

**Darstellung konformativ eingeschränkter
Glutaminsäurederivate durch Michael-Addition von
chelatisierten Glycinesterenolaten**

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

vorgelegt von

Diplom-Chemiker Christian Schmidt

Saarbrücken
2007

Die vorliegende Arbeit wurde von September 2003 bis März 2007 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Kazmaier an der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III der Universität des Saarlandes angefertigt.

Tag der mündlichen Prüfung:

Dekan: Prof. Dr. K. Hegetschweiler

Gutachter:

meiner Familie und Tom

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Konventionen	II
1 Einleitung und Aufgabenstellung	1
2 Kenntnisstand	4
2.1 Die Michael-Addition	4
2.2 Aminosäuresynthesen durch Michael-Addition	15
2.3 Konformativ eingeschränkte Aminosäuren	24
2.4 Ireland-Claisen Umlagerungen	29
3 Ergebnisse und Diskussion	34
3.1 Sequentielle Michael-Addition/ <i>N</i> -Alkylierung	34
3.1.1 <i>cis</i> -Prolinglutaminsäure	34
3.1.2 <i>cis</i> -Pipecolinglutaminsäure	38
3.1.3 <i>cis</i> -Azetidinglutaminsäure	42
3.1.4 Synthese substituierter Prolinglutaminsäurederivate	47
3.2 <i>In situ</i> Modifikationen von Glutaminsäurederivaten	56
3.2.1 Sequenzielle Michael-Addition/Aldol-Addition/ <i>N</i> -Alkylierung	56
3.2.2 Sequenzielle Michael-Addition/ S_N' / <i>N</i> -Alkylierung	64
3.2.3 Sequenzielle Michael-Addition/ S_N' / <i>O</i> -Alkylierung	67
3.3 Sequentielle Michael-Addition/Ireland-Claisen Umlagerung	72
4 Experimenteller Teil	83
4.1 Allgemeine Angaben	83
4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	85
4.3 Synthese der Verbindungen	88
5 Zusammenfassung	171
6 Literaturverzeichnis	177
7 Anhang	183

Verzeichnis der Abkürzungen und Konventionen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Äq.	Äquivalent
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
CI	Chemical Ionisation
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethylpropylidenharnstoff
ds	Diastereoselektivität
ee	Enantiomerenüberschuss
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
Hex	Hexan
HRMDS	Hochaufgelöste Massenspektroskopie
HMDS	Hexamethyldisilazan
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Me	Methyl
MHz	Megahertz
min	Minuten
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NMR	Kernspinresonanz
Nu	Nukleophil
Ph	Phenyl
pK _s	negativer dekadischer Logarithmus von K _s
Pr	Propyl

Py	Pyridin
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
SG	Schutzgruppe
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TFA	Trifluoracetyl
THF	Tetrahydrofuran
t _r	Retentionszeit

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

Zusammenfassung

In der vorliegenden Doktorarbeit wurde die Michael-Addition von chelatisierten Glycinerenolaten an verschiedene α,β -ungesättigte Ester untersucht. Durch Chelatisierung des Enolats wird dessen Geometrie eindeutig festgelegt, wodurch hohe Diastereoselektivitäten erreicht werden können. Zunächst wurde gezeigt, dass durch diese Reaktion substituierte Glutaminsäurederivate in guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten zugänglich sind. Im nächsten Schritt wurde untersucht, inwiefern *in situ* Transformationen des entstandenen „Michael-Enolates“ zur Einführung weiterer Modifikationen an den erhaltenen Glutaminsäurederivaten genutzt werden können. Hierbei lag der Fokus auf der Synthese von konformativ eingeschränkten Glutaminsäurederivaten, welche für die Synthese von Peptidomimetika von besonderem Interesse sind. So konnte das Michael-Enolat gezielt in Aldol-Reaktionen mit Aldehyden und durch Reaktion mit acetylierten Baylis-Hillman Produkten umgesetzt werden. Des Weiteren wurde eine neue Synthese von *cis*-Prolinglutaminsäure entwickelt, einem Schimären von Glutaminsäure und Prolin, welches ein einfaches Strukturanalogon zu der bekannten konformativ eingeschränkten α -Kainsäure darstellt.

Abstract

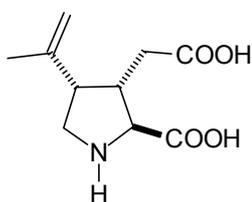
This PhD-work deals with the investigation of the Michael reaction of chelated glycine ester enolates to α,β -unsaturated esters. Because of the fixation of the enolate geometry *via* chelation, the reaction occurs in a highly diastereoselective manner. It is shown, that the Michael-Reaction allows the diastereoselective synthesis of substituted glutaminic acid derivatives. One point of interest was the *in situ* transformation of the generated “Michael-enolate”, to introduce further modifications onto the obtained glutaminic acid derivatives. These transformations allowed the synthesis of conformationally restricted glutamin acid derivatives, which are important for the synthesis of peptidomimetics. The “Michael-enolate” reacted selectively with acetylated Baylis-Hillman products in a S_N' -reaction and with aldehydes in aldol-reactions. Furthermore a new approach to *cis*-prolineglutaminic acid is developed, a simple structure analogue of α -kainic acid.

1 Einleitung und Aufgabenstellung

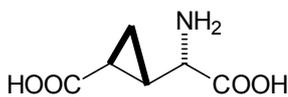
L-Glutaminsäure ist ein wichtiger Neurotransmitter des zentralen Nervensystems der Wirbeltiere. Sie ist bei neuronalen Prozessen wie dem Gedächtnisaufbau oder dem Lernen von elementarer Bedeutung. Eine Übererregung von Glutamatrezeptoren wird zudem mit der Pathogenese neurodegenerativer Krankheiten in Zusammenhang gebracht. Beispiele dafür sind unter anderem Epilepsie sowie Alzheimer und die Parkinson Krankheit. Aufgrund ihrer Struktur und ihrer Funktionsweise wird zwischen zwei Hauptklassen der Glutamatrezeptoren unterschieden. Zum einen die Klasse der ionotropen Glutamatrezeptoren, die nach der Anregung einen für Kationen permeablen Kanal öffnen, zum anderen die metabotropen Glutamatrezeptoren, die intrazellulär mit Proteinen gekoppelt sind und nach der Anbindung des Neurotransmitters eine Signalkaskade einleiten. Gezielt wirkende Agonisten bzw. Antagonisten sind essentielle Werkzeuge in der Aufklärung der physiopathologischen Rolle der einzelnen Glutamatrezeptoren und können vielmehr in der Behandlung neurodegenerativer Krankheiten als potentielle Therapeutika von großer Bedeutung sein. Demnach ist die Entwicklung selektiv wirkender Glutaminsäurederivate ein aktuelles Forschungsgebiet der pharmazeutischen Chemie.

Die Affinität von Aminosäuren bzw. Peptiden zu ihren Rezeptoren hängt stark von ihrer konformativen Ausrichtung während der molekularen Erkennung ab. Daher kann die Selektivität zu einem Rezeptor stark erhöht werden, wenn die aktive Konformation fixiert wird. Die hohe neuroexzitatorische Aktivität der α -Kainsäure **A** (Schema 1.1), welche als konformativ fixiertes Glutamat angesehen werden kann, ist auf ihre starre Struktur zurückzuführen, welche die Funktionalitäten in der benötigten räumlichen Anordnung hält. Die Synthese von konformativ eingeschränkten Glutaminsäurederivaten (**B,C** in Schema 1.1) ist somit ein interessantes Ziel für den organischen Chemiker.

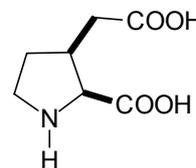
Schema 1.1: konformativ eingeschränkte Glutaminsäurederivate



α -Kainsäure (**A**)



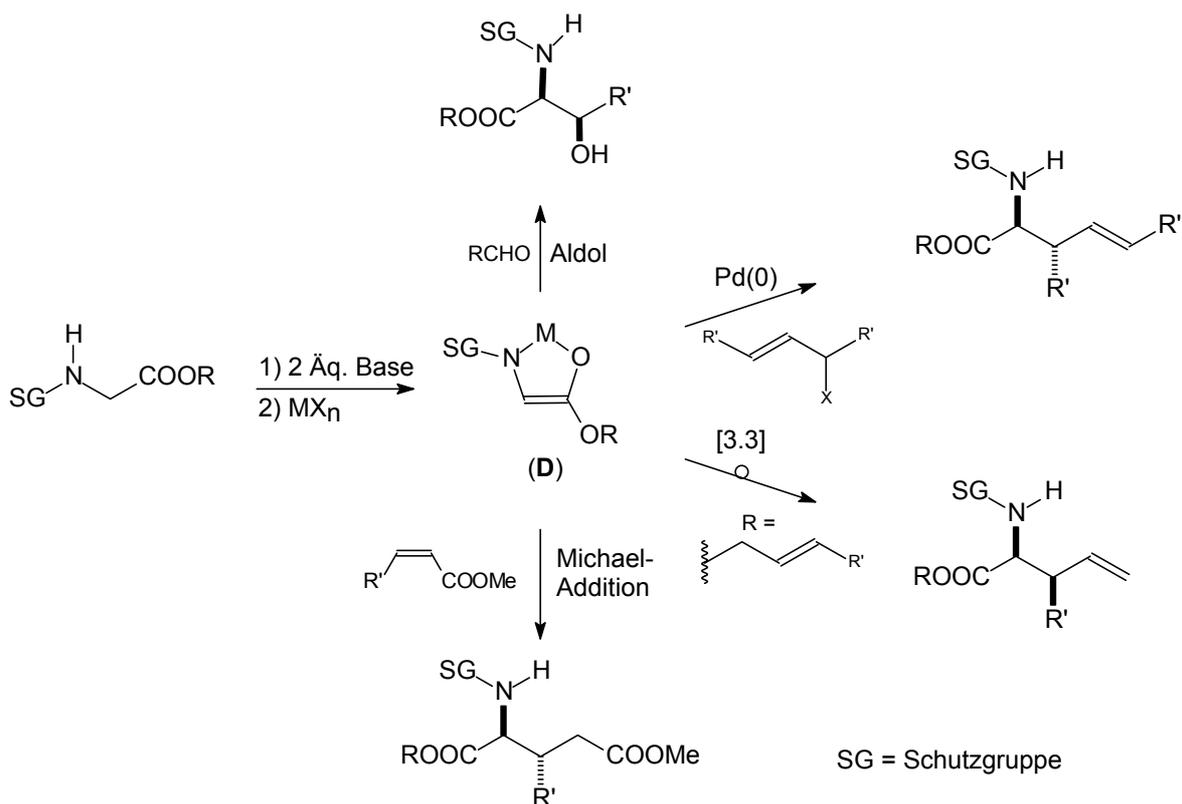
L-Carboxycyclopropylglycin-I (**B**)



cis-Prolinglutaminsäure (**C**)

Glutaminsäurederivate lassen sich z.B. durch Michael-Addition von Glycinanionäquivalenten an α,β -ungesättigte Ester darstellen. Hierbei haben sich die im Arbeitskreis Kazmaier verwendeten, chelatisierten Glycinerenolate **D** als besonders effiziente Nukleophile erwiesen. Diese Enolate sind aus *N*-geschützten Glycinestern durch zweifache Deprotonierung und anschließender Zugabe eines Metallsalzes leicht zugänglich. Die Chelatisierung bewirkt zum einen eine Stabilisierung der Enolate gegen thermischen Zerfall, so dass diese noch bei Raumtemperatur in Lösung stabil sind. Zum anderen wird durch die Chelatisierung die Enolatgeometrie eindeutig festgelegt, wodurch diastereoselektive Reaktionen ermöglicht werden. Durch die Wahl des Metallsalzes kann ebenfalls Einfluss auf die Reaktivität des Enolats genommen werden. Neben Michael-Additionen^[40] haben sich diese chelatisierten Enolate auch bei weiteren wichtigen C-C-Knüpfungsreaktionen bewährt. Hier sind neben der Aldol-Reaktion^[1] vor allem die Esterenolat-Claisen-Umlagerung^[2] und die Palladium-katalysierte allylische Substitution^[3] zu erwähnen (Schema 1.2).

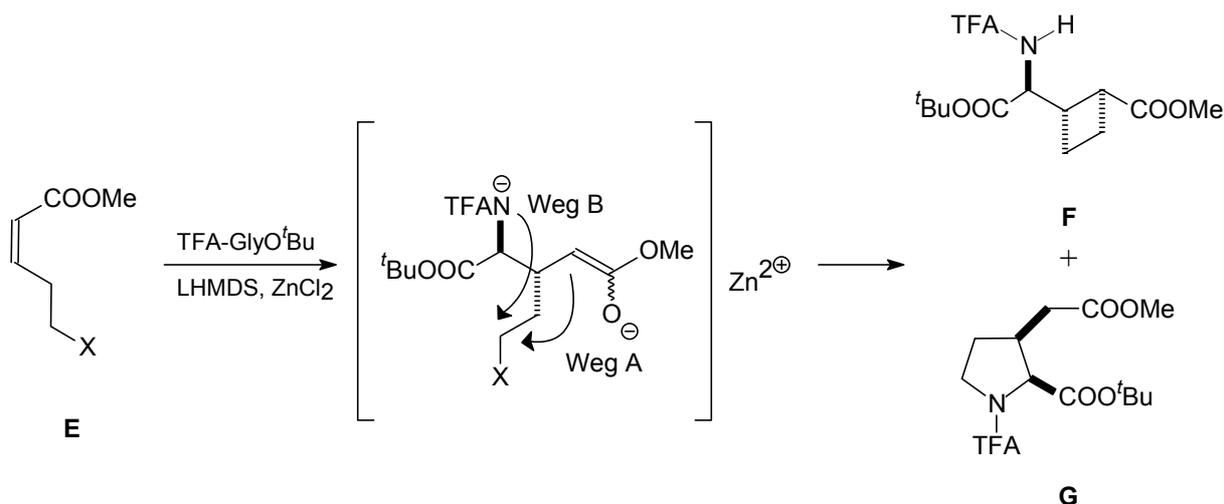
Schema 1.2: C-C Knüpfungsreaktionen mit chelatisierten Glycinerenolaten



In dieser Arbeit sollte gezeigt werden, dass die Michael-Addition von chelatisierten Glycinerenolaten an α,β -ungesättigte Ester eine effiziente Methode zum Aufbau konformativ eingeschränkter Glutaminsäurederivate darstellt. Aus früher durchgeführten Arbeiten im Arbeitskreis Kazmaier war bereits bekannt, dass bei der Umsetzung von δ -

halogenierten α,β -ungesättigten Estern **E** mit dem chelatisierten Glycinerenolat zwei Produkte entstehen (Schema 1.3). Zum einen kann sich nach dem Michael-Additionsschritt eine Enolat-Alkylierung unter Ausbildung eines Cyclobutyl-Derivats **F** (Weg A) anschließen, zum anderen eine intramolekulare *N*-Alkylierung (Weg B), was zu einem konformativ eingeschränkten Prolinderivat **G** führt.

Schema 1.3: Produktverteilung bei der Umsetzung von TFA-GlyO^tBu mit δ -halogenierten Michael-Akzeptoren



X	<i>rac</i> - F [%]	<i>rac</i> - G [%]
Br	52	39
I	78	12

Ausgehend von diesen Ergebnissen sollten nun folgende Fragestellungen im Detail untersucht werden:

- Lässt sich das Produkt **G** auf diesem Wege chemoselektiv ohne Bildung von **F** darstellen?
- Sind auf diesem Wege auch Pipercolin- bzw. Azetidinsäurederivate herstellbar?
- Ist eine gezielte *in situ* Modifikation des Michael-Enolates möglich?
- Ist eine Kombination aus Michael-Addition und anschließender Esterenolat-Claisen-Umlagerung möglich?

2 Kenntnisstand

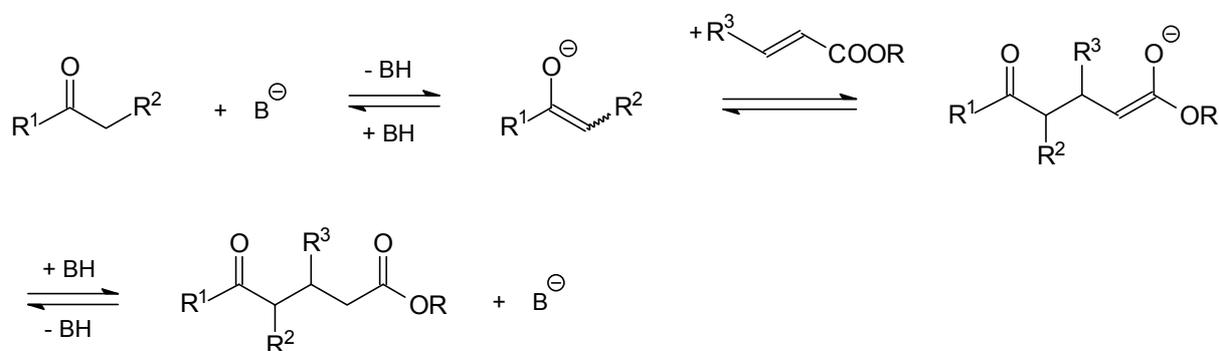
2.1 Die Michael-Addition

2.1.1 Allgemeines

Die konjugierte Addition von C-Nukleophilen an Alkene mit Elektronenakzeptor-Substituenten ist eine der meist genutzten Reaktionen zur C-C-Bindungsbildung.^[4] Sie wird nach Arthur Michael, der die Reaktion genauer untersuchte, auch Michael-Addition genannt. Als Nukleophile können neben stabilisierten Enolaten auch Enamine und Metallorganyle eingesetzt werden. Als Akzeptoren kommen außer α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen auch ungesättigte Nitrile und Nitroverbindungen in Betracht.

Unter klassischen Reaktionsbedingungen wird die Michael-Addition von C-H-aziden Carbonylverbindungen mit katalytischen Mengen einer Base in protischen Lösungsmitteln durchgeführt.^[5] Hierbei bildet sich ein Enolat-Anion, welches an den Akzeptor addiert. Anschließende Protonierung des neuentstandenen Enolates führt zur Produktbildung und Regeneration der Base (Schema 2.1). Es handelt sich hierbei um einen thermodynamisch-kontrollierten Prozess, wobei alle Reaktionsschritte reversibel ablaufen. Der Ersatz einer Doppelbindung durch eine C-C-Einfachbindung stellt die Triebkraft der Reaktion dar.

Schema 2.1: Basenkatalysierte Michael-Addition



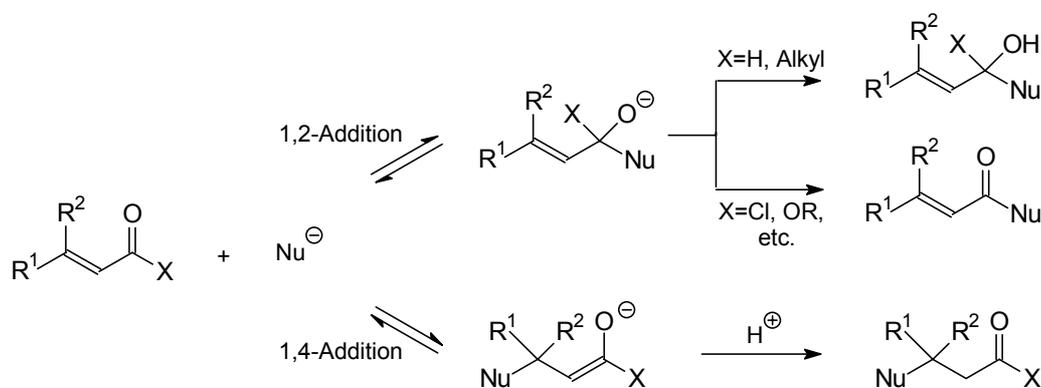
Da unter Verwendung katalytischer Basenmengen Probleme wie Polymerisationen, Retro-Michael-Reaktionen, sowie unselektive Enolatbildungen auftraten, wurden Reaktionsbedingungen für Michael-Additionen entwickelt, die diese Probleme umgehen. So konnten durch den Wechsel zu kinetisch-kontrollierten Bedingungen mit stöchiometrischen Mengen an Base bei tiefen Temperaturen die unerwünschten Nebenreaktionen weitestgehend minimiert werden. Durch äquimolaren Einsatz starker Basen wird das Nukleophil irreversibel deprotoniert und anschließend der Akzeptor bei tiefen Temperaturen zugegeben. Unter diesen Bedingungen entsteht als Produkt erneut ein Enolat, welches sich stöchiometrisch in der Reaktionslösung ansammeln kann. Da es sich hierbei um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, entscheidet der relative Energieunterschied zwischen Produkt- und Eduktenolat über

die Lage des Gleichgewichtes. Neben der basischen Variante sind auch lewisauer-katalysierte^[6] sowie Übergangsmetall-katalysierte^[7] Varianten der Michael-Addition bekannt.

2.1.2 1,2- versus 1,4-Additionen

Im Prinzip handelt es sich bei Michael-Akzeptoren um ambidente Elektrophile, die sowohl direkt an der Carbonylgruppe (1,2-Addition) als auch in β -Stellung zur Carbonylgruppe (1,4-Addition) nukleophil angegriffen werden können (Schema 2.2). Für die Regioselektivität der Addition sind sowohl sterische und elektronische Faktoren der Reaktanden als auch die Reaktionsbedingungen verantwortlich.^[4]

Schema 2.2: 1,2- vs. 1,4-Additionen



Eine 1,2-Addition wird begünstigt durch:

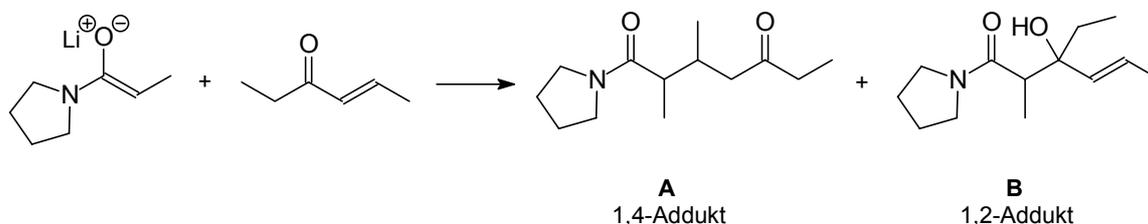
- Reaktive Carbonylspezies als Akzeptoren (z.B. Aldehyde und Säurechloride)
- Sterisch anspruchsvolle Reste R^1 und R^2 am β -Kohlenstoffatom
- Harte Nukleophile wie Organolithium- oder Grignardreagenzien
- Kinetisch kontrollierte Reaktionsbedingungen

Eine 1,4-Addition wird begünstigt durch:

- Unreaktive Carbonylspezies als Akzeptoren (z.B. Carbonsäureamide und Ester)
- Weiche Nukleophile wie Organocuprate und stabilisierte Carbanionen
- Hohen sterischen Anspruch von X
- Thermodynamisch kontrollierte Reaktionsbedingungen

Die 1,2-Addition stellt bei tiefen Temperaturen häufig die schnellere Reaktion dar. Handelt es sich bei der Addition um eine Gleichgewichtsreaktion, so verschieben sich die Produktverhältnisse durch Erwärmen zugunsten der thermodynamisch begünstigten 1,4-Addition (Schema 2.3).

Schema 2.3: Beispiel für 1,2- vs. 1,4-Addition^[8]



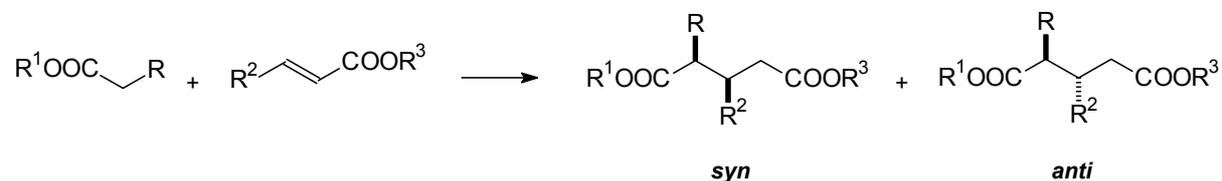
Reaktionsbedingungen	A : B	Ausbeute [%]
- 78 °C	3 : 97	78%
- 78 °C → RT	96 : 4	26%

2.1.3 Stereochemische Modelle

- *Relative Diastereoselektivität*

Durch die Michael-Addition kann bei entsprechender Substitution sowohl in der C-H-aziden Komponente, als auch im Akzeptor ein neues Chiralitätszentrum aufgebaut werden (Schema 2.4). Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Modelle entwickelt, um die relative Konfiguration (*syn* bzw. *anti*) der neu entstandenen Stereozentren zu erklären.

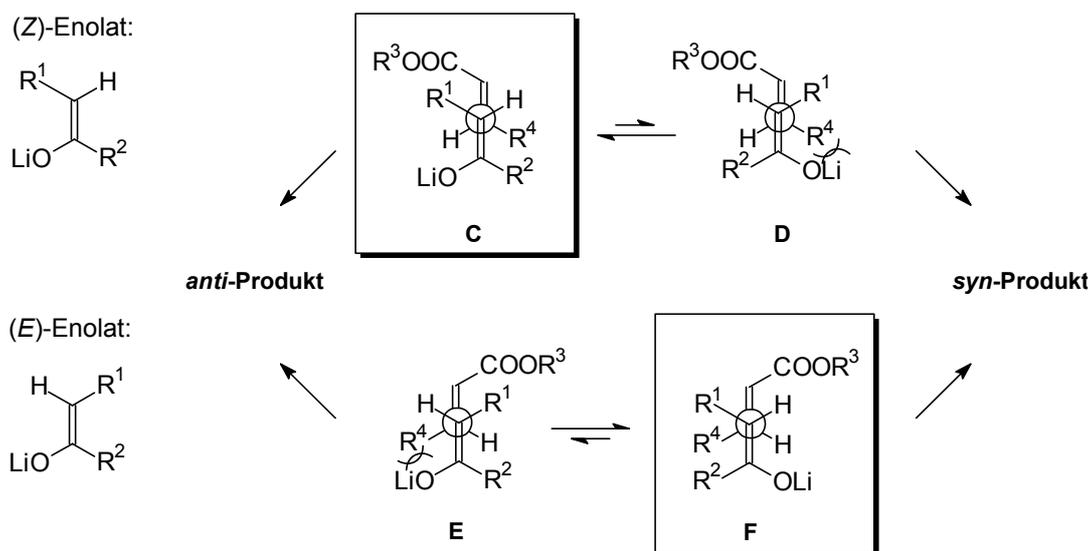
Schema 2.4: *syn/anti*-Nomenklatur



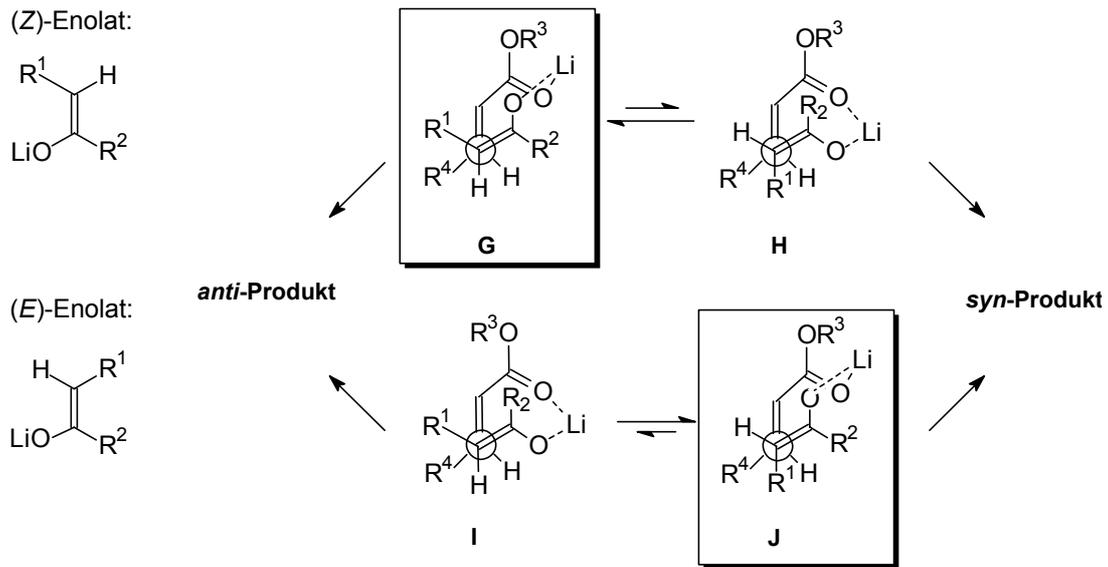
Systematische Untersuchungen von Heathcock und Oare *et al.* zeigten, dass bei kinetisch kontrollierten Michael-Additionen eine enge Beziehung zwischen Enolat-Geometrie und Produkt-Stereochemie besteht.^[4] So ergeben (*E*)-konfigurierte Lithium-Enolate bevorzugt *syn*-Michael-Produkte, während eine (*Z*)-Konfiguration des Enolates eher zu *anti*-Michael-Produkten führt. Diese Produktverteilung lässt sich anhand offener Übergangszustände erklären, die durch sterische Faktoren kontrolliert werden (Schema 2.5). Energetisch günstig sind hierbei gestaffelte Anordnungen der beiden reaktiven trigonalen Zentren, wobei die

sterische Kontrolle durch Wechselwirkungen zwischen R^4 und R^2 bzw. R^4 und OLi erfolgt. Dem Lithium wird aufgrund seiner großen Koordinationssphäre der höhere sterische Anspruch zugesprochen, so dass bei (*Z*)-Enolaten Übergangszustand **C** und bei (*E*)-Enolaten Übergangszustand **F** begünstigt sein sollte.^[9]

Schema 2.5: postulierte Übergangszustände der Michael-Addition



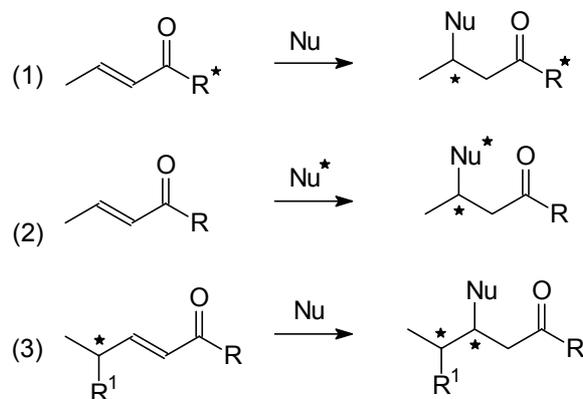
Neben diesem auf sterischen Wechselwirkungen basierenden Modell, wurde von Heathcock und Oare *et al.* weiterhin postuliert, dass die Carbonylgruppe des Akzeptors unter Umständen auch an das Metallkation des Enolates koordinieren kann (Schema 2.6). Durch diese Koordination erfolgt dabei eine Ausrichtung der Carbonylgruppe des Akzeptors in Richtung Enolatsauerstoff. Mit diesem Modell konnten abweichende Stereoselektivitäten bei Verwendung von sterisch anspruchsvollen Amiden erklärt werden. Denn hier wurde bei Verwendung von (*Z*)-Enolaten eine höhere *anti*-Selektivität festgestellt, obwohl nach dem sterischen Modell mehr *syn*-Produkt entstehen sollte. Durch die Koordination entsteht ein achtgliedriger Übergangszustand, in dem das Metallkation vom Enolat auf den Akzeptor übertragen wird.^[10] Nach diesem Modell hat die Doppelbindungsgeometrie des Akzeptors einen entscheidenden Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion. Bei der Änderung der Olefinegeometrie sollte das jeweils andere Diastereomer bevorzugt entstehen. Dieser Zusammenhang ist allerdings nicht generell bei Michael-Additionen festzustellen.^[11]

Schema 2.6: Übergangszustände der Michael-Addition nach Oare *et al.*

- *Absolute Diastereoselektivität*

Prinzipiell gibt es mehrere Möglichkeiten der asymmetrischen Induktion bei einer Michael-Addition (Schema 2.7).^[12] Die chirale Information kann sowohl im Akzeptor (1) als auch im Donor (2) enthalten sein. Dabei ist zwischen substrat- und auxiliarkontrollierten Reaktionen zu unterscheiden. Substratkontrollierte Michael-Additionen sind unter Verwendung von Akzeptoren mit einem chiralen Zentrum in γ -Position möglich (3). Desweiteren kann durch Zusatz von chiralen Lewis-Säuren^[13] und Basen^[14] Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Michael-Addition genommen werden.

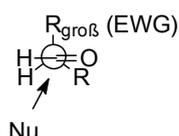
Schema 2.7: Möglichkeiten der asymmetrischen Kontrolle bei der Michael-Addition



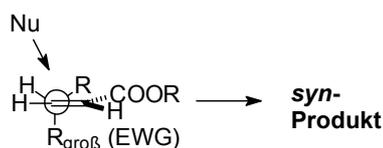
Die asymmetrische 1,2-Induktion durch ein chirales Zentrum am γ -Kohlenstoffatom bei einer konjugierten Addition wurde mit diversen Nucleophilen wie Aminen^[15], Alkoxiden^[16] und C-Nucleophilen^[17] untersucht. Unter Betrachtung der Michael-Addition als konjugiertes Analogon der Aldol-Addition wurde ein modifiziertes Felkin-Anh-Modell (bzw. Trong-Anh) entwickelt, um Aussagen über den stereochemischen Verlauf des nucleophilen Angriffs machen zu können (Schema 2.8).^[18] Dabei ist die Carbonylgruppe des Aldehydes aus dem Originalmodell durch die C-C-Doppelbindung des Akzeptors ersetzt worden. Es besagt, dass im Übergangszustand die größte Gruppe (bzw. ein elektronenziehender Rest) senkrecht zur Doppelbindung angeordnet ist. Das Nucleophil greift aus dem sterisch weniger gehinderten Halbraum, also von dem der größten Gruppe abgewandten Seite, an der Doppelbindung an. Mit Hilfe dieses Modells ließen sich die beobachteten *syn*-Selektivitäten vieler konjugierter Additionen erklären.

Schema 2.8: modifiziertes Felkin-Anh Modell für die Michael-Addition:

a) Felkin-Anh Modell



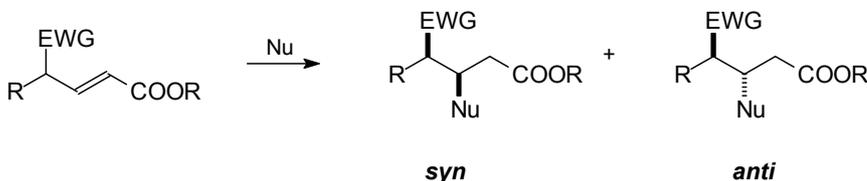
b) modifiziertes Felkin-Anh Modell für die Michael-Addition



EWG = elektronenziehende Gruppe

c) *syn/anti*-Nomenklatur bei der Michael-Addition

Nu = Nucleophil



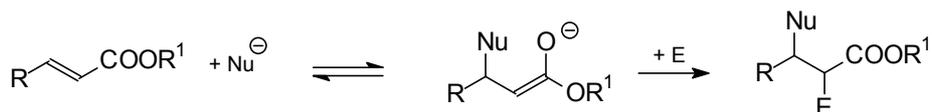
2.1.4 Tandem-Michael-Reaktionen

Da als Primärprodukt einer Michael-Addition ein Enolat-Anion entsteht, sind Folgereaktionen möglich, bei denen das neu entstandene Enolat *in situ* weiter umgesetzt wird. Literaturbekannt sind unter anderem nachgeschaltete Michael-Additionen,^[19] Alkylierungen,^[20] Eliminierungen^[21] und Aldol-Kondensationen.^[19] Auf diese Weise können im Eintopfverfahren sowohl am β - als auch am α -Kohlenstoffatom des Akzeptors Modifikationen durchgeführt werden (Schema 2.10). Diese sogenannten vicinalen Difunktionalisierungen von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen haben breite Anwendung in der organischen Synthese gefunden.^[22] Besonders erwähnenswert sind hierbei

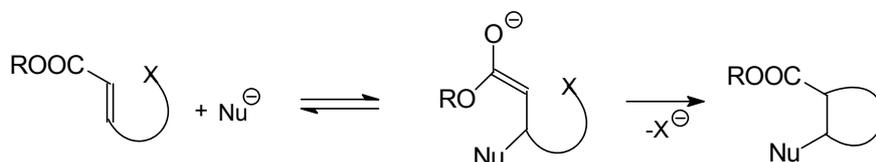
Varianten, die zu cyclischen Zielstrukturen führen, sogenannte MIRC-Reaktionen (Michael-Induced-Ring-Closure-Reactions). Bei diesen Reaktionen reagiert das *in situ* entstandene „Michael-Enolat“ mit einem im Molekül vorhandenen Elektrophil unter Ausbildung eines Cyclus ab.

Schema 2.10: *in situ* Transformationen des „Michael-Enolates“

a) vicinale Difunktionalisierung von Michael-Akzeptoren:



b) MIRC-Reaktion:



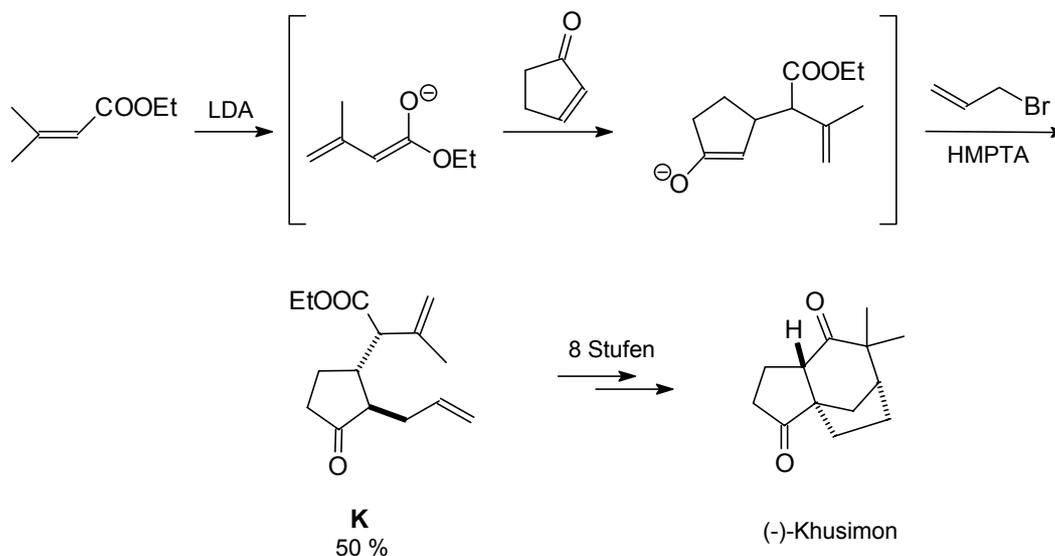
Neben dem Zeitgewinn, der durch die *in situ*-Umsetzung entsteht, wirken sich Domino-Prozesse auch positiv auf die Ausbeute der Michael-Addition aus, da das „Michael-Enolat“ durch die Folgereaktion dem Gleichgewicht entzogen wird. Allgemein kann man Tandemreaktionen in zwei Kategorien einteilen:

- (1) *Dominoreaktionen*: Reaktionen, in denen alle Einzelschritte ohne zusätzliche Reagenzien oder Veränderungen in den Reaktionsbedingungen ablaufen.
- (2) *Sequentielle Reaktionen*: das Zwischenprodukt des ersten Schrittes reagiert unter Zugabe weiterer Reagenzien und/oder Änderung der Reaktionsbedingungen zum Produkt.

- *Michael-Addition/Alkylierung*

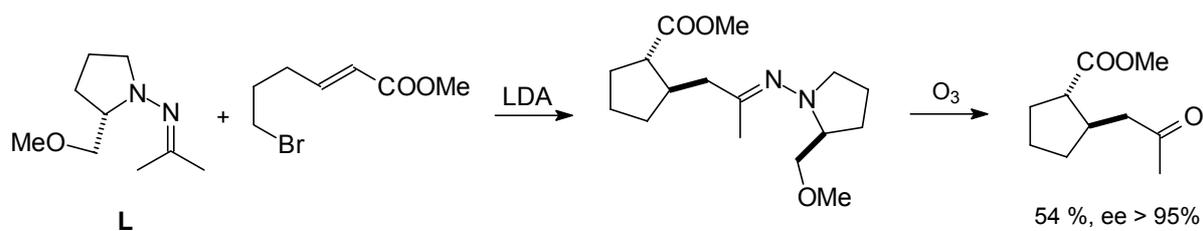
Intermolekulare Tandem-Michael-Additions-/Alkylierungs-Reaktionen gelingen meist nur mit reaktiven Alkylhalogeniden und unter Zusatz von polar aprotischen Lösungsmitteln wie HMPTA oder DMPU.^[23] Bei der Synthese von (-)-Khusimon wurde z.B. das Michael-Enolat mit Allylbromid unter Zusatz von HMPTA abgefangen. Es bildete sich ausschließlich das entsprechende *trans*-substituierte Produkt **K**.^[24]

Schema 2.11: Michael-Addition/Alkylierung als ein Schlüsselschritt in der Synthese von Khusimon



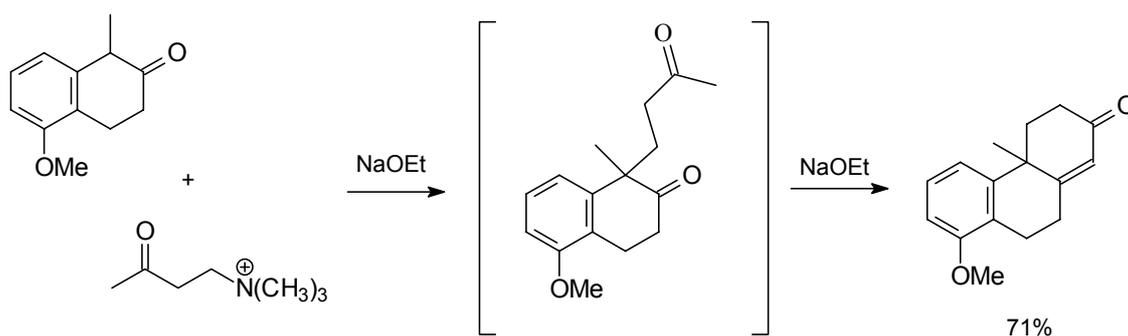
Intramolekulare MIRC-Varianten laufen dagegen auch ohne Zusätze ab. Sie stellen eine elegante Möglichkeit zum Aufbau von drei- bis sechsgliedrigen Ringen dar. Enders *et al.* nutzten eine Sequenz aus Michael-Addition des chiralen Hydrazons **L** an (*E*)-6-Bromhexensäureester und anschließender intramolekularer S_N2 -Reaktion zum enantioselektiven Aufbau cyclischer 1,2-*trans*-substituierter Cycloalkansäureester.^[25]

Schema 2.12: enantioselektive MIRC-Reaktion nach Enders *et al.*



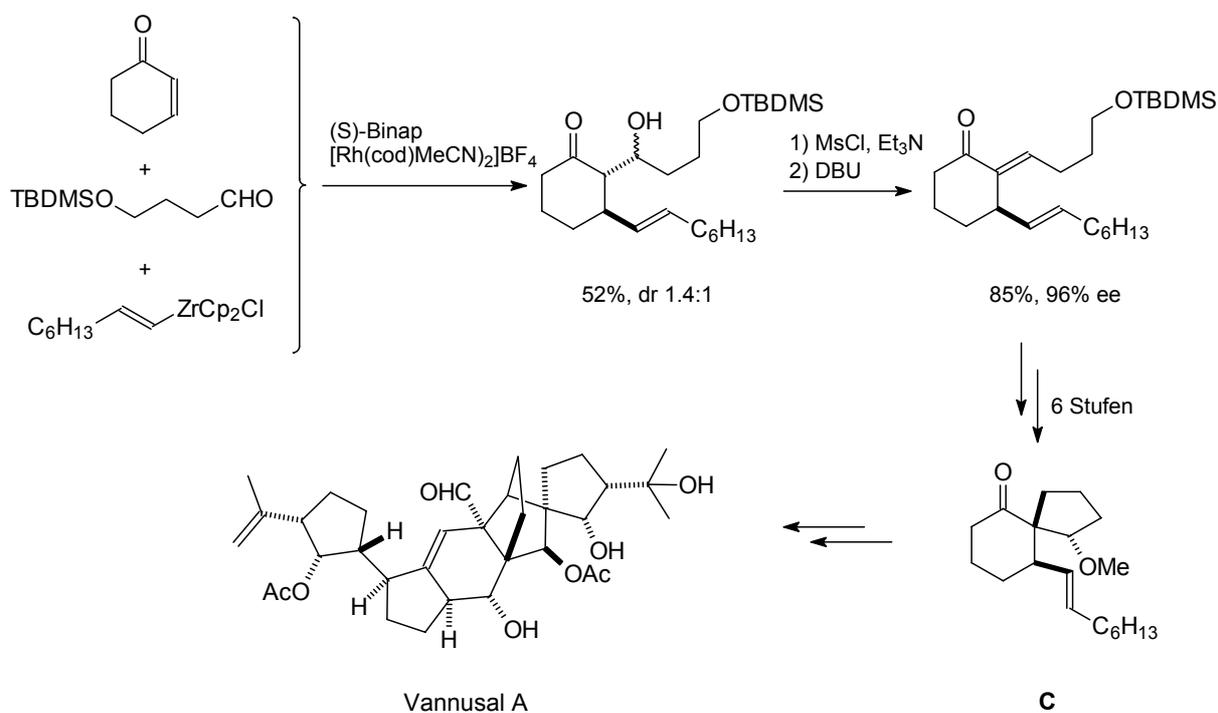
- *Michael-Addition/Aldol-Reaktion*

Die Kombination aus Michael-Addition und anschließender intramolekularer Aldol-Kondensation ist als Robinson-Annelierung bekannt.^[23] Diese Syntheseroute wurde in mehreren Steroidsynthesen angewendet, da sie einen leichten Zugang zu kondensierten Ringen ermöglicht (Schema 2.13).

Schema 2.13: Robinson-Annelierung^[26]

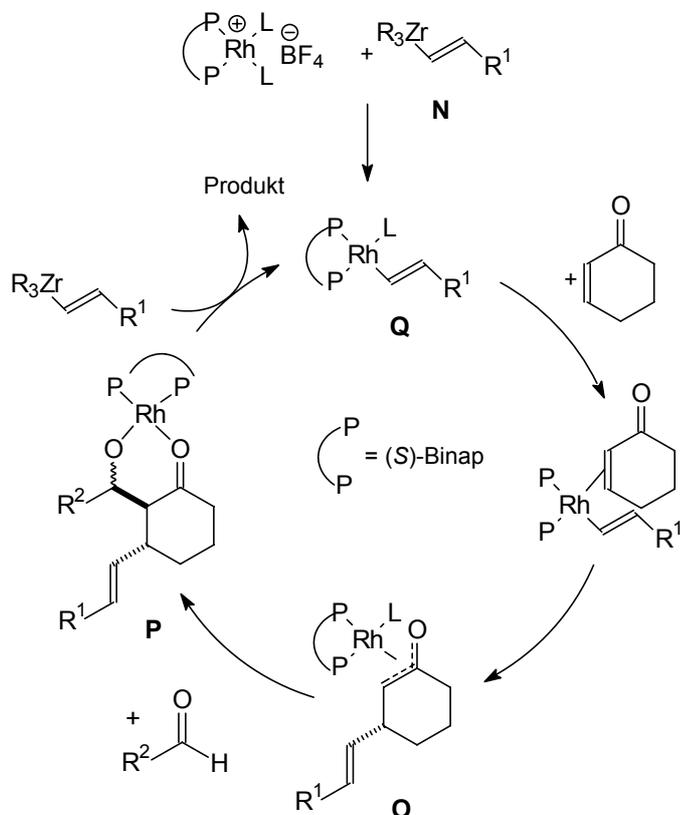
Des Weiteren sind auch intermolekulare Aldoladditionen möglich. Nicolaou *et al.* nutzten eine Rhodium-katalysierte Dreikomponentenreaktion aus Michael-Addition und Aldol-Reaktion zum Aufbau des Schlüsselintermediates **M** bei der Synthese des spirocyclischen Bausteins von Vannusal A (Schema 2.14).^[27] Der vorgeschlagene Mechanismus sieht eine Transmetallierung der Alkenyl-Zirconiumspezies **N** auf Rhodium vor. Koordination des Akzeptor-Olefins an Rhodium und anschließende Insertion der Alkenylgruppe in der C-3-Position liefert das Rhodium-Enolat **O**, welches in einer Aldol-Reaktion zu **P** abreagiert. Transmetallierung von **P** mit einer weiteren Alkenyl-zirconiumspezies regeneriert den Rhodium-Alkenylkomplex **Q**, der erneut in den Katalysezyklus eintreten kann.

Schema 2.14a: Dreikomponentenreaktion als Schlüsselschritt in der Synthese von Vannusal A



Schema 2.14b:

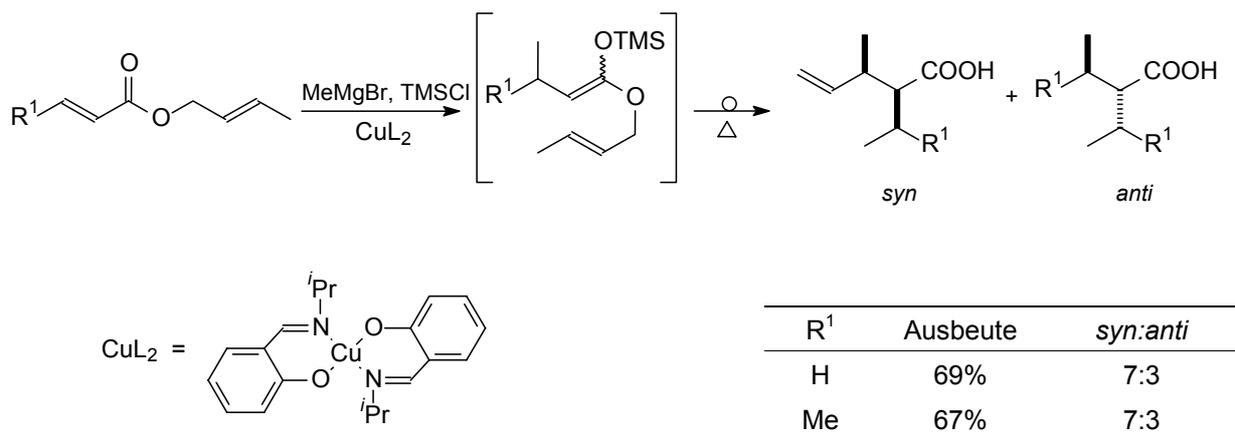
vorgeschlagener Reaktionscyclus:



- *Michael-Addition/Ireland-Claisen-Umlagerung:*

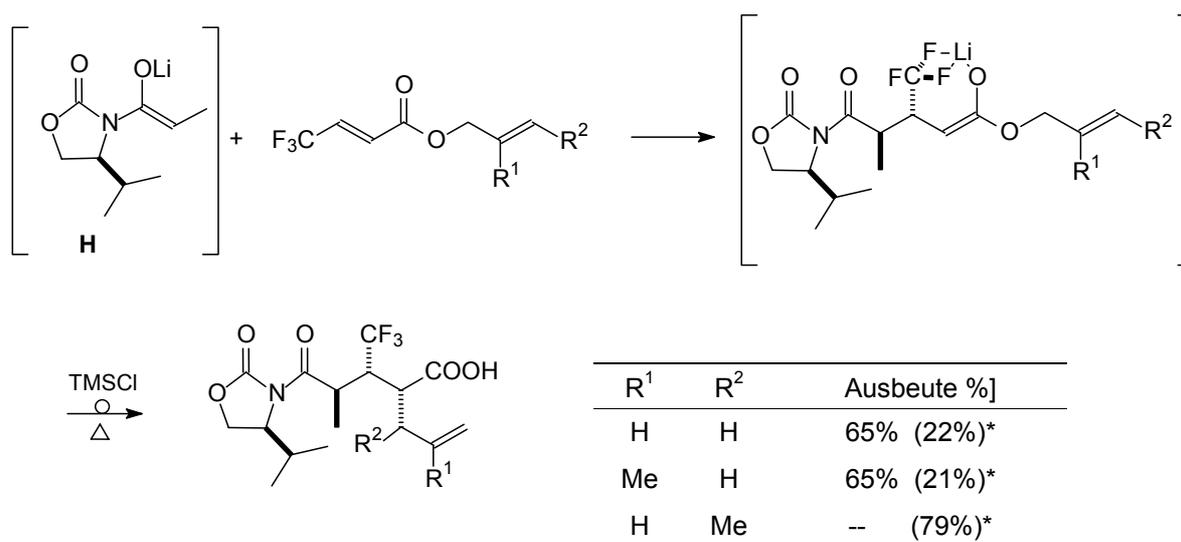
Die erste durch Michael-Addition induzierte Ester-Enolat-Claisen-Umlagerung wurde von Kuwajima und Aoki beschrieben.^[28] Bei der Kupfer-katalysierten Umsetzung von Grignard-Reagenzien mit α,β -ungesättigten Allylestern wurde zur Beschleunigung der konjugierten Addition Trimethylsilylchlorid als Lewisäure zugesetzt. Durch Erhitzen erfolgte eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung der *in situ* erhaltenen Silylketenacetale. Die erhaltenen Carbonsäuren wurden dabei als Diastereomergemisch der neu entstandenen Stereozentren erhalten, was auf eine geringe (*E*)/(*Z*)-Selektivität bei der Bildung des Silylketenacetals zurückzuführen ist.

Schema 2.15: sequenzielle Michael-Addition/Ireland-Claisen-Umlagerung



Yamazaki und Kitazume untersuchten die Reaktionssequenz mit Lithium-Enolaten und 3-(Trifluormethyl)-acrylsäureestern (Schema 2.16). Die Autoren vermuteten intramolekulare Wechselwirkungen zwischen dem Lithium-Ion und den Fluoratomen im neu generierten Michael-Enolat als zusätzliche Triebkraft die Reaktion. Mit diesen Wechselwirkungen wurde auch das Vorliegen eines reinen (*Z*)-Enolates nach der Michael-Addition erklärt. Die Umsetzung von enantiomerenreinen Lithium-Enolaten des Typs **H** mit fluorierten Akzeptoren lieferte diastereomerenreine Umlagerungsprodukte neben dem nicht-umlagerten Michael-Produkt. Die Umlagerung war allerdings auf unsubstituierte Allylester (R² = H) beschränkt. Bei der Reaktion des entsprechenden Crotylesters konnte kein Umlagerungsprodukt gefunden werden. Hier wurde nur das Produkt der Michael-Addition zu 79% isoliert.^[29]

Schema 2.16:



*Ausbeute an nicht-umlagerten Produkt

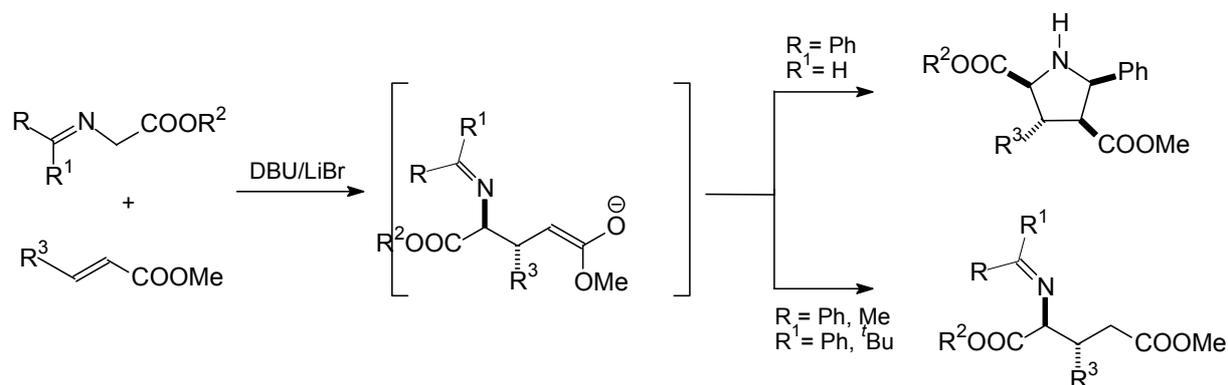
2.2 Aminosäuresynthesen durch Michael-Additionen

Michael-Additionen von Glycinanionäquivalenten an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen bieten einen allgemeinen und variablen Zugang zu hochsubstituierten Glutaminsäurederivaten. Es sind daher eine Reihe unterschiedlicher Glycinanaloga entwickelt worden, die sich als Nucleophile für Michael-Additionen eignen.

2.2.1 Michael-Addition mit Iminoglycinestern

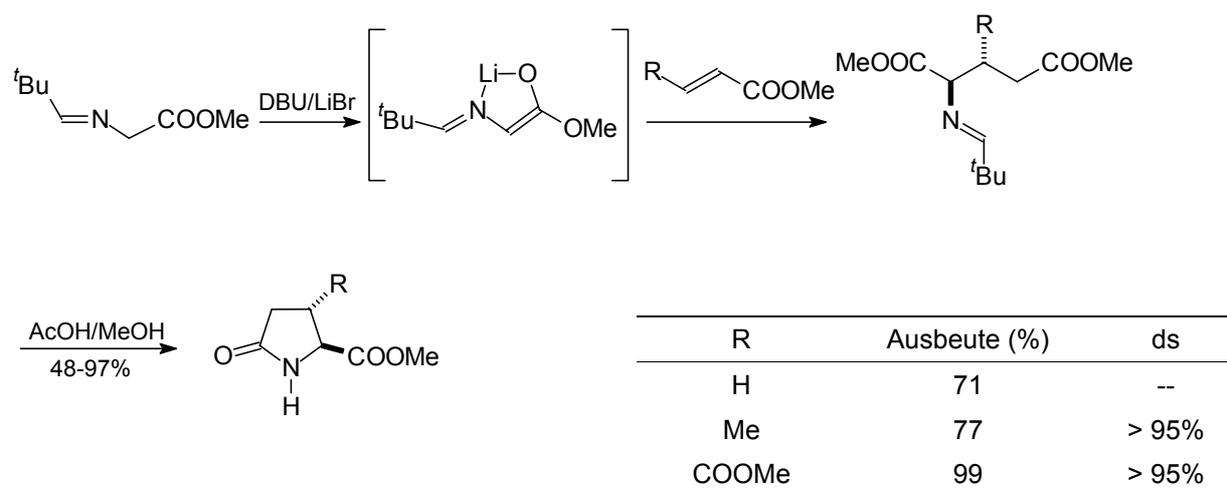
Iminoglycinester sind in einer Reihe von Veröffentlichungen in Michael-Reaktionen verwendet worden. Diese lassen sich leicht durch Umsetzung mit DBU/LiBr in ihre Lithium-Enolate überführen und so zur Reaktion bringen. Es ist dabei eine sterisch anspruchsvolle Iminoschutzgruppe notwendig, um das Michael-Additionsprodukt zu erhalten, da sich bei sterisch weniger anspruchsvollen Iminoderivaten eine nukleophile Addition des „Michael-Enolates“ an die Iminogruppe anschließt (Schema 2.17).^[30]

Schema 2.17: Michael-Addition von Iminoglycinester an α,β -ungesättigte Ester



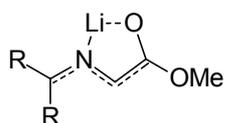
Weiterhin konnte eine erneute Deprotonierung der Produkte in α -Position bei zu langen Reaktionszeiten Epimerisierungsreaktionen und das Auftreten von Produkten einer doppelten Michael-Addition verursachen. Diese Probleme ließen sich jedoch durch kürzere Reaktionszeiten und tiefe Temperaturen vermeiden und die erwünschten *anti*-Produkte konnten in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 2.18). Da die Produkte aufgrund ihrer Hydrolyselabilität schlecht säulenchromatographisch aufzureinigen waren, wurden sie meist direkt in Pyroglutamin derivative überführt.

Schema 2.18: Synthese von Pyroglutaminsäurederivaten

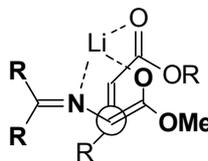


Zur Erklärung der erzielten Selektivitäten wurde ein durch Chelatisierung fixiertes (*Z*)-Enolat **A** angenommen (Schema 2.19). Das bereits in Schema 2.6 gezeigte Modell des Übergangszustandes von Heathcock und Oare wurde daraufhin für chelatisierte Enolate weiterentwickelt. Es wurde ein Übergangszustand **B** postuliert, in dem die Carbonylgruppe des Akzeptors zusammen mit dem bidentalen Donor am selben Metallion koordiniert.^[31]

Schema 2.19:

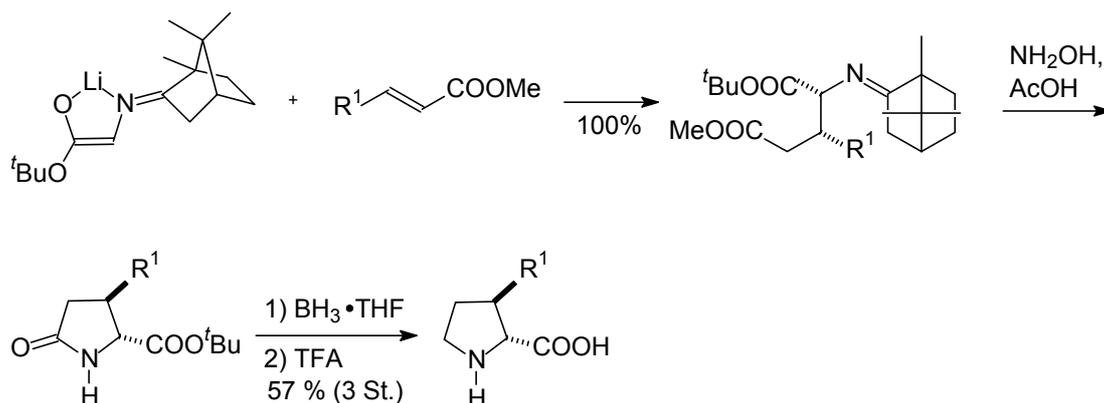
a) (*Z*)-Enolat durch Chelatisierung**A**

b) möglicher Übergangszustand

**B**

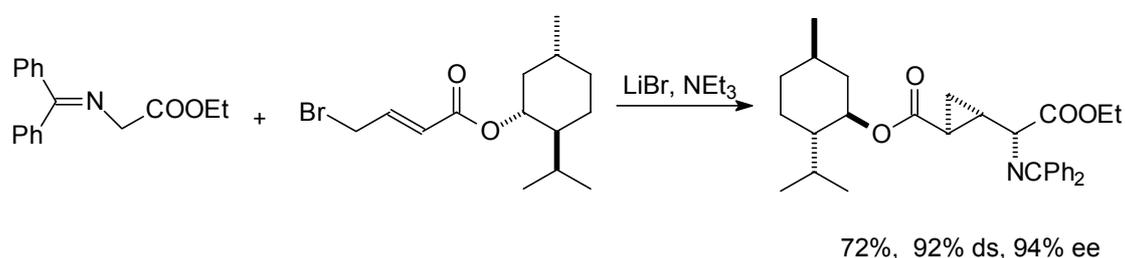
Durch Verwendung chiraler Campher-Imino-Glycinester konnte diese Methodik auch zur asymmetrischen Synthese ausgeweitet werden.^[31] Mit diesen Nucleophilen waren Additionsreaktionen an Acrylate, Crotonate und Alkylidenmalonate in guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten möglich. Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurden die Michael-Addukte in Prolinderivate umgewandelt und mit Literaturdaten verglichen (Schema 2.20).

Schema 2.20: asymmetrische Michael-Addition mit Campher-Imino-Glycinester



Die Addition von achiralen Imidoglycinestern an chirale Michael-Akzeptoren ist ebenfalls bekannt. Chavan *et al.* verwendeten einen enantiomerenreinen γ -Brom-menthylester in einer MIRC-Reaktion zum Aufbau optisch aktiver 2-Carboxycyclopropylglycinester (Schema 2.21).^[32] Auch hier war der Einsatz einer sterisch anspruchsvollen Diphenyliminogruppe nötig, da sich beim Einsatz des einfachen Benzylidenimidoester eine nukleophile Addition des Michael-Enolates an die Iminfunktion anschloss.

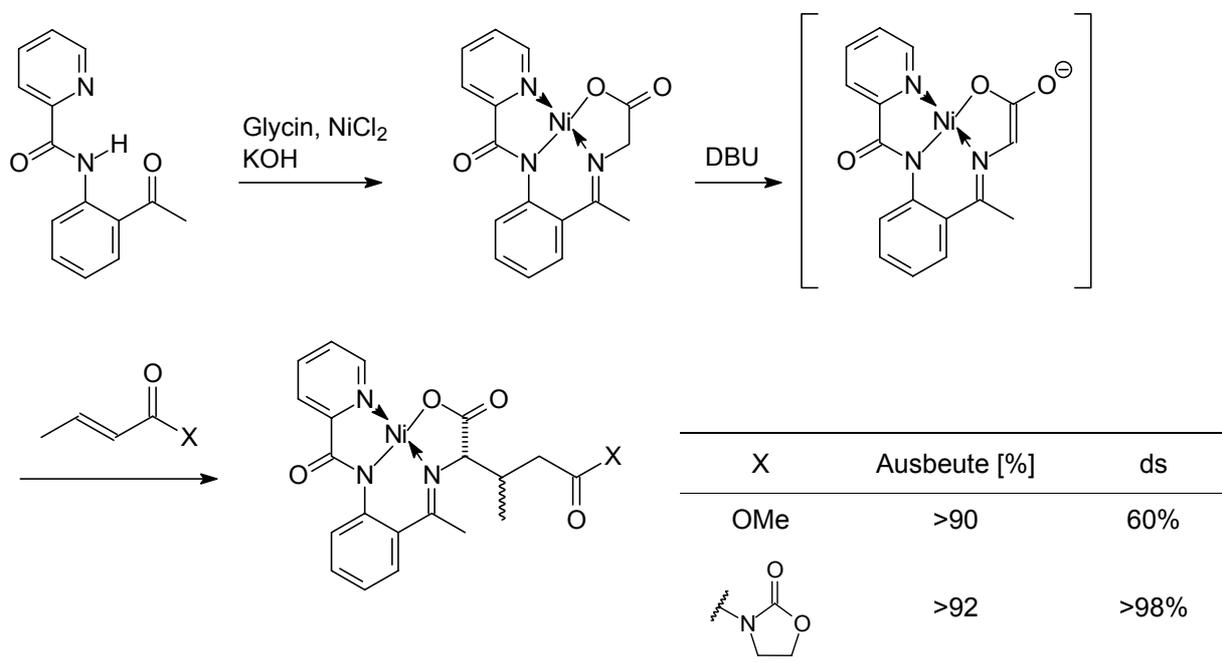
Schema 2.21: asymmetrische MIRC-Reaktion



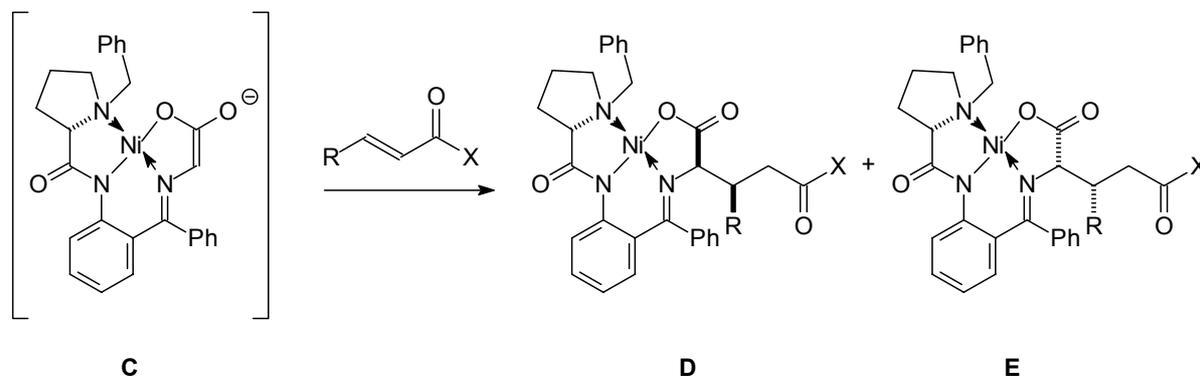
Neben den „einfachen“ Lithium-Enolaten von Imidoglycinestern berichteten Soloshonok *et al.* vom erfolgreichen Einsatz von $Ni(II)$ -Imidoglycinkomplexen als Michael-Donoren.^[33] Während mit einfachen α,β -ungesättigten Methylestern nur moderate Diastereoselektivitäten erreicht werden konnten, wurde bei Verwendung von Oxazolidinonderivaten die Bildung nur eines Diastereomeren beobachtet. Auch diese Nickel-Komplexe wurden für die asymmetrische Synthese weiterentwickelt. Da die Addition des chiralen Komplexes **C** an achirale Akzeptoren nur geringe asymmetrische Induktion ergab, wurden hier zusätzlich chirale Oxazolidinon-Akzeptoren eingesetzt um enantiomerenreine Produkte zu erhalten.^[34] Die Tatsache, dass sowohl im *matched* als auch im *mismatched* Fall hohe Enantioselektivitäten erzielt wurden, zeigt, dass die chirale Induktion durch den Ni-Komplex hier nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Schema 2.22: Michael-Addition mit Ni(II)-Imidoglycinkomplexen

a) Michael-Addition von achiralen Ni(II)-Imidoglycinkomplexen



b) asymmetrische Variante

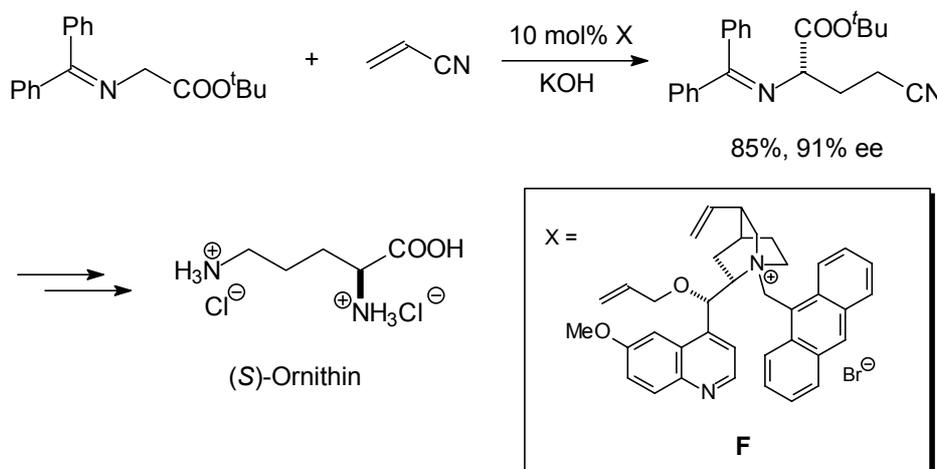


X	Ausbeute [%]	D:E
	98%	2.4:1
(R)-Y	97%	>95:<5
(S)-Y	99%	<5:>95

Y = 4-Phenyl-1,3-oxazolidin-2-on

Die Phasentransfer-Katalyse stellt eine interessante Alternative in der Reaktionsführung dar. Sie erlaubt den Einsatz katalytischer Mengen an chiralen Ammoniumsalzen in einem enantioselektiven Prozess.^[35] Corey und Zhang entwickelten eine enantioselektive Addition von *tert*-Butyliminoglycinstern an Acrylnitril unter Verwendung des chiralen Chininderivates **F**. Das Produkt konnte in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten isoliert werden. Durch Reduktion und Esterhydrolyse wurde (*S*)-Ornithin erhalten. Die Reaktion ist nicht auf Acrylnitril als Akzeptor beschränkt. Eine Umsetzung von α,β -ungesättigten Ketonen und Estern unter diesen Bedingungen war ebenfalls möglich.^[36]

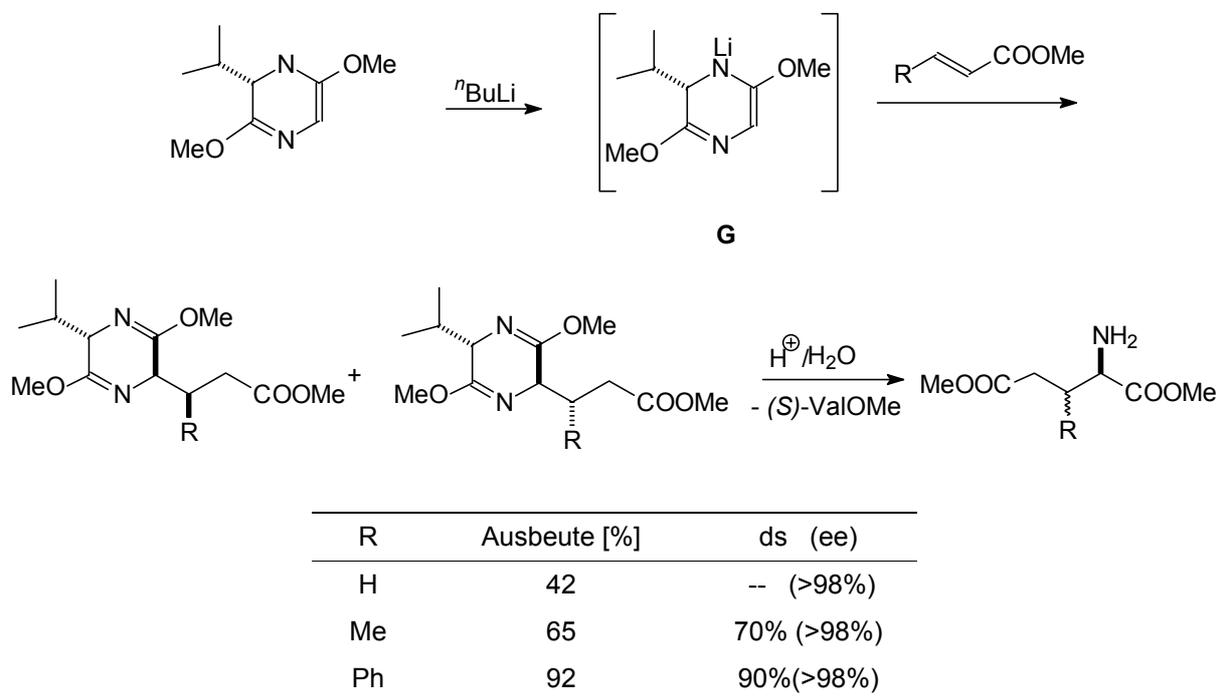
Schema 2.24: Michael-Addition unter Phasentransferbedingungen



2.2.2 Michael-Addition mit Bislactimether-Enolaten

Schöllkopf *et al.* entwickelten Bislactimether, die aus natürlichen Aminosäuren wie z.B. (*S*)- bzw. (*R*)-Valin und Glycin aufgebaut sind.^[37] Das nach Deprotonierung mit *n*-BuLi erhaltene Azaenolat **G** kann nun mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt werden. Nach der Reaktion erhält man durch saure Hydrolyse die neu gebildete Aminosäure und Valin, die mitunter schwierig voneinander zu trennen sind (Schema 2.25).

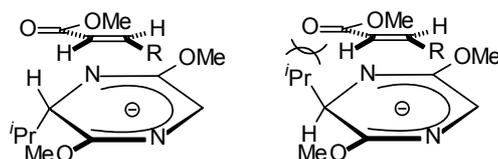
Schema 2.25: Michael-Addition mit Bislactimether nach Schöllkopf



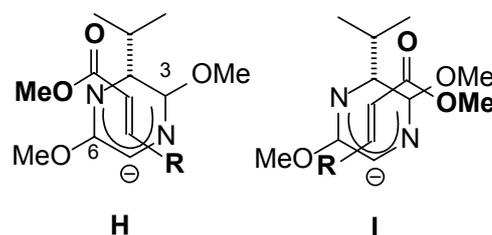
Der starre Sechsering des Azaenolates wird auf einer Seite durch die Isopropylgruppe sterisch abgeschirmt, wodurch sehr hohe Diastereoselektivitäten erzielt werden können. Bei Michael-Additionen wird vermutet, dass HOMO-LUMO Wechselwirkungen der π -Systeme des lithiierten Bislactimethers und der Akzeptor-Verbindung zu einer Ausrichtung des Elektrophils in Richtung des induzierenden Zentrums führen (Schema 2.26). Dies erklärt die hohe asymmetrische Induktion bzgl. dem neu gebildeten α -Zentrum, trotz einer 1,4-Anordnung zwischen induzierendem und reaktivem Zentrum. Die relative Diastereoselektivität soll durch elektrostatische Wechselwirkungen im Übergangszustand kontrolliert werden. So vermeiden die Carboxygruppe des Akzeptors und die C-3-Methoxygruppe des Bislactimether-Anions im Übergangszustand **H** elektrostatische Abstoßungen, die im Übergangszustand **I** auftreten würden. Übergangszustand **H** erklärt auch die etwas schlechteren Diastereoselektivitäten die mit *cis*-Akzeptoren erhalten wurden, da es hier zu sterischen Wechselwirkungen zwischen der C-6-Methoxygruppe und dem Akzeptor kommt.

Schema 2.26: stereochemischen Modelle bei der Michael-Addition von Bislactimether

a) Steuerung der absoluten Konfiguration durch sterische Wechselwirkungen

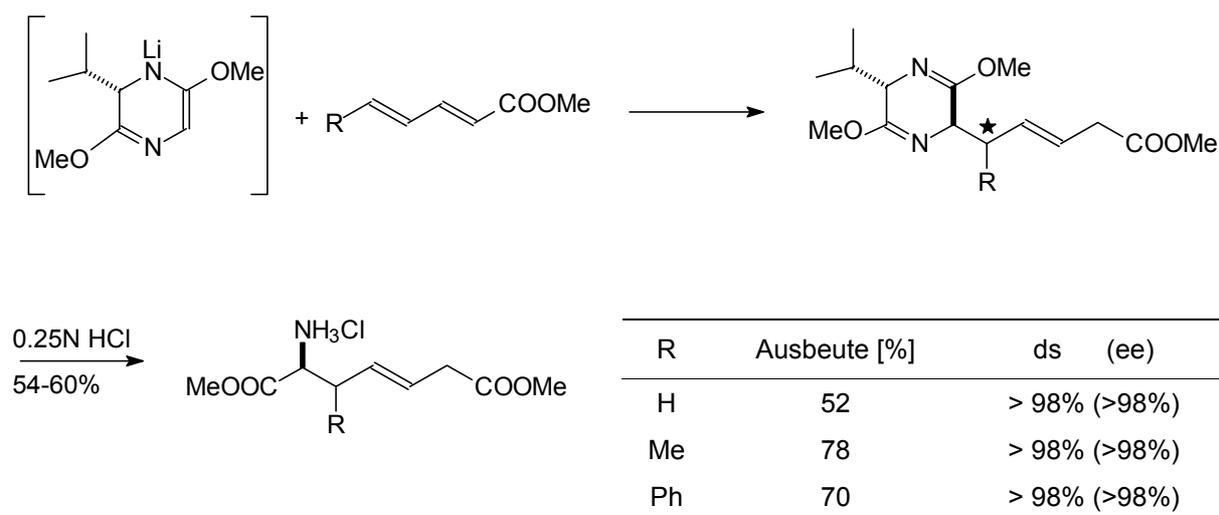


b) Steuerung der relativen Konfiguration durch elektrostatische Wechselwirkungen



Umsetzungen von Bislactimether-Enolaten mit konjugierten Diensäureestern ergeben Produkte einer diastereoselektiven 1,6-Addition.^[38] Von den vier möglichen Reaktionsprodukten konnte jeweils nur eines durch NMR-Spektroskopie mit $\text{Eu}(\text{TFC})_3$ nachgewiesen werden. Die absolute Konfiguration des neu entstandenen exocyclischen Stereozentrums wurde nicht bestimmt.

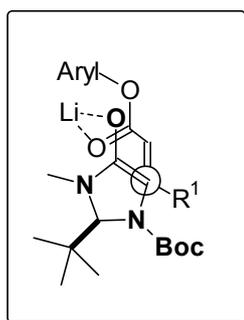
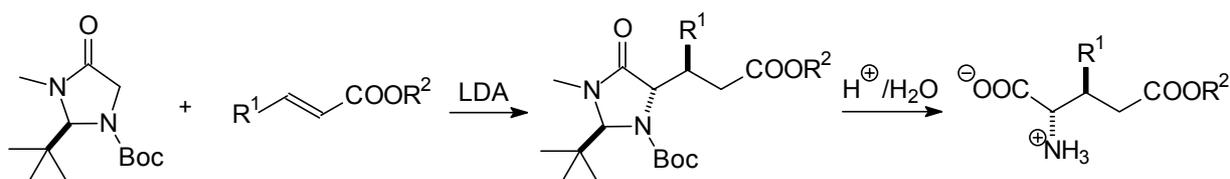
Schema 2.27: 1,6-Addition von Bislactimether an konjugierte Diensäureester



2.2.3 Michael-Addition mit Imidazolinonen

Die von Seebach *et al.* eingeführten Imidazolinone sind ebenfalls zu 1,4-Additionen befähigt. Einfache Acrylsäureester liefern die entsprechenden Produkte mit mäßigen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten. Durch Ersatz des Methylresters im Akzeptor durch den sterisch anspruchsvollen 2,6-Di-*t*-butyl-4-methoxyphenylester konnten sowohl die Ausbeute als auch die Diastereoselektivität der Reaktion deutlich erhöht werden. Hierbei erfolgt der Angriff des Elektrophils von der der *tert*-Butylgruppe des Imidazolinons abgewandten Seite.^[39]

Schema 2.28: Michael-Addition von Imidazolinone an α,β -ungesättigte Ester



R ¹	R ²	Ausbeute [%]	ds (%) (ee)
Me	Me	58	60% (>98%)
Me	Aryl	95	> 95% (>98%)
CH(CH ₃) ₂	Aryl	78	> 95% (>98%)

Aryl = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methoxyphenyl

2.2.4 Michael-Addition mit chelatisierten Glycinerenolaten

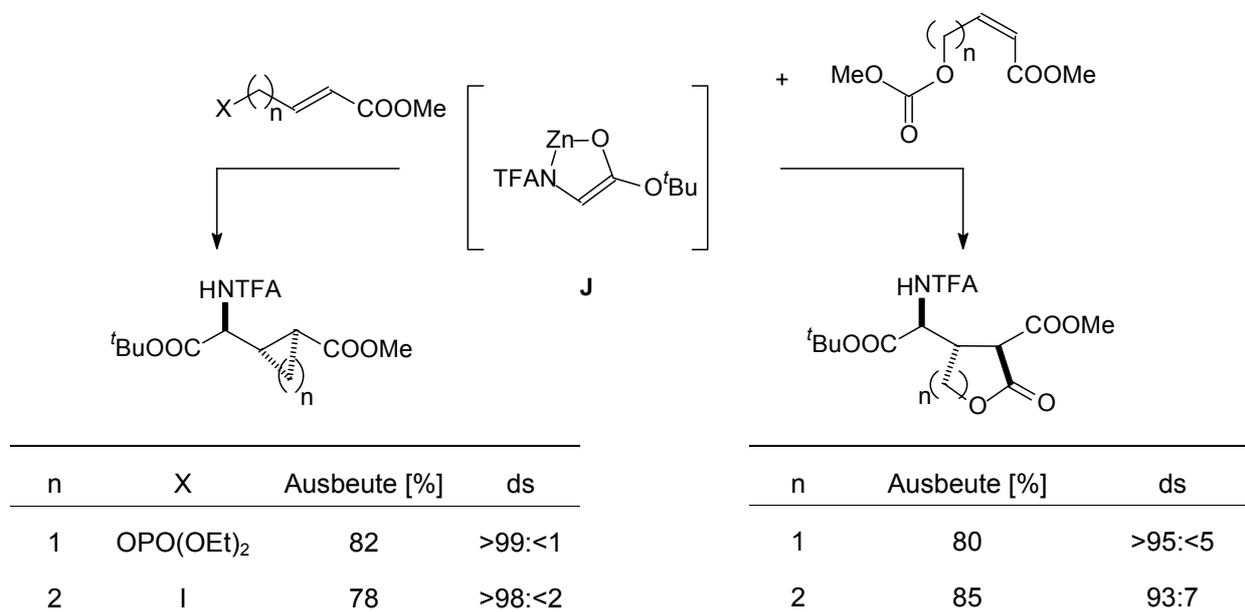
Die im Arbeitskreis Kazmaier verwendeten Glycinerenolate **J** sind ebenfalls zur Michael-Addition befähigt. Diese sind durch zweifache Deprotonierung von *N*-geschützten Glycinstern und Zugabe eines Metallsalzes leicht herstellbar. Durch die Chelatisierung wird die Enolatgeometrie festgelegt, wodurch die Reaktionen häufig hoch diastereoselektiv verlaufen. Da der ionische Charakter erhalten bleibt, sind diese Enolate erheblich reaktiver als z.B. entsprechende Borenolate. Neben α,β -ungesättigten Estern^[40] konnten auch Nitroolefine^[41] erfolgreich als Akzeptoren eingesetzt werden. Während die Ausbeuten mit linearen Akzeptoren aufgrund der ungünstigen Gleichgewichtslage der Reaktion eher mäßig waren, konnte die Ausbeute durch nachgeschaltete Cyclisierungsreaktionen im Sinne einer MIRC-Reaktion erheblich gesteigert werden (Schema 2.29).^[42] Akzeptoren mit Abgangsgruppen in Allyl- bzw. Homoallylstellung erlaubten die Synthese cyclischer

Glutaminsäurederivate mit unterschiedlichen Ringgrößen über eine Michael-Addition/Alkylierungssequenz. Die Umsetzung von Akzeptoren mit Carbonatfunktion in γ - bzw. δ -Position lieferte die Produkte einer Reaktionsabfolge aus Michael-Addition und Claisen-Kondensation.

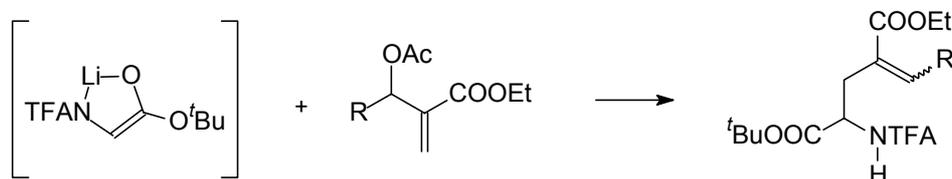
Chelatisierten Glycinerenolate reagierten ebenfalls mit acetylierten Baylis-Hillman-Produkten in einer Michael-Additions/Eliminierungs-Sequenz in guten Ausbeuten zu ungesättigten Glutaminsäurederivaten.^[40]

Schema 2.29: Michael-Addition mit chelatisierten Glycinerenolaten

a) MIRC-Reaktion mit chelatisierten Glycinerenolaten



b) Umsetzung von chelatisierten Glycinerenolaten mit acetylierten Baylis-Hillman-Produkten

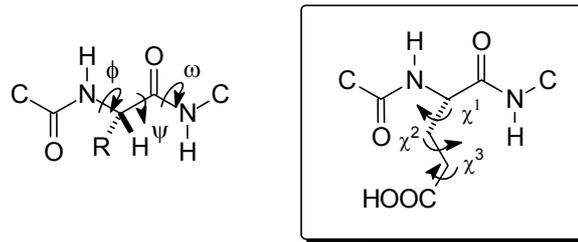
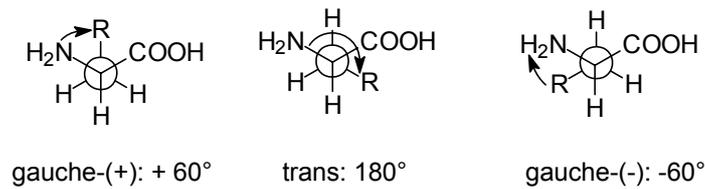


R	Ausbeute [%]	E:Z
Me	76	7:1
iPr	80	4:1
Ph	92	4:1
nBu	82	4:1

2.3 Konformativ eingeschränkte Aminosäuren

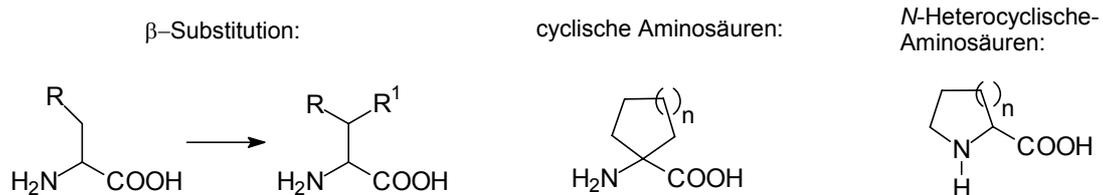
Das Interesse an der Synthese konformativ eingeschränkter Aminosäuren hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. Ihr Einbau in die Peptidsequenz von Proteinen führt zu Peptidmimetika, die sich durch ihre fixierten dreidimensionalen Strukturen auszeichnen. Anhand von Peptidmimetika können Zusammenhänge zwischen räumlicher Struktur und biologischer Aktivität von Peptiden bzw. Proteinen untersucht werden. Des Weiteren können durch diese Fixierung bestimmter Molekülbereiche zugleich stärker und selektiver wirkende Agonisten/Antagonisten für Rezeptoren entwickelt werden, die insbesondere für die Arzneimittelforschung von großem Interesse sind.^[43]

Für die räumliche Struktur von Proteinen sind neben der Peptidsequenz (Primärstruktur) und der Sekundärstruktur der Peptidkette auch die topographischen Positionen der Aminosäureseitenketten verantwortlich. Dabei hat der dritte Faktor, die Seitenkettenpositionen im Peptidgrundgerüst (χ -Raum), erst vor kurzem Beachtung gefunden.^[44] Die von Ramachandran und Scheraga eingeführten Torsionswinkel Φ (phi), ψ (psi) und ω (omega) bestimmen die 3D-Struktur des Peptidgrundgerüsts (z.B. α -Helix oder β -Faltblatt) und hängen nur von der jeweiligen Aminosäure ab.^[45] Im Gegensatz dazu ist der Winkel χ (chi), der die Ausrichtung der Seitenkette angibt, von vielen Faktoren abhängig und schwierig vorherzusagen (Schema 2.31). Bei „einfachen“ Aminosäuren mit aromatischen Seitenketten sind dabei 3 Konformationen energetisch begünstigt. Die Seitenkette von Glutaminsäure hingegen kann in einem Peptid bis zu 27 mögliche, biologisch aktive Seitenkettenkonformationen einnehmen, da drei χ -Winkel die 3D Struktur bestimmen.^[44] Da eine genauere Untersuchung der bioaktiven Konformation sich demnach als schwierig erweist, ist der Einsatz konformativ eingeschränkter Analoga nötig, um Aussagen über die räumliche Struktur der bioaktiven Form treffen zu können.

Schema 2.31: Beschreibung der Konformation durch die Winkel Φ , ψ , ω und χ :a) Definition der Winkel ϕ , ψ , ω und χ b) Die gestaffelten Konformationen von (S)-Aminosäuren und ihre χ^1 -Winkel

Die Einschränkung der Konformation von Aminosäuren kann auf drei Arten erreicht werden (Schema 2.32).^[44]

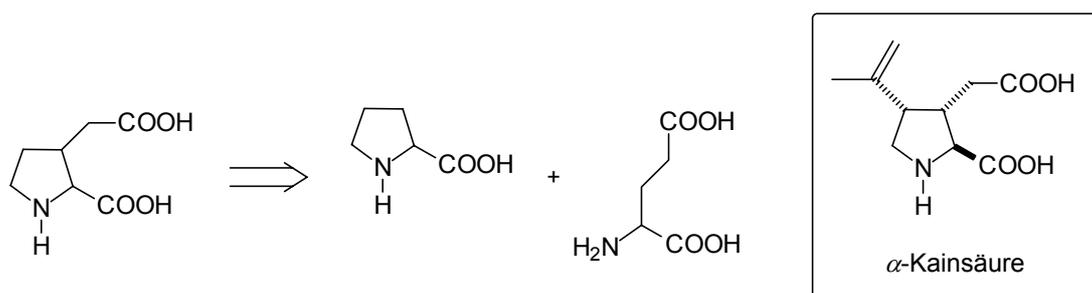
1. β -Substitution: Der Ersatz eines β -Wasserstoffatoms durch einen Substituenten führt zur Einschränkung der möglichen Konformerer, da van-der-Waals-Wechselwirkungen einige Konformationen energetisch benachteiligen.
2. Bei cyclischen Aminosäuren werden bestimmte Konformationen aufgrund der Starrheit des Cyclus begünstigt
3. Bei N-Heterocyclischen Aminosäuren werden die möglichen Konformationen ebenfalls durch den Cyclus vorgegeben, wobei hier der Aminstickstoff der Aminosäure in den Cyclus mit eingebunden wird

Schema 2.32: Möglichkeiten der konformativen Fixierung bei α -Aminosäuren

2.3.1 Synthese von Prolinglutaminsäurederivaten

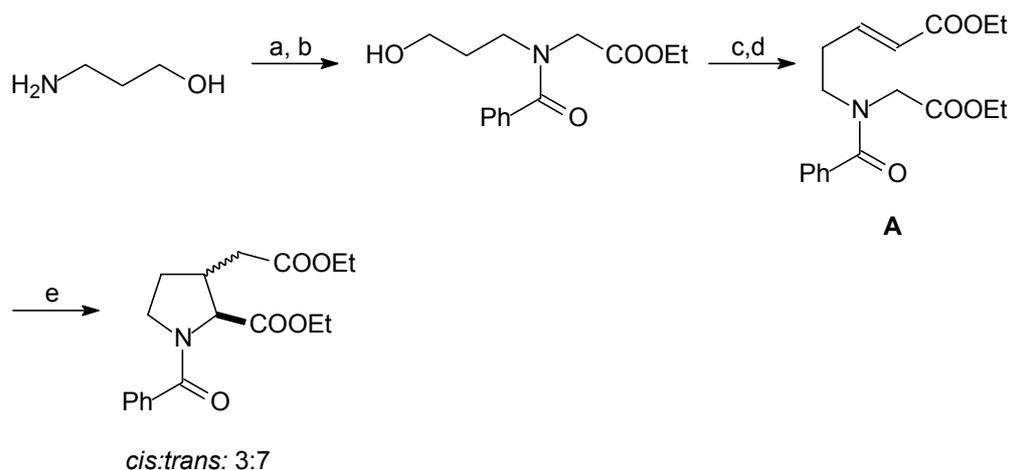
Prolinglutaminsäure, als Schimäre aus Prolin und Glutaminsäure, ist als konformativ eingeschränktes Glutaminsäurederivat ein interessantes Syntheseziel. Es handelt sich hierbei um ein strukturverwandtes, einfaches Analogon der Kainsäure, die aufgrund ihrer starken exzitatorischen Wirkung als Läsionsmittel bekannt ist. Für das *cis*-Derivat sind mehrere Synthesen literaturbekannt, die im Folgenden kurz vorgestellt werden.

Schema 2.33: Prolinglutaminsäure als Schimäres aus Prolin und Glutaminsäure



S. Yoo *et al.* beschreiben einen einfachen Zugang zu Prolinglutaminsäure durch intramolekulare Michael-Addition als Schlüsselschritt.^[46] Umsetzung von **A** mit katalytischen Mengen an Natriumethanolat in Benzol liefert das Produkt in einer 5-*exo*-trig Cyclisierung als Diastereomerengemisch aus *cis*- und *trans*-Prolinglutaminsäureethylester.

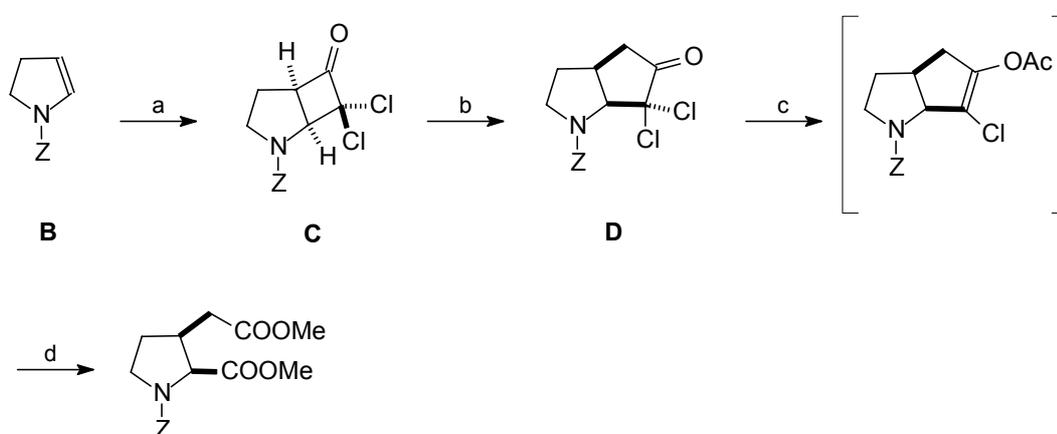
Schema 2.34: Synthese von Prolinglutaminsäure nach Yoo *et al.*



- a) $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$, RT, 60% b) Benzoylchlorid, Na_2CO_3 , 84% c) $\text{DMSO}/(\text{COCl})_2$, Et_3N , 78%
d) $\text{Ph}_3\text{PCHCOOEt}$, 72% e) NaOEt , 94%

Ein wichtiger Schlüsselschritt in der Synthese von Correia *et al.* ist eine [2+2]-Cycloaddition von Dichlorketen und dem Enamin **B** zu einem Cyclobutylderivat **C**. Dieses reagiert anschließend unter Ringerweiterung mit Diazomethan zu dem Dichlorocyclopentanonderivat **D**. (Schema 2.35). Hierbei wird die *cis*-Anordnung der Substituenten durch den Aufbau des Cyclobutylderivates bedingt. Anschließende Enolacetatbildung und oxidative Spaltung der Doppelbindung mit Ozon in Methanol lieferte *cis*-Prolinglutaminsäuremethyl ester.^[47]

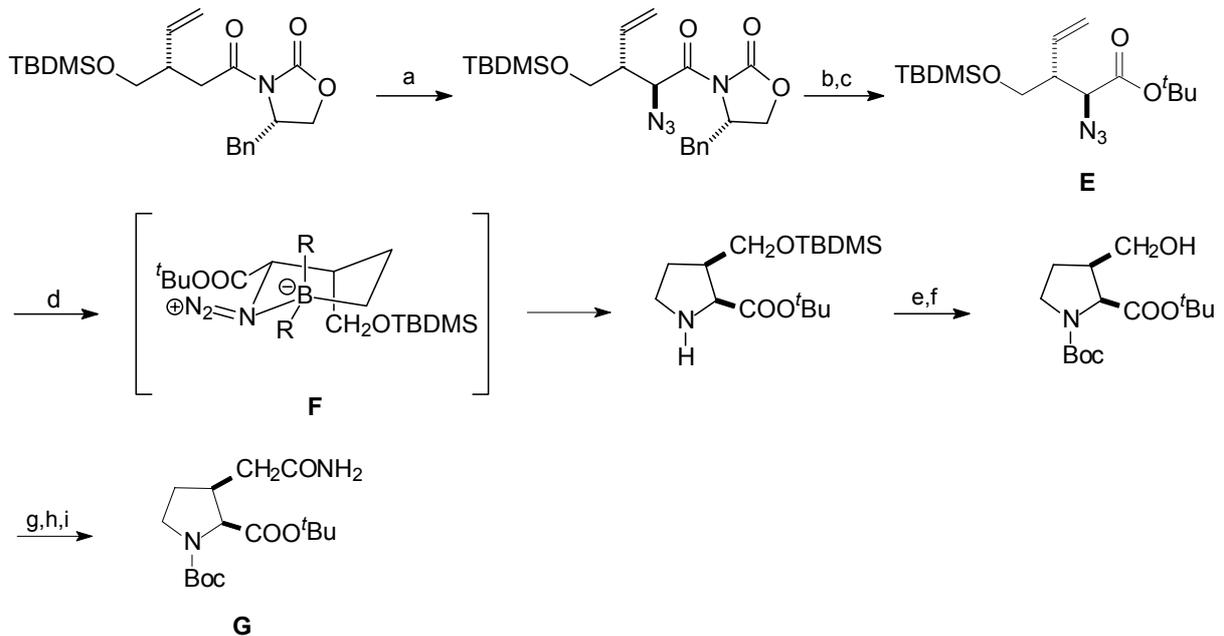
Schema 2.35: Synthese von Prolinglutaminsäure nach Correia *et al.*



a) CHCl_2COCl , Et_3N , 92%, b) CH_2N_2 , MeOH, 75-80% c) i: Me_2CuLi , ii: Ac_2O , d) i: O_3 , MeOH
ii: Me_2S , 60%

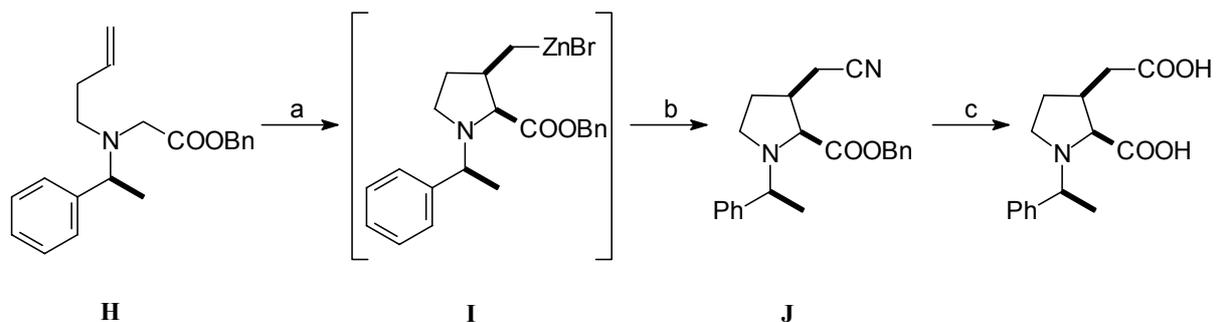
- *Enantioselektive Synthesen:*

Sabol *et al.* gelang der Aufbau des Prolingrundgerüsts durch die Cyclisierung eines chiralen β -vinyl- α -Azidoesters **E** (Schema 2.36). Die Umsetzung von **E** mit Dicyclohexylboran lieferte das Produkt einer Hydroborierung, welches über Übergangszustand **F** unter Abspaltung von Stickstoff cyclisierte. Eine anschließende Kolbe-Nitril-Synthese mit dem mesylierten Alkohol führte zu einem Nitril, welches unter basischen Bedingungen zum entsprechenden Amid **G** hydrolysiert wurde.^[48]

Schema 2.36: Synthese von Prolinglutaminsäure nach Sabol *et al.*

a) KHMDS, Trisyl-N₃, 86%, b) LiOH·H₂O₂, 97%, c) CCl₃(=NH)OC(CH₃), BF₃·OEt₂, 94%, d) (c-Hex)₂BH, 64%, e) Boc₂O, NEt₃, 93%, f) TBAF, 95%, g) MsCl, (*i*-Pr)₂NH, 100%, h) NaCN, 74%, i) H₂O₂, NaOH, 73%.

Die Synthese von Karoyan *et al.* beinhaltet eine Zinkenolat-Cyclisierungssequenz als Schlüsselschritt (Schema 2.37). Deprotonierung des Glycinderivates **H** mit LDA in Anwesenheit von Zinkbromid ergibt ein Zink-Enolat, welches beim Erwärmen auf Raumtemperatur in die benachbarte Doppelbindung insertiert. Der Zusatz von Zinksalzen ist bei dieser Reaktion notwendig, da das einfache Lithium-Enolat nicht zum gewünschten Produkt cyclisiert. Das entstandene Organozinkderivat **I** kann anschließend mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt werden. Zugabe von Tosylcyanid ergibt das Nitril **J**, welches durch basische Hydrolyse in die entsprechende Säure umgewandelt wird.^[49]

Schema 2.37: Synthese von Prolinglutaminsäure nach Karoyan *et al.*

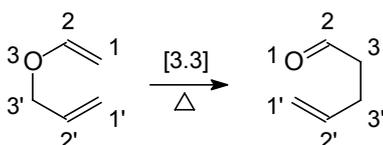
a) LDA, ZnBr₂ b) TosCN c) (i) H₂, Pd/C (ii) NaOH

2.4 Ireland-Claisen-Umlagerung

2.4.1 Allgemeines

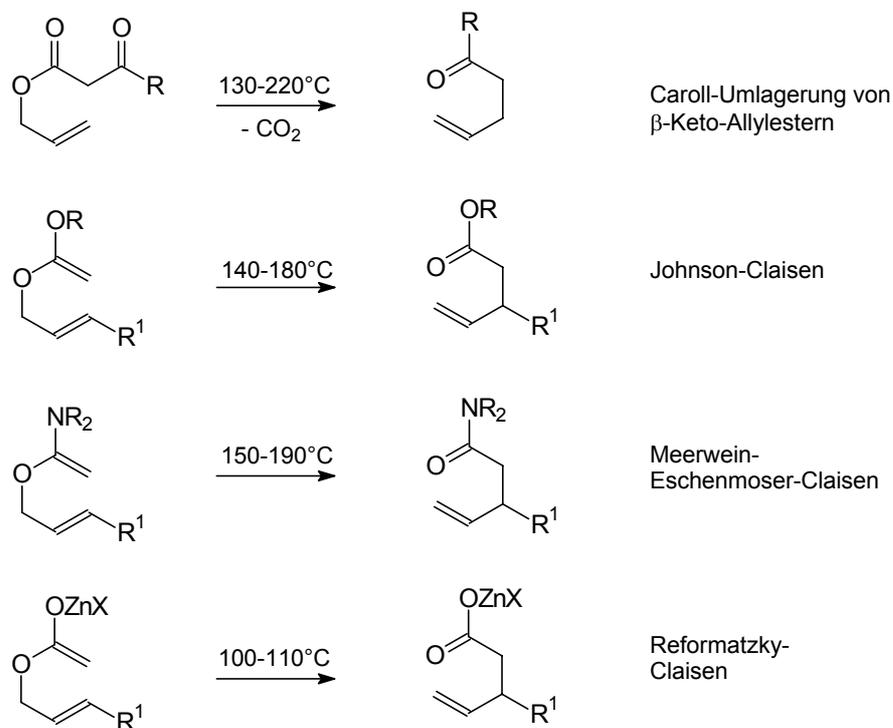
Seit der erstmals von Claisen beschriebenen Umlagerung von Allylvinylethern bzw. Arylvinylethern hat die nach ihm benannte Reaktion eine enorme Bedeutung in der organischen Chemie erlangt.^[50] Es handelt sich hierbei um eine thermisch induzierte, konzertiert verlaufende, pericyclische [3.3] sigmatrope Umlagerung.

Schema 2.38: [3.3] sigmatrope Umlagerung von Allylvinylethern



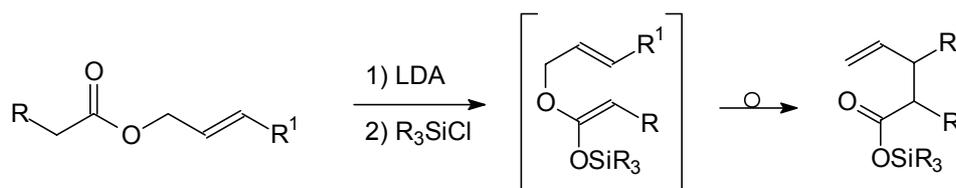
Neben dieser klassischen Umlagerung von Allylvinyl- bzw. Arylvinylethern wurde eine Reihe von Varianten der Claisen-Umlagerung entwickelt, wie z.B. die Johnson-Orthoester-Methode^[51] oder die Eschenmoser-Variante zum Aufbau von γ,δ -ungesättigten Amiden.^[52] Es sind mittlerweile auch verschiedene Hetero-Claisen-Umlagerungen mit Stickstoff^[53] und Schwefelvarianten^[54] beschrieben worden. Im folgenden Schema seien nur einige dieser Methoden aufgeführt.

Schema 2.39: verschiedene Methoden der Claisen-Umlagerung



Die von Ireland 1972 vorgestellte Umlagerung von Silylketenacetalen ist hierbei besonders hervorzuheben, da sie unter sehr milden Bedingungen abläuft und durch die Wahl der Reaktionsbedingungen Einfluss auf die Produktstereochemie genommen werden kann. Die Silylketenacetale werden dabei aus Carbonsäureestern erhalten, welche nach Deprotonierung mit starken Amidbasen mit Trialkylsilylchloriden umgesetzt werden.^[55]

Schema 2.40: Ireland-Claisen Umlagerung

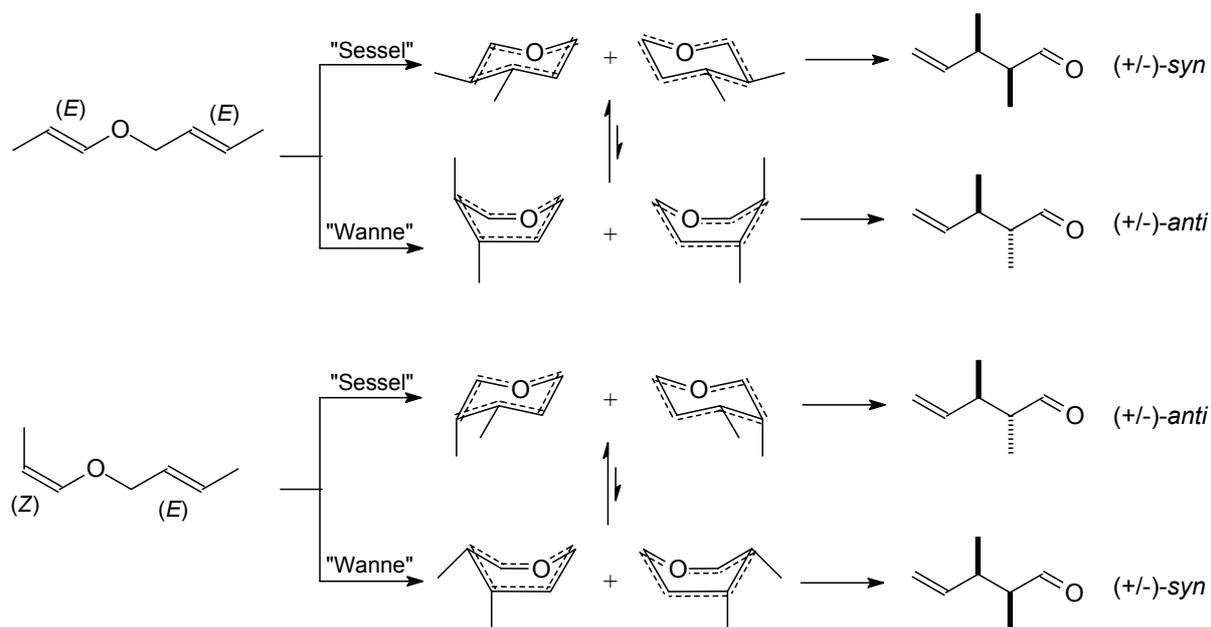


Stereochemische Modelle

- *Einfache Diastereoselektivität*

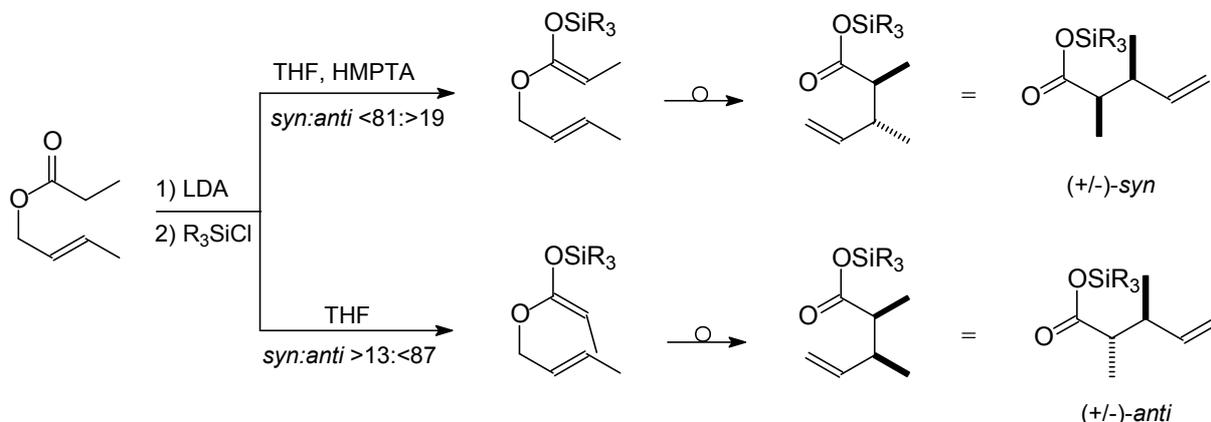
[3,3] sigmatrope Umlagerungen verlaufen über sechsgliedrige Übergangszustände, wobei sowohl die Sessel- als auch die Wannenform auftreten kann. Acyclische Systeme, also solche, bei denen das beteiligte Allylsystem nicht innerhalb eines Ringes liegt, bilden bevorzugt sesselförmige Übergangszustände. Im Gegensatz dazu reagieren cyclische Systeme eher über die in diesem Fall energetisch günstigere Wannenform ab. Die relative Stereochemie der Produkte (*syn* oder *anti*) wird durch den bevorzugten Übergangszustand (Sessel oder Wanne) und die Geometrie der beteiligten Doppelbindungen bestimmt (Schema 2.41). So kann die Umlagerung des achiralen 1,6-dimethylierten Allylvinylothers zwei diastereotope, sesselförmige Übergangszustände durchlaufen, die zu racemischen *syn*-Diastereomeren führen. Analog ergeben die wannenförmigen Übergangszustände das racemische *anti* – Diastereomer.^[56]

Schema 2.41: einfache Diastereoselektivität der Claisen-Umlagerung



Die von Ireland entwickelte Variante der Ester-Enolat-Claisen-Umlagerung erlaubt dabei die Steuerung der Enolatgeometrie und damit auch den diastereoselektiven Verlauf der Reaktion. Durch entsprechende Wahl der Reaktionsbedingungen kann zwischen thermodynamischer und kinetischer Reaktionsführung unterschieden werden. Bei tiefen Temperaturen bildet sich in THF als Lösungsmittel überwiegend das kinetisch bevorzugte (*E*)-Lithiumenolat. Bei Anwesenheit von HMPTA oder DMPU in der Reaktionslösung bildet sich hingegen das thermodynamisch stabilere (*Z*)-Lithiumenolat. Daher kann man je nach Reaktionsführung sowohl das *syn*- als auch das *anti*-Produkt aus dem gleichen Edukt bevorzugt erhalten. Dies ist insbesondere interessant, wenn ein Isomer des Allylalkohols schwerer zugänglich ist. Der Grad der Diastereoselektivität hängt dabei von der (*E*)/(*Z*)-Selektivität bei der Enolatbildung ab.^[55]

Schema 2.42: Einfluss der Reaktionsbedingungen auf den stereochemischen Verlauf der Ireland-Claisen-Umlagerung

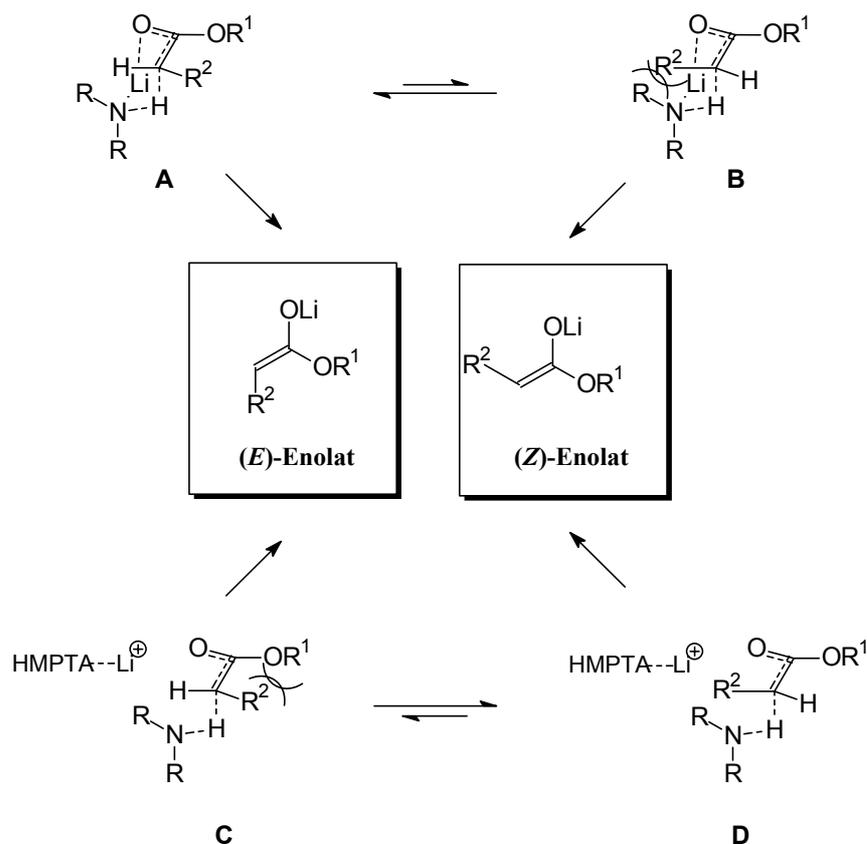


Der Lösungsmittelleffekt bei der Erzeugung der Enolate lässt sich durch unterschiedliche Übergangszustände erklären. In wenig koordinierenden Lösungsmitteln wie THF wird die Lithium-Amidbase durch den Carbonyl-Sauerstoff komplexiert (Schema 2.43). Dabei ist Übergangszustand **A** gegenüber **B** begünstigt, da sterische Wechselwirkungen zwischen dem Rest R^2 und der Base vermieden werden. Es entsteht bevorzugt das (*E*)-Enolat. In Gegenwart von stark koordinierenden Lösungsmitteln ist das Lithium-Kation stärker solvatisiert, wodurch keine Koordination mit dem Carbonylsauerstoff mehr stattfindet. Hier ist Übergangszustand **D** gegenüber **C** bevorzugt, da der Rest R^2 und der Carbonylsauerstoff *eclipsed* stehen. Damit wird die Wechselwirkung zwischen R^2 und OR zum dominierenden Faktor. Es entsteht bevorzugt das (*Z*)-Enolat.

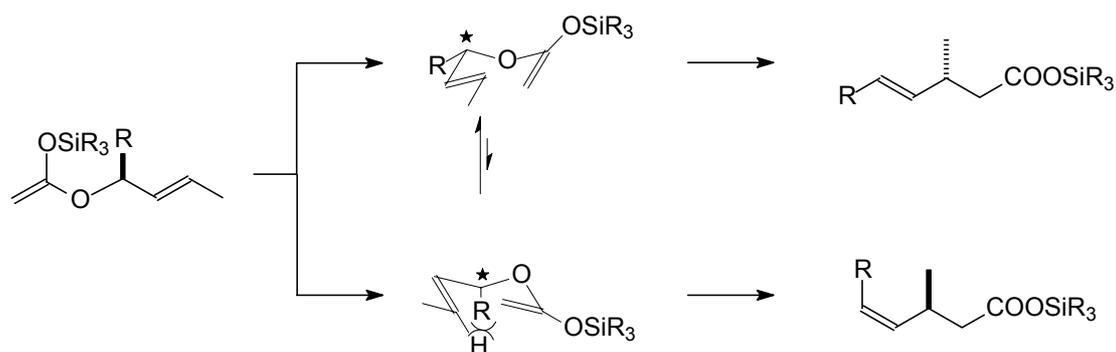
- *Asymmetrische Kontrolle*

Da es sich bei [3,3] sigmatropen Umlagerungen um konzertiert verlaufende Prozesse handelt, kann die chirale Information eines vorhandenen stereogenen Zentrums im Molekül auf ein neu entstehendes Chiralitätszentrum übertragen werden. Da dabei das „alte“ Stereozentrum abgebaut wird, wird dieser Prozess nach Mislow als „selbst-immolativ“ bezeichnet.^[57] So kann durch den Einsatz enantiomerenreiner sekundärer Alkohole relativ einfach eine chirale Information in das System eingebracht werden. Durch den weiteren Substituenten erfolgt eine Differenzierung der beiden möglichen, sesselförmigen Übergangszustände, wobei derjenige mit einer pseudo-äquatorialen Lage des Substituenten aus sterischen Gründen energetisch bevorzugt ist (Schema 2.44). Die Stereochemie der neuen Doppelbindung wird dadurch ebenfalls im Übergangszustand festgelegt. Bei Substraten, die an der vinylichen Doppelbindung substituiert sind, werden dabei durch diesen 1,3-Chiralitätstransfer zusammen mit der einfachen Diastereoselektivität der Umlagerung zwei neue Chiralitätszentren enantioselektiv aufgebaut.

Schema 2.43: Einfluss des Lösungsmittels auf die Enolat-Geometrie



Schema 2.44: 1,3-Chiralitätstransfer bei der Claisen-Umlagerung



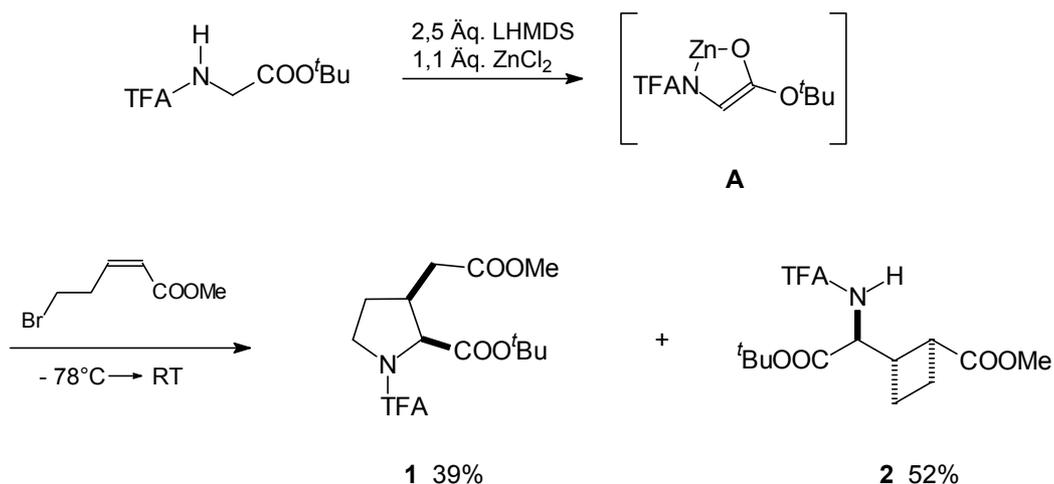
Der stereochemische Verlauf der Ireland-Claisen-Umlagerung lässt sich nicht nur mittels Substratkontrolle über chirale Alkohole sondern auch durch Einsatz eines chiralen Auxiliars steuern. So kann durch chirale Borketenacetale,^[58] chirale α -Alkoxyester^[59] sowie durch die SAMP/RAMP-Methode nach Enders^[60] eine asymmetrische Induktion erreicht werden. Eine weitere Möglichkeit besteht in dem Einsatz von chiralen Liganden bei „metallvermittelten“ Varianten, wie z.B. bei der Umlagerung chelatisierter Glycinesterenolate nach Kazmaier *et al.*^[61]

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Sequentielle Michael-Addition/*N*-Alkylierung

Ausgehend von den Ergebnissen früherer Arbeiten sollte eine selektive Synthese des *cis*-Prolinglutaminsäurederivates **1** entwickelt werden, da dieses als konformativ eingeschränktes Aminosäurederivat (vgl. 2.3) von besonderem Interesse ist. Die Synthese sieht als Schlüsselschritt die Michael-Addition eines chelatisierten Glycinesterenolates **A** an 5-Brom-2-pentensäuremethylester und eine anschließende Cyclisierung über den Amid-Stickstoff vor. In zuvor durchgeführten Arbeiten konnte über diese Reaktionssequenz die geschützte Prolinglutaminsäure **1**, neben dem Produkt der „Michael-Enolat“-Alkylierung **2**, zu 39% isoliert werden (Schema 3.1).^[11]

Schema 3.1:

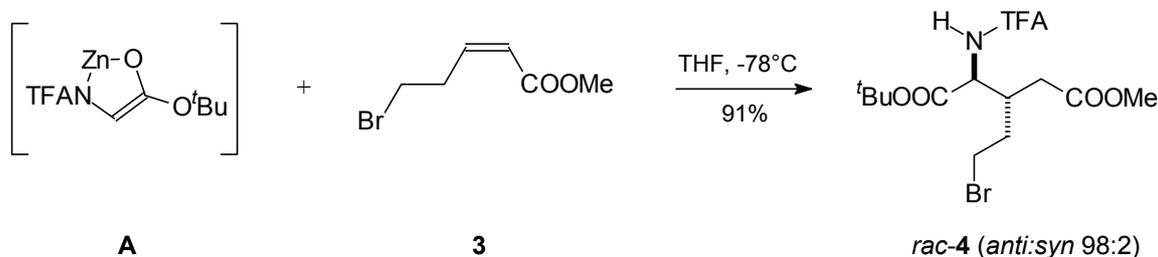


3.1.1 *cis*-Prolinglutaminsäure^[62]

Zur Optimierung der Prolinglutaminsäuresynthese wurde zunächst der Michael-Additionsschritt untersucht (Schema 3.2). Zur Darstellung des chelatisierten Glycinesterenolates **A** wurde TFA-Glycin-*tert*-butylester in Anwesenheit von 1.1 Äq. ZnCl₂ in THF bei -78 °C mit 2.5 Äq. LHMDS deprotoniert. Die Kombination aus TFA-Schutzgruppe und *tert*-Butylester sowie ZnCl₂ als chelatisierendem Metallsalz stellte sich in früheren Arbeiten bezüglich Ausbeute und Diastereoselektivität als besonders geeignet heraus und wurde deshalb beibehalten. Anschließend wurden 0.9 Äq. (*Z*)-5-Brom-2-pentensäuremethylester **3** hinzugegeben und der Reaktionsansatz bei -78 °C belassen. Nach 2.5 h konnte mittels DC-Kontrolle kein Akzeptor mehr nachgewiesen werden. Die

Reaktionsmischung wurde mit 1M KHSO₄-Lösung hydrolysiert, und das unmittelbare Additionsprodukt der Michael-Addition **4** konnte zu 91% als diastereomerenreines Produkt isoliert werden.

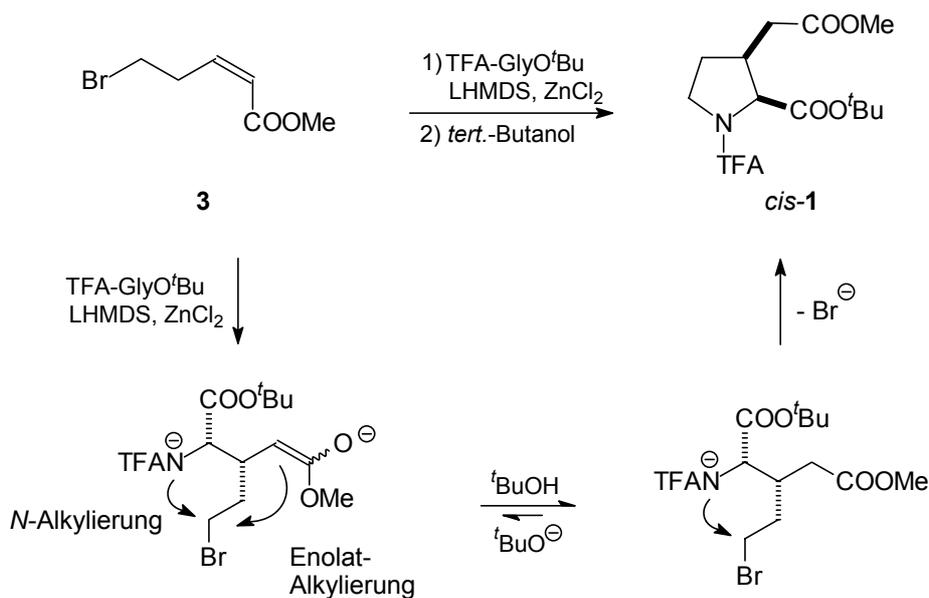
Schema 3.2: Michael-Addition von TFAglyO^tBu an (Z)-5-Brom-2-pentensäuremethylester



Nachdem die Michael-Addition in diesem Fall in guten Ausbeuten und sehr guter Diastereoselektivität ablief, wurde nun untersucht, ob die gezielte Darstellung von Prolinglutaminsäure möglich ist. Die Produktverteilung beim einfachen Erwärmen des Reaktionsansatzes lässt sich durch zwei konkurrierende Schritte nach dem Michael-Additions Schritt erklären. Es ist entweder eine intramolekulare *N*-Alkylierung der deprotonierten Amidfunktion zum gewünschten Produkt **1** möglich, oder eine intramolekulare Alkylierung des „Michael-Enolates“ unter Bildung des Cyclobutylderivates **2** (Schema 3.3).

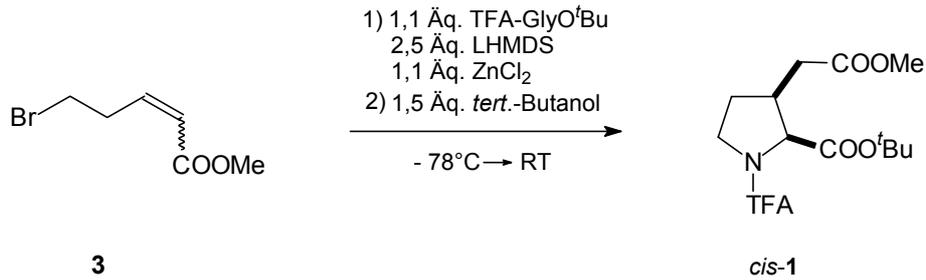
Eine Unterdrückung der Enolat-Alkylierung sollte aufgrund der unterschiedlichen Acidität der Amidfunktion und des Esters möglich sein. Der pK_s-Wert des Amid-Protons ist aufgrund der elektronenziehenden Wirkung der Fluoratome der TFA-Gruppe stark erniedrigt (pK_s (DMSO) \approx 17).^[63] Demnach sollte eine gezielte Protonierung des basischeren Esterenolates (pK_s (DMSO) \approx 30)^[64] in Gegenwart der Amidfunktion durch eine schwache Säure möglich sein. Sollte dies gelingen, so wäre nur noch die Cyclisierung über die deprotonierte Amidfunktion zum gewünschten Produkt **1** möglich. Als Protonenquelle wurde hierfür *tert*-Butanol verwendet, dessen pK_s-Wert in dem dafür nötigen Bereich liegt (pK_s (DMSO) \approx 29)^[65] Ein weiterer Vorteil von *tert*-Butanol als Säure liegt darin, dass mit *tert*-Butylat als konjugater Base ein wenig nukleophiles Teilchen entsteht, wodurch Nebenreaktionen vermieden werden.

Schema 3.3: gezielte Protonierung des „Michael-Enolates“



Deshalb wurde nach vollständigem Umsatz des Michael-Akzeptors (DC-Kontrolle) bei -78 C *tert*-Butanol zu der Reaktionslösung gegeben und anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Unter diesen Bedingungen konnte das Prolinglutaminsäurederivat **1** zu 90% isoliert werden. Die Bildung des Cyclobutylderivates **2** blieb vollständig aus (Schema 3.4). Die relative *cis*-Anordnung der Substituenten in **1** wird dabei durch den hoch diastereoselektiven Verlauf des Michael-Additionsschrittes bedingt. Bei dem abschließenden Ringschluss erfolgt eine Rotation der durch die Michael-Addition gebildeten C-C-Einfachbindung. Daher wird aus *anti*-**4** ausschließlich das *cis*-konfigurierte Produkt erhalten.

In früheren Arbeiten wurde bei Michael-Additionen eine hohe Diastereoselektivität zugunsten der *anti*-Isomere bei Verwendung (*Z*)-konfigurierter Akzeptoren und meist eine etwas geringere Selektivität bei Einsatz der (*E*)-Isomere beobachtet. Zur Überprüfung dieser allgemeinen Tendenz, wurde ebenfalls (*E*)-Brompentensäuremethylester in der Michael-Addition/*N*-Alkylierungssequenz eingesetzt. Auch hier konnte das Produkt nach Zugabe von *tert*-Butanol und Erwärmen auf RT in guten Ausbeuten isoliert werden. Wie erwartet, war die mittels GC-Analyse ermittelte Diastereoselektivität mit 9:1 etwas geringer als bei dem entsprechenden (*Z*)-Derivat.

Schema 3.4: Synthese von **1**

Akzeptor	Ausbeute [%]	<i>cis</i> - 1 : <i>trans</i> - 1
(<i>Z</i>)- 3	90	98 : 2
(<i>E</i>)- 3	94	9 : 1

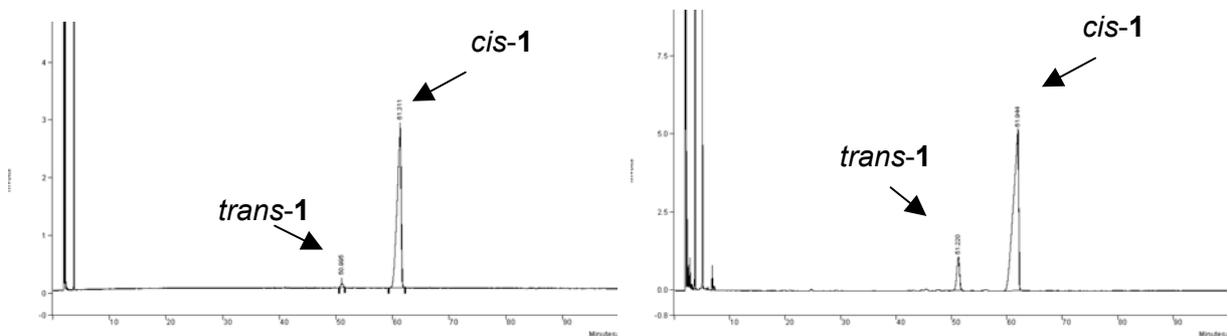


Abbildung 3.2: Vergleich der Roh-GC-Spektren nach der Umsetzung von **A** mit (*Z*)- bzw. (*E*)-**3** (Phase: Chirasil-*L*-Val):

Zur Bestätigung der *cis*-Anordnung der Substituenten im Hauptdiastereomer wurden die Kopplungskonstanten anhand des zugehörigen ¹H-NMR bestimmt und mit Literaturwerten verglichen. Diese bestätigen mit einem Wert von 8.4 Hz (0.1 Hz Abweichung zu den Literaturdaten), die erwartete *cis*-Anordnung der Substituenten im Produkt (Abbildung 3.1).

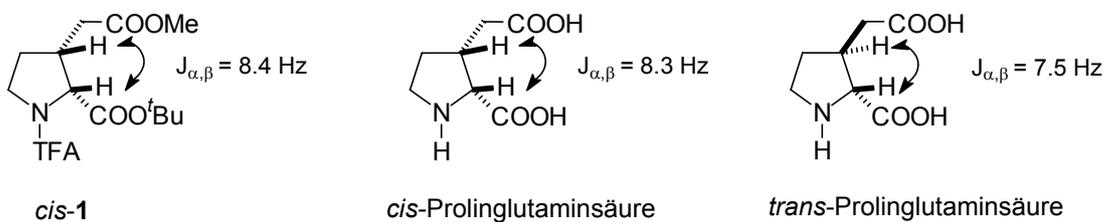
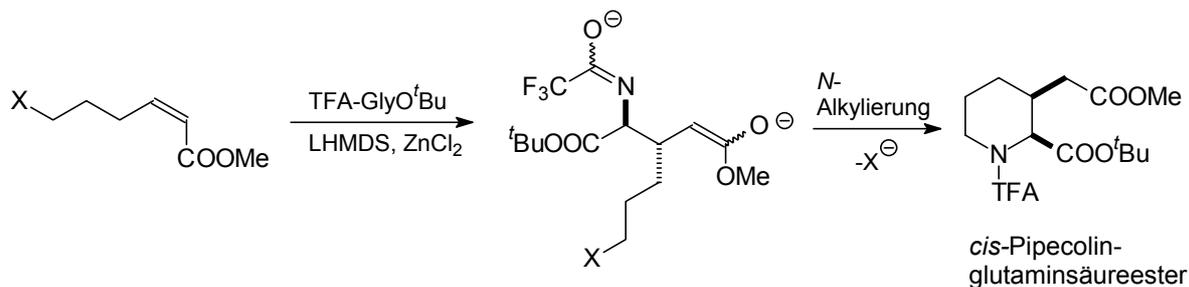


Abbildung 3.1: Vergleich der Kopplungskonstanten von *cis*- und *trans*- Prolinglutaminsäure mit *cis*-**1**^[62]

3.1.2 cis-Pipecolinglutaminsäureester

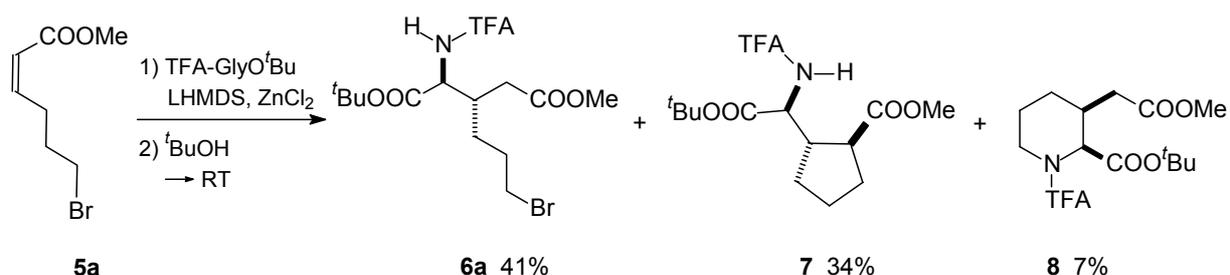
Ermutigt von den guten Ergebnissen sollte nun untersucht werden, ob dieses Reaktionskonzept auf Akzeptoren mit Abgangsgruppe in ϵ -Position erweiterbar ist. Hier sollte durch Michael-Addition und anschließender intramolekularer Alkylierung der Amidfunktion ein Schimäres aus Pipecolinsäure und Glutaminsäure entstehen, welche ebenfalls eine konformativ eingeschränkte Aminosäure darstellt.

Schema 3.5:



Erste Untersuchungen wurden mit (*Z*)-Brom-hexensäuremethylester **5a** durchgeführt. Analog zur Synthese von Prolinglutaminsäure wurde nach beendeter Michael-Addition *tert*-Butanol zugesetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Unter diesen Bedingungen konnten insgesamt drei Reaktionsprodukte isoliert werden. Als Hauptprodukte fielen zu 41% das offenkettige Michael-Additionsprodukt **6a** sowie zu 34% das Cyclopentylderivat **7** an. Das gewünschte Produkt **8** konnte nur zu 7% erhalten werden.

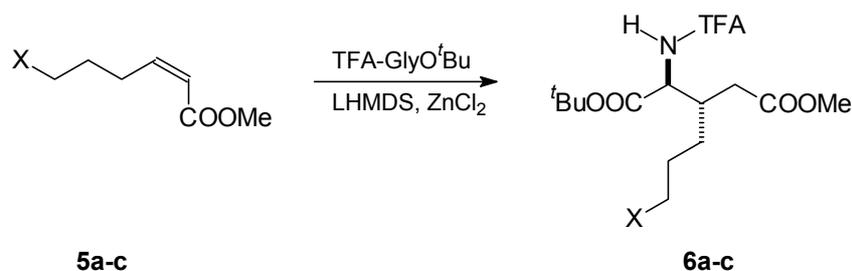
Schema 3.6: Produktverteilung bei der Umsetzung von **5** mit TFA-GlyO^tBu



Verbindung **7** entsteht durch intramolekulare Alkylierung des „Michael-Enolates“. Die Bildung eines Fünfringes ist ein kinetisch stark begünstigter Prozess, wodurch die Bildung von **7** schon bei sehr tiefen Temperaturen möglich wird. Daher kann das Michael-Addukt bereits unmittelbar nach seiner Entstehung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ weiterreagieren (Eintrag 1, Tabelle 3.1). Die Bildung eines 4-Ringes mit dem Michael-Akzeptor **3** ist hingegen ein relativ langsamer Prozess. Daher war es möglich nach beendeter Michael-Addition das „Michael-Enolat“ zu protonieren bevor die Enolat-Alkylierung einsetzte. Zur selektiven Darstellung des Pipecolinderivates war ein Akzeptor mit einer „schlechteren“ Abgangsgruppe nötig, um so eine höhere Reaktionstemperatur für die Enolat-Alkylierung zu erzielen. Es wurden die

Akzeptoren **5b** mit Phosphat und **5c** mit Chlorid als Abgangsgruppe getestet (Tabelle 3.1). Mit beiden Akzeptoren konnte die Bildung von **7** bei tiefen Temperaturen unterbunden werden und die entsprechenden Michael-Addukte **6b** bzw. **6c** durch Hydrolyse der Reaktionslösungen bei tiefen Temperaturen in guten Ausbeuten isoliert werden.

Tabelle 3.1: Michael-Addition von TFA-GlyO^tBu mit verschiedenen ε -substituierten Akzeptoren

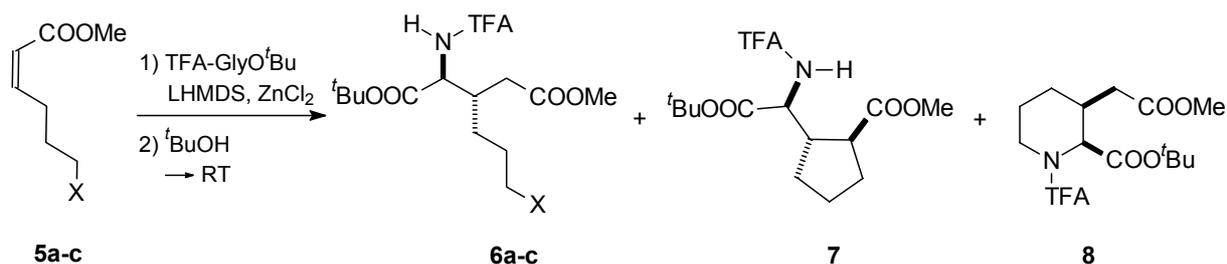


Akzeptor	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	ds (<i>anti:syn</i>)
5a (X = Br)	1,5 Äq. Zn-Enolat 4h, -78 °C	6a	52 (43)*	98:2
5b (X = OP(O)(OEt) ₂)	2 Äq. Zn-Enolat -78 °C → -60 °C	6b	87	95:5
5c (X = Cl)	2 Äq. Zn-Enolat -78 °C → -60 °C	6c	93	97:3

* Ausbeute an Cyclopentylderivat **7**

Die Austrittstendenzen der Phosphatgruppe erwiesen sich allerdings für den abschließenden Ringschluß als zu gering. Hier konnte unter verschiedensten Bedingungen kein Cyclisierungsprodukt detektiert werden (Tabelle 3.2, Eintrag 2-4). Demzufolge wurde die Sequenz mit dem Chloridakzeptor **5c** optimiert. Da nach dem einfachen Erwärmen auf RT nahezu vollständig das offenkettige Michael-Addukt isoliert wurde, und die Ausbeuten beim Erhitzen drastisch zurück gingen (Eintrag 5 und 6), wurde eine Optimierung des Ringschluss durch Additive versucht. Dazu wurde Tetrabutylammoniumiodid zugesetzt, um durch eine Finkelstein-Reaktion Iodid als „bessere“ Abgangsgruppe einzuführen. Desweiteren sollte durch Zusatz von polar aprotischen Lösungsmitteln die Alkylierungsreaktion beschleunigt werden. Die beste Ausbeute wurde schließlich durch Zusatz von DMPU und Bu₄NI erreicht (Eintrag 9). Der *cis*-Pipicolinglutaminsäureester **8** wurde zu 73 % (*cis:trans* 97: 3) isoliert.

Tabelle 3.2: Optimierung der Cyclisierungsreaktion



Eintrag	Akzeptor	Reaktionsbedingungen	Produktverhältnisse		
			6	7	8
1	5a (Br)	1.5 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C → – 65 °C nach ^t BuOH-Zugabe Erwärmung auf RT	41	34	7 ^a
2	5b (OP(O)(OEt) ₂)	1.5 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C → – 55 °C nach ^t BuOH-Zugabe Erwärmung auf RT	81	0	0 ^a
3	5b (OP(O)(OEt) ₂)	1.5 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C → – 55 °C nach ^t BuOH-Zugabe Erwärmung auf RT, 10 mol % Bu ₄ NI, 16 h RT	100	0	0 ^b
4	5b (OP(O)(OEt) ₂)	1.5 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C → – 55 °C nach ^t BuOH-Zugabe Erwärmung auf RT, 10 mol % Bu ₄ NI, 6 h reflux	18	0	0 ^a
5	5c (Cl)	2 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C → – 60 °C nach ^t BuOH-Zugabe Erwärmung auf RT, 10 mol % Bu ₄ NI, 24h RT	>90	<5	<5 ^b
6	5c (Cl)	2 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C → – 60 °C nach ^t BuOH-Zugabe Erwärmung auf RT, 6h bei 60 °C	6	0	23
7	5c (Cl)	2 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C → – 60 °C nach ^t BuOH-Zugabe Erwärmung auf RT, Zugabe von HMPTA, 12h RT	27	0	76 ^b
8	5c (Cl)	2 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C → – 60 °C nach ^t BuOH-Zugabe Erwärmung auf RT, Zugabe von DMF, 40°C, 12 h	0	0	64 ^a
9	5c (Cl)	2 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C → – 60 °C nach ^t BuOH-Zugabe Erwärmung auf RT, Zugabe von DMPU und Bu ₄ NI, RT, 24 h	0	0	73

^a isolierte Ausbeuten; ^b Produktverhältnisse aus Roh-NMR

Auch hier konnte durch Auswertung der Kopplungskonstanten aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und Vergleich mit Literaturdaten ähnlicher Ringsysteme die relative *cis*-Anordnung am Cyclohexan bestätigt werden. Hegedus *et al.* fanden für das *trans*-konfigurierte Derivat **B** eine Kopplungskonstante von $J_{\alpha,\beta} = 9.4$ Hz, während für das *cis*-Isomer **C** ein Wert von $J_{\alpha,\beta} = 4.7$ Hz bestimmt wurde (Abbildung 3.2).^[66] Die Kopplungskonstante von **8** ($J_{\alpha,\beta} = 5.2$ Hz) lässt daher auf eine *cis*-Anordnung schließen.

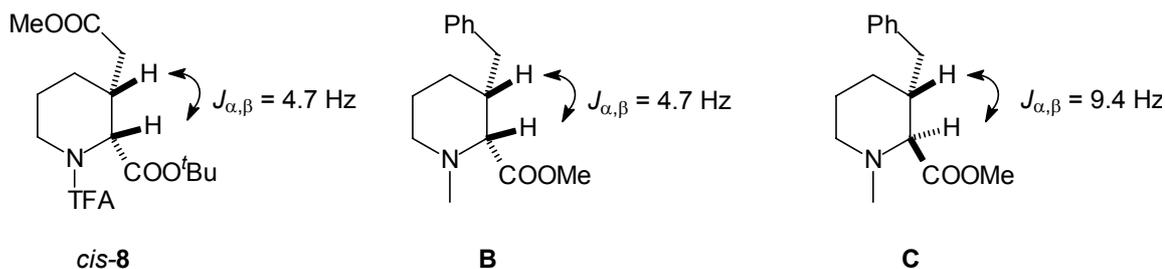
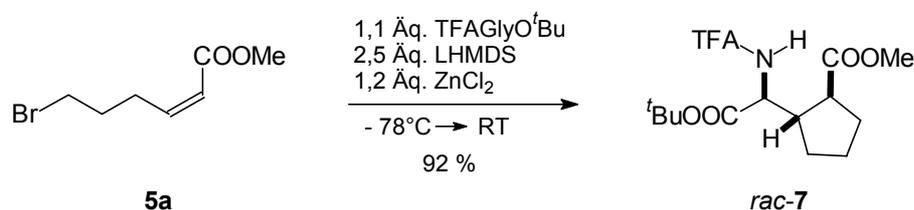


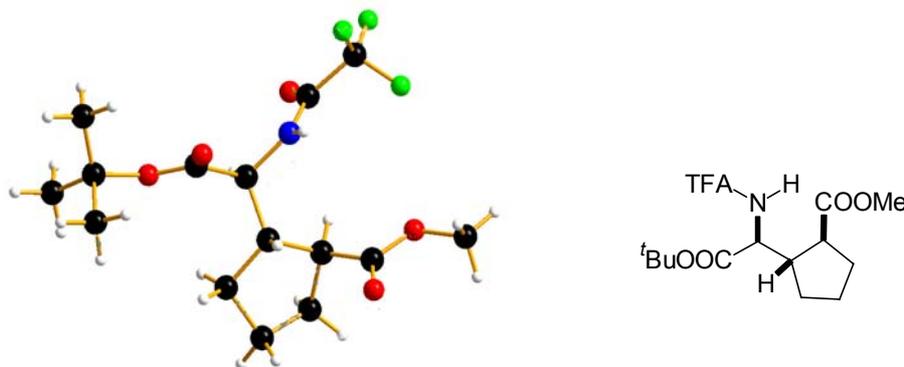
Abbildung 3.2: Vergleich der Kopplungskonstanten von *cis*-**8** mit *cis*- bzw. *trans*-substituierten Pipercolinsäurederivaten

Die mit dem Brom-Akzeptor **5a** beobachtete Nebenreaktion der Enolat-Alkylierung führt ebenfalls zu einem konformativ eingeschränkten Glutaminderivat **7**. Es wurde daher getestet, ob sich die Umsetzung zu dieser ebenfalls interessanten Struktur auch gezielt durchführen lässt. Dazu wurde **5** mit 1.1 Äq. Zink-Enolat umgesetzt und ohne weitere Zusätze über Nacht auf RT erwärmt. Das Produkt einer klassischen MIRC-Reaktion konnte auf diesem Wege zu 92% als diastereomerenreines Produkt isoliert werden.

Schema 3.7: MIRC-Reaktion zu **7**



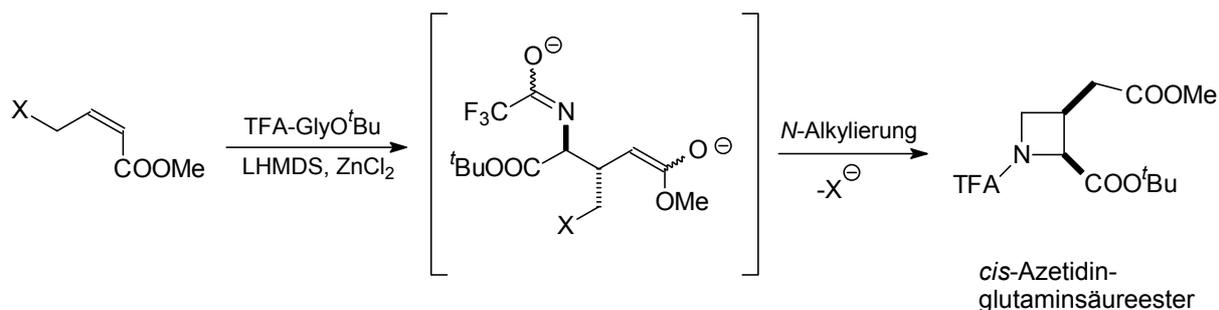
Dabei erfolgte der Aufbau des dritten stereogenen Zentrums in α -Position zum Methylester ebenfalls hoch diastereoselektiv. Per GC-Analyse konnte nur das Produkt **7** detektiert werden. Die relative Anordnung der Substituenten konnte durch Röntgenstrukturanalyse von **7** eindeutig geklärt werden (Abbildung 3.3). Die Struktur zeigt eine *trans*-Anordnung der Ringsubstituenten, sowie eine *anti*-Anordnung des exocyclischen Zentrums.

Abbildung 3.3: Kristallstruktur von *rac*-7:

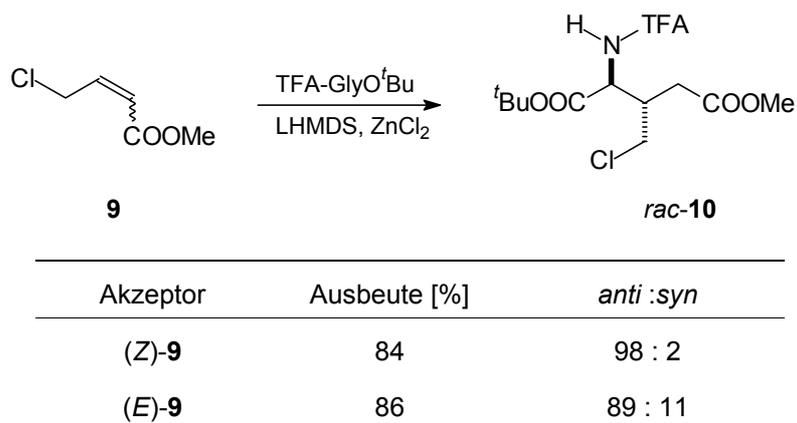
3.1.3 *cis*-Azetidinglutaminsäureester

Eine weitere interessante Synthesemöglichkeit bot die Reaktionssequenz aus Michael-Addition/*N*-Alkylierung mit Akzeptoren, die eine Abgangsgruppe in Allylstellung tragen. Auf diese Weise wäre ein leichter Zugang zu *cis*-Azetidinglutaminsäure gegeben.

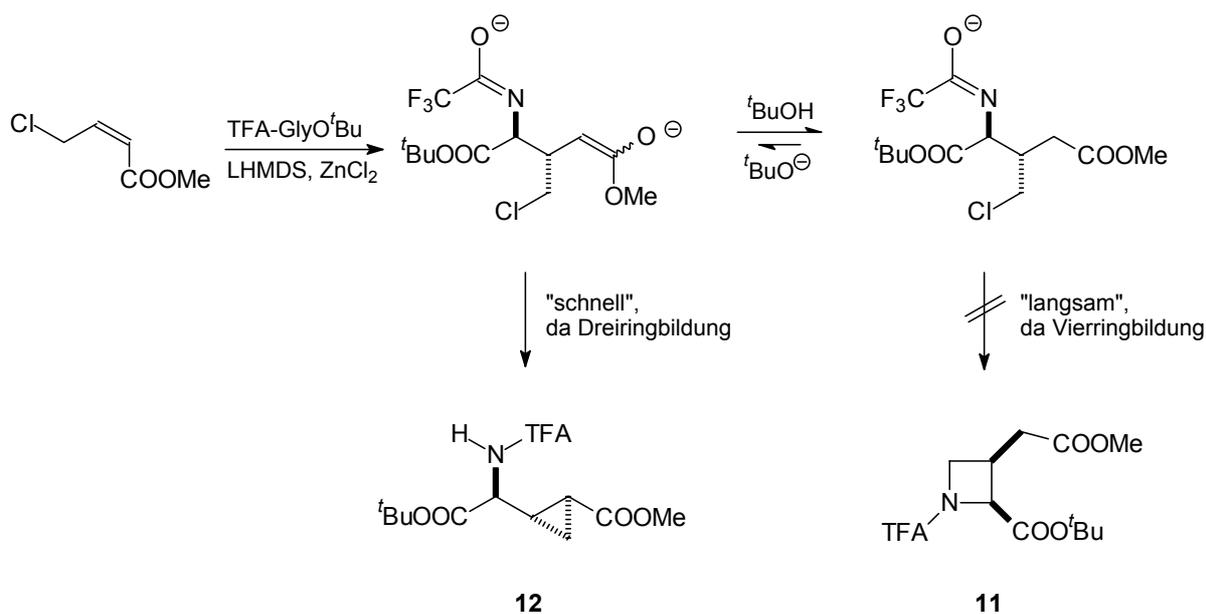
Schema 3.8:



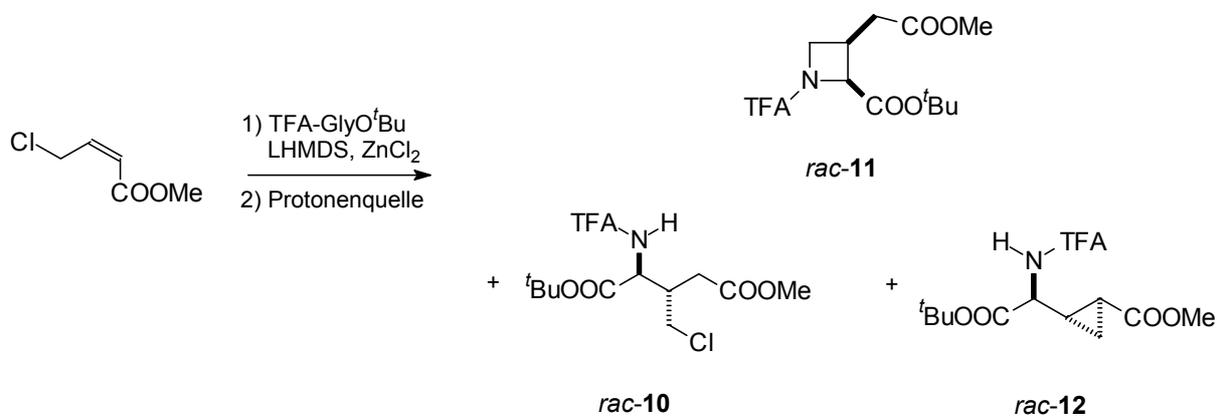
Hierfür wurde der Chlorakzeptor **9** eingesetzt, da aus früheren Arbeiten bekannt war, dass das Zn-Enolat zum Teil statt der gewünschten Michael-Addition eine direkte S_N -Reaktion mit dem entsprechenden Bromakzeptor eingeht. Wurde jedoch **9** verwendet, so war die Michael-Addition bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bereits nach 10 min vollständig. Das einfache Michael-Addukt **10** konnte durch Hydrolyse bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ erhalten werden. Das Produkt einer direkten S_N -Reaktion wurde mit Chlorid als Abgangsgruppe nicht beobachtet. Die Diastereoselektivität zugunsten des *anti*-Isomers war auch in diesem Fall mit dem (*Z*)-Akzeptor höher als mit dem (*E*)-Isomer (Schema 3.9).

Schema 3.9: Michael-Addition von **A** an (*E*)- bzw. (*Z*)-**10**

Wurde nach beendeter Michael-Addition *tert*-Butanol als Protonenquelle zugegeben und der Ansatz über Nacht auf RT erwärmt, so konnte das gewünschte Azetidinderivat **11** nicht isoliert werden. Stattdessen zeigte das Roh-NMR die quantitative Bildung des Produktes der Enolat-Alkylierung, das Cyclopropylderivat **12** (Schema 3.10). Die Bildung von **12** kann trotz Zusatz einer Protonenquelle erfolgen, weil es sich bei der Enolat-Protonierung mit *tert*-Butanol um eine Gleichgewichtsreaktion handelt und die Cyclisierung zum Dreiring im Vergleich zu der Bildung des Vierrings kinetisch bevorzugt ist. Für den Aufbau des Vierrings müsste zunächst eine Rotation um eine C-C Einfachbindung stattfinden, da die Vorzugskonformation der Kohlenstoffkette normalerweise eine „Zick-Zack“ Kette darstellt. Die Bildung des Dreirings ist dagegen aus der „Zick-Zack“ Kette möglich.^[67] Diese konformativ bedingte Verlangsamung einer Vierring-Cyclisierung gegenüber der Dreiring-Cyclisierung ermöglicht die Rückbildung des „Michael-Enolates“ durch *tert*-Butylat, welches anschließend irreversibel zu **12** abreagiert. Diese mechanistischen Überlegungen konnten durch die Tatsache bestätigt werden, dass der Dreiring **12** ebenfalls erhalten wurde, wenn nach der Michael-Addition der Reaktionsansatz mit Essigsäure zu irreversiblen Protonierung der Enolate versetzt wurde und anschließend mittels KO^tBu lediglich das ebenfalls protonierte Amid wieder deprotoniert werden sollte.

Schema 3.10: Bildung von **12**, trotz Zugabe von *tert*-Butanol

Zur Unterdrückung der Dreiringbildung war eine stärkere Säure nötig, um eine Rückbildung des Enolates zu verhindern. Es wurden darauf Trifluorethanol bzw. Di-*t*-butyl-Kresol als Protonenquellen getestet, die einen erheblich niedrigeren pK_s-Wert als *tert*-Butanol besitzen (pK_s (DMSO) = 23.5 bzw. 16.8).^[63] Allerdings konnte in beiden Fällen auch hier die Bildung von **12** nach Erwärmung auf RT beobachtet werden (Eintrag 3 und 4, Tabelle 3.3). Die besten Ergebnisse wurden unter Einsatz von Essigsäure als Protonenquelle und Zugabe von DMPU und Bu₄NI zur Erleichterung des Ringschlusses erhalten. Es wurden 1.5 Äq. Essigsäure bzgl. eingesetzten Glycinesters verwendet, um ebenfalls überschüssiges LHMDS zu protonieren. Unter diesen Bedingungen konnte das Azetidinderivat **11** zu 64 % isoliert werden.

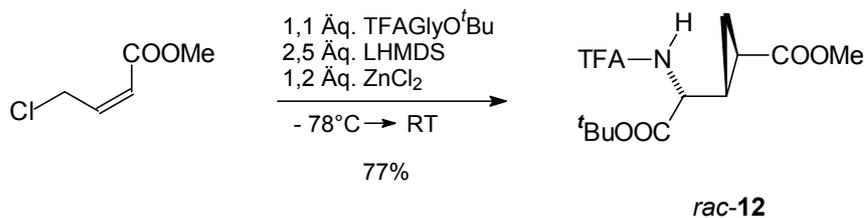
Tabelle 3.3: Optimierung der Synthese von **11**

Fortsetzung Tabelle 3.3:

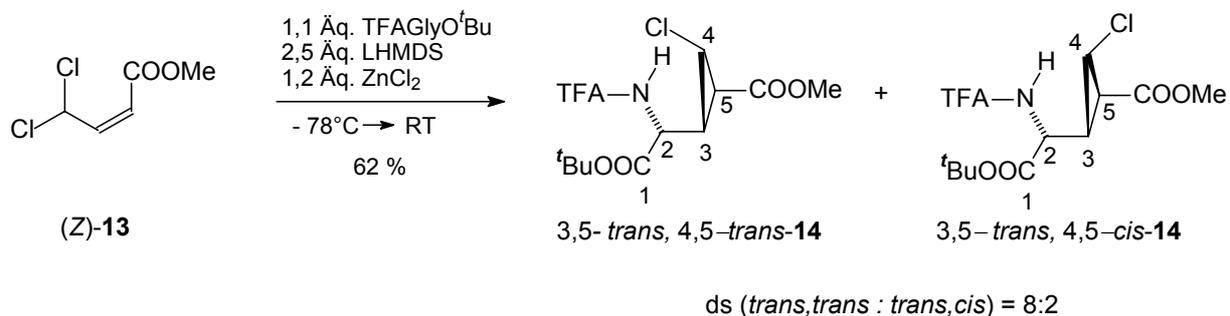
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Produktverhältnisse [%]		
		11	10	12
1	1.1 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C nach ^t BuOH-Zugabe Erwärmung auf RT	0	: 0 :	68 ^a
2	1.1 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C Zugabe von 2.5 Äq. AcOH, danach Zugabe von 2 Äq. KO ^t Bu, Erwärmung auf RT	0	: <5 :	>95 ^b
3	1.1 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C nach Zugabe von CF ₃ CH ₂ OH, Erwärmung auf RT	0	: 68 :	32 ^b
4	1.1 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C nach Zugabe von Di- <i>t</i> -butyl-Kresol, Erwärmung auf RT	0	: 83 :	17 ^c
5	1.1 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C nach Zugabe von 1.5 Äq. AcOH, Erwärmung auf RT Zusatz von DMPU und 10 mol % Bu ₄ Ni, 5d RT	61	: 12 :	2 ^a

^a isolierte Ausbeute ^b Produktverhältnisse aus Roh-NMR ^c Produktverhältnisse aus GC-Analyse

Auch die gezielte Darstellung des Dreiringes **12** war möglich. Dazu wurde (*Z*)-**9** mit 1.1 Äq. Zn-Enolat umgesetzt und auf RT erwärmt. Das entsprechende Cyclopropylderivat **12** wurde in guten Ausbeuten als diastereomerenreines Produkt erhalten (Schema 3.11).

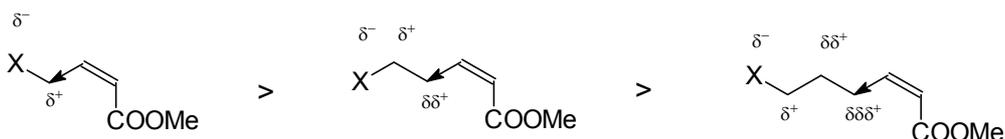
Schema 3.11: MIRC-Reaktion zu **12**

Eine Umsetzung des dichlorierten Akzeptors **13**, führt unter gleichen Bedingungen zu den entsprechenden Cyclopropylderivaten *trans,trans*-**14** und *trans,cis*-**14**, die sich in ihrer relativen Stellung des Chlor-Substituenten unterscheiden. Da sich die Kopplungskonstanten bei substituierten Cyclopropylverbindungen von *cis*-ständigen Protonen ($J = 8 - 10$ Hz) von *trans*-ständigen ($J = 4 - 6$ Hz) unterscheiden, konnte eine Zuordnung der Diastereomere anhand der Kopplungsmuster im ¹H-NMR erreicht werden.^[68]

Schema 3.12: MIRC-Reaktion von TFAglyO^tBu an (Z)-13

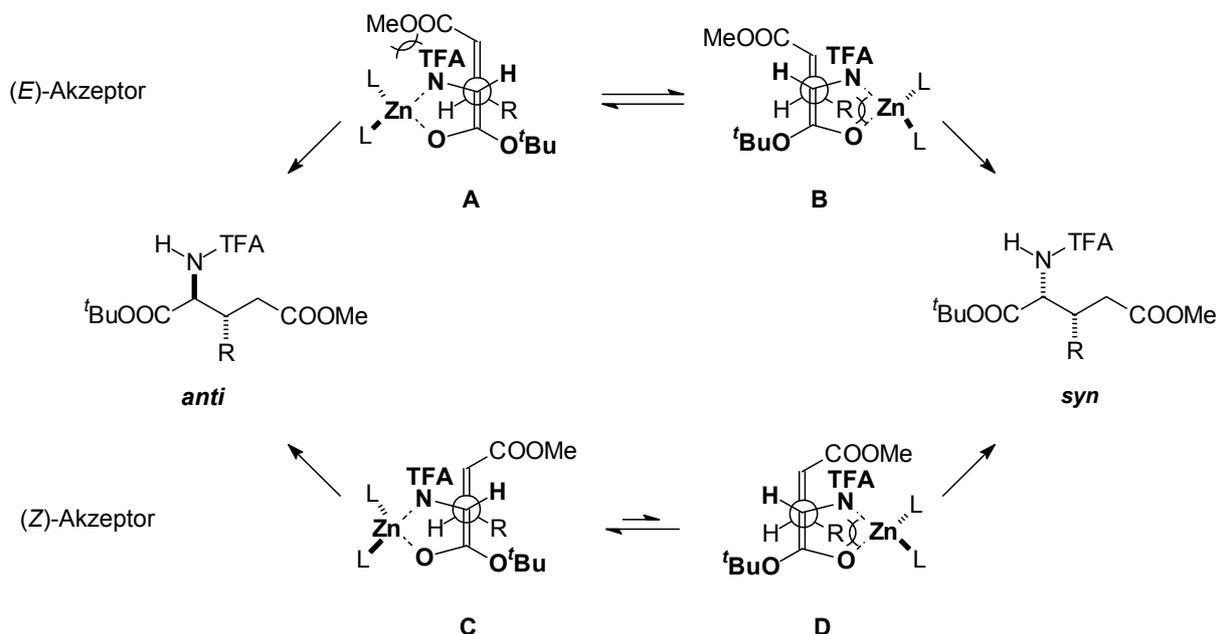
Bei den bisher durchgeführten Michael-Additionen fiel besonders die unterschiedliche Reaktivität der eingesetzten Akzeptoren auf. Während die Umsetzung von **9**, mit Chlor-Substituent in Allylstellung bereits bei -78°C nach wenigen Minuten vollständig war, waren bei dem Akzeptor **5c** mit Chlor-Substituent in ϵ -Position zwei Äquivalente des Zink-Enolates sowie Erwärmung des Ansatzes auf -60°C für den vollständigen Umsatz nötig. Dies ist vermutlich auf den elektronenziehenden Effekt des Substituenten zurückzuführen, der die Doppelbindung für den nukleophilen Angriff zusätzlich aktiviert. Je größer der Abstand des elektronenziehenden Substituenten zu der Doppelbindung ist, desto geringer kann sich dieser aktivierende Effekt auswirken (Abbildung 3.4).

Abbildung 3.4: Vergleich der Reaktivität verschiedener Michael-Akzeptoren



Ebenfalls bestätigt hat sich die allgemeine Tendenz, dass sowohl aus (*Z*)- als auch aus (*E*)-Akzeptoren bevorzugt das entsprechende *anti*-Diastereomer gebildet wird. Dies steht im Einklang mit einem offenen Übergangszustand der Michael-Addition, der durch sterische Wechselwirkungen kontrolliert wird (vgl. Schema 2.5). Dabei sind die Übergangszustände **A** bzw. **C**, die zu dem *anti*-Produkt führen, gegenüber **B** bzw. **D** begünstigt, da hier Wechselwirkungen zwischen der großen Koordinationssphäre des Zink-Ions und dem Rest R vermieden werden. Die geringere Selektivität der (*E*)-Akzeptoren ist auf mögliche Wechselwirkungen zwischen der TFA-Schutzgruppe und dem Methylester im Übergangszustand **A** zurückzuführen, die mit (*Z*)-Akzeptoren nicht auftreten können.

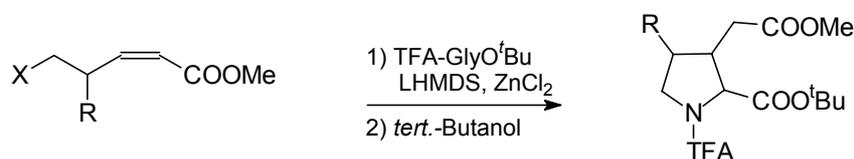
Schema 3.13: Sterisch kontrollierte Übergangszustände der Michael-Addition



3.1.4 Synthese substituierter Prolinglutaminsäurederivate

Die Reaktionssequenz Michael-Addition/*N*-Alkylierung sollte ebenfalls zur Synthese 4-substituierter Prolinglutaminsäurederivate nutzbar sein (Schema 3.14). Dazu werden Michael-Akzeptoren benötigt, die in Allylstellung weiter substituiert sind. Von Interesse war hierbei, ob der nukleophile Angriff des Zn-Enolates im Sinne eines substratkontrollierten Prozesses gesteuert werden kann.

Schema 3.14:

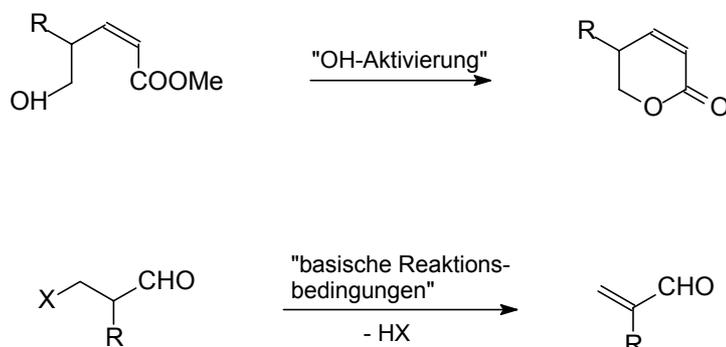


Eduktsynthese:

Der Synthesepfad für die Akzeptoren wurde durch folgende Überlegungen und Erfahrungen aus früheren Arbeiten bestimmt. Ausgehend von δ -Hydroxy-Akzeptoren sollte eine *O*-Aktivierung in Anwesenheit einer (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung problematisch sein, da so auch die Bildung des entsprechenden Lactons ermöglicht wird (Schema 3.15). Der nachträgliche Aufbau der Doppelbindung durch eine Horner-Emmons-Reaktion mit

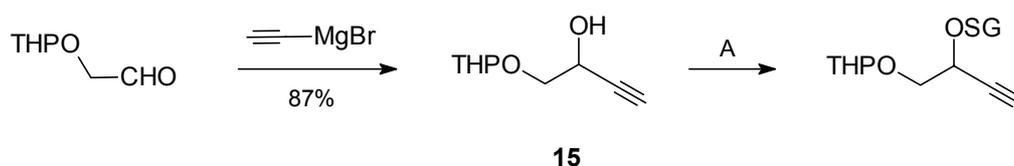
Aldehyden, die in β -Position eine Abgangsgruppe tragen, könnte ebenfalls problematisch sein, da unter den basischen Bedingungen der Reaktion eine Eliminierung ermöglicht wird.

Schema 3.15:



Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen wurde eine Syntheseroute entwickelt, die die Einführung der Doppelbindung durch Lindlar-Hydrierung der entsprechenden Dreifachbindung vorsieht. Ausgehend von THP-geschütztem α -Hydroxyacetaldehyd^[69] wurde in einer Grignard-Reaktion Alkohol **15** synthetisiert. Die Alkoholfunktion wurde anschließend mit sterisch unterschiedlich anspruchsvollen Schutzgruppen abgeschirmt. Es wurden die TBDPS-Schutzgruppe **16**, sowie die sterisch deutlich anspruchslosere Benzylschutzgruppe **17** gewählt, um den Größeneinfluss der Schutzgruppe auf die Michael-Addition genauer zu untersuchen (Schema 3.16).

Schema 3.16:

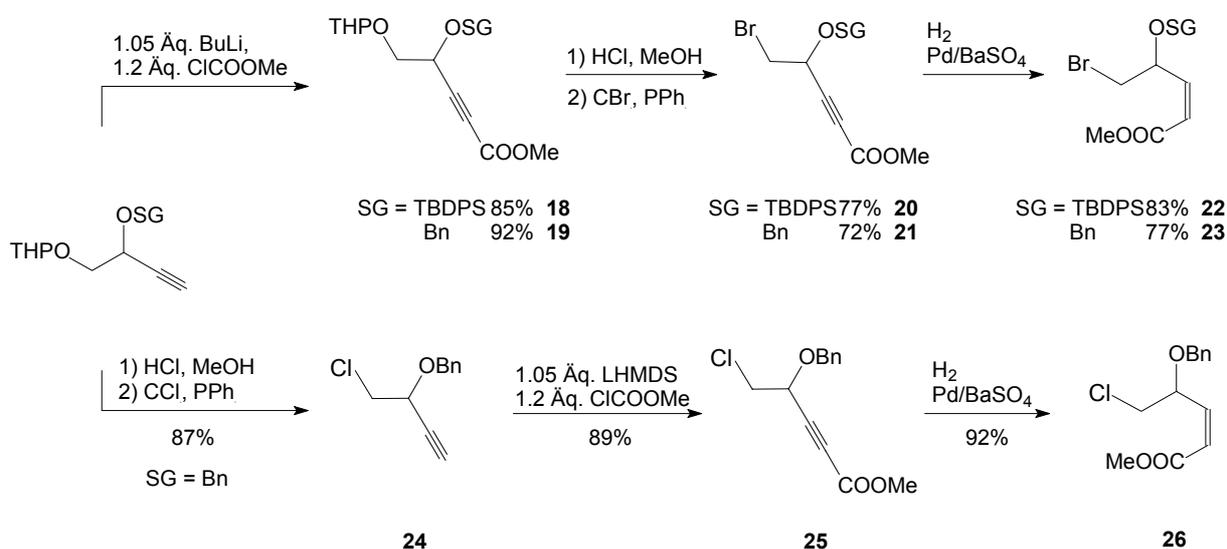


SG	Produkt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
TBDPS	16	1,1 Äq. TBDPSCI, 1,3 Äq. Imidazol, DMF 60 °C	91
Bn	17	1,2 Äq. BnBr, 1,05 Äq. NaH, DMF 0 °C → RT, 16h	88

Zur Synthese der Akzeptoren mit Brom als Abgangsgruppe, wurden die geschützten Alkohole durch Umsetzung mit BuLi und Chlorameisensäuremethylester in die entsprechenden α,β -acetylenische Methylester **18** und **19** überführt (Schema 3.17). Nach der

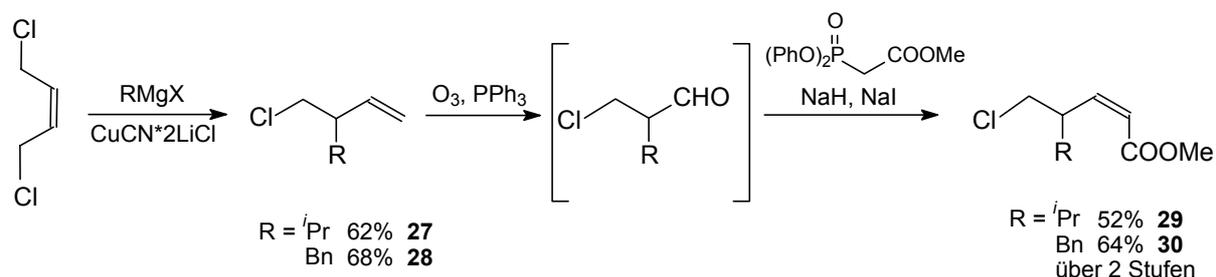
Abspaltung der THP-Schutzgruppe und anschließender Bromierung mit Hilfe des Appel-Reagenzes konnten die bromierten acetylenischen Ester erhalten werden. Diese wurden durch Lindlar-Hydrierung in die Akzeptoren **22** und **23** überführt. Zur Synthese des entsprechenden Chlor-Akzeptors **26** wurde zuerst der Chlor-Substituent eingeführt und anschließend der acetylenische Ester gebildet. Diese Umstellung war nötig, da bei dem Versuch die Alkoholfunktion des entsprechenden acetylenischen Esters zu chlorieren unter den Appel-Bedingungen (CCl_4 , PPh_3) keine Umsetzung stattfand und mit Triphenylphosphandichlorid/ NET_3 eine nucleophile Addition eines Chlorid-Ions an die elektrophile Dreifachbindung erfolgte.

Schema 3.17:

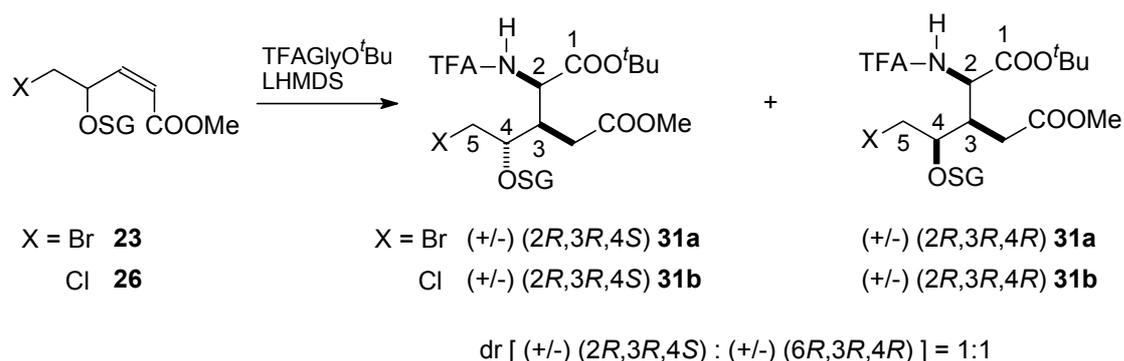


Neben diesen Akzeptoren mit γ -Oxysubstituenten wurden außerdem Akzeptoren mit Alkyl-Substituenten synthetisiert (Schema 3.18). Dabei wurden die Alkylsubstituenten durch S_{N}^2 -Reaktion von „Knochel-Cupraten“ an *cis*-1,4-Dichlor-buten eingeführt.^[70] Anschließende Ozonolyse der Doppelbindung und reduktive Aufarbeitung mit Triphenylphosphin ergab die entsprechenden Aldehyde, welche in einer (*Z*)-selektiven Variante der Horner-Emmons-Reaktion nach Ando^[71] in die Akzeptoren **29** und **30** überführt wurden. Aufgrund der mäßigen Abgangsgruppentendenz des Chlorid-Ions erfolgte unter den gewählten Bedingungen bei der HWE-Reaktion keine Eliminierung von Chlorwasserstoff.

Schema 3.18:



Zunächst wurde die Michael-Addition an den verschiedenen γ -Alkoxy-substituierten Akzeptoren untersucht. Dabei konnte mit dem Akzeptor **22** weder mit dem Zink-Enolat noch mit dem „einfachen“ Lithium-Enolat eine Reaktion beobachtet werden. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur konnte jeweils nur der *cis*-Akzeptor zurückisoliert werden. Offenbar schirmt die sterisch sehr anspruchsvolle Silylschutzgruppe die Doppelbindung vor dem nukleophilen Angriff des Glycin-Enolates ab. Mit der sterisch weniger anspruchsvollen Benzylschutzgruppe konnte dagegen erstmals eine Umsetzung beobachtet werden. Allerdings verlief auch hier die Reaktion mit dem Zn-Enolat sehr schleppend. Selbst bei Erwärmung des Ansatzes auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte kein vollständiger Umsatz beobachtet werden. Eine weitere Erwärmung war auf Grund der bei diesen Temperaturen einsetzenden Enolat-Alkylierung zu dem Cyclobutylderivat **33** (vgl. Schema 3.19) nicht möglich. Da jeweils nur *cis*-konfigurierter Akzeptor zurückisoliert wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Trägheit der Reaktion nicht auf eine ungünstige Lage des Gleichgewichtes zwischen Edukt- und Produktenolat zurückzuführen ist. Bei einer Gleichgewichtsreaktion sollte der Akzeptor in das thermodynamisch begünstigte *trans*-Derivat isomerisiert werden (vgl. Schema 3.41). Wurde die Reaktionslösung für mehrere Stunden bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ belassen, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen, ging die Ausbeute an **31** stark zurück (Tabelle 3.4, Eintrag 5). Mit dem Lithium-Glycinenolat, welches aufgrund des ionischeren Charakters nukleophiler ist, konnte sowohl mit dem Brom-Akzeptor **23** als auch mit dem Chlor-Akzeptor **26** ein vollständiger Umsatz bei tiefen Temperaturen beobachtet werden. Das Michael-Addukt wurde dabei mit dem Chlor-Akzeptor zu 83% isoliert.

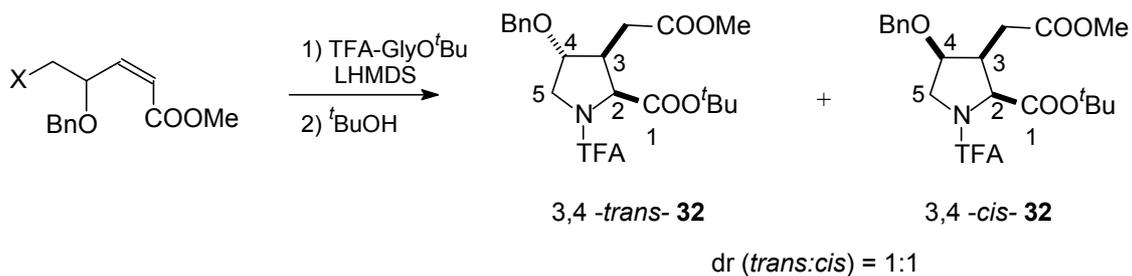
Tabelle 3.4: Michael-Addition von TFA GlyO^tBu an γ -substituierten Michael-Akzeptoren

	X	SG	Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]
1	Br	TBDPS	22	1.1 Äq. Zn-Enolat – 78 °C → RT, 12 h RT	--	-- (82)*
2	Br	TBDPS	22	1.1 Äq. Li-Enolat – 78 °C → RT	--	-- (54)*
4	Br	Bn	23	3 Äq. Zn-Enolat – 78 °C → – 40 °C, 6h bei – 35 °C	31a	53 (28)*
5	Br	Bn	23	3 Äq. Zn-Enolat – 78 °C → – 40 °C, 20h bei – 35 °C	31a	43 (17)*
6	Br	Bn	23	1.1 Äq. Li-Enolat – 78 °C, 40 min	31a	61
7	Cl	Bn	26	2 Äq. Li-Enolat – 78 °C, 30 min	31b	83

* Ausbeute des zurückgewonnenen Akzeptors

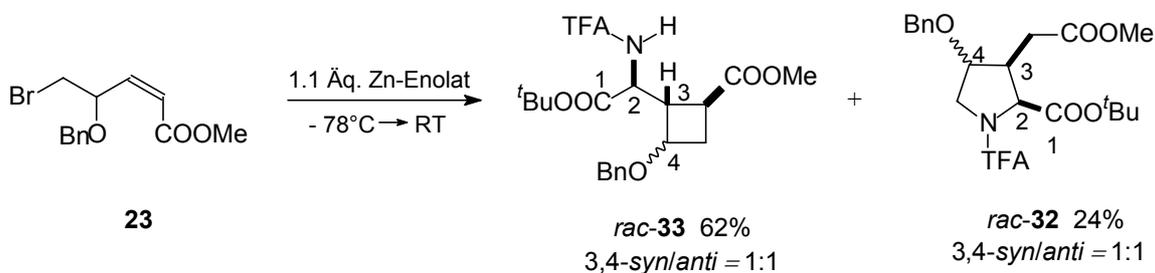
Nachdem das Michael-Addukt nun in guten Ausbeuten erhalten werden konnte, wurde die anschließende *N*-Alkylierung untersucht. Da die Abgangsgruppentendenz des Chlorids im Vergleich zu Bromid deutlich niedriger ist, wurde auch hier versucht, die Cyclisierung durch Additive zu begünstigen. So konnte beim einfachen Erwärmen des Ansatzes das Produkt **32** nur zu 41 % isoliert werden. Durch Zusatz von DMPU und Bu₄NI konnte die Ausbeute auf 71 % gesteigert werden.

Tabelle 3.5: Optimierung der Cyclisierungsreaktion



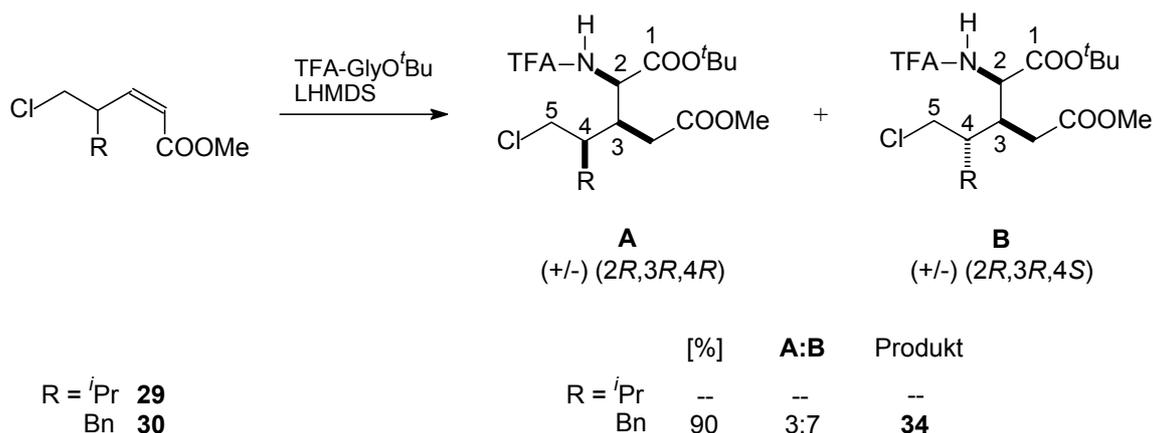
Eintrag	X	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
1	Br	23	1.1 Äq. Li-Enolat, – 78 °C Nach ^t BuOH-Zugabe auf RT	< 10
2	Br	23	3 Äq. Zn-Enolat, – 78 °C → – 35 °C Nach ^t BuOH-Zugabe auf RT	43
3	Cl	26	1.1 Äq. Li-Enolat, – 78 °C Nach ^t BuOH-Zugabe auf RT	41
4	Cl	26	1.1 Äq. Li-Enolat, – 78 °C Nach ^t BuOH-Zugabe auf RT Zugabe von DMPU	71

Akzeptor **23** wurde ebenfalls ohne Zugabe von *tert*-Butanol umgesetzt. Es bildete sich, wie erwartet, das Produkt der Enolat-Alkylierung **33** sowie **32**. Die Reaktion verlief äußerst träge. Selbst mit einem Überschuß an Zn-Enolat und 24-stündigem Rühren bei RT wurden noch 19% des Michael-Akzeptors zurückisoliert. Schema 3.19 zeigt die Ausbeuten an **33** und **32** bezogen auf zurückgewonnenes **23**.

Schema 3.19: Umsetzung von **23** mit TFA GlyO^tBu ohne Zusatz von *tert*-Butanol

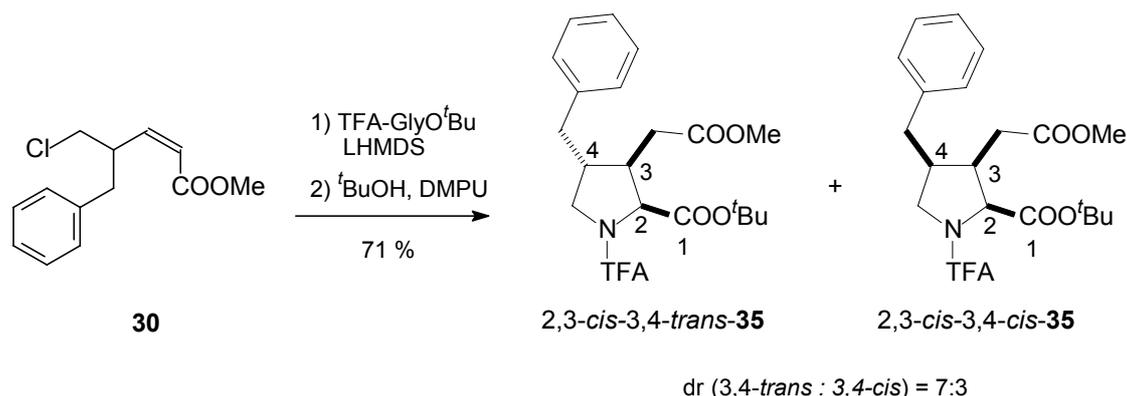
Bei den Akzeptoren **29** und **30** mit Alkyl-Substituenten ergab sich bei der Michael-Addition ein ähnliches Bild wie mit den γ -Oxysubstituierten Akzeptoren. So konnte mit dem sterisch anspruchsvollen *iso*-Propylrest sowohl mit dem Zink- als auch mit dem Lithium-Enolat nach Erwärmen des Reaktionsansatzes keine Michael-Addition beobachtet werden. Die Umsetzung von **30** mit 1.5 Äq. des Lithium-Enolates lieferte dagegen das Michael-Addukt **34** zu 90 % (Schema 3.20).

Schema 3.20: Michael-Addition von TFA-GlyO^tBu an die Akzeptoren **29** und **30**



Die Umsetzung von **30** in der Michael-Addition/*N*-Alkylierungssequenz lieferte die entsprechenden Cyclisierungsprodukte **35** ebenfalls in guten Ausbeuten. (Schema 3.21).

Schema 3.21: sequenzielle Michael-Addition/*N*-Alkylierung



Die Zuordnung der relativen Stellungen der Substituenten am Pyrrolidinring bei den Produkten **32** und **35** erfolgte durch Auswertung der Kopplungskonstanten im ¹H-NMR-Spektrum und durch NOESY-Spektroskopie. Es zeigte sich, dass sich die jeweiligen Diastereomere in der relativen Stellung am C-4-Kohlenstoffatom unterscheiden. Die Produktverteilung zeigt, dass lediglich eine geringe Differenzierung beim Angriff des Glycinerenolates durch die beiden Substituenten am γ -Kohlenstoffatom im Michael-

Akzeptor erfolgt. Dies ist wahrscheinlich auf den ähnlichen sterischen Anspruch der beiden Substituenten zurückzuführen (CH_2Cl vs. OBn bzw. CH_2Cl vs. Bn). Da aber ein größerer Substituent die Michael-Addition bei tiefen Temperaturen unterbindet, ist eine Substratkontrolle mit diesen Akzeptoren nur bedingt möglich.

Zur genaueren Untersuchung der substratkontrollierten Michael-Addition wurden eine Reihe literaturbekannter, γ -substituierte α,β -ungesättigte Ester ohne Abgangsgruppen in der Michael-Addition eingesetzt, um ein Erwärmen des Reaktionsansatzes ohne unerwünschte Cyclisierungsreaktionen zu ermöglichen. (Tabelle 3.6). Wie zu erwarten, wurde mit dem Akzeptor $(4S),(Z)$ -**38** die höchste Diastereoselektivität erreicht ($\text{dr}(\text{C-3},\text{C-4})$: 95:5), da bei diesem Akzeptor die größte sterische Differenzierung zwischen den Substituenten am γ -Kohlenstoffatom erreicht wird (Me vs. OTBDMS). Bei dem von der Mandelsäure abgeleiteten Akzeptor **37**, fand dagegen keine Differenzierung statt. Überraschenderweise wurde mit $(4S),(Z)$ -**38** bevorzugt $(2S,3S,4S)$ -**41** gebildet, was im Widerspruch zu dem Felkin-Anh-Modell steht (vgl. 2.1.3). Nach dem Felkin-Anh-Modell sollte sich bevorzugt $(2R,3R,4S)$ -**41** bilden.^[72] Um diesen Effekt genauer zu untersuchen, wurde auch der *trans*-Akzeptor $(4S),(E)$ -**38** in der Michael-Addition eingesetzt. Hierbei bildete sich das mit dem Felkin-Anh-Modell übereinstimmende Produkt $(2R,3R,4S)$ -**41**. Die Konfiguration der Doppelbindung im eingesetzten Akzeptor hat demzufolge einen entscheidenden Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der substratkontrollierten Michael-Addition.

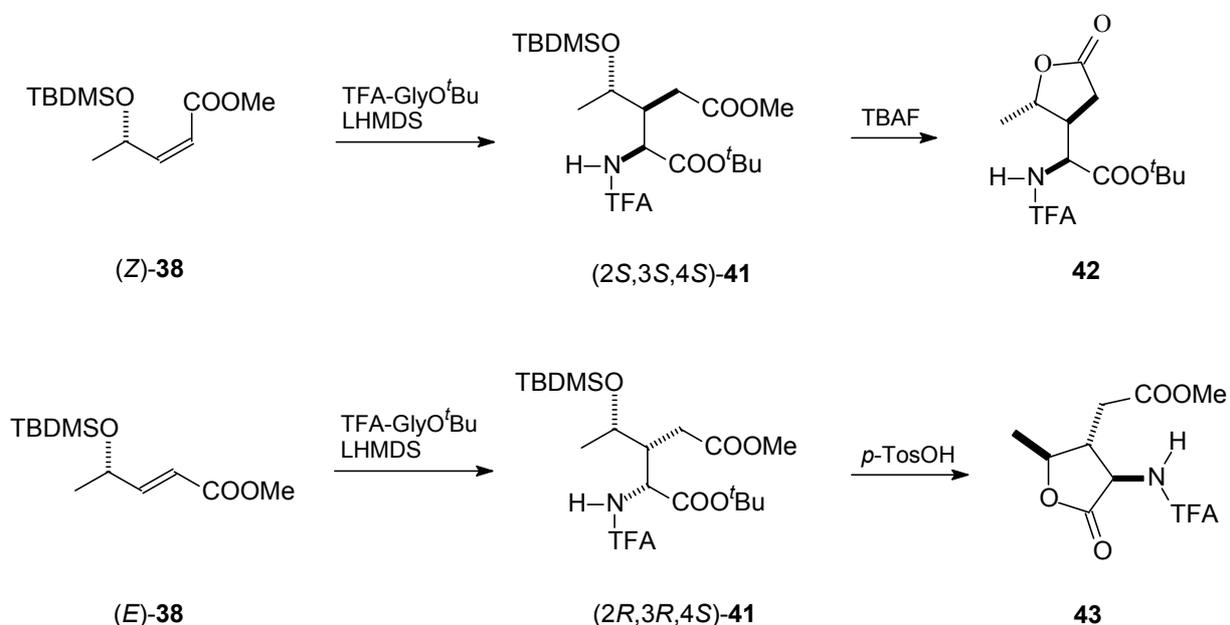
Tabelle 3.6: Michael-Addition von TFAglyO^tBu an verschiedene γ -substituierte Michael-Akzeptoren

Eintrag	Akzeptor	R	SG	Ausbeute [%]	dr (C-3,C-4)	dr (C-2,C-3)	ee [%]	Produkt
1	$(4S),(Z)$ - 36			95	7:3	>95:5	98	$(2S,3S,4R)$ - 39
2	<i>rac</i> -(Z)- 37	Ph	Me	92	1:1	>95:5	--	40
3	$(4S),(Z)$ - 38	Me	TBDMS	92	95:5	>95:5	99	$(2S,3S,4S)$ - 41
4	$(4S),(E)$ - 38	Me	TBDMS	86	8:92	9:1	99	$(2R,3R,4S)$ - 41

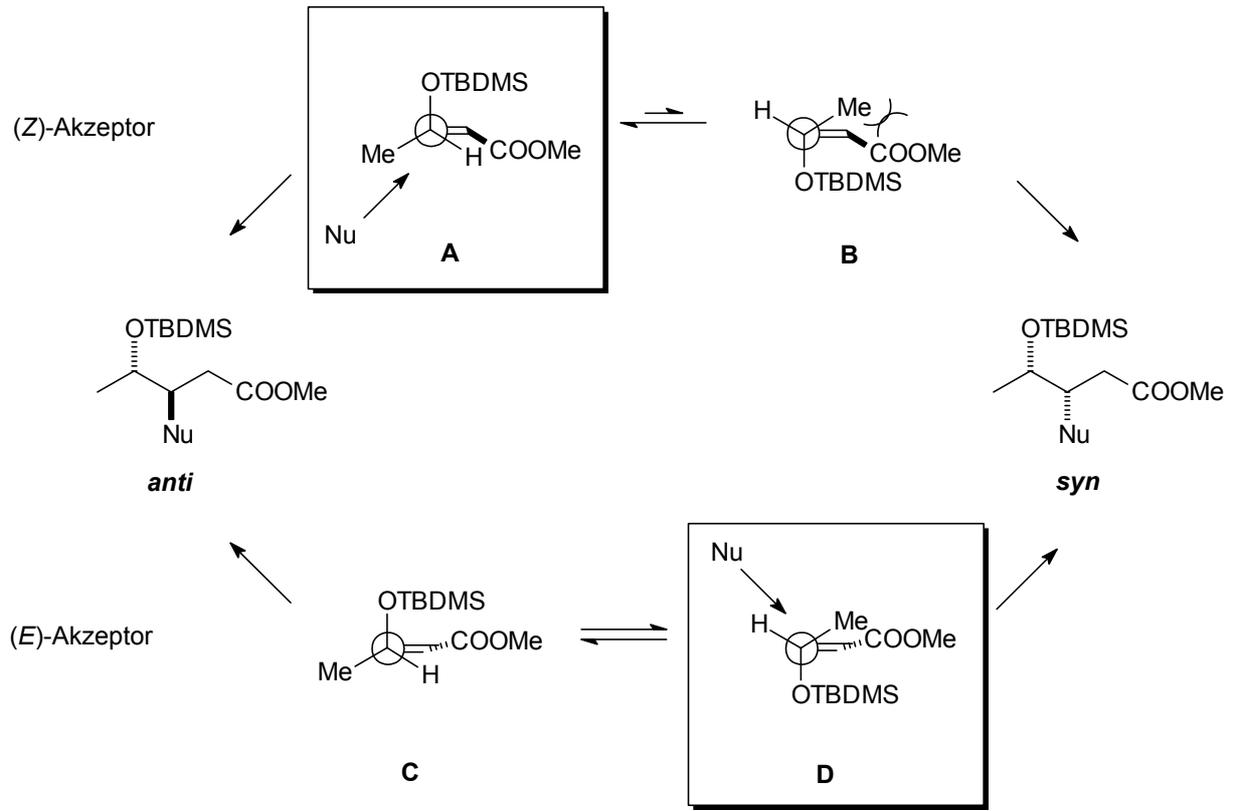
Die Bestimmung der relativen Anordnung der Substituenten erfolgte mit dem aus (*Z*)- und (*E*)-**38** erhaltenen Michael-Addukt **41** (Schema 3.22). Während (*2S,3S,4S*)-**41** bei der Abspaltung der Silylschutzgruppe mit TBAF direkt zu dem Lacton **42** reagierte, konnte mit (*2R,3R,4S*)-**41** nach der Umsetzung mit TBAF kein Produkt isoliert werden. Vermutlich erfolgte hier aufgrund des basischen Charakters des Fluorid-Ions eine Abspaltung der TFA-Schutzgruppe. Es wurde daher mit katalytischen Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure die Silylschutzgruppe entfernt. Unter diesen sauren Bedingungen bildete sich das Lacton **43** unter Spaltung des *tert*-Butylesters. Mit den so erhaltenen Lactonen konnte mittels NOESY-Spektroskopie die relative Anordnung der Lactone geklärt werden.

Ein möglicher Grund für den unterschiedlichen stereochemischen Verlauf beim Einsatz von (*E*)- bzw. (*Z*)-konfigurierten Akzeptoren könnte in unterschiedlichen Vorzugskonformation der Akzeptoren liegen. Wie schon von M. Pohlmann diskutiert, kann es bei (*Z*)-Akzeptoren zu erheblicher 1,3 Allylspannung kommen. Dies führt zu einer Begünstigung des Übergangszustandes **A** gegenüber **B** (Schema 3.23). Bei dem entsprechenden (*E*)-Akzeptor sollte die 1,3 Allylspannung dagegen nur einen geringen Einfluss auf die Konformation des Moleküls haben, wodurch der Angriff des Nucleophils bevorzugt aus der, nach dem Felkin-Anh-Modell vorhergesagten Konformation **D** erfolgt.

Schema 3.22: Überführung der Michael-Addukte (*2S,3S,4S*)-**41** und (*2R,3R,4S*)-**41** in die entsprechenden Lactone



Schema 3.23: Einfluss der Doppelbindungsgeometrie auf den stereochemischen Verlauf der Michael-Addition

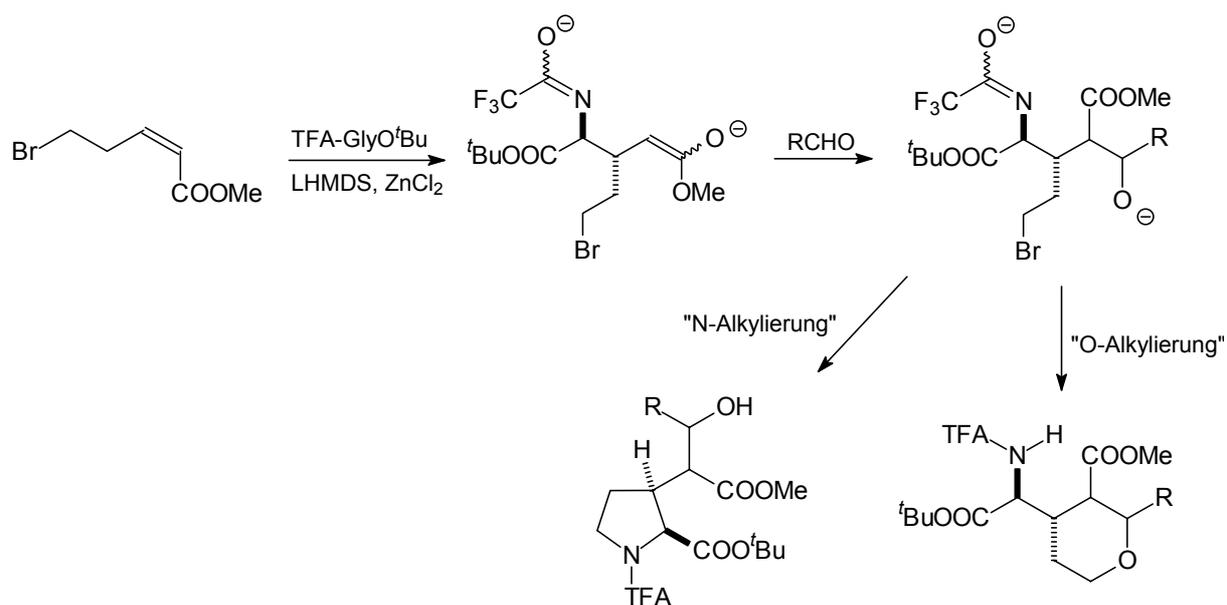


3.2 *In situ* Modifikationen von *Glutaminsäurederivaten*

3.2.1 Sequenzielle Michael-Addition/Aldol-Addition/N-Alkylierung

Eine interessante Synthesesequenz stellt die Tandem Michael-Reaktion/Aldol-Addition dar. Daher wurde untersucht, ob sich die *in situ* Umsetzung des „Michael-Enolates“ zur Herstellung von modifizierten Prolinglutaminsäurederivaten nutzen lässt. Deshalb wurde das „Michael-Enolat“ gezielt in einer Aldol-Additionsreaktion umgesetzt. Das unmittelbare Aldol-Additionsprodukt könnte anschließend entweder durch *N*-Alkylierung zu dem Prolinderivat oder durch *O*-Alkylierung zu einem Pyranderivat abreagieren.

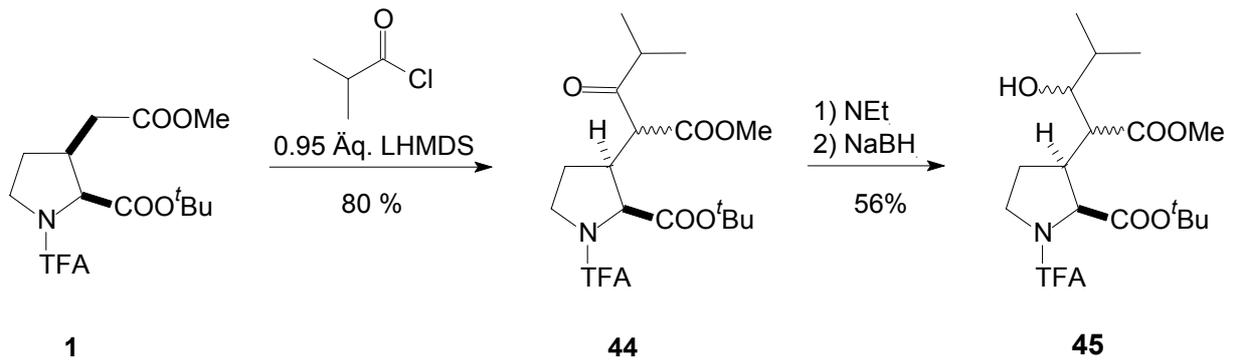
Schema 3.24:



Synthese von Referenzsubstanzen:

Durch die Kombination von Michael-Reaktion und Aldol-Addition werden in einem Schritt vier Stereozentren d.h. bis zu acht theoretisch mögliche Diastereomere aufgebaut. Um eine genauere Untersuchung über das Verhältnis der entstehenden Diastereomere durchführen zu können, sollten Referenzsubstanzen für eine GC-Analyse synthetisiert werden. Die relative *cis*-Stellung der beiden Substituenten des Pyrrolidinringsystems wird durch die Michael-Addition bestimmt und sollte durch die nachfolgende Aldol-Addition nicht verändert werden. Es wurde daher folgende Route verfolgt, um die so noch möglichen vier Diastereomere zu erhalten (Schema 3.25). Die Umsetzung des *cis*-Prolinglutaminsäureesters **1** mit Isobuttersäurechlorid und einem leichten Unterschuss an LHMDS lieferte ausschließlich das Produkt einer Deprotonierung in α -Position zu dem Methylester, den β -Ketoester **44**. Die Deprotonierung der α -Position des Prolinrings fand aufgrund der höheren sterischen Hinderung des tertiären Zentrums mit LHMDS als Base nicht statt. Dadurch blieb die relative *cis*-Stellung der beiden Substituenten des Pyrrolidinrings erhalten. Da mit der Bildung des β -Ketoesters ein C-H acides und damit „labiles“ stereogenes Zentrum gebildet wurde, konnte durch Umsetzung mit Triethylamin beide Diastereomere des β -Ketoesters erhalten werden. Durch anschließende Reduktion der Keto-Funktion mit Natriumborhydrid bei tiefen Temperaturen wurden somit alle vier relevanten Referenzsubstanzen **45** auf einmal synthetisiert. Die tiefe Reaktionstemperatur wurde gewählt, um eine reduktive Entfernung der TFA-Schutzgruppe zu vermeiden.

Schema 3.25: Synthese von Referenzsubstanzen



Die Reaktionssequenz wurde als erstes mit Isobutyraldehyd untersucht, da die entsprechenden Produkte sich für eine GC-Analyse eignen sollten. Nach beendeter Michael-Addition wurden zwei Äquivalente Aldehyd zugegeben. Wurde die Reaktion nach 2.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgebrochen, so konnte allerdings kein Produkt einer Aldol-Addition gefunden werden. Es wurde ausschließlich das unmittelbare Michael-Addukt **4** isoliert. Anscheinend liegt das entstandene Michael-Enolat ebenfalls als Zink-Enolat vor, welches eine gegenüber einem Lithium-Enolat geringere Reaktivität besitzt. Daher wurde nach der Aldehydzugabe auf RT erwärmt. Auf diese Weise wurde eine Umsetzung beobachtet und die Verbindungen (+/-) (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**45** und (+/-) (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-**45** wurden als Produkte der Tandemreaktion aus Michael-Addition/Aldol-Addition/*N*-Alkylierung isoliert. Durch Vergleich des GC-Spektrums des Rohproduktes mit den zuvor synthetisierten Referenzsubstanzen konnte gezeigt werden, dass die beiden isolierten Produkte die einzigen entstandenen Diastereomeren sind. Die Produkte einer abschließenden *O*-Alkylierung (vgl. Schema 3.24) wurden dagegen nicht gefunden.

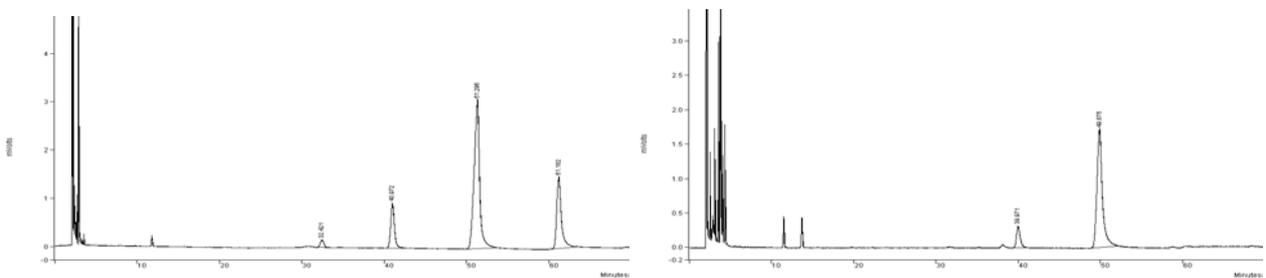
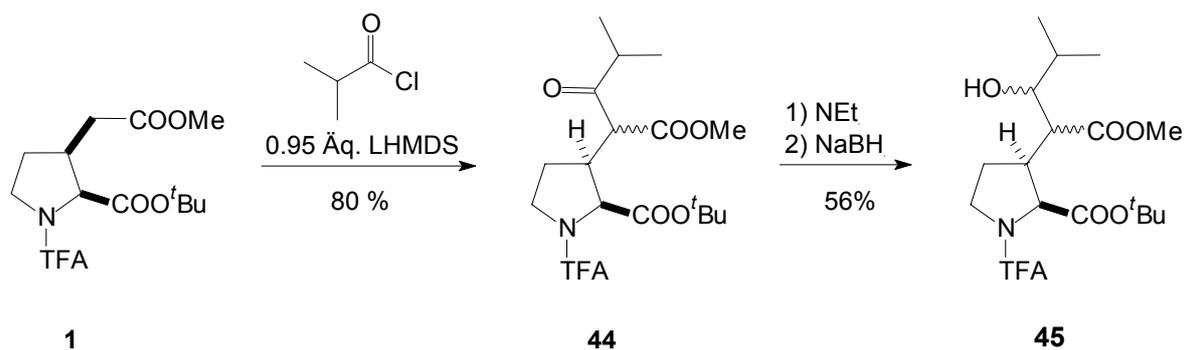
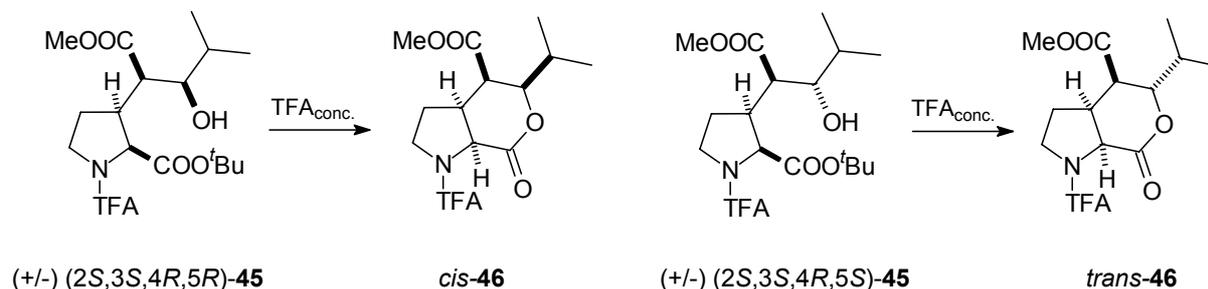


Abbildung 3.5: Vergleich des GC-Spektrums der Referenzsubstanzen (links) mit dem Rohspektrum nach der Reaktionssequenz (rechts) (Phase: Chirasil-Val)

Schema 3.26: sequenzielle Michael-Addition/Aldol-Addition/*N*-Alkylierung

Zur Strukturaufklärung der entstandenen Diastereomere wurden die Produkte durch Spaltung der *tert*-Butylester in die entsprechende Lactone *cis*-**46** bzw. *trans*-**46** überführt (Schema 3.27). Die *tert*-Butylester erwiesen sich dabei als äußerst robust. Erst die Umsetzung in konzentrierter Trifluoressigsäure führte zu der Bildung der gewünschten Lactone. Eine säurekatalysierte Dehydratisierung unter Ausbildung der entsprechenden α,β -ungesättigten Ester trat unter diesen Bedingungen überraschenderweise nicht ein.

Schema 3.27: Überführung der erhaltenen Produkte in die entsprechenden Lactone

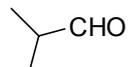
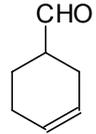
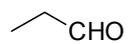
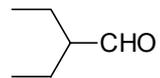
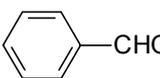
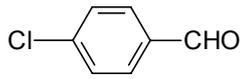


Bei dem Hauptdiastereomer *cis*-**46** konnte im NOESY-Spektrum eine Korrelation zwischen 2-H und 7-H nachgewiesen werden, während bei dem Nebendiastereomer *trans*-**46** eine Wechselwirkung zwischen 2-H und dem *iso*-Propylrest stattfand. Alle weiteren Korrelationen der beiden Moleküle waren identisch. Die beiden erhaltenen Diastereomere unterscheiden sich demnach nur in der relativen Position des Substituenten an C-7 (Abbildung 3.6). Die Struktur des Hauptdiastereomeres (+/-) (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-**45** konnte ferner durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 3.7).

a) NOE-Effekte des Hauptdiastereomeren *cis*-**50**b) NOE-Effekte des Nebendiastereomeren *trans*-**50**Abbildung 3.6: NOE-Effekte von *cis*-**46** und *trans*-**46**

Zur Überprüfung der allgemeinen Anwendbarkeit dieser Reaktion wurde eine Reihe von Aldehyden in die Reaktionssequenz eingesetzt. Es wurden sowohl aliphatische als auch aromatische Aldehyde verwendet. Tabelle 3.7 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 3.7:

Eintrag	Aldehyd	Ausbeute [%]	dr		Produkt
			(C-3,C-4)	(C-4,C-5)	
1		94	>98:2 ^a	89:11 ^a	45
2		83	>98:2 ^a	95:5 ^a	47
3		81	>98:2 ^a	92:8 ^a	48
4		47	>98:2 ^a	87:13 ^a	49
5		78	>98:2 ^a	86:14 ^a	50
6		87	6:4 ^b	6:4 ^b	51
7		89	6:4 ^b	6:4 ^b	52
8		69	6:4 ^b	6:4 ^b	53

^a GC-Analyse ^b Roh-NMR

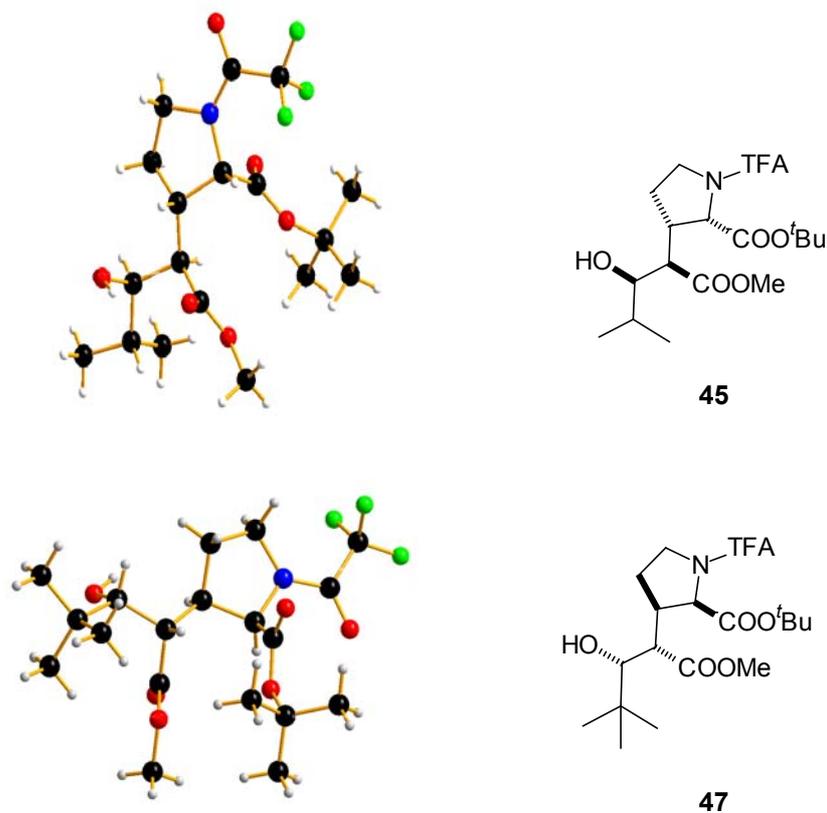
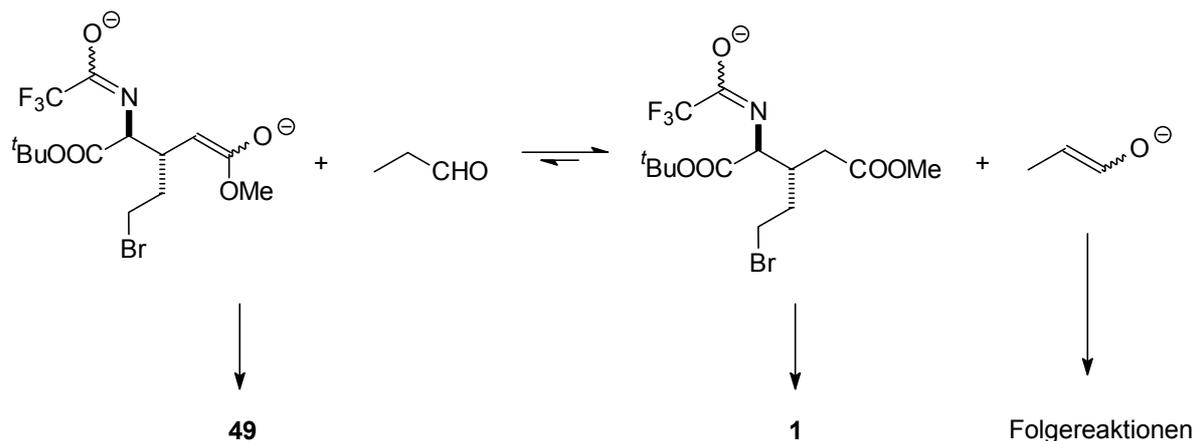


Abbildung 3.7: Röntgenstruktur von (+/-) (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**45** und (+/-) (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-**47**

Wie aus Tabelle 3.7 ersichtlich, konnte die Reaktionssequenz mit einer Reihe unterschiedlicher Aldehyde durchgeführt werden, wobei sich allgemeine Tendenzen erkennen ließen. Am besten geeignet bezüglich Ausbeute als auch Diastereoselektivität waren verzweigte, aliphatische Aldehyde (Eintrag 1–5). Mit diesen Aldehyden konnte jeweils nur zwei der theoretisch acht möglichen Diastereomere isoliert werden. Dabei schien das Verhältnis der erhaltenen Diastereomere nicht sonderlich von dem sterischen Anspruch des Aldehydes abzuhängen. Sowohl mit Propionaldehyd, als auch mit dem sterisch anspruchsvollen Pivaldehyd konnten annähernd gleiche Produktverhältnisse beobachtet werden (ca. 9:1, Eintrag 2 und 4). Aromatische Aldehyde ergaben ebenfalls hohe Ausbeuten, allerdings konnten hier jeweils vier Diastereomere isoliert werden. Da diese vier Diastereomere alle eine *cis*-Anordnung am Pyrrolidinring aufzeigen, scheint die Selektivität der Aldol-Addition mit aromatischen Aldehyden in diesem Fall weniger ausgeprägt zu sein. Die geringe Ausbeute im Falle des Propionaldehydes ist auf die Bildung des *cis*-Prolinglutaminsäurederivates **1** als Nebenprodukt zurückzuführen. Dies lässt sich durch einen

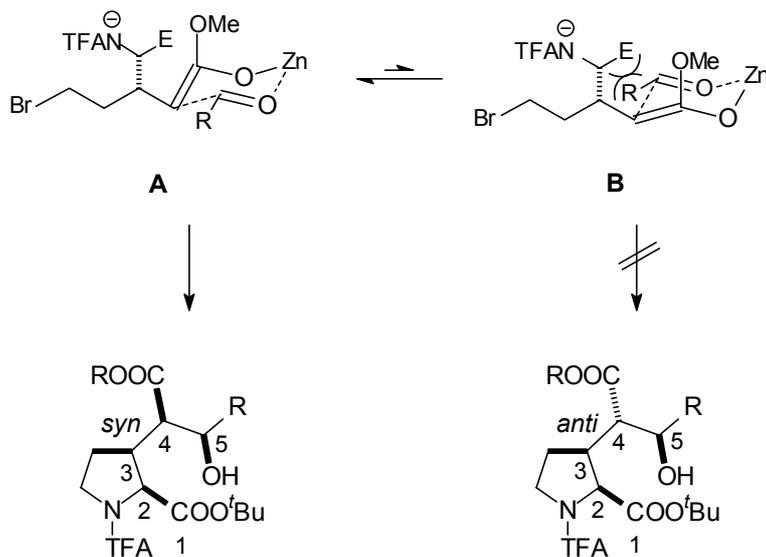
Protonentransfer zwischen dem C-H-aziden Aldehyd und dem „Michael-Enolat“ erklären. Das protonierte Zwischenprodukt **4** cyclisiert anschließend zu **1** (Schema 3.28). Diese Nebenreaktion ist bei den verzweigten Aldehyden offenbar weniger ausgeprägt. Hier konnte **1** jeweils nur in Spuren im Roh-NMR nachgewiesen werden. Bei aromatischen Aldehyden, die kein azides α -Proton besitzen, konnte die Bildung von **1**, gar nicht erst stattfinden.

Schema 3.28: Protonenaustauschprozesse zwischen Propionaldehyd und dem „Michael-Enolat“



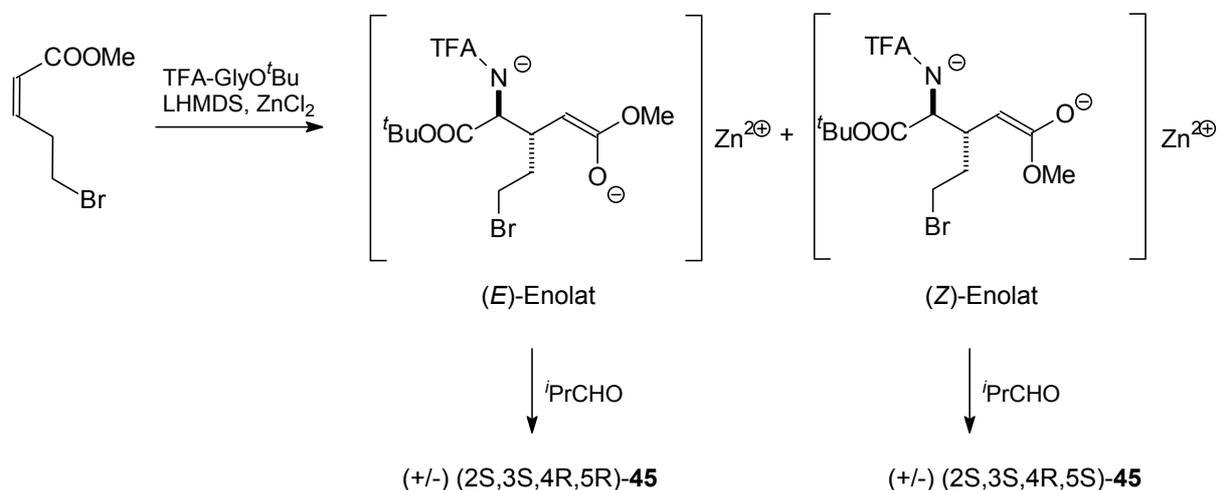
Die relative Stellung der Substituenten an C-3 und C-4 ist in den jeweils gebildeten Diastereomeren *syn*. Offenbar ist bei der Aldol-Addition die Ausbildung des Übergangszustandes **A** gegenüber **B** bevorzugt. (Schema 3.29). Dies lässt sich durch sterische Wechselwirkungen erklären, die im Falle von **B** zwischen dem Aldehyd und dem zuvor durch die Michael-Addition eingeführten Glycinrest auftreten könnten.

Schema 3.29: mögliche Übergangszustände der Aldol-Addition



Die Bildung von jeweils zwei Diastereomeren die sich in der relativen Stellung der beiden Substituenten an C-4 und C-5 unterscheiden, lässt auf das Vorliegen einer nicht einheitlichen Enolat-Geometrie nach dem Michael-Additionsschritt schließen. Nach Zimmermann und Traxler hat die Enolat-Geometrie einen entscheidenden Einfluss auf die relative Stellung dieser beiden, durch die Aldol-Addition gebildeten stereogenen Zentren.^[73] Die relative *syn*-Anordnung des Methylesters und der Alkoholfunktion der Hauptdiastereomeren lässt darauf schließen, dass das Michael-Enolat bevorzugt in der thermodynamisch bevorzugten (*E*)-Konfiguration vorliegt. Die Nebendiastereomere, mit einer relativen *anti*-Anordnung, sollten dagegen aus dem (*Z*)-konfigurierten Michael-Enolat entstehen (Schema 3.30). Unglücklicherweise konnte in diesem Fall das Michael-Enolat nicht als Silylketenacetal isoliert werden, um das (*E*)/(*Z*)-Verhältnis genauer zu untersuchen. Sowohl mit TBDMSCl als auch mit TMSCl konnte unter verschiedenen Bedingungen kein Silylketenacetal erhalten werden. Es wurde stets nur die „einfachen“ Cyclisierungsprodukte **1** und **2** erhalten. Das Vorliegen einer nicht einheitlichen Enolatgeometrie nach dem Michael-Additionsschritt konnte allerdings bei der Michael-Addition von TFA-GlyO^tBu an Akzeptor **67** gezeigt werden (vgl. Abschnitt 3.3). Hier konnte durch NOESY-Spektroskopie die (*E*)-Konfiguration des Hauptisomeren nachgewiesen werden.

Schema 3.30: Einfluss der „Michael-Enolat-Geometrie“ auf die Produktbildung

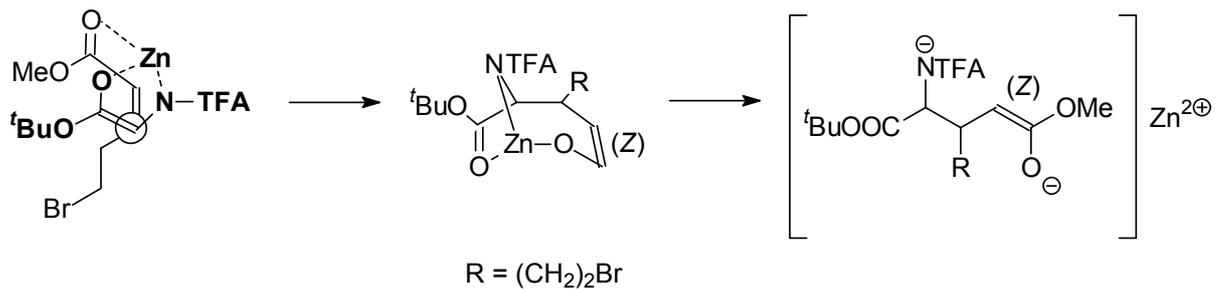


Das offensichtlich überwiegende Vorliegen des (*E*)-„Michael-Enolates“ ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Michael-Addition von chelatisierten Glycinestern einen offenen Übergangszustand durchläuft (vgl. Schema 3.13). Im Gegensatz dazu steht das von Heathcock *et al.* entwickelte Modell für die konjugate Addition. Hierin würde das Metall-Kation in einem achtgliedrigen Übergangszustand vom chelatisierten Glycinesternbolat auf das

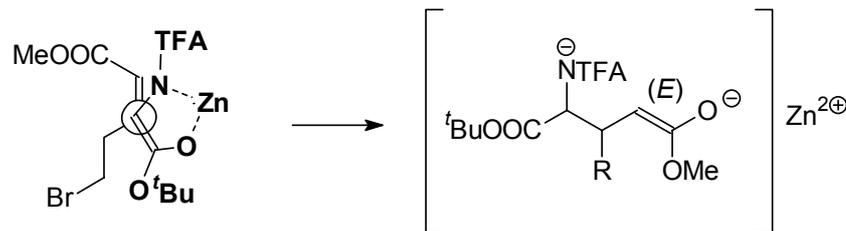
„Michael-Enolat“ übertragen. Die Ausbildung eines achtgliedrigen Cyclus bedingt allerdings die Bildung eines (*Z*)-konfigurierten „Michael-Enolates“, da eine (*E*)-Konfiguration zu erheblichen Ringspannungen führen würde (Schema 3.31). Bei einem offenen Übergangszustand sollte sich hingegen bevorzugt das thermodynamisch begünstigte (*E*)-Enolat bilden.

Schema 3.31:

a) achtgliedriger Übergangszustand nach Heathcock



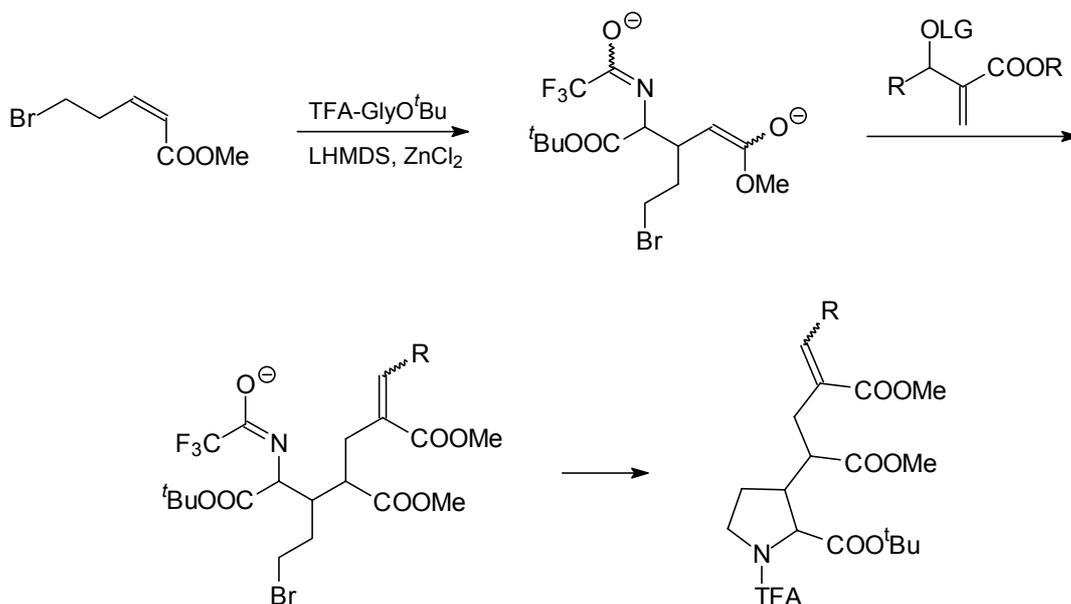
b) offener Übergangszustand



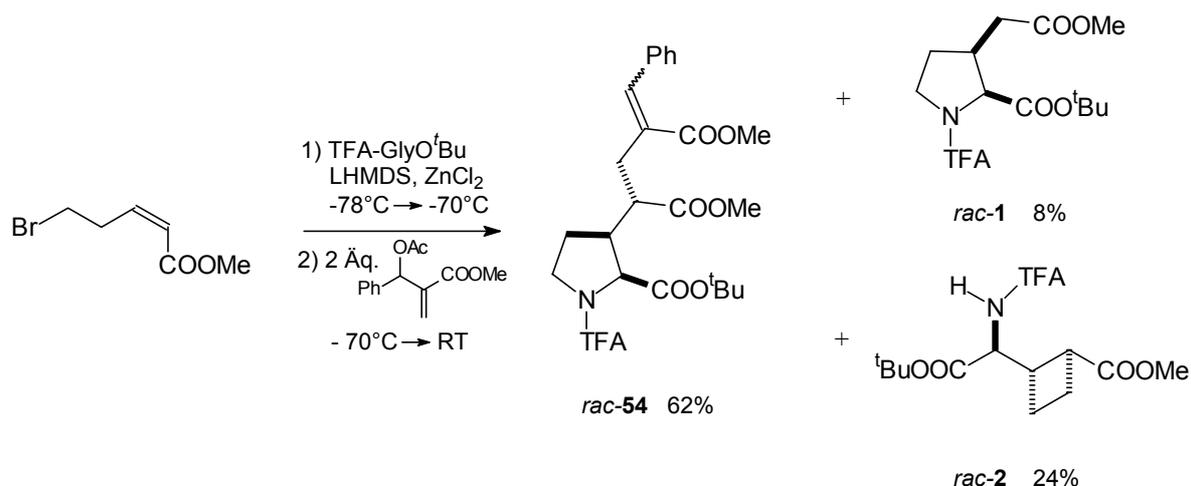
3.2.2 Sequenzielle Michael-Addition/ S_N' /N-Alkylierung

Eine weitere *in situ* Modifikationsmöglichkeit von Prolinglutaminsäure stellt die Umsetzung des Michael-Enolates mit acetylierten Baylis-Hillman-Produkten dar. Auch hier sollte sich nach der Abfangreaktion des „Michael-Enolates“ eine *N*-Alkylierung anschließen, die zu modifizierten Prolinglutaminsäurederivaten führen würde (Schema 3.32).

Schema 3.32:



In ersten Versuchen dieser Abfangreaktion wurden nach beendeter Michael-Addition zwei Äquivalente des von Benzaldehyd abgeleiteten, acetylierten Baylis-Hillman Addukt zu der Reaktionslösung gegeben und anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Unter diesen Bedingungen konnte das gewünschte Produkt **54** in mäßig guten Ausbeuten isoliert werden (Schema 3.33). Auffällig war der relative hohe Anteil des Cyclobutylderivates **2**. Offensichtlich reagierte das „Michael-Enolat“ erst in einem Temperaturbereich mit dem Baylis-Hillman Produkt, in dem bereits eine intramolekulare Enolat-Alkylierung einsetzt.

Schema 3.33: sequentielle Michael-Addition/ S_N^2 / N -Alkylierung

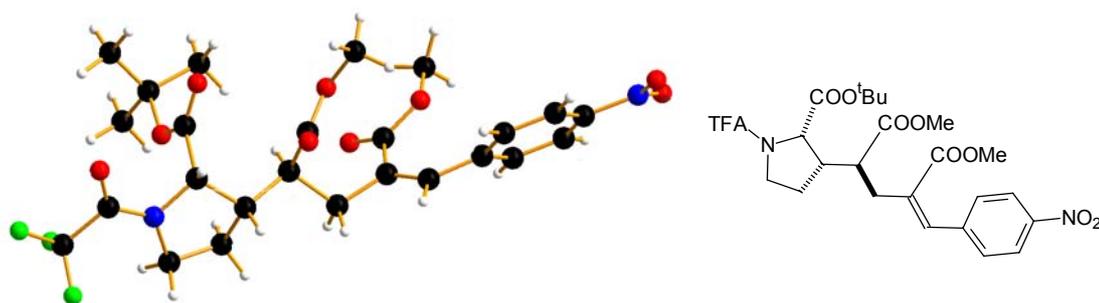
Um die unerwünschte Bildung von **2** zu minimieren wurde der Reaktionsverlauf mittels HPLC genauer untersucht. So wurden nach der Zugabe des Baylis-Hillman Addukts während des Erwärms der Reaktion in zehn Grad Schritten Proben entnommen, um den Einzelreaktionen ihren benötigten Temperaturbereich zuzuordnen. Tatsächlich war nur ein

geringer Temperaturunterschied zwischen den beiden Reaktionen festzustellen. Die Abfangreaktion mit den Baylis-Hillman Produkten setzte ab ca. $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein, während die intramolekulare Enolat-Alkylierung bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ einsetzte. Beim einfachen Erwärmen des Reaktionsgemisches wurde also anscheinend zu schnell ein Temperaturbereich erreicht, in dem beide Reaktionen konkurrierend miteinander ablaufen konnten. Da die gewünschte Abfangreaktion bei tieferen Temperaturen einsetzte, wurde die Reaktion nach der Zugabe der Baylis-Hillman Produkte mittels Kryostat für mehrere Stunden bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ belassen, um ein vollständiges Abreagieren des Michael-Enolates zu gewährleisten. Mit diesen optimierten Bedingungen konnten die Ausbeuten an dem gewünschten Produkt erheblich gesteigert werden (Tabelle 3.8, Eintrag 3). Mit diesen optimierten Reaktionsbedingungen konnte eine Reihe unterschiedlicher Baylis-Hillman-Produkte in dieser Reaktionssequenz eingesetzt werden. Es wurden Baylis-Hillman Produkte mit aromatischen und aliphatischen Resten getestet. Tabelle 3.8 fasst die Ergebnisse zusammen:

Tabelle 3.8:

Eintrag	R	Ausbeute [%]	ds	E:Z	Produkt
1	Ph	94	>95	10:90	54
2	Me	87	>95	<5:>95	55
3	<i>p</i> -Cl-Ph	86	>95	16:84	56
4	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	86	>95	10:90	57
5	<i>p</i> -MeO-Ph	79	>95	9:91	58
6	H	84	>98	--	59

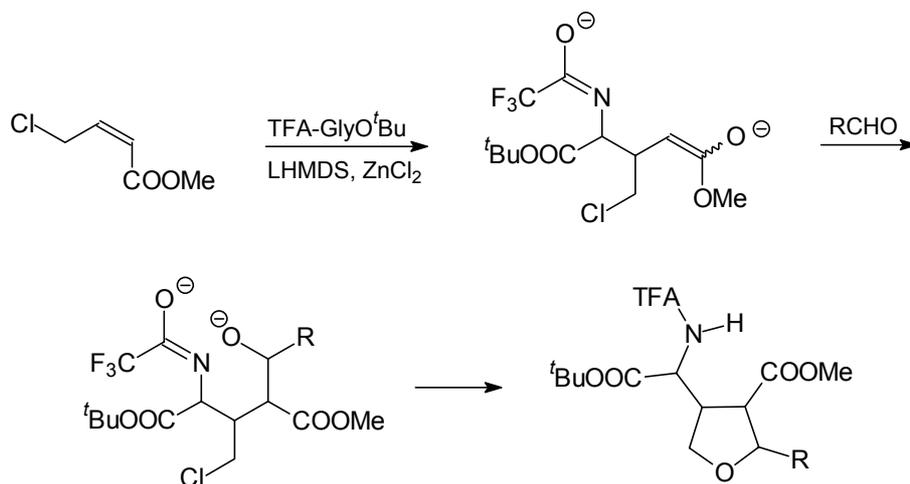
Die relative Stellung der Substituenten in den erhaltenen Produkten wurde durch Röntgenstrukturanalyse von **57** bestimmt. Wie erwartet ist eine *cis*-Stellung der Substituenten am Pyrrolidinring gegeben, die durch die Michael-Addition bestimmt wurde. Die relative *anti*-Anordnung zwischen dem exocyclischen stereogenen Zentrum und dem β -Kohlenstoffatom lässt sich dagegen mit einer Annäherung des Elektrophils von der, dem sterisch anspruchsvollen Glycinrest abgewandten Seite erklären.

Abbildung 3.8: Röntgenstruktur von *rac*-57

3.2.3 Sequenzielle Michael-Reaktion/Aldol-Addition/O-Alkylierung

Bei der Umsetzung des „Michael-Enolates“ mit Aldehyden, sollte bei Verwendung von Akzeptoren mit Abgangsgruppe in Allylposition eine abschließende *O*-Alkylierung möglich sein. Auf diese Weise wären substituierte Tetrahydrofuranylglutaminsäurederivate zugänglich.

Schema 3.34:



Als Akzeptor wurde das Chlorid-Derivat **9** gewählt, da bereits gezeigt werden konnte, dass mit diesem die Michael-Addition in guten Ausbeuten und ohne Nebenreaktionen abläuft (vgl. Abschnitt 3.1.3). Analog zur Reaktionsführung bei den Akzeptoren mit einer Abgangsgruppe in Homoallylstellung, wurden auch hier nach beendeter Michael-Addition

zwei Äquivalente eines Aldehydes zugegeben und anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Unter diesen Bedingungen konnte allerdings das gewünschte Produkt nur in Spuren im Roh-NMR nachgewiesen werden. Als Hauptprodukte entstanden das Cyclopropylderivat **12**, das Produkt der intramolekularen Enolat-Alkylierung und das Produkt aus Michael-Addition und anschließender Aldol-Addition **60** (Tabelle 3.9). Der relativ hohe Anteil an **12** legte die Vermutung nahe, dass die Aldol-Addition und die Enolat-Alkylierung in einem ähnlichen Temperaturbereich ablaufen. Das Vorliegen von **60** deutet außerdem darauf hin, dass die abschließende Cyclisierungsreaktion ebenfalls einen eher langsamen Prozess darstellt. Zur Optimierung der Reaktion war es deshalb notwendig, sowohl die Enolat-Alkylierung zu unterdrücken als auch die anschließende Cyclisierungsreaktion zu optimieren.

Es wurde daher ein Temperaturbereich gesucht, in dem die Aldol-Addition in einer akzeptablen Geschwindigkeit abläuft, und die Enolat-Alkylierung noch nicht bzw. langsam stattfindet. Die Optimierung erfolgte dabei mit Benzaldehyd, da hier, aufgrund des fehlenden α -Protons, keine Protonenaustauschprozesse stattfinden können, wie sie im Abschnitt 3.2.1 beobachtet wurden (vgl. Schema 3.28). Das Reaktionsgemisch wurde nach der Aldehydzugabe für mehrere Stunden bei verschiedenen Temperaturen konstant gehalten und anschließend per Roh-NMR analysiert. Tabelle 3.9 fasst die Ergebnisse zusammen. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte selbst nach 18 Stunden noch 52% des einfachen Michael-Adduktes **10** nachgewiesen werden (Eintrag 5). Daher wurde die Reaktionstemperatur erhöht. Der optimale Temperaturbereich für die Aldol-Addition lag bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Hier konnte nach sechs Stunden ein fast vollständiger Umsatz zu dem gewünschten Aldol-Produkt **60** beobachtet werden (Eintrag 7).

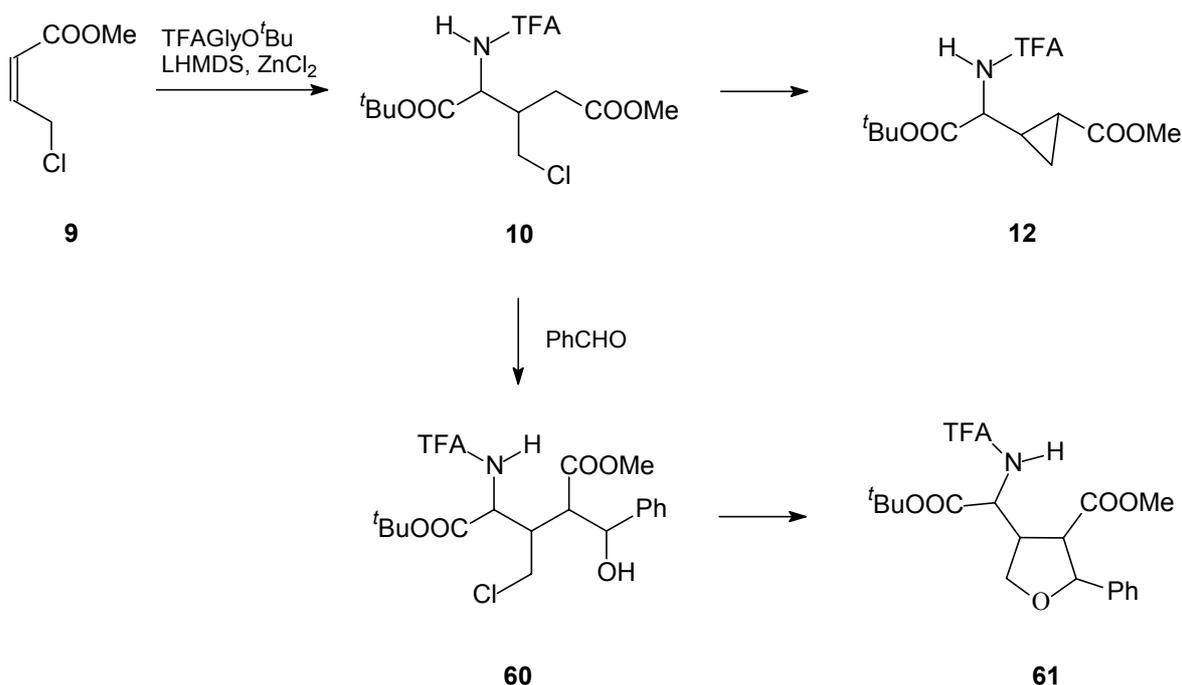
Eine weitere Optimierung sollte durch den Zusatz von Lewisäuren erzielt werden. Diese sollten die Elektrophilie des Aldehydes erhöhen und somit die Aldol-Addition beschleunigen. Zwar konnte in ersten Versuchen mit verschiedenen Titan-Lewisäuren ein schnellerer Umsatz von **10** beobachtet werden, wenn der Aldehyd mit der Lewisäuren vorgerührt wurde, allerdings wurde gleichzeitig auch eine erhöhte Bildung des Cyclopropylderivates **12** beobachtet (Eintrag 2 und 3). Offenbar erfolgte hier teilweise eine Transmetallierung der Lewisäure auf das basischere „Michael-Enolat“, welches dadurch zu **12** cyclisierte. Die optimalen Bedingungen für den Aldol-Additionsschritt waren demnach durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gefunden, welche anschließend für 6 Stunden beibehalten wurde.

Da nach dem Erwärmen der Reaktionslösung auf RT nur wenig Cyclisierungsprodukt **61** gefunden wurde (Eintrag 11), und selbst nach 24 h bei RT noch offenkettiges Produkt **60** nachgewiesen werden konnte (Eintrag 12), war auch bei dieser abschließenden Cyclisierung eine Optimierung nötig. Das Erhitzen des Ansatzes führte zu einem drastischen Einbruch der Ausbeute (Eintrag 9). Durch Zusatz von DMPU als polar, aprotisches Kosolvenz zur

Beschleunigung der Alkylierung und Erwärmen der Reaktionslösung auf RT konnte dagegen das gewünschte Produkt zu 71% isoliert werden (Eintrag 13).

Die optimierten Reaktionsbedingungen wurden anschließend bei der Umsetzung weiterer Aldehyde angewandt. In Tabelle 3.10 sind die isolierten Ausbeuten der Reaktionssequenz Michael-Reaktion/Aldol-Addition/*O*-Alkylierung zusammengefasst. Es zeigte sich, dass insbesondere aromatische Aldehyde gut in der Reaktionssequenz eingesetzt werden können. Dabei liegen die isolierten Ausbeuten im Einklang mit der Elektrophilie der eingesetzten Aldehyde. So ergaben elektronenarme Aldehyde die besten Ausbeuten, während bei Anisaldehyd, die Ausbeute aufgrund der Bildung des Cyclopropylderivates **12** zurückging. Mit aliphatischen Aldehyden wurden sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielt. Während mit Isobutyraldehyd ähnliche Ausbeuten, wie mit den aromatischen Aldehyden erreicht wurden, gingen die Ausbeuten mit Cyclohexylcarbaldehyd stark zurück. Mit Pivaldehyd erfolgte ausschließlich die Bildung von **12**.

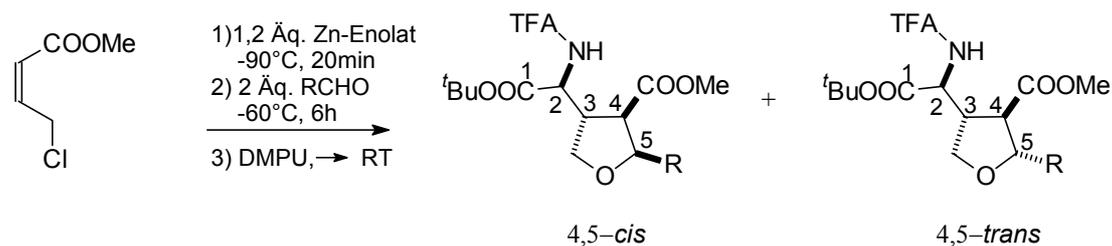
Tabelle 3.9: Optimierung der Synthese von **61**



Eintrag	Reaktionsbedingungen	Produktverteilung			
		10	12	60	61
1	1.2 Äq. Li-Enolat, – 90 °C 20min 2.Äq. PhCHO	--	100	--	-- ^b
2	1.2 Äq. Zn-Enolat, – 90 °C 2 Äq. PhCHO*TiCl ₂ (O ⁱ Pr) ₂ , – 78 °C, 4h	9	31	60	-- ^b
3	1.2 Äq. Zn-Enolat, – 90 °C 2 Äq. PhCHO*TiCl(O ⁱ Pr) ₃ , – 78 °C, 6h	22	13	65	-- ^b
4	1.2 Äq. Zn-Enolat, – 90 °C Zugabe von DMPU bei – 78 °C	--	37	63	-- ^b
5	1.2 Äq. Zn-Enolat, – 90 °C 2. Äq. PhCHO, – 78 °C, 18h	52	8	40	-- ^b
6	1,2 Äq. Zn-Enolat, – 90 °C 2. Äq. PhCHO, – 70 °C, 7,5h	25	8	67	-- ^b
7	1.2 Äq. Zn-Enolat, – 90 °C 2. Äq. PhCHO, – 60 °C, 6h	22	13	74	-- ^b
8	2 Äq. Zn-Enolat, – 90 °C 3 Äq. PhCHO; – 90 °C → RT	--	39	45	16 ^b
9	1.2 Äq. Zn-Enolat, – 90 °C 2 Äq. PhCHO, – 90 °C → RT, reflux 4h	--	13	--	27 ^a
10	1.2 Äq. Zn-Enolat, – 90 °C 2 Äq. PhCHO, DMPU, – 90 °C → RT	--	27	--	63 ^b
11	1.2 Äq. Zn-Enolat, – 90 °C 2 Äq. PhCHO, – 60 °C für 6h → RT	--	20	64	16 ^b
12	1.2 Äq. Zn-Enolat, – 90 °C 2 Äq. PhCHO, – 60 °C für 6h → RT, 24h RT	--	15	37	48 ^a
13	1.2 Äq. Zn-Enolat, – 90 °C 2 Äq. PhCHO, – 60 °C für 6h, DMPU, → RT	--	10	--	71 ^a

^a isolierte Ausbeuten ^b relative Produktverhältnisse (aus Roh-NMR bestimmt)

Tabelle 3.10: Beispiele für die sequenzielle Michael-Addition/Aldol-Addition/O-Alkylierung

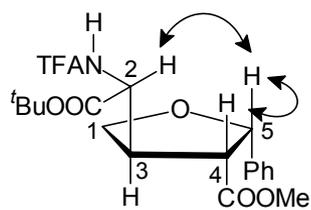


Eintrag	Aldehyd	Ausbeute [%]		dr	Produkt
				4,5- <i>cis</i> : 4,5- <i>trans</i>	
1		71	(10)*	7:3	61
2		73	(6)*	7:3	62
3		< 20	(36)*	7:3	63
4		51	(7)*	7:3	64
5		60	(16)*	7:3	65
6		< 24	(35)*	7:3	66
7		61	(12)*	9:1	67

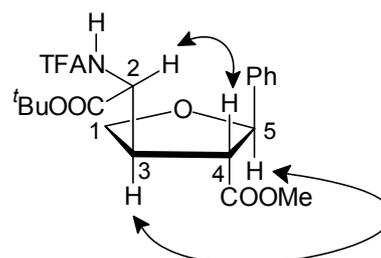
* Ausbeute an Cyclopropylderivates **12**

Die Strukturaufklärung der erhaltenen Diastereomere erfolgte exemplarisch an den Phenylderivaten 4,5-*cis*-**61** und 4,5-*trans*-**61** durch NOESY-Spektroskopie. Im Hauptdiastereomer 4,5-*cis*-**61** liegt eine *cis*-Anordnung der Substituenten zwischen C-4 und C-5, sowie eine *trans*-Anordnung zwischen C-3 und C-4 vor. Im Nebendiastereomer 4,5-*trans*-**61** zeigte sich dagegen eine Korrelation zwischen 2-H und 4-H, was auf eine *trans*-Anordnung der Substituenten an C-4 und C-5 hindeutet.

a) NOE-Effekte des Hauptdiastereomers

4,5-*cis*-61

a) NOE-Effekte des Nebendiastereomers

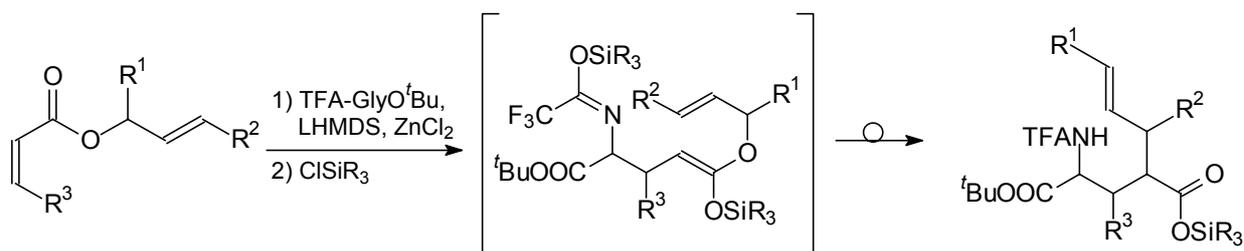
4,5-*trans*-61Abbildung 3.9: NOESY-Effekte von 4,5-*cis*-61 und 4,5-*trans*-61

Die Produktverteilung steht im Einklang mit im Abschnitt 3.2.1 dargelegten Überlegungen. Auch hier erfolgt der Angriff des Aldehydes von der, dem Glycinrest abgewandten Seite (vgl. Schema 3.29). Die Bildung von jeweils zwei Diastereomere (4,5-*cis* und 4,5-*trans*) deutet auf das Vorliegen eines (*E*)/(*Z*)-Gemisches des Michael-Enolates hin, wobei das Hauptprodukt aus dem thermodynamisch günstigeren (*E*)-Enolat entsteht.

3.3 Sequenzielle Michael-Addition/Ireland-Claisen-Umlagerung

Die Michael-Addition von chelatisierten Glycinestern an α,β -ungesättigte Ester stellt eine effiziente Methode zum diastereoselektiven Aufbau von Glutaminsäurederivaten dar. Verwendet man α,β -ungesättigte Allylester als Akzeptoren, so sollte eine Kombination aus Michael-Addition und anschließender [3.3]-sigmatroper Umlagerung möglich sein.

Schema 3.35:

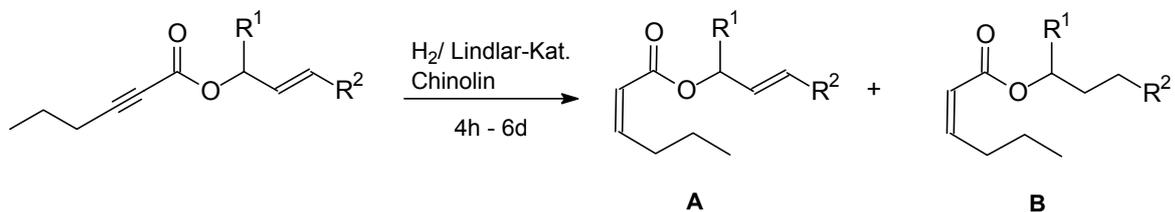


Eduksynthese

Wie in den vorherigen Kapiteln gezeigt wurde, ergeben (*Z*)-konfigurierte Michael-Akzeptoren höhere Diastereoselektivitäten als die entsprechenden (*E*)-Verbindungen (vgl. Kapitel 3.1.). Daher war auch bei dieser Reaktionssequenz der Einsatz von (*Z*)-Akzeptoren sinnvoll. Diese sollten durch Lindlar-Hydrierung des entsprechenden α,β -acetylenischen

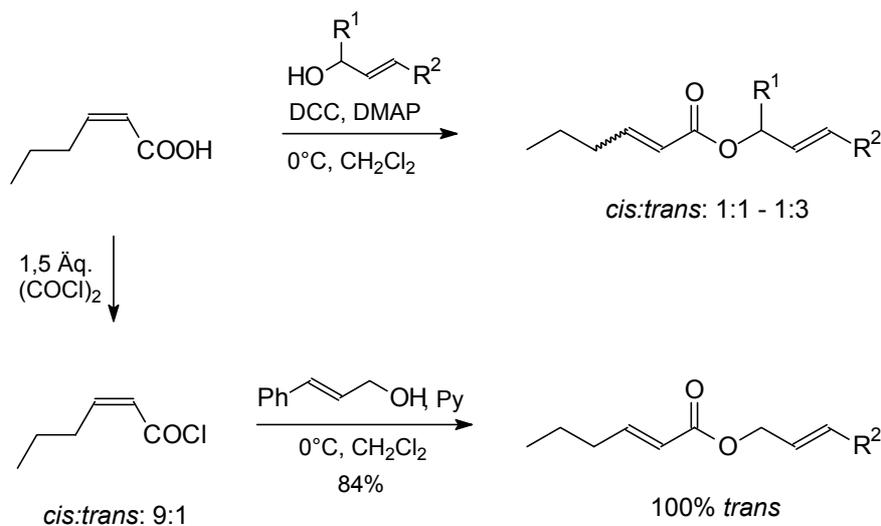
Esters synthetisiert werden (Schema 3.36). Dabei wurde jedoch zum Teil die Doppelbindung des Allylesters ebenfalls hydriert. Insbesondere bei den unsubstituierten Allylestern entstanden trotz sorgfältiger Abstimmung des Verhältnisses zwischen Lindlar-Katalysatoren (Pd/BaSO₄ bzw. Pd/CaCO₃/Pb) und Chinolin bis zu 30% der hydrierten Derivate **B**. Bei substituierten Doppelbindungen konnte diese unerwünschte Hydrierung zwar nahezu vollständig unterdrückt werden, allerdings war dazu ein stark deaktivierter Katalysator nötig, wodurch sich sehr lange Reaktionszeiten von bis zu einer Woche ergaben. Die erhaltenen Produktgemische konnten durch Säulenchromatographie nicht voneinander getrennt werden. Es wurde daher eine alternative Syntheseroute angestrebt.

Schema 3.36: partielle Hydrierung der allylischen Doppelbindung unter Lindlar-Bedingungen



Ausgehend von *cis*-Hexensäure sollten die benötigten Akzeptoren durch Esterknüpfung mit Allylalkoholen hergestellt werden. Hier erfolgte allerdings unter den Standardbedingungen (DCC/DMAP bzw. CDI als Knüpfungsreagenz) eine teilweise Isomerisierung der Doppelbindung (Schema 3.37). Bei der Umsetzung von *cis*-Hexensäurechlorid mit Zimtalkohol und Pyridin als Base, konnte sogar nur der entsprechende *trans*-Allylester isoliert werden.

Schema 3.37: Isomerisierung der Doppelbindungsgeometrie



Auch bei dieser Reaktionssequenz wurde zuerst der Michael-Additionsschritt untersucht. Dabei zeigte sich eine erheblich geringere Reaktivität der Akzeptoren, als mit den bislang verwendeten Akzeptoren mit elektronenziehenden Substituenten (vgl. Abschnitt 3.1). So war mit 1,5 Äq. Zn-Enolat ein Erwärmen der Reaktionslösung auf RT erforderlich, um vollständigen Umsatz zu erzielen. Mit dem Lithium-Enolat konnte dagegen schon bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein vollständiger Umsatz bei vergleichbarer Diastereoselektivität beobachtet werden (Eintrag 1 und 2, Tabelle 3.12). Dabei wurden, unabhängig vom Substitutionsmuster im Allylteil der Akzeptoren, die jeweiligen Michael-Addukte in guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erhalten.

Tabelle 3.12: Michael-Addition von TFAGlyO^tBu an α,β -ungesättigte Allylester

Eintrag	R ¹	R ²	MX _n	Ausbeute [%]	dr (C-2,C-3)		
1	H	H	68	ZnCl ₂	86	>99:1 ^a	73
2	H	H	68	--	91	98:2 ^a	73
3	H	Ph	71	--	73	97:3 ^b	74
4	Ph	H	70	--	90	98:2 ^b	75

^a GC-Analyse ^b Roh-NMR-Analyse

Die anschließende Ireland-Claisen-Esterenolat-Umlagerung wurde zuerst unter Verwendung des Zn-Enolates mit dem Akzeptor **68** untersucht. Nach vollständigem Umsatz von **68** (DC-Kontrolle), wurden 3 Äq. Trimethylchlorsilan (bzgl. eingesetztem TFAGlyO^tBu) zugesetzt und nach 20 min bei RT die Reaktionslösung für 12 h refluxiert. Unter diesen Bedingungen konnte allerdings kein Umlagerungsprodukt detektiert werden. Es wurde lediglich das einfache Michael-Addukt **73** isoliert. Dies wurde auf das Vorliegen eines „Zink-Michael-Enolates“ zurückgeführt, welches eine Bildung, des für die Umlagerung nötigen Silylketenacetals, verhindert. Die Reaktion wurde daraufhin mit dem Lithium-Enolat wiederholt. Dazu wurde nach beendeter Michael-Addition bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Trimethylchlorsilan zugesetzt und die Reaktionslösung nach Erwärmen auf RT ebenfalls für 12 h refluxiert. Nach wässriger Aufarbeitung mit 1M KHSO₄ Lösung konnten die Umlagerungsprodukte (β,γ)-*trans*-**76** und (β,γ)-*cis*-**76** neben dem einfachen Michael-Addukt **73** isoliert werden. Die erwartete offenkettige freie Säure (bzw. Silylester) wurde dagegen nicht gebildet. Es schließt

sich unter diesen Reaktionsbedingungen offensichtlich eine intramolekulare Amidierung unter Abspaltung der TFA-Schutzgruppe zu den Pyroglutaminsäurederivaten an.

Es wurde nun versucht, den Anteil des nicht-umgelagerten Produktes durch Optimierung der Umlagerungsbedingungen zu verringern. Dazu wurden verschiedene Verhältnisse zwischen Trimethylchlorsilan und LHMDS, verschiedene Aufwärmgeschwindigkeiten des Reaktionsansatzes nach der Zugabe des Chlorsilans, sowie unterschiedliche Reaktionstemperaturen und Zeiten für die Umlagerung in Betracht gezogen. Hierbei konnte allerdings keine weitere Verbesserung beobachtet werden. Der Anteil an **73** blieb bei sämtlichen Versuchen annähernd konstant.

Ireland *et al.* führen den Anteil an nicht-umgelagerten Produkten bei der Ireland-Claisen-Umlagerung auf eine teilweise C-Silylierung des ambidenten Esterenolates zurück.^[55] Wird das Enolat C-silyliert, so erfolgt keine Ausbildung eines 1,5-Diens, welches zur Umlagerung benötigt wird. Durch wässrige Aufarbeitung erfolgt Protodesilylierung, wodurch das Edukt zurückgewonnen werden kann. Aus diesem Grund wurde die Reaktion auch mit TBDMSCl durchgeführt. Hierbei sollte der Anteil der C-Silylierung aufgrund des höheren sterischen Anspruches des Silylrestes minimiert werden. Dies war auch tatsächlich der Fall. Das einfache Michael-Addukt wurde nach der Umlagerung nur zu 5 % isoliert. Aufgrund der höheren Hydrolysestabilität des TBDMS-Derivates war hier nach der Umlagerung eine Entschützung mit TBAF von Nöten, während mit TMSCl das freie Pyroglutaminsäurederivat durch einfache wässrige Aufarbeitung erhalten werden konnte. Da die isolierten Ausbeuten des umgelagerten Produktes nach der Entschützung aber keine nennenswerte Steigerung gegenüber dem Einsatz von Trimethylchlorsilan brachte, wurde für weitere Untersuchungen wieder auf das erheblich kostengünstigere TMSCl zurückgegriffen.

Tabelle 3.13: Optimierung der Michael-Addition/Ireland-Claisen Umlagerung Sequenz

R ₃ SiCl	MX _n	Ausbeute 76 [%]	dr (3,4- <i>trans</i> : 3,4- <i>cis</i>)
TMSCl	ZnCl ₂	-- (88) ^a	--
TMSCl	--	86 (9) ^a	43:57
TBDMSCl	--	73 ^b (5) ^a	58:42

^a Ausbeute an **73** ^b Ausbeute nach der Entschützung mit TBAF

Anhand der isolierbaren TBDMS-Derivate konnte durch Auswertung der ^{13}C -NMR-Spektren gezeigt werden, dass die erhaltenen Pyroglutaminsäurederivate nach der Umlagerung als *N*-silylierte Amide vorliegen. Dies erfolgte durch Vergleich der chemischen Verschiebungen der Amidkohlenstoffatome mit Literaturwerten ähnlicher Verbindungen.^[74] Diese deuten mit 183.2 ppm bzw. 184.3 ppm auf eine Amidstruktur hin. Dies steht im Einklang mit Berichten von Rühlmann *et al.*, die zeigen konnten, dass zwischen der Amid- und der Imidat-Form ein Gleichgewicht besteht, wobei das Gleichgewicht zu Gunsten der Amid-Form verschoben ist.^[75]

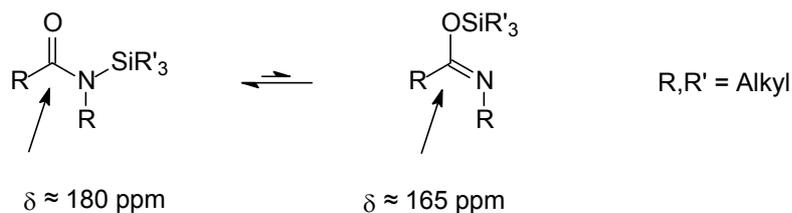
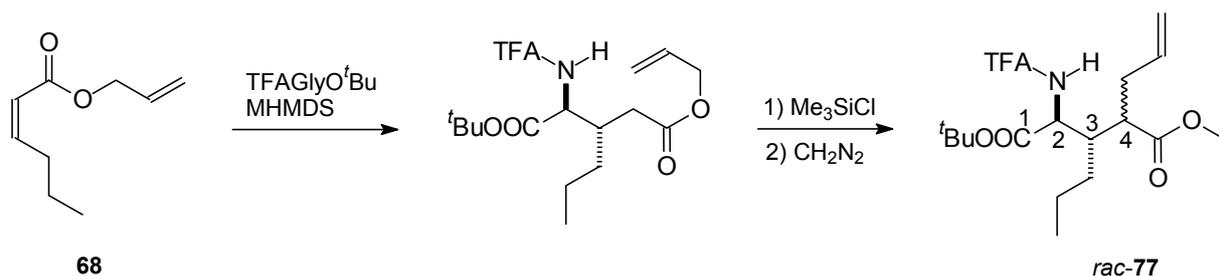


Abbildung 3.10: Vergleich der chemischen Verschiebungen zwischen Imidat- und Amid-Form im ^{13}C -Spektrum

Eine weitere Möglichkeit zur Beeinflussung des Verhältnisses zwischen *C*- und *O*-Silylierung sollte in der Wahl des Enolat-Gegenionens liegen. Durch die Wahl des Gegenions kann die Polarität der Metall-Sauerstoff-Bindung des Enolates beeinflusst werden. Je ionischer diese Bindung ist, desto höher sollte nach dem HSAB-Prinzip der Anteil an *O*-silylierten Produkt sein.^[76] Es wurde daher die Reaktionssequenz auch mit NaHMDS bzw. KHMDS als Base durchgeführt, um das entsprechende „Natrium- bzw. Kalium-Michael-Enolat“ zu generieren. Unglücklicherweise konnte auch hier der Anteil an **73** nicht reduziert werden. Mit Kalium als Gegenion erfolgte keinerlei Umlagerung; es wurde nur das einfache Michael-Addukt gebildet.

Bei der Verwendung von NaHMDS als Base bildeten sich allerdings nicht die entsprechenden Pyroglutaminsäurederivate, sondern hier konnten die entsprechenden umgelagerten, offenkettigen Silylester erhalten werden, welche nach wässriger Aufarbeitung mit Diazomethan in die entsprechenden Methylester **77** überführt wurden. Offenbar ist das Lithium-Kation an der abschließenden Cyclisierungsreaktion beteiligt, indem es, möglicherweise durch seinen lewissauren Charakter den nucleophilen Angriff des Stickstoffatoms an dem Silylester erleichtert. Um diese Vermutung zu überprüfen wurde bei Verwendung von LHMDS als Base 12-Krone-4-Ether zugesetzt, um die Lithium-Kationen selektiv zu komplexieren.^[77] Unter diesen Bedingungen wurde ebenfalls keine Cyclisierung beobachtet, was die Vermutung bestätigte.

Tabelle 3.14: Einfluss des Enolat-Gegenions auf die Reaktion



MHMDS	Ausbeute [%]	dr (C-2,C-3)	dr (C-3,C-4)
NaHMDS	67 (8)*	72 :28	58 : 42
KHMDS	-- (82)*	--	--
LHMDS (18K-4)	26 (67)*	98:2 ^a	57:43

^a GC-Analyse * Ausbeute an **73**

Der Einbruch der Diastereoselektivität bei der Michael-Addition bei Verwendung von NaHMDS (ds 72:28) bzw. KHMDS (ds 41:59) als Base zeigt, dass hier offenbar keine chelatisierte Struktur des Glycinesterenolates vorliegt. Offenbar sind das Natrium bzw. das Kaliumkation nicht in der Lage einen fünfgliedrigen Chelatkomplex auszubilden, wie dies mit dem Lithium- bzw. Zink-Kation postuliert wird.

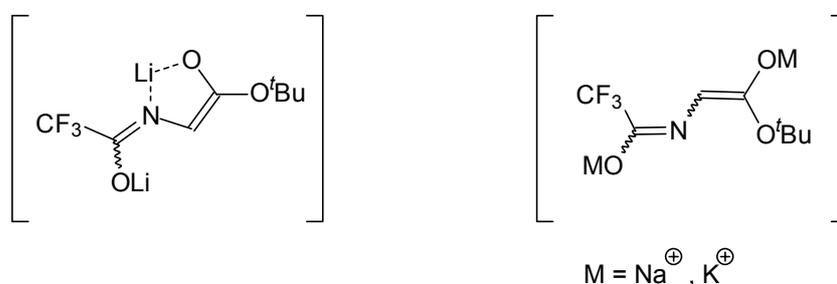


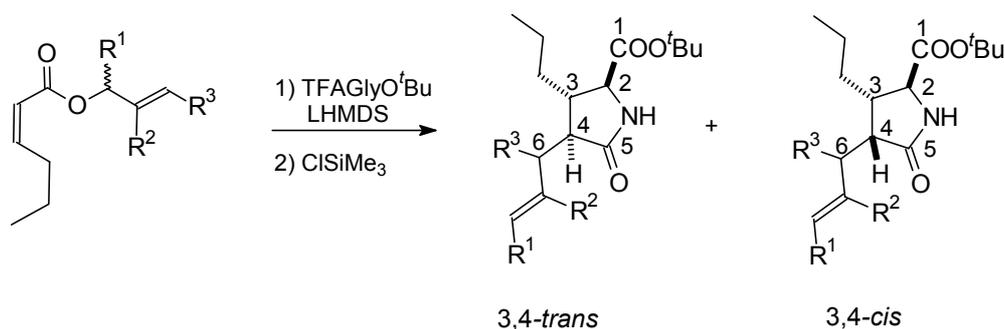
Abbildung 3.11: postulierte Enolat-Strukturen in Abhängigkeit des Gegenions

Die Strukturaufklärung der erhaltenen Umlagerungsprodukte erfolgte durch NOESY-NMR. Die relative Stellung der Substituenten an den C-2 und C-3 Kohlenstoffatomen ist durch die Michael-Addition vorgegeben. Dementsprechend sollte in beiden erhaltenen Diastereomeren eine relative *trans*-Anordnung vorliegen. Dies konnte durch eine Wechselwirkung zwischen 2-H und 9-H in beiden Verbindungen bestätigt werden. 3,4-*trans*-**76** und 3,4-*cis*-**76** unterscheiden sich in der relativen Stellung, des durch die Ireland-Claisen-Umlagerung eingeführten Stereozentrums an C-4. Aufgrund einer Korrelation zwischen 6-H und 9-H konnte an C-3 und C-4 in 3,4-*cis*-**76** eine *cis*-Anordnung nachgewiesen werden. In 3,4-*trans*-**76** dagegen deutet eine Wechselwirkung zwischen 4-H und 9-H auf eine *trans*-Stellung der Substituenten hin.

Abbildung 3.12: NOESY-Signale von 3,4-*cis*-76 und 3,4-*trans*-76

Es wurde nun die Reaktionssequenz mit den zuvor hergestellten Akzeptoren durchgeführt, um die allgemeine Anwendbarkeit der Reaktion zu überprüfen (Tabelle 3.15). Dabei erfolgte die Umlagerung auch mit substituierten Allylestern. Eine Einschränkung auf unsubstituierte Systeme, wie von Yamazaki *et. al.* beschrieben (vgl. Abschnitt 2.1), war bei den hier durchgeführten Reaktionen nicht festzustellen. Überraschenderweise erfolgt beim Aufbau des Stereozentrums an C-4 keine Induktion durch die zuvor von der Michael-Addition aufgebauten Stereozentren. Es wurde in allen untersuchten Beispielen eine unselektive Bildung des C-4-Zentrums beobachtet.

Tabelle 3.15: Beispiele



Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Edukt	Ausbeute [%]	dr 3,4- <i>trans</i> : 3,4- <i>cis</i>	dr (C-4,C-6)	
1	H	H	H	68	89 (7)*	43:57	--	76
2	H	Me	H	69	71 (21)*	42:58	--	78
3	<i>i</i> Pr	H	H	72	81 (10)*	48:52	--	79
4	Ph	H	H	70	52 (26)*	44:57	--	80
5	H	H	Ph	71	58 (29)*	31:69	83:18	81

*Ausbeute an nicht umgelagertem Michael-Addukt

Prinzipiell kann die Bildung des Stereozentrums an C-4 von mehreren Faktoren beeinflusst werden. Durch die Michael-Addition werden zwei Stereozentren in direkter Nachbarschaft zu C-4 aufgebaut. Diese können beide, möglicherweise auch entgegengesetzt, den Aufbau des C-4-Zentrums kontrollieren. Neben der Steuerung durch die zwei benachbarten Stereozentren, kann die Geometrie des „Michael-Enolates“ ebenfalls einen Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion ausüben. Des Weiteren ist das Durchlaufen eines einheitlichen Übergangszustandes von Nöten, um das neue Stereozentrum stereoselektiv aufbauen zu können. Offenbar treten in diesem Fall gegenläufige Effekte auf, die eine stereoselektive Bildung des C-4-Zentrums verhindern.

Die unselektive Bildung des C-6-Zentrums im Falle von $R^3 = \text{Ph}$ (Eintrag 5, Tabelle 3.15) deutet auf das Vorliegen einer nicht einheitlichen Enolat-Geometrie nach dem Michael-Additionsschritt hin. Um dies zu überprüfen wurde die Reaktion mit **68** nach der Zugabe von TBDMSCl und Erwärmung auf RT abgebrochen, um die entsprechenden Silylketenacetale zu erhalten (Schema 3.39). Da diese extrem hydrolyse-empfindlich sind, wurde das Rohprodukt ohne wässrige Aufarbeitung analysiert. Das Roh- $^1\text{H-NMR}$ zeigt zwei Dubletts bei 3.12 ppm und 3.56 ppm, im Verhältnis von 85:15, die charakteristisch für die vinylogenen Protonen der Silyl-ketenacetale sind. Durch NOESY-Spektroskopie konnte eine Zuordnung der Signale zu den jeweiligen Silylketenacetalen erfolgen. So konnte bei dem Nebenisomer eine Wechselwirkung zwischen dem vinylogenen Proton und dem 2-H-Proton beobachtet werden, die auf eine (*Z*)-Konfiguration schließen lässt. Bei dem überwiegend vorliegenden (*E*)-Isomer ist diese Wechselwirkung dagegen nicht zu beobachten. (Schema 3.39). Das gefundene Verhältnis der Enolatgeometrien von 85:15 findet sich, wie erwartet, bei der Umlagerung von **71** in der (C-4,C-6)-Selektivität wieder (Tabelle 3.15, Eintrag 5, $ds(\text{C-4,C-6}) = 83:18$). Für die unselektive Bildung der (C-3,C-4)-Selektivität scheint die Enolatgeometrie dagegen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

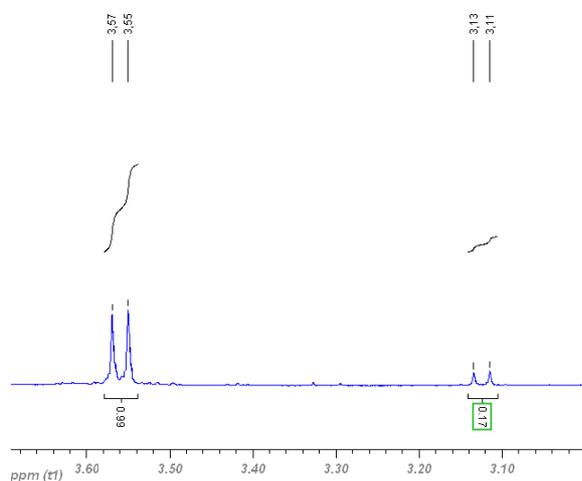
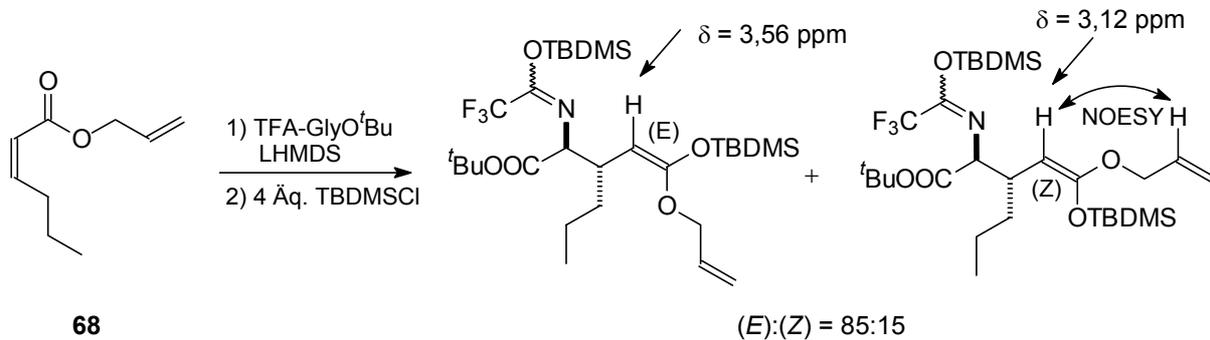
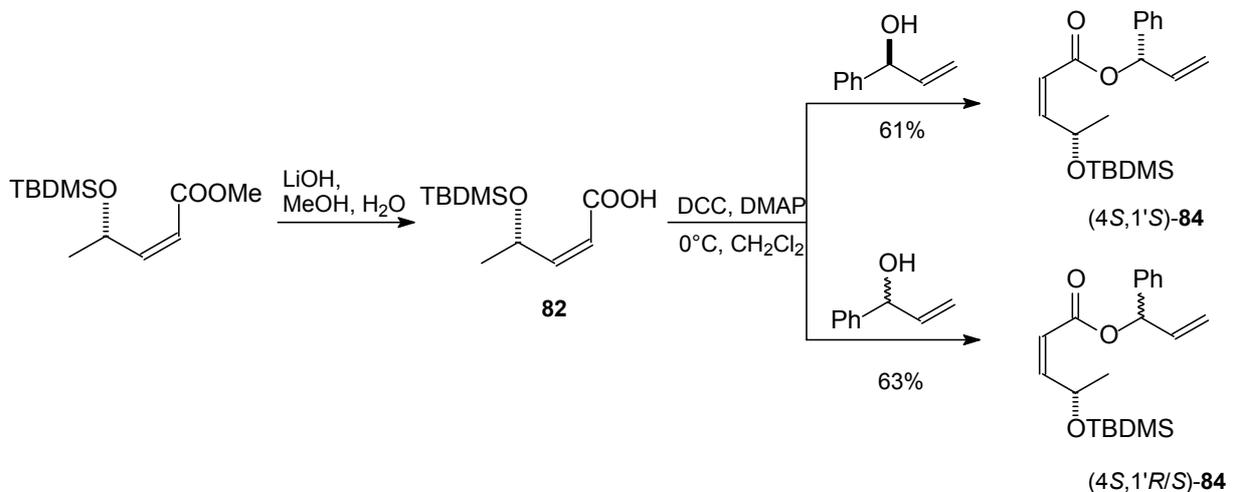


Abbildung 3.13: Ausschnitt aus Roh-NMR (500 MHz)

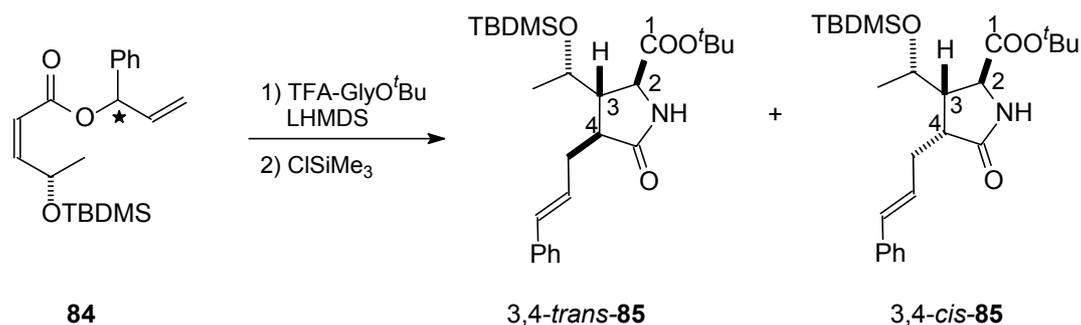
Schema 3.39: Bestimmung des (*E*)/(*Z*)-Verhältnisses des „Michael-Enolates“

Eine Möglichkeit der stereoselektiven Steuerung des C-4-Zentrums sollte in dem Einsatz enantiomerenreiner, sekundärer Allylalkohole liegen. Hierbei sollte das neu aufgebaute Zentrum durch den 1,3-Chiralitätstransfer der Claisen-Umlagerung gesteuert werden können, falls ein Übergangszustand (Sessel oder Wanne) bevorzugt durchlaufen werden sollte (vgl. Abschnitt 2.4.2). Um den initiierenden Michael-Additions-Schritt ebenfalls enantioselectiv durchführen zu können, sollten dazu ein γ -substituierter, enantiomerenreiner Michael-Akzeptore eingesetzt werden. Der dazu nötige Akzeptor konnte durch DCC-Knüpfung der α,β -ungesättigten Carbonsäure **82** mit dem chiralen Allylalkohol (*S*)-**83** erhalten werden. Bei der DCC-Knüpfung erfolgte hierbei keine Isomerisierung der Doppelbindung, wie dies bei *cis*-Hexensäure der Fall war. Offenbar ist in diesem Fall die Doppelbindung vor einem nukleophilen Angriff durch die sterisch anspruchsvolle Silylschutzgruppe geschützt.

Schema 3.40: Synthese von γ -substituierten α,β -ungesättigten Allylestern

Mit den so erhaltenen Akzeptoren (4*S*,1'*S*)-**84** und (4*S*,1'*R/S*)-**84** wurde nun die Reaktionssequenz durchgeführt. Wie erhofft, konnte dabei unter Verwendung von (4*S*,1'*S*)-**84** eine Steuerung des C-4-Zentrums beobachtet werden. Es wurde bevorzugt das 3,4-*cis*-Isomer von **85** gebildet, was in Einklang mit einem sesselförmigen Übergangszustand steht (Schema 3.41). Ähnlich wie bei den achiralen bzw. racemischen α,β -ungesättigten Allylestern (siehe Tabelle 3.15) scheint auch in diesem Fall keine Induktion durch die benachbarten Stereozentren des Moleküls zu erfolgen, wie die unselektive Bildung des C-4-Zentrums beim Einsatz von (4*S*,1'*R/S*)-**84** zeigt. Die nicht vollständige Übertragung der chiralen Information auf das C-4-Zentrum bei Verwendung von (4*S*,1'*S*)-**84** ist dabei vermutlich auf die unselektive Bildung der „Michael-Enolat“-Geometrie zurückzuführen. Die Produktverteilung von **85** (3,4-*cis* : 3,4-*trans* = 8:2) stimmt dabei mit dem zuvor mit **68** bestimmten (*E*)/(*Z*)-Verhältnis des Michael-Enolates überein. Das (*E*)/(*Z*)-Verhältnis des „Michael-Enolates“ scheint daher nahezu unabhängig von dem Substitutionsmuster des eingesetzten Akzeptors zu sein.

Schema 3.41:



Eintrag	Akzeptor	Ausbeute 85 [%]	dr 3,4- <i>trans</i> : 3,4- <i>cis</i>
1	(4 <i>S</i> ,1' <i>R/S</i>)- 84	83 (<5)*	1:1
2	(4 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 84	77 (<5)*	2:8

* Ausbeute an nicht umgelagertem Michael-Addukt

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Angaben

$^1\text{H-NMR-Spektren}$ wurden mit einem 500 MHz-Kernresonanzspektrometer (Typ DRX-500) bzw. mit einem 400 MHz-Kernresonanzspektrometer (AV400) der Firma Bruker gemessen. Als Lösungsmittel wurde, soweit nicht anders erwähnt, Deuteriochloroform verwendet. Die Kalibrierung wurde auf das Lösungsmittel vorgenommen (CDCl_3 : $\delta = 7.24$). Die Auswertung der Spektren erfolgte nach erster Ordnung mit Hilfe der PC-Software MestRe-C. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, dd = Dublett von Dublett, q = Quartett, m = Multiplett, sh = Signalhaufen, bs = breites Singulett. Die chemischen Verschiebungen sind δ -Werte und werden in ppm angegeben. Die Nummerierung der Kohlenstoffatome stimmt nicht mit der Nummerierung nach IUPAC überein.

$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ wurden ebenfalls mit einem DRX-500 (bzw. AV400) Kernresonanzspektrometer der Firma Bruker bei einer Messfrequenz von 125 MHz (100 Mhz) gemessen und sind breitbandentkoppelt. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett (quartäres C-Atom), d = Dublett (CH-Gruppe), t = Triplet (CH₂-Gruppe), q = Quartett (CH₃-Gruppe).

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

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

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden „Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄“ Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel verwendet. Diese wurden zur Sichtbarmachung UV-absorbierender Substanzen mit UV-Licht bestrahlt. Außerdem erfolgte die Detektion mit Iod und/oder mit Kaliumpermanganat als Tauchreagenz.

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

Zur **Gaschromatographie** wurden die Gaschromatographen Varian Chrompack CP-3380 und Varian 3400 verwendet. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der PC-Software STAR der Firma Varian. Als Trennphasen dienten eine Permabond[®]-L-Chirasil-Val- bzw. eine

Lipodex-E-Kapillarsäule der Firma Macherey-Nagel (jeweils 25 m x 0.25 mm). Als Trägergas wurde Helium verwendet.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Lindlar Hydrierung

Das zu hydrierende Substrat wurde in einer Mischung aus Hexan und *tert*-Butanol (8:2) gelöst und anschließend 50 mg Lindlar-Katalysator (Pd(5%) auf BaSO₄) zugegeben. Der Reaktionskolben wurde an der Wasserstrahlpumpe evakuiert und dann an eine kalibrierte Wasserstoffbürette angeschlossen. Während der Reaktion wurde heftig gerührt. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wurde die Reaktion unterbrochen und die Reaktion mittels GC oder DC auf Vollständigkeit geprüft. War noch Edukt vorhanden, so wurde weiterhydriert, bis das Edukt nicht mehr nachweisbar war. Die Reaktionsmischung wurde dann über Celite abfiltriert und der Rückstand mit Diethylether gewaschen. Nach Einengen der Reaktionslösung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hex/EE).

AAV 2: Horner-Woodward-Emmons-Reaktion nach Ando

Die Synthese der Verbindungen erfolgte in Analogie zu einer Vorschrift von P. Pihko und T. Salo.^[71] Pro mmol umzusetzenden Aldehydes wurden 1,3 mmol (Diphenoxyphosphoryl)-essigsäuremethylester^[78] in 10 ml abs. THF gelöst und bei 0 °C mit 1 mmol Natriumiodid versetzt. Nach 5 Minuten wurde zu der gelben Lösung 1 mmol NaH (55 – 60 % Dispersion in Mineralöl) gegeben (Entwicklung von Wasserstoff!). Nach 20 minütigen Rühren bei 0 °C wurde auf – 78 °C gekühlt und anschließend der in abs. THF gelöste Aldehyd langsam zugetropft. Nach vollständigen Umsatz des Aldehydes (ca. 2h), wurde die Reaktion bei – 78 °C mit halbgesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hex/EE).

AAV 3: Synthese von α,β -ungesättigten Allylestern

(1) Synthese des Säurechlorides:

Pro mmol umzusetzenden Allylalkoholes wurde 2 mmol *cis*-Hexensäure bei Raumtemperatur mit 4 mmol frisch destillierten Oxalylchlorid versetzt (Entwicklung von SO₂ und CO₂!) Nach beendeter Gasentwicklung wurde noch 20 min bei RT weitergerührt und anschließend überschüssiges Oxalylchlorid am Rotationsverdampfer entfernt (40 °C, 200 mbar). Das so erhaltene Säurechlorid wurde ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

(2) Zubereitung der Alkoholatlösung:

Der Allylalkohol wurde in abs. THF (5 ml THF pro mmol Alkohol) gelöst und auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurden 1.1 Äq. BuLi (1.6 M in Hexan) zugetropft. Nach 10 Minuten wurde das frisch hergestellte Säurechlorid zugegeben, und die Reaktion nach 2 Stunden durch Zusatz von 1N KHSO_4 -Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hex/EE).

AAV4: Michael-Additionsreaktionen

Die Reaktionen wurden standardmäßig mit 0.5 mmol TFA-Glycin-*tert*-butylester durchgeführt.

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden 300 μl (1.42 mmol) HMDS in 2 ml abs. THF gelöst. Nach Abkühlung der Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 780 μl (1.25 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung langsam zugetropft. Nach 10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde weitere 15 min nach Entfernen des Kühlbades gerührt und anschließend erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. In einem Schlenkkolben wurden 80 mg (0.57 mmol) ZnCl_2 im Hochvakuum ausgeheizt und in 3ml abs. THF gelöst. Nach Zugabe von 110 mg (0.48 mmol) TFAGlyO^tBu wurde die Reaktionslösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und die frisch zubereitete LHMDS-Lösung langsam zugetropft. Es wurde 15 Minuten gerührt und anschließend 0.38 mmol des in abs. THF gelösten Akzeptorsubstrates zugetropft. Nach vollständigen Umsatz des Akzeptors (DC-Kontrolle) wurde mit Diethylether verdünnt und anschließend 1N KHSO_4 -Lösung zugegeben. Die Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt, die wässrige Phase noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Hex/EE) gereinigt.

AAV5: Sequentielle Michael-Addition/Aldol-Addition/N-Alkylierung

Gemäß **AAV4** wurde 1 Äq. TFAGlyO^tBu mit 0.8 Äq. (*Z*)-5-Brom-2-pentensäuremethylester umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz des Akzeptors (ca. 2h) wurden 1.5 Äq. Aldehyd hinzugefügt und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Es wurde mit Diethylether verdünnt und anschließend 1N KHSO_4 -Lösung zugegeben. Die Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am

Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Hex/EE) gereinigt.

AAV6: Sequentielle Michael-Addition/S_N'/N-Alkylierung

Gemäß **AAV4** wurde 1 Äq. TFAGlyO'Bu mit 0.8 Äq. (Z)-5-Brom-2-pentensäuremethylester umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz des Akzeptors (ca. 2h) wurden 1.5 Äq. acetyliertes Baylis-Hillman-Produkt hinzugefügt und die Reaktionslösung anschließend mittels Kryostat für 6 Stunden bei – 40 °C gehalten. Anschließend wurde über Nacht auf RT erwärmt. Es wurde mit Diethylether verdünnt und anschließend 1N KHSO₄-Lösung zugegeben. Die Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt, die wässrige Phase noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Hex/EE) gereinigt.

AAV7: Sequentielle Michael-Addition/Aldol-Addition/O-Alkylierung

Gemäß **AAV4** wurde 1 Äq. TFAGlyO'Bu mit 0.8 Äq. (Z)-4-Chlor-2-butenensäuremethylester umgesetzt. Die Zugabe des Akzeptors erfolgte dabei bei – 90 °C. Nach vollständigem Umsatz des Akzeptors (ca. 20 Minuten) wurden 1.5 Äq. Aldehyd hinzugefügt und die Reaktionslösung anschließend mittels Kryostat für 6 Stunden bei – 60 °C gehalten. Anschließend wurden 1.5 ml absolutes DMPU zugesetzt und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Es wurde mit 100 ml einer Hexan/Diethylether-Mischung (9:1) verdünnt und anschließend zweimal mit gesättigter NH₄Cl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hex/EE) aufgereinigt.

AAV8: Sequentielle Michael-Addition/Claisen Umlagerung

Gemäß **AAV4** wurde 1 Äq. TFAGlyO'Bu mit 0.8 Äq. α,β -ungesättigten Allylester umgesetzt. Auf den Zusatz von ZnCl₂ wurde dabei verzichtet. Nach vollständigem Umsatz des Akzeptors (ca. 15 Minuten) wurden 4 Äq. frisch destilliertes Trimethylchlorsilan zugesetzt. Überschüssiges Trockeneis wurde aus dem Kältebad entfernt und die Reaktionslösung innerhalb von 4 – 5 Stunden auf RT erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionslösung für 14 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Zusatz von Diethylether wurde mit 1N KHSO₄ Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Hex/EE) aufgereinigt.

4.3 Synthese der Verbindungen

(+/-)-3-Methyloxycarbonylmethyl-1-(trifluoracetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (**1**)

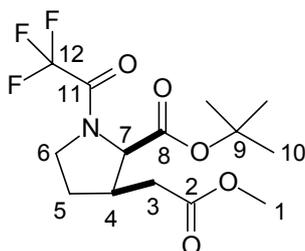
a) Gemäß **AAV4** wurden 127 mg (0.56 mmol) TFAGlyO^tBu mit 100 mg (0.52 mmol) (*Z*)-5-Brom-2-pentensäuremethylester (*Z*)-**3** umgesetzt. Nach 2 Stunden und Erwärmen der Reaktionslösung auf – 70 °C wurden 68 mg (0.92 mmol) *tert*-Butanol in 0.5 ml absoluten THF zugegeben. Der Ansatz wurde anschließend innerhalb von 12 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Hex/EE 8:2) wurden 156 mg (0.46 mmol, 90 % d. Th.) **1** als farbloses Öl erhalten. (CS23)

Verhältnis der Diastereomeren: *cis/trans* 98:2

b) Gemäß **AAV4** wurden 107 mg (0.47 mmol) TFAGlyO^tBu mit 66 mg (0.34 mmol) (*E*)-5-Brom-2-pentensäuremethylester (*E*)-**3** umgesetzt. Nach 1.5 Stunden und Erwärmen der Reaktionslösung auf – 70 °C wurden 52 mg (0.70 mmol) *tert*-Butanol in 0.5 ml absoluten THF zugegeben. Der Ansatz wurde anschließend innerhalb von 12 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Hex/EE 8:2) wurden 108 mg (0.46 mmol, 94 % d. Th.) **1** als *cis/trans*-Gemisch erhalten. (CS 609)

Verhältnis der Diastereomeren: *cis/trans* 9:1

[DC: Hex/EE 8:2, R_f(**1**)= 0.18]



Signale des *cis*-Isomeren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.44$ (s, 9H, 10-H), 1.89 (m, 1H, 5-Ha), 2.16 (m, 1H, 5-Hb), 2.39 (dd, $J_{3a,3b} = 17.1$ Hz, $J_{3a,4} = 7.3$ Hz, 1H, 3-Ha), 2.51 (dd, $J_{3b,3a} = 17.1$ Hz, $J_{3b,4} = 7.9$ Hz, 1H, 3-Hb), 2.80 (m, 1H, 4-H), 3.62 (m, 1H, 6-Ha), 3.70 (s, 3H, 1-H), 3.96 (m, 1H, 6-Hb), 4.53 (d, $J_{7,3} = 8.4$ Hz, 1H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 27.9$ (q, C-10), 29.9 (t, C-5), 34.2 (t, C-3), 36.2 (d, C-4), 46.2 (tq, $J_{6,F} = 3.5$ Hz, C-6), 51.9 (q, C-1), 63.1 (d, C-7), 82.9 (s, C-9), 116.1 (q, $J_{12,F} = 287.1$ Hz, C-12), 155.8 (q, $J_{11,F} = 37.1$ Hz, C-11), 168.2 (s, C-8), 171.4 (s, C-2).

Ausgewählte Signale des Nebenrotameren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.42$ (s, 9H, 10-H), 1.73 (m, 1H, 5-Ha), 2.09 (m, 1H, 5-Hb), 2.89 (m, 1H, 4-H), 3.71 (s, 3H, 1-H), 3.80 (m, 1H, 6-Hb), 4.62 (d, $J_{7,3} = 7.8$ Hz, 1H, 7-H)

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 26.6$ (t, C-5), 27.8 (q, C-10), 34.5 (t, C-3), 39.3 (d, C-4), 47.2 (t, C-6), 51.9 (q, C-1), 62.0 (dq, $J_{7,F} = 2.9$ Hz, C-7), 83.3 (s, C-9), 116.0 (q, $J_{12,F} = 287.9$ Hz, C-12), 155.4 (q, $J_{11,F} = 37.1$ Hz, C-11), 168.5 (s, C-8), 171.3 (s, C-2).

Ausgewählte Signale des *trans*-Isomeren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.43$ (s, 9H, 10-H), 2.66 (m, 1H, 4-H), 3.70 (s, 3H, 1-H).

Die fehlenden Signale liegen unter den Signalen des *cis*-Isomeren bzw. liegen im Grundrauschen des Spektrums

Elementaranalyse:

$C_{14}H_{20}F_3NO_5$	Ber.	C 49.56	H 5.94	N 4.13
339.31	Gef.	C 49.78	H 5.93	N 4.11

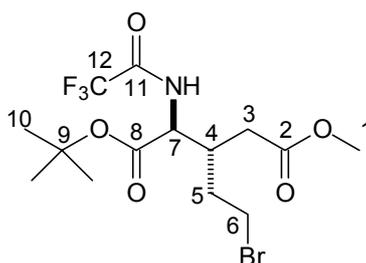
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$C_{14}H_{21}F_3NO_5 [M+H]^+$	340.1372	340.1365

GC: Säule: Chirasil-Val; Isotherme Trennung; Ofentemperatur: 135 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C: $t_{R(trans-1)} = 50.99'$, $t_{R(cis-1)} = 61.31'$.

(+/-)-2-(Trifluoracetyl)amino-3-(2'-bromomethyl)-pentandicarbonsäure-1-*tert*-butyl-5-methylester (4)

Gemäß **AAV4** wurden 110 mg (0.48 mmol) TFAGlyO^tBu mit 81 mg (0.42 mmol) **3** umgesetzt. Nach 2h und Erwärmung der Reaktionslösung auf – 70 °C war per DC-Kontrolle kein Akzeptor mehr nachweisbar und die Reaktion wurde mit 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1) wurden 138 mg (0.38 mmol, 91 % d. Th.) **4** als farbloses Öl isoliert.

[DC: Hex/EE 8:2, R_f(**4**)= 0.30]



¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.47 (s, 9H, 10-H), 1.93 (m, 2H, 5-H), 2.37 (dd, $J_{3a,3b}$ = 16.3 Hz, $J_{3a,4}$ = 5.6 Hz, 1H, 3-Ha), 2.45 (dd, $J_{3b,3a}$ = 16.3 Hz, $J_{3b,4}$ = 6.2 Hz, 1H, 3-Hb), 2.79 (m, 1H, 4-H), 3.41 – 3.52 (sh, 2H, 6-Ha, 6-Hb), 3.69 (s, 3H, 1-H), 4.58 (dd, $J_{7,4}$ = 4.1 Hz, $J_{7,N-H}$ = 8.3 Hz, 1H, 7-H), 7.79 (d, $J_{N-H,7}$ = 8.3 Hz, 1H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 28.0 (q, C-10), 30.0, 33.0, 34.3 (3t, C-3, C-5, C-6), 35.6 (d, C-4), 52.3 (q, C-1), 54.6 (d, C-7), 83.9 (s, C-9), 115.7 (q, $J_{12,F}$ = 287.7 Hz, C-12), 157.4 (q, $J_{11,F}$ = 37.6 Hz, C-11), 168.7, 172.8 (2s, C-2, C-8).

Elementaranalyse:

C ₁₄ H ₂₁ Br ⁷⁹ F ₃ NO ₅	Ber.	C 40.02	H 5.04	N 3.33
339.31	Gef.	C 40.58	H 4.92	N 3.57

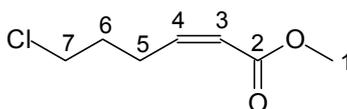
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₄ H ₂₂ Br ⁷⁹ F ₃ NO ₅ [M] ⁺	420.0633	420.0446

(Z)-6-Chlor-2-hexensäuremethylester (5c)

Gemäß **AAV2** wurden 989 mg (9.29 mmol) frisch destillierter γ -Chlorbutyraldehyd^[79] mit 4.24 g (13.86 mmol) Phosphonat umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 98:2) wurden 1.04 g (6.41 mmol, 69 % d. Th.) **5c** als *cis/trans*-Gemisch erhalten. (CS 431)

Verhältnis *cis-5c/trans-5c*: 95:5

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\textit{cis-9})$ = 0.43, $R_f(\textit{trans-5c})$ = 0.42]



¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.91 (dt, $J_{6,5}$ = 6.9 Hz, $J_{6,7}$ = 6.9 Hz, 2H, 6-H), 2.78 (tdd, $J_{5,4}$ = 7.6 Hz, $J_{5,6}$ = 6.9 Hz, $J_{5,3}$ = 1.6 Hz, 2H, 5-H), 3.54 (t, $J_{7,6}$ = 6.9 Hz, 2H, 7-H), 3.69 (s, 3H, 1-H), 5.82 (dt, $J_{3,4}$ = 11.5 Hz, $J_{3,5}$ = 1.6 Hz, 1H, 3-H), 6.20 (dt, $J_{4,3}$ = 11.5 Hz, $J_{4,5}$ = 7.6 Hz, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 26.4 (t, C-6), 31.9 (t, C-5), 44.3 (t, C-7), 51.1 (q, C-1), 120.5 (d, C-4), 148.2 (d, C-3), 166.6 (s, C-2).

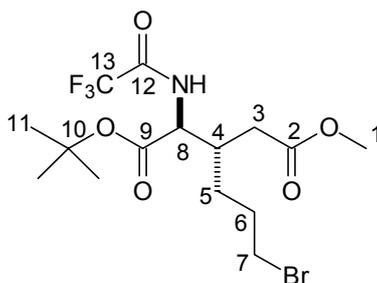
Die Signale des *trans*-Isomeren liegen im Grundrauschen des Spektrums und konnten daher nicht angegeben werden.

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₇ H ₁₁ Cl ³⁵ O ₂ [M] ⁺	162.0448	162.0418

(+/-)-2-(Trifluoracetyl)amino-3-(3'-brompropyl)-pentandicarbonsäure-1-tert-butyl-5-methylester (6a)

Gemäß **AAV4** wurden 90 mg (0.40 mmol) TFAGlyO^tBu mit 76 mg (0.37 mmol) **5a** umgesetzt. Nach 4.5 Stunden bei – 78 °C wurde die Reaktion mit Essigsäure abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1) wurden 11 mg (0.05 mmol, 14 % d. Th.) **5a** zurückisoliert. Desweiteren wurden 46 mg (0.13 mmol, 43 % d. Th.) **7** und 72 mg (0.16 mmol, 52 % d. Th.) **6a** isoliert. Die isolierten Ausbeuten an **6a** und **7** beziehen sich auf zurückisoliertes **5a**. (CS343)

[DC: Hex/EE 8:2, $R_f(\mathbf{6a})$ = 0.24]



¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.47 (s, 9H, 11-H), 1.53 (m, 2H, 5-H), 1.92 (m, 2H, 6-H), 2.36 (dd, $J_{3a,3b}$ = 16.0 Hz, $J_{3a,4}$ = 5.5 Hz, 1H, 3-Ha), 2.44 (dd, $J_{3b,3a}$ = 16.0 Hz, $J_{3b,4}$ = 6.5 Hz, 1H, 3-Hb), 2.48 (m, 1H, 4-H), 3.37 (m, 2H, 7-H), 3.69 (s, 3H, 1-H), 4.57 (dd, $J_{8,N-H}$ = 8.3 Hz, $J_{8,4}$ = 4.2 Hz, 1H, 8-H), 7.76(d, $J_{N-H,7}$ = 8.3 Hz, 1H, N-H).

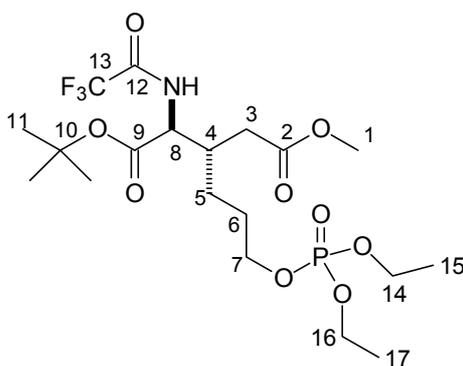
¹³C-NMR (125 MHz): δ = 27.9 (q, C-11), 29.4, 29.8 (2t, C-5, C-6), 32.8 (t, C-7), 35.0 (t, C-3), 36.5 (d, C-4), 52.2 (q, C-1), 55.1 (d, C-8), 83.7 (s, C-10), 115.7 (q, $J_{13,F}$ = 288.0 Hz, C-13), 157.5 (q, $J_{12,F}$ = 37.4 Hz, C-12), 168.9, 173.0 (2s, C-2, C-9).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$C_{15}H_{24}Br^{79}F_3NO_5 [M+H]^+$	434.0790	434.0756

(+/-)-2-(Trifluoroacetyl)amino-3-(3'-diethoxy-phosphoryloxy-propyl)-pentandicarbonsäure-1-tert-butyl-5-methylester (6b)

Gemäß **AAV4** wurden 121 mg (0.53 mmol) TFAglyO^tBu mit 139 mg (0.50 mmol) **5b** umgesetzt. Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf – 60 °C war kein Akzeptor per DC-Kontrolle mehr nachweisbar und die Reaktion wurde mit 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 3:7) wurden 219 mg (0.43 mmol, 78 % d. Th.) **6b** als farbloses Öl isoliert. (CS393)

[DC: Hex/EE 2:8, $R_f(\mathbf{6b})$ = 0.35]



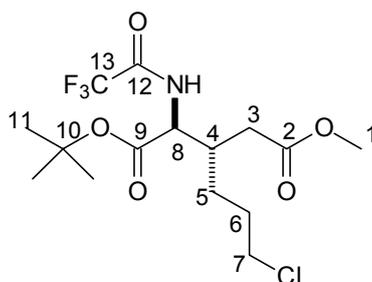
¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.30 (sh, 6H, 15-H, 17-H), 1.43 (m, 1H, 5-Ha), 1.45 (s, 9H, 11-H), 1.53 (m, 1H, 5-Hb), 1.72 (m, 2H, 6-H), 2.36 (dd, $J_{3a,3b}$ = 15.8 Hz, $J_{3a,4}$ = 4.9 Hz, 1H, 3-Ha), 2.45 (dd, $J_{3b,3a}$ = 15.8 Hz, $J_{3b,4}$ = 5.0 Hz, 1H, 3-Hb), 2.48 (m, 1H, 4-H), 3.67 (s, 3H, 1-H), 4.0 (dt, $J_{7,6}$ = 6.3 Hz, $J_{7,p}$ = 6.3 Hz, 2H, 7-H), 4.07 (sh, 4H, 14-H, 16-H), 4.55 (dd, $J_{8,N-H}$ = 8.2 Hz, $J_{8,4}$ = 3.9 Hz, 1H, 8-H), 7.97(d, $J_{N-H,7}$ = 8.2 Hz, 1H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 16.0, 16.1 (2q, C-15, C-17), 26.8 (t, C-5), 27.6 (dt; $J_{6,p}$ = 6.8 Hz, C-6), 27.9 (q, C-11), 34.9 (t, C-3), 36.5 (d, C-4), 52.2 (q, C-1), 55.2 (d, C-8), 63.8 (dt, $J_{14,p}$ = 5.8 Hz, C-14, C-16), 66.7 (dt, $J_{7,p}$ = 5.8 Hz, C-7), 83.5 (s, C-10), 115.8 (q, $J_{13,F}$ = 287.8 Hz, C-13), 157.5 (q, $J_{12,F}$ = 37.5 Hz, C-12), 168.9, 173.1 (2s, C-2, C-9).

(+/-)-2-(Trifluoracetyl)amino-3-(3'-chlorpropyl)-pentandicarbonsäure-1-tert-butyl-5-methylester (6c)

Gemäß **AAV4** wurden 185 mg (0.82 mmol) TFAglyO^tBu mit 53 mg (0.326 mmol) **5c** umgesetzt. Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf – 60 °C war kein Akzeptor per DC-Kontrolle mehr nachweisbar und die Reaktion wurde mit 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1) wurden 118 mg (0.30 mmol, 94 % d. Th.) **6c** als farbloses Öl isoliert. (CS439)

[DC: Hex/EE 8:2, R_f(**6c**)= 0.29]



¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.47 (s, 9H, 11-H), 1.53 (m, 2H, 6-H), 1.84 (m, 2H, 5-H), 2.36 (dd, $J_{3a,3b}$ = 16.0 Hz, $J_{3a,4}$ = 5.4 Hz, 1H, 3-Ha), 2.44 (dd, $J_{3b,3a}$ = 16.0 Hz, $J_{3b,4}$ = 6.1 Hz, 1H, 3-Hb), 2.48 (m, 1H, 4-H), 3.46 – 3.56 (sh, 2H, 7-Ha, 7-Hb), 3.69 (s, 3H, 1-H), 4.57 (dd, $J_{8,4}$ = 4.2 Hz, $J_{8,N-H}$ = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 7.76 (d, $J_{N-H,7}$ = 8.4 Hz, 1H, N-H).

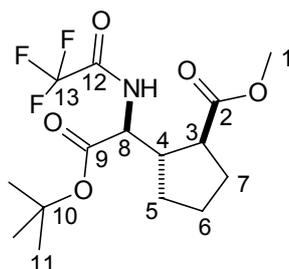
¹³C-NMR (125 MHz): δ = 27.8 (q, C-11), 28.1, (t, C-5), 29.7 (d, C-4), 34.9 (t, C-6), 36.5 (t, C-3), 44.3 (t, C-7), 52.2 (q, C-1), 55.1 (d, C-8), 83.6 (s, C-10), 115.7 (q, $J_{13,F}$ = 287.7 Hz, C-13), 157.4 (q, $J_{12,F}$ = 37.6 Hz, C-12), 168.9, 173.0 (2s, C-2, C-9).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$C_{15}H_{24}Cl^{35}F_3NO_5$ $[M+H]^+$	390.1295	390.1334

(+/-)-2-Trifluoracetylamino-2-(2'-methyloxycarbonylcyclopentyl)-essigsäure-tert-butylester (7)

Gemäß **AAV4** wurden 108 mg (0.48 mmol) TFAGlyO^tBu mit 78 mg (0.38 mmol) (Z)-6-Brom-2-hexensäuremethylester **5a** umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit 1N KHSO₄ Lösung neutralisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Hex/EE 95:5) wurden 138 mg (0.39 mmol, 92 % d. Th.) **7** als farbloses Öl erhalten, welches nach einiger Zeit zu einem weißen Feststoff (Schmelzpunkt: 44 °C) erstarrt. (CS350)

[DC: Hex/EE 8:2, R_f(7)= 0.23]



¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.45 (s, 9H, 11-H), 1.56 (m, 1H, 5-Ha), 1.62–1.75 (sh, 2H, 6-Ha, 6-Hb), 1.82–1.90 (sh, 2H, 5-Hb, 7-Ha), 1.97 (m, 1H, 7-Hb), 2.53–2.65 (sh, 2H, 3-H, 4-H), 3.68 (s, 3H, 1-H), 4.26 (dd, $J_{8,4} = 8.5$ Hz, $J_{8,N-H} = 8.5$ Hz, 1H, 8-H), 7.37 (d, $J_{N-H,8} = 8.5$ Hz, 1H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 25.1 (2t, C-6), 27.9 (q, C-11), 29.9 (t, C-5), 30.4 (t, C-7), 45.1 (d, C-4), 47.3 (d, C-3), 52.2 (q, C-1), 57.4 (d, C-8), 83.2 (s, C-10), 118.4 (q, $J_{13,F} = 287.6$ Hz, C-13), 156.9 (q, $J_{12,F} = 37.8$ Hz, C-12), 169.1, 176.4 (2s, C-2, C-9).

Elementaranalyse:

$C_{15}H_{22}F_3NO_5$	Ber.	C 50.99	H 6.28	N 3.96
339.31	Gef.	C 51.24	H 6.31	N 4.00

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$C_{15}H_{23}F_3NO_5$ $[M+H]^+$	354.1528	354.1503

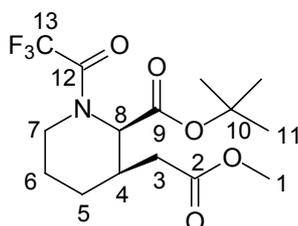
GC: Säule: Chirasil-Val; Isotherme Trennung; Ofentemperatur: 130 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C: $t_{R(1)} = 49.59'$, $t_{R(1')} = 50.15'$.

(+/-)-3-Methyloxycarbonylmethyl-1-(trifluoracetyl)-piperidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (8)

Gemäß AAV4 wurden 86 mg (0.38 mmol) TFAglyO^tBu mit 29 mg (0.18 mmol) (*Z*)-6-Chlor-2-hexensäuremethylester **5c** umgesetzt. Nach 2h und Erwärmen der Reaktionslösung auf – 60 °C wurden 41 mg (0.55 mmol) *tert*-Butanol in 0.5 ml absoluten THF zugegeben. Nach 15 Minuten wurde anschließend 2ml DMPU und 10 mg (0.07 mmol) NaI zugegeben. Der Ansatz wurde anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und 24 Stunden bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1 → 8:2) und Entfernen von überschüssigem TFAglyO^tBu am Kugelrohr wurden 46 mg (0.13 mmol, 73 % d. Th.) **8** als farbloses Öl erhalten. (CS662)

[DC: Hex/EE 8:2, $R_f(\mathbf{8}) = 0.22$]

Verhältnis der Diastereomeren: *cis/trans* > 98 : < 2



¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.43$ (s, 9H, 11-H), 1.48 – 1.88 (sh, 4H, 5-H, 6-H), 2.26 (m, 1H, 4-H), 2.43 (dd, $J_{3a,3b} = 16.8$ Hz, $J_{3a,4} = 8.2$ Hz, 1H, 3-Ha), 2.64 (dd, $J_{3b,3a} = 16.8$ Hz, $J_{3b,4} = 6.8$ Hz, 1H, 3-Hb), 3.51 (ddd, $J_{7a,7b} = 13.4$ Hz, $J_{7a,6a} = 13.4$ Hz, $J_{7a,6b} = 3.2$ Hz, 1H, 7-Ha), 3.67 (s, 3H, 1-H), 3.87 (d, $J_{7b,7a} = 13.4$ Hz, 1H, 7-Hb), 5.16 (d, $J_{8,4} = 5.2$ Hz, 1H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 25.1, 26.3$ (2t, C-5, C-6), 27.9 (q, C-11), 35.0 (d, C-4), 37.5 (t, C-3), 42.9 (tq, $J_{7,F} = 3.7$ Hz, C-7), 51.7 (q, C-1), 56.3 (d, C-8), 82.9 (s, C-10), 116.1 (q, $J_{13,F} = 287.1$ Hz, C-13), 156.7 (q, $J_{12,F} = 37.1$ Hz, C-12), 167.9, 171.9 (2s, C-2, C-9).

ausgewählte Signale des Nebenrotameren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.45$ (s, 9H, 11-H), 3.21 (ddd, $J_{7a,7b} = 13.4$ Hz, $J_{7a,6a} = 13.2$ Hz, $J_{7a,6b} = 2.9$ Hz, 1H, 7-Ha), 3.68 (s, 3H, 1-H), 4.42 (d, $J_{7b,7a} = 13.4$ Hz, 1H, 7-Hb), 4.82 (d, $J_{8,4} = 5.0$ Hz, 1H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 25.1, 26.4$ (2t, C-5, C-6), 27.8 (q, C-11), 35.8 (d, C-4), 37.3 (t, C-3), 40.3 (t, C-7), 52.2 (q, C-1), 58.2 (dq, $J_{8,\text{F}} = 3.1$ Hz, C-8), 83.1 (s, C-10), 167.7, 171.8 (2s, C-2, C-9).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5$	Ber.	C 50.99	H 6.28	N 3.96
339.31	Gef.	C 51.40	H 6.34	N 3.56

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_5$ [M+H] ⁺	354.1528	354.1570

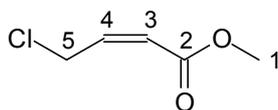
GC: Säule: Chirasil-Val; Trennung im Gradientenprogramm: $T_0 = 140$ °C [20 min], 5 °C/min bis 180 °C [30 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C: $t_{\text{R}(8)} = 27.40'$.

(Z)-4-Chlor-2-butensäuremethylester (cis-9)**(E)-4-Chlor-2-butensäuremethylester (trans-9)**

Gemäß AAV2 wurden 978 mg (12.4 mmol) frisch destillierter α -Chloracetaldehyd^[80] mit 3.14 g (10.3 mmol) Phosphonat umgesetzt. Die Aldehydzugabe erfolgte bei -90 °C. Die organische Phase wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt (40 °C, 330 mbar). Nach säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Et₂O 97:3) wurden 902 mg (6.70 mmol, 65 % d. Th.) *cis*-9 und 81 mg (0.6 mmol, 6 % d. Th.) *trans*-9 als farblose Öle erhalten. (CS 418)

Verhältnis *cis*-9/*trans*-9: 92:8

[DC: Hex/EE 7:3, $R_{\text{f}}((Z)\text{-9}) = 0.57$]



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 3.72$ (s, 3H, 1-H), 4.64 (dd, $J_{5,4} = 6.9$ Hz, $J_{5,3} = 1.7$ Hz, 2H, 5-H), 5.86 (dt, $J_{3,4} = 11.4$ Hz, $J_{3,5} = 1.6$ Hz, 1H, 3-H), 6.30 (dt, $J_{4,3} = 11.4$ Hz, $J_{4,5} = 6.9$ Hz, 1H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 39.7$ (t, C-5), 51.6 (q, C-1), 121.3 (d, C-4), 144.2 (d, C-3), 165.8 (s, C-2).

(*E*)-Derivat:

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f((E)\text{-9}) = 0.43$]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 3.74$ (s, 3H, 1-H), 4.15 (dd, $J_{5,4} = 6.1$ Hz, $J_{5,3} = 1.6$ Hz, 2H, 5-H), 6.09 (dt, $J_{3,4} = 15.4$ Hz, $J_{3,5} = 1.6$ Hz, 1H, 3-H), 6.97 (dt, $J_{4,3} = 15.4$ Hz, $J_{4,5} = 6.1$ Hz, 1H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 42.4$ (t, C-5), 51.8 (q, C-1), 123.7 (d, C-4), 141.9 (d, C-3), 166.0 (s, C-2).

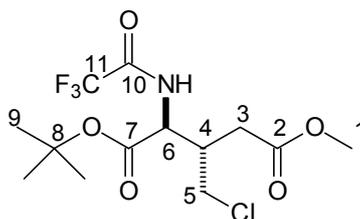
Aufgrund der Flüchtigkeit der Verbindungen konnte keine CHN-Analyse bzw. hochaufgelöste Masse erhalten werden.

(+/-)-2-(Trifluoracetyl)amino-3-(1'-chlormethyl)-pentandicarbonsäure-1-*tert*-butyl-5-methylester (10)

a) Gemäß AAV4 wurden 136 mg (0.60 mmol) TFAGlyO^tBu mit 67 mg (0.50 mmol) *cis*-3 umgesetzt. Der Akzeptor wurde bei -90 °C zugegeben. Nach 30 Minuten war kein Akzeptor per DC mehr nachweisbar und die Reaktion wurde mit 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1) wurden 151 mg (0.38 mmol, 84 % d. Th.) 4 als farbloses Öl isoliert. (CS516)

Verhältnis *anti:syn* 98:2

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(4) = 0.30$]



anti-Diastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.47$ (s, 9H, 9-H), 2.85 (m, 1H, 4-H_b), 3.58 (dd, $J_{5a,5b} = 11.5$ Hz, $J_{5a,4} = 6.4$ Hz, 1H, 5-H_a), 3.63 (dd, $J_{5b,5a} = 11.5$ Hz, $J_{5b,4} = 6.2$ Hz, 1H, 5-H_b), (m, 1H, 4-H), 3.70 (s, 3H, 1-H), 4.72 (dd, $J_{6,4} = 4.9$ Hz, $J_{6,N-H} = 8.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.62 (d, $J_{N-H,6} = 8.2$ Hz, 1H, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 27.9$ (q, C-10), 33.0, 39.6 (2t, C-3, C-5), 44.5 (d, C-4), 52.3 (q, C-1), 54.1 (d, C-6), 84.2 (s, C-8), 115.7 (q, $J_{11,\text{F}} = 287.7$ Hz, C-11), 157.4 (q, $J_{10,\text{F}} = 37.6$ Hz, C-10), 168.2, 172.4 (2s, C-2, C-7).

b) Gemäß **AAV4** wurden 92 mg (0.40 mmol) TFAGlyO^tBu mit 43 mg (0.32 mmol) *trans*-**3** umgesetzt. Der Akzeptor wurde bei -78 °C zugegeben. Nach 30 Minuten war kein Akzeptor per DC mehr nachweisbar und die Reaktion wurde mit 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1) wurden 108 mg (0.30 mmol, 94 % d. Th.) **4** als farbloses Öl isoliert. (CS680)

Verhältnis *anti:syn* 89:11

Ausgewählte Signale des *syn*-Diastereomeren:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.48$ (s, 9H, 9-H), 3.71 (s, 3H, 1-H), 4.76 (dd, $J_{6,4} = 4.7$ Hz, $J_{6,\text{N-H}} = 8.3$ Hz, 1H, 6-H), 7.48 (d, $J_{\text{N-H},6} = 8.3$ Hz, 1H, N-H).

Die restlichen Signale fallen mit dem *anti*-Isomer zusammen bzw. befinden sich im Grundrauschen des Spektrums.

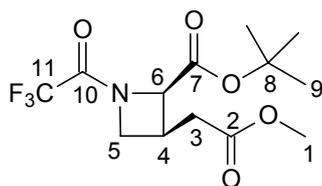
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₂₀ NO ₅ F ₃ Cl [M+H]	362.0937	362.1010

(+/-)-3-Methyloxycarbonylmethyl-1-(trifluoracetyl)-azetidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (**11**)

Gemäß **AAV4** wurden 125 mg (0.55 mmol) TFAGlyO^tBu mit 54 mg (0.40 mmol) (*Z*)-4-Chlor-2-butensäuremethylester (*Z*)-**9** umgesetzt. Nach 15 Minuten wurden 57 mg (0.95 mmol) Essigsäure hinzugegeben. Nach weiteren 15 Minuten wurden 2ml absolutes DMPU und 10 mg (0.07 mmol) Natriumiodid zu der Reaktionslösung gegeben und anschließend das Eisbad entfernt. Es wurde 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1 → 8:2) wurden 79 mg (0.24 mmol, 61 % d. Th.) **11** als farbloses Öl erhalten. (CS572)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{11}) = 0.28$]

Verhältnis der Diastereomere: *cis/trans* 9:1



¹H-NMR (400 MHz): δ = 1.46 (s, 9H, 9-H), 2.38 (dd, $J_{3a,3b}$ = 16.9 Hz, $J_{3a,4}$ = 8.9 Hz, 1H, 3-Ha), 2.47 (dd, $J_{3b,3a}$ = 16.9 Hz, $J_{3b,4}$ = 5.1 Hz, 1H, 3-Hb), 2.58 (m, 1H, 4-H), 3.68 (s, 3H, 1-H), 4.01 (dd, $J_{6,4}$ = 4.6 Hz, $J_{6,5a}$ = 1.5 Hz, 1H, 6-H), 4.15 (ddd, $J_{5a,5b}$ = 11.2 Hz, $J_{5a,4}$ = 5.3 Hz, $J_{5a,6}$ = 1.5 Hz, 1H, 3-Ha), 4.43 (dd, $J_{5b,5a}$ = 11.2 Hz, $J_{5b,4}$ = 3.7 Hz, 1H, 5-Hb).

¹³C-NMR (100 MHz): δ = 27.8 (q, C-9), 29.7 (d, C-4), 33.9 (t, C-3), 52.0 (q, C-1), 59.0 (d, C-6), 66.8 (t, C-5), 82.7 (s, C-8), 116.3 (q, $J_{12,F}$ = 287.1 Hz, C-12), 148.4 (q, $J_{11,F}$ = 39.0 Hz, C-11), 168.9, 171.1 (2s, C-2, C-7).

Ausgewählte Signale des Nebenrotamerens:

¹H-NMR (400 MHz): δ = 1.45 (s, 9H, 8-H), 2.22 (dd, $J_{3a,3b}$ = 17.0 Hz, $J_{3a,4}$ = 8.5 Hz, 1H, 3-Ha), 2.38 (dd, $J_{3b,3a}$ = 17.0 Hz, $J_{3b,4}$ = 6.3 Hz, 1H, 3-Hb), 2.66 (m, 1H, 4-H), 3.70 (s, 3H, 1-H), 4.23 – 4.34 (sh, 3H, 5-H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz): δ = 27.9 (q, C-9), 29.2 (d, C-4), 31.7 (t, C-3), 52.1 (q, C-1), 57.3 (d, C-6), 66.5 (t, C-5), 83.0 (s, C-8), 168.2, 170.8 (2s, C-2, C-7).

Die Signale des *trans*-Isomeren liegen im Grundrauschen des Spektrums.

Elementaranalyse:

C ₁₄ H ₂₀ F ₃ NO ₅	Ber.	C 48.00	H 5.58	N 4.31
325.28	Gef.	C 48.07	H 5.39	N 4.28

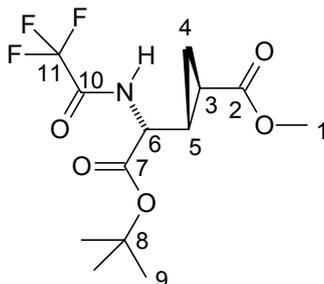
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₁₉ F ₃ NO ₅ [M+H] ⁺	326.1215	326.1193

GC: Säule: Chirasil-Val; Trennung im Gradientenprogramm: T₀ = 100 °C [10 min], 5 °C/min bis 180 °C [30 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C: t_{R(11)} = 23.43', t_{R(11')} = 24.08'.

(+/-)-2-(Trifluoracetylamino)-2-(2'-methyloxycarbonylcyclopropyl)-essigsäure-*tert*-butylester (**12**)

Gemäß **AAV4** wurden 82 mg (0.36 mmol) TFAGlyO^tBu mit 66 mg (0.49 mmol) (*Z*)-4-Chlor-2-butenäuremethylester (*Z*)-**9** umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit 1N KHSO₄ Lösung neutralisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1) wurden 90 mg (0.28 mmol, 77 % d. Th.) **12** als weißer Feststoff (Schmelzpunkt: 44 °C) erhalten. (CS608)

[DC: Hex/EE 7:3, R_f(**12**) = 0.32]



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): δ = 1.06 (ddd, $J_{4a,5} = 8.9$ Hz, $J_{4a,4b} = 5.7$ Hz, 1H, 4-Ha), 1.29 (ddd, $J_{4b,3} = 9.2$ Hz, $J_{4b,5} = J_{4b,4a} = 5.2$ Hz, 1H, 4-Hb), 1.49 (s, 9H, 9-H), 1.73 (m, 1H, 5-H), 1.84 (dt, $J_{3,4b} = 8.8$ Hz, $J_{3,4a} = J_{3,5} = 4.6$ Hz, 1H, 3-H), 3.67 (s, 3H, 1-H), 4.10 (dd, $J_{6,5} = 7.9$ Hz, 1H, 6-H), 6.98 (d, $J_{\text{NH},6} = 7.9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): δ = 12.7 (t, C-4), 17.7 (d, C-3), 23.6 (d, C-5), 27.5 (q, C-9), 51.8 (q, C-1), 54.3 (d, C-6), 83.8 (s, C-8), 115.4 (q, $J_{11,\text{F}} = 287.8$ Hz, C-11), 156.6 (q, $J_{12,\text{F}} = 37.6$ Hz, C-12), 168.2 (s, C-7), 173.0 (s, C-2).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5$	Ber.	C 48.00	H 5.58	N 4.31
325.28	Gef.	C 48.07	H 5.39	N 4.28

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_5$ [M+H] ⁺	326.1215	326.1258

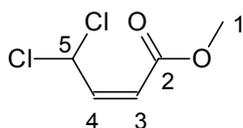
GC: Säule: Chirasil-Val; Trennung im Gradientenprogramm: $T_0 = 100$ °C [10 min], 5 °C/min bis 180 °C [30 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C: $t_{\text{R}(12)} = 23.55'$, $t_{\text{R}(12')} = 23.71'$.

(Z)-4,4-Dichlor-but-2-en-säuremethylester (13)

Gemäß **AAV2** wurden 4.93 g (16.11 mmol) Phosphonat mit 2.11 g (ca. 11.2 mmol) Dichloracetaldehyd^[81] (ca. 60%ig) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan/Et₂O 98:2) wurden 1.72 g (9.40 mmol) **13** (84 % d. Th.) als farblose Flüssigkeit erhalten.(CS466)

[DC: Hex/EE 8:2, $R_f(\mathbf{13}) = 0.54$]

Isomerenverhältnis: (Z)/(E) = > 95: < 5



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 3.76$ (s, 3H, 1-H), 5.75 (d, $J_{3,4} = 11.1$ Hz, 1H, 3-H), 6.39 (dd, $J_{4,3} = 11.1$ Hz, $J_{4,5} = 9.8$ Hz, 1H, 4-H), 7.5 (d, $J_{5,4} = 9.8$ Hz, 1H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 52.0$ (q, C-1), 64.3 (d, C-5), 118.6 (d, C-3), 143.7 (d, C-4), 165.0 (s, C-2).

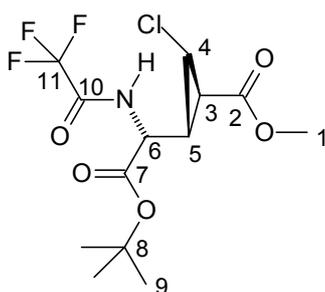
Aufgrund der Flüchtigkeit der Verbindung konnte keine CHN-Analyse bzw. hochaufgelöste Masse erhalten werden.

(+/-)-2-(Trifluoracetylamino)-2-(2'-chlor-3'-methyloxycarbonylcyclopropyl)-essigsäure-*tert*-butylester (14)

Gemäß **AAV4** wurden 90 mg (0.40 mmol) TFAglyO^tBu mit 94 mg (0.51 mmol) (*Z*)-4,4'-Dichlor-2-butenäuremethylester (*Z*)-**13** umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit 1N KHSO_4 Lösung neutralisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1) wurden 115 mg (0.28 mmol, 77 % d. Th.) **14** als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS467)

Diastereomerenverhältnis: (3,5-*trans*, 4,5-*trans*) : (3,5-*trans*, 4,5-*cis*) = 8 : 2

[DC: Hex/EE 8:2, $R_f(\mathbf{14}) = 0.21$]



Hauptdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.50$ (s, 9H, 9-H), 1.96 (ddd, $J_{5,6} = 10.3$ Hz, $J_{5,4} = 7.7$ Hz, $J_{5,3} = 6.0$ Hz, 1H, 5-H), 2.32 (dd, $J_{3,5} = 6.0$ Hz, $J_{3,4} = 3.6$ Hz, 1H, 3-H), 3.58 (dd, $J_{4,5} = 7.7$ Hz, $J_{4,3} = 3.6$ Hz, 1H, 4-H), 3.69 (s, 3H, 1-H), 4.56 (dd, $J_{6,5} = 10.3$ Hz, $J_{6,\text{NH}} = 8.0$ Hz, 1H, 6-H), 7.06 (d, $J_{\text{NH},6} = 8.0$ Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): $\delta = 27.8$ (q, C-9), 27.9 (d, C-3), 29.5 (d, C-5), 37.6 (d, C-4), 51.5 (d, C-6), 52.5 (q, C-1), 84.4 (s, C-8), 115.6 (q, $J_{13,\text{F}} = 287.7$ Hz, C-11), 156.9 (q, $J_{12,\text{F}} = 38.1$ Hz, C-10), 167.8, 170.8 (2s, C-2, C-7).

Nebendiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.52$ (s, 9H, 9-H), 2.12 (ddd, $J_{5,6} = 9.3$ Hz, $J_{5,3} = 6.2$ Hz, $J_{5,4} = 4.7$ Hz, 1H, 5-H), 2.37 (dd, $J_{3,4} = 8.4$ Hz, $J_{3,5} = 6.2$ Hz, 1H, 3-H), 3.41 (dd, $J_{4,3} = 8.4$ Hz, $J_{4,5} = 4.7$ Hz, 1H, 4-H), 3.74 (s, 3H, 1-H), 4.07 (dd, $J_{6,5} = 9.3$ Hz, $J_{6,\text{NH}} = 7.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.06 (d, $J_{\text{NH},6} = 7.4$ Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): $\delta = 26.5$ (d, C-3), 27.9 (q, C-9), 30.5 (d, C-5), 35.7 (d, C-4), 52.5 (q, C-1), 53.4 (d, C-6), 84.6 (s, C-8), 115.6 (q, $J_{13,\text{F}} = 287.7$ Hz, C-11), 156.8 (q, $J_{12,\text{F}} = 38.1$ Hz, C-10), 167.6, 167.8 (2s, C-2, C-7).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_5$	Ber.	C 43.41	H 4.76	N 3.89
360.08	Gef.	C 43.01	H 4.74	N 3.72

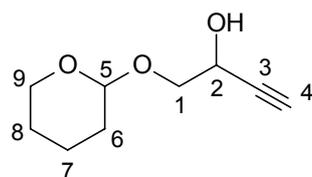
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{NO}_5$ [M+H] ⁺	360.0826	360.0753

GC: Säule: Chirasil-Val; Isotherme Trennung; Ofentemperatur: 140 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C: $t_{\text{R}(3,5\text{-trans},3,4\text{-trans-14})} = 32.03'$, $t_{\text{R}(3,5\text{-trans},3,4\text{-trans-14}^*)} = 32.69'$, $t_{\text{R}(3,5\text{-trans},3,4\text{-cis-14})} = 33.76'$, $t_{\text{R}(3,5\text{-trans},3,4\text{-cis-14}^*)} = 34.89'$.

(+/-)-1-Tetrahydropyranloxy-3-butin-2-ol (15)

2.30 g (15.97 mmol) THP-geschützter α -Hydroxyacetaldehyd^[69] wurden in 40 ml absoluten THF gelöst und auf -40 °C gekühlt. Anschließend wurden 33.5 ml (16.8 mmol, 0.5M in THF) Ethynylmagnesiumbromidlösung zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionslösung weitere 3 Stunden gerührt, wobei sich die Lösung langsam erwärmte. Es wurde mit Diethylether verdünnt und die Reaktion mit 1N KHSO_4 Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 7:3) ergab 2.36 g (13.88 mmol) **15** (87 % d. Th.) als farbloses Öl.(CS288B)

[DC: Hex/EE 1:1, $R_f(\mathbf{15}) = 0.34$]



doppelter Signalsatz aufgrund der THP-Schutzgruppe (Diastereomere)

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.51–1.82 (sh, 14H, 6-H, 6'-H, 7-H, 7'-H, 8-H, 8'-H, OH), 2.42, 2.25 (2d, $J_{4,2} = 2.1$ Hz, $J_{4',2'} = 2.1$ Hz, 2H, 4-H, 4'-H), 3.42-3.54 (sh, 2H, 9-H_{ax}, 9'-H_{ax}), 3.67-3.74 (sh, 2H, 1-H_a, 1'-H_a), 3.79-3.95 (sh, 4H, 1-H_b, 1'-H_b, 9-H_{äq}, 9'-H_{äq}), 4.46-4.52 (sh, 2H, 2-H, 2'-H), 4.56, 4.60 (2dd, $J_{10,11ax} = J_{10,11äq} = 3.4$ Hz, $J_{10',11'ax} = J_{10',11'äq} = 3.5$ Hz).

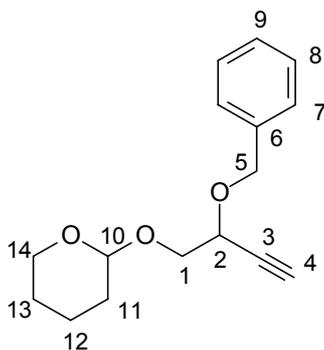
¹³C-NMR (125 MHz): δ = 19.66, 19.86 (2t, C-7), 25.01, 25.07 (2t, C-8), 30.52, 30.59 (2t, C-6), 61.75, 61.76 (2d, C-2), 63.15, 63.46 (2t, C-9), 73.45, 73.53 (t, C-1), 81.43, 81.95 (2d, C-4), 94.82, 95.00 (2s, C-3), 100.29, 100.45 (2d, C-5).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₉ H ₁₅ O ₃ [M+H] ⁺	171.1021	171.1016

(+/-)-1-Tetrahydropyran-2-yl 2-butyn-1-yl ether (**17**)

1.46g (8.59 mmol) **15** wurden in 50 ml absoluten DMF gelöst. Anschließend wurden 412 mg (9.45 mmol) Natriumhydrid (55 – 65 %ige Dispersion in Mineralöl) bei 0 °C zugegeben. Nach 30-minütigen Rühren wurden 1.64 g (9.56 mmol) Benzylbromid zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit Essigester verdünnt und mit 1N KHSO₄ Lösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über NaSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 95:5) wurden 1.96 g (7.54 mmol) **17** (88 % d. Th.) als farbloses Öl isoliert. (CS290)

[DC: Hex/EE 9:1, R_f(**17**)= 0.23]



doppelter Signalsatz aufgrund der THP-Schutzgruppe (Diastereomere)

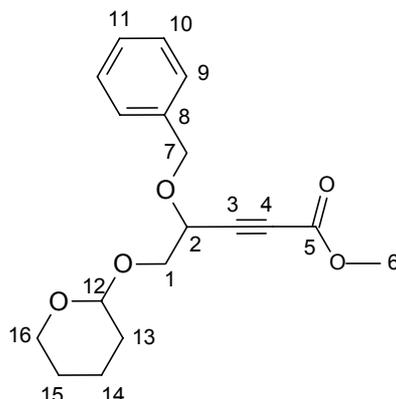
¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.38–1.82 (sh, 12H, 11-H, 11'-H, 12-H, 12'-H, 13-H, 13'-H), 2.42 (2d, $J_{4,2}$ = 2.1 Hz, $J_{4',2'}$ = 2.1 Hz, 2H, 4-H, 4'-H), 3.35-3.45 (sh, 2H, 14-H_{ax}, 14'-H_{ax}), 3.60, 3.66 (2dd, $J_{1a,1b}$ = 10.8 Hz, $J_{1a,2}$ = 4.8 Hz, $J_{1'a,1'b}$ = 11.1 Hz, $J_{1a,2}$ = 7.8 Hz, 2H, 1-H_a, 1'-H_a), 3.72-3.85 (sh, 4H, 1-H_b, 1'-H_b, 14-H_{äq}, 14'-H_{äq}), 4.22-4.28 (sh, 2H, 2-H, 2'-H), 4.53 (2d, $J_{5a,5b}$ = 12.0 Hz, $J_{5'a,5'b}$ = 12.0 Hz, 2H, 5-H_a, 5'-H_a), 4.60, 4.64 (2dd, $J_{10,11ax}$ = $J_{10,11äq}$ = 3.4 Hz, $J_{10',11'ax}$ = $J_{10',11'äq}$ = 3.5 Hz), 4.82, 4.84 (2d, $J_{5b,5a}$ = 12 Hz, $J_{5'b,5'a}$ = 12.0 Hz), 7.20-7.33 (sh, 10H, 7-H, 7'-H, 8-H, 8'-H, 9-H, 9'-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 19.0, 19.2 (2t, C-12, C-12'), 25.37 (2t, C-13, C-13'), 30.3, 30.4 (2t, C-11, C-11'), 61.8, 62.0 (2t, C-14, C-14'), 67.5, 68.4 (2d, C-2, C-2'), 69.0, 69.6 (t, C-1, C-1'), 70.6, 70.7 (2t, C-5, C-5'), 74.6, 74.7 (2s, C-3, C-3'), 80.3, 80.6 (2d, C-4, C-4'), 98.2, 99.2 (2d, C-10, C-10'), 127.6, 127.7 (2d, C-9, C-9'), 127.9, 128.3 (4d, C-7, C-8, C-7', C-8'), 137.5, 137.6 (2s, C-6, C-6').

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₆ H ₂₁ O ₃ [M+H] ⁺	261.1491	261.1471

(+/-)-5-Tetrahydropyran-2-yl 4-benzyloxy-2-butynoate (19)

584 mg (2.25 mmol) **17** wurden in 15 ml absolutem THF gelöst und auf –78°C gekühlt. Anschließend wurden 1.47 ml (2.36 mmol, 1.6 M in Hexan) *n*-BuLi zugetropft und die Reaktionslösung 15 Minuten gerührt. Danach wurden 210 μ l (2.70 mmol) Chlorameisensäuremethylester zugegeben und die Reaktionslösung anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Es wurde mit Diethylether verdünnt und mit 1N KHSO₄ Lösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1) wurden 658 mg (2.07 mmol) **19** (92 % d. Th.) als farbloses Öl isoliert.

[DC: Hex/EE 9:1, $R_f(\mathbf{19}) = 0.13$]

doppelter Signalsatz aufgrund der THP-Schutzgruppe (Diastereomere)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.40\text{--}1.85$ (sh, 12H, 13-H, 13'-H, 14-H, 14'-H, 15-H, 15'-H), 3.43-3.50 (sh, 2H, 16- H_{ax} , 16'- H_{ax}), 3.68-3.92 (sh, 6H, 1- H_{a} , 1- H_{b} , 14- $\text{H}_{\text{äq}}$, 1'- H_{a} , 1'- H_{b} , 14'- $\text{H}_{\text{äq}}$), 3.76, 3.77 (2s, 6H, 6-H, 6'-H), 4.39, 4.43 (2dd, $J_{2,3\text{a}} = 6.4$ Hz, $J_{2,3\text{b}} = 5.0$ Hz, $J_{2',3'\text{a}} = 7.5$ Hz, $J_{2',3'\text{b}} = 4.1$ Hz, 2H, 2-H, 2'-H), 4.55, 4.58 (2d, $J_{5\text{a},5\text{b}} = 11.9$ Hz, $J_{5'\text{a},5'\text{b}} = 11.9$ Hz, 2H, 5- H_{a} , 5'- H_{a}), 4.64, 4.68 (2dd, $J_{10,11\text{ax}} = J_{10,11\text{äq}} = 3.3$ Hz, $J_{10',11'\text{ax}} = J_{10',11'\text{äq}} = 3.5$ Hz), 4.82, 4.84 (2d, $J_{5\text{b},5\text{a}} = 12$ Hz, $J_{5'\text{b},5'\text{a}} = 12.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 18.9, 19.0$ (2t, C-14, C-14'), 25.32, (2t, C-13, C-13'), 30.2, 30.3 (2t, C-15, C-15'), 52.8 (q, C-6), 61.8, 62.0 (2t, C-16, C-16'), 67.5, 68.3 (2d, C-2, C-2'), 68.3, 68.8 (t, C-1, C-1'), 71.2, 71.3 (2t, C-7, C-7'), 77.8, 77.9 (2s, C-3, C-3'), 83.9, 84.3 (2d, C-4, C-4'), 98.3, 99.2 (2d, C-12, C-12'), 127.8, 127.9 (2d, C-11, C-11'), 127.9, 128.0, 128.3, 128.4 (4d, C-9, C-10, C-9', C-10'), 136.9, 137.0 (2s, C-8, C-8'), 153.4, 153.5 (2s, C-5, C-5').

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5 [\text{M}]^+$	320.1624	320.1611

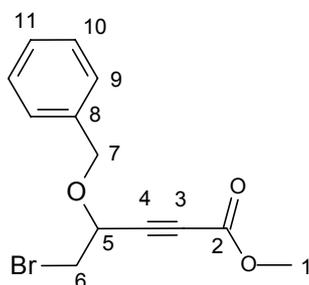
(+/-)-5-Brom-4-benzyloxy-2-butinsäuremethylester (**21**)

a) 650 mg (2.04 mmol) **17** wurden in 10 ml Methanol gelöst, mit 2 Tropfen konz. HCl versetzt und 30 min gerührt. Anschließend wurde eine Spatelspitze Natriumhydrogencarbonat zugegeben und das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurde Dichlormethan und Wasser zugesetzt und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über

Natriumsulfat getrocknet. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt und ohne weitere Aufarbeitung in die Bromierung eingesetzt.

b) 620 mg (2.37 mmol) Triphenylphosphin wurden in 10 ml absoluten Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 120 µl (2.34 mmol) Brom und anschließend mit 330 µl (2.37 mmol) absoluten Triethylamin versetzt. Nach 15 Minuten wurde das Rohprodukt der THP-Abspaltung zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1) wurden 436 mg (1.47 mmol) **21** (72 % d. Th. über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten. (CS292)

[DC: Hex/EE 1:1, $R_f(\mathbf{21})=0.55$]



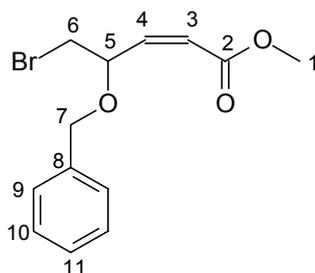
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): $\delta = 3.52$ (d, $J_{6,5} = 6.0$ Hz, 2H, 6-H), 3.80 (s, 3H, 1-H), 4.41 (t, $J_{5,6} = 6.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.56 (d, $J_{7a,7b} = 11.7$ Hz, 1H, 7-Ha), 4.83 (d, $J_{7b,7a} = 11.7$ Hz, 1H, 7-Hb), 7.28-7.39 (sh, 5H, 9-H, 10-H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): $\delta = 32.0$ (t, C-6), 53.0 (q, C-1), 67.9 (d, C-5), 71.5 (t, C-7), 78.2 (s, C-3), 82.9 (d, C-4), 128.2, 128.5 (2d, C-9, C-10), 128.3 (d, C-11), 136.3 (s, C-8), 153.3 (s, C-2).

(+/-)-5-Brom-4-benzyloxy-(Z)-2-butensäuremethylester (**23**)

Gemäß **AAV1** wurden 373 mg (1.26 mmol) **21** zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 95:5) wurden 288 mg (0.96 mmol) **23** (77 % d. Th.) als farbloses Öl isoliert. (CS291)

[DC: Hex/EE 95:5, $R_f(\mathbf{23})=0.16$]



¹H-NMR (500 MHz): δ = 3.51 – 3.53 (sh, 2H, 6-Ha, 6-Hb), 3.71 (s, 3H, 1-H), 4.54 (d, $J_{7a,7b}$ = 11.7 Hz, 1H, 7-Ha), 4.59 (d, $J_{7b,7a}$ = 11.7 Hz, 1H, 7-Hb), 5.25 (dddd, $J_{5,4}$ = 7.9 Hz, $J_{5,6a}$ = 5.7 Hz, $J_{5,6b}$ = 4.5 Hz, $J_{5,3}$ = 1.3 Hz, 1H, 5-H), 5.98 (dd, $J_{3,4}$ = 11.7 Hz, $J_{3,5}$ = 1.3 Hz, 1H, 3-H), 6.20 (dd, $J_{4,3}$ = 11.7 Hz, $J_{4,5}$ = 7.9 Hz, 1H, 4-H), 7.27 (m, 1H, 10-H), 7.30 – 7.36 (sh, 4H, 9-H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 35.0 (t, C-6), 51.6 (q, C-1), 71.8 (t, C-7), 74.1 (d, C-5), 122.6 (d, C-3), 127.8 (d, C-11), 127.9, 128.4 (2d, C-9, C-10), 137.7 (s, C-8), 148.0 (d, C-3), 165.9 (s, C-2).

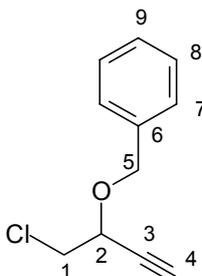
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₁₆ Br ⁷⁹ O ₃ [M+H] ⁺	299.0281	299.0243

(+/-)-1-Chlor-2-benzyloxy-3-butin (**24**)

a) 1.64 g (6.59 mmol) **17** wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 2 Tropfen konz. HCl versetzt und 30 min gerührt. Anschließend wurde eine Spatelspitze Natriumhydrogencarbonat zugegeben und das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurde Dichlormethan und Wasser zugesetzt und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeeengt und ohne weitere Aufarbeitung in die Bromierung eingesetzt.

b) Das Rohprodukt der THP-Abspaltung wurde in 30 ml absoluten Dichlormethan gelöst. Es wurden 1.54 g (10 mmol) Tetrachlorkohlestoff und 2.02 g (7.71 mmol) Triphenylphosphin zugesetzt und die Reaktionslösung 3 Stunden refluxiert. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 98:2) ergaben 1.14 g (5.8 mmol) **24** (88 % d. Th über 2 Stufen) als farbloses Öl. (CS668)

[DC: Hex/EE 7:3, R_f(**24**)= 0.45]



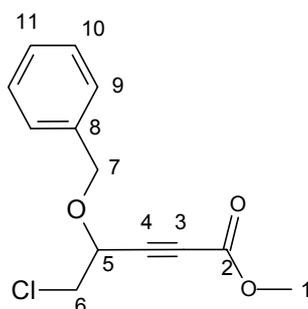
¹H-NMR (500 MHz): δ = 2.56 (d, $J_{4,2}$ = 2.1 Hz, 1H, 4-H), 3.68 (m, 2H, 1-H), 4.30 (ddd, $J_{2,1a}$ = 6.2 Hz, $J_{2,1b}$ = 5.9 Hz, $J_{2,4}$ = 2.1 Hz, 1H, 2-H), 4.59 (d, $J_{5a,5b}$ = 11.8 Hz, 1H, 5-Ha), 4.84 (d, $J_{5b,5a}$ = 11.8 Hz, 1H, 5-Hb), 7.29-7.39 (sh, 5H, 7-H, 8-H, 9-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 45.8 (t, C-1), 68.4 (d, C-3), 70.9 (t, C-5), 75.6 (s, C-3), 79.5 (d, C-4), 128.0 (d, C-9), 128.1, 128.4 (2d, C-7, C-8), 136.9 (s, C-6).

(+/-)-5-Chlor-4-benzyloxy-2-butinsäuremethylester (**25**)

1.09 g (5.55 mmol) **24** wurden in 15 ml absoluten THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Anschließend wurde eine frisch zubereitete LHMDs-Lösung (3.8 ml (6.11 mmol) *n*-BuLi (1.6 M), 1.4 ml (6.64 mmol) HMDS in 10 ml absoluten THF) zugetropft und die Reaktionslösung 15 Minuten gerührt. Danach wurden 760 mg (8.04 mmol) Chlorameisensäuremethylester zugegeben und die Reaktionslösung anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Es wurde mit Diethylether verdünnt und mit 1N KHSO_4 Lösung ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 98:2) wurden 1.26 g (4.95 mmol) **25** (89 % d. Th.) als farbloses Öl isoliert.

[DC: Hex/EE 9:1, $R_f(\mathbf{25}) = 0.13$]



¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 3.68$ (d, $J_{6,5} = 6.0$ Hz, 2H, 6-H), 3.80 (s, 3H, 1-H), 4.40 (t, $J_{5,6} = 6.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.57 (d, $J_{7a,7b} = 11.7$ Hz, 1H, 7-Ha), 4.84 (d, $J_{7b,7a} = 11.7$ Hz, 1H, 7-Hb), 7.29-7.38 (sh, 5H, 9-H, 10-H, 11-H).

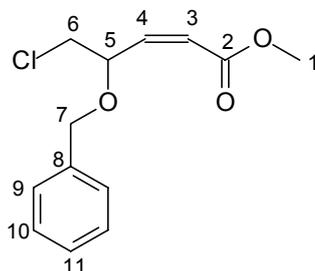
¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 44.8$ (t, C-6), 52.9 (q, C-1), 68.4 (d, C-5), 71.5 (t, C-7), 78.3 (s, C-3), 82.5 (d, C-4), 128.1 (d, C-11), 128.2, 128.5 (2d, C-9, C-10), 136.3 (s, C-8), 153.2 (s, C-2).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₁₄ ClO ₃ [M+H] ⁺	253.0631	253.0640

(+/-)-5-Chlor-4-benzyloxy-(Z)-2-butensäuremethylester (**26**)

Gemäß **AAV1** wurden 477 mg (1.87 mmol) **25** zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 98:2) wurden 441 mg (1.72 mmol) **26** (92 % d. Th.) als farbloses Öl isoliert. (CS668)

[DC: Hex/EE 95:5, R_f(**26**)= 0.16]



¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 3.67$ (m, , 2H, 6-H), 3.71 (s, 3H, 1-H), 4.53 (d, $J_{7a,7b} = 11.7$ Hz, 1H, 7-Ha), 4.59 (d, $J_{7b,7a} = 11.7$ Hz, 1H, 7-Hb), 5.26 (m, 1H, 5-H), 5.98 (dd, $J_{3,4} = 11.7$ Hz, $J_{3,5} = 0.9$ Hz, 1H, 3-H), 6.23 (dd, $J_{4,3} = 11.7$ Hz, $J_{4,5} = 8.0$ Hz, 1H, 4-H), 7.26-7.38 (sh, 5H, 9-H, 10-H, 11-H).

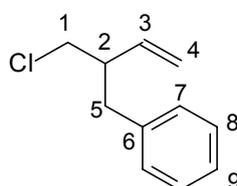
¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 46.4$ (t, C-6), 51.6 (q, C-1), 71.8 (d, C-5), 74.6 (t, C-7), 122.7 (d, C-3), 127.8 (d, C-11), 127.9, 128.4 (2d, C-9, C-10), 137.7 (s, C-8), 147.4 (d, C-4), 165.9 (s, C-2).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₁₆ Cl ³⁵ O ₃ [M+H] ⁺	255.0788	255.0829

(+/-)-1-Chlor-2-benzyl-3-buten (28)

375 mg (4.19 mmol) CuCN und 176 mg (4.15 mmol) LiCl wurden in 10 ml absoluten THF gelöst. Bei 0 °C wurden 2 ml (4.0 mmol, 2M in THF) Benzylmagnesiumchlorid-Lösung hinzugefügt und anschließend 535 mg (4.28 mmol) *cis*-1,4-Dichlor-2-buten. Nach 30 min wurde die Reaktion mit NH₄Cl Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 99:1) wurden 650 mg eines Produktgemisches aus 486 mg (2.69 mmol) **28** (63 % d. Th.) und 164 mg (0.90 mmol) 1,2-Diphenylethan isoliert, welches ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet wurde. (CS532)

[DC: Hex/EE 95:5, R_f(**26**)= 0.51]



¹H-NMR (500 MHz): δ = 2.65 (m, 1H, 2-H), 2.70 (dd, $J_{5a,5b} = 13.3$ Hz, $J_{5a,2} = 6.9$ Hz, 1H, 5-Ha), 2.83 (dd, $J_{5b,5a} = 13.3$ Hz, $J_{5b,2} = 7.1$ Hz, 1H, 5-Hb), 3.42 (dd, $J_{1a,1b} = 10.8$ Hz, $J_{1a,2} = 5.5$ Hz, 1H, 1-Ha), 3.46 (dd, $J_{1b,1a} = 10.8$ Hz, $J_{1b,2} = 5.3$ Hz, 1H, 1-Hb), 5.03 (ddd, $J_{4a,3} = 17.2$, $J_{4a,4b} = 1.2$, $J_{4a,2} = 1.2$ Hz, 1H, 4-Hb), 5.07 (ddd, $J_{4b,3} = 10.2$, $J_{4a,4b} = 1.2$, $J_{4a,2} = 1.0$ Hz), 5.72 (ddd, $J_{3,4a} = 17.2$ Hz, $J_{3,4b} = 10.2$ Hz, $J_{3,2} = 7.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.17-7.25 (sh, 5H, 7-H, 8-H, 9-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 38.0 (t, C-5), 46.9 (d, C-2), 47.7 (t, C-1), 116.8 (t, C-4), 126.3 (d, C-9), 128.3, 129.3 (2d, C-7, C-8), 138.4 (d, C-3), 140.0 (s, C-6).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₁ H ₁₂ Cl ³⁵ [M+H] ⁺	179.0628	179.0661

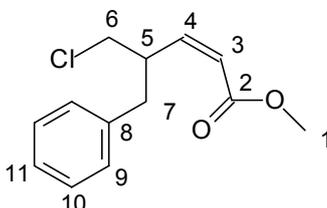
(+/-)-5-Chlor-4-benzyl-(Z),2-butensäuremethylester (30)

a) Das bei der Herstellung von **28** erhaltene Produktgemisch [486 mg (2.69 mmol) **28**] wurde in 10 ml absoluten Dichlormethan gelöst und auf – 78 °C gekühlt. Anschließend wurde solange Ozon durch die Lösung geleitet, bis sich eine Blaufärbung zeigte. Daraufhin wurde Stickstoff durch die Lösung geleitet, bis die Blaufärbung wieder verschwand und

anschließend 716 mg (2.73 mmol) Triphenylphosphin zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmt. Dichlormethan wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Pentan versetzt. Das ausgefallene Triphenylphosphanoxid wurde abfiltriert und das Pentan am Vakuum entfernt. Das Produkt wurde ohne weitere Aufarbeitung in die nächste Stufen eingesetzt.

b) Gemäß **AAV2** wurde das Rohprodukt der Ozonolyse mit 670 mg (2.19 mmol) Phosphonat umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, erst Hex/EE 98:2, dann Hex/CH₂Cl₂ 6:4) wurden 410 mg (1.72 mmol) **30** (64 % d. Th. über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten.

[DC: Hex/EE 9:1, R_f(**30**)= 0.33]



¹H-NMR (500 MHz): δ = 2.80 (dd, $J_{7a,7b}$ = 13.6 Hz, $J_{7a,5}$ = 6.3 Hz, 1H, 7-Ha), 2.84 (dd, $J_{7b,7a}$ = 13.6 Hz, $J_{7b,5}$ = 8.3 Hz, 1H, 7-Hb), 3.46 (dd, $J_{6a,6b}$ = 10.9 Hz, $J_{6a,5}$ = 5.1 Hz, 1H, 6-Ha), 3.54 (dd, $J_{6b,6a}$ = 10.9 Hz, $J_{6b,5}$ = 4.3 Hz, 1H, 6-Hb), 3.69 (s, 3H, 1-H), 4.12 (m, 1H, 5-H), 5.88 (dd, $J_{3,4}$ = 11.5 Hz, $J_{3,5}$ = 0.9 Hz, 1H, 3-H), 6.23 (dd, $J_{4,3}$ = 11.5 Hz, $J_{4,5}$ = 9.5 Hz, 1H, 4-H), 7.15-7.29 (sh, 5H, 9-H, 10-H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 37.8 (t, C-7), 40.9 (d, C-5), 47.3 (t, C-6), 51.2, (q, C-1), 120.9 (d, C-3), 126.4 (d, C-11), 128.4, 129.2 (2d, C-9, C-10), 138.3 (s, C-8), 149.6 (d, C-4), 166.2 (s, C-2).

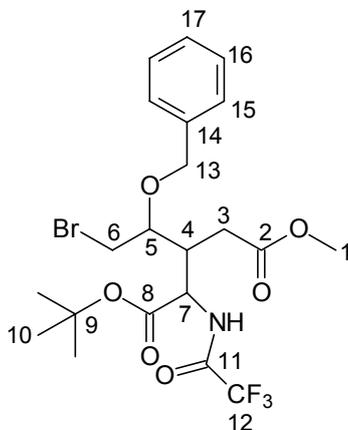
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₃ H ₁₅ Cl ³⁵ O ₂ [M] ⁺	238.0761	238.0779

(+/-)-2-(Trifluoracetyl)amino-3-(1'-benzyloxy-2'-chlorethyl)-pentandicarbonsäure-1-tert-butyl-5-methylester (31a**)**

Gemäß **AAV4** wurden 168 mg (0.74 mmol) TFAglyO^tBu mit 100 mg (0.67 mmol) **23** umgesetzt. Auf den Zusatz von ZnCl₂ wurde verzichtet. Nach 40 Minuten wurde die Reaktion mit 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1) wurden 216 mg (0.41 mmol) **31a** (61 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS298)

[DC: Hex/EE 1:1, $R_f(\mathbf{31a}) = 0.36$]

Diastereomerenverhältnis: (+/-)-(2*R*,3*R*,4*S*) : (+/-)-(2*R*,3*R*,4*R*) = 1:1



Diastereomer A:

¹H-NMR (400 MHz): $\delta = 1.44$ (s, 9H, 10-H), 2.45 (dd, $J_{3a,3b} = 17.0$ Hz, $J_{3a,4} = 4.4$ Hz, 1H, 3-Ha), 2.63 (dd, $J_{3b,3a} = 17.0$ Hz, $J_{3b,4} = 6.8$ Hz, 1H, 3-Hb), 3.01 (dddd, $J_{4,3b} = 6.6$ Hz, $J_{4,7} = 6.6$ Hz, $J_{4,5} = 4.5$ Hz, $J_{4,3a} = 4.5$ Hz, 1H, 4-H), 3.56 (d, $J_{6,5} = 4.4$ Hz, 2H, 6-H), 3.58 (s, 3H, 1-H), 3.72 (dt, $J_{5,4} = 6.6$ Hz, $J_{5,6} = 4.4$ Hz, 1H, 5-H), 4.40 (d, $J_{13a,13b} = 11.2$ Hz, 1H, 13-Ha), 4.58 (dd, $J_{7,NH} = 8.1$ Hz, $J_{7,4} = 4.8$ Hz, 1H, 7-H), 4.62 (d, $J_{13b,13a} = 11.2$ Hz, 1H, 13-Hb), 7.26-7.34 (sh, 5H, 15-H, 16-H, 17-H), 8.08 (d, $J_{NH,7} = 8.1$ Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 27.8$ (q, C-10), 30.7, 31.4 (2t, C-3, C-6), 39.4 (d, C-4), 52.1 (q, C-1), 53.9 (t, C-7), 72.4 (t, C-13), 77.0 (d, C-5), 83.8 (s, C-9), 115.7 (q, $J_{12,F} = 287.6$ Hz, C-12), 127.8, 128.4 (2d, C-15, C-16), 128.0 (d, C-17), 137.1 (s, C-14), 157.4 (q, $J_{11,F} = 37.5$ Hz, C-11), 168.4, 173.7 (2s, C-2, C-8).

Diastereomer B:

¹H-NMR (400 MHz): $\delta = 1.35$ (s, 9H, 10-H), 2.39 (dd, $J_{3a,3b} = 16.7$ Hz, $J_{3a,4} = 5.1$ Hz, 1H, 3-Ha), 2.50 (dd, $J_{3b,3a} = 16.70$ Hz, $J_{3b,4} = 7.3$ Hz, 1H, 3-Hb), 2.77 (m, 1H, 4-H), 3.59 (s, 3H, 1-H), 3.60-3.66 (sh, 2H, 5-H, 6-H), 4.30 (d, $J_{13a,13b} = 10.6$ Hz, 1H, 13-Ha), 4.52 (d, $J_{13b,13a} = 10.6$ Hz, 1H, 13-Hb), 4.72 (dd, $J_{7,NH} = 8.2$ Hz, $J_{7,4} = 3.5$ Hz, 1H, 7-H), 7.18-7.29 (sh, 5H, 15-H, 16-H, 17-H), 7.81 (d, $J_{NH,7} = 8.2$ Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 27.9$ (q, C-10), 31.7, 32.3 (2t, C-3, C-6), 39.8 (d, C-4), 52.3 (q, C-1), 53.0 (t, C-7), 72.4 (t, C-13), 77.4 (d, C-5), 83.4 (s, C-9), 115.7 (q, $J_{12,F} = 287.6$ Hz, C-12), 128.2, 128.6 (2d, C-15, C-16), 128.3 (d, C-17), 136.6 (s, C-14), 157.4 (q, $J_{11,F} = 37.5$ Hz, C-11), 168.6, 172.6 (2s, C-2, C-8).

Elementaranalyse:

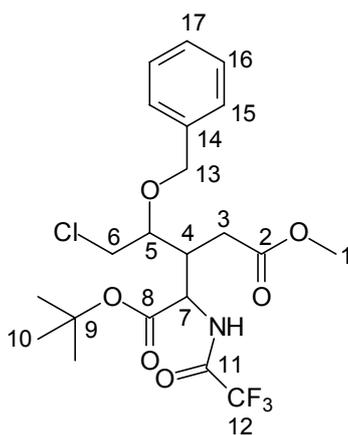
$C_{21}H_{27}Br^{79}F_3NO_5$	Ber.	C 47.93	H 5.35	N 2.66
339.31	Gef.	C 48.46	H 5.29	N 2.84
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden		
$C_{21}H_{28}Br^{79}F_3NO_6 [M+H]^+$	526.1052	526.1091		

(+/-)-2-(Trifluoracetyl)amino-3-(1'-benzyloxy-2'-chlorethyl)-pentandicarbonsäure-1-tert-butyl-5-methylester (31b)

Gemäß **AAV4** wurden 121 mg (0.53 mmol) TFAGlyO^tBu mit 66 mg (0.26 mmol) **26** umgesetzt. Auf den Zusatz von ZnCl₂ wurde verzichtet. Nach 30 Minuten wurde die Reaktion mit 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 98:2) wurden 104 mg (0.22 mmol) **31b** (83 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS669)

[DC: Hex/EE 8:2, R_f(**30**)= 0.23]

Diastereomerenverhältnis: (+/-)-(2*R*,3*R*,4*S*) : (+/-)-(2*R*,3*R*,4*R*) = 1:1

**Diastereomer A:**

¹H-NMR (400 MHz): δ = 1.43 (s, 9H, 10-H), 2.45 (dd, $J_{3a,3b} = 17.0$ Hz, $J_{3a,4} = 4.4$ Hz, 1H, 3-Ha), 2.62 (dd, $J_{3b,3a} = 17.0$ Hz, $J_{3b,4} = 6.8$ Hz, 1H, 3-Hb), 2.99 (dddd, $J_{4,3b} = 6.8$ Hz, $J_{4,7} = 6.8$ Hz, $J_{4,5} = 4.6$ Hz, $J_{4,3a} = 4.4$ Hz, 1H, 4-H), 3.57 (s, 3H, 1-H), 3.67 (m, 2H, 6-H), 3.77 (m, 1H, 5-H), 4.41 (d, $J_{13a,13b} = 11.3$ Hz, 1H, 13-Ha), 4.58 (dd, $J_{7,NH} = 8.0$ Hz $J_{7,4} = 4.8$ Hz, 1H, 7-H),

4.61 (d, $J_{13b,13a} = 11.3$ Hz, 1H, 13-Hb), 7.21-7.29 (sh, 5H, 15-H, 16-H, 17-H), 8.03 (d, $J_{NH,7} = 8.0$ Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): $\delta = 27.8$ (q, C-10), 30.8 (t, C-3), 38.5 (d, C-4), 42.5 (t, C-6), 52.1 (q, C-1), 53.9 (t, C-7), 72.4 (t, C-13), 77.5 (d, C-5), 83.8 (s, C-9), 116.1 (q, $J_{12,F} = 287.4$ Hz, C-12), 127.8, 128.4 (2d, C-15, C-16), 128.2 (d, C-17), 137.1 (s, C-14), 155.8 (q, $J_{11,F} = 37.4$ Hz, C-11), 168.4, 173.7 (2s, C-2, C-8).

Diastereomer B:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): $\delta = 1.44$ (s, 9H, 10-H), 2.50 (dd, $J_{3a,3b} = 16.7$ Hz, $J_{3a,4} = 5.3$ Hz, 1H, 3-Ha), 2.59 (dd, $J_{3b,3a} = 16.70$ Hz, $J_{3b,4} = 7.1$ Hz, 1H, 3-Hb), 2.86 (m, 1H, 4-H), 3.57 (m, 1H, 5-H), 3.68 (s, 3H, 1-H), 3.80 (m, 2H, 6-H), 4.41 (d, $J_{13a,13b} = 11.3$ Hz, 1H, 13-Ha), 4.61 (d, $J_{13b,13a} = 11.3$ Hz, 1H, 13-Hb), 4.58 (dd, $J_{7,NH} = 8.2$ Hz, $J_{7,4} = 3.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.21-7.29 (sh, 5H, 15-H, 16-H, 17-H), 7.89 (d, $J_{NH,7} = 8.0$ Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): $\delta = 27.9$ (q, C-10), 32.2 (t, C-3), 38.9 (d, C-4), 42.9 (t, C-6), 52.4 (q, C-1), 53.2 (t, C-7), 72.6 (t, C-13), 78.1 (d, C-5), 83.4 (s, C-9), 116.1 (q, $J_{12,F} = 287.4$ Hz, C-12), 128.2, 128.6 (2d, C-15, C-16), 128.3 (d, C-17), 136.7 (s, C-14), 155.8 (q, $J_{11,F} = 37.4$ Hz, C-11), 168.6, 172.6 (2s, C-2, C-8).

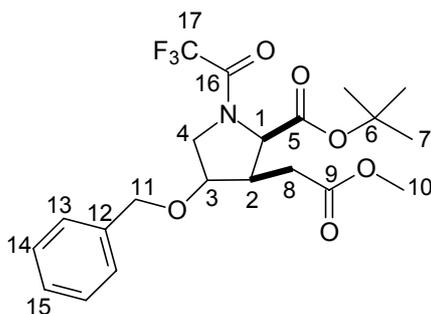
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{Cl}^{35}\text{F}_3\text{NO}_6$ [M+H] ⁺	482.1557	482.1554

(+/-)-4-Benzyloxy-3-methyloxycarbonylmethyl-1-(trifluoracetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (**32**)

Gemäß **AAV4** wurden 108 mg (0.47 mmol) TFAGlyO^tBu mit 58 mg (0.22 mmol) **26** umgesetzt. Nach 30 Minuten bei -78 °C wurden 52 mg (0.70 mmol) *tert*-Butanol in 0.5 ml absoluten THF zugetropft. Nach weiteren 15 Minuten wurden 0.5 ml absolutes DMPU zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zusatz von 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1 → 8:2) wurden 69 mg (0.16 mmol) **32** (71 % d. Th.) als nicht trennbares Gemisch der Diastereomeren erhalten. (C670)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{32}) = 0.28$]

Diastereomerenverhältnis: 3,4-*trans* : 3,4-*cis* = 1:1



Diastereomer A:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.44 (s, 9H, 7-H), 2.61 (dd, $J_{11a,11b}$ = 16.5 Hz, $J_{11a,4}$ = 4.4 Hz, 1H, 11-Ha), 2.66 (m, 1H, 2-H), 2.84 (dd, $J_{11b,11a}$ = 16.5 Hz, $J_{11b,2}$ = 9.8 Hz, 1H, 11-Hb), 3.63 (s, 3H, 10-H), 3.66 (m, 1H, 4-Ha), 3.97 (d, $J_{4b,4a}$ = 10.1 Hz, 1H, 4-Hb), 4.10 (d, $J_{1,NH}$ = 9.3 Hz, 1H, 1-H), 4.27 (dd, $J_{3,2}$ = 3.6 Hz, $J_{3,4a}$ = 3.6 Hz, 1H, 3-H), 4.38 (d, $J_{11a,11b}$ = 11.7 Hz, 1H, 11-Ha), 4.53 (d, $J_{11b,11a}$ = 11.7 Hz, 1H, 11-Hb), 7.22-7.35 (sh, 5H, 13-H, 14-H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 27.7 (q, C-7), 30.9 (t, C-8), 42.7 (d, C-2), 51.2 (tq, $J_{1,F}$ = 3.0 Hz, C-4), 51.8 (q, C-10), 64.0 (d, C-1), 71.8 (t, C-11), 77.3 (d, C-3), 82.6 (s, C-6), 127.8, 128.5 (2d, C-13, C-14), 128.1 (d, C-15), 137.0 (s, C-12), 168.8, 172.0 (2s, C-9, C-5).

Die Signale der TFA-Schutzgruppe liegen im Grundrauschen des Spektrums.

ausgewählte Signale des Nebenrotamerens:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.38 (s, 9H, 7-H), 2.36 (dd, $J_{8a,8b}$ = 16.1 Hz, $J_{8a,2}$ = 8.1 Hz, 1H, 8-Ha), 2.52 (dd, $J_{8b,8a}$ = 16.1 Hz, $J_{8a,2}$ = 6.0 Hz, 1H, 8-Hb), 4.32 (dd, $J_{1,NH}$ = 4.3 Hz, $J_{1,2}$ = 1.4 Hz, 1H, 1-H), 4.48 (d, $J_{11a,11b}$ = 11.5 Hz, 1H, 11-Ha).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 27.7 (q, C-7), 31.6 (t, C-8), 42.7 (d, C-2), 52.0 (q, C-10), 63.7 (d, C-4), 82.6 (s, C-6), 137.0 (s, C-12), 167.5, 171.0 (2s, C-9, C-5).

Diastereomer B:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.33 (s, 9H, 7-H), 2.60-2.92 (sh, 3H, 2-H, 8-H), 3.66 (s, 3H, 10-H), 3.74 (m, 1H, 4-Ha), 4.00 (d, $J_{4b,4a}$ = 12.1 Hz, 1H, 4-Hb), 4.18 (dd, $J_{3,2}$ = 4.1 Hz, $J_{3,4a}$ = 4.1 Hz, 1H, 3-H), 4.34 (d, $J_{11a,11b}$ = 11.7 Hz, 1H, 11-Ha), 4.57 (d, $J_{11b,11a}$ = 11.7 Hz, 1H, 11-Hb), 4.65 (d, $J_{1,NH}$ = 8.6 Hz, 1H, 1-H), 7.23-7.35 (sh, 5H, 13-H, 14-H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 27.7 (q, C-7), 29.7 (t, C-8), 40.8 (d, C-2), 50.1 (tq, $J_{1,F}$ = 3.4 Hz, C-4), 51.8 (q, C-10), 61.6 (d, C-1), 71.5 (t, C-11), 77.7 (d, C-3), 82.4 (s, C-6), 127.8, 128.4 (2d, C-13, C-14), 129.9 (d, C-15), 137.1 (s, C-12), 166.4, 172.2 (2s, C-9, C-5).

Die Signale der TFA-Schutzgruppe liegen im Grundrauschen des Spektrums.

ausgewählte Signale des Nebenrotameren:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.30 (s, 9H, 7-H), 3.68 (s, 3H, 10-H), 3.95 (d, $J_{4b,4a}$ = 13.8 Hz, 1H, 4-Hb), 4.08 (dd, $J_{3,2}$ = 4.5 Hz, $J_{3,4a}$ = 4.5 Hz, 1H, 3-H), 4.30 (d, $J_{11a,11b}$ = 11.6 Hz, 1H, 11-Ha), 4.57 (d, $J_{11b,11a}$ = 11.7 Hz, 1H, 11-Hb), 4.69 (dd, $J_{1,NH}$ = 7.8 Hz, $J_{1,2}$ = 1.4 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 27.6 (q, C-7), 30.0 (t, C-8), 44.2 (d, C-2), 51.8 (q, C-10), 53.4 (t, C-4), 60.9 (dq, $J_{4,F}$ = 3.4 Hz, C-4), 71.2 (t, C-11), 74.7 (d, C-3), 82.9 (s, C-6), 137.1 (s, C-12), 167.5, 172.2 (2s, C-9, C-5).

Elementaranalyse:

C ₂₁ H ₂₆ F ₃ NO ₆	Ber.	C 56.63	H 5.88	N 3.14
445.44	Gef.	C 57.15	H 5.87	N 3.06

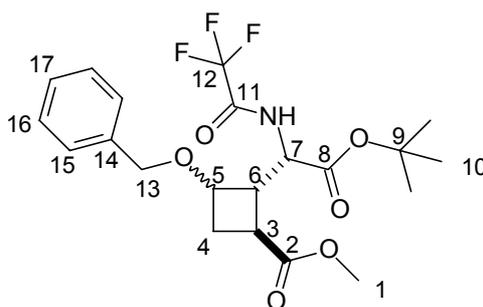
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₇ F ₃ NO ₆ [M+H] ⁺	446.1790	446.1768

(+/-)-2-Trifluoracetylamino-2-(2'-methyloxycarbonyl-4'-benzyloxycyclobutyl)glycine-*tert*-butylester (**33**)

Gemäß AAV4 wurden 132 mg (0.58 mmol) TFAglyO^tBu mit 150 mg (0.50 mmol) **23** umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf RT erwärmt und weitere 4h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zusatz von 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1 → 8:2) wurden 34 mg (0.11 mmol) **23** zurückisoliert. Eine zweite Fraktion enthielt 103 mg (62 % d. Th.) **33** und 33 mg (0.08 mmol) **32** (24 % d. Th.) als nicht trennbares Produktgemisch. (C303)

[DC: Hex/EE 8:2, R_f(**33**)= 0.13]

Diastereomerenverhältnis: 3,4-*trans* : 3,4-*cis* = 1:1



Diastereomer A:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.42 (s, 9H, 10-H), 2.0 (ddd, $J_{4a,4b}$ = 10.9 Hz, $J_{4a,3}$ = 8.3 Hz, $J_{4a,5}$ = 7.8 Hz, 1H, 4-Ha), 2.41 (m, 1H, 4-Hb), 2.54 (dd, $J_{6,3}$ = 9.3 Hz, $J_{6,5}$ = 7.6 Hz, 1H, 6-H), 2.89 (ddd, $J_{3,6}$ = 9.3 Hz, $J_{3,4a}$ = 8.3 Hz, $J_{3,4b}$ = 7.9 Hz, 1H, 3-H), 3.66 (s, 3H, 1-H), 3.86 (dd, $J_{5,4a}$ = 7.8, $J_{5,6}$ = 7.6, $J_{5,4b}$ = 7.3, 1H, 5-H), 4.44 (dd, $J_{7,NH}$ = 8.3 Hz, $J_{7,6}$ = 2.9 Hz, 1H, 7-H), 4.46 (sh, 2H, 11-Ha, 11-Hb), 7.25-7.33 (sh, 6H, 15-H, 16-H, 17-H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 27.8 (q, C-10), 31.6 (t, C-4), 32.8 (d, C-6), 48.9 (d, C-3), 52.2 (q, C-1), 55.1 (d, C-7), 71.0 (t, C-13), 71.3 (d, C-5), 83.6 (s, C-9), 116.1 (q, $J_{12,F}$ = 287.4 Hz, C-12), 127.8, 128.4 (2d, C-15, C-16), 127.8, (d, C-17), 137.7 (s, C-14), 157.2 (q, $J_{11,F}$ = 37.5 Hz, C-11), 167.9, 173.8 (2s, C-2, C-9).

Diastereomer B:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.41 (s, 9H, 10-H), 2.24 (sh, 2H, 4-Ha, 4-Hb), 3.02 (ddd, $J_{6,7}$ = 9.7 Hz, $J_{6,3}$ = 9.3 Hz, $J_{6,5}$ = 6.0 Hz, 1H, 6-H), 3.39 (ddd, $J_{3,6}$ = 9.3 Hz, $J_{3,4a}$ = 9.1 Hz, $J_{3,4b}$ = 9.1 Hz, 1H, 3-H), 3.68 (s, 3H, 1-H), 4.14 (dd, $J_{5,6}$ = 6.0, $J_{5,4}$ = 5.6, 1H, 5-H), 4.42 (d, $J_{11a,11b}$ = 11.8 Hz, 1H, 11-Ha), 4.55 (d, $J_{11b,11a}$ = 11.8 Hz, 1H, 11-Hb), 4.86 (dd, $J_{7,6}$ = 9.7 Hz, $J_{7,NH}$ = 7.7 Hz, 1H, 7-H), 7.25-7.38 (sh, 6H, 15-H, 16-H, 17-H, NH).

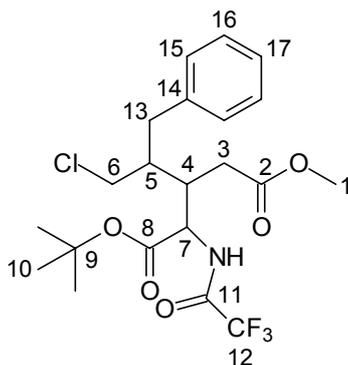
¹³C-NMR (125 MHz): δ = 27.9 (q, C-10), 29.3 (t, C-4), 38.7 (d, C-3), 44.5 (d, C-6), 51.3 (d, C-7), 52.2 (q, C-1), 70.8 (t, C-13), 72.6 (d, C-5), 82.8 (s, C-9), 116.1 (q, $J_{12,F}$ = 287.4 Hz, C-12), 127.5, 128.4 (2d, C-15, C-16), 128.4, (d, C-17), 137.7 (s, C-14), 155.8 (q, $J_{11,F}$ = 37.4 Hz, C-11), 168.6, 174.9 (2s, C-2, C-9).

(+/-)-2-(Trifluoracetyl)amino-3-(1'-benzy-2'-chlorethyl)-pentandicarbonsäure-1-tert-butyl-5-methylester (34)

Gemäß AAV4 wurden 80 mg (0.35 mmol) TFAglyO^tBu mit 77 mg (0.32 mmol) **30** umgesetzt. Auf den Zusatz von ZnCl₂ wurde verzichtet. Nach 1h und Erwärmung der Reaktionslösung auf – 70 °C wurde die Reaktion mit 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 95:5) wurden 135 mg (0.29 mmol) **34** (90 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS541)

[DC: Hex/EE 8:2, R_f(**34**)= 0.24]

Diastereomerenverhältnis: (+/-)-(2*R*,3*R*,4*R*) : (+/-)-(2*R*,3*R*,4*S*) = 3:7



Hauptdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ = 1.43 (s, 9H, 10-H), 2.19 (m, 1H, 5-H), 2.45-2.53 (sh, 2H, 3-Ha, 13-Ha), 2.63 (m, 1H, 3-Hb), 2.73-2.83 (sh, 2H, 4-H, 13-Hb), 3.33 (dd, $J_{6a,6b}$ = 12.0 Hz, $J_{6a,5}$ = 4.2 Hz, 1H, 6-Ha), 3.51 (dd, $J_{6b,6a}$ = 12.0 Hz, $J_{6b,5}$ = 2.7 Hz, 1H, 6-Hb), 3.75 (s, 3H, 1-H), 4.69 (dd, $J_{7,\text{NH}}$ = 8.4 Hz, $J_{7,4}$ = 5.0 Hz, 1H, 7-H), 7.13-7.31 (sh, 5H, 15-H, 16-H, 17-H), 8.36 (d, $J_{\text{NH},7}$ = 8.4 Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): δ = 27.9 (q, C-10), 32.1, 34.5 (2t, C-3, C-13), 36.8, 41.5 (2d, C-4, C-5), 44.6 (t, C-6), 52.6 (q, C-1), 54.2 (d, C-7), 83.6 (s, C-9), 115.7 (q, $J_{12,\text{F}}$ = 287.6 Hz, C-12), 126.7 (d, C-17), 128.7, 129.0 (2d, C-15, C-16), 138.5 (s, C-14), 157.7 (q, $J_{11,\text{F}}$ = 37.5 Hz, C-11), 168.8, 174.0 (2s, C-2, C-8).

ausgewählte Signale des Nebendiastereomeren:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ = 1.42 (s, 9H, 10-H), 3.64 (s, 3H, 1-H), 4.82 (dd, $J_{7,\text{NH}}$ = 8.8 Hz, $J_{7,4}$ = 4.6 Hz, 1H, 7-H), 7.13-7.31 (sh, 5H, 15-H, 16-H, 17-H), 8.65 (d, $J_{\text{NH},7}$ = 8.8 Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): δ = 32.2, 34.4 (2t, C-3, C-13), 37.3, 41.2 (2d, C-4, C-5), 44.8 (t, C-6), 53.7 (d, C-7), 126.6 (d, C-17), 128.7, 129.0 (2d, C-15, C-16), 138.5 (s, C-14), 169.0, 174.0 (2s, C-2, C-8).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{Cl}^{35}\text{F}_3\text{NO}_5$ [M+H] ⁺	466.1608	466.1605

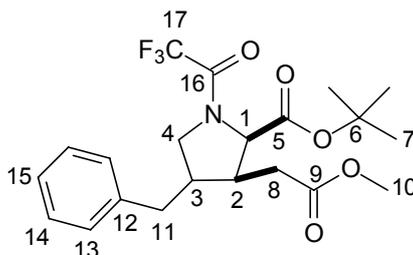
(+/-)-4-Benzyl-3-methyloxycarbonylmethyl-1-(trifluoroacetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (35)

Gemäß AAV4 wurden 69 mg (0.30 mmol) TFAGlyO^tBu mit 42 mg (0.18 mmol) **30** umgesetzt. Nach 1h und Erwärmung der Reaktionslösung auf – 70 °C wurden 34 mg (0.46 mmol) *tert*-Butanol in 0.5 ml absoluten THF zugetropft. Nach weiteren 15 Minuten wurden 2 ml absolutes DMPU zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Die

Reaktion wurde durch Zusatz von 1N KHSO_4 Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 8:2) wurden 54 mg (0.13 mmol) **35** (71 % d. Th.) als nicht trennbares Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS544)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{35}) = 0.30$]

Diastereomerenverhältnis: 3,4-*trans* : 3,4-*cis* = 7 : 3



Hauptdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.63$ (s, 9H, 7-H), 2.47 (m, 1H, 8-Ha), 2.65-2.91 (sh, 4H, 2-H, 3-H, 8-Hb, 11-Ha), 3.07 (m, 1H, 11-Hb), 3.52 (m, 1H, 4-Ha), 3.91 (s, 3H, 10-H), 4.03 (m, 1H, 4-Hb), 4.86 (d, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, 1H, 1-H), 7.31-7.51 (sh, 5H, 13-H, 14-H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 27.8$ (q, C-7), 33.1, 37.3 (2t, C-8, C-11), 42.9 (d, C-3), 51.5 (tq, $J_{4,F} = 3.4$ Hz, C-4), 51.9 (q, C-10), 63.9 (d, C-1), 83.0 (s, C-6), 116.0 (q, $J_{17,F} = 287.2$ Hz, C-17), 128.4, 128.8 (2d, C-13, C-14), 128.5 (d, C-15), 138.1 (s, C-12), 155.7 (q, $J_{16,F} = 37.3$ Hz, C-16), 168.3, 171.3 (2s, C-5, C-9).

Ausgewählte Signale des Rotameren:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.62$ (s, 9H, 7-H), 3.92 (s, 3H, 10-H), 4.96 (dd, $J_{1,2} = 7.7$ Hz, $J_{1,3} = 1.2$ Hz, 1H, 1-H).

Ausgewählte Signale des Nebendiastereomeren:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.69$ (s, 9H, 7-H), 3.31 (m, 1H, 2-H), 3.93 (s, 3H, 10-H), 4.73 (d, $J_{1,2} = 9.4$ Hz, 1H, 1-H).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_5$	Ber.	C 58.74	H 6.10	N 3.26
424.44	Gef.	C 58.99	H 6.36	N 3.05

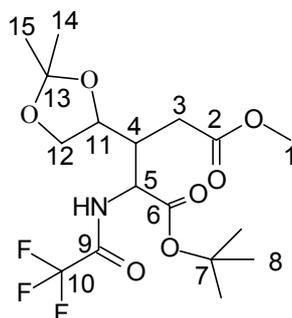
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₇ F ₃ NO ₅ [M+H] ⁺	430.1841	430.1823

(2*S*,3*S*,4*R*)-2-(Trifluoracetyl)amino-3-(2,2-dimethyl-[1.3]dioxolan-4-yl)-pentandicarbonsäure-1-*tert*-butyl-5-methylester (2*S*,3*S*,4*R*-39**)**

Gemäß **AAV4** wurden 105 mg (0.46 mmol) TFAGlyO^tBu mit 70 mg (0.38 mmol) (*S*),(*Z*)-**36**^[82] umgesetzt. Auf den Zusatz von ZnCl₂ wurde verzichtet. Nach Erwärmung der Reaktionslösung auf – 70 °C wurde die Reaktion mit 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1) und Entfernen von überschüssigen TFAGlyO^tBu am Kugelrohr wurden 151 mg (0.36 mmol) **39** (95 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS563)

[DC: Hex/EE 7:3, R_f(**39**)= 0.22]

Diastereomerenverhältnis: (2*S*,3*S*,4*R*)-**39** : (2*R*,3*R*,4*R*)-**39** = 7:3



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.33, 1.40 (2s, 6H, 14-H, 15-H), 1.46 (s, 9H, 8-H), 2.29 (dd, *J*_{3a,3b} = 16.3 Hz, *J*_{3a,4} = 4.6 Hz, 1H, 3-Ha), 2.52 (m, 1H, 4-H), 2.60 (dd, *J*_{3b,3a} = 16.3 Hz, *J*_{3b,4} = 8.5 Hz, 1H, 3-Hb), 3.70 (s, 3H, 1-H), 4.02-4.12 (sh, 3H, 11-H, 12-H), 4.71 (dd, *J*_{5,NH} = 8.5 Hz *J*_{5,4} = 3.1 Hz, 1H, 5-H), 7.96 (d, *J*_{NH,5} = 8.5 Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 25.4, 26.4 (2q, C-14, C-15), 27.9 (q, C-8), 33.1 (t, C-3), 40.8 (d, C-4), 52.3 (q, C-1), 54.2 (d, C-5), 68.2 (t, C-12), 76.2 (d, C-11), 83.4 (s, C-7), 109.9 (s, C-13), 115.8 (q, *J*_{10,F} = 287.8 Hz, C-10), 157.3 (q, *J*_{9,F} = 37.4 Hz, C-9), 167.9, 171.7 (2s, C-2, C-7).

Ausgewählte Signale des Nebendiastereomeren:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.28, 1.37 (2s, 6H, 14-H, 15-H), 2.66 (m, 1H, 4-H), 3.67 (s, 3H, 1-H), 4.49 (dd, *J*_{5,NH} = 7.8 Hz *J*_{5,4} = 3.9 Hz, 1H, 5-H), 7.76 (d, *J*_{NH,5} = 7.8 Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 24.9, 26.3$ (2q, C-14, C-15), 27.8 (q, C-8), 30.9 (t, C-3), 40.3 (d, C-4), 52.1 (q, C-1), 54.2 (d, C-5), 67.6 (t, C-12), 75.4 (d, C-11), 83.9 (s, C-7), 109.7 (s, C-13), 168.2, 173.2 (2s, C-2, C-7).

Elementaranalyse:

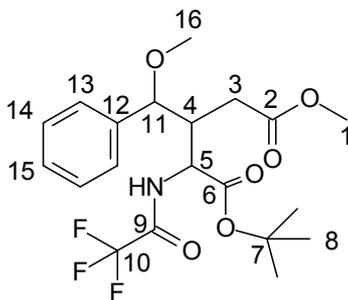
$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_7$	Ber.	C 49.39	H 6.34	N 3.39
413.39	Gef.	C 48.87	H 6.10	N 3.58
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden		
$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_7$ [M+H] ⁺	414.1740	414.1739		

(+/-)-2-(Trifluoracetyl)amino-3-(methoxyphenylmethyl)-pentandicarbonsäure-1-tert-butyl-5-methylester (40)

Gemäß **AAV4** wurden 135 mg (0.59 mmol) TFAGlyO^tBu mit 78 mg (0.38 mmol) (*Z*)- **37** umgesetzt. Auf den Zusatz von ZnCl_2 wurde verzichtet. Nach Erwärmung der Reaktionslösung auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ wurde die Reaktion mit 1N KHSO_4 Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1) und Entfernen von überschüssigen TFAGlyO^tBu am Kugelrohr wurden 151 mg (0.35 mmol) **40** (92 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS621)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{41}) = 0.32$]

Diastereomerenverhältnis: ds (C-3,C-4): 1:1



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.37, 1.44$ (2s, 18H, 8-H, 8'-H), 2.30 (dd, $J_{3a,3b} = 15.8$ Hz, $J_{3a,4} = 7.4$ Hz, 1H, 3-Ha), 2.49 (dd, $J_{3'a,3'b} = 16.4$ Hz, $J_{3'a,4'} = 3.5$ Hz, 1H, 3'-Ha), 2.65-2.75 (sh, 2H, 3-Hb, 3'-Hb), 2.77 (m, 1H, 4'-H), 2.88 (ddd, $J_{4,3} = 7.4$ Hz, $J_{4,11} = 6.3$, $J_{4,5} = 2.3$ Hz, 1H, 4-H), 3.10, 3.12 (2s, 6H, 16-H, 16'-H), 3.45, 3.62 (2s, 6H, 1-H, 1'-H), 4.15 (d, $J_{11',4'} = 5.0$ Hz, 1H, 11'-H), 4.24 (d, $J_{11,4} = 6.3$ Hz, 1H, 11-H), 4.36 (dd, $J_{5',\text{NH}} = 7.5$ Hz, $J_{5',4} = 4.1$ Hz, 1H, 5'-H),

4.64 (dd, $J_{5,\text{NH}} = 7.4$ Hz, $J_{5,4} = 2.3$ Hz, 1H, 5-H), 7.21-7.36 (sh, 10H, 13-H, 13'-H, 14-H, 14'-H, 15-H, 15'-H), 7.73 (d, $J_{\text{NH},5} = 7.4$ Hz, 1H, NH), 8.05 (d, $J_{\text{NH},5'} = 7.5$ Hz, 1H, NH').

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 27.8, 27.9$ (2q, C-8, C-8'), 30.7, 33.3 (2t, C-3, C-3'), 43.5, 43.7 (2d, C-4, C-4'), 51.9, 52.0 (2q, C-1, C-1'), 54.0, 54.1 (2d, C-5, C-5'), 56.6, 56.9 (2q, C-16, C-16'), 83.0, 83.6 (2d, C-7, C-7'), 83.3, 84.5 (2d, C-11, C-11'), 115.6, 115.8 (2q, $J_{10,\text{F}} = 287.6$ Hz, $J_{10',\text{F}} = 287.4$ Hz C-10, C-10'), 127.0, 127.5, 128.7, 128.8 (4d, C-13, C-13', C-14, C-14'), 128.4, 128.8 (2d, C-15, C-15'), 138.2, 138.5 (2s, C-12, C-12'), 157.3, 157.4 (2q, $J_{9,\text{F}} = 37.4$ Hz, $J_{9',\text{F}} = 37.6$ Hz C-9, C-9'), 168.5, 168.8, 172.2, 173.7 (4s, C-2, C-2', C-6, C-6').

Elementaranalyse:

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_6$	Ber.	C 55.42	H 6.05	N 3.23
433.42	Gef.	C 55.46	H 6.13	N 3.44

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_6$ [M] ⁺	434.1790	434.1637

(2*S*,3*S*,4*S*)-2-(Trifluoracetyl)amino-3-(1'-*tert*-butyldimethylsilanoxyethyl)-pentandicarbonsäure-1-*tert*-butyl-5-methylester ((2*S*,3*S*,4*S*)- 41)

(2*R*,3*R*,4*S*)-2-(Trifluoracetyl)amino-3-(1'-*tert*-butyldimethylsilanoxyethyl)-pentandicarbonsäure-1-*tert*-butyl-5-methylester ((2*R*,3*R*,4*S*)- 41)

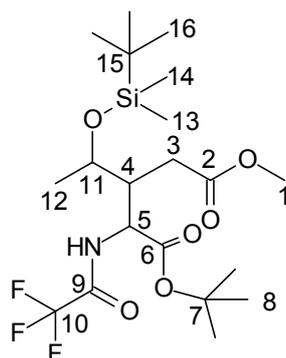
a) Gemäß **AAV4** wurden 120 mg (0.53 mmol) TFAGlyO^tBu mit 70 mg (0.29 mmol) (*S*),(*Z*)-**38**^[83] umgesetzt. Auf den Zusatz von ZnCl₂ wurde verzichtet. Nach Erwärmung der Reaktionslösung auf – 20 °C wurde die Reaktion mit 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 95:5) wurden 124 mg (0.26 mmol) **41** (92 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS627)

Diastereomerenverhältnis: (2*S*,3*S*,4*S*)- **41** : (2*R*,3*R*,4*S*)- **41** = 95:5

b) Gemäß **AAV4** wurden 172 mg (0.76 mmol) TFAGlyO^tBu mit 94 mg (0.38 mmol) (*S*),(*E*)-**38**^[84] umgesetzt. Auf den Zusatz von ZnCl₂ wurde verzichtet. Nach 1h und Erwärmung der Reaktionslösung auf – 70 °C wurde die Reaktion mit 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 95:5) wurden 156 mg (0.33 mmol) **41** (86 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS676)

Diastereomerenverhältnis: (2*S*,3*S*,4*S*)- **41** : (2*R*,3*R*,4*S*)- **41** = 8 : 92

[DC: Hex/EE 9:1, R_f(**41**)= 0.21]



Signale von (2*R*,3*R*,4*S*)- **41**:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.03, 0.04$ (2s, 6H, 13-H, 14-H), 0.86 (s, 9H, 16-H), 1.18 (d, $J_{12,11} = 6.3$ Hz, 3H, 12-H), 1.45 (s, 9H, 8-H), 2.37 (dd, $J_{3a,3b} = 16.7$ Hz, $J_{3a,4} = 6.6$ Hz, 1H, 3-Ha), 2.48 (m, 1H, 4-H), 2.62 (dd, $J_{3b,3a} = 16.7$ Hz, $J_{3b,4} = 5.6$ Hz, 1H, 3-Hb), 3.67 (s, 3H, 1-H), 4.02 (dq, $J_{11,12} = 6.3$ Hz, $J_{11,4} = 6.2$ Hz, 1H, 11-H), 4.49 (dd, $J_{5,4} = 5.9$ Hz, $J_{5,NH} = 5.9$ Hz, 1H, 5-H), 7.89 (d, $J_{NH,5} = 5.9$ Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = -5.2, -4.5$ (2q, C-13, C-14), 17.9 (s, C-15), 20.5 (q, C-12), 25.7, 27.9 (2q, C-8, C-16), 31.2 (t, C-3), 42.7 (d, C-4), 52.1 (q, C-1), 54.2 (d, C-5), 68.3 (d, C-11), 82.9 (s, C-7), 115.8 (q, $J_{10,F} = 287.8$ Hz, C-10), 157.3 (q, $J_{9,F} = 37.3$ Hz, C-9), 168.8, 173.6 (2s, C-2, C-7).

Signale von (2*S*,3*S*,4*S*)- **41**:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.03, 0.05$ (2s, 6H, 13-H, 14-H), 0.86 (s, 9H, 16-H), 1.17 (d, $J_{12,11} = 6.2$ Hz, 3H, 12-H), 1.45 (s, 9H, 8-H), 2.40-2.46 (sh, 2H, 3-Ha, 4-H), 2.57 (dd, $J_{3b,3a} = 18.0$ Hz, $J_{3b,4} = 7.9$ Hz, 1H, 3-Hb), 3.67 (s, 3H, 1-H), 3.95 (dq, $J_{11,12} = 6.1$ Hz, $J_{11,4} = 6.1$ Hz, 1H, 11-H), 4.59 (dd, $J_{5,NH} = 8.4$ Hz, $J_{5,4} = 5.3$ Hz, 1H, 5-H), 8.18 (d, $J_{NH,5} = 8.4$ Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = -5.1, -4.2$ (2q, C-13, C-14), 18.0 (s, C-15), 21.3 (q, C-12), 25.7, 27.9 (2q, C-8, C-16), 31.4 (t, C-3), 43.9 (d, C-4), 52.1 (q, C-1), 53.9 (d, C-5), 68.2 (d, C-11), 83.1 (s, C-7), 115.8 (q, $J_{10,F} = 287.6$ Hz, C-10), 157.3 (q, $J_{9,F} = 37.4$ Hz, C-9), 169.0, 174.2 (2s, C-2, C-7).

Elementaranalyse:

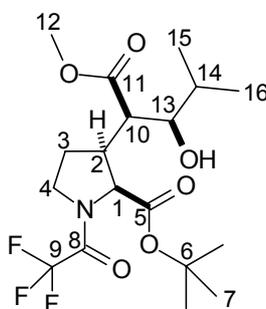
$C_{20}H_{36}F_3NO_6Si$	Ber.	C 50.94	H 7.69	N 2.97
471.59	Gef.	C 51.07	H 7.46	N 2.91
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden		
$C_{20}H_{36}F_3NO_6Si [M+H]^+$	471.2264	472.2375		

(+/-)-3-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-3-methyl-butyl)-1-(trifluoroacetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (45)

Gemäß **AAV5** wurden 191 mg (0.84 mmol) TFAGlyO^tBu mit 130 mg (0.67 mmol) (*Z*)-**3** umgesetzt. Nach vollständigen Umsatz von **3** wurden 180 mg (2.50 mmol) Isobutyraldehyd zugesetzt und die Reaktionslösung anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 7:3) wurden 214 mg (0.63 mmol) **45** (94 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS465)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{45}) = 0.15$]

Diastereomerenverhältnis (+/-) (*2S,3S,4R,5R*)-**45** : (+/-) (*2S,3S,4R,5S*)-**45** = 89:11



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.91$ (d, $J_{15,14} = 6.6$ Hz, 2H, 15-H), 1.00 (d, $J_{16,14} = 6.5$ Hz, 2H, 16-H), 1.45 (s, 9H, 7-H), 1.56 (m, 1H, 14-H), 1.94 (m, 1H, 3-Ha), 2.24 (m, 1H, 3-Hb), 2.54 (dd, $J_{10,2} = 11.6$ Hz, $J_{10,13} = 2.6$ Hz, 1H, 10-H), 3.01 (m, 1H, 2-H), 3.21 (ddd, $J_{13,14} = 12.2$ Hz, $J_{13,O-H} = 9.9$ Hz, $J_{13,10} = 2.4$ Hz, 1H, 13-H), 3.29 (bs, 1H, OH), 3.63 (m, 1H, 4-Ha), 3.75 (s, 3H, 12-H), 3.98 (dd, $J_{4b,4a} = 9.8$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.8$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.38 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 19.2$ (q, C-15), 19.8 (q, C-16), 27.6 (t, C-3), 27.7 (q, C-7), 33.1 (d, C-14), 40.2 (d, C-2), 46.1 (tq, $J_{4,F} = 3.0$ Hz, C-4), 47.5 (d, C-10), 52.0 (q, C-12), 62.9 (d, C-1), 77.4 (d, C-13), 83.0 (s, C-6), 115.8 (q, $J_{10,F} = 287.6$ Hz, C-9), 157.3 (q, $J_{9,F} = 37.4$ Hz, C-8), 168.8, 172.2 (2s, C-5, C-11).

Ausgewählte Signale des Nebenrotameren :

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.44$ (s, 9H, 7-H), 1.78 (m, 1H, 3-Ha), 2.53 (dd, $J_{10,2} = 11.5$ Hz, $J_{10,13} = 2.5$ Hz, 1H, 10-H), 3.12 (m, 1H, 2-H), 3.77 (s, 3H, 12-H), 3.83 (dd, $J_{4b,4a} = 11.9$ Hz, $J_{4b,3a} = 10.0$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.48 (dd, $J_{1,2} = 7.4$ Hz, $J_{1,3a} = 1.4$ Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 24.4$ (t, C-3), 32.0 (d, C-14), 42.8 (d, C-2), 47.9 (t, C-4), 52.0 (q, C-12), 61.8 (dq, $J_{1,F} = 2.7$ Hz, C-1), 83.3 (s, C-6), 168.9, 172.5 (2s, C-5, C-11).

Nebendiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 0.89 (d, $J_{15,14}$ = 6.8 Hz, 2H, 15-H), 1.02 (d, $J_{16,14}$ = 6.7 Hz, 2H, 16-H), 1.43 (m, 1H, 14-H) 1.44 (s, 9H, 7-H), 1.80 (m, 1H, 3-Ha), 2.04 (m, 1H, 3-Hb), 2.57 (dd, $J_{10,2}$ = 7.8 Hz, $J_{10,13}$ = 2.5 Hz, 1H, 10-H), 2.62 (bs, 1H, OH), 3.02 (m, 1H, 2-H), 3.56-3.65 (sh, 2H, 4-Ha, 13-H), 3.71 (s, 3H, 12-H), 3.98 (dd, $J_{4b,4a}$ = 10.1 Hz, $J_{4b,3a}$ = 9.4 Hz, 1H, 4-Hb), 4.61 (d, $J_{1,2}$ = 7.8 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 19.1 (q, C-15), 19.7 (q, C-16), 27.9 (t, C-3), 28.0 (q, C-7), 34.2 (d, C-14), 39.6 (d, C-2), 46.0 (tq, $J_{4,F}$ = 3.5 Hz, C-4), 47.7 (d, C-10), 51.9 (q, C-12), 62.8 (d, C-1), 75.6 (d, C-13), 83.1 (s, C-6), 168.1, 174.4 (2s, C-5, C-11).

Die Signale der TFA-Schutzgruppe befinden sich im Grundrauschen des Spektrums.

Ausgewählte Signale des Nebenrotamerens :

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.45 (s, 9H, 7-H), 3.11 (m, 1H, 2-H), 3.72 (s, 3H, 12-H), 4.65 (dd, $J_{1,2}$ = 7.4 Hz, $J_{1,3a}$ = 1.4 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 19.0 (q, C-15), 19.7 (q, C-16), 47.1 (t, C-4), 61.6 (dq, $J_{1,F}$ = 2.8 Hz, C-1), 83.6 (s, C-6), 168.0, 174.2 (2s, C-5, C-11).

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₂₈ F ₃ NO ₆	Ber.	C 52.55	H 6.86	N 3.40
339.31	Gef.	C 52.37	H 6.71	N 3.42

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₉ F ₃ NO ₆ [M+H] ⁺	412.1947	412.1991

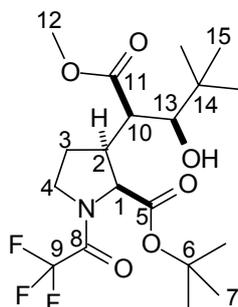
GC: Säule: Chirasil-Val; Isotherme Trennung; Ofentemperatur: 170 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C: $t_{R((+/-)(2S,3S,4R,5S)-45)}$ = 39.96', $t_{R((+/-)(2S,3S,4R,5R)-45)}$ = 49.87'.

(+/-)-3-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-3,3-dimethyl-butyl)-1-(trifluoracetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (47)

Gemäß **AAV5** wurden 144 mg (0.63 mmol) TFAGlyO^tBu mit 114 mg (0.59 mmol) (*Z*)-**3** umgesetzt. Nach vollständigen Umsatz von **3** wurden 110 mg (1.28 mmol) Pivaldehyd zugesetzt und die Reaktionslösung anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 75:25) wurden 207 mg (0.49 mmol) **47** (83 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS311)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{47})$ = 0.13]

Diastereomerenverhältnis (+/-) (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-**47** : (+/-) (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**47** = 95:5



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 0.89 (s, 9H, 15-H), 1.46 (s, 9H, 7-H), 1.50 (bs, 1H, OH), 2.02 (m, 1H, 3-Ha), 2.29 (m, 1H, 3-Hb), 2.58 (dd, $J_{10,2} = 11.2$ Hz, $J_{10,13} = 2.3$ Hz, 1H, 10-H), 2.92 (m, 1H, 2-H), 3.32 (dd, $J_{13,O-H} = 10.3$ Hz, $J_{13,10} = 2.1$ Hz, 1H, 13-H), 3.64 (m, 1H, 4-Ha), 3.74 (s, 3H, 12-H), 3.97 (dd, $J_{4b,4a} = 9.8$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.8$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.34 (d, $J_{1,2} = 7.6$ Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 26.0 (q, C-15), 27.7 (t, C-3), 27.8 (q, C-7), 35.8 (s, C-14), 42.1 (d, C-2), 44.8 (d, C-10), 46.0 (tq, $J_{4,F} = 3.5$ Hz, C-4), 52.1 (q, C-12), 62.8 (d, C-1), 79.1 (d, C-13), 82.9 (s, C-6), 115.8 (q, $J_{10,F} = 287.6$ Hz, C-9), 157.3 (q, $J_{9,F} = 37.4$ Hz, C-8), 168.6, 174.4 (2s, C-5, C-11).

Ausgewählte Signale des Nebenrotameren :

¹H-NMR (500 MHz): δ = 0.89 (s, 9H, 15-H), 1.45 (s, 9H, 7-H), 1.87 (m, 1H, 3-Ha), 2.56 (dd, $J_{10,2} = 11.3$ Hz, $J_{10,13} = 2.2$ Hz, 1H, 10-H), 3.03 (m, 1H, 2-H), 3.35 (dd, $J_{13,O-H} = 10.0$ Hz, $J_{13,10} = 2.0$ Hz, 1H, 13-H), 3.75 (s, 3H, 12-H), 3.82 (dd, $J_{4b,4a} = 11.5$ Hz, $J_{4b,3a} = 10.3$ Hz, 1H, 4-Hb).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 27.7 (q, C-7), 35.8 (s, C-14), 45.0 (d, C-2), 45.4 (d, C-10), 79.1 (d, C-13), 83.3 (s, C-6), 169.7, 174.2 (2s, C-5, C-11).

Die Signale des Nebendiastereomeren befinden sich im Grundrauschen des Spektrums

Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₃₀ F ₃ NO ₆	Ber.	C 53.64	H 7.11	N 3.29
425.44	Gef.	C 53.76	H 6.85	N 3.41

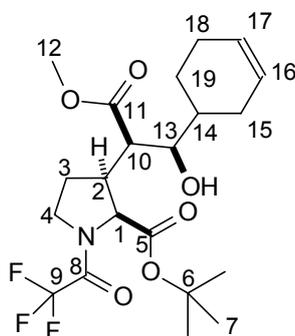
GC: Säule: Chirasil-Val; Isotherme Trennung; Ofentemperatur: 180 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C: $t_{R((+/-)(2S,3S,4R,5S)-47)} = 32.33'$, $t_{R((+/-)(2S,3S,4R,5R)-47)} = 35.17'$.

(+/-)-3-(2-Cyclohex-3-enyl-2-hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethyl)-1-(trifluoracetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (48)

Gemäß **AAV5** wurden 147 mg (0.65 mmol) TFAGlyO^tBu mit 105 mg (0.55 mmol) (*Z*)-**3** umgesetzt. Nach vollständigen Umsatz von **3** wurden 185 mg (1.68 mmol) Cyclohexencarbaldehyd zugesetzt und die Reaktionslösung anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 7:3) wurden 199 mg (0.44 mmol) **48** (81 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS485)

[DC: Hex/EE 7:3, R_f(**48**)= 0.13]

Diastereomerenverhältnis (+/-) (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**48** : (+/-) (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-**48** = 92:8



doppelter Signalsatz durch den Einsatz von racemischen *c*Hexencarbaldehyd:

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.20, 1.26 (2m, 2H, 19-H), 1.45 (2s, 9H, 7-H), 1.53, 1.58 (2m, 1H, 14-H), 1.73-2.31 (2sh, 6H, 3-H_a, 3-H_b, 15-H, 18-H), 2.49, 2.60 (2dd, $J_{10,2} = 11.5$ Hz, $J_{10,13} = 2.3$ Hz, 1H, 10-H), 3.04 (2m, 1H, 2-H), 3.34, 3.44 (2dd, $J_{13,14} = 9.5$ Hz, $J_{13,10} = 2.3$ Hz, 1H, 13-H), 3.64 (2m, 1H, 4-H_a), 3.76 (2s, 3H, 12-H), 3.98 (2dd, $J_{4b,4a} = 9.9$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.9$ Hz, 1H, 4-H_b), 4.45 (2d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, 1-H), 5.59 (2m, 1H, 16-H), 5.70 (2m, 1H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 24.6, 25.0, 25.4, 28.0, 28.6 (5t, C-3, C-15, C-18, C-19), 27.8 (q, C-7), 40.0, 40.1 (2d, C-2), 46.1 (tq, $J_{4,F} = 3.0$ Hz, C-4), 47.2, 47.3 (2d, C-10), 52.1, 52.2 (2q, C-12), 62.9 (d, C-1), 75.0, 75.4 (2d, C-13), 83.0 (s, C-6), 115.8 (q, $J_{10,F} = 287.6$ Hz, C-9), 125.0, 125.7, 126.7, 127.5 (4d, C-16, C-17), 157.3 (q, $J_{9,F} = 37.4$ Hz, C-8), 168.7, 168.8, 172.5, 172.6 (4s, C-5, C-11).

Ausgewählte Signale des Nebenrotameren:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.44 (2s, 9H, 7-H), 2.48, 2.58 (2dd, $J_{10,2} = 11.4$ Hz, $J_{10,13} = 2.3$ Hz, 1H, 10-H), 3.15 (2m, 1H, 2-H), 3.37, 3.47 (2dd, $J_{13,14} = 9.4$ Hz, $J_{13,10} = 2.3$ Hz, 1H, 13-H),

3.77 (2s, 3H, 12-H), 3.82 (2dd, $J_{4b,4a} = 10.0$ Hz, $J_{4b,3a} = 10.0$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.49 (2d, $J_{1,2} = 7.2$ Hz, 1H, 1-H).

Die Signale des Nebendiastereomeren und Rotameren fallen mit dem Hauptdiastereomer zusammen bzw. befinden sich im Grundrauschen des Spektrums.

Elementaranalyse:

$C_{21}H_{30}F_3NO_6$	Ber.	C 56.12	H 6.73	N 3.12
449.47	Gef.	C 55.90	H 6.47	N 3.03

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$C_{21}H_{31}F_3NO_6$ [M+H] ⁺	450.2103	450.2068

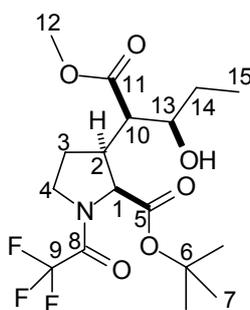
GC: Säule: Chirasil-Val; Isotherme Trennung; Ofentemperatur: 180 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C: $t_{R((+/-) (2S,3S,4R,5S)-48)} = 118.99'$, $t_{R((+/-) (2S,3S,4R,5S)-48')} = 123.27'$, $t_{R((+/-) (2S,3S,4R,5R)-48)} = 154.63'$, $t_{R((+/-) (2S,3S,4R,5R)-48')} = 156.56'$.

(+/-)-3-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-butyl)-1-(trifluoracetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (49)

Gemäß AAV5 wurden 125 mg (0.55 mmol) TFAGlyO^tBu mit 93 mg (0.48 mmol) (Z)-3 umgesetzt. Nach vollständigen Umsatz von **3** wurden 70 mg (1.21 mmol) Propionaldehyd zugesetzt und die Reaktionslösung anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 75:25) wurden 42 mg (0.12 mmol) **1** (25 % d. Th.) und 90 mg (0.23 mmol) **49** (47 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS355)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(49) = 0.13$]

Diastereomerenverhältnis (+/-) (2S,3S,4R,5R)-**49** : (+/-) (2S,3S,4R,5S)-**49** = 87:13



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 0.96 (t, $J_{15,14}$ = 7.4 Hz, 3H, 15-H), 1.43 (s, 9H, 7-H), 1.50 (m, 2H, 14-H), 1.87 (bs, 1H, OH), 1.94 (m, 1H, 3-Ha), 2.25 (m, 1H, 3-Hb), 2.54 (dd, $J_{10,2}$ = 11.6 Hz, $J_{10,13}$ = 2.7 Hz, 1H, 10-H), 3.00 (m, 1H, 2-H), 3.59 – 3.66 (sh, 2H, 13-H, 4-Ha), 3.74 (s, 3H, 12-H), 3.97 (dd, $J_{4b,4a}$ = 9.7 Hz, $J_{4b,3a}$ = 9.7 Hz, 1H, 4-Hb), 4.45 (d, $J_{1,2}$ = 8.0 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 10.5 (q, C-15), 27.7 (t, C-3), 27.8 (q, C-7), 29.1 (t, C-14), 39.7 (d, C-2), 46.2 (tq, $J_{4,F}$ = 3.4 Hz, C-4), 49.9 (d, C-10), 51.9 (q, C-12), 62.9 (d, C-1), 72.9 (d, C-13), 83.0 (s, C-6), 116.1 (q, $J_{9,F}$ = 287.4 Hz, C-9), 155.9 (q, $J_{8,F}$ = 37.4 Hz, C-8), 168.8, 172.3 (2s, C-5, C-11).

Ausgewählte Signale des Nebenrotamerens :

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.42 (s, 9H, 7-H), 1.78 (m, 1H, 3-Ha), 2.33 (dd, $J_{10,2}$ = 11.6 Hz, $J_{10,13}$ = 2.7 Hz, 1H, 10-H), 3.11 (m, 1H, 2-H), 3.75 (s, 3H, 12-H), 3.82 (dd, $J_{4b,4a}$ = 10.0 Hz, $J_{4b,3a}$ = 10.0 Hz, 1H, 4-Hb), 4.50 (dd, $J_{1,2}$ = 7.4 Hz, $J_{1,3a}$ = 1.0 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 42.7 (d, C-2), 47.2 (t, C-4), 61.8 (dq, $J_{1,F}$ = 2.7 Hz, C-1), 72.8 (d, C-13), 83.4 (s, C-6), 168.9, 172.2 (2s, C-5, C-11).

Die Signale des Nebendiastereomeren fallen mit dem Hauptdiastereomer zusammen bzw. befinden sich im Grundrauschen des Spektrums.

Elementaranalyse:

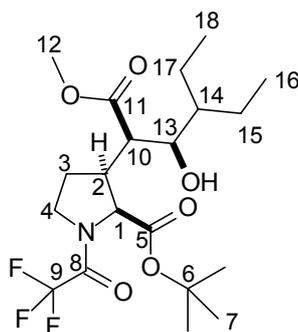
$C_{17}H_{26}F_3NO_6$	Ber.	C 51.38	H 6.56	N 3.52
339.31	Gef.	C 50.98	H 6.37	N 3.56

GC: Säule: Chirasil-Val; Trennung im Gradientenprogramm: T_0 = 155 °C [60 min], 5 °C/min bis 180 °C [3 min], $t_{R((+/-)(2S,3S,4R,5S)-49)}$ = 66.10', $t_{R((+/-)(2S,3S,4R,5R)-49)}$ = 75.16, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

(+/-)-3-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-3-ethyl-pentyl)-1-(trifluoracetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (**50**)

Gemäß **AAV5** wurden 139 mg (0.61 mmol) TFAGlyO^tBu mit 96 mg (0.50 mmol) (*Z*)-**3** umgesetzt. Nach vollständigen Umsatz von **3** wurden 170 mg (1.70 mmol) 2-Ethylbutyraldehyd zugesetzt und die Reaktionslösung anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 75:25) wurden 170 mg (0.39 mmol) **50** (78 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS488)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{50})$ = 0.15]



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.79$ (t, $J_{16,15} = 7.4$ Hz, 3H, 16-H), 0.84 (t, $J_{18,17} = 7.4$ Hz, 3H, 18-H), 1.22 - 1.40 (sh, 4H, 15-H, 17-H), 1.44 (s, 9H, 7-H), 1.60 (sh, 2H, 14-H, OH), 1.93 (m, 1H, 3-Ha), 2.24 (m, 1H, 3-Hb), 2.53 (dd, $J_{10,2} = 11.4$ Hz, $J_{10,13} = 2.5$ Hz, 1H, 10-H), 3.00 (m, 1H, 2-H), 3.30 (dd, $J_{13,14} = 9.6$ Hz, $J_{13,10} = 2.5$ Hz, 1H, 13-H), 3.63 (m, 1H, 4-Ha), 3.74 (s, 3H, 12-H), 3.97 (dd, $J_{4b,4a} = 9.7$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.7$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.30 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 9.5$ (q, C-16), 10.3 (q, C-18), 20.6 , 20.7 (2t, C-15, C-17), 27.5 (d, C-14), 27.6 (t, C-3), 27.7 (q, C-7), 40.3 (d, C-2), 44.2 (d, C-10), 46.1 (tq, $J_{4,F} = 3.5$ Hz, C-4), 52.0 (q, C-12), 62.9 (d, C-1), 73.0 (d, C-13), 82.9 (s, C-6), 116.1 (q, $J_{13,F} = 287.4$ Hz, C-9), 155.8 (q, $J_{11,F} = 37.4$ Hz, C-8), 168.8 , 172.8 (2s, C-5, C-11).

Ausgewählte Signale des Nebenrotameren :

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.79$ (t, $J_{16,15} = 7.3$ Hz, 3H, 16-H), 0.90 (t, $J_{18,15} = 7.5$ Hz, 3H, 18-H), 1.43 (s, 9H, 7-H), 1.77 (m, 1H, 3-Ha), 2.21 (m, 1H, 3-Hb), 2.51 (dd, $J_{10,2} = 11.4$ Hz, $J_{10,13} = 2.5$ Hz, 1H, 10-H), 3.12 (m, 1H, 2-H), 3.75 (s, 3H, 12-H), 3.97 (dd, $J_{4b,4a} = 10.1$ Hz, $J_{4b,3a} = 10.0$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.47 (dd, $J_{1,2} = 7.4$ Hz, $J_{1,3a} = 1.2$ Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 10.2$ (q, C-18), 43.3 (d, C-2), 44.0 (t, C-4), 51.9 (q, C-12), 61.9 (dq, $J_{1,F} = 2.8$ Hz, C-1), 72.9 (d, C-13), 83.3 (s, C-6), 168.9 , 172.7 (2s, C-5, C-11).

Ausgewählte Signale des Nebendiastereomeren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.84$ (t, $J_{16,15} = 7.0$ Hz, 3H, 16-H), 0.85 (t, $J_{18,15} = 7.4$ Hz, 3H, 18-H), 1.11 (m, 1H, 14-H), 1.35 , 1.57 (2m, 4H, 15-H, 17-H), 1.44 (s, 9H, 7-H), 1.81 (m, 1H, 3-Ha), 2.08 (m, 1H, 3-Hb), 2.59 (dd, $J_{10,2} = 11.2$ Hz, $J_{10,13} = 2.6$ Hz, 1H, 10-H), 3.04 (m, 1H, 2-H), 3.61 (sh, 2H, 13-H, 4-Ha), 3.71 (s, 3H, 12-H), 3.92 (dd, $J_{4b,4a} = 8.3$ Hz, $J_{4b,3a} = 8.3$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.62 (d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 9.3$ (q, C-16), 11.0 (q, C-18), 20.5 , 20.7 (2t, C-15, C-17), 27.8 (d, C-14), 27.6 (t, C-3), 27.7 (q, C-7), 28.4 (d, C-14), 39.7 (d, C-2), 45.6 (d, C-10), 46.0 (qt, $J_{4,F} =$

3.6 Hz, C-4), 51.8 (q, C-12), 62.8 (d, C-1), 71.8 (d, C-13), 83.1 (s, C-6), 116.1 (q, $J_{13,F} = 287.4$ Hz, C-9), 155.8 (q, $J_{11,F} = 37.4$ Hz, C-8), 168.1, 174.6 (2s, C-5, C-11).

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{32}F_3NO_6$	Ber.	C 54.66	H 7.34	N 3.19
439.47	Gef.	C 54.27	H 7.18	N 3.04
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden		
$C_{20}H_{33}F_3NO_6$ [M+H] ⁺	440.2260	440.2248		

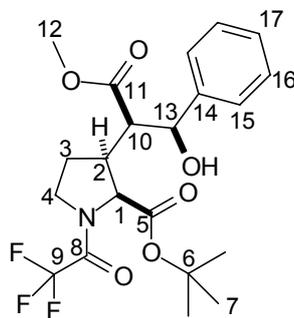
GC: Säule: Chirasil-Val; Trennung im Gradientenprogramm: $T_0 = 170$ °C [60 min], 10 °C/min bis 180 °C [10 min], $t_{R((+/-) (2S,3S,4R,5S)-50)} = 62.01'$, $t_{R((+/-) (2S,3S,4R,5R)-50)} = 64.71'$, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C.

(+/-)-3-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-2-phenylethyl)-1-(trifluoracetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (51)

Gemäß **AAV5** wurden 125 mg (0.54 mmol) TFAGlyO^tBu mit 107 mg (0.55 mmol) (*Z*)-**3** umgesetzt. Nach vollständigen Umsatz von **3** wurden 110 mg (1.04 mmol) Benzaldehyd zugesetzt und die Reaktionslösung anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 8:2) wurden 212 mg (0.48 mmol) **51** (87 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS226)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{51}) = 0.20$]

Diastereomerenverhältnis: ds (C-3, C-4) = 6 : 4, ds (C-4, C-5) = 6 : 4



Ausgewählte Signale des Hauptdiastereomeren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.40$ (s, 9H, 7-H), 2.07 (m, 1H, 3-Ha), 2.32 (m, 1H, 3-Hb), 2.66 (dd, $J_{10,2} = 11.7$ Hz, $J_{10,13} = 3.5$ Hz, 1H, 10-H), 2.96 (m, 1H, 2-H), 3.46 (s, 3H, 12-H), 3.63 (m,

1H, 4-Ha), 3.99 (dd, $J_{4b,4a} = 9.7$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.7$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.45 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, 1-H), 4.97 (d, $J_{13,10} = 3.5$ Hz, 13-H), 7.18–7.33 (sh, 5H, 15-H, 16-H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 27.6$ (q, C-7), 27.7 (t, C-3), 39.9 (d, C-2), 46.2 (tq, $J_{4,F} = 3.3$ Hz, C-4), 51.7 (q, C-12), 52.6 (d, C-10), 62.8 (d, C-1), 73.4 (d, C-13), 83.1 (s, C-6), 116.1 (q, $J_{13,F} = 287.4$ Hz, C-9), 125.0, 128.4 (2d, C-15, C-16), 128.5 (d, C-17), 141.1 (s, C-14), 155.8 (q, $J_{11,F} = 37.4$ Hz, C-8), 168.7, 172.2 (2s, C-5, C-11).

Ausgewählte Signale des Nebenrotamerens:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.42$ (s, 9H, 7-H), 3.07 (m, 1H, 2-H), 3.62 (s, 3H, 12-H), 3.84 (m, 1H, 4-Hb), 4.49 (d, $J_{1,2} = 7.3$ Hz, 1H, 1-H).

Ausgewählte Signale des Nebendiastereomers:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.39$ (s, 9H, 7-H), 1.84 (m, 1H, 3-Ha), 2.16 (m, 1H, 3-Hb), 3.18 (bs, 1H, OH), 2.78 (dd, $J_{10,2} = 11.7$ Hz, $J_{10,13} = 4.0$ Hz, 1H, 10-H), 2.73 (m, 1H, 2-H), 3.56 (s, 3H, 12-H), 3.60 (m, 1H, 4-Ha), 3.91 (dd, $J_{4b,4a} = 9.7$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.7$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.54 (d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1H, 1-H), 5.00 (d, $J_{13,10} = 4.0$ Hz, 13-H), 7.18–7.33 (sh, 5H, 15-H, 16-H, 17-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 27.6$ (q, C-7), 27.7 (t, C-3), 42.7 (d, C-2), 46.2 (tq, $J_{4,F} = 3.3$ Hz, C-4), 52.1 (q, C-12), 53.4 (d, C-10), 63.3 (d, C-1), 73.3 (d, C-13), 83.5 (s, C-6), 125.5, 127.9 (2d, C-15, C-16), 128.2 (d, C-17), 140.4 (s, C-14), 168.5, 172.2 (2s, C-5, C-11).

Die Signale der TFA-Schutzgruppe befinden sich im Grundrauschen des Spektrums.

Ausgewählte Signale des Nebenrotamerens:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.67$ (m, 1H, 3-Ha), 3.74 (m, 1H, 4-Hb), 4.60 (d, $J_{1,2} = 6.8$ Hz, 1H, 1-H).

Die restlichen Signale der Nebendiastereomere und Nebenrotamere fallen mit dem Hauptdiastereomer zusammen bzw. liegen im Grundrauschen des Spektrums

Elementaranalyse:

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_6$	Ber.	C 56.63	H 5.88	N 3.14
445.44	Gef.	C 56.76	H 5.78	N 3.12

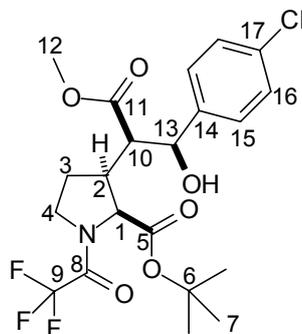
(+/-)-3-[2-(4-Chlorphenyl)-2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethyl]-1-(trifluoracetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (52)

Gemäß AAV5 wurden 122 mg (0.54 mmol) TFAGlyO^tBu mit 83 mg (0.43 mmol) (*Z*)-**3** umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz von **3** wurden 134 mg (0.95 mmol) *p*-Chlorbenzaldehyd zugesetzt und die Reaktionslösung anschließend über Nacht auf RT

erwärmt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 8:2) wurden 183 mg (0.38 mmol) **52** (89 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS615)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{52}) = 0.16$]

Diastereomerenverhältnis: ds (C-3, C-4) = 6 : 4, ds (C-4, C-5) = 6 : 4



Hauptdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.41$ (s, 9H, 7-H), 1.73 (bs, 1H, OH), 2.08 (m, 1H, 3-Ha), 2.30 (m, 1H, 3-Hb), 2.60 (dd, $J_{10,2} = 11.7$ Hz, $J_{10,13} = 3.9$ Hz, 1H, 10-H), 2.95 (m, 1H, 2-H), 3.47 (s, 3H, 12-H), 3.57 (m, 1H, 4-Ha), 3.99 (dd, $J_{4b,4a} = 9.7$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.7$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.44 (d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1H, 1-H), 4.96 (d, $J_{13,10} = 3.9$ Hz, 13-H), 7.13 (d, $J_{15,16} = 8.3$ Hz, 2H, 15-H), 7.29 (d, $J_{16,15} = 8.3$ Hz, 2H, 16-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 27.6$ (t, C-3), 27.7 (q, C-7), 39.7 (d, C-2), 46.2 (tq, $J_{4,F} = 3.5$ Hz, C-4), 51.8 (q, C-12), 52.2 (d, C-10), 62.8 (d, C-1), 72.7 (d, C-13), 83.2 (s, C-6), 116.1 (q, $J_{13,F} = 287.4$ Hz, C-9), 126.4, 128.6 (2d, C-15, C-16), 128.6 (s, C-17), 133.6 (s, C-14), 155.8 (q, $J_{11,F} = 37.4$ Hz, C-8), 168.7, 172.1 (2s, C-5, C-11).

Ausgewählte Signale des Nebenrotameren:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.40$ (s, 9H, 7-H), 3.05 (m, 1H, 2-H), 3.82 (m, 1H, 4-Hb), 4.49 (dd, $J_{1,2} = 7.3$ Hz, $J_{1,3} = 1.2$ Hz, 1H, 1-H).

Ausgewählte Signale eines Nebendiastereomeren:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.38$ (s, 9H, 7-H), 2.65 (m, 1H, 2-H), 2.73 (dd, $J_{10,2} = 11.6$ Hz, $J_{10,13} = 4.2$ Hz, 1H, 10-H), 3.64 (s, 3H, 12-H), 3.89 (dd, $J_{4b,4a} = 9.7$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.7$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.52 (d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1H, 1-H), 4.97 (d, $J_{13,10} = 4.0$ Hz, 13-H).

Die restlichen Signale der Nebendiastereomere und Nebenrotamere fallen mit dem Hauptdiastereomer zusammen bzw. liegen im Grundrauschen des Spektrums.

Elementaranalyse:

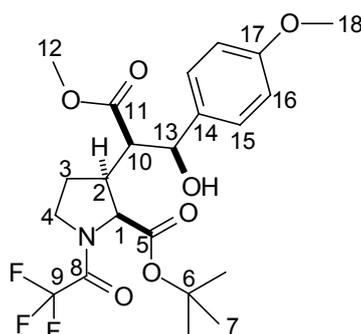
$C_{21}H_{25}ClF_3NO_6$	Ber.	C 52.56	H 5.24	N 2.92
479.87	Gef.	C 52.99	H 5.14	N 2.99

(+/-)-3-[2-(4-Methoxyphenyl)-2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethyl]-1-(trifluoroacetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (53)

Gemäß **AAV5** wurden 121 mg (0.53 mmol) TFAGlyO^tBu mit 80 mg (0.42 mmol) (*Z*)-**3** umgesetzt. Nach vollständigen Umsatz von **3** wurden 122 mg (0.90 mmol) Anisaldehyd zugesetzt und die Reaktionslösung anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 8:2) wurden 138 mg (0.29 mmol) **53** (69 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren erhalten. (CS616)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{53}) = 0.11$]

Diastereomerenverhältnis: dr (C-3, C-4) = 6 : 4, dr (C-4, C-5) = 6 : 4



Ausgewählte Signale des Hauptdiastereomeren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.40$ (s, 9H, 7-H), 2.03 (m, 1H, 3-Ha), 2.27 (m, 1H, 3-Hb), 2.63 (dd, $J_{10,2} = 11.7$ Hz, $J_{10,13} = 3.9$ Hz, 1H, 10-H), 2.92 (m, 1H, 2-H), 3.51 (s, 3H, 18-H), 3.78 (s, 3H, 12-H), 3.57 (m, 1H, 4-Ha), 3.97 (dd, $J_{4b,4a} = 9.7$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.7$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.45 (d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1H, 1-H), 4.92 (d, $J_{13,10} = 3.9$ Hz, 13-H), 6.85 (m, 2H, 15-H), 7.12 (m, 2H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 27.6$ (q, C-7), 27.7 (t, C-3), 39.9 (d, C-2), 46.2 (tq, $J_{4,F} = 3.5$ Hz, C-4), 51.8 (q, C-12), 52.6 (d, C-10), 55.0 (q, C-18), 62.9 (d, C-1), 73.3 (d, C-13), 83.1 (s, C-6), 116.1 (q, $J_{13,F} = 287.4$ Hz, C-9), 113.8, 126.3 (2d, C-15, C-16), 126.8 (d, C-17), 133.2 (s, C-14), 155.8 (q, $J_{11,F} = 37.4$ Hz, C-8), 168.7, 172.3 (2s, C-5, C-11).

Ausgewählte Signale des Nebenrotameren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.43$ (s, 9H, 7-H), 3.03 (m, 1H, 2-H), 3.82 (m, 1H, 4-Hb), 4.49 (dd, $J_{1,2} = 7.3$ Hz, $J_{1,3} = 1.0$ Hz, 1H, 1-H).

Ausgewählte Signale eines Nebendiastereomeren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.39$ (s, 9H, 7-H), 2.69 (m, 1H, 2-H), 2.75 (dd, $J_{10,2} = 11.6$ Hz, $J_{10,13} = 4.2$ Hz, 1H, 10-H), 3.60 (m, 1H, 4-Ha), 3.65 (s, 3H, 12-H), 3.91 (dd, $J_{4b,4a} = 9.7$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.7$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.54 (d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1H, 1-H), 4.95 (d, $J_{13,10} = 4.0$ Hz, 13-H).

Die restlichen Signale der Nebendiastereomere und Nebenrotamere fallen mit dem Hauptdiastereomer zusammen bzw. liegen im Grundrauschen des Spektrums.

Elementaranalyse:

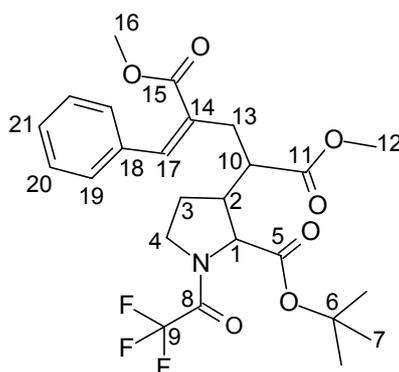
C ₂₂ H ₂₈ F ₃ NO ₇	Ber.	C 55.58	H 5.94	N 2.95
475.46	Gef.	C 55.30	H 5.76	N 2.92

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₂ H ₂₉ F ₃ NO ₇ [M+H] ⁺	476.1896	476.1892

(+/-)-(Z)-N-Trifluoracetyl-3-[1,3-dimethoxycarbonyl-4-phenyl-but-3-en-1-yl]-prolin-tert-butylester (**54**)

Gemäß **AAV6** wurden 116 mg (0.51 mmol) TFAGlyO^tBu mit 87 mg (0.45 mmol) (Z)-**3** umgesetzt. Nach vollständigen Umsatz von **3** wurden 183 mg (0.78 mmol) 2-[Acetoxy-2-phenyl-methyl]-acrylsäuremethylester^[85] zugesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 8:2) wurden 218 mg (0.42 mmol) **54** (93 % d. Th.) erhalten. (CS387)

[DC: Hex/EE 7:3, R_f(**54**)= 0.22]



¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.39 (s, 9H, 7-H), 1.90 (m, 1H, 3-Ha), 2.03 (m, 1H, 3-Hb), 2.59 – 2.84 (sh, 4H, 2-H, 10-H, 13-H), 3.55, 3.78 (2s, 6H, 12-H, 16-H), 3.58 (m, 1H, 4-Ha), 3.95 (dd, $J_{4b,4a}$ = 9.7 Hz, $J_{4b,3a}$ = 9.7 Hz, 1H, 4-Hb), 4.51 (d, $J_{1,2}$ = 7.4 Hz, 1H, 1-H), 7.34 (d, $J_{19,20}$ = 7.3 Hz, 2H, 19-H), 7.29 – 7.39 (sh, 3H, 20-H, 21-H), 7.76 (s, 1H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 27.5 (t, C-3), 27.6 (q, C-7), 29.5 (t, C-13), 42.0 (d, C-2), 44.6 (d, C-10), 46.1 (tq, $J_{4,F}$ = 3.4 Hz, C-4), 51.7, 52.2 (2q, C-12, C-16), 62.8 (d, C-1), 83.1 (s, C-6), 117.1 (q, $J_{13,F}$ = 287.3 Hz, C-9), 128.6, 128.7 (2d, C-19, C-20), 128.8 (s, C-21), 129.7 (s, C-14), 135.0 (s, C-18), 141.2 (d, C-17), 155.8 (q, $J_{8,F}$ = 37.6 Hz, C-8), 167.9, 168.4, 173.0 (3s, C-5, C-11, C-15).

Ausgewählte Signale des Nebenrotamerens:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.38 (s, 9H, 7-H), 1.76 (m, 1H, 3-Ha), 3.55, 3.78 (2s, 6H, 12-H, 16-H), 4.55 (dd, $J_{1,2}$ = 7.4 Hz, $J_{1,2}$ = 1.4 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 24.4 (t, C-3), 29.5 (t, C-13), 44.7 (d, C-2), 45.0 (d, C-10), 47.2 (t, C-4), 61.7 (dq, $J_{1,F}$ = 2.7 Hz, C-1), 83.4 (s, C-6), 129.6 (s, C-14), 134.9 (s, C-18), 141.2 (d, C-17), 167.9, 168.7, 173.3 (3s, C-5, C-11, C-15).

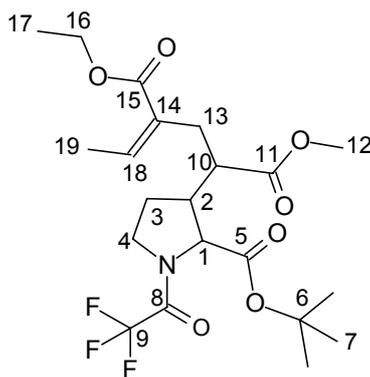
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₃₁ F ₃ NO ₇ [M+H] ⁺	514.2053	514.2038

(+/-)-(Z)-N-Trifluoracetyl-3-(1-methoxycarbonyl-3-ethoxycarbonyl-pent-3-en-1-yl)-prolin-tert-butylester (55)

Gemäß **AAV6** wurden 134 mg (0.59 mmol) TFAGlyO^tBu mit 103 mg (0.54 mmol) (Z)-**3** umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz von **3** wurden 283 mg (1.52 mmol) 3-Acetoxy-2-methylen-butansäureethylester^[86] zugesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 8:2) wurden 219 mg (0.47 mmol) **55** (87 % d. Th.) erhalten. (CS394)

[DC: Hex/EE 7:3, R_f(**55**) = 0.30]

(E)/(Z)-Verhältnis: <5: >95



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): δ = 1.26 (t, 3H, 17-H), 1.41 (s, 9H, 7-H), 1.71 (d, 3H, 19-H), 2.02 (m, 1H, 3-Ha), 2.22 (sh, 2H, 3-Hb, 10-H), 2.51 (m, 2H, 13-H), 2.72 (m, 1H, 2-H), 3.60 (s, 3H, 12-H), 3.63 (m, 1H, 4-Ha), 4.00 (dd, $J_{4b,4a} = 9.8$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.8$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.15 (q, 2H, 16-H), 4.51 (d, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H, 1-H), 6.94 (q, $J_{18,19} = 7.2$ Hz, 1H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): δ = 14.1, 14.2 (2q, C-17, C-19), 27.5 (t, C-3), 27.6 (q, C-7), 29.1 (t, C-13), 42.3 (d, C-2), 44.8 (d, C-10), 46.2 (tq, $J_{4,F} = 3.3$ Hz, C-4), 51.7 (q, C-12), 60.6 (t, C-16), 62.9 (d, C-1), 83.0 (s, C-6), 117.1 (q, $J_{13,F} = 287.3$ Hz, C-9), 129.8 (s, C-14), 139.3 (d, C-18), 155.8 (q, $J_{8,F} = 37.6$ Hz, C-8), 166.9, 168.5, 173.5 (3s, C-5, C-11, C-15).

Ausgewählte Signale des Nebenrotameren:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): δ = 1.40 (s, 9H, 7-H), 1.89 (m, 1H, 3-Ha), 2.82 (m, 1H, 2-H), 3.61 (s, 3H, 12-H), 3.85 (dd, $J_{4b,4a} = 9.8$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.8$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.54 (d, $J_{1,2} = 7.2$ Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): δ = 24.6 (q, C-7), 29.0 (t, C-13), 45.0 (d, C-2), 47.2 (t, C-4), 61.8 (dq, $J_{1,F} = 2.7$ Hz, C-1), 83.4 (s, C-6), 129.8 (s, C-14), 139.2 (d, C-18), 166.8, 168.7, 173.8 (3s, C-5, C-11, C-15).

Elementaranalyse:

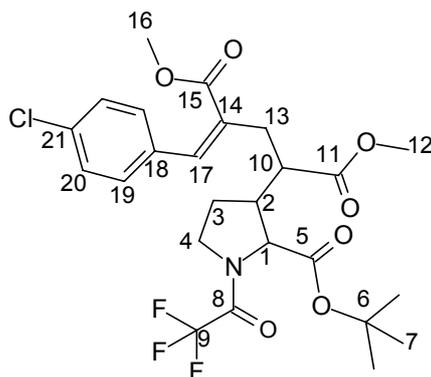
$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_7$	Ber.	C 54.19	H 6.50	N 3.01
465.47	Gef.	C 54.47	H 6.38	N 3.42

(+/-)-(Z)-N-Trifluoroacetyl-3-[1,3-dimethoxycarbonyl-4-(4-chlorophenyl)-but-3-en-1-yl]-prolin-tert-butylester (56)

Gemäß **AAV6** wurden 160 mg (0.71 mmol) TFAGlyO^tBu mit 110 mg (0.57 mmol) (*Z*)-**3** umgesetzt. Nach vollständigen Umsatz von **3** wurden 484 mg (1.78 mmol) 2-[Acetoxy-(4-chlorphenyl)-methyl]-acrylsäuremethylester^[87] zugesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 8:2) wurden 268mg (0.49 mmol) **56** (86 % d. Th.) erhalten. (CS482)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{54}) = 0.24$]

(*E*)/(*Z*)-Verhältnis: 16:84 (Roh-NMR)



¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.39$ (s, 9H, 7-H), 1.94 (m, 1H, 3-Ha), 2.06 (m, 1H, 3-Hb), 2.66 (sh, 2H, 2-H, 10-H), 2.74 (d, $J_{13,10} = 7.1$ Hz, 2H, 13-H), 3.55, 3.78 (2s, 6H, 12-H, 16-H), 3.59 (m, 1H, 4-Ha), 3.97 (dd, $J_{4b,4a} = 9.8$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.8$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.51 (d, $J_{1,2} = 7.3$ Hz, 1H, 1-H), 7.18 (d, $J_{19,20} = 8.4$ Hz, 2H, 19-H), 7.34 (d, $J_{20,19} = 8.4$ Hz, 2H, 20-H), 7.69 (s, 1H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 27.5$ (t, C-3), 27.6 (q, C-7), 29.6 (t, C-13), 42.1 (d, C-2), 44.5 (d, C-10), 46.1 (tq, $J_{4,F} = 3.4$ Hz, C-4), 51.7, 52.2 (2q, C-12, C-16), 62.8 (d, C-1), 83.1 (s, C-6), 117.1 (q, $J_{13,F} = 287.3$ Hz, C-9), 128.9, 130.0 (2d, C-19, C-20), 130.3 (s, C-14), 133.3 (s, C-21), 134.7 (s, C-18), 139.7 (d, C-17), 155.8 (q, $J_{8,F} = 37.6$ Hz, C-8), 167.6, 168.4, 173.0 (3s, C-5, C-11, C-15).

Ausgewählte Signale des Nebenrotameren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.39$ (s, 9H, 7-H), 1.79 (m, 1H, 3-Ha), 3.55, 3.78 (2s, 6H, 12-H, 16-H), 3.85 (dd, $J_{4b,4a} = 10.0$ Hz, $J_{4b,3a} = 10.0$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.55 (d, $J_{1,2} = 7.4$ Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 24.4$ (q, C-7), 29.5 (t, C-13), 44.6 (d, C-2), 45.1 (d, C-10), 47.1 (t, C-4), 61.7 (dq, $J_{1,F} = 2.7$ Hz, C-1), 83.4 (s, C-6), 129.0, 130.0 (2d, C-19, C-20), 130.2 (s, C-14), 133.3 (s, C-21), 134.8 (s, C-18), 140.0 (d, C-17), 167.6, 168.6, 173.3 (3s, C-5, C-11, C-15).

Elementaranalyse:

C₂₅H₂₉ClF₃NO₇

Ber.

C 54.80

H 5.33

N 2.56

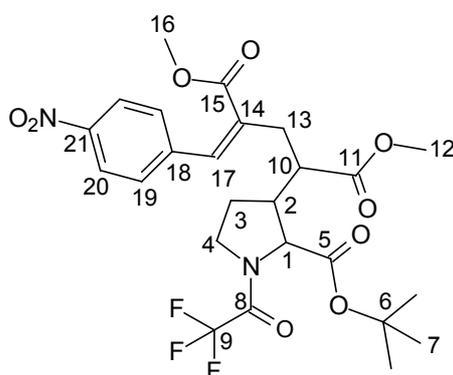
547.95	Gef.	C 54.89	H 5.20	N 2.44
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden		
C ₂₅ H ₃₀ ClF ₃ NO ₇ [M+H] ⁺	548.1663	548.1727		

(+/-)-(Z)-N-Trifluoracetyl-3-[1,3-dimethoxycarbonyl-4-(4-nitrophenyl)-but-3-en-1-yl]-prolin-tert-butylester (57)

Gemäß **AAV6** wurden 176 mg (0.77 mmol) TFAglyO^tBu mit 123 mg (0.64 mmol) (*Z*)-**3** umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz von **3** wurden 321 mg (1.15 mmol) 2-[Acetoxy-(4-nitrophenyl)-methyl]-acrylsäuremethylester^[88] zugesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 7:3) wurden 307mg (0.55 mmol) **57** (86 % d. Th.) erhalten. (CS452)

[DC: Hex/EE 7:3, R_f(**57**)= 0.17]

(*E*)/(*Z*)-Verhältnis: 1:9 (Roh-NMR)



¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.40 (s, 9H, 7-H), 1.95 (m, 1H, 3-Ha), 2.06 (m, 1H, 3-Hb), 2.64-2.79 (sh, 4H, 2-H, 10-H, 13-H), 3.57, 3.81 (2s, 6H, 12-H, 16-H), 3.60 (m, 1H, 4-Ha), 3.98 (dd, $J_{4b,4a} = 9.9$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.9$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.50 (d, $J_{1,2} = 7.1$ Hz, 1H, 1-H), 7.39 (d, $J_{19,20} = 8.3$ Hz, 2H, 19-H), 7.75 (s, 1H, 17-H), 8.23 (d, $J_{20,19} = 8.3$ Hz, 2H, 20-H).

¹³C-NMR (100 MHz): δ = 27.6 (t, C-3), 27.7 (q, C-7), 38.0 (t, C-13), 42.7 (d, C-2), 45.3 (d, C-10), 46.1 (tq, $J_{4,F} = 3.4$ Hz, C-4), 51.8, 51.9 (2q, C-12, C-16), 62.9 (d, C-1), 83.2 (s, C-6), 117.1 (q, $J_{13,F} = 287.3$ Hz, C-9), 123.4, 129.0 (2d, C-19, C-20), 133.3 (s, C-14), 136.4, 136.5 (2s, C-18, C-21), 142.4 (d, C-17), 155.8 (q, $J_{8,F} = 37.6$ Hz, C-8), 167.1, 168.4, 172.9 (3s, C-5, C-11, C-15).

Ausgewählte Signale des Nebenrotameren:

$^1\text{H-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 1.39$ (s, 9H, 7-H), 1.81 (m, 1H, 3-Ha), 3.58, 3.82 (2s, 6H, 12-H, 16-H), 4.53 (d, $J_{1,2} = 6.8$ Hz, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): $\delta = 24.6$ (q, C-7), 44.7 (d, C-2), 45.5 (d, C-10), 47.1 (t, C-4).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_9$	Ber.	C 53.76	H 5.23	N 5.02
558.51	Gef.	C 53.73	H 5.21	N 5.01

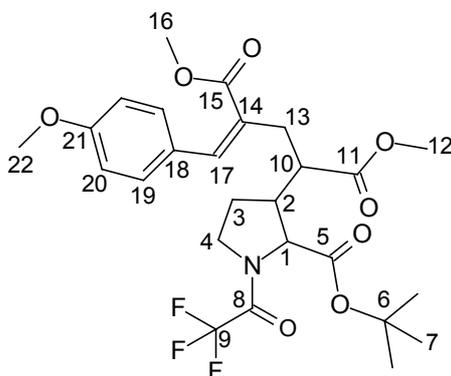
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	559.1903	559.1812

(+/-)-(Z)-N-Trifluoracetyl-3-[1,3-dimethoxycarbonyl-4-(4-methoxyphenyl)-but-3-en-1-yl]-prolin-tert-butylester (**58**)

Gemäß **AAV6** wurden 137 mg (0.60 mmol) TFAglyO^tBu mit 95 mg (0.49 mmol) (Z)-**3** umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz von **3** wurden 380 mg (1.44 mmol) 2-[Acetoxy-(4-methoxyphenyl)-methyl]-acrylsäuremethylester^[89] zugesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 8:2) wurden 212mg (0.39 mmol) **58** (79 % d. Th.) erhalten. (CS489)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{58}) = 0.20$]

(E)/(Z)-Verhältnis: 9:91 (Roh-NMR)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.41$ (s, 9H, 7-H), 2.00 (m, 1H, 3-Ha), 2.12 (m, 1H, 3-Hb), 2.70 (m, 1H, 2-H), 2.80-2.90 (sh, 3H, 10-H, 13-Ha, 13-Hb), 3.57, 3.79 (2s, 6H, 12-H, 16-H), 3.62 (m,

¹H, 4-Ha), 3.83 (s, 3H, 22-H), 4.04 (dd, $J_{4b,4a} = 9.7$ Hz, $J_{4b,3a} = 9.7$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.56 (d, $J_{1,2} = 7.6$ Hz, 1H, 1-H), 6.91 (m, 2H, 19-H), 7.26 (m, 2H, 20-H), 7.72 (s, 1H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 27.5$ (t, C-3), 27.6 (q, C-7), 29.6 (t, C-13), 42.2 (d, C-2), 44.5 (d, C-10), 46.2 (tq, $J_{4,F} = 3.4$ Hz, C-4), 51.7, 52.0 (2q, C-12, C-16), 55.3 (q, C-22), 62.9 (d, C-1), 83.1 (s, C-6), 114.1 (d, C-20), 116.1 (q, $J_{13,F} = 287.3$ Hz, C-9), 127.3, 127.5 (2s, C-14, C-18), 130.6 (d, C-19), 140.8 (s, C-17), 155.8 (q, $J_{8,F} = 37.6$ Hz, C-8), 160.0 (s, C-21), 168.2, 168.5, 173.2 (3s, C-5, C-11, C-15).

Ausgewählte Signale des Nebenrotameren :

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.40$ (s, 9H, 7-H), 1.86 (m, 1H, 3-Ha), 3.57, 3.80 (2s, 6H, 12-H, 16-H), 3.85 (dd, $J_{4b,4a} = 10.0$ Hz, $J_{4b,3a} = 10.0$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.60 (dd, $J_{1,2} = 7.3$ Hz, $J_{1,3a} = 1.3$ Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 24.4$ (q, C-7), 29.6 (t, C-13), 44.6 (d, C-2), 45.2 (d, C-10), 47.2 (t, C-4), 61.8 (dq, $J_{1,F} = 2.5$ Hz, C-1), 83.4 (s, C-6), 114.2 (d, C-20), 127.2, 127.4 (2s, C-14, C-18), 130.6 (d, C-19), 140.9 (s, C-17), 160.1 (s, C-21), 168.2, 168.7, 173.5 (3s, C-5, C-11, C-15).

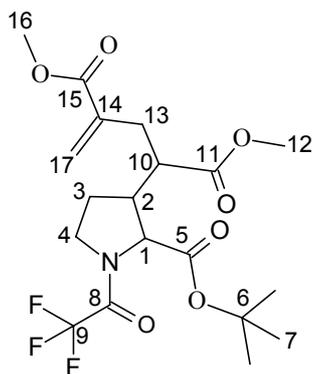
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₃₃ F ₃ NO ₈ [M+H] ⁺	544.2158	544.2139

(+/-)-*N*-Trifluoracetyl-3-(1,3-dimethoxycarbonyl-but-3-en-1-yl)-prolin-*tert*-butylester (59)

Gemäß **AAV6** wurden 129 mg (0.57 mmol) TFAGlyO^tBu mit 100 mg (0.52 mmol) (*Z*)-**3** umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz von **3** wurden 230 mg (1.47 mmol) 2-Acetoxymethylacrylsäuremethylester^[90] zugesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 8:2) wurden 191 mg (0.44 mmol) **59** (84 % d. Th.) erhalten. (CS384)

[DC: Hex/EE 7:3, R_f(**59**)= 0.20]

Diastereomerenverhältnis: > 98 %



¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.41 (s, 9H, 7-H), 1.98 (m, 1H, 3-Ha), 2.18 (m, 1H, 3-Hb), 2.33 (dd, $J_{13a,13b}$ = 13.8 Hz, $J_{13a,10}$ = 9.2 Hz, 1H, 13-Ha), 2.61 (ddd, $J_{10,2}$ = 11.3 Hz, $J_{10,13a}$ = 9.2 Hz, $J_{10,13b}$ = 4.0 Hz, 1H, 10-H), 2.66 (m, 1H, 2-H), 2.78 (dd, $J_{13b,13a}$ = 13.8 Hz, $J_{13b,10}$ = 4.0 Hz, 1H, 13-Hb), 3.61, 3.72 (2s, 6H, 12-H, 16-H), 3.62 (m, 1H, 4-Ha), 3.98 (dd, $J_{4b,4a}$ = 9.8 Hz, $J_{4b,3a}$ = 9.8 Hz, 1H, 4-Hb), 4.51 (d, $J_{1,2}$ = 7.5 Hz, 1H, 1-H), 5.51, 6.16 (2s, 2H, 17-Ha, 17-Hb).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 27.6 (t, C-3), 27.7 (q, C-7), 35.0 (t, C-13), 41.8 (d, C-2), 45.1 (d, C-10), 46.1 (tq, $J_{4,F}$ = 3.4 Hz, C-4), 51.5, 52.0 (2q, C-12, C-16), 62.9 (d, C-1), 83.1 (s, C-6), 116.1 (q, $J_{13,F}$ = 287.4 Hz, C-9), 127.4 (t, C-17), 137.0 (s, C-14), 155.8 (q, $J_{8,F}$ = 37.3 Hz, C-8), 166.6, 168.4, 173.1 (3s, C-5, C-11, C-15).

Ausgewählte Signale des Nebenrotameren :

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.40 (s, 9H, 7-H), 1.84 (m, 1H, 3-Ha), 2.32 (dd, $J_{13a,13b}$ = 14.3 Hz, $J_{13a,10}$ = 8.9 Hz, 1H, 13-Ha), 3.62, 3.72 (2s, 6H, 12-H, 16-H), 3.83 (dd, $J_{4b,4a}$ = 10.0 Hz, $J_{4b,3a}$ = 10.0 Hz, 1H, 4-Hb), 4.55 (dd, $J_{1,2}$ = 7.3 Hz, $J_{1,3a}$ = 1.3 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 24.5 (q, C-7), 35.1 (t, C-13), 44.8 (d, C-2), 45.3 (d, C-10), 47.2 (t, C-4), 61.8 (dq, $J_{1,F}$ = 2.8 Hz, C-1), 83.4 (s, C-6), 127.4 (t, C-17), 137.0 (s, C-14), 166.6, 168.7, 173.3 (3s, C-5, C-11, C-15).

Elementaranalyse:

$C_{19}H_{26}F_3NO_7$	Ber.	C 52.17	H 5.99	N 3.20
437.41	Gef.	C 52.27	H 6.02	N 3.51

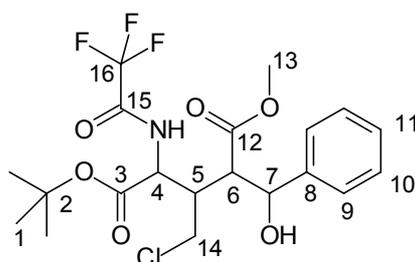
GC: Säule: Chirasil-Val; Isotherme Trennung; Ofentemperatur: 180 °C, Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C: $t_{R(59)}$ = 53.02'.

(+/-)-3-Chlormethyl-2-(hydroxyphenylmethyl)-2-(trifluoracetylamin)-pentandicarbonsäure-5-tert-butylester-1-methylester (60)

Gemäß **AAV4** wurden 101 mg (0.45 mmol) TFAGlyO^tBu mit 47 mg (0.35 mmol) (*Z*)-**9** umgesetzt. Nach 20 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 105 mg (0.99 mmol) Benzaldehyd zugegeben und die Reaktionslösung anschließend auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach 6 Stunden bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktion durch Zusatz von 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Die Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel Hex/EE 9:1 → 8:2 → 7:3) ergab 122 mg (0.26 mmol) **60** (74 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomere.(CS601B)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{60})=0.21$]

Diastereomerenverhältnis: ds (C-4, C-5) = 7 : 3



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.50$ (s, 9H, 8-H), 3.10 (m, 1H, 5-H), 3.19 (dd, $J_{6,5} = 9.9$ Hz, $J_{6,7} = 4.4$ Hz, 1H, 6-H), 3.66 (bs, 1H, OH), 3.41 (s, 3H, 13-H), 3.91 (dd, $J_{14a,14b} = 12.1$ Hz, $J_{14a,5} = 4.0$ Hz, 1H, 14-Ha), 4.00 (dd, $J_{14b,14a} = 12.1$ Hz, $J_{14b,5} = 5.9$ Hz, 1H, 14-Hb), 4.81 (dd, $J_{4,5} = 4.6$ Hz, $J_{4,N-H} = 8.4$ Hz, 1H, 4-H), 5.10 (d, $J_{7,6} = 4.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.24-7.34 (sh, 6H, 13-H, 14-H, 15-H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 27.8$ (q, C-1), 41.8 (d, C-5), 43.8 (t, C-14), 50.6 (d, C-6), 52.0 (s, C-13), 53.7 (d, C-4), 71.3 (d, C-7), 84.4 (s, C-2), 115.6 (q, $J_{12,F} = 287.8$ Hz, C-16), 124.9, 128.4 (2d, C-9, C-10), 127.8 (d, C-11), 140.8 (s, C-9), 156.9 (q, $J_{11,F} = 38.0$ Hz, C-15), 168.2, 173.4 (2s, C-3, C-12).

Nebendiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 1.47$ (s, 9H, 8-H), 2.93 (m, 1H, 5-H), 3.01 (dd, $J_{6,5} = 9.8$ Hz, $J_{6,7} = 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 3.08 (bs, 1H, OH), 3.40 (s, 3H, 13-H), 3.73 (dd, $J_{14a,14b} = 10.9$ Hz, $J_{14a,5} = 10.9$ Hz, 1H, 14-Ha), 4.11 (dd, $J_{14b,14a} = 19.9$ Hz, $J_{14b,5} = 5.0$ Hz, 1H, 14-Hb), 4.91 (d, $J_{7,6} =$

9.8 Hz, 1H, 7-H), 4.95 (dd, $J_{4,N-H} = 8.4$ Hz, $J_{4,5} = 4.8$ Hz, 1H, 4-H), 7.26-7.35 (sh, 5H, 13-H, 14-H, 15-H), 9.05 (d, $J_{NH,4} = 8.3$ Hz, 1H, NH).

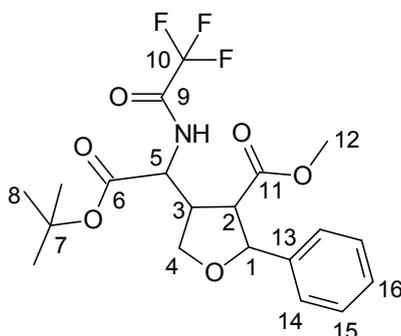
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 27.8$ (q, C-1), 41.6 (t, C-14), 42.8 (d, C-5), 52.1 (d, C-6), 52.3 (s, C-13), 52.5 (d, C-4), 71.8 (d, C-7), 83.5 (s, C-2), 115.6 (q, $J_{12,F} = 287.8$ Hz, C-16), 126.6, 128.8 (2d, C-9, C-10), 129.1 (d, C-11), 140.3 (s, C-9), 156.9 (q, $J_{11,F} = 38.0$ Hz, C-15), 168.5, 172.0 (2s, C-3, C-12).

(+/-)-*N*-Trifluoracetyl-2-amino-2-[(2'-phenyl-3'-methoxycarbonyl)-tetrahydro-4-furanyl]-essigsäure-*tert*-butylester (61)

Gemäß **AAV7** wurden 97 mg (0.43 mmol) TFAGlyO^tBu mit 43 mg (0.32 mmol) (*Z*)-**9** umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz von **9** wurden 75 mg (0.71 mmol) Benzaldehyd zugesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel Hex/EE 9:1) ergab eine Fraktion aus 10 mg (0.03 mmol) **12** (10 % d. Th.) und 98 mg (0.23 mmol) **61** (71 % d. Th.). Durch Umkristallisation aus Hexan/*tert*-Butylmethylether konnte **61** rein erhalten werden.

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{61}) = 0.21$]

Diastereomerenverhältnis 4,5-*cis* : 4,5-*trans* : 7:3



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.48$ (s, 9H, 8-H), 3.19 (s, 3H, 12-H), 3.20 (dddd, $J_{3,4a} = 9.6$ Hz, $J_{3,7} = 8.9$ Hz, $J_{3,2} = 8.9$ Hz, $J_{3,4b} = 7.5$ Hz, 1H, 3-H), 3.33 (dd, $J_{2,3} = 8.9$ Hz, $J_{2,1} = 8.9$ Hz, 1H, 2-H), 3.80 (dd, $J_{4a,4b} = 9.6$ Hz, $J_{4a,3} = 9.6$ Hz, 1H, 4-Ha), 4.39 (dd, $J_{4b,4a} = 9.2$ Hz, $J_{4b,3} = 7.5$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.53 (dd, $J_{5,3} = 9.0$ Hz, $J_{5,N-H} = 9.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.91 (d, $J_{1,2} = 8.5$ Hz, 1H, 1-H), 7.01 (d, $J_{N-H,5} = 8.9$ Hz, 1H, N-H), 7.20–7.30 (sh, 5H, 14-H, 15-H, 16-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 27.9$ (q, C-8), 44.7 (d, C-3), 51.7 (q, C-12), 53.4 (d, C-2), 54.1 (d, C-5), 70.9 (t, C-4), 82.5 (d, C-1), 84.3 (s, C-7), 115.6 (q, $J_{10,F} = 287.6$ Hz, C-10), 126.5, 128.0 (2d, C-14, C-15), 128.2 (d, C-16), 137.9 (s, C-13), 157.0 (q, $J_{9,F} = 38.0$ Hz, C-9), 168.2, 171.8 (2s, C-6, C-11).

Nebendiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.46 (s, 9H, 8-H), 2.92 (dd, $J_{2,1} = 8.2$ Hz, $J_{2,3} = 8.2$, 1H, 2-H), 3.16 (m, 1H, 3-H), 3.68 (s, 3H, 12-H), 4.13 (d, $J_{4,3} = 7.0$ Hz, 2H, 4-H), 4.55 (dd, $J_{5,3} = 8.2$ Hz, $J_{7,N-H} = 8.2$ Hz, 1H, 5-H), 4.96 (d, $J_{1,2} = 8.4$ Hz, 1H, 1-H), 7.13 (d, $J_{N-H,5} = 8.2$ Hz, 1H, N-H), 7.20–7.36 (sh, 5H, 14-H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 27.9 (q, C-8), 46.7 (d, C-3), 52.5 (q, C-12), 55.2 (d, C-2), 55.2 (d, C-5), 70.3 (t, C-4), 83.9 (d, C-1), 84.2 (s, C-7), 115.6 (q, $J_{10,F} = 287.6$ Hz, C-10), 125.8, 128.6 (2d, C-14, C-15), 128.2 (d, C-16), 139.2 (s, C-13), 157.0 (q, $J_{9,F} = 38.0$ Hz, C-9), 168.2, 171.8 (2s, C-6, C-11).

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{24}F_3NO_6$	Ber.	C 55.68	H 5.61	N 3.25
431.41	Gef.	C 55.63	H 5.61	N 3.04

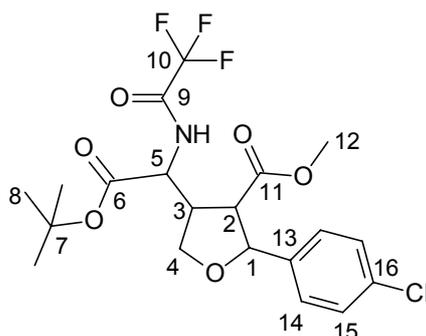
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$C_{20}H_{25}F_3NO_6$ [M+H] ⁺	432.1634	432.1658

(+/-)-*N*-Trifluoracetyl-2-amino-2-[(2'-(4''-chlorphenyl)-3'-methoxycarbonyl)-tetrahydro-4-furanyl]-essigsäure-*tert*-butylester (**62**)

Gemäß AAV7 wurden 80 mg (0.59 mmol) TFAGlyO^tBu mit 45 mg (0.33 mmol) (*Z*)-**9** umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz von **9** wurden 113 mg (0.80 mmol) *p*-Chlorbenzaldehyd zugesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel Hex/EE 9:1) ergab eine Fraktion aus 5 mg (0.02 mmol) **12** (6 % d. Th.) und 114 mg (0.24 mmol) **62** (73 % d. Th.). Durch Umkristallisation aus Hexan/*tert*-Butylmethylether konnte **62** rein erhalten werden.

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{62}) = 0.23$]

Diastereomerenverhältnis 4,5-*cis* : 4,5-*trans* : 7:3



Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.48 (s, 9H, 8-H), 3.19 (s, 3H, 12-H), 3.20 (m, 1H, 3-H), 3.33 (dd, $J_{2,3} = 8.9$ Hz, $J_{2,1} = 8.9$ Hz, 1H, 2-H), 3.80 (dd, $J_{4a,4b} = 9.6$ Hz, $J_{4a,3} = 9.6$ Hz, 1H, 4-Ha), 4.41 (dd, $J_{4b,4a} = 9.6$ Hz, $J_{4b,3} = 7.5$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.52 (dd, $J_{5,3} = 8.9$ Hz, $J_{5,N-H} = 8.9$ Hz, 1H, 5-H), 5.17 (d, $J_{1,2} = 9.3$ Hz, 1H, 1-H), 6.98 (d, $J_{N-H,7} = 9.0$ Hz, 1H, N-H), 7.15 (m, 2H, 14-H), 7.26 (m, 2H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 27.9 (q, C-8), 45.0 (d, C-3), 51.8 (q, C-12), 53.1 (d, C-2), 53.9 (d, C-5), 70.9 (t, C-4), 81.8 (d, C-1), 84.4 (s, C-7), 115.6 (q, $J_{12,F} = 287.6$ Hz, C-12), 127.9, 128.2 (2d, C-14, C-15), 134.0 (s, C-16), 136.4 (s, C-13), 157.0 (q, $J_{11,F} = 38.0$ Hz, C-9), 168.2, 171.6 (2s, C-6, C-11).

Nebendiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 1.45 (s, 9H, 8-H), 2.85 (dd, $J_{2,3} = 8.3$ Hz, $J_{2,1} = 8.3$ Hz, 1H, 2-H), 3.15 (m, 1H, 3-H), 3.68 (s, 3H, 12-H), 4.12 (m, 2H, 4-H), 4.54 (dd, $J_{5,N-H} = 8.4$ Hz, $J_{5,3} = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 4.91 (d, $J_{1,2} = 8.5$ Hz, 1H, 1-H), 7.09 (d, $J_{N-H,7} = 9.0$ Hz, 1H, N-H), 7.15 (m, 2H, 14-H), 7.30 (m, 2H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 27.9 (q, C-8), 46.7 (d, C-3), 52.6 (q, C-12), 55.1, 55.2 (2d, C-2, C-5), 72.7 (t, C-4), 83.2 (d, C-1), 84.3 (s, C-9), 127.2, 128.8 (2d, C-14, C-15), 134.1 (d, C-13), 137.8 (s, C-16), 168.1, 172.5 (2s, C-6, C-11).

Die Signale der TFA-Schutzgruppe liegen im Grundrauschen des Spektrums.

Elementaranalyse:

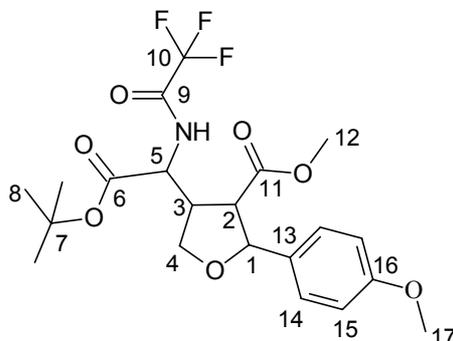
C ₂₀ H ₂₃ ClF ₃ NO ₆	Ber.	C 51.57	H 4.98	N 3.01
465.85	Gef.	C 51.48	H 4.94	N 3.05

(+/-)-*N*-Trifluoracetyl-2-amino-2-[(2'-(4''-methoxyphenyl)-3'-methoxycarbonyl)-tetrahydro-4-furanyl]-essigsäure-*tert*-butylester (63)

Gemäß AAV7 wurden 97 mg (0.43 mmol) TFAglyO^tBu mit 46 mg (0.34 mmol) (*Z*)-**9** umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz von **9** wurden 90 mg (0.66 mmol) Anisaldehyd zugesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel Hex/EE 9:1) ergab 33 mg (0.07 mmol) **63** (< 20 % d. Th.). CS554)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{63})=0.25$]

Diastereomerenverhältnis 4,5-*cis* : 4,5-*trans* : 7:3



Ausgewählte Signale des Hauptdiastereomeren:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.45$ (s, 9H, 8-H), 2.89 (dd, $J_{2,3} = 8.3$ Hz, $J_{2,1} = 8.3$ Hz, 1H, 2-H), 3.14 (m, 1H, 3-H), 3.65, 3.78 (2s, 6H, 12-H, 17-H), 4.07 – 4.14 (sh, 2H, 4-H), 4.79 (dd, $J_{5,\text{N-H}} = 7.8$ Hz, $J_{5,3} = 3.7$ Hz, 1H, 5-H), 4.88 (d, $J_{1,2} = 8.6$ Hz, 1H, 1-H), 6.87 (m, 2H, 14-H), 7.05 (d, $J_{\text{N-H},7} = 7.8$ Hz, 1H, N-H), 7.25 (m, 2H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 27.8$ (q, C-8), 46.6 (d, C-3), 73.9 (t, C-4), 84.1 (d, C-1), 114.0, 127.3 (2d, C-14, C-15), 130.3 (d, C-13), 159.6 (s, C-16), 168.2, 172.2 (2s, C-6, C-11).

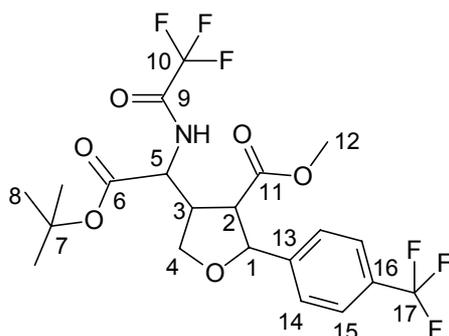
Die Signale des Nebendiastereomeren liegen im Grundrauschen des Spektrums bzw. fallen mit den Hauptdiastereomer zusammen.

(+/-)-*N*-Trifluoroacetyl-2-amino-2-[(2'-(4''-Trifluormethylphenyl)-3'-methoxycarbonyl)-tetrahydro-4-furanyl]-essigsäure-*tert*-butylester (64)

Gemäß **AAV7** wurden 91 mg (0.40 mmol) TFAGlyO^tBu mit 43 mg (0.32 mmol) (*Z*)-**9** umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz von **9** wurden 140 mg (0.80 mmol) *p*-Trifluormethylbenzaldehyd zugesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel Hex/EE 9:1) ergab eine Fraktion aus 7 mg (0.02 mmol) **12** (7 % d. Th.) und 81 mg (0.16 mmol) **64** (51 % d. Th.). Durch Umkristallisation aus Hexan/*tert*-Butylmethylether konnte **64** rein erhalten werden.(CS598A)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{64})=0.24$]

Diastereomerenverhältnis 4,5-*cis* : 4,5-*trans* : 7:3



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.49$ (s, 9H, 8-H), 3.15 (s, 3H, 12-H), 3.21 (m, 1H, 3-H), 3.33 (dd, $J_{2,3} = 8.6$ Hz, $J_{2,1} = 8.6$ Hz, 1H, 2-H), 3.81 (dd, $J_{4a,4b} = 9.6$ Hz, $J_{4a,3} = 9.6$ Hz, 1H, 4-Ha), 4.42 (dd, $J_{4b,4a} = 9.6$ Hz, $J_{4b,3} = 7.5$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.56 (dd, $J_{5,3} = 8.8$ Hz, $J_{5,\text{N-H}} = 8.8$ Hz, 1H, 5-H), 5.24 (d, $J_{1,2} = 9.3$ Hz, 1H, 1-H), 6.97 (d, $J_{\text{N-H},7} = 9.8$ Hz, 1H, N-H), 7.35 (d, $J_{14,15} = 8.2$ Hz, 2H, 14-H), 7.55 (d, $J_{15,14} = 8.2$ Hz, 2H, 15-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 27.9$ (q, C-8), 45.3 (d, C-3), 51.8 (q, C-12), 53.1 (d, C-2), 53.9 (d, C-5), 71.0 (t, C-4), 81.8 (d, C-1), 84.5 (s, C-9), 115.6 (q, $J_{12,\text{F}} = 287.6$ Hz, C-12), 124.9 (q, $J_{15,\text{F}} = 3.7$ Hz, C-15), 128.2 (2d, C-14, C-15), 141.9 (d, C-13), 168.1, 171.5 (2s, C-6, C-11).

Die Signale der TFA-Schutzgruppe, sowie von C-16 und C-17 befinden sich im Grundrauschen des Spektrums.

ausgewählte Signale des Nebendiastereomeren:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.46$ (s, 9H, 8-H), 3.70 (s, 3H, 12-H), 4.15 (d, $J_{4,3} = 2\text{H}$, 4-H), 5.01 (d, $J_{1,2} = 8.4$ Hz, 1H, 1-H), 7.08 (d, $J_{\text{N-H},7} = 8.0$ Hz, 1H, N-H), 7.44 (d, $J_{14,15} = 8.2$ Hz, 2H, 14-H), 7.60 (d, $J_{15,14} = 8.2$ Hz, 2H, 15-H).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_6$	Ber.	C 50.51	H 4.64	N 2.80
499.40	Gef.	C 50.96	H 4.74	N 2.76

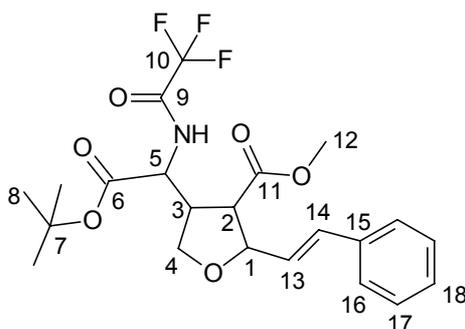
(+/-)-*N*-Trifluoroacetyl-2-amino-2-[(2'-(2''-phenylethen)-3'-methoxycarbonyl)-tetrahydro-4-furanyl]-essigsäure-*tert*-butylester (65)

Gemäß **AAV7** wurden 116 mg (0.51 mmol) TFAGlyO^tBu mit 58 mg (0.43 mmol) (*Z*)-**9** umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz von **9** wurden 110 mg (0.83 mmol) Zimtaldehyd

zugesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel Hex/EE 9:1) ergab eine Fraktion aus 22 mg (0.07 mmol) **12** (16 % d. Th.) und 118 mg (0.26 mmol) **65** (60 % d. Th.). Durch Umkristallisation aus Hexan/*tert*-Butylmethylether konnte **65** rein erhalten werden.(CS568)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{65})=0.26$]

Diastereomerenverhältnis 4,5-*cis* : 4,5-*trans* : 7:3



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.48$ (s, 9H, 8-H), 3.18 (m, 1H, 3-H), 3.26 (dd, $J_{2,3} = 8.8$ Hz, $J_{2,1} = 8.8$ Hz, 1H, 2-H), 3.58 (s, 3H, 12-H), 3.79 (dd, $J_{4a,4b} = 9.1$ Hz, $J_{4a,3} = 9.1$ Hz, 1H, 4-Ha), 4.26 (dd, $J_{4b,4a} = 9.2$ Hz, $J_{4b,3} = 7.7$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.50 (dd, $J_{5,3} = 8.8$ Hz, $J_{5,\text{N-H}} = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 4.83 (dd, $J_{1,2} = 8.1$ Hz, $J_{1,13} = 7.5$ Hz, 1H, 1-H), 6.02 (dd, $J_{13,14} = 15.8$ Hz, $J_{13,1} = 7.5$ Hz, 1H, 13-H), 6.59 (d, $J_{14,13} = 15.8$ Hz, 1H, 14-H), 7.18 (d, $J_{\text{N-H},7} = 8.4$ Hz, 1H, N-H), 7.22 – 7.32 (m, 5H, 16-H, 17-H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 27.8$ (q, C-8), 44.3 (d, C-3), 52.2 (q, C-12), 52.3 (d, C-2), 54.4 (d, C-5), 70.2 (t, C-4), 80.8 (d, C-1), 84.2 (s, C-9), 115.6 (q, $J_{12,\text{F}} = 287.8$ Hz, C-12), 124.7 (d, C-18), 126.6 (d, C-16), 128.1 (d, C-13), 128.6 (d, C-17), 133.4 (d, C-14), 136.0 (s, C-15), 157.0 (q, $J_{11,\text{F}} = 37.6$ Hz, C-11), 168.2, 171.9 (2s, C-6, C-11).

Nebendiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 1.47$ (s, 9H, 8-H), 2.83 (dd, $J_{2,3} = 8.2$ Hz, $J_{2,1} = 8.2$ Hz, 1H, 2-H), 3.11 (m, 1H, 3-H), 3.70 (s, 3H, 12-H), 4.04 (m, 2H, 4-H), 4.50-4.54 (sh, 2H, 1-H, 5-H), 6.20 (dd, $J_{13,14} = 15.9$ Hz, $J_{13,1} = 6.5$ Hz, 1H, 13-H), 6.64 (d, $J_{14,13} = 15.9$ Hz, 1H, 14-H), 7.18 (d, $J_{\text{N-H},7} = 7.6$ Hz, 1H, N-H), 7.22 – 7.37 (m, 5H, 16-H, 17-H, 18-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 27.8$ (q, C-8), 46.1 (d, C-3), 52.6 (q, C-12), 53.4 (d, C-2), 55.2 (d, C-5), 70.0 (t, C-4), 82.9 (d, C-1), 84.1 (s, C-9), 115.6 (q, $J_{12,\text{F}} = 287.8$ Hz, C-12), 126.7 (d, C-18), 126.7 (d, C-16), 128.1 (d, C-13), 128.6 (d, C-17), 132.6 (d, C-14), 136.0 (s, C-15), 157.0 (q, $J_{11,\text{F}} = 37.6$ Hz, C-11), 168.1, 172.7 (2s, C-6, C-11).

Elementaranalyse:

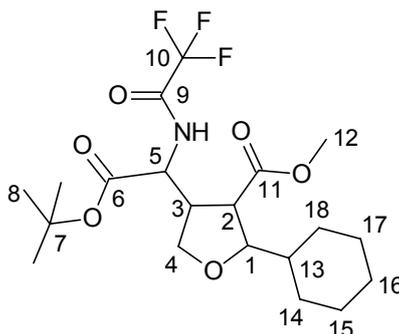
$C_{22}H_{26}F_3NO_6$	Ber.	C 57.76	H 5.73	N 3.06
339.31	Gef.	C 57.98	H 5.77	N 2.96

(+/-)-*N*-Trifluoracetyl-2-amino-2-[(2'-cyclohexyl-3'-methoxycarbonyl)-tetrahydro-4-furanyl]-essigsäure-*tert*-butylester (66)

Gemäß **AAV7** wurden 100 mg (0.44 mmol) TFAGlyO^tBu mit 51 mg (0.38 mmol) (*Z*)-**9** umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz von **9** wurden 78 mg (0.77 mmol) Cyclohexylcarbaldehyd zugesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel Hex/EE 9:1) ergab 40 mg (0.09 mmol) **66** (24 % d. Th.) als farbloses Öl.(CS574)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{66}) = 0.36$]

Diastereomerenverhältnis 4,5-*cis* : 4,5-*trans* : 7:3



Ausgewählte Signale des Hauptdiastereomeren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.81 - 1.23$, $1.54 - 1.87$ (sh, 11H, 13-H, 14-H, 15-H, 16-H, 17-H, 18-H), 1.45 (s, 9H, 8-H), $2.93-3.01$ (sh, 2H, 2-H, 3-H), $3.55-3.65$ (sh, 2H, 1-H, 4-Ha), 3.66 (s, 3H, 12-H), 4.14 (dd, $J_{4b,4a} = 9.2$ Hz, $J_{4b,3} = 7.5$ Hz, 1H, 4-Hb), 4.49 (dd, $J_{5,3} = 8.6$ Hz, $J_{5,N-H} = 8.6$ Hz, 1H, 5-H), 6.96 (d, $J_{N-H,7} = 8.4$ Hz, 1H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 12.9$, 18.0 , 23.8 , 25.6 , 26.2 (5t, C-14, C-15, C-16, C-17, C-18), 27.9 (q, C-8), 39.3 (d, C-13), 46.7 (d, C-3), 49.5 (q, C-12), 52.0 (d, C-2), 54.5 (d, C-5), 69.5 (t, C-4), 84.0 (s, C-9), 85.7 (d, C-1), 168.4 , 173.3 (2s, C-6, C-11).

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{30}F_3NO_6$	Ber.	C 54.91	H 6.91	N 3.20
-----------------------	------	---------	--------	--------

437.46 Gef. C 54.40 H 6.66 N 3.18

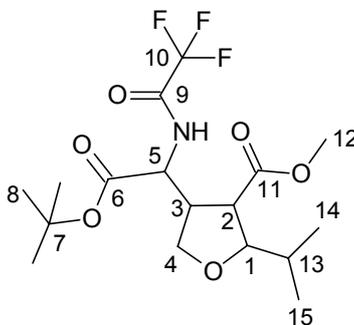
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₃₁ F ₃ NO ₆ [M+H] ⁺	438.2103	438.2106

(+/-)-*N*-Trifluoracetyl-2-amino-2-[(2'-*iso*-propyl-3'-methoxycarbonyl)-tetrahydro-4-furanyl]-essigsäure-*tert*-butylester (67)

Gemäß **AAV7** wurden 102 mg (0.45 mmol) TFAGlyO^tBu mit 50 mg (0.37 mmol) (*Z*)-**9** umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz von **9** wurden 70 mg (0.83 mmol) Isobutyraldehyd zugesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel Hex/EE 9:1) ergab eine Fraktion aus 14 mg (0.04 mmol) **12** (12 % d. Th.) und 90 mg (0.23 mmol) **67** (61 % d. Th.). Durch Umkristallisation aus Hexan/*tert*-Butylmethylether konnte **67** rein erhalten werden. (CS549)

[DC: Hex/EE 7:3, R_f(**67**)= 0.30]

Diastereomerenverhältnis 4,5-*cis* : 4,5-*trans* : 9:1



¹H-NMR (500 MHz): δ = 0.85 (d, $J_{14a,13}$ = 6.7 Hz, 3H, 14a-H), 0.93 (d, $J_{14b,13}$ = 6.5 Hz, 3H, 14b-H), 1.45 (s, 9H, 8-H), 1.74 (m, 1H, 13-H), 2.95-3.01 (sh, 2H, 2-H, 3-H), 3.56-3.62 (sh, 2H, 1-H, 4-Ha), 3.66 (s, 3H, 12-H), 4.15 (dd, $J_{4b,4a}$ = 9.3 Hz, $J_{4b,3}$ = 7.4 Hz, 1H, 4-Hb), 4.49 (dd, $J_{5,3}$ = 8.6 Hz, $J_{5,N-H}$ = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 6.97 (d, $J_{N-H,7}$ = 8.4 Hz, 1H, N-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 19.2, 19.6 (2q, C-14a, C-14b), 27.8 (q, C-8), 29.7 (d, C-13), 46.9 (d, C-3), 49.7 (q, C-12), 52.0 (d, C-2), 54.3 (d, C-5), 69.7 (t, C-4), 84.3 (s, C-9), 86.8 (d, C-1), 115.6 (q, $J_{12,F}$ = 287.6 Hz, C-12), 157.1 (q, $J_{11,F}$ = 37.5 Hz, C-11), 168.4, 173.3 (2s, C-6, C-11).

Elementaranalyse:

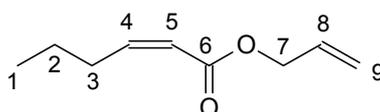
C ₂₂ H ₂₆ F ₃ NO ₆	Ber.	C 51.38	H 6.59	N 3.52
397.39	Gef.	C 50.81	H 6.36	N 3.43

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₇ H ₂₇ F ₃ NO ₆ [M+H] ⁺	398.1790	398.1807

(Z)-Hex-2-ensäureallylester (68)

2.79 g (24.47 mmol) (Z)-Hexensäure^[91] wurden in 20 ml absoluten Acetonitril gelöst und bei 0 °C mit 4.70 ml (27.45 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Anschließend wurden 3.46 ml (40 mmol) Allylbromid zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Das Acetonitril wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Diethylether aufgenommen und mit 1N KHSO₄ Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel Hex/Et₂O 95:5) ergab 2.77 g (18.00 mmol) **68** (73 % d. Th.) als farbloses Öl.

[DC: Hex/EE 9:1, R_f(**68**)= 0.49]



¹H-NMR (500 MHz): δ = 0.93 (t, J_{1,2} = 7.4 Hz, 1H, 1-H), 1.46 (tq, J_{2,1} = 7.4 Hz, J_{2,3} = 7.4 Hz, 2H, 2-H), 2.62 (ddt, J_{3,2} = 7.4 Hz, J_{3,4} = 7.5 Hz, J_{3,5} = 1.7 Hz, 2H, 3-H), 4.60 (ddd, J_{7,8} = 5.7 Hz, J_{7,8a} = 1.4 Hz, J_{7,8b} = 1.4 Hz, 2H, 7-H), 5.22 (ddt, J_{9cis,8} = 10.4 Hz, J_{9cis,9trans} = 1.4 Hz, J_{9cis,7} = 1.4 Hz, 1H, 9-H_{cis}), 5.31 (ddt, J_{9trans,8} = 17.2 Hz, J_{9trans,9cis} = 1.4 Hz, J_{9trans,7} = 1.4 Hz, 1H, 9-H_{trans}), 5.79 (dt, J_{5,4} = 11.5 Hz, J_{5,3} = 1.7 Hz, 1H, 5-H), 5.93 (ddt, J_{8,9trans} = 17.2 Hz, J_{8,9cis} = 10.4 Hz, J_{8,7} = 5.7 Hz, 1H, 8-H), 6.23 (td, J_{4,5} = 11.5 Hz, J_{4,3} = 7.5 Hz, 1H, 4-H).

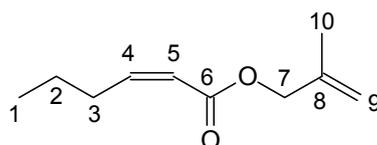
¹³C-NMR (125 MHz): δ = 13.7 (q, C-1), 22.3 (t, C-2), 31.0 (t, C-3), 64.5 (t, C-7), 118.0, 119.4 (2d, C-4, C-8), 132.4 (t, C-9), 151.9 (d, C-5), 166.0 (s, C-6).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₉ H ₁₅ O ₂ [M+H] ⁺	155.1072	155.1080

(Z)-Hex-2-ensäuremethallylester (69)

Gemäß **AAV3** wurden 804 mg (7.05 mmol) Hexensäure mit 240 mg (3.33 mmol) Methallylalkohol umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/CH₂Cl₂ 9:1) wurden 426 mg (2.73 mmol) **69** (82 % d. Th.) als farbloses Öl isoliert. (CS357)

[DC: Hex/EE 9:1, R_f(**69**)= 0.51]



¹H-NMR (500 MHz): δ = 0.93 (t, $J_{1,2}$ = 7.4 Hz, 1H, 1-H), 1.46 (tq, $J_{2,1}$ = 7.4 Hz, $J_{2,3}$ = 7.4 Hz, 2H, 2-H), 1.75 (s, 3H, 10-H), 2.62 (ddt, $J_{3,2}$ = 7.5 Hz, $J_{3,4}$ = 7.5 Hz, $J_{3,5}$ = 1.7 Hz, 2H, 3-H), 4.52 (s, 2H, 7-H), 4.91, 4.97 (2s, 2H, 9-Ha, 9-Hb), 5.80 (dt, $J_{5,4}$ = 11.5 Hz, $J_{5,3}$ = 1.6 Hz, 1H, 5-H), 6.22 (td, $J_{4,5}$ = 11.5 Hz, $J_{4,3}$ = 7.5 Hz, 1H, 4-H).

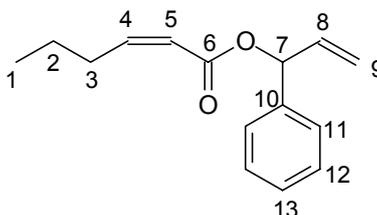
¹³C-NMR (125 MHz): δ = 13.7 (q, C-1), 19.5 (q, C-10), 22.3 (t, C-2), 31.0 (t, C-3), 67.2 (t, C-7), 112.8 (t, C-9), 119.5 (d, C-4), 140.2 (t, C-8), 150.9 (d, C-5), 166.0 (s, C-6).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₀ H ₁₇ O ₂ [M+H] ⁺	169.1229	169.1227

(+/-)-(Z)-Hex-2-ensäure-1-phenyl-allylester (70)

Gemäß **AAV3** wurden 854 mg (7.49 mmol) Hexensäure mit 502 mg (3.75 mmol) 1-Phenylprop-2-en-1-ol umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 98:2) wurden 767 mg (3.34 mmol) **70** (89 % d. Th.) als farbloses Öl isoliert. (CS357)

[DC: Hex/EE 9:1, R_f(**70**)= 0.42]



¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.91$ (t, $J_{1,2} = 7.4$ Hz, 1H, 1-H), 1.45 (m, 2H, 2-H), 2.62 (ddt, $J_{3,2} = 7.4$ Hz, $J_{3,4} = 3.2$ Hz, $J_{3,5} = 1.7$ Hz, 2H, 3-H), 5.23 (dt, $J_{9cis,8} = 10.4$ Hz, $J_{9cis,9trans} = 1.3$ Hz, $J_{9cis,7} = 1.3$ Hz, 1H, 9-H_{cis}), 5.29 (dt, $J_{9trans,8} = 17.1$ Hz, $J_{9trans,9cis} = 1.3$ Hz, $J_{9trans,7} = 1.3$ Hz, 1H, 9-H_{trans}), 5.84 (dt, $J_{5,4} = 11.5$ Hz, $J_{5,3} = 1.7$ Hz, 2H, 5-H), 6.02 (ddt, $J_{8,9trans} = 17.1$ Hz, $J_{8,9cis} = 10.4$ Hz, $J_{8,7} = 5.9$ Hz, 1H, 8-H), 6.24 (dt, $J_{4,5} = 11.5$ Hz, $J_{4,3} = 7.5$ Hz, 1H, 4-H), 6.29 (d, $J_{7,8} = 5.9$, 1H, 7-H), 7.28 (m, 1H, 13-H), 7.32 - 7.37 (sh, 4H, 11-H, 12-H).

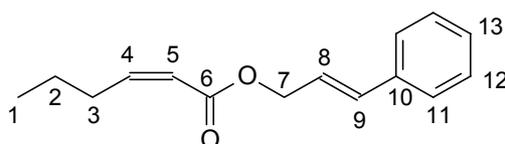
¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 13.7$ (q, C-1), 22.3 (t, C-2), 31.0 (t, C-3), 75.7 (t, C-7), 116.8, 119.6 (2d, C-4, C-8), 127.1, 128.5 (2d, C-11, C-12), 128.0 (d, C-13), 136.5 (d, C-9), 139.1 (s, C-10), 151.2 (d, C-5), 165.3 (s, C-6).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₁₈ O ₂ [M] ⁺	230.1307	230.1318

(Z)-Hex-2-ensäure-(E)-3-phenylallylester (71)

Gemäß **AAV3** wurden 811 mg (7.11 mmol) Hexensäure mit 451 mg (3.37 mmol) Zimtalkohol umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 98:2) wurden 573 mg (2.63 mmol) **71** (78 % d. Th.) als farbloses Öl isoliert. (CS357)

[DC: Hex/EE 9:1, R_f(**71**)= 0.29]



¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.93$ (t, $J_{1,2} = 7.4$ Hz, 1H, 1-H), 1.46 (tq, $J_{2,1} = 7.4$ Hz, $J_{2,3} = 7.4$ Hz, 2H, 2-H), 2.63 (ddt, $J_{3,2} = 7.5$ Hz, $J_{3,4} = 7.5$ Hz, $J_{3,5} = 1.7$ Hz, 2H, 3-H), 4.75 (dd, $J_{7,8} = 6.4$ Hz, $J_{7,8} = 1.3$ Hz, 2H, 7-H), 5.80 (dt, $J_{5,4} = 11.5$ Hz, $J_{5,3} = 1.5$ Hz, 1H, 5-H), 6.21 – 6.32 (sh, 2H, 4-H, 8-H), 6.64 (d, $J_{9,8} = 15.9$, 1H, 9-H), 7.23 (m, 1H, 13-H), 7.29, 7.37 (2m, 4H, 11-H, 12-H).

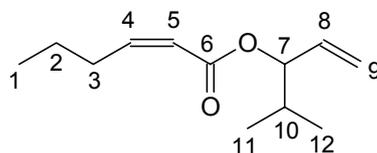
¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 13.7$ (q, C-1), 22.3 (t, C-2), 31.0 (t, C-3), 64.4 (t, C-7), 119.5 (d, C-4), 123.5 (d, C-8), 126.6, 128.6 (2d, C-11, C-12), 128.0 (d, C-13), 133.9 (d, C-9), 136.3 (s, C-10), 151.0 (d, C-5), 166.1 (s, C-6).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₁₈ O ₂ [M] ⁺	230.1307	230.1301

(+/-)-(Z)-Hex-2-ensäure-1-isopropyl-allylester (72)

Gemäß **AAV3** wurden 798 mg (7.00 mmol) Hexensäure mit 338 mg (3.38 mmol) 1-Isopropyl-prop-2-en-1-ol umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 99:1) wurden 547 mg (2.97 mmol) **72** (88 % d. Th.) als farbloses Öl isoliert. (CS357)

[DC: Hex/EE 9:1, R_f(**72**)= 0.59]



¹H-NMR (500 MHz): δ = 0.90 – 0.94 (sh, 9H, 1-H, 10-H, 11-H), 1.45 (m, 2H, 2-H), 1.88 (m, 1H, 10-H), 2.61 (ddt, J_{3,2} = 7.5 Hz, J_{3,4} = 7.5 Hz, J_{3,5} = 1.7 Hz, 2H, 3-H), 5.08 (m, 1H, 7-H), 5.17-5.23 (sh, 2H, 9-H_{trans}, 9-H_{cis}), 5.73-5.80 (sh, 2H, 5-H, 8-H), 6.20 (dt, J_{4,5} = 11.5 Hz, J_{4,3} = 7.5 Hz 1H, 4-H).

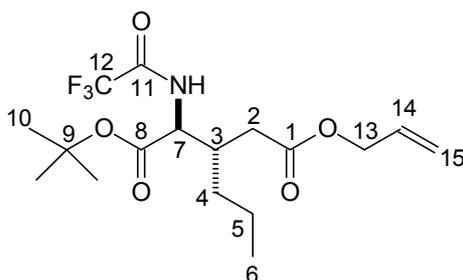
¹³C-NMR (125 MHz): δ = 13.7 (q, C-1), 17.9, 18.0 (2q, C-11, C-12), 22.3 (t, C-2), 31.0 (t, C-3), 31.9 (d, C-10), 78.8 (d, C-7), 117.3 (t, C-9), 120.0 (d, C-5), 134.9 (d, C-8), 150.3 (d, C-4), 165.8 (s, C-6).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₂ H ₂₀ O ₂ [M] ⁺	196.1463	196.1457

(+/-)-3-Propyl-2-trifluoracetylamino-pentandisäure-1-tert-butylester-5-allylester (73)

Gemäß **AAV4** wurden 475 mg (2.09 mmol) TFAglyO^tBu mit 293 mg (1.90 mmol) **68** umgesetzt. Auf den Zusatz von ZnCl₂ wurde verzichtet. Nach 30 Minuten bei – 78 °C wurde die Reaktion mit 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 95:5) ergab 660 mg (1.73 mmol) **73** (91 % d. Th.) als farbloses Öl. (CS301)

[DC: Hex/EE 9:1, R_f(**73**)= 0.20]



¹H-NMR (400 MHz): δ = 0.87 (t, $J_{6,5}$ = 6.9 Hz, 3H, 6-H), 1.27 – 1.40 (sh, 4H, 4-H, 5-H), 1.44 (s, 9H, 10-H), 2.33-2.48 (sh, 3H, 2-H, 3-H), 4.51-4.60 (sh, 3H, 7-H, 13-H), 5.28 (ddt, $J_{15\text{cis},14}$ = 10.4 Hz, $J_{15\text{cis},13}$ = 2.4 Hz, $J_{15\text{cis},15\text{trans}}$ = 1.2 Hz, 1H, 15-H_{cis}), 5.28 (ddt, $J_{15\text{trans},14}$ = 17.2 Hz, $J_{15\text{trans},13}$ = 1.5 Hz, $J_{15\text{trans},15\text{cis}}$ = 1.2 Hz, 1H, 15-H_{trans}), 5.86 (ddt, $J_{14,15\text{trans}}$ = 17.2 Hz, $J_{14,15\text{cis}}$ = 10.4 Hz, $J_{14,13}$ = 5.9 Hz, 1H, 14-H), 7.85 (d, $J_{\text{NH},7}$ = 8.0 Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz): δ = 13.8 (q, C-6), 19.9 (t, C-5), 27.8 (q, C-10), 32.8, 35.0 (2t, C-2, C-4), 36.6 (d, C-3), 55.3 (d, C-7), 65.7 (t, C-13), 83.2 (s, C-9), 115.8 (q, $J_{12,\text{F}}$ = 287.6 Hz, C-12), 118.8 (t, C-15), 131.6 (d, C-14), 157.1 (q, $J_{11,\text{F}}$ = 37.5 Hz, C-11), 169.2, 172.8 (2s, C-1, C-8).

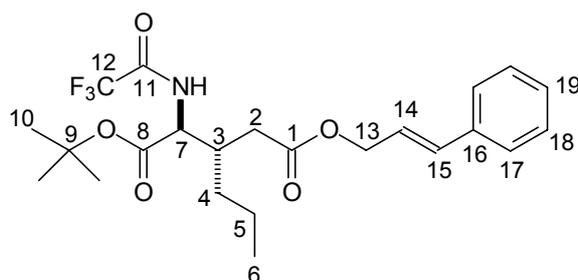
Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₂₆ F ₃ NO ₅	Ber.	C 53.54	H 6.87	N 3.67
381.39	Gef.	C 53.65	H 6.62	N 3.88

(+/-)-3-Propyl-2-trifluoroacetyl-amino-pentandisäure-1-tert-butylester-5-((E)-3-phenylallyl)-ester (74)

Gemäß **AAV4** wurden 111 mg (0.49 mmol) TFAGlyO^tBu mit 105 mg (0.46 mmol) **71** umgesetzt. Auf den Zusatz von ZnCl₂ wurde verzichtet. Nach 30 Minuten bei – 78 °C wurde die Reaktion mit 1N KHSO₄ Lösung abgebrochen. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 9:1) ergab 153 mg (0.36 mmol) **74** (73 % d. Th.) als farbloses Öl. (CS382)

[DC: Hex/EE 9:1, R_f(**74**)= 0.22]



¹H-NMR (500 MHz): δ = 0.90 (t, $J_{6,5}$ = 6.9 Hz, 3H, 6-H), 1.31-1.42 (sh, 4H, 4-H, 5-H), 1.46 (s, 9H, 10-H), 2.37-2.51 (sh, 3H, 2-H, 3-H), 4.35 (dd, $J_{7,\text{NH}}$ = 8.4 Hz, $J_{7,3}$ = 4.0 Hz, 1H, 7-H), 4.74 (d, $J_{13,14}$ = 6.6 Hz, 2H, 13-H), 6.25 (dt, $J_{14,15}$ = 15.9 Hz, $J_{14,13}$ = 6.6 Hz, 1H, 14-H), 6.65 (d, $J_{15,14}$ = 15.9 Hz, 1H, 15-H), 7.26 (m, 1H, 19-H), 7.29-7.37 (sh, 4H, 17-H, 18-H), 7.87 (d, $J_{\text{NH},7}$ = 8.4 Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 13.9 (q, C-6), 20.0 (t, C-5), 27.9 (q, C-10), 32.9, 35.2 (2t, C-2, C-4), 36.7 (d, C-3), 55.4 (d, C-7), 65.8 (t, C-13), 83.3 (s, C-9), 115.6 (q, $J_{12,\text{F}}$ = 287.6 Hz, C-12), 122.4 (d, C-14), 126.6, 128.6 (2d, C-17, C-18), 128.2 (d, C-19), 134.9 (d, C-15), 136.0 (s, C-16), 157.1 (q, $J_{11,\text{F}}$ = 37.5 Hz, C-11), 169.2, 172.8 (2s, C-1, C-8).

Elementaranalyse:

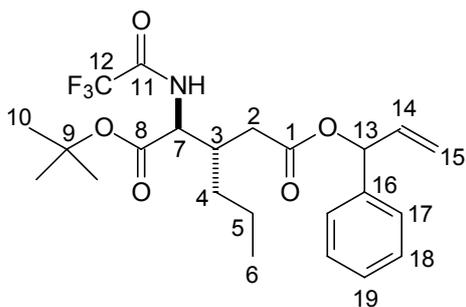
$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_5$	Ber.	C 60.38	H 6.61	N 3.06
381.39	Gef.	C 60.04	H 6.60	N 3.32

(+/-)-3-Propyl-2-trifluoroacetyl-amino-pentandisäure-1-tert-butylester-5-(1'-phenylallylester) (75)

Gemäß **AAV4** wurden 120 mg (0.53 mmol) TFAGlyO^tBu mit 107 mg (0.46 mmol) **70** umgesetzt. Auf den Zusatz von ZnCl_2 wurde verzichtet. Nach 30 Minuten bei -78°C wurde die Reaktion mit 1N KHSO_4 Lösung abgebrochen. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 95:5) ergab 192 mg (0.42 mmol) **75** (91 % d. Th.) als farbloses Öl. (CS379)

Diastereomerenverhältnis A : B = 1 : 1

[DC: Hex/EE 9:1, $R_f(\mathbf{75})$ = 0.23]



2 Diastereomere:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 0.81, 0.86 (2t, $J_{6,5} = 7.1$ Hz, $J_{6',5'} = 7.0$ Hz, 6H, 6-H, 6'-H), 1.19-1.38 (sh, 8H, 4-H, 5-H), 1.42, 1.44 (2s, 18H, 10-H), 2.24-2.51 (sh, 6H, 2-H, 3-H), 4.54-4.59 (sh, 2H, 7-H), 5.24-5.30 (sh, 4H, 15-H), 5.95-6.03 (sh, 2H, 14-H), 6.25-6.27 (sh, 2H, 13-H), 7.27-7.36 (sh, 10H, 17-H, 18-H, 19-H), 7.74-7.78 (sh, 2H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 13.78, 13.83 (2q, C-6), 19.95, 19.99 (2t, C-5), 27.89, 27.90 (2q, C-10), 32.73, 32.87, 35.25, 35.35 (4t, C-2, C-4), 36.79, 36.80 (2d, C-3), 55.37, 55.43 (2d, C-7), 77.07 (d, C-13), 83.29 (s, C-9), 117.46, 117.53 (2t, C-15), 127.20, 127.22, 128.57, 128.60 (4d, C-17, C-18), 128.4 (d, C-19), 135.68, 135.73 (2d, C-14), 138.31, 138.35 (2s, C-16), 169.23, 171.99 (2s, C-1, C-8).

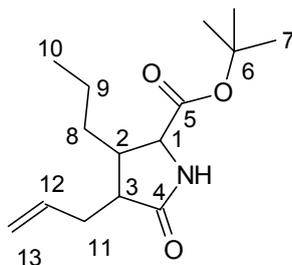
HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₀ F ₃ NO ₅ [M+H] ⁺	457.2076	457.2066

(+/-)-4-Allyl-3-propyl-pyroglutaminsäure-*tert*-butylester (76)

Gemäß **AAV8** wurden 128 mg (0.50 mmol) TFAGlyO^tBu mit 79 mg (0.51 mmol) **68** umgesetzt. Nach Säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 95:5 → 7:3) wurden 14 mg (0.04 mmol) **72** sowie 122 mg (0.46 mmol) **76** (89 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten.(CS425)

[DC: Hex/EE 1:1, $R_f(3,4\text{-cis-76}) = 0.27$; $R_f(3,4\text{-trans-76}) = 0.17$]

Diastereomerenverhältnis: 3,4-*cis*-**76** : 3,4-*trans*-**76** = 57:43



Signale des 3,4-*cis*-Isomeren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.90$ (t, $J_{10,9} = 7.0$ Hz, 3H, 10-H), 1.30-1.22 (sh, 4H, 8-H, 9-H), 1.43 (s, 9H, 7-H), 2.16 (m, 1H, 11-Ha), 2.44-2.49 (sh, 2H, 2-H, 11-Hb), 2.59 (m, 1H, 3-H), 3.74 (d, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, 1H, 1-H), 5.02 (dd, $J_{13a,12} = 10.2$ Hz, $J_{13a,13b} = 1.0$ Hz, 1H, 13-Ha), 5.07 (dd, $J_{13b,12} = 17.1$ Hz, $J_{13b,13a} = 1.0$ Hz, 1H, 13-Hb), 5.81 (m, 1H, 8-H), 6.65 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 13.7$ (q, C-10), 20.3 (t, C-9), 27.9 (q, C-7), 29.5, 29.8 (2t, C-8, C-11), 41.9, 42.9 (2d, C-2, C-3), 59.1 (d, C-1), 82.2 (s, C-6), 116.3 (t, C-13), 135.8 (d, C-12), 171.1 (s, C-5), 179.1 (s, C-4).

Signale des 3,4-*trans*-Isomeren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.90$ (t, $J_{10,9} = 7.3$ Hz, 3H, 10-H), 1.36 (ddq, $J_{8,10} = 7.3$ Hz, $J_{8,9a} = 7.5$ Hz, $J_{8,9b} = 7.5$ Hz, 2H, 8-H), 1.43 (s, 9H, 7-H), 1.52 (sh, 2H, 9-Ha, 9-Hb), 2.15 (m, 1H, 3-H), 2.21 (m, 1H, 2-H), 2.29 (m, 1H, 7-Ha), 2.41 (m, 1H, 7-Hb), 3.67 (d, $J_{1,2} = 4.7$ Hz, 1H, 1-H), 5.03 (sh, 2H, 13-Ha, 13-Hb), 5.70 (m, 1H, 8-H), 6.58 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 13.9$ (q, C-10), 19.8 (t, C-9), 27.9 (q, C-7), 35.2, 37.5 (2t, C-8, C-11), 42.2, 46.9 (2d, C-2, C-3), 60.1 (d, C-1), 82.1 (s, C-6), 117.5 (t, C-13), 135.0 (d, C-12), 171.3 (s, C-5), 178.8 (s, C-4).

Elementaranalyse:

C ₁₅ H ₂₅ NO ₃	Ber.	C 67.38	H 9.42	N 5.24
339.31	Gef.	C 67.20	H 8.99	N 5.01

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₆ NO ₃ [M+H] ⁺	268.1913	268.1895

GC: Säule: Chirasil-Val; Trennung im Gradientenprogramm: $T_0 = 120$ °C [105 min], 5 °C/min bis 180 °C [43 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C: $t_{R(72)} = 89.47'$, $t_{R(72')} = 92.30'$, $t_{R(3,4-trans-76)} = 130.51'$, $t_{R(3,4-trans-76')} = 131.30'$, $t_{R(3,4-cis-76)} = 134.01'$.

(+/-)-2-Allyl-3-propyl-4-trifluoracetylamino-pentandisäure-5-tert-butylester-1-methylester (77)

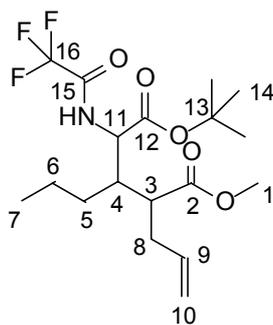
a) 56 mg (0.25 mmol) TFAGlyO^tBu wurden bei – 78 °C zu einer Lösung aus 310 µl (0.62 mmol, 2M in THF) NaHMDS-Lösung in 2 ml absoluten THF gegeben. Anschließend wurden 27 mg (0.17 mmol) **68** zugesetzt. Nach 10 Minuten wurden 130 µl (1.02 mmol) Trimethylchlorsilan hinzugefügt und die Reaktionslösung innerhalb von 5 Stunden auf RT erwärmt. Anschließend wurde für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde daraufhin mit Diethylether verdünnt und mit 1N KHSO₄ Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Bei 0 °C wurde eine frisch zubereitete Diazomethanlösung (in Et₂O) zugetropft, bis das Reaktionsgemisch eine gelbe Farbe annahm. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 98:2) ergab 45 mg (0.11 mmol) **77** (67 % d. Th.) als Gemisch der Diastereomeren. (CS687)

Diastereomerenverhältnis: dr (C-3,C-4) = 58 : 42, dr (C-2,C-3) = 72 : 28

b) Gemäß **AAV4** wurden 59 mg (0.26 mmol) TFAGlyO^tBu mit 28 mg (0.21 mmol) **68** umgesetzt. Auf den Zusatz von ZnCl₂ wurde verzichtet. Nach 15 Minuten bei – 78 °C wurden 150 µl (1.17 mmol) Trimethylchlorsilan und 200 mg (1.13 mmol) 12-Krone-4-ether zugesetzt. Nachdem die weiße Suspension auf RT erwärmt war, wurde anschließend für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde daraufhin mit Diethylether verdünnt und mit 1N KHSO₄ Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Bei 0 °C wurde eine frisch zubereitete Diazomethanlösung (in Et₂O) zugetropft, bis das Reaktionsgemisch eine gelbe Farbe annahm. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 98:2) ergab 22 mg (0.05 mmol) **77** (26 % d. Th.) sowie 53 mg (0.14 mmol) **73** als nicht trennbares Produktgemisch. (CS688)

Diastereomerenverhältnis: dr (C-3,C-4) = 57 : 43

[DC: Hex/EE 9:1, R_f(**77**)= 0.20]



4 Diastereomere:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): δ = 0.86-0.91 (sh, 12H, 7-H), 1.08-1.43 (sh, 12H, 5-H, 6-H), 1.45-1.46 (sh, 36H, 14-H), 2.13-2.60 (sh, 16H, 3-H, 4-H, 8-H), 3.66, 3.71, 3.80, 3.84 (4s, 12H, 1-H), 4.55-4.67 (sh, 4H, 11-H), 4.99-5.09 (sh, 8H, 10-H), 5.60-5.71 (sh, 4H, 9-H), 7.78, 7.87, 8.20, 8.22 (4d, 4H, NH).

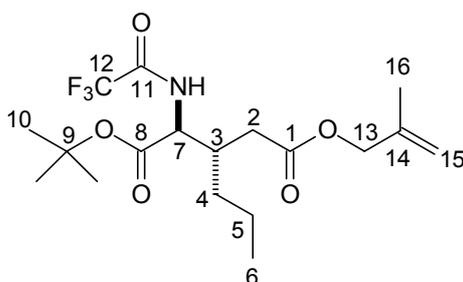
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): δ = 13.8 (q, C-7), 20.2, 20.3 (t, C-6), 27.8, 27.9, 28.0 (q, C-14), 28.7, 32.3 (t, C-8), 34.1, 35.3 (t, C-5), 40.5, 41.6 (d, C-4), 45.5, 47.4 (d, C-3), 51.9, 52.2 (q, C-1), 54.2, 54.5 (d, C-11), 83.1, 83.4 (s, C-13), 117.4, 117.9 (t, C-10), 134.7, 134.9 (d, C-9), 169.2, 169.3, 174.8, 175.6 (2s, C-2, C-12).

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

(+/-)-4-Methallyl-3-propyl-pyroglytaminsäure-*tert*-butylester (**78**)

Gemäß **AAV8** wurden 110 mg (0.48 mmol) TFAGlyO^tBu mit 73 mg (0.43 mmol) **69** umgesetzt. Nach Säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 95:5) wurden 36 mg (0.09 mmol) des Michael-Adduktes **78A** (21 % d. Th.) sowie 82 mg (0.31 mmol) **78** (71 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten.(CS339)

[DC: Hex/EE 9:1, $R_f(\mathbf{78A}) = 0.20$]



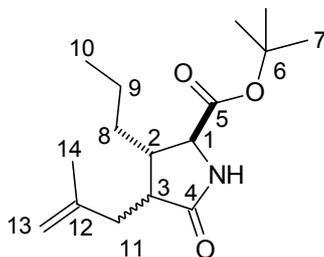
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 0.89$ (t, $J_{6,5} = 7.0$ Hz, 3H, 6-H), 1.29-1.41 (sh, 4H, 4-H, 5-H), 1.46 (s, 9H, 10-H), 1.73 (s, 3H, 16-H), 2.38-2.48 (sh, 3H, 2-H, 3-H), 4.48 (d, $J_{13a,13b} = 13.0$ Hz, 1H, 13-Ha), 4.52 (d, $J_{13b,13a} = 13.0$ Hz, 1H, 13-Hb), 4.58 (dd, $J_{7,\text{NH}} = 8.3$ Hz, $J_{7,3} = 4.0$ Hz, 1H, 7-H), 4.93, 4.96 (2s, 2H, 15-Ha, 15-Hb), 7.86 (d, $J_{\text{NH},7} = 8.3$ Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 13.8$ (q, C-6), 19.4 (q, C-16), 20.0 (t, C-5), 27.9 (q, C-10), 32.9, 35.1 (2t, C-2, C-4), 36.7 (d, C-3), 55.4 (d, C-7), 68.4 (t, C-13), 83.3 (s, C-9), 113.5 (t, C-15), 115.8 (q, $J_{12,\text{F}} = 287.6$ Hz, C-12), 139.4 (s, C-14), 157.1 (q, $J_{11,\text{F}} = 37.5$ Hz, C-11), 169.2, 172.7 (2s, C-1, C-8).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{NO}_5$ [M+H] ⁺	396.1999	396.2005

[DC: Hex/EE 1:1, $R_f(3,4\text{-cis-78}) = 0.26$; $R_f(3,4\text{-trans-78}) = 0.16$]

Diastereomerenverhältnis: 3,4-*cis*-78 : 3,4-*trans*-78 = 58:42



Signale des 3,4-*cis*-Isomeren:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 0.90$ (t, $J_{10,9} = 6.9$ Hz, 3H, 10-H), 1.18 – 1.31 (sh, 3H, 8-Ha, 9-H), 1.42 (m, 1H, 8-Hb), 1.44 (s, 9H, 7-H), 1.73 (s, 3H, 14-H), 2.05 (d, $J_{11a,11b} = 16.4$ Hz, $J_{11a,3} = 11.4$ Hz, 1H, 11-Ha), 2.46-2.53 (sh, 2H, 2-H, 2-H, 11-Hb), 2.75 (m, 1H, 3-H), 3.74 (s, 1H, 1-H), 4.68, 4.78 (2s, 2H, 13-Ha, 13-Hb), 6.31 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 13.6$ (q, C-10), 20.2 (t, C-9), 22.7 (q, C-14), 29.7, 32.6 (2d, C-8, C-11), 40.9, 41.8 (2d, C-2, C-3), 58.6 (d, C-1), 82.1 (s, C-6), 110.6 (t, C-13), 143.3 (d, C-12), 171.4 (s, C-5), 179.0 (s, C-4).

Signale des 3,4-*trans*-Isomeren:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz): $\delta = 0.90$ (t, $J_{10,9} = 6.9$ Hz, 3H, 10-H), 1.36 (m, 2H, 9-H), 1.45 (s, 9H, 7-H), 1.52 (m, 2H, 8-H), 1.69 (s, 3H, 14-H), 2.10-2.25 (sh, 3H, 2-H, 11-H), 2.48 (dd, $J_{3,11a} =$

13.5 Hz, $J_{3,11b} = 3.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.69 (d, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, 1H, 1-H), 4.68, 4.78 (2s, 2H, 13-Ha, 13-Hb), 6.25 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = 13.9$ (q, C-10), 29.7 (t, C-9), 21.8 (q, C-14), 37.8, 39.8 (2d, C-8, C-11), 42.4, 45.4 (2d, C-2, C-3), 60.0 (d, C-1), 82.1 (s, C-6), 113.2 (t, C-13), 142.8 (d, C-12), 171.7 (s, C-5), 179.3 (s, C-4).

Elementaranalyse:

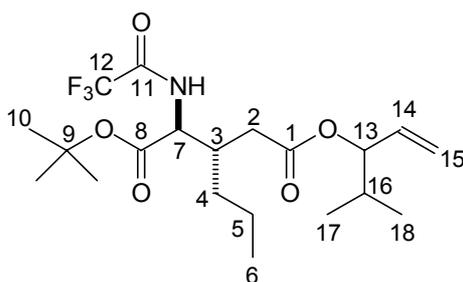
$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3$	Ber.	C 68.29	H 9.67	N 4.98
281.40	Gef.	C 68.12	H 9.45	N 5.10

GC: Säule: Chirasil-Val; Trennung im Gradientenprogramm: $T_0 = 120$ °C [105 min], 5 °C/min bis 180 °C [43 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C: $t_{\text{R}(78\text{A})} = 112.91'$, $t_{\text{R}(78\text{A}')} = 112.99'$, $t_{\text{R}(3,4\text{-trans-78})} = 137.16'$, $t_{\text{R}(3,4\text{-trans-78}')} = 138.08'$, $t_{\text{R}(3,4\text{-cis-78})} = 139.75'$.

(+/-)-4-((*E*)-3-Isopropyl-allyl)-3-propyl-pyroglutaminsäure-*tert*-butylester (79)

Gemäß **AAV8** wurden 101 mg (0.45 mmol) TFAGlyO^tBu mit 82 mg (0.42 mmol) **72** umgesetzt. Nach Säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 95:5 → 7:3) wurden 17 mg (0.04 mmol) des Michael-Adduktes **79A** (10 % d. Th.) sowie 105 mg (0.34 mmol) **79** (81 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten.(CS342)

[DC: Hex/EE 9:1, $R_{\text{f}}(\mathbf{79A}) = 0.31$]



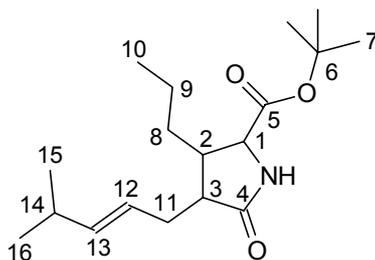
2 Diastereomere:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): $\delta = 0.87 - 0.93$ (3t, 9H, 6-H, 17-H, 18-H), 1.27 – 1.40 (sh, 4H, 4-H, 5-H), 1.45 (s, 9H, 10-H), 1.81 – 1.89 (m, 1H, 16-H), 2.33 – 2.48 (sh, 3H, 2-H, 3-H), 4.56 (dd, $J_{7,\text{NH}} = 8.3$ Hz, $J_{7,3} = 4.0$ Hz, 1H, 7-H), 5.04 (m, 1H, 13-H), 5.17 – 5.23 (sh, 2H, 15-H), 5.71 (m, 1H, 14-H), 8.01 (d, $J_{\text{NH},7} = 8.3$ Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): $\delta = 13.8, 13.6$ (q, C-6), 18.9, 19.0 (2q, C-17, C-18), 20.0 (t, C-5), 27.9 (q, C-10), 30.5, 31.7 (d, C-16), 32.8, 35.1 (2t, C-2, C-4), 36.6 (d, C-3), 55.4 (d, C-7), 65.1 (t, C-13), 83.2 (s, C-9), 115.8 (q, $J_{12,\text{F}} = 287.6$ Hz, C-12), 118.2 (t, C-15), 134.1 (d, C-14), 157.1 (q, $J_{11,\text{F}} = 37.5$ Hz, C-11), 169.3, 173.2 (2s, C-1, C-8).

[DC: Hex/EE 1:1, $R_f(3,4\text{-cis-79}) = 0.35$; $R_f(3,4\text{-trans-79}) = 0.26$]

Diastereomerenverhältnis: 3,4-*cis*-79 : 3,4-*trans*-79 = 52:48



Signale des 3,4-*cis*-Isomeren:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): $\delta = 0.90 - 0.95$ (sh, 9H, 10-H, 15-H, 16-H), 1.29 – 1.43 (sh, 3H, 8-Ha, 9-H), 1.45 (s, 9H, 7-H), 1.54 (m, 1H, 8-Hb), 2.11 (m, 1H, 14-H), 2.23 (ddd, $J_{11a,11b} = 13.2$ Hz, $J_{11a,12} = 6.6$ Hz, $J_{11a,3} = 6.6$ Hz, 1H, 11-Ha), 2.38-2.56 (sh, 3H, 2-H, 3-H, 11-Hb), 3.71 (dd, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, $J_{1,3} = 0.8$ Hz, 1H, 1-H), 5.34 (m, 1H, 12-H), 5.45 (dd, $J_{13,12} = 15.4$ Hz, $J_{13,14} = 6.6$ Hz, 1H, 13-H), 5.93 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): $\delta = 13.8$ (q, C-10), 20.4 (t, C-9), 22.5 (q, C-15, C-16), 28.0 (q, C-7), 28.5, 29.8 (2t, C-8, C-11), 31.1 (d, C-14), 42.0, 43.3 (2d, C-2, C-3), 59.1 (d, C-1), 82.2 (s, C-6), 123.8 (d, C-12), 139.9 (d, C-13), 171.2 (s, C-5), 178.7 (s, C-4).

Signale des 3,4-*cis*-Isomeren:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): $\delta = 0.89 - 0.95$ (sh, 9H, 10-H, 15-H, 16-H), 1.36 (tdd, $J_{9,10} = 7.5$ Hz, $J_{9,8a} = J_{9,8b} = 7.4$ Hz, 2H, 9-H), 1.45 (s, 9H, 7-H), 1.46 – 1.63 (sh, 2H, 8-Ha, 8-Hb), 2.11 (m, 1H, 14-H), 2.16-2.27 (sh, 2H, 11-Ha, 11-Hb), 2.38 (m, 1H, 3-H), 3.66 (dd, $J_{1,2} = 5.1$ Hz, 1H, 1-H), 5.25 (m, 1H, 12-H), 5.42 (dd, $J_{13,12} = 15.3$ Hz, $J_{13,14} = 6.6$ Hz, 1H, 13-H), 5.99 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz): $\delta = 14.0$ (q, C-10), 19.9 (t, C-9), 22.5, 22.6 (q, C-15, C-16), 28.0 (q, C-7), 31.0, 33.9 (2t, C-8, C-11), 37.5 (d, C-14), 42.0, 47.2 (2d, C-2, C-3), 60.0 (d, C-1), 82.1 (s, C-6), 123.2 (d, C-12), 141.1 (d, C-13), 171.4 (s, C-5), 178.5 (s, C-4).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₃₁ O ₃ [M] ⁺	309.2304	309.2292

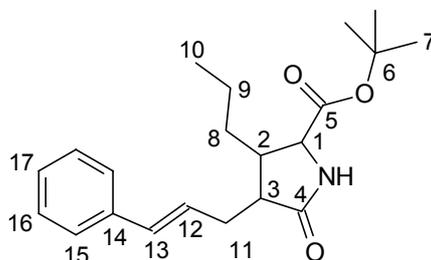
GC: Säule: Chirasil-Val; Trennung im Gradientenprogramm: T₀ = 120 °C [105 min], 5 °C/min bis 180 °C [43 min], Injektor: 250 °C, Detektor: 275 °C: t_{R(3,4-trans-79)} = 147.98', t_{R(3,4-trans-79*)} = 148.02', t_{R(3,4-cis-79)} = 154.37'.

(+/-)-4-((*E*)-3-Phenyl-allyl)-3-propyl-pyrolutaminsäure-*tert*-butylester (**80**)

Gemäß **AAV8** wurden 126 mg (0.55 mmol) TFAglyO^tBu mit 112 mg (0.49 mmol) **70** umgesetzt. Nach Säulenchromatographischer Reinigung wurden 29 mg (0.13 mmol) des Michael-Adduktes **75** (26 % d. Th.) sowie 88 mg (0.26 mmol) **80** (52 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten.(CS429)

[DC: Hex/EE 1:1, R_{f(3,4-cis-80)} = 0.26; R_{f(3,4-trans-80)} = 0.16]

Diastereomerenverhältnis: 3,4-*cis*-**80** : 3,4-*trans*-**80** = 57:44



Signale des 3,4-*cis*-Isomeren:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 0.93 (t, J_{10,9} = 7.1 Hz, 3H, 10-H), 1.32-1.48 (sh, 3H, 8-Ha, 9-H), 1.45 (s, 9H, 7-H), 1.57 (m, 1H, 8-Hb), 2.36 (m, 1H, 11-Ha), 2.53 (m, 1H, 2-H), 2.62-2.69 (sh, 2H, 3-H, 11-Hb), 3.75 (d, J_{1,2} = 3.6 Hz, 1H, 1-H), 6.22 (ddd, J_{12,13} = 15.7 Hz, J_{12,11a} = 7.4 Hz, J_{12,11b} = 6.1 Hz, 1H, 12-H), 6.22 (bs, 1H, NH), 6.46 (d, J_{13,12} = 15.7 Hz, 1H, 13-H), 7.19 (m, 1H, 17-H), 7.26-7.33 (sh, 4H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 13.8 (q, C-10), 20.4 (t, C-9), 28.0 (q, C-7), 29.5, 30.0 (2t, C-8, C-11), 42.0, 43.4 (2d, C-2, C-3), 59.1 (d, C-1), 82.3 (s, C-6), 126.1, 128.5 (2d, C-15, C-16), 127.2, 127.5 (2d, C-12, C-13), 131.8 (d, C-17), 137.3 (s, C-14), 171.1 (s, C-5), 178.6 (s, C-4).

Signale des 3,4-*trans*-Isomeren:

¹H-NMR (500 MHz): δ = 0.93 (t, $J_{10,9}$ = 7.3 Hz, 3H, 10-H), 1.42 (s, 9H, 7-H), 1.43-1.65 (sh, 4H, 8-H, 9-H), 2.27-2.38 (sh, 2H, 2-H, 3-H), 2.52 (m, 1H, 11-Ha), 2.61 (m, 1H, 11-Hb), 3.73 (d, $J_{1,2}$ = 4.4 Hz, 1H, 1-H), 6.14 (ddd, $J_{12,13}$ = 15.7 Hz, $J_{12,11a}$ = 7.3 Hz, $J_{12,11b}$ = 7.3 Hz, 1H, 12-H), 6.43 (d, $J_{13,12}$ = 15.7 Hz, 1H, 13-H), 6.58 (bs, 1H, NH), 7.20 (m, 1H, 17-H), 7.26-7.35 (sh, 4H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz): δ = 13.9 (q, C-10), 19.8 (t, C-9), 27.8 (q, C-7), 34.4, 37.5 (2t, C-8, C-11), 42.2, 47.1 (2d, C-2, C-3), 60.1 (d, C-1), 82.0 (s, C-6), 126.0, 128.3 (2d, C-15, C-16), 126.6, 127.1 (2d, C-12, C-13), 132.7 (d, C-17), 137.1 (s, C-14), 171.3 (s, C-5), 178.5 (s, C-4).

Elementaranalyse:

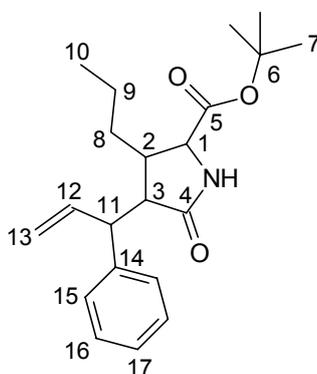
C ₂₁ H ₂₉ NO ₃	Ber.	C 73.44	H 8.51	N 4.08
339.31	Gef.	C 72.93	H 8.63	N 4.11

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₉ NO ₃ [M] ⁺	343.2147	343.2157

(+/-)-4-(1-Phenyl-allyl)-3-propyl-pyroglutaminsäure-*tert*-butylester (**81**)

Gemäß **AAV8** wurden 106 mg (0.47 mmol) TFAGlyO^tBu mit 97 mg (0.42 mmol) **71** umgesetzt. Nach Säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 95:5 → 7:3) wurden 57 mg (0.12 mmol) des Michael-Adduktes **74** (29 % d. Th.) sowie 85 mg (0.25 mmol) **81** (58 % d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

[DC: Hex/EE 1:1, R_f(3,4-*cis*-**81**) = 0.35; R_f(3,4-*trans*-**81**) = 0.31]



Signale der 3,4-*cis*-Isomere:

Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.75$ (t, $J_{10,9} = 7.3$ Hz, 3H, 10-H), 1.26 – 1.48 (sh, 4H, 8-H, 9-H), 1.51 (s, 9H, 7-H), 2.43 (m, 1H, 2-H), 3.10 (dd, $J_{3,2} = 8.0$ Hz, $J_{3,11} = 8.0$ Hz, 1H, 3-H), 3.65 (dd, $J_{11,3} = 8.0$ Hz, $J_{11,12} = 7.9$ Hz, 1H, 11-H), 3.77 (d, $J_{1,2} = 3.8$ Hz, 1H, 1-H), 4.96 (ddd, $J_{13a,12} = 17.1$ Hz, $J_{13a,13b} = 1.3$ Hz, $J_{13a,11} = 1.3$ Hz, 1H, 13-Ha), 5.10 (ddd, $J_{13b,12} = 10.3$ Hz, $J_{13a,13b} = 1.3$ Hz, $J_{13a,11} = 1.3$ Hz, 1H, 13-Hb), 6.38 (bs, 1H, NH), 6.42 (ddd, $J_{12,13a} = 17.1$ Hz, $J_{12,13b} = 10.3$ Hz, $J_{12,11} = 7.9$ Hz, 1H, 12-H), 7.24 (m, 1H, 17-H), 7.27-7.36 (sh, 4H, 15-H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 13.7$ (q, C-10), 20.2 (t, C-9), 27.9 (q, C-7), 29.2 (t, C-8), 43.0 (d, C-2), 46.2 (d, C-11), 46.9 (d, C-3), 58.5 (d, C-1), 82.1 (s, C-6), 115.7 (t, C-13), 126.5 (d, C-17), 128.0, 128.5 (2d, C-15, C-16), 140.4 (d, C-12), 142.2 (s, C-14), 171.0 (s, C-4), 177.7 (s, C-5).

ausgewählte Signale des Nebendiastereomeren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.93$ (t, $J_{10,9} = 7.3$ Hz, 3H, 10-H), 1.48 (s, 9H, 7-H), 2.60 (m, 1H, 2-H), 3.04 (dd, $J_{3,2} = 8.0$ Hz, $J_{3,11} = 6.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.34 (d, $J_{1,2} = 6.0$ Hz, 1H, 1-H), 3.73 (dd, $J_{11,3} = 6.7$ Hz, $J_{11,12} = 6.7$ Hz, 1H, 11-H), 6.19 (bs, 1H, NH), 6.27 (ddd, $J_{12,13a} = 16.8$ Hz, $J_{12,13b} = 10.4$ Hz, $J_{12,11} = 8.3$ Hz, 1H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 13.9$ (q, C-10), 20.8 (t, C-9), 27.9 (q, C-7), 29.4 (t, C-8), 43.4 (d, C-2), 47.4 (d, C-11), 48.3 (d, C-3), 59.1 (d, C-1), 82.2 (s, C-6), 115.4 (t, C-13), 140.1 (d, C-12), 141.3 (s, C-14), 170.7 (s, C-4), 177.2 (s, C-5).

Signale der 3,4-*trans*-Isomere:

Hauptdiastereomer:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.75$ (t, $J_{10,9} = 7.3$ Hz, 3H, 10-H), 1.16 – 1.18 (sh, 4H, 8-H, 9-H), 1.42 (s, 9H, 7-H), 2.17 (m, 1H, 2-H), 2.46 (dd, $J_{3,2} = 8.0$ Hz, $J_{3,11} = 4.1$ Hz, 1H, 3-H), 3.56 (dd, $J_{11,3} = 8.1$ Hz, $J_{11,12} = 8.2$ Hz, 1H, 11-H), 3.61 (dd, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, 1H, 1-H), 5.01 (ddd, $J_{13a,12} = 17.0$ Hz, $J_{13a,13b} = 1.2$ Hz, $J_{13a,11} = 1.2$ Hz, 1H, 13-Ha), 5.10 (ddd, $J_{13b,12} = 10.1$ Hz, $J_{13a,13b} = 0.9$ Hz, $J_{13a,11} = 0.9$ Hz, 1H, 13-Hb), 6.25 (ddd, $J_{12,13a} = 17.0$ Hz, $J_{12,13b} = 10.1$ Hz, $J_{12,11} = 8.2$ Hz, 1H, 12-H), 6.32 (bs, 1H, NH), 7.17-7.28 (sh, 5H, 15-H, 16-H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 13.6$ (q, C-10), 19.4 (t, C-9), 27.9 (q, C-7), 38.0 (t, C-8), 41.6 (d, C-2), 51.7, 52.2 (2d, C-3, C-11), 59.8 (d, C-1), 82.0 (s, C-6), 116.1 (t, C-13), 126.6 (d, C-17), 128.3, 128.5 (2d, C-15, C-16), 138.9 (d, C-12), 141.5 (s, C-14), 171.3 (s, C-4), 177.4 (s, C-5).

Ausgewählte Signale des Nebendiastereomeren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.77$ (t, $J_{10,9} = 7.3$ Hz, 3H, 10-H), 1.44 (s, 9H, 7-H), 3.63 (d, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, 1H, 1-H), 3.83 (dd, $J_{11,12} = 8.6$ Hz, $J_{11,3} = 4.4$ Hz, 1H, 11-H), 6.11 (ddd, $J_{12,13a} = 17.6$ Hz, $J_{12,13b} = 9.7$ Hz, $J_{12,11} = 8.6$ Hz, 1H, 12-H).

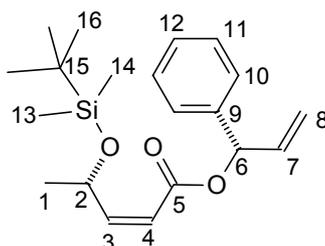
¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = 13.7$ (q, C-10), 27.9 (q, C-7), 38.6 (t, C-8), 39.2 (d, C-2), 49.9, 53.5 (2d, C-3, C-11), 60.1 (d, C-1), 82.1 (s, C-6), 117.9 (t, C-13), 136.4 (d, C-12), 141.4 (s, C-14), 171.0 (s, C-4), 177.2 (s, C-5).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₉ O ₃ [M] ⁺	343.2147	343.2138

(4*S*,1'*S*)-(Z)-4-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-pent-2-en-säure-1-phenyl-allylester ((*S,S*)-84**)**

185 mg (0.80 mmol) (4*S*),(2*Z*)-4-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-pent-2-en-säure,^[92] 212 mg (1.58 mmol) (*S*)-1-Phenyl-prop-2-en-1-ol^[93] und 10 mg (0.08 mmol) DMAP wurden in 5 ml absoluten Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 180 mg (1.70 mmol) DCC zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht auf RT erwärmt. Das Dichlormethan wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit kaltem Diethylether aufgenommen. Es wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hex/EE 99:1) ergab 173 mg (0.50 mmol) (*S,S*)-**84** (63 % d. Th.) erhalten.(CS638)

[DC: Hex/EE 9:1, R_f((*S,S*)-**84**)= 0.47]



¹H-NMR (500 MHz): $\delta = -0.04, -0.02$ (2s, 6H, 13-H, 14-H), 0.82 (s, 9H, 16-H), 1.22 (d, $J_{1,2} = 6.3$ Hz, 3H, 1-H), 5.24 (ddd, $J_{8a,7} = 10.5$ Hz, $J_{8a,8b} = 1.2$ Hz, $J_{8a,6} = 1.2$ Hz, 1H, 8-Ha), 5.29 (ddd, $J_{8b,7} = 17.1$ Hz, $J_{8b,8a} = 1.2$ Hz, $J_{8b,6} = 1.2$ Hz, 1H, 8-Hb), 5.37 (m, 1H, 2-H), 5.72 (dd, $J_{4,3} = 11.7$ Hz, $J_{4,2} = 1.3$ Hz, 1H, 4-H), 6.01 (ddd, $J_{7,8b} = 17.1$ Hz, $J_{7,8a} = 10.5$ Hz, $J_{7,6} = 6.0$ Hz, 1H, 7-H), 6.22 (dd, $J_{3,4} = 11.7$ Hz, $J_{3,2} = 7.7$ Hz, 1H, 3-H), 6.27 (ddd, $J_{6,7} = 6.0$ Hz, $J_{6,8a} = 1.2$ Hz, $J_{6,8b} = 1.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.28 (m, 1H, 12-H), 7.32-7.35 (sh, 4H, 10-H, 11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): $\delta = -4.84, -4.80$ (2q, C-13, C-14), 18.1 (s, C-15), 23.5 (q, C-1), 25.8 (q, C-16), 65.6 (d, C-2), 76.1 (d, C-6), 116.7 (t, C-8), 117.0 (d, C-4), 127.1, 128.5 (2d, C-10, C-11), 128.1 (d, C-12), 136.2 (d, C-7), 138.8 (s, C-9), 155.3 (d, C-3), 164.7 (s, C-5).

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$	347.2042	347.2061

(2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-4-((*E*)-3-Phenyl-allyl)-3-(1'-*tert*-butyldimethylsilanoxy-ethyl)-pyroglutaminsäure-*tert*-butylester (3,4-*cis*-85)

(2*S*,3*R*,4*S*,1'*S*)-4-((*E*)-3-Phenyl-allyl)-3-(1'-*tert*-butyldimethylsilanoxy-ethyl)-pyroglutaminsäure-*tert*-butylester (3,4-*trans*-85)

a) Gemäß **AAV8** wurden 119 mg (0.52 mmol) TFAglyO^tBu mit 82 mg (0.24 mmol) *rac*-**84** umgesetzt. Nach Säulenchromatographischer Reinigung wurden 92 mg (0.20 mmol) **85** (83 % d. Th.) als Gemisch der beiden Diastereomeren erhalten. (CS637)

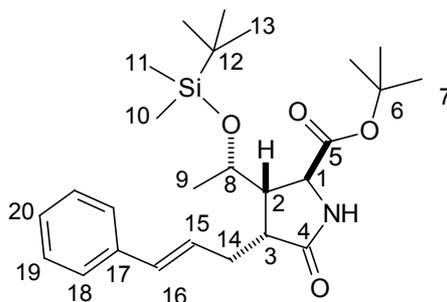
Diastereomerenverhältnis: 3,4-*trans*-**85** : 3,4-*cis*-**85** = 1:1

b) Gemäß **AAV8** wurden 130 mg (0.57 mmol) TFAglyO^tBu mit 85 mg (0.25 mmol) (*S*),(*S*)-**84** umgesetzt. Nach Säulenchromatographischer Reinigung wurden 89 mg (0.19 mmol) **85** (77 % d. Th.) als Gemisch der beiden Diastereomeren erhalten. (CS639)

Diastereomerenverhältnis: 3,4-*trans*-**85** : 3,4-*cis*-**85** = 2:8

(98% ee)

[DC: Hex/EE 7:3, $R_f(\mathbf{85}) = 0.21$]



Signale des 3,4-*cis*-Isomeren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = 0.06, 0.07$ (2s, 6H, 10-H, 11-H), 0.87 (s, 9H, 13-H), 1.19 (d, $J_{9,8} = 6.3$ Hz, 3H, 9-H), 1.38 (s, 9H, 7-H), 2.33 (m, 1H, 2-H), 2.53-2.69 (sh, 3H, 3-H, 14-Ha, 14-Hb), 3.87 (d, $J_{1,2} = 4.5$ Hz, 1H, 1-H), 4.02 (dq, $J_{9,8} = 6.3$ Hz, $J_{9,2} = 3.6$ Hz, 1H, 8-H), 6.11 (ddd, $J_{15,16} = 15.6$ Hz, $J_{15,14a} = 7.6$ Hz, $J_{15,14b} = 6.9$ Hz, 1H, 15-H), 6.22 (bs, 1H, NH), 6.42 (d, $J_{16,15} = 15.6$ Hz, 1H, 16-H), 7.19 (m, 1H, 20-H), 7.26-7.34 (sh, 4H, 18-H, 20-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = -5.0, -4.1$ (2q, C-10, C-11), 17.9 (s, C-12), 21.5 (q, C-9), 21.5 (q, C-13), 27.8 (q, C-7), 35.0 (t, C-14), 41.3 (d, C-3), 49.1 (d, C-2), 57.3 (d, C-1), 69.3 (d, C-8), 82.2 (s, C-6), 126.1, 128.4 (2d, C-18, C-19), 126.5 (d, C-15), 127.1 (d, C-20), 133.0 (d, C-16), 137.1 (s, C-17), 171.5, (s, C-5), 178.9 (s, C-4).

Signale des 3,4-*trans*-Isomeren:

¹H-NMR (500 MHz): $\delta = -0.03, 0.01$ (2s, 6H, 10-H, 11-H), 0.84 (s, 9H, 13-H), 1.07 (d, $J_{9,8} = 6.3$ Hz, 3H, 9-H), 1.45 (s, 9H, 7-H), 2.23 (m, 1H, 14-Ha), 2.69-2.81 (sh, 3H, 2-H, 3-H, 14-Hb), 4.14 (s, 1H, 1-H), 4.18 (dq, $J_{9,8} = 6.3$ Hz, $J_{9,2} = 3.7$ Hz, 1H, 8-H), 6.08 (sh, 2H, 15-H, NH), 6.46 (d, $J_{16,15} = 15.8$ Hz, 1H, 16-H), 7.19 (m, 1H, 20-H), 7.26-7.34 (sh, 4H, 18-H, 20-H).

¹³C-NMR (125 MHz): $\delta = -5.0, -4.7$ (2q, C-10, C-11), 17.9 (s, C-12), 19.7 (q, C-9), 25.7 (q, C-13), 27.8 (t, C-14), 28.0 (q, C-7), 41.5 (d, C-3), 47.6 (d, C-2), 54.6 (d, C-1), 65.8 (d, C-8), 82.2 (s, C-6), 126.0, 128.5 (2d, C-18, C-19), 126.2 (d, C-15), 127.2 (d, C-20), 131.7 (d, C-16), 137.1 (s, C-17), 171.5, (s, C-5), 178.4 (s, C-4).

Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₄₁ NO ₄ Si	Ber.	C 67.93	H 8.99	N 3.05
459.70	Gef.	C 68.13	H 8.99	N 3.20

HRMS (CI)	Berechnet	Gefunden
C ₂₆ H ₄₁ NO ₄ Si [M] ⁺	459.2805	459.2702

HPLC: Säule: Chiracel OD-H, Hex/ⁱPrOH 9:1, Fluss: 0.5 ml/min, Detektor: 244nm

$$t_{R((2R,3S,4S,1'R)-85)} = 11.25', t_{R((2S,3R,4R,1'S)-85)} = 12.33', t_{R((2R,3S,4R,1'R)-85)} = 18.37',$$

$$t_{R((2S,3R,4R,1'S)-85)} = 20.27'$$

5 Zusammenfassung

5.1 Aufgabenstellung

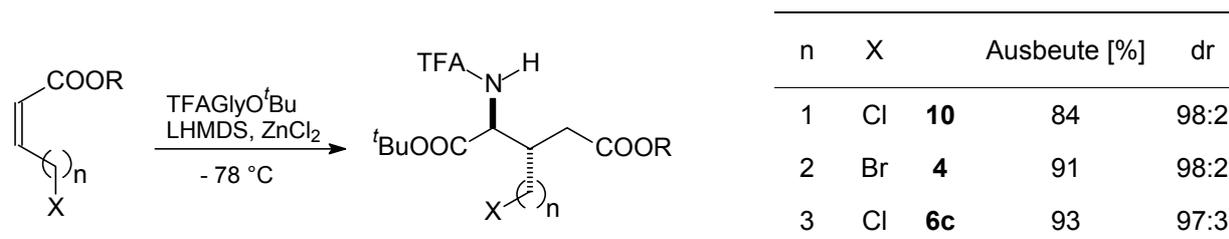
In der vorliegenden Arbeit sollte gezeigt werden, dass die Michael-Addition von chelatisierten Glycinerenolaten an α,β -ungesättigte Ester einen variablen Zugang zu substituierten Glutaminsäurederivaten darstellt. Besonderen Wert wurde dabei auf die *in situ* Transformation des intermediär gebildeten „Michael-Enolates“ zur Bildung konformativ eingeschränkter Glutaminsäurederivate gelegt.

5.2 Sequentielle Michael-Addition/*N*-Alkylierung

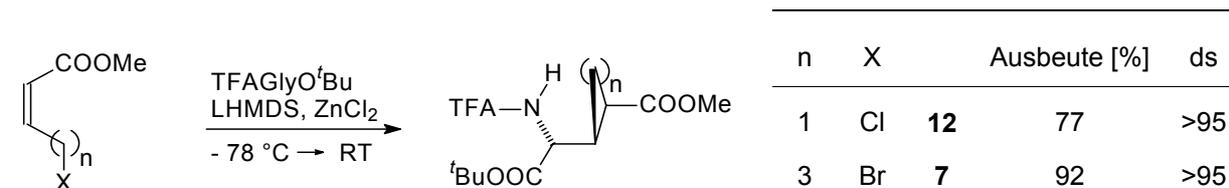
Bei der Reaktion von TFAGlyO^tBu mit Michael-Akzeptoren, die eine geeignet positionierte Abgangsgruppe enthalten, konnte durch die Wahl der Reaktionsbedingungen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion genommen werden. Die Umsetzung bei tiefen Temperaturen lieferte die offenkettigen Michael-Addukte in guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten. Beim einfachen Erwärmen der Reaktionslösungen auf RT konnten dagegen die Produkte von Michael-induzierten Ringschlussreaktionen (MIRC) isoliert werden (Schema 5.1).

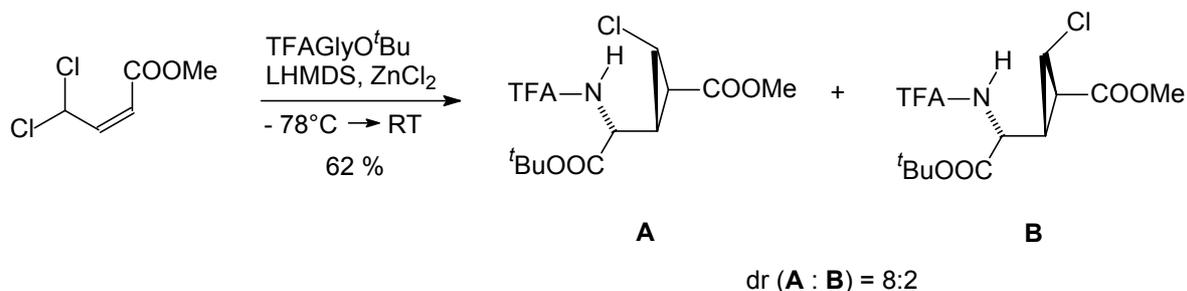
Schema 5.1: Michael-Additionen chelatisierter Glycinerenolate

a) Michael-Additionen von TFAGlyO^tBu an Michael-Akzeptoren mit Abgangsgruppe



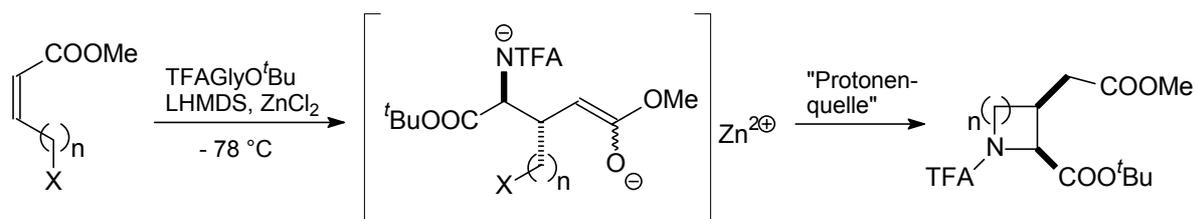
b) MIRC-Reaktionen bei Erwärmung der Reaktionslösungen





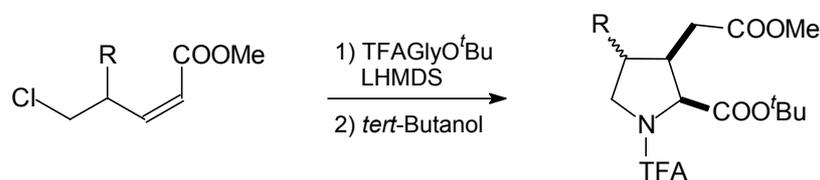
Durch Zusatz einer Protonenquelle nach dem Michael-Additionsschritt wird dagegen das „Michael-Enolat“ protoniert und somit die MIRC-Reaktion unterdrückt. Auf diese Weise konnten die Produkte einer anschließenden intramolekularen *N*-Alkylierung erhalten werden (Schema 5.2). Diese Reaktionssequenz aus Michael-Addition und anschließender selektiver Protonierung des „Michael-Enolates“ konnte durch Einsatz von γ -substituierten Michael-Akzeptoren auch zur Synthese von 4-substituierten Prolinglutaminsäurederivaten erweitert werden.

Schema 5.2:

a) sequenzielle Michael-Addition/*N*-Alkylierung durch gezielte Enolatprotonierung

n	X	Protonenquelle	Produkt	Ausbeute [%]	<i>cis:trans</i>
1	Cl	AcOH	11	61	9:1
2	Br	<i>tert</i> -Butanol	1	90	98:2
3	Cl	<i>tert</i> -Butanol	8	73	97:3

b) Synthese von 4-substituierten Prolinglutaminsäurederivaten

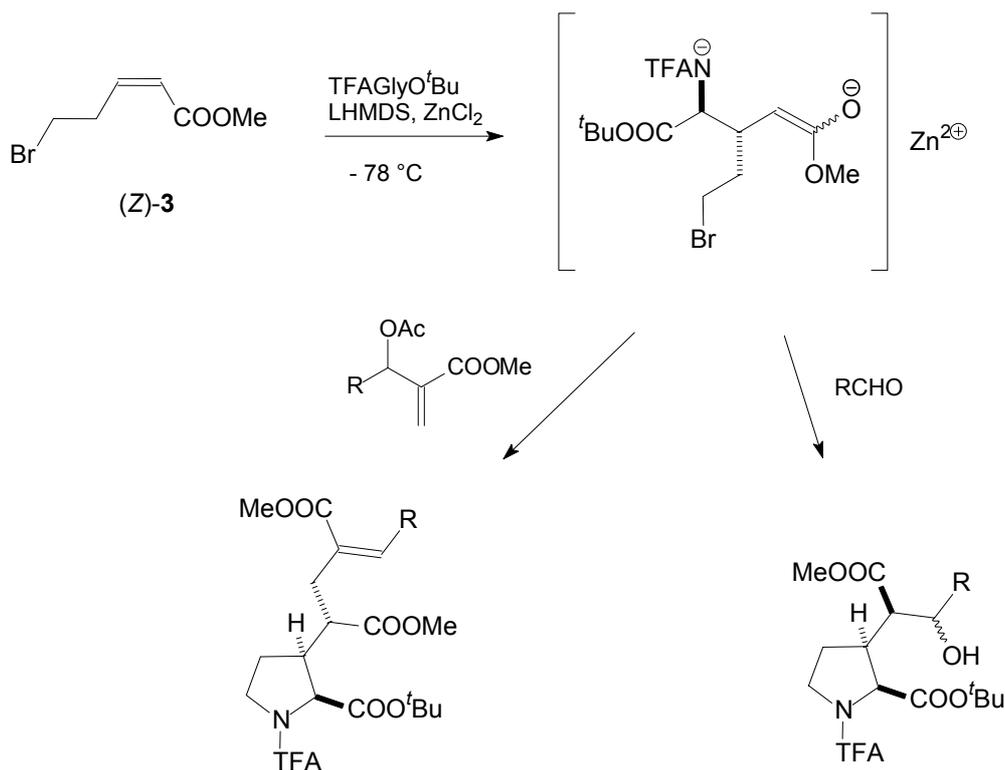


R	Akzeptor	Ausbeute [%]	dr	Produkt
OBn	26	71	1:1	32
Bn	30	71	7:3	35

Eine Einführung weiterer Modifikationen am Prolinglutaminsäuregrundgerüst gelang durch *in situ*

Abfangreaktionen des „Michael-Enolates“. So war nach der Michael-Addition von TFAGlyO^tBu an (Z)-3 eine selektive Umsetzung des „Michael-Enolates“ mit Aldehyden und acetylierten Baylis-Hillman Produkten möglich (Schema 5.3).

Schema 5.3: *in situ* Modifikationen des Prolinglutaminsäuregrundgerüsts

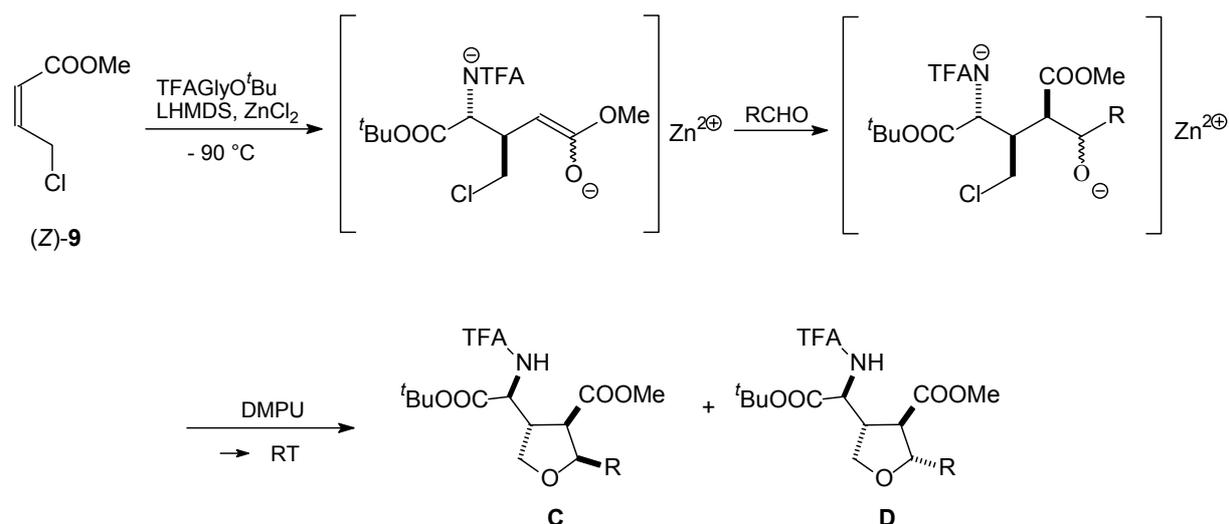


R	Produkt	Ausbeute [%]	(E):(Z)	R	Produkt	Ausbeute [%]	dr
Ph	54	94	10 : 90	ⁱ Pr	45	94	89 : 11
Me	55	87	>5 : <95	^t Bu	47	83	95 : 5
<i>p</i> -Cl-Ph	56	86	16 : 84	^c Hexenyl	48	81	92 : 8
<i>p</i> -NO ₂ -Ph	57	86	10 : 90	Et	49	47	87 : 13
<i>p</i> -MeO-Ph	58	79	9 : 91	ⁱ Pentyl	50	78	86 : 14
H	59	84	--	Ph	51	87	4 : 2 : 2 : 1

5.3 Synthese von Tetrahydrofuranylglutaminsäurederivaten

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Reaktionssequenz bestehend aus Michael-Addition von TFAGlyO^tBu an (Z)-**9**, anschließender Aldoladdition des „Michael-Enolates“ mit Aldehyden und abschließender intramolekularer *O*-Alkylierung entwickelt. Diese eröffnete einen Zugang zu substituierten Tetrahydrofuranylglutaminsäurederivaten (Tabelle 5.1). Hierbei konnte die in diesem Fall unerwünschte, konkurrierende MIRC-Reaktion zu dem Cyclopropylderivat **12** durch Optimierung der Reaktionsbedingungen weitestgehend unterbunden werden. Für diese Reaktionssequenz haben sich insbesondere aromatische Aldehyde als geeignet erwiesen.

Tabelle 5.1: Synthese von Tetrahydrofuranylglutaminsäurederivaten



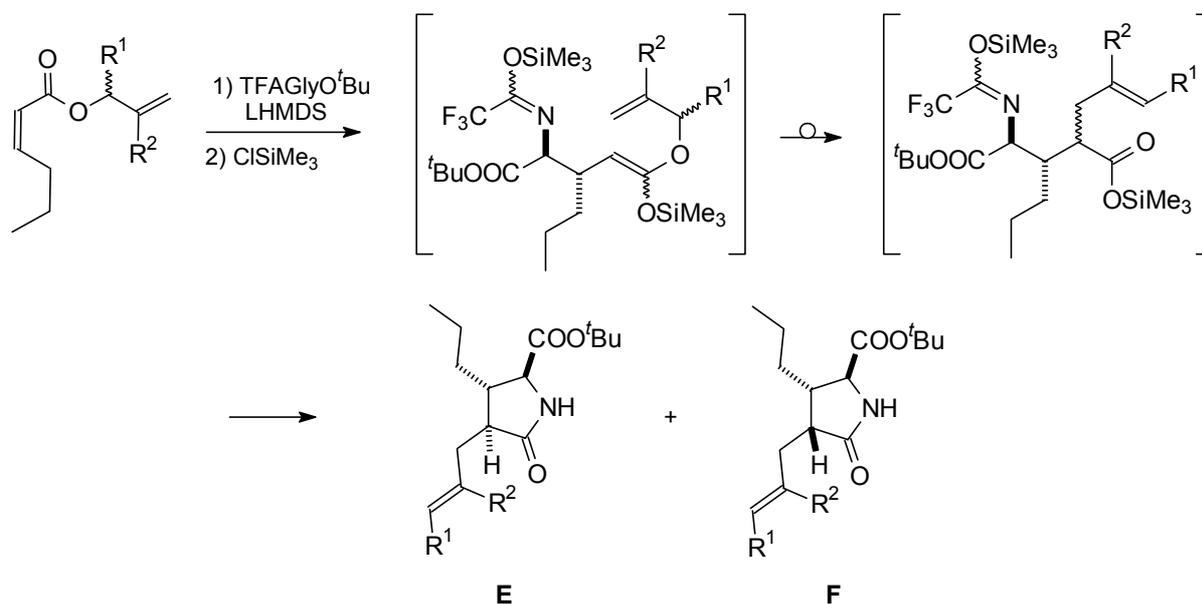
R	Produkt	Ausbeute [%]	dr (C : D)
Ph	61	71	7:3
<i>p</i> -Cl-Ph	62	73	7:3
<i>p</i> -CF ₃ -Ph	64	51	7:3
	65	60	7:3
<i>i</i> Pr	67	61	9:1

5.4 Sequenzielle Michael-Addition/Ireland-Claisen-Umlagerung

Mit dem Einsatz von α,β -ungesättigten Allylestern als Michael-Akzeptoren war eine Kombination aus Michael-Addition und anschließender Ireland-Claisen Umlagerung möglich. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen schloss sich nach der Umlagerung eine intramolekulare Amidierung unter Ausbildung von Pyroglutaminsäurederivaten an. Diese Tandemreaktionssequenz konnte sowohl mit unsubstituierten als auch substituierten Allylestern durchgeführt werden. Bei der Umsetzung mit achiralen bzw. racemischen Allylestern wurde dabei eine unselektive Bildung des durch die Ireland-Claisen-Umlagerung aufgebauten Stereozentrums beobachtet. Bei Einsatz enantiomerenreiner Michael-Akzeptoren verlief die Ireland-Claisen Umlagerung aufgrund des 1,3 Chiralitätstransfers dagegen diastereoselektiv (Schema 5.4). So konnte durch den Einsatz von (*S,S*)-**84** das 3,4-*cis*-Isomer von **85** (**H**) bevorzugt erhalten werden.

Schema 5.4:

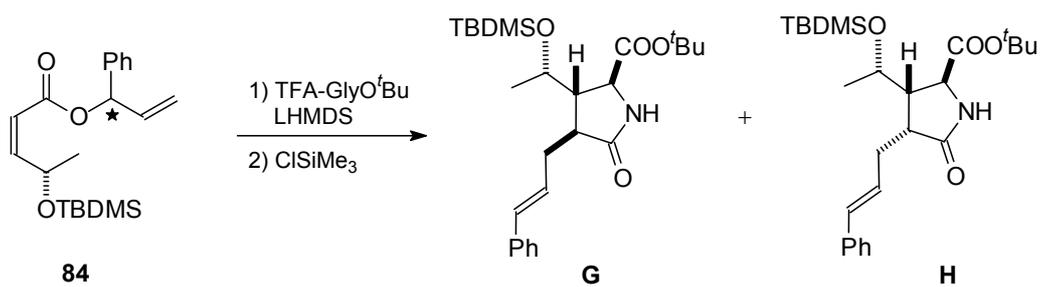
a) Umsetzung achiraler bzw. racemischer Michael-Akzeptoren



R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute [%]	dr (E : F)
H	H	76	89 (7)*	43:57
H	Me	78	71 (21)*	42:58
ⁱ Pr	H	79	81 (10)*	48:52
Ph	H	80	52 (26)*	44:57

*Ausbeute an nicht umgelagerten Michael-Addukt

b) Umsetzung eines enantiomerenreinen Michael-Akzeptoren



Akzeptor	Ausbeute 85 [%]	dr (G : H)
(4 <i>S</i> ,1' <i>R</i> / <i>S</i>)- 84	83 (<5)*	1:1
(4 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 84	77 (<5)*	2:8

* Ausbeute an nicht umgelagerten Michael-Adddukt

6. Literaturverzeichnis

- ¹ a) U. Kazmaier, R. Grandel, *Synlett* **1995**, 945 – 946; b) R. Grandel, U. Kazmaier, B. Nuber, *Liebigs Ann.* **1996**, 1143 – 1150; c) U. Kazmaier, R. Grandel, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1833 – 1840.
- ² U. Kazmaier, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 285 – 295 und darin zitierte Literatur.
- ³ a) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 805 – 807; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 704; b) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1572 – 1574; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1468 – 1470; c) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Eur. J. Chem.* **2001**, 4067 – 4076.
- ⁴ D. A. Oare, C.H. Heathcock, *Topics in Stereochemistry* **1989**, *19*, 227 – 407.
- ⁵ H. O. House, *Modern Synthetic Reactions* **1972**, 595 – 623.
- ⁶ D. A. Oare, C.H. Heathcock, *Topics in Stereochemistry* **1991**, *20*, 87 – 169.
- ⁷ N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, *2*, 171 – 196.
- ⁸ C. H. Heathcock, D.A. Oare, M. A. Sanner, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3019 – 3022.
- ⁹ C. R. Armstutz, W.B. Schweitzer, D. Seebach, J.D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *55*, 2617 – 2621.
- ¹⁰ D. A. Oare, M. A. Henderson, M. A. Sanner, C.H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 132 – 147.
- ¹¹ M. Pohlman, Dissertation, Universität Heidelberg **2003**.
- ¹² N. Asao, T. Shimada, T. Sudo, N. Tsukada, K. Yazawa, Y. S. Gyoung, T. Uyehara, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6274 – 6282.
- ¹³ a) D. A. Evans, M. C. Willis, J. N. Johnston, *Org. Lett.* **1999**, *6*, 865 – 868; b) D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, C. W. Downey, J. S. Tedrow, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9134 – 9142; c) D. A. Evans, K. A. Scheidt, J. N. Johnston, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480 – 4491; d) M. P. Sibi, J. Chen, *Org. Lett.* **2002**, *17*, 2933 – 2936.
- ¹⁴ M. D. Curtis, P. Beak, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2996 – 2997.

-
- ¹⁵ a) H. Matsunga, T. Sakamaki, H. Nagaoka, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3009-3012; b) A. Dondoni, A. Boscarato, A. Marra, *Synlett* 1993, 256–259.
- ¹⁶ J. Mulzer, M. Kappert, G. Huttner, I. Jibril, *Angew. Chem.* **1984**, *9*, 726 – 727; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 704 – 705.
- ¹⁷ Y. Yamamoto, Y. Chounan, S. Nishii, H. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7652 – 7660 und darin zitierte Literatur.
- ¹⁸ a) W. R. Roush, B. M. Lesur, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2231 – 2234; b) W. R. Roush, M. R. Michaelides, F. D. Tai, B. M. Lesur, W. K. M. Chong, D. J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2984 – 2995; c) A. Bernardi, S. Cardani, T. Pilati, G. Poli, C. Scolastico, R. Villa, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1600 – 1607; e) S. Hanessian, K. Sumi, *Synthesis* **1991**, 1083 – 1098; f) A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191 – 1223; g) A. S. Kireev, M. Manpadi, A. Kornienko, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2630 – 2640.
- ¹⁹ E. V. Gorobets, M. S. Miftakhov, F.A. Valeev, *Russian Chem. Rev.* **2000**, 1001 – 1019.
- ²⁰ a) M. Yamaguchi, M. Tsukamoto, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1723 - 1726; b) W. Oppolzer, R. P. Heloud, G. Bernardinelli, K. Baettig, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4975 – 4978.
- ²¹ P. V. Ramachandran, S. Madhi, L. Bland-Berry, M. V. R. Reddy, M. J. O'Donnel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13450 – 13451.
- ²² M. J. Chapdelaine, M. Hulce, *Organic Reactions* **1990**, 225 – 644.
- ²³ F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, Wiley-VCH Weinheim, **1995**.
- ²⁴ W. Oppolzer, R. Pitteloud, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6478 – 6479.
- ²⁵ D. Ender, H. J. Scherer, J. Runsink, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1929 – 1944.
- ²⁶ J. W. Cornforth, R. Robinson, *J. Chem. Soc* **1949**, 1855 – 1865.
- ²⁷ K. C. Nicolauo, W. Tang, P. Dagneau, R. Faraoni, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3942 – 3947; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2005**, *25*, 3874 – 3879.
- ²⁸ Y. Aoki, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7457 – 7460.

-
- ²⁹ T. Yamazaki, N. Shinohara, T. Kitazume, S. Sato, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8140 – 8141.
- ³⁰ S. Kanemasa, O. Uchida, E. Wada, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4411 – 4417.
- ³¹ S. Kanemasa, A. Tatsukawa, E. Wada, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2875 – 2883.
- ³² S. P. Chavan, P. Sharma, R. Sivappa, M. Bhadbhasde, R. G. Gonnade, U. R. Kalkote, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6817 – 6819.
- ³³ V. A. Soloshonok, *Current Org. Chem.* **2002**, *6*, 341 – 364.
- ³⁴ V. A. Soloshonok, C. Cai, T. Yamada, H. Ueki, Y. Ohfune, V. J. Hruby, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15296 – 15303.
- ³⁵ M. J. O'Donnell, *Acc.Chem.Res.* **2004**, *37*, 506 – 517.
- ³⁶ E. J. Corey, F. Zhang, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1097 – 1100.
- ³⁷ a) U. Schöllkopf, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1799 – 1806; b) U. Schöllkopf, D. Pettig, U. Busse, *Synthesis* **1986**, 737 – 740.
- ³⁸ U. Schöllkopf, D. Pettig, *Synthesis* **1988**, 173 – 175.
- ³⁹ K. Suzuki, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem* **1992**, 51 – 61.
- ⁴⁰ S. Paehler, *Dissertation*, Universität Heidelberg **2001**.
- ⁴¹ B. Mendler, U. Kazmaier, *Synthesis* **2005**, *13*, 2239 – 2245.
- ⁴² M. Pohlman, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2631 – 2633.
- ⁴³ M. Goodman, *Synthesis of Peptides and Peptidomimetics E22c*, Thieme Verlag, **2004**.
- ⁴⁴ S. E. Gibson, N. Guillo, M. J. Tozer, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 585 – 615.
- ⁴⁵ a) G. N. Ramachandran, V. Sasisekharan, *Adv. Protein Chem.* **1968**, *23*, 283 – 286; b) G. D. Fasmana, C. DeLoze, E.R. Bloot, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *84*, 458 – 463.
- ⁴⁶ S. Yoo, S. Lee, N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2195 – 2196.
- ⁴⁷ M. J. S. Carpes, P. Miranda, C. R. Correira, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1869 – 1872.

-
- ⁴⁸ J. Sabol, G. Flynn, D. Friedrich, E. W. Huber, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3687 – 3690.
- ⁴⁹ P. Karoyan, G. Chassaing, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 253 – 255.
- ⁵⁰ A. Castro, *Chem. Rev* **2004**, *104*, 2939 – 3002.
- ⁵¹ W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brockson, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741 – 743.
- ⁵² a) A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmooser, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2425 – 2429; b) A. E. Wick, D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. Eschenmooser, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1030 – 1042.
- ⁵³ S. Jolidon, H. J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 978 – 1032.
- ⁵⁴ a) H. Takahahi, K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5803 – 5804; b) H. Takahahi, K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2693 – 2694.
- ⁵⁵ a) R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897 – 5898; b) R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868 – 2877.
- ⁵⁶ a) P. Vittorelli, H. J. Hansen, H. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1293 – 1309; b) S. D. Kahn, W. J. Hehre, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 301 – 305; c) D. Enders, M. Knopp, R. Schiffers, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1847 – 1882.
- ⁵⁷ K. Mislow, *Introduction in Stereochemistry*, Benjamin, New York **1965**.
- ⁵⁸ E. J. Corey, S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4976 – 4977; b) E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, X. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493 – 5495.
- ⁵⁹ J. Kallmerten, T. J. Gould, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1152 – 1155.
- ⁶⁰ D. Enders, M. Knopp, J. Runsink, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2442 – 2445; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2278 – 2280.
- ⁶¹ a) A. Krebs, U. Kazmaier, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7945; b) U. Kazmaier, H. Mues, A. Krebs, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1850 – 1855.
- ⁶² P. Karoyan, G. Chassaing, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 253 – 255.

-
- ⁶³ F. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456 – 463.
- ⁶⁴ X. M. Zhang, F. G. Bordwell, M. Van Der Puy, H. Fried, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3060 – 3066.
- ⁶⁵ W. Olmstead, Z. Margolin, F. G. Brodwell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3295 – 3299.
- ⁶⁶ L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2264 – 2273.
- ⁶⁷ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2001**.
- ⁶⁸ M. Hesse, H. Maier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*, 6. überarbeitete Auflage, Thieme Verlag, **2002**.
- ⁶⁹ K. C. Nicolaou, J. Liu, Z. Yang, H. Ueno, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 634 – 644.
- ⁷⁰ A. Carpita, *Synthesis* **1982**, 469-471.
- ⁷¹ P. Pihko, T. Salo, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4361 – 4364.
- ⁷² a) W. R. Roush, B.M. Lesur, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *24*, 2231 – 2234; b) J. K. Cha, S.C. Lewis, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5263 – 5266; c) J. Leonard, G. Ryan, P. Swain, *Synlett*, **1990**, 613 – 614; d) A. Dondoni, A. Boscarato, A. Marra, *Synlett*, **1992**, 254 – 258.
- ⁷³ C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066 – 1981; b) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1 – 115; C. H. Heathcock, *Comprehensive Carbanion Chemistry*, Teil B, Elsevier, Amsterdam, **1984**.
- ⁷⁴ I. D. Kalikhman, O. B. Bannikova, M. G. Voronkov, V. A. Pestunovisch, A. G. Shipov, E. P. Kramarova, Y. Baukov, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *361*, 147 – 155; b) H. Jancke, G. Engelhart, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *134*, 21 – 29.
- ⁷⁵ T. H. Lane, C. L. Frye, *J. Org. Chem.* **1978**, *25*, 4890 – 4891.
- ⁷⁶ a) E. Hirsch, S. Huenig, H. Reissig, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3687 – 3696; b) N. Krause, *Metallorganische Chemie*, Spektrum Verlag, Heidelberg, **1996**.
- ⁷⁷ P. Power, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 147 – 153 und darin zitierte Literatur.

-
- ⁷⁸ K. Ando, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8406 – 8408.
- ⁷⁹ C. Cheng-Yi, C. Senanayake, B. Timothy, R. Larsen, T. Verhoeven, P. Reider, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3738 – 3741.
- ⁸⁰ M. Lespieau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1928**, *43*, 206 – 210.
- ⁸¹ M. Crampton, S. D. Lord, R. Millar, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, *5*, 909 – 914.
- ⁸² A. Ghosh, S. Leshchenko, M. Noetzel, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7822 – 7829.
- ⁸³ R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Dondi, L. Raimondi, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2369 – 2380.
- ⁸⁴ B. M. Trost, A. Sudhakar, *J. Am. Soc.* **1987**, *109*, 3792 – 3794.
- ⁸⁵ D. G. Watson, A. Yudin, *J. Am. Soc.* **2005**, *127*, 17516 – 17529.
- ⁸⁶ E. Siegfried, N. Emsilie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, *9*, 2079 – 2084.
- ⁸⁷ D. Basavaiah, M. Krishnamacharyulu, R. S. Hyma, P. Sarma, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1197– 1200.
- ⁸⁸ D. Nilov, R. Raecker, O. Reiser, *Synthesis* **2002**, *15*, 2232 – 2242.
- ⁸⁹ W. P. Hong, K. J. Lee, *Synthesis* **2005**, *1*, 33 – 38.
- ⁹⁰ W. Vloon, J. Bos, G. J. Koomen, U. Pandit, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8317 – 8328.
- ⁹¹ M. F. Ansell, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 217 – 225.
- ⁹² H. Motoyoshi, M. Horigome, H. Watanabe, T. Kitahara, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1378 – 1389.
- ⁹³ J. Choi, Y. Choi, K. Yoon Kyung, P. Yu Hwan, S. Eun, E. J. Kim, P. Mahn-Joo, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1972 – 1977.

7. Anhang

7.1 Röntgenstrukturen

(+/-)-2-Trifluoracetylamino-2-(2'-methyloxycarbonylcyclopentyl)-essigsäure-*tert*-butylester (7)

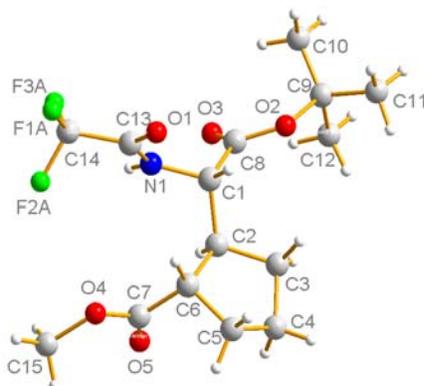


Table 7.1: Crystal data and structure refinement for shelxs2233.

Identification code	shelxs2233	
Empirical formula	C ₁₅ H ₂₂ F ₃ N O ₅	
Formula weight	353.34	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)/c	
Unit cell dimensions	a = 10.555(2) Å	α = 90°.
	b = 18.058(4) Å	β = 98.50(3)°.
	c = 9.882(2) Å	γ = 90°.
Volume	1862.8(7) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.260 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.112 mm ⁻¹	
F(000)	744	
Crystal size	0.35 x 0.30 x 0.05 mm ³	
Theta range for data collection	1.95 to 24.08°.	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 10, -20 ≤ k ≤ 20, -11 ≤ l ≤ 10	

Reflections collected	9683
Independent reflections	2780 [R(int) = 0.1158]
Completeness to theta = 24.08°	94.4 %
Absorption correction	N/A
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2780 / 0 / 244
Goodness-of-fit on F ²	0.752
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0560, wR2 = 0.1305
R indices (all data)	R1 = 0.1471, wR2 = 0.1577
Largest diff. peak and hole	0.231 and -0.176 e.Å ⁻³

Table 7.2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for shelxs2233. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	4121(3)	2249(1)	4608(3)	62(1)
O(1)	4505(3)	2256(1)	6917(3)	83(1)
O(2)	2636(3)	511(2)	4196(3)	91(1)
O(3)	3694(4)	1084(2)	2738(5)	160(2)
O(4)	2583(6)	4099(3)	4130(4)	197(2)
O(5)	1475(4)	3648(2)	2341(4)	139(1)
C(1)	2958(3)	1797(2)	4505(4)	62(1)
C(2)	1801(3)	2218(2)	3777(4)	68(1)
C(3)	545(4)	1797(3)	3737(5)	96(1)
C(4)	-440(5)	2400(4)	3720(6)	130(2)
C(5)	191(5)	2982(3)	4671(6)	114(2)
C(6)	1587(4)	2977(2)	4442(4)	75(1)
C(7)	1862(5)	3605(3)	3530(6)	93(1)
C(8)	3179(4)	1085(2)	3732(5)	80(1)
C(9)	2579(6)	-231(2)	3498(6)	118(2)
C(10)	3874(8)	-528(3)	3476(11)	250(5)
C(11)	1754(9)	-675(3)	4354(9)	245(5)
C(12)	1845(8)	-150(4)	2098(8)	218(4)
C(13)	4754(4)	2446(2)	5798(4)	62(1)

C(14)	5918(5)	2940(3)	5740(6)	84(1)
C(15)	2863(10)	4739(4)	3305(8)	284(6)
F(1A)	6510(20)	3064(18)	6880(12)	184(10)
F(2A)	5532(11)	3595(7)	5210(30)	138(5)
F(3A)	6601(16)	2689(13)	4900(30)	156(6)
F(1B)	7027(8)	2530(7)	6090(40)	142(4)
F(2B)	6070(30)	3468(15)	6590(40)	175(13)
F(3B)	6080(30)	3190(20)	4580(15)	156(8)

Table 7.3: Bond lengths [Å] and angles [°] for shelxs2233.

N(1)-C(13)	1.313(4)	C(13)-N(1)-C(1)	121.5(3)
N(1)-C(1)	1.465(4)	C(8)-O(2)-C(9)	122.6(4)
O(1)-C(13)	1.223(4)	C(7)-O(4)-C(15)	116.9(5)
O(2)-C(8)	1.300(5)	N(1)-C(1)-C(2)	111.1(3)
O(2)-C(9)	1.503(5)	N(1)-C(1)-C(8)	108.4(3)
O(3)-C(8)	1.191(5)	C(2)-C(1)-C(8)	110.7(3)
O(4)-C(7)	1.262(5)	C(3)-C(2)-C(1)	113.4(3)
O(4)-C(15)	1.469(7)	C(3)-C(2)-C(6)	105.7(3)
O(5)-C(7)	1.188(5)	C(1)-C(2)-C(6)	113.4(3)
C(1)-C(2)	1.525(5)	C(4)-C(3)-C(2)	103.7(4)
C(1)-C(8)	1.531(5)	C(5)-C(4)-C(3)	104.9(4)
C(2)-C(3)	1.523(5)	C(4)-C(5)-C(6)	104.6(4)
C(2)-C(6)	1.552(5)	C(7)-C(6)-C(5)	111.2(4)
C(3)-C(4)	1.504(6)	C(7)-C(6)-C(2)	111.0(3)
C(4)-C(5)	1.500(7)	C(5)-C(6)-C(2)	105.9(4)
C(5)-C(6)	1.523(6)	O(5)-C(7)-O(4)	120.9(5)
C(6)-C(7)	1.503(6)	O(5)-C(7)-C(6)	125.0(5)
C(9)-C(10)	1.472(8)	O(4)-C(7)-C(6)	114.1(5)
O(3)-C(8)-O(2)	124.6(4)		
O(3)-C(8)-C(1)	122.3(4)		
O(2)-C(8)-C(1)	112.7(4)		
C(10)-C(9)-C(12)	112.2(7)		
C(10)-C(9)-O(2)	110.9(5)		

C(12)-C(9)-O(2)	108.6(5)	F(1A)-C(14)-F(2B)	41.6(11)
C(10)-C(9)-C(11)	115.1(6)	F(3B)-C(14)-F(2B)	108.6(12)
C(12)-C(9)-C(11)	107.7(6)	F(3A)-C(14)-F(2B)	132.7(10)
O(2)-C(9)-C(11)	101.6(5)	F(1A)-C(14)-F(2A)	106.6(11)
C(9)-C(12)	1.489(7)	F(3B)-C(14)-F(2A)	53.4(12)
C(9)-C(11)	1.529(8)	F(3A)-C(14)-F(2A)	103.1(10)
C(13)-C(14)	1.526(6)	F(2B)-C(14)-F(2A)	66.3(12)
C(14)-F(1A)	1.225(11)	F(1A)-C(14)-F(1B)	64.5(9)
C(14)-F(3B)	1.263(13)	F(3B)-C(14)-F(1B)	101.3(14)
C(14)-F(3A)	1.265(11)	F(3A)-C(14)-F(1B)	55.5(8)
C(14)-F(2B)	1.268(13)	F(2B)-C(14)-F(1B)	102.3(13)
C(14)-F(2A)	1.335(10)	F(2A)-C(14)-F(1B)	140.4(7)
C(14)-F(1B)	1.386(11)	F(1A)-C(14)-C(13)	112.1(8)
O(1)-C(13)-N(1)	125.8(4)	F(3B)-C(14)-C(13)	117.0(7)
O(1)-C(13)-C(14)	118.6(4)	F(3A)-C(14)-C(13)	110.8(7)
N(1)-C(13)-C(14)	115.5(4)	F(2B)-C(14)-C(13)	116.1(9)
F(1A)-C(14)-F(3B)	130.7(8)	F(2A)-C(14)-C(13)	109.5(6)
F(1A)-C(14)-F(3A)	114.2(12)	F(1B)-C(14)-C(13)	109.4(6)
F(3B)-C(14)-F(3A)	50.3(10)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7.4: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for shelxs2233. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \square^2 [h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
N(1)	69(2)	70(2)	45(2)	3(2)	9(2)	-6(2)
O(1)	105(2)	95(2)	49(2)	-11(2)	11(2)	-3(2)
O(2)	116(2)	65(2)	95(2)	-2(2)	25(2)	-16(2)
O(3)	251(5)	97(2)	161(4)	-54(2)	130(4)	-62(3)
O(4)	335(7)	140(3)	109(3)	-4(3)	5(4)	-108(4)
O(5)	184(4)	137(3)	93(3)	40(2)	15(3)	1(2)
C(1)	71(3)	69(2)	48(2)	-1(2)	11(2)	-8(2)

C(2)	66(3)	85(3)	50(2)	2(2)	1(2)	-2(2)
C(3)	71(3)	126(4)	89(3)	10(3)	7(3)	-10(3)
C(4)	72(3)	202(6)	117(5)	10(4)	16(3)	4(4)
C(5)	98(4)	159(5)	91(4)	9(3)	35(3)	35(4)
C(6)	86(3)	90(3)	52(2)	5(2)	16(2)	18(2)
C(7)	118(4)	85(3)	74(3)	1(3)	14(3)	13(3)
C(8)	98(3)	79(3)	68(3)	-11(3)	26(3)	-18(3)
C(9)	160(5)	64(3)	130(5)	-17(3)	22(4)	-29(3)
C(10)	190(7)	107(5)	429(15)	-123(6)	-35(8)	44(5)
C(11)	398(13)	103(5)	277(10)	-41(5)	189(10)	-102(6)
C(12)	315(10)	141(5)	168(7)	-41(5)	-61(7)	-73(6)
C(13)	70(3)	63(2)	53(3)	-6(2)	7(2)	7(2)
C(14)	80(4)	92(4)	80(4)	-6(4)	9(3)	-3(3)
C(15)	490(16)	176(7)	189(8)	27(6)	55(9)	-168(9)
F(1A)	182(14)	250(20)	96(8)	8(12)	-60(10)	-108(15)
F(2A)	139(7)	92(6)	180(15)	15(6)	10(9)	-30(4)
F(3A)	92(8)	190(13)	200(19)	-61(11)	72(12)	-34(7)
F(1B)	60(5)	147(8)	209(14)	0(10)	-10(7)	3(5)
F(2B)	190(16)	135(11)	220(30)	-127(17)	104(19)	-96(11)
F(3B)	163(18)	210(20)	84(8)	33(13)	-10(10)	-119(14)

(+/-)-3-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-3-methyl-butyl)-1-(trifluoroacetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (45)

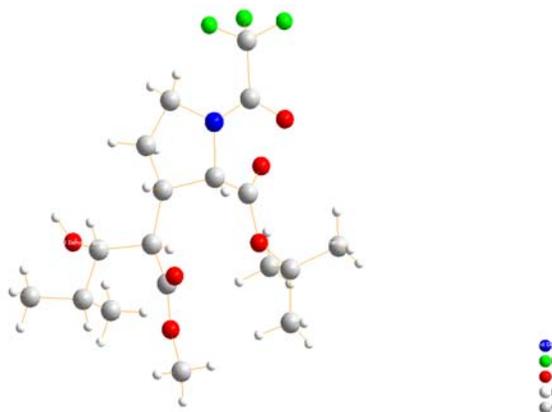


Table 7.5: Crystal data and structure refinement for shelxs2095.

Identification code	shelxs2095	
Empirical formula	C ₁₈ H ₂₈ F ₃ N O ₆	
Formula weight	411.41	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 10.284(2) Å	α = 87.41(3)°.
	b = 12.063(2) Å	β = 89.04(3)°.
	c = 17.658(4) Å	γ = 76.58(3)°.
Volume	2128.5(7) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.284 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.112 mm ⁻¹	
F(000)	872	
Crystal size	0.53 x 0.38 x 0.22 mm ³	
Theta range for data collection	2.04 to 23.96°.	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -18 ≤ l ≤ 18	
Reflections collected	13138	
Independent reflections	6095 [R(int) = 0.0892]	
Completeness to theta = 23.96°	91.8 %	

Absorption correction	N/A
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6095 / 0 / 505
Goodness-of-fit on F ²	0.979
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0579, wR2 = 0.1575
R indices (all data)	R1 = 0.0755, wR2 = 0.1693
Largest diff. peak and hole	0.292 and -0.282 e.Å ⁻³

Table 7.6: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for shelxs2095. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	11610(2)	6784(2)	3663(1)	30(1)
F(1)	12043(2)	9682(2)	3475(2)	84(1)
F(2)	10464(2)	9148(2)	4076(2)	96(1)
F(3)	10606(2)	9032(2)	2892(2)	92(1)
O(1)	13405(2)	7593(2)	3735(1)	57(1)
O(2)	8116(2)	7800(1)	3811(1)	32(1)
O(3)	9491(2)	6944(2)	4763(1)	38(1)
O(4)	6802(2)	5858(2)	3021(1)	40(1)
O(5)	8386(2)	5608(2)	2122(1)	46(1)
O(6)	10098(2)	3311(2)	2745(1)	42(1)
C(1)	10228(2)	6758(2)	3458(1)	26(1)
C(2)	10332(2)	5464(2)	3323(1)	28(1)
C(3)	11435(2)	4867(2)	3867(2)	34(1)
C(4)	12454(2)	5620(2)	3784(2)	35(1)
C(5)	9022(2)	5036(2)	3410(1)	27(1)
C(6)	8060(2)	5544(2)	2782(2)	30(1)
C(7)	5797(3)	6270(3)	2449(2)	50(1)
C(8)	9308(3)	3701(2)	3393(2)	33(1)
C(9)	8081(3)	3169(2)	3481(2)	40(1)
C(10)	7289(3)	3539(3)	4197(2)	52(1)
C(11)	8520(4)	1856(3)	3498(2)	64(1)
C(12)	9258(2)	7180(2)	4102(2)	28(1)

C(13)	6967(2)	8342(2)	4306(2)	39(1)
C(14)	6389(3)	7398(3)	4710(2)	50(1)
C(15)	6001(3)	9019(3)	3724(2)	58(1)
C(16)	7421(3)	9128(3)	4847(2)	63(1)
C(17)	12207(3)	7681(2)	3637(2)	38(1)
C(18)	11333(3)	8887(2)	3517(2)	46(1)
N(2)	12644(2)	5910(2)	788(1)	28(1)
F(4)	12023(2)	8398(2)	511(1)	79(1)
F(5)	14093(2)	7752(2)	731(1)	79(1)
F(6)	12814(3)	8555(2)	1602(1)	88(1)
O(7)	12356(2)	6539(2)	1986(1)	52(1)
O(8)	14671(2)	4197(2)	1371(1)	49(1)
O(9)	13186(2)	3165(2)	1804(1)	36(1)
O(10)	10028(2)	3442(2)	1024(1)	38(1)
O(11)	11195(2)	1625(2)	938(1)	44(1)
O(12)	10522(2)	3367(2)	-826(1)	38(1)
C(19)	12349(2)	4791(2)	1017(1)	26(1)
C(20)	12003(2)	4356(2)	255(1)	26(1)
C(21)	12939(2)	4819(2)	-303(2)	32(1)
C(22)	12887(3)	6022(2)	-39(2)	34(1)
C(23)	13555(2)	4033(2)	1417(1)	29(1)
C(24)	14165(3)	2269(2)	2240(2)	41(1)
C(25)	14687(3)	2829(3)	2880(2)	61(1)
C(26)	13303(4)	1473(4)	2547(3)	91(2)
C(27)	15252(4)	1682(3)	1724(2)	94(2)
C(28)	12024(2)	3058(2)	234(1)	27(1)
C(29)	10972(2)	2759(2)	774(1)	30(1)
C(30)	10199(3)	1219(3)	1401(2)	58(1)
C(31)	11800(2)	2722(2)	-581(1)	29(1)
C(32)	11913(3)	1440(2)	-710(2)	36(1)
C(33)	11724(4)	1272(3)	-1551(2)	56(1)
C(34)	13236(3)	704(2)	-427(2)	51(1)
C(35)	12592(3)	6686(2)	1313(2)	36(1)
C(36)	12875(3)	7859(2)	1038(2)	49(1)

Table 7.7: Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for shelxs2095.

N(1)-C(17)	1.361(3)	N(2)-C(19)	1.487(3)
N(1)-C(4)	1.478(3)	F(4)-C(36)	1.329(4)
N(1)-C(1)	1.480(3)	F(5)-C(36)	1.338(4)
F(1)-C(18)	1.333(3)	F(6)-C(36)	1.322(4)
F(2)-C(18)	1.319(4)	O(7)-C(35)	1.222(3)
F(3)-C(18)	1.325(4)	O(8)-C(23)	1.209(3)
O(1)-C(17)	1.226(3)	O(9)-C(23)	1.350(3)
O(2)-C(12)	1.334(3)	O(9)-C(24)	1.490(3)
O(2)-C(13)	1.499(3)	O(10)-C(29)	1.210(3)
O(3)-C(12)	1.204(3)	O(11)-C(29)	1.352(3)
O(4)-C(6)	1.329(3)	O(11)-C(30)	1.458(3)
O(4)-C(7)	1.444(3)	O(12)-C(31)	1.426(3)
O(5)-C(6)	1.210(3)	C(19)-C(23)	1.522(3)
O(6)-C(8)	1.426(3)	C(19)-C(20)	1.543(4)
C(1)-C(12)	1.525(3)	C(20)-C(21)	1.542(3)
C(1)-C(2)	1.567(3)	C(20)-C(28)	1.562(3)
C(2)-C(3)	1.524(3)	C(21)-C(22)	1.533(4)
C(2)-C(5)	1.554(3)	C(24)-C(27)	1.496(5)
C(3)-C(4)	1.539(4)	C(24)-C(25)	1.509(4)
C(5)-C(6)	1.509(4)	C(24)-C(26)	1.528(5)
C(5)-C(8)	1.569(3)	C(28)-C(29)	1.524(3)
C(8)-C(9)	1.545(4)	C(28)-C(31)	1.548(4)
C(9)-C(10)	1.519(4)	C(31)-C(32)	1.550(4)
C(9)-C(11)	1.542(4)	C(32)-C(34)	1.520(4)
C(13)-C(15)	1.514(4)	C(32)-C(33)	1.530(4)
C(13)-C(16)	1.527(4)	C(35)-C(36)	1.565(4)
C(13)-C(14)	1.544(4)	C(17)-N(1)-C(4)	118.6(2)
C(17)-C(18)	1.531(4)	C(17)-N(1)-C(1)	129.2(2)
N(2)-C(35)	1.338(3)	C(4)-N(1)-C(1)	111.39(19)
N(2)-C(22)	1.483(3)	C(12)-O(2)-C(13)	121.8(2)
C(6)-O(4)-C(7)	116.8(2)		
N(1)-C(1)-C(12)	110.7(2)		
N(1)-C(1)-C(2)	103.14(18)		
C(12)-C(1)-C(2)	111.57(19)		

C(3)-C(2)-C(5)	114.1(2)	F(2)-C(18)-C(17)	111.3(3)
C(3)-C(2)-C(1)	102.7(2)	F(3)-C(18)-C(17)	113.7(2)
C(5)-C(2)-C(1)	116.87(19)	F(1)-C(18)-C(17)	112.6(2)
C(2)-C(3)-C(4)	102.68(19)	C(35)-N(2)-C(22)	128.6(2)
N(1)-C(4)-C(3)	103.62(18)	C(35)-N(2)-C(19)	119.0(2)
C(6)-C(5)-C(2)	110.60(19)	C(22)-N(2)-C(19)	112.25(19)
C(6)-C(5)-C(8)	108.7(2)	C(23)-O(9)-C(24)	121.96(19)
C(2)-C(5)-C(8)	111.44(19)	C(29)-O(11)-C(30)	117.6(2)
O(5)-C(6)-O(4)	123.3(2)	N(2)-C(19)-C(23)	109.73(18)
O(5)-C(6)-C(5)	123.7(2)	N(2)-C(19)-C(20)	102.55(18)
O(4)-C(6)-C(5)	112.9(2)	C(23)-C(19)-C(20)	114.67(19)
O(6)-C(8)-C(9)	112.0(2)	C(21)-C(20)-C(19)	102.10(19)
O(6)-C(8)-C(5)	110.2(2)	C(21)-C(20)-C(28)	117.1(2)
C(9)-C(8)-C(5)	116.4(2)	C(19)-C(20)-C(28)	116.79(19)
C(10)-C(9)-C(11)	109.2(3)	C(22)-C(21)-C(20)	104.0(2)
C(10)-C(9)-C(8)	111.6(2)	N(2)-C(22)-C(21)	102.87(19)
C(11)-C(9)-C(8)	110.6(2)	O(8)-C(23)-O(9)	126.5(2)
O(3)-C(12)-O(2)	126.4(2)	O(8)-C(23)-C(19)	123.7(2)
O(3)-C(12)-C(1)	124.3(2)	O(9)-C(23)-C(19)	109.8(2)
O(2)-C(12)-C(1)	109.2(2)	O(9)-C(24)-C(27)	110.0(2)
O(2)-C(13)-C(15)	101.2(2)	O(9)-C(24)-C(25)	108.1(2)
O(2)-C(13)-C(16)	109.6(2)	C(27)-C(24)-C(25)	112.7(3)
C(15)-C(13)-C(16)	111.2(3)	O(9)-C(24)-C(26)	102.7(2)
O(2)-C(13)-C(14)	109.0(2)	C(27)-C(24)-C(26)	112.2(3)
C(15)-C(13)-C(14)	111.2(2)	C(25)-C(24)-C(26)	110.7(3)
C(16)-C(13)-C(14)	113.9(3)	C(29)-C(28)-C(31)	110.49(19)
O(1)-C(17)-N(1)	124.2(3)	C(29)-C(28)-C(20)	110.46(19)
O(1)-C(17)-C(18)	117.1(2)	C(31)-C(28)-C(20)	110.99(19)
N(1)-C(17)-C(18)	118.6(2)	O(10)-C(29)-O(11)	122.9(2)
F(2)-C(18)-F(3)	105.3(3)	O(10)-C(29)-C(28)	124.8(2)
F(2)-C(18)-F(1)	107.0(3)	O(11)-C(29)-C(28)	112.3(2)
F(3)-C(18)-F(1)	106.3(3)	O(12)-C(31)-C(28)	108.00(19)
C(33)-C(32)-C(31)	109.6(2)	O(12)-C(31)-C(32)	109.5(2)
O(7)-C(35)-N(2)	124.9(2)	C(28)-C(31)-C(32)	117.3(2)
O(7)-C(35)-C(36)	118.1(2)	C(34)-C(32)-C(33)	110.9(2)
N(2)-C(35)-C(36)	117.0(2)	C(34)-C(32)-C(31)	111.8(2)

F(6)-C(36)-F(4)	107.4(3)
F(6)-C(36)-F(5)	106.0(3)
F(4)-C(36)-F(5)	105.8(3)
F(6)-C(36)-C(35)	112.0(3)
F(4)-C(36)-C(35)	112.7(2)
F(5)-C(36)-C(35)	112.6(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7.8: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for shelxs2095. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \square^2 [h^2 a^* U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
N(1)	24(1)	36(1)	30(1)	-1(1)	3(1)	-10(1)
F(1)	78(1)	59(1)	129(2)	6(1)	1(1)	-47(1)
F(2)	106(2)	49(1)	127(2)	-3(1)	62(2)	-7(1)
F(3)	113(2)	48(1)	115(2)	11(1)	-55(2)	-19(1)
O(1)	33(1)	70(2)	77(2)	-5(1)	-3(1)	-27(1)
O(2)	24(1)	38(1)	33(1)	0(1)	3(1)	-2(1)
O(3)	34(1)	53(1)	25(1)	2(1)	3(1)	-7(1)
O(4)	26(1)	57(1)	35(1)	-1(1)	2(1)	-10(1)
O(5)	40(1)	69(1)	27(1)	7(1)	5(1)	-6(1)
O(6)	52(1)	37(1)	36(1)	-5(1)	12(1)	-4(1)
C(1)	24(1)	31(1)	24(2)	3(1)	2(1)	-10(1)
C(2)	26(1)	34(1)	25(2)	-2(1)	5(1)	-9(1)
C(3)	32(1)	35(1)	35(2)	3(1)	3(1)	-5(1)
C(4)	26(1)	46(2)	33(2)	-1(1)	3(1)	-6(1)
C(5)	30(1)	34(1)	21(2)	-1(1)	5(1)	-12(1)
C(6)	29(1)	30(1)	31(2)	-3(1)	5(1)	-11(1)
C(7)	31(2)	69(2)	48(2)	-2(2)	-4(1)	-7(1)
C(8)	40(1)	32(1)	28(2)	0(1)	4(1)	-11(1)
C(9)	48(2)	41(2)	36(2)	4(1)	-1(1)	-21(1)
C(10)	53(2)	63(2)	47(2)	2(2)	12(1)	-33(2)
C(11)	83(2)	43(2)	71(3)	5(2)	10(2)	-27(2)

C(12)	25(1)	30(1)	30(2)	3(1)	2(1)	-12(1)
C(13)	26(1)	42(2)	44(2)	-6(1)	10(1)	2(1)
C(14)	36(2)	65(2)	45(2)	7(2)	13(1)	-8(1)
C(15)	39(2)	60(2)	66(2)	11(2)	5(2)	7(1)
C(16)	54(2)	60(2)	74(3)	-29(2)	17(2)	-4(2)
C(17)	39(2)	49(2)	31(2)	-4(1)	5(1)	-20(1)
C(18)	46(2)	45(2)	56(2)	-3(1)	5(2)	-26(1)
N(2)	31(1)	28(1)	25(1)	3(1)	5(1)	-10(1)
F(4)	103(2)	41(1)	92(2)	21(1)	-14(1)	-19(1)
F(5)	81(1)	63(1)	108(2)	-12(1)	30(1)	-45(1)
F(6)	156(2)	46(1)	74(2)	-22(1)	26(1)	-48(1)
O(7)	79(2)	47(1)	36(1)	-8(1)	13(1)	-26(1)
O(8)	29(1)	61(1)	58(2)	18(1)	0(1)	-15(1)
O(9)	31(1)	35(1)	43(1)	13(1)	-9(1)	-10(1)
O(10)	34(1)	38(1)	41(1)	1(1)	11(1)	-7(1)
O(11)	59(1)	29(1)	43(1)	4(1)	19(1)	-13(1)
O(12)	30(1)	48(1)	33(1)	3(1)	-1(1)	-3(1)
C(19)	25(1)	25(1)	30(2)	1(1)	6(1)	-8(1)
C(20)	23(1)	29(1)	25(2)	2(1)	3(1)	-5(1)
C(21)	33(1)	41(2)	25(2)	4(1)	4(1)	-13(1)
C(22)	37(1)	39(2)	30(2)	5(1)	4(1)	-16(1)
C(23)	32(1)	31(1)	25(2)	-3(1)	5(1)	-8(1)
C(24)	39(2)	38(2)	40(2)	9(1)	-8(1)	-1(1)
C(25)	63(2)	63(2)	47(2)	7(2)	-17(2)	5(2)
C(26)	73(2)	74(3)	126(4)	66(3)	-34(2)	-31(2)
C(27)	115(3)	68(3)	63(3)	1(2)	5(2)	51(2)
C(28)	22(1)	29(1)	30(2)	0(1)	3(1)	-5(1)
C(29)	33(1)	30(1)	27(2)	0(1)	1(1)	-9(1)
C(30)	77(2)	45(2)	57(2)	4(2)	26(2)	-30(2)
C(31)	24(1)	35(1)	30(2)	-1(1)	5(1)	-8(1)
C(32)	41(2)	39(2)	33(2)	-7(1)	9(1)	-17(1)
C(33)	79(2)	57(2)	41(2)	-15(2)	9(2)	-29(2)
C(34)	56(2)	34(2)	61(2)	-10(1)	10(2)	-3(1)
C(35)	39(2)	35(2)	35(2)	-1(1)	6(1)	-11(1)
C(36)	62(2)	36(2)	51(2)	-5(1)	5(2)	-17(1)

(+/-)-3-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-3,3-dimethyl-butyl)-1-(trifluoroacetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (47)

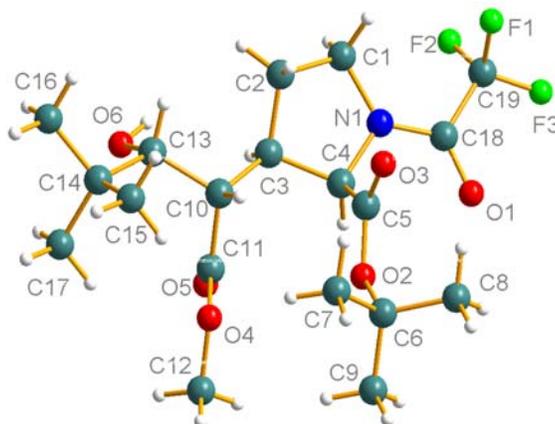


Table 7.9: Crystal data and structure refinement for shelxs2230.

Identification code	shelxs2230	
Empirical formula	C ₁₉ H ₃₀ F ₃ N O ₆	
Formula weight	425.44	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 10.674(2) Å	α = 64.83(3)°
	b = 10.692(2) Å	β = 71.43(3)°
	c = 11.683(2) Å	γ = 70.95(3)°
Volume	1115.2(4) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.267 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.109 mm ⁻¹	
F(000)	452	
Crystal size	0.4 x 0.33 x 0.2 mm ³	
Theta range for data collection	2.16 to 23.96°	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -13 ≤ l ≤ 13	
Reflections collected	6944	
Independent reflections	3244 [R(int) = 0.0355]	

Completeness to $\theta = 23.96^\circ$	93.0 %
Absorption correction	N/A
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3244 / 0 / 266
Goodness-of-fit on F^2	1.055
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0429, wR2 = 0.1140
R indices (all data)	R1 = 0.0530, wR2 = 0.1204
Largest diff. peak and hole	0.326 and -0.268 e. \AA^{-3}

Table 7.10: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for shelxs2230. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	4113(2)	2734(2)	1467(2)	66(1)
O(2)	3570(1)	2127(1)	4794(1)	32(1)
O(3)	2342(2)	4310(1)	3858(2)	48(1)
O(4)	1924(1)	162(1)	7311(1)	33(1)
O(5)	1495(2)	-749(1)	6106(1)	36(1)
O(6)	-1607(2)	803(2)	6371(2)	39(1)
N(1)	1846(2)	3125(2)	2313(1)	36(1)
F(1)	2088(2)	5426(2)	-230(1)	91(1)
F(2)	1825(2)	3596(2)	-299(1)	86(1)
F(3)	3798(2)	4020(2)	-929(1)	103(1)
C(1)	399(2)	3743(2)	2293(2)	41(1)
C(2)	-269(2)	3498(2)	3719(2)	35(1)
C(3)	629(2)	2100(2)	4422(2)	29(1)
C(4)	2073(2)	2274(2)	3628(2)	30(1)
C(5)	2677(2)	3050(2)	4083(2)	33(1)
C(6)	4304(2)	2583(2)	5391(2)	36(1)
C(7)	3298(2)	3208(3)	6375(2)	49(1)
C(8)	5143(3)	3609(3)	4334(2)	52(1)
C(9)	5207(3)	1205(2)	6040(2)	51(1)
C(10)	426(2)	1692(2)	5896(2)	28(1)
C(11)	1320(2)	243(2)	6431(2)	29(1)
C(12)	2793(2)	-1195(2)	7865(2)	43(1)

C(13)	-1101(2)	1772(2)	6557(2)	31(1)
C(14)	-1542(2)	1537(2)	8025(2)	35(1)
C(15)	-873(2)	2409(2)	8321(2)	43(1)
C(16)	-3083(2)	2100(3)	8309(2)	52(1)
C(17)	-1209(2)	-28(2)	8884(2)	44(1)
C(18)	2954(3)	3245(2)	1328(2)	45(1)
C(19)	2677(3)	4090(3)	-46(2)	55(1)

Table 7.11: Bond lengths [Å] and angles [°] for shelxs2230.

O(1)-C(18)	1.211(3)	C(4)-N(1)-C(1)	112.24(15)
O(2)-C(5)	1.328(2)	N(1)-C(1)-C(2)	103.45(15)
O(2)-C(6)	1.492(2)	C(1)-C(2)-C(3)	102.63(15)
O(3)-C(5)	1.206(2)	C(2)-C(3)-C(10)	116.29(15)
O(4)-C(11)	1.338(2)	C(2)-C(3)-C(4)	102.62(15)
O(4)-C(12)	1.446(2)	C(10)-C(3)-C(4)	115.42(15)
O(5)-C(11)	1.214(2)	N(1)-C(4)-C(5)	110.49(15)
O(6)-C(13)	1.430(2)	N(1)-C(4)-C(3)	102.74(15)
N(1)-C(18)	1.359(3)	C(5)-C(4)-C(3)	112.29(15)
N(1)-C(4)	1.467(2)	O(3)-C(5)-O(2)	126.04(18)
N(1)-C(1)	1.472(3)	O(3)-C(5)-C(4)	124.06(18)
F(1)-C(19)	1.312(3)	O(2)-C(5)-C(4)	109.85(15)
F(2)-C(19)	1.345(3)	O(2)-C(6)-C(9)	101.99(15)
F(3)-C(19)	1.313(3)	O(2)-C(6)-C(8)	109.51(17)
C(1)-C(2)	1.532(3)	C(9)-C(6)-C(8)	110.7(2)
C(2)-C(3)	1.533(3)	O(2)-C(6)-C(7)	109.86(16)
C(3)-C(10)	1.545(2)	C(9)-C(6)-C(7)	111.31(18)
C(3)-C(4)	1.549(3)	C(8)-C(6)-C(7)	112.88(17)
C(4)-C(5)	1.526(3)	C(11)-C(10)-C(3)	108.66(14)
C(6)-C(9)	1.504(3)	C(11)-C(10)-C(13)	113.26(15)
C(6)-C(8)	1.522(3)	C(3)-C(10)-C(13)	110.57(15)
C(6)-C(7)	1.524(3)	O(5)-C(11)-O(4)	122.56(16)
C(10)-C(11)	1.514(3)	O(5)-C(11)-C(10)	124.80(17)
C(10)-C(13)	1.557(3)	O(4)-C(11)-C(10)	112.64(15)
C(13)-C(14)	1.556(2)		

O(6)-C(13)-C(14)	106.94(16)	C(15)-C(14)-C(13)	109.58(16)
O(6)-C(13)-C(10)	110.82(14)	O(1)-C(18)-N(1)	124.4(2)
C(14)-C(13)-C(10)	118.77(16)	C(5)-O(2)-C(6)	121.74(14)
C(17)-C(14)-C(16)	108.80(18)	C(11)-O(4)-C(12)	115.60(15)
C(17)-C(14)-C(15)	110.44(17)	C(18)-N(1)-C(4)	117.52(18)
C(14)-C(17)	1.531(3)	C(18)-N(1)-C(1)	130.24(17)
C(14)-C(16)	1.534(3)	F(1)-C(19)-F(3)	109.0(2)
C(14)-C(15)	1.538(3)	F(1)-C(19)-F(2)	104.6(2)
C(18)-C(19)	1.541(3)	F(3)-C(19)-F(2)	106.5(2)
O(1)-C(18)-C(19)	119.4(2)	F(1)-C(19)-C(18)	112.71(19)
N(1)-C(18)-C(19)	116.2(2)	F(3)-C(19)-C(18)	111.3(2)
C(16)-C(14)-C(15)	108.33(17)	F(2)-C(19)-C(18)	112.4(2)
C(17)-C(14)-C(13)	112.70(15)		
C(16)-C(14)-C(13)	106.84(16)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7.12: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for shelxs2230. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
O(1)	34(1)	88(1)	48(1)	-12(1)	-4(1)	0(1)
O(2)	30(1)	31(1)	40(1)	-16(1)	-15(1)	-2(1)
O(3)	54(1)	28(1)	65(1)	-13(1)	-29(1)	-1(1)
O(4)	35(1)	35(1)	32(1)	-14(1)	-17(1)	0(1)
O(5)	43(1)	33(1)	40(1)	-18(1)	-17(1)	-1(1)
O(6)	34(1)	55(1)	38(1)	-25(1)	-6(1)	-13(1)
N(1)	33(1)	43(1)	26(1)	-9(1)	-11(1)	-4(1)
F(1)	140(2)	54(1)	48(1)	-4(1)	-20(1)	-1(1)
F(2)	114(2)	99(1)	49(1)	-18(1)	-34(1)	-27(1)
F(3)	76(1)	148(2)	38(1)	-19(1)	6(1)	-1(1)
C(1)	41(1)	44(1)	34(1)	-8(1)	-17(1)	-2(1)
C(2)	32(1)	38(1)	35(1)	-12(1)	-13(1)	0(1)

C(3)	29(1)	31(1)	30(1)	-13(1)	-11(1)	-3(1)
C(4)	31(1)	29(1)	27(1)	-9(1)	-11(1)	-1(1)
C(5)	30(1)	32(1)	33(1)	-10(1)	-9(1)	-4(1)
C(6)	29(1)	42(1)	48(1)	-26(1)	-13(1)	-5(1)
C(7)	43(1)	62(1)	59(1)	-39(1)	-9(1)	-8(1)
C(8)	44(2)	59(1)	68(2)	-35(1)	-5(1)	-20(1)
C(9)	41(2)	57(1)	66(2)	-28(1)	-29(1)	0(1)
C(10)	30(1)	29(1)	29(1)	-13(1)	-11(1)	-4(1)
C(11)	26(1)	34(1)	26(1)	-13(1)	-5(1)	-6(1)
C(12)	46(1)	42(1)	39(1)	-13(1)	-23(1)	7(1)
C(13)	30(1)	35(1)	31(1)	-16(1)	-11(1)	-1(1)
C(14)	34(1)	40(1)	30(1)	-17(1)	-9(1)	-1(1)
C(15)	54(2)	44(1)	36(1)	-22(1)	-13(1)	-3(1)
C(16)	39(1)	73(2)	38(1)	-27(1)	-5(1)	1(1)
C(17)	49(2)	45(1)	35(1)	-13(1)	-5(1)	-10(1)
C(18)	47(2)	49(1)	34(1)	-13(1)	-9(1)	-5(1)
C(19)	61(2)	56(2)	36(1)	-13(1)	-5(1)	-5(1)

(+/-)-(Z)-N-Trifluoroacetyl-3-[1,3-dimethoxycarbonyl-4-(4-nitrophenyl)-but-3-en-1-yl]-prolin-*tert*-butylester (57)

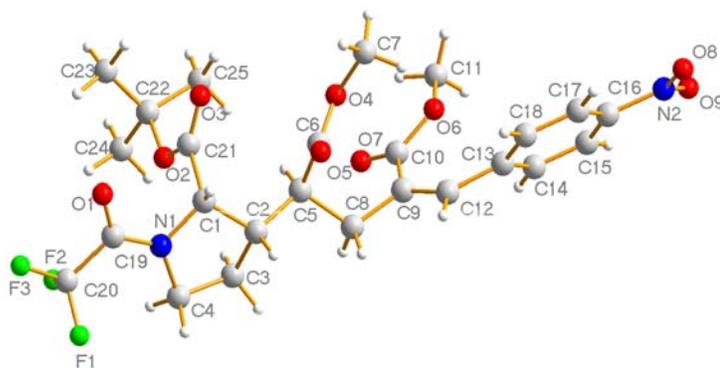


Table 7.13: Crystal data and structure refinement for sh2409.

Identification code	sh2409	
Empirical formula	C ₂₅ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₉	
Formula weight	558.50	
Temperature	103(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)/c	
Unit cell dimensions	a = 12.7767(5) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 21.6096(8) Å	$\beta = 111.936(2)^\circ$.
	c = 10.4574(4) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2678.25(18) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.385 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.118 mm ⁻¹	
F(000)	1168	
Crystal size	? x ? x ? mm ³	
Theta range for data collection	1.72 to 29.66°.	
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 17, -30 ≤ k ≤ 30, -14 ≤ l ≤ 14	
Reflections collected	34863	
Independent reflections	7423 [R(int) = 0.0577]	
Completeness to theta = 29.66°	98.0 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	7423 / 0 / 357	
Goodness-of-fit on F ²	1.049	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0807, wR2 = 0.1835	
R indices (all data)	R1 = 0.1329, wR2 = 0.2080	
Largest diff. peak and hole	0.934 and -0.368 e.Å ⁻³	

Table 7.14: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for sh2409. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
N(1)	4442(2)	3780(1)	10585(3)	27(1)
N(2)	1833(2)	6989(1)	-309(3)	32(1)
O(1)	3861(2)	4076(1)	12309(3)	46(1)
O(2)	2361(2)	3458(1)	8943(2)	28(1)
O(3)	1745(2)	4438(1)	8978(2)	37(1)
O(4)	1772(2)	5152(1)	6215(2)	35(1)
O(5)	3294(2)	5512(1)	7947(3)	40(1)
O(6)	1422(2)	4856(1)	2886(2)	34(1)
O(7)	2052(2)	3963(1)	4004(3)	46(1)
O(8)	1803(2)	7543(1)	-91(3)	47(1)
O(9)	1526(3)	6766(1)	-1468(3)	61(1)
F(1)	6150(2)	3201(1)	12941(2)	55(1)
F(2)	4651(2)	2653(1)	12116(2)	61(1)
F(3)	4941(2)	3198(1)	13941(2)	57(1)
C(1)	3727(2)	4248(1)	9652(3)	24(1)
C(2)	4170(2)	4270(1)	8472(3)	24(1)
C(3)	4631(2)	3614(1)	8458(3)	25(1)
C(4)	5135(3)	3431(1)	9971(3)	30(1)
C(5)	3314(2)	4479(1)	7081(3)	23(1)
C(6)	2810(3)	5101(1)	7168(3)	29(1)
C(7)	1269(4)	5765(2)	6003(4)	56(1)
C(8)	3903(3)	4539(1)	6027(3)	27(1)
C(9)	3205(2)	4851(1)	4693(3)	25(1)
C(10)	2181(3)	4504(1)	3830(3)	29(1)
C(11)	460(3)	4548(2)	1892(4)	48(1)
C(12)	3522(2)	5407(1)	4388(3)	26(1)
C(13)	3035(2)	5792(1)	3136(3)	24(1)
C(14)	2787(2)	5561(1)	1806(3)	25(1)
C(15)	2389(2)	5946(1)	667(3)	25(1)
C(16)	2243(2)	6568(1)	883(3)	24(1)
C(17)	2480(2)	6813(1)	2172(3)	28(1)

C(18)	2878(3)	6423(1)	3305(3)	27(1)
C(19)	4401(3)	3739(2)	11838(3)	33(1)
C(20)	5056(3)	3189(2)	12714(4)	43(1)
C(21)	2486(2)	4065(1)	9172(3)	25(1)
C(22)	1236(3)	3153(2)	8378(4)	38(1)
C(23)	633(3)	3252(2)	9359(5)	60(1)
C(24)	1553(4)	2481(2)	8347(5)	61(1)
C(25)	584(4)	3413(2)	6957(4)	63(1)

Table 7.15: Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for sh2409.

N(1)-C(19)	1.333(4)	C(5)-C(8)	1.554(4)
N(1)-C(1)	1.464(4)	C(8)-C(9)	1.506(4)
N(1)-C(4)	1.480(4)	C(9)-C(12)	1.342(4)
N(2)-O(8)	1.222(3)	C(9)-C(10)	1.486(4)
N(2)-O(9)	1.225(4)	C(12)-C(13)	1.479(4)
N(2)-C(16)	1.473(4)	C(13)-C(14)	1.398(4)
O(1)-C(19)	1.227(4)	C(13)-C(18)	1.399(4)
O(2)-C(21)	1.332(3)	C(14)-C(15)	1.385(4)
O(2)-C(22)	1.489(4)	C(15)-C(16)	1.386(4)
O(3)-C(21)	1.202(4)	C(16)-C(17)	1.373(4)
O(4)-C(6)	1.333(4)	C(17)-C(18)	1.387(4)
O(4)-C(7)	1.453(4)	C(19)-C(20)	1.543(5)
O(5)-C(6)	1.209(4)	C(22)-C(24)	1.510(5)
O(6)-C(10)	1.334(4)	C(22)-C(23)	1.511(6)
O(6)-C(11)	1.442(4)	C(22)-C(25)	1.514(5)
O(7)-C(10)	1.204(4)	C(19)-N(1)-C(1)	117.2(3)
F(1)-C(20)	1.327(4)	C(19)-N(1)-C(4)	130.0(3)
F(2)-C(20)	1.327(4)	C(1)-N(1)-C(4)	112.9(2)
F(3)-C(20)	1.345(4)	O(8)-N(2)-O(9)	123.3(3)
C(1)-C(21)	1.527(4)	O(8)-N(2)-C(16)	118.2(3)
O(9)-N(2)-C(16)	118.4(3)		
C(21)-O(2)-C(22)	122.8(2)		
C(6)-O(4)-C(7)	116.7(3)		
C(10)-O(6)-C(11)	117.3(3)		
N(1)-C(1)-C(21)	110.6(2)		

C(1)-C(2)	1.539(4)	C(14)-C(13)-C(12)	122.9(3)
C(2)-C(5)	1.525(4)	C(18)-C(13)-C(12)	118.0(3)
C(2)-C(3)	1.538(4)	C(15)-C(14)-C(13)	121.0(3)
C(3)-C(4)	1.521(4)	N(1)-C(19)-C(20)	115.0(3)
C(5)-C(6)	1.508(4)	F(1)-C(20)-F(2)	107.5(3)
N(1)-C(1)-C(21)	110.6(2)	F(1)-C(20)-F(3)	108.2(3)
N(1)-C(1)-C(2)	103.3(2)	F(2)-C(20)-F(3)	107.3(3)
C(21)-C(1)-C(2)	113.1(2)	F(1)-C(20)-C(19)	113.2(3)
C(5)-C(2)-C(3)	113.8(2)	F(2)-C(20)-C(19)	111.3(3)
C(5)-C(2)-C(1)	115.2(2)	F(3)-C(20)-C(19)	109.1(3)
C(3)-C(2)-C(1)	103.7(2)	O(3)-C(21)-O(2)	126.6(3)
C(4)-C(3)-C(2)	104.1(2)	O(3)-C(21)-C(1)	122.5(3)
N(1)-C(4)-C(3)	103.3(2)	O(2)-C(21)-C(1)	110.7(2)
C(6)-C(5)-C(2)	112.1(2)	O(2)-C(22)-C(24)	102.0(3)
C(6)-C(5)-C(8)	107.5(2)	O(2)-C(22)-C(23)	109.2(3)
C(2)-C(5)-C(8)	109.6(2)	C(24)-C(22)-C(23)	111.1(3)
O(5)-C(6)-O(4)	124.0(3)	O(2)-C(22)-C(25)	108.7(3)
O(5)-C(6)-C(5)	125.0(3)	C(24)-C(22)-C(25)	112.9(4)
O(4)-C(6)-C(5)	110.9(3)	C(23)-C(22)-C(25)	112.4(4)
C(9)-C(8)-C(5)	114.7(2)	C(14)-C(15)-C(16)	118.1(3)
C(12)-C(9)-C(10)	125.6(3)	C(17)-C(16)-C(15)	122.7(3)
C(12)-C(9)-C(8)	119.7(3)	C(17)-C(16)-N(2)	118.1(3)
C(10)-C(9)-C(8)	114.7(2)	C(15)-C(16)-N(2)	119.2(3)
O(7)-C(10)-O(6)	124.3(3)	C(16)-C(17)-C(18)	118.7(3)
O(7)-C(10)-C(9)	122.6(3)	C(17)-C(18)-C(13)	120.6(3)
O(6)-C(10)-C(9)	113.1(2)	O(1)-C(19)-N(1)	126.2(3)
C(9)-C(12)-C(13)	130.5(3)	O(1)-C(19)-C(20)	118.7(3)
C(14)-C(13)-C(18)	119.0(3)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

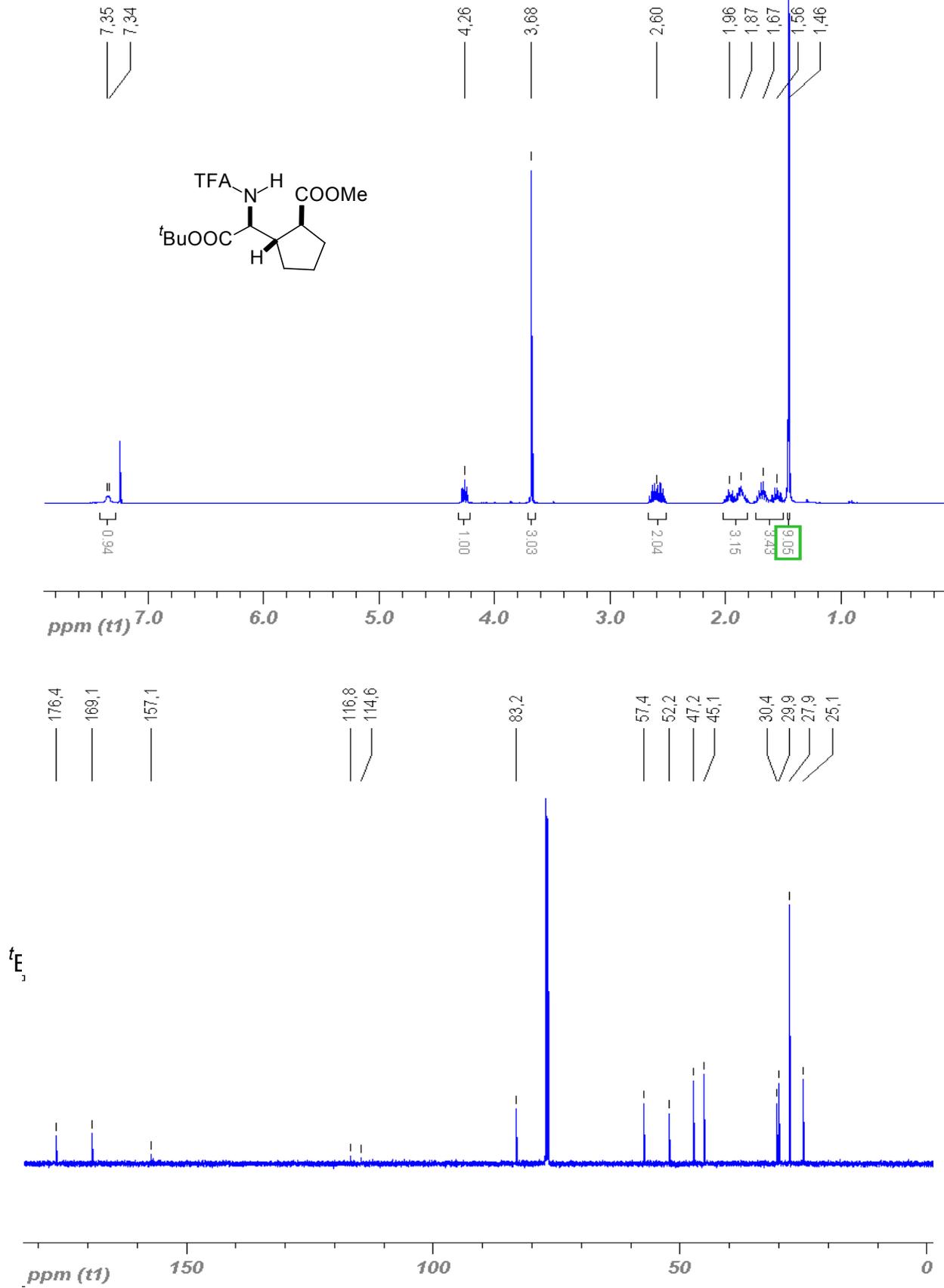
Table 7.16: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for sh2409. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
N(1)	26(1)	30(1)	23(1)	2(1)	7(1)	-1(1)
N(2)	30(1)	30(1)	36(2)	10(1)	11(1)	4(1)
O(1)	63(2)	39(1)	45(2)	14(1)	33(1)	20(1)
O(2)	24(1)	28(1)	30(1)	-1(1)	9(1)	-5(1)
O(3)	32(1)	35(1)	44(1)	1(1)	14(1)	7(1)
O(4)	39(1)	39(1)	30(1)	8(1)	14(1)	17(1)
O(5)	52(1)	20(1)	45(1)	-2(1)	17(1)	1(1)
O(6)	29(1)	30(1)	38(1)	4(1)	8(1)	-4(1)
O(7)	56(2)	25(1)	48(2)	2(1)	9(1)	-8(1)
O(8)	57(2)	26(1)	46(2)	13(1)	6(1)	-3(1)
O(9)	103(2)	45(2)	28(1)	9(1)	17(2)	23(2)
F(1)	52(1)	54(1)	52(1)	23(1)	13(1)	20(1)
F(2)	95(2)	27(1)	52(1)	12(1)	17(1)	-5(1)
F(3)	84(2)	54(1)	32(1)	18(1)	20(1)	3(1)
C(1)	26(1)	22(1)	22(1)	-1(1)	7(1)	-2(1)
C(2)	24(1)	21(1)	28(2)	-1(1)	11(1)	-2(1)
C(3)	29(1)	21(1)	27(2)	2(1)	13(1)	4(1)
C(4)	30(2)	26(2)	32(2)	6(1)	8(1)	3(1)
C(5)	25(1)	19(1)	24(1)	1(1)	10(1)	0(1)
C(6)	36(2)	24(2)	30(2)	5(1)	18(1)	5(1)
C(7)	68(3)	53(2)	49(2)	16(2)	23(2)	39(2)
C(8)	31(1)	23(1)	31(2)	6(1)	16(1)	4(1)
C(9)	28(1)	24(1)	25(2)	2(1)	11(1)	2(1)
C(10)	33(2)	26(2)	30(2)	1(1)	15(1)	0(1)
C(11)	35(2)	55(2)	45(2)	-3(2)	4(2)	-12(2)
C(12)	28(1)	25(1)	26(2)	0(1)	12(1)	0(1)
C(13)	25(1)	20(1)	30(2)	3(1)	13(1)	0(1)
C(14)	29(1)	21(1)	29(2)	2(1)	14(1)	2(1)
C(15)	25(1)	27(2)	26(2)	1(1)	12(1)	1(1)
C(16)	23(1)	23(1)	28(2)	7(1)	11(1)	2(1)
C(17)	32(2)	20(1)	34(2)	1(1)	13(1)	1(1)

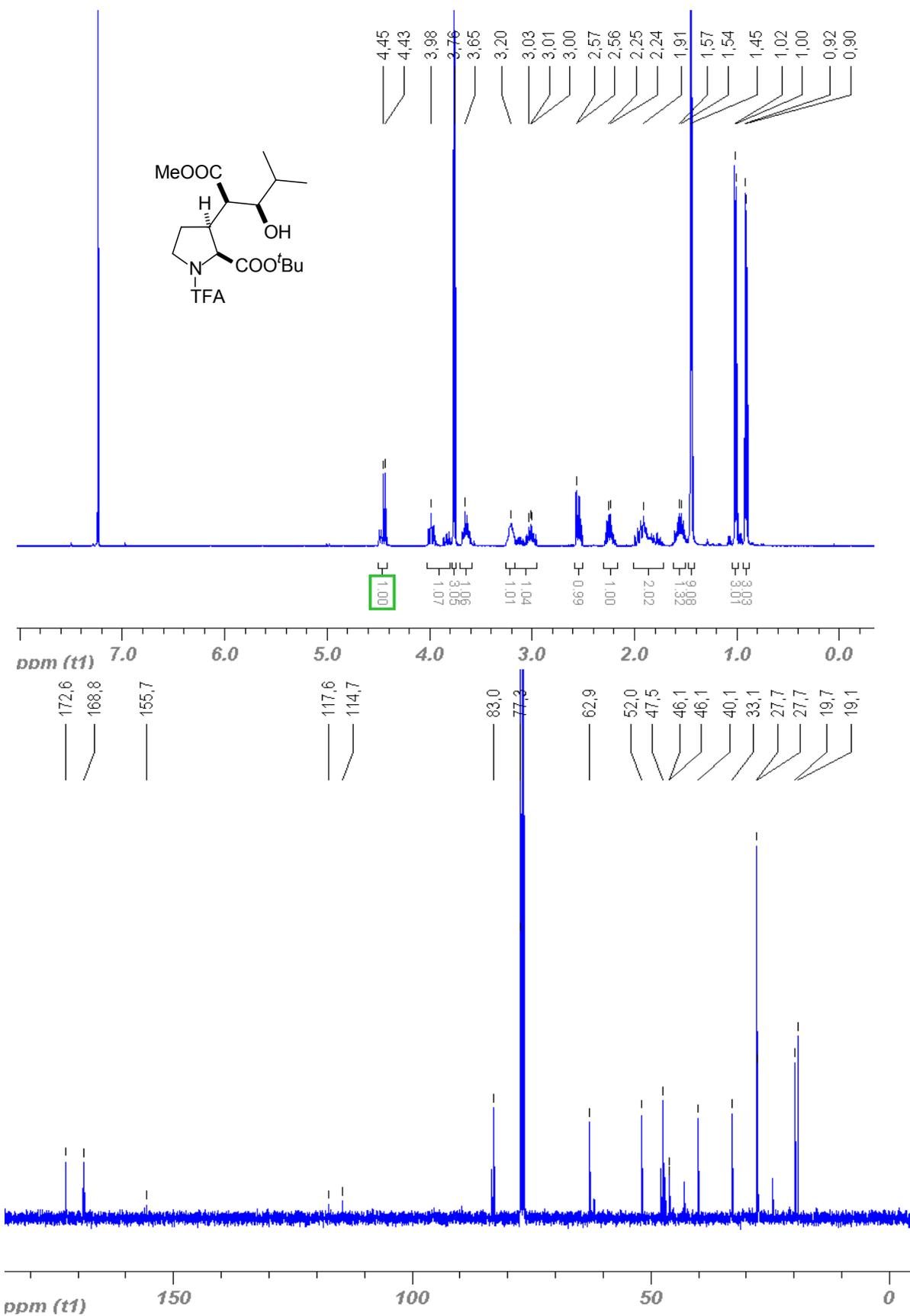
C(18)	37(2)	20(1)	27(2)	-1(1)	14(1)	-1(1)
C(19)	37(2)	29(2)	31(2)	4(1)	9(1)	-2(1)
C(20)	54(2)	33(2)	37(2)	5(1)	13(2)	-8(2)
C(21)	29(1)	28(2)	18(1)	-1(1)	10(1)	-1(1)
C(22)	25(2)	36(2)	46(2)	3(2)	6(1)	-9(1)
C(23)	41(2)	70(3)	78(3)	6(2)	33(2)	-15(2)
C(24)	49(2)	34(2)	94(3)	-12(2)	19(2)	-14(2)
C(25)	54(2)	67(3)	45(2)	5(2)	-8(2)	-26(2)

7.2 NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

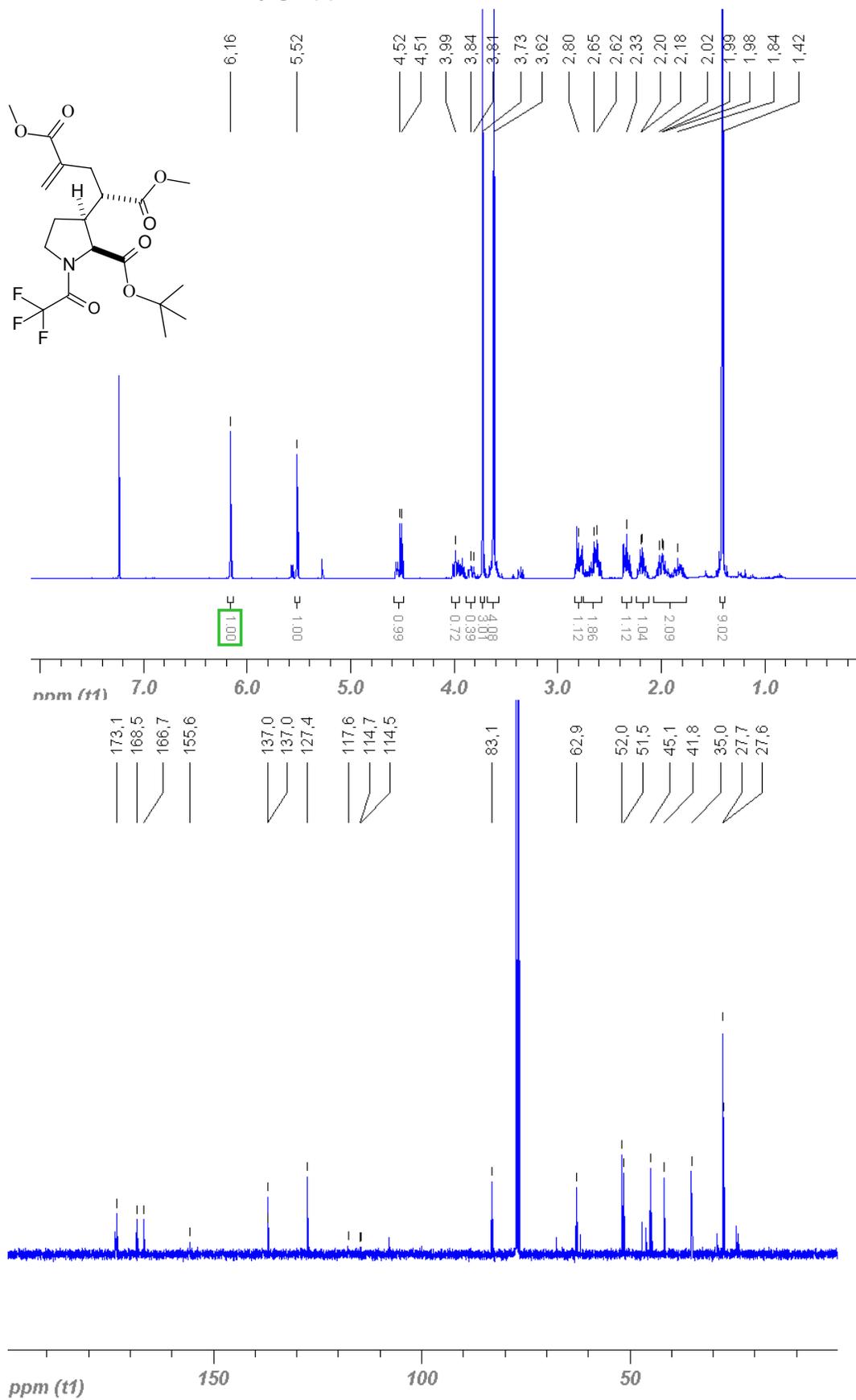
Verbindung	Seite
(+/-)-2-Trifluoracetylamino-2-(2'-methyloxycarbonylcyclopentyl)-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (7)	208
(+/-)-3-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-3-methyl-butyl)-1-(trifluoracetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (45)	209
(+/-)- <i>N</i> -Trifluoracetyl-3-(1,3-dimethoxycarbonyl-but-3-en-1-yl)-prolin- <i>tert</i> -butylester (59)	210
(+/-)- <i>N</i> -Trifluoracetyl-2-amino-2-[(2'-phenyl-3'-methoxycarbonyl)-tetrahydro-4-furanyl]-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (61)	211
(+/-)-4-Allyl-3-propyl-pyroglutaminsäure- <i>tert</i> -butylester (76)	212

(+/-)-Trifluoracetylamino-2-(2'-methyloxycarbonylcyclopentyl)-essigsäure-*tert*-butylester (7)

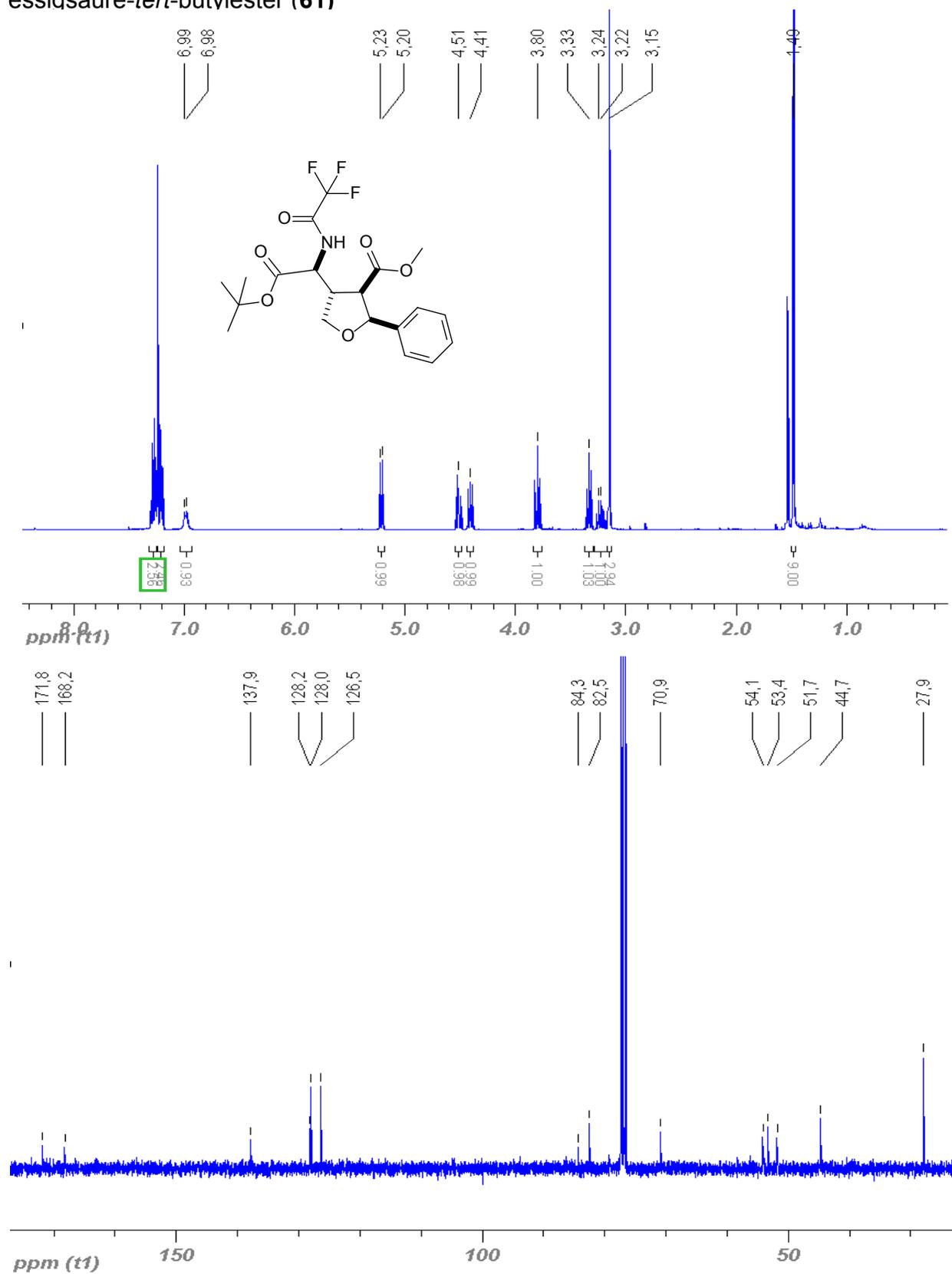
(+/-)-3-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-3-methyl-butyl)-1-(trifluoracetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (**45**): Rotamere um die Trifluoracetylgruppe

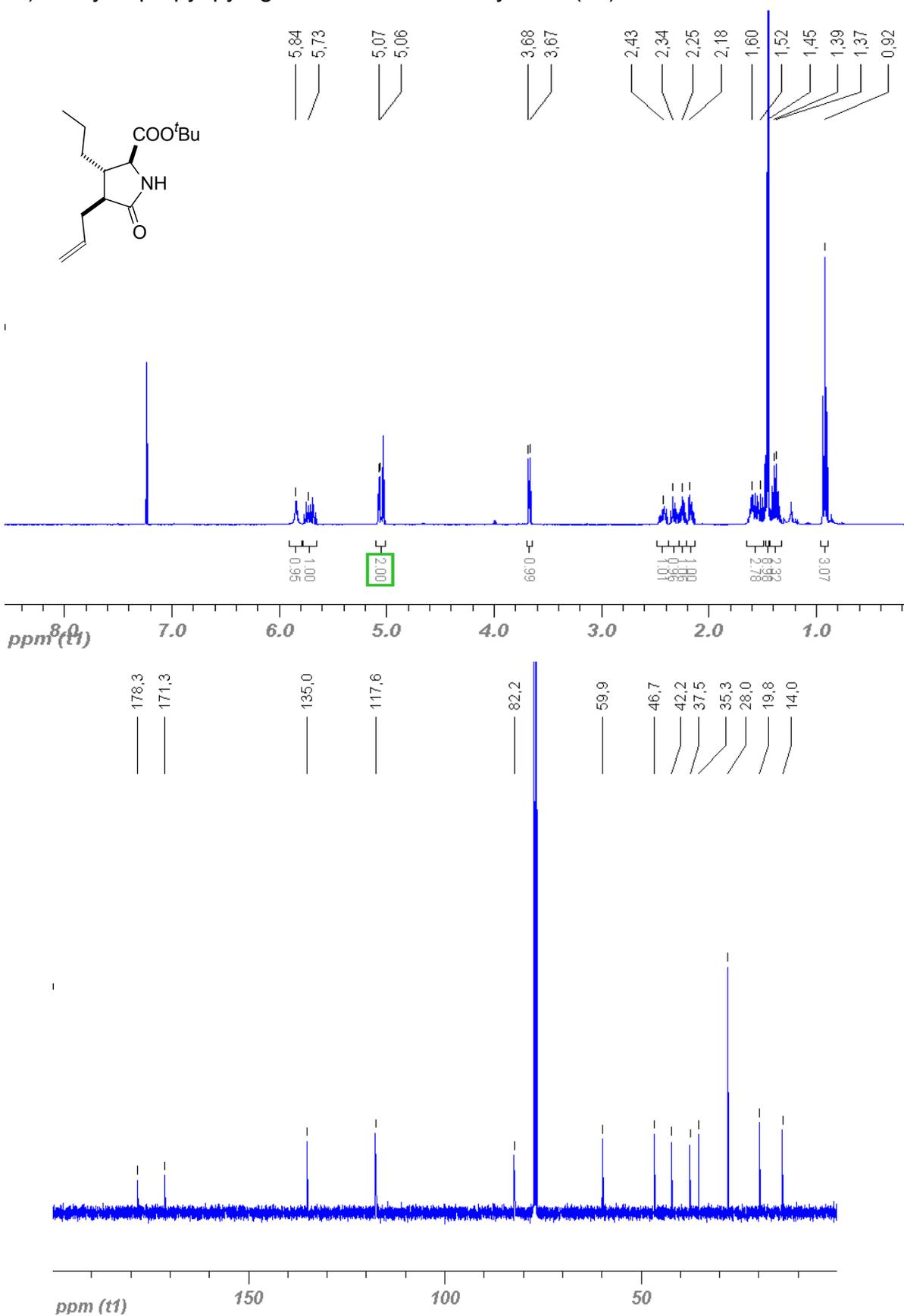


(+/-)-N-Trifluoracetyl-3-(1,3-dimethoxycarbonyl-but-3-en-1-yl)-prolin-*tert*-butylester (**59**) :
Rotamere um die Trifluoracetylgruppe



(+/-)-*N*-trifluoracetyl-2-amino-2-[(2'-phenyl-3'-methoxycarbonyl)-tetrahydro-4-furanyl]-essigsäure-*tert*-butylester (**61**)



(+/-)-4-Allyl-3-propyl-pyroglytaminsäure-*tert*-butylester (76)

7.3 Formelanhang