

**Diastereoselektive Einführung von
Michael-Akzeptoren an chirale α -Aminoketone
mittels Palladium-katalysierter Allylierung,
deren Anwendung
sowie Totalsynthese des Moiramids B**

Dissertation

zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität des Saarlandes

von
Cynthia Prudel

Saarbrücken
2023

Tag des Kolloquiums:	07.11.2023
Dekan:	Prof. Dr. Ludger Santen
Berichterstatter:	Prof. Dr. Uli Kazmaier Prof. Dr. Andreas Speicher
Vorsitz:	Prof. Dr.-Ing. Markus Gallei
Akad. Beisitzer:	Dr. Bernd Morgenstern

Abstract

Living organisms produce chiral organic substances i.e. for their own defense. The synthetic reproduction of these natural products, in particular the selective build-up of the stereogenic centers they contain, is of major interest for scientific purposes.

The first part of this thesis is focused on the powerful tool of Pd-catalyzed allylation to achieve high stereoselectivities. The combination of the reactants, chiral amino ketone as pronucleophile and chiral allylic substrate, containing an electron withdrawing group at an allylic terminus, was investigated. Crucial for the diastereoselectivity is the formation of the zinc chelated enolate complex, which is a rigid complex containing an exocyclic double bond. The allylic products then could be transformed by reduction and intramolecular *aza*-Michael-addition to pentasubstituted piperidines.

In the second part, the natural product Moiramid B was synthesized applying Pd-catalyzed allylic alkylation. The secondary metabolite Moiramide B is able to inhibit the Acetyl-CoA carboxylase, which is responsible for the crucial first step in the fatty acid synthesis of bacterial metabolism. The headgroup L-valine-(4*S*)-methylsuccinimide is of interest as the biological active part. In this case the palladium-catalyzed allylic alkylation facilitated the introduction of the crucial (4*S*)-methyl substituent of the headgroup. To complete the building block subsequent ozonolysis and oxidation served as further key steps.

Kurzfassung

Lebende Organismen produzieren chirale organische Verbindungen u.a. zur eigenen Verteidigung. Die synthetische Nachbildung dieser Naturstoffe, insbesondere der selektive Aufbau der enthaltenen Stereozentren, ist für Forschungszwecke von besonderem Interesse. Diese Arbeit widmet sich im ersten Teil dem leistungsfähigen Werkzeug der Pd-katalysierten Allylierung zur Erzielung hoher Stereoselektivitäten. Als Reaktanden werden chirale Aminoketone als Pronucleophile und chirale Allylsubstrate, mit elektronenziehender Gruppe an einem Allylterminus, untersucht. Entscheidend für die Steuerung der Diastereoselektivität ist das durch Deprotonierung erhaltene Zink-chelatisierte Enolat des Aminoketons, einem starren fünfgliedrigen Komplex mit exocyclischer Doppelbindung. Durch Reduktion und anschließende intramolekulare *aza*-Michael-Addition konnten die erhaltenen Allylierungsprodukte in pentasubstituierte Piperidine überführt werden.

Der zweite Teil widmet sich der Synthese des Naturstoffs Moiramid B. Dieser inhibiert die Acetyl-CoA Carboxylase, die für den entscheidenden ersten Schritt in der Fettsäuresynthese im bakteriellen Metabolismus verantwortlich ist. Die (4*S*)-Methylgruppe des biologisch aktiven und zugleich synthetisch relevanten Kopfbausteins L-Valinylsuccinimid konnte in einer Pd-katalysierten allylischen Substitution eingeführt und die erhaltene Verbindung mittels Ozonolyse und Oxidation in die Zielstruktur überführt werden.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Verzeichnis für Abkürzungen und Einheiten	III
Teil I	1
1 Einleitung	1
2 Kenntnisstand	5
2.1 Palladium-katalysierte allylische Substitution.....	5
2.1.1 Mechanismus	5
2.1.2 Isomerisierung des Komplexes	7
2.1.3 Klassifizierung der Nucleophile und Regioselektivität	11
2.1.4 Beispiele für Allylsubstrate mit elektronenziehender Gruppe	17
2.1.5 Beispiele derivatisierter Aminosäuren	21
2.1.6 Allylische Alkylierungen acyclischer β -Ketocarbonyl-Verbindungen	25
2.2 Synthese hochsubstituierter Piperidine.....	27
3 Experimentelle Ergebnisse	32
3.1 Ziel der Arbeit und retrosynthetische Betrachtung	32
3.2 Synthese der Aminoketone III.....	35
3.3 Synthese der Allylsubstrate IV	36
3.4 Palladium-katalysierte allylische Alkylierung.....	38
3.4.1 (<i>S</i>)-konfigurierte Ester-Allylcarbonate – <i>Matched</i> -Fall	39
3.4.2 (<i>R</i>)-konfigurierte Ester-Allylcarbonate – <i>Mismatched</i> -Fall	41
3.4.3 α,β -ungesättigte Methylketone als Allylcarbonate	44
3.4.4 α,β -ungesättigte Nitrile als Allylcarbonate	45
3.4.5 Andere Aminoketone	48
3.5 Anwendung – Synthese hochsubstituierter Piperidinderivate.....	49
3.5.1 Synthese der Homopipicolinsäureester 21 und 22.....	49
3.5.2 Cyclisierung der Nitrilderivate	50
3.5.3 Selektive Reduktion des Ketons gegenüber Enonen	52
3.5.4 Diskussion der Cyclisierungen	53
Teil II	54
4 Einleitung und Zielsetzung	54
5 Kenntnisstand	57
5.1 Biosynthese.....	57
5.2 Katalysecyclus der Acetyl-CoA-Carboxylase	60

5.3 Bekannte Syntheserouten	61
5.3.1 Synthese des Kopfbausteins, der Valinyl-Succinimid-Einheit.....	61
5.3.2 Knüpfung mit dem Succinimid-Baustein E	63
5.4 Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	64
6 Experimentelle Ergebnisse.....	69
6.1 Retrosynthese.....	69
6.2 Synthese der Valinyl-Succinimid-Einheit III	70
6.2.1 Synthese des β -Ketoamids VIII	70
6.2.2 Schlüsselschritt: Pd-katalysierte Allylierung.....	71
6.2.3 Transformation der Doppelbindung zur Carbonylverbindung	72
6.3 Synthese des Bausteins II und Knüpfung zum Moiramid B	78
6.4 Diskussion der Ergebnisse.....	80
7 Zusammenfassung und Ausblick	81
7.1 Zusammenfassung - Teil I.....	81
7.2 Zusammenfassung - Teil II.....	86
8 Experimenteller Teil	88
8.1 Allgemeine Angaben	88
8.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV).....	89
8.3 Synthese.....	93
8.3.1 Synthese der Aminoketone ^[12]	93
8.3.2 Synthese der Allylsubstrate	98
8.3.3 Palladium-katalysierte allylische Substitutionen.....	105
8.3.4 Synthese der hochsubstituierten Piperidinderivate	136
8.3.5 Synthese Moiramid B	145
8.4 Ausgewählte Spektren	162
9 Literaturverzeichnis	164
Danksagung	171

Verzeichnis für Abkürzungen und Einheiten

$[\alpha]_D^{20}$	spezifischer Drehwinkel	CoA	Coenzym A
#	Eintrag	Cy	Cyclohexyl
Δ	<i>Delta</i> – unter Rückfluss	dba	Dibenzylidenacetone
δ	<i>delta</i> – chemische Verschiebung	DC	Dünnschichtchromatographie
η	Haptizität	DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
abs.	absolutiert	<i>de</i>	<i>diastereomeric excess</i> – Diastereomeren-Überschuss
Ac	Acetyl-	DIEA	Diisopropylethylamin
ACC	Acetyl CoA Carboxylase	DIPA	Diisopropylamin
AG	Abgangsgruppe	DMA	Dimethylacetamid
Ala	Alanin	DMAP	4-Dimethylaminopyridin
Allyl-C.	Allylcarbonat	DMF	Dimethylformamid
Ar	Aryl	DMSO	Dimethylsulfoxid
AS	Aminosäure	dppf	1,1'-Ferrocendiyl-bis(diphenylphosphin)
Bed.	Bedingungen	<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i> - Diastereomerenverhältnis
BINAP	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl	d. Th.	der Theorie
Bn	Benzyl	<i>ds</i>	<i>diastereomeric selectivity</i> - Diastereomereenselektivität
Bu	Butyl	EDC·HCl	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidbHydrochlorid
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-	EDG	<i>electron donating group</i> – Elektronenschiebende Gruppe
BOP	Benzotriazolylxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat	<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> - Enantiomerenüberschuss
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamid	<i>ent</i>	Enantiomer
BTM	<u>B</u> enzo <u>t</u> etra <u>m</u> isol (2 <i>R</i>)-2,3-Dihydro-2-phenylimidazo[2,1- <i>b</i>]benzothiazole)	Enz	Enzym
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	epi-	Epimer
Cbz	Benzyloxycarbonyl	eq	Äquivalente
CDI	Carbonyldiimidazol		
Cl	Chemische Ionisation		

<i>er</i>	<i>enantiomeric ratio</i> - Enantiomerenverhältnis	Ph	Phenyl
ESI	Elektronenspray-Ionisation	PHOX	Phosphinooxazolin
Et	Ethyl	pK_s	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> – und andere	ppm	parts per million
EWG	<i>electron withdrawing group</i> – Elektronenziehende Gruppe	Pr	Propyl
Gly	Glycin	Prod.	Produkt
h	Stunden	<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -Toluol
HATU	1-[bis(Dimethylamin)methylen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol[4,5- <i>b</i>]pyridinium-3-oxid-hexafluorophosphat	<i>p</i> -Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid	Py	Pyridin
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol	PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i> - Hochaufgelöste Massenspektrometrie	q	Quartett
<i>i</i>	iso-	<i>quant.</i>	quantitativ
Im	Imidazol	R_f	Retentionsfaktor
<i>J</i>	Kopplungskonstante	RP	Umkehrphase
kat.	katalytisch	RT	Raumtemperatur
Kat.	Katalysator	s	Singulett
Ket.	(Amino-)Keton	SAR	<i>structure activity relationship</i> – Struktur-Aktivitäts-Beziehung
l	linear	Ser	Serin
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> - Kernspinresonanz	SG	Schutzgruppe
NP	Normalphase	sh	Signalhaufen
Nu	Nucleophil	SIRT-1	Sirtuin-1, NAD ⁺ -abhängige Deacetylase
MEM	(2-Methoxyethoxy)methyl-	Smp	Schmelzpunkt
Ms	Methansulfonyl-	t	Triplett
PE	Petroleumbenzin	<i>t</i>	<i>tert</i>
Pfp	Pentafluorphenol	t_R	Retentionszeit
		TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
		TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid

Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl	Triton B	Benzyltrimethylammoniumhydroxid
TFA	Trifluoressigsäure	UE	Untereinheit
TfOH	Trifluormethansulfonsäure	ü.N.	über Nacht
THF	Tetrahydrofuran	ÜZ	Übergangszustand
THP	Tetrahydropyran	v	verzweigt
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -Tetramethylethylen-diamin	Val	Valin
TMS	Trimethylsilyl-	X	Substituent

Teil I

Diastereoselektive Einführung von Michael-Akzeptoren an chirale α -Aminoketone mittels Palladium-katalysierter Allylierung und deren Anwendung

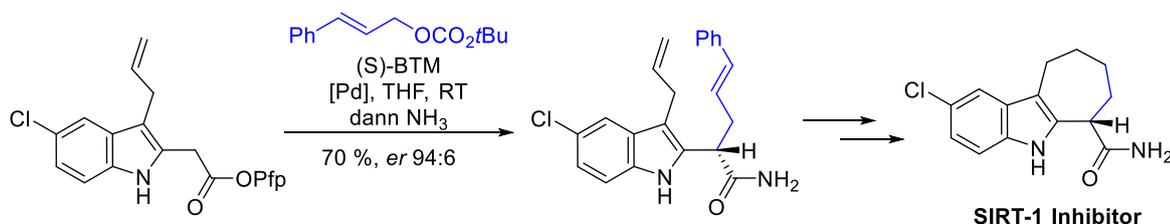
1 Einleitung

Das Konzept der Chiralität ist in unserem alltäglichen Leben weit verbreitet. Auf molekularer Ebene, in Form chiraler, bioaktiver Verbindungen, beeinflusst die Chiralität die Wirkung von z.B. Medikamenten, Arzneimitteln und Pestiziden, aber auch die Wahrnehmung von Aromen und Duftstoffen.^[1] Die Aktivität von Wirkstoffen, die ein oder mehrere Stereozentren enthalten, ist abhängig von der richtigen Konfiguration der Chiralitätszentren. Der Contergan®-Skandal in den 1960er Jahren schuf ein tiefgreifendes Bewusstsein für die Bedeutung enantiomerenreiner Medikamente. Nachdem das Sedativum zunächst als Racemat zum Einsatz kam, wurden erst später die teratogenen Eigenschaften des (*S*)-Enantiomers entdeckt. Die Anwendung der reinen (*R*)-konfigurierten Verbindung war ebenfalls nicht zielführend, da das Molekül unter

physiologischen Bedingungen racemisierte. Trotz zahlreicher stereoselektiver Methoden stellt die gezielte Synthese von Chiralitätszentren heutzutage immer wieder eine Herausforderung dar. Die Forschung in der organischen Chemie befindet sich in einem kontinuierlichen Wandel. Durch neue Ergebnisse und Erkenntnisse von Wissenschaftlern weltweit wird das Spektrum der synthetischen Vielfalt immer weiter ausgebaut.^[2] Tatsächlich stieß jedoch eine Reihe neu entdeckter Reaktionen zunächst auf Skepsis und wurde längere Zeit nicht weiter verfolgt. Hierzu zählten beispielsweise die Organokatalyse^[3] und C-H-Aktivierung^[4]. Beide Forschungsgebiete werden erst seit Anfang der 2000er wieder intensiv untersucht und auf ihre Anwendungsmöglichkeiten überprüft. Ein ähnliches Phänomen wurde bei der Stereoselektivität festgestellt. Zunächst lag der Fokus der Chemiker auf der kontrollierten Einführung von Stereozentren an cyclischen Molekülen. Erst als ein erhöhtes Interesse an acyclischer stereoselektiver Synthese aufkam, fand seit den 1980er Jahren eine Neuausrichtung der asymmetrischen Katalyse statt.

Ein wichtiges Themengebiet der asymmetrischen Katalyse ist die metallkatalysierte Einführung neuer Bausteine, da diese einen Zugang zu vielen biologisch wichtigen Molekülen bildet.^[5] Laut Prof. Trost sticht die metallkatalysierte asymmetrische allylische Alkylierung unter den asymmetrischen Bindungsbildungs-Reaktionen auf einzigartige Weise heraus.^[6] Ein Grund hierfür ist, dass mit einem einzigen Katalysator viele Arten von Bindungen aufgebaut werden können. Neben einer C-C-Bindungsbildung sind zahlreiche Heteroatom C-X-Knüpfungen realisierbar. Zudem sind gleich mehrere Möglichkeiten zur Enantiodiskriminierung nutzbar. So können die chiralen Elemente am Nucleophil, Elektrophil oder beiden zugleich gesetzt werden. Schließlich bietet die eingeführte Doppelbindung eine beachtliche Flexibilität für weitere strukturelle Modifikationen. Snaddon *et al.*^[7] gelang so die enantioselektive Allylierung des funktionalisierten C2-Indol-Pfp-esters, um nach der Grubbs II-Metathese und Hydrierung zum SIRT-1 Inhibitor zu gelangen (Schema 1.1).

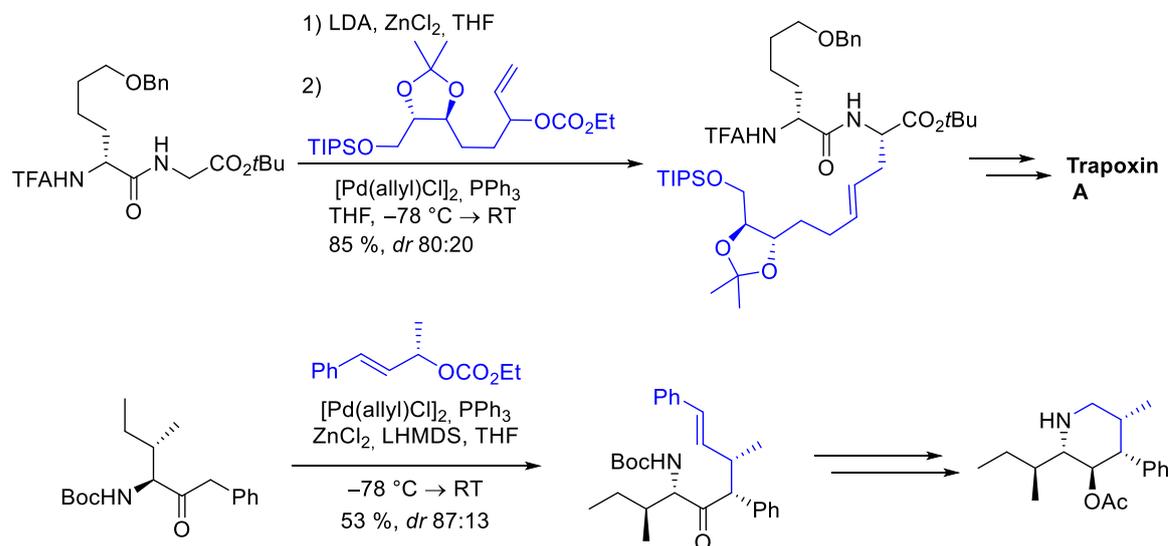
Schema 1.1: Pd-katalysierte allylische Alkylierung in der Synthese des SIRT-1 Inhibitors



In der Naturstoffsynthese kann dieses mächtige Werkzeug auch zum gezielten Aufbau von Bausteinen dienen, wie beispielsweise diastereomerenreiner nicht-proteinogener Aminosäuren. Außerdem ermöglichen die milden Reaktionsbedingungen und hohe Toleranz auch late-stage Modifizierung. Kazmaier *et al.*^[8] nutzten z.B. die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung eines Dipeptides zur diastereoselektiven Modifizierung der Glycineinheit zu einer nicht-proteinogenen Aminosäure in der Vorstufe des Trapoxin A. So hat die allylische Alkylierung von Aminosäuren, Peptide und deren Derivate seit etwa zwanzig Jahren eine beachtliche Entwicklung durchlaufen. Eine weitere interessante Anwendungsmöglichkeit der allylierten Verbindungen stellt die Heterocyclen-Synthese dar. Mit dem Ziel der Konfigurationsbestimmung wurde das allylierte Benzylketon des Isoleucins in wenigen Schritten in das hochsubstituierte

Piperidinderivat überführt (Schema 1.2). Solche stickstoffhaltige Heterocyclen sind als Bausteine in vielen Arzneimitteln, in der Agrarchemie und funktionalen Materialien enthalten.^[9]

Schema 1.2: Pd-katalysierte allylische Alkylierung in der Wirkstoff- und Piperidinsynthese



Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe Kazmaier liegt in der Naturstoffsynthese sowie der Entwicklung von Methoden zur gezielten Modifikation, z.B. peptidischer Strukturen (Abbildung 1.1). Im Idealfall lassen sich die neuen Methoden in der Synthese von pharmazeutisch interessanten Naturstoffen oder deren Derivaten etablieren. Bei solchen Verbindungen, die meist eine hohe Dichte an Funktionalitäten aufweisen, ist die Chemo- oder Regioselektivität entscheidend, um ungewünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Diese Voraussetzungen erfüllt die Palladium-katalysierte Allylierung. Denn im Gegensatz zu anderen Reaktionen, erlauben die milden und hochtoleranten Bedingungen die gezielte Modifikation komplexer Verbindungen. Die allylische Substitution eröffnet somit eine Vielzahl an Möglichkeiten zur Transformation unterschiedlicher Ausgangsverbindungen, sodass mit Nucleophilen wie Aminosäuren, Peptiden und deren Derivaten eine breite Palette an Substitutionsmustern erlangt werden kann.^[10–13] Um neue Variationen zu entdecken, steht die Erweiterung des Substratspektrums für diese Reaktion, v.a. mit Blick auf Allylsubstrate, im Folgenden im Fokus.

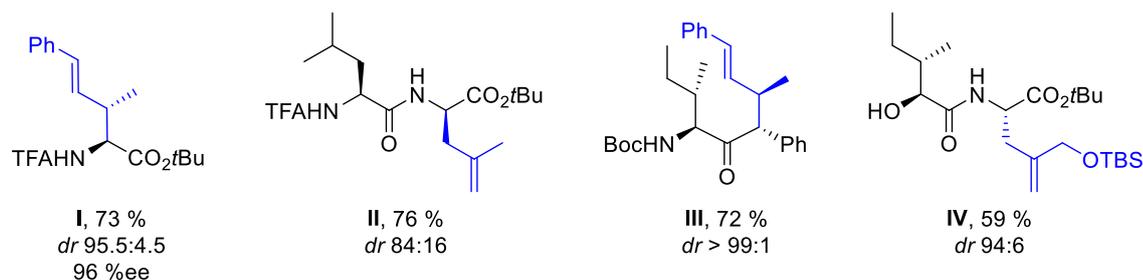
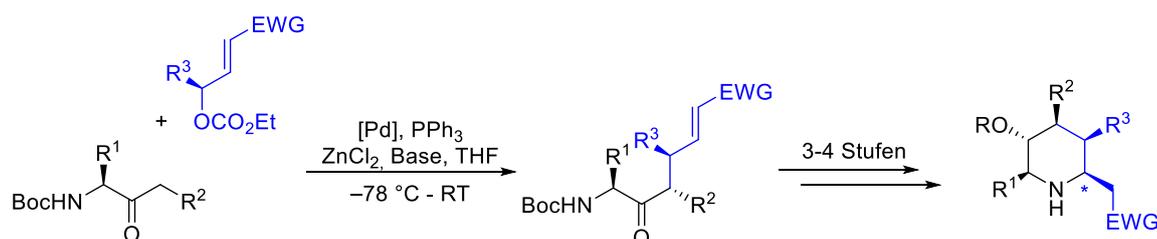


Abbildung 1.1: Beispiele für Produkte der Pd-kat. Allylischen Alkylierung. Darstellung der Aminosäurederivate bzw. Peptide in schwarz und der eingeführten Allyleinheit in blau.

Das Ziel dieser Arbeit war daher die Erweiterung des Substratspektrums in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung, um bestimmte Struktur motive in selektiver und zugleich gut reproduzierbarer Form zu realisieren. Hierzu wurden Aminoketone als Pronucleophile gewählt, da sich diese bereits in vorherigen Pd-kat. allylischen Alkylierungen bezüglich der Selektivität und Ausbeute bewährt haben (Vgl. Abbildung 1.1, Verbindung III). Als Reaktionspartner sollten Allylcarbonate dienen, die an einem Allylterminus mit einer elektronenziehenden Gruppe ausgestattet sind und die in dieser Form bisher nicht oder nur selten zum Einsatz kamen (Schema 1.3). Die Kombination beider Reaktanden sollte die Generierung hochfunktionalisierter Verbindungen ermöglichen, die neben dem Michael-Akzeptor-Motiv, Keton und geschütztem Amin weitere wählbare Substituenten in einem Reaktionsschritt vereint. Das mit dem Allylsubstrat eingeführte Motiv der α,β -ungesättigten elektronenziehenden Gruppe (EWG) barg das Risiko einer konkurrierenden Michael-Addition, zugleich jedoch den Vorteil, den eingeführten Michael-Akzeptor in einer anschließenden Reaktionen zu nutzen. Mit der intramolekularen aza-Michael-Variante sollten so hochfunktionalisierte Piperidine aufgebaut werden. Die Substituenten R^1 - R^3 sowie deren Konfiguration und die elektronenziehende Gruppe sollten so aufgrund der Milde und Toleranz der Pd-katalysierten allylischen Reaktion in einem Molekül vereint werden und eine große Bandbreite an Verbindungen ermöglichen.

Schema 1.3: Pd-kat. Allylierung zur Synthese hochfunktionalisierter Verbindungen und deren Umwandlung zu Piperidinen.



2 Kenntnisstand

2.1 Palladium-katalysierte allylische Substitution

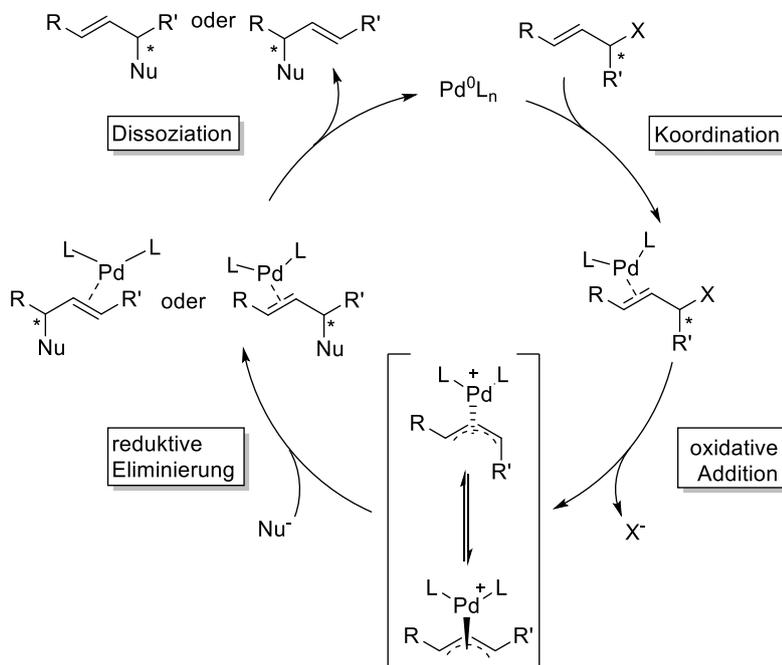
Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen sind ein enorm wichtiges Werkzeug zur Knüpfung neuer Bindungen.^[14] Eine herausragende Stellung nimmt das Edelmetall Palladium ein, da es als Zentralmolekül katalytisch aktiver Komplexe in einer Vielzahl an Kupplungsreaktionen (Suzuki-, Negishi- oder Sonogashira-Kupplung), der Heck-Reaktion oder der Wacker-Oxidation Anwendung findet und auch in der Allylischen Substitution eine entscheidende Rolle spielt. Eine wichtige Voraussetzung für diese Reaktivität ist die Fähigkeit des Palladiums oxidative Additions- beziehungsweise reduktive Eliminierungsreaktionen einzugehen. Die jahrelange Erforschung dieser komplexen Reaktionen förderte eine breite Palette an Möglichkeiten zur Reaktionssteuerung zu Tage. Die genaue Abstimmung unterschiedlicher Faktoren, wie etwa der Liganden, Lösungsmittel, elektronischen Einflüsse, Temperatur, usw. ist hier entscheidend, um zum gewünschten Ergebnis zu gelangen und soll im Folgenden ausgeführt werden.

2.1.1 Mechanismus

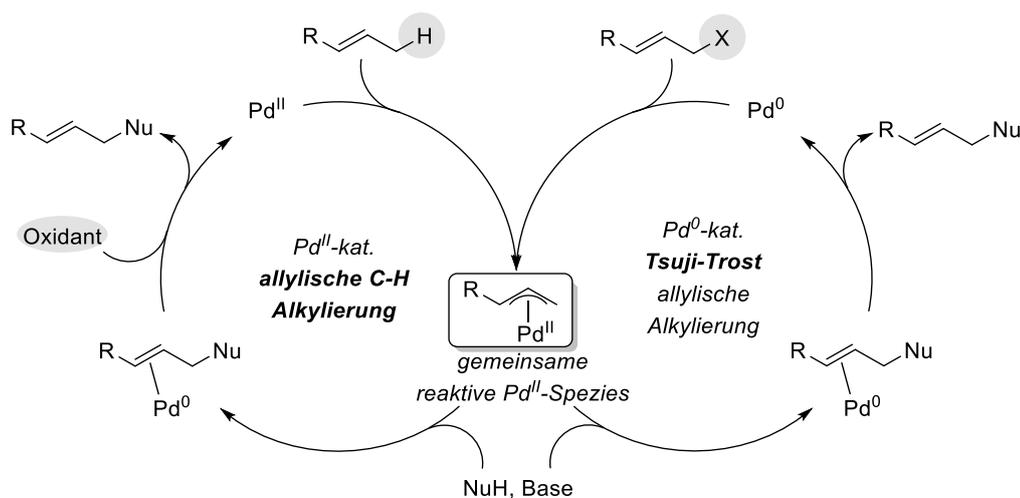
Die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung, auch bekannt unter „Tsuji-Trost“-Reaktion, ermöglicht die Knüpfung eines allylischen Systems an ein Nucleophil (Schema 2.1).^[5,15,16] Während das Elektrophil typischerweise einen allylischen Kohlenstoff in die neue Bindung einbringt, stehen für Nucleophile reaktive Zentren mit H-, N-, O-, S-, C-Atomen, etc. zur Verfügung.^[6] Mechanistisch betrachtet erfolgt nach Dissoziation eines Liganden vom Pd^0L_n -Komplex die Koordination des Metalls an das Olefin in Form eines η^2 -Komplexes. Anschließend ist das Vorhandensein einer allylständigen Abgangsgruppe X am Substrat essentiell, um in Folge der oxidativen Addition des Metalls Pd^0 zu Pd^{II} abgespalten zu werden und in der Ausbildung des π -Allyl-Pd-Komplexes zu resultieren. Dieses positiv geladene π -Allyl-Pd^{II}-Intermediat mit η^3 -Koordination kann einer π - σ - π -Isomerisierung unterliegen, die die Stereoselektivität im Produkt beeinflussen kann (Kapitel 2.1.2 Isomerisierung des Komplexes). Nach Angriff des Nucleophils an einem der beiden Allyltermini folgt die reduktive Eliminierung des Katalysators ($\text{Pd}^{\text{II}} \rightarrow \text{Pd}^0$). Dieser liegt zunächst noch an das Olefin koordiniert vor und nach Dissoziation wird das Produkt sowie der Katalysator Pd^0L_n erhalten. Die Rückbildung der Pd^0 -Spezies erlaubt den erneuten Eintritt in den Katalysezyklus. Durch jahrelange Forschung auf diesem Gebiet, die hohe Toleranz dieser Reaktion gegenüber funktionellen Gruppen, den milden Reaktionsbedingungen, der hohen Turnover-Zahl sowie gezielter Enantiodiskriminierung wurde der

Aufbau eines breiten Substratspektrums realisiert; angefangen bei der Derivatisierung kleiner Ausgangsmoleküle bis hin zur Late-Stage-Allylierung von Naturstoffen. ^[17]

Schema 2.1: Katalysezyklus der klassischen Pd⁰-katalysierten allylischen Substitution. ^[5]



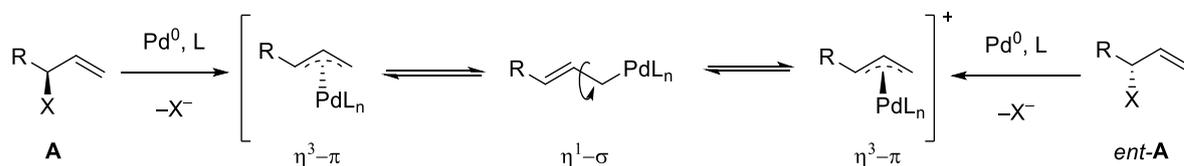
In den letzten Jahren wurde die Pd^{II}-katalysierte allylische C-H Alkylierung entwickelt und kann als Erweiterung der klassischen Variante betrachtet werden (Schema 2.2).^[18] Beide Katalysezyklen besitzen als Gemeinsamkeit das reaktive π-Allyl-Pd-Intermediat, welches mit deprotoniertem Nu⁻ reagiert, sowie das resultierende Produkt und die Pd⁰-Spezies. Im neueren Mechanismus ist zwar die Oxidation der allylischen Position und damit die Abgangsgruppe X überflüssig, jedoch wird die *in situ* Reoxidation des Pd⁰ zu Pd^{II} im Schritt nach der Dissoziation erforderlich.^[17] Um zum π-Allyl-Pd-Komplex zu gelangen, muss eine elektrophile C-H-Bindungsspaltung durch Pd^{II} erfolgen.^[18] Um Nebenprodukte zu vermeiden, wie z.B. die Wackerartige Oxidation zum Keton oder Aldehyd, bzw. um die Bildung des π-Allyl-Pd-Komplex zu begünstigen, ist die sorgfältige Abstimmung mit Additiven und Liganden essentiell.

Schema 2.2: Schematischer Vergleich der allylischen C-H- mit der Tsuji-Trost- Alkylierung.^[18]

2.1.2 Isomerisierung des Komplexes

Zu Beginn des Katalysezyklus koordiniert Pd^0 in *anti*-Stellung zur Abgangsgruppe X an die Doppelbindung des Allylsubstrates **A** bzw. *ent-A*, sodass sich im Schritt der oxidativen Addition der reaktive π -Allyl-Pd-Komplex unter Inversion des Stereozentrums bildet (Schema 2.3).^[14,19] Wie bereits im Schema 2.1 deutlich wurde, handelte es sich bei diesem Intermediat nicht um einen starren Komplex, sondern er unterliegt einer dynamischen Isomerisierung. Dieser Vorgang wird als π - σ - π -Isomerisierung bezeichnet aufgrund wechselnder Koordinationsmodi des Palladiums im Komplex von der η^3 - π - über die η^1 - σ - zurück zur η^3 - π -Koordination. Die Änderung der Konfiguration erfolgt im η^1 - σ -Komplex durch Drehung um die vinyliche C-C-Einfachbindung. Da bei monosubstituierten Allylsubstraten alle π -Allyl-Palladium-Komplexe ein Chiralitätszentrum besitzen, kann bedingt durch die Isomerisierung über den linearen η^1 - σ -Komplex ein Verlust der chiralen Information erfolgen.^[20] Diese Racemisierung wird zusätzlich durch koordinierendes Lösungsmittel und Liganden begünstigt. Zum Erhalt der Stereoinformation besteht beispielsweise die Möglichkeit zur Durchführung der Reaktion bei -78°C , um die Isomerisierung zu unterdrücken, aber auch geeignete Liganden können einer Racemisierung entgegenwirken (Vgl. Kapitel 2.1.3.4 - .5).

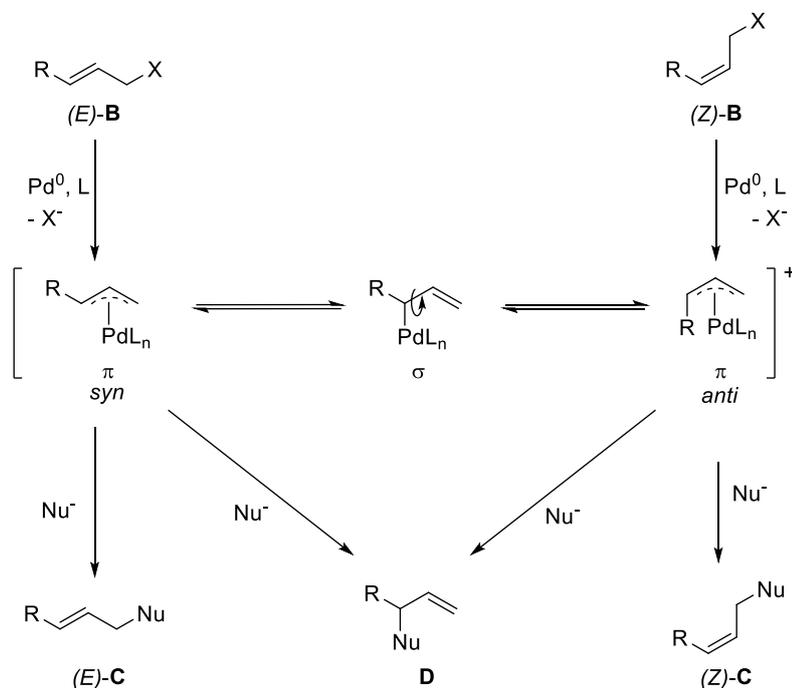
Schema 2.3: Mechanismus der Racemisierung endständiger Allylsubstrate durch π - σ - π -Isomerisierung.



Für einseitig substituierte Allylsubstrate sind weitere π - σ - π -Isomerisierungen über den verzweigten σ -Komplex möglich (Schema 2.4). Nach der oxidativen Addition des Palladiums wird zunächst zwischen *syn*- bzw. *anti*- η^3 -Komplex unterschieden, die sich in Abhängigkeit von der ursprünglichen Doppelbindungsgeometrie bilden. So resultiert das (*E*)-konfigurierte Substrat **B** mit endständiger Abgangsgruppe X im *syn*-Intermediat, welches durch π - σ - π -

Isomerisierung über den verzweigten η^1 - σ -Komplex und Rotation um die vinyllische Einfachbindung in den *anti*-Komplex transformiert werden kann. Dieser *anti*-Komplex wird zudem auf direktem Weg durch die Interaktion des Pd mit dem (*Z*)-konfigurierten Olefin **B** erhalten. Ausgehend von dem *anti*- und *syn*-Komplex kann nach Angriff des Nucleophils folglich ein Gemisch der drei isomeren Produkte (*E*)-**C**, (*Z*)-**C** und **D** hervorgehen. Ausschlaggebend für das Produktverhältnis ist grundsätzlich die Gleichgewichtslage der beiden Komplexe, die sich aus thermodynamischen Gründen bevorzugt auf der Seite des *syn*-Komplexes befindetet. Folglich ist die die Doppelbondskonfiguration des Substrates ((*E*)- oder (*Z*)-**B**) für die Zusammensetzung der Produkte zunächst nicht entscheidend. Außerdem findet der nucleophile Angriff meist am sterisch weniger gehinderten Ende statt, sodass in den meisten Fällen das lineare, (*E*)-konfigurierte Produkt als Hauptisomer gebildet wird. Durch den gezielten Einsatz bestimmter Liganden kann das Produktverhältnis jedoch verschoben werden.^[14]

Schema 2.4: Mechanismus der π - σ - π -Isomerisierung einseitig substituierter Verbindungen.

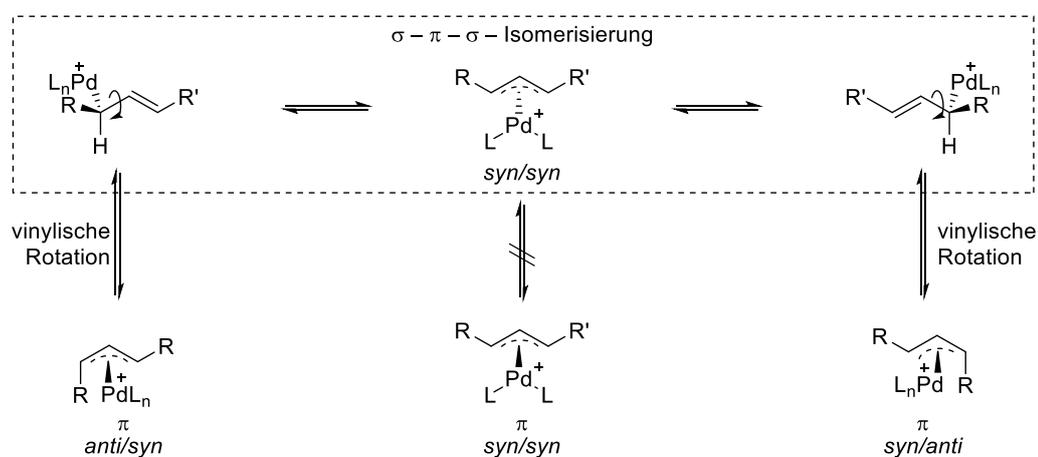


Neben den einseitig substituierten Allylsubstraten soll zudem das Isomerisierungsverhalten 1,3-disubstituierter Verbindungen betrachtet werden (Schema 2.5). Hier wird ebenfalls die relative Orientierung der beiden Allylsubstituenten relativ zum H-Atom am zentralen Allyl-Kohlenstoff angegeben. Der *syn/syn*-Komplex kann zwar prinzipiell durch Rotation um die vinyllische C-C-Einfachbindung in zwei *syn/anti*- η^3 -Allylintermediate überführt werden, doch thermodynamisch gesehen ist durch die sterische Wechselwirkung des *anti*-positionierten Restes R mit Palladium und dessen Liganden der *syn/syn*- η^3 -Komplex begünstigt.

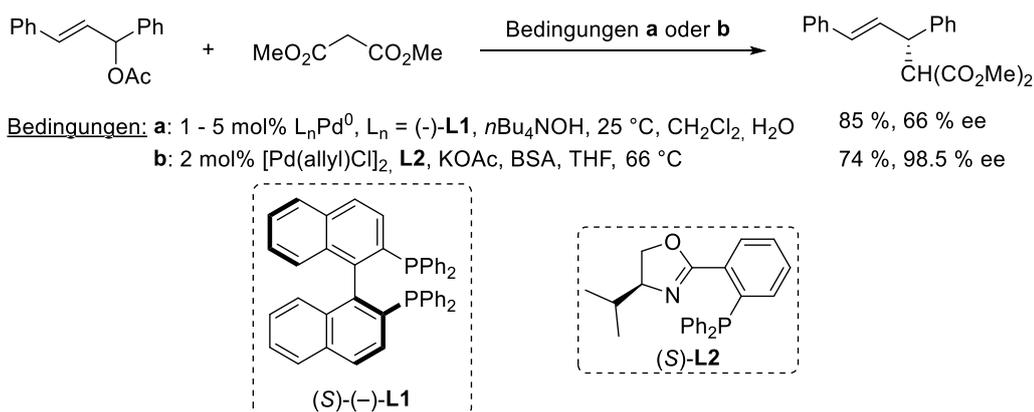
Grundsätzlich ist jedoch zwischen zwei Fällen zu unterscheiden, dem symmetrischen ($\text{R} = \text{R}'$), und dem asymmetrischen Fall ($\text{R} \neq \text{R}'$). Sind beide Reste R, R' gleich, dann wird ein achiralen *syn/syn*-Komplex gebildet, dessen beide *syn/anti*-Komplexe sich enantiomer zueinander

verhalten. Mit Hilfe chiraler Liganden am Palladium kann trotz *meso*-Symmetrie des *syn/syn*-Komplexes eine Enantiodiskriminierung, also eine „Desymmetrisierung“, stattfinden, sodass durch elektronische sowie sterische Effekte der nucleophile Angriff an eine der beiden diastereotopen Enden des Allylkomplexes gesteuert werden kann. Als Standard-Allylsubstrat zur Beurteilung chiraler Liganden diene meist das 1,3-Diphenylallyl-System (Schema 2.6). Trost *et al.* konnten mit (-)-BINAP (**L1**) als chiralen Liganden erste vielversprechende Erfolge erzielen.^[21] Das Produkt wurde in einem Enantiomeren-Verhältnis von *er* 78:22 erhalten und entspricht einem Enantiomerenüberschuss von 66 %*ee*. Einige Jahre später konnte die Arbeitsgruppe um Helmchen die zu diesem Zeitpunkt höchste Enantiomerenanreicherung mit dem *N,P*-Liganden **L2** erzielen.^[22]

Schema 2.5: π - σ - π -Isomerisierung disubstituierter Allylsubstrate.



Schema 2.6: Modellsystem zur Liganden-Charakterisierung.

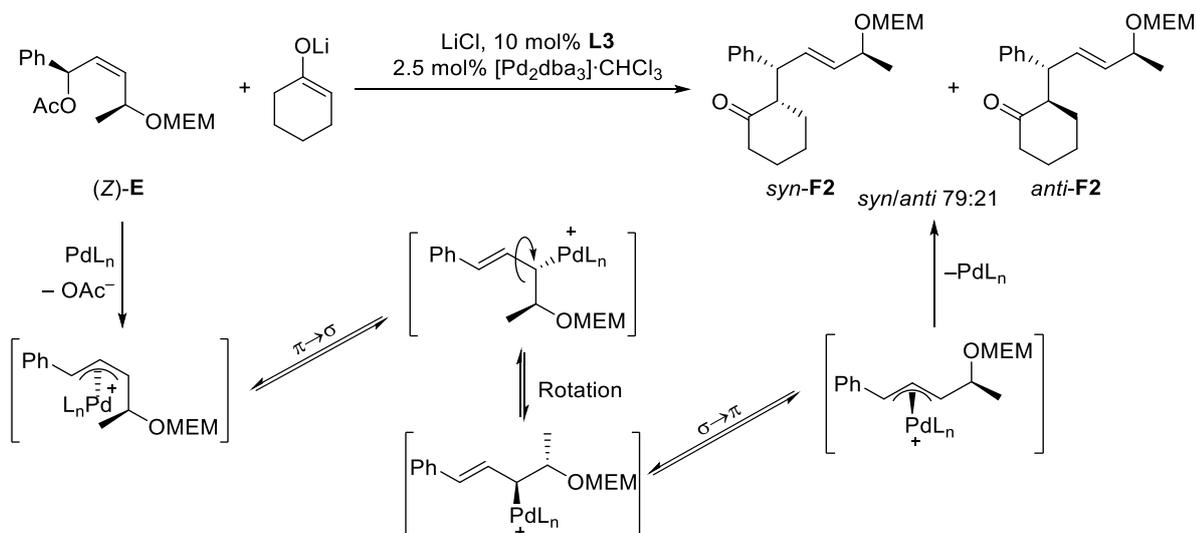


Handelt es sich hingegen um zwei verschiedene Reste ($R \neq R'$), so liegt ein asymmetrischer *syn/syn*- η^3 -Komplex vor und der Aspekt der Regiochemie kommt hinzu. Eine Racemisierung dieses chiralen Komplexes durch π - σ - π -Isomerisierung ist in diesem Fall nicht mehr möglich, sodass die Ausrichtung des Edelmetalls im Komplex dafür verantwortlich ist von welcher diastereotopen Seite der Angriff des Nucleophils erfolgt.^[23] Im Gegensatz zu terminalen Allylsubstraten reagieren 1,3-disubstituierte Allylsubstrate folglich unter Chiralitätstransfer. Im Beispiel

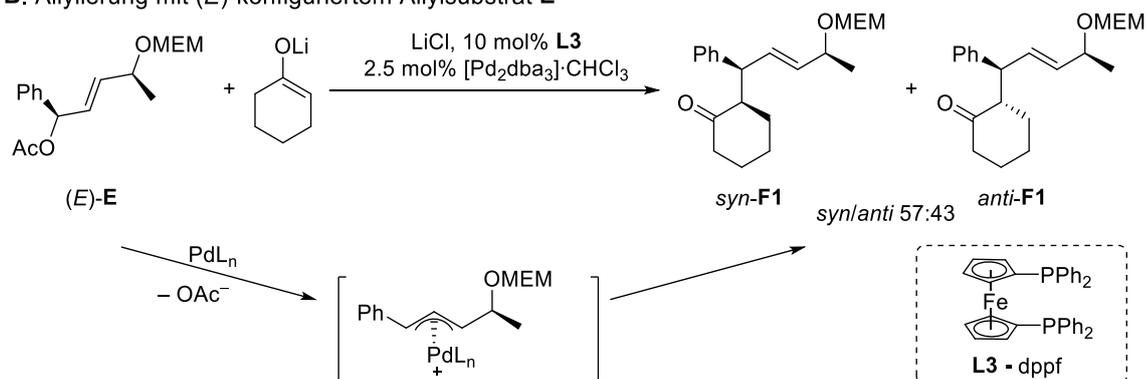
von Braun *et al.* wurden zwei Allylsubstrate umgesetzt mit jeweils gleicher Konfiguration der Stereozentren, jedoch unterschiedlicher Konfiguration der Doppelbindung (Schema 2.7).^[24] Als Nucleophil diente das Li-Enolat des Cyclohexanons und als achiraler Ligand **L3** kam dppf (1,1'-Ferrocendiyl-bis(diphenylphosphin)) zum Einsatz. Der Fall des Substrates (*Z*)-**E** (Schema 2.7A) veranschaulicht die Inversion des Stereozentrums an der neu geknüpften C-C-Bindung durch die π - σ - π -Isomerisierung des zunächst gebildeten *anti*/*syn*- η^3 -Komplexes zum thermodynamisch günstigerem *syn*/*syn*-Analogon. Das entsprechende (*E*)-Allylsubstrat **E** lieferte hingegen das Produkt unter Gesamteretention des Stereozentrums (Schema 2.7B).^[25]

Schema 2.7 : 1,3-Disubstituierte (*E/Z*)-Allylsubstrate **E** und deren Isomerisierungsverhalten.

A. Allylierung mit (*Z*)-konfiguriertem Allylsubstrat **E**



B. Allylierung mit (*E*)-konfiguriertem Allylsubstrat **E**



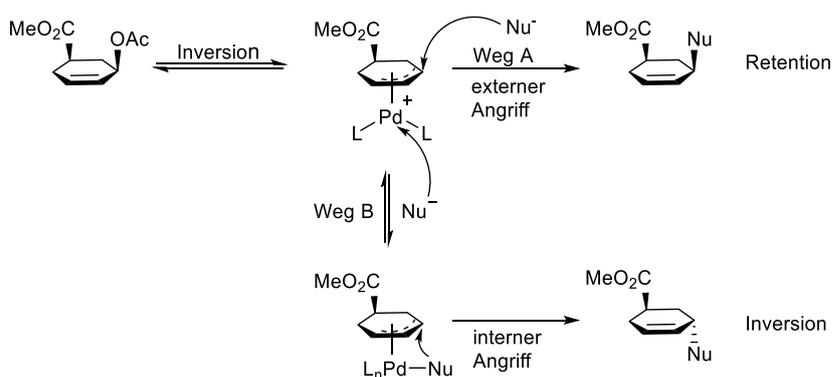
2.1.3 Klassifizierung der Nucleophile und Regioselektivität

Generell gilt für Pd-kat. allylische Alkylierungen, dass der Angriff des Nucleophils überwiegend am sterisch weniger gehinderten Ende erfolgt, sodass sich z.B. bei monosubstituierten Allyl-komplexen bevorzugt das lineare Produkt bildet. Unterschiedliche Faktoren können jedoch die Regioselektivität der Reaktion beeinflussen. Hauptstellschrauben sind die sterischen und elektronischen Effekte des Allylsubstrates sowie die Steuerung der Reaktion mit Hilfe von Liganden. Zunächst sollen jedoch die Nucleophile in (mindestens) zwei Reaktionsklassen unterteilt werden, da diese je nach Typ ebenfalls unterschiedlich hinsichtlich ihrer Regioselektivität reagieren.

2.1.3.1 Charakterisierung von Nucleophilen

Die Einteilung der Nucleophile in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution bezüglich der Härte erfolgt nach ihrem Reaktionsverhalten gegenüber einer Modellverbindung mit definierter stereochemischer Struktur (Schema 2.8).^[26] Zu diesem Zweck werden häufig substituierte Cyclohexenderivate verwendet, sodass in harte bzw. weiche Nucleophile unterteilt werden kann, je nachdem ob die Reaktion unter Gesamt-Inversion oder -Retention abläuft. Weiche Nucleophile wählen den Weg A, einen externen Angriff direkt an einem Ende des π -Allyl-Pd-Intermediates. Als Resultat der Reaktion bleibt die Konfiguration erhalten, d.h. es findet eine Gesamt-Retention des Stereozentrums aufgrund zweifacher Inversion statt. Hingegen reagieren Nucleophile, die als „hart“ bezeichnet werden, zunächst indem diese am Pd-Atom koordinieren. Von hier aus werden diese auf das Allylsubstrat übertragen und liefern insgesamt eine Inversion der Konfiguration. Je nach Literatur wird als Grenzwert $pK_s = 20$ ^[14] oder 25 ^[23] zwischen harten (*größer als*) und weichen (*kleiner als*) Nucleophilen angegeben.

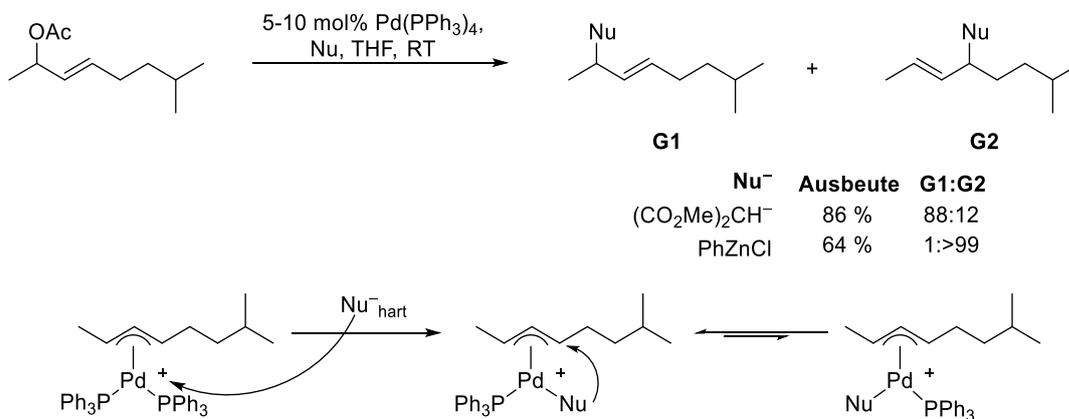
Schema 2.8: Stereochemisches Verhalten der Nucleophile beim Angriff.



2.1.3.2 Sterische Effekte auf die Regioselektivität

Weiche Nucleophile greifen bevorzugt an der Position der geringsten sterischen Abschirmung an, wobei die Selektivität mit sterischem Anspruch steigt (Schema 2.9, Produkt **G1**).^[27] Die Regioselektivität ist für harte, nicht stabilisierte Nucleophile stärker ausgeprägt. Ausschlaggebend ist hier der jeweilige Mechanismus der Reaktion (Vgl. Schema 2.8). Der Ligand L, in diesem Fall PPh₃, positioniert sich, aufgrund der Sterik *trans* zum größeren Rest des Allylsubstrates, sodass das Nucleophil nach Angriff an das Pd auf der Seite dieses Restes vorliegt. Von hier aus wird das Nucleophil auf das Allylsubstrat *cis* übertragen (bevorzugte Bildung des Produktes **G2**).

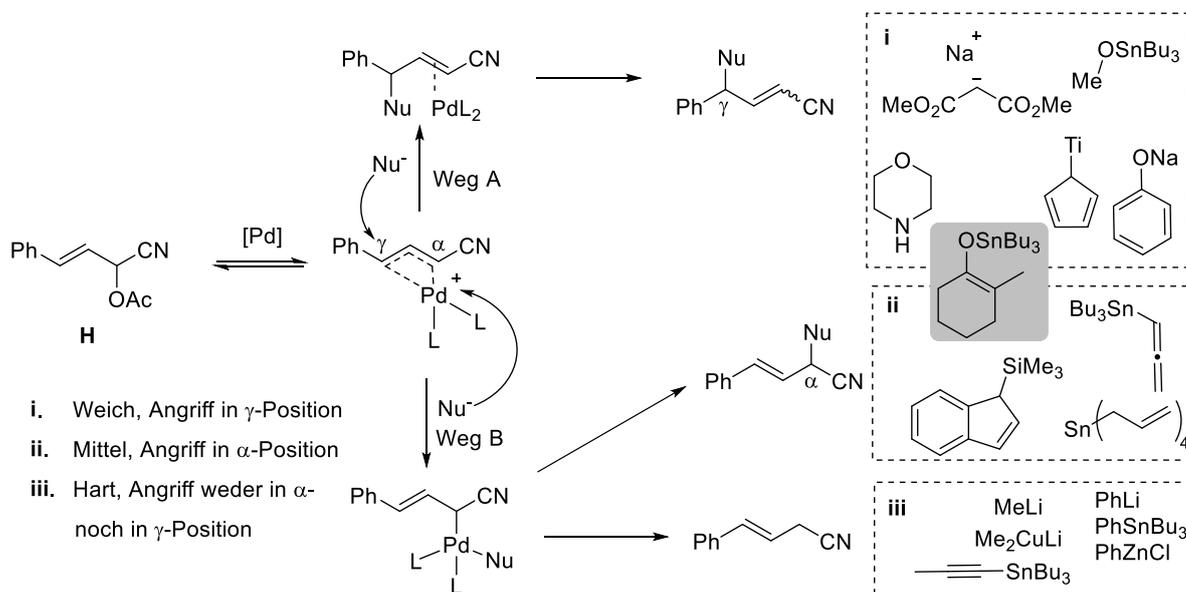
Schema 2.9 Sterische Effekte und deren Einfluss auf die Reaktion harter und weicher Nucleophile.



2.1.3.3 Elektronische Effekte funktioneller Gruppen auf die Regioselektivität

Als Modellverbindungen zur Klassifizierung von Nucleophilen eignen sich nicht nur cyclische Verbindungen (Vgl. Schema 2.8), sondern auch 1,3-disubstituierte Allylverbindungen mit zwei unterschiedlichen Substituenten. Der nucleophile Angriff an einem solchen Allylsubstrat sollte je nach Härte nicht nur unterschiedliche Stereoselektivität, sondern auch eine charakteristische Regioselektivität aufweisen. Keinan *et al.* beurteilten anhand der Modellverbindung 3-Acetoxy-3-cyano-1-phenylpropen **H** unterschiedliche Nucleophile in der Pd-kat. allylischen Substitution bezüglich ihrer Regioselektivität (Schema 2.10). Da sich jeweils ausschließlich ein Regioisomer bildete (Angriff in α - oder γ -Position), konnten die Nucleophile anhand dieser Reaktion in drei Kategorien bezüglich ihrer Härte unterteilt werden: i. *Weich*, Angriff in γ -Position, ii. *Mittel*, Angriff in α -Position, iii. *Hart*, Angriff weder in α - noch in γ -Position. Bei letzterem bildete sich das reduzierte Allylsubstrat mit Konjugation der Doppelbindung zum Aromaten. Das Enolstannan (Schema 2.10, grau hinterlegt) bildete eine Ausnahme, da es in beiden Positionen angriff. Die Gründe für die unterschiedlichen Regioselektivitäten liegen in der Kinetik der Reaktion: Die Arbeitsgruppe um Keinan führte die Reaktivität auf eine unsymmetrische π -Allyl-Palladium-Spezies zurück, sodass ein kürzerer Abstand des Palladiums zum Allyl-Kohlenstoff C α bestand als zum C γ . Auf diese Weise erfolgte der externe Angriff (Weg A, Schema 2.8) einfacher in γ -Position. Die Bildung des γ -Produktes wies eine *E/Z*-Isomerisierung auf, wohingegen das α -Produkt als reines *E*-Isomer gebildet wurde.

Schema 2.10: Kategorisierung der Nucleophile nach Regioselektivität in **i.** weich (γ -Position), **ii.** mittel (α -Position) und **iii.** hart (weder γ - noch α -Position).



Branchadell *et al.* führten eine Studie zur funktionalen Dichte und deren Einfluss auf die Regioselektivität beim Angriff des Nucleophils durch.^[28] Berechnungen bestätigten, dass durch einen elektronenziehenden oder -schiebenden Substituenten, der an eines der endständigen Allylkohlenstoffe gebunden ist, zu einer Asymmetrie in den Bindungslängen des Pd zu den einzelnen Kohlenstoffatomen (C α /C γ bzw. C1/C3) führt (Abbildung 2.1). Während für X = H die drei Pd-C-Abstände gleich groß sind, ändern sich diese für polare Substituenten X. Ist das η^3 - π -Allylsystem mit der elektronenziehenden Nitrogruppe substituiert, verkürzt sich der Abstand in α -Position (Pd-C1) wohingegen der Abstand in γ -Position (Pd-C3) größer wird. Der Effekt verhält sich für den elektronenschiebende Methoxy substituenten genau umgekehrt, so dass der Abstand Pd-C3 kleiner bzw. Pd-C1 größer wird. Der Einfluss der elektronenschiebenden Methoxygruppe ist im Vergleich zur ziehenden Nitroeinheit stärker ausgeprägt. Ursache dieser Verschiebung ist der elektronische Einfluss der Substituenten, der verantwortlich ist für eine asymmetrische Ladungsverteilung im π -Allyl-Pd-Komplex.

a X=H
b X=NO₂
c X=MeO

Bindungslängen im η^3 -Allyl-Pd-Komplex, angegeben in Å							
complex	Pd-C1	Pd-C2	Pd-C3	C1-C2	C2-C3	Pd-P1	Pd-P2
6a	2.19	2.19	2.19	1.40	1.40	2.30	2.30
6b	2.14	2.19	2.22	1.40	1.39	2.32	2.32
6c	2.32	2.19	2.15	1.40	1.41	2.33	2.32

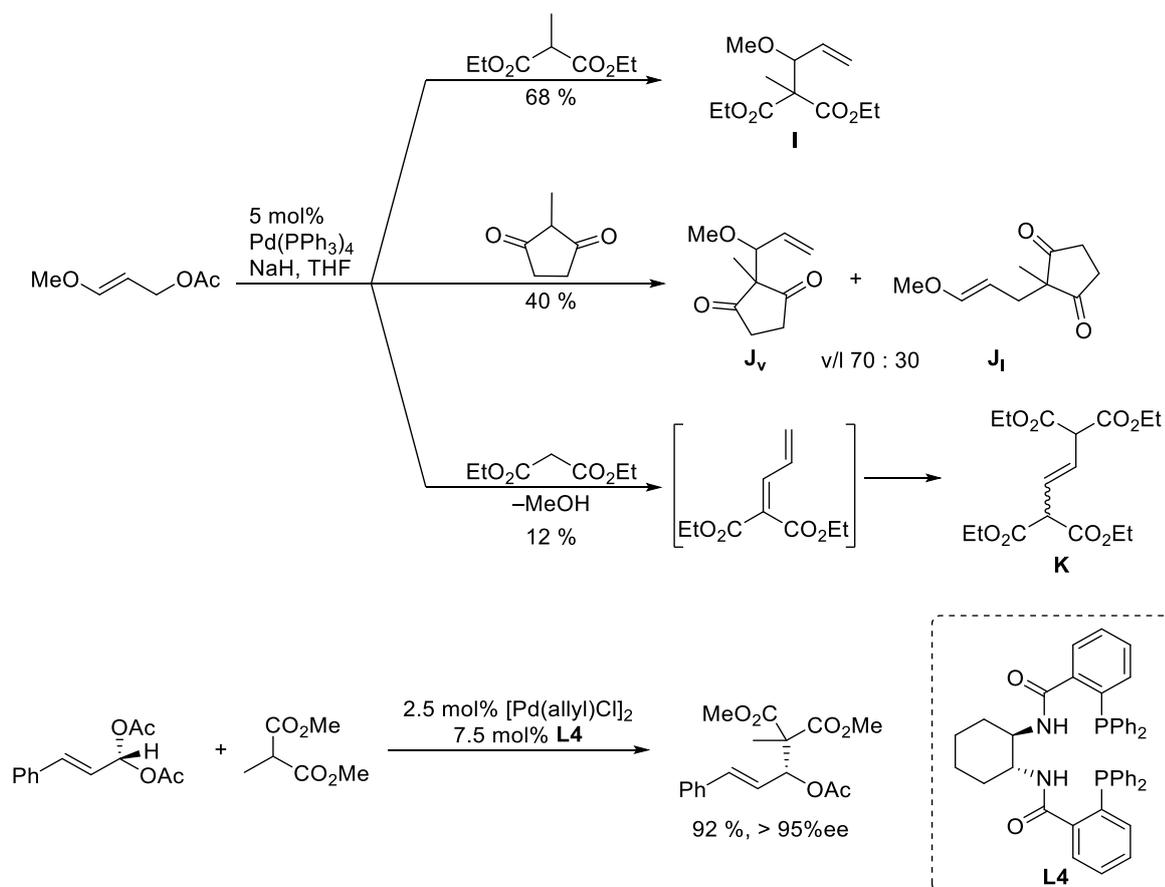
Ladungsverteilung im η^3 -Allyl-Pd-Komplex, angegeben in au					
complex	C1	C2	C3	allyl	Pd
6a	-0.44	-0.20	-0.44	-0.88	0.29
6b	-0.18	-0.45	-0.20	-1.01	0.30
6c	0.19	-0.47	-0.33	-0.77	0.24

Abbildung 2.1: Struktur und berechnete Parameter der η^3 -Allyl-Palladium-Modellkomplexe **a-c**.^[28]

In allen Fällen ist die Gesamtladung der Allyleinheit negativ und für $X = \text{NO}_2$ ist die Ladung am negativsten. Im symmetrischen Fall $X = \text{H}$ weisen die beiden Enden des Allylkplexes eine negativere Partialladung auf als das zentrale C2. Mit der Nitrogruppe gebunden an C1 kehrt sich diese Verteilung um, sodass nun am C2 die negativste Ladung zu finden ist. Die Methoxygruppe induziert sogar eine positive Partialladung am C1. Die Regioselektivität kommt schließlich durch den Angriff des Nucleophils zu Stande, welches bevorzugt an der Position mit der längsten Pd-C-Bindung angreift (rot markiert).

Wie soeben erwähnt begünstigen elektronenschiebende Gruppen die Regioselektivität zugunsten der α -Position, da der $\text{C}\alpha\text{-Pd}$ -Abstand hier länger ist.^[28] Das für die Pd-katalysierte Allylierung eher unübliche verzweigte Produkt konnte so von Cazes *et al.*^[30] und Trost *et al.*^[29] mit einer Methoxy- bzw. Acetatgruppe aufgebaut werden (Schema 2.11). Der α -methylierte Malonatdiester reagierte ausschließlich unter der Bildung des α -substituierten Produktes **I**, wohingegen das cyclische 1,3-Cyclopentandion vermutlich aus sterischen Gründen in einem Gemisch aus linearer und verzweigter Substitution (**J**) resultierte. Der limitierende Faktor dieser Reaktion ist die mögliche β -Eliminierung der entsprechenden EDG, sodass das gebildete Allylintermediat durch die Eliminierung zu Produkten wie dem Michael-Addukt **K** reagiert. Folglich eignen sich nur Nucleophile, die im Produkt ein quartäres Zentrum ausbilden oder kein eliminierbares β -H besitzen.

Schema 2.11: Steuerung in α -Position zum Acetat^[29] bzw. zur Methoxygruppe.^[30]

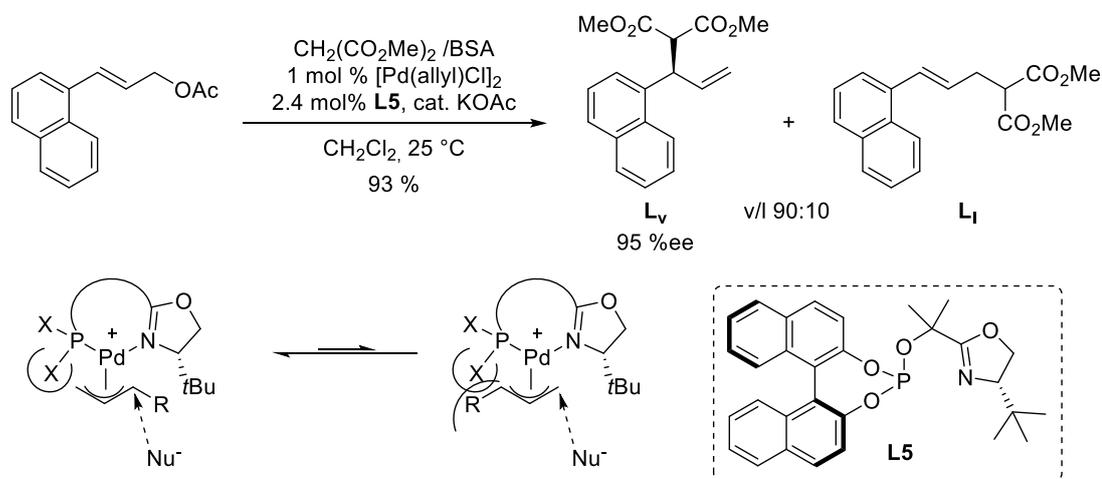


2.1.3.4 Liganden-Effekte

Im Laufe der Jahre wurde eine Vielzahl an Liganden für die Palladium-katalysierte allylische Substitution entwickelt. Wie bereits angedeutet, können Liganden in vielerlei Hinsicht einen großen Einfluss auf die Reaktion ausüben und Produktausbeute sowie Selektivität beeinflussen. Die Anpassung (chiraler) Liganden an die jeweiligen Reaktionsbedingungen erlaubt damit die Reaktion gezielt zu steuern, erfordert aber auch die aufwendige Synthese und Optimierung der steuernden Liganden. So kann beispielsweise ein prochirales, also symmetrisch substituiertes Allylsubstrat mit Hilfe eines zweizähligen Liganden zu einem enantiomeren-angereicherten Produkt umgesetzt werden. Helmchen, Pfaltz und Williams entwickelten zu diesem Zweck etwa zur gleichen Zeit verschiedene Phosphinooxazoline (Vgl. Schema 2.6 **L2**).^[31] Dieser an das Metall koordinierende Ligand mit *N*- und *P*-Donor konnte genutzt werden, um eine Differenzierung der jeweiligen Allyltermini zu erzeugen.

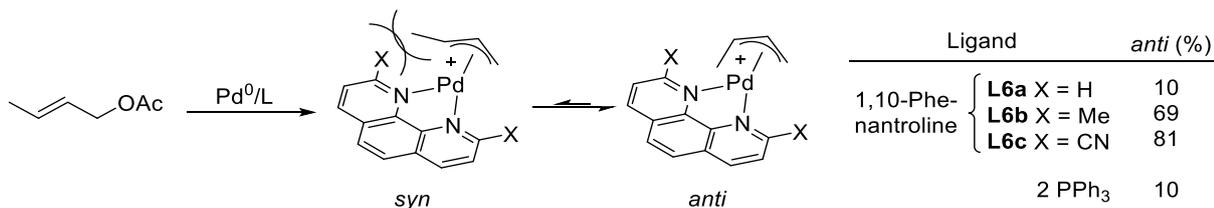
Die Erhöhung der Selektivität zugunsten des verzweigten Produktes **L_v** ausgehend von monosubstituierten Allylsubstraten konnte ebenfalls mit Phosphinooxazolin, wie **L5**, erzielt werden (Schema 2.12). Entscheidend ist die Anordnung der Allyleinheit relativ zum Liganden. Durch den einseitig hohen sterischen Anspruch des Liganden orientiert sich das substituierte Ende des Allylsubstrates bevorzugt in die entgegengesetzte Richtung. Durch die *trans*-Stellung zum P-Atom des Liganden erfolgt der nucleophile Angriff selektiv an der höher substituierten Position zum verzweigten Produkt **L_v** mit zudem hoher Enantioselektivität.^[31,32]

Schema 2.12: Ligandengesteuerte nucleophile Substitution zum verzweigten Produkt.



Die Steuerung zum (*Z*)-konfigurierten Olefin konnte auch mittels Liganden realisiert werden (Schema 2.13).^[33,34] Der grundsätzlich stabilere *syn*-Komplex konnte mit Hilfe eines 2,9-disubstituierten 1,10-Phenanthrolins in die Form des *anti*- π -Allyl-Pd-Komplexes gezwungen werden, um so die Präferenz für die (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung im Produkt zu erhöhen. Åkermark und Mitarbeiter konnten das *syn/anti*-Verhältnis von 90/10, wie es für PPh_3 und unsubstituierte Phenanthroline der Fall ist, zugunsten des *anti*-Isomers deutlich steigern, indem Substituenten, wie eine Methyl- oder Nitrilgruppe, an den Positionen 2 und 9 des Phenanthrolins (**L6b** und **L6c**) eingeführt wurden. Die Ursache der Destabilisierung des *syn*-Komplexes lag in der sterischen Wechselwirkung der Methylgruppe der Allyleinheit und den Substituenten X des Phenanthrolins begründet.

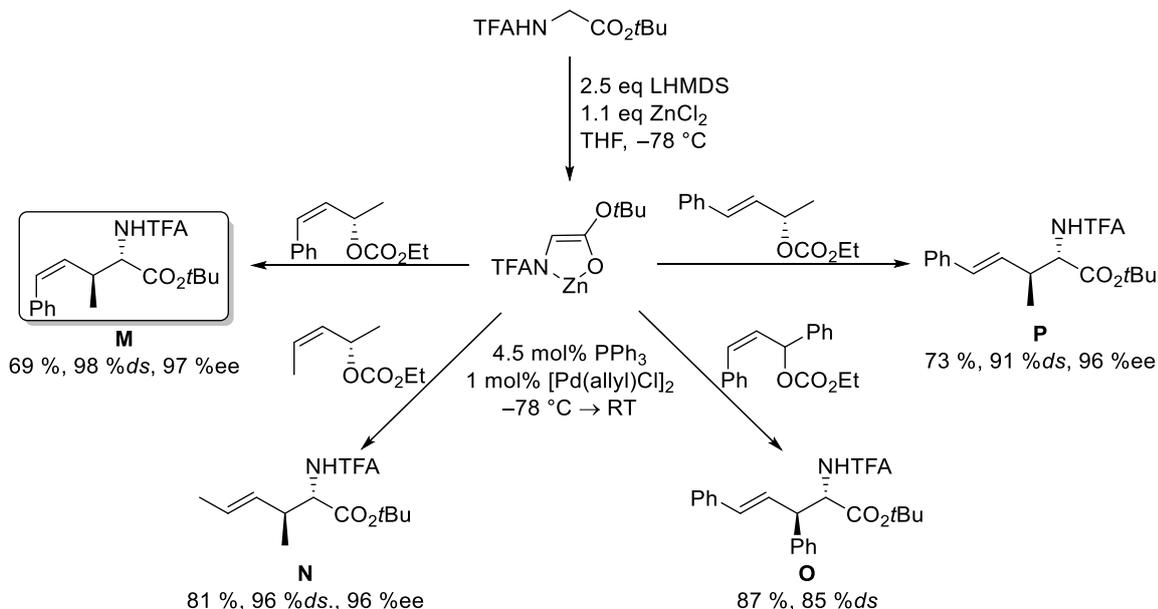
Schema 2.13: *anti/syn*-Verhältnis der π -Allyl-Pd-Komplexe in CH_2Cl_2 .



2.1.3.5 Beeinflussung des Isomerisierungsverhaltens ohne Ligandeneinfluss

Eine Unterdrückung der π - σ - π -Isomerisierung gelang erstmals dank hoch reaktiver Nucleophile bei tiefer Reaktionstemperatur ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) (Schema 2.14).^[13] Die insgesamt sehr milden Reaktionsbedingungen erlaubten die Konservierung der (*Z*)-Doppelbindung des chiralen Phenylallylcarbonates (1,3-disubstituiert, $R \neq R'$), in der Umsetzung mit Zink-chelatisiertem Glycinester-Enolat zum Produkt **M**. Für das entsprechende (*E*)-Allylsubstrat blieb erwartungsgemäß ebenfalls die Konfiguration erhalten (**P**). In beiden Fällen wurden zudem hervorragende Diastereo- und Enantioselektivitäten erzielt. Für die beiden symmetrisch 1,3-disubstituierte (*Z*)-Allylsubstrate ($R = R'$) wurden stattdessen ausschließlich die (*E*)-konfigurierten *anti*-Produkte **N** und **O** gebildet. Die Doppelbindungsgeometrie war hier jedoch nicht durch π - σ - π -Isomerisierung zu erklären, sondern durch den Angriff des Nucleophils an der reaktiveren „*anti*“-Position im *anti/syn*- π -Allylkomplex. Das chirale Allylsubstrat lieferte den Beweis, dass die Reaktion über den *anti/syn*-Komplex verlief, da ein nahezu vollständiger Chiralitätstransfer auf das Produkt **N** stattfand. Da sich bei einer π - σ - π -Isomerisierung ein symmetrischer *syn/syn*-Komplex bilden würde, würde dies zu einer Racemisierung führen.

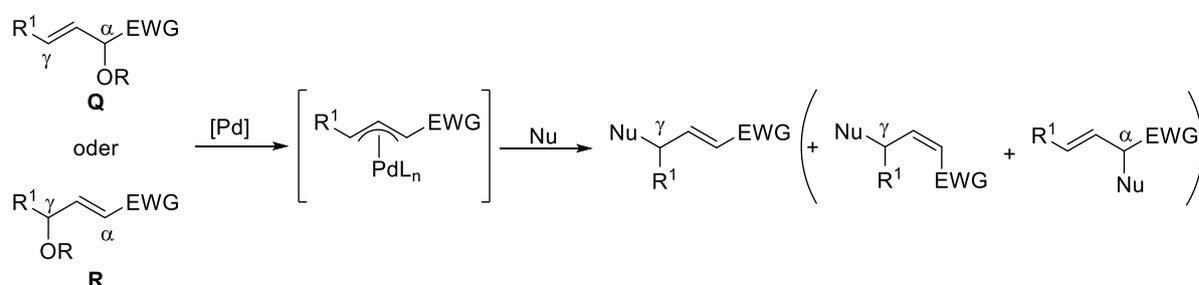
Schema 2.14: Vergleich der π - σ - π -Isomerisierungen verschiedener Allylsubstrate.



2.1.4 Beispiele für Allylsubstrate mit elektronenziehender Gruppe

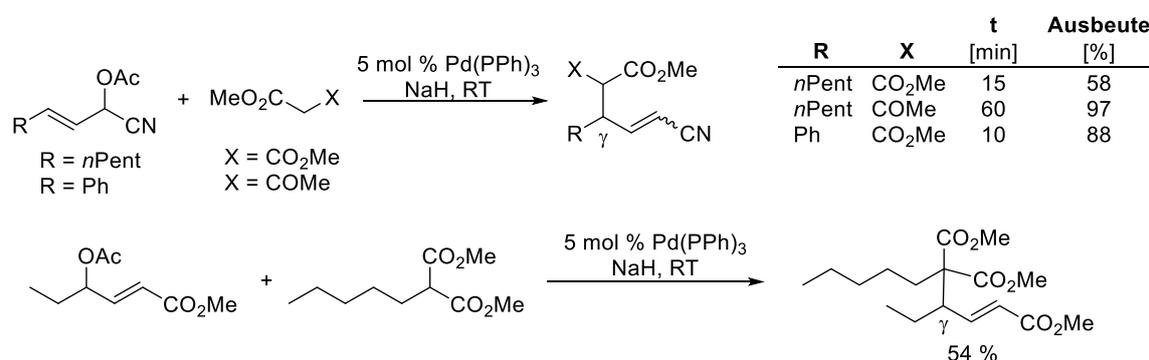
Die Allylsubstrate mit elektronenziehender Gruppe (EWG) an einem Allylterminus in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung stellen einen Kernpunkt der vorliegenden Arbeit dar. Die EWG war ein essentieller Bestandteil, um die erhaltenen Verbindungen anschließend in hochsubstituierte Piperidine überführen zu können. Daher ist die Kenntnis über die Reaktivität und Selektivität solcher Verbindungen erforderlich. Allylsubstrate **Q** mit Abgangsgruppe OR in α -Position und allylischer elektronenziehender Gruppe sowie Substrate **R** mit γ -ständiger Abgangsgruppe OR und vinyli-scher EWG besitzen in den entsprechenden π -Allyl-Pd-Komplexen eine elektronenziehende Gruppe an einem Allylterminus (Schema 2.15). Im Allgemeinen greift das (weiche) Nucleophil erwartungsgemäß in γ -Position zur EWG an. Eine Doppelbindungs-isomerisierung zum (*Z*)-Produkt tritt hauptsächlich bei Allylsubstraten mit Nitrilfunktion als EWG auf, wohingegen die Substitution in α -Position bisher nur am Beispiel des Zn-chelatisierten TFA-Glycins beobachtet wurde (*vide infra*).

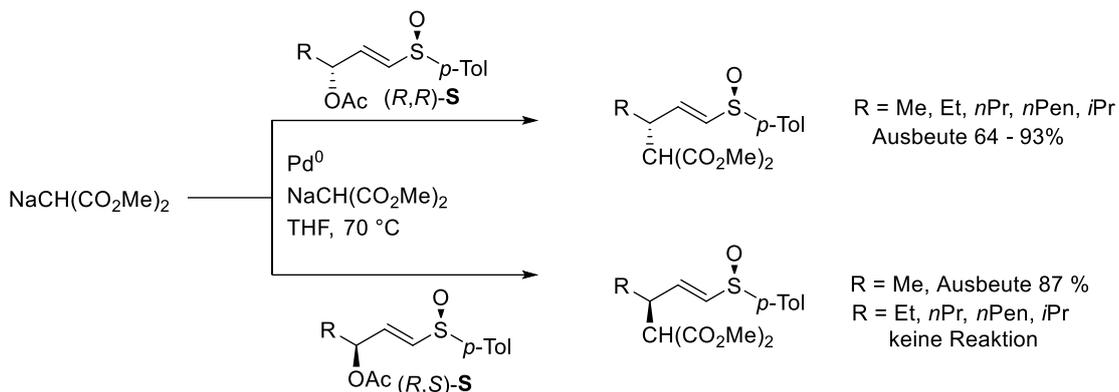
Schema 2.15: Allgemeine Reaktivität von π -Allyl-Pd-Komplexen substituiert mit EWG.



Die vermutlich ersten Allylierungen mit Allylsubstraten, substituiert mit einer elektronenziehenden Gruppe, wurden von Tsuji *et al.* durchgeführt (Schema 2.16).^[35] Als EWG dienten die Nitril- und Estergruppe. In allen Fällen wurde lediglich das erwartete γ -Regioisomer erhalten. Während der Ester selektiv zum (*E*)-Isomer reagierte, bildeten sich bei der Reaktion mit den Nitril-Allylsubstraten (*E/Z*)-Mischungen. Da es sich um racemische Verbindungen handelte, konnten keine Rückschlüsse auf die Diastereoselektivität der Reaktion gezogen werden.

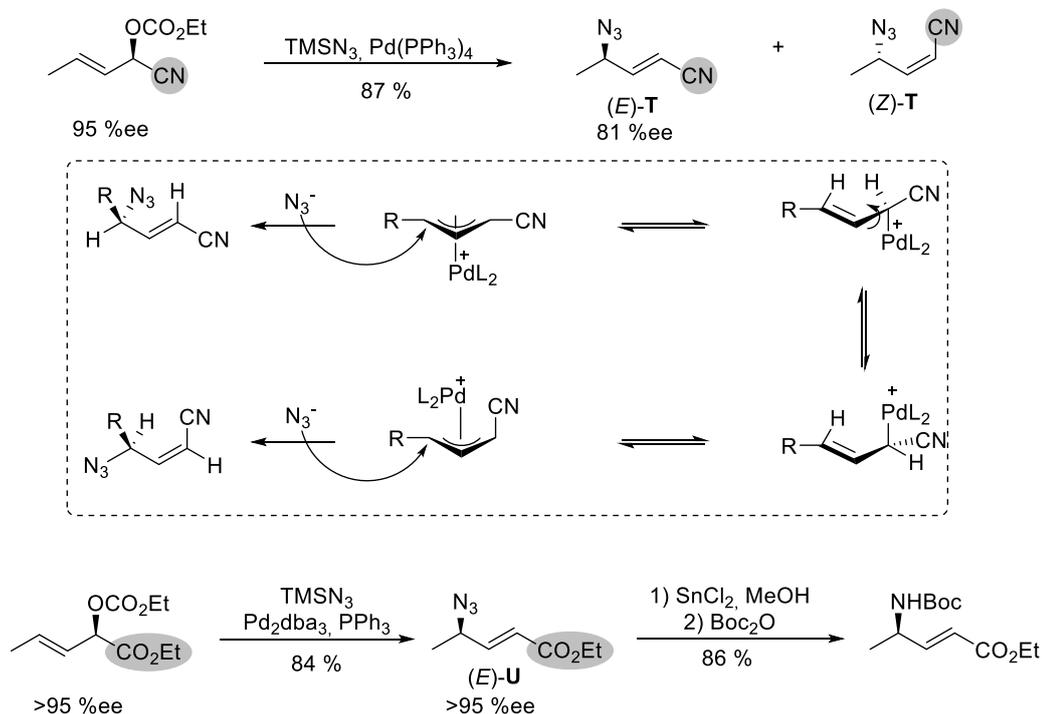
Schema 2.16: Erste Untersuchungen zu Allylsubstraten mit EWG.



Schema 2.17: Allylische Alkylierung mit α,β -ungesättigten *p*-Tolylsulfoxiden als Allylsubstrat.^[36]

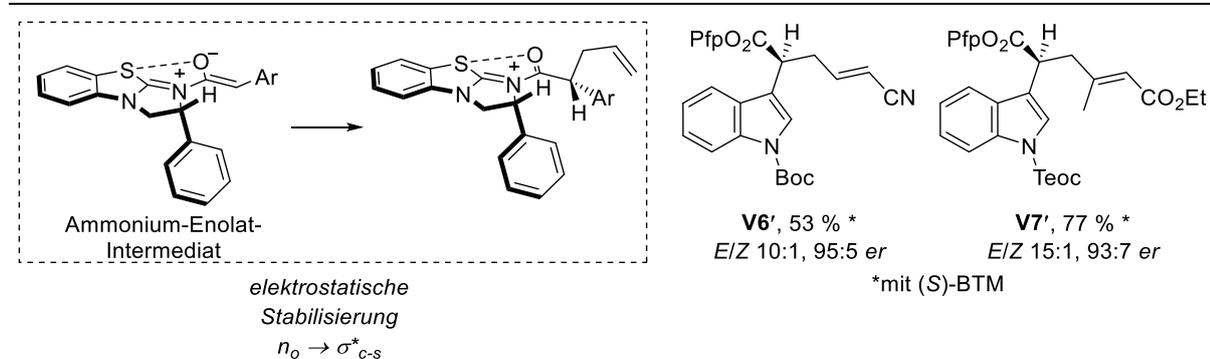
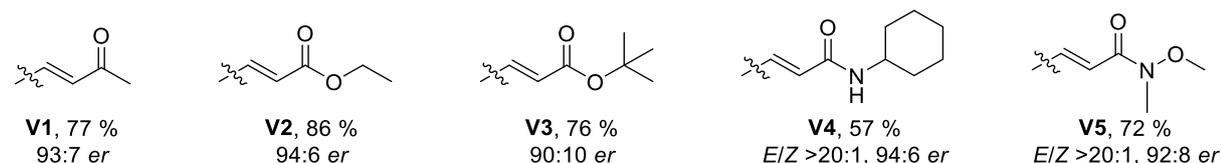
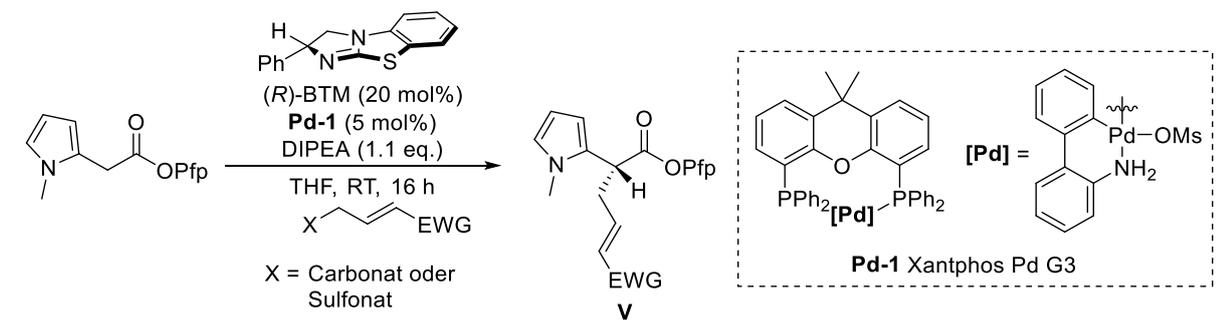
Dass die Pd-katalysierte Umsetzung solcher Allylsubstrate unter Gesamtretention des Stereozentrums abläuft, konnte am Beispiel der Allyl-Sulfoxide gezeigt werden (Schema 2.17).^[36] Die Umsetzung des Natrium-Dimethylmalonats mit den beiden epimeren Allylsubstraten (*R,R*)- bzw. (*R,S*)-**S** mit $\text{R} = \text{Me}$ verlief unter der exklusiven Bildung der γ -substituierten α,β -ungesättigten Sulfoxide. Mit steigendem sterischen Anspruch des Restes R wurde jedoch ein Unterschied der Reaktivität der beiden Allylsubstrate **S** beobachtet: Während zwar die Ausbeute und folglich die Reaktivität des Allylsubstrates (*R,R*)-**S** mit steigender sterischer Beanspruchung (z.B. $\text{R} = \text{Et, } n\text{Pr, } i\text{Pr}$) etwas sank, fand mit dem entsprechende Epimer (*R_S,S_C*)-**S** keine Reaktion statt. Folglich konnte dieser Reaktivitätsunterschied zur Trennung des Epimerengemisches (*R,S/R*)-**S** genutzt werden für Reste R , die sterisch anspruchsvoller als die Methylgruppe sind.

Deardorff *et al.* nutzten diese γ -Selektivität zur Synthese (*E*)-vinyloger (*R*)-Aminosäurederivate (Schema 2.18).^[37] Bei der Umsetzung des Nitril-Allylcarbonates mit TMSN_3 beobachtete die Arbeitsgruppe wie zuvor u.a. Keinan^[26] und Tsujii^[35] (Schema 2.10, Schema 2.16) die Bildung der Doppelbindungsisomere (*E/Z*)-**T**. Zudem wurde ein gewisser Verlust des Enantiomerenüberschusses für (*E*)-**T** festgestellt. Während für das Isomer (*E*)-**T** das Stereozentrum unter Retention wie erwartet erhalten blieb, erfolgte für das Derivat (*Z*)-**T** eine Inversion der Chiralität. Letzteres basierte auf der π - σ - π -Isomerisierung des π -Allyl-Komplexes begünstigt durch die sp -hybridisierte Nitrilfunktion mit geringer sterischer Ausdehnung^[38] und der daraus resultierenden geringeren Energiebarriere zwischen dem üblicherweise stabileren *syn/syn*- gegenüber dem *anti/syn*- π -Komplex. Mit einem Ester als EWG konnte die Problematik des verminderten Enantiomerenüberschusses und der fehlenden Kontrolle über die Doppelbindungsgeometrie umgangen werden. Das Azid (*E*)-**U** wurde mit hervorragender Ausbeute und Enantioselektivität erhalten und schließlich zur Boc-geschützten (*E*)-vinyloger Aminosäure umgesetzt.

Schema 2.18: Synthese *E*-vinyloger (*R*)-Aminosäurederivate

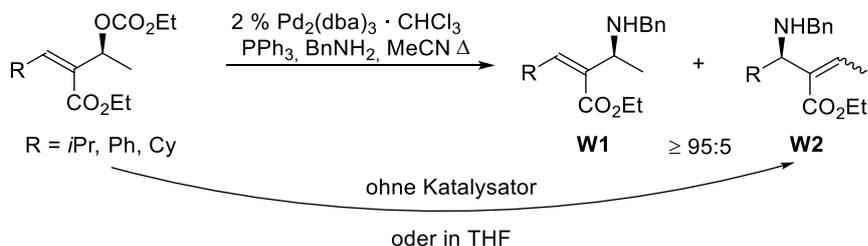
Weitere interessante Beispiele stellen die Modifikationen von Aryl-Essigsäureestern, wie z.B. Pyrrol- bzw. Indol-Essigsäureestern *via* kooperative Katalyse dar (Schema 2.19). [7,39,40] Snaddon *et al.* postulierten, dass durch die Bildung eines Ammonium-Enolat-Intermediates aus dem linearen, prochiralen Pfp-Ester und dem Benzotetramisol (*R*)-BTM das steuernde Chiralitätszentrum am Nucleophil verortet war (statt als chiraler Ligand am Metallkatalysator selbst). Durch eine stabilisierende elektrostatische Wechselwirkung lag das Ammonium-Enolat als rigide Struktur vor, welche durch die Phenylgruppe des (*R*)-BTM von der facialen Seite abgeschirmt wurde, sodass der nucleophile Angriff bevorzugt von oben stattfand. Durch Rückreaktion des Ammoniums mit dem Pentafluorphenolat zum Pfp-Ester schloss sich der Katalysezyklus und der Palladium-Katalysator sowie (*R*)-BTM waren für den nächsten Turnover verfügbar. Unter den überwiegend linearen, apolaren Allylsubstraten befanden sich einige Beispiele mit elektronenziehenden Gruppen, wie Ester, Ketone, Nitrile, Amide als auch Weinreb-Amide. Bemerkenswert ist die geringe *E/Z*-Isomerisierung der Nitrilverbindung **V6'**. Die Ausbeuten lagen im moderaten bis guten Bereich, wobei die Diastereoselektivitäten für die Verbindungen **V** durchgehend hoch waren.

Schema 2.19: Allylierung von Aryl-Essigsäureestern in einer kooperativen Katalyse.



Eine etwas andere Art von Allylsubstraten mit elektronenziehender Gruppe wurde von Cardillo *et al.* vorgestellt. Hier wurden Allylsubstrate umgesetzt, deren EWG im π -Allyl-Komplex am zentralen C-Atom verortet war (Schema 2.20).^[41] In Abwesenheit des Pd-Katalysators ging selektiv das $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Produkt **W2** aus der Reaktion hervor. Die katalysierte Reaktion war hingegen abhängig vom Lösungsmittel. Während sich in THF ebenfalls das formale $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Produkt **W2** bevorzugt bildete, konnte in MeCN die Selektivität zu Gunsten des Substitutionsproduktes **W1** verschoben werden. Im π -Allyl-Pd-Komplex befindet sich die Estergruppe am zentralen C-Atom, sodass sich die beiden Allyltermini nicht in ihren elektronischen Eigenschaften, sondern nur im sterischen Faktor unterscheiden. Mit Hilfe von LHMDS ließen sich die Produkte **W1** später zu β -Lactamen transformieren und die Doppelbindung als (*Z*)-konfiguriert bestimmen.

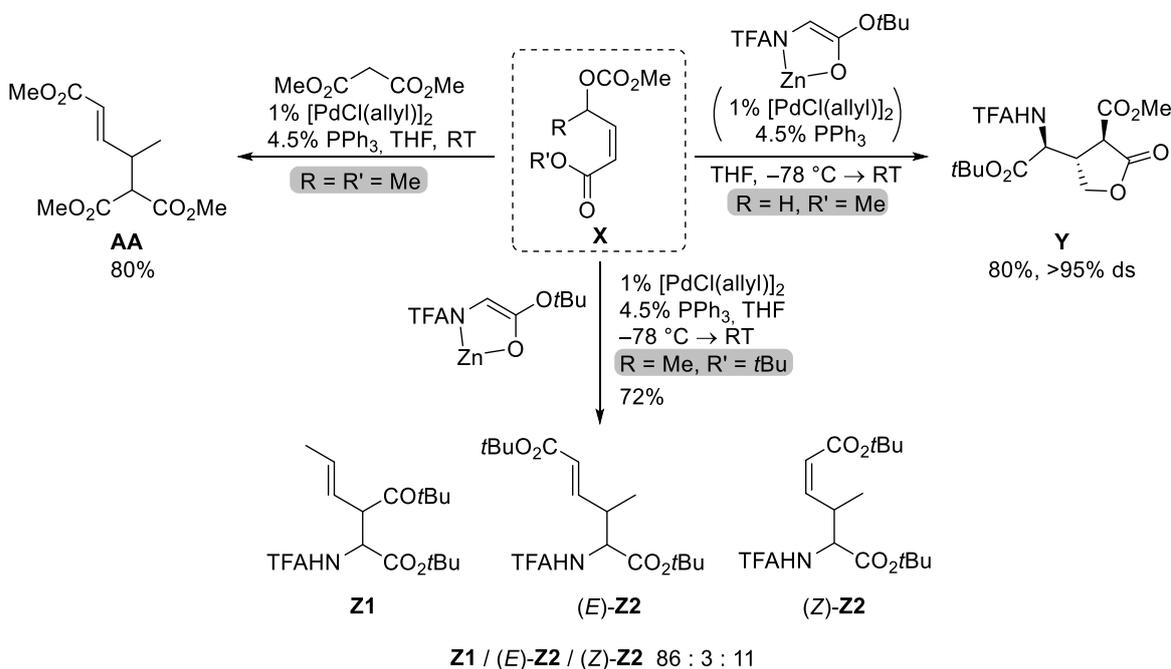
Schema 2.20: Regioselektivität in der Pd-kat.-Aminierung des Allylsubstrates mit Michael-Akzeptor-Muster.



2.1.5 Beispiele derivatisierter Aminosäuren

Die Derivatisierung von Aminosäuren in α -Position mit Hilfe der Pd-kat. allylischen Substitution bringt aufgrund der hohen Anzahl funktioneller Gruppen zusätzliche Anforderungen an die Reaktion mit sich. Neben der Einführung von Schutzgruppen an den reaktiven Positionen, die unverändert aus der Reaktion hervorgehen sollen, besteht auch die Möglichkeit einer *in situ*-Schützung durch die Komplexierung dieser reaktiven Zentren mit zum Beispiel Zink- oder Kupfer-Metallionen. Sind mehrere gleichwertige α -Positionen vorhanden, kann zudem durch gezielte Aktivierung regioselektiv das mono-allylierte Produkt forciert werden.

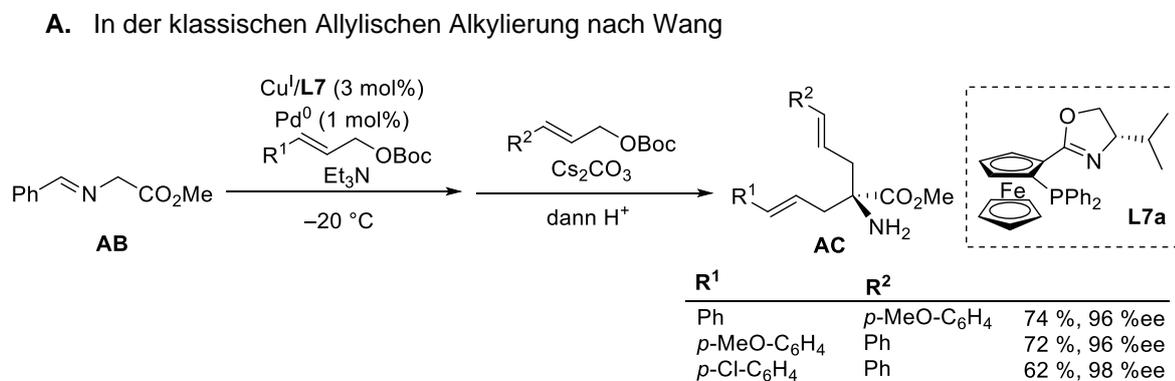
Schema 2.21: Ambivalentes Verhalten des Allylcarbonates X mit Michael-Akzeptoreinheit.^[42]

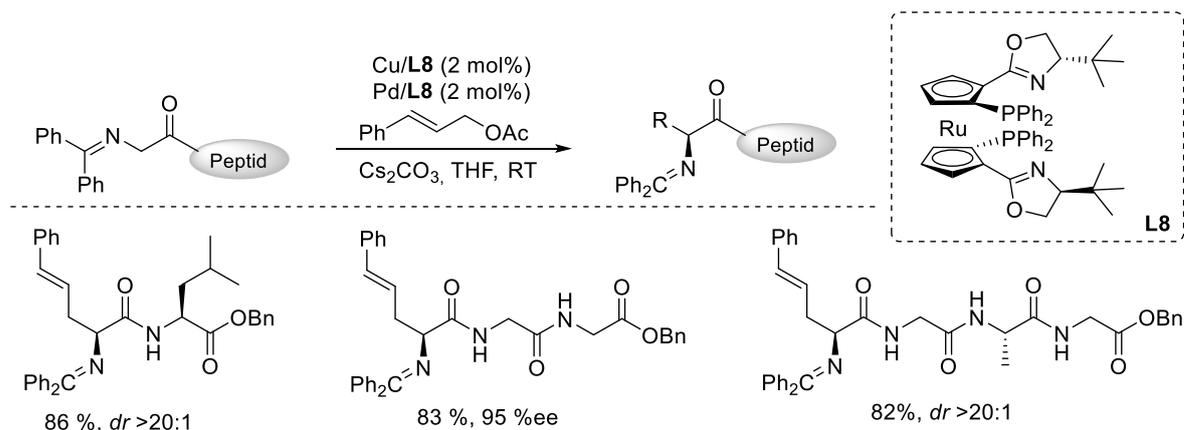


Die ambivalente Reaktivität des Allylcarbonates **X** mit (*Z*)-konfigurierter Michael-Akzeptor-Einheit wurde anhand des Zink-chelatisierten Glycinerenolats untersucht. ^[42] Der Rest R der Allylverbindung **X** zeigte einen gravierenden Einfluss auf den Reaktionsverlauf. Während die Konkurrenzreaktion Michael-Addition mit anschließender Cyclisierung zum Lacton **Y** sich für R = H durchsetzte, wurde für R = Me hauptsächlich Pd-katalysierte Allylierung beobachtet. Der Nachteil von disubstituierten Allylcarbonaten zeigte sich hier in der Bildung eines Produktgemisches aus **Z1** und (*E/Z*)-**Z2**. Das Hauptprodukt **Z1**, ein Aspartatderivat, entstand in Folge des nucleophilen Angriffs des chelatisierten Glycinerenolats in α -Position zum Ester. Das Auftreten des Nebenproduktes **Z2**, dem α,β -ungesättigtem Ester, als (*E/Z*)-Isomerenmisch bewies, dass der Konjugationseffekt nicht vernachlässigt werden konnte und dass es durch π - σ - π -Isomerisierung des Pd- π -Allylkomplexes teilweise zur Ausbildung des thermodynamisch stabileren Produktes (*E*)-**Z2** kam. Im Kontrollexperiment mit Dimethylmalonat bildete sich erstaunlicherweise lediglich das Produkt **AA** mit (*E*)-konfigurierter Doppelbindung des α,β -ungesättigten Esters, wobei zu beachten ist, dass die Reaktion ohne Base, chelatisierendes Metall und bei RT durchgeführt wurde.

Die Arbeitsgruppen um Wang^[43] und Huo^[44] nutzten die Aktivierung als Schiffsche Base, um Aminosäuren in Form eines chiralen Cu^I-Komplexes in der klassischen Pd-kat. allylischen Substitution umzusetzen (Schema 2.22). Die rigide Struktur des *N,O*-zweizähligen Azomethinylid-Cu-Komplexes ermöglichte die direkte asymmetrische Induktion über den chiralen Liganden **L7a** am Cu^I. Die aktive Spezies lag nur in katalytischen Mengen vor, was sich günstig auf die Enantioselektivität auswirkte. Für Palladium diente entweder der gleiche Ligand wie für Cu^I um Ligandenaustausch zu vermeiden oder es wurde Pd(PPh₃)₄ ohne zusätzlichen Liganden verwendet. In der ³¹P-NMR-Analyse der Mischung aus Cu^I/L7-Komplex und Pd(PPh₃)₄ wurde kein freies PPh₃ detektiert, woraus der Rückschluss gezogen wurde, dass kein Ligandenaustausch stattfindet. Eine große Bandbreite an α -Substituenten am Nucleophil wurden toleriert, auch wenn es sich um sperrige oder polare Gruppen handelte. Neben der Allylierung solcher α -substituierter Aldiminester, konnte auch der unsubstituierte Aldiminester **AB** in einer Eintopfsequenz gezielt nacheinander mit zwei unterschiedlichen Allylsubstraten zu den doppelt alkylierten Produkten **AC** umgesetzt werden (Schema 2.22A). Zudem konnten Huo *et al.* die Anwendbarkeit der einfachen Allylierung für kleine Peptide (Di- bis Tetrapeptid) unter Beweis stellen und erzielten hervorragende *ee*- und *dr*-Werte (Schema 2.22 B).

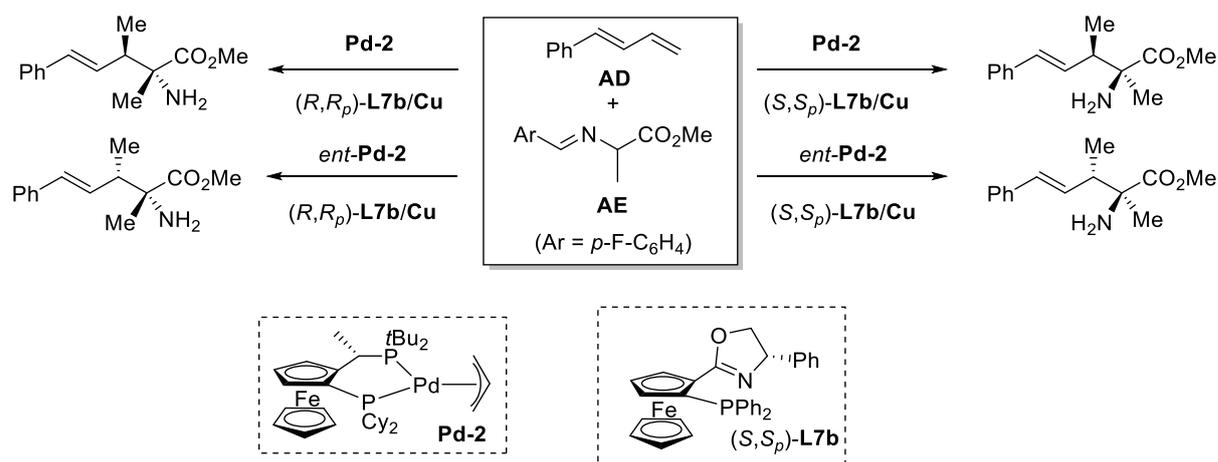
Schema 2.22: Allylierung mit dualem Pd/Cu-Katalysatorsystem.^[43]



B. Spezifische Allylierung von Peptiden^[44]

Die Kombination dieser beiden Arbeiten, die etwa zur gleichen Zeit unabhängig voneinander erschienen, mit den Erkenntnissen von Malcolmson^[45] (s.u. Schema 2.28) bildete den Grundstein für die stereodivergente Knüpfung von 1,3-Dienen mit Aldiminestern mit dualem Pd/Cu-Katalysatorsystem (Schema 2.23). Durch den Einsatz der beiden Liganden **L7b** und **Pd-2** für Cu bzw. Pd konnten Zhang *et al.*^[46] Aldiminester **AD** mit Hilfe von 1,3-Dienen so allylieren, dass durch die Ligandenkonfiguration selektiv alle vier Diastereomere aufgebaut werden konnten. Hierzu wurden mit Hilfe der entsprechenden Liganden die Chiralitätszentren an den Reaktanden generiert. Am prochiralen Nucleophil **AD** erfolgte dies in Form des Cu-Azomethinylid-Komplexes, während das 1,3-Dien **AE** im π -Allyl-Pd-Komplex in ein chirales Elektrophil überführt wurde.

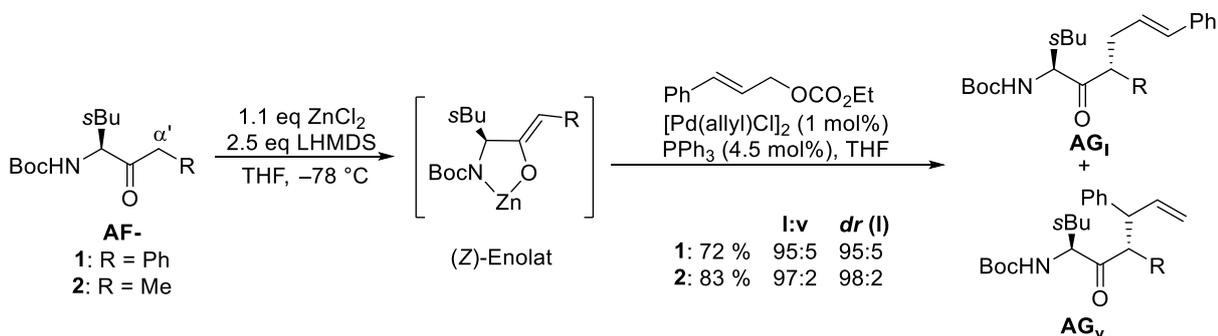
Schema 2.23: Ligandengesteuerte Generierung der vier Diastereomere.



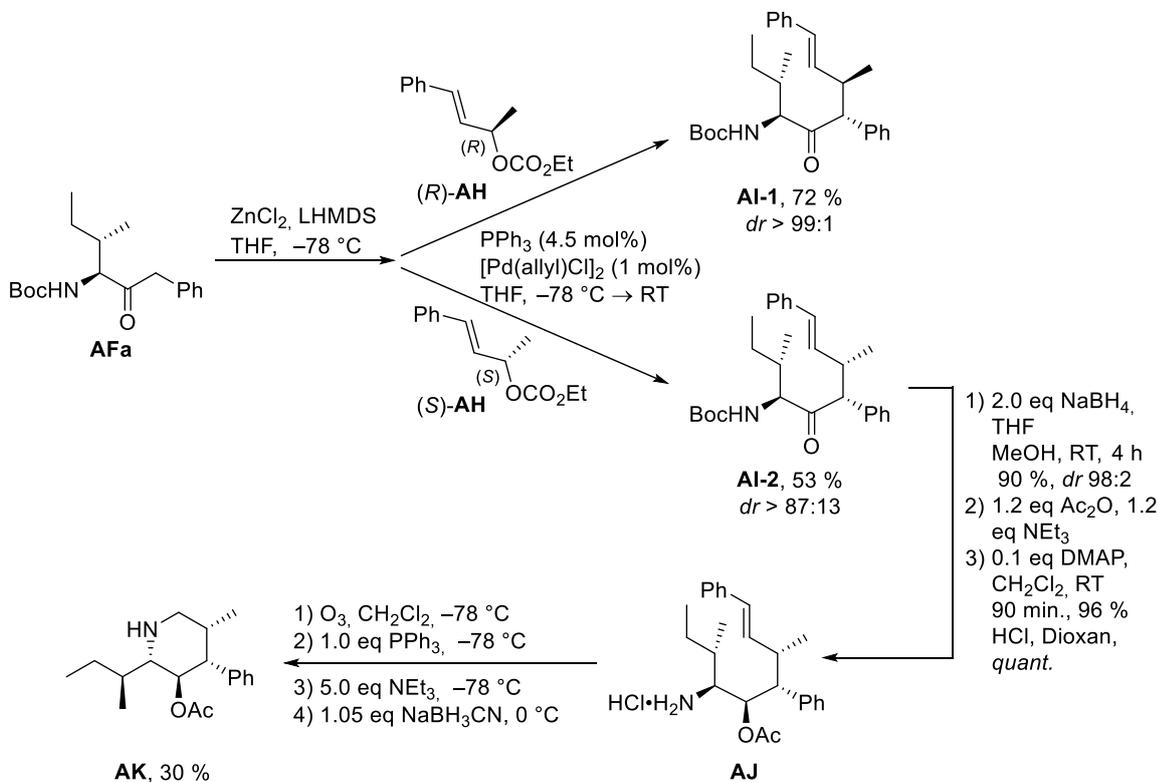
Aminoketone **AF** erwiesen sich ebenfalls als hervorragende Nucleophile in chelatisierter Form, denn diese bilden hochselektiv das Enolat mit exocyclischer (*Z*)-Doppelbindung (Schema 2.24).^[12] Die rigide Struktur des fünfgliedrigen *N,O*-bidentalen Zink-Komplexes ermöglichte eine Allylierung in α -Position mit hervorragender Ausbeute sowie Diastereoselektivität mit Phenyl- als auch Alkylsubstituenten als Reste R. Die Untersuchung der doppelten Stereodifferenzierung des Aminoketons **AF-1** erfolgte mit den beiden enantiomeren, 1,3-disubstituierten

Allylcarbonaten (*R/S*)-**AH** (Schema 2.25). Während das (*R*)-Allylsubstrat und das chelatisierte Keton in dieselbe Richtung dirigierte und so in einem einzigen Diastereomer **AI-1** in guter Ausbeute resultierten (*Matched-Fall*), bildete sich mit dem (*S*)-Carbonat ein Gemisch aus Diastereomeren **AI-2** mit reduzierter Ausbeute (*Mismatched-Fall*). Während die Produktkonfiguration des *Matched*-Falles **AI-1** mit Hilfe einer Kristallstrukturanalyse bestimmt werden konnte, war für den *Mismatched*-Fall **AI-2** die Cyclisierung des Hauptdiastereomers nötig. Nach der Reduktion des Ketons zum Alkohol, Schützung als Acetat **AJ** und anschließender Ozonolyse zum Aldehyd wurde das Piperidinderivat **AK** schließlich durch reduktive Aminierung gebildet. Die beiden Konfigurationsaufklärungen bestätigten, dass die Steuerung des neugebildeten Stereozentrum in α' -Position über das (*Z*)-Enolat erfolgte.

Schema 2.24: Allylische Alkylierung der α -Aminoketone **AF** mit Cinnamylcarbonat.



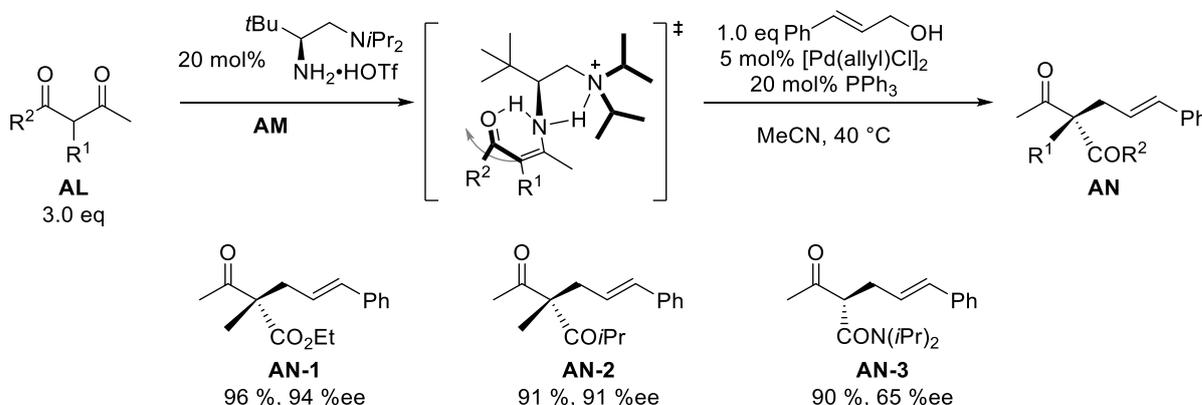
Schema 2.25: Allylische Substitution des Aminoketons **AF-1** mit chiraalem Allylcarbonat **AH** sowie Folgechemie der *Mismatched*-Verbindung.



2.1.6 Allylische Alkylierungen acyclischer β -Ketocarbonyl-Verbindungen

β -Carbonyl-Verbindungen stellen vielseitige Intermediate für die Synthese bioaktiver Wirkstoffe dar, daher herrscht ein relativ großes Interesse in der stereoselektiven Umwandlung dieser Verbindungen.^[47–49] In den letzten Jahren nahm vor allem die Forschung zur selektiven Transformation α -substituierter β -Ketocarbonyle stark zu. Eine interessante Arbeit zu diesem Thema wurde von Luo *et al.* vorgestellt.^[49] Die Kombination des chiralen primären Amins **AM** mit einem Palladium-Katalysator ermöglichte die enantioselektive Konstruktion quartärer Stereozentren an aliphatischen β -Ketocarbonylverbindungen **AL** (Schema 2.26). Durch die Aminokatalyse konnte aufgrund der Enaminbildung die Verwendung stöchiometrischer Mengen an Base vermieden werden, was in der typischen Enolatchemie teilweise mit Problemen wie Racemisierung und Nebenreaktionen einhergeht. Das tertiäre Amin des Liganden **AM** übernahm hierbei im Übergangszustand nicht nur die sterische Abschirmung, sondern sorgte durch die Beteiligung an einer intramolekularen H-Brücke für eine eingeschränkte Konformation, die sich vorteilhaft auf die Stereoselektivität auswirkte. Essentiell war in diesem Fall TfOH aufgrund der Fähigkeit die Enaminbildung zu beschleunigen und wahrscheinlich, um die Bildung des π -Allyl-Intermediates zu begünstigen. Als Allylsubstrate kamen primäre Allylalkohole in Frage, sekundäre Alkohole zeigten nur eine sehr geringe Reaktivität. Das Spektrum der Nucleophile reichte von α -verzweigten β -Ketoestern (wie **AN-1**) zu 1,3-Diketonen (wie **AN-2**) mit Resten unterschiedlicher sterischer Beanspruchung. Besonders hervorzuheben war die Monoalkylierung des unverzweigten *N,N*-Dialkyl- β -ketoamids zum Produkt **AN-3**, welches bis dahin als nicht umsetzbar galt.

Schema 2.26: Pd-kat. Allylierung von β -Ketocarbonylverbindungen mit Hilfe eines chiralen Aminliganden.



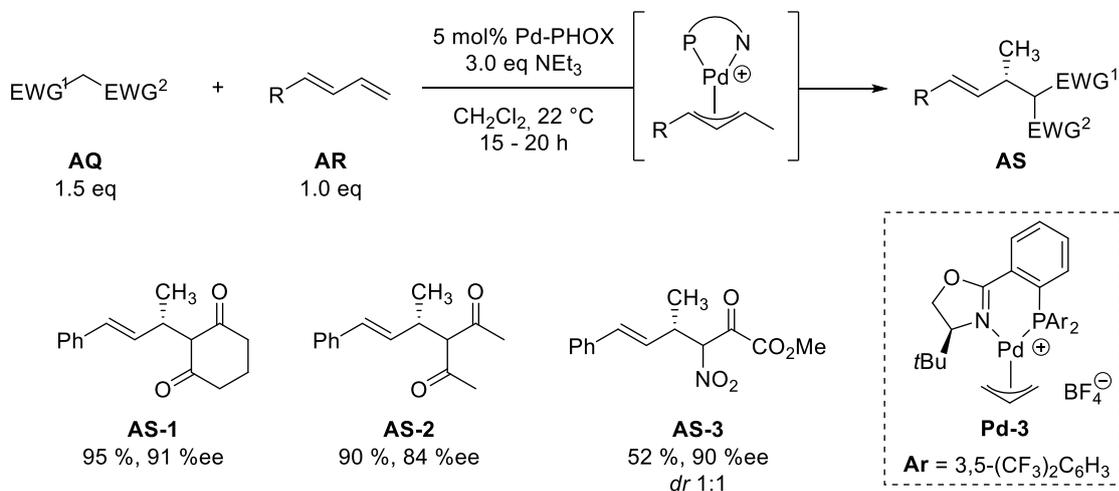
Unsubstituierte prochirale β -Ketocarbonyle resultieren generell in einem Diastereomeregemisch aufgrund der Labilität der α -Position. Ein Beispiel für die intramolekulare Allylische Alkylierung eines unsubstituierten β -Carbonylamids wurde von der Arbeitsgruppe Poli vorgestellt (Schema 2.27).^[50] Der Cyclisierungsprecursor **AO** wurde mit Hilfe von BSA/AcOK in ein durch die ziehende Gruppe stabilisiertes Amidenolat überführt, welches mit dem generierten molekulinternen π -Allyl-Pd-Komplex ausschließlich zum 5-*exo-trig* Pyrrolidinonderivat **AP** reagierte. Die Doppelbindungskonformation hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis und es bildeten sich ausnahmslos die entsprechenden *trans*-Diastereomere. Als elektronenziehende Gruppen EWG eignen sich Ester, Methylketone, Nitrile, Sulfone und Phosphonate.

Schema 2.27: Intramolekulare Allylische Alkylierung von β -Carbonylamiden^[50]



Einen weiteren erwähnenswerten Beitrag lieferte außerdem die Arbeitsgruppe um Malcolmson zur Darstellung α -allylierter β -Dicarbonyl- bzw. dicarbonylartiger Verbindungen.^[45] Im Gegensatz zu den zuvor genannten Beispielen handelt es sich um eine Hydroalkylierung acyclischer 1,3-Diene **AR** mit aktivierten Pronucleophilen (Schema 2.28). Cyclische und acyclische 1,3-Diketone **AQ** lieferten gleichermaßen gute Ausbeuten und die Enantioselektivitäten waren für die acyclischen Derivate nur geringfügig schlechter. Auch Bissulfone, Malonnitrile und α -Nitroester ließen sich in moderaten bis guten Ausbeuten umsetzen. Mit Dimethylmalonat konnte die Reaktion unter den gegebenen Bedingungen nicht erfolgreich durchgeführt werden. Vermutet wurde, dass der pK_s -Wert der limitierende Faktor sei, sodass die obere Grenze dieses Katalysesystems zwischen 14.2 (pK_s Benzylacetone in DMSO) und 15.9 (pK_s Dimethylmalonat in DMSO) lag. Die Reaktion zeigte bei unsymmetrisch substituierten Verbindungen (Beispiel **AS-3**) keine Diastereoselektivität, jedoch wiesen beide Isomere das gleiche Enantiomerenverhältnis auf. Bei allen Verbindungen trat die Hydroalkylierung nur an der endständigen Doppelbindung auf und ließ sich auf die Steuerung des Liganden zurückführen.

Schema 2.28: Pd-katalysierte Hydroalkylierung 1,3-dicarbonylartiger Verbindungen **AQ**.



2.2 Synthese hochsubstituierter Piperidine

Hochsubstituierte Piperidinstrukturen treten in der Natur hauptsächlich als Alkaloide auf. Dabei handelt es sich um eine große Klasse natürlicher, sekundärer Stoffwechselprodukte, die in kondensierter Form vorliegen. Diese sind meist pflanzlichen Ursprungs, eine der wenigen Ausnahmen stellt der Pfeilgiftfrosch dar, z.B. produziert dieser die Alkaloide 223A und 205B (Abbildung 2.2). Das von Cyanobakterien produzierte Toxin Cyclindrospermopsin wurde 1992 erstmals isoliert und unterschiedliche Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit Untersuchungen zur Totalsynthese.^[51] Später in diesem Kapitel werden beispielhaft die Ergebnisse von R. W. Armstrong *et al.* zum Aufbau des blau markierten Rings des Cyclindrospermopsins skizziert. Im Allgemeinen erfolgt die diastereoselektive Synthese höher substituierter Piperidinringe meist als Cycloaddition einer linearen Kette, die die entsprechenden Funktionalitäten bereits enthält.^[9,52] Alternativ werden Piperidinderivate durch Umlagerungen oder Ringexpansion erhalten. Diese Methoden sind jedoch weniger üblich und beschränken sich auf Spezialfälle. Zur Cycloaddition eignen sich Reaktionen wie nucleophile Substitution, reduktive Aminierung, Metathese, Aldolreaktionen, Dieckmann-Kondensation sowie En-Reaktionen. Zu letzterem zählt die intramolekulare aza-Michael-Reaktion, welche eine beliebte Methode zur Synthese cyclischer β -Aminoketone oder -ester darstellt und einen guten Startpunkt zur Synthese unterschiedlicher Alkaloide bietet.^[53]

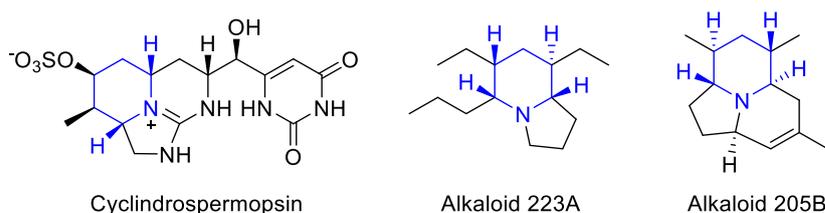
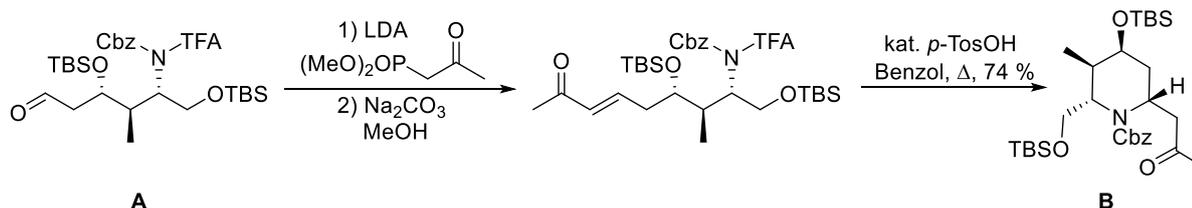


Abbildung 2.2: Naturstoffe mit hochsubstituiertem Piperidinderivat.

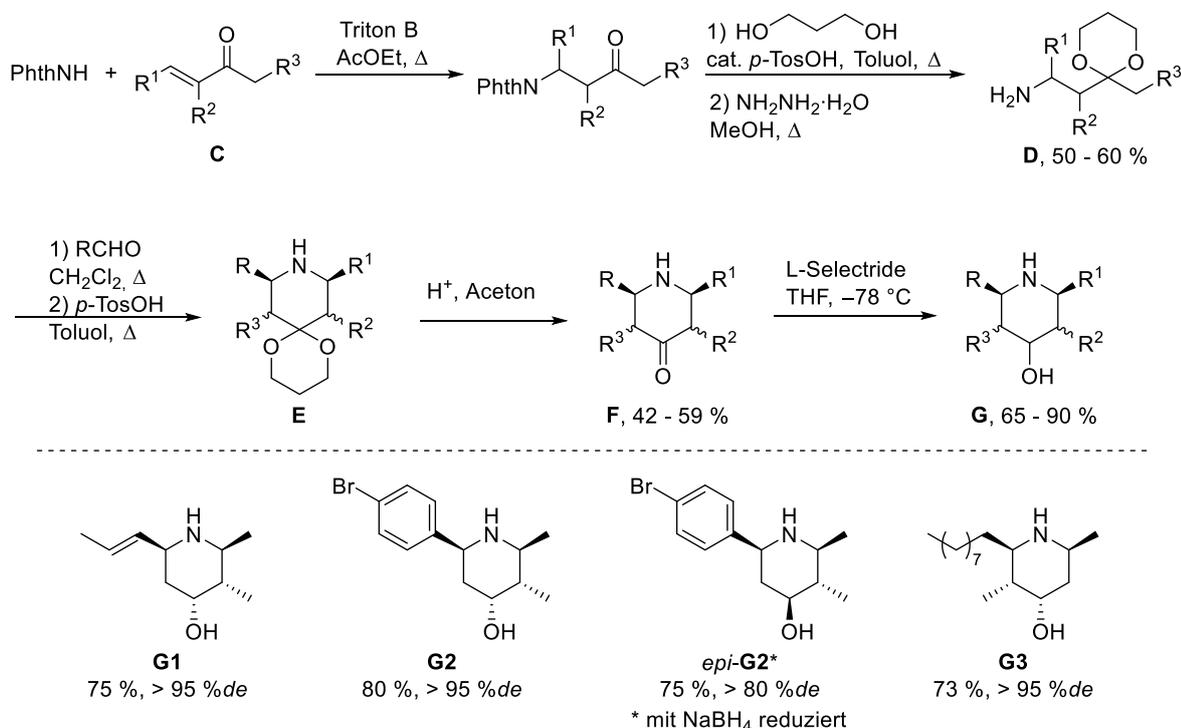
Neben der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung als Schlüsselschritt in der Synthese hochsubstituierter Piperidine (Vgl. **Schema 2.25**), sind in der Literatur weitere Zugangsmöglichkeiten zu solchen Verbindungen beschrieben. Eine Auswahl soll im Folgenden vorgestellt werden. R. W. Armstrong und I. J. McAlpine nutzten beispielsweise die Michael-Addition zur Synthese des hochsubstituierten Piperidins **B** (Schema 2.29).^[51] Ausgehend von einem kommerziell erhältlichen Aspartatderivat konnte der chirale Aldehyd **A** in neun Stufen synthetisiert werden. Die HWE-Reaktion ermöglichte die Einführung der α,β -ungesättigten Methylketon-Einheit, sodass nach TFA-Entschützung des Amins die intramolekulare aza-Michael-Addition in refluxierendem Benzol erfolgen konnte. Der erhaltene tetrasubstituierte Cyclohexen bildete sich als einziges Diastereomer und wurde weiter zu einer Vorstufe des Cyclindrospermopsin (Vgl. Abbildung 2.2) umgesetzt.

Schema 2.29: Intramolekulare aza-Michael-Addition in der Synthese der Vorstufe des Cylindrospermopsins.



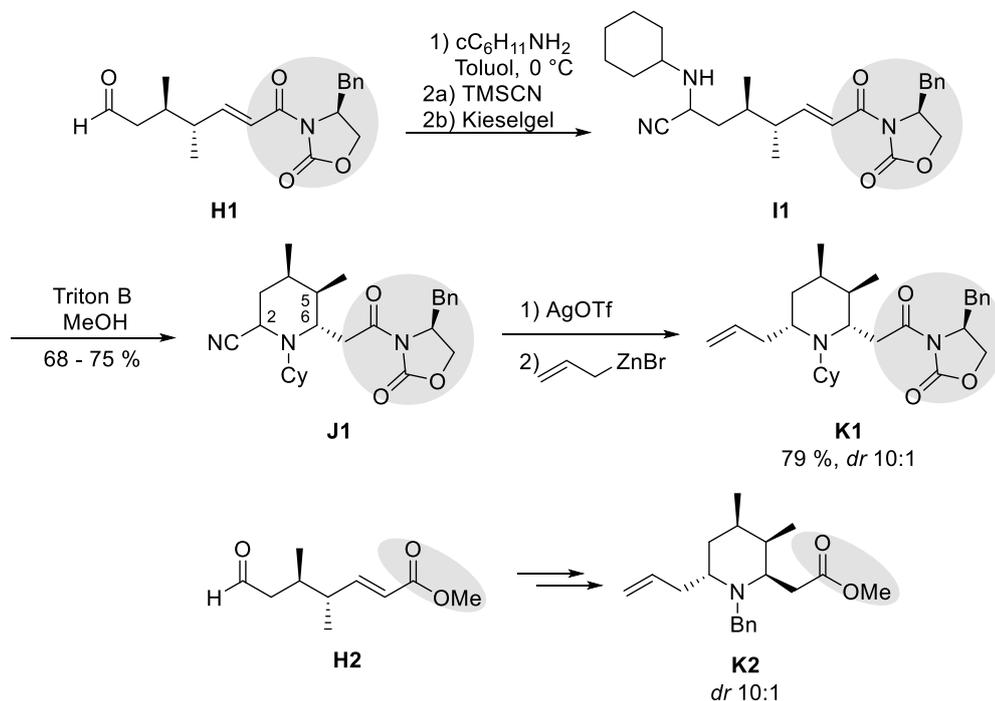
Eine weitere Methode zur Synthese höher substituierter Piperidinderivate ist die Mannich-Reaktion (Schema 2.30).^[54] Troin *et al.* konnten die cyclischen Amine mit vier asymmetrischen Stereozentren in sechs Stufen ausgehend vom Keton **C** aufbauen. Hierzu wurde Phthalimid in einer Michael-Addition mit einem substituierten, α,β -ungesättigten Keton **C** umgesetzt und anschließend die Keto-Funktion in Form eines cyclischen Acetals geschützt. Schließlich wurden mit Hilfe des Hydrazins die Amine **D** aus den jeweiligen Phthalimiden freigesetzt. Diese Amine **D** wurden als Racemat erhalten und nach Cyclisierung mit einem Aldehyd zum Piperidinderivat **E** bildete sich ein Gemisch aus Isomeren, die jedoch immer in 2,6-*cis*-Substitution erhalten wurden. Nach Abspaltung der Acetalschutzgruppe mit 6 %iger HCl in Aceton wurde nach mehreren Tagen bei Raumtemperatur lediglich ein Epimer **F** in guter Ausbeute erhalten. Durch Reduktion mit L-Selectride[®] bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bildeten sich schließlich die tetrasubstituierten Piperidinole **G**. Mit NaBH_4 in MeOH wurde das Keton zum epimeren Alkohol *epi-G*, dem äquatorialen Isomer, reduziert (Stereoselektivität ca. 80 % *de*).

Schema 2.30: Sechsstufige Synthese zu tetrasubstituierten Piperidinolen **G**.



Schneider *et al.* entwickelten die Synthese hochsubstituierter enantiomerenreiner Piperidine ausgehend vom Aldehyd **H**, welcher aus einer Cope-Umlagerung erhalten wurde (Schema 2.31).^[55] Nach Kondensation des Aldehyds mit Cyclohexylamin in Toluol wurde das gebildete Imin mit Trimethylsilylcyanid zum Aminonitril **I1** umgesetzt, welches in Anwesenheit von Triton B in Methanol zum Cyanopiperidin **J1** cyclisierte. Der Ringschluss erfolgte unter Ausbildung eines Gemisches der C2-Isomere, während für die Position C6 eine Diastereoselektivität >20:1 zu Gunsten des Isomers (6*S*)-**J1** beobachtet wurde. Die Verbindung **J1** wurde mit AgOTf und einem Organozink-Reagenz umgesetzt, um die Nitrilgruppe durch eine Allyleinheit zu substituieren. Wurde die chirale durch eine achirale Oxazolidinoneinheit ersetzt, so blieb der Grad an Stereokontrolle vergleichbar, sodass die stereoselektive Steuerung der Reaktion hauptsächlich von den Stereozentren der Kette beeinflusst wird. Vor allem ist jedoch die axiale Stellung der Methylgruppe in C5-Position des Cyanopiperidins **J1** für die Selektivität verantwortlich, sodass der Angriff des Organozink-Reagenzes selektiv von der unteren Seite des Ringes erfolgte. Änderte sich die Konfiguration der C5-Methylgruppe zum entgegengesetzten Epimer so ging dieser Effekt verloren und resultierte in einem 1:1-Gemisch des Allyl-Piperidins **K1**. Interessanterweise führte die Verwendung des α,β -ungesättigten Esters **H2** anstelle des Amids **H1** in der Michael-Additions-Reaktion zum entgegengesetzten Isomer (6*R*)-**J2**. Die Ursache der Änderung der Konfiguration konnte auf die thermodynamische Kontrolle durch einen retro-Michael/Michael-Prozess zurückgeführt werden.

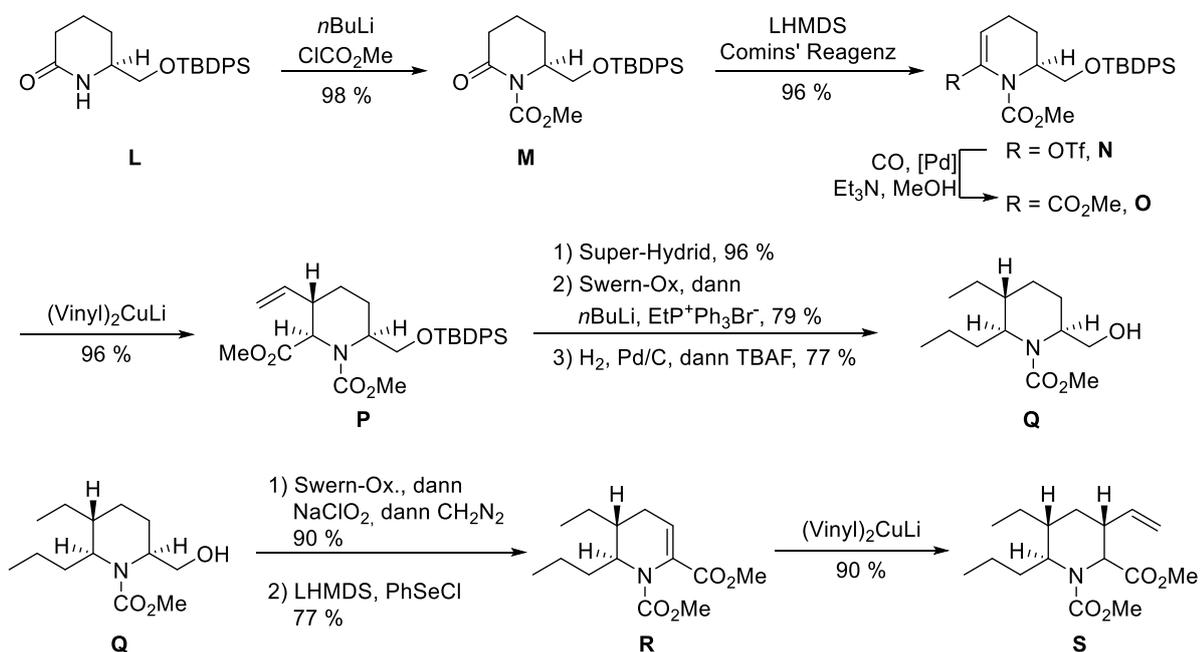
Schema 2.31: Synthese substituierter Piperidine **K** nach Schneider – Vergleich von ungesättigtem Ester und Amid



Im Rahmen der Strukturaufklärung und Synthese der Alkaloide **223A** und **205B** des Pfeilgiftfrosches (Vgl. Abbildung 2.2) wurden von Nemoto *et al.* tetrasubstituierte Piperidine dargestellt.^[56] Hierzu wurden die Substituenten nacheinander am Ringsystem ausgehend vom (S)-6-(Hydroxymethyl)piperidinon **L** in einer linearen Synthesesequenz eingeführt (Schema 2.32). Nach Umsetzung des Amids zum Methylcarbamat **M** wurde die Carbonylverbindung mit Hilfe

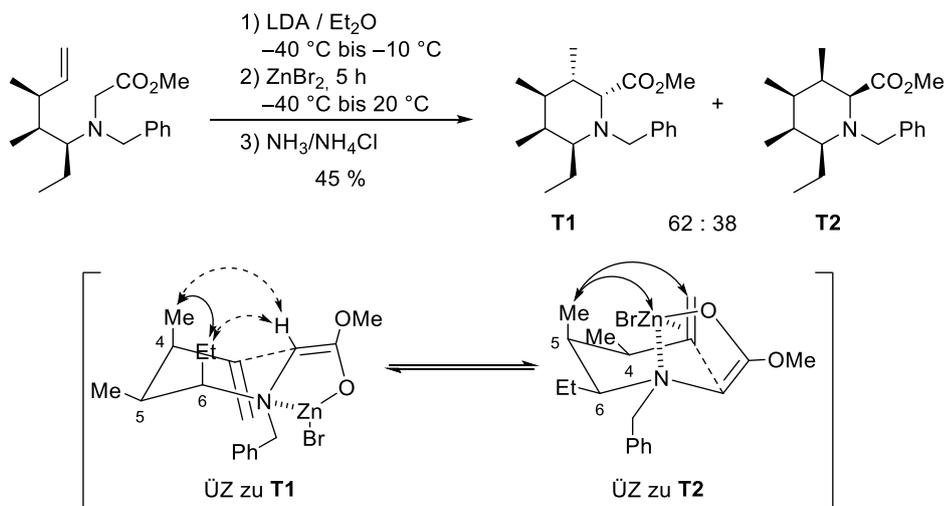
des Comins-Reagenzes ins Triflat **N** überführt, um dieses anschließend in einer Pd-kat. CO-Insertion in den entsprechenden Methylester **O** zu transformieren. Der erhaltene α,β -ungesättigte Ester **O** diente im nächsten Schritt als Michael-Akzeptor und reagierte mit Divinylolithiumcuprat selektiv zu einem einzigen Isomer **P**. In den nächsten Schritten erfolgte die Überführung des Esters zum Olefin in einer Wittig-Reaktion, die Hydrierung der Doppelbindung und schließlich die TBDPS-Entschützung zum freien Alkohol **Q**. Die Einführung des vierten Substituenten sollte erneut über eine Michael-Addition erfolgen. Nach Oxidation des Alkohols **Q** zum Ester wurde dieser mit Hilfe von Phenylselenylchlorid in einen α,β -ungesättigten Ester **R** überführt, welcher erneut diastereoselektiv mit Divinyl-Lithiumcuprat zum tetrasubstituierten Piperidinderivat **S** umgesetzt wurde.

Schema 2.32: Schrittweise Einführung der Substituenten am Piperidinon **L**.



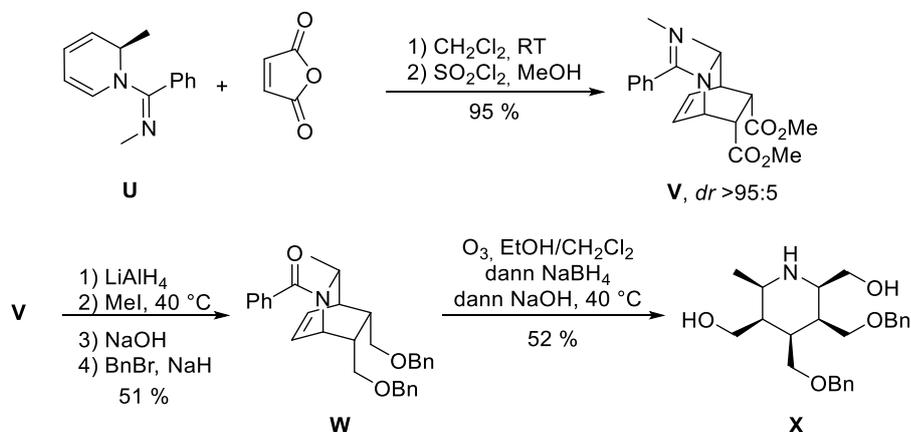
Die französische Arbeitsgruppe um Normant entwickelte die erste diastereo- und enantioselektive Cyclisierung durch intramolekulare Carbometallierung eines Zinkenolates an eine nicht funktionalisierte Doppelbindung zur Synthese polysubstituierter Pipecolinderivate **T** (Schema 2.33).^[57] Die Piperidine **T** wurden in moderater Ausbeute als Mischung zweier Diastereomere (**T1/T2** 62:38) erhalten. Im Übergangszustand zu **T2** sind zwei Wechselwirkungen vorhanden, die von der Methylgruppe am C5-Kohlenstoff ausgehen: einmal zur Doppelbindung und zum anderen zur chelatisierenden Zinkeinheit. Der Übergangszustand zu **T1** verzeichnet hingegen drei Interaktionen: die wichtigste Wechselwirkung findet zwischen der C4-Methylgruppe und der Ethylgruppe in C6-Position statt, bei den beiden anderen handelt es sich lediglich um Alkyl-H-Wechselwirkungen. Der Energieunterschied zwischen diesen beiden Übergangszuständen war nicht ausreichend groß, um selektiv nur ein Diastereomer zu bilden.

Schema 2.33: Synthese hexasubstituierter Piperidine **T** sowie die zugehörigen Übergangszustände **ÜZ** als Zinkenolat.



Einen absolut anderen Syntheseweg schlugen Charette und Sales ein (Schema 2.34).^[58] Sie etablierten den Zugang zu hochsubstituierten Piperidinen über eine stereoselektive Diels-Alder-Reaktion. Hierbei eignen sich 1,2-Dihydropyridine **U** hervorragend als Diene, die mit entsprechendem Dienophil, wie z.B. Maleinsäureanhydrid, eine Diels-Alder-Reaktion eingehen. Die Cycloaddition verlief hochselektiv und lieferte das Diastereomer **V**, da die Reaktion unter hoher *endo*- und Diastereoselektivität abläuft. Nach Reduktion des Diester **V** zum Alkohol wurde die Amidin-Einheit durch Methylierung ins dimethylierte Iminiums Salz überführt und anschließend in einer basischen Hydrolyse zum Benzamid transformiert. Um ungewünschte Reaktionen den Hydroxygruppen in der folgenden Ozonolyse zu verhindern, wurden diese mit Hilfe von Benzylgruppen geschützt. Nach der Ozonolyse der Verbindung **W** wurde sukzessive eine NaBH₄-Reduktion mit anschließender Verseifung bei 40 °C durchgeführt. Die Ringöffnung des Bicyclus **W** mittels Ozonolyse resultierte in Piperidin **X**, dessen Substituten alle *cis*-konfiguriert zueinander vorlagen.

Schema 2.34: Diels-Alder-Reaktion und Ozonolyse als Schlüsselschritte in der Synthese hochsubstituierter Piperidine **X**.



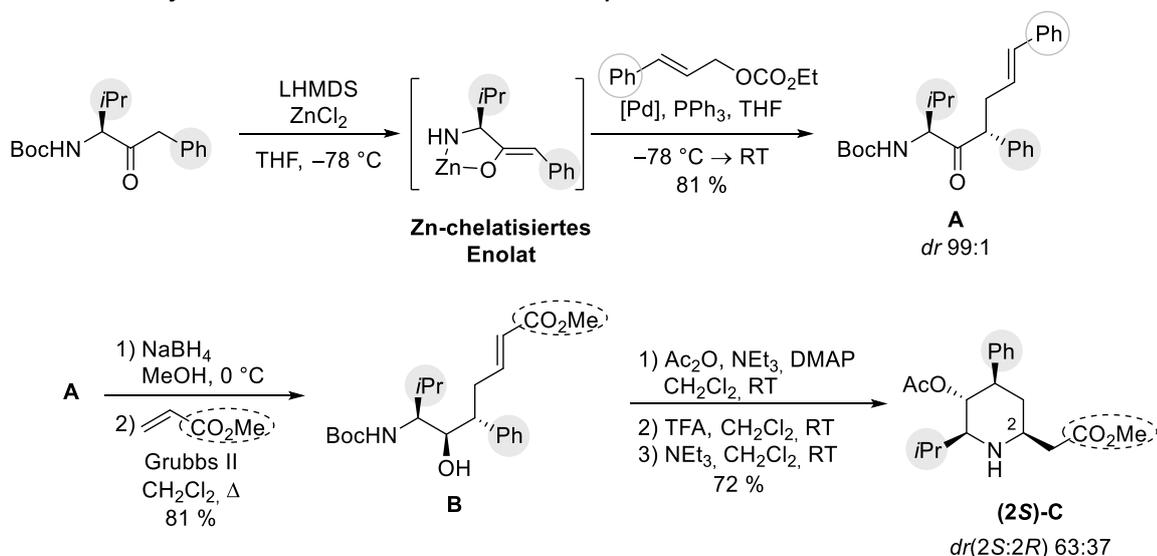
3 Experimentelle Ergebnisse

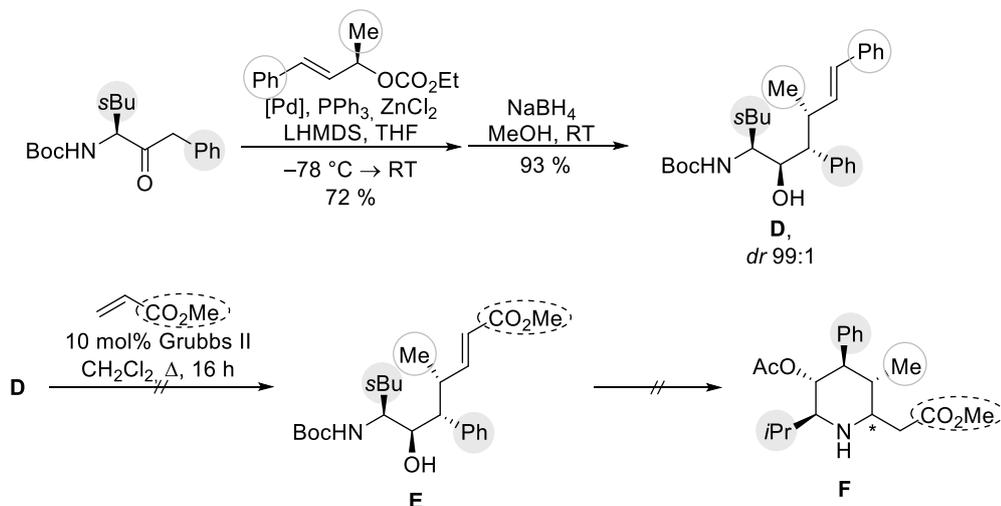
3.1 Ziel der Arbeit und retrosynthetische Betrachtung

Die Palladium-katalysierte allylische Substitution war in dieser Arbeit die Methode der Wahl zur Synthese komplexer Verbindungen mit einem hohen Grad an Selektivität und Funktionalität. An erster Stelle stand die Erweiterung des Allylsubstratspektrums hinsichtlich der Kombination mit chiralen α -Aminoketonen.

Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe Kazmaier *et al.*, die als Ausgangspunkt dieser Arbeit dienen, sollen im Folgenden zusammengefasst werden. Neben den zahlreichen Erkenntnissen der Arbeitsgruppe bezüglich der Pd-katalysierten Allylierungen (Vgl. Kapitel 2.1.5, Schema 2.24 und Schema 2.25), waren insbesondere die bisherigen Untersuchungen zur Pd-kat. Umsetzung der Aminoketone als Nucleophil mit alkyl- bzw. arylsubstituierten Allylsubstraten (Schema 3.1) von Bedeutung. Ein essentieller Faktor stellt die Stereokontrolle der Reaktion durch die Ausbildung eines starren Zn-chelatisierten Amino-Enolat-Komplexes dar, der durch die Ausrichtung der Seitenkette einseitig abgeschirmt vorliegt. Die Enolatgeometrie liegt höchstwahrscheinlich (*Z*)-konfiguriert vor, da so eine möglichst geringe sterische Wechselwirkung mit der Seitenkette zu erwarten ist. Daraus ergibt sich der Angriff des π -Allyl-Pd-Komplexes an der am geringsten abgeschirmten Seite.

Schema 3.1: Synthese des tetrasubstituierten Piperidinderivates **C** nach Kazmaier *et al.*^[59]



Schema 3.2: Grubbs II – Metathese als limitierender Faktor in der Piperidinsynthese nach Kazmaier et al..

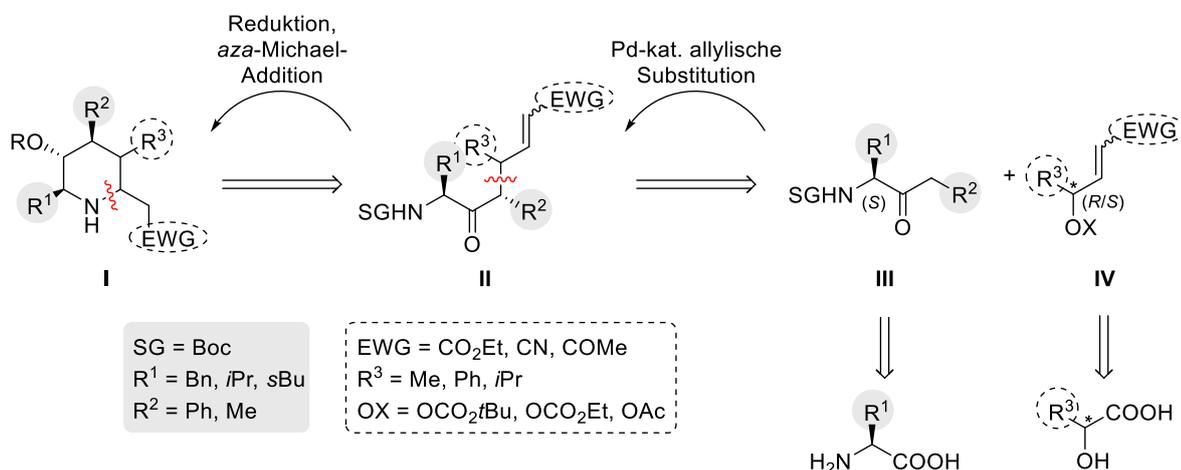
Ebenso interessant stellten sich die Untersuchungen zur Folgechemie der allylierten Amino-ketone dar. Beispielsweise konnte das erhaltene Produkt **A** in wenigen Schritten zum hochsubstituierten Piperidinderivat **C** transformiert werden (Schema 3.1). Als Schlüsselschritt hierzu diente die Grubbs-Metathese, die die Umwandlung der Styrol-Einheit zum α,β -ungesättigten Ester ermöglichte, um anschließend intramolekular zum Michael-Additionsprodukt **C** als Diastereomengemisch zu gelangen. Während die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung mit verzweigtem chiralen statt linearen Allylsubstrat weiterhin zu exzellenten Resultaten führte, konnte die Grubbs-Metathese der Verbindung **D** in diesem Fall trotz unterschiedlichster Reaktionsprotokolle nicht realisiert werden (Schema 3.2).

Aufbauend auf den dargestellten Ergebnissen lag das Ziel der vorliegenden Arbeit in der direkten Einführung der Esterfunktion mit dem Allylsubstrat in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution, um dennoch das Substitutionsmotiv **E** (Schema 3.2) sowie die entsprechende hochsubstituierte Piperidinstruktur zu ermöglichen. Auf diese Weise sollte der limitierende Faktor, die Grubbs-Metathese, umgangen und zugleich der Zugang zu pentasubstituierten Piperidinen, wie Verbindung **F**, sichergestellt werden.

Retrosynthetisch betrachtet sollte das pentasubstituierte Piperidinderivat der allgemeinen Form **I** (Schema 3.3) im Rahmen dieser Arbeit durch eine intramolekulare *aza*-Michael-Addition aus der reduzierten und entschützten Vorstufe **II** hervorgehen. Für die Diastereoselektivität des neu gebildeten Stereozentrums wäre hierbei eine Abhängigkeit von der räumlichen Orientierung der Substituenten der linearen Verbindung **II** sowie der Doppelbindungskonfiguration zu erwarten. Der Cyclisierungsprecursor **II** sollte in einer Pd-kat. allylischen Alkylierung durch Umsetzung des α -Aminoketons **III** mit Allylsubstrat **IV** gewonnen werden. Basierend auf den bisherigen Erkenntnissen der Palladium-katalysierten allylischen Substitution sollte die Kontrolle des Chiralitätszentrums an der neu geknüpften Bindung durch das Aminoketon **III** erfolgen und auf der Ausbildung eines starren fünfgliedrigen Chelatkomplexes beruhen, die Konfiguration des Substituenten R² wäre somit abhängig von R¹. Außerdem sind *Matched*- und *Mismatched*-Fälle zu erwarten je nach (*R*)- und (*S*)-konfiguriertem Allylsubstrat **IV**. Die stereochemische Information der beiden Reaktanden **III** und **IV** für die allylische Substitution

sollte mit Hilfe von Verbindungen des Chiral Pools, wie proteinogenen Aminosäuren und α -Hydroxysäuren, eingeführt werden. Diese Herangehensweise sollte eine große Produktpalette an hochfunktionalen Verbindungen **II** und Piperidinen **I** durch die Kombination der verschiedenen Aminoketone **III** und Allylsubstrate **IV** ermöglichen.

Schema 3.3 Retrosynthetische Planung der Piperidin-Synthese und deren Vorstufe **II**.



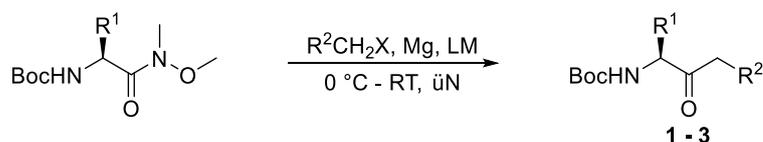
Wie bereits erwähnt, bestand ein möglicher Schwachpunkt der Pd-kat. allylischen Alkylierung in der konkurrierenden Michael-Addition, die ebenfalls bereits bei Temperaturen um $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auftreten könnte.^[42] Zudem war fraglich, ob das gewünschte Substitutionsmuster erhalten wird, das aus dem Angriff des chelatisierten Aminoketons in γ -Position des π -Allyl-Pd-Komplexes resultieren würde. In früheren Pd-kat. allylischen Alkylierungen mit (*Z*)-konfiguriertem Allylsubstrat und EWG in Konjugation zur Doppelbindung wurden, je nach Substitutionsmuster des Substrates, sowohl die Michael-Addition als auch die Substitution in α -Position beobachtet (Vgl. Schema 2.21).^[42] Außerdem wäre denkbar, dass eine Deprotonierung bzw. β -Hydrid-Eliminierung des π -Allyl-Pd-Intermediates unter den stark basischen Reaktionsbedingungen stattfinden könnte. Dies würde zur Ausbildung eines elektronenarmen Diens führen, welches nachfolgende Nebenreaktionen eingehen könnte. Bedingt durch die hohe Dichte an Funktionalitäten sollten daher die Reaktionsbedingungen möglichst mild gewählt werden, um ungewünschte Nebenreaktionen zu vermeiden und die gewünschten Struktur motive gezielt aufbauen zu können.

3.2 Synthese der Aminoketone III

Als erster Baustein soll die Synthese der chiralen α -Aminoketone (Baustein III, siehe Schema 3.3) diskutiert werden. Die unterschiedlichen Reste R^1 entstammen hierbei den eingesetzten Aminosäuren und entsprechen deren Seitenketten. Der Rest R^2 hingegen wird mit Hilfe eines Grignard-Reagenzes eingeführt. Außerdem wurden als Reste R^2 zusätzlich elektronenziehende Gruppen eingeführt, die das Nucleophilspektrum der Pd-kat.-Reaktion um β -Ketoverbindungen erweitert (Schema 3.4).

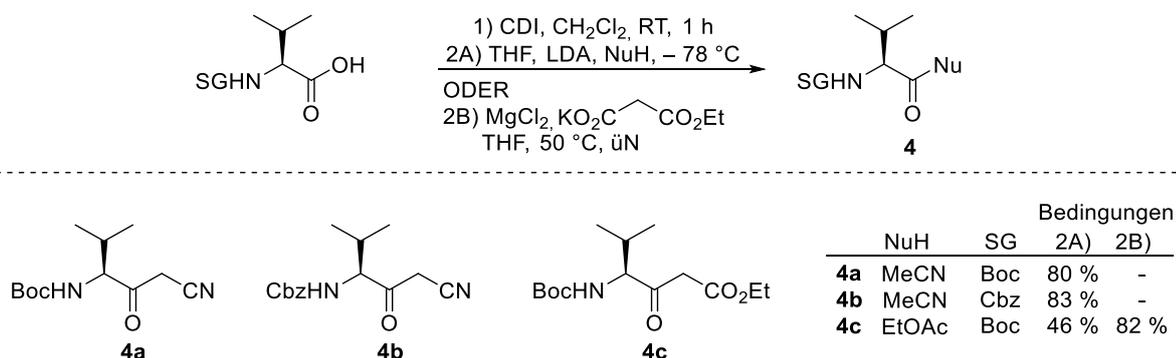
Die Synthese der verwendeten Aminoketone **1** – **3** erfolgte in einer Grignard-Reaktion der Weinrebamide^[12,60] der entsprechenden Aminosäuren nach bekannter Vorschrift (Tabelle 3.1).^[12] Die vorangehenden Studien von Kazmaier *et al.* zeigten, dass Boc eine ideale Schutzgruppe darstellte, da keine Racemisierung des α -Stereozyentrums in der Palladium-katalysierten Allylierung beobachtet wurde und insgesamt sehr gute Ergebnisse bezüglich Ausbeute und Diastereoselektivität erreicht wurden.^[12] Die Benzylaminoketone **1a** und **2a** wurden durch Umsetzung mit Benzylmagnesiumchlorid synthetisiert (*die Verbindung 3a wurde dem Chemikalienbestand entnommen und ist an dieser Stelle der Vollständigkeit wegen aufgeführt*). Die alkylsubstituierten Verbindungen **1b** und **2b** wurden durch die Reaktion der Weinrebamide mit den Alkylmagnesiumbromid-Reagenzien hergestellt, wobei für Ethylketon **1b** die Ergebnisse in Et₂O statt THF als Lösungsmittel zu deutlich besseren Ergebnissen führte. Somit könnte die geringeren Ausbeute für das *i*Pr-Ketonderivat **2b** des Valins eventuell auch auf das Lösungsmittel zurück zu führen sein oder auf eine gewisse sterische Hinderung.

Tabelle 3.1: Synthese der Aminoketone 1 – 3.



#	R ¹	R ²	X	LM	Produkt	Ausbeute
1	Bn	Ph	Cl	THF	1a	91 %
2	Bn	Et	Br	Et ₂ O	1b	92 %
3	<i>i</i> Pr	Ph	Cl	THF	2a	69 %
4	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	Br	THF	2b	26 %
5	sBu	Ph			3a	

Das Nucleophil-Spektrum wurde zudem um zwei Derivate erweitert (Schema 3.4). Diese können als chiral substituierte Variante von Malonsäureestern betrachtet werden und sollten daher auf deren Eignung für die Palladium-katalysierten Allylierung untersucht werden. Neben dem β -Ketonitril **4a** wurde der β -Ketoester **4b** durch Reaktion des Boc-Val-OH, in Form des aktivierten Imidazolids, mit deprotoniertem Acetonitril beziehungsweise Ethylacetat erhalten, da die Darstellung über die Grignard-Reaktion nicht möglich war. Die Synthese des β -Ketoesters **4b** konnte alternativ mit Hilfe des einseitig verseiften Kalium-Malonates in Anwesenheit von MgCl₂ unter Decarboxylierung synthetisiert werden. Neben einer einfacheren Handhabung lieferte die Route 2B zudem die bessere Ausbeute.

Schema 3.4: Syntheserouten des β -Ketonitrils **4a** bzw. -esters **4b**.

3.3 Synthese der Allylsubstrate IV

Die Darstellung der Allylsubstrate mit Carbonat als Abgangsgruppe (Baustein **IV**, siehe Schema 3.3) konnte auf zwei Wegen realisiert werden. Ausgehend von α -Hydroxy-carbonsäureestern verlaufen beide Routen über die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE), wobei im ersten Fall fünf Stufen notwendig waren aufgrund der Verwendung einer Hydroxy-Schutzgruppe. Hingegen konnte nicht nur die Anzahl der Reaktionschritte reduziert, sondern auch Nebenreaktionen vermieden werden, wenn direkt die Abgangsgruppe als *tert*-Butylcarbonat in der HWE zum Einsatz kam. Die Darstellungsmethoden werden im Folgenden exemplarisch anhand der (*S*)-konfigurierten Allylsubstrate dargestellt. Die Synthese der entsprechenden enantiomeren (*R*)-Derivate erfolgte analog.

Die Synthese der Allylsubstrate mit Michael-Akzeptor-Motiv erfolgte ausgehend von Substanzen aus dem Chiral Pool (Tabelle 3.2). Neben L-(+)-Milch- bzw. L-(+)-Mandelsäure (Einträge 1 und 2), diente L-Valin als Ausgangsverbindung, welche nach Literaturvorschrift in die entsprechende α -Hydroxysäure überführt wurde (Eintrag 3).^[61,62] Der jeweilige *O*-TBDMS-geschützte Methylester wurde in einer Eintopf-Sequenz in einer DibalH-Reduktion zum Aldehyd und anschließender Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion mit entsprechendem Phosphonat zu den α,β -ungesättigten Verbindungen umgesetzt. Nach Silyl-Entschützung wurde die freie Hydroxygruppe durch die Reaktion mit Ethylchloroformiat in die entsprechenden Ethylcarbonate transformiert. Erstaunlicherweise stellte sich die Abspaltung der Silylschutzgruppe als kritischer Schritt für alle Verbindungen bis auf die Vorstufen der Carbonate **5a** und **7** heraus. So isomerisierte beispielsweise unerwarteter Weise die Doppelbindung des Mandelsäure-Zwischenproduktes unter Ausbildung des Ketons (4-Oxo-4-phenylbutansäureethylester, Eintrag 2). Der gewünschte Alkohol wurde lediglich als Nebenprodukt erhalten. Für das Allylsubstrat **8a** mit Methylketon als elektronenziehende Gruppe verlief die TBDMS-Abspaltung mit TBAF mit sehr geringer Ausbeute (Eintrag 4). Trotz vollständigem Umsatz laut DC-Kontrolle, konnten lediglich 25 % des Alkohols isoliert werden. Als mögliche Ursachen kam zum einen die Flüchtigkeit des Derivats in Frage oder eine Nebenreaktionen durch die erhöhten Michael-Akzeptor-Eigenschaften, jedoch wurden keine Nebenprodukte isoliert. Alternativ wurde THP als Alkohol-Schutzgruppe untersucht. Aber auch die Abspaltung unter leicht sauren Bedingungen erzielte nur eine unbefriedigende Ausbeute von 40 %.

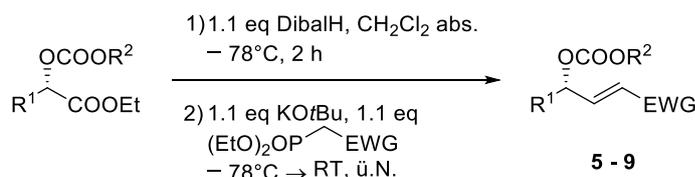
Tabelle 3.2: Synthese der Allylcarbonate.

#	R	EWG	Produkt	Ausbeute	
				1) – 2)	3 – 4)
1	Me	CO ₂ Et	5a	79 %	81 %
2	Ph	CO ₂ Et	6a	46 %	6 % [i]
3	<i>i</i> Pr	CO ₂ Et	7	75 %	88 %
4	Me	COMe	8a	69 %	16 %

[i] 67% Nebenprodukt (4-Oxo-4-phenylbutansäureethylester)

Die direkte Einführung der Abgangsgruppe vor der Eintopfsequenz ermöglichte nicht nur das Umgehen ungewünschter Nebenreaktionen, sondern verkürzte zudem die Syntheseroute durch Verzicht auf die Schutzgruppe TBDMS von fünf auf drei Reaktionsschritte (Tabelle 3.3). Die Reaktionsbedingungen wurden zunächst für das Allylcarbonat **5a** mit Ethylester als EWG optimiert. Das Ethylcarbonat der Milchsäure (Eintrag 1) eignete sich nicht zur selektiven Reduktion des Ethylesters zum Aldehyd, sodass sich neben dem gewünschten Produkt der entsprechende Allylalkohol bildete. Die Reaktion funktionierte deutlich besser mit *tert*-Butylcarbonat (Eintrag 2). Auch wenn nur eine moderate Ausbeute erzielt wurde, lag diese dennoch im Bereich der Gesamtausbeute der fünfstufigen Synthese (Vgl. Tabelle 3.2). Das Erhöhen der Reagenzienäquivalente oder der Reaktionszeit ließ keine weitere Optimierung gegenüber der Standardmethode zu (Einträge 3 und 4). Das α,β -ungesättigte Methylketon **8b** sowie der von der Mandelsäure abgeleitete Ester **6b** konnten auf diese Weise in deutlich höherer Gesamtausbeute erhalten werden (Einträge 5 und 6). Für das Allylsubstrat **9** mit Nitrilfunktion als elektronenziehende Gruppe wurde ein (*E/Z*)-Gemisch (*E/Z* = 7:3) erhalten, welches sich säulen-chromatographisch trennen ließ. Die Isomerisierung der Doppelbindung in HWE-Reaktionen mit Nitrilen ist literaturbekannt, wobei zumindest in diesen Fällen das Verhältnis in gewissem Maße durch die Phosphonatreste und die Base gesteuert werden konnte.^[63,64] Eine Optimierung zur gezielten Darstellung der (*E*)-konfigurierten Derivate wurde hier nicht vorgenommen, da so beide Isomere im Folgenden in der Palladium-katalysierten Allylierung eingesetzt werden konnten. Der einzige Nachteil dieser Methode stellte die sehr ähnliche Polarität der Vorstufen und der Produkte dar. Da die Vorstufen zudem mittels Dünnschichtchromatographie meist schlechter zu detektieren waren, konnten diese teilweise nicht vollständig abgetrennt werden.

Tabelle 3.3: Verkürzte Route zu Allylcarbonaten 5 – 9.



#	R ¹	R ²	EWG	Produkt	Ausbeute 2) – 3)
1	Me	Et	CO ₂ Et	5a	12 %
2	Me	<i>t</i> Bu	CO ₂ Et	5b	48 %
3 ^[i]	Me	<i>t</i> Bu	CO ₂ Et	5b	44 %
4 ^[ii]	Me	<i>t</i> Bu	CO ₂ Et	5b	42 %
5	Ph	<i>t</i> Bu	CO ₂ Et	6b	47 %
6	Me	<i>t</i> Bu	COMe	8b	50 %
7	Me	<i>t</i> Bu	CN	9	57 %, <i>E/Z</i> 7:3

[i] 1.5 eq DibalH, 1.5 eq KO^tBu und 1.5 eq (EtO)₂OPCH₂CO₂Et; [ii] 5 h zutropfen

3.4 Palladium-katalysierte allylische Alkylierung

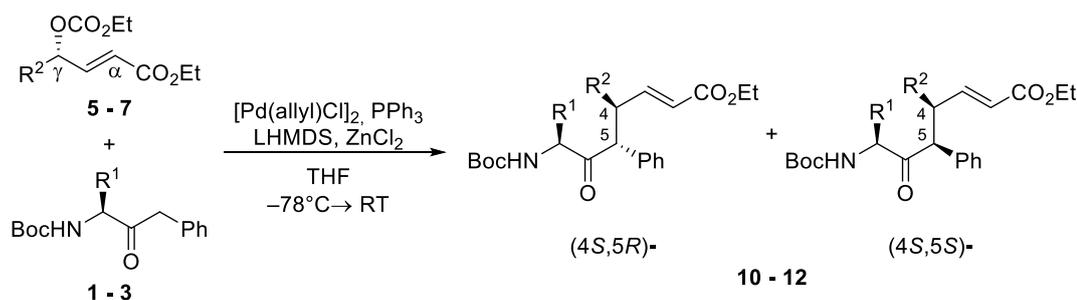
Die in den beiden vorangehenden Kapiteln 3.2 und 3.3 dargestellten Nucleophile und Elektrophile werden im Folgenden auf ihre Reaktivität in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution untersucht. Hierzu sind die Allylcarbonate nach ihren elektronenziehenden Gruppen unterteilt. Zu Beginn werden die Ester-Allylsubstrate **5 - 7** bezüglich ihres Reaktionsverhaltens, des Einflusses der Substituenten unterschiedlicher Sterik sowie die Auswirkung der Allylsubstrat-Konfiguration analysiert. Als nächste elektronenziehende Gruppe wird das Methylketon diskutiert, welche eine gewisse Basenabhängigkeit aufweist. Schließlich folgt die Analyse der Nitrilfunktion, die interessanterweise ein abweichendes Reaktionsverhalten zu den beiden vorherigen EWGs an den Tag legt. Außerdem wird der Einfluss der Doppelbindungskonfiguration der Nitrile verglichen.

Aufgrund der hervorragenden Eignung als Nucleophile in der Pd-kat. allylischen Alkylierung (Vgl. Kap. 2.1.5),^[12] wurden die α -Amino- α' -benzyl- bzw. -alkylketone genutzt um die Allylcarbonate mit einer EWG in Konjugation zur Doppelbindung zu untersuchen. Solche Allylcarbonate mit integriertem Michael-Akzeptor fanden bisher nur vereinzelte Anwendungen, meist zur Knüpfung an Heteroatome oder Malonsäureester (Vgl. Kapitel 2.1.4).^[65–68] Üblicherweise bildete sich das γ -substituierte Allylierungsprodukt. In der Literatur wurde hauptsächlich die Bildung des γ -substituierten Allylierungsprodukts beschrieben. Eine Ausnahme wurde in der Pd-kat. allylischen Alkylierung des Zn-chelatisierten TFANHGlyO^tBu mit (*Z*)-konfiguriertem α,β -ungesättigtem Ester (Schema 2.21) beobachtet.^[42] Hier bildete sich nicht nur das thermodynamisch stabilste Produkt, sondern zudem weitere (kinetische) Nebenprodukte.

3.4.1 (S)-konfigurierte Ester-Allylcarbonate – Matched-Fall

In diesem Kapitel wird zunächst der *Matched*-Fall der Palladium-katalysierten Allylierung der α -Amino- α' -benzylketone **1** – **3** untersucht (Tabelle 3.4). Wie erwartet, bildete sich das γ -substituierte Produkt und wies neben hervorragenden Diastereoselektivitäten sehr gute Ausbeuten auf. Ausschlaggebend für Letzteres war die Verwendung eines Aminoketon-Überschusses (1.5 eq). Wurden hingegen die Reaktanden in annähernd äquimolarem Verhältnis eingesetzt (Einträge 1/2 und 5/6), reduzierte sich die Ausbeute um etwa 30 %. Auch wenn das Zutropfen der Allylsubstrat- zur Nucleophil-Lösung bei -78 °C erfolgte, setzte die Reaktion erst ab etwa -65 °C ein und war nach Erwärmen der Reaktionslösung auf -20 °C bereits beendet. Wurde die Reaktion bei dieser Temperatur (statt Raumtemperatur) hydrolysiert, wurde lediglich ein vernachlässigbarer Einfluss auf die Ergebnisse beobachtet, sodass die Reaktionen meist über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt wurden (Einträge 1/3 und 5/7). So zeigte das Aminoketon des Phenylalanins **1a** einen leicht verbesserten *dr*-Wert wohingegen für das Valinderivat **2a** keine signifikante Veränderung festgestellt wurde (Einträge 1/3 und 5/7). Der Wechsel zur Base LDA, die bereits mit äquimolaren Mengen die vollständige Deprotonierung gewährte, zeigte ebenfalls keinen entscheidenden Unterschied (Einträge 5/8).

Tabelle 3.4: Pd-kat. Allylierung der Aminoketone mit (S)-Allylsubstraten.



#	R ¹	Keton	R ²	Carbonat	Bed. [iv]	Produkt	Ausbeute	<i>dr</i> (5R)/(5S)
1	Bn	1a	Me	(<i>S</i>)- 5a	A	10a	90	94:6
2	Bn	1a	Me	(<i>S</i>)- 5a	B	10a	63	94:6
3	Bn	1a	Me	(<i>S</i>)- 5a	A ^[iii]	10a	92	97:3
4	Bn	1a	Ph	(<i>R</i>)- 6b ^[i,ii]	A	10b	89	94:6
5	<i>i</i> Pr	2a	Me	(<i>S</i>)- 5a	A	11a	91	93:7
6	<i>i</i> Pr	2a	Me	(<i>S</i>)- 5a	B	11a	54	96:4
7	<i>i</i> Pr	2a	Me	(<i>S</i>)- 5a	A ^[iii]	11a	89	92:8
8	<i>i</i> Pr	2a	Me	(<i>S</i>)- 5a	C	11a	99	93:7
9	<i>i</i> Pr	2a	<i>i</i> Pr	(<i>S</i>)- 7	C	11b	95	>99:1
10	sBu	3	Me	(<i>S</i>)- 5a	A	12a	92	98:2
11	sBu	3	Me	(<i>S</i>)- 5a	C	12a	88	96:4

[i] Änderung der Konfiguration aufgrund der CIP-Regeln; [ii] Edukt: 93% Reinheit, [iii] Reaktion wurde bei -20 °C aufgearbeitet,

[iv] Bed. A. 1.5 eq Aminoketon **1-3**, 1.0 eq Allylcarbonat **5-7**, 3.75 eq LHMDS

B. 1.0 eq Aminoketon **1-3**, 1.05 eq Allylcarbonat **5-7**, 2.5 eq LHMDS

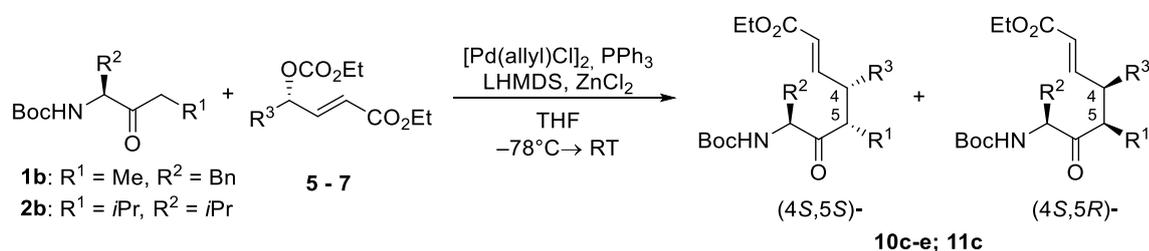
C. 1.5 eq Aminoketon **1-3**, 1.0 eq Allylcarbonat **5-7**, 3.08 eq LDA

Die Tendenz der steigenden Diastereoselektivität mit wachsendem sterischem Anspruch der Aminosäureseitenkette spiegelte sich hier nicht so deutlich wider. Die kleinere Benzylseitenkette erzielte geringfügig bessere *dr*-Werte als der sperrige *i*Pr-Rest, wohingegen das Isoleucin-Aminoketon **3** erwartungsgemäß die besten Diastereomerenverhältnis generierte.

Neben der Rolle der Seitenkette des Nucleophils wurde zudem die Wirkung des Substitutionsmusters am Allylcarbonat näher untersucht. Hierzu wurde die Methylgruppe jeweils durch einen *i*Pr- oder Phenylrest ersetzt (Einträge 4 und 9). Während das phenylsubstituierte Allylcarbonat (*R*)-**6b** ein vergleichbares Ergebnis wie das Methyl-Analogon (*S*)-**5a** erzielte, verursachte die *i*Pr-Einheit der Verbindung (*S*)-**7** hingegen einen Zugewinn an stereochemischer Reaktionskontrolle, sodass nur ein einziges Diastereomer mit exzellenter Ausbeute erhalten wurde. Diese Ergebnisse deuten vielversprechend darauf hin, dass ein breites Spektrum an Allylcarbonaten mit sterisch anspruchsvollen Substituenten ohne Leistungseinbruch in Kombination mit den Aminoketonen möglich ist.

Bei der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung der Ethylketone, zeigten Kazmaier *et al.* bereits, dass es keinen signifikanten Unterschied zu den Benzylderivaten bezüglich Ausbeute und Selektivitäten gab (Vgl. Kap 2, Schema 2.24).^[12] Im Gegensatz dazu ließ sich das Ethylketon **1b** mit dem Allylsubstrat (*S*)-**5a** unter den Standardreaktionsbedingungen lediglich in moderater Ausbeute umsetzen, auch wenn die hohe Diastereoselektivität beibehalten wurde (Tabelle 3.5, Eintrag 1). Wie zuvor verschlechterte sich zudem die Ausbeute, wenn Aminoketon und Allylcarbonat in annähernd äquimolaren Mengen miteinander umgesetzt wurden (Eintrag 2).

Tabelle 3.5: Optimierung der Pd-kat. allylischen Alkylierung der Alkylketone **1b** und **2b**.



#	Ket.	R ³	Allyl-C.	Bed. ^[iv]	Produkt	Ausbeute	<i>dr</i> (5 <i>S</i>)/(5 <i>R</i>)
1	1b	Me	(<i>S</i>)- 5a	A	10c	59 %	97:3
2	1b	Me	(<i>S</i>)- 5a	B	10c	46 %	97:3
3	1b	Me	(<i>S</i>)- 5a	B ^[i]	10c	72 %	95:5
4	1b	Me	(<i>S</i>)- 5a	A ^[i]	10c	80 %	95:5
5	1b	Me	(<i>S</i>)- 5a	C	10c	79 %	97:3
6	1b	<i>i</i> Pr	(<i>S</i>)- 7	C	10d	48 %	>99:1
7	2b	Me	(<i>S</i>)- 5a	C	11c	70 %	99:1

[i] 4.0 eq LHMDS statt 2.5 eq; [ii] Allylcarbonat: (*R*)-**7** 93 % Reinheit, Verunreinigt mit Edukt, [iii] Änderung der Konfiguration durch CIP-Regeln.

[iv] Bed. A: 1.5 eq **1b**, 1.0 eq Allylcarbonat, 3.75 eq LHMDS

B: 1.0 eq **1b**, 1.05 eq Allylcarbonat, 2.5 eq LHMDS

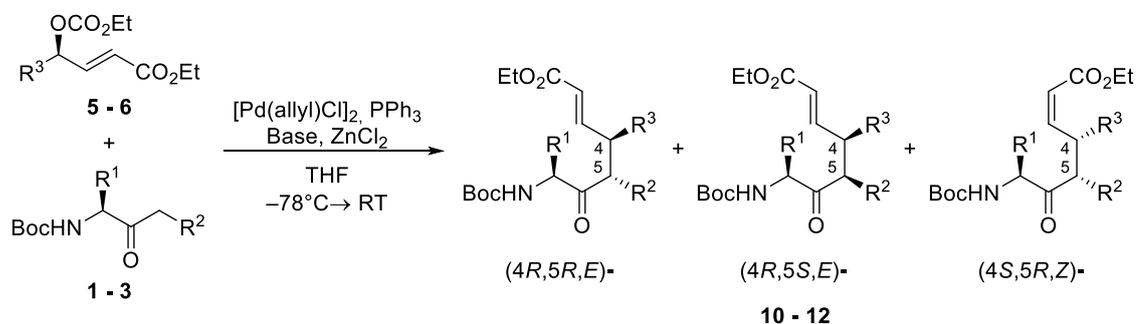
C: 1.5 eq **1b**, 1.0 eq Allylcarbonat, 3.08 eq LDA

Die Vermutung lag nahe, dass eine unvollständige Deprotonierung der α' -Position der Grund für die mäßige Ausbeute darstellte. So konnte durch Erhöhung der Menge an LHMDS von 2.5 eq auf 4.0 eq pro Aminoketon eine deutliche Steigerung der Ausbeute beobachtet werden (Einträge 3 und 4). Erstaunlicherweise hatte der Überschuss an Base einen höheren Effekt auf die Ausbeute als der Überschuss an Aminoketon **1b** (Vgl. Einträge 1-4), wobei die Kombination beider insgesamt zum besten Ergebnis führte (Eintrag 4). Ersatzweise wurde mit der stärkeren Base LDA ohne Überschuss das gleiche Resultat erzielt und darüber hinaus einer möglichen Epimerisierung vorgebeugt (Eintrag 5). Nichtsdestotrotz blieb die Diastereoselektivität nahezu unverändert gut. Das Substrat (*S*)-**7** mit *i*Pr-Rest reagierte hingegen auch in diesem Fall zu einem einzigen Diastereomer, auch wenn bei der Ausbeute Abstriche gemacht werden mussten (Eintrag 6). Unter den optimierten Bedingungen konnte zudem gezeigt werden, dass der *t*Bu-Rest des Aminoketons **2b** einen ähnlichen Effekt wie der *i*Pr-Rest am Allylsubstrat (*S*)-**7** aufweist, wobei hier der exzellente *dr*-Wert nicht auf Kosten der Ausbeute erhalten wurde.

3.4.2 (*R*)-konfigurierte Ester-Allylcarbonate – *Mismatched-Fall*

Im direkten Vergleich zu den vorherigen Ergebnissen konnte nun der Einfluss der Allylsubstrat-Konfiguration untersucht werden. Die mechanistisch interessanten Effekte der doppelten Stereodifferenzierung wurden mit dem (*R*)-Allylsubstrat, welches sich von der unnatürlichen D-Milchsäure ableitet, deutlich (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6: Allylische Alkylierung mit (*R*)-Allylcarbonaten 5 - 6.



#	R ¹	R ²	Ket.	R ³	Allyl-C.	Bed. [v]	Prod.	Ausbeute	<i>E</i> / <i>Z</i>	<i>dr</i> (<i>E</i>) ^[iv] (5 <i>R</i>)/(5 <i>S</i>)
1	Bn	Ph	1a	Me	(<i>R</i>)- 5a	A	10a	96 %	98:2	72:28
2	<i>i</i> Pr	Ph	2a	Me	(<i>R</i>)- 5a	A	11a	91 %	80:20	98:2
3	<i>i</i> Pr	Ph	2a	Me	(<i>R</i>)- 5a	B	11a	99 %	87:13	96:4
4	<i>s</i> Bu	Ph	3	Me	(<i>R</i>)- 5a	A	12a	99 %	88:12	95:5
5	Bn	Me	1b	Me	(<i>R</i>)- 5a	B	10c	64 %	95:5	20:80 ^[i,iii]
6 ^[iii]	<i>s</i> Bu	Ph	3	Ph	(<i>S</i>)- 6b ^[ii]	A	12b	91 %	n.b.	n.b.

[i] Diastereomere nicht trennbar; [ii] Änderung der Konfiguration durch CIP-Regeln, [iii] Reaktion bei -25 °C aufgearbeitet; [iv] Bildung des (4*S*,5*R*)-Produktes zu 2-3 %, da Edukt 93 % ee, [v] Bed. A: 3.75 eq LHMDS, B: 3.08 eq LDA.

n.b.: nicht bestimmt.

Während für die Phenylalanin-Aminoketone **1a** und **1b** ein deutlich schlechteres Diastereomenverhältnis beobachtet wurde (Einträge 1 und 5), traten bei den anderen Aminoketonderivaten **2a** und **3** verhältnismäßig hohe Anteile an (*Z*)-Derivat auf (Einträge 2-4). Diese Ergebnisse spiegelten wider, dass das (*R*)-konfigurierte Allylcarbonat (*R*)-**5a** in Kombination mit den von natürlichen Aminosäuren abstammenden Aminoketonen **1a** – **3** den *Mismatched*-Fall darstellte. Die Art der Base (LDA oder LHMDs) hatte nur einen geringfügigen Einfluss auf das Ergebnis, was am Beispiel des Valinderivates **2a** deutlich wurde (Einträge 2/3).

Interessanterweise zeichnete sich trotz des offensichtlichen *Mismatched*-Falles kein Einbruch bei den Ausbeuten ab (Vgl. Schema 2.25).. Als Erklärung hierfür sind zwei unterschiedliche „Ausweichmechanismen“ denkbar, die bedingt durch die ungleichgesinnte Steuerung des Zink-chelatisierten Enolates und des π -Allyl-Palladium-Komplexes zur Bildung der Nebendiastereomere führen (Abbildung 3.1):

- 1) *E/Z*-Isomerisierung der Doppelbindung des π -Allyl-Pd-Komplexes (Vgl. Schema 3.6)
- 2) *E/Z*-Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung des Zn-chelatisierten Enolates

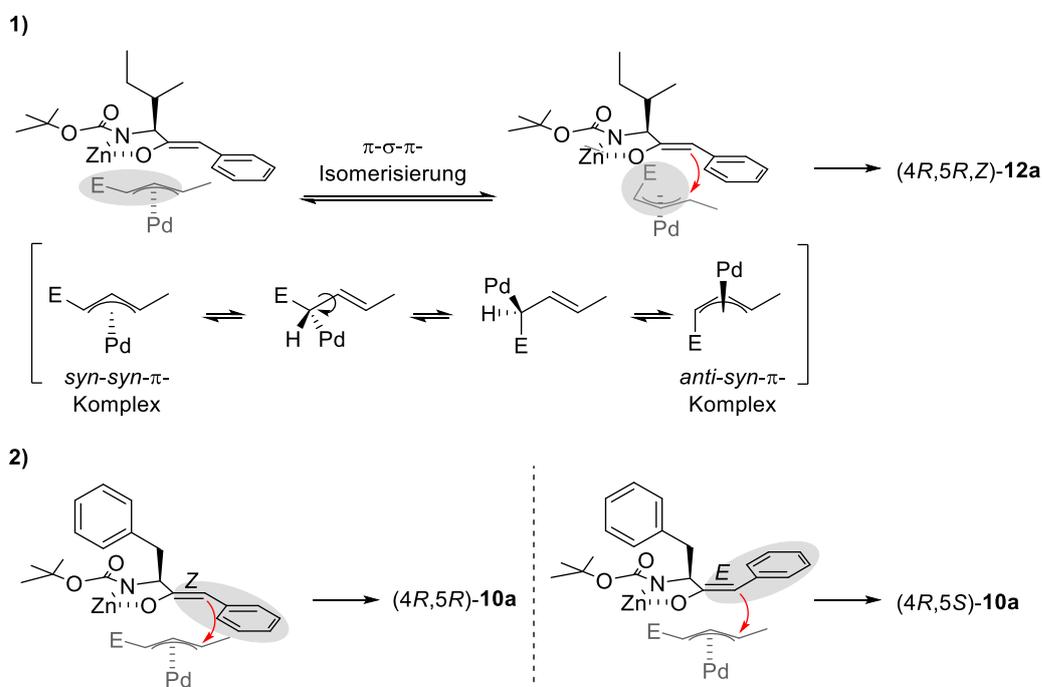


Abbildung 3.1: Vergleich der Ausweichmechanismen im *Mismatched*-Fall.

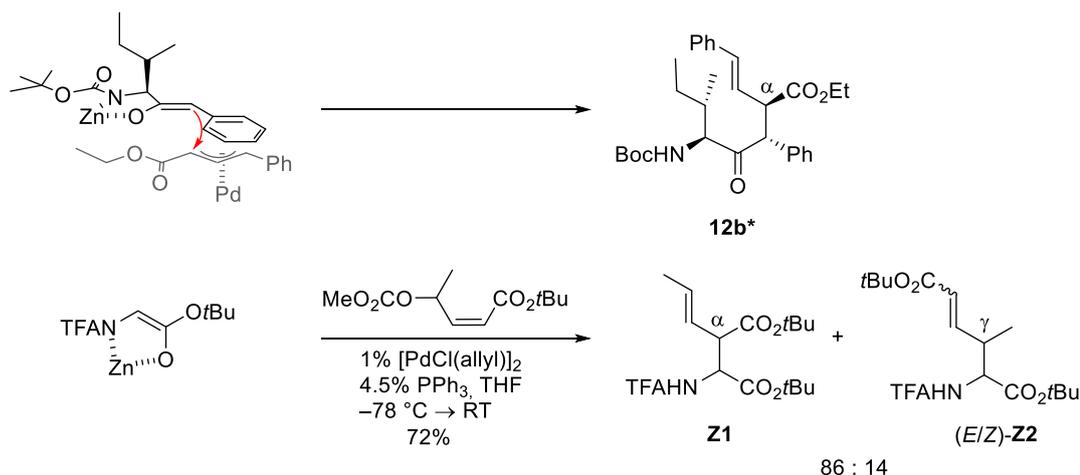
Der größte Anteil an Nebendiastereomer der beiden allylierten Aminoketone **11a** und **12a** (Einträge 2-4), wurde nach dem Mechanismus **1**) gebildet (Abbildung 3.1). Die sterisch anspruchsvollen Seitenketten bevorzugten die Ausbildung der (*Z*)-konfigurierten exocyclischen Doppelbindung. Im π -Allyl-Palladium-Komplex hingegen war die elektronenziehende Gruppe verantwortlich für einen vergleichsweise hohen σ -Charakter der Pd-C α -Bindung, wodurch die π - σ - π -Isomerisierung begünstigt wurde (Abbildung 2.1/Schema 2.10). D.h. trotz höherer 1,3-Allylspannung bildete sich das entsprechende (*Z*)-Isomer unter Umkehr der Konfiguration der Methylgruppe. Als Konsequenz blieben die Diastereoselektivitäten für die (*E*)-konfigurierten Produkte **11a** und **12a** weiterhin hervorragend und lagen im Bereich der *Matched*-Fälle. Der Anteil an Isomerisierungsprodukt betrug zwischen 12 – 20 %, sodass angenommen werden

kann, dass die Steuerung durch die Enolatgeometrie erfolgte. Die Aminoketone **1a** und **1b** des Phenylalanins hingegen schienen (im Gegensatz zu **2a** und **3**) einen höheren Anteil der (*E*)-konfigurierten exocyclischen Doppelbindungen im chelatisierten Enolat aufzuweisen (Reaktion nach Mechanismus **2**), Abbildung 3.1). Die Folgen äußerten sich in einem signifikant höheren Anteil der (*5S*)-Konfiguration in den Produkten **10a** und **10b**, sodass der *dr*-Wert deutlich geringer ausfiel verglichen mit den bisherigen Ergebnissen. Auf der anderen Seite isomerisierte die Allyldoppelbindung kaum. Die Verschlechterung der Diastereoselektivität ließ somit die Schlussfolgerung zu, dass die Steuerung des Nebenproduktes durch den π -Allyl-Pd-Komplex erfolgte.

Interessant wäre die Untersuchung inwiefern sich die Isomerenverhältnisse mit 1.0 eq und 2.0 eq Aminoketon ändern bzw. gleichbleiben würden. So sollte vor allem mit den Phenylalanin-Aminoketonen **1a** und **1b** zu beobachten sein, dass sich das Diastereomerenverhältnis mit weniger Äquivalenten an Keton verbessert bzw. durch Erhöhen der Menge des Nucleophils sollte der *dr*-Wert sinken. Außerdem könnte die Durchführung der Reaktion bei höherer Temperatur weitere mechanistische Einblicke erlauben.

In diesem Rahmen wurde zusätzlich das phenylsubstituierte Allylsubstrat (*S*)-**6b** untersucht (Eintrag 6). Das Produktgemisch war deutlich komplexer, so konnte beispielsweise neben dem (*5S*)-Nebendiastereomer und (*Z*)-Isomer ein weiteres Konstitutionsisomer identifiziert werden. Dabei handelte es sich um das α -substituierte Produkt, d.h. die Doppelbindung stand in Konjugation zum Phenylring (Schema 3.5). Auch wenn es nur in geringen Mengen auftrat, war es dennoch interessant, da es in den bisherigen Reaktionen nicht beobachtet wurde. Die Bildung des α -substituierten Produktes mit α,β -ungesättigten Allylsubstraten wurde bisher nur in der Studie von Kazmaier *et al.*^[42] beobachtet, in der das Hauptprodukt α -substituiert vorliegt (Vgl. Schema 2.21). Die Reaktion wurde aufgrund des komplexen Isomerengemisches nicht weiter untersucht.

Schema 3.5: Bildung des Konstitutionsisomeres **12b*** zu Tabelle 3.6, Eintrag 6. Im Vergleich dazu Darstellung der Reaktion zur Bildung des α -substituierten Produktes des Zn-chelatisierten TFA-Gly-OtBu (Vgl. Schema 2.21).^[42]

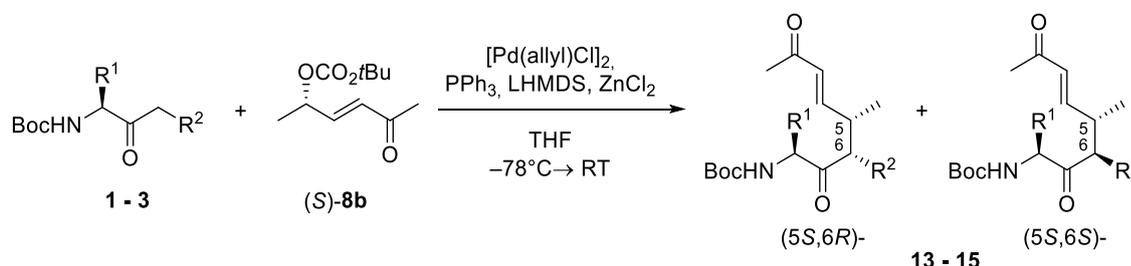


3.4.3 α,β -ungesättigte Methylketone als Allylcarbonate

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse mit den Allylsubstraten **5** – **7** sollte das Substratspektrum im Folgenden erweitert werden, indem die elektronenziehende Gruppe durch ein Methylketon ausgetauscht wurde (Tabelle 3.7). Das Methylketon-Allylsubstrat (**S**)-**8b** resultierte erwartungsgemäß in vergleichbaren Ergebnissen wie das Ester-Derivat (**S**)-**5a**. Eine Ausnahme stellte das Ethylketon **1b** dar, da es in der Reaktion trotz optimierter Bedingungen nur eine moderate Ausbeute erzielte. Erstmals trat die Michael-Addition als konkurrierende Reaktion auf, sodass etwa 20 – 25 % des Michael-Adduktes identifiziert wurden. Es zeigte sich, dass die Michael-Addition sowie die Palladium-katalysierte Substitution anscheinend bei annähernd der gleichen Temperatur einsetzte ($-60\text{ }^{\circ}\text{C}$), sodass eine Unterdrückung der Nebenreaktion nicht möglich war. Eine Verlängerung der Reaktionszeit resultierte lediglich in der Bildung weiterer nicht identifizierbarer Nebenprodukte.

Insgesamt sind die Diastereoselektivitäten leicht gesunken. Während für das Phenylalaninderivat **1a** der *dr*-Wert annähernd gleich blieb, verschlechterte sich dieser ein wenig für die Verbindungen **2a** und **3** mit sterisch anspruchsvolleren Seitenketten *i*Pr und *s*Bu. Andererseits hatte die Endtemperatur der Reaktion einen drastischen Einfluss auf die Diastereoselektivität. Durch Abbruch der Reaktion bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, wurden exzellente *dr*-Werte erhalten und ist vermutlich auf die Vermeidung einer nachträglichen Epimerisierung zurück zu führen. Das Methylketon-Allylsubstrat (**S**)-**8b** erwies sich als weniger stabil verglichen mit den anderen Allylsubstraten. Die Zersetzung schien jedoch langsam abzulaufen und die entstandenen Verunreinigungen konnten säulenchromatographisch abgetrennt werden. Aufgrund dessen empfiehlt sich eine Lagerung im Dunkeln unter Schutzgas.

Tabelle 3.7: Allylierung mit dem Methylketon-Allylsubstrat (**S**)-**8b**.



#	Ket.	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute	<i>dr</i> (6 <i>R</i>):(6 <i>S</i>)
1	1a	Bn	Ph	13a	96 %	95:5
2	2a	<i>i</i> Pr	Ph	14a	88 %	90:10
3 ^[i]	2a	<i>i</i> Pr	Ph	14a	86 %	98:2
4	3	<i>s</i> Bu	Ph	15a	94 %	94:6
5 ^[i]	3	<i>s</i> Bu	Ph	15a	85 %	99:1
6 ^[iii]	1b	Bn	Me	13b	43 %	6:94 ^[iii]

[i] Abbruch der Reaktion bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$; [ii] Änderung der Konfiguration aufgrund der CIP-Regeln; [iii] 3.08 eq LDA statt 2.05 eq LHMDS

3.4.4 α,β -ungesättigte Nitrile als Allylcarbonate

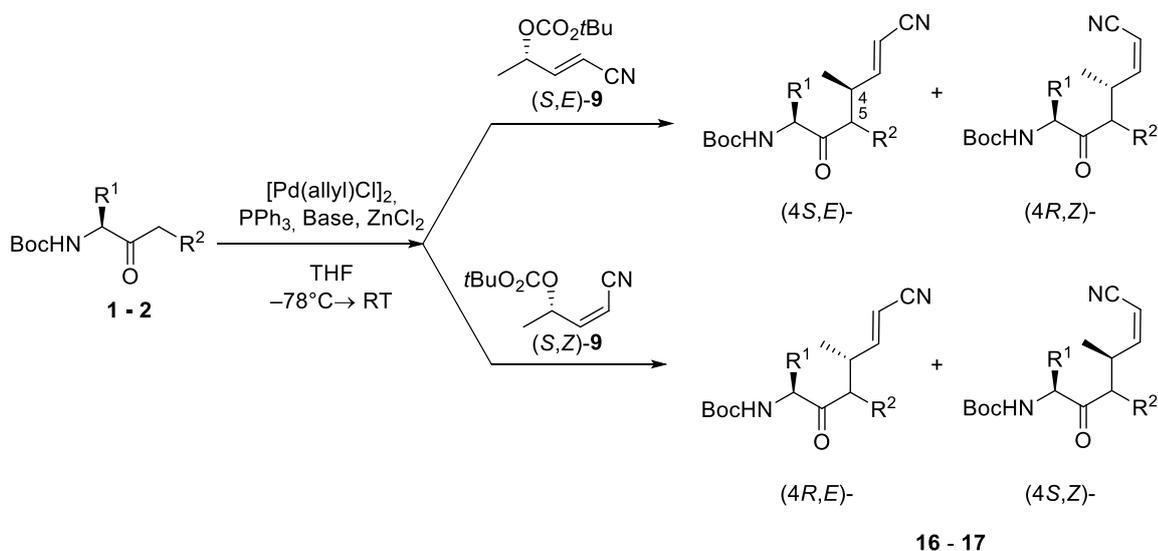
Üblicherweise ist die Bildung von Nebenprodukten bzw. Isomeren nicht erwünscht. Im Zusammenhang mit der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung konnte das Auftreten des (*E/Z*)-Isomerengemisches der Nitrilverbindungen **9** (Tabelle 3.3) jedoch genutzt werden, um interessante mechanistische Einblicke zu erhalten. Auf den ersten Blick war offensichtlich, dass die Isomerisierung der Doppelbindung auch im Laufe der Allylierung auftrat und je nach Reaktionspartner unterschiedlich stark ausgeprägt war (Tabelle 3.8).

Unter den Standard-Bedingungen **A** erzielten die beiden Benzylketone **1a** (Seitenkette R¹: Benzyl) und **2a** (Seitenkette R¹: *iso*-Propyl) mit dem Allylsubstrat (*S,E*)-**9** vergleichbare Ergebnisse (Einträge 1 und 6). Erstaunlicherweise bildeten sich bevorzugt die (*4R,Z*)-Produkte **16a** (*E/Z* ca. 6:4) und **17a** (*E/Z* ca. 8:2) und es fällt auf, dass der Anteil des (*Z*)-konfigurierten Isomers deutlich höher für das Valinderivat ist. Die höhere Diastereoselektivität für die (*4R,Z*)-Isomere ist bemerkenswert und stellt bereits ein Indiz dar, dass die (*4R*)- gegenüber der (*4S*)-Konfiguration des Produktes aus mechanistischer Sicht begünstigt ist. Mit Hilfe eines Kontrollexperimentes konnte ausgeschlossen werden, dass eine Isomerisierung der Allylsubstrate bereits in der Katalysator-Lösung erfolgt. Wurde diese Allylsubstrat-Katalysator-Lösung bei –78°C angesetzt (statt wie gewohnt bei Raumtemperatur) und bei dieser Temperatur zur Nucleophil-Lösung überführt, wurde ein unverändertes Ergebnis erhalten. Hinsichtlich des Diastereomerenverhältnisses *dr* (*5R*)/(*5S*) stimmten die Werte von **16a** und **17a** nahezu überein.

Erstmals wurde ein erheblicher Unterschied zwischen den verwendeten Basen beobachtet. Mit LDA (Bedingung B) blieb ein höherer Anteil der (Doppelbindungs-)Konfiguration des Allylcarbonates (*S,E*)-**9** erhalten, dennoch resultierten die Produkte **16a** und **17a** jeweils annähernd in einem 1:1 *E/Z*-Gemisch (Einträge 1/2 und 6/7). Insgesamt verbesserten sich die *dr*-Werte gegenüber denen der Ergebnisse mit LHMDs.

Das Ethylketon des Phenylalanins **1b**, welches standardmäßig mit LDA deprotoniert wurde, zeigte eine etwas deutlichere Selektivität zu Gunsten des Derivates (*4S,E*)-**16b** (Eintrag 9). Die Diastereoselektivitäten (*5S*)/(*5R*) beider Doppelbindungsisomere lagen sogar höher als die des entsprechenden Benzylketons **16a** (Vgl. Einträge 9/2). Diese Resultate sind ein erster Hinweis darauf, dass hier eine Abweichung des *Matched*-Falles im Vergleich zu den bisherigen Allylsubstrate vorliegt. Denn selbst wenn eine (*E/Z*)-Isomerisierung für Nitril-Allylsubstrate üblich ist, wiesen die *dr*-Werte der Isomere darauf hin, dass die Bildung des (*4R,Z*)-Derivates bevorzugt wird, wobei die (*4R*)-konfigurierten Derivate bisher im *Matched*-Fall erhalten wurden. Diese Beobachtung konnte idealerweise anhand des Verhaltens der Nitril-Allylsubstrates (*S,Z*)-**9** weiter untermauert werden. Erneut bildeten sich bevorzugt die (*4R*)-konfigurierten Produkte (*4R,E*)-**16a** und **17a** und somit Produkte des isomerisierten π -Allyl-Palladium-Komplexes (Einträge 3 und 8). Erwartungsgemäß sollte das Nitrilallylcarbonat (*R,E*)-**9** aufgrund der π - σ - π -Isomerisierung des π -Allyl-Palladium-Komplexes ein ähnliches Ergebnis wie das (*S,Z*)-Carbonat liefern (Einträge 3 und 5). Die (*E*)-Selektivität sank zwar etwas, jedoch blieb die Diastereoselektivität für das Hauptprodukt **16a** unverändert. Im direkten Vergleich der Einträge 1 und 5 zeigten sich sehr ähnliche *dr*-Werte für die jeweiligen (*4R*)- bzw. (*4S*)-Isomere **16a** unabhängig von der Doppelbindungskonfiguration.

Tabelle 3.8: Nitril-Allylsubstrat in der Palladium-kat. allylischen Alkylierung.



#	Ket.	R ¹	R ²	-9	Bed. ^[iii]	Prod.	[%]	E / Z	dr (5R):(5S)	
									(4S,E):(4R,Z)	(4R,E):(4S,Z)
1	1a	Bn	Ph	(S,E)	A	16a	82	36:64	(85:15):(95:5)	
2	1a	Bn	Ph	(S,E)	B	16a	89	60:40	(91:9):(96:4)	
3	1a	Bn	Ph	(S,Z)	A	16a	95	94:6		(98:2):(n.b.)
4	1a	Bn	Ph	(S,Z)	B	16a	95	92:8		(97:3):(n.b.)
5	1a	Bn	Ph	(R,E)	A	16a	93	87:13		(98:2):(86:14)
6	2a	iPr	Ph	(S,E)	A	17a	99	17:83	(88:12):(95:5)	
7	2a	iPr	Ph	(S,E)	B	17a	88	42:58	(91:9):(>99:1)	
8	2a	iPr	Ph	(S,Z)	B	17a	92	73:27		(99:1):(98:2)
9	1b	Bn	Me	(S,E)	B	16b	88	73:27	(5:95):(3:97) ^[i]	
10	1b	Bn	Me	(S,Z)	B	16b	80	91:9		(8:92):(5:95) ^[i]

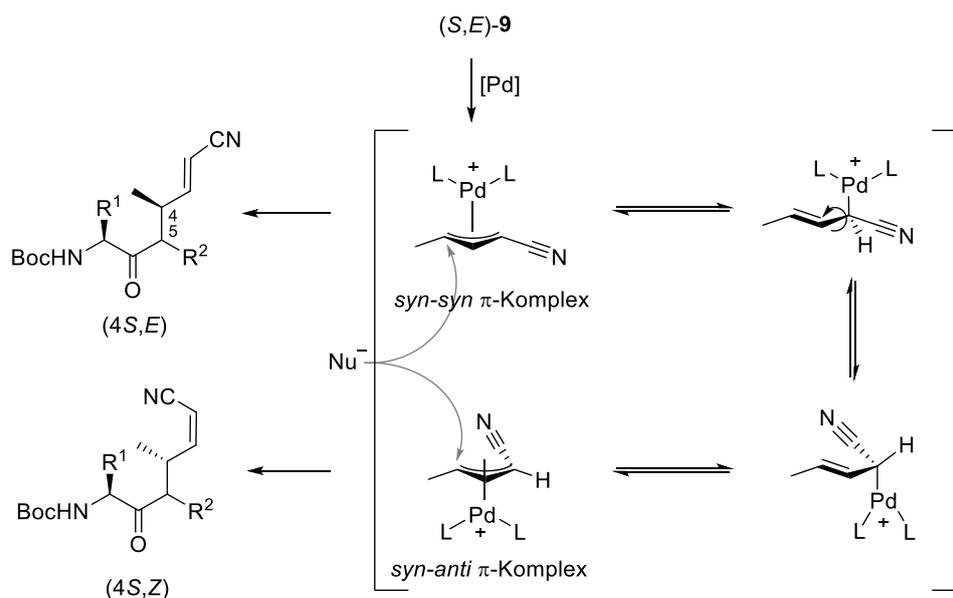
[i] Änderung der Konfiguration durch CIP-Regeln; [ii] Bed. A: 3.75 eq LHMDS, B: 3.08 eq LDA; n.b. nicht bestimmbar

Interessanterweise wurde in Kombination mit dem Nitrilallylcarbonat (S,Z)-9 keine Basenabhängigkeit festgestellt (Einträge 3 und 4), tatsächlich fiel der Unterschied zwischen LHMDS und LDA marginal aus. Stattdessen bildeten sich für die beiden Phenylalaninderivate **1a** und **1b** stereoselektiv die (E)-konfigurierten Derivate (4R,5S)-**16a** und **16b** (Einträge 3 und 10). Für die Verhältnisse der Diastereomere (4R,5R)/(4R,5S) wurden wiederum hervorragende Werte erzielt.

Das Gesamtbild betrachtend bestätigte sich aufgrund der Diastereoselektivitäten der Verdacht, dass die (4R)-Isomere die Produkte des *Matched*-Falles darstellten, wobei die entsprechenden Derivate mit (E)-konfigurierter Doppelbindung die besten Ergebnisse lieferten (Einträge 3-5, 8, 10). Die Carbonate der γ -Hydroxynitrile **9** wiesen zudem im Vergleich zu den in der Literatur verwendeten α -Cyanhydrin-Allylsubstraten den Vorteil auf, dass kein Verlust des Enantiomerenüberschusses festgestellt wurde (Vgl. Schema 2.18, Deardorff *et al.*^[37]).

In dieser Reihe von Allylierungen stellte sich der Einfluss der Base auf die Ergebnisse als ungewöhnlich dar. Denn während sich dieser besonders auffällig für die (*S,E*)-Allylsubstrate **9** zeigte, war beim Vergleich der Ergebnisse mit den (*S,Z*)-Allylnitrilen **9** kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Da im ersten Fall mit LDA als Base ein höherer Anteil der Allylsubstratkonformation „konserviert“ wurde, stellt sich die Frage, ob diese die Reaktion bei tieferer Temperatur ermöglichte. Eine Untersuchung der Reaktion bei höheren Temperaturen wie -50 oder -20 °C könnte weitere mechanistische Einblicke erlauben.

Schema 3.6: Isomerisierungsprozess der Doppelbindung im π -Allyl-Pd-Komplex.^[38]

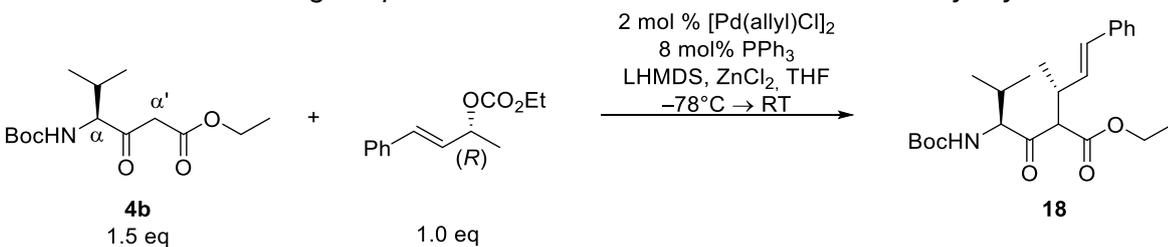


Alle Nitril-Allylcarbonate wiesen eine signifikante Isomerisierung der Doppelbindung auf, d.h. die Energiebarriere zwischen *syn-syn*- und *anti-syn*-Komplex sollte relativ gering ausfallen, sodass die Umwandlung trotz tiefer Temperaturen schneller als die C-C-Bindungsknüpfung erfolgen konnte (Schema 3.6). Dieser Effekt wurde für Allylnitrile in der Literatur bereits beobachtet und unter anderem von Tsuji *et al.*^[35] sowie Keinan *et al.*^[26] beschrieben (siehe Kenntnisstand, Schema 2.16) und ist auf den linearen Charakter der *sp*-hybridisierten Nitrilfunktion zurückzuführen. Da die Bildung (*Z*)-konfigurierter Produkte in dieser Arbeit zuvor nur im *Mismatched*-Fall zu beobachten war (Vgl. Tabelle 3.6), wäre die Untersuchung der (*S,Z*)-konfigurierten Ester-Allylcarbonate **5** interessant, besonders im Vergleich zu den Ergebnissen der Zn-chelatisierten TFA-Glycinester (Schema 2.21).

3.4.5 Andere Aminoketone

Das Spektrum der Aminoketone wurde um den β -Ketoester **4b** und das β -Ketonitril **4a** für die Pd-katalysierte Allylierung erweitert; die beiden Verbindungen wurden entsprechend der Literatur synthetisiert (Schema 3.4). Die allylische Substitution mit verzweigtem Phenylallylcarbonat konnte unter optimierten Bedingungen das gewünschte Produkt **18** in guter Ausbeute und mäßiger Diastereoselektivität liefern (Tabelle 3.9). Die Reaktion war jedoch nicht zuverlässig reproduzierbar. D.h. selbst unter optimierten Bedingungen fand nicht immer eine Reaktion statt. Problematisch war wahrscheinlich, dass bei nicht ausreichender Chelatisierung des deprotonierten Aminoketons der Katalysator komplexiert vorlag und somit inhibiert wurde. Aufgrund der basischen Bedingungen und des pK_s -Wertes des β -Ketoesters **4b** sind die Diastereoselektivitäten lediglich moderat. Für ein NMR-Experiment wurde die Nucleophil-Lösung wie gewohnt angesetzt, um anschließend mit 1 M DCI-Lösung hydrolysiert zu werden. Dabei zeigte sich, dass eine Deuterierung lediglich an α' stattfand und somit die Zink-Chelatisierung wie zuvor zwischen dem Stickstoff und Ketonenolat bestehen sollte. Das β -Ketonitril **4a** wurde ebenfalls mit dem entsprechenden (*R*)-Phenylallylcarbonat umgesetzt (Schema 3.7). Trotz einiger Optimierungsversuche bezüglich der Äquivalente an $ZnCl_2$ und LHMDS wurden lediglich moderate Ausbeuten erzielt. Im Hinblick auf eine mögliche Anwendbarkeit des Produktes **19** in der Naturstoffsynthese (Vgl. Teil II, Kap. 3) wurde die Nitrileinheit Ruthenium-katalysiert hydratisiert. Jedoch verlief die Reaktion nur mit schlechter Ausbeute, aufgrund der Bildung zahlreicher Nebenprodukte.

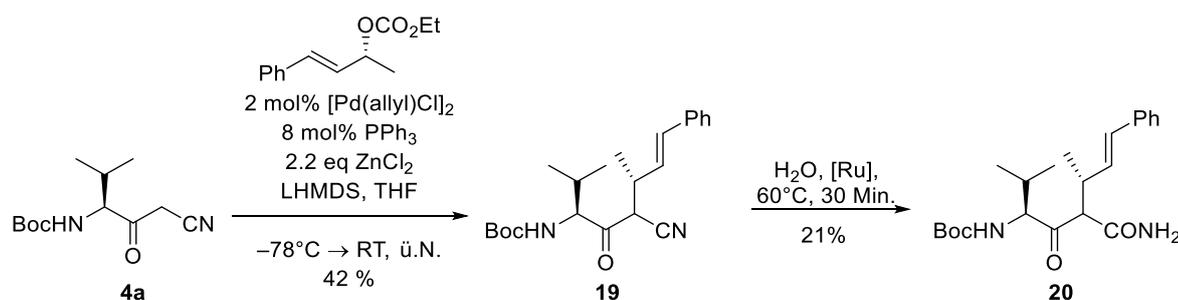
Tabelle 3.9: Untersuchung der β -Ketoester **4b** auf ihre Reaktivität mit Phenylallyl-Carbonaten.



#	Allyl-C.	ZnCl ₂	LHMDS	Ausbeute	dr
1	(<i>R</i>)	---	2.5 eq	Keine Reaktion	
2	(<i>R</i>)	1.1	2.2 eq	10 %	n.b.
3	(<i>R</i>)	1.1	2.5 eq	13 %	n.b.
4	(<i>R</i>)	1.3	2.5 eq	90 %	8:2
5	(<i>S</i>)	1.1	2.2 eq	81 %	6:4

n.b. nicht bestimmbar

Schema 3.7: Allylierung von β -Ketonitrilen **4a**.

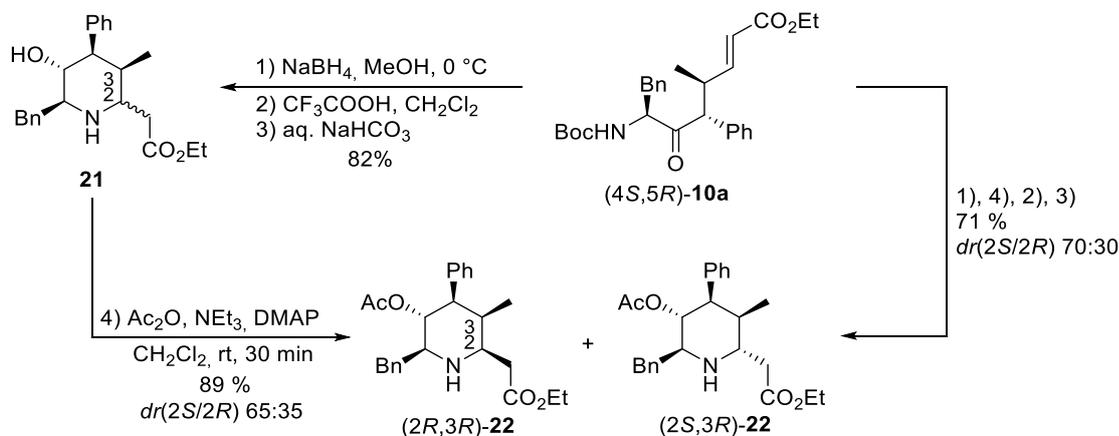


3.5 Anwendung – Synthese hochsubstituierter Piperidinderivate

Da die Einführung der elektronenziehenden Gruppe im Schritt der Palladium-katalysierten allylischen Substitution gelang, waren nun auch die verzweigten Verbindungen **10** – **17** sehr gut zugänglich, wo zuvor die Grubbs-Metathese den limitierenden Faktor darstellte (Vgl. Schema 3.2). Dies ermöglichte Untersuchungen zur Cyclisierung pentasubstituierter Homopipicolinsäureester *via* intramolekularer *aza*-Michael-Addition am Beispiel der Phenylalaninderivate (4*S*,5*R*)-**16a** und aller erhaltenen Isomere **10a**.

3.5.1 Synthese der Homopipicolinsäureester **21** und **22**

Beginnend mit der Verbindung (4*S*,5*R*)-**10a** wurde diese auf zwei Routen in das Piperidinderivat **22** transformiert (Schema 3.8). Zunächst wurde das allylierte Aminoketon mit Hilfe von NaBH₄ zum Alkohol reduziert. Nach Freisetzung des Amins durch Spaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgte die intramolekulare *aza*-Michael-Cyclisierung in einem Zweiphasensystem aus CH₂Cl₂ und wässriger NaHCO₃-Lösung. Das resultierende Hydroxypiperidinderivat **21** wurde als Diastereomerenmisch erhalten, welches sich säulenchromatographisch nicht trennen ließ. Erneute Schützung der Aminfunktion mit Boc-, Cbz- oder Bn-Gruppe schlug fehl, da entweder keine Reaktion stattfand oder sich nicht näher definierte Nebenprodukte bildeten. Schließlich gelang die Schützung mit Essigsäureanhydrid, doch anstelle des Amins knüpfte der Alkohol an die Acetylgruppe. Üblicherweise sind die Amine wenig substituierter Piperidine oder Homopipicolinsäureester gut zugänglich, wie in einem Beispiel von O'Brien *et al.* bei einer Schützung mit Boc₂O.^[69] Eine gewisse Abschirmung des Amins wurde jedoch beispielsweise auch bei hochsubstituierten Iminozuckern beobachtet, sodass die Cbz-Schützung hier lediglich eine geringe Ausbeute von 25 % lieferte.^[70] Die äquatorial ausgerichtete Hydroxyfunktion der Verbindung **21** war anscheinend aus sterischer Sicht deutlich einfacher zugänglich, sodass die Reaktion an dieser Position ablief statt am eigentlich nucleophileren, aber wahrscheinlich abgeschirmten, Amin. Die *O*-Acetylierung erlaubte die Trennung der beiden Homopipicolinsäure-Isomere (2*R*,3*R*)- und (2*S*,3*R*)-**22**. Wie bei der Synthese der tetrasubstituierten Piperidinderivate^[59] wurde die Acetylgruppe zusätzlich auch vor dem Cyclisierungsschritt 4) eingeführt, um einen möglichen Einfluss auf die Diastereoselektivität zu beurteilen. Da die Modifikation zu weit vom Reaktionsgeschehen entfernt lag, wurde keine wesentliche Verbesserung festgestellt und auch die Gesamtausbeute blieb über beide Reaktionswege vergleichbar. Das Absenken der Temperatur auf 0 °C bzw. –10 °C hatte ebenfalls keinen Effekt auf die Selektivität des Ringschlusses. Die Bildung des *oxa*-Michael-Adduktes wurde nicht beobachtet.

Schema 3.8: Vergleich der Reaktionsreihenfolge auf die Cyclisierung zum pentasubstituierten Piperidin **22**.


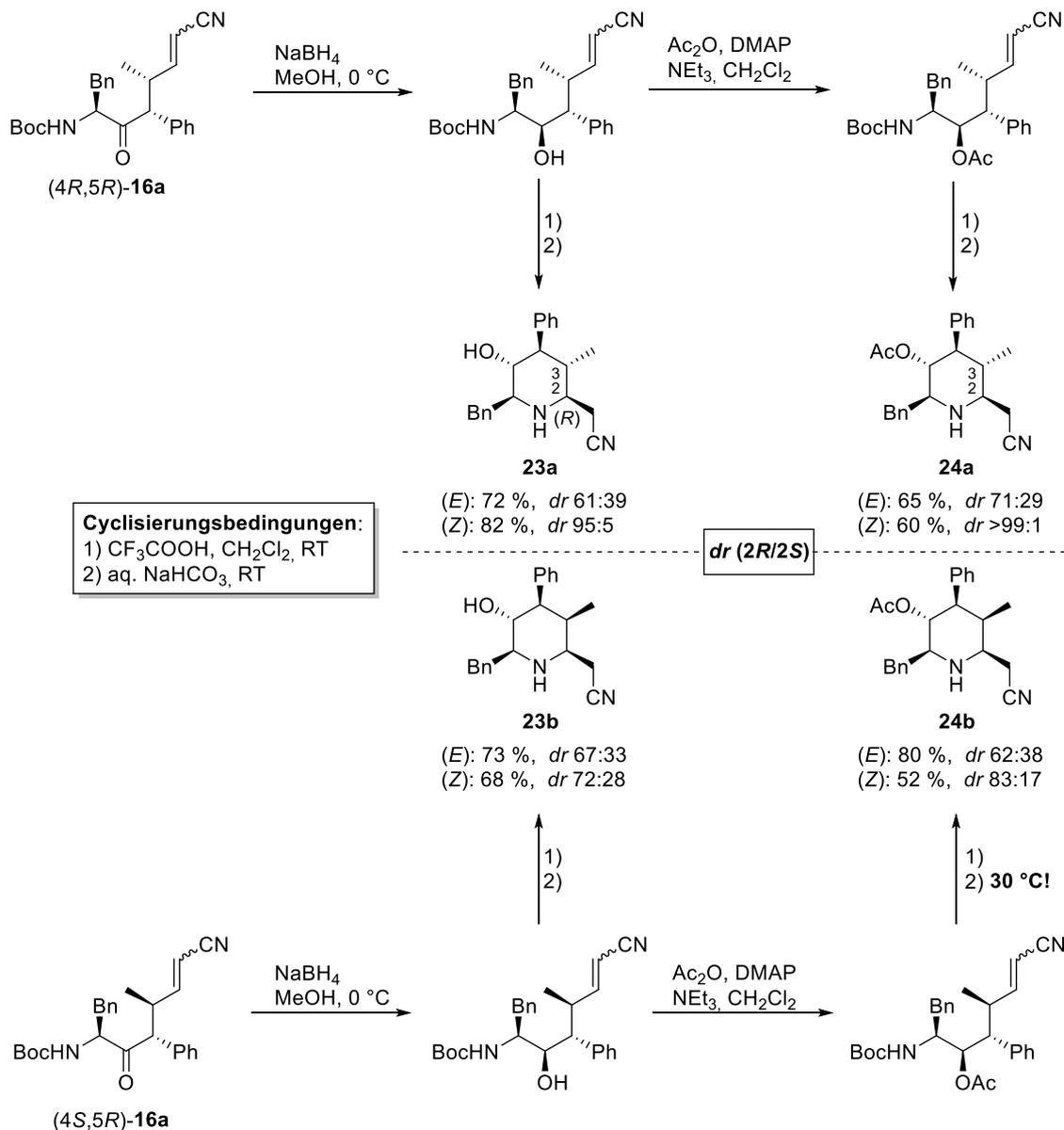
3.5.2 Cyclisierung der Nitrilderivate

Die Analyse der Reaktivität und Selektivität der vier Isomere **16a** (Vgl. Tabelle 3.8) bezüglich ihrer Cyclisierungen zu den hochsubstituierten Piperidinderivaten **23** und **24** ermöglichte einen exemplarischen Einblick (Schema 3.9). Nach Vorlage des vorangehenden Ringschlusses zu **22** wurden die intramolekularen aza-Michael-Reaktionen jeweils mit freier Alkoholgruppe und in *O*-acetylierter Form durchgeführt.

Die Diastereoselektivitäten der (*Z*)-Isomere waren grundsätzlich den (*E*)-konfigurierten Derivaten überlegen. Vor allem die Cyclisierungen des (*4R,5R,Z*)-Derivates stechen besonders hervor, da exzellente *dr*-Werte erzielt wurden, das *O*-acetylierte Piperidinderivat **24a** bildete sich sogar als einziges Isomer (*dr* > 99:1). Der Einfluss der Doppelbindungsgeometrie wurde im direkten Vergleich mit den Cyclisierungen der (*4R,5R,E*)-Isomere **16a** besonders deutlich, denn die Selektivitäten der Ringschlüsse sanken signifikant. Während für das acetylierte Derivat **24a** immerhin noch ein 7:3-Verhältnis erzielt wurde, resultierte die Verbindung **23a** mit freiem Alkohol in einem 6:4-Verhältnis. Der Grund für die wesentlich schlechtere Selektivität der (*E*)-konfigurierten Verbindung könnte auf das Fehlen der 1,3-Allylspannung zurück zu führen sein (s. unten, Schema 3.10).^[71]

Die Cyclisierung der epimeren Verbindungen (*4S,5R*)-**16a** zeigte im Prinzip einen ähnlichen Trend, jedoch unterschieden sich die Selektivitäten der (*E*)- und (*Z*)-Isomere nicht mehr so stark voneinander. Ausschlaggebend sollte die Methylgruppe sein, die aufgrund ihrer Konfiguration nicht mehr die Bildung des *all*-äquatorial substituierten Ringes gestattet. Während sich für die (*Z*)-konfigurierten Verbindungen **24b** die Anwesenheit der Acetatgruppe auf das Ergebnis positiv auswirkte, war ein solcher Effekt auf die (*E*)-Analoge vernachlässigbar. Außerdem erforderte der Ringschluss der Acetate das Erhitzen der Suspension auf 30 °C, da bei Raumtemperatur keine Reaktion stattfand.

Schema 3.9: Gegenüberstellung der Cyclisierungsselektivitäten der *E/Z*- sowie *4R/4S*-Derivate **19**.



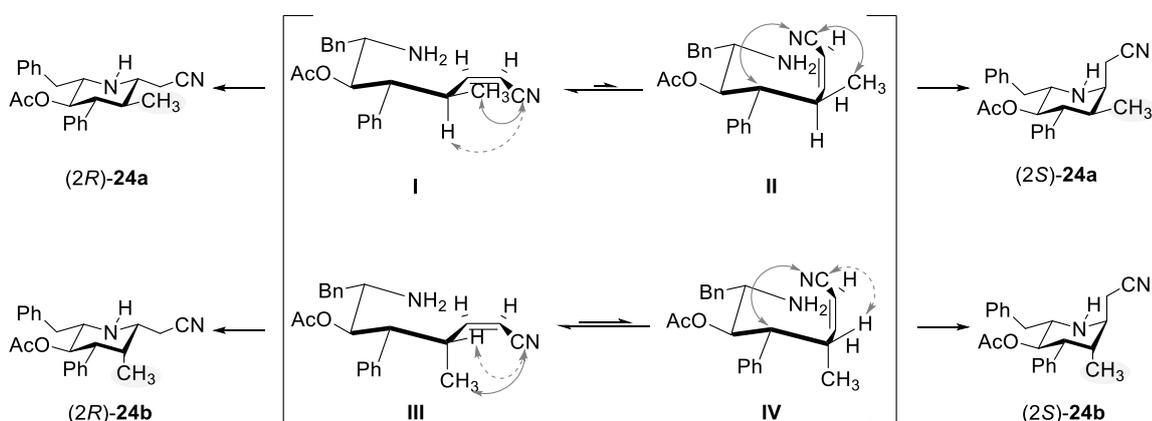
Die unterschiedlichen Diastereoselektivitäten der Verbindungen **16a** mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung lassen sich gut anhand der Übergangszustände erklären: Für das Derivat **24a** mit äquatorial stehender Methylgruppe spiegelt sich die hervorragende Selektivität zum (2*R*)-Isomer in den beiden Übergangszuständen I und II nach Hirama *et al.*^[71] wider (Schema 3.13). Das Gleichgewicht sollte deutlich auf der Seite des Übergangszustandes I liegen, da hier lediglich die 1,3-Allylspannung zur Methylgruppe vorhanden ist. Im Übergangszustand II hingegen besteht die Spannung nicht nur zur Methylgruppe, sondern auch zum sterisch anspruchsvolleren Rest der Ringvorstufe.

Bei der Cyclisierung des Moleküls (*4S,5R,Z*)-**16a** ging in den beiden Übergangszuständen III und IV die 1,3-Allylspannung jeweils nur von einem der beiden Reste aus: entweder von der

Struktur der Ringvorstufe (Übergangszustand **IV**) oder von der axial ständigen Methylgruppe (Übergangszustand **III**). Durch den höheren sterischen Anspruch der Molekülstruktur (**IV**) gegenüber der Methylgruppe (**III**) bildete sich wiederum bevorzugt das Isomer **24b** mit (2*R*)-Konfiguration der Acetonitril-Seitenkette am Piperidinring, jedoch deutlich weniger selektiv.

Die geringeren Selektivitäten der (*E*)-konfigurierten Doppelbindungen waren auf die fehlende Steuerung durch die 1,3-Allylspannungen zurück zu führen. Als Grund für die dennoch bestehende höhere Tendenz zu den (2*R*)-Cyclen sollte in der Bevorzugung der äquatorialen Positionierung der Acetonitril-Seitenkette liegen. Dies äußerte sich in den *dr*-Werten, die insgesamt alle in einem engen Rahmen von etwa 60:40 bis 70:30 lagen. Folglich hatte die Konfiguration des Methylsubstituenten im Übergangszustand nahezu keinen Einfluss auf das Ergebnis.

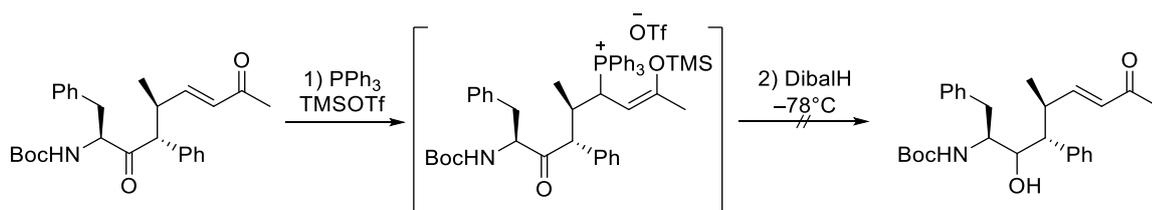
Schema 3.10: 1,3-Allylspannungen der (*Z*)-konfigurierten Cyclisierungsvorstufen.



3.5.3 Selektive Reduktion des Ketons gegenüber Enonen

Die Cyclisierung des α,β -ungesättigten Ketonderivats wurde nicht realisiert, da die selektive Reduktion der vom Aminoketon-stammenden Carbonylverbindung nicht selektiv ablief (Schema 3.11). Unter den Bedingungen von Ward *et al.*^[72] bei -78°C mit NaBH_4 in $\text{THF}:\text{MeOH}$ (1:1) wurde trotz tiefer Temperaturen ein untrennbares Gemisch aller möglicher Kombinationen der Reduktionen der beiden Ketone erhalten. So schien die gezielte Reduktion des Ketons in Gegenwart des Enons nach Fujioka *et al.*^[73] vielversprechend, jedoch scheiterte die Reaktion an der Unverträglichkeit des Reagenzes mit der Boc-Schutzgruppe, die durch das Triflat gespalten wurde. Interessant wäre die Untersuchung, ob die selektive Reduktion des Ketons in Gegenwart des α,β -ungesättigten Ketons mit der Cbz-Schutzgruppe möglich ist.

Schema 3.11: Selektive Reduktion des Ketons gegenüber dem α,β -ungesättigten Keton nach Fujioka *et al.*



3.5.4 Diskussion der Cyclisierungen

Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse zur Cyclisierung zum Piperidin **24b** mit denen des entsprechenden Esterderivates **22** wurde deutlich, dass bezüglich der Selektivität kein erheblicher Unterschied bestand (Abbildung 3.2). Folglich hatten die elektronenziehenden Gruppen aus sterischer Sicht keinen entscheidenden Einfluss auf den Ringschluss. Einzige kennzeichnende Differenz bestand in der Aktivierungsenergie, die das acetatgeschützte α,β -ungesättigte Nitril (4*S*,5*R*,*E*)-**16a** zur Cyclisierung benötigte. Um dieses Nitril zu cyclisieren musste daher die Reaktionstemperatur erhöht werden.

Andererseits konnte unter der Annahme, dass der Einfluss der Benzyl- bzw. *iso*-Propyl-Seitenkette auf die Cyclisierung vergleichbar war, die Cyclisierungen mit und ohne zusätzliche Methylinheit an Position 3 im Piperidinring miteinander verglichen werden.^[59] Die erhaltenen Ergebnisse befanden sich wiederum in der gleichen Größenordnung, sodass geschlossen werden konnte, dass die Anwesenheit der Methylgruppe bei *E*-konfigurierten Michael-Akzeptoren keinen nennenswerten Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis ausübte. Im Umkehrschluss bedeutet dies jedoch auch, dass keine sterische Hinderung von der Methylgruppe ausging und die Untersuchung der Ringschlüsse von Verbindungen wie **10b** und **11b** mit Phenyl- oder *i*Pr-Substituenten interessant wären.

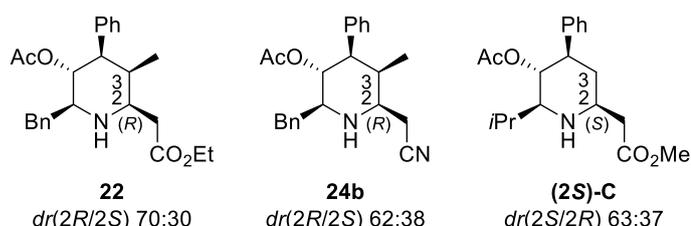


Abbildung 3.2: Vergleich der Cyclisierungen zu den entsprechenden Piperidinen ((**2S**)-C Vgl. Schema 3.1).

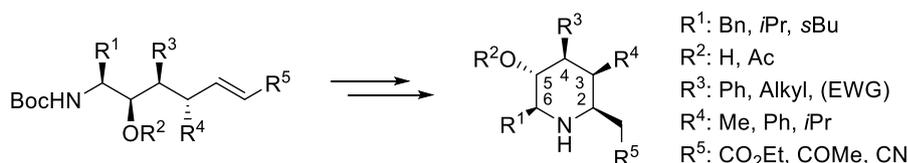


Abbildung 3.3: Variationsmöglichkeiten der Substituenten am Piperidinring.

Grundsätzlich ließe sich jeder Substituent R¹ – R⁵ am Ring variieren, sodass diese Methode eine Vielzahl an hochsubstituierten Homopipercolinsäurederivate leicht zugänglich macht (Abbildung 3.3). Die Seitenkette des Aminoketons R¹ ist ausschlaggebend für die relative Ausrichtung der Stereozentren C-4 und C-5. Die Konfiguration des Substituenten R⁴ hingegen ist anhand des entsprechenden Allylsubstrates wählbar, wobei *Matched*- und *Mismatched*-Fälle aufgrund der doppelten Stereodifferenzierung von Enolat und Allylsubstrat zu erwarten sind. Außerdem sollte sich das Chiralitätszentrum C-2 beim Ringschluss abhängig von den sterischen Bedingungen bilden, wobei in den meisten Fällen die äquatoriale Ausrichtung bevorzugt sein sollte. Eine interessante Position für Alternativen stellt zum einen der Substituent R¹ dar. Da dieser bisher ursprünglich von Aminosäuren abstammte, wäre hier die Untersuchung der Toleranz gegenüber den unterschiedlichen Seitenketten informativ. Des Weiteren wäre eine geschützte Hydroxyfunktion (z.B. als Methoxygruppe) als Alternative für R³ denkbar.

Teil II

Totalsynthese des Moiramids B

4 Einleitung und Zielsetzung

„Bakterien sind wahre Überlebenskünstler.“^[74] Aufgrund der Fähigkeit zur Mutation ist ihre Anpassungsgabe meist ein Fluch für die Medizin, z.B. der Entwicklung verschiedener Resistenzmechanismen gegen Antibiotika. Daher ist die Forschung auf der ständigen Suche nach neuen Wirkstoffen. Bakterien leben zudem in ständiger Konkurrenz um Lebensraum und Nahrung mit anderen Mikroorganismen. Zur Kommunikation aber auch zur Abwehr produzieren sie sogenannte Sekundärmetabolite.^[75,76] Diese bioaktiven Substanzen, die beispielsweise zur Verteidigung gegen andere Bakterienstämme dienen, werden von Forschern untersucht, um Naturstoffe zu entdecken, die als neue potenzielle Antibiotika geeignet sein könnten. Interessant sind unter anderem Metabolite, die Targets adressieren, welche in den meisten Bakterien hoch konserviert vorliegen, folglich als Breitbandantibiotika in Frage kommen.

Ein solches Target bildet das z.B. Enzym Acetyl CoA Carboxylase (ACC), welches für den ersten Schritt in der Fettsäure-Synthese verantwortlich und idealerweise in dieser Form konserviert unter den Bakterien weit verbreitet ist.^[77] Bisher sind nur zwei Naturstoffklassen bekannt, die zusätzlich zur Inhibierung der ACC auch eine antibakterielle Aktivität aufweisen. Neben den Thailandamiden, den linearen Polyenen produziert von *Burkholderia thailandensis*,

sind als zweite Klasse natürlichen Ursprungs bisher nur Moiramid B und Andrimid bekannt (Abbildung 4.1a).^[78]

Der sekundäre Metabolit Andrimid wurde 1987 in einer Kultur einer *Enterobacter* Spezies als intrazellulärer Symbiont der braunrückigen Reiszikade *Nilaparvata lugens* entdeckt (Abbildung 4.1b).^[79] Dieser Naturstoff erregte die Aufmerksamkeit der Wissenschaftler aufgrund der hohen spezifischen Aktivität gegen einen bestimmten bakteriellen Erreger, *Xanthomonas campestris* pv. *oryzae*, der zur Weißblättrigkeit der Reispflanzen führte. Später wurde dieser Naturstoff unter anderem neben Moiramid A, B und C als Metabolit des Bakteriums *Pseudomonas fluorescens* aus dem Gewebe eines nicht identifizierten marinen Manteltiers vor einer Insel Alaskas isoliert (Abbildung 1.1c/d).^[80] Doch lediglich für Moiramid B und Andrimid wurde *in vitro* eine antibakterielle Aktivität gegen verschiedene Bakterienstämme festgestellt, unter anderem gegen multiresistente *Staphylococcus aureus*.^[80,81]

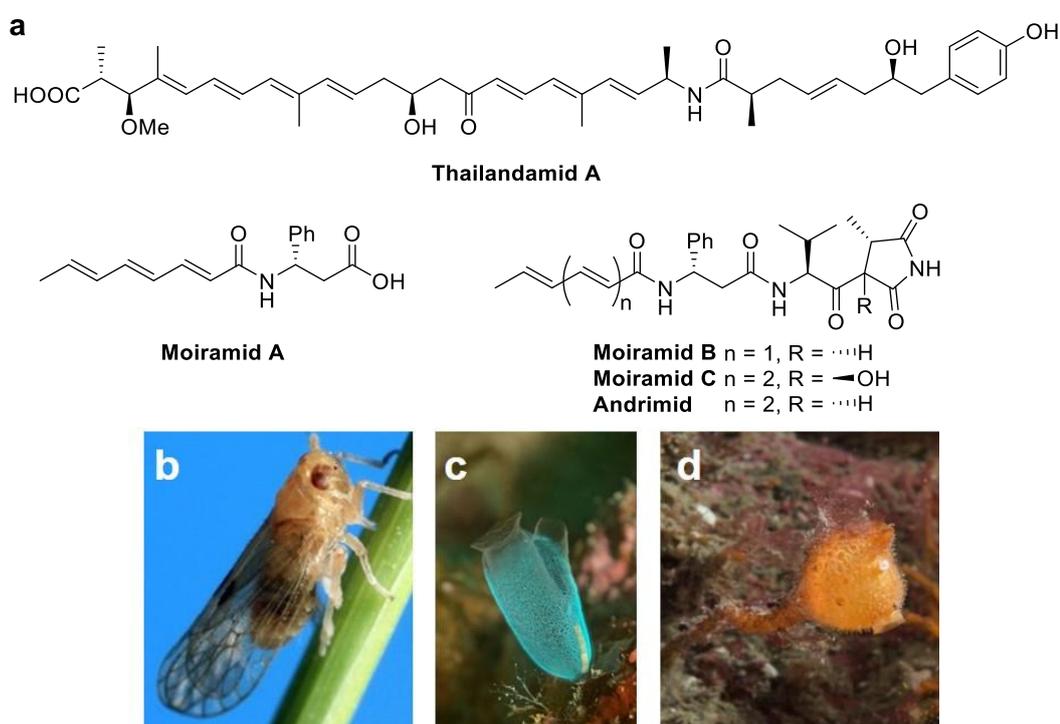
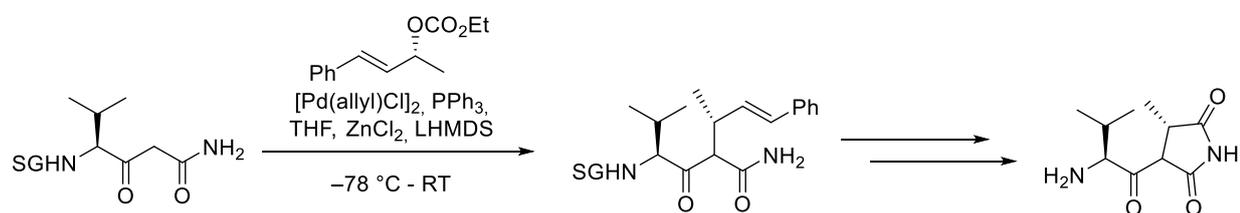


Abbildung 4.1: **a.** Struktur der Sekundärmetabolite Thailandamid A, Moiramide A-C sowie Andrimid^[78,80] **b.** Bild der Braunen Reiszikade¹ **c.** Beispiel für fluoreszierendes Manteltier (gefunden: Philippinen)² **d.** natives Manteltier in Alaska.³

Bisher konnten zum Wirkmechanismus der Thailandamide nur spekulative Annahmen getroffen werden. Die Enzymhemmung ist vermutlich auf das Agieren der Verbindung als kompetitiver Antagonist für das Acetyl CoA und Carboxybiotin zurückzuführen, aufgrund der vergleichbaren länglichen Rückgrate.^[78] Für Moiramid B bzw. Andrimid ist neben einigen durchgeführten Struktur-Aktivitäts-Studien auch die Kristallstruktur von Moiramid B mit der Carboxyltransferase des *Staphylococcus aureus* bekannt, sodass essentielle sowie modifizierbare Strukturelemente der beiden Wirkstoffe leichter identifiziert werden konnten.^[82] Das acylierte Succinimid, die Kopfgruppe dieser Verbindung, stellt das entscheidende Kernstück für die antibakterielle Wirkung dar und toleriert kaum Variationen ohne Aktivitätsverlust. Gleichzeitig stellt die Kopfgruppe den synthetisch interessanten Baustein dar, vor allem aufgrund der chiralen (4S)-

Methylgruppe. Im Gegensatz zu bisherigen Synthesen, wie z.B. den auxiliargesteuerten Ansatz von Davies *et al.*, sollte die Einführung des Stereozentrums in dieser Arbeit mittels Palladium-katalysierter allylischer Alkylierung als Schlüsselschritt erfolgen (Schema 4.1). Die Grundidee basierte auf Arbeiten von Kazmaier *et al.*: Das 1,3-disubstituierte Allylsubstrat enthält die erforderliche chirale Information, welche mit Hilfe des Palladium-Katalysators durch Regioerretion auf das Produkt übertragen werden sollte.^[12] Das Konzept musste hierfür von den bisher verwendeten Benzylketonen auf β -Ketoamide als Nucleophile ausgeweitet werden. Die Schwierigkeit bestand hierbei in der zusätzlichen funktionellen Gruppe, die zum einen die Acidität der α -Position erhöht und zum anderen als nucleophiles Zentrum zu ungewünschten Nebenreaktionen führen kann. Nach anschließender Ozonolyse zur Einführung der benötigten Carbonylfunktion sollte das Zielmolekül in wenigen Schritten erreichbar sein.

Schema 4.1: Pd-kat. Allylierung als Schlüsselschritt in der Synthese der Kopfgruppe des Moiramids B.



5 Kenntnisstand

5.1 Biosynthese

Im Gegensatz zur synthetischen Chemie hat die biosynthetische Darstellung von Wirkstoffen einen immensen evolutionären Vorsprung. Für die Entwicklung neuer Wirkstoffe werden die natürlichen, von Mikroorganismen gebildeten Substanzen häufig zum Vorbild genommen und stammen von Naturstoffen ab oder wurden von Ihnen stark inspiriert.^[83] Daher wird im Folgenden die Biosynthese am Beispiel des Andrimids mit Schwerpunkt auf der Kopfgruppe skizziert. Die Entschlüsselung des Gen-Clusters, das für die Biosynthese des Andrimids verantwortlich ist, wurde erstmals von Clardy *et al.* publiziert, danach folgten außerdem Untersuchungen weiterer Arbeitsgruppen (Abbildung 5.1).^[84–87] Das Biosyntheseschema enthält sechs Trägerprotein-Domänen (CP) verteilt auf sechs Enzyme (AdmA, AdmI, AdmK, AdmO, AdmP und AdmM). Die Enzyme agieren unabhängig voneinander, daher ist eine hochspezifische Protein-Protein-Wechselwirkung für eine funktionierende Interaktion zwischen Trägerproteinen und katalysierenden Enzymen erforderlich. Außergewöhnlich ist das Fehlen einer Acyltransferase (AT), um die Malonyl-Einheit am Acyl-Trägerprotein (ACP) anzubringen. Die Aufgabe übernimmt die Malonyl-CoA-ACP Transacylase (MCAT) des Fettsäuresynthase-(FAS)-Komplexes in der Andrimid-Biosynthese. MCAT ist hierbei essentiell für die Katalyse der Transacylierung des Malonats vom Malonyl-CoA zur AdmA Polyketid-Synthase (PKS), d.h. es liegt eine Protein-Protein-Kommunikation bzw. Wechselwirkung zwischen FAS und PKS vor.^[86]

Das Model des Gen-Clusters wurde in vier Abschnitte mit spezifischen Aufgaben unterteilt:

1. Die iterative Typ II-Polyketidsynthetase ist verantwortlich für die Bildung der mehrfach ungesättigten Säure (blau)
2. Bildung und Insertion des (S)- β -Phenylalanis (rot)
3. Synthese der Succinimid-Vorstufe aus Valin, Glycin und zwei Äquivalenten Malonyl-CoA (schwarz)
4. Resistenz des Wirts und Enzym-Vorbereitung

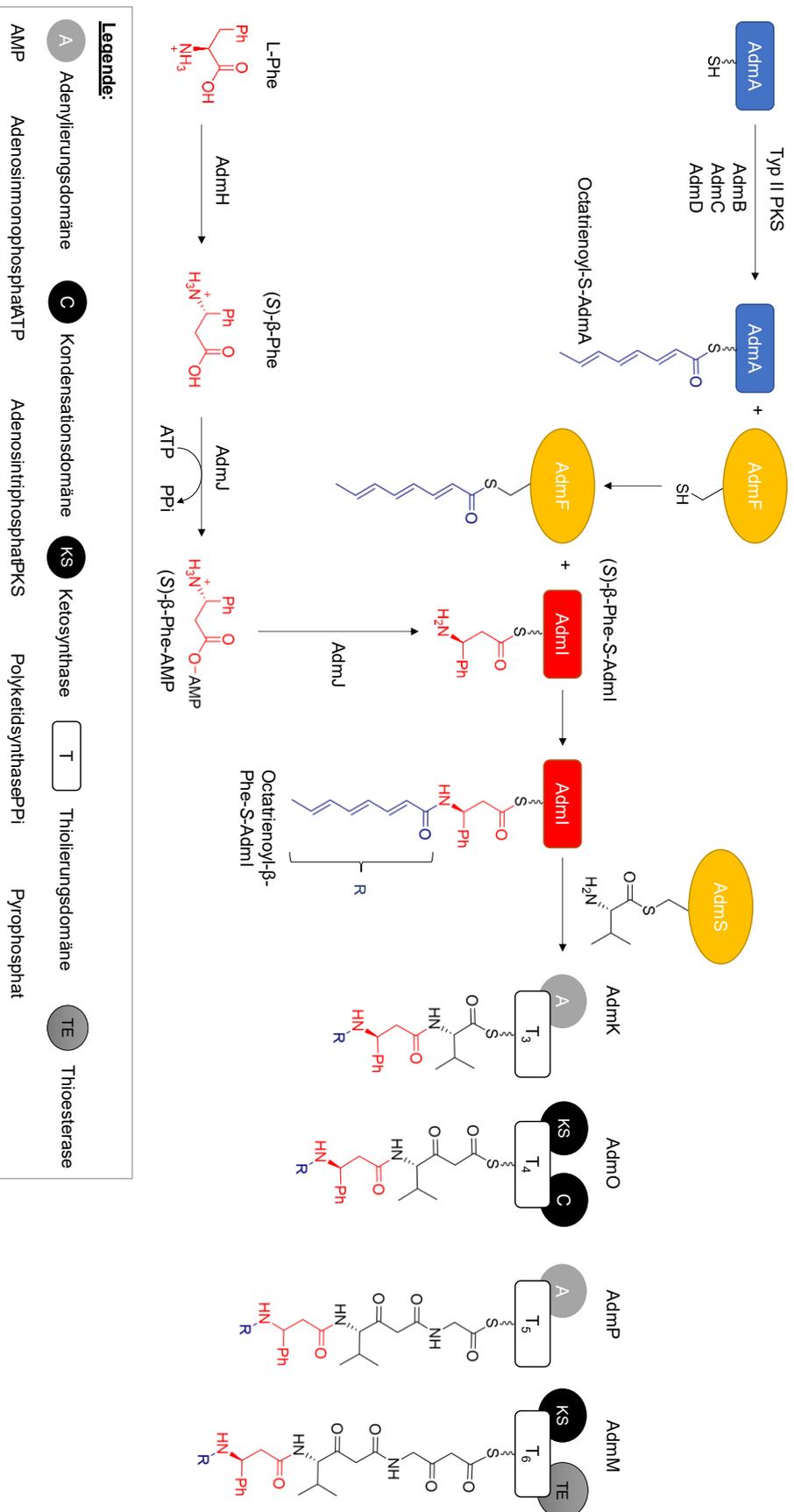


Abbildung 5.1: Biosynthesesequenz des Andrimids. Die Synthese der mehrfach ungesättigten Einheit (blau) erfolgt am AdmA durch Typ II PKS. Das erhaltene Octatrienyl-S-AdmA wird auf das Transglutaminase-ähnliche Enzym AdmF (gelb) übertragen, β-(S)-Phenylalanin-Synthese aus L-Phe mittels Aminomutase AdmH, anschließende Aktivierung als AMP-ester durch AdmJ sowie Übertragung auf AdmI unter Ausbildung des β-(S)-Phe-S-AdmI (rot). Die Knüpfung der Octatrienyleinheit an die Aminogruppe des β-(S)-Phe-S-AdmI wird durch AdmF katalysiert. β-Synthese der Kopfgruppe Valinylsuccinimid (schwarz).

Außergewöhnlich sind vor allem die Abschnitte 2 (rot) und 3 (schwarz) und sollen daher genauer betrachtet werden. Die Bildung des nichtproteinogenen (*S*)- β -Phenylalanins aus L- α -Phenylalanin wird von AdmH katalysiert. Diese Transformation verläuft mit Hilfe der Methylenimidazolium-enthaltenden Aminomutase vermutlich über ein Zimtsäure-Intermediat. Mit der Adenylierungsdomäne AdmJ, die spezifisch das gebildete (*S*)- β -Phe erkennt, erfolgt die Aktivierung als Adenylat ((*S*)- β -Phe-AMP), welches anschließend über einen Thioester-Linker an AdmI kovalent gebunden wird. Abweichend von üblichen Systemen, wird die Amid-Bindungs-bildung zwischen der Octatrienylsäure und (*S*)- β -Phe nicht von einer Kondensationsdomäne (C) katalysiert, sondern von dem Transglutamase-ähnlichen Enzym AdmF und es erfolgt eine Insertion der β -Aminosäure. Gewöhnlich sind Transglutamase-ähnliche Enzyme für die Bildung von Isopeptid-Bindungen verantwortlich. Die zweite Amidbindung wird wahrscheinlich von AdmS katalysiert, welches ebenfalls ein Transglutamase-ähnliches Enzym darstellt. Das hybride NRPS-PKS-Verlängerungsmodul (AdmKOPM) enthält Kondensations- und Ketosynthese(KS)-Domänen an der Schnittstelle zwischen NRPS- und PKS-Modul. Interessanterweise übernehmen diese die ungewöhnliche Aufgabe die Ketidyl- und Peptidyl-Gruppen miteinander zu verbinden.

Die Biosynthese des Kopfbausteins des Andrimids bzw. Moiramids B konnte schon etwa zehn Jahre früher anhand von Fütterungsstudien mit den ^{13}C -gelabelten Verbindungen Valin, Essigsäure und Glycin abgeleitet werden (Abbildung 5.2).^[80] Demnach entstammten C2 und C3 dem zugefütterten Glycin (blau), C4 und C5 der Essigsäure (rot) sowie unerwarteterweise die Methylgruppe C6. Hingegen wurde C1', wie vorhergesagt, dem markierten Valin (grün) zugeordnet. Aufgrund dieser Erkenntnisse formulierte die Arbeitsgruppe um Needham den möglichen biosynthetischen Mechanismus. Die β -Ketosäure wurde durch Homologisierung des Valins mit Malonyl-CoA gebildet, um anschließend mit Glycin zu einem dipeptidartigen Intermediat umgesetzt zu werden. Durch erneute Reaktion mit Malonyl-CoA wurde die γ -Amino- β -ketosäure gebildet, die in einer Aldol-Addition gefolgt von einer Decarboxylierung und Wasserabspaltung im γ -Lactam resultierte. Die Finalisierung erfolgte durch Reduktion der Doppelbindung sowie Oxidation der benachbarten Methylengruppe.

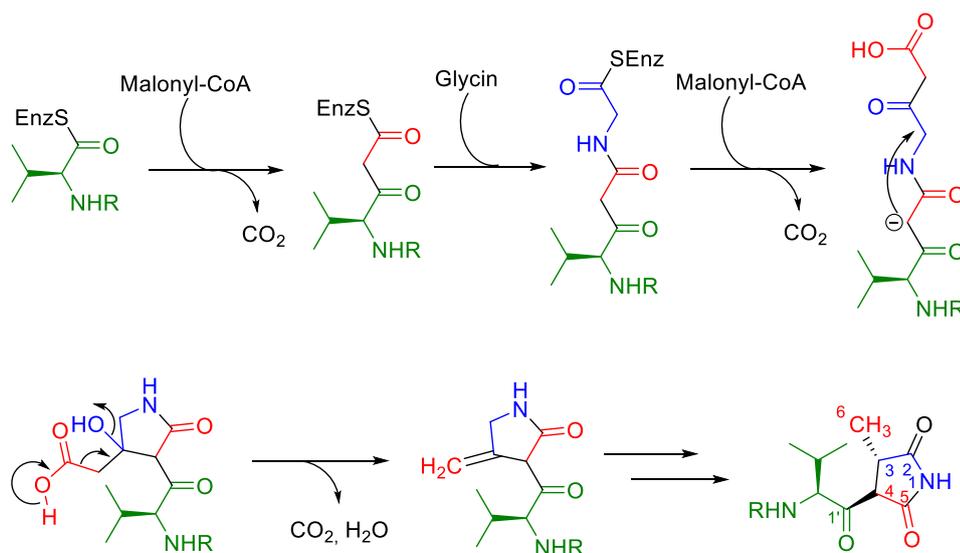


Abbildung 5.2: Biosynthese des Kopfbausteins.

Die Resistenz des produzierenden Wirtes gegenüber Andrimid ist auf zwei Strategien zurückzuführen. Zum einen wird das Antibiotikum über ein Effluxsystem über die Zellmembran aus der Zelle transportiert, dabei handelt es sich um membranständige Transportproteine, die zu einer Untereinheit der Major-Facilitator-Familie gehören. Zum anderen besitzen die produzierenden Bakterien eine Mutation in der Acetyl-CoA Carboxylase. Diese könnte zu lokalen Veränderungen der Konformation führen, die sich in einer schwächeren Bindung des Andrimids äußert oder diese völlig unterbindet.^[82,84,88]

5.2 Katalysecyclus der Acetyl-CoA-Carboxylase

Andrimid und Moiramid B gehören zu einer von bisher nur zwei bekannten Klassen an Naturstoffen, die neben der Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase in der Fettsäuresynthese auch eine antibakterielle Aktivität aufweisen^[78]. Fettsäuren sind lebenswichtige Bausteine, um Zellmembranen auszubilden oder Zellteilung zu ermöglichen. In der Fettsäuresynthese ist die Acetyl-CoA Carboxylase für den ersten essentiellen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt verantwortlich.^[89–91] In Bakterien wird dieser Prozess von zwei separaten Proteinen durchgeführt, der Biotin-Carboxylase und der Carboxyltransferase (Abbildung 5.3). Die beiden Proteine setzen sich aus insgesamt vier Protein-Untereinheiten (ACC α - δ) zusammen und liegen in Bakterien hoch konserviert vor. Der Reaktionscyclus des ersten Schritts lässt sich in zwei aufeinanderfolgende Teilreaktionen gliedern:

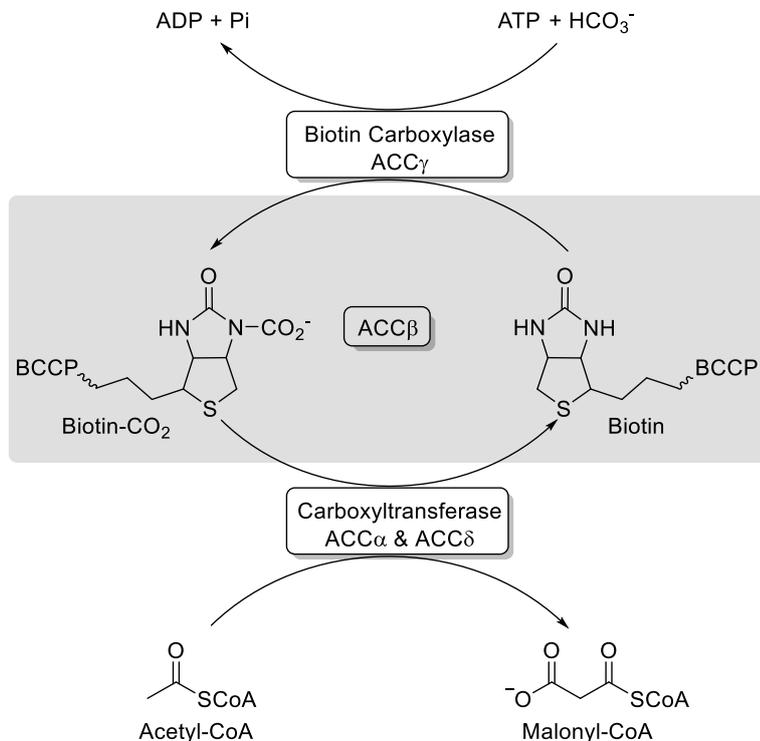


Abbildung 5.3: Reaktionscyclus des ersten Schritts in der Fettsäuresynthese (BCCP: Biotin Carboxyl Carrier Protein).^[88,92]

- 1) Die Biotin-Carboxylase (UE ACC γ) katalysiert die Carboxylierung des Biotins, welches an einem Trägerprotein (UE ACC β) gebunden vorliegt, mit Hilfe von ATP und Hydrogencarbonat als CO_2 -Quelle.
- 2) Die Carboxylgruppe des Biotins wird durch die Carboxyltransferase (UE ACC α/δ) auf Acetyl-CoA übertragen, um Malonyl-CoA zu bilden, welches als Substrat zur Verlängerung der Fettsäurekette dient.

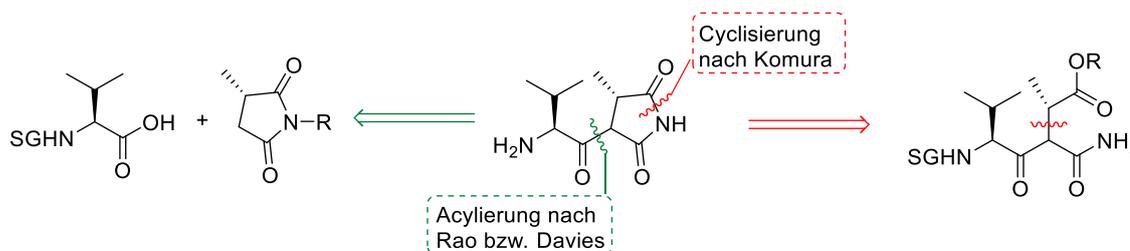
Anschließend wird das gebildete Malonyl-CoA genutzt, um in einem sich wiederholenden Cyc- lus aus Kondensation, Reduktion, Dehydratisierung und erneuter Reduktion der C-C-Bindung Fettsäuren zu produzieren. Diese werden anschließend in Form von Phospholipiden für die Biosynthese der Membranen benötigt. Im Gegensatz zu den zwei separaten Untereinheiten der ACC in Bakterien sind bei Säugetieren die drei enzymatischen Komponenten in einem einzigen Protein zu finden. Demzufolge wären Wirkstoffe, die auf die bakterielle ACC abge- stimmt sind, nicht nur selektiv, sondern auch für die Breitbandanwendung zu gebrauchen. Je- doch scheint die Acetyl-CoA Carboxylase nicht für alle Bakterienstämme essentiell zu sein, sodass in Anwesenheit exogener Fettsäuren die Inhibierung überwunden werden konnte, d.h. dass diese Bakterien trotz stillgelegter Fettsäuresynthese dennoch überleben können.^[92,93] Die Inhibierung erfolgt in einer Untereinheit der Carboxyltransferase durch Blockieren der CO_2 - Übertragung vom Biotin- CO_2 auf das Thioesterenolat der ACC. Folglich wird das Malonyl-CoA nicht gebildet und ist nicht für die Verlängerung der Fettsäurekette in der FAS verfügbar. Die Bakterien sind dadurch nicht in der Lage die für die Bildung der Zellwände benötigten Phos- pholipide zu produzieren.^[85]

5.3 Bekannte Syntheserouten

5.3.1 Synthese des Kopfbausteins, der Valinyl-Succinimid-Einheit

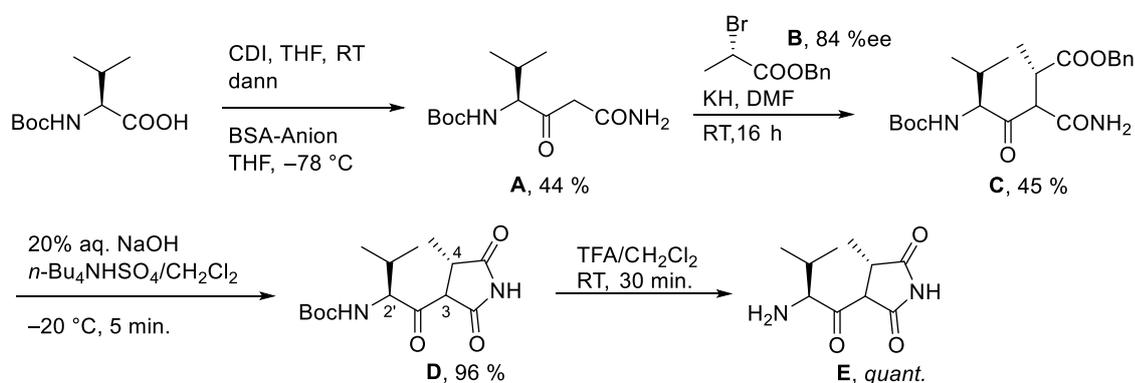
Die publizierten Syntheserouten lassen sich grundsätzlich in zwei Kategorien einteilen: Nach dem Ansatz von Komura *et al.* erfolgte die C-C-Bindungsknüpfung mit chiralen (S)-2-Brompro- pansäureester am β -Ketoamid und anschließender Cyclisierung (rot, Schema 5.1).^[94] Dem gegenüber steht der Weg über die Acylierung des Succinimid-Bausteins mit aktiviertem Valin- derivat (grün). Die Grundidee dieser Methode ging auf Rao *et al.* zurück und wurde von der Arbeitsgruppe um Davies zu einer asymmetrischen Synthese optimiert.^[95,96]

Schema 5.1: Retrosynthetische Gegenüberstellung der Synthesemethoden des Valinylsuc- cinimids.



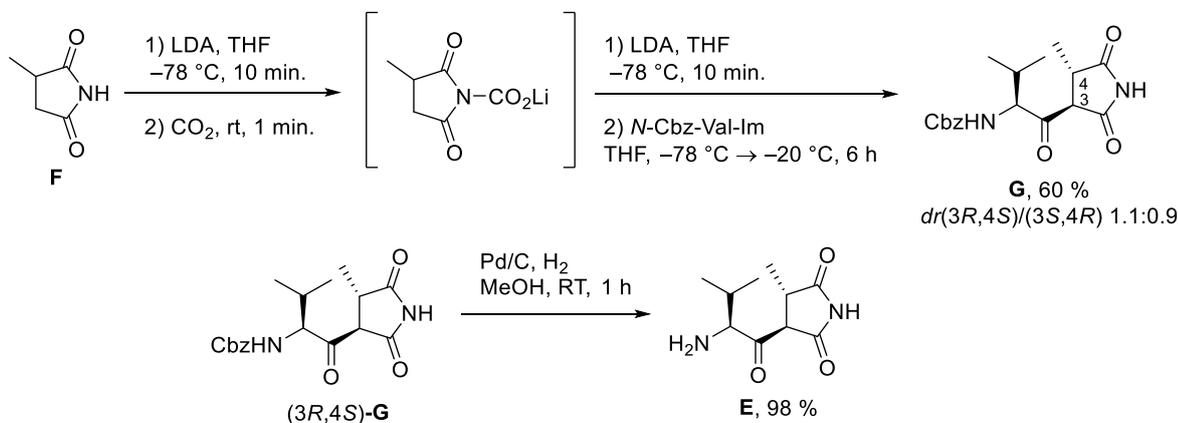
Die erste Synthese des Naturstoffes Andrimid wurde zwei Jahre nach dessen Entdeckung von Komura und Mitarbeitern veröffentlicht.^[79] Ausgehend von *N*-Boc geschütztem Valin wurde das β -Ketoamid **A** durch Homologisierung mit Silyl-geschütztem Acetamid (BSA) synthetisiert (Schema 5.2). Der enantiomeren-angereicherte bromierte Ester **B** wurde unter Retention aus L-Alanin in moderater Ausbeute erhalten. Die Alkylierung der α -Position des β -Ketoamids **A** mit (*S*)-2-Brompropansäureester **B** erfolgte in einem Diastereomeren-Verhältnis von 3:1, wobei die Isomere **C** säulenchromatographisch voneinander getrennt werden konnten. Der Ringchluss zum Succinimid **D** gelang ohne weitere Aktivierung unter milden basischen Bedingungen in sehr guter Ausbeute. Aufgrund möglicher Racemisierung der Stereozentren an C-4 und C-2' wurden die Temperatur und Reaktionszeit als kritische Parameter in diesem Schritt angegeben.

Schema 5.2: Synthese der Valinyl-Succinimid-Einheit **E** nach Komura et al.^[94]



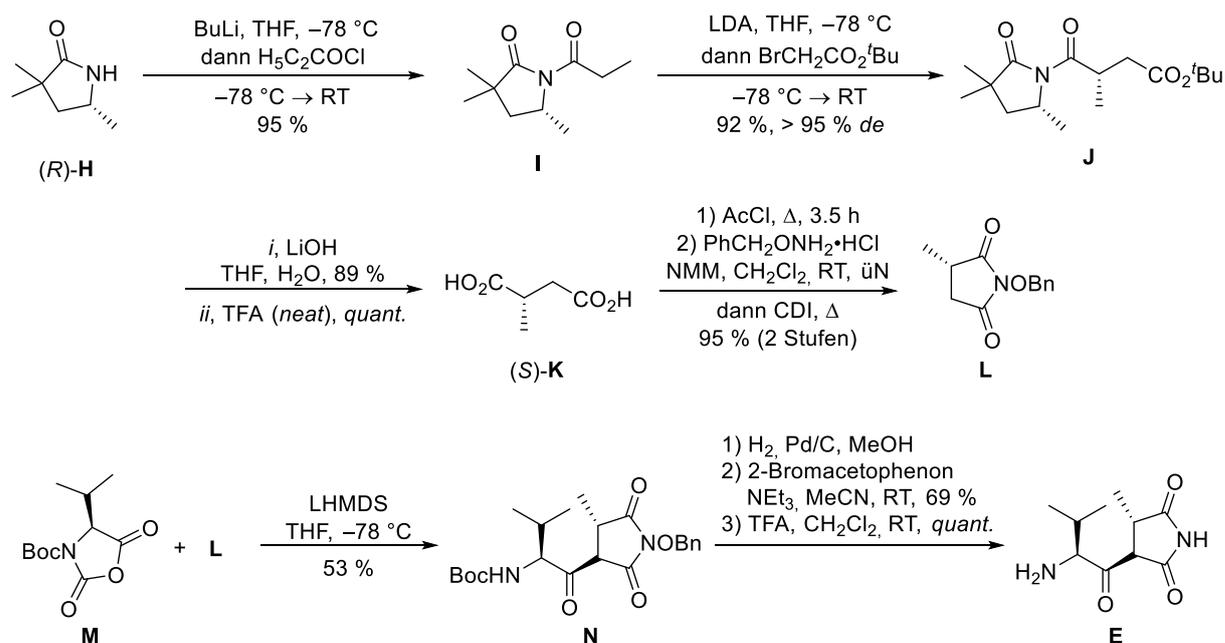
Rao *et al.* wählten zwei Jahre später die alternative Route über die Acylierung des racemischen 3-Methylsuccinimid **F** mit *N*-Cbz-geschützten L-Valinimidazolid (Schema 5.3).^[95] Das cyclische Imid wurde zu diesem Zweck in ein *N*-Lithiumcarboxylat-Intermediat überführt, welches nach erneuter Deprotonierung zum Dianion in einer Substitution mit aktiviertem Valin umgesetzt wurde. Das Diastereomergemisch des Valinylsuccinimids **G** wurde säulenchromatographisch getrennt, wobei ausschließlich die Bildung der *anti*-Isomere beobachtet wurde. Die anschließende Hydrierung lieferte das freie Amin **E**.

Schema 5.3: Synthese des Succinimid-Bausteins nach Rao et al.^[95]



Vergleichbar mit Raos Route verfolgte Davies die Knüpfung der Succinimid-Einheit mit dem aktivierten Valinderivat **M** in einer asymmetrischen Variante (Schema 5.4).^[96,97] Die Einführung der (4*S*)-Methylgruppe beruhte auf der Auxiliar((*R*)-**H**)-gesteuerten Substitutionsreaktion des deprotonierten Amids **I** mit *tert*-Butylbromoacetat, um nach Verseifung und Entschützung zur Bernsteinsäure (*S*)-**K** zu gelangen. In zwei Stufen wurde diese in das *N*-Benzyloxy-geschützte (3*S*)-Methyl-Succinimid-Derivat **L** überführt. Die Acylierung des erhaltenen Succinimids **L** erfolgte mit Hilfe des gemischten Valin-Anhydrids **M** in moderater Ausbeute, um in drei weiteren Stufen das vollständig entschützte Valinylsuccinimid **E** zu erhalten. Bei Raumtemperatur wurde für die Verbindungen in CDCl₃ eine partielle Enolisierung und die Bildung der *cis*-Form beobachtet (*trans*:*enol*:*cis* 87:9:4). Nach Benzyloxy-Entschützung des Derivats **N** berichteten Waldrop *et al.* von einem Verhältnis von 82:4:14 (*trans*:*enol*:*cis*). Hingegen wurde nach der Knüpfung mit Boc-β-Phe-OH nur noch ein einziges Diastereomer beobachtet.^[98] Die Benzyloxy-Schutzgruppe eignete sich in dieser Synthesesequenz nicht für den Schutz des Succinimid-Stickstoffs, da das Derivat in dieser Form auf Kieselgel nicht stabil war, schlechte Ausbeuten bei Umkehrphasen-Chromatographie lieferte und letztendlich die Hydrierung zum Entfernen der Schutzgruppe nicht erfolgreich durchführbar war.^[98]

Schema 5.4: Synthese des Succinimid-Bausteins **E** nach Davies.^[96]

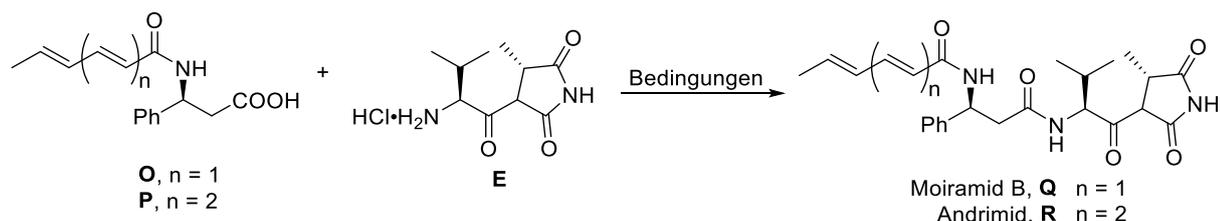


5.3.2 Knüpfung mit dem Succinimid-Baustein **E**

Für die Knüpfung des Valinylsuccinimids mit dem linken Baustein (**O** oder **P**) wurden von den Arbeitsgruppen unterschiedliche Bedingungen gewählt (Tabelle 5.1). Dabei entwickelten sich die Knüpfungsreagenzien weg von giftigen (DPPA; Eintrag 1) und krebserregenden Substanzen (HMPA, ein Abfallprodukt von BOP, Einträge 2,3) hin zum weniger schädlichen Knüpfungsreagenz HATU (Einträge 4,5). In Patenten der Bayer AG kam zudem die gängige Kombination aus EDC·HCl und HOBT für die Synthese unterschiedlicher Derivate zum Einsatz.^[99] Die Ausbeuten verteilten sich zwischen moderat bis gut, jedoch wurde nicht beschrieben, ob

die Bildung von Nebenprodukten beobachtet wurde oder die Ausgangsmaterialien zurückgewonnen werden konnten. Die besten Ergebnisse wurden von Rao und Davies mit BOP als Knüpfungsreagenz erzielt, wobei die Knüpfung zum Moiramid B anscheinend etwas besser verlief als zum Andrimid, da nicht nur die Ausbeute etwas geringer ausfiel, sondern auch die Reagenzien in einem gewissen Überschuss eingesetzt wurden (Eintrag 3). Aus strategischen Gründen knüpften Waldrop *et al.* den Kopfbaustein nur an das N-Boc-geschützte β -Phenylalanin mit HATU als Knüpfungsreagenz. Auch hier wurde nur eine moderate Ausbeute erzielt, daher sollte die Anwesenheit des Michael-Akzeptors in Form der mehrfach ungesättigten Fettsäure nicht ursächlich für die mäßigen Resultate sein.

Tabelle 5.1: Übersicht der Knüpfungsbedingungen. [94–96,98,100]



#	Arbeitsgruppe	Bedingungen	Ausbeute (Q/R)
1	Komura 1989	DPPA, Et ₃ N/DMF	46 % (R)
2	Rao 1991	BOP Reagenz (1.0 eq) und DMAP (2.0 eq) in DMF bei 0°C, 5 min.	75 % (R)
3	Davies 1998	1.0 eq Säure, 1.0 eq BOP, 3.6 eq DMAP, 30 min., dann 0 °C, 1.0 eq Succinimid, DMF, 30 min.	65 % (R)
		1.0 eq Säure, 1.05 eq BOP, 5.0 eq DMAP, 30 min., 1.1 eq Succinimid, DMF, 30 min., RT	59 % (Q)
4	Pohlmann 2005	HATU, DIEA, CH ₂ Cl ₂ /DMF	n.a. (Q)
(5)	Waldrop 2014	1.2 eq <i>N</i> -Boc- β -Phe, 1.0 eq Succinimid, 1.2 eq HATU, 2.5 eq DIEA, DMF, 0 °C → RT, ü.N.	45 %*

n.a.: Ausbeute nicht angegeben. * Knüpfung nur an Boc- β -Phenylalanin

(5) Knüpfung des Succinimids lediglich an *N*-Boc- β -Phe-OH – Baustein

5.4 Studien zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Andrimid und Moiramid B wurden schon früh als vielversprechende Substanzen mit hohem antibakteriellem Potential und neuartigem Wirkmechanismus erkannt. So wurde schnell deutlich, dass nicht nur die Methylgruppe in Position 4 sondern auch deren Konfiguration essentiell für die antibiotische Wirkung der Naturstoffe ist.^[94] Weitere SAR-Studien (*structure-activity-relationship*) kamen erst einige Zeit später von Pohlmann *et al.* hinzu, die unterschiedliche Variationen an den vier Bausteinen untersuchten (Abbildung 5.4).^[92,100]

Kaum Raum für Veränderungen wurde bezüglich der **Succinimid-Einheit** (blau) festgestellt. Durch Substituenten am Succinimid-Stickstoff sanken die Aktivitäten überwiegend, wobei *N*- bzw. *O*-verlinkte Substituenten (**S-10**, **S-11**) im Vergleich zu **S-9** besser abschnitten. Des Weiteren bot auch die (4*S*)-Methylgruppe nur eine sehr kleine Toleranzspanne für Modifikationen, sodass die Verlängerung der CH₃-Gruppe zum Ethylrest oder dessen Entfernen zum Aktivitätsverlust führten. Lediglich das dimethylierte Derivat **S-14** zeigte noch IC₅₀-Werte innerhalb der Messkonzentration. Sechsgliedrige Piperidindione wie Derivat **S-12** waren in allen Messungen inaktiv.

Auf den ersten Blick wurden Veränderungen an der **ungesättigte Säure** (grün) weitestgehend akzeptiert. Den *in vitro* Untersuchungen zur Inhibierung der Acetyl-CoA Carboxylase zufolge wurden kleine polare sowie lipophile große Reste toleriert, wie z.B. die Verbindung mit einer Säurefunktion (**S-1**) oder Diphenyleinheit (**S-4**). Wurde hingegen die antibakterielle Aktivität betrachtet, zeichneten sich entscheidende Unterschiede ab: Die lipophil derivatisierte Verbindung **S-4** zeigte zwar eine sehr geringe Aktivität bei der Untersuchung des Targetpotentials, wies jedoch bei den MIC-Werten für die gram-positiven Bakterienpezies (*S. aureus* und *S. pneumoniae*) bessere Ergebnisse auf als die natürlichen Ausgangsverbindungen. Polare Gruppen (Verbindung **S-1**) hingegen wiesen keine nennenswerte Hemmung mehr auf, d.h. sie lagen außerhalb der Messempfindlichkeit. Das Methylendioxyostyrolerivat **S-2** zeigte in beiden Fällen (MIC und IC₅₀) durchgängig verbesserte oder vergleichbare Ergebnisse wie Moiramid B. Ähnlich verhielt es sich mit der als F-Pyridin modifizierten Verbindung **S-5**, mit insgesamt etwas schlechteren Werten als Verbindung **S-2**. Aufgrund der verbesserten Target- sowie antibakteriellen Aktivität wurde Derivat **S-2** als Ausgangsverbindung für weitere Modifikationen gewählt.^[101]

Die Variation der **Phenyl-Seitenkette** am (S)-β-Phe (rot) mit nicht-aromatischen Substituenten führte zu einem Verlust der antibakteriellen Aktivität. Lipophile Substituenten am Phenylring, wie z.B. Pyridin in Verbindung **S-2/6** (Kombination der beiden derivatisierten Bausteine 2 und 6 im Molekül), wurden toleriert und hatten auf die verschiedenen Bakterienstämme unterschiedliche Auswirkungen. So wurde der MIC-Wert für *S. aureus* im Vergleich zu Derivat **S-2** halbiert, wohingegen sich der MIC-Wert für andere Spezies etwa verdoppelte oder vervierfachte. Diese Unterschiede wurden auf den Einfluss auf die Permeabilität der Bakterienzellen durch das Derivat **S-2/6** zurückgeführt. Der Austausch der **iPr-Seitenkette** am Valin (orange) durch einen Cyclopentylrest (Derivat **S-2/8**) resultierte in einem starken Aktivitätsanstieg für gram-positive Bakterien und gleichbleibender Aktivität für gram-negative Bakterien. Trotz Optimierungen konnten die *in vitro* Aktivitäten bei weitem nicht *in vivo* erreicht werden. Die Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften sowie des physikochemischen Profils der Verbindung konnte durch Substitution der Methylendioxy- durch eine Nitril-Gruppe (Derivat **S-3/8**) am endständigen Fettsäure-Baustein erzielt werden. Durch Überführen in das entsprechende Na-Salz konnte zudem die Wasserlöslichkeit deutlich gesteigert werden (von ca. 15 mg/L auf 5 g/L, entscheidend für die intravenöse Verabreichung). Die therapeutische Wirkung des Natrium-Salzes der Verbindung **S-3/8** und des Hydrazinderivats **S-3/13** wurden in einer Modelstudie mit Mäusen bestimmt, welche mit *S. aureus* infiziert waren. Fünf Mäuse wurden über fünf Tage beobachtet und als Referenz diente das zugelassene Antibiotikum Linezolid. Die ermittelten effektiven Dosen lagen bei 50 und 25 mg/kg und somit bei der acht-beziehungsweise vierfachen Menge gegenüber der Referenzsubstanz Linezolid.

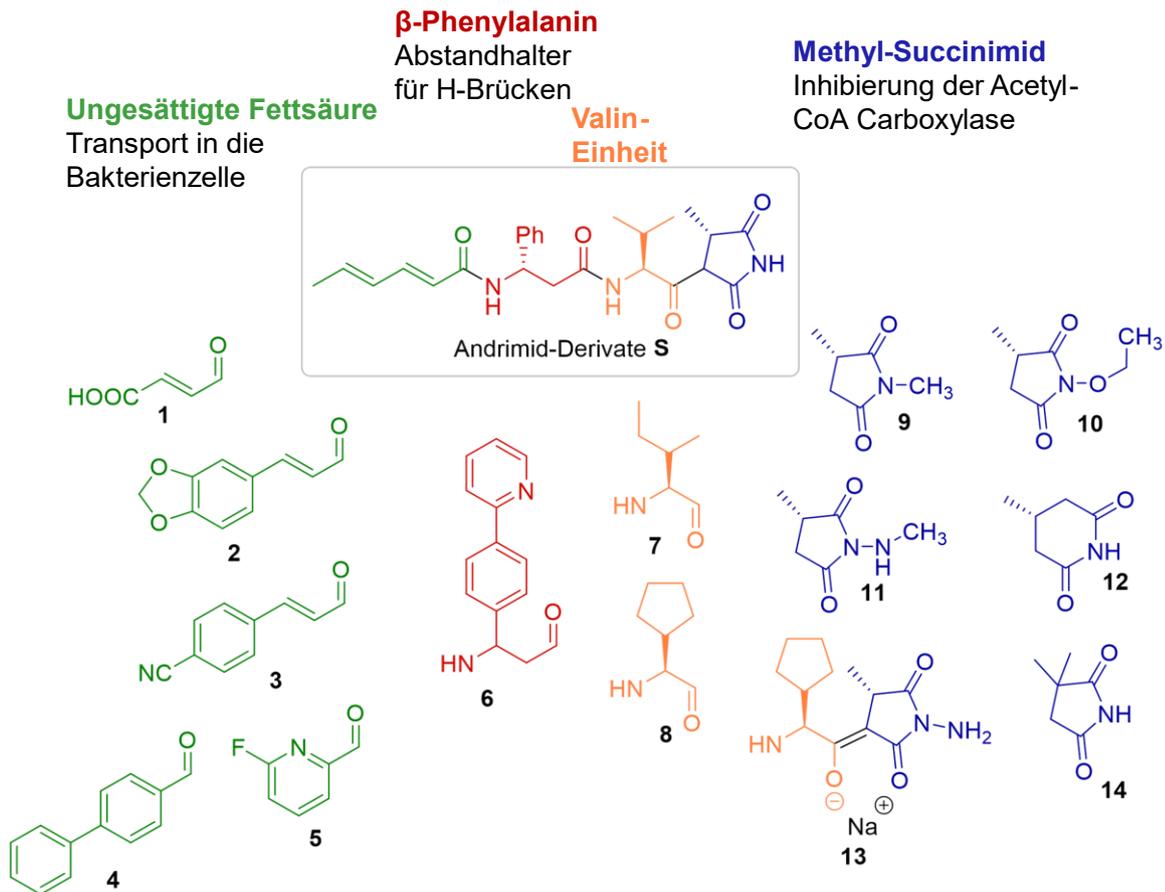


Abbildung 5.4: Funktion und Derivate der Bausteine des Moiramid B.

Tabelle 5.2: IC₅₀- und MIC-Werte der Moiramid B-Derivate S.

Verbindung	IC ₅₀ (nM)		MIC (µg/mL)			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i> HN818	<i>E. coli</i> Neumann	<i>S. aureus</i> 133	<i>S. pneumoniae</i> G9A
Andrimid	6	96	4	32	8	32
Moiramid B	13	305	32	>64	8	8
S-1	2	317	>64	>64	>64	>64
S-2	11	91	1	16	2	16
S-2/6	14	264	2	64	1	32
S-2/7	7	68	1	64	0.25	32
S-2/8	44	48	1	16	0.06	4
S-3/8*	4	44	1	32	0.03	1
S-3/13	4	33	0.5	16	0.01	0.25
S-4	37	540	>64	>64	2	16
S-5	1	50	1	8	8	16
S-9	24	211	16	>64	16	>64
S-10	100	123	64	>64	8	32
S-11	14	105	8	>64	4	16
S-12	>300	>1000	>64	>64	>64	>64
S-14	54	900	>64	>64	>64	>64

* deprotoniert, Na⁺-Salz des β-Ketoesterenolates

Die Co-Kristallisation des Moiramids B mit der Acetyl-CoA Carboxylase des *S. aureus* gab aufschlussreiche Einblicke über die Struktur-Aktivitätsbeziehungen und bestätigte bisherige experimentelle Ergebnisse (Abbildung 5.5).^[82,100,101] Das Molekül wurde im aktiven Zentrum zwischen der α - und β -Untereinheit des Tetramers lokalisiert. Die bedeutsamste Erkenntnis war, dass das Moiramid B in Form des Enols oder Enolats in einem „oxyanion-hole“ vorliegt. Der pK_S -Wert des β -Ketoamidbausteins des Andrimids wurde zu 6.8 in 60 % Methanol in Wasser bestimmt, sodass die Bildung und Stabilisierung des Enolats im aktiven Zentrum des Enzyms unter physiologischen Bedingungen plausibel erscheint. In dieser Form verhält es sich als isosterisches und isoelektronisches Äquivalent zum Enol des Biotins. Die „oxyanion-holes“ bestehen aus jeweils zwei Glycineinheiten in den α - (Gly199, Gly200) und β -Untereinheiten (Gly207, Gly208), die als H-Brückendonoren das Enolat- bzw. Imidat-Anion der Acetyl-CoA bzw. des Biotins stabilisieren (Abbildung 5.6c). Der C-2 Carbonylsauerstoff des Moiramids B ragt direkt in eines der Oxyanion-holes und interagiert mit Gly208(β). Der C-5 Carbonylsauerstoff hingegen wechselwirkt nicht direkt mit der anderen Oxyanion-Tasche (Gly199(α)/Gly200(α)), sondern mit der OH-Gruppe des benachbarten Ser198. Die Seitenkette des Valins ragt in eine hydrophobe Bindungstasche (Met170(β), Val235(β), Ile221(α), Leu229(α)), die so nicht im ungebundenen Zustand der Carboxyltransferase vorhanden ist. Durch die Bindung des Liganden Moiramid B erfolgt eine signifikante Konformationsänderung des α -Helix-/Schleifenmotivs und einer leichten Dehnung eines β -Faltblattes. Diese ist dafür verantwortlich, dass die H-Brückenbildung zwischen Gly166 und den peptidischen N-H-Gruppen sowie zwischen Ala168 und dem Carbonylsauerstoff der Valin- β -Ketoamid-Einheit möglich ist.

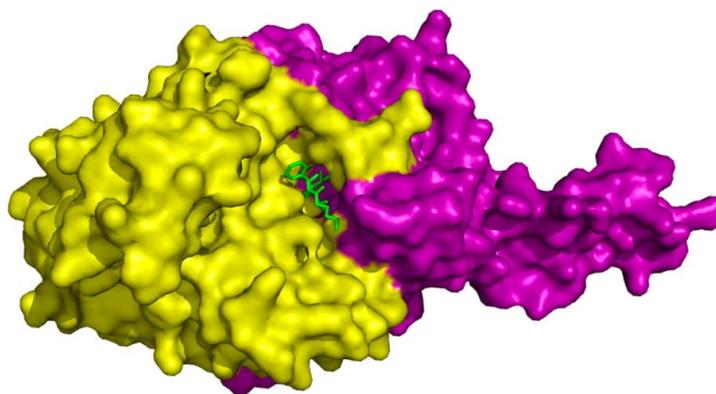


Abbildung 5.5: Moiramid B (grün) gebunden an die Carboxyltransferase (dreidimensionale Darstellung der Oberfläche) zwischen ACC α (violett) und ACC β (gelb)^[82]

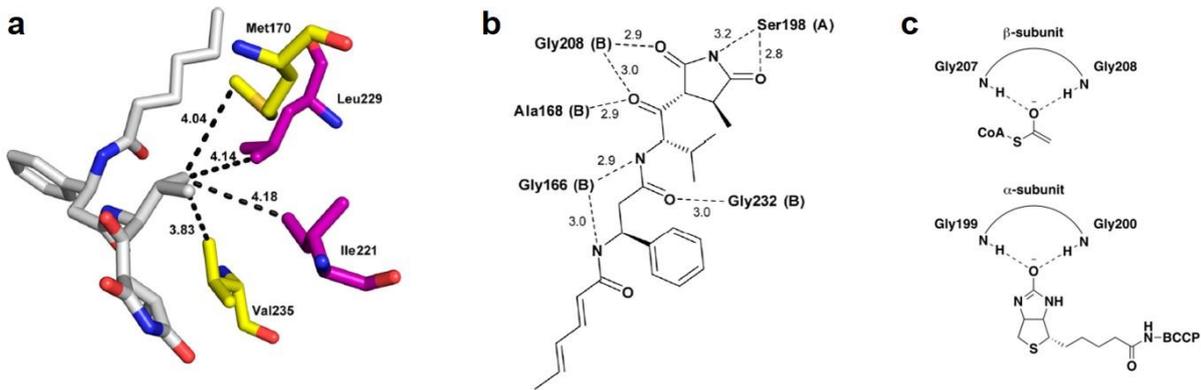


Abbildung 5.6: **a)** Hydrophobe Bindungstasche für die *iPr*-Einheit des Valins, geformt durch die Seitenketten Met170(β), Val235(β) (gelb), Ile221(α) und Leu229(α) (violett) (Abstände in Å). **b)** Schematische Darstellung der H-Brückenbindungen des Moiramids B mit der Bindungstasche der Carboxyltransferase (H-Brücken als gestrichelte Linie, Abstandsangabe in Å). **c)** Wechselwirkungen der Oxyanion-holes mit dem Enolat der Acetyl-CoA und dem Imidat des Biotins.^[82]

In einem Kontrollexperiment wurden die Aktivitäten verschiedener Fragmente des Moiramids B bzw. Andrimids untersucht. Das unsubstituierte Succinimid T zeigte keine nennenswerte Inhibierung der Carboxyltransferase, wohingegen die Aktivität des Enzyms in Anwesenheit der (3*S*)-Methyleinheit (Verbindung U) um 50 % gesenkt wurde (Abbildung 5.7). Obwohl für die Seitenkette des Valins die Bildung einer hydrophoben Bindungstasche identifiziert wurde (Abbildung 5.6 a), die in ungebundener Form im Enzym nicht vorhanden ist, steigt die Inhibierung des Valinylsuccinimids E verglichen mit (3*S*)-Methylsuccinimid U nur geringfügig an. Durch Hinzufügen der β -Phenylalanin-Einheit (Verbindung V) wurde eine weitere Steigerung der Inhibierung um 15 % beobachtet und ließ sich zurück führen auf die Erhöhung der Bindungsaffinität durch Ausbildung von H-Brücken. Des Weiteren dient die β -Aminosäure als Abstandhalter zwischen den Amid-Bindungen und sichert so eine effektive H-Brückenbindungen zur Carbonylgruppe des Gly166(β) im Enzym (Abbildung 5.6b). Die Anbringung der Endgruppe, der ungesättigten Fettsäure, zeigte nur eine schwache Interaktion mit Aminosäuren der α - und β -Untereinheiten, was sich in der geringfügig erhöhten Inhibierung des Enzyms widerspiegelte. Die Bedeutung des Fettsäurerestes wurde jedoch bei der Beurteilung der antibakteriellen Aktivität deutlich: lediglich das Moiramid B zeigte eine inhibierende Wirksamkeit im Gegensatz zu den Fragmenten T, U, E und V. Die Autoren interpretierten dies als Indiz, dass dem Fettsäure-Baustein die Aufgabe des Transports in die Bakterienzelle zuteilwird.

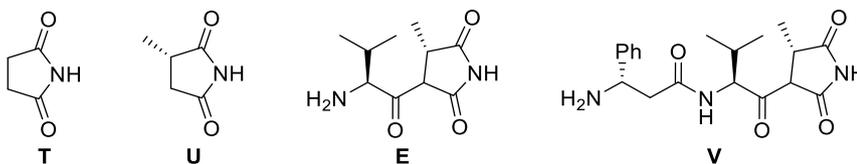


Abbildung 5.7: Fragmente des Moiramids B zur Untersuchung der Inhibierung der Carboxyltransferase^[82]

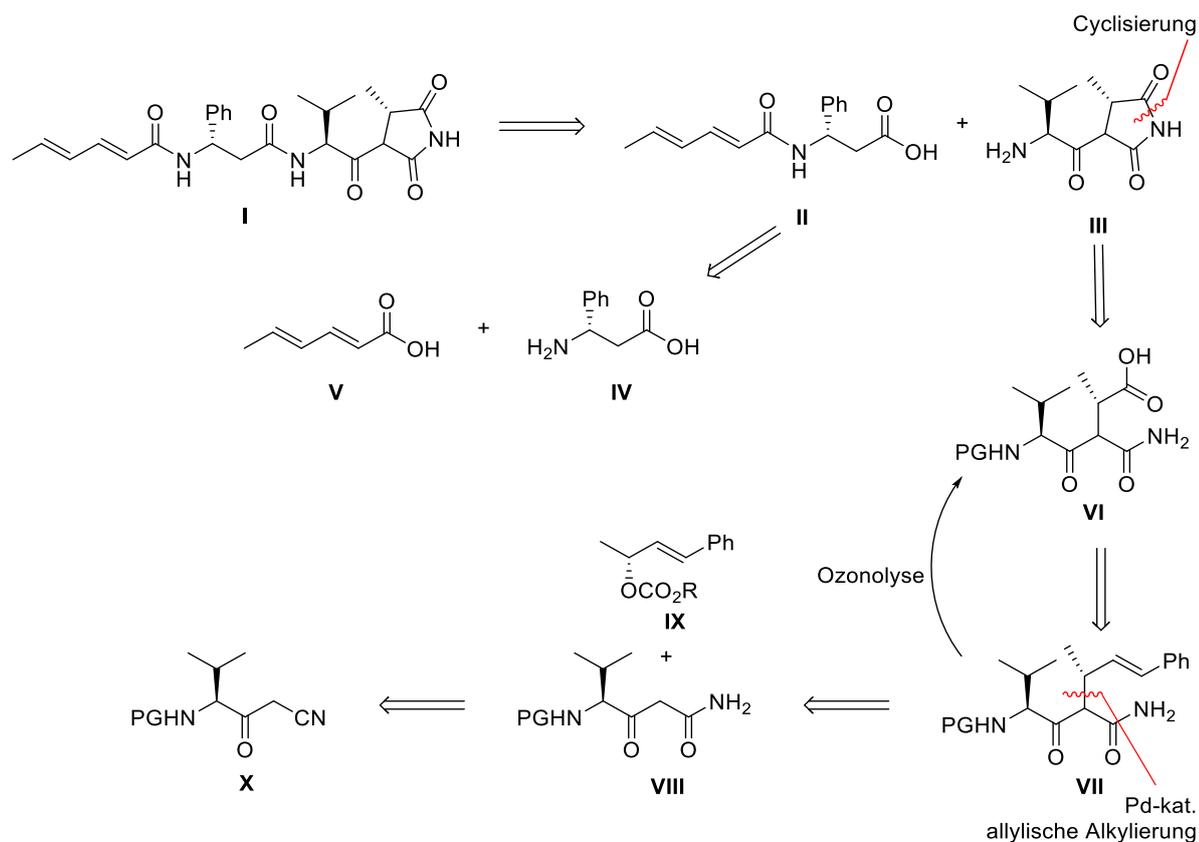
6 Experimentelle Ergebnisse

Die Succinimid-Kopfgruppe der beiden Wirkstoffe Andrimid und Moiramid B ist entscheidend für die Inhibierung der bakteriellen Fettsäuresynthese. Bisher untersuchte Modifikationen dieser Einheit werden nur in seltenen Fällen toleriert und resultieren in deutlich verringerter biologischer Aktivität. Da diese unveränderte Kopfgruppe für die besten Resultate bezüglich der antibakteriellen Wirkung verantwortlich ist, war das Ziel des zweiten Teils dieser Arbeit die Entwicklung einer Syntheseroute, die diesen Baustein in wenigen Schritten mit hoher Selektivität aufbaut. Prinzipiell handelt es sich hierbei um das Aufbauprinzip nach Komura, jedoch mit verbesserter Stereoselektivität dank der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung als Schlüsselschritt. Der Vorteil gegenüber der Substitutionsreaktion mit (S)-2-Brompropansäureestern (Vgl. Schema 5.2) sollte durch die Einführung der chiralen Methylgruppe ohne Epimerisierung gegeben sein.

6.1 Retrosynthese

Retrosynthetisch betrachtet ließ sich das Moiramid B in drei (bis vier) Bausteine gliedern: einer mehrfach ungesättigten Fettsäure **V**, der Aminosäure L- β -Phenylalanin **IV** und der Valinyl-Succinimid-Einheit **III**. Letztere ist das synthetisch interessante Strukturelement, da es unter anderem die entscheidende Rolle für die antibakterielle Aktivität spielt. In der Literatur wurde diese Komponente weiter gesplittet in Valin- und Succinimid-Teil,^[82,100,101] in dieser Arbeit wurde **III** als eine Einheit betrachtet, bedingt durch die retrosynthetische Planung: Die Synthese des Valinylsuccinimids **III** sollte durch intramolekulare Cyclisierung des freien Amids **VI** durch Aktivieren der α -chiralen Säure gelingen. Durch Ozonolyse mit oxidativer Aufarbeitung sollte die Säure **VI** gebildet werden, wobei die zu ozonolysierende Doppelbindung der Verbindung **VII** mittels allylischer Alkylierung des β -Ketoamids **VIII** mit Allylcarbonat **IX** eingeführt werden könnte. Durch die hohe funktionale Dichte ist in den beiden Teilschritten erwartungsgemäß eine genaue Abstimmung der Reaktionsbedingungen zu beachten, um alternative Reaktionswege oder Nebenreaktionen zu vermeiden. Das benötigte β -Ketoamid **VIII** wiederum sollte durch Reduktion des entsprechenden Valinyl- β -Ketonitrils **X** erhalten werden, welches sich aus *N*-geschütztem Valin herstellen lassen sollte.

Schema 6.1: Retrosynthetische Betrachtung von Moiramid B.



6.2 Synthese der Valinyl-Succinimid-Einheit III

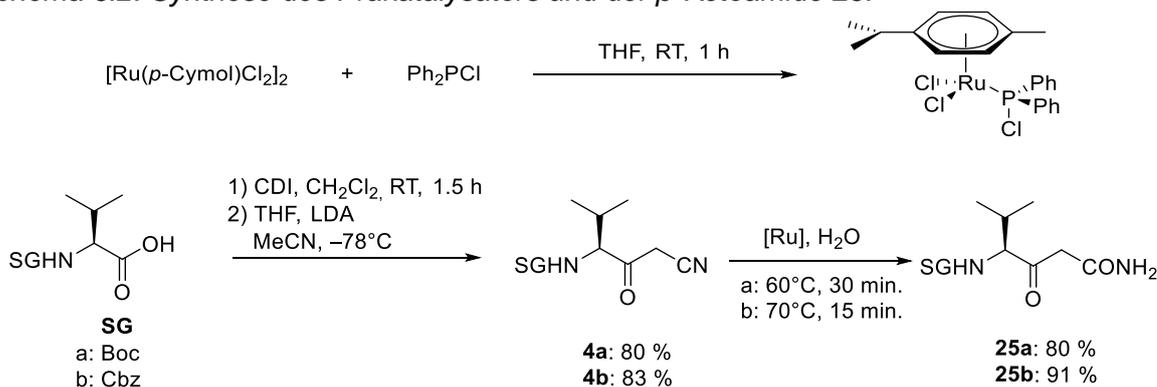
Ausgehend von der Vorstufe **VIII** wurde die Syntheseroute der Valinyl-Succinimid-Einheit **III** in die beiden Schlüsselschritte Palladium-katalysierte allylische Alkylierung und Ozonolyse des Olefins **VII** unterteilt und sollen im Folgenden ausgeführt werden.

6.2.1 Synthese des β -Ketoamids **VIII**

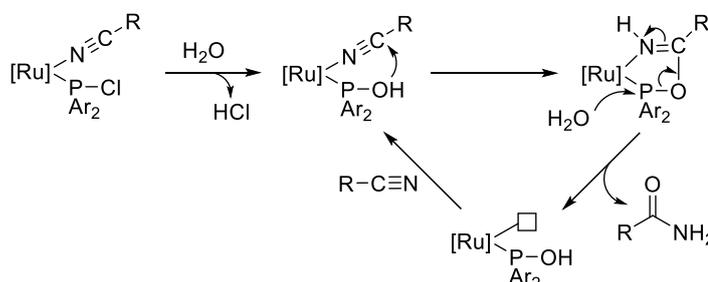
Die Synthese der für die Palladium-katalysierte allylische Substitution benötigten Nucleophile, die β -Ketoamide **25**, erfolgte durch Umsetzung des jeweiligen aktivierten *N*-geschützten Valins mit deprotoniertem Acetonitril zu β -Ketonitrilen **4** (Vgl. Teil I, Kapitel 3.2). Diese wurden durch milde Hydratisierung nach Cadierno *et al.* mit Hilfe eines Ruthenium-Komplexes in Wasser zu den β -Ketoamiden **25** transformiert (Schema 6.2).^[102] Der verwendete Ruthenium-Präkatalysator ließ sich durch die Umsetzung des geläufigen $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ mit zwei Äquivalenten Chlordiphenylphosphan herstellen und wurde anschließend durch die Reaktion in Wasser zur aktiven Form hydrolysiert. Die Arbeitsgruppe um Cadierno erzielte bei der Synthese des Katalysators und der anschließenden Umwandlung der β -Ketonitrile zu Amiden mit dem fluorierten Liganden $(4\text{-F-Ph})_2\text{PCI}$ die besten Ergebnisse. Aber auch die Liganden mit den Arylresten Ph, 4-Me-Ph und 4-Et-Ph zeigten Resultate vergleichbarer Größenordnung auf. Bei der Umsetzung der β -Ketoamide **25** war eine Temperatur von mindestens 60 °C entscheidend für die

Reaktion. Die Art der Schutzgruppe hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis, Cbz sowie Boc führten gleichermaßen zum Ziel. Der von Cadierno und Mitarbeitern vorgeschlagene Mechanismus beruht auf dem von Parkins^[103] postulierten Reaktionsweg für die Hydratisierung eines Pt-Komplexes mit Me₂POH als Liganden sowie deren DFT-Berechnungen (Schema 3.4). Die Hydroxygruppe des Liganden addiert hierbei an den Carbonyl-Kohlenstoff des Nitrils, welches an Ruthenium koordiniert vorliegt. Der resultierende fünfgliedrige Metallacyclus wird anschließend hydrolysiert unter Dissoziation des gebildeten Amids.

Schema 6.2: Synthese des Präkatalysators und der β -Ketoamide **25**.



Schema 6.3: Vorgeschlagener Katalysezyklus der Nitril-Amid-Transformation.



6.2.2 Schlüsselschritt: Pd-katalysierte Allylierung

Die Pd-katalysierte allylische Substitution der α' -Position des β -Ketoamids **25** stellt den Schlüsselschritt dieses Synthesekonzeptes dar und sollte aufbauend auf den bisherigen Erkenntnissen über das Zink-chelatisierte Enolat (Vgl. Teil I, Kap. 2.1 und 3.4) erfolgen (Tabelle 6.1). Da die pK_S -Werte der Protonen der Amid- und Carbamat-Gruppe vergleichbar sind, wurden die Basenäquivalente um eins erhöht, sodass eine vollständige Deprotonierung und die Ausbildung des Zn-chelatisierten Komplexes gewährleistet werden konnte. Unter diesen Bedingungen gelang die Reaktion lediglich mit dem *N*-Boc-geschützten Derivat **25a**, wobei die Ergebnisse nicht zuverlässig reproduzierbar waren (Eintrag 1). Als Nebenprodukt wurde das doppelt allylierte Derivat erhalten, da neben der α' -Position das freie Amid alkyliert wurde. Das β -Ketoamid **25b** mit Cbz-Schutzgruppe hingegen zeigte keine Umsetzung (Eintrag 2), sodass die Edukte reisoliert werden konnten. Die Problematik der Reproduzierbarkeit könnte auf die Inaktivierung des Katalysators zurück zu führen sein, bedingt durch die Chelatisierung des

dreifach deprotonierten Enolates. Da es sich bei der α' -Position um die acideste Stelle des Moleküls handelt, war es denkbar, dass die Palladium-katalysierte allylische Substitution auch unchelatisiert und nach selektiver Deprotonierung abläuft, vergleichbar mit dem Carbanion des Malonsäureesters in Form eines stabilisiertes Nucleophils. Die pK_s -Werte der drei abgebildeten Verbindungen dienen zur Orientierung als Vertreter für die acidesten Positionen der β -Ketoamide **25** (Abbildung 6.1).^[104,105] Durch den Unterschied von etwa 6-7 Einheiten konnte davon ausgegangen werden, dass eine selektive Deprotonierung in α' -Position möglich ist. Die Stereochemie der neu geknüpften Position war nicht entscheidend für die folgenden Reaktionen, sodass die Fixierung der Geometrie in Form des Zinkenolates nicht zwingend erforderlich war. Mit einem Äquivalent an Base bezogen auf das β -Ketoamid **25** wurde in beiden Fällen lediglich mäßige Ausbeuten des allylierten Derivates **26** erhalten (Einträge 3, 4). Durch die Verwendung eines leichten Unterschusses an Base (Eintrag 5), konnte die Ausbeute auf einen akzeptablen Wert erhöht werden.

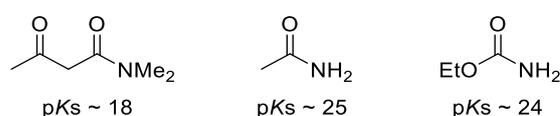
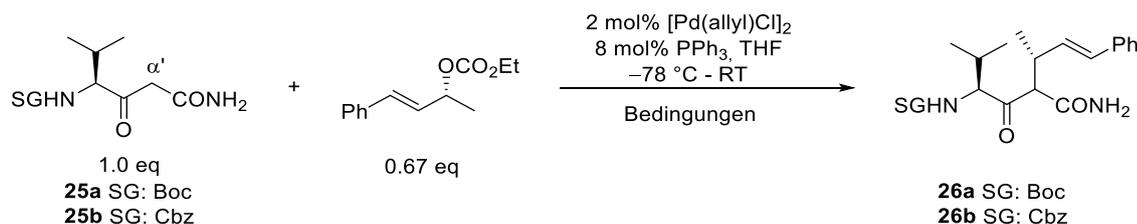


Abbildung 6.1: pK_s -Werte nach Bordwell in DMSO.^[104,105]

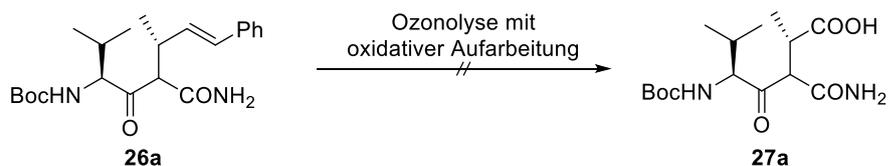
Tabelle 6.1: Optimierungsversuche zur allylischen Alkylierung der β -Ketoamide **25**.



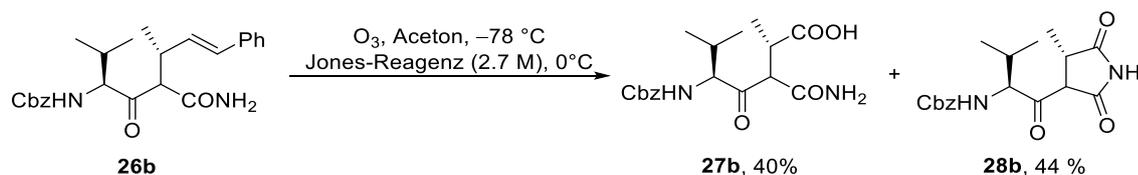
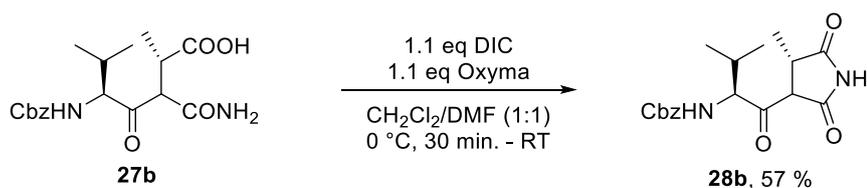
#	Edukt	SG	Bedingungen	Ausbeute
1	25a	Boc	1.3 eq ZnCl ₂ , 3.5 eq LHMDS	67 %
2	25b	Cbz	1.3 eq ZnCl ₂ , 3.5 eq LHMDS	---
3	25a	Boc	1.0 eq LHMDS	46 %
4	25b	Cbz	1.0 eq LHMDS	44 %
5	25b	Cbz	0.95 eq LHMDS	68 %

6.2.3 Transformation der Doppelbindung zur Carbonylverbindung

Die Ozonolyse ist eine bewährte Methode um Doppelbindungen effizient und sauber zu spalten und diese in Carbonylverbindungen, Alkohole oder ähnliches zu transformieren.^[106] Ist die Säure als Zielfunktion gewünscht, stellen Wasserstoffperoxid, Permanganat und Chrom-Reagenzien in Kombination mit der Ozonolyse häufig verwendete Oxidationsmittel dar. Die Ozonolyse mit anschließender Oxidation der allylierten β -Ketoamide **26** erwies sich aufgrund der hohen Dichte an Funktionalitäten als kritischer Schritt.

Schema 6.4: Geplante Ozonolyse zur Säure **27a**.

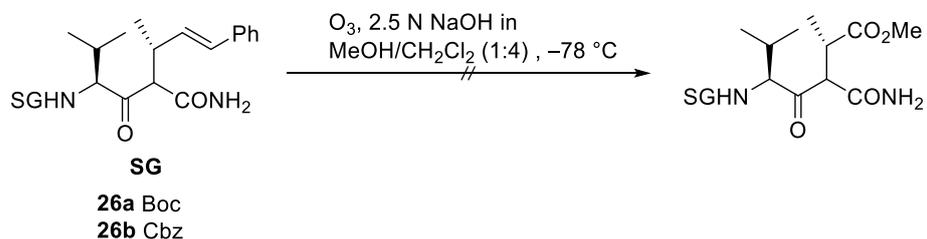
Erste Versuche zur Ozonolyse mit anschließender Oxidation zur entsprechenden Säure wurden mit der Boc-geschützten Verbindung **26a** durchgeführt (Schema 6.4). Hierzu wurden unterschiedliche Reaktionsprotokolle untersucht, wie z.B. die reduktive Aufarbeitung mit PPh_3 mit anschließender Oxidation unter den milden Bedingungen der Pinnick-Reaktion nach der Vorschrift von Mulzer *et al.*^[107] Die Untersuchung des Rohproduktes mittels Roh-NMR und LCMS zeigte die vollständige Umsetzung des Startmaterials. Das gewünschte Produkt oder definierte Nebenprodukte konnten jedoch nicht identifiziert werden und auch nach säulenchromatographischer Reinigung konnte keine definierte Verbindung isoliert werden. Ähnliche Ergebnisse wurden mit H_2O_2 als Oxidationsmittel erzielt. Lediglich nach der Eintopfsequenz, in der das Jones-Reagenz direkt nach Auftauen des ozonolysierten Reaktionsgemisches zugegeben wurde, konnten Spuren der gewünschten Säure **27a** gefunden. Zusätzlich bildeten sich das Succinimid-Derivat und Dehydro- γ -Lacton in geringen Mengen als Nebenprodukte. Die Kombination aus Ozonolyse und Jones-Oxidation ist eine in der Literatur häufig verwendete Eintopfsequenz zur Synthese von Säuren aus Olefinen.^[108,109] Üblicherweise ist diese auch für Boc-Schutzgruppen geeignet, jedoch könnten in diesem Fall die sauren Bedingungen der Jones-Oxidation zu einer Boc-Abspaltung führen. Daher wurde das Cbz-geschützte Derivat **26b** ebenfalls dieser Reaktionsabfolge unterzogen. Tatsächlich wurde mit dem Cbz-Gegenstück **26b** die Säure **27b** in einer moderaten Ausbeute erhalten sowie etwa 44 % des Succinimid-Derivates **28b** (Schema 6.5). Im Folgenden wurden Optimierungsversuche der Reaktionsbedingungen für die Ozonolyse durchgeführt. Meckler und Mitarbeiter konnten ihre Ergebnisse bei der Ozonolyse einer Vorstufe des 24-(S)-Hydroxyvitamins D_2 durch die Zugabe von jeweils einem Äquivalent an NaOAc und HOAc in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3:1) verbessern.^[110] Vermutet wurde, dass es sich um einen Ozon-stabilisierenden Salzeffekt oder die Wirkung als pH-Puffer handelte. Die Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf die Transformation des Eduktes **26b** war nicht erfolgreich, es konnte kein (Zersetzungs-)Produkt isoliert werden. Grund hierfür ist vermutlich die Kombination mit der anschließenden Jones-Oxidation des vom Lösungsmittel befreiten Rohproduktes. Da die Reaktionsgeschwindigkeit der Jones-Oxidation pH-abhängig ist, wirkten sich Rückstände des Puffersystems vermutlich nachteilig auf die Reaktion aus. Des Weiteren wurde die „Reduktive Ozonolyse“ nach Dussault *et al.*^[111] mit anschließender Jones-Oxidation angewendet. Hierbei sollten *N*-Oxide wie NMO direkt zur Bildung des Aldehyds führen, indem das kurzlebige Carbonyloxid-Intermediat abgefangen wurde. Aber auch hier konnten weder die gewünschte Säure **27b** noch andere identifizierbare Verbindungen isoliert werden. Für die Cyclisierung der freien Säure **27b** zum Succinimid **28b** wurden gezielt neutrale Bedingungen gewählt, um eine Enolisierung und die daraus resultierende mögliche Nebenreaktion zum Dehydro- γ -Lacton zu vermeiden (Schema 6.6).

Schema 6.5: Ozonolyse und Jones-Oxidation zur Säure **27b**.Schema 6.6: Aktivierung der Säure **27b** und intramolekulare Cyclisierung zum Succinimid **28b**.

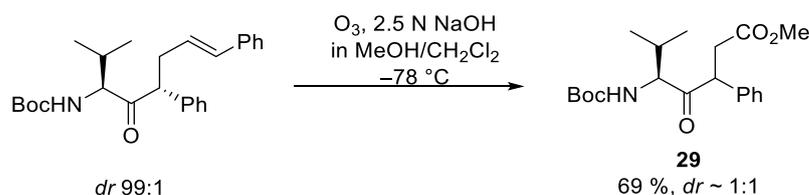
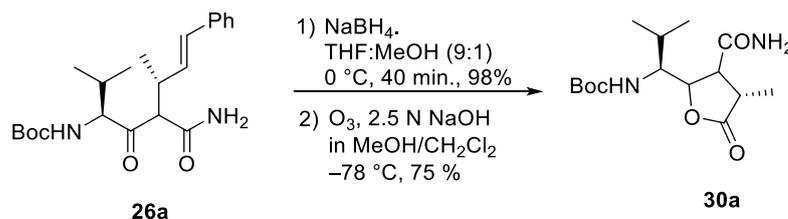
Aufgrund der geringen Ausbeuten und um den zusätzlichen Aktivierungsschritt zu vermeiden, wurde alternativ versucht direkt zum entsprechenden Methylester zu gelangen. Eine Möglichkeit stellte die Ozonolyse nach der Methode von Marshall und Garofalo in methanolischer NaOH- CH_2Cl_2 -Lösung dar (Schema 6.7A).^[112] Dieser Methylester sollte anschließend ähnlich wie bei Komura zum Succinimid cyclisiert werden (Vgl. Schema 5.2). Beide Ausgangsverbindungen **26a** und **26b** wurden unter diesen Bedingungen vollständig zersetzt, was vermutlich auf die basischen Konditionen zurückzuführen ist. Die Reaktionsbedingungen wurden teilweise an einem allylierten Benzylketonderivat zum Methylester **29** erfolgreich durchgeführt (Schema 6.7B). Durch die basischen Reaktionsbedingungen unterlag die α' -Position einer vollständigen Racemisierung. Abgeleitet von diesen Erkenntnissen könnte die Enolisierung der zu ozonysierenden Verbindung **26b** ein Problem darstellen. Prinzipiell standen zwei Optionen zur Verfügung um die Ausbildung der Enolform zu unterdrücken: Die Schützung des Ketons, z.B. als cyclisches Ketal, oder die Reduktion zum Alkohol. Ersteres ließ sich unter verschiedenen Reaktionsbedingungen wahrscheinlich aufgrund der Sterik nicht realisieren. Die Reduktion und anschließende Ozonolyse des Alkohols lieferte unter Garofalos Bedingungen erwartungsgemäß das γ -Lactonderivat **30a** in guter Ausbeute (Schema 6.7C). Prinzipiell sollte die Schützung des Alkohols schließlich die Bildung des α -chiralen Esters mit der Garofalo-Methode ermöglichen, jedoch würde sich die Anzahl der Syntheseschritte auf diesem Weg um mindestens vier Stufen (Reduktion, Anbringung der Schutzgruppe, Entschützung und Oxidation) erhöhen und wäre keineswegs mehr effizient.

Schema 6.7: Ozonolysebedingungen von Marshall und Garofalo.

A: Gewünschte Route zum Zielmolekül

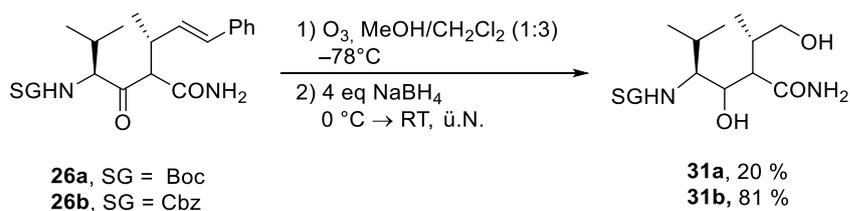


B: Testreaktion der Ozonolyse-Bedingungen

C. Ozonolyse des reduzierten Ketons **26a**

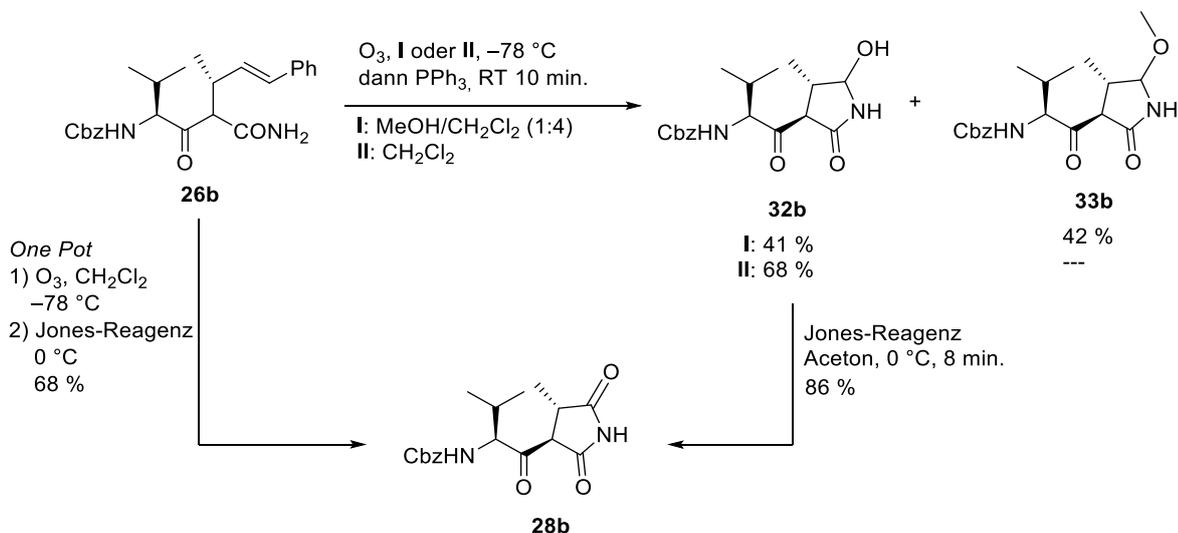
Um die Reaktionssequenz möglichst effizient zu halten, wurden erneut die Ozonolyse-Oxidationsbedingungen der entsprechenden Ketone **26** untersucht. Um auszuschließen, dass die Ozonolyse des Ketons **26** den kritischen Schritt darstellte, wurde nach Ozonolyse reduktiv mit NaBH_4 aufgearbeitet (Schema 6.8). Wieder wurde deutlich, dass die Cbz- der Boc-Schutzgruppe überlegen war, da das Derivat **26b** deutlich bessere Ergebnisse erzielte. Die lange Reduktionszeit zum Diol ist durch die Bildung eines cyclischen Halbacetal-Intermediates zu erklären. Die im Vergleich zu den bisherigen Ergebnissen hervorragende Ausbeute der Cbz-geschützten Verbindung **26b**, zeigte auf, dass die Ozonolyse des Olefins nicht ausschlaggebend für die unbefriedigenden Resultate war. Im Umkehrschluss musste die Aufarbeitung und/oder die Oxidation für die mangelhaften Ausbeuten verantwortlich sein. Im Folgenden sollten nun beide Schritte, Ozonolyse sowie Oxidation, getrennt betrachtet werden, statt wie bisher in einer Eintopfsequenz.

Schema 6.8: Reduktive Aufarbeitung nach der Ozonolyse.



Da das Derivat **26b** mit Cbz-Schutzgruppe insgesamt bessere Ergebnisse lieferte, wurden die weiteren Untersuchungen auf diese Verbindung beschränkt. Die Ozonolyse sollte auf der Stufe des Aldehyds abgefangen werden, auch auf die Gefahr hin, dass eine Racemisierung der α -ständigen Methylgruppe stattfinden könnte. Aus Gründen der Löslichkeit wurde die Ozonolyse zunächst in einem CH_2Cl_2 -MeOH-Gemisch durchgeführt und durch Zugabe von PPh_3 zum Aldehyd aufgearbeitet (Schema 6.9). Nach säulenchromatographischer Reinigung (mobile Phase: CH_2Cl_2 -MeOH) wurden zwei Verbindungen isoliert; der gewünschte Aldehyd, der idealerweise bereits als cyclisches Halbaminal **32b** vorlag, sowie das cyclische O-methylierte Halbaminal **33b**. Im Gegensatz zum Halbaminal **32b** lag das methylierte Derivat **33b** nahezu als 1:1 Diastereomeren-Gemisch vor (Schema 6.9). Geschützt durch die Halbaminalbildung war zudem keine Racemisierung der α -ständigen Methylgruppe zu erwarten. Die Bildung des Nebenproduktes könnte als Folgereaktion des Halbaminals **32b** mit Methanol erklärt werden.^[113,114] In einer Testreaktion wurde das methylierte Halbaminal **33b** unter Jones-Bedingungen umgesetzt, jedoch konnte kein definiertes Produkt isoliert werden. Durch Vermeiden von Methanol als Lösungsmittel sollte die Bildung des methylierten Produktes umgangen werden, sodass durch die Verwendung von reinem CH_2Cl_2 als Lösungsmittel für die Ozonolyse in Kombination mit der Aufreinigung mittels Umkehrphasen-Säulenchromatographie (mobile Phase: $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) das gewünschte Halbaminal **32b** schließlich mit guter Ausbeute erhalten wurde. Wichtig für die Ozonolyse zum Aldehyd war zudem, die Reaktion weitestgehend wasserfrei durchzuführen, da sich sonst die zuvor angestrebte Säure **27b** als Nebenprodukt bildete.

Schema 6.9: Ozonolyse des allylierten β -Ketoamids **26b**.



Schließlich erfolgte die Oxidation zum Succinimid-Derivat **28b** sauber mittels Jones-Reagenz. In CDCl_3 lag die Verbindung als *trans*:*enol*:*cis*-Gemisch vor im Verhältnis von 79:19:2. Die Enolform ließ sich gut anhand des 5* Signals identifizieren, da dieses als sauberes Quartett im $^1\text{H-NMR}$ vorlag (Abbildung 6.2). Außerdem wurde bis auf die Kopplung des 5*-Signals zur 7*-Methylgruppe im HH-Cosy keine weitere Kopplung beobachtet. Dies stellte ein weiteres Indiz dafür dar, dass es sich um die Enolform **28b*** handelte und somit kein 3*-H vorhanden sein konnte. Die Hydrierung zum Entfernen der Cbz-Schutzgruppe wurde in einem Gemisch

aus MeOH und 2 N HCl durchgeführt, um das Amin direkt als Hydrochlorid-Salz abzufangen. Eine leichte Verunreinigung durch das entstandene Triphenylphosphinoxid (Ph₃PO) konnte trotz Säulenchromatographie weder auf der Stufe des Halbaminals noch auf der des Succinimids vollständig abgetrennt werden. Erst durch das Waschen des freienamins mit Et₂O gelang dessen Entfernung.

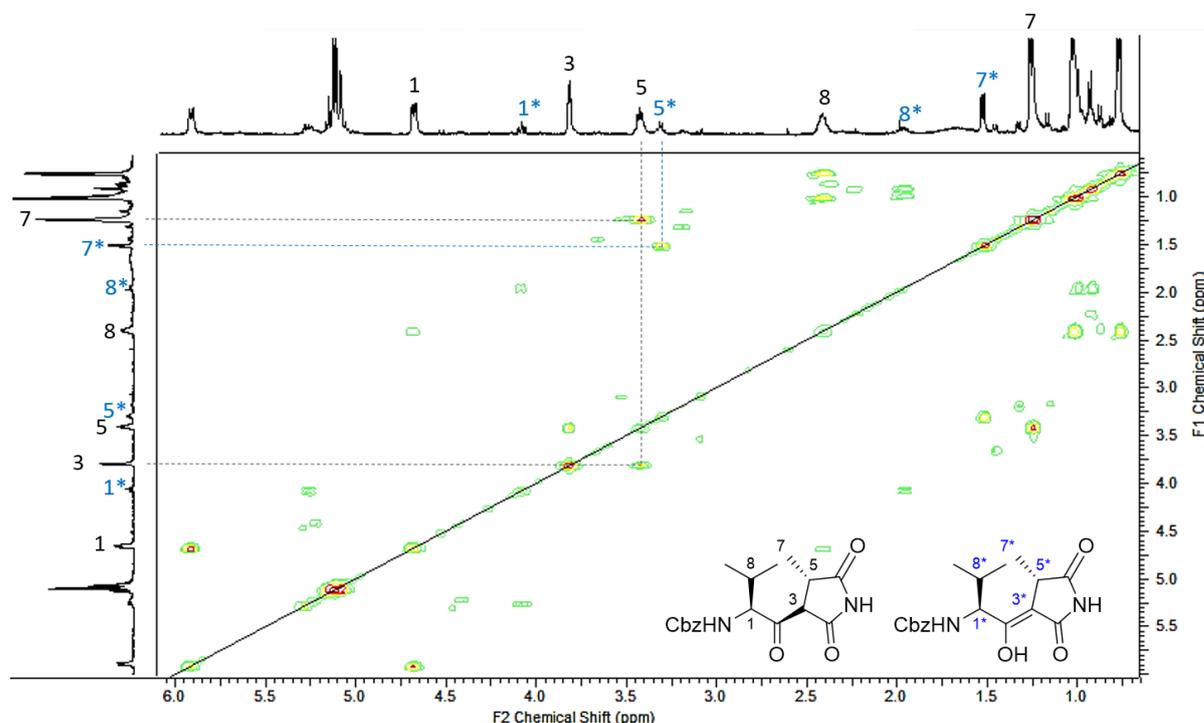
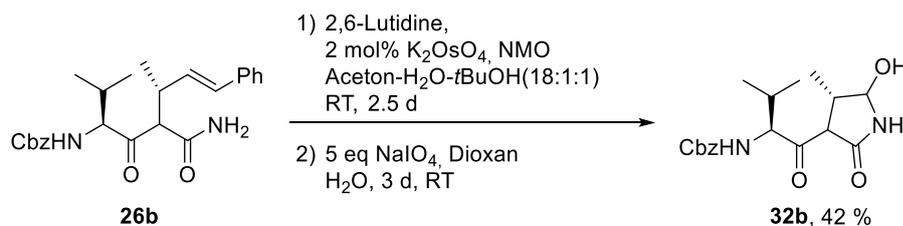


Abbildung 6.2: HH-Cosy zur Bestimmung der cis- bzw. Enol-form.

Bekanntermaßen sollte das gleiche Zwischenprodukt **32b** mittels Dihydroxylierung und anschließender Glykolspaltung zugänglich sein. Dieser Reaktionsweg stellte jedoch keine Alternative dar aufgrund der langen Reaktionszeiten und der vergleichsweise moderaten Ausbeute (Schema 6.10). Das durch die OsO₄-vermittelte Dihydroxylierung erhaltene Diol, lag überwiegend in Form des Halbketals vor, sodass die Spaltung zum Aldehyd bzw. Halbaminial **32b** bedingt durch die Gleichgewichtslage drei Tage benötigte für einen nahezu vollständigen Umsatz des Zwischenproduktes. Die Reaktionskontrolle mittels LC-MS zeigte zudem die Bildung von Nebenprodukten wie α -Hydroxyketonen sowie dem 1,2-Diketon.

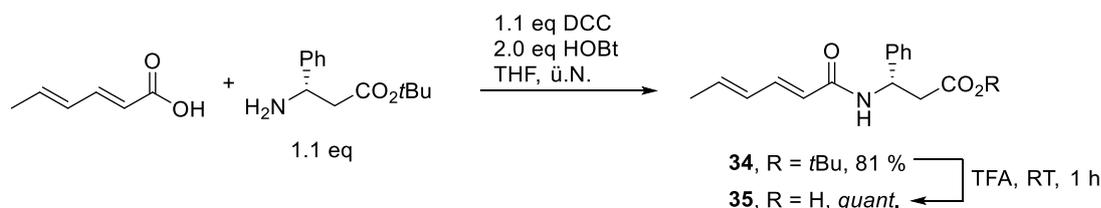
Schema 6.10: Dihydroxylierung des allylierten β -Ketoamids zum Diol mit anschließender Glykolspaltung.



6.3 Synthese des Bausteins II und Knüpfung zum Moiramid B

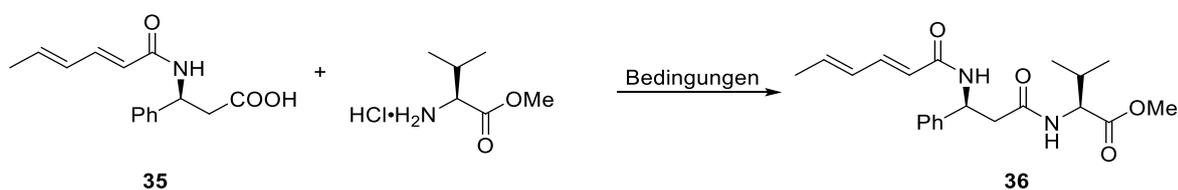
Der Baustein **36** des Moiramids B wurde analog zu Literatursynthese unter Steglich-Bedingungen der Hexadiensäure mit β -Phenylalanin-*tert*-butylester geknüpft (Schema 6.11). Mit Hilfe von TFA wurde der erhaltene Ester **34** in die freie Säure **35** überführt.

Schema 6.11: Synthese des Bausteins **35**.



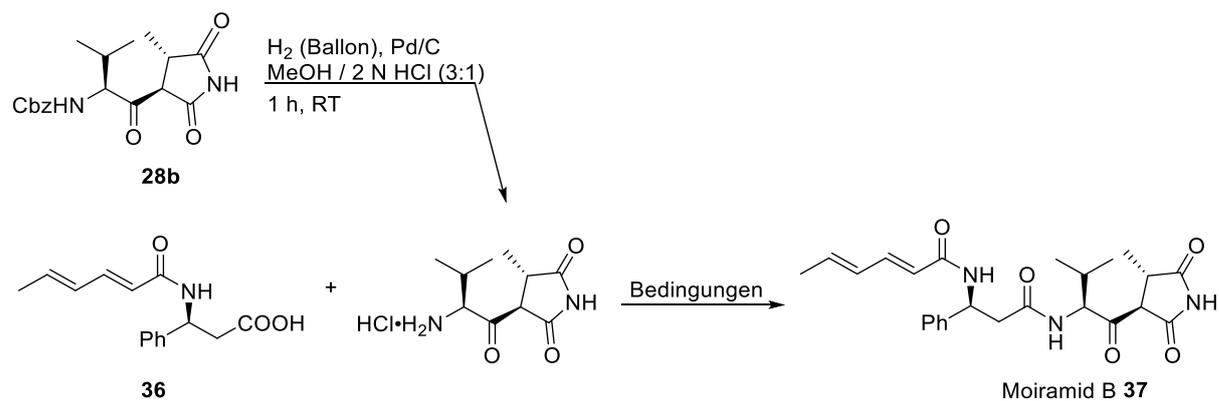
In der Literatur wurde der letzte Knüpfungsschritt zum Moiramid B unter verschiedenen Bedingungen realisiert (Vgl Tabelle 5.1). Um auf mögliche Nebenreaktionen zu prüfen und um die Bedingungen zu vergleichen, wurden die folgenden Knüpfungsreaktionen zunächst stellvertretend mit dem Hydrochlorid des Valinmethylesters durchgeführt (Tabelle 6.2). Mit HATU (Eintrag 1) und EDC·HCl/HOBt (Eintrag 2) wurden vergleichbare moderate Ausbeuten erhalten, wohingegen mit EDC·HCl/Oxyma (Eintrag 3) ein deutlich besseres Ergebnis erzielt wurde.

Tabelle 6.2: Untersuchung der Knüpfungsbedingungen mit Valin-Methylester.



Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	1.2 eq Säure, 1.2 eq HATU, 2.5 eq DIEA, DMF	49 %
2	1.2 eq Säure, 1.2 eq EDC·HCl, 2.0 eq HOBt, 2 eq NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ /DMF (1:1)	58 %
3	1.05 eq Säure, 1.05 eq Oxyma, 1.0 eq DIEA, 1.05 eq EDC·HCl, CH ₂ Cl ₂ /DMF (1:1)	75 %

Diese vielversprechenden Ergebnisse mit Oxyma und EDC·HCl als Knüpfungsreagenzien konnten nicht auf die Reaktion mit dem Succinimid-Derivat übertragen werden (Tabelle 6.3; Eintrag 1). Die Erhöhung der Reagenzienäquivalente lieferte immerhin eine um die Hälfte verbesserte Ausbeute (Eintrag 2). Vergleichbar niedrige Ausbeuten wurden auch unter den Bedingungen nach Davies mit BOP bzw. mit dem heute gebräuchlicheren PyBOP erhalten (Einträge 3 und 4).^[96] Angelehnt an die Bedingungen des Patents^[99] der Bayer AG mit geringen Überschüssen an Reagenzien wurde eine vergleichbare Ausbeute wie in Eintrag 2 erhalten, was jedoch nur etwa der Hälfte der in der Literatur erzielten Werte entspricht (Eintrag 4).

Tabelle 6.3: Knüpfungsbedingungen zum **Moiramid B**.

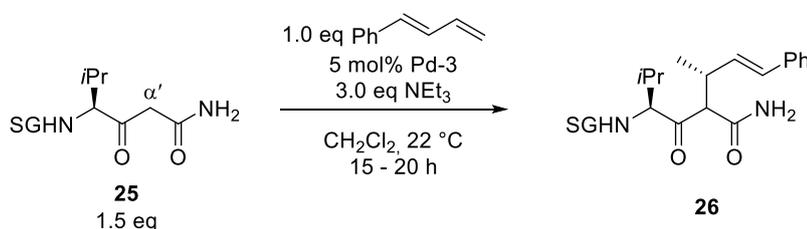
#	Bedingungen	Ausbeute
1	1.1 eq Säure, 1.1 eq Oxyma, 1.1 eq EDC·HCl, 1.0 eq DIEA DMF:CH ₂ Cl ₂ (1:1)	20 %
2	1.3 eq Säure, 1.4 eq Oxyma, 1.4 eq EDC·HCl, 1.0 eq DIEA, DMF:CH ₂ Cl ₂ (1:1)	30 %
3	1.1 eq Säure, 1.1 eq BOP, 3.6 eq DMAP	17 %
4	1.0 eq PyBOP, 4.0 eq DMAP, CH ₂ Cl ₂ :DMF (1:1)	19 %
5 ^a	1.1 eq Säure, 1.4 eq EDC·HCl, 3.0 eq HOBt, 2.5 eq NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ :DMF (2:1)	26 %

^a Angelehnt an Patent von Bayer Health Care^[99]

6.4 Diskussion der Ergebnisse

Die für die antibiotische Wirkung entscheidende (4S)-Methylgruppe konnte mit Hilfe der Palladium-katalysierten Allylierung selektiv in α' -Position des β -Ketoesters **25b** geknüpft werden. Die Ozonolyse mit anschließender Oxidation ermöglichte nach Optimierung der Reaktionsbedingungen schließlich die Transformation zum entsprechenden Valinylsuccinimid in wenigen Schritten. Die Darlegung in dieser Arbeit, dass diese Reaktionssequenz grundsätzlich zielführend ist, lässt weitere Überlegungen zur Verbesserung zu. So bedarf beispielsweise die Palladium-katalysierte allylische Substitution noch weiterer Optimierungen, da sie nicht mit den gewohnten Ergebnissen mithalten konnte. Die enantioselektive Palladium-katalysierte Hydroalkylierung von 1,3-Dienen mit aktivierten Pronucleophilen nach Malcolmsen stellt eine vielversprechende Alternative dar (Teil I Kap 2.1.6).^[45] Die milden Bedingungen sollten die selektive Reaktion an der α' -Methylengruppe des β -Ketoamids **25** ermöglichen.

*Schema 6.12: Mögliche Alternativroute mit 1,3-Dienen zur Synthese des allylierten β -Ketoamids **26**.*



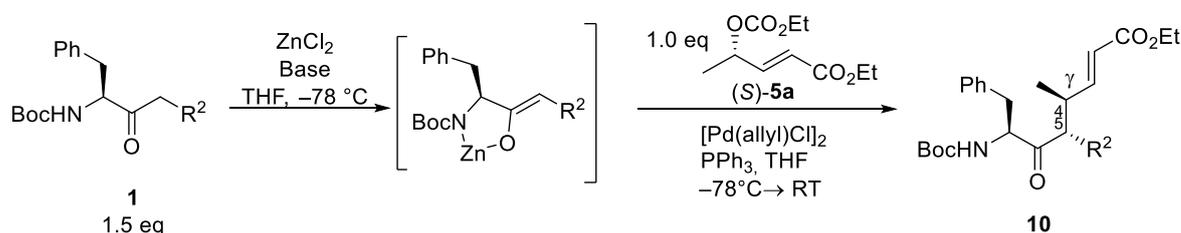
Des Weiteren stellte sich für die Weiterreaktion des allylierten Produktes heraus, dass die direkte Oxidation des Halbaminals gegenüber dem Zugang über die Säure den Vorteil bietet, dass keine weitere Aktivierung notwendig ist (Schema 6.5/Schema 6.9). H. Sano et al.^[115] verfolgten ebenfalls diese Ozonolyse-Jones-Oxidation-Route zur Synthese des Spirosuccinimid-Derivatives von (+)-Hydantocidin, wobei nach der Ozonolyse reduktiv mit NEt_3 aufgearbeitet wurde, um im nächsten Schritt das Halbacetal zum Succinimid zu oxidieren. Die Gesamtausbeute der beiden Schritte lag hier jedoch nur bei ca. 45 %. Übertragen auf den Succinimid-Baustein könnten unter diesen basischen Bedingungen Nebenreaktionen auftreten, wie beispielsweise die Cyclisierung zum Dehydro- γ -Lactol-Derivat. Zudem ist eine weitere Optimierung der Synthesesequenz in Hinblick auf die reduktive Aufarbeitung denkbar, indem Me_2S statt PPh_3 zum Einsatz kommt. Folglich sollte nicht nur das „Abfallprodukt“ DMSO sondern auch überschüssiges Me_2S leichter abtrennbar sein. Auch die Isolation des Halbaminals wäre überflüssig und nach Aufarbeitung und Entfernen des Lösungsmittels könnte die Jones-Oxidation direkt folgen.

7 Zusammenfassung und Ausblick

7.1 Zusammenfassung - Teil I

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung von Allylsubstraten substituiert mit elektronenziehender Gruppe (EWG) zur stereoselektiven Modifizierung von α -Aminoketonen. Diese Aminoketone wurden in Form Zink-chelatisierter Nucleophile in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution in vorangehenden Arbeiten der Arbeitsgruppe Kazmaier bereits erfolgreich eingesetzt. Basierend auf den etablierten Reaktionsbedingungen wurde die Palladium-katalysierte Allylierung zunächst anhand des Allylsubstrates (**S**)-**5a** mit Esterfunktionalität als EWG intensiv untersucht (Schema 7.1). Die Allylierung der α -Aminoketone mit $R_2 = \text{Ph}$ (z.B. **1a**) lieferte hervorragende Ergebnisse und verlief erwartungsgemäß unter der Bildung des γ -Substitutionsproduktes und unter Erhalt der Doppelbindungskonfiguration. Hingegen bedurften die alkylsubstituierten α -Aminoketone (z.B. **1b** $R_2 = \text{Ethyl}$) einer Optimierung der Reaktionsbedingungen, da hier die Basenäquivalente bzw. die Basenstärke erhöht werden musste, um gute Ausbeuten zu erzielen. Die vielversprechenden Resultate konnten auf Allylsubstrate mit anderen elektronenziehender Funktionalität übertragen werden. So erzielte die Reaktionen mit Ketonen als elektronenziehender Gruppe (EWG = COMe) vergleichbare Ausbeuten und Diastereoselektivitäten wie zuvor die Esterallylsubstrate (s. Beispiele **13a** und **13b** in Abbildung 7.1).

Schema 7.1: Matched-Fall der Pd.-kat. Allylierung der Aminoketone **1a** und **1b** mit Allylsubstrat (**S**)-**5a** (EWG = CO_2Et)



Edukt	R^2	Base	Produkt	Ausbeute	dr (5R)/(5S)
1a	Ph	LHMDS	(4S,5R)- 10a	90 %	94:6
1b	Me	LDA	(4S,5S)- 10c	79 %	3:97*

* Änderung der Konfiguration aufgrund der CIP-Regeln

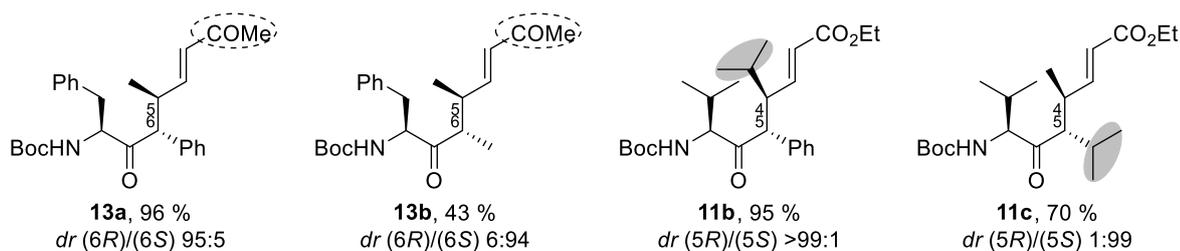
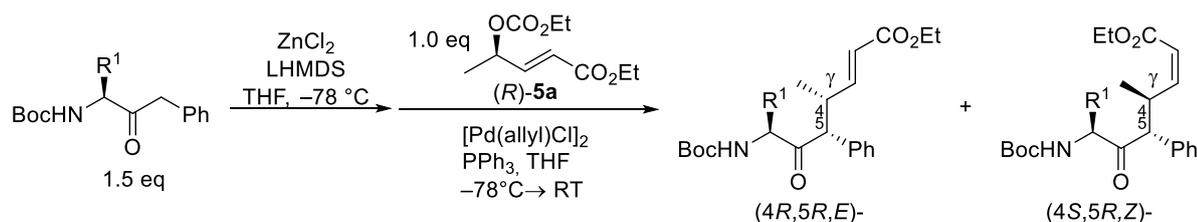


Abbildung 7.1: Beispiele für Allylierungsprodukte mit EWG = COMe oder mit sterisch anspruchsvollen Substituenten (EWG = CO₂Et).

Ergänzend hierzu wurde die Toleranz der Reaktion gegenüber sterisch anspruchsvolleren Substituenten analysiert (Abbildung 7.1). Ein deutlicher Zugewinn an Diastereoselektivität konnte realisiert werden durch die Einführung der *i*Pr-Einheit am Allylsubstrat bzw. Aminoketon, wie exemplarisch anhand der Allylierungsprodukte **11b** und **11c** dargestellt. In beiden Fällen bildete sich nahezu ausschließlich ein einziges Diastereomer ohne Einbuße der Ausbeute.

Darauf aufbauend wurde der *Mismatched*-Fall anhand des (*R*)-konfigurierten Allylsubstrates **5a** näher betrachtet (Schema 7.2). Dieser äußerte sich im Auftreten von *E/Z*-Gemischen und/oder in schlechteren *dr*-Werten, aber dennoch hervorragenden Ausbeuten. Interessanterweise scheint die Seitenkette des Aminoketons einen Einfluss auf die Art der Isomerisierung auszuüben. Die Doppelbindungsisomerisierung zur (*Z*)-Konfiguration, die mit dem invertierten Stereozentrum der allylischen Methylgruppe einhergeht, wurde beispielsweise im Fall der sterisch anspruchsvollen *i*Pr-Seitenkette am Aminoketon **2a** beobachtet und resultiert in der Bildung des Nebendiastereomer (*4S,5R,Z*)-**11a**. Bei der Reaktion des Aminoketons **1a** mit kleinerer Benzyl-Seitenkette fiel hingegen bei der Bildung der Nebendiastereomere die Verminderung der Diastereoselektivität stärker ins Gewicht.

Schema 7.2: *Mismatched*-Fall der Pd.-kat. Allylierung der Aminoketone **1a** und **1b** mit Allylsubstrat (*R*)-**5a** (EWG = CO₂Et)



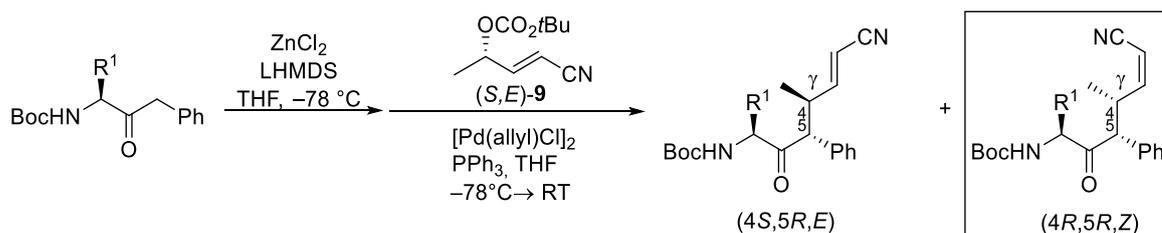
R ¹	Hauptprodukt	Ausbeute	<i>E/Z</i>	<i>dr</i> (5 <i>R</i> , <i>E</i>)/(5 <i>S</i> , <i>E</i>)
1a Bn	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> , <i>E</i>)- 10a	96 %	98:2	72:28
2a <i>i</i> Pr	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> , <i>E</i>)- 11a	91 %	80:20	98:2

Das interessante, abweichende Verhalten der Allylsubstrate **9** mit Nitrilfunktion als elektronenziehende Gruppe wurde nicht nur mit dem (*E*)-konfigurierten Allylsubstrat untersucht, sondern zusätzlich mit dem entsprechenden (*Z*)-Isomer. Die erhaltenen Ergebnisse ließen sich nicht ohne weiteres in die vorangehenden Ergebnisse einreihen (Schema 7.3). Grund hierfür ist die sp-Hybridisierung der CN-Funktionalität, die die schnelle π-σ-π-Isomerisierung des π-Allyl-Pd-

Komplexes ermöglichte und durchgehend in *E/Z*-Produktgemischen resultierte. Folglich bildeten sich jeweils vier Isomere, wobei in der Regel das (4*R*)-Derivat dominierte (eingerahmt in Schema 7.3). Zudem wies das Isomer mit (4*R*)-Konfiguration unabhängig von der Doppelbindungskonfiguration bessere *dr*-Werte als das (4*S*)-Isomer auf. Die Gesamtausbeuten sowie die Diastereoselektivitäten fielen sehr gut aus und bedingt durch die Isomerisierung des π -Allyl-Pd-Komplexes war eine Zuordnung des *Matched*- bzw. *Mismatched*-Falles nicht möglich.

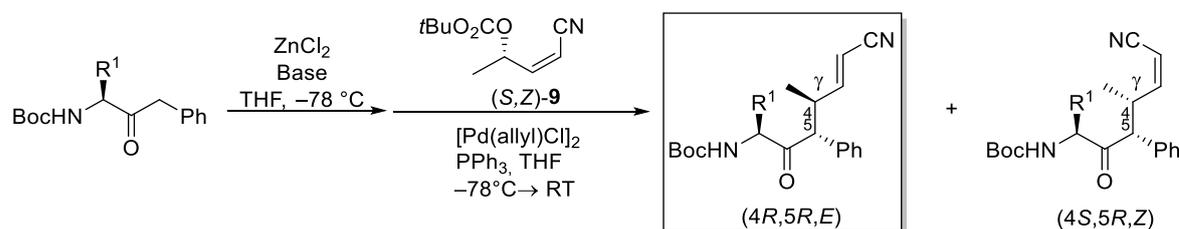
Schema 7.3: Vergleich der Ergebnisse der unterschiedlichen Doppelbindungskonfigurationen der Nitrilallylsubstrate **9**.

A. (*S,E*)-konfiguriertes Allylsubstrat mit EWG = CN



R^1	dominierendes Isomer	Ausbeute	<i>E/Z</i>	<i>dr</i> (5 <i>R</i> :5 <i>S</i>) (4 <i>S</i> , <i>E</i>) / (4 <i>R</i> , <i>Z</i>)
1a	Ph (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> , <i>Z</i>)- 16a	82 %	36:64	(85:15) / (95:5)
2a	iPr (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> , <i>Z</i>)- 17a	99 %	17:83	(88:12) / (95:5)

B. (*S,Z*)-konfiguriertes Allylsubstrat mit EWG = CN



R^1	dominierendes Isomer	Ausbeute	<i>E/Z</i>	<i>dr</i> (5 <i>R</i> :5 <i>S</i>) (4 <i>R</i> , <i>E</i>) / (4 <i>S</i> , <i>Z</i>)
1a	Ph (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> , <i>E</i>)- 16a	95 %	94:6	(98:2) / (n.b.)
2a	iPr (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> , <i>E</i>)- 17a	92 %	73:27	(99:1) / (98:2)

Desweiteren wurden erste Untersuchungen zu Palladium-katalysierten Allylierung von Amino-ketonen durchgeführt, die in α' -Position mit elektronenziehenden Gruppen substituiert sind (Abbildung 7.2). Die Reaktion zu den Produkten **18** und **19** aus chiraalem Allylsubstrat und β -Ketoester bzw. β -Ketonitril bedarf jedoch noch weiterer Optimierung. Unter den Standardbedingungen aus den vorherigen Allylierungen konnten zwar zum Teil gute Ausbeuten erzielt werden, diese waren jedoch entweder nicht zuverlässig reproduzierbar oder lieferten nur mäßige Ausbeuten.

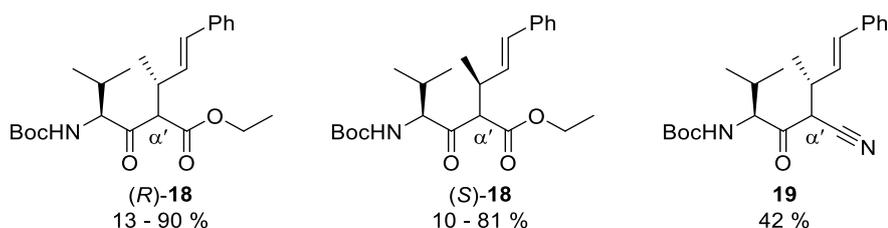
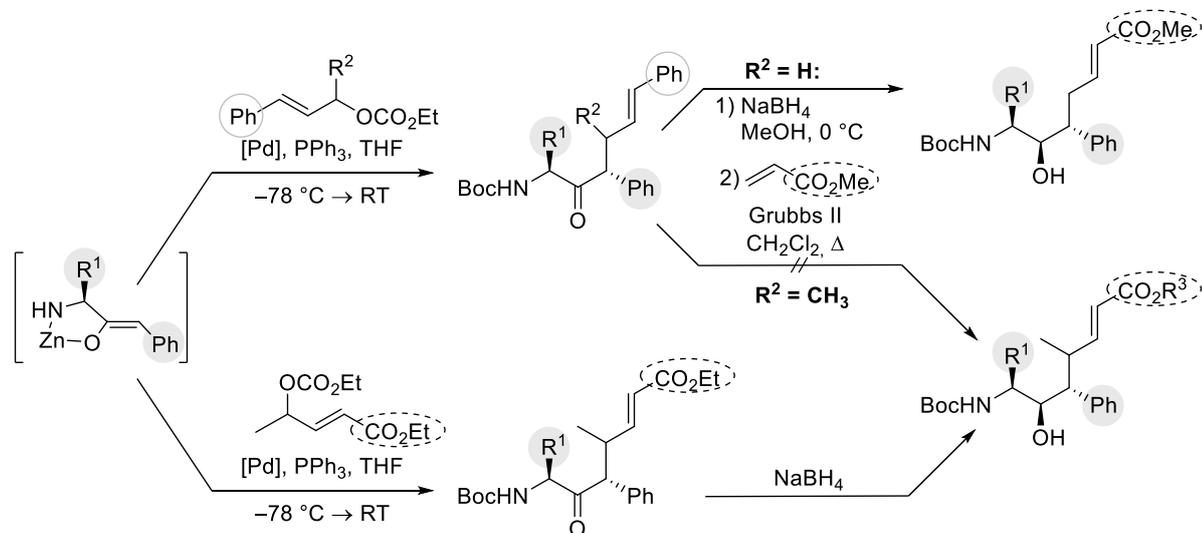


Abbildung 7.2: Allylierungsprodukte mit acider Knüpfungsposition α' .

Der enorme Vorteil der Allylierung mit elektronenziehender Funktion im Allylsubstrat bestand in der direkten Einführung des Michael-Akzeptor-Systems. Somit konnte das Substitutionsmuster der allylierten Ketone aus vorherigen Arbeiten, in der die elektronenziehende Gruppe mit Hilfe der Grubbs-Kreuzmetathese nachträglich eingeführt wurde, u.a. um die in Position R^2 methylierte Version ergänzt werden (Schema 7.4). Denn bisher scheiterte hier die Grubbs-Metathese bei Anwesenheit der zusätzlichen Methylgruppe in R^2 (Vgl. Schema 3.2^[59]). Hingegen ist bei der Pd.-kat. Allylierung ohne diesen zusätzlichen Substituenten R^2 wahrscheinlich mit der Michael-Addition als Konkurrenz zu rechnen^[42], daher ergänzen sich diese beiden Möglichkeiten hervorragend auch im Hinblick auf die weitere Umsetzung zu hochsubstituierten Piperidinderivaten.

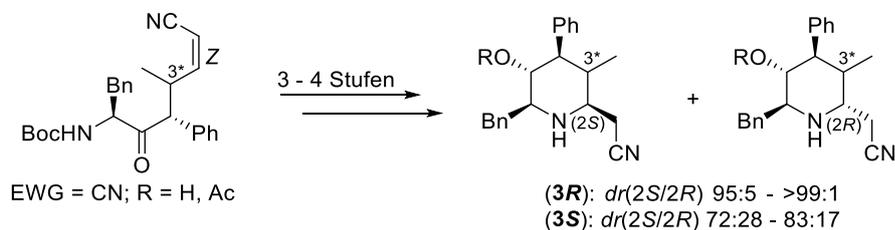
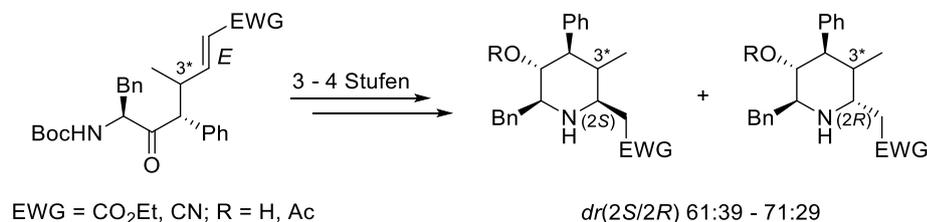
Schema 7.4: Vergleich der sich ergänzenden Syntheserouten zu den entsprechenden Substitutionsmustern.



Dank der Isomerisierung des Allylsubstrates mit Nitrilfunktion in der Palladium-katalysierten Alkylierung konnte der Einfluss der Doppelbindungskonfiguration und der Methylgruppe in C3 (Substituent R^2) auf das Cyclisierungsverhalten untersucht werden. Hierzu wurde die Keto-funktion mit Hilfe von NaBH_4 zum Alkohol reduziert. Die Schützung der erhaltenen Hydroxygruppe als Acetat ist optional und hat nur geringfügige Auswirkungen auf die aza-Michael-Cyclisierung nach der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe. Der Vergleich zeigte, dass eine herausragende Diastereoselektivität lediglich für die (*Z*)-konfigurierten Prekursoren mit (*S*)-ständiger Methylgruppe an C3 zugunsten des (*2S*)-Derivates erzielt werden konnte (Schema 7.5).

In allen weiteren Kombinationen wurden moderate bis gute *dr*-Werte (6:4 bis 8:2) erhalten, wobei jeweils der (2*S*)-Cyclus als präferiertes Isomer gebildet wurde.

Schema 7.5: Zusammenfassung der Cyclisierungen mit den Reaktionsschritten a) Reduktion der Keteinheit zum Alkohol; b) optionaler Schritt: Schützung des Alkohols als Acetat; c) saure Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und d) Cyclisierung.



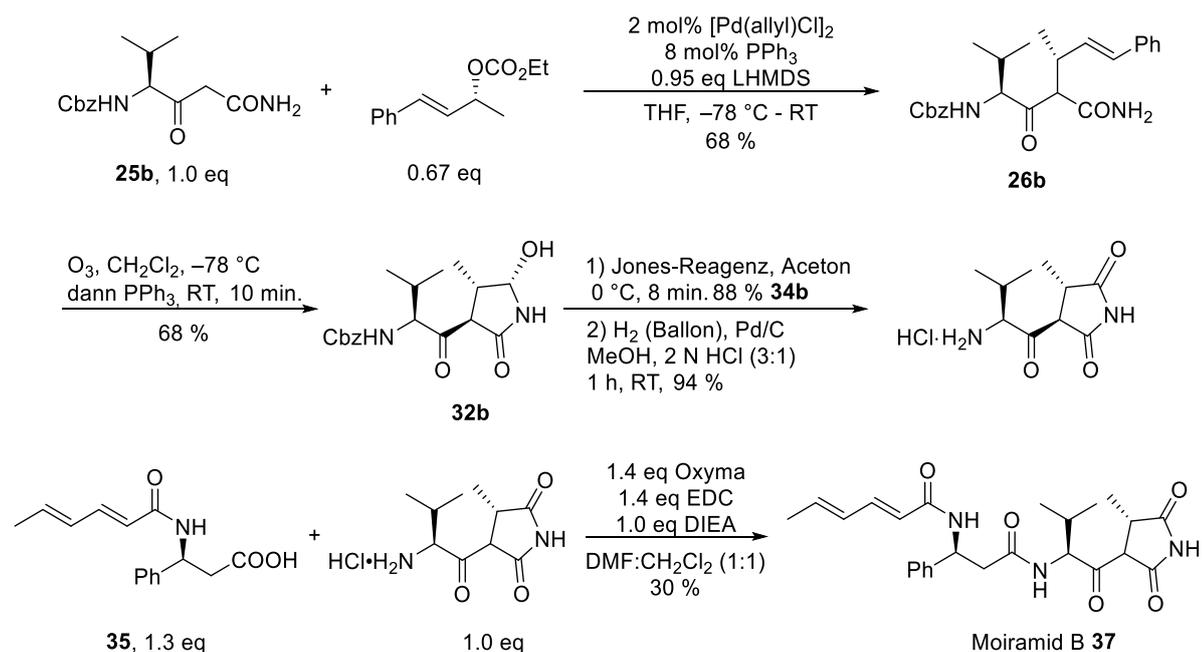
Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Palladium-katalysierte allylische Alkylierung der Aminoketone mit den vorgestellten Allylsubstraten mit elektronenziehender Gruppe zu exzellenten Ergebnissen bezüglich Ausbeute und Selektivität führte. Als wichtiger Faktor ist die Ausbildung des starren Zink-chelatisierten Amino-Enolat-Komplexes anzusehen, der die sehr milden Reaktionsbedingungen ermöglicht. Diese sind entscheidend um Nebenreaktionen oder die Inhibierung des Katalysators zu vermeiden, die sonst aufgrund der hohen Dichte an Funktionalitäten zu erwarten wären. Durch die erhaltenen Synthesebausteine konnte die Transformation zu hochsubstituierten Piperidinen mit hoher Stereoselektivität realisiert werden. Des Weiteren sollte sich die Synthesesequenz auf ähnliche Verbindungen übertragen lassen. So wäre beispielsweise die Umsetzung von α -Hydroxyketonen denkbar, die anschließend zu Tetrahydropyranen transformiert werden könnten.

7.2 Zusammenfassung - Teil II

Moiramid B besitzt antibakterielle Wirkung durch Inhibierung der Acetyl-CoA-Carboxylase in der bakteriellen Fettsäuresynthese. Die wichtigste Rolle spielt hierbei die Kopfgruppe, das Valinylsuccinimid. Als Enolat stellt es das isosterische und isoelektronische Äquivalent zum Enolat des Biotins dar. Untersuchungen zu Struktur-Aktivitätsbeziehungen zeigten, dass die Succinimid-Einheit entscheidend für die biologische Aktivität ist und dass strukturelle Veränderungen die Wirksamkeit meist deutlich mindern.

In insgesamt zehn Stufen (**a.** chirales Allylcarbonat: vier Stufen,^[10] **b.** β -Ketoamid: zwei Stufen und **c.** Valinyl-Succinimid-Hydrochlorid: vier Stufen) konnte die Synthese des Kopfbausteins des Moiramids B realisiert werden (Schema 7.6). Im Vergleich zu anderen Syntheserouten erfolgte die Knüpfung des β -Ketoamids **25b** nicht über eine Substitutionsreaktion eines α -bromierten Esters, sondern mit Hilfe einer Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung. Der Vorteil dieser Methode liegt vor allem in der Natur des Allylcarbonates begründet, da durch Racematspaltung eine hohe Enantiomerenreinheit ($\geq 99\%$) einfach erzielt werden kann. Zudem ist durch die Pd-katalysierte C-C-Bindungsknüpfung zu Verbindung **26b** keine Racemisierung zu befürchten.

Schema 7.6: Zusammenfassung der Moiramid B Synthese.



Zur anschließenden Spaltung der eingeführten Doppelbindung war die Ozonolyse die Methode der Wahl, da diese schnell und unter vollständigem Umsatz durchgeführt werden kann. Eine Dihydroxylierung hingegen führte über ein Halbacetal des Diols als Zwischenstufe, wodurch die Glykolspaltung zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wurde. Idealerweise lag der Aldehyd bereits in cyclischer Form als Halbaminol **32b** vor, die mittels Jones-Oxidation in die gewünschte Kopfgruppe **34b** des Moiramids B transformiert wurde. Da sich die Ozonolyse-Jones-Oxidations-Sequenz in diesem Fall nicht für eine One-Pot-Reaktion eignete, wäre dennoch eine Vereinfachung der Bedingungen möglich durch Verwendung von Me_2S als Reduktionsmittel nach der ozonolytischen Doppelbindungsspaltung. Der Vorteil läge in der

einfacheren Abtrennbarkeit des Sulfids sowie des entstehenden DMSO's, sodass eine säulenchromatographische Isolierung des Halbaminals überflüssig wäre. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe des Kopfbausteins lieferte die finale Knüpfung mit der Hexadienoyl- β -phenylalanineinheit **35** schließlich den gewünschten Naturstoff Moiramid B.

Den SAR-Studien und der Co-Kristallstruktur mit der Carboxyltransferase des *S. aureus* zu Folge eignet sich das Endstück des Moiramids B bzw. Andrimid sehr gut für eine Fluoreszenzmarkierung. So wäre eine Nachverfolgung der Transportroute des Moleküls möglich und könnte Rückschlüsse ermöglichen für die Optimierungen der physikochemischen und pharmokinetischen Eigenschaften. Eine Möglichkeit wäre die Anbringung einer endständigen Dreifachbindung, welche mit Hilfe einer milden Sonogashira-Knüpfung mit einem Fluorophor verbunden werden könnten. Dieses endständige Alkin sollte die antibakterielle Aktivität in Anschluss an die mehrfach ungesättigte Kette nicht beeinträchtigen. Alternativ wäre auch ein am Aromaten halogeniertes Derivat der bereits von Forschern der Bayer Health Care AG optimierten Verbindung **S-3/13** (Abbildung 5.4) denkbar.

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Angaben

¹H-NMR-Spektren wurden mit dem 400 MHz Kernresonanzspektrometer *Bruker AV II 400* oder einem *Bruker AV500* gemessen. Als Lösungsmittel und zur Kalibrierung dienten CDCl_3 ($\delta = 7.27$ ppm) oder DMSO-d_6 ($\delta = 2.50$ ppm). Die Auswertung der Spektren erfolgte mit der Software *ACD NMR Processor Academic Edition 12.0*. Bedeutung der Abkürzungen: δ = chemische Verschiebung angegeben in ppm, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, sh = Signalhaufen, bs = breites Signal.

¹³C-NMR-Spektren wurden ebenfalls mit dem oben genannten Spektrometern Bruker AV II 400 gemessen, wobei die Resonanzfrequenzen 100 bzw. 125 MHz betragen und die Spektren breitband-entkoppelt aufgenommen wurden. Als Lösungsmittel und zur Kalibrierung dienten CDCl_3 ($\delta = 77.0$ ppm) oder DMSO-d_6 ($\delta = 39.51$ ppm). Die Auswertung der Spektren erfolgte mit der Software *ACD NMR Processor Academic Edition 12.0* unter Angabe der theoretischen C-H-Kopplung.

Zur **Dünnschichtchromatographie** (DC) wurden Kieselgel-Fertigfolien von Sigma-Aldrich (Schichtdicke 0.20 mm, Größe 4 x 8 cm) genutzt. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht, einer Kaliumpermanganat-, Cer-Ammoniumsulfat- und einer Ninhydrinkammer.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde an der Anlage *Merck-Hitachi D-7000* (Modell LaChrom D-7000) durchgeführt. Eine *ReproSil 100 Chiral-NR*-Fertigsäule (250 x 4.6 mm, Porengröße 100 Å, Korngröße 8 µm) sowie eine *Chiracel-OD-H*-Säule (250 x 4.6 mm, Korngröße 5 µm) dienten als Trennmittel. Die Elution erfolgte mit einem Gemisch aus *n*Hexan und *i*PrOH. Die Detektion erfolgte mittels eines Diodenarraydetektors (190–300 nm).

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS) wurde an dem Gerät Shimadzu mit den Untereinheiten Systemcontroller (SCL-10AVP), Pumpe (LC-10AVT) und Autoinjektor (SCL-6B) ausgeführt. Als Detektoren kamen ein Massenspektrometer (LCMS-2020) und ein Diodenarraydetektor (SPD-M10AVP) zum Einsatz. Als Trennmittel wurde eine Luna C18(2)-Säule (50 x 4.6 mm, 3 µm) der Firma *Phenomenex* verwendet.

Die **Säulenchromatographie** wurde mit Kieselgel (60 Å, 40-63 µm, technisch) der Firma *Macherey-Nagel GmbH* nassgepackt in Säulen, durchgeführt.

Umkehrphasen-Flashchromatographie wurde an der Anlage *Reveleris Flash Chromatography System* der Firma *Grace* durchgeführt mit C18-Kieselgelsäulen der Firma *Telos* als stationäre Phase. Die Detektion der Signale erfolgte mittels UV-Detektor oder Lichtstreuendetektor (ELSD).

Die verwendeten **Chemikalien** und **Lösungsmittel** wurden aus dem zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes oder aus Laborbeständen bezogen. Zur Trocknung wurden THF über Na/Benzophenon und DIPA über CaH₂ unter Rückfluss erhitzt und für den Gebrauch unter Stickstoffatmosphäre frisch abdestilliert.

Gaschromatographie (GC) wurde mit dem Gaschromatographiesystem GC-2010 der Firma *Shimadzu* durchgeführt mit der Kapillarsäule CP Chirasil-Dex CB (Länge: 25 m, Innendurchmesser: 0.25 mm) und Stickstoff als Trägergas. Zur Auswertung wurde die GC Solution Software verwendet.

Optische Drehwerte wurden an einem Perkin-Elmer-Polarimeter (Modell 341) in einer thermostatierten 20 ±1 °C Küvette (1 dm).

Der **Schmelzpunkt** (Smp) wurde in einer einseitig offenen Glaskapillare am Gerät MELTEP II der Firma *Laboratory Devices* gemessen und unkorrigiert angegeben.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden von Herrn Rudolf Thomes an der Universität des Saarlandes an einem Quadrupol-Spektrometer des Typs MAT-95 der Firma *Finnigan* aufgenommen. Als Ionisationsmethode wurde die Chemische Ionisation (CI) verwendet.

8.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1 Aktivierung

a. als Weinrebamid:

Die geschützte Aminosäure (1.0 eq) und *N,O*-Dimethylhydroxylamin (1.3 eq) wurden in CH₂Cl₂ (5 mL/mmol) vorgelegt und bei 0 °C mit NEt₃ (1.7 eq), EDC·HCl (1.2 eq) sowie DMAP (0.1 eq) versetzt. Die Reaktion wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und mit CH₂Cl₂ verdünnt. Die Reaktionslösung wurde zweimal mit HCl-Lösung (1 M) und einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in THF (abs., 5 mL/mmol) gelöst.

b. als Imidazolid

Zur geschützten Aminosäure (1.0 eq) gelöst in CH₂Cl₂ (3.5 mL/mmol) wurde CDI (1.3 eq) in einer Portion zugegeben und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde nacheinander mit ges. NaHCO₃-, HCl- (1 M) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und

das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend entfernt. Der Rückstand wurde in THF (abs., 1.2 – 1.5 mL/mmol) aufgenommen.

AAV 2 Grignard-Reaktion

Die Weinrebamid- oder Imidazolid-Lösung (1.0 eq) wurde bei 0 °C vorgelegt, das Grignard-Reagenz (2.5 – 3.5 eq) langsam zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Hydrolyse mit HCl-Lösung (1 M) bei 0°C wurde die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EtOAc) gereinigt.

AAV 3 Darstellung der β -Ketonitrile*1) Vorbereitung der Nucleophil-Lösung:*

In einem ausgeheizten Dreihalskolben wurde DIPA (5.40 mL, 37.9 mmol) in THF (abs., 50 mL) bei -78 °C vorgelegt. Bei dieser Temperatur wurde *n*-BuLi (22.6 mL, 36.1 mmol, 1.6 M in Hexan) über 0.5 h zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde für 20 min. gerührt bevor MeCN (1.92 mL, 36.7 mmol) in THF (abs., 20 mL) langsam über 1.5 h zugetropft wurde (T < -75 °C).

2) Reaktion zum β -Ketonitril:

Die Nucleophil-Lösung wurde 30 – 45 min. bei -78 °C gerührt, bevor die zuvor bereitete Lösung des Imidazolids (0.83 M in THF, siehe AAV 1) langsam über 1 h zugetropft wurde. Nach beendeter Zugabe wurde für 30 min. weiter gerührt und anschließend durch Zugabe von wässriger Zitronensäure (10 %ige Lösung) die Reaktion hydrolysiert. Nach Erwärmen auf RT wurde 30 min. gerührt um anschließend die wässrige Phase dreimal mit EtOAc zu extrahieren. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc) gereinigt. Das erhaltene Harz wurde mit PE versetzt und unter starkem Rühren bildete sich ein blassgelber Feststoff, der nach Filtrieren und Trocknen erhalten wurde.

AAV 4 DibalH-Reduktion und Horner-Wadsworth-Emmons-Eintopfreaktion

Der geschützte α -Hydroxyester (1.0 eq) wurde in CH₂Cl₂ (abs., 10 mL/mmol) bei -78 °C vorgelegt. Nach langsamem Zutropfen der DibalH-Lösung (1.0 M in Hexan, 1.1 eq) wurde das Reaktionsgemisch weitere zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von KO^tBu (1.1 eq) und des entsprechenden Phosphonats (1.1 eq) bei -78 °C. Die Reaktionslösung wurde ü.N. auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässriger Citronensäure-Lösung (10 wt%) hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 5 Darstellung der Carbonate

Zu einer Lösung des Alkohols (1.0 eq) in CH_2Cl_2 (0.7 mL/mmol) wurden bei 0 °C nacheinander Pyridin (2.5 eq) und Ethylchlorformiat (1.2 eq) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde ü.N. auf RT erwärmt und mit 1 M KHSO_4 -Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt, um das gewünschte Carbonat zu erhalten.

AAV 6 Palladium-katalysierte allylische Alkylierung

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (2 mol%), PPh_3 (8 mol%) und das entsprechende Allylsubstrat (1.0 eq) in THF (abs., 4 – 5 mL/mmol Allylsubstrat) bei RT vorgelegt. Das Aminoketon (1.5 eq) wurde zu ausgeheiztem ZnCl_2 (2.25 -3.7 eq) in einem weiteren ausgeheizten Schlenkrohr hinzugefügt und in THF (4 – 5 mL/mmol Allylsubstrat) gelöst. Nachdem auf -78°C gekühlt wurde, wurde entweder LHMDS-Lösung (3.7 eq, 1 M in THF) oder frisch bereitete LDA-Lösung (**AAV 7**, 3.08 eq) zugetropft. Nach 0.5 h wurde die Allylsubstrat-Katalysatorlösung bei dieser Temperatur zugetropft und ü.N. auf RT erwärmen lassen. Nach Verdünnen der Reaktionsmischung mit Et_2O und Hydrolyse mit 1 M KHSO_4 -Lösung wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 7 LDA-Lösung

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde DIPA (2.1 eq bezogen auf das Aminoketon) in THF (1 mL/mmol DIPA) bei -78°C vorgelegt, BuLi (2.05 eq, 1.6 M in Hexan) zugetropft und 10 Min bei RT gerührt.

AAV 8 Reduktion des Ketons

Das Aminoketon (1.0 eq) gelöst in THF/MeOH (9:1, 10 mL/mmol) wurde mit NaBH_4 (2.0 eq) bei 0 °C versetzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle, 0.5 – 2.0 h) wurde die Reaktionslösung mit Et_2O verdünnt und durch Zugabe von wässriger Citronensäure (10 w%) hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne säulenchromatographische Reinigung weiter umgesetzt.

AAV 9 Boc-Entschützung und Cyclisierung

Die Cyclisierungsvorstufe (1.0 eq) wurde in CH_2Cl_2 (1.7 mL/mmol) gelöst und bei 0 °C mit TFA (3.3 mL/mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde bei RT bis zur vollständigen Entschützung (DC-Kontrolle) gerührt. Die Reaktion wurde mit Et_2O verdünnt und vorsichtig unter Rühren zunächst mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung hydrolysiert. Anschließend erfolgte die Zugabe von festem NaHCO_3 spatelweise bis zur Neutralisierung der wässrigen Phase. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes wurde das entsprechende Cyclisierungsprodukt erhalten.

AAV 10 Acetylierung von Alkoholen

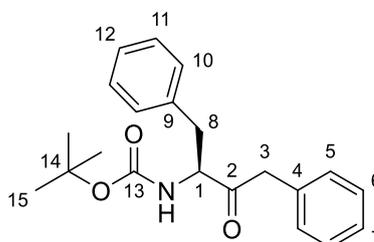
Zu einer Lösung des entsprechenden Alkohols (1.0 eq) in CH_2Cl_2 wurden bei 0 °C NEt_3 (1.2 eq), Ac_2O (1.2 eq) und DMAP (0.1 eq) nacheinander zugegeben. Die Lösung wurde ü.N. auf RT erwärmt und anschließend mit 1 M HCl -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde entweder ohne weitere Reinigung umgesetzt oder säulenchromatographisch gereinigt.

8.3 Synthese

8.3.1 Synthese der Aminoketone^[12]

(3S)-3-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)-1,4-diphenyl-butan-2-on (**1a**)^[116]

Entsprechend **AAV 1** wurden 2.15 g (8.11 mmol) *N*-Boc-Phe-OH mit 1.03 g (10.5 mmol) *N,N*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid, 1.87 g (9.73 mmol) EDC·HCl, 1.92 mL (13.8 mmol) NEt_3 und 99.0 mg (811 μmol) DMAP in 10 mL CH_2Cl_2 zum Weinrebamid umgesetzt. Die Herstellung des Grignard-Reagenzes erfolgte nach **AAV 2** mit 591 mg (24.3 mmol) Mg-Spänen und 2.82 mL (24.3 mmol) Benzylchlorid in 25 mL THF (abs.). Das Rohprodukt wurde in 23.0 mL THF (abs.) gelöst und gemäß **AAV 3** mit dem Grignard-Reagenz weiter umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10) wurden 2.50 g (7.37 mmol, 91 % d. Th.) Aminoketon **1a** als farbloser Feststoff erhalten.



1a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 – 7.10 (sh, 10 H, 5-H, 6-H, 7-H, 10-H, 11-H, 12-H), 5.10 (d, ³J_{NH,1} = 7.7 Hz, 1 H, N-H), 4.64 (dt, ³J_{1,NH} = ³J_{1,8} = 7.0 Hz, 1 H, 1-H), 3.73 (d, ²J_{3a,3b} = 16.4 Hz, 1 H, 3-H^a), 3.64 (d, ²J_{3b,3a} = 16.4 Hz, 1 H, 3-H^b), 3.07 – 2.95 (m, 2 H, 8-H), 1.42 (s, 9 H, 15-H).

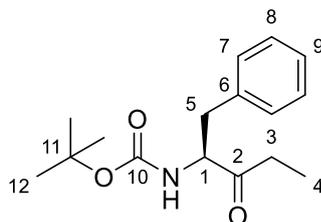
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.6 (s, C-2), 155.1 (s, C-13), 136.2 (s, C-9) 133.1 (s, C-4), 129.6, 129.3, 128.7, 128.6 (4d, C-5, C-6, C-10, C-11), 127.1, 127.0 (2d, C-7, C-12), 80.0 (s, C-14), 59.6 (d, C-1), 47.9 (t, C-3), 37.9 (t, C-8), 28.3 (q, C-15).

Schmelzpunkt: 83 – 85 °C

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = –28.1 (c = 1.00, MeOH)

(4S)-4-(tert-Butyloxycarbonylamino)-5-phenyl-pentan-3-on (1b) ^[117]

Entsprechend **AAV 1** wurden 3.18 g (12.0 mmol) *N*-Boc-Phe-OH mit 1.52 g (15.6 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid, 2.76 g (14.4 mmol) EDC·HCl, 3.43 mL (20.4 mmol) NEt₃ und 147 mg (1.20 mmol) DMAP in 20 mL CH₂Cl₂ zum Weinrebamid umgesetzt. Die Herstellung des Grignard-Reagenzes erfolgte nach **AAV 2** mit 729 mg (30.0 mmol) Mg-Spänen und 2.24 mL (30.0 mmol) Bromethan in 50.0 mL Et₂O abs.. Das Rohprodukt wurde in 40.0 mL Et₂O (abs.) gelöst und gemäß **AAV 3** mit dem Grignard-Reagenz weiter umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10) wurden 3.07 g (11.1 mmol, 92 % d. Th.) Aminoketon **1b** als farbloser Feststoff erhalten.



1b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 – 7.23 (sh, 3 H, 8-H, 9-H), 7.16 – 7.13 (m, 2 H, 7-H), 5.13 (d, ³J_{NH,1} = 6.8 Hz, 1 H, N-H), 4.40 (dt, ³J_{1,NH} = ³J_{1,5} = 6.9 Hz, 1 H, 1-H), 3.05 (dd, ²J_{5a,5b} = 13.7 Hz, ³J_{5a,1} = 6.8 Hz, 1 H, 5-H^a), 2.97 (dd, ²J_{5b,5a} = 13.7 Hz, ³J_{5b,1} = 6.6 Hz, 1 H, 5-H^b), 2.48 – 2.31 (m, 2 H, 3-H), 1.42 (s, 9 H, 12-H), 1.01 (t, ³J_{4,3} = 7.2 Hz, 3 H, 4-H).

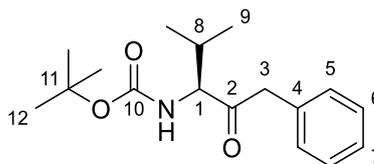
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 209.8 (s, C-2), 155.2 (s, C-10), 136.2 (s, C-6), 129.2, 128.6 (2d, C-7, C-8), 127.0 (d, C-9), 79.8 (s, C-11), 59.9 (d, C-1), 38.1 (t, C-5), 34.1 (t, C-3), 28.3 (q, C-12), 7.3 (q, C-4).

Schmelzpunkt: 57 – 59 °C

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = –15.4 (c = 1.00, MeOH)

(3S)-3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-4-methyl-1-phenyl-pentan-2-on (2a)^[118]

Entsprechend **AAV 1** wurden 3.26 g (15.0 mmol) *N*-Boc-Val-OH mit 1.90 g (19.5 mmol) *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid, 3.45 g (18.0 mmol) EDC·HCl, 3.55 mL (25.5 mmol) NEt₃ und 183 mg (1.50 mmol) DMAP in 20.0 mL CH₂Cl₂ zum Weinrebamid umgesetzt. Die Herstellung des Grignard-Reagenzes erfolgte nach **AAV 2** mit 1.28 g (52.5 mmol) Mg-Spänen und 6.10 mL (52.5 mmol) Benzylchlorid in 52 mL THF (abs.). Das Rohprodukt wurde in 40.0 mL THF (abs.) gelöst und gemäß **AAV 3** mit dem Grignard-Reagenz weiter umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10) wurden 3.00 g (10.3 mmol, 69 % d. Th.) Aminoketon als farbloser Feststoff erhalten.

**2a**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.20 (sh, 5 H, 5-H, 6-H, 7-H), 5.09 (d, ³J_{NH,1} = 8.7 Hz, 1 H, N-H), 4.40 (dd, ³J_{1,NH} = 8.7 Hz, ³J_{1,8} = 4.0 Hz, 1 H, 1-H), 3.84 (d, ²J_{3a,3b} = 16.3 Hz, 1 H, 3-H^a), 3.78 (d, ²J_{3b,3a} = 16.3 Hz, 1 H, 3-H^b), 2.27 – 2.16 (m, 1 H, 8-H), 1.45 (s, 9 H, 12-H), 1.00 (d, ³J_{9,8} = 6.9 Hz, 3 H, 9-H), 0.78 (d, ³J_{9',8} = 6.7 Hz, 3 H, 9'-H).

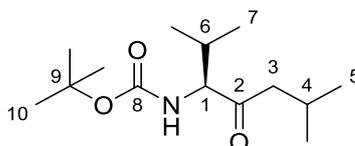
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.8 (s, C-2), 155.9 (s, C-10), 133.3 (s, C-4), 129.6, 128.6 (2d, C-5, C-6), 127.1 (d, C-7), 79.7 (s, C-11), 63.7 (d, C-1), 47.5 (t, C-3), 30.0 (d, C-8), 28.3 (q, C-12), 19.9 (q, C-9), 16.7 (q, C-9').

Schmelzpunkt: 83 – 85 °C

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = –36.2 (c = 1.00, MeOH)

(5S)-5-(tert-Butyloxycarbonylamino)-2,6-dimethyl-heptan-4-on (2b)

Entsprechend **AAV 1** wurden 3.26 g (15.0 mmol) *N*-Boc-Val-OH mit 1.90 g (19.5 mmol) *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid, 3.45 g (18.0 mmol) EDC·HCl, 3.55 mL (25.5 mmol) NEt₃ und 183 mg (1.50 mmol) DMAP in 20.0 mL CH₂Cl₂ zum Weinrebamid umgesetzt. Die Herstellung des Grignard-Reagenzes erfolgte nach **AAV 2** mit 911 mg (37.5 mmol) Mg-Spänen und 4.08 mL (37.5 mmol) *iso*-Butylbromid in 24 mL THF (abs.). Die Reaktionslösung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wurde in 26.0 mL THF (abs.) gelöst und gemäß **AAV 3** wurde das Grignard-Reagenz bei –15 °C weiter umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 95:5) wurden 1.00 g (3.89 mmol, 26 % d. Th.) Aminoketon **2b** als farbloser Feststoff erhalten.

**2b**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.13 (d, ³J_{NH,1} = 8.4 Hz, 1 H, N-H), 4.40 (dd, ³J_{1,NH} = 8.6 Hz, ³J_{1,6} = 3.7 Hz, 1 H, 1-H), 2.43 – 2.31 (m, 2 H, 3-H), 2.23 – 2-12 (sh, 2 H, 4-H, 6-H), 1.44 (s, 9 H, 10-H), 1.01 (d, ³J_{7,6} = 6.7 Hz, 3 H, 7-H), 0.93 (d, ³J_{5,4} = 6.5 Hz, 3 H, 5-H), 0.91 (d, ³J_{5,4} = 6.5 Hz, 3 H, 5-H'), 0.77 (d, ³J_{7,6} = 6.9 Hz, 3 H, 7-H').

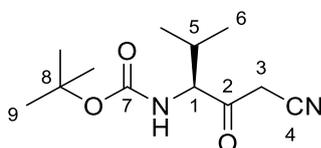
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 209.3 (s, C-2), 155.9 (s, C-8), 79.5 (s, C-9), 64.0 (d, C-1), 49.7 (t, C-3), 30.0 (d, C-6), 28.3 (q, C-10), 24.2 (d, C-4), 22.6, 22.5 (2q, C-5, C-5'), 20.0 (q, C-7), 16.6 (q, C-7').

Schmelzpunkt: 43 – 45 °C

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = –18.3 (c = 1.00, MeOH)

(4S)-4-(tert-Butyloxycarbonylamino)-5-methyl-3-oxo-hexannitril (4a)^[119]

Nach **AAV 1** wurden 3.00 g (12.2 mmol) Boc-Val-OH in 45.0 mL CH₂Cl₂ mit 2.58 g (15.9 mmol) CDI umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 15.0 mL THF (abs.) aufgenommen. Entsprechend **AAV 3** wurden 5.40 mL (37.9 mmol) DIPA in 50.0 mL THF (abs.) bei –78 °C mit 22.6 mL (36.1 mmol, 1.6 M in Hexan) *n*-BuLi deprotoniert, um anschließend 1.92 mL (36.7 mmol) MeCN in 20 mL THF (abs.) zu zutropfen (T < –75 °C). Zu dieser Lösung wurde die zuvor bereitete Lösung des Imidazolids zugegeben. Nach beendeter Reaktion wurde diese hydrolysiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 70:30) gereinigt und 2.36 g (9.82 mmol, 80 % d. Th.) β-Ketonitril **4a** wurden als blassgelber Feststoff erhalten.



4a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.98 (d, ³J_{NH,1} = 7.1 Hz, 1 H, N-H), 4.40 (dd, ³J_{1,NH} = 7.1 Hz, ³J_{1,5} = 5.4 Hz, 1 H, 1-H), 3.67 (d, ²J_{3a,3b} = 19.4 Hz, 1 H, 3-H^a), 3.59 (d, ²J_{3b,3a} = 19.4 Hz, 1 H, 3-H^b), 2.25 – 2.14 (m, 1 H, 5-H), 1.46 (s, 9 H, 9-H), 1.01 (d, ³J_{6,5} = 6.7 Hz, 3 H, 6-H), 0.91 (d, ³J_{6,5} = 6.9 Hz, 3 H, 6-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 197.7 (s, C-2), 155.9 (s, C-7), 113.2 (s, C-4), 80.8 (s, C-8), 64.1 (d, C-1), 30.6 (t, C-3), 29.5 (d, C-5), 28.2 (q, C-9), 19.6 (q, C-6), 17.3 (q, C-6').

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = –12.7 (c = 1.00, CHCl₃)¹

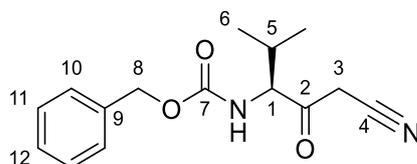
Schmelzpunkt: 70 – 72 °C

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₂ H ₂₁ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺	241.1547	241.1555

¹ Literatur: [α]_D²⁵ = –12.1 (c = 1.00 in CHCl₃)^[119]

(4S)-4-(Benzyloxycarbonylamino)-5-methyl-3-oxo-hexannitril (4b)

Nach **AAV 1** wurden 3.00 g (9.45 mmol) Cbz-Val-OH in 40.0 mL CH₂Cl₂ mit 1.75 g (10.8 mmol) CDI umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 15.0 mL THF (abs.) aufgenommen. Entsprechend **AAV 3** wurden 3.70 mL (25.7 mmol) DIPA in 35.0 mL THF (abs.) bei -78 °C mit 9.80 mL (24.5 mmol, 2.5 M in Hexan) *n*-BuLi deprotoniert, um anschließend 1.30 mL (24.9 mmol) MeCN in 15 mL THF (abs.) zuzutropfen (T < -75 °C). Zu dieser Lösung wurde die zuvor bereitete Lösung des Imidazolidins zugetropft. Nach beendeter Reaktion wurde diese hydrolysiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 70:30, 60:40) gereinigt und 1.90 g (6.93 mmol, 83 % d. Th.) β-Ketonitril **4b** wurde als blassgelber Feststoff erhalten.

**4b**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 – 7.32 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H), 5.30 (d, ³J_{NH,1} = 7.70 Hz, 1 H, N-H), 5.12 (s, 2 H, 8-H), 4.33 (dd, ³J_{1,NH} = 7.70 Hz, ³J_{1,5} = 5.3 Hz, 1 H, 1-H), 3.67 – 3.56 (m, 2 H, 3-H), 2.28 – 2.17 (m, 1 H, 5-H), 1.04 (d, ³J_{6,5} = 6.6 Hz, 3 H, 6-H), 0.89 (d, ³J_{6,5} = 6.7 Hz, 3 H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 197.3 (s, C-2), 156.5 (s, C-7), 135.8 (s, C-9), 128.6, 128.4, 128.2 (3d, C-10, C-11, C-12), 113.1 (s, C-4), 67.5 (t, C-8), 64.4 (d, C-1), 30.7 (t, C-3), 29.6 (d, C-5), 19.6 (q, C-6), 17.0 (q, C-6').

Schmelzpunkt: 66 – 68 °C

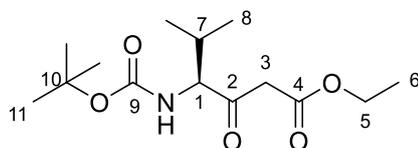
Optischer Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +5.6$ (c = 1.00, CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₁₉ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺	275.1390	275.1381

(4S)-4-(tert-butyloxycarbonylamino)-5-methyl-3-oxo-hexansäureethylester (4c)^[120]

1.00 g (4.60 mmol) *N*-Boc-Val-OH und 1.12 g (6.90 mmol) CDI wurden bei Raumtemperatur in 13.0 mL THF (abs.) vorgelegt eine Stunde gerührt. Nach Zugabe von 438 mg (4.60 mmol) MgCl₂ und 783 mg (4.60 mmol) Kalium-3-ethoxy-3-oxopropanoat wurde die Suspension über Nacht bei 50 °C erhitzt. Aufgrund des unvollständigen Umsatzes wurden zusätzlich (DC-Kontrolle) 219 mg (2.30 mmol) MgCl₂ und 391 mg (2.30 mmol) Kalium-3-ethoxy-3-oxopropanoat der Reaktionsmischung zugefügt und weitere 4 h bei 50 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 32 mL HCl-Lösung (1 M) hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck

entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, PE/EtOAc 70:30). Es wurden 1.08 g (3.76 mmol, 82 % d. Th.) β -Ketoester **4c** als viskoses, dunkelgelbes Öl erhalten.

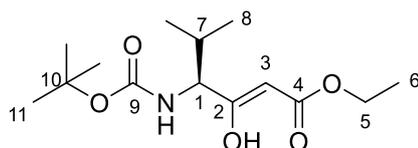


4c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.07 (d, ³J_{NH,1} = 8.5 Hz, 1 H, N-H), 4.34 (dd, ³J_{1,NH} = 8.7 Hz, ³J_{1,7} = 4.1 Hz, 1 H, 1-H), 4.20 (q, ³J_{5,6} = 7.1 Hz, 2 H, 5-H), 3.58 – 3.50 (m, 2 H, 3-H), 2.29 – 2.21 (m, 1 H, 7-H), 1.45 (s, 9 H, 11-H), 1.28 (t, ³J_{6,5} = 7.1 Hz, 2 H, 6-H), 1.02 (d, ³J_{8,7} = 6.8 Hz, 3 H, 8-H), 0.91 (d, ³J_{8,7} = 6.8 Hz, 3 H, 8-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 202.1 (s, C-2), 166.7 (s, C-4), 155.8 (s, C-9), 80.0 (s, C-10), 64.3 (d, C-1), 61.5 (t, C-5), 47.1 (t, C-3), 29.5 (d, C-7), 28.3 (q, C-11), 19.8 (q, C-8), 16.7 (q, C-8'), 14.1 (q, C-6).

Enol-Form 4c' (ausgewählte Signale):



4c'

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.12 (s, 1 H, O-H), 5.12 (s, 1 H, 3-H), 4.85 (d, ³J_{NH,1} = 9.0 Hz, 1 H, N-H), 4.12 (q, ³J_{5,6} = 7.1 Hz, 2 H, 5-H), 3.96 (dd, ³J_{1,NH} = 9.0 Hz, ³J_{1,7} = 7.3 Hz, 1 H, 1-H), 0.95 (d, ³J_{8,7} = 6.8 Hz, 3 H, 8-H), 0.93 (d, ³J_{8,7} = 6.8 Hz, 3 H, 8-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 89.3 (d, C-3), 60.2 (d, C-1), 28.3 (q, C-11), 19.4 (q, C-8'), 17.9 (q, C-8), 14.2 (q, C-6). (C-3 aus C-H-cosy abgelesen)

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -35.4$ ($c = 1.09$, MeOH)²

8.3.2 Synthese der Allylsubstrate

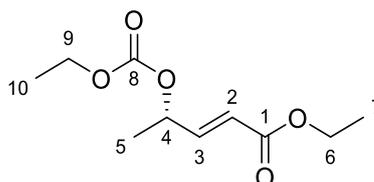
(S,E)-4-[(Ethoxycarbonyl)oxy]-pent-2-ensäureethylester (5a) und **(S,E)-4-[(tert-Butoxycarbonyl)oxy]-pent-2-ensäureethylester (5b)**

Nach **AAV 4** wurden 1.32 g (6.03 mmol) TBS-geschütztes Methyl-L-(–)-Lactat^[127] gelöst in 60.5 mL CH₂Cl₂ mit 6.63 mL (6.63 mmol, 1 M in Hexan) DibalH-Lösung reduziert und der intermediär erhaltene Aldehyd mit 744 mg (6.63 mmol) KO^tBu und 1.62 g (7.23 mmol) Triethylphosphonoacetat umgesetzt. Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10, 85:15,

² Literatur: $[\alpha]_D^{25} = -32.64$ ($c = 1$, MeOH)^[127]

80:20) des Rohproduktes lieferten 1.23 g (4.76 mmol, 79 % d. Th.) des ungesättigten Esters als farbloses Öl. Zur Entschützung wurden 1.23 g (4.76 mmol) des zuvor hergestellten Esters in 16.0 mL THF gelöst und bei 0 °C mit 5.0 mL (5.00 mmol, 1 M in THF) TBAF-Lösung versetzt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wurde mit 1 M HCl-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt entsprechend **AAV 5** mit 960 µL (11.9 mmol) Pyridin und 686 µL (7.14 mmol) Ethylchloroformiat in 3.1 mL CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10) wurden 830 mg (3.86 mmol, 81 % d. Th.) ungesättigter Ester (**S**)-**5a** als farbloses Öl erhalten.

Das enantiomere Allylcarbonat (**R**)-**5a** wurde auf entsprechende Weise ausgehend von Methyl-D-(+)-Lactat hergestellt.



(**S**)-**5a**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.88 (dd, ³J_{3,2} = 15.7 Hz, ³J_{3,4} = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 6.01 (dd, ³J_{2,3} = 15.7 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.38 – 5.32 (m, 1 H, 4-H), 4.25 – 4.19 (sh, 4 H, 6-H, 9-H), 1.42 (d, ³J_{5,4} = 6.8 Hz, 3 H, 5-H), 1.34 – 1.28 (sh, 6 H, 7-H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.9 (s, C-1), 154.2 (s, C-8), 145.5 (d, C-3), 121.4 (d, C-2), 72.6 (d, C-4), 64.2, 60.6 (2t, C-6, C-9), 19.7 (q, C-5), 14.2, 14.1 (2q, C-7, C-10).

Optische Drehung

(**S**)-**5a** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.0$ (c = 1.00, CHCl₃)

(**R**)-**5a** $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.2$ (c = 1.00, CHCl₃)

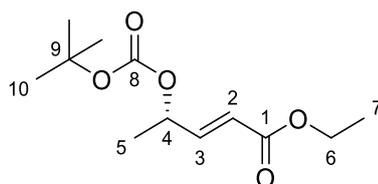
GC (*CP-Chirasil-Dex CB*, 60 °C (5 min) – 200°C (5 min), 4 °C/min, 1.2 mL/min):

(**S**)-**5a** $t_{\text{R}} = 27.43$ min, 99 %ee

(**R**)-**5a** $t_{\text{R}} = 27.63$ min, 97 %ee

GC-MS (Cl, 70 eV) m/z [u] (%) = 99.1 (65, [M-OCO₂Et-Et]⁺), 127.3 (100, [M-OCO₂Et]⁺), 143.1 (10, [M-CO₂Et]⁺).

Entsprechend **AAV 4** wurden 224 mg (1.03 mmol) Boc-geschütztes Ethyl L-(–)-lactat^[122] mit 1.13 mL (1.13 mmol, 1 M in Hexan) DibalH, 138 mg (1.23 mmol) KO^tBu und 276 mg (1.23 mmol) Triethylphosphonoacetat in 10 mL CH₂Cl₂ zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10, 80:20) ergab 146 mg (495 µmol, 83 % Reinheit, 48 % d. Th.) ungesättigter Ester (**S**)-**5b** als farbloses Öl. Verunreinigt mit Ausgangsmaterial (Boc-geschütztes Methyl-L-(–)-Lactat, ca. 17 %).



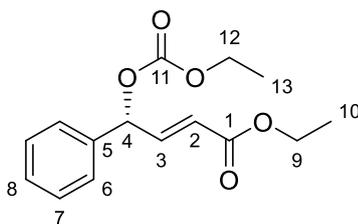
(S)-5b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.89 (dd, ³J_{3,2} = 15.8 Hz, ³J_{3,4} = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 6.01 (dd, ³J_{2,3} = 15.8 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.33 – 5.26 (m, 1 H, 4-H), 4.21 (q, ³J_{6,7} = 7.1 Hz, 2 H, 6-H), 1.50 (s, 9 H, 10-H), 1.41 (d, ³J_{5,4} = 6.7 Hz, 3 H, 5-H), 1.30 (t, ³J_{7,6} = 7.1 Hz, 3 H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.3 (s, C-1), 153.0 (s, C-8), 145.9 (d, C-3), 121.4 (d, C-2), 82.4 (s, C-9), 72.1 (d, C-4), 60.6 (t, C-6), 27.7 (q, C-10), 19.9 (q, C-5), 14.2 (q, C-7).

(R,E)-4-[(Ethoxycarbonyl)oxy]-4-phenylbut-2-ensäureethylester (6a) und (R,E)-4-[(tert-Butoxycarbonyl)oxy]-4-phenylbut-2-ensäureethylester (6b)^[123]

Nach **AAV 4** wurden 2.80 g (10.0 mmol) TBS-geschütztes Methyl-(S)-mandelat^[124] gelöst in 100 mL CH₂Cl₂ mit 11.0 mL (11.0 mmol, 1 M in Hexan) DibalH-Lösung reduziert und der intermediär erhaltene Aldehyd mit 1.47 g (11.0 mmol) KO^tBu und 2.47 g (11.0 mmol) Triethylphosphonoacetat umgesetzt. Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10, 85:15, 80:20) des Rohproduktes lieferten 1.47 g (4.59 mmol, 46 % d. Th.) des ungesättigten Esters als farbloses Öl. Zur Entschützung wurden 1.47 g (4.59 mmol) erhaltener Ester in 16.0 mL THF gelöst und bei 0 °C mit 5.05 mL (5.05 mmol, 1 M in THF) TBAF-Lösung versetzt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wurde mit 1 M HCl-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt (60.3 mg, 292 μmol) entsprechend **AAV 5** mit 59.1 μL (731 μmol) Pyridin und 33.7 μL (351 μmol) Ethylchloroformiat in 0.30 mL CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10) wurden 62.1 mg (223 μmol, 5 % d. Th.) ungesättigter Ester (**R**)-6a als gelbliches Öl erhalten. Als Nebenprodukt wurden 636 mg (3.08 mmol, 67 % d. Th.) 4-Oxo-4-phenylbutansäureethylester als farbloses Öl isoliert.

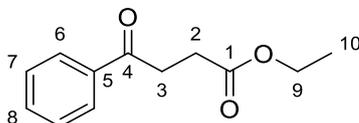


(R)-6a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 – 7.34 (sh, 5 H, 6-H, 7-H, 8-H), 7.02 (dd, ³J_{3,2} = 15.7 Hz, ³J_{3,4} = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 6.23 (dd, ³J_{4,3} = 5.1 Hz, ⁴J_{4,2} = 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 6.10 (dd, ³J_{2,3} = 15.8 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.24 – 4.17 (sh, 4 H, 9-H, 12-H), 1.31 (t, ³J_{12,13} = 7.2 Hz, 3 H, 12-H), 1.29 (t, ³J_{10,9} = 7.1 Hz, 3 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.8 (s, C-1), 154.1 (s, C-11), 143.9 (d, C-3), 136.7 (s, C-5), 129.0, 128.9, 127.4 (3d, C-6, C-7, C-8), 121.9 (d, C-2), 77.8 (d, C-4), 64.4, 60.7 (2t, C-9, C-12), 14.2 (q, C-10), 14.2 (q, C-13).

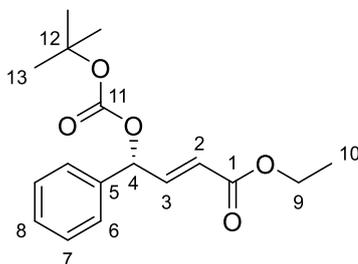
Hauptprodukt 4-Oxo-4-phenylbutansäureethylester ^[125]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 – 7.98 (m, 2 H, 6-H), 7.60 – 7.55 (m, 1 H, 8-H), 7.50 – 7.45 (m, 2 H, 7-H), 4.17 (q, ³J_{9,10} = 7.2 Hz, 2 H, 9-H), 3.33 (t, ³J_{3,2} = 6.6 Hz, 2 H, 3-H), 2.77 (t, ³J_{2,3} = 6.6 Hz, 2 H, 2-H), 1.28 (t, ³J_{10,9} = 7.2 Hz, 3 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 198.1 (s, C-4), 172.9 (s, C-1), 136.6 (s, C-5), 133.2 (d, C-8), 128.6 (d, C-7), 128.0 (d, C-6), 60.6 (t, C-9), 33.4 (t, C-3), 28.3 (t, C-2), 14.2 (q, C-10).

Entsprechend **AAV 4** wurden 668 mg (2.51 mmol) Boc-geschütztes Methyl-(*S*)-mandelat^[126] mit 2.76 mL (2.76 mmol, 1 M in Hexan) DibalH in 25 mL CH₂Cl₂ reduziert und mit 338 mg (3.01 mmol) KO^tBu und 675 mg (3.01 mmol) Triethylphosphonoacetat umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10, 80:20) wurden 360 mg (1.17 mmol, 47 % d. Th.) des ungesättigten Esters (*R*)-**6b** als farbloses Öl (verunreinigt mit 7 % des Boc-geschützten Methyl-(*R*)-(+)-mandelats) erhalten. Das enantiomere Allylcarbonat (*S*)-**6b** wurde auf entsprechende Weise hergestellt ausgehend von Methyl-(*R*)-Mandelat.



(*R*)-**6b**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 – 7.32 (sh, 5 H, 6-H, 7-H, 8-H), 7.03 (d, ³J_{3,2} = 15.7 Hz, ³J_{3,4} = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 6.17 (dd, ³J_{4,3} = 5.1 Hz, ⁴J_{4,2} = 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 6.07 (dd, ³J_{2,3} = 15.7 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.20 (q, ³J_{9,10} = 7.1 Hz, 2 H, 9-H), 1.48 (s, 9 H, 13-H), 1.29 (t, ³J_{10,9} = 7.1 Hz, 3 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.9 (s, C-1), 152.4 (s, C-11), 144.4 (d, C-3), 137.1 (s, C-5), 128.8, 128.8, 127.3 (3d, C-6, C-7, C-8), 121.8 (d, C-2), 82.9 (s, C-12), 76.5 (d, C-4), 60.6 (t, C-9), 27.7 (q, C-13), 14.2 (q, C-10).

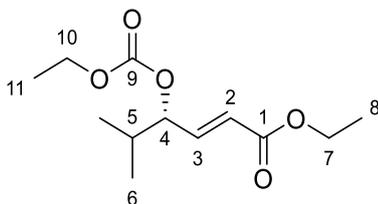
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +70.1$ (c = 1.00, CHCl₃)³

GC (CP-Chirasil-Dex CB, 60 °C (5 min) – 200 °C (5 min), 4 °C/min, 1.2 mL/min):

³ Literatur: $[\alpha]_D^{20} = +71.6$ (c = 1.00, CHCl₃)^[123]

(R)-6b $t_R = 42.39$ min.**(S,E)-4-[(Ethoxycarbonyl)oxy]-5-methylhex-2-ensäureethylester (7)**

Entsprechend **AAV 4** wurden 1.28 g (5.19 mmol) TBS-geschützter (S)-2-Hydroxy-3-methylbutansäuremethylester in 52 mL CH_2Cl_2 mit 5.71 mL (5.71 mmol, 1 M in Hexan) DibalH-Lösung, 641 mg (5.71 mmol) $\text{KO}t\text{Bu}$ und 1.28 mg (5.71 mmol) Triethylphosphonoacetat umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10, 80:20) lieferten 1.11 g (3.87 mmol, 75 %) als farbloses Öl. Zur Entschützung wurden 1.09 g (3.80 mmol) erhaltener Ester in 13.0 mL THF gelöst und bei 0 °C mit 4.2 mL (4.20 mmol, 1 M in THF) TBAF-Lösung versetzt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wurde mit 1 M HCl-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt entsprechend **AAV 5** mit 768 μL (9.50 mmol) Pyridin und 438 μL (4.56 mmol) Ethylchloroformiat in 3.8 mL CH_2Cl_2 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10) wurden 816 mg (3.34 mmol, 88 % d. Th.) ungesättigter Ester **7** als farbloses Öl erhalten.

**(S)-7**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.86$ (dd, $^3J_{3,2} = 15.8$ Hz, $^3J_{3,4} = 5.8$ Hz, 1 H, 3-H), 6.00 (dd, $^3J_{2,3} = 15.8$ Hz, $^4J_{2,4} = 1.3$ Hz, 1 H, 2-H), 5.06 (ddd, $^3J_{4,3} = ^4J_{4,5} = 5.8$ Hz, $^3J_{4,2} = 1.2$ Hz, 1 H, 4-H), 4.23 – 4.18 (sh, 4 H, 7-H, 10-H), 2.00 (m, 1 H, 5-H), 1.34 – 1.28 (sh, 6 H, 8-H, 11-H), 0.98 (d, $^3J_{6,5} = 6.7$ Hz, 3 H, 6-H), 0.96 (d, $^3J_{6',5} = 6.7$ Hz, 3 H, 6-H').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.8$ (s, C-1), 154.6 (s, C-9), 143.4 (d, C-3), 122.9 (d, C-2), 80.8 (d, C-4), 64.2, 60.6 (2t, C-7, C-10), 32.0 (d, C-5), 17.9, 17.7 (2q, C-6, C-6'), 14.2, 14.2 (2q, C-8, C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -8.9$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

GC (*CP-Chirasil-Dex CB*, 80 °C (2 min) – 200 °C (5 min), 10 °C/min, 1.2 mL/min):

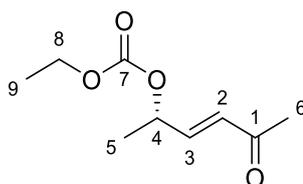
(S)-7 $t_R = 12.33$ min, 100 %ee

GC-MS (CI, 70 eV) m/z [μ] (%) = 127.2 (20, $[\text{M}-\text{OCO}_2\text{Et}-\text{Et}+\text{H}]^+$), 155.1 (100, $[\text{M}-\text{OCO}_2\text{Et}]^+$), 273.1 (8, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

(S,E)-Ethyl-(5-oxohex-3-en-2-yl)-carbonat (8a) und (S,E)-tert-Butyl-(5-oxohex-3-en-2-yl)-carbonat (8b)*

Nach **AAV 4** wurden 1.63 g (7.00 mmol) TBS-geschütztes Ethyl-L(-)-Lactat^[122] gelöst in 60.5 mL CH_2Cl_2 mit 7.70 mL (7.70 mmol, 1 M in Hexan) DibalH-Lösung reduziert und der

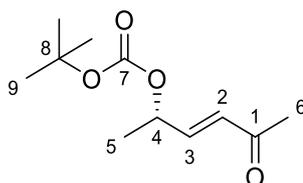
intermediär erhaltene Aldehyd mit 982 mg (8.75 mmol) KO^tBu und 1.70 g (8.75 mmol) Diethyl (2-oxo-propyl)phosphonat umgesetzt. Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10, 85:15, 80:20) des Rohproduktes lieferten 1.10 g (4.82 mmol, 69 % d. Th.) des ungesättigten Ketons als farbloses Öl. Zur Entschützung wurden 1.10 g (4.82 mmol) des zuvor hergestellten Ketons in 16.0 mL THF gelöst und bei 0 °C mit 5.0 mL (5.00 mmol, 1 M in THF) TBAF-Lösung versetzt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wurde mit 1 M HCl-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt entsprechend **AAV 5** mit 972 µL (12.3 mmol) Pyridin und 695 µL (7.24 mmol) Ethylchlorformiat in 3.1 mL CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10) wurden 142 mg (761 µmol, 16 % d. Th.) ungesättigtes Keton (**S**)-**8a** als farbloses Öl erhalten.

**(S)-8a**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.71 (dd, ³J_{3,2} = 16.1 Hz, ³J_{3,4} = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 6.23 (dd, ³J_{2,3} = 16.1 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.3 Hz, 1 H, 2-H), 5.36 (qdd, ³J_{4,5} = ³J_{4,3} = 6.6 Hz, ⁴J_{4,2} = 1.5 Hz, 1 H), 4.21 (q, ³J_{8,9} = 7.2 Hz, 2 H, 8-H), 2.28 (s, 3 H, 6-H), 1.44 (d, ³J_{5,4} = 6.7 Hz, 3 H, 5-H), 1.33 (t, ³J_{9,8} = 7.1 Hz, 3 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 197.9 (s, C-1), 154.2 (s, C-7), 144.1 (d, C-3), 129.8 (d, C-2), 72.6 (d, C-4), 64.2 (t, C-8), 27.5 (q, C-6), 19.7 (q, C-5), 14.2 (q, C-9).

Entsprechend **AAV 4** wurden 1.09 g (4.99 mmol) Boc-geschütztes Ethyl L(-)-lactat^[122] mit 5.50 mL (5.50 mmol, 1 M in Hexan) DibalH, 673 mg (6.00 mmol) KO^tBu und 1.17 g (6.00 mmol) Diethyl-(2-oxopropyl)-phosphonat in 50 mL CH₂Cl₂ zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10, 80:20) wurden 536 mg (2.50 mmol, 50 % d. Th.) des ungesättigten Ketons (**S**)-**8b** als farbloses Öl erhalten.

**(S)-8b**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.72 (dd, ³J_{3,2} = 16.1 Hz, ³J_{3,4} = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 6.23 (dd, ³J_{2,3} = 16.1 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 5.31 (qdd, ³J_{4,5} = 6.7 Hz, ³J_{4,3} = 5.1 Hz, ⁴J_{4,2} = 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 2.28 (s, 3 H, 6-H), 1.50 (s, 9 H, 9-H), 1.42 (d, ³J_{5,4} = 6.7 Hz, 3 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 198.1 (s, C-1), 152.5 (s, C-7), 144.7 (d, C-3), 129.7 (d, C-2), 82.7 (s, C-8), 71.8 (d, C-4), 27.7 (q, C-9), 27.4 (q, C-6), 19.8 (q, C-5).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -17.8$ (c = 1.00, CHCl₃)

GC (CP-Chirasil-Dex CB, 80 °C (2 min) – 200 °C (5 min), 10 °C/min, 1.2 mL/min):

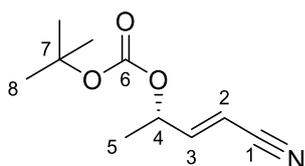
(S)-8b $t_R = 10.94 \text{ min}$, 99.7 %ee

GC-MS (CI, 70eV) m/z [u] (%) = 97.1 (100, [M-OCO₂tBu]⁺), 113.1 (41, [M-CO₂tBu]⁺), 141.1 (3, [M-OtBu]⁺).

*Es wurde die langsame Zersetzung des Allylsubstrates (S)-8b festgestellt, wenn es bei Raumtemperatur in einem verschlossenen, lichtdurchlässigen Gefäß ohne Schutzgas gelagert wurde. Daher sollte diese Verbindung vorzugsweise im Dunkeln unter Stickstoffatmosphäre gelagert werden.

(S)-tert-Butyl-(4-cyanobut-3-en-2-yl)-carbonat [(S,Z)-9] und [(S,E)-9]

Entsprechend **AAV 4** wurden 738 mg (4.17 mmol) Boc-geschütztes Ethyl-L-(-)-lactat^[122] mit 4.58 mL (4.58 mmol, 1 M in Hexan) DibalH in 42 mL CH₂Cl₂ reduziert und mit 561 mg (5.00 mmol) KOtBu und 1.09 g (5.00 mmol) Diethyl-(cyanomethyl)phosphonat umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc, 80:20) wurden 464 mg (2.36 mmol, 57 % d. Th., E/Z 30:70) des ungesättigten Nitrils als farbloses Öl erhalten. Durch erneute Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc, 90:10, 85:15, 80:20) wurden 126 mg (639 µmol, 15 % d. Th.) (S,Z)-9, 315 mg (1.60 mmol, 38 % d. Th.) (S,E)-9 und eine Mischfraktion jeweils als farbloses Öl erhalten.



(S,E)-9

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.67$ (dd, ³J_{3,2} = 16.4 Hz, ³J_{3,4} = 4.9 Hz, 1 H, 3-H), 5.59 (dd, ³J_{2,3} = 16.4 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.6 Hz, 1 H, 2-H), 5.28 – 5.22 (m, 1 H, 4-H), 1.50 (s, 9 H, 8-H), 1.40 (d, ³J_{5,4} = 6.7 Hz, 3 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 152.4$ (d, C-3), 152.2 (s, C-6), 116.6 (s, C-1), 100.3 (d, C-2), 83.1 (s, C-7), 71.3 (d, C-4), 27.7 (q, C-8), 19.4 (q, C-5).

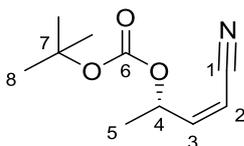
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +17.6$ (c = 1.00, CHCl₃)

GC (CP-Chirasil-Dex CB, 80 °C (2 min) – 200 °C (5 min), 10 °C/min, 1.2 mL/min):

(S,E)-9a $t_R = 10.48 \text{ min}$,

(R,E)-9a $t_R = 10.90 \text{ min}$

GC-MS (CI, 70 eV) m/z [u] (%) = 80.1 (50, [M-OCO₂tBu]⁺), 96.1 (65, [M-CO₂tBu]⁺), 198.1 (5, [M+H]⁺).



(S,Z)-9

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.45 (dd, ³J_{3,2} = 11.4 Hz, ³J_{3,4} = 7.8 Hz, 1 H, 3-H), 5.51 (dq, ³J_{4,3} = 7.8 Hz, ³J_{4,5} = 6.7 Hz, ⁴J_{4,2} = 1.1 Hz, 1 H, 4-H), 5.44 (dd, ³J_{2,3} = 11.4 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.1 Hz, 1 H, 2-H), 1.50 (s, 9 H, 8-H), 1.46 (d, ³J_{5,4} = 6.7 Hz, 3 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 152.5 (d, C-3), 152.2 (s, C-6), 114.6 (s, C-1), 100.1 (d, C-2), 83.0 (s, C-7), 71.6 (d, C-4), 27.7 (q, C-8), 19.7 (q, C-5).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +8.8$ (c = 1.00, CHCl₃)

GC (CP-Chirasil-Dex CB, 80 °C (2 min) – 200 °C (5 min), 10 °C/min, 1.2 mL/min):

(*R,Z*)-**9** $t_R = 10.51$ min

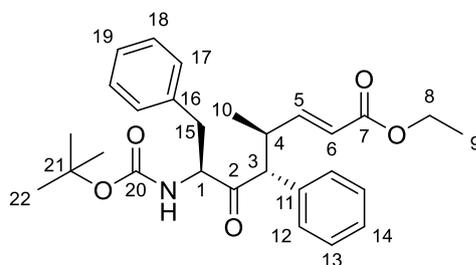
(*S,Z*)-**9** $t_R = 10.58$ min, 99.9 %ee.

GC-MS (CI, 70 eV) m/z [u] (%) = 80.1 (25, [M-OCO₂tBu]⁺), 96.1 (28, [M-CO₂tBu]⁺), 170.1 (4, [M-HCN]⁺), 198.1 (1, [M+H]⁺).

8.3.3 Palladium-katalysierte allylische Substitutionen

(4*S*,5*R*,7*S*,*E*)-7-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4-methyl-6-oxo-5,8-diphenyloct-2-ensäureethylester [(4*S*,5*R*)-**10a**]

Nach **AAV 6** wurden 85.0 mg (250 μmol) Keton **1a** mit 44.3 mg (325 μmol) ZnCl₂, 630 μL (630 μmol, 1 M in THF) LHMDS-Lösung, 1.2 mg (3.34 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 3.5 mg (13.3 μmol) PPh₃ und 36.1 mg (167 μmol) (*S*)-**5a** in 1.5 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 97:3, 95:5, 90:10) wurden 69.9 mg (150 μmol, 90 % d. Th., *dr* (4*S*,5*R*)/(4*S*,5*S*) 94:6) eines farblosen Feststoffes (4*S*,5*R*)-**10a** erhalten.



(4*S*,5*R*)-**10a**

Hauptdiastereomer (4*S*,5*R*)-**10a**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 – 6.82 (sh, 10 H, 12-H, 13-H, 14-H, 17-H, 18-H, 19-H), 6.61 (dd, ³J_{5,6} = 15.7 Hz, ³J_{5,4} = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.59 (dd, ³J_{6,5} = 15.8 Hz, ⁵J_{6,8} = 0.8 Hz, 1 H, 6-H), 4.80 (d, ³J_{NH,1} = 8.5 Hz, 1 H, N-H), 4.48 (ddd, ³J_{1,15b} = ³J_{1,NH} = 8.0 Hz, ³J_{1,15a} = 6.3 Hz, 1 H, 1-H), 4.08 (qd, ³J_{8,9} = 7.1 Hz, ⁵J_{8,6} = 1.3 Hz, 2 H, 8-H), 3.89 (d, ³J_{3,4} = 10.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.22–3.12 (m, 1 H, 4-H), 2.82 (dd, ²J_{15a,15b} = 14.3 Hz, ³J_{15a,1} = 6.0 Hz, 1 H, 15-H^a), 2.67 (dd, ²J_{15b,15a} = 14.1 Hz, ³J_{15b,1} = 7.8 Hz, 1 H, 15-H^b), 1.41 (s, 9 H, 22-H), 1.21 (t, ³J_{9,8} = 7.0 Hz, 3 H, 9-H), 1.13 (d, ³J_{10,4} = 6.5 Hz, 3 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.9, (s, C-2), 166.3 (s, C-7), 155.3 (s, C-20), 150.6 (d, C-5), 136.2 (s, C-16), 135.4 (s, C-11), 129.1, 129.0, 128.9, 128.3, 127.8, 126.6 (6d, C-12, C-13, C-14, C-17, C-18, C-19), 121.3 (d, C-6), 80.1 (s, C-21), 62.0 (d, C-3), 60.1 (t, C-8), 59.5 (d, C-1), 39.1 (d, C-4), 36.2 (t, C-15), 28.2 (q, C-22), 18.4 (q, C-10), 14.1 (q, C-9).

Nebendiastereomer (4S,5S)-10a (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.80 (dd, ³J_{5,6} = 15.7 Hz, ³J_{5,4} = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 5.86 (d, ³J_{6,5} = 15.7 Hz, 1 H, 6-H), 4.52 – 4.44 (m, 1 H, 15-H^a), 3.40 (d, ³J_{3,4} = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 0.71 (d, ³J_{10,4} = 6.7 Hz, 3 H, 10-H).

Schmelzpunkt: 105 – 107 °C

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -122.4 (c = 1.00, CHCl₃)

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 mm, Hexan:iPrOH 90:10, 1.5 mL/min, 210 nm):

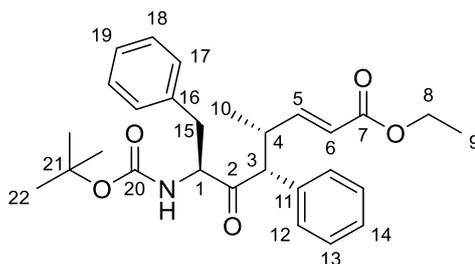
(4S,5S)-10a t_R = 13.81 min

(4S,5R)-10a t_R = 15.85 min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₃₆ NO ₅ [M+H] ⁺	466.2588	466.2576

(4R,5R,7S,E)-7-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4-methyl-6-oxo-5,8-diphenyloct-2-ensäurethylester [(4R,5R)-10a]

Nach **AAV 6** wurden 102 mg (300 μmol) Keton **1a** mit 53.2 mg (391 μmol) ZnCl₂, 750 μL (750 μmol, 1 M in THF) LHMDS-Lösung, 1.5 mg (4.01 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 4.20 mg (16.0 μmol) PPh₃ und 43.3 mg (200 μmol) (*R*)-**5a** in 2.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 97:3, 95:5, 90:10) wurden 89.4 mg (192 μmol, 96 % d. Th., *E/Z* 98:2 *dr* (4*R*,5*R*)/(4*R*,5*S*) 72:28, ca. 2 % (4*S*,5*R*)-**10a** sind enthalten) (4*R*,5*R*)-**10a** als farblosen Feststoff erhalten.



(4*R*,5*R*)-10a

Hauptdiastereomer (4R,5R)-10a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 – 7.10, 6.83 – 6.81 (sh, 10 H, 12-H, 13-H, 14-H, 17-H, 18-H, 19-H), 6.90 (dd, ³J_{5,6} = 15.7 Hz, ³J_{5,4} = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 5.87 (d, ³J_{6,5} = 15.8 Hz, 1 H, 6-H), 4.79 (d, ³J_{NH,1} = 8.8 Hz, 1 H, N-H), 4.50 – 4.45 (m, 1 H, 1-H), 4.17 (q, ³J_{8,9} = 7.1 Hz, 2 H, 8-H), 3.90 (d, ³J_{3,4} = 10.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.17 – 3.08 (m, 1 H, 4-H), 2.79 (dd, ³J_{15b,15a} =

14.1 Hz, $^3J_{15b,1} = 6.4$ Hz, 1 H, 15-H^b), 2.64 (dd, $^3J_{15a,15b} = 14.1$ Hz, $^3J_{15a,1} = 7.7$ Hz, 1 H, 15-H^a), 1.40 (s, 9 H, 22-H), 1.28 (t, $^3J_{9,8} = 7.1$ Hz, 3 H, 9-H), 0.81 (d, $^3J_{10,4} = 6.8$ Hz, 3H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.3 (s, C-2), 166.5 (s, C-7), 155.2 (s, C-20), 151.2 (d, C-5), 136.2 (s, C-16), 135.0 (s, C-11), 129.1, 129.0, 129.0, 128.2, 127.7, 126.4 (6d, C-12, C-13, C-14, C-17, C-18, C-19), 121.4 (d, C-6), 80.0 (s, C-21), 61.7 (d, C-3), 60.1 (t, C-8), 58.6 (d, C-1), 38.3 (d, C-4), 36.1 (t, C-15), 28.1 (q, C-22), 17.2 (q, C-10), 14.2 (q, C-9).

Nebendiastereomer (4R,5S)-10a (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.54 (dd, $^3J_{5,6} = 15.7$ Hz, $^3J_{5,4} = 8.3$ Hz, 1 H, 5-H), 5.55 (d, $^3J_{6,5} = 15.7$ Hz, 1 H, 6-H), 5.00 (d, $^3J_{NH,1} = 7.9$ Hz, 1 H, N-H), 3.53 (d, $^3J_{3,4} = 9.5$ Hz, 1 H, 3-H), 1.38 (s, 9 H, 22-H), 1.01 (d, $^3J_{10,4} = 6.4$ Hz, 3 H, 10-H).

Nebenisomer (4S,5R,Z)-10a (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.83 (dd, $^3J_{5,6} = ^3J_{5,4} = 10.6$ Hz, 1 H, 5-H), 5.51 (d, $^3J_{6,5} = 10.8$ Hz, 1 H, 6-H).

Schmelzpunkt: 81 – 83 °C

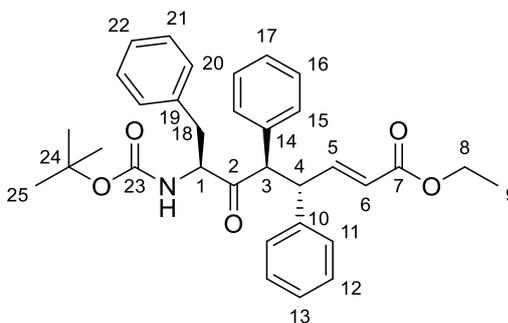
HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/*i*PrOH 90:10, 1.5 mL/min, 210 nm):

(4S,5R,Z)-10a	t _R = 7.36 min,
(4R,5R)-10a	t _R = 9.68 min
(4S,5R)-10a	t _R = 15.04 min
(4R,5S)-10a	t _R = 20.25 min.

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₈ H ₃₆ NO ₅ [M+H] ⁺	466.2588	466.2592

(4S,5R,7S,E)-7-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-6-oxo-4,5,8-triphenyloct-2-ensäureethyl-ester [(4S,5R)-10b]

Nach **AAV 6** wurden 76.0 mg (225 μmol) Keton **1a** mit 39.9 mg (293 μmol) ZnCl₂, 560 μL (560 μmol, 1 M in THF) LHMDS-Lösung, 1.1 mg (3.00 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 3.2 mg (12.0 μmol) PPh₃ und 46.0 mg (150 μmol) Carbonat (*R*)-**6b** in 1.4 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 98:2, 96:4, 93:7, 90:10) wurden 84.7 mg (134 μmol, 89 % d. Th., *dr* (4S,5R)/(4S,5S) 94:6) eines farblosen Feststoffes (4S,5R)-**10b** erhalten.



(4S,5R)-10b**Hauptdiastereomer (4S,5R)-10b**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 – 7.06, 6.83 – 6.75 (sh, 16 H, 5-H, 11-H, 12-H, 13-H, 15-H, 16-H, 17-H, 20-H, 21-H, 22-H), 5.46 (d, ³J_{6,5} = 15.7 Hz, 1 H, 6-H), 4.52 (d, ³J_{3,4} = 11.4 Hz, 1 H, 3-H), 4.50 – 4.44 (m, 1 H, 1-H), 4.26 – 4.21 (sh, 2 H, 4-H, N-H), 4.06 – 4.00 (m, 2 H, 8-H), 2.72 (dd, ²J_{18a,18b} = 14.1 Hz, ³J_{18a,1} = 6.9 Hz, 1 H, 18-H^a), 2.52 (dd, ²J_{18b,18a} = 14.1 Hz, ³J_{18a,1} = 7.2 Hz, 1 H, 18-H^b), 1.42 (s, 9 H, 25-H), 1.16 (t, ³J_{9,8} = 7.1 Hz, 3 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 204.6 (s, C-2), 166.1 (s, C-7), 155.0 (s, C-23), 148.3 (d, C-5), 140.4 (s, C-10), 136.2 (s, C-19), 134.3 (s, C-14), 129.3, 129.2, 129.0, 128.8, 128.2, 128.1, 128.0, 127.2, 126.3 (9d, C-11, C-12, C-13, C-15, C-16, C-17, C-20, C-21, C-22), 122.7 (d, C-6), 80.0 (s, C-24), 60.8 (d, C-3), 60.2 (t, C-8), 57.8 (d, C-1), 50.6 (d, C-4), 35.9 (t, C-18), 28.3 (q, C-25), 14.1 (q, C-9).

Nebendiastereomer (4S,5R)-10b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.85 (d, ³J_{6,5} = 15.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.16 (q, ³J_{8,9} = 7.1 Hz, 2 H, 8-H), 2.33 – 2.26 (sh, 2 H, 18-H), 1.45 (s, 9 H, 25-H).

Schmelzpunkt: 144 – 146 °C

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -166.5$ (c = 1.00, CHCl₃)

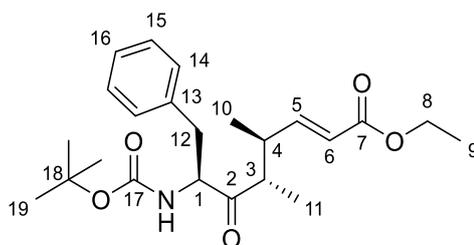
LC-MS (Luna, 1.0 mL/min, 210 nm, MeCN:H₂O 50:50 – 60:40, 35 min):

(4S,5R)-10b $t_R = 30.34$ min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₃ H ₃₈ NO ₅ [M] ⁺	527.2666	527.2680

(4S,5S,7S,E)-7-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-4,5-dimethyl-6-oxo-8-phenyloct-2-ensäureethylester [(4S,5S)-10c]

Nach **AAV 6** wurden 83.0 mg (300 μmol) Keton **1b** mit 53.3 mg (391 μmol) ZnCl₂, 1.2 mL (1.20 mmol, 1 M in THF) LHMDS-Lösung, 1.5 mg (4.01 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 4.2 mg (16.0 μmol) PPh₃ und 43.2 mg (200 μmol) Carbonat (*S*)-**5a** in 2.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 97:3, 95:5, 90:10) wurden 64.2 mg (159 μmol, 80 % d. Th., *dr* (4S,5S)/(4S,5R) 95:5) eines farblosen Feststoffes (**(4S,5S)-10c**) erhalten.



(4S,5S)-10c

Hauptdiastereomer (4S,5S)-10c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32–7.14 (sh, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H), 6.71 (dd, ³J_{5,6} = 15.6 Hz, ³J_{5,4} = 8.5 Hz, 1 H, 5-H), 5.76 (d, ³J_{6,5} = 15.6 Hz, 1 H, 6-H), 5.06 (d, ³J_{NH,1} = 8.8 Hz, 1 H, N-H), 4.71 – 4.64 (m, 1 H, 1-H), 4.17 (q, ³J_{8,9} = 7.0 Hz, 2 H, 8-H), 3.04 (dd, ²J_{12a,12b} = 13.8 Hz, ³J_{12a,1} = 7.3 Hz, 1 H, 12-H^a), 2.90 (dd, ²J_{12b,12a} = 13.8 Hz, ³J_{12b,1} = 8.5 Hz, 1 H, 12-H^b), 2.72 – 2.63 (m, 1 H, 4-H), 2.53 (dq, ³J_{3,4} = ³J_{3,11} = 6.9 Hz, 1 H, 3-H), 1.41 (s, 9 H, 19-H), 1.27 (t, ³J_{9,8} = 7.2 Hz, 3 H, 9-H), 1.02 (d, ³J_{10,4} = 6.5 Hz, 3 H, 10-H), 0.85 (d, ³J_{11,3} = 7.0 Hz, 3 H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 211.3 (s, C-2), 166.3 (s, C-7), 155.1 (s, C-17), 149.8 (d, C-5), 136.2 (s, C-13), 129.2, 128.6, 126.9 (3d, C-14, C-15, C-16), 122.0 (d, C-6), 79.9 (s, C-18), 60.2 (t, C-8), 59.6 (d, C-1), 48.9 (d, C-3), 38.6 (d, C-4), 37.7 (t, C-12), 28.2 (q, C-19), 18.1 (q, C-10), 14.2 (q, C-9), 12.9 (q, C-11).

Nebendiastereomer (4S,5R)-10c (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.79 (dd, ³J_{5,6} = 15.8 Hz, ³J_{5,4} = 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 2.80 (dd, ²J_{12b,12a} = 13.8 Hz, ³J_{12b,1} = 7.3 Hz, 1 H, 12-H^b), 1.39 (s, 9 H, 19-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 151.5 (d, C-5), 121.3 (d, C-6), 58.4 (d, C-1), 48.1 (d, C-3), 37.5 (t, C-12), 13.1 (q, C-11).

Schmelzpunkt: 94 – 96 °C

HPLC (OD-H Chiralcel RP-18 5 μm, Hexan: iPrOH 95:5, 1.0 mL/min, 210 nm):

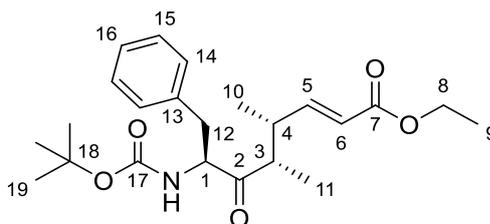
(4S,5R)-10c t_R = 12.51 min

(4S,5S)-10c t_R = 13.91 min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₄ NO ₅ [M+H] ⁺	404.2431	404.2441

(4R,5S,7S,E)-7-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-4,5-dimethyl-6-oxo-8-phenyloct-2-ensäurethylester [(4R,5S)-10c]

Nach **AAV 6** wurden 104 mg (375 μmol) Keton **1b** mit 66.4 mg (488 μmol) ZnCl₂, 1.36 mL (767 μmol) LDA-Lösung, 1.8 mg (4.99 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 5.2 mg (19.8 μmol) PPh₃ und 54.1 mg (250 μmol) Carbonat (S)-**5a** in 2.4 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 97:3, 95:5, 90:10) wurden 64.0 mg (159 μmol, 64 % d. Th., *E/Z* 95:5, *dr*(4R,5S)/(4R,5R) 80:20) des farblosen Harzes (4R,5S)-**10c** erhalten.

**(4R,5S)-10c**

Hauptdiastereomer (4*R*,5*S*)-10c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 – 7.22 (sh, 3 H, 15-H, 16-H), 7.19 – 7.13 (m, 2 H, 14-H), 6.81 (dd, ³J_{5,6} = 15.7 Hz, ³J_{5,4} = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.75 (d, ³J_{6,5} = 15.7 Hz, 1 H, 6-H), 5.06 (d, ³J_{NH,1} = 8.7 Hz, 1 H, N-H), 4.72 – 4.68 (m, 1 H, 1-H), 4.18 (q, ³J_{8,9} = 7.1 Hz, 2 H, 8-H), 3.01 (dd, ²J_{12a,12b} = 13.9 Hz, ³J_{12a,1} = 7.3 Hz, 1 H, 12-H^a), 2.93 (dd, ²J_{12b,12a} = 13.9 Hz, ³J_{12b,1} = 6.3 Hz, 1 H, 12-H^b), 2.83 – 2.74 (m, 1 H, 4-H), 2.65 – 2.57 (m, 1 H, 3-H), 1.41 (s, 9 H, 19-H), 1.29 (t, ³J_{9,8} = 7.1 Hz, 3 H, 9-H), 0.93 (d, ³J_{10,4} = 6.6 Hz, 3 H, 10-H), 0.86 (d, ³J_{11,3} = 6.9 Hz, 3 H, 11-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 210.9 (s, C-2), 166.4 (s, C-7), 155.1 (s, C-17), 151.0 (d, C-5), 136.1 (s, C-13), 129.2, 128.6, 127.0 (3d, C-14, C-15, C-16), 121.2 (d, C-6), 79.9 (s, C-18), 60.3 (t, C-8), 58.8 (d, C-1), 47.9 (d, C-3), 38.1 (t, C-12), 37.2 (d, C-4), 28.2 (q, C-19), 14.2 (q, C-9), 14.0 (q, C-10), 10.7 (q, C-11).

Nebendiastereomer (4*R*,5*R*)-10c (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.71 (dd, ³J_{5,6} = 15.7 Hz, ³J_{5,4} = 8.4 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 150.1 (d, C-5), 127.0 (d, C-14), 122.0 (d, C-6), 59.7 (d, C-1), 38.6 (d, C-4).

Nebendiastereomer (4*S*,5*S*,*Z*)-10c (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.97 (dd, ³J_{5,6} = 11.9 Hz, ³J_{5,4} = 10.4 Hz, 1 H, 5-H).

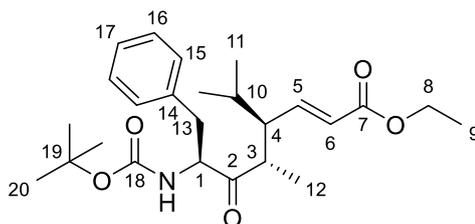
HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:*i*PrOH 95:5, 1.5 mL/min, 210 nm):

(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-10c	t _R = 15.71 min
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-10c	t _R = 19.69 min
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> , <i>Z</i>)-10c	t _R = 23.35 min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₄ NO ₅ [M+H] ⁺	404.2431	404.2398

(4*S*,5*S*,7*S*,*E*)-7-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-4-isopropyl-5-methyl-6-oxo-8-phenyloct-2-ensäureethylester [(4*S*,5*S*)-10d]

Nach **AAV 6** wurden 83.3 mg (300 μmol) Keton **1b** mit 53.2 mg (391 μmol) ZnCl₂, 1.1 mL (615 μmol) LDA-Lösung, 1.5 mg (4.01 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 4.20 mg (16.0 μmol) PPh₃ und 48.9 mg (200 μmol) Carbonat (*S*)-**7** in 2.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 98:2, 96:4, 93:7) wurden 41.0 mg (95.0 μmol, 48 % d. Th., *dr* (4*S*,5*S*)/(4*S*,5*R*) >99:1) eines farblosen Feststoffes (4*S*,5*S*)-**10d** erhalten.



(4S,5S)-10d

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 – 7.17 (sh, 5 H, 15-H, 16-H, 17-H), 6.59 (dd, ³J_{5,6} = 15.6 Hz, ³J_{5,4} = 10.8 Hz, 1 H, 5-H), 5.69 (d, ³J_{6,5} = 15.6 Hz, 1 H, 6-H), 5.10 (d, ³J_{NH,1} = 8.8 Hz, 1 H, N-H), 4.73 (ddd, ³J_{1,13a} = ³J_{1,13b} = ³J_{1,NH} = 7.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.16 (q, ³J_{8,9} = 7.1 Hz, 2 H, 8-H), 2.96 – 2.94 (m, 2 H, 13-H), 2.64 (dq, ³J_{3,4} = ³J_{3,12} = 6.6 Hz, 1 H, 3-H), 2.30 (ddd, ³J_{4,5} = 10.6 Hz, ³J_{4,3} = ³J_{4,10} = 6.4 Hz, 1 H, 4-H), 1.63 – 1.58 (m, 1 H, 10-H), 1.44 (s, 9 H, 20-H), 1.27 (t, ³J_{9,8} = 7.1 Hz, 3 H, 9-H), 0.83 (d, ³J_{12,3} = 6.7 Hz, 3 H, 12-H), 0.83 – 0.78 (sh, 6 H, 11-H, 11'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 211.2 (s, C-2), 165.9 (s, C-7), 155.0 (s, C-18), 146.7 (d, C-5), 136.4 (s, C-14), 129.2 (d, C-15), 128.6 (d, C-16), 127.0 (d, C-17), 124.2 (d, C-6), 78.0 (s, C-19), 60.2 (t, C-8), 58.7 (d, C-1), 50.3 (d, C-4), 46.0 (d, C-3), 38.8 (t, C-13), 29.0 (d, C-10), 28.3 (q, C-20), 20.9 (q, C-11 oder C-11'), 19.5 (q, C-12), 14.2 (q, C-9), 11.4 (q, C-11 oder C-11').

Schmelzpunkt: 77 – 79 °C

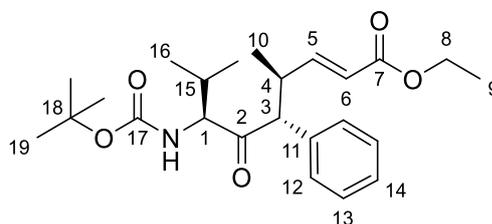
Optischer Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.9$ (c = 1.00, CHCl₃)

LC-MS (Luna, 1.0 mL/min, 210 nm, MeCN/H₂O 55:45 – 65:35, 30 min):
(4S,5S)-10d $t_{\text{R}} = 14.76$ min.

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₃₈ NO ₅ [M+H] ⁺	432.2755	432.2744

(4S,5R,7S,E)-7-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4,8-dimethyl-6-oxo-5-phenylnon-2-ensäurethylester [(4S,5R)-11a]

Nach **AAV 6** wurde 87.0 mg (300 μmol) Keton **2a** mit 57.2 mg (420 μmol) ZnCl₂, 1.1 mL (615 μmol) LDA-Lösung, 1.5 mg (4.10 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 4.2 mg (16.0 μmol) PPh₃ und 36.1 mg (167 μmol) Carbonat (*S*)-**5a** in 2.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 97:3, 95:5, 90:10) wurden 83.0 mg (199 μmol, 99 % d. Th., *dr* (4S,5R)/(4S,5S) 93:7) eines farblosen Feststoffes (4S,5R)-**11a** erhalten.



(4S,5R)-11a

Hauptdiastereomer (4S,5R)-11a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30–7.20 (sh, 5 H, 12-H, 13-H, 14-H), 6.60 (dd, ³J_{5,6} = 15.6 Hz, ³J_{5,4} = 8.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.59 (dd, ³J_{6,5} = 15.6 Hz, ⁵J_{6,8} = 1.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.87 (d, ³J_{NH,1} = 9.5 Hz, 1 H, N-H), 4.25 (dd, ³J_{1,NH} = 9.5 Hz, ³J_{1,15} = 5.4 Hz, 1 H, 1-H), 4.07 (qd, ³J_{8,9} = 7.1 Hz, ⁵J_{8,6} = 1.5 Hz, 2 H, 8-H), 3.77 (d, ³J_{3,4} = 10.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.20 – 3.11 (m, 1 H, 4-H),

$^3J_{10,4} = 6.7$ Hz, 3 H, 10-H), 0.66 (d, $^3J_{16,15} = 6.7$ Hz, 3 H, 16-H), 0.53 (d, $^3J_{16',15} = 6.8$ Hz, 3 H, 16-H').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.9$ (s, C-2), 166.3 (s, C-7), 155.8 (s, C-17), 150.7 (d, C-5), 135.2 (s, C-11), 129.1, 128.9, 127.7 (3d, C-12, C-13, C-14), 121.7 (d, C-6), 79.8 (s, C-18), 64.0 (d, C-1), 61.9 (d, C-3), 60.2 (t, C-8), 39.2 (d, C-4), 28.2 (3d, C-15), 28.2 (q, C-19), 19.6 (q, C-16), 17.2 (q, C-10), 16.6 (q, C-16'), 14.2 (q, C-9).

Nebendiastereomer (4R,5S)-11a (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.61$ (dd, $^3J_{5,6} = 15.7$, $^3J_{5,4} = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 5.59 (d, $^3J_{6,5} = 15.6$ Hz, 1 H, 6-H).

Nebenisomer (4S,5R,Z)-11a (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.81$ (dd, $^3J_{5,6} = ^3J_{5,4} = 11.5$ Hz, 1 H, 5-H), 5.48 (d, $^3J_{6,5} = 11.5$ Hz, 1 H, 6-H), 4.91 (d, $^3J_{\text{NH},1} = 9.2$ Hz, 1 H, N-H), 1.46 (s, 9 H, 19-H), 1.08 (d, $^3J_{10,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 10-H), 0.71 (d, $^3J_{16,15} = 6.6$ Hz, 3 H, 16-H), 0.48 (d, $^3J_{16',15} = 6.8$ Hz, 3 H, 16-H').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.2$ (d, C-5), 129.0, 128.5, 127.4 (3d, C-12, C-13, C-14), 19.0, 16.5 (2q, C-16, C-16').

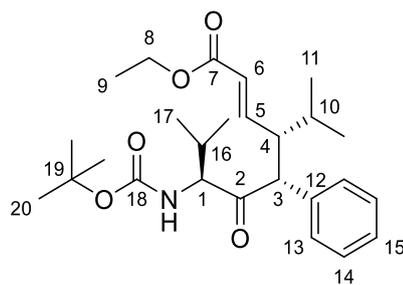
HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm* , Hexan:iPrOH 99.5:0.5 - 95:5, 40 min, 1.0 mL/min, 210 nm):

(4S,5R,Z)-11a	$t_R = 15.37$ min
(4R,5R)-11a	$t_R = 16.68$ min
(4S,5R)-11a	$t_R = 30.49$ min
(4R,5S)-11a	$t_R = 38.68$ min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}_5$ [M+H] ⁺	418.2588	418.2598

(4S,5R,7S,E)-7-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4-*iso*-propyl-8-methyl-6-oxo-5-phenylnon-2-ensäureethylester [(4S,5R)-11b]

Nach **AAV 6** wurde 87.0 mg (300 μmol) Keton **2a** mit 53.1 mg (390 μmol) ZnCl_2 , 1.1 mL (615 μmol) LDA-Lösung, 1.5 mg (4.01 μmol) $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, 4.2 mg (16.0 μmol) PPh_3 und 48.9 mg (200 μmol) Carbonat (*S*)-**7** in 2.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 98:2, 96:4, 93:7, 90:10) wurden 84.7 mg (190 μmol , 95 % d. Th., *dr* (4S,5R)/(4S,5S) >99:1) (4S,5R)-**11b** als farblosen Feststoff erhalten.



(4*S*,5*R*)-**11b**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.15 – 7.26 (sh, 5 H, 13-H, 14-H, 15-H), 6.51 (dd, ³J_{5,6} = 15.5 Hz, ³J_{5,4} = 10.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.48 (d, ³J_{6,5} = 15.5 Hz, 1 H, 6-H), 4.82 (d, ³J_{NH,1} = 9.5 Hz, 1 H, N-H), 4.25 (dd, ³J_{1,NH} = 9.5 Hz, ³J_{1,16} = 6.4 Hz, 1 H, 1-H), 4.14 – 4.01 (sh, 3 H, 8-H, 3-H), 3.00 (ddd, ³J_{4,5} = ³J_{4,3} = 10.8 Hz, ³J_{4,10} = 2.9 Hz, 1 H, 4-H), 2.00 – 1.92 (m, 1 H, 16-H), 1.85 – 1.77 (m, 1 H, 10-H), 1.47 (s, 9 H, 20-H), 1.20 (t, ³J_{9,8} = 7.2 Hz, 3 H, 9-H), 0.92 (2d, ³J_{11,10} = 6.2 Hz, 6 H, 11-H und 11-H'), 0.64 (d, ³J_{17,16} = 6.6 Hz, 3 H, 17-H), 0.52 (d, ³J_{17,16} = 6.8 Hz, 3 H, 17-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.0 (s, C-2), 165.8 (s, C-7), 155.8 (s, C-18), 146.0 (d, C-5), 135.3 (C-12), 129.3, 128.7, 127.5 (3d, C-13, C-14, C-15), 124.2 (d, C-6), 79.9 (s, C-19), 64.1 (d, C-1), 60.0 (t, C-8), 58.5 (d, C-3), 51.1 (d, C-4), 29.6 (d, C-10), 28.4 (d, C-16), 28.3 (q, C-20), 22.0 (q, C-11), 19.6 (q, C-17), 16.7 (q, C-17'), 16.6 (q, C-11'), 14.1 (q, C-9).

Schmelzpunkt: 87 – 90 °C

Optischer Drehwert: [α]_D²⁰ = –144.9 (c = 1.00, CHCl₃)

LC-MS (*Luna*, 1.0 mL/min, 210 nm, MeCN/H₂O 50:50 – 65:35, 30 min):

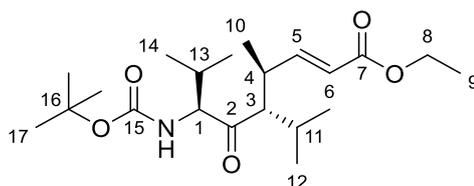
(4*S*,5*R*)-**11b** t_R = 23.47 min.

HRMS (CI): Berechnet Gefunden

C₂₆H₄₁NO₅ [M+H₂]⁺ 447.2979 447.2977

(4*S*,5*S*,7*S*,*E*)-7-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-5-isopropyl-4,8-dimethyl-6-oxonon-2-ensäureethylester [(4*S*,5*S*)-11c**]**

Nach **AAV 6** wurde 58.0 mg (225 μmol) Keton **2b** mit 40.0 mg (293 μmol) ZnCl₂, 820 μL (461 μmol) LDA-Lösung, 1.1 mg (3.01 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 3.2 mg (12.0 μmol) PPh₃ und 32.5 mg (150 μmol) Carbonat (*S*)-**5a** in 2.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 97:3, 95:5, 90:10) wurden 22.5 mg (58.7 μmol, 70 % d. Th., *dr* (4*S*,5*S*)/(4*S*,5*R*) 99:1) (4*S*,5*S*)-**11c** als farblosen Feststoff erhalten.



(4S,5S)-11c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.87 (dd, ³J_{5,6} = 15.6 Hz, ³J_{5,4} = 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.81 (d, ³J_{6,5} = 15.6 Hz, 1 H, 6-H), 4.86 (d, ³J_{NH,1} = 9.8 Hz, 1 H, N-H), 4.22 – 4.13 (sh, 3 H, 1-H, 8-H), 2.77 (ddq, ³J_{4,3} = ³J_{4,5} = ³J_{4,10} = 7.2 Hz, 1 H, 4-H), 2.69 (dd, ³J_{3,4} = 7.3 Hz, ³J_{3,11} = 6.2 Hz, 1 H, 3-H), 2.26 – 2.16 (m, 1 H, 13-H), 2.01 – 1.92 (m, 1 H, 11-H), 1.44 (s, 9 H, 17-H), 1.29 (t, ³J_{9,8} = 7.1 Hz, 3 H, 9-H), 0.99 – 0.98 (sh, 9 H, 10-H, 12-H, 14-H), 0.88 (d, ³J_{12',11} = 6.7 Hz, 3 H, 12-H'), 0.79 (d, ³J_{14',13} = 6.7 Hz, 3 H, 14-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 210.7 (s, C-2), 166.4 (s, C-7), 155.8 (s, C-15), 151.5 (d, C-5), 121.0 (d, C-6), 79.7 (s, C-16), 65.1 (d, C-1), 60.3 (t, C-8), 58.9 (d, C-3), 36.8 (d, C-4), 28.6 (d, C-11), 28.3 (q, C-17), 27.8 (d, C-13), 20.7, 20.6, 17.0 (3q, C-10, C-12, C-14), 19.7 (q, C-12'), 16.5 (q, C-14'), 14.2 (q, C-9).

Schmelzpunkt: 101 – 103 °C

Optischer Drehwert: [α]_D²⁰ = -48.1 (c = 1.00, CHCl₃)

LC-MS (Luna, 1.0 mL/min, 210 nm, MeCN/H₂O 50:50 – 65:35, 30 min):

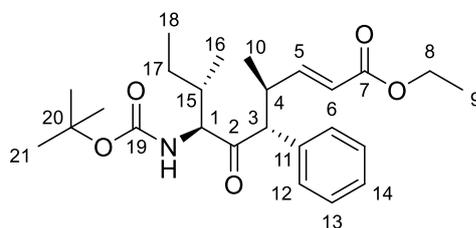
(4S,5S)-11c t_R = 18.02 min,

(4S,5R)-11c t_R = 23.03 min.

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₇ NO ₅ [M+H] ⁺	384.2744	384.2752

(4S,5R,7S,8S,E)-7-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4,8-dimethyl-6-oxo-5-phenyldec-2-ensäureethylester [(4S,5R)-12a]

Nach **AAV 6** wurden 68.8 mg (225 μmol) Keton **3** mit 39.9 mg (293 μmol) ZnCl₂, 560 μL (560 μmol, 1 M in THF) LHMDS-Lösung, 1.1 mg (3.00 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 3.2 mg (12.0 μmol) PPh₃ und 32.5 mg (150 μmol) Carbonat (*S*)-**5a** in 1.6 mL THF umgesetzt. Die Reaktion wurde bei -25 °C wässrig aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 95:5, 90:10, 80:20) wurden 59.6 mg (138 μmol, 92 % d. Th., *dr* (4S,5R)/(4S,5S) 98:2) eines farblosen Feststoffes (4S,5R)-**12a** erhalten.

**(4S,5R)-12a****Hauptdiastereomer (4S,5R)-12a**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 – 7.21 (sh, 5 H, 12-H, 13-H, 14-H), 6.61 (dd, ³J_{5,6} = 15.7 Hz, ³J_{5,4} = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.59 (dd, ³J_{6,5} = 15.7 Hz, ⁵J_{6,8} = 0.7 Hz, 1 H, 6-H), 4.85 (d, ³J_{NH,1} = 9.7 Hz, 1 H, N-H), 4.30 (dd, ³J_{1,NH} = 9.7 Hz, ³J_{1,15} = 5.4 Hz, 1 H, 1-H), 4.08 (qd, ³J_{8,9} =

7.2 Hz, $^5J_{8,6} = 0.7$ Hz, 2 H, 8-H), 3.78 (d, $^3J_{3,4} = 10.4$ Hz, 1 H, 3-H), 3.20 – 3.11 (m, 1 H, 4-H), 1.79 – 1.71 (m, 1 H, 15-H), 1.47 (s, 9 H, 21-H), 1.21 (t, $^3J_{9,8} = 7.2$ Hz, 3 H, 9-H), 1.13 (d, $^3J_{10,4} = 6.4$ Hz, 3 H, 10-H), 0.92 – 0.76 (m, 2 H, 17-H), 0.73 (d, $^3J_{16,15} = 6.7$ Hz, 3 H, 16-H), 0.47 (t, $^3J_{18,17} = 7.3$ Hz, 3 H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.6$ (s, C-2), 166.3 (s, C-7), 155.9 (s, C-19), 150.5 (d, C-5), 135.5 (s, C-11), 128.9, 128.8, 127.7 (3d, C-12, C-13, C-14), 121.3 (d, C-6), 79.8 (s, C-20), 65.1 (d, C-1), 62.0 (d, C-3), 60.1 (t, C-8), 40.1 (d, C-4), 34.6 (d, C-15), 28.3 (q, C-21), 23.5 (t, C-17), 18.3 (q, C-10), 16.1 (q, C-16), 14.1 (q, C-9), 10.9 (q, C-18).

Nebendiastereomer (4S,5S)-12a (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.86$ (dd, $^3J_{5,6} = 15.7$ Hz, $^3J_{5,4} = 8.3$ Hz, 1 H, 5-H), 5.89 (d, $^3J_{6,5} = 15.7$ Hz, 1 H, 6-H).

Schmelzpunkt: 100 – 102 °C

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -118.7$ (c = 1.00, CHCl_3)

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm* , Hexan/*i*PrOH 99.5:0.5 - 95:5, 40 min, 1.0 mL/min, 220 nm):

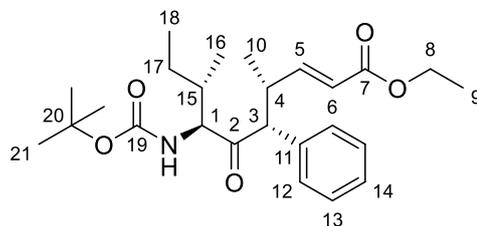
(4S,5S)-12a $t_R = 25.20$ min

(4S,5R)-12a $t_R = 30.24$ min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}_3]^+$	434.2901	434.2905

(4S,5R,7S,8S,E)-7-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4,8-dimethyl-6-oxo-5-phenyldec-2-ensäureethylester [(4R,5R)-12a]

Nach **AAV 6** wurden 115 mg (375 μmol) Keton **3** mit 66.4 mg (488 μmol) ZnCl_2 , 1.37 mL (767 μmol) LDA-Lösung, 1.8 mg (4.99 μmol) $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, 5.2 mg (19.8 μmol) PPH_3 und 54.1 mg (250 μmol) Carbonat (*R*)-**5a** in 3.60 mL THF umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 97:3, 95:5, 90:10) wurden 108 mg (247 μmol , 99 % d. Th., *E/Z* 88:12, *dr* (4*R*,5*R,E*)/(4*R*,5*S,E*) 95:5, enthält (4*S*,5*R,E*)-12a zu ca. 2 %) eines farblosen Harzes (4*R*,5*R*)-**12a** erhalten.



(4R,5R)-12a

Hauptdiastereomer (4R,5R)-12a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36$ – 7.10 (sh, 5 H, 12-H, 13-H, 14-H), 6.85 (dd, $^3J_{5,6} = 15.7$ Hz, $^3J_{5,4} = 8.1$ Hz, 1 H, 5-H), 5.84 (d, $^3J_{6,5} = 15.7$ Hz, 1 H, 6-H), 4.20 – 4.09 (sh, 3 H, 1-H,

8-H), 3.76 (d, $^3J_{3,4} = 10.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.16 – 3.10 (m, 1 H, 4-H), 1.78 – 1.67 (m, 1 H, 15-H), 1.45 (s, 9 H, 21-H), 1.29 (t, $^3J_{9,8} = 9.3$ Hz, 3 H, 9-H), 1.02 – 0.75 (sh, 5 H, 16-H, 17-H), 0.65 (d, $^3J_{10,4} = 6.7$ Hz, 3 H, 10-H), 0.52 (t, $^3J_{18,17} = 7.5$ Hz, 3 H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.8$ (s, C-2), 166.4 (s, C-7), 155.7 (s, C-19), 150.7 (d, C-5), 135.3 (s, C-11), 129.1, 128.8, 127.7 (3d, C-12, C-13, C-14), 121.7 (d, C-6), 79.8 (s, C-20), 63.8 (d, C-1), 61.9 (d, C-3), 60.2 (t, C-8), 39.2 (d, C-4), 34.5 (d, C-15), 28.2 (q, C-21), 23.6 (t, C-17), 17.2 (q, C-16), 15.9 (q, C-10), 14.2 (q, C-9), 10.9 (q, C-18).

Nebendiastereomer (4R,5S)-12a (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.60$ (dd, $^3J_{5,6} = 15.6$ Hz, $^3J_{5,4} = 8.1$ Hz, 1 H, 5-H), 5.58 (d, $^3J_{6,5} = 15.6$ Hz, 1 H, 6-H).

Nebenisomer (4S,5R,Z)-12a (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.47$ (d, $^3J_{6,5} = 11.6$ Hz, 1 H, 6-H), 4.87 (d, $^3J_{\text{NH},1} = 8.9$ Hz, 1 H, N-H), 1.46 (s, 9 H, 21-H), 0.69 (d, $^3J_{10,4} = 6.7$ Hz, 3 H, 10-H), 0.48 (t, $^3J_{18,17} = 7.6$ Hz, 3 H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.2$ (d, C-5), 129.0, 128.5, 127.4 (3d, C-12, C-13, C-14), 119.6 (d, C-6), 28.3 (q, C-21), 19.0 (q, C-10), 14.2 (q, C-9).

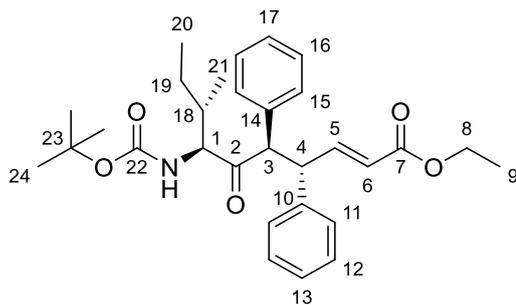
HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm* , Hexan/*i*PrOH 99.5:0.5 - 95:5, 40 min, 1.0 mL/min, 220 nm):

(4S,5R,Z)- 12a	$t_R = 15.43$ min
(4R,5R)- 12a	$t_R = 16.64$ min
(4S,5R)- 12a	$t_R = 30.52$ min
(4R,5S)- 12a	$t_R = 37.81$ min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_5$ [M+H] ⁺	432.2744	432.2755

(4S,5R,7S,8S,E)-7-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-8-methyl-6-oxo-4,5-diphenyldec-2-ensäureethylester (**12b**)

Nach **AAV 6** wurden 61.0 mg (200 μmol) Keton **3** mit 35.4 mg (260 μmol) ZnCl_2 , 500 μL (500 μmol , 1 M in THF) LHMDS-Lösung, 1.0 mg (2.66 μmol) $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, 2.8 mg (10.7 μmol) PPh_3 und 40.8 mg (133 μmol) Carbonat (S)-**6b** in 1.2 mL THF umgesetzt. Die wässrige Aufarbeitung erfolgt nach Erwärmen der Reaktion auf -25 °C und nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10, 80:20) wurden 60.0 mg (121 μmol , 91 % d. Th.) eines Isomerengemisches erhalten. Nach erneuter säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 97:3, 95:5, 90:10) wurden drei Fraktionen erhalten: 7.2 mg (14.5 μmol , 11 % d. Th.) Fraktion 1 ((4R,5R,Z)-**12b** und Regiosomer **12b***, 1:1) als farblosen Feststoff; 40.7 mg (82.4 μmol , 62 % d. Th.) des Hauptproduktes (4S,5R)-**12b** als gelben Feststoff sowie 7.7 mg (15.6 μmol , 12 % d. Th.) Fraktion 3 (Hauptisomer (4S,5R)-**12b**, Nebendiastereomer (4S,5S)-**12b** und Isomer (4R,5R)-**12b**) als farblosen Feststoff.



(4*S*,5*R*)-**12b**

Hauptdiastereomer (4*S*,5*R*-12b**)**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.14 – 6.99 (sh, 11 H, 5-H, 11-H, 12-H, 13-H, 15-H, 16-H, 17-H), 5.82 (dd, ³J_{6,5} = 15.6 Hz, ⁵J_{6,8} = 0.8 Hz, 1 H, 6-H), 4.84 (d, ³J_{NH,1} = 10.1 Hz, 1 H, N-H), 4.39 (d, ³J_{3,4} = 11.3 Hz, 1 H, 3-H), 4.29 – 4.24 (sh, 2 H, 4-H, 1-H), 4.15 (q, ³J_{8,9} = 7.3 Hz, 2 H, 8-H), 1.73 – 1.67 (m, 1 H, 18-H), 1.49 (s, 9 H, 24-H), 1.26 (t, ³J_{9,8} = 7.1 Hz, 3 H, 9-H), 1.07 – 1.01 (m, 1 H, 19-H^a), 0.87 – 0.80 (m, 1 H, 19-H^b), 0.63 (d, ³J_{21,18} = 6.9 Hz, 3 H, 21-H), 0.53 (t, ³J_{20,19} = 7.4 Hz, 3 H, 20-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 206.1 (s, C-2), 166.2 (s, C-7), 155.8 (s, C-22), 148.3 (d, C-5), 138.9 (s, C-10), 134.4 (s, C-14), 129.2, 128.4, 128.4, 128.4, 127.4, 126.7 (6d, C-11, C-12, C-13, C-15, C-16, C-17), 122.6 (d, C-6), 79.9 (s, C-23), 63.6 (d, C-1), 61.0 (d, C-3), 60.2 (t, C-8), 51.2 (d, C-4), 34.3 (d, C-18), 28.2 (q, C-24), 23.6 (t, C-19), 15.8 (q, C-21), 14.2 (q, C-9), 10.9 (q, C-20).

Nebendiastereomer (4*S*,5*S*)-12b** (ausgewählte Signale):**

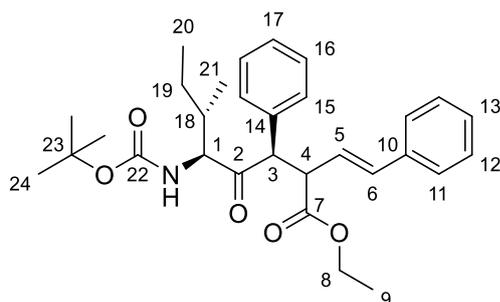
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 5.45 (d, ³J_{6,5} = 15.4 Hz, 1 H, 6-H), 4.68 (d, ³J_{NH,1} = 9.5 Hz, 1 H, N-H), 1.36 (s, 9 H, 24-H), 0.32 (t, ³J_{20,19} = 7.3 Hz, 3 H, 20-H).

Nebenisomer (4*R*,5*R*,*Z*)-12b** (ausgewählte Signale):**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.14 (dd, ³J_{5,6} = ³J_{5,4} = 11.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.69 (dd, ³J_{4,5} = ³J_{4,3} = 11.3 Hz, 1 H, 4-H), 5.50 (d, ³J_{6,5} = 11.3 Hz, 1 H, 6-H), 4.41 – 4.36 (sh, 1 H, 3-H, N-H), 4.01 (dd, ³J_{1,NH} = 9.9 Hz, ³J_{1,18} = 6.6 Hz, 1 H, 1-H), 1.64 – 1.56 (m, 1 H, 18-H), 1.45 (s, 9 H, 24-H), 1.27 (t, ³J_{9,8} = 7.0 Hz, 3 H, 9-H), 0.56 – 0.50 (sh, 4 H, 19-H, 21-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 205.1 (s, C-2), 155.5 (s, C-22), 148.2 (d, C-5), 141.3 (s, C-10), 120.0 (d, C-6), 79.6 (s, C-23), 63.0 (d, C-1), 62.3 (d, C-3), 45.7 (d, C-4), 35.1 (d, C-18), 28.3 (q, C-24).

Regioisomer **12b* (ausgewählte Signale):**

**12b***

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 – 7.13 (sh, 10 H, 11-H, 12-H, 13-H, 15-H, 16-H, 17-H), 6.26 (d, ³J_{6,5} = 15.9 Hz, 1 H, 6-H), 5.84 (dd, ³J_{5,6} = 15.9 Hz, ³J_{5,4} = 8.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.98 (d, ³J_{NH,1} = 9.8 Hz, 1 H, N-H), 4.43 (d, ³J_{3,4} = 11.0 Hz, 1 H, 3-H), 4.37 – 4.34 (m, 1 H, 1-H), 4.12 (q, ³J_{8,9} = 7.1 Hz, 2 H, 8-H), 3.94 (dd, ³J_{4,3} = 11.0 Hz, ³J_{4,5} = 8.9 Hz, 1 H, 4-H), 1.80 – 1.71 (m, 1 H, 18-H), 1.48 (s, 9 H, 24-H), 1.26 (t, ³J_{9,8} = 7.2 Hz, 3 H, 9-H), 0.98 – 0.87 (m, 2 H, 19-H), 0.73 (d, ³J_{20,19} = 6.6 Hz, 3 H, 20-H), 0.56 – 0.50 (m, 3 H, 21-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 207.8 (s, C-2), 172.7 (C-7), 155.8 (s, C-22), 136.6 (s, C-10), 124.4 (d, C-5), 79.6 (s, C-23), 63.3 (d, C-1), 58.0 (d, C-3), 52.5 (d, C-4), 34.5 (d, C-18), 28.3 (q, C-24).

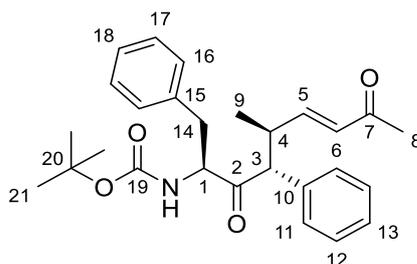
Fraktion 1: Einige ¹³C-Signale konnten nicht eindeutig einem der Moleküle zugeordnet werden und sind im Folgenden aufgelistet.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 135.2, 134.1 (s, C-14), 129.3, 129.2, 128.9, 128.7, 128.7, 128.4, 128.0, 127.8, 127.8, 127.6, 126.9, 126.3 (6d, C-11, C-12, C-13, C-15, C-16, C-17), 61.2, 60.0 (t, C-8), 23.8, 23.6 (t, C-19), 15.9 (q, C-21), 14.2, 14.1 (q, C-9), 11.1, 10.9 (q, C-20).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₀ H ₄₀ NO ₅ [M+H] ⁺	494.2901	494.2903

(5*S*,6*R*,8*S*,*E*)-8-(tert-Butoxycarbonyl)amino-5-methyl-6,9-diphenylnon-3-en-2,7-dion
[(5*S*,6*R*)-13a]

Nach **AAV 6** wurden 49.9 mg (147 μmol) Keton **1a** mit 30.1 mg (221 μmol) ZnCl₂, 0.53 mL (301 μmol) LDA-Lösung, 0.7 mg (1.96 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 2.1 mg (7.84 μmol) PPh₃ und 21.0 mg (98.0 μmol) Carbonat (*S*)-**8b** in 1.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 95:5, 90:10, 85:15, 80:20) wurden 44.2 mg (93.9 μmol, 96 % d. Th., *dr* (5*S*,6*R*)/(5*S*,6*S*) 95:5) eines farblosen Feststoffes (5*S*,6*R*)-**13a** erhalten.



(5*S*,6*R*)-**13a**Hauptdiastereomer (5*S*,6*R*)-**13a**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32–7.10, 6.85–6.80 (sh, 10 H, 11-H, 12-H, 13-H, 16-H, 17-H, 18-H), 6.41 (dd, ³J_{5,6} = 16.1 Hz, ³J_{5,4} = 8.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.83 (d, ³J_{6,5} = 16.1 Hz, 1 H, 6-H), 4.80 (d, ³J_{NH,1} = 8.4 Hz, 1 H, N-H), 4.48 (ddd, ³J_{1,NH} = ³J_{1,14a} = 8.0 Hz, ³J_{1,14b} = 6.1 Hz, 1 H, 1-H), 3.91 (d, ³J_{3,4} = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.23 – 3.13 (m, 1 H, 4-H), 2.83 (dd, ²J_{14b,14a} = 14.2 Hz, ³J_{14b,1} = 6.1 Hz, 1 H, 14-H^b), 2.68 (dd, ²J_{14a,14b} = 14.2 Hz, ³J_{14a,1} = 7.9 Hz, 1 H, 14-H^a), 2.02 (s, 3 H, 8-H), 1.42 (s, 9 H, 21-H), 1.14 (d, ³J_{9,4} = 6.6 Hz, 3 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.8 (s, C-2), 198.5 (s, C-7), 155.3 (s, C-19), 149.9 (d, C-5), 136.2 (s, C-15), 135.3 (s, C-10), 130.9 (d, C-6), 129.2, 129.0, 128.5, 128.3, 127.9, 126.6 (6d, C-11, C-12, C-13, C-16, C-17, C-18), 80.2 (s, C-20), 62.1 (d, C-3), 59.5 (d, C-1), 39.2 (d, C-4), 36.2 (t, C-14), 28.2 (q, C-21), 26.6 (q, C-8), 18.2 (q, C-9).

Nebendiastereomer (5*S*,6*S*)-**13a** (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.66 (dd, ³J_{5,6} = 16.1 Hz, ³J_{5,4} = 8.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.08 (d, ³J_{6,5} = 16.1 Hz, 1 H, 6-H), 4.97 (d, ³J_{NH,1} = 8.0 Hz, 1 H, N-H), 3.51 (d, ³J_{3,4} = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 0.75 (d, ³J_{9,4} = 6.7 Hz, 3 H, 9-H).

Schmelzpunkt: 78 – 80 °C

Optischer Drehwert: [α]_D²⁰ = –107.4 (c = 1.00, CHCl₃)

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:*i*PrOH 90:10, 30 min, 1.0 mL/min, 220 nm):

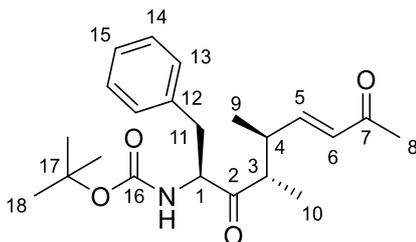
(5*S*,6*R*)-**16b** t_R = 26.76 min

(5*S*,6*S*)-**16b** t_R = 29.31 min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₃₄ NO ₄ [M+H] ⁺	436.2482	436.2488

(5*S*,6*S*,8*S*,*E*)-8-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino-5,6-dimethyl-9-phenylnon-3-en-2,7-dione
 [(5*S*,6*S*)-**13b**]

Nach **AAV 6** wurden 83.0 mg (299 μmol) Keton **1b** mit 53.1 mg (390 μmol) ZnCl₂, 1.1 mL (615 μmol) LDA-Lösung, 1.5 mg (4.01 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 4.2 mg (16.0 μmol) PPh₃ und 37.1 mg (199 μmol) Carbonat (*S*)-**8b** in 2.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 95:5, 90:10) wurden 32.1 mg (86.0 μmol, 43 % d. Th., *dr* (5*S*,6*R*)/(5*S*,6*S*) 6:94) eines blassgelben Harzes (5*S*,6*S*)-**13b** erhalten.



(5S,6S)-13b**Hauptdiastereomer (5S,6S)-13b**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 – 7.16 (sh, 5 H, 13-H, 14-H, 15-H), 6.57 (dd, ³J_{5,6} = 16.0 Hz, ³J_{5,4} = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 6.01 (d, ³J_{6,5} = 16.0 Hz, 1 H, 6-H), 5.04 (d, ³J_{NH,1} = 8.5 Hz, 1 H, N-H), 4.71 – 4.64 (m, 1 H, 1-H), 3.04 (dd, ²J_{11a,11b} = 13.8 Hz, ³J_{11a,1} = 7.2 Hz, 1 H, 11-H^a), 2.91 (dd, ²J_{11b,11a} = 13.8 Hz, ³J_{11a,1} = 6.7 Hz, 1 H, 11-H^b), 2.74 – 2.66 (m, 1 H, 4-H), 2.58 (dq, ³J_{3,4} = ³J_{3,10} = 6.7 Hz, 1 H, 3-H), 2.23 (s, 3 H, 8-H), 1.42 (s, 9 H, 18-H), 1.04 (d, ³J_{9,4} = 6.6 Hz, 3 H, 9-H), 0.86 (d, ³J_{10,3} = 6.8 Hz, 3 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 211.3 (s, C-2), 198.4 (s, C-7), 155.1 (s, C-16), 148.8 (d, C-5), 136.1 (s, C-12), 131.4 (d, C-6), 129.2, 128.6, 127.0 (3d, C-13, C-14, C-15), 80.0 (s, C-17), 59.6 (d, C-1), 48.9 (d, C-3), 38.5 (d, C-4), 37.7 (t, C-11), 28.2 (q, C-18), 27.0 (q, C-8), 17.7 (q, C-9), 12.7 (q, C-10).

Nebendiastereomer (5S,6R)-13b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.74 (dd, ³J_{5,6} = 16.1, ³J_{5,4} = 8.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.13 (d, ³J_{6,5} = 16.1 Hz, 1 H, 6-H), 4.56 (d, ³J_{NH,1} = 8.7 Hz, 1 H, N-H).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/iPrOH 90:10, 30 min, 1.0 mL/min, 220 nm):

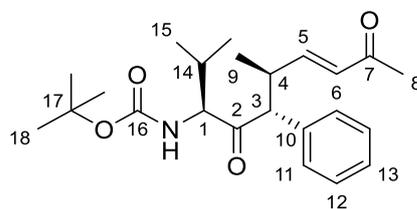
(5S,6R)-13b t_R = 26.76 min

(5S,6S)-13b t_R = 29.31 min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₃₂ NO ₄ [M+H] ⁺	387.2404	387.2410

(5S,6R,8S,E)-8-(tert-Butoxycarbonyl)amino-5,9-dimethyl-6-phenyldec-3-en-2,7-dion
[(5S,6R)-14a]

Nach **AAV 6** wurden 65.7 mg (225 μmol) Keton **2a** mit 46.1 mg (228 μmol) ZnCl₂, 0.82 mL (461 μmol) LDA-Lösung, 1.1 mg (3.01 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 3.2 mg (12.0 μmol) PPh₃ und 32.2 mg (150 μmol) Carbonat (**S**)-**8b** in 1.4 mL THF umgesetzt. Die Reaktion wurde beim Erreichen von -25 °C wässrig aufgearbeitet. Nach säulenchroma-tographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10, 85:15, 80:20) wurden 50.2 mg (130 μmol, 86 % d. Th., *dr* (5S,6R)/(5S,6S) 98:2) eines farblosen Feststoffes (5S,6R)-**14a** erhalten.

**(5S,6R)-14a****Hauptdiastereomer (5S,6R)-14a**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 – 7.21 (sh, 5 H, 11-H, 12-H, 13-H), 6.41 (dd, ³J_{5,6} = 16.0 Hz, ³J_{5,4} = 8.0 Hz, 1 H, 5-H), 5.83 (d, ³J_{6,5} = 16.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.89 (d, ³J_{NH,1} = 9.3 Hz,

1 H, N-H), 4.25 (dd, $^3J_{1,\text{NH}} = 9.3$ Hz, $^3J_{1,14} = 5.4$ Hz, 1 H, 1-H), 3.80 (d, $^3J_{3,4} = 10.3$ Hz, 1 H, 3-H), 3.20 – 3.11 (m, 1 H, 4-H), 2.06 – 1.98 (sh, 4 H, 8-H, 14-H), 1.47 (s, 9 H, 18-H), 1.13 (d, $^3J_{9,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 9-H), 0.73 (d, $^3J_{15a,14} = 6.6$ Hz, 3 H, 15-H^a), 0.49 (d, $^3J_{15b,14} = 6.7$ Hz, 3 H, 15-H^b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 207.4$ (s, C-2), 198.4 (s, C-7), 155.9 (s, C-16), 149.7 (d, C-5), 135.3 (s, C-10), 130.9 (d, C-6), 128.8, 128.8, 127.7 (3d, C-11, C-12, C-13), 79.9 (s, C-17), 65.0 (d, C-1), 62.1 (d, C-3), 40.1 (d, C-4), 28.3 (d, C-14), 28.3 (q, C-18), 26.6 (q, C-8), 19.7 (q, C-15^a), 18.1 (q, C-9), 16.4 (q, C-15^b).

Nebendiastereomer (5S,6S)-14a (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.74$ (dd, $^3J_{5,6} = 16.1$, $^3J_{5,4} = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 6.13 (d, $^3J_{6,5} = 16.1$ Hz, 1 H, 6-H), 4.56 (d, $^3J_{\text{NH},1} = 8.7$ Hz, 1 H, N-H).

Schmelzpunkt: 116 – 118 °C

Optischer Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -146.9$ (c = 1.00, CHCl₃)

LC-MS (*Luna*, 1.0 mL/min, 254 nm, MeCN/H₂O 40:60 – 50:50, 40 min):

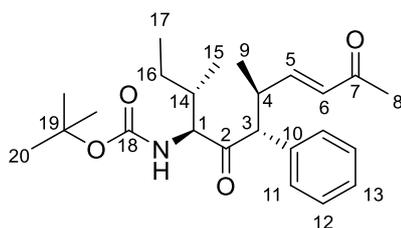
(5S,6R)-14a $t_{\text{R}} = 24.94$ min

(5S,6S)-14a $t_{\text{R}} = 30.36$ min.

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₃ NO ₄ [M] ⁺	387.2404	387.2410

(5S,6R,8S,9S,E)-8-(tert-Butoxycarbonyl)amino-5,9-dimethyl-6-phenylundec-3-en-2,7-dion [(5S,6R)-15a]

Nach **AAV 6** wurden 44.9 mg (147 μmol) Keton **3** mit 30.1 mg (221 μmol) ZnCl₂, 0.37 mL (370 μmol , 1 M in THF) LHMDS-Lösung, 0.7 mg (1.96 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 2.1 mg (7.84 μmol) PPh₃ und 21.0 mg (98.0 μmol) Carbonat (*S*)-**8b** in 1.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 85:15, 80:20) wurden 35.6 mg (88.7 μmol , 85 % d. Th., *dr* (5S,6R)/(5S,6S) 99:1) eines farblosen Feststoffes (5S,6R)-**15a** erhalten.



(5S,6R)-15a

Hauptdiastereomer (5S,6R)-15a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.31 - 7.21$ (sh, 5 H, 11-H, 12-H, 13-H), 6.40 (dd, $^3J_{5,6} = 16.0$ Hz, $^3J_{5,4} = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 5.82 (dd, $^3J_{6,5} = 16.0$ Hz, $^4J_{6,4} = 0.7$ Hz, 1 H, 6-H), 4.83 (d, $^3J_{\text{NH},1} = 9.7$ Hz, 1 H, N-H), 4.29 (dd, $^3J_{1,\text{NH}} = 9.7$ Hz, $^3J_{1,14} = 5.4$ Hz, 1 H, 1-H), 3.78 (d, $^3J_{3,4} = 10.4$ Hz, 1 H, 3-H), 3.19 – 3.13 (m, 1 H, 4-H), 2.02 (s, 3 H, 8-H), 1.81 – 1.70 (m, 1 H, 14-H),

1.47 (s, 9 H, 20-H), 1.13 (d, $^3J_{9,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 9-H), 0.92 – 0.77 (m, 2 H, 16-H), 0.72 (d, $^3J_{15,14} = 6.7$ Hz, 3 H, 15-H), 0.46 (t, $^3J_{17,16} = 7.3$ Hz, 3 H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.4$ (s, C-2), 198.4 (s, C-7), 155.9 (s, C-18), 149.7 (d, C-5), 135.4 (s, C-10), 130.9 (d, C-6), 128.8, 128.8, 127.7 (3d, C-11, C-12, C-13), 79.8 (s, C-19), 65.0 (d, C-1), 62.1 (d, C-3), 40.2 (d, C-4), 34.5 (d, C-14), 28.2 (q, C-20), 26.6 (q, C-8), 23.5 (t, C-16), 18.1 (q, C-9), 16.0 (q, C-15), 10.9 (q, C-17).

Nebendiastereomer (5S,6S)-15a (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.73$ (dd, $^3J_{5,6} = 16.0$, $^3J_{5,4} = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 6.06 (d, $^3J_{6,5} = 16.0$ Hz, 1 H, 6-H).

Schmelzpunkt: 86 – 88 °C

Optischer Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -123.6$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

LC-MS (*Luna*, 1.0 mL/min, 190 nm, MeCN:H₂O 40:60 – 50:50, 40 min):

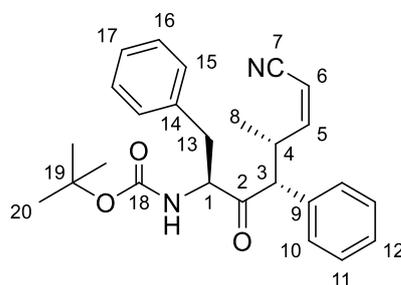
(5*S*,6*R*)-**15a** $t_{\text{R}} = 31.64$ min

(5*S*,6*S*)-**15a** $t_{\text{R}} = 36.54$ min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ [M+H] ⁺	402.2639	402.2566

(4*S*/*R*,5*R*,7*S*)-7-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-4-methyl-6-oxo-5,8-diphenyloct-2-enitril
[(4*R*,*Z*)-**16a**] und [(4*S*,*E*)-**16a**]

Nach AAV 6 wurden 227 mg (669 μmol) Keton **1a** mit 119 mg (870 μmol) ZnCl_2 , 2.43 mL (1.37 mmol) LDA-Lösung, 3.3 mg (8.92 μmol) $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, 9.4 mg (35.7 μmol) PPh_3 und 88.0 mg (446 μmol) Carbonat (*S,E*)-**9** in 5.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 97:3, 95:5, 90:10) wurden 166 mg (397 μmol , 89 % d. Th., *E/Z* 60:40, *dr(E)* 91:9, *dr(Z)* 96:4) eines Gemisches der Isomere (4*R*,*Z*)-**16a** und (4*S*,*E*)-**16a**. Erneute säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 85:15) lieferte 70.0 mg (167 μmol) (4*R*,*Z*)-**16a** und 92.1 mg (4*S*,*E*)-**16a** (220 μmol) als farblose Feststoffe.



Hauptdiastereomer (4*R*,5*R*,*Z*)-16a

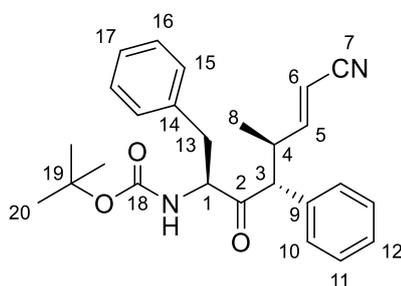
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33$ – 7.12 , 6.85– 6.81 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 15-H, 16-H, 17-H), 6.40 (dd, $^3J_{5,6} = ^3J_{5,4} = 10.4$ Hz, 1 H, 5-H), 5.29 (d, $^3J_{6,5} = 10.9$ Hz, 1 H, 6-H), 4.77 (d,

$^3J_{\text{NH},1} = 7.8$ Hz, 1 H, N-H), 4.31 (ddd, $^3J_{1,\text{NH}} = ^3J_{1,13\text{a}} = 7.8$ Hz, $^3J_{1,13\text{b}} = 6.2$ Hz, 1 H, 1-H), 3.97 (d, $^3J_{3,4} = 10.0$ Hz, 1 H, 3-H), 3.54 – 3.44 (m, 1 H, 4-H), 2.67 (dd, $^2J_{13\text{a},13\text{b}} = 14.2$ Hz, $^3J_{13\text{a},1} = 5.4$ Hz, 1 H, 13-H^a), 2.59 (dd, $^2J_{13\text{b},13\text{a}} = 14.2$ Hz, $^3J_{13\text{b},1} = 8.6$ Hz, 1 H, 13-H^b), 1.40 (s, 9 H, 20-H), 0.89 (d, $^3J_{8,4} = 6.9$ Hz, 3 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.7$ (s, C-2), 157.4 (d, C-5), 155.5 (s, C-18), 136.3 (s, C-9), 134.6 (s, C-14), 129.2, 129.2, 129.0, 128.4, 128.1, 126.6, 126.6 (6d, C-10, C-11, C-12, C-15, C-16, C-17), 115.9 (s, C-7), 99.3 (d, C-6), 80.2 (s, C-19), 62.1 (d, C-3), 59.2 (d, C-1), 39.3 (d, C-4), 36.4 (t, C-13), 28.2 (q, C-20), 17.6 (q, C-8).

Nebendiastereomer (4*R*,5*S*,*Z*)-16a (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.95$ (dd, $^3J_{5,6} = ^3J_{5,4} = 11.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.98 (d, $^3J_{6,5} = 11.0$ Hz, 1 H, 6-H), 3.97 (d, $^3J_{3,4} = 10.0$ Hz, 1 H, 3-H), 1.37 (s, 9 H, 20-H).



(4*S*,*E*)-16a

Hauptdiastereomer (4*S*,5*R*,*E*)-16a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29 - 7.27$, 7.15 – 7.12, 6.84–6.82 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 15-H, 16-H, 17-H), 6.37 (dd, $^3J_{5,6} = 16.4$ Hz, $^3J_{5,4} = 8.1$ Hz, 1 H, 5-H), 5.11 (dd, $^3J_{6,5} = 16.4$ Hz, $^3J_{6,4} = 1.1$ Hz, 1 H, 6-H), 4.77 (d, $^3J_{\text{NH},1} = 8.1$ Hz, 1 H, N-H), 4.40 (ddd, $^3J_{1,13\text{b}} = ^3J_{1,\text{NH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{1,13\text{a}} = 6.1$ Hz, 1 H, 1-H), 3.89 (d, $^3J_{3,4} = 9.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.22 – 3.16 (m, 1 H, 4-H), 2.77 (dd, $^2J_{13\text{a},13\text{b}} = 14.2$ Hz, $^3J_{13\text{a},1} = 5.9$ Hz, 1 H, 13-H^a), 2.65 (dd, $^2J_{13\text{b},13\text{a}} = 14.2$ Hz, $^3J_{13\text{b},1} = 8.3$ Hz, 1 H, 13-H^b), 1.41 (s, 9 H, 20-H), 1.12 (d, $^3J_{8,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.4$ (s, C-2), 157.6 (d, C-5), 155.3 (s, C-18), 136.1 (s, C-9), 134.6 (s, C-14), 129.3, 129.0, 129.0, 128.4, 128.2, 126.7 (6d, C-10, C-11, C-12, C-15, C-16, C-17), 117.2 (s, C-7), 99.8 (d, C-6), 80.3 (s, C-19), 61.6 (d, C-1), 59.3 (d, C-3), 39.9 (d, C-13), 36.2 (d, C-4), 28.2 (q, C-20), 17.7 (q, C-8).

Nebendiastereomer (4*S*,5*S*,*E*)-16a (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.28$ (dd, $^3J_{5,6} = 16.4$ Hz, $^3J_{5,4} = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H).

Schmelzpunkt:

(4*S*,*E*)-16a: 138 – 140 °C.

(4*R*,*Z*)-16a: 94 – 96 °C

Optischer Drehwert:

(4*S*,*E*)-16a: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -176.5$ (c = 1.00, CHCl_3)

(4*R*,*Z*)-16a: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -182.5$ (c = 1.00, CHCl_3)

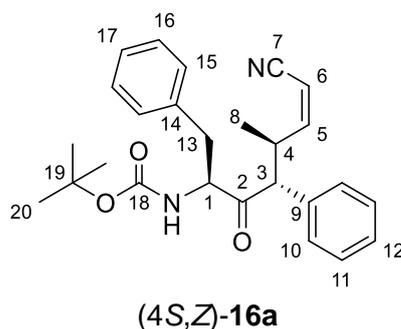
HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan:PrOH 97:3 – 93:7, 47 min, 1.0 mL/min, 210 nm):

(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> , <i>Z</i>)- 16a	$t_{\text{R}} = 25.05$ min
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> , <i>Z</i>)- 16a	$t_{\text{R}} = 31.60$ min
(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> , <i>E</i>)- 16a	$t_{\text{R}} = 39.75$ min
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> , <i>E</i>)- 16a	$t_{\text{R}} = 42.43$ min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ [M+H] ⁺	419.2329	419.2335

(4*R/S*,5*R*,7*S*)-7-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4-methyl-6-oxo-5,8-diphenyloct-2-enitril
[(4*S*,*Z*)-**16a**] und [(4*R*,*E*)-**16a**]

Nach AAV 6 wurden 102 mg (300 μmol) Keton **1a** mit 53.2 mg (391 μmol) ZnCl_2 , 750 μL (750 μmol) LHMDS, 1.5 mg (4.01 μmol) $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, 4.2 mg (16.0 μmol) PPh_3 und 39.5 mg (200 μmol) Carbonat (*S,Z*)-**9** in 2.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 95:5, 90:10, 80:20) wurden 79.6 mg (79.6 μmol , 95 % d. Th., *E/Z* 94:6, *dr(E)* 98:2) eines Gemisches der Isomere (4*S,Z*)-**16a** und (4*R,E*)-**16a** erhalten. Erneute säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 85:15) lieferte 74.8 mg (178 μmol) (4*R,E*)-**16a** und 4.8 mg (11.5 μmol) (4*S,Z*)-**16a** als farblose Feststoffe.



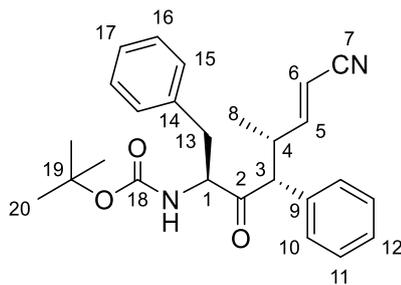
Hauptdiastereomer (4*S*,5*R*,*Z*)-16a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32 - 7.12$, $6.85 - 6.80$ (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 15-H, 16-H, 17-H), 6.08 (dd, $^3J_{5,6} = ^3J_{5,4} = 10.9$ Hz, 1 H, 5-H), 5.02 (d, $^3J_{6,5} = 10.9$ Hz, 1 H, 6-H), 4.79 (d, $^3J_{\text{NH},1} = 8.3$ Hz, 1 H, N-H), 4.46 (ddd, $^3J_{1,\text{NH}} = ^3J_{1,13\text{b}} = 8.1$ Hz, $^3J_{1,13\text{a}} = 6.1$ Hz, 1 H, 1-H), 3.96 (d, $^3J_{3,4} = 10.3$ Hz, 1 H, 3-H), 3.69 – 3.63 (m, 1 H, 4-H), 2.74 (dd, $^2J_{13\text{a},13\text{b}} = 14.2$ Hz, $^3J_{13\text{a},1} = 6.0$ Hz, 1 H, 13-H^a), 2.64 (dd, $^2J_{13\text{b},13\text{a}} = 14.2$ Hz, $^3J_{13\text{b},1} = 8.1$ Hz, 1 H, 13-H^b), 1.42 (s, 9 H, 20-H), 1.16 (d, $^3J_{8,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 205.9$ (s, C-2), 156.6 (d, C-5), 155.4 (s, C-18), 136.2 (s, C-14), 135.0 (s, C-9), 129.2, 129.0, 128.3, 128.0, 126.6 (6d, C-10, C-11, C-12, C-15, C-16, C-17), 115.6 (s, C-7), 99.3 (d, C-6), 80.2 (s, C-19), 61.8 (d, C-3), 59.1 (d, C-1), 39.1 (d, C-4), 36.2 (t, C-13), 28.2 (q, C-20), 18.8 (q, C-8).

Nebendiastereomer (4*S*,5*S*,*Z*)-16a (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.40$ (dd, $^3J_{5,6} = ^3J_{5,4} = 10.7$ Hz, 1 H, 5-H).



(4*R*,*E*)-**16a**

Hauptdiastereomer (4*R*,5*R*,*E*)-16a****

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 – 7.28, 7.18 – 7.13, 6.85 – 6.83 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 15-H, 16-H, 17-H), 6.70 (dd, ³J_{5,6} = 16.4 Hz, ³J_{5,4} = 7.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.41 (dd, ³J_{6,5} = 16.4 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.72 (d, ³J_{NH,1} = 7.7 Hz, 1 H, N-H), 4.40 – 4.34 (m, 1 H, 1-H), 3.93 (d, ³J_{3,4} = 10.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.16 – 3.10 (m, 1 H, 4-H), 2.63 – 2.58 (m, 2 H, 13-H), 1.43 (s, 9 H, 20-H), 0.82 (d, ³J_{8,4} = 6.8 Hz, 3 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.5 (s, C-2), 158.2 (d, C-5), 155.5 (s, C-18), 136.2 (s, C-14), 134.4 (s, C-9), 129.2, 129.1, 128.9, 128.1, 126.6 (6d, C-10, C-11, C-12, C-15, C-16, C-17), 117.4 (s, C-7), 100.0 (d, C-6), 80.6 (s, C-19), 62.1 (d, C-3), 58.6 (d, C-1), 39.1 (d, C-4), 36.4 (t, C-13), 28.2 (q, C-20), 16.7 (q, C-8).

Nebendiastereomer (4*R*,5*S*,*E*)-16a**** (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.37 (dd, ³J_{5,6} = 16.3 Hz, ³J_{5,4} = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 5.11 (d, ³J_{6,5} = 16.3 Hz, 1 H, 6-H).

Schmelzpunkt:

(4*R*,*E*)-**16a**: 115 – 117 °C

(4*S*,*Z*)-**16a**: 132 – 134 °C

Optischer Drehwert:

(4*R*,*E*)-**16a**: [α]_D²⁰ = -173.8 (c = 1.00, CHCl₃)

(4*S*,*Z*)-**16a**: [α]_D²⁰ = +66.2 (c = 1.00, CHCl₃)

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/*i*PrOH 90:10, 1.5 mL/min, 220 nm):

(4*R*,5*R*,*E*)-**16a** t_R = 13.49 min,

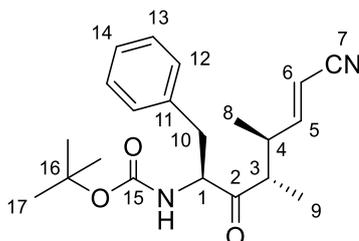
(4*S*,5*R*,*Z*)-**16a** t_R = 15.97 min,

(4*R*,5*S*,*E*)-**16a** t_R = 26.00 min.

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₃₁ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺	419.2329	419.2335

(4*S*/*R*,5*S*,7*S*)-7-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4,5-dimethyl-6-oxo-8-phenyloct-2- ennitril
 [(4*S*,*E*)-**16b** und (4*R*,*Z*)-**16b**]

Nach **AAV 6** wurden 83.0 mg (299 μmol) Keton **1b** mit 53.0 mg (389 μmol) ZnCl_2 , 1.09 mL (615 μmol) LDA-Lösung, 1.4 mg (7.65 μmol) $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, 4.2 mg (16.0 μmol) PPh_3 und 39.3 mg (199 μmol) Carbonat (*S,E*)-**9** in 2.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 95:5, 92:8, 90:10, 85:15) wurden 62.4 mg (175 μmol , 88 % d. Th., *E/Z* 73:27, *dr(E)* 5:95, *dr(Z)* 3:97) eines Gemisches der Isomere (*4R,Z*)-**16b** und (*4S,E*)-**16b** als farbloses Harz erhalten. Die Isomere konnten säulenchromatographisch nicht getrennt werden.

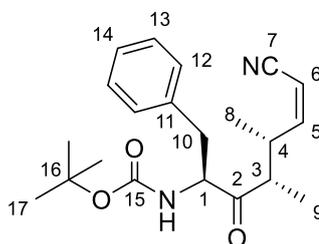
**(4*S,E*)-16b****Hauptdiastereomer (4*S,5S,E*)-16b**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.33 – 7.15 (sh, 5 H, 12-H, 13-H, 14-H), 6.49 (dd, $^3J_{5,6}$ = 16.4 Hz, $^3J_{5,4}$ = 8.3 Hz, 1 H, 5-H), 5.31 (dd, $^3J_{6,5}$ = 16.4 Hz, $^4J_{6,4}$ = 1.2 Hz, 1 H, 6-H), 5.00 (d, $^3J_{\text{NH},1}$ = 8.4 Hz, 1 H, N-H), 4.67 – 4.61 (m, 1 H, 1-H), 3.01 (dd, $^2J_{10a,10b}$ = 13.8 Hz, $^3J_{10a,1}$ = 7.4 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.90 (dd, $^2J_{10b,10a}$ = 13.8 Hz, $^3J_{10b,1}$ = 6.9 Hz, 1 H, 10-H^b), 2.81 – 2.73 (m, 1 H, 4-H), 2.55 – 2.49 (m, 1 H, 3-H), 1.41 (s, 9 H, 17-H), 1.03 (d, $^3J_{8,4}$ = 6.8 Hz, 3 H, 8-H), 0.83 (d, $^3J_{9,3}$ = 7.0 Hz, 3 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 210.9 (s, C-2), 156.6 (d, C-5), 155.2 (s, C-15), 136.0 (s, C-11), 129.2, 128.7, 127.1 (3d, C-12, C-13, C-14), 117.2 (s, C-7), 100.6 (d, C-6), 80.2 (s, C-16), 59.3 (d, C-1), 48.8 (d, C-3), 38.9 (d, C-4), 37.6 (t, C-10), 28.2 (q, C-17), 17.6 (q, C-8), 12.0 (q, C-9).

Nebendiastereomer (4*S,5R,E*)-16b (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.97 (dd, $^3J_{5,6}$ = 16.4 Hz, $^3J_{5,4}$ = 8.5 Hz, 1 H, 5-H).

**(4*R,Z*)-16b****Hauptdiastereomer (4*R,5S,Z*)-16b** (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.42 (dd, ³J_{5,6} = ³J_{5,4} = 10.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.31 (d, ³J_{6,5} = 10.6 Hz, 1 H, 6-H), 1.43 (s, 9 H, 17-H), 1.08 (d, ³J_{8,4} = 6.8 Hz, 3 H, 8-H), 0.96 (d, ³J_{9,3} = 6.8 Hz, 3 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 211.0 (s, C-2), 156.6 (d, C-5), 155.1 (s, C-15), 136.1 (s, C-11), 129.3, 126.6, 127.0 (3d, C-12, C-13, C-14), 115.7 (s, C-7), 99.6 (d, C-6), 80.0 (s, C-16), 59.9 (d, C-1), 48.4 (d, C-3), 39.2 (d, C-4), 37.5 (t, C-10), 28.2 (q, C-17), 16.8 (q, C-8), 13.3 (q, C-9).

Nebendiastereomer (4R,5S,Z)-16b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.08 (dd, ³J_{5,6} ³J_{5,4} = 10.8 Hz, 1 H, 5-H).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*, Hexan/*i*PrOH 97:3, 1.5 mL/min):

(4*R*,5*S*,*Z*)- & (4*R*,5*R*,*Z*)-**16b** *t*_R = 20.19 min

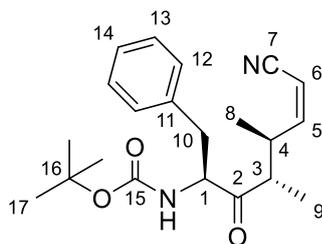
(4*S*,5*S*,*E*)-**16b** *t*_R = 26.03 min

(4*S*,5*R*,*E*)-**16b** *t*_R = 29.57 min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₉ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺	357.2173	357.2188

(4*R*/*S*,5*S*,7*S*)-7-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-4,5-dimethyl-6-oxo-8-phenyloct-2- ennitril
[(4*R*,*E*)-**16b** und (4*S*,*Z*)-**16b**]

Nach **AAV 6** wurden 63.3 mg (228 μmol) Keton **1a** mit 40.4 mg (297 μmol) ZnCl₂, 0.83 mL (615 μmol) LDA-Lösung, 1.1 mg (3.04 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 3.2 mg (12.0 μmol) PPh₃ und 30.0 mg (152 μmol) Carbonat (*S*,*Z*)-**9** in 1.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 95:5, 92:8, 90:10, 85:15) wurden 43.5 mg (122 μmol, 80 % d. Th., *E/Z* 91:9, *dr(E)* 3:97, *dr(Z)* 5:95) eines Gemisches der Isomere (4*R*,*Z*)-**16b** und (4*S*,*E*)-**16b** erhalten. Erneute säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10, 85:15) lieferte 39.6 mg (111 μmol) (4*R*,*E*)-**16b** als farbloses Harz und 3.9 mg (4*S*,*Z*)-**16b** (10.9 μmol) als farblosen Feststoff.



(4*S*,*Z*)-**16b**

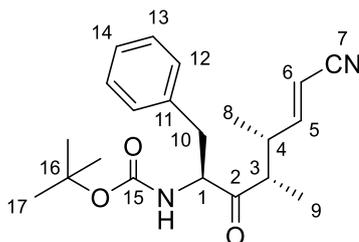
Hauptdiastereomer (4S,5S,Z)-16b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 – 7.17 (sh, 5 H, 12-H, 13-H, 14-H), 6.27 (dd, ³J_{5,6} = ³J_{5,4} = 10.7 Hz, 1 H, 5-H), 5.34 (d, ³J_{6,5} = 11.0 Hz, 1 H, 6-H), 4.99 (d, ³J_{NH,1} = 8.6 Hz, 1 H, N-H), 4.65 – 4.59 (m, 1 H, 1-H), 3.12 – 2.98 (sh, 2 H, 10-H^a, 4-H), 2.89 (dd, ²J_{10b,10a} = 13.8 Hz, ³J_{10b,1} = 7.0 Hz, 1 H, 10-H^b), 2.67 (dq, ³J_{3,4} = ³J_{3,9} = 7.1 Hz, 1 H, 3-H), 1.41 (s, 9 H, 17-H), 1.04 (d, ³J_{8,4} = 6.7 Hz, 3 H, 8-H), 0.89 (d, ³J_{9,3} = 7.0 Hz, 3 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 210.5 (s, C-2), 156.5 (d, C-5), 155.2 (s, C-15), 136.2 (s, C-11), 129.3, 128.6, 127.0 (3d, C-12, C-13, C-14), 115.6 (s, C-7), 99.9 (d, C-6), 80.1 (s, C-16), 60.1 (d, C-1), 48.4 (d, C-3), 39.4 (d, C-4), 37.3 (t, C-10), 28.2 (q, C-17), 17.8 (q, C-9), 13.9 (q, C-8).

Schmelzpunkt: 120 – 124 °C

Optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +12.6$ (c = 1.00, CHCl₃)



(4*R*,*E*)-**16b**

Hauptdiastereomer (4*R*,5*S*,*E*)-16b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 – 7.16 (sh, 5 H, 12-H, 13-H, 14-H), 6.58 (dd, ³J_{5,6} = 16.4 Hz, ³J_{5,4} = 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 5.26 (dd, ³J_{6,5} = 16.4 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.2 Hz, 1 H, 6-H), 4.99 (d, ³J_{NH,1} = 8.6 Hz, 1 H, N-H), 4.67 – 4.61 (m, 1 H, 1-H), 2.99 (dd, ²J_{10a,10b} = 13.7 Hz, ³J_{10a,1} = 7.5 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.92 (dd, ²J_{10b,10a} = 13.7 Hz, ³J_{10b,1} = 6.5 Hz, 1 H, 10-H^b), 2.78 – 2.70 (m, 1 H, 4-H), 2.57 (qd, ³J_{3,9} = 6.9 Hz, ³J_{3,4} = 6.4 Hz, 1 H, 3-H), 1.42 (s, 9 H, 17-H), 0.95 (d, ³J_{8,4} = 6.9 Hz, 3 H, 8-H), 0.83 (d, ³J_{9,3} = 7.0 Hz, 3 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 210.6 (s, C-2), 157.8 (d, C-5), 155.2 (s, C-15), 136.1 (s, C-11), 129.2, 128.7, 127.1 (3d, C-12, C-13, C-14), 117.2 (s, C-7), 99.9 (d, C-6), 80.3 (s, C-16), 58.9 (d, C-1), 48.1 (d, C-3), 38.6 (d, C-4), 37.8 (t, C-10), 28.2 (q, C-17), 14.3 (q, C-8), 11.4 (q, C-9).

Nebendiastereomer (4*R*,5*R*,*E*)-16b (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.52 (dd, ³J_{5,6} = 16.5 Hz, ³J_{5,4} = 8.4 Hz, 1 H, 5-H).

Optischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -121.4$ (c = 1.00, CHCl₃)

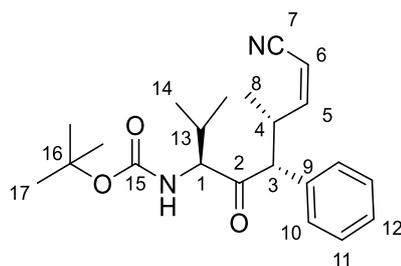
HPLC (Chiracel OD-H 5 μm, Hexan:*i*PrOH 95:5, 1.0 mL/min):

(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> , <i>Z</i>)- 16b	t _R = 17.11 min
(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> , <i>E</i>)- 16b	t _R = 19.04 min
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> , <i>E</i>)- 16b	t _R = 24.68 min
(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> , <i>Z</i>)- 16b	t _R = 28.00 min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₉ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺	357.2173	357.2175

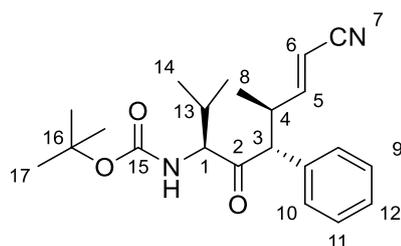
(4*S*/5*R*,7*S*)-7-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4,8-dimethyl-6-oxo-5-phenylnon-2-enitril [(4*S*,*E*)-17*a* und (4*R*,*Z*)-17*a*]

Nach **AAV 6** wurden 96.0 mg (329 μmol) Keton **2a** mit 102 mg (749 μmol) ZnCl_2 , 0.91 mL (674 μmol) LDA-Lösung, 2.2 mg (5.99 μmol) $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, 6.3 mg (24.0 μmol) PPh_3 und 50.7 mg (300 μmol) Carbonat (*S,E*)-**9** in 2.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10, 80:20) wurden 98.1 mg (265 μmol , 88 % d. Th., *E/Z* 42:58, *dr(E)* 91:9, *dr(Z)* >99:1) eines Gemisches der Isomere (4*R*,*Z*)-**17a** und (4*S*,*E*)-**17a** erhalten. Erneute säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10) lieferte 55.6 mg (148 μmol) (4*R*,*Z*)-**17a** und 40.5 mg (109 μmol) (4*S*,*E*)-**17a** als farblose Feststoffe.

**(4*R*,*Z*)-17*a*****Hauptdiastereomer (4*R*,5*R*,*Z*)-17*a***

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37 – 7.15 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H), 6.34 (dd, $^3J_{5,6} = ^3J_{5,4} = 10.6$ Hz, 1 H, 5-H), 5.29 (d, $^3J_{6,5} = 10.6$ Hz, 1 H, 6-H), 4.85 (d, $^3J_{\text{NH},1} = 9.5$ Hz, 1 H, N-H), 4.15 ($^3J_{1,\text{NH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{1,13} = 5.4$ Hz, 1 H, 1-H), 3.82 (d, $^3J_{3,4} = 10.0$ Hz, 1 H, 3-H), 3.47 (m, 1 H, 4-H), 1.93 – 1.85 (m, 1 H, 13-H), 1.46 (s, 9 H, 17-H), 0.89 (d, $^3J_{8,4} = 6.8$ Hz, 3 H, 8-H), 0.89 (d, $^3J_{14,13} = 6.7$ Hz, 3 H, 14-H), 0.49 (d, $^3J_{14',13} = 6.7$ Hz, 3 H, 14-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 207.0 (s, C-2), 156.5 (d, C-5), 156.0 (s, C-15), 134.5 (s, C-9), 129.1, 129.0, 127.9 (3d, C-10, C-11, C-12), 115.6 (s, C-7), 99.9 (d, C-6), 79.9 (s, C-16), 64.6 (d, C-1), 62.0 (d, C-3), 40.5 (d, C-4), 28.3 (q, C-17), 28.2 (d, C-13), 19.8 (q, C-14), 17.6 (q, C-8), 16.4 (q, C-14').

**(4*S*,*E*)-17*a*****Hauptdiastereomer (4*S*,5*R*,*E*)-17*a***

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37 – 7.15 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H), 6.36 (dd, $^3J_{5,6} = 16.5$ Hz, $^3J_{5,4} = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 5.10 (dd, $^3J_{6,5} = 16.4$ Hz, $^4J_{6,4} = 1.1$ Hz, 1 H, 6-H), 4.83 (d, $^3J_{\text{NH},1} = 9.4$ Hz, 1 H, N-H), 4.20 (dd, $^3J_{1,\text{NH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{1,13} = 5.7$ Hz, 1 H, 1-H), 3.77 (d, $^3J_{3,4} = 10.4$ Hz, 1 H, 3-H), 3.22 – 3.12 (m, 1 H, 4-H), 2.02 – 1.95 (m, 1 H, 13-H), 1.46 (s, 9 H, 17-H),

1.11 (d, $^3J_{8,4} = 6.5$ Hz, 3 H, 8-H), 0.70 (d, $^3J_{14,13} = 6.6$ Hz, 3 H, 14-H) 0.50 (d, $^3J_{14',13} = 6.8$ Hz, 3 H, 14-H').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.9$ (s, C-2), 157.4 (d, C-5), 155.9 (s, C-15), 134.6 (s, C-9), 129.1, 128.8, 128.1 (3d, C-10, C-11, C-12), 117.2 (s, C-7), 99.9 (d, C-6), 80.4 (s, C-16), 64.8 (d, C-1), 61.7 (d, C-3), 40.8 (d, C-4), 28.3 (q, C-17), 28.2 (d, C-13), 19.7 (q, C-14), 17.7 (q, C-8), 16.5 (q, C-14').

Nebendiastereomer (4S,5S,E)-17a (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.64$ (dd, $^3J_{5,6} = 16.4$ Hz, $^3J_{5,4} = 8.4$ Hz, 1 H, 5-H), 5.42 (d, $^3J_{6,5} = 16.5$ Hz, 1 H, 6-H), 3.71 (d, $^3J_{3,4} = 10.0$ Hz, 1 H, 3-H), 1.38 (s, 9 H, 17-H), 0.83 (d, $^3J_{8,4} = 6.8$ Hz, 3 H, 8-H).

Schmelzpunkt:

(4*R,Z*)-17a 97 – 99 °C
(4*S,E*)-17a 87 – 89 °C

Optischer Drehwert

(4*R,Z*)-17a $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -155.4$ (c = 1.00, CHCl_3)
(4*S,E*)-17a $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -153.6$ (c = 1.00, CHCl_3)

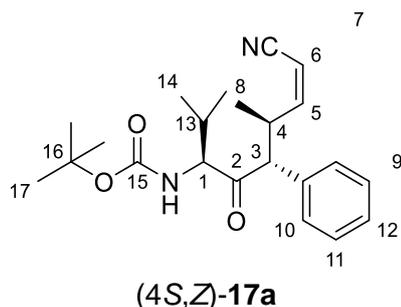
HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*, Hexan/*i*PrOH 95:5, 1.5 mL/min)

(4*R,5R,Z*)-17a $t_{\text{R}} = 14.24$ min,
(4*S,5R,E*)-17a $t_{\text{R}} = 19.04$ min,
(4*S,5S,E*)-17a $t_{\text{R}} = 23.12$ min.

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ [M] ⁺	370.2251	370.2254

(4*R/S,5R,7S*)-7-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-4,8-dimethyl-6-oxo-5-phenylnon-2-ennitril [(4*S,Z*)-17a und (4*R,E*)-17a]

Nach **AAV 6** wurden 87.0 mg (300 μmol) Keton **2a** mit 53.1 mg (390 μmol) ZnCl_2 , 1.09 mL (615 μmol) LDA-Lösung, 1.5 mg (4.01 μmol) $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$, 4.2 mg (16.0 μmol) PPh_3 und 39.3 mg (199 μmol) Carbonat (*S,Z*)-**9** in 2.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 95:5, 93:7, 90:10, 80:20) wurden 67.8 mg (183 μmol, 92 % d. Th., *E/Z* 73:27, *dr(E)* 99:1, *dr(Z)* 98:2) eines Gemisches der Isomere (4*R,E*)-**17a** und (4*S,Z*)-**17a** erhalten. Erneute säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 85:15) lieferte 45.5 mg (127 μmol) (4*R,E*)-**17a** und 16.8 mg (47.3 μmol) (4*S,Z*)-**17a** als farblose Feststoffe.



Hauptdiastereomer (4*S*,5*R*,*Z*)-17a

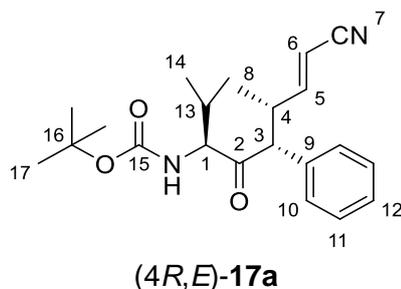
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.08 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H), 6.07 (dd, ³J_{5,6} = ³J_{5,4} = 10.9 Hz, 1 H, 5-H), 5.01 (d, ³J_{6,5} = 10.9 Hz, 1 H, 6-H), 4.86 (d, ³J_{NH,1} = 9.5 Hz, 1 H, N-H), 4.20 (dd, ³J_{1,NH} = 9.5 Hz, ³J_{1,13} = 6.1 Hz, 1 H, 1-H), 3.83 (d, ³J_{3,4} = 10.5 Hz, 1 H, 3-H), 3.71 – 3.60 (m, 1 H, 4-H), 2.00 – 1.92 (m, 1 H, 13-H), 1.46 (s, 9 H, 17-H), 1.13 (d, ³J_{8,4} = 6.5 Hz, 3 H, 8-H), 0.65 (d, ³J_{14,13} = 6.7 Hz, 3 H, 14-H), 0.51 (d, ³J_{14',13} = 6.7 Hz, 3 H, 14-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.3 (s, C-2), 156.4 (d, C-5), 156.0 (s, C-15), 135.0 (s, C-9), 128.9, 128.9, 127.9 (3d, C-10, C-11, C-12), 115.6 (s, C-7), 99.4 (d, C-6), 80.0 (s, C-16), 64.6 (d, C-1), 61.9 (d, C-3), 39.9 (d, C-4), 28.3 (q, C-17), 28.2 (d, C-13), 19.6 (q, C-14), 18.8 (q, C-8), 16.6 (q, C-14').

Nebendiastereomer (4*S*,5*S*,*Z*)-17a (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.31 (d, ³J_{6,5} = 11.0 Hz, 1 H, 6-H), 3.51 – 3.43 (m, 1 H, 4-H), 1.39 (s, 9 H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.0 (d, C-5), 99.8 (d, C-6).



Hauptdiastereomer (4*R*,5*R*,*E*)-17a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.25 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H), 6.63 (dd, ³J_{5,6} = 16.4 Hz, ³J_{5,4} = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 5.38 (dd, ³J_{6,5} = 16.4 Hz, ⁴J_{6,4} = 0.9 Hz, 1 H, 6-H), 4.77 (d, ³J_{NH,1} = 9.5 Hz, 1 H, N-H), 4.09 (dd, ³J_{1,NH} = 9.5 Hz, ³J_{1,13} = 6.7 Hz, 1 H, 1-H), 3.80 (d, ³J_{3,4} = 10.4 Hz, 1 H, 3-H), 3.17 – 3.08 (m, 1 H, 4-H), 1.89 – 1.80 (m, 1 H, 13-H), 1.48 (s, 9 H, 17-H), 0.83 (d, ³J_{8,4} = 6.9 Hz, 3 H, 8-H), 0.59 (2d, ³J_{14,13} = 6.6 Hz, ³J_{14',13} = 6.7 Hz, 6 H, 14-H, 14-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.5 (s, C-2), 157.6 (d, C-5), 155.9 (s, C-15), 134.3 (s, C-9), 129.0, 129.0, 128.0, (3d, C-10, C-11, C-12), 117.2 (s, C-7), 100.4 (d, C-6), 80.2 (s, C-16), 63.7 (d, C-1), 62.1 (d, C-3), 40.0 (d, C-4), 28.2 (q, C-17), 28.0 (d, C-13), 19.5 (q, C-8), 16.8, 16.7 (2q, C-14, C-14').

Schmelzpunkt:(4*S*,*Z*)-**17a** 115 – 117 °C(4*R*,*E*)-**17a** 103 – 105 °C**Optischer Drehwert:**(4*S*,*Z*)-**17a** $[\alpha]_D^{20} = -153.7$ (c = 1.00, CHCl₃)(4*R*,*E*)-**17a** $[\alpha]_D^{20} = -181.6$ (c = 1.00, CHCl₃)**HPLC** (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan:*i*PrOH 95:5, 1.5 mL/min):(4*R*,5*R*,*E*)-**17a** $t_R = 14.05$ min(4*S*,5*R*,*Z*)-**17a** $t_R = 17.08$ min(4*S*,5*S*,*Z*)-**17a** $t_R = 26.36$ min(4*R*,5*S*,*E*)-**17a** $t_R = 29.08$ min**HRMS (CI):**C₂₂H₃₃N₂O₃ [M+H₃]⁺

Berechnet

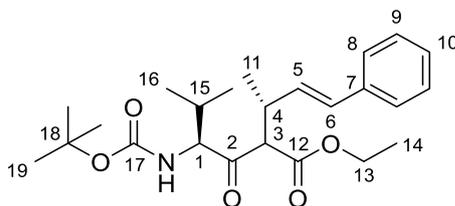
373.2486

Gefunden

373.2494

(4*S*)-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-5-methyl-3-oxo-2-[(*R*,*E*)-4-phenylbut-3-en-2-yl]hexansäureethylester [(*R*)-18**]**

Nach **AAV 6** wurden 86.2 mg (300 μmol) Keton **4b** mit 53.2 mg (390 μmol) ZnCl₂, 750 μL (750 μmol, 1 M in THF) LHMDS-Lösung, 2.2 mg (6.01 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 6.3 mg (24.0 μmol) PPh₃ und 44.0 mg (200 μmol) (*R*,*E*)-Ethyl (4-phenylbut-3-en-2-yl) carbonat in 2.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10, 80:20) wurden 75.1 mg (180 μmol, 90 % d. Th., *dr* ~ 8:2) Allyl-β-Ketoamid (*R*)-**18** als farbloser Feststoff erhalten.

**(*R*)-18****Hauptdiastereomer**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 – 7.18 (sh, 5 H, 8-H, 9-H, 10-H), 6.44 (d, ³J_{6,5} = 15.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.09 (dd, ³J_{5,6} = 15.8 Hz, ³J_{5,4} = 8.7 Hz, 1 H, 5-H), 5.02 (d, ³J_{NH,1} = 9.3 Hz, 1 H, N-H), 4.38 (dd, ³J_{1,NH} = 9.4 Hz, ³J_{1,15} = 3.9 Hz, 1 H, 1-H), 4.11 (q, ³J_{13,14} = 7.1 Hz, 2 H, 13-H), 3.70 (d, ³J_{3,4} = 9.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.26 – 3.15 (m, 1 H, 4-H), 2.28 – 2.18 (m, 1 H, 15-H), 1.45 (s, 9 H, 19-H), 1.17 (t, ³J_{14,13} = 7.1 Hz, 3 H, 14-H), 1.11 (d, ³J_{11,4} = 6.6 Hz, 3 H, 11-H), 1.01 (d, ³J_{16,15} = 6.7 Hz, 3 H, 16-H), 0.81 (d, ³J_{16',15} = 6.8 Hz, 3 H, 16'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 203.2 (s, C-2), 167.7 (s, C-12), 155.7 (s, C-17), 137.1 (s, C-7), 131.3 (d, C-5), 130.7 (d, C-6), 128.5, 127.3, 126.2 (3d, C-8, C-9, C-10), 79.8 (s, C-18), 64.0 (d, C-1), 62.8 (d, C-3), 61.6 (t, C-13), 36.9 (d, C-4), 29.3 (d, C-15), 28.3 (q, C-19), 20.0 (q, C-16), 18.9 (q, C-11), 16.5 (q, C-16'), 14.1 (q, C-14).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.40 (d, ³J_{6,5} = 15.9 Hz, 1 H, 6-H), 6.04 (dd, ³J_{5,6} = 15.9 Hz, ³J_{5,4} = 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 4.96 (d, ³J_{NH,1} = 9.3 Hz, 1 H, N-H), 4.34 (dd, ³J_{1,NH} = 9.4 Hz, ³J_{1,15} = 3.9 Hz, 1 H, 1-H), 4.20 (m, 2 H, 13-H), 3.74 (d, ³J_{3,4} = 9.5 Hz, 1 H, 3-H), 2.35 – 2.28 (m, 1 H, 15-H), 1.32 (s, 9 H, 19-H), 1.27 (t, ³J_{14,13} = 7.2 Hz, 3 H, 14-H), 1.18 (d, ³J_{11,4} = 6.7 Hz, 3 H, 11-H), 0.73 (d, ³J_{16',15} = 6.7 Hz, 3 H, 16'-H).

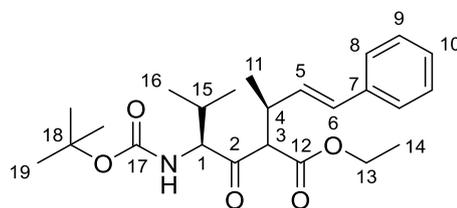
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 131.4 (d, C-5), 130.4 (d, C-6), 128.4 (d, C-8 oder C-9), 126.4 (d, C-10), 79.7 (s, C-18), 65.4 (d, C-1), 62.2, 61.4 (d, C-3; t, C-13), 38.8 (d, C-4), 28.6 (d, C-15), 28.1 (q, C-19), 20.0 (q, C-16), 18.5 (q, C-11), 16.3 (q, C-16'), 14.1 (q, C-14).

Schmelzpunkt: 94 – 96 °C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₃₆ NO ₅ [M+H] ⁺	418.2588	418.2596

(4S)-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-5-methyl-3-oxo-2-[(*S,E*)-4-phenylbut-3-en-2-yl]hexansäureethylester [(*S*)-18]

Nach **AAV 6** wurden 86.0 mg (299 μmol) Keton **4b** mit 44.8 mg (330 μmol) ZnCl₂, 750 μL (750 μmol, 1 M in THF) LHMDS-Lösung, 2.2 mg (6.01 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 6.3 mg (24.0 μmol) PPh₃ und 44.0 mg (200 μmol) (*S,E*)-Ethyl (4-phenylbut-3-en-2-yl) carbonat in 2.5 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10, 80:20) wurden 67.6 mg (162 μmol, 81 % d. Th., *dr* ~ 6:4) Allyl-β-Ketoamid (*S*)-**18** als farbloser Feststoff erhalten.



(S)-18

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.26 (sh, 4 H, 8-H, 9-H), 7.21 (m, 1 H, 10-H), 6.44 (d, ³J_{6,5} = 15.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.05 (dd, ³J_{5,6} = 15.8 Hz, ³J_{5,4} = 8.4 Hz, 1 H, 5-H), 4.99 (d, ³J_{NH,1} = 9.4 Hz, 1 H, N-H), 4.41 – 4.34 (m, 1 H, 1-H), 4.22 (q, ³J_{13,14} = 7.1 Hz, 2 H, 13-H), 3.75 (d, ³J_{3,4} = 9.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.28 – 3.16 (m, 1 H, 4-H), 2.21 – 2.13 (m, 1 H, 15-H), 1.44 (s, 9 H, 19-H), 1.28 (t, ³J_{14,13} = 7.1 Hz, 3 H, 14-H), 1.16 (d, ³J_{11,4} = 6.9 Hz, 3 H, 11-H), 0.95 (d, ³J_{16,15} = 6.7 Hz, 3 H, 16-H), 0.67 (d, ³J_{16',15} = 6.9 Hz, 3 H, 16'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 202.8 (s, C-2), 167.6 (s, C-12), 155.6 (s, C-17), 136.9 (s, C-7), 131.4 (d, C-5), 131.0 (d, C-6), 128.4, 126.1 (2d, C-8, C-9), 127.3 (d, C-10), 79.7 (s, C-18), 63.9 (d, C-1), 62.4 (d, C-3), 61.7 (t, C-13), 36.7 (d, C-4), 28.8 (d, C-15), 28.2 (q, C-19), 20.0 (q, C-16), 18.1 (q, C-11), 16.2 (q, C-16'), 14.1 (q, C-14).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.45 (d, ³J_{6,5} = 15.9 Hz, 1 H, 6-H), 6.13 (dd, ³J_{5,6} = 15.8 Hz, ³J_{5,4} = 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 5.04 (d, ³J_{NH,1} = 9.4 Hz, 1 H, N-H), 4.11 (m, 2 H, 13-H), 3.22 – 3.14 (m, 1 H, 4-H), 2.39 – 2.31 (m, 1 H, 15-H), 1.45 (s, 9 H, 19-H), 1.18 (t, ³J_{14,13} = 7.2 Hz, 3 H, 14-H), 1.13 (d, ³J_{11,4} = 6.7 Hz, 3 H, 11-H), 1.04 (d, ³J_{16,15} = 6.7 Hz, 3 H, 16-H), 0.75 (d, ³J_{16',15} = 6.9 Hz, 3 H, 16'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 203.4 (s, C-2), 167.4 (s, C-12), 155.8 (s, C-17), 137.0 (s, C-7), 131.2 (d, C-5), 130.8 (d, C-6), 127.3 (d, C-10), 126.2 (d, C-8 oder C-9), 79.8 (s, C-18), 65.7 (d, C-1), 61.3 (t, C-13), 38.8 (d, C-4), 28.5 (d, C-15), 20.1 (q, C-16), 18.5 (q, C-11), 14.1 (q, C-14).

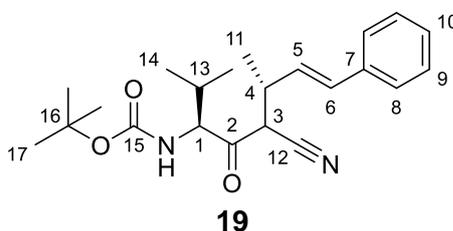
HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*, Hexan: *i*PrOH 90:10, 1.5 mL/min, 20 °C):

(*S*)-**18** - *Hauptdiastereomer* $t_R = 7.49$ min

(*S*)-**18** - *Nebendiastereomer* $t_R = 9.52$ min

***tert*-Butyl [(3*S*,6*R*,*E*)-5-cyano-2,6-dimethyl-4-oxo-8-phenyloct-7-en-3-yl]carbamate (**19**)**

Nach **AAV 6** wurden 48.0 mg (200 μmol) Keton **4a** mit 54.4 mg (440 μmol) ZnCl₂, 750 μL (750 μmol, 1 M in THF) LHMDs-Lösung, 1.5 mg (4.01 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 4.2 mg (16.0 μmol) PPh₃ und 44.0 mg (200 μmol) (*R,E*)-Ethyl (4-phenylbut-3-en-2-yl) carbonat in 2.0 mL THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 90:10, 80:20) wurden 75.1 mg (180 μmol, 42 % d. Th., *dr* 71:29) Allyl-β-Ketoamid **19** als farbloser Feststoff erhalten.



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.35 (m, 2 H, 8-H), 7.34 – 7.30 (m, 2 H, 9-H), 7.28 – 7.21 (m, 1 H, 10-H), 6.54 (d, ³J_{6,5} = 15.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.13 (dd, ³J_{5,6} = 15.8 Hz, ³J_{5,4} = 8.1 Hz, 1 H, 5-H), 5.01 (d, ³J_{NH,1} = 8.8 Hz, 1 H, N-H), 4.42 (dd, ³J_{1,NH} = 8.8 Hz, ³J_{1,13} = 4.2 Hz, 1 H, 1-H), 3.79 (d, ³J_{3,4} = 5.5 Hz, 1 H, 3-H), 3.26 – 3.18 (m, 1 H, 4-H), 2.26 – 2.18 (m, 1 H, 13-H), 1.41 (s, 9 H, 17-H), 1.27 (d, ³J_{11,4} = 6.6 Hz, 3 H, 11-H), 1.06 (d, ³J_{14',13} = 6.9 Hz, 3 H, 14'-H), 0.88 (d, ³J_{14,13} = 6.9 Hz, 3 H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 200.2 (s, C-2), 155.6 (s, C-15), 136.2 (s, C-7), 132.2 (d, C-6), 129.2 (d, C-5), 128.6, 128.5, 126.4 (3d, C-8, C-9, C-10), 115.4 (s, C-12), 80.4 (s, C-16), 63.5 (d, C-1), 48.8 (d, C-3), 37.3 (d, C-4), 29.3 (d, C-13), 28.2 (q, C-17), 19.8 (q, C-14), 17.0 (q, C-11), 16.8 (q, C-14').

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.52 (d, ³J_{6,5} = 15.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.14 (dd, ³J_{5,6} = 15.8 Hz, ³J_{5,4} = 8.3 Hz, 1 H, 5-H), 4.95 (d, ³J_{NH,1} = 8.7 Hz, 1 H, N-H), 3.67 (d, ³J_{3,4} = 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.35 – 2.27 (m, 1 H, 13-H), 1.43 (s, 9 H, 17-H), 1.32 (d, ³J_{11,4} = 6.9 Hz, 3 H, 11-H), 1.01 (d, ³J_{14,13} = 6.6 Hz, 3 H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.7 (s, C-2), 136.4 (s, C-7), 132.9 (d, C-6), 128.5, 127.9, 127.8 (3d, C-8, C-9, C-10), 115.8 (s, C-12), 63.7 (d, C-1), 48.0 (d, C-3), 29.0 (d, C-13), 28.2 (s, C-16), 19.8 (q, C-14), 19.1 (q, C-11).

HPLC (OD-H Chiralcel RP-18 5 μm, Hexan:iPrOH 85:15, 1.0 mL/min, 20 °C, 210 nm):

19 - Nebendiastereomer t_R = 6.55 min

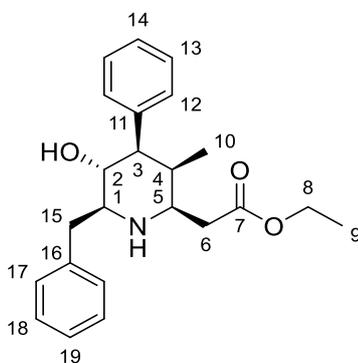
19 - Hauptdiastereomer t_R = 15.65 min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₃₁ N ₂ O ₃ [M+H] ⁺	371.2329	371.2336

8.3.4 Synthese der hochsubstituierten Piperidinderivate

Ethyl 2-[(2*R/S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-benzyl-5-hydroxy-3-methyl-4-phenylpiperidin-2-yl]acetat (**21**)

Entsprechend **AAV 8** wurden 62.3 mg (134 μmol) (4*S*,5*R*)-**10a** mit 10.1 mg (268 μmol) NaBH₄ in 2.2 mL THF/MeOH (9:1) umgesetzt. Der erhaltene Roh-Alkohol wurde gemäß **AAV 9** mit 895 μL (11.7 mmol) TFA in 0.45 mL CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Neutralisieren der Reaktionsmischung, Extraktion und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 60:40) wurden 39.4 mg (107 μmol, 82 % d. Th.) Hydroxypiperidin **21** als farbloser Feststoff erhalten.

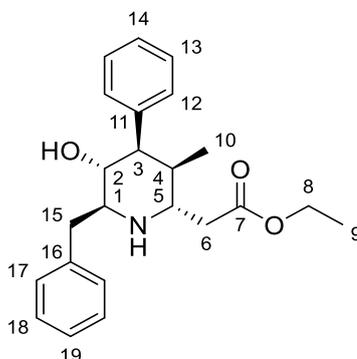


(*2R*)-**21**

Hauptdiastereomer (*2R*)-**21**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.24 (sh, 10 H, 12-H, 13-H, 14-H, 17-H, 18-H, 19-H), 4.01 – 3.83 (sh, 3 H, 8-H, 2-H), 3.44 (dd, ²J_{15a,15b} = 13.5 Hz, ³J_{15a,1} = 2.7 Hz, 1 H, 15-H^a), 3.29 – 3.24 (m, 1 H, 5-H), 2.94 (dd, ³J_{3,2} = 11.1 Hz, ³J_{3,4} = 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.87 (ddd, ³J_{1,15b} = ³J_{1,2} = 9.3 Hz, ³J_{1,15a} = 2.4 Hz, 1 H, 1-H), 2.59 (dd, ²J_{15b,15a} = 13.5 Hz, ³J_{15b,1} = 9.8 Hz, 1 H, 15-H^b), 2.36 – 2.25 (m, 2 H, 6-H), 1.88 – 1.84 (m, 1 H, 4-H), 1.69 (bs, 1 H, O-H), 1.08 (t, ³J_{9,8} = 7.2 Hz, 3 H, 9-H), 0.71 (d, ³J_{10,4} = 7.1 Hz, 3 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.1 (s, C-7), 140.2 (s, C-11), 139.0 (s, C-16), 129.3, 128.8, 128.7, 128.5, 126.7, 126.3 (6d, C-12, C-13, C-14, C-17, C-18, C-19), 69.0 (d, C-2), 64.2 (d, C-1), 60.4 (t, C-8), 57.2 (d, C-5), 55.7 (d, C-3), 40.3 (d, C-4), 39.0 (t, C-6), 38.9 (t, C-15), 14.0 (q, C-9), 7.6 (q, C-10).



(2S)-21

Nebendiastereomer (2S)-21 (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.07 – 3.01 (m, 1 H, 3-H), 2.54 – 2.49 (m, 1 H, 6-H^b), 1.82 – 1.77 (m, 1 H, 4-H), 1.11 (t, ³J_{9,8} = 7.2 Hz, 3 H, 9-H), 0.93 (d, ³J_{10,4} = 7.2 Hz, 3 H, 10-H).

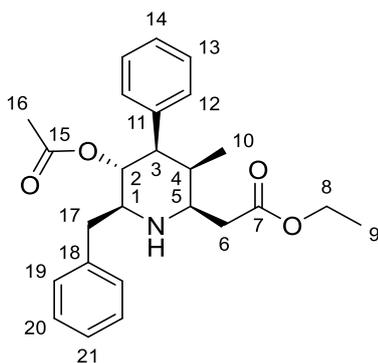
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.0 (s, C-7), 140.1 (s, C-11), 138.8 (s, C-16), 129.2, 128.7, 128.7, 128.4 (6d, C-12, C-13, C-14, C-17, C-18, C-19), 69.7 (d, C-2), 60.3 (t, C-8), 57.1 (d, C-5), 55.3 (d, C-1), 49.5 (d, C-3), 40.0 (d, C-4), 39.1 (t, C-6), 37.0 (t, C-15), 15.3 (q, C-10), 14.1 (q, C-9).

Schmelzpunkt: 95 – 97 °C

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₀ NO ₃ [M+H] ⁺	368.2220	368.2218

Ethyl 2-[(2R,3R,4R,5R,6S)-5-acetoxy-6-benzyl-3-methyl-4-phenyl-piperidin-2-yl]acetat [(2R)-22] und **Ethyl 2-[(2S,3R,4R,5R,6S)-5-acetoxy-6-benzyl-3-methyl-4-phenylpiperidin-2-yl]acetat [(2S)-22]**

37.3 mg (101 μmol) Alkohol **21** wurden gemäß **AAV 10** mit 15.6 μL (112 μmol) NEt₃, 10.5 μL (112 μmol) Ac₂O und 1.2 mg (10.2 μmol) DMAP in 1.0 mL CH₂Cl₂ umgesetzt. Aufgrund unvollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) nach Reaktion ü.N. wurden der Reaktion weitere 4.2 μL (30.0 μmol) NEt₃ und 2.9 μL (30 μmol) Ac₂O zugefügt. Nach 3 h wurde die Reaktion aufgearbeitet. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/Et₂O 75:25, 70:30) ergab 36.8 mg (90 μmol, 89 % d. Th., *dr* (2R/2S) 65:35) Acetoxypyridin **22** als farbloser Farbstoff erhalten. Die Isomere wurden durch erneute säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/Et₂O 80:20) voneinander getrennt und es wurden 23.2 mg (56.7 μmol) (2R)-**22** und 12.5 mg (30.6 μmol) (2S)-**22** als farblose Feststoffe erhalten.

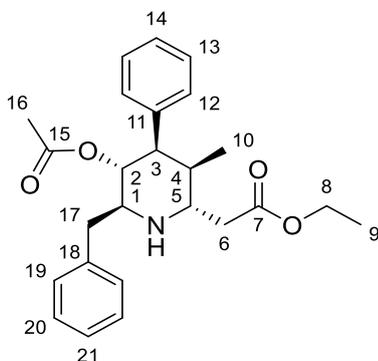


(2R)-22

Hauptdiastereomer (2R)-22

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 – 7.15 (sh, 10 H, 12-H, 13-H, 14-H, 19-H, 20-H, 21-H), 5.42 (dd, ³J_{2,3} = 11.4 Hz, ³J_{2,1} = 9.0 Hz, 1 H, 2-H), 4.00 – 3.84 (m, 2 H, 8-H), 3.27 (ddd, ³J_{5,6a} = 7.9 Hz, ³J_{5,4} = 5.6 Hz, ³J_{5,6b} = 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 3.14 (dd, ³J_{3,2} = 11.5 Hz, ³J_{3,4} = 4.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.00 (ddd, ³J_{1,17b} = ³J_{1,2} = 9.5 Hz, ³J_{1,17a} = 3.3 Hz, 1 H, 1-H), 2.92 (dd, ²J_{17a,17b} = 13.7 Hz, ³J_{17a,1} = 3.1 Hz, 1 H, 17-H^a), 2.60 (dd, ²J_{17b,17a} = 13.7 Hz, ³J_{17b,1} = 10.0 Hz, 1 H, 17-H^b), 2.35 – 2.26 (m, 2 H, 6-H), 1.94 – 1.86 (m, 1 H, 4-H), 1.77 (s, 3 H, 16-H), 1.07 (t, ³J_{9,8} = 7.1 Hz, 3 H, 9-H), 0.76 (d, ³J_{10,4} = 7.1 Hz, 3 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.0 (s, C-7), 170.9 (s, C-15), 140.2 (s, C-11), 138.3 (s, C-18), 129.0, 128.5, 128.2, 128.1, 126.4, 126.3 (6d, C-12, C-13, C-14, C-19, C-20, C-21), 71.1 (d, C-2), 62.6 (d, C-1), 60.4 (t, C-8), 57.0 (d, C-5), 53.4 (d, C-3), 40.6 (d, C-4), 38.9 (t, C-17), 38.7 (t, C-6), 20.8 (q, C-16), 14.0 (q, C-9), 7.4 (q, C-10).



(2S)-22

Nebendiastereomer (2S)-22

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 – 7.15 (sh, 10 H, 12-H, 13-H, 14-H, 19-H, 20-H, 21-H), 5.44 (dd, ³J_{2,3} = 11.4 Hz, ³J_{2,1} = 9.3 Hz, 1 H, 2-H), 4.95 – 3.82 (m, 2 H, 8-H), 3.29 – 3.25 (sh, 2 H, 3-H, 5-H), 3.17 (ddd, ³J_{1,17b} = ³J_{1,2} = 9.5 Hz, ³J_{1,17a} = 3.1 Hz, 1 H, 1-H), 2.97 – 2.90 (sh, 2 H, 17-H^a, 6-H^a), 2.57 – 2.50 (sh, 2 H, 17-H^b, 6-H^b), 1.88 – 1.82 (m, 1 H, 4-H), 1.78 (s, 3 H, 16-H), 1.11 (t, ³J_{9,8} = 7.2 Hz, 3 H, 9-H), 0.98 (d, ³J_{10,4} = 7.1 Hz, 3 H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.7 (s, C-7), 170.8 (s, C-15), 140.1 (s, C-11), 138.2 (s, C-18), 129.0, 128.5, 128.3, 128.2, 126.4, 126.3 (6d, C-12, C-13, C-14, C-19, C-20, C-21), 71.8

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 140.2 (s, C-9), 138.3 (s, C-14), 129.4, 129.0, 129.0, 128.7, 127.4, 126.6 (6d, C-10, C-11, C-12, C-15, C-16, C-17), 117.4 (s, C-7), 75.8 (d, C-2), 62.8 (d, C-1), 58.4 (d, C-3), 58.0 (d, C-5), 40.4 (d, C-4), 38.8 (t, C-13), 22.9 (t, C-6), 15.3 (q, C-8).

Nebendiastereomer (2S)-23a (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.48 (dd, ³J_{2,3} = ³J_{2,1} = 9.4 Hz, 1 H, 2-H), 3.41 (dd, ²J_{13a,13b} = 13.6 Hz, ³J_{13a,1} = 3.8 Hz, 1 H, 13-H^a), 3.30 (ddd, ³J_{5,6a} = 10.2 Hz, ³J_{5,4} = ³J_{5,6b} = 4.4 Hz, 1 H, 5-H), 2.97 (ddd, ³J_{1,2} = ³J_{1,13b} = 9.2 Hz, ³J_{1,13a} = 3.2 Hz, 1 H, 1-H), 2.73 (dd, ²J_{6a,6b} = 16.8 Hz, ³J_{6a,5} = 10.5 Hz, 1 H, 6-H^a), 0.61 (d, ³J_{8,4} = 6.5 Hz, 3 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.7 (s, C-9), 137.7 (s, C-14), 129.2, 129.0, 128.8, 127.5, 126.7 (6d, C-10, C-11, C-12, C-15, C-16, C-17), 117.9 (s, C-7), 76.5 (d, C-2), 55.4 (d, C-1), 54.2 (d, C-5), 53.3 (d, C-3), 39.2 (t, C-13), 37.9 (d, C-4), 16.5 (d, C-8), 16.3 (t, C-6).

Schmelzpunkt:

(2*R*)-**23a** 126 – 128 °C

Optischer Drehwert:

(2*R*)-**23a** [α]_D²⁰ = -14.3 (c = 1.00, CHCl₃)

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/*i*PrOH 85:15, 1.5 mL/min, 210 nm):

(2*S*)-**23a** t_R = 11.96 min

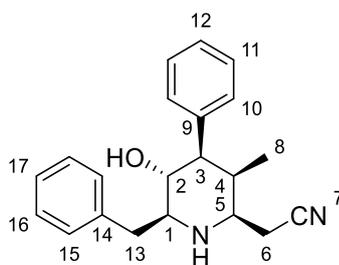
(2*R*)-**23a** t_R = 13.45 min.

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O [M+H] ⁺	321.1961	321.1975

Anmerkung: Das entsprechende Isomer (4*R*,5*R*,*E*)-**16a** ergab eine Ausbeute von 72% d. Th., *dr*(2*R*/2*S*) 61:39, Schmelzpunkt.: 83 – 89 °C).

2-[(2*R*/*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-6-Benzyl-5-hydroxy-3-methyl-4-phenylpiperidin-2-yl]acetonitril (23b**)**

Entsprechend **AAV 8** wurden 19.0 mg (45.4 μmol) (4*S*,5*R*,*Z*)-**16a** mit 3.4 mg (91.0 μmol) NaBH₄ in 0.45 mL THF/MeOH (9:1) umgesetzt. Der erhaltene Roh-Alkohol wurde gemäß **AAV 9** mit 301 μL (3.91 mmol) TFA in 0.15 mL CH₂Cl₂ umgesetzt. Nach Verdünnen der Reaktionslösung mit Et₂O und Hydrolyse mit NaHCO₃, wurde für 1 h auf 30 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT, wurde gemäß **AAV 9** extrahiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 60:40) wurden 10.9 mg (31.0 μmol, 68 % d. Th., *dr* (2*R*/2*S*) 72:28) Hydroxypiperidin **23b** als farbloser Feststoff erhalten.



(2*R*)-**23b**

Hauptdiastereomer (2R)-23b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 – 7.23 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 15-H, 16-H, 17-H), 3.92 (dd, ³J_{2,3} = 10.8 Hz, ³J_{2,1} = 8.8 Hz, 1 H, 2-H), 3.41 (dd, ²J_{13a,13b} = 13.5 Hz, ³J_{13a,1} = 2.8 Hz, 1 H, 13-H^a), 3.25 (ddd, ³J_{5,6a} = ³J_{5,6b} = 7.6 Hz, ³J_{5,4} = 2.8 Hz, 1 H, 5-H), 2.93 (dd, ³J_{3,2} = 10.9 Hz, ³J_{3,4} = 4.2 Hz, 1 H, 3-H), 2.86 (ddd, ³J_{1,13b} = ³J_{1,2} = 9.0 Hz, ³J_{1,13a} = 2.8 Hz, 1 H, 1-H), 2.61 (dd, ²J_{13b,13a} = 13.5 Hz, ³J_{13b,1} = 9.5 Hz, 1 H, 13-H^b), 2.34 (d, ³J_{6,5} = 7.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.09 – 2.02 (m, 1 H, 4-H), 0.73 (d, ³J_{8,4} = 7.1 Hz, 3 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.5 (s, C-9), 138.4 (s, C-14), 129.4, 128.8, 128.8, 128.7, 127.1, 126.6 (6d, C-10, C-11, C-12, C-15, C-16, C-17), 117.5 (s, C-7), 68.5 (d, C-2), 63.9 (d, C-1), 56.5 (d, C-5), 55.1 (d, C-3), 39.1 (d, C-4), 38.9 (t, C-13), 22.0 (t, C-6), 6.9 (q, C-8).

Nebendiastereomer (2S)-23b: (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.99 (dd, ³J_{2,3} = 10.8 Hz, ³J_{2,1} = 9.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.23 – 3.19 (m, 1 H, 5-H), 3.00 – 2.96 (m, 2 H, 1-H, 3-H), 2.81 – 2.68 (m, 2 H, 6-H), 2.01 – 1.95 (m, 1 H, 4-H), 0.93 (d, ³J_{8,4} = 7.2 Hz, 3 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.2 (s, C-9), 138.1 (s, C-14), 129.2, 128.9, 128.7, 126.7 (6d, C-10, C-11, C-12, C-15, C-16, C-17), 69.1 (d, C-2), 56.8 (d, C-1 oder C-3), 55.6 (d, C-5), 49.0 (d, C-1 oder C-3), 38.9 (d, C-4), 20.9 (t, C-6), 15.2 (q, C-8).

Schmelzpunkt: 94 – 98 °C

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/iPrOH 85:15, 20 min, 1.5 mL/min, 220 nm):

(2S)-23b t_R = 14.23 min,

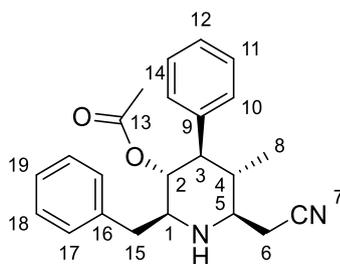
(2R)-23b t_R = 17.12 min.

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O [M+H] ⁺	321.1961	321.1963

Anmerkung: Das entsprechende Isomer (4S,5R,E)-16a lieferte 73% d. Th., *dr* (2R/2S) 65:35, Schmelzpunkt.: 84 – 88 °C).

2-[(2R,3S,4R,5R,6S)-5-Acetoxy-6-benzyl-3-methyl-4-phenylpiperidin-2-yl]acetonitril (24a)

Entsprechend **AAV 8** wurden 54.0 mg (129 μmol) (4R,5R,Z)-16a mit 9.8 mg (258 μmol) NaBH₄ in 2.2 mL THF/MeOH (9:1) umgesetzt. Der Roh-Alkohol wurde gemäß **AAV 10** mit 22.0 μL (158 μmol) NEt₃, 14.9 μL (158 μmol) Ac₂O und 1.6 mg (13.1 μmol) DMAP in 1.0 mL CH₂Cl₂ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde nach **AAV 9** mit 860 μL (11.2 mmol) TFA in 0.4 mL CH₂Cl₂ entschützt. Nach Neutralisation der Reaktionsmischung, Extraktion und säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 80:20) wurden 28.1 mg (77.4 μmol, 60 % d. Th., *dr* (2R/2S) 99:1) Acetoxypiperidin **24a** als farbloser Feststoff erhalten.

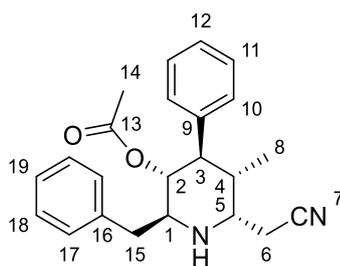


(2R)-24a

Hauptdiastereomer (2R)-24a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.18 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 17-H, 18-H, 19-H), 5.02 (dd, ³J_{2,3} = 10.4 Hz, ³J_{2,1} = 9.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.00 (ddd, ³J_{1,2} = ³J_{1,15b} = 9.5 Hz, ³J_{1,15a} = 3.3 Hz, 1 H, 1-H), 2.93 (dd, ²J_{15a,15b} = 13.6 Hz, ³J_{15a,1} = 3.3 Hz, 1 H, 15-H^a), 2.64-2.59 (m, 1 H, 5-H), 2.59 – 2.45 (sh, 3 H, 15-H^b, 6-H), 2.41 (dd, ³J_{3,4} = ³J_{3,2} = 11.1 Hz, 1 H, 3-H), 1.89 – 1.80 (m, 1 H, 4-H), 1.68 (s, 3 H, 14-H), 0.70 (d, ³J_{8,4} = 6.6 Hz, 3 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.7 (s, C-13), 139.6 (s, C-9), 137.8 (s, C-16), 129.1, 129.1, 128.7, 128.3, 127.1, 126.7 (6d, C-10, C-11, C-12, C-17, C-18, C-19), 117.3 (s, C-7), 76.8 (d, C-2), 61.2 (d, C-1), 58.0 (d, C-5), 55.8 (d, C-3), 40.7 (d, C-4), 38.8 (t, C-15), 22.9 (t, C-6), 20.4 (q, C-14), 15.3 (q, C-8).



(2S)-24a

Nebendiastereomer (2S)-24a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.17 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 17-H, 18-H, 19-H), 5.00 (dd, ³J_{2,1} = ³J_{2,3} = 9.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.35 (ddd, ³J_{5,6a} = 10.1 Hz, ³J_{5,6b} = ³J_{5,4} = 4.1 Hz, 1 H, 5-H), 3.14 (ddd, ³J_{1,2} = ³J_{1,15a} = 9.4 Hz, ³J_{1,15b} = 3.5 Hz, 1 H, 1-H), 2.97 (dd, ²J_{15b,15a} = 13.7 Hz, ³J_{15b,1} = 3.4 Hz, 1 H, 15-H^b), 2.76 (dd, ²J_{6a,6b} = 16.8 Hz, ³J_{6a,5} = 10.4 Hz, 1 H, 6-H^a), 2.52 (dd, ²J_{15a,15b} = 13.8 Hz, ³J_{15a,1} = 9.5 Hz, 1 H, 15-H^a), 2.49 – 2.43 (sh, 3 H, 3-H, 4-H, 6-H^b), 1.69 (s, 3 H, 14-H), 0.64 (d, ³J_{8,4} = 6.1 Hz, 3 H, 8-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.6 (s, C-13), 139.0 (s, C-9), 137.1 (s, C-16), 129.0, 129.0, 128.8, 128.8, 127.2, 126.9 (6d, C-10, C-11, C-12, C-17, C-18, C-19), 117.8 (s, C-7), 77.2 (d, C-2), 54.0 (d, C-1), 53.9 (d, C-5), 50.6 (d, C-3), 39.0 (t, C-15), 38.2 (d, C-4), 20.4 (q, C-14), 16.4 (q, C-8), 16.2 (t, C-6).

Schmelzpunkt:

(2R)-24a 121 – 124 °C

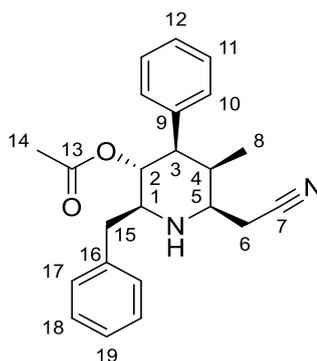
(2S)-**24a** 88 – 90 °C**Optischer Drehwert:**(2R)-**24a** $[\alpha]_D^{20} = +19.2$ (c = 1.00, CHCl₃)(2S)-**24a** $[\alpha]_D^{20} = -84.6$ (c = 1.00, CHCl₃)**HPLC** (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/iPrOH 70:30, 1.5 mL/min, 210 nm):(2S)-**24a** $t_R = 11.25$ min,(2R)-**24a** $t_R = 13.51$ min.

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺	363.2067	363.2063

Anmerkung: Das entsprechende Isomer (4R,5R,E)-**16a** ergab eine Ausbeute von 65 % d. Th., *dr*(2R/2S) 71:29).

2-[(2R,3R,4R,5R,6S)-5-Acetoxy-6-benzyl-3-methyl-4-phenylpiperidin-2-yl]acetonitril (**24b**)

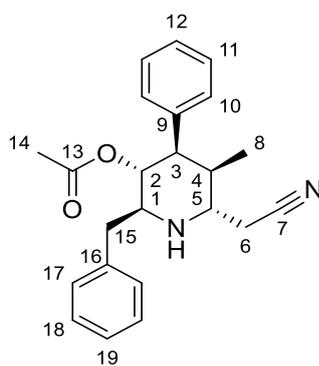
Entsprechend **AAV 8** wurden 11.6 mg (27.7 μmol) (4S,5R,Z)-**16a** mit 2.1 mg (55.5 μmol) NaBH₄ in 0.5 mL THF/MeOH (9:1) umgesetzt. Der Roh-Alkohol wurde gemäß **AAV 10** mit 4.10 μL (29.0 μmol) NEt₃, 2.78 μL (29.0 μmol) Ac₂O und einer Spatelspitze DMAP in 0.5 mL CH₂Cl₂ umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde nach **AAV 9** mit 94.0 μL (1.22 mmol) TFA in 0.1 mL CH₂Cl₂ entschützt. Nach Neutralisieren der Reaktionsmischung, Extraktion und säulen-chromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 80:20) wurde 5.2 mg (14.4 μmol, 52 % d. Th., *dr* (2R/2S) 83:17) Acetoxypiperidin **24b** als farbloser Feststoff erhalten. Die Diastereomere wurden mittels preparativer Umkehrphasenchromatographie (Luna, 5 μm, C18(2), 100 Å, 250 x 21.2 mm, 23 mL/min, MeCN/H₂O 10/90 (8 min) – in 1 min → 40/60 – in 20 min → 75/25 (2 min) – in 1 min → 90/10) getrennt.

(2R)-**24b****Hauptdiastereomer (2R)-24b**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 – 7.16 (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 17-H, 18-H, 19-H), 5.42 (dd, ³J_{2,3} = 11.3 Hz, ³J_{2,1} = 9.2 Hz, 1 H, 2-H), 3.25 (ddd, ³J_{5,4} = ³J_{5,6a} = 7.3 Hz, ³J_{5,6b} = 2.1 Hz, 1 H, 5-H), 3.14 (dd, ³J_{3,2} = 11.5 Hz, ³J_{3,4} = 4.2 Hz, 1 H, 3-H), 3.02 – 2.96 (m, 1 H, 1-H), 2.93 (dd,

$^2J_{15b,15a} = 13.6$ Hz, $^3J_{15b,1} = 3.2$ Hz, 1 H, 15-H^b), 2.60 (dd, $^2J_{15a,15b} = 13.6$ Hz, $^3J_{15a,1} = 9.8$ Hz, 1 H, 15-H^a), 2.36 (d, $^3J_{6,5} = 7.0$ Hz, 2 H, 6-H), 2.14 – 2.07 (m, 1 H, 4-H), 1.78 (s, 3 H, 14-H), 0.79 (d, $^3J_{8,4} = 7.1$ Hz, 3 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.9$ (s, C-13), 139.5 (s, C-16), 137.7 (s, C-9), 129.1, 128.8, 128.3, 128.3, 126.8, 126.6 (6d, C-10, C-11, C-12, C-17, C-18, C-19), 117.3 (s, C-7), 70.5 (d, C-2), 62.4 (d, C-5), 56.5 (d, C-1), 52.9 (d, C-3), 39.4 (d, C-4), 38.8 (t, C-15), 21.8 (t, C-6), 20.8 (q, C-14), 6.7 (q, C-8).



(2S)-24b

Nebendiastereomer (2S)-24b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36 - 7.15$ (sh, 10 H, 10-H, 11-H, 12-H, 17-H, 18-H, 19-H), 5.45 (dd, $^3J_{2,3} = 11.3$ Hz, $^3J_{2,1} = 9.2$ Hz, 1 H, 2-H), 3.25 – 3.18 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 3.13 (ddd, $^3J_{1,2} = ^3J_{1,15a} = 9.1$ Hz, $^3J_{1,15b} = 3.5$ Hz, 1 H, 1-H), 2.97 (dd, $^2J_{15b,15a} = 13.8$ Hz, $^3J_{15b,1} = 3.5$ Hz, 1 H, 15-H^b), 2.78 (d, $^3J_{6,5} = 7.5$ Hz, 2 H, 6-H), 2.62 (dd, $^2J_{15a,15b} = 13.4$ Hz, $^3J_{15a,1} = 9.8$ Hz, 1 H, 15-H^a), 2.08 – 2.01 (m, 1 H, 4-H), 1.77 (s, 3 H, 14-H), 0.98 (d, $^3J_{8,4} = 7.1$ Hz, 3 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.7$ (s, C-13), 139.1 (s, C-9), 137.4 (s, C-16), 128.9, 128.8, 128.4, 128.2, 126.8, 126.7 (6d, C-10, C-11, C-12, C-17, C-18, C-19), 117.7 (s, C-7), 71.1 (d, C-2), 55.5 (d, C-1), 55.2 (d, C-5), 46.8 (d, C-3), 39.2 (d, C-4), 38.8 (t, C-15), 20.8 (q, C-14), 20.6 (t, C-6), 15.0 (q, C-8).

Schmelzpunkt:

(2R)-24b 55 – 57 °C
 (2S)-24b 48 – 50 °C

Optischer Drehwert:

(2R)-24b $[\alpha]_D^{20} = +22.2$ (c = 1.00, CHCl_3)
 (2S)-24b $[\alpha]_D^{20} = +6.3$ (c = 1.00, CHCl_3)

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexane/*i*PrOH 85:15, 1.0 mL/min, 210 nm)

(2S)-24b $t_R = 26.48$ min
 (2R)-24b $t_R = 28.25$ min.

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ [M+H] ⁺	363.2067	363.2069

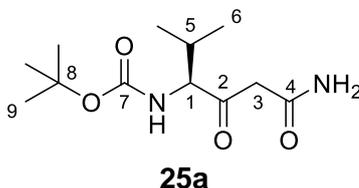
Anmerkung: Das entsprechende Isomer (4*S*,5*R*,*E*)-**16a** ergab eine Ausbeute von 65 % d. Th., *dr*(2*R*/2*S*) 62:38).

8.3.5 Synthese Moiramid B

(4*S*)-4-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)-5-methyl-3-oxo-hexanamid (**25a**)

Vorbereitung des Katalysators: 7.7 mg (12.6 μmol) $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ wurden in 720 μL THF (abs.) gelöst und nach Zugabe von 4.84 μL (21.9 μmol) Ph_2PCI 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der rote Rückstand dreimal mit PE gewaschen und im Vakuum getrocknet.

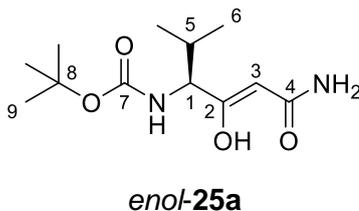
Katalytische Hydratisierung des β -Ketonitriles: Eine Suspension aus 300 mg (1.25 mmol) β -Ketonitril **4a** und frisch hergestelltem Katalysator wurden in 3.8 mL Wasser (entionisiert) unter starkem Rühren in einem Crimp-Vial auf 60 °C erhitzt. Der vollständige Umsatz wurde nach etwa 30 min. durch den Wechsel der Suspension zu einer klaren Lösung und einem kurz darauf folgenden Ausflocken des β -Ketoamids indiziert. Nach Abkühlen auf RT wurde die Suspension weiter auf 0 °C gekühlt, um anschließend den Feststoff ab zu saugen. Durch Einengen des Filtrats unter vermindertem Druck (Achtung schäumend!) konnte weiterer weißer Feststoff erhalten werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5, 90:10) wurde ein brauner Feststoff erhalten, der durch Umkehrphasenchromatographie (TELOS Flash-LL C18 Column (prepacked), 12 g, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 90:10 (2 min.) –in 4 min.→ 50:50 (3 min.) –in 3 min.→ 5:95 (3 min.)) zu 257 mg (995 μmol , 80 % d. Th.) β -Ketoamid **25a** als farblosen Feststoff aufgereinigt werden konnte.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.95 (bs, 1 H, NH-H), 6.06 (bs, 1 H, NH-H'), 5.21 (d, $^3J_{\text{NH},1}$ = 7.6 Hz, 1 H, N-H), 4.21 (dd, $^3J_{1,\text{NH}}$ = 7.6 Hz, $^3J_{1,5}$ = 4.8 Hz, 1 H, 1-H), 3.55 – 3.45 (m, 2 H, 3-H), 2.25 – 2.14 (m, 1 H, 5-H), 1.42 (s, 9 H, 9-H), 1.00 (d, $^3J_{6,5}$ = 6.8 Hz, 3 H, 6-H), 0.82 (d, $^3J_{6,5}$ = 6.8 Hz, 3 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 205.6 (s, C-2), 167.6 (s, C-4), 156.0 (s, C-7), 80.2 (s, C-8), 65.3 (d, C-1), 46.7 (t, C-3), 29.2 (d, C-5), 28.2 (q, C-9), 19.7 (q, C-6), 17.0 (q, C-6').

Enolform (ausgewählte Signale):



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (bs, 1 H, O-H), 3.81 (dd, ³J_{1,NH} = 9.2 Hz, ³J_{1,5} = 8.2 Hz, 1 H, 1-H), 2.03 – 1.96 (m, 1 H, 5-H), 0.92 (d, ³J_{6,5} = 6.7 Hz, 6 H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 90.2 (d, C-3), 59.4 (d, C-1), 30.6 (d, C-5), 28.3 (q, C-9), 19.3 (q, C-6).

Schmelzpunkt: 114 – 116 °C

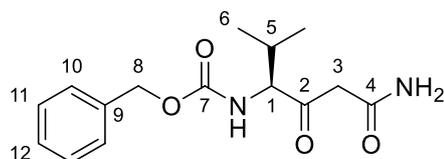
Optischer Drehwert: [α]_D²⁰ = +10.7 (c = 1.00 in CHCl₃)

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₂ H ₂₃ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	259.1652	259.1665

(4S)-4-(Benzyloxycarbonylamino)-5-methyl-3-oxo-hexanamid (**25b**)

Vorbereitung des Katalysators: 8.0 mg (13.1 μmol) [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ wurden in 2.20 mL THF (abs.) gelöst und nach Zugabe von 15.4 μL (81.4 μmol) Ph₂PCI 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der rote Rückstand dreimal mit PE gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Katalytische Hydratisierung des β-Ketonitriles: Eine Suspension aus 382 mg (1.93 mmol) β-Ketonitril **4b** und frisch hergestelltem Katalysator wurden in 4.0 mL Wasser (entionisiert) unter starkem Rühren in einem Crimp-Vial auf 70 °C erhitzt. Der vollständige Umsatz wurde nach etwa 15 min. durch den Wechsel der Suspension zu einer klaren Lösung und einem kurz darauf folgenden Ausflocken des β-Ketoamids indiziert. Nach Abkühlen auf RT wurde die Suspension weiter auf 0 °C gekühlt, um anschließend den Feststoff ab zu saugen. Durch Einengen des Filtrats unter vermindertem Druck (Achtung schäumend!) konnte weiterer weißer Feststoff erhalten werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 95:5, 90:10) wurde ein brauner Feststoff erhalten, der durch Umkehrphasenchromatographie [TELOS Flash-LL C18 Column (prepacked), 12 g, H₂O/MeCN 90:10 (2 min.) –in 4 min.→ 50:50 (3 min.) –in 3 min.→ 5:95 (3 min.)] zu 372 mg (1.27 mmol, 91 % d. Th.) β-Ketoamid **25b** als farblosen Feststoff aufgereinigt werden konnte.

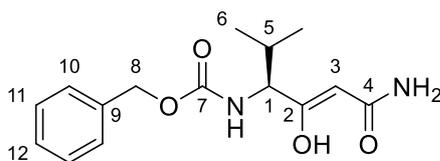


25b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 – 7.29 (sh, 5 H, 10-H, 11-H, 12-H), 6.83 (bs, 1 H, NH-H), 5.74 (bs, 1 H, NH-H'), 5.42 (d, ³J_{NH,1} = 7.9 Hz, 1 H, N-H), 5.12 (s, 2 H, 8-H), 4.34 (dd, ³J_{1,NH} = 7.9 Hz, ³J_{1,5} = 4.4 Hz, 1 H, 1-H), 3.57 – 3.47 (m, 2 H, 3-H), 2.30 – 2.20 (m, 1 H, 5-H), 1.04 (d, ³J_{6,5} = 6.6 Hz, 3 H, 6-H), 0.83 (d, ³J_{6,5} = 6.6 Hz, 3 H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 205.0 (s, C-2), 167.2 (s, C-4), 156.6 (s, C-7), 136.0 (s, C-9), 128.6, 128.3, 128.2 (3d, C-10, C-11, C-12), 67.3 (t, C-8), 65.7 (d, C-1), 46.8 (t, C-3), 29.4 (d, C-5), 19.8 (q, C-6), 16.9 (q, C-6).

Enolform (ausgewählte Signale):



enol-25b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 13.77 (bs, 1 H, O-H), 5.20 (d, ³J_{NH,1} = 8.9 Hz, 1 H, N-H), 5.02 (s, 2 H, 8-H), 3.92 (dd, ³J_{1,NH} = 8.9 Hz, ³J_{1,5} = 7.9 Hz, 1 H, 1-H), 2.10 – 2.02 (m, 1 H, 5-H), 0.96 – 0.94 (m, 6 H, 6-H).

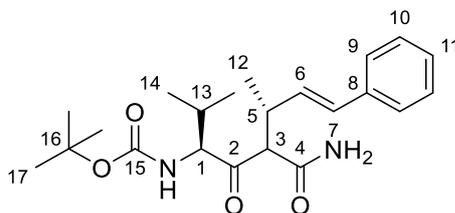
Schmelzpunkt: 135 – 137 °C

Optischer Drehwert: [α]_D²⁰ = +21.1 (c = 1.00 in CHCl₃)

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₅ H ₂₁ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	293.1496	293.1494

tert-Butyl [(3*S*,6*R*,*E*)-5-carbamoyl-2,6-dimethyl-4-oxo-8-phenyloct-7-en-3-yl]carbamate (26a)

Nach **AAV 6** wurden 77.0 mg (300 μmol) Keton **25a** mit 53.2 mg (390 μmol) ZnCl₂, 1.05 mL (1.05 mmol, 1 M in THF) LHMDS-Lösung, 1.5 mg (4.01 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 4.2 mg (16.0 μmol) PPh₃ und 44.1 mg (200 μmol) (*R,E*)-Ethyl-(4-phenylbut-3-en-2-yl) carbonat in 2.0 mL THF umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde mit EtOAc (1 mL) verdünnt und mit KHSO₄-Lösung (1 M, 2 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) und es wurden 52.3 mg (135 μmol, 67 % d. Th., *dr* 76:24) allyliertes β-Aminoketon **26a** als hellgelber Feststoff erhalten.



26a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.17 (sh, 5 H, 9-H, 10-H, 11-H), 6.59 (bs, 1 H, NH-H), 6.37 (d, ³J_{7,6} = 15.7 Hz, 1 H, 7-H), 6.00 (dd, ³J_{6,7} = 15.7 Hz, ³J_{6,5} = 8.4 Hz, 1 H, 6-H), 5.68 (bs, 1 H, NH-H), 5.03 (d, ³J_{NH,1} = 8.9 Hz, 1 H, N-H), 4.35 (dd, ³J_{1,NH} = 8.9 Hz, ³J_{1,13} = 3.3 Hz, 1 H, 1-H), 3.63 (d, ³J_{3,5} = 9.9 Hz, 1 H, 3-H), 3.02 – 2.93 (m, 1 H, 5-H), 2.34 – 2.26 (m, 1 H, 13-H), 1.30 (s, 9 H, 17-H), 1.24 (d, ³J_{12,5} = 6.7 Hz, 3 H, 12-H), 0.99 (d, ³J_{14,13} = 6.9 Hz, 3 H, 14-H), 0.70 (d, ³J_{14,13} = 6.9 Hz, 3 H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 208.5 (s, C-2), 169.0 (s, C-4), 155.5 (s, C-15), 136.5 (s, C-8), 131.6 (d, C-7), 130.0 (d, C-6), 128.4, 127.5, 126.4 (3d, C-9, C-10, C-11), 79.8 (s, C-16), 66.1 (d, C-1), 64.5 (d, C-3), 42.0 (d, C-5), 28.5 (d, C-13), 28.1 (q, C-17), 20.0 (q, C-14), 18.4 (q, C-12), 16.4 (q, C-14').

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.46 (d, ³J_{7,6} = 15.9 Hz, 1 H, 7-H), 6.27 (bs, 1 H, NH-H), 6.16 (dd, ³J_{6,7} = 15.9 Hz, ³J_{6,5} = 8.8 Hz, 1 H, 6-H), 5.64 (bs, 1 H, NH-H'), 5.09 (d, ³J_{NH,1} = 8.8 Hz, 1 H, N-H), 4.26 (dd, ³J_{1,NH} = 8.8 Hz, ³J_{1,13} = 4.8 Hz, 1 H, 1-H), 3.74 (d, ³J_{3,5} = 8.9 Hz, 1 H, 3-H), 3.14 – 3.05 (m, 1 H, 5-H), 1.45 (s, 9 H, 17-H), 1.14 (d, ³J_{14,13} = 6.5 Hz, 3 H, 14-H), 0.82 (d, ³J_{14',13} = 6.6 Hz, 3 H, 14-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.8 (s, C-2), 168.8 (s, C-4), 155.9 (s, C-15), 136.9 (s, C-8), 130.9 (d, C-7), 130.8 (d, C-6), 128.5, 127.4, 126.3 (3d, C-9, C-10, C-11), 80.2 (s, C-16), 65.3 (d, C-1), 63.3 (d, C-3), 38.7 (d, C-5), 28.3 (q, C-17), 20.1 (q, C-14), 18.8 (q, C-12), 16.8 (q, C-14').

Schmelzpunkt: 141 – 143 °C

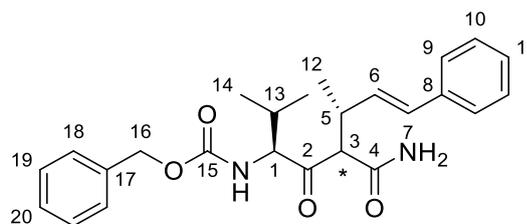
HPLC (OD-H Chiralcel RP-18 5 μm, Hexan:iPrOH 80:20, 1.0 mL/min, 25 °C, 254 nm):

26a - Hauptdiastereomer $t_R = 4.39$ min
26a - Nebendiastereomer $t_R = 10.65$ min

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₂ H ₃₃ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	389.2435	389.2441

Benzyl [(3*S*,6*R*,*E*)-5-carbamoyl-2,6-dimethyl-4-oxo-8-phenyloct-7-en-3-yl]carbamate (26b)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde zu einer Lösung von 87.6 mg (300 μmol) β-Aminoketon **25b** in 1.0 mL THF langsam bei –78 °C 285 μL (285 μmol, 1 M in THF) LHMDs-Lösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gerührt. In einem weiteren Schlenkrohr wurde eine Lösung bestehend aus 1.5 mg (4.01 μmol) [Pd(allyl)Cl]₂, 4.2 mg (16.0 μmol) PPh₃ und 44.1 mg (200 μmol) (*R,E*)-Ethyl-(4-phenylbut-3-en-2-yl)carbonat in 1 mL THF angesetzt und mindestens 10 min. bei RT gerührt, um diese anschließend langsam zur Nucleophil-Lösung zu zutropfen. Das Reaktionsgemisch wurde ü.N. auf RT erwärmen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde mit 1 mL EtOAc verdünnt und mit 2 mL KHSO₄-Lösung (1 M) gewaschen. Die organische Phase wurde zwei mal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) und lieferte 57.2 mg (135 μmol, 68 % d. Th, *dr* 55:45) allyliertes β-Aminoketon **26b** als leicht gelben Feststoff. Dieser konnte durch erneute Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1) in 24.5 mg (57.9 μmol, 30 % d. Th.) Nebendiastereomer und 29.9 mg (70.8 μmol, 35 % d. Th.) Hauptdiastereomer als blassgelbe Feststoffe aufgetrennt werden.

**26b**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.20 (sh, 10 H, 9-H, 10-H, 11-H, 18-H, 19-H, 20-H), 6.60 (bs, 1 H, NH-H), 6.35 (d, ³J_{7,6} = 15.8 Hz, 1 H, 7-H), 6.00 (dd, ³J_{6,7} = 15.8 Hz, ³J_{6,5} = 8.7 Hz, 1 H, 6-H), 5.47 (bs, 1 H, NH-H'), 5.27 (d, ³J_{NH,1} = 8.8 Hz, 1 H, N-H), 4.90 (d, ²J_{16a,16b} = 12.1 Hz, 1 H, 16-H^a), 4.66 (d, ²J_{16b,16a} = 12.1 Hz, 1 H, 16-H^b), 4.41 (dd, ³J_{1,NH} = 8.8 Hz, ³J_{1,13} = 3.6 Hz, 1 H, 1-H), 3.64 (d, ³J_{3,5} = 9.8 Hz, 1 H, 3-H), 2.99 – 2.89 (m, 1 H, 5-H), 2.33 – 2.22 (m, 1 H, 13-H), 1.25 (d, ³J_{12,5} = 6.7 Hz, 3 H, 12-H), 1.00 (d, ³J_{14,13} = 6.9 Hz, 3 H, 14-H), 0.72 (d, ³J_{14,13} = 6.9 Hz, 3 H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 208.6 (s, C-2), 168.7 (s, C-4), 155.9 (s, C-15), 136.3, 136.1 (2s, C-8, C-17), 132.0 (d, C-7), 129.7 (d, C-6), 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.6, 126.5 (6d, C-9, C-10, C-11, C-18, C-19, C-20), 66.9 (t, C-16), 66.6 (d, C-1), 64.9 (d, C-3), 42.8 (d, C-5), 28.9 (d, C-13), 19.9 (q, C-14), 18.6 (q, C-12), 16.5 (q, C-14').

Nebendiastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 – 7.20 (sh, 10 H, 9-H, 10-H, 11-H, 18-H, 19-H, 20-H), 6.46 (d, ³J_{7,6} = 15.8 Hz, 1 H, 7-H), 6.11 (dd, ³J_{6,7} = 15.8 Hz, ³J_{6,5} = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 6.01 (bs, 1 H, NH-H), 5.43 (bs, 1 H, NH-H), 5.35 (d, ³J_{NH,1} = 8.9 Hz, 1 H, N-H), 5.14 – 5.08 (m, 2 H, 16-H), 4.39 (dd, ³J_{1,NH} = 8.9 Hz, ³J_{1,13} = 4.2 Hz, 1 H, 1-H), 3.70 (d, ³J_{3,5} = 9.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.14 – 3.04 (m, 1 H, 5-H), 2.35 – 2.24 (m, 1 H, 13-H), 1.12 (d, ³J_{12,5} = 6.6 Hz, 3 H, 12-H), 1.02 (d, ³J_{14,13} = 6.7 Hz, 3 H, 14-H), 0.81 (d, ³J_{14,13} = 6.8 Hz, 3 H, 14-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.0 (s, C-2), 168.4 (s, C-4), 156.5 (s, C-15), 136.9, 136.1 (2s, C-8, C-17), 131.0 (d, C-7), 130.6 (d, C-6), 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.5, 126.3 (6d, C-9, C-10, C-11, C-18, C-19, C-20), 67.3 (t, C-16), 65.5 (d, C-1), 63.8 (d, C-3), 38.4 (d, C-5), 28.6 (d, C-13), 20.1 (q, C-14), 18.9 (q, C-12), 16.5 (q, C-14').

Schmelzpunkt:

26b - Hauptdiastereomer ab 179 °C Zersetzung

26b - Nebendiastereomer ab 132 °C Zersetzung

Optischer Drehwert:

26b - Hauptdiastereomer $[\alpha]_D^{20} = +85.3$ (c = 1.00 in CHCl₃)

26b - Nebendiastereomer $[\alpha]_D^{20} = +73.0$ (c = 1.00 in CHCl₃)

HPLC (OD-H Chiralcel RP-18 5 μm, Hexan:iPrOH 80:20, 1.0 mL/min, 25 °C, 254 nm):

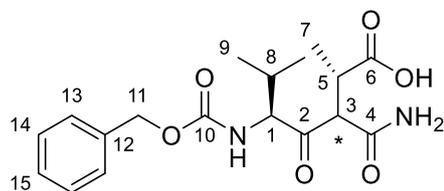
26b - Hauptdiastereomer t_R = 7.04 min

26b - Nebendiastereomer t_R = 11.53 min

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₄ [M+H ₂] ⁺	424.2357	424.2363

(2S,3S,5S)-5-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-3-carbamoyl-2,6-dimethyl-4-oxoheptansäure (27b)

Ozon wurde durch eine Lösung aus 11.0 mg (26.0 μmol) allyliertem β -Ketoamid **26b** in 0.5 mL Aceton bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis zur Blaufärbung geleitet. Nach Entfernen des überschüssigen Ozons mit Hilfe von Sauerstoff für 15 min., wurde die Reaktionslösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und tropfenweise mit Jones-Reagenz versetzt (bis zur Orangefärbung der Lösung). Nach 10 min. wurde überschüssiges Jones-Reagenz mit Hilfe von *i*PrOH reduziert (Grünfärbung der Lösung), weitere 15 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer Suspension aus 30 mL EtOAc und 10 mL ges. NaCl-Lösung mit EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und die Aufreinigung erfolgte mittels Umkehrphasenchromatographie (TELOS Flash-LL C18 Column (prepacked), 4 g, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 90:10 (2 min.) \rightarrow 50:50 (3 min.) \rightarrow 5:95 (3 min.)). Es wurden 3.9 mg (10.7 μmol , 40 % d.Th., *dr* 73:27) der Säure **27b** und 4.0 mg (11.5 μmol , 44 % d. Th.) des Succinimids **28b** (s.u.) erhalten.

**27b**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 12.27 (bs, 1 H, COO-H), 7.61 (s, 1H, NH-H), 7.42 – 7.27 (sh, 6 H, 13-H, 14-H, 15-H, NH-H'), 5.16 – 4.89 (m, 2 H, 11-H), 4.26 – 4.19 (m, 1 H, 1-H), 3.92 – 3.80 (m, 1 H, 3-H), 3.01 – 2.90 (m, 1 H, 5-H), 2.34 – 2.23 (m, 1 H, 8-H), 1.07 (d, $^3J_{7,5} = 7.2\text{ Hz}$, 3 H, 7-H), 0.82 (d, $^3J_{9,8} = 6.7\text{ Hz}$, 3 H, 9-H), 0.70 (d, $^3J_{9,8} = 6.7\text{ Hz}$, 3 H, 9-H').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 203.5 (s, C-2), 175.8 (s, C-6), 168.0 (s, C-4), 156.1 (s, C-10), 137.1 (s, C-12), 128.4, 127.8, 127.6 (3d, C-13, C-14, C-15), 65.5 (t, C-11), 64.1 (d, C-1), 58.8 (d, C-3), 28.5 (d, C-8), 19.9 (q, C-9), 17.0 (q, C-9), 15.2 (q, C-7) (C-5 liegt unter dem DMSO-Signal).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.72 (s, 1 H, NH-H), 7.19 (s, 1 H, NH-H'), 4.44 (dd, $^3J_{1,\text{NH}} = 8.9\text{ Hz}$, $^3J_{1,8} = 4.4\text{ Hz}$, 1 H, 1-H), 3.97 (d, $^3J_{3,5} = 10.0\text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 3.08 – 3.01 (m, 1 H, 5-H), 0.95 (d, $^3J_{7,5} = 7.1\text{ Hz}$, 3 H, 7-H), 0.89 (d, $^3J_{9,8} = 6.5\text{ Hz}$, 3 H, 9-H), 0.70 (d, $^3J_{9,8} = 6.6\text{ Hz}$, 3 H, 9-H').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 137.0 (s, C-12), 28.0 (d, C-8), 19.9 (q, C-9), 16.7 (q, C-9).

LC-MS (Luna, 1.0 mL/min, 280 nm, $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ 10:90 – 100:0, 15 min):

27b $t_R = 6.87\text{ min}$

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}_3]^+$	367.1864	367.1763

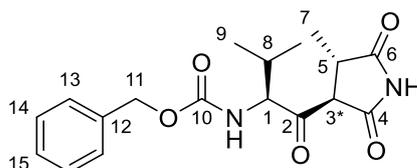
Benzyl {(2S)-3-methyl-1-[(4S)-4-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl]-1-oxobutan-2-yl} carbamat (28b)

Variante 1: Knüpfung des Säureamids: Zu einer Lösung von 3.9 mg (10.7 μmol) Säureamid **27b** in 90 μL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1) wurden bei 0 °C nacheinander 1.8 μL (11.8 μmol) DIC und 1.7 mg (11.9 μmol) Oxyma hinzugefügt. Die Reaktionslösung färbte sich zunächst gelb und nach einer halben Stunde rosa. Das Lösungsmittel wurde weitestgehend unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen. Die organische Phase wurde nacheinander mit HCl- (1 N) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) wurde 2.1 mg (6.10 μmol , 57 % d. Th.) Succinimid **28b** als blassgelber Schaum erhalten (Vgl. Schema 6.6)

Variante 2: One-Pot: Ozon wurde durch eine Lösung aus 39.7 mg (94.0 μmol) allyliertem β -Ketoamid **26b** in 1.8 mL CH_2Cl_2 bei -78 °C bis zur Blaufärbung geleitet. Nach Entfernen des überschüssigen Ozons mit Hilfe von Sauerstoff für 15 min., wurde auf 0 °C gekühlt und die Reaktionslösung tropfenweise mit Jones-Reagenz versetzt (bis zur Orangefärbung der Lösung). Nach 10 min. wurde überschüssiges Jones-Reagenz mit Hilfe von *i*PrOH reduziert (Grünfärbung der Lösung) und weitere 20 min. bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH_2Cl_2 verdünnt, über Celite filtriert und der Rückstand mit CH_2Cl_2 nachgewaschen. Die organische Phase wurde vorsichtig mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt und festes NaHCO_3 weiter zugegeben, bis zum Erreichen eines basischen pH-Wertes der wässrigen Phase. Die wässrige Phase wurde zwei Mal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4). Nach Aufreinigung des Rohproduktes mittels Umkehrphasenchromatographie (TELOS Flash-LL C18 Column (prepacked), 4 g, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 90:10 (2 min.) –in 4 min.→ 50:50 (3 min.) –in 3 min.→ 5:95 (3 min.)) wurden 12.7 mg (36.6 μmol , 68 % d.Th.) Succinimid **28b** erhalten (Vgl. Schema 6.9).

Variante 3: Oxidation des Halbaminals: Zu einer Lösung von 37.0 mg (106 μmol) Halbaminal **32b** in Aceton (2.1 mL) wurden bei 0 °C 58.8 μL (159 μmol , 2.7 M) Jones-Reagenz zugetropft. Nach 8 min. wurde vorsichtig *i*PrOH zugetropft bis sich die Lösung tiefgrün färbte. Die Reaktionslösung wurde anschließend 10 min. bei 0 °C und weitere 20 min. bei RT gerührt. Nach Verdünnung mit CH_2Cl_2 (10 mL) wurde die Lösung mit ges. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt, die wässrige Phase abgetrennt und zweimal mit EtOAc (je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2, 95:5) wurde 31.6 mg (91.2 μmol , 86 % d. Th.) Succinimid **28b** als blassgelber Schaum erhalten (Vgl. Schema 6.9).

Verhältnis *trans/enoll/cis* laut $^1\text{H-NMR}$ = 79:19:2

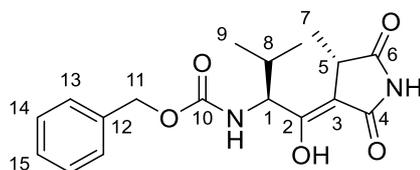


trans-28b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (bs, 1 H, N_{Succinimid}-H), 7.42 – 7.30 (sh, 5 H, 15-H, 14-H, 13-H), 5.91 (d, ³J_{NH,1} = 9.1 Hz, 1 H, N_{Val}-H), 5.19 – 5.08 (m, 2 H, 11-H), 4.70 (dd, ³J_{1,NH} = 8.9 Hz, ³J_{1,8} = 4.1 Hz, 1 H, 1-H), 3.85 (d, ³J_{3,5} = 5.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.50 – 3.43 (m, 1 H, 5-H), 2.48 – 2.41 (m, 1 H, 8-H), 1.29 (d, ³J_{7,5} = 7.3 Hz, 3 H, 7-H), 1.05 (d, ³J_{9,8} = 6.7 Hz, 3 H, 9-H), 0.80 (d, ³J_{9,8} = 6.8 Hz, 3 H, 9-H').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.4 (s, C-2), 178.4 (s, C-6), 171.5 (s, C-4), 156.6 (s, C-10), 136.1 (s, C-12), 128.6, 128.3, 128.2 (3d, C-13, C-14, C-15), 67.3 (t, C-11), 65.2 (d, C-1), 59.1 (d, C-3), 38.1 (d, C-5), 29.8 (d, C-8), 19.7 (q, C-9), 16.8 (q, C-9), 15.2 (q, C-7).

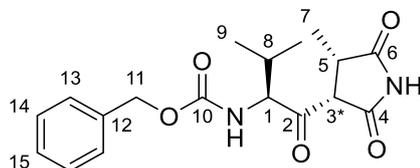
Enolform (ausgewählte Signale):



enol-28b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.4 (s, 1 H, O-H), 7.93 (s, 1 H, N_{Succinimid}-H), 5.26 (d, ²J_{11a,11b} = 9.9 Hz, 1 H, 11-H^a), 4.11 (dd, ³J_{1,8} = ³J_{1,NH} = 9.4 Hz, 1 H, 1-H), 3.37 – 3.32 (m, 1 H, 5-H), 2.06 – 1.94 (m, 1 H, 8-H), 1.56 (d, ³J_{7,5} = 7.5 Hz, 3 H, 7-H), 0.96 (d, ³J_{9,8} = 6.6 Hz, 3 H, 9-H).

cis-Isomer (ausgewählte Signale):



cis-28b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.31 (d, ³J_{3,5} = 9.2 Hz, 1 H, 3-H).

Schmelzpunkt: 45 – 47°C

Optischer Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -13.4$ (c = 1.00 in CHCl₃)

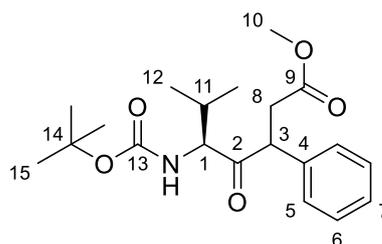
LC-MS (Luna, 1.0 mL/min, 280 nm, MeCN:H₂O 10:90 – 100:0, 15 min):

28b $t_R = 7.71$ min

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₈ H ₂₃ N ₂ O ₅ [M+H] ⁺	347.1601	347.1624

(5S)-5-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-6-methyl-4-oxo-3-phenylheptansäuremethylester (29)

22.9 mg (56.2 μmol) Allyliertes Benzylketon (*tert*-Butyl ((3*S*,5*R*,*E*)-2-methyl-4-oxo-5,8-diphenyloct-7-en-3-yl)carbammat)^[12] wurde in 0.45 mL CH_2Cl_2 und 110 μL methanolischer NaOH (275 μmol , 2.5 N) gelöst und auf -78°C gekühlt. Ozon wurde durch die Lösung geleitet, wobei sich die Lösung zunächst gelb färbte und nach 3 min. wieder entfärbte. Überschüssiges Ozon wurde mit Hilfe von Sauerstoff entfernt, das Reaktionsgemisch wurde mit Et_2O und Wasser verdünnt und auf RT erwärmen lassen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und unter vermindertem Druck wurde das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 70:30) wurde 14.0 mg (38.5 μmol , 69 %, *dr* 55:45) Methylester **29** als farbloser Feststoff erhalten.

**29**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36 - 7.16$ (sh, 5 H, 5-H, 6-H, 7-H), 5.03 (d, $^3J_{\text{NH},1} = 9.9$ Hz, 1 H, N-H), 4.43 (dd, $^3J_{1,\text{NH}} = 9.9$ Hz, $^3J_{1,11} = 5.0$ Hz, 1 H, 1-H), 4.36 – 4.32 (m, 1 H, 3-H), 3.64 (s, 3 H, 10-H), 3.25 (dd, $^2J_{8a,8b} = 17.0$ Hz, $^3J_{8a,3} = 10.2$ Hz, 1 H, 8-H^a), 2.63 (dd, $^2J_{8b,8a} = 17.0$ Hz, $^3J_{8b,3} = 4.9$ Hz, 1 H, 8-H^b), 2.07 – 1.99 (m, 1 H, 11-H), 1.47 (s, 9 H, 15-H), 0.73 (d, $^3J_{12,11} = 6.6$ Hz, 3 H, 12-H), 0.58 (d, $^3J_{12',11} = 6.7$ Hz, 3 H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.7$ (s, C-2), 172.0 (s, C-9), 155.8 (s, C-13), 136.1 (s, C-4), 129.0, 128.4, 127.8 (3d, C-5, C-6, C-7), 79.7 (s, C-14), 63.1 (d, C-1), 51.8, 51.4 (d/q, C-3/C-10), 37.7 (t, C-8), 28.5 (d, C-11), 28.3 (q, C-15), 19.7 (q, C-12), 16.5 (q, C-12).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.95$ (d, $^3J_{\text{NH},1} = 9.1$ Hz, 1 H, N-H), 4.38 – 4.28 (sh, 2 H, 1-H, 3-H), 3.65 (s, 3 H, 10-H), 3.18 (dd, $^2J_{8a,8b} = 17.2$ Hz, $^3J_{8a,3} = 9.9$ Hz, 1 H, 8-H^a), 2.56 (dd, $^2J_{8b,8a} = 17.2$ Hz, $^3J_{8b,3} = 4.8$ Hz, 1 H, 8-H^b), 2.38 – 2.29 (m, 1 H, 11-H), 1.37 (s, 9 H, 15-H), 0.96 (d, $^3J_{12,11} = 6.9$ Hz, 3 H, 12-H), 0.78 (d, $^3J_{12',11} = 6.7$ Hz, 3 H, 12-H).

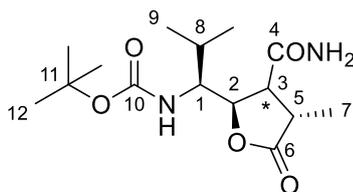
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.2$ (s, C-9), 129.3, 128.3, 128.0 (3d, C-5, C-6, C-7), 79.3 (s, C-14), 62.2 (d, C-1), 52.0, 51.8 (d/q, C-3, C-10), 36.9 (t, C-8), 30.2 (d, C-11), 28.2 (q, C-15), 19.9 (q, C-12), 16.3 (q, C-12).

Schmelzbereich: 79 – 82 $^\circ\text{C}$

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ [M] ⁺	363.2040	363.2061

tert-Butyl {(1S)-1-[(2R,3S/R,4S)-3-carbamoyl-4-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl]-2-methylpropyl}carbamate (30a)

12.3 mg (331 μmol) NaBH_4 wurden bei 0 °C zu einer Lösung von 63.0 mg (162 μmol) allyliertem Keton **26a** in 1.70 mL THF:MeOH (9:1) zugegeben. Nach 40 min (DC-Reaktionskontrolle) wurde die Reaktion mit EtOAc verdünnt und mit Zitronensäure-Lösung (aq. 10 w%) versetzt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4). Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde 62.0 mg (159 μmol , 98 % d. Th.) Alkohol als weißer Feststoff erhalten und roh weiter umgesetzt. 11.3 mg (28.9 μmol) des erhaltenen Alkohols wurden in 2.30 mL CH_2Cl_2 und 0.58 mL methanolischer NaOH (1.45 mmol, 2.5 N) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Ozon wurde durch die Lösung geleitet, wobei sich die Lösung zunächst gelb färbte und nach 3 min wieder entfärbte. Überschüssiges Ozon wurde mit Hilfe von Sauerstoff entfernt, die Reaktionslösung mit Et_2O und Wasser verdünnt und auf RT erwärmen gelassen. Die wässrige Phase wurde zwei mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) wurde 6.8 mg (21.6 μmol , 75 %, *dr* 75:25) γ -Lacton **30a** als farbloser Feststoff erhalten.

**30a**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.59 (bs, 1 H, NH-H), 5.60 (bs, 1 H, NH-H'), 4.73 (d, $^3J_{\text{NH},1}$ = 9.7 Hz, 1 H, N-H), 4.44 (d, $^3J_{2,3}$ = 10.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.48 (dd, $^3J_{1,2}$ = $^3J_{1,8}$ = 9.3 Hz, 1 H, 1-H), 3.30 (dq, $^3J_{5,3}$ = 11.6 Hz, $^3J_{5,7}$ = 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 2.63 (dd, $^3J_{3,5}$ = 11.6 Hz, $^3J_{3,2}$ = 10.0 Hz, 1 H, 3-H), 1.92 – 1.80 (m, 1 H, 8-H), 1.47 (s, 9 H, 12-H), 1.22 (d, $^3J_{7,5}$ = 7.0 Hz, 3 H, 7-H), 1.04 – 1.02 (sh, 6 H, 9-H, 9-H').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 177.7 (s, C-6), 170.1 (s, C-4), 157.8 (s, C-10), 80.9 (s, C-11), 79.1 (d, C-2), 56.9 (d, C-1), 51.9 (d, C-3), 37.8 (d, C-5), 30.6 (d, C-8), 28.2 (q, C-12), 20.1, 19.8 (2q, C-9, C-9'), 13.7 (q, C-7).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.26 (bs, 1 H, NH-H), 5.39 (bs, 1 H, NH-H'), 4.84 (d, $^3J_{\text{NH},1}$ = 9.7 Hz, 1 H, N-H), 4.19 – 4.16 (dd, $^3J_{2,1}$ = 8.8 Hz, $^3J_{2,3}$ = 3.4 Hz, 1 H, 2-H), 2.40 (dd, $^3J_{3,5}$ = 10.0 Hz, $^3J_{3,2}$ = 3.5 Hz, 1 H, 3-H), 2.05 – 1.95 (m, 1 H, 8-H), 1.46 (s, 9 H, 12-H), 1.16 (d, $^3J_{7,5}$ = 6.9 Hz, 3 H, 7-H), 0.98 (d, $^3J_{9,8}$ = 6.6 Hz, 3 H, 9-H), 0.96 (d, $^3J_{9',8}$ = 6.6 Hz, 3 H, 9-H').

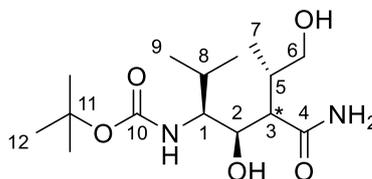
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 53.0 (d, C-3), 28.4 (q, C-12), 19.8, 19.6 (2q, C-9, C-9'), 15.1 (q, C-7).

Schmelzbereich: 47 – 50 °C

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₅ [M] ⁺	314.1836	314.1832

tert-Butyl [(3S,4R,5S/R,6S)-5-carbamoyl-4,7-dihydroxy-2,6-dimethylheptan-3-yl]carbammat (31a)

Ozon wurde durch eine Lösung von 12.9 mg (33.2 μmol) allyliertem β-Ketoamid **26a** in 0.5 mL CH₂Cl₂/MeOH (3:1) bei -78 °C bis zur Blaufärbung geleitet. Nach Entfernen des überschüssigen Ozons mit Hilfe von Sauerstoff für 15 min., wurde auf 0 °C gekühlt und 5.0 mg (133 μmol) NaBH₄ in einem zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei RT gerührt und anschließend mit 2.0 mL CH₂Cl₂ und 2.0 mL Citronensäure (10 w%) versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 95:5, 90:10) wurde 2.0 mg (6.28 μmol, 20 % d.Th.) Diol **31a** als farbloses Harz erhalten.



31a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (bs, 1 H, NH-H), 5.86 (bs, 1 H, NH-H'), 4.56 (d, ³J_{NH,1} = 9.5 Hz, 1 H, N-H), 3.77 (dd, ²J_{6a,6b} = 11.3 Hz, ³J_{6a,5} = 4.5 Hz, 1 H, 6-H^a), 3.64 – 3.62 (m, 1 H, 2-H), 3.58 – 3.50 (sh, 2 H, 1-H, 6-H^b), 2.51 (d, ³J_{3,5} = 5.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.43 – 2.31 (sh, 2 H, 5-H, 8-H), 1.46 (s, 9 H, 12-H), 0.97 – 0.93 (sh, 6 H, 9-H, 7-H), 0.87 (d, ³J_{NH,1} = 7.0 Hz, 3 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.6 (s, C-4), 157.7 (s, C-10), 80.2 (s, C-11), 69.7 (d, C-2), 64.6 (t, C-6), 57.5 (d, C-1), 49.8 (d, C-3), 34.5 (d, C-5), 28.3 (q, C-12), 26.6 (d, C-8), 20.1, 16.4 (2q, C-7, C-9), 14.7 (q, C-9').

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

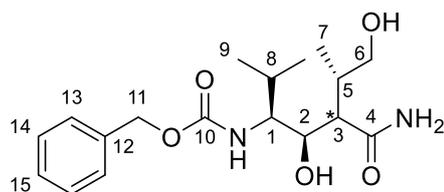
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.94 – 3.89 (m, 1 H, 6-H^a), 1.43 (s, 9 H, 12-H).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₃₂ N ₂ O ₅ [M+H ₂] ⁺	320.2308	320.2306

Benzyl [(3S,4R,5R/S,6S)-5-carbamoyl-4,7-dihydroxy-2,6-dimethylheptan-3-yl]carbammat (31b)

Ozon wurde durch eine Lösung aus 9.5 mg (22.5 μmol) allyliertem β-Ketoamid **26b** in 2.5 mL CH₂Cl₂/MeOH (3:1) bei -78 °C bis zur Blaufärbung geleitet. Nach Entfernen des

überschüssigen Ozons mit Hilfe von Sauerstoff für 15 min., wurde auf 0 °C gekühlt und 3.4 mg (90.0 µmol) NaBH₄ in einem zugegeben. Die Reaktionslösung wurde ü.N. auf RT erwärmt und anschließend mit CH₂Cl₂ (3 mL) und 3 mL Citronensäure (10 w%) versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) wurde 6.4 mg (18.1 µmol, 81 % d.Th.) Diol **31b** als farbloses Harz erhalten.



31b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 – 7.32 (sh, 5 H, 13-H, 14-H, 15-H), 7.09 (bs, 1 H, NH-H), 5.64 (bs, 1 H, NH-H), 5.18 (d, ²J_{11a,11b} = 12.3 Hz, 1 H, 11-H^a), 5.07 (d, ²J_{11b,11a} = 12.3 Hz, 1 H, 11-H^b), 4.80 (d, ³J_{NH,1} = 9.2 Hz, 1 H, N-H), 4.73 – 4.66 (m, 1 H, O-H), 3.76 (dd, ²J_{6a,6b} = 11.0 Hz, ³J_{6a,5} = 4.1 Hz, 1 H, 6-H^a), 3.66 – 3.55 (sh, 2 H, 1-H, 2-H), 3.50 (dd, ²J_{6b,6a} = 11.0 Hz, ³J_{6b,5} = 6.8 Hz, 1 H, 6-H^b), 2.44 – 2.36 (sh, 2 H, 3-H, 8-H), 2.35 – 2.27 (m, 1 H, 5-H), 0.96 – 0.90 (sh, 6 H, 7-H, 9-H), 0.87 (d, ³J_{9,8} = 6.9 Hz, 3 H, 9-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.5 (s, C-4), 157.8 (s, C-10), 136.3 (s, C-12), 128.6, 128.4, 128.0 (3d, C-13, C-14, C-15), 69.9 (d, C-2), 67.2 (t, C-11), 64.7 (t, C-6), 58.3 (d, C-1), 49.3 (d, C-3), 34.7 (d, C-5), 26.7 (d, C-8), 20.1, 16.2 (2q, C-7, C-9), 14.7 (q, C-9).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.70 (bs, 1 H, NH-H), 4.99 (d, ²J_{11b,11a} = 12.1 Hz, 1 H, 11-H^b), 1.04 (d, ³J_{7,5} = 6.6 Hz, 3 H, 7-H).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₃₁ N ₂ O ₅ [M+H ₃] ⁺	355.2227	355.3634

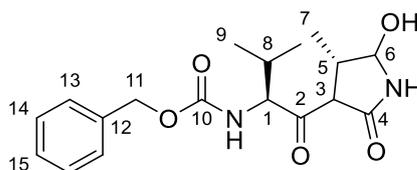
Benzyl {(2S)-1-[(4S)-5-hydroxy-4-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamat (32b)

und **Benzyl [(2S)-1-[(4S,5R/S)-5-methoxy-4-methyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate (33b)**

Variante I: Ozon wurde durch eine Lösung von 37.7 mg (94.0 µmol) allyliertem β-Ketoamid **26b** in 2 mL CH₂Cl₂/MeOH (4:1) bei -78 °C bis zur Blaufärbung geleitet. Nach Entfernen des überschüssigen Ozons mit Hilfe von Sauerstoff für 10 min., wurden 123 mg (470 µmol) PPh₃ zugegeben und das Kältebad entfernt. Nach 15 min. erfolgte das Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 95:5), um 13.4 mg (112 µmol, 41 % d. Th.) des cyclischen Halbaminals **32b** als

blassorangen Schaum und 14.3 mg (39.5 μmol , 42 % d.Th., $dr \sim 1:1$, verunreinigt mit PPh_3) methyliertes Halbaminol **33b** als blassgelbes Harz zu erhalten.

Variante II: Ozon wurde durch eine Lösung von 70.0 mg (166 μmol) allyliertem β -Ketoamid **26b** in 6.6 mL CH_2Cl_2 bei -78°C bis zur Blaufärbung geleitet. Nach Entfernen des überschüssigen Ozons mit Hilfe von Sauerstoff für 10 min., wurden 109 mg (414 μmol) PPh_3 zugegeben und das Kältebad entfernt. Nach 15 min. erfolgte das Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Umkehrphasenchromatographie (TELOS Flash-LL C18 Column (prepacked), 4 g, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 90:10 (2 min.) \rightarrow 4 min. \rightarrow 50:50 (3 min.) \rightarrow 5:95 (3 min.)), um 39.0 mg (112 μmol , 68 % d. Th.) des cyclischen Halbaminols **32b** als blassorangen Schaum zu erhalten, der innerhalb kurzer Zeit zum Harz zusammenfiel.

**32b**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41 - 7.31$ (sh, 5 H, 13-H, 14-H, 15-H), 6.32 – 6.26 (bs, 2 H, $N_{\text{Succinimid-H}}$, $N_{\text{Cbz-H}}$), 5.21 – 5.13 (m, 2 H, 11-H), 4.74 (d, $^3J_{6,5} = 11.6$ Hz, 1 H, 6-H), 4.57 (dd, $^3J_{1,\text{NH}} = 9.2$ Hz, $^3J_{1,8} = 3.9$ Hz, 1 H, 1-H), 4.22 (bs, 1 H, O-H), 3.65 (s, 1 H, 3-H), 2.50 – 2.37 (sh, 2 H, 5-H, 8-H), 1.12 (d, $^3J_{7,5} = 7.3$ Hz, 3 H, 7-H), 1.01 (d, $^3J_{9,8} = 6.9$ Hz, 3 H, 9-H), 0.77 (d, $^3J_{9,8} = 6.9$ Hz, 3 H, 9-H).

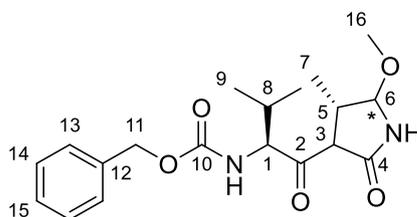
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.6$ (s, C-2), 170.8 (s, C-4), 156.7 (s, C-10), 136.3 (s, C-12), 128.5, 128.2, 128.1 (3d, C-13, C-14, C-15), 84.7 (d, C-6), 67.2 (t, C-11), 65.7 (d, C-1), 60.0 (d, C-3), 41.1 (d, C-5), 29.6 (d, C-8), 19.6 (q, C-9), 18.3 (q, C-7), 16.9 (q, C-9).

Optischer Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -13.0$ ($c = 1.00$ in CHCl_3)

LC-MS (Luna, 0.8 mL/min, $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ 30:70 – 70:30, 15 min):

32b $t_R = 6.47$ min

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{OH}+\text{H}]^+$	333.1809	333.1817

**33b**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.42 - 7.30$ (sh, 5 H, 13-H, 14-H, 15-H), 5.28 (d, $^2J_{11a,11b} = 12.7$ Hz, 1 H, 11-H^a), 5.11 – 5.06 (sh, 2 H, $N_{\text{Cbz-H}}$, 11-H^b), 4.88 (d, $^3J_{6,5} = 4.8$ Hz, 1 H, 6-H),

3.70 (dd, $^3J_{1,\text{NH}} = 10.9$ Hz, $^3J_{1,8} = 2.5$ Hz, 1 H, 1-H), 3.35 (s, 3 H, 16-H), 2.72 – 2.65 (m, 1 H, 5-H), 2.59 (d, $^3J_{3,5} = 12.5$ Hz, 1 H, 3-H), 2.56 – 2.49 (m, 1 H, 8-H), 1.01 – 0.93 (sh, 9 H, 7-H, 9-H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.1$ (s, C-4), 158.2 (s, C-10), 136.2 (s, C-12), 128.5, 128.4, 127.3 (3d, C-13, C-14, C-15), 105.1 (d, C-6), 66.9 (t, C-11), 58.6 (d, C-1), 55.1 (q, C-16), 53.5 (d, C-3), 39.2 (d, C-5), 25.9 (d, C-8), 21.7, 16.6, 11.0 (q, C-7, C-9, C-9).
(C-2 nicht sichtbar).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):

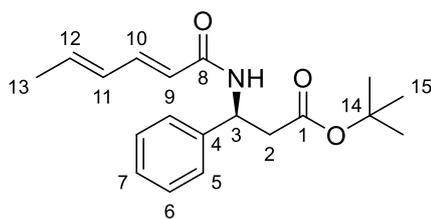
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.24$ – 5.14 (m, 2 H, 11-H), 4.95 (d, $^3J_{\text{NH},1} = 10.9$ Hz, 1 H, N_{Cbz} -H), 4.59 (d, $^3J_{6,5} = 4.7$ Hz, 1 H, 6-H), 3.73 (dd, $^3J_{1,\text{NH}} = 10.9$ Hz, $^3J_{1,8} = 2.6$ Hz, 1 H, 1-H), 3.40 (s, 3 H, 16-H), 2.81 – 2.73 (m, 1 H, 5-H), 2.38 (d, $^3J_{3,5} = 10.3$ Hz, 1 H, 3-H), 2.56 – 2.49 (m, 1 H, 8-H), 1.01 – 0.93 (sh, 9 H, 7-H, 9-H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.8$ (s, C-4), 111.8 (d, C-6), 68.0 (t, C-11), 57.3 (d, C-3), 56.2 (q, C-16), 40.6 (d, C-8), 21.4, 16.6, 14.2 (q, C-7, C-9, C-9).

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}_2]^+$	364.1993	364.2006

tert-Butyl (S)-3-((2E,4E)-hexa-2,4-dienamido)-3-phenylpropanoat (34)^[96]

Zu einer Lösung aus 50.7 mg (452 μmol) (2E,4E)-Hexadiensäure und 138 mg (904 μmol) HOBt in 1.5 mL THF wurden 103 mg (497 μmol) DCC zugegeben und 2 h gerührt. Anschließend erfolgte das Zutropfen einer Lösung aus 100 mg (452 μmol) β -Phenylalanin-*tert*-butylester^[96] in 1.5 mL THF und Rühren ü.N.. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert und der Rückstand mit wenig THF gewaschen. Das Filtrat wurde mit 20 mL EtOAc verdünnt, mit HCl (0.1 M), ges. NaHCO_3 - und ges. NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach Säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, PE/EtOAc 70:30, 60:40) wurden 115 mg (365 μmol , 81 % d. Th.) des Bausteins **34** als farbloses Öl erhalten.



34

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33$ – 7.25 (sh, 5 H, 5-H, 6-H, 7-H), 7.21 (dd, $^3J_{10,9} = 15.0$ Hz, $^3J_{10,11} = 10.2$ Hz, 1 H, 10-H), 6.62 (d, $^3J_{\text{NH},3} = 8.4$ Hz, 1 H, N-H), 6.17 (dd, $^3J_{11,12} = 15.0$ Hz, $^3J_{11,10} = 10.2$ Hz, 1 H, 11-H), 6.14 – 6.05 (m, 1 H, 12-H), 5.80 (d, $^3J_{9,10} = 15.0$ Hz, 1 H, 9-H), 5.49 (ddd, $^3J_{3,\text{NH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{3,2a} = 6.0$ Hz, $^3J_{3,2b} = 5.8$ Hz, 1 H, 3-H), 2.88 (dd, $^2J_{2a,2b} = 15.3$ Hz, $^3J_{2a,3} = 6.0$ Hz, 1 H, 2-H^a), 2.77 (dd, $^2J_{2b,2a} = 15.3$ Hz, $^3J_{2b,3} = 5.8$ Hz, 1 H, 2-H^b), 1.84 (d, $^3J_{13,12} = 6.1$ Hz, 3 H, 13-H), 1.34 (s, 9 H, 15-H).

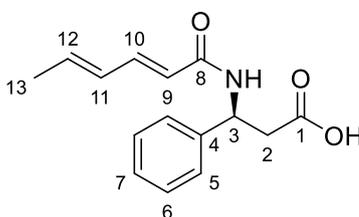
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.7 (s, C-1), 165.5 (s, C-8), 141.6 (d, C-10), 140.7 (s, C-4), 137.9 (d, C-12), 129.6 (d, C-11), 128.5, 127.4, 126.3 (3d, C-5, C-6, C-7), 121.4 (d, C-9), 81.3 (s, C-14), 49.6 (d, C-3), 41.1 (t, C-2), 27.9 (q, C-15), 18.5 (q, C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.3$ (c = 1.00, CHCl₃)⁴

HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₉ H ₂₅ NO ₃ [M] ⁺	315.1829	315.1836

(S)-3-((2E,4E)-Hexa-2,4-dienamido)-3-phenylpropansäure (35) [96]

115 mg (365 μmol) Baustein **34** wurden in 2.9 mL TFA 1 h (DC-Kontrolle) bei RT gerührt, bevor die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck und anschließend im Vakuum entfernt wurden. 93.6 mg (361 μmol, 99 % d. Th.) freie Säure **35** wurden ohne weitere Aufarbeitung als farbloser Feststoff erhalten und weiter umgesetzt.



35

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.27 (bs, 1 H, COO-H), 8.48 (d, ³J_{NH,3} = 8.3 Hz, 1 H, N-H), 7.37 – 7.28, 7.26 – 7.20 (sh, 5 H, 5-H, 6-H, 7-H), 6.97 (dd, ³J_{10,9} = 15.0 Hz, ³J_{10,11} = 10.9 Hz, 1 H, 10-H), 6.21 (dd, ³J_{11,12} = 14.9 Hz, ³J_{11,10} = 10.9 Hz, 1 H, 11-H), 6.08 (dq, ³J_{12,11} = 14.9 Hz, ³J_{12,13} = 6.7 Hz, 1 H, 12-H), 5.92 (d, ³J_{9,10} = 15.0 Hz, 1 H, 9-H), 5.26 (dd, ³J_{3,2a} = 15.4 Hz, ³J_{3,2b} = 7.7 Hz, 1H, 3-H), 2.74 – 2.65 (m, 2 H, 2-H), 1.79 (d, ³J_{13,12} = 6.5 Hz, 3 H, 13-H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 171.7 (s, C-1), 164.4 (s, C-8), 142.6 (d, C-10), 139.6 (s, C-4), 136.8 (d, C-12), 129.9 (d, C-11), 128.3, 127.0, 126.5 (3d, C-5, C-6, C-7), 122.8 (d, C-9), 49.5 (d, C-3), 40.9 (t, C-2), 18.3 (q, C-13).

Schmelzpunkt: ab 137 °C Zersetzungsreaktion

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66.2$ (c = 1.00, MeOH)

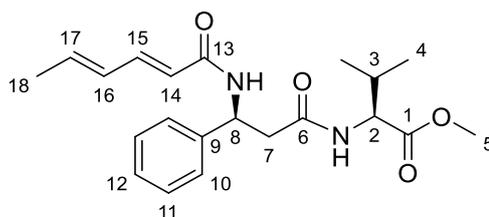
HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₁₅ H ₁₈ O ₃ N [M+H] ⁺	260.1281	260.1280

{(S)-3-[(2E,4E)-hexa-2,4-dienamido]-3-phenylpropanoyl}-L-valin methylester (36)

7.4 mg (38.6 μmol) EDC·HCl wurden in 95 μL CH₂Cl₂/DMF (1:1) 20 min. bei RT gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. 10.0 mg (38.6 μmol) freie Säure **35** und 5.5 mg (38.7 μmol)

⁴ Literatur: Schmelzpunkt: 80–83 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -65.9$ (c 1.00, CHCl₃) [96]

Oxyrna wurden zugegeben. Nach etwa 5 min. erfolgte die Zugabe von 6.2 mg (37.0 μmol) HCl-Val-OMe und 6.42 μL (37.0 μmol) DIEA. Das Reaktionsgemisch wurde eine weitere Stunde bei 0 °C, dann ü.N. bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Säulenchromatographische Reinigung mit Umkehrphase (TELOS Flash-LL C18 Column (prepacked), 4 g, H₂O/MeCN 90:10 (2 min.) –in 15 min.→ 5:95 (3 min.) lieferte Pseudopeptid **36** (10.2 mg, 27.4 μmol , 75 % d. Th.) als farblosen Feststoff.



36

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, ³J_{NH,8} = 8.2 Hz, 1 H, N_{βPhe}-H), 7.30 – 7.26 (sh, 4 H, 10-H, 11-H), 7.23 – 7.15 (sh, 2 H, 12-H, 15-H), 6.19 – 6.12 (sh, 2 H, 16-H, N_{Val}-H), 6.07 (dq, ³J_{17,16} = 15.2 Hz, ³J_{17,18} = 6.4 Hz, 1 H, 17-H), 5.86 (d, ³J_{14,15} = 15.2 Hz, 1 H, 14-H), 5.47 (ddd, ³J_{8,NH} = 8.2 Hz, ³J_{8,7a} = ³J_{8,7b} = 4.9 Hz, 1 H, 8-H), 4.39 (dd, ³J_{2,NH} = 8.6 Hz, ³J_{2,3} = 5.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.71 (s, 3 H, 5-H), 2.81 (dd, ²J_{7a,7b} = 14.6 Hz, ³J_{7a,8} = 4.8 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.73 (dd, ²J_{7b,7a} = 14.6 Hz, ³J_{7b,8} = 5.1 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.00 – 1.92 (m, 1 H, 3-H), 1.83 (d, ³J_{18,17} = 6.4 Hz, 3 H, 18-H), 0.68 (d, ³J_{4,3} = 6.8 Hz, 3 H, 4-H), 0.65 (d, ³J_{4',3} = 6.8 Hz, 3 H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.2 (s, C-1), 170.7 (s, C-6), 165.7 (s, C-13), 141.5 (d, C-15), 140.6 (s, C-9), 137.8 (d, C-17), 129.7 (d, C-16), 128.6, 127.3, 126.1 (5 d, C-10, C-11, C-12), 121.6 (d, C-14), 57.1 (d, C-2), 52.2 (q, C-5), 50.1 (d, C-8), 47.7 (t, C-7), 31.0 (d, C-3), 18.6, 18.6 (2q, C-4', C-18), 17.6 (q, C-4).

Schmelzpunkt: ab 125 °C Zersetzung

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -63.3$ (c = 1.0 in CHCl₃)

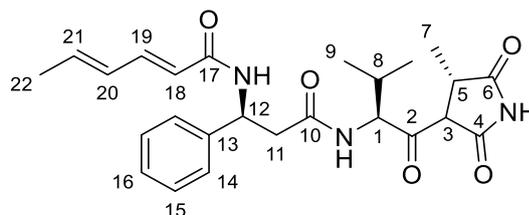
HRMS (CI)	berechnet	gefunden
C ₂₁ H ₂₉ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	373.2122	373.2120

Moiramid B (**37**)^[94–96,98,100]

Vorbereitung des rechten Bausteins: Boc-Val-Succinimid **28b** (27.0 mg, 77.9 μmol) wurde mit Pd/C (8.3 mg, 7.79 μmol , 10 w%) und H₂ (Ballon, 1 atm) in einem MeOH – und aq. HCl (2 N)-Gemisch (3:1) hydriert. Nach vollständigem Umsatz (1 h, DC-Kontrolle) wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Nach Trocknen im Vakuum wurde das Hydrochlorid-Salz des Amins (18.2 mg, 73.1 μmol , 94 % d. Th.) ohne weitere Aufarbeitung als orangefarbenes Harz erhalten.

Knüpfung: 5.2 mg (20.1 μmol) freie Säure **35**, 8.4 mg (62.2 μmol) HOBt und 4.9 mg (25.6 μmol) EDC·HCl wurden in 95 μL CH₂Cl₂ 2 h gerührt. Anschließend erfolgte nacheinander die Zugabe

von 4.5 mg (18.2 μmol) des HCl-Amins in 95 μL DMF und 6.34 mg (45.6 μmol) NEt_3 . Nach 4 h (Reaktionskontrolle LCMS) wurden 2.5 mg (13.0 μmol) EDC-HCl und 2.2 μL (16.5 μmol) NEt_3 hinzugefügt und ü.N. bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser, ges. NaHCO_3 - und ges. NaCl -Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Säulenchromatographische Reinigung mit Umkehrphase (TELOS Flash-LL C18 Column (prepacked), 4 g, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 90:10 (2 min.) –in 15 min.→ 5:95 (3 min.)) lieferte 2.2 mg (4.85 μmol , 26 % d. Th.) Moiramid B **37** als farblosen Feststoff.

**37**

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.35 (s, 1 H, $\text{N}_{\text{Succinimid-H}}$), 8.38 (d, $^3J_{\text{NH},12}$ = 8.5 Hz, 1 H, $\text{N}_{\beta\text{Phe-H}}$), 8.09 (d, $^3J_{\text{NH},1}$ = 8.5 Hz, 1 H, $\text{N}_{\text{Val-H}}$), 7.32 – 7.18 (sh, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H), 6.95 (dd, $^3J_{19,18}$ = 15.1 Hz, $^3J_{19,20}$ = 10.8 Hz, 1 H, 19-H), 6.20 (dd, $^3J_{20,21}$ = 14.9 Hz, $^3J_{20,19}$ = 10.8 Hz, 1 H, 20-H), 6.07 (dq, $^3J_{21,20}$ = 14.9 Hz, $^3J_{21,22}$ = 6.8 Hz, 1 H, 21-H), 5.92 (d, $^3J_{18,19}$ = 15.1 Hz, 1 H, 18-H), 5.31 – 5.19 (m, 1 H, 12-H), 4.63 (dd, $^3J_{1,\text{NH}}$ = 8.5 Hz, $^3J_{1,8}$ = 5.4 Hz, 1 H, 1-H), 3.92 (d, $^3J_{3,5}$ = 5.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.94 – 2.87 (m, 1 H, 5-H), 2.76 (dd, $^2J_{11a,11b}$ = 14.5 Hz, $^3J_{11a,12}$ = 8.7 Hz, 1 H, 11-H^a), 2.64 (dd, $^2J_{11b,11a}$ = 14.5 Hz, $^3J_{11b,12}$ = 6.0 Hz, 1 H, 11-H^b), 2.32 – 2.26 (m, 1 H, 8-H), 1.79 (d, $^3J_{22,21}$ = 6.8 Hz, 3 H, 22-H), 1.07 (d, $^3J_{7,5}$ = 7.6 Hz, 3 H, 7-H), 0.80 (d, $^3J_{9,8}$ = 6.6 Hz, 3 H, 9-H), 0.75 (d, $^3J_{9,8}$ = 6.7 Hz, 3 H, 9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 203.3 (s, C-2), 180.0 (s, C-6), 173.7 (s, C-4), 169.8 (s, C-10), 164.3 (s, C-17), 142.8 (s, C-13), 139.4 (d, C-19), 136.7 (d, C-21), 129.9 (d, C-20), 128.2, 126.8, 126.4 (3d, C-14, C-15, C-16), 122.9 (d, C-18), 63.0 (d, C-1), 57.8 (d, C-3), 49.8 (d, C-12), 41.9 (t, C-11), 28.1 (d, C-8), 19.4 (q, C-9), 18.3 (q, C-22), 17.2 (q, C-9), 14.5 (q, C-7) ppm (C-5 befindet sich unter dem DMSO-Signal).

Schmelzpunkt: ab 147 °C Zersetzung

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -91.5$ (c = 0.23 in MeOH)⁵

LC-MS (Luna, 1.0 mL/min, 280 nm, MeCN:H₂O 10:90 – 100:0, 15 min):

37 $t_R = 7.69$ min

HRMS (CI) berechnet gefunden

konnte in der HRMS nicht gefunden werden

⁵ Literatur: $[\alpha]_D^{25} = -96.6$ (c = 0.28 in MeOH)^[96]; $[\alpha]_D^{24} = -77.5$ (c 1.00, MeOH)^[98]

8.4 Ausgewählte Spektren

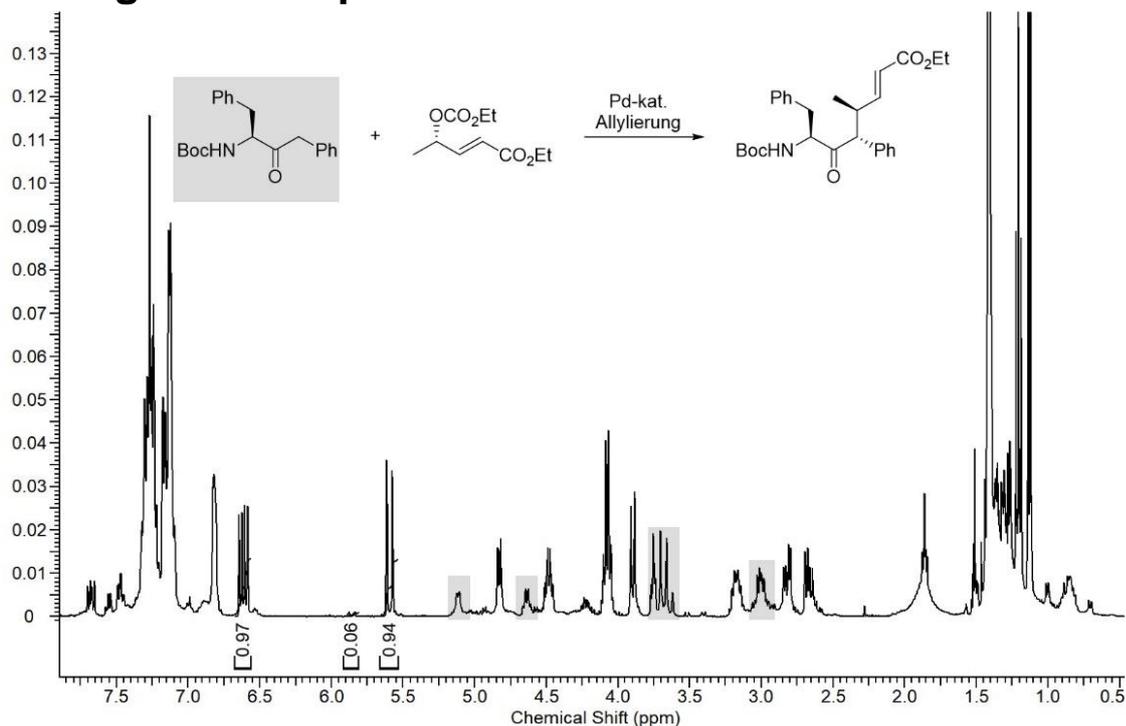


Abbildung 8.1: Roh-NMR zu $(4S,5R)$ -**10a** nach der Aufarbeitung der Reaktion; Signale des Aminoketons sind grau hinterlegt; entspricht der. Reaktion aus Tabelle 3.4, Eintrag 1

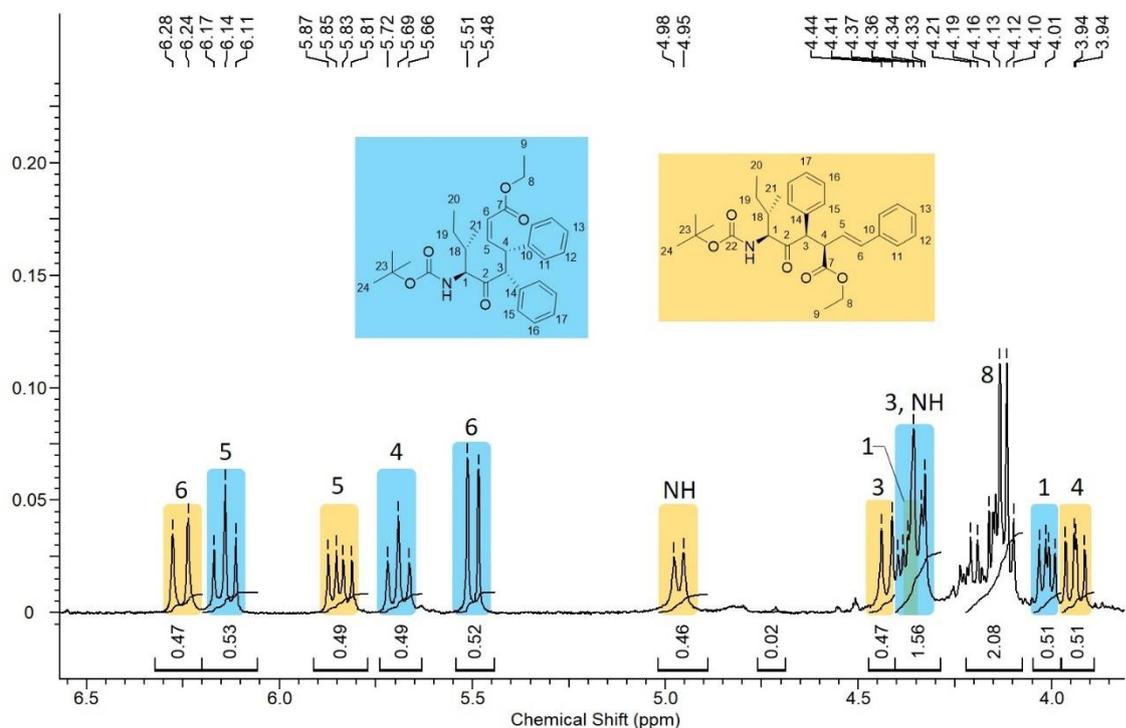


Abbildung 8.2: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums der Konstitutionsisomere $(4R,Z)$ -**12b** (blau) und **12b*** (orange) (Vgl. Schema 3.5, Teil I)

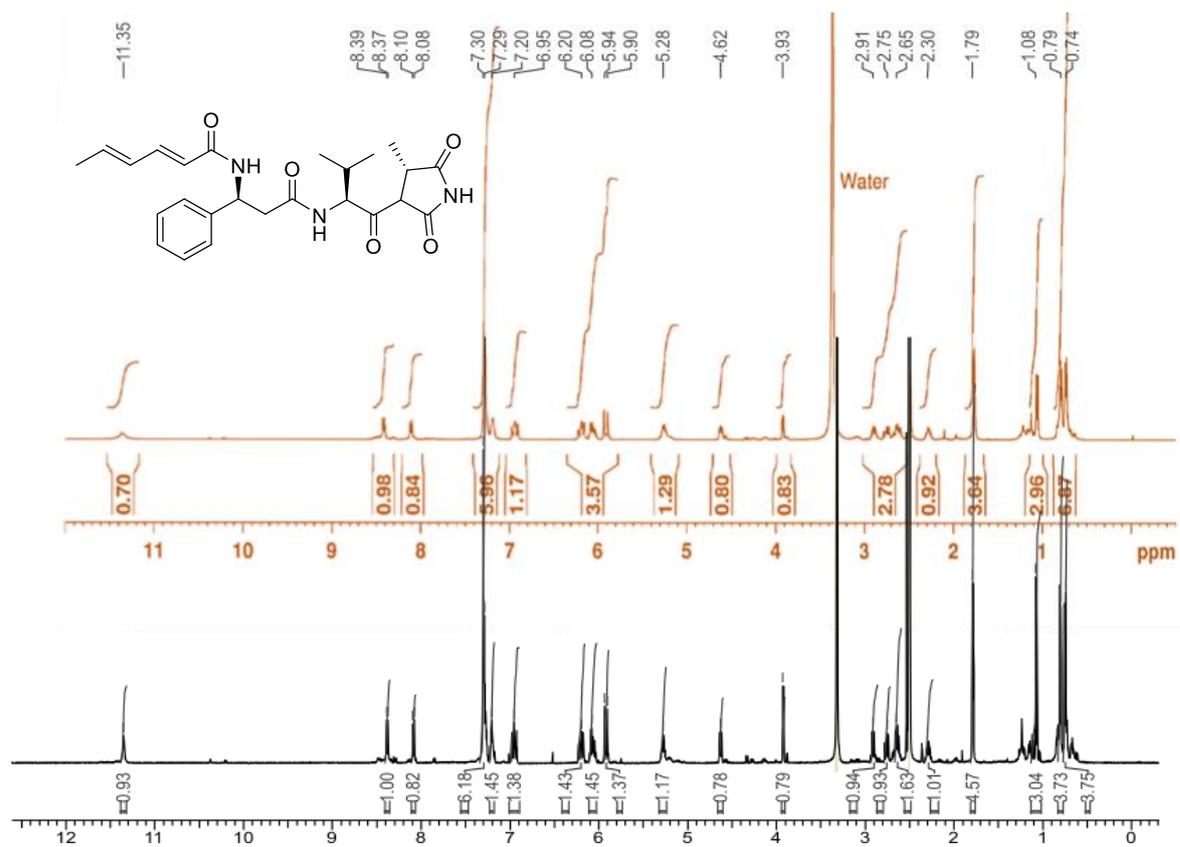


Abbildung 8.3: c

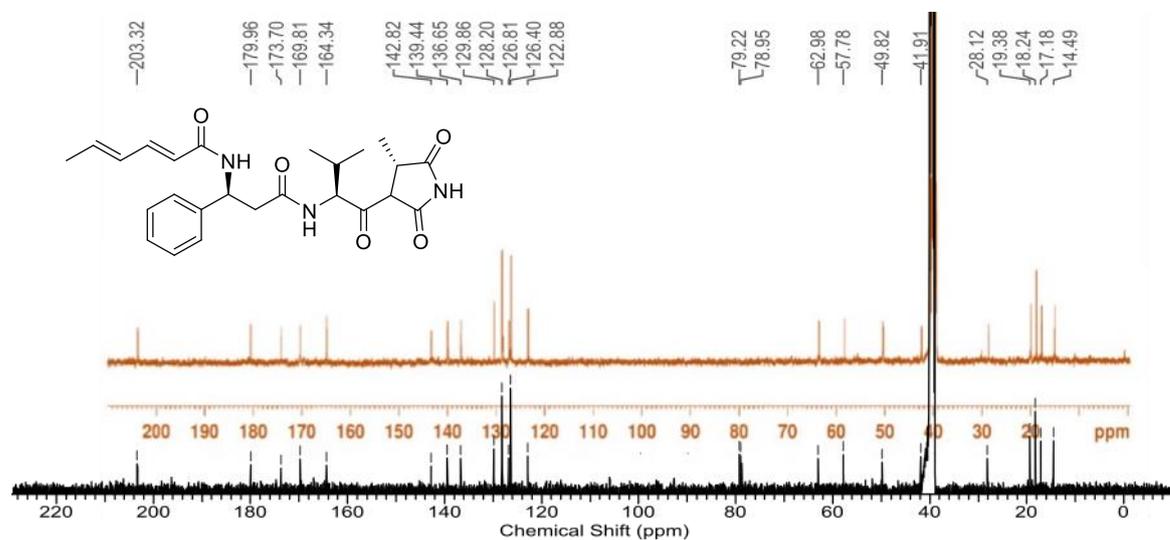


Abbildung 8.4: Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren in DMSO-d₆ des Moiramids B; rot: Referenzspektrum^[98], Signale bei 79 ppm gehörl. zu CDCl₃.

9 Literaturverzeichnis

- [1] H. U. Blaser, *Rend. Fis. Acc. Lincei* **2013**, *24*, 213–216.
- [2] K. C. Nicolaou, *Isr. J. Chem.* **2018**, *58*, 104–113.
- [3] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- [4] R. H. Crabtree, A. Lei, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8481–8482.
- [5] B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943.
- [6] B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813–5837.
- [7] L. S. Hutchings-Goetz, C. Yang, J. W. B. Fyfe, T. N. Snaddon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 17556–17564; *Angew. Chemie* **2020**, *132*, 17709–17717.
- [8] P. Servatius, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11341–11349.
- [9] M. G. P. Buffat, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701–1729.
- [10] A. Horn, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4595–4599.
- [11] U. Kazmaier, J. Deska, A. Watzke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 4855–4858; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4973–4976.
- [12] K. Huwig, K. Schultz, U. Kazmaier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9120–9123; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 9248–9251.
- [13] U. Kazmaier, F. L. Zumppe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 802–804; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 805–807.
- [14] G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron* **1992**, *3*, 1089–1122.
- [15] E. Negishi, A. de Meijere, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Chemistry*, Wiley Interscience, New York, **2002**.
- [16] M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [17] R. A. Fernandes, J. L. Nallasivam, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8647–8672.
- [18] T. Jensen, P. Fristrup, *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15*, 9632–9636.
- [19] A. de Meijere, F. Diedrich, *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [20] L. Acemoglu, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 75–77.
- [21] B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143–1145.

- [22] J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769–1772.
- [23] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 395–422.
- [24] M. Braun, C. Unger, K. Opdenbusch, *European J. Org. Chem.* **1998**, 2389–2396.
- [25] M. Braun, T. Meier, *Synlett* **2006**, 661–676.
- [26] E. Keinan, Z. Roth, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1769–1772.
- [27] E. Keinan, M. Sahai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1984**, 648–650.
- [28] V. Branchadell, M. Moreno-Mañas, F. Pajuelo, R. Pleixats, *Organometallics* **1999**, *18*, 4934–4941.
- [29] B. M. Trost, C. B. Lee, J. M. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7247–7248.
- [30] N. Vicart, B. Cazes, J. Goré, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 535–538.
- [31] G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336–345.
- [32] S. Norsikian, C.-W. Chang, *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 264–289.
- [33] B. Åkermark, S. Hansson, A. Vitagliano, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4587–4588.
- [34] M. Sjögren, S. Hansson, P. O. Norrby, B. Åkermark, M. E. Cucciolito, A. Vitagliano, *Organometallics* **1992**, *11*, 3954–3964.
- [35] J. Tsuji, H. Ueno, Y. Kobayashi, H. Okumoto, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2573–2574.
- [36] V. Guerrero de la Rosa, M. Ordóñez, J. M. Llera, *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 1089–1094.
- [37] D. R. Deardorff, C. M. Taniguchi, A. C. Nelson, A. P. Pace, A. J. Kim, A. K. Pace, R. A. Jones, S. A. Tafti, C. Nguyen, C. O'Connor, et al., *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1655–1661.
- [38] D. R. Deardorff, C. M. Taniguchi, S. A. Tafti, H. Y. Kim, So Young Choi, K. J. Downey, T. V. Nguyen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7191–7194.
- [39] W. R. Scaggs, T. D. Scaggs, T. N. Snaddon, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1787–1790.
- [40] K. J. Schwarz, J. L. Amos, J. C. Klein, D. T. Do, T. N. Snaddon, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5214–5217.
- [41] F. Benfatti, G. Cardillo, L. Gentilucci, E. Mosconi, A. Tolomelli, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2425–2428.
- [42] M. Pohlman, U. Kazmaier, T. Lindner, D. Saarbru, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6909–6912.
- [43] L. Wei, S. M. Xu, Q. Zhu, C. Che, C. J. Wang, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56*, 12312–12316; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 12480–12484.
- [44] X. Huo, R. He, J. Fu, J. Zhang, G. Yang, W. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9819–9822.
- [45] N. J. Adamson, K. C. E. Wilbur, S. J. Malcolmson, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2761–2764.
- [46] Q. Zhang, H. Yu, L. Shen, T. Tang, D. Dong, W. Chai, W. Zi, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14554–14559.

- [47] D. Sun, S. Yang, X. Fang, *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3557–3577.
- [48] Y. N. Xu, M. Z. Zhu, S. K. Tian, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14936–14942.
- [49] H. Zhou, L. Zhang, C. Xu, S. Luo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12645–12648; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12836–12839.
- [50] G. Giambastiani, B. Pacini, M. Porcelloni, G. Poli, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 804–807.
- [51] I. J. McAlpine, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1849–1853.
- [52] S. Laschat, T. Dickner, *Synthesis (Stuttg.)* **2000**, 1781–1813.
- [53] L. J. Chen, D. R. Hou, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 715–720.
- [54] S. R. Glasson, J. L. Canet, Y. Troin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9797–9802.
- [55] C. Schneider, C. Börner, A. Schuffenhauer, *European J. Org. Chem.* **1999**, 3353–3362.
- [56] N. Toyooka, A. Fukutome, H. Shinoda, H. Nemoto, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6197–6216.
- [57] E. Lorthiois, L. Marek, J. F. Normant, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 566–574.
- [58] M. Sales, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5773–5776.
- [59] C. Prudel, K. Huwig, U. Kazmaier, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 3181–3188.
- [60] R. A. Coats, S. L. Lee, K. A. Davis, K. M. Patel, E. K. Rhoads, M. H. Howard, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1734–1737.
- [61] Y. Honda, A. Ori, G. Tsuchihashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1027–1036.
- [62] W. R. Li, W. R. Ewing, B. D. Harris, M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7659–7672.
- [63] M. Hachemi, M. Puciova-Sebova, S. Toma, D. Villemin, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1996**, *113*, 131–136.
- [64] G. Etemad-Elochadam, S. P. Jacqueline, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 565–574.
- [65] J. P. Roberts, C. Lee, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2679–2682.
- [66] C. A. Discolo, A. G. Graves, D. R. Deardorff, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1034–1045.
- [67] T. Kawasaki, T. Kitazume, *Isr. J. Chem.* **1999**, *39*, 129–131.
- [68] T. M. Pedersen, E. L. Hansen, J. Kane, T. Rein, P. Helquist, P. O. Norrby, D. Tanner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9738–9742.
- [69] J. D. Firth, S. J. Canipa, L. Ferris, P. O'Brien, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 223–226; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 229–232.
- [70] A. Orsato, E. Barbagallo, B. Costa, S. Olivieri, L. De Gioia, F. Nicotra, B. La Ferla, *European J. Org. Chem.* **2011**, 5012–5019.
- [71] M. Hirama, T. Iwakuma, S. Itô, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1523–1524.
- [72] D. E. Ward, C. K. Rhee, W. M. Zoghaib, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 517–520.
- [73] K. Yahata, M. Minami, K. Watanabe, H. Fujioka, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3680–3683.
- [74] J. Soppa, *Forsch. Frankfurt Wissenschaftsmagazin der Goethe-Universität* **2018**, *35*, 26–31.

- [75] H. Laatsch, *Mikroorganismen Als Biologische Quelle Neuer Wirkstoffe*, Pharmazeutische Biotechnologie, Wissenschaftliche Verlagsges, **2000**.
- [76] M. E. Hibbing, C. Fuqua, M. R. Parsek, S. B. Peterson, *Nat Rev Microbiol.* **2010**, *8*, 15–25.
- [77] L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885–1898.
- [78] Y. Wu, M. R. Seyedsayamdost, *Biochemistry* **2018**, *57*, 4247–4251.
- [79] A. Fredenhagen, S. Y. Tamura, P. T. M. Kenny, K. Nakanishi, Y. Nava, H. Komura, K. Nishiyama, M. Sugiura, H. Kita, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4409–4411.
- [80] J. Needham, M. T. Kelly, M. Ishige, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2058–2063.
- [81] M. P. Singh, M. J. Mroczenski-Wildey, D. A. Steinberg, R. J. Andersen, W. M. Maiese, M. Greenstein, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1997**, *50*, 270–273.
- [82] M. A. Silvers, S. Pakhomova, D. B. Neau, W. C. Silvers, N. Anzalone, C. M. Taylor, G. L. Waldrop, *Biochemistry* **2016**, *55*, 4666–4674.
- [83] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770–803.
- [84] M. Jin, M. A. Fischbach, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10660–10661.
- [85] N. A. Magarvey, P. D. Fortin, P. M. Thomas, N. L. Kelleher, C. T. Walsh, *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 542–554.
- [86] F. Ishikawa, H. Sugimoto, H. Kakeya, *ChemBioChem* **2016**, *17*, 2137–2142.
- [87] M. A. Matilla, V. Nogellova, B. Morel, T. Krell, G. P. C. Salmond, *Environ. Microbiol.* **2016**, *18*, 3635–3650.
- [88] X. Liu, P. D. Fortin, C. T. Walsh, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 13321–13326.
- [89] C. Freiberg, *BIOspektrum* **2005**, *11*, 180–182.
- [90] Lisa M., Salati, G. Alan G., in *New Compr. Biochem.*, **1996**, pp. 101–127.
- [91] J. Yao, C. O. Rock, *Biochim Biophys Acta* **2017**, *11*, 1300–1309.
- [92] C. Freiberg, N. A. Brunner, G. Schiffer, T. Lampe, J. Pohlmann, M. Brands, M. Raabe, D. Häbich, K. Ziegelbauer, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 26066–26073.
- [93] J. B. Parsons, M. W. Frank, C. Subramanian, P. Saenkham, C. O. Rock, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2011**, *18*, 15378–15383.
- [94] W. McWhorter, A. Fredenhagen, K. Nakanishi, H. Komura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1989**, 299–301.
- [95] A. R. Rao, A. K. Singh, C. V. N. S. Varaprasad, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4393–4396.
- [96] S. G. Davies, D. J. Dixon, *J. Chem. Soc. - Perkin Trans. 1* **1998**, 2635–2643.
- [97] D. J. Dixon, S. G. Davies, *Chem. Commun.* **1996**, 1797–1798.
- [98] M. A. Silvers, G. T. Robertson, C. M. Taylor, G. L. Waldrop, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8947–8959.

- [99] N. A. Brunner, C. Freiberg, T. Lampe, B. Newton, M. Otteneder, J. Pernerstorfer, J. Pohlmann, G. Schiffer, *Derivate von Andrimid Und Moiramid B Mit Antibakteriellen Eigenschaften*, **2003**, WO 03/043982 A1.
- [100] J. Pohlmann, T. Lampe, M. Shimada, P. G. Nell, J. Pernerstorfer, N. Svenstrup, N. A. Brunner, G. Schiffer, C. Freiberg, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1189–1192.
- [101] C. Freiberg, J. Pohlmann, P. G. Nell, R. Endermann, J. Schuhmacher, B. Newton, M. Otteneder, T. Lampe, D. Häbich, K. Ziegelbauer, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 2707–2712.
- [102] R. González-Fernández, P. J. González-Liste, J. Borge, P. Crochet, V. Cadierno, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 4398–4409.
- [103] T. Ghaffar, A. W. Parkins, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2000**, *160*, 249–261.
- [104] F. G. Bordwell, J. E. Bartmess, J. A. Hautala, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3095–3101.
- [105] F. G. Bordwell, H. E. Fried, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218–4223.
- [106] S. G. Van Ornum, R. M. Champeau, R. Pariza, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2990–3001.
- [107] J. Mulzer, A. Mantoulidis, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9179–9182.
- [108] H. Leuser, S. Perrone, F. Liron, F. F. Kneisel, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4627–4631; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4703–4707.
- [109] C. Beaulieu, C. Spino, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1637–1640.
- [110] L. D. Coutts, W. B. Geiss, B. T. Gregg, M. A. Helle, C. H. R. King, Z. Itov, M. E. Mateo, H. Meckler, M. W. Zettler, J. C. Knutson, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 246–255.
- [111] C. Schwartz, J. Raible, K. Mott, P. H. Dussault, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3199–3201.
- [112] J. A. Marshall, A. W. Garofalo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3675–3680.
- [113] V. Ilkei, K. Faragó, Z. Sánta, M. Dékány, L. Hazai, C. Szántay Jr., C. Szántay, G. Kalas, *Int. J. Org. Chem.* **2014**, *04*, 309–313.
- [114] S. V. Fedoseev, K. V. Lipin, O. V. Ershov, M. Y. Belikov, V. A. Tafeenko, *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1606–1609.
- [115] H. Sano, S. Mio, N. Tsukaguchi, S. Sugai, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1387–1394.
- [116] W. Yuan, B. Munoz, C.-H. Wong, J. Z. Haeggstrom, A. Wetterholm, B. Samuelsson, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 211–220.
- [117] A. E. G. Lindgren, T. Karlberg, T. Ekblad, S. Spjut, A.-G. Thorsell, C. D. Andersson, T. T. Nhan, V. Hellsten, J. Weigelt, A. Linusson, et al., *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9556–9568.
- [118] R. Hauske, P. Dorff, S. Julin, J. DiBrino, R. Spencer, R. Williams, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4284–4296.
- [119] M. K. Sharnabai, G. Nagendra, V. V. Sureshbabu, *Synlett* **2012**, *23*, 1913–1918.
- [120] A. Claremon, David, L. W. Dillard, C. Dong, Y. Fan, L. Jia, Z. Liu, S. D. Lotesta, A. Marcus, S. B. Singh, C. M. Tice, et al., *WO2015/116904*, **2015**.
- [121] B. Stammen, U. Berlage, R. Kindermann, M. Kaiser, B. Günther, W. S. Sheldrick, P. Welzel, W. R. Roth, *J. Med. Chem.* **1992**, *57*, 6566–6575.

- [122] G. Bartolli, M. Bosco, A. Carlone, R. Dalpozzo, M. Locatelli, P. Melchiorre, P. Palazzi, L. Sambri, *Synlett* **2006**, *13*, 2104–2108.
- [123] J. H. Lee, S. G. Lee, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2922–2927.
- [124] G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *Org. Lett* **2002**, *4*, 1795–1798.
- [125] J. B. Brogan, C. K. Zercher, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6444–6446.
- [126] G. Madhusudhan, G. Omreddy, J. Ramanatham, P. K. Dubey, *Indian J. Chem.* **2004**, *43B*, 2719–2723.
- [127] A. Bandyopadhyay, N. Agrawal, S. M. Mali, S. V. Jadhav, H. N. Gopi, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4855–4860.

Bildquellen:

¹ <https://entomologytoday.org/nilaparvata-lugens/>;

² <https://www.projectnoah.org/spottings/1224786006>;

³ https://accs.uaa.alaska.edu/wp-content/uploads/Tunicates-of-Alaska_final.pdf ©ADF&G - Shawn Harper

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Uli Kazmaier herzlich für die Möglichkeit diese Arbeit mit der interessanten Themenstellung anzufertigen sowie für die hervorragende fachliche und konstruktive Betreuung.

Ein großer Dank geht an alle Kollegen des Arbeitskreises für die großartige Arbeitsatmosphäre, die zahlreichen unterhaltsamen Mittagspausen, einigen lustigen Feierabendbieren oder Spieleabenden. Jan und Alex danke ich für die Hilfsbereitschaft bei Syntheseproblemen und dass ich sie immer um Rat fragen durfte. Bei Michael möchte ich mich für das mühevoll Korrekturlesen der Arbeit bedanken. Mein Dank geht auch an Angelika, die immer ein offenes Ohr hatte. Ich bin zudem dankbar für die schöne und lustige Zeit mit der Mädelsgruppe.

Desweiteren gilt mein Dank Rudi für die Durchführung zahlreicher Messungen und die Hilfe, falls mal eines der analytischen Gerätschaften Probleme bereitete. In Bezug auf Reparaturen (inklusive manch lehrreichem Tipp) möchte ich mich auch bei Joachim bedanken.

Meinen lieben Eltern danke ich sehr dafür, dass sie mir diesen Weg ermöglicht haben und mich immer unterstützen. Durch die Hochs und Tiefs und alles dazwischen hat mich ganz besonders mein Partner Björn begleitet und mir zu jeder Zeit den Rücken gestärkt. Danke!