Hz, ³*J*_{5b,4} = 5.7 Hz, 1 H, 5-H_b), 3.64 (s, 3 H, 10-H), 3.72 (dd, ³*J*_{13,2} = ³*J*_{13,14} = 7.5 Hz, 1 H, 13-H), 4.61 (dt, ³*J*_{4,NH} = ³*J*_{4,5} = 7.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.93 (dd, ³*J*_{2,NH} = 8.7 Hz, ³*J*_{2,13} = 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 5.09 (ddd, ³*J*_{15cis,14} = 17.1 Hz, ⁴*J*_{16cis,14} = ²*J*_{15cis,15trans} = 1.2 Hz, 1 H, 15-H_{cis}), 5.16 (ddd, ³*J*_{15trans,14} = 10.3 Hz, ⁴*J*_{16trans,14} = ²*J*_{15trans,15cis} = 1.0 Hz, 1 H, 15-H_{trans}), 5.90 (ddd, ³*J*_{14,15cis} = 16.9 Hz, ³*J*_{14,15trans} = 10.4 Hz, ³*J*_{14,13} = 8.2 Hz, 1 H, 14-H), 6.00 (d, ³*J*_{NH,2} = 8.9 Hz, 1 H, NH_{peptid}), 6.95–7.35 (m, 11 H, H_{Ar}, NH_{TFA}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 38.4 (t, C-5), 51.8 (q, C-10), 52.3 (d, C-13), 54.7 (d, C-4), 56.1 (d, C-2), 115.5 (q, ¹*J*_{12,F} = 287 Hz, C-12), 118.0 (t, C-15), 127.5 (d, C_{Ar}), 127.7 (d, C_{Ar}), 127.9 (d, 2 C_{Ar}), 128.8 (d, 2 C_{Ar}), 129.0 (d, 2 C_{Ar}),

129.2 (d, 2 C_{Ar}), 135.0 (s, C_{Ar}), 135.8 (s, C_{Ar}), 138.1 (d, C-14), 156.6 (d, ²J_{11,F} = 37.6 Hz, C-11), 169.1 (s, C-3), 170.9 (s, C-1).

Nebendiastereomer (*S,S,S*)-**87_v**, 22 %:

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

δ = 3.00–3.20 (m, 2 H, 5-H), 3.63 (dd, ³J_{13,2} = ³J_{13,14} = 8.1 Hz, 1 H, 13-H), 3.68 (s, 3 H, 10-H), 4.50 (ddd, ³J_{4,NH} = ³J_{4,5a} = 7.9 Hz, ³J_{4,5b} = 5.6 Hz, 1 H, 4-H), 4.81 (dd, ³J_{2,NH} = ³J_{2,13} = 7.8 Hz, 1 H, 2-H), 5.12 (ddd, ³J_{15cis,14} = 17.0 Hz, ⁴J_{15cis,13} = ²J_{15cis,15trans} = 1.2 Hz, 1 H, 15-H_{cis}), 5.15 (ddd, ³J_{15trans,14} = 10.4 Hz, ⁴J_{15trans,13} = ²J_{15trans,15cis} = 0.9 Hz, 1 H, 15-H_{trans}), 5.72 (d, ³J_{NH,2} = 7.9 Hz, 1 H, NH_{peptid}), 5.97 (m, 1 H, 14-H).

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

δ = 38.1 (t, C-5), 52.1 (q, C-10), 52.2 (d, C-13), 54.6 (d, C-4), 56.4 (d, C-2), 118.1 (t, C-15), 127.7 (d, C_{Ar}), 127.8 (d, C_{Ar}), 128.9 (d, 2 C_{Ar}), 129.4 (d, 2 C_{Ar}), 135.1 (s, C_{Ar}), 135.5 (s, C_{Ar}), 138.0 (d, C-14), 168.6 (s, C-3), 170.7 (s, C-1).

HPLC (Reprosil, Hexan/*i*PrOH = 95:5, 1.0 ml/min, 210 nm):

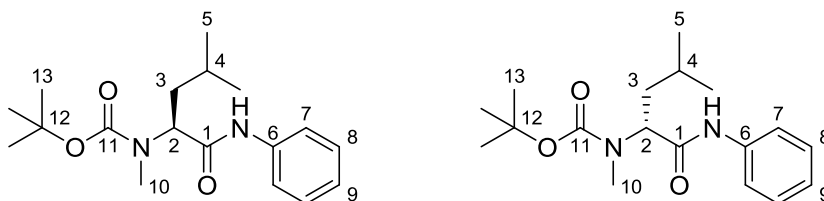
87_v: t_R(*S,S,S*) = 7.48' (22 %), t_R(*S,S,R*) = 9.73' (2 %), t_R(*S,R,S*) = 10.29' (2 %), t_R(*S,R,R*) = 11.48' (74 %).

HRMS(C₂₃H₂₃F₃N₂O₄): theor. [M+H]⁺: 449.1683, gemessen: 449.1654.

4.3.63 (*S*)-*N,N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-methyl-leucinanilid ((*S*)-**90**)

4.3.64 (*R*)-*N,N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-methyl-leucinanilid ((*R*)-**90**)

Zu einer auf –10 °C gekühlten Lösung von 6.13 g *N,N*-Boc-methyl-leucin^[153] (*R* oder *S*, 25.0 mmol) und 2.53 g *N*-Methyl-morpholin (25.0 mmol) in 75 ml THF wurden 3.25 g Chlorameisensäure-*iso*-butylester (23.8 mmol) unter Rühren zugegeben. Nach 15 min wurde eine Lösung von 2.33 g Anilin (25 mmol) in THF zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Diethylether verdünnt, mit 1 M HCl, ges. NaHCO₃-Lösung, Wasser, ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mehrmals mit Pentan gewaschen, wonach **91** (23.8 mmol, quant.) als farbloser Feststoff erhalten wurde.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.95 (d, ³J_{5,4} = 6.6 Hz, 3 H, 5-H), 0.98 (d, ³J_{5',4} = 6.7 Hz, 3 H, 5'-H), 1.50 (s, 9 H, 13-H), 1.52–1.63 (m, 1 H, 3-H_a), 1.64–1.74 (m, 1 H, 3-H_b), 1.75–1.95 (m, 1 H, 4-H), 2.80 (s, 3 H, 10-H), 4.76 (m, 1 H, 2-H), 7.08 (m, 1 H, 9-H), 7.30 (m, 2 H, 8-H), 7.46–7.52 (m, 2 H, 7-H), 7.62/8.33 (bs, 1 H, NH, 2 Rotamere).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 22.1/23.1 (q, C-5, C-5'), 24.8 (d, C-4), 28.4 (q, C-13), 30.1 (q, C-10), 36.1 (t, C-3), 57.0 (d, C-2), 80.9 (s, C-12), 119.5/119.6 (d, C-7, C-7'), 124.1 (d, C-9), 129.0 (d, C-8), 138.1 (s, C-6), 157.4 (s, C-11), 169.5 (s, C-1).

Optische Drehung: (*S*)-**91**: [α]_D²⁰ = -65.7 ° (c = 1.0, CHCl₃); (*R*)-**91**: [α]_D²⁰ = +65.3 ° (c = 1.0, CHCl₃).

Schmelzpunkt: M.p. 87–88 °C.

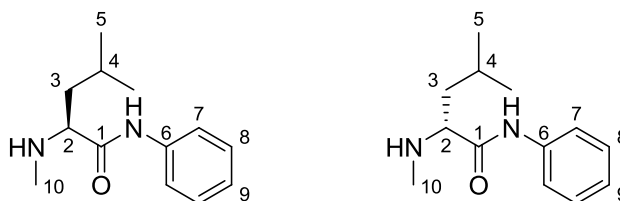
HRMS(C₁₈H₂₈N₂O₃): theor. [M+H]⁺: 321.2173, gemessen: 321.2173.

Elementaranalyse(C₁₈H₂₈N₂O₃): theor.: C 67.47, H 8.81, N 8.74, gemessen: C 67.84, H 8.98, N 8.72.

4.3.65 (*S*)-*N*-Methyl-leucinanilid ((*S*)-**91**)

4.3.66 (*R*)-*N*-Methyl-leucinanilid ((*R*)-**91**)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 3.20 g *N,N*-Boc-methyl-leucinanilid **90** (*R* oder *S*, 10.0 mmol) in 6 ml DCM wurden langsam 6 ml Trifluoressigsäure zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, ges. NaCl-Lösung, Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde das freie Amin **91** als leicht gelbliches Öl (2.20 g, quant.) erhalten, welches bei der Lagerung kristallisierte.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.96 (d, ³J_{5,4} = 6.4 Hz, 3 H, 5-H), 0.98 (d, ³J_{5',4} = 6.4 Hz, 3 H, 5'-H), 1.45 (ddd, ²J_{3a,3b} = 13.6 Hz, ³J_{3a,2} = 9.2, ³J_{3a,4} = 5.4 Hz, 1 H, 3-H_a), 1.50 (bs, 1 H, NH_{Me}), 1.63–1.79 (m, 2 H, 3-H_b, 4-H), 2.45 (s, 3 H, 10-H), 3.09 (dd, ³J_{2,3a} = 9.2 Hz, ³J_{2,3b} = 4.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.09 (m, 1 H, 9-H), 7.28–7.36 (m, 2 H, 8-H), 7.60 (m, 2 H, 7-H), 9.30 (bs, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 22.0 (q, C-5), 25.1 (d, C-4), 34.9 (q, C-10), 42.2 (t, C-3), 63.8 (d, C-2), 119.5 (d, C-7), 124.1 (d, C-9), 128.9 (d, C-8), 137.8 (s, C-6), 171.9 (s, C-1).

Optische Drehung: (*R*)-**91**: [α]_D²⁰ = +36.0 ° (c = 1.0, CHCl₃).

HRMS(C₁₃H₂₀N₂O): theor. [M+H]⁺: 221.1648, gemessen: 221.1652.

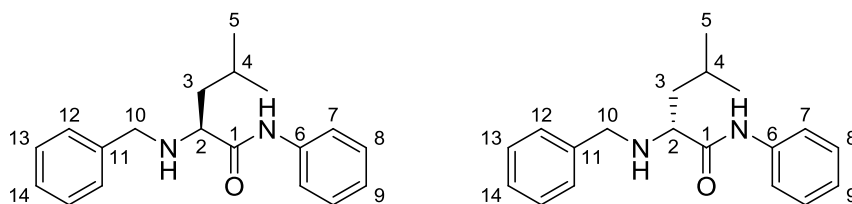
Elementaranalyse (C₁₃H₂₀N₂O): theor.: C 70.87, H 9.15, N 12.72, gemessen: C 71.03, H 9.15, N 12.59.

4.3.67 (S)-N-Benzyl-leucinanilid ((S)-93)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 6.13 g *N*-Boc-leucinanilid^[159] ((S)-92, 20.0 mmol) in 12 ml DCM wurden langsam 12 ml Trifluoressigsäure zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 90 min bei RT gerührt. Das TFA-Salz wurde in DCM gelöst und das Amin mit ges. NaHCO₃-Lösung freigesetzt. Die organische Phase wurde mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.

Das freie Amin wurde in Methanol gelöst, mit Benzaldehyd (2.23 g, 21.0 mmol) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden Natriumcyanoborhydrid (1.32 g, 21.0 mmol) und Eisessig (1.20 g, 20.0 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT über Nacht gerührt. Nach Quenchen der Reaktion durch Zugabe von wenig Wasser wurde Methanol am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 1 M HCl, ges. NaHCO₃-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (PE/EA = 7:3) gereinigt. Es wurden 5.21 g (17.6 mmol, 88 % d. Th.) von (S)-93 als farbloser Feststoff erhalten.

(R)-BnLeuNHPh (R)-93 wurde in analoger Weise aus (R)-BocLeuNHPh ((R)-92) erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.88 (d, ³J_{5,4} = 6.2 Hz, 3 H, 5-H), 0.97 (d, ³J_{5',4} = 6.3 Hz, 3 H, 5'-H), 1.50 (m, 1 H, 3-H_a), 1.64–1.78 (m, 3 H, 3-H_b, 4-H, NH_{Leu}), 3.30 (dd, ³J_{2,3a} = 9.3, ³J_{2,3b} = 4.1 Hz, 1 H, 2-H), 3.74 (d, ²J_{10a,10b} = 13.1 Hz, 1 H, 10-H_a), 3.84 (d, ²J_{10a,10b} = 13.1 Hz, 1 H, 10-H_b), 7.11 (m, 1 H, 9-H), 7.27–7.42 (m, 2 H, 8-H), 7.57–7.62 (m, 7 H, 7-H, 12-H, 13-H, 14-H), 9.39 (bs, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 21.7 (q, C-5), 23.2 (q, C-5'), 25.2 (d, C-4), 42.9 (t, C-3), 53.1 (d, C-2), 61.5 (t, C-10), 119.2 (d, C-7), 123.9 (d, C-9), 127.5 (d, C-14), 128.1 (d, C-13), 129.0 (d, C-12), 128.7 (d, C-8), 137.9 (s, C-6), 139.2 (s, C-11), 172.9 (s, C-1).

Schmelzpunkt: M.p. 49–51 °C.

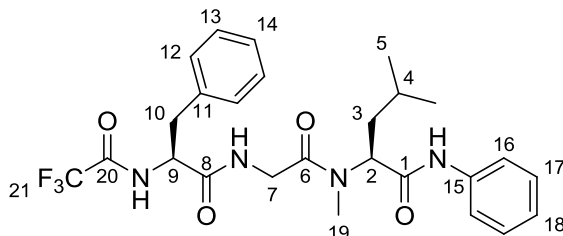
Optische Drehung: (S)-93: $[\alpha]_D^{20} = -44.2^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃); (R)-93: $[\alpha]_D^{20} = +40.2^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

HRMS (C₁₉H₂₄N₂O): theor.: [M+H]⁺: 297.1961, gemessen: 279.1985.

Elementaranalyse (C₁₉H₂₄N₂O): theor.: C 76.99, H 8.16, N 9.45, gemessen: C 77.28, H 8.38, N 9.49.

4.3.68 (S)-N-Trifluoracetyl-phenylalanyl-glycyl-(S)-N-methyl-leucinanilid ((S,S)-106)

Gemäß AAV 8 (Tripeptidknüpfung durch Aktivierung mit T3P^[155]) wurden 637 mg (S)-N-TFA-phenylalanyl-glycin ((S)-**103**, 2.00 mmol) mit 441 mg (S)-N-Methyl-leucinanilid ((S)-**91**, 2.00 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 6:4) wurden 930 mg des Tripeptids (S,S)-**106** (1.79 mmol, 89 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.91 (d, ³J_{5,4} = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 0.97 (d, ³J_{5',4} = 6.6 Hz, 3 H, 5'-H), 1.57–1.42 (m, 1 H, 4-H), 1.70 (ddd, ²J_{3a,3b} = 14.2 Hz, ³J_{3a,2} = 8.9 Hz, ³J_{3a,4} = 5.6 Hz, 1 H, 3-H_a), 1.82 (ddd, ²J_{3b,3a} = 14.6 Hz, ³J_{3b,4} = 8.3 Hz, ³J_{3b,2} = 6.6 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.96 (s, 3 H, 19-H), 3.12 (m, 2 H, 10-H), 4.06 (d, ³J_{7,NH} = 4.1 Hz, 2 H, 7-H), 4.94 (ddd, ³J_{9,10a} = ³J_{9,10b} = ³J_{9,NH} = 8.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.18 (dd, ³J_{2,3a} = 8.8 Hz, ³J_{2,3b} = 6.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.06 (m, 1 H, H_{Ar}), 7.30–7.12 (m, 8 H, H_{Ar}, NH_{Gly}), 7.40 (d, ³J_{NH,9} = 8.0 Hz, 1 H, NH_{TFA}), 7.46 (m, 2 H, H_{Ar}), 8.11 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 22.0 (q, C-5), 22.9 (q, C-5'), 25.0 (d, C-4), 29.9 (q, C-19), 36.6 (t, C-3), 38.6 (t, C-10), 41.7 (t, C-7), 54.4 (d, C-9), 55.9 (d, C-2), 115.6 (q, ¹J_{21,F} = 288 Hz, C-21), 119.8 (d, C-16), 124.5 (d, C-18), 127.4 (d, C-14), 128.7 (d, C-13), 129.0 (d, C-17), 129.1 (d, C-12), 135.2 (s, C-11), 137.6 (s, C-15), 155.9 (q, ²J_{20,F} = 38.1 Hz, C-20), 168.2 (s, C-8), 169.1 (s, C-6), 169.4 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -110.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

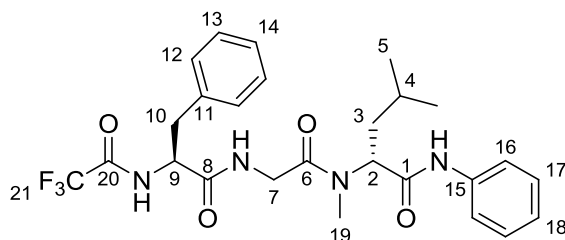
Schmelzpunkt: M.p. 86–88 °C.

HRMS (C₂₆H₃₁F₃N₄O₄): theor. [M–PhNH]⁺: 428.1792, gemessen 428.1759.

Elementaranalyse(C₂₆H₃₁F₃N₄O₄): theor.: C 59.99, H 6.00, N 10.76; gemessen C 59.94, H 6.02, N 10.50.

4.3.69 (S)-N-Trifluoracetyl-phenylalanyl-glycyl-(R)-N-methyl-leucinanilid ((S,R)-106)

Gemäß AAV 8 (Tripeptidknüpfung durch Aktivierung mit T3P^[155]) wurden 637 mg (S)-N-TFA-phenylalanyl-glycin ((S)-**103**, 2.00 mmol) mit 441 mg (R)-N-Methyl-leucinanilid ((R)-**91**, 80 %, 1.60 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 6:4) wurden 650 mg des Tripeptids (S,R)-**106** (1.25 mmol, 78 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.87 (d, ³J_{5,4} = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 0.95 (d, ³J_{5',4} = 6.6 Hz, 3 H, 5-H'), 1.41–1.51 (m, 1 H, 4-H), 1.72–1.80 (m, 2 H, 3-H), 3.05 (s, 3 H, 19-H), 3.02–3.18 (m, 2 H, 10-H), 4.01 (dd, ²J_{7a,7b} = 17.7 Hz, ³J_{7a,NH} = 3.7 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.24 (dd, ²J_{7b,7a} = 17.7 Hz, ³J_{7b,NH} = 5.0 Hz, 1 H, 7-H_b), 5.09 (ddd, ³J_{9,10a} = ³J_{9,10b} = ³J_{9,NH} = 7.1 Hz, 1 H, 9-H), 5.24 (dd, ³J_{2,3a} = 8.6 Hz, ³J_{2,3b} = 7.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.01–7.20 (m, 5 H, H_{Ar}), 7.25–7.32 (m, 3 H, H_{Ar}), 7.36 (t, ³J_{NH,7a} = ³J_{NH,7b} = 3.9 Hz, 1 H, NH_{Gly}), 7.43–7.51 (m, 3 H, H_{Ar}, NH_{TFA}), 8.27 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 21.8 (q, C-5), 22.9 (q, C-5'), 25.0 (d, C-4), 30.1 (q, C-19), 37.1 (t, C-3), 39.1 (t, C-10), 41.7 (t, C-7), 54.4 (d, C-9), 55.7 (d, C-2), 115.6 (q, ¹J_{21,F} = 287 Hz, C-21), 119.8 (d, C-16), 124.4 (d, C-18), 127.4 (d, C-14), 128.7 (d, C-13), 128.9 (d, C-17), 129.1 (d, C-12), 135.0 (s, C-11), 137.7 (s, C-15), 156.7 (q, ²J_{20,F} = 37.7 Hz, C-20), 168.7 (s, C-8), 169.2 (s, C-6), 169.4 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +73.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

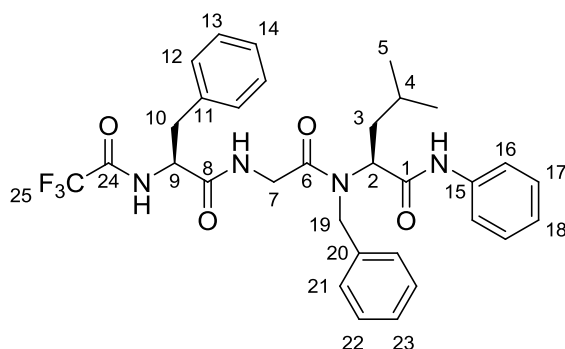
Schmelzpunkt: M.p. 86–88 °C.

HRMS (C₂₆H₃₁F₃N₄O₄): theor. [M+H]⁺: 521.2370, gemessen: 521.2388.

Elementaranalyse (C₂₆H₃₁F₃N₄O₄): theor.: C 59.99, H 6.00, N 10.76; gemessen C 59.79, H 6.18, N 10.34.

4.3.70 (S)-N-Trifluoroacetyl-phenylalanyl-glycyl-(S)-N-benzyl-leucinanilid ((S,S)-107)

Gemäß AAV 8 (Tripeptidknüpfung durch Aktivierung mit T3P^[155]) wurden 637 mg (S)-N-TFA-phenylalanyl-glycin ((S)-**103**, 2.00 mmol) mit 593 mg (S)-N-Benzyl-leucinanilid ((S)-**93**, 2.00 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 75:25) wurden 827 mg des Tripeptids (S,S)-**107** (1.39 mmol, 69 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.87 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.4 Hz, 3 H, 5-H), 0.89 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.5 Hz, 3 H, 5'-H), 1.53 (m, 2 H, 4-H, 3-H_a), 1.97 (m, 1 H, 3-H_b), 3.09 (d, $^3J_{10,9}$ = 6.8 Hz, 2 H, 10-H), 3.96 (m, 2 H, 7-H), 4.64 (s, 2 H, 19-H), 4.81 (ddd, $^3J_{9,10a}$ = $^3J_{9,10b}$ = 7.0 Hz, $^3J_{9,NH}$ = 6.9 Hz, 1 H, 9-H), 5.07 (dd, $^3J_{2,3a}$ = 8.0, $^3J_{2,3b}$ = 6.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.88 (m, 1 H, H_{Ar}), 7.09 (m, 1 H, H_{Ar}), 7.10–7.18 (m, 2 H, H_{Ar}), 7.36–7.20 (m, 11 H, H_{Ar}, NH_{TFA}, NH_{Gly}), 7.38–7.46 (m, 2 H, H_{Ar}), 8.33 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 22.3 (q, C-5), 22.7 (q, C-5'), 25.2 (d, C-4), 37.0 (t, C-3), 38.5 (t, C-10), 42.0 (t, C-7), 48.2 (t, C-19), 54.5 (d, C-9), 57.9 (d, C-2), 115.6 (q, $^1J_{25,F}$ = 288 Hz, C-25), 119.9 (d, C-16), 124.5 (d, C-18), 126.0 (d, C-21), 127.4 (d, C-14), 127.9 (d, C-23), 128.8 (d, C-13), 128.9 (d, C-17), 129.1 (d, C-22), 129.1 (d, C-12), 135.2 (s, C-11), 135.8 (s, C-20), 137.5 (d, C-15), 156.8 (q, $^2J_{24,F}$ = 37.8 Hz, C-24), 168.1 (s, C-8), 169.2 (s, C-6), 170.3 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -95.4° (c = 1.0, CHCl₃).

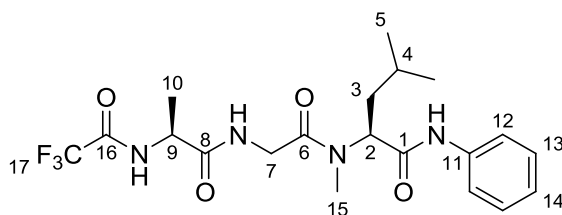
Schmelzpunkt: M.p. 87–90 °C.

HRMS (C₃₂H₃₅F₃N₄O₄): theor. [M+H]⁺: 597.2683, gemessen 597.2668.

Elementaranalyse (C₃₂H₃₅F₃N₄O₄): theor.: C 64.42, H 5.91, N 9.39; gemessen C 64.50, H 5.87, N 9.30.

4.3.71 (S)-N-Trifluoracetyl-alanyl-glycyl-(S)-N-methyl-leucinanilid ((S,S)-108)

Gemäß AAV 8 (Tripeptidknüpfung durch Aktivierung mit T3P^[155]) wurden 607 mg (S)-N-TFA-alanyl-glycin ((S)-**104**, 2.50 mmol) mit 520 mg (S)-N-Methyl-leucinanilid ((S)-**91**, 2.36 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 905 mg des Tripeptids (S,S)-**108** (2.03 mmol, 86 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.91 (d, $^3J_{5,4}$ = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 0.96 (d, $^3J_{5',4}$ = 6.6 Hz, 3 H, 5'-H), 1.46 (d, $^3J_{10,9}$ = 7.0 Hz, 3 H, 10-H), 1.51 (m, 1 H, 4-H), 1.70–1.85 (m, 2 H, 3-H), 3.01 (s, 3 H, 15-H), 4.05 (dd, $^2J_{7a,7b}$ = 17.7 Hz, $^3J_{7a,NH}$ = 3.4 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.22 (dd, $^2J_{7b,7a}$ = 17.7 Hz, $^3J_{7b,NH}$ = 5.3 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.81 (qd, $^3J_{9,10}$ = $^3J_{9,NH}$ = 7.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.24 (dd, $^3J_{2,3a}$ = 9.1 Hz, $^3J_{2,3b}$ = 6.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.09 (m, 1 H, 14-H), 7.28 (m, 2 H, 12-H), 7.46–7.51 (m, 3 H, 13-H, NH_{TFA}), 7.54 (d, $^3J_{NH,9}$ = 7.5 Hz, 1 H, NH_{Gly}), 8.27 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 18.9 (q, C-10), 21.9 (q, C-5), 23.2 (q, C-5'), 25.0 (d, C-4), 31.1 (q, C-15), 36.5 (t, C-3), 40.5 (t, C-7), 49.0 (d, C-9), 56.0 (d, C-2), 115.6 (q, $^1J_{17,F}$ = 287 Hz, C-17), 119.9 (C-12), 124.3 (C-14), 128.8 (C-13), 139.5 (s, C-11), 156.7 (q, $^2J_{16,F}$ = 37.9 Hz, C-16), 168.4 (s, C-6), 170.9 (s, C-8), 173.1 (s, C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = -145.9° (c = 1.0, CHCl₃).

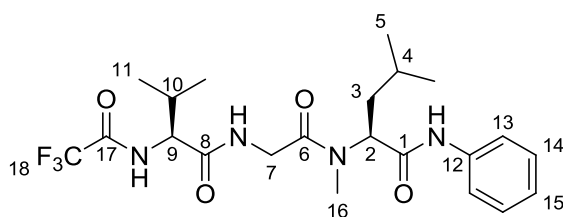
Schmelzpunkt: M.p. 78–81 °C.

HRMS (C₂₀H₂₇F₃N₄O₄): theor. [M+H]⁺: 445.2097; gemessen 445.2058.

Elementaranalyse (C₂₀H₂₇F₃N₄O₄): theor.: C 54.05, H 6.12, N 12.61; gemessen C 54.06, H 6.23, N 12.24.

4.3.72 (S)-N-Trifluoroacetyl-valyl-glycyl-(S)-N-methyl-leucinanilid ((S,S)-109)

Gemäß AAV 8 (Tripeptidknüpfung durch Aktivierung mit T3P^[155]) wurden 676 mg N-TFA-valyl-glycin ((S)-**105**, 2.50 mmol) mit 551 mg (S)-N-Methyl-leucinanilid ((S)-**91**, 2.50 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 1:1) wurden 870 mg des Tripeptids (S,S)-**109** (1.84 mmol, 74 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.94 (d, ³J_{5,4} = 6.6 Hz, 3 H, 5-H), 0.96–1.02 (m, 9 H, 5'-H, 11-H), 1.54 (m, 1 H, 4-H), 1.72–1.88 (m, 2 H, 3-H), 2.16 (m, 1 H, 10-H), 3.05 (s, 3 H, H-16), 4.01 (dd, ²J_{7a,7b} = 17.8 Hz, ³J_{7a,NH} = 3.1 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.36 (dd, ²J_{7b,7a} = 17.8 Hz, ³J_{7b,NH} = 5.7 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.69 (dd, ³J_{9,NH} = 8.8 Hz, ³J_{9,10} = 6.7 Hz, 1 H, 9-H), 5.28 (dd, ³J_{2,3a} = 9.0 Hz, ³J_{2,3b} = 6.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.11 (m, 1 H, 15-H), 7.32 (m, 2 H, 13-H), 7.39 (d, ³J_{NH,9} = 8.9 Hz, 1 H, NH_{TFA}), 7.47–7.55 (m, 2 H, 14-H), 7.62 (m, 1 H, NH_{Gly}), 8.28 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 17.9 (q, C-11), 19.9 (q, C-11'), 22.0 (q, C-5), 22.9 (q, C-5'), 25.0 (d, C-4), 30.1 (d, C-10), 31.6 (q, C-16), 37.0 (t, C-3), 41.6 (t, C-7), 55.8 (d, C-2), 58.4 (d, C-9), 115.8 (q, ¹J_{18,F} = 288 Hz, C-18), 119.8 (d, C-13), 124.4 (d, C-15), 128.9 (d, C-14), 137.6 (s, C-12), 157.3 (q, ²J_{17,F} = 37.5 Hz, C-17), 168.6 (s, C-6), 169.4 (s, C-8), 169.8 (s, C-1).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = –131.6° (c = 1.0, CHCl₃).

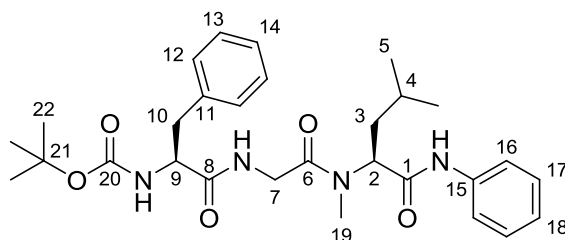
Schmelzpunkt: M.p. 87–89 °C.

HRMS (C₂₂H₃₁F₃N₄O₄): theor. [M+H]⁺: 473.2370; gemessen 473.2360.

Elementaranalyse (C₂₂H₃₁F₃N₄O₄): theor.: C 55.92, H 6.61, N 11.86; gemessen C 55.54, H 6.63, N 11.59.

4.3.73 (S)-N-(tert-Butyloxycarbonyl)-phenylalanyl-glycyl-(S)-N-methyl-leucinanilid ((S,S)-110)

Gemäß AAV 8 (Tripeptidknüpfung durch Aktivierung mit T3P^[155]) wurden 1.06 g (S)-N-Boc-phenylalanyl-glycin ((S)-**100**, 3.30 mmol) mit 725 mg (S)-N-Methyl-leucinanilid ((S)-**91**, 3.29 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 1:1) wurden 1.20 g des Tripeptids (S,S)-**110** (2.29 mmol, 70 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten.



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

$\delta = 0.90$ (d, $^3J_{5,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 5-H), 0.96 (d, $^3J_{5',4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5'-H), 1.37 (s, 9 H, 22-H), 1.49 (m, 1 H, 4-H), 1.69 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 14.2$ Hz, $^3J_{3a,2} = 8.8$ Hz, $^3J_{3a,4} = 5.6$ Hz, 1 H, 3-H_a), 1.81 (ddd, $^2J_{3b,3a} = 14.6$ Hz, $^3J_{3b,4} = 8.2$ Hz, $^3J_{3b,2} = 6.8$ Hz, 1 H, 3-H_b), 2.95 (s, 3 H, 19-H), 2.95 – 3.18 (m, 2 H, 10-H), 4.05 (m, 2 H, 7-H), 4.57 (bs, 1 H, NH_{Boc}), 5.09 (m, 1 H, 9-H), 5.18 (dd, $^3J_{2,3a} = 8.8$ Hz, $^3J_{2,3b} = 6.6$ Hz, 1 H, 2-H), 7.05 – 7.35 (m, 9 H, H_{Ar} , NH_{Gly}), 7.49 (m, 2 H, H_{Ar}), 8.28 (s, 1 H, NH_{Ph}).

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

$\delta = 22.0$ (q, C-5), 22.9 (q, C-5'), 24.9 (d, C-4), 28.2 (q, C-22), 29.8 (q, C-19), 36.5 (t, C-3), 38.6 (t, C-10), 41.6 (t, C-7), 55.5 (d, C-9), 55.9 (d, C-2), 80.2 (s, C-21), 119.9 (d, C-16), 124.3 (d, C-18), 126.8 (d, C-14), 128.5 (d, C-12), 128.9 (d, C-17), 129.2 (d, C-13), 136.6 (s, C-15), 137.7 (s, C-11), 148.4 (s, C-20), 168.5 (s, C-8), 169.5 (s, C-6), 171.7 (s, C-1).

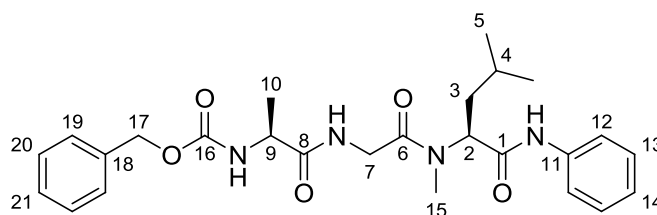
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -127.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Schmelzpunkt: M.p. 78 – 81°C .

HRMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$): theor. $[\text{M}-\text{PhNH}]^+$: 432.2498 , gemessen 432.2485 .

4.3.74 (S)-N-Benzoyloxycarbonyl-alanyl-glycyl-(S)-N-methyl-leucinanilid ((S,S)-111)

Gemäß AAV 8 (Tripeptidknüpfung durch Aktivierung mit T3P^[155]) wurden 925 mg (S)-N-Z-alanyl-glycin ((S)-**101**, 3.30 mmol) mit 725 mg (S)-N-Methyl-leucinanilid ((S)-**91**, 3.29 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 3:7) wurden 890 mg des Tripeptids ((S,S)-**111** (1.84 mmol, 56% d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten.



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

$\delta = 0.90$ (d, $^3J_{5,4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H), 0.96 (d, $^3J_{5',4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5'-H), 1.38 (d, $^3J_{10,9} = 7.1$ Hz, 3 H, 10-H), 1.48 (m, 1 H, 4-H), 1.64 – 1.86 (m, 2 H, 3-H), 2.96 (s, 3 H, 15-H), 4.08 (m, 2 H, 7-H), 4.45 (m, 1 H, 9-H), 5.08 (m, 2 H, 17-H), 5.22 (dd, $^3J_{2,3a} = 8.4$ Hz, $^3J_{2,3b} = 6.9$ Hz, 1 H, 2-H), 5.55 (d, $^3J_{\text{NH},9} = 7.2$ Hz, 1 H, NH_Z), 7.07 (m, 1 H, 14-H), 7.24 – 7.34 (m, 7 H, 12-H, 19-H, 20-H, 21-H), 7.37 (bs, 1 H, NH_{Gly}), 7.51 (m, 2 H, 13-H), 8.43 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 18.9 (q, C-10), 22.0 (q, C-5), 22.9 (q, C-5'), 24.9 (d, C-4), 29.9 (q, C-15), 36.7 (t, C-3), 41.6 (t, C-7), 50.4 (d, C-9), 55.8 (d, C-2), 67.0 (t, C-17), 119.9 (d, C-12), 124.3 (d, C-14), 128.0 (d, C-19), 128.2 (d, C-21), 128.5 (d, C-20), 128.9 (d, C-13), 136.1 (s, C-18), 137.8 (s, C-11), 156.0 (s, C-16), 168.6 (s, C-6), 169.6 (s, C-8), 172.6 (s, C-1).

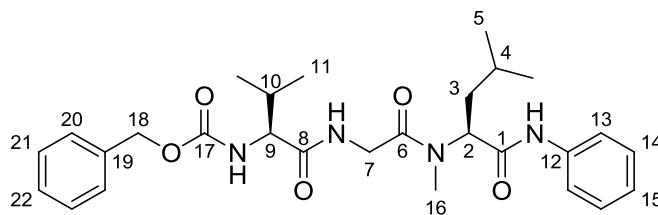
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -125.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

Schmelzpunkt: M.p. 65–68 °C.

HRMS (C₂₆H₃₄N₄O₅): theor. [M–PhNH⁺]: 390.2023, gemessen 390.2002.

4.3.75 (S)-N-Benzoyloxycarbonyl-valyl-glycyl-(S)-N-methyl-leucinylid ((S,S)-112)

Gemäß AAV 8 (Tripeptidknüpfung durch Aktivierung mit T3P^[155]) wurden 1.02 g (S)-N-Z-valyl-glycin ((S)-**102**, 3.30 mmol) mit 725 mg (S)-N-methyl-leucinylid ((S)-**91**, 3.29 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA = 4:6) wurden 660 mg des Tripeptids (S,S)-**112** (1.29 mmol, 39 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.90 (d, ³J_{5,4} = 5.9 Hz, 3 H, 5-H), 0.92 (d, ³J_{5',4} = 6.0 Hz, 3 H, 5'-H), 0.95 (d, ³J_{11,10} = 3.8 Hz, 3 H, 11-H), 0.97 (d, ³J_{11',10} = 3.9 Hz, 3 H, 11'-H), 1.50 (m, 1 H, 4-H), 1.64–1.86 (m, 2 H, 3-H), 2.13 (m, 1 H, 10-H), 2.98 (s, 3 H, 16-H), 3.96 (dd, ²J_{7a,7b} = 17.8 Hz, ³J_{7a,NH} = 2.8 Hz, 1 H, 7-H_a), 4.23 (dd, ²J_{7b,7a} = 17.7 Hz, ³J_{7b,NH} = 5.2 Hz, 1 H, 7-H_b), 4.30 (dd, ³J_{9,NH} = 8.8 Hz, ³J_{9,10} = 6.3 Hz, 1 H, 9-H), 5.05 (d, ²J_{18a,18b} = 12.3 Hz, 1 H, 18-H_a), 5.11 (d, ²J_{18b,18a} = 12.2 Hz, 1 H, 18-H_b), 5.24 (dd, ³J_{2,3a} = 8.2 Hz, ³J_{2,3b} = 7.1 Hz, 1 H, 2-H), 5.55 (d, ³J_{NH,9} = 8.9 Hz, 1 H, NH_Z), 7.08 (m, 1 H, 15-H), 7.23–7.35 (m, 7 H, H_{Ar}), 7.43 (bs, 1 H, NH_{Gly}), 7.46–7.54 (m, 2 H, 14-H), 8.45 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 17.7 (q, C-11), 19.3 (q, C-11'), 22.1 (q, C-5), 22.9 (q, C-5'), 24.9 (d, C-4), 29.9 (d, C-10), 31.2 (q, C-16), 36.8 (t, C-3), 41.5 (t, C-7), 55.7 (d, C-2), 60.0 (d, C-9), 67.1 (t, C-18), 119.9 (d, C-13), 124.3 (d, C-15), 127.9 (d, C-22), 128.2 (d, C-20), 128.5 (d, C-21), 128.9 (d, C-14), 136.1 (s, C-19), 137.8 (s, C-12), 157.3 (q, C-17), 168.6 (s, C-6), 169.4 (s, C-8), 169.8 (s, C-1).

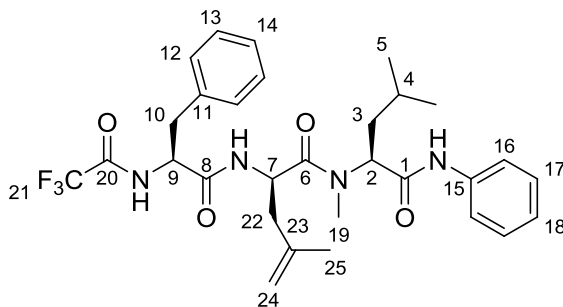
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -114.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

Schmelzpunkt: M.p. 70–73 °C.

HRMS (C₂₈H₃₈N₄O₅): theor. [M–PhNH₂]⁺: 418.2336, gemessen 418.2327.

4.3.76 (S)-N-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(R)-(2-methylallyl)-glycyl-(S)-N-methyl-leucinanilid ((S,R,S)-113)

Gemäß AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamidenolaten) wurden 208 mg des Tripeptids (S,S)-**106** (0.40 mmol) mit 58 mg 2-Methylallyl-ethyl-carbonat (0.40 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 183 mg des Allylierungsprodukts (S,R,S)-**113** (0.32 mmol, 80 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug 97:3 (HPLC). Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte nach AAV 10 (Totalhydrolyse/Derivatisierung von Aminosäuren und Peptiden zur GC-Analyse).



Hauptdiastereomer (S,R,S)-**113**, 97 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.90 (d, ³J_{5,4} = 6.6 Hz, 3 H, 5-H), 0.96 (d, ³J_{5',4} = 6.6 Hz, 3 H, 5'-H), 1.67 (m, 1 H, 4-H), 1.73 (s, 3 H, 25-H), 1.88–1.98 (m, 2 H, 3-H), 2.23 (dd, ²J_{22a,22b} = 13.9 Hz, ³J_{22a,7} = 9.1 Hz, 1 H, 22-H_a), 2.33 (dd, ²J_{22b,22a} = 14.0 Hz, ³J_{22b,7} = 5.7 Hz, 1 H, 22-H_b), 3.07 (s, 3 H, 19-H), 3.09–3.13 (m, 2 H, 10-H), 4.70–4.82 (m, 3 H, 7-H, 9-H, 24-H_a), 4.86 (s, 1 H, 24-H_b), 5.30 (dd, ³J_{2,3a} = 10.0 Hz, ³J_{2,3b} = 5.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.46 (d, ³J_{NH,7} = 5.8 Hz, 1 H, NH_{DHLeu}), 7.08 (m, 1 H, H_{Ar}), 7.17 (m, 2 H, H_{Ar}), 7.25–7.35 (m, 6 H, H_{Ar}, NH_{TFA}), 7.59 (m, 2 H, H_{Ar}), 8.29 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 21.7 (q, C-25), 21.7 (q, C-5), 23.2 (q, C-5'), 24.9 (d, C-4), 31.0 (q, C-19), 36.1 (t, C-3), 38.3 (t, C-10), 39.8 (t, C-22), 48.3 (d, C-7), 54.3 (d, C-9), 56.1 (d, C-2), 115.5 (q, ¹J_{21,F} = 287 Hz, C-21), 115.6 (t, C-24), 120.0 (d, C-16), 124.3 (d, C-18), 127.5 (d, C-14), 128.8 (d, C-17), 128.9 (d, C-13), 129.1 (d, C-12), 135.2 (s, C-11), 137.9 (s, C-15), 139.2 (s, C-23), 156.7 (q, ²J_{20,F} = 37.6 Hz, C-20), 168.3 (s, C-8), 169.6 (s, C-6), 172.9 (s, C-1).

HPLC (Reposil, Hexan/*i*PrOH = 9:1 → 7:3, 40 min, 1 mL/min, 252 nm):

113 : t_R(S,S,S) = 16.16' (3 %), t_R(S,R,S) = 20.48' (97 %).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -128.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

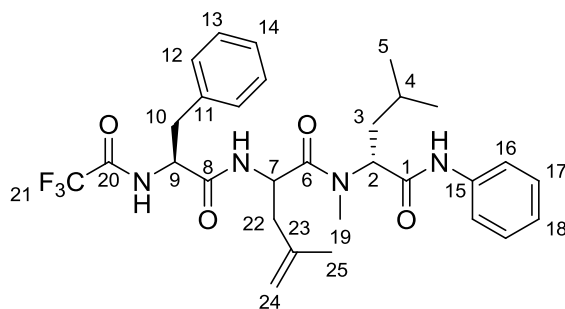
Schmelzpunkt: M.p. 112–113 °C.

HRMS (C₃₀H₃₇F₃N₄O₄): theor. [M+H]⁺: 575.2840; gemessen: 575.2798.

Elementaranalyse (C₃₀H₃₇F₃N₄O₄): theor.: C 62.70, H 6.49, N 9.75; gemessen: C 62.78, H 6.79, N 9.33.

4.3.77 (S)-N-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(S/R)-(2-methylallyl)-glycyl-(R)-N-methyl-leucinanilid ((S,S,R)-113 und (S,R,R)-113)

Gemäß AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamidenolaten) wurden 208 mg des Tripeptids (S,R)-**106** (0.40 mmol) mit 58 mg 2-Methylallyl-ethyl-carbonat (0.40 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 180 mg des Allylierungsprodukts **113** (0.31 mmol, 78 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug 51:49 (HPLC). Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte nach AAV 10 (Totalhydrolyse/Derivatisierung von Aminosäuren und Peptiden zur GC-Analyse).



¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO, 373 K):

δ = 0.89–1.00 (m, 6 H, 5-H, 5-H'), 1.56 (m, 1 H, 4-H), 1.73/1.76 (s, 3 H, 25-H), 1.60–1.82 (m, 2 H, 3-H), 2.32 (m, 1 H, 22-H_a), 2.44 (m, 1 H, 22-H_b), 3.05 (s, 3 H, 19-H), 2.95–3.20 (m, 2 H, 10-H), 4.67 (m, 1 H, 7-H), 4.78 (m, 2 H, 24-H), 4.97 (m, 1 H, 9-H), 5.14 (m, 1 H, 2-H), 7.05 (m, 1 H, H_{Ar}), 7.10–7.31 (m, 7 H, H_{Ar}), 7.59 (m, 2 H, H_{Ar}), 8.07 (bs, 1 H, NH_{DHLeu}), 8.96/9.02 (bs, 1 H, NH_{TFA}), 9.17/9.34 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (125 MHz, d₆-DMSO, 373 K):

δ = 20.9 (q, C-25), 21.4/21.5 (q, C-5), 22.0/22.2 (q, C-5'), 23.9 (d, C-4), 24.0 (q, C-19), 36.0 (t, C-3), 36.6 (t, C-10), 47.2 (t, C-22), 47.9 (d, C-7), 53.8 (d, C-9), 54.1 (d, C-2), 115.1 (q, ¹J_{21,F} = 288 Hz, C-21), 119.5/119.6 (d, C-16), 122.8/122.9 (t, C-24), 125.6/125.7 (d, C-18), 127.3 (d, C-14), 127.6/127.7 (d, C-13), 128.2/128.3 (d, C-12, C-17), 136.3/136.4 (s, C-11), 138.0 (s, C-15), 140.1/140.3 (s, C-23), 155.3/155.4 (q, ²J_{20,F} = 36.6 Hz, C-20), 168.6 (s, C-8), 168.7 (s, C-6), 171.3 (s, C-1).

HPLC (Reprosil, Hexan/*i*PrOH = 9:1 → 7:3, 40 min, 1 mL/min, 252 nm):

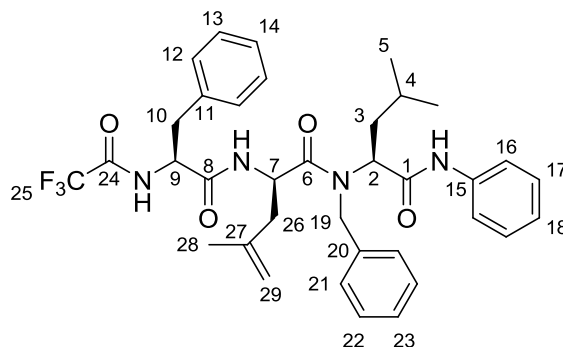
113: t_R(S,S,R) = 15.67' (51 %), t_R(S,R,R) = 20.33' (49 %).

HRMS (C₃₀H₃₇F₃N₄O₄): theor. [M+H]⁺: 575.2840; gemessen: 575.2881.

4.3.78 (S)-N-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(R)-(2-methylallyl)-glycyl-(S)-N-benzyl-leucinanilid ((S,R,S)-114)

Gemäß AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamidenolaten) wurden 239 mg des Tripeptids (S,S)-**107** (0.40 mmol) mit 58 mg 2-Methylallyl-ethyl-carbonat (0.40 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 172 mg des Allylierungsprodukts (S,R,S)-**114** (0.26 mmol, 66 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug 94:6 (HPLC) zugunsten des (S,R,S)-Isomers. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte nach AAV 10 (Totalhydrolyse/Derivatisierung von Aminosäuren und Peptiden zur GC-Analyse).

Hauptdiastereomer (*S,R,S*)-**114**, 94 %



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.98 (d, ³J_{5,4} = 4.1 Hz, 3 H, 5-H), 0.99 (d, ³J_{5',4} = 3.9 Hz, 3 H, 5-H'), 1.13 (s, 3 H, 28-H), 1.57 (m, 1 H, 4-H), 1.71 (m, 1 H, 3-H_a), 1.95 (m, 1 H, 3-H_b), 2.10–2.25 (m, 2 H, 26-H), 3.04–3.08 (m, 2 H, 10-H), 4.35 (m, 1 H, 7-H), 4.57 (d, ³J_{19a,19b} = 17.4 Hz, 1 H, 19-H_a), 4.60–4.72 (m, 3 H, 29-H, 9-H), 4.94 (d, ³J_{19b,19a} = 17.4 Hz, 1 H, 19-H_b), 5.35 (t, ³J_{2,3a} = ³J_{2,3b} = 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 6.16 (d, ³J_{NH,7} = 4.8 Hz, 1 H, NH_{DHLeu}), 7.06–7.12 (m, 3 H, H_{Ar}), 7.18 (d, ³J_{NH,9} = 7.6 Hz, 1 H, NH_{TFAC}), 7.21–7.36 (m, 10 H, H_{Ar}), 7.55 (m, 2 H, H_{Ar}), 8.56 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 20.7 (q, C-28), 22.3 (q, C-5), 22.7 (q, C-5'), 25.4 (d, C-4), 37.0 (t, C-3), 38.5 (t, C-10), 39.9 (t, C-26), 48.5 (t, C-19), 49.7 (d, C-7), 54.2 (d, C-9), 57.7 (d, C-2), 115.5 (q, ¹J_{25,F} = 288 Hz, C-25), 115.6 (t, C-29), 120.1 (d, C-16), 124.3 (d, C-18), 126.5 (d, C-23), 127.5 (d, C-14), 128.0 (d, C-22), 128.8 (d, C-13), 128.9 (d, C-17), 129.0 (d, C-21), 129.1 (d, C-12), 135.0 (s, C-11), 137.0 (s, C-20), 138.0 (s, C-15), 139.6 (s, C-27), 156.6 (q, ²J_{24,F} = 37.9 Hz, C-24), 168.3 (s, C-8), 169.4 (s, C-6), 174.5 (s, C-1).

HPLC (Reposil, Hexan/*i*PrOH = 9:1 → 7:3, 40 min, 1 mL/min, 252 nm):

114: t_R(*S,S,S*) = 15.13' (6 %), t_R(*S,R,S*) = 18.87' (94 %).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -121.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

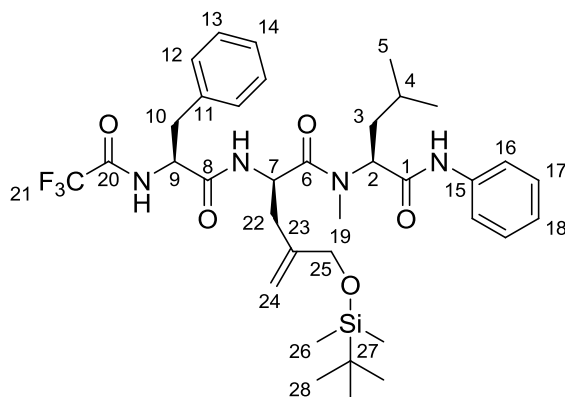
Schmelzpunkt: M.p. 74–75 °C.

HRMS (C₃₆H₄₁F₃N₄O₄): theor. [M+H]⁺: 651.3153; gemessen: 651.3149.

Elementaranalyse (C₃₆H₄₁F₃N₄O₄): theor.: C 66.45, H 6.35, N 8.61; gemessen C 66.55, H 6.68, N 8.27.

4.3.79 (*S*)-*N*-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(*R*)-(2-*tert*-butyldimethylsilyloxymethylallyl)-glycyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinanilid ((*S,R,S*)-**115**)

Gemäß AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamidenolaten) wurden 208 mg des Tripeptids (*S,S*)-**106** (0.40 mmol) mit 110 mg 2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)allyl-ethyl-carbonat (0.40 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 157 mg des Allylierungsprodukts (*S,R,S*)-**115** (0.23 mmol, 56 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug 98:2 (HPLC).



Hauptdiastereomer (*S,R,S*)-**115**, 98 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.10 (s, 6 H, 26-H), 0.90 (d, ³*J*_{5,4} = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 0.92 (s, 9 H, 28-H), 0.96 (d, ³*J*_{5',4} = 6.7 Hz, 3 H, 5'-H), 1.44 (m, 1 H, -H), 1.67 (ddd, ²*J*_{3a,3b} = 14.6 Hz, ³*J*_{3a,2} = 10.3 Hz, ³*J*_{3a,4} = 4.6 Hz, 1 H, 3-H_a), 1.93 (m, 1 H, 3-H_b), 2.25 (dd, ²*J*_{22a,22b} = 14.1 Hz, ³*J*_{22a,7} = 9.7 Hz, 1 H, 22-H_a), 2.51 (dd, ²*J*_{22b,22a} = 14.0 Hz, ³*J*_{22b,7} = 5.0 Hz, 1 H, 22-H_b), 3.06 (s, 3 H, 19-H), 3.10–3.12 (m, 2 H, 10-H), 4.04 (d, ²*J*_{25a,25b} = 13.1 Hz, 1 H, 25-H_a), 4.14 (d, ²*J*_{25b,25a} = 13.2 Hz, 1 H, 25-H_b), 4.70–4.80 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 4.87 (s, 1 H, 24-H_a), 5.07 (s, 1 H, 24-H_b), 5.32 (dd, ³*J*_{2,3a} = 10.2 Hz, ³*J*_{2,3b} = 5.3 Hz, 1 H, 2-H), 6.67 (d, ³*J*_{NH,7} = 5.3 Hz, 1 H, NH_{DHLeu}), 7.08 (m, 1 H, H_{Ar}), 7.12–7.18 (m, 2 H, H_{Ar}), 7.20–7.35 (m, 6 H, H_{Ar}, NH_{TFA}), 7.54–7.62 (m, 2 H, H_{Ar}), 8.27 (bs, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = -5.3 (q, C-26), 18.4 (s, C-27), 21.6 (q, C-5), 23.3 (q, C-5'), 24.9 (d, C-4), 25.8 (q, C-28), 30.9 (q, C-19), 34.6 (t, C-22), 35.9 (t, C-3), 38.3 (t, C-10), 49.2 (d, C-7), 54.2 (d, C-9), 56.0 (d, C-2), 65.9 (t, C-25), 115.5 (q, ¹*J*_{21,F} = 288 Hz, C-21), 115.6 (t, C-24), 119.9 (d, C-16), 124.2 (d, C-18), 127.5 (d, C-14), 128.8 (d, C-13), 128.8 (d, C-17), 129.2 (d, C-12), 135.1 (s, C-11), 138.0 (s, C-15), 142.7 (s, C-23), 156.6 (q, ²*J*_{20,F} = 37.8 Hz, C-20), 168.4 (s, C-8), 169.6 (s, C-6), 172.8 (s, C-1).

HPLC (Reprosil, Hexan/*i*PrOH = 9:1 → 7:3, 40 min, 1 mL/min, 252 nm):

115: *t*_R(*S,S,S*) = 15.81' (3 %), *t*_R(97 %) = 21.65' (*S,R,S*).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -108.9^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

Schmelzpunkt: M.p. 63–64 °C.

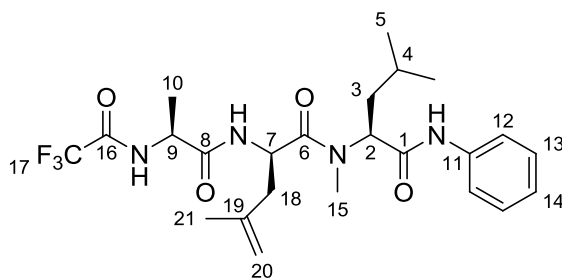
HRMS (C₃₆H₅₁F₃N₄O₅Si): theor. [M+H]⁺: 705.3654; gemessen: 705.3659.

Elementaranalyse (C₃₆H₅₁F₃N₄O₅Si): theor.: C 61.34, H 7.29, N 7.95; gemessen: C 61.25, H 7.35, N 7.78.

4.3.80 (*S*)-*N*-Trifluoroacetyl-alanyl-(*R*)-(2-methylallyl)-glycyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinanilid ((*S,R,S*)-**116**)

Gemäß AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamidenolaten) wurden 178 mg des Tripeptids (*S,S*)-**108** (0.40 mmol) mit 58 mg 2-Methylallyl-ethyl-carbonat (0.40 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 130 mg des Allylierungsprodukts (*S,R,S*)-**116** (0.26 mmol, 65 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten.

Das Diastereomerenverhältnis betrug 91:9 (HPLC) zugunsten des (*S,R,S*)-Isomers. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte nach AAV 10 (Totalhydrolyse/Derivatisierung von Aminosäuren und Peptiden zur GC-Analyse).



Hauptdiastereomer (*S,R,S*)-**116**, 91 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.92 (d, ³J_{5,4} = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 0.98 (d, ³J_{5',4} = 6.7 Hz, 3 H, 5'-H), 1.44 (d, ³J_{10,9} = 6.9 Hz, 3 H, 10-H), 1.50 (m, 1 H, 4-H), 1.72 (ddd, ²J_{3a,3b} = 14.5 Hz, ³J_{3a,2} = 10.0 Hz, ³J_{3a,4} = 4.8 Hz, 1 H, 3-H_a), 1.81 (s, 3 H, 21-H), 1.90 (m, 1 H, 3-H_b), 2.30–2.50 (m, 2 H, 18-H), 3.13 (s, 3 H, 15-H), 4.66 (dq, ³J_{9,10} = ³J_{9,NH} = 6.9 Hz, 1 H, 9-H), 4.83 (s, 1 H, 20-H_a), 4.92 (s, 1 H, 20-H_b), 4.97 (ddd, ³J_{7,18a} = 9.1 Hz, ³J_{7,NH} = 6.5 Hz, ³J_{7,18b} = 5.5 Hz, 1 H, 7-H), 5.29 (dd, ³J_{2,3a} = 9.9 Hz, ³J_{2,3b} = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.99 (d, ³J_{NH,7} = 6.6 Hz, 1 H, NH_{DHLeu}), 7.07 (t, ³J_{14,13} = 7.4 Hz, 1 H, 14-H), 7.29 (m, 2 H, 13-H), 7.40 (bs, 1 H, NH_{TFA}), 7.57 (d, ³J_{12,13} = 7.7 Hz, 2 H, 12-H), 8.29 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 18.9 (q, C-10), 21.7 (q, C-21), 21.9 (q, C-5), 23.2 (q, C-5'), 25.0 (d, C-4), 31.1 (q, C-15), 36.5 (t, C-3), 40.5 (t, C-18), 48.1 (d, C-7), 49.0 (d, C-9), 56.0 (d, C-2), 115.5 (t, C-20), 115.6 (q, ¹J_{17,F} = 288 Hz, C-17), 119.9 (d, C-12), 124.3 (d, C-14), 128.8 (d, C-13), 137.9 (s, C-19), 139.5 (s, C-11), 156.7 (q, ²J_{16,F} = 37.6 Hz, C-16), 168.4 (s, C-6), 171.0 (s, C-8), 173.2 (s, C-1).

HPLC (Reposil, Hexan/*i*PrOH = 9:1 → 7:3, 40 min, 1 mL/min, 252 nm):

98a: t_R(*S,S,S*) = 19.87' (11 %), t_R(*S,R,S*) = 24.95' (89 %).

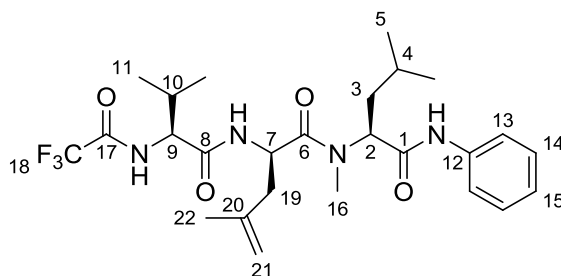
Optische Drehung: [α]_D²⁰ = −145.8° (c = 1.0, CHCl₃).

Schmelzpunkt: M.p. 63–64 °C.

HRMS (C₂₄H₃₃F₃N₄O₄): theor. [M+H]⁺: 499.2527; gemessen: 499.2453.

4.3.81 (*S*)-*N*-Trifluoracetyl-valyl-(*R*)-(2-methylallyl)-glycyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinanilid ((*S,R,S*)-**117**)

Gemäß AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamidenolaten) wurden 189 mg des Tripeptids (*S,S*)-**109** (0.40 mmol) mit 58 mg 2-Methylallyl-ethyl-carbonat (0.40 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 150 mg des Allylierungsprodukts (*S,R,S*)-**117** (0.29 mmol, 71 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug >98:2 (HPLC) zugunsten des (*S,R,S*)-Isomers. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte nach AAV 10 (Totalhydrolyse/Derivatisierung von Aminosäuren und Peptiden zur GC-Analyse).



Hauptdiastereomer (*S,R,S*)-**117**, >98 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.91 (d, ³J_{5,4} = 6.6 Hz, 3 H, 5-H), 0.94 (d, ³J_{5',4} = 6.9 Hz, 3 H, 5-H'), 0.96 (d, ³J_{11,10} = 3.3 Hz, 3 H, 11-H), 0.98 (d, ³J_{11',10} = 3.2 Hz, 3 H, 11-H'), 1.47 (m, 1 H, 4-H), 1.69 (ddd, ²J_{3a,3b} = 14.1 Hz, ³J_{3a,2} = 9.7 Hz, ³J_{3a,4} = 5.0 Hz, 1 H, 3-H_a), 1.80 (s, 3 H, 22-H), 1.91 (ddd, ²J_{3b,3a} = 14.7 Hz, ³J_{3b,4} = 9.7 Hz, ³J_{3b,2} = 5.8 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.19 (m, 1 H, 10-H), 2.32–2.48 (m, 2 H, 19-H), 3.09 (s, 3 H, 16-H), 4.44 (dd, ³J_{9,NH} = 8.8 Hz, ³J_{9,10} = 5.3 Hz, 1 H, 9-H), 4.85 (s, 1 H, 21-H_a), 4.90–4.98 (m, 2 H, 7-H, 21-H_b), 5.27 (dd, ³J_{2,3a} = 9.8 Hz, ³J_{2,3b} = 5.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.67 (d, ³J_{NH,7} = 6.4 Hz, 1 H, NH_{DHLeu}), 7.05–7.15 (m, 2 H, H_{Ar}), 7.26–7.32 (m, 2 H, H_{Ar}, NH_{TFA}), 7.56 (m, 2 H, H_{Ar}), 8.22 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 17.6 (q, C-11), 18.8 (q, C-11'), 21.8 (q, C-5, C-22), 23.2 (q, C-5'), 24.9 (d, C-4), 30.9 (d, C-10), 31.7 (q, C-16), 36.1 (t, C-3), 40.4 (t, C-19), 48.3 (d, C-7), 56.0 (d, C-2), 58.2 (d, C-9), 115.6 (t, C-21), 115.7 (q, ¹J_{18,F} = 288 Hz, C-18), 119.9 (d, C-13), 124.3 (d, C-15), 128.8 (d, C-14), 137.8 (s, C-12), 139.5 (s, C-20), 157.0 (q, ²J_{17,F} = 37.5 Hz, C-17), 168.2 (s, C-8), 169.5 (s, C-6), 173.1 (s, C-1).

HPLC (Reprosil, Hexan/*i*PrOH = 9:1 → 7:3, 40 min, 1 mL/min, 252 nm):

(*S,R,S*)-**117** : t_R = 23.93' (>99 %).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = −162.6° (c = 1.0, CHCl₃).

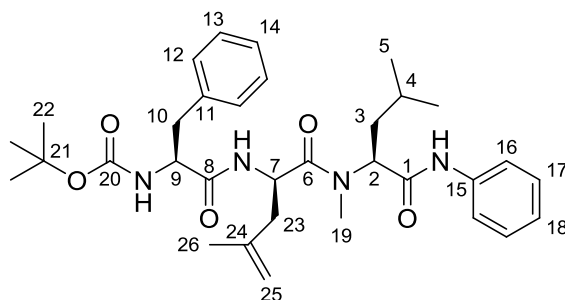
Schmelzpunkt: M.p. 141–143 °C.

HRMS (C₂₆H₃₇F₃N₄O₄): theor. [M+H]⁺: 527.2840; gemessen: 527.2861.

Elementaranalyse (C₂₆H₃₇F₃N₄O₄): theor.: C 59.30, H 7.08, N 10.64; gemessen C 58.92, H 7.00, N 10.48.

4.3.82 (*S*)-*N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-phenylalanyl-(*R*)-(2-methylallyl)-glycyl-(*S*)-*N*-methylleucinanilid ((*S,S*)-**118**)

Gemäß AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamidenolaten) wurden 210 mg des Tripeptids (*S,S*)-**110** (0.40 mmol) mit 58 mg 2-Methylallyl-ethyl-carbonat (0.40 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 95 mg des Allylierungsprodukts (*S,R,S*)-**118** (verunreinigt, <0.16 mmol, <41 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten. Die Diastereoselektivität betrug >68 % (HPLC) zugunsten des (*S,R,S*)-Isomers. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte nach AAV 10 (Totalhydrolyse/Derivatisierung von Aminosäuren und Peptiden zur GC-Analyse).



Hauptdiastereomer (*S,R,S*)-**118**, >68 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.91 (d, ³J_{5,4} = 6.6 Hz, 3 H, 5-H), 0.97 (d, ³J_{5',4} = 6.7 Hz, 3 H, 5'-H), 1.37 (s, 9 H, 22-H), 1.67 (m, 1 H, 4-H), 1.73 (s, 3 H, 26-H), 1.90–2.05 (m, 2 H, 3-H), 2.23 (dd, ²J_{23a,23b} = 13.9 Hz, ³J_{23a,7} = 8.9 Hz, 1 H, 23-H_a), 2.37 (dd, ²J_{23b,23a} = 13.8 Hz, ³J_{23b,7} = 5.9 Hz, 1 H, 23-H_b), 3.08 (s, 3 H, 19-H), 2.95–3.15 (m, 2 H, 10-H), 4.35–4.75 (m, 2 H, 7-H, 9-H), 4.79 (s, 1 H, 25-H_a), 4.85 (s, 1 H, 25-H_b), 5.39 (dd, ³J_{2,3a} = 10.5 Hz, ³J_{2,3b} = 5.1 Hz, 1 H, 2-H), 6.65 (d, 1 H, NH_{DHLeu}), 7.04–7.35 (m, 9 H, H_{Ar}, NH_{TFA}), 7.71 (m, 2 H, H_{Ar}), 8.52 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 21.6 (q, C-26), 22.0 (q, C-5), 23.4 (q, C-5'), 24.9 (d, C-4), 28.2 (q, C-22), 31.0 (q, C-19), 36.0 (t, C-3), 38.1 (t, C-10), 39.5 (t, C-23), 48.1 (d, C-7), 53.8 (d, C-9), 56.0 (d, C-2), 80.4 (s, C-21), 115.2 (t, C-25), 120.1 (d, C-16), 124.0 (d, C-18), 127.0 (d, C-14), 128.7 (d, C-13), 128.7 (d, C-17), 129.1 (d, C-12), 136.4 (s, C-11), 138.3 (s, C-15), 139.5 (s, C-24), 168.8 (s, C-6), 172.2 (s, C-8), 172.4 (s, C-20), 173.0 (s, C-1).

HPLC (Reposil, Hexan/*i*PrOH = 9:1 → 7:3, 40 min, 1 mL/min, 252 nm):

(*S,R,S*)-**118**: t_R(68 %) = 39.69'.

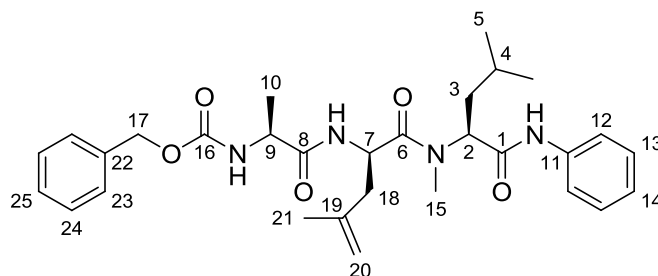
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -112.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

Schmelzpunkt: M.p. 70–73 °C.

HRMS (C₃₃H₄₆N₄O₅): theor. [M–PhNH]⁺: 486.2962; gemessen: 486.2989.

4.3.83 (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-alanyl-(*R*)-(2-methylallyl)-glycyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinanilid ((*S,R,S*)-**119**)

Gemäß AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamidenolaten) wurden 193 mg des Tripeptids (*S,S*)-**111** (0.40 mmol) mit 58 mg 2-Methylallyl-ethyl-carbonat (0.40 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 80 mg des Allylierungsprodukts (*S,R,S*)-**119** (verunreinigt, <0.37 mmol, <38 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten. Die Diastereoselektivität betrug >77% (HPLC) zugunsten des (*S,R,S*)-Isomers. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte nach AAV 10 (Totalhydrolyse/Derivatisierung von Aminosäuren und Peptiden zur GC-Analyse).



Hauptdiastereomer (*S,R,S*)-**119**, >77 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.90 (d, ³J_{5,4} = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 0.96 (d, ³J_{5',4} = 6.6 Hz, 3 H, 5'-H), 1.33 (d, ³J_{10,9} = 7.1 Hz, 3 H, 10-H), 1.46 (m, 1 H, 4-H), 1.67 (ddd, ²J_{3a,3b} = 14.6 Hz, ³J_{3a,2} = 10.2 Hz, ³J_{3a,4} = 4.5 Hz, 1 H, 3-H_a), 1.78 (s, 3 H, 21-H), 1.95 (ddd, ²J_{3b,3a} = 14.6 Hz, ³J_{3b,2} = 9.6 Hz, ³J_{3b,4} = 5.3 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.32–2.48 (m, 2 H, 18-H), 3.09 (s, 3 H, 15-H), 4.35 (m, 1 H, 9-H), 4.80 (m, 1 H, 7-H), 4.81 (s, 1-H, 20-H_a), 4.86 (m, 1 H, 20-H_b), 4.92–5.17 (m, 2 H, 17-H), 5.30 (dd, ³J_{2,3a} = 9.9 Hz, ³J_{2,3b} = 5.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.50 (d, ³J_{NH,9} = 6.6 Hz, 1 H, NH₂), 7.03 (t, ³J_{14,13} = 7.4 Hz, 1 H, 14-H), 7.14 (bs, 1 H, NH_{DHLeu}), 7.20–7.38 (m, 7 H, H_{Ar}), 7.67 (d, ³J_{12,13} = 7.6 Hz, 2 H, 12-H), 8.56 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

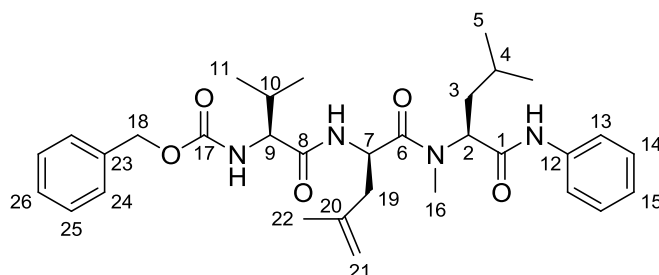
δ = 18.5 (q, C-10), 21.6 (q, C-21), 22.0 (q, C-5), 23.3 (q, C-5'), 24.8 (d, C-4), 31.0 (q, C-15), 36.2 (t, C-3), 39.8 (t, C-18), 48.2 (d, C-7), 50.2 (d, C-9), 56.0 (d, C-2), 67.0 (t, C-17), 115.1 (t, C-20), 120.1 (d, C-12), 124.0 (d, C-14), 128.0 (d, C-23), 128.1 (d, C-25), 128.5 (d, C-24), 128.7 (d, C-13), 136.1 (s, C-22), 138.2 (s, C-19), 139.6 (s, C-11), 155.9 (s, C-16), 168.7 (s, C-6), 173.1 (s, C-1), 173.4 (s, C-8).

HPLC (Reprosil, Hexan/*i*PrOH = 9:1 → 7:3, 40 min, 1 mL/min, 252 nm):

(*S,R,S*)-**119**: t_R = 39.69' (77 %).

4.3.84 (*S*)-*N*-Benzyloxycarbonyl-valyl-(*R*)-(2-methylallyl)-glycyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinanilid ((*S,R,S*)-**120**)

Gemäß AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamidenolaten) wurden 204 mg des Tripeptids (*S,S*)-**112** (0.40 mmol) mit 58 mg 2-Methylallyl-ethyl-carbonat (0.40 mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 80 mg des Allylierungsprodukts (*S,R,S*)-**120** (verunreinigt, <0.14 mmol, <38 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten. Die Diastereoselektivität betrug >80 % (HPLC) zugunsten des (*S,R,S*)-Isomers. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte nach AAV 10 (Totalhydrolyse/Derivatisierung von Aminosäuren und Peptiden zur GC-Analyse).



Hauptdiastereomer (*S,R,S*)-**120**, >80 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.80–1.10 (m, 12 H, 5-H, 11-H), 1.47 (m, 1 H, 4-H), 1.69 (m, 1 H, 3-H_a), 1.78 (s, 3 H, 22-H), 1.93 (m, 1 H, 3-H_b), 2.19 (m, 1 H, 10-H), 2.32–2.55 (m, 2 H, 19-H), 3.09 (s, 3 H, 16-H), 4.14 (dd, ³J_{9,NH} = 7.7 Hz, ³J_{9,10} = 5.3 Hz, 1 H, 9-H), 4.75–4.92 (m, 3 H, 7-H, 21-H), 4.98–5.15 (m, 2 H, 18-H), 5.30–5.45 (m, 2 H, 2-H, NH_Z), 6.91 (d, ³J_{NH,7} = 5.1 Hz, 1 H, NH_{DHLeu}), 7.04 (m, 1 H, H_{Ar}), 7.20–7.38 (m, 7 H, H_{Ar}), 7.66 (m, 2 H, H_{Ar}), 8.49 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

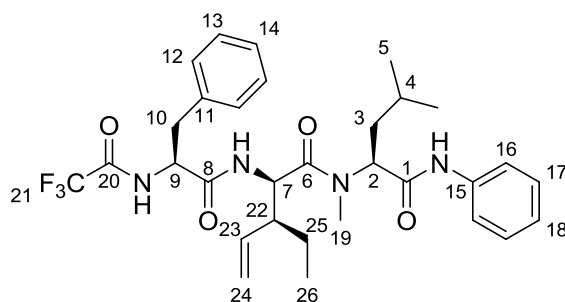
δ = 17.3 (q, C-11), 19.2 (q, C-11'), 21.6 (q, C-5), 21.9 (q, C-22), 23.3 (q, C-5'), 24.9 (d, C-4), 30.8 (d, C-10), 31.0 (q, C-16), 36.1 (t, C-3), 39.7 (t, C-19), 48.1 (t, C-7), 56.0 (d, C-2), 59.9 (d, C-9), 67.1 (t, C-18), 115.2 (d, C-21), 120.1 (d, C-13), 124.0 (d, C-15), 128.0 (d, C-24), 128.2 (d, C-26), 128.5 (d, C-25), 128.7 (C-14), 136.1 (s, C-23), 137.8 (C-12), 139.5 (s, C-20), 156.3 (s, C-17), 168.7 (s, C-6), 172.0 (s, C-8), 173.3 (s, C-1).

HPLC (Reposil, Hexan/*i*PrOH = 9:1 → 7:3, 40 min, 1 mL/min, 252 nm):

(*S,R,S*)-**120**: t_R = 23.93' (80 %).

4.3.85 (*S*)-*N*-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(*2R,3S*)-(1-ethylallyl)-glycyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinylid ((*S,2R,3S,S*)-**121_v**)

In Anlehnung an AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamid-enolaten) wurden 208 mg des Tripeptids (*S,S*)-**106** (0.40 mmol) mit 58 mg des Allylbenzoats (*S*)-**30** (0.40 mmol, 97 % *ee*) umgesetzt. Als Katalysator wurde 5 mol% [*p*-CymolRuCl₂]₂ und als Ligand 10 mol% PPh₃ verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 150 mg des verzweigten Allylierungsprodukts (*S,2R,3S,S*)-**121_v** (0.26 mmol, 64 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug 97:3 (HPLC) zugunsten des (*S,2R,3S,S*)-Isomers.



Hauptdiastereomer (*S,2R,3S,S*)-**121_v**, 97 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.79 (t, ³J_{26,25} = 7.4 Hz, 3 H, 26-H), 0.89 (d, ³J_{5,4} = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 0.96 (d, ³J_{5',4} = 6.7 Hz, 3 H, 5'-H), 1.22–1.52 (m, 3 H, 4-H, 25-H), 1.66 (ddd, ²J_{3a,3b} = 14.5 Hz, ³J_{3a,2} = 10.1 Hz, ³J_{3a,4} = 4.5 Hz, 1 H, 3-H_a), 1.90 (ddd, ²J_{3b,3a} = 14.8 Hz, ³J_{3b,2} = 9.8 Hz, ³J_{3b,4} = 5.5 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.12 (dddd, ³J_{22,23} = 10.7 Hz, ³J_{22,7} = ³J_{22,25a} = 8.3 Hz, ³J_{22,25b} = 3.0 Hz, 1 H, 22-H), 3.08 (s, 3 H, 19-H), 3.10–3.20 (m, 2 H, 10-H), 4.63 (dd, ³J_{7,22} = ³J_{7,NH} = 7.4 Hz, 1 H, 7-H), 4.77 (ddd, ³J_{9,10a} = ³J_{9,NH} = 7.8 Hz, ³J_{9,10b} = 6.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.01 (dd, ³J_{24cis,23} = 17.0 Hz, ²J_{24cis,24trans} = 1.2 Hz, 1 H, 24-H_{cis}), 5.11 (dd, ³J_{24trans,23} = 10.2 Hz, ²J_{24trans,24cis} = 1.5 Hz,

^1H , 24- H_{trans}), 5.27 (dd, $^3J_{2,3a} = 10.0$ Hz, $^3J_{2,3b} = 5.4$ Hz, 1 H, 2-H), 5.47 (ddd, $^3J_{23,24\text{cis}} = 17.0$ Hz, $^3J_{23,24\text{trans}} = ^3J_{23,22} = 9.9$ Hz, 1 H, 23-H), 6.71 (d, $^3J_{\text{NH},7} = 6.9$ Hz, 1 H, NH), 7.08 (m, 1 H, H_{Ar}), 7.18 (m, 2 H, H_{Ar}), 7.25–7.33 (m, 5 H, H_{Ar}), 7.36 (d, $^3J_{\text{NH},9} = 6.9$ Hz, 1 H, NH_{TFA}), 7.55 (m, 2 H, H_{Ar}), 8.28 (s, 1 H, NH_{Ph}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 11.4$ (q, C-26), 21.5 (q, C-5), 22.8 (t, C-25), 23.3 (q, C-5'), 24.6 (d, C-4), 31.4 (q, C-19), 36.3 (t, C-3), 38.4 (t, C-10), 48.3 (d, C-22), 53.2 (d, C-7), 54.5 (d, C-9), 56.2 (d, C-2), 115.5 (q, $^1J_{21,\text{F}} = 288$ Hz, C-21), 119.3 (t, C-24), 120.0 (d, C-16), 124.3 (d, C-18), 127.5 (d, C-14), 128.8 (d, C-13), 128.9 (d, C-17), 129.1 (d, C-12), 135.3 (s, C-11), 135.7 (d, C-23), 137.8 (s, C-15), 156.7 (q, $^2J_{20,\text{F}} = 38.1$ Hz, C-20), 168.3 (s, C-8), 170.0 (s, C-6), 172.8 (s, C-1).

HPLC (Reprosil, Hexan/*i*PrOH = 9:1 \rightarrow 7:3, 40 min, 1 mL/min, 252 nm):

121_v : $t_{\text{R}}(S,2S,3S,S) = 13.03'$ (3 %), $t_{\text{R}}(S,2R,3S,S) = 18.67'$ (97 %).

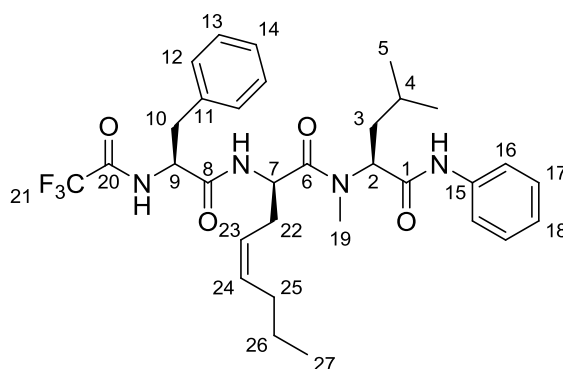
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -96.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Schmelzpunkt: M.p. 65–69 °C.

HRMS ($\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$): theor. $[\text{M}-\text{PhNH}]^+$: 496.2423; gemessen: 496.2412.

4.3.86 (S)-N-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(R)-(2-(Z)-hexenyl)-glycyl-(S)-N-methyl-leucin-anilid ((S,R,S,Z)-123_I)

In Anlehnung AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamidenolaten) wurden 208 mg des Tripeptids (S,S)-**106** (0.40 mmol) mit 95 mg des Allylphosphats (Z)-**122** (0.40 mmol) umgesetzt. Als Katalysator wurde 5 mol% [*p*-CymolRuCl₂]₂ und als Ligand 10 mol% PPh₃ verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 114 mg des linearen, (Z)-konfigurierten Allylierungsprodukts (S,R,S,Z)-**123_I** (0.19 mmol, 47 % d. Th.) als farbloses Harz erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug 98:2 (HPLC) zugunsten des (S,R,S)-Isomers.



Hauptdiastereomer (S,R,S,Z)-**123_I**, 98 %:

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.90$ (d, $^3J_{5,4} = 6.6$ Hz, 3 H, 5-H), 0.91 (t, $^3J_{27,26} = 7.3$ Hz, 3 H, 27-H), 0.96 (d, $^3J_{5',4} = 6.7$ Hz, 3 H, 5'-H), 1.37 (m, 2 H, 26-H), 1.44 (m, 1 H, 4-H), 1.65 (ddd, $^2J_{3a,3b} = 14.5$ Hz, $^3J_{3a,2} = 9.7$ Hz, $^3J_{3a,4} = 4.5$ Hz, 1 H, 3- H_a), 1.90 (ddd, $^2J_{3b,3a} = 14.3$ Hz, $^3J_{3b,4} = 8.2$ Hz, $^3J_{3b,2} = 4.7$ Hz, 1 H, 3- H_b), 1.96 (dtd, $^3J_{25,24} = 7.1$ Hz, $^3J_{25,26} = 6.8$ Hz, $^4J_{25,23} = 1.3$ Hz, 2 H, 25-H), 2.23–2.38 (m, 2 H, 22-H), 3.04 (s, 3 H, 19-H), 3.06 (m, 1 H,

10-H_a), 3.17 (dd, $^2J_{10b,10a} = 13.7$ Hz, $^3J_{10b,9} = 5.6$ Hz, 1 H, 10-H_b), 4.67 (td, $^3J_{7,22} = ^3J_{7,NH} = 6.7$ Hz, 1 H, 7-H), 4.73 (ddd, $^3J_{9,10a} = ^3J_{9,NH} = 7.7$ Hz, $^3J_{9,10b} = 6.0$ Hz, 1 H, 9-H), 5.12 (dt, $^3J_{24,23} = 10.8$ Hz, $^3J_{24,25} = 7.3$ Hz, 1 H, 24-H), 5.25 (dd, $^3J_{2,3a} = 9.7$ Hz, $^3J_{2,3b} = 5.8$ Hz, 1 H, 2-H), 5.55 (dt, $^3J_{23,24} = 10.8$ Hz, $^3J_{23,22} = 7.4$ Hz, 1 H, 23-H), 6.43 (d, $^3J_{NH,7} = 6.0$ Hz, 1 H, NH_{Peptid}), 7.01 (m, 1 H, H_{Ar}), 7.18–7.22 (m, 2 H, H_{Ar}), 7.25–7.35 (m, 6 H, H_{Ar}, NH_{TFA}), 7.54–7.56 (m, 2 H, H_{Ar}), 8.23 (s, 1 H, NH_{Ph}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 13.7$ (q, C-27), 21.8 (q, C-5), 22.6 (t, C-26), 23.2 (q, C-5'), 24.8 (d, C-4), 29.3 (t, C-25), 29.5 (t, C-22), 31.1 (q, C-19), 36.2 (t, C-3), 38.5 (t, C-10), 50.0 (d, C-7), 54.4 (d, C-9), 56.1 (d, C-2), 115.5 (q, $^1J_{21,F} = 288$ Hz, C-21), 119.9 (d, C-16), 121.8 (d, C-24), 124.3 (d, C-18), 127.5 (d, C-14), 128.8/128.9 (d, C-13, C-17), 129.2 (d, C-12), 134.8 (d, C-23), 135.2 (s, C-11), 137.8 (s, C-15), 156.7 (q, $^2J_{20,F} = 37.7$ Hz, C-20), 168.3 (s, C-8), 169.4 (s, C-6), 172.8 (s, C-1).

Nebendiastereomer (*S,S,S,Z*)-**123**_i, 2 %:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale):

$\delta = 3.08$ (s, 3 H, 19-H), 4.86 (ddd, $^3J_{9,10a} = 7.6$ Hz, $^3J_{9,NH} = ^3J_{9,10b} = 6.2$ Hz, 1 H, 9-H), 6.57 (d, $^3J_{NH,7} = 7.8$ Hz, 1 H, NH).

HPLC (Reposil, Hexan/*i*PrOH = 9:1 → 7:3, 40 min, 1 mL/min, 254 nm):

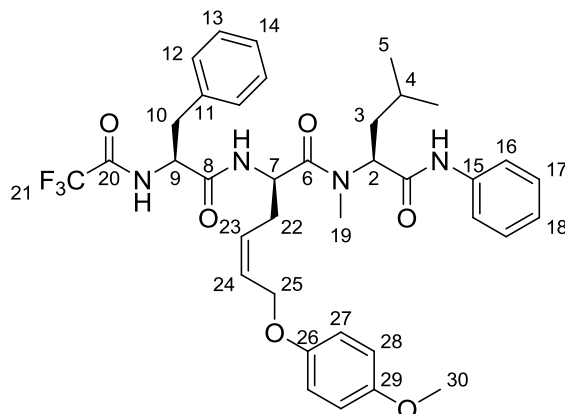
123_i: $t_R(S,S,S,Z) = 16.12'$ (2 %), $t_R(S,R,S,Z) = 21.40'$ (98 %).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -98.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃).

HRMS (C₃₂H₄₁F₃N₄O₄): theor. $[M-\text{PhNH}]^+$: 510.2574; gemessen: 510.2563.

4.3.87 (*S*)-*N*-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(*R*)-(4-(4-methoxyphenoxy)-2-(*Z*)-butenyl)-glycyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinanilid ((*S,R,S,Z*)-**124**_i)

In Anlehnung an AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamid-enolaten) wurden 208 mg des Tripeptids (*S,S*)-**106** (0.40 mmol) mit 132 mg des Allylphosphats (*Z*)-**14** (0.40 mmol) umgesetzt. Als Katalysator wurde 5 mol% [*p*-CymolRuCl₂]₂ und als Ligand 10 mol% PPh₃ verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 139 mg des linearen, (*Z*)-konfigurierten Allylierungsprodukts (*S,R,S,Z*)-**124**_i (0.20 mmol, 50 % d. Th.) als farbloses Harz erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug 98:2 (HPLC) zugunsten des (*S,R,S,Z*)-Isomers.



Hauptdiastereomer (*S,R,S,Z*)-**124**, 98 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.89 (d, ³J_{5,4} = 6.6 Hz, 3 H, 5-H), 0.95 (d, ³J_{5',4} = 6.7 Hz, 3 H, 5'-H), 1.43 (m, 1 H, 4-H), 1.66 (ddd, ²J_{3a,3b} = 14.6 Hz, ³J_{3a,2} = 10.0 Hz, ³J_{3a,4} = 4.8 Hz, 1 H, 3-H_a), 1.90 (ddd, ²J_{3b,3a} = 14.6 Hz, ³J_{3b,4} = 9.4 Hz, ³J_{3b,2} = 5.5 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.37–2.54 (m, 2 H, 22-H), 3.04 (s, 3 H, 19-H), 3.06–3.12 (m, 2 H, 10-H), 3.77 (s, 3 H, 30-H), 4.41 (ddd, ²J_{25a,25b} = 12.0 Hz, ³J_{25a,24} = 6.3 Hz, ⁴J_{25a,23} = 0.8 Hz, 1 H, 25-H_a), 4.49 (ddd, ²J_{25b,25a} = 11.8 Hz, ³J_{25b,24} = 6.5 Hz, ⁴J_{25b,23} = 1.1 Hz, 1 H, 25-H_b), 4.68 (ddd, ³J_{7,22a} = ³J_{7,NH} = 7.6 Hz, ³J_{7,22b} = 6.2 Hz, 1 H, 7-H), 4.74 (ddd, ³J_{9,10a} = ³J_{9,NH} = 7.1 Hz, ³J_{9,10b} = 7.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.28 (dd, ³J_{2,3a} = 10.0 Hz, ³J_{2,3b} = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.46 (dt, ³J_{23,24} = 10.7 Hz, ³J_{23,22} = 8.3 Hz, 1 H, 23-H), 5.89 (dt, ³J_{24,23} = 11.4 Hz, ³J_{24,25} = 6.3 Hz, 1 H, 24-H), 6.80–6.95 (m, 4 H, 27-H, 28-H), 7.01 (d, ³J_{NH,7} = 5.8 Hz, 1 H, NH_{peptid}), 7.04–7.14 (m, 3 H, H_{Ar}), 7.20–7.35 (m, 6 H, H_{Ar}, NH_{TFA}), 7.54–7.56 (m, 2 H, H_{Ar}), 8.29 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 21.7 (q, C-5), 23.2 (q, C-5'), 24.9 (d, C-4), 29.8 (t, C-22), 31.1 (q, C-19), 36.0 (t, C-3), 38.4 (t, C-10), 49.6 (d, C-7), 54.4 (d, C-9), 55.7 (q, C-30), 56.1 (d, C-2), 64.4 (t, C-25), 114.9 (d, C-28), 115.5 (q, ¹J_{21,F} = 288 Hz, C-21), 116.0 (d, C-27), 119.9 (d, C-16), 124.3 (d, C-18), 127.5 (d, C-14), 127.7 (d, C-23), 128.8/128.9 (d, C-13, C-17), 129.2 (d, C-12), 129.4 (d, C-24), 135.1 (s, C-11), 137.9 (s, C-15), 152.2 (s, C-26), 154.5 (s, C-30), 156.6 (q, ²J_{20,F} = 37.6 Hz, C-20), 168.2 (s, C-8), 169.4 (s, C-6), 172.3 (s, C-1).

HPLC (Reprosil, Hexan/*i*PrOH = 9:1 → 7:3, 40 min, 1 mL/min, 254 nm):

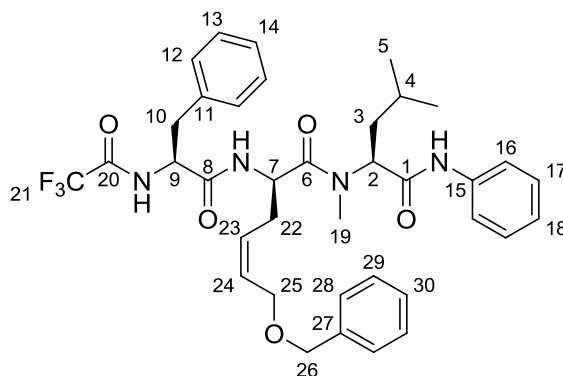
124: t_R(*S,S,S,Z*) = 35.68' (2 %), t_R(*S,R,S,Z*) = 40.11' (98 %).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -90.4 ° (c = 1.0, CHCl₃).

HRMS (C₃₇H₄₃F₃N₄O₆): theor. [M-PhNH]⁺: 604.2629; gemessen: 604.2627.

4.3.88 (*S*)-*N*-Trifluoracetyl-phenylalanyl-(*R*)-(4-benzyloxy-2-(*Z*)-butenyl)-glycyl-(*S*)-*N*-methyl-leucinanilid ((*S,R,S,Z*)-**125**)

In Anlehnung an AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamid-enolaten) wurden 208 mg des Tripeptids (*S,S*)-**106** (0.40 mmol) mit 126 mg des Allylphosphats (*Z*)-**16** (0.40 mmol) umgesetzt. Als Katalysator wurde 5 mol% [*p*-CymolRuCl₂]₂ und als Ligand 10 mol% PPh₃ verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 98 mg des linearen, (*Z*)-konfigurierten Allylierungsprodukts (*S,R,S,Z*)-**125**₁ (0.14 mmol, 36 % d. Th.) als farbloses Harz erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug 94:6 (HPLC) zugunsten des (*S,R,S,Z*)-Isomers.



Hauptdiastereomer (*S,R,S,Z*)-**125**, 94 %:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.93 (d, ³J_{5,4} = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 0.97 (d, ³J_{5',4} = 6.6 Hz, 3 H, 5'-H), 1.46 (m, 1 H, 4-H), 1.67 (ddd, ²J_{3a,3b} = 14.6 Hz, ³J_{3a,2} = 9.9 Hz, ³J_{3a,4} = 4.3 Hz, 1 H, 3-H_a), 1.96 (ddd, ²J_{3b,3a} = 14.4 Hz, ³J_{3b,4} = 9.2 Hz, ³J_{3b,2} = 4.7 Hz, 1 H, 3-H_b), 2.30 (ddd, ²J_{22a,22b} = 13.7 Hz, ³J_{22a,23} = ³J_{22a,7} = 5.7 Hz, 1 H, 22-H_a), 2.63 (ddd, ²J_{22b,22a} = 13.4 Hz, ³J_{22b,23} = ³J_{22b,7} = 9.7 Hz, 1 H, 22-H_b), 3.03 (s, 3 H, 19-H), 2.96–3.12 (m, 2 H, 10-H), 3.92 (dd, ³J_{25a,25b} = 11.2 Hz, ³J_{25a,24} = 6.6 Hz, 1 H, 25-H_a), 4.11 (m, 1 H, 25-H_b), 4.20 (ddd, ³J_{9,NH} = 6.8 Hz, ³J_{9,10a} = ³J_{7,10b} = 6.5 Hz, 1 H, 9-H), 4.48 (m, 1 H, 7-H), 4.52 (d, ²J_{26a,26b} = 11.2 Hz, 1 H, 26-H_a), 4.60 (d, ²J_{26b,26a} = 11.2 Hz, 1 H, 26-H_b), 5.37 (dd, ³J_{2,3a} = 10.4 Hz, ³J_{2,3b} = 5.1 Hz, 1 H, 2-H), 5.54 (ddd, ³J_{23,24} = 11.4 Hz, ³J_{23,22b} = 10.6 Hz, ³J_{23,22a} = 6.6 Hz, 1 H, 23-H), 5.90 (ddd, ³J_{24,23} = 11.0 Hz, ³J_{24,25a} = ³J_{24,25b} = 6.5 Hz, 1 H, 24-H), 7.01–7.09 (m, 4 H, H_{Ar}), 7.20–7.30 (m, 4 H, H_{Ar}, NH_{peptid}), 7.32–7.35 (m, 2 H, H_{Ar}), 7.38–7.43 (m, 2 H, H_{Ar}), 7.44–7.48 (m, 3 H, H_{Ar}, NH_{TFA}), 7.54–7.56 (m, 2 H, H_{Ar}), 8.26 (s, 1 H, NH_{Ph}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 21.6 (q, C-5), 23.3 (q, C-5'), 25.0 (d, C-4), 29.3 (t, C-22), 31.1 (q, C-19), 35.9 (t, C-3), 37.7 (t, C-10), 49.6 (d, C-7), 54.0 (d, C-9), 56.0 (d, C-2), 64.8 (t, C-25), 73.6 (t, C-26), 115.5 (q, ¹J_{21,F} = 288.2 Hz, C-21), 119.9 (d, C-16), 124.2 (d, C-18), 127.3 (d, C-14), 128.5 (d, C-23), 128.6 (d, C-13, C-28), 128.8 (d, C-17, C-29), 129.2 (d, C-30), 129.3 (d, C-12), 129.8 (d, C-24), 135.0 (s, C-11), 136.8 (s, C-27), 138.0 (s, C-15), 156.2 (q, ²J_{20,F} = 37.5 Hz, C-20), 168.5 (s, C-8), 169.6 (s, C-6), 172.6 (s, C-1).

HPLC (Reprosil, Hexan/*i*PrOH = 9:1 → 7:3, 40 min, 1 mL/min, 252 nm):

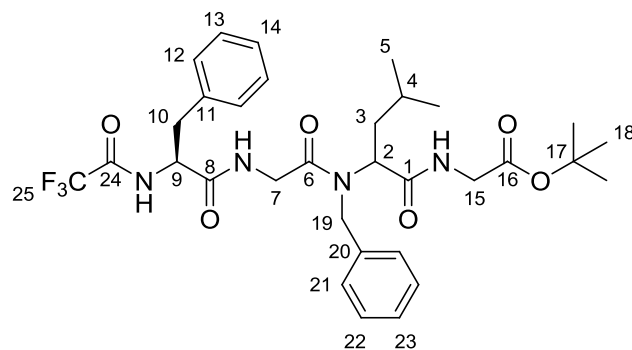
125: t_R(*S,S,S,Z*) = 26.48' (6 %), t_R(*S,R,S,Z*) = 30.44' (94 %).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -90.0 ° (c = 1.0, CHCl₃).

HRMS (C₃₇H₄₃F₃N₄O₅): theor. [M-PhNH]⁺: 588.2680; gemessen: 588.2733.

4.3.89 (*S*)-*N*-Trifluoracetyl-phenylalanyl-glycyl-(*R/S*)-*N*-benzyl-leucyl-glycin-*tert*-butylester ((*S,S*)-**126** und (*S,R*)-**126**)

In einer Ugi-Reaktion wurden 1.59 g (*S*)-*N*-TFA-phenylalanyl-glycin ((*S*)-**103**, 5.00 mmol) mit 536 mg Benzylamin (5.00 mmol), 431 mg Isovaleraldehyd (5.00 mmol) und 706 mg 2-Isocyanoessigsäure-*tert*-butylester (5.00 mmol) umgesetzt. Dazu wurden die einzelnen Komponenten nacheinander bei 0 °C in 5 ml MeOH gelöst und 16 h bei RT gerührt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in DCM aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lösung, 1 M KHSO₄-Lösung und entionisiertem Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE/EA = 8:2 → 1:1). Es wurden 2.70 g des Tetrapeptids **126** (4.26 mmol, 87 % d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten (HPLC: dr = 54:46).



Diastereomerengemisch (*S,S*)-**126** und (*S,R*)-**126** (dr = 54:46):

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

δ = 0.60–0.85 (m, 6 H, 5-H, 5-H'), 1.40–1.55 (m, 2 H, 4-H, 3-H_a), 1.44–1.48 (s, 9 H, 18-H), 1.87 (m, 1 H, 3-H_b), 3.05–3.25 (m, 2 H, 10-H), 3.43–3.80 (m, 2 H, 15-H), 3.80–4.20 (m, 2 H, 7-H), 4.62 (s, 2 H, 19-H), 4.82 (ddd, $^3J_{9,10a} = ^3J_{9,10a} = ^3J_{9,\text{NH}} = 6.9$ Hz, 1 H, 9-H), 5.10 (m, 1 H, 2-H), 6.70 (m, 1 H, NH_{Gly}), 6.93 (m, 1 H, NH_{Gly}), 7.16–7.40 (m, 11 H, H_{Ar} , NH_{TFA}).

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

δ = 22.3/22.3 (q, C-5), 22.6/22.6 (q, C-5'), 25.1 (d, C-4), 28.0 (q, C-18), 37.0/37.1 (t, C-3), 38.6 (t, C-10), 41.8 (t, C-7), 42.1/42.1 (t, C-15), 47.9/48.0 (t, C-19), 54.4 (d, C-9), 56.3/56.4 (d, C-2), 82.3 (s, C-17) 115.6 (q, $^1J_{25,\text{F}} = 287$ Hz, C-25), 126.0 (d, C-23), 127.4 (d, C-14), 127.7 (d, C-21), 128.7 (d, C-13), 128.9 (d, C-22), 129.2 (d, C-12), 135.1/135.2 (s, C-11), 136.1/136.2 (s, C-20), 156.6 (q, $^2J_{24,\text{F}} = 38.0$ Hz, C-24), 168.7 (s, C-8), 169.0/169.1 (s, C-6), 170.0/170.1, 170.2 (s, C-1, C-16).

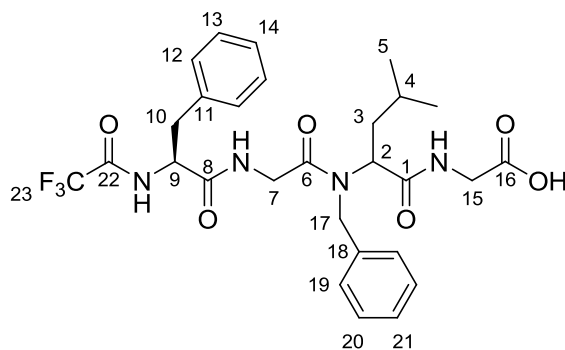
Schmelzpunkt: M.p. 78–80 °C.

HRMS($\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 635.3051, gemessen: 635.3055.

Elementaranalyse ($\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$): theor.: C 60.56, H 6.51, N 8.83; gemessen: C 60.36, H 6.28, N 8.86.

4.3.90 (*S*)-*N*-Trifluoroacetyl-phenylalanyl-glycyl-(*R/S*)-*N*-benzyl-leucyl-glycin ((*S,S*)-**127** und (*S,R*)-**127**)

Zu einer Lösung von 1.30 g Tetrapeptid-*tert*-butylester **126** (2.00 mmol, dr = 49:51) und 581 mg Triethylsilan (5.00 mmol) in 5 ml DCM wurde bei 0 °C 2.97 g Trifluoressigsäure (26.0 mmol) zuge-
tropft. Die Lösung wurde 4 h bei RT gerührt, das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan:EA = 1:1, 1 % AcOH). Es wurden 1.01 g der Tetrapeptidsäure **127** (1.74 mmol, 87 %) als gelbliches Harz erhalten.



Diastereomerengemisch (*S,S*)-**127** und (*S,R*)-**127**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

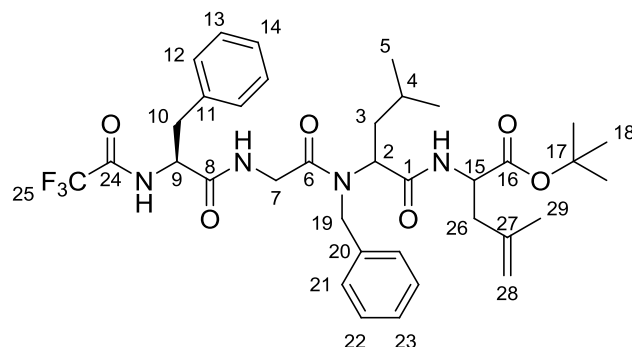
δ = 0.70–0.90 (m, 6 H, 5-H, 5-H'), 1.20–1.65 (m, 2 H, 4-H, 3-H_a), 1.85 (m, 1 H, 3-H_b), 2.85–3.25 (m, 2 H, 10-H), 3.70–4.20 (m, 4 H, 15-H, 7-H), 4.61 (s, 2 H, 17-H), 4.94 (m, 1 H, 9-H), 5.02 (m, 1 H, 2-H), 6.95–7.80 (m, 13 H, H_{Ar}, NH_{TFA}, NH_{Gly}, NH_{GlyOH}); das Signal von COOH lag im Grundrauschen des Spektrums.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 22.2 (q, C-5), 22.6 (q, C-5'), 25.1 (d, C-4), 36.9/37.0 (t, C-3), 38.3/38.3 (t, C-10), 41.1 (t, C-7), 42.1/42.2 (t, C-15), 48.3/48.6 (t, C-17), 54.6 (d, C-9, C-2), 126.1 (d, C-21), 127.3 (d, C-14), 127.9 (d, C-19), 128.7 (d, C-13), 129.0 (d, C-20), 129.2 (d, C-12), 135.2/135.2 (s, C-11), 135.8/136.9 (s, C-18), 170.0/170.8 (s, C-1, C-6, C-8); die Signale von C-22, C-23, C-16 lagen im Grundrauschen des Spektrums und wurden daher nicht angegeben.

4.3.91 (*S*)-*N*-Trifluoroacetyl-phenylalanyl-glycyl-(*R/S*)-*N*-benzyl-leucyl-(*R/S*)-(2-methylallyl)-glycin-*tert*-butylester (**128**)

In Anlehnung an AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamid-enolaten) wurden 254 mg des Tetrapeptids **126** (0.40 mmol, dr = 49:51) mit 58.0 mg 2-Methylallyl-ethyl-carbonat (0.40 mmol) umgesetzt. Als Base wurden 5.0 Äq. LHMDs, als Katalysator 2 mol% 2-Methylallylpalladiumchlorid-Dimer und als Ligand 9 mol% Triphenylphosphin verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 188 mg des Allylierungsprodukts **128** (0.27 mmol, 68 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten. Das Diastereomerenverhältnis betrug 23:26:22:29 (HPLC-UV). Nach AAV 10 (Totalhydrolyse/Derivatisierung von Aminosäuren und Peptiden zur GC-Analyse) betrug das Enantiomerenverhältnis der Dehydroleucine 49:51. Es wurden außerdem 75 mg des Ausgangs-peptids **126** (0.12 mmol, 30 % d. Th., dr = 45:55) reisoliert.

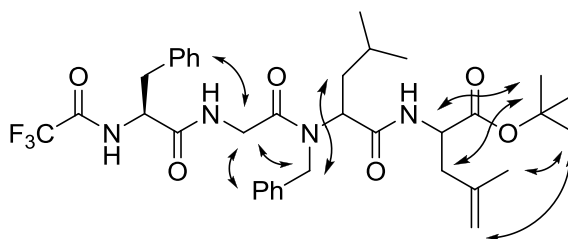


Diastereomerengemisch **128** (dr = 23:26:22:29):

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

δ = 0.77–0.89 (m, 6 H, 5-H, 5-H'), 1.30–1.55 (m, 2 H, 4-H, 3-H_a), 1.44–1.48 (s, 9 H, 18-H), 1.71–1.86 (s, 3 H, 29-H), 1.83 (m, 1 H, 3-H_b), 2.32 (m, 1 H, 26-H_a), 2.50 (m, 1 H, 26-H_b), 3.05–3.15 (m, 2 H, 10-H), 3.85–4.05 (m, 2 H, 7-H), 4.46 (m, 1 H, 15-H), 4.55 (s, 2 H, 19-H), 4.62–4.82 (m, 3 H, 9-H, 28-H), 5.03 (m, 1 H, 2-H), 6.58 (m, 1 H, NH_{DHLeu}), 6.76 (m, 1 H, NH_{Gly}), 7.08–7.38 (m, 11 H, H_{Ar} , NH_{TFA}).

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



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

δ = 21.8 (q, C-29), 22.2 (q, C-5), 22.7 (q, C-5'), 25.1 (d, C-4), 27.9/28.0 (q, C-18), 36.8/37.0 (t, C-3), 38.5 (t, C-10), 40.6 (t, C-26), 42.1/42.1 (t, C-7), 47.8/47.9 (t, C-19), 50.9 (d, C-15), 54.4 (d, C-9), 56.2 (d, C-2), 82.2 (s, C-17), 114.3 (t, C-28), 115.6 (q, $^1J_{25,\text{F}} = 287$ Hz, C-25), 125.9 (d, C-23), 127.4 (d, C-14), 127.7 (d, C-21), 128.8 (d, C-13), 128.9 (d, C-22), 129.2 (d, C-12), 135.1/135.4 (s, C-11), 136.2/136.3 (C-20), 140.7 (s, C-27), 156.6 (q, $^2J_{24,\text{F}} = 38.0$ Hz, C-24), 168.8 (s, C-8), 169.5 (s, C-6), 169.7 (s, C-16), 171.0 (s, C-1).

HPLC (ODH, Hexan/*i*PrOH = 95:5, 40 min, 1 mL/min, 220 nm):

128: $t_{\text{R}} = 18.84'$ (23 %), $t_{\text{R}} = 24.09'$ (26 %), $t_{\text{R}} = 30.60'$ (22 %), $t_{\text{R}} = 34.37'$ (29 %).

Schmelzpunkt: M.p. 72–75 °C.

HRMS($\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$): theor. $[\text{M}+\text{H}]^+$: 689.3520, gemessen: 689.3497.

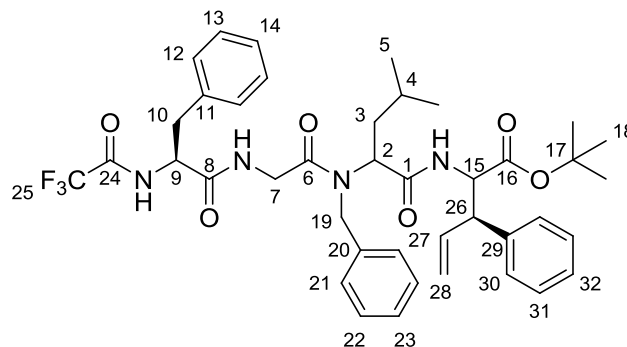
Elementaranalyse ($\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$): theor.: C 62.78, H 6.88, N 8.13; gemessen: C 61.89, H 6.52, N 8.21.

4.3.92 (S)-N-Trifluoroacetyl-phenylalanyl-glycyl-(R/S)-N-benzyl-leucyl-(3R)-(1-phenylallyl)-glycin-tert-butylester (**129_v**)

In Anlehnung an AAV 9 (Pd-katalysierte Allylische Alkylierung von internen Tripeptidamid-enolaten) wurden 254 mg des Tetrapeptids **126** (0.40 mmol, dr = 49:51) mit 71.0 mg (*R*)-1-Phenylallylacetat ((*R*)-**25**, 0.40 mmol) umgesetzt. Als Base wurden 5.0 Äq. LHMDS, als Katalysator 2 mol%

[[*p*-Cymol]RuCl₂]₂ und als Ligand 4 mol% Triphenylphosphin verwendet. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA Gradient) wurden 130 mg des Allylierungsprodukts **129_v** (0.17 mmol, 43 % d. Th.) als farbloser Farbstoff erhalten. Die Regioselektivität betrug 86 % zugunsten der verzweigten Isomere **129_v**, und das Diastereomerenverhältnis 48:3:40:8 (HPLC-UV, LC-MS). Es wurden außerdem 118 mg des Ausgangs-peptids **126** (0.19 mmol, 46 % d. Th., dr = 51:49), sowie 32.0 mg des Allylsubstrates (*R*)-**25** (0.18 mmol, 45 %, 99 % *ee*) reisoliert.

Hauptregioisomer **129_v**, 86 %:

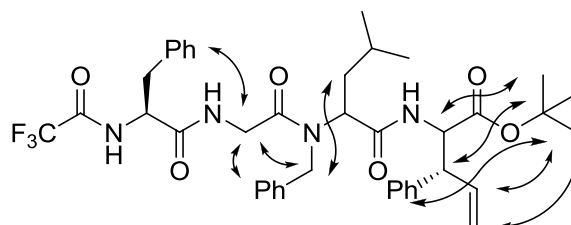


Diastereomerenmischung (48:3:40:8):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.65–0.85 (m, 6 H, 5-H, 5-H'), 1.30–1.55 (m, 2 H, 4-H, 3-H_a), 1.22–1.47 (s, 9 H, 18-H), 1.78 (m, 1 H, 3-H_b), 3.05–3.15 (m, 2 H, 10-H), 3.70 (m, 1 H, 26-H), 3.86–4.05 (m, 2 H, 7-H), 4.48 (s, 2 H, 19-H), 4.68–4.98 (m, 3 H, 9-H, 15-H, 2-H), 5.08–5.24 (m, 2 H, 27-H), 5.90–6.06 (m, 1 H, 24-H), 6.53–6.74 (m, 1 H, NH), 6.73–7.05 (m, 1 H, NH_{Gly}), 7.08–7.38 (m, 16 H, H_{Ar}, NH_{TFA}).

¹H-¹H-NOESY (400 MHz, CDCl₃):



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 22.0/22.1 (q, C-5), 22.7/22.8 (q, C-5'), 25.0 (d, C-4), 27.7/27.9 (q, C-18), 36.9/37.0 (t, C-3), 38.5 (t, C-10), 42.0/42.1 (t, C-7), 47.9/48.1 (t, C-19), 52.3/52.9 (d, C-26), 54.4 (d, C-9), 56.2/56.4 (d, C-2), 56.7/56.8 (d, C-15), 82.0/82.5 (s, C-17), 115.6 (q, ¹J_{25,F} = 288 Hz, C-25), 117.7/118.1 (t, C-28), 125.8/125.9 (d, C-23), 127.1/127.2 (d, C-32), 127.4 (d, C-14), 127.7 (d, C-21), 128.2 (d, C-30), 128.4/128.5 (d, C-31), 128.7/128.7 (d, C-13), 128.9/129.0 (d, C-22), 129.2 (d, C-12), 135.1 (s, C-11), 136.1/136.2 (s, C-20), 136.3/136.5 (s, C-29), 139.1/139.2 (d, C-27), 156.5 (q, ²J_{24,F} = 38.1 Hz, C-24), 168.8/168.9 (s, C-8), 169.7/169.7 (s, C-6), 169.8/169.9 (s, C-16), 169.9/170.0 (s, C-1).

Nebenregioisomer **129_i**, 14 %

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

δ = 2.58 (m, 1 H, 26-H_a), 2.70 (m, 1 H, 26-H_b).

HPLC (Chiracel-OD-H, Hexan/*i*PrOH = 95:5, 40 min, 1 mL/min, 220 nm):

129_v: $t_R = 22.77'$ (49 %), $t_R = 29.53'$ (3 %), $t_R = 32.61'$ (40 %), $t_R = 37.81'$ (8 %).

Schmelzpunkt: M.p. 77–83 °C.

HRMS($C_{41}H_{49}F_3N_4O_6$): theor. $[M+H]^+$: 751.3677, gemessen: 751.3677.

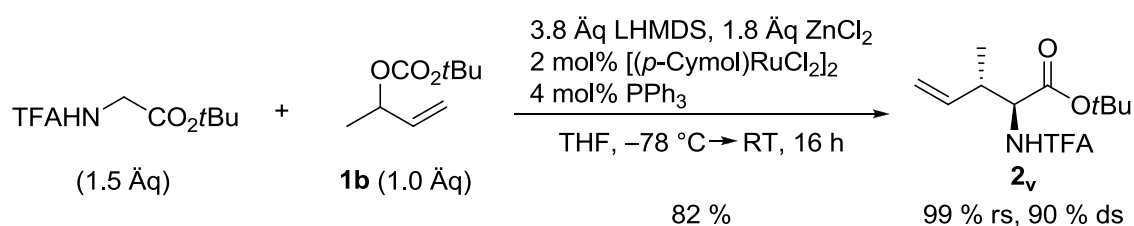
Elementaranalyse ($C_{41}H_{49}F_3N_4O_6$): theor.: C 65.58, H 6.58, N 7.46; gemessen: C 64.59, H 6.38, N 7.24.

5

Zusammenfassung

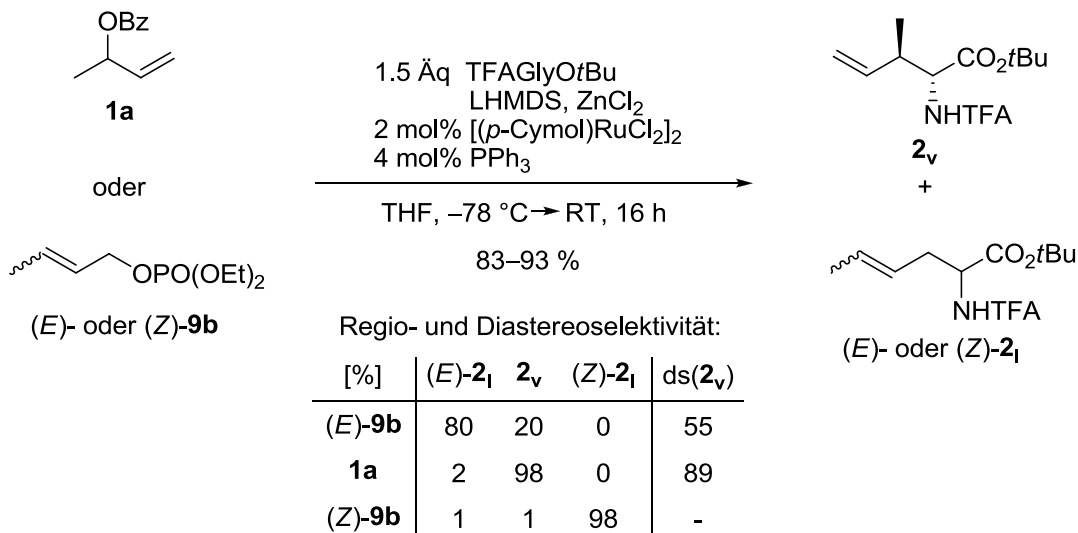
Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung neuer Übergangsmetall-katalysierter Methoden zum Aufbau und zur Modifikation von Aminosäuren und Peptiden. Aufbauend auf den vorhergehenden Arbeiten aus der Gruppe von Prof. Dr. U. Kazmaier auf dem Gebiet von Aminosäure- und Peptidenolaten wurden Untersuchungen zum Einsatz solcher Enolate als Nucleophile in Ruthenium- und Palladium-katalysierten Allylischen Alkylierungen durchgeführt.

Zunächst erfolgte die Entwicklung und Optimierung einer Ruthenium-katalysierten Allylischen Alkylierung von Glycinerenolaten. Der Focus lag dabei auf der regioselektiven (rs) und diastereoselektiven (ds) Umsetzung verzweigter, terminaler Allylsysteme, wie **1b**, mit dem Ziel zu verzweigten Substitutionsprodukten (**2_v**) zu gelangen (Schema 5-1). Zur Optimierung wurden Reaktionsparameter, wie Art und Menge des Katalysators, die Art der Abgangsgruppe am Allylsubstrat sowie die Art der Schutzgruppen am Glycin variiert.



Schema 5-1: Ru-katalysierte Allylische Alkylierung von Zn-chelatisiertem Glycinerenolat.

Weiterhin erfolgten Untersuchungen zur Umsetzung regioisomerer, monosubstituierter Allylsubstrate, wie **1a**, (*E*)-**9b** und (*Z*)-**9b** (Schema 5-2). Hierbei wurde mit dem verwendeten Katalysatorsystem [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂/PPh₃ in allen Fällen eine hohe Regioerretion beobachtet. Verzweigte Substrate führten bevorzugt zu verzweigten Produkten (**2_v**) und lineare Substrate unter Erhalt der Olefineometrie zu linearen Produkten ((*E*)- oder (*Z*)-**2_l**).



Schema 5-2: Regioerretion in Ru-katalysierten Allylischen Alkylierungen.

Mit optisch aktiven, verzweigten Allylsubstraten wurde zudem ein Chiralitätstransfer (CT) beobachtet. Formal erfolgte die Ru-katalysierte Allylische Substitution unter Stereoretention an dem allylischen Chiralitätszentrum. Auf diese Weise konnten verschiedene Alkyl- oder Aryl-substituierte Substrate regio- und stereoselektiv zu den entsprechenden Alkylierungsprodukten umgesetzt werden (Abbildung 5-1).

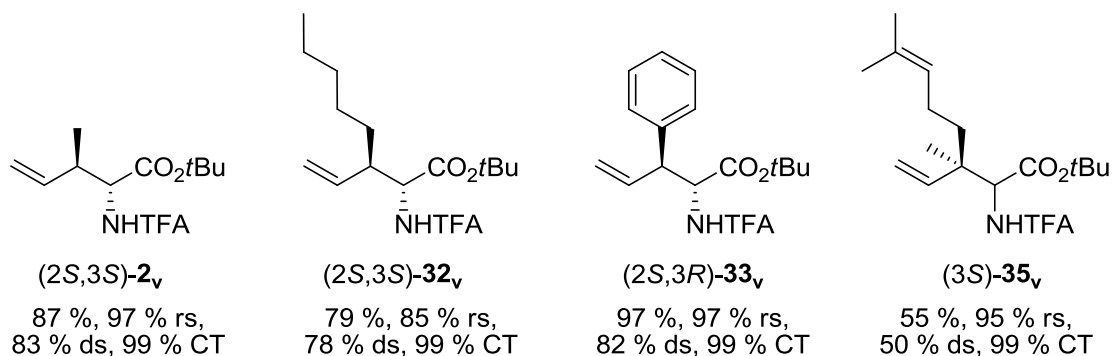
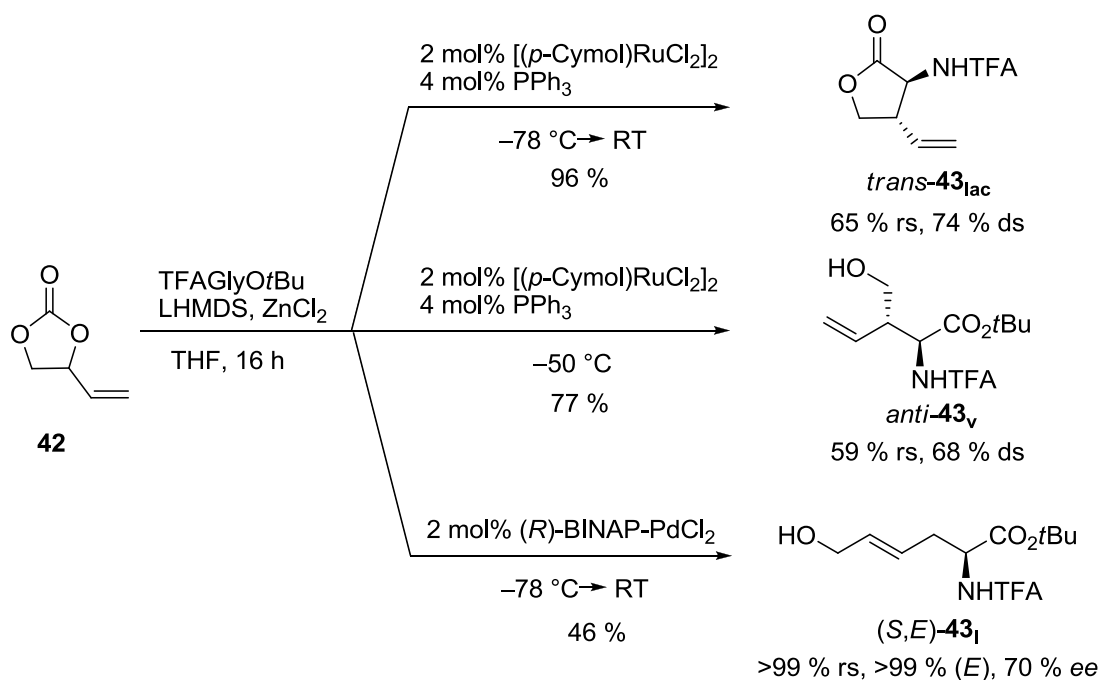


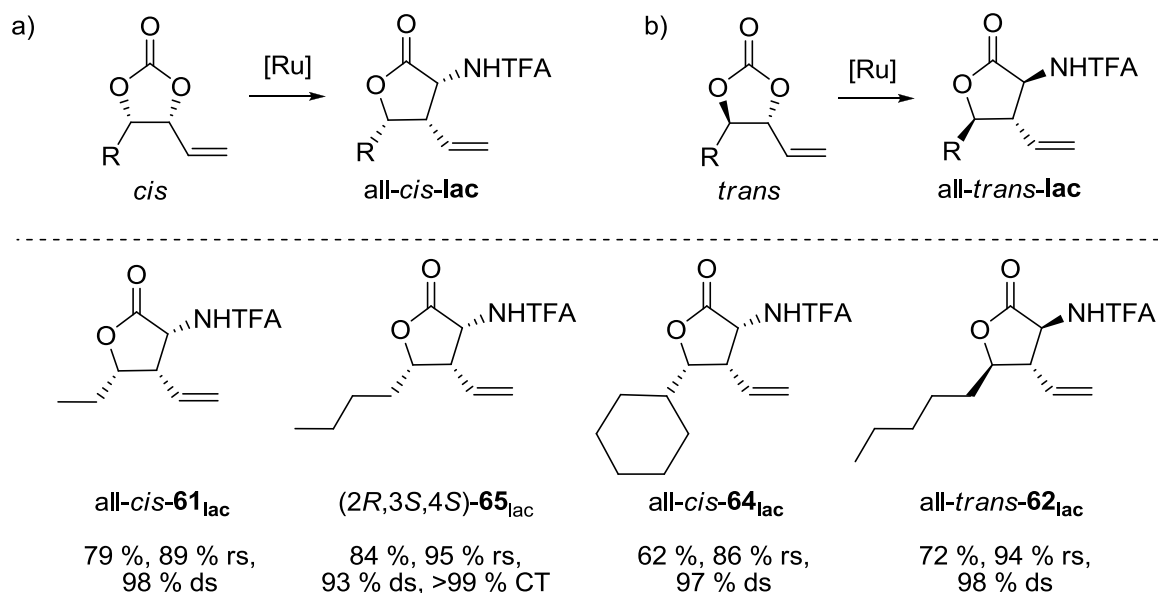
Abbildung 5-1: Chiralitätstransfer in Ru-katalysierten Allylischen Alkylierungen.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden als nächstes cyclische Carbonate, wie **42**, als Substrate in der Allylischen Alkylierung mit Zn-chelatisiertem Glycinerenolat als Nucleophil evaluiert (Schema 5-3). Unter Ruthenium-katalysierten Bedingungen erfolgte die Alkylierung mit moderater Regioelektivität bevorzugt an der substituierten Position des Allylsystems, wohingegen unter Pd-Katalyse der Angriff des Nucleophils ausschließlich an der terminalen Position erfolgte. Bei Verwendung des chiralen Pd-Katalysators (*R*)-BINAP-PdCl₂ konnte zudem eine Stereoinduktion von 70 % *ee* am α -Stereozenrum der ϵ -Hydroxyaminosäure (*S,E*)-**43_l** erreicht werden. Mit dem verzweigten Alkylierungsprodukt **43_v** fand unter den Standardreaktionsbedingungen (-78 °C → RT) im Anschluss an die Allylische Alkylierung eine Lactonisierung zu **43_{lac}** statt.



Schema 5-3: Cyclische Carbonate in Ru- und Pd-katalysierten Allylischen Alkylierungen.

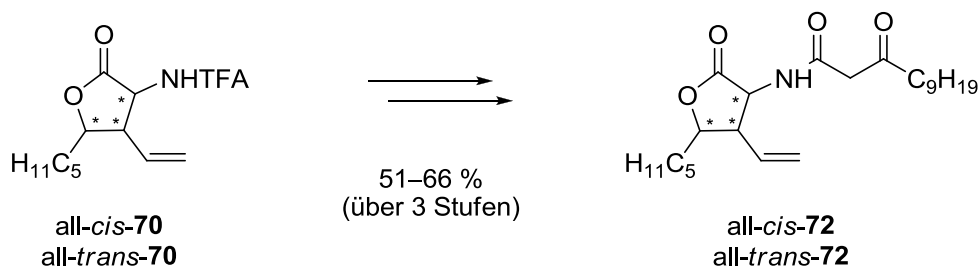
Die Einführung von weiteren Substituenten an den cyclischen Carbonaten resultierte in einer deutlichen Steigerung der Regio- und Diastereoselektivität in der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung, worauf 3,4-disubstituierte Homoserinlactone in guten Ausbeuten erhalten werden konnten (Schema 5-4). Es wurde zudem eine starke Abhängigkeit der Diastereoselektivität von der relativen Konfiguration der cyclischen Carbonate beobachtet. *Cis*-konfigurierte Carbonate lieferten bevorzugt all-*cis*-konfigurierte Lactone, wohingegen die weniger reaktiven *trans*-konfigurierten Carbonate zu all-*trans*-Lactonen führten.



Schema 5-4: *Cis*- und *trans*-konfigurierte cyclische Carbonate in Ru-katalysierten Allylischen Alkylierungen.

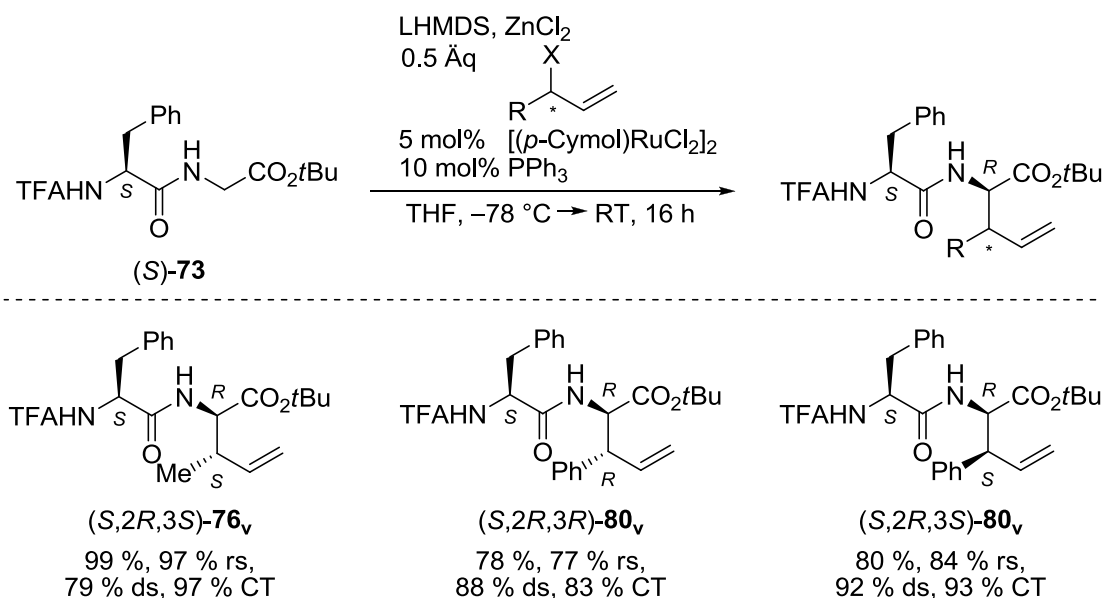
Zur Demonstration des synthetischen Nutzens der Ru-katalysierten Allylischen Alkylierung mit cyclischen Carbonaten wurde mit den so erhaltenen substituierten Homoserinlactonen eine zwei-

stufige Derivatisierung zu ringsubstituierten Analoga des Quorum-Sensing-Aktivators 3O-C12-HSL des pathogenen Erregers *P. aeruginosa* durchgeführt (Schema 5-5).



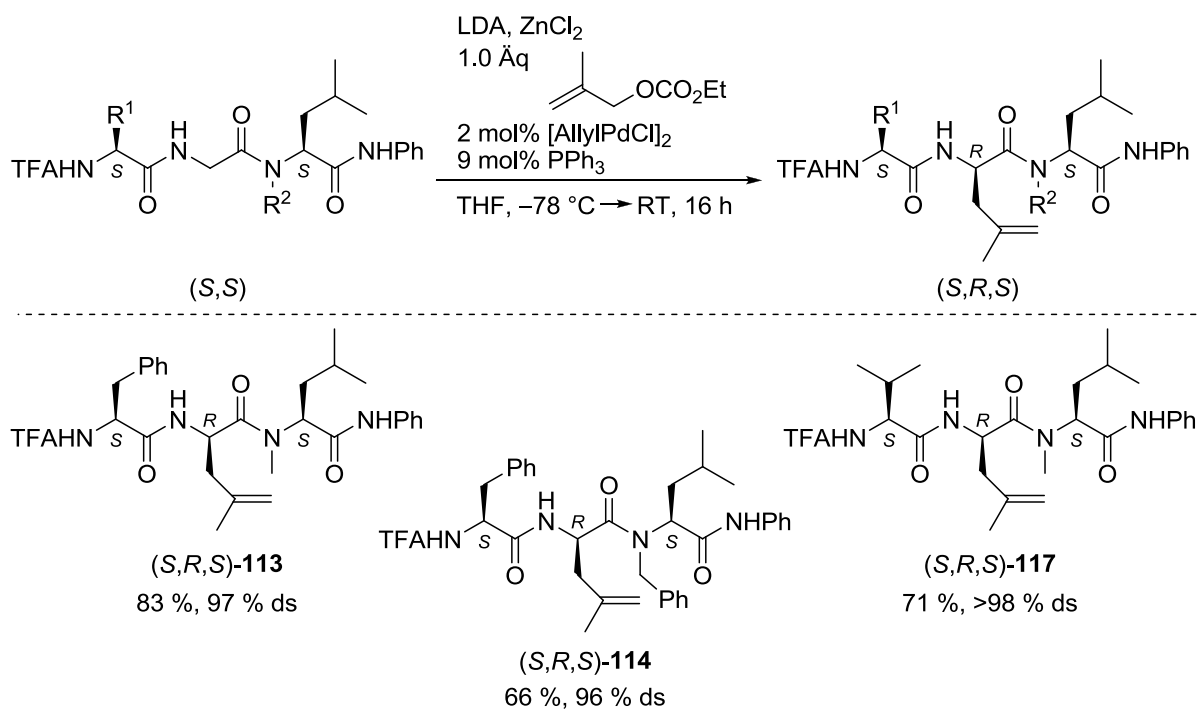
Schema 5-5: Synthese von ringsubstituierten Analoga des Quorum-Sensing-Aktivators 3O-C12-HSL des Bakteriums *P. aeruginosa*.

Als nächstes erfolgte eine Übertragung der Ruthenium-katalysierten Allylischen Alkylierung auf C-terminale Dipeptidesterenolate als Nucleophile (Schema 5-6). Analog zur Reaktion von Glycinesterenolaten wurden bei Verwendung von verzweigten Allylsubstraten regioselektiv die entsprechenden verzweigten Produkte erhalten. Zudem erfolgte mit optisch aktiven Substraten ein Chiralitätstransfer auf das β -Stereozentrum der neu aufgebauten Aminosäure. Die Steuerung der Konfiguration des α -Stereoentrums erfolgte in allen betrachteten Fällen durch die im Peptid benachbarte Aminosäure. Wie auch in der Pd-katalysierten Variante induzierten dabei (*S*)-konfigurierte Dipeptide, wie (*S*)-**73**, ein α -(*R*)-Stereozentrum.



Schema 5-6: Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen von C-terminalen Dipeptidesterenolaten.

Ein weiteres Projekt im Rahmen dieser Arbeit beschäftigte sich mit der Allylischen Alkylierung von internen Tripeptidamidenolaten. Unter Palladium-katalysierten Bedingungen gelang die nachträgliche Einführung von allylischen Seitenketten am zentralen Glycinfragment verschiedener Tripeptide (Schema 5-7). Die Steuerung der Konfiguration des neu aufgebauten α -Stereoentrums erfolgte, wie auch mit den Dipeptidesterenolaten, durch die das Glycin flankierenden Aminosäuren. (*S,S*)-konfigurierte Peptide lieferten dabei (*S,R,S*)-konfigurierte Alkylierungsprodukte in moderaten bis guten Ausbeuten und mit hervorragenden Diastereoselektivitäten.

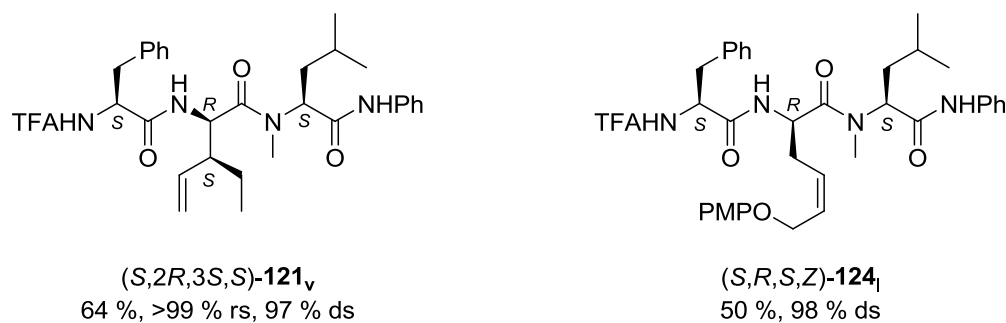


Schema 5-7: Pd-katalysierte Allylische Alkylierungen von internen Tripeptidamidenolaten.

Ferner ließ sich die Methodik der Allylierungen von Tripeptiden auch auf die Ruthenium-katalysierte Variante übertragen (Schema 5-8). Bei Einsatz eines optisch aktiven, verzweigten Allylsubstrats wurde unter Regioerretion und Chiralitätstransfer das verzweigte Produkt (*S*,*2R*,*3S*,*S*)-**121_v** erhalten. Die Umsetzung (*Z*)-konfigurierter, linearer Substrate führte zur Bildung der entsprechenden linearen Allylierungsprodukte, wie (*S*,*R*,*S*,*Z*)-**124_i**, unter Erhalt der ursprünglichen Olefingeometrie.

a) aus optisch aktivem, verzweigtem Substrat

b) aus (*Z*)-konfiguriertem, linearem Substrat



Schema 5-8: Ru-katalysierte Allylische Alkylierungen von internen Tripeptidamidenolaten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ruthenium-katalysierte allylische Substitution, chelatisierter Glycin- und Peptidenolaten eine komplementäre Erweiterung der Palladium- oder der Rhodium-katalysierten Variante darstellt. Mit dem eingehend untersuchten Ru-Katalysatorsystem [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂/PPh₃ wird zum einen ein hoher Grad an Regioerretion ausgehend von monosubstituierten, terminalen Allylsystemen beobachtet. Zum anderen ermöglicht es die isomerisierungsfreie Umsetzung von optisch aktiven, verzweigten Substraten unter Stereoretention sowie von linearen Substraten unter Erhalt der Olefingeometrie. Trotz der niedrigeren Reaktivität im Vergleich zur Pd- oder Rh-katalysierten Allylischen Alkylierung ist diese Ru-katalysierte Variante aufgrund ihrer Eigenheiten bezüglich der auftretenden Selektivitäten eine interessante Alternative zur gezielten Einführung von Allylischen Seitenketten an Glycinderivaten und Peptiden.

6

Quellenverzeichnis

- [1] (a) J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysts*, Wiley, **2003**; (b) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2008**; (c) J.-X. Ji, A. S. C. Chan, G. Helmchen, U. Kazmaier, S. Förster, I. Ojima, J. J. Kaloko, S. J. Chaterpaul, Y.-H. G. Teng, C.-F. Lin, K. Mikami, K. Aikawa, A. H. Hoveyda, S. J. Malcolmson, S. J. Meek, A. R. Zhugralin, in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley, **2010**, pp. 437–770.
- [2] (a) J. Tsuji, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley, **2003**; (b) A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, **2004**.
- [3] W. K. D. Brill, G. Papeo, in *Combinatorial Chemistry*, Wiley-VCH, **2006**, pp. 143–192.
- [4] (a) C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028–11029; (b) B. A. Anderson, L. M. Becke, R. N. Booher, M. E. Flaugh, N. K. Harn, T. J. Kress, D. L. Varie, J. P. Wepsiec, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8634–8639; (c) K. Eicken, H. Rang, A. Harreus, N. Götz, E. Ammermann, G. Lorentz, S. Strathmann, Patent, DE 19531813, **1997**; (d) K. Eicken, F. Rack, E. Wetterich, E. Ammermann, G. Lorentz, S. Strathmann, Patent, DE 19735224, **1999**; (e) A. M. Rouhi, *Chem. & Eng. News* **2004**, *82*, 49–58.
- [5] S.-I. Murahashi, *Ruthenium in Organic Synthesis*, 1 ed., Wiley-VCH, **2004**.
- [6] R. H. Grubbs, *Chem. & Eng. News* **2003**, *81*, 112.
- [7] S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9606–9614.
- [8] (a) R. Grandel, U. Kazmaier, B. Nuber, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, *1996*, 1143–1150; (b) M. Pohlmann, U. Kazmaier, T. Lindner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6909–6912;

- (c) U. Kazmaier, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1046–1047; (d) U. Kazmaier, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 998–999; (e) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1572–1574; (f) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1468–1470; (g) U. Kazmaier, D. Stolz, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3143–3146; (h) U. Kazmaier, D. Stolz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3072–3075.
- [9] J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387–4388.
- [10] (a) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292–294; (b) B. M. Trost, T. J. Dietsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8200–8201.
- [11] Z. Wang, in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Wiley, **2010**.
- [12] (a) J. Tsuji, in *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, **2005**, pp. 431–517; (b) U. Kazmaier, M. Pohlmann, in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, **2004**, pp. 531–583; (c) A. Heumann, M. Beller, C. Bolm, in *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2008**, pp. 251–264; (d) L. Milhau, P. Guiry, in *Transition Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Synthesis, Vol. 38* (Ed.: U. Kazmaier), Springer, **2012**, pp. 95–153; (e) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422; (f) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2944; (g) B. M. Trost, T. Zhang, J. D. Sieber, *Chemical Science* **2010**, *1*, 427–440.
- [13] M. F. Semmelhack, in *Organic Reactions*, Wiley, **2004**.
- [14] (a) G. Helmchen, in *Iridium Complexes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2009**, pp. 211–250; (b) W.-B. Liu, J.-B. Xia, S.-L. You, in *Transition Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Synthesis, Vol. 38* (Ed.: U. Kazmaier), Springer, **2012**, pp. 155–207.
- [15] D. K. Leahy, P. A. Evans, in *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, Wiley-VCH, **2005**, pp. 191–214.
- [16] T. Kondo, T.-a. Mitsudo, in *Ruthenium in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2005**, pp. 129–151.
- [17] (a) J.-M. Begouin, J. Klein, D. Weickmann, B. Plietker, in *Transition Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Synthesis, Vol. 38* (Ed.: U. Kazmaier), Springer, **2012**, pp. 269–320; (b) M. Jegelka, B. Plietker, in *Asymmetric Synthesis II*, Wiley-VCH, **2012**, pp. 333–341.
- [18] (a) C. Moberg, in *Transition Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Synthesis, Vol. 38* (Ed.: U. Kazmaier), Springer, **2012**, pp. 209–234; (b) O. Belda, C. Moberg, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *37*, 159–167; (c) B. M. Trost, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 185–194.
- [19] T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 723–727.
- [20] D. R. Deardorff, K. A. Savin, C. J. Justman, Z. E. Karanjawala, J. E. Sheppeck, D. C. Hager, N. Aydin, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3616–3622.
- [21] L. Acemoglu, J. M. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 75–77.
- [22] (a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385–393; (b) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4730–4743.
- [23] (a) M. Kawatsura, F. Ata, S. Wada, S. Hayase, H. Uno, T. Itoh, *Chem. Commun.* **2007**, 298–300; (b) M. Kawatsura, F. Ata, T. Hirakawa, S. Hayase, T. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4873–4875.
- [24] (a) B. Plietker, A. Dieskau, K. Möws, A. Jatsch, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 204–207; (b) B. Plietker, A. Dieskau, K. Möws, A. Jatsch, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 198–201.
- [25] (a) R. Takeuchi, M. Kashio, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 268–270; (b) R. Takeuchi, M. Kashio, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 263–265.

- [26] (a) P. A. Evans, J. D. Nelson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1725–1728; (b) P. A. Evans, J. D. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5581–5582.
- [27] (a) B. M. Trost, P. L. Fraise, Z. T. Ball, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1101–1103; (b) B. M. Trost, P. L. Fraise, Z. T. Ball, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059–1061.
- [28] (a) B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3343–3344; (b) B. M. Trost, I. Hachiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104–1105.
- [29] B. M. Trost, M. H. Hung, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7757–7759.
- [30] (a) R. Prétôt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 337–339; (b) R. Prétôt, A. Pfaltz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 323–325.
- [31] B. L. Ashfeld, K. A. Miller, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1321–1324.
- [32] M. Kawatsura, F. Ata, S. Hayase, T. Itoh, *Chem. Commun.* **2007**, 4283–4285.
- [33] (a) Y. Xu, B. Zhou, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 974–977; (b) B. Plietker, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1497–1501; (c) B. Plietker, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1469–1473.
- [34] (a) T. Hayashi, M. Kawatsura, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1681–1687; (b) J. W. Faller, N. Sarantopoulos, *Organometallics* **2004**, *23*, 2179–2185; (c) P. Fristrup, T. Jensen, J. Hoppe, P.-O. Norrby, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5352–5360; (d) C. Johansson, G. C. Lloyd-Jones, P.-O. Norrby, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1585–1592.
- [35] B. Bartels, C. García-Yebra, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 1097–1103.
- [36] Y. Tanigawa, K. Nishimura, A. Kawasaki, S.-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5549–5552.
- [37] (a) M. Holzwarth, A. Dieskau, M. Tabassam, B. Plietker, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7387–7391; (b) M. Holzwarth, A. Dieskau, M. Tabassam, B. Plietker, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7251–7255.
- [38] U. Kazmaier, D. Stolz, K. Krämer, F. L. Zumpe, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1322–1329.
- [39] (a) R. Takeuchi, M. Kashio, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8647–8655; (b) R. Takeuchi, N. Shiga, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 265–268.
- [40] K. Krämer, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8950–8953.
- [41] G. Helmchen, A. Dahnz, P. Dubon, M. Schelwies, R. Weihofen, *Chem. Commun.* **2007**, 675–691.
- [42] (a) K. Onitsuka, H. Okuda, H. Sasai, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1476–1479; (b) K. Onitsuka, H. Okuda, H. Sasai, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1454–1457; (c) K. Onitsuka, C. Kameyama, H. Sasai, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 444–445; (d) M. Austeri, D. Linder, J. Lacour, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3339–3347; (e) N. Kanbayashi, K. Onitsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1206–1207; (f) Z. Sahli, N. Derrien, S. Pascal, B. Demerseman, T. Roisnel, F. Barriere, M. Achard, C. Bruneau, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 5625–5630; (g) N. Kanbayashi, K. Onitsuka, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5303–5305; (h) N. Kanbayashi, K. Onitsuka, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5197–5199; (i) M. Kitamura, K. Miyata, T. Seki, N. Vatmurge, S. Tanaka, *Pure Appl. Chem.* **2013**, *80*, 1121–1132.
- [43] (a) G. C. Lloyd-Jones, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 534–536; (b) G. C. Lloyd-Jones, A. Pfaltz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 462–464.
- [44] K. Miyata, M. Kitamura, *Synthesis* **2012**, *44*, 2138–2146.
- [45] J. S. Cannon, S. F. Kirsch, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15185–15191.

- [46] D. L. Hughes, M. Palucki, N. Yasuda, R. A. Reamer, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2762–2768.
- [47] (a) T. Hayashi, A. Okada, T. Suzuka, M. Kawatsura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1713–1715; (b) J. S. Arnold, H. M. Nguyen, *Synthesis* **2013**, *45*, 2101–2108.
- [48] T. Hayashi, M. Kawatsura, Y. Uozumi, *Chem. Commun.* **1997**, 561–562.
- [49] (a) P. A. Evans, L. J. Kennedy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2213–2215; (b) P. A. Evans, D. K. Leahy, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8974–8975.
- [50] B. Bartels, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **1999**, 741–742.
- [51] M. Kawatsura, M. Sato, H. Tsuji, F. Ata, T. Itoh, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5485–5488.
- [52] (a) B. Plietker, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6200–6203; (b) B. Plietker, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6053–6056.
- [53] J. Lehmann, G. C. Lloyd-Jones, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8863–8874.
- [54] I. Minami, I. Shimizu, J. Tsuji, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *296*, 269–280.
- [55] S.-W. Zhang, T.-a. Mitsudo, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *450*, 197–207.
- [56] T. Kondo, H. Ono, N. Satake, T.-a. Mitsudo, Y. Watanabe, *Organometallics* **1995**, *14*, 1945–1953.
- [57] Y. Tsuji, T. Mukai, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *369*, C51–C53.
- [58] Y. Morisaki, T. Kondo, T.-a. Mitsudo, *Organometallics* **1999**, *18*, 4742–4746.
- [59] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726–12727.
- [60] C. Bruneau, J.-L. Renaud, B. Demerseman, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5178–5187.
- [61] J.-L. Renaud, C. Bruneau, B. Demerseman, *Synlett* **2003**, *2003*, 0408–0410.
- [62] (a) M. D. Mbaye, B. Demerseman, J.-L. Renaud, L. Toupet, C. Bruneau, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5220–5222; (b) M. D. Mbaye, B. Demerseman, J.-L. Renaud, L. Toupet, C. Bruneau, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5066–5068.
- [63] (a) R. Hermatschweiler, I. Fernández, F. Breher, P. S. Pregosin, L. F. Veiros, M. J. Calhorda, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4471–4474; (b) R. Hermatschweiler, I. Fernández, F. Breher, P. S. Pregosin, L. F. Veiros, M. J. Calhorda, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4397–4400.
- [64] B. Demerseman, J.-L. Renaud, L. Toupet, C. Hubert, C. Bruneau, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *2006*, 1371–1380.
- [65] (a) N. Gürbüz, I. Özdemir, B. Çetinkaya, J.-L. Renaud, B. Demerseman, C. Bruneau, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 535–538; (b) S. Yasar, I. Özdemir, B. Cetinkaya, J.-L. Renaud, C. Bruneau, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2142–2149.
- [66] H.-J. Zhang, B. Demerseman, L. Toupet, Z. Xi, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1601–1609.
- [67] R. Hermatschweiler, I. Fernández, P. S. Pregosin, E. J. Watson, A. Albinati, S. Rizzato, L. F. Veiros, M. J. Calhorda, *Organometallics* **2005**, *24*, 1809–1812.
- [68] Z. Lin, M. B. Hall, *Organometallics* **1993**, *12*, 19–23.
- [69] R. Poli, *Organometallics* **1990**, *9*, 1892–1900.
- [70] E. C. Burger, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2603–2605.
- [71] E. C. Burger, J. A. Tunge, *Chem. Commun.* **2005**, 2835–2837.
- [72] C. Wang, J. A. Tunge, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2137–2139.

- [73] X. Zhang, W.-B. Liu, Q.-F. Wu, S.-L. You, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3746–3749.
- [74] S. Tanaka, H. Saburi, Y. Ishibashi, M. Kitamura, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1873–1875.
- [75] M. Kitamura, S. Tanaka, M. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4975–4977.
- [76] (a) H. Saburi, S. Tanaka, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1758–1760; (b) H. Saburi, S. Tanaka, M. Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1730–1732; (c) S. Tanaka, H. Saburi, M. Kitamura, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 375–378; (d) P. Jaisankar, S. Tanaka, M. Kitamura, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1894–1897.
- [77] (a) T. Kondo, Y. Morisaki, S.-y. Uenoyama, K. Wada, T.-a. Mitsudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8657–8658; (b) R. C. van der Drift, M. Vailati, E. Bouwman, E. Drent, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *159*, 163–177.
- [78] I. F. Nieves, D. Schott, S. Gruber, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 271–276.
- [79] A. B. Zaitsev, S. Gruber, P. S. Pregosin, *Chem. Commun.* **2007**, 4692–4693.
- [80] (a) A. B. Zaitsev, S. Gruber, P. A. Plüss, P. S. Pregosin, L. F. Veiros, M. Wörle, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11604–11605; (b) S. Gruber, A. B. Zaitsev, M. Wörle, P. S. Pregosin, L. F. Veiros, *Organometallics* **2009**, *28*, 3437–3448.
- [81] S. Gruber, P. S. Pregosin, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3235–3242.
- [82] (a) B. Sundararaju, M. Achard, B. Demerseman, L. Toupet, G. V. M. Sharma, C. Bruneau, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2842–2845; (b) B. Sundararaju, M. Achard, B. Demerseman, L. Toupet, G. V. M. Sharma, C. Bruneau, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2782–2785.
- [83] Y. Matsushima, K. Onitsuka, T. Kondo, T.-a. Mitsudo, S. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10405–10406.
- [84] K. Onitsuka, Y. Matsushima, S. Takahashi, *Organometallics* **2005**, *24*, 6472–6474.
- [85] K. Takii, N. Kanbayashi, K. Onitsuka, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3872–3874.
- [86] (a) N. Kanbayashi, K. Takenaka, T.-a. Okamura, K. Onitsuka, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4997–5001; (b) N. Kanbayashi, K. Takenaka, T.-a. Okamura, K. Onitsuka, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4897–4901.
- [87] M. D. Mbaye, J.-L. Renaud, B. Demerseman, C. Bruneau, *Chem. Commun.* **2004**, 1870–1871.
- [88] M. Austeri, D. Linder, J. Lacour, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5737–5741.
- [89] D. Linder, F. Buron, S. Constant, J. Lacour, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5778–5785.
- [90] D. Linder, M. Austeri, J. Lacour, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4057–4061.
- [91] (a) S. Constant, S. Tortoioli, J. Müller, J. Lacour, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2128–2131; (b) S. Constant, S. Tortoioli, J. Müller, J. Lacour, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2082–2085.
- [92] (a) S. Tanaka, T. Seki, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9110–9113; (b) S. Tanaka, T. Seki, M. Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8948–8951.
- [93] T. Seki, S. Tanaka, M. Kitamura, *Org. Lett.* **2011**, *14*, 608–611.
- [94] (a) K. Miyata, H. Kutsuna, S. Kawakami, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4745–4749; (b) K. Miyata, H. Kutsuna, S. Kawakami, M. Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4649–4653.
- [95] (a) I. Fernández, R. Hermatschweiler, F. Breher, P. S. Pregosin, L. F. Veiros, M. J. Calhorda, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6535–6540; (b) I. Fernández, R. Hermatschweiler, F. Breher, P. S. Pregosin, L. F. Veiros, M. J. Calhorda, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6386–6391.
- [96] X. Zhang, Z.-P. Yang, C. Liu, S.-L. You, *Chemical Science* **2013**, *4*, 3239–3243.

- [97] M. A. Esteruelas, C. García-Yebra, M. Oliván, E. Oñate, M. Valencia, *Organometallics* **2008**, *27*, 4892–4902.
- [98] B. M. Trost, J. R. Granja, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2193–2196.
- [99] S.-K. Kang, S.-G. Kim, J.-S. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1139–1140.
- [100] S.-K. Kang, D.-C. Park, J.-H. Jeon, H.-S. Rho, C.-M. Yu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2357–2360.
- [101] S.-K. Kang, D.-Y. Kim, R.-K. Hong, P.-S. Ho, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3225–3235.
- [102] B. M. Trost, A. Aponick, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3931–3933.
- [103] B. M. Trost, A. Aponick, B. N. Stanzl, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9547–9560.
- [104] B. M. Trost, A. C. Burns, T. Tautz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4566–4569.
- [105] B. M. Trost, B. M. O'Boyle, W. Torres, M. K. Ameriks, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7890–7903.
- [106] (a) B. M. Trost, D. R. Fandrick, T. Brodmann, D. T. Stiles, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6235–6237; (b) B. M. Trost, D. R. Fandrick, T. Brodmann, D. T. Stiles, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6123–6125.
- [107] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4545–4554.
- [108] (a) S.-K. Kang, D.-H. Lee, H.-S. Sim, J.-S. Lim, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 91–94; (b) S.-K. Kang, D.-G. Cho, J.-U. Chung, D.-Y. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 21–22; (c) S. K. Kang, D. G. Cho, C. H. Park, E. Y. Namkoong, J. S. Shin, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1659–1667.
- [109] S. K. Kang, T. Yamaguchi, J. S. Kim, S. C. Choi, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1267–1271.
- [110] R. Mizojiri, Y. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, *0*, 2073–2075.
- [111] S.-K. Kang, D.-C. Park, H.-S. Rho, C.-M. Yu, J.-H. Hong, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 203–214.
- [112] S. K. Kang, D. Y. Kim, H. S. Rho, S. H. Yoon, P. S. Ho, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1485–1492.
- [113] F. L. Zumpe, Dissertation, Ruprechts-Karls-Universität (Heidelberg), **1999**.
- [114] (a) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 805–807; (b) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 802–804.
- [115] T. D. Weiß, G. Helmchen, U. Kazmaier, *Chem. Commun.* **2002**, 1270–1271.
- [116] D. Stolz, U. Kazmaier, *Synthesis* **2008**, *2008*, 2288–2292.
- [117] (a) S. Basak, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 501–504; (b) S. Basak, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4169–4177; (c) S. Hähn, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4931–4939.
- [118] (a) U. Kazmaier, T. Lindner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3368–3371; (b) U. Kazmaier, T. Lindner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3303–3306; (c) T. Lindner, U. Kazmaier, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1687–1695.
- [119] D. Gawas, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 457–462.
- [120] S. Thies, U. Kazmaier, *Synlett* **2010**, *2010*, 137–141.
- [121] (a) U. Kazmaier, J. Deska, A. Watzke, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4973–4976; (b) U. Kazmaier, J. Deska, A. Watzke, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4855–4858; (c) J. Deska, U. Kazmaier, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6204–6211.
- [122] S. Datta, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 872–880.
- [123] U. Kazmaier, D. Schauß, S. Raddatz, M. Pohlman, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 456–464.

- [124] (a) J. Deska, U. Kazmaier, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4654–4657; (b) J. Deska, U. Kazmaier, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4570–4573.
- [125] (a) D. Stolz, Dissertation, Universität des Saarlandes (Saarbrücken), **2007**; (b) S. Hähn, Dissertation, Universität des Saarlandes (Saarbrücken), **2010**.
- [126] (a) H. L. Bozec, D. Touchard, P. H. Dixneuf, in *Adv. Organomet. Chem., Vol. Volume 29* (Eds.: F. G. A. Stone, W. Robert), Academic Press, **1989**, pp. 163–247; (b) F. C. Pigge, J. J. Coniglio, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 757–784; (c) J. Gimeno, V. Cadierno, P. Crochet, in *Comprehensive Organometallic Chemistry III* (Eds.: H. C. Editors-in-Chief: Robert, D. M. P. Mingos), Elsevier, Oxford, **2007**, pp. 465–550.
- [127] E. Hodson, S. J. Simpson, *Polyhedron* **2004**, *23*, 2695–2707.
- [128] (a) R. O. Gould, T. A. Stephenson, D. A. Tocher, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *263*, 375–384; (b) H. Werner, H. Kletzin, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *228*, 289–300.
- [129] (a) U. Kazmaier, S. Maier, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 941–954; (b) U. Kazmaier, H. Mues, A. Krebs, *Chem.–Eur. J.* **2002**, *8*, 1850–1855.
- [130] A. L. J. Beckwith, A. A. Zavitsas, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8230–8234.
- [131] K. Krämer, Dissertation, Universität des Saarlandes (Saarbrücken), **2008**.
- [132] J. Stambasky, A. V. Malkov, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9148–9150.
- [133] H. V. Ferreira, L. C. Rocha, R. P. Severino, A. L. M. Porto, *Molecules* **2012**, *17*, 8955–8967.
- [134] R. J. Kazlauskas, *Trends Biotechnol.* **1994**, *12*, 464–472.
- [135] S. Thies, Dissertation, Universität des Saarlandes (Saarbrücken), **2013**.
- [136] K. Geurts, S. P. Fletcher, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15572–15573.
- [137] C. Quirin, Dissertation, Universität des Saarlandes (Saarbrücken), **2009**.
- [138] S. Gronowitz, L. Svensson, R. Ohlson, *J. Agric. Food Chem.* **1978**, *26*, 887–890.
- [139] G. R. Cook, P. Sathya Shanker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3405–3408.
- [140] S. Tanimori, U. Inaba, Y. Kato, M. Kirihaata, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3745–3751.
- [141] D. Gueyrard, V. Grumel, O. Leoni, S. Palmieri, P. Rollin, *Heterocycles* **2000**, *52*, 827–844.
- [142] M. Lombardo, F. Pasi, C. Tiberi, C. Trombini, *Synthesis* **2005**, *2005*, 2609–2614.
- [143] A. Bottoni, M. Lombardo, G. P. Miscione, J. B. Pujol Algue, C. Trombini, *J. Org. Chem.* **2007**, *73*, 418–426.
- [144] Y. Georges, Y. Allenbach, X. Ariza, J.-M. Campagne, J. Garcia, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7387–7390.
- [145] L. W. Habel, S. De Keersmaecker, J. Wahlen, P. A. Jacobs, D. E. De Vos, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4057–4059.
- [146] (a) T. R. de Kievit, B. H. Iglewski, *Infect. Immun.* **2000**, *68*, 4839–4849; (b) C. Fuqua, E. P. Greenberg, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, *3*, 685–695; (c) L. Hall-Stoodley, J. W. Costerton, P. Stoodley, *Nat Rev Micro* **2004**, *2*, 95–108; (d) C. M. Waters, B. L. Bassler, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **2005**, *21*, 319–346; (e) B. L. Bassler, R. Losick, *Cell* **2006**, *125*, 237–246.
- [147] (a) S. R. Chhabra, C. Harty, D. S. W. Hooi, M. Daykin, P. Williams, G. Telford, D. I. Pritchard, B. W. Bycroft, *J. Med. Chem.* **2002**, *46*, 97–104; (b) M. Manefield, T. B. Rasmussen, M. Hentzer, J. B. Andersen, P. Steinberg, S. Kjelleberg, M. Givskov, *Microbiology* **2002**, *148*, 1119–1127; (c) J. A. Olsen, R. Severinsen, T. B. Rasmussen, M. Hentzer, M. Givskov, J. Nielsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 325–328; (d) B. Koch, T. Liljefors, T. Persson, J. Nielsen, S.

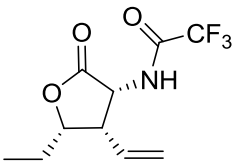
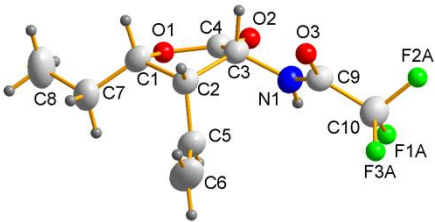
- Kjelleberg, M. Givskov, *Microbiology* **2005**, *151*, 3589–3602; (e) G. D. Geske, J. C. O'Neill, H. E. Blackwell, *ACS Chem. Biol.* **2007**, *2*, 315–319; (f) G. D. Geske, M. E. Mattmann, H. E. Blackwell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5978–5981; (g) N. Rabin, A. Delago, B. Inbal, P. Krief, M. M. Meijler, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 7155–7163.
- [148] (a) A. Ďuriš, T. s. Wiesenganger, D. Moravčíková, P. Baran, J. Kožíšek, A. Dařch, D. a. Berkeš, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1642–1645; (b) R. Ramanujam, S. Ganjihal, N. Kalyanam, M. Majeed, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 663–668; (c) J. R. Snider, J. T. Entekin, T. S. Snowden, D. Dolliver, *Synthesis* **2013**, *45*, 1899–1903.
- [149] C. Spencer, J. Balsells, H. Li, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1010–1012.
- [150] S. R. Chhabra, P. Stead, N. J. Bainton, G. P. C. Salmond, G. S. A. B. Stewart, P. Williams, B. W. Bycroft, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 441–454.
- [151] J. Deska, Dissertation, Universität des Saarlandes (Saarbrücken), **2007**.
- [152] S. Maier, Dissertation, Ruprechts-Karls-Universität (Heidelberg), **1999**.
- [153] J. R. McDermott, N. L. Benoiton, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1915–1919.
- [154] (a) P. Li, J. C. Xu, *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 204–205; (b) P. Li, J.-C. Xu, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8119–8131.
- [155] (a) H. Wissmann, H.-J. Kleiner, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 129–130; (b) H. Wissmann, H.-J. Kleiner, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 133–134.
- [156] K. Nokihara, J. Gerhardt, *Chirality* **2001**, *13*, 431–434.
- [157] H. Frank, W. Woiwode, G. Nicholson, E. Bayer, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, *1981*, 354–365.
- [158] D. Seebach, A. K. Beck, H. G. Bossler, C. Gerber, S. Y. Ko, C. W. Murtiashaw, R. Naef, S.-I. Shoda, A. Thaler, M. Krieger, R. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1564–1590.
- [159] A. R. Katritzky, Y.-J. Xu, H.-Y. He, P. J. Steel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1767–1770.

7

Anhang

7.1 Röntgenkristallstrukturdaten

7.1.1 Kristallstruktur von all-*cis*-61_{lac}

Verbindung	Kristallstruktur
 <p>The chemical structure shows a five-membered ring containing an oxygen atom and a carbonyl group. A trifluoroacetamido group (-NH-CO-CF₃) is attached to the ring. The stereochemistry is all-cis, with the trifluoroacetamido group and the ring oxygen on the same side of the ring. There are also two substituents on the ring, one shown with a wedge and one with a dash.</p>	 <p>The ORTEP diagram shows the 3D structure of the molecule with atoms labeled: C1-C10, O1-O3, N1, and F1A-F3A. The atoms are represented by spheres of different colors: carbon (grey), oxygen (red), nitrogen (blue), and fluorine (green). Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.</p>

(1) Kristalldaten und Strukturverfeinerung von all-*cis*-**61**_{lac}:

Summenformel	$C_{10}H_{12}F_3NO_3$	
Molekulargewicht	251.21	
Temperature	213(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Orthorhombic	
Raumgruppe	P2(1)2(1)2(1)	
Gitterkoordinaten	a = 4.968(2) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 14.728(8) Å	$\beta = 90^\circ$.
	c = 16.223(13) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	1187.1(12) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.406 mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.133 mm ⁻¹	
F(000)	520	
Kristallgröße	0.80 x 0.11 x 0.06 mm ³	
Theta-Bereich	2.51 to 28.18°.	
Indexgrenzen	-6<=h<=5, -18<=k<=19, -21<=l<=21	
Gemessene Reflexe	10251	
Unabhängige Reflexe	2720 [R(int) = 0.0634]	
Vollständigkeit für Theta = 27.17°	93.4 %	
Absorptionskorrektur	None	
Max. and min. transmission	0.9921 and 0.9012	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²	
Daten / Restraints / Parameter	2720 / 0 / 229	
Goodness-of-fit on F ²	0.872	
Endgütige R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0358, wR2 = 0.0754	
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0836, wR2 = 0.0945	
Absolute Strukturparameter	1.0(12)	
Max. / min. Restelektronendichte	0.148 and -0.158 e.Å ⁻³	

(2) Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von all-*cis*-**61**_{lac}. U(eq) wird definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	8411(5)	2738(1)	2616(1)	40(1)
O(1)	11327(4)	3315(1)	4531(1)	44(1)
O(2)	11910(4)	1999(1)	3851(1)	49(1)
O(3)	4019(4)	2983(1)	2316(1)	57(1)
C(1)	9350(5)	4066(2)	4530(1)	41(1)
C(2)	8117(6)	4045(2)	3657(1)	40(1)
C(3)	8201(5)	3012(2)	3479(1)	38(1)
C(5)	9589(7)	4592(2)	3023(2)	49(1)
C(4)	10642(5)	2692(2)	3954(1)	39(1)
C(6)	8507(10)	5282(2)	2620(2)	75(1)
C(7)	10751(7)	4924(2)	4795(2)	55(1)
C(8)	11831(10)	4872(3)	5677(2)	75(1)
C(9)	6298(5)	2758(2)	2116(1)	40(1)
C(10)	6856(7)	2485(2)	1221(2)	51(1)
F(1A)	9323(5)	2222(3)	1080(2)	70(1)
F(2A)	5324(8)	1774(4)	1013(3)	92(1)
F(3A)	6269(17)	3137(3)	704(2)	107(2)
F(1B)	8590(60)	3130(20)	908(8)	169(11)
F(3B)	5000(30)	2650(30)	790(7)	123(9)
F(2B)	7740(140)	1760(20)	1134(14)	330(30)

(3). Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [$^\circ$] von all-*cis*-**61**_{lac}

N(1)-C(9)	1.328(3)	C(10)-F(1A)	1.305(4)
N(1)-C(3)	1.461(3)	C(10)-F(2A)	1.337(4)
O(1)-C(4)	1.353(3)	C(10)-F(1B)	1.382(14)
O(1)-C(1)	1.480(3)		

O(2)-C(4)	1.211(3)	C(9)-N(1)-C(3)	121.6(2)
O(3)-C(9)	1.224(3)	C(4)-O(1)-C(1)	109.83(17)
C(1)-C(7)	1.505(4)	O(1)-C(1)-C(7)	108.7(2)
C(1)-C(2)	1.544(3)	O(1)-C(1)-C(2)	104.39(18)
C(2)-C(5)	1.497(4)	C(7)-C(1)-C(2)	117.5(2)
C(2)-C(3)	1.548(3)	C(5)-C(2)-C(3)	112.8(2)
C(3)-C(4)	1.512(3)	C(5)-C(2)-C(1)	115.2(2)
C(5)-C(6)	1.323(4)	C(3)-C(2)-C(1)	100.37(17)
C(7)-C(8)	1.530(4)	N(1)-C(3)-C(4)	110.1(2)
C(9)-C(10)	1.531(4)	N(1)-C(3)-C(2)	116.89(18)
C(10)-F(2B)	1.168(15)	C(4)-C(3)-C(2)	103.5(2)
C(10)-F(3B)	1.183(14)	C(6)-C(5)-C(2)	123.7(3)
C(10)-F(3A)	1.308(4)	O(2)-C(4)-O(1)	122.4(2)
O(2)-C(4)-C(3)	127.6(2)	F(3A)-C(10)-F(2A)	106.6(4)
O(1)-C(4)-C(3)	110.03(19)	F(1A)-C(10)-F(2A)	105.0(3)
C(1)-C(7)-C(8)	112.8(3)	F(2B)-C(10)-F(1B)	111(3)
O(3)-C(9)-N(1)	125.1(2)	F(3B)-C(10)-F(1B)	97.2(14)
O(3)-C(9)-C(10)	119.4(2)	F(3A)-C(10)-F(1B)	52.9(14)
N(1)-C(9)-C(10)	115.5(2)	F(1A)-C(10)-F(1B)	63.5(17)
F(2B)-C(10)-F(3B)	114(2)	F(2A)-C(10)-F(1B)	143.3(6)
F(2B)-C(10)-F(3A)	132.9(12)	F(2B)-C(10)-C(9)	115.1(12)
F(3B)-C(10)-F(3A)	45.1(15)	F(3B)-C(10)-C(9)	111.4(9)
F(2B)-C(10)-F(1A)	50(4)	F(3A)-C(10)-C(9)	112.0(3)
F(3B)-C(10)-F(1A)	133.6(7)	F(1A)-C(10)-C(9)	114.4(2)
F(3A)-C(10)-F(1A)	108.3(4)	F(2A)-C(10)-C(9)	110.0(3)
F(2B)-C(10)-F(2A)	58(3)	F(1B)-C(10)-C(9)	106.3(6)
F(3B)-C(10)-F(2A)	64.6(18)		

(4) Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von all-*cis*-**61**_{lac}. Der anisotrope

Auslenkungsfaktor Exponent hat die Form: $-2p^2 [h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

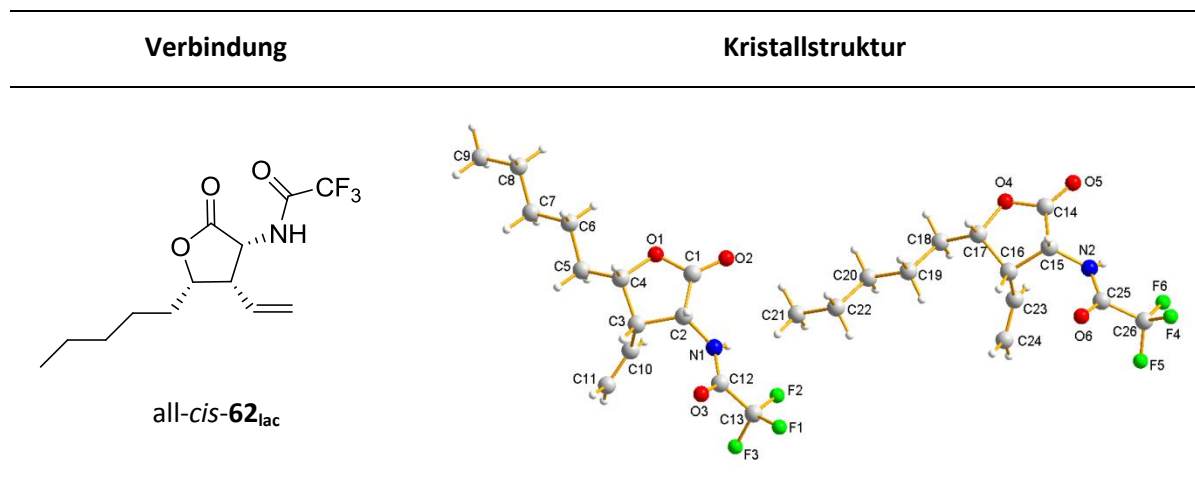
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	32(1)	51(1)	39(1)	-3(1)	-2(1)	2(1)
O(1)	45(1)	44(1)	42(1)	0(1)	-8(1)	4(1)
O(2)	53(1)	44(1)	50(1)	3(1)	-7(1)	9(1)
O(3)	34(1)	88(1)	50(1)	0(1)	0(1)	8(1)
C(1)	44(2)	43(1)	37(1)	1(1)	2(1)	8(1)
C(2)	37(2)	43(1)	39(1)	1(1)	0(1)	7(1)
C(3)	33(1)	44(1)	36(1)	1(1)	-1(1)	0(1)
C(5)	61(2)	47(2)	40(1)	6(1)	2(1)	2(1)
C(4)	37(2)	43(1)	36(1)	2(1)	-2(1)	-3(1)
C(6)	115(3)	56(2)	54(2)	15(1)	5(2)	14(2)
C(7)	70(2)	46(1)	49(1)	-6(1)	-1(1)	5(2)
C(8)	93(3)	69(2)	64(2)	-15(2)	-26(2)	7(2)
C(9)	32(2)	47(1)	41(1)	2(1)	-2(1)	0(1)
C(10)	41(2)	64(2)	47(1)	-1(1)	-6(1)	5(1)
F(1A)	42(2)	118(3)	50(1)	-26(2)	2(1)	17(2)
F(2A)	80(2)	106(3)	88(2)	-46(2)	-1(2)	-29(2)
F(3A)	186(6)	88(2)	46(2)	20(2)	12(3)	63(3)
F(1B)	177(18)	280(30)	45(6)	-20(9)	31(8)	-150(20)
F(3B)	80(10)	260(30)	32(6)	7(11)	-27(5)	15(15)
F(2B)	770(90)	102(18)	125(15)	-12(15)	40(40)	250(30)

(5) Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von all-*cis*-**61**_{lac}

	x	y	z	U(eq)
H(1)	8000(60)	3911(17)	4963(15)	49(7)
H(3)	6450(60)	2718(17)	3743(15)	57(7)
H(2)	6190(70)	4264(17)	3659(15)	52(7)

H(6)	9500(80)	5610(20)	2210(20)	93(12)
H(4)	11360(80)	4450(20)	2910(20)	79(11)
H(5)	6540(90)	5460(20)	2750(20)	100(13)
H(7)	12150(70)	5090(20)	4396(19)	63(9)
H(8)	9390(60)	5439(18)	4762(15)	53(7)
H(10)	13300(90)	4360(30)	5750(20)	96(12)
H(9)	12710(80)	5420(30)	5830(20)	85(12)
H(11)	10220(90)	4760(30)	6050(20)	103(14)
H(12)	10030(70)	2686(19)	2432(17)	61(9)

7.1.2 Kristallstruktur von all-*cis*-62_{lac}



(1) Kristalldaten und Strukturverfeinerung von all-*cis*-62_{lac}:

Summenformel	C ₁₃ H ₁₈ F ₃ NO ₃	
Molekulargewicht	293.28	
Temperature	129(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoclinic	
Raumgruppe	C2	
Gitterkoordinaten	a = 46.529(3) Å	α = 90°.
	b = 4.9580(3) Å	β = 94.814(7)°.
	c = 12.8195(9) Å	γ = 90°.
	230	

Volumen	2946.9(3) Å ³
Z	8
Dichte (berechnet)	1.322 mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.117 mm ⁻¹
F(000)	1232
Kristallgröße	0.65 x 0.10 x 0.05 mm ³
Theta-Bereich	0.88 to 27.17°.
Indexgrenzen	-58<=h<=59, -6<=k<=4, -16<=l<=16
Gemessene Reflexe	20584
Unabhängige Reflexe	5645 [R(int) = 0.0468]
Vollständigkeit für Theta = 27.17°	99.6 %
Absorptionskorrektur	None
Max. and min. transmission	0.9942 and 0.9276
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	5645 / 1 / 371
Goodness-of-fit on F ²	1.033
Endgültige R-Werte [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0553, wR2 = 0.1290
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0779, wR2 = 0.1403
Absolute Strukturparameter	1.3(10)
Max. / min. Restelektronendichte	0.419 and -0.270 e.Å ⁻³

(2) Atomkoordinaten (x 10⁴) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å² x 10³) von all-*cis*-**62**_{lac}. U(eq) wird definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	3903(1)	8819(4)	3318(2)	22(1)
O(2)	3430(1)	9401(5)	2968(2)	25(1)
O(3)	3365(1)	1635(5)	5233(2)	28(1)
N(1)	3372(1)	6050(6)	4765(2)	20(1)
C(1)	3627(1)	8156(6)	3410(2)	18(1)
C(2)	3613(1)	5755(6)	4122(2)	18(1)
C(3)	3918(1)	5623(7)	4695(2)	22(1)

C(4)	4093(1)	6846(7)	3845(2)	21(1)
C(5)	4377(1)	8186(8)	4201(3)	28(1)
C(6)	4526(1)	9303(9)	3269(3)	35(1)
C(7)	4808(1)	10720(9)	3583(3)	40(1)
C(8)	4958(1)	11827(11)	2680(3)	48(1)
C(9)	5238(1)	13202(14)	3020(4)	82(2)
C(10)	3939(1)	7107(8)	5714(2)	26(1)
C(11)	4045(1)	6007(10)	6606(3)	41(1)
C(12)	3271(1)	3945(7)	5251(2)	21(1)
C(13)	3014(1)	4525(7)	5890(3)	29(1)
F(1)	2808(1)	2762(6)	5698(2)	68(1)
F(2)	2896(1)	6915(5)	5686(2)	60(1)
F(3)	3093(1)	4456(7)	6894(2)	71(1)
O(4)	1618(1)	8201(4)	-991(2)	27(1)
O(5)	1194(1)	9240(5)	-1821(2)	30(1)
O(6)	906(1)	1155(5)	51(2)	35(1)
N(2)	948(1)	5534(6)	-427(2)	24(1)
C(14)	1340(1)	7768(7)	-1256(2)	26(1)
C(15)	1242(1)	5216(7)	-718(2)	22(1)
C(16)	1480(1)	4823(6)	172(2)	19(1)
C(17)	1740(1)	5905(7)	-359(2)	24(1)
C(18)	1994(1)	6898(7)	341(2)	26(1)
C(19)	2152(1)	4600(7)	924(3)	28(1)
C(20)	2421(1)	5494(7)	1586(3)	29(1)
C(21)	2844(1)	4157(11)	2860(3)	55(1)
C(22)	2581(1)	3193(9)	2180(3)	38(1)
C(23)	1418(1)	6300(7)	1143(2)	27(1)
C(24)	1426(1)	5201(9)	2077(3)	38(1)
C(25)	809(1)	3419(7)	-73(2)	26(1)

C(26)	502(1)	3977(8)	221(3)	39(1)
F(4)	319(1)	2533(6)	-386(2)	74(1)
F(5)	471(1)	3308(7)	1172(2)	81(1)
F(6)	420(1)	6528(5)	71(2)	61(1)

(3). Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] von all-*cis*-**62**_{lac}

O(1)-C(1)	1.340(4)	C(9)-H(9A)	0.9800
O(1)-C(4)	1.445(4)	C(9)-H(9B)	0.9800
O(2)-C(1)	1.209(4)	C(9)-H(9C)	0.9800
O(3)-C(12)	1.226(4)	C(10)-C(11)	1.323(5)
N(1)-C(12)	1.322(4)	C(10)-H(10)	0.9500
N(1)-C(2)	1.453(4)	C(11)-H(11A)	0.9500
N(1)-H(1)	0.95(5)	C(11)-H(11B)	0.9500
C(1)-C(2)	1.505(4)	C(12)-C(13)	1.534(4)
C(2)-C(3)	1.546(4)	C(13)-F(1)	1.304(4)
C(2)-H(2)	1.0000	C(13)-F(3)	1.309(4)
C(3)-C(10)	1.495(4)	C(13)-F(2)	1.321(4)
C(3)-C(4)	1.537(4)	O(4)-C(14)	1.326(4)
C(3)-H(3)	1.0000	O(4)-C(17)	1.482(4)
C(4)-C(5)	1.514(4)	O(5)-C(14)	1.198(4)
C(4)-H(4)	1.0000	O(6)-C(25)	1.215(4)
C(5)-C(6)	1.536(5)	N(2)-C(25)	1.332(4)
C(5)-H(5A)	0.9900	N(2)-C(15)	1.457(4)
C(5)-H(5B)	0.9900	N(2)-H(14)	0.75(4)
C(6)-C(7)	1.514(5)	C(14)-C(15)	1.529(5)
C(6)-H(6A)	0.9900	C(15)-C(16)	1.534(4)
C(6)-H(6B)	0.9900	C(15)-H(15)	1.0000
C(7)-C(8)	1.502(5)	C(16)-C(23)	1.494(4)
C(7)-H(7A)	0.9900	C(16)-C(17)	1.534(4)

C(7)-H(7B)	0.9900	C(16)-H(16)	1.0000
C(8)-C(9)	1.503(6)	C(17)-C(18)	1.504(4)
C(8)-H(8A)	0.9900	C(17)-H(17)	1.0000
C(8)-H(8B)	0.9900	C(18)-C(19)	1.520(5)
C(18)-H(18A)	0.9900	O(2)-C(1)-C(2)	128.0(3)
C(18)-H(18B)	0.9900	O(1)-C(1)-C(2)	109.9(2)
C(19)-C(20)	1.518(5)	N(1)-C(2)-C(1)	109.9(2)
C(19)-H(19A)	0.9900	N(1)-C(2)-C(3)	117.2(2)
C(19)-H(19B)	0.9900	C(1)-C(2)-C(3)	103.6(2)
C(20)-C(22)	1.529(5)	N(1)-C(2)-H(2)	108.6
C(20)-H(20A)	0.9900	C(1)-C(2)-H(2)	108.6
C(20)-H(20B)	0.9900	C(3)-C(2)-H(2)	108.6
C(21)-C(22)	1.520(5)	C(10)-C(3)-C(4)	115.2(3)
C(21)-H(21A)	0.9800	C(10)-C(3)-C(2)	112.6(2)
C(21)-H(21B)	0.9800	C(4)-C(3)-C(2)	99.5(2)
C(21)-H(21C)	0.9800	C(10)-C(3)-H(3)	109.7
C(22)-H(22A)	0.9900	C(4)-C(3)-H(3)	109.7
C(22)-H(22B)	0.9900	C(2)-C(3)-H(3)	109.7
C(23)-C(24)	1.313(5)	O(1)-C(4)-C(5)	109.0(3)
C(23)-H(23)	0.9500	O(1)-C(4)-C(3)	105.1(2)
C(24)-H(24A)	0.9500	C(5)-C(4)-C(3)	117.3(2)
C(24)-H(24B)	0.9500	O(1)-C(4)-H(4)	108.4
C(25)-C(26)	1.531(5)	C(5)-C(4)-H(4)	108.4
C(26)-F(5)	1.283(5)	C(3)-C(4)-H(4)	108.4
C(26)-F(4)	1.317(5)	C(4)-C(5)-C(6)	111.4(3)
C(26)-F(6)	1.330(5)	C(4)-C(5)-H(5A)	109.4
		C(6)-C(5)-H(5A)	109.4
C(1)-O(1)-C(4)	110.1(2)	C(4)-C(5)-H(5B)	109.4
C(12)-N(1)-C(2)	120.6(3)	C(6)-C(5)-H(5B)	109.4

C(12)-N(1)-H(1)	116(2)	H(5A)-C(5)-H(5B)	108.0
C(2)-N(1)-H(1)	122(2)	C(7)-C(6)-C(5)	113.6(3)
O(2)-C(1)-O(1)	122.1(3)	C(7)-C(6)-H(6A)	108.8
C(5)-C(6)-H(6A)	108.8	O(3)-C(12)-N(1)	126.0(3)
C(7)-C(6)-H(6B)	108.8	O(3)-C(12)-C(13)	118.7(3)
C(5)-C(6)-H(6B)	108.8	N(1)-C(12)-C(13)	115.3(3)
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.7	F(1)-C(13)-F(3)	108.0(3)
C(8)-C(7)-C(6)	114.3(3)	F(1)-C(13)-F(2)	106.2(3)
C(8)-C(7)-H(7A)	108.7	F(3)-C(13)-F(2)	107.2(3)
C(6)-C(7)-H(7A)	108.7	F(1)-C(13)-C(12)	111.5(3)
C(8)-C(7)-H(7B)	108.7	F(3)-C(13)-C(12)	110.6(3)
C(6)-C(7)-H(7B)	108.7	F(2)-C(13)-C(12)	113.0(3)
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.6	C(14)-O(4)-C(17)	109.6(2)
C(7)-C(8)-C(9)	112.8(3)	C(25)-N(2)-C(15)	119.7(3)
C(7)-C(8)-H(8A)	109.0	C(25)-N(2)-H(14)	117(3)
C(9)-C(8)-H(8A)	109.0	C(15)-N(2)-H(14)	122(3)
C(7)-C(8)-H(8B)	109.0	O(5)-C(14)-O(4)	123.2(3)
C(9)-C(8)-H(8B)	109.0	O(5)-C(14)-C(15)	126.9(3)
H(8A)-C(8)-H(8B)	107.8	O(4)-C(14)-C(15)	109.9(3)
C(8)-C(9)-H(9A)	109.5	N(2)-C(15)-C(14)	110.4(3)
C(8)-C(9)-H(9B)	109.5	N(2)-C(15)-C(16)	117.2(2)
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5	C(14)-C(15)-C(16)	102.5(3)
C(8)-C(9)-H(9C)	109.5	N(2)-C(15)-H(15)	108.8
H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5	C(14)-C(15)-H(15)	108.8
H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5	C(16)-C(15)-H(15)	108.8
C(11)-C(10)-C(3)	123.0(4)	C(23)-C(16)-C(15)	112.4(3)
C(11)-C(10)-H(10)	118.5	C(23)-C(16)-C(17)	114.4(3)
C(3)-C(10)-H(10)	118.5	C(15)-C(16)-C(17)	100.0(2)
C(10)-C(11)-H(11A)	120.0	C(23)-C(16)-H(16)	109.9

C(10)-C(11)-H(11B)	120.0	C(15)-C(16)-H(16)	109.9
H(11A)-C(11)-H(11B)	120.0	C(17)-C(16)-H(16)	109.9
O(1)-C(1)	1.340(4)	C(9)-H(9A)	0.9800
O(1)-C(4)	1.445(4)	C(9)-H(9B)	0.9800
O(2)-C(1)	1.209(4)	C(9)-H(9C)	0.9800
O(3)-C(12)	1.226(4)	C(10)-C(11)	1.323(5)
N(1)-C(12)	1.322(4)	C(10)-H(10)	0.9500
N(1)-C(2)	1.453(4)	C(11)-H(11A)	0.9500
N(1)-H(1)	0.95(5)	C(11)-H(11B)	0.9500
C(1)-C(2)	1.505(4)	C(12)-C(13)	1.534(4)
C(2)-C(3)	1.546(4)	C(13)-F(1)	1.304(4)
C(2)-H(2)	1.0000	C(13)-F(3)	1.309(4)
C(3)-C(10)	1.495(4)	C(13)-F(2)	1.321(4)
C(3)-C(4)	1.537(4)	O(4)-C(14)	1.326(4)
C(3)-H(3)	1.0000	O(4)-C(17)	1.482(4)
C(4)-C(5)	1.514(4)	O(5)-C(14)	1.198(4)
C(4)-H(4)	1.0000	O(6)-C(25)	1.215(4)
C(5)-C(6)	1.536(5)	N(2)-C(25)	1.332(4)
C(5)-H(5A)	0.9900	N(2)-C(15)	1.457(4)
C(5)-H(5B)	0.9900	N(2)-H(14)	0.75(4)
C(6)-C(7)	1.514(5)	C(14)-C(15)	1.529(5)
C(6)-H(6A)	0.9900	C(15)-C(16)	1.534(4)
C(6)-H(6B)	0.9900	C(15)-H(15)	1.0000
C(7)-C(8)	1.502(5)	C(16)-C(23)	1.494(4)
C(7)-H(7A)	0.9900	C(16)-C(17)	1.534(4)
C(7)-H(7B)	0.9900	C(16)-H(16)	1.0000
C(8)-C(9)	1.503(6)	C(17)-C(18)	1.504(4)
C(8)-H(8A)	0.9900	C(17)-H(17)	1.0000
C(8)-H(8B)	0.9900	C(18)-C(19)	1.520(5)

C(18)-H(18A)	0.9900	O(2)-C(1)-C(2)	128.0(3)
C(18)-H(18B)	0.9900	O(1)-C(1)-C(2)	109.9(2)
C(19)-C(20)	1.518(5)	N(1)-C(2)-C(1)	109.9(2)
C(19)-H(19A)	0.9900	N(1)-C(2)-C(3)	117.2(2)
C(19)-H(19B)	0.9900	C(1)-C(2)-C(3)	103.6(2)
C(20)-C(22)	1.529(5)	N(1)-C(2)-H(2)	108.6
C(20)-H(20A)	0.9900	C(1)-C(2)-H(2)	108.6
C(20)-H(20B)	0.9900	C(3)-C(2)-H(2)	108.6
C(21)-C(22)	1.520(5)	C(10)-C(3)-C(4)	115.2(3)
C(21)-H(21A)	0.9800	C(10)-C(3)-C(2)	112.6(2)
C(21)-H(21B)	0.9800	C(4)-C(3)-C(2)	99.5(2)
C(21)-H(21C)	0.9800	C(10)-C(3)-H(3)	109.7
C(22)-H(22A)	0.9900	C(4)-C(3)-H(3)	109.7
C(22)-H(22B)	0.9900	C(2)-C(3)-H(3)	109.7
C(23)-C(24)	1.313(5)	O(1)-C(4)-C(5)	109.0(3)
C(23)-H(23)	0.9500	O(1)-C(4)-C(3)	105.1(2)
C(24)-H(24A)	0.9500	C(5)-C(4)-C(3)	117.3(2)
C(24)-H(24B)	0.9500	O(1)-C(4)-H(4)	108.4
C(25)-C(26)	1.531(5)	C(5)-C(4)-H(4)	108.4
C(26)-F(5)	1.283(5)	C(3)-C(4)-H(4)	108.4
C(26)-F(4)	1.317(5)	C(4)-C(5)-C(6)	111.4(3)
C(26)-F(6)	1.330(5)	C(4)-C(5)-H(5A)	109.4
		C(6)-C(5)-H(5A)	109.4
C(1)-O(1)-C(4)	110.1(2)	C(4)-C(5)-H(5B)	109.4
C(12)-N(1)-C(2)	120.6(3)	C(6)-C(5)-H(5B)	109.4
C(12)-N(1)-H(1)	116(2)	H(5A)-C(5)-H(5B)	108.0
C(2)-N(1)-H(1)	122(2)	C(7)-C(6)-C(5)	113.6(3)
O(2)-C(1)-O(1)	122.1(3)	C(7)-C(6)-H(6A)	108.8
C(5)-C(6)-H(6A)	108.8	O(3)-C(12)-N(1)	126.0(3)

O(4)-C(17)-C(18)	108.6(3)	H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5
O(4)-C(17)-C(16)	103.4(2)	H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5
C(18)-C(17)-C(16)	117.3(2)	C(21)-C(22)-C(20)	112.7(4)
O(4)-C(17)-H(17)	109.0	C(21)-C(22)-H(22A)	109.1
C(18)-C(17)-H(17)	109.0	C(20)-C(22)-H(22A)	109.1
C(16)-C(17)-H(17)	109.0	C(21)-C(22)-H(22B)	109.1
C(17)-C(18)-C(19)	111.8(3)	C(20)-C(22)-H(22B)	109.1
C(17)-C(18)-H(18A)	109.2	H(22A)-C(22)-H(22B)	107.8
C(19)-C(18)-H(18A)	109.2	C(24)-C(23)-C(16)	124.3(4)
C(17)-C(18)-H(18B)	109.2	C(24)-C(23)-H(23)	117.8
C(19)-C(18)-H(18B)	109.2	C(16)-C(23)-H(23)	117.8
H(18A)-C(18)-H(18B)	107.9	C(23)-C(24)-H(24A)	120.0
C(20)-C(19)-C(18)	113.5(3)	C(23)-C(24)-H(24B)	120.0
C(20)-C(19)-H(19A)	108.9	H(24A)-C(24)-H(24B)	120.0
C(18)-C(19)-H(19A)	108.9	O(6)-C(25)-N(2)	125.9(3)
C(20)-C(19)-H(19B)	108.9	O(6)-C(25)-C(26)	118.6(3)
C(18)-C(19)-H(19B)	108.9	N(2)-C(25)-C(26)	115.5(3)
H(19A)-C(19)-H(19B)	107.7	F(5)-C(26)-F(4)	107.5(4)
C(19)-C(20)-C(22)	113.8(3)	F(5)-C(26)-F(6)	109.2(4)
C(19)-C(20)-H(20A)	108.8	F(4)-C(26)-F(6)	105.5(3)
C(22)-C(20)-H(20A)	108.8	F(5)-C(26)-C(25)	111.7(3)
C(19)-C(20)-H(20B)	108.8	F(4)-C(26)-C(25)	109.1(3)
C(22)-C(20)-H(20B)	108.8	F(6)-C(26)-C(25)	113.4(3)
H(20A)-C(20)-H(20B)	107.7		
C(22)-C(21)-H(21A)	109.5		
C(22)-C(21)-H(21B)	109.5		
H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5		
C(22)-C(21)-H(21C)	109.5		

(4) Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von all-*cis*-**62**_{lac}. Der anisotrope

Auslenkungsfaktor Exponent hat die Form: $-2p^2 [h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	23(1)	23(1)	20(1)	-1(1)	4(1)	-3(1)
O(2)	28(1)	24(1)	23(1)	5(1)	3(1)	2(1)
O(3)	40(1)	18(1)	28(1)	6(1)	8(1)	-2(1)
N(1)	22(1)	16(2)	22(1)	0(1)	5(1)	1(1)
C(1)	25(2)	13(2)	15(1)	0(1)	4(1)	2(1)
C(2)	22(2)	15(2)	16(1)	-1(1)	4(1)	1(1)
C(3)	20(2)	22(2)	22(1)	2(1)	2(1)	6(1)
C(4)	29(2)	18(2)	18(1)	0(1)	5(1)	0(1)
C(5)	25(2)	31(2)	30(2)	-7(2)	5(1)	-4(2)
C(6)	33(2)	42(2)	30(2)	-4(2)	8(1)	-5(2)
C(7)	32(2)	52(3)	36(2)	-12(2)	4(2)	-12(2)
C(8)	39(2)	61(3)	46(2)	-1(2)	13(2)	-14(2)
C(9)	60(3)	119(6)	69(3)	-18(3)	16(2)	-51(3)
C(10)	25(2)	31(2)	23(2)	0(2)	3(1)	0(2)
C(11)	34(2)	64(3)	25(2)	1(2)	0(1)	13(2)
C(12)	29(2)	15(2)	20(2)	0(1)	4(1)	1(1)
C(13)	35(2)	22(2)	32(2)	5(2)	12(1)	0(2)
F(1)	45(1)	55(2)	110(2)	-18(2)	39(1)	-20(1)
F(2)	59(2)	38(2)	89(2)	23(1)	50(1)	23(1)
F(3)	66(2)	121(3)	28(1)	5(2)	21(1)	31(2)
O(4)	43(1)	16(1)	24(1)	5(1)	8(1)	-4(1)
O(5)	53(2)	20(1)	18(1)	3(1)	6(1)	4(1)
O(6)	44(1)	16(1)	49(1)	3(1)	16(1)	2(1)
N(2)	36(2)	11(2)	24(1)	2(1)	-3(1)	5(1)
C(14)	49(2)	17(2)	13(1)	-4(1)	7(1)	-2(2)
C(15)	32(2)	15(2)	18(1)	1(1)	2(1)	1(1)

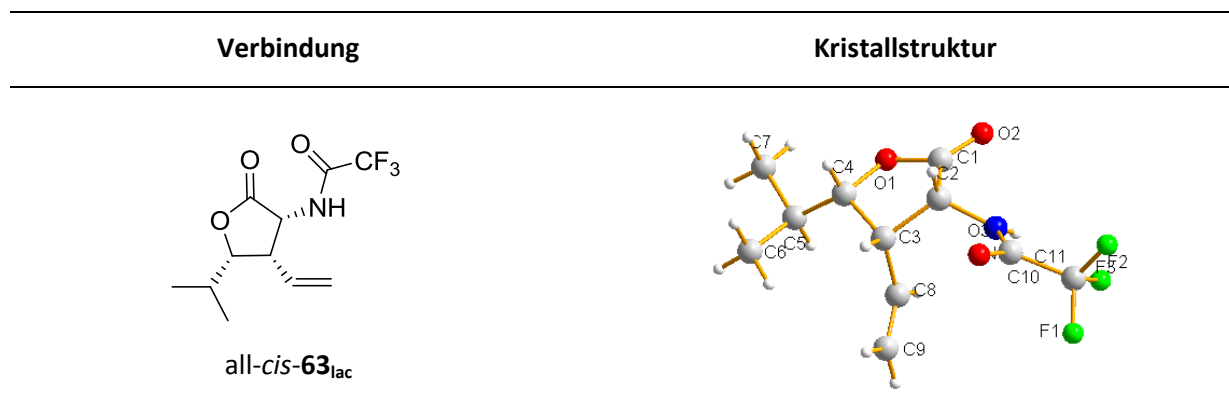
7 Anhang

C(16)	28(2)	10(2)	19(1)	2(1)	3(1)	-2(1)
C(17)	35(2)	17(2)	20(1)	5(1)	7(1)	-2(2)
C(18)	34(2)	20(2)	26(2)	-1(2)	10(1)	-9(2)
C(19)	32(2)	23(2)	31(2)	-3(2)	6(1)	-5(2)
C(20)	28(2)	28(2)	31(2)	-8(2)	8(1)	-4(2)
C(21)	36(2)	71(4)	57(3)	-18(3)	-4(2)	5(2)
C(22)	35(2)	42(2)	38(2)	1(2)	13(2)	2(2)
C(23)	33(2)	27(2)	20(2)	-2(1)	3(1)	-6(2)
C(24)	44(2)	48(3)	24(2)	4(2)	6(1)	-4(2)
C(25)	38(2)	17(2)	22(2)	6(1)	7(1)	5(2)
C(26)	41(2)	27(2)	50(2)	10(2)	1(2)	5(2)
F(4)	42(1)	66(2)	114(2)	-17(2)	8(2)	-12(1)
F(5)	67(2)	117(3)	66(2)	35(2)	41(1)	39(2)
F(6)	48(1)	30(1)	108(2)	9(1)	18(1)	13(1)

(5) Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von all-*cis*-**62**_{lac}

	x	y	z	U(eq)
H(1)	3300(8)	7760(90)	4940(30)	41(11)
H(2)	3581	4099	3682	21
H(3)	3976	3697	4817	26
H(4)	4131	5395	3333	26
H(5A)	4505	6857	4583	34
H(5B)	4341	9675	4689	34
H(6A)	4563	7798	2791	42
H(6B)	4394	10587	2879	42
H(7A)	4771	12221	4062	48
H(7B)	4940	9434	3974	48
H(8A)	4828	13132	2291	57
H(8B)	4995	10334	2197	57

H(9A)	5200	14774	3452	123
H(9B)	5331	13790	2401	123
H(9C)	5364	11941	3428	123
H(10)	3873	8921	5722	32
H(11A)	4112	4196	6617	49
H(11B)	4054	7029	7235	49
H(14)	876(8)	6890(90)	-400(30)	25(11)
H(15)	1247	3668	-1217	26
H(16)	1506	2858	327	23
H(17)	1807	4491	-839	29
H(18A)	1926	8195	854	32
H(18B)	2128	7861	-87	32
H(19A)	2019	3714	1382	34
H(19B)	2207	3246	409	34
H(20A)	2366	6857	2097	34
H(20B)	2554	6371	1126	34
H(21A)	2982	4975	2417	82
H(21B)	2935	2621	3240	82
H(21C)	2785	5497	3362	82
H(22A)	2447	2280	2627	45
H(22B)	2642	1855	1670	45
H(23)	1369	8156	1081	32
H(24A)	1475	3349	2167	46
H(24B)	1384	6259	2664	46

7.1.3 Kristallstruktur von all-*cis*-63_{lac}(1) Kristalldaten und Strukturverfeinerung von all-*cis*-63_{lac}

Summenformel	C ₁₁ H ₁₄ F ₃ NO ₃	
Molekulargewicht	265.23	
Temperatur	132(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Orthorhombic	
Raumgruppe	Fdd2	
Gitterkonstanten	a = 30.1227(8) Å	α = 90°.
	b = 32.6163(8) Å	β = 90°.
	c = 5.00820(10) Å	γ = 90°.
Volumen	4920.5(2) Å ³	
Z	16	
Dichte (berechnet)	1.432 mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.132 mm ⁻¹	
F(000)	2208	
Kristallgröße	0.80 x 0.12 x 0.05 mm ³	
Gemessener Theta-Bereich	1.84 to 27.20°.	
Indexgrenzen	-37 ≤ h ≤ 37, -41 ≤ k ≤ 41, -6 ≤ l ≤ 5	
Gemessene Reflexe	19622	
Unabhängige Reflexe	2365 [R(int) = 0.0342]	

Vollständigkeit für Theta =27.20°	99.7 %
Absorptionskorrektur	None
Max. und min. Transmission	0.9935 and 0.9013
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / Restraints / Parameter	2365 / 1 / 219
Goodness-of-fit on F ²	1.036
Endgültige R-Werte [$l > 2\sigma(l)$]	R1 = 0.0264, wR2 = 0.0574
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0331, wR2 = 0.0604
Absolute Strukturparameter	1.5(6)
Max. / min. Restelektronendichte	0.193 and -0.235 e.Å ⁻³

(2) Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) von all-*cis*-**63**_{lac}. U(eq) wird definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	2654(1)	1181(1)	3710(3)	20(1)
O(1)	2894(1)	222(1)	838(2)	21(1)
O(2)	2283(1)	597(1)	141(2)	25(1)
O(3)	2779(1)	1322(1)	8080(2)	28(1)
C(1)	2610(1)	526(1)	1436(3)	19(1)
C(2)	2771(1)	750(1)	3902(3)	18(1)
C(3)	3269(1)	640(1)	4034(3)	19(1)
C(4)	3247(1)	202(1)	2884(3)	19(1)
C(5)	3660(1)	17(1)	1661(3)	21(1)
C(6)	4019(1)	-16(1)	3793(4)	30(1)
C(7)	3560(1)	-405(1)	472(4)	27(1)
C(8)	3556(1)	933(1)	2501(4)	23(1)
C(9)	3886(1)	1138(1)	3598(5)	37(1)
C(10)	2664(1)	1421(1)	5834(3)	19(1)
C(11)	2503(1)	1863(1)	5366(3)	23(1)

F(1)	2791(1)	2132(1)	6335(2)	41(1)
F(2)	2446(1)	1952(1)	2793(2)	35(1)
F(3)	2117(1)	1920(1)	6586(2)	42(1)

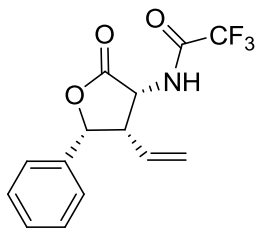
(3). Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] von all-*cis*-**63**_{lac}

N(1)-C(10)	1.322(2)	C(7)-H(9)	0.970(18)
N(1)-C(2)	1.4517(18)	C(7)-H(10)	1.01(2)
N(1)-H(14)	0.82(2)	C(8)-C(9)	1.317(2)
O(1)-C(1)	1.3426(17)	C(8)-H(11)	0.930(19)
O(1)-C(4)	1.4784(17)	C(9)-H(12)	0.96(2)
O(2)-C(1)	1.2014(17)	C(9)-H(13)	0.94(2)
O(3)-C(10)	1.2202(18)	C(10)-C(11)	1.539(2)
C(1)-C(2)	1.515(2)	C(11)-F(1)	1.3226(18)
C(2)-C(3)	1.5430(19)	C(11)-F(3)	1.3266(18)
C(2)-H(1)	0.912(17)	C(11)-F(2)	1.3318(19)
C(3)-C(8)	1.501(2)		
C(3)-C(4)	1.541(2)	C(10)-N(1)-C(2)	121.01(14)
C(3)-H(2)	0.963(17)	C(10)-N(1)-H(14)	121.8(13)
C(4)-C(5)	1.512(2)	C(2)-N(1)-H(14)	116.4(13)
C(4)-H(3)	0.931(16)	C(1)-O(1)-C(4)	109.68(11)
C(5)-C(6)	1.523(2)	O(2)-C(1)-O(1)	122.94(13)
C(5)-C(7)	1.529(2)	O(2)-C(1)-C(2)	127.56(13)
C(5)-H(4)	0.944(16)	O(1)-C(1)-C(2)	109.50(11)
C(6)-H(5)	0.96(2)	N(1)-C(2)-C(1)	109.59(12)
C(6)-H(6)	0.99(2)	N(1)-C(2)-C(3)	117.71(12)
C(6)-H(7)	0.982(19)	C(1)-C(2)-C(3)	103.52(12)
C(7)-H(8)	0.98(2)	N(1)-C(2)-H(1)	109.3(9)
C(1)-C(2)-H(1)	104.9(10)	H(8)-C(7)-H(9)	111.0(16)
C(3)-C(2)-H(1)	110.9(9)	C(5)-C(7)-H(10)	108.6(11)

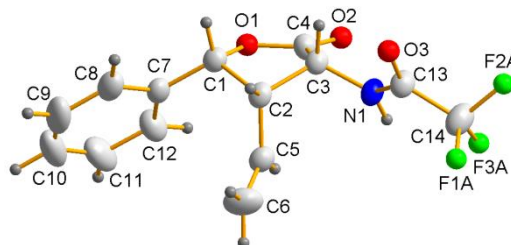
C(8)-C(3)-C(4)	115.06(13)	H(8)-C(7)-H(10)	107.4(15)
C(8)-C(3)-C(2)	112.90(12)	H(9)-C(7)-H(10)	108.4(15)
C(4)-C(3)-C(2)	99.14(11)	C(9)-C(8)-C(3)	123.00(18)
C(8)-C(3)-H(2)	111.1(9)	C(9)-C(8)-H(11)	119.4(11)
C(4)-C(3)-H(2)	109.1(9)	C(3)-C(8)-H(11)	117.5(11)
C(2)-C(3)-H(2)	108.8(9)	C(8)-C(9)-H(12)	120.1(12)
O(1)-C(4)-C(5)	109.22(12)	C(8)-C(9)-H(13)	120.6(12)
O(1)-C(4)-C(3)	104.36(11)	H(12)-C(9)-H(13)	119.2(17)
C(5)-C(4)-C(3)	119.10(12)	O(3)-C(10)-N(1)	126.24(14)
O(1)-C(4)-H(3)	103.7(9)	O(3)-C(10)-C(11)	118.57(13)
C(5)-C(4)-H(3)	108.4(9)	N(1)-C(10)-C(11)	115.17(13)
C(3)-C(4)-H(3)	110.9(9)	F(1)-C(11)-F(3)	108.13(13)
C(4)-C(5)-C(6)	109.15(14)	F(1)-C(11)-F(2)	107.30(14)
C(4)-C(5)-C(7)	110.79(12)	F(3)-C(11)-F(2)	107.50(13)
C(6)-C(5)-C(7)	110.49(14)	F(1)-C(11)-C(10)	110.94(12)
C(4)-C(5)-H(4)	109.0(8)	F(3)-C(11)-C(10)	109.72(12)
C(6)-C(5)-H(4)	107.5(9)	F(2)-C(11)-C(10)	113.06(13)
C(7)-C(5)-H(4)	109.9(9)		
C(5)-C(6)-H(5)	107.4(13)		
C(5)-C(6)-H(6)	111.9(11)		
H(5)-C(6)-H(6)	107.1(19)		
C(5)-C(6)-H(7)	109.4(12)		
H(5)-C(6)-H(7)	113.4(17)		
H(6)-C(6)-H(7)	107.7(15)		
C(5)-C(7)-H(8)	112.8(10)		
C(5)-C(7)-H(9)	108.5(10)		

7.1.4 Kristallstruktur von all-*cis*-66_{lac}

Verbindung

all-*cis*-66_{lac}

Kristallstruktur

(1) Kristalldaten und Strukturverfeinerung von all-*cis*-66_{lac}

Summenformel	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ NO ₃	
Molekulargewicht	299.25	
Temperatur	293(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoclinic	
Raumgruppe	P2(1)/c	
Gitterkoordinaten	a = 10.320(5) Å	α = 90°.
	b = 19.481(7) Å	β = 94.69(6)°.
	c = 7.042(3) Å	γ = 90°.
Volumen	1411.0(11) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.409 mg/m ³	
Absorptionskoeffizient	0.125 mm ⁻¹	
F(000)	616	
Kristallgröße	0.45 x 0.30 x 0.06 mm ³	
Theta-Bereich	2.88 to 28.11°.	
Indexgrenzen	-13 ≤ h ≤ 13, -25 ≤ k ≤ 25, -9 ≤ l ≤ 9	
Gemessene Reflexe	13151	
Unabhängige Reflexe	3372 [R(int) = 0.0913]	

Vollständigkeit für Theta = 28.11°	97.8 %
Absorptionskorrektur	None
Max. und min. Transmission	0.9926 and 0.9460
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Data / Restraints / Parameters	3372 / 0 / 267
Goodness-of-fit on F ²	0.978
Endgültige R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0462, wR2 = 0.1050
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0863, wR2 = 0.1197
Max. / min. Restelektronendichte	0.191 and -0.221 e.Å ⁻³

(2) Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) von all-*cis*-**66**_{lac}. U(eq) wird definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	-251(1)	1311(1)	7102(2)	33(1)
O(1)	1758(1)	1876(1)	3516(2)	36(1)
O(2)	-124(1)	2355(1)	4178(2)	47(1)
O(3)	-1064(2)	227(1)	6895(2)	56(1)
C(1)	2495(2)	1243(1)	4039(2)	32(1)
C(2)	1956(2)	1008(1)	5926(2)	30(1)
C(3)	524(2)	1224(1)	5492(2)	30(1)
C(4)	638(2)	1883(1)	4358(2)	34(1)
C(5)	2602(2)	1354(1)	7659(2)	36(1)
C(6)	3379(2)	1048(1)	8961(3)	61(1)
C(7)	3929(2)	1392(1)	4125(2)	34(1)
C(8)	4778(2)	864(1)	3750(3)	47(1)
C(9)	6111(2)	986(2)	3864(3)	66(1)
C(10)	6599(2)	1628(2)	4319(4)	70(1)
C(11)	5765(2)	2153(1)	4716(4)	64(1)
C(12)	4432(2)	2037(1)	4631(3)	48(1)

C(13)	-963(2)	790(1)	7658(2)	36(1)
C(14)	-1714(2)	921(1)	9420(3)	49(1)
F(1A)	-1264(4)	558(2)	10877(4)	99(1)
F(2A)	-2948(2)	707(2)	9076(4)	78(1)
F(3A)	-1798(5)	1562(1)	9907(7)	101(2)
F(1B)	-888(8)	1220(6)	10800(8)	98(2)
F(2B)	-2595(17)	1308(11)	9131(13)	184(7)
F(3B)	-1965(16)	378(4)	10196(16)	131(5)

(3). Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] von all-*cis*-**66**_{lac}

N(1)-C(13)	1.331(2)	C(11)-C(12)	1.391(3)
N(1)-C(3)	1.450(2)	C(13)-C(14)	1.537(3)
O(1)-C(4)	1.341(2)	C(14)-F(2B)	1.186(7)
O(1)-C(1)	1.4803(18)	C(14)-F(3B)	1.228(7)
O(2)-C(4)	1.2090(19)	C(14)-F(3A)	1.300(3)
O(3)-C(13)	1.2219(19)	C(14)-F(1A)	1.300(3)
C(1)-C(7)	1.505(2)	C(14)-F(2A)	1.344(3)
C(1)-C(2)	1.551(2)	C(14)-F(1B)	1.369(6)
C(2)-C(5)	1.502(2)		
C(2)-C(3)	1.543(2)	C(13)-N(1)-C(3)	119.58(13)
C(3)-C(4)	1.522(2)	C(4)-O(1)-C(1)	110.03(12)
C(5)-C(6)	1.311(3)	O(1)-C(1)-C(7)	109.42(12)
C(7)-C(8)	1.391(2)	O(1)-C(1)-C(2)	104.22(12)
C(7)-C(12)	1.395(3)	C(7)-C(1)-C(2)	116.33(14)
C(8)-C(9)	1.392(3)	C(5)-C(2)-C(3)	113.16(14)
C(9)-C(10)	1.375(4)	C(5)-C(2)-C(1)	113.39(13)
C(10)-C(11)	1.380(4)	C(3)-C(2)-C(1)	98.91(13)
N(1)-C(3)-C(4)	112.50(12)	F(3B)-C(14)-F(3A)	133.6(4)
N(1)-C(3)-C(2)	117.23(14)	F(2B)-C(14)-F(1A)	134.5(5)

C(4)-C(3)-C(2)	102.71(12)	F(3B)-C(14)-F(1A)	41.9(6)
O(2)-C(4)-O(1)	122.57(14)	F(3A)-C(14)-F(1A)	110.0(3)
O(2)-C(4)-C(3)	128.19(15)	F(2B)-C(14)-F(2A)	57.6(11)
O(1)-C(4)-C(3)	109.24(13)	F(3B)-C(14)-F(2A)	65.3(7)
C(6)-C(5)-C(2)	124.69(18)	F(3A)-C(14)-F(2A)	105.3(3)
C(8)-C(7)-C(12)	119.24(17)	F(1A)-C(14)-F(2A)	104.2(3)
C(8)-C(7)-C(1)	118.82(16)	F(2B)-C(14)-F(1B)	106.0(9)
C(12)-C(7)-C(1)	121.90(15)	F(3B)-C(14)-F(1B)	101.1(7)
C(7)-C(8)-C(9)	119.8(2)	F(3A)-C(14)-F(1B)	57.0(4)
C(10)-C(9)-C(8)	120.7(2)	F(1A)-C(14)-F(1B)	60.6(4)
C(9)-C(10)-C(11)	119.9(2)	F(2A)-C(14)-F(1B)	141.9(3)
C(10)-C(11)-C(12)	120.0(2)	F(2B)-C(14)-C(13)	113.4(5)
C(11)-C(12)-C(7)	120.3(2)	F(3B)-C(14)-C(13)	110.7(4)
O(3)-C(13)-N(1)	125.79(16)	F(3A)-C(14)-C(13)	114.93(18)
O(3)-C(13)-C(14)	118.27(14)	F(1A)-C(14)-C(13)	112.0(2)
N(1)-C(13)-C(14)	115.94(14)	F(2A)-C(14)-C(13)	109.63(18)
F(2B)-C(14)-F(3B)	116.0(10)	F(1B)-C(14)-C(13)	108.5(3)
F(2B)-C(14)-F(3A)	50.8(10)		

(4) Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von all-*cis*-**66**_{lac}. Der anisotrope

Auslenkungsfaktor Exponent hat die Form: $-2p^2 [h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
N(1)	37(1)	24(1)	39(1)	-4(1)	12(1)	-4(1)
O(1)	33(1)	32(1)	44(1)	12(1)	7(1)	1(1)
O(2)	40(1)	37(1)	66(1)	18(1)	11(1)	9(1)
O(3)	78(1)	31(1)	63(1)	-13(1)	32(1)	-19(1)
C(1)	36(1)	26(1)	34(1)	0(1)	6(1)	1(1)
C(2)	36(1)	21(1)	35(1)	0(1)	8(1)	0(1)

7 Anhang

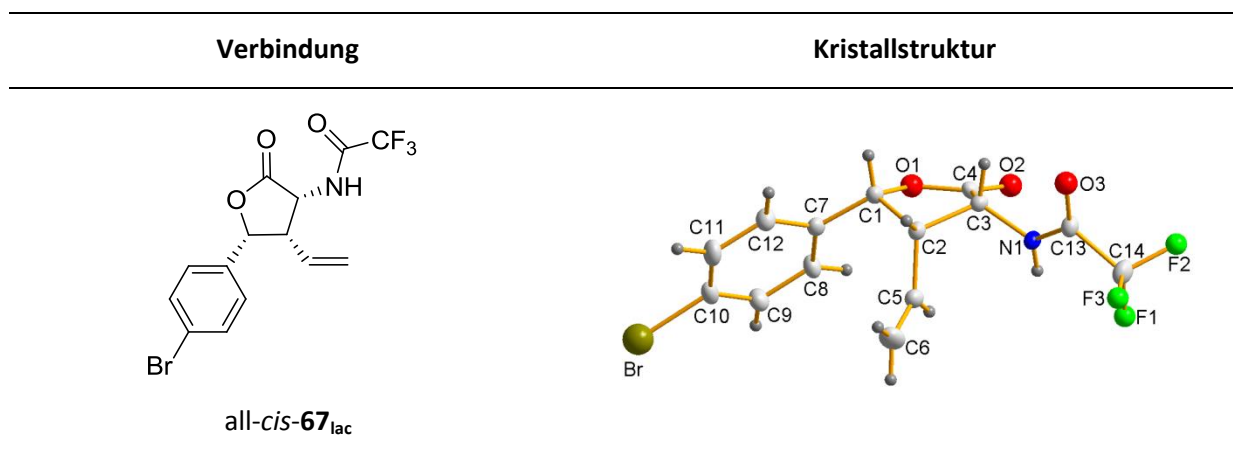
C(3)	33(1)	24(1)	34(1)	0(1)	7(1)	-3(1)
C(4)	31(1)	30(1)	40(1)	4(1)	4(1)	-2(1)
C(5)	42(1)	35(1)	34(1)	0(1)	8(1)	-1(1)
C(6)	82(2)	56(1)	42(1)	8(1)	-10(1)	-3(1)
C(7)	35(1)	39(1)	30(1)	5(1)	8(1)	1(1)
C(8)	48(1)	53(1)	41(1)	3(1)	9(1)	16(1)
C(9)	46(1)	92(2)	61(1)	15(1)	15(1)	29(1)
C(10)	33(1)	113(2)	66(1)	30(1)	8(1)	2(1)
C(11)	42(1)	75(2)	73(1)	20(1)	-1(1)	-20(1)
C(12)	38(1)	44(1)	62(1)	6(1)	5(1)	-6(1)
C(13)	40(1)	28(1)	41(1)	-1(1)	10(1)	-4(1)
C(14)	61(1)	38(1)	50(1)	-4(1)	22(1)	-10(1)
F(1A)	105(2)	152(4)	43(1)	25(2)	22(1)	47(2)
F(2A)	49(1)	113(2)	78(2)	-10(2)	31(1)	-26(1)
F(3A)	139(3)	43(1)	137(3)	-31(2)	110(3)	-26(2)
F(1B)	129(6)	124(6)	47(3)	-34(3)	39(3)	-45(5)
F(2B)	180(11)	284(16)	96(6)	24(10)	55(8)	195(12)
F(3B)	242(15)	65(4)	103(8)	-8(5)	114(9)	-63(8)

(5) Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von all-*cis*-**66**_{lac}

	x	y	z	U(eq)
H(1)	2265(17)	909(9)	3040(30)	36(4)
H(2)	2045(17)	482(9)	6010(30)	38(5)
H(3)	83(17)	894(9)	4650(30)	34(4)
H(4)	2480(19)	1852(11)	7740(30)	54(6)
H(5)	3810(20)	1282(11)	10060(40)	61(6)
H(6)	3490(30)	537(15)	8900(40)	89(8)
H(7)	4410(20)	438(12)	3330(30)	68(7)
H(8)	6670(30)	623(15)	3680(50)	101(10)

H(9)	7560(30)	1726(13)	4390(40)	85(8)
H(10)	6080(30)	2622(14)	5020(40)	82(8)
H(11)	3820(20)	2410(11)	4870(30)	55(6)
H(12)	-230(20)	1710(11)	7830(30)	59(6)

7.1.5 Kristallstruktur von all-*cis*-67_{lac}



(1) Kristalldaten und Strukturverfeinerung von all-*cis*-67_{lac}:

Summenformel	C ₁₄ H ₁₁ BrF ₃ NO ₃	
Molekulargewicht	378.15	
Temperatur	152(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoclinic	
Raumgruppe	P2(1)/c	
Gitterkoordinaten	a = 10.320(5) Å	α = 90°.
	b = 19.481(7) Å	β = 94.69(6)°.
	c = 7.042(3) Å	γ = 90°.
Volumen	1507.36(9) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.666 mg/m ³	

Absorptionskoeffizient	2.770 mm ⁻¹
F(000)	752
Kristallgröße	0.65 x 0.30 x 0.20 mm ³
Theta-Bereich	1.73 to 33.53°.
Indexgrenzen	-18<=h<=18, -9<=k<=10, -24<=l<=28
Gemessene Reflexe	21863
Unabhängige Reflexe	5893 [R(int) = 0.0346]
Vollständigkeit für Theta = 28.11°	99.3 %
Absorptionskorrektur	Multiscan
Max. und min. Transmission	0.6128 and 0.2653
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Data / Restraints / Parameters	5893 / 0 / 243
Goodness-of-fit on F ²	1.040
Endgültige R-Werte [$l > 2\sigma(l)$]	R1 = 0.0378, wR2 = 0.0874
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0602, wR2 = 0.0950
Max. / min. Restelektronendichte	0.926 and -0.861 e.Å ⁻³

(2) Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$) von all-*cis*-**67**_{lac}. U(eq) wird definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U^{ij} Tensors.

	x	y	z	U(eq)
Br(1)	12245(1)	4806(1)	3127(1)	31(1)
N(1)	4828(1)	7339(2)	3724(1)	18(1)
O(1)	6487(1)	3514(2)	3116(1)	22(1)
O(2)	4740(1)	4301(2)	2644(1)	24(1)
O(3)	3952(1)	7021(2)	4770(1)	32(1)
C(1)	7241(1)	3960(2)	3774(1)	19(1)
C(2)	6783(1)	5893(2)	4051(1)	17(1)
C(3)	5503(1)	5606(2)	3829(1)	16(1)
C(4)	5494(1)	4434(2)	3129(1)	19(1)

C(5)	7258(1)	7605(2)	3688(1)	22(1)
C(6)	7938(2)	8888(3)	4026(1)	34(1)
C(7)	8451(1)	4028(2)	3586(1)	19(1)
C(8)	8730(1)	4534(3)	2895(1)	24(1)
C(9)	9861(2)	4752(3)	2753(1)	25(1)
C(10)	10707(1)	4468(3)	3316(1)	23(1)
C(11)	10453(2)	3925(3)	4004(1)	28(1)
C(12)	9321(1)	3704(3)	4136(1)	24(1)
C(13)	4132(1)	7873(2)	4218(1)	20(1)
C(14)	3516(2)	9807(3)	4057(1)	26(1)
F(1)	3727(1)	10577(2)	3423(1)	51(1)
F(2)	2403(1)	9598(2)	4039(1)	47(1)
F(3)	3823(1)	11060(2)	4580(1)	50(1)

(3). Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°] von all-*cis*-**67**_{lac}

Br(1)-C(10)	1.8985(17)	C(11)-C(12)	1.392(3)
N(1)-C(13)	1.335(2)	C(13)-C(14)	1.544(2)
N(1)-C(3)	1.448(2)	C(14)-F(2)	1.322(2)
O(1)-C(4)	1.339(2)	C(14)-F(3)	1.324(2)
O(1)-C(1)	1.468(2)	C(14)-F(1)	1.328(2)
O(2)-C(4)	1.204(2)		
O(3)-C(13)	1.213(2)	C(13)-N(1)-C(3)	120.58(14)
C(1)-C(7)	1.505(2)	C(4)-O(1)-C(1)	110.46(12)
C(1)-C(2)	1.553(2)	O(1)-C(1)-C(7)	109.48(13)
C(2)-C(5)	1.499(2)	O(1)-C(1)-C(2)	104.48(12)
C(2)-C(3)	1.543(2)	C(7)-C(1)-C(2)	114.63(13)
C(3)-C(4)	1.524(2)	C(5)-C(2)-C(3)	112.59(13)
C(5)-C(6)	1.317(3)	C(5)-C(2)-C(1)	112.58(13)
C(7)-C(8)	1.390(2)	C(3)-C(2)-C(1)	99.49(12)

C(7)-C(12)	1.392(2)	N(1)-C(3)-C(4)	111.89(13)
C(8)-C(9)	1.395(2)	N(1)-C(3)-C(2)	116.25(13)
C(9)-C(10)	1.386(3)	C(4)-C(3)-C(2)	102.77(12)
C(10)-C(11)	1.381(3)	O(2)-C(4)-O(1)	122.67(15)
O(2)-C(4)-C(3)	127.81(15)	C(10)-C(11)-C(12)	119.21(16)
O(1)-C(4)-C(3)	109.53(13)	C(11)-C(12)-C(7)	120.72(17)
C(6)-C(5)-C(2)	124.38(18)	O(3)-C(13)-N(1)	127.10(16)
C(8)-C(7)-C(12)	119.00(15)	O(3)-C(13)-C(14)	117.98(15)
C(8)-C(7)-C(1)	122.09(15)	N(1)-C(13)-C(14)	114.92(15)
C(12)-C(7)-C(1)	118.75(15)	F(2)-C(14)-F(3)	107.07(16)
C(7)-C(8)-C(9)	120.89(17)	F(2)-C(14)-F(1)	106.97(17)
C(10)-C(9)-C(8)	118.81(18)	F(3)-C(14)-F(1)	108.23(17)
C(11)-C(10)-C(9)	121.33(16)	F(2)-C(14)-C(13)	111.07(16)
C(11)-C(10)-Br(1)	119.87(13)	F(3)-C(14)-C(13)	109.98(15)
C(9)-C(10)-Br(1)	118.80(14)	F(1)-C(14)-C(13)	113.27(14)

(4) Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von all-*cis*-**67**_{lac}. Der anisotrope

Auslenkungsfaktor Exponent hat die Form: $-2p^2 [h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Br(1)	16(1)	33(1)	44(1)	-8(1)	6(1)	-1(1)
N(1)	18(1)	18(1)	18(1)	2(1)	5(1)	4(1)
O(1)	15(1)	23(1)	28(1)	-8(1)	4(1)	0(1)
O(2)	18(1)	31(1)	24(1)	-6(1)	2(1)	-2(1)
O(3)	36(1)	36(1)	25(1)	8(1)	15(1)	12(1)
C(1)	17(1)	17(1)	22(1)	0(1)	3(1)	1(1)
C(2)	17(1)	17(1)	17(1)	0(1)	2(1)	2(1)
C(3)	18(1)	15(1)	17(1)	0(1)	4(1)	2(1)
C(4)	17(1)	18(1)	23(1)	-3(1)	7(1)	-2(1)
C(5)	20(1)	18(1)	27(1)	2(1)	5(1)	2(1)

C(6)	32(1)	23(1)	49(1)	-6(1)	8(1)	-5(1)
C(7)	18(1)	16(1)	24(1)	-2(1)	4(1)	2(1)
C(8)	16(1)	31(1)	24(1)	0(1)	3(1)	2(1)
C(9)	20(1)	30(1)	25(1)	1(1)	5(1)	0(1)
C(10)	16(1)	22(1)	32(1)	-6(1)	3(1)	1(1)
C(11)	19(1)	34(1)	30(1)	-2(1)	-4(1)	4(1)
C(12)	22(1)	29(1)	24(1)	2(1)	3(1)	3(1)
C(13)	19(1)	22(1)	19(1)	0(1)	2(1)	4(1)
C(14)	28(1)	26(1)	25(1)	-1(1)	6(1)	9(1)
F(1)	73(1)	41(1)	43(1)	21(1)	28(1)	35(1)
F(2)	26(1)	46(1)	70(1)	-1(1)	4(1)	15(1)
F(3)	62(1)	33(1)	52(1)	-19(1)	-10(1)	15(1)

(5) Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von all-*cis*-**67**_{lac}

	x	y	z	U(eq)
H(1)	7115(15)	3010(30)	4128(10)	11(4)
H(2)	6943(16)	5960(30)	4566(11)	15(5)
H(3)	5179(19)	4800(30)	4178(12)	21(5)
H(4)	7042(18)	7710(40)	3179(12)	29(6)
H(5)	8220(30)	9890(40)	3751(16)	44(8)
H(6)	8150(20)	8880(40)	4549(15)	43(7)
H(7)	8130(20)	4730(30)	2539(15)	36(7)
H(8)	10050(20)	5050(30)	2293(16)	40(7)
H(9)	11060(20)	3720(40)	4375(14)	48(7)
H(10)	9129(19)	3360(40)	4591(13)	36(6)
H(11)	4919(18)	7980(30)	3348(12)	24(5)

7.2 Publikationsliste

Zeitschriftenbeiträge

- "Highly Regioselective Ruthenium-catalyzed Allylic Alkylations of Chelated Enolates"
A. Bayer, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4960–4963.
- "Highly Stereoselective Modifications of Peptides via Pd-catalyzed Allylic Alkylation of Internal Peptide Amide Enolates"
S. Datta, A. Bayer, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8268–8275.
- "Palladium-catalyzed Allylic Alkylations as Versatile Tool in Amino Acid and Peptide Modifications"
U. Kazmaier, A. Bayer, J. Deska, *Synthesis* **2013**, *45*, 1462–1468.

Buchkapitel

- "Cross-Coupling Reactions via π -Allyl Intermediates"
A. Bayer, U. Kazmaier, in *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, (Hrsg.: A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, *in Druck*.

Posterbeiträge auf Konferenzen

- Bayer, U. Kazmaier, "Highly Regioselective Ruthenium-catalyzed Allylic Alkylations of Chelated Enolates".
17th ORCHEM, September **2010** (Poster und Vortrag).
6th Heidelberg Forum of Molecular Catalysis, Heidelberg, Juli **2011** (Poster).
- A. Bayer, S. Datta, U. Kazmaier, "Highly Stereoselective Modifications of Peptides via Pd-catalyzed Allylic Alkylations"
7th Heidelberg Forum of Molecular Catalysis, Heidelberg, Juni **2013** (Poster).

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Prof. Dr. Uli Kazmaier für das interessante und anspruchsvolle Promotionsthema, die Freiheiten in der Umsetzung der eigenen Ideen, die kompetente Betreuung sowie die blitzschnellen Korrekturen von Publikationen, Präsentationen und der Dissertation bedanken.

Allen nicht namentlich genannten, ehemaligen und aktuellen Arbeitskreismitgliedern danke ich für das freundliche Arbeitsklima und ihre Hilfsbereitschaft bei Problemen jeglicher Art.

Besonders meinen Laborkollegen Saskia und Manuel möchte ich dafür danken, dass sie immer ein offenes Ohr für fachliche aber auch private Anliegen hatten.

Den "allergeilsten" Kompanen Jens, Dominic, Philipp, Lisa K. und Tamara danke ich für die Trinkfestigkeit bei den unzähligen Feierabend-Aktivitäten sowie für die ausgesprochen amüsanten Küchen-Sessions, vom Oktoberfest über die SNES-Abende bis hin zu den Pelmeni-Massakern.

Weiterhin möchte ich mich auch bei der jüngeren Arbeitskreisgeneration bedanken. Speziell die fachlichen Diskussionen mit den Nachwuchs-Allyliern Jan G. und Kai waren stets eine willkommene Abwechslung in der Endphase der Promotion.

Großer Dank gilt auch den beiden Vertiefungspraktikanten Lisa K. und Aljosha J., die ich während meiner Promotion betreuen durfte. Es war mir eine Ehre. Nicht zu vergessen sind auch die Praktikanten und Mitbetreuer der OCG-Praktika. Danke für die witzigen Praktika und Laborpartys, es hat riesigen Spaß gemacht.

Für das zügige aber dennoch sehr gewissenhafte Korrekturlesen der Dissertation möchte ich mich bei Manuel, Lisa K., Jan G., Kai und Dennis L. bedanken. Ihr wart eine große Hilfe.

Rudi Thomes danke ich für das Messen der hochaufgelösten Massen und die vielen technischen Hilfestellungen an GC-, HPLC- und MS-Apparaturen. Heike Röser und Susanne Harling danke ich für die CHN-Analysen, Dr. Volker Huch für die Röntgenkristallstrukturanalysen und Jennifer Herrmann vom Arbeitskreis Müller für die biologischen Tests meiner Verbindungen. Zudem gebührt Rigobert Pick Dank für die Hilfe beim Nachziehen von Substraten sowie für einige nützliche präparative Tipps und Tricks.

Außerdem danke ich all meinen Freunden aus St. Wendel und Saarbrücken sowie den "Club"-Mitgliedern für die letzten Jahre. Solche Freunde kann sich jeder nur wünschen.

Zuletzt gilt mein tiefster Dank natürlich meiner Familie für die moralische und finanzielle Unterstützung während des Studiums und der Promotion, sowie meiner Freundin Brigitte, dafür dass sie immer zu mir gehalten, stets an mich geglaubt und mich motiviert hat.