

Chelatisierte Peptid-Esterenolate in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution

Dissertation

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

vorgelegt von
Dipl. Chem. Jan Deska

Saarbrücken
2007

Die vorliegende Arbeit wurde von November 2004 bis April 2007 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. U. Kazmaier an der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III der Universität des Saarlandes angefertigt.

Tag des Kolloquiums: 20.07.2007

Dekan: Prof. Dr. Uli Müller

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

*Wege entstehen dadurch,
dass wir sie gehen.*

Franz Kafka

für Hannah und Finn

Abstract

The subsequent manipulation of physiologically active peptides represents a promising synthetic tool both for the development and the optimization of peptide-based pharmaceuticals as well as for the elucidation of structure-activity-relationships. Therefore selective and flexible concepts for the modification of peptides are desired.

This thesis deals with the evaluation of chelated peptide enolates as nucleophiles in the palladium-catalyzed allylic substitution, forming the fundament for a new methodology for the peptide backbone modification by introducing functionalized γ,δ -unsaturated side chains. During these investigations this approach could prove its extraordinary flexibility, as a broad range of peptides as well as different substitution patterns at the allylic fragment were tolerated. A variety of di- and tripeptides could be allylated in generally high yields and stereoselectivities. This procedure allowed the generation of unnatural, alkyl-, aryl- or heterosubstituted amino acid residues within a peptide. Furthermore the highly diastereoselective introduction of stannylated side chains opened up access to metalated peptide derivatives, which could be used very efficient as precursors for subsequent side chain modifications *via* palladium-catalyzed cross-coupling reactions.

Zusammenfassung

Die nachträgliche Manipulation physiologisch aktiver Peptide stellt sowohl für die Entwicklung und das Optimieren peptidbasierter Pharmazeutika als auch in der Aufklärung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ein viel versprechendes, synthetisches Werkzeug dar. Daher sind flexible und selektive Konzepte zur Backbone- wie Seitenketten-Modifizierung von Peptiden gefragt.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten die Grundlagen für ein neuartiges Verfahren zur Backbone-Modifizierung kleiner Peptide gelegt werden, wobei die Möglichkeit der Anwendung chelatisierter Peptidenolate als Nukleophile in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution intensiv untersucht wurde. Die entwickelte Methode konnte ihre außerordentliche Flexibilität dadurch unter Beweis stellen, dass sowohl eine große Bandbreite an Peptiden als auch verschiedenste Substitutionsmuster am Allylfragment toleriert wurden. Eine Vielzahl an Di- und Tripeptiden konnten auf diese Weise in durchweg sehr guten Ausbeuten und Stereoselektivitäten allyliert werden. Das Verfahren erlaubte den nachträglichen, stereoselektiven Aufbau unnatürlicher, alkyl-, aryl- und heterosubstituierter Aminosäuren. Weiterhin eröffnete die Einführung stannylierter Seitenketten einen Zugang zu metallierten Peptid-Derivaten, welche anschließend sehr effizient in Seitenketten-Modifikationen durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen eingesetzt werden konnten.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Kenntnisstand	5
2.1	Peptid-Backbone-Modifizierungen.....	5
2.1.1	Allgemeines	5
2.1.2	<i>N</i> -Alkylierung	6
2.1.3	Modifizierungen am α -Kohlenstoff.....	14
2.1.4	Carbonyl-Thionierung.....	39
2.2	Palladium-katalysierte allylische Substitution.....	43
2.2.1	Allgemeine mechanistische Betrachtung.....	44
2.2.2	Stereochemie und Dynamik von η^3 -Allyl-Palladium-Komplexen	45
2.2.3	Regioselektivität in der allylischen Substitution.....	49
2.2.4	Palladium-katalysierte allylische Alkylierung in der Aminosäuresynthese ..	52
3	Ergebnisse und Diskussion.....	59
3.1	Problemstellung.....	59
3.2	Optimierung der Reaktionsparameter	62
3.2.1	Metallsalz-Einfluss	62
3.2.2	Einfluss der Abgangsgruppe	64
3.2.3	Schutzgruppen-Einfluss	65
3.2.4	Temperatur, Basenmenge, etc.....	67
3.3	Variation der Peptidseitenkette.....	69
3.3.1	Peptidsynthese.....	69
3.3.2	Einfluss der Peptidseitenkette in der allylischen Alkylierung	73

3.4	Lineare Allylsubstrate	75
3.4.1	Alkyl- und arylsubstituierte Allylspezies	75
3.4.2	Sauerstoff- und stickstoffhaltige Seitenketten.....	78
3.4.3	Stannylierte Seitenketten.....	82
3.5	1,3-substituierte Allylsubstrate	88
3.5.1	Symmetrische Substrate	89
3.5.2	Unsymmetrische Substrate.....	90
3.5.3	<i>cis</i> -konfigurierte Substrate	93
3.6	Verifizierung dreifach-koordinierter Peptid-Metall-Komplexe.....	94
3.7	α -disubstituierte Peptide.....	96
3.8	Tripeptid-Allylierungen	98
4	Experimenteller Teil.....	101
4.1	Allgemeine Angaben	101
4.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	104
4.3	Synthese der Verbindungen	107
5	Zusammenfassung.....	239
6	Literaturverzeichnis	245
7	Publikationsliste	253

Verzeichnis der Abkürzungen und Konventionen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
BINAP	1,1'-Bis(diphenylphosphino)naphthalin
Bn	Benzyl
BOC	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CI	Chemische Ionisierung
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimethylpyrimidon
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dr	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
ds	Diastereoselektivität
EDC	<i>N</i> -Ethyl- <i>N'</i> -(3-aminopropyl)carbodiimid
ee	Enantiomerenüberschuss
eq	Äquivalente
Et	Ethyl
h	Stunde
HMDS	Hexamethyldisilazan
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
LHMDS	Lithium-Hexamethyldisilazid
min	Minute(n)
M	molar
Me	Methyl

MHz	Megahertz
MOM	Methoxymethyl
n.b.	nicht bestimmt
N	normal
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernspinresonanz)
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
RT	Raumtemperatur
rs	Regioselektivität
Smp.	Schmelzpunkt
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazo-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat
TFA	Trifluoracetyl / Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran-2-yl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
Tos	Toluol-4-sulfonyl
Tr	Triphenylmethyl
t _R	Retentionszeit
Z	Benzyloxycarbonyl

1

Einleitung

Peptidische Strukturen spielen eine herausragende Rolle im menschlichen Organismus. Proteine stellen als Gerüstbausteine von Zellen ein entscheidendes Strukturelement für den Aufbau von Gewebe dar und fungieren als Transportsysteme im Metabolismus. Weiterhin zeigen Peptide Signal- und Regulationsfunktionen in Form von Hormonen oder spielen als Enzyme eine unerlässliche Rolle für den Stoffwechsel. Trotz dieser außerordentlichen Diversität sind die verwendeten Bausteine, bedingt durch den ribosomal bestimmten Bauplan von Eukarionten, weitestgehend auf die zwanzig proteinogenen Aminosäuren beschränkt. Im Gegensatz dazu sind so genannte "niedere Organismen" in ihrer Aminosäure-Synthese weitaus weniger eingeschränkt,^[1] so dass diese auch in der Lage sind *D*-konfigurierte, *N*-methylierte oder α -disubstituierte Analoga der proteinogenen Aminosäuren zu produzieren oder völlig exotische Derivate aufzubauen.^[2] Stoffwechselprodukte solcher niederer Organismen zeigen nicht selten hochinteressante biologische und pharmakologische Eigenschaften,^[3] so dass viele dieser peptidbasierten Sekundärmetabolite als Pharmazeutika Anwendung gefunden haben (Abbildung 1.1).^[4] Bekannte Vertreter sind zum Beispiel das Immunsuppressivum Cyclosporin, isoliert aus dem norwegischen Pilz *Tolypocladium inflatum* Gams,^[5] ohne

das die Erfolge in der modernen Transplantationsmedizin nicht möglich geworden wären, oder das Glycopeptid-Antibiotikum Vancomycin, produziert durch das Aktinobakterium *Amycolatopsis orientalis*,^[6] das als so genanntes "Notfall-Antibiotikum" bei der Behandlung von Infektionen mit mehrfach-resistenten Erregern eine wichtige Rolle spielt.

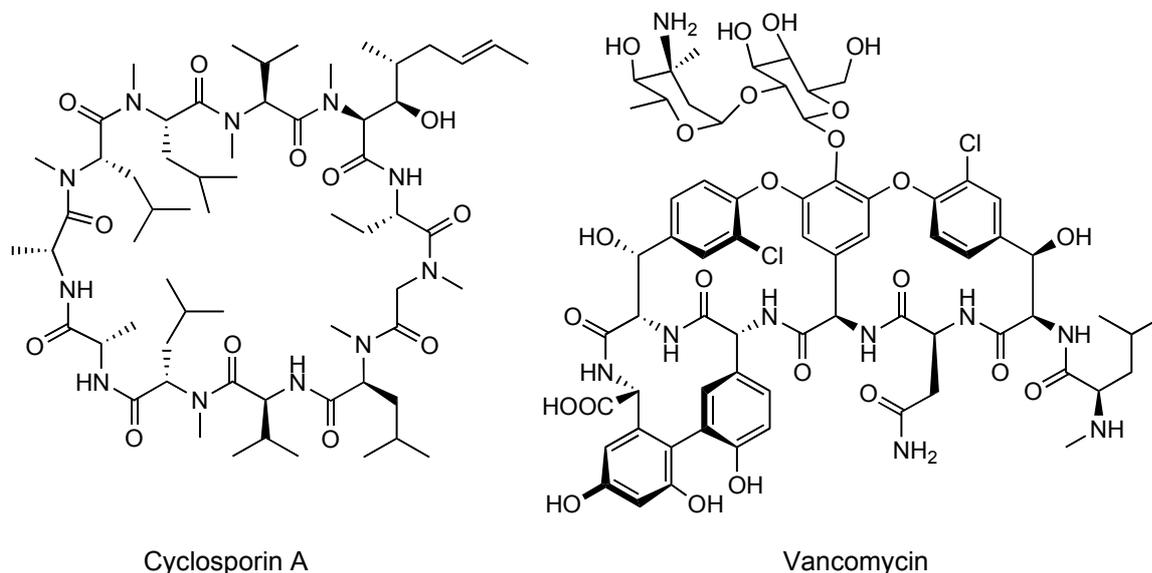


Abbildung 1.1: Peptid-basierte Wirkstoffe

Der klassische Weg eine bestimmte Aminosäure-Einheit synthetisch in ein Peptid einzubauen, beinhaltet zunächst die Synthese des entsprechenden Bausteins, gefolgt von etlichen Peptidknüpfungs/Entschützungs-Schritten; einer Prozedur, die selbst mit modernen, robotergestützten Festphasensynthesen einen relativ hohen Zeitaufwand bedeutet. Insbesondere für das Target-Screening oder das Optimieren von Leitstrukturen mit dem Ziel peptidbasierter Pharmazeutika,^[7] wobei Bibliotheken ähnlicher, aber leicht modifizierter Peptide synthetisiert werden müssen, sind flexiblere und modulare Konzepte gefragt. Weiterhin stellt die gezielte Modifizierung biologisch aktiver Peptide ein viel versprechendes Werkzeug für die Aufklärung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dar.^[8] Daher ist das direkte Einführen oder die Manipulation von Seitenketten an Peptiden oder zumindest Peptidfragmenten eine interessante Alternative zur sequenziellen Synthese, da ausgehend von nur einem Peptid-Precursor eine Vielzahl unterschiedlichster Derivate zugänglich wird. Mittlerweile konnte eine Fülle verschiedener Ansätze zur Peptidmodifizierung entwickelt werden, beginnend mit einfachen Dipeptid-Modellsystemen bis hin zur stereo- und/oder regioselektiven Derivatisierung pharmakologisch aktiver Naturstoffe.

Bereits seit vielen Jahren beschäftigt sich die Arbeitsgruppe von Prof. Kazmaier mit der Entwicklung von Konzepten zur Synthese und Modifikation von Aminosäuren und

Peptiden. Einen Forschungsschwerpunkt setzen dabei so genannte chelatisierte Aminosäure- bzw. Peptid-Esterenolate, die ihr synthetisches Potential als hochreaktive Nukleophile in einer Vielzahl unterschiedlicher Reaktionen demonstrieren konnten. Ein besonderes Augenmerk sei dabei auf die [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Peptid-Allylester gelegt, die die stereoselektive Einführung γ,δ -ungesättigter Seitenketten am C-terminalen α -Kohlenstoff von Peptiden ermöglicht. Im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Peptid-Esterenolat-Claisenumlagerung konnte unter anderem gezeigt werden, dass durch Zusatz von Palladium-Komplexen auch eine intermolekulare Reaktionsführung erreicht werden kann,^[9] es also prinzipiell möglich sein sollte, chelatisierte Peptidenolate als Nukleophile in Palladium-katalysierten allylischen Substitutionen einzusetzen.

Ziel dieser Arbeit sollte nun sein, aufbauend auf den Arbeiten zur Peptidenolat-Claisenumlagerung^[10] auf der einen Seite, und der Palladium-katalysierten allylischen Substitution von Glycin-Esterenolaten^[11] andererseits, ein Verfahren zu entwickeln, dass beide Methoden erfolgreich vereinigt. Die resultierende allylische Alkylierung von Peptidenolaten sollte sowohl in Hinblick auf eine breite Anwendbarkeit verschiedenster Peptidspezies als auch flexiblen Substitutionsmustern am Allylsubstrat optimiert werden. Darauf aufbauend sollten durch Verwendung funktionalisierter Substrate mögliche Erweiterungen des Verfahrens durch nachfolgende Seitenkettenmodifizierungen untersucht werden.

Kennntnisstand

2.1 Peptid-Backbone-Modifizierungen

2.1.1 Allgemeines

Für die nachträgliche Modifizierung von Peptiden können generell zwei unterschiedliche Synthesekonzepte verfolgt werden. Da mehr als 50% der proteinogenen Aminosäuren Heterofunktionalitäten tragen, liegt es nahe diese für chemische Transformationen auszunutzen. So diene zum Beispiel die Hydroxy-Gruppe des Serins als reaktives Zentrum verschiedenster Seitenkettenmodifizierungen, wie Eliminierungs-Additions-^[12] oder Metallierungs-Kreuzkupplungs-Sequenzen.^[13] In den meisten Fällen bleibt bei Seitenkettenmodifizierungen die Konfiguration des α -Zentrums unverändert, so dass es hierbei keiner Anstrengungen asymmetrischer Reaktionsführung bedarf. Allerdings kann dies auch auf der anderen Seite eine Limitierung dieser Methode darstellen.

Ein zweites Konzept behandelt die direkte Manipulation am Peptidrückgrat, wobei drei potentielle Positionen zur Verfügung stehen. So können zum einen Wasserstoff-

Atome entweder am Aminosäure-Stickstoff oder am α -Kohlenstoff substituiert oder aber Carbonyl-Sauerstoffe durch Schwefel ersetzt werden.

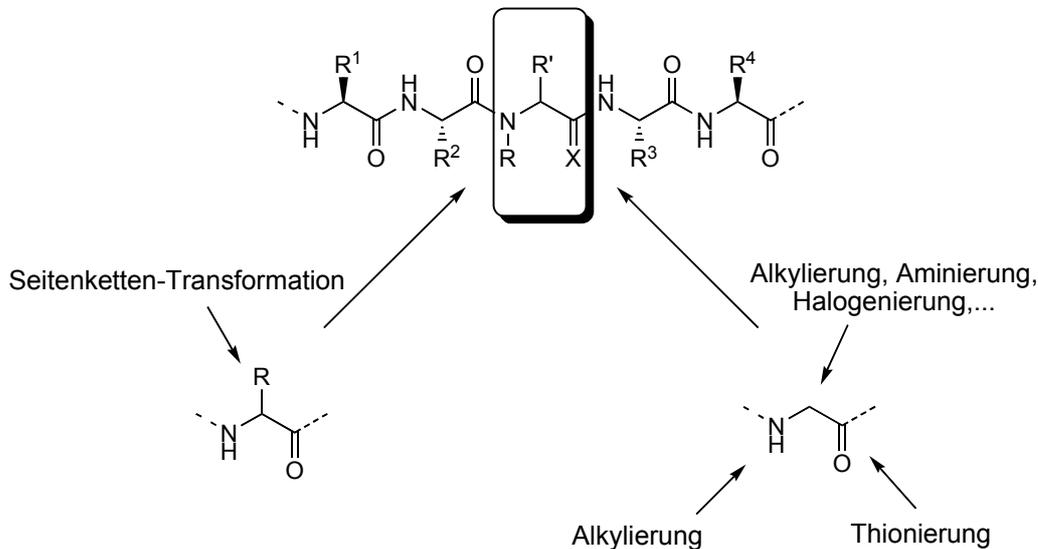


Abbildung 2.1: Seitenketten- und Backbone-Modifizierungen

Da es sich bei einem Peptid um ein polyfunktionales Molekül handelt, bei dem all diese funktionellen Gruppen, relativ identisch, hintereinander aufgereiht sind, sind leistungsfähige Methoden zur regioselektiven Manipulation von Nöten. Weiterhin wird bei Reaktionen am α -Kohlenstoff ein neues Asymmetriezentrum aufgebaut, so dass es auch den stereoselektiven Verlauf zu kontrollieren gilt.

2.1.2 N-Alkylierung

Die direkte Alkylierung von Amid-Stickstoffen in einem Peptid stellt aus mehreren Gesichtspunkten eine interessante Modifizierung dar.^[14] Insbesondere *N*-methylierte Aminosäuren sind in natürlich vorkommenden Peptiden weit verbreitet, die nicht selten interessante biologische Eigenschaften zeigen.^[2,3,5] So führt eine *N*-Alkylierung zu strukturellen Veränderungen im Peptid, da die vorherrschende *trans*-Konfiguration der Peptidbindung geschwächt wird, so dass *cis* und *trans*-Amid im Gleichgewicht auftreten. Weiterhin wird durch das Entfernen von NH-Wasserstoff-Donoren die Anzahl möglicher inter- und intramolekularer Wasserstoffbrücken-Bindungen reduziert. Sowohl die flexiblere Amid-Geometrie als auch der Verlust von Wasserstoffbrücken beeinflussen die Sekundärstruktur eines Peptids, da übergeordnete Strukturen wie β -Turns, β -Faltblätter oder Helices entweder induziert oder zerstört werden können. Ein weiterer, wichtiger Aspekt ist die verminderte Anfälligkeit *N*-alkylierter Peptide gegenüber enzymatischen Abbaureaktionen. Daher kann der Ersatz von proteinogenen Aminosäuren durch *N*-

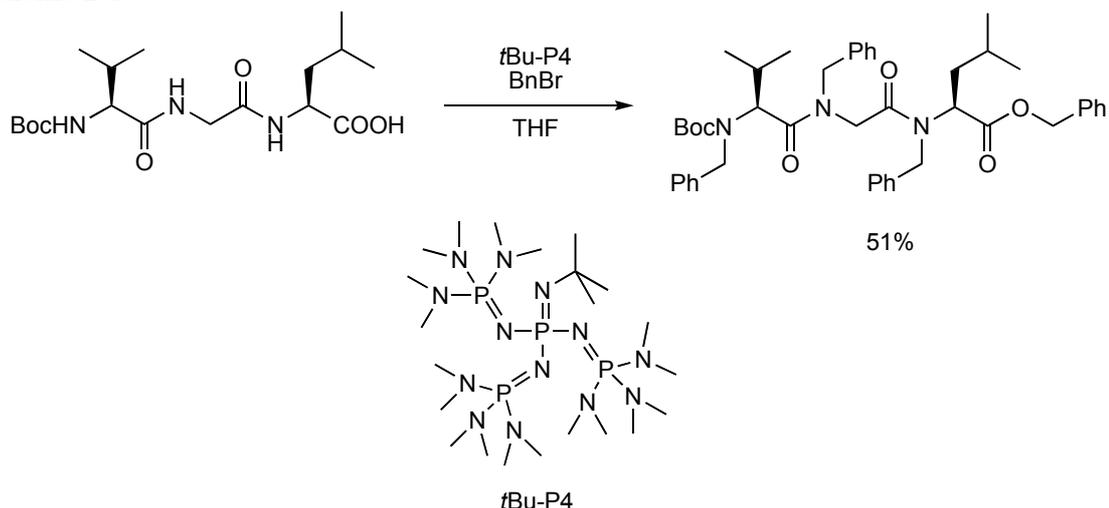
methylierte Analoga häufig zu verbesserten pharmakologischen Eigenschaften bioaktiver Peptide, wie Bioverfügbarkeit, metabolischer Stabilität oder Rezeptorselektivität, führen.^[15]

2.1.2.1 Intermolekulare N-Alkylierung

Die *N*-Alkylierung eines Peptids birgt grundsätzlich zwei Schwierigkeiten. Da alle Amid-Gruppen in einem Peptid, sowohl bezüglich sterischer als auch elektronischer Eigenschaften, relativ ähnlich sind, stellt die selektive Alkylierung nur eines Stickstoffs eine synthetische Herausforderung dar. Auf der anderen Seite neigen *N*-alkylierte Aminosäuren stärker zur Epimerisierung am α -Kohlenstoff,^[16] was besonders unter basischen Reaktionsbedingungen, die für die *N*-Alkylierung von Nöten sind, problematisch sein kann.

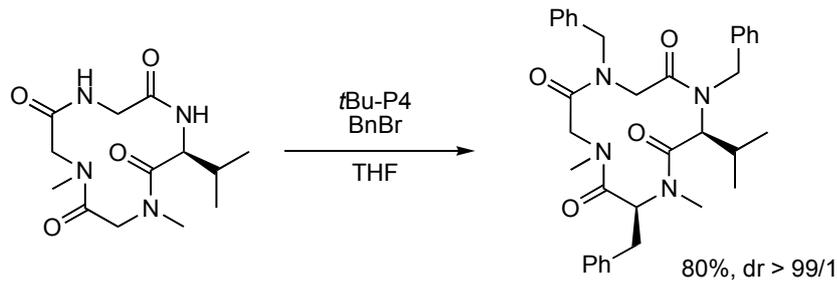
Seebach und Mitarbeiter entwickelten eine Methode zur Perbenzylierung von Peptiden unter Verwendung einer Phosphazen-Superbase (*t*Bu-P4).^[17] Mit einem großen Überschuss an Benzylbromid wurde das lineare Tripeptid BocValGlyLeuOH sowohl an allen Stickstoffen als auch am Carboxylat alkyliert (Schema 2.1), interessanterweise ohne Epimerisierung der α -Zentren, wie durch nachfolgende Debenzylierung verifiziert werden konnte.

Schema 2.1



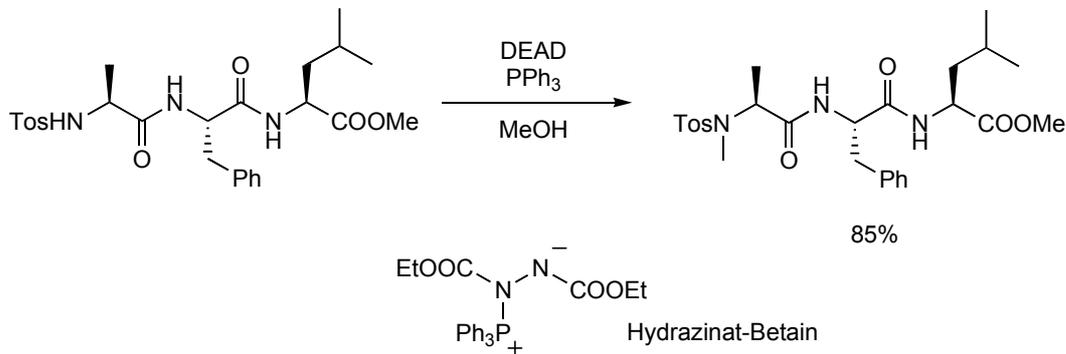
Der Versuch dieses Protokoll auf das Cyclopeptid *cyclo*[ValSarSarGly] zu übertragen, führte unter den stark basischen Bedingungen nicht nur zur Benzylierung aller freien NH-Gruppen, sondern auch einer Sarkosin-Einheit durch Enolat-Alkylierung (siehe Kap. 2.1.3.3), wobei hoch diastereoselektiv *N*-Methyl-(*S*)-Phenylalanin eingeführt werden konnte (Schema 2.2).

Schema 2.2



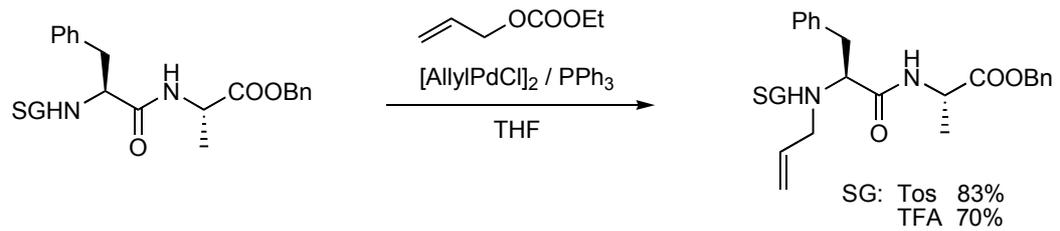
Eine regioselektive *N*-Alkylierung wurde von Papiroannou *et al.* beschrieben.^[18] Die milden Bedingungen der Mitsunobu-Alkylierung^[19] erlauben hierbei die Methylierung eines Tosyl-geschützten Tripeptids am *N*-Terminus (Schema 2.3). In diesem Beispiel acidifiziert die Schutzgruppe das terminale NH, was eine selektive Deprotonierung durch das Phosphonium-Hydrazinat-Betain möglich macht. Ein genereller Nachteil des Mitsunobu-Protokolls stellt jedoch die mitunter schwierige Abtrennung des Reaktionsprodukts von gebildeten Nebenprodukten (Triphenylphosphinoxid und reduziertes Azodicarboxylat) dar.

Schema 2.3

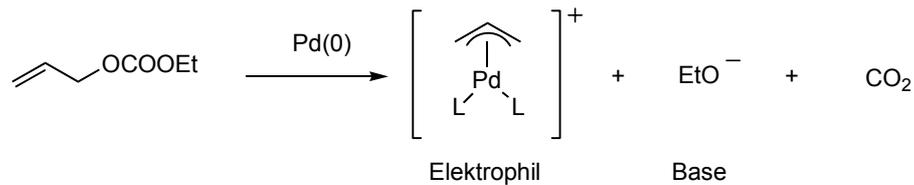


Das Konzept das *N*-terminale Amid zu acidifizieren wurde auch im Arbeitskreis Kazmaier für eine regioselektive *N*-Allylierung^[20] unter Verwendung von Allylethylcarbonat genutzt. Sowohl Tosyl- als auch Trifluoracetyl-geschützte Dipeptide konnten hierbei als Nucleophile in einer Palladium-katalysierten Alkylierung eingesetzt werden (Schema 2.4).^[21] Als Base für die selektive Deprotonierung dient dabei Ethanolat, das während des katalytischen Kreislaufs frei wird. Da sowohl Base als auch der elektrophile Allyl-Palladium-Komplex nur in katalytischen Mengen vorliegen, ist diese Methode außerordentlich mild und bietet weiterhin den Vorteil, dass lediglich CO₂ und Ethanol als Nebenprodukte entstehen.

Schema 2.4

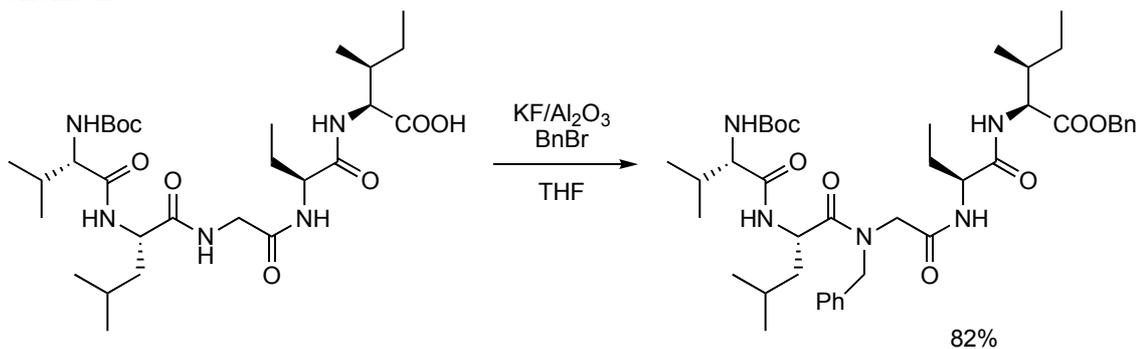


Bildung von Base und Elektrophil während des katalytischen Kreislaufs:



Seebach *et al.* berichteten von einer regioselektiven Alkylierung nicht-terminaler Amid-Gruppen.^[22] Durch die Verwendung von $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ als Base gelang die selektive *N*-Benzylierung einer internen Glycin-Einheit, vermutlich auf Grund des geringeren sterischen Anspruchs. Daneben wurde auch die *C*-terminale Carbonsäurefunktion verestert. In dem gezeigten Beispiel konnte so in guter Ausbeute, hoch regioselektiv eine von fünf möglichen NH-Gruppen in BocValLeuGlyAbulleOH benzyliert werden (Schema 2.5).

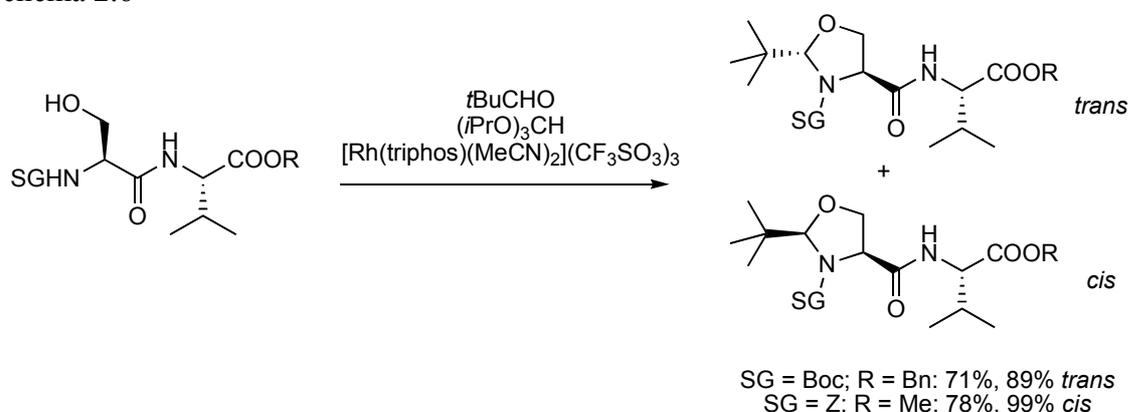
Schema 2.5



2.1.2.2 Intramolekulare *N*-Alkylierung

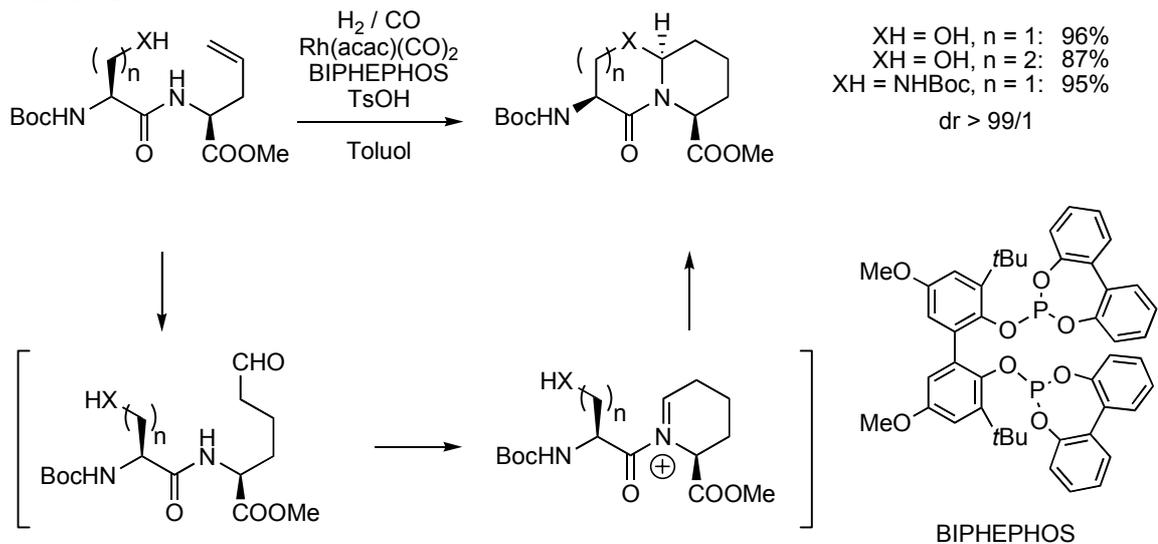
Im Gegensatz zu intermolekularen Prozessen kann das Problem der Regiokontrolle bei intramolekularen *N*-Alkylierungen vernachlässigt werden, da hierbei Seitenkettenmodifikationen an einer bestimmten Position im Peptid zur Cyclisierung zu benachbarten Stickstoffen führen. Seebach und Venanzi *et al.* beschrieben die diastereoselektive Herstellung sogenannter "Pseudo-Prolin"-Peptide durch eine Rh-katalysierte Acetalisierung von Serin- und Threonin-haltigen Peptiden mit Aldehyden.^[23] Abhängig von der *N*-Schutzgruppe konnten entweder *cis*- oder *trans*-konfigurierte 1,3-Oxazolidine in guten Ausbeuten und hohen Selektivitäten erhalten werden (Schema 2.6).

Schema 2.6



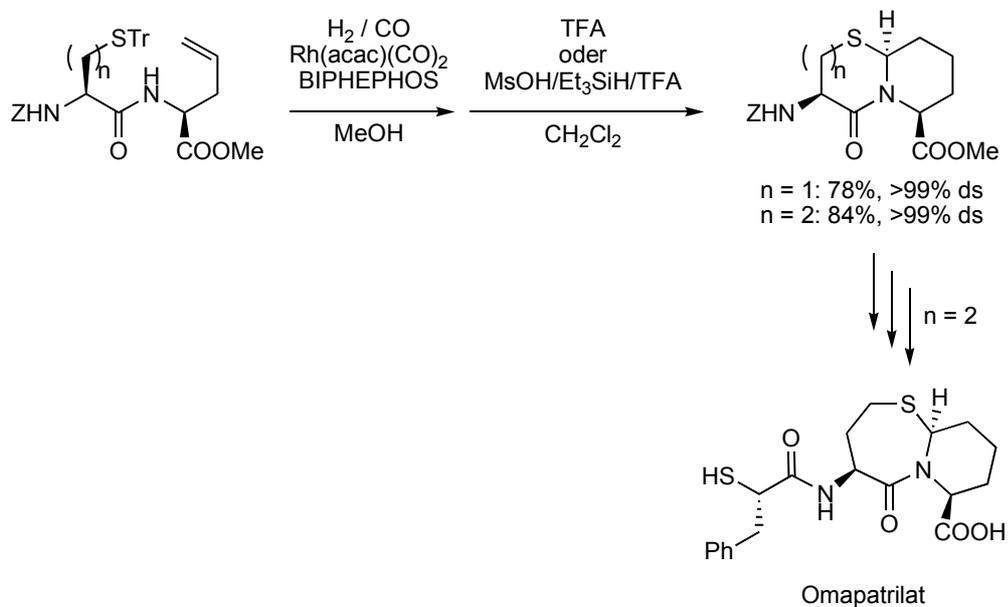
Eine andere Rh-katalysierte Reaktionssequenz wurde von Ojima *et al.* entwickelt,^[24] wobei Dipeptide mit einer heterofunktionalisierten Seitenkette am *N*-Terminus und einer C-terminalen Allyl- oder Vinylglycin-Einheit über eine Hydroformylierungs-Cyclisierungs-Kaskade zu konformativ-fixierten, bicyclischen Derivaten umgesetzt werden konnten. Der erste Schritt beinhaltet eine regioselektive Hydroformylierung,^[25] gefolgt von einer Kondensation des gebildeten Aldehyds mit der benachbarten NH-Gruppe. Das entstandene Iminium-Intermediat wird abschließend von dem Hetero-Nukleophil hoch diastereoselektiv abgefangen. Diese Prozedur ergab hohe Ausbeuten und Selektivitäten für die Cyclisierung von Serin, Homoserin und *N'*-Boc- β -aminoalanin mit Allylglycin (Schema 2.7), im Falle des Vinylglycins musste jedoch eine gewisse Racemisierung des α -Zentrums beobachtet werden, was auf die Bildung eines Allyl-[Rh]-Hydrid-Komplexes zurückzuführen ist.

Schema 2.7



Daneben war es auch möglich Schwefel-Nukleophile einzusetzen (Tritylgeschütztes Cystein oder Homocystein), wenn hier auch eine zweistufige Reaktionsführung von Nöten war, um Disulfid-Bildung und Katalysatorvergiftung zu vermeiden. Der Nutzen dieser Transformation wird unter anderem dadurch deutlich, dass die Cyclisierung des Homocystein-Derivats einen direkten Zugang zur Kernstruktur von *Omapatrilat*,^[26] einem effektiven ACE-Inhibitor bietet (Schema 2.8).

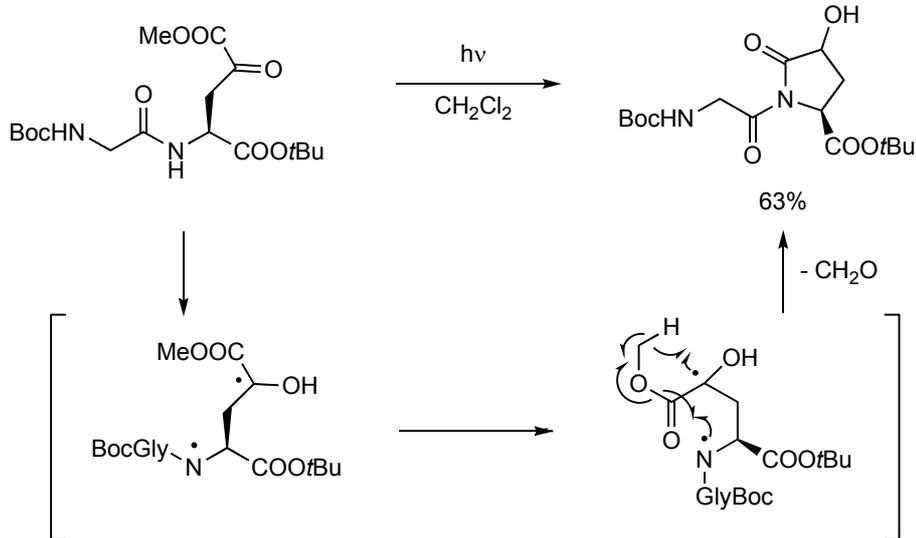
Schema 2.8



Giese und Mitarbeiter berichteten von einer reduktiven Photocyclisierung von Dipeptiden mit einer C-terminalen γ -Keto-Glutaminsäureester-Einheit.^[27] Die Reaktion verläuft über ein Diradikal-Intermediat, das nach Abspaltung von Formaldehyd

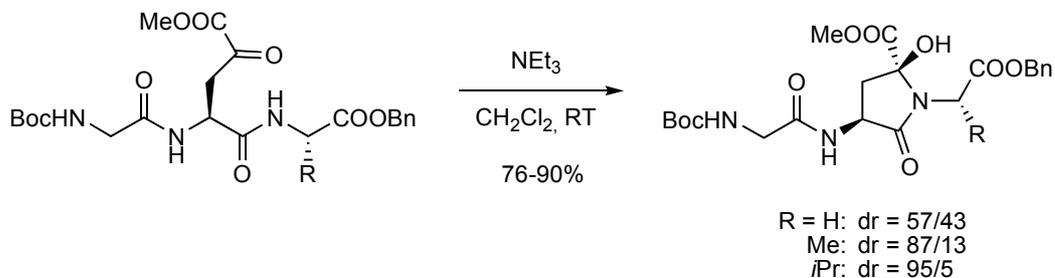
rekombiniert. Auf diese Weise konnten 3-Hydroxypyroglutaminsäure-Derivate als Diastereomergemische (1:1) erhalten werden (Schema 2.9).

Schema 2.9



Überraschenderweise schlug der Versuch, die Methode auf höhere Peptide mit interner γ -Keto-Glutaminsäure-Einheit zu übertragen, fehl. Stattdessen führte eine Behandlung mit Triethylamin zu einem anderen Cyclisierungsprodukt, bei dem der Ringschluss zur C-terminalen NH-Gruppe unter Bildung eines γ -Lactams stattfand.^[28] In Abhängigkeit von der Seitenkette am C-Terminus konnten auf diese Weise konformativ fixierte Glutaminsäure-Derivate in hoher *cis*-Selektivität erhalten werden (Schema 2.10). Saure Bedingungen (SiO_2 oder Essigsäure) führten ebenfalls zu der γ -Lactam-Bildung, interessanterweise jedoch mit invertierter *cis/trans*-Selektivität (80% *trans*), was durch eine kinetische Kontrolle erklärt werden kann, während basische Bedingungen das thermodynamische Produkt liefern.

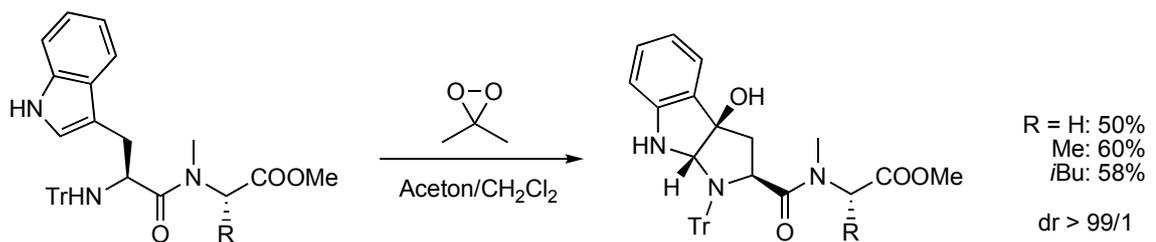
Schema 2.10



Die Einführung einer anderen interessanten, nichtproteinogenen Aminosäure wurde von Perrin und Mitarbeitern beschrieben.^[29] 3a-Hydroxypyrrolo[2,3-*b*]indolin

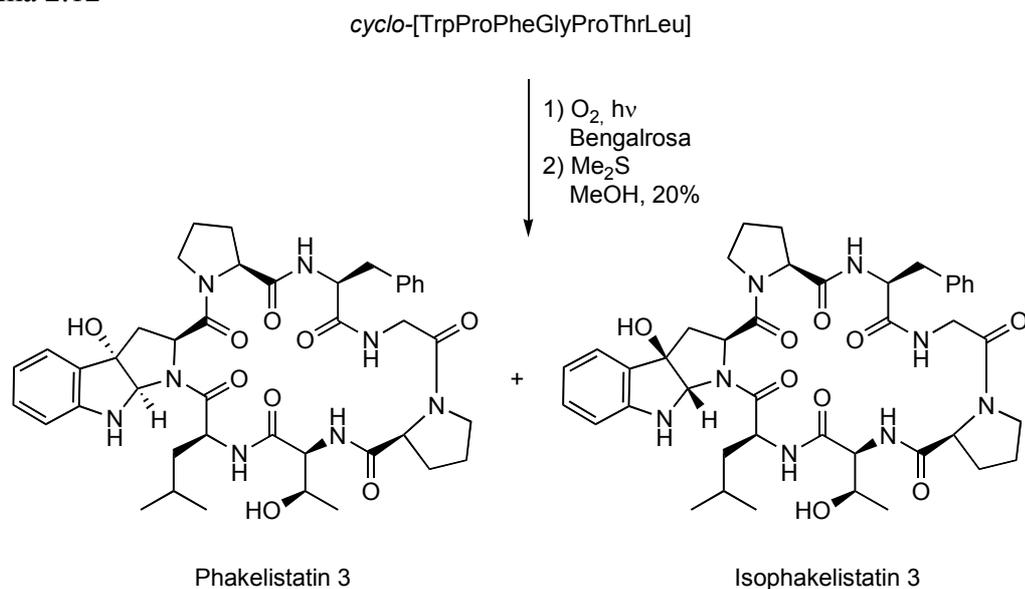
(Hpi) konnte in einer Reihe von Naturstoffen, mit teilweise wichtigen pharmakologischen Eigenschaften gefunden werden.^[30] Die Oxidation einer Tryptophan-Einheit mittels Dimethyldioxiran stellt einen einfachen Zugang zu Hpi-haltigen Dipeptiden in exzellenter Diastereoselektivität dar (Schema 2.11). Dabei zeigte sich, dass die *N*-Methylierung an der benachbarten Aminosäure bezüglich der Stereoselektivität absolut notwendig ist; nicht methylierte Derivate ergaben Gemische zweier Diastereomere in annähernd gleichem Umfang.

Schema 2.11



Ein eindrucksvolles Beispiel der Tryptophan-Oxidation konnte von Van Vranken *et al.* gezeigt werden.^[31] So gelang die Synthese eines 1:1-Gemisches der Naturstoffe Phakelistatin 3 und Isophakelistatin 3 *via* photoinduzierte Oxidation^[32] des cyclischen Heptapeptids *cyclo*[TrpProPheGlyProThrLeu] (Schema 2.12), wenn auch in relativ schlechter Ausbeute. Im Gegensatz zu der zuvor beschriebenen Dioxiran-Oxidation wird hier zunächst ein Hydroperoxid gebildet, welches abschließend mittels Dimethylsulfid reduziert werden muss.

Schema 2.12



2.1.3 Modifizierungen am α -Kohlenstoff

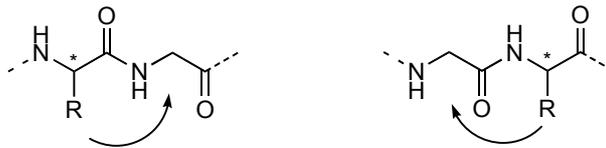
Reaktionen am α -Kohlenstoff spielen vermutlich die wichtigste Rolle unter den Backbone-Modifizierungen, da hierbei, ausgehend von einer einfachen Glycin-Einheit, neue natürliche oder unnatürliche Aminosäure-Bausteine eingeführt werden können. Neben der Regiokontrolle, die im Rahmen der unterschiedlichen reaktiven Intermediate diskutiert werden soll, stellt die Kontrolle des stereochemischen Verlaufs des neugebildeten Chiralitätszentrums die größte Herausforderung dar. Generell stehen hierzu drei verschiedene Strategien zur Verfügung (Abbildung 2.2).

a) Eine Möglichkeit ist, sich benachbarte Aminosäure-Seitenketten als "chirale Auxiliare" zu Nutze zu machen. Eine solche "Peptidkontrolle" kann für die meisten Transformationen erwartet werden. Um jedoch eine signifikante, asymmetrische Induktion zu erhalten, bedarf es einer gewissen, fixierten Anordnung von reaktivem Zentrum und dirigierender Seitenkette. Eine solche Fixierung ist in Cyclopeptiden zwar gegeben, sie stellt jedoch bei linearen Peptiden eine große Schwierigkeit dar.

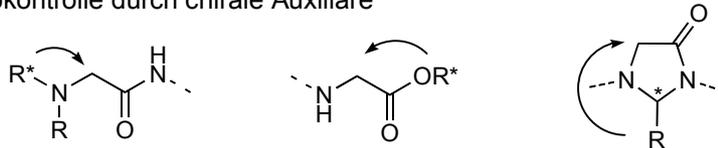
b) Eine weitere Option ist die Verwendung "echter" chiraler Auxiliare, die, entweder *N*- oder *C*-terminal mit dem reaktiven α -Zentrum verknüpft oder durch Einbau von *N,N'*-Acetalen, den stereochemischen Verlauf zu steuern vermögen. Ein Nachteil dieses Ansatzes besteht darin, dass das Auxiliar zunächst in das Peptid integriert und nach erfolgter Modifizierung wiederum entfernt werden muss.

c) Daher erscheint der Einsatz externer chiraler Quellen, entweder optisch aktiver Substrate oder chiraler Katalysatoren, als eine viel versprechende Alternative, da diese, ohne vorhergehende Anknüpfung an das Peptid, der Reaktionsmischung zugesetzt werden können. Ein weiterer Vorteil ist dadurch gegeben, dass prinzipiell beide Stereoisomere des modifizierten Peptids zugänglich sind, abhängig von der Konfiguration der eingesetzten, chiralen Quelle.

a) Stereochemische Induktion durch benachbarte Aminosäuren



b) Stereokontrolle durch chirale Auxiliare



c) Externe, chirale Quellen

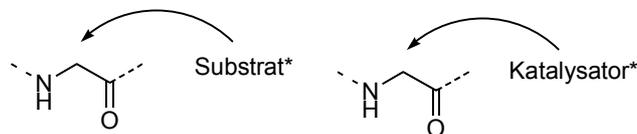


Abbildung 2.2: Möglichkeiten stereochemischer Kontrolle

Prinzipiell kann, abhängig vom Charakter des reaktiven Peptidintermediates, zwischen elektrophilen Dehydroglycin-Peptiden, neutralen Glycylradikal-Peptiden und nukleophilen Peptidenolaten unterschieden werden (Abbildung 2.3).

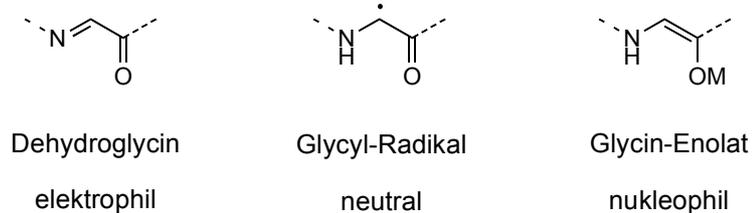


Abbildung 2.3: Reaktive Peptid-Intermediate

2.1.3.1 Peptid-Elektrophile

Zur Bildung elektrophiler Peptid-Equivalente bedarf es der Einführung von α -halogenierten Aminosäure-Derivaten in das Peptid. Da diese Haloglycine aber auf Grund ihrer hohen Reaktivität nicht isolierbar sind, müssen sie *in situ* generiert werden. Easton *et al.* berichteten von einer radikalischen α -Bromierung Glycin-haltiger Peptide mit *N*-Bromsuccinimid, wobei die Halogenierung selektiv an der Glycin-Einheit stattfand.^[33] Diese Beobachtung impliziert, dass entgegen der Erwartung, das sekundäre

Radikal (Glycyl-Radikal) etwas stabiler sein sollte, als das tertiäre Radikal, gebildet aus beispielsweise Valin. Eine Erklärung für diese unerwartete Regioselektivität liefert die captodative Radikalstabilisierung, bei der das halbbesetzte p-Orbital mit den π -Orbitalen der benachbarten Amid- und Carbonyl-Gruppen überlappt. Da eine maximale Überlappung bei einer planaren Anordnung gegeben ist, kommt es im Valyl-Radikal zu einer Destabilisierung durch sterische Wechselwirkungen zwischen Seitenkette und Amid-Carbonyl (Abbildung 2.4), die der thermodynamischen Präferenz des tertiären Valyl-Radikals entgegensteht.^[34]

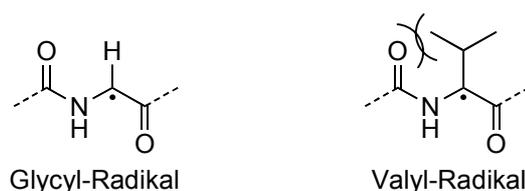
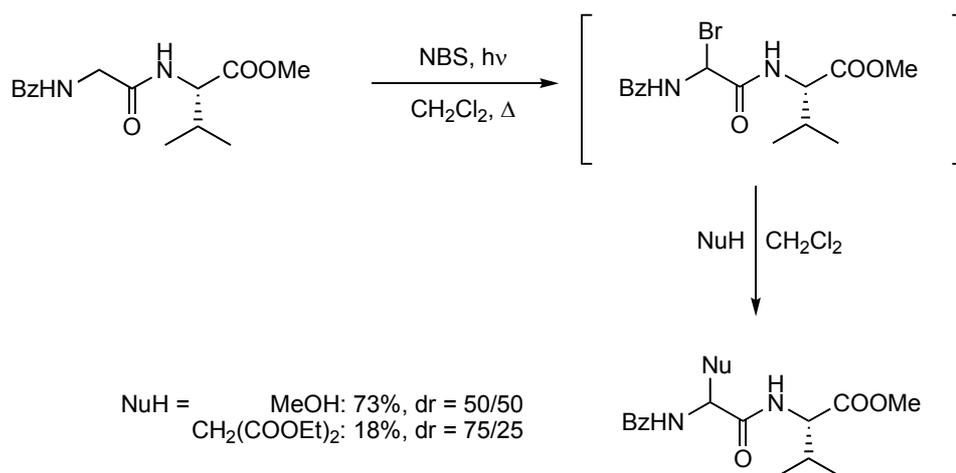


Abbildung 2.4: Destabilisierung tertiärer Peptidradikale

Das durch NBS-Bromierung erhaltene, reaktive Peptid-Intermediat konnte mit einer Reihe von Nucleophilen umgesetzt werden, allerdings mit meist moderaten Ausbeuten und Selektivitäten. So lieferte die Umsetzung mit Methanol das Methoxyglycin-Derivat in 73% Ausbeute, jedoch ohne Stereoselektivität, während die Addition eines Natrium-Malonats immerhin mit einer Diastereoselektivität von 75% verlief (Schema 2.13).

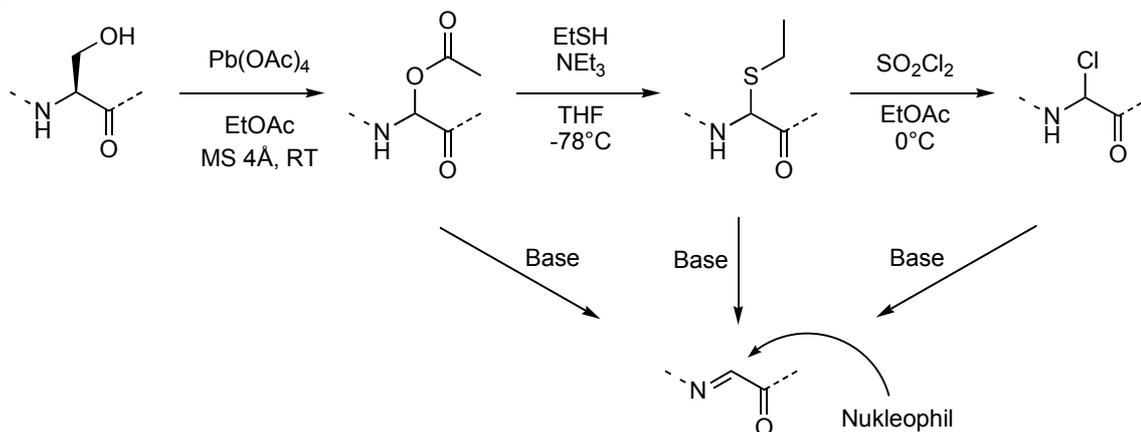
Schema 2.13



Ein einfacher Zugang zu stabileren, elektrophilen Peptid-Equivalenten wurde von Steglich und Mitarbeitern entwickelt. Der oxidative Abbau von Serin bzw. Threonin mit Pb(OAc)₄ liefert α -Acetoxymethyl-Derivate, welche in α -Thioglycine oder α -Chlorglycine

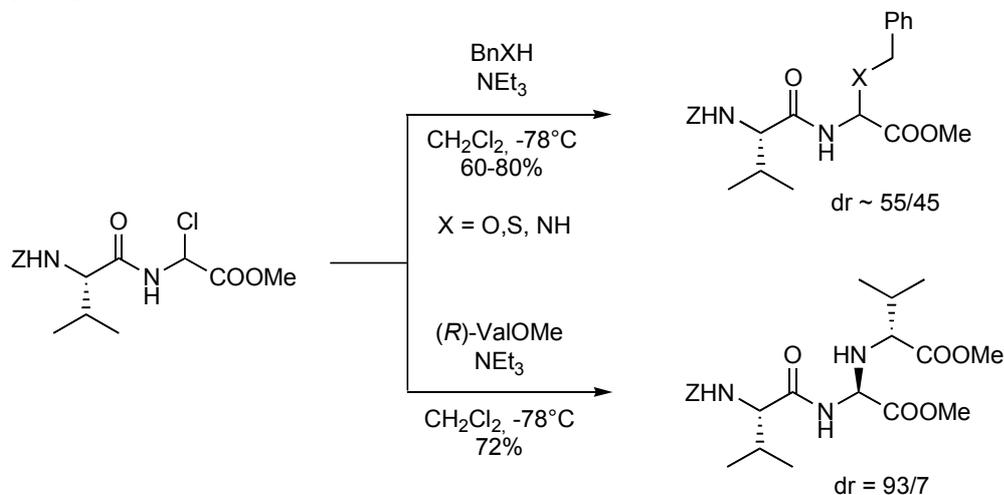
umgewandelt werden können.^[35,36] Diese reaktiven Spezies konnten mit verschiedensten Nucleophilen zur Reaktion gebracht werden, wobei ein Eliminierungs-Additions-Mechanismus mit einer hochreaktiven Dehydroglycin-Zwischenstufe durchlaufen wird (Schema 2.14).

Schema 2.14



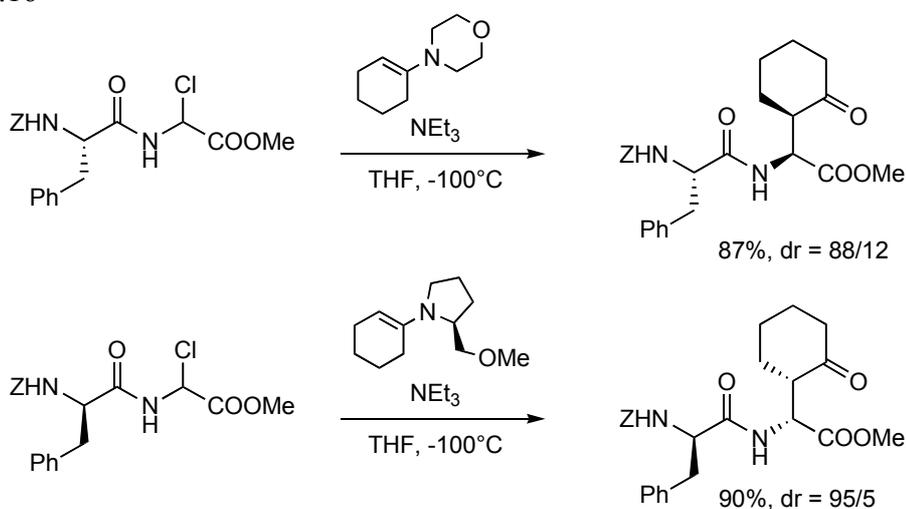
Die Addition achiraler Heteronucleophile wie Benzylalkohol, Benzylmercaptan oder Benzylamin verlief in guten Ausbeuten, jedoch mit einer sehr geringen asymmetrischen Induktion.^[36] Im Gegensatz dazu wurden mit optisch aktiven Nucleophilen, wie beispielsweise Valin-methylester, die Eliminierungs-Additions-Produkte in hohen Ausbeuten und Stereoselektivitäten erhalten, was eine starke Substratkontrolle deutlich macht (Schema 2.15).

Schema 2.15



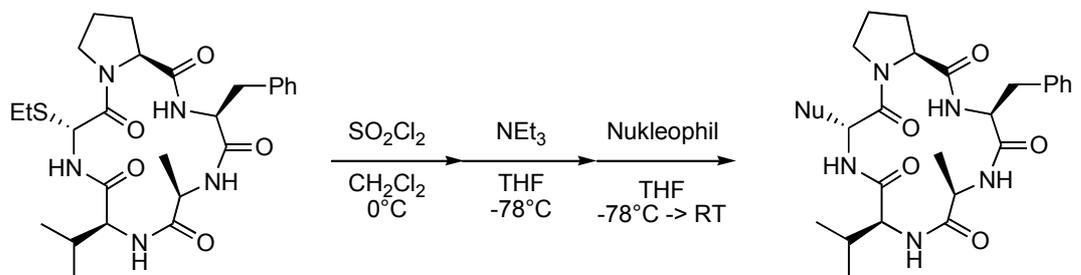
Im starken Kontrast zu der schlechten Peptidkontrolle mit achiralen Heteronukleophilen konnte mit Enamin-Nukleophilen eine gute Induktion durch die benachbarte Seitenkette beobachtet werden. Die Reaktion von Chlorglycin-Peptiden mit Morpholinocyclohexen lieferte Cyclohexanon-Glycin-Derivate in guter Ausbeute und induzierter Selektivität. Die einfache Diastereoselektivität war in diesem Fall ausgezeichnet (ausschließlich *anti*). Durch Verwendung eines chiralen Prolinol-Enamins konnte die induzierte Selektivität noch weiter erhöht werden (doppelte asymmetrische Induktion) (Schema 2.16).

Schema 2.16



Weiterhin gelang der Einbau einer Thioglycin-Einheit in ein cyclisches Pentapeptid. Durch eine Chlorierungs-Eliminierungs-Additions-Sequenz konnten verschiedene Nukleophile umgesetzt werden, wobei im Gegensatz zu den linearen Analoga auch mit achiralen Substraten gute bis ausgezeichnete Diastereoselektivitäten erhalten wurden (Schema 2.17).^[37]

Schema 2.17

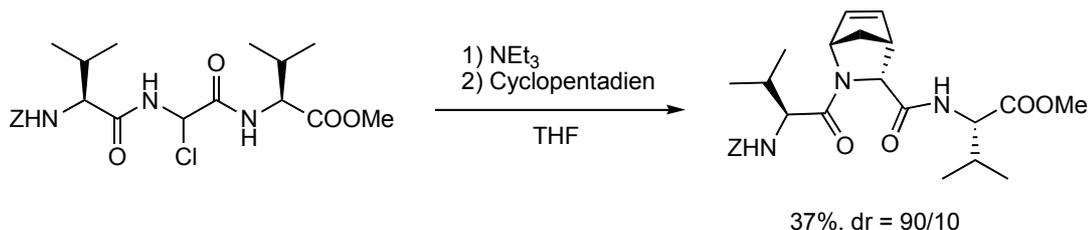


NuH = H_2O , BnNH_2 , $\text{AlaOMe}\cdot\text{HCl}$, BocCysOMe
 TMSCN, 3,5-Dinitrobenzylalkohol

38-91%, dr = 88/12 - 99/1

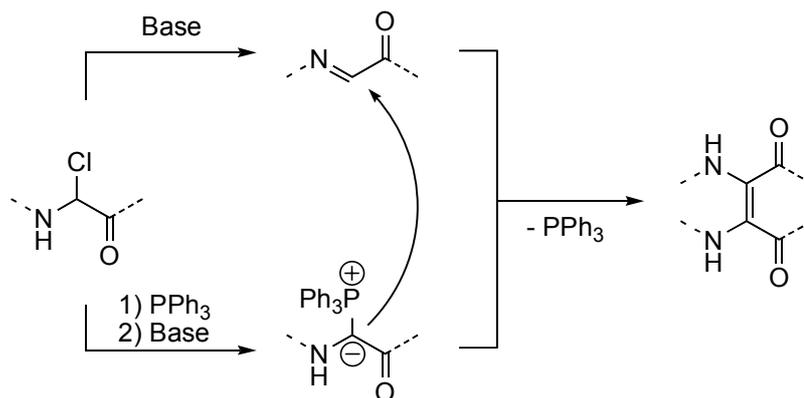
Das intermediär auftretende Dehydroglycin kann nicht nur als Elektrophil dienen, sondern auch als Dienophil in Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt werden. Durch Reaktion von *Z*Val-Chlorglycin-ValOMe mit Triethylamin wurde ein Dehydroglycin-Tripeptid generiert, das *in situ* durch Cyclopentadien abgefangen werden konnte (Schema 2.18). Auf diese Weise wurde das Cycloaddukt mit einer konformativ fixierten, bicyclischen Prolin-Einheit in hoher Diastereoselektivität erhalten.^[36b,38]

Schema 2.18



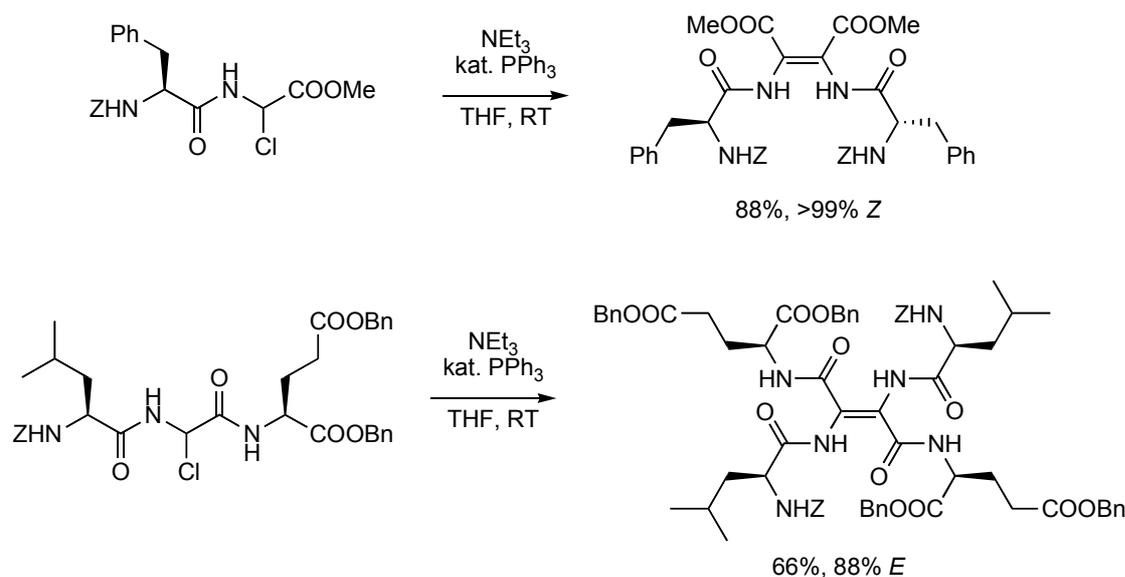
Ein anderer interessanter Reaktionsweg für Chlorglycin-Peptide konnte durch eine Phosphin-katalysierte Homodimerisierung aufgezeigt werden (Schema 2.19).^[36b,39] Die Reaktion von Chlorglycin-Derivaten mit PPh_3 und nachfolgende Deprotonierung eröffnet einen Zugang zu peptidischen Phosphor-Yliden (Umpolung: Peptid-Elektrophil-Precursor \rightarrow Peptid-Nukleophil), welche direkt an das entsprechende Dehydroglycin-Peptid (durch Eliminierung von Chlorglycin gebildet) addieren. Nach Eliminierung von PPh_3 erhält man Peptid-Dimere, die durch eine C-C-Doppelbindung verknüpft sind.

Schema 2.19



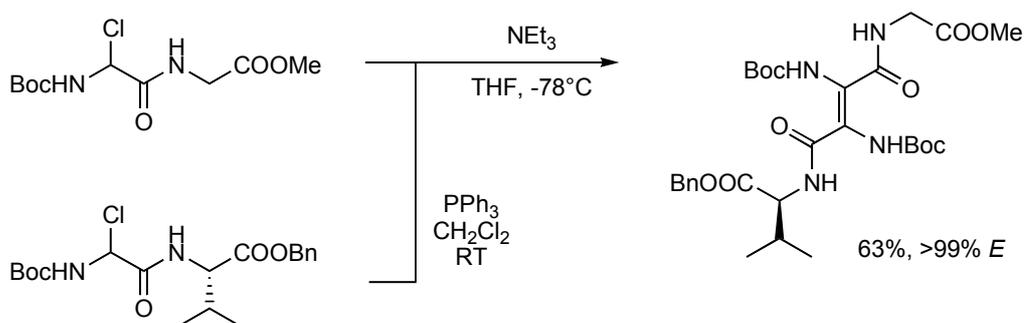
Die Olefingeometrie hing dabei stark von der Position des reaktiven Zentrums im Peptid ab, so dass Peptide mit *C*-terminaler Chlorglycin-Einheit (*Z*)-verknüpfte Peptid-Dimere bildeten, während die Aktivierung in *N*-terminaler oder zentraler Position zur bevorzugten Bildung von (*E*)-konfigurierten Doppelbindungen führte (Schema 2.20).

Schema 2.20



Neben der Möglichkeit der Homodimerisierung können auch zwei unterschiedliche Peptide miteinander verknüpft werden, wobei equimolare Mengen an Phosphin benötigt werden.^[39] Nach Umsetzung eines Chlorglycin-Derivates zum Phosphoniumchlorid konnte dieses mit einem zweiten Chlorglycin-Peptid und Base zu dem entsprechenden Heterodimer verknüpft werden (Schema 2.21).

Schema 2.21

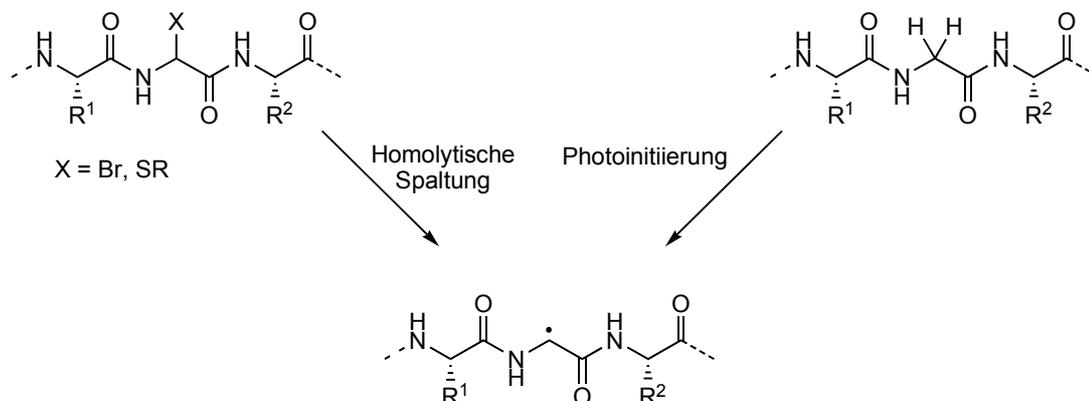


2.1.3.2 Peptid-Radikal-Intermediate

Peptidische Glycyl-Radikale sind prinzipiell auf zwei verschiedenen Wegen zu erhalten. Zum einen lassen sich α -Halogen- bzw. α -Thioglycin-Einheiten, die auch als Vorstufen für elektrophile Dehydroglycine Anwendung finden (siehe Kap. 2.1.3.1), durch homolytische Spaltung in die entsprechenden, captodativ stabilisierten α -Radikale überführen. Auf der anderen Seite ist es auch möglich durch Photoinitiiierung α -CHs *via*

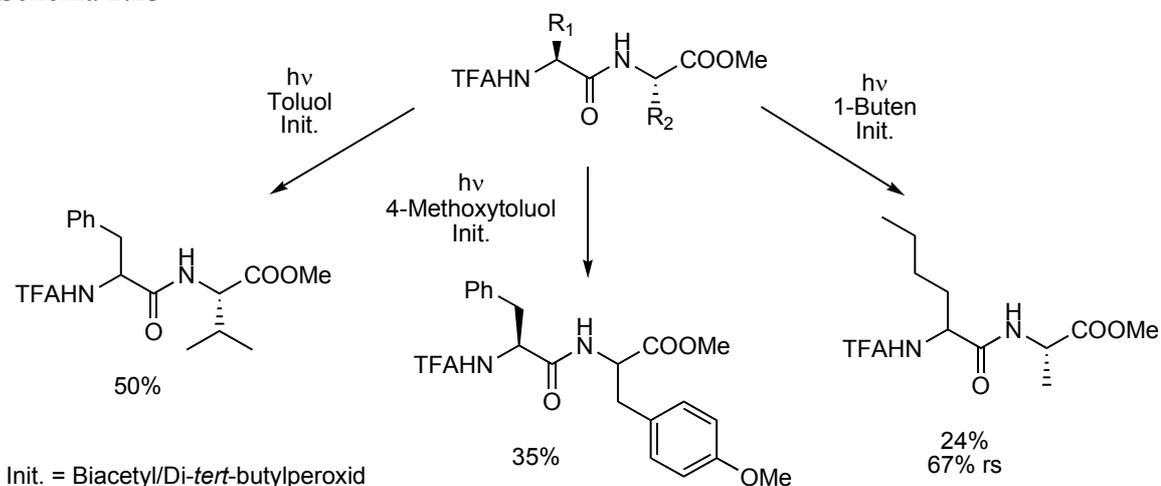
H-Radikal-Abstraktion direkt zu aktivieren, wobei die Radikalbildung selektiv an Glycin-Einheiten stattfindet (Schema 2.22).

Schema 2.22



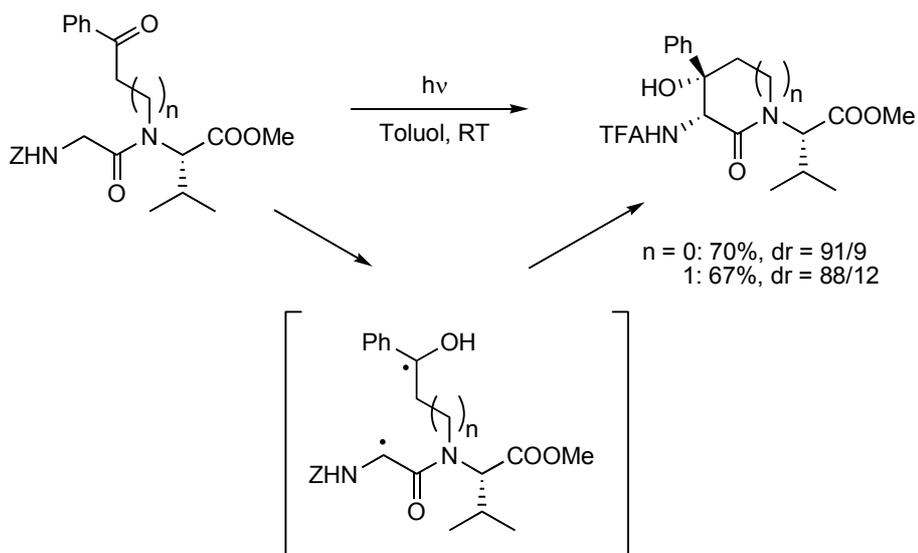
In einer von Elad *et al.* beschriebenen Photoalkylierung TFA-geschützter Dipeptidester diente Aceton als Initiator, welches nach Anregung mit UV-Licht ($\lambda > 260$ nm) selektiv ein Wasserstoff-Radikal eines Glycin-Bausteins abstrahierte.^[40] Eine Verfeinerung dieser Methode gelang durch Verwendung eines Initiatorsystems aus α -Diketon als Absorber und eines Peroxids als Radikalstarter, das es erlaubte, auch UV-sensitive Peptide einzusetzen, da hierbei Licht im sichtbaren Spektrum zur Anregung ausreichte.^[41] Durch dieses Verfahren war es möglich verschiedene Aminosäureseitenketten, wie Phenylalanin, Tyrosin, Asparaginsäure oder Norleucin in moderaten Ausbeuten und meist guten Regioselektivitäten einzuführen (Schema 2.23); die erhaltene Diastereoselektivität war jedoch zu vernachlässigen.

Schema 2.23



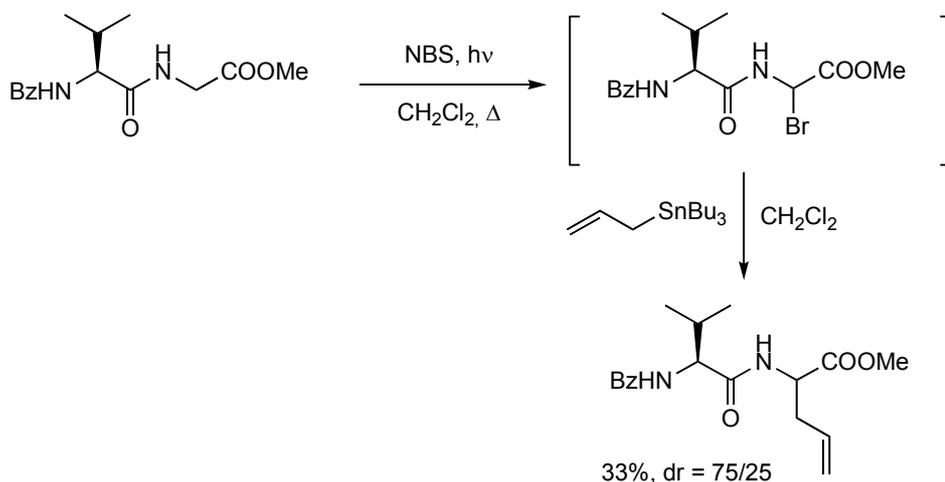
Eine gute stereochemische Induktion konnte von Giese und Mitarbeitern bei einer intramolekularen Photoalkylierung beobachtet werden.^[42] Diese beschrieben die Cyclisierung von *Z*-geschützten Dipeptiden mit Ketoalkylsubstituenten am Amidstickstoff. Das Keton fungiert hier direkt als Initiator und es bilden sich nach Anregung und α -H-Abstraktion Biradikale, welche nach Rekombination γ - oder δ -Lactam-Peptide in guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten liefern (Schema 2.24).

Schema 2.24



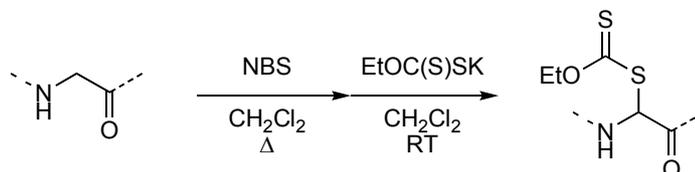
Wie bereits zuvor gezeigt, lassen sich α -Bromglycine leicht *in situ* durch radikalische Bromierung mit NBS erhalten. Diese sind nicht nur wertvolle Dehydroglycin-Vorstufen, sondern ließen sich auch unter radikalischen Bedingungen, beispielsweise mit Allyltributylstannan umsetzen (Schema 2.25), wonach das entsprechende Allylglycin-Derivat mit moderater Diastereoselektivität gebildet wurde.^[33]

Schema 2.25



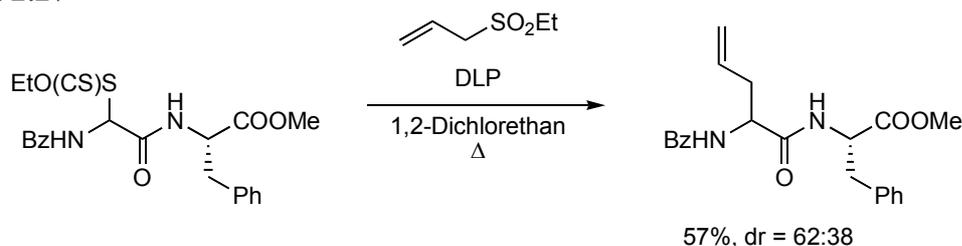
Dieses Bromierungsprotokoll wurde auch von Skrydstrup *et al.* für die Darstellung peptidischer α -Ethylxanthogenate genutzt,^[43] wobei das instabile α -Bromglycin direkt mit Kalium-*O*-ethylthiocarbonat abgefangen wurde (Schema 2.26).

Schema 2.26



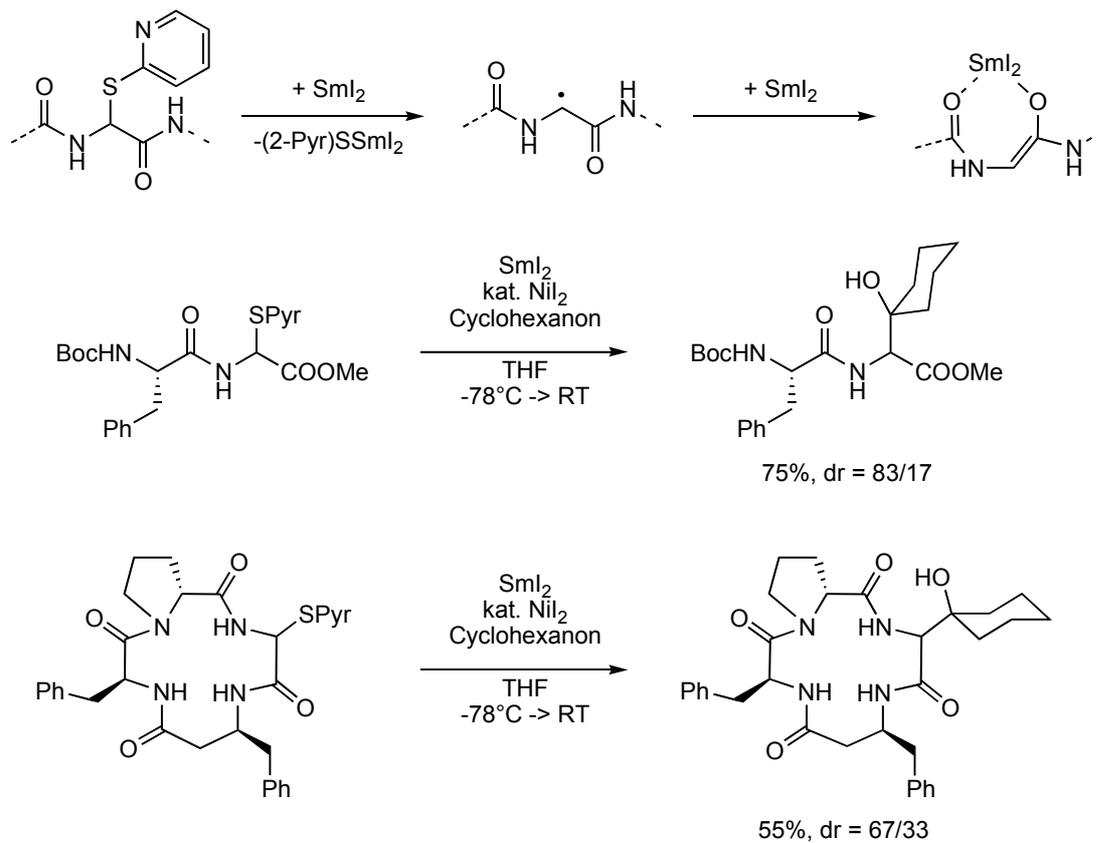
Die erhaltenen Peptid-Xanthogenate konnten mit Allylethylsulfon und substöchiometrischen Mengen an Dilaurylperoxid (DLP) umgesetzt werden. So wurden, wenn auch in meist bescheidenen Ausbeuten und Stereoselektivitäten, *C*-allylierte Peptide erhalten (Schema 2.27).

Schema 2.27



In einen anderen Ansatz untersuchten Skrydstrup und Mitarbeiter die reduktive Umsetzung von 2-Pyridylsulfid-Glycin-Derivaten mit dem Ein-Elektronen-Reduktionsmittel Samariumdiodid.^[44] Die Behandlung dieser aktivierten Peptide mit SmI_2 in Anwesenheit von Carbonylsubstraten führte zur Bildung der entsprechenden Aldolprodukte (Schema 2.28). Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus sieht zunächst die Bildung eines Glycyl-Radikals durch Spaltung der C-S-Bindung mittels SmI_2 vor, wonach ein zweites Equivalent des Lanthaniden-Reagenzes das Radikal zu einem Sm(III) -Enolat weiter reduziert, interessanterweise ohne benachbarte Amid-Protonen anzugreifen. Durch Zusatz katalytischer Mengen NiI_2 konnte diese Methode noch verbessert werden,^[45] so dass eine Reihe von Di-, Tri- und Tetrapeptiden, sowohl linear als auch cyclisch, mit unterschiedlichen Ketonen in hohen Ausbeuten zur Reaktion gebracht werden konnten. Bis auf einige Ausnahmen war die Stereodifferenzierung aber meist zu vernachlässigen.

Schema 2.28



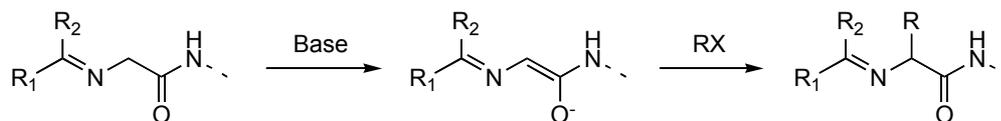
2.1.3.3 Peptid-Enolate

Nukleophile Peptid-Enolate zählen zu den best untersuchten und populärsten reaktiven Intermediaten für α -Modifizierungen. Die Enolatbildung erfolgt generell durch Deprotonierung von α -Protonen. Abhängig vom Substitutionsmuster und/oder aktivierenden Gruppen können regioselektive Transformationen an *N*-terminalen, *C*-terminalen und internen Aminosäure-Einheiten durchgeführt werden. Es ist zu erwähnen, dass die im Folgenden gezeigten Enolat-Doppelbindungsgeometrien meist unbekannt und daher willkürlich gezeichnet sind.

N-terminale Modifizierungen

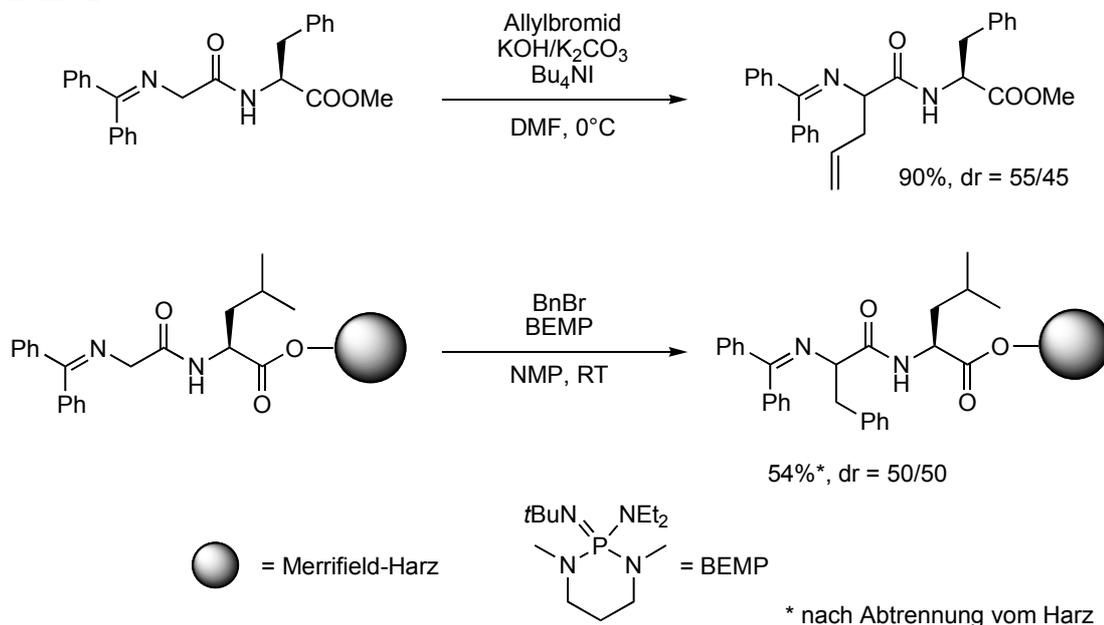
Zur selektiven Deprotonierung *N*-terminaler α -CH-Gruppen ist die Aktivierung des Peptids als Schiff-Base die Methode der Wahl. Die Imin-Gruppe verursacht eine Acidifizierung der α -Wasserstoffe, so dass die Enolatbildung mittels relativ schwacher Basen, wie DBU oder KOH erfolgen kann, ohne dass Amid- oder andere α -Protonen angegriffen werden.

Schema 2.29



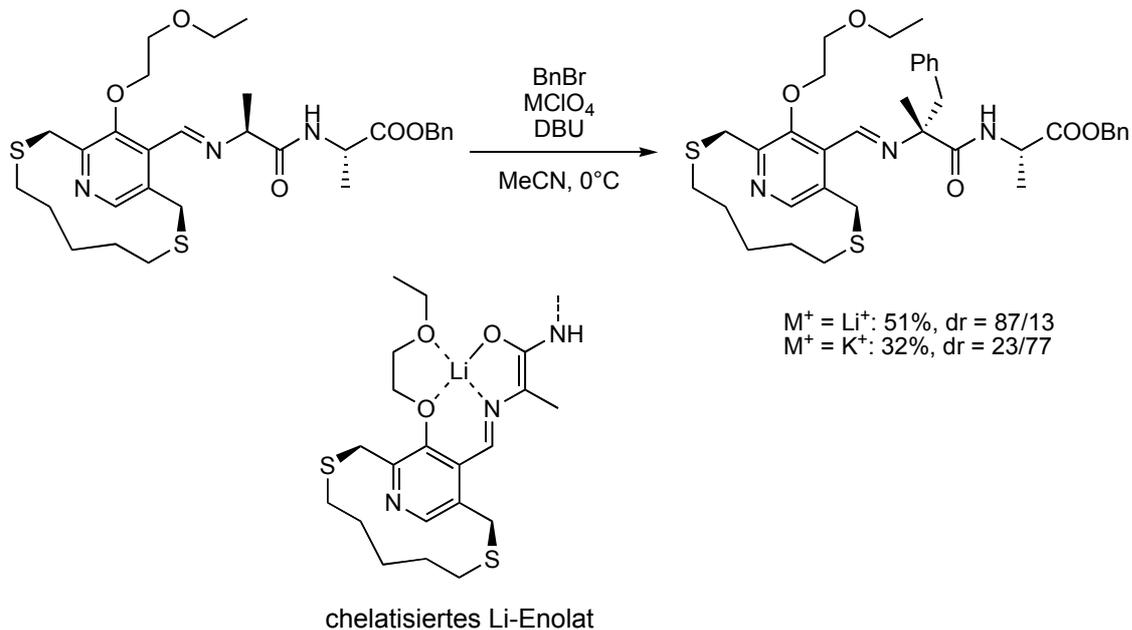
Studien von O'Donnell und Mitarbeitern konnten zeigen, dass die Alkylierung solcher Imin-aktivierter Dipeptide sowohl unter Phasen-Transfer-Bedingungen^[46] als auch durch Verwendung nicht-ionischer Phosphazene-Basen wie BEMP,^[47] entweder klassisch in Lösung oder an immobilisierten Peptiden möglich ist (Schema 2.30). Nichts desto trotz blieb hier die stereochemische Differenzierung ein ungelöstes Problem.

Schema 2.30



In einer von Imanishi und Mitarbeitern beschriebenen stereo- und regioselektiven α -Benzylierung von Di- und Tripeptiden diente eine Aldimin-Gruppe mit einem chiralen Ansa-Loop und einem zweizähligen Ethoxyethylether sowohl zur Aktivierung des α -Protons als auch als chirales Auxiliar (Schema 2.31).^[48] Nach Enolat-Bildung mit DBU als Base ließ sich der stereochemische Verlauf durch die geeignete Wahl an zugesetztem Alkaliperchlorat beeinflussen. Durch Zugabe von LiClO_4 kann ein vierfach-koordiniertes Li-Enolat generiert werden (durch NOE-Messungen bestätigt), was zur Bildung eines (*R*)-konfigurierten, quartären Zentrums führt, während sich mit nicht-komplexierten Natrium- oder Kalium-Enolaten ein Zugang zu dem entgegengesetzten Stereoisomer ergibt.

Schema 2.31



Chirale Phasentransferkatalysatoren (Abbildung 2.5) dienen Maruoka *et al.* als stereoinduzierende Komponente in der *N*-terminalen Alkylierung Benzophenonimin-aktivierter Di-, Tri- und Tetrapeptide unter Verwendung eines Toluol/KOH-Zweiphasensystems.^[49]

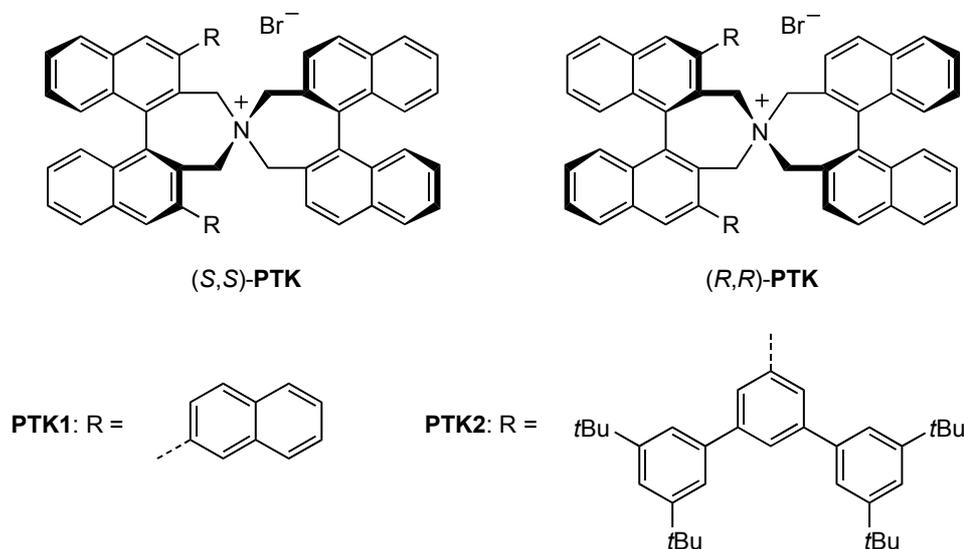
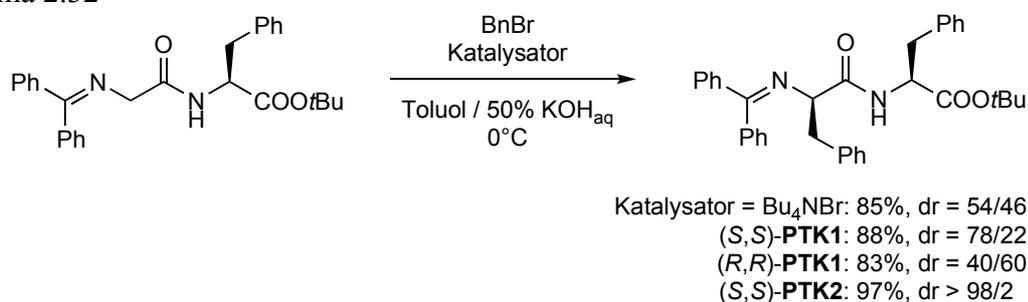


Abbildung 2.5: Chirale Phasentransferkatalysatoren nach Maruoka

Während die Benzylierung mit achiralem Tetrabutylammoniumbromid als Katalysator das (*R,S*)-Diastereomer in schlechter Diastereoselektivität (Peptid-Kontrolle) lieferte, konnte durch Verwendung des C_2 -symmetrischen, chiralen Katalysators

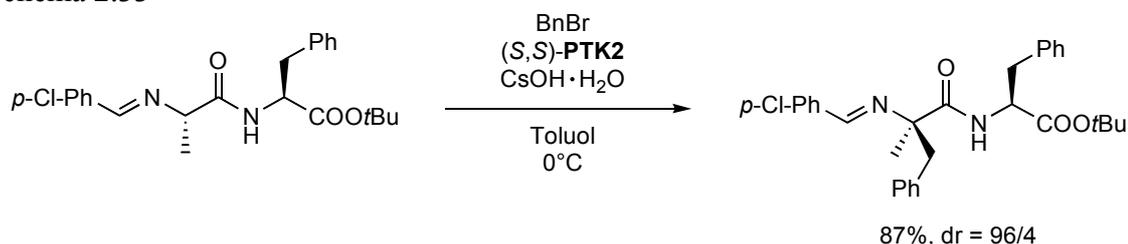
(*S,S*)-**PTK1** das Alkylierungsprodukt mit akzeptablen 78% ds erhalten werden. Der enantiomere Katalysator (*R,R*)-**PTK1** hingegen führte zu deutlich schlechteren Selektivitäten (des entgegengesetzten Diastereomers), was auf einen ausgeprägten *mismatched*-Effekt hinweist. Durch Modifizierung der Aryl-Substituenten am Phasentransferkatalysator konnte die Stereoselektivität signifikant verbessert werden, so dass mit Katalysator (*S,S*)-**PTK2** das Alkylierungsprodukt in nahezu diastereomerenreiner Form erhalten wurde. Diese Methode konnte auf eine Reihe von Dipeptiden und Elektrophilen angewendet werden, wobei generell gute bis exzellente Ausbeuten und Selektivitäten erreicht wurden (Schema 2.32).

Schema 2.32



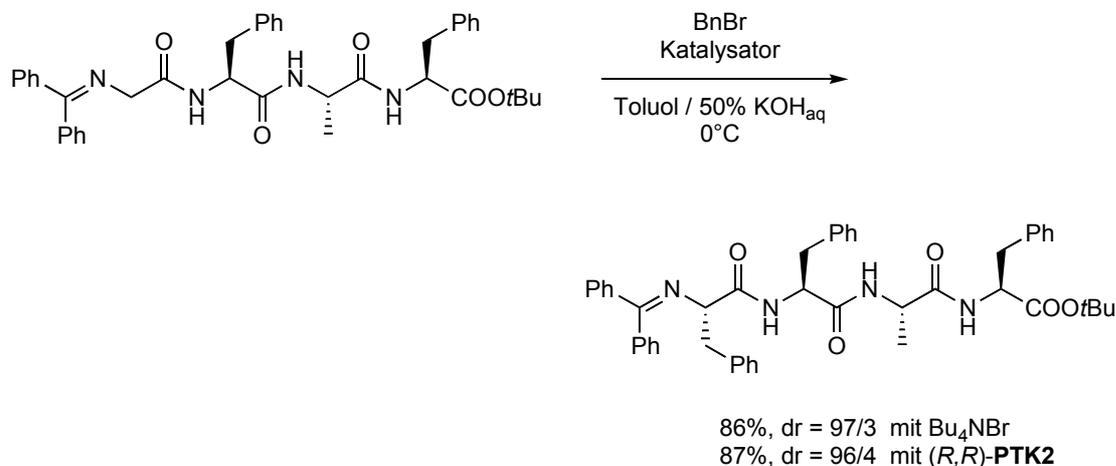
Durch den Wechsel zu der stärker aktivierenden Schiff-Base *p*-Chlorbenzaldimin und die Verwendung von CsOH-Hydrat als Base war es weiterhin möglich, diastereoselektiv auch α,α -disubstituierte Aminosäuren aufzubauen (Schema 2.33), welche ansonsten, durch klassische Peptid-Kupplungschemie relativ schwierig in Peptide zu integrieren sind.

Schema 2.33



Eine äußerst überraschende Beobachtung konnte bei der Tetrapeptid-Alkylierung gemacht werden, wobei mit achiralem Tetrabutylammoniumbromid exzellente Stereoselektivität erzielt wurde, die sogar die des *matched*-Katalysators, im Gegensatz zur Dipeptid-Alkylierung hier (*R,R*)-**PTK2**, überstiegen (Schema 2.34). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte das Auftreten einer helicalen Anordnung des Peptids sein, was eine fixierte Konformation der dirigierenden Seitenketten zur Folge hätte.

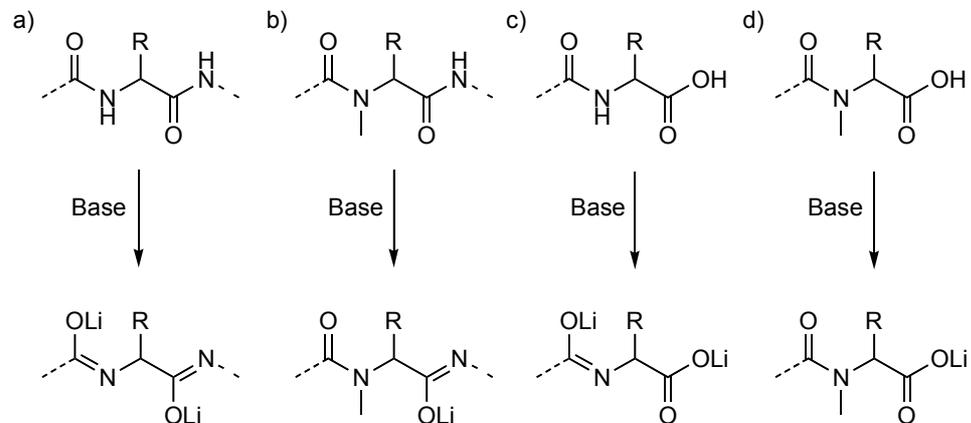
Schema 2.34



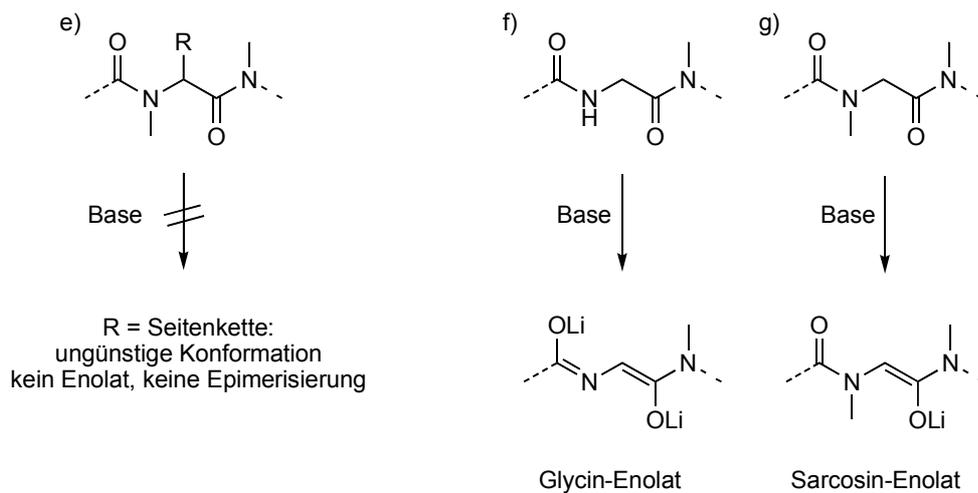
Interne Modifizierungen

Auf den ersten Blick erscheint es hoffnungslos ein einzelnes, nicht-terminales Enolat inmitten eines Oligopeptids erzeugen zu wollen, ohne dabei benachbarte Aminosäuren anzugreifen oder zumindest Epimerisierung zu verursachen, da hierbei die Verwendung starker Lithium-Basen wie Butyllithium oder LDA Voraussetzung ist. Tatsächlich existieren aber, bedingt durch Deprotonierung benachbarter funktioneller Gruppen, Schutzmechanismen, die eben eine chemoselektive Deprotonierung bestimmter α -CH-Gruppen erlauben, wie in den beeindruckenden Arbeiten der Gruppe um Seebach gezeigt werden konnte. Die Bildung von Lithium-Azaenolaten (Schema 2.35, a,b) oder Lithium-Carboxylaten (Schema 2.35, c,d) in direkter Nachbarschaft von α -CHs führt zu einer verminderten Acidität des Wasserstoffs am stereogenen Zentrum. Daher sollten nur Aminosäure-Einheiten mit einer C-terminalen *N*-Alkylamid-Funktionalität in der Lage sein, entsprechende Enolate zu bilden. Und selbst hier existiert eine starke Unterscheidung zwischen α -verzweigten Aminosäuren (Schema 2.35, e) und Glycin- bzw. Sarcosin-Einheiten (Schema 2.35, f,g). Erstere erwiesen sich als äußerst schwierig zu deprotonieren, bedingt durch eine ungünstige Konformation zur Protonen-Abstraktion, so dass lediglich mit Glycin bzw. Sarcosin, verknüpft mit einer *N*-alkylierten Aminosäure, die gewünschte Enolatbildung beobachtet werden konnte.^[50]

Schema 2.35

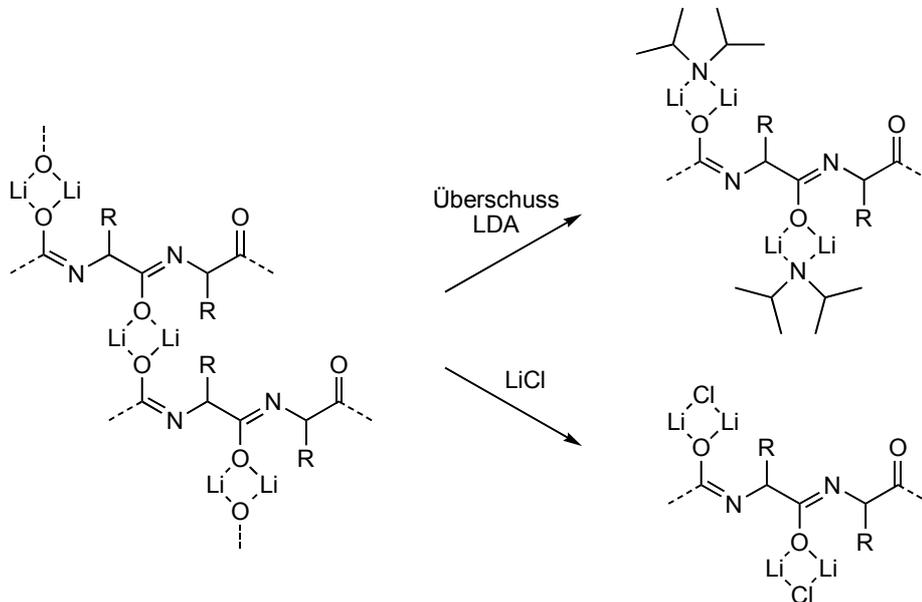


R = H oder Seitenkette: Schutz durch Deprotonierung in Nachbarschaft
kein Enolat, keine Epimerisierung



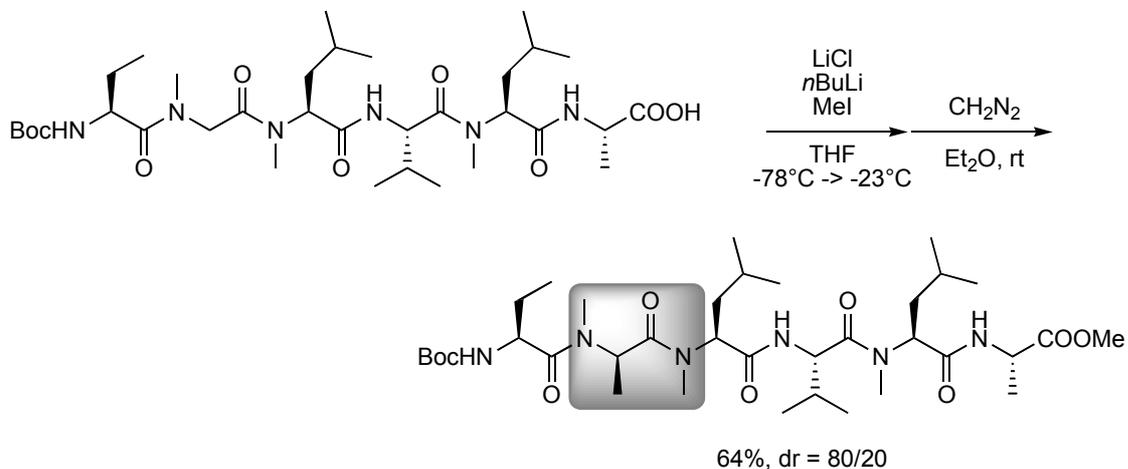
Schwierigkeiten können außerdem durch die Unlöslichkeit polyolithierter Peptide in apolaren Lösemitteln auftreten, da sich Aggregate kreuznetzter Peptide bilden können. Hierbei kann man sich mit der Zugabe von Lithiumsalzen oder eines Überschusses an LDA behelfen (Schema 2.36), da auf diese Weise Aggregate aufgebrochen und so die Löslichkeit deutlich gesteigert werden kann.^[50]

Schema 2.36



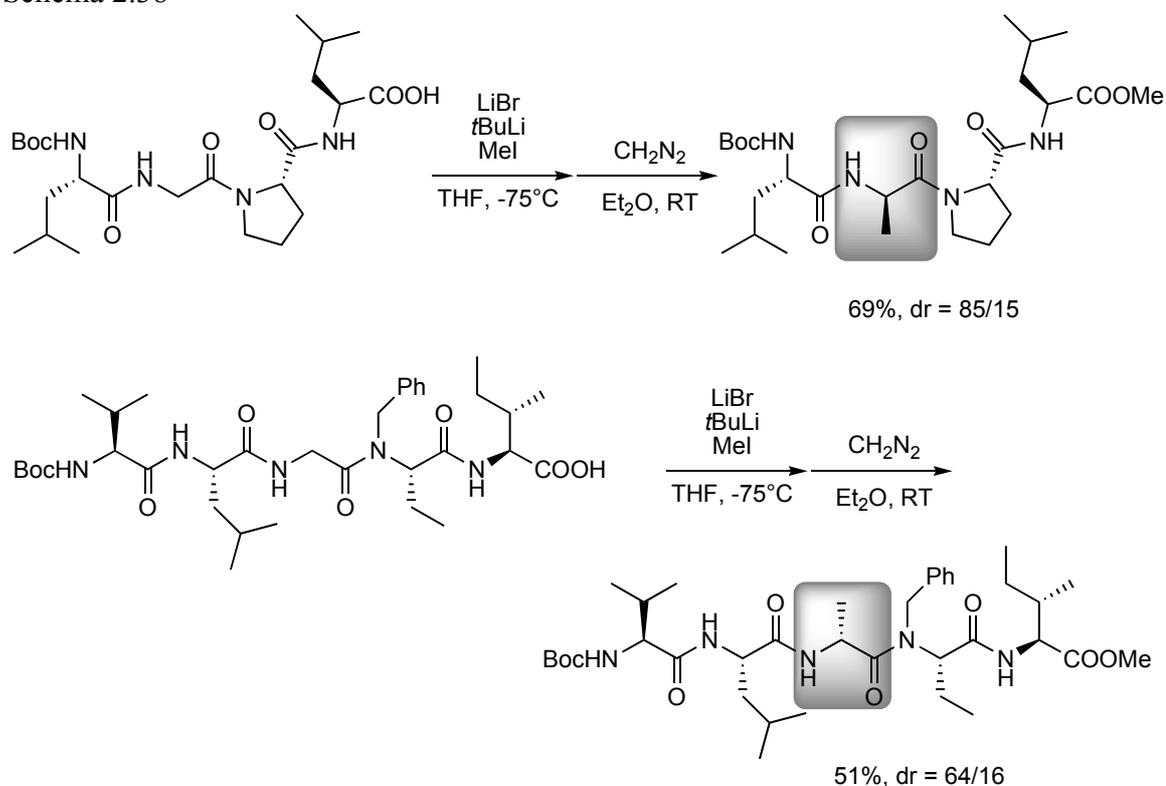
Das Konzept der Aktivierung von Glycin/Sarcosin-Einheiten durch *C*-terminale *N*-Methylierung wurde intensiv von Seebach *et al.* für die Alkylierung von linearen Oligopeptiden mit bis zu sechs Aminosäurebausteinen untersucht, wobei sich die aggressivsten Alkylolithium-Reagenzien, *t*BuLi oder *n*BuLi, als geeignete Basen erwiesen. Die Alkylierungen verliefen in meist guten Ausbeuten, abhängig von den verwendeten Peptiden aber mit sehr schwankenden Selektivitäten.^[51,52] Exemplarisch sei nachfolgend die Methylierung des Hexapeptids **92** gezeigt, bei der die Einführung eines *N*-Methyl-(*R*)-Alanins ohne Epimerisierung der ebenfalls *N*-methylierten Abu- oder Val-Einheiten in guter Ausbeute und Selektivität möglich war (Schema 2.37).

Schema 2.37



Auf der anderen Seite kann die Verwendung *N*-methylierter Aminosäuren eine ernsthafte Einschränkung darstellen, da es nicht möglich ist, die Methylgruppe nachfolgend wieder abzuspalten, weshalb die Untersuchung weniger problematischer, aktivierender Gruppen von großem Interesse ist. Dabei konnte gezeigt werden, dass sowohl *N*-Benzyl-Aminosäuren als auch Prolin adäquate Surrogate für *N*-Methyl-Derivate darstellen. Die *C*-Methylierungen der Peptide verliefen in guter Ausbeute und im Falle des Prolin-Peptids außerdem mit guter Stereoselektivität (Schema 2.38).

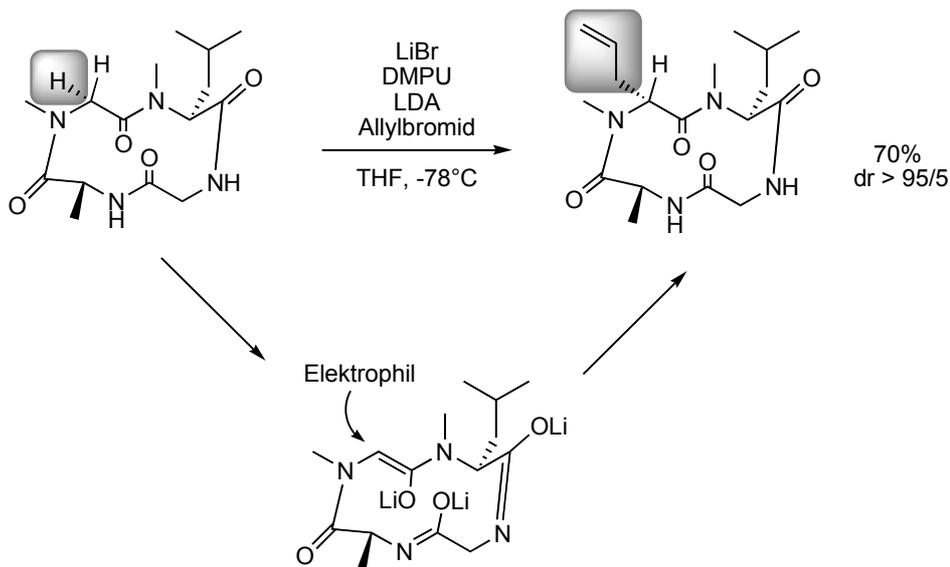
Schema 2.38



Im Gegensatz zu der meist geringen Stereodifferenzierung linearer Peptide konnten mit Cyclopeptiden deutlich bessere Selektivitäten erreicht werden.^[53] Auf Grund der definierten Konformation des Cyclopeptid-Rückgrats ist es möglich in *cyclo*[MeLeuGlyAlaSar] einen Sarcosin- α -Wasserstoff selektiv in der quasi-equatorialen Position zu abstrahieren, wodurch ein dreifach lithiiertes Peptidenolat erhalten wird, welches, solange es bei tiefen Temperaturen gehalten wird, die Konformation des Ausgangspeptids konserviert. Das Elektrophil greift anschließend hochselektiv von der Seite an, von der das Proton abgespalten wurde, formal eine Substitution des equatorialen Protons durch das Elektrophil unter Retention der Konfiguration (Schema 2.39). Die Theorie der "konformationellen Stereokontrolle" konnte dadurch unterstrichen werden,

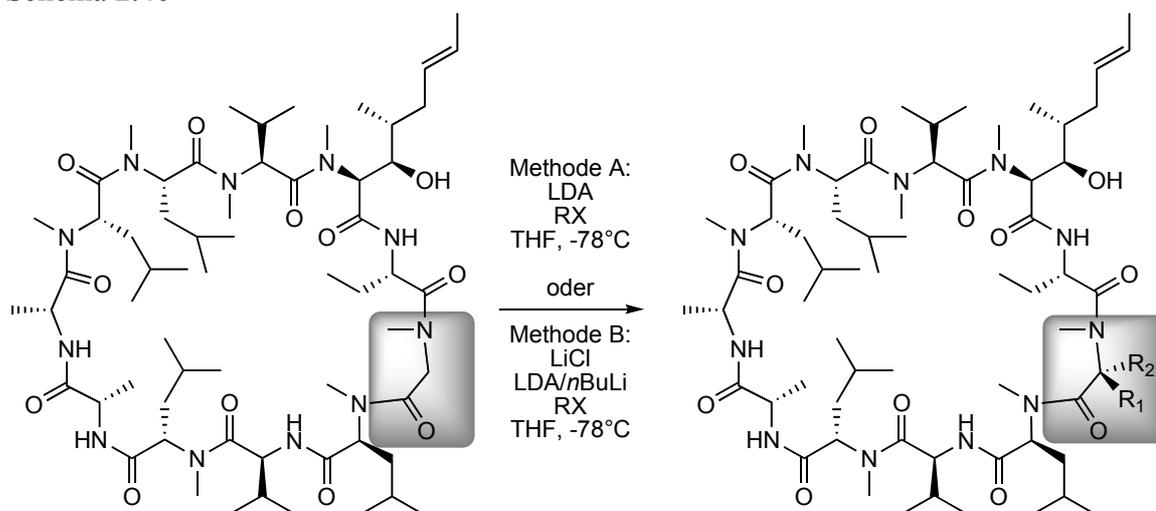
dass bei tiefen Temperaturen lediglich ein Diastereomer gefunden werden konnte, während nach Erwärmen auf 0°C und anschließendem Wiederabkühlen vor der Elektrophilzugabe 1:1-Gemische der Diastereomere erhalten wurden, verursacht durch Equilibrierung unterschiedlicher Konformere bei höheren Temperaturen.

Schema 2.39



Die zweifelsfrei spektakulärste Anwendung gelang Seebach *et al.* mit der regio- und stereoselektiven Alkylierung des immunosuppressiven, cyclischen Undecapeptids Cyclosporin (Schema 2.40).^[54] Die Behandlung mit LDA lieferte ein hexalithiiertes Intermediat, welches ein Lithiumalkoxid, vier lithiierte Amide und ein Enolat (in der Sarcosin-Position) trug. Abhängig von der An- bzw. Abwesenheit von LiCl konnten die entgegengesetzten diastereomeren Alkylierungsprodukte in Ausbeuten bis zu 92% und Stereoselektivitäten bis zu 85% ds erhalten werden. Um die LiCl-Abhängigkeit zu erklären, wurden die Konformationen von Cyclosporin in Lösung untersucht, wodurch gezeigt werden konnte, dass das Undecapeptid ohne LiCl eine 9,10-*cis*-Peptidbindung und vier intramolekulare Wasserstoffbrücken aufweist, wohingegen in Anwesenheit von LiCl weder *cis*-Amidbindungen noch intramolekulare Wasserstoffbrücken gefunden wurden. Aus diesen unterschiedlichen Konformationen konnte nun jeweils das quasi-equatoriale Proton substituiert werden, unter Retention der Konfiguration.

Schema 2.40



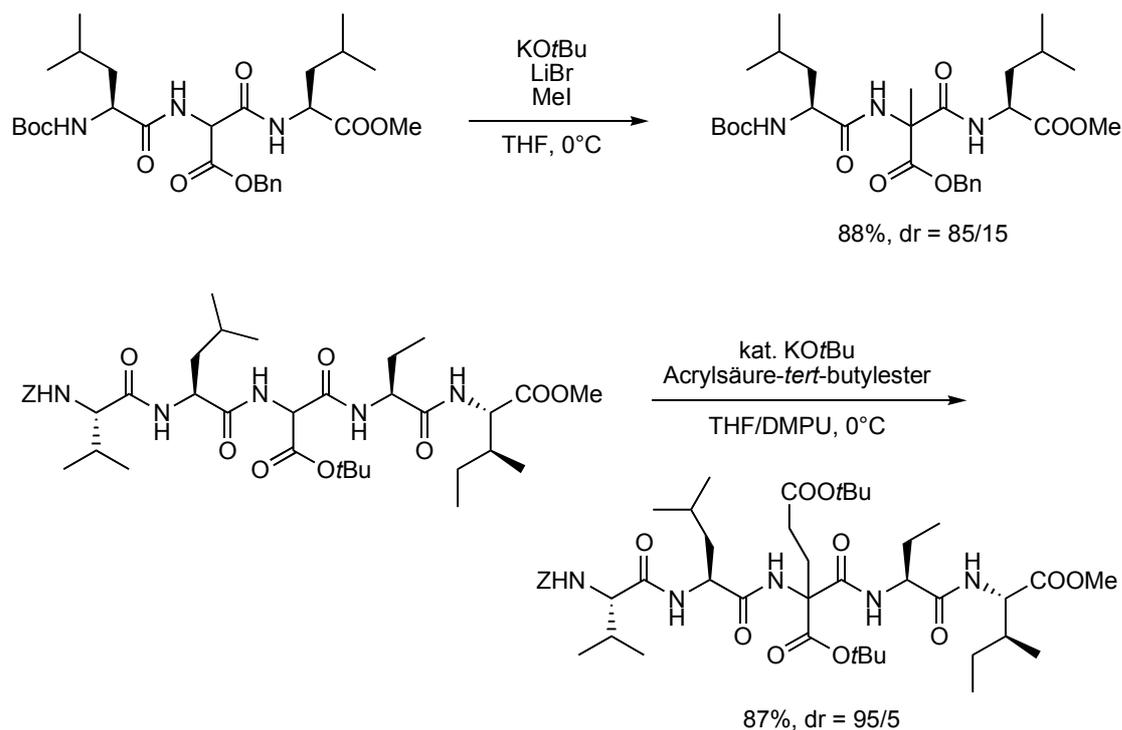
Methode A: $R^1 = \text{Me, Allyl, Propargyl, Bn, CH}_2\text{COO}t\text{Bu}$
 $R^2 = \text{H}$

Methode B: $R^1 = \text{H}$
 $R^2 = \text{Me, Allyl, Propargyl, Bn, CH}_2\text{COO}t\text{Bu}$

bis zu 92%
 dr bis zu 85/15

In einem grundverschiedenen Ansatz verfolgten Seebach und Mitarbeiter auch die Möglichkeit der Acidifizierung einzelner interner Aminosäure-Einheiten, welche durch Einbau von Aminomalonat-Bausteinen gelang.^[55] Elektronenziehende Gruppen (Ester oder Cyano-Gruppen), gebunden am α -Kohlenstoff, führen zu einer Umkehr der Acidität funktioneller Gruppen im Peptid, so dass die Malonat-Einheit selektiv mit schwachen Basen deprotoniert werden kann, ohne andere α -Protonen oder Amid-Gruppen anzugreifen. In einem solchen Protokoll konnten mit Kalium-*tert*-butylat als Base Tri-, Penta- und Heptapeptide sowohl mit "klassischen" Elektrophilen als auch Michaelakzeptoren zur Reaktion gebracht werden. In beiden Fällen, Alkylierung und 1,4-Addition, wurden gute Ausbeuten und hohe Diastereoselektivitäten beobachtet (Schema 2.41). Ein großer Nachteil ist aber dadurch gegeben, dass es nicht möglich war, die aktivierenden Gruppen nachfolgend abzuspalten ohne die stereochemische Information zu verlieren, so dass diese Methode zum stereoselektiven Aufbau "normaler" Aminosäuren nicht geeignet ist.

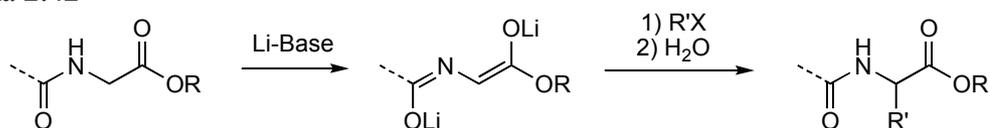
Schema 2.41



C-terminale Modifizierungen

Zur Enolat-Bildung am C-Terminus einer Peptidkette bedarf es keiner speziellen aktivierenden Gruppen. Geschützt als Ester, lassen sich C-terminale Aminosäure-Einheiten mit Hilfe starker Lithium-Basen wie LDA oder LHMDS chemoselektiv deprotonieren (Schema 2.42), ohne benachbarte α -CH-Gruppen anzugreifen, welche durch Lithierung von *N*- und/oder C-terminalen Amidgruppen geschützt sind (*vide supra*).

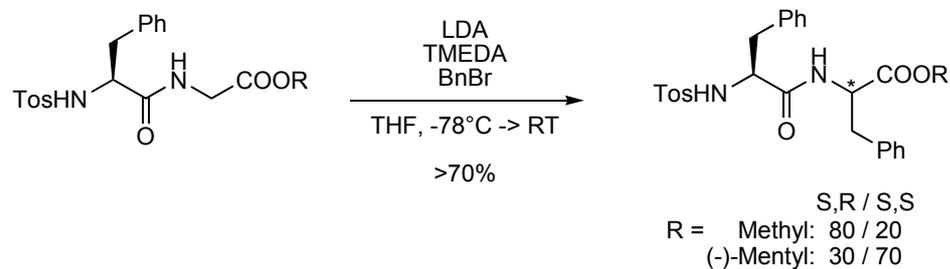
Schema 2.42



Ager, McIntosh und Mitarbeiter untersuchten die Benzilylierung von Tosylgeschützten PheGly-Estern unter Verwendung von LDA als Base und TMEDA als Additiv (1:1).^[56] Die Alkylierungsprodukte wurden in guten Ausbeuten und moderaten Diastereoselektivitäten isoliert, wobei der Methylester das (*S,R*)-Diastereomer lieferte, induziert durch die benachbarte Phenylalanin-Seitenkette, während mit dem

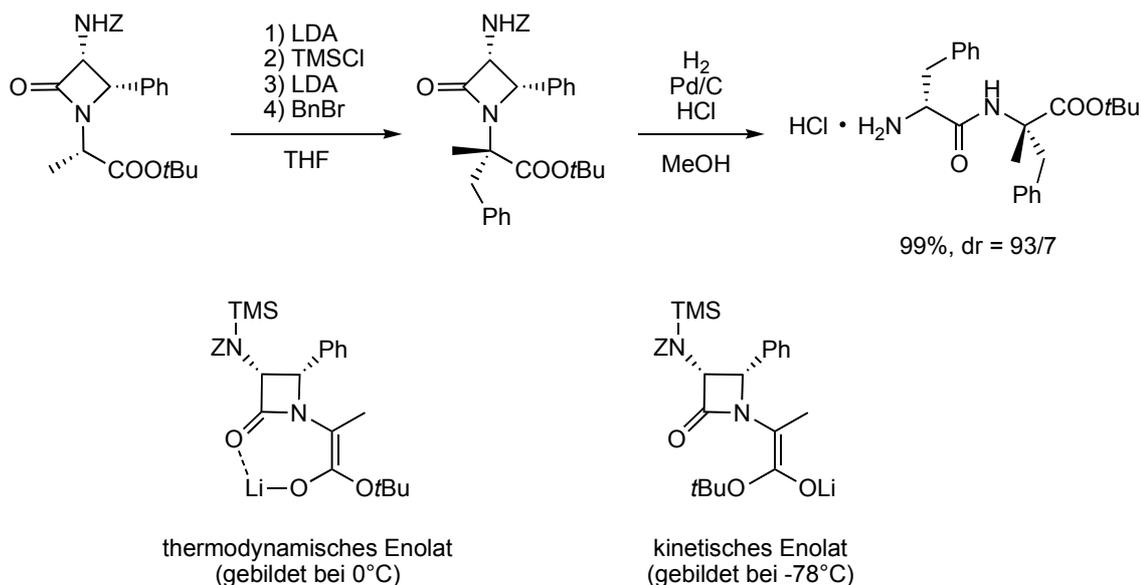
(-)-Mentylester das entgegengesetzte Diastereomer erhalten werden konnte (Schema 2.43).

Schema 2.43



Eine bessere Induktion durch die benachbarte Aminosäure konnte bei der Benzylierung eines chiralen β -Lactam-Esterenolats von Ojima *et al.* beobachtet werden.^[57] Die Deprotonierung musste hierzu bei 0°C erfolgen, wodurch das thermodynamische Enolat gebildet wurde, in dem das Lithium-Ion zusätzlich durch den β -Lactam-Sauerstoff chelatisiert wird. Diese fixierte Anordnung erlaubt einen stereoselektiven Angriff des Elektrophils. Nach hydrogenolytischer Lactamspaltung konnte das (*S*)- α -Methylphenylalanin-Derivat in nahezu quantitativer Ausbeute und sehr guter Selektivität erhalten werden (Schema 2.44). Mit dem nicht-chelatisierten, kinetischen Enolat wurden deutlich schlechtere Selektivitäten beobachtet.

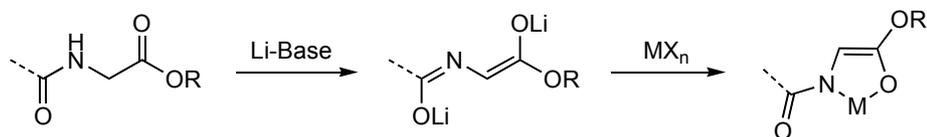
Schema 2.44



Ein anderer Zugang zu chelatisierten Peptidenolaten wurde von Kazmaier *et al.* entwickelt. Die Behandlung von Peptidestern mit starken Lithium-Basen liefert hierbei zunächst polyolithiierte Peptidenolate, welche anschließend durch Zugabe von Metallsalzen

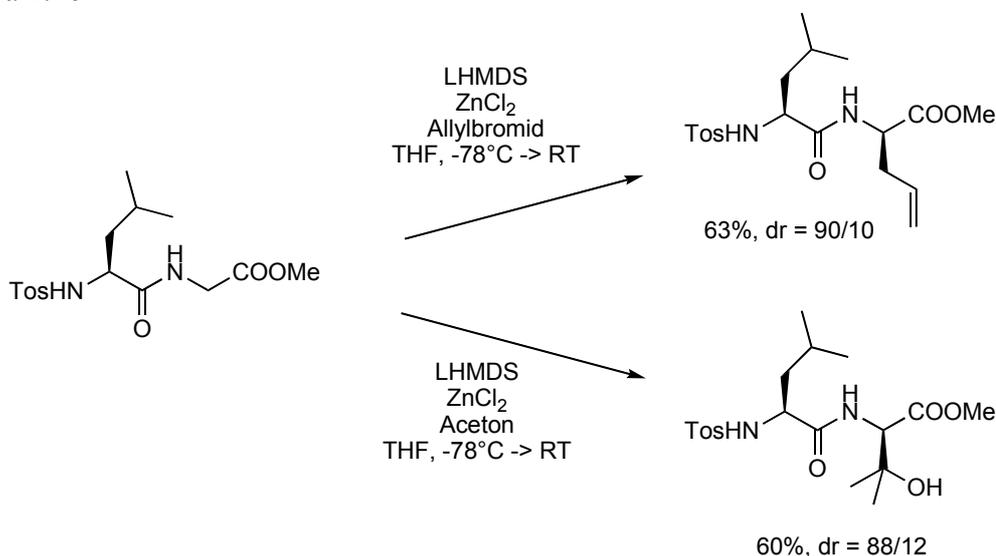
transmetalliert werden können, wobei mehrfach-koordinierte Peptid-Metall-Komplexe erhalten werden (Schema 2.45). Diese bieten gegenüber Lithiumenolaten die Vorteile einer fixierten Enolatgeometrie sowie erhöhter thermischer Stabilität.

Schema 2.45



Abhängig von der verwendete *N*-Schutzgruppe und dem zugesetzten Metallsalz kann eine zusätzliche Koordination nachfolgender Amidgruppen angenommen werden, wodurch eine effektive Abschirmung einer Seite des Enolats erreicht wird. Durch Verwendung von *N*-Tosyl-geschützten Dipeptidestern und ZnCl_2 als chelatisierendem Metallsalz konnte das resultierende Enolat sowohl mit Alkylhalogeniden als auch mit Carbonylverbindungen umgesetzt werden (Schema 2.46). Die Alkylierungs- bzw. Aldolprodukte wurden in akzeptablen Ausbeuten und guten Diastereoselektivitäten, mit Präferenz für die (*S,R*)-Diastereomeren, erhalten.^[58]

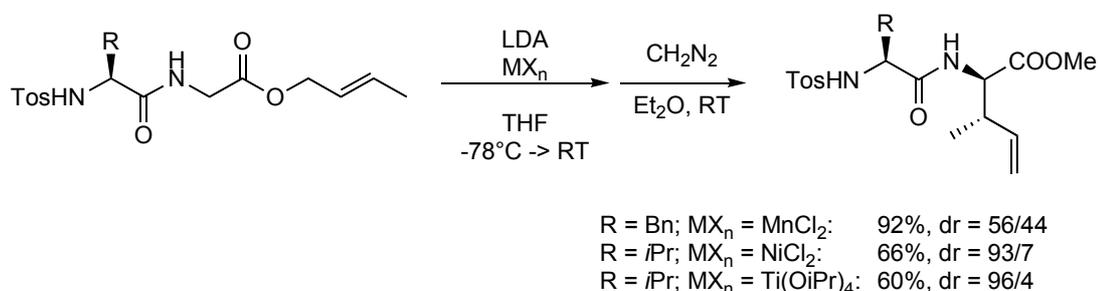
Schema 2.46



Die Verwendung chelatisierter Peptidenolate beschränkt sich nicht auf intermolekulare Reaktionen, wie durch die [3,3]-sigmatrope Umlagerung entsprechender Peptid-allylester demonstriert werden konnte.^[59] Durch die fixierte Enolatgeometrie und einen definierten, sesselförmigen Übergangszustand wird es so möglich β -verzweigte γ,δ -ungesättigte Umlagerungsprodukte in hoher, einfacher *syn*-Diastereoselektivität zu erhalten. Die Seitenketten-induzierte Selektivität hängt dabei stark von dem zugesetzten

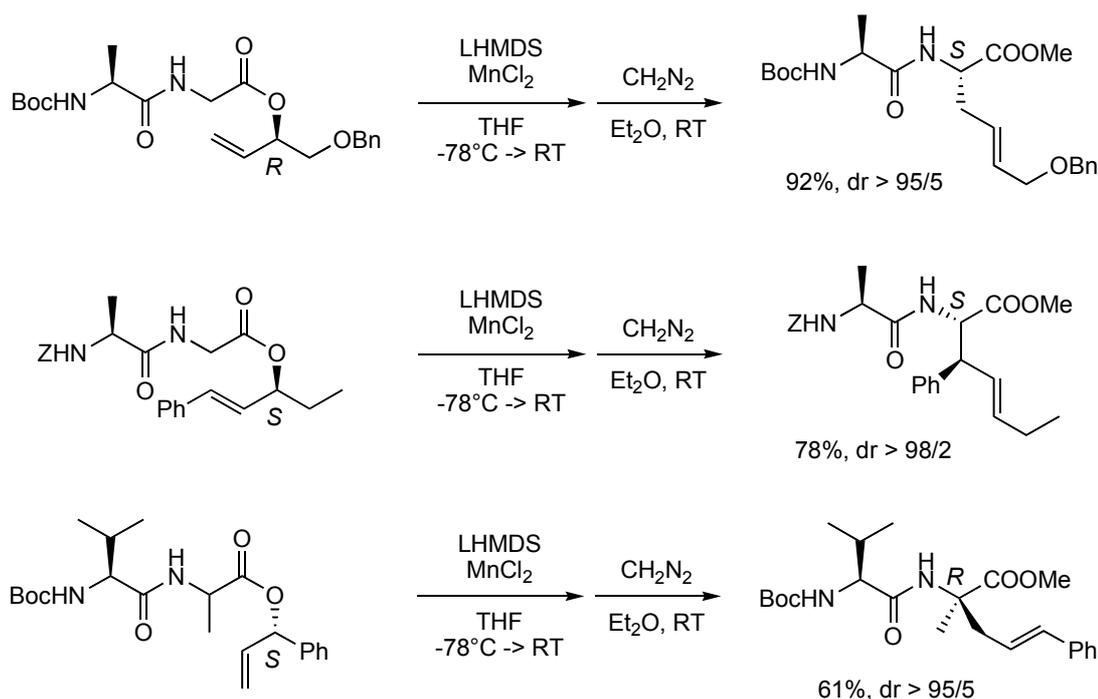
Metallsalz ab. Während entsprechende Mangan-Enolate keinerlei Stereodifferenzierung zeigten, eröffnete die Verwendung von NiCl_2 bzw. $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ einen Zugang zu (*R*)-konfigurierten *allo*-Isoleucin-Derivaten mit exzellenten induzierten Diastereomerenüberschüssen (Schema 2.47).

Schema 2.47



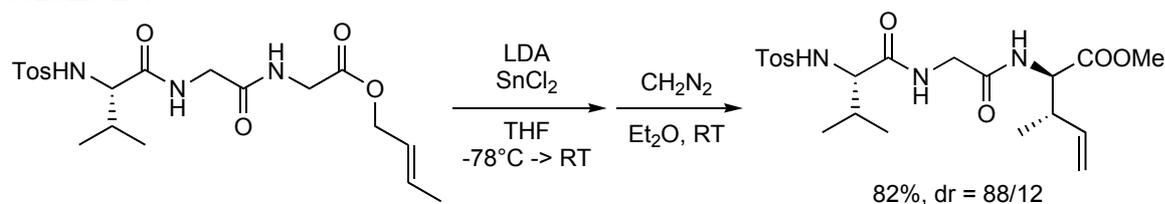
Auf der anderen Seite kann die schlechte Induktion der Mangan-Enolate ausgenutzt werden, um den stereochemischen Verlauf durch chirale Allylfragmente zu steuern.^[60] In einem solchen Substrat-kontrollierten Ansatz gelang die Einführung sowohl linearer als auch β -verzweigter Seitenketten in guten Ausbeuten und sehr guten Stereoselektivitäten, wobei (*S*)- als auch (*R*)-konfigurierte Aminosäuren ohne signifikante *mismatched*-Effekte zugänglich waren. Dieses Protokoll konnte ebenfalls erfolgreich zum Aufbau α -disubstituierter Aminosäure-Einheiten verwendet werden (Schema 2.48).

Schema 2.48



Für die Umlagerung höherer Peptide erwies sich SnCl_2 als Metallsalz der Wahl.^[59] Die Umlagerung Tos-geschützte Tripeptid-allylester ergab sehr gute Ausbeuten und hohe Selektivitäten, selbst im Falle von ValGlyGly-crotylester (Schema 2.49), wo fünf Atome zwischen der steuernden Seitenkette und dem neugebildeten stereogenen Zentrum liegen (1,7-Chiralitätstransfer).

Schema 2.49



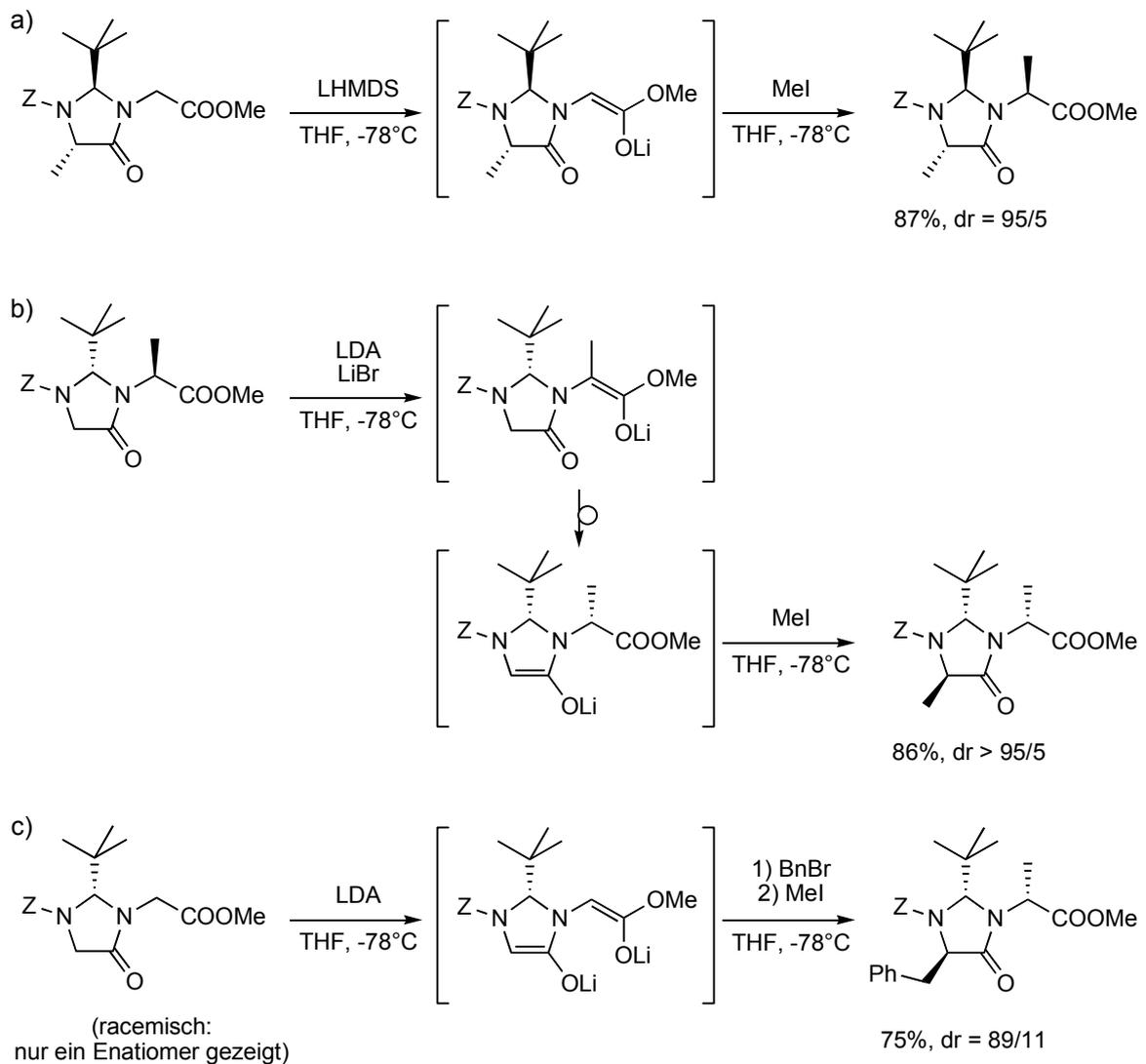
Seebach *et al.* entwickelten eine Auxiliar-kontrollierte Methode für die Alkylierung von Dipeptid-Derivaten mit einer *N*-terminalen chiralen Imidazolinon-Einheit.^[61] In diesen Peptiden existieren prinzipiell zwei enolisierbare Positionen, wobei jedoch ein feines basenabhängiges Reaktivitätsprofil gefunden wurde (Schema 2.50).

a) Mit einem Equivalent LHMSDS fand die Enolatbildung als auch die Alkylierung sauber, in hohen Ausbeuten und Stereoselektivitäten an der *C*-terminalen Estereinheit statt.

b) Durch Wechsel der Base zu LDA/LiBr konnte ein davon komplett verschiedenes Verhalten beobachtet werden. Nach Enolatbildung am *C*-Terminus fand eine Umprotonierung vom Esterenolat zu einem *N*-terminalen Amidolenolat statt, interessanterweise unter Inversion des stereogenen Zentrums der Alanin-Einheit. Das exomethylierte Produkt wurde in vergleichbarer Ausbeute und Selektivität gebildet, wie in der zuvor beschriebenen Esterenolat-Alkylierung.

c) Die Behandlung eines Gly-Gly-abgeleiteten Imidazolinons mit zwei Equivalenten LDA lieferte ein Bis-Enolat. Dieses konnte hoch regioselektiv zunächst an der reaktiveren Imidazolinon-Position und anschließend, mit einem anderen Elektrophil, am Ester- α -Kohlenstoff alkyliert werden, wiederum in guter Ausbeute und Stereodifferenzierung.

Schema 2.50



2.1.4 Carbonyl-Thionierung

Eine weitere interessante Modifikation, insbesondere in physiologisch aktiven Peptiden, stellt der isostere Ersatz einer Amid-Bindung durch eine Thioamid-Einheit dar, da hierbei eine minimale Veränderung im Molekül ($C=O \rightarrow C=S$) großen Einfluss auf die Sekundärstruktur ausüben kann, was vor allem in der Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen hilfreich ist. Ähnlich wie die *N*-Alkylierung, beeinflusst die Thionierung von Carbonyl-Gruppen das Wasserstoff-Brückenbindungsmuster von Peptiden. Verglichen mit einem Amid-Sauerstoff ist der Thioamid-Schwefel ein deutlich schwächerer Wasserstoff-Akzeptor, was sich in längeren Wasserstoff-Brückenbindungen niederschlägt. Im Gegensatz dazu erhöht sich die Wasserstoff-Donor-Potenz von

NH-Gruppen in Nachbarschaft zu Thiocarbonyl-Einheiten. Weiterhin zeigt die C-N-Bindung von Thioamiden, auf Grund des geringeren C=S-Doppelbindungscharakters, eine erhöhte Rotationsbarriere.

Die klassischen Umsetzungen von Carbonyl-Verbindungen zu den entsprechenden Thio-Derivaten erfordern relativ drastische Bedingungen. Es konnten jedoch von Lawesson^[62] und Yokoyama^[63] Reagenzien entwickelt werden (Abbildung 2.6), die es ermöglichen, auch funktionalisierte Moleküle, wie Peptide zu modifizieren. Diese Reagenzien zeigen eine hohe Temperatur-abhängige Reaktivitätsabstufung, die es erlaubt selektiv Amid-Gruppen zu thionieren, ohne Urethan- oder Esterfunktionalitäten anzugreifen, da letztere erst bei deutlich höheren Temperaturen abreagieren. Nichts desto trotz ergeben sich, bei Peptiden mit mehr als einer Amidbindung, Regioselektivitätsprobleme und selbst wenn eine Monothionierung glückt, scheint es unmöglich deren Position vorherzusagen oder gar zu kontrollieren.

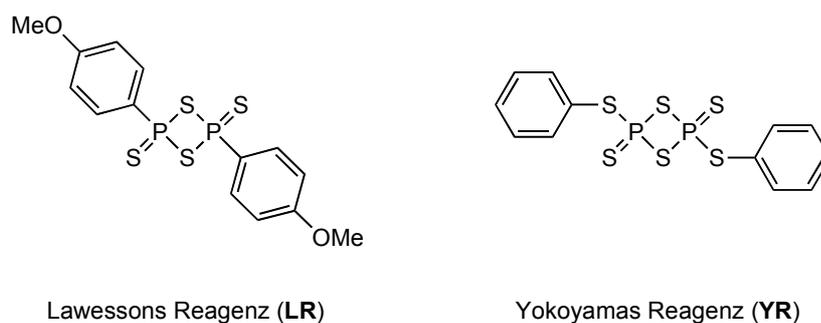
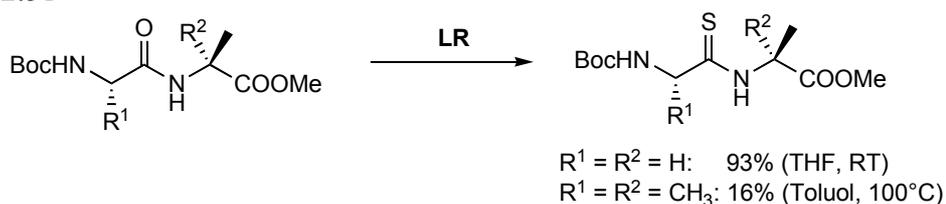


Abbildung 2.6: Thionierungs-Reagenzien

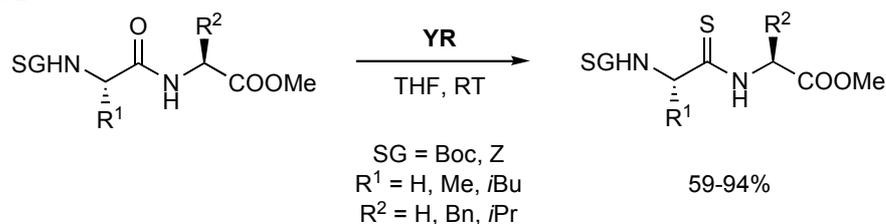
Wie von Jensen *et al.* gezeigt werden konnte, können sterische Effekte an der Amid-Gruppe die Thionierung beeinflussen.^[64] Dabei wurden Boc-geschützte Dipeptid-methylester mit Lawessons Reagenz umgesetzt. Während das Gly-Ala-Derivat bereits bei Raumtemperatur in exzellenten Ausbeuten zur Reaktion gebracht werden konnte, benötigte das Ala-Aib-Peptid Erwärmen auf 100°C und lieferte lediglich 16% des thionierten Produktes (Schema 2.51).

Schema 2.51



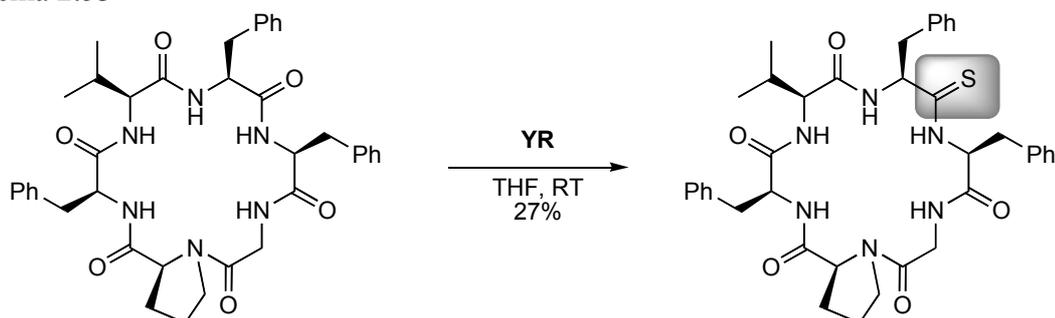
Durch Verwendung von Yokoyamas Reagenz gelang es Guziec und Mitarbeitern die Thionierung auch mit sterisch anspruchsvolleren Aminosäuren bei Raumtemperatur und mit guten Ausbeuten durchzuführen (Schema 2.52).^[65] Vergleichsexperimente mit Lawessons Reagenz führten auf Grund der höheren, benötigten Temperaturen zu teilweiser Thionierung der Urethan-Einheit.

Schema 2.52



Im Gegensatz zu der sterischen Präferenz in obigen Beispielen, beobachteten Kessler *et al.* bei der Reaktion des cyclischen Hexapeptids *cyclo*[GlyProPheValPhePhe] mit **YR** einen unerwarteten, regioselektiven Angriff zwischen den beiden Phenylalanin-Einheiten (Schema 2.53).^[66] Konformationsstudien zeigten, dass das Glycin-C=O durch Wasserstoff-Brückenbindung für eine Thionierung unzugänglich ist, während [Phe⁵]-C=O in Nachbarschaft zu einem Typ I β -Turn in einer exponierten Position vorliegt. Die Einführung der Thioamid-Einheit verursachte eine dramatische Veränderung der Konformation durch ein komplett verändertes Wasserstoff-Brückenbindungsmuster.

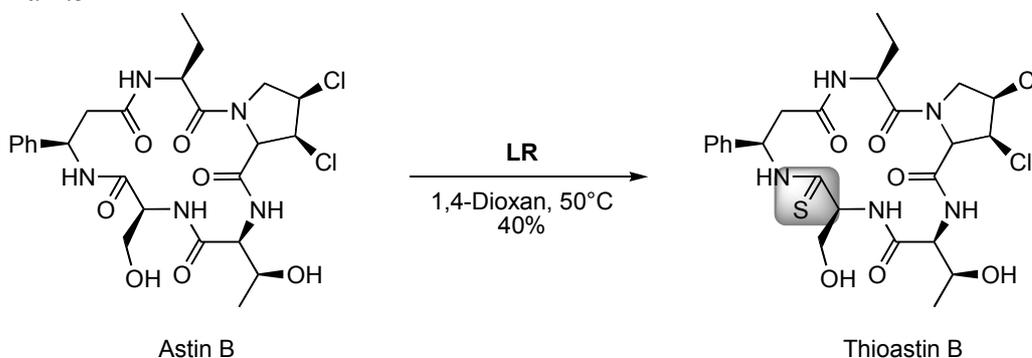
Schema 2.53



Die Arbeitsgruppe um Itokawa untersuchte die Thionierung biologisch aktiver Peptide. So führte die Behandlung von Segetalin A und B,^[67] cyclischen Hexapeptiden mit Östrogen-ähnlicher Aktivität, mit Lawessons Reagenz zur Bildung verschiedener bis-

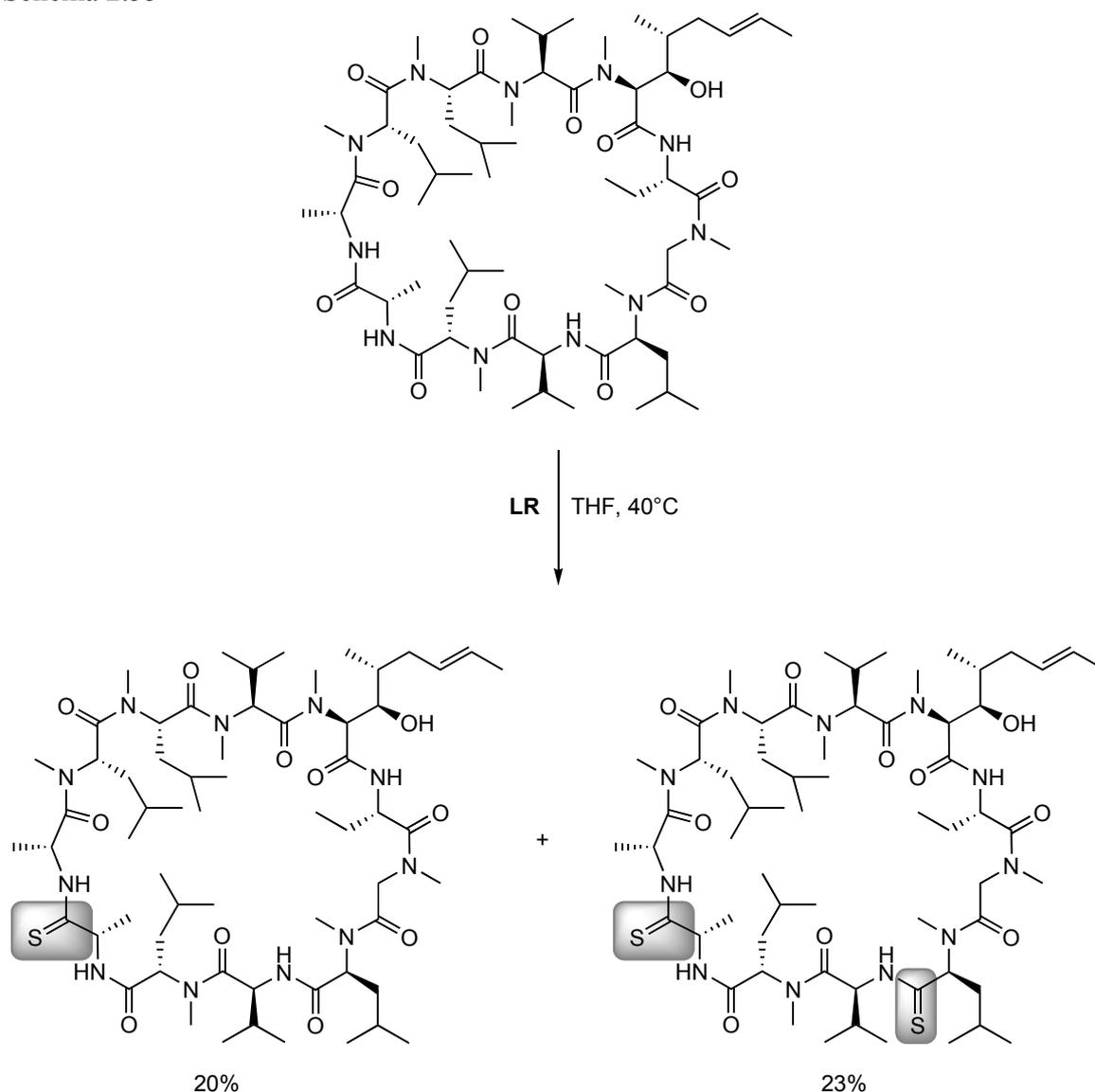
thionierter Derivate. Eine äußerst regioselektive Umsetzung gelang mit der Thionierung der Antitumor-aktiven Cyclopentapeptide Astin A, B und C.^[68] Die Reaktion mit XX lieferte die Thioanaloga Thioastin A, B und C in moderaten Ausbeuten, wobei das neugebildete Thioamid ausschließlich an der Serin-Einheit gefunden wurde (Schema 2.54). Dieses Phänomen wurde auf fehlende Wasserstoff-Brückenbindungen an dem Serin-Carbonyl zurückgeführt, was wiederum durch Konformationsanalyse verifiziert werden konnte. Im Falle des Thioastins B führte die Modifizierung zu einer Stabilisierung der bioaktiven Konformation, verbunden mit einer viel versprechenden Antitumor-Aktivität.

Schema 2.54



Seebach *et al.* berichteten von der Reaktion von Cyclosporin A mit Lawessons Reagenz,^[69] wodurch Derivate mit bis zu drei Thioamid-Gruppen erhalten wurden. Die Substitution erfolgte nur an den nicht-methylierten Amid-Gruppen von [MeBmt¹], [MeLeu⁴] und [Ala⁷]. Abhängig von den Reaktionsbedingungen konnte eine gewisse Selektivität beobachtet werden (Schema 2.55) und die meisten erhaltenen Thio-Derivate zeigten vergleichbare immunsuppressive Aktivität wie Cyclosporin selbst.

Schema 2.55



2.2 Palladium-katalysierte allylische Substitution

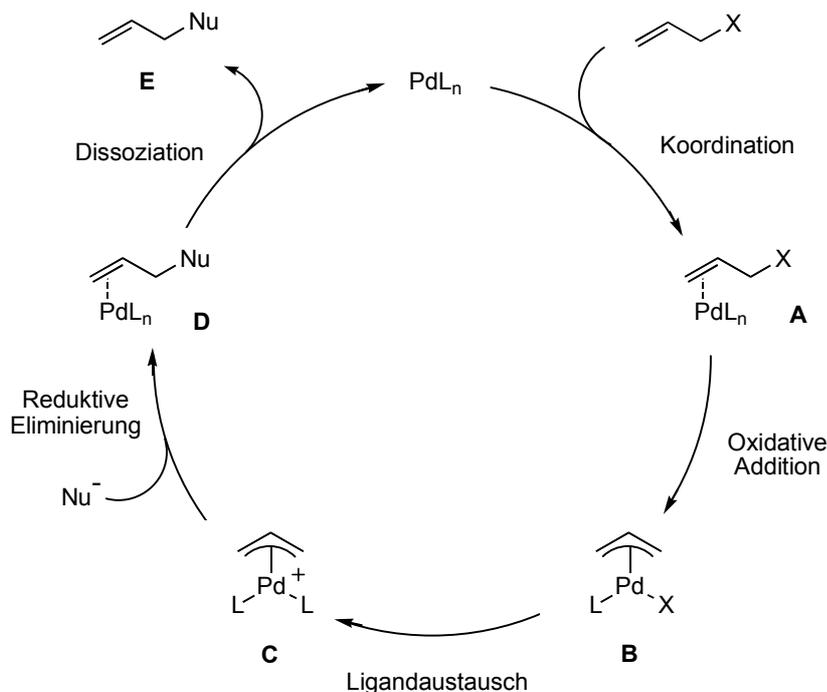
In den letzten Jahrzehnten haben sich Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen zu unersetzlichen Werkzeugen in der Synthese hochfunktionalisierter, komplexer Moleküle entwickelt. Sie verlaufen meist unter äußerst milden Bedingungen und bieten die Vorteile einer hohen Chemoselektivität und breiten Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Eine herausragende Rolle unter den verwendeten Metallen spielt dabei Palladium, das in unterschiedlichsten Kreuzkupplungen sowohl zur C-C-Knüpfung als auch zum Aufbau von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen breite Anwendung findet. Durch die Möglichkeit der Bindungsknüpfung zwischen zwei sp^3 -Kohlenstoffen trägt die allylische Substitution

eine gewisse Ausnahmestellung unter den Palladium-katalysierten Reaktionen, da hierdurch ein genereller Zugang zum asymmetrischen Aufbau stereogener Zentren eröffnet wird.

2.2.1 Allgemeine mechanistische Betrachtung

Der allgemeine Mechanismus der allylischen Substitution lässt sich am Besten mit Hilfe eines Katalysezyclus beschreiben (Schema 2.56).^[70] Im ersten Schritt kommt es durch Koordination der Doppelbindung des Allylsubstrates an einen Pd(0)-Komplex zur Ausbildung eines η^2 -Olefin-Palladium-Komplexes **A**. Aus diesem kann anschließend durch oxidative Addition des Palladiums in die C-X-Bindung (X = Abgangsgruppe: Halogenid, Carboxylat, Carbonat, Phosphat,...) ein neutraler η^3 -Allyl-Palladium(II)-Komplex **B** gebildet werden. Nach Austausch des anionischen Liganden X^- (der Abgangsgruppe) durch einen Neutralliganden (Phosphin, Phosphit, Lösemittel...) wird ein formal positiv geladener η^3 -Komplex **C** erhalten, der auf Grund seiner erhöhten Elektrophilie gegenüber **C**, nun leicht von einem Nukleophil angegriffen werden kann. Unter reduktiver Eliminierung kommt es wiederum zur Bildung eines η^2 -Olefin-Komplexes **D**, welcher nach Dissoziation des Produktes **E** die katalytisch wirksame Pd(0)-Spezies regeneriert.

Schema 2.56

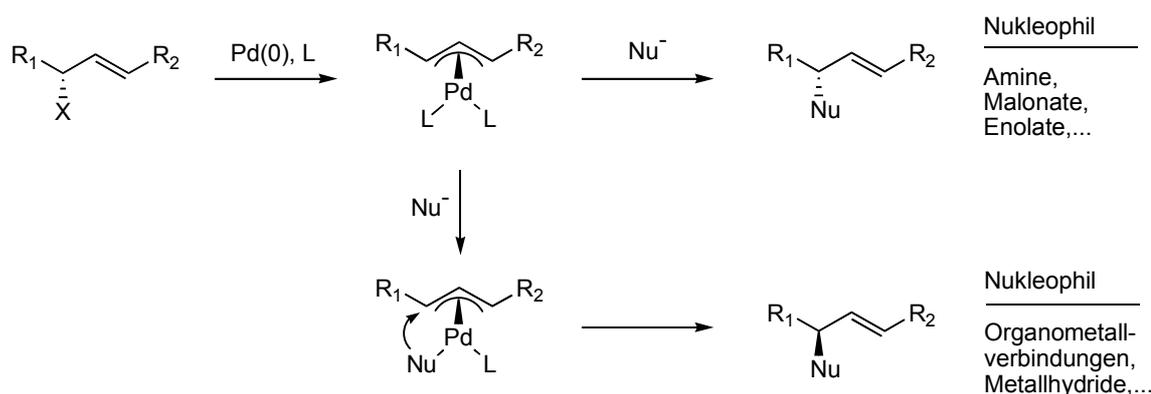


2.2.2 Stereochemie und Dynamik von η^3 -Allyl-Palladium-Komplexen

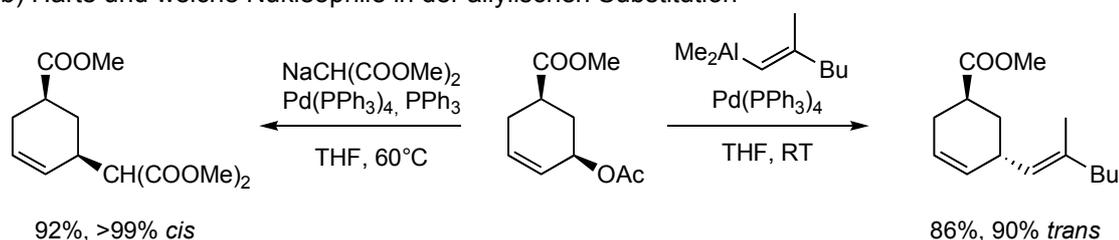
Wurde in dem Beispiel zum allgemeinen Mechanismus der allylischen Substitution auch ein unsubstituiertes Allylsubstrat gewählt, so kommen in der Regel substituierte Derivate zum Einsatz. In diesem Fall gewinnen dann auch stereochemische Aspekte an Bedeutung. Generell erfolgt die oxidative Addition der Pd(0)-Spezies unter Inversion der Konfiguration der Abgangsgruppe. Der weitere Verlauf der Reaktion wird vom Charakter des verwendeten Nucleophils bestimmt (Schema 2.57, a).^[70,71] Bei Verwendung weicher Nucleophile, wie Malonaten, Enolaten oder Aminen, erfolgt der Angriff am η^3 -Komplex unter erneuter Inversion von der dem Palladium abgewandten Seite, so dass die Gesamtreaktion unter Retention der Konfiguration des eingesetzten Substrats verläuft. Werden hingegen harte Nucleophile, beispielsweise Arylzink- oder Alkenylaluminiumverbindungen eingesetzt, koordinieren diese zunächst an das Palladium und werden abschließend von dieser Seite auch auf den Allylkomplex übertragen, unter Gesamtinversion. Dieses Verhalten konnte von Trost *et al.*^[72] bzw. Negishi *et al.*^[73] eindrucksvoll in entsprechenden Palladium-katalysierten Reaktionen eines *cis*-Cyclohexenylacetats veranschaulicht werden (Schema 2.57, b). Das weiche Natriummalonat reagierte stereospezifisch unter Retention während das harte Hexenylaluminium-Reagenz in hoher Selektivität das unter Inversion gebildete *trans*-Produkt lieferte.

Schema 2.57

a) Stereochemischer Verlauf in Abhängigkeit des verwendeten Nucleophils



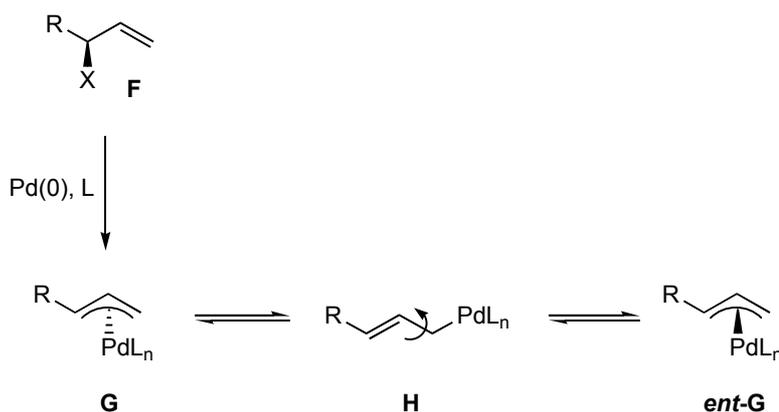
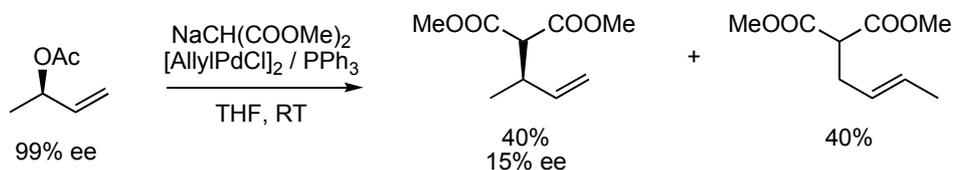
b) Harte und weiche Nucleophile in der allylischen Substitution



Eine wichtige Eigenschaft von Allyl-Palladium-Komplexen, die sowohl Voraussetzung als auch Limitierung bei der Durchführung asymmetrischer Reaktionen ist, stellt die Möglichkeit dar, Isomerisierungen einzugehen. Insbesondere die π - σ - π -Isomerisierung spielt hierbei eine entscheidende Rolle,^[71] wobei intermediär ein η^3 - π -Komplex in einen η^1 - σ -Komplex übergeht, in welchem nun die Rotation um die vinyllische C-C-Einfachbindung möglich wird. In diesem Zusammenhang muss man grundsätzlich zwei Arten substituierter Allylsubstrate unterscheiden.

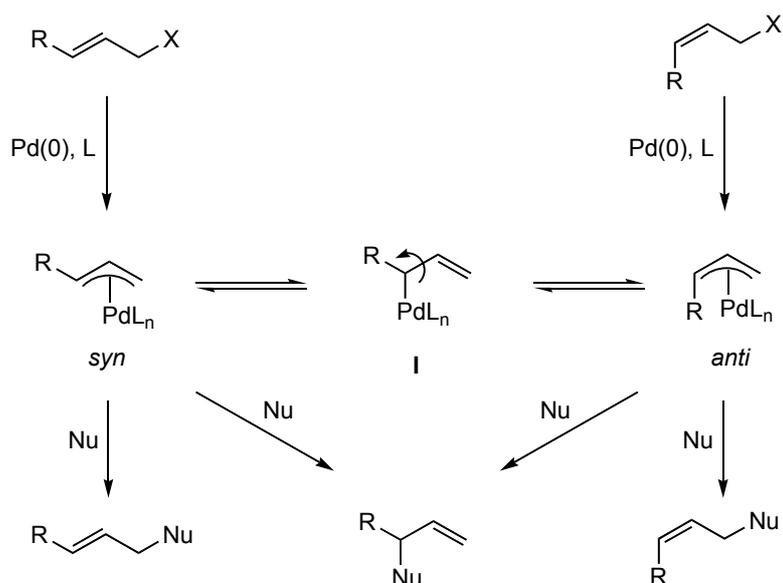
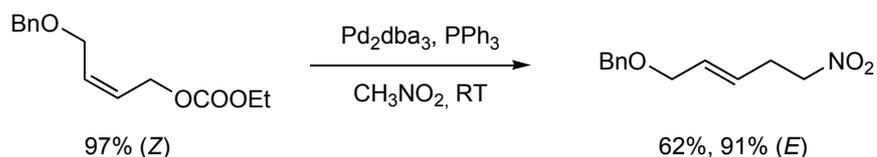
Werden monosubstituierte Substrate verwendet, so sind alle resultierenden η^3 -Komplexe chiral. Daher ist es möglich, ausgehend von optisch aktiven Allylsubstraten **F** auch optisch aktive Allyl-Palladium-Komplexe **G** zu erhalten. Diese unterliegen aber, auf Grund einer schnellen π - σ - π -Isomerisierung durch Rotation um die C-C-Einfachbindung im intermediären terminalen σ -Komplex **H**, einer hohen Tendenz zu racemisieren (Schema 2.58). So ist es in der Regel nicht möglich, Palladium-katalysierte Reaktionen terminaler, optisch aktiver Substrate ohne substanziellen Verlust der Chiralität durchzuführen, wie durch Williams *et al.* gezeigt werden konnte.^[74] Generell werden Isomerisierungen durch Liganden oder koordinierende Lösemittel begünstigt, welche in der Lage sind, das im σ -Komplex auftretende Elektronendefizit am Palladium zu kompensieren.

Schema 2.58

a) Racemisierung *via* π - σ - π -Isomerisierungb) Chiralitätsverlust durch schnelle " π - σ - π -Racemisierung"

In dem gezeigten Beispiel wird weiterhin deutlich, dass es auch bei der Regioselektivität des angreifenden Nucleophils zu Problemen kommen kann (siehe Kap. 2.2.3). Abhängig von der Olefingeometrie der eingesetzten Substrate werden zunächst entweder *syn*- oder *anti*- η^3 -Komplexe gebildet. Diese können aber über einen verzweigten σ -Palladium-Komplex (**I**) und Rotation am substituierten Ende des Allylkomplices ineinander übergehen. Abgesehen von Systemen mit speziell abgestimmten Liganden liegt die thermodynamische Präferenz generell auf Seiten des *syn*-Komplexes, so dass relativ unabhängig vom eingesetzten Substrat bevorzugt das (*E*)-konfigurierte Produkt gebildet wird (Schema 2.59). Unter "normalen" Bedingungen ist auch diese Art der π - σ - π -Isomerisierung nicht zu unterdrücken, wie durch Deardorff *et al.* mit der Umsetzung eines (*Z*)-Butendiol-Derivats mit Nitromethan verdeutlicht werden konnte.^[75]

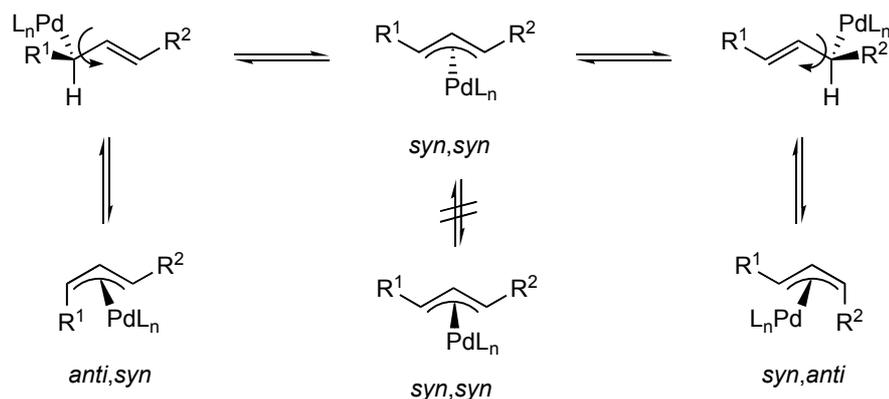
Schema 2.59

a) *syn-anti*-Isomerisierung terminaler Allylkomplicesb) (*E*)-Selektivität als Konsequenz der *syn*-Präferenz

Werden hingegen 1,3-disubstituierte Substrate eingesetzt, kommen andere Aspekte bei der Isomerisierung zum Tragen. Ein *syn,syn*-Komplex steht dabei im Gleichgewicht mit zwei *syn,anti*-Komplexen, wobei jedoch auch hier ersterer thermodynamisch begünstigt ist (Schema 2.60). Hierbei müssen zwei unterschiedliche Modelle betrachtet werden. Im Falle einer symmetrischen Substitution ($R^1 = R^2$) ist der gebildete *syn,syn*-

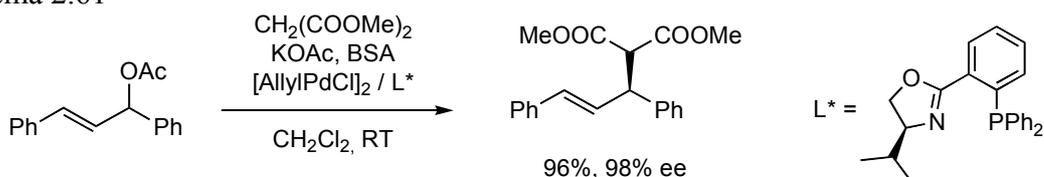
Komplex achiral, die beiden *syn,anti*-Komplexe enantiomer zueinander. Durch die *meso*-Symmetrie des *syn,syn*-Komplexes ist eine Enantiodiskriminierung durch chirale Liganden möglich, die die Substitution an eine der beiden allylischen Positionen dirigieren können.

Schema 2.60



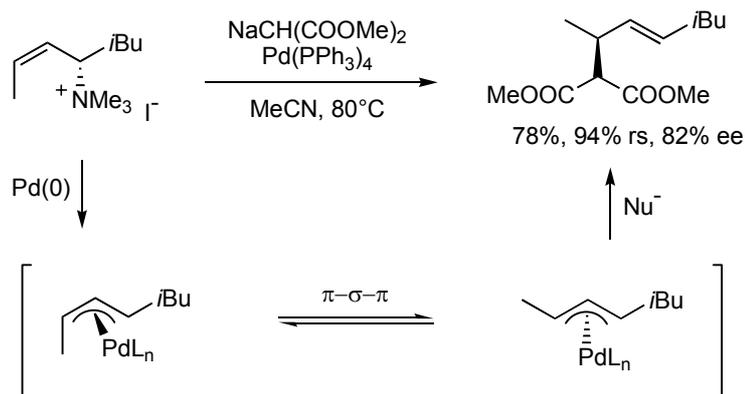
Aus diesem Grund erfreuen sich solche Substrate breiter Anwendung in Ligand-gesteuerten Allylierungen.^[76] Helmchen *et al.* konnten so beispielsweise mittels eines optisch aktiven *N,P*-Liganden ausgehend von racemischem 1,3-Diphenylallylacetat das Alkylierungsprodukt in exzellenter Ausbeute und Enantioselektivität erhalten (Schema 2.61).^[77]

Schema 2.61



Für unsymmetrisch substituierte Substrate ($R^1 \neq R^2$) ist hingegen auch der *syn,syn*-Komplex chiral. Im Gegensatz zu monosubstituierten Komplexen unterliegt dieser jedoch keiner Racemisierung durch π - σ - π -Isomerisierung, ist also konfigurationsstabil. Ausgehend von optisch aktiven Allylverbindungen ist es daher möglich, Substrat-kontrollierte, asymmetrische Alkylierungen durchzuführen. In einem solchen Ansatz gelang Yamamoto *et al.* die Umsetzung eines optisch aktiven Allylammoniumsalzes, wobei ein zunächst unter Inversion gebildeteter chiraler *anti,syn*-Komplex in einen chiralen *syn,syn*-Komplex isomerisierte. Dieser wurde abschließend unter erneuter Inversion von dem Nukleophil angegriffen (Schema 2.62).^[78]

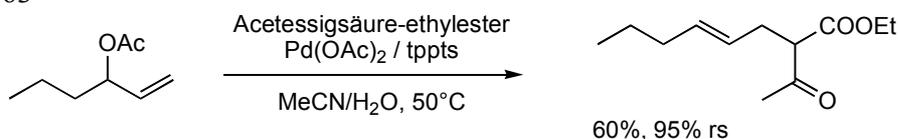
Schema 2.62



2.2.3 Regioselektivität in der allylischen Substitution

Generell ist bei der allylischen Substitution mit unsymmetrisch substituierten Substraten ein Angriff des Nucleophils an zwei Positionen denkbar. Eine Steuerung der Regioselektivität kann dabei auf verschiedene Weisen erfolgen: sterische Effekte, elektronische Einflüsse der Substituenten, so genannte Memory-Effekte und Ligand-erzwungene Selektivität. Können letztgenannte ausgeschlossen werden, so wird der elektrophile Angriff weicher Nucleophile normalerweise bevorzugt an der sterisch am wenigsten gehinderten Position erfolgen. Daher wird bei monosubstituierten Substraten die Bindungsknüpfung in der Regel am unsubstituierten Ende des η^3 -Komplexes (Schema 2.63),^[79] bei 1,3-disubstituierten Derivaten in der Position mit den räumlich weniger ausladenden Resten beobachtet.^[80] Bei Verwendung harter Nucleophile ist auf Grund der Vorkoordination an das Palladium die gegensätzliche Regiochemie zu erwarten.

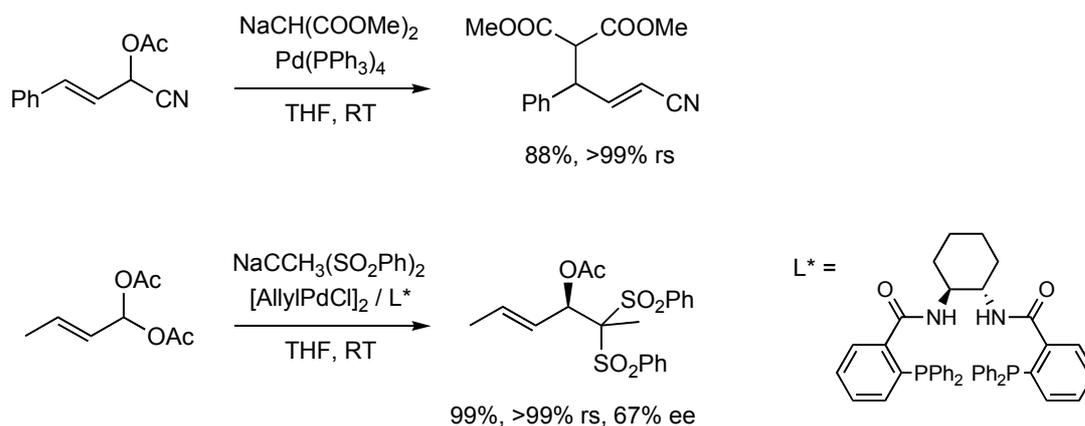
Schema 2.63



Einen entscheidenden Einfluss können aber vor allem elektronische Eigenschaften der am Allylkomplex gebundenen Substituenten ausüben. Elektronenziehende Gruppen, beispielsweise Ester^[81], Nitrile^[82] oder auch CH_2OR -Gruppen^[83] dirigieren den Angriff in die dem Substituenten entfernte Position, während elektronschiebende Methoxy-^[84] oder Acetoxy-Gruppen,^[85] aber auch benachbarte Thioether bzw. Amine^[86] zu einer Präferenz der dirigierenden Funktionalität nahe gelegenen Position führen. Tsuji *et al.* nutzten den dirigierenden Effekt von Nitril-Gruppen in der Umsetzung von acetylierten Cyanhydrinen, wobei in hohen Selektivitäten die γ -alkylierten α,β -ungesättigten Nitrile

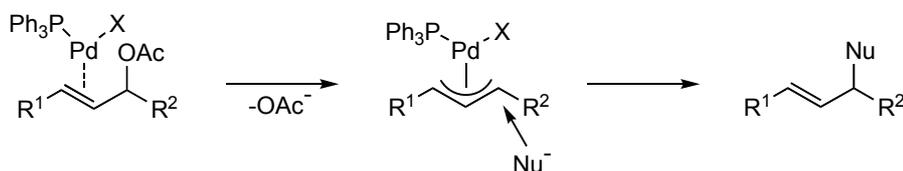
erhalten wurden.^[81] Ebenfalls aus Aldehyden zugängliche Acylale, geminale Diacetate, dienten Trost *et al.* als Substrate in einer asymmetrischen Allylierung, wobei ausschließlich ein Acetat durch entsprechende Nucleophile ausgetauscht wurde.^[85b] Der elektrophile Angriff erfolgte hochregioselektiv in der Acetoxy-substituierten Position (Schema 2.64).

Schema 2.64

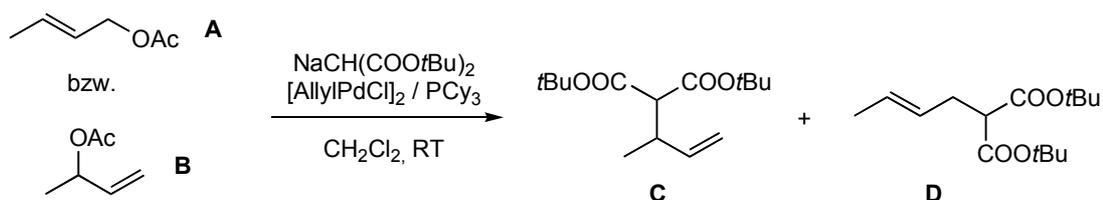


Unter dem so genannten Memory-Effekt versteht man das Phänomen, dass zueinander regioisomere Allylsubstrate in der allylischen Substitution nicht die gleichen Regioverhältnisse im Produkt ergeben.^[87] Dies steht im Konflikt mit der allgemeinen Annahme, dass ein einheitlicher η^3 -Palladium-Komplex durchlaufen wird. So findet unter bestimmten Umständen der elektrophile Angriff an der Position statt, an der zuvor die Abgangsgruppe gesessen hatte. Neben der Theorie von Kontakt-Ionenpaaren bietet vor allem ein unsymmetrisch koordinierter Palladium-Komplex eine Erklärung dieser Erscheinung.^[88] Unter der Annahme, dass nur ein Phosphin an das Palladium koordiniert und die zweite Koordinationstelle von einem anionischen Liganden bzw. Lösemittel eingenommen wird, sollte bei der oxidativen Addition durch den größeren *trans*-Effekt das Phosphin *trans* zur Abgangsgruppe angeordnet sein und von dort anschließend auch den Angriff des Nucleophils in diese Position dirigieren (Schema 2.65). Williams *et al.* konnten diesen Effekt eindrucksvoll illustrieren. Während die Alkylierung von Crotylacetat ein Gemisch beider Regioisomeren zu annähernd gleichen Teilen lieferte, konnte bei der Umsetzung mit Butenylacetat das verzweigte Isomer in hohem Überschuss erhalten werden.^[74] Essentiell war hierbei die Verwendung von Tricyclohexylphosphin als Ligand.

Schema 2.65

a) *trans*-Effekt als Ursache für Memory-Effekte

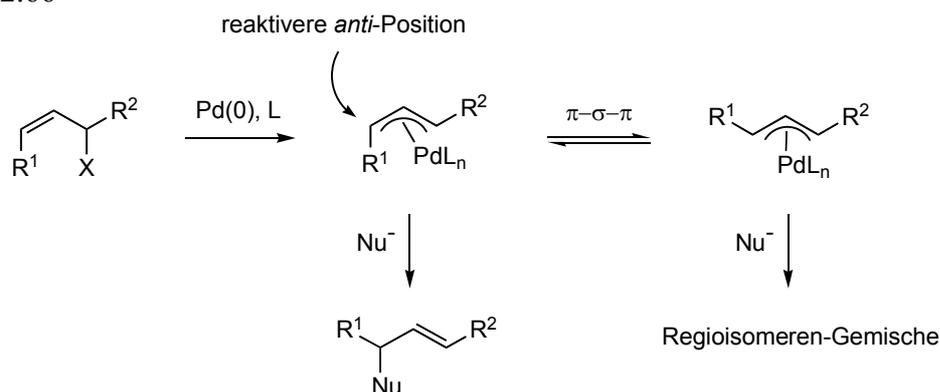
b) Memory-Effekt: Crotyl- vs. Butenylacetat



Substrat **A**: Verhältnis **C** / **D** = 62 / 38
 Substrat **B**: Verhältnis **C** / **D** = 98 / 2

Des Weiteren sollte es theoretisch möglich sein, die erhöhte Reaktivität der *anti*-Position in η^3 -Komplexen auszunutzen um den Angriff des Nucleophils in die gewünschte Richtung zu lenken (Schema 2.66).^[71] Voraussetzung dafür wären jedoch Reaktionsbedingungen, bei denen eine π - σ - π -Isomerisierung nur eine untergeordnete Rolle spielt, was aber in der Regel nicht der Fall ist.

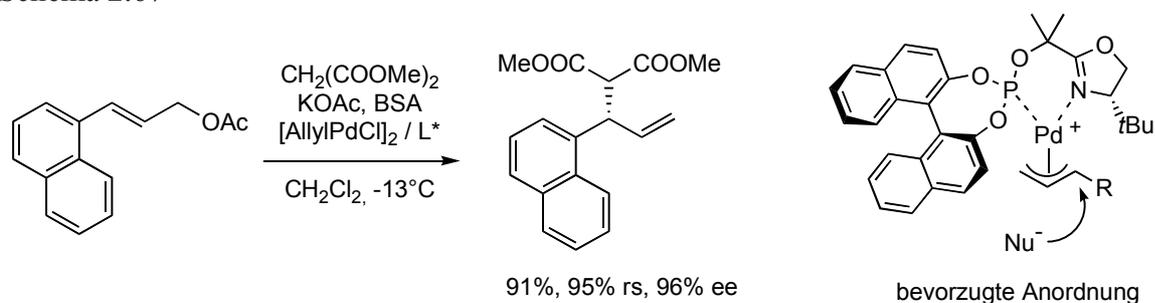
Schema 2.66



Zuletzt existiert auch die Möglichkeit mit speziell designten Liganden ungewöhnliche Regioselektivitäten zu erzwingen. In einem von Pfaltz *et al.* entwickelten System kommt es im η^3 -Palladium-Ligand-Komplex zu sterischen Wechselwirkungen des Allylsubstituenten mit der Binaphthyl-Gruppe des Liganden, so dass sich der Substituent auf der gegenüberliegenden Seite des Phosphits anordnet (Schema 2.67). Auf Grund eines stärkeren *trans*-Effekts des Phosphors gegenüber Stickstoff-Liganden dirigiert dieser den

Angriff des Nucleophils in die verzweigte Position.^[89] So erreichten Pfaltz *et al.* selbst mit linearen Allylsubstraten hohe Regioselektivitäten zugunsten der verzweigten Isomere. Eine ähnlich gute Selektivität konnte auch von Hayashi *et al.* mit einem chiralen, einzähnigen Binaphthyl-Liganden gewonnen werden.^[90]

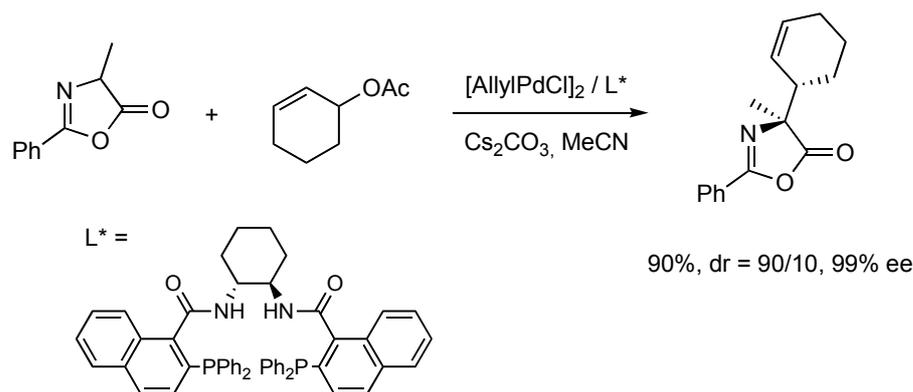
Schema 2.67



2.2.4 Palladium-katalysierte allylische Alkylierung in der Aminosäuresynthese

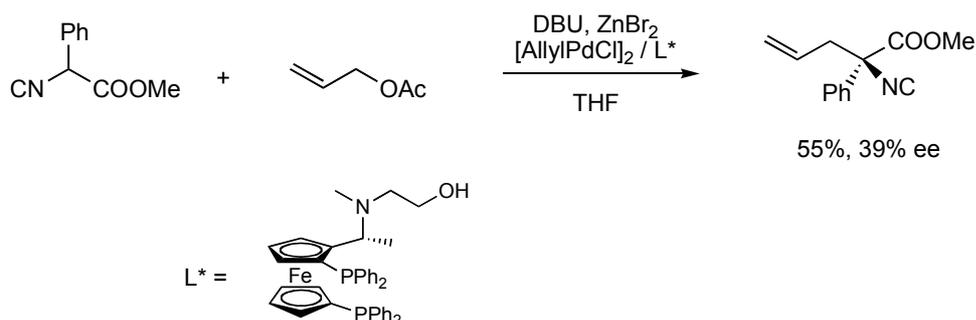
Die vielseitigen Möglichkeiten der Palladium-katalysierten allylischen Substitution haben diese auch zu einem wertvollen Werkzeug in der Synthese nicht-proteinogener Aminosäuren gemacht. Auf Grund der leichten Deprotonierbarkeit und hohen thermischen Stabilität werden vor allem stabilisierte Enolate als Nucleophile eingesetzt. Ein Problem bei der Verwendung stabilisierter Aminosäure-Enolate liegt in der hohen CH-Acidität, so dass es in der Regel auch nach einer stereoselektiven, allylischen Substitution basenkatalysiert zu einer Racemisierung des α -Zentrums kommt. Daher beschränkt sich deren Einsatz meist auf die Synthese α -disubstituierter Aminosäuren unter Verwendung bereits α -substituierter Pronucleophile. Interessante Aminosäure-Synthese sind in diesem Zusammenhang Azlactone, wie von Trost *et al.* gezeigt werden konnte (Schema 2.68).^[91] In einer Ligand-kontrollierten Umsetzung mit Hilfe eines C_2 -symmetrischen, von 1,2-Diaminocyclohexan abgeleiteten Liganden und Cäsiumcarbonat als Base gelang die hoch enantio- und diastereoselektive Synthese von α -Cyclohexenylaminosäuren.

Schema 2.68



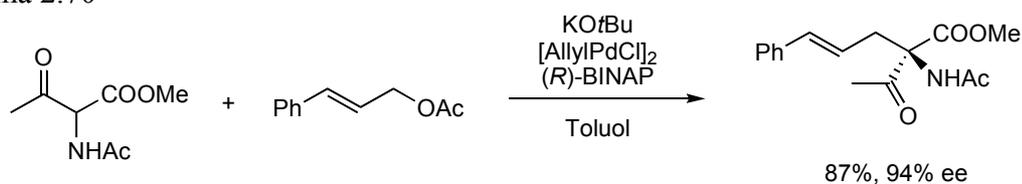
Hayashi *et al.* nutzten α -Isocyanoester als Pronukleophile in Ligand-gesteuerten Allylierungen. Mit einem chiralen Ferrocen-basierten Liganden und ZnBr_2 als Additiv erhielt man so Zugang zu α -allylierten Phenylglycin-Derivaten, jedoch mit relativ bescheidenen Ausbeuten und Stereoselektivitäten (Schema 2.69).^[92]

Schema 2.69



α -Amino- β -ketoester konnten erfolgreich von Ito und Mitarbeitern eingesetzt werden. Unter Verwendung von (*R*)-BINAP als stereoinduzierendem Agens konnten α -cinnamylierte β -Ketoaminosäuren in hoher Ausbeute und Selektivität erhalten werden (Schema 2.70).^[93]

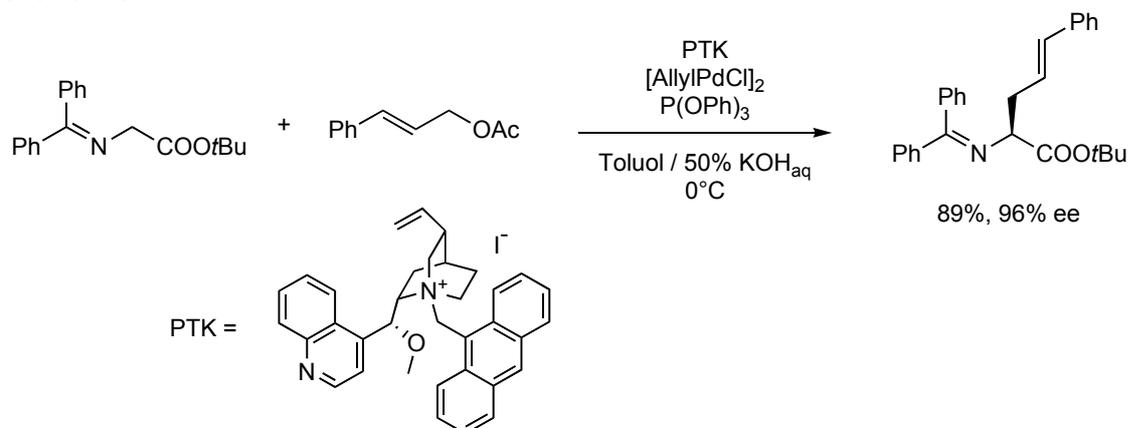
Schema 2.70



Konfigurativ weniger labile, stabilisierte Aminosäure-Esterenolate erhält man durch Deprotonierung von als Schiff-Base aktivierten Aminosäureestern, welche nach erfolgter Allylierung keiner Racemisierung unterliegen. Takemoto *et al.* gelang auf diese Weise mittels eines chiralen Phasentranskatalysators (PTK) die Substitution terminaler

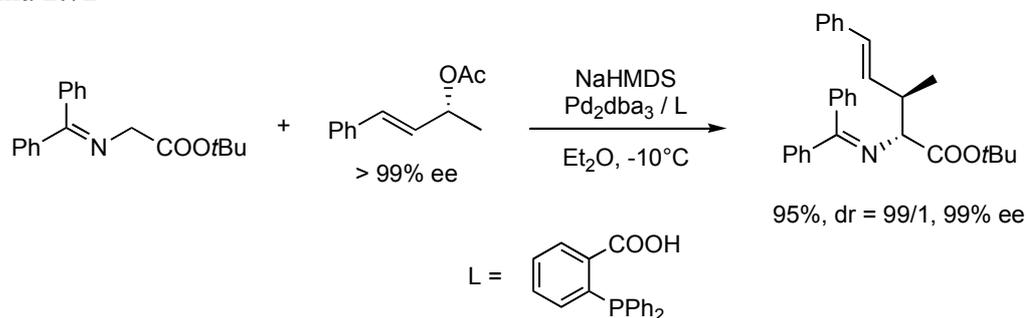
wie auch verzweigter Allylsubstrate in hohen Stereoselektivitäten (Schema 2.71).^[94] Die Verwendung von Phosphit-Liganden an Stelle von Phosphinen war hierbei essentiell in Hinblick auf hohe Enantiomerenüberschüsse, da der weniger reaktive η^3 -Phosphit-Komplex keine unerwünschten, unselektiven Hintergrundreaktionen mit achiralen Enolatspezies einging.

Schema 2.71



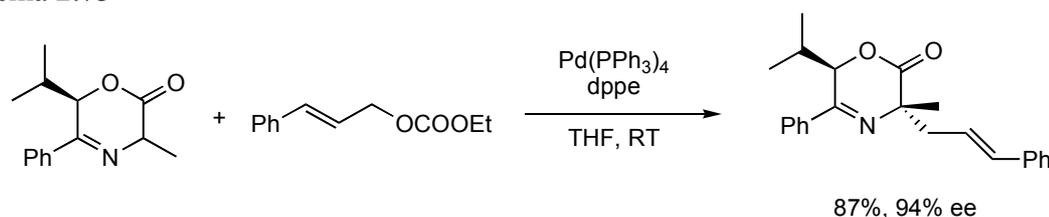
Kawatsura *et al.* nutzten Imino-Enolate für Substrat-kontrollierte Substitutionen. Die Reaktion optisch aktiver verzweigter Allylacetate in Anwesenheit eines achiralen *O,P*-Liganden lieferte β -verzweigte Aminosäuren mit exzellenten Enantio- und Diastereoselektivitäten (Schema 2.72).^[95]

Schema 2.72



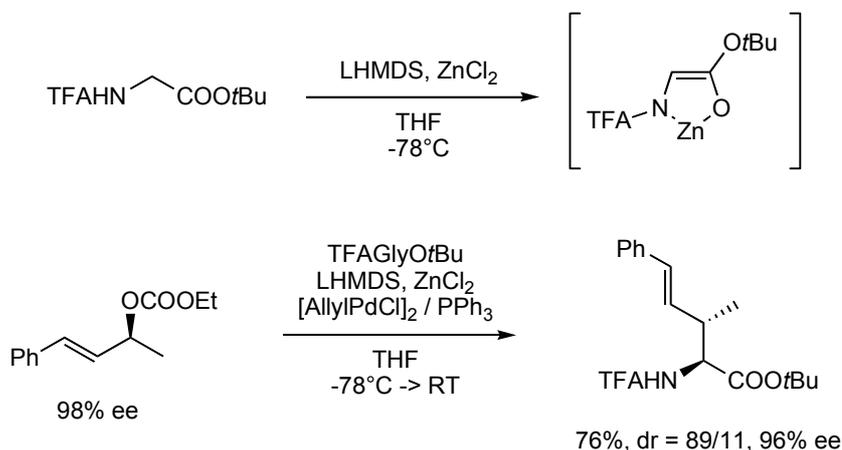
Nájera *et al.* berichteten von einer Auxiliar-kontrollierten Variante unter Verwendung optisch aktiver Oxazinone.^[96] Das während des katalytischen Kreislaufs freigesetzte Ethanolat diente dabei als Base. Mit verschiedensten Substraten gelangen auf diese Weise Alkylierungen in guten Ausbeuten und hohen Diastereoselektivitäten (Schema 2.73).

Schema 2.73



Die Verwendung nicht-stabilisierter Aminosäure-Enolate und damit verbunden eine weitere Möglichkeit zum stereoselektiven Aufbau nicht-quartärer α -Zentren gelang durch die Entwicklung chelatisierter Glycinester-Enolate in der Arbeitsgruppe Kazmaier. Diese Enolate werden durch zweifache Deprotonierung mittels LHMDS und nachfolgender Transmetallierung mit ZnCl_2 generiert. Als optimales Schutzgruppenmuster am Glycin hat sich die orthogonale Kombination aus TFA-Amid und *tert*-Butylester bewährt. Auf Grund der hohen Reaktivität werden Umsetzungen selbst bei -78°C möglich und durch die fixierte Enolatgeometrie verlaufen allylische Alkylierungen in der Regel mit sehr hoher Diastereoselektivität zugunsten der *anti*-Diastereomere. Reaktionen mit optisch aktiven Carbonaten verliefen weiterhin unter exzellentem Chiralitätstransfer, wobei β -verzweigte Aminosäuren in guter Ausbeute und mit sehr hoher Diastereo- und Enantioselektivität erhalten wurde (Schema 2.74).^[11a]

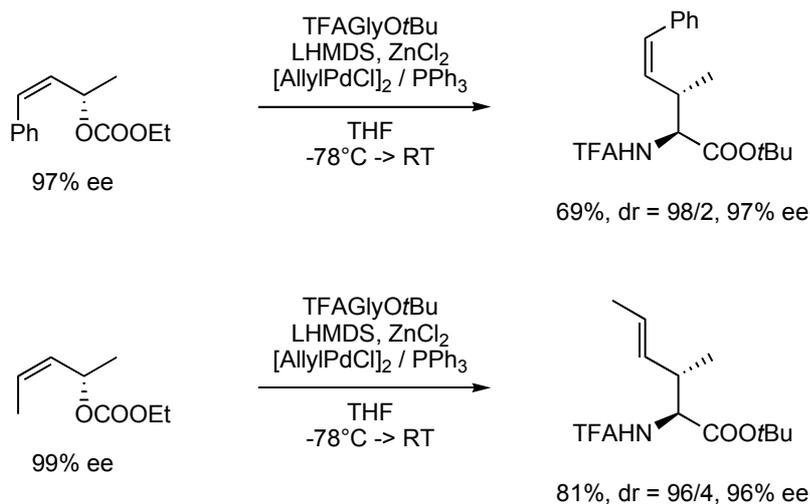
Schema 2.74



Auch die Verwendung entsprechender (*Z*)-konfigurierter Substrate verursachte bei den niedrigen benötigten Reaktionstemperaturen keine Probleme, so dass diese unter vollständigem Erhalt der Olefingeometrie und Chiralität umgesetzt werden konnten. Ein ausgezeichnetes Beispiel für die erhöhte Reaktivität der *anti*-Position in *syn,anti*- η^3 -Komplexen konnte mit der Umsetzung eines Dimethyl-substituierten, (*Z*)-konfigurierten Substrats gegeben werden. Der Angriff des Nucleophils erfolgte ausschließlich in der

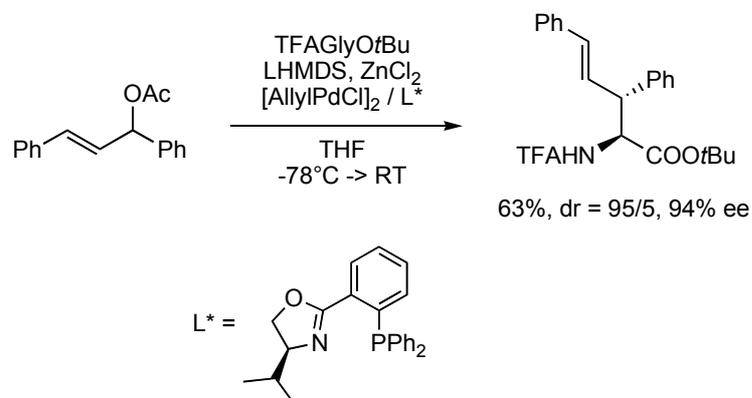
anti-Position, so dass das (*E*)-konfigurierte Produkt mit exzellentem Chiralitätstransfer erhalten wurde (Schema 2.75).^[11b,97] Entsprechende Reaktionen mit chiralen (*E*)-Substraten verliefen auf Grund des durchlaufenen, achiralen *syn,syn*- η^3 -Komplexes nur unter teilweisem Verlust der stereochemischen Information.

Schema 2.75



Eben solche meso-Substrate können aber wiederum in Ligand-kontrollierten asymmetrischen Reaktionen Anwendung finden. Die Umsetzung eines 1,3-Diphenyl-substituierten Acetats in Anwesenheit eines von Helmchen und Mitarbeitern entwickelten chiralen *N,P*-Liganden lieferte das Allylierungsprodukt ebenfalls mit exzellenter Enantio- wie Diastereoselektivität (Schema 2.76).^[11c]

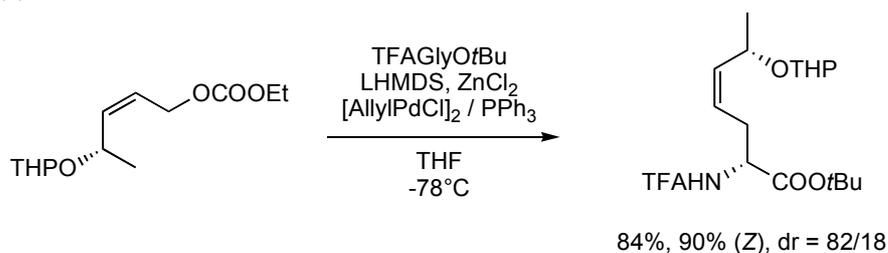
Schema 2.76



Dadurch, dass Reaktionen mit chelatisierten Glycinester-Enolaten bereits bei -78°C möglich sind, lassen sich selbst bei terminalen Allylsubstraten äußerst effektiv Isomerisierungen unterdrücken.^[11f,g] So konnten (*Z*)-konfigurierte, chirale Substrate unter

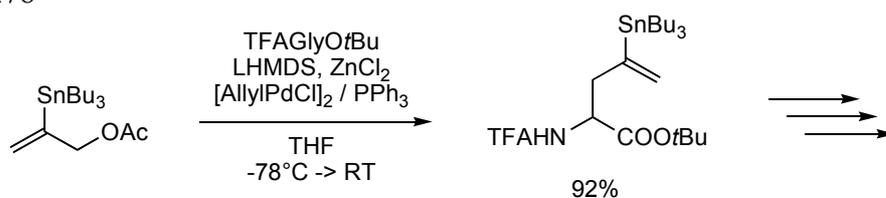
Erhalt der Olefingeometrie umgesetzt werden. In dem gezeigten Beispiel gelang darüber hinaus noch ein sehr guter Substrat-kontrollierter 1,5-Chiralitätstransfer, wobei das neu gebildete α -Zentrum mit hoher Diastereoselektivität aufgebaut werden konnte (Schema 2.77).

Schema 2.77



Ein interessanter Ansatz für eine modulare Modifizierung von Aminosäuren konnte mit der Verwendung stannylierter Allylsubstrate eröffnet werden.^[98] Trotz der Vinylstannan-Funktionalität kam es zu keinerlei Palladium-katalysierten Nebenreaktionen, welche mit weniger reaktiven Nucleophilen ernsthafte Probleme verursachen können, und die stannylierte Aminosäure konnte in sehr hoher Ausbeute isoliert werden (Schema 2.78). Über die Organozinn-Gruppe war es nachfolgend möglich eine Vielzahl von Seitenkettenmodifizierungen durchzuführen.

Schema 2.78

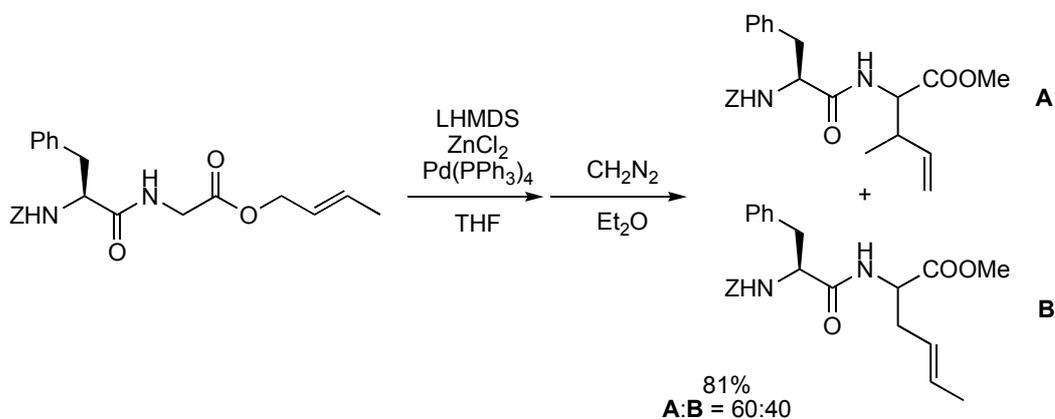


Ergebnisse und Diskussion

3.1 Problemstellung

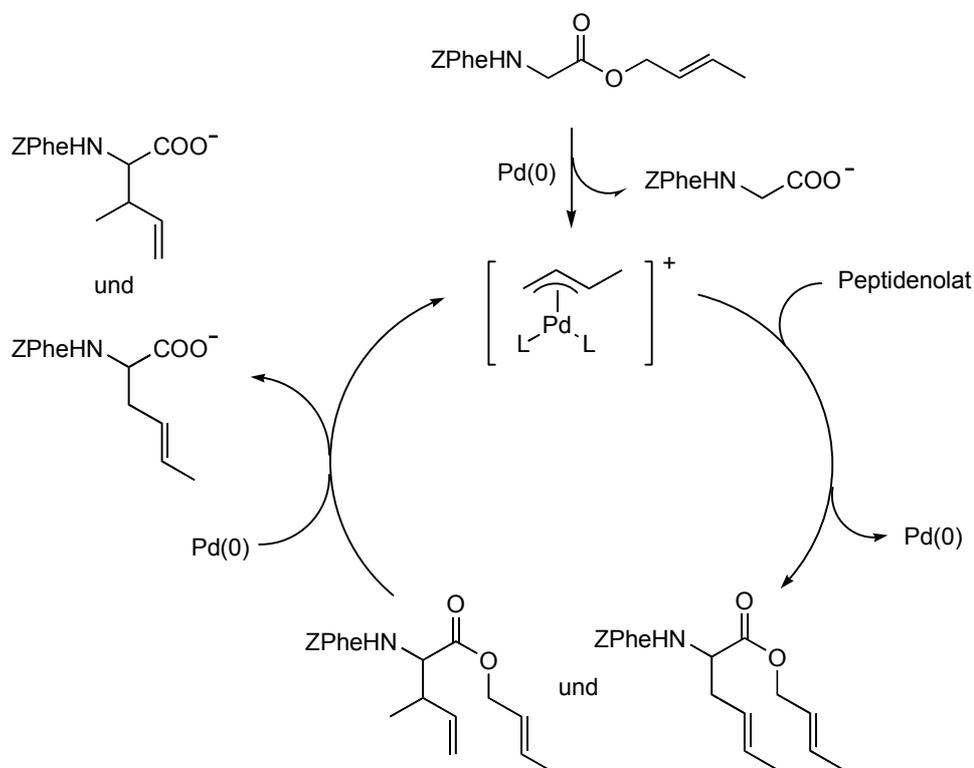
Die Synthese unnatürlicher Aminosäuren stellt seit Jahren eines der Hauptforschungsgebiete der Arbeitsgruppe Kazmaier dar. Durch zweifache Deprotonierung *N*-geschützter Glycinester mit Hilfe starker Lithiumamid-Basen und anschließender Zugabe entsprechender Metallsalze werden hochreaktive, chelatisierte Enolate erhalten, die über eine fixierte Enolatgeometrie und hohe thermische Stabilität verfügen. Diese chelatisierten Glycin-Esterenolate konnten sich als ausgezeichnete Nucleophile in Aldol-Additionen, Palladium- und Rhodium-katalysierten allylischen Alkylierungen, Michael-Additionen und Esterenolat-Claisenumlagerungen beweisen. Eine interessante Erweiterung gelang durch Verwendung von Di- und Tripeptid-allylestern. Hierbei kann durch [3,3]-sigmatrope Umlagerung eine neue Aminosäureseitenkette direkt am *C*-Terminus eines Peptids eingefügt werden, wobei die Stereokontrolle entweder aus dem Peptid selbst oder aus einer chiralen Allylester-Einheit möglich ist. Im Laufe dieser Untersuchungen zeigte sich, dass der Zusatz katalytischer Mengen an Pd(0)-Komplexen nicht nur zur Bildung des erwarteten Umlagerungsproduktes **A** (Schema 3.1) führte, sondern auch, in nahezu gleichen Anteilen, die lineare Spezies **B** gefunden wurde.

Schema 3.1



Die Erklärung hierfür liegt in der Bildung eines η^3 -Allyl-Palladium-Komplexes (unter Abspaltung eines Dipeptid-Carboxylats), welcher als Elektrophil unselektiv, sowohl in endständiger als auch verzweigter Position, von einem Peptid-allylesterenolat angegriffen wird. Der erhaltene, C-allylierte Peptid-allylester kann seinerseits dann wiederum als Allylquelle dienen (Schema 3.2).

Schema 3.2



Diese Beobachtung gab nun Mut zur Annahme, dass auch eine intermolekulare Reaktionsführung, d.h. Palladium-katalysierte allylische Alkylierung von Peptidenolaten möglich sein sollte. Die allylische Substitution bietet den Vorteil, weitaus flexibler als die Claisenumlagerung zu sein, da prinzipiell eine Vielzahl unterschiedlicher Peptide mit einer Vielzahl von Allylsubstraten umgesetzt werden können, ohne dass zunächst die entsprechenden Peptid-allylester synthetisiert werden müssen.

Entsprechend sollten im Rahmen dieser Arbeit verschiedene Variationsmöglichkeiten sowohl am Peptid als auch am Allylfragment untersucht werden (Abbildung 3.1). Für ersteres erscheint es von allergrößtem Interesse, inwiefern unterschiedliche Peptidseitenketten den stereochemischen Verlauf zu steuern vermögen. Des Weiteren sollte auch die Erweiterung des Konzepts auf höhere Peptide bzw. der Aufbau α -disubstituierter Aminosäuren hinterleuchtet werden. Ein Hauptaugenmerk der Untersuchungen am Allylsubstrat liegt auf einem flexiblen Substitutionsmuster, der Einführung funktionalisierter Seitenketten und damit verbunden, der Möglichkeit nachfolgender Seitenkettenmodifizierungen. Außerdem bieten optisch aktive, verzweigte Substrate die Chance der Stereokontrolle, möglicherweise entgegen der Peptidsteuerung.

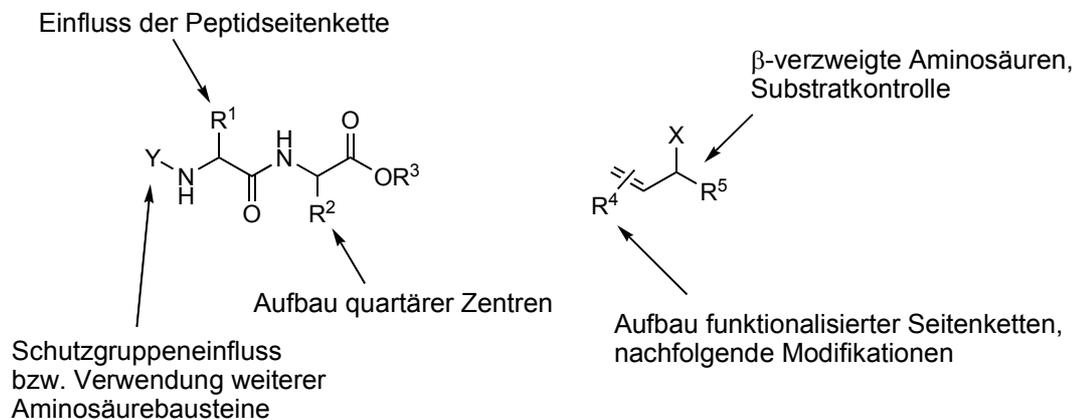


Abbildung 3.1: Variationsmöglichkeiten in der allylischen Alkylierung von Peptidenolaten

3.2 Optimierung der Reaktionsparameter

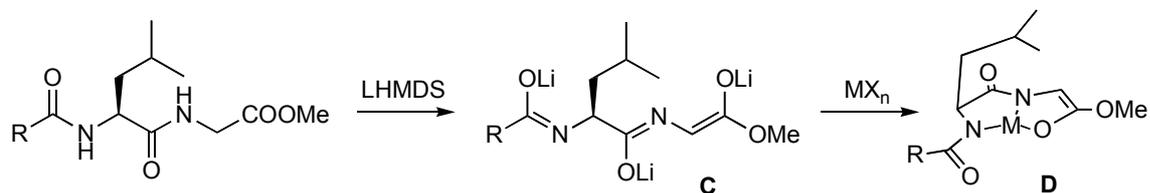
Zunächst galt es optimale Bedingungen für eine Palladium-katalysierte allylische Alkylierung von Peptiden zu finden, wobei vorhergehende Arbeiten von F.L. Zumpe (allylische Alkylierung von Glycin-Esterenolaten) und S. Maier (Peptid-Esterenolat-Claisenumlagerung) als Grundlage dienten.

Als Modellsystem wurde die Allylierung von *N*-geschützten Leucin-Glycin-Dipeptidestern mit aktiviertem 2-Methylallylalkohol gewählt, da hierbei die entsprechenden Leucin-Dehydroleucin-Dipeptide gebildet werden, was die Aufklärung des stereochemischen Verlaufs erleichtern sollte. Im Folgenden wurden der Einfluss des zugesetzten Metallsalzes, Effekte der Abgangsgruppe am Allylsubstrat sowie der Schutzgruppen am *N*- und *C*-Terminus des Peptids untersucht. Außerdem waren die Parameter Basen- und Katalysatormenge, Temperaturverlauf und das Verhältnis Enolat zu Allylsubstrat von Interesse.

3.2.1 Metallsalz-Einfluss

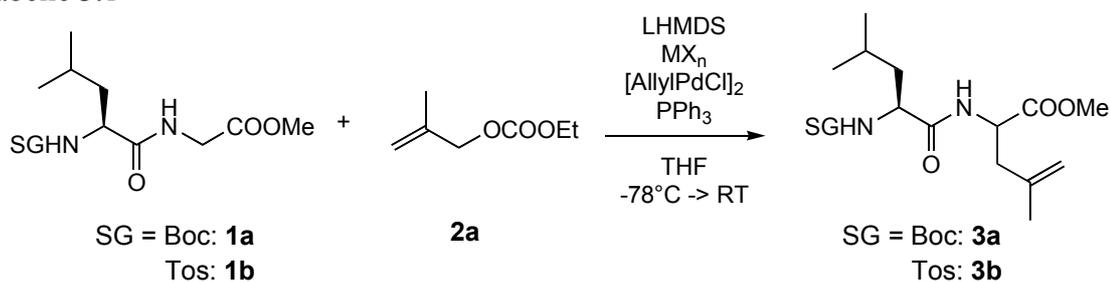
Die Wahl des zugesetzten Metallsalzes sollte sich entscheidend auf die Möglichkeit der asymmetrischen Induktion aus der Peptidseitenkette auswirken. Durch dreifache Deprotonierung eines Dipeptidesters entsteht zunächst ein vermutlich nicht-komplexiertes Lithium-Enolat (**C**). Der Zusatz eines geeigneten Metallsalzes könnte nun zur Bildung eines fixierten Metall-Peptid-Komplexes (**D**) führen (Schema 3.3), in dem die Seitenkette des Peptids das Enolat einseitig abschirmt, was die bevorzugte Bildung der (*S,R*)-Diastereomeren zur Folge hätte.

Schema 3.3



Die Auswirkungen zugesetzter Metallsalze wurden an Boc- und Tos-geschützten LeuGly-Methylestern untersucht und sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst. Als Allylkomponente wurde ein Überschuss 2-Methylallylcarbonat (**2a**) (2 eq) verwendet. Das Peptid-Enolat wurde mit Hilfe von 4 eq LHMDS generiert und durch Zugabe von 1.1 eq des entsprechenden Metallsalzes transmetalliert. Als Katalysator kam das von F.L. Zumpe optimierte System aus 1 mol% [AllylPdCl]₂ und 4.5 mol% PPh₃ zum Einsatz.

Tabelle 3.1



Eintrag	MX _n	3a		3b	
		Ausbeute	dr (<i>S,R</i>)/(<i>S,S</i>)	Ausbeute	dr (<i>S,R</i>)/(<i>S,S</i>)
1	ohne	0%*	–	n.d.	
2	MgCl ₂	11%*	50/50	n.d.	
3	Al(<i>OiPr</i>) ₃	0%*	–	0%*	–
4	Ti(<i>OiPr</i>) ₄	22%*	82/18	n.d.	
5	MnCl ₂	44%	62/38	54%	58/42
6	CoCl ₂	0%*	–	n.d.	
7	NiCl ₂	0%*	–	n.d.	
8	CuBr	0%*	–	n.d.	
9	ZnCl₂	61%	83/17	75%	76/24
10	SnCl ₂	21%*	60/40	n.d.	

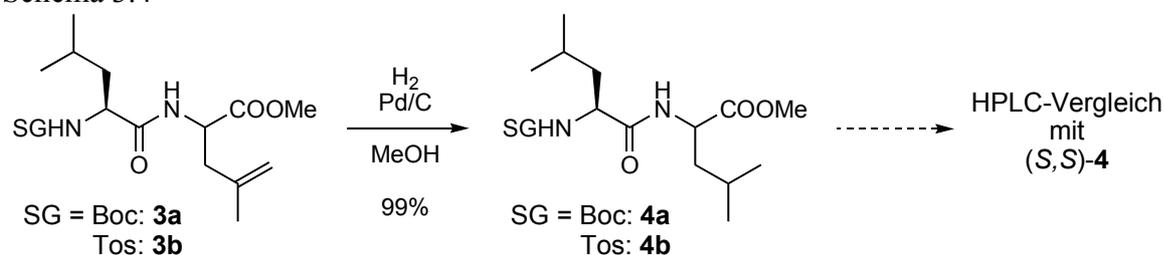
n.d. = nicht durchgeführt; * = Bildung eines unidentifizierten Nebenproduktes

Aus dem Metallscreening ging hervor, dass lediglich MnCl₂ und ZnCl₂ (Einträge 5 und 9) für weitere Untersuchungen in Frage kommen, da in allen anderen Fällen schlechte bis keine Ausbeuten erhalten wurden, was in guter Übereinstimmung mit den von F.L. Zumpe gemachten Beobachtungen zum Metallsalzeinfluss steht. Außerdem war die Bildung eines unidentifizierten Nebenproduktes zu beobachten, das sich nicht durch chromatographische Methoden von **3** abtrennen ließ. Wie bereits in den Untersuchungen von S. Maier zeigte das Mangan-Enolat nur eine sehr schlechte stereochemische Induktion durch die Seitenkette, was den Schluss zulässt, dass im Falle des Mangans nicht der gewünschte dreifach koordinierte Chelatkomplex gebildet werden kann. Aus diesem Grund wurde im weiteren Verlauf der Arbeit ZnCl₂ als Metallsalz der Wahl verwendet.

Um die absolute Konfiguration der Allylierungsprodukte **3a** und **3b** zu verifizieren, wurden die C-C-Doppelbindung hydriert und die erhaltenen LeuLeu-Dipeptide (**4a** bzw. **4b**) mit entsprechenden (*S,S*)-Referenzverbindungen HPLC-analytisch

verglichen (Schema 3.4). Hierbei konnte die bevorzugte Bildung der (*S,R*)-Diastereomeren bestätigt werden, was in Einklang mit der Theorie der einseitigen Abschirmung durch die Peptidseitenkette steht.

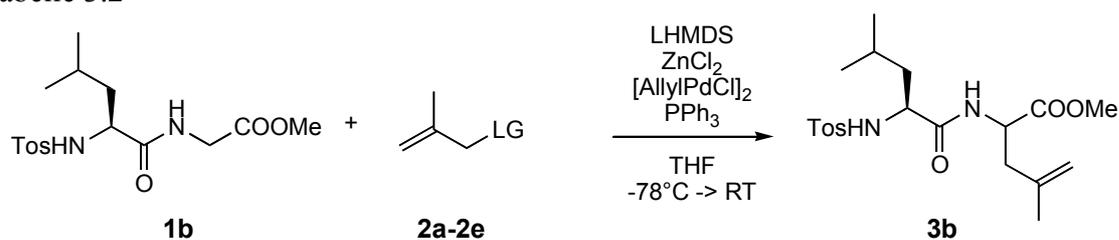
Schema 3.4



3.2.2 Einfluss der Abgangsgruppe

Wie bereits aus vorhergehenden Arbeiten bekannt war, reagieren Allylsubstrate abhängig von der verwendeten Abgangsgruppe bei unterschiedlichen Temperaturen. So können beispielsweise Carbonate bereits bei -70°C umgesetzt werden, wohingegen Acetate erst bei ca. -50°C abreagieren. Es sollte nun gezeigt werden, wie sich die Reaktivität unterschiedlicher Abgangsgruppen und die damit verbundenen unterschiedlichen Reaktionstemperaturen insbesondere auf die Diastereoselektivität auswirken (Tabelle 3.2). Hierzu wurde das System TosLeuGlyOMe/ ZnCl_2 gewählt, da dieses mit 75% bereits eine akzeptable Ausbeute geliefert hatte, mit 76% Diastereoselektivität jedoch noch Platz für Verbesserungen ließ.

Tabelle 3.2



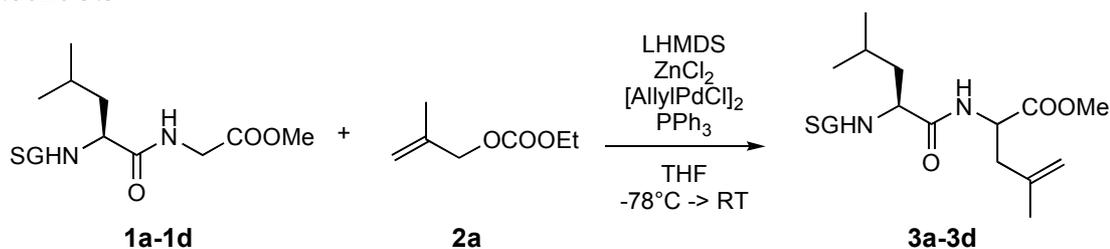
Eintrag	Substrat	LG	3b	
			Ausbeute	dr (<i>S,R</i>)/(<i>S,S</i>)
1	2a	OCOOEt	75%	76/24
2	2b	OAc	0%	–
3	2c	OBz	57%	73/27
4	2d	OTos	60%	79/21
5	2e	OPO(OEt) ₂	17%	76/24

Es konnte kein signifikanter Einfluss der Abgangsgruppe festgestellt werden. In allen Fällen wurden Diastereomeren-Verhältnisse von ca. 3:1 gefunden, jedoch ergab das Ethylcarbonat **2a** (Eintrag 1) mit Abstand die beste Ausbeute. Das Allylacetat **2b** lieferte kein Produkt, was möglicherweise durch Deprotonierung am α -Kohlenstoff und damit verbundenem "Quenching" des Peptidenolats erklärt werden könnte.

3.2.3 Schutzgruppen-Einfluss

Ein weiterer wichtiger Parameter für die Möglichkeit der Bildung eines fixierten, mehrfach-koodinierten Peptid-Metall-Komplexes, und damit zur stereochemischen Steuerung durch die Peptidseitenkette stellt die Wahl der Schutzgruppe am *N*-Terminus dar. Es wurden hierzu die Carbamat-Schutzgruppen Boc und Z sowie die acideren Tos- und TFA-Amide untersucht (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3

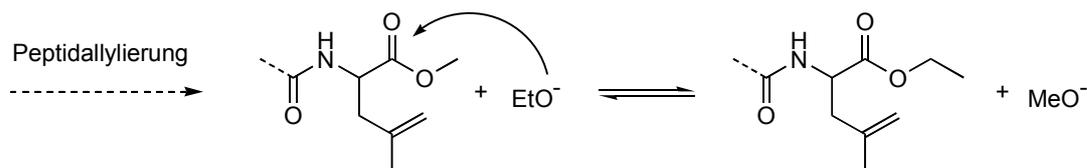


Eintrag	Edukt	SG	Produkt	Ausbeute*	dr (<i>S,R</i>)/(<i>S,S</i>)
1	1a	Boc	3a	61%	83/17
2	1b	Tos	3b	75%	76/24
3	1c	Z	3c	69%	50/50
4	1d	TFA	3d	82%	73/27

* kombinierte Ausbeute aus Produkt **3** und entsprechendem Umesterungsprodukt

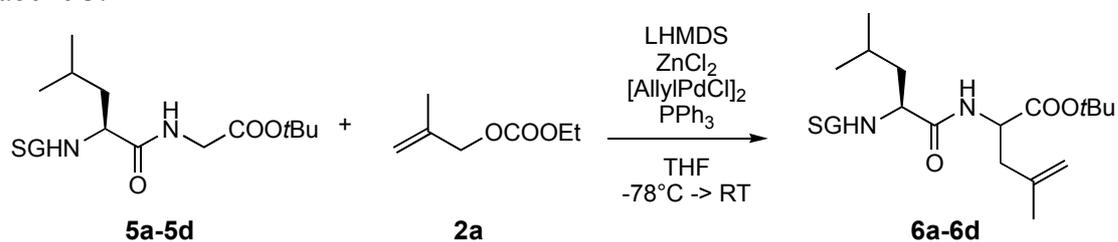
Es wurde angenommen, dass die Tos- und TFA-Peptide **1b** und **1d** auf Grund ihrer höheren Acidität am Amid-Stickstoff eine bessere Koordination gewährleisten würden. Überraschenderweise wurde aber mit **1a** (SG = Boc) die höchste Selektivität erhalten, wohingegen das Z-Derivat **1c** ein 1:1-Gemisch beider Diastereomeren lieferte. Ein generelles Problem stellte jedoch die Umesterung durch freigesetztes Ethanolat (aus Ethylcarbonat, Schema 3.5) dar, so dass neben dem gewünschten Produkt **3a-d** immer auch der entsprechende Ethylester, in sehr variablem Umfang gefunden wurde.

Schema 3.5



Um diese unangenehme Nebenreaktion zu unterdrücken wurde daher auf die entsprechenden *tert*-Butylester **5a-d** umgestiegen und auch diese analog zu den Methylester-Peptiden mit **2a** zur Reaktion gebracht (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4



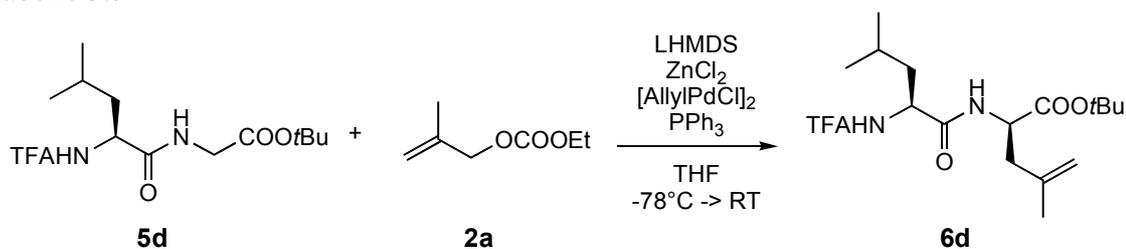
Eintrag	Edukt	SG	Produkt	Ausbeute	dr (<i>S,R</i>)/(<i>S,S</i>)
1	5a	Boc	6a	67%	70/30
2	5b	Tos	6b	40%	86/14
3	5c	Z	6c	67%	63/37
4	5d	TFA	6d	74%	87/13

Wie erwartet blieb die Umesterung vollständig aus. Erfreulicherweise konnte mit den Peptide **5a-d** nun auch die erwartete Tendenz in der Selektivitätsabstufung der unterschiedlichen Schutzgruppen beobachtet werden, so dass Tos (**5b**) und TFA (**5d**) mit fast 90% ds eine deutlich bessere stereochemische Induktion lieferten, als die Carbamat-Analoga. Mit Ausnahme von **5b** erzielten alle Peptid-*tert*-butylester ähnliche, akzeptable Ausbeuten, so dass die Kombination aus TFA-Amid und *tert*-Butylester als Schutzgruppenmuster der Wahl für weitere Untersuchungen gewählt wurde.

3.2.4 Temperatur, Basenmenge, etc.

Leider musste nach mehrmaliger Wiederholung der Reaktion mit dem TFA-Peptid **5d** festgestellt werden, dass die Ausbeute mit Werten zwischen 37% und 74% starken Schwankungen unterlag und in keinem Fall reproduzierbar war, im Gegensatz zur Diastereoselektivität, die unverändert bei ca. 85% lag. Es musste daher angenommen werden, dass es unter den gegebenen Bedingungen (je nach Trockeneismenge 5-10 h bei -78°C , dann Erwärmung auf Raumtemperatur) zu Konkurrenzreaktionen, möglicherweise Zersetzung des Peptidenolats, kommen könnte. Es wurde deshalb zunächst versucht, durch isotherme Reaktionsführung (konstant -78°C über 24 h) einen möglichen Zerfall zu unterdrücken. In diesem Fall konnten jedoch nur 50% Allylierungsprodukt **6d** isoliert werden. In einem gegensätzlichen Ansatz wurde direkt nach Zusammenführen der Reaktanten überschüssiges Trockeneis aus dem Kältebad entfernt, wonach sich das Reaktionsgemisch schnell erwärmte (innerhalb 4 h auf -20°C). Hierdurch konnte mit 71% die gute Ausbeute aus den Voruntersuchungen bestätigt und in mehreren Wiederholungsansätzen reproduziert werden (Tabelle 3.5). Eine Erklärung hierfür ist, dass mit höherer Temperatur die Alkylierungsreaktion schneller abläuft und die Nebenreaktion an Bedeutung verliert. Ebenso sollte sich eine Erhöhung der Katalysatormenge positiv auf die Umsatzgeschwindigkeit auswirken. So konnte nach Verdopplung der Palladiummenge die Ausbeute weiter auf 76% gesteigert werden, was obige Vermutung untermauert.

Tabelle 3.5



Eintrag	Temperaturprofil	Katalysator-Menge	Ausbeute	dr (<i>S,R</i>)/(<i>S,S</i>)
1	5-10 h bei -78°C , dann auf RT	2 mol% Pd	37 - 74%	84/16 - 87/13
2	24 h bei -78°C	2 mol% Pd	50%	84/16
3	in 4 h von -78°C auf -20°C	2 mol% Pd	71%	85/15
4	in 4 h von -78°C auf -20°C	4 mol% Pd	76%	85/15

Im Weiteren wurde versucht, die Menge an zugesetzter Base zu verringern (Tabelle 3.6). Durch Reduktion von 4.0 Äquivalenten LHMDS auf 3.5 Äquivalente (unter Verwendung von 1 mol% [AllylPdCl]₂) konnte die Ausbeute wiederum leicht gesteigert werden. Ein gewisser Einbruch in der Ausbeute musste jedoch bei nur noch 3.2 eq Base beobachtet werden.

Tabelle 3.6

Eintrag	Basenmenge	Ausbeute	dr (<i>S,R</i>)/(<i>S,S</i>)
1	4.0 eq	71%	85/15
2	3.5 eq	74%	85/15
3	3.2 eq	63%	83/17

Sollte die Ausbeute tatsächlich durch teilweise Zersetzung des Peptidenolats verringert werden, so müsste dies durch einen Überschuss der Peptidkomponente umgangen werden können. Aus diesem Grund wurde Peptid **5d** mit Carbonat **2a** in unterschiedlichen Verhältnissen (in diesem Fall mit 2 mol% [AllylPdCl]₂) umgesetzt.

Tabelle 3.7

Eintrag	Verhältnis Enolat : Carbonat	Ausbeute	dr (<i>S,R</i>)/(<i>S,S</i>)
1	1 : 2	76%	85/15
2	1 : 1	64%	88/12
3	1.2 : 1	77%	90/10
4	1.5 : 1	89%	92/8
5	2 : 1	91%	90/10

Hierbei zeigte sich deutlich, dass durch einen Überschuss an Peptidenolat die Ausbeute signifikant verbessert werden kann. Erfreulicherweise wurde auf diese Weise auch die induzierte Selektivität auf über 90% erhöht, so dass letztlich die optimalen Parameter für die Peptidallylierung gefunden waren:

- TFA-geschützte Peptid-*tert*-butylester
- ZnCl_2 als chelatisierendes Metallsalz
- 3.5 eq LHMDS als Base
- Ethylcarbonat als Abgangsgruppe
- 2 mol% $[\text{AllylPdCl}]_2$ / 8 mol% PPh_3 als Katalysator
- schnelles Erwärmen von -78°C
- Enolat-Carbonat-Verhältnis 1.5:1

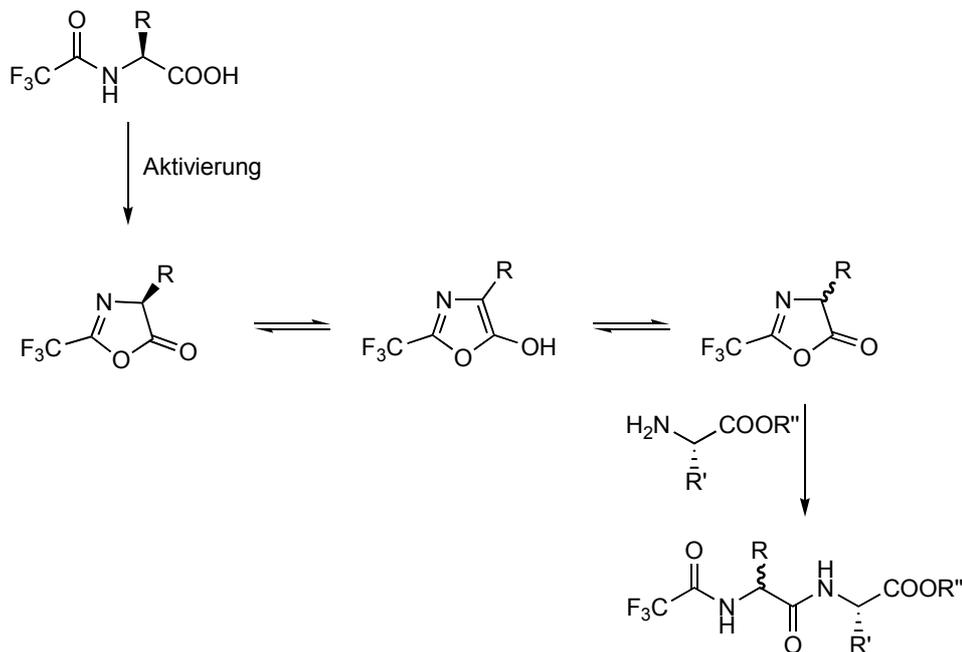
3.3 Variation der Peptidseitenkette

Wie bereits anfangs erwähnt, sollte es für das zu entwickelnde Verfahren wichtig sein, dass eine möglichst große Bandbreite an unterschiedlichen Peptiden Anwendung finden kann. Daher wurde aufbauend auf den bereits erhaltenen Ergebnissen eine repräsentative Palette an alkyl-, aryl- und heterofunktionalisierten TFA-Dipeptid-*tert*-butylestern synthetisiert und bezüglich Ausbeute und Stereodifferenzierung in der Palladium-katalysierten allylischen Substitution untersucht.

3.3.1 Peptidsynthese

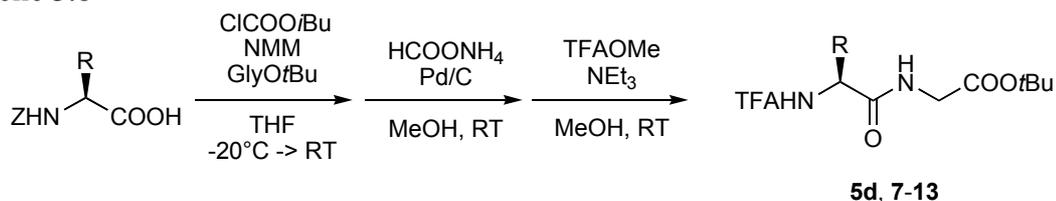
Die Kombination aus TFA-Schutzgruppe und *tert*-Butylester stellte einen gewissen Nachteil dar, da TFA-Aminosäuren nicht ohne weiteres direkt gekuppelt werden können. Nach Aktivierung der Säurefunktion kommt es schnell zur Bildung von Oxazolinonen (Azlactonen), welche leicht über die Enolform racemisieren können (Schema 3.6). Versuche TFA-Leucin durch Aktivierung mittels DCC oder TBTU zu kuppeln lieferten daher auch fast vollständig racemisierte Dipeptide (<10% ee).

Schema 3.6



Aus diesem Grund wurde eine Peptidknüpfungs-Umschützungs-Sequenz gewählt (Tabelle 3.8). Z-geschützte Aminosäuren wurden dazu mit Chlorameisensäureisobutylester und *N*-Methylmorpholin als gemischtes Anhydrid aktiviert und mit Glyciner-*tert*-butylester aminolysiert. Der Vorzug dieser Methode besteht darin, dass lediglich CO₂ und Isobutanol als Nebenprodukte anfallen, so dass in der Regel nach wässriger Aufarbeitung keine Aufreinigung von Nöten war. Die Abspaltung der Z-Schutzgruppe erfolgte durch Transfer-Hydrierung mittels Ammoniumformiat und Pd/C in wenig (!) Methanol. Dies hatte den Vorteil, dass nach Zugabe von Diethylether überschüssiges Formiat ausgefällt und zusammen mit dem Katalysator abfiltriert werden konnte. Außerdem verlief die Transfer-Hydrierung deutlich schneller als eine entsprechende Entschützung mit Wasserstoff. Für die Einführung der TFA-Gruppe erwies sich Trifluoressigsäure-methylester/NEt₃ als Reagenz der Wahl, da mit der gängigeren Kombination Trifluoressigsäure-Anhydrid/Pyridin nur schlechte Ausbeuten erreicht wurden. Eine Reinigung durch Säulenchromatographie oder Umkristallisieren erfolgte erst auf Stufe der TFA-Dipeptide.

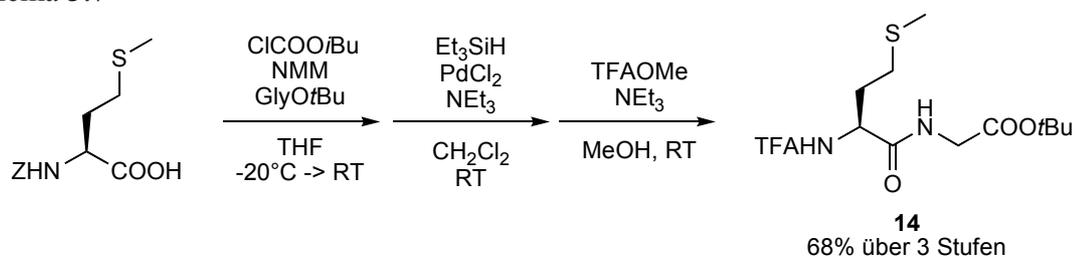
Tabelle 3.8



Eintrag	Aminosäure	TFA-Dipeptid	Ausbeute (über 3 Stufen)
1	Leucin	5d	90%
2	Phenylalanin	7	95%
3	Alanin	8	98%
4	Valin	9	78%
5	Isoleucin	10	21%
6	<i>tert</i> -Leucin	11	71%
7	<i>O</i> -Methyltyrosin	12	85%
8	Tryptophan	13	75%

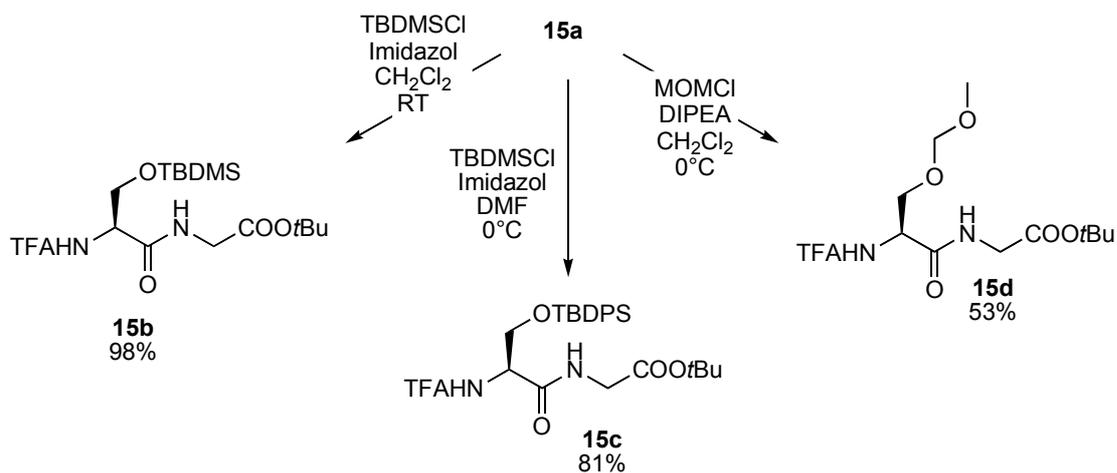
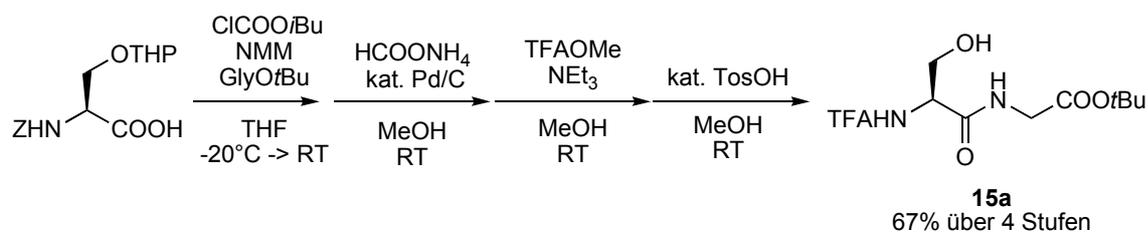
Auf diese Weise konnte eine Reihe von Dipeptiden racemisierungsfrei in guten bis sehr guten Ausbeuten (mit Ausnahme von TFAIleGlyOtBu, Eintrag 5) dargestellt werden. Bei Verwendung von Methionin schlug jedoch die Entschützung auf Grund von Katalysatorvergiftung durch die Sulfidgruppe fehl. Da alternative Z-Entschützungsmethoden, wie HBr/HOAc, keine *tert*-Butylester-Funktionalität tolerieren, musste in diesem Falle auf eine Palladium-(II)-katalysierte Transsilylierung/Desilylierung ausgewichen werden (Schema 3.7). Nach Trifluoracetylierung wurde das MetGly-Dipeptid **14** in 68% Ausbeute erhalten.

Schema 3.7



Zur Darstellung *O*-geschützter Serin-Dipeptide wurde zunächst *O*-THP-geschütztes *Z*-Serin gekuppelt, die *N*-Schutzgruppe umgeschützt und der THP-Ether abgespalten. Das erhaltene freie Serin-Peptid **15a** konnte nun mit MOM-, TBDMS- und TBDPS-Schutzgruppen versehen werden (Schema 3.8).

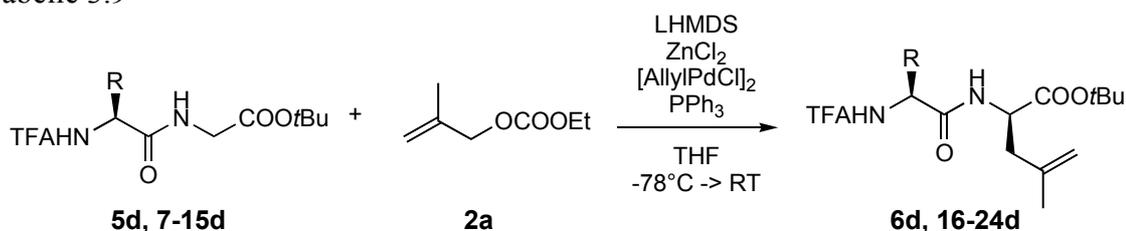
Schema 3.8



3.3.2 Einfluss der Peptidseitenkette in der allylischen Alkylierung

Die erhaltenen Dipeptide wurden unter den optimierten Bedingungen (Kap 3.2) mit Carbonat **2a** zur Reaktion gebracht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.9 zusammengestellt.

Tabelle 3.9



Eintrag	Edukt	Aminosäure	Produkt	Ausbeute	dr (<i>S,R</i>)/(<i>S,S</i>)
1	5d	Leu	6d	89%	92/8
2	7	Phe	16	92%	93/7
3	8	Ala	17	85%	83/17
4	9	Val	18	52%	80/20
5	10	Ile	19	65%	79/21
6	11	Tle	20	73%	93/7
7	12	Tyr(OMe)	21	93%	92/8
8	13	Trp	22	55%	75/25
9	14	Met	23	89%	90/10
10	15b	Ser(OTBDMS)	24b	96%	78/22
11	15c	Ser(OTBDPS)	24c	98%	92/8
12	15d	Ser(OMOM)	24d	72%	75/25

Die Peptidallylierungen verliefen in meist guten bis sehr guten Ausbeuten. In allen untersuchten Fällen wurde bevorzugt das (*S,R*)-Dipeptid gebildet (siehe unten), was die Theorie der einseitigen Abschirmung untermauert. Mit den unterschiedlichsten Peptiden konnten Selektivitäten $\geq 90\%$ erzielt werden und selbst die Methylgruppe des Alanins führte zu beachtlichen 83% ds. Überraschend war jedoch die relativ schlechte, stereochemische Induktion von Valin und Isoleucin, welche bezüglich ihres sterischen Anspruchs zwischen Leucin/Methionin und *tert*-Leucin einzustufen sind, unerklärlicherweise aber Diastereoselektivitäten im Bereich von Alanin lieferten.

Die Peptide **14** und **15d** wurden mit dem Hintergrund untersucht, mögliche Koordinationseffekte der Heteroatome in der Seitenkette auszumachen. Hier sind zwei gegenläufige Szenarien denkbar, wobei entweder eine zusätzliche Koordination der Seitenkette zum Zentralmetall eine fixierte Abschirmung des Enolats zur Folge hätte, oder aber die Seitenkette als Ankerligand für den elektrophilen Allyl-Pd-Komplex dienen könnte, was zur bevorzugten Bildung des (*S,S*)-Diastereomeren führen würde (Abbildung 3.2). Die erhaltenen Ergebnisse konnten jedoch keines der beiden Modelle unterstützen. So wurde das Methionin-Peptid **23** in vergleichbarer Ausbeute und Selektivität wie das sterisch äquivalente, nicht-koordinierende Leucin-Analogon **6a** erhalten. Das MOM-Serin-Derivat **15d** lieferte in relativ schlechter Selektivität das (*S,R*)-Diastereomer.

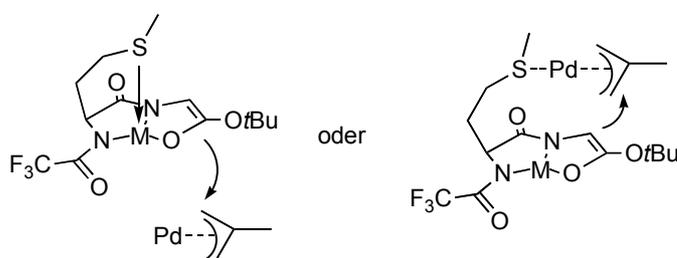
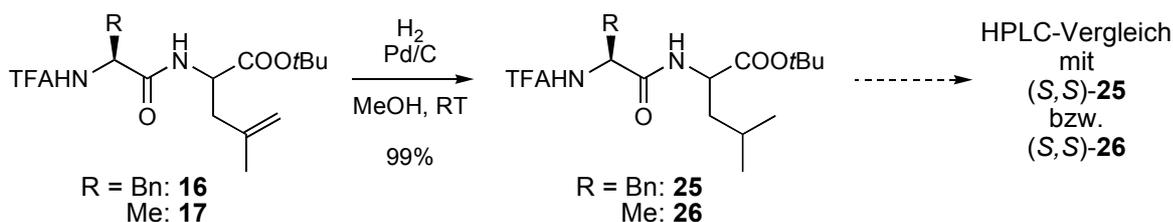


Abbildung 3.2: Mögliche Koordinationseffekte heterofunktionalisierter Peptide

Die Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse und die Konfigurationszuordnung erfolgte in allen Fällen HPLC-analytisch, wobei auf der verwendeten Säule (Reprosil Chiral-NR 8 μ m, Hexan/*i*PrOH) grundsätzlich zuerst das Nebendiastereomer und anschließend das Hauptdiastereomer eluierte. Eine Verifizierung erfolgte für die Peptide **16** und **17**, die durch Hydrierung der C-C-Doppelbindung in die Leucin-Peptide **25** bzw. **26** überführt wurden (Schema 3.9). Ein Vergleich mit entsprechenden (*S,S*)-Referenzpeptiden konnte zweifelsfrei für beide Allylierungsprodukte die bevorzugte Bildung der (*S,R*)-Diastereomeren nachweisen, so dass für die verbleibenden Peptide auf Grund der Eluierungsreihenfolge auch eine entsprechende Zuordnung erfolgte.

Schema 3.9



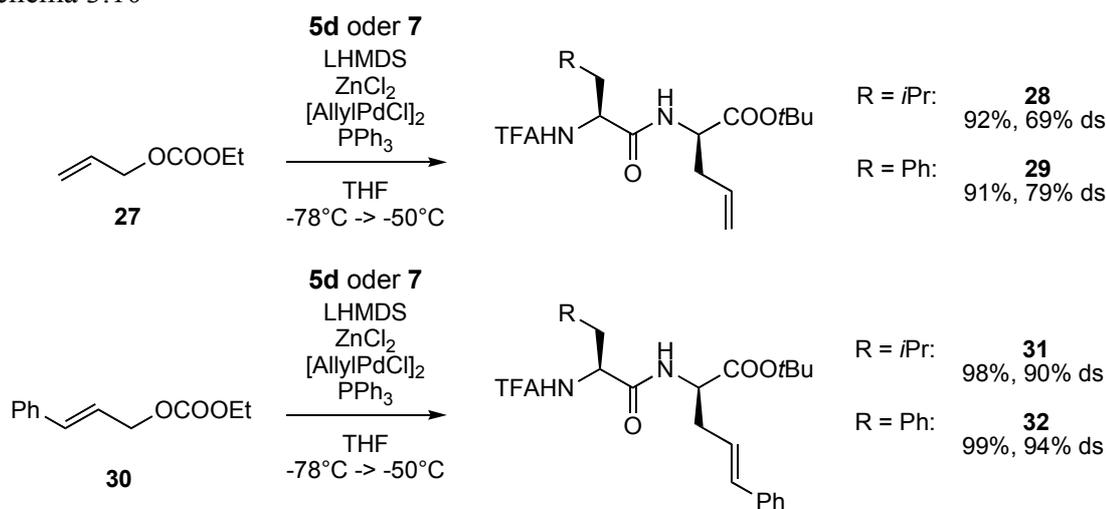
3.4 Lineare Allylsubstrate

Als nächstes sollte die Möglichkeiten der Variation am Allylsubstrat untersucht werden. Zunächst wurden unverzweigte Substrate in den Blickpunkt gestellt, da hierbei nur ein neues Stereozentrum generiert wird, das es zu kontrollieren galt.

3.4.1 Alkyl- und arylsubstituierte Allylspezies

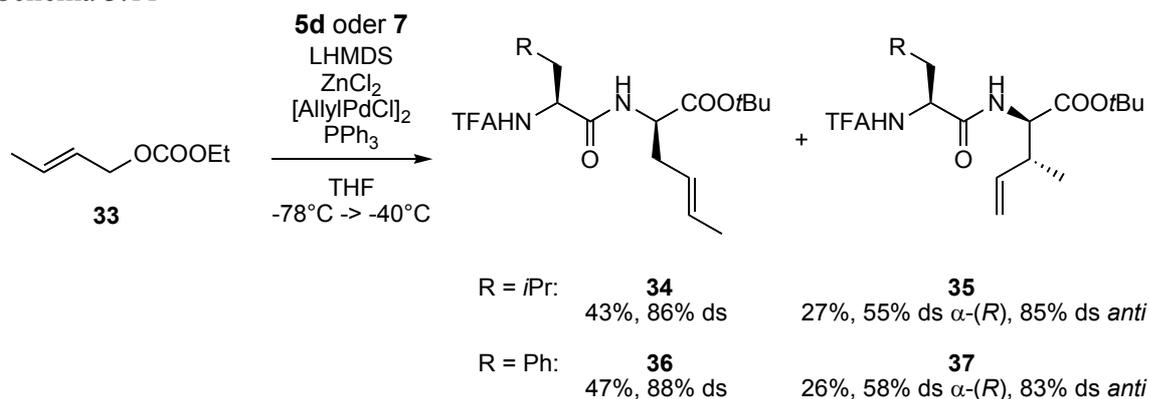
In den ersten Versuchen wurden einfache alkyl- oder arylsubstituierte Allylcarbonate eingesetzt. So lieferte die Umsetzung mit dem unsubstituierten **27** mit **5d** und **7** zwar die entsprechenden Allylglycin-Derivate in sehr guten Ausbeuten, jedoch fiel die Diastereoselektivität deutlich schlechter aus als mit **2a** (> 90% ds), welches sich von **27** lediglich um eine Methyl-Gruppe unterscheidet. Im Gegensatz dazu verlief die Cinnamylierung sowohl von **5d** als auch **7** mit der erwarteten hohen Selektivität, in beiden Fällen in nahezu quantitativer Ausbeute (Schema 3.10).

Schema 3.10



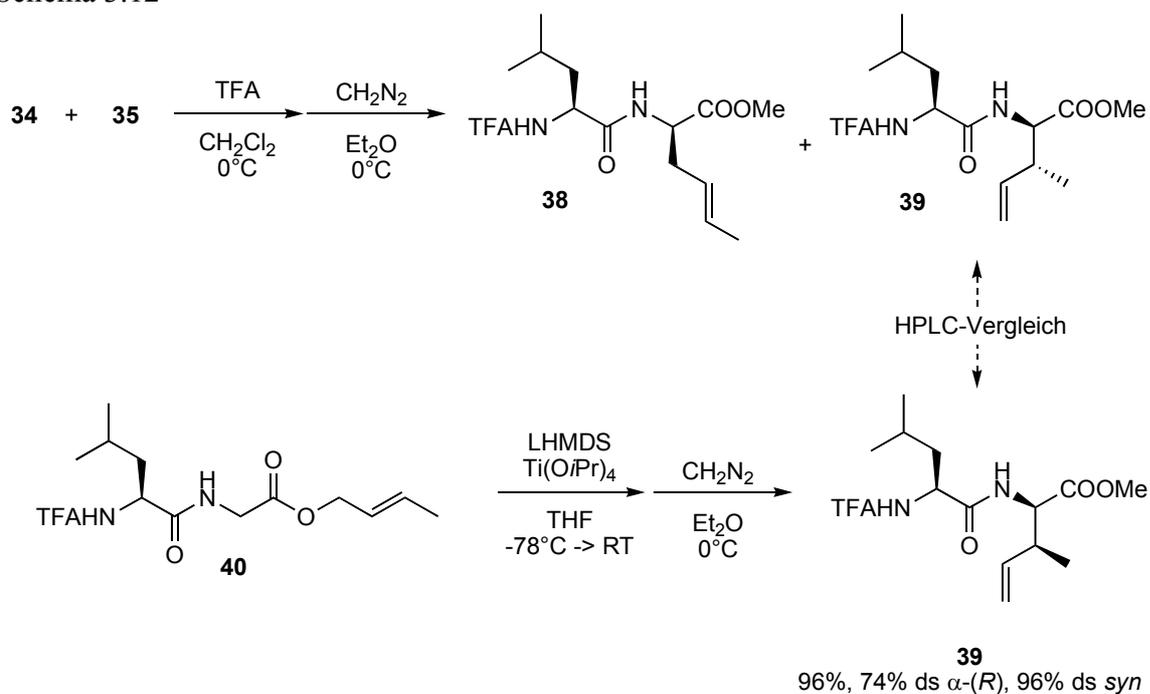
Bei der Umsetzung mit Crotylcarbonat **33** wurde erwartungsgemäß neben den linearen Produkten **34** bzw. **36** auch die regioisomeren, β -verzweigten Dehydroisoleucin-Derivate **35** bzw. **37** mit ca. 35% der Gesamtausbeute gebildet (Schema 3.11). Die Diastereoselektivität lag bei den linearen Isomeren mit 86% bzw. 88% nur unwesentlich unter denen von **31/32**.

Schema 3.11



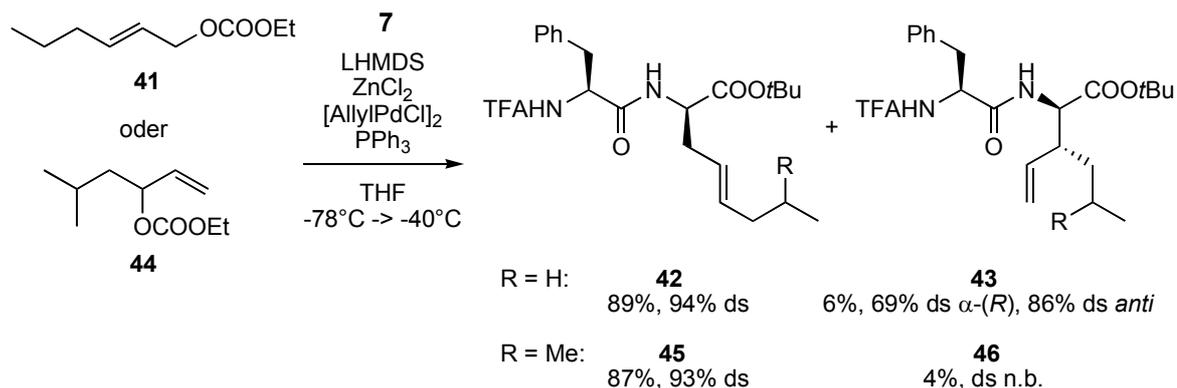
Durch den Angriff des Peptidenolats in der verzweigten Position werden zwei Stereozentren aufgebaut. Eine exakte Zuordnung und Analyse der Diastereoverhältnisse gelang durch HPLC-Vergleich mit einer durch Peptid-Claisenumlagerung erhaltenen *syn*-Referenz (*syn*-**39**) (Schema 3.12). Um vergleichbare Chromatogramme zu gewährleisten, wurde eine analytische Probe des Gemischs aus **34** und **35** in die entsprechenden Methylester **38/39** überführt. Auf diese Weise konnte für die einfache Diastereoselektivität die bevorzugte Bildung der *anti*-Diastereomeren zweifelsfrei nachgewiesen werden, wenn auch in etwas schlechterer Selektivität als in den von F.L. Zumpe durchgeführten Untersuchungen mit TFAglyO*t*Bu.

Schema 3.12



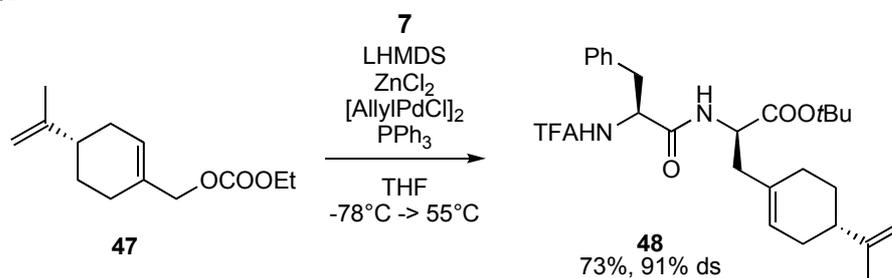
Die Regioselektivität konnte durch Verwendung von Allylsubstraten mit sterisch anspruchsvolleren Substituenten leicht wieder zugunsten des linearen Allylierungsproduktes korrigiert werden (Schema 3.13). Sowohl *n*-Propyl- (**41**) wie Isobutyl-substituierte Carbonate (**44**) ergaben Regioselektivitäten > 90% mit sehr guten Diastereoselektivitäten für die Hauptregioisomeren.

Schema 3.13



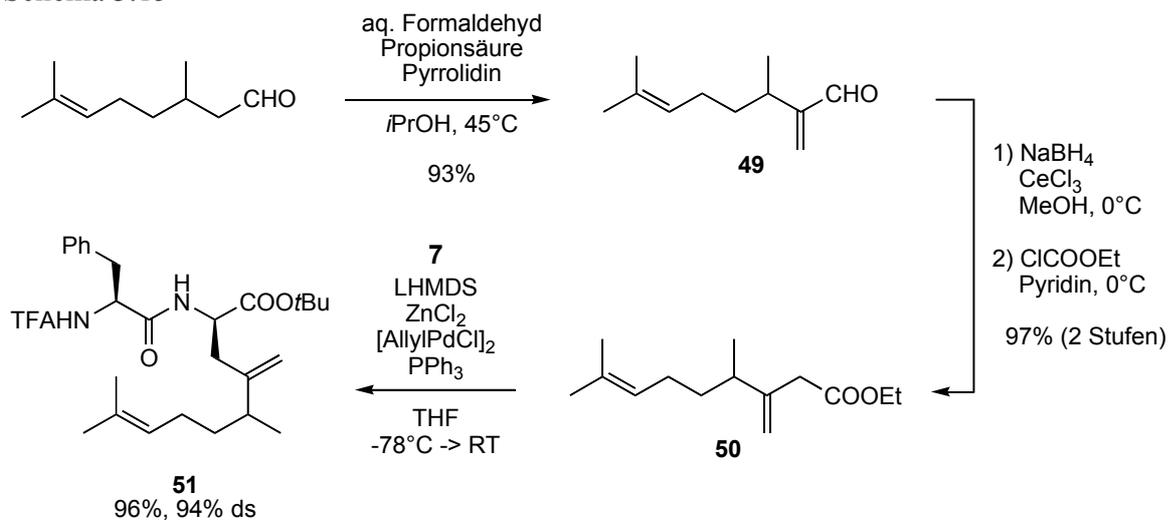
Eine äußerst interessante Beobachtung konnte bei der Allylierung mit dem cyclischen, terpenoiden Carbonat **47** gemacht werden (Schema 3.14). Dieses zeigte unter Standardbedingungen (Aufwärmen auf Raumtemperatur) keinerlei Umsatz. Erhitzte man jedoch das Reaktionsgemisch auf +55°C, so konnte nach 17 h das Allylierungsprodukt **48** als einziges Regioisomer in guter Ausbeute isoliert werden. Dies demonstriert anschaulich die außergewöhnliche, thermische Stabilität chelatisierter Esterenolate. Beachtlich ist in diesem Zusammenhang auch die Diastereoselektivität von 91%, die trotz der ca. 100°C höheren Reaktionstemperatur, verglichen mit beispielsweise **32**, unverändert sehr gut ist.

Schema 3.14



Ein weiteres Beispiel für die Einführung terpenoider Seitenketten gelang mit der Umsetzung des Carbonats **50**. Dieses konnte ausgehend von Citronellal, durch α -Methylierung, Luche-Reduktion und Acylierung, in 90% Ausbeute über drei Stufen erhalten werden. Die nachfolgende allylische Alkylierung von **7** lieferte das Produkt **51** in exzellenter Ausbeute wie Diastereoselektivität (Schema 3.15).

Schema 3.15

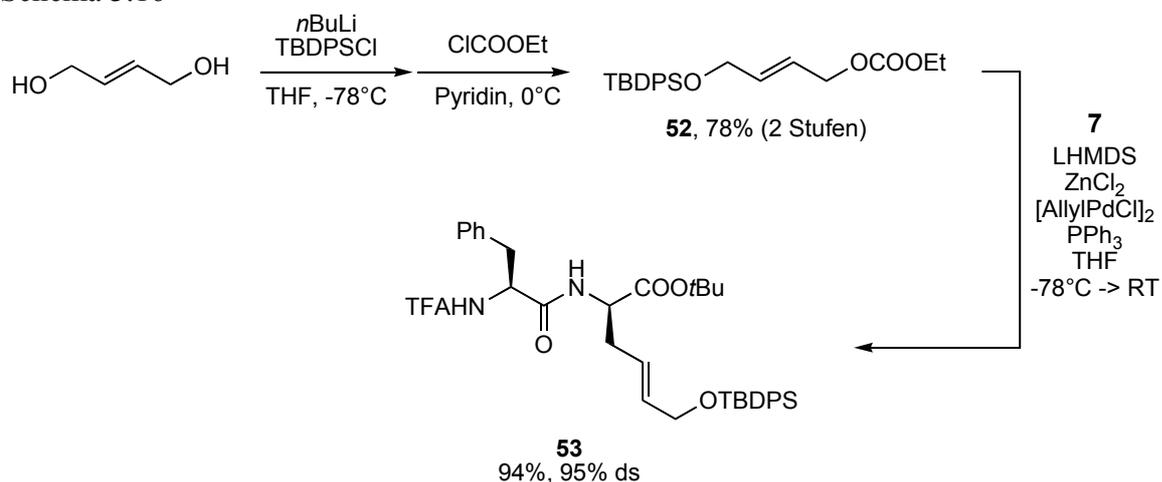


3.4.2 Sauerstoff- und stickstoffhaltige Seitenketten

Der Einbau funktionalisierter Seitenketten durch die allylische Substitution stellt in Hinblick auf nachfolgende Derivatisierungen eine äußerst attraktive Anwendungsmöglichkeit dar. So konnten von T. Lindner polyhydroxylierte Allylsubstrate erfolgreich zum Aufbau C-glycosylierter Aminosäuren genutzt werden. Aus diesem Grund erschien es auch interessant, entsprechende Oxy-funktionalisierte Allylfragmente in der Peptidallylierung eingehender zu untersuchen.

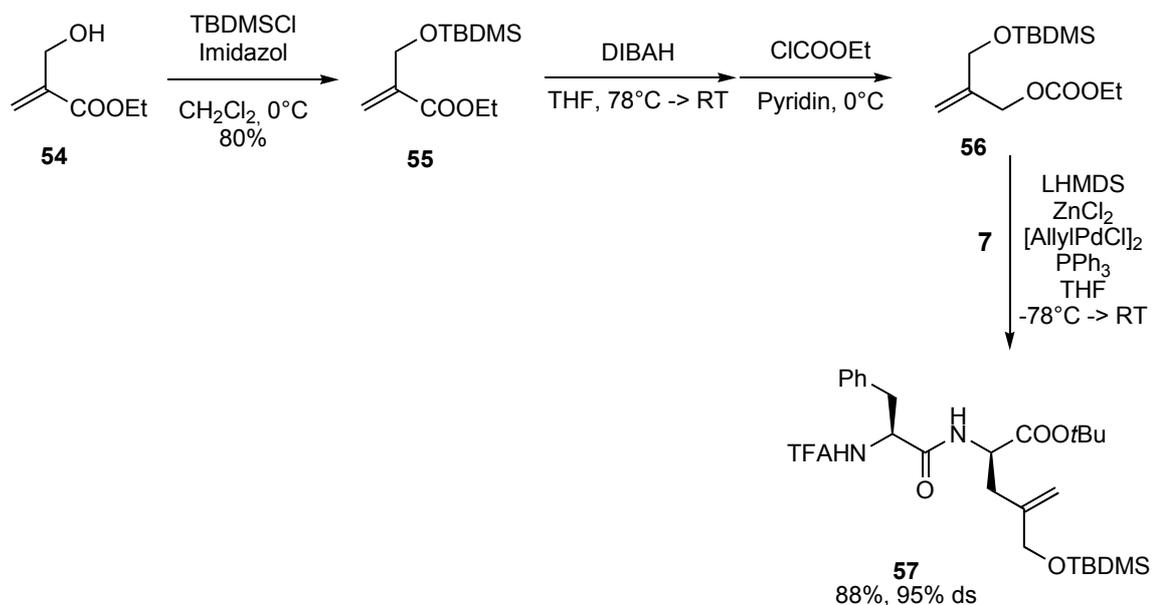
Ein erstes Substrat hierzu wurde ausgehend von *trans*-1,4-Butendiol durch Monoschutzung mittels *n*-BuLi / TBDPSCI und Aktivierung der zweiten Alkoholfunktion als Carbonat (**52**) in guter Ausbeute gewonnen (Schema 3.16). Nach Umsetzung mit dem Peptid **7** konnte das ω -Siloxyderivat **53** in exzellenter Ausbeute und ausgezeichneter Diastereoselektivität erhalten werden.

Schema 3.16



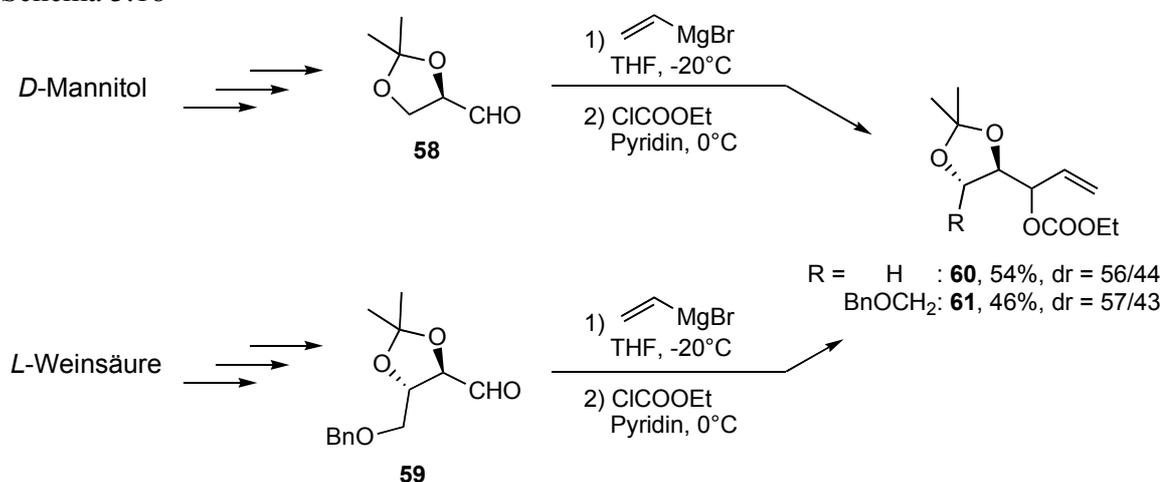
Ein zu **52** regioisomeres 2-Siloxymethylallylcarbonat **56** erhielt man durch TBDMS-Schützung des Baylis-Hilman-Addukts **54**, nachfolgende DIBAH-Reduktion und Acylierung des Alkohols. Die Peptidallylierung mit **7** verlief wiederum in sehr guter Ausbeute und hoher Stereodifferenzierung (Schema 3.17).

Schema 3.17



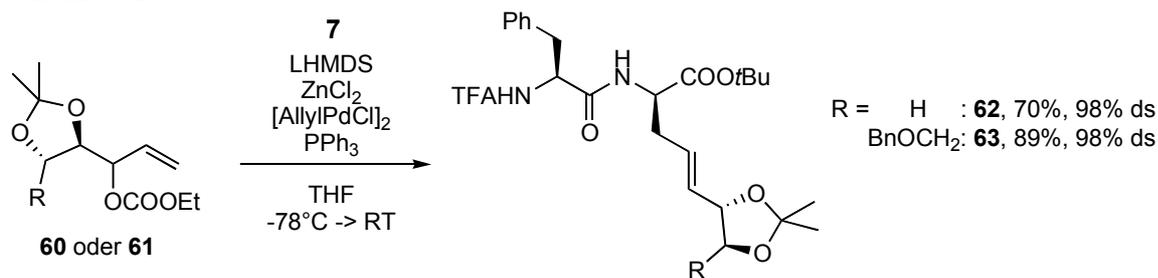
Der *Chiral Pool* bot die Möglichkeit chirale, mehrfach hydroxylierte Allylcarbonate zu synthetisieren (Schema 3.18). Nach Standardverfahren ließ sich ausgehend von *D*-Mannitol bzw. *L*-Weinsäure entsprechend geschützter Glycerinaldehyd (**58**) bzw. Threitol-monoaldehyd (**59**) gewinnen, welche anschließend durch Addition von Vinylmagnesiumbromid und Umsetzung mit Chlorameisensäure-ethylester die verzweigten Carbonate **60/61** als Diastereomergemische (dr ca. 55/45) lieferten.

Schema 3.18



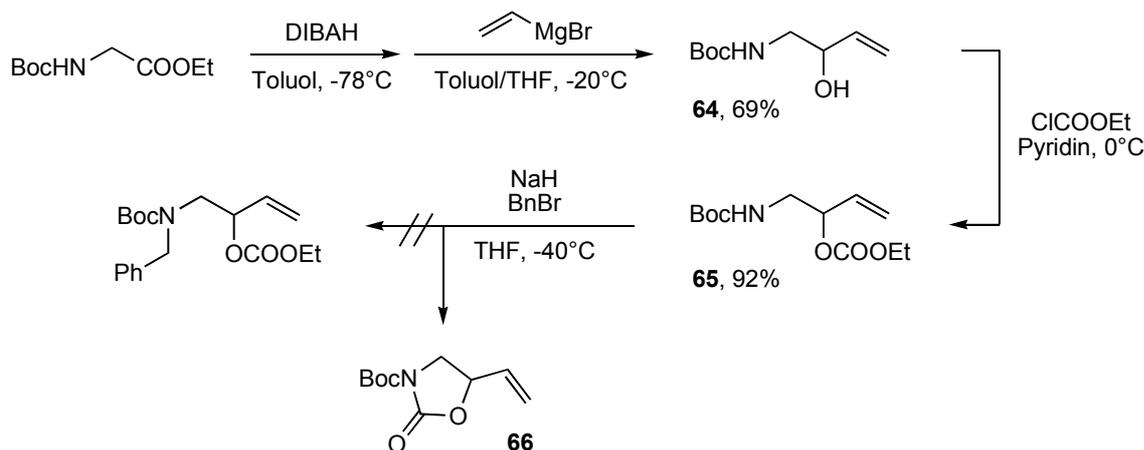
Wie auch schon von T. Lindner gezeigt werden konnte, verursacht die Verwendung von Stereoisomerengemischen in der allylischen Substitution keinerlei Probleme, da der terminale η^3 -Palladium-Komplex ohnehin einer schnellen Equilibrierung durch π - σ - π -Isomerisierung unterliegt. Mit beiden Substraten **60** und **61** wurden nach Peptidallylierung von **7** annähernd diastereomerenreine, polyhydroxylierte Peptide erhalten, wiederum in guten bis sehr guten Ausbeuten (Schema 3.19).

Schema 3.19



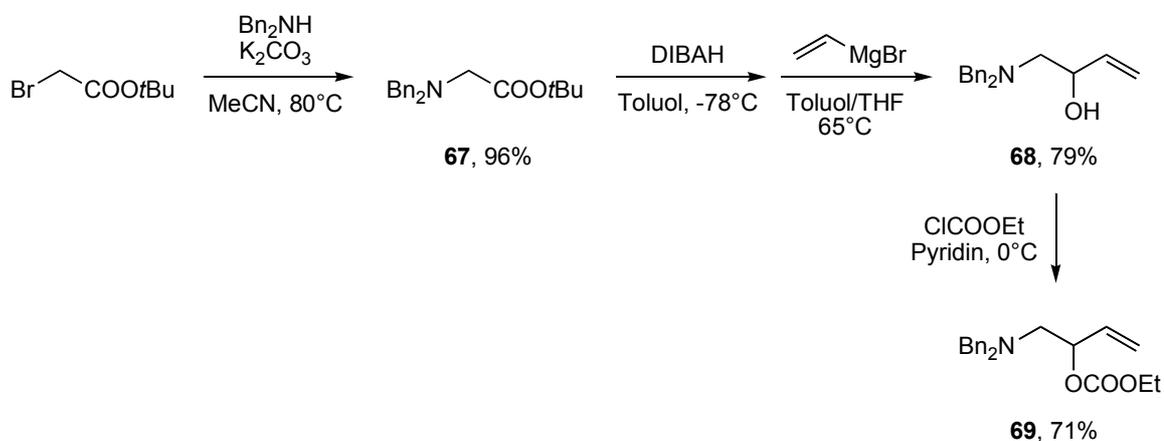
Ermutigt durch die exzellenten Selektivitäten bei den Peptidallylierungen mit Oxy-Substraten sollte auch die Möglichkeit des Einbaus Stickstoff-funktionalisierter Seitenketten hinterleuchtet werden, da hierdurch ein einfacher Zugang zu beispielsweise (*R*)-Lysin-Derivaten eröffnet würde. Es wurde daher zunächst versucht, ausgehend von Boc-geschütztem Glycin-methylester einen geeigneten Lysin-Precursor zu erhalten (Schema 3.20). Nach DIBAH-Reduktion und *in situ*-Umsetzung des Aldehyds mit Vinylmagnesiumbromid konnte der *N*-geschützte, racemische Aminoalkohol **64** in 69% Ausbeute erhalten werden, welcher anschließend mit Chlorameisensäure-ethylester aktiviert wurde. Um einen höheren Überschuss an Base bzw. eventuelles "Enolat-Quenching" während der Peptidallylierung zu vermeiden, sollte das acide Carbamat-Proton zuletzt Benzyl-geschützt werden, wobei es jedoch direkt nach Basenzugabe, auch bei tiefer Temperatur, zur Bildung eines Oxazolidinons (**66**) kam.

Schema 3.20



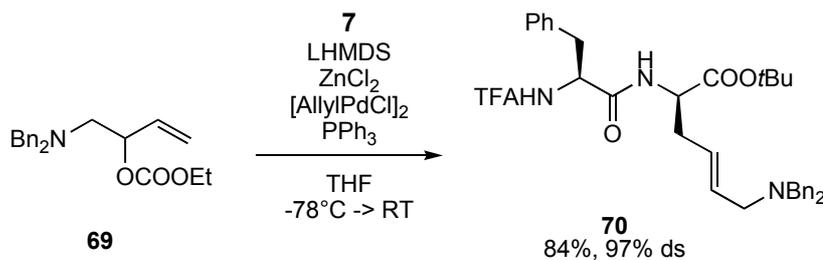
Aus diesem Grund wurde auf ein anderes Schutzgruppenmuster gewechselt, bei dem der Stickstoff direkt als dibenzilyertes Amin maskiert werden sollte (Schema 3.21). Durch Reaktion von Bromessigsäure-*tert*-butylester mit Dibenzylamin wurde ein *N,N*-Dibenzylglycinester (**67**) erhalten, der wiederum in einer DIBAH-Grignard-Sequenz zum racemischen Aminoalkohol **68** umgesetzt wurde. Dabei bedurfte es überraschenderweise mehrstündigen Erhitzens bei der Vinylmagnesium-Addition, vermutlich da das Aluminium-Halbacetal aus der DIBAH-Reduktion durch das benachbarte Amin komplexiert und dadurch stabilisiert werden konnte. Die nachfolgende Acylierung lieferte das Aminocarbonat **69**.

Schema 3.21



Die Umsetzung von **69** mit **7** verlief wie erhofft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur konnte das (*R*)-Dehydrolysin-Derivat **70** mit einer Ausbeute von 84% und einer wiederum exzellenten Diastereoselektivität von 97% isoliert werden (Schema 3.22). Hiermit konnte also ein interessanter Zugang zu pharmakologisch wichtigen (*R*)-Lysin-Peptiden aufgezeigt werden, der es weiterhin ermöglichen sollte, beispielsweise durch Verwendung substituierter Aminosäuren an Stelle von Glycin während der Substratsynthese, modifizierte Lysine darzustellen.

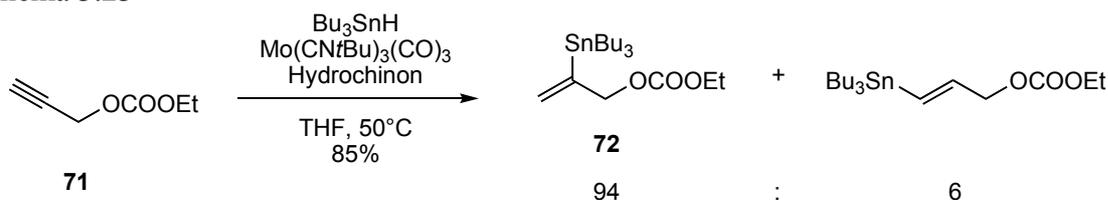
Schema 3.22



3.4.3 Stannylierte Seitenketten

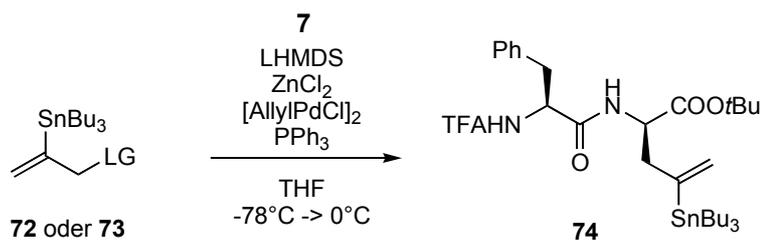
Wie bereits in vorhergehenden Arbeiten gezeigt werden konnte, ist es auch möglich stannylierte Allylsubstrate in Palladium-katalysierten Substitutionen einzusetzen. Der stereoselektive Einbau einer Organozinn-Seitenkette sollte eine ausgezeichnete Möglichkeit bieten, im "Baukastenprinzip" Bibliotheken von ähnlichen, modifizierten Peptiden zu erstellen. So könnte in einem ersten, stereodifferenzierenden Schritt ein metallierter Peptid-Precursor erhalten werden, welcher sich durch nachfolgende Kreuzkupplungsreaktionen beliebig derivatisieren ließe. Die benötigten stannylierten Allylsubstrate sind dabei einfach durch eine ebenfalls im Arbeitskreis Kazmaier entwickelte Molybdän-katalysierte Hydrostannylierung entsprechender Propargylverbindungen zugänglich. So lieferte die Hydrostannylierung von Propargyl-ethylcarbonat das Zinnorganyl **72** in guter Ausbeute und exzellenter Regioselektivität zugunsten des α -Isomers (Schema 3.23).

Schema 3.23



In Bezug auf die Arbeiten von S. Dörrenbächer wurde zunächst die Allylierung des Modellpeptids **7** unter Standardbedingungen mit stannyliertem Allylacetat (**73**) durchgeführt, da dieses gegenüber entsprechenden Carbonaten bessere Ausbeuten ergeben hatte. Im Falle der Peptidallylierung verlief die Reaktion jedoch nicht sonderlich sauber, so dass letztlich nur 48% des stannylierten Peptids **74** isoliert werden konnten, nichtsdestotrotz mit einer herausragenden Diastereoselektivität von 99%. Durch einen Wechsel der Abgangsgruppe zu dem bewährten Ethylcarbonat konnte die Ausbeute, nahezu ohne Selektivitätsverlust, deutlich erhöht werden. Überraschenderweise ließ sich diese durch Umkehr des Carbonat-Enolat-Verhältnisses unter Verwendung eines leichten Überschusses an Allylsubstrat weiter steigern (Tabelle 3.10).

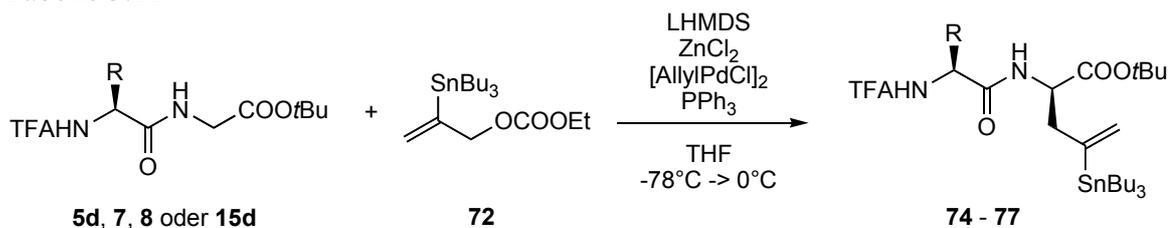
Tabelle 3.10



Eintrag	Substrat	LG	Verhältnis Enolat : Carbonat	Ausbeute	ds (<i>S,R</i>)
1	73	OAc	1.5 : 1	48%	99%
2	72	OCOOEt	1.5 : 1	65%	98%
3	72	OCOOEt	1 : 1.1	73%	97%

Um die Anwendungsbreite dieser Reaktion zu untersuchen, wurde anschließend der Einfluss der dirigierenden Peptidseitenkette betrachtet (Tabelle 3.11). Die Stereodifferenzierung war in allen Fällen ausgezeichnet, was insbesondere dadurch deutlich wird, dass selbst mit Alanin als steuernder Aminosäure-Einheit noch 92% ds erreicht werden konnten, wenn auch mit etwas schlechterer Ausbeute. In allen untersuchten Fällen reagierte ausschließlich das α -stannylierte Regioisomer ab.

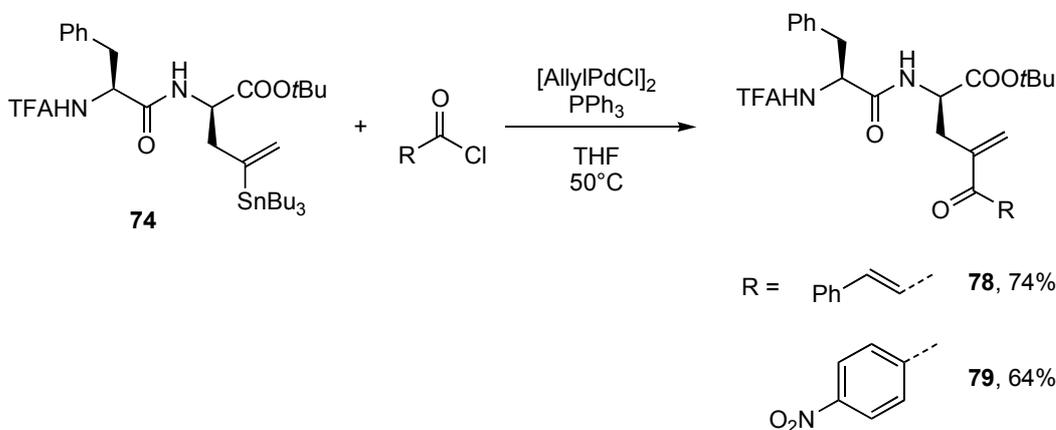
Tabelle 3.11



Eintrag	Edukt	Aminosäure	Produkt	Ausbeute	ds (<i>S,R</i>)
1	7	Phenylalanin	74	73%	97%
2	5d	Leucin	75	69%	97%
3	15d	<i>O</i> -TBDPS-Serin	76	81%	95%
4	8	Alanin	77	50%	92%

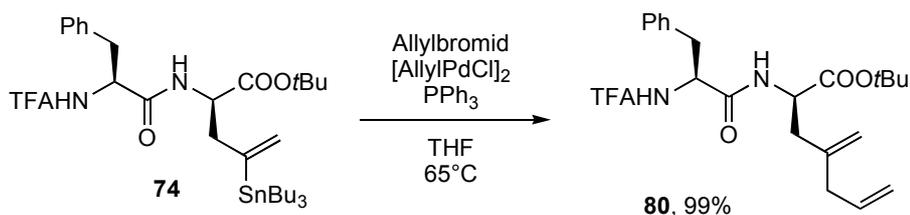
Als nächstes wurde ein Blick auf mögliche Derivatisierungen geworfen. Zunächst galt es die Vinylstannan-Funktionalität direkt als Nukleophil für Stille-Kupplungen auszunutzen. Hierzu wurde Peptid **74** sowohl mit Säurechloriden als auch Alkylbromiden mit Hilfe des von S. Dörrenbächer optimierten Katalysatorsystems aus $[\text{AllylPdCl}]_2$ und PPh_3 (1:2) zur Reaktion gebracht. Die Reaktionen mit Zimtsäurechlorid bzw. 4-Nitrobenzoylchlorid verliefen bereits bei 50°C sehr schnell (Schema 3.24), jedoch musste auch ein gewisser Grad an Protodestannylierung, der Bildung des einfachen Allylglycin-Peptids **29**, beobachtet werden, was hierbei den Ausbeute-mindernden Faktor darstellte.

Schema 3.24

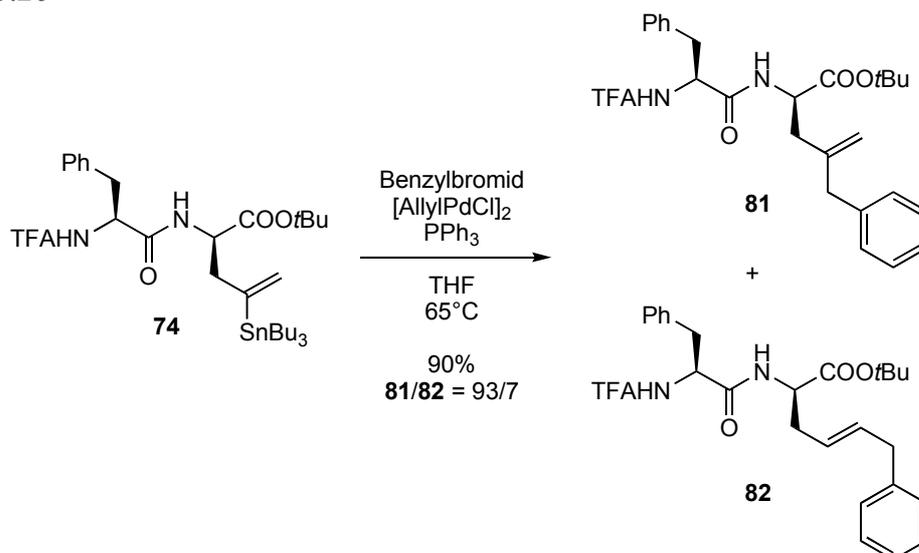


Im Gegensatz zu den Säurechloriden benötigte die Umsetzung mit Alkylbromiden erhöhte Temperaturen und längere Reaktionsdauer. Während die Reaktion mit Allylbromid nach 24 h bei 65°C das Alkylierungsprodukt **80** in quantitativer Ausbeute als einziges Regioisomer lieferte (Schema 3.25), konnte bei der Benzylierung mit Benzylbromid zu einem geringen Teil das *cine*-Produkt **82** gefunden werden (Schema 3.26). Die Bildung von **82** lässt sich durch eine Heck-analoge, terminale Addition der Benzyl-Palladium-Spezies an die Doppelbindung, gefolgt von einer Pd-katalysierten Zinnbromid-Eliminierung erklären.

Schema 3.25

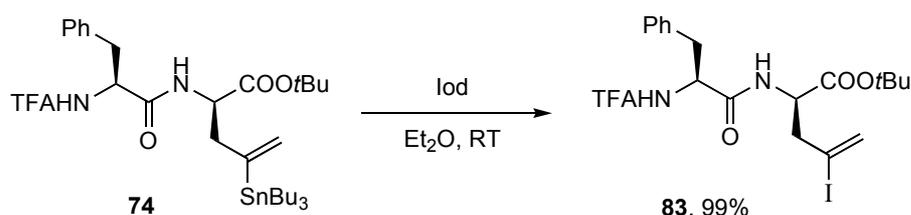


Schema 3.26



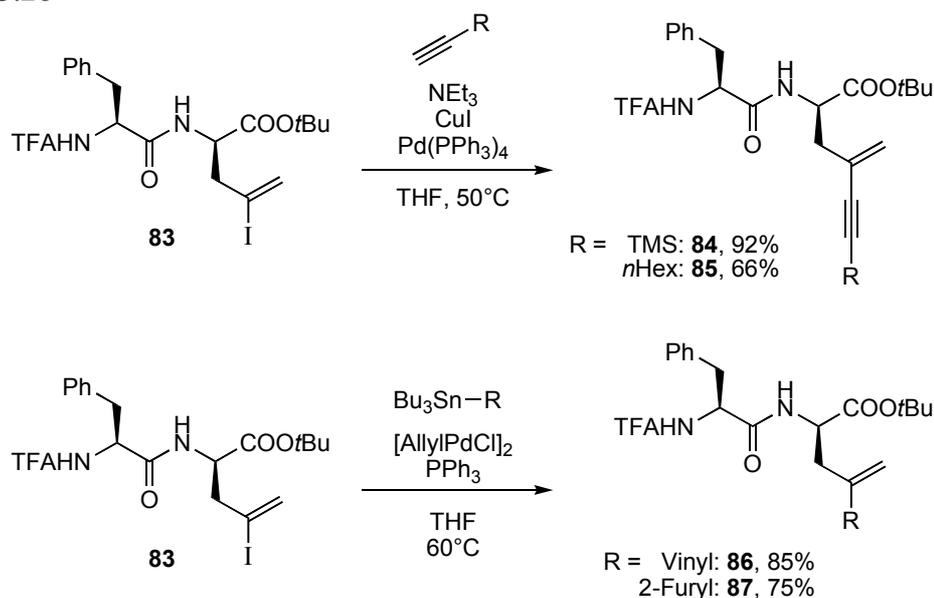
Eine entscheidende Erweiterung des synthetischen Potentials stannylierter Peptide gelang durch Zinn-Iod-Austausch (Schema 3.27). Dieser verlief quantitativ und lieferte das Vinyljodid **83**, welches nun als potentes Elektrophil für verschiedenste Kreuzkupplungen zur Verfügung stehend eine Vielzahl an neuen Modifizierungsmöglichkeiten eröffnen sollte. Eine direkte Synthese von **83** durch Peptidallylierung mit zu **72** analogen, iodierten Allylsubstraten misslang, so dass der Umweg über die Organozinnverbindung durchaus Sinn macht.

Schema 3.27



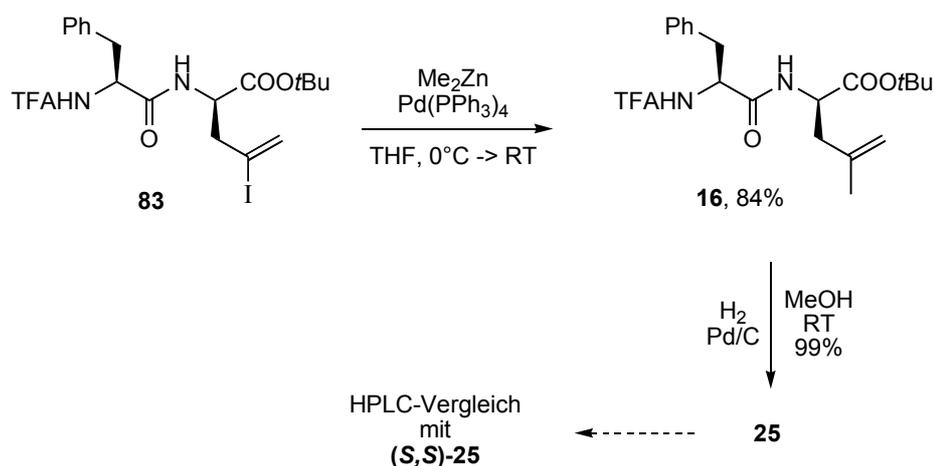
Es wurden zunächst die Einsatzmöglichkeiten von **83** in den "klassischen", C-C-knüpfenden, Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen untersucht (Schema 3.28). Sowohl Sonogashira- als auch Stille-Kupplung konnten in durchweg guten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden. Auf diesem Weg wurden unter anderem synthetisch interessante Dien- (**86**) bzw. Enin-Systeme (**84/85**) erhalten, welche ihrerseits wiederum Potential für Folgereaktionen bieten.

Schema 3.28



In einer Negishi-Kupplung war es weiterhin möglich **83** mit Dimethylzink in guter Ausbeute umzusetzen (Schema 3.29). Erhalten wurde so wiederum das Dehydroleucin-Derivat **16** (siehe Kap. 3.2), welches nach Hydrierung der Doppelbindung HPLC-analytisch mit (*S,S*)-TFAPheLeuOtBu (**25**) verglichen wurde und so zweifelsfrei auch für die Peptidallylierung mit dem stannylierten Substrat **72** die bevorzugte Bildung des (*S,R*)-Diastereomeren nachgewiesen werden konnte.

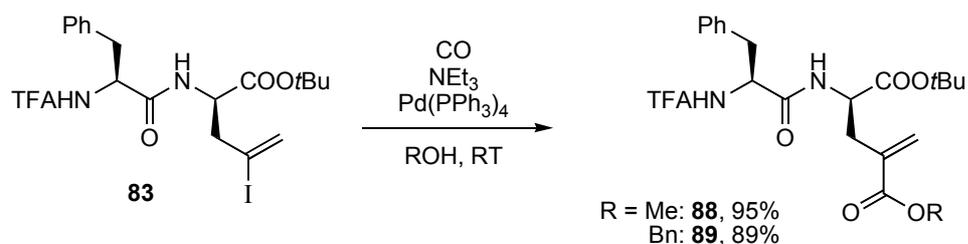
Schema 3.29



Der Versuch der Suzuki-Kupplung mit Phenylboronsäure unter Standardbedingungen (K_3PO_4 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, Dioxan/Wasser, 100°C) misslang. Da nach 24h kein Kupplungsprodukt, aber auch nur noch ca. 40% an eingesetztem Vinyljodid **83** isoliert werden konnten, liegt der Schluss nahe, dass es unter den wässrig-basischen Bedingungen bei hoher Temperatur zur Abspaltung der TFA-Gruppe gekommen sein könnte.

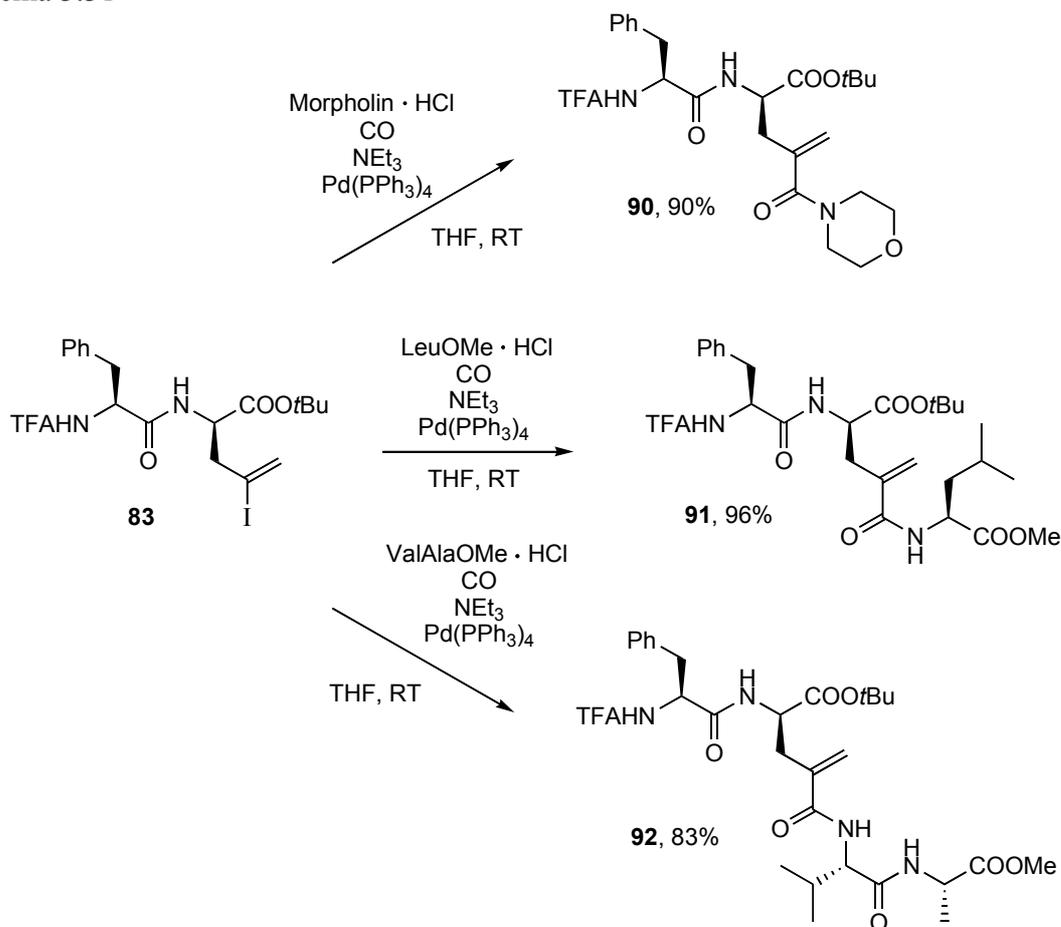
Neben der direkten C-C-Knüpfung ist es bei Reaktionen mit Vinyl/Aryl-Palladium-Intermediaten möglich unter CO-Atmosphäre auch carbonylierende Verknüpfungen durchzuführen. Aus diesem Grund wurde **83** in einer Hartwig-Buchwald-analogen Reaktion unter Kohlenmonoxid-Atmosphäre (1 atm) bei Raumtemperatur mit Pd(PPh₃)₄, Triethylamin und Alkoholen als Lösemittel umgesetzt. In sehr guter Ausbeute wurden so die Glutaminsäureester-Derivate **88** und **89** erhalten (Schema 3.30). Das Herausragende an dieser Reaktion sind die außerordentlich milden Reaktionsbedingungen und einfachen Reagenzien. Vergleichbare Umsetzungen mit Arylhalogeniden benötigen in der Regel hohe Drücke, hohe Temperaturen und/oder spezielle Katalysatorsysteme.^[99] Die einzige Limitierung stellt der hohe benötigte Überschuss an Nukleophil dar; Versuche mit stöchiometrischen Mengen an Alkohol schlugen fehl, so dass man hierbei auf flüchtige Hydroxy-Verbindungen beschränkt bleibt.

Schema 3.30



Die Verwendung equimolarer Mengen an Nukleophil wird bei entsprechenden Umsetzungen mit primären oder sekundären Aminen möglich. Unter den gleichen milden Bedingungen konnten sowohl einfache Amine als auch Aminosäure- bzw. Dipeptidester eingesetzt werden, wonach, wiederum in sehr guter Ausbeute, γ -verknüpfte Glutamin-Peptide (**90-92**) erhalten wurden (Schema 3.31). In Optimierungsversuchen zeigte sich, dass die Verwendung von Amin-Hydrochloriden der freier Amine vorzuziehen ist, da bei letzteren überraschenderweise Harnstoffe als Nebenprodukte gefunden wurden. Eine solche carbonylierende Dimerisierung von Aminen ist eigentlich nur unter oxidierender Atmosphäre bekannt.

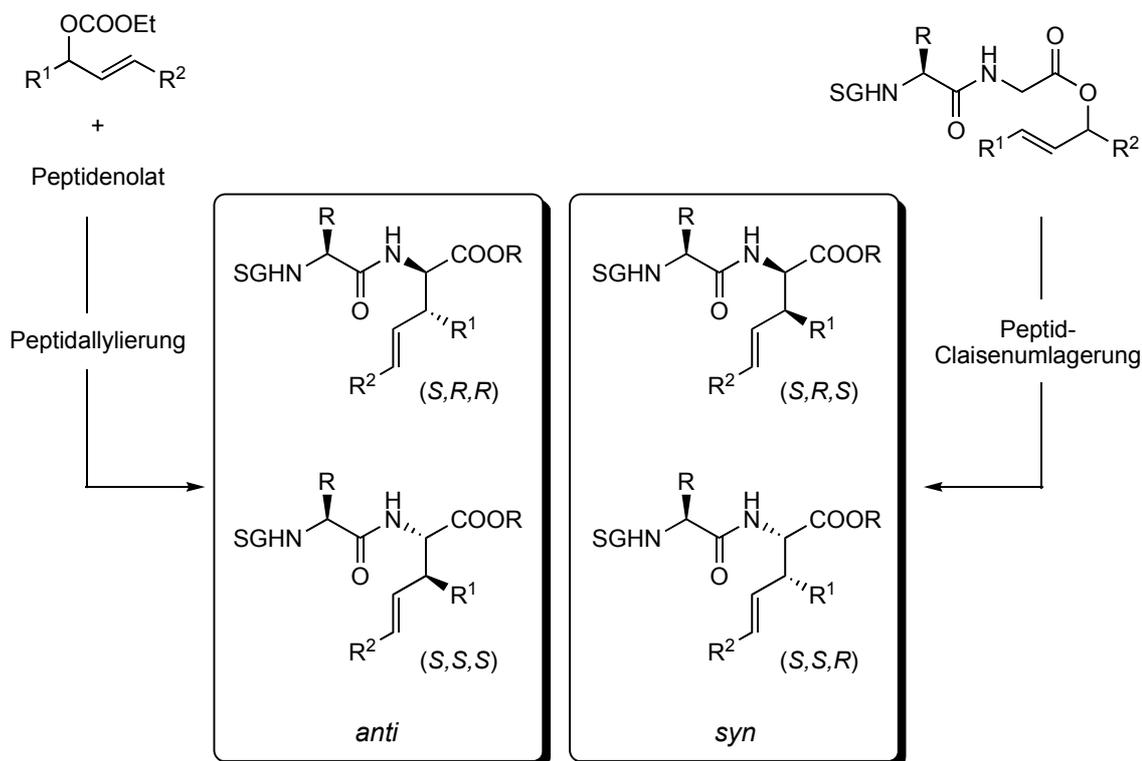
Schema 3.31



3.5 1,3-substituierte Allylsubstrate

Eine interessante Erweiterung stellt die Verwendung von verzweigten Allylsubstraten dar, da hierbei in einem Schritt zwei neue stereogene Zentren aufgebaut werden. Liefert die Peptid-Claisenumlagerung selektiv *syn*-Diastereomere, so sollte eine Peptidallylierung, in Analogie zur Allylierung einfacher Glycin-Esterenolate, bevorzugt die *anti*-Diastereomere bilden. Eine *anti*-selektive Palladium-katalysierte Substitution würde also eine ideale Ergänzung zur Peptid-Claisenumlagerung bedeuten (Schema 3.32).

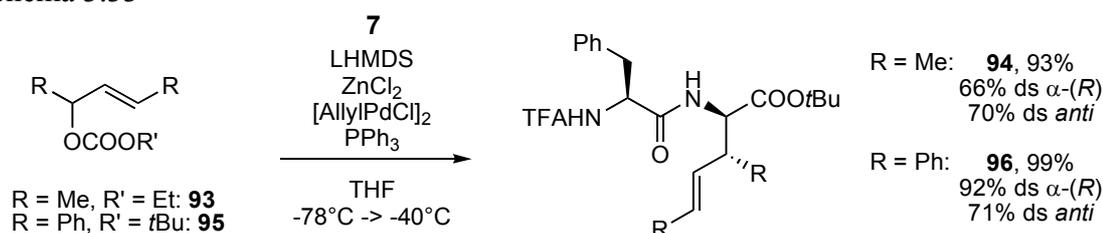
Schema 3.32



3.5.1 Symmetrische Substrate

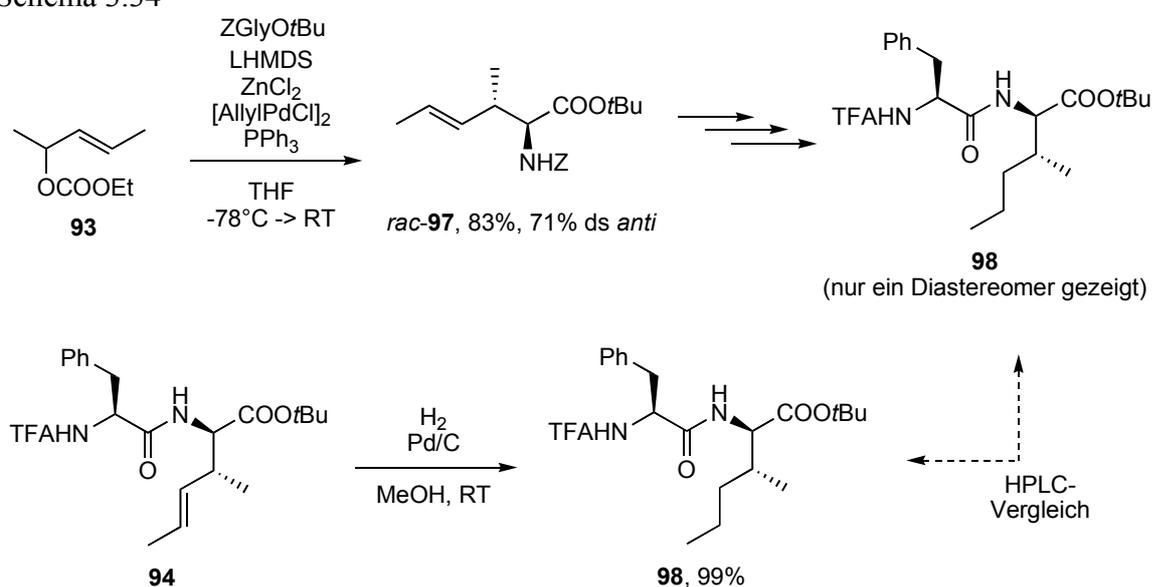
In ersten Untersuchungen kamen Substrate zum Einsatz, die symmetrische, prochirale Allyl-Pd-Komplexe bilden, da auf diese Weise Regioselektivitätsprobleme und insbesondere Substrat-induzierte Chiralitätskontrolle vermieden werden konnten. Sowohl das methylsubstituierte **93** als auch das Phenylderivat **95** konnten in exzellenter Ausbeute mit **7** umgesetzt werden (Schema 3.33). Leider fiel die einfache Diastereoselektivität in beiden Fällen sehr gering aus (ca. 70% ds *anti*), was speziell im Falle von **94** überraschte, da hier mit einfachen Glycinenolaten herausragende Selektivitäten beobachtet wurden. Auch die induzierte Selektivität lag bei **94** nur bei ca. 70%, zusätzlich kam es zur Bildung eines *E/Z*-Gemisches. **96** hingegen zeigte, vermutlich auf Grund des größeren sterischen Anspruchs, eine gute Stereodifferenzierung.

Schema 3.33



Um die *anti*-Selektivität der Peptidallylierung zu überprüfen, wurde eine entsprechende Referenz dargestellt. Nach Vorschrift von F.L. Zumpe wurde durch allylische Alkylierung von ZGlyOtBu zunächst die einfache γ,δ -ungesättigte, *anti*-konfigurierte Aminosäure **97** erhalten (71% ds *anti*), die nach Abspaltung der *N*-Schutzgruppe, Peptidknüpfung und Umschützen das Peptid **98** lieferte (Schema 3.34). **94** wurde durch Hydrierung der Doppelbindung ebenfalls in **98** überführt, mit der racemischen *anti*-Referenz HPLC-analytisch verglichen und so die *anti*-Selektivität der Peptidallylierung bewiesen.

Schema 3.34



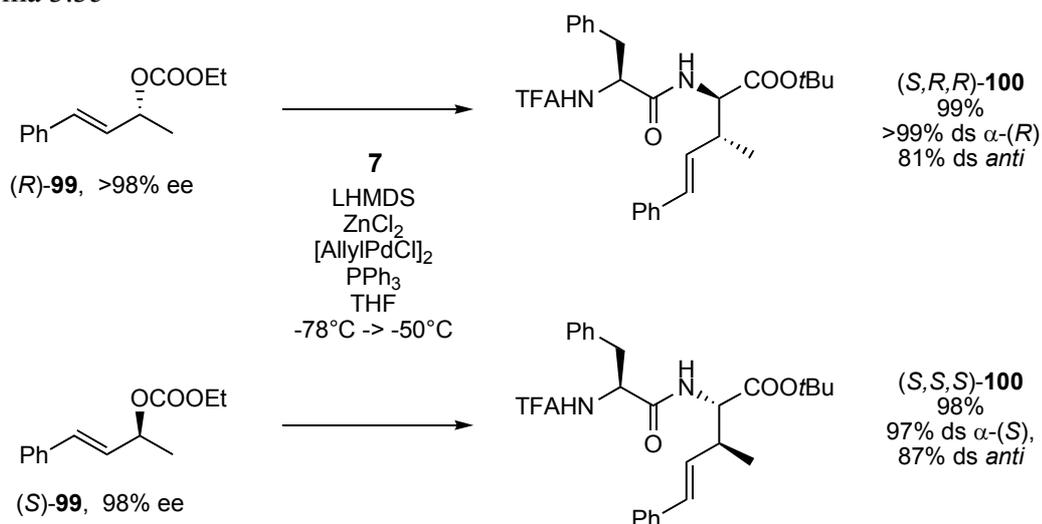
3.5.2 Unsymmetrische Substrate

Als nächstes sollten nun unsymmetrisch 1,3-disubstituierte Allylsubstrate in den Blickpunkt gerückt werden. Diese könnten eine Substrat-kontrollierte asymmetrische Steuerung ermöglichen, wobei prinzipiell eine *matched/mismatched*-Situation erwartet wurde. Abhängig von der Konfiguration der Substrate sollte entweder das durch Peptidkontrolle begünstigte (*S,R,R*)- oder aber das "ungünstige" (*S,S,S*)-Diastereomer gebildet werden können. Als Modellsubstrat wurde das Phenyl-substituierte **99** gewählt, da in Folge der Konjugation von Aromat und Doppelbindung die Bildung von Regioisomeren ausgeschlossen werden konnte.

Überraschenderweise konnten jedoch keine signifikanten *mismatched*-Erscheinungen beobachtet werden. Mit beiden enantiomeren Carbonaten **99** gelang die Peptidallylierung in nahezu quantitativer Ausbeute (Schema 3.35). Der Substrat-induzierte Chiralitätstransfer war in beiden Fällen vollständig, es konnte also auch entgegen der

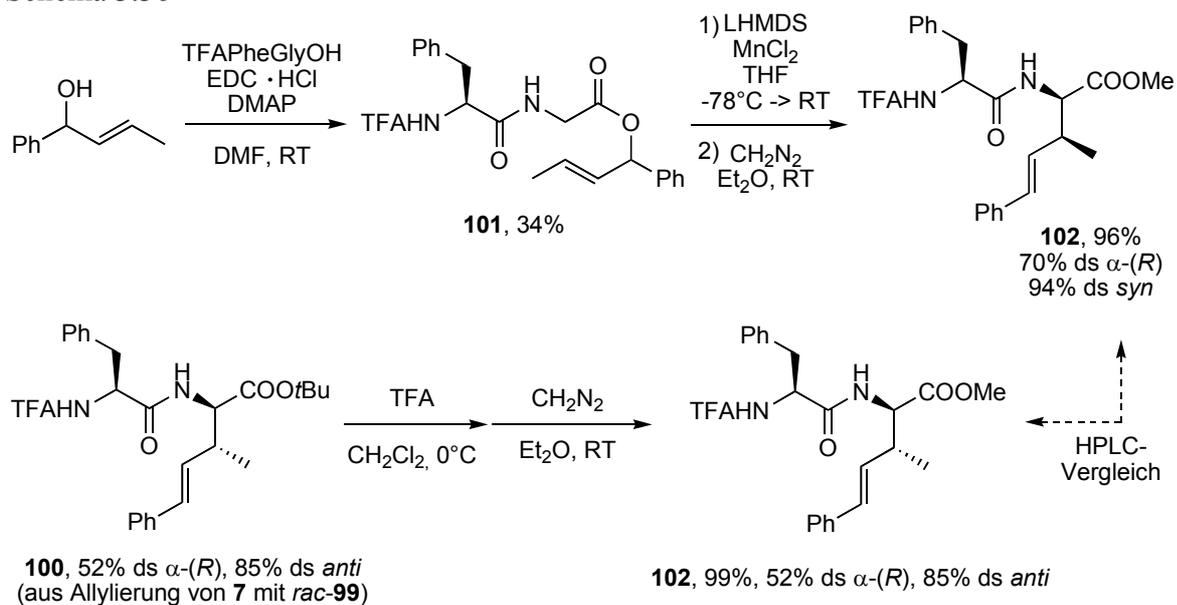
Peptidsteuerung das α -(*S*)-konfigurierte Peptid mit exzellenter Selektivität erhalten werden. Im Gegensatz zu den symmetrisch substituierten Substraten zeigte **100** auch gute einfache Diastereoselektivitäten (81% bzw. 87% ds) zugunsten der *anti*-Diastereomere, welche im *mismatched*-Fall ((*S*)-**99**) noch etwas über der des *matched*-Substrats (*R*)-**99** lag.

Schema 3.35



Um auch für diese Beispiele die *anti*-Selektivität zu verifizieren, behelf man sich wiederum des HPLC-Vergleichs mit einer entsprechenden *syn*-Referenz aus einer Peptid-Claisenumlagerung. (*E*)-1-Phenyl-3-methylallylalkohol wurde mit dem Peptid (*S*)-TFAPheGlyOH verestert und anschließend einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung unterworfen, wonach **102** in exzellenter Ausbeute und *syn*-Selektivität erhalten wurde (Schema 3.36). Die Peptid-induzierte Selektivität fiel erwartungsgemäß gering aus, da Mangan als chelatisierendes Metall eingesetzt wurde. Um eine Vergleichbarkeit der Chromatogramme zu gewährleisten, wurde **100** (52% ds α -(*R*)) aus Allylierung mit *rac*-**99**) in den Methylester **102** überführt.

Schema 3.36



Eine Gegenüberstellung der erhaltenen Chromatogramme (Reprosil Chiral-NR 8 μ m, Hexan/*i*PrOH) belegte die Bildung des zur Claisenumlagerung entgegengesetzten Diastereomers (Abbildung 3.3), so dass auch für diesen Fall die *anti*-Konfiguration eindeutig zugewiesen werden konnte.

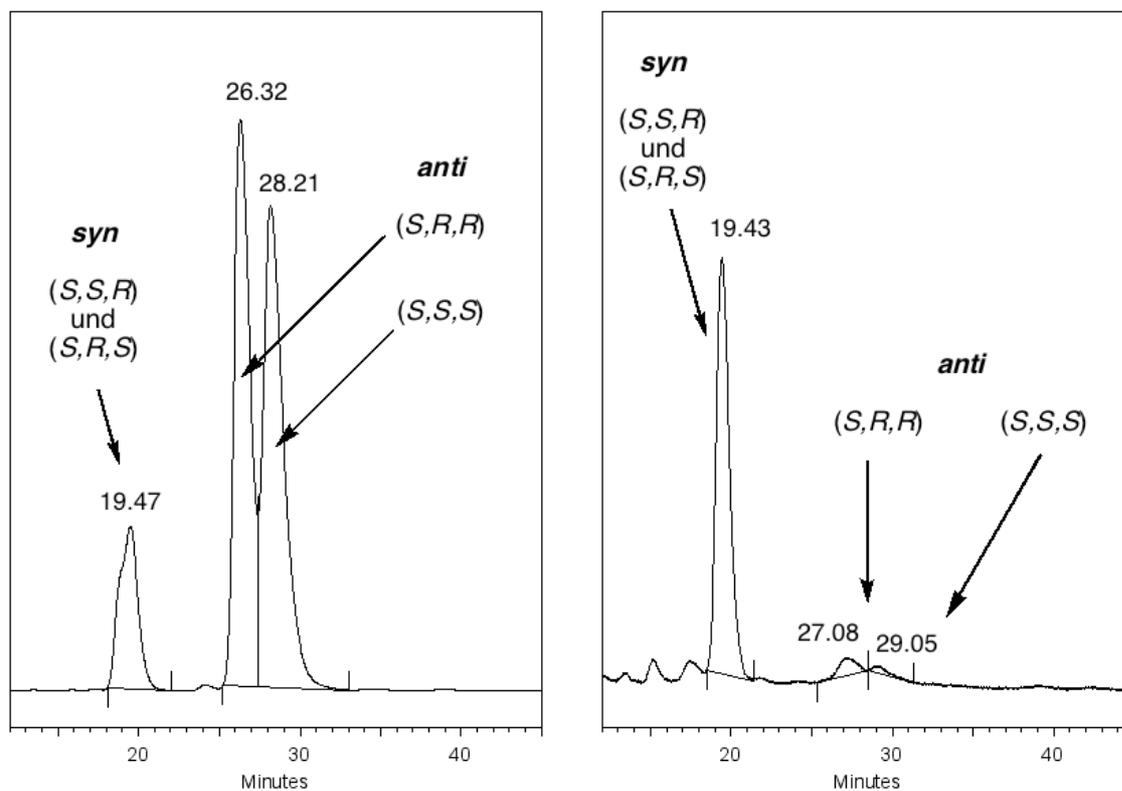


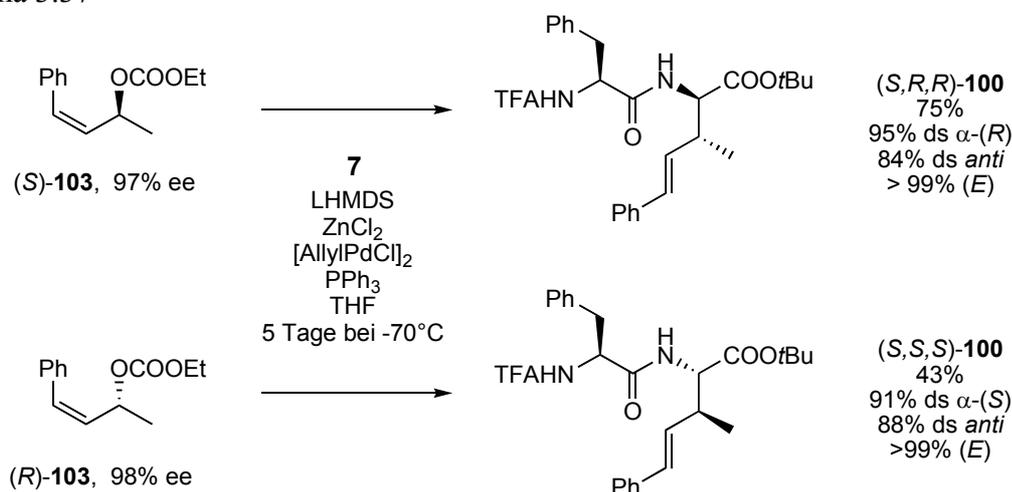
Abbildung 3.3: Chromatogramme von **102** durch Peptidallylierung (links) und Claisen-Umlagerung (rechts)

3.5.3 *cis*-konfigurierte Substrate

Da auch die Umsetzungen mit den 1,3-disubstituierten Substraten unter äußerst milden Bedingungen abliefen ($-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -50^{\circ}\text{C}$), könnte es weiterhin möglich sein, π - σ - π -Isomerisierungen weitestgehend zu unterdrücken und (*Z*)-konfigurierte Substrate unter Erhalt der Olefingeometrie zur Reaktion zu bringen. Um etwaige *mismatched*-Effekte ausschließen zu können wurden, in Anlehnung an die Arbeit von F.L. Zumpe, daher beide Enantiomere des zu **99** analogen, (*Z*)-konfigurierten Substrats **103** synthetisiert.

Die nachfolgenden Peptidallylierungen wurden, um Isomerisierungen zu unterbinden, isotherm bei -70°C durchgeführt. Die Reaktionen verliefen äußerst langsam, wobei (*R*)-**103** noch deutlich gehemmt reagierte als das (*S*)-Enantiomer. Nach fünf Tagen wurden beide Ansätze, trotz unvollständigen Umsatzes, hydrolysiert und analysiert. Erstaunlicherweise wurden in beiden Fällen ausschließlich (*E*)-konfigurierte Produkte isoliert. Das erwartete *mismatched*-Substrat (*S*)-**103** lieferte (*S,R,R*)-**100** in 75% Ausbeute mit sehr gutem Chiralitätstransfer und guter *anti*-Selektivität, während bei dem postulierten *matched*-Substrat (*R*)-**103** die Ausbeute deutlich schlechter ausfiel, jedoch auch hier ausgezeichnete Stereoselektivitäten beobachtet wurden (Schema 3.37).

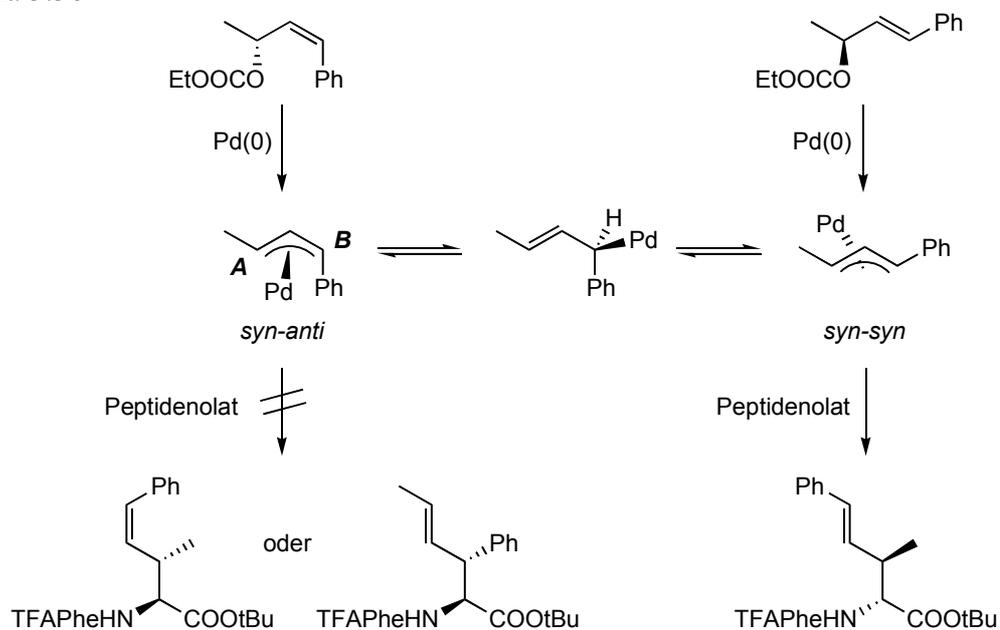
Schema 3.37



Die Erklärung hierfür liegt darin, dass der zunächst gebildete *syn-anti*-Komplex (Schema 3.38), möglicherweise auf Grund sterischer Faktoren, weder in der erwarteten *syn*-Position (**A**) noch in der theoretisch reaktiveren *anti*-Position (**B**) von dem Peptidenolat angegriffen wird. Eine Reaktion wird nur möglich, sobald dieser *via* π - σ - π -Isomerisierung in den *syn-syn*-Komplex übergeht. Dabei "invertiert" die stereochemische Information des η^3 -Komplexes, so dass sich auch die erwarteten *matched/mismatched*-

Verhältnisse umkehren, das (*Z*)-Substrat (*R*)-**103** also das gleiche Produkt bildet, wie das (*E*)-konfigurierte (*S*)-**99**. Die nötige Isomerisierung läuft aber bei -70°C so langsam ab, dass auch nach fünf Tagen die Produktbildung noch nicht abgeschlossen ist.

Schema 3.38

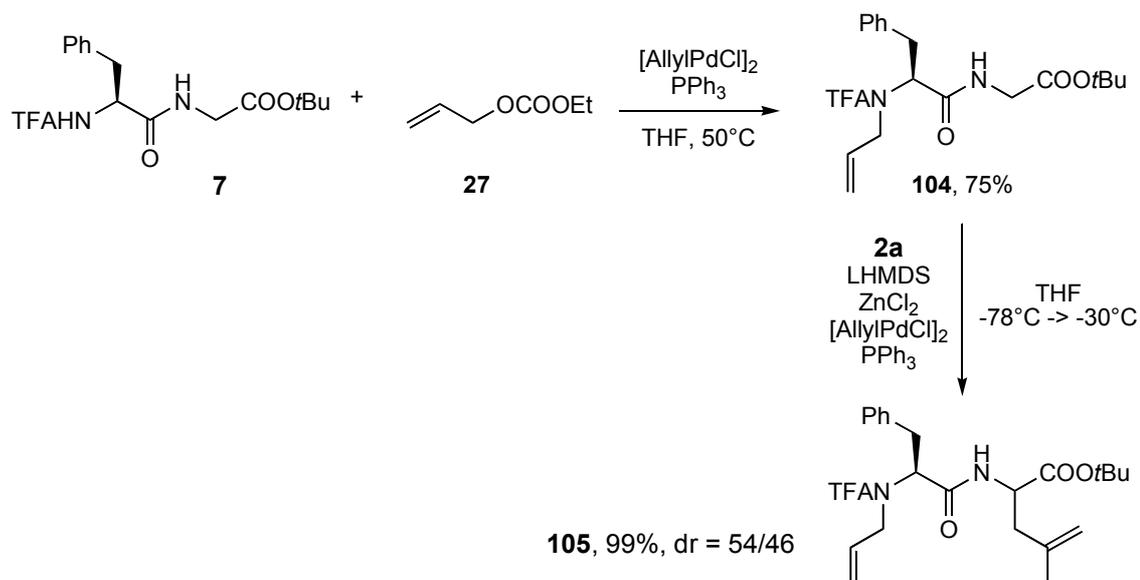


3.6 Verifizierung dreifach-koordinierter Peptid-Metall-Komplexe

Als wichtiges Modell für die stereochemische Kontrolle während der Peptidallylierung galt es nun die Theorie dreifach-koordinierter Dipeptid-Metall-Komplexe durch Kontrollexperimente zu hinterleuchten. Da es nicht möglich war entsprechende Komplexe zu kristallisieren und durch Röntgenstruktur-Analyse zu untersuchen, sollte versucht werden, durch Störung der postulierten Koordination indirekte Effekte zu erhalten, welche die Annahme einer dreifachen Komplexierung untermauern könnten.

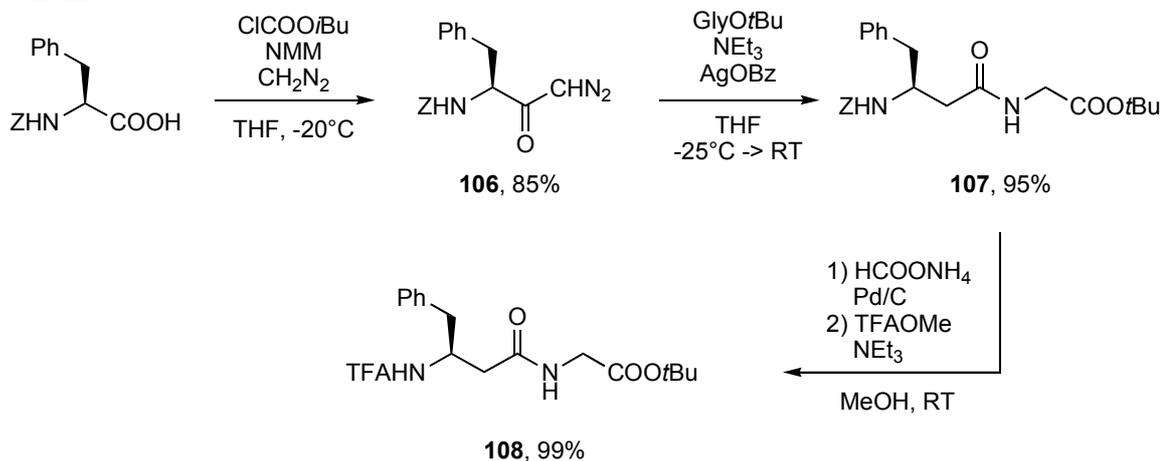
Eine Möglichkeit die Koordination des TFA-Stickstoffs zu unterbinden, liegt in der zusätzlichen Alkylierung des *N*-terminalen Amids (Schema 3.39). Dies gelang durch Palladium-katalysierte *N*-Allylierung von **7**, wonach das *N*-Allylderivat **104** in guter Ausbeute erhalten wurde. Die anschließende *C*-Allylierung verlief in nahezu quantitativer Ausbeute, wobei **105** als Gemisch der Diastereomeren in annähernd gleichem Umfang erhalten wurde. Durch Blockieren der *N*-terminalen Koordinationsstelle war es also möglich, die asymmetrische Induktion der Phenylalanin-Einheit vollständig zu unterdrücken, was als deutlicher Hinweis für die angenommene Mehrfachkoordination gewertet werden kann.

Schema 3.39



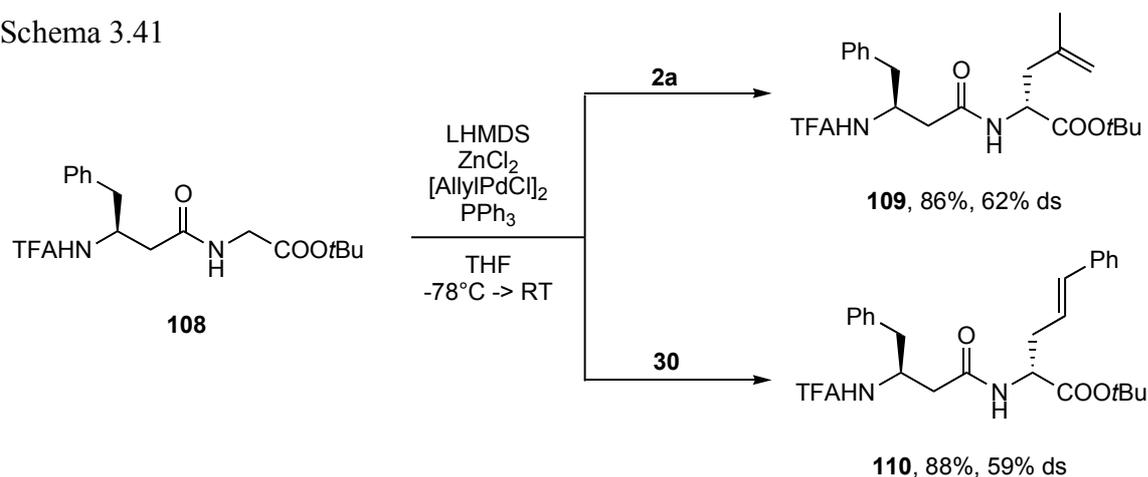
Eine weitere Option, die Peptidkontrolle zu minimieren, sollte dadurch gelingen, den dreifach-koordinierten Peptid-Komplex konformativ zu destabilisieren. Der Einbau einer β -Aminosäure hätte hier zur Folge, dass zwei sp^3 -Zentren in direkter Nachbarschaft zueinander stünden. Der resultierende Sechsring-Chelat sollte demnach deutlich flexibler sein als entsprechende Fünfring-Komplexe, was zu einem Verlust der abschirmenden Wirkung der Seitenkette führen dürfte. Um dies zu untersuchen wurde *Z*-geschütztes Phenylalanin als gemischtes Anhydrid aktiviert und mit Diazomethan umgesetzt. Das erhaltene Diazoketon **106** wurde anschließend in Anwesenheit von Glycin-*tert*-butylester Silber-katalysiert einer Wolff-Umlagerung unterworfen, wonach direkt das β -Peptid **107** in guter Ausbeute erhalten werden konnte. Die abschließende Umschüttung erfolgte standardmäßig mit Ammoniumformiat/Pd und Trifluoressigsäure-methylester/ NEt_3 in exzellenter Ausbeute (Schema 3.40).

Schema 3.40



Das TFA-geschützte β -Peptid **108** wurde Palladium-katalysiert mit den Carbonaten **2a** bzw. **30** zur Reaktion gebracht (Schema 3.41). Die Allylierung gelang in beiden Fällen in sehr guter Ausbeute aber, wie erwartet, mit schlechter Diastereoselektivität. Auch diese Ergebnisse unterstreichen die Theorie mehrfach-koordinierter, konformativ-fixierter Peptid-Metall-Komplexe.

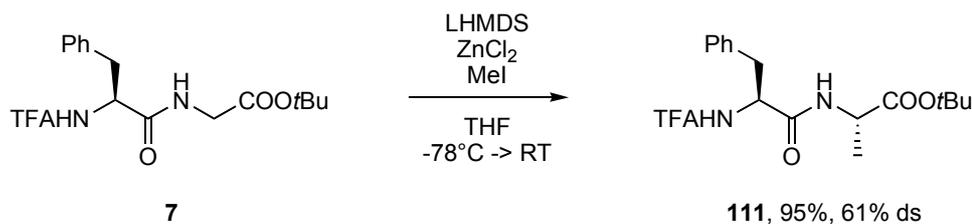
Schema 3.41



3.7 α -disubstituierte Peptide

Durch Verwendung α -alkylierter Aminosäuren am C-Terminus des Peptids in der Peptidallylierung würde ein einfacher Zugang zu α -disubstituierten Einheiten eröffnet, welche in der klassischen Peptidknüpfungsschemie auf Grund ihres großen sterischen Anspruchs häufig Schwierigkeiten bereiten können. Exemplarisch wurde hierzu die Umsetzung von TFAPheAlaOtBu (**111**) mit Cinnamylcarbonat (**30**) untersucht. Da durch die Enolatbildung die stereochemische Information der Alanin-Einheit verloren gehen sollte, wurde zunächst kein Wert auf deren Konfiguration gelegt. **111** konnte einfach durch Enolat-Alkylierung von **7** mit Methyljodid in sehr guter Ausbeute erhalten werden (Schema 3.42), wobei interessanterweise das (*S,S*)-Diastereomer, wenn auch mit nur 61% ds, bevorzugt gebildet wurde.

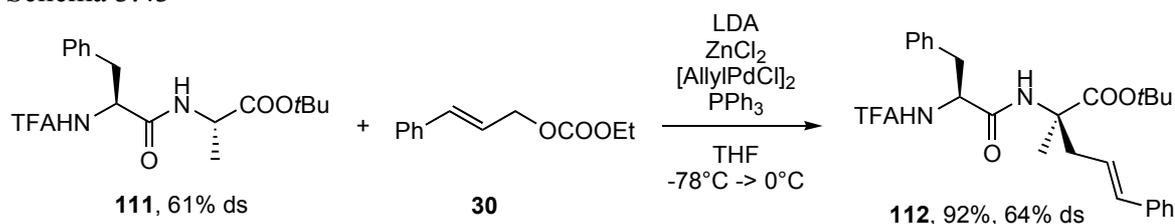
Schema 3.42



Die anschließende Peptidallylierung erfolgte wie gehabt, jedoch unter Verwendung von LDA als Base, und verlief mit der gewohnt hohen Ausbeute, aber mit einer äußerst

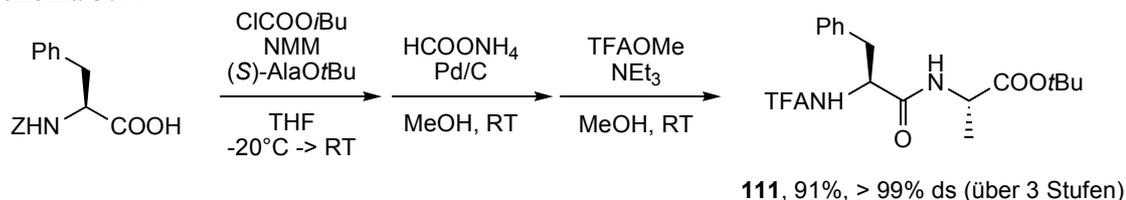
niedrigen Diastereoselektivität von nur 64% ds (Schema 3.43). Da dies aber ungefähr dem Diastereomerenverhältnis des Ausgangs-peptids entsprach, wurde ein "memory-of-chirality"-Effekt in Betracht gezogen. Ein eben solcher Effekt konnte von Fuji *et al.* bei der Alkylierung von Isoleucin-Esterenolaten beobachtet werden, wobei trotz vorübergehenden Verlusts der stereochemischen Information des α -Zentrums während der Enolatbildung, die Alkylierungsprodukte mit bis zu 93% ds der Ausgangskonfiguration erhalten wurden.^[100]

Schema 3.43



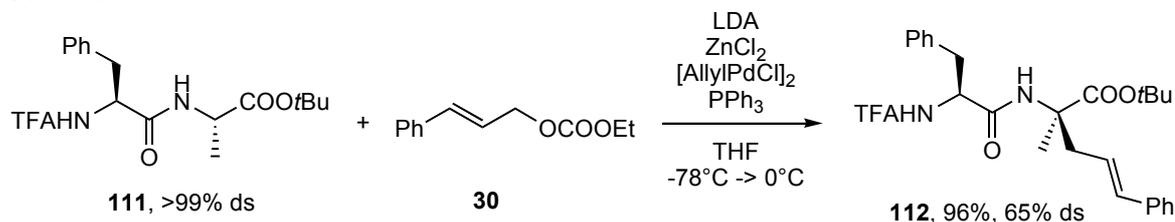
Um die Möglichkeit eines Memory-Effekts zu untersuchen, wurde über die etablierte Peptidknüpfungs-Umschätzungssequenz nun auch das diastereomerenreine Dipeptid **111** dargestellt (Schema 3.44). Der benötigte (*S*)-Alanin-*tert*-butylester konnte zuvor durch HClO₄-vermittelte Umesterung zwischen Alanin und Essigsäure-*tert*-butylester gewonnen werden.

Schema 3.44



Jedoch wurden bei der Peptidallylierung mit dem diastereomerenreinen Peptid sowohl die exzellente Ausbeute als aber auch die schlechte stereochemische Differenzierung bestätigt (Schema 3.45), so dass es nicht ohne weiteres möglich zu sein scheint, die guten Selektivitäten der Peptid-kontrollierten Glycin-Allylierungen auf α -alkylierte Derivate zu übertragen.

Schema 3.45

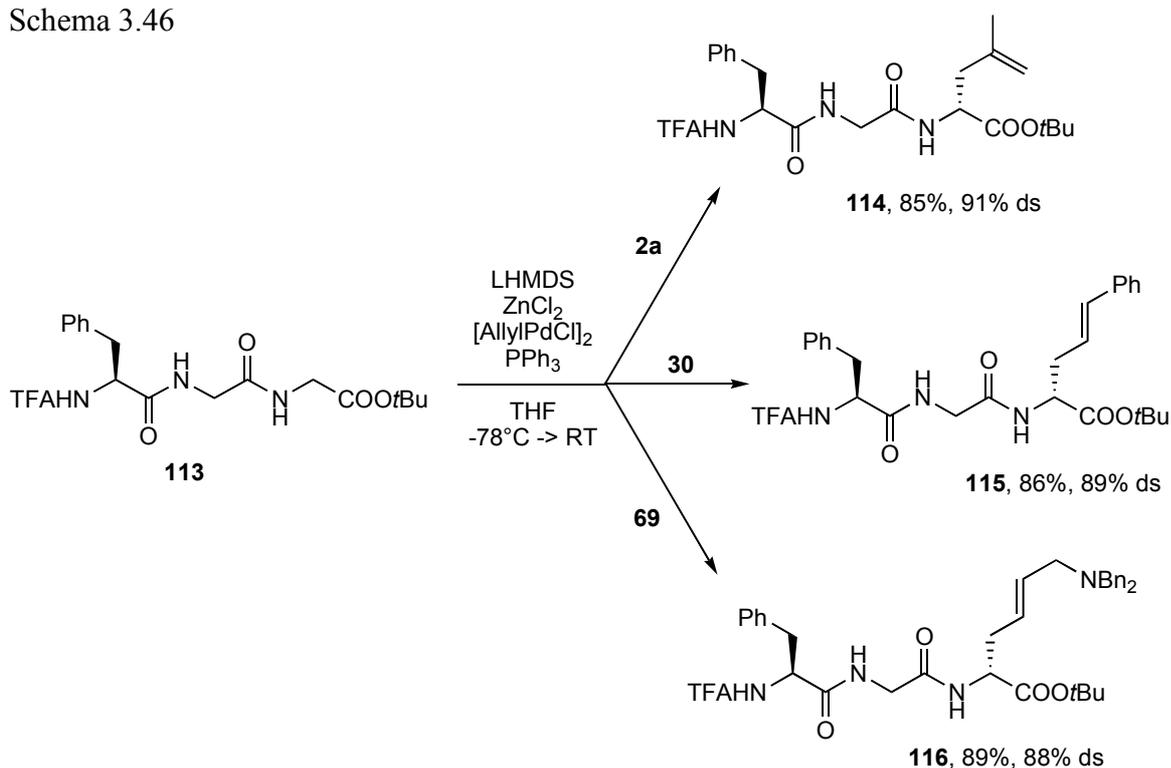


3.8 Tripeptid-Allylierungen

Zuletzt wurde untersucht, inwiefern sich das entwickelte Protokoll zur allylischen Alkylierung von Dipeptiden auch auf höhere Peptide übertragen lässt. Hierzu wurden wiederum zunächst entsprechende Tripeptide nach den zuvor vorgestellten Methoden hergestellt, worauf hier aber nicht mehr explizit eingegangen werden soll.

S. Maier konnte in ihrer Arbeit zur Peptid-Claisenumlagerung zeigen, dass auch mit Tripeptid-allylestern eine sehr gute Stereokontrolle durch die Peptidseitenketten erreicht werden kann, selbst wenn das dirigierende Zentrum am *N*-Terminus sitzt (1,7-Chiralitätstransfer). Um einen solchen 1,7-Transfer in der Peptidallylierung zu untersuchen, wurde daher zunächst das PheGlyGly-Peptid **113** mit verschiedenen Allylsubstraten analog zur Allylierung von Dipeptiden, jedoch mit 1.5 eq ZnCl_2 und 4.5 eq LHMDS, zur Reaktion gebracht. Mit Selektivitäten um 90% und durchweg sehr guten Ausbeuten wurden dabei vergleichbare Ergebnisse wie in der Dipeptidallylierung erhalten (Schema 3.46). Offenbar ist also mit Zink als Zentralmetall auch eine Vierfach-Koordination des Peptidenolats möglich, so dass hochstereoselektiv beispielsweise (*R*)-Leucin- (**114**) oder (*R*)-Lysin-Tripeptid-Derivate (**116**) zugänglich werden. Ein Versuch mit SnCl_2 als Metallsalz, welches bei der Claisenumlagerung von Tripeptiden herausragende Ergebnisse lieferte, schlug fehl. Wie schon im Fall der Dipeptid-Zinnenolate verlief die Reaktion sehr unsauber, so dass nur Spuren an Produkt isoliert werden konnten.

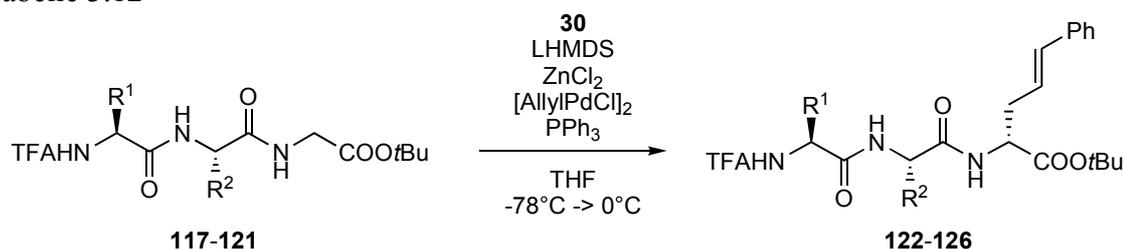
Schema 3.46



An Hand von **114** konnte wiederum nach Hydrierung und HPLC-Vergleich mit (*S,S*)-TFAPheGlyLeuOtBu die bevorzugte Bildung der (*S,R*)-Diastereomeren auch in der Tripeptidallylierung nachgewiesen werden.

Ein anderes Bild ergab sich jedoch bei Verwendung von Tripeptiden mit zwei potentiell steuernden Seitenketten. Exemplarisch wurde die Reaktion verschieden substituierter Tripeptid-*tert*-butylester mit Cinnamylcarbonat (**30**) unter Standardbedingungen durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 3.12 zusammengefasst sind.

Tabelle 3.12



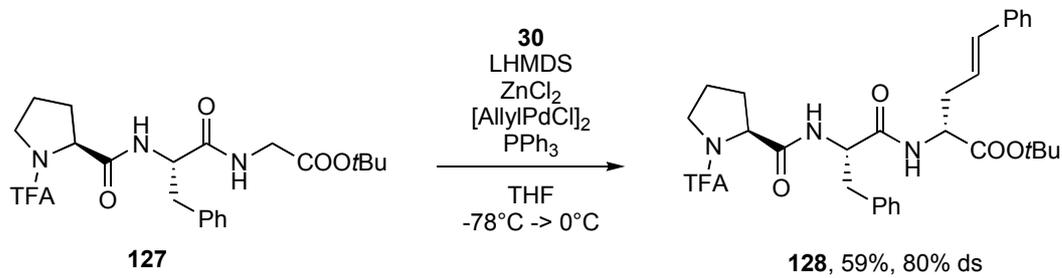
Eintrag	Edukt	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute	dr (<i>S,R</i>)/(<i>S,S</i>)
1	117	Bn	Me	122	91%	74/26
2	118	<i>i</i> Bu	Bn	123	84%	64/36
3	119	<i>i</i> Pr	Bn	124	90%	67/33
4	120	Me	Bn	125	93%	71/29
5	121	H	Bn	126	79%	62/38

Mit zwei substituierten Aminosäuren kommt es, möglicherweise durch sterische Hinderung der Seitenketten untereinander, zu einer drastisch verschlechterten Abschirmung im Peptid-Metall-Komplex. Die Allylierungen verliefen in unverändert guter Ausbeute, jedoch relativ unabhängig vom sterischen Anspruch der verwendeten Aminosäuren mit schlechten Diastereoselektivitäten. Unerklärlicherweise zeigte aber auch das GlyPheGly-Peptid **121**, bei dem es zu keiner Konkurrenz von Seitenketten kommen kann, die gleiche schlechte Stereodifferenzierung, so dass für Tripeptid-Enolate unter Umständen auch andere Komplexgeometrien ins Auge gefasst werden müssten.

Im Falle von Prolin als *N*-terminaler Aminosäure ist auf Grund des fehlenden Amid-NHs keine zusätzliche Koordination möglich. Dementsprechend stieg die Selektivität bei der Cinnamylierung von **127** im Vergleich zu den zuvor gezeigten Peptiden wieder leicht an (Schema 3.47), konnte aber nicht die hohen Werte der

Dipeptidallylierung erreichen, vermutlich wegen der geringeren Acidität des Prolin-Amids verglichen mit dem Dipeptid-TFA-NH.

Schema 3.47



Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Angaben

Zur **Dünnschichtchromatographie** wurden *Polygram SIL G/UV₂₅₄*-Fertigfolien der Fa. *Macherey-Nagel* verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht, Ioddampf oder Tauchreagenzien (Kaliumpermanganat, Cer-Molybdat oder Anisaldehyd).

Zur **Säulenchromatographie** wurden Säulen mit Kieselgel (*Macherey-Nagel* Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm / 70-230 mesh ASTM) naßgepackt.

¹H-NMR-Spektren wurden mit 500 MHz-Kernresonanzspektrometern (*Bruker DRX 500* bzw. *Bruker AV 500*) und einem 400 MHz-Gerät (*Bruker AV 400*) aufgenommen. Die Kalibrierung erfolgte in Bezug auf den internen Standard Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$ ppm). Die Auswertung erfolgte nach erster Ordnung mittels *Mestre-C*- und *WinNMR*-Software. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplet, q = Quartett, sept = Septett, bs = breites Signal, m = Multiplett, sh = Signalhaufen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben.

¹³C-NMR-Spektren wurden ebenfalls mit oben genannten Spektrometern aufgenommen (*DRX 500* und *AV 500*: Messfrequenz 125 MHz; *AV 400*: Messfrequenz 100 MHz). Die

Kalibrierung erfolgte in Bezug auf das Lösemittelsignal (CDCl_3 : $\delta = 77.0$ ppm). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben. Die Messungen erfolgten breitbandenkoppelt, so dass auch nur tatsächlich beobachtete Kopplungen nachfolgend angegeben sind.

^{119}Sn -NMR-Spektren wurden mit einem 400 MHz-Kernresonanzspektrometer (*Bruker AV 400*) bei einer Messfrequenz von 149 MHz aufgenommen. Die Kalibrierung erfolgte numerisch mit Hilfe einer gerätespezifischen Konstante. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben.

Schmelzpunkte wurden unkorrigiert in offenen Glaskapillaren mittels einer *MEL-TEMP II*-Schmelzpunktbestimmungsapparatur der Fa. *Laboratory Devices* gemessen.

Optische Drehwerte wurden an einem *Perkin-Elmer*-Polarimeter (Model 341) in einer thermostatisierten ($20^\circ\text{C} \pm 0.1^\circ\text{C}$) 1 dm-Küvette gemessen. Als Strahlungsquelle diente eine Natriumdampfampe ($\lambda = 589$ nm). Die spezifische Rotation ($[\alpha]_D^{20}$) wurde nach Eingabe der Konzentration vom Messgerät berechnet.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) erfolgte an einem Gerät der Fa. *Shimadzu* (Model *10A VP*). Als stationäre Phase kam eine Fertigsäule der Fa. *Trentec* zum Einsatz: *Reprosil 100 Chiral-NR*, 250 x 4.6 mm, Porengröße 10 nm, Korngröße 8 μm . Zur Auswertung diente die *Class VP*-Software (*Shimadzu*).

Elementaranalysen wurden am Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes von Frau Heike Roeser durchgeführt.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden an der Universität des Saarlandes von Herrn Rudi Thomes an einem *MAT 90*-Gerät der Fa. *Finnigan* aufgenommen. Die Fragmentierung erfolgte durch chemische Ionisierung (CI).

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

Wasserfreie Lösemittel wurden nach den üblichen Verfahren erhaltend (Diethylether und Tetrahydrofuran über Lithiumaluminiumhydrid, Dichlormethan über Calciumhydrid, Toluol und Hexan über Natrium, Methanol über Magnesium) und unter einer positiven Stickstoffatmosphäre gelagert. Versuche mit wasserfreien Lösemitteln wurden grundsätzlich in zuvor am Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Reagenzien: Die verwendeten Chemikalien wurden von dem zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen oder stammten aus Laborbeständen und wurden

ohne Aufreinigung eingesetzt. Gesondert bestellte Reagenzien sind nachfolgend aufgeführt.

Allyl-Palladiumchlorid-Dimer	Alfa-Aesar bzw. Lancaster
Ammoniumformiat	Riedel-de-Häen
<i>n</i> -Butyllithium (15% in Hexan)	Acros
Chlorameisensäure-benzylester	Aldrich
Chlorameisensäure-isobutylester	Aldrich
Diisobutylaluminiumhydrid (1M in Hexan)	Aldrich
Diisobutylaluminiumhydrid (1M in THF)	Fluka
4-Dimethylaminopyridin	Fluka
Dimethylformamid (wasserfrei)	Fluka
Dimethylzink (2M in Toluol)	Fluka
1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (99.99%)	Aldrich
<i>N</i> -Methylmorpholin	Aldrich
Pyridin (wasserfrei)	Aldrich
Tributylfurylstannan	Aldrich
Tributylvinylstannan	Fluka
Tributylzinnhydrid	Fluka
Triethylsilan	Aldrich
Trifluoressigsäure-methylester	Avocado
Triphenylphosphin	Aldrich
Vinylmagnesiumbromid (1M in THF)	Aldrich
Zinkchlorid	Fluka

4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

N-terminal geschützte Aminosäuren wurden nach Standardvorschriften synthetisiert: Carbamat-Schutzgruppen wurden durch Reaktion der freien Aminosäure mit

Pyrokohlensäure-di-*tert*-butylester bzw. Chlorameisensäure-benzylester in Dioxan/Wasser und NaOH als Base eingeführt. Tos-geschützte Aminosäuren wurden in wässriger NaOH mit Tosylchlorid dargestellt.

Aminosäure-methylester-Hydrochloride wurden durch Behandeln der freien Aminosäure mit Thionylchlorid in Methanol dargestellt. Glycin-*tert*-butylester wurde durch Ammonolyse von Bromessigsäure-*tert*-butylester erhalten, (*S*)-Alanin-*tert*-butylester durch HClO₄-vermittelte Umesterung von (*S*)-Alanin mit Essigsäure-*tert*-butylester^[101].

AAV 1: Synthese von Allyl-ethylcarbonaten

Zu einer Lösung des Allylalkohols (1.0 eq) in trockenem Pyridin (0.5-1 ml/mmol) wurde bei 0°C Chlorameisensäure-ethylester (1.2 eq im Falle primärer Alkohol, 2.0 eq bei sekundären Alkoholen) getropft und die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach Verdünnen mit Diethylether wurde die organische Phase mit 1N HCl (bzw. 1M CuSO₄-Lösung bei Anwesenheit säurelabiler Gruppen) gewaschen bis überschüssiges Pyridin vollständig entfernt war und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch.

AAV 2: Peptidknüpfung *via* gemischtes Anhydrid

Zu einer Lösung der Carbamat-geschützten Aminosäure (1.0 eq) und *N*-Methylmorpholin (1.05 eq) in abs. THF (2 ml/mmol) wurde bei -20°C Chlorameisensäure-isobutylester (1.0 eq) getropft und 5 min weiterrühren gelassen. Es wurde der entsprechende Aminosäureester bzw. *N*-entschützte Dipeptidester (1.0 eq) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Bei Hydrochloriden bzw. Hydrotosylaten der Aminkomponente wurden diese zuvor in abs. THF aufgenommen und 5 min mit *N*-Methylmorpholin (1.0 eq) gerührt. Nach Verdünnen mit Diethylether wusch man mit 1N HCl, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung, trocknete die organische Phase über Na₂SO₄ und destillierte das Lösemittel ab. Das erhaltene Rohprodukt wurde entweder durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt oder direkt gemäß AAV 3 weiter umgesetzt.

AAV 3: Synthese TFA-geschützter Peptid-*tert*-butylester

Der entsprechende, *Z*-geschützte Peptid-*tert*-butylester (1.0 eq) wurde in Methanol (1 ml/mmol) aufgenommen, Ammoniumformiat (2-3 eq) und Palladium auf Kohle

(10% Pd, 100 mg/g Peptid) zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt (20-90 min, DC-Kontrolle). Nach Zugabe von Diethylether (2 ml/mmol) wurde die Reaktionsmischung über Celite abgesaugt und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene entschützte Dipeptid wurde wiederum in Methanol (2 ml/mmol) gelöst, bei 0°C Triethylamin (2.0 eq) und Trifluoressigsäure-methylester (2.0 eq) zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man destillierte das Lösemittel ab, nahm den Rückstand in Diethylether und 1N HCl auf und trocknete die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt.

AAV 4: Palladium-katalysierte allylische Alkylierung

Die Reaktionen wurden standardgemäß mit 0.20-0.25 mmol der Allylkomponente durchgeführt.

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde HMDS (186 mg, 1.15 mmol) in abs. THF (2 ml) gelöst und bei -78°C *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 0.66 ml, 1.05 mmol) langsam zugetropft. Das Kältebad wurde entfernt und die farblose Basenlösung 10 min bei Raumtemperatur gerührt. In einem zweiten Schlenkkolben wurde ZnCl₂ (45 mg, 0.33 mmol) vorsichtig im Hochvakuum ausgeheizt, nach Abkühlen das entsprechende Dipeptid (0.30 mmol) zugegeben und in abs THF (2 ml) gelöst. Die frisch bereitete LHMDs-Lösung wurde auf -78°C gekühlt, die Dipeptid/ZnCl₂-Lösung zugetropft und 30 min bei -78°C weitergerührt. In einem dritten, ausgeheizten Schlenkkolben löste man [AllylPdCl]₂ (1.1 mg, 4.0 µmol) und PPh₃ (3.6 mg, 18.0 µmol) in abs. THF (0.5 ml), beließ 5 min bei Raumtemperatur, gab das entsprechende Allylcarbonat (0.20 mmol) zu und tropfte die Carbonat/Katalysator-Lösung zu der kalten Zinkenolat-Lösung (-78°C). Überschüssiges Trockeneis wurde aus dem Kältebad entfernt und man ließ die Reaktionsmischung langsam erwärmen.

Nach Verdünnen mit Diethylether hydrolysierte man mit 1N HCl (bzw. NH₄OAc/HOAc-Puffer bei Anwesenheit säurelabiler Gruppen), extrahierte die wässrige Phase mit Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

AAV 5: Stille-Kupplung

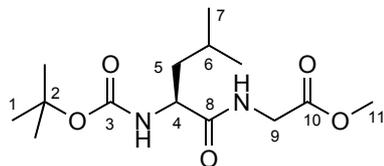
In einem Schlenkrohr wurden [AllylPdCl]₂ (5.5 mg, 15 µmol) und PPh₃ (7.8 mg, 30 µmol) in 10 ml abs. THF gelöst und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. In einem zweiten

Kolben löste man die Peptidkomponente (0.15 mmol) in abs. THF (2 ml), erwärmte auf 50°C (bei Reaktionen mit Säurechloriden) bzw. 65°C (bei Reaktionen mit Alkyl- od. Alkenylhalogeniden), tropfte nacheinander 1 ml der Katalysatorlösung und Säurechlorid (0.18 mmol), Alkylhalogenid, oder Stannan (jeweils 0.30 mmol) zu und ließ 16h bei der entsprechenden Temperatur rühren. Nach Erkalten wurde 10%-ige wässrige Kaliumfluorid-Lösung (3 ml) zugesetzt und 12h bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch.

4.3 Synthese der Verbindungen

N-*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-leucyl-glycin-methylester (1a)

Boc-(*S*)-Leucin (20.0 g, 86.5 mmol) wurde gemäß AAV 2 mit Glycin-methylester-Hydrochlorid (11.9 g, 95 mmol) umgesetzt. Nach Umkristallisieren (Petrolether, Diethylether) wurde **1a** (23.2 g, 77.0 mmol, 89% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**1a**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.73 (bs, 1H, NH_{Leu}), 4.94 (d, ³J_{NH,4} = 8.2 Hz, 1H, NH_{Boc}), 4.17 (m, 1H, 4-H), 4.03 (d, ³J_{9,NH} = 6.1 Hz, 2H, 9-H), 3.74 (s, 3H, 11-H), 1.69 (m, 2H, 5-H), 1.48 (m, 1H, 6-H), 1.43 (s, 9H, 1-H), 0.94 (d, ³J_{7a,6} = 5.5 Hz, 3H, 7-H^a), 0.92 (d, ³J_{7b,6} = 5.5 Hz, 3H, 7-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

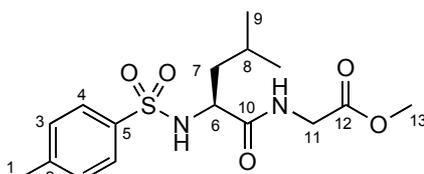
δ = 172.8, 170.1 (C-8, C-10), 155.7 (C-3), 80.2 (C-2), 53.0 (C-4), 52.3 (C-11), 41.2, 41.1 (C-5, C-9), 28.3 (C-1), 24.7 (C-6), 22.9 (C-7^a), 21.9 (C-7^b).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -31.6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 112°C

N-Tosyl-(*S*)-leucyl-glycin-methylester (**1b**)

Tos-(*S*)-Leucin (8.10 g, 30 mmol) und Glycin-methylester-Hydrochlorid (3.80 g, 30 mmol) wurden in abs. Dichlormethan (80 ml) gelöst und TBTU (10.6 g, 33 mmol) bei 0°C portionsweise zugegeben. Zu der trüben Lösung wurde Triethylamin (16.8 ml, 120 mmol) zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und 1N HCl gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Umkristallisieren (Petrolether, Diethylether, Dichlormethan) wurde **1b** (9.0 g, 26.3 mmol, 88% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**1b**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 7.72$ (d, $^3J_{4,3} = 8.2$ Hz, 2H, 4-H), 7.25 (d, $^3J_{3,4} = 8.2$ Hz, 2H, 3-H), 6.80 (t, $^3J_{\text{NH},11} = 5.0$ Hz, 1H, NH_{Leu}), 5.58 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 7.9$ Hz, 1H, NH_{Tos}), 3.88 (dd, $^2J_{11a,11b} = 18.3$ Hz, $^3J_{11a,\text{NH}} = 5.0$ Hz, 1H, 11-H^a), 3.82 (dd, $^2J_{11b,11a} = 18.3$ Hz, $^3J_{11b,\text{NH}} = 4.9$ Hz, 1H, 11-H^b), 3.73 (m, 1H, 6-H), 3.70 (s, 3H, 13-H), 2.37 (s, 3H, 1-H), 1.55 - 1.40 (sh, 3H, 7-H, 8-H), 0.78 (d, $^3J_{9a,8} = 6.3$ Hz, 3H, 9-H^a), 0.62 (d, $^3J_{9b,8} = 6.0$ Hz, 3H, 9-H^b).

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

$\delta = 172.6$, 170.7 (C-10, C-12), 144.4 (C-5), 137.2 (C-2), 130.3 (C-4), 128.0 (C-3), 55.8 (C-6), 52.4 (C-13), 42.7 (C-11), 41.8 (C-7), 24.8 (C-8), 23.2 (C-9^a), 22.2 (C-9^b), 21.5 (C-1).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

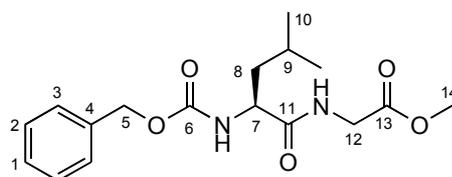
Schmelzpunkt: 88°C

Elementaranalyse:

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	Ber.	C 53.91	H 6.79	N 7.86
(356.41)	Gef.	C 53.77	H 6.55	N 7.81

N-Benzyloxycarbonyl-(*S*)-leucyl-glycin-methylester (**1c**)

Z-(*S*)-Leucin (4.25 g, 16 mmol) wurde gemäß AAV 2 mit Glycin-methylester-Hydrochlorid (1.90 g, 15 mmol) zur Reaktion gebracht. Nach Umkristallisieren (Petrolether, Diethylether, Dichlormethan) wurde **1c** (3.6 g, 10.7 mmol, 71% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



1c

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

$\delta = 7.35$ - 7.25 (sh, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.76 (bs, 1H, NH_{Leu}), 5.38 (d, $^3J_{\text{NH},7} = 6.3$ Hz, 1H, NH_Z), 5.09 (d, $^2J_{5a,5b} = 12.1$ Hz, 1H, 5-H^a), 5.05 (d, $^3J_{5b,5a} = 12.1$ Hz, 1H, 5-H^b), 4.25 (m, 1H, 7-H), 4.01 (dd, $^2J_{12a,12b} = 18.0$ Hz, $^3J_{12a,\text{NH}} = 5.0$ Hz, 1H, 12-H^a), 3.96 (dd, $^2J_{12b,12a} = 18.0$ Hz, $^3J_{12b,\text{NH}} = 5.2$ Hz, 1H, 12-H^b), 3.70 (s, 3H, 14-H), 1.66 (m, 2H, 8-H), 1.55 (m, 1H, 9-H), 0.94 - 0.88 (sh, 6H, 10-H).

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

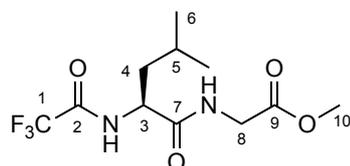
$\delta = 172.6, 170.1$ (C-11, C-13), 156.3 (C-6), 136.1 (C-4), 128.5 (C-2), 128.1 (C-1), 127.9 (C-3), 67.1 (C-5), 53.3 (C-7), 52.3 (C-14), 41.3, 41.1 (C-8, C-12), 24.6 (C-9), 22.9 (C-10^a), 21.9 (C-10^b).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.0^\circ$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)

Schmelzpunkt: 82-83°C

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-leucyl-glycin-methylester (**1d**)**

Zu einer Lösung von **1a** (9.10 g, 30 mmol) in Dichlormethan (60 ml) wurde bei 0°C Trifluoressigsäure (11.5 ml, 150 mmol) zugetropft und 16 h bei Raumtemperatur belassen. Man kühlte wiederum auf 0°C, tropfte Trifluoressigsäure-Anhydrid (13.9 g, 66.0 mmol) zu und ließ 12 h weiterrühren. Nach Zugabe von H_2O und Dichlormethan wurde die organische Phase mit ges. NaHCO_3 -Lösung, 1N HCl und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man reinigte säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2) und kristallisierte aus Petrolether/Diethylether um, wonach **1d** (5.20 g, 17.4 mmol, 58% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten wurde.



1d

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

$\delta = 7.50$ (d, $^3J_{\text{NH},3} = 8.3$ Hz, 1 H, NH_{TFA}), 6.88 (t, $^3J_{\text{NH},8} = 5.0$ Hz, 1H, NH_{Leu}), 4.64 (ddd, $^3J_{3,\text{NH}} = ^3J_{3,4a} = 8.0$ Hz, $^3J_{3,4b} = 6.1$ Hz, 1H, 3-H), 4.09 (dd, $^2J_{8a,8b} = 18.2$ Hz, $^3J_{8a,\text{NH}} = 5.1$ Hz, 1H, 8-H^a), 3.99 (dd, $^2J_{8b,8a} = 18.2$ Hz, $^3J_{8b,\text{NH}} = 5.0$ Hz, 1H, 8-H^b), 1.73-1.62 (sh, 3H, 4-H, 5-H), 0.94 (d, $^3J_{6a,5} = 5.7$ Hz, 3H, 6-H^a), 0.90 (d, $^3J_{6b,5} = 5.7$ Hz, 3H, 6-H^b).

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

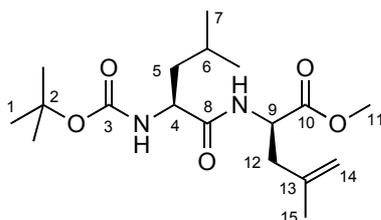
$\delta = 170.9, 169.5$ (C-7, C-9), 156.9 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.4$ Hz, C-2), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 286$ Hz, C-1), 52.4 (C-10), 52.0 (C-3), 41.3, 41.2 (C-4, C-8), 24.6 (C-5), 22.7 (C-6^a), 22.0 (C-6^b).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39.4^\circ$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)

Schmelzpunkt: 64°C

***N*-tert-Butoxycarbonyl-(*S*)-leucyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-methylester (**3a**)**

Peptid **1a** (76 mg, 0.25 mmol) und Carbonat **2a** (72 mg, 0.50 mmol) wurden gemäß AAV4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 75/25) wurde **3a** (54 mg, 0.15 mmol, 61% d. Th., 83% ds) als farbloser, wachsartiger Feststoff erhalten.

**3a****(*S,R*)-3a**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.50 (m, 1H, NH_{Leu}), 4.80-4.76 (sh, 2H, 14-H^a, NH_{Boc}), 4.69 (s, 1H, 14-H^b), 4.59 (ddd, ³*J*_{9,NH} = ³*J*_{9,12b} = 7.9 Hz, ³*J*_{9,12a} = 5.5 Hz, 1H, 9-H), 4.07 (m, 1H, 4-H), 2.48 (dd, ²*J*_{12a,12b} = 14.0 Hz, ³*J*_{12a,9} = 5.3 Hz, 1H, 12-H^a), 3.65 (s, 3H, 11-H), 2.34 (dd, ³*J*_{12b,12a} = 13.9 Hz, ³*J*_{12b,9} = 8.2 Hz, 1H, 12-H^b), 1.66 (s, 3H, 15-H), 1.64-1.53 (sh, 3H, 5-H, 6-H), 1.37 (s, 9H, 1-H), 0.86 (d, ³*J*_{7a,6} = 6.4 Hz, 3H, 7-H^a), 0.85 (d, ³*J*_{7b,6} = 6.2 Hz, 3H, 7-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 172.4, 172.3 (C-8, C-10), 155.6 (C-3), 140.4 (C-13), 114.7 (C-14), 80.1 (C-2), 52.9 (C-4), 52.2 (C-11), 50.4 (C-9), 41.1 (C-5), 40.4 (C-12), 28.3 (C-1), 24.8 (C-6), 22.9 (C-7^a), 21.9 (C-9^b), 21.7 (C-16).

(*S,S*)-3a (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.40 (d, ³*J*_{NH,9} = 7.5 Hz, 1H, NH_{Leu}), 3.66 (s, 3H, 11-H), 2.33 (dd, ²*J*_{12b,12a} = 13.7 Hz, ³*J*_{12b,9} = 8.5 Hz, 1H, 12-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

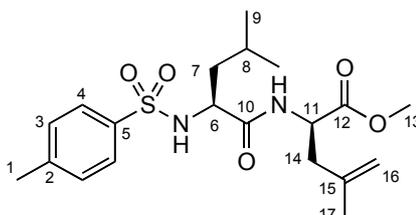
δ = 114.6 (C-14), 80.3 (C-2), 40.5 (C-12), 24.7 (C-6).

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₃₂ N ₂ O ₅	Ber.	C 60.65	H 9.05	N 7.86
(356.46)	Gef.	C 60.26	H 9.25	N 7.81

***N*-Tosyl-(*S*)-leucyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-methylester (**3b**)**

Peptid **1b** (107 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **2a** (86 mg, 0.60 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 7/3) wurde **3b** (92 mg, 0.22 mmol, 75% d. Th., 76% ds) als farbloser Feststoff erhalten.

**3b****(*S,R*)-3b**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.57 (d, ³*J*_{4,3} = 8.3 Hz, 2H, 4-H), 7.12 (d, ³*J*_{3,4} = 8.3 Hz, 2H, 3-H), 6.34 (bs, 1H, NH_{Leu}), 5.00 (bs, 1H, NH_{Tos}), 4.70 (s, 1H, 16-H^a), 4.59 (s, 1H, 16-H^b), 4.34 (ddd, ³*J*_{11,NH} = ³*J*_{11,14b} = 7.8 Hz, ³*J*_{11,14a} = 5.8 Hz, 1H, 11-H), 3.58 (s, 3H, 13-H), 3.55 (m, 1H, 6-H), 2.32 (dd, ²*J*_{14a,14b} = 14.0 Hz, ³*J*_{14a,11} = 5.7 Hz, 1H, 14-H^a), 2.25 (s, 3H, 1-H), 2.20 (dd, ²*J*_{14b,14a} = 14.0 Hz, ³*J*_{14b,11} = 7.8 Hz, 1H, 14-H^b), 1.49-1.25 (sh, 3H, 7-H, 8-H), 0.67 (d, ³*J*_{9a,8} = 6.5 Hz, 3H, 9-H^a), 0.53 (d, ³*J*_{9b,8} = 6.4 Hz, 3H, 9-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 172.1, 171.1 (C-10, C-12), 143.7 (C-5), 140.1 (C-15), 136.5 (C-2), 129.7 (C-4), 127.3 (C-3), 114.9 (C-16), 55.4 (C-6), 52.3 (C-13), 50.5 (C-11), 42.4 (C-7), 40.6 (C-14), 24.3 (C-8), 22.8 (C-9^a), 21.8 (C-17), 21.5 (C-1), 21.3 (C-9^b).

(*S,S*)-3b (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.13 (bs, 1H, NH_{Leu}), 4.64 (s, 1H, 16-H^a), 4.50 (s, 1H, 16-H^b), 3.56 (s, 3H, 13-H), 2.12 (dd, ²*J*_{14b,14a} = 14.1 Hz, ³*J*_{14b,11} = 7.7 Hz, 1H, 14-H^b), 0.70 (d, ³*J*_{9a,8} = 6.8 Hz, 3H, 9-H^a), 0.60 (d, ³*J*_{9b,8} = 6.6 Hz, 3H, 9-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 143.6 (C-5), 114.6 (C-16), 55.2 (C-6), 50.6 (C-11), 42.6 (C-7), 40.3 (C-14), 24.2 (C-8).

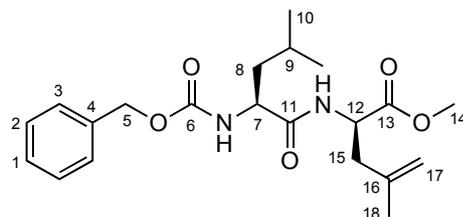
Schmelzpunkt: 129-130°C

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{30}N_2O_5S$	Ber.	C 58.51	H 7.37	N 6.82
(410.53)	Gef.	C 58.80	H 7.62	N 6.93

***N*-Benzyloxycarbonyl-(*S*)-leucyl-(*S,R*)-4,5-didehydroleucin-methylester (**3c**)**

Peptid **1c** (101 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **2a** (86.5 mg, 0.60 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 85/15) wurde **3c** (76 mg, 0.20 mmol, 67% d. Th., 50% ds) als farbloses Öl erhalten.



3c

(*S,R*)-3c

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.34-7.25 (sh, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.50 (bs, 1H, NH_{Leu}), 5.30 (bs, 1H, NH_Z), 5.07 (s, 2H, 5-H), 4.78 (s, 1H, 17-H^a), 4.69 (s, 1H, 17-H^b), 4.64 (ddd, ³*J*_{12,NH} = ³*J*_{12,15b} = 7.9 Hz, ³*J*_{12,15a} = 5.2 Hz, 1H, 12-H), 4.22 (m, 1H, 7-H), 3.67 (s, 3H, 14-H), 2.50 (dd, ²*J*_{15a,15b} = 13.6 Hz, ³*J*_{15a,12} = 4.8 Hz, 1H, 15-H^a), 2.35 (dd, ²*J*_{15b,15a} = 13.6 Hz, ³*J*_{15b,12} = 8.0 Hz, 1H, 15-H^b), 1.69 (s, 3H, 18-H), 1.72-1.43 (sh, 3H, 8-H, 9-H), 0.89 (m, 6H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 171.7, 170.9 (C-11, C-13), 156.1 (C-6), 140.4 (C-16), 136.2 (C-4), 128.4 (C-2), 128.1 (C-1), 127.9 (C-3), 114.5 (C-17), 67.1 (C-5), 53.4 (C-7), 52.2 (C-14), 50.4 (C-12), 41.5 (C-8), 40.4 (C-15), 24.6 (C-9), 22.8 (C-10^a), 21.9 (C-10^b), 21.7 (C-19).

(*S,S*)-3c (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 3.69$ (s, 3H, 14-H), 1.68 (s, 3H, 18-H).

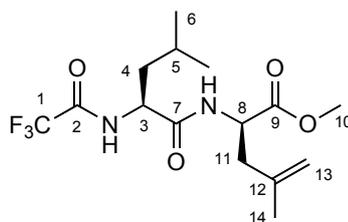
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 140.3$ (C-16), 53.2 (C-7), 50.5 (C-12), 41.4 (C-8).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ [M+H] ⁺	391.2233	391.2266

N-Trifluoracetyl-(*S*)-leucyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-methylester (**3d**)

Peptid **1d** (90 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **2a** (87 mg, 0.60 mmol) wurden gemäß AAV4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **3d** (67 mg, 0.190 mmol, 63% d. Th., 73% ds) als farbloser, wachsartiger Feststoff erhalten.



3d

(*S,R*)-**3d**

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

$\delta = 7.14$ (bs, 1H, NH_{TFA}), 6.39 (bs, 1H, NH_{Leu}), 4.80 (s, 1H, 13- H^{a}), 4.69 (s, 1H, 13- H^{b}), 4.62 (m, 1H, 3-H), 4.50 (m, 1H, 8-H), 3.67 (s, 3H, 10-H), 2.51 (dd, $^2J_{11\text{a},11\text{b}} = 14.1$ Hz, $^3J_{11\text{a},8} = 5.1$ Hz, 1H, 11- H^{a}), 2.34 (dd, $^3J_{11\text{b},11\text{a}} = 14.0$ Hz, $^3J_{11\text{b},8} = 9.1$ Hz, 1H, 11- H^{b}), 1.67 (s, 3H, 14-H), 1.65-1.54 (sh, 3H, 4-H, 5-H), 0.88 (m, 6H, 6-H).

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

$\delta = 172.1$, 170.2 (C-7, C-9), 156.7 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.5$ Hz, C-2), 140.2 (C-12), 115.8 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 286$ Hz, C-1), 114.9 (C-13), 52.5 (C-10), 52.0 (C-3), 50.5 (C-8), 41.7 (C-4), 40.5 (C-11), 24.8 (C-5), 22.7 (C-6^a), 22.2 (C-6^b), 21.6 (C-14).

(*S,S*)-**3d** (ausgewählte Signale)

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

$\delta = 6.25$ (bs, 1H, NH_{Leu}), 4.67 (s, 1H, 13- H^{b}), 3.69 (s, 3H, 10-H), 1.65 (s, 3H, 14-H).

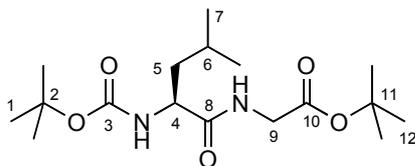
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 139.9$ (C-12), 51.9 (C-3), 40.3 (C-11), 24.7 (C-5).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₅ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₄ [M] ⁺	352.1610	352.1622

N-*tert*-Butoxycarbonyl-(*S*)-leucyl-glycin-*tert*-butylester (**5a**)

Boc-(*S*)-Leucin (8.8 g, 38 mmol) wurde gemäß AAV 2 mit Glycin-*tert*-butylester (5.0 g, 38 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2) lieferte **5a** (12.4 g, 36.1 mmol, 95% d. Th.) als farblosen, wachsartigen Feststoff.



5a

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.71 (bs, 1H, NH_{Leu}), 5.05 (bs, 1H, NH_{Boc}), 4.18 (m, 1H, 4-H), 3.93 (dd, ²J_{9a,9b} = 18.2 Hz, ³J_{9a,NH} = 5.1 Hz, 1H, 9-H^a), 3.89 (dd, ²J_{9b,9a} = 18.4 Hz, ³J_{9b,NH} = 5.0 Hz, 1H, 9-H^b), 1.68 (m, 2H, 5-H), 1.47 (m, 1H, 6-H), 1.44, 1.45 (2s, 18H, 1-H, 12-H), 0.93 (d, ³J_{7a,6} = 5.9 Hz, 3H, 7-H^a), 0.92 (d, ³J_{7b,6} = 5.6 Hz, 3H, 7-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 172.7, 168.8 (C-8, C-10), 155.7 (C-3), 82.2 (C-11), 79.9 (C-2), 52.9 (C-4), 42.0 (C-9), 41.4 (C-5), 28.3 (C-1), 28.0 (C-12), 24.7 (C-6), 23.0 (C-7^a), 21.9 (C-7^b).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = −22.0° (c = 1.0, CHCl₃)

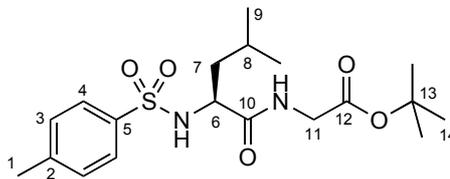
Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₃₂ N ₂ O ₅	Ber.	C 59.28	H 9.36	N 8.13
(344.45)	Gef.	C 59.29	H 9.10	N 8.07

N-Tosyl-(*S*)-leucyl-glycin-*tert*-butylester (**5b**)

Tos-(*S*)-Leucin (11.4 g, 40 mmol) und Glycin-*tert*-butylester (5.2 g, 40 mmol) wurden in abs. Dichlormethan (80 ml) gelöst und TBTU (14.1 g, 44 mmol) bei 0°C portionsweise zugegeben. Zu der trüben Lösung wurde Triethylamin (22.4 ml, 160 mmol) zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser, ges. NaHCO₃-

Lösung und 1N HCl gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Umkristallisieren (Hexan, Dichlormethan) wurde **5b** (12.9 g, 32.4 mmol, 81% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**5b**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.72 (d, ³J_{4,3} = 8.2 Hz, 2H, 4-H), 7.25 (d, ³J_{3,4} = 8.2 Hz, 2H, 3-H), 6.46 (t, ³J_{NH,11} = 4.8 Hz, 1H, NH_{Leu}), 5.29 (d, ³J_{NH,6} = 8.2 Hz, 1H, NH_{Tos}), 3.71-3.69 (sh, 3H, 6-H, 11-H), 2.38 (s, 3H, 1-H), 1.45-1.62 (sh, 3H, 7-H, 8-H), 1.44 (s, 9H, 14-H), 0.82 (d, ³J_{9a,8} = 6.3 Hz, 3H, 9-H^a), 0.68 (d, ³J_{9b,8} = 6.5 Hz, 3H, 9-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 171.3, 168.5 (C-10, C-12), 143.7 (C-5), 136.6 (C-2), 129.6 (C-4), 127.4 (C-3), 82.5 (C-13), 55.4 (C-6), 42.3, 42.0 (C-7, C-11), 28.0 (C-14), 24.3 (C-8), 22.9 (C-9^a), 21.7 (C-9^b), 21.2 (C-1).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -20.2° (c = 1.0, CHCl₃)

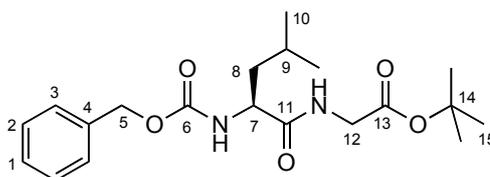
Schmelzpunkt: 113°C

Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₃₀ F ₃ N ₂ O ₅ S	Ber.	C 57.26	H 7.59	N 7.03
(398.52)	Gef.	C 57.14	H 7.23	N 7.06

***N*-Benzyloxycarbonyl-(*S*)-leucyl-glycin-*tert*-butylester (**5c**)**

Z-(*S*)-Leucin (8.0 g, 30 mmol) wurde gemäß AAV 2 mit Glycin-*tert*-butylester (3.9 g, 30 mmol) zur Reaktion gebracht. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2) wurde **5c** (10.7 g, 28.3 mmol, 94% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

**5c**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.34-7.24 (sh, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.67 (bs, 1H, NH_{Leu}), 5.09 (d, $^3J_{\text{NH},7}$ = 8.0 Hz, 1H, NH_Z), 5.09 (d, $^2J_{5a,5b}$ = 12.1 Hz, 1H, 5-H^a), 5.04 (d, $^3J_{5b,5a}$ = 12.2 Hz, 1H, 5-H^b), 4.24 (m, 1H, 7-H), 3.87 (m, 2H, 12-H), 1.69-1.47 (sh, 3H, 8-H, 9-H), 1.43 (s, 9H, 15-H), 0.90 (d, $^3J_{10,9}$ = 5.8 Hz, 6H, 10-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

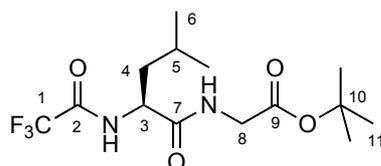
δ = 172.3, 168.7 (C-11, C-13), 156.2 (C-6), 136.2 (C-4), 128.4 (C-2), 128.0 (C-1), 127.9 (C-3), 82.2 (C-14), 66.9 (C-5), 53.4 (C-7), 41.9 (C-12), 41.4 (C-8), 28.0 (C-15), 24.6 (C-9), 22.9 (C-10^a), 21.8 (C-10^b).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₀ F ₃ N ₂ O ₄ [M-C ₄ H ₉] ⁺	321.1450	321.1426

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-leucyl-glycin-*tert*-butylester (5d)**

Gemäß AAV 2 wurde *Z*-(*S*)-Leucin (6.98 g, 26.3 mmol) mit Glycin-*tert*-butylester (3.45 g, 26.3 mmol) umgesetzt und nach AAV 3 umgeschützt. Nach Umkristallisieren (Petrolether, Dichlormethan) wurde **5d** (8.06 g, 23.7 mmol, 90% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**5d****¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.50 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 8.5 Hz, 1 H, NH_{TFA}), 6.71 (t, $^3J_{\text{NH},8}$ = 5.1 Hz, 1H, NH_{Leu}), 4.58 (ddd, $^3J_{3,\text{NH}} = ^3J_{3,4a} = 8.5$ Hz, $^3J_{3,4b} = 5.7$ Hz, 1H, 3-H), 3.84 (dd, $^2J_{8a,8b} = 18.0$ Hz, $^3J_{8a,\text{NH}} = 5.4$ Hz, 1H, 8-H^a), 3.86 (dd, $^2J_{8b,8a} = 18.3$ Hz, $^3J_{8b,\text{NH}} = 5.1$ Hz, 1H, 8-H^b), 1.66 (m, 3H, 4-H, 5-H), 1.44 (s, 9H, 11-H), 0.92 (d, $^3J_{6a,5} = 5.5$ Hz, 3H, 6-H^a), 0.91 (d, $^3J_{6b,5} = 5.6$ Hz, 3H, 6-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.7, 168.4 (C-7, C-9), 157.0 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.2$ Hz, C-2), 115.7 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 286$ Hz, C-1), 82.7 (C-10), 52.0 (C-3), 42.1 (C-8), 41.5 (C-4), 28.0 (C-11), 24.7 (C-5), 22.7 (C-6^a), 21.9 (C-6^b).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -25.6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

Schmelzpunkt: 113-115°C

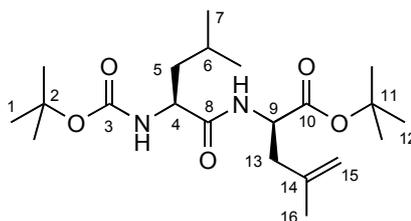
Elementaranalyse:

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$	Ber.	C 49.41	H 6.81	N 8.23
(340.36)	Gef.	C 49.30	H 6.64	N 8.25

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$	285.1017	285.1033

***N*-tert-Butoxycarbonyl-(*S*)-leucyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (**6a**)**

Peptid **5a** (103 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **2a** (86.5 mg, 0.60 mmol) wurden gemäß AAV4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 85/15) wurde **6a** (80 mg, 0.20 mmol, 67% d. Th., 70% ds) als farbloser, wachsartiger Feststoff erhalten.



6a

(*S,R*)-6a

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 6.46$ (d, $^3J_{\text{NH},9} = 7.5$ Hz, 1H, NH_{Leu}), 4.91 (bs, 1H, NH_{Boc}), 4.76 (s, 1H, 15- H^a), 4.69 (s, 1H, 15- H^b), 4.49 (dd, $^3J_{9,\text{NH}} = ^3J_{9,13b} = 7.6$ Hz, $^3J_{9,13a} = 6.7$ Hz, 1H, 9-H), 4.07 (m, 1H, 4-H), 2.46 (dd, $^2J_{13a,13b} = 13.9$ Hz, $^3J_{13a,9} = 6.4$ Hz, 1H, 13- H^a), 2.33 (dd, $^3J_{13b,13a} = 13.8$ Hz, $^3J_{13b,9} = 7.6$ Hz, 1H, 13- H^b), 1.68 (s, 3H, 16-H), 1.67-1.50 (sh, 3H, 5-H, 6-H), 1.38, 1.40 (s, 18H, 1-H, 12-H), 0.89 (d, $^3J_{7a,6} = 6.1$ Hz, 3H, 7- H^a), 0.87 (d, $^3J_{7b,6} = 6.1$ Hz, 3H, 7- H^b).

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

$\delta = 172.3$, 170.8 (C-8, C-10), 155.4 (C-5), 140.6 (C-14), 114.3 (C-15), 82.0 (C-2, C-11), 52.9 (C-4), 51.0 (C-9), 41.3 (C-5), 40.7 (C-13), 28.2 (C-1), 27.9 (C-12), 24.6 (C-6), 22.9 (C-7^a), 21.9 (C-9^b, C-16).

(*S,S*)-6a (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.51 (d, ³J_{NH,9} = 7.4 Hz, 1H, NH_{Leu}), 1.69 (s, 3H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

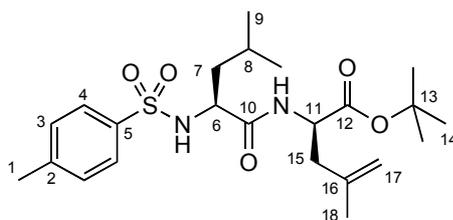
δ = 114.4 (C-15), 52.7 (C-4), 50.9 (C-9), 41.1 (C-5), 40.8 (C-13), 27.7 (C-12), 24.7 (C-6).

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 54.81	H 7.41	N 7.10
(394.44)	Gef.	C 54.97	H 7.26	N 6.94

***N*-Tosyl-(*S*)-leucyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (**6b**)**

Peptid **5b** (120 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **2a** (86.5 mg, 0.60 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2) wurde **6b** (54 mg, 0.12 mmol, 40% d. Th., 86% ds) als farbloser Feststoff erhalten.



6b

(*S,R*)-6b

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.70 (d, ³J_{4,3} = 8.3 Hz, 2H, 4-H), 7.24 (d, ³J_{3,4} = 8.1 Hz, 2H, 3-H), 6.46 (d, ³J_{NH,11} = 7.6 Hz, 1H, NH_{Leu}), 5.28 (d, ³J_{NH,6} = 7.8 Hz, 1H, NH_{Tos}), 4.78 (t, ⁴J_{17a,15} = 1.3 Hz, 1H, 17-H^a), 4.69 (s, 1H, 17-H^b), 4.31 (ddd, ³J_{11,NH} = ³J_{11,15b} = 7.5 Hz, ³J_{11,15a} = 6.5 Hz, 1H, 11-H), 3.70 (ddd, ³J_{6,7a} = 9.3 Hz, ³J_{6,NH} = 7.9 Hz, ³J_{6,7b} = 4.8 Hz, 1H, 6-H), 2.40 (dd, ²J_{15a,15b} = 14.0 Hz, ³J_{15a,11} = 6.3 Hz, 1H, 15-H^a), 2.36 (s, 3H, 1-H), 2.29 (dd, ²J_{15b,15a} = 14.1 Hz, ³J_{15b,11} = 7.6 Hz, 1H, 15-H^b), 1.69 (s, 3H, 18-H), 1.61-1.42 (sh, 3H, 7-H, 8-H), 1.42 (s, 9H, 14-H), 0.79 (d, ³J_{9a,8} = 6.6 Hz, 3H, 9-H^a), 0.67 (d, ³J_{9b,8} = 6.5 Hz, 3H, 9-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.9, 170.8 (C-10, C-12), 143.6 (C-5), 140.6 (C-16), 136.7 (C-2), 129.7 (C-3), 127.3 (C-4), 114.6 (C-17), 82.4 (C-13), 55.5 (C-6), 51.1 (C-11), 42.6 (C-7), 40.8 (C-15), 28.0 (C-14), 24.3 (C-8), 22.9 (C-9^a), 21.9 (C-9^b), 21.5 (C-18), 21.2 (C-1).

(*S,S*)-6b (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 6.24$ (d, $^3J_{\text{NH},11} = 7.7$ Hz, 1H, NH_{Leu}), 4.73 (t, $^3J_{17a,15} = 1.4$ Hz, 1H, 17-H^a), 4.61 (s, 1H, 17-H^b), 2.37 (s, 3H, 1-H), 2.17 (dd, $^2J_{15b,15a} = 13.8$ Hz, $^3J_{15b,11} = 7.3$ Hz, 1H, 15-H^b), 1.64 (s, 3H, 18-H), 1.40 (s, 9H, 14-H), 0.82 (d, $^3J_{9a,8} = 6.8$ Hz, 3H, 9-H^a), 0.73 (d, $^3J_{9b,8} = 6.5$ Hz, 3H, 9-H^b).

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

$\delta = 136.6$ (C-2), 129.6 (C-3), 114.3 (C-17), 82.3 (C-13), 55.2 (C-6), 51.1 (C-11), 42.7 (C-7), 40.7 (C-15).

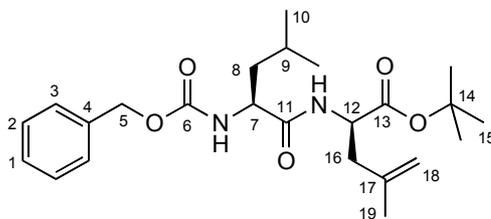
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.4^\circ$ ($c = 1.0$, 86% ds, CHCl_3)

Schmelzpunkt: 108-110°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} [\text{M}]^+$	452.2345	452.2352

N-Benzyloxycarbonyl-(*S*)-leucyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (**6c**)

Peptid **5c** (114 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **2a** (86.5 mg, 0.60 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 85/15) wurde **6c** (87 mg, 0.20 mmol, 67% d. Th., 63% ds) als farbloses Öl erhalten.



6c

(*S,R*)-**6c**

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

$\delta = 7.30\text{-}7.25$ (sh, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.45 (d, $^3J_{\text{NH},12} = 7.0$ Hz, 1H, NH_{Leu}), 5.31 (bs, 1H, NH_Z), 5.06 (s, 2H, 5-H), 4.76 (s, 1H, 18-H^a), 4.68 (s, 1H, 18-H^b), 4.47 (ddd, $^3J_{12,\text{NH}} = ^3J_{12,16b} = 7.7$ Hz, $^3J_{12,16a} = 6.3$ Hz, 1H, 12-H), 4.20 (m, 1H, 7-H), 2.42 (dd, $^2J_{16a,16b} = 13.6$ Hz, $^3J_{16a,12} = 6.2$ Hz, 1H, 16-H^a), 2.28 (dd, $^2J_{16b,16a} = 13.5$ Hz, $^3J_{16b,12} = 7.8$ Hz, 1H, 16-H^b), 1.70 (s, 3H, 19-H), $1.67\text{-}1.45$ (sh, 3H, 8-H, 9-H), 1.41 (s, 9H, 15-H), 0.89 (m, 6H, 10-H).

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

δ = 171.7, 170.8 (C-11, C-13), 156.1 (C-6), 140.7 (C-17), 136.3 (C-4), 128.5 (C-2), 128.1 (C-1), 127.9 (C-3), 114.4 (C-18), 82.1 (C-14), 67.0 (C-5), 53.3 (C-7), 51.0 (C-12), 41.4 (C-8), 40.7 (C-16), 28.0 (C-15), 24.5 (C-9), 22.9 (C-10^a), 21.9 (C-10^b), 21.7 (C-19).

(*S,S*)-**6c** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.51 (d, ³J_{NH,12} = 7.0 Hz, 1H, NH_{Leu}), 5.08 (s, 2H, 5-H), 1.73 (s, 3H, 19-H), 1.42 (s, 9H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

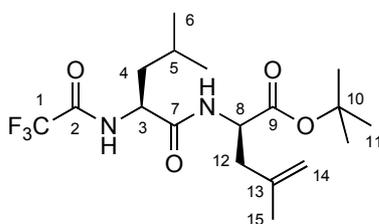
δ = 140.6 (C-17), 114.3 (C-18), 53.4 (C-7), 50.9 (C-12), 41.6 (C-8), 24.6 (C-9).

Elementaranalyse:

C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₅	Ber.	C 66.64	H 8.39	N 6.48
(432.56)	Gef.	C 66.13	H 8.13	N 6.67

N-Trifluoracetyl-(*S*)-leucyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (**6d**)

Peptid **5d** (128 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **2a** (36 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 92/8) wurde **6d** (88 mg, 0.223 mmol, 89% d. Th., 92% ds) als farbloses Öl erhalten.



6d

(*S,R*)-**6d**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.42 (d, ³J_{NH,3} = 7.1 Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.49 (d, ³J_{NH,8} = 7.3 Hz, 1H, NH_{Leu}), 4.81 (s, 1H, 14-H^a), 4.72 (s, 1H, 14-H^b), 4.56-4.50 (sh, 2H, 3-H, 8-H), 2.51 (dd, ²J_{12a,12b} = 14.0 Hz, ³J_{12a,8} = 5.6 Hz, 1H, 12-H^a), 2.36 (dd, ³J_{12b,12a} = 14.0 Hz, ³J_{12b,8} = 8.3 Hz, 1H, 12-H^b), 1.72 (s, 3H, 15-H), 1.68-1.51 (sh, 3H, 4-H, 5-H), 1.42 (s, 9H, 11-H), 0.90 (d, ³J_{6,5} = 4.8 Hz, 6H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 170.7, 170.1$ (C-7, C-9), 156.9 (q, ${}^2J_{2,F} = 37.2$ Hz, C-2), 140.5 (C-13), 115.8 (q, ${}^1J_{1,F} = 285$ Hz, C-1), 114.6 (C-14), 82.6 (C-10), 52.1 (C-3), 51.1 (C-8), 41.7 (C-4), 40.8 (C-12), 27.9 (C-11), 24.7 (C-5), 22.7 (C-6^a), 22.1 (C-6^b), 21.7 (C-15).

(*S,S*)-**6d** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 6.42$ (d, ${}^3J_{\text{NH},8} = 7.4$ Hz, 1H, NH_{Leu}), 4.80 (s, 1H, 14-H^a), 4.70 (s, 1H, 14-H^b), 1.70 (s, 3H, 15-H), 1.43 (s, 9H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 140.2$ (C-13), 82.5 (C-10), 41.2 (C-4), 40.6 (C-12), 27.7 (C-11).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 219 nm):

(*S,S*)-**6d**: $t_R = 5.79$ min

(*S,R*)-**6d**: $t_R = 7.55$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -30.7^\circ$ (c = 1.0, 92% ds, CHCl₃)

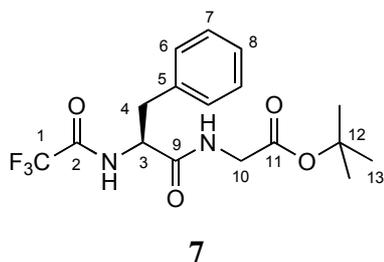
Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 54.81	H 7.41	N 7.10
(394.44)	Gef.	C 54.97	H 7.26	N 6.94

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₃₀ F ₃ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	395.2113	395.2119

N-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-glycin-*tert*-butylester (**7**)

Gemäß AAV 2 wurde *Z*-(*S*)-Phenylalanin (1.22 g, 4.07 mmol) mit Glycin-*tert*-butylester (0.53 g, 4.07 mmol) umgesetzt und nach AAV 3 umgeschützt. Nach Umkristallisieren (Petrolether, Dichlormethan) wurde **7** (1.45 g, 3.87 mmol, 95% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 7.38$ (d, $^3J_{\text{NH},3} = 7.5$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.30-7.17 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.18 (t, $^3J_{\text{NH},10} = 4.5$ Hz, 1H, NH_{Phe}), 4.71 (dt, $^3J_{3,\text{NH}} = ^3J_{3,4b} = 7.5$ Hz, $^3J_{3,4a} = 6.5$ Hz, 1H, 3-H), 3.88 (dd, $^2J_{10a,10b} = 18.2$ Hz, $^3J_{10a,\text{NH}} = 5.1$ Hz, 1H, 10-H^a), 3.81 (dd, $^2J_{10b,10a} = 18.2$ Hz, $^3J_{10b,\text{NH}} = 5.0$ Hz, 1H, 10-H^b), 3.13 (dd, $^2J_{4a,4b} = 13.8$ Hz, $^3J_{4a,3} = 6.4$ Hz, 1H, 4-H^a), 3.08 (dd, $^3J_{4b,4a} = 13.7$ Hz, $^3J_{4b,3} = 7.5$ Hz, 1H, 4-H^b), 1.43 (s, 9H, 13-H).

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

$\delta = 169.2, 168.0$ (C-9, C-11), 156.7 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.2$ Hz, C-2), 135.3 (C-5), 129.2, 128.8 (C-6, C-7), 127.5 (C-8), 115.6 (q, $^2J_{1,\text{F}} = 286$ Hz, C-1), 82.8 (C-12), 54.7 (C-3), 42.0 (C-10), 38.5 (C-4), 28.0 (C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.5^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3)

Schmelzpunkt: 134°C

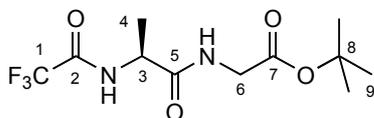
Elementaranalyse:

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$	Ber.	C 54.54	H 5.65	N 7.48
(374.39)	Gef.	C 54.53	H 5.58	N 7.46

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ [M] ⁺	374.1453	374.1464

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-alanyl-glycin-*tert*-butylester (**8**)**

Gemäß AAV 2 wurde *Z*-(*S*)-Alanin (1.69 g, 7.56 mmol) mit Glycin-*tert*-butylester (0.99 g, 7.56 mmol) umgesetzt und nach AAV 3 umgeschützt. Nach Umkristallisieren (Petrolether, Dichlormethan) wurde **8** (2.14 g, 7.41 mmol, 98% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



8

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

$\delta = 7.70$ (d, $^3J_{\text{NH},3} = 7.2$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.87 (bs, 1H, NH_{Ala}), 4.61 (dq, $^3J_{3,\text{NH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{3,4} = 7.0$ Hz, 1H, 3-H), 3.94 (dd, $^2J_{6a,6b} = 18.0$ Hz, $^3J_{6a,\text{NH}} = 5.4$ Hz, 1H, 6-H^a), 3.87 (dd, $^2J_{6b,6a} = 18.4$ Hz, $^3J_{6b,\text{NH}} = 5.1$ Hz, 1H, 6-H^b), 1.44 (d, $^3J_{4,3} = 6.9$ Hz, 3H, 4-H), 1.42 (s, 9 H, 9-H).

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

$\delta = 170.8, 168.3$ (C-5, C-7), 156.4 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 38.1$ Hz, C-2), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 286$ Hz, C-1), 83.0 (C-8), 49.2 (C-3), 42.2 (C-6), 28.0 (C-9), 18.5 (C-4).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

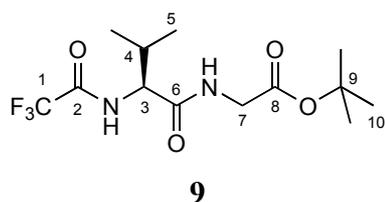
Schmelzpunkt: 57°C

Elementaranalyse:

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$	Ber.	C 44.30	H 5.75	N 9.39
(298.26)	Gef.	C 44.39	H 5.52	N 9.36

N-Trifluoracetyl-(*S*)-valyl-glycin-*tert*-butylester (**9**)

Gemäß AAV 2 wurde *Z*-(*S*)-Valin (1.40 g, 5.55 mmol) mit Glycin-*tert*-butylester (0.73 g, 13.6 mmol) umgesetzt und nach AAV 3 umgeschützt. Nach Umkristallisieren (Petrolether, Dichlormethan) wurde **9** (1.42 g, 4.34 mmol, 78% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



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

$\delta = 7.37$ (d, $^3J_{\text{NH},3} = 8.5$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.82 (t, $^3J_{3,\text{NH}} = 5.0$ Hz, 1H, NH_{Val}), 4.36 (dd, $^3J_{3,\text{NH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{3,4} = 6.8$ Hz, 1H, 3-H), 3.99 (dd, $^2J_{7\text{a},7\text{b}} = 18.1$ Hz, $^3J_{7\text{a},\text{NH}} = 5.6$ Hz, 1H, 7-H^a), 3.81 (dd, $^2J_{7\text{b},7\text{a}} = 18.1$ Hz, $^3J_{7\text{b},\text{NH}} = 4.8$ Hz, 1H, 7-H^b), 2.09 (dsept, $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 6.8$ Hz, 1H, 4-H), 1.40 (s, 9H, 10-H), 0.93 (d, $^3J_{5\text{a},4} = 6.8$ Hz, 3H, 5-H^a), 0.91 (d, $^3J_{5\text{b},4} = 6.8$ Hz, 3H, 5-H^b).

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

$\delta = 169.7, 168.4$ (C-6, C-8), 156.8 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.8$ Hz, C-2), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 287$ Hz, C-1), 82.6 (C-9), 58.6 (C-3), 42.1 (C-7), 31.7 (C-4), 28.0 (C-10), 18.9 (C-5^a), 18.0 (C-5^b).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.7^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

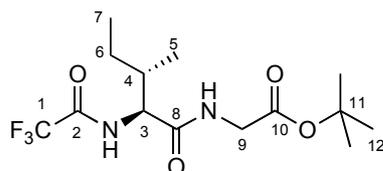
Schmelzpunkt: $146\text{-}148^\circ\text{C}$

Elementaranalyse:

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$	Ber.	C 47.85	H 6.49	N 8.58
(326.34)	Gef.	C 47.91	H 6.35	N 8.48

***N*-Trifluoracetyl-(2*S*,3*S*)-isoleucyl-glycin-*tert*-butylester (10)**

Gemäß AAV 2 wurde *Z*-(*S*)-Isoleucin (3.62 g, 13.6 mmol) mit Glycin-*tert*-butylester (1.78 g, 13.6 mmol) umgesetzt und nach AAV 3 umgeschützt. Nach Umkristallisieren (Petrolether, Dichlormethan) wurde **10** (1.02 g, 3.0 mmol, 22% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**10**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.28 (bs, 1H, NH_{TFA}), 6.42 (bs, 1H, NH_{Ile}), 4.37 (dd, ³*J*_{3,NH} = 8.2 Hz, ³*J*_{3,4} = 7.0 Hz, 1H, 3-H), 3.97 (dd, ²*J*_{9a,9b} = 18.2 Hz, ³*J*_{9a,NH} = 5.5 Hz, 1H, 9-H^a), 3.81 (dd, ²*J*_{9b,9a} = 18.2 Hz, ³*J*_{9b,NH} = 4.7 Hz, 1H, 9-H^b), 1.85 (m, 1H, 4-H), 1.47 (m, 1H, 6-H^a), 1.40 (s, 9H, 12-H), 1.14 (m, 1H, 6-H^b), 0.90 (d, ³*J*_{5,4} = 6.8 Hz, 3H, 5-H), 0.87 (t, ³*J*_{7,6} = 7.4 Hz, 3H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 169.4, 168.2 (C-8, C-10), 156.9 (q, ²*J*_{2,F} = 37.4 Hz, C-2), 115.7 (q, ¹*J*_{1,F} = 287 Hz, C-1), 82.8 (C-11), 57.9 (C-3), 42.1 (C-9), 37.8 (C-4), 27.9 (C-12), 25.0 (C-6), 15.0 (C-5), 11.2 (C-7).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.2^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

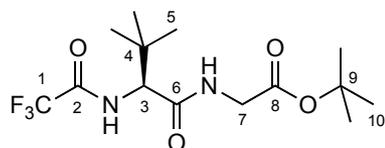
Schmelzpunkt: 140-141°C

Elementaranalyse:

C ₁₄ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 49.41	H 6.81	N 8.23
(340.36)	Gef.	C 49.40	H 6.47	N 8.17

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-*tert*-leucyl-glycin-*tert*-butylester (11)**

Gemäß AAV 2 wurde *Z*-(*S*)-*tert*-Leucin (3.18 g, 12.0 mmol) mit Glycin-*tert*-butylester (1.57 g, 12.0 mmol) umgesetzt und nach AAV 3 umgeschützt. Nach Umkristallisieren (Petrolether, Dichlormethan) wurde **11** (2.91 g, 8.55 mmol, 71% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**11**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):

δ = 7.22 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 9.0 Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.61 (bs, 1H, NH_{Tle}), 4.42 (d, $^3J_{3,\text{NH}}$ = 9.1 Hz, 1H, 3-H), 4.05 (dd, $^2J_{7a,7b}$ = 18.2 Hz, $^3J_{7a,\text{NH}}$ = 5.6 Hz, 1H, 7-H^a), 3.79 (dd, $^2J_{7b,7a}$ = 18.2 Hz, $^3J_{7b,\text{NH}}$ = 4.6 Hz, 1H, 7-H^b), 1.44 (s, 9H, 10-H), 1.02 (s, 9H, 5-H).

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

δ = 168.8, 168.2 (C-6, C-8), 157.0 (q, $^2J_{2,\text{F}}$ = 37.3 Hz, C-2), 115.8 (q, $^1J_{1,\text{F}}$ = 286 Hz, C-1), 82.6 (C-9), 60.9 (C-3), 42.1 (C-7), 35.4 (C-4), 28.0 (C-10), 26.4 (C-5).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3)

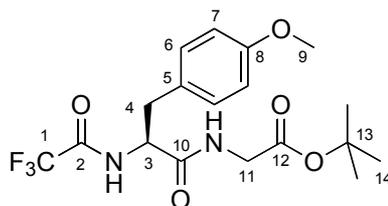
Schmelzpunkt: 84-85°C

Elementaranalyse:

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$	Ber.	C 49.41	H 6.81	N 8.23
(340.36)	Gef.	C 49.66	H 6.69	N 8.16

***N*-Trifluoroacetyl-(*S*)-*O*-methyltyrosyl-glycin-*tert*-butylester (**12**)**

Z-(*S*)-*O*-Methyltyrosin-methylester (1.89 g, 5.5 mmol) wurde in Methanol (10 ml) gelöst und bei Raumtemperatur 1N wässrige NaOH (11 ml, 11 mmol) zugegeben. Nach vollständiger Verseifung (DC-Kontrolle) wurde mit 2N HCl angesäuert und mit Diethylether (3x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über Na_2SO_4 und destillierte das Lösemittel ab. Die erhaltenen, freie Säure wurde gemäß AAV 2 mit Glycin-*tert*-butylester (0.72 g, 5.5 mmol) umgesetzt und nach AAV 3 umgeschützt. Nach Umkristallisieren (Petrolether, Dichlormethan) wurde **12** (1.88 g, 4.65 mmol, 85% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**12**

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.28$ (d, $^3J_{\text{NH},3} = 6.4$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.10 (d, $^3J_{6,7} = 8.5$ Hz, 2H, 6-H), 6.82 (d, $^3J_{7,6} = 8.5$ Hz, 2H, 7-H), 6.05 (bs, 1H, NH_{Tyr}), 4.63 (ddd, $^3J_{3,4b} = 7.6$ Hz, $^3J_{3,\text{NH}} = ^3J_{3,4a} = 6.2$ Hz, 1H, 3-H), 3.89 (dd, $^2J_{11a,11b} = 18.0$ Hz, $^3J_{11a,\text{NH}} = 5.0$ Hz, 1H, 11-H^a), 3.82 (dd, $^2J_{11b,11a} = 18.3$ Hz, $^3J_{11b,\text{NH}} = 5.1$ Hz, 1H, 11-H^b), 3.75 (s, 3H, 9-H), 3.09 (dd, $^2J_{4a,4b} = 13.9$ Hz, $^3J_{4a,3} = 5.6$ Hz, 1H, 4-H^a), 3.02 (dd, $^2J_{4b,4a} = 13.9$ Hz, $^3J_{4b,3} = 7.6$ Hz, 1H, 4-H^b), 1.45 (s, 9H, 14-H).

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

$\delta = 169.1, 168.0$ (C-10, C-12), 158.9 (C-8), 156.6 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.5$ Hz, C-2), 130.3 (C-6), 127.1 (C-5), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 286$ Hz, C-1), 114.2 (C-7), 82.8 (C-13), 55.2 (C-9), 54.8 (C-3), 42.1 (C-11), 37.7 (C-4), 27.9 (C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

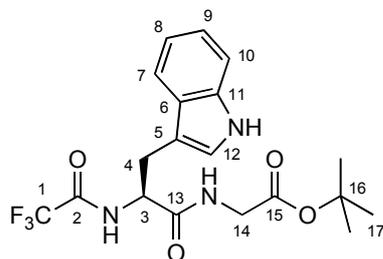
Schmelzpunkt: 85-86°C

Elementaranalyse:

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$	Ber.	C 53.46	H 5.73	N 6.93
(404.40)	Gef.	C 53.31	H 5.65	N 6.88

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-tryptophanyl-glycin-*tert*-butylester (**13**)**

Gemäß AAV 2 wurde *Z*-(*S*)-Tryptophan (3.65 g, 10.8 mmol) mit Glycin-*tert*-butylester (1.42 g, 10.8 mmol) umgesetzt und nach AAV 3 umgeschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 7/3) wurde **13** (3.35 g, 8.10 mmol, 75% d. Th.) als gelber Feststoff erhalten.



13

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

$\delta = 8.28$ (bs, 1H, NH_{Indol}), 7.60 (d, $^3J_{7,8} = 7.9$ Hz, 1H, 7-H), 7.46 (d, $^3J_{\text{NH},3} = 7.5$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.26 (d, $^3J_{10,9} = 8.1$ Hz, 1H, 10-H), 7.12 (dd, $^3J_{9,8} = ^3J_{9,10} = 7.9$ Hz, 1H, 9-H), 7.05 (dd, $^3J_{8,7} = ^3J_{8,9} = 7.8$ Hz, 1H, 8-H), 7.03 (s, 1H, 12-H), 6.05 (bs, 1H, NH_{Tyr}), 4.66 (ddd, $^3J_{3,\text{NH}} = ^3J_{3,4b} = 7.8$ Hz, $^3J_{3,4a} = 5.0$ Hz, 1H, 3-H), 4.01 - 3.67 (sh, 2H, 14-H), 3.29 (dd, $^2J_{4a,4b}$

= 14.5 Hz, $^3J_{4a,3} = 4.9$ Hz, 1H, 4-H^a), 3.12 (dd, $^2J_{4b,4a} = 14.5$ Hz, $^3J_{4b,3} = 8.3$ Hz, 1H, 4-H^b), 1.37 (s, 9H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 169.6, 168.0 (C-13, C-15), 156.6 (q, $^2J_{2,F} = 37.9$ Hz, C-2), 136.2 (C-11), 127.1 (C-6), 123.4 (C-12), 122.5 (C-7), 120.0 (C-8), 118.5 (C-9), 115.7 (q, $^1J_{1,F} = 286$ Hz, C-1), 111.3 (C-10), 109.6 (C-5), 82.6 (C-16), 54.1 (C-3), 42.2 (C-14), 28.4 (C-4), 27.9 (C-17).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +5.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

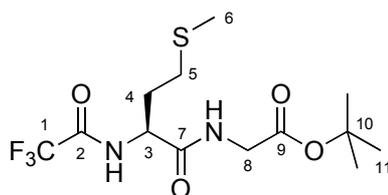
Schmelzpunkt: 113-115°C

Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₄	Ber.	C 55.20	H 5.36	N 10.16
(413.39)	Gef.	C 55.23	H 5.40	N 10.10

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-methionyl-glycin-*tert*-butylester (14)**

Z-(*S*)-Methionin (567 mg, 2.0 mmol) wurde gemäß AAV 2 mit Glycin-*tert*-butylester (262 mg, 2.0 mmol) gekuppelt. Da auf Grund von Katalysatorvergiftung Standard-Z-Entschützungsverfahren fehlschlagen wurde ein Transsilylierungsprotokoll angewandt. Palladium-(II)-acetat (22.5 mg, 0.1 mmol), Triethylamin (28 µl, 0.2 mmol) und Triethylsilan (698 mg, 6.0 mmol) wurden hierzu in abs. Dichlormethan (12 ml) gelöst und 10 min bei Raumtemperatur gerührt, worauf ein feiner, schwarzer Niederschlag entstand. Festes Z-(*S*)-MetGlyOtBu (793 mg, 2.0 mmol) wurde zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man hydrolysierte mit ges. NaHCO₃-Lösung, wusch die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung und trocknete über Na₂SO₄. Nach Einengen im Vakuum wurde weiter nach AAV 3 verfahren. Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 75/25) lieferte **14** (487 mg, 1.36 mmol, 68% d. Th.) farblosen, wachsartigen Feststoff.



14

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.65 (d, $^3J_{NH,3} = 7.6$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.87 (t, $^3J_{NH,8} = 5.1$ Hz, 1H, NH_{Met}), 4.72 (ddd, $^3J_{3,NH} = ^3J_{3,4b} = 7.3$ Hz, $^3J_{3,4a} = 7.0$ Hz, 1H, 3-H), 4.01 (dd, $^2J_{8a,8b} = 18.1$ Hz, $^3J_{8a,NH} = 5.8$

Hz, 1H, 8-H^a), 3.84 (dd, $^2J_{8b,8a} = 18.2$ Hz, $^3J_{8b,NH} = 5.0$ Hz, 1H, 8-H^b), 2.60 (m, 2H, 4-H), 2.09 (s, 3H, 6-H), 2.08 (m, 2H, 5-H), 1.44 (s, 9H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 168.6, 168.1$ (C-7, C-9), 156.9 (q, $^2J_{2,F} = 38.0$ Hz, C-2), 115.6 (q, $^1J_{1,F} = 286$ Hz, C-1), 82.7 (C-10), 52.2 (C-3), 42.1 (C-8), 31.2 (C-4), 29.7 (C-5), 28.0 (C-11), 14.9 (C-6).

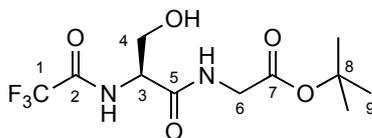
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +22.7^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

C ₁₃ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₄ S	Ber.	C 43.57	H 5.91	N 7.82
(359.38)	Gef.	C 43.78	H 5.62	N 7.73

N-Trifluoracetyl-(S)-seryl-glycin-tert-butylester (15a)

O-THP-geschütztes (S)-Z-Serin (4.6 g, 14.2 mmol) wurden gemäß AAV 2 mit Glycin-tert-butylester (1.86 g, 14.2 mmol) gekuppelt und nach AAV 3 umgeschützt. Das rohe TFA-geschützte Dipeptid wurde in Methanol (20 ml) gelöst, eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von etwas festem NaHCO₃, wurde das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat und Wasser aufgenommen, die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten, organische Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 6/4), wonach **15a** (3.0 g, 9.55 mmol, 67% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.



15a

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

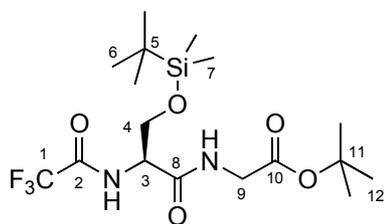
$\delta = 7.68$ (d, $^3J_{NH,3} = 6.6$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.05 (t, $^3J_{NH,6} = 5.5$ Hz, 1H, NH_{Ser}), 4.55 (ddd, $^3J_{3,NH} = 6.7$ Hz, $^3J_{3,4b} = 6.5$ Hz, $^3J_{3,4a} = 4.5$ Hz, 1H, 3-H), 4.05 (dd, $^2J_{4a,4b} = 11.2$ Hz, $^3J_{4a,3} = 4.7$ Hz, 1H, 4-H^a), 4.02 (dd, $^2J_{6a,6b} = 17.8$ Hz, $^3J_{6a,NH} = 6.1$ Hz, 1H, 6-H^a), 3.86 (dd, $^2J_{6b,6a} = 18.0$ Hz, $^3J_{6b,NH} = 5.2$ Hz, 1H, 6-H^b), 3.72 (dd, $^2J_{4b,4a} = 11.4$ Hz, $^3J_{4b,3} = 6.4$ Hz, 1H, 4-H^b), 1.42 (s, 9H, 9-H), 1.24 (br, 1H, OH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ 169.3, 168.6 (C-5, C-7), 157.4 (q, $^2J_{2,F} = 37.2$ Hz, C-2), 115.6 (q, $^1J_{1,F} = 285$ Hz, C-1), 83.1 (C-8), 62.1 (C-4), 54.4 (C-3), 42.3 (C-6), 27.9 (C-9);

N-Trifluoracetyl-(*S*)-*O*-*tert*-butyldimethylsilylseryl-glycin-*tert*-butylester (**15b**)

15a (628 mg, 2.0 mmol) und Imidazol (300 mg, 4.4 mmol) wurden in Dichlormethan (10 ml) gelöst und bei 0°C TBDMS-Cl (332 mg, 2.2 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1N HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2) wurde **15b** (824 mg, 1.92 mmol, 96% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



15b

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.30 (d, $^3J_{\text{NH},3} = 5.9$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.87 (t, $^3J_{\text{NH},9} = 5.0$ Hz, 1H, NH_{Ser}), 4.34 (ddd, $^3J_{3,4b} = 8.2$ Hz, $^3J_{3,\text{NH}} = 6.0$ Hz, $^3J_{3,4a} = 4.0$ Hz, 1H, 3-H), 3.96 (dd, $^2J_{4a,4b} = 9.8$ Hz, $^3J_{4a,3} = 4.1$ Hz, 1H, 4-H^a), 3.86 (d, $^3J_{9,\text{NH}} = 5.0$ Hz, 1H, 9-H), 3.58 (dd, $^2J_{4b,4a} = 9.7$ Hz, $^3J_{4b,3} = 8.3$ Hz, 1H, 4-H^b), 1.38 (s, 9 H, 12-H), 0.88 (s, 9H, H-6), 0.04 (s, 3H, 7-H^a), 0.01 (s, 3H, 7-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 168.5, 168.0 (C-8, C-10), 156.8 (q, $^2J_{2,F} = 37.5$ Hz, C-2), 115.6 (q, $^1J_{1,F} = 287$ Hz, C-1), 82.6 (C-11), 61.9 (C-4), 54.2 (C-3), 42.3 (C-9), 28.0 (C-15), 25.7 (C-6), -5.6 (C-7^a), -5.7 (C-7^b).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +38.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

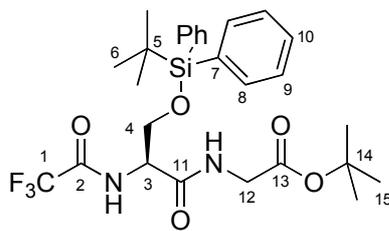
Schmelzpunkt: 67-68°C

Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₃₁ F ₃ N ₂ O ₅ Si	Ber.	C 47.65	H 7.29	N 6.54
(428.60)	Gef.	C 47.56	H 7.07	N 6.44

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-*O*-*tert*-butyldiphenylsilylseryl-glycin-*tert*-butylester (15c)**

15a (202 mg, 0.64 mmol) und Imidazol (96 mg, 1.41 mmol) wurden in abs. DMF (6 ml) gelöst und bei 0°C TBDPS-Cl (195 mg, 0.71 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum eingengt und der Rückstand in Diethylether und 1N HCl aufgenommen. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 85/15) wurde **15c** (285 mg, 0.52 mmol, 81% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**15c**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.63 (d, ³J_{8a,9a} = 6.6 Hz, 2H, 8-H^a), 7.61 (d, ³J_{8b,9b} = 6.6 Hz, 2H, 8-H^b), 7.43-7.36 (sh, 6H, 9-H, 10-H), 7.32 (d, ³J_{NH,3} = 6.5 Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.75 (t, ³J_{NH,12} = 4.5 Hz, 1H, NH_{Ser}), 4.71 (ddd, ³J_{3,4b} = 7.2 Hz, ³J_{3,NH} = 6.4 Hz, ³J_{3,4a} = 4.5 Hz, 1H, 3-H), 4.00 (dd, ²J_{4a,4b} = 10.0 Hz, ³J_{4a,3} = 4.4 Hz, 1H, 4-H^a), 3.98 (dd, ²J_{12a,12b} = 18.2 Hz, ³J_{12a,NH} = 5.2 Hz, 1H, 12-H^a), 3.89 (dd, ²J_{12b,12a} = 18.2 Hz, ³J_{12b,NH} = 4.8 Hz, 1H, 12-H^b), 3.77 (dd, ²J_{4b,4a} = 10.1 Hz, ³J_{4b,3} = 7.3 Hz, 1H, 4-H^b), 1.46 (s, 9 H, 15-H), 1.04 (s, 9H, H-6).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 168.2, 168.0 (C-11, C-13), 156.7 (q, ²J_{2,F} = 37.2 Hz, C-2), 135.4 (C-8), 131.9, 132.2 (C-7), 130.1 (C-10), 127.9 (C-9), 115.6 (q, ¹J_{1,F} = 286 Hz, C-1), 82.7 (C-14), 63.0 (C-4), 54.2 (C-3), 42.3 (C-12), 28.0 (C-15), 26.7 (C-6), 19.1 (C-5).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +23.7° (c = 1.0, CHCl₃)

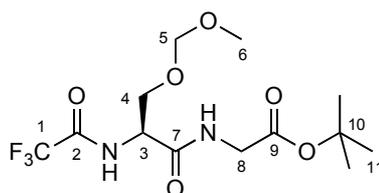
Schmelzpunkt: 132-134°C

Elementaranalyse:

C ₂₇ H ₃₅ F ₃ N ₂ O ₅ Si	Ber.	C 58.68	H 6.38	N 5.07
(552.70)	Gef.	C 58.57	H 6.23	N 4.54

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-*O*-methoxymethylseryl-glycin-*tert*-butylester (15d)**

Zu einer Lösung von **15a** (786 mg, 2.5 mmol) in abs. Dichlormethan (10 ml) wurden bei 0°C nacheinander Diisopropyl-ethylamin (1.33 ml, 7.5 mmol) und Methoxymethylchlorid (603 mg, 7.5 mmol, in 5 ml abs. Dichlormethan) zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht aus Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von Dichlormethan wurde die organische Phase mit 1N HCl gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationverdampfer eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 65/35) lieferte **15d** (470 mg, 1.32 mmol, 53% d. Th.) als blassgelbes Öl.

**15d**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.54 (d, ³J_{NH,3} = 5.8 Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.80 (bs, 1H, NH_{Ser}), 4.67 (d, ²J_{5a,5b} = 6.5 Hz, 1H, 5-H^a), 4.65 (d, ²J_{5b,5a} = 6.5 Hz, 1H, 5-H^b), 4.59 (m, 1H, 3-H), 3.99 (dd, ²J_{8a,8b} = 10.1 Hz, ³J_{8a,NH} = 4.2 Hz, 1H, 8-H^a), 3.95 (m, 2H, 4-H), 3.66 (dd, ²J_{8b,8a} = 10.1 Hz, ³J_{8b,NH} = 7.1 Hz, 1H, 8-H^b), 3.36 (s, 3H, 6-H), 1.45 (s, 9H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 168.2, 168.0 (C-7, C-9), 157.1 (q, ²J_{2,F} = 38.2 Hz, C-2), 115.6 (q, ¹J_{1,F} = 286 Hz, C-1), 97.0 (C-5), 82.7 (C-10), 66.9 (C-4), 55.7 (C-6), 52.7 (C-3), 42.3 (C-8), 28.0 (C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +16.4^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

Elementaranalyse:

C ₁₃ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₆	Ber.	C 43.58	H 5.91	N 7.82
(359.31)	Gef.	C 43.97	H 5.80	N 7.80

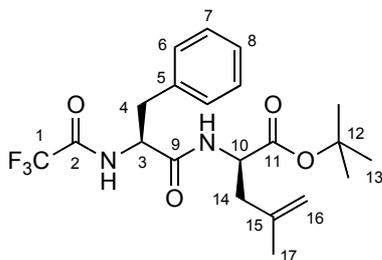
***N*-Trifluoroacetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (16)**

Via Peptidallylierung:

Peptid **7** (140 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **2a** (36 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 92/8) wurde **16** (99 mg, 0.231 mmol, 92% d. Th., 93% ds) als farbloser Feststoff erhalten.

Via Negishi-Kupplung von **83** mit Dimethylzink:

Zu einer Lösung von Peptid **83** (81 mg, 0.15 mmol), [AllylPdCl]₂ (1.1 mg, 3.0 μmol) und PPh₃ (1.6 mg, 6.0 μmol) in abs THF (3 ml) wurde bei 0°C Dimethylzink (2M in Toluol, 0.23 ml, 0.46 mmol) zugetropft. Man ließ 24 bei Raumtemperatur rühren und hydrolysierte anschließend durch Zugabe von *tert*-Butanol (0.5 ml). Nach Einengen des Reaktionsgemischs im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Dichlormethan 6/4) wurde **16** (54 mg, 0.116 mmol, 84% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



16

(*S,R*)-**16**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.51 (d, ³J_{NH,3} = 7.7 Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.25-7.11 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.33 (d, ³J_{NH,10} = 7.7 Hz, 1H, NH_{Phe}), 4.71 (s, 1H, 16-H^a), 4.64 (ddd, ³J_{3,NH} = ³J_{3,4b} = 7.7 Hz, ³J_{3,4a} = 6.9 Hz, 1H, 3-H), 4.56 (s, 1H, 16-H^b), 4.41 (ddd, ³J_{10,NH} = ³J_{10,14b} = 7.7 Hz, ³J_{10,14a} = 6.3 Hz, 1H, 10-H), 3.08 (dd, ²J_{4a,4b} = 13.8 Hz, ³J_{4a,3} = 6.3 Hz, 1H, 4-H^a), 3.03 (dd, ²J_{4b,4a} = 13.7 Hz, ³J_{4b,3} = 7.5 Hz, 1H, 4-H^b), 2.28 (dd, ²J_{14a,14b} = 14.1 Hz, ³J_{14a,10} = 6.3 Hz, 1H, 14-H^a), 2.20 (dd, ²J_{14b,14a} = 14.0 Hz, ³J_{14b,10} = 7.8 Hz, 1H, 14-H^b), 1.63 (s, 3H, 17-H), 1.35 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.5, 168.8 (C-9, C-11), 156.6 (q, ²J_{2,F} = 37.2 Hz, C-2), 140.3 (C-15), 135.3 (C-5), 129.3, 128.8 (C-6, C-7), 127.4 (C-8), 115.8 (q, ¹J_{1,F} = 286 Hz, C-1), 114.6 (C-16), 82.6 (C-12), 54.7 (C-3), 51.1 (C-10), 40.6 (C-14), 38.6 (C-4), 27.9 (C-13), 21.7 (C-17).

(*S,S*)-**16**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.15 (d, ³J_{NH,10} = 7.4 Hz, 1H, NH_{Phe}), 4.53 (s, 1H, 16-H^b), 2.39 (dd, ²J_{14a,14b} = 14.0 Hz, ³J_{14a,10} = 6.1 Hz, 1H, 14-H^a), 1.62 (s, 3H, 17-H), 1.39 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 140.3 (C-16), 82.4 (C-12), 40.5 (C-14), 28.0 (C-13).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m*, Hexan/*i*PrOH 99.5/0.5, 1.5 ml/min, 209 nm):

(*S,S*)-**16**: t_R = 16.65 min

(*S,R*)-**16**: t_R = 22.07 min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +3.8^\circ$ ($c = 1.0$, 93% ds, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 112-114°C

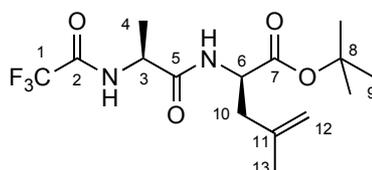
Elementaranalyse:

C ₂₁ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 58.87	H 6.35	N 6.54
(428.46)	Gef.	C 59.02	H 6.30	N 6.54

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₈ F ₃ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	429.2001	429.2041

N-Trifluoracetyl-(*S*)-alanyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (**17**)

Peptid **8** (112 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **2a** (36 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 85/15) wurde **17** (75 mg, 0.213 mmol, 85% d. Th., 83% ds) als gelbes Öl erhalten.



17

(*S,R*)-**17**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.49 (d, ³ $J_{\text{NH},3}$ = 6.6 Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.51 (d, ³ $J_{\text{NH},6}$ = 7.9 Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.82 (s, 1H, 12-H^a), 4.71 (s, 1H, 12-H^b), 4.60-4.49 (sh, 2H, 3-H, 6-H), 2.53 (dd, ² $J_{10a,10b}$ = 13.9 Hz, ³ $J_{10a,6}$ = 5.9 Hz, 1H, 10-H^a), 2.35 (dd, ² $J_{10b,10a}$ = 13.9 Hz, ³ $J_{10b,6}$ = 8.4 Hz, 1H, 10-H^b), 1.73 (s, 3H, 13-H), 1.46-1.40 (sh, 12H, 4-H, 9-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.8, 170.3 (C-5, C-7), 156.6 (q, ² $J_{2,F}$ = 38.1 Hz, C-2), 140.4 (C-11), 115.6 (q, ¹ $J_{1,F}$ = 286 Hz, C-1), 114.7 (C-12), 82.7 (C-8), 51.0 (C-6), 49.1 (C-3), 40.8 (C-10), 27.9 (C-9), 21.7 (C-13), 18.9 (C-4).

(*S,S*)-**17** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.45 (d, ³J_{NH,3} = 6.7 Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.41 (d, ³J_{NH,6} = 7.6 Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.81 (s, 1H, 12-H^a), 1.71 (s, 3H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 82.6 (C-8), 51.2 (C-6), 40.5 (C-10), 18.6 (C-4).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 229 nm):

(*S,S*)-**17**: t_R = 8.85 min

(*S,R*)-**17**: t_R = 11.19 min

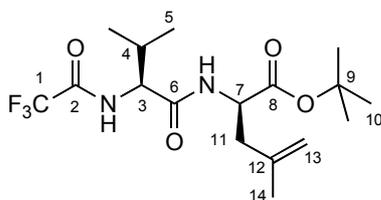
Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -20.0° (c = 1.0, 83% ds, CHCl₃)

Elementaranalyse:

C ₁₅ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 51.17	H 6.58	N 7.95
(352.36)	Gef.	C 51.48	H 6.51	N 7.80

N-Trifluoracetyl-(*S*)-valyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (**18**)

Peptid **9** (122 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **2a** (36 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **18** (50 mg, 0.131 mmol, 52% d. Th., 80% ds) als farbloser Feststoff erhalten.



18

(*S,R*)-**18**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.22 (d, ³J_{NH,3} = 8.2 Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.34 (bs, 1H, NH_{Val}), 4.78 (s, 1H, 13-H^a), 4.69 (s, 1H, 13-H^b), 4.55 (ddd, ³J_{7,NH} = ³J_{7,11b} = 8.3 Hz, ³J_{7,11a} = 5.7 Hz, 1H, 7-H), 4.32 (dd, ³J_{3,NH} = 8.4 Hz, ³J_{3,4} = 6.8 Hz, 1H, 3-H), 2.47 (dd, ²J_{11a,11b} = 13.9 Hz, ³J_{11a,7} = 5.6 Hz, 1H, 11-H^a), 2.32 (dd, ²J_{11b,11a} = 14.1 Hz, ³J_{11b,7} = 8.3 Hz, 1H, 11-H^b), 2.07 (dsept, ³J_{4,3} = ³J_{4,5} = 6.8 Hz, 1H, 4-H), 1.70 (s, 3H, 14-H), 1.38 (s, 9H, 10-H), 0.90 (d, ³J_{5a,4} = 6.8 Hz, 3H, 5-H^a), 0.87 (d, ³J_{5b,4} = 6.8 Hz, 3H, 5-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 170.7, 168.9$ (C-6, C-8), 156.6 (q, ${}^2J_{2,F} = 37.6$ Hz, C-2), 140.5 (C-12), 115.6 (q, ${}^1J_{1,F} = 287$ Hz, C-1), 114.7 (C-13), 82.7 (C-9), 58.5 (C-3), 51.1 (C-7), 40.9 (C-11), 31.7 (C-4), 27.9 (C-10), 21.6 (C-14), 18.8 (C-5^a), 17.7 (C-5^b).

(*S,S*)-**18** (ausgewählte Signale)

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

$\delta = 6.26$ (bs, 1H, NH_{Val}), 4.66 (s, 1H, 13-H^b), 4.49 (ddd, ${}^3J_{7,\text{NH}} = {}^3J_{7,11\text{b}} = 7.8$ Hz, ${}^3J_{7,11\text{a}} = 6.2$ Hz, 1H, 7-H), 4.28 (dd, ${}^3J_{3,\text{NH}} = 8.3$ Hz, ${}^3J_{3,4} = 6.9$ Hz, 1H, 3-H), 1.70 (s, 3H, 14-H), 1.39 (s, 9H, 10-H), 0.93 (d, ${}^3J_{5\text{a},4} = 6.7$ Hz, 3H, 5-H^a), 0.92 (d, ${}^3J_{5\text{b},4} = 6.8$ Hz, 3H, 5-H^b).

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

$\delta = 140.3$ (C-12), 82.5 (C-9), 40.5 (C-11), 21.8 (C-14), 18.7 (C-5^a), 18.0 (C-5^b).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm* , Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 207 nm):

(*S,S*)-**18**: $t_{\text{R}} = 6.21$ min

(*S,R*)-**18**: $t_{\text{R}} = 8.61$ min

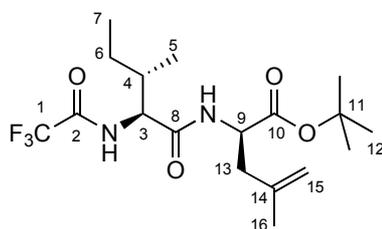
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.7^\circ$ ($c = 1.0$, 80% ds CHCl_3)

Schmelzpunkt: 95-98°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	381.2001	381.1994

N-Trifluoracetyl-(2*S*,3*S*)-isoleucyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (**19**)

Peptid **10** (128 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **2a** (36 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **19** (64 mg, 0.162 mmol, 65% d. Th., 79% ds) als farbloser Feststoff erhalten.



19

(*S,S,R*)-**19**

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

$\delta = 7.29$ (bs, 1H, NH_{TFA}), 6.35 (bs, 1H, NH_{Ile}), 4.81 (s, 1H, 15-H^a), 4.73 (s, 1H, 15-H^b), 4.54 (ddd, ${}^3J_{9,\text{NH}} = {}^3J_{9,13\text{b}} = 8.2$ Hz, ${}^3J_{9,13\text{a}} = 5.7$ Hz, 1H, 9-H), 4.38 (dd, ${}^3J_{3,\text{NH}} = 8.1$ Hz, ${}^3J_{3,4} = 6.0$ Hz, 1H, 3-H), 2.50 (dd, ${}^2J_{13\text{a},13\text{b}} = 14.0$ Hz, ${}^3J_{13\text{a},9} = 5.8$ Hz, 1H, 13-H^a), 2.36

(dd, $^2J_{13b,13a} = 14.0$ Hz, $^3J_{13b,9} = 8.2$ Hz, 1H, 13-H^b), 1.87 (m, 1H, 4-H), 1.73 (s, 3H, 16-H), 1.41 (s, 9H, 12-H), 1.37 (m, 1H, 6-H^a), 1.06 (m, 1H, 6-H^b), 0.94-0.87 (sh, 6H, 5-H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 170.5, 168.9$ (C-8, C-10), 156.6 (q, $^2J_{2,F} = 37.5$ Hz, C-2), 140.5 (C-14), 115.6 (q, $^1J_{1,F} = 286$ Hz, C-1), 114.7 (C-15), 82.7 (C-11), 57.9 (C-3), 51.2 (C-9), 40.9 (C-13), 37.9 (C-4), 27.9 (C-12), 24.7 (C-6), 21.6 (C-16), 15.0 (C-5), 11.3 (C-7).

(*S,S,S*)-**19** (ausgewählte Signale)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 6.26$ (bs, 1H, NH_{ile}), 4.66 (s, 1H, 13-H^b), 4.49 (ddd, $^3J_{7,NH} = ^3J_{7,11b} = 7.8$ Hz, $^3J_{7,11a} = 6.2$ Hz, 1H, 7-H), 4.28 (dd, $^3J_{3,NH} = 8.3$ Hz, $^3J_{3,4} = 6.9$ Hz, 1H, 3-H), 1.70 (s, 3H, 14-H), 1.39 (s, 9H, 10-H), 0.93 (d, $^3J_{5a,4} = 6.7$ Hz, 3H, 5-H^a), 0.92 (d, $^3J_{5b,4} = 6.8$ Hz, 3H, 5-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 140.3$ (C-12), 82.5 (C-9), 40.5 (C-11), 21.8 (C-14), 18.7 (C-5^a), 18.0 (C-5^b).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m*, Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 206 nm):

(*S,S,S*)-**19**: $t_R = 5.55$ min

(*S,R,S*)-**19**: $t_R = 7.68$ min

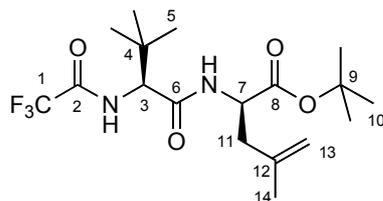
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -11.0^\circ$ ($c = 1.0$, 79% ds, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 94-95°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₁₈ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₄ [M] ⁺	394.2079	394.2099

N-Trifluoracetyl-(*S*)-*tert*-leucyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (**20**)

Peptid **11** (128 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **2a** (36 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 92/8) wurde **20** (72 mg, 0.183 mmol, 73% d. Th., 93% ds) als farbloser Feststoff erhalten.



(S,R)-20**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 7.15$ (d, $^3J_{\text{NH},3} = 8.9$ Hz, 1H, NH_{TFE}), 6.29 (d, $^3J_{\text{NH},7} = 7.4$ Hz, 1H, NH_{Tle}), 4.82 (s, 1H, 13-H^a), 4.75 (s, 1H, 13-H^b), 4.53 (ddd, $^3J_{7,11b} = 8.5$ Hz, $^3J_{7,\text{NH}} = 7.9$ Hz, $^3J_{7,11a} = 6.0$ Hz, 1H, 7-H), 4.32 (d, $^3J_{3,\text{NH}} = 9.1$ Hz, 1H, 3-H), 2.51 (dd, $^2J_{11a,11b} = 14.1$ Hz, $^3J_{11a,7} = 5.9$ Hz, 1H, 11-H^a), 2.39 (dd, $^2J_{11b,11a} = 14.1$ Hz, $^3J_{11b,7} = 8.5$ Hz, 1H, 11-H^b), 1.74 (s, 3H, 14-H), 1.41 (s, 9H, 10-H), 0.97 (s, 9H, 5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 170.5$, 168.4 (C-6, C-8), 156.8 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.2$ Hz, C-2), 140.6 (C-12), 115.9 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 286$ Hz, C-1), 114.6 (C-13), 82.6 (C-9), 61.0 (C-3), 51.5 (C-7), 40.9 (C-11), 35.3 (C-4), 27.9 (C-10), 26.4 (C-5), 21.5 (C-14).

(S,S)-20**¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 6.19$ (d, $^3J_{\text{NH},7} = 7.3$ Hz, 1H, NH_{Tle}), 4.70 (s, 1H, 13-H^b), 4.31 (d, $^3J_{3,\text{NH}} = 9.5$ Hz, 1H, 3-H), 1.71 (s, 3H, 14-H), 1.43 (s, 3H, 10-H), 1.01 (s, 3H, 5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

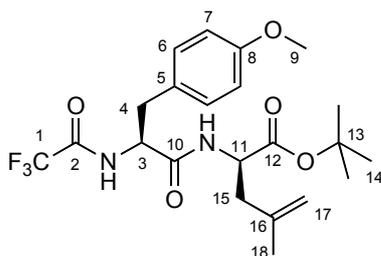
$\delta = 140.3$ (C-12), 82.4 (C-9), 40.5 (C-11), 35.5 (C-4), 21.8 (C-14).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*, Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.5 ml/min, 240 nm):**(S,S)-20:** $t_R = 3.15$ min**(S,R)-20:** $t_R = 3.85$ min**Optische Drehung:** $[\alpha]_D^{20} = +1.5^\circ$ (c = 0.7, 93% ds, CHCl₃)**Schmelzpunkt:** 112-113°C**Elementaranalyse:**

C ₁₈ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 54.81	H 7.41	N 7.10
(394.44)	Gef.	C 54.91	H 7.29	N 7.04

N-Trifluoracetyl-O-methyltyrosyl-(R)-4,5-didehydroleucin-tert-butylester (21)

Peptid **12** (152 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **2a** (36 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 92/8) wurde **21** (105 mg, 0.229 mmol, 93% d. Th., 92% ds) als farbloser Feststoff erhalten.

**21****(*S,R*)-21****¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.49 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.07 (d, ³*J*_{6,7} = 8.5 Hz, 2H, 6-H), 6.79 (d, ³*J*_{7,6} = 8.5 Hz, 2H, 7-H), 6.27 (bs, 1H, NH_{Tyr}), 4.76 (s, 1H, 17-H^a), 4.66 (dt, ³*J*_{3,NH} = 7.3 Hz, ³*J*_{3,4} = 7.0 Hz, 1H, 3-H), 4.63 (s, 1H, 17-H^b), 4.47 (ddd, ³*J*_{11,NH} = ³*J*_{11,15b} = 7.9 Hz, ³*J*_{11,15a} = 6.2 Hz, 1H, 11-H), 3.74 (s, 3H, 9-H), 3.01 (d, ³*J*_{4,3} = 6.9 Hz, 2H, 4-H), 2.35 (dd, ²*J*_{15a,15b} = 13.9 Hz, ³*J*_{15a,11} = 6.0 Hz, 1H, 15-H^a), 2.26 (dd, ²*J*_{15b,15a} = 13.9 Hz, ³*J*_{15b,11} = 7.9 Hz, 1H, 15-H^b), 1.68 (s, 3H, 18-H), 1.40 (s, 9H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.6, 169.0 (C-10, C-12), 158.9 (C-8), 156.7 (q, ²*J*_{2,F} = 38.1 Hz, C-2), 140.3 (C-16), 130.3 (C-6), 127.2 (C-5), 115.6 (q, ¹*J*_{1,F} = 286 Hz, C-1), 114.5 (C-18), 114.1 (C-7), 82.5 (C-13), 55.2 (C-9), 54.8 (C-3), 51.1 (C-11), 40.6 (C-15), 37.6 (C-4), 27.8 (C-14), 21.7 (C-18).

(*S,S*)-21 (ausgewählte Signale)**¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃):

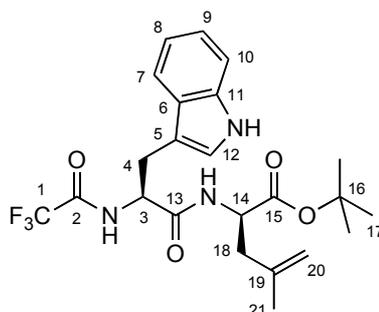
δ = 7.12 (d, ³*J*_{6,7} = 8.5 Hz, 1H, 6-H), 4.73 (s, 1H, 17-H^a), 4.58 (s, 1H, 17-H^b), 3.05 (d, ³*J*_{4,3} = 6.0 Hz, 2H, 4-H), 1.66 (s, 3H, 18-H), 1.44 (s, 9H, 14-H).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*, Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.5 ml/min, 225 nm):**(*S,S*)-21:** *t*_R = 6.07 min**(*S,R*)-21:** *t*_R = 7.50 min**Optische Drehung:** $[\alpha]_D^{20} = +6.9^\circ$ (c = 0.9, 92% ds, CHCl₃)**Schmelzpunkt:** 102-103°C**Elementaranalyse:**

C ₂₂ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₅	Ber.	C 57.63	H 6.38	N 6.11
(458.48)	Gef.	C 57.66	H 6.30	N 6.08

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-tryptophanyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (**22**)**

Peptid **13** (155 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **2a** (36 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 75/25) wurde **22** (64 mg, 0.137 mmol, 55% d. Th., 75% ds) als gelbes Öl erhalten.

**22****(*S,R*)-22**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 8.10 (bs, 1H, NH_{Indol}), 7.63 (d, ³*J*_{7,8} = 8.1 Hz, 1H, 7-H), 7.42-7.09 (sh, 3H, 8-H, 9-H, 10-H), 7.01 (s, 1H, 12-H), 5.73 (d, ³*J*_{NH,14} = 7.1 Hz, 1H, NH_{Trp}), 4.66 (m, 1H, 3-H), 4.58 (s, 1H, 20-H^a), 4.37 (s, 1H, 20-H^b), 4.28 (dt, ³*J*_{14,NH} = ³*J*_{14,18} = 7.0 Hz, 1H, 14-H), 3.29 (dd, ²*J*_{4a,4b} = 14.5 Hz, ³*J*_{4a,3} = 5.0 Hz, 1H, 4-H^a), 3.10 (dd, ²*J*_{4b,4a} = 14.5 Hz, ³*J*_{4b,3} = 8.9 Hz, 1H, 4-H^b), 2.05 (d, ³*J*_{18,14} = 7.0 Hz, 2H, 18-H), 1.53 (s, 3H, 21-H), 1.33 (s, 9H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 170.3, 169.0 (C-13, C-15), 156.6 (q, ²*J*_{2,F} = 37.7 Hz, C-2), 140.2 (C-19), 136.2 (C-11), 127.1 (C-6), 123.0 (C-12), 122.6 (C-7), 120.1 (C-8), 118.7 (C-9), 115.7 (q, ¹*J*_{1,F} = 287 Hz, C-1), 114.5 (C-20), 111.3 (C-10), 109.8 (C-5), 82.5 (C-16), 54.2 (C-3), 51.1 (C-14), 40.2 (C-18), 28.7 (C-4), 27.9 (C-17), 21.6 (C-21).

(*S,S*)-22 (ausgewählte Signale)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.74 (d, ³*J*_{7,8} = 7.9 Hz, 1H, 7-H), 4.55 (s, 1H, 20-H^a), 4.32 (s, 1H, 20-H^b), 1.55 (s, 3H, 21-H), 1.35 (s, 9H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 140.4 (C-19), 82.6 (C-16), 54.1 (C-3), 40.4 (C-18), 28.0 (C-17).

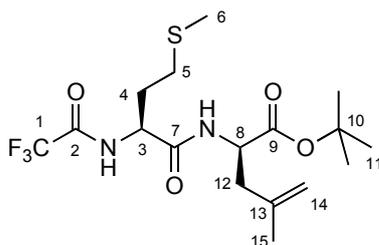
HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 277 nm):

(*S,S*)-**22**: t_R = 43.19 min

(*S,R*)-**22**: t_R = 54.38 min

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-methionyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (**23**)**

Peptid **14** (135 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **2a** (36 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **23** (92 mg, 0.223 mmol, 89% d. Th., 90% ds) als farbloser, wachsartiger Feststoff erhalten.

**23****(*S,R*)-23**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.69 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 7.6 Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.75 (d, $^3J_{\text{NH},8}$ = 8.0 Hz, 1H, NH_{Met}), 4.81 (s, 1H, 14-H^a), 4.72 (s, 1H, 14-H^b), 4.69 (ddd, $^3J_{3,\text{NH}}$ = $^3J_{3,4b}$ = 7.6 Hz, $^3J_{3,4a}$ = 6.5 Hz, 1H, 3-H), 4.55 (ddd, $^3J_{8,12b}$ = 8.5 Hz, $^3J_{8,\text{NH}}$ = 8.0, $^3J_{8,12a}$ = 5.6 Hz, 1H, 8-H), 2.55-2.40 (sh, 3H, 4-H, 12-H^a), 2.36 (dd, $^2J_{12b,12a}$ = 14.1 Hz, $^3J_{12b,8}$ = 8.6 Hz, 1H, 12-H^b), 2.05 (s, 3H, 6-H), 2.04 (m, 2H, 5-H), 1.71 (s, 3H, 15-H), 1.41 (s, 9H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.4, 169.1 (C-7, C-9), 156.8 (q, $^2J_{2,\text{F}}$ = 38.2 Hz, C-2), 140.4 (C-13), 115.7 (q, $^1J_{1,\text{F}}$ = 286 Hz, C-1), 114.6 (C-14), 82.6 (C-10), 52.4 (C-3), 51.2 (C-8), 40.7 (C-12), 31.4 (C-4), 29.5 (C-5), 27.8 (C-11), 21.6 (C-15), 14.9 (C-6).

(*S,S*)-23

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.66 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 7.6 Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.69 (d, $^3J_{\text{NH},8}$ = 7.6 Hz, 1H, NH_{Met}), 4.49 (ddd, $^3J_{8,12b}$ = 8.2 Hz, $^3J_{8,\text{NH}}$ = 7.7 Hz, $^3J_{8,12a}$ = 6.0 Hz, 1H, 8-H), 1.70 (s, 3H, 15-H) 1.42 (s, 9H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 140.1 (C-13), 82.4 (C-10), 52.0 (C-3), 40.3 (C-12), 31.0 (C-4), 21.7 (C-15), 14.7 (C-6).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 206 nm):

(*S,S*)-**23**: t_{R} = 10.28 min

(*S,R*)-**23**: $t_R = 13.68$ min

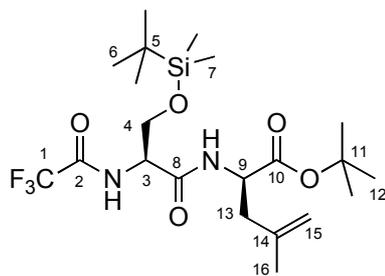
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +7.8^\circ$ ($c = 1.0$, 90% ds, CHCl_3)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	Ber.	C 49.50	H 6.60	N 6.79
(412.47)	Gef.	C 49.48	H 6.44	N 6.66

***N*-Trifluoracetyl-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)seryl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (**24b**)**

Peptid **15b** (161 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **2a** (36 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 92/8) wurde **24b** (116 mg, 0.240 mmol, 96% d. Th., 78% ds) als farbloser Feststoff erhalten.



24b

(*S,R*)-24b

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.39$ (bs, 1H, NH_{TFA}), 6.88 (d, $^3J_{\text{NH},9} = 7.9$ Hz, 1H, NH_{Ser}), 4.80 (s, 1H, 15- H^a), 4.71 (s, 1H, 15- H^b), 4.56 (ddd, $^3J_{9,\text{NH}} = ^3J_{9,13b} = 7.9$ Hz, $^3J_{9,13a} = 6.0$ Hz, 1H, 9-H), 4.36 (m, 1H, 3-H), 3.99 (dd, $^2J_{4a,4b} = 9.8$ Hz, $^3J_{4a,3} = 3.8$ Hz, 1H, 4- H^a), 3.64 (dd, $^2J_{4b,4a} = 9.8$ Hz, $^3J_{4b,3} = 7.9$ Hz, 1H, 4- H^b), 2.50 (dd, $^2J_{13a,13b} = 14.2$ Hz, $^3J_{13a,9} = 6.0$ Hz, 1H, 13- H^a), 2.34 (dd, $^2J_{13b,13a} = 14.2$ Hz, $^3J_{13b,9} = 7.9$ Hz, 1H- 13- H^b), 1.73 (s, 3H, 16-H), 1.42 (s, 9H, 12-H), 0.88 (s, 9H, 6-H), 0.10 (s, 3H, 7- H^a), 0.07 (s, 3H, 7- H^b).

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

$\delta = 170.4$, 167.9 (C-8, C-10), 156.8 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.8$ Hz, C-2), 140.4 (C-14), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 287$ Hz, C-1), 114.4 (C-15), 82.4 (C-11), 62.0 (C-4), 54.3 (C-3), 51.4 (C-9), 40.9 (C-13), 27.9 (C-12), 25.7 (C-6), 21.9 (C-16), 18.1 (C-5), -5.5 (C-7 a), -5.8 (C-7 b).

(*S,S*)-24b (ausgewählte Signale)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 4.76 (s, 1H, 15-H^a), 4.65 (s, 1H, 15-H^b), 1.71 (s, 3H, 16-H), 1.44 (s, 9H, 12-H), 0.87 (s, 9H, 6-H).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*, Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 206 nm):

(*S,S*)-**24b**: $t_R = 6.23$ min

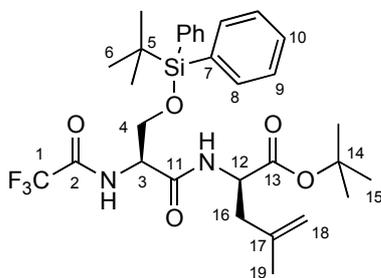
(*S,R*)-**24b**: $t_R = 7.49$ min

Schmelzpunkt: 87°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₃₈ F ₃ N ₂ O ₅ Si [M+H] ⁺	438.2502	438.2331

***N*-Trifluoracetyl-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyl)seryl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (**24c**)**

Peptid **15c** (140 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **2a** (36 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 92/8) wurde **24c** (148 mg, 0.244 mmol, 98% d. Th., 92% ds) als farbloser Feststoff erhalten.



24c

(*S,R*)-**24c**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.64 (dd, ³*J*_{8a,9a} = 7.9 Hz, ⁴*J*_{8a,8b} = 1.3 Hz, 2H, 8-H^a), 7.60 (dd, ³*J*_{8b,9b} = 7.9 Hz, ⁴*J*_{8b,8a} = 1.3 Hz, 2H, 8-H^b), 7.42-7.35 (sh, 7H, 9-H, 10-H, NH_{TFA}), 6.75 (d, ³*J*_{NH,12} = 7.6 Hz, 1H, NH_{Ser}), 4.74 (s, 1H, 18-H^a), 4.64 (s, 1H, 18-H^b), 4.61 (ddd, ³*J*_{12,NH} = ³*J*_{12,16b} = 7.9 Hz, ³*J*_{12,16a} = 6.3 Hz, 1H, 12-H), 4.54 (m, 1H, 3-H), 4.00 (dd, ²*J*_{4a,4b} = 10.1 Hz, ³*J*_{4a,3} = 4.1 Hz, 1H, 4-H^a), 3.77 (dd, ²*J*_{4b,4a} = 10.1 Hz, ³*J*_{4b,3} = 6.7 Hz, 1H, 4-H^b), 2.49 (dd, ²*J*_{16a,16b} = 14.2 Hz, ³*J*_{16a,12} = 6.0 Hz, 1H, 16-H^a), 2.35 (dd, ²*J*_{16b,16a} = 14.2 Hz, ³*J*_{16b,12} = 7.9 Hz, 1H, 16-H^b), 1.71 (s, 3H, 19-H), 1.45 (s, 9H, 15-H), 1.07 (s, 9H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 170.5, 167.7$ (C-11, C-13), 156.8 (q, ${}^2J_{2,F} = 38.1$ Hz, C-2), 140.4 (C-17), 135.5 (C-8), $131.9, 132.3$ (C-7), 130.1 (C-10), 127.9 (C-9), 115.6 (q, ${}^1J_{1,F} = 286$ Hz, C-1), 114.4 (C-19), 82.5 (C-14), 63.2 (C-4), 54.4 (C-3), 51.3 (C-12), 40.9 (C-16), 27.9 (C-15), 26.7 (C-6), 21.7 (C-19), 19.1 (C-5).

(*S,S*)-**24c** (ausgewählte Signale)

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

$\delta = 4.81$ (s, 1H, 18- H^a), 4.68 (s, 1H, 18- H^b), 1.74 (s, 3H, 19-H), 1.46 (s, 9H, 15-H), 1.05 (s, 9H, 6-H).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm* , Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 266 nm):

(*S,S*)-**24c**: $t_R = 8.06$ min

(*S,R*)-**24c**: $t_R = 10.79$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +15.7^\circ$ ($c = 1.0$, 92% ds, CHCl_3)

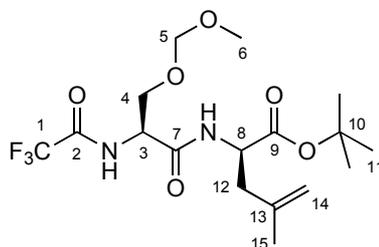
Schmelzpunkt: 76°C

Elementaranalyse:

$\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$	Ber.	C 61.37	H 6.81	N 4.62
(606.78)	Gef.	C 61.39	H 6.67	N 4.62

N-Trifluoracetyl-(*S*)-*O*-(methoxymethyl)seryl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (**24d**)

Peptid **15d** (134 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **2a** (36 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2) wurde **24d** (74 mg, 0.179 mmol, 72% d. Th., 75% ds) als farbloses Öl erhalten.



24d

(*S,R*)-**24d**

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

$\delta = 7.56$ (d, ${}^3J_{\text{NH},3} = 6.3$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.71 (d, ${}^3J_{\text{NH},8} = 7.4$ Hz, 1H, NH_{Ser}), 4.81 (s, 1H, 14- H^a), 4.71 (s, 1H, 14- H^b), 4.61 (d, ${}^2J_{5a,5b} = 6.5$ Hz, 1H, 5- H^a), 4.59 (d, ${}^2J_{5b,5a} = 6.6$ Hz,

1H, 5-H^b), 4.58-4.50 (sh, 2H, 3-H, 8-H), 3.93 (dd, ²J_{4a,4b} = 10.1 Hz, ²J_{4a,3} = 4.0 Hz, 1H, 4-H^a), 3.61 (dd, ²J_{4b,4a} = 10.1 Hz, ³J_{4b,3} = 6.8 Hz, 1H, 4-H^b), 3.33 (s, 3H, 6-H), 2.51 (dd, ²J_{12a,12b} = 14.0 Hz, ³J_{12a,8} = 5.6 Hz, 1H, 12-H^a), 2.37 (dd, ²J_{12b,12a} = 13.9 Hz, ³J_{12b,8} = 8.1 Hz, 1H, 12-H^b), 1.71 (s, 3H, 15-H), 1.42 (s, 9H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.5, 167.5 (C-7, C-9), 156.9 (q, ²J_{2,F} = 37.4 Hz, C-2), 140.5 (C-13), 115.6 (q, ¹J_{1,F} = 285 Hz, C-1), 114.6 (C-14), 96.9 (C-5), 82.6 (C-10), 67.0 (C-4), 55.6 (C-6), 52.8 (C-3), 51.3 (C-8), 40.7 (C-12), 27.9 (C-11), 21.7 (C-15).

(*S,S*)-**24d** (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.52 (d, ³J_{NH,3} = 6.6 Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.81 (d, ³J_{NH,8} = 7.6 Hz, 1H, NH_{Ser}), 4.65 (d, ²J_{5a,5b} = 6.5 Hz, 1H, 5-H^a), 4.63 (d, ²J_{5b,5a} = 6.5 Hz, 1H, 5-H^b), 1.41 (s, 9H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.4, 167.7 (C-7, C-9), 66.7 (C-5), 52.5 (C-3), 51.5 (C-8), 40.5 (C-12), 21.8 (C-15).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*, Hexan/*i*PrOH 99/1, 2.0 ml/min, 205 nm):

(*S,S*)-**24d**: t_R = 13.21 min

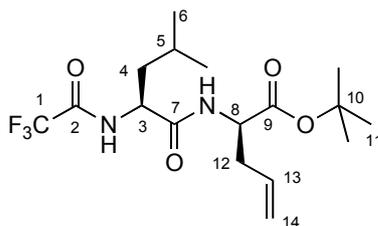
(*S,R*)-**24d**: t_R = 16.81 min

Elementaranalyse:

C ₁₇ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₆	Ber.	C 49.51	H 6.60	N 6.79
(412.40)	Gef.	C 49.60	H 6.30	N 6.69

N-Trifluoracetyl-(*S*)-leucyl-(*R*)-allylglycin-*tert*-butylester (**28**)

Peptid **5d** (128 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **27** (32.5 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **28** (87 mg, 0.229 mmol, 92% d. Th., 69% ds) als farbloser Feststoff erhalten.



28

(S,R)-28**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 7.30$ (d, $^3J_{\text{NH},3} = 8.5$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.49 (d, $^3J_{\text{NH},8} = 7.5$ Hz, 1H, NH_{Leu}), 5.59 (ddt, $^3J_{13,14b} = 17.0$ Hz, $^3J_{13,14a} = 10.1$ Hz, $^3J_{13,12} = 7.2$ Hz, 1H, 13-H), 5.07 (d, $^3J_{14a,13} = 10.1$ Hz, 1H, 14-H^a), 5.04 (d, $^3J_{14b,13} = 16.8$ Hz, 1H, 14-H^b), 4.45 - 4.52 (m, 2H, 3-H, 8-H), 2.53 (m, 1H, 12-H^a), 2.26 (m, 1H, 12-H^b), 1.64 - 1.52 (sh, 3-H, 4-H, 5-H), 1.39 (s, 9H, 11-H), 0.88 (m, 6H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 170.2$, 170.0 (C-7, C-9), 156.8 (q, $^2J_{2,F} = 37.4$ Hz, C-2), 131.9 (C-13), 119.2 (C-14), 115.7 (q, $^1J_{1,F} = 285$ Hz, C-1), 82.8 (C-10), 52.3 (C-8), 52.0 (C-3), 41.8 (C-4), 36.5 (C-12), 27.9 (C-11), 24.7 (C-5), 22.7 (C-6^a), 22.0 (C-6^b).

(S,S)-28 (ausgewählte Signale)**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 7.27$ (d, $^3J_{\text{NH},3} = 8.3$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 5.05 (d, $^3J_{14b,13} = 17.3$ Hz, 1H, 14-H^b), 1.40 (s, 9H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

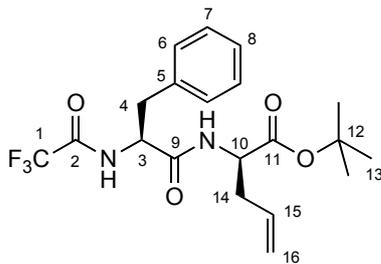
$\delta = 131.7$ (C-13), 119.4 (C-14), 41.5 (C-4).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 207 nm):**(S,S)-28:** $t_R = 6.54$ min**(S,R)-28:** $t_R = 8.48$ min**Schmelzpunkt:** 66°C**Elementaranalyse:**

C ₁₇ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 53.68	H 7.15	N 7.36
(380.40)	Gef.	C 53.49	H 6.99	N 7.31

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*R*)-allylglycin-*tert*-butylester (29)**

Peptid **7** (112 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **27** (26.0 mg, 0.20 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Diethylether 9/1) wurde **29** (75 mg, 0.181 mmol, 91% d. Th., 79% ds) als farbloser Feststoff erhalten.

**29****(*S,R*)-29****¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.27-7.14 (sh, 6H, 7-H, 8-H, NH_{TFA}), 5.91 (bs, 1H, NH_{Phe}), 5.34 (ddt, $^3J_{15,16b}$ = 17.3 Hz, $^3J_{15,16a}$ = 10.2 Hz, $^3J_{15,14}$ = 7.2 Hz, 1H, 15-H), 4.97 (dd, $^3J_{16a,15}$ = 10.1 Hz, $^4J_{16a,14}$ = 0.9 Hz, 1H, 16-H^a), 4.90 (dd, $^3J_{16b,15}$ = 17.0 Hz, $^4J_{16b,14}$ = 1.4 Hz, 1H, 16-H^b), 4.59 (ddd, $^3J_{3,NH}$ = $^3J_{3,4b}$ = 8.0 Hz, $^3J_{3,4a}$ = 6.0 Hz, 1H, 3-H), 4.38 (ddd, $^3J_{10,NH}$ = $^3J_{10,14b}$ = 7.4 Hz, $^3J_{10,14a}$ = 5.5 Hz, 1H, 10-H), 3.09 (dd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.7 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 5.6 Hz, 1H, 4-H^a), 2.97 (dd, $^2J_{4b,4a}$ = 13.7 Hz, $^3J_{4b,3}$ = 8.4 Hz, 1H, 4-H^b), 2.34 (m, 1H, 14-H^a), 2.26 (m, 1H, 14-H^b), 1.36 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 169.8, 168.5 (C-9, C-11), 156.6 (q, $^2J_{2,F}$ = 37.7 Hz, C-2), 135.3 (C-5), 131.7 (C-15), 129.2, 128.9 (C-6, C-7), 127.5 (C-8), 119.2 (C-16), 115.6 (q, $^1J_{1,F}$ = 288 Hz, C-1), 82.7 (C-12), 54.8 (C-3), 52.2 (C-10), 38.8 (C-4), 36.4 (C-14), 27.9 (C-13).

(*S,S*)-29 (ausgewählte Signale):**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 5.85 (bs, 1H, NH_{Phe}), 5.51 (ddt, $^3J_{15,16b}$ = 17.1 Hz, $^3J_{15,16a}$ = 10.2 Hz, $^3J_{15,14}$ = 7.3 Hz, 1H, 15-H), 5.01 (dd, $^3J_{16a,15}$ = 10.0 Hz, $^4J_{16a,14}$ = 1.0 Hz, 1H, 16-H^a), 4.95 (dd, $^3J_{16b,15}$ = 17.0 Hz, $^4J_{16b,14}$ = 1.5 Hz, 1H, 16-H^a), 4.35 (ddd, $^3J_{10,NH}$ = $^3J_{10,14b}$ = 7.6 Hz, $^3J_{10,14a}$ = 5.3 Hz, 1H, 10-H), 3.03 (dd, $^2J_{4b,4a}$ = 13.8 Hz, $^3J_{4b,3}$ = 7.7 Hz, 1H, 4-H^b), 1.35 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

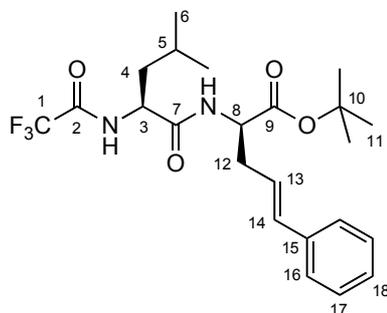
δ = 131.5 (C-15), 129.3, 128.8 (C-6, C-7), 119.4 (C-16), 82.6 (C-12), 54.6 (C-3), 52.3 (C-10), 38.4 (C-4).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan/*i*PrOH 99/1, 1.5 ml/min, 207 nm):**(*S,S*)-29:** t_R = 11.70 min**(*S,R*)-29:** t_R = 13.82 min**Schmelzpunkt:** 79-82°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₀ H ₂₆ F ₃ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	415.1845	415.1853

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-leucyl-(*2R,4E*)-2-amino-5-phenyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (31)**

Peptid **5d** (128 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **30** (51.6 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 92/8) wurde **31** (112 mg, 0.245 mmol, 98% d. Th., 90% ds) als farbloser, wachsartiger Feststoff erhalten.



31

(*S,R*)-31

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.59 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.26-7.13 (sh, 5H, 16-H, 17-H, 18-H), 6.52 (bs, 1H, NH_{Leu}), 6.35 (d, ³J_{14,13} = 15.7 Hz, 1H, 14-H), 5.97 (dt, ³J_{13,14} = 15.7 Hz, ³J_{13,12} = 7.3 Hz, 1H, 13-H), 4.55 (ddd, ³J_{3,NH} = ³J_{3,4a} = ³J_{3,4b} = 6.5 Hz, 1H, 3-H), 4.48 (ddd, ³J_{8,NH} = ³J_{8,12b} = 7.8 Hz, ³J_{8,12a} = 7.1 Hz, 1H, 8-H), 2.71 (ddd, ²J_{12a,12b} = 14.2 Hz, ³J_{12a,13} = 7.4 Hz, ³J_{12a,8} = 7.0 Hz, 1H, 12-H^a), 2.56 (ddd, ²J_{12b,12a} = 14.2 Hz, ³J_{12b,8} = 7.7 Hz, ³J_{12b,13} = 7.3 Hz, 1H, 12-H^b), 1.61-1.46 (sh, 3H, 4-H, 5-H), 1.40 (s, 9H, 11-H), 0.78 (d, ³J_{6a,5} = 6.9 Hz, 6-H^a), 0.76 (d, ³J_{6b,5} = 6.9 Hz, 6-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.2, 170.1 (C-7, C-9), 156.7 (q, ²J_{2,F} = 37.5 Hz, C-2), 136.6 (C-15), 134.2 (C-14), 128.6 (C-17), 127.6 (C-18), 126.1 (C-16), 123.3 (C-13), 115.7 (q, ¹J_{1,F} = 288 Hz, C-1), 82.9 (C-10), 52.6 (C-8), 52.0 (C-3), 38.7 (C-4), 42.0 (C-4), 36.0 (C-12), 27.9 (C-11), 24.7 (C-5), 22.5 (C-6^a), 22.1 (C-6^b).

(*S,S*)-31 (ausgewählte Signale)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 6.57 (bs, 1H, NH_{Leu}), 6.36 (d, $^3J_{14,13} = 15.8$ Hz, 1H, 14-H), 6.36 (dt, $^3J_{13,14} = 15.8$ Hz, $^3J_{13,12} = 7.3$ Hz, 1H, 13-H), 2.63 (ddd, $^2J_{12a,12b} = 14.3$ Hz, $^3J_{12a,8} = 7.7$ Hz, $^3J_{12a,13} = 7.2$ Hz, 1H, 12-H^a), 1.39 (s, 9H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 136.7$ (C-15), 126.2 (C-16), 123.0 (C-13), 82.7 (C-10), 52.7 (C-8), 52.0 (C-3), 28.0 (C-11), 22.0 (C-6^b).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 251 nm):

(*S,S*)-**31**: $t_R = 10.58$ min

(*S,R*)-**31**: $t_R = 13.34$ min

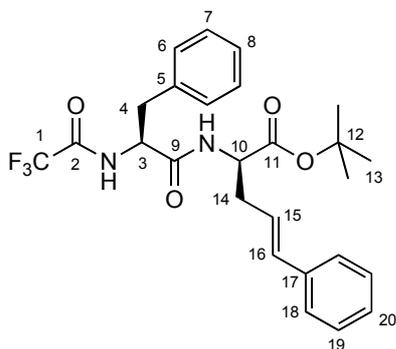
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -27.7^\circ$ (c = 0.9, 90% ds, CHCl₃)

Elementaranalyse:

C ₂₃ H ₃₁ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 60.51	H 6.84	N 6.15
(456.51)	Gef.	C 60.66	H 6.84	N 5.84

N-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(2*R*,4*E*)-2-amino-5-phenyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (**32**)

Peptid **7** (140 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **30** (51.6 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 92/8) wurde **32** (122 mg, 0.249 mmol, 99% d. Th., 94% ds) als farbloser Feststoff erhalten.



32

(*S,R*)-**32**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 7.49 (d, $^3J_{NH,3} = 7.6$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.26-7.07 (sh, 10H, 6-H, 7-H, 8-H, 18-H, 19-H, 20-H), 6.33 (d, $^3J_{NH,10} = 7.4$ Hz, 1H, NH_{Phe}), 6.24 (d, $^3J_{16,15} = 15.8$ Hz, 1H, 16-H), 5.72

(ddd, $^3J_{15,16} = 15.7$ Hz, $^3J_{15,14a} = 7.8$ Hz, $^3J_{15,14b} = 7.2$ Hz, 1H, 15-H), 4.67 (ddd, $^3J_{3,NH} = ^3J_{3,4b} = 8.0$ Hz, $^3J_{3,4a} = 6.5$ Hz, 1H, 3-H), 4.49 (ddd, $^3J_{10,NH} = ^3J_{10,14a} = 7.4$ Hz, $^3J_{10,14b} = 5.6$ Hz, 1H, 10-H), 3.06 (dd, $^2J_{4a,4b} = 13.6$ Hz, $^3J_{4a,3} = 6.1$ Hz, 1H, 4-H^a), 2.95 (dd, $^2J_{4b,4a} = 13.6$ Hz, $^3J_{4b,3} = 8.3$ Hz, 1H, 4-H^b), 2.45 (m, 2H, 14-H), 1.33 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 169.9$, 168.8 (C-9, C-11), 156.6 (q, $^2J_{2,F} = 37.2$ Hz, C-2), 136.6 (C-17), 135.4 (C-5), 133.9 (C-16), 129.2, 128.8 (C-6, C-7), 128.5 (C-19), 127.5, 127.4 (C-8, C-20), 126.1 (C-18), 123.2 (C-15), 115.6 (q, $^1J_{1,F} = 285$ Hz, C-1), 82.8 (C-12), 54.8 (C-3), 52.6 (C-10), 38.7 (C-4), 35.8 (C-14), 27.9 (C-13).

(*S,S*)-**32** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 6.30$ (d, $^3J_{NH,10} = 7.4$ Hz, 1H, NH_{Ph}), 5.89 (ddd, $^3J_{15,16} = 15.6$ Hz, $^3J_{15,14a} = 8.2$ Hz, $^3J_{15,14b} = 7.7$ Hz, 1H, 15-H), 2.55 (m, 2H, 14-H), 1.37 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 123.0$ (C-15), 82.6 (C-12), 52.8 (C-10), 38.4 (C-4).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m*, Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 216 nm):

(*S,S*)-**32**: $t_R = 16.67$ min

(*S,R*)-**32**: $t_R = 20.44$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -10.2^\circ$ (c = 0.6, 94% ds, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 84-86°C

Elementaranalyse:

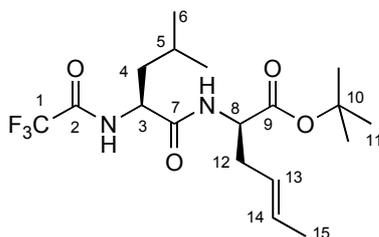
C ₂₆ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 63.66	H 5.96	N 5.71
(490.53)	Gef.	C 63.35	H 5.91	N 5.68

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-leucyl-(*R*)-4,5-didehydronorleucin-*tert*-butylester (34)**

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-leucyl-(*2R,3R*)-4,5-didehydroisoleucin-*tert*-butylester (35)**

Peptid **5d** (128 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **33** (36.0 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel,

Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde ein Gemisch der Regioisomeren **34** und **35** (62:38) (69 mg, 0.175 mmol, 70% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

**34****(S,R)-34**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.32 (bs, 1H, NH_{TFA}), 6.44 (bs, 1H, NH_{Leu}), 5.45 (dq, $^3J_{14,13}$ = 15.1 Hz, $^3J_{14,15}$ = 6.5 Hz, 1H, 14-H), 5.19 (dt, $^3J_{13,14}$ = 15.1 Hz, $^3J_{13,12}$ = 7.5 Hz, 1H, 13-H), 4.49 (m, 1H, 3-H), 4.41 (ddd, $^3J_{8,NH}$ = $^3J_{8,12b}$ = 7.1 Hz, $^3J_{8,12a}$ = 5.7 Hz, 1H, 8-H), 2.43 (m, 1H, 12-H^a), 2.37 (m, 1H, 12-H^b), 1.67-1.51 (sh, 6H, 4-H, 5-H, 15-H), 1.39 (s, 9H, 11-H), 0.88 (m, 6H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.4, 169.8 (C-7, C-9), 156.7 (q, $^2J_{2,F}$ = 37.9 Hz, C-2), 130.1 (C-13), 124.3 (C-14), 115.7 (q, $^1J_{1,F}$ = 287 Hz, C-1), 82.6 (C-10), 52.5 (C-8), 52.1 (C-3), 41.5 (C-4), 35.4 (C-12), 27.9 (C-11), 24.7 (C-5), 22.7 (C-6^a), 22.1 (C-6^b), 17.8 (C-15).

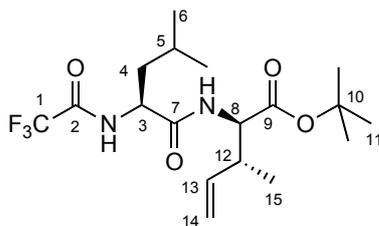
(S,S)-34

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

2.53 (m, 1H, 12-H^a), 1.41 (s, 9H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 130.3 (C-13), 123.9 (C-14), 82.4 (C-10), 52.6 (C-8), 52.0 (C-3), 40.4 (C-4), 35.3 (C-12), 24.8 (C-5), 18.9 (C-15).

**35**

Es konnten nur Signale von zwei der vier möglichen Diastereomeren gefunden werden, die auf Grund der Integration (ca. 60:40) den anti-Diastereomeren (*S,R,R*)-**35** und (*S,S,S*)-**35** zugeschrieben wurden.

(*S,R,R*)-**35** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 5.62 (ddd, ³J_{13,14b} = 17.3 Hz, ³J_{13,14a} = 10.4 Hz, ³J_{13,12} = 7.3 Hz, 1H, 13-H), 5.06 (d, ³J_{14a,13} = 10.1 Hz, 1H, 14-H^a), 5.03 (d, ³J_{14b,13} = 17.0 Hz, 1H, 14-H^b), 4.55 (dd, ³J_{8,NH} = ³J_{8,12} = 7.7 Hz, 1H, 8-H), 2.47 (m, 1H, 12-H), 1.40 (s, 9H, 11-H), 0.85 (d, ³J_{15,14} = 6.8 Hz, 3H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 137.6 (C-13), 116.8 (C-14), 82.7 (C-10), 56.6 (C-3), 41.9 (C-12), 24.6 (C-5), 15.9 (C-15).

(*S,S,S*)-**35** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 5.65 (ddd, ³J_{13,14b} = 17.2 Hz, ³J_{13,14a} = 10.4 Hz, ³J_{13,12} = 7.5 Hz, 1H, 13-H), 4.99 (d, ³J_{14b,13} = 17.4 Hz, 1H, 14-H^b), 2.69 (m, 1H, 12-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 138.4 (C-13), 119.2 (C-14), 82.8 (C-10), 56.4 (C-3), 42.1 (C-12).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 204 nm):

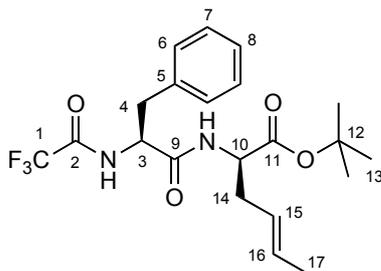
(<i>S,S,R</i>)- 35 :	t _R = 6.48 min
(<i>S,S,S</i>)- 35 :	t _R = 6.73 min
(<i>S,S</i>)- 34 :	t _R = 7.28 min
(<i>S,R,S</i>)- 35 :	t _R = 9.31 min
(<i>S,R,R</i>)- 35 :	t _R = 9.70 min
(<i>S,R</i>)- 34 :	t _R = 10.23 min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₁ H ₂₈ F ₃ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺	429.2020	429.2041

N-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*R*)-4,5-didehydronorleucin-*tert*-butylester (**36**)

N-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(2*R*,3*R*)-4,5-didehydroisoleucin-*tert*-butylester (**37**)

Peptid **5d** (140 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **33** (36.0 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde ein Gemisch der Regioisomeren **36** und **37** (64:36) (78 mg, 0.182 mmol, 73% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

**36****(S,R)-36****¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.36 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.28-7.13 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.05 (bs, 1H, NH_{Ph}), 5.29 (dq, $^3J_{16,15}$ = 15.1 Hz, $^3J_{16,14}$ = 6.5 Hz, 1H, 16-H), 4.95 (m, 1H, 15-H), 4.65 (m, 1H, 3-H), 4.35 (ddd, $^3J_{10,NH}$ = $^3J_{10,14b}$ = 7.8 Hz, $^3J_{10,14a}$ = 5.6 Hz, 1H, 10-H), 3.09 (dd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.5 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 5.6 Hz, 1H, 4-H^a), 2.99 (dd, $^2J_{4b,4a}$ = 13.6 Hz, $^3J_{4b,3}$ = 8.3 Hz, 1H, 4-H^b), 2.28 (m, 1H, 14-H^a), 2.17 (m, 1H, 14-H^b), 1.53 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.4 Hz, 3H, 17-H), 1.36 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

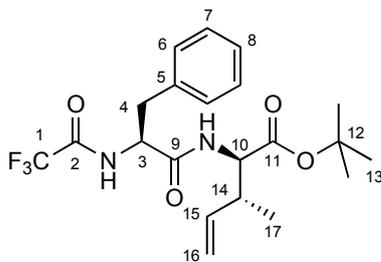
δ = 170.0, 168.5 (C-9, C-11), 156.6 (q, $^2J_{2,F}$ = 37.7 Hz, C-2), 135.4 (C-5), 130.0 (C-15), 129.2, 128.9 (C-6, C-7), 127.4 (C-8), 124.0 (C-16), 115.6 (q, $^1J_{1,F}$ = 287 Hz, C-1), 82.5 (C-12), 54.8 (C-3), 52.5 (C-10), 38.8 (C-4), 35.1 (C-14), 27.9 (C-13), 17.8 (C-17)

(S,R)-36 (ausgewählte Signale)**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 2.42 (m, 1H, 14-H^a), 1.50 (d, $^3J_{17,16}$ = 6.8 Hz, 3H, 17-H), 1.40 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 130.2 (C-15), 123.9 (C-16), 82.6 (C-12), 54.6 (C-3), 52.5 (C-10), 38.7 (C-4), 35.2 (C-14).

**37**

Es konnten nur Signale von zwei der vier möglichen Diastereomeren gefunden werden, die auf Grund der Integration (ca. 60:40) den anti-Diastereomeren (S,R,R)-37 und (S,S,S)-37 zugeschrieben wurden.

(*S,R,R*)-**37** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 5.47 (ddd, ³J_{15,16b} = 17.4 Hz, ³J_{15,16a} = 10.4 Hz, ³J_{15,14} = 7.4 Hz, 1H, 15-H), 4.88 (d, ³J_{16b,15} = 17.1 Hz, 1H, 16-H^b), 2.34 (m, 1H, 14-H), 1.36 (s, 9H, 13-H), 0.79 (d, ³J_{17,14} = 6.9 Hz, 3H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 137.4 (C-15), 116.7 (C-16), 82.7 (C-12), 56.9 (C-3), 40.1 (C-14), 38.5 (C-4), 15.7 (C-17).

(*S,S,S*)-**37** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 5.67 (ddd, ³J_{15,16b} = 17.5 Hz, ³J_{15,16a} = 10.4 Hz, ³J_{15,14} = 7.4 Hz, 1H, 15-H), 4.85 (d, ³J_{16b,15} = 17.6 Hz, 1H, 16-H^b), 2.56 (m, 1H, 14-H), 1.39 (s, 9H, 13-H), 0.86 (d, ³J_{17,14} = 7.0 Hz, 3H, 17-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 116.2 (C-16), 82.3 (C-12), 56.6 (C-3), 38.4 (C-4), 15.2 (C-17).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*, Hexan/*i*PrOH 99/1, 1.0 ml/min, 210 nm):

(*S,S,R*)-**37**: t_R = 26.08 min

(*S,S,S*)-**37**: t_R = 27.62 min

(*S,S*)-**36**: t_R = 33.75 min

(*S,R,S*)-**37**: t_R = 39.44 min

(*S,R,R*)-**37**: t_R = 41.34 min

(*S,R*)-**36**: t_R = 42.34 min

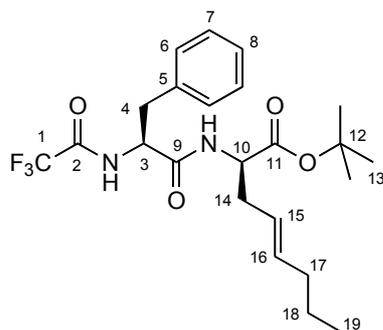
Elementaranalyse:

C ₂₁ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 58.87	H 6.35	N 6.54
(428.45)	Gef.	C 58.46	H 6.24	N 6.54

N-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*2R,4E*)-2-amino-4-octensäure-*tert*-butylester (**42**)

N-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*2R,3R*)-2-amino-3-propyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (**43**)

Peptid **7** (112 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **41** (34.4 mg, 0.20 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 92/8) wurde ein Gemisch der Regioisomeren **42** und **43** (94:6) (87 mg, 0.191 mmol, 95% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten



42

(S,R)-42**¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.44 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.26-7.14 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.13 (bs, 1H, NH_{Ph}), 5.30 (dt, ³*J*_{15,16} = 15.2 Hz, ³*J*_{15,14} = 6.3 Hz, 1H, 15-H), 4.93 (dt, ³*J*_{16,15} = 15.2 Hz, ³*J*_{16,17} = 7.3 Hz, 1H, 16-H), 4.64 (ddd, ³*J*_{3,NH} = ³*J*_{3,4b} = 7.9 Hz, ³*J*_{3,4a} = 6.3 Hz, 1H, 3-H), 4.36 (ddd, ³*J*_{10,NH} = ³*J*_{10,14a} = 7.5 Hz, ³*J*_{10,14b} = 5.4 Hz, 1H, 10-H), 3.08 (dd, ²*J*_{4a,4b} = 13.6 Hz, ³*J*_{4a,3} = 6.0 Hz, 1H, 4-H^a), 2.99 (dd, ²*J*_{4b,4a} = 13.6 Hz, ³*J*_{4b,3} = 8.2 Hz, 1H, 4-H^b), 2.28 (ddd, ²*J*_{14a,14b} = 14.1 Hz, ³*J*_{14a,10} = 7.5 Hz, ³*J*_{14a,15} = 6.3 Hz, 1H, 14-H^a), 2.20 (ddd, ²*J*_{14b,14a} = 14.1 Hz, ³*J*_{14b,15} = 6.3 Hz, ³*J*_{14b,10} = 5.5 Hz, 1H, 14-H^b), 1.84 (dt, ³*J*_{17,16} = ³*J*_{17,18} = 7.3 Hz, 1H, 17-H), 1.35 (s, 9H, 13-H), 1.26 (tq, ³*J*_{18,17} = ³*J*_{18,19} = 7.4 Hz, 1H, 18-H), 0.87 (t, ³*J*_{19,18} = 7.4 Hz, 1H, 19-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

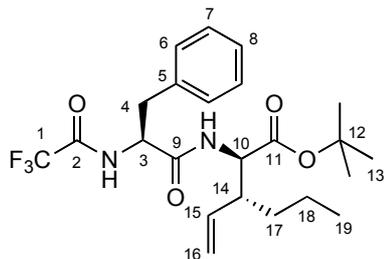
δ = 170.0, 168.6 (C-9, C-11), 156.7 (q, ²*J*_{2,F} = 37.8 Hz, C-2), 135.5, 135.4 (C-5, C-15), 129.2, 128.9 (C-6, C-7), 127.4 (C-8), 122.9 (C-16), 115.7 (q, ¹*J*_{1,F} = 287 Hz, C-1), 82.5 (C-12), 54.9 (C-3), 52.6 (C-10), 38.8 (C-4), 35.2 (C-14), 34.5 (C-17), 28.0 (C-13), 22.4 (C-18), 13.7 (C-19).

(S,S)-42 (ausgewählte Signale)**¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.23 (bs, 1H, NH_{Ph}), 5.11 (dt, ³*J*_{16,15} = 15.1 Hz, ³*J*_{16,17} = 7.4 Hz, 1H, 16-H), 4.31 (ddd, ³*J*_{10,NH} = ³*J*_{10,14b} = 7.3 Hz, ³*J*_{10,14a} = 5.5 Hz, 1H, 10-H), 2.38 (ddd, ²*J*_{14a,14b} = 14.0 Hz, ³*J*_{14a,15} = 6.3 Hz, ³*J*_{14a,10} = 5.5 Hz, 1H, 14-H^a), 1.36 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 122.8 (C-16), 82.4 (C-12), 54.7 (C-3), 52.8 (C-10), 22.3 (C-18).

**43**

(*S,R,R*)-**43** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.04 (bs, 1H, NH_{Phc}), 4.87 (dd, ³*J*_{16a,15} = 11.0 Hz, ⁴*J*_{16a,14} = 1.1 Hz, 1H, 16-H^a), 4.77 (dd, ³*J*_{16b,15} = 17.1 Hz, ⁴*J*_{16b,14} = 1.2 Hz, 1H, 16-H^b), 2.08 (m, 1H, 14-H), 1.39 (s, 9H, 13-H).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*, Hexan/*i*PrOH 99/1, 1.0 ml/min, 206 nm):

(<i>S,S,R</i>)- 43 :	<i>t</i> _R = 16.03 min
(<i>S,S,S</i>)- 43 :	<i>t</i> _R = 18.33 min
(<i>S,S</i>)- 42 :	<i>t</i> _R = 21.86 min
(<i>S,R,S</i>)- 43 :	<i>t</i> _R = 24.99 min
(<i>S,R,R</i>)- 43 :	<i>t</i> _R = 27.09 min
(<i>S,R</i>)- 42 :	<i>t</i> _R = 28.32 min

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.6^\circ$ (*c* = 1.0, 92% ds, 94% rs, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 80-82°C

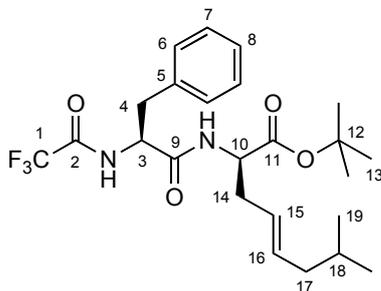
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₁ F ₃ N ₂ O ₄ [M] ⁺	456.2236	456.2245

N-Trifluoroacetyl-(*S*)-phenylalanyl-(2*R*,4*E*)-2-amino-7-methyl-4-octensäure-*tert*-butylester (**45**)

N-Trifluoroacetyl-(*S*)-phenylalanyl-(2*R*,3*R*)-2-amino-3-isobutyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (**46**)

Peptid **7** (140 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **44** (46.6 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV **4** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel,

Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde ein Gemisch der Regioisomeren **45** und **46** (96:4) (107 mg, 0.227 mmol, 91% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**45****(S,R)-45**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.45 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.24-7.12 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.14 (bs, 1H, NH_{Ph}), 5.28 (dt, $^3J_{15,16}$ = 15.2 Hz, $^3J_{15,14}$ = 7.3 Hz, 1H, 15-H), 4.92 (dt, $^3J_{16,15}$ = 15.0 Hz, $^3J_{16,17}$ = 7.3 Hz, 1H, 15-H), 4.64 (ddd, $^3J_{3,NH}$ = $^3J_{3,4b}$ = 8.2 Hz, $^3J_{3,4a}$ = 5.8 Hz, 1H, 3-H), 4.36 (ddd, $^3J_{10,NH}$ = $^3J_{10,14b}$ = 7.5 Hz, $^3J_{10,14a}$ = 5.4 Hz, 1H, 10-H), 3.08 (dd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.6 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 6.0 Hz, 1H, 4-H^a), 3.00 (dd, $^2J_{4b,4a}$ = 13.6 Hz, $^3J_{4b,3}$ = 8.2 Hz, 1H, 4-H^b), 2.30 (ddd, $^2J_{14a,14b}$ = 13.8 Hz, $^3J_{14a,15}$ = 7.5 Hz, $^3J_{14a,10}$ = 5.2 Hz, 1H, 14-H^a), 2.20 (ddd, $^2J_{14b,14a}$ = 13.9 Hz, $^3J_{14b,15}$ = $^3J_{14b,10}$ = 7.2 Hz, 1H, 14-H^b), 1.74 (t, $^3J_{17,16}$ = $^3J_{17,18}$ = 6.7 Hz, 2H, 17-H), 1.48 (m, 1H, 18-H), 1.35 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 169.9, 168.6 (C-9, C-11), 156.6 (q, $^2J_{2,F}$ = 37.8 Hz, C-2), 135.4 (C-5), 134.2 (C-15), 129.2, 128.8 (C-6, C-7), 127.4 (C-8), 123.9 (C-16), 115.6 (q, $^1J_{1,F}$ = 287 Hz, C-1), 82.4 (C-12), 54.8 (C-3), 52.6 (C-10), 41.8 (C-17), 38.7 (C-4), 35.1 (C-14), 28.1 (C-18), 27.9 (C-13), 22.2 (C-19).

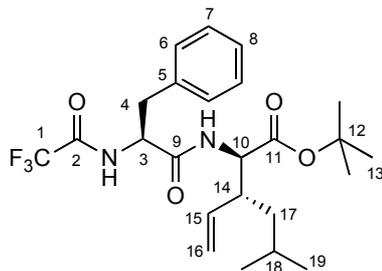
(S,S)-45

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.25 (bs, 1H, NH_{Ph}), 1.79 (t, $^3J_{17,16}$ = $^3J_{17,18}$ = 7.0 Hz, 2H, 17-H), 1.39 (s, 9H, 13-H), 0.82 (d, $^3J_{19a,18}$ = 6.7 Hz, 3H, 19-H^a), 0.81 (d, $^3J_{19b,18}$ = 6.7 Hz, 3H, 19-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 135.3 (C-5), 132.5 (C-15), 82.5 (C-12), 54.7 (C-3), 43.2 (C-17), 36.4 (C-14), 27.8 (C-13).

**46**

(*S,R,R*)-**46** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.02 (bs, 1H, NH_{Ph}), 5.72 (ddd, ³*J*_{15,16a} = 17.3 Hz, ³*J*_{15,16b} = 10.5 Hz, ³*J*_{15,14} = 6.9 Hz, 1H, 15-H), 5.23 (dd, ³*J*_{16a,15} = 17.3 Hz, ⁴*J*_{16a,14} = 1.1 Hz, 1H, 16-H^a), 5.12 (dd, ³*J*_{16b,15} = 10.5 Hz, ⁴*J*_{16b,14} = 1.1 Hz, 1H, 16-H^b), 1.36 (s, 9H, 13-H), 0.86 (d, ³*J*_{19a,18} = 6.5 Hz, 3H, 19-H^a), 0.85 (d, ³*J*_{19b,18} = 6.4 Hz, 3H, 19-H^b).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*, Hexan/*i*PrOH 99/1, 0.8 ml/min, 208 nm):

(<i>S,S,R</i>)- 46 :	<i>t</i> _R = 12.72 min
(<i>S,S,S</i>)- 46 :	<i>t</i> _R = 13.94 min
(<i>S,S</i>)- 45 :	<i>t</i> _R = 17.12 min
(<i>S,R,S</i>)- 46 :	<i>t</i> _R = 20.18 min
(<i>S,R,R</i>)- 46 :	<i>t</i> _R = 21.01 min
(<i>S,R</i>)- 45 :	<i>t</i> _R = 22.40 min

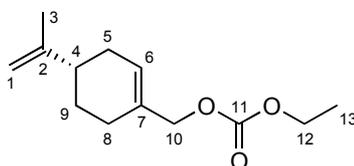
Schmelzpunkt: 100-101°C

Elementaranalyse:

C ₂₄ H ₃₃ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 61.26	H 7.07	N 5.95
(470.54)	Gef.	C 61.29	H 6.98	N 5.92

(*S*)-4-Isopropenyl-1-cyclohexenylmethyl-ethylcarbonat (**47**)

(-)-Perillaalkohol (457 mg, 3.0 mmol) und Chlorameisensäure-ethylester (390 mg, 3.6 mmol) wurden nach AAV 1 zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **47** (651 mg, 2.9 mmol, 97% d. Th.) als farblose Flüssigkeit erhalten.



47

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

$\delta = 5.77$ (s, 1H, 6-H), 4.69 (s, 1H, 1-H^a), 4.68 (s, 1H, 1-H^b), 4.48 (s, 1H, 10-H), 4.17 (q, $^3J_{12,13} = 7.1$ Hz, 2H, 12-H), 2.15-2.08 (sh, 4H, 4-H, 5-H^a, 8-H), 1.93 (m, 1H, 5-H^b), 1.86 (m, 1H, 9-H^a), 1.50 (s, 3H, 3-H), 1.45 (m, 1H, 9-H^b), 1.28 (t, $^3J_{13,12} = 7.1$ Hz, 3H, 13-H).

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

$\delta = 155.2$ (C-11), 149.5 (C-2), 132.1 (C-7), 126.6 (C-6), 108.8 (C-1), 71.8 (C-10), 63.9 (C-12), 40.7 (C-4), 30.4 (C-5), 27.2 (C-9), 26.2 (C-8), 20.7 (C-3), 14.3 (C-13).

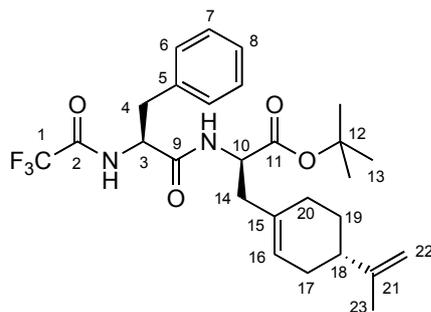
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$	Ber.	C 69.61	H 8.99
(224.32)	Gef.	C 69.97	H 8.89

***N*-Trifluoracetyl-*(S)*-phenylalanyl-*(R)*-3-*(4S)*-4-isopropenyl-1-cyclohexenyl)alanin-*tert*-butylester (**48**)**

Peptid **7** (150 mg, 0.40 mmol) und Carbonat **47** (44.9 mg, 0.20 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde 17 h bei 55°C gerührt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) lieferte **48** (73 mg, 0.144 mmol, 73% d. Th., 91% ds) als gelbes Öl.



48

***(S,R,S)*-48**

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

$\delta = 7.32$ (d, $^3J_{\text{NH},3} = 7.6$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.25-7.12 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 5.90 (d, $^3J_{\text{NH},10} = 7.6$ Hz, 1H, NH_{phe}), 5.27 (s, 1H, 16-H), 4.65-4.60 (sh, 3H, 3-H, 22-H), 4.37 (dt,

$^3J_{10,\text{NH}} = ^3J_{10,14} = 7.5$ Hz, 1H, 10-H), 3.05 (dd, $^2J_{4a,4b} = 13.7$ Hz, $^3J_{4a,3} = 6.2$ Hz, 1H, 4-H^a), 3.00 (dd, $^2J_{4b,4a} = 13.7$ Hz, $^3J_{4b,3} = 7.7$ Hz, 1H, 4-H^b), 2.15 (d, $^3J_{14,10} = 7.5$ Hz, 1H, 14-H), 2.04-1.70 (sh, 7H, 17-H, 18-H, 19-H, 20-H), 1.65 (s, 3H, 23-H), 1.36 (s, 9H, 13-H).

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

$\delta = 170.7, 168.6$ (C-9, C-11), 156.6 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.2$ Hz, C-2), 149.5 (C-21), 135.3 (C-5), 132.4 (C-15), 129.2, 128.8 (C-6, C-7), 127.5 (C-8), 125.3 (C-16), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 285$ Hz, C-1), 108.7 (C-22), 82.5 (C-12), 54.7 (C-3), 51.4 (C-10), 40.8, 40.7 (C-14, C-18), 38.6 (C-4), 30.7 (C-17), 28.4 (C-19), 27.9 (C-13), 27.6 (C-20), 20.7 (C-23).

(*S,S,S*)-48 (ausgewählte Signale)

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

$\delta = 5.97$ (d, $^3J_{\text{NH},10} = 7.3$ Hz, 1H, NH_{Phc}), 5.63 (s, 1H, 16-H), 1.64 (s, 3H, 23-H), 1.39 (s, 9H, 13-H).

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

$\delta = 149.7$ (C-15), 131.7 (C-15), 108.6 (C-22), 82.6 (C-12), 39.0 (C-4), 28.0 (C-3), 20.7 (C-23).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm* , Hexan/*i*PrOH 99.5/0.5, 1.0 ml/min, 205 nm):

(*S,S*)-48: $t_{\text{R}} = 26.34$ min

(*S,R*)-48: $t_{\text{R}} = 41.60$ min

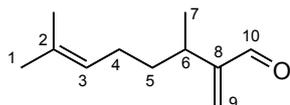
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.4^\circ$ ($c = 1.0$, 91% ds, CHCl_3)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$	Ber.	C 63.78	H 6.94	N 5.51
(508.64)	Gef.	C 63.30	H 6.82	N 5.30

(*S/R*)-2-Methylcitronellal (49)

Ein Gemisch aus (*S/R*)-Citronellal (1.54 g, 10.0 mmol), 37%-iger wässriger Formaldehyd-Lösung (0.81 g, 10.0 mmol), Pyrrolidin (71 mg, 1.0 mmol) und Propionsäure (74 mg, 1.0 mmol) wurde 2 h auf 45°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde ges. NH_4Cl -Lösung und Dichlormethan zugegeben, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Man engte am Rotationsverdampfer ein und reinigte säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/Diethylether 95/5), wonach **49** (1.54 g, 9.3 mmol, 93% d. Th.) als farblose Flüssigkeit erhalten wurde.

**49**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

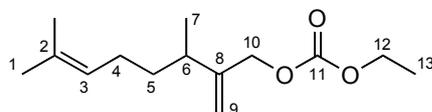
δ = 9.51 (s, 1H, H-10), 6.20 (s, 1H, 9-H^a), 5.96 (s, 1H, 9-H^b), 5.05 (t, ³ $J_{3,4}$ = 7.1 Hz, 1H, 3-H), 2.68 (tq, ³ $J_{6,5}$ = ³ $J_{6,7}$ = 6.9 Hz, 1H, 6-H), 1.90 (td, ³ $J_{4,5}$ = 7.5 Hz, ³ $J_{4,3}$ = 7.1 Hz, 2H, 4-H), 1.64 (s, 3H, 1-H^a), 1.54 (s, 3H, 1-H^b), 1.50 (m, 1H, 5-H^a), 1.36 (m, 1H, 5-H^b), 1.04 (d, ³ $J_{7,6}$ = 6.9 Hz, 3H, 7-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 194.6 (C-10), 155.5 (C-8), 133.0 (C-9), 131.6 (C-2), 124.1 (C-3), 35.6 (C-6), 31.0 (C-5), 25.7 (C-1^a), 25.6 (C-4), 19.5 (C-7), 17.6 (C-1^b).

(S/R)-2-Methylcitronellyl-ethylcarbonate (50)

Zu einer Lösung von **49** (831 mg, 5.0 mmol) und CeCl₃-Heptahydrat (1.86 g, 5.0 mmol) in MeOH (10 ml) wurde bei 0°C Natriumborhydrid (0.19 g, 5.0 mmol) zugegeben und 10 min bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether verdünnt, ges. NaCl-Lösung zugegeben und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde gemäß AAV 1 mit Chlorameisensäure-ethylester (635 mg, 5.85 mmol) umgesetzt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 95/5). **50** (1.13 g, 4.72 mmol, 97%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

**50**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 5.05 (tq, ³ $J_{3,4}$ = 7.5 Hz, ⁴ $J_{3,1a}$ = 1.0 Hz, 1H, 3-H), 5.04 (s, 1H, 9H^a), 4.94 (s, 1H, 9-H^b), 4.56 (s, 2H, 10-H), 4.18 (q, ³ $J_{12,13}$ = 7.1 Hz, 2H, 12-H), 2.18 (tq, ³ $J_{6,5}$ = ³ $J_{6,7}$ = 6.9 Hz, 1H, 6-H), 1.94 (dt, ³ $J_{4,3}$ = ³ $J_{4,5}$ = 7.5 Hz, 2H, 4-H), 1.65 (d, ⁴ $J_{1a,3}$ = 0.9 Hz, 3H, 1-H^a), 1.56 (s, 3H, 1-H^b), 1.49 (m, 1H, 5-H^a), 1.34 (m, 1H, 5-H^b), 1.28 (t, ³ $J_{13,12}$ = 7.1 Hz, 3H, 13-H), 1.04 (d, ³ $J_{7,6}$ = 6.9 Hz, 3H, 7-H).

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

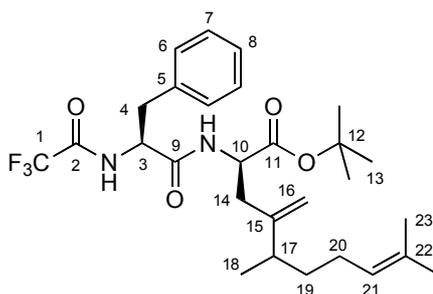
$\delta = 155.1$ (C-11), 148.0 (C-8), 131.5 (C-2), 124.3 (C-3), 111.4 (C-9), 68.8 (C-10), 63.9 (C-12), 36.6 (C-6), 35.5 (C-5), 25.7 (C-4), 25.6 (C-1^a), 19.7 (C-7), 17.6 (C-1^b), 14.3 (C-13).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$	Ber.	C 69.96	H 10.07
(240.34)	Gef.	C 69.91	H 9.79

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(2*R*,5*S*/*R*)-5,9-dimethyl-4-methylene-8-decensäure-*tert*-butylester (**51**)**

Peptid **7** (112 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **50** (48 mg, 0.20 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **51** (100 mg, 0.191 mmol, 96% d. Th., 94% ds) als gelbes Öl erhalten.



51

(*S,R,S*)-**51** + (*S,R,R*)-**51**

Auf Grund des racemischen Methylsubstituenten wurde ein doppelter Signalsatz erhalten.

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

$\delta = 7.24, 7.25$ (d, $^3J_{\text{NH},3} = 6.8$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.16-7.03 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 5.96, 5.98 (d, $^3J_{\text{NH},10} = 7.6$ Hz, 1H, NH_{Phe}), 4.94 (t, $^3J_{21,20} = 7.1$ Hz, 1H, 21-H), 4.67 (s, 1H, 16-H^a), 4.55 (m, 1H, 3-H), 4.51 (s, 1H, 16-H^b), 4.33 (dt, $^3J_{10,\text{NH}} = ^3J_{10,14b} = 7.8$ Hz, $^3J_{10,14a} = 6.4$ Hz, 1H, 10-H), 2.97 (dd, $^2J_{4a,4b} = 14.2$ Hz, $^3J_{4a,3} = 6.7$ Hz, 1H, 4-H^a), 2.92 (dd, $^2J_{4b,4a} = 13.9$ Hz, $^3J_{4b,3} = 7.8$ Hz, 1H, 4-H^b), 2.20 (dd, $^2J_{14a,14b} = 15.1$ Hz, $^3J_{14a,10} = 6.3$ Hz, 1H, 14-H^a), 2.09 (dd, $^2J_{14b,14a} = 15.1$ Hz, $^3J_{14b,10} = 8.0$ Hz, 1H, 14-H^b), 1.93 (tq, $^3J_{17,18} = 6.9$ Hz, $^3J_{17,19} = 6.6$ Hz, 1H, 17-H), 1.77 (m, 2H, 20-H), 1.53 (s, 3H, 23-H^a), 1.44 (s, 3H, 23-H^b), 1.26, 1.27 (s, 9H, 13-H), 1.09 (m, 2H, 19-H), 0.85, 0.86 (d, $^3J_{18,17} = 6.9$ Hz, 3H, 18-H).

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

$\delta = 170.6, 170.5, 168.7, 168.6$ (C-9, C-11), 156.7 (q, ${}^2J_{2,F} = 37.2$ Hz, C-2), $148.8, 148.9$ (C-15), $135.2, 135.3$ (C-5), 131.5 (C-22), $129.3, 128.8, 128.7$ (C-6, C-7), 127.4 (C-8), $124.2, 124.3$ (C-21), 115.6 (q, ${}^1J_{1,F} = 286$ Hz, C-1), $111.3, 111.4$ (C-16), $82.5, 82.6$ (C-12), $54.6, 54.7$ (C-3), $51.5, 51.6$ (C-10), 38.5 (C-4), $38.1, 38.3$ (C-14), $37.4, 37.5$ (C-17), $35.6, 35.8$ (C-19), 27.9 (C-13), 25.7 (C-23^a), $25.6, 25.7$ (C-20), $19.3, 19.4$ (C-18), 17.7 (C-23^b).

(*S,S,S*)-**51** + (*S,S,R*)-**51** (ausgewählte Signale)

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

$\delta = 5.79, 5.81$ (d, ${}^3J_{\text{NH},10} = 7.7$ Hz, 1H, NH_{Phe}), 4.64 (s, 1H, 16-H^a), 4.47 (s, 1H, 16-H^b), 4.29 (ddd, ${}^3J_{10,\text{NH}} = {}^3J_{10,14b} = 7.6$ Hz, ${}^3J_{10,14a} = 6.2$ Hz, 1H, 10-H), 1.31 (s, 9H, 13-H).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm* , Hexan/*i*PrOH 99/1, 1.5 ml/min, 204 nm):

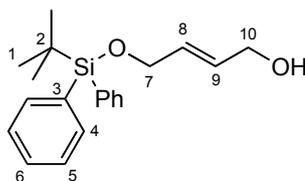
(*S,S,S*)-**51** + (*S,S,R*)-**51**: $t_{\text{R}} = 12.47$ min

(*S,R,S*)-**51** + (*S,R,R*)-**51**: $t_{\text{R}} = 16.51$ min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+2\text{H}]^+$	526.3018	526.3018

4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-2-*E*-buten-1-ol

trans-2-Buten-1,4-diol^[83] (0.88 g, 10.0 mmol) wurde in abs. THF (40 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 3.1 ml, 5.0 mmol) wurde langsam zutropft und die trübe Lösung 1 h bei -78°C gehalten. Nach Zugabe von TBDPS-Cl (1.37 g, 5.0 mmol) ließ man über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen, verdünnte mit Diethylether und hydrolysierte mit ges. NH_4Cl -Lösung. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 85/15) lieferte das monogeschützte Diol (1.44 g, 4.4 mmol, 88% d. Th.) als farbloses Öl.



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

$\delta = 7.67$ (d, ${}^3J_{4,5} = 8.0$ Hz, 4H, 4-H), $7.44\text{--}7.36$ (sh, 6H, 5-H, 6-H), 5.90 (dtt, ${}^3J_{9,8} = 15.4$ Hz, ${}^3J_{9,10} = 5.5$ Hz, ${}^4J_{9,7} = 1.7$ Hz, 1H, 9-H), 5.77 (dtt, ${}^3J_{8,9} = 15.4$ Hz, ${}^3J_{8,7} = 4.5$ Hz, ${}^4J_{8,10}$

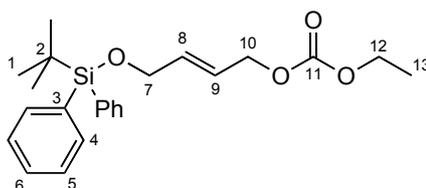
= 1.3 Hz, 1H, 8-H), 4.21 (dd, $^3J_{7,8} = 4.5$ Hz, $^4J_{7,9} = 1.6$ Hz, 2H, 7-H), 4.13 (dd, $^3J_{10,9} = 5.5$ Hz, $^4J_{10,8} = 1.4$ Hz, 2H, 10-H), 1.38 (br, 1H, OH), 1.06 (s, 9H, 1-H).

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

$\delta = 135.5$ (C-4), 133.6 (C-3), 130.6 (C-9), 129.6 (C-6), 128.8 (C-8), 127.6 (C-5), 63.7, 63.2 (C-7, C-10), 26.8 (C-1), 19.2 (C-2).

4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxy)-2-*E*-butenyl-ethylcarbonat (**52**)

Nach AAV 1 wurde der monogeschützte Allylalkohol (siehe oben) (1.35 g, 4.1 mmol) mit Chlorameisensäure-ethylester (0.54 g, 5.0 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **52** (1.56 g, 3.9 mmol, 95% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.



52

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

$\delta = 7.67$ (d, $^3J_{4,5} = 8.0$ Hz, 4H, 4-H), 7.43-7.35 (sh, 6H, 5-H, 6-H), 5.97-5.85 (sh, 2H, 8-H, 9-H), 4.64 (dd, $^3J_{10,9} = 5.2$ Hz, $^4J_{10,8} = 1.3$ Hz, 2H, 10-H), 4.22 (dd, $^3J_{7,8} = 4.6$ Hz, $^4J_{7,9} = 1.6$ Hz, 2H, 7-H), 4.21 (q, $^3J_{12,13} = 7.1$ Hz, 2H, 12-H), 1.31 (t, $^3J_{13,12} = 7.1$ Hz, 3H, 13-H), 1.07 (s, 9H, 1-H).

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

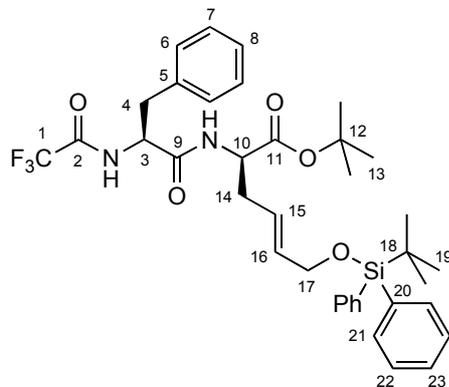
$\delta = 154.9$ (C-11), 135.5 (C-4), 134.2 (C-8), 133.4 (C-3), 129.7 (C-6), 127.7 (C-5), 122.9 (C-9), 67.6 (C-12), 63.9, 63.3 (C-7, C-10), 26.8 (C-1), 19.2 (C-2), 14.2 (C-13).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$	Ber.	C 69.31	H 7.59
(398.61)	Gef.	C 69.05	H 7.74

N-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(2*R*,4*E*)-2-amino-6-(*tert*-butyldiphenylsiloxy)-4-hexensäure-*tert*-butylester (**53**)

Peptid **7** (112 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **52** (80 mg, 0.20 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **53** (128 mg, 0.187 mmol, 94% d. Th., 95% ds) als farbloses Öl erhalten.

**53****(S,R)-53****¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.57 (d, $^3J_{21a,22a}$ = 7.9 Hz, $^4J_{21a,21b}$ = 1.4 Hz, 4H, 21-H), 7.51 (d, $^3J_{NH,3}$ = 7.8 Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.36-7.27 (sh, 6H, 22-H, 23-H), 7.13-7.06 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.20 (d, $^3J_{NH,10}$ = 7.6 Hz, 1H, NH_{Phc}), 5.40 (dt, $^3J_{16,15}$ = 15.3 Hz, $^3J_{16,17}$ = 4.6 Hz, 1H, 16-H), 5.28 (dt, $^3J_{15,16}$ = 15.3 Hz, $^3J_{15,14}$ = 7.2 Hz, 1H, 15-H), 4.63 (ddd, $^3J_{3,NH}$ = $^3J_{3,4b}$ = 7.8 Hz, $^3J_{3,4a}$ = 6.3 Hz, 1H, 3-H), 4.39 (dt, $^3J_{10,NH}$ = $^3J_{10,14b}$ = 7.5 Hz, $^3J_{10,14a}$ = 5.4 Hz, 1H, 10-H), 4.02 (dd, $^2J_{17a,17b}$ = 14.6 Hz, $^3J_{17a,16}$ = 4.9 Hz, 1H, 17-H^a), 3.98 (dd, $^2J_{17b,17a}$ = 14.6 Hz, $^3J_{17b,16}$ = 4.6 Hz, 1H, 17-H^b), 3.01 (dd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.6 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 6.2 Hz, 1H, 4-H^a), 2.95 (dd, $^2J_{4b,4a}$ = 13.6 Hz, $^3J_{4b,3}$ = 8.1 Hz, 1H, 4-H^b), 2.35 (m, 1H, 14-H^a), 2.24 (m, 14-H^b), 1.33 (s, 9H, 13-H), 0.96 (s, 9H, 19-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 169.8, 168.7 (C-9, C-11), 156.6 (q, $^2J_{2,F}$ = 37.2 Hz, C-2), 135.5, 135.4 (C-5, C-21), 133.7, 133.4 (C-16, C-20), 129.6, 129.2, 128.7 (C-6, C-7, C-23), 127.6, 127.3 (C-8, C-22), 123.1 (C-15), 115.6 (q, $^1J_{1,F}$ = 285 Hz, C-1), 82.6 (C-12), 63.8 (C-17), 54.7 (C-3), 52.4 (C-10), 38.6 (C-4), 34.8 (C-14), 27.9 (C-13), 26.7 (C-19), 19.1 (C-18).

(S,S)-53 (ausgewählte Signale)**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.35 (d, $^3J_{NH,10}$ = 7.6 Hz, 1H, NH_{Phc}), 4.34 (dt, $^3J_{10,NH}$ = $^3J_{10,14b}$ = 7.3 Hz, $^3J_{10,14a}$ = 5.6 Hz, 1H, 10-H), 1.36 (s, 9H, 13-H), 0.99 (s, 9H, 19-H).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan/*i*PrOH 99/1, 1.5 ml/min, 216 nm):**(S,S)-53:** t_R = 29.28 min

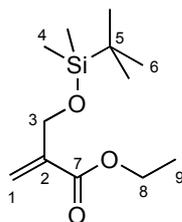
(*S,R*)-**53**: $t_R = 31.41$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -5.6^\circ$ ($c = 1.0$, 95% ds, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{Si} [\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$	624.2267	624.2262

2-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)acrylsäure-ethylester (**55**)

2-(Hydroxymethyl)acrylsäure-ethylester (**54**, 1.30 g, 10.0 mmol) und Imidazol (1.02 g, 15.0 mmol) wurden in abs. Dichlormethan (20 ml) gelöst und bei 0°C TBDMS-Cl (1.66 g, 11.0 mmol) zugegeben. Man ließ 2 h bei Raumtemperatur rühren, wusch mit 1N HCl und trocknete die organische Phase über Na_2SO_4 . Nach Abziehen des Lösemittels am Rotationsverdampfer lieferte säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 95/5) **55** (2.16 g, 8.8 mmol, 88% d. Th.) als farblose Flüssigkeit.



55

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

$\delta = 6.23$ (dd, $^2J_{1a,1b} = 3.9$ Hz, $^3J_{1a,3} = 1.9$ Hz, 1H, 1- H^a), 5.88 (dd, $^2J_{1b,1a} = 4.1$ Hz, $^3J_{1b,3} = 2.0$ Hz, 1H, 1- H^b), 4.35 (t, $^4J_{3,1} = 2.0$ Hz, 2H, 3-H), 4.19 (q, $^3J_{8,9} = 7.1$ Hz, 2H, 8-H), 1.29 (t, $^3J_{9,8} = 7.1$ Hz, 3H, 9-H), 0.88 (s, 9H, 6-H), 0.05 (s, 6H, 4-H).

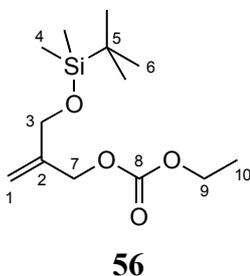
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 165.9$ (C-7), 139.9 (C-2), 123.6 (C-1), 61.5, 60.5 (C-3, C-8), 25.9 (C-6), 18.3 (C-5), 14.2 (C-9), -5.5 (C-4).

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl allyl-ethylcarbonat (**56**)

Zu einer Lösung von **55** (2.11 g, 8.63 mmol) in abs. THF (20 ml) tropfte man bei -78°C langsam DIBAH (1M in Hexan, 22 ml, 22 mmol) zu und beließ das Reaktionsgemisch 90 min bei -78°C . Nach Zugabe von Methanol (10 ml) and ges. Natrium-Kalium-Tatrat-Lösung (50 ml) ließ man auf Raumtemperatur erwärmen, saugte über Celite ab und extrahierte die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen

Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde direkt nach AAV 1 mit Chlorameisensäure-ethylester (1.10 g, 10.5 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 95/5) lieferte **56** (1.68 g, 6.12 mmol, 71% d. Th.) als farblose Flüssigkeit.



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

$\delta = 5.23$ (s, 1H, 1- H^a), 5.15 (s, 1H, 1- H^b), 4.62 (s, 2H, 7-H), 4.18 (q, $^3J_{9,10} = 7.2$ Hz, 2H, 9-H), 4.16 (s, 3-H) 1.28 (t, $^3J_{10,9} = 7.1$ Hz, 3H, 10-H), 0.90 (s, 9H, 6-H), 0.07 (s, 6H, 4-H).

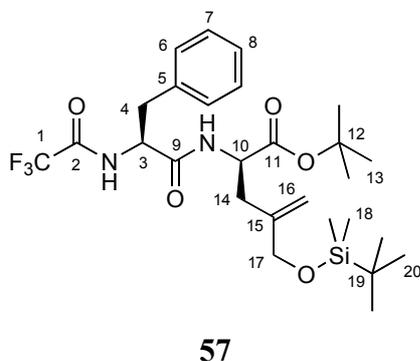
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 155.0$ (C-8), 142.8 (C-2), 113.4 (C-1), 67.9 (C-7), 64.0, 63.7 (C-3, C-9), 25.8 (C-6), 18.3 (C-5), 14.3 (C-10), -5.5 (C-4).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si} [\text{M}]^+$	274.1600	274.1599

***N*-Trifluoroacetyl-*(S)*-phenylalanyl-*(R)*-2-amino-4-*(tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-4-pentensäure-*tert*-butylester (**57**)**

Peptid **7** (140 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **56** (68.6 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 95/5) wurde **57** (123 mg, 0.220 mmol, 88% d. Th., 95% ds) als blassgelbes Öl erhalten



(S,R)-**57**

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

$\delta = 7.38$ (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.21-7.07 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.48 (bs 1H, NH_{Phe}), 4.97 (s, 1H, 16- H^{a}), 4.72 (s, 1H, 16- H^{b}), 4.62 (ddd, ${}^3J_{3,\text{NH}} = {}^3J_{3,4\text{a}} = 7.0$ Hz, ${}^3J_{3,4\text{b}} = 6.4$ Hz, 1H, 3-H), 4.39 (ddd, ${}^3J_{10,\text{NH}} = {}^3J_{10,14\text{b}} = 8.3$ Hz, ${}^3J_{10,14\text{a}} = 5.5$ Hz, 1H, 10-H), 3.99 (d, ${}^2J_{17\text{a},17\text{b}} = 13.5$ Hz, 1H, 17- H^{a}), 3.89 (d, ${}^2J_{17\text{b},17\text{a}} = 13.5$ Hz, 1H, 17- H^{b}), 3.03 (dd, ${}^2J_{4\text{a},4\text{b}} = 14.1$ Hz, ${}^3J_{4\text{a},3} = 7.0$ Hz, 1H, 4- H^{a}), 2.99 (dd, ${}^2J_{4\text{b},4\text{a}} = 13.8$ Hz, ${}^3J_{4\text{b},3} = 6.3$ Hz, 1H, 4- H^{b}), 2.39 (dd, ${}^2J_{14\text{a},14\text{b}} = 14.3$ Hz, ${}^3J_{14\text{a},10} = 5.6$ Hz, 1H, 14- H^{a}), 2.21 (dd, ${}^2J_{14\text{b},14\text{a}} = 14.3$ Hz, ${}^3J_{14\text{b},10} = 8.3$ Hz, 1H, 14- H^{b}), 1.33 (s, 9H, 13-H), 0.84 (s, 9H, 20-H), 0.01 (s, 3H, 18- H^{a}), 0.00 (s, 3H, 18- H^{b}).

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

$\delta = 170.3$, 168.9 (C-9, C-11), 156.6 (q, ${}^2J_{2,\text{F}} = 37.2$ Hz, C-2), 143.2 (C-15), 135.3 (C-5), 129.3, 128.7 (C-6, C-7), 127.3 (C-8), 115.6 (q, ${}^1J_{1,\text{F}} = 286$ Hz, C-1), 113.7 (C-16), 82.4 (C-12), 65.4 (C-17), 54.6 (C-3), 51.6 (C-10), 38.5 (C-4), 35.5 (C-14), 27.9 (C-13), 25.8 (C-20), 18.3 (C-19), -5.4 (C-18).

(*S,S*)-**57** (ausgewählte Signale)

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

$\delta = 6.30$ (bs, 1H, NH_{Phe}), 4.95 (s, 1H, 16- H^{a}), 4.67 (s, 1H, 16- H^{b}), 3.94 (d, ${}^2J_{17\text{b},17\text{a}} = 13.8$ Hz, 1H, 17- H^{b}), 2.52 (dd, ${}^2J_{14\text{a},14\text{b}} = 14.3$ Hz, ${}^3J_{14\text{a},10} = 5.3$ Hz, 1H, 14- H^{a}), 1.38 (s, 9H, 13-H), 0.81 (s, 9H, 20-H).

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

$\delta = 82.3$ (C-12), 65.2 (C-17), 54.4 (C-3).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm* , Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 259 nm):

(*S,S*)-**57**: $t_{\text{R}} = 7.55$ min

(*S,R*)-**57**: $t_{\text{R}} = 9.16$ min

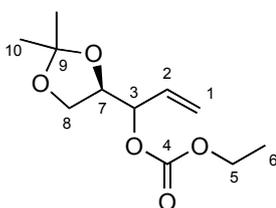
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.1^\circ$ ($c = 0.6$, 95% ds, CHCl_3)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$	Ber.	C 58.04	H 7.40	N 5.01
(558.71)	Gef.	C 57.98	H 7.25	N 4.87

(*1S/R*)-1-((*4R*)-2,2-Dimethyldioxolan-4-yl)allyl-ethylcarbonat (**60**)

2,3-*O*-Isopropyliden-(*S*)-glyceraldehyd (**58**, 495 mg, 3.8 mmol, erhalten aus *D*-Mannitol^[102]) wurde in abs. THF (20 ml) gelöst und langsam zu einer Suspension von Vinylmagnesiumbromid (1M in THF, 5 ml, 5 mmol) bei -20°C getropft. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und 2h weiterrühren. Nach Abkühlen auf 0°C wurde ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben, die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt gemäß AAV 1 mit Chlorameisensäure-ethylester umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) lieferte **60** (Diastereomeren-Gemisch 56:44) (471 mg, 2.05 mmol, 54% d. Th.) als farbloses Öl.

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

$\delta = 5.87$ (ddd, $^3J_{2,1a} = 17.2$ Hz, $^3J_{2,1b} = 10.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.4$ Hz, 1H, 2-H), 5.46 (dd, $^3J_{1a,2} = 17.2$ Hz, $^4J_{1a,3} = 1.2$ Hz, 1H, 1- H^a), 5.36 (dd, $^3J_{1b,2} = 10.6$ Hz, $^4J_{1b,3} = 1.2$ Hz, 1H, 1- H^b), 5.14 (m, 1H, 3-H), 4.26 - 4.17 (sh, 3H, 5-H, 7-H), 4.07 (dd, $^2J_{8a,8b} = 8.6$ Hz, $^3J_{8a,7} = 6.6$ Hz, 1H, 8- H^a), 3.88 (dd, $^2J_{8b,8a} = 8.6$ Hz, $^3J_{8b,7} = 6.0$ Hz, 1H, 8- H^b), 1.43 (s, 3H, 10- H^a), 1.37 (s, 3H, 10- H^b), 1.32 (t, $^3J_{6,5} = 7.1$ Hz, 3H, 6-H).

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

$\delta = 154.4$ (C-4), 131.6 (C-2), 119.5 (C-1), 110.0 (C-9), 77.7 (C-3), 76.3 (C-7), 65.7 (C-8), 64.1 (C-5), 26.3 (C-10^a), 25.3 (C-10^b), 14.2 (C-6).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale): **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 5.80$ (ddd, $^3J_{2,1a} = 17.3$ Hz, $^3J_{2,1b} = 10.5$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.9$ Hz, 1H, 2-H), 5.42 (dd, $^3J_{1a,2} = 17.3$ Hz, $^4J_{1a,3} = 1.1$ Hz, 1H, 1- H^a), 4.01 (dd, $^2J_{8a,8b} = 8.7$ Hz, $^3J_{8a,7} = 6.6$ Hz, 1H, 8- H^a), 3.80 (dd, $^3J_{8b,8a} = 8.7$ Hz, $^3J_{8b,7} = 6.0$ Hz, 1H, 8- H^b), 1.45 (s, 3H, 10- H^a).

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

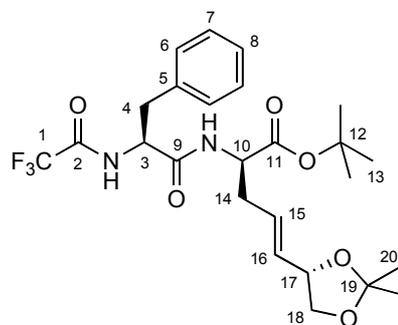
$\delta = 132.1$ (C-2), 120.3 (C-1), 78.8 (C-3), 76.0 (C-7), 65.5 (C-8).

Elementaranalyse:

C ₁₁ H ₁₈ O ₅	Ber.	C 57.38	H 7.88
(230.26)	Gef.	C 57.19	H 7.60

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*2R,4E*)-2-amino-5-[(*4S*)-2,2-dimethyldioxolan-4-yl]-4-pentensäure-*tert*-butylester (**62**).**

Peptid **7** (140 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **60** (57.6 mg, 0.25 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2) wurde ein Gemisch aus **62** und **7** (53:47, aus ¹H-NMR bestimmt) als farbloses Öl erhalten, das chromatographisch nicht zu trennen war. Ausbeute **62** (aus NMR berechnet): 90 mg, 0.175 mmol, 70% d. Th, 98% ds.



62

(*S,R,S*)-62

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.78 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.24-7.10 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.73 (bs, 1H, NH_{Ph}), 5.39-5.30 (sh, 2H, 15-H, 16-H), 4.79 (ddd, ³J_{3,NH} = ³J_{3,4b} = 7.1 Hz, ³J_{3,4a} = 6.7 Hz, 1H, 3-H), 4.41 (ddd, ³J_{10,NH} = ³J_{10,14a} = 7.6 Hz, ³J_{10,14b} = 5.6 Hz, 1H, 10-H), 4.30 (ddd, ³J_{17,16} = ³J_{17,18a} = 7.3 Hz, ³J_{17,18b} = 6.4 Hz, 1H, 17-H), 3.96 (dd, ²J_{18a,18b} = 8.1 Hz, ³J_{18a,17} = 6.2 Hz, 1H, 18-H^a), 3.44 (dd, ²J_{18b,18a} = 8.1 Hz, ³J_{18b,17} = 7.4 Hz, 1H, 18-H^b), 3.10 (dd, ²J_{4a,4b} = 13.8 Hz, ³J_{4a,3} = 6.7 Hz, 1H, 4-H^a), 3.04 (dd, ²J_{4b,4a} = 14.0 Hz, ³J_{4b,3} = 7.1 Hz, 1H, 4-H^b), 2.30 (m, 2H, 14-H), 1.34 (s, 9H, 13-H) 1.31 (s, 3H, 20-H^a) 1.27 (s, 3H, 20-H^b)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 169.7, 168.2 (C-9, C-11), 156.8 (q, ²J_{2,F} = 38.2 Hz, C-2), 135.5 (C-5), 132.2 (C-16), 129.2, 128.7 (C-6, C-7), 127.8 (C-15), 127.3 (C-8), 115.6 (q, ¹J_{1,F} = 286 Hz, C-1), 109.2 (C-19), 82.5 (C-12), 76.4 (C-17), 69.1 (C-18), 54.6 (C-3), 52.2 (C-10), 38.3 (C-4), 35.0 (C-14), 27.8 (C-13), 26.5 (C-20^a), 25.7 (C-20^b).

Signale des Nebendiastereomeren (*S,S,S*)-**62** konnten nicht gefunden werden.

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*, Hexan/*i*PrOH 98/2, 0.6 ml/min, 213 nm):

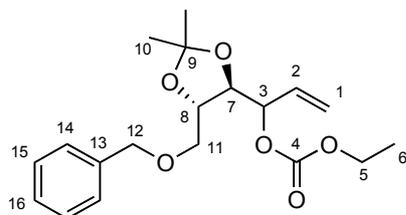
(*S,S,S*)-**62**: $t_R = 28.06$ min

(*S,R,S*)-**62**: $t_R = 37.04$ min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$C_{23}H_{30}F_3N_2O_4 [M-C_4H_9]^+$	429.2004	429.2041

**(1*S*/R)-1-((4*S*,5*S*)-4-Benzylloxymethyl-2,2-dimethyldioxolan-5-yl)allyl-ethylcarbonat
(**61**)**

Zu einer Lösung von (*S,S*)-4-Benzyl-2,3-isopropylidenthreitol (2.7 g, 10.7 mmol, erhalten aus *L*-Weinsäure^[103]) in Dichlormethan (70 ml) wurde Dess-Martin-Periodinan (6.81 g, 16.1 mmol) in kleinen Portionen zugegeben und 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Mit ges. NaHCO₃-Lösung (50 ml) und festes Natriumthiosulfat-Pentahydrat (15 g) wurden vorsichtig hydrolysiert und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Man wusch die vereinigten organischen Phasen mit 1M Na₂S₂O₃-Lösung und ges NaCl, trocknete über Na₂SO₄ und entfernte das Lösemittel bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wurde in abs. THF (15 ml) gelöst und langsam bei -20°C zu einer Suspension von Vinylmagnesiumbromid (1M in THF, 13 ml, 13 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf 0°C gekühlt und durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert. Man extrahierte die wässrige Phase zweimal mit Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄. Nach Einengen am Rotationsverdampfer reinigte man säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 85/15). Der erhaltene Allylalkohol (557 mg, 2.0 mmol) wurde gemäß AAV 1 mit Chlorameisensäure-ethylester (434 mg, 4.0 mmol) zur Reaktion gebracht, wonach nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) **61** (Diastereomeren-Gemisch 57:43) (578 mg, 1.65 mmol, 46% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.



61

Hauptdiastereomer:**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.27-7.17 (sh, 5H, 14-H, 15-H, 16-H), 5.78 (ddd, $^3J_{2,1a} = 17.2$ Hz, $^3J_{2,1b} = 10.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 6.6$ Hz, 1H, 2-H), 5.30 (dd, $^3J_{1a,2} = 17.2$ Hz, $^4J_{1a,3} = 1.1$ Hz, 1H, 1-H^a), 5.22 (dd, $^3J_{1b,2} = 10.6$ Hz, $^4J_{1b,3} = 1.0$ Hz, 1H, 1-H^b), 5.12 (dd, $^3J_{3,2} = 6.5$ Hz, $^3J_{3,7} = 4.5$ Hz, 1H, 3-H), 4.50 (s, 2H, 12-H), 4.10 (q, $^3J_{5,6} = 7.1$ Hz, 2H, 5-H), 4.06 (ddd, $^3J_{8,11b} = 5.5$ Hz, $^3J_{8,11a} = 3.6$ Hz, $^3J_{8,7} = 2.7$ Hz, 1H, 8-H), 3.95 (dd, $^3J_{7,3} = 4.4$ Hz, $^3J_{7,8} = 2.6$ Hz, 1H, 7-H), 3.56 (dd, $^2J_{11a,11b} = 10.4$ Hz, $^3J_{11a,8} = 3.6$ Hz, 1H, 11-H^a), 3.47 (dd, $^2J_{11b,11a} = 10.5$ Hz, $^3J_{11b,8} = 5.5$ Hz, 1H, 11-H^b), 1.34 (s, 3H, 10-H^a), 1.32 (s, 3H, 10-H^b), 1.20 (t, $^3J_{6,5} = 7.1$ Hz, 3H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 154.2 (C-4), 137.8 (C-13), 131.7 (C-2), 128.2 (C-15), 127.5 (C-14, C-16), 119.5 (C-1), 110.0 (C-9), 78.4 (C-7), 77.5 (C-3), 76.9 (C-8), 73.3 (C-12), 70.4 (C-11), 64.0 (C-5), 27.0 (C-10^a), 26.7 (C-10^b), 14.1 (C-6).

Nebendiastereomer (ausgewählte Signale):**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ 5.70 (ddd, $^3J_{2,1a} = 17.2$ Hz, $^3J_{2,1b} = 10.5$ Hz, $^3J_{2,3} = 7.0$ Hz, 1H, 2-H), 5.33 (dd, $^3J_{1a,2} = 17.1$ Hz, $^4J_{1a,3} = 1.2$ Hz, 1H, 1-H^a), 5.21 (dd, $^3J_{1b,2} = 10.5$ Hz, $^4J_{1b,3} = 1.2$ Hz, 1H, 1-H^b), 5.10 (dd, $^3J_{3,2} = 6.9$ Hz, $^3J_{3,7} = 5.8$ Hz, 1H, 3-H), 3.99 (ddd, $^3J_{8,11b} = 5.5$ Hz, $^3J_{8,11a} = 3.4$ Hz, $^3J_{8,7} = 2.4$ Hz, 1H, 8-H), 3.93 (dd, $^3J_{7,3} = 5.5$ Hz, $^3J_{7,8} = 2.3$ Hz, 1H, 7-H), 3.51 (dd, $^2J_{11a,11b} = 12.9$ Hz, $^3J_{11a,8} = 3.5$ Hz, 1H, 11-H^a), 1.36 (s, 3H, 10-H^a), 1.35 (s, 3H, 10-H^b), 1.21 (t, $^3J_{6,5} = 7.1$ Hz, 3H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 119.9 (C-1), 78.1 (C-3), 77.9 (C-7), 76.5 (C-8), 70.1 (C-11).

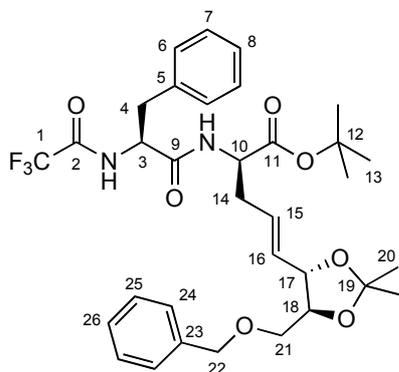
Elementaranalyse:

C ₁₉ H ₂₆ O ₆	Ber.	C 65.13	H 7.48
(350.41)	Gef.	C 65.05	H 7.37

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*2R,4E*)-2-amino-5-[(*4S,5S*)-5-benzyloxymethyl-2,2-dimethyldioxolan-4-yl]-4-pentensäure-*tert*-butylester (63)**

Peptid **7** (140 mg, 0.375 mmol) und Carbonat **61** (70.0 mg, 0.20 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2) wurde ein Gemisch aus **63** und **7** (57/43, aus ¹H NMR bestimmt)

als farbloses Öl erhalten, das chromatographisch nicht zu trennen war. Ausbeute **63** (aus NMR berechnet): 113 mg, 0.178 mmol, 89% d. Th, 98% ds.

**63**

(*S,R,S,S*)-**63**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.30-7.10 (sh, 11H, 6-H, 7-H, 8-H, 24-H, 25-H, 26-H, NH_{TFA}), 6.00 (bs, 1H, NH_{phe}), 5.34-5.32 (sh, 2H, 15-H, 16-H), 4.55-4.50 (sh, 3H, 3-H, 22-H), 4.41 (ddd, ³J_{10,NH} = 7.8 Hz, ³J_{10,14a} = ³J_{10,14b} = 5.5 Hz, 1H, 10-H), 4.04 (dd, ³J_{17,18} = 8.4 Hz, ³J_{17,16} = 6.3 Hz, 1H, 17-H), 3.73 (ddd, ³J_{18,17} = 8.4 Hz, ³J_{18,21a} = 5.0 Hz, ³J_{18,21b} = 4.3 Hz, 1H, 18-H), 3.50 (dd, ²J_{21a,21b} = 10.3 Hz, ³J_{21a,18} = 5.3 Hz, 1H, 21-H^a), 3.46 (dd, ²J_{21b,21a} = 10.3 Hz, ³J_{21b,18} = 4.3 Hz, 1H, 21-H^b), 3.04 (dd, ²J_{4a,4b} = 13.6 Hz, ³J_{4a,3} = 5.9 Hz, 1H, 4-H^a), 2.95 (dd, ²J_{4b,4a} = 13.6 Hz, ³J_{4b,3} = 8.4 Hz, 1H, 4-H^b), 2.35 (ddd, ²J_{14a,14b} = 14.4 Hz, ³J_{14a,10} = ³J_{14a,15} = 5.5 Hz, 1H, 14-H^a), 2.24 (ddd, ²J_{14b,14a} = 14.4 Hz, ³J_{14b,10} = ³J_{14b,15} = 5.8 Hz, 1H, 14-H^b), 1.36 (s, 9H, 13-H) 1.33 (s, 3H, 20-H^a) 1.32 (s, 3H, 20-H^b)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 169.5, 168.5 (C-9, C-11), 156.5 (q, ²J_{2,F} = 37.8 Hz, C-2), 137.7 (C-23), 135.3 (C-5), 132.1 (C-16), 129.2, 128.9 (C-6, C-7), 128.4 (C-25), 128.1 (C-15), 127.8 (C-24), 127.7 (C-26), 127.5 (C-8), 115.6 (q, ¹J_{1,F} = 287 Hz, C-1), 109.3 (C-19), 82.8 (C-12), 79.7 (C-18), 79.0 (C-17), 73.6 (C-22), 69.6 (C-21), 54.8 (C-3), 52.1 (C-10), 38.7 (C-4), 35.0 (C-14), 27.9 (C-13), 27.0 (C-20^a), 26.9 (C-20^b).

Signale des Nebendiastereomeren (*S,S,S,S*)-**63** konnten nicht gefunden werden.

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*, Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 206 nm):

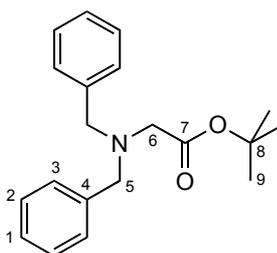
(*S,S,S,S*)-**63**: t_R = 12.17 min

(*S,R,S,S*)-**63**: t_R = 15.09 min

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₃ H ₃₀ F ₃ N ₂ O ₄ [M-C ₄ H ₉] ⁺	577.2162	577.2191

***N,N*-Dibenzylglycin-*tert*-butylester (67)**

Dibenzylamin (2.37 g, 12.0 mmol) und Kaliumcarbonat (2.76 g, 20.0 mmol) wurden in Acetonitril suspendiert (50 ml), Bromessigsäure-*tert*-butylester (1.95 g, 10.0 mmol) zugegeben und 2h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur filtrierte man das Reaktionsgemisch, engte das Filtrat ein und reinigte säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2), worauf **67** (2.99 g, 9.6 mmol, 96% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten wurde.

**67**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.45 (d, ³J_{3,2} = 7.5 Hz, 4H, 3-H), 7.37 (dd, ³J_{2,3} = 7.5 Hz, ³J_{2,1} = 7.3 Hz, 4H, 2-H), 7.30 (t, ³J_{1,2} = 7.2 Hz, 2H, 1-H), 3.87 (s, 4H, 5-H), 3.25 (s, 2H, 6-H), 1.54 (s, 9H, 9-H).

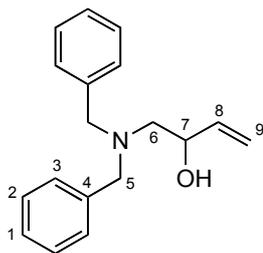
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.7 (C-7), 139.2 (C-4), 128.9 (C-2), 128.2 (C-3), 126.9 (C-1), 80.7 (C-8), 57.6 (C-5), 54.4 (C-6), 28.2 (C-9).

Schmelzpunkt: 67°C

***(S/R)*-4-(*N,N*-Dibenzylamino)buten-3-ol (68)**

67 (2.49 g, 8.0 mmol) wurde in abs. Toluol gelöst (25 ml), bei -78°C DIBAH (1M in Hexan, 8 ml, 8.0 mmol) zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei -78°C gehalten. Vinylmagnesiumbromid (1M in THF, 10 ml, 10.0 mmol) wurde zugetropft, man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und erhitze anschließend 1 h auf 50°C. Nach Abkühlen auf 0°C wurde ges. NH₄Cl-Lösung und festes Natrium-Kalium-Tatrat zugegeben, über Celite abgesaugt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2). **68** (1.68 g, 6.28 mmol, 79%) wurde als farbloses Öl erhalten.

**68**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

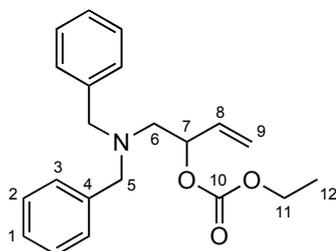
δ = 7.36-7.26 (sh, 10H, 1-H, 2-H, 3-H), 5.71 (ddd, $^3J_{8,9a}$ = 17.2 Hz, $^3J_{8,9b}$ = 10.5 Hz, $^3J_{8,7}$ = 5.9 Hz, 1H, 8-H), 5.28 (dd, $^3J_{9a,8}$ = 17.2 Hz, $^4J_{9a,7}$ = 1.4 Hz, 1H, 9-H^a), 5.11 (dd, $^3J_{9b,8}$ = 10.5 Hz, $^3J_{9b,7}$ = 1.4 Hz, 1H, 9-H^b), 4.18 (m, 1H, 7-H), 3.85 (d, $^2J_{5a,5b}$ = 13.5 Hz, 2H, 5-H^a), 3.48 (d, $^2J_{5b,5a}$ = 13.5 Hz, 2H, 5-H^b), 3.38 (br, 1H, OH), 2.53 (m, 2H, 6-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 138.3 (C-4, C-8), 129.0 (C-2), 128.4 (C-3), 127.3 (C-1), 115.8 (C-9), 68.6 (C-7), 59.4 (C-6), 58.2 (C-5).

(*S/R*)-4-(*N,N*-Dibenzylamino)buten-3-yl-ethylcarbonat (69)

Analog AAV 1 wurde **68** (1.07 g, 4.0 mmol) mit Chlorameisensäure-ethylester (0.87 g, 8.0 mmol) und Pyridin (1.30 g, 16.0 mmol) in 20 ml Diethylether umgesetzt. Man filtrierte das Pyridiniumchlorid ab und entfernte das Lösemittel und überschüssiges Pyridin am Rotationsverdampfer. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 93/7) wurde **69** (1.09 g, 3.21 mmol, 80% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

**69**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.37 (d, $^3J_{3,2}$ = 7.2 Hz, 4H, 3-H), 7.32 (dd, $^3J_{2,1}$ = 7.5 Hz, $^3J_{2,3}$ = 7.2 Hz, 4H, 2-H), 7.26 (t, $^3J_{1,2}$ = 7.5 Hz, 2H, 1-H), 5.77 (ddd, $^3J_{8,9a}$ = 17.3 Hz, $^3J_{8,9b}$ = 10.6 Hz, $^3J_{8,7}$ = 6.4 Hz, 1H, 8-H), 5.34 (m, 1H, 7-H), 5.30 (dd, $^3J_{9a,8}$ = 17.3 Hz, $^3J_{9a,7}$ = 1.1 Hz, 1H, 9-H^a), 5.21 (dd,

$^3J_{9b,8} = 10.6$ Hz, $^3J_{9b,7} = 1.1$ Hz, 1H, 9-H^b), 4.23 (q, $^3J_{11,12} = 7.1$ Hz, 2H, 11-H), 3.58 (d, $^2J_{5a,5b} = 13.7$ Hz, 2H, 5-H^a), 3.54 (d, $^2J_{5b,5a} = 13.7$ Hz, 2H, 5-H^b), 2.79 (dd, $^2J_{6a,6b} = 13.6$ Hz, $^3J_{6a,7} = 7.5$ Hz, 1H, 6-H^a), 2.66 (dd, $^2J_{6b,6a} = 13.6$ Hz, $^3J_{6b,7} = 5.3$ Hz, 1H, 6-H^b), 1.22 (t, $^3J_{12,11} = 7.1$ Hz, 3H, 12-H).

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

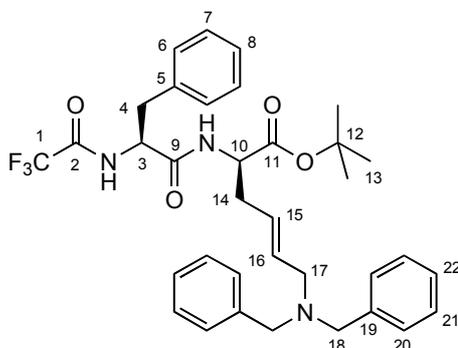
$\delta = 154.5$ (C-10), 139.0 (C-8), 134.8 (C-4), 128.8 (C-2), 128.1 (C-3), 126.9 (C-1), 117.5 (C-9), 76.5 (C-7), 63.8 (C-11), 58.6 (C-5), 56.8 (C-6), 14.2 (C-12).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$	Ber.	C 74.31	H 7.42	N 4.13
(339.43)	Gef.	C 73.89	H 7.56	N 4.14

N-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(2*R*,4*E*)-*N*_ε,*N*_ε-dibenzyl-4,5-didehydrolysin-*tert*-butylester (**70**)

Peptid **7** (112 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **69** (80 mg, 0.20 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **70** (128 mg, 0.187 mmol, 84% d. Th., 97% ds) als blassgelber Feststoff erhalten.



70

(*S*,*R*)-**70**

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

δ 7.31 (d, $^3J_{\text{NH},3} = 7.5$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.28-7.05 (sh, 15H, 6-H, 7-H, 8-H, 20-H, 21-H, 22-H), 5.99 (d, $^3J_{\text{NH},10} = 7.3$ Hz, 1H, NH_{Phe}), 5.39 (dt, $^3J_{16,15} = 15.0$ Hz, $^3J_{16,17} = 6.3$ Hz, 1H, 16-H), 5.10 (dt, $^3J_{15,16} = 14.9$ Hz, $^3J_{15,14} = 7.8$ Hz, 1H, 15-H), 4.56 (ddd, $^3J_{3,\text{NH}} = ^3J_{3,4b} = 8.2$ Hz, $^3J_{3,4a} = 6.0$ Hz, 1H, 3-H), 4.35 (ddd, $^3J_{10,\text{NH}} = ^3J_{10,14b} = 7.6$ Hz, $^3J_{10,14a} = 5.4$ Hz, 1H, 10-H), 3.47 (d, $^2J_{18a,18b} = 13.7$ Hz, 2H, 18-H^a), 3.43 (d, $^2J_{18b,18a} = 13.7$ Hz, 2H, 18-H^b), 3.01 (dd, $^2J_{4a,4b} = 13.6$ Hz, $^3J_{4a,3} = 6.0$ Hz, 1H, 4-H^a), 2.92-2.87 (sh, 2H, 4-H^b, 17-H^a),

2.84 (dd, $^2J_{17b,17a} = 14.2$ Hz, $^3J_{17b,16} = 6.4$ Hz, 1H, 17-H^b), 2.30 (m, 1H, 14-H^a), 2.23 (m, 14-H^b), 1.31 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 169.8, 168.6$ (C-9, C-11), 156.6 (q, $^2J_{2,F} = 37.5$ Hz, C-2), 139.4 (C-19), 135.3 (C-5), 132.4 (C-16), $129.2, 128.8, 128.6, 128.2$ (C-6, C-7, C-20, C-21), $127.4, 126.8$ (C-8, C-22), 126.0 (C-15), 115.6 (q, $^1J_{1,F} = 287$ Hz, C-1), 82.6 (C-12), 57.8 (C-18), 55.0 (C-17), 54.7 (C-3), 52.5 (C-10), 38.6 (C-4), 35.0 (C-14), 27.9 (C-13).

(*S,S*)-**70** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 6.13$ (d, $^3J_{NH,10} = 7.3$ Hz, 1H, NH_{Phe}), 4.38 (ddd, $^3J_{10,NH} = ^3J_{10,14b} = 7.6$ Hz, $^3J_{10,14a} = 5.6$ Hz, 1H, 10-H), 3.39 (d, $^2J_{18b,18a} = 14.0$ Hz, 2H, 18-H^b), 3.07 (dd, $^2J_{4a,4b} = 13.4$ Hz, $^3J_{4a,3} = 6.1$ Hz, 1H, 4-H^a), 1.34 (s, 9H, 13-H).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan/*i*PrOH 99/1, 2.0 ml/min, 207 nm):

(*S,S*)-**70**: $t_R = 27.95$ min

(*S,R*)-**70**: $t_R = 34.96$ min

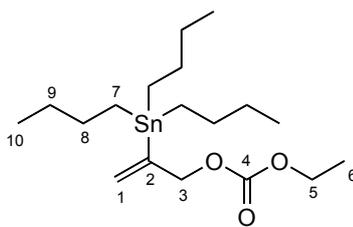
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -7.4^\circ$ (c = 0.5, 97% ds, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 68-69°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₃₅ H ₄₁ F ₃ N ₃ O ₄ [M+H] ⁺	624.3004	624.2992

2-Tributylstannylallyl-ethylcarbonat (72)

Propargyl-ethylcarbonat (2.56 g, 20.0 mmol), *fac*-Tris-carbonyl-tris-(*tert*-butylisocyanato)-molybdän (171 mg, 0.4 mmol) und eine Spatelspitze Hydrochinon wurden in abs. THF (20 ml) gelöst, auf 50°C erwärmt und 15 min bei 50°C belassen. Tributylzinnhydrid (6.99 g, 24 mmol, in 10 ml abs. THF) wurde binnen 1 h zugetropft. Man ließ eine weitere Stunde bei 55°C rühren. Nach Einengen am Rotationsverdampfer reinigte man säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/NEt₃ 99/1) und erhielt **72** (7.18 g, 17.1 mmol, 85% d. Th.) als farblose Flüssigkeit (Regioverhältnis α :*E*- β = 94:6).



72

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

$\delta = 5.84$ (dt, $^3J_{1a,\text{Sn}} = 121.9$ Hz, $^4J_{1a,3} = 1.9$ Hz, 1H, 1-H^a), 5.24 (dt, $^3J_{1b,\text{Sn}} = 59.0$ Hz, $^4J_{1a,3} = 1.7$ Hz, 1H, 1-H^b), 4.69 (ddd, $^3J_{3,\text{Sn}} = 28.4$ Hz, $^4J_{3,1a} = ^4J_{3,1b} = 1.7$ Hz, 1H, 3-H), 4.12 (q, $^3J_{5,6} = 7.1$ Hz, 2H, 5-H), 1.37 - 1.49 (m, 6H, 8-H), 1.28 - 1.21 (sh, 9H, 6-H, 9-H), 0.88 (dt, $^2J_{7,\text{Sn}} = 52.6$ Hz, $^3J_{7,8} = 8.2$ Hz, 6H, 7-H), 0.82 (t, $^3J_{10,9} = 7.3$ Hz, 9H, 10-H).

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

$\delta = 155.0$ (C-4), 148.8 (C-2), 125.6 (C-1), 74.0 (C-3), 63.8 (C-5), 28.9 (d, $^2J_{8,\text{Sn}} = 20.1$ Hz, C-8), 27.3 (d, $^3J_{9,\text{Sn}} = 57.8$ Hz, C-9), 14.3 (C-6), 13.6 (C-10), 9.5 (d, $^1J_{7,\text{Sn}} = 335$ Hz, C-7).

$^{119}\text{Sn-NMR}$ (149 MHz, CDCl_3):

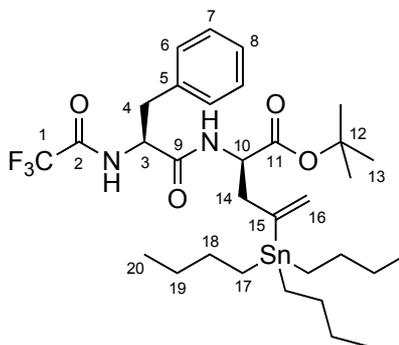
$\delta = -41.9$.

Elementaranalyse:

$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Sn}$	Ber.	C 51.57	H 8.66
(419.18)	Gef.	C 51.24	H 8.22

***N*-Trifluoracetyl-*(S)*-phenylalanyl-*(R)*-2-amino-4-tributylstannyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (74)**

Peptid **7** (187 mg, 0.50 mmol) und Carbonat **72** (251 mg, 0.60 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat/ NEt_3 99/0/1 \rightarrow 92/7/1) wurde **74** (256 mg, 0.364 mmol, 73% d. Th., 97% ds) als wachsartiger Feststoff erhalten.



74

(S,R)-74**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 7.25\text{--}7.11$ (sh, 6H, 6-H, 7-H, 8-H, NH_{TFA}), 5.77 (d, $^3J_{\text{NH},10} = 7.6$ Hz, 1H, NH_{Phc}), 5.53 (dd, $^3J_{16a,\text{Sn}} = 128.0$ Hz, $^3J_{16a,14} = 1.1$ Hz, 1H, 16-H^a), 5.12 (dd, $^3J_{16b,\text{Sn}} = 59.5$ Hz, $^3J_{16b,14} = 1.3$ Hz, 1H, 16-H^b), 4.58 (dt, $^3J_{3,\text{NH}} = ^3J_{3,4b} = 7.5$ Hz, $^3J_{3,4a} = 6.2$ Hz, 1H, 3-H), 4.49 (dt, $^3J_{10,\text{NH}} = ^3J_{10,14b} = 7.7$, $^3J_{10,14a} = 5.5$ Hz, 1H, 10-H), 3.06 (dd, $^2J_{4a,4b} = 13.8$ Hz, $^3J_{4a,3} = 5.8$ Hz, 1H, 4-H^a), 2.97 (dd, $^2J_{4b,4a} = 13.8$ Hz, $^3J_{4b,3} = 7.9$ Hz, 1H, 4-H^b), 2.49 (dd, $^2J_{14a,14b} = 14.1$ Hz, $^3J_{14a,10} = 6.2$ Hz, 1H, 14-H^a), 2.27 (dd, $^2J_{14b,14a} = 14.1$ Hz, $^3J_{14b,10} = 8.1$ Hz, 1H, 14-H^b), 1.40–1.54 (m, 6H, 18-H), 1.35 (s, 9H, 13-H), 1.27 (tq, $^3J_{19,18} = ^3J_{19,20} = 7.3$ Hz, 6H, 19-H), 0.89 (dt, $^3J_{17,\text{Sn}} = 50.8$ Hz, $^3J_{17,18} = 8.1$ Hz, 6H, 17-H), 0.84 (t, $^3J_{20,19} = 7.3$ Hz, 9H, 20-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 170.5, 168.4$ (C-9, C-11), 156.6 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.6$ Hz, C-2), 149.6 (C-15), 135.3 (C-5), 129.2, 128.9 (C-6, C-7), 128.3 (d, $^3J_{16,\text{Sn}} = 23.6$ Hz, C-16), 127.5 (C-8), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 288$ Hz, C-1), 82.5 (C-12), 54.5 (C-3), 52.6 (d, $^4J_{10,\text{Sn}} = 12.4$ Hz, C-10), 44.1 (d, $^2J_{14,\text{Sn}} = 40.3$ Hz, C-14), 38.5 (C-4), 29.0 (d, $^2J_{18,\text{Sn}} = 19.7$ Hz, C-18), 27.9 (C-13), 27.4 (d, $^3J_{19,\text{Sn}} = 57.4$ Hz, C-19), 13.7 (C-20), 9.6 (d, $^1J_{17,\text{Sn}} = 328$ Hz, C-17).

¹¹⁹Sn-NMR (149 MHz, CDCl₃): $\delta = -43.7$.**(S,S)-74** (ausgewählte Signale)**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5.44$ (d, $^3J_{\text{NH},10} = 6.6$ Hz, 1H, NH_{Phc}), 4.49 (dt, $^3J_{3,\text{NH}} = ^3J_{3,4b} = 7.7$ Hz, $^3J_{3,4a} = 5.5$ Hz, 1H, 3-H), 3.12 (dd, $^2J_{4a,4b} = 13.6$ Hz, $^3J_{4a,3} = 4.8$ Hz, 1H, 4-H^a).

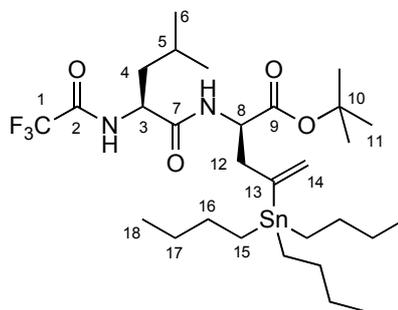
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.3^\circ$ (c = 1.0, 97% ds, CHCl₃)**Elementaranalyse:**

C ₃₂ H ₅₁ F ₃ N ₂ O ₄ Sn	Ber.	C 54.64	H 7.31	N 3.98
(703.46)	Gef.	C 54.41	H 6.97	N 3.95

N-Trifluoracetyl-(S)-leucyl-(R)-2-amino-4-tributylstannyl-4-pentensäure-tert-butylester (75)

Peptid **5d** (102 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **72** (138 mg, 0.33 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel,

Hexan/Ethylacetat/NEt₃ 99/0/1 → 95/4/1) wurde **75** (139 mg, 0.208 mmol, 69% d. Th., 97% ds) als farbloses Öl erhalten.

**75****(S,R)-75**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 6.96 (d, ³J_{NH,3} = 8.0 Hz, 1H, NH_{TFA}), 5.98 (d, ³J_{NH,8} = 7.6 Hz, 1H, NH_{Leu}), 5.63 (d, ³J_{14a,Sn} = 126.9 Hz, 1H, 14-H^a), 5.63 (dd, ³J_{14b,Sn} = 58.5 Hz, ³J_{14b,12} = 1.8 Hz, 1H, 14-H^b), 4.42 (dt, ³J_{3,NH} = ³J_{3,4a} = 7.8 Hz, ³J_{3,4b} = 5.7 Hz, 1H, 3-H), 4.30 (ddd, ³J_{8,12b} = 9.4 Hz, ³J_{8,NH} = 7.8 Hz, ³J_{8,12a} = 4.9 Hz, 1H, 8-H), 2.73 (dd, ²J_{12a,12b} = 14.2 Hz, ³J_{12a,8} = 4.8 Hz, 1H, 12-H^a), 2.37 (dd, ²J_{12b,12a} = 14.1 Hz, ³J_{12b,8} = 9.6 Hz, 1H, 12-H^b), 1.61-1.40 (sh, 9H, 4-H, 5-H, 16-H), 1.38 (s, 9H, 11-H), 1.24 (tq, ³J_{17,16} = ³J_{17,18} = 7.3 Hz, 6H, 17-H), 0.97-0.85 (sh, 11H, 6-H, 15-H), 0.83 (t, ³J_{18,17} = 7.3 Hz, 6H, 18-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 170.6, 169.6 (C-7, C-9), 156.7 (q, ²J_{2,F} = 37.6 Hz, C-2), 150.2 (C-13), 128.4 (d, ³J_{14,Sn} = 21.9 Hz, C-14), 115.7 (q, ¹J_{1,F} = 288 Hz, C-1), 82.4 (C-8), 52.4 (d, ⁴J_{8,Sn} = 12.5 Hz, C-8), 51.9 (C-3), 44.2 (d, ³J_{10,Sn} = 44.3 Hz, C-12), 41.9 (C-4), 29.0 (d, ³J_{16,Sn} = 19.9 Hz, C-16), 27.9 (C-11), 27.4 (d, ⁴J_{17,Sn} = 57.3 Hz, C-17), 24.7 (C-4), 22.7 (C-6^a), 22.2 (C-6^b), 13.7 (C-18), 9.7 (d, ¹J_{15,Sn} = 328 Hz, C-15).

¹¹⁹Sn-NMR (149 MHz, CDCl₃):

δ = -44.3.

(S,S)-75 (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, NH_{Leu}).

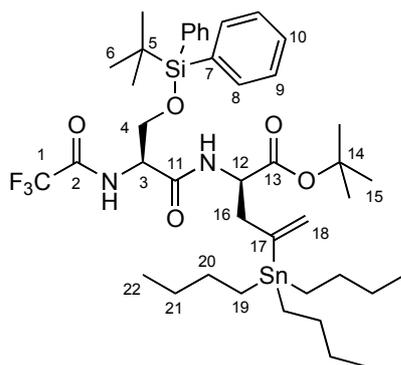
Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -26.8° (c = 1.0, 97% ds, CHCl₃)

Elementaranalyse:

C ₂₉ H ₅₃ F ₃ N ₂ O ₄ Sn	Ber.	C 52.03	H 7.98	N 4.18
(669.45)	Gef.	C 52.56	H 7.51	N 4.22

***N*-Trifluoracetyl-*(S)*-(*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl)seryl-*(R)*-2-amino-4-tributylstannyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (76)**

Peptid **15d** (166 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **72** (138 mg, 0.33 mmol) wurden gemäß AAV 2 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat/NEt₃ 99/0/1 → 92/7/1) wurde **76** (213 mg, 0.242 mmol, 81% d. Th.) als wachstartiger Feststoff erhalten.



76

***(S,R)*-76**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.60 (d, ³*J*_{8a,9} = 7.6 Hz, 2H, 8-H^a), 7.55 (d, ³*J*_{8b,9} = 7.6 Hz, 2H, 8-H^b), 7.41-7.30 (sh, 6H, 9-H, 10-H), 7.21 (d, ³*J*_{NH,3} = 6.3 Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.65 (d, ³*J*_{NH,10} = 8.0 Hz, 1H, NH_{Ser}), 5.49 (dd, ³*J*_{18a,Sn} = 127.2 Hz, ⁴*J*_{18a,16} = 1.0 Hz, 1H, 18-H^a), 5.05 (dd, ³*J*_{18b,Sn} = 58.6 Hz, ⁴*J*_{18b,16} = 1.6 Hz, 1H, 18-H^b), 4.46-4.37 (sh, 2H, 3-H, 12-H), 3.96 (dd, ²*J*_{4a,4b} = 10.1 Hz, ³*J*_{4a,3} = 4.4 Hz, 1H, 4-H^a), 3.63 (dd, ²*J*_{4b,4a} = 10.1 Hz, ³*J*_{4b,3} = 7.5 Hz, 1H, 4-H^b), 2.67 (dd, ²*J*_{16a,16b} = 13.8 Hz, ³*J*_{16a,12} = 5.7 Hz, 1H, 16-H^a), 2.37 (dd, ²*J*_{16b,16a} = 13.9 Hz, ³*J*_{16b,12} = 8.9 Hz, 1H- 16-H^b), 1.39-1.56 (m, 6H, 20-H), 1.39 (s, 9H, 15-H), 1.24 (tq, ³*J*_{21,20} = ³*J*_{21,22} = 7.3 Hz, 6H, 21-H), 1.03 (s, 9H, 6-H), 0.88 (dt, ¹*J*_{19,Sn} = 51.2 Hz, ³*J*_{19,20} = 8.2 Hz, 6H, 19-H), 0.81 (t, ³*J*_{22,21} = 7.3 Hz, 9H, 22-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 170.5, 167.6 (C-11, C-13), 156.9 (q, ²*J*_{2,F} = 37.6 Hz, C-2), 149.9 (C-17), 135.4, 135.5 (C-8), 131.8, 132.3 (C-7), 130.1, 130.2 (C-10), 128.3 (d, ³*J*_{18,Sn} = 28.6 Hz, C-18), 127.9, 128.0 (C-9), 115.6 (q, ¹*J*_{1,F} = 287 Hz, C-1), 82.3 (C-14), 62.9 (C-4), 54.2 (C-3), 52.7 (d, ⁴*J*_{12,Sn} = 16.1 Hz, C-12), 44.7 (d, ²*J*_{16,Sn} = 41.3 Hz, C-16), 29.0 (d, ²*J*_{20,Sn} = 19.8 Hz, C-20), 28.0 (C-15), 27.4 (d, ³*J*_{21,Sn} = 58.1 Hz, C-21), 26.8 (C-6), 19.2 (C-5), 13.6 (C-22), 9.6 (d, ¹*J*_{19,Sn} = 323 Hz, C-19).

¹¹⁹Sn-NMR (149 MHz, CDCl₃):

δ = -44.3.

(*S,S*)-**76** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 6.61 (d, ³J_{NH,12} = 7.7 Hz, 1H, NH_{Ser}), 5.55 (d, ³J_{18a,Sn} = 128.4 Hz, 1H, 18-H^a), 3.93 (dd, *J* = 9.8, 4.6 Hz, 1H, 4-H^a), 1.00 (s, 9H, 6-H).

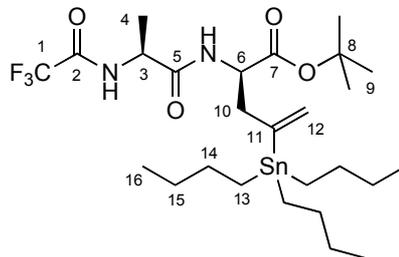
Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +3.1° (c = 1.0, 95% ds, CHCl₃)

Elementaranalyse:

C ₄₂ H ₆₅ F ₃ N ₂ O ₅ SiSn	Ber.	C 57.21	H 7.43	N 3.18
(881.77)	Gef.	C 57.22	H 7.23	N 2.88

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-alanyl-(*R*)-2-amino-4-tributylstannyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (**77**)**

Peptid **8** (89.5 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **72** (138 mg, 0.33 mmol) wurden gemäß AAV 2 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat/NEt₃ 99/0/1 → 92/7/1) wurde **77** (96 mg, 0.153 mmol, 51% d. Th., 92% ds) als wachsartiger Feststoff erhalten.



77

(*S,R*)-**77**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.24 (d, ³J_{NH,3} = 6.6 Hz, 1H, NH_{TFA}), 5.91 (d, ³J_{NH,6} = 7.6 Hz, 1H, NH_{Ala}), 5.63 (dd, ³J_{12a,Sn} = 126.2 Hz, ³J_{12a,10} = 2.2 Hz, 1H, 12-H^a), 5.17 (dd, ³J_{12b,Sn} = 57.0 Hz, ³J_{12b,10} = 2.2 Hz, 1H, 12-H^b), 4.41 (dq, ³J_{3,NH} = ³J_{3,4} = 6.9 Hz, 1H, 3-H), 4.31 (ddd, ³J_{6,10b} = 10.0 Hz, ³J_{6,NH} = 7.7 Hz, ³J_{6,10a} = 4.6 Hz, 1H, 6-H), 2.76 (dd, ²J_{10a,10b} = 14.0 Hz, ³J_{10a,6} = 4.6 Hz, 1H, 10-H^a), 2.35 (dd, ²J_{10b,10a} = 14.0 Hz, ³J_{10b,6} = 10.0 Hz, 1H, 10-H^b), 1.40-1.48 (m, 6H, 14-H), 1.39 (s, 9H, 9-H), 1.36 (d, ³J_{4,3} = 6.9 Hz, 3H, 4-H), 1.25 (tq, ³J_{15,14} = ³J_{15,16} = 7.3 Hz, 6H, 15-H), 0.88 (dt, ¹J_{13,Sn} = 50.8 Hz, ³J_{13,14} = 8.2 Hz, 6H, 13-H), 0.83 (t, ³J_{16,15} = 7.3 Hz, 9H, 16-H).

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

$\delta = 170.7, 169.8$ (C-5, C-7), 156.5 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.8$ Hz, C-2), 150.2 (C-11), 128.6 (d, $^3J_{12,\text{Sn}} = 25.4$ Hz, C-12), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 282$ Hz, C-1), 82.5 (C-8), 52.3 (d, $^4J_{6,\text{Sn}} = 15.7$ Hz, C-6), 49.1 (C-3), 44.4 (d, $^2J_{10,\text{Sn}} = 44.7$ Hz, C-10), 29.0 (d, $^2J_{14,\text{Sn}} = 19.9$ Hz, C-14), 28.0 (C-9), 27.4 (d, $^3J_{15,\text{Sn}} = 58.4$ Hz, C-15), 18.9 (C-4), 13.6 (C-16), 9.7 (d, $^1J_{13,\text{Sn}} = 326$ Hz, C-17).

$^{119}\text{Sn-NMR}$ (149 MHz, CDCl_3):

$\delta = -44.2$.

(*S,S*)-77 (ausgewählte Signale)

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

$\delta = 7.15$ (d, $^3J_{\text{NH},3} = 7.0$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 5.80 (d, $^3J_{\text{NH},6} = 7.2$ Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.48 (dq, $^3J_{3,\text{NH}} = ^3J_{3,4} = 6.9$ Hz, 1H, 3-H).

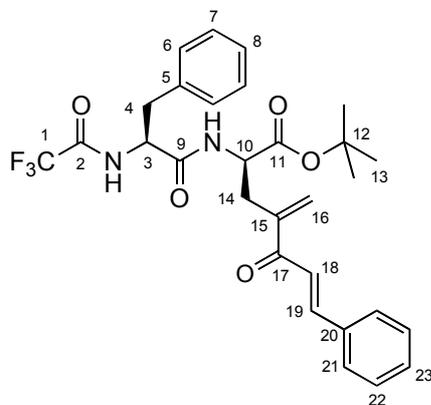
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.7^\circ$ ($c = 0.5$, 92% ds, CHCl_3)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Sn}$	Ber.	C 49.78	H 7.55	N 4.47
(627.37)	Gef.	C 49.75	H 7.23	N 4.07

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(2*R*,6*E*)-2-amino-4-methylen-5-oxo-7-phenyl-6-heptensäure-*tert*-butylester (78)**

Gemäß AAV 5 wurden **74** (105.5 mg, 0.10 mmol) und frisch destilliertes Zimtsäurechlorid (20.0 mg, 0.12 mmol) zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1→8/2) lieferte **78** (40 mg, 0.076 mmol, 76% d. Th.) als blassgelben Feststoff.



(S,R)-78**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.61 (d, $^3J_{19,18}$ = 15.7 Hz, 1H, 19-H), 7.52 (dd, $^3J_{21,22}$ = 6.5 Hz, $^3J_{21,22}$ = 2.9 Hz, 2H, 21-H), 7.38-7.30 (sh, 3H, 22-H, 23-H), 7.15 (d, $^3J_{18,19}$ = 15.7 Hz, 1H, 18-H), 7.26-7.04 (sh, 7H, 6-H, 7-H, 8-H, NH_{TFA}, NH_{Phe}), 6.09 (s, 1H, 16-H^a), 5.83 (s, 1H, 16-H^b), 4.64 (ddd, $^3J_{3,NH}$ = $^3J_{3,4a}$ = $^3J_{3,4b}$ = 7.0 Hz, 1H, 3-H), 4.33 (ddd, $^3J_{10,NH}$ = $^3J_{10,14a}$ = 7.0 Hz, $^3J_{10,14b}$ = 5.2 Hz, 1H, 10-H), 3.07 (dd, $^2J_{4a,4b}$ = 14.3 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 7.2 Hz, 1H, 4-H^a), 3.04 (dd, $^2J_{4b,4a}$ = 14.4 Hz, $^3J_{4b,3}$ = 6.6 Hz, 1H, 4-H^b), 2.66-2.57 (sh, 2H, 14-H), 1.36 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 192.1 (C-17), 169.6, 168.7 (C-9, C-11), 156.6 (q, $^2J_{2,F}$ = 37.3 Hz, C-2), 145.2, 144.7 (C-15, C-19), 135.2, 134.5 (C-5, C-20), 130.8 (C-16), 129.3, 129.0, 128.7, 128.5, 127.9 (C-6, C-7, C-21, C-22, C-23), 127.2 (C-8), 120.8 (C-18), 115.6 (q, $^1J_{1,F}$ = 287 Hz, C-1), 82.5 (C-12), 54.5 (C-3), 53.5 (C-10), 38.3 (C-4), 33.7 (C-14), 28.0 (C-13).

(S,S)-78 (ausgewählte Signale)**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

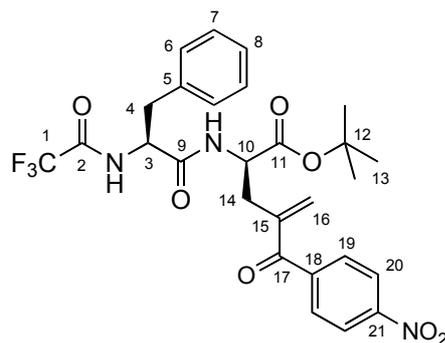
δ = 6.06 (s, 1H, 16-H^a), 5.72 (s, 1H, 16-H^b), 4.73 (ddd, $^3J_{10,NH}$ = $^3J_{10,14a}$ = 7.7 Hz, $^3J_{10,14b}$ = 7.0 Hz, 1H, 10-H), 1.34 (s, 9H, 13-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -5.3^\circ$ (c = 0.2, 97% ds, CHCl₃)**Schmelzpunkt:** 49-51°C**Elementaranalyse:**

C ₂₉ H ₃₁ F ₃ N ₂ O ₅	Ber.	C 63.96	H 5.74	N 5.14
(554.56)	Gef.	C 63.63	H 5.69	N 4.96

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*R*)-2-amino-4-methylen-5-oxo-5-(4-nitrophenyl)-pentansäure-*tert*-butylester (79)**

Gemäß AAV 5 wurden **74** (105.5 mg, 0.15 mmol) und 4-Nitrobenzoylchlorid (33.4 mg, 0.30 mmol) zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2) lieferte **79** (52 mg, 0.092 mmol, 64% d. Th.) als gelben Feststoff.



79

(S,R)-79¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 8.24 (d, $^3J_{20,19}$ = 8.8 Hz, 2H, 20-H), 7.74 (d, $^3J_{19,20}$ = 8.8 Hz, 2H, 19-H), 7.29-7.10 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 7.04 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 7.6 Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.57 (d, $^3J_{\text{NH},10}$ = 7.1 Hz, 1H, NH_{Ph}), 5.90 (s, 1H, 16-H^a), 5.63 (s, 1H, 16-H^b), 4.63 (ddd, $^3J_{3,\text{NH}}$ = $^3J_{3,4b}$ = 7.6 Hz, $^3J_{3,4a}$ = 6.5 Hz, 1H, 3-H), 4.45 (ddd, $^3J_{10,\text{NH}}$ = $^3J_{10,14b}$ = 7.4 Hz, $^3J_{10,14a}$ = 5.0 Hz, 1H, 10-H), 3.08 (dd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.9 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 6.2 Hz, 1H, 4-H^a), 3.03 (dd, $^2J_{4b,4a}$ = 13.8 Hz, $^3J_{4b,3}$ = 7.5 Hz, 1H, 4-H^b), 2.79 (dd, $^2J_{14a,14b}$ = 13.9 Hz, $^3J_{14a,10}$ = 4.8 Hz, 1H, 14-H^a), 2.66 (dd, $^2J_{14b,14a}$ = 13.9 Hz, $^3J_{14b,10}$ = 7.5 Hz, 1H- 14-H^b), 1.36 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 195.8 (C-17), 169.5, 168.7 (C-9, C-11), 156.6 (q, $^2J_{2,\text{F}}$ = 37.5 Hz, C-2), 149.9 (C-21), 142.7 (C-15), 142.3 (C-18), 135.2 (C-5), 132.1 (C-16), 130.4 (C-19), 129.2, 128.9 (C-6, C-7), 127.5 (C-8), 123.5 (C-20), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}}$ = 287 Hz, C-1), 83.1 (C-12), 54.6 (C-3), 52.9 (C-10), 38.1 (C-4), 34.4 (C-14), 28.0 (C-13).

(S,S)-79 (ausgewählte Signale)¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

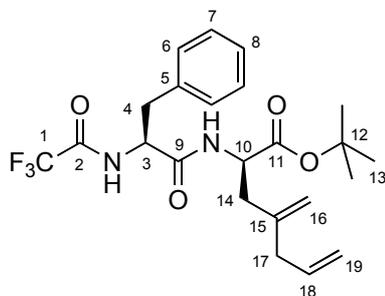
δ = 5.89 (s, 1H, 16-H^a), 5.65 (s, 1H, 16-H^b), 4.55 (ddd, $^3J_{3,\text{NH}}$ = $^3J_{3,4b}$ = 7.8 Hz, $^3J_{3,4a}$ = 6.0 Hz, 1H, 10-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.0^\circ$ (c = 0.3, 97% ds, CHCl₃)**Schmelzpunkt:** 58-61°C**Elementaranalyse:**

C ₂₇ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₇	Ber.	C 57.55	H 5.01	N 7.46
(563.52)	Gef.	C 57.70	H 5.21	N 7.26

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*R*)-2-amino-4-methylen-6-heptensäure-*tert*-butylester (**80**)**

Gemäß AAV 5 wurden **74** (105.5 mg, 0.15 mmol) und Allylbromid (36.3 mg, 0.30 mmol) zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) lieferte **80** (68 mg, 0.148 mmol, 99% d. Th.) als farblosen Feststoff.



80

(*S,R*)-80

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.26-7.11 (sh, 6H, 6-H, 7-H, 8-H, NH_{TFA}), 5.89 (bs, 1H, NH_{Phe}), 5.69 (ddt, ³*J*_{18,19b} = 16.2 Hz, ³*J*_{18,19a} = 10.9 Hz, ³*J*_{18,17} = 6.9 Hz, 1H, 18-H), 5.03 (d, ³*J*_{19a,18} = 10.6 Hz, 1H, 19-H^a), 5.02 (d, ³*J*_{19b,18} = 16.4 Hz, 1H, 19-H^b), 4.77 (s, 1H, 16-H^a), 4.64 (s, 1H, 16-H^b), 4.59 (m, 1H, 3-H), 4.42 (ddd, ³*J*_{10,NH} = ³*J*_{10,14b} = 7.6 Hz, ³*J*_{10,14a} = 6.9 Hz, 1H, 10-H), 3.06 (dd, ²*J*_{4a,4b} = 13.7 Hz, ³*J*_{4a,3} = 5.8 Hz, 1H, 4-H^a), 2.98 (dd, ²*J*_{4b,4a} = 13.7 Hz, ³*J*_{4b,3} = 8.1 Hz, 1H, 4-H^b), 2.67 (d, ³*J*_{17,18} = 6.9 Hz, 2H, 17-H), 2.27 (dd, ²*J*_{14a,14b} = 14.3 Hz, ³*J*_{14a,10} = 6.5 Hz, 1H, 14-H^a), 2.19 (dd, ²*J*_{14b,14a} = 14.2 Hz, ³*J*_{14b,10} = 7.6 Hz, 1H, 14-H^b), 1.35 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 170.3, 168.6 (C-9, C-11), 156.6 (q, ²*J*_{2,F} = 37.7 Hz, C-2), 142.5 (C-15), 135.3, 135.2 (C-5, C-18), 129.3, 128.9 (C-6, C-7), 127.5 (C-8), 117.0 (C-19), 115.6 (q, ¹*J*_{1,F} = 288 Hz, C-1), 114.5 (C-16), 82.7 (C-12), 54.7 (C-3), 51.2 (C-10), 39.7 (C-14), 38.8, 38.6 (C-4, C-17), 27.9 (C-13).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -3.8^\circ$ (c = 1.0, 97% ds, CHCl₃)

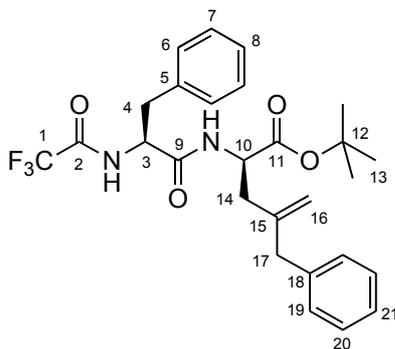
Schmelzpunkt: 102-103°C

Elementaranalyse:

C ₂₃ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 60.78	H 6.43	N 6.16
(454.48)	Gef.	C 60.78	H 6.20	N 6.13

N*-Trifluoracetyl-*(S)*-phenylalanyl-*(R)*-2-amino-4-methylen-5-phenylpentansäure-*tert*-butylester (81)**N*-Trifluoracetyl-*(S)*-phenylalanyl-*(R)*-2-amino-6-phenyl-4-hexensäure-*tert*-butylester (82)**

Gemäß AAV 5 wurden **74** (105.5 mg, 0.15 mmol) und Benzylbromid (51.3 mg, 0.30 mmol) zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) lieferte ein Gemisch der beiden Regioisomere **81** und **82** im Verhältnis 93:7 (68 mg, 0.135 mmol, 90% d. Th.) als gelbliches Öl.

**81*****(S,R)*-81**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.26-7.06 (sh, 6H, 6-H, 7-H, 8-H, NH_{TFA}), 5.84 (bs, 1H, NH_{Phe}), 4.74 (s, 1H, 16-H^a), 4.68 (s, 1H, 16-H^b), 4.58 (ddd, ³J_{3,NH} = ³J_{3,4b} = 7.9 Hz, ³J_{3,4a} = 6.7 Hz, 1H, 3-H), 4.42 (ddd, ³J_{10,NH} = ³J_{10,14b} = ³J_{10,14a} = 7.4 Hz, 1H, 10-H), 3.28 (d, ²J_{17a,17b} = 15.2 Hz, 1H, 17-H^a), 3.22 (d, ²J_{17b,17a} = 15.2 Hz, 1H, 17-H^b), 3.05 (dd, ²J_{4a,4b} = 13.7 Hz, ³J_{4a,3} = 6.2 Hz, 1H, 4-H^a), 2.96 (dd, ²J_{4b,4a} = 13.7 Hz, ³J_{4b,3} = 8.0 Hz, 1H, 4-H^b), 2.20 (dd, ²J_{14a,14b} = 14.5 Hz, ³J_{14a,10} = 6.3 Hz, 1H, 14-H^a), 2.08 (dd, ²J_{14b,14a} = 14.4 Hz, ³J_{14b,10} = 7.8 Hz, 1H- 14-H^b), 1.33 (s, 9H, 13-H).

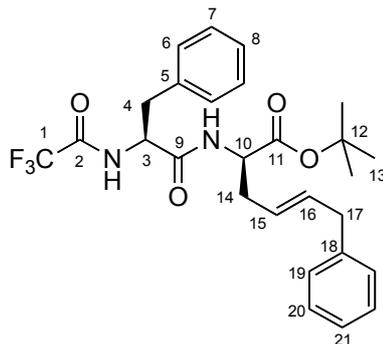
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 170.3, 168.6 (C-9, C-11), 156.6 (q, ²J_{2,F} = 38.0 Hz, C-2), 143.5 (C-15), 138.6 (C-18), 135.2 (C-5), 129.2, 129.0, 128.9, 128.4 (C-6, C-7, C-19, C-20), 127.5 (C-8), 126.4 (C-21), 115.6 (q, ¹J_{1,F} = 288 Hz, C-1), 115.3 (C-16), 82.7 (C-12), 54.7 (C-3), 51.1 (C-10), 42.1 (C-14), 38.6, 38.4 (C-4, C-17), 27.9 (C-13).

***(S,S)*-81** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 4.77 (s, 1H, 16-H^a), 4.61 (s, 1H, 16-H^b), 1.35 (s, 9H, 13-H).

**82**

(*S,R*)-**82** (ausgewählte Signale)

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

$\delta = 5.94$ (bs, 1H, NH_{Phe}), 5.69-5.71 (sh, 2H, 15-H, 16-H), 2.67 (d, $^3J_{17,16} = 6.9$ Hz, 2H, 17-H), 1.36 (s, 9H, 13-H).

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

$\delta = 82.8$ (C-12), 54.8 (C-3), 52.2 (C-10), 28.0 (C-13).

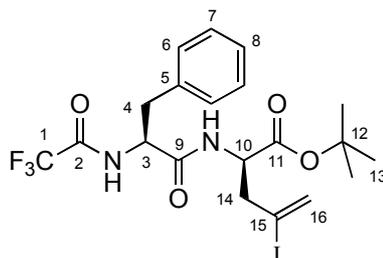
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.2^\circ$ ($c = 0.5$, 97% ds, CHCl_3)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$	Ber.	C 64.27	H 6.19	N 5.55
(504.55)	Gef.	C 64.08	H 6.08	N 5.53

***N*-Trifluoroacetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*R*)-2-amino-4-iod-4-pentensäure-*tert*-butylester (**83**)**

Zu einer Lösung von **74** (270 mg, 0.38 mmol) in Diethylether (10 ml) wurde bei Raumtemperatur in kleinen Portionen Iod (195 mg, 0.77 mmol) zugegeben und anschließend 30 min bei Raumtemperatur weitergerührt. Man wusch dreimal mit 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und mit ges. NaCl -Lösung, trocknete die organische Phase über Na_2SO_4 und destillierte das Lösemittel am Rotationsverdampfer ab. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 95/5 \rightarrow 85/15) wurde **83** (205 mg, 0.38 mmol, 99% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**83**

(S,R)-83**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.30-7.13 (sh, 6H, 6-H, 7-H, 8-H, NH_{TFA}), 6.14 (d, $^3J_{\text{NH},10}$ = 7.7 Hz, 1H, NH_{Phe}), 5.93 (s, 1H, 16-H^a), 5.69 (s, 1H, 16-H^b), 4.66 (ddd, $^3J_{3,\text{NH}}$ = $^3J_{3,4b}$ = 7.6 Hz, $^3J_{3,4a}$ = 6.5 Hz, 1H, 3-H), 4.53 (ddd, $^3J_{10,\text{NH}}$ = $^3J_{10,14b}$ = 7.7 Hz, $^3J_{10,14a}$ = 6.2 Hz, 1H, 10-H), 3.08 (dd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.8 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 6.3 Hz, 1H, 4-H^a), 3.03 (dd, $^2J_{4b,4a}$ = 13.8 Hz, $^3J_{4b,3}$ = 7.7 Hz, 1H, 4-H^b), 2.67 (dd, $^2J_{14a,14b}$ = 14.8 Hz, $^3J_{14a,10}$ = 6.2 Hz, 1H, 14-H^a), 2.59 (dd, $^2J_{14b,14a}$ = 14.8 Hz, $^3J_{14b,10}$ = 7.4 Hz, 1H, 14-H^b), 1.37 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 169.1, 168.9 (C-9, C-11), 156.6 (q, $^2J_{2,\text{F}}$ = 37.7 Hz, C-2), 135.2 (C-5), 129.3, 128.5 (C-6, C-7, C-15), 127.5 (C-8), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}}$ = 288 Hz, C-1), 103.4 (C-16), 83.3 (C-12), 54.6 (C-3), 52.4 (C-10), 47.1 (C-14), 38.5 (C-4), 27.9 (C-13).

(S,S)-83 (ausgewählte Signale)**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

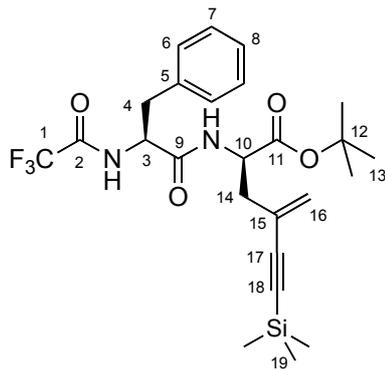
δ = 6.05 (d, $^3J_{\text{NH},10}$ = 7.6 Hz, 1H, NH_{Phe}), 4.48 (ddd, $^3J_{10,\text{NH}}$ = $^3J_{10,14b}$ = 7.6 Hz, $^3J_{10,14a}$ = 6.0 Hz, 1H, 10-H), 1.41 (s, 9H, 13-H).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR* 8 μm , Hexan/*i*PrOH 99/1, 2.0 ml/min, 209 nm):**(S,S)-83:** t_{R} = 9.15 min**(S,R)-83:** t_{R} = 12.03 min**Optische Drehung:** $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -4.6° (c = 1.0, 99% ds, CHCl₃)**Schmelzpunkt:** 119-120°C**Elementaranalyse:**

C ₂₀ H ₂₄ F ₃ IN ₂ O ₄	Ber.	C 44.46	H 4.48	N 5.18
(540.07)	Gef.	C 44.68	H 4.33	N 5.24

N-Trifluoracetyl-(S)-phenylalanyl-(R)-2-amino-4-methylen-6-trimethylsilyl-5-hexinsäure-*tert*-butylester (84)

83 (81.0 mg, 0.15 mmol), Trimethylsilylacetylen (44.2 mg, 0.45 mmol) und Triethylamin (45.5 mg, 0.45 mmol) wurden in abs. THF (2 ml) gelöst. Nach Zugabe von CuI (2.9 mg, 15 μmol) und Pd(PPh₃)₄ (5.2 mg, 4.5 μmol) ließ man 8h unter Rückfluss rühren. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 92/8), wonach **84** (71 mg, 0.138 mmol, 92% d. Th.) als blaßgelber Feststoff erhalten wurde.

**84****(S,R)-84****¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.25-7.00 (sh, 6H, 6-H, 7-H, 8-H, NH_{TFA}), 5.89 (bs, 1H, NH_{Phc}), 5.26 (d, ⁴ $J_{16,14}$ = 1.4 Hz, 1H, 16-H^a), 5.14 (d, ⁴ $J_{16,14}$ = 1.3 Hz, 1H, 16-H^b), 4.57-4.30 (sh, 2H, 3-H, 10-H), 2.96 (dd, ² $J_{4a,4b}$ = 13.9 Hz, ³ $J_{4a,3}$ = 5.8 Hz, 1H, 4-H^a), 2.90 (dd, ² $J_{4b,4a}$ = 13.9 Hz, ³ $J_{4b,3}$ = 7.8 Hz, 1H, 4-H^b), 2.29 (dd, ² $J_{14a,14b}$ = 14.9 Hz, ³ $J_{14a,10}$ = 5.5 Hz, 1H, 14-H^a), 2.25 (dd, ² $J_{14b,14a}$ = 14.6 Hz, ³ $J_{14b,10}$ = 7.3 Hz, 1H- 14-H^b), 1.35 (s, 9H, 13-H), 0.03 (s, 9H, 19-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 169.6, 168.5 (C-9, C-11), 156.5 (q, ² $J_{2,F}$ = 38.0 Hz, C-2), 135.1 (C-5), 129.3, 128.9 (C-6, C-7), 127.5 (C-8), 126.2 (C-15), 125.5 (C-16), 115.6 (q, ¹ $J_{1,F}$ = 287 Hz, C-1), 104.3 (C-17), 95.9 (C-18), 82.7 (C-12), 54.6 (C-3), 51.9 (C-10), 38.9, 38.5 (C-4, C-14), 27.9 (C-13), -0.2 (C-19).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20}$ = +4.7° (c = 0.5, 97% ds, CHCl₃)**Schmelzpunkt:** 103-104°C**Elementaranalyse:**

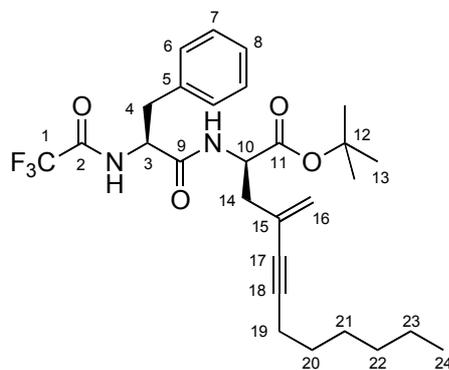
C ₂₅ H ₃₃ F ₃ N ₂ O ₄ Si	Ber.	C 58.80	H 6.51	N 5.49
(510.62)	Gef.	C 58.32	H 6.30	N 5.46

HRMS (CI):

	Berechnet	Gefunden
C ₂₅ H ₃₃ F ₃ N ₂ O ₄ Si [M] ⁺	510.2162	510.2156

***N*-Trifluoracetyl-*(S)*-phenylalanyl-*(R)*-2-amino-4-methylen-5-dodecinsäure-*tert*-butylester (85)**

Analog zur Synthese von **84** wurde **83** (81.0 mg, 0.15 mmol) mit 1-Octin (50 mg, 0.45 mmol) zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographische Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 92/8) lieferte **85** (60 mg, 0.115 mmol, 77% d. Th.) als gelbes Öl.

**85*****(S,R)*-85**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.26-7.07 (sh, 6H, 6-H, 7-H, 8-H, NH_{TFA}), 5.96 (d, ³J_{NH,10} = 7.6 Hz, 1H, NH_{Phe}), 5.24 (d, ⁴J_{16,14} = 1.5 Hz, 1H, 16-H^a), 5.04 (d, ⁴J_{16,14} = 1.3 Hz, 1H, 16-H^b), 4.61-4.48 (sh, 2H, 3-H, 10-H), 3.06 (dd, ²J_{4a,4b} = 14.0 Hz, ³J_{4a,3} = 5.2 Hz, 1H, 4-H^a), 3.02 (dd, ²J_{4b,4a} = 14.0 Hz, ³J_{4b,3} = 7.3 Hz, 1H, 4-H^b), 2.42 (dd, ²J_{14a,14b} = 14.8 Hz, ³J_{14a,10} = 5.1 Hz, 1H, 14-H^a), 2.38 (dd, ²J_{14b,14a} = 14.6 Hz, ³J_{14b,10} = 6.3 Hz, 1H, 14-H^b), 2.22 (t, ³J_{19,20} = 7.2 Hz, 2H, 19-H), 1.37 (s, 9H, 13-H), 1.54-1.20 (sh, 8H, 20-H, 21-H, 22-H, 23-H), 0.82 (t, ³J_{24,23} = 7.0 Hz, 3H, 24-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 169.8, 168.4 (C-9, C-11), 135.1 (C-5), 129.3, 128.8 (C-6, C-7), 127.5 (C-8), 126.5 (C-15), 123.5 (C-16), 92.2 (C-17) 82.6 (C-12), 77.2 (C-18), 54.6 (C-3), 51.9 (C-10), 39.4 (C-14), 38.5 (C-4), 31.2 (C-21), 28.6, 28.5 (C-20, C-22), 27.9 (C-13), 22.5 (C-23), 19.3 (C-19), 14.0 (C-24).

***(S,S)*-85** (ausgewählte Signale)

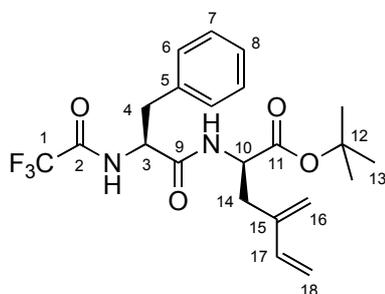
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 6.18 (d, ³J_{NH,10} = 7.6 Hz, 1H, NH_{Phe}), 1.36 (s, 9H, 13-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +1.9^\circ$ (c = 0.3, 97% ds, CHCl₃)

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*R*)-2-amino-4-methylen-5-hexensäure-*tert*-butylester (**86**)**

Gemäß AAV 5 wurden **83** (81.0 mg, 0.15 mmol) und Tributylvinylstannan (95.1 mg, 0.30 mmol) zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 95/5→9/1) lieferte **86** (56 mg, 0.127 mmol, 85% d. Th.) als farbloses Öl.



86

(*S,R*)-86

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.41 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.27-7.08 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.26 (dd, ³*J*_{17,18a} = 17.7 Hz, ³*J*_{17,18b} = 10.9 Hz, 1H, 17-H), 6.22 (bs, 1H, NH_{Phe}), 5.25 (d, ³*J*_{18a,17} = 17.7 Hz, 1H, 18-H^a), 5.07 (d, ³*J*_{18b,17} = 10.9 Hz, 1H, 18-H^b), 5.00 (s, 1H, 16-H^a), 4.86 (s, 1H, 16-H^b), 4.66 (m, 1H, 3-H), 4.50 (ddd, ³*J*_{10,NH} = ³*J*_{10,14b} = 7.6 Hz, ³*J*_{10,14a} = 6.5 Hz, 1H, 10-H), 3.10-2.96 (sh, 2H, 4-H), 2.49 (dd, ²*J*_{14a,14b} = 14.3 Hz, ³*J*_{14a,10} = 6.4 Hz, 1H, 14-H^a), 2.38 (dd, ²*J*_{14b,14a} = 14.3 Hz, ³*J*_{14b,10} = 7.6 Hz, 1H, 14-H^b), 1.35 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 170.2, 168.6 (C-9, C-11), 156.7 (q, ²*J*_{2,F} = 37.8 Hz, C-2), 140.9 (C-17), 137.7 (C-15), 135.2 (C-5), 129.3, 128.9 (C-6, C-7), 127.5 (C-8), 118.9 (C-16), 115.6 (q, ¹*J*_{1,F} = 288 Hz, C-1), 114.6 (C-18), 82.7 (C-12), 54.7 (C-3), 51.9 (C-10), 38.6 (C-4), 34.6 (C-14), 27.9 (C-13).

(*S,S*)-86 (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 4.97 (s, 1H, 16-H^a), 4.80 (s, 1H, 16-H^b), 4.39 (ddd, ³*J*_{10,NH} = ³*J*_{10,14b} = 7.4 Hz, ³*J*_{10,14a} = 5.6 Hz, 1H, 10-H), 1.39 (s, 9H, 13-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.1^\circ$ (c = 1.0, 97% ds, CHCl₃)

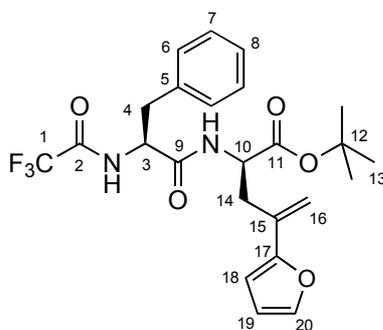
Schmelzpunkt: 107°C

Elementaranalyse:

C ₂₂ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 59.99	H 6.18	N 6.36
(440.46)	Gef.	C 59.62	H 6.12	N 6.08

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*R*)-2-amino-4-(2-furyl)-4-pentensäure-*tert*-butylester (**87**)**

Gemäß AAV 5 wurden **83** (81.0 mg, 0.15 mmol) und 2-Furyl-tributylstannan (107.1 mg, 0.30 mmol) zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 95/5→9/1) lieferte **87** (54 mg, 0.112 mmol, 75% d. Th.) als gelbes Öl.

**87****(*S,R*)-87**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.38-7.03 (sh, 7H, 6-H, 7-H, 8-H, 20-H, NH_{TFA}), 6.36-6.30 (sh, 2H, 18-H, 19-H), 6.16 (bs, 1H, NH_{Phe}), 5.49 (s, 1H, 16-H^a), 4.83 (s, 1H, 16-H^b), 4.62 (ddd, ³*J*_{3,NH} = ³*J*_{3,4b} = 7.4 Hz, ³*J*_{3,4a} = 6.3 Hz, 1H, 3-H), 4.52 (dt, ³*J*_{10,NH} = 7.4 Hz, ³*J*_{10,14} = 7.1 Hz, 1H, 10-H), 3.00 (dd, ²*J*_{4a,4b} = 13.8 Hz, ³*J*_{4a,3} = 6.3 Hz, 1H, 4-H^a), 2.95 (dd, ²*J*_{4b,4a} = 13.8 Hz, ³*J*_{4b,3} = 7.6 Hz, 1H, 4-H^b), 2.57 (d, ³*J*_{14,10} = 7.1 Hz, 2H, 14-H), 1.32 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 169.9, 168.5 (C-9, C-11), 156.6 (q, ²*J*_{2,F} = 37.6 Hz, C-2), 142.3 (C-17), 135.1 (C-5), 132.3 (C-15), 129.0 (C-20), 129.3, 128.9 (C-6, C-7), 127.5 (C-8), 115.7 (q, ¹*J*_{1,F} = 287 Hz, C-1), 112.6 (C-19), 111.4 (C-18), 107.0 (C-16), 82.9 (C-12), 54.6 (C-3), 52.3 (C-10), 38.6, (C-4), 36.1 (C-14), 27.9 (C-13).

(*S,S*)-87 (ausgewählte Signale)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

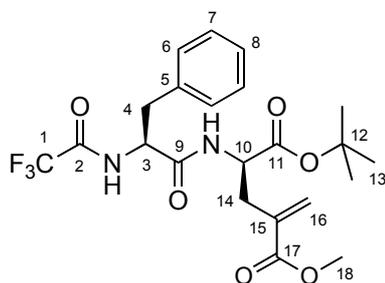
δ = 5.44 (s, 1H, 16-H^a), 4.88 (s, 1H, 16-H^b), 1.36 (s, 9H, 13-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -4.7^\circ$ (c = 0.3, 97% ds, CHCl₃)

Schmelzpunkt: 49-51°C

***N*-Trifluoracetyl-*(S)*-phenylalanyl-*(R)*-4-methylglutamyl- α -*tert*-butylester- γ -methylester (**88**)**

83 (64.8 mg, 0.12 mmol) und Triethylamin (36.4 μ l, 0.36 mmol) wurden in abs. Methanol (4 ml) aufgenommen und 10 min CO durch die Lösung geleitet. Man gab Pd(PPh₃)₄ (4.2 mg, 3.6 μ mol) zu und ließ 2 h bei Raumtemperatur unter CO-Atmosphäre rühren, wobei sich das Reaktionsgemisch von blassgelb über orange nach tiefrot verfärbte und schließlich stark trübte. Nach Einengen am Rotationsverdampfer und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Diethylether 8/2) wurde **88** (54 mg, 0.114 mmol, 95% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



88

***(S,R)*-88**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.27-7.06 (sh, 6H, 6-H, 7-H, 8-H, NH_{TFA}), 6.63 (d, ³*J*_{NH,10} = 7.4 Hz, 1H, NH_{Ph}), 6.15 (s, 1H, 16-H^a), 5.54 (s, 1H, 16-H^b), 4.61 (ddd, ³*J*_{3,NH} = ³*J*_{3,4b} = 7.7 Hz, ³*J*_{3,4a} = 6.2 Hz, 1H, 3-H), 4.43 (ddd, ³*J*_{10,NH} = ³*J*_{10,14a} = 7.5 Hz, ³*J*_{10,14b} = 5.5 Hz, 1H, 10-H), 3.71 (s, 3H, 18-H), 3.06 (dd, ²*J*_{4a,4b} = 13.8 Hz, ³*J*_{4a,3} = 6.1 Hz, 1H, 4-H^a), 3.02 (dd, ²*J*_{4b,4a} = 13.8 Hz, ³*J*_{4b,3} = 7.5 Hz, 1H, 4-H^b), 2.56 (dd, ²*J*_{14a,14b} = 14.5 Hz, ³*J*_{14a,10} = 7.5 Hz, 1H, 14-H^a), 2.51 (dd, ²*J*_{14b,14a} = 14.6 Hz, ³*J*_{14b,10} = 5.5 Hz, 1H, 14-H^b), 1.37 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 169.6, 168.6, 167.8 (C-9, C-11, C-17), 156.6 (q, ²*J*_{2,F} = 37.6 Hz, C-2), 135.4, 135.3 (C-5, C-15), 129.3, 129.0, 128.8 (C-6, C-7, C-16), 127.4 (C-8), 115.6 (q, ¹*J*_{1,F} = 288 Hz, C-1), 82.8 (C-12), 54.6 (C-3), 52.7, 52.5 (C-10, C-18), 38.7 (C-4), 34.6 (C-14), 27.9 (C-13).

***(S,S)*-88** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.14 (s, 1H, 16-H^a), 4.55 (ddd, ³*J*_{3,NH} = ³*J*_{3,4b} = 7.4 Hz, ³*J*_{3,4a} = 6.9 Hz, 1H, 3-H), 3.68 (s, 3H, 18-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -9.2^\circ$ (c = 0.5, 97% ds, CHCl₃)

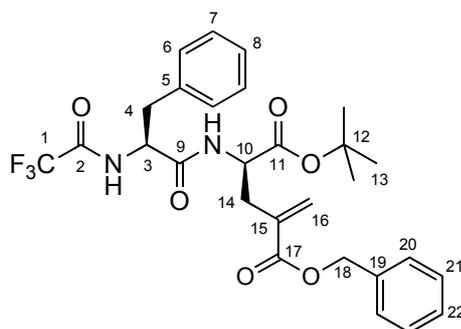
Schmelzpunkt: 109°C

Elementaranalyse:

C ₂₂ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₆	Ber.	C 55.93	H 5.76	N 5.93
(472.46)	Gef.	C 56.26	H 5.71	N 5.84

***N*-Trifluoracetyl-*(S)*-phenylalanyl-*(R)*-4-methylglutamyl- α -*tert*-butylester- γ -benzylester (**89**)**

Analog zur Synthese von **88** wurde **83** (81.0 mg, 0.15 mmol) mit Triethylamin (45.5 mg, 0.45 mmol) in Benzylalkohol (2ml + 2 Tropfen abs. DMF) umgesetzt. Benzylalkohol wurde durch Kugelrohrdestillation (0.1 mbar, 50°C) entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/Hexan 9/1) gereinigt. Man erhielt **89** (73 mg, 0.134 mmol, 89% d. Th.) als blassgelben Feststoff.



89

***(S,R)*-89**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.33-7.06 (sh, 11H, 6-H, 7-H, 8-H, 20-H, 21-H, 22-H, NH_{TFA}), 6.57 (d, ³J_{NH,10} = 7.1 Hz, 1H, NH_{Phc}), 6.19 (s, 1H, 16-H^a), 5.54 (s, 1H, 16-H^b), 4.59 (dd, ³J_{3,NH} = ³J_{3,4a} = ³J_{3,4b} = 7.1 Hz, 1H, 3-H), 4.46 (dt, ³J_{10,14} = 7.2 Hz, ³J_{10,14} = 6.8 Hz, 1H, 10-H), 3.02 (dd, ²J_{4a,4b} = 13.7 Hz, ³J_{4a,3} = 6.5 Hz, 1H, 4-H^a), 2.98 (dd, ²J_{4b,4a} = 13.8 Hz, ³J_{4b,3} = 7.3 Hz, 1H, 4-H^b), 2.54 (d, ³J_{14,10} = 6.8 Hz, 2H, 14-H), 1.33 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 169.6, 168.7, 166.9 (C-9, C-11, C-17), 156.6 (q, ²J_{2,F} = 37.2 Hz, C-2), 135.4, 135.2 (C-5, C-15, C-19), 129.2 (C-16), 129.3, 128.8 (C-6, C-7), 128.4 (C-22), 128.5, 128.2 (C-20, C-21), 127.4 (C-8), 115.6 (q, ¹J_{1,F} = 287 Hz, C-1), 82.7 (C-12), 67.0 (C-18), 54.5 (C-3), 52.7 (C-10), 38.4 (C-4), 34.6 (C-14), 27.9 (C-13).

(*S,S*)-**89** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5.11 (s, 1H, 16-H^b), 2.58 (d, ³J_{14,10} = 6.9 Hz, 2H, 14-H), 1.37 (s, 9H, 13-H).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -5.0° (c = 1.0, 97% ds, CHCl₃)

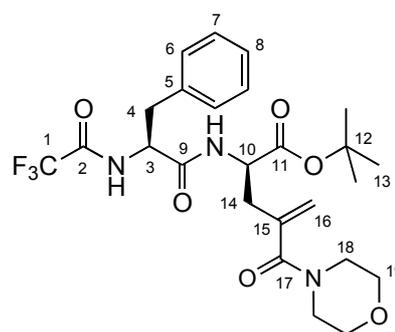
Schmelzpunkt: 84-87°C

Elementaranalyse:

C ₂₈ H ₃₁ F ₃ N ₂ O ₆	Ber.	C 61.31	H 5.70	N 5.11
(548.55)	Gef.	C 61.07	H 5.67	N 5.14

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*R*)-4-methylglutamyl- α -*tert*-butylester- γ -morpholinamid (**90**)**

83 (81.0 mg, 0.15 mmol), Morpholin-Hydrochlorid (22.2 mg, 0.18 mmol) und Triethylamin (60.7 mg, 0.60 mmol) wurden in abs. THF (2 ml) aufgenommen und 10 min CO durch die Suspension geleitet. Man gab Pd(PPh₃)₄ (8.7 mg, 7.5 μ mol) zu und ließ 5h bei Raumtemperatur unter CO-Atmosphäre rühren, wobei sich das Reaktionsgemisch von blassgelb über orange nach tiefrot verfärbte und schließlich wieder entfärbte. Nach Verdünnen mit Ethylacetat und Waschen mit 1N HCl wurde die organische Phase getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2 \rightarrow 6/4) lieferte **90** (71 mg, 0.135 mmol, 90% d. Th.) als farbloses, zähes Öl.



90

(*S,R*)-**90**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 8.19 (d, ³J_{NH,3} = 6.5 Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.23-7.05 (sh, 6H, 6-H, 7-H, 8-H, NH_{Ph}), 5.33 (s, 1H, 16-H^a), 5.14 (s, 1H, 16-H^b), 4.67 (ddd, ³J_{3,NH} = ³J_{3,4a} = ³J_{3,4b} = 6.6 Hz, 1H, 3-H), 4.32 (ddd, ³J_{10,NH} = ³J_{10,14a} = 6.6 Hz, ³J_{10,14b} = 5.1 Hz, 1H, 10-H), 3.70-3.46 (sh, 8H, 18-H, 19-H), 3.16 (dd, ²J_{4a,4b} = 13.9 Hz, ³J_{4a,3} = 6.6 Hz, 1H, 4-H^a), 3.03 (dd, ²J_{4b,4a} = 13.9 Hz,

$^3J_{4b,3} = 6.5$ Hz, 1H, 4-H^b), 2.63 (dd, $^2J_{14a,14b} = 14.2$ Hz, $^3J_{14a,10} = 6.8$ Hz, 1H, 14-H^a), 2.48 (dd, $^2J_{14b,14a} = 14.2$ Hz, $^3J_{14b,10} = 5.0$ Hz, 1H- 14-H^b), 1.37 (s, 9H, 13-H).

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

$\delta = 170.4, 169.4, 168.9$ (C-9, C-11, C-17), 156.6 (q, $^2J_{2,F} = 37.5$ Hz, C-2), 137.5 (C-15), 135.4 (C-5), 129.3, 128.5 (C-6, C-7), 127.1 (C-8), 120.9 (C-16), 115.6 (q, $^1J_{1,F} = 288$ Hz, C-1), 82.2 (C-12), 66.6 (C-19), 54.5 (C-3), 53.2 (C-10), 48.0 (C-18^a), 42.3 (C-18^b), 37.8 (C-4), 34.7 (C-14), 27.9 (C-13).

(*S,S*)-**90** (ausgewählte Signale)

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

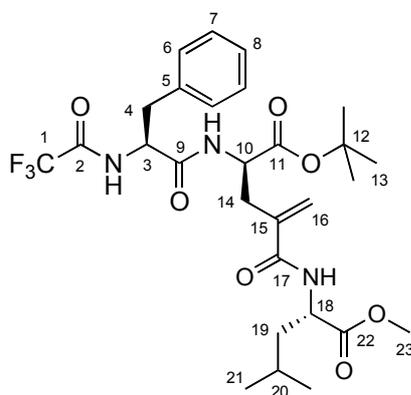
$\delta = 8.00$ (d, $^3J_{\text{NH},3} = 6.8$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 5.35 (s, 1H, 16-H^a), 5.16 (s, 1H, 16-H^b), 4.40 (ddd, $^3J_{10,\text{NH}} = ^3J_{10,14a} = 6.5$ Hz, $^3J_{10,14b} = 5.5$ Hz, 1H, 10-H), 1.40 (s, 9H, 13-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.2^\circ$ ($c = 0.5$, 97% ds, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	528.2321	528.2308

N-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*R*)-4-methylen- γ -glutamyl- α -*tert*-butylester-(*S*)-leucin-methylester (**91**)

Analog zur Synthese von **90** wurde **83** (81.0 mg, 0.15 mmol) mit (*S*)-Leucin-methylester-Hydrochlorid (32.7 mg, 0.18 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 7/3) wurde **91** (84 mg, 0.143 mmol, 96% d. Th.) als blassgelbes Öl erhalten.



91

(S,R,S)-91**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 7.88$ (d, $^3J_{\text{NH},3} = 6.6$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.11 (d, $^3J_{\text{NH},18} = 7.0$ Hz, 1H, NH_{Glu}), 7.22 - 7.06 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.46 (d, $^3J_{\text{NH},10} = 8.0$ Hz, 1H, NH_{Ph}), 5.59 (s, 1H, 16-H^a), 5.35 (s, 1H, 16-H^b), 4.70 (ddd, $^3J_{3,\text{NH}} = ^3J_{3,4a} = ^3J_{3,4b} = 6.6$ Hz, 1H, 3-H), 4.56 (m, 1H, 18-H), 4.31 (ddd, $^3J_{10,\text{NH}} = ^3J_{10,14b} = 6.8$ Hz, $^3J_{10,14a} = 5.5$ Hz, 1H, 10-H), 3.72 (s, 3H, 23-H), 3.13 (dd, $^2J_{4a,4b} = 14.0$ Hz, $^3J_{4a,3} = 6.2$ Hz, 1H, 4-H^a), 3.00 (dd, $^2J_{4b,4a} = 14.0$ Hz, $^3J_{4b,3} = 6.3$ Hz, 1H, 4-H^b), 2.70 (dd, $^2J_{14a,14b} = 14.1$ Hz, $^3J_{14a,10} = 5.0$ Hz, 1H, 14-H^a), 2.63 (dd, $^2J_{14b,14a} = 14.1$ Hz, $^3J_{14b,10} = 7.3$ Hz, 1H, 14-H^b), 1.68 - 1.50 (sh, 3H, 19-H, 20-H), 1.37 (s, 9H, 13-H), 0.88 (d, $^3J_{21a,20} = 5.5$ Hz, 3H, 21-H^a), 0.87 (d, $^3J_{21b,20} = 5.5$ Hz, 3H, 21-H^b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 173.9$ (C-22), 169.4 , 169.3 , 168.9 (C-9, C-11, C-17), 156.6 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.7$ Hz, C-2), 140.8 (C-15), 135.3 (C-5), 129.3 , 128.6 (C-6, C-7), 127.2 (C-8), 121.9 (C-16), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 288$ Hz, C-1), 82.4 (C-12), 54.1 (C-3), 53.3 (C-10), 52.7 (C-23), 51.1 (C-18), 40.8 (C-19), 37.6 (C-4), 34.6 (C-14), 28.0 (C-13), 25.1 (C-20), 22.8 (C-21^a), 21.7 (C-21^b).

(S,S,S)-91 (ausgewählte Signale):**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃):

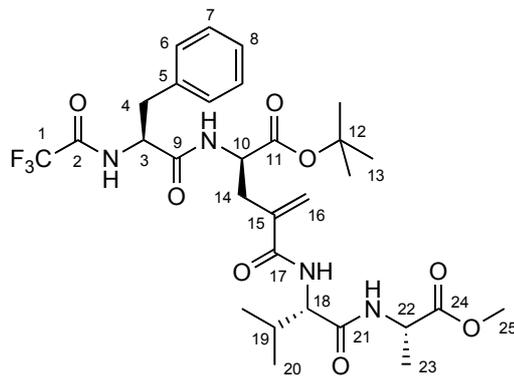
$\delta = 7.76$ (d, $^3J_{\text{NH},3} = 6.7$ Hz, 1H, NH_{TFA}), 5.64 (s, 1H, 16-H^a), 5.39 (s, 1H, 16-H^b), 3.65 (s, 3H, 23-H), 1.40 (s, 9H, 13-H).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.6^\circ$ (c = 0.3, 97% ds, CHCl₃)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₇ [M-C ₄ H ₈] ⁺	529.2036	529.2041

N-Trifluoracetyl-(S)-phenylalanyl-(R)-4-methylen- γ -glutamyl- α -tert-butylester-(S)-valyl-(S)-alanin-methylester (92)

Analog zur Synthese von **90** wurde **83** (81.0 mg, 0.15 mmol) mit (S)-Valyl-(S)-alanin-methylester-Hydrochlorid (43.0 mg, 0.18 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 7/3→1/1) wurde **92** (81 mg, 0.122 mmol, 83% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**92****(*S,R,S,S*)-92****¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.97 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 6.5 Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.39 (d, $^3J_{\text{NH},18}$ = 7.8 Hz, 1H, NH_{Glu}), 7.23-7.05 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.86 (d, $^3J_{\text{NH},22}$ = 7.3 Hz, 1H, NH_{Ala}), 6.49 (d, $^3J_{\text{NH},10}$ = 8.8 Hz, 1H, NH_{Phc}), 5.55 (s, 1H, 16-H^a), 5.34 (s, 1H, 16-H^b), 4.74 (ddd, $^3J_{3,\text{NH}}$ = $^3J_{3,4b}$ = 7.2 Hz, $^3J_{3,4a}$ = 6.5 Hz, 1H, 3-H), 4.56 (dq, $^3J_{22,\text{NH}}$ = $^3J_{22,23}$ = 7.2 Hz, 1H, 22-H), 4.34-4.31 (sh, 2H, 10-H, 18-H), 3.68 (s, 3H, 25-H), 3.19 (dd, $^2J_{4a,4b}$ = 14.0 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 6.0 Hz, 1H, 4-H^a), 2.96 (dd, $^2J_{4b,4a}$ = 14.0 Hz, $^3J_{4b,3}$ = 7.3 Hz, 1H, 4-H^b), 2.78 (dd, $^2J_{14a,14b}$ = 14.2 Hz, $^3J_{14a,10}$ = 3.8 Hz, 1H, 14-H^a), 2.58 (dd, $^2J_{14b,14a}$ = 14.3 Hz, $^3J_{14b,10}$ = 8.1 Hz, 1H, 14-H^b), 2.24 (dsept, $^3J_{19,18}$ = $^3J_{19,20}$ = 6.6 Hz, 1H, 19-H), 1.42-1.24 (sh, 12H, 13-H, 23-H), 0.92 (d, $^3J_{20a,19}$ = 6.7 Hz, 3H, 20-H^a), 0.88 (d, $^3J_{20b,19}$ = 6.7 Hz, 3H, 20-H^b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 173.5 (C-24), 170.6, 169.8, 169.3, 169.1, (C-9, C-11, C-17, C-21), 156.9 (q, $^2J_{2,\text{F}}$ = 37.5 Hz, C-2), 141.1 (C-15), 135.6 (C-5), 129.2, 128.5 (C-6, C-7), 127.1 (C-8), 121.5 (C-16), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}}$ = 288 Hz, C-1), 82.5 (C-12), 58.4 (C-18), 54.3 (C-3), 53.0 (C-10), 52.6 (C-25), 48.1 (C-22), 37.5 (C-4), 34.9 (C-14), 30.7 (C-19), 28.0 (C-13), 19.2 (C-20^a), 17.9 (C-23), 17.5 (C-20^b).

(*S,S,S,S*)-92 (ausgewählte Signale)**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃):

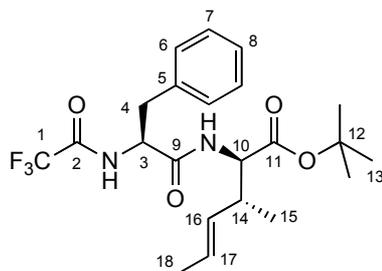
δ = 7.89 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 6.7 Hz, 1H, NH_{TFA}), 5.59 (s, 1H, 16-H^a), 5.37 (s, 1H, 16-H^b).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.2^\circ$ (c = 1.0, 97% ds, CHCl₃)**Schmelzpunkt:** 94-95°C**Elementaranalyse:**

C ₃₀ H ₄₁ F ₃ N ₄ O ₈	Ber.	C 56.07	H 6.43	N 8.72
(642.66)	Gef.	C 56.32	H 6.38	N 8.50

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*2R,3R,4E*)-2-amino-3-methyl-4-hexensäure-*tert*-butylester (**94**)**

Peptid **7** (112 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **93** (31.6 mg, 0.20 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **94** (82 mg, 0.185 mmol, 93% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



94

(*S,R,R*)-94

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.42 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.28-7.11 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 5.98 (bs, 1H, NH_{phe}), 5.36-4.90 (sh, 2H, 16-H, 17-H), 4.63 (m, 1H, 3-H), 4.27 (dd, $^3J_{10,\text{NH}} = ^3J_{10,14} = 7.3$ Hz, 1H, 10-H), 3.11 (dd, $^2J_{4a,4b} = 13.6$ Hz, $^3J_{4a,3} = 5.8$ Hz, 1H, 4-H^a), 3.00 (dd, $^2J_{4b,4a} = 13.6$ Hz, $^3J_{4b,3} = 8.6$ Hz, 1H, 4-H^b), 2.52 (m, 1H, 14-H), 1.53 (d, $^3J_{18,17} = 6.7$ Hz, 3H, 18-H), 1.35 (s, 9H, 13-H), 0.77 (d, $^3J_{15,14} = 6.9$ Hz, 3H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 169.7, 169.1 (C-9, C-11), 156.6 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.5$ Hz, C-2), 135.4 (C-5), 129.4 (C-16), 129.2, 128.9 (C-6, C-7), 128.7 (C-17), 127.4 (C-8), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 287$ Hz, C-1), 82.4 (C-12), 57.3 (C-10), 54.9 (C-3), 39.2 (C-14), 38.6 (C-4), 27.9 (C-13), 17.8 (C-18), 16.6 (C-15).

Eine Zuordnung der Signale der Nebendiastereomere war nicht möglich.

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*): Es konnte keine Trennung der Diastereomeren erreicht werden. Die Bestimmung der Diastereomerenverhältnisse erfolgte nach Hydrierung der C-C-Doppelbindung.

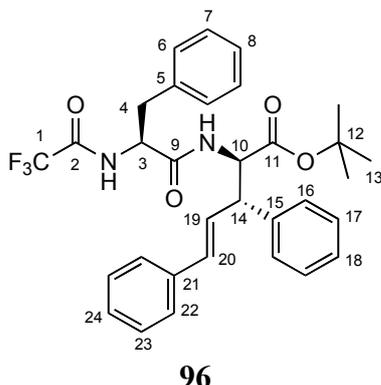
Schmelzpunkt: 67°C

Elementaranalyse:

C ₂₂ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 59.72	H 6.61	N 6.33
(442.47)	Gef.	C 59.82	H 6.52	N 6.23

***N*-Trifluoracetyl-*(S)*-phenylalanyl-*(2R,3S,4E)*-2-amino-3,5-diphenyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (**96**)**

Peptid **7** (112 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **95** (62.1 mg, 0.20 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **96** (113 mg, 0.199 mmol, 99% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

***(S,R,S)*-96**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.36-6.89 (sh, 16H, 6-H, 7-H, 8-H, 16-H, 17-H, 18-H, 22-H, 23-H, 24-H, NH_{TFA}), 6.41-6.10 (sh, 3H, 19-H, 20-H, NH_{Ph}), 4.86 (m, 1H, 3-H), 4.56 (m, 1H, 10-H), 3.78 (dd, $^3J_{14,10} = ^3J_{14,19} = 7.4$ Hz, 1H, 14-H), 2.79 (d, $^3J_{4,3} = 6.9$ Hz, 1H, 4-H), 1.25 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 169.6, 169.1 (C-9, C-11), 156.6 (q, $^2J_{2,F} = 37.7$ Hz, C-2), 138.9 (C-21), 136.6 (C-15), 135.1 (C-5), 133.2 (C-20), 132.4-127.3 (C-6, C-7, C-8, C-16, C-17, C-18, C-22, C-23, C-24), 126.3 (C-19), 115.6 (q, $^1J_{1,F} = 287$ Hz, C-1), 83.0 (C-12), 56.8 (C-10), 54.6 (C-3), 51.8 (C-14), 38.3 (C-4), 27.8 (C-13).

***(S,R,R)*-96** (ausgewählte Signale)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 4.64 (m, 1H, 10-H), 3.69 (dd, $^3J_{14,10} = ^3J_{14,19} = 8.1$ Hz, 1H, 14-H), 2.88 (d, $^3J_{4,3} = 6.7$ Hz, 1H, 4-H), 1.14 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 82.7 (C-12), 57.0 (C-10), 54.4 (C-3), 27.6 (C-13).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 255 nm):

***(S,S,S)*-96**: $t_R = 12.74$ min

***(S,S,R)*-96**: $t_R = 13.45$ min

***(S,R,R)*-96**: $t_R = 20.04$ min

***(S,R,S)*-96**: $t_R = 22.52$ min

Schmelzpunkt: 81-83°C

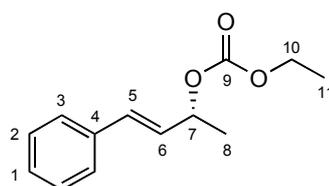
Elementaranalyse:

C ₂₆ H ₄₇ F ₃ N ₂ O ₄ Sn	Ber.	C 67.83	H 5.87	N 4.94
(566.61)	Gef.	C 67.52	H 6.00	N 4.99

(R)-E-4-Phenyl-3-buten-2-yl-ethylcarbonat ((R)-99)

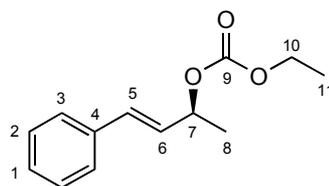
(S)-E-4-Phenyl-3-buten-2-yl-ethylcarbonat ((S)-99)

(R)-4-Phenyl-3-buten-2-yl-acetat (1.90 g, 10.0 mmol, > 98% ee) wurde in Dioxan (10 ml) gelöst, bei 0°C wässrige NaOH (1M, 15 ml, 15 mmol) zugetropft und 30 min bei 0°C gerührt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wurde die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel abdestilliert. Der Rückstand wurde nach AAV 1 mit Chlorameisensäure-ethylester (2.17 g, 20.0 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 92/8) konnte (R)-99 (1.76 g, 8.0 mmol, 80% d. Th.) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.



(R)-99

Die Synthese von (S)-99 erfolgte analog, ausgehend von (S)-4-Phenyl-3-buten-2-ol (562 mg, 3.8 mmol, > 98% ee): 742 mg, 3.37 mmol, 89% d. Th.



(S)-99

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.26 (d, ³J_{3,2} = 7.5 Hz, 1H, 3-H), 7.19 (dd, ³J_{2,1} = ³J_{2,3} = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 7.12 (t, ³J_{1,2} = 7.5 Hz, 1H, 1-H), 6.53 (d, ³J_{5,6} = 16.0 Hz, 1H, 5-H), 6.09 (dd, ³J_{6,5} = 16.0 Hz, ³J_{6,7} = 7.0 Hz, 1H, 5-H), 5.26 (dt, ³J_{7,6} = 7.0 Hz, ³J_{7,8} = 6.5 Hz, 1H, 7-H), 4.07 (q, ³J_{10,11} = 7.1 Hz, 2H, 10-H), 1.35 (d, ³J_{8,7} = 6.5 Hz, 3H, 8-H), 1.18 (t, ³J_{11,10} = 7.1 Hz, 3H, 11-H).

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

$\delta = 154.3$ (C-9), 136.0 (C-4), 131.9 (C-5), 128.4 (C-2), 128.0 (C-1), 127.8 (C-6), 126.5 (C-3), 74.7 (C-7), 63.6 (C-10), 20.3 (C-8), 14.1 (C-11).

Optische Drehung: (*R*)-**99**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -114.9^\circ$ ($c = 1.0$, $> 98\%$ ee, CHCl_3)

(*S*)-**99**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +114.3^\circ$ ($c = 1.0$, $> 98\%$ ee, CHCl_3)

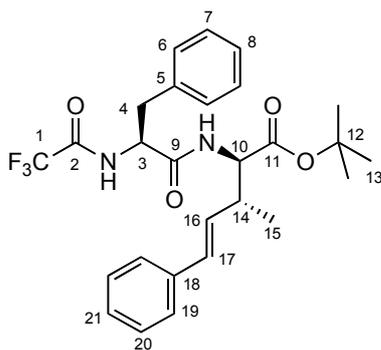
***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(2*R*,3*R*,4*E*)-2-amino-3-methyl-5-phenyl-4-pentensäure-*tert*-butylester ((*S*,*R*,*R*)-**100**)**

Ausgehend von (*R*)-**99**:

Peptid **7** (112 mg, 0.30 mmol) und Carbonat (*R*)-**99** (44.1 mg, 0.20 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **100** (98 mg, 0.194 mmol, 97% d. Th.) als blassgelbes Öl erhalten.

Ausgehend von (*S*)-**103**:

Peptid **7** (112 mg, 0.30 mmol) und Carbonat (*S*)-**103** (44.1 mg, 0.20 mmol) wurden analog AAV 4 umgesetzt, wobei das Reaktionsgemisch jedoch 5 Tage bei -70°C gehalten und danach bei -70°C hydrolysiert wurde. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **100** (75 mg, 0.149 mmol, 75% d. Th.) als farbloser Schaum erhalten.



(*S*,*R*,*R*)-**100**

(*S*,*R*,*R*)-**100**

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

δ 7.46 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.28-7.10 (sh, 10H, 6-H, 7-H, 8-H, 19-H, 20-H, 21-H), 6.24 (d, $^3J_{17,16} = 15.9$ Hz, 1H, 17-H), 6.16 (bs, 1H, NH_{Phe}), 5.75 (dd, $^3J_{16,17} = 15.8$ Hz, $^3J_{16,14} = 7.7$ Hz, 1H, 16-H), 4.68 (m, 1H, 3-H), 4.43 (dd, $^3J_{10,\text{NH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{10,14} = 4.6$ Hz, 1H, 10-H),

3.09 (dd, $^2J_{4a,4b} = 13.8$ Hz, $^3J_{4a,3} = 5.9$ Hz, 1H, 4-H^a), 2.95 (m, 1H, 4-H^b), 2.71 (m, 1H, 14-H), 1.34 (s, 9H, 13-H), 0.86 (d, $^3J_{15,14} = 6.9$ Hz, 3H, 15-H).

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

$\delta = 169.5, 169.2$ (C-9, C-11), 156.7 (q, $^2J_{2,F} = 37.5$ Hz, C-2), 136.7 (C-18), 135.4 (C-5), 131.5 (C-17), 129.2, 128.8 (C-6, C-7, C-21), 128.5 (C-20), 127.5, 127.4 (C-8, C-16), 126.2 (C-19), 115.6 (q, $^1J_{1,F} = 288$ Hz, C-1), 82.7 (C-12), 57.3 (C-10), 54.9 (C-3), 39.9 (C-14), 38.7 (C-4), 28.0 (C-13), 16.1 (C-15).

(*S,R,S*)-**100** (ausgewählte Signale)

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

$\delta = 6.30$ (bs, 1H, NH_{Ph}), 5.93 (dd, $^3J_{16,17} = 15.8$ Hz, $^3J_{16,14} = 8.1$ Hz, 1H, 16-H), 4.39 (dd, $^3J_{10,\text{NH}} = 7.8$ Hz, $^3J_{10,14} = 5.1$ Hz, 1H, 10-H), 2.66 (m, 1H, 14-H), 1.36 (s, 9H, 13-H), 1.03 (d, $^3J_{15,14} = 6.9$ Hz, 3H, 15-H).

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

$\delta = 136.8$ (C-18), 135.1 (C-5), 131.2 (C-17), 82.6 (C-12), 57.1 (C-10), 40.5 (C-14), 38.1 (C-4), 16.2 (C-15).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR* 8 μm , Hexan/*i*PrOH 99/1, 1.5 ml/min, 252 nm):

(*S,S,R*)-**100** + (*S,R,S*)-**100**: $t_{\text{R}} = 18.46$ min

(*S,S,S*)-**100**: $t_{\text{R}} = 26.85$ min

(*S,R,R*)-**100**: $t_{\text{R}} = 28.50$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.9^\circ$ ($c = 0.5$, 81% ds, CHCl_3)

Elementaranalyse:

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$	Ber.	C 64.27	H 6.19	N 5.55
(504.54)	Gef.	C 64.08	H 6.15	N 5.61

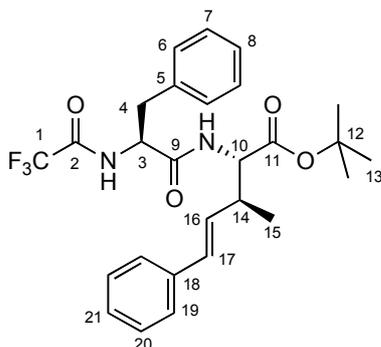
***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*2S,3S,4E*)-2-amino-3-methyl-5-phenyl-4-pentensäure-*tert*-butylester ((*S,S,S*)-**100**)**

Ausgehend von (*S*)-**99**:

Peptid **7** (112 mg, 0.30 mmol) und Carbonat (*S*)-**99** (44.1 mg, 0.20 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **100** (97 mg, 0.196 mmol, 98% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

Ausgehend von (*R*)-**103**:

Peptid **7** (112 mg, 0.30 mmol) und Carbonat (*R*)-**103** (44.1 mg, 0.20 mmol) wurden analog AAV 4 umgesetzt, wobei das Reaktionsgemisch jedoch 5 Tage bei -70°C gehalten und danach bei -70°C hydrolysiert wurde. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **100** (43 mg, 0.085 mmol, 43% d. Th.) als farbloser Schaum erhalten.



(*S,S,S*)-**100**

(*S,S,S*)-**100**

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

δ 7.41 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.27-7.10 (sh, 10H, 6-H, 7-H, 8-H, 19-H, 20-H, 21-H), 6.28 (bs, 1H, NH_{Phe}), 6.18 (d, $^3J_{17,16} = 16.0$ Hz, 1H, 17-H), 5.86 (dd, $^3J_{16,17} = 15.9$ Hz, $^3J_{16,14} = 7.7$ Hz, 1H, 16-H), 4.68 (m, 1H, 3-H), 4.42 (dd, $^3J_{10,\text{NH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{10,14} = 5.1$ Hz, 1H, 10-H), 3.06 (dd, $^2J_{4a,4b} = 13.7$ Hz, $^3J_{4a,3} = 5.8$ Hz, 1H, 4-H^a), 2.95 (dd, $^2J_{4b,4a} = 13.7$ Hz, $^3J_{4b,3} = 8.3$ Hz, 1H, 4-H^b), 2.56 (m, 1H, 14-H), 1.33 (s, 9H, 13-H), 0.95 (d, $^3J_{15,14} = 7.0$ Hz, 3H, 15-H).

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

$\delta = 169.6, 169.0$ (C-9, C-11), 156.6 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.8$ Hz, C-2), 136.8 (C-18), 135.3 (C-5), 131.0 (C-17), 129.9 (C-21), 129.2, 128.8 (C-6, C-7), 128.5 (C-20), 127.5, 127.4 (C-8, C-16), 126.2 (C-19), 115.6 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 288$ Hz, C-1), 82.8 (C-12), 57.1 (C-10), 54.8 (C-3), 40.2 (C-14), 38.7 (C-4), 27.9 (C-13), 15.9 (C-15).

(*S,S,R*)-**100** (ausgewählte Signale)

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

$\delta = 6.26$ (d, $^3J_{16,17} = 16.2$ Hz, 1H, 17-H), 6.13 (bs, 1H, NH_{Phe}), 5.90 (dd, $^3J_{16,17} = 15.8$ Hz, $^3J_{16,14} = 7.5$ Hz, 1H, 16-H), 4.63 (m, 1H, 3-H), 4.39 (dd, $^3J_{10,\text{NH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{10,14} = 4.9$ Hz, 1H, 10-H), 2.78 (m, 1H, 14-H), 1.39 (s, 9H, 13-H), 1.01 (d, $^3J_{15,14} = 6.9$ Hz, 3H, 15-H).

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

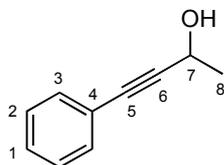
$\delta = 136.6$ (C-18), 135.1 (C-5), 82.6 (C-12), 57.4 (C-10), 39.9 (C-14), 38.2 (C-4), 28.0 (C-13), 16.2 (C-15).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.6^\circ$ ($c = 0.5$, 87% ds, CHCl_3)

Schmelzpunkt: 123-124°C

4-Phenyl-3-butin-2-ol

Zu einer Lösung von Phenylacetylen (2.25 g, 22.0 mmol) in abs. THF (25 ml) wurde bei -60°C *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 12.5 ml, 20 mmol) getropft. Man ließ binnen 30 Minuten auf -40°C erwärmen, gab Acetaldehyd (1.32 g, 30 mmol) zu und ließ anschließend 1h bei Raumtemperatur rühren. Es wurde mit Eis und ges. NH_4Cl -Lösung hydrolysiert, die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Solvens reinigte man säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 85/15) und erhielt 4-Phenyl-3-butin-2-ol (2.08 g, 14.2 mmol, 71% d. Th.) als blassgelbes Öl.



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

$\delta = 7.50$ -7.26 (sh, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 4.78 (q, $^3J_{7,8} = 6.5$ Hz, 1H, 7-H), 2.10 (bs, 1H, OH), 1.57 (d, $^3J_{8,7} = 6.6$ Hz, 3H, 8-H).

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

$\delta = 131.6$ (C-3), 128.4 (C-1), 128.3 (C-2), 90.9 (C-5), 83.9 (C-6), 58.8 (C-7), 24.4 (C-8).

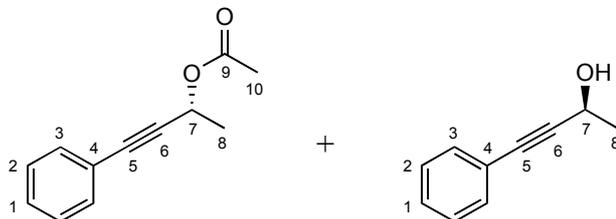
(S)-4-Phenyl-3-butin-2-ol

(R)-4-Phenyl-3-butin-2-ylacetat

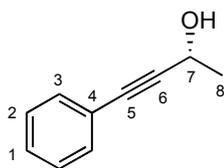
(R)-4-Phenyl-3-butin-2-ol

rac-4-Phenyl-3-butin-2-ol (1.17 g, 8.0 mmol), Vinylacetat (516 mg, 6.0 mmol) und Novozym 435 (59 mg) wurden in Hexan (25 ml) aufgenommen und 19h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Enzym wurde abfiltriert, zweimal mit Diethylether gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Nach

säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 85/15) wurde (*R*)-4-Phenyl-3-butin-2-ylacetat (715 mg, 3.80 mmol, 47% d. Th., 97% ee) und (*S*)-4-Phenyl-3-butin-2-ol (574 mg, 3.93 mmol, 49% d. Th., 96% ee) als farblose Flüssigkeiten.



Anschließend wurde (*R*)-4-Phenyl-3-buten-2-ylacetat (565 mg, 3.0 mmol) mit LiOH-Hydrat (252 mg, 6.0 mmol) in THF/EtOH/H₂O (4/2/1, 20 ml) in den Alkohol (*R*)-4-Phenyl-3-buten-2-ol überführt (428 mg, 2.93 mmol, 98% d. Th., 97% ee, nach Säulenchromatographie: Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2).



(*R*)-4-Phenyl-3-buten-2-ylacetat

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.38-7.19 (sh, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 5.61 (q, ³*J*_{7,8} = 6.7 Hz, 1H, 7-H), 2.04 (s, 3H, 10), 1.51 (d, ³*J*_{8,7} = 6.7 Hz, 3H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 169.9 (C-9), 131.9 (C-3), 128.6 (C-1), 128.2 (C-2), 87.4 (C-5), 84.5 (C-6), 60.8 (C-7), 21.4 (C-8), 21.0 (C-10).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan/*i*PrOH 99.8/0.2, 1.0 ml/min, 240 nm):

(*R*)-Acetat: t_R = 14.75 min

(*S*)-Alkohol: t_R = 28.54 min

(*R*)-Alkohol: t_R = 30.53 min

(*S*)-Acetat: t_R = 35.04 min

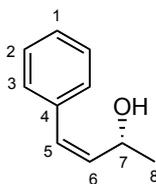
Optische Drehung: (*R*)-Alkohol: $[\alpha]_D^{20}$ = +30.4° (c = 1.0, 97% ee, CHCl₃)

(*S*)-Alkohol: $[\alpha]_D^{20}$ = -29.9° (c = 1.0, 96% ee, CHCl₃)

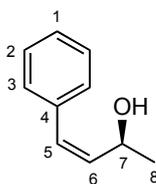
(*R*)-Acetat: $[\alpha]_D^{20}$ = +178.3° (c = 1.0, 97% ee, CHCl₃)

(R)-Z-4-Phenyl-3-buten-2-ol**(S)-Z-4-Phenyl-3-buten-2-ol**

(R)-4-Phenyl-3-buten-2-ol (292 mg, 2.0 mmol) wurde in Hexan/*tert*-Butanol (10/1, 2.2 ml) gelöst, nach Zugabe von Lindlar-Katalysator (5% Pd auf CaCO₃) und Chinolin (40 µl) vorsichtig evakuiert und 6.5h bei Normaldruck hydriert, wobei der Reaktionsverlauf HPL-chromatographisch verfolgt wurde. Man destillierte das Lösemittel ab und reinigte säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1), wonach (R)-Z-4-Phenyl-3-buten-2-ol (289 mg, 1.95 mmol, 98% d. Th.) als farbloses Öl erhalten wurde.



Analog wurde mit (S)-4-Phenyl-3-buten-2-ol (365 mg, 2.5 mmol) verfahren. Es wurde (S)-Z-4-Phenyl-3-buten-2-ol (359 mg, 2.42 mmol, 97% d. Th.) als farblose Flüssigkeit erhalten.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.31-7.17 (sh, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.42 (d, ³J_{5,6} = 11.6 Hz, 1H, 5-H), 5.61 (dd, ³J_{6,5} = 11.6 Hz, ³J_{6,7} = 9.1 Hz, 1H, 6-H), 4.71 (dq, ³J_{7,6} = 9.0 Hz, ³J_{7,8} = 6.3 Hz, 1H, 7-H), 1.62 (bs, 1H, OH), 1.28 (d, ³J_{8,7} = 6.2 Hz, 3H, 8-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 136.6 (C-4), 135.7 (C-5), 129.9 (C-6), 128.8, 128.2 (C-2, C-3), 127.2 (C-1), 64.1 (C-7), 23.6 (C-8).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 µm, Hexan/*i*PrOH 99.8/0.2, 1.0 ml/min, 241 nm):

(S)-Alkohol: t_R = 33.38 min

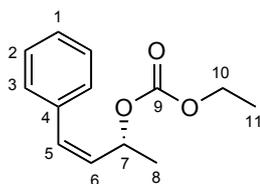
(R)-Alkohol: t_R = 36.60 min

Optische Drehung: (R)-Alkohol: $[\alpha]_D^{20}$ = +15.1° (c = 1.0, 97% ee, CHCl₃)

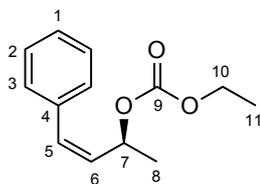
(S)-Alkohol: $[\alpha]_D^{20}$ = -14.9° (c = 1.0, 96% ee, CHCl₃)

(R)-Z-4-Phenyl-3-buten-2-yl-ethylcarbonat ((R)-103)**(S)-Z-4-Phenyl-3-buten-2-yl-ethylcarbonat ((S)-103)**

Gemäß AAV 1 wurde (R)-Z-4-Phenyl-3-buten-2-ol (222 mg, 1.5 mmol) mit Chlorameisensäure-ethylester (326 mg, 3.0 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) lieferte (R)-**103** (305 mg, 1.38 mmol, 92% d. Th.) als farblose Flüssigkeit.

**(R)-103**

Analog wurde mit (S)-Z-4-Phenyl-3-buten-2-ol (296 mg, 2.0 mmol) verfahren. Es wurde (S)-**103** (382 mg, 1.73 mmol, 87% d. Th.) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**(S)-103**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.29-7.17 (sh, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.48 (d, ³J_{5,6} = 10.5 Hz, 1H, 5-H), 5.64-5.56 (sh, 2H, 6-H, 7-H), 4.07 (q, ³J_{10,11} = 7.2 Hz, 2H, 10-H), 1.35 (d, ³J_{8,7} = 6.1 Hz, 3H, 8-H), 1.20 (d, ³J_{11,10} = 7.2 Hz, 3H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

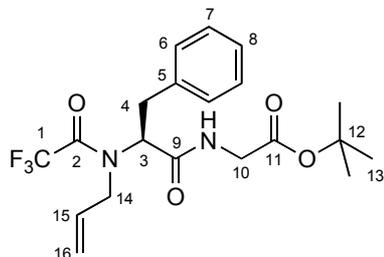
δ = 154.3 (C-9), 136.1 (C-4), 131.3 (C-5), 130.8 (C-6), 128.5, 128.4 (C-2, C-3), 127.4 (C-1), 71.4 (C-7), 63.7 (C-10), 20.7 (C-8), 14.2 (C-11).

Optische Drehung: (R)-**103**: $[\alpha]_D^{20} = -53.2^\circ$ (c = 1.0, 97% ee, CHCl₃)

(S)-**103**: $[\alpha]_D^{20} = +52.2^\circ$ (c = 1.0, 96% ee, CHCl₃)

N-Allyl-N-trifluoracetyl-(S)-phenylalanyl-glycin-tert-butylester (104)

Allyl-ethylcarbonat (39 mg, 0.30 mmol), [AllylPdCl]₂ (1.1 mg, 3.0 μmol) und PPh₃ (3.2 mg, 12 μmol) wurde in abs. THF (5 ml) gelöst. Peptid **7** (112 mg, 0.30 mmol) wurde zugegeben und 6 h bei 50°C gerührt. Nach Abdestillieren des Lösemittels und säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Diethylether 8/2) wurde **104** (93 mg, 0.224 mmol, 75% d. Th.) als farbloses Öl erhalten.

**104****Hauptrotamer:****¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.30-7.15 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.54 (bs, 1H, NH_{Ph}), 5.56 (ddt, *J* = 16.6, 10.2, 6.3 Hz, 1H, 15-H), 5.17 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, 16-H^a), 5.16 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, 16-H^b), 4.47 (dt, *J* = 9.0, 6.9 Hz, 1H, 3-H), 3.98 (dd, *J* = 16.6, 5.7 Hz, 1H, 14-H^a), 3.90 (dd, *J* = 18.3, 5.1 Hz, 1H, 10-H^a), 3.84 (dd, *J* = 18.3, 4.9 Hz, 1H, 10-H^b), 3.57 (dd, *J* = 16.5, 6.6 Hz, 1H, 14-H^b), 3.35 (dd, *J* = 14.0, 6.8 Hz, 1H, 4-H^a), 3.31 (dd, *J* = 14.0, 9.2 Hz, 1H, 4-H^b), 1.44 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 168.4, 168.3 (C-9, C-11), 157.8 (q, *J* = 36.7 Hz, C-2), 136.5 (C-5), 131.9 (C-15), 129.0, 128.7 (C-6, C-7), 127.1 (C-8), 120.1 (C-16), 116.1 (q, *J* = 287 Hz, C-1), 82.4 (C-12), 62.9 (C-3), 50.9 (C-14), 42.2 (C-10), 33.8 (C-4), 27.9 (C-13).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):**¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.00 (bs, NH_{Ph}), 5.84 (ddt, *J* = 16.9, 10.3, 5.9 Hz, 1H, 15-H), 5.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, 16-H^b), 4.52 (dt, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H, 3-H), 4.20 (dd, *J* = 15.4, 6.2 Hz, 1H, 14-H^a), 3.46 (dd, *J* = 13.5, 8.7 Hz, 1H, 4-H^a), 2.91 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Hz, 1H, 4-H^b), 1.42 (s, 9H, 13-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

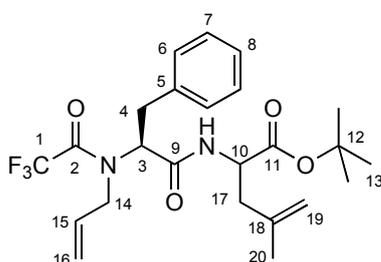
δ = 131.7 (C-15), 127.2 (C-8), 82.7 (C-12), 42.1 (C-10), 28.0 (C-13)

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -66.2° (c = 1.0, CHCl₃)**HRMS (CI):** Berechnet Gefunden

$C_{20}H_{26}F_3N_2O_4$ [M+H]⁺ 415.1845 415.1854

***N*-Allyl-*N*-trifluoracetyl-*(S)*-phenylalanyl-*(S,R)*-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester
(105)**

Peptid **104** (117 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **2a** (28.8 mg, 0.20 mmol) wurden in Anlehnung an AAV 4 umgesetzt, wobei nur 2.5 Äquivalente LHMDs verwendet wurden: HMDS (134 mg, 0.83 mmol), *n*-Butyllithium (1.6M in Hexan, 0.47 ml, 0.75 mmol). Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 92/8) wurde **105** (93 mg, 0.198 mmol, 99% d. Th., 54% ds) als farbloses Öl erhalten.



105

***(S,R)*-105**

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.28-7.09 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.33 (d, ³ $J_{NH,10}$ = 7.2 Hz, NH_{Ph}), 5.53 (ddd, ³ $J_{15,16a}$ = 16.2 Hz, ³ $J_{15,16b}$ = 11.0 Hz, ³ $J_{15,14a}$ = ³ $J_{15,14b}$ = 6.1 Hz, 1H, 15-H), 5.13 (m, 1H, 16-H^a), 5.10 (m, 1H, 16-H^b), 4.74 (s, 1H, 19-H^a), 4.63 (s, 1H, 19-H^b), 4.45-4.37 (sh, 2H, 3-H, 10-H), 3.89 (dd, ² $J_{14a,14b}$ = 16.5 Hz, ³ $J_{14a,10}$ = 5.7 Hz, 1H, 14-H^a), 3.42 (dd, ² $J_{14b,14a}$ = 16.6 Hz, ³ $J_{NH,3}$ = 6.4 Hz, 1H, 14-H^b), 3.31 (dd, ² $J_{4a,4b}$ = 14.2 Hz, ³ $J_{4a,3}$ = 6.4 Hz, 1H, 4-H^a), 3.23 (dd, ² $J_{4b,4a}$ = 14.1 Hz, ³ $J_{4b,3}$ = 9.4 Hz, 1H, 4-H^b), 2.35-2.47 (m, 1H, 17-H^a), 2.24-2.31 (m, 1H, 17-H^b), 1.65 (s, 3-H, 20-H), 1.37 (s, 9H, 13-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.7, 168.1 (C-9, C-11), 157.6 (q, ² $J_{2,F}$ = 36.9 Hz, C-2), 140.7 (C-18), 136.7 (C-5), 131.7 (C-15), 129.1, 128.8 (C-6, C-7), 127.1 (C-8), 119.9 (C-16), 116.7 (q, ¹ $J_{1,F}$ = 282 Hz, C-2), 114.6 (C-19), 82.2 (C-12), 63.1 (C-3), 51.3 (C-14), 51.1 (C-10), 40.5 (C-17), 33.6 (C-4), 27.9 (C-13), 21.6 (C-20).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5.88$ (d, $^3J_{\text{NH},10} = 7.5$ Hz, 1H, NH_{Phe}), 5.77 (dddd, $^3J_{15,16a} = 16.6$ Hz, $^3J_{15,16b} = 10.6$ Hz, $^3J_{15,14a} = ^3J_{15,14b} = 6.0$ Hz, 1H, 15-H), 4.35-4.31 (sh, 2H, 3-H, 10-H), 3.16 (dd, $^2J_{4b,4a} = 14.2$ Hz, $^3J_{4b,3} = 6.9$ Hz, 1H, 4-H^b), 1.51 (s, 3H, 20-H).

(*S,S*)-105

Hauptrotamer:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 6.50$ (d, $^3J_{\text{NH},10} = 7.7$ Hz, NH_{Phe}), 5.48 (dddd, $^3J_{15,16a} = 16.6$ Hz, $^3J_{15,16b} = 11.3$ Hz, $^3J_{15,14a} = ^3J_{15,14b} = 6.6$ Hz, 1H, 15-H), 4.69 (s, 1H, 19-H^a), 4.59 (s, 1H, 19-H^b), 3.92 (dd, $^2J_{14a,14b} = 16.1$ Hz, $^3J_{14a,15} = 5.8$ Hz, 1H, 14-H^a), 3.57 (dd, $^3J_{\text{NH},3} = 16.3$ Hz, $^3J_{14b,15} = 6.5$ Hz, 1H, 14-H^b), 1.62 (s, 3-H, 20-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 140.6$ (C-18), 136.4 (C-5), 132.1 (C-15), 129.2, 128.7 (C-6, C-7), 120.6 (C-16), 114.4 (C-19), 82.3 (C-12), 63.9 (C-3), 40.6 (C-17), 33.9 (C-4), 21.8 (C-20).

Nebenrotamer (ausgewählte Signale):

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 6.46$ (d, $^3J_{\text{NH},10} = 7.4$ Hz, 1H, NH_{Phe}), 1.49 (s, 3H, 20-H).

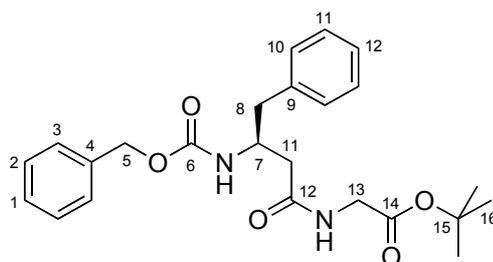
Elementaranalyse:

C ₂₄ H ₃₁ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 61.53	H 6.67	N 5.98
(468.52)	Gef.	C 61.49	H 6.63	N 6.18

N-Benzyloxycarbonyl-(*S*)-β₃-homophenylalanyl-glycin-*tert*-butylester (107)

Z-(*S*)-Phenylalanin (1.50 g, 5.0 mmol) und *N*-Methylmorpholin (0.52 g, 5.1 mmol) wurden in abs. THF (15 ml) gelöst und bei -15°C langsam Chlorameisensäureisobutylester (0.68 g, 5.0 mmol) zugetropft. Man ließ binnen 15 min auf -5°C erwärmen, wonach Diazomethan zugegeben wurde bis die gelbe Farbe für einige Minuten bestehen blieb. Es wurde 1 h nachgerührt und anschließend 30 min Stickstoff durch die Lösung geleitet, um überschüssiges Diazomethan zu zerstören. Nach Verdünnen mit Diethylether wusch man die organische Phase mit Wasser, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NH₄Cl, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und destillierte das Lösemittel am Rotationsverdampfer ab. Umkristallisieren (Pentan, Diethylether) des Rückstands lieferte das Diazoketon **106** (1.37 g, 4.2 mmol, 85% d. Th.) als blassgelben Feststoff (mp = 84°C). Unter Lichtausschluß wurde **106** (647 mg, 2.0 mmol) und Glycin-*tert*-butylester (525 mg, 4.0 mmol) in abs. THF (10 ml) gelöst, bei -25°C Silberbenzoat (46 mg, 0.2

mmol), gelöst in Triethylamin (0.69 ml, 5.0 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnte mit Diethylether, wusch mit 0.2N HCl, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung trocknete über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer reinigte man säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 7/3) und erhielt **107** (811 mg, 1.90 mmol, 95% d. Th.) als farblosen Feststoff.

**107**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.34-7.18 (sh, 10H, 1-H, 2-H, 3-H, 10-H, 11-H, 12-H), 6.00 (br, 1H, NH _{β} -Phe), 5.73 (br, 1H, NH_Z), 4.99 (s, 2H, 5-H), 4.09 (m, 1H, 7-H), 3.84 (dd, ²J_{13a,13b} = 17.1 Hz, ³J_{13a,NH} = 4.1 Hz, 1H, 13-H^a), 3.80 (dd, ²J_{13b,13a} = 17.1, ³J_{13b,NH} = 4.0 Hz, 1H, 13-H^b), 2.92 (dd, ²J_{8a,8b} = 13.5 Hz, ³J_{8b,7} = 5.9 Hz, 1H, 8-H^a), 2.78 (dd, ²J_{8b,8a} = 13.5 Hz, ³J_{8b,7} = 7.9 Hz, 1H, 8-H^b), 2.39 (dd, ²J_{11a,11b} = 14.9 Hz, ³J_{11a,7} = 4.5 Hz, 1H, 11-H^a), 2.35 (dd, ²J_{11b,11a} = 14.9 Hz, ³J_{11b,7} = 4.1 Hz, 1H, 11-H^b), 1.40 (s, 9H, 16-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.9, 168.9 (C-12, C-14), 155.8 (C-6), 137.9 (C-4), 136.6 (C-9), 129.3 (C-10), 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 126.6 (C-1, C-2, C-3, C-11, C-12), 82.4 (C-15), 66.4 (C-5), 50.1 (C-7), 41.9 (C-13), 40.1 (C-11), 38.5 (C-8), 28.0 (C-16).

Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -13.5$ (c = 0.6, CHCl₃)

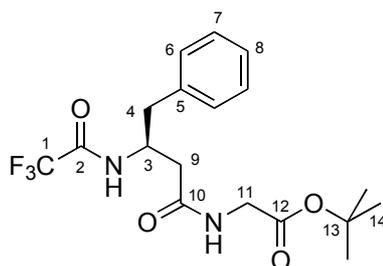
Schmelzpunkt: 118-119°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₅ [M+H] ⁺	426.2155	426.2152

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)- β -3-homophenylalanyl-glycin-*tert*-butylester (108)**

107 (710 mg, 1.66 mmol) wurde in Methanol (4 ml) gelöst, Ammoniumformiat (210 mg, 3.32 mmol) und Palladium auf Kohle (10% Pd, 70 mg) zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether verdünnt, über

Celite abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend nahm man den Rückstand in Methanol (10 ml) auf, gab bei 0°C Triethylamin (0.46 ml, 3.32 mmol) und Trifluoressigsäure-methylester (425 mg, 3.32 mmol) zu und ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer eingengt, in Diethylether und 1N HCl aufgenommen, die organische Phase mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Einengen am Rotationsverdampfer und Umkristallisieren (Diethylether) des Rückstands wurde **108** (635 mg, 1.64 mmol, 99% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**108**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 8.28 (d, ³J_{NH,3} = 8.0 Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.32-7.18 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.01 (br, 1H, NH_{β-Phc}), 4.35 (m, 1H, 3-H), 3.94 (dd, ²J_{11a,11b} = 17.5 Hz, ²J_{11a,NH} = 4.5 Hz, 1H, 11-H^a), 3.89 (dd, ²J_{11b,11a} = 17.5 Hz, ³J_{11b,NH} = 4.6 Hz, 1H, 11-H^b), 3.02 (dd, ²J_{4a,4b} = 13.5 Hz, ³J_{4a,3} = 6.2 Hz, 1H, 4-H^a), 2.82 (dd, ²J_{4b,4a} = 13.5 Hz, ³J_{4b,3} = 8.9 Hz, 1H, 4-H^b), 2.47 (dd, ²J_{9a,9b} = 15.4 Hz, ³J_{9a,3} = 4.8 Hz, 1H, 9-H^a), 2.35 (dd, ²J_{9b,9a} = 15.4 Hz, ³J_{9b,3} = 4.2 Hz, 1H, 9-H^b), 1.42 (s, 9H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.9, 168.8 (C-10, C-12), 156.6 (q, ²J_{2,F} = 36.2 Hz, C-2), 137.0 (C-5), 129.2, 128.7 (C-6, C-7), 127.0 (C-8), 115.8 (q, ¹J_{1,F} = 286 Hz, C-1), 82.8 (C-13), 48.9 (C-3), 41.9 (C-11), 39.2 (C-9), 36.3 (C-4), 28.0 (C-14).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = -18.5° (c = 1.0, CHCl₃)

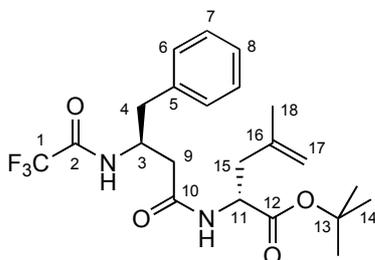
Schmelzpunkt: 150°C

Elementaranalyse:

C ₁₈ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 55.67	H 5.97	N 7.21
(388.40)	Gef.	C 55.37	H 5.83	N 7.12

***N*-Trifluoroacetyl-(*S*)-β₃-homophenylalanyl-(*R*)-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (109)**

Peptid **108** (117 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **2a** (28.8 mg, 0.20 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2) wurde **109** (76 mg, 0.172 mmol, 86% d. Th., 62% ds) als farbloser Feststoff erhalten.

**109****(S,R)-109**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 8.21 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 8.0 Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.25-7.11 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 5.93 (d, $^3J_{\text{NH},11}$ = 7.3 Hz, 1H, NH_{Ph}), 4.76 (s, 1H, 17-H^a), 4.65 (s, 1H, 17-H^b), 4.50 (ddd, $^3J_{11,\text{NH}}$ = $^3J_{11,15b}$ = 7.9 Hz, $^3J_{11,15a}$ = 6.0 Hz, 1H, 11-H), 4.32 (m, 1H, 3-H), 2.97 (dd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.6 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 6.1 Hz, 1H, 4-H^a), 2.75 (m, 1H, 4-H^b), 2.45 (dd, $^2J_{15a,15b}$ = 14.1 Hz, $^3J_{15a,11}$ = 6.0 Hz, 1H, 15-H^a), 2.37 (dd, $^2J_{9a,9b}$ = 15.0 Hz, $^3J_{9a,3}$ = 4.6 Hz, 1H, 9-H^a), 2.35-2.21 (sh, 2H, 9-H^b, 15-H^b), 1.68 (s, 3H, 18-H), 1.42 (s, 9H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.9, 170.5 (C-10, C-12), 156.5 (q, $^2J_{2,\text{F}}$ = 37.0 Hz, C-2), 140.5 (C-16), 135.1 (C-5), 129.2 (C-7), 128.7 (C-6), 126.9 (C-8), 115.8 (q, $^1J_{1,\text{F}}$ = 287 Hz, C-1), 114.6 (C-17), 82.5 (C-13), 50.9 (C-11), 49.0 (C-3), 40.5 (C-15), 39.1 (C-9), 36.2, (C-4), 27.9 (C-14), 21.8 (C-18).

(S,S)-109 (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 8.34 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 8.3 Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.15 (d, $^3J_{\text{NH},11}$ = 7.8 Hz, 1H, NH_{Ph}), 4.83 (s, 1H, 17-H^a), 4.74 (s, 1H, 17-H^b), 4.55 (ddd, $^3J_{11,\text{NH}}$ = $^3J_{11,15b}$ = 8.1 Hz, $^3J_{11,15a}$ = 5.3 Hz, 1H, 11-H), 2.93 (dd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.5 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 6.2 Hz, 1H, 4-H^a), 2.51 (dd, $^2J_{15a,15b}$ = 14.2 Hz, $^3J_{15a,11}$ = 5.7 Hz, 1H, 15-H^a), 1.73 (s, 3H, 18-H), 1.39 (s, 9H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 140.6 (C-16), 82.7 (C-13), 48.9 (C-3), 36.3 (C-4), 27.8 (C-14), 21.7 (C-18).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan/*i*PrOH 98/2, 1.0 ml/min, 207 nm):

(S,S)-**109**: t_{R} = 19.84 min

(S,R)-**109**: t_{R} = 22.19 min

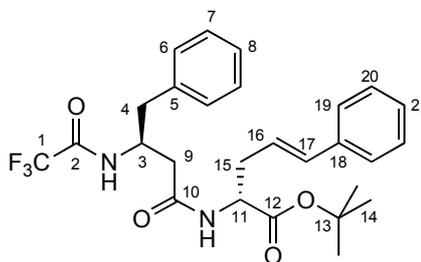
Schmelzpunkt: 154-155°C

Elementaranalyse:

C ₂₂ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 59.72	H 6.61	N 6.33
(442.48)	Gef.	C 59.52	H 6.50	N 6.24

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-β₃-homophenylalanyl-(*2R,4E*)-2-amino-5-phenyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (**110**)**

Peptid **108** (117 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **30** (41.3 mg, 0.20 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2) wurde **110** (89 mg, 0.176 mmol, 88% d. Th., 59% ds) als farbloser Feststoff erhalten.



110

(*S,R*)-110

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 8.24 (d, ³J_{NH,3} = 8.2 Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.25-7.04 (sh, 10H, 6-H, 7-H, 8-H, 19-H, 20-H, 21-H), 6.36 (d, ³J_{17,16} = 15.8 Hz, 1H, 17-H), 6.13 (bs, NH_{β-Phe}), 5.96 (dt, ³J_{16,17} = 15.7 Hz, ³J_{16,15} = 7.7 Hz, 1H, 16-H), 4.54 (ddd, ³J_{11,NH} = ³J_{11,15a} = 7.5 Hz, ³J_{11,15b} = 5.9 Hz, 1H, 11-H), 4.31 (m, 1H, 3-H), 2.95 (dd, ²J_{4a,4b} = 13.5 Hz, ³J_{4a,3} = 6.0 Hz, 1H, 4-H^a), 2.76-2.56 (sh, 3H, 4-H^b, 15-H), 2.36 (dd, ²J_{9a,9b} = 15.5 Hz, ³J_{9a,3} = 5.0 Hz, 1H, 9-H^a), 2.24 (dd, ²J_{9b,9a} = 15.5 Hz, ³J_{9b,3} = 4.2 Hz, 1H, 9-H^b), 1.42 (s, 9H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.3, 170.0 (C-10, C-12), 156.4 (q, ²J_{2,F} = 36.9 Hz, C-2), 136.9, 136.6 (C-5, C-18), 134.0 (C-17), 129.1, 128.7, 128.6 (C-6, C-7, C-20), 127.5, 126.9 (C-8, C-21), 126.1 (C-19), 123.2 (C-16), 115.8 (q, ¹J_{1,F} = 287 Hz, C-1), 82.7 (C-13), 52.4 (C-11), 49.0 (C-3), 39.2 (C-9), 36.3 (C-4), 35.7 (C-15), 28.0 (C-14).

(*S,S*)-110 (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 8.36 (d, ³J_{NH,3} = 8.4 Hz, 1H, NH_{TFA}), 6.42 (d, ³J_{17,16} = 15.8 Hz, 1H, 17-H), 6.02 (dt, ³J_{16,17} = 15.7 Hz, ³J_{16,15} = 7.7 Hz, 1H, 16-H), 4.56 (ddd, ³J_{11,NH} = ³J_{11,15a} = 7.5 Hz, ³J_{11,15b}

= 5.9 Hz, 1H, 11-H), 2.89 (dd, $^2J_{4a,4b} = 13.5$ Hz, $^3J_{4a,3} = 6.2$ Hz, 1H, 4-H^a), 2.37 (dd, $^2J_{9a,9b} = 15.5$ Hz, $^3J_{9a,3} = 5.0$ Hz, 1H, 9-H^a), 1.39 (s, 9H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 134.1 (C-17), 123.4 (C-16), 82.9 (C-13), 52.5 (C-11), 48.8 (C-3), 36.2 (C-4), 36.1 (C-15), 27.9 (C-14).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm, Hexan/*i*PrOH 99/1, 2.0 ml/min, 250 nm):

(*S,S*)-**110**: $t_R = 37.89$ min

(*S,R*)-**110**: $t_R = 44.14$ min

Schmelzpunkt: 121-123°C

Elementaranalyse:

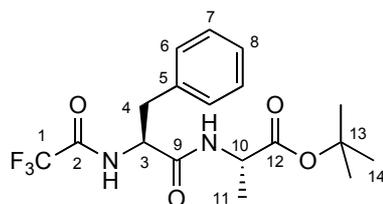
C ₂₇ H ₃₁ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 64.27	H 6.19	N 5.55
(504.54)	Gef.	C 64.38	H 6.25	N 5.50

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*S*)-alanin-*tert*-butylester ((*S,S*)-**111**)**

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*S/R*)-alanin-*tert*-butylester ((*S,S/R*)-**111**).**

(*S,S*)-**111**: Gemäß AAV 2 wurde *Z*-(*S*)-Phenylalanin (1.05 g, 3.5 mmol) mit (*S*)-Alanin-*tert*-butylester (0.51 g, 3.5 mmol) umgesetzt und nach AAV 3 umgeschützt. Nach Umkristallisieren (Petrolether, Diethylether) wurde **111** (1.24 g, 3.2 mmol, 91% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

(*S,S/R*)-**111**: HMDS (1.24 g, 7.7 mmol) wurde in abs. THF (15 ml) gelöst und bei -78°C *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 4.4 ml, 7.0 mmol) zugegeben. Man entfernte das Kältebad und ließ 20 min bei Raumtemperatur rühren. Währenddessen wurde ZnCl₂ (327 mg, 2.4 mmol) vorsichtig am Hochvakuum ausgeheizt, nach Abkühlen **7** (749 mg, 2.0 mmol) zugegeben und das Gemisch in abs. THF (5 ml) gelöst. Nach Abkühlen der Basenlösung auf -78°C tropfte man die Peptid/ZnCl₂-Lösung zu und ließ 30 min bei -78°C rühren. Nach Zugabe von Methyljodid (341 mg, 2.4 mmol, in 0.5 ml abs. THF) ließ man über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen, verdünnte mit Diethylether und hydrolysierte mit 1N HCl. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 85/15) lieferte **111** (739 mg, 1.90 mmol, 95% d. Th.) als farblosen Feststoff (*S,S* : *S,R* = 62 : 38).

**111****(S,S)-111****¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.51 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 7.3 Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.28-7.13 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 6.35 (d, $^3J_{\text{NH},10}$ = 7.0 Hz, 1H, NH_{Phe}), 4.63 (ddd, $^3J_{3,\text{NH}}$ = $^3J_{3,4b}$ = 7.4 Hz, $^3J_{3,4a}$ = 6.6 Hz, 1H, 3-H), 4.28 (dq, $^3J_{10,\text{NH}}$ = $^3J_{10,11}$ = 7.1 Hz, 1H, 10-H), 3.07 (dd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.8 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 6.3 Hz, 1H, 4-H^a), 3.02 (dd, $^3J_{4b,4a}$ = 13.8 Hz, $^3J_{4b,3}$ = 7.3 Hz, 1H, 4-H^b), 1.39 (s, 9H, 13-H), 1.26 (d, $^3J_{11,10}$ = 7.1 Hz, 3H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 171.2, 168.6 (C-9, C-12), 156.6 (q, $^2J_{2,\text{F}}$ = 38.0 Hz, C-2), 135.2 (C-5), 129.3, 128.8 (C-6, C-7), 127.4 (C-8), 115.6 (q, $^2J_{1,\text{F}}$ = 287 Hz, C-1), 82.4 (C-13), 54.7 (C-3), 49.0 (C-10), 38.7 (C-4), 27.9 (C-13), 18.3 (C-11).

(S,R)-111 (ausgewählte Signale)**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 5.99 (bs, 1H, NH_{Phe}), 3.12 (dd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.5 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 5.4 Hz, 1H, 4-H^a), 2.94 (dd, $^3J_{4b,4a}$ = 13.4 Hz, $^3J_{4b,3}$ = 8.8 Hz, 1H, 4-H^b), 1.35 (s, 9H, 13-H), 1.11 (d, $^3J_{11,10}$ = 7.1 Hz, 3H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

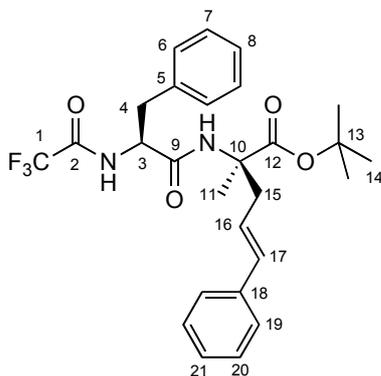
δ = 171.3, 168.2 (C-9, C-12), 82.5 (C-13), 54.8 (C-3), 48.7 (C-10), 38.8 (C-4), 27.8 (C-13), 18.1 (C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +24.6° (c = 1.0, >99% ds, CHCl₃)**Schmelzpunkt:** 95-96°C**Elementaranalyse:**

C ₁₈ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₄	Ber.	C 55.67	H 5.97	N 7.21
(388.41)	Gef.	C 55.91	H 5.87	N 7.44

***N*-Trifluoracetyl-*(S)*-phenylalanyl-*(2R,4E)*-2-amino-2-methyl-5-phenyl-4-penten-*säure-tert*-butylester (**112**)**

Peptid **112** (117 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **30** (41.2 mg, 0.20 mmol) wurden gemäß AAV 4 umgesetzt (Diisopropylamin (117 mg, 1.16 mmol) anstelle von HMDS). Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1) wurde **112** (97 mg, 0.192 mmol, 96% d. Th., 65% ds) als gelbliches Öl erhalten.

**112*****(S,R)*-112**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.44 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.27-7.09 (sh, 10H, 6-H, 7-H, 8-H, 19-H, 20-H, 21-H), 6.29 (d, $^3J_{17,16}$ = 15.7 Hz, 1H, 17-H), 6.28 (bs, 1H, NH_{Phc}), 5.73 (ddd, $^3J_{16,17}$ = 15.7 Hz, $^3J_{16,15a}$ = $^3J_{16,15b}$ = 7.6 Hz, 1H, 16-H), 4.53 (m, 1H, 3-H), 3.05 (dd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.7 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 6.2 Hz, 1H, 4-H^a), 3.02-2.86 (sh, 2H, 4-H^b, 15-H^a), 2.54 (dd, $^2J_{15b,15a}$ = 14.5 Hz, $^3J_{15b,16}$ = 7.6 Hz, 1H, 15-H^b), 1.46 (s, 3H, 11-H), 1.36 (s, 9H, 14-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 171.9, 168.1 (C-9, C-12), 156.6 (q, $^2J_{2,F}$ = 37.3 Hz, C-2), 136.7 (C-18), 135.5 (C-5), 134.3 (C-17), 129.2, 128.8 (C-6, C-7), 128.5 (C-20), 127.5, 127.4 (C-8, C-21), 126.2 (C-19), 123.4 (C-16), 115.6 (q, $^1J_{1,F}$ = 286 Hz, C-1), 82.6 (C-13), 60.8 (C-10), 55.1 (C-3), 39.9 (C-15), 38.7 (C-4), 27.8 (C-14), 22.7 (C-11).

***(S,S)*-112 (ausgewählte Signale)**

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 6.24 (d, $^3J_{17,16}$ = 15.8 Hz, 1H, 17-H), 5.80 (ddd, $^3J_{16,17}$ = 15.6 Hz, $^3J_{16,15a}$ = $^3J_{16,15b}$ = 7.6 Hz, 1H, 16-H), 3.09 (ddd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.7 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 7.6 Hz, 1H, 4-H^a), 5.80 (ddd, $^2J_{15b,15a}$ = 14.1 Hz, $^3J_{15b,16}$ = 7.9 Hz, 1H, 15-H^b), 1.42 (s, 3H, 11-H).

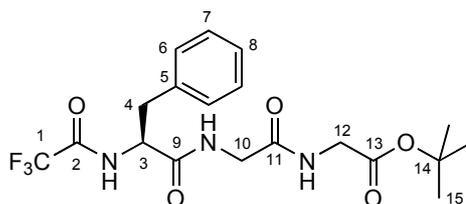
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 134.2 (C-17), 123.2 (C-16), 61.0 (C-10), 55.0 (C-3), 39.7 (C-15), 38.6 (C-4), 22.4 (C-11).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₃₁ F ₃ N ₂ O ₄ [M] ⁺	504.2236	504.2241

N-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-glycyl-glycin-*tert*-butylester (113)

Gemäß AAV 2 wurden *Z*-Glycin (3.14 g, 15 mmol) und Glycin-*tert*-butylester (1.94 g, 15 mmol) umgesetzt und das rohe Dipeptid nach AAV 3 entschützt. Das erhaltene freie GlyGlyOtBu-Dipeptid wurde weiter gemäß AAV 2 mit *Z*-(*S*)-Phenylalanin gekuppelt, wonach das *Z*-geschützte Tripeptid als farbloser Feststoff (6.37 g, 13.6 mmol, 91% d. Th., nach Umkristallisieren aus Petrolether/Dichlormethan) erhalten wurde. (*S*)-*Z*PheGlyGlyOtBu (1.47 g, 3.1 mmol) wurde analog AAV 3 umgeschützt, wonach nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 6/4→1/1) **113** (1.18 g, 2.74 mmol, 88% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten wurde.



113

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 8.22 (d, ³J_{NH,3} = 8.5 Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.98 (t, ³J_{NH,10} = 4.7 Hz, 1H, NH_{Phe}), 7.22 (t, ³J_{NH,12} = 5.0 Hz, 1H, NH_{Gly}), 7.19-7.06 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 5.07 (ddd, ³J_{3,NH} = ³J_{3,4b} = 8.2 Hz, ³J_{3,4a} = 6.3 Hz 1H, 3-H), 4.07 (dd, ²J_{10a,10b} = 17.2 Hz, ³J_{10a,NH} = 4.7 Hz, 1H, 10-H^a), 4.02 (dd, ²J_{10b,10a} = 17.2 Hz, ³J_{10b,NH} = 4.8 Hz, 1H, 10-H^b), 3.86 (dd, ²J_{12a,12b} = 14.1 Hz, ³J_{12a,NH} = 5.3 Hz, 1H, 12-H^a), 3.82 (dd, ²J_{12b,12a} = 14.1 Hz, ³J_{12b,NH} = 5.2 Hz, 1H, 12-H^b), 3.10 (dd, ²J_{4a,4b} = 13.7 Hz, ³J_{4a,3} = 6.0 Hz, 1H, 4-H^a), 2.99 (dd, ²J_{4b,4a} = 13.7 Hz, ³J_{4b,3} = 8.1 Hz, 1H, 4-H^b), 1.38 (s, 9H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.6, 168.6 (C-9, C-11, C-13), 156.9 (q, ²J_{2,F} = 37.7 Hz, C-2), 135.7 (C-5), 129.2, 128.4 (C-6, C-7), 127.0 (C-8), 115.7 (q, ¹J_{1,F} = 288 Hz, C-1), 82.3 (C-14), 54.4 (C-3), 42.9 (C-10), 42.0 (C-12), 38.7 (C-4), 27.8 (C-15).

Optische Drehung: [α]_D²⁰ = +17.2° (c = 1.0, CHCl₃)

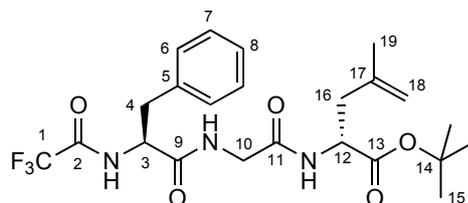
Schmelzpunkt: 131°C

Elementaranalyse:

$C_{19}H_{24}F_3N_3O_5$	Ber.	C 52.90	H 5.61	N 9.74
(431.41)	Gef.	C 52.84	H 5.54	N 9.70

***N*-Trifluoracetyl-*(S)*-phenylalanyl-glycyl-*(R)*-4,5-didehydroleucin-*tert*-butylester (114)**

Peptid **113** (129 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **2a** (28.3 mg, 0.20 mmol) wurden analog AAV 4, jedoch mit 4.5 eq LHMDs (HMDS: 242 mg, 1.50 mmol; *n*BuLi: 0.84 ml, 1.35 mmol) und 1.5 eq ZnCl₂ (61 mg, 0.45 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 7/3) wurde **114** (81 mg, 0.170 mmol, 85% d. Th., 91% ds) als farbloser Feststoff erhalten.

**114*****(S,R)*-114****¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ 8.03 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.45 (bs, 1H, NH_{Ph}), 7.21-7.09 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 7.02 (bs, 1H, NH_{Gly}), 4.98 (m, 1H, 3-H), 4.73 (s, 1H, 18-H^a), 4.64 (s, 1H, 18-H^b), 4.55 (ddd, ³*J*_{12,NH} = ³*J*_{12,16b} = 7.8 Hz, ³*J*_{12,16a} = 6.2 Hz, 1H, 12-H), 4.02 (dd, ²*J*_{10a,10b} = 17.1 Hz, ³*J*_{10a,NH} = 4.0 Hz, 1H, 10-H^a), 3.94 (dd, ²*J*_{10b,10a} = 17.0 Hz, ³*J*_{10b,NH} = 4.4 Hz, 1H, 10-H^b), 3.07 (dd, ²*J*_{4a,4b} = 13.7 Hz, ³*J*_{4a,3} = 6.0 Hz, 1H, 4-H^a), 2.99 (dd, ²*J*_{4b,4a} = 13.7 Hz, ³*J*_{4b,3} = 8.0 Hz, 1H, 4-H^b), 2.42 (dd, ²*J*_{16a,16b} = 14.1 Hz, ³*J*_{16a,12} = 6.2 Hz, 1H, 16-H^a), 2.29 (dd, ²*J*_{16b,16a} = 14.0 Hz, ³*J*_{16b,12} = 7.9 Hz, 1H, 16-H^b), 1.67 (s, 3H, 19-H), 1.39 (s, 9H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.9, 170.2, 167.7 (C-9, C-11, C-13), 156.8 (q, ²*J*_{2,F} = 38.0 Hz, C-2), 140.4 (C-17), 135.6 (C-5), 129.2, 128.6 (C-6, C-7), 127.2 (C-8), 115.7 (q, ¹*J*_{1,F} = 288 Hz, C-1), 114.4 (C-18), 82.4 (C-14), 54.5 (C-3), 51.2 (C-12), 43.1 (C-10), 40.9 (C-16), 39.0 (C-4), 27.9 (C-15), 21.8 (C-19).

***(S,S)*-114** (ausgewählte Signale)**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃):

$\delta = 4.75$ (s, 1H, 18-H^a), 4.65 (s, 1H, 18-H^b), 4.48 (ddd, $^3J_{12,\text{NH}} = ^3J_{12,16\text{b}} = 7.3$ Hz, $^3J_{12,16\text{a}} = 6.6$ Hz, 1H, 12-H), 1.68 (s, 3H, 19-H), 1.37 (s, 9H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

$\delta = 140.5$ (C-17), 51.3 (C-12), 42.9 (C-10), 40.7 (C-16), 21.9 (C-19).

HPLC (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm , Hexan/*i*PrOH 97/3, 1.0 ml/min, 209 nm):

(*S,R*)-114: $t_{\text{R}} = 24.03$ min

(*S,S*)-114: $t_{\text{R}} = 26.82$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.2^\circ$ (c = 0.5, 91% ds, CHCl₃)

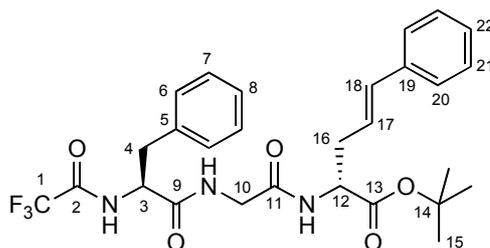
Schmelzpunkt: 122°C

Elementaranalyse:

C ₂₃ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₅	Ber.	C 56.90	H 6.23	N 8.66
(485.50)	Gef.	C 57.13	H 6.27	N 8.55

N-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-glycyl-(2*R*,4*E*)-2-amino-5-phenyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (**115**)

Peptid **113** (129 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **30** (41.2 mg, 0.20 mmol) wurden analog AAV 4, jedoch mit 4.5 eq LHMDs (HMDS: 242 mg, 1.50 mmol; *n*BuLi: 0.84 ml, 1.35 mmol) und 1.5 eq ZnCl₂ (61 mg, 0.45 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 7/3) wurde **115** (94 mg, 0.172 mmol, 86% d. Th., 89% ds) als blassgelbes Öl erhalten.



115

(*S,R*)-115

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 7.95 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.40 (bs, 1H, NH_{Phe}), 7.22-7.07 (sh, 11H, 6-H, 7-H, 8-H, 20-H, 21-H, 22-H, NH_{Gly}), 6.34 (d, $^3J_{18,17} = 15.7$ Hz, 1H, 18-H), 5.98 (ddd, $^3J_{17,18} = 15.7$ Hz, $^3J_{17,16\text{a}} = ^3J_{17,16\text{b}} = 7.3$ Hz, 1H, 17-H), 4.95 (m, 1H, 3-H), 4.55 (ddd, $^3J_{12,\text{NH}} = ^3J_{12,16\text{a}} = 7.0$ Hz, $^3J_{12,16\text{b}} = 6.1$ Hz, 1H, 12-H), 4.02 (dd, $^2J_{10\text{a},10\text{b}} = 17.2$ Hz, $^3J_{10\text{a},\text{NH}} = 3.9$ Hz, 1H, 10-H^a), 3.95 (dd, $^2J_{10\text{b},10\text{a}} = 17.2$ Hz, $^3J_{10\text{b},\text{NH}} = 4.4$ Hz, 1H, 10-H^b), 3.04 (dd, $^2J_{4\text{a},4\text{b}} = 13.7$ Hz,

$^3J_{4a,3} = 6.2$ Hz, 1H, 4-H^a), 2.95 (dd, $^2J_{4b,4a} = 13.8$ Hz, $^3J_{4b,3} = 7.7$ Hz, 1H, 4-H^b), 2.66-2.50 (sh, 2H, 16-H), 1.38 (s, 9H, 15-H).

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

$\delta = 170.6, 170.2, 167.7$ (C-9, C-11, C-13), 156.7 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.8$ Hz, C-2), 136.8 (C-19), 135.6 (C-5), 133.8 (C-18), 129.3, 128.6, 128.5 (C-6, C-7, C-21), 127.4, 127.2 (C-8, C-22), 126.1 (C-20), 123.5 (C-17), 115.7 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 287$ Hz, C-1), 82.6 (C-14), 54.4 (C-3), 52.8 (C-12), 43.1 (C-10), 39.0 (C-4), 36.2 (C-16), 27.9 (C-15).

(*S,S*)-**115** (ausgewählte Signale)

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

$\delta = 6.35$ (d, $^3J_{18,17} = 15.7$ Hz, 1H, 18-H), 4.49 (ddd, $^3J_{12,\text{NH}} = ^3J_{12,16a} = 6.9$ Hz, $^3J_{12,16b} = 6.2$ Hz, 1H, 12-H), 1.37 (s, 9H, 15-H).

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

$\delta = 43.0$ (C-10), 38.8 (C-4), 36.0 (C-16).

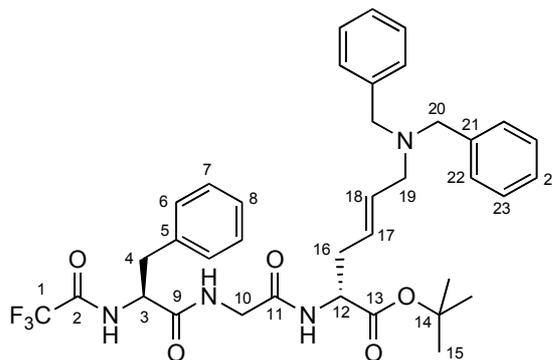
HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR 8 μm*): keine Trennung möglich

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.3^\circ$ ($c = 1.0$, 89% ds, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$	490.1590	490.1590

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-glycyl-(*2R,4E*)-4,5-didehydrolysin-*tert*-butylester (116)**

Peptid **113** (129 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **69** (67.9 mg, 0.20 mmol) wurden analog AAV 4, jedoch mit 4.5 eq LHMDs (HMDS: 242 mg, 1.50 mmol; *n*BuLi: 0.84 ml, 1.35 mmol) und 1.5 eq ZnCl_2 (61 mg, 0.45 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 7/3) wurde **116** (121 mg, 0.178 mmol, 89% d. Th., 88% ds) als gelbes Öl erhalten.

**116****(*S,R*)-116****¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.86 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.30-7.03 (sh, 16H, 6-H, 7-H, 8-H, 22-H, 23-H, 24-H, NH_{Ph}), 6.94 (bs, 1H, NH_{Gly}), 5.54 (dt, $^3J_{18,17}$ = 15.2 Hz, 1H, 18-H), 5.41 (ddd, $^3J_{17,18}$ = 15.2 Hz, $^3J_{17,16a}$ = $^3J_{17,16b}$ = 6.8 Hz, 1H, 17-H), 4.84 (m, 1H, 3-H), 4.44 (m, 1H, 12-H), 3.89 (d, $^2J_{10a,10b}$ = 16.7 Hz, 1H, 10-H^a), 3.95 (d, $^2J_{10b,10a}$ = 16.2 Hz, 1H, 10-H^b), 3.44 (s, 4H, 20-H), 3.01 (dd, $^2J_{4a,4b}$ = 13.8 Hz, $^3J_{4a,3}$ = 6.4 Hz, 1H, 4-H^a), 2.94 (dd, $^2J_{4b,4a}$ = 13.8 Hz, $^3J_{4b,3}$ = 7.7 Hz, 1H, 4-H^b), 2.90 (d, $^3J_{19,18}$ = 6.0 Hz, 2H, 19-H), 2.48 (m, 1H, 16-H^a), 2.36 (m, 1H, 16-H^b), 1.35 (s, 9H, 15-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

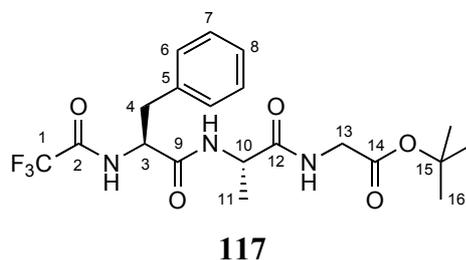
δ = 170.6, 169.9, 167.5 (C-9, C-11, C-13), 156.6 (q, $^2J_{2,F}$ = 37.5 Hz, C-2), 139.5 (C-21), 135.5 (C-5), 132.4 (C-18), 129.2, 128.6, 128.5, 128.2 (C-6, C-7, C-22, C-23), 127.2, 126.9 (C-8, C-24), 126.2 (C-17), 115.6 (q, $^1J_{1,F}$ = 287 Hz, C-1), 82.4 (C-14), 57.7 (C-20), 55.2 (C-19), 54.4 (C-3), 52.6 (C-12), 43.0 (C-10), 38.9 (C-4), 35.5 (C-16), 27.9 (C-15).

(*S,S*)-116 (ausgewählte Signale)**¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.91 (m, 1H, 3-H), 1.34 (s, 9H, 15-H).**¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 132.0 (C-18), 82.5 (C-14), 52.7 (C-12), 42.9 (C-10), 35.3 (C-16).**HPLC** (Reprosil 100 Chiral-NR 8 μ m, Hexan/*i*PrOH 95/5, 1.0 ml/min, 251 nm):**(*S,R*)-116:** t_R = 27.07 min**(*S,S*)-116:** t_R = 29.40 min**Optische Drehung:** $[\alpha]_D^{20}$ = +1.7° (c = 0.5, 88% ds, CHCl₃)**HRMS (CI):** Berechnet Gefunden

$C_{37}H_{43}F_3N_4O_5$ [M]⁺ 680.3186 680.3180

N-Trifluoracetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*S*)-alanyl-glycin-*tert*-butylester (117)

Gemäß AAV 2 wurden *Z*-(*S*)-Alanin (290 mg, 1.30 mmol) und Glycin-*tert*-butylester (170 mg, 1.30 mmol) umgesetzt. Das rohe Dipeptid wurde nach AAV 3 entschützt, nach AAV 2 mit *Z*-(*S*)-Phenylalanin (390 mg, 1.30 mmol) gekuppelt und nach AAV 3 umgeschützt, wonach säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 6/4) **117** (287 mg, 0.64 mmol, 49% d. Th.) als farblosen, wachsartigen Feststoff lieferte.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 8.28 (d, ³*J*_{NH,3} = 8.7 Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.78 (d, ³*J*_{NH,10} = 8.0 Hz, 1H, NH_{Phc}), 7.35 (t, ³*J*_{NH,13} = 4.9 Hz, 1H, NH_{Ala}), 7.21-7.05 (sh, 5H, 6-H, 7-H, 8-H), 5.05 (ddd, ³*J*_{3,NH} = ³*J*_{3,4b} = 8.5 Hz, ³*J*_{3,4a} = 6.2 Hz 1H, 3-H), 4.86 (dq, ³*J*_{10,NH} = 7.9 Hz, ³*J*_{10,11} = 6.9 Hz, 1H, 10-H), 3.90 (dd, ²*J*_{13a,13b} = 18.4 Hz, ³*J*_{13a,NH} = 5.0 Hz, 1H, 13-H^a), 3.85 (dd, ²*J*_{13b,13a} = 18.4 Hz, ³*J*_{13b,NH} = 5.0 Hz, 1H, 13-H^b), 3.06 (dd, ²*J*_{4a,4b} = 13.7 Hz, ³*J*_{4a,3} = 6.0 Hz, 1H, 4-H^a), 2.99 (dd, ²*J*_{4b,3a} = 13.7 Hz, ³*J*_{4b,3} = 8.5 Hz, 1H, 4-H^b), 1.36 (s, 9H, 16-H), 1.33 (d, ³*J*_{11,10} = 6.9 Hz, 3H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 172.2, 169.8, 168.7 (C-9, C-12, C-14), 156.9 (q, ²*J*_{2,F} = 37.7 Hz, C-2), 135.7 (C-5), 129.3, 128.5 (C-6, C-7), 127.1 (C-8), 115.8 (q, ¹*J*_{1,F} = 287 Hz, C-1), 82.4 (C-15), 54.6 (C-3), 48.9 (C-10), 42.1 (C-13), 39.1 (C-4), 27.9 (C-16), 19.6 (C-11).

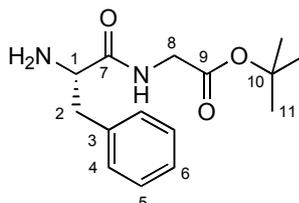
Optische Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +27.0^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{26}F_3N_3O_5$	Ber.	C 53.93	H 5.88	N 9.43
(445.44)	Gef.	C 53.86	H 5.85	N 9.14

(*S*)-Phenylalanyl-glycin-*tert*-butylester

Z-(S)-Phenylalanin (5.99 g, 20.0 mmol) wurde gemäß AAV 2 mit Glycin-*tert*-butylester (2.62 g, 20.0 mmol) gekuppelt. Das erhaltene Dipeptid wurde in Methanol (30 ml) aufgenommen, Pd/C (10% Pd, 400 mg) zugegeben, vorsichtig evakuiert und 4 h bei Normaldruck hydriert. Man filtrierte über Celite, engte das Filtrat am Rotationsverdampfer ein und reinigte den Rückstand über eine kurze (!) Säule (Kieselgel, Diethylether), wonach PheGlyOtBu (4.70 g, 16.9 mmol, 78% d. Th.) als blassgelbes Öl erhalten wurde.



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

$\delta = 7.68$ (t, $^3J_{\text{NH},8} = 5.5$ Hz, 1H, NH_{Phe}), 7.31-7.12 (sh, 5H, 4-H, 5-H, 6-H), 3.91 (dd, $^2J_{8a,8b} = 18.3$ Hz, $^3J_{8a,\text{NH}} = 5.6$ Hz 1H, 8-H^a), 3.85 (dd, $^2J_{8b,8a} = 18.3$ Hz, $^3J_{8b,\text{NH}} = 5.4$ Hz, 1H, 8-H^b), 3.75 (dd, $^3J_{1,2b} = 9.8$ Hz, $^3J_{1,2a} = 3.8$ Hz, 1H, 1-H), 3.24 (dd, $^2J_{2a,2b} = 13.8$ Hz, $^3J_{2a,1} = 3.8$ Hz, 1H, 2-H^a), 2.60 (dd, $^2J_{2b,2a} = 13.8$ Hz, $^3J_{2b,1} = 9.8$ Hz, 1H, 2-H^b), 1.49 (bs, 2H, NH), 1.40 (s, 9H, 11-H).

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

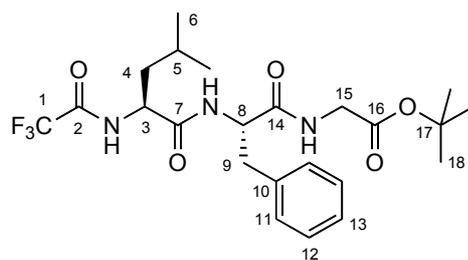
$\delta = 174.4$, 169.0 (C-7, C-9), 137.9 (C-3), 129.2, 128.7 (C-4, C-5), 126.8 (C-6), 82.1 (C-10), 56.4 (C-1), 41.7 (C-18), 40.9 (C-2), 28.0 (C-11).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	279.1709	279.1692

***N*-Trifluoroacetyl-(S)-leucyl-(S)-phenylalanyl-glycin-*tert*-butylester (118)**

Gemäß AAV 2 wurde Z-(S)-Leucin (650 g, 2.45 mmol) mit PheGlyOtBu (564 mg, 2.03 mmol) umgesetzt und nach AAV 3 umgeschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 7/3) wurde **118** (792 mg, 1.62 mmol, 80% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**118****¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.83 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 8.9 Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.47 (d, $^3J_{\text{NH},8}$ = 8.6 Hz, 1H, NH_{Leu}), 7.34 (t, $^3J_{\text{NH},15}$ = 4.7 Hz, 1H, NH_{Phe}), 7.16-7.01 (sh, 5H, 11-H, 12-H, 13-H), 5.08 (ddd, $^3J_{8,\text{NH}}$ = 8.5 Hz, $^3J_{8,9a}$ = $^3J_{8,9b}$ = 7.2 Hz, 1H, 8-H), 4.67 (m, 1H, 3-H), 3.82 (dd, $^2J_{15a,15b}$ = 18.9 Hz, $^3J_{15a,\text{NH}}$ = 5.0 Hz, 1H, 15-H^a), 3.79 (dd, $^2J_{15b,15a}$ = 18.9 Hz, $^3J_{15b,\text{NH}}$ = 4.9 Hz, 1H, 15-H^b), 2.94 (dd, $^2J_{9a,9b}$ = 13.6 Hz, $^3J_{9a,8}$ = 6.9 Hz, 1H, 9-H^a), 2.91 (dd, $^2J_{9b,9a}$ = 13.6 Hz, $^3J_{9b,8}$ = 7.2 Hz, 1H, 9-H^b), 1.57-1.40 (sh, 3H, 4-H, 5-H), 1.37 (s, 9H, 18-H), 0.81 (d, $^3J_{6a,5}$ = 6.3 Hz, 3H, 6-H^a), 0.79 (d, $^3J_{6b,5}$ = 6.3 Hz, 3H, 6-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

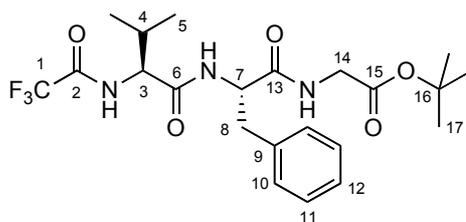
δ = 171.4, 171.0, 168.5 (C-7, C-14, C-16), 157.1 (q, $^2J_{2,\text{F}}$ = 37.5 Hz, C-2), 135.7 (C-10), 129.3, 128.5 (C-11, C-12), 127.1 (C-13), 115.8 (q, $^1J_{1,\text{F}}$ = 287 Hz, C-1), 82.7 (C-17), 54.1 (C-8), 51.9 (C-3), 42.1 (C-15), 41.5 (C-4), 39.4 (C-9), 27.9 (C-18), 24.7 (C-5), 22.8 (C-6^a), 21.7 (C-6^b).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.6^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)**Schmelzpunkt:** 168-169°C**Elementaranalyse:**

C ₂₃ H ₃₂ F ₃ N ₃ O ₅	Ber.	C 56.66	H 6.62	N 8.62
(487.51)	Gef.	C 56.97	H 6.55	N 8.63

N-Trifluoroacetyl-(S)-valyl-(S)-phenylalanyl-glycin-tert-butylester (119)

Gemäß AAV 2 wurde Z-(S)-Valin (528 mg, 2.10 mmol) mit PheGlyOtBu (501 mg, 1.80 mmol) umgesetzt und nach AAV 3 umgeschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 75/25) wurde **119** (608 mg, 1.28 mmol, 71% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**119**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.71 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 8.9 Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.41 (d, $^3J_{\text{NH},7}$ = 8.2 Hz, 1H, NH_{Val}), 7.18-7.02 (sh, 6H, 10-H, 11-H, 12-H, NH_{Phc}), 4.96 (ddd, $^3J_{7,\text{NH}}$ = $^3J_{7,8b}$ = 7.7 Hz, $^3J_{7,8a}$ = 7.2 Hz 1H, 7-H), 4.43 (dd, $^3J_{3,\text{NH}}$ = $^3J_{3,4}$ = 8.3 Hz, 1H, 3-H), 3.84 (dd, $^2J_{14a,14b}$ = 18.4 Hz, $^3J_{14a,\text{NH}}$ = 5.2 Hz, 1H, 14-H^a), 3.79 (dd, $^2J_{14b,14a}$ = 18.4 Hz, $^3J_{14b,\text{NH}}$ = 4.9 Hz, 1H, 14-H^b), 2.97 (dd, $^2J_{8a,8b}$ = 13.9 Hz, $^3J_{8a,7}$ = 7.0 Hz, 1H, 8-H^a), 2.92 (dd, $^2J_{8b,8a}$ = 13.8 Hz, $^3J_{8b,7}$ = 7.7 Hz, 1H, 8-H^b), 1.99 (dsept, $^3J_{4,3}$ = $^3J_{4,5}$ = 6.9 Hz, 1H, 4-H), 1.38 (s, 9H, 17-H), 0.85-0.80 (sh, 6H, 5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.9, 169.8, 168.4 (C-6, C-13, C-15), 157.1 (q, $^2J_{2,\text{F}}$ = 37.6 Hz, C-2), 135.9 (C-9), 129.3, 128.5 (C-10, C-11), 127.0 (C-12), 115.9 (q, $^1J_{1,\text{F}}$ = 288 Hz, C-1), 82.4 (C-16), 58.7 (C-7), 54.2 (C-3), 42.0 (C-14), 39.3 (C-8), 31.5 (C-4), 27.9 (C-17), 18.9 (C-5^a), 18.2 (C-5^b).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.3^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

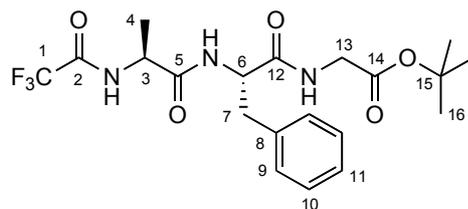
Schmelzpunkt: 191-193°C

Elementaranalyse:

C ₂₂ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₅	Ber.	C 55.81	H 6.38	N 8.87
(473.49)	Gef.	C 55.42	H 6.23	N 8.81

***N*-Trifluoroacetyl-(*S*)-alanyl-(*S*)-phenylalanyl-glycin-*tert*-butylester (120)**

Gemäß AAV 2 wurde *Z*-(*S*)-Alanin (335 mg, 1.50 mmol) mit PheGlyOtBu (362 mg, 1.30 mmol) umgesetzt und nach AAV 3 umgeschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 65/35) wurde **120** (499 mg, 1.12 mmol, 86% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**120**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.67 (d, $^3J_{\text{NH},3}$ = 7.8 Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.24 (d, $^3J_{\text{NH},6}$ = 8.4 Hz, 1H, NH_{Ala}), 7.20-7.04 (sh, 5H, 9-H, 10-H, 11-H), 4.88 (ddd, $^3J_{6,\text{NH}}$ = Hz, $^3J_{6,7a}$ = $^3J_{6,7b}$ = 7.2 Hz 1H, 6-H), 4.62 (dq, $^3J_{3,\text{NH}}$ = 7.4 Hz, $^3J_{3,4}$ = 6.9 Hz, 1H, 3-H), 3.84 (dd, $^2J_{13a,13b}$ = 18.4 Hz, $^3J_{13a,\text{NH}}$ = 4.9 Hz, 1H, 13-H^a), 3.78 (dd, $^2J_{13b,13a}$ = 18.4 Hz, $^3J_{13b,\text{NH}}$ = 5.0 Hz, 1H, 13-H^b), 2.98 (dd, $^2J_{7a,7b}$ = 14.4 Hz, $^3J_{7a,6}$ = 7.1 Hz, 1H, 7-H^a), 2.95 (dd, $^2J_{7b,7a}$ = 14.3 Hz, $^3J_{7b,6}$ = 7.0 Hz, 1H, 7-H^b), 1.38 (s, 9H, 17-H), 1.30 (d, $^3J_{4,3}$ = 7.0 Hz, 3H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.8, 170.7, 168.5 (C-5, C-12, C-14), 156.6 (q, $^2J_{2,\text{F}}$ = 37.6 Hz, C-2), 135.9 (C-8), 129.3, 128.5 (C-9, C-10), 127.1 (C-11), 115.7 (q, $^1J_{1,\text{F}}$ = 287 Hz, C-1), 82.6 (C-15), 54.4 (C-6), 49.0 (C-3), 42.0 (C-13), 39.3 (C-7), 27.9 (C-16), 18.5 (C-4).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.0^\circ$ (c = 0.2, CHCl₃)

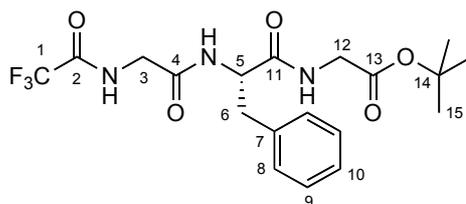
Schmelzpunkt: 105-107°C

Elementaranalyse:

C ₂₀ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₅	Ber.	C 53.93	H 5.88	N 9.43
(445.44)	Gef.	C 53.61	H 5.78	N 9.31

***N*-Trifluoroacetyl-glycyl-(*S*)-phenylalanyl-glycin-*tert*-butylester (121)**

TFA-Glycin (257 mg, 1.5 mmol) und Carbonyldiimidazol (243 mg, 1.5 mmol) wurden in abs. THF gelöst und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von PheGlyOtBu (278 mg, 1.0 mmol) ließ man 2 h weiterrühren, verdünnte mit Ethylacetat und hydrolysierte mit 1N HCl. Die organische Phase wurde mit 1N HCl und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 65/35) wurde **121** (411 mg, 0.95 mmol, 95% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.

**121**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):

δ = 7.72 (t, $^3J_{\text{NH},3}$ = 5.0 Hz, 1H, NH_{TFA}), 7.51 (d, $^3J_{\text{NH},5}$ = 8.2 Hz, 1H, NH_{Gly}), 7.20-7.07 (sh, 5H, 8-H, 9-H, 10-H), 6.85 (t, $^3J_{\text{NH},12}$ = 5.1 Hz, 1H, NH_{Phe}), 4.83 (ddd, $^3J_{5,\text{NH}}$ = 8.0 Hz, $^3J_{5,6a}$ = $^3J_{5,6b}$ = 7.1 Hz, 1H, 5-H), 4.00 (dd, $^2J_{3a,3b}$ = 16.7 Hz, $^3J_{3a,\text{NH}}$ = 5.6 Hz, 1H, 3- H^a), 3.88-3.80 (sh, 2H, 3- H^b , 12- H^a), 3.77 (dd, $^2J_{12b,12a}$ = 18.2 Hz, $^3J_{12b,\text{NH}}$ = 5.1 Hz, 1H, 12- H^b), 3.00 (dd, $^2J_{6a,6b}$ = 13.7 Hz, $^3J_{6a,5}$ = 6.7 Hz, 1H, 6- H^a), 2.93 (dd, $^2J_{6b,6a}$ = 13.7 Hz, $^3J_{6b,5}$ = 7.3 Hz, 1H, 6- H^b), 1.39 (s, 9H, 15-H).

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

δ = 171.1, 168.6, 167.2 (C-4, C-11, C-13), 157.5 (q, $^2J_{2,\text{F}}$ = 37.6 Hz, C-2), 136.1 (C-7), 129.3, 128.6 (C-8, C-9), 127.1 (C-10), 115.7 (q, $^1J_{1,\text{F}}$ = 287 Hz, C-1), 82.6 (C-14), 54.7 (C-5), 42.4, 42.0 (C-3, C-12), 38.9 (C-6), 27.9 (C-15).

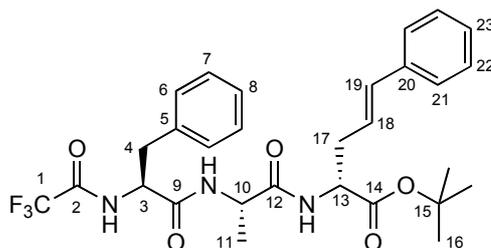
Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.3^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

Schmelzpunkt: 69°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+2\text{H}]^+$	433.1825	433.1868

***N*-Trifluoroacetyl-(*S*)-phenylalanyl-(*S*)-alanyl-(*2R,4E*)-2-amino-5-phenyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (**122**)**

Peptid **117** (134 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **30** (41.2 mg, 0.20 mmol) wurden analog AAV 4, jedoch mit 4.5 eq LHMDS (HMDS: 242 mg, 1.50 mmol; *n*BuLi: 0.84 ml, 1.35 mmol) und 1.5 eq ZnCl_2 (61 mg, 0.45 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 75/25) wurde **122** (102 mg, 0.182 mmol, 91% d. Th., 74% ds) als blassgelber Feststoff erhalten.

**122**

(S,S,R)-122**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃):

δ = 8.42 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.82-7.44 (sh, 2H, NH_{Phe}, NH_{Ala}), 7.24-7.03 (sh, 10H, 6-H, 7-H, 8-H, 21-H, 22-H, 23-H), 6.34 (d, ³J_{19,18} = 15.7 Hz, 1H, 19-H), 6.01 (ddd, ³J_{18,19} = 15.8 Hz, ³J_{18,17a} = ³J_{18,17b} = 7.4 Hz, 1H, 18-H), 5.09 (m, 1H, 3-H), 4.91 (m, 1H, 10-H), 4.63 (m, 1H, 13-H), 3.03 (dd, ²J_{4a,4b} = 13.6 Hz, ³J_{4a,3} = 5.9 Hz, 1H, 4-H^a), 2.95 (dd, ²J_{4b,4a} = 13.7 Hz, ³J_{4b,3} = 8.9 Hz, 1H, 4-H^b), 2.72-2.46 (sh, 2H, 17-H), 1.40 (s, 9H, 16-H), 1.23 (d, ³J_{11,10} = 6.6 Hz, 3H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 171.9, 171.0, 170.4 (C-9, C-12, C-14), 156.8 (q, ²J_{2,F} = 37.3 Hz, C-2), 136.9 (C-20), 135.9 (C-5), 133.7 (C-19), 129.3, 128.5, 128.4 (C-6, C-7, C-22), 127.3, 127.0 (C-8, C-23), 126.1 (C-21), 123.9 (C-18), 115.9 (q, ¹J_{1,F} = 288 Hz, C-1), 82.5 (C-15), 54.5 (C-3), 52.4 (C-13), 49.0 (C-10), 39.4 (C-4), 36.7 (C-17), 27.9 (C-16), 20.2 (C-11).

(S,S,S)-122 (ausgewählte Signale)**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃):

δ = 4.56 (m, 1H, 13-H), 1.37 (s, 9H, 16-H), 1.31 (d, ³J_{11,10} = 6.6 Hz, 3H, 11-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

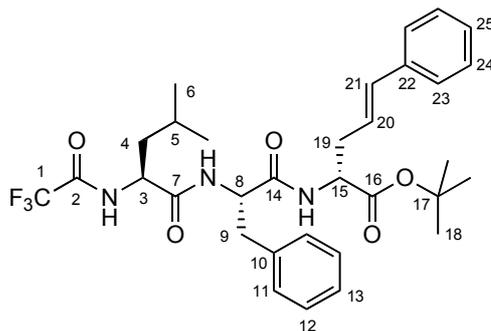
δ = 133.6 (C-19), 82.3 (C-15), 52.9 (C-13), 48.9 (C-10), 39.0 (C-4), 36.1 (C-17), 19.9 (C-11).

Schmelzpunkt: 85-87°C**Elementaranalyse:**

C ₂₉ H ₃₄ F ₃ N ₃ O ₅	Ber.	C 62.02	H 6.10	N 7.48
(561.59)	Gef.	C 62.04	H 6.19	N 7.18

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-leucyl-(*S*)-phenylalanyl-(*2R,4E*)-2-amino-5-phenyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (123)**

Peptid **118** (146 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **30** (41.2 mg, 0.20 mmol) wurden analog AAV 4, jedoch mit 4.5 eq LHMDs (HMDS: 242 mg, 1.50 mmol; *n*BuLi: 0.84 ml, 1.35 mmol) und 1.5 eq ZnCl₂ (61 mg, 0.45 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1→8/2) wurde **123** (101 mg, 0.167 mmol, 84% d. Th., 64% ds) als blassgelber Feststoff erhalten.

**123****(S,S,R)-123****¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃):

δ = 8.08 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.61-7.27 (sh, 2H, NH_{Leu}, NH_{Phe}), 7.24-7.00 (sh, 10H, 11-H, 12-H, 13-H, 23-H, 24-H, 25-H), 6.26 (d, $^3J_{21,20}$ = 15.8 Hz, 1H, 21-H), 5.82 (ddd, $^3J_{20,21}$ = 15.7 Hz, $^3J_{20,19a}$ = $^3J_{20,19b}$ = 7.3 Hz, 1H, 20-H), 5.11 (m, 1H, 8-H), 4.79 (m, 1H, 3-H), 4.53 (ddd, $^3J_{15,NH}$ = $^3J_{15,19a}$ = 6.8 Hz, $^3J_{15,19b}$ = 6.0 Hz, 1H, 15-H), 3.00-2.89 (sh, 2H, 9-H), 2.42 (m, 1H, 19-H^a), 2.35 (m, 1H, 19-H^b), 1.26 (s, 9H, 18-H), 0.79 (d, $^3J_{6a,5}$ = 6.3 Hz, 3H, 6-H^a), 0.76 (d, $^3J_{6b,5}$ = 6.3 Hz, 3H, 6-H^b).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.9, 170.4, 170.3 (C-7, C-14, C-16), 157.0 (q, $^2J_{2,F}$ = 37.5 Hz, C-2), 136.9 (C-22), 135.8 (C-10), 133.3 (C-21), 129.4, 129.3, 128.4 (C-11, C-12, C-24), 127.3, 127.0 (C-13, C-25), 126.1 (C-23), 124.0 (C-20), 115.9 (q, $^1J_{1,F}$ = 288 Hz, C-1), 82.4 (C-17), 54.0 (C-8), 52.7 (C-15), 51.8 (C-3), 41.5 (C-4), 39.7 (C-9), 36.4 (C-19), 27.9 (C-18), 24.7 (C-5), 22.8 (C-6^a), 21.8 (C-6^b).

(S,S,S)-123 (ausgewählte Signale)**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃):

δ = 6.24 (d, $^3J_{21,20}$ = 15.8 Hz, 1H, 21-H), 5.96 (ddd, $^3J_{20,21}$ = 15.7 Hz, $^3J_{20,19a}$ = $^3J_{20,19b}$ = 7.3 Hz, 1H, 20-H), 1.35 (s, 9H, 18-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 135.9 (C-10), 133.4 (C-21), 123.7 (C-20), 42.0 (C-4), 39.5 (C-9), 22.7 (C-6^a).

Schmelzpunkt: 96-98°C**Elementaranalyse:**

C ₃₂ H ₄₀ F ₃ N ₃ O ₅	Ber.	C 63.67	H 6.68	N 6.94
(603.67)	Gef.	C 63.11	H 6.64	N 6.95

HRMS (CI):

Berechnet	Gefunden
-----------	----------

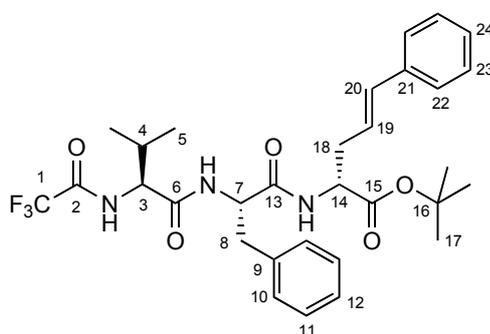
C₃₂H₄₀F₃N₃O₅ [M]⁺

603.2920

603.2945

***N*-Trifluoracetyl-*(S)*-valyl-*(S)*-phenylalanyl-*(2R,4E)*-2-amino-5-phenyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (**124**)**

Peptid **119** (142 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **30** (41.2 mg, 0.20 mmol) wurden analog AAV 4, jedoch mit 4.5 eq LHMDs (HMDS: 242 mg, 1.50 mmol; *n*BuLi: 0.84 ml, 1.35 mmol) und 1.5 eq ZnCl₂ (61 mg, 0.45 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 9/1→8/2) wurde **124** (106 mg, 0.180 mmol, 90% d. Th., 67% ds) als blaugelber Feststoff erhalten.

**124*****(S,S,R)*-124****¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃):

δ = 7.79-7.22 (sh, 2H, NH_{TFA}, NH_{Val}), 7.21-7.00 (sh, 10H, 10-H, 11-H, 12-H, 22-H, 23-H, 24-H), 6.78 (bs, 1H, NH_{Ph}), 6.26 (d, ³J_{20,19} = 15.8 Hz, 1H, 20-H), 5.79 (ddd, ³J_{19,20} = 15.7 Hz, ³J_{19,18a} = ³J_{19,18b} = 7.1 Hz, 1H, 19-H), 4.93 (m, 1H, 3-H), 4.54-4.37 (sh, 2H, 7-H, 14-H), 3.00-2.88 (sh, 2H, 8-H), 2.59-2.37 (sh, 2H, 18-H), 1.96 (dsept, ³J_{4,3} = ³J_{4,5} = 6.6 Hz, 1H, 4-H), 1.31 (s, 9H, 17-H), 0.82 (d, ³J_{5,4} = 6.7 Hz, 6H, 5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.1, 169.5, 168.4 (C-6, C-13, C-15), 156.6 (q, ²J_{2,F} = 37.2 Hz, C-2), 136.8 (C-21), 135.9 (C-9), 133.6 (C-20), 129.3, 128.6, 128.5 (C-10, C-11, C-23), 127.3, 127.1 (C-12, C-24), 126.2 (C-22), 123.7 (C-19), 115.6 (q, ¹J_{1,F} = 286 Hz, C-1), 82.4 (C-16), 58.7 (C-3), 54.3 (C-7), 52.6 (C-14), 39.4 (C-8), 36.1 (C-18), 31.6 (C-4), 27.9 (C-17), 18.9 (C-5^a), 18.2 (C-5^b).

***(S,S,S)*-124** (ausgewählte Signale)**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5.94 (ddd, ³J_{19,20} = 15.7 Hz, ³J_{19,18a} = ³J_{19,18b} = 7.3 Hz, 1H, 19-H), 1.39 (s, 9H, 17-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

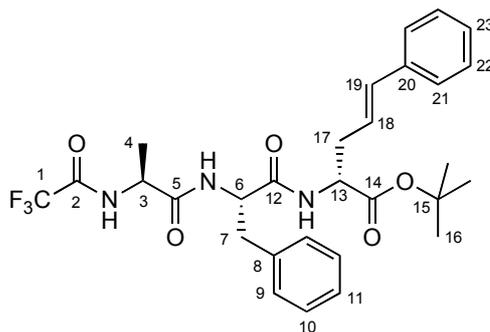
δ = 123.6 (C-19), 82.3 (C-16), 54.2 (C-7), 52.7 (C-14), 39.3 (C-8), 36.3 (C-18), 28.0 (C-17).

Schmelzpunkt: 128°C

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₅ [M-C ₄ H ₉] ⁺	532.2059	532.2006

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-alanyl-(*S*)-phenylalanyl-(*2R,4E*)-2-amino-5-phenyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (**125**)**

Peptid **120** (134 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **30** (41.2 mg, 0.20 mmol) wurden analog AAV 4, jedoch mit 4.5 eq LHMDS (HMDS: 242 mg, 1.50 mmol; *n*BuLi: 0.84 ml, 1.35 mmol) und 1.5 eq ZnCl₂ (61 mg, 0.45 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 85/15) wurde **125** (104 mg, 0.185 mmol, 93% d. Th., 71% ds) als blassgelber Feststoff erhalten.



125

(*S,S,R*)-125

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 7.94 (bs, 1H, NH_{TFA}), 7.54 (bs, 1H, NH_{Ala}), 7.28-7.02 (sh, 11H, 9-H, 10-H, 11-H, 21-H, 22-H, 23-H, NH_{Phe}), 6.27 (d, ³*J*_{18,17} = 15.7 Hz, 1H, 18-H), 5.77 (ddd, ³*J*_{17,18} = 15.6 Hz, ³*J*_{17,16a} = ³*J*_{17,16b} = 7.4 Hz, 1H, 17-H), 4.95 (m, 1H, 6-H), 4.72 (m, 1H, 13-H), 4.52 (m, 1H, 12-H), 2.97 (dd, ²*J*_{7a,7b} = 13.5 Hz, ³*J*_{7a,6} = 6.0 Hz, 1H, 7-H^a), 2.92 (dd, ²*J*_{7b,7a} = 13.6 Hz, ³*J*_{7b,6} = 7.9 Hz, 1H, 7-H^b), 2.51-2.36 (sh, 2H, 17-H), 1.30 (s, 9H, 16-H), 1.25 (d, ³*J*_{4,3} = 6.9 Hz, 3H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 170.8, 170.3, 170.1 (C-5, C-12, C-14), 156.6 (q, ²*J*_{2,F} = 37.8 Hz, C-2), 136.8 (C-20), 135.9 (C-8), 133.5 (C-19), 129.3, 128.5 (C-9, C-10, C-22), 127.4, 127.1 (C-11, C-23), 126.1 (C-21), 123.7 (C-18), 115.8 (q, ¹*J*_{1,F} = 285 Hz, C-1), 82.5 (C-15), 54.5 (C-6), 52.5 (C-13), 49.0 (C-3), 39.7 (C-7), 36.1 (C-17), 27.9 (C-16), 18.7 (C-4).

(*S,S,S*)-**125** (ausgewählte Signale)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 5.80 (ddd, ³J_{17,18} = 15.6 Hz, ³J_{17,16a} = ³J_{17,16b} = 7.3 Hz, 1H, 17-H), 2.63-2.51 (sh, 2H, 17-H), 1.38 (s, 9H, 16-H), 1.19 (d, ³J_{4,3} = 6.9 Hz, 3H, 4-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 133.6 (C-19), 82.4 (C-15), 54.4 (C-6), 52.7 (C-13), 18.5 (C-4).

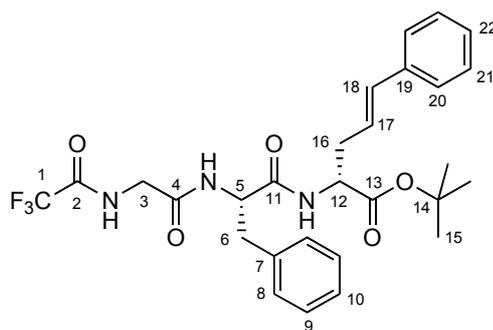
Schmelzpunkt: 77-81°C

Elementaranalyse:

C ₂₉ H ₃₄ F ₃ N ₃ O ₅	Ber.	C 62.02	H 6.10	N 7.48
(561.60)	Gef.	C 61.82	H 6.17	N 7.44

***N*-Trifluoressigsäure-*(S)*-phenylalanyl-*(2R,4E)*-2-amino-5-phenyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (**126**)**

Peptid **121** (129 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **30** (41.2 mg, 0.20 mmol) wurden analog AAV 4, jedoch mit 4.5 eq LHMDs (HMDS: 242 mg, 1.50 mmol; *n*BuLi: 0.84 ml, 1.35 mmol) und 1.5 eq ZnCl₂ (61 mg, 0.45 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2) wurde **126** (86 mg, 0.157 mmol, 79% d. Th., 62% ds) als gelbes Öl erhalten.



126

(*S,R*)-**126**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 7.53, 7.80 (2bs, 2H, NH_{TFA}, NH_{Gly}), 7.24-7.01 (sh, 10H, 8-H, 9-H, 10-H, 20-H, 21-H, 22-H), 6.87 (bs, 1H, NH_{Ph}), 6.27 (d, ³J_{18,17} = 15.7 Hz, 1H, 18-H), 5.77 (ddd, ³J_{17,18} = 15.7 Hz, ³J_{17,16a} = ³J_{17,16b} = 7.2 Hz, 1H, 17-H), 4.84 (m, 1H, 5-H), 4.50 (ddd, ³J_{12,NH} = ³J_{12,16a} = ³J_{12,16b} = 6.0 Hz, 1H, 12-H), 4.00 (m, 1H, 3-H^a), 3.79 (dd, ²J_{3b,3a} = 16.8 Hz, ³J_{3b,NH} = 4.0 Hz, 1H, 3-H^b), 3.02-2.88 (sh, 2H, 6-H), 2.64-2.37 (sh, 2H, 16-H), 1.31 (s, 9H, 15-H).

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

$\delta = 170.3, 170.1, 167.0$ (C-4, C-11, C-13), 157.4 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 37.5$ Hz, C-2), 136.7 (C-19), 136.0 (C-7), 133.8 (C-18), $129.3, 128.5$ (C-8, C-9, C-21), $127.5, 127.1$ (C-10, C-22), 126.1 (C-20), 123.2 (C-17), 115.8 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 287$ Hz, C-1), 82.6 (C-14), 54.7 (C-5), 52.6 (C-12), 42.4 (C-3), 39.3 (C-6), 35.9 (C-16), 27.9 (C-13).

(*S,S*)-**126** (ausgewählte Signale)

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

$\delta = 5.94$ (ddd, $^3J_{17,18} = 15.7$ Hz, $^3J_{17,16a} = ^3J_{17,16b} = 7.3$ Hz, 1H, 17-H), 3.69 (dd, $^3J_{3b,3a} = 16.9$ Hz, $^3J_{3,\text{NH}} = 4.6$ Hz, 1H, 3-H^b), 1.37 (s, 9H, 15-H).

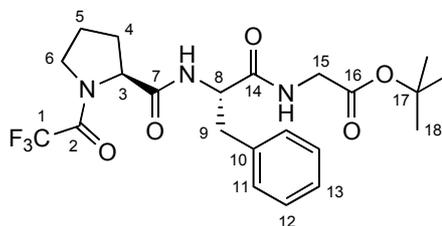
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 126.0$ (C-20), 82.5 (C-14), 54.6 (C-5), 52.7 (C-12), 42.3 (C-3), 38.9 (C-6), 36.1 (C-16).

HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ [M+H] ⁺	548.2372	548.2334

N-Trifluoracetyl-(*S*)-prolyl-(*S*)-phenylalanyl-glycin-*tert*-butylester (**127**)

Gemäß AAV 2 wurde *Z*-(*S*)-Prolin (498 mg, 2.00 mmol) mit PheGlyOtBu (367 mg, 1.32 mmol) umgesetzt und nach AAV 3 umgeschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 6/4) wurde **127** (369 mg, 0.78 mmol, 59% d. Th.) als farbloser Feststoff erhalten.



127

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

$\delta = 7.26\text{-}7.10$ (sh, 5H, 11-H, 12-H, 13-H), $6.37, 6.76$ (2bs, 2H, NH_{Pro} , NH_{Phe}), 4.62 (ddd, $^3J_{8,\text{NH}} = ^3J_{8,9b} = 7.6$ Hz, $^3J_{8,9a} = 6.8$ Hz 1H, 8-H), 4.42 (m, 1H, 3-H), 3.85 (dd, $^2J_{15a,15b} = 18.1$ Hz, $^3J_{15a,\text{NH}} = 5.4$ Hz, 1H, 15-H^a), 3.74 (dd, $^2J_{15b,15a} = 18.1$ Hz, $^3J_{15b,\text{NH}} = 5.0$ Hz, 1H,

15-H^b), 3.58 (t, $^3J_{6,5} = 5.9$ Hz, 2H, 6-H), 3.11 (dd, $^2J_{9a,9b} = 14.0$ Hz, $^3J_{9a,8} = 6.5$ Hz, 1H, 9-H^a), 3.00 (dd, $^2J_{9b,9a} = 14.0$ Hz, $^3J_{9b,8} = 7.6$ Hz, 1H, 9-H^b), 2.14-1.79 (sh, 4H, 4-H, 5-H), 1.38 (s, 9H, 18-H).

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

$\delta = 170.5, 169.7, 168.5$ (C-7, C-14, C-16), 156.7 (q, $^2J_{2,\text{F}} = 36.2$ Hz, C-2), 136.5 (C-10), 129.2, 128.5 (C-11, C-12), 126.9 (C-13), 116.0 (q, $^1J_{1,\text{F}} = 287$ Hz, C-1), 82.3 (C-17), 61.6 (C-3), 54.5 (C-8), 47.4 (C-6), 42.2 (C-15), 38.4 (C-9), 28.0 (C-18), 27.7 (C-4), 24.9 (C-5).

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70.2^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3)

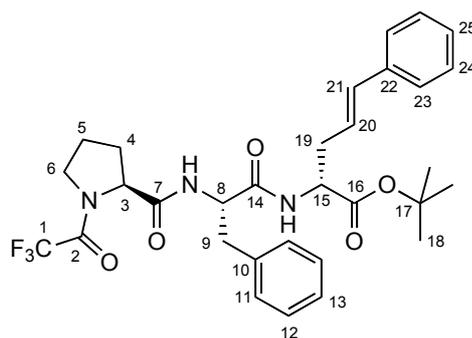
Schmelzpunkt: 154°C

Elementaranalyse:

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$	Ber.	C 56.05	H 5.99	N 8.91
(471.47)	Gef.	C 56.26	H 5.94	N 8.96

***N*-Trifluoracetyl-(*S*)-prolyl-(*S*)-phenylalanyl-(*2R,4E*)-2-amino-5-phenyl-4-pentensäure-*tert*-butylester (**128**)**

Peptid **127** (141 mg, 0.30 mmol) und Carbonat **30** (41.2 mg, 0.20 mmol) wurden analog AAV 4 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 8/2→7/3) wurde **128** (69 mg, 0.117 mmol, 59% d. Th., 80% ds) als blassgelber Feststoff erhalten.



128

(*S,S,R*)-**128**

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

$\delta = 7.31$ - 7.09 (sh, 10H, 11-H, 12-H, 13-H, 23-H, 24-H, 25-H), 6.77 ($^3J_{\text{NH},8} = 7.0$ Hz, 1H, NH_{Pro}), 6.33 (bs, 1H, NH_{Phe}), 6.27 (d, $^3J_{21,20} = 15.8$ Hz, 1H, 21-H), 5.81 (ddd, $^3J_{20,21} = 15.7$ Hz, $^3J_{20,19a} = ^3J_{20,19b} = 7.4$ Hz, 1H, 20-H), 4.61 (ddd, $^3J_{8,9a} = 7.6$ Hz, $^3J_{8,\text{NH}} = ^3J_{8,9b} = 7.0$ Hz, 1H, 8-H), 4.46 (ddd, $^3J_{15,\text{NH}} = ^3J_{15,19a} = 7.5$ Hz, $^3J_{15,19b} = 5.6$ Hz, 1H, 15-H), 4.36

(dd, ${}^3J_{3,4a} = 7.4$ Hz, ${}^3J_{3,4b} = 3.4$ Hz, 1H, 3-H), 3.58 (m, 6-H), 3.03 (dd, ${}^2J_{9a,9b} = 14.1$ Hz, ${}^3J_{9a,8} = 7.6$ Hz, 1H, 9-H^a), 2.99 (dd, ${}^2J_{9b,9a} = 14.0$ Hz, ${}^3J_{9b,8} = 7.0$ Hz, 1H, 9-H^b), 2.52-2.40 (sh, 2H, 19-H), 2.07-1.78 (sh, 4H, 4-H, 5-H), 1.35 (s, 9H, 18-H).

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

$\delta = 170.3, 169.9, 169.6$ (C-7, C-14, C-16), 156.8 (q, ${}^2J_{2,F} = 37.2$ Hz, C-2), 136.8 (C-22), 136.4 (C-10), 133.8 (C-21), 129.2, 128.6, 128.5 (C-11, C-12, C-24), 127.4, 127.0 (C-13, C-25), 126.2 (C-23), 123.5 (C-20), 116.1 (q, ${}^1J_{1,F} = 287$ Hz, C-1), 82.4 (C-17), 61.5 (C-3), 54.6 (C-8), 52.5 (C-15), 47.3 (C-6), 38.1 (C-9), 35.7 (C-19), 28.0 (C-18), 27.7 (C-4), 24.9 (C-5).

(S,S,S)-128 (ausgewählte Signale)

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

$\delta = 6.69$ (d, ${}^3J_{3,4b} = 7.0$ Hz, 1H, NH_{Pro}), 6.29 (d, ${}^3J_{21,20} = 15.8$ Hz, 1H, 21-H), 5.93 (ddd, ${}^3J_{20,21} = 15.7$ Hz, ${}^3J_{20,19a} = {}^3J_{20,19b} = 7.4$ Hz, 1H, 20-H), 4.30 (dd, ${}^3J_{3,4a} = 8.1$ Hz, ${}^3J_{3,4b} = 3.2$ Hz, 1H, 3-H), 1.37 (s, 9H, 18-H).

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

$\delta = 133.6$ (C-21), 123.7 (C-20), 54.4 (C-8), 37.7 (C-9), 35.9 (C-19).

HPLC (*Reprosil 100 Chiral-NR* 8 μm , Hexan/*i*PrOH 95/5, 1.0 ml/min, 249 nm):

(S,R)-128: $t_{\text{R}} = 33.89$ min

(S,S)-128: $t_{\text{R}} = 51.62$ min

Optische Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -67.4^\circ$ ($c = 0.5$, 80% ds, CHCl_3)

Schmelzpunkt: 64-66°C

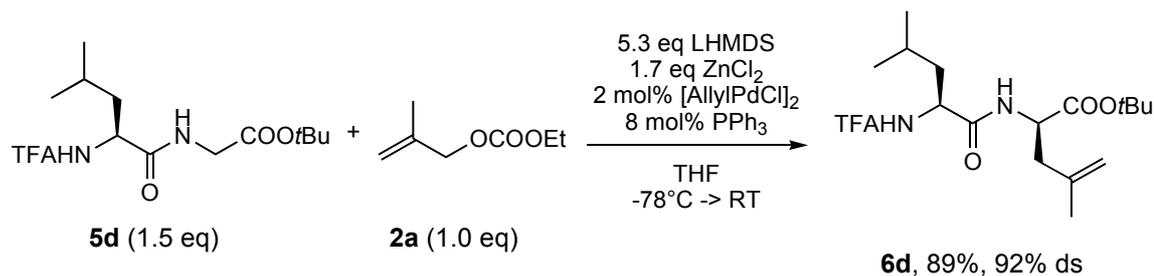
HRMS (CI):	Berechnet	Gefunden
$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$	531.1981	531.1981

5

Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines neuartigen Verfahrens zur stereoselektiven Backbone-Modifizierung kleiner Peptide. In Anlehnung an vorhergehende Arbeiten in der Arbeitsgruppe Kazmaier auf dem Gebiet chelatisierter Aminosäure- bzw. Peptid-Esterenolate wurden eingehende Untersuchungen zur Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung C-terminaler Peptidenolate durchgeführt. Zunächst wurden an einem Modellsystem verschiedenste Reaktionsparameter optimiert, wonach sich, wie auch bereits bei der Allylierung einfacher Glycin-Esterenolate, Zink-Enolate TFA-geschützter Peptid-*tert*-butylester, wie **5d** (Schema 5.1), als Nucleophile der Wahl sowohl bezüglich Ausbeute als auch Stereoselektivität herausstellten.

Schema 5.1



Aufbauend auf diesen Ergebnissen gelangen im Folgenden vielseitigste Variationen, zum einen durch Modifikationen am Peptid-Baustein wie auch durch unterschiedlichste Substitutionsmuster am Allylfragment. In der Dipeptidallylierung mit Carbonat **2a** konnten mit einer Reihe von verschiedenen alkyl-, aryl- und heterosubstituierten Aminosäuren am *N*-Terminus die entsprechenden Dehydroleucin-Derivate in guten bis exzellenten Ausbeuten erhalten werden (Abbildung 5.1). Durch einen fixierten Peptidenolat-Zink-Komplex wurde eine effiziente Abschirmung einer Enolatseite erreicht, wonach in hohen Diastereoselektivitäten die (*R*)-konfigurierten Allylierungsprodukte gewonnen wurden.

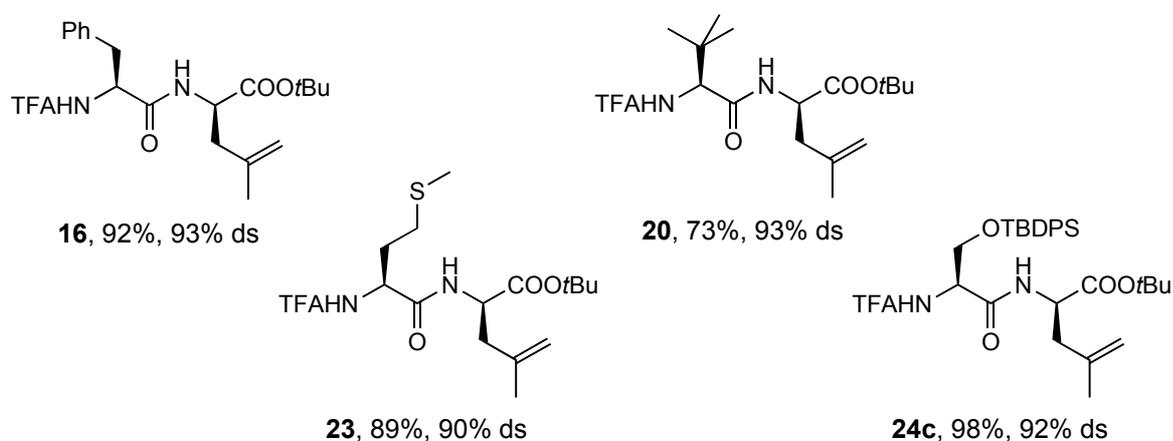
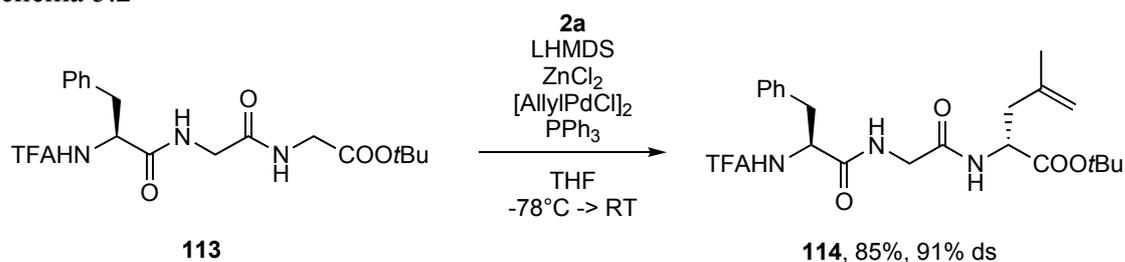


Abbildung 5.1: Variation der dirigierenden Peptidseitenkette

Die entwickelte Methode konnte weiterhin ohne Problem auf Tripeptide erweitert werden. Bei der Peptidallylierung von TFAPheGlyGlyOtBu (**113**) wurde ein exzellenter 1,7-Chiralitätstransfer beobachtet, so dass auch hier Selektivitäten um 90% ds erzielt wurden (Schema 5.2). Bei Verwendung von Peptiden mit zwei dirigierenden Seitenketten musste jedoch ein gewisser Einbruch in der Stereodifferenzierung festgestellt werden, was sich möglicherweise durch sterische Hinderung der Seitenketten untereinander erklären lässt. Die erhaltenen Ausbeuten waren nichtsdestotrotz durchweg sehr gut.

Schema 5.2



Im Weiteren wurden Möglichkeiten der Variation am Allylfragment intensiv untersucht. So konnten mit terminalen, alkyl- und arylsubstituierten Substraten im Allgemeinen hohe Ausbeuten und Selektivitäten zugunsten der (*S,R*)-Diastereomeren erhalten werden (Abbildung 5.2).

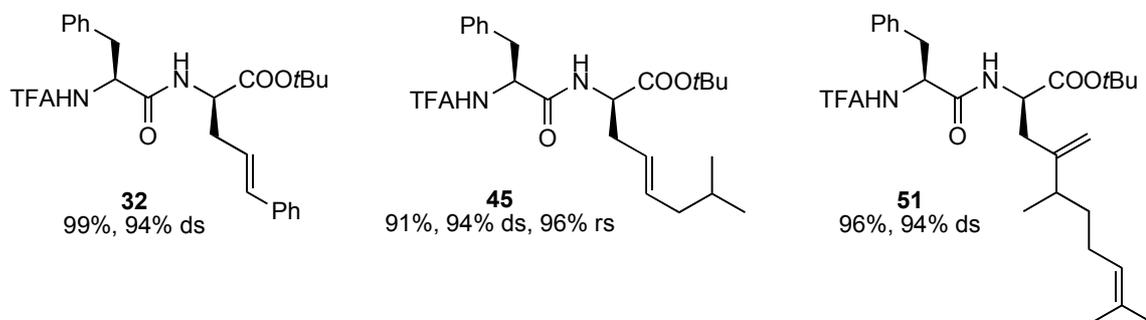
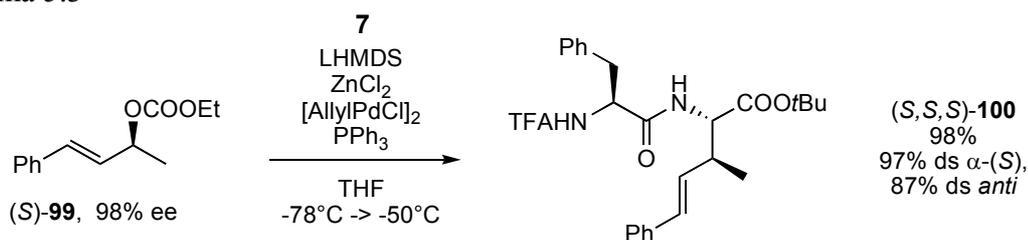


Abbildung 5.2: Alkyl- und aryl-funktionalisierte Seitenketten

Durch Verwendung optisch aktiver, verzweigter Substrate war es möglich, auch Substrat-kontrollierte asymmetrische Umsetzungen durchzuführen. Da in diesem Fall die chirale Information aus dem Elektrophil mitgebracht wird, wurden so auch, entgegen der Peptidsteuerung, α -(*S*)-konfigurierte Produkte zugänglich (Schema 5.3). Ausbeute und Chiralitätstransfer waren hierbei exzellent. Mit guter einfacher Diastereoselektivität wurden die *anti*-konfigurierten β -substituierten Peptide gewonnen, so dass die Peptidallylierung eine ideale Ergänzung zu der *syn*-selektiven Peptid-Claisenumlagerung darstellt.

Schema 5.3



Ferner konnten mittels Peptidallylierung funktionalisierte Seitenketten am C-Terminus von Dipeptiden eingefügt werden. Sowohl mit Sauerstoff- als auch Stickstoffhaltigen Substraten gelangen die allylischen Substitutionen mit sehr guten Ausbeuten und exzellenten Selektivitäten (Abbildung 5.3), wobei beispielsweise der nachträgliche Einbau von (*R*)-Lysin ermöglicht wurde.

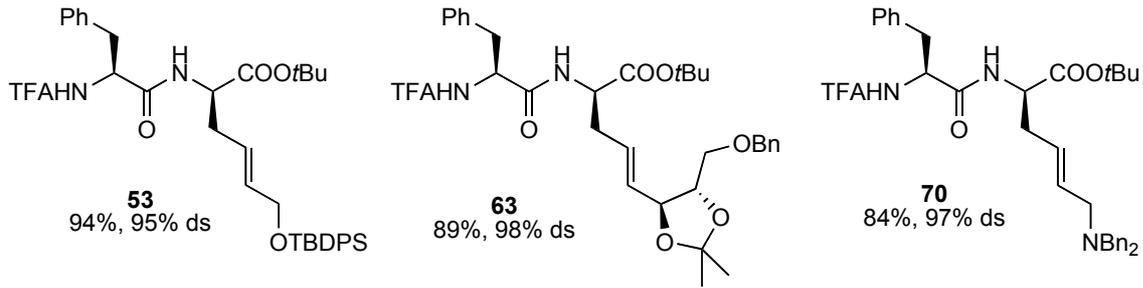
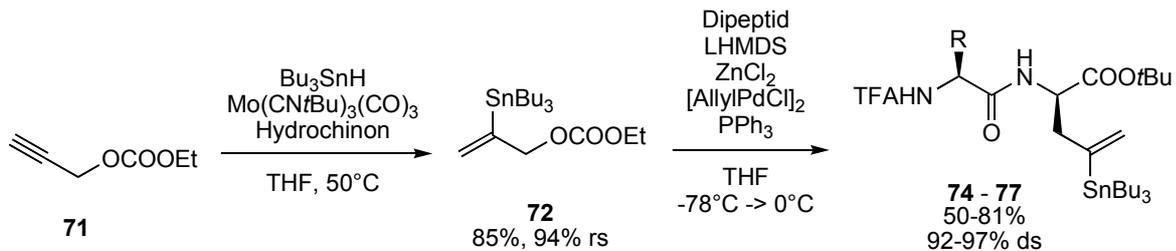


Abbildung 5.3: Einbau Sauerstoff- und Stickstoff-funktionalisierter Seitenketten

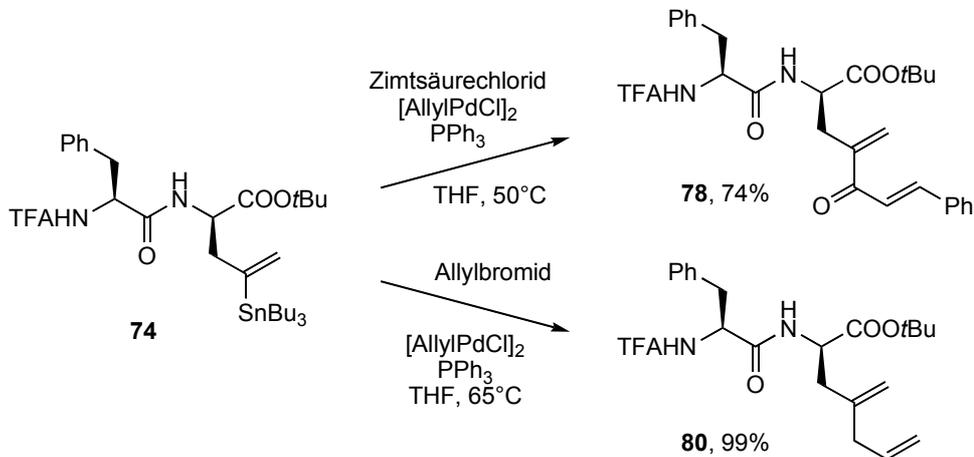
Ein durch Molybdän-katalysierte Hydrostannylierung zugängliches α -Stannylallylsubstrat (**72**) diente zum hochselektiven Aufbau metallierter Peptide durch Peptidallylierung (Schema 5.4). Selbst mit Alanin als dirigierender Aminosäure wurde eine Diastereoselektivität von 92% erhalten.

Schema 5.4



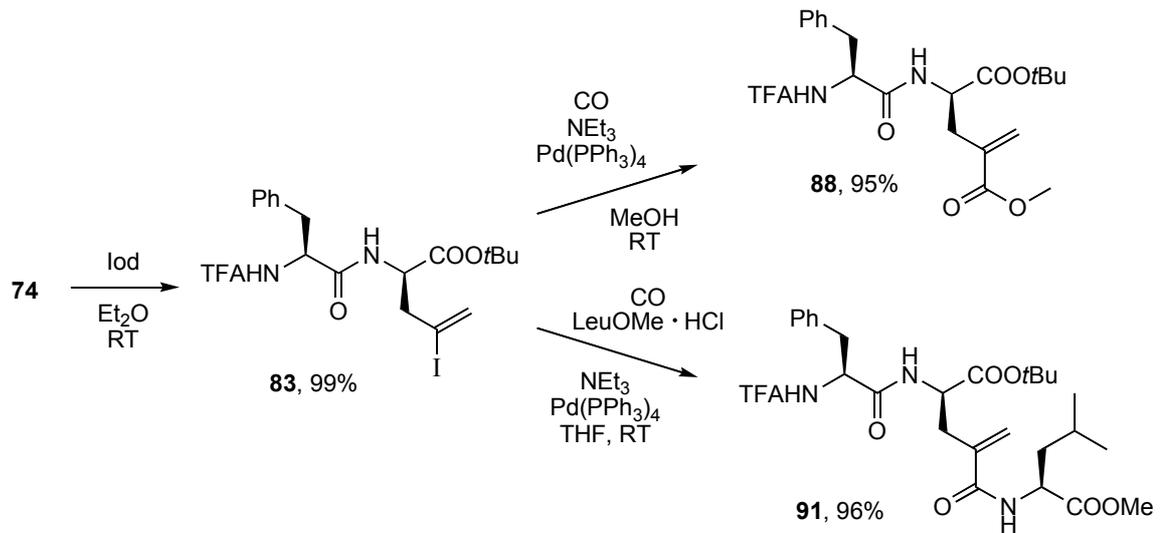
Der Einbau der Vinylstannan-Einheit erlaubte nachfolgend eine Reihe von Seitenketten-Modifikationen. Zum einen konnte Peptid **74** direkt als Nukleophil in Stille-Kreuzkupplungen eingesetzt werden (Schema 5.5). Sowohl mit Säurechloriden als auch Alkylbromiden wurden gute bis sehr gute Ausbeuten erreicht.

Schema 5.5



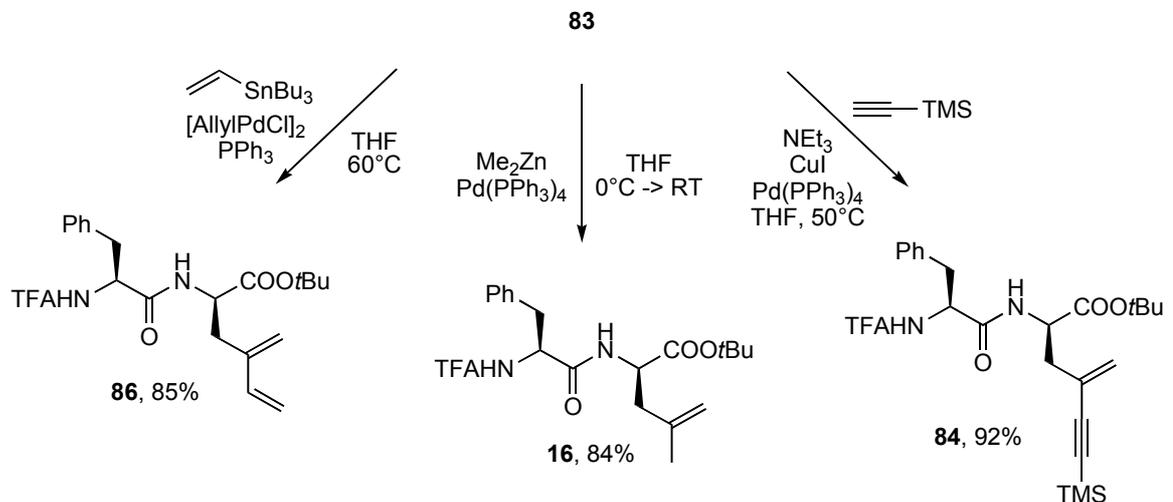
Durch Zinn-Iod-Austausch wurde weiterhin das Vinyliodid-funktionalisierte Peptid **83** erhalten, welches seinerseits wiederum als Elektrophil in Palladium-katalysierten Folgereaktionen Anwendung fand. In durchweg sehr guten Ausbeuten gelangen carbonylierende Hartwig-Buchwald-Reaktionen sowohl mit Alkoholen als auch Aminen als Nucleophilen (Schema 5.6), wobei γ -verknüpfte (*R*)-Glutaminsäure-Derivate zugänglich wurden.

Schema 5.6



Auch in den klassischen C-C-knüpfenden Kreuzkupplungen, Stille-, Negishi- und Sonogashira-Kupplung, wurden mit **83** generell gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt (Schema 5.7). Diese eröffneten wiederum Zugang zu synthetisch wertvollen Dien- bzw. Enin-funktionalisierten Peptiden.

Schema 5.7



Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit der Palladium-katalysierten allylischen Substitution chelatisierter Peptid-Esterenolate eine äußerst effiziente Methode zur stereoselektiven Peptid-Backbone-Modifizierung entwickelt werden konnte. Da hierbei unterschiedliche Variationen am Peptid und eine breite Palette an Substitutionsmustern am Allylsubstrat toleriert werden und generell hohe Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erreicht werden können, stellt die Peptidallylierung ein sehr flexibles Werkzeug zur C-terminalen Funktionalisierung kleiner Peptide dar.

Literaturverzeichnis

- [1] a) M.A. Marahiel, T. Stachelhaus, H.D. Mootz, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2651-2674; b) H. v. Döhren, U. Keller, J. Vater, R. Zocher, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2675-2706.
- [2] a) N.-H. Tan, J. Zhou, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 840-895; b) Y. Hamada, T. Shioiri, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4441-4482; c) D.R.W. Hogson, J.M. Sanderson, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 422-430; d) J.M. Humphrey, A.R. Chamberlain, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243-2266; e) N. Fusetani, S. Matsunaga, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1793-1806; f) B.S. Davidson, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1771-1791.
- [3] a) D.J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 113-158; b) A. Schaller, in *Bioactive peptides as signal molecules in plant defense, growth and development*, Vol. 25 (Hrsg.: A.U. Rahman), Elsevier Science Bv, Amsterdam, Netherlands, **2001**, 367-411.
- [4] a) F. v. Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194-5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072-5129; b) D. Kahne, C. Leimkuhler, W. Lu, C. Walsh, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 425-448.
- [5] a) J.F. Borel, *The history of cyclosporin A and its significance*, in *Cyclosporin A*, (Hrsg.: D.J.G. White), Elsevier, Oxford, **1982**, pp 5-17; b) J.F. Borel, Z.L. Kis, *Transplant. Proc.* **1991**, *23*, 1867-1874; c) H.F. Stähelin, *Experientia* **1996**, *52*, 5-13; d) K. Heusler, A. Pletscher, *Swiss Med. Wkly.* **2001**, *131*, 299-302.

-
- [6] D.P. Levine, *Clin. Inf. Dis.* **2006**, *42*, 5-12.
- [7] a) L. Gentilucci, *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, *4*, 19-38; b) G.M. Pauletti, S. Gangwar, T.J. Siahaan, J. Aubé, R.T. Borchardt, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *27*, 235-256; c)
- [8] a) G. Weltrowska, C. Lemieux, N.N. Chung, P.W. Schiller, *J. Peptide Res.* **2005**, *65*, 36-41; b) J.E. Burden, P. Davis, F. Porreca, A.F. Spatola, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 213-216; c) V.J. Hruby, R.S. Agnes, *Biopolymers* **1999**, *51*, 391-410; d) V. Audinot, P. Beauverger, C. Lahaye, T. Suply, M. Rodriguez, C. Ouvry, V. Lamany, J. Imbert, H. Rique, J.-L. Nahon, J.-P. Galizzi, E. Canet, N. Levens, J.-L. Fauchère, J.A. Boutin, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 13554-13562; e) V. de Filippis, D. Quarzago, A. Vindigni, E. di Cera, A. Fontana, *Biochemistry* **1998**, *37*, 13507-13515.
- [9] U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6667-6670.
- [10] a) U. Kazmaier, S. Maier, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4574-4575; b) U. Kazmaier, S. Maier, F.L. Zumpe, *Synlett* **2000**, 1523-1535; c) U. Kazmaier, S. Maier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2535-2536; d) S. Maier, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1241-1251.
- [11] a) U. Kazmaier, F.L. Zumpe, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1572-1574; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1468-1470; b) U. Kazmaier, F.L. Zumpe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 805-807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 802-804; c) T.D. Weiß, G. Helmchen, U. Kazmaier, *Chem. Commun.* **2002**, 1270-1271; d) U. Kazmaier, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 317-328; e) U. Kazmaier, M. Pohlman, *Synlett* **2004**, 623-626; f) U. Kazmaier, T. Lindner, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3368-3371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3303-3306; g) U. Kazmaier, K. Krämer, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8950-8953.
- [12] a) T. Sommerfeld, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1702-1714; b) D. Crich, J.W. Davies, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5641-5654.
- [13] a) J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2320-2326; b) M. J. Dunn, S. Gomez, R.F.W. Jackson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, 1639-1640.
- [14] C. Gilon, M.A. Dechantsreiter, F. Burkhart, A. Friedler, H. Kessler, in *Synthesis of Peptides and Peptidomimetics, Vol E22c* (Hrsg.: M. Goodman, A. Felix, L. Moroder, C. Toniolo), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2004**, 215-271.
- [15] a) D.P. Fairlie, G. Abbenante, D.R. March, *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 654-686; b) J.M. Oestesh, G.M. Husar, S.E. Blondelle, B. Dörner, P.A. Weber, R.A. Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1994**, *91*, 11138-11142; c) S.M. Miller, R.J. Simon, S. Ng, R.N. Zuckermann, J.M. Kerr, W.H. Moos, *Drug Dev. Res.* **1995**, *35*, 20-32.
- [16] L. Aurelio, T.C. Brownlee, A.B. Hughes, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5823-5846.
- [17] T. Pietzonka, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1543-1545; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1481-1482.

-
- [18] D. Papaioannou, C. Athanassopoulos, V. Magafa, N. Karamanos, G. Stavropoulos, A. Napoli, G. Sindona, D. Aksnes, G. Francis, *Acta Chim. Scand.* **1994**, *48*, 324-333.
- [19] a) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28; b) D.L. Hughes, *Org. Prep.* **1996**, *28*, 127-164.
- [20] a) P. v. Matt, O. Loiseleur, G. Koch, A. Pfaltz, C. Lefebvre, T. Feucht, G. Helmchen, *Tetrahedron Asym.* **1994**, *5*, 573-584; b) M. Johannsen, K.A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1689-1708; c) A. Togni, U. Burckhardt, V. Gramlich, P.S. Pregosin, R. Salzmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1031-1037.
- [21] F.L. Zumpfe, U. Kazmaier, *Synthesis* **1999**, *10*, 1785-1791.
- [22] H.G. Bossler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1124-1165.
- [23] D. Seebach, T.L. Sommerfeld, Q. Jiang, L.M. Venanzi, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1313-1330.
- [24] a) N. Mizutani, W.-H. Chiou, I. Ojima, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4575-4578; b) W.-H. Chiou, N. Mizutani, I. Ojima, *J. Org. Chem.* **2007**, in print.
- [25] a) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, M. Egushi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7078-7079; b) I. Ojima, D.M. Iula, M. Tzamarioudaki, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4599-4602.
- [26] a) J.A. Robl, C.-Q. Sun, J. Stevenson, D.E. Ryono, L.M. Simpkins, M.P. Cimarusti, T. Dejneka, W.A. Slusarchyk, S. Chao, L. Stratton, R.N. Misra, M.S. Bednarz, M.M. Asaad, H.S. Cheung, B.E. Abboa-Offei, P.L. Smith, P.D. Mathers, M.Fox, T.R. Schaeffer, A.A. Seymour, N.C. Trippodo, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1570-1577; b) R. Tabrizchi, *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2001**, *2*, 1414-1422.
- [27] M. Obkircher, W. Seufert, B. Giese, *Synlett* **2005**, *7*, 1182-1184.
- [28] W. Seufert, A. Fleury, B. Giese, *Synlett* **2006**, *11*, 1774-1776.
- [29] a) J.P. May, P. Fournier, J. Pellicelli, B.O. Patrick, D.M. Perrin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8424-8430; b) J.P. May, B.O. Patrick, D.M. Perrin, *Synlett* **2006**, *20*, 3403-3406.
- [30] a) J.E. Leet, D.R. Schroeder, B.S. Krishnan, J.A. Matson, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 961-966; b) J.E. Leet, D.R. Schroeder, J. Golik, J.A. Matson, T.W. Doyle, K.S. Lam, S.E. Hill, M.S. Lee, J.L. Whitney, B.S. Krishnan, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 299-311; c) G.R. Pettit, R. Tan, D.L. Herald, R.L. Cerny, M.D. Williams, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1593-1595; d) Y. Nakao, B.K.S. Yeung, W.Y. Yoshida, P.J. Scheuer, M. Kellyborges, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8271-8272; e) E. Buchel, U. Martini, A. Mayer, O. Sterner, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5345-5352.
- [31] K.L. Greenman, D.M. Hach, D.L. van Vranken, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1713-1716.
- [32] a) H. Droste, T. Wieland, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 901-910; b) M. Nakagawa, S. Kato, S. Kataoka, S. Kodato, H. Watanabe, H. Okajima, T. Hino, B. Witkop, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1013-1026.
- [33] C.J. Easton, I.M. Scharfbillig, E.W. Tan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1565-1568.

-
- [34] C.J. Easton, M.P. Hay, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 55-57.
- [35] G. Apitz, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3163-3166.
- [36] a) G. Apitz, M. Jäger, S. Jaroch, M. Kratzel, L. Schäffeler, W. Steglich, *Tetrahedron* **1993**, 49, 8223-8232; b) W. Steglich, M. Jäger, S. Jaroch, P. Zistler, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2167-2170.
- [37] C. Paulitz, W. Steglich, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8474-8478.
- [38] M. Jäger, K. Polborn, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 861-864.
- [39] S. Schumann, K. Zeitler, M. Jäger, K. Polborn, W. Steglich, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4187-4195.
- [40] a) D. Elad, J. Sperling, *Chem. Commun.* **1968**, 655-656; b) D. Elad, J. Sperling, *Chem. Commun.* **1969**, 234; c) D. Elad, J. Sperling, *J. Chem. Soc., C* **1969**, 1579-1585; d) J. Sperling, D. Elad, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 967-971.
- [41] M. Schwarzberg, J. Sperling, D. Elad, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6418-6426.
- [42] C. Wyss, R. Batra, C. Lehmann, S. Sauer, B. Giese, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2660-2662; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2529-2531.
- [43] P. Blakskjær, L. Pedersen, T. Skrydstrup, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 910-915.
- [44] a) M. Ricci, L. Madariaga, T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 248-252; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 242-246; b) M. Ricci, P. Blakskjær, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12413-12421.
- [45] a) P. Blakskjær, A. Gavrilu, L. Andersen, T. Skrydstrup, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9091-9094; b) J.-P. Ebran, C.M. Jensen, S.A. Johannesen, J. Karaffa, K.B. Lindsay, R. Taaning, T. Skrydstrup, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3553-3564.
- [46] M.J. O'Donnell, T.P. Burkholder, V.V. Khau, R.W. Roeske, Z. Tian, *Pol. J. Chem.* **1994**, 68, 2477-2488.
- [47] M.J. O'Donnell, C. Zhou, W.L. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6070-6071.
- [48] a) K. Miyashita, H. Iwaki, K. Tai, H. Murafuji, T. Imanishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1998**, 1987-1988; b) K. Miyashita, H. Iwaki, K. Tai, H. Murafuji, N. Sasaki, T. Imanishi, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5773-5780.
- [49] a) T. Ooi, E. Tayama, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 599-602; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 579-582; b) K. Maruoka, E. Tayama, T. Ooi, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, 101, 5824-5829.
- [50] D. Seebach, A.K. Beck, A. Studer in *Modern Synthetic Methods, Vol. 7* (Hrsg.: B. Ernst, C. Leumann), Helvetica Chimica Acta/VCH, Basel/Weinheim, **1995**, 1-178.
- [51] H.G. Bossler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 1124-1165.
- [52] D. Seebach, H. Bossler, H. Gründler, S.-I. Shoda, R. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 197-224.

-
- [53] a) S.A. Miller, S.L. Griffiths, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 563-595; b) D. Seebach, O. Bezençon, B. Jaun, T. Pietzonka, J.L. Matthews, F.N.M. Kühnle, W.B. Schweizer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 588-608.
- [54] D. Seebach, A.K. Beck, H.G. Bossler, C. Gerber, S.Y. Ko, C.W. Murtiashaw, R. Naef, S.-I. Shoda, A. Thaler, M. Krieger, R. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1564-1590.
- [55] a) H.G. Bossler, P. Waldmeier, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 455-456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 439-440; b) T. Matt, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1845-1895.
- [56] D.J. Ager, D.E. Froen, R.C. Klix, B. Zhi, J.M. McIntosh, R. Thangarasa, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1975-1982.
- [57] I. Ojima, X. Qiu, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6537-6538.
- [58] U. Kazmaier, J. Deska, A. Watzke, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4973-4976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4855-4858.
- [59] a) U. Kazmaier, S. Maier, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4574-4575; b) U. Kazmaier, S. Maier, F.L. Zumpe, *Synlett* **2000**, 1523-1535.
- [60] a) U. Kazmaier, S. Maier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2535-2536; b) S. Maier, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1241-1251; c) U. Kazmaier, S. Maier, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1763-1766; d) U. Kazmaier, C. Hebach, A. Watzke, S. Maier, H. Mues, V. Huch, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 136-145.
- [61] a) R. Polt, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1930-1936; b) R. Polt, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2622-2632.
- [62] a) B.S. Pedersen, S. Scheibye, N. Nilson, S.-O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 223-228; b) M. Jesberger, T.P. Davis, L. Barner, *Synthesis* **2003**, 1929-1958.
- [63] M. Yokoyama, Y. Hasegawa, H. Hatanaka, Y. Kawazoe, T. Imamoto, *Synthesis* 827-829.
- [64] O.E. Jensen, S.-O. Lawesson, R. Bardi, A.M. Piazzesi, C. Toniolo, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5595-5606.
- [65] F.S. Guziec, L.M. Wasmund, *J. Chem. Res.* **1989**, 155.
- [66] H. Kessler, A. Geyer, H. Matter, M. Köck, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1992**, *40*, 25-40.
- [67] H. Morita, Y.S. Yun, K. Takeya, H. Itokawa, O. Shirota, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 631-636.
- [68] a) H. Morita, S. Nagashima, K. Takeya, H. Itokawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2327-2331; b) H. Morita, S. Nagashima, K. Takeya, H. Itokawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 677-680.
- [69] D. Seebach, S.Y. Ko, H. Kessler, M. Köck, M. Reggelin, P. Schmieder, M.D. Walkinshaw, J.J. Bölsterli, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1953-1990.

-
- [70] a) *Handbook of Organopalladium Chemistry for organic Synthesis, Vol. II* (Hrsg.: E. Negishi, A. de Meijere), Wiley Interscience, New York, **2002**; b) *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [71] *Metal-catalyzed Cross Coupling Reactions* (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [72] a) B.M. Trost, L. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1611-1612; b) B.M. Trost, T.R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3215-3216.
- [73] H. Matsushita, E. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 160-161.
- [74] L. Acemoglu, J.M.J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 75-77.
- [75] D.R. Deardorff, K.A. Savin, C.J. Justman, Z.E. Karanjawala, J.E. Shepcock II, D.C. Hager, N. Aydin, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3616-3622.
- [76] a) B.M. Trost, D.L. van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422; b) G. Consiglio, R.M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257-276.
- [77] J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769-1772.
- [78] T. Doi, A. Yanagisawa, M. Miyazawa, K. Yamamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 389-392.
- [79] E. Blart, J.P. Genêt, M. Safi, M. Savignac, D. Sinou, *Tetrahedron* **1991**, *50*, 505-514.
- [80] E. Keinan, M. Sahai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 648-650.
- [81] R. Tanikaga, T. X. Jun, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1990**, 1185-1191.
- [82] J. Tsuji, H. Ueno, Y. Kobayashi, H. Okumoto, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2573-2574.
- [83] M.G. Organ, J.T. Cooper, L.R. Rogers, F. Soleymanzadeh, T. Paul, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7959-7970.
- [84] a) N. Vicart, B. Cazes, J. Goré, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 535-538; b) N. Vicart, J. Goré, B. Cazes, *Synlett*, **1996**, 850-852.
- [85] a) B.M. Trost, J. Vercauteran, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 131-134; b) B.M. Trost, C.B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3687-3696; c) X. Lu, Y. Huang, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *268*, 185-190.
- [86] M.E. Krafft, A. M. Wilson, Z. Fu, M.J. Procter, O.A. Dasse, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1748-1749.
- [87] a) G.C. Lloyd-Jones, S.C. Stephen, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2539-2549; b) G.C. Lloyd-Jones, *Synlett* **2001**, 161-183; B.M. Trost, R.C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 235-236.
- [88] a) K. Fagnou, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 26-49; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 26-47; b) G.C. Lloyd-Jones, S.C. Stephen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2321-2322.

-
- [89] a) R. Prétôt, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 337-339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 323-325; b) R. Prétôt, G.C. Lloyd-Jones, A. Pfaltz, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1035-1040.
- [90] M. Kawatsura, Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 217-218.
- [91] B.M. Trost, X. Ariza, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2749-2751; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2635-2637.
- [92] Y. Ito, M. Sawamura, M. Matsuoka, Y. Matsumoto T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4849-4852.
- [93] R. Kuwano, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3236-3237.
- [94] M. Nakoji, T. Kanayama, T. Okino, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7418-7423.
- [95] I. Ikeda, M. Kawatsura, J. Uenishi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6663-6666.
- [96] a) R. Chinchilla, L.R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1036-1039; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 995-997; b) R. Chinchilla, N. Galindo, C. Nájera, *Synthesis*, **1999**, 704-717.
- [97] U. Kazmaier, F.L. Zumpe, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4067-4076.
- [98] a) U. Kazmaier, S. Dörrenbächer, A. Wesquet, S. Lucas, M. Kummeter, *Synthesis*, **2007**, 320-326; b) U. Kazmaier, D. Schauß, S. Raddatz, M. Pohlman, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 456-464.
- [99] a) J.R. Martinelli, D.M.M. Freckmann, S.L. Buchwald, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4843-4846; b) K. Kumar, A. Zapf, D. Michalik, A. Tillack, T. Heinrich, H. Böttcher, M. Arlt, M. Beller, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 7-10.
- [100] T. Kawabata, J. Chen, H. Suzuki, Y. Nagae, T. Kinoshita, S. Chancharunee, K. Fuji, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3883-3885.
- [101] E. Taschner, A. Chimiak, B. Bator, T. Sokolowska, *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *646*, 134-136.
- [102] Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622.
- [103] a) M. Carmack, C.J. Kelley, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2171-2173; b) B. A. Murrer, J.M. Brown, P.A. Chaloner, P.N. Nicholson, D. Parker, *Synthesis* **1979**, 350-352; c) D. Seebach, E. Hungerbühler, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 687-702.

Publikationsliste

1. U. Kazmaier, J. Deska, A. Watzke, "Hoch stereoselektive Palladium-katalysierte Allylierung von Peptiden", *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4973-4976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4855-4858.
2. J. Deska, U. Kazmaier, "Stereoselektive Synthese und Umsetzung stannylierter Peptide", *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4654-4657; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4570-4573.
3. J. Deska, U. Kazmaier, "Highly Stereoselective Peptide Modifications through Pd-Catalyzed Allylic Alkylations of Chelated Peptide Enolates", *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6204-6211.
4. J. Deska, U. Kazmaier, "Peptide backbone modifications" (Review), *Curr. Org. Chem.* **2007**, im Druck.

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem Verfahren zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt.

Saarbrücken,

Jan Deska

